

**FABRÍCIO GAVA MENEZES**

**HEXABROMOACETONA NA PREPARAÇÃO DE AMIDAS.  
SÍNTESE E REATIVIDADE DE DERIVADOS DE  
BENZIMIDAZOL E QUINOXALINA**

**FLORIANÓPOLIS – SC**

**2010**

**Universidade Federal de Santa Catarina**  
**Centro de Ciências Físicas e Matemáticas**  
**Departamento de Química**  
**Programa de Pós-graduação em Química**

**Tese de Doutorado**

**HEXABROMOACETONA NA PREPARAÇÃO DE AMIDAS.  
SÍNTESE E REATIVIDADE DE DERIVADOS DE  
BENZIMIDAZOL E QUINOXALINA**

**Fabício Gava Menezes**

**Orientador: Prof. Dr. César Zucco**

**Co-orientador: Prof. Dr. Hugo Gallardo**

**Florianópolis, 12 de abril de 2010**



Fabício Gava Menezes

**HEXABROMOACETONA NA PREPARAÇÃO DE AMIDAS.  
SÍNTESE E REATIVIDADE DE DERIVADOS DE  
BENZIMIDAZOL E QUINOXALINA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Química.

Área de Concentração: Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. César Zucco

Co-orientador: Prof. Dr. Hugo Gallardo

Florianópolis

2010

Fabício Gava Menezes

**HEXABROMOACETONA NA PREPARAÇÃO DE AMIDAS.  
SÍNTESE E REATIVIDADE DE DERIVADOS DE  
BENZIMIDAZOL E QUINOXALINA**

Esta tese foi julgada e aprovada para a obtenção do título **Doutor em Química** no **Programa de Pós-Graduação em Química** da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 12 de abril de 2010.

---

Prof. Dr. Ademir Neves  
Coordenador do Programa

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. César Zucco  
(Orientador)

---

Prof. Dr. Hugo Gallardo  
(Co-orientador)

---

Prof. Dr. Vitor Francisco Ferreira  
(IQ-UFF / Relator)

---

Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo  
(IQ-UFRGS)

---

Prof. Dr. Faruk Nome  
(DQ-UFSC)

---

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga  
(DQ-UFSC)

---

Prof. Dr. Josiel Barbosa Domingos  
(DQ-UFSC)

*Amar a si mesmo e acreditar  
em suas capacidades  
é um grande passo para  
se estar alegre e em paz.  
(Autor Desconhecido)*

*Tudo acontece na hora  
certa. Tudo acontece quando  
deve acontecer.  
(Albert Einstein)*

*Aos meus pais*

*Tito e Jurema*

## AGRADECIMENTOS

Ao professor César Zucco por me possibilitar chegar até aqui. Toda a orientação, desde a iniciação científica, e principalmente pela confiança e amizade, fundamentais para o trabalho e para a vida.

Ao professor Hugo Gallardo, que aceitou a responsabilidade de ser co-orientador, e pelos importantes incentivos e amizade.

Ao professor Vitor Francisco Ferreira por aceitar ter sido o relator a aos professores da banca: Aloir Antonio Merlo, Faruk Nome, Antonio Luiz Braga e Josiel Barbosa Domingos, grandes inspirações para a vida profissional e pessoal.

Aos alunos Rosane Kolling, Edivandro Giroto, Juan Ricardo, Jair da Silveira Filho, Juliano Vicente e Fabio da Silva Miranda por toda a ajuda e participação direta no desenvolvimento do trabalho.

Aos professores Faruk Nome, Josiel Barbosa Domingos, José Carlos Gesser, Ademir Neves, Antônio Carlos Joussef e Marcus Mandelossi Sá pelos reagentes emprestados e discussões.

Ao Professor Adailton J. Bortoluzzi pelas parcerias nos trabalhos, fundamentais para os resultados que foram obtidos.

Ao Dr. Jacks P. Priebe e Professor Faruk Nome pelas análises de cromatografia gasosa e espectrometria de massas.

Ao Professor Fabio da Silva Miranda pelos cálculos teóricos realizados.

Ao Ismael e ao Bruno pelas análises de fluorescência.

À Central de Análises, por todo o trabalho desenvolvido ao longo de todos esses anos.

À Graça e ao Jadir, pela grande ajuda, sempre que necessário.

À Universidade Federal de Santa Catarina por ter me acolhido nesses mais de vinte anos de estudo, desde a primeira série do primeiro grau até o final do doutorado.

Aos meus pais e toda a minha família, pelo apoio incondicional, sempre. Amo vocês!

À Cris, pelos mais de dois anos de amor, incentivo, aprendizado, e da certeza de ser alguém que sempre poderei contar.

Aos Professores Josiel Barbosa Domingos e José Carlos Gesser, pelo convívio, ajuda e amizade nestes anos.

Ao Rafael Dias e ao Adriano Martendal, meus primeiros amigos de laboratório, a quem devo muito aprendizado.

A todos os amigos do Laboratório de Catalálise e Mecanismos de Reações Orgânicas e Laboratório de Catálise Biomimética (são tantos...).

A todos os amigos do Laboratório de Síntese de Cristais Líquidos.

A todos os tantos amigos que fiz no decorrer de todos esses anos de Química, com os quais pude estudar, surfar, conversar e tomar uma cerveja.

Ao professor Wilson Erbs, por toda ajuda, no momento certo!

À Janice e Elizânia por todos esses anos de convivência e uma ajuda inigualável.

A Deus, que confio plenamente.

# SUMÁRIO

	<b>CAPÍTULO 1</b>	1
<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	1
<b>1.1</b>	Compostos orgânicos contendo o grupo trihalometila	1
<b>1.1.1</b>	Breve histórico do GCMRO-UFSC	1
<b>1.1.2</b>	O grupo CX <sub>3</sub> : importantes aplicações	2
<b>1.1.3</b>	Compostos carbonilados $\alpha,\alpha,\alpha$ -trihalogenandos ( <b>CCTH</b> )	5
<b>1.1.3.1</b>	CX <sub>3</sub> atuando como grupo de saída	6
<b>1.1.3.2</b>	<b>CCTH</b> como agentes halogenantes	10
<b>1.1.3.2.1</b>	Halogenação de alcoóis e ácidos carboxílicos	10
<b>1.1.3.2.2</b>	Halogenação de organofosforados	12
<b>1.1.3.2.3</b>	Halogenação de aziridinas, enaminas e anéis aromáticos	13
<b>1.1.3.3</b>	Uso de <b>CCTH</b> na obtenção de heterocíclicos	14
<b>1.1.3.4</b>	Rearranjo de Overman	19
<b>1.1.3.5</b>	<b>CCTH</b> nas sínteses estereosseletivas de compostos carbonilados $\alpha$ -halogenados- $\alpha,\beta$ -insaturados	21
<b>1.2</b>	Heterocíclicos derivados de benzimidazol, quinoxalina e 1,10-fenantrolina: métodos de preparação e aplicações	24
<b>1.2.1</b>	Derivados de benzimidazol ( <b>BI</b> )	24
<b>1.2.2</b>	Derivados de quinoxalina ( <b>QX</b> )	26
<b>1.2.3</b>	Derivados de 1,10-fenantrolina ( <b>PHEN</b> )	30
	<b>CAPÍTULO 2</b>	32
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVAS E OBJETIVOS</b>	32
<b>2.1</b>		32
<b>2.2</b>		33
	<b>CAPÍTULO 3</b>	36
<b>3</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	36
<b>3.1</b>	Materiais	36
<b>3.2</b>	Equipamentos	36
<b>3.3</b>	Metodologias	37

<b>3.3.1</b>	Reações de hexabromoacetona ( <b>HBA</b> )	37
<b>3.3.1.1</b>	Preparação da <b>HBA</b>	37
<b>3.3.1.2</b>	Procedimento geral para as reações de <b>HBA</b> com aminas: obtenção de <i>N</i> -alquil 2,2,2-tribromoacetamidas ( <b>132 - 138</b> ) e <i>N</i> -alquil 2,2-dibromoacetamidas ( <b>139, 140</b> )	38
<b>3.3.1.3</b>	Procedimento geral para conversão de ácidos carboxílicos em amidas mediada por <b>HBA</b> (compostos <b>141 – 155</b> )	41
<b>3.3.2</b>	Obtenção dos derivados benzimidazólicos	44
<b>3.3.2.1</b>	Metileno- <i>bis</i> (1 <i>H</i> -benzimidazol), <b>127</b>	45
<b>3.3.2.2</b>	Metanona- <i>bis</i> (1 <i>H</i> -benzimidazol), <b>128</b>	45
<b>3.3.2.3</b>	<i>N,N'</i> -bisdodecil-metileno- <i>bis</i> (1 <i>H</i> -benzimidazol), <b>156</b>	46
<b>3.3.2.4</b>	1,2-Dihidroxi-etileno- <i>bis</i> (1 <i>H</i> -benzimidazol), <b>157</b>	46
<b>3.3.3</b>	Obtenção dos derivados de quinoxalina	47
<b>3.3.3.1</b>	1,4-Dihidroquinoxalina-2,3-diona ( <b>113</b> )	47
<b>3.3.3.2</b>	1,4-Dihidro-6,7-dinitroquinoxalina-2,3-diona ( <b>158</b> )	48
<b>3.3.3.3</b>	2,3-Dicloro-6,7-dinitroquinoxalina ( <b>129</b> )	48
<b>3.3.3.4</b>	Procedimento geral para obtenção dos derivados de 2,3-diamino-6,7-dinitroquinoxalina ( <b>159 - 165</b> )	49
<b>3.3.3.5</b>	2,3-Dicloroquinoxalina ( <b>144</b> )	51
<b>3.3.3.6</b>	2,3-Dietanolaminaquinoxalina ( <b>166</b> )	51
<b>3.3.4</b>	Obtenção dos derivados de 1,10-fenantrolina ( <b>PHEN</b> )	52
<b>3.3.4.1</b>	1,10-Fenantrolina-5,6-diona ( <b>126</b> )	52
<b>3.3.4.2</b>	Pirido[3',4:5,6]pirazino[2,3- <i>f</i> ][1,10]fenantrolina ( <b>131</b> )	53
	<b>CAPÍTULO 4</b>	54
<b>4.</b>	RESULTADOS E DISCUSSÕES	54
<b>4.1</b>	Reações de <b>HBA</b>	54
<b>4.1.1</b>	Preparação e caracterização da <b>HBA</b>	54
<b>4.1.2</b>	Uso de <b>HBA</b> na preparação de amidas	59
<b>4.1.2.1</b>	Reações de <b>HBA</b> com aminas	59
<b>4.1.2.1.1</b>	Obtenção de <i>N</i> -alquil 2,2,2-tribromoacetamidas	59
<b>4.1.2.1.2</b>	Obtenção de <i>N</i> -alquil 2,2-dibromoacetamidas	67

4.1.2.1.3	Reações de <b>HBA</b> com outras aminas, diaminas e tetrazol	73
4.1.3	O uso de <b>HBA</b> como mediadora na conversão de ácidos carboxílicos em amidas em presença de trifenilsfosfina	76
4.2	Reações envolvendo derivados de bisbenzimidazol	84
4.2.1	Oxidação de metileno- <i>bis</i> (1 <i>H</i> -benzimidazol), à metanona- <i>bis</i> (1 <i>H</i> -benzimidazol)	84
4.2.2	Tentativa de aplicação da oxidação por Fe(II) e H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> a outros derivados de <b>BI</b>	92
4.3	Reações envolvendo derivados de quinoxalina	97
4.3.1	Reações de 1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno ( <b>130</b> ) com aminas e o efeito de estabilização do nitro em <i>orto</i>	97
4.3.2	Reações de 2,3-dicloro-6,7-dinitroquinoxalina, <b>129</b> , com aminas	100
4.3.3	Comparando as reatividades de <b>129</b> e <b>130</b> nas reações com aminas	112
4.4	Reações envolvendo derivados de 1,10-fenantrolina	119
4.4.1	Obtenção de novo ligante contendo conjugação $\pi$ -estendida	119
	<b>CAPÍTULO 5</b>	123
5.	CONCLUSÕES	123
		123
		123
	<b>CAPÍTULO 6</b>	126
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	126
	<b>CAPÍTULO 7</b>	155
7.	ARTIGOS	155
7.	Artigos publicados	155
	Artigos em preparação	155

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Exemplos de compostos de interesse contendo os grupos CCl <sub>3</sub> e CBr <sub>3</sub> .	3
<b>Figura 2.</b>	Exemplos de lactonas e lactamas cíclicas obtidas a partir de CCTH.	15
<b>Figura 3.</b>	Heterocíclicos contendo o grupo CCl <sub>3</sub> .	17
<b>Figura 4.</b>	Derivados de <b>BI</b> de interesse para aplicações de âmbito tecnológico.	26
<b>Figura 5.</b>	Exemplos de derivados de <b>QX</b> com aplicações em química biológica e de materiais.	28
<b>Figura 6.</b>	Derivados de <b>TDAQX (119 - 123)</b> com aplicações em dispositivos óptico-eletrônicos e como modelos para reações de oxi-redução controladas.	30
<b>Figura 7.</b>	Derivados de <b>PHEN</b> de interesse sintético e tecnológico.	31
<b>Figura 8.</b>	Espectro de IV (em KBr) da <b>HBA</b> .	55
<b>Figura 9.</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) da <b>HBA</b> .	56
<b>Figura 10.</b>	Ilustração Zortep da estrutura da <b>HBA</b> .	57
<b>Figura 11.</b>	Empacotamento da <b>HBA</b> na rede cristalina.	58
<b>Figura 12.</b>	Espectro de IV (KBr) de <i>N</i> -etil 2,2,2-tribromoacetamida, <b>133</b> .	61
<b>Figura 13.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto <b>137</b> .	62
<b>Figura 14.</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do derivado <b>134</b> .	65
<b>Figura 15.</b>	Espectro de DEPT (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) da tribromoacetamida <b>137</b> .	66
<b>Figura 16.</b>	Espectro de massas da amida <b>137</b> .	67
<b>Figura 17.</b>	Espectro de IV (KBr) de <i>N</i> (s-butil) dibromoacetamida, <b>140</b> .	69
<b>Figura 18.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto <b>140</b> .	70
<b>Figura 19.</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do derivado <b>139</b> .	71
<b>Figura 20.</b>	Espectro de DEPT (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto <b>139</b> .	72
<b>Figura 21.</b>	Espectro de massas da amida <b>140</b> .	73

<b>Figura 22.</b>	Espectro de IV (KBr) do sólido isolado da reação entre <b>HBA</b> e etilenodiamina.	74
<b>Figura 23.</b>	Espectro de massas do sólido isolado da reação de <b>HBA</b> com etilenodiamina.	75
<b>Figura 24.</b>	Espectro de IV (KBr) do composto <b>149</b> .	79
<b>Figura 25.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) do composto <b>148</b> .	81
<b>Figura 26.</b>	Espectro de IV (KBr) de metileno- <i>bis</i> (1 <i>H</i> -benzimidazol), <b>127</b> .	85
<b>Figura 27.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) do composto <b>127</b> .	86
<b>Figura 28.</b>	Espectro de IV (KBr) da cetona <b>128</b> .	88
<b>Figura 29.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) do composto <b>128</b> .	89
<b>Figura 30.</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (DMSO-d <sub>6</sub> , 100 MHz) do derivado <b>127</b> .	90
<b>Figura 31.</b>	Estrutura Zortep de metanona- <i>bis</i> (1 <i>H</i> -benzimidazol), <b>128</b> .	90
<b>Figura 32.</b>	a) Estabilização da rede cristalina da cetona <b>128</b> via ligações de hidrogênio intermoleculares; b) Representação do empacotamento do composto <b>128</b> em duas pilas de moléculas.	92
<b>Figura 33.</b>	Espectro de IV (KBr) do derivado dialquilado <b>156</b> .	93
<b>Figura 34.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto <b>156</b> .	94
<b>Figura 35.</b>	Espectro de IV (KBr) do derivado benzimidazólico <b>157</b> .	95
<b>Figura 36.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) do composto <b>157</b> .	96
<b>Figura 37.</b>	Ilustração Zortep da estrutura cristalográfica do composto <b>168</b> .	99
<b>Figura 38.</b>	Espectro de IV (KBr) de quinoxalinadiona, <b>113</b> .	101
<b>Figura 39.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) do composto <b>113</b> .	102
<b>Figura 40.</b>	Espectro de IV (KBr) de 6,7-dinitroquinoxalinadiona, <b>158</b> .	102
<b>Figura 41.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) do composto <b>158</b> .	103
<b>Figura 42.</b>	Espectro de IV (KBr) de 2,3-dicloro-6,7-dinitroquinoxalina, <b>129</b> .	103
<b>Figura 43.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) do composto <b>129</b> .	104
<b>Figura 44.</b>	Espectro de IV (KBr) de 2,3-di- <i>n</i> -propilamino-6,7-dinitroquinoxalina, <b>160</b> .	106
<b>Figura 45.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) de 2,3-di( <i>i</i> -propilamino)-6,7-dinitroquinoxalina, <b>161</b> .	107

<b>Figura 46.</b>	Espectro de massas de 2,3-di(t-butilamino)-6,7-dinitroquinoxalina, <b>162</b> .	109
<b>Figura 47.</b>	Estrutura Zortep de 2,3-dipiperidino-6,7-dinitroquinoxalina, <b>163</b> .	109
<b>Figura 48.</b>	Vista lateral do composto <b>163</b> , obtida a partir da análise cristalográfica.	111
<b>Figura 49.</b>	<b>a)</b> Espectros de UV-Vis do composto <b>163</b> , em acetona, a 25 °C, com concentrações variando de $1,05 \times 10^{-5}$ a $3,68 \times 10^{-1}$ mol.L <sup>-1</sup> ; <b>b)</b> Espectro de fluorescência (acetona) do composto <b>163</b> , com concentração de $1,66 \times 10^{-6}$ mol. L <sup>-1</sup> a temperatura de 25 °C.	113
<b>Figura 50.</b>	Possíveis intermediários das reações de <b>129</b> e <b>130</b> com aminas para estudos por cálculos teóricos.	115
<b>Figura 51.</b>	Espectro de IV (KBr) de <b>114</b> .	116
<b>Figura 52.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) de <b>114</b> .	117
<b>Figura 53.</b>	Espectro de IV (KBr) do composto <b>165</b> .	117
<b>Figura 54.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) de 2,3-dietanolaminoquinoxalina, <b>165</b> .	118
<b>Figura 55.</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (DMSO-d <sub>6</sub> , 100 MHz) do composto <b>166</b> .	118
<b>Figura 56.</b>	Espectro de IV (KBr) de <b>126</b> .	120
<b>Figura 57.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) de <b>126</b> .	120
<b>Figura 58.</b>	Espectro de IV (KBr) do composto <b>131</b> .	121
<b>Figura 59.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) do composto <b>131</b> .	122
<b>Figura 60.</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (DMSO-d <sub>6</sub> , 100 MHz) do composto <b>131</b> .	122

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Comprimentos (Å) e ângulos ( °) de ligação para os átomos da <b>HBA</b> .	58
<b>Tabela 2.</b>	Principais bandas dos espectros de IV (KBr) das <i>N</i> -alquil tribromoacetamidas <b>132 – 138</b> .	62
<b>Tabela 3.</b>	Análises por RMN <sup>1</sup> H das <i>N</i> -alquil tribromoacetamidas <b>132 - 138</b> .	64
<b>Tabela 4.</b>	Valores de deslocamentos químicos obtidos por análises de RMN <sup>13</sup> C das <i>N</i> -alquil tribromoacetamidas <b>132 - 138</b> .	65
<b>Tabela 5.</b>	Principais bandas de IV (KBr) observadas para as <i>N</i> -alquil dibromoacetamidas <b>139 e 140</b> .	69
<b>Tabela 6.</b>	Dados de RMN <sup>1</sup> H das <i>N</i> -alquil dibromoacetamidas <b>139 e 140</b> .	70
<b>Tabela 7.</b>	Dados de RMN <sup>13</sup> C das <i>N</i> -alquil dibromoacetamidas <b>139 e 140</b> .	71
<b>Tabela 8.</b>	Otimização do método para a conversão de ácido benzóico em <i>N</i> -fenil benzamida, <b>145</b> , mediada por HBA, na presença de trifenilfosfina.	77
<b>Tabela 9.</b>	Conversão de ácidos carboxílicos em amidas medidas por <b>HBA</b> em presença de trifenilfosfina.	78
<b>Tabela 10.</b>	Principais bandas de IV(KBr) das amidas <b>141 – 155</b> .	80
<b>Tabela 11.</b>	Dados de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) obtidos para as amidas <b>141 - 155</b> .	82
<b>Tabela 12.</b>	Comprimentos (Å) e ângulos ( °) de ligação selecionados a partir das análises de cristalografia de raios-X do composto <b>128</b> .	91
<b>Tabela 13.</b>	Comprimentos (Å) e ângulos de ligação obtidos por cristalografia de raios-X para o composto <b>168</b> .	99
<b>Tabela 14.</b>	Principais bandas de IV obtidas para os compostos <b>159 – 165</b> .	107
<b>Tabela 15.</b>	Dados das análises de RMN <sup>1</sup> H dos compostos <b>159 - 165</b> .	108
<b>Tabela 16.</b>	Comprimentos (Å) e ângulos ( °) de ligação selecionados para <b>163</b> .	110

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b>	Método de Corey-Link para obtenção enantiosseletiva de $\alpha$ -aminoácidos a partir de <b>THMC</b> .	4
<b>Esquema 2.</b>	Obtenção de clorofuranos a partir de <b>TMCC</b> .	5
<b>Esquema 3.</b>	Mecanismo de substituição de $CX_3$ via reação do halofórmio.	6
<b>Esquema 4.</b>	Síntese de carbamatos via hidrólise de $\alpha,\alpha,\alpha$ -trihalocetamidas.	7
<b>Esquema 5.</b>	Conversão de tricloroacetmidas em carbamatos em uma etapa via formação, in situ, de intermediário isocianato.	7
<b>Esquema 6.</b>	Reações de <b>HCA</b> com aminas alifáticas, aromáticas tiazólicas e piridínicas.	8
<b>Esquema 7.</b>	Exemplos de preparações de uréias, carbonatos alquílicos e dítianocarbonatos alquílicos, todos cíclicos, via substituição nucleofílica do grupo $CCl_3$ .	9
<b>Esquema 8.</b>	Reações de <b>HCA</b> com trietilamina e dietilvinilamina.	9
<b>Esquema 9.</b>	Mecanismo de halogenação de alcoóis e ácidos carboxílicos por <b>CCTH</b> em presença de trifenilfosfina.	11
<b>Esquema 10.</b>	Síntese de bis-óxido de fosfina quirál mediada por <b>HBA</b> / $Ph_3P$ .	12
<b>Esquema 11.</b>	Preparação enantiosseletiva de derivado clorado de óxido de fosfina.	12
<b>Esquema 12.</b>	Transformação de trietoxifosfitos em dialquilquíl-clorofosfatos mediadas por bis-(triclorometil) carbonato.	12
<b>Esquema 13.</b>	<b>CCTH</b> como agentes halogenantes de aziridinas N-tosiladas.	13
<b>Esquema 14.</b>	Sínteses de heterocíclicos ausentes de carbonila a partir das reações de <b>HCA</b> com di- e poliaminas.	14
<b>Esquema 15.</b>	Metodologia para obtenção de dítianos cíclicos a partir e derivados do grupo triclorometila.	15
<b>Esquema 16.</b>	Eletrossíntese da cumarina clorada a partir do éster triclorometila <b>63</b> via intermediário lactônico polissubstituído <b>64</b> .	16
<b>Esquema 17.</b>	Síntese de bicíclós tetraclorados a partir de <b>HCA</b> .	16

<b>Esquema 18.</b>	Exemplos de metodologias para obtenção de precursores sintéticos 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-alquen-2-onas.	17
<b>Esquema 19.</b>	Reações de <b>HCA</b> com acetilenos ativados.	18
<b>Esquema 20.</b>	Heterocíclicos derivados das condensações de cloral e derivados de prolina como precursores para síntese de diaminas quirais.	19
<b>Esquema 21.</b>	Aplicação do rearranjo de Overman mediado por aquecimento na obtenção de produtos naturais.	20
<b>Esquema 22.</b>	Sínteses enantiosseletivas de aminoácidos via rearranjos de Overman mediados por catalisadores de paládio quirais.	21
<b>Esquema 23.</b>	Síntese estereosseletiva de (Z)- $\alpha$ -halo-acrilatos e dihaloidrinas a partir de condensações de <b>CCTH</b> e aldeídos.	22
<b>Esquema 24.</b>	Síntese estereosseletiva de (Z)- $\alpha$ -halo-acrilatos e (E)- $\alpha$ -halo-cetonas- $\alpha,\beta$ -insaturadas a partir de condensações de <b>CCTH</b> com aldeídos e cetonas.	23
<b>Esquema 25.</b>	Exemplos de transformações sintéticas (Z)-cloro-aminas e cetonas com manutenção de estereoquímica.	23
<b>Esquema 26.</b>	Condensação de aldeídos e <b>TBTFC</b> na obtenção de alcoóis bromoalílicos trifluorometilados.	24
<b>Esquema 27.</b>	Metodologias para preparação de derivados de <b>BI</b> .	25
<b>Esquema 28.</b>	Sínteses do heterocíclicos <b>QX</b> , <b>QXDO</b> e <b>DCQX</b> .	27
<b>Esquema 29.</b>	Tribromoacetilação de aminas por <b>HBA</b> .	33
<b>Esquema 30.</b>	Bromação de ácidos carboxílicos por <b>HBA</b> / $\text{PPh}_3$ e transformação, <i>in situ</i> , em amidas a partir de reações com aminas.	33
<b>Esquema 31.</b>	Oxidação do derivado benzimidazólico <b>127</b> à <b>128</b> .	34
<b>Esquema 32.</b>	Reações dos derivados quinoxalínicos <b>129</b> e <b>114</b> e de <b>130</b> com aminas.	35
<b>Esquema 33.</b>	Obtenção de um ligante contendo conjugação $\pi$ -estendida derivado de 1,10-fenantrolina	35
<b>Esquema 34.</b>	Método de preparação da <b>HBA</b> .	54
<b>Esquema 35.</b>	Mecanismo de formação da <b>HBA</b> .	55
<b>Esquema 36.</b>	Tribromoacetilação de aminas por <b>HBA</b> .	60

<b>Esquema 37.</b>	Formação de <i>N</i> -alquil dibromoacetmidas a partir das reações de <b>HBA</b> com <i>i</i> -propilamina e <i>s</i> -butilamina.	68
<b>Esquema 38.</b>	Dupla tribromoacetilação de etilenodiamina por <b>HBA</b> .	73
<b>Esquema 39.</b>	Conversão de ácido benzóico em <i>N</i> -fenil benzamida, <b>145</b> , mediada por <b>HBA</b> .	76
<b>Esquema 40.</b>	Obtenção de metileno- <i>bis</i> (1 <i>H</i> -benzimidazol), <b>127</b> .	84
<b>Esquema 41.</b>	Métodos de oxidação do composto <b>127</b> a <b>128</b> .	87
<b>Esquema 42.</b>	Obtenção de <b>156</b> via alquilação de <b>127</b> .	93
<b>Esquema 43.</b>	Obtenção do derivado bisbenzimidazólico <b>157</b> .	95
<b>Esquema 44.</b>	Reações de 1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno, <b>130</b> , com aminas.	98
<b>Esquema 45.</b>	Estabilização do estado transição (Complexo de Mesenheimer) por <i>orto</i> -nitro	100
<b>Esquema 46.</b>	Metodologia sintética para obtenção do substrato <b>129</b> .	101
<b>Esquema 47.</b>	Reações de 2,3-dicloro-6,7-dinitroquinoxalina, <b>129</b> , com aminas.	105
<b>Esquema 48.</b>	Possível mecanismo para a substituição de cloro no composto <b>129</b> por aminas.	114
<b>Esquema 49.</b>	Preparação de <b>114</b> e sua reação com etanolamina para formar <b>165</b> .	116
<b>Esquema 50.</b>	Sínteses de <b>126</b> e <b>131</b> .	119

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- $\delta$  - deslocamento químico
- $\Delta$  - aquecimento
- AcOH** – ácido acético
- BI** – benzimidazol
- Bipy** - bipyridina
- BnOH** – álcool benzílico
- CCD** – cromatografia de camada delgada
- CCTH** – compostos carbonilados  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trihalogenados
- CG** – cromatografia gasosa
- CGEM**– cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
- CX<sub>3</sub>** – triclorometila e/ou tribromometila
- DBU** – 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- DCDNB** – 1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno
- DCE** – 1,2-dicloroetano
- DDT** – dicloro-difenil-tricloroetano
- DEAD** – dietil azodicarboxilato
- DMF** – dimetilformamida
- DMSO-d<sub>6</sub>** – dimetilssulfóxido deuterado
- EM** – espectrometria de massas
- GCMRO-UFSC** – Grupo de Catálise Mecanismos de Reações Orgânicas do departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina
- H<sub>2</sub>/Pd/C** – hidrogenação catalítica
- HBA** – hexabromoacetona
- HCA** – hexacloroacetona
- HHC** – hexahalocetonas
- HOMO** – orbital molecular ocupado de mais alta energia
- HPLC** – cromatografia líquida de alta eficiência
- IV** – infra-vermelho
- LDA** – diisopropilamido de lítio

**LUMO** – orbital molecular desocupado de mais baixa energia

**MO** – microondas

**MOM** – metil-metóxi eter

**OLED** – diodos orgânicos emissores de luz

**p.f.** – ponto de fusão

**PAQX** – pirazilquinoxalina

**Pd/C** – paládio sobre carbono

**Ph** – fenil

**PHEN** – 1,10fenantrolina

**ppm** – partes por milhão

**p-TSA** – ácido para-toluenossulfônico

**Py** – piridina

**QX** – quinoxaline

**RMN <sup>13</sup>C** – ressonância magnética nuclear de carbono-13

**RMN <sup>1</sup>H** – ressonância magnética nuclear de hidrogênio

**t.a.** – temperatura ambiente

**TBDPS** – t-butildifenilsililmetil éter

**TBTFC** – tribromotri-flúoracetona

**TDA** – 2,1,3-tiadiazol

**TDAQX** – [1,2,5]tiadiazol[3,4-g]quinoxalina

**TEBA** – cloreto de benziltriethylamônio

**THF** – tetrahidrofurano

**THMC** – trihalometilcarbonios

**TMS** – tetrametilsilano

**US** – ultrassom

## RESUMO

A busca por novas metodologias sintéticas, estudos de reatividade e obtenção de moléculas de interesse para aplicações em diferentes fins estão entre as áreas ditas frutíferas para o desenvolvimento da química como ciência. O presente trabalho se divide em duas partes. Na primeira, foi realizado um estudo acerca do uso da hexamobromoacetona (**HBA**) como agente tribromoacetilante de aminas e como mediadora na conversão de ácidos carboxílicos em amidas. As aminas primárias metilamina, etilamina, *n*-propilamina, *i*-propilamina, *n*-butilamina, *s*-butilamina e hexilamina foram tribromoacetiladas por **HBA** com rendimentos de 48 a 74%. Ainda, das reações com *i*-propilamina e *s*-butilamina foram isoladas *N*-alquil dibromoacetamidas com rendimentos de 15 e 20%, respectivamente. A reação com etilenodiamina formou a bis-tribromoacetamida esperada, porém, com baixos rendimentos; as reações com *t*-butilamina e piperidina não formaram as amidas bromadas. Ainda, a **HBA** mostrou-se boa mediadora da conversão de ácidos carboxílicos em amidas, na presença de Ph<sub>3</sub>P, envolvendo, como intermediários, brometos de acila e benzoíla, que foram transformados *in situ* nas respectivas amidas *via* reação com aminas. Na segunda parte, estudou-se a obtenção e reatividade de alguns heterocíclicos derivados de benzimidazol, quinoxalina e 1,10-fenantrolina, com importantes aplicações em diferentes áreas, como bioquímica, catálise e materiais. Dessa forma, obteve-se o composto metanona-bisbenzimidazol por dois métodos inéditos de preparação, via oxidação mediada por Fe(II) ou H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a partir de metileno-bisbenzimidazol. Todavia, essa metodologia de oxidação não foi efetiva para outros derivados bis-benzimidazólicos testados. Também foi estudada a reatividade do composto 2,3-dicloro-6,7-dinitroquinoxalina frente a aminas, na reação que conduz à diss substituição de cloro e que leva a obtenção de compostos interessantes para serem explorados em síntese. Esses resultados foram diferentes daqueles obtidos para um assemelhado estrutural recentemente estudado, o 1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno, que em suas reações com aminas possui um grupo nitro substituído em preferência ao cloro. Por fim, obteve-se um novo ligante contendo conjugação  $\pi$ -estendida derivado de 1,10-fenantrolina, que poderá utilizado como intercalador ou clivador do DNA.

## ABSTRACT

The search for new synthetic methodologies, reactivity studies and important molecules for applications in several areas are a fruitful research topic for the development of Chemistry as science. The present work is divided in two parts: in the first one, it was developed a study concerning the use of hexabromoacetone (**HBA**) as a tribromoacetylating agent of amines and as mediator in the conversion of carboxylic acids into amides. The tribromoacetylation of primary amines (methylamine, ethylamine, *n*-propylamine, *i*-propylamine, *n*-butylamine, *s*-butylamine and hexylamine) by **HBA** was accomplished in 48% to 74%. In addition, from reactions of **HBA** with *i*-propylamine and *s*-butylamine were obtained the respective *N*-alkyl dibromoacetamides in yields varying from 15% to 20%. The reaction with ethylenodimane produced bis-tribromoacetamide in poor yield; reactions with *t*-butylamine and piperidine did not form any brominated amide. **HBA** showed to be a efficient mediating agent in the conversion of carboxylic acid into amides, in presence of triphenylphosphine. These reactions involved, as intermediates, acyl or benzoyl bromides, which were converted *in situ* into the amides by reacting with amines. In the second part of the work, it was studied the preparation and reactivity of some heterocyclic compounds derived from benzimidazol, quinoxaline and 1,10-phenantroline, with important applications in biochemistry, catalysis and material chemistry. Methanone-bisbenzimidazol was obtained by two new methods: oxidation of the methylene-bisbenzimidazol by Fe(II) or H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. However, this methodology was not effective to other bis-benzimidazolic derivatives. It was studied the reactivity of the compound 2,3-dichloro-6,7-dinitroquinoxaline toward amines, leading to a series of dichloro-substituted products with potential applications in synthesis. These results are far distinct from those obtained from the reactions of similar structural compounds, 1,2-dichloro-4,5-dinitrobenzene, which by reacting with amines lead to nitro-substituted compound in preference to the chlorine one. Finally, a new  $\pi$ -extended conjugation-containing ligand derived from 1,10-phenantroline was obtained and could be used as an intercalator or even as a cleavage agent of the DNA.

## APRESENTAÇÃO

A presente tese está constituída de dois tópicos:

- i) o uso de hexabromoacetona como agente tribromoacetilante de aminas e como mediadora da conversão de ácidos carboxílicos em amidas, na presença de trifenilfosfina;
- ii) estudos envolvendo a preparação e a reatividade de alguns heterocíclicos derivados de benzimidazol, quinoxalina e 1,10-fenantrolina, no intuito de se obter compostos contendo conjugação  $\pi$ -estendida.

Assim, o Capítulo 1, Introdução, será dividido em duas partes. Na primeira, será apresentada uma revisão bibliográfica acerca de aplicações sintéticas de compostos orgânicos contendo os grupos tribromo- e triclorometila, em especial, seus derivados  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trihalocarbonílicos. Na segunda, será dada ênfase aos compostos heterocíclicos derivados de benzimidazol, quinoxalina e 1,10-fenantrolina, destacando-se os principais métodos de preparação e aplicações em áreas de interesse. No capítulo 2, serão apresentadas as justificativas e os objetivos do trabalho, e, no Capítulo 3, será descrita a parte experimental. Por fim, os resultados obtidos e a sua discussão serão apresentados no Capítulo 4 e as conclusões no Capítulo 5. Seguem as referências bibliográficas e os artigos publicados (e em fase de preparação) nos Capítulos 6 e 7, respectivamente.

Os compostos, cujas estruturas estão apresentados no decorrer do trabalho, serão representados por **números em negrito**, com exceção de hexacloroacetona (**HCA**), hexabromoacetona (**HBA**), benzimidazol (**BI**), quinoxalina (**QX**) e 1,10-fenantrolina (**PHEN**).

# CAPÍTULO 1

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Compostos orgânicos contendo o grupo trihalometila

#### 1.1.1 Breve histórico do GCMRO-UFSC

A contribuição do Grupo de Catálise e Mecanismos de Reações Orgânicas do Departamento de Química da UFSC, GCMRO-UFSC, aos estudos mecanísticos e preparativos envolvendo o grupo CX<sub>3</sub>, como grupo de saída, tem sido relevante, intensa e contínua nas últimas três décadas. Para caracterizar a importância desses compostos, seja do ponto de vista de reação modelo ou do campo de pesquisa para aplicações, encontrados nos livros-texto de química orgânica,<sup>1-4</sup> serão mencionados alguns trabalhos desenvolvidos pelo Grupo.

Foram realizados estudos cinéticos e termodinâmicos da clivagem oxidativa catalisada por base de 2,2,2-tricloro-1,1-bis(*p*-clorofenil)-etanol,<sup>5</sup> das reações de 2,2,2-trihalogeno-1-ariletanóis em soluções aquosas básicas,<sup>6</sup> das hidratações de 2,2,2-tricloro-ariletanonas,<sup>7-9</sup> 2,2,2-triclorofeniletanona,<sup>10</sup> e 2,2-dicloroariletanonas.<sup>11</sup> Ainda, foram estudadas as cinéticas das reações de 2,2,2-tricloro-ariletanonas com álcoois<sup>12</sup> e alquilaminas<sup>13</sup>, de 1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-penten-2-ona com aminas alifáticas e aromáticas,<sup>14</sup> da decomposição de 1-aryl-2,2,2-tricloroetanóis *p*-substituídos em meio aquoso básico, na presença de surfactantes.<sup>15</sup>

Foram estudadas a preparação e decomposição de carbinóis<sup>16</sup> com o objetivo de se estabelecer métodos sintéticos de formilação de arenos e preparação de ácidos benzóicos, a preparação de diversas amidas e hidrazidas pela reação de 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas com aminas e hidrazinas,<sup>17</sup> que representou uma alternativa aos agentes benzoilantes menos seletivos. Ainda, foi testada a aplicabilidade da natureza acilante de 2,2,2-tricloro-ariletanonas frente a nucleófilos de oxigênio, carbono e enxofre,<sup>18</sup> e de 1,1,1-tricloropropanona frente a álcoois primários e secundários.<sup>19</sup>

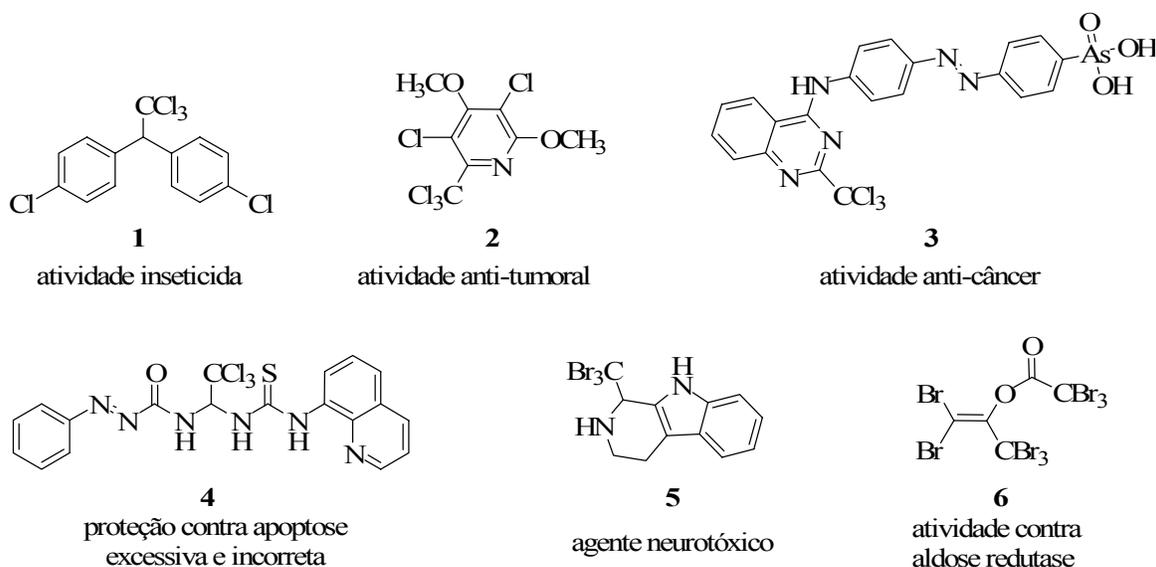
Uma vez que as tricloroacetonas mostraram-se reagentes acilantes úteis e seletivos de álcoois e aminas, foram, então, estudadas, por nosso grupo de pesquisa, reações envolvendo a hexacloroacetona, **HCA**, que possui dois grupos  $\text{CCl}_3$  ligados a uma carbonila cetônica, com diferentes tipos de nucleófilos de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Durante o item 1.1.3 será feita uma revisão acerca das aplicações sintéticas de compostos carbonilados  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trihalogenados (**CCTH**), com interessantes resultados obtidos por nosso e outros grupos de pesquisa, envolvendo a **HCA**.

### 1.1.2 O grupo trihalometila: importantes aplicações

Neste item serão apresentados, exclusivamente, compostos derivados dos grupos tricloro- e tribromometila, em função dos trabalhos já realizados, ou em andamento, por nosso grupo de pesquisa. Dessa forma, será utilizado  $\text{CX}_3$  quando for referido aos grupos  $\text{CCl}_3$  e/ou  $\text{CBr}_3$ , excluindo-se os derivados de flúor e iodo.

Compostos orgânicos contendo  $\text{CX}_3$  possuem uma Química fantástica, sendo que seus derivados possuem aplicabilidade em diferentes áreas, como bioquímica, agroquímica, fitoquímica, entre outras, e englobam algumas classes de reagentes altamente versáteis para síntese orgânica.

Na Figura 1, são apresentados alguns exemplos de compostos orgânicos e inorgânicos, de relevância, contendo  $\text{CX}_3$ . O DDT, **1**, é uma molécula que entrou para a história como o inseticida mais conhecido, e uma das substâncias mais estudadas no século XX.<sup>20</sup> O derivado piridínico **2** é um interessante agente antitumoral,<sup>21</sup> assim como o derivado de arsênio **3** que possui atividade antileucêmica.<sup>22</sup> O grupo  $\text{CCl}_3$  é fundamental para a atividade biológica do salubrinal, **4**, uma molécula altamente eficaz na proteção de células contra apoptose excessiva e incorreta, induzida por estresse do retículo endoplasmático, que é responsável por importantes patologias, tais como diabetes, Alzheimer e infecções virais.<sup>23,24</sup> Com relação aos derivados contendo o grupo  $\text{CBr}_3$  destaca-se o agente neurotóxico **5**.<sup>25</sup> A estrutura **6** diz respeito ao componente octabromado presente na alga vermelha *Asparagopsis taxiformis*, que apresenta atividade contra aldose redutase em bovinos.<sup>26</sup>

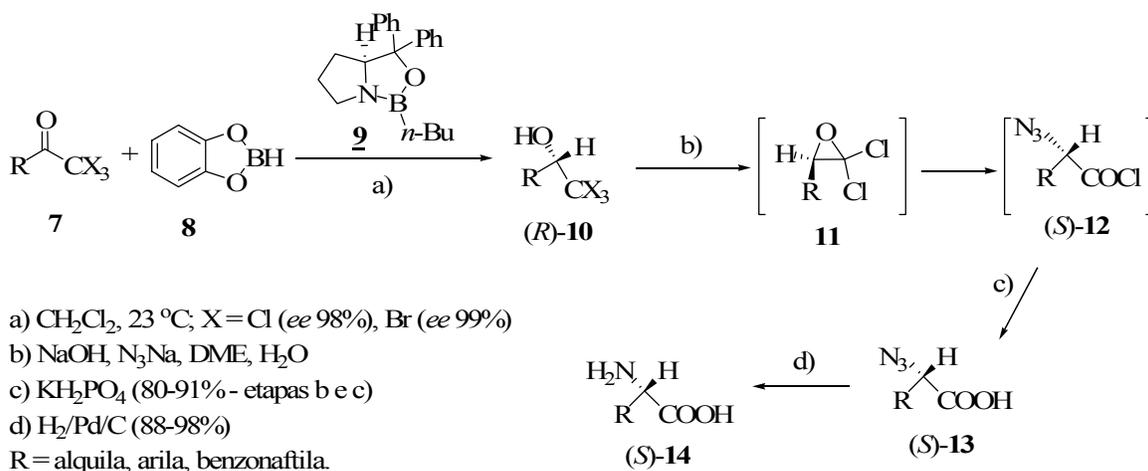


**Figura 1.** Exemplos de compostos de interesse contendo os grupos  $\text{CCl}_3$  e  $\text{CBr}_3$ .

As aplicações sintéticas de compostos orgânicos contendo os grupos  $\text{CCl}_3$  e  $\text{CBr}_3$  são fascinantes. Compostos tais como halofórmios, trihalometilcarbinóis (**THMC**), heterocíclicos contendo o grupo  $\text{CX}_3$  e compostos carbonilados  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trihalogenados (**CCTH**), são explorados em inúmeros trabalhos de síntese orgânica, dentre os quais, foram escolhidos, para a presente revisão, os mais recentes e importantes.

A obtenção de dihalocarbenos a partir de halofórmios é bem documentada.<sup>27</sup> As reações de  $\text{CHCl}_3$  e  $\text{CHBr}_3$  com  $\alpha$ -amino aldeídos quirais, em presença de  $\text{CrCl}_2$  e  $\text{CrBr}_2$ , respectivamente, culmina na síntese estereosseletiva de (*S*)-(*E*)-halo-3-amino-1-alquenos derivados de cloro e bromo, com bons rendimentos e sempre mantendo a configuração do aldeído de partida.<sup>28</sup> A adição de  $\text{CHBr}_3$  a nitroalcenos pode levar à obtenção tanto de  $\beta$ -tribromometilnitroalcenos quanto de dibrometos vinílicos, dependendo das condições experimentais.<sup>29</sup> Dihaletos vinílicos são uma classe de compostos que têm atraído extensiva atenção uma vez que são importantes blocos de construção para a realização de acoplamentos de Suzuki<sup>29</sup> e atuam como peças-chave na obtenção de compostos com importantes aplicações biológicas, tais como anti-HIV.<sup>30</sup> Outras metodologias para obtenção desses compostos envolvem as eliminações mediadas por In ou Sm de **THMC**, e seus derivados tosilados, mesilados ou acetilados.<sup>30,31</sup> **THMC** possuem uma vasta gama de aplicações sintéticas e podem ser preparados a partir das reações de: i) halofórmios com aldeídos<sup>32-37</sup> ou cetonas,<sup>38,39</sup> em meio básico; ii) ácidos trihaloacéticos com

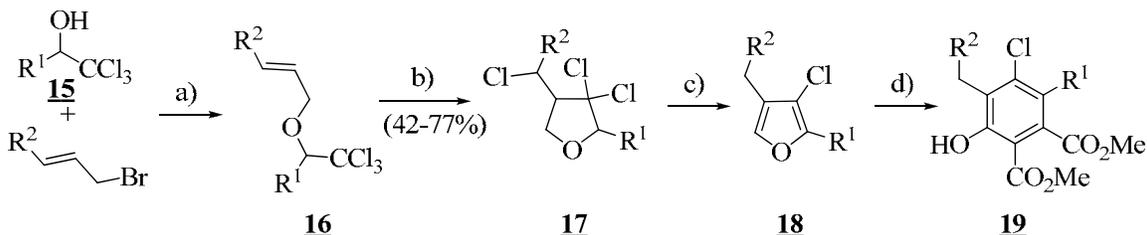
aldeídos;<sup>40-43</sup> iii) reações de cloral e bromal com alcenos,<sup>44</sup> alcinos,<sup>45</sup> enóis,<sup>46,47</sup> e enaminas;<sup>48</sup> iv) redução de  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trihalometilcetonas.<sup>32,49,50</sup> Dentre esses métodos, destacam-se as reduções assimétricas de  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trihalometilcetonas, cujos carbinóis obtidos são uma ótima alternativa para a obtenção de  $\alpha$ -amino ácidos, via um método desenvolvido por Corey e Link (Esquema 1).<sup>32,49</sup> Após a redução da triclorocetona **7** por catecolborano, **8**, na presença do catalisador quiral oxazaboralidina, **9**, ao (*R*)-triclorometilcarbinol quiral, **10**, o dicloroepóxido, **11**, é formado via desprotonação da hidroxila. A abertura nucleofílica de **11** pelo ataque  $S_N2$  de azida, com conseqüente inversão de configuração, forma o cloreto de  $\alpha$ -azido acetila, **12**, com configuração (*S*), que é hidrolisado ao respectivo (*S*)-ácido carboxílico **13**. A redução de **13** via hidrogenação catalítica utilizando Pd/C gera os (*S*)-aminoácidos **14** em altos rendimentos. O método de Corey-Link realmente é de grande valia, tanto que variações do mesmo têm sido reportadas na literatura,<sup>33,51-54</sup> especialmente com intuito de aumentar a enantiosseletividade das reações, que em alguns casos chega a  $\geq 97\%$ .



**Esquema 1.** Método de Corey-Link para obtenção enantiosseletiva de  $\alpha$ -aminoácidos a partir de THMC.

Outras aplicações sintéticas de THMC envolvem suas conversões em: i) ácidos carboxílicos, com ótimos rendimentos, mediadas por  $\text{NaBH}_4$  ou  $\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]$ ;<sup>40</sup> ii) (*Z*)- $\alpha$ -olefinas, mediadas por  $\text{CrCl}_2$ ;<sup>35,55,56</sup> iii)  $\alpha$ -clorocetonas;<sup>57</sup> iv) cetonas  $\alpha$ - $\beta$ -insaturadas a partir das condensações com aldeídos;<sup>58</sup> v) acetilenos terminais;<sup>36,41</sup> vi)

heterocíclicos poli-funcionalizados, tais como derivados de quinolina,<sup>45</sup> pirazolinias,<sup>46</sup> tiazolidinonas<sup>42</sup> e furanos.<sup>59</sup> Como exemplo,<sup>59</sup> apresentado no Esquema 2, o **THMC 15** é desprotonado por NaH e reage com o brometo alílico para formar o triclorometil éter **16**. Esse, por sua vez, sofre ciclização intramolecular mediada por CuCl/bpy, culminando no intermediário dicloro-tetrahidrofuranóico, **17**, que é oxidado ao respectivo derivado 3-clorofuranóico, **18**. As reações foram testadas também via *one pot* a partir do éter **16** que se mostrou eficiente. Por fim, a reação de cicloadição [4+2] (Diels-Alder) de **18** com o but-2-ino-dienoato de metila sob aquecimento leva à obtenção do derivado benzênico polissubstituído **19**, que pode ser considerado um interessante bloco de construção. De modo geral, os rendimentos foram de moderados para bons em todas as etapas.



- a) NaH, THF, DMF, 0 - 25 °C  
 b) CuCl/bpy, DCE, refluxo, 3 h (42-77%)  
 c) DBU, benzeno, refluxo (25-85%)  
 d) MeO<sub>2</sub>C—≡—CO<sub>2</sub>Me, 100°C (62-74%)  
 R<sup>1</sup> = alquil, vinil, arom, het  
 R<sup>2</sup> = H, Ph

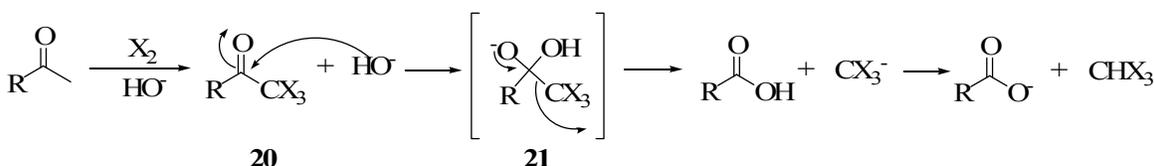
**Esquema 2.** Obtenção de clorofuranos e benzenos polissubstituídos a partir de **THMC**.

### 1.1.3 Compostos carbonilados $\alpha,\alpha,\alpha$ -trihalogenandos (CCTH)

Quando o grupo CX<sub>3</sub> é ligado diretamente a um carbono carbonílico formando os CCTH, abra-se um novo leque de possibilidades sintéticas. De fato, o grupo CX<sub>3</sub> é bastante estável sob diversas condições, possibilitando que diversas reações típicas de compostos carbonílicos, tais como redução, oxidação, adição e substituição nucleofílica, possam ocorrer mantendo a integridade dos grupos trihalometila na molécula. Todavia, nos itens que se seguem serão vistas diversas aplicações sintéticas dos CCTH, onde, em muitas delas, o grupo CX<sub>3</sub> é decomposto.

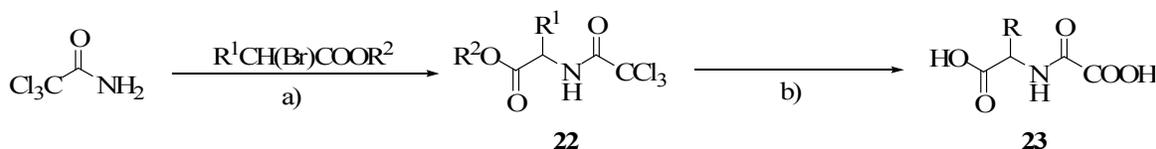
### 1.1.3.1 CX<sub>3</sub> atuando como grupo de saída

O CX<sub>3</sub> é comumente relatado na literatura como grupo de saída, especialmente, no que diz respeito aos derivados cetônicos clorados, via aplicação da reação do halofórmio.<sup>1</sup> Após  $\alpha$ -trihalogenação de cetonas e acetaldeídos por iodo, bromo ou cloro, em meio básico, o derivado **CCTH 20** sofre ataque nucleofílico do íon hidróxido levando ao intermediário tetraédrico **21**, que expulsa o ânion trihalometila, formando ácido carboxílico, e, conseqüentemente halofórmio e íon acetato (Esquema 3). Estudos envolvendo as reações de  $\alpha,\alpha,\alpha$ -triclorocetonas com nucleófilos de oxigênio, nitrogênio e carbono, mostram que esses compostos carbonílicos são hidrolisados a ácidos carboxílicos,<sup>7</sup> além de atuarem efetivamente como agentes acilantes e benzilantes de alcoóis,<sup>12,18,19</sup> aminas,<sup>13,17</sup> hidrazinas<sup>17</sup> e carbânions,<sup>18</sup> sob suaves condições.



**Esquema 3.** Mecanismo de substituição de CX<sub>3</sub> via reação do halofórmio.

Conforme visto no Esquema 3, a obtenção de **THMC** a partir de aldeídos é bastante comum, e aliado ao fato de que esses álcoois podem ser oxidados às respectivas cetonas, a exploração de CX<sub>3</sub> como grupo de saída é um processo versátil, e bastante usado para a obtenção de diversos derivados de ácidos carboxílicos,<sup>60</sup> ésteres<sup>61-63</sup> e amidas.<sup>61,64,65</sup> A hidrólise do grupo CCl<sub>3</sub> foi apresentada como um passo importante na obtenção de moléculas interessantes, conforme apresentado no Esquema 4, a partir de *N*-alquilação de tricloroacetamidas por  $\alpha$ -bromoésteres, levando ao composto **22**, que é duplamente hidrolisado (grupos éter e CCl<sub>3</sub>) ao carbamato **23**.<sup>60</sup>



a)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , TEBA; 15 - 60 h, t.a. (51 - 95%)

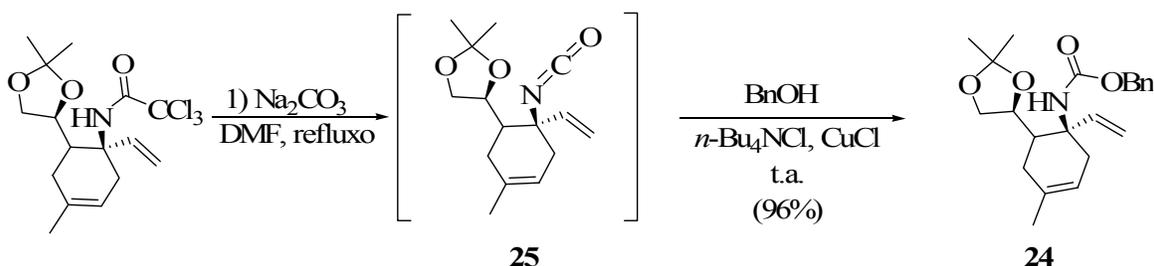
b)  $\text{KOH}$ ,  $\text{MeOH}$ , *overnight*, t.a. (90 - 100%)

$\text{R}^1$  = alquila, arila;  $\text{R}^2$  = Me, Et

**Esquema 4.** Síntese de carbamatos via hidrólise de  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trihalocetamidas.

Interessantes aplicações do grupo  $\text{CCl}_3$  atuando como grupo de saída envolvem as sínteses de diferentes heterocíclicos, tais como imidazolidinas,<sup>66</sup> pirazóis,<sup>67</sup> isoxazóis,<sup>67,68</sup> pirimidin-5-onas,<sup>69</sup> dentre outros, que serão apresentados no decorrer do texto.

Outro exemplo bem interessante envolvendo a substituição nucleofílica do grupo triclorometila foi reportado por Nishikawa e colaboradores, e envolve a transformação em uma única etapa de interessantes tricloroacetamidas em carbamatos desprotegidos, via intermediário isocianato, através da reação com álcoois e  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , em presença de  $\text{CuCl}$  e  $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ , com rendimentos de moderados para ótimos<sup>70</sup>. O Esquema 5 apresenta um dos exemplos reportados, obtendo-se **24** via o intermediário **25**. É interessante ressaltar que a não utilização de  $\text{CuCl}$  leva à obtenção de uréias como único produto (o mesmo ocorre quando nas reações com aminas ao invés de álcoois, sob as mesmas condições); quando na ausência de sal de amônio as reações apresentaram baixos rendimentos.<sup>70</sup>

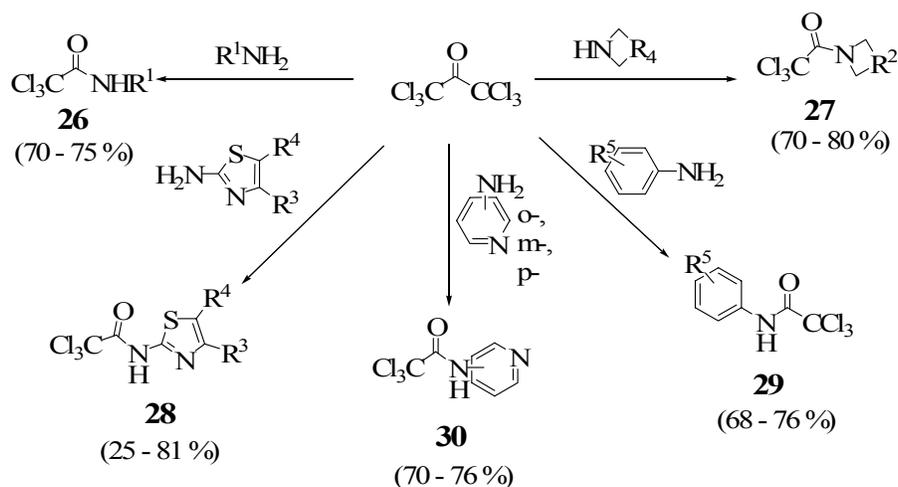


**Esquema 5.** Conversão de tricloroacetmidas em carbamatos em uma etapa via formação, *in situ*, de intermediário isocianato.

Embora a substituição nucleofílica de grupos  $\text{CCl}_3$  seja bastante comum, a substituição do grupo  $\text{CBr}_3$  é muito menos relatada na literatura,<sup>71,72</sup> assim como as

substituições de grupos  $\text{CCl}_3$  ligados a outros tipos de carbonos, tais como olefinicos<sup>66</sup> e heterocíclicos.<sup>73</sup>

Uma classe de compostos bem interessantes são as hexahalocetonas (**HHC**). Quando as **HHC** reagem com álcoois e amins, o grupo  $\text{CX}_3$  é substituído simultaneamente à trihaloacetilação do nucleófilo. Dessa forma, quando hexafluoroacetona (**HFA**) reage com álcoois primários e secundários, na presença de DMF, são obtidos trifluoroacetatos de alquila com rendimentos de 74 a 98%, sendo que a reatividade decresce em função das cadeias alquílicas dos álcoois.<sup>74</sup> A tricloraacetilação de amins por **HCA** já foi bastante estudada, com destaque para o trabalho de Meakins e colaboradores, onde amins alifáticas, cíclicas, 2-aminotiazóis, anilinas e aminopiridinas, em clorofórmio, forneceram as respectivas tricloraacetamidas **26**, **27**, **28**, **29** e **30**, respectivamente, com rendimentos de 25 a 81% (Esquema 6), sob diferentes condições dependendo da estrutura das amins.<sup>75</sup>



$\text{R}^1 = \text{Et, Pr, } i\text{-Pr, } s\text{-Bu, Bn; } \text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{OCH}_2;$

$\text{R}^3 = \text{H, Me, Pr, } t\text{-Bu, 1-adam, CO}_2\text{Me; } \text{R}^4 = \text{H, Me, Et, Br, CO}_2\text{Me;}$

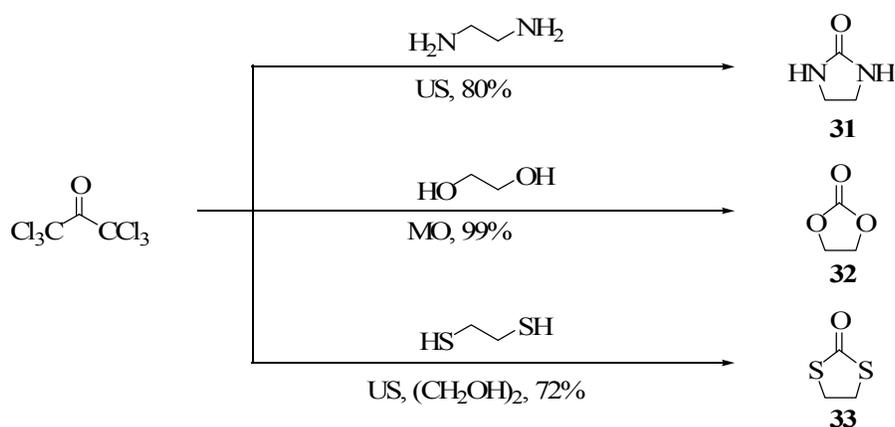
$\text{R}^5 = \text{H, } o\text{-Me, } o\text{-Cl, } o\text{-Br, } m\text{-Cl, } p\text{-Me, } p\text{-Cl, } p\text{-Br, } p\text{-OMe;}$

**Esquema 6.** Reações de **HCA** com amins alifáticas, aromáticas tiazólicas e piridínicas.

São, ainda, relatadas na literatura, reações de **HCA** com diaminas alifáticas,<sup>76-81</sup> levando à formação de *bis*-tricloraacetamidas com rendimentos de 82 e 94%, e com dipeptídeos, culminando na tricloraacetilação apenas das partes amínicas das moléculas,

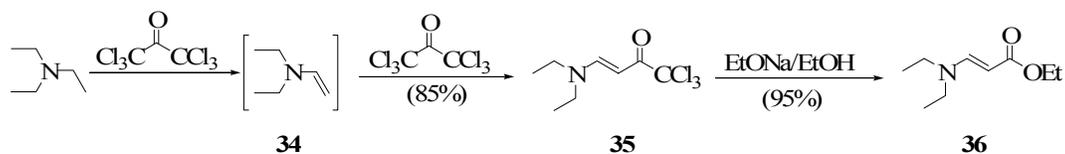
sem intervenção do grupo carboxilato, com rendimentos de 51% (glicilsarcosina), 55% (L-valil-L-leucina), 53% (L-fenilalanil-L-leucina) e 89% (L-luecil-L-leucina).<sup>82</sup>

Tratando-se das reações de **HCA** com dinucleófilos, os dois grupos  $\text{CCl}_3$  podem ser substituídos por glicóis vicinais,<sup>83,84</sup> di- e poliaminas alifáticas<sup>76-78</sup> e etanoditiol,<sup>77</sup> em especial sob energia de microondas ou ultrassom (Esquema 7), obtendo-se carbonatos alquílicos cíclicos, **31**, uréias cíclicas, **32**, e ditiocarbonato, **33**, respectivamente, com ótimos rendimentos. Esses reagentes podem ser uma boa alternativa ao uso do fosgênio, um gás venenoso, utilizado inclusive na primeira guerra mundial, e que possui ação direta em organismos vivos através de reações com proteínas.



**Esquema 7.** Exemplos de preparações de uréias, carbonatos alquílicos e ditanocarbonatos alquílicos, todos cíclicos, via substituição nucleofílica do grupo  $\text{CCl}_3$ .

Ainda, a reação de **HCA** com trietilamina leva ao composto dietilvinilamina **34**, em bons rendimentos, provavelmente através de um mecanismo radicalar, que na presença de outro equivalente de **HCA**, forma a tricloroaminocetona- $\alpha,\beta$ -insaturada **35**, que pode ser esterificada a **36**, via nova substituição de  $\text{CCl}_3$  (Esquema 8).<sup>85</sup>



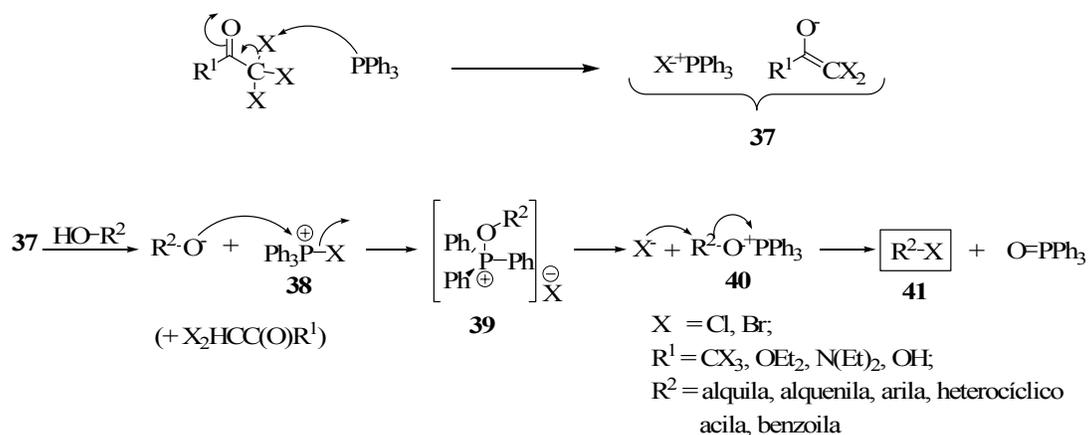
**Esquema 8.** Reações de **HCA** com trietilamina e dietilvinilamina.

### 1.1.3.2 CCTH como agentes halogenantes

Observando-se as estruturas químicas dos compostos contendo grupo(s) trihalometila(s), pode-se concluir que sejam boas fontes de halogênio ou bons agentes halogenantes. E de fato os são! Na literatura, os **CCTH** são relatados como reagentes interessantes e versáteis para essa aplicação, em diferentes classes de compostos.

#### 1.1.3.2.1 Halogenação de alcoóis e ácidos carboxílicos

Certamente, uma das aplicações mais importante e amplamente utilizada dos **CCTH** é a capacidade de mediar conversões de álcoois em haletos de alquila e de ácidos carboxílicos em haletos de acila e benzoíla, na presença de  $\text{Ph}_3\text{P}$ . A reação é uma variação do método de Mitsunobu, utilizando um composto contendo o grupo  $\text{CX}_3$ , como fonte de halogênio, ao invés de DEAD e um ácido carboxílico.<sup>4</sup> O mecanismo (Esquema 9) inicia com a abstração de um íon halônio ( $\text{X}^+$ ) por  $\text{Ph}_3\text{P}$  formando o sal **37**, que abstrai um próton do álcool ou do ácido carboxílico para dar origem ao derivado  $\alpha,\alpha$ -dihalogenado, que deixa a reação, o alcóxido  $\text{R}^2\text{O}^-$ , e o íon halofosfônio **38**. Em seguida, ocorre o ataque do alcóxido ao átomo de fósforo para formar o sal **39**, que reage via  $\text{S}_{\text{N}}2$  pelo ataque do íon cloreto ao carbono ligado ao oxigênio, conforme **40**, formando  $\text{Ph}_3\text{PO}$  e os respectivos haletos de alquila, **41**, (com configuração inversa a do álcool de partida), acila ou benzila, principais produtos da reação.

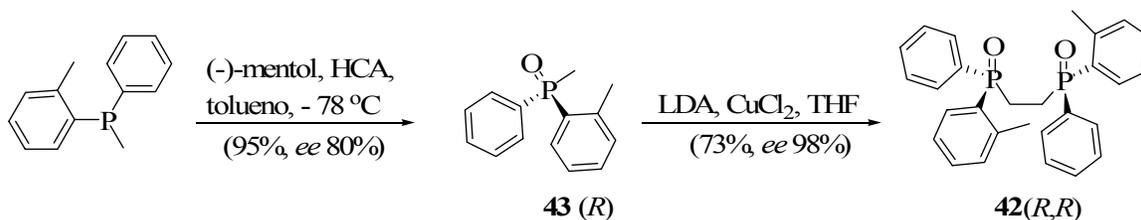


**Esquema 9.** Mecanismo de halogena\u00e7\u00e3o de alco\u00f3is e \u00e1cidos carbox\u00edlicos por CCTH em presen\u00e7a de trifenilfosfina.

CCTH derivados de \u00e1cidos carbox\u00edlicos, \u00e9steres, amidas, alde\u00eddos e cetonas t\u00eam sido explorados como agentes halogenantes.<sup>4,86-89</sup> De acordo com o mecanismo apresentado no Esquema 9, o poder de halogena\u00e7\u00e3o dos agentes \u00e9 proporcional ao efeito de retirar el\u00e9trons do outro substituinte ligado \u00e0 carbonila, e, baseado nos estudos de reatividade reportados por Chavasiri e colaboradores,<sup>86</sup> pode-se cuidadosamente estabelecer que a HCA tende a ser o agente halogenante mais efetivo. De fato, esse m\u00e9todo de halogena\u00e7\u00e3o \u00e9 bastante aplic\u00e1vel, sendo reportado em diversos trabalhos,<sup>89,90</sup> incluindo substratos com outros grupos funcionais, com destaque para a convers\u00e3o *in situ* dos haletos de acila e benzo\u00edla em amidas<sup>87,90</sup> e cetonas,<sup>90</sup> a partir das rea\u00e7\u00f5es com aminas e carb\u00e2nions, respectivamente.

Como visto no Esquema 9, a oxida\u00e7\u00e3o de Ph<sub>3</sub>P a Ph<sub>3</sub>PO possui papel crucial no mecanismo de halogena\u00e7\u00e3o. Todavia, existem exemplos na literatura em que a obten\u00e7\u00e3o de haletos de alquila n\u00e3o \u00e9 o objetivo principal da s\u00edntese. Bergin e colaboradores publicaram a in\u00e9dita oxida\u00e7\u00e3o de racematos de fosfinas assim\u00e9tricas, pelo sistema - \u00e1lcool quiral (especialmente derivados de terpenos, que s\u00e3o baratos e dispon\u00edveis comercialmente), HCA, tolueno – levando aos respectivos \u00f3xidos de fosfina com rendimentos acima de 95%, e, em alguns casos, com excesso enantiom\u00e9rico de at\u00e9 80%.<sup>91</sup> Compostos fosforados quirais possuem interessantes aplica\u00e7\u00f5es em cat\u00e1lise assim\u00e9trica, e nesse mesmo trabalho,<sup>91</sup> foi apresentado um belo exemplo de s\u00edntese, em duas etapas, da bifosfina **42**, enantiomericamente pura, com bom rendimento e excelente *ee* ap\u00f3s

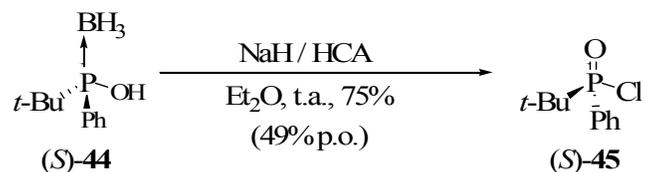
recristalização, a partir da dimerização do óxido de fosfina, com configuração absoluta *R*, **43**, este obtido a partir de uma fosfina racêmica na presença de (-)-mentol e **HCA** (Esquema 10).



**Esquema 10.** Síntese de bis-óxido de fosfina quiral mediada por **HBA**/ $\text{Ph}_3\text{P}$ .

### 1.1.3.2.2 Halogenação de organofosforados

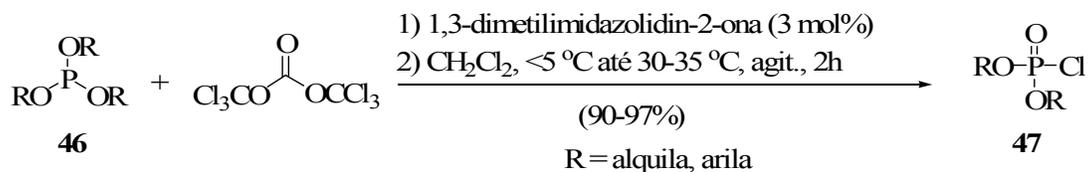
Compostos organofosforados possuem diversas aplicações em diferentes áreas, como indústria, agricultura e medicina, assim como utilidade como intermediários para síntese orgânica.<sup>92</sup> Explorando reações estereosseletivas envolvendo organofosforados, foi reportada a reação do derivado de (*S*)-**44** com **HCA**, na presença  $\text{NaH}$ , resultando na perda do grupo protetor borano e formação exclusiva do óxido de fosfina clorado **45**, com rendimento de 75%, e 49% de pureza óptica (p.o.) do isômero *S* (Esquema 11).<sup>92</sup> Conforme já mencionado, fosfinas quirais são amplamente exploradas em catálise assimétrica.<sup>91,92</sup>



**Esquema 11.** Preparação enantiosseletiva de derivado clorado de óxido de fosfina.

Outro exemplo envolvendo halogenação de organofosforados foi publicado por Wang e colaboradores, e envolve um método simples e eficiente para a síntese de dialquil- e diaril- clorofosfatos, **46**, a partir dos fosfitos, **47**, e bis-(triclorometil) carbonato, na presença do catalisador 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona, conforme o

Esquema 12.<sup>93</sup> Esses produtos têm sido utilizados como inseticidas, pesticidas, e também como intermediários nas sínteses de fosforoamidatos e hidrazidas fosfatadas entre outros.



**Esquema 12.** Transformação de trietoxifosfitos em dialquilquil-clorofosfatos mediadas por *bis*-(triclorometil) carbonato.

### 1.1.3.2.3 Halogenação de aziridinas, enaminas e anéis aromáticos

Aziridinas são compostos heterociclos muito versáteis,<sup>94</sup> sendo que as derivadas de ciclohexano, quando protegidas na forma de *N*-tosil, **48**, levam à formação de *trans*- $\alpha$ -cloroaminas *N*-tosiladas, **49**, com ótimos rendimentos, e sob condições suaves, a partir das reações com agentes halogenantes, dentre eles CCTH (ácido acético, acetamida e HCA), na presença de Ph<sub>3</sub>P (Esquema 13).<sup>95</sup>



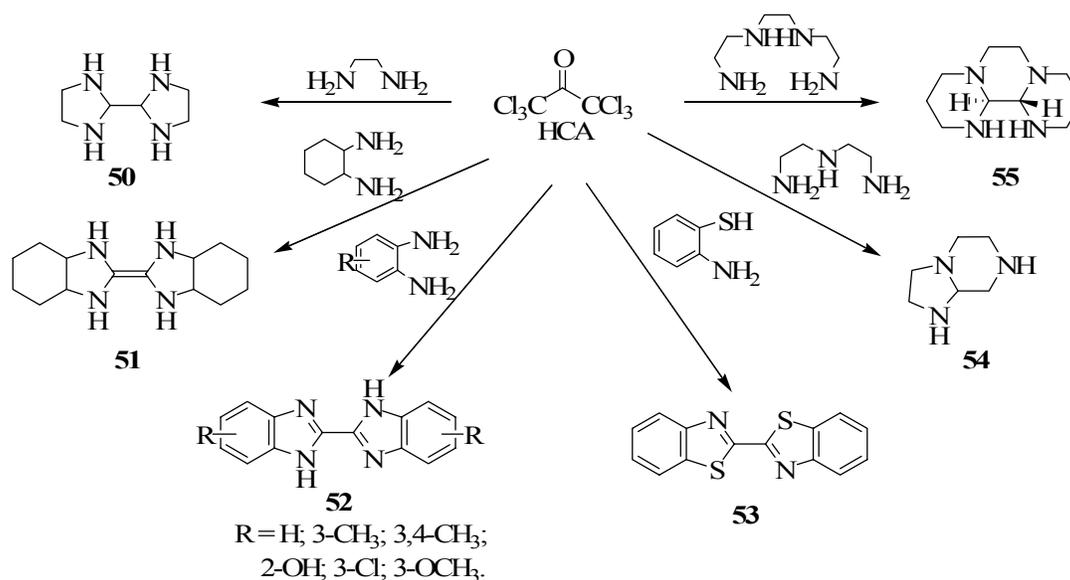
**Esquema 13.** CCTH como agentes halogenantes de aziridinas *N*-tosiladas.

Ainda, na literatura são reportados exemplos de compostos contendo o grupo CX<sub>3</sub> atuando na halogenação de enaminas, para formação de  $\alpha$ -clorocetonas<sup>96</sup> e de anéis aromáticos.<sup>97</sup>

### 1.1.3.3 Uso de CCTH na obtenção de heterocíclicos

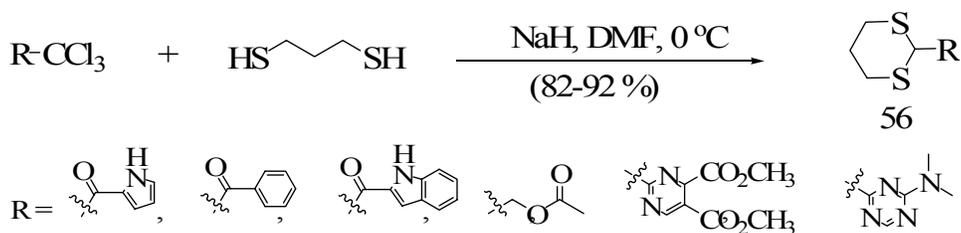
O uso de CCTH como precursores sintéticos para obtenção de compostos heterocíclicos está documentado na literatura. Conforme já apresentado, uréias,

carbonatos alquílicos e ditiocarbonatos alquílicos, todos cíclicos, podem ser obtidos a partir da substituição nucleofílica de  $\text{CCl}_3$  da **HCA** (Esquema 7). Todavia, espécies sem carbonila podem ser obtidas, de acordo com os reagentes (em especial os **CCTH**) e as condições experimentais. Como exemplo, cita-se a própria **HCA**, que reage com diaminas e poliaminas, sob diferentes condições experimentais, formando ligantes heterocíclicos sem carbonila, como os compostos **50** - **55**, apresentados no Esquema 14.<sup>75-80</sup>



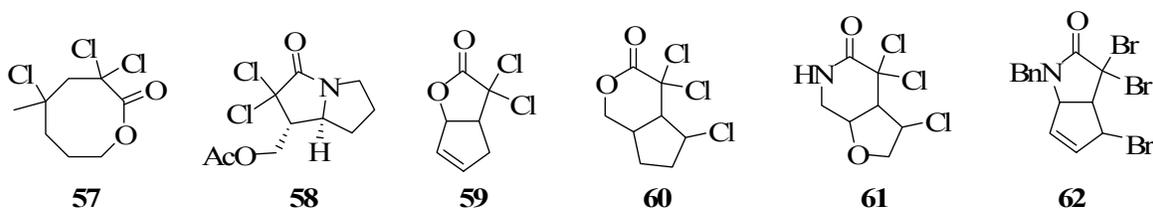
**Esquema 14.** Sínteses de heterocíclicos sem carbonila a partir das reações de **HCA** com di- e poliaminas.

As reações de cetonas, ésteres e heterociclos contendo o grupo triclorometila com tióis, na presença de bases, tais como  $\text{NaH}$ ,  $\text{BuLi}$  ou  $\text{Et}_3\text{N}$ , produzem ditianos.<sup>18,50,98</sup> Quando essas reações são realizadas utilizando-se ditióis, são formados os heterociclos derivados de **56** com ótimos rendimentos (Esquema 15).<sup>98</sup> Ditianos, conhecidos por serem estáveis tanto em meio ácido quanto básico, são importantes sinteticamente, em especial para a formação de ligações carbono-carbono.<sup>98</sup>



**Esquema 15.** Metodologia para obtenção de ditanos cíclicos a partir e derivados do grupo triclorometila.

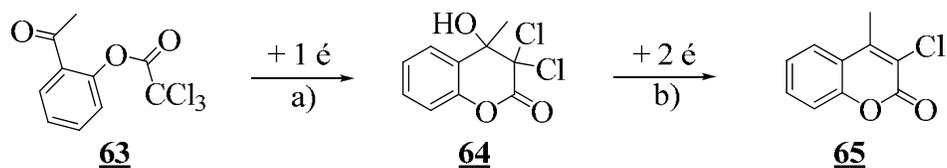
Na literatura, são vários os exemplos reportados para a obtenção de lactonas e lactamas cíclicas, poli-funcionalizadas, a partir das reações de alcenos com trihaloacetatos de alquila ou *N*-alquil trihaloacetamidas, respectivamente.<sup>99-104</sup> As reações são catalisadas por diferentes reagentes, incluindo espécies organometálicas, e podem ocorrer tanto de forma inter- quanto intramolecular, dependendo das estruturas químicas dos reagentes. Na Figura 2, estão apresentados seis exemplos desses compostos (estruturas **57** - **62**).



**Figura 2.** Exemplos de lactonas e lactamas cíclicas obtidas a partir de CCTH.

Tricloroacetatos de alquila também são reportados nas condensações com aldeídos para formar  $\alpha$ -cloroepóxidos com bons rendimentos,<sup>105</sup> e com aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados para formar ciclopropanos polisubstituídos também com bons rendimentos.<sup>106</sup>

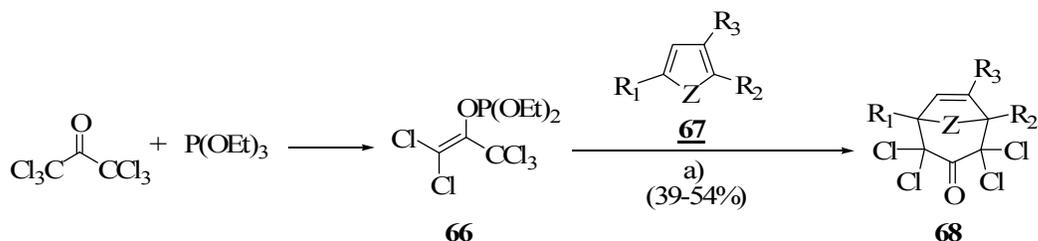
Em ambos os trabalhos, as reações foram mediadas eletroquimicamente. Em se tratando de eletrossíntese envolvendo tricloroacetatos de alquila, foi reportado que o éster **63** pode ser reduzido, controlando-se o potencial, à  $\alpha,\alpha$ -dicloro- $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metil lactona **64**, que por si, pode ser convertida, utilizando novamente eletroquímica, na cumarina 3-clorada **65** (Esquema 16).<sup>107,108</sup> Cumarinas são heterociclos com importantes aplicações biológicas, tais como anti-HIV, anti-carcinogênica, hipnótica, anti-fúngica, inseticida, no tratamento de diabetes, entre outras.<sup>107,108</sup>



- a) i) SSE; CH<sub>3</sub>CN/LiClO<sub>4</sub>; cátodo: Hg, -0.5V (vs. SCE). ii) H<sup>+</sup>  
 b) ii) SSE: CH<sub>3</sub>CN/LiClO<sub>4</sub>; cátodo: Hg, -0.8V (vs. SCE).

**Esquema 16.** Eletrossíntese da cumarina clorada a partir do éster triclorometila **63** via intermediário lactônico polissubstituído **64**.

A reação típica de Perkow é outro exemplo de uso da **HCA** como precursora de compostos cíclicos/heterocíclicos polifuncionalizados. HCA com trifetilfosfato resulta no fostafo enólico **66**, que reage com os 1,3-dienos **67**, na presença de 2,2,2-trifluoretóxido de sódio/2,2,2-trifluoetanol, para formar os derivados de **68**, que incluem cetonas[3.2.1] bicíclicas e derivados furanóicos,  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraclorosubstituídos, com rendimentos moderados (Esquema 17),<sup>109</sup> que podem atuar como precursores sintéticos úteis. **HCA** foi reportada, também, como catalisadora na conversão de olefinas em epóxidos, especialmente, em derivados esteroidais.<sup>110,111</sup>

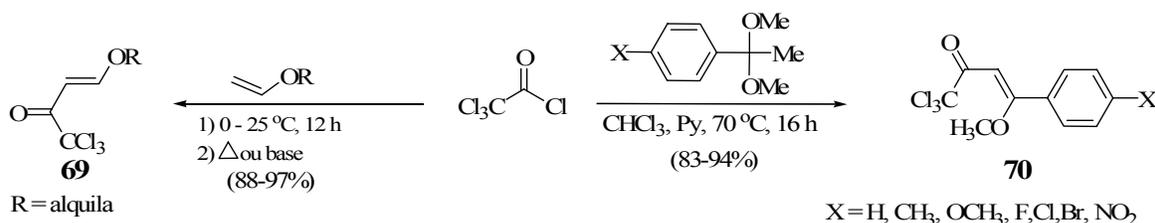


- a) CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>ONa / CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH, 0 °C (30 min) - t.a. (24 h). R<sub>1</sub> = H, CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>=C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; R<sub>3</sub> = H, CH<sub>3</sub>; Z = O, CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>

**Esquema 17.** Síntese de biciclos tetraclorados a partir de **HCA**.

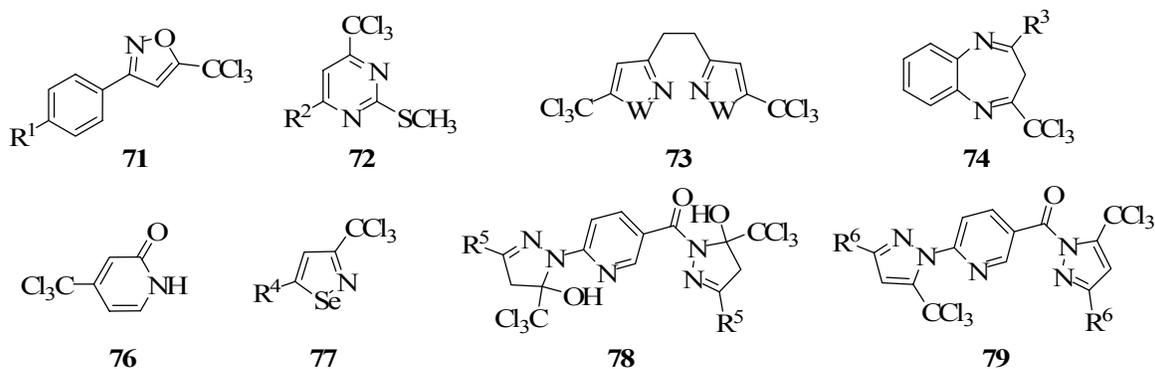
Martins e colaboradores publicaram dezenas de trabalhos explorando a síntese compostos heterociclos contendo o substituinte CCl<sub>3</sub>. O principais precursores sintéticos utilizados pelo grupo de pesquisa incluem os derivados de 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas, que levam à síntese de diferentes classes de heterociclos, tais como pirazóis, izoxazóis, pirimidinas, entre outros, já apresentados em parte em um artigo de

revisão,<sup>112</sup> em 2004. Esses CCTH atuam como blocos de construção bastante interessantes, com destaque para o fato de suas sínteses serem a partir de reagentes disponíveis comercialmente e a preços acessíveis. As principais maneiras de preparação desses precursores é a partir das reações de cloreto de tricloroacetila com éteres vinílicos ou alquil-*orto*-acetatos, exemplificados no Esquema 18, para a obtenção dos compostos **69** e **70**, respectivamente.<sup>112</sup>



**Esquema 18.** Exemplos de metodologias para obtenção de precursores sintéticos 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-alquen-2-onas.

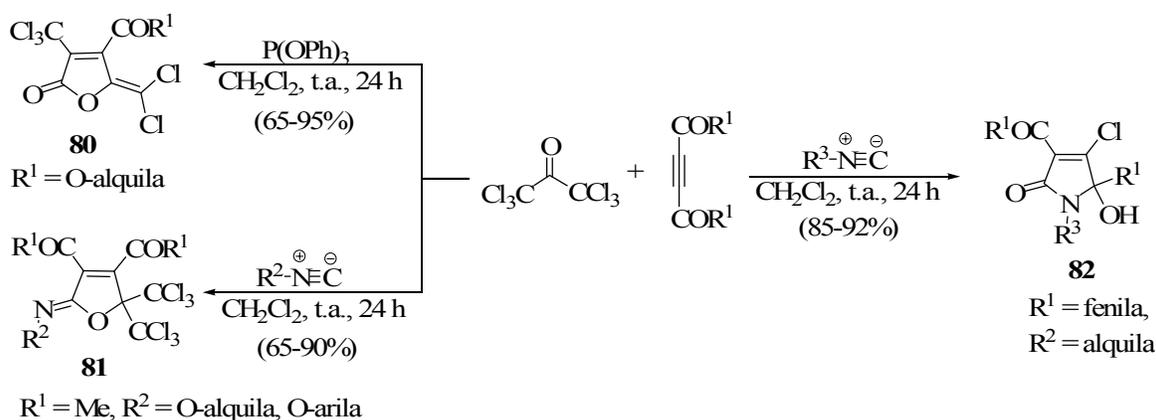
Dentre dezenas de trabalhos realizados pelos pesquisadores mencionados no parágrafo anterior, a Figura 3 apresenta alguns dos exemplos de compostos heterocíclicos obtidos contendo o grupo  $\text{CCl}_3$  presentes em suas estruturas (**71** - **79**), o que lhes agrega diferentes propriedades em relação aos seus derivados não halogenados.<sup>113-125</sup>



$\text{R}^1 = \text{H, Me, F, Cl, Br, NO}_2$ ;  $\text{R}_2 = \text{bromo-alquila}$ ;  $\text{R}^3 = \text{arila}$ ;  $\text{R}^4 = \text{alquila, fenila}$ ;  $\text{R}^5 = \text{fenila, 4-OMePh, 4-NO}_2\text{Ph, 4,4'-bifenila}$ ;  $\text{R}^6 = \text{fenila}$ ;  $\text{W} = \text{N-fenila, O}$ .

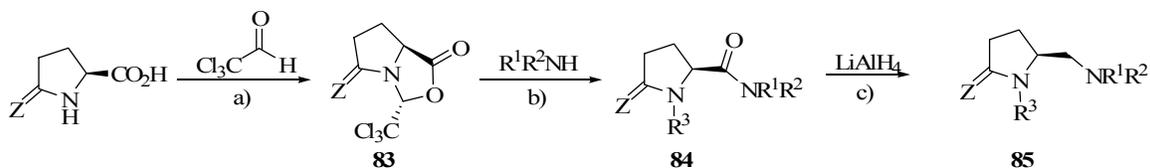
**Figura 3.** Heterocíclicos contendo o grupo  $\text{CCl}_3$  sintetizados pelo grupo de Martins e colaboradores através de precursores derivados de **69** e **70**.

Yavari e colaboradores<sup>126,127</sup> publicaram reações de **HCA** com acetilenos ativados por grupos carbonílicos, levando à formação de derivados furanóicos polissubstituídos **80** na presença de trifenilfosfíto, ou dos compostos derivados de **81** na presença de isocianato, ambos com bons resultados (Esquema 19).<sup>126</sup> Quando os derivados acetilênicos cetônicos reagiram com **HCA** na presença de isocianato, foram obtidos os derivados piranóicos polissubstituídos **82** com ótimos rendimentos.<sup>127</sup> Essas duas classes, como vários outros heterociclos, são bastante interessantes do ponto de vista biológico, podendo atuar como blocos de construção para obtenção de novos agentes em função de suas polifuncionalidades.



**Esquema 19.** Reações de **HCA** com acetilenos ativados.

Heterocíclicos contendo o grupo  $\text{CX}_3$  são relatados em outras interessantes aplicações sintéticas, tais como: expansão de anéis,<sup>128-130</sup> síntese de heterocíclicos,<sup>131</sup> obtenção de  $\alpha$ -clorocetonas derivadas de quinoxalina,<sup>132</sup> cloro-olefinas,<sup>132</sup> entre outros. Como derradeiro exemplo da obtenção e aplicação sintética de heterociclos contendo o grupo  $\text{CX}_3$ , o Esquema 20 apresenta a síntese de diaminas vicinais quirais derivadas de prolina com bons rendimentos.<sup>134</sup> A reação de cloral com prolina ou *oxo*-prolina leva à obtenção dos heterociclos triclorometilados **83**, que reagem com diferentes aminas, via abertura de anel, para formar as respectivas amidas **84**, que por si, são reduzidas por  $\text{LiAlH}_4$  às diaminas quirais **85**, com a mesma estereoquímica da prolina de partida

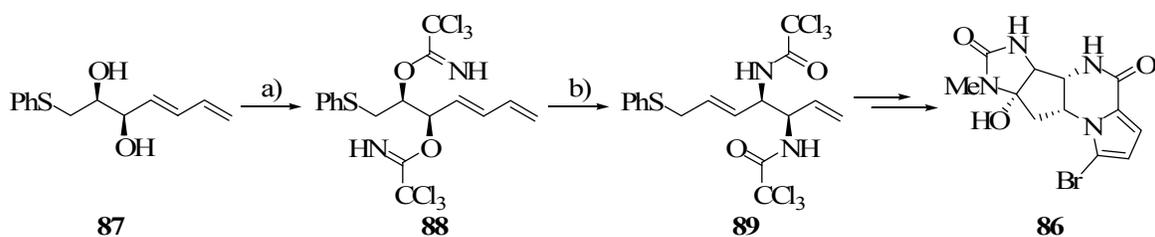


a) PhCH<sub>3</sub> ou CHCl<sub>3</sub>, *p*-TSA, refluxo, 3-16h, Z = H<sub>2</sub>, O, (91-92%); b) CH<sub>3</sub>CN ou EtOH, t.a., 10 min, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, alquila, benzila, R<sup>3</sup> = H, CHO, (60-95%); c) THF, refluxo, 20 °C, 20 min, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = alquila, (70-90%)

**Esquema 20.** Heterocíclicos derivados das condensações de cloral e derivados de prolina como precursores para síntese de diaminas quirais.

### 1.1.3.4 Rearranjo de Overman

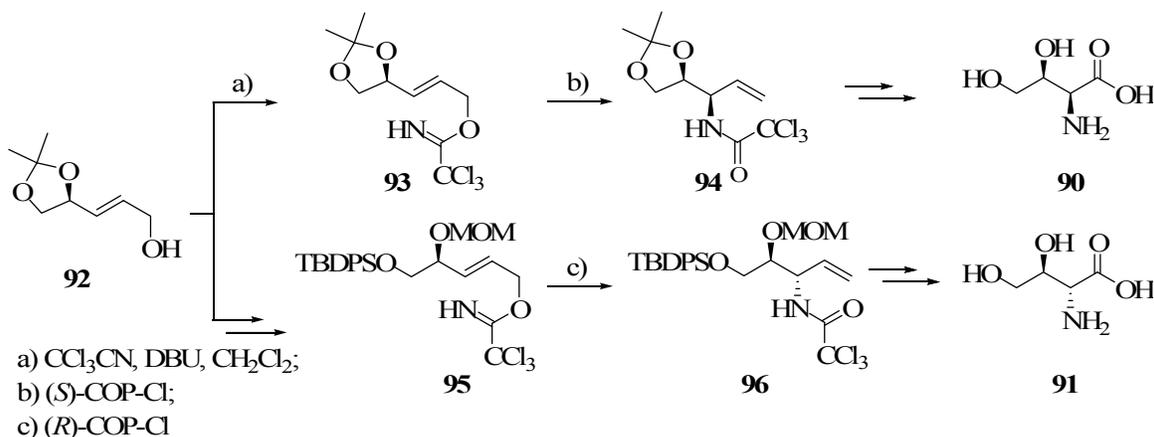
Falando em CCTH, não se pode deixar de falar do rearranjo aza-Claisen, a partir das reações de álcoois alílicos com tricloroacetona, produzindo tricloroacetimidatos, que podem ser rearranjados, por aquecimento ou cataliticamente, às respectivas tricloroacetamidas. O método, também conhecido como rearranjo de *Overman*,<sup>135-139</sup> tem como suas principais virtudes, as suaves condições das reações, a transferência de quiralidade de álcoois para as tricloroacetamidas (que podem ser convertidas em aminas livres), e a obtenção de enantiômeros a partir de álcoois alílicos primários via utilização de catalisadores quirais. Por isso, este rearranjo tem sido idéia central de diversos trabalhos de síntese orgânica publicados na literatura, especialmente, na obtenção de produtos naturais nitrogenados, incluídos em recente revisão.<sup>135</sup> Como ilustração, na obtenção do alcalóide (-)-*agelastatin*<sup>136</sup>, **86**, que possui atividades anti-tumorais, o diol alílico quiral **87**, que pode ser obtido como único isômero, reage com acetonitrila para formar o *bis*-tricloroacetimidato **88**. Este, por sua vez, sofre rearranjo de Overman, via aquecimento, para obtenção da *bis*-tricloroacetamida **89**, com manutenção de quiralidade, e que após sucessivas transformações sintéticas origina o alcalóide **86** (Esquema 21).



a)  $\text{CCl}_3\text{CN}$ , DBU,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  - t.a.; b)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , *o*-xileno,  $140\text{ }^\circ\text{C}$ ; 58% (duas etapas).

**Esquema 21.** Aplicação do rearranjo térmico de Overman na obtenção de produtos naturais.

No Esquema 22, estão apresentados os procedimentos sintéticos para obtenção de ácidos (2*S*,3*S*)- e (2*S*,3*R*)-2-amino-3,4-dihidroxitubíricos (**90** e **91**), baseados no uso de catalisadores quirais de paládio.<sup>137</sup> O álcool alílico **92**, obtido a partir da redução do respectivo ácido carboxílico, reage com tricloroacetimidato, na presença de DBU, para formar o tricloroacetimidato **93**, que sofre rearranjo de Overman, mediado pelo catalisador quiral de paládio (*S*)-COP-Cl, formando a (2*S*,3*S*)-tricloroacetamida, **94**, (com excesso de 52:1 em relação ao isômero 2*S*,3*R*), e que pode ser transformada no (2*S*,3*S*)-aminoácido **90**. Este composto não é natural, todavia, seu isômero (2*S*,3*R*) está presente no cogumelo comestível *Lyophyllum ulmarinum*, e também pode ser obtido, a partir da obtenção de um diol protegido, com TBDPS e MOM, que é convertido ao tricloroacetimidato **95**, que na presença, agora de (*R*)-COP-Cl é rearranjado à (2*S*,3*R*)-tricloroacetamida **96** (com excesso de 16:1 em relação à amida 2*S*,3*S*), e que pode ser transformado no (2*S*,3*R*)-aminoácido **91**.

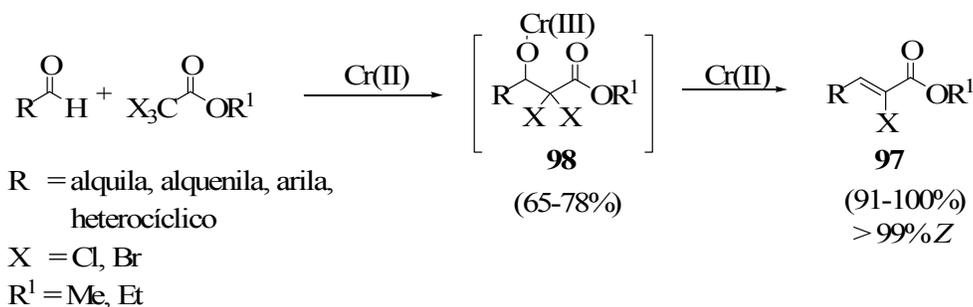


**Esquema 22.** Síntese enantiosseletivas de aminoácidos via rearranjos de Overman, mediados por catalisadores quirais de paládio.

O rearranjo de Overman assimétrico pode ser realizado por diferentes catalisadores metálicos, dependendo dos substratos e condições.

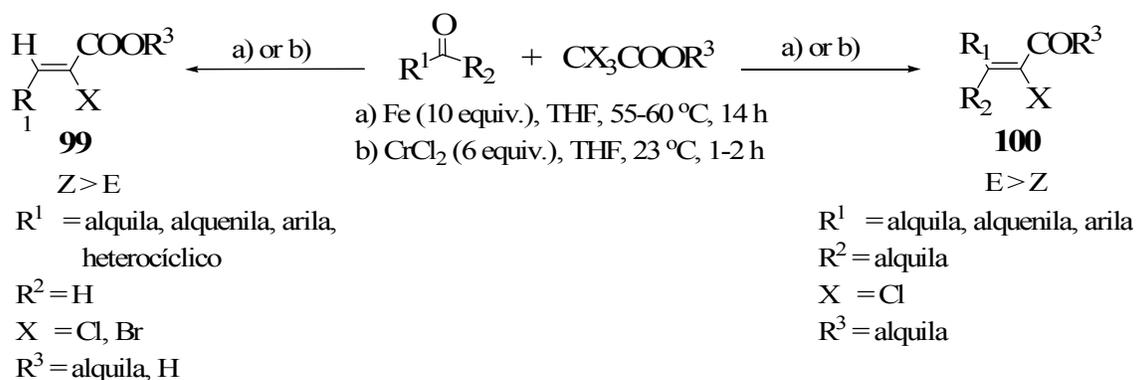
### 1.1.3.5 CCTH nas sínteses estereosseletivas de compostos carbonilados $\alpha$ -halogenados- $\alpha,\beta$ -insaturados.

Recentemente, muita atenção tem sido prestada às reações de condensação estereosseletiva de CCTH com espécies carboniladas, especialmente aldeídos e cetonas, mediadas por diferentes metais, que levam à formação de derivados carbonilados  $\alpha,\beta$ -insaturados- $\alpha$ -halogenados, importantes blocos de construção para as sínteses de aminoácidos, heterociclos, aziridinas, polímeros, além das sínteses de fármacos e produtos naturais.<sup>140,141</sup> Falck e colaboradores reportaram uma série de trabalhos explorando essas reações. O Esquema 23 mostra a condensação de trihaloacetatos de alquila com aldeídos, mediadas por Cr(II), levando à formação de  $(Z)$ - $\alpha$ -halo-acrilatos **97**, com altos rendimentos e alta seletividade em favor do isômero  $Z$ .<sup>140</sup> Controlando as condições experimentais, foram isoladas como intermediários das reações, dihaloidrinas **98** com bons rendimentos.<sup>140</sup>



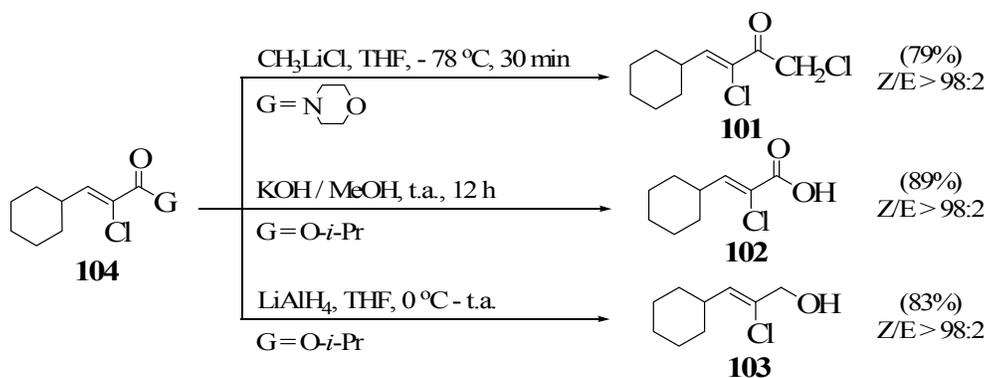
**Esquema 23.** Síntese estereosseletiva de (*Z*)- $\alpha$ -halo-acrilatos e dihaloidrinas a partir de condensações de CCTH e aldeídos.

Como o método se mostrou bastante interessante, foram testados outros reagentes, e, dessa forma, as condensações de aldeídos com triclorocetonas e tricloroacetamida, mediadas por Cr(II) levaram à obtenção de (*Z*)- $\alpha$ -cloro-cetonas e (*Z*)-cloro-amidas, ambas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, respectivamente, com rendimentos de 88% e estereosseletividade >99%, além de dicloroidrinas com 75% a 87% de rendimento.<sup>142</sup> Apesar dos ótimos resultados, a toxicidade do cromo é um fator negativo nas reações, e, dessa forma, foi desenvolvida uma metodologia visando o uso de Fe(0), como mediador dessas condensações, que se mostrou bastante efetivo tanto em termos de rendimentos quanto de estereosseletividade dos (*Z*)- $\alpha$ -haloacrilatos **99** (Esquema 24).<sup>143</sup> Nesse mesmo trabalho, foram estudadas as condensações de cetonas com tricloroacetato de metila, mediadas por Cr(II) e Fe(0), e, como resultado, foi verificado, para ambos os metais, que a estereosseletividade foi em favor do isômero *E* das  $\alpha$ -cloro-cetonas- $\alpha,\beta$ -insaturadas **100** ou seja, inversa àquelas envolvendo condensações com aldeídos, sendo que os resultados usando Fe(0) foram superiores ao do Cr(II), especialmente nas reações com cetonas.<sup>143</sup> Tanto para as condensações com aldeídos quanto para cetonas, em vários exemplos, a estereosseletividade foi  $\geq 95\%$ .



**Esquema 24.** Síntese estereosseletiva de (*Z*)- $\alpha$ -halo-acrilatos e (*E*)- $\alpha$ -halo-cetonas- $\alpha,\beta$ -insaturadas a partir de condensações de CCTH com aldeídos e cetonas.

Na mesma linha de pesquisa, Concellón e colaboradores exploraram o uso de manganês como mediador das condensações de aldeídos com trihaloacetatos de alquila e tricloroacetamidas, produzindo os respectivos ésteres e amidas  $\alpha$ -halo- $\alpha,\beta$ -insaturados com estereosseletividade > 98%, em favor do isômero *Z*, e rendimentos de 62% a 95% e 73% e 88%, respectivamente.<sup>144,145</sup> Foram testadas reações de substituição nucleofílica e redução em alguns dos produtos, culminando na manutenção da estereoquímica *Z* da cetona **101**, do ácido carboxílico **102** e do álcool **103**, a partir das reações de **104** com organolítio, hidróxido e LiAlH<sub>4</sub>, respectivamente (Esquema 25).<sup>144,145</sup>

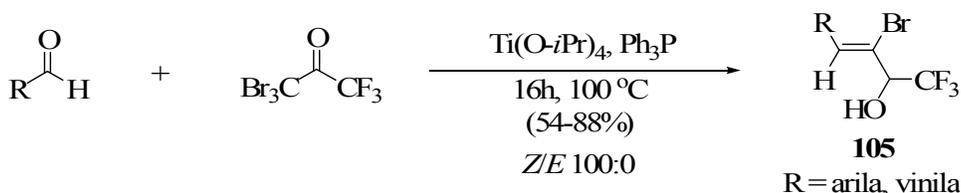


**Esquema 25.** Exemplos de transformações sintéticas (*Z*)-cloro-aminas e cetonas com manutenção de estereoquímica.

Em todos os trabalhos apresentados nesse item,<sup>140-145</sup> foram utilizados aldeídos, cetonas e amidas bastante elaboradas, contendo, por exemplo, grupos olefinicos,

anilínicos, anisólicos, nitro, heterocíclicos, entre outros, e mesmo assim as reações ocorreram exclusivamente na carbonila, o que faz do método um excelente processo para obtenção de blocos de construção polifuncionais. Ambos os grupos de pesquisa propuseram mecanismo para explicar as estereoquímicas dos produtos.<sup>140-145</sup>

O Esquema 26 mostra a condensação de aldeídos com tribromotrifluoroacetona (**TBTFC**), mediada por  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  e  $\text{Ph}_3\text{P}$ , em uma etapa, para obtenção dos alcoóis bromoalílicos trifluorometilados **105**, com rendimentos razoáveis e estereosseletividade de 100:0 em favor do isômero *Z*.<sup>146</sup>

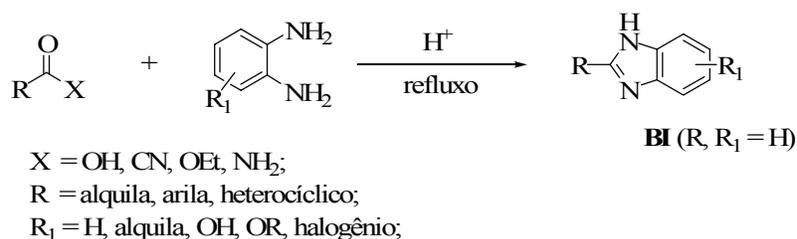


**Esquema 26.** Condensação de aldeídos e **TBTFC** na obtenção de alcoóis bromoalílicos trifluorometilados.

## 1.2 Heterocíclicos derivados de benzimidazol, quinoxalina e 1,10-fenantrolina: métodos de preparação e aplicações

### 1.2.1 Derivados de benzimidazol (BI)

A estrutura química dos derivados de **BI**, como o próprio nome sugere, é constituída pela fusão de um anel benzênico com um grupo imidazol. Existe uma enorme gama de derivados de **BI** descritos na literatura, assim como os métodos de obtenção. Em geral, os derivados de **BI** são obtidos a partir da condensação, geralmente catalisada por ácido, de um ácido carboxílico, ou derivado, com uma *o*-diamina aromática, sob condições térmicas (Esquema 27).<sup>147-157</sup> Todavia, as energias de ultrassom<sup>75-80</sup> e microondas<sup>153-154</sup> têm sido empregadas, com sucesso, destacadamente para obtenção de compostos do tipo *bis*-benzimidazol.



**Esquema 27.** Metodologias para preparação de derivados de **BI**.

Muitos ligantes derivados de **BI** apresentam potentes atividades biológicas para diferentes fins, tais como anti-tumoral,<sup>147,155</sup> anti-HIV,<sup>156</sup> anti-parkinsoniana,<sup>157</sup> anti-morte celular,<sup>158</sup> como inibidor de HCV NS3/NS4A serina protease,<sup>159</sup> entre outras.

Os derivados de **BI** também são amplamente explorados na Química de coordenação. Recentemente, um complexo de Ru(II), **106**, formado por dois ligantes distintos, uma molécula derivada de 1,10-fenantrolina (**PHEN**) e mais um composto contendo duas unidades benzimidazólicas e dois átomos de enxofre, também coordenantes, foi mostrado ligar-se fortemente ao DNA. Apresenta, outrossim, alta eficiência no combate a tumores, em especial ao melanoma (A375), evidenciando-se mais potente que o composto cisplatina (um dos agentes anti-tumorais mais utilizados para diferentes anomalias), e 3 e 90 vezes menos citotóxicos, para células normais, que cisplatina e andriamicina, respectivamente.<sup>155</sup>

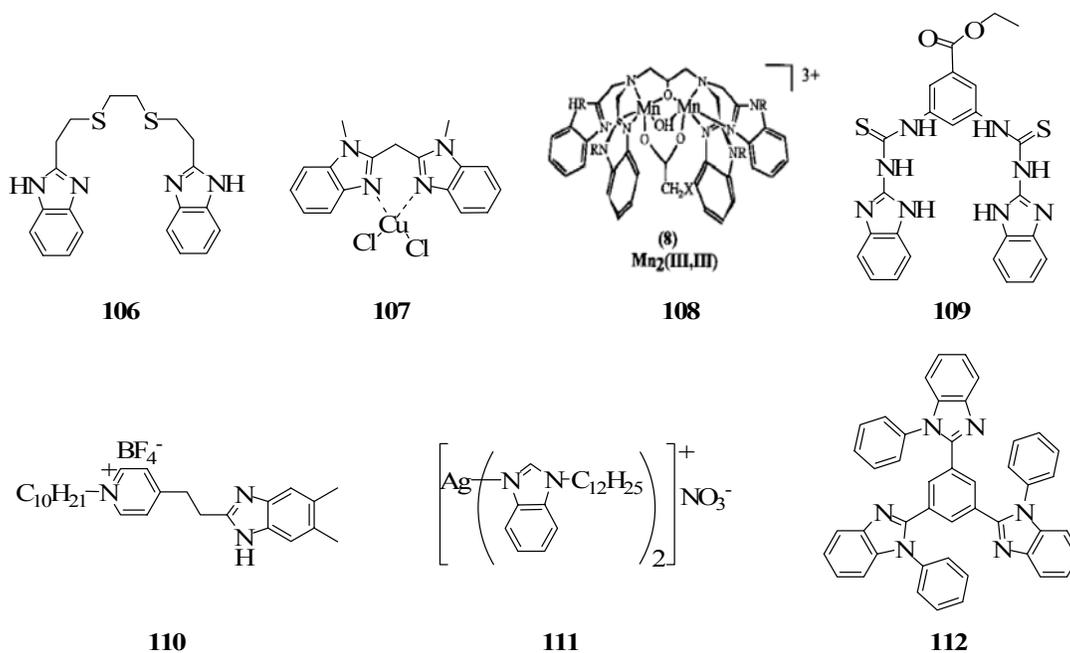
São citados na literatura complexos de coordenação de **BI** com os metais de transição Co,<sup>160,161</sup> Ni,<sup>160,161</sup> Cu,<sup>160,162</sup> Zn,<sup>160,161</sup> Mn,<sup>163</sup> Ag,<sup>164,165</sup> Au,<sup>166</sup> Cr<sup>167</sup> e Re<sup>168</sup>, que tiveram suas estruturas definidas e suas propriedades estudadas. Dentre esses complexos, podem-se destacar os de Cu(II) derivados do metileno-*bis*(*N*-metil)benzimidazol, **107**, que têm grande aplicação na indústria por sua função de homopolimerizar e copolimerizar olefinas e acrilatos.<sup>162</sup> Dismukes e colaboradores reportaram um complexo binuclear de Mn que atua como modelo para a catalase (Estrutura **108**).<sup>166</sup> Ainda, complexos de **BI** com os lantanídeos La, Pr, Eu, Gd, Tb, e Yb apresentam elevada fluorescência.<sup>169</sup>

Jang e colaboradores publicaram, recentemente, um composto, **109**, contendo dois grupos **BI** conjugados com tiouréia, doadores de ligação de hidrogênio, que se mostrou um excelente receptor híbrido seletivo para PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, através de mudança na fluorescência, o

que não ocorre em presença de  $F^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ,  $CN^-$ ,  $ClO_4^-$ ,  $H_2PO_4^-$ ,  $HPO_4^{2-}$ ,  $AcO^-$ ,  $NO_2^-$ ,  $CO_3^{2-}$ ,  $HCO_3^-$ ,  $SO_4^{2-}$  e/ou  $HSO_4^-$ .<sup>170</sup>

Clarkson e Li utilizaram o di-cátion da molécula etileno-bis(1*H*-benzimidazol) como um templatado que se intercala na cavidade de um éter de coroa, e que pode ter aplicação em dispositivos do tipo interruptores moleculares (“liga-desliga”).<sup>171</sup>

Derivados de **BI** tem sido explorados também como cristais líquidos,<sup>165,172</sup> incluindo compostos betaínicos, **110**, e complexos metálicos, **111**, e também em dispositivos OLED,<sup>173-175</sup> exemplificado pela estrutura **112**. Os derivados de **BI** representados pelas estruturas **106** - **112** estão apresentados na Figura 4.

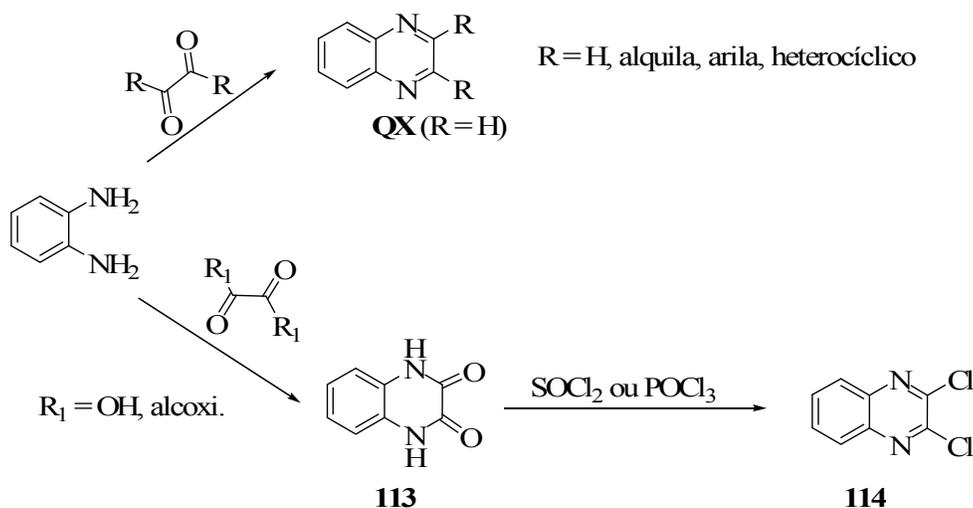


**Figura 4.** Derivados de **BI** de interesse para aplicações de âmbito tecnológico.

### 1.2.2 Derivados de quinoxalina (QX)

A reação entre o-fenilenodiamino e dialdeído<sup>176,177</sup> ou dicetona<sup>178-182</sup>, leva a formação do composto **QX**, ou do respectivo derivado 2,3-substituído por grupos alquilas, arilas ou heterociclos. Todavia, quando se reage o-fenilenodiamina com ácido oxálico<sup>183</sup> ou com algum éster derivado<sup>184</sup>, é obtido o composto 1,4-dihidroquinoxalina-

2,3-diona, **113**, que reage com cloreto de tionila,<sup>185</sup> ou cloreto de fosforila,<sup>186,187</sup> formando o composto 2,3-dicloroquinoxalina, **114** (Esquema 28), onde os cloros são susceptíveis à substituição nucleofílica.<sup>185,187,188</sup>



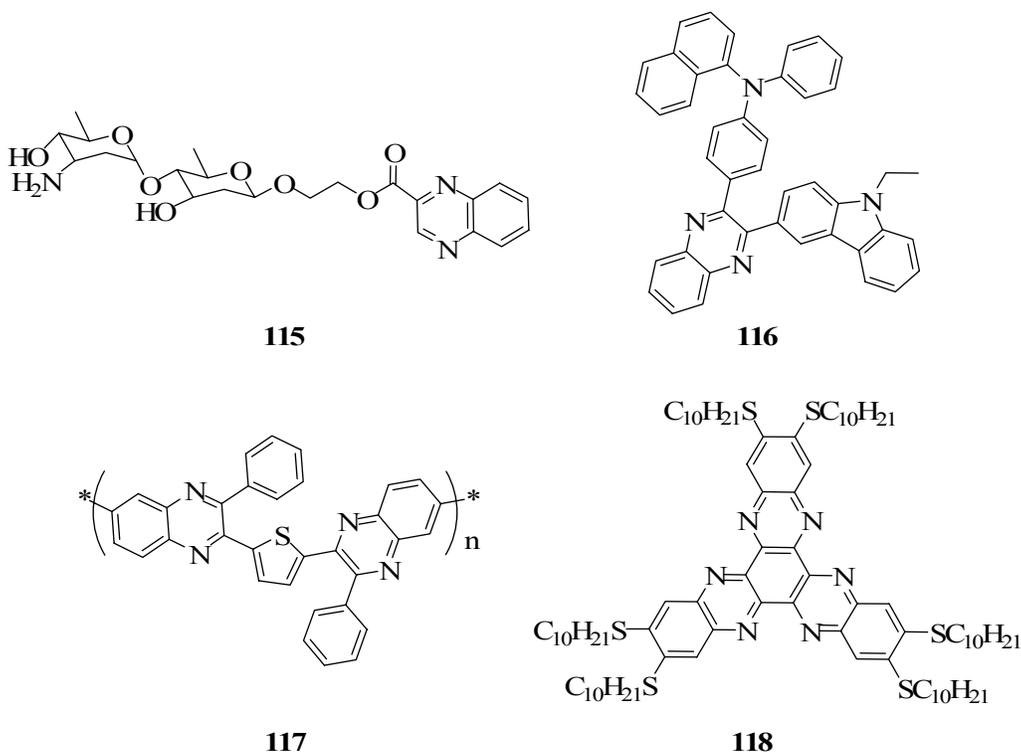
**Esquema 28.** Sínteses dos heterocíclicos **QX**, **113** e **114**.

Os derivados de **QX** apresentam diversos tipos de atividades biológicas, como anti-HIV,<sup>189</sup> anti-câncer,<sup>190-192</sup> anti-malária,<sup>193</sup> anti-viral,<sup>194</sup> anti-bacteriana,<sup>194</sup> em especial, quando os mesmos se encontram na forma de N-óxido, incluindo complexos de coordenação. Alguns dos compostos de coordenação citados na literatura são mononucleares<sup>191,195</sup> de  $\text{Cu}^{\text{II}}$ ,  $\text{Ni}(\text{II})$ ,  $\text{Pd}(\text{II})$  e  $\text{Pt}(\text{II})$  e binucleares<sup>183</sup> de  $\text{Co}^{\text{II}}$ ,  $\text{Ni}^{\text{II}}$ ,  $\text{Cu}^{\text{II}}$  e  $\text{Zn}^{\text{II}}$ .

Derivados de **QX** são conhecidos, também, por serem intercaladores do DNA.<sup>192,194,196</sup> Um exemplo bastante interessante envolve moléculas de **QX** possuindo um dissacarídeo dotado de um grupo amino, **115**, que se mostrou altamente eficaz na foto-clivagem do DNA.<sup>196</sup>

Os derivados de **QX** são conhecidos como materiais transportadores de elétrons,<sup>178</sup> sendo altamente explorados como OLED's devido a suas propriedades luminescentes, incluindo moléculas com baixos pesos moleculares<sup>178,197,198</sup> ou polímeros conjugados.<sup>197-181,199</sup> Um exemplo de molécula pequena está representado pela estrutura **116**.<sup>178</sup> Já a estrutura **117** trata de um polímero formado por grupamentos quinoxalínicos, deficientes em elétrons, intercalados por grupos tiofeno doadores de elétrons, onde a

transferência intramolecular de elétrons entre essas duas unidades tende a diminuir as diferenças entre HOMO e LUMO.<sup>180</sup> Ainda, derivados de **QX** são explorados como cristais líquidos<sup>200,201</sup>, exemplificado pela estrutura **118**, de um cristal líquido discótico transportador de carga.<sup>200</sup> Derivados de **QX** também têm sido explorados em células fotovoltaicas, quando ligadas a porfirinas<sup>182</sup>, por exemplo.



**Figura 5.** Exemplos de derivados de **QX** que possuem interessantes aplicações em química biológica e de materiais.

Derivados de **QX** fusionados a outros heterocíclicos também têm sido reportado com destaque na literatura. Um exemplo é 1,2,5-tiadiazol-[3,4g]-quinoxalina, **TDAQX**, que é um ligante com conjugação  $\pi$ -estendida contendo tanto o grupo **QX** quanto o 2,1,3-tiadiazol (**TDA**). Conforme visto, os derivados de **QX** possuem interessantes aplicações em dispositivos óptico-eletrônicos, assim como os derivados **TDA**, que certamente possuem suas maiores aplicações envolvendo o uso em materiais luminescentes, especialmente quando as posições 4 e 7 contêm substituintes alcinos, aromáticos ou heterocíclicos, que os levam a serem aplicados em cristais líquidos<sup>202</sup> e dispositivos

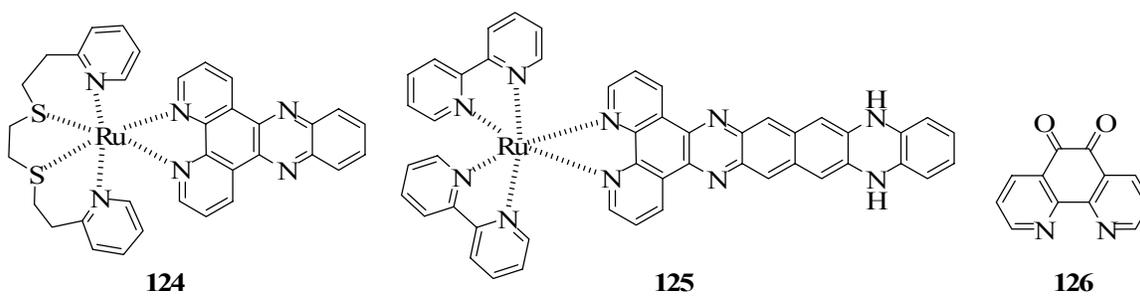
OLED, incluindo moléculas pequenas,<sup>202-204</sup> e polímeros conjugados,<sup>205-209</sup> como células solares.<sup>211</sup> Todavia, derivados de **TDA** também são citados como intercaladores do DNA.<sup>212</sup>

O heterocíclico **TDAQX** tem sido reportado em interessantes exemplos envolvendo a Química de materiais. Qiang e colaboradores reportaram alguns derivados de **TDAQX** possuindo interessantes propriedades eletroluminescentes para aplicações em dispositivos OLED, representados pela estrutura do cromóforo **119**.<sup>212</sup> Ainda, outros trabalhos focam o “esqueleto” **TDAQX** como espaçador que intensifica a comunicação eletrônica ressonante entre duas porfirinas de zinco através de grupos alcino, que culmina em diminuição do *gap* de energia (estrutura **120**).<sup>213</sup> O uso de derivados de **TDAQX** são reportados em polímeros conjugados para aplicações como diodos emissores de luz,<sup>214-217</sup> destacando-se a busca por células solares,<sup>214-216</sup> uma das tecnologias que estão sendo desenvolvidas para solucionar o problema da necessidade energética no mundo<sup>214</sup>, e exemplificada pelo polímero **121**, que possui um pequeno *gap* de energia.<sup>215</sup> Outro exemplo envolvendo derivados **TDAQX** diz respeito ao composto **122**, contendo quatro grupos silil-etinil, e sua conversão reversível à espécie anti-aromática estável **123**, por meio de adição de hidrogênios via processo redox.<sup>218</sup> Os compostos **117** - **121** estão apresentados na Figura 6.

De modo geral, esses derivados são sintetizados a partir da conversão de 1,2-diaminobenzeno em **TDA**, seguida de sucessivas transformações químicas,<sup>214</sup> todavia outros procedimentos sintéticos partindo de reagentes mais elaborados são descritos.<sup>218</sup>

Outros derivados de **QX** com conjugação  $\pi$ -estendida envolvem derivados de pirazolquinoxalina (**PAZQX**), sendo bastante explorados como conectores de grupos 1,10-fenantrolina (**PHEN**),<sup>219,220</sup> e visados como futuros materiais condutores,<sup>221</sup> apesar de pouco mencionados na literatura para esse fim. Dentre os trabalhos reportados, esse heterocíclico foi recentemente relatado em um exemplo envolvendo cápsulas moleculares (do inglês, *molecular capsules*), compostos potencialmente de interesse para aplicações como substratos para mimetização enzimática e tecnologias de separação, entre outros.<sup>222</sup>





**Figura 7.** Derivados de **PHEN** de interesse tecnológico e sintético.

## CAPÍTULO 2

### 2. JUSTIFICATIVAS E OBJETIVOS

#### 2.1 Reações de hexabromoacetona

Os compostos orgânicos contendo os grupos  $\text{CCl}_3$  e  $\text{CBr}_3$ , englobando desde halofórmios, **THMC**, **CCTH** até heterocíclicos, possuem uma enorme gama de aplicações em síntese. As *N*-alquil tricloroacetamidas têm atraído atenção em função do rearranjo de Overman<sup>135-139</sup> e na obtenção estereosseletiva de (*Z*)-cloro amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.<sup>144,145</sup> Destacam-se as aplicações sintéticas da **HCA**, um reagente multipropósito extensamente estudado, inclusive por nosso grupo de pesquisa, reportado em um grande número de trabalhos de relevância<sup>4,74-86,92,95,96,109-111,126,127</sup>. Todavia, suas análogas bromadas, *N*-alquil tribromoacetamidas e hexabromoacetona (**HBA**) foram muito pouco exploradas em síntese orgânica. Mesmo tendo seu método de preparação<sup>229</sup> reportado há 40 anos, os únicos exemplos envolvendo o uso da **HBA** em síntese orgânica dizem respeito à obtenção do composto **6** via reação com cloreto de tribromoacetila, mediada por magnésio<sup>26</sup>, e, recentemente, como um excelente agente halogenante de álcoois<sup>87</sup>.

Dessa forma, nessa parte do presente trabalho busca-se:

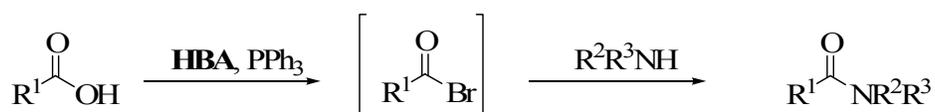
► preparar a **HBA** pelo método de Gilbert<sup>229</sup> e caracterizá-la, de forma inédita, por IV, RMN de  $^{13}\text{C}$  e cristalografia de raios-X.

► verificar a atuação da **HBA** como agente tribromoacetilante de aminas, no intuito de se obter tribromoacetamidas sob suaves condições (Esquema 29). As *N*-alquil tribromoacetamidas são inexploradas em síntese orgânica, e, dessa forma, o desenvolvimento de um método simples para sua obtenção é um incentivo a explorá-las, futuramente, como precursores sintéticos. Ainda, poder-se-á averiguar acerca da atuação de  $\text{CBr}_3$  como grupo de saída, pouco relatada na literatura, ao contrário do análogo  $\text{CCl}_3$ .



**Esquema 29.** Tribromoacetilação de aminas por **HBA**.

► estudar comportamento da **HBA** como fonte de bromo na halogenação de ácidos carboxílicos em presença de trifenilfosfina, e conseqüente formação de amidas, a partir de reações *in situ* com aminas (Esquema 30). Nesse contexto, a **HBA** poderá ser um reagente altamente eficaz nesse tipo de halogenação, assim como se mostrou para as reações com alcoóis.<sup>229</sup>



**Esquema 30.** Bromação de ácidos carboxílicos por **HBA**/ $\text{PPh}_3$  e transformação, *in situ*, em amidas a partir de reações com aminas.

► explorar as reações de **HBA** com diaminas, alifáticas e aromáticas, no intuito de se obter *bis*-tribromoacetamidas, uréias cíclicas, *bis*-imidazolidinas e *bis*-benzimidazóis, como já obtido para as reações envolvendo a **HCA**,<sup>75-80</sup> e com piridinetetrazol no intuito de se obter o composto 2-tribromometil-3(4-piridil)-1,3,4-oxadiazol.

## 2.2 Derivados de benzimidazol e quinoxalina

No que diz respeito à segunda parte do trabalho, foi visto durante todo o decorrer do item 1.2, diversos exemplos de importantes aplicações envolvendo compostos heterocíclicos derivados de **BI**, **QX** e **PHEN**. Dessa forma, justificam-se os esforços para o desenvolvimento de novas metodologias e a obtenção de novos compostos derivados desses heterocíclicos, que possam vir a ter aplicações como blocos de construção ou

como moléculas em diferentes áreas da química, incluindo modelos para estudos de reatividade química, catalisadores biológicos e novos materiais.

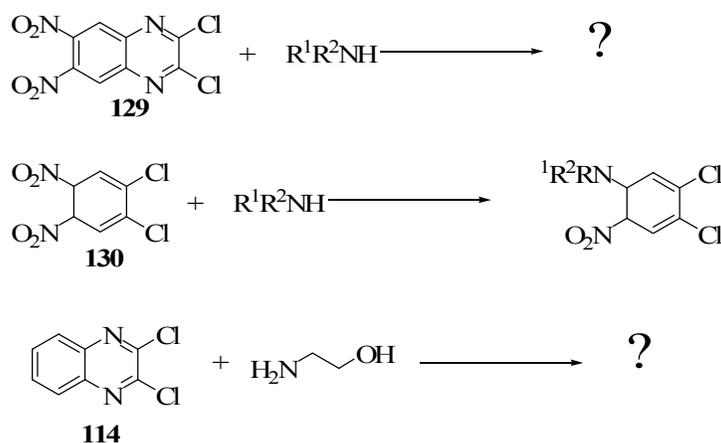
Dessa forma, objetiva-se:

► testar dois métodos de oxidação do composto **127** a **128**, a partir da transformação química de um grupo metileno à cetona, utilizando os sistemas  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2/\text{O}_2/\text{EtOH}$ -água e  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$  (Esquema 31). Ainda, aplicar o método mais efetivo a outros derivados de **BI**, tais como o derivado *N,N'*-bis-dodecilado de **127** e ao composto contendo dois grupos **BI** separados por uma ponte di-hidroxi etilênica. Novos métodos para obtenção de **128** são de relevância, sobretudo, em função i) da possibilidade de transformações sintéticas na carbonila e substituições no nitrogênio do grupo NH; ii) utilização como ligante em química de coordenação, conforme já relatado,<sup>148</sup> e iii) devido a sua atividade anti-morte celular, tanto *in situ* quanto *in vivo*, conforme resultados já patenteados.<sup>158</sup>



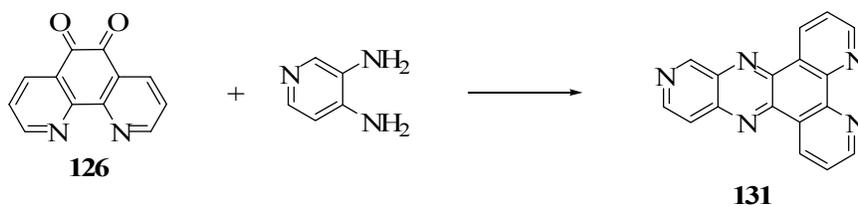
**Esquema 31.** Oxidação do derivado benzimidazólico **127** à **128**.

► preparar o derivado de quinoxalina 2,3-dicloro-6,7-dinitroquinoxalina (**129**) e testar suas reações com aminas a fim de verificar a natureza das substituições nucleofílicas, e comparar os resultados com os obtidos tanto com o assemelhado estrutural, 1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno<sup>230-234</sup>, (**130**), quanto para o composto 2,3-dicloroquinoxalina, (**114**), e suas reações com etanolamina (Esquema 32). Ainda, esses produtos poderão ser interessantes, devido a seus usos como precursores sintéticos para obtenção de heterocíclicos mais elaborados com potenciais aplicações em química supramolecular e coordenação, possuindo propriedades de emissão de luz.



**Esquema 32.** Reações dos derivados quinoxalínicos **129** e **114** e de **130** com aminas.

► preparar o composto 1,10-fenantrolina-5,6-diona, **126**, e obter um novo ligante contendo conjugação  $\pi$ -estendida, **131**, a partir da reação com 3,4-diaminopiridina (Esquema 33), cujos atributos estruturais são adequados para estudos de interação com DNA e em estudos de emissão de luz.<sup>219,223,227</sup>



**Esquema 33.** Obtenção de um ligante contendo conjugação  $\pi$ -estendida derivado de 1,10-fenantrolina.

## CAPÍTULO 3

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1 Materiais

Os reagentes usados foram acetona grau HPLC (Carlo Erba), bromo (Riedel e Vetec), ácido acético glacial (F. Maia e Vetec), ácido propanóico, ácido butírico, 1,2-diaminobenzeno, malonato de dietila, ácido tartárico, brometo de dodecila, ácido oxálico, nitrato de sódio, ácido sulfúrico e ácido clorídrico, utilizados diretamente a partir de seus respectivos frascos sem purificação prévia. O acetato de sódio (Vetec) foi seco via fusão em bico de Bunsen antes do uso. As aminas (Aldrich e Merck) e o cloreto de tionila (Merck e Aldrich) foram destilados antes das reações (exceto metilamina e etilamina que foram utilizadas como soluções aquosas). Os ácidos mono-carboxílicos sólidos foram recristalizados em solventes apropriados antes de serem utilizados. Os solventes orgânicos foram obtidos de fontes comerciais e secos, quando necessário, por métodos tradicionais.<sup>235,236</sup> Sílica-gel (Merck) foi utilizada nas colunas cromatográficas. As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada, CCD, (Merck), e a pureza dos compostos foi verificada por CCD e/ou por cromatografia gasosa. Os solventes para as análises de RMN foram  $\text{CDCl}_3$  ou  $\text{DMSO-D}_6$ , contendo TMS como padrão interno.

#### 3.2 Equipamentos

Os espectros de Infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin-Elmer 283. As análises de RMN  $^1\text{H}$  foram realizadas em aparelho Varian Mercury Plus-400MHz e as análises de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT foram realizadas em um Varian Mercury Plus-100MHz. As análises elementares de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram realizadas em um instrumento Carlo Erba, modelo E-1110. Os pontos de fusão foram medidos em um aparelho Microquímica MQAPF-301 e não estão corrigidos. As análises de CGEM e EM foram realizadas em um Shimadzu 50/50A. Os dados relativos às

análises de difratometria de raios-X foram obtidos em um aparelho Enraf-Nonius, CAD-4.

### 3.3 Metodologias

#### 3.3.1 Reações de hexabromoacetona (HBA)

##### 3.3.1.1 Preparação da HBA



A **HBA** foi preparada de acordo com o método de Gilbert.<sup>229</sup> A um balão de fundo redondo de três bocas contendo 75 mL de ácido acético glacial foram adicionados 27,00g (0,329 mol) de acetato de sódio seco. A solução foi aquecida sob agitação até total homogeneização (aproximadamente 90°C) e resfriada a 55°C. Em seguida, foram adicionados 3,5 mL (0,048 mol) de acetona, seguida da adição de 18 mL (0,35 mol) de bromo, gota a gota, por meio de um funil de adição, mantendo-se a temperatura do sistema em aproximadamente 55°C. Após total adição dos reagentes, a solução resultante foi mantida em aquecimento entre 90 e 95°C, sob agitação, por uma hora, e em seguida resfriada até temperatura ambiente. Foram adicionados 500 mL de água e o sólido formado foi filtrado, seco, e recristalizado em hexano para fornecer um sólido puro, como cristais brancos em forma de agulha. Rendimento: 70% (17,87g).

- Hexabromoacetona (**HBA**): *pf* 108°C (Lit.<sup>229</sup> 109°C). *IV* (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>) 1730, 1074, 767, 570. *RMN* <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 173,6; 24,8. Análise elementar de CHN calculado para C<sub>3</sub>Br<sub>6</sub>O: C. 6,78; obtido: C, 6,82.



calculada para  $C_4H_6NOBr_3$ : C. 14,84; H. 1,87; N. 4,33; Obtida: C. 14,96; H. 1,95; N. 4,45. Rendimento: 74% (0,46g).

• *N*-Propil 2,2,2-tribromoacetamida, **134**: *pf* 49°C. *IV* (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) 3337, 2955, 1681, 1516, 1233, 1141, 749, 688, 597. *RMN*  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 6,84 (br, 1H, NH); 3,36 (dt,  $J = 7,2$  Hz e 6,6 Hz, 2H,  $CH_2$ ), 1,72-1,59 (m, 2H,  $CH_2$ ); 1,00 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H,  $CH_3$ ). *RMN*  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 162,6 (C=O); 43,8 ( $CH_2$ ); 37,1 ( $CBr_3$ ); 22,5 ( $CH_2$ ); 11,4 ( $CH_3$ ). *DEPT* (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 43,8 ( $CH_2$ ); 22,5 ( $CH_2$ ); 11,4 ( $CH_3$ ). Análise elementar de CHN calculada para  $C_5H_8NOBr_3$ : C. 17,78; H. 2,39; N. 4,15; Obtida: C. 17,90; H. 2,51; N. 4,21. Rendimento: 70% (0,45g).

• *N-i*-Propil 2,2,2-tribromoacetamida, **135**: *pf* 80–81°C (Lit.<sup>237</sup> 80°C). *IV* (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) 3302, 2970, 1662, 1518, 1238, 1141, 750, 682, 596. *RMN*  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 6,65 (br, 1H, NH); 4,15-4,04 (m, 1H, CH); 1,29 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H,  $CH_3$ ). *RMN*  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 161,6 (C=O); 44,6 (CH); 37,5 ( $CBr_3$ ); 22,2 ( $CH_3$ ). *DEPT* (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 44,6 (CH); 22,2 ( $CH_3$ ). Análise elementar de CHN calculada para  $C_5H_8NOBr_3$ : C. 17,78; H. 2,39; N. 4,15; Obtida: C. 17,65; H. 2,50; N. 4,23. Rendimento: 50% (0,32g).

• *N*-Butil 2,2,2-tribromoacetamida, **136**: *pf* 45°C (Lit.<sup>238</sup> 44-45°C). *IV* (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) 3334, 2953, 1683, 1516, 1256, 756, 601. *RMN*  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 6,86 (br, 1H, NH); 3,38 (dt,  $J = 7,4$  Hz e 6,4 Hz, 2H,  $CH_2$ ); 1,64-1,55 (m, 2H,  $CH_2$ ); 1,46-1,38 (m, 2H,  $CH_2$ ); 0,96 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H,  $CH_3$ ). *RMN*  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 162,5 (C=O); 41,9 ( $CH_2$ ); 37,1 ( $CBr_3$ ); 31,2 ( $CH_2$ ); 20,1 ( $CH_2$ ); 13,9 ( $CH_3$ ). *DEPT* (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 41,9 ( $CH_2$ ); 31,2 ( $CH_2$ ); 20,1 ( $CH_2$ ); 13,9 ( $CH_3$ ). Análise elementar de CHN calculada para  $C_6H_{10}NOBr_3$ : C. 20,48; H. 2,86; N. 3,98; Obtida: C. 20,44; H. 2,73; N. 4,13. Rendimento: 69% (0,46g).

• *N-s*-Butil 2,2,2-tribromoacetamida, **137**: *pf* 85-86°C. *IV* (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) 3306, 2961, 1678, 1530, 1446, 1276, 1241, 1147, 752, 592. *RMN*  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 6,56

(br, 1H, NH); 3,95-3,82 (m, 1H, CH); 1,63-1,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,22 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 0,97 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). *RMN* <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 161,9 (C=O); 49,8 (CH); 37,7 (CBr<sub>3</sub>); 29,5 (CH<sub>2</sub>); 20,0 (CH<sub>3</sub>); 10,4 (CH<sub>3</sub>). *DEPT* (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 49,8 (CH); 29,5 (CH<sub>2</sub>); 20,0 (CH<sub>3</sub>); 10,4 (CH<sub>3</sub>). Análise elementar de CHN calculada para C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>NOBr<sub>3</sub>: C. 20,48; H. 2,86; N. 3,98; Obtida: C. 20,55; H. 2,92; N. 4,08. Rendimento: 48% (0,31g).

● *N*-Hexil 2,2,2-tribromoacetamida, **138**: *pf* 53°C. *IV* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3331, 2922, 1682, 1519, 1436, 1249, 751, 601. *RMN* <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 6,83 (br, 1H, NH); 3,40 (dt,  $J = 7,2$  Hz e 6,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,68-1,58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,44-1,23 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 0,91 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). *RMN* <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 162,7 (C=O); 42,2 (CH<sub>2</sub>); 37,1 (CBr<sub>3</sub>); 31,6 (CH<sub>2</sub>); 29,1 (CH<sub>2</sub>); 26,6 (CH<sub>2</sub>); 22,7 (CH<sub>2</sub>); 14,2 (CH<sub>3</sub>). *DEPT* (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 42,2 (CH<sub>2</sub>); 31,6 (CH<sub>2</sub>); 29,1 (CH<sub>2</sub>); 26,6 (CH<sub>2</sub>); 22,7 (CH<sub>2</sub>); 14,2 (CH<sub>3</sub>). Análise elementar de CHN calculada para C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NOBr<sub>3</sub>: C. 25,92; H. 3,71; N. 3,69; Obtida: C. 25,97; H. 3,79; N. 3,80. Rendimento: 65% (0,47g).

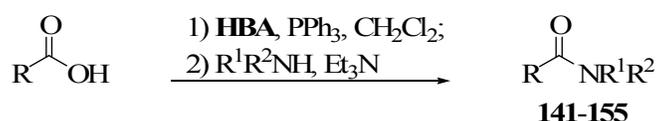
### N-alquil dibromoacetamidas

● *N*-*i*-Propil 2,2-dibromoacetamida, **139**: *pf* 149-150°C. *IV* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3282, 2971, 1654, 1551, 1458, 1194, 788, 676, 596. *RMN* <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 6,32 (br, 1H, NH); 5,79 (s, 1H, CHBr<sub>2</sub>); 4,12-3,96 (m, 1H, CH); 1,22 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub>). *RMN* <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 163,8 (C=O); 43,2 (CH); 37,1 (CHBr<sub>2</sub>); 22,3 (CH<sub>3</sub>). *DEPT* (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 43,2 (CH); 37,1 (CHBr<sub>2</sub>); 22,3 (CH<sub>3</sub>). Análise elementar de CHN calculada para C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NOBr<sub>2</sub>: C. 23,19; H. 3,50; N. 5,41; Obtida: C. 23,27; H. 3,59; N. 5,47. Rendimento: 15% (0,07g).

● *N*-*s*-Butil 2,2-dibromoacetamida, **140**: *pf* 105-106°C. *IV* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3264, 2969, 1658, 1558, 1454, 1153, 787, 597. *RMN* de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 6,22 (br, 1H, NH); 5,79 (s, 1H, CHBr<sub>2</sub>); 3,95-3,81 (m, 1H, CH); 1,60-1,45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,19 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 0,95 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). *RMN* de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 164,1 (C=O); 48,3 (CH); 37,2 (CHBr<sub>2</sub>); 29,6 (CH<sub>2</sub>); 20,2 (CH<sub>3</sub>); 10,4 (CH<sub>3</sub>). *DEPT* (100

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 48,3 (CH); 37,2 (CHBr<sub>2</sub>); 29,6 (CH<sub>2</sub>); 20,2 (CH<sub>3</sub>); 10,4 (CH<sub>3</sub>).  
 Análise elementar de CHN calculada para C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NOBr<sub>2</sub>: C. 26,40; H. 4,06; N. 5,13;  
 Obtida: C. 26,49; H. 4,11; N. 5,20. Rendimento: 20% (0,11g).

### 3.3.1.3 Procedimento geral para conversão de ácidos carboxílicos em amidas, mediada por HBA (compostos 139 - 153)



Inicialmente, 1,00 mmol do ácido carboxílico foi adicionado a uma solução contendo 0,16g (0,30 mmol) de HBA e 0,39g (1,50 mol) de trifenilfosfina, em 2 mL de diclorometano seco. Após a solução ser mantida sob agitação por uma hora em temperatura ambiente, foram adicionados 0,31g (3,00 mmol) de trietilamina e 1,00 mol das diferentes aminas. A solução final foi mantida sob agitação por quinze minutos em temperatura ambiente, e, em seguida, diluída em 20 mL de diclorometano e levada com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, o solvente rotaevaporado, e o resíduo obtido purificado por coluna cromatográfica utilizando-se sílica-gel como fase estacionária e uma mistura de hexano-acetato de etila, 4:1 (v/v), como eluente, para fornecer as amidas puras.

- *N*-Butilbenzamida, **141**: óleo. IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>) 3316, 2958, 1638, 1542, 1309, 696. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH, Ar); 7,54-7,46 (m, 1H, CH, Ar); 7,44-7,35 (m, 2H, CH, Ar); 6,32 (sl, 1H, NH); 3,45 (dt, *J* = 6,0 Hz e 7,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,66-1,54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,47-1,33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 0,94 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). Rendimento: 86% (0,15g).

- *N-s*-Butilbenzamida, **142**: *pf* 83°C (Lit.<sup>239</sup> 84-85°C). IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>) 3305, 2968, 1631, 1536, 1302, 697. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,80-7,72 (m, 2H, CH, Ar);

7,54-7,47 (m, 1H, CH, Ar); 7,46-7,39 (m, 2H, CH, Ar); 5,89 (sl, 1H, NH); 4,20-4,08 (m, 1H, CH); 1,64-1,53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,24 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 0,97 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). Rendimento: 72% (0,13g).

• *N-t*-Butilbenzamida, **143**: *pf* 120°C (Lit.<sup>240</sup> 123°C). *IR* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3324, 2970, 1638, 1538, 1310, 717,698. *RMN* <sup>1</sup>*H* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,74-7,69 (m, 2H, CH, Ar); 7,53-7,37 (m, 3H, CH, Ar); 5,93 (sl, 1H, NH); 1,47 (s, 9H, CH<sub>3</sub>). Rendimento: 70% (0,12g).

• *N*-Ciclohexilbenzamida, **144**: *pf* 148°C (Lit.<sup>241</sup> 148-149°C). *IR* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3237, 2924, 1630, 1557, 1329, 697. *RMN* <sup>1</sup>*H* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,79-7,72 (m, 2H, CH, Ar); 7,52-7,46 (m, 1H, CH, Ar); 7,45-7,39 (m, 2H, CH, Ar); 6,01 (sl, 1H, NH); 4,07-3,91 (m, 1H, CH); 2,12-1,97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,84-1,60 (m, 3H, CH<sub>2</sub>); 1,51-1,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,30-1,14 (m, 3H, CH<sub>2</sub>). Rendimento: 75% (0,15g).

• *N*-fenilbenzamida, **145**: *pf* 163°C (Lit.<sup>242</sup> 161-163°C). *IR* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3341, 3046, 1660, 1526, 1437, 1318, 747, 685. *RMN* <sup>1</sup>*H* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,92-7,84 (m, 2H, CH, Ar); 7,80 (sl, 1H, NH); 7,72-7,12 (m, 8H, CH, Ar). Rendimento: 85% (0,17g).

• *N*-(4-Butilfenil)benzamida, **146**: *pf* 122°C (Lit.<sup>243</sup> 123-124°C). *IR* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3322, 2921, 1649, 1523, 1408, 1316, 822, 636. *RMN* <sup>1</sup>*H* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,87 (dd,  $J = 8,4$  Hz e 1,2 Hz, 2H, CH, Ar); 7,60-7,45 (m, 5H, CH, Ar); 7,18 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, CH, Ar); 2,60 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,64-1,55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,41-1,30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 0,93 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). Rendimento: 89% (0,23g).

• *N*-(4-Nitrofenil)benzamida, **147**: *pf* 208°C (Lit.<sup>244</sup> 210°C). *IR* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3290, 3088, 1652, 1538, 1346, 761, 723, 694. *RMN* <sup>1</sup>*H* (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 10,57 (sl, 1H, NH); 8,38 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, CH, Ar); 8,19 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, CH, Ar); 7,79 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, CH, Ar); 7,39 (dd,  $J = 8,4$  e 7,8 Hz, 2H, CH, Ar); 7,15 (t,  $J = 8,4$  Hz, 2H, Ar). Rendimento: 81% (0,20g).

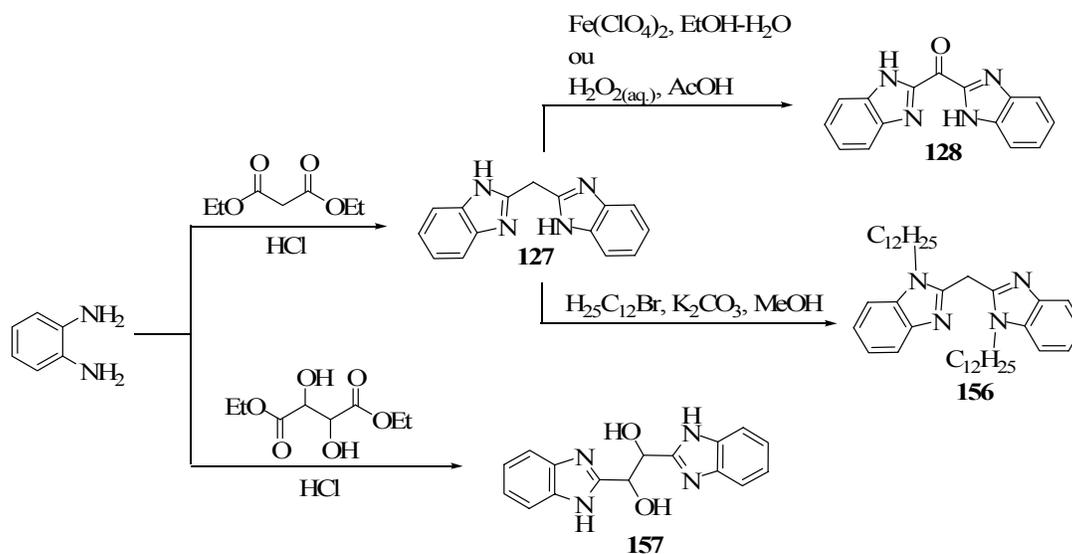
- *N*-(3,5-Dinitrofenil)benzamida, **148**: *pf* 234°C (Lit.<sup>245</sup> 236-239°C). *IR* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3323, 3088, 1651, 1597, 1536, 1349, 918, 854, 760, 694. *RMN*<sup>1</sup>*H* (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 10,87 (sl, 1H, NH), 9,19-9,17 (m, 2H, CH, Ar); 9,03-9,00 (m, 1H, CH, Ar); 7,80 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H, CH, Ar); 7,42 (dd,  $J = 8,2$  Hz e 7,3 Hz, 2H, CH, Ar); 7,19 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H, CH, Ar). Rendimento: 82% (0,24g).
- *N,N*-dietilbenzamida, **149**: *óleo*. *IR* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 2973, 1630, 1427, 1292, 1095, 705. *RMN*<sup>1</sup>*H* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,45-7,30 (m, 5H, CH, Ar); 3,54 (sl, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,23 (sl, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,24 (sl, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,08 (sl, 3H, CH<sub>3</sub>). Rendimento: 70% (0,12g).
- *N*-Ciclohexil-4-metoxi-benzamida, **150**: *pf* 158-159°C (Lit.<sup>246</sup> 159-162°C). *IR* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3303, 2933, 1683, 1629, 1604, 1507, 1260, 1177, 1028, 841, 772. *RMN*<sup>1</sup>*H* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,72 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H, CH, Ar); 6,92 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H, CH, Ar); 5,87 (sl, 1H, NH); 3,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,03-3,92 (m, 1H, CH); 2,11-1,94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,85-1,71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,50-1,31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,28-1,10 (m, 4H, CH<sub>2</sub>). Rendimento: 83% (0,19g).
- *N*-Fenil-4-metoxi-benzamida, **151**: *pf* 169°C (Lit.<sup>247</sup> 170-171°C). *IR* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3337, 3050, 1635, 1599, 1527, 1436, 1249, 1029, 753, 691. *RMN*<sup>1</sup>*H* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,85 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, CH, Ar); 7,74 (sl, 1H, NH); 7,66-7,60 (m, 2H, CH, Ar); 7,70-7,34 (m, 2H, CH, Ar); 7,17-7,11 (m, 1H, CH, Ar); 6,98 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, CH, Ar); 3,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). Rendimento: 90% (0,16g).
- *N*-(4-Butil-fenil)-4-Metoxi-benzamida, **152**: *pf* 144°C (Lit.<sup>248</sup> 145°C). *IR* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3329, 2963, 2931, 1654, 1520, 1411, 1252, 1184, 1035, 823, 763, 665. *RMN*<sup>1</sup>*H* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,84 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, CH, Ar); 7,68 (sl, 1H, NH); 7,52 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, CH, Ar); 7,18 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, CH, Ar); 6,98 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, CH, Ar); 3,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,60 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,64-1,58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,40-1,30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 0,93 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). Rendimento: 91% (0,17g).

• *N*-Fenil-acetamida, **153**: *pf* 113°C (Lit.<sup>244</sup> 115°C). *IR* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3299, 3196, 1664, 1601, 1557, 1434, 1323, 754, 595. *RMN* <sup>1</sup>*H* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, CH, Ar); 7,32 (dd, *J* = 7,8 e 7,6 Hz, 2H, CH, Ar); 7,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, CH, Ar); 2,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). Rendimento: 60% (0,08g).

• *N*-Fenil-propanamida, **154**: *pf* 100-101°C (Lit.<sup>249</sup> 103-104°C). *IR* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3260, 3138, 2978, 1670, 1603, 1551, 1443, 1385, 758, 695. *RMN* <sup>1</sup>*H* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, CH, Ar); 7,32 (t, *J* = 8,2 e 7,6 Hz, 2H, CH, Ar); 7,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, CH, Ar); 2,40 (q, *J* = 7,8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,26 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). Rendimento: 57% (0,09g).

• *N*-Fenil-butiramida, **155**: *pf* 92-93°C (Lit.<sup>250</sup> 93-94°C). *IR* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3287, 3259, 3196, 2961, 1657, 1599, 1545, 1501, 1442, 761. *RMN* <sup>1</sup>*H* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, CH, Ar); 7,33 (dd, *J* = 8,0 Hz e 8,0 Hz, 2H, CH, Ar); 7,11 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH, Ar); 2,35 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,83-1,73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,02 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). Rendimento: 53% (0,09g).

### 3.3.2 Obtenção dos derivados benzimidazólico



### 3.3.2.1 Metileno-bis(1H-benzimidazol): 127

Uma solução contendo 2,00g (12,5 mmol) de malonato de dietila e 2,71g (25,1 mmol) de 1,2-diaminobenzeno, em 35 mL de ácido clorídrico 6 mol.L<sup>-1</sup>, foi refluxada por 48 horas. Após resfriamento em banho gelo, o precipitado formado foi filtrado, dissolvido em água quente, e a solução foi adicionado carvão ativado. O sólido foi filtrado a quente, e a solução foi resfriada até temperatura ambiente, e o pH foi ajustado em 10 pela adição de hidróxido de amônio concentrado. O sólido foi filtrado e recristalizado em etanol-água 3:1 (v/v), para produzir o produto puro na forma de cristais de cor bege. Rendimento: 66% (3,05g).

*pf* > 230°C. *IV* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3483, 3282, 2834, 2629, 1617, 1536, 1430, 739. *RMN* <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 12,41 (sl, 2H, NH); 7,48 (sl 4H, CH, Ar); 7,13 (sl, 4H, CH, Ar); 4,45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

### 3.3.2.2 Metanona-bis(1H-benzimidazol): 128

*Método A* (adaptação do método de Zuberbühler<sup>152</sup>): uma suspensão de 0,53g (2,0 mmol) do derivado **127**, em 40 mL de uma solução etanol-água, 1:1 v/v, foi aquecida até total homogeneização e resfriada até temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionado 0,51 g (2,0 mmol) de perclorato de ferro (II). A solução resultante foi mantida sob agitação magnética em temperatura ambiente, por 48 horas, e, após, o sólido de coloração castanha formado foi filtrado e recristalizado em dimetilformamida. O produto foi obtido na forma de cristais de coloração amarela levemente esverdeada. Rendimento: 25% (0,14g).

*Método B*: (adaptação do método de Forlani<sup>251</sup>): uma suspensão de 0,53g (2,0 mmol) do composto **127**, em 10 mL de ácido acético glacial foi levemente aquecida até total homogeneização. Em seguida, 0,25 mL de uma solução aquosa 35% de peróxido de hidrogênio (20 mmol) foi adicionada, e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 48 horas. O precipitado formado foi filtrado, lavado com água e

recristalizado em dimetilformamida para fornecer o produto puro como cristais de coloração amarela. Rendimento: 53% (0,30g).

*pf* > 230°C. *IV* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3448, 3100-2300, 1657, 1317, 1224, 741. *RMN*<sup>1</sup>*H* (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 13,66 (sl, 2H, NH); 7,84 (sl, 4H, CH, Ar); 7,41 (sl, 4H, CH, Ar). *RMN*<sup>13</sup>*C* (100 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 173,3; 147,5; 143,7; 135,7; 126,8; 124,3; 122,0; 114,3. Análise elementar de CHN calculada para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O: C. 68,69; H. 3,84; N. 21,36; Obtida: C. 69,20; H. 3,96; N. 21,41.

### 3.3.2.3 Metileno-bis(*N,N'*-di-dodecil-benzimidazol): 156

Uma solução contendo 0,63g (2,95 mmol) do composto **127**, 1,77g (7,10 mmol) de brometo de dodecila e 1,19g (8,60 mol) de carbonato de potássio seco, em 15 mL de metanol grau HPLC, foi refluxada por 24 horas, sendo monitorada por CCD. Após verificada a formação do produto, a solução foi resfriada com banho de gelo, e o precipitado obtido filtrado, lavado com água e etanol para fornecer um produto na forma de um sólido de cor bege. Rendimento: 60% (0,56g).

*pf* 50-56°C. *IV* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3409, 3053, 2920, 2850, 1617, 1509, 736. *RMN*<sup>1</sup>*H* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,74 (dd, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH, Ar); 7,24 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH, Ar); 4,73 (sl, 2H, NH); 4,28 (t, *J* = 7,8 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>); 2,00-1,75 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1,70-1,00 (m, 36H, CH<sub>2</sub>); 0,88 (t, *J* = Hz, 6H, CH<sub>3</sub>).

### 3.3.2.4 1,2-Dihidroxi-etileno-bis(1*H*-benzimidazol): 157

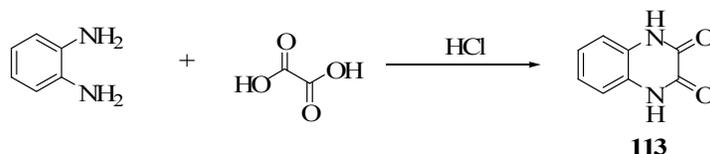
Obtido pelo método de Williams<sup>150</sup>. À solução de 30 mL 5 mol.L<sup>-1</sup> de ácido clorídrico foram adicionados 1,57g (10,26 mmol) de ácido tartárico e 2,18g (20, 60 mmol) de 1,2-diaminobenzeno. A mistura foi refluxada por 24 horas, e após, resfriada em banho de gelo e filtrada. O precipitado obtido foi dissolvido em uma quantidade mínima de água quente, a solução tratada com carvão ativado, e o sólido filtrado a quente. Após resfriada, a solução foi basificada até pH 8 pela adição de hidróxido de amônio

concentrado, o precipitado formado filtrado, recristalizado em etanol-água, 10:1 v/v, para fornecer o produto puro na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 45% (2,67g).

$pf > 230^{\circ}\text{C}$ .  $IV$  (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3421, 3190, 1627, 1533, 1271, 739.  $RMN^1H$  (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  (ppm) 12,34 (sl, 2H, NH); 7,51 (m, 4H, CH, Ar); 7,14 (m, 4H, CH, Ar); 6,01 (d, OH); 5,35 (d, CH).  $RMN$  de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $D_6$  +  $D_2O$ )  $\delta$  (ppm) 7,51 (m, 4H, CH, Ar); 7,14 (m, 4H, CH, Ar); 5,31 (d, CH).

### 3.3.3 Obtenção dos derivados de quinoxalina

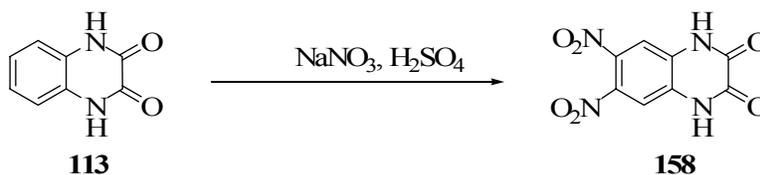
#### 3.3.3.1 1,4-Dihidroquinoxalina-2,3-diona (113)



De acordo com a literatura:<sup>183</sup> uma solução contendo 10,0g (0,0925 mol) de 1,2-diaminobenzeno, 11,65g (0,0925 mol) de ácido oxálico dihidratado, em 150 mL de ácido clorídrico 3 mol.L<sup>-1</sup>, foi refluxada por 5 horas. Em seguida, a solução foi resfriada a temperatura ambiente e 500 mL de água foram adicionados. O precipitado formado foi filtrado, lavado com água e etanol frio, fornecendo um sólido puro de cor bege. Rendimento: 82% (12,34g).

$pf > 230^{\circ}\text{C}$ .  $IV$  (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3154, 3075, 2946, 1735, 1607, 1398, 1348, 898, 843, 797, 662.  $RMN^1H$  (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  (ppm) 11,91 (sl, 2H, NH); 7,15-7,10 (m, 2H, CH, Ar); 7,09-7,04 (m, 2H, CH, Ar).

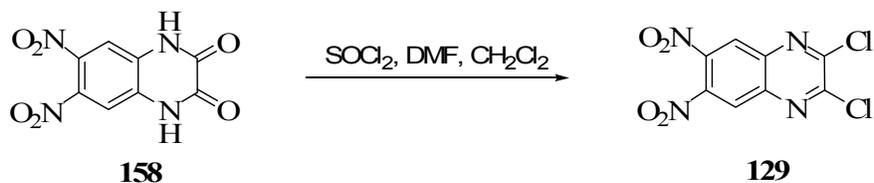
### 3.3.3.2 1,4-Dihidro-6,7-dinitroquinoxalina-2,3-diona (129)



Adaptação do método de Seastray:<sup>252</sup> inicialmente, 6,00g (0,037 mol) de **113** foram dissolvidos em 30 mL de ácido sulfúrico concentrado. A solução foi resfriada em banho de gelo e sal, e 12,75g (0,15 mol) de nitrato de sódio foram adicionados aos poucos. A solução resultante foi mantida sob agitação magnética em temperatura ambiente, por 6 horas, e, após, vertida em gelo picado. O sólido formado foi filtrado, lavado com água e recristalizado em etanol-água, 4:1 v/v, para fornecer o produto desejado. Rendimento: 70% (6,51g).

*pf* > 230°C. *IV* (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>) 3154, 3075, 2946, 1706, 1558, 1398, 1348, 898, 662. *RMN*<sup>1</sup>*H* (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 12,50 (s, 2H, NH); 7,72 (s, 2H, CH, Ar).

### 3.3.3.3 2,3-Dicloro-6,7-dinitroquinoxalina (129)

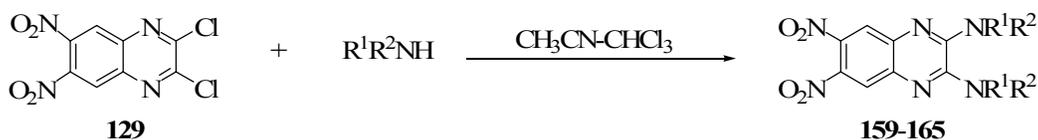


A uma suspensão de 2,50g (0,01 mol) de **158**, em 20 mL de uma solução de diclorometano-dimetilformamida, 3:1 v/v, foram adicionados 5 mL de cloreto de tionila, gota a gota, por meio de um funil de adição. Após 3 horas de refluxo, outra porção equivalente de cloreto de tionila foi adicionada, a solução foi refluxada por mais 2 horas. Os solventes mais voláteis foram removidos por destilação sob pressão reduzida e 50 mL de água foram adicionados à suspensão remanescente. O precipitado formado foi

filtrado, lavado com água, e recristalizado em clorofórmio-dimetilformamida, 2:1 v/v. Rendimento: 80% (2,29g).

*pf* > 230°C. *IV* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3054, 1542, 1349, 1272, 1174, 1010, 904, 873, 820, 758, 748. *RMN*<sup>1</sup>*H* (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,92 (s, 2H, CH, Ar).

### 3.3.3.4 Procedimento geral para obtenção dos derivados de 2,3-diamino-6,7-dinitroquinoxalina (159 - 165)



A 5 ml de acetonitrila-clorofórmio 4:1, v/v, contendo 2,07 mmol de amina (metilamina, *n*-propilamina, *i*-propilamina, *t*-butilamina, pirrolidina, piperidina e di-*n*-propilamina), foi adicionado 0,100g (0,35 mmol) do composto **129**. As soluções foram mantidas sob agitação magnética em temperatura ambiente (30 minutos a 96 horas), e monitoradas por CCD. Após verificada a efetivação da reação, os solventes foram eliminados e os resíduos sólidos recristalizados a partir de misturas de etanol e/ou clorofórmio e/ou acetona para fornecer os produtos em suas formas puras como sólidos dotados de colorações entre laranja e vermelho.

- 2,3-di-Metilamino-6,7-dinitroquinoxalina, **159**: *pf* > 230°C. *IV* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3447, 2941, 1558, 1503, 1323, 846. *RMN*<sup>1</sup>*H* (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 2,94 (s, 2H, CH, Ar); 7,77 (dl, *J* = 4,4 Hz, 2H, NH); 2,99 (d, *J* = 4,4 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>). Análise elementar de CHN calculada para: C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: C.43,17; H. 3,62; N. 30,21; Obtida: C. 43,28; H. 3,79; N. 30,35. Rendimento: 91% (0,087g).

- 2,3-di(*n*-Propilamino)-6,7-dinitroquinoxalina, **160**: *pf* 227°C. *IV* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3440, 2961, 1556, 1528, 1510, 1350, 1327, 896, 843. *RMN*<sup>1</sup>*H* (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,96 (sl, 2H, CH, Ar); 7,81 (sl, 2H, NH); 3,51 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1,69 (m, 4H, CH<sub>2</sub>);

0,98 (m, 6H, CH<sub>3</sub>). Análise elementar de CHN calculada para: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: C.50,29; H. 5,43; N. 25,14; Obtida: C. 50,55; H. 5,62; N. 25,01. Rendimento: 90% (0,104g).

- 2,3-(*i*-Propilamino)-6,7-dinitroquinoxalina, **161**: *pf* >230 °C. *IV* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3410, 2975, 1522, 1531, 1496, 1345, 1330, 898, 852. *RMN* <sup>1</sup>*H* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8,94 (s, 2H, CH, Ar); 4,70 (sl, 2H, NH); 4,52-4,50 (m, 2H, CH); 1,36 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>). Análise elementar de CHN calculada para: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: C.50,29; H. 5,43; N. 25,14; Obtida: C. 50,40; H. 5,50; N. 25,20. Rendimento: 88% (0,102g).

- 2,3-(*t*-Butilamino)-6,7-dinitroquinoxalina, **162**: *pf* 181°C. *IV* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3395, 2978, 1525, 1352, 1334, 897, 851. *RMN* <sup>1</sup>*H* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8,06 (s, 2H, CH, Ar); 6,08 (sl, 2H, NH); 1,59 (s, 9H, CH<sub>3</sub>). Análise elementar de CHN calculada para: C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: C.53,03; H. 6,12; N. 23,19; Obtida: C. 53,15; H. 6,27; N. 23,25. Rendimento: 86% (0,108g).

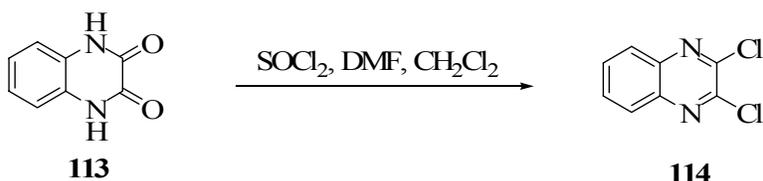
- 2,3-di-Pirrolidino-6,7-dinitroquinoxalina, **163**: *pf* 216°C. *IV* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 2933, 1541, 1446, 1344, 1262, 856. *RMN* <sup>1</sup>*H* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8,08 (s, 2H, CH, Ar); 3,63 (sl, 4H, CH<sub>2</sub>); 1,70 (sl, 4H, CH<sub>2</sub>). Análise elementar de CHN calculada para: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: C.53,63; H. 5,06; N. 23,45; Obtida: C. 53,70; H. 5,12; N. 23,50. Rendimento: 93%. Rendimento: 93% (0,115g).

- 2,3-di-Piperidino-6,7-dinitroquinoxalina, **164**: *pf*. 179°C. *IV* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 2933, 2542, 1526, 1492, 1447, 1334, 1253, 1131, 856, 755. *RMN* <sup>1</sup>*H* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8,05 (s, 2H, CH, Ar); 3,62 (sl, 8H, CH<sub>2</sub>); 1,70 (sl, 12H, CH<sub>2</sub>). Análise elementar de CHN calculada para: C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: C.55,95; H. 5,74; N. 21,75; Obtida: C. 56,10; H. 5,90; N. 21,89. Rendimento: 91%. Rendimento: 91% (0,122g).

- 2,3-di(*n*-propilamino)-6,7-dinitroquinoxalina, **165**: *pf*. 162-163°C. *IV* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 2963, 1530, 1503, 1429, 1338, 820. *RMN* <sup>1</sup>*H* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8,04 (sl, 2H, CH, Ar); 3,56 (t, *J* = 7,6Hz, 8H, CH<sub>2</sub>); 1,55 (sex, *J* = 7,6 Hz, 8H, CH<sub>2</sub>); 0,83 (t, *J* = 7,6

Hz, 12H, CH<sub>3</sub>). Análise elementar de CHN calculada para: C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: C.57,40; H. 7,23; N. 20,08; Obtida: C. 57,61; H. 7,50; N. 20,20. Rendimento: 87% (0,126g).

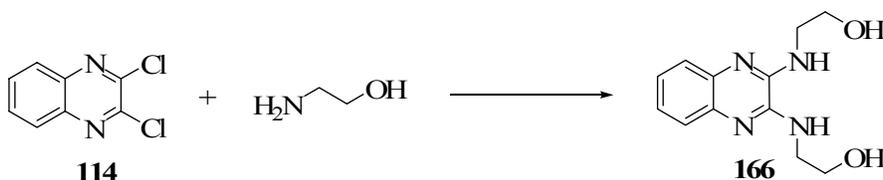
### 3.3.3.5 2,3-Dicloroquinoxalina (114)



Obtido de forma similar ao composto **129**, a partir da reação de 1,00g ( mmol) do composto **113**.

*pf* 152°C. *IV* (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>) 3104, 3042, 1556, 1530, 1484, 1272, 1180, 1126, 1019, 990, 766, 599, 436. *RMN* <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8,13-8,05 (m, 2H, CH, Ar); 7,97-7,91 (m, 2H, CH, Ar). Rendimento: 88% (1,08g).

### 3.3.3.6 2,3-Dietanolaminaquinoxalina (166)



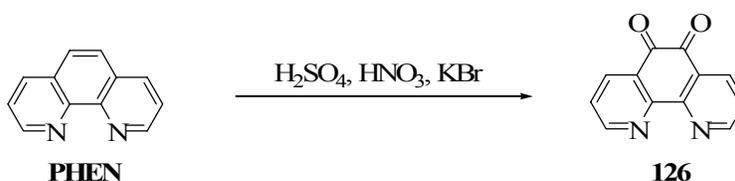
Uma solução contendo 0,35g de **114**, em 7,5 mL de etanolamina, foi mantida sob agitação magnética, a 100°C, por duas horas. Após esse tempo, a solução foi resfriada até temperatura ambiente, e 50 mL de água foram adicionados. O precipitado formado foi filtrado, lavado com água e seco, fornecendo um sólido de cor amarela clara. Rendimento: 91% (0,40g).

*pf*. 178°C. *IV* (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>) 3413, 3199, 2974, 2921, 1555, 1514, 1465, 1361, 1047, 765, 609. *RMN* <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,38 (m, 2H, CH, Ar); 7,15 (m, 2H,

CH, Ar); 7,03 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H, NH); 4,83 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2H, OH); 3,66 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 3,56 (m, 4H, CH<sub>2</sub>). *RMN*<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 143,8; 136,4; 124,5; 123,3; 59,4; 43,6. Análise elementar de CHN calculada para: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C.58,05; H. 6,50; N. 22,57; Obtida: C. 58,10; H. 6,62; N. 22,63.

### 3.3.4 Obtenção dos derivados de 1,10-fenantrolina (PHEN)

#### 3.3.4.1 1,10-Fenantrolina-5,6-diona (126):

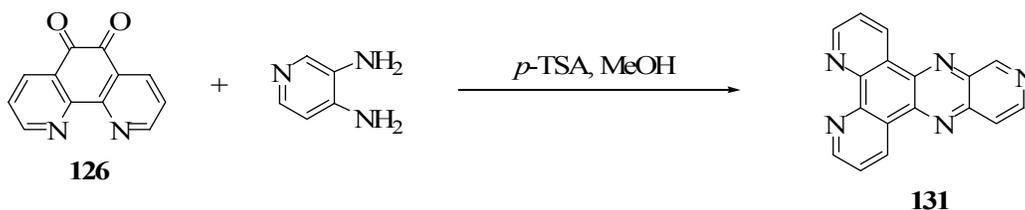


De acordo com método reportado.<sup>223</sup> Em um balão de três bocas de 500 mL, contendo um condensador acoplado, foram adicionados, sob banho de gelo e sal, 12,5 mL de ácido nítrico 85% e 125 mL de ácido sulfúrico 96%. Após equilíbrio térmico, adicionou-se, lentamente e sob agitação, 2,50g (12,66 mmol) de **PHEN** monohidratada, e da mesma forma, após 30 minutos foram adicionados 2,50g (21,00 mmol) de brometo de potássio. A mistura reacional foi levada até temperatura ambiente, e, em seguida, mantida sob aquecimento por 4 horas, aproximadamente a 90°C. Após, a solução foi resfriada até temperatura ambiente, e cuidadosamente neutralizada pela adição de bicarbonato de sódio até pH 6,0. O precipitado formado foi filtrado, lavado com água e recristalizado em clorofórmio. Então, a solução filtrada foi extraída com diclorometano, a fase orgânica seca, o solvente evaporado, o sólido obtido recristalizado em clorofórmio para fornecer mais uma quantidade de produto. O produto foi obtido puro na forma de um sólido amarelo/alaranjado. Rendimento: 80% (2,35g).

*pf.* > 230°C. *IV* (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3060, 1685, 1576, 1560, 1458, 1414, 1317, 1293, 1205, 1115, 1010, 924, 826, 739. *RMN*<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 8,97 (dd,  $J = 4,8$  e

1,6 Hz, 2H, CH, Ar); 8,38 (dd,  $J = 7,7$  e  $1,6$  Hz, 2H, CH, Ar); 7,66 (dd,  $J = 7,7$  e  $4,8$  Hz, 2H, CH, Ar).

### 3.3.4.2 Pirido[3',4:5,6]pirazino[2,3-f][1,10]fenantrolina (131):



A um balão contendo 17 mL de etanol saturado com nitrogênio foram adicionados 0,50g (2,35 mmol) de **126** e 0,26 (2,35 mmol) de 3,4-diaminopiridina. A reação foi refluxada sob atmosfera de nitrogênio por 30 minutos, e, em seguida, adicionado ácido *p*-toluenossulfônico em quantidade catalítica (uma ponta de espátula pequena). A solução foi refluxada por mais 1 hora, e após o consumo dos reagentes, verificado por CCD, a mesma foi resfriada até temperatura ambiente. O precipitado alaranjado formado foi filtrado e lavado com bastante água e etanol para fornecer um produto puro.

$pf > 230$  °C. *IV* (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3417, 1640, 1528, 1436, 737. *RMN*  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 9,81 (s, 1H, CH, Ar); 9,60 (dd,  $J = 4,5$  e  $1,2$  Hz, 2H, CH, Ar); 9,30 (m, 2H, CH, Ar); 8,95 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H, CH, Ar); 8,15 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H, CH, Ar); 7,81 (m, 2H, CH, Ar). *RMN*  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 155,3; 153,9; 153,4; 149,2; 148,6; 147,2; 145,1; 144,3; 142,9; 137,2; 134,6; 134,2; 127,7; 127,0; 124,7; 124,6; 121,5. Análise elementar de CHN calculada para:  $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{N}_5$ : C. 72,08; H. 3,20; N. 24,72; Obtida: C. 72,20; H. 3,31; N. 24,87. Rendimento: 85% (0,58g).

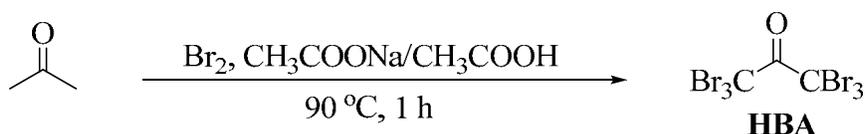
## CAPÍTULO 4

### 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

#### 4.1 Reações de HBA

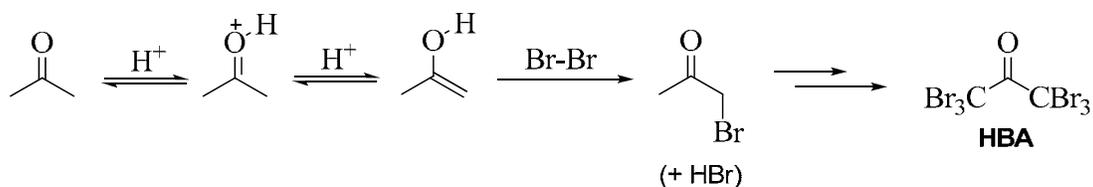
##### 4.1.1 Preparação e caracterização da HBA

A **HBA** foi preparada de acordo com o método de Gilbert<sup>229</sup>, a partir da reação de acetona com bromo líquido em presença de uma solução tampão de acetato de sódio em ácido acético (Esquema 34).



**Esquema 34.** Método de preparação da **HBA**.

Na literatura, é documentado que o mecanismo de bromação da acetona é uma reação lenta, uma vez que o equilíbrio ceto-enólico é fortemente deslocado para a forma ceto, e, dessa forma, essa etapa, determinante de velocidade da reação, pode ser catalisada tanto por ácido quanto por base.<sup>253</sup> Assim, o mecanismo de formação da **HBA**, seguindo as condições reacionais apresentadas no Esquema 35, é iniciado pela formação do enol, catalisada por ácido, seguida da abstração rápida de bromo, levando à formação de bromoacetona e ácido bromídrico. É conhecido a longo tempo, que após a formação do composto mono-bromado, a segunda bromação ocorre de forma mais rápida que a primeira.<sup>254</sup> Ainda, é relatada que é formada uma mistura de produtos a partir das bromações subsequentes, porém, sabe-se que o composto 1,3-dibromoacetona pode ser obtido como majoritário na segunda bromação.<sup>255</sup> Independente de quais produtos e em que ordem serão formados, seis reações de bromação da acetona irão formar a **HBA**.

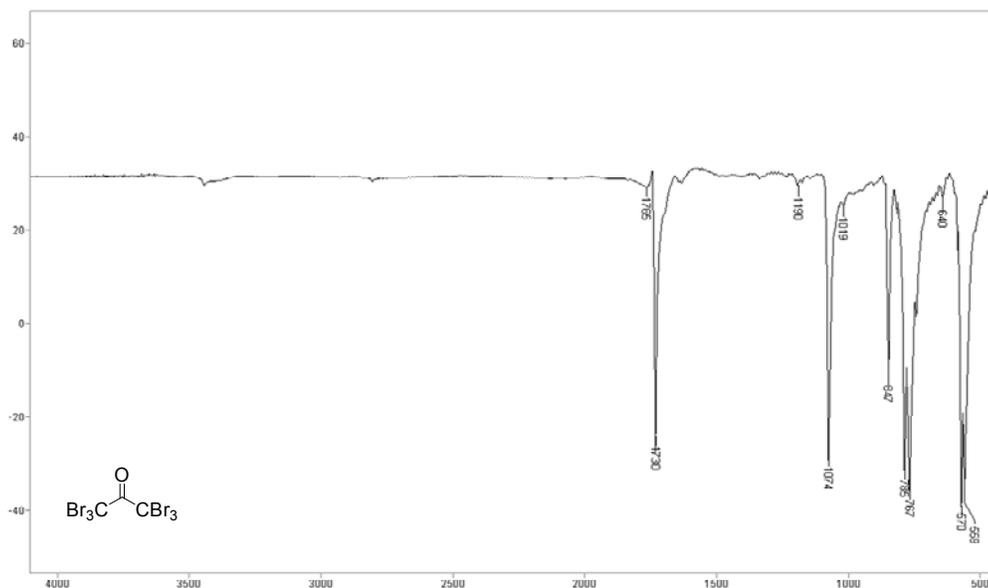


**Esquema 35.** Mecanismo de formação da **HBA**.

De fato, a **HBA** pôde ser preparada de modo rápido e bastante simples, porém com rendimentos em torno de 70%, abaixo do reportado na literatura (*c.a.* 85%). A **HBA** foi obtida na forma de cristais de cor branca, após recristalização em hexano, e foi adequadamente caracterizada por ponto de fusão, CHN, IV, RMN de  $^{13}\text{C}$  e cristalografia de raios-X.

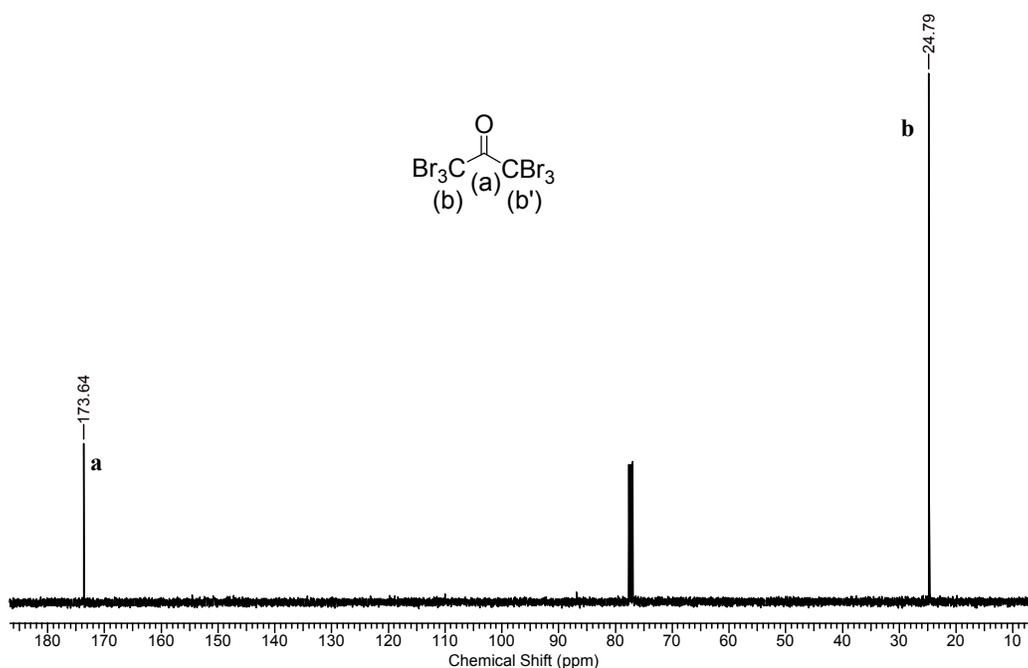
O ponto de fusão da **HBA** está de acordo com o reportado na literatura<sup>229</sup> e sua análise elementar de C, N e H foi precisa com relação à estrutura do composto.

Analisando o espectro de IV da **HBA** (Figura 8), de imediato percebe-se a ausência de hidrogênios, o que concretiza que todos foram substituídos por bromo. A banda de deformação axial da ligação C=O da carbonila é observada em  $1730\text{ cm}^{-1}$ , enquanto a relativa às deformações axiais e angular C-CO-C é vista em  $1074\text{ cm}^{-1}$ . Já as bandas relativas aos estiramentos das ligações C-Br são observadas em  $767$  e  $570\text{ cm}^{-1}$ .



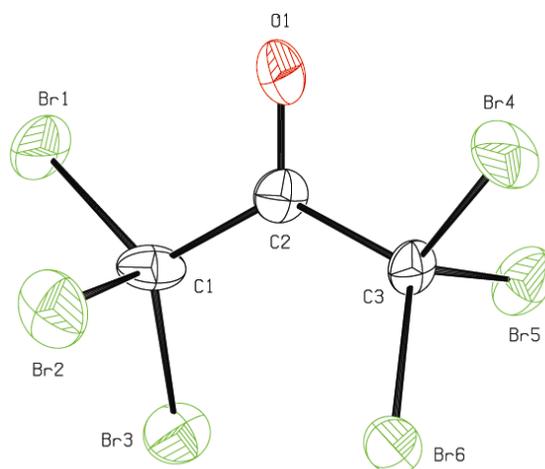
**Figura 8.** Espectro de IV (em KBr) da **HBA**.

Conforme esperado, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da **HBA** não apresentou sinal algum, enquanto o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 9) apresentou apenas dois sinais, relativos a carbonila em 173,6 ppm e aos grupos tribromometilas em 24,8 ppm. Comparando-se os valores de deslocamentos químicos dos carbonos carbonílicos com os da análoga, estruturalmente, **HCA** (175,5 ppm) e acetona (206,7 ppm), verifica-se que a presença dos grupos trihalometilas deslocam sobremaneira os valores para campo alto<sup>256,257</sup>, próximos àqueles observados para ácidos carboxílicos, cloretos de acila, acetatos de alquila e acetamidas, ou seja, derivados possuindo átomos eletronegativos ligados diretamente à carbonila. Todavia, a variação de deslocamento químico mais expressiva é em relação aos carbonos dos grupos trihalometilas, de 90,0 ppm para **HCA** para 24,8 ppm da **HBA**. Tal variação pode ser consequência de efeitos estéreo-eletrônicos.<sup>256</sup>



**Figura 9.** RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) da **HBA**.

Por fim, a **HBA** teve sua estrutura tridimensional determinada por cristalografia de raios-X (Figura 10).



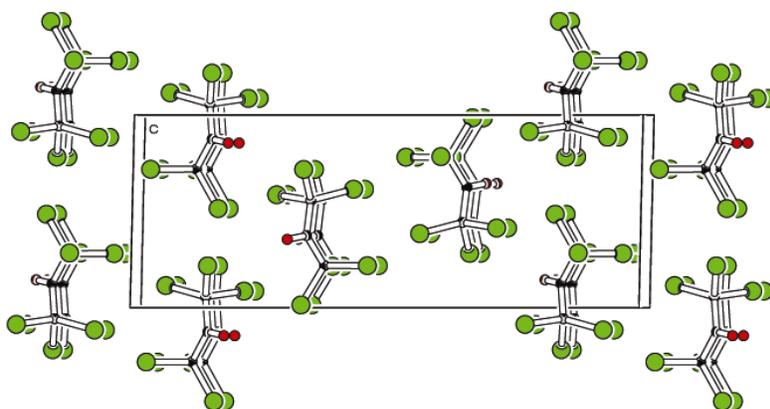
**Figura 10.** Ilustração ZORTEP da estrutura da **HBA**.

Na Tabela 1 são apresentados os comprimentos e ângulos das ligações entre os átomos da **HBA**. Como esperado, a ligação mais curta é a C=O da carbonila, em função de seu caráter  $sp^2$ , medindo 1,22 Å. As ligações C-C medem em torno de 1,53 Å, enquanto as ligações C-Br variam de 1,92 a 1,98 Å. Devido ao raio atômico do bromo, as ligações C-Br são as mais longas, sendo que a variação de 0,05 Å, verificada entre as seis ligações C-Br, pode ser justificada por meio de repulsões estéricas envolvendo esses halogênios volumosos e o próprio empacotamento do cristal. Este também pode promover a variação de 105 a 117° entre os ângulos C-C-Br, e a diferença de 118 a 125° para as ligações C-C-O. Já os ângulos das ligações C-C-C e Br-C-Br estão em torno de 124,7 e 109°, indicando hibridização  $sp^2$  e  $sp^3$ , respectivamente.

Ainda, o empacotamento da **HBA** na rede cristalina (Figura 11) mostra que as moléculas estão unidas somente pela atuação das forças de Van Der Waals, o que é coerente com o aspecto do cristal, que não apresenta *habitus* cristalino definido e é caracterizado pela maciez.

**Tabela 1.** Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação para os átomos da **HBA**.

Ligações		Ligações	
C1-C2	1.52(3) Å	C2-C3	1.53(3) Å
C1-Br1	1.92(2) Å	C3-Br5	1.926(19) Å
C1-Br3	1.93(2) Å	C3-Br6	1.945(18) Å
C1-Br2	1.98(2) Å	C3-Br4	1.95(2) Å
C2-O1	1.22(3) Å		
C2-C1-Br1	110.2(13) °	C(1)-C(2)-C(3)	124.7(17) °
C(2)-C(1)-Br(3)	116.1(16) °	C(2)-C(3)-Br(5)	105.6(12) °
Br(1)-C(1)-Br(3)	108.0(11) °	C(2)-C(3)-Br(6)	117.1(13) °
C(2)-C(1)-Br(2)	104.6(14) °	Br(5)-C(3)-Br(6)	109.8(10) °
Br(1)-C(1)-Br(2)	108.5(12) °	C(2)-C(3)-Br(4)	109.0(13) °
Br(3)-C(1)-Br(2)	109.2(9) °	Br(5)-C(3)-Br(4)	109.3(9) °
O(1)-C(2)-C(1)	118.1(19) °	Br(6)-C(3)-Br(4)	105.9(9) °
O(1)-C(2)-C(3)	117.2(19) °		

**Figura 11.** Empacotamento da **HBA** na rede cristalina.

#### 4.1.2 Uso de HBA na preparação de amidas

Uma vez que a **HBA** foi devidamente preparada e caracterizada, foram iniciados os estudos de reatividade. Porém, inicialmente, algumas propriedades foram examinadas. A **HBA** é insolúvel em água, possuindo boa solubilidade em clorofórmio, a temperatura ambiente, em hexano, tolueno, xileno e ácido acético, a quente. Em outros solventes, tais como álcoois, éteres (etílico e tetrahydrofurano), acetona, *N,N*-dimetilformamida e dimetilssulfóxido, nota-se que a solução vai se tornando amarelada rapidamente, até se transformar em marrom-escuro em alguns dias. O processo de decomposição não é inteiramente conhecido, embora se saiba que em álcoois acontece a tribromoacetilação dos mesmos. Dessa forma, a escolha de um solvente adequado para as reações da **HBA**, apresentadas no trabalho, foi um fator importante.

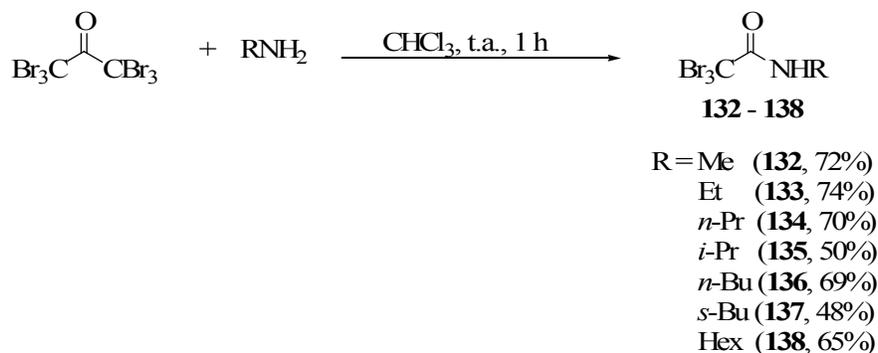
A seguir serão discutidas as reações de **HBA** com aminas e o seu uso na transformação de ácidos carboxílicos em amidas.

##### 4.1.2.1 Reações de HBA com aminas

###### 4.1.2.1.1 Obtenção de *N*-alquil 2,2,2-tribromoacetamidas

Quando se reage **HBA** com dois equivalentes das aminas primárias metilamina, etilamina, *n*-propilamina, *i*-propilamina, *n*-butilamina, *s*-butilamina e hexilamina, em clorofórmio, em temperatura ambiente, são obtidas as respectivas *N*-alquil tribromoacetamidas **132** – **138**, com rendimentos de 48 a 74%, após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 36). Este é um bom método de tribromoacetilação de aminas primárias pouco impedidas, ocorrendo sob condições muito mais suaves que a partir de ácido tribromoacético<sup>258</sup> ou do respectivo éster. Todavia, o processo é menos reativo que o do método envolvendo cloreto de tribromoacetila.<sup>259</sup> Ainda, a **HBA** é menos reativa que a **HCA** nas reações de trihaloacetilação de aminas.<sup>75</sup> Tal resultado de ser em consequência do bromo, e consequentemente, o grupo tribromometila serem mais volumosos que cloro, e o grupo triclorometila, respectivamente, o que faz com que o ataque

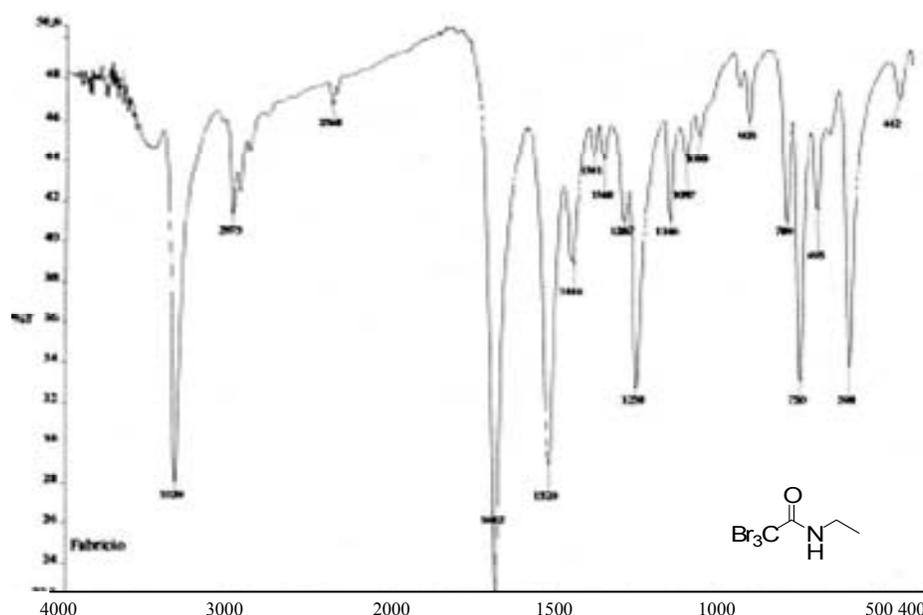
nucleofílico ao carbono carbonílico da **HBA** fique prejudicado quando comparado ao da **HCA**, devido a impedimento estérico.



**Esquema 36.** Tribromoacetilação de aminas por **HBA**.

Os produtos das reações de tribromoacetilação de aminas por **HBA** foram obtidos como forma de sólidos brancos, e facilmente identificados após serem caracterizados por suas propriedades físicas e espectroscópicas. De modo geral, os espectros de IV, RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  dos produtos são muito semelhantes, o que facilita a identificação dos produtos. Assim, serão apresentados e discutidos apenas alguns desses espectros.

Na Figura 12, é apresentado o espectro de IV do composto **133**, fruto da substituição do grupo tribromometila por etilamina. No espectro, são observadas duas bandas intensas em 3329 e 1682  $\text{cm}^{-1}$  devido às vibrações de deformações axiais das ligações N-H e C=O, respectivamente. É observada a banda de amida II (originária da interação de deformação angular de N-H e axial de C-N do grupo C-N-H) em 1520  $\text{cm}^{-1}$ , intensa, e uma banda mais fraca em 1250  $\text{cm}^{-1}$  originada também da interação entre a deformação angular de N-H e a deformação axial C-N. A banda relativa à deformação axial C-H alifática é observada em 2975  $\text{cm}^{-1}$ , e as bandas de estiramento das ligações C-Br em 750 e 598  $\text{cm}^{-1}$ .



**Figura 12.** Espectro de IV (KBr) de *N*-etil 2,2,2-tribromoacetamida, **133**.

Na Tabela 2, estão apresentadas as principais bandas obtidas a partir das análises de IV das *N*-alquil tribromoacetamidas. São observadas as bandas relativas às deformações axiais das ligações N-H (entre 3337 e 3302  $\text{cm}^{-1}$ ) e C=O (entre 1683 e 1665  $\text{cm}^{-1}$ ). Também são visíveis as bandas de amida II (entre 1530 e 1506  $\text{cm}^{-1}$ ) e as bandas relativas às deformações axiais de C-H alifáticos (entre 2975 e 2890  $\text{cm}^{-1}$ ) e C-Br (entre 752 e 745  $\text{cm}^{-1}$ ).

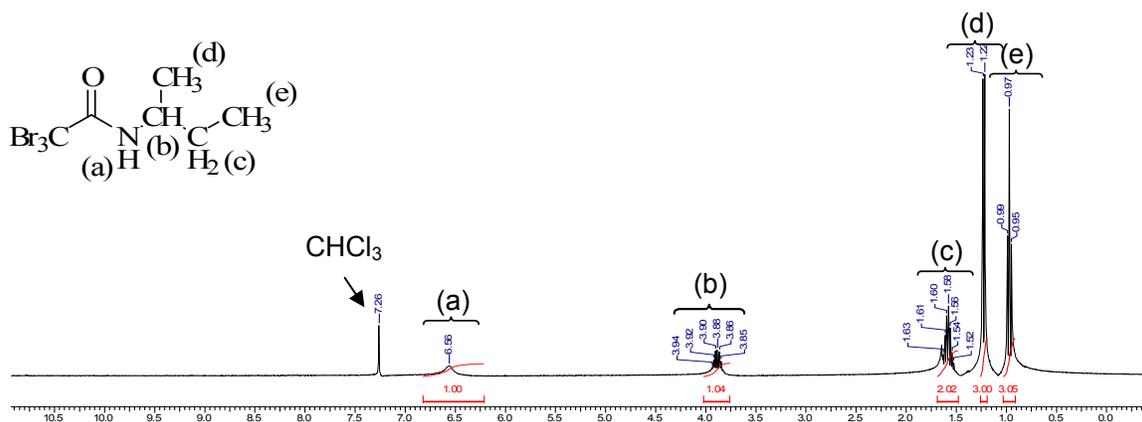
Os dados das análises de RMN  $^1\text{H}$  das *N*-alquil tribromoacetamidas, apresentados na Tabela 3, estão de acordo com as estruturas dos compostos. Os deslocamentos químicos dos sinais largos relativos aos hidrogênios ligados aos nitrogênios são observados entre 6,92 e 6,65 ppm. Os hidrogênios ligados aos carbonos adjacentes ao nitrogênio aparecem entre 4,15 e 3,36 ppm, e as metilas terminais entre 1,29 e 0,91 ppm, com exceção do composto **132**, que é observada em campo mais baixo em função de estar ligada diretamente ao nitrogênio amídico. Para exemplificar, a Figura 13 apresenta o espectro do composto **137**, onde é possível verificar o sinal largo relativo ao hidrogênio do grupo NH em 6,56 ppm, os multipletos, referentes ao hidrogênio de CH entre 3,95 e 3,82 ppm e aos dois hidrogênios de  $\text{CH}_2$  entre 1,63 e 1,50, além de um dubleto em 1,22

ppm, com  $J = 6,8$  Hz, relativo à metila  $\beta$  ao nitrogênio, e um triplo em 0,97, com  $J = 7,6$  Hz, relativo a outra metila terminal.

**Tabela 2.** Principais bandas dos espectros de IV (KBr) das *N*-alquil tribromoacetamidas **132** a **138**.

Entrada	frequência de ligações (cm <sup>-1</sup> )				
	N-H <sup>a</sup>	C=O <sup>a</sup>	Amida II <sup>b</sup>	C-H <sup>a</sup>	C-Br <sup>a</sup>
<b>132</b>	3335	1665	1506	2890	745
<b>133</b>	3329	1682	1520	2975	750
<b>134</b>	3337	1681	1516	2955	749
<b>135</b>	3302	1662	1518	2970	750
<b>136</b>	3334	1683	1516	2953	756
<b>137</b>	3306	1678	1530	2961	752
<b>138</b>	3331	1682	1519	2922	751

a. deformação axial da ligação; b. interação entre a deformação angular de N-H e a deformação axial de C-N do grupo C-N-H.



**Figura 13.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto **137**.

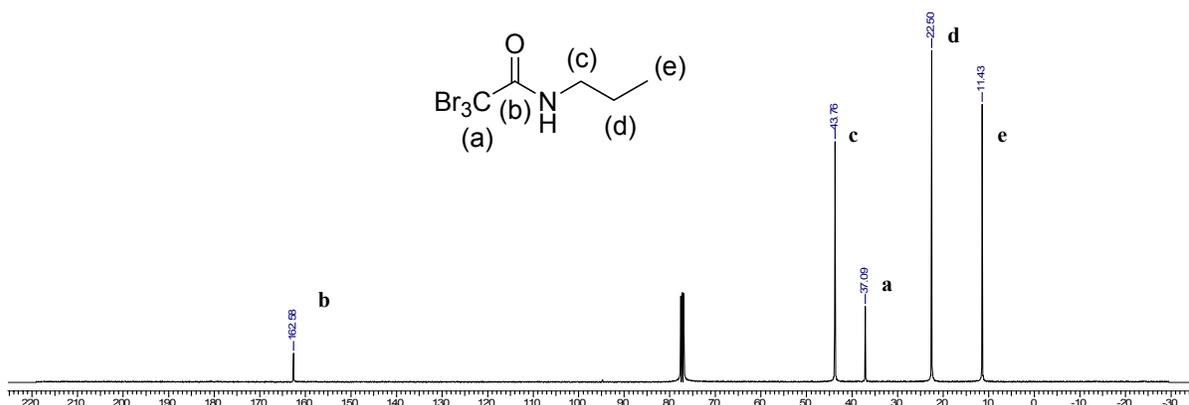
A Figura 14 apresenta o espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **134**, onde verifica-se dois carbonos quaternários, sendo o carbonílico em 162,6 ppm e o relativo ao grupo CBr<sub>3</sub>, em 37,1 ppm. Os carbonos dos grupos CH<sub>2</sub> aparecem em 43,8 ppm (adjacente ao átomo de nitrogênio) e 22,5 ppm, e a metila terminal da cadeia propílica pode ser

observada em 11,4 ppm. Os dados relativos às análises de RMN de  $^{13}\text{C}$  de todas as *N*-alquil tribromoacetmidas estão resumidos na Tabela 4, onde pode ser verificado que os carbonos carbonílicos aparecem em uma região bastante próxima, entre 161,9 e 162,7 ppm, assim como os carbonos dos grupos  $\text{CBr}_3$ , entre 36,9 e 37,7 ppm. Com relação aos carbonos das porções alifáticas das moléculas, os ligados ao nitrogênio são os mais deslocados para campo baixo, entre 28,8 e 49,8 ppm, conforme esperado por serem vizinhos a um átomo eletronegativo. Destaca-se a diferença da metila terminal do composto **132**, com relação às demais metilas, bastante deslocada para campo baixo, o que é coerente com a estrutura do composto, uma vez que não possui grupos alquilas doadores de elétrons por indução.

Os espectros de DEPT e de espectrometria de massas dos compostos obtidos confirmaram a natureza das *N*-alquil tribromoacetmidas, como exemplificado pelas Figuras 15 e 16, respectivamente, ambas relativas à amida **137**. Verifica-se pelo espectro de DEPT que apenas os carbonos da cadeia *s*-butílica (49,8; 29,8; 20,0 e 10,4 ppm) possuem hidrogênios.

**Tabela 3.** Análises por RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) das *N*-alquil tribromoacetamidas **132 a 138**.

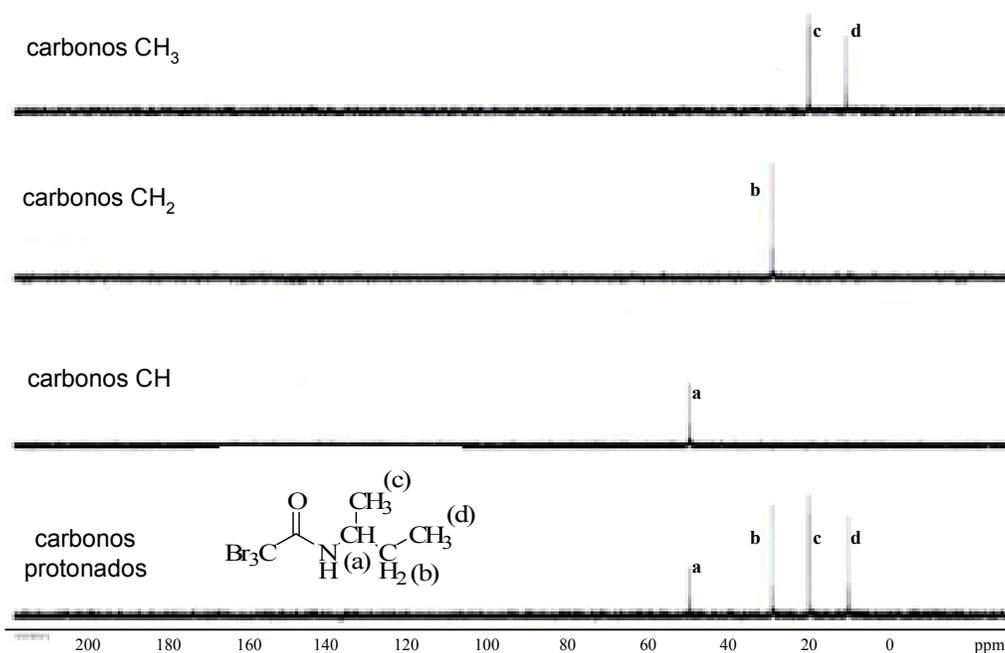
Entrada	ppm (n <sup>o</sup> hidrogênios, multiplicidade, <i>J</i> (Hz))			
	NH	CH	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>132</b>	6,92 (1H, sl)	X	X	4,01 (1H, s)
<b>133</b>	6,79 (1H, sl)	X	3,37 (2H, dq, <i>J</i> = 6,0 e 7,6)	1,19 (3H, t, <i>J</i> = 7,2)
<b>134</b>	6,84 (1H, sl)	X	3,36 (2H, dt, <i>J</i> = 7,2 e 6,6), 1,72-1,59 (2H, m)	1,00 (3H, t, <i>J</i> = 7,6)
<b>135</b>	6,65 (1H, sl)	4,15-4,04 (m, 1H)	X	1,29 (6H, d, <i>J</i> = 6,8)
<b>136</b>	6,86 (1H, sl)	X	3,38 (2H, dt, <i>J</i> = 7,4 e 6,4), 1,64-1,55 (2H, m), 1,46-1,38 (2H, m)	0,96 (3H, t, <i>J</i> = 7,4)
<b>137</b>	6,56 (1H, sl)	3,95-3,82 (m, 1H)	1,63-1,50 (2H, m)	1,22 (3H, d, <i>J</i> = 6,8), 0,97 (3H, t, <i>J</i> = 7,6)
<b>138</b>	6,83 (1H, sl)	X	3,40 (2H, dt, <i>J</i> = 7,2 e 6,6), 1,68-1,58 (2H, m), 1,44-1,23 (6H, m)	0,91 (3H, t, <i>J</i> = 7,2)



**Figura 14.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto **134**.

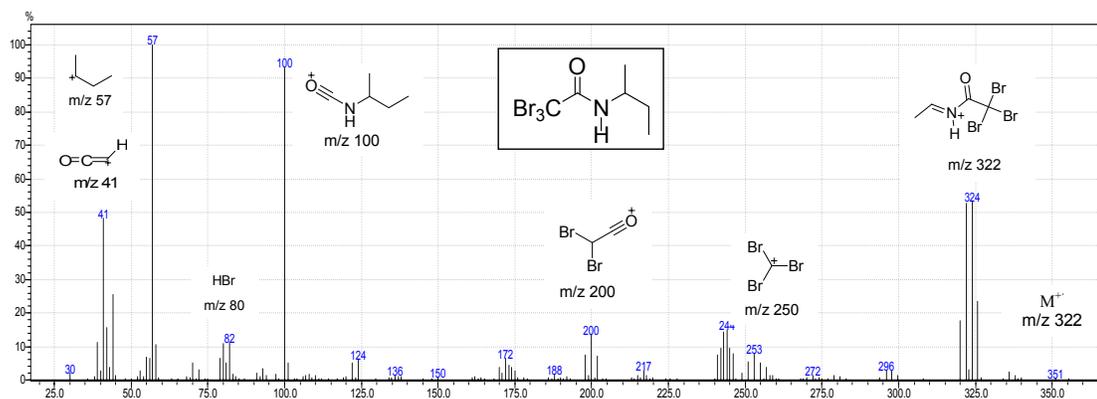
**Tabela 4.** Valores de deslocamentos químicos obtidos por análises de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) das *N*-alquil tribromoacetamidas.

Entrada	Ppm				
	C=O	CBr <sub>3</sub>	CH	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>132</b>	162,5	36,2	X	X	28,8
<b>133</b>	162,4	36,9	X	37,2	14,3
<b>134</b>	162,6	37,1	X	43,8; 22,5	11,4
<b>135</b>	161,6	37,5	44,6	X	22,2
<b>136</b>	162,5	37,1	X	41,9; 31,2; 20,1	13,9
<b>137</b>	161,9	37,7	49,8	29,8	20,0; 10,4
<b>138</b>	162,7	37,1	X	42,2; 31,6; 29,1; 26,6; 22,7	14,2



**Figura 15.** Espectro de DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) da tribromoacetamida **137**.

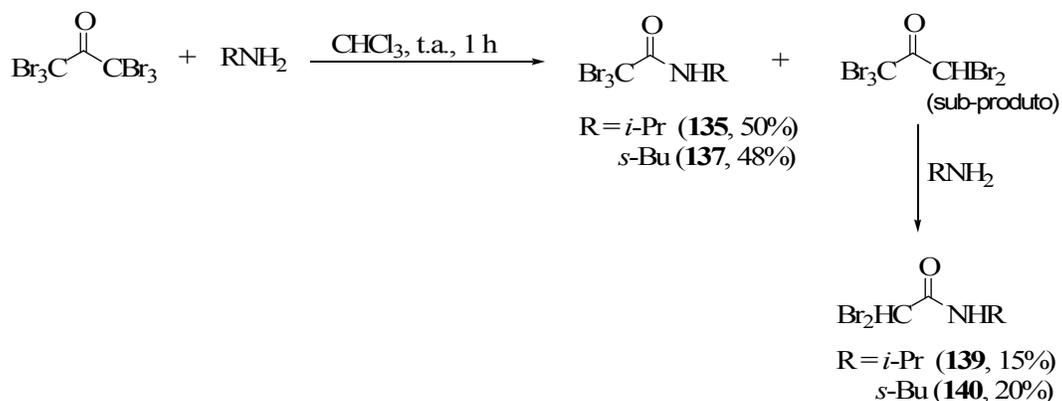
Pelas análises de EM de **137**, Figura 16, observa-se o pico base  $m/z$  57 relativo ao cátion *s*-butila  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}^+(\text{CH}_3)$ , além de outros sinais de alta intensidade em  $m/z$  100 para  $^+\text{O}=\text{C}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ , relativo à perda de um grupo  $\text{CBr}_3$ ,  $m/z$  41 para  $\text{O}=\text{N}^+\text{H}_2$ ,  $m/z$  44 para  $\text{O}=\text{C}=\text{CH}^+$ , além do pico  $m/z$  322 relativo ao cátion  $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{N}^+\text{H}-\text{CO}-\text{CBr}_3$ . O fragmento  $m/z$  322 apresenta padrão isotópico do tipo aproximado de 1:2:2:1, característico para compostos contendo três átomos de bromo, assim como o sinal em  $m/z$  250 relativo ao cátion  $\text{Br}_3\text{C}^+$ . O íon molecular  $m/z$  352 não é observado no espectro, conforme esperado para derivados orgânicos halogenados<sup>257</sup>.



**Figura 16.** Espectro de massas de **137**.

#### 4.1.2.1.2 Obtenção de *N*-alquil 2,2-dibromoacetamidas

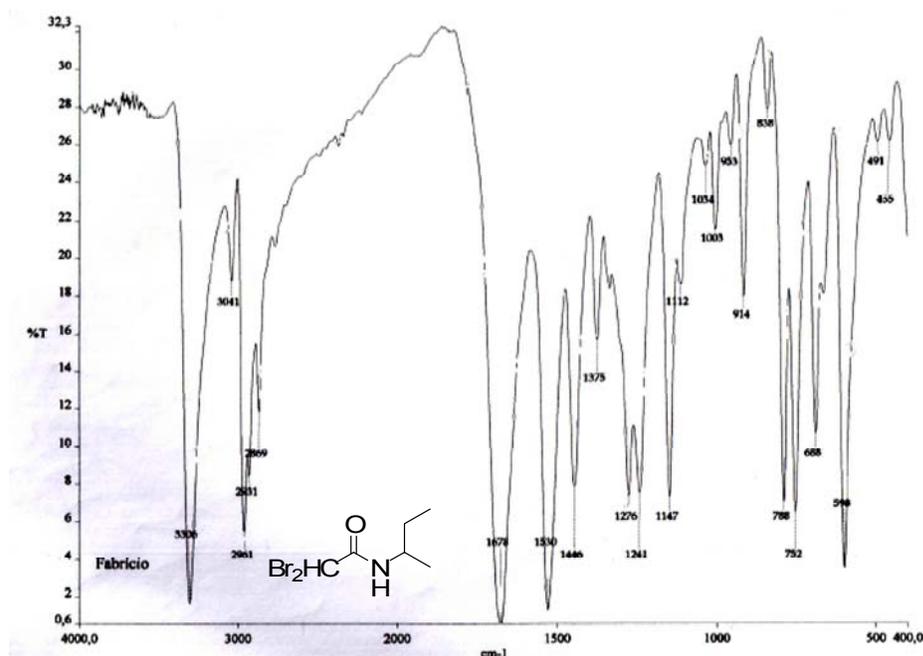
Analisando os rendimentos obtidos para as tribromoacetilações de aminas primárias por **HBA**, observa-se uma grande diferença entre as aminas menos impedidas (metilamina, etilamina, *n*-propilamina, *n*-butilamina e hexilamina) e as mais impedidas (*i*-propilamina e *s*-butilamina). Essa diferença é plenamente justificável, uma vez que nas reações envolvendo as aminas mais impedidas, foram isoladas *N*-alquil dibromoacetamidas, como produtos minoritários, após cromatografia em coluna, com rendimentos de 15 e 20% para *i*-propilamina e *s*-butilamina, respectivamente. Nessas reações ocorrem dois mecanismos competitivos, onde, para uma determinada extensão, a abstração de bromo ocorre preferencialmente ao ataque nucleofílico da amina à carbonila, resultando no subproduto pentabromoacetona, que, por sua vez, sofre aminólise para dar origem às *N*-alquil dibromoacetamidas (**139**, **140**) por substituição do grupo  $\text{CBr}_3$  (Esquema 37). É importante salientar que a perda de um halogênio por compostos orgânicos contendo grupos trihalometila é comumente encontrada na literatura, conforme já apresentado na introdução.



**Esquema 37.** Formação de *N*-alquil dibromoacetamidas pelas reações de **HBA** com *i*-propilamina e *s*-butilamina.

As *N*-alquil dibromoacetamidas também foram devidamente caracterizadas por suas propriedades físicas e espectroscópicas. As análises de CHN confirmaram a natureza dos produtos. Os pontos de fusão variaram consideravelmente em relação aos valores obtidos para as tribromoacetamidas: de 80-81°C para 149-150°C e de 85-86°C para 105-106°C, para as tribromoacetamidas originárias da *i*-propilamina e *s*-butilamina, respectivamente. A princípio, essa diferença deve ser devido ao empacotamento dos compostos, especialmente em função de possíveis ligações de hidrogênio.

Os espectros de IV, RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C mostram semelhança entre as espécies dibromadas. Por exemplo, no espectro de IV do composto **140**, Figura 17, as principais bandas observadas são relativas às deformações axiais relativas às ligações N-H, C-H, C=O e C-Br em 3264, 2964, 1658 e 787 cm<sup>-1</sup>, respectivamente, e a banda de amida II em 1558 cm<sup>-1</sup>. Os dados de IV relativos às duas amidas dibromadas estão apresentados na Tabela 5.



**Figura 17.** Espectro de IV (KBr) de *N*(*s*-butil) dibromoacetamida, **140**.

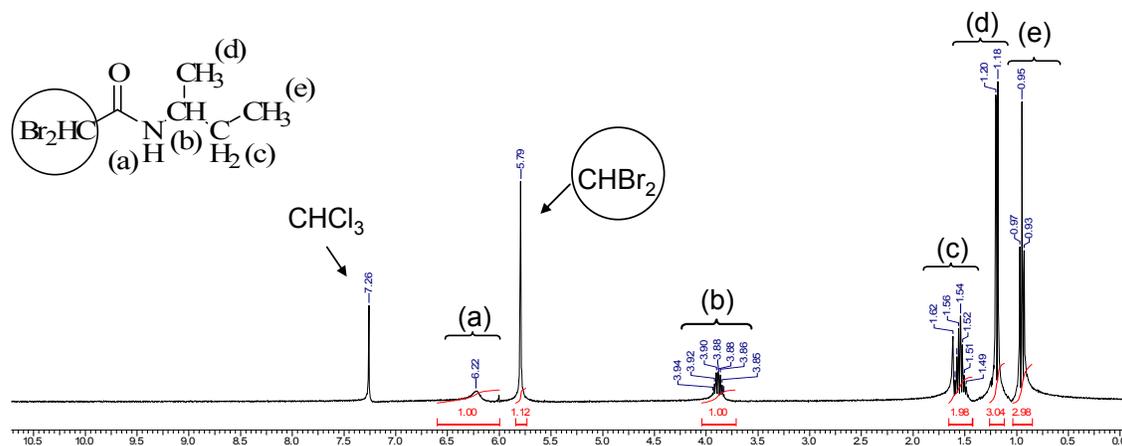
**Tabela 5.** Principais bandas de IV (KBr) observadas para as *N*-alquil dibromoacetamidas **139** e **140**.

Entrada	Frequência de ligações (cm <sup>-1</sup> )				
	NH <sup>a</sup>	C=O <sup>a</sup>	Amida II <sup>b</sup>	C-H <sup>a</sup>	C-Br <sup>a</sup>
<b>139</b>	3282	1654	1551	2971	788
<b>140</b>	3264	1658	1530	2969	787

a. deformação axial da ligação; b. interação entre a deformação angular de N-H e a deformação axial de C-N do grupo C-N-H.

Os dados de RMN <sup>1</sup>H dos compostos **139** e **140** possuem valores de deslocamentos químicos semelhantes entre si e são compatíveis com as estruturas dos compostos (Tabela 6), em especial devido à presença de um singlete em 5,79 ppm relativo ao hidrogênio do grupo CHBr<sub>2</sub>, inexistente nos espectros das *N*-alquil tribromoacetamidas. A Figura 18 apresenta o espectro da amida **140**, onde se observa um sinal largo referente ao hidrogênio amínico, em 6,22 ppm, e um singlete relativo ao hidrogênio do grupo CHBr<sub>2</sub>, em 5,79 ppm. Os hidrogênios relativos à cadeia alquílica da

amina são observados na forma de um multipletto, entre 3,95 e 3,82 ppm, relativo ao hidrogênio adjacente ao nitrogênio, e por isso em campo mais baixo que os demais. Entre 1,60 e 1,45 ppm aparecem os dois hidrogênios de CH<sub>2</sub>. O dubleto em 1,19 ppm, com  $J = 6,4$  Hz, representa a metila terminal  $\beta$  ao nitrogênio, e a outra metila terminal é representada por um tripleso em 0,97 ppm, com  $J = 7,2$  Hz.



**Figura 18.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto **140**.

**Tabela 6.** Dados de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) das *N*-alquil dibromoacetamidas **139** e **140**.

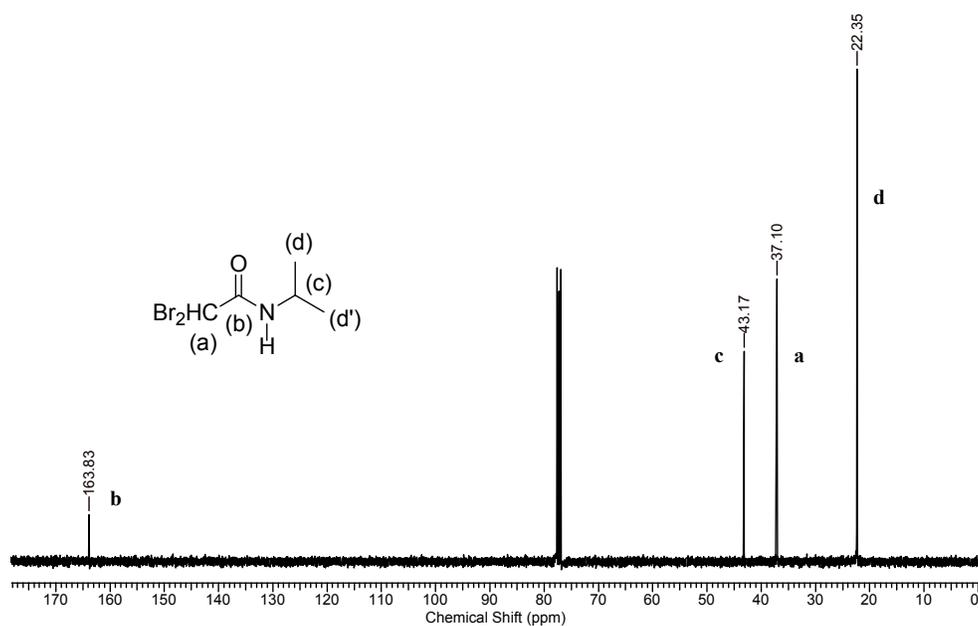
Entrada	ppm (n° de hidrogênios, multiplicidade, $J$ (Hz))				
	NH	CHBr <sub>2</sub>	CH	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>139</b>	6,32 (1H, sl)	5,79 (1H, s)	4,12-3,96 (1H, m)	X	1,22 (6H, d, $J = 6,8$ )
<b>140</b>	6,22 (1H, sl)	5,79 (1H, s)	3,95-3,81 (1H, m)	1,60-1,45 (2H, m)	1,19 (3H, d, $J = 6,4$ ), 0,91 (3H, t, $J = 7,2$ )

Os valores de deslocamentos químicos de RMN <sup>13</sup>C para os compostos **139** e **140** estão apresentados na Tabela 7, e de acordo com as estruturas dos compostos, exemplificado pelo espectro de **139**, Figura 19. São verificados os carbonos carbonílico, em 163,8 ppm, do grupo CH, porção aquílica, em 43,2 ppm, e em 37,1 ppm, CHBr<sub>2</sub>, e

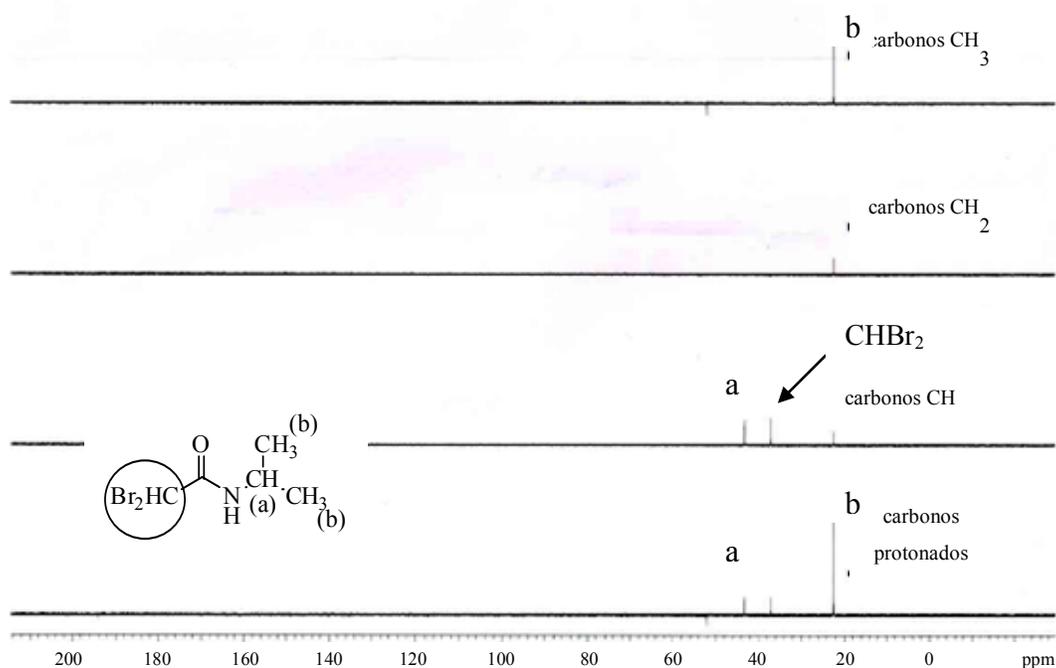
relativos às duas metilas em 22,3 ppm. As análises de DEPT confirmam a estrutura do composto **139**, como pode ser verificado na Figura 20, onde destaca-se a presença do sinal relativo ao grupo  $\text{CHBr}_2$ , em 37,1 ppm.

**Tabela 7.** Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) das *N*-alquil dibromoacetamidas **139** e **140**.

Entrada	ppm				
	C=O	$\text{CHBr}_2$	CH	$\text{CH}_2$	$\text{CH}_3$
<b>139</b>	163,8	37,1	43,2	X	22,3
<b>140</b>	164,1	37,2	48,3	29,6	20,2; 10,4

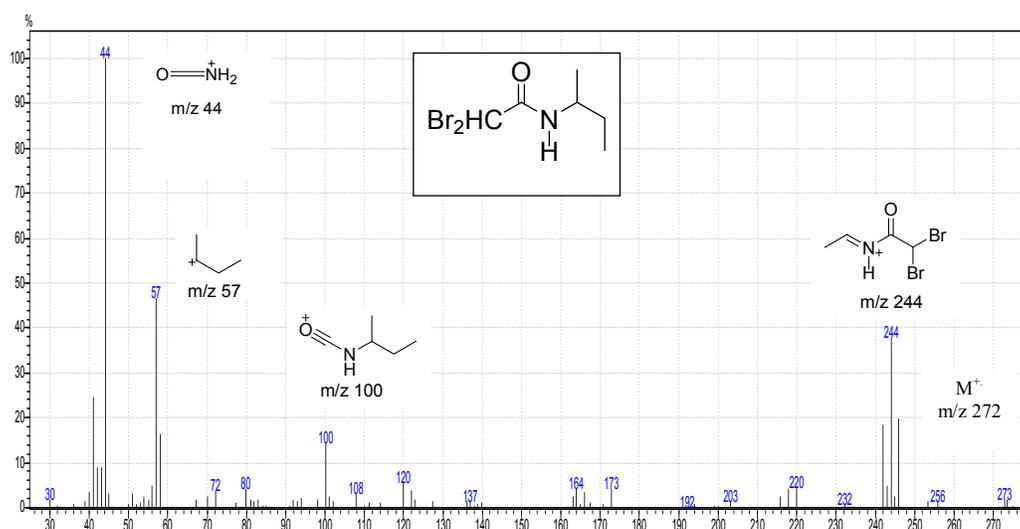


**Figura 19.** Espetro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto **139**.



**Figura 20.** Espectro de DEPT ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto **139**.

Por fim, as análises de EM também confirmaram a natureza dos produtos formados. A Figura 21 apresenta o espectro de massas do composto **140**, onde se observa os sinais mais intensos do pico base em  $m/z$  44, para  $\text{O}=\text{N}^+\text{H}_2$ , e relativo ao cátion *s*-butila  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}^+(\text{CH}_3)$ , em  $m/z$  57. Também, é destaque o pico  $m/z$  244, de intensidade acentuada, relativo ao cátion  $\text{CH}_3\text{-CH}=\text{N}^+\text{H-CO-CHBr}_2$ , com padrão isotópico do tipo aproximado 1:2:1, típico de compostos orgânicos contendo dois átomos de bromo. Outros sinais observados, de baixa intensidade, são  $m/z$  100 para  $^+\text{O}\equiv\text{C-NH-CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$  e  $m/z$  41 para  $\text{O}=\text{N}^+\text{H}_2$ . O íon molecular, da mesma forma que para composto **137**, praticamente não aparece no espectro. Comparando os espectros de massas de **137** e **140**, ambos fruto de substituição de  $\text{CBr}_3$  por *s*-butilamina, verifica-se que existem diferenças consideráveis com relação às intensidades dos picos, incluindo os picos bases.

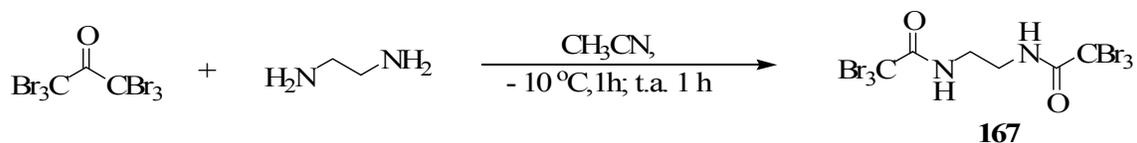


**Figura 21.** Espectro de massas do composto **140**.

#### 4.1.2.1.3 Reações de HBA com outras aminas, diaminas e tetrazol

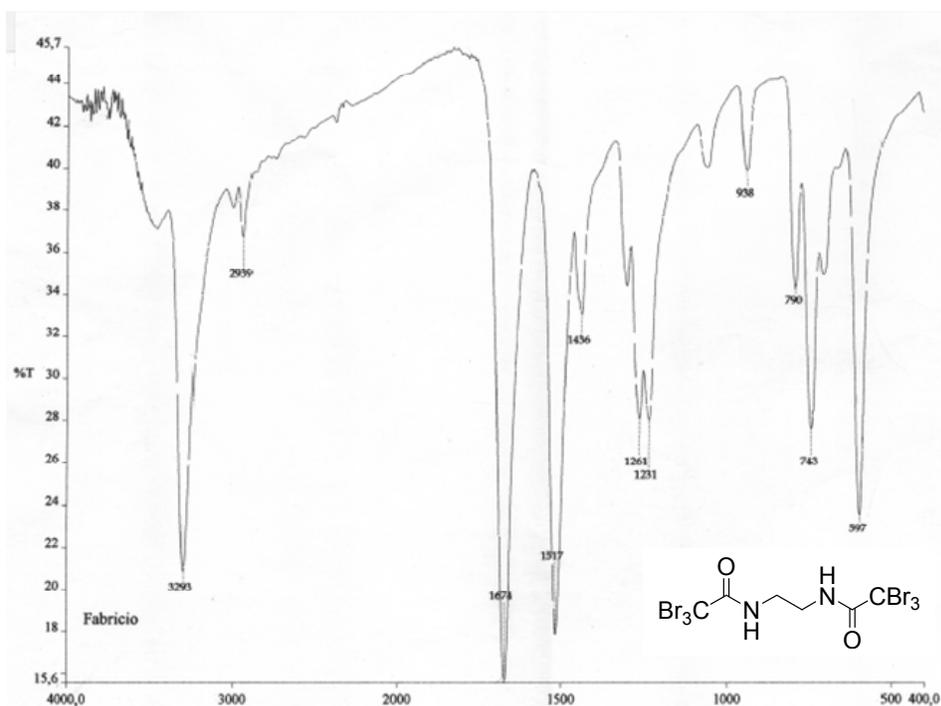
As reações com *t*-butilamina e piperidina, sob as mesmas condições de obtenção de *N*-alquil tribromoacetamidas, não forneceram os produtos esperados.

A reação equimolar de **HBA** com etilenodiamina, em acetonitrila, nas condições experimentais indicadas no Esquema 38, forneceu um sólido branco, solúvel apenas em dimetilssulfóxido e acetona, a quente, mas que se decompõe formando uma solução escura. Isso dificultou análise da espécie formada. Todavia, resultados satisfatórios foram obtidos por IV, Figura 23, e EM, Figura 24, mostrando uma segunda espécie formada pela dupla tribromoacetilação da etilenodiamina, formando **167**, mas com baixo rendimento, aproximadamente, 20% em relação à **HBA**.

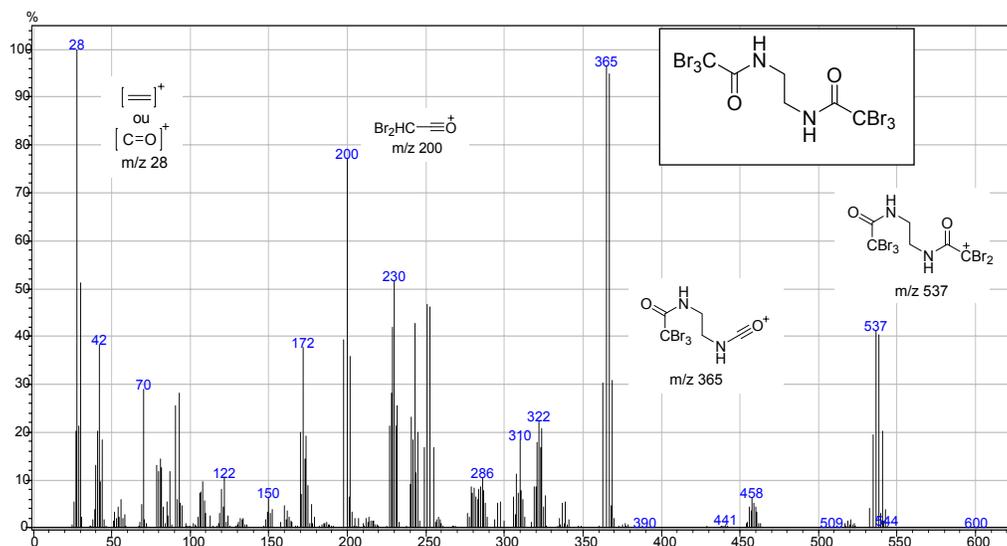


**Esquema 38.** Dupla tribromoacetilação de etilenodiamina por **HBA**.

O espectro de IV desse sólido apresentou-se de forma limpa, com bandas bem definidas relativas às deformações axiais das ligações N-H ( $3291\text{ cm}^{-1}$ ), C=O ( $1674\text{ cm}^{-1}$ ), C-N ( $1717$ ) e C-H ( $743$  e  $5927\text{ cm}^{-1}$ ). Pelo espectro de massa foram observados alguns sinais da *bis*-tribromoacetamida, incluindo padrões isotópicos compatíveis com os fragmentos, tais como  $m/z$  366, para  $\text{Br}_3\text{C-CO-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}^+$ , relativo à perda de  $\text{CBr}_3$ , e  $m/z$  539, relativo à perda de um átomo de bromo pelo íon molecular, além de  $m/z$  28, pico base, que pode referir-se ao  $\text{C=O}^+$  ou  $\text{H}_2\text{C=CH}_2$ .



**Figura 22.** Espectro de IV (KBr) do sólido isolado da reação entre HBA e etilenodiamina.



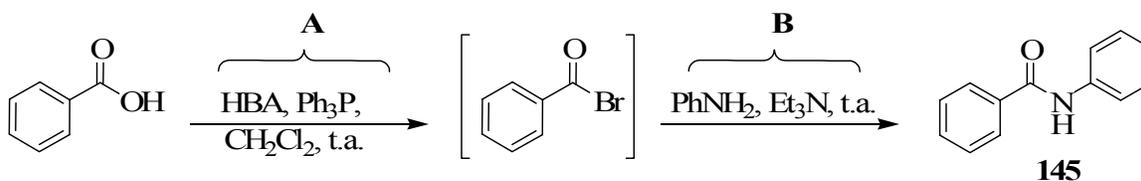
**Figura 23.** Espectro de massas do produto isolado da reação de **HBA** com etilenodiamina.

Baseado nos resultados obtidos para as reações envolvendo **HCA**, foram testadas as reações de **HBA** com 1,2-diaminobenzeno, sob diferentes condições (solventes, temperaturas, proporções dos reagentes), mas em nenhum dos casos isolou-se o derivado bisbenzimidazólico esperado ou algum outro produto.

Por fim, outro experimento testado envolveu a reação de **HBA** com 4-tetrazolpiridina, no intuito de se obter 2-tribromometil-5-piridil-1,3,4-oxadiazol. Heterociclos da classe dos 1,3,4-oxadiazóis podem ser obtidos pelas reações de tetrazóis com cloretos de ácido.<sup>260,261</sup> Neste caso, a **HBA** atuaria como eletrófilo (função do cloreto de ácido). Apesar da verificada liberação de  $N_2$ , não foi possível constatar-se qualquer outro produto. A reação aconteceu em temperatura acima de  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ , o que pode ter provocado decomposição.

### 4.1.3 O uso de HBA como mediadora na conversão de ácidos carboxílicos em amidas em presença de trifenilsfosfina

A investigação do uso da **HBA** como mediadora da conversão de ácidos carboxílicos em amidas via formação de brometo de ácido, *in situ*, foi inspirada em uma série de trabalhos recentemente reportados na literatura que exploram o uso de compostos **CCTH** como agentes halogenantes de alcoóis e ácidos carboxílicos.<sup>86-89</sup> A **HBA** poderia ser altamente efetiva nessas conversões, assim como o foi na halogenação de alcoóis.<sup>87</sup> Dessa forma, o início do estudo foi baseado na otimização do método, adotando-se como reação modelo, a conversão de ácido benzóico em *N*-fenil benzamida, **145**, e utilizando diferentes proporções dos reagentes **HBA** e  $\text{PPh}_3$  e diferentes tempos de reação para cada etapa, baseado em métodos já reportados na literatura (Esquema 39).



**Esquema 39.** Conversão de ácido benzóico em *N*-fenil benzamida, **145**, mediada por **HBA**.

Os números de equivalentes de ácido benzóico, anilina e trietilamina foram sempre de 1:1:3, respectivamente. Já as quantidades de **HBA** e  $\text{Ph}_3\text{P}$  variaram de 0,3 a 2,0 e 1,0 a 4,0 equivalentes, respectivamente, e os tempos de reação variaram de 1 hora a 3 horas para a formação de brometos de ácido, e de 15 minutos a 2 horas para conversão desses em amida, Tabela 8. De acordo com esses resultados, verificou-se que independente das quantidades de reagentes testadas, e do tempo de reação, os rendimentos dos produtos obtidos não variaram significativamente, mesmo após o processo de purificação por coluna cromatográfica. Dos métodos testados, foi escolhido aquele em foram utilizadas as menores quantidades de **HBA** e os menores tempos de reação. Dessa forma, a condição ótima para o estudo, com uma série de diferentes ácidos carboxílicos e aminas, foi 0,3 e 1,5 equivalentes de **HBA** e  $\text{Ph}_3\text{P}$ , com o tempo de uma hora e 15 minutos para a formação dos brometos de ácido e das amidas. Os produtos

foram purificados por coluna cromatográfica, utilizando misturas de hexano-acetato de etila como eluente, na proporção de 4:1 v/v.

**Tabela 8.** Otimização do método para a conversão de ácido benzóico em *N*-fenil benzamida, **145**, mediada por HBA, na presença de trifetilfosfina.

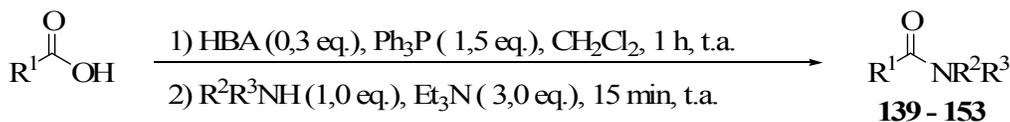
Quantidades <sup>a</sup>		Tempo		Rendimento (%) <sup>d</sup>
HBA	Ph <sub>3</sub> P	A <sup>b</sup>	B <sup>c</sup>	
2,0	4,0	3 horas	1 hora	88
1,5	2,0	1 hora	15 minutos	82
1,0	2,0	30 minutos	15 minutos	78
0,3	1,5	1 hora	15 minutos	85

a. Número de equivalentes em relação à quantidade de ácido benzóico fixada em 1 equivalente; b. tempo para a formação do brometo de ácido; c. tempo para a formação da amida; d. rendimento obtido após separação por coluna cromatográfica.

Foram realizadas reações com os ácidos benzóico, 4-metóxi-benzóico, acético, propanóico e butírico e aminas aromáticas e alifáticas primárias e dietilamina, Tabela 9. As amidas foram obtidas com rendimentos de 53 a 91%, e, como em sua maioria são conhecidas da literatura, as análises preliminares de ponto de fusão indicaram a obtenção dos produtos desejados, Tabela 9.

É interessante notar que nas condições experimentais apresentadas na Tabela 9, as reações com ácidos carboxílicos aromáticos foram mais efetivas que com ácidos carboxílicos alifáticos, ou seja, aparentemente a reatividade é oposta às reportadas nos livros textos de química orgânica.<sup>4,262</sup> No intuito de esclarecer esses resultados, foram realizadas reações controladas entre o ácido acético e benzilamina, com quantidades maiores do ácido em relação aos experimentos anteriores. Foram utilizadas 0,5 e 1,0g de ácido acético, o que resultou em um aumento considerável na quantidade de produtos formados: 75% e 85%, respectivamente. Como conclusão, os menores rendimentos das reações envolvendo ácidos alifáticos, Tabela 9, são justificados pelas perdas no processo de purificação das amidas, por coluna cromatográfica.

**Tabela 9.** Conversão de ácidos carboxílicos em amidas medidas por **HBA** em presença de trifetilfosfina.

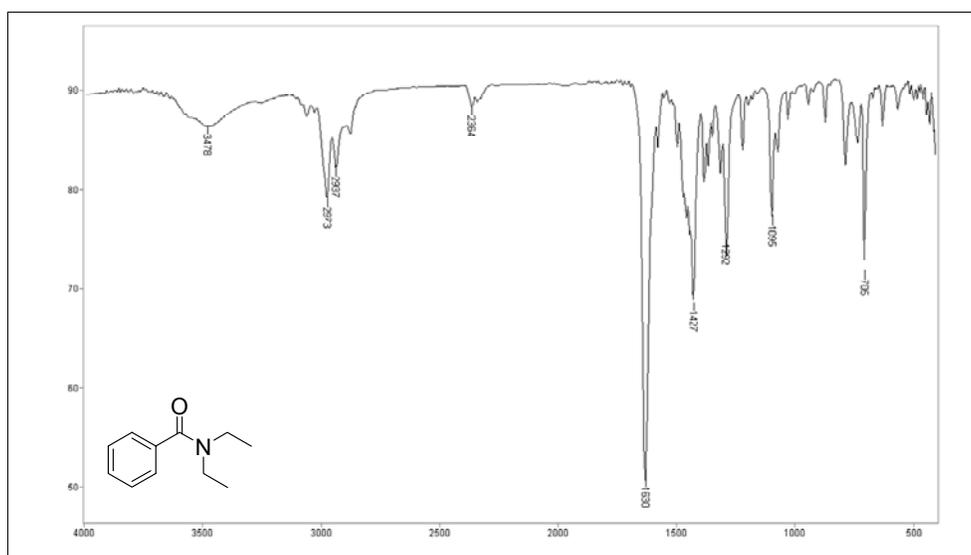


Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rend.	P.f. (°C)	
				(%)	Tese	Lit.
141	Ph	<i>n</i> -Bu	H	86	Óleo	X
142	Ph	<i>s</i> -Bu	H	72	83	84-85 <sup>239</sup>
143	Ph	<i>t</i> -Bu	H	70	120	123 <sup>240</sup>
144	Ph	<i>c</i> -Hex	H	75	148	148-149 <sup>241</sup>
145	Ph	Ph	H	85	163	161-163 <sup>242</sup>
146	Ph	4- <i>n</i> -Bu-Ph	H	89	122	123-124 <sup>243</sup>
147	Ph	4-NO <sub>2</sub> -Ph	H	81	208	210 <sup>244</sup>
148	Ph	3,5-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	H	82	234	236-239 <sup>245</sup>
149	Ph	ET	Et	70	Óleo	X
150	4-MeO-Ph	<i>c</i> -Hex	H	83	158-159	159-162 <sup>246</sup>
151	4-MeO-Ph	Ph	H	90	169	170-171 <sup>247</sup>
152	4-MeO-Ph	4- <i>n</i> -Bu-Ph	H	91	144	145 <sup>248</sup>
153	Me	Ph	H	60	113	115 <sup>244</sup>
154	Et	Ph	H	57	100-101	103-104 <sup>249</sup>
155	Prop	Ph	H	53	92-93	93-94 <sup>250</sup>

Este método de conversão de ácidos carboxílicos em amidas é bastante eficiente. O uso de apenas 0,3 equivalentes de **HBA** é um demonstrativo do alto poder de halogenação desse composto. O método torna-se ainda mais atraente devido ao menor tempo de reação comparado com reações de aminólise de ácidos carboxílicos e ésteres, pois o brometo de ácido formado intermediamente é muito mais reativo que outros reagentes.<sup>262</sup> Todavia, as reações envolvendo os ácidos *para*- e *meta*-hidroxibenzóicos, além do ácido gálico, não produziram as amidas desejadas.

Todas as amidas obtidas foram caracterizadas por IV e RMN de <sup>1</sup>H (além dos valores de ponto de fusão apresentados na Tabela 9).

A Figura 24 apresenta o espectro de IV do composto **149**, fruto da reação de ácido benzóico com dietilamina, mediada pelo sistema **HBA/Ph<sub>3</sub>P**. Observa-se a ausência da banda de estiramento relativo à ligação N-H, que aparece entre 3337 e 3260  $\text{cm}^{-1}$  para os demais compostos, Tabela 10. Em 1630 e 1427  $\text{cm}^{-1}$  são verificadas as bandas de deformações axiais das ligações C=O e das ligações C-N. Por se tratar de uma amida terciária, a banda relativa à ligação C-N não pode ser considerada uma banda de amida II, todavia, para as demais amidas obtidas, as mesmas podem ser verificadas entre 1507 e 1597  $\text{cm}^{-1}$ , Tabela 10, frequências consideravelmente mais altas que para a amida **147**. Já as bandas relativas às deformações axiais das ligações C-H são observadas em 2973  $\text{cm}^{-1}$ .



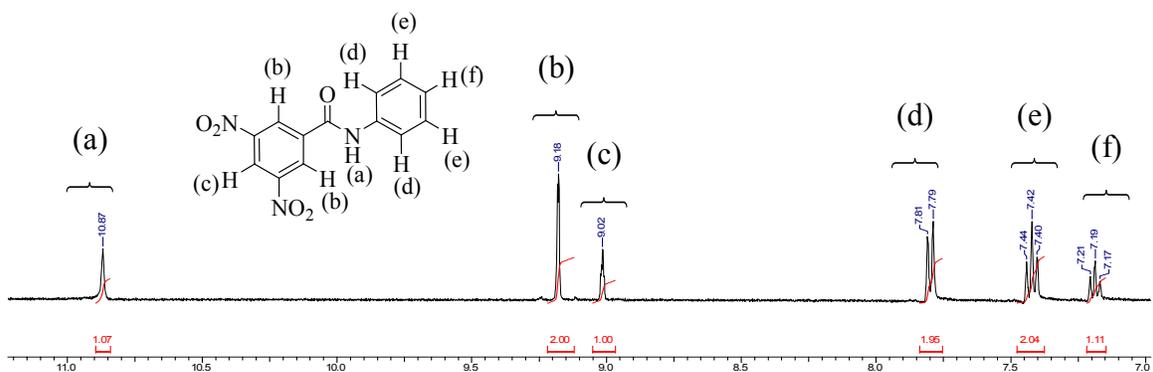
**Figura 24.** Espectro de IV (KBr) do derivado **149**.

**Tabela 10.** Principais bandas de IV (KBr) das amidas **141** a **155**.

Entrada	Frequência de ligações (cm <sup>-1</sup> )		
	NH*	C=O*	C-N*
<b>141</b>	3316	1638	1542
<b>142</b>	3305	1631	1536
<b>143</b>	3324	1638	1538
<b>144</b>	3237	1630	1557
<b>145</b>	3341	1660	1526
<b>146</b>	3322	1649	1523
<b>147</b>	3290	1652	1538
<b>148</b>	3323	1651	1597
<b>149</b>	X	1630	1427
<b>150</b>	3303	1683	1507
<b>151</b>	3337	1635	1527
<b>152</b>	3329	1654	1520
<b>153</b>	3299	1664	1557
<b>154</b>	3260	1670	1551
<b>155</b>	3287	1657	1545

\**deformação axial.*

Como exemplo da caracterização por RMN <sup>1</sup>H dessas amidas, a Figura 25 apresenta o espectro do composto **148**, onde se verifica um sinal largo em 10,57 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio, e que se encontra em campo baixo devido ao efeito de retirada de elétrons dos grupos nitro. Por esse mesmo motivo os hidrogênios aromáticos do anel contendo os grupos nitro são verificados em 9,18 ppm e 9,02 ppm, com integração para dois e um hidrogênio, respectivamente. O anel aromático ligado diretamente ao nitrogênio possui os sinais, que após ampliação, são verificados na forma de um dubleto em 7,80, com  $J = 8,2$  Hz, um duplo dubleto em 7,42 ppm, com  $J = 8,2$  e 7,3 Hz, e um tripleto em 7,19 ppm, com  $J = 7,3$  Hz, com integrais para dois, dois e um hidrogênios, respectivamente.



**Figura 25.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) do composto **148**.

A Tabela 11 apresenta os dados obtidos a partir das análises de RMN de <sup>1</sup>H das amidas **141** a **155**, que estão em perfeito acordo com as estruturas obtidas, e inclusive com dados espectroscópicos reportados na literatura. Todavia, destacam-se os hidrogênios dos grupos metoxilas verificados para os compostos **150** a **152**, entre 3,85 e 3,88 ppm, em campo mais baixo que as demais metilas. É observada a variação dos deslocamentos químicos relativos aos hidrogênios ligados ao nitrogênio, de 5,89 a 10,87 ppm, como consequência dos diferentes grupos substituintes das amidas, que causam efeitos de atração, grupos nitro, e repulsão, como grupos alquílicos e metoxílicos, de elétrons. Ainda, somam-se a isso os efeitos dos solventes deuterados, que também influenciam nessa variação, uma vez que os mesmos deslocam os hidrogênios amínicos a campo mais baixo devido às ligações de hidrogênio intramoleculares formadas (com DMSO, por exemplo).

**Tabela 11.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) obtidos para as amidas **141 a 155**.

Entrada	ppm (n° hidrogênios, multiplicidade, $J$ (Hz))		
	NH	H <sub>aromáticos</sub>	H <sub>alquílicos</sub>
<b>141<sup>a</sup></b>	6,32 (1H, sl)	7,76 (2H, d, $J = 7,4$ ); 7,54-7,46 (1H, m); 7,44-7,35 (2H, m).	3,45 (2H, dt, $J = 6,0$ e $7,3$ ); 1,66-1,54 (2H, m); 1,47-1,33 (2H, m); 0,94 (3H, t, $J = 7,5$ ).
<b>142<sup>a</sup></b>	5,89 (1H, sl)	7,80-7,72 (2H, m); 7,54-7,47 (1H, m); 7,46-7,39 (2H, m).	4,20-4,08 (1H, m); 1,64-1,53 (2H, m); 1,24 (3H, d, $J = 7,2$ ); 0,97 (3H, d, $J = 7,6$ ).
<b>143<sup>a</sup></b>	5,93 (1H, sl)	7,74-7,69 (2H, m); 7,53-7,37 (3H, m).	1,47 (9H, s).
<b>144<sup>a</sup></b>	6,01 (1H, sl)	7,79-7,72 (2H, m); 7,52-7,46 (1H, m); 7,45-7,39 (2H, m).	4,07-3,91 (1H, m); 2,12-1,97 (2H, m); 1,84-1,60 (3H, m); 1,51-1,35 (2H, m); 1,30-1,14 (3H, m).
<b>145<sup>a</sup></b>	7,80 (1H, sl)	7,92-7,84 (2H, m); 7,72-7,12 (8H, m).	X
<b>146<sup>a</sup></b>	7,75 (1H, sl)	7,87 (2H, dd, $J = 8,4$ e $1,2$ ); 7,60-7,45 (5H, m); 7,18 (2H, d, $J = 8,6$ );	2,60 (2H, t, $J = 8,0$ ); 1,64-1,55 (2H, m); 1,41-1,30 (2H, m); 0,93 (3H, t, $J = 7,6$ )
<b>147<sup>b</sup></b>	10,57 (1H, sl)	8,38 (2H, d, $J = 8,8$ ); 8,19 (2H, d, $J = 8,8$ ); 7,79 (2H, d, $J = 8,4$ ); 7,39 (2H, dd, $J = 8,4$ e $7,8$ ); 7,15 (2H, t, $J = 8,4$ )	X

a)  $\text{CDCl}_3$ ; b)  $\text{DMSO-D}_6$ .

Continuação - Tabela 11. Dados de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) obtidos para as amidas **139 a 153**.

Entrada	ppm (n° hidrogênios, multiplicidade, $J$ (Hz))		
	NH	H <sub>aromáticos</sub>	H <sub>alquílicos</sub>
<b>148<sup>b</sup></b>	10,87 (1H, sl).	9,19-9,17 (2H, m); 9,03-9,00 (1H, m); 7,80 (2H, d, $J = 8,2$ ); 7,42 (2H, dd, $J = 8,2$ e $7,3$ ); 7,19 (1H, t, $J = 7,3$ )	X
<b>149<sup>a</sup></b>	X	7,45-7,30 (5H, m)	3,45 (2H, sl); 3,23 (2H, sl); 1,24 (3H, sl); 1,08 (3H, sl).
<b>150<sup>a</sup></b>	5,87 (1H, sl).	7,72 (2H, d, $J = 9,0$ ); 9,92 (2H, d, $J = 9,0$ ).	3,87 (3H, s); 4,03-3,92 (1H, m); 2,11-1,94 (2H, m); 1,85-1,71 (2H, m); 1,51-1,31 (2H, m); 1,28-1,10 (4H, m).
<b>151<sup>a</sup></b>	7,74 (1H, sl).	7,85 (2H, d, $J = 8,8$ ); 7,66-7,60 (2H, m); 7,70-7,34 (2H, m); 7,17-7,11 (1H, m); 6,98 (2H, d, $J = 8,8$ ).	3,85 (3H, s)
<b>152<sup>a</sup></b>	7,68 (1H, sl).	7,84 (2H, d, $J = 8,8$ ); 7,52 (2H, d, $J = 8,6$ ); 7,18 (2H, d, $J = 8,6$ ); 6,98 (2H, d, $J = 8,8$ ).	3,88 (3H, s); 2,60 (2H, t, $J = 7,6$ ); 1,64-1,58 (2H, m); 1,40-1,30 (2H, m); 0,93 (3H, t, $J = 7,2$ ).
<b>153<sup>a</sup></b>	8,03 (1H, sl).	7,50 (2H, d, $J = 7,8$ ); 7,32 (2H, dd, $J = 7,8$ e $7,6$ ); 7,11 (1H, t, $J = 7,6$ ).	2,18 (3H, s).

a)  $\text{CDCl}_3$ ; b)  $\text{DMSO-D}_6$ .

Continuação - Tabela 11. Dados de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) obtidos para as amidas **139 a 153**.

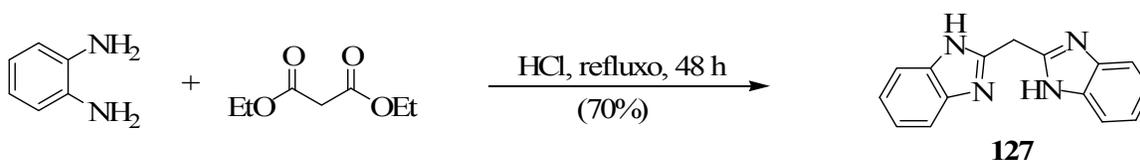
Entrada	ppm (n° hidrogênios, multiplicidade, $J$ (Hz))		
	NH	H <sub>aromáticos</sub>	H <sub>alquílicos</sub>
<b>154</b> <sup>a</sup>	7,83 (1H, sl).	7,51 (2H, d, $J = 8,0$ ); 7,32 (2H, t, $J = 8,2$ e $7,6$ ); 7,10 (1H, t, $J = 7,6$ ).	2,40 (2H, q, $J = 7,8$ ); 1,26 (3H, t, $J = 7,8$ ).
<b>155</b> <sup>a</sup>	7,75 (1H, sl).	7,52 (2H, d, $J = 8,0$ ); 7,33 (2H, dd, $J = 8,0$ e $8,0$ ); 7,11 (1H, t, $J = 8,0$ ).	2,35 (2H, t, $J = 7,8$ ); 1,83-1,73 (2H, m); 1,02 (3H, t, $J = 7,8$ ).

a)  $\text{CDCl}_3$ ; b)  $\text{DMSO-D}_6$ .

## 4.2 Reações envolvendo derivados de bisbenzimidazol

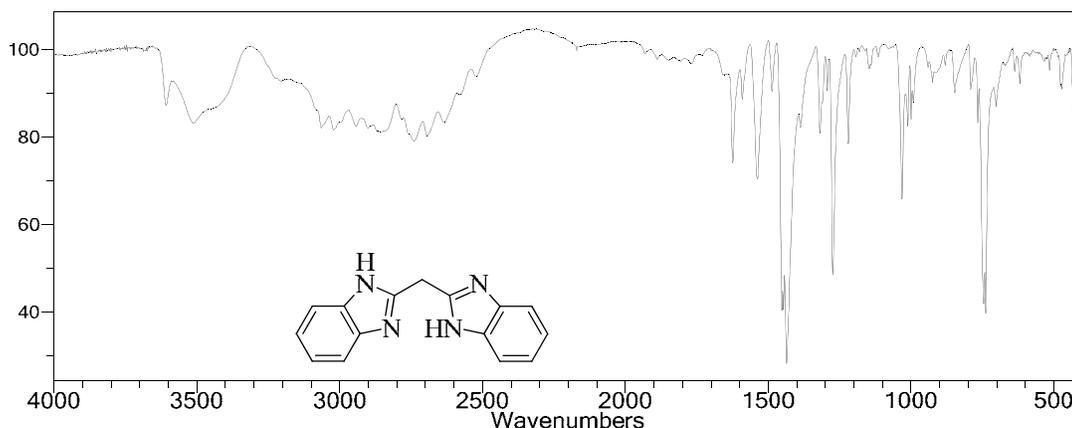
### 4.2.1 Oxidação do metileno-*bis*(1*H*-benzimidazol), **127**, à metanona-*bis*(1*H*-benzimidazol), **128**:

A reação de dois equivalentes de 1,2-diaminobenzeno com um equivalente de malonato de dietila, em  $\text{HCl}$   $6 \text{ mol.L}^{-1}$ , levou à formação do composto metileno-bisbenzimidazol, **127**, com 70% de rendimento (Esquema 40). O mecanismo da reação envolve o ataque de um grupo amino ao carbono carbonílico para formar a respectiva amida via expulsão de etanol, seguido de um novo ataque à carbonila, com consequente desidratação, para formar o derivado benzimidazólico. Quando o processo ocorre de forma dupla, ou seja, nas duas carbonilas do diéster, é formado o composto **127**.



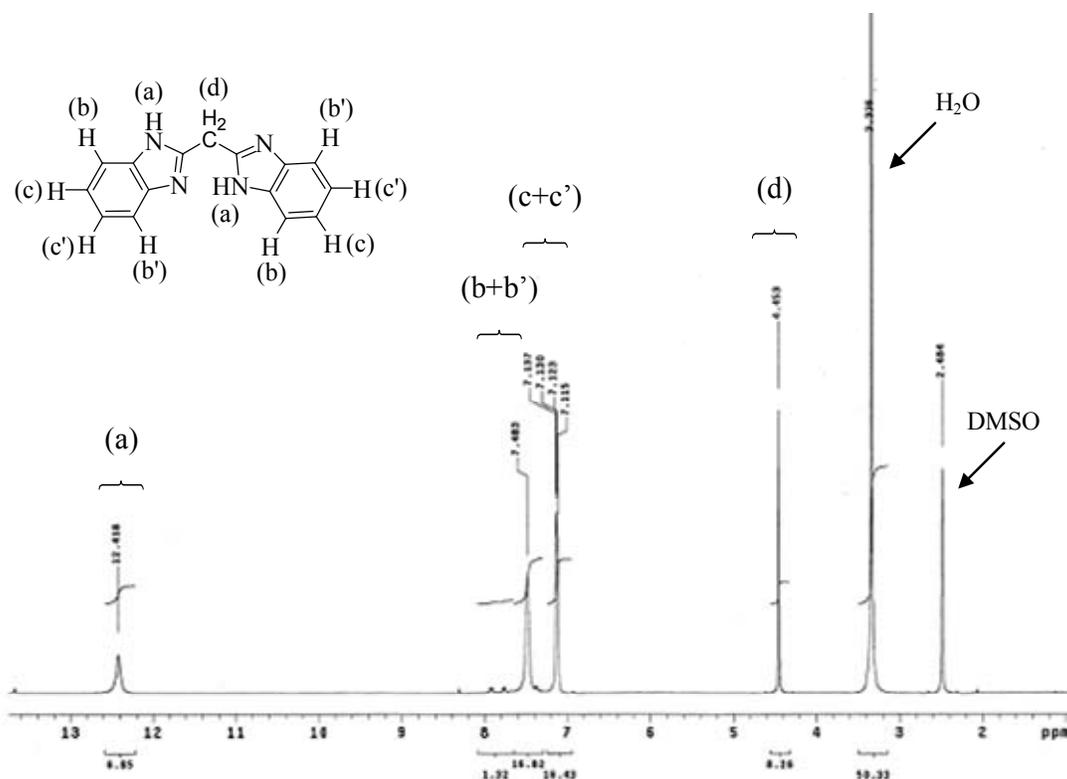
Esquema 40. Obtenção de metileno-*bis*(1*H*-benzimidazol), **127**.

O espectro de IV do composto **127** (Figura 26) apresenta uma banda bastante larga em  $3282$  a  $2500\text{ cm}^{-1}$  que incorpora as deformações axiais relativas as ligações N-H e C-H. São verificadas, adicionalmente, bandas intensas em  $1430\text{ cm}^{-1}$ , originadas dos estiramentos das ligações C=N, e em  $739\text{ cm}^{-1}$ , creditada à deformação angular para fora do plano das ligações C-H.



**Figura 26.** Espectro de IV (KBr) de **127**.

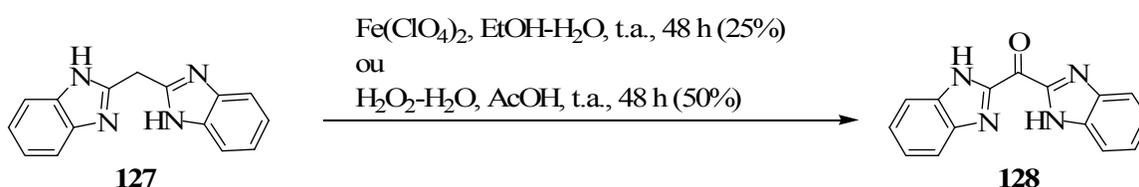
Analisando o espectro de RMN  $^1\text{H}$  desse derivado de **BI** (Figura 27), observa-se apenas 4 sinais, uma vez que a molécula é simétrica. Dessa forma, um sinal largo referente aos hidrogênios dos grupos NH são verificados em 12,41 ppm, dois singletos largos referentes aos hidrogênios aromáticos são observados 7,48 ppm e 7,12 ppm, e um singlete em 4,45 ppm é atribuído ao grupo metileno que une os dois grupos benzimidazóis.



**Figura 27.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 400 MHz) de **127**.

Após a obtenção de **127**, tentou-se obter um complexo de coordenação com o íon metálico  $\text{Fe}^{2+}$ , pela reação com perclorato de ferro, em etanol-água, todavia, surpreendentemente, pelo menos a princípio, o composto isolado não era uma espécie organometálica, e sim o composto metanona-*bis*(1*H*-benzimidazol), **128**, obtido a partir da oxidação da ponte metilênica à cetona, com 25% de rendimento. Investigando-se a literatura, verificou-se que esse tipo de oxidação, mediada por metais, já havia sido reportada. Assim, o derivado **127** reage com  $\text{Co}^{2+}$  para formar, em atmosfera de oxigênio, para formar o complexo Co-**128**, ou seja, a oxidação de **127** a **128** ocorre durante a formação do complexo, sendo que os autores propuseram um interessante mecanismo.<sup>148</sup> Todavia, o heterocíclico **128** não foi isolado de forma pura, mas misturado com **127**, numa proporção de 2:1, sendo caracterizado por análise elementar, IV e cristalografia de raios-X<sup>148</sup>. Embora os autores comentem o fato como inesperado,<sup>148</sup> as reações do derivado *N*-metilado de **127**, com diferentes cátions metálicos, foram relatadas como formadores de produtos de oxidação, no trabalho em que essa oxidação foi postulada como modelo para monooxigenase interna.<sup>152</sup> Tal processo também já foi explorado para

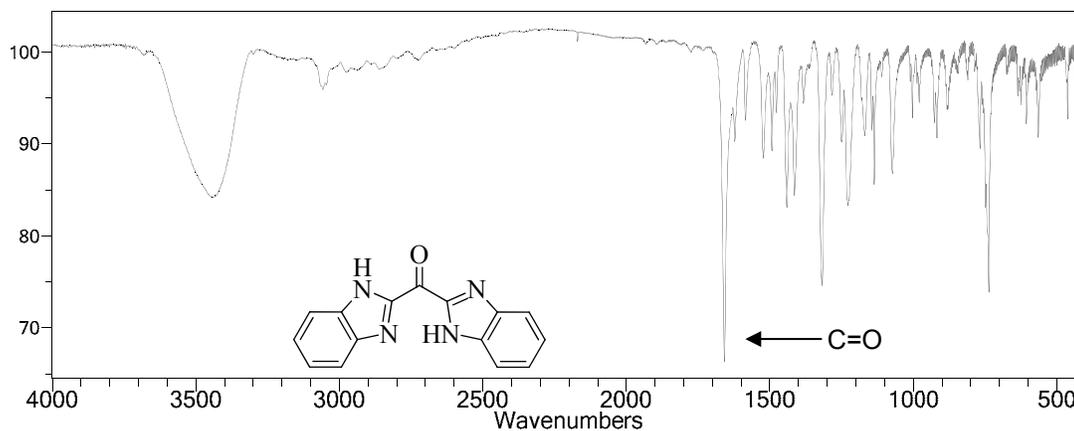
outros heterocíclicos, conforme apresentado por Forlani e colaboradores,<sup>251</sup> onde foram observadas oxidações de pontes metilênicas de derivados bis-benzotiazólicos e bis-oxazólicos pelo sistema peróxido de hidrogênio/ácido acético. Dessa forma, esse método foi testado para o derivado de **127**, no presente trabalho, e os resultados obtidos foram bastante satisfatórios. O produto **128** foi obtido puro com 50% de rendimento, o dobro do obtido a partir da reação com perclorato de ferro, em uma reação bastante limpa e reprodutiva, e, especialmente sem necessidade de atmosfera de oxigênio. O Esquema 41 apresenta os dois métodos para obtenção derivado de **BI 128**.



**Esquema 41.** Métodos de oxidação do composto **127** a **128**.

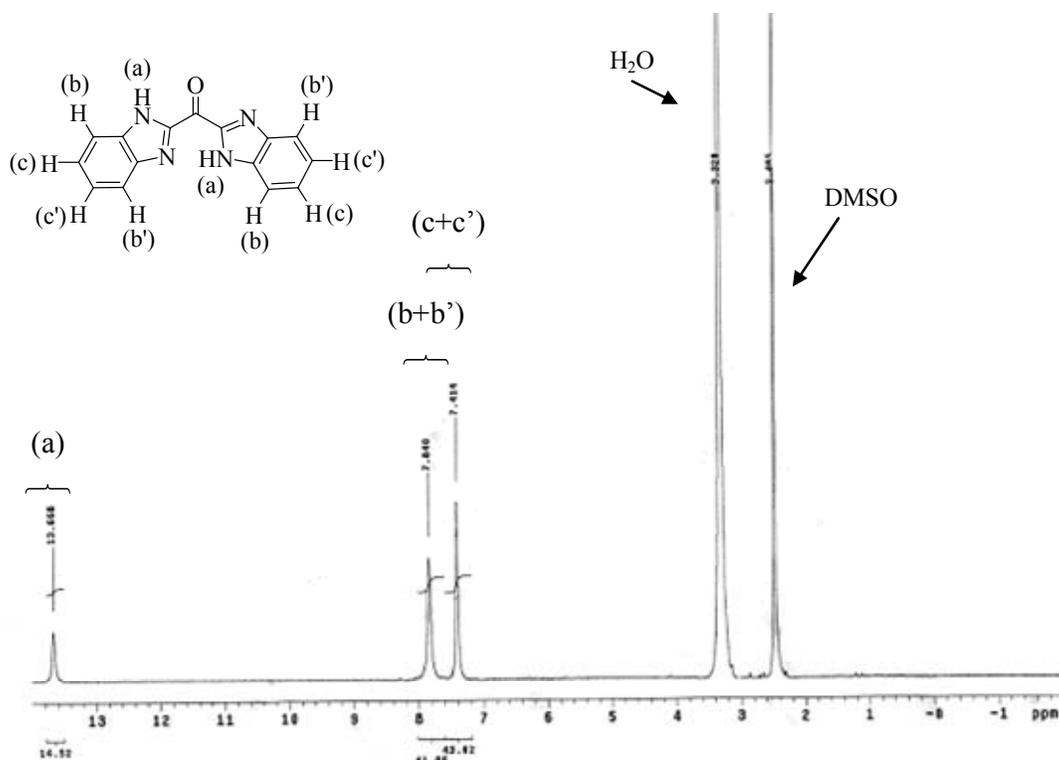
O uso do composto **128** já se mostrou relevante em função de sua atividade contra morte celular quando administrada tanto em cultura de células quanto *in vivo*,<sup>158</sup> o que valoriza sua obtenção via o método de oxidação (Esquema 41), mais simples e mais efetivo que o reportado na literatura.<sup>158</sup>

A principal característica do espectro de IV do composto **128** (Figura 28) é a aparição de uma banda clássica referente à deformação axial da ligação C=O carbonílica em  $1657 \text{ cm}^{-1}$ . Também, é observada uma banda larga entre  $3600$  e  $3200 \text{ cm}^{-1}$  que abrange os estiramentos relativos às ligações N-H e C-H, com um sinal um pouco mais agudo em  $3448 \text{ cm}^{-1}$  referente à ligação N-H. Em  $1415 \text{ cm}^{-1}$ , a banda observada é atribuída ao estiramento da ligação C=N. Já em  $741 \text{ cm}^{-1}$  observa-se a banda de deformação angular para fora do plano das ligações C-H. Em  $1317 \text{ cm}^{-1}$  e  $1224 \text{ cm}^{-1}$  são observadas bandas intensas, aqui atribuídas às deformações angulares e axiais das ligações C-C-C e C-C(O)-C.



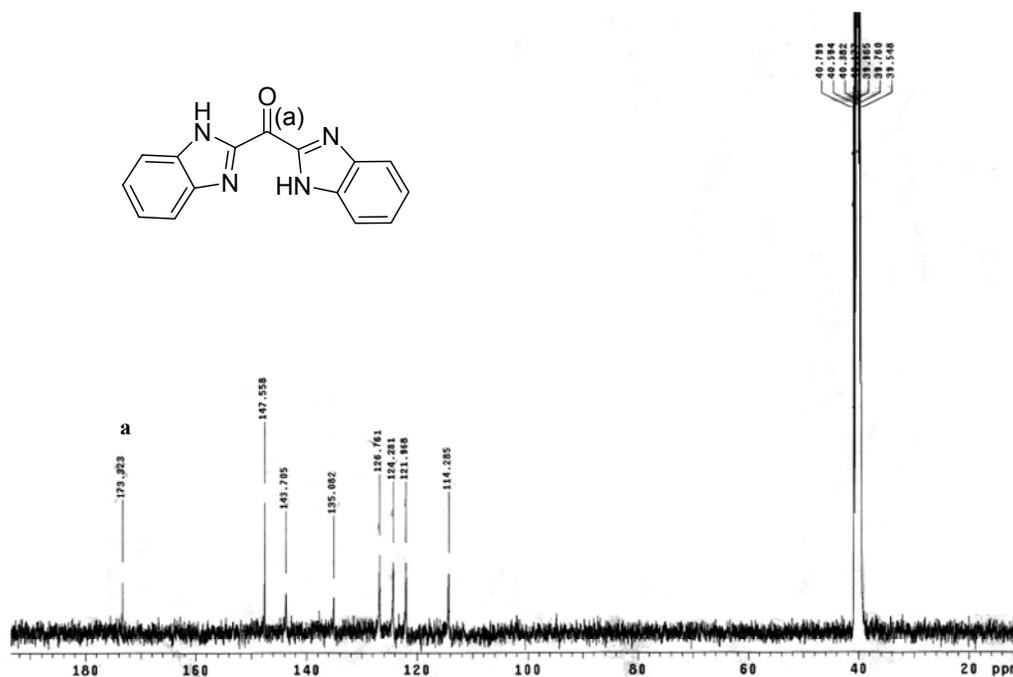
**Figura 28.** Espectro de IV (KBr) da cetona **128**.

Na Figura 29 está apresentado o espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **128**, onde são observados apresenta três singletos largos, em 13,66 ppm relativo aos hidrogênios amínicos, em 7,84 ppm e 7,41 ppm atribuídos aos hidrogênios aromáticos. É notável que todos os sinais de hidrogênio de **128** foram deslocados para campo baixo quando comparados aos do composto **127**, o que pode ser justificado pelo efeito retirador de elétrons do grupo carbonila. Ainda, uma característica muito importante do espectro é a ausência de sinal referente ao grupo metileno do composto **127**, ou seja, indicação de qualquer reagente de partida.



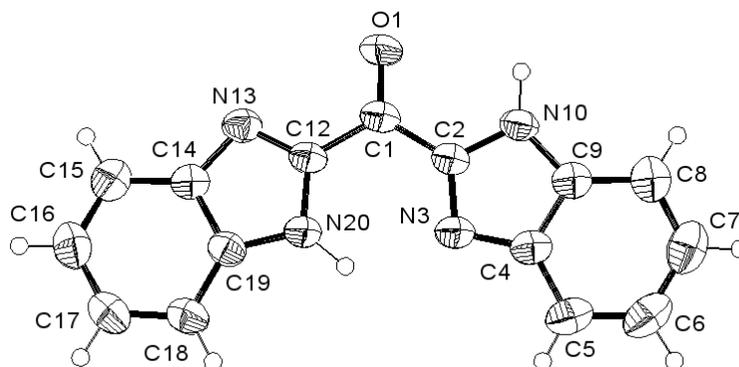
**Figura 29.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 400 MHz) do composto **128**.

Com relação ao espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da metanona-*bis*(1*H*-benzimidazol), apresentado na Figura 30, sete sinais relativos aos carbonos aromáticos, e, destacadamente, um sinal em 173,3 ppm relativo à carbonila, em um valor de deslocamento químico de cetonas possuindo grupos eletronegativos ligados diretamente ao carbono carbonílico.<sup>256,257</sup>



**Figura 30.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ , 400 MHz) da cetona **128**.

Após recristalização em uma mistura de dimetilformamida-metanol, o composto **128** foi obtido na forma de belos cristais amarelo-esverdeados, adequados para análise de cristalografia de raios-X. Dessa forma, a Figura 31 apresenta a estrutura *ZORTEP* da respectiva cetona, e, a Tabela 12, os comprimentos e ângulos de ligação selecionados.



**Figura 31.** Estrutura *ZORTEP* de metanona-bisbenzimidazol, **128**.

**Tabela 12.** Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados a partir das análises de cristalografia de raios-X de **128**.

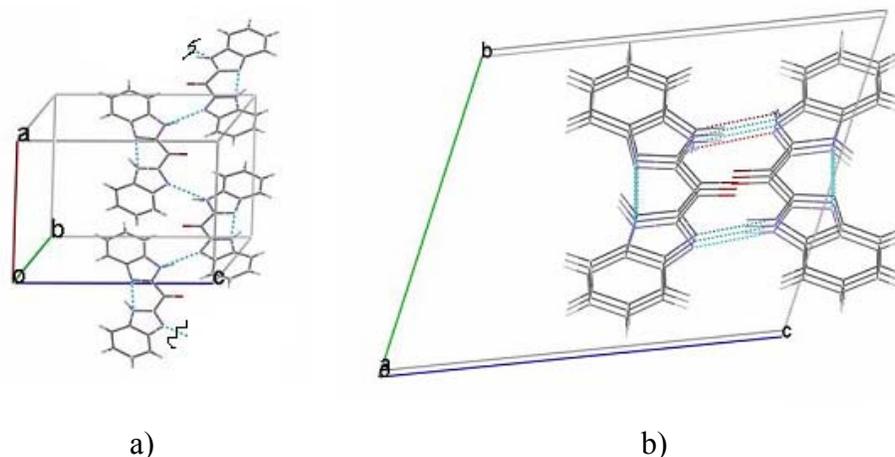
Ligação		Ligação	
C1-O1	1,226(2) Å	N3-C4	1,380(3) Å
C1-C2	1,476(3) Å	N13-C14	1,385(2) Å
C1-C12	1,486(3) Å	C9-N10	1,368(2) Å
C2-N3	1,323(2) Å	C19-N20	1,374(2) Å
C12-N13	1,327(2) Å		
C2-N10	1,364(2) Å	N3-HN20 <sup>a</sup>	2,040 Å
C12-N20	1,358(2) Å		
O1-C1-C2	120,76(17) °	N10-C2-C1	121,91(16) °
O1-C1-C12	121,01(18) °	N20-C12-C1	123,43(17) °
C2-C1-C12	118,22(16) °	C2-N3-C4	104,60(15) °
N3-C2-N10	113,33(17) °	C12-N13-C14	104,31(15) °
N13-C12-N20	113,23(17) °	C2-N10-C9	106,44(15) °
N3-C2-C1	124,74(17) °	C12-N20-C19	106,83(16) °
N13-C12-C1	123,30(16) °		

a. ligação de hidrogênio intramolecular.

Pelas análises cristalográficas de **128**, verifica-se que a estrutura é totalmente planar, como consequência da total conjugação do sistema- $\pi$  formado pelos dois grupos **BI** unidos pela carbonila cetônica. Existe uma ligação de hidrogênio intramolecular N20-HN3 que mede 2,04 Å. O comprimento da ligação C1=O1 mede 1,226(2) Å e o ângulo C12-C1-C2, entre os dois grupos **BI** é de 118,22 °. Os carbonos C1-C2 e C1-C12 fazem ângulos de 120,76 e 121,01° com o oxigênio da carbonila, e os comprimentos das ligações C2-N3 e C12-N13 são mais curtas que C2=N10 e C12-N20. Os ângulos C1-C2-N3, C1-C2-N13, C1-C12-N13 e C1-C2-N20 variam de 121,91 a 124,74 °, e os ângulos N3-C2-N10 e N13-C12-N20 são bastante similares entre si, medindo 113,33 e 113,23°, respectivamente.

Uma vez que N20-H e N3 são unidos por ligação de hidrogênio, o empacotamento da rede cristalina é estabilizado por ligações de hidrogênio intermoleculares envolvendo N10-H e N13, com valores médios de 2,88 Å, de forma que

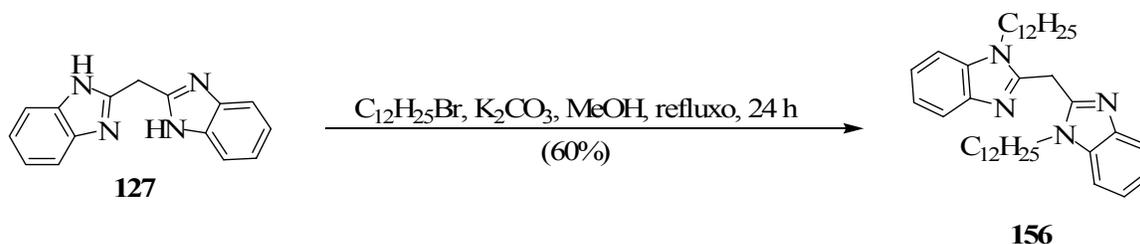
uma molécula é unida a outras duas (Figura 32a), formando “duas pilhas” de moléculas (Figura 32b). A cadeia formada é do tipo “zig-zag” na direção do eixo cristalográfico a, sendo possível verificar interações do tipo  $\pi$ -stacking na direção do eixo c medindo *c.a.* 3,4 Å.



**Figura 32.** a) Estabilização da rede cristalina de **128** via ligações de hidrogênio intermoleculares; b) representação do empacotamento de **128** em duas “pilhas” de moléculas.

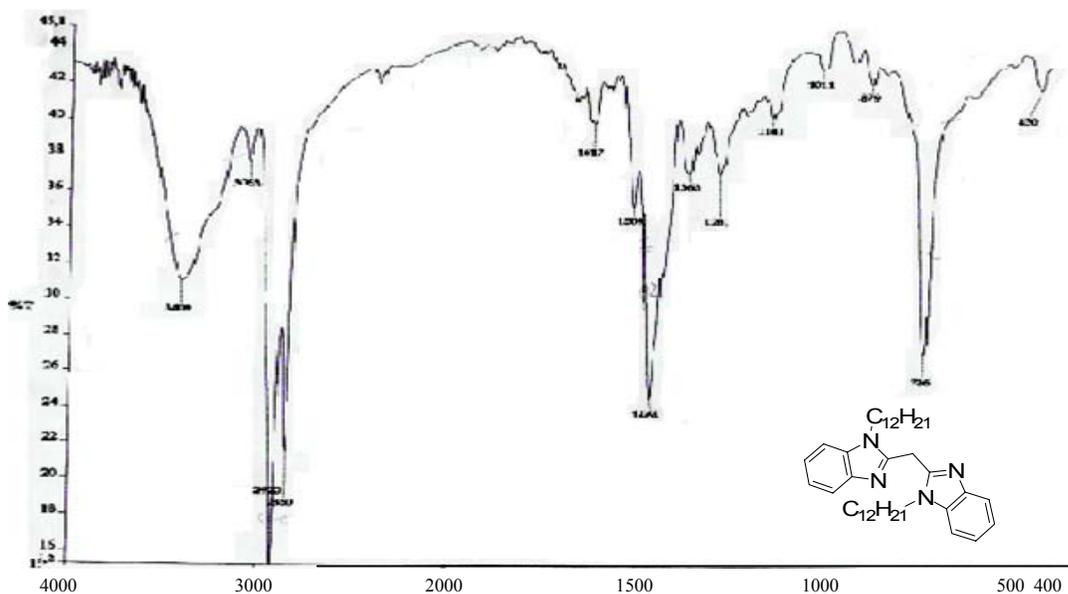
#### 4.2.2 Tentativa de oxidação de outros derivados de BI pelo sistema ácido acético/ $H_2O_2$

Após a oxidação de **127** à cetona **128**, outros derivados bis-benzimidazólicos foram preparados para serem oxidados. Dessa forma, a reação de **127** com dois equivalentes de brometo de dodecila, em metanol, e na presença de carbonato de potássio levaram às alquilações dos dois nitrogênios, via mecanismo  $S_N2$ , para formar o derivado benzimidazólico **156** (Esquema 42).



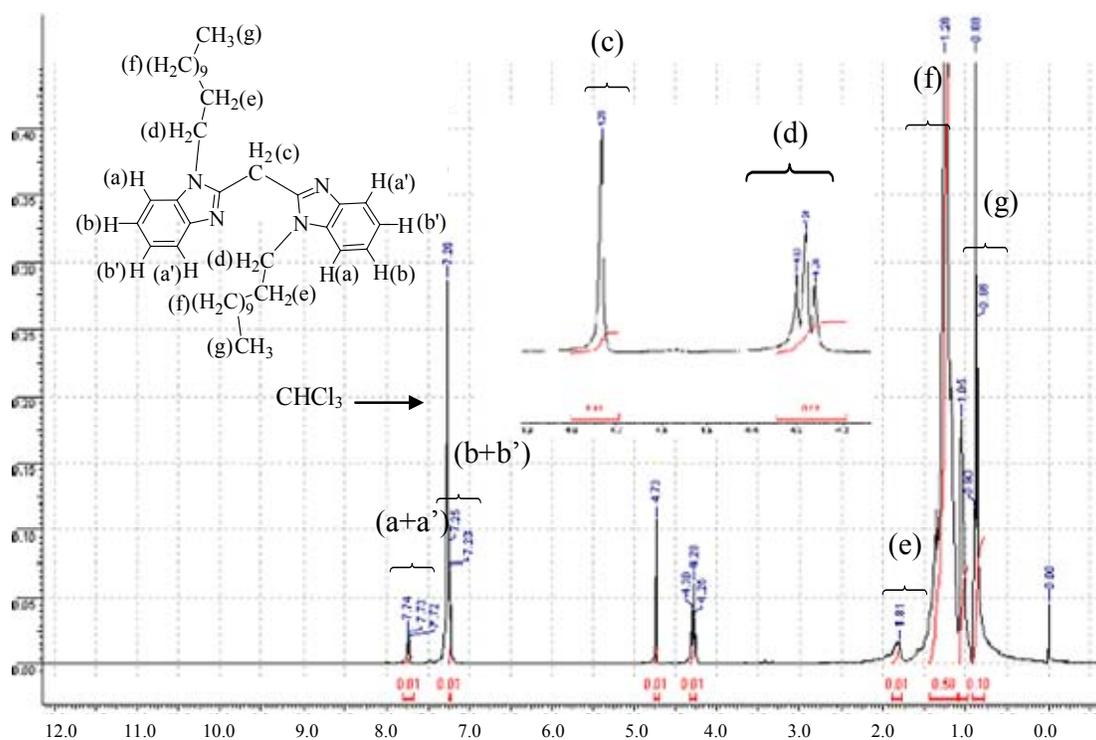
**Esquema 42.** Obtenção de **156** por di-alkilação de **127**.

A reação foi acompanhada por CCD, onde foi verificado o aparecimento de um produto, o qual foi creditado como sendo o derivado monoalquilado de **127**, que foi consumido para formar metileno-*bis*(*N,N'*-didodecil-benzimidazol, **156**). A partir da análise de IV de **156** (Figura 33), observa-se um banda muito intensa em  $2920\text{ cm}^{-1}$ , relativa à deformações axiais das ligações C-H dos grupos dodecila introduzidos na molécula. Outras bandas principais avistadas são: deformações axiais das ligações N-H e C=N, em  $3409$  e  $1484\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, além da banda referente à deformação angular para fora do plano da ligação C-H aromática em  $723\text{ cm}^{-1}$ .



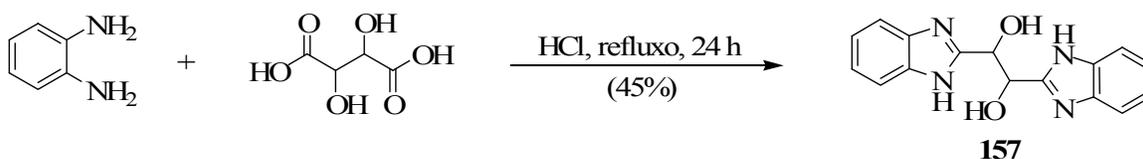
**Figura 33.** Espectro de IV (KBr) do composto **156**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do derivado de **BI** di-*N*-alquilado (Figura 34), os hidrogênios aromáticos podem ser observados em 7,74 ppm, na forma de um duplo dubleto, e em 7,24 ppm na forma de um tripleto, ambos com integrais de quatro hidrogênios. Um singlete referente aos hidrogênios da ponte metilênica é observado em 4,73 ppm com integração para dois hidrogênios, e um tripleto e um multipletto, ambos com integrais de dois hidrogênios são observados em 4,28 ppm e 1,61 ppm, e são relativos aos grupos  $\text{CH}_2$  adjacente e pós-adjacente aos nitrogênios. Uma boa evidência para a dialquilação é baseada na proporção de dois para quatro com relação aos números de hidrogênio para os sinais em 4,73 ppm e 4,28 ppm, em destaque na Figura 34. O restante das cadeias alifáticas é atribuído aos sinais na forma de um multipletto em 1,26 ppm (dezoito hidrogênios) e um tripleto em 0,88 ppm (seis hidrogênios).



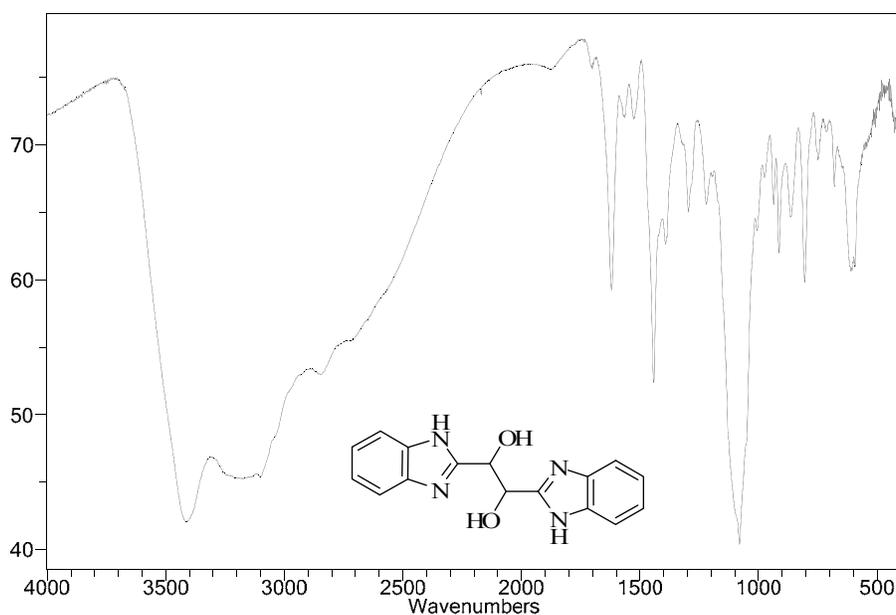
**Figura 34.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto dialquilado **156**.

Outro derivado preparado foi o bisbenzimidazol-1,2-etanoditiol, **157**, obtido com 45% de rendimento pela reação entre 1,2-diaminobenzeno e ácido tartárico, na presença de  $\text{HCl}$  (Esquema 43).



**Esquema 43.** Obtenção do derivado bisbenzimidazólico **157**.

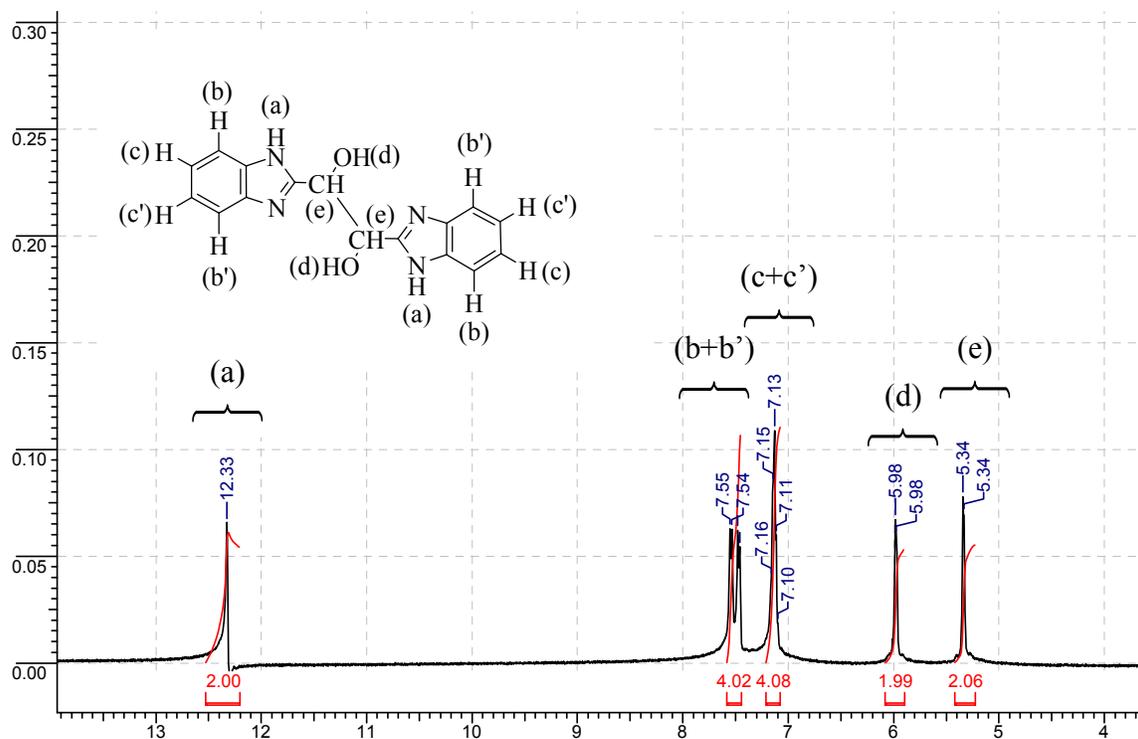
No espectro de IV do diol bis-benzimidazólico (Figura 35) aparecem duas bandas largas que se sobrepõem e se estendem de 3500 a 2500  $\text{cm}^{-1}$ , em função da presença de grupos N-H, O-H, entre 3400 e 3000  $\text{cm}^{-1}$ , e C-H, entre 3000 a 2500  $\text{cm}^{-1}$ . Já as bandas em 1435 e 735  $\text{cm}^{-1}$  são atribuídas às deformações axiais das ligações C=N e às deformações para fora do plano das ligações C-H aromáticas.



**Figura 35.** Espectro de IV (KBr) de **157**.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do diol (Figura 36) obtido possui um sinal largo em 12,34 referente aos hidrogênios dos grupos NH, um duplo dubleto em 7,51 ppm e multiplete em 7,14 ppm, referentes aos hidrogênios aromáticos. Os sinais relativos às hidroxilas são avistados em 6,01 ppm, enquanto os grupos CH alifáticos aparecem em 5,35 ppm, ambos na forma de dubletos. No espectro da Figura 35 observa-se que os valores das integrais

apresentaram boa proporcionalidade com o número de hidrogênios, e os deslocamentos químicos coincidiram com os relatados na literatura.



**Figura 36.** Espetro de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz) do composto **157**.

Ao tubo de RMN contendo a solução **157**, em DMSO-D<sub>6</sub>, foi adicionado D<sub>2</sub>O, resultando no desaparecimento dos sinais em 12,34 ppm e 6,01 ppm, referentes aos hidrogênios amínicos e hidroxílicos, como esperado do efeito de troca isotópica.. Após a adição de D<sub>2</sub>O, verificou-se que o sinal relativo aos grupos CH mudou de um dubleto para um singlete, em 5,35 ppm, conforme esperado em função da troca isotópica do grupo OH.

Após a obtenção dos derivados *bis*benzimidazólicos **156** e **157**, tentou-se oxidar os mesmos às respectivas cetonas via reação com peróxido de hidrogênio em ácido acético, todavia, em nenhum dos dois casos foram obtidos os produtos desejados, recuperando-se os reagentes de partida. A explicação encontrada para a reação com **156** foi a baixa solubilidade no meio reacional. Já para **157**, baseado em relatos da literatura, foi verificado que esse tipo de oxidação necessita de um sistema contendo a sequência

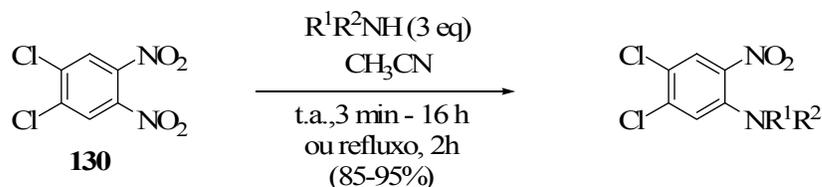
$\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$ , ou no caso,  $\text{N}=\text{C}-\text{C}(\text{OH})-\text{C}=\text{N}$ , para ocorrer, uma vez que quando derivados contendo pontes etilênicas, como as de **127**, ou maiores (3 e 4 carbonos) foram submetidos à oxidação mediadas por metais, em presença de atmosfera de oxigênio, os produtos cetônicos não foram obtidos.<sup>152</sup> Outros métodos deverão ser testados em trabalhos futuros, em especial para a preparação da dicetona derivada de **157**, que se obtida, será um bloco de construção bastante versátil para obtenção de compostos com interessantes aplicações em diferentes áreas da química, em especial de novos materiais.

### 4.3 Reações envolvendo derivados de quinoxalina

A química de compostos heterocíclicos contendo a unidade quinoxalina tem sido altamente explorada em diferentes áreas da química, lidando, especialmente, com a obtenção de um grande número de derivados com aplicações em química medicinal e biológica, e de novos materiais. Na busca por novas moléculas para aplicações como catalisadores e dispositivos OLED, deparou-se com o composto 2,3-dicloro-6,7-dinitroquinoxalina, **129**, que possui considerável similaridade estrutural com o composto 1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno, **130**, que já foi alvo de estudos realizados por nosso grupo de pesquisa.<sup>230-234</sup>

#### 4.3.1 Reações de DCDNB (**130**) com aminas e o efeito de estabilização do nitro em *orto*

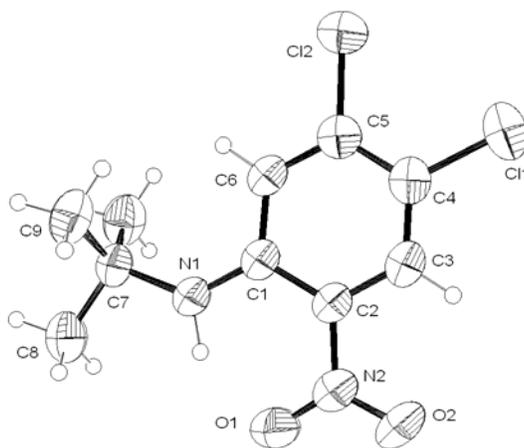
O derivado benzênico **130** é um exemplo de substrato aromático altamente ativado para reações de substituição nucleofílica aromática do tipo  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ , sendo que em presença de diferentes aminas, primárias e secundárias, leva à formação de produtos anilínicos de forma bastante suave, via substituição do grupo nitro em preferência ao cloro (Esquema 44).



$\text{R}^1\text{R}^2\text{NH} = \text{MeNH}_2, n\text{-PrNH}_2, i\text{-PrNH}_2, n\text{-BuNH}_2, c\text{-HexNH}_2, \text{BnNH}_2$   
 $\text{Me}_2\text{NH}, \text{Et}_2\text{NH}, \text{PirrNH}, \text{PipNH}, t\text{-BuNH}_2, n\text{-Pr}_2\text{NH}, \text{MeBuNH}_2.$

**Esquema 44.** Reações de 1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno, **130**, com aminas.

Esses produtos de nitro-substituição puderam ser facilmente identificados por RMN de  $^1\text{H}$ , e alguns dos compostos foram obtidos na forma de cristais adequados para análises de cristalografia de raios-X, como no caso do produto da reação de **DCDNB** com *t*-butilamina, 1,2-dicloro-4(*t*-butilamino)-5nitrobenzeno, **168**, cuja ilustração *Zortep* está apresentada na Figura 37 e os dados de comprimentos e ângulos de ligação na Tabela 13. A partir das análises da estrutura cristalográfica, pode-se verificar que o grupo nitro é coplanar ao anel aromático, mesmo na presença de um grupo alquílico atamente volumoso, uma vez que a cadeia alquílica do grupo bastante volumoso *t*-butilamina está em direção oposta ao nitro. A estrutura cristalina de **168** é estabilizada por ligação de hidrogênio intramolecular envolvendo o nitrogênio amínico e um dos oxigênios do grupo nitro, que mede 1,81 Å, e forma um anel de seis membros (N1-H1...O1-N2-C2-C1). Conforme esperado, as ligações mais curtas são as N-O do grupo nitro, em função de seu forte efeito elétron atraente, enquanto as mais longas são as ligações C-Cl, em função do raio atômico do cloro. As ligações C-C e os ângulos C-C-C diferem em função dos grupos substituintes da molécula. Ainda, os valores envolvendo os nitrogênios dos grupos amino e nitro estão de acordo com uma geometria  $\text{sp}^2$ , enquanto os valores envolvendo o grupo alquílico acordam com uma geometria  $\text{sp}^3$ .



**Figura 37.** Ilustração Zortep da estrutura cristalográfica do composto **168**.

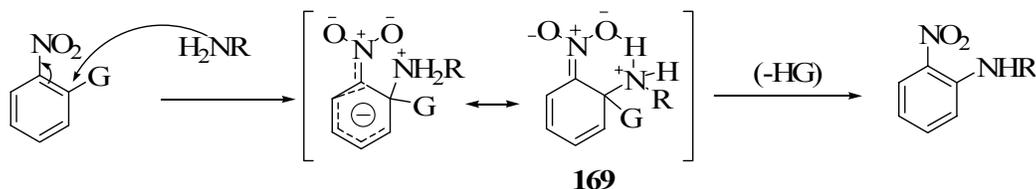
**Tabela 13.** Comprimentos (Å) e ângulos de ligação obtidos por cristalografia de raios-X para **168**.

Ligação		Ligação	
C1-N1	1,349(5) Å	C5-Cl2	1,711(4) Å
C2-N2	1,436(5) Å	N2-O1	1,209(4) Å
C7-N1	1,480(5) Å	N2-O2	1,219(4) Å
C4-Cl1	1,743(4) Å	N1H1...O1 <sup>a</sup>	1,81 Å
N1-C1-C6	122,8(4) °	C2-N2-O2	120,6(3) °
N1-C1-C2	122,5(2) °	O1-N2-O2	120,7(4) °
C2-N2-O1	118,7(4) °	C1-N1-C7	131,7(3) °
C9C7-C8	108,5(2) °	N1-C7-C8	104,5(3) °

a. ligação de hidrogênio intramolecular.

De modo geral, a reatividade das aminas decresce com o aumento da cadeia alquílica dos nucleófilos, o que é devido, principalmente, ao efeito estéreo provocado pelas interações das aminas com a cadeia aromática, porém, sem comprometer o efeito ressonante do grupo nitro em *orto*<sup>230,263,264</sup>, sendo que os reagentes mais nucleofílicos foram metilamina, dimetilamina, pirrolidina e piperidina. As aminas cíclicas são conhecidas por se comportarem de forma diferente das demais aminas secundárias em

reações  $S_NAr$ , sendo muito mais reativas em devido a efeitos estéricos<sup>230,262-264</sup>. Conhecido como forte ativador para reações  $S_NAr$ , o nitro é um bom grupo de saída, inclusive melhor que o cloro sob diversas situações<sup>1,230,267-274</sup>, todavia, nas reações de **130** com aminas, um fator pode ser crucial para determinar a natureza da substituição nucleofílica: o poder de estabilização do nitro em *orto* ao nucleóforo. Está documentado na literatura que reações de nucleófilos amínicos com substratos contendo flúor, cloro ou nitro como grupos de saída, ativados por *orto* nitro, existe uma estabilização do estado de transição por ligação de hidrogênio entre o hidrogênio amínico e os oxigênios do nitro, formando um anel de seis membros,<sup>230,263,264,269,275,276</sup> **169** (Esquema 45). Tal fato ajuda a explicar porque a reatividade de compostos do tipo 1-X-2-nitrobenzneo (X = F, Cl, NO<sub>2</sub>) frente à aminas é muito maior que quando as envolvendo o isômero *para*.<sup>263,264,275,277</sup>



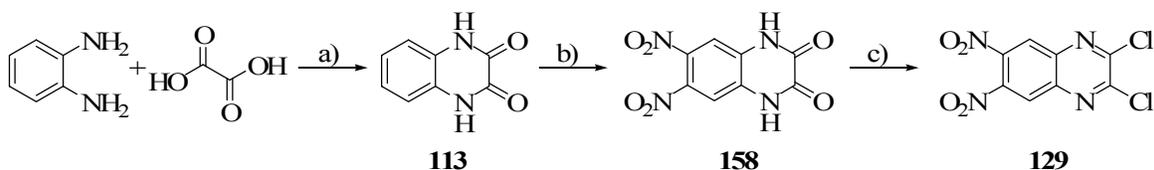
**Esquema 45.** Estabilização do estado transição (Complexo de Mesenheimer) por *orto*-nitro.

#### 4.3.2 Reações de 2,3-dicloro-6,7-dinitroquinoxalina, **129**, com aminas

Em continuidade aos estudos envolvendo as reações de **130** com aminas, decidiu-se estender o trabalho ao derivado quinoxalínico **129**, estudando sua reatividade frente a diferentes aminas.<sup>230-233</sup>

Esse substrato foi preparado em três etapas, conforme apresentado no Esquema 46. A ciclização catalisada por ácido de 1,2-diaminobenzeno com ácido oxálico leva à obtenção de quinoxalinadiona, **113**, com rendimento de 82%. A dinitração de **113**, por uma solução de nitrato de sódio em ácido sulfúrico concentrado, leva à obtenção do composto 6,7-dinitroquinoxalinadiona, **158**, com rendimento de 70%, após recristalização em etanol-água. É aromatizado e diclorado pela reação com cloreto de tionila, em diclorometano-dimetilformamida, formando 2,3-dicloro-6,7-dinitroquinoxalina, **129**, com

80% de rendimento. Todos os produtos obtidos, de acordo com o Esquema 45, foram devidamente caracterizados por IV e RMN  $^1\text{H}$ .



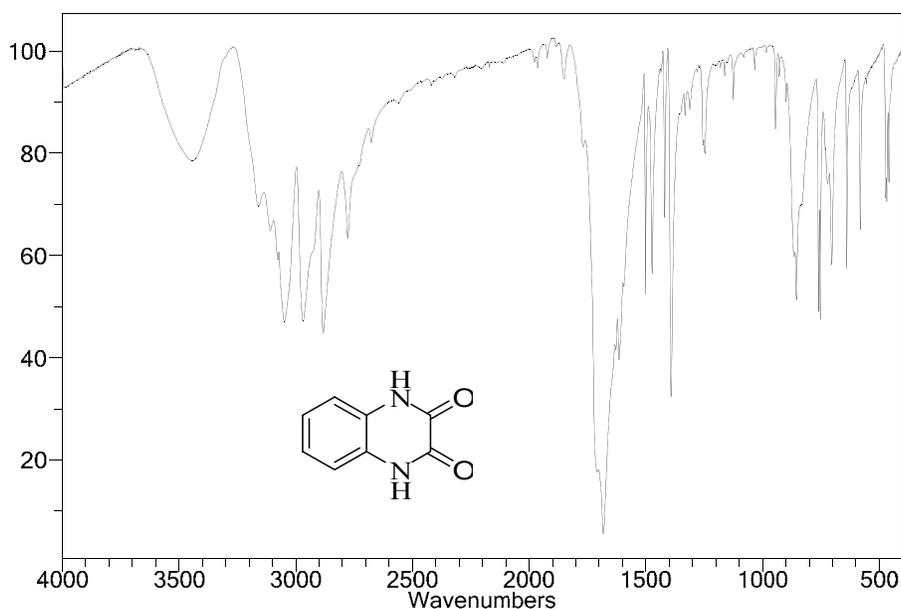
a) HCl, refluxo, 5 h, (82%);

b)  $\text{NaNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ , 6 h, (70%);

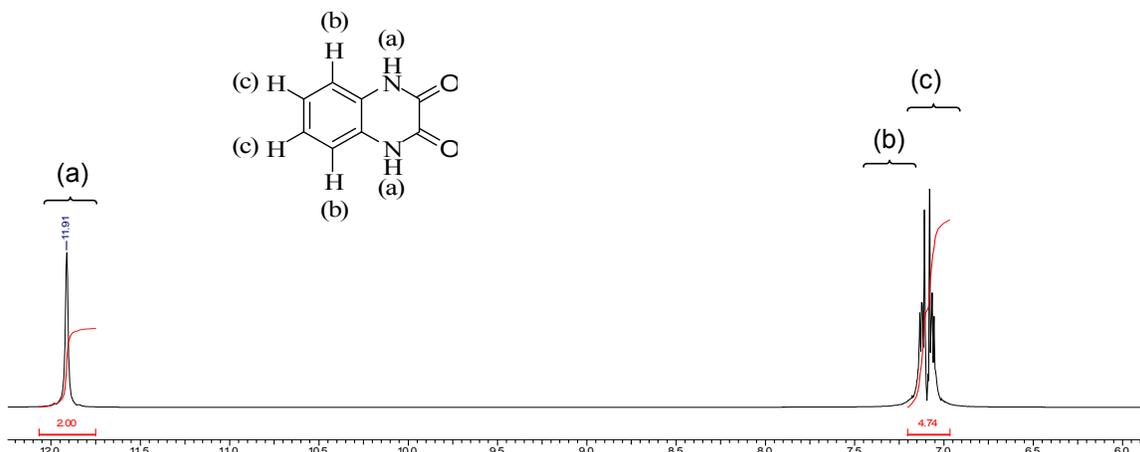
c)  $\text{SOCl}_2$ , DMF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , refluxo, 5 h, (80%).

**Esquema 46.** Metodologia sintética para obtenção do substrato **129**.

O espectro de IV da diona **113** (Figura 38) apresenta as bandas bastantes largas relativas à carbonila em  $1700\text{ cm}^{-1}$  e às ligações N-H e C-H, sobrepostas, entre  $3250$  e  $2800\text{ cm}^{-1}$ . O espectro de RMN  $^1\text{H}$  apresentado na Figura 39 também está de acordo com a estrutura da diona, sendo observados três sinais, ambos com integrações para dois hidrogênios: um sinal largo em 11,91 ppm relativo aos hidrogênios dos grupos NH, e dois multipletos, entre 7,15-7,10 e 7,09-7,04 ppm, relativos aos hidrogênios dos grupos CH aromáticos.

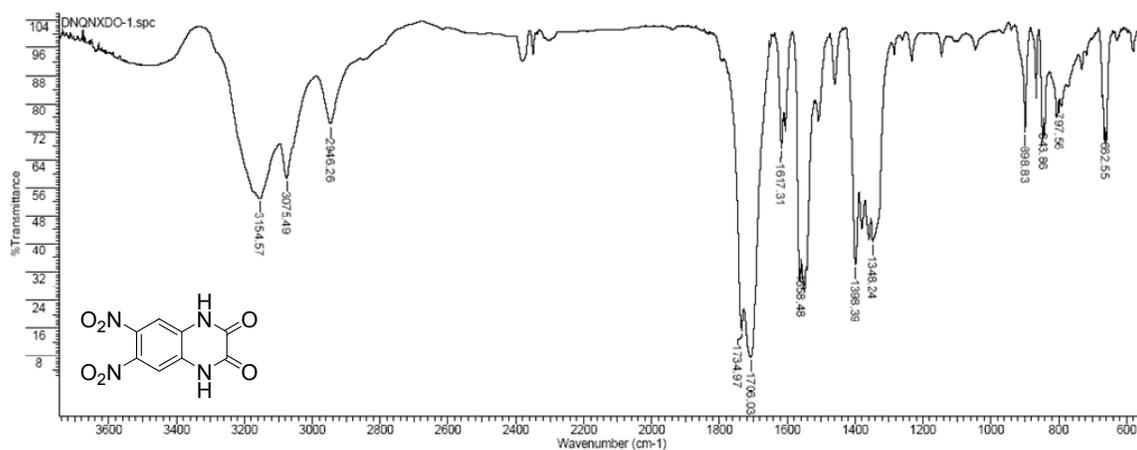


**Figura 38.** Espectro de IV (KBr) de quinoxalinadiona, **113**.

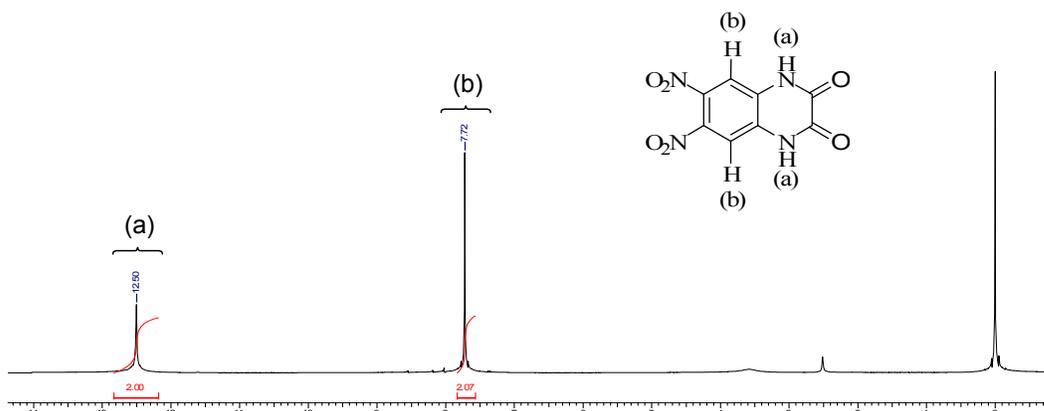


**Figura 39.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz) do composto **113**.

No espectro de IV de **158** (Figura 40) são observadas as bandas relativas às deformações axiais das ligações C=O e N-H em 1708, 3154, respectivamente, e a banda de deformação das ligações C-N e N-O, sobrepostas, em  $1538\text{ cm}^{-1}$ , e a banda de deformação axial simétrica do grupo nitro em  $1348\text{ cm}^{-1}$ . Já o espectro de RMN  $^1\text{H}$  apresenta dois sinais, ambos na forma de singletos, e relativos aos hidrogênios amínicos 12,50 em ppm e aos hidrogênios aromáticos em 7,72 ppm (Figura 41).

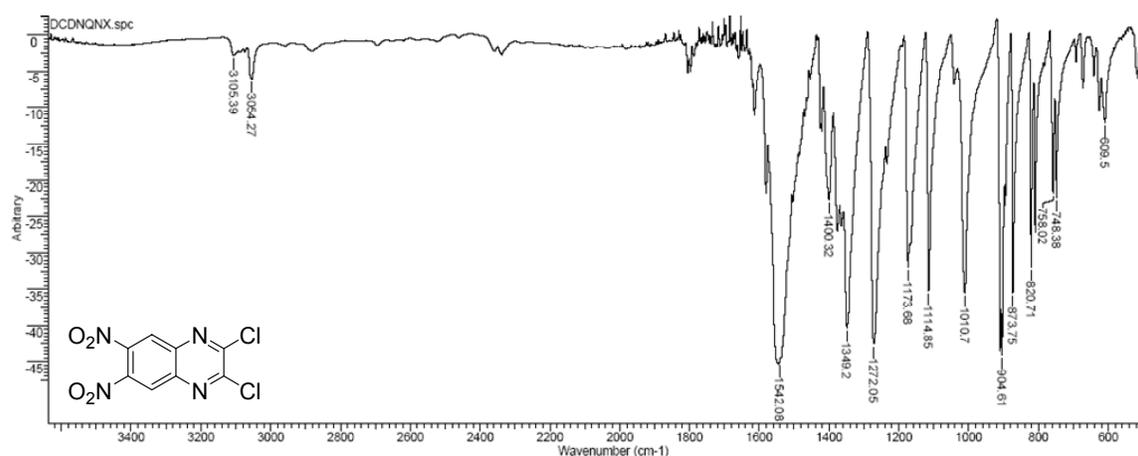


**Figura 40.** Espectro de IV (KBr) de 6,7-dinitroquinoxalinadiona, **158**.



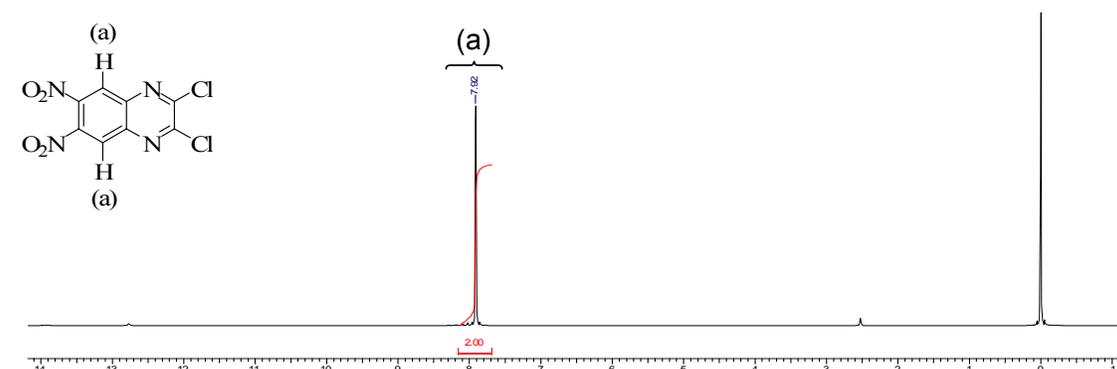
**Figura 41.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 400 MHz) do composto **158**.

Com relação à caracterização de **129**, as principais características do espectro de IV são os desaparecimentos das bandas relativas à carbonila e ligação NH, comparado com o espectro da Figura 40, a presença das bandas de sobreposição referentes às deformações angulares das ligações C-N e axiais assimétricas de N-O, em  $1542\text{ cm}^{-1}$ , além de outra banda referente à deformação axial da ligação N-O em  $1300\text{ cm}^{-1}$ . Também são observadas as bandas relativas aos estiramentos assimétricos das ligações N-O, em  $1349\text{ cm}^{-1}$ , e, principalmente, a presença de uma banda intensa em  $904\text{ cm}^{-1}$ , relativa à vibração de deformação axial da ligação C-Cl de caráter aromático (Figura 42).



**Figura 42.** Espectro de IV (KBr) de 2,3-dicloro-6,7-dinitroquinoxalina, **129**.

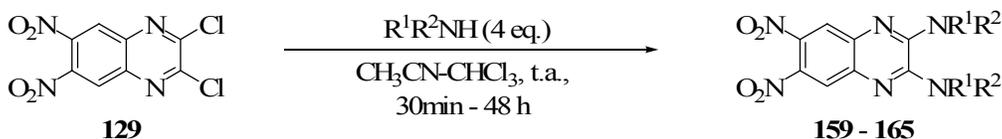
No espectro de RMN  $^1\text{H}$ , observa-se a ausência de qualquer sinal relativo aos nitrogênios de NH, sendo que o mesmo apresenta apenas um sinal, na forma de um singlete, em 7,92 ppm, relativo aos hidrogênios aromáticos (Figura 43), conforme esperado.



**Figura 43.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 400 MHz) do composto **129**.

Após a obtenção e caracterização do substrato **129** deu-se início ao estudo das reações do mesmo com aminas primárias e secundárias, utilizando-se como solvente uma mistura de acetonitrila-clorofórmio 4:1 v/v. Foram utilizados seis equivalentes de amina em relação ao substrato, **129**, para garantir total conversão e em tempos aceitáveis.

Apesar de todos os fatores mencionados anteriormente em favor da substituição de grupo nitro, principalmente ativado por outro nitro em *orto*, em relação ao cloro, as reações de **129** com as diferentes aminas, levaram não só à substituição de um, mas de dois cloros em preferência ao nitro (compostos **159** - **165**), com rendimentos entre 86 e 93% (Esquema 47). De forma similar, as reações envolvendo **130**, metilamina e as aminas cíclicas pirrolidina e piperidina destacaram-se quanto à nucleofilicidade acentuada, substituindo os dois cloros em, no máximo, 20 minutos de reação, em temperatura ambiente. Com as demais aminas os tempos variaram de duas horas a dois dias, como no caso da amina primária altamente impedida *t*-butilamina.

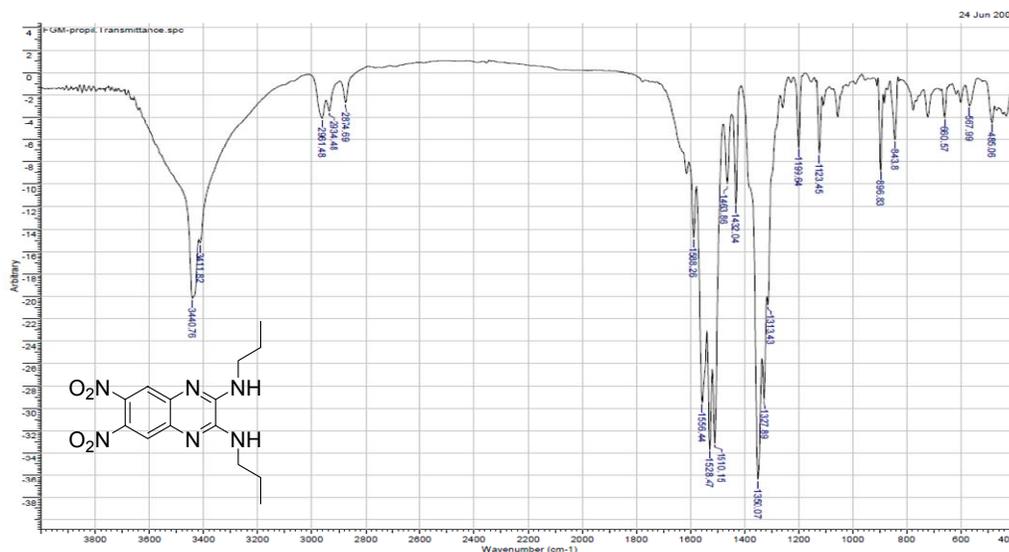


$\text{R}^1\text{R}^2\text{NH} =$  metilamina (159, 87%);  
 $n$ -propilamina (160, 90%);  
 $i$ -propilamina (161, 88%);  
 $t$ -butilamina (162, 86%);  
 pirrolidina (163, 93%);  
 piperidina (164, 91%);  
 di- $n$ -propilamina (165, 92%)

**Esquema 47.** Reações de 2,3-dicloro-6,7-dinitroquinoxalina, **129**, com aminas.

Os produtos derivados das reações de **129** com aminas foram adequadamente caracterizados por análises de CHN, IV, RMN  $^1\text{H}$  e EM, e uma vez que os dados espectrais são bastante similares para todos compostos desta mesma família, apenas alguns espectros serão apresentados e discutidos.

O espectro de IV do composto **160** (Figura 44) apresenta claramente a banda de estiramento da ligação N-H em  $3440\text{ cm}^{-1}$ , indicando a presença de grupamento amino. Entre  $1556$  e  $1510\text{ cm}^{-1}$  observa-se sobreposição das bandas referentes às deformações axiais assimétricas das ligações N-O e angulares das ligações C-N, sendo que a deformação axial simétrica da ligação N-O é observada em  $1350\text{ cm}^{-1}$ . Porém, uma característica marcante no espectro de IV de **160** é a ausência da banda intensa relativa ao estiramento da ligação C-Cl aromática, indicando a substituição de ambos os cloros por  $n$ -propilamina. A Tabela 12 contém os principais dados obtidos a partir das análises de IV dos compostos **159 - 165**, onde pode ser verificada a presença das bandas relativas a N-H entre  $3447$  e  $3995\text{ cm}^{-1}$ , a sobreposição de deformações angulares de C-N e axiais assimétricas de N-O entre  $1447$  e  $1560\text{ cm}^{-1}$ , além das bandas de N-O simétricas entre  $1323$  e  $1350\text{ cm}^{-1}$ .



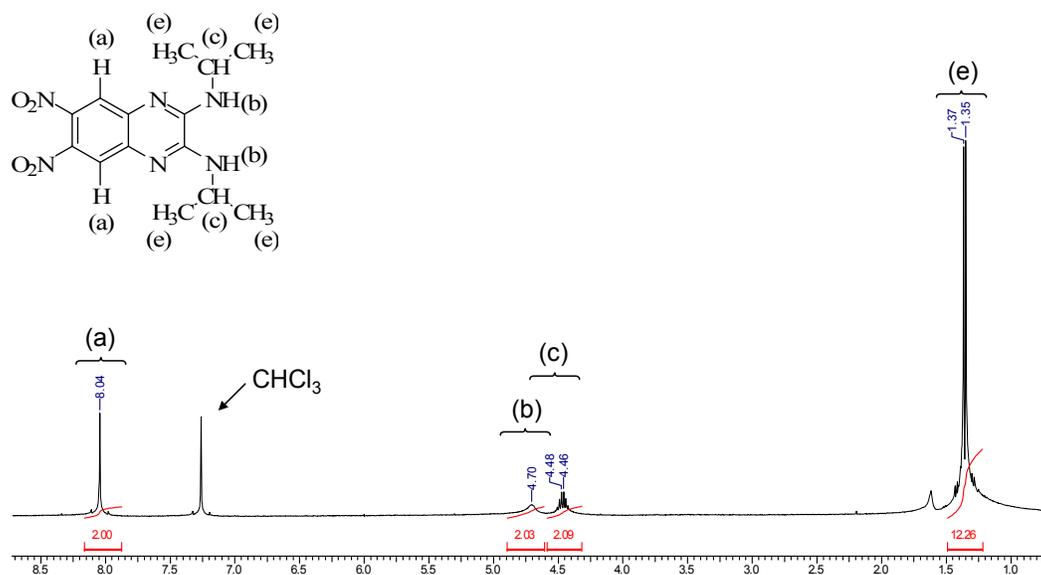
**Figura 44.** Espectro de IV (KBr) de 2,3-di-*n*-propilamino-6,7-dinitroquinoxalina, **160**.

Os dados relativos às análises de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos **159** - **165** estão apresentados na Tabela 15. Os hidrogênios aromáticos, observados na forma de singletos com integração para dois hidrogênios são observados entre 7,94 e 8,08 ppm. Já os valores de NH para os produtos derivados de amins primárias variam consideravelmente, entre 4,70 e 7,81 ppm, devido ao fato de alguns dos espectros terem sido obtidos em  $\text{dms}\text{-d}_6$ , enquanto outros foram adquiridos em  $\text{CDCl}_3$ , conforme indicado. Ainda, os hidrogênios relativos às porções alquílicas das moléculas estão em acórdância com as estruturas dos compostos. Para exemplificar, a Figura 45 apresenta o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **161**, fruto das substituições dos cloros por grupos *i*-isopropilamino, onde verifica-se um singlete em 8,04 ppm com integração para dois hidrogênios, relativo aos grupos C-H aromáticos, um sinal largo em 4,70 ppm e um multiplete entre 4,50 e 4,32 ppm, ambos com integral para dois hidrogênios, e correspondentes aos hidrogênios amínicos e dos grupos CH das cadeias alifáticas das amins, e por fim, um dubleto em 1,36 ppm, com  $J = 6,3$  Hz, representando os doze hidrogênios das metilas terminais dos grupos *i*-propilamínicos.

**Tabela 14.** Principais bandas de IV (KBr) dos compostos **159** - **165**.

Entrada	Frequência de ligações (cm <sup>-1</sup> )		
	N-H <sup>a</sup>	C-N, N-O <sup>b</sup>	N-O <sup>c</sup>
<b>159</b>	3447	1558-1503	1323
<b>160</b>	3440	1556-1510	1350
<b>161</b>	3410	1552-1496	1330
<b>162</b>	3395	1560-1520	1334
<b>163</b>	X	1541-1446	1344
<b>164</b>	X	1542-1447	1334
<b>165</b>	X	1530-1503	1338

a. deformação axial; b. sobreposição das bandas referentes às deformações axial assimétrica da ligação N-O, e angular da ligação C-N; c. deformação axial simétrica da ligação N-O.



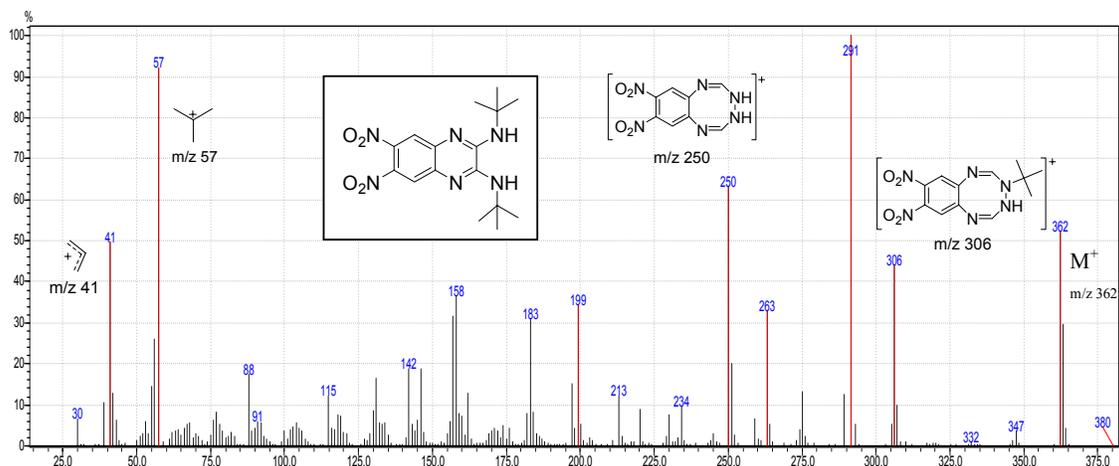
**Figura 45.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) de 2,3-di(*i*-propilamino)-6,7-dinitroquinoxalina, **161**.

**Tabela 15.** Dados das análises de RMN <sup>1</sup>H dos compostos **159** - **165**.

Entrada	ppm [(n° de hidrogênios, multiplicidade, <i>J</i> (Hz))]				
	CH <sub>arom</sub>	NH	CH <sub>alif</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>159<sup>a</sup></b>	7,94 (2H, s)	7,77 (dl, <i>J</i> =4,4, 2H)	X	X	2,99 (6H, d, <i>J</i> =4,4)
<b>160<sup>a</sup></b>	7,96 (2H, sl)	7,81 (2H, sl)	X	3,51 (4H, m); 1,69 (4H, m)	0,98 (6H, m)
<b>161<sup>b</sup></b>	8,04 (2H, s)	4,70 (2H, sl)	4,52-4,50 (2H, m)	X	1,36 (12H, d, <i>J</i> =6,3)
<b>162<sup>b</sup></b>	8,06 (2H, s)	6,08 (2H, sl)	X	X	1,59 (18H, s)
<b>163<sup>b</sup></b>	8,08 (2H, s)	X	X	3,63 (8H, sl); 1,70 (8H, sl)	X
<b>164<sup>b</sup></b>	8,05 (2H, s)	X	X	3,62 (8H, sl); 1,70 (12H, sl)	X
<b>165<sup>b</sup></b>	8,04 (2H, sl)	X	X	3,56 (t, <i>J</i> =7,6, 8H); 1,55 (sex, <i>J</i> =7,6, 8H)	0,83 (t, <i>J</i> =7,6, 12H)

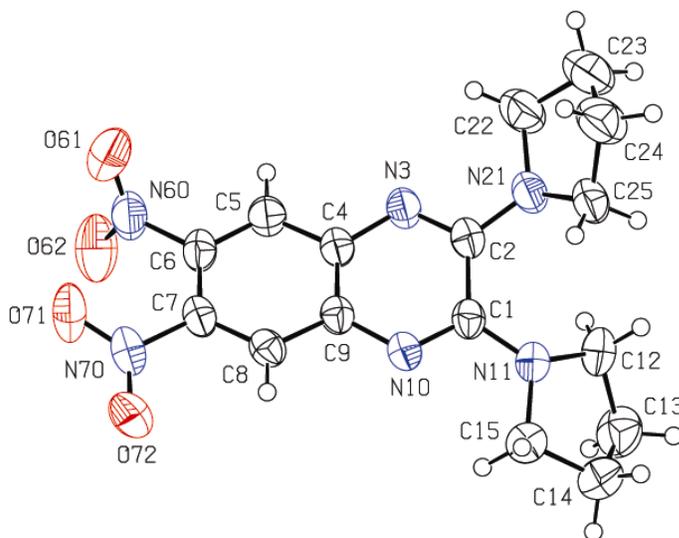
a. dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; b. CDCl<sub>3</sub>.

As análises de EM dos produtos das reações entre **129** com aminas apontam todas para estruturas dos produtos semelhantes, e, por isso, foi selecionado o composto **162** como modelo de caracterização por essa técnica (Figura 46). O íon molecular é claramente observado em *m/z* 362. Destacam-se, ainda, o pico base em *m/z* 291, correspondente ao cátion originário da perda de um grupo *t*-butilamino, e o pico do íon (CH<sub>3</sub>)C<sup>+</sup> em *m/z* 57, com boa estabilidade, típico de compostos contendo o grupo *t*-butila em sua estrutura.



**Figura 46.** Espectro de massas de 2,3-di(t-butilamino)-6,7-dinitroquinoxalina, **162**.

Por fim, a estrutura tridimensional do composto **163** foi determinada por cristalografia de raios-X, conforme apresentado na Figura 47, por meio da ilustração *Zortep*.



**Figura 47.** Estrutura Zortep de 2,3-dipiperidino-6,7-dinitroquinoxalina, **163**.

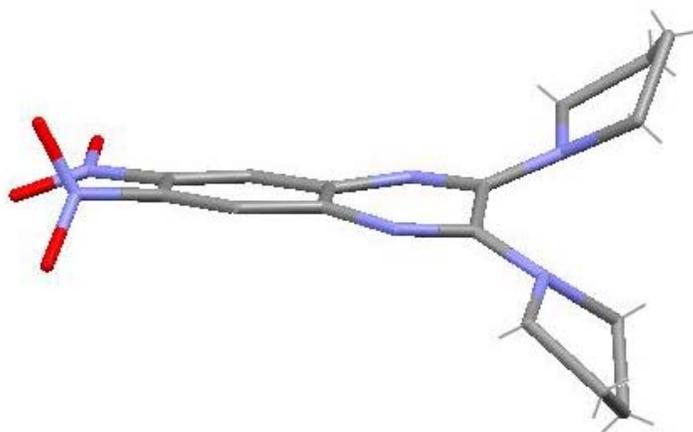
A Tabela 16 apresenta os comprimentos e ângulos de ligações selecionados. Por meio da estrutura tridimensional do composto **163** verifica-se considerável assimetria, sendo que a principal diferença envolve a distribuição espacial dos dois grupos nitro. Conforme mencionado para a estrutura do composto **168**, fruto da substituição de um grupo nitro por *t*-butilamina em **130**, por análise cristalográfica verificou-se que o nitro é coplanar ao anel aromático, sendo que a estrutura é estabilizada por ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio amínico e o oxigênio do grupo nitro.

**Tabela 16.** Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados para **163**.

Ligação		Ligação	
C1-N11	1,348(3) Å	C6-N60	1,471(3) Å
C2-N21	1,351(3) Å	C7-N70	1,456(3) Å
C1-N10	1,358(3) Å	N60-O61	1,216(3) Å
C2-N3	1,320(3) Å	N60-O62	1,204(3) Å
C4-N3	1,367(3) Å	N70-O71	1,221(3) Å
C9-N10	1,370(3) Å	N70-O72	1,226(3) Å
C1-N10-C9	117,3(3) °	C8-C7-N70	118,5(3) °
C2-N3-C4	117,0(2) °	C6-C7-N70	121,6(3) °
N10-C1-N11	117,9(2) °	C6-N60-O61	117,9(3) °
N3-C2-N21	118,0(2) °	C6-N60-O62	118,5(3) °
N3-C4-C9	121,6(2) °	O61-N60-O62	123,5(2) °
N10-C9-C4	120,7(2) °	C7-N70-O71	123,8(3) °
C5-C6-N60	116,0(2) °	C7-N70-O72	117,9(3) °
C7-C6-N60	122,9(2) °	O71-N70-O72	118,2(3) °

Todavia, no composto **163**, dois grupos nitro estão presentes, o que deve impossibilitar a coplanaridade de ambos com o anel aromático, principalmente em função de efeitos estéricos, conforme se observa por uma vista *lateral* da estrutura, apresentada na Figura 48. Observa-se que um dos nitros está próximo da coplanaridade com o anel, todavia, o outro está praticamente perpendicular ao anel, quando se relaciona o plano formado entre os dois oxigênios e o nitrogênio desse grupo. Tal fato pode estar

diretamente relacionado com algumas diferenças com relação aos dados geométricos dessa estrutura (Tabela 16). O fato das ligações N-O dos grupos nitro serem as mais curtas das moléculas, variando de 1,204(3) a 1,226(3) Å, indicam que a predominância de carga está em cima desse grupo (o nitro), sendo que parte da mesma é originada dos grupos pirrolidínicos, fortemente doadores de elétrons, introduzidos no anel. Ainda, observa-se que os nitrogênios estão em posição adequada para complexar cátions e formar complexos de coordenação.



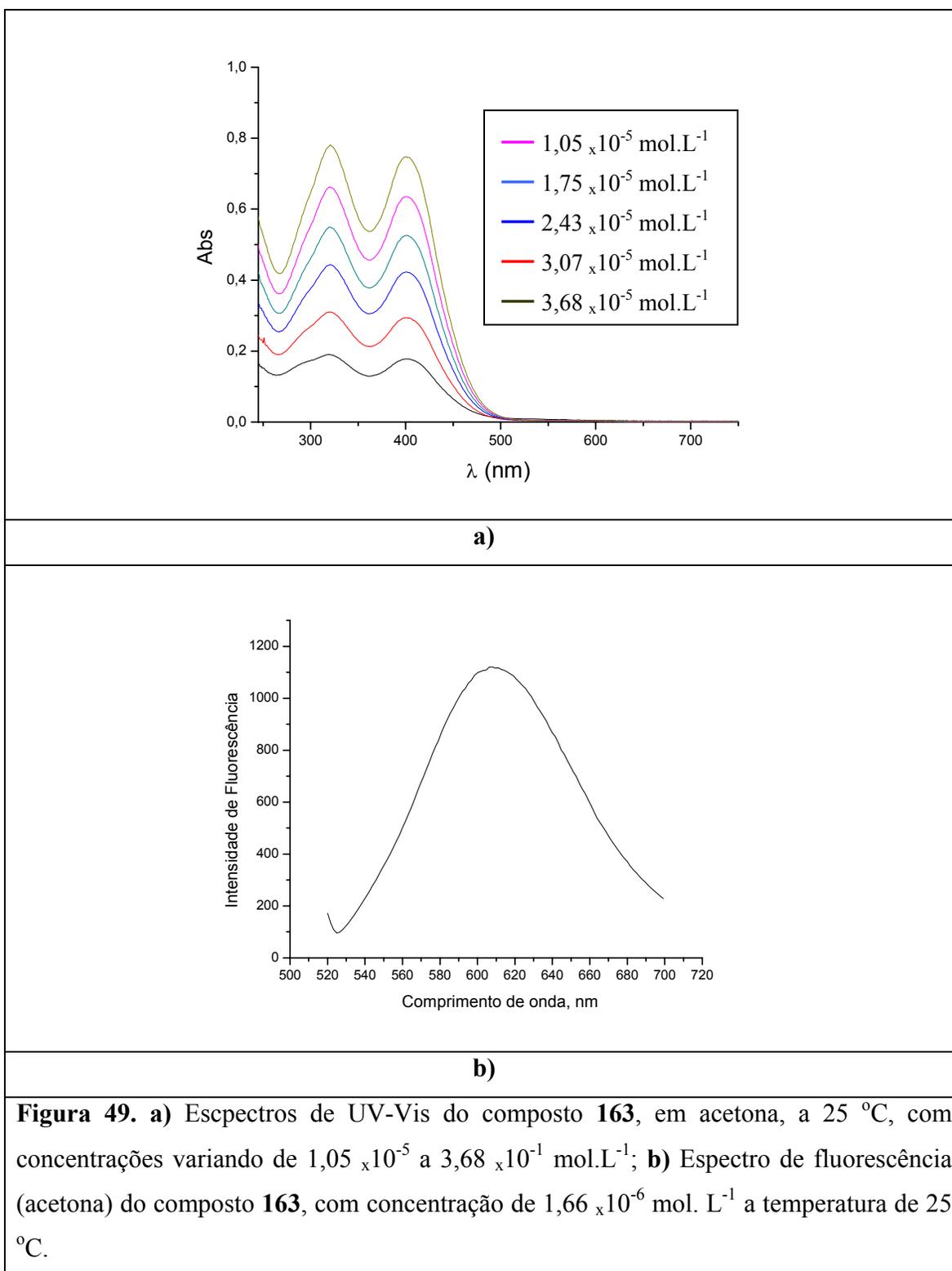
**Figura 48.** Vista lateral do composto **163**, obtida a partir da análise cristalográfica.

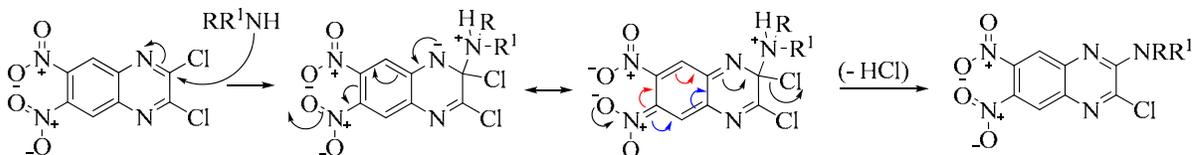
Os compostos derivados das reações de **129** com aminas apresentaram colorações intensas alaranjado-vermelho, o que atraiu considerável atenção. Dessa forma, escolhemos o derivado quinoxalínico **163** para verificar as suas propriedades de absorção de radiação nas regiões de UV-Vis e de fluorescência. As análises de UV-Vis (Figura 49, a) com concentrações variando de  $1,05 \times 10^{-5}$  a  $3,62 \times 10^{-5}$  mol.L<sup>-1</sup> apresentaram duas bandas bem definidas com comprimentos de onda máximos de absorção em 321 e 401 nm, cujos valores de absorvidade molar foram de  $\epsilon = 17965$  e  $\epsilon = 17428$  mol.L<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>, respectivamente, obtidos a partir de curvas de calibração que seguiram a lei de Lambert-Beer e apresentaram coeficientes de correlação linear maiores que 0,999. Os resultados da análise de fluorescência (Figura 49, b) confirmaram tal propriedade, sendo que o composto apresentou excitação em 510 nm e emissão em 610 nm. No espectro de fluorescência, em acetona, apresentado, as aberturas das fendas de excitação e emissão foram variadas entre 5 e 10, e destaca-se a proporção 10:10. Em clorofórmio, os

comprimentos de onda de excitação e emissão foram 510 e 580 nm, respectivamente. O composto **163** é um típico exemplo de molécula orgânica “pequena” que pode converter energia eletromagnética em radiação emitida na forma de fótons, uma vez que a presença simultânea de grupos fortemente doadores (amino) e retirantes (nitro) de elétrons faz com que ocorra uma diminuição de energia entre o HOMO e o LUMO (*gap* de energia), e como consequência, um aumento no transporte de carga através do sistema  $\pi$ -conjugado da mesma. É interessante relatar, que tal atributo estrutural tem sido explorado na busca de materiais e dispositivos óptico-eletrônicos, tais como: cristais líquidos, OLED's, células fotovoltaicas, entre outros, conforme já relatado, na introdução, para derivados de **QX**, **BI**, **TDA** e **TDAQX**.

#### 4.3.3 Comparando as reatividades de **129** e **130** nas reações com aminas

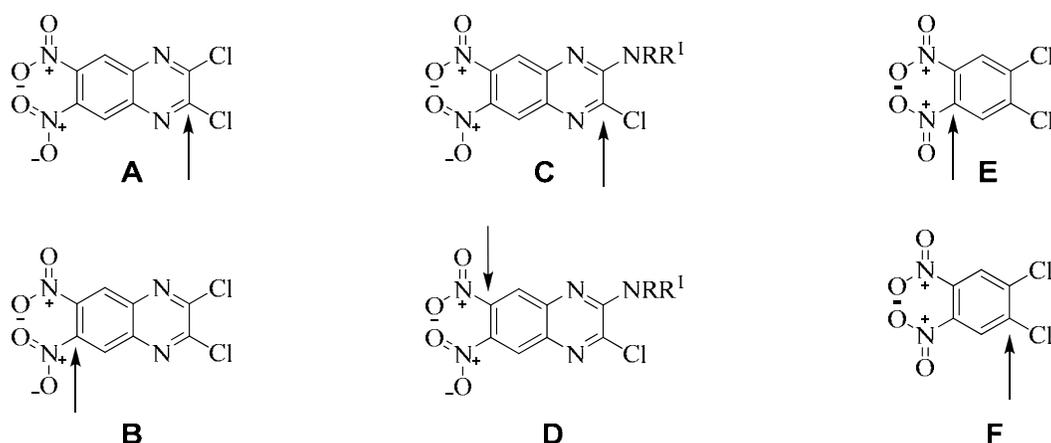
Analisando a natureza das substituições nucleofílicas em **129** e **130** por aminas, verifica-se que a substituição do cloro ocorre preferencialmente ao nitro, mesmo esse sendo ativado por um segundo grupo nitro, o que culminaria no já bem documentado efeito de estabilização do nitro em *orto*. Diferentes heterocíclicos nitrogenados são conhecidos por atuarem como grupos fortemente atraentes de elétrons, em função de suas capacidades de acomodação de carga negativa sobre os átomos de nitrogênio<sup>278</sup>. As explicações para a natureza das substituições são i) a “soma” dos efeitos retiradores de elétrons do anel quinoxalínico e dos grupos nitros; ii) o menor impedimento estérico devido a ausência de hidrogênio em *orto* ao carbono *ipso* (que sofre substituição). De acordo com a hipótese i), após o ataque da amina o **129**, a carga proveniente do par de elétrons do nucleófilo é acomodada pelo nitrogênio do grupo quinoxalínico para, em seguida, ser dispersa para o restante da molécula via um intermediário do tipo Complexo de Mesenheimer, especialmente sobre o grupo nitro fortemente retirador de elétrons. O retorno da aromaticidade (tanto pelos caminhos envolvendo as setas azuis quanto as vermelhas), com consequente exclusão do grupo de saída e do próton amínico, leva à formação do produto mono-cloro-substituído (Esquema 48). Lembrando que a repetição do processo sobre o outro cloro leva ao produto di-cloro-substituído (**159** - **165**).





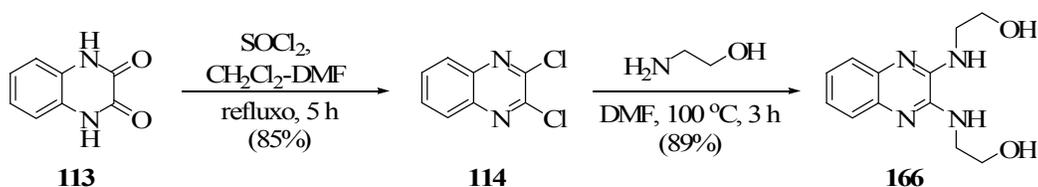
**Esquema 48.** Possível mecanismo para a substituição de cloro em **129** por aminas.

Baseado no exposto acima, cálculos teóricos estão sendo realizados com o objetivo de se entender os motivos para as diferentes preferências nas reações de substituição nucleofílica envolvendo **129** e **130**. Pretende-se calcular as energias dos possíveis intermediários formados nas reações de **129** e **130** com aminas, ou seja, verificar a estabilidade de cada intermediário, e a consequente preferência na substituição. Dessa forma, as estruturas que deverão ter seus cálculos realizados estão apresentadas na Figura 50, onde cada seta indica a posição onde a amina deve atacar o carbono aromático. A amina escolhida deverá ser metilamina, uma vez que sendo uma amina simples deve facilitar os cálculos. As estruturas dizem respeito às preferências de substituição de cloro em preferência ao nitro no composto **129** (Estrutura A); de nitro em preferência ao cloro no composto **129** (Estrutura B); de cloro em preferência ao nitro mesmo após a substituição do primeiro cloro em **129** (Estrutura C); nitro em preferência ao cloro após a substituição do cloro em **129** (Estrutura D); de nitro em preferência ao cloro no substrato **130** (Estrutura E); de cloro em preferência ao nitro em **130** (Estrutura F).



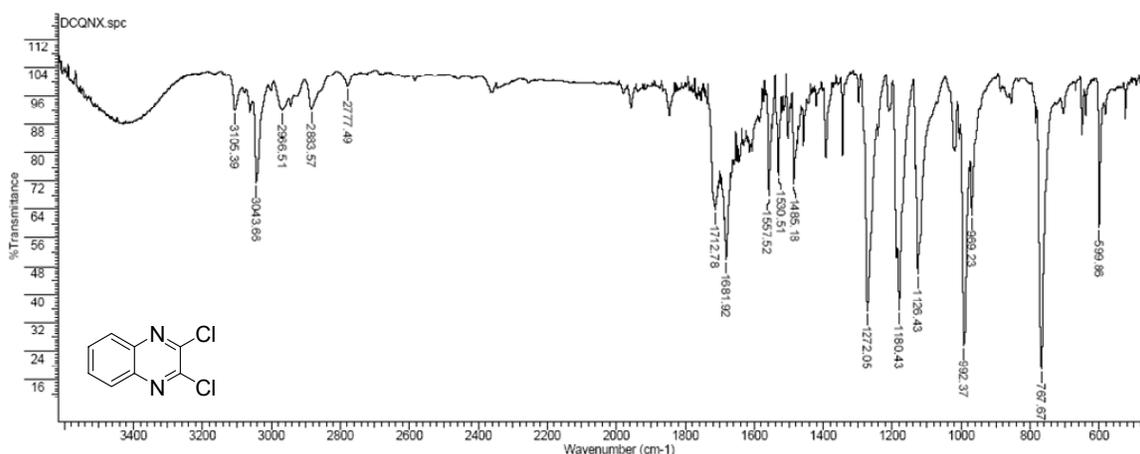
**Figura 50.** Possíveis intermediários das reações de **129** e **130** com aminas (para estudos de cálculos teóricos).

No intuito de confirmar o poder de ativação do grupo **QX** para substituição nucleofílica aromática com aminas, foi preparado o derivado 2,3-dicloroquinoxalina, **114**, com 88% de rendimento, pela reação de **113** com cloreto de tionila, em diclorometano-dimetilformamida. A reação desse composto com dois equivalentes de etanolamina, a 100°C, por duas horas, produziu o derivado **166** por dupla substituição de cloro, com 91% de rendimento (Esquema 49). Isso indica que o anel quinoxalínico é um bom ativante para substituição nucleofílica aromática, comparado, por exemplo, ao anel benzênico, onde o similar estrutural 1,2-diclorobenzeno, em nenhuma hipótese sofreria substituição nucleofílica nessas condições experimentais. De fato, tal experimento demonstra que reações de substituição nucleofílica em substratos quinoxalínicos podem ser uma boa alternativa para derivatização desses compostos, podendo levar à obtenção de moléculas de interesse em diferentes áreas da Química. Uma vez que o composto **166** possui quatro novos heteroátomos (dois nitrogênios e dois oxigênios) com possível capacidade de complexação, tentou-se obter complexos de coordenação com cobre, porém sem sucesso. De fato, a possibilidade de derivatização de derivados de **QX** via substituição nucleofílica aromática, sob suaves condições, pode ser um excelente método para obtenção de diferentes classes de compostos, em especial derivados contendo conjugação  $\pi$ -estendida, incluindo novos macrocíclicos (via, por exemplo, transformações sintéticas do derivado **166**).



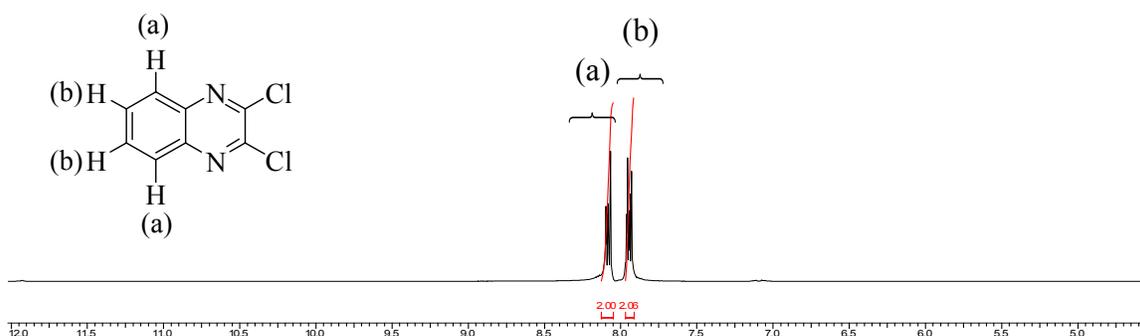
**Esquema 49.** Preparação de **114** e sua reação com etanolamina para formar **166**.

No espectro de IV de **114** (Figura 51) observa-se claramente a ausência de bandas referentes às ligações N-H, e o aparecimento de uma banda intensa relativa à deformação axial da ligação C-Cl em  $992\text{ cm}^{-1}$ .



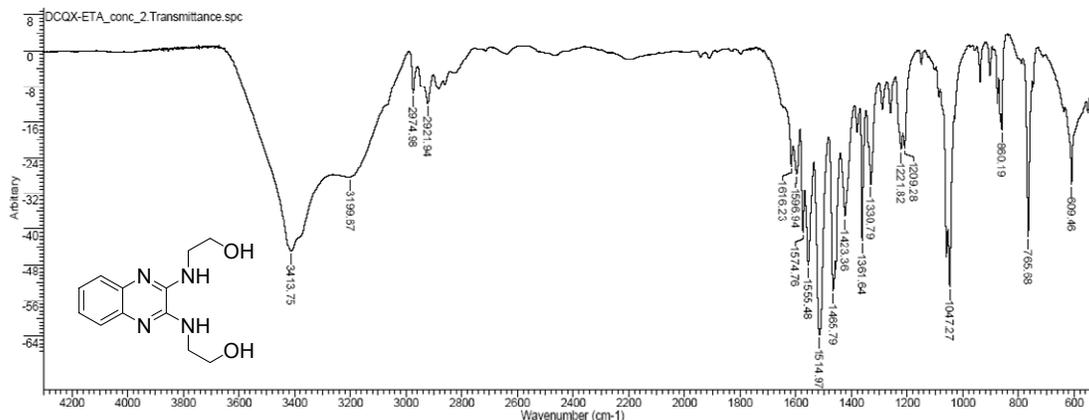
**Figura 51.** Espectro de IV (KBr) de 2,3-dicloroquinoxalina, **114**.

Pelas análises de RMN de  $^1\text{H}$  do derivado diclorado **114**, também se verifica a ausência de hidrogênios amínicos, sendo observados dois multipletos, entre 8,13-8,05 ppm e entre 7,97-7,91 ppm, ambos com integração para dois hidrogênios, referentes aos grupos CH aromáticos (Figura 52).



**Figura 52.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 400 MHz) de **114**.

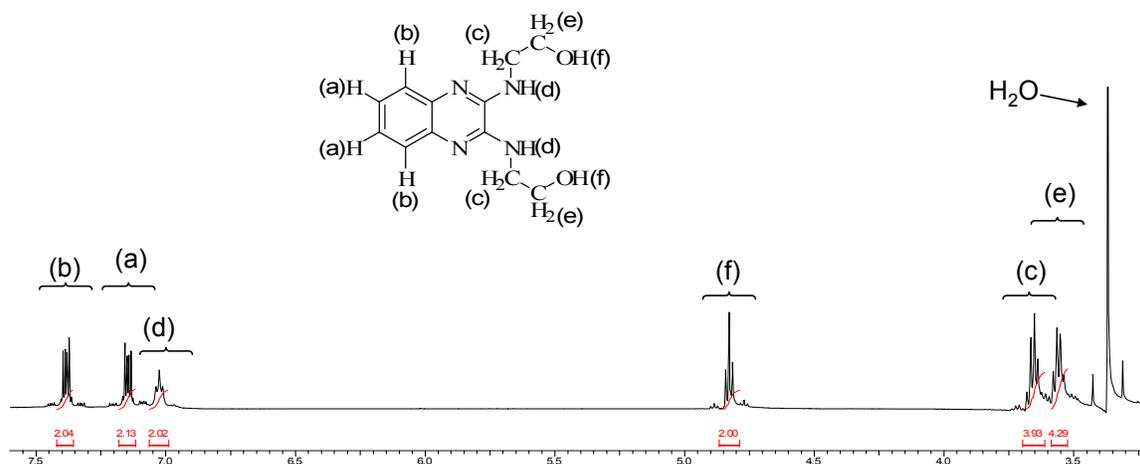
Com relação à caracterização da diamina **166**, as análises de CHN confirmaram a fórmula molecular do composto. Pelo espectro de IV (Figura 53) observam-se as bandas relativas aos estiramentos das ligações N-H e O-H sobrepostas entre  $3600$  e  $3000\text{ cm}^{-1}$ , e principalmente, a ausência das bandas relativas às ligações C-Cl, indicando substituição dos dois cloros.



**Figura 53.** Espectro de IV (KBr) do derivado quinoxalínico **166**.

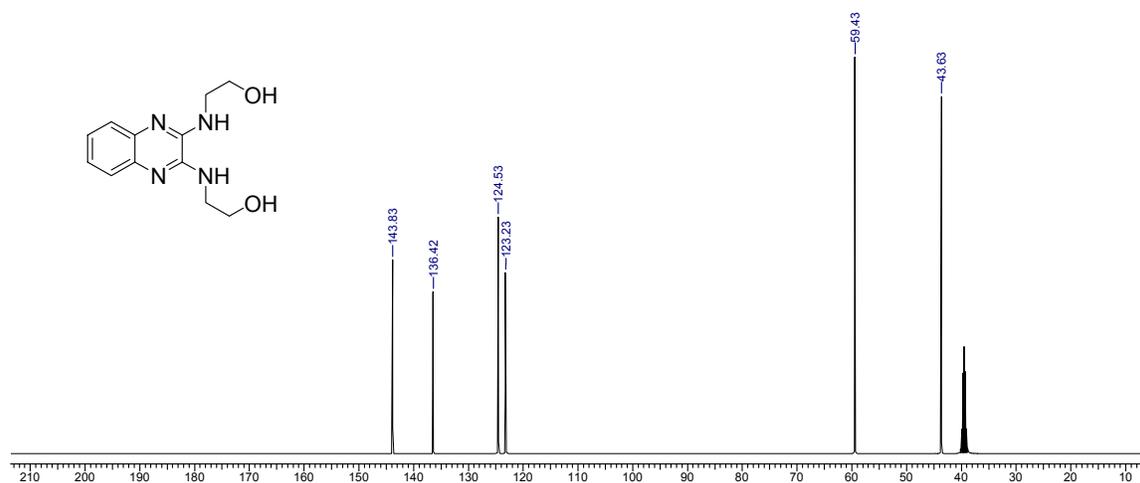
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  desse composto (Figura 54) é perfeitamente concordante com a estrutura proposta. São encontrados dois multipletos em  $7,15$  e  $7,38$  ppm, ambos com integração para dois hidrogênios, referentes aos hidrogênios aromáticos. Em  $7,03$  e  $4,83$  ppm, são verificados dois tripletos largos, com constantes de acoplamento baixas, ambas  $J = 5,4$  Hz, e relativos aos dois grupos NH e aos dois grupos

OH, respectivamente. Os grupos CH<sub>2</sub> são observados no espectro na forma de dois multipletos em 3,66 e 3,56 ppm.



**Figura 54.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz) de 2,3-dietanolaminoquinoxalina, **166**.

O espectro de RMN de <sup>13</sup>C apresenta seis sinais, como esperado (Figura 55). Os carbonos aromáticos hidrogenados são verificados em 143,8 e 124,5 ppm, enquanto os quaternários são avistados em 136,4 e 123,3 ppm. Já os carbonos referentes aos grupos metilênicos aparecem no espectro em 59,4 e 43,6 ppm.

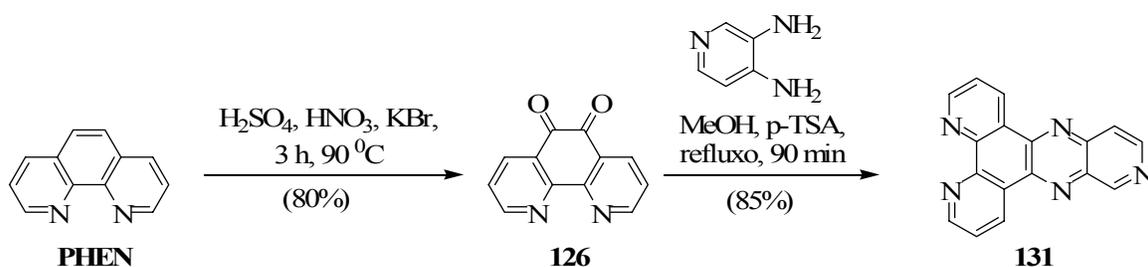


**Figura 55.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz) do composto **166**.

## 4.4 Reações de 1,10-fenantrolina

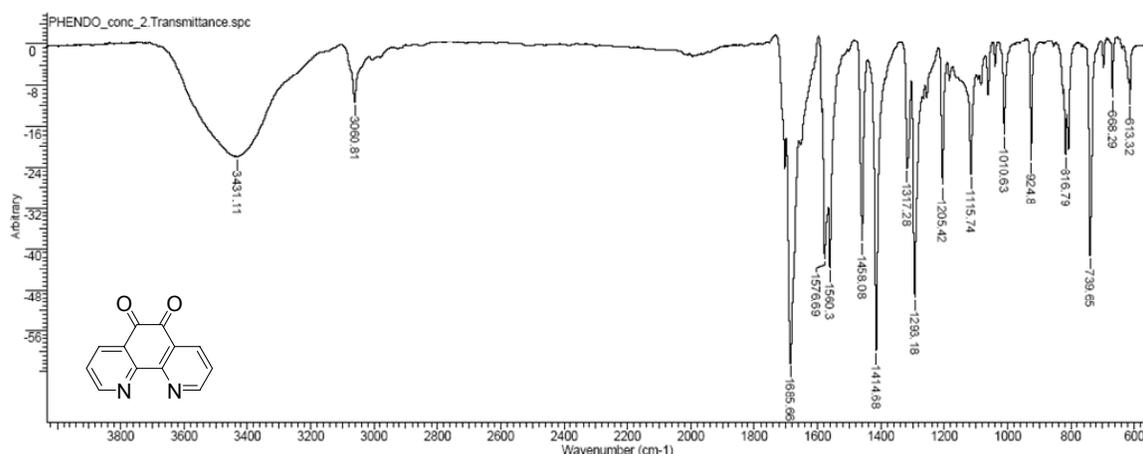
### 4.4.1 Obtenção de um novo ligante contendo conjugação $\pi$ -estendida

Como último objetivo do presente trabalho, foi obtido o ligante **131** contendo conjugação  $\pi$ -estendida, derivado de **PHEN**. Dessa forma, a oxidação de **PHEN** por uma solução contendo  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$  e  $\text{KBr}$  levou à obtenção do precursor **126**, com 80% de rendimento, e, após a reação do mesmo com 3,4-diaminopiridina, em metanol na presença de ácido *p*-toluenossulfônico, formou o heterocíclico contendo conjugação  $\pi$ -estendida **131**, em 85%. (Esquema 50). O produto obtido é um composto inédito que deverá ser testado em interações com DNA.



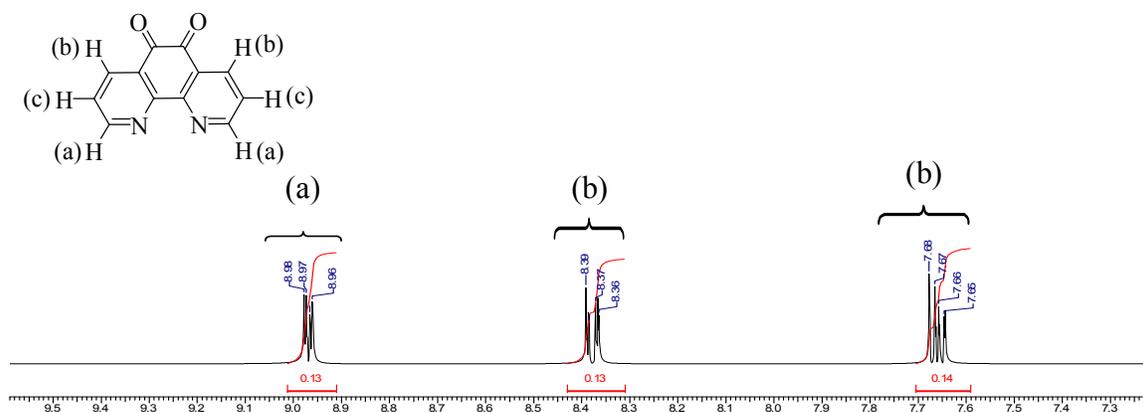
**Esquema 50.** Metodologia para obtenção de **126** e **131**.

O produto de cada reação foi devidamente caracterizado. Do espectro de IV da diona **126**, apresentado na Figura 56, destaca-se a presença da banda intensa relativa à deformação axial do grupo  $\text{C}=\text{O}$ , em  $1685\text{ cm}^{-1}$ .



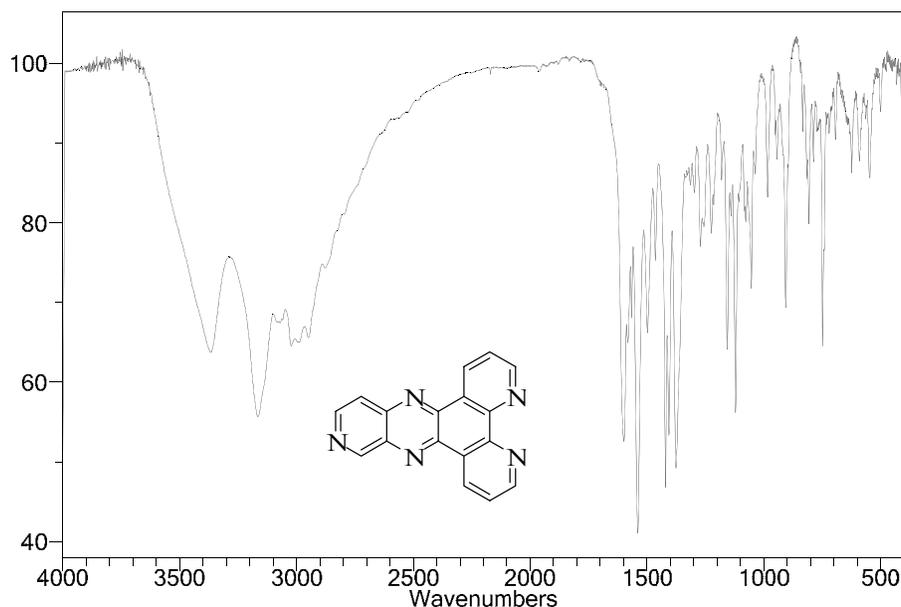
**Figuras 56.** Espectro de IV (KBr) de **126**.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **126**, derivado de **PHEN**, (Figura 57), apresenta três duplo-dubletos, todos com integração para dois hidrogênios em 8,97 ppm ( $J = 4,8$  e  $1,6$  Hz), 8,38 ppm ( $J = 7,7$  e  $1,6$  Hz) e 7,66 ppm ( $J = 7,7$  e  $4,8$  Hz).



**Figura 57.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 400 MHz) de **126**.

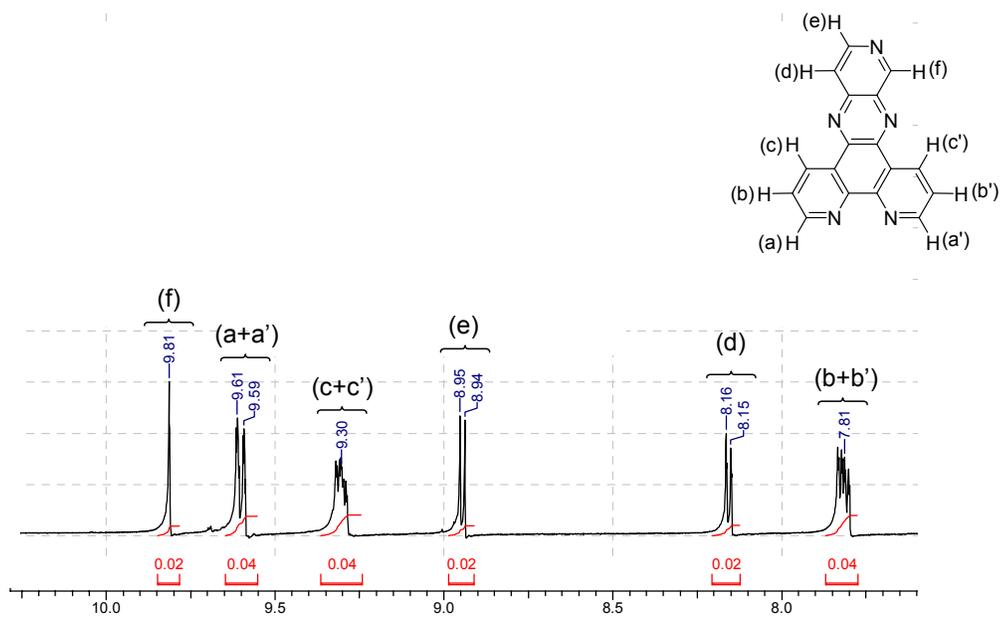
A caracterização de heterocíclico **131** foi iniciada a partir da análise de IV (Figura 58). No espectro, observa-se claramente a ausência da banda relativa ao estiramento axial da ligação  $\text{C}=\text{O}$  da carbonila. A banda larga e intensa em  $3417\text{ cm}^{-1}$  refere-se à deformação axial de  $\text{C}-\text{H}$ , sendo que a mesma ligação tem sua deformação angular para fora do plano representada por uma banda final e intensa em  $739\text{ cm}^{-1}$ . Ainda, em  $1640$  e  $1578\text{ cm}^{-1}$  têm-se as bandas relativas às deformações axiais das ligações  $\text{C}=\text{C}$  e  $\text{C}=\text{N}$ .



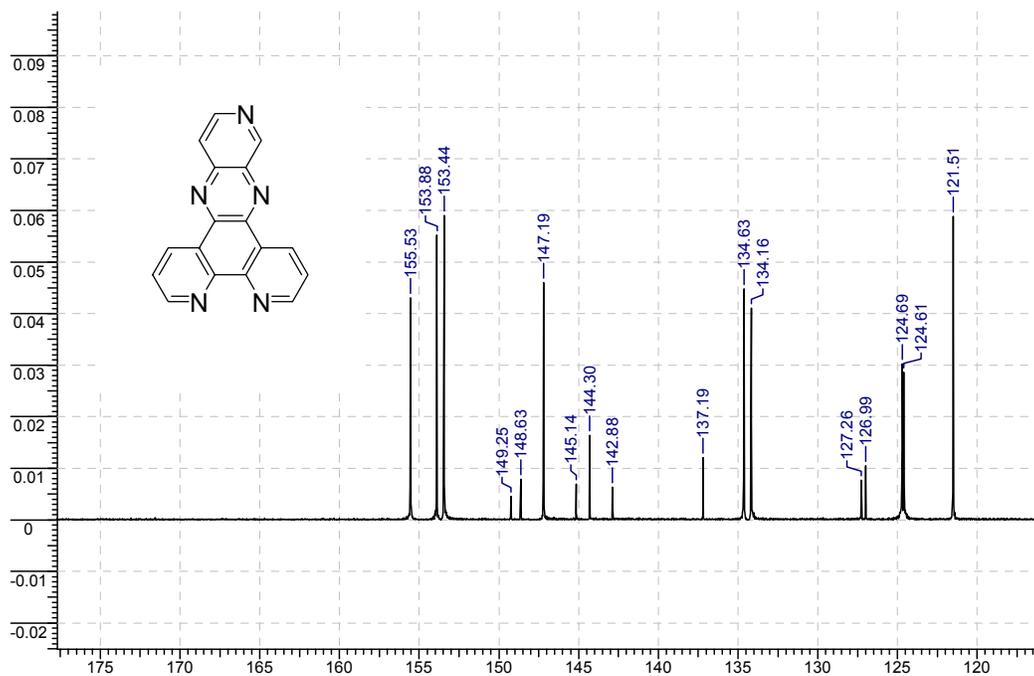
**Figura 58.** Espectro de IV (KBr) do composto **131**.

A Figura 59 apresenta o espectro de RMN  $^1\text{H}$ , expandido, do composto **131**, onde se observa um singlete em 9,81 ppm, com integral relativa a um hidrogênio, e dois dubletos, em 8,95 e 8,15 ppm referentes aos hidrogênios do grupo piridínico “introduzido”, além de um duplo dubleto em 9,6 ppm e dois multipletos, em 9,30 e 7,81 ppm, ambos com integração para dois hidrogênios, referentes aos hidrogênios da porção fenantrolínica.

A Figura 60 representa o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do derivado **131**. Observa-se que o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  apresenta 17 sinais referentes aos acoplamentos spin órbita hidrogênio carbono, coincidindo com o número de carbono da estrutura química. A atribuição de cada sinal é complicada e não é objetivo discuti-la a fundo, todavia, percebe-se claramente nove sinais de maior intensidade relativos aos grupos CH e oito sinais de menor intensidade relativos aos carbonos quaternários



**Figura 59.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 400 MHz) do composto **131**.



**Figura 60.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 100 MHz) do composto **131**.

## CAPÍTULO 5

### 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

#### 5.1 Reações da HBA

- A **HBA** foi obtida de forma simples pelo método de Gilbert<sup>229</sup> e caracterizada, de forma inédita, por IV, RMN de <sup>13</sup>C e cristalografia de raios-X.

- As reações de **HBA** com aminas primárias metilamina, etilamina, *n*-propilamina, *n*-butilamina e hexilamina, com menor impedimento estérico, produzem *N*-alquil tribromoacetamidas sob condições bastante suaves, com rendimentos de 48 a 74%. As reações com *i*-propilamina e *s*-butilamina, sob as mesmas condições, fornecem as *N*-alquil tribromoacetamidas com rendimentos menores, de 15 a 20%, juntamente com *N*-alquil dibromoacetamidas com rendimentos de 15 e 20%, respectivamente. A obtenção de *N*-alquil tribromoacetamidas, a partir das reações de **HBA** com aminas, apresentou menores rendimentos e ficou mais limitada às estruturas das aminas, em comparação as reações da análoga **HCA**.<sup>75</sup> Todavia, por se tratar de compostos inexplorados, o desenvolvimento dessa metodologia é de interesse para a química orgânica, em função, principalmente, da preparação da **HBA** ser facilmente realizada. Ainda, os subprodutos *N*-alquil dibromoacetamidas também podem ser estudados como precursores sintéticos.

- As reações de **HBA** com *t*-butilamina e piperidina não forneceram amidas. Já a reação de **HBA** com etilenodiamina forneceu um sólido, cujas análises de IV e EM apontaram para o produto de bis-tribromoacetilação da diamina. As reações de **HBA** com 1,2-diaminobenzeno, etilenodiamino e 4-tetrazolpiridina, também, não forneceram os heterocíclicos esperados.

- Por fim, a **HBA** mostrou-se um reagente eficiente para a conversão de ácidos carboxílicos em amidas, na presença de trifetilfosfina. O poder de halogenação da **HBA**

é tão, ou mais alto, que outros reagentes reconhecidamente efetivos para tal transformação, *e.g.*, HCA, tricloroacetoneitrila, tribromoacetato de etila, relatados na literatura.<sup>86,88-91</sup> Esses resultados estão de acordo também com àqueles reportados para halogenação de alcoóis, onde a **HBA** se mostou o reagente mais efetivo.<sup>87</sup>

## 5.2 Derivados de benzimidazol e quinoxalina

- O método transformação dos compostos **154** a **127**, por oxidação da ponte metilênica que une os dois grupos **BI**, com peróxido de hidrogênio em ácido acético, apresentou bons rendimentos, comparativamente ao método utilizando perclorato de ferro. Todavia, as adaptações do método a outros derivados, **155** e **156**, não foram efetivas, provavelmente, devido a problemas estruturais e solubilidade. A metodologia utilizando peróxido de hidrogênio e ácido acético como oxidante é uma boa alternativa para obtenção do ligante **127**, sendo uma forma de preparação mais simples que àquela patenteada por Bitler e colaboradores,<sup>158</sup> e mais eficaz que o método de Yao e colaboradores,<sup>148</sup> onde não foi isolado o composto em sua forma pura. Ainda, outros fatores que valorizam as metodologias de obtenção do heterocíclico benzimidazólico **127** são devidos as suas promissoras e interessantes aplicações como bloco de construção, exploração em química de coordenação<sup>148</sup> e atividades biológicas.<sup>158</sup>

- O compostos **128** e **114** reagem com aminas levando a produtos de dupla substituição dos cloros, indicando que a presença do anel quinoxalínico é um bom ativador para substituições nucleofílicas, especialmente nas posições 2 e 3, a ponto de sobrepujar o efeito de estabilização do grupo nitro em *orto*. A obtenção dos compostos **158** a **165** leva a crer que ambos os substratos **128** e **114** podem ser de grande utilidade para a preparação de derivados mais elaborados para a química de coordenação e supramolecular e materiais, uma vez que suas reações com aminas se mostraram simples de realizar e, em geral, com altos rendimentos.

- A reação de **PHEN** com 3,4-diaminopiridina levou à obtenção de um novo ligante contendo conjugação  $\pi$ -estendida, **166**, estruturalmente adequado para estudos de interação e clivagem do DNA.

## CAPÍTULO 6

### 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. March, J. **Advanced Organic Chemistry**, 4<sup>th</sup> ed., Wiley, New York, 1992.
2. Carey, F.A.; Sundberg, R.J. **Advanced Organic Chemistry**, 2<sup>nd</sup> ed., Plenum Press, New York, 1984.
3. McMurry, J. **Organic Chemistry**, 4<sup>th</sup> ed., Brooks/Cole, USA, 1996.
4. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. **Organic Chemistry**, 1<sup>st</sup> ed., Oxford University Press, New York, 2001.
5. Nome, F.; Erbs, W.; Correia, V.R. **Kinetic and thermodynamic study of the base-catalyzed oxidative cleavage of 1,1-bis(p-chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethanol** *The Journal of Organic Chemistry* **1981**, 46, 3802-3804.
6. Lins, H.S.; Nome, F.; Rezende, M.C. **Kinetics of decomposition of 1-aryl-2,2,2-trihaloethanols in aqueous base** *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions* 2, **1984**, 1521-1526.
7. Zucco, C.; Lima, C.F.; Rezende, M.C.; Vianna, J.F.; Nome, F. **Mechanistic studies on the basic hydrolysis of 2,2,2-trichloro-1-arylethanones** *The Journal of Organic Chemistry* **1987**, 52, 5356-5359.
8. Marconi, D.M.O. **Reação de hidratação de 2,2,2-tricloro-1-feniletanona e derivados. Efeito isotópico** Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 1986.
9. Tanaka, A.S. **Reações de 2,2,2-tricloro-1-feniletanona e derivados. Efeito isotópico e degradação alcalina** Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 1983.
10. Lima, C.F. **Decomposição em meio básico de 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas e preparação de deuteroclorofórmio** Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 1986.
11. Wendhausen, R.; Zampiron, J.R.E.; Vianna, J.F.; Zucco, C.; Rezende, M.C.; Nome, F. **Hydration of 2,2-dichloro-1-arylethanones in water and tetrahydrofuran-water mixtures** *Journal of Physical Organic Chemistry* **1990**, 3, 89-94.

12. Uieara, M.; Zucco, C.; Zanette, D.; Rezende, M.C.; Nome, F. **Kinetic and thermodynamic parameters for the alcoholysis of 2,2,2-trichloro-1-arylethanones** *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1987**, 2, 175-179.
13. Druzian, J.; Zucco, C.; Rezende, M.C.; Nome, F. **Aminolysis of 2,2,2-trichloro-1-arylethanones in aprotic solvent** *The Journal of Organic Chemistry* **1989**, 54, 4767-4771.
14. Gesser, J.C.; Zucco, C.; Nome, F. **Kinetics of the reactions of amines with 1,1,1-trichloro-4-methoxy-3-penten-2-one** *Journal of Physical Organic Chemistry* **1995**, 8, 97-102.
15. Marin, M.A.B.; Nome, F.; Zanette, D.; Zucco, C. **Effect of cetyltrimethylammonium micelles with bromide, chloride and hydroxide counterions on the rates of decomposition of para-substituted aryl 2,2,2-trichloroethanols in aqueous NaOH** *Journal of Physical Chemistry* **1995**, 99, 10879-10882.
16. Menegheli, P.; Dall'Oglio, E.L.; Zucco, C. **Carboxylation of arenes** *Synthetic Communications* **1987**, 17, 457-464.
17. Rebelo, R.A.; Rezende, M.C.; Nome, F.; Zucco, C. **The use of 2,2,2-trichloro-1-arylethanones as benzoylating agents** *Synthetic Communications* **1987**, 17, 1741-1748.
18. Hess, S.C.; Nome, F.; Zucco, C.; Rezende, M.C. **The reactions of 2,2,2-trichloro-1-phenylethanone with O, C and S nucleophiles** *Synthetic Communications* **1989**, 19, 3037-3045.
19. Salim, J.R.; Zucco, C.; Nome, F. **The use of 1,1,1-trichloropropanone in the acylation of alcohols** *Química Nova*, **1991**, 14, 244-245.
20. D'Amato, C.; Torres, J.P.M.; Malm, O. **DDT (dicloro difenil tricloroetano): toxicidade e contaminação ambiental – uma revisão** *Química Nova* **2002**, 25, 995-1002.
21. Tiwari, A.; Waud, W.R.; Struck, R.F. **Determination of the pharmacophore of penclomedine, a clinically-evaluated antitumor pyridine derivative** *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2002**, 10, 3593-3598.

22. Liu, X.; Narla, R.K.; Uckun, F.M. **Organic phenyl arsonic acid compounds with potent antileukemic activity** *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2003**, *13*, 581-583.
23. Boyce, M.; Bryant, K.F.; Jousse, C.; Long, K.; Harding, H.P.; Scheuner, D.; Kaufman, R.J.; Ma, D.; Coen, D.M.; Ron, D.; Yuan, J. **A selective inhibitor of eIF2 $\alpha$  dephosphorylation protects cells from ER stress** *Science* **2005**, *307*, 935-939.
24. Long, K. Boyce, M.; Lin, H.; Juan, J.; Ma, D. **Structure-activity relationship studies of Salubrinal lead to its active biotinylated derivative** *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15*, 3849-3852.
25. Bringmann, G.; Feineis, D.; Brückner, R.; Blank, M.; Peters, K.; Peters, E.; Reichmann, H.; Janetzky, B.; Grote, C.; Clement, H.; Wesemann, W. **Bromal-derived tetrahydro- $\beta$ -carbolines as neurotoxic agents: chemistry, impairment of the dopamine metabolism, and inhibitory effects on mitochondrial respiration** *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2000**, *8*, 1467-1478.
26. Sugano, M.; Sato, A.; Nagaki, H.; Yoshioka, S.; Shiraki, T.; Horikoshi, H. **Aldose reductase inhibitors from the red alga, *asparagopsis taxiformis*** *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 7015.
27. Chinoporos, E. **Carbenes. Reactive intermediates containing divalent carbon** *Chemical Reviews* **1963**, *63*, 235-255.
28. Concellón, J.M.; Bernard, P.L.; Méjica, C. **Synthesis of enantiopure (S)-(E)-1-haloalk-1-ene-3-amines with total or very high diastereoselectivity by halomethylenation of  $\alpha$ -amino aldehydes promoted by CrCl<sub>2</sub>** *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 569-571.
29. Sahu, B.; Gururaja, G.N.; Mobin, S.M.; Namboothiri, I.N.N. **Facile synthesis of  $\beta$ -tribromomethyl and dibromomethylenated nitroalkanes via conjugated addition of bromoform to nitroalkenes** *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*, 2601-2604.
30. Li, J.; Xu, X.; Zhang, Y. **SmI<sub>2</sub>-mediated elimination of trichloromethyl carbinols: a facile method to synthesize vinyl dichlorides** *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 9349-9351.

31. Ranu, B.C.; Samanta, S.; Das, A. **Reduction of trihalomethyl carbinols and their acetates, mesylates and tosylates by indium metal** *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 5993-5995.
32. Corey, E.J.; Link, J.O. **A general, catalytic, and enantioselective synthesis of .alpha.-amino acids** *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 1906-1908.
33. Corey, E.J.; Link, J.O.; Shao, Y. **Two effective procedures for the synthesis of trichloromethyl ketones, useful precursors of chiral  $\alpha$ -amino and  $\beta$ -hydroxy acids** *Tetrahedron Letters* **1992**, *9*, 3435-3438.
34. Baati, R.; Barma, D.K.; Falck, J.R.; Mioskowski, C. **A versatile synthesis of 2-haloalk-2(Z)-en-1-ols and 1-chloro-1(Z)-alkenes from trichloromethylcarbinols** *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 2183-2185.
35. Atkins, P.J.; Gold, V.; Wassef, W.N. **The reaction of trihalogenomethyl anions with carbonyl compounds: competitive reactivity comparisons and applications to the synthesis of  $\alpha$ -trihalogenomethyl alcohols** *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1984**, 1247.
36. Aggarwal, V.K.; Mereu, A. **Amidine-promoted addition of chloroform to carbonyl compounds** *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 7211-7212.
37. Robertson, J.; Fowler, T.G.; *Organic and Biomolecular Chemistry* **2006**, *4*, 4307.
38. Katosh, M.; Hisa, C.; Honda, T. **Enantioselective synthesis of @-deoxydysibetaine and (-)-4-*epi*-dysibetaine** *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 4691-4694.
39. Dominguez, C.; Ezquerra, J.; Baker, S.R.; Borrelhy, S.; Prieto, L.; Espada, M.; Pedregal, C. **Enantiospecific synthesis of (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid by modified Corey-Link reaction** *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 9305-9308.
40. Cafiero, L.R.; Snowden, T.S. **General and practical conversion of aldehydes to homologated carboxylic acids** *Organic Letters* **2008**, *10*, 3853-3856.
41. Wang, Z.; Campagna, S.; Yang, K.; Xu, G.; Pierce, M.E.; Fortunak, J.M.; Confalone, P.N. **A practical preparation of terminal alkynes from aldehydes** *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 1889.

42. Zhu, J.; Blanchet, J. **Reeve's synthesis of 2-imino-4-thiazolidinone from alkyl (aryl) trichloromethylcarbinol revisited, a three-component process from aldehyde, chloroform and thiourea** *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 4449-4452.
43. Cafiero, L.R.; Snowden, T.S. **tert-Butyldimethylsilyloxytrichloromethylmethane – readily accessible and robust protecting group for (hetero)aryl aldehydes** *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 2844-2847.
44. Kabalka, G.W.; Wu, Z.; Ju, Y.; Yao, M. **Lewis acid mediated reactions of aldehydes with styrene derivatives: synthesis of 1,3-dihalo-1,3-diarylpropanes and 3-chloro-1,3-diarylpropanols** *The Journal of the Organic Chemistry* **2005**, *70*, 10285-10291.
45. Si, Y.; Guo, S.; Wang, W.; Jiang, B. **Addition of amines to the triple bond in  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trichloromethylpropargyl mesylate: synthesis of  $\alpha,\alpha$ -dichloromethylenaminones and preparation of 2-phenyl-4-dichloromethylquinolines** *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 1494-1496.
46. Guirardo, A.; Martiz, B.; Andreu, R. **First synthesis of 3-aryl-5-dichloromethyl-2-pyrazolines. The electrochemical generation of 2,2-dichlorovinylacetophenones as a key step** *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 8523-8526.
47. Guirardo, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D.; Gálvez, J. **First synthesis of 1-aryl-4,4-dichlorobut-3-en-1-ones. The electrochemical reduction of 1-aryl-4,4,4-trichlorobut-2-en-1-ones as a key step** *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1175-1182.
48. Shevchenko, N.E.; Rösenthaller, G.; Mitiaev, A.S.; Lork, E.; Nenajdenko, V.G. **Diastereoselective synthesis of cyclic 1,3-aminoalcohols bearing  $\text{CF}_3(\text{CCl}_3)$ -groups** *Journal of Fluorine Chemistry* **2008**, *129*, 637-644.
49. Corey, E.J.; Helal, C.J. **Reduction of carbonyl compounds with chiral oxazaborolidine catalyst: a new paradigm for enantioselective catalyst and a powerful new synthetic method** *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, *37*, 1986-2012.
50. Morimoto, H.; Lu, G.; Aoyama, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. **Lanthanum aryloxide/pybox-catalyzed direct asymmetric Mannich-type reactions using a trichloromethyl ketone as a propionate equivalent donor** *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 9588-9589.

51. Khrimian, A.P.; Oliver, J.E.; Waters, R.M.; Panicker, S.; Nicholson, J.M.; Klun, J.A. **Enantioselective synthesis of 2-fluoro carboxylic acids from trichloromethyl carbinols: an efficient approach to chiral fluorine introduction into insect sex pheromones** *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 37-40.
52. Habay, S.A.; Schefmeister, C.E. **Synthesis of a bis-amino acid that creates a sharp turn** *Organic Letters* **2004**, *6*, 3369-3371.
53. Shamshina, J.L.; Snowden, T.S. **Self-assembling of n-type semiconductor tri(phenanthroline)hexaazatriphenylenes with a large aromatic core** *Organic Letters* **2006**, *8*, 585-588.
54. Sørensen, M.H.; Nielsen, C.; Nielsen, P. **Nucleophilic substitution and Claisen rearrangement reactions model fluoroalkenes of general structure R-CF=CF-CF<sub>3</sub>** *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 4878.
55. Bejot, R.; Tisserand, S.; Reddy, L.M.; Barma, D.K.; Baati, R.; Falck, J.R.; Mioskowski, C. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 2008.
56. Ram, R.N.; Manoj, T.P. **1,2-H shift in copper-chlorocarbene intermediate during CuCl/bpy-promoted stereoselective dechlorination of 2,2,2-trichloroethyl alkyl ethers to (Z)-1-alkoxy-2-chloroethers** *Organic Letters* **2008**, *10*, 2243-2246.
57. Braverman, S.; Cherkinsky, M.; Kumar, E.V.K.S.; Gottlieb, H.E. **Rearrangements of trihalomethyl ketones** *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4521-4529.
58. Falck, J.R.; He, A.; Reddy, L.M.; Kundu, A.; Barma, D.K.; Bandyopadhyay, A.; Kamila, S.; Akella, R.; Bejot, R.; Mioskowski, C. **Synthesis of the C1-C12 fragment of iriomoteolide 1a by sequential catalytic asymmetric vinylogous reactions** *Organic Letters* **2009**, *8*, 4645-4648.
59. Ram, R.N.; Kumar, N. **Synthesis of 2,4-disubstituted 3-chlorofurans and the effect of the chlorine substituent in furan Diels-Alder reactions** *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 799-802.
60. Albanese, D.; Landini, D.; Penso, M. **Synthesis of 2-amino acids via selective mono-N-alkylation of trichloroacetamide by 2-bromo carboxylic esters under solid-liquid phase-transfer catalysis conditions** *The Journal of Organic Chemistry* **1992**, *57*, 1603-1605.

61. Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S.C.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. **Convenient synthesis of furan-3-carboxylic acid and derivatives** *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 5689-5691.
62. Pettigrew, J.D.; Wilson, P.D. **Total Synthesis of (-)-Xyloketal A** *Organic Letters* **2006**, *8*, 1427-1429.
63. Bennasar, M.; Roca, T.; Zulaica, E.; Moneris, M. **Total synthesis of the naphthyridine alkaloid jasminine** *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6785-6789.
64. Tiberghien, A.C.; Evans, D.A.; Kiakos, K.; Martin, C.R.H.; Hartley, J.A.; Thurston, D.E.; Howard, P.W. **An asymmetric C8/C8'-tripyrrole-linked sequence-selective pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine (PBD) dimer DNA interstrand cross-linking agent spanning 11 DNA bases pairs** *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18*, 2073-2077.
65. Han, X.; Li, C.; Mosher, M.D.; Rider, K.C.; Zhou, P.; Crawford, R.L.; Fusco, W.; Paszczyński, A.; Natale, N.R. **Design, synthesis and biological evaluation of a novel class of anticancer agents: anthracenylisoxazole lexitropsin conjugates** *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2008**, *17*, 1671-1680.
66. Sonovskikh, V.Y.; Mel'nikov, M.Y. *Mendeleev. Communications* **1998**, *8*, 243.
67. Flores, A.F.C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M.A.P. **Synthesis of hydroxypyrazoles and 1-methyl-3-isoxazolones via haloform reaction** *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 5005-5008.
68. Martins, M.A.P.; Flores, A.F.C.; Bastos, G.P.; Sinhoin, A.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. **A convenient one-pot synthesis of 5-carboxyisoxazoles: trichloromethyl group as a carbonyl group precursor** *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 293-297.
69. Bonacorso, H.G.; Lourega, R.V.; Wastowski, A.D.; Flores, A.F.C.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.  **$\beta$ -Alkoxyvinyl trichloromethyl ketones as N-heterocyclic acylating agent. A new access to 5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ones** *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 9315-9318.
70. Nishikawa, T.; Urabe, D.; Tomita, M.; Tsujimoto, T.; Iwabuchi, T.; Isobe, M. **One-pot transformations of trichloroacetamide into readily deprotectable carbamates** *Organic Letters* **2006**, *8*, 3263-3265.

71. Oppolzer, W.; Mirza, S. **Stereospecific,  $R_2AlCl$ -promoted intramolecular ene reaction of a 1,6-dienoate: evidence for a concerted mechanism** *Helvetica Chimica Acta* **1984**, *67*, 730-738.
72. Tumbull, K.; Baladakere, R.N.; McCall, N.D. **Activated carbonyl species for the preparation of ortho-acylarylsydnone** *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2000**, *37*, 383-388.
73. Dolzhenko, A.V.; Patorin, G.; Dolzhenko, A.V.; Chi, W.C. **A convenient method for the synthesis of 7-amino-substituted 1,2,4-triazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-5-amines** *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 7180-7183.
74. Freedlander, R.S.; Bryson, T.A.; Dunlap, R.B.; Schulman, E.M.; Lewis, C.A. **Neutral trichloroacetylation of alcohols by hexachloroacetone** *The Journal of Organic Chemistry* **1981**, *46*, 3519-3521.
75. Bew, C.; de Joshi, V.O.; Gray, P.; Kaye, P.T.; Meakins, D. **Formation of *N*-substituted trichloroacetamides from amines and hexachloroacetone** *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I* **1982**, 945-948.
76. Rezende, M.C.; Marques, C.A.; Dall'Oglio, E.L.; Zucco, C. **The reactions of hexachloroacetone with diamines** *Liebigs Annalen/Recueil*. **1997**, *5*, 925-929.
77. Dall'Oglio, E.L. **Reações d hexaclaroacetona com nucleófilos de nitrogênio, oxigênio e enxofre** Tese (Doutorado em Química), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, **2002**.
78. Rezende, M.C.; Dall'Oglio, E.L.; Zucco, C. **Puzziling formation of bisimidazole derivatives from hexachloroacetone and diamines** *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 5265-5268.
79. Rezende, M.C.; Dall'Oglio, E.L.; Zucco, C. **An alternative preparation of bisbenzimidazoles** *Synthetic Communications* **2001**, *31*, 607-613.
80. Dall'Oglio, E.L.; Caro, M.S.B.; Gesser, J.C.; Zucco, C.; Rezende, M.C. **The influence of substituents on the tautomerism of symmetrically substituted 2,2'-bisbenzimidazoles** *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2002**, *13*, 251-259.
81. Zucco, C.; Dall'Oglio, E.L.; Salmoria, G.V.; Gallardo, H.; Neves, A.; Rezende, M.C. **NMR and semi-empirical study of the tautomerism of 2,2'-bisbenzimidazolyl** *Journal of Physical Organic Chemistry* **1998**, *11*, 411-418.

82. Panetta, C.A.; Casanova, T.G. **Trichloroacetylation of dipeptides by hexachloroacetone in dimethyl sulphoxide under neutral conditions** *The Journal of Organic Chemistry* **1970**, *35*, 2423-2425.
83. Gordon, E.P.; Elesina, L.N.; Enakaeva, V.G.; Mitrokhin, A.M.; Poddubnyi, I.S. **Production of chloroform by catalytic hydrolysis of hexachloroacetone** **2007**, RU 2309935 CAN 147:522096.
84. Gordon, E.P.; Elesina, L.N.; Enakaeva, V.G.; Mitrokhin, A.M.; Poddubnyi, I.S. **Process for simultaneous preparation of of chloroform and alkylene carbonates from vicinal glycols and hexachloroacetone in presence of group IIA or IIIA metal hydrosilicate catalyst** **2007**, RU 2309934 CAN 147:504235.
85. Talley, J.J. **Oxidation of tertiary amines by hexachloroacetone** *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 823-826.
86. Pluempanupat, W.; Chantarasriwong, O.; Taboonpong, P.; Jang, D.O.; Chavasiri, W. **Reactivity of chlorinating agents/ $\text{PPh}_3$  for the chlorination of alcohols and carboxylic acids: a comparative study** *Tetrahedron Letters* **2007**, *47*, 223-226.
87. Pluempanupat, W.; Chavasiri, W. **An efficient method for chlorination of alcohols using  $\text{PPh}_3/\text{Cl}_3\text{CCONH}_2$**  *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 6821-6823.
88. Tongkate, P.; Pluempanupat, W.; Chavasiri, W. **Hexabromoacetone and ethyl tribromoacetate: a highly efficient reagent for bromination of alcohol** *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 1146-1148.
89. Kang, D.O.; Joo, T.Y.; Lee, E.H.; Chaysripongkul, S.; Chavasiri, W.; Jang, D.O. **Mild and efficient reaction for the conversion of carboxylic acids into acid bromides with ethyl tribromoacetate/triphenylphosphine under acid-free conditions** *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 5693-5696.
90. George, T.G.; Endeshaw, M.M.; Morgan, R.E.; Mahasenan, K.V.; Delfin, D.A.; Mukherjee, M.S.; Yakovich, A.J.; Fotie, J.; Li, C.; Werbovetz, K.A. **Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of 3,5-substituted- $N^1$ -phenyl- $N^4, N^4$ -di-*n*-butylsulfanilamides as antikinoplastid antimicrotubule agents** *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2007**, *15*, 6071-6079.
91. Bergin, E.; O'Connor, C.T.; Robinson, S.B.; McGarrigle, E.M.; O'Mahony, C.P.; Gilheany, D. **Synthesis of P-stereogenic phosphorous compounds. Asymmetric**

**oxidation of phosphines under Appel conditions** *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 9566-9567.

**92.** Stankevič, M.; Pietrusiewicz, K.K. **Resolution and stereochemistry of tert-butylphenylphosphinous acid-borane** *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 816-822.

**93.** Wang, B.; Yu, C.M.; Chen, Z.W.; Su, W.K. **An efficient method for the synthesis of dialkyl chlorophosphate from trialkyl phosphites using bis(trichloromethyl) carbonate** *Chinese Chemistry Letters* **2008**, *19*, 904-906.

**94.** Bisol, T.B.; Sá, M.M. *Química Nova* **2007**, *30*, 106.

**95.** Kumar, M.; Pandey, S.K.; Gandhi, S.; Singh, V.K. **PPh<sub>3</sub>/halogenating agent-mediated highly efficient ring opening of activated and non-activated aziridines** *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 363-365.

**96.** Laskovics, F.M.; Schulman, E.M. **Mechanism of the reaction of hexachloroacetone with enamins. A new, convenient synthesis of .alpha.-chloro ketones, .beta.-chloroenamines, and allylic chloroenamines** *Journal of the American Chemical Society* **1977**, *99*, 6672.

**98.** Rivera, N.G.; Becerril, D.C.; Guadarrama-Perez, C.; Covarrubias-Zuñiga, A.; Avila-Zárraga, J.G.; Romero-Ortega, M. **A new synthesis of 2-substituted-1,3-dithianes from trichloromethyl compounds** *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 1201-1204.

**99.** Yet, L. **Free radical in the synthesis of médium-sized rings** *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9349-9403.

**100.** Lee, B.T.; Schrader, T.O.; Martín-Matute, B.; Kauffman, C.R.; Zhang, P.; Snapper, M.L. **(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Ru=CHPh catalyzed Kharasch additions. Applications in a formal olefin carbonylation** *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7391-7396.

**101.** Ishibashi, H.; Sasaki, M.; Taniguchi, T. **Synthesis of (-)-trachelanthamidine using a single electron transfer reaction in 1,4-dimethylpiperazine** *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7771-7773.

**102.** Herndon, J.W. **The chemistry of the carbon-transition metal double and triple bond: annual survey covering the year 2006** *Coordination Chemistry Reviews* **2009**, *253*, 86-179.

- 103.** Edilin, C.D. **Catalyst economy. Part 2: Sequential metathesis-Kharasch sequences using Grubbs metathesis catalyst** *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 1145-1151.
- 104.** Seigal, B.A.; Fajardo, C.; Snapper, M.L. **Tandem catalysis: generating multiple contiguous carbon-carbon bonds through a ruthenium-catalyzed ring-closing methathesis/Kharasch addition** *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 16329-16332.
- 105.** Nishiguchi, I.; Goda, S.; Kikkawa, T.; Ishino, Y.; Maekawa, H. **Selective synthesis of  $\alpha$ -chloroepoxides by electroreductive cross-coupling of methyl trichloroacetate with aliphatic aldehydes using reactive metal anodes** *Journal of Electroanalytical Chemistry* **2001**, *507*, 185-190.
- 106.** Oudeyed, S.; Leonel, E.; Paugam, J.P.; Sulpice-Gaillet, C.; Nédélec, J. **Formation of polysubstituted chlorocyclopropanes from electrophilic olefins and activated trichloromethyl compounds** *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1583-1589.
- 107.** Batanero, B.; Pérez, M.J.; Barba, F. **Electrosynthesis of 3-chloro-4-substituted-coumarins** *Journal of Electroanalytical Chemistry* **1999**, *469*, 201-205.
- 108.** Batanero, B.; Barba, F. **A new proposed mechanism for the cathodic reduction of a carbon-chlorine bond in 2-acetylphenyltrichloroacetate** *Electrochemistry Communications* **2001**, *3*, 595-598.
- 109.** Föhlisch, B.; Reiner, S. **Hexachloroacetone as a precursor for the tetrachloro-substituted oxyallil intermediate: [4+3] cycloaddition to cyclic 1,3-dienes** *Molecules* **2004**, *9*, 1-10.
- 110.** Larkin, J.P.; Wehrey, C.; Boffelli, P.; Lagraulet, H.; Lemaitre, G.; Medelec, A.; Prat, D. **The synthesis of 17 $\alpha$ -methyl-11 $\beta$ -arylestradiol: large-scale application of the cerium (III)-mediated alkylation of a ketone** *Organic Process Research and Development* **2002**, *6*, 20-27.
- 111.** Francsics-Czinege, E.; Tube, Z.; Molnár, C.; Horváth, J.; Csörgei, J.; Visky, G.; Balogh, G.; Mák, M.; Hegedűs, B.; Magyari, M.; Horváth, J. **Hydrolytic behavior of 5 $\alpha$ -hydroxyl-11 $\beta$ - and 5 $\beta$ -hydroxy-11 $\alpha$ -substituted 19-norsteroids** *Steroids* **2003**, *68*, 739-749.

112. Martins, M.A.P.; Cunico, W.; Pereira, C.M.P.; Sinhorin, A.P.; Flores, A.F.C.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. **4-Alkoxy-1,1,1-trichloro-3-alken-2-ones: preparation and applications in heterocyclic synthesis** *Current Organic Synthesis* **2004**, *1*, 391-403.
113. Bonacorso, H.G.; Paim, G.R.; Guerra, C.Z.; Sehnem, R.C.; Cechinel, C.A. Porte, L.M.F.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N. **Synthesis of new trihalomethylated and non-symmetrical substituted 2-(1H-pyrazolyl)-5-(1H-pyrazolylcarbonyl)pyridines** *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2009**, *20*, 509-517.
114. Martins, M.A.P.; Machado, P.; Piovesan, L.A.; Flores, A.F.C. de Campos, M.M.A.; Scheidt, C.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. **Microwave-assisted synthesis and antimicrobial activity of 5-trihalomethyl-3-arylisoxazoles** *Monatshefte fur Chemie* **2008**, *139*, 985-990.
115. Zanatta, N.; Flores, D.C.; Madruga, C.C.; Flores, A.F.C.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. **A convenient two-step synthesis of 6-methylenesubstituted-4-trichloromethyl-2-methylsulfanyl pyrimidines** *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 573-576.
116. Martins, M.A.P.; Cunico, W.; Siqueira, G.M.; Leidens, V.L.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Flores, A.F.C. **Regiospecific synthesis of 1,2-bis(azolyl)ethanes** *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2005**, *16*, 275-279.
117. Bonacorso, H.G.; Oliveira, M.R.; Costa, M.B.; Drekenner, R.L.; da Silva, L.B.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. **One-pot synthesis of aryl and heteroaryl-substituted hydroxypyrazolines from reactions of  $\beta$ -alkoxyvinyl trichloromethyl ketones with heteroarylhydrazides** *Heteroatom Chemistry* **2006**, *17*, 685-691.
118. Martins, M.A.P.; Brondani, S.; Leidens, V.L.; Flores, D.C.; Moura, S.; Zanatta, N.; Hörner, M.; Flores, A.F.C. **Synthesis and structure of new trichloromethyl- $\beta$ -diketones – 5-trichloromethylisoxazole and 5-isoaxazolecarboxylic acid derivatives** *Canadian Journal of Chemistry* **2005**, *83*, 1171-1177.
119. Zanatta, N.; Faoro, D.; Fernandes, L.S.; Brondani, P.B.; Flores, D.C.; Flores, A.F.C.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. **Comparative study of the chemoselectivity and yields of the synthesis of N-alkyl-4-(trihalomethyl)-1H-pyrimidin-2-ones** *European Journal of Organic Chemistry* **2008**, 5832-5838.

120. Martins, M.A.P.; Moreira, D.N.; Frizzo, C.P.; Longhi, K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. **Reactions of  $\beta$ -alkoxyvinyl halomethyl ketones with cyanoaceto-hydrazide** *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2008**, *19*, 1361-1368.
121. Martins, M.A.P.; Guarda, E.A.; Frizzo, C.P.; Marzari, M.R.B.; Moreira, D.N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. **An ionic liquid as reaction medium for the synthesis of halo-containing  $\beta$ -enaminones at room temperature** *Monatshefte Chemie* **2008**, *139*, 1321-1327.
122. Martins, M.A.P.; Machado, P.; Rosa, F.A.; Cunico, W.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. **5-Halomethyl-5-hydroxy-4,5-dihydroisoxazole: synthesis and  $^{13}\text{C}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$  NMR spectroscopy** *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2008**, *5*, 53-76.
123. Martins, M.A.P.; Pereira, C.M.P.; Cunico, W.; Moura, S.; Rosa, F.A.; Peres, R.L.; Machado, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. **Ultrasound promoted synthesis of 5-hydroxy-5-trihalomethyl-4,5-dihydroisoxazoles and  $\beta$ -enamin trihalomethyl ketones in water** *Ultrasonics Sonochemistry* **2006**, *13*, 364-370.
124. Martins, M.A.P.; Peres, R.L.; Fiss, G.F.; Dimer, F.A.; Mayer, R.; Frizzo, C.P.; Marzari, M.R.B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. **A solvent-free synthesis of  $\beta$ -enamino trihalomethyl ketones** *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2007**, *18*, 1486-1491.
125. Moreira, D.N.; Frizzo, C.P.; Longhi, K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. **An efficient synthesis of 1-cyanoacetyl-5-halomethyl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles in ionic liquid** *Montashefte fur Chemie* **2008**, *139*, 1049-1054.
126. Yavari, I.; Sabbaghan, M.; Hossaini, Z.; Ghazanfarpour-Darjani, M. **Surprising formation of chlorinated butenolids from dialkyl acetylenedicarboxylates and hexachloroacetone in the presence of triphenylphosphite** *Helvetica Chimica Acta* **2008**, *91*, 1144-1147.
127. Yavari, I.; Sabbaghan, M.; Hossaini, Z. **Efficient synthesis of functionalized 2,5-dihydrofurans and 1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones by reaction of isocyanides with activated acetylenes in the presence of hexachloroacetone** *Monatshefte fur Chemie* **2008**, *139*, 625-628.
128. Jean-Gérard, L.; Pauver, M.; Collet, S.; Guingant, A.; Evain, M. **A new enlargement methodology for the preparation of 2H-1- and 2H-3-benzazapin-2-one derivatives** *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11250-11259.

129. Pauvert, M.; Collet, S.; Guingant, A. **Silver nitrate-promoted ring enlargement of 1-tribromomethyl-1,2-dihydro- and 1-tribromomethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives: applications to the synthesis of the anti-anginal Zatebradine** *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 4203-4206.
130. Raheem, I.T.; Thiara, P.S.; Jacobsen, E.N. **Regio- and enantioselective catalytic cyclization of pyrroles onto *N*-acyliminium ions** *Organic Letters* **2008**, *10*, 1577-1580.
131. Korotaev, V.Y.; Kutyashev, I.B.; Sosnovskikh, V.Y.; Kodess, M.I. **Stereoselective synthesis of *N*-unsubstituted pyrazolidines from 3-nitro-2-trichloromethyl-2*H*-chromenes and hydrazine hydrate** *Mendeleev Communications* **2007**, *17*, 52-53.
132. Montana, M.; Terme, T.; Vanelle, P. **Original synthesis of  $\alpha$ -chloroketones in azaheterocyclic series using TDAE approach** *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 6573-6576.
133. Verhaeghe, P.; Rathelot, P.; Gellis, Rault, S.; Vanelle, P. **Highly efficient microwave assisted  $\alpha$ -trichlorination reaction of  $\alpha$ -methylated nitrogen containing heterocycles** *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8173-8176.
134. Amedjkouh, M.; Ahlberg, P. **Synthesis of chiral diamines using novel 2-trichloromethyloxazolidin-4-one precursors derived from 5-oxo-proline and proline** *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 2229-2234.
135. Majundar, K.C.; Alam, S.; Chattopadhyay, B. **Catalysis of the Claisen rearrangement** *Tetrahedron* **2008**, *64*, 597-643.
136. Hama, N.; Matsuda, T.; Sato, T.; chida, N. **Total synthesis of (-)-Agelastatin A: the application of a sequential sigmatropic rearrangement** *Organic Letters* **2009**, *11*, 2687-2690.
137. Swift, M.D.; Sutherland, A. **Studies on the aza-Claisen rearrangement of 4,5-dihydroxylated allylic trichloroacetimidates: the stereoselective synthesis of (2*R*,3*S*)- and (2*S*,3*S*)-2-amino-3,4-dihydroxybutyric acids** *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9521-9527.
138. Zaed, A.M.; Swift, M.D.; Sutherland, A. **A stereoselective synthesis of (+)-physoperuvine using a tandem aza-Claisen rearrangement and ring closing methathesis reaction** *Organic and Biomolecular Chemistry* **2009**, *7*, 2678-2680.

139. Swift, M.D.; Donaldson, A.; Sutherland, A. **Tandem aza-Claisen rearrangement and ring-closing metathesis reactions: the stereoselective synthesis of functionalised carbocyclic amides** *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 3241-3244.
140. Barma, D.K.; Hundu, A.; Zhang, H.; Mioslowski, C.; Falck, J.R. **(Z)- $\alpha$ -Haloacrylates: an exceptionally stereoselective preparation via Cr(II)-mediated olefination of aldehydes with trihaloacetates** *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 3218-3219.
141. Barma, D.K.; Lu, B.; Baati, R.; Mioskowski, C.; Falck, J.R. **Convenient preparation of (Z)- $\alpha$ -halo- $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes: synthesis of a larencia flexilis toxin** *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 4359-4361.
142. Falck, J.R.; Bandyopadhyay, A.; Barma, D.K.; Shin, D.; Kundu, A.; Kishore, V.R. **Stereoselective CrCl<sub>2</sub>-mediated condensation of aldehydes with functionalized 1,1,1-trichlorides: synthesis of trisubstituted (Z)-chloroolefins** *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 3039-3042.
143. Falck, J.R.; Bejot, R.; Barma, D.K.; Bandyopadhyay, A.; Joseph, S.; Mioskowski, C. **Fe(0)-Mediated synthesis of tri- and tetra-substituted olefins from carbonyls: an environmental friendly alternative to Cr(II)** *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 8178.
144. Concellón, J.M.; Rodríguez-Solla, H.; Diaz, P. **Stereoselective synthesis of (Z)- $\alpha$ -haloacrylic acid derivatives, and (Z)-haloallylic alcohols from aldehydes and trihalomethylesters or amides promoted by Rieke manganese** *Organic and Biomolecular Chemistry* **2008**, *6*, 2934-2940.
145. Concellón, J.M.; Rodríguez-Solla, H.; Diaz, P. **Stereoselective synthesis of (Z)- $\alpha$ -halo- $\alpha,\beta$ -unsaturated esters, and amides from aldehydes and trihaloesters or amides promoted by manganese** *Organic and Biomolecular Chemistry* **2008**, *6*, 451-453.
146. Shen, Y.; Zhang, Y. **A novel one-pot conversion of aldehydes to trifluoromethylated bromoallylic alcohols** *Organic Letters* **2001**, *3*, 2805-2806.
147. Mann, J.; Baron, A.; Opoku-Boahen, Y.; Johansson, E.; Parkinson, G.; Kelland, L.R.; Neidle, S. **A new class of symmetric bisbenzimidazole-based DNA minor groove-binding agents showing antitumor activity** *Journal of Medicinal Chemistry* **2001**, *44*, 138-144.

148. Yao, H.; Li, M.; Yang, G.; Li, Zhu, Y. **Ketonization of methylene of bis(benzimidazol-2-yl)methane by molecular oxygen under the catalyst cobalt(II) ion** *Inorganica Chimica Acta* **2007**, *360*, 3959-3964.
149. Roderick, W.R.; Nordeen, C.W.; Esch, A.M.V.; Appell, R.N. **Bisbenzimidazoles. Potent inhibitors of rhinoviruses** *Journal of Medicinal Chemistry* **1972**, *15*, 655-658.
150. Isele, K.; Broughton, V.; Matthews, C.J.; Williams, A.F.; Bernardinelli, G.; Franz, P.; Decurtins, S. **1,2-bis(2-benzimidazolyl)-1,2-ethanediol, a chiral, tridentate, facially coordination ligand** *Journal of the Chemical Society Dalton Transactions* **2002**, *20*, 3899-3907.
151. Yi-Ping, T.; Shao-Liang, Z. **Structures, photoluminescence and theoretical studies of two Zn<sup>II</sup> complexes with substituted 2-(2-hydroxyphenyl)benzimidazole** *European Journal of Inorganic Chemistry* **2005**, *18*, 3734-3741.
152. Zuberbühler, A.D.; Sprecher, C.A. **A model of internal monooxygenase catalyzed reactions: cooper-catalyzed autoxidation of bis(1-methyl-benzimidazol-2-yl)methane** *Angewandte Chemie International Edition (England)* **1977**, *16*, 189-189.
153. Duan, G.Y.; Sun, Y.W.; Liu, J.Z.; Zhao, G.L.; Zhang, D.T.; Wang, J.W. **Microwave-mediated one-step synthesis of bis(heteroaryl-2-yl)methane from o-diaminoaromatics and malonamide under solvent-free conditions** *Journal of the Chinese Chemical Society* **2006**, *53*, 455-458.
154. Dubey, R.; Moorthy, N.S.N. **Comparative synthesis on conventional and microwave assisted synthesis of benzimidazole and their 2-substituted derivative with the effect of salt form of reactant** *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2007**, *55*, 115-117.
155. Palaniandavar, M.; Somasundaram, K.; Sinha, S.; Suresh, E.; Murali, M.; Rajendiran, V. **Mixed ligand ruthenium(II) complexes of bis(pyrid-2-yl)-bis(benzimidazol-2-yl)-dithioether and diimines: study of non-covalent DNA binding and cytotoxicity** *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **2008**, *1*, 148-163.
156. Candem, J.M. **Benzimidazole derivatives for HIV treatment** WO 2002041891, **2002**, CAN 137:689.

157. Naithani, P.K.; Srivastava, V.K.; Saxena, A.K.; Barthwal, J.P.; Gupta, T.K.; Shanker, K. **Antiparkinsonian activity and dopamine receptor binding studies of imidazoles derivatives** *Indian Journal of Experimental Biology* **1990**, *28*, 1145-1148.
158. Bitler, C.M.; Wood, P.; Anstine, D.T.; Meyer-Franke, A.; Zhao, Q.; Khan, M.A. **Compositions using benzimidazole derivatives for treating ischemia-related neuronal damage**, US 2004072862, CAN 140:332512, **2004**.
159. Sperandio, D.; Gangloff, A.R.; Litvak, J.; Goldsmith, R.; Hataye, J.M.; Wang, V.R.; Shelton, E.J.; Elrod, K.; Janc, J.W.; Clark, J.M.; Rice, K.; Weinheimer, S.; Yeung, K.S.; Meanwell, N.A.; Hernandez, D.; Staab, A.J.; Venables, B.L.; Spencer, J.R. **Highly potent non-peptidic inhibitors of the HCV NS3/NS4A serine protease** *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2002**, *12*, 3129-3133.
160. Williams, A.F.; Decurtins, S.; Franz, P.; Bernardinelli, G.; Matthews, C.J.; Broughton, V.; Isele, K. **1,2-Bis(2-benzimidazolyl)-1,2-ethanediol, a chiral, tridentate, facially coordinating ligand** *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **2002**, 3899-3905.
161. Pagani, G.A.; Facchetti, A.; Bradamente, S.; Abotto, A. **Metal chelation aptitudes of bis(o-azaheteroaryl)methanes as tuned by heterocyclic charge demands** *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 5753-5772.
162. Stibrany, R.T.; Schulz, D.N.; Kacker, S.; Patil, A.O.; Baugh, L.S.; Rucker, S.P.; Zuchma, S.; Berluce, E.; Sissano, J.A. **Polymerization and copolymerization of olefins and acrylates by bis(benzimidazole) cooper catalysts** *Macromolecules* **2003**, *36*, 8584-8586.
163. Dismukes, G.C.; Khangulov, S.V.; Boelrijk, A.E.M. **“Bridging hydroxyde effect” on  $\mu$ -carboxylato coordination and electrochemical potentials of bimetallic centers:  $Mn_2(II,II)$  and  $Mn_2(III,III)$  complexes as functional models of dimanganese catalases** *Inorganic Chemistry* **2000**, *39*, 3009-3019.
164. Liu, P.; Liu, Q.; Liu, Z.; Chen, Y.; Wang, J.; Huang, M. **Synthesis, structure and luminescence of a double helical coordination polymer with a semrigid ligand: L = N-(4-pyridylmethyl)benzimidazole** *Inorganic Chemistry Communications* **2006**, *9*, 952-956.

165. Lin, I.J.B.; Lai, C.K.; Tsai, C.H.; Hsu, K.M.; Lee, C.K. **Liquid crystals of silver complexes derived from simple 1-alkylimidazoles** *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **2004**, 1120-1126.
166. Lin, I.J.B.; Leong, M.K.; Hsu, K.M.; Hsu, S.J. **Au(I)-benzimidazole/imidazole complexes. Liquid crystals and nanomaterials** *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **2008**, 14, 1924-1931.
167. R  ther, T.; Cavell, K.J.; Braussaus, N.C.; Skelton, B.W.; White, A.H. **Synthesis, characterization and catalytic behavior of a novel class of chromium(III) and vanadium(III) complexes containing bi- and tri-dentate imidazole chelating ligands: a comparative study** *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **2002**, 24, 4684-4693.
168. Zubietta, J.; Oullette, W.; Babich, J.W.; Wei, L. **Developing the  $\{M(CO_3)\}^+$  core for fluorescence applications: rhenium tricarbonyl core complexes with benzimidazole, quinoline, tryptophan derivatives** *Inorganic Chemistry* **2006**, 45, 3057-3066.
169. Liu, H.Q.; Su, C.Y.; Wong, W.K.; Kang, B.S.; Yang, X.P. **Syntheses, crystal structure, and luminescent properties of lanthanide complexes with tripodal ligands bearing benzimidazole and pyridine groups** *Inorganic Chemistry* **2003**, 42, 169-179.
170. Jang, D.O.; Singh, N.; Lee, G.W. **Benzimidazole and thiourea conjugated hybrid receptor for selective recognition of  $PO_4^{3-}$**  *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, 1952-1956.
171. Clarkson, G.J.; Li, L. **New bis(benzimidazole) cations for threading through dibenzo-24-crown-8** *Organic Letters* **2007**, 9, 497-500.
172. Mesquida, N.; Dinar  s, I. **Betaines of pyridinium benzimidazolate containing polymethylene interannular spacers** *Arkivoc* **2007**, 4, 408-420.
173. Xie, W.; Liu, S.; Li, C.; Zhao, Y. **High efficiency electrophosphorescent red organic light-emitting devices with double-emission layers** *Solid-State Electronics* **2007**, 51, 1129-1132.
174. Kakimoto, M.; Kajita, T.; Miyamoto, H.; Akiike, T.; Ueda, M.; Ando, S.; Hayakawa, T.; Ge, Z. **Solution-processible bipolar triphenylamine-benzimidazole derivatives for highly efficient single-layer organiclighting-emitting diodes** *Chemistry Materials* **2008**, 20, 2532-2537.

175. Schwartz, G.; Fehse, K.; Pfeiffer, M.; Walzer, K.; Leo, K. **Highly efficient white organic light emitting diodes comprising an interlayer to separate fluorescent and phosphorecent regions** *Applied Physics Letters* **2006**, *89*, 83509-83601.
176. Ebeling, G.; Neto, B.A.D.; Dupont, J.; Costa, V.E.U.; Wüst, M.; Lopes, A.S. **Reductive sulfur extrusion reaction of 2,1,3-benzothiadiazole compounds: a new methodology using NaBH<sub>4</sub>/CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O as the reducing system** *Tetrahedron* **2005**, *46*, 6843-5846.
177. Cavagnol, J.C.; Wiselogle, F. Y. **1-Alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalines** *Journal of the American Chemical Society* **1947**, *69*, 795-799.
178. Tao, Y.; Lin, J.T.; Chuen, C.; Velusamy, M. Thomas, K.R.J. **Chromophore-labeled quinoxaline derivatives as efficient electroluminescent materials** *Chemistry Materials* **2005**, *17*, 1860-1866.
179. Jenekhe, S.A.; Zhu, Y.; Kulkarni, A.P. **Quinoxaline-containing polyfluorenes: synthesis, photophysics, and stable blue electroluminescence** *Macromolecules* **2005**, *38*, 1553-1563.
180. Jenekhe, S.A.; Zhang, X.; Cui, Y. **Thiophene-linked polyphenylquinoxaline: a new electron transport conjugated polymer for electroluminescent devices** *Macromolecules* **1999**, *32*, 3824-3826.
181. Spiliopoulos, I.K.; Mikroyannidis, J.A.; Karastatiris, P. **Synthesis, photophysics, and electroluminescence of new quinoxaline-containing poly(*p*-phenylenevinylene)s** *Macromolecules* **2004**, *37*, 7867-7878.
182. Imahori, H.; Araki, Y.; Matano, Y.; Umeyama, T.; Hayashi, S.; Eu, S. **Quinoxaline-fused porphyrins for dye-sensitized solar cells** *The Journal of Physical Chemistry C* **2008**, *112*, 43964495.
183. Revankar, V.K.; Sathisha, M.P.; Annigeri, S.M. **Spectroscopic studies of bridged binuclear complexes of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II)** *Transition Metal Chemistry* **2007**, *32*, 81-87.
184. Newbold, G.T.; Spring, F.S. **The oxidation of 2-hydroxyquinoxaline and its derivatives with hydrogen peroxyde** *Journal of the Chemical Society* **1948**, 519-520.
185. Fray, M.J.; Bull, D.J.; Carr, C.L.; Gautier, E.C.L.; Mowbray, C.E.; Stobie, A. **Structure-activity relationships of 1,4-dihydro-(1*H*,4*H*)-quinoxaline-2,3-diones as *N*-**

**methyl-D-aspartate (glycine site) receptor antagonist. 1. Heterocyclic substituted 5-alkyl derivatives** *Journal of Medicinal Chemistry* **2001**, *44*, 1951-1962.

**186.** Reinhard, S.; Howard, H.R.; Browne, R.G.; Lebel, L.A.; Seymour, P.A.; Koe, B.K. **4-Amino[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalines. A novel class of potent adenosine receptor antagonists and potent rapid-onset antidepressant** *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, *33*, 2240-2254.

**187.** Zhang, L.; Qiu, B.; Xiong, B.; Li, X.; Li, J.; Wang, X.; Li, J.; Shen, J. **Quinoxalinyurea derivative as a novel class of JSP-1 inhibitors** *Journal of Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17*, 2118-2122.

**188.** Saravanakumar, S.; Kindermann M.K.; Heinicke, J.; Koeckerling, M. **Influence of anellation in N-heterocyclic carbenes: novel quinoxaline-anellated NHCs trapped as transition metal complexes** *Chemical Communications* **2006**, *6*, 640-642.

**189.** Metobo, S.E.; Kim, C.U.; Tsiang, M.; Jin, H. **Design, synthesis, and biological evaluation of novel tricyclic HIV-1-integrase inhibitors by modification on its pyridine ring** *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 3985-3988.

**190.** Ismail, M.M.F.; Ammar, Y.A.; Soliman, D.H.; Noaman, E.; Amin, K.M. **New quinoxaline 1,4-di-N-oxides. Part 1: Hypoxia-selective cytotoxins and anticancer agents derived from quinoxaline 1,4-di-N-oxides** *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2006**, *14*, 6917-6923.

**191.** Torre, M.H.; Costa-Filho, A.J.; Monge, A.; Cerain, A.L.de; González, M.; Cercetto, H.; Lavaggi, M.L.; Cabrera, M.; Gambino, D.; Urquiola, C. **New copper-based complexes with quinoxaline N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>-dioxide derivatives, potential antitumoral agents** *Journal of Inorganic Biochemistry* **2008**, *102*, 119-126.

**192.** Gates, K.S.; Daniels, J.S.; Bhansali, J.; Chowdhury, G.; Ganley, B. **Redox-activated hypoxia-selective DNA cleavage by quinoxaline 1,4-di-N-oxide** *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2001**, *9*, 2395-1401.

**193.** Aldana, I.; Monge, A.; Vivas, L.; Pérez-Silanes, S.; Ancizu, S.; Solano, B.; Burguete, A.; Villar, R.; Bongard, E.; Charnaud, S.; Vicente, E. **Synthesis and antiparasitic activity of 3-furyl and 3-thienylquinoxaline-2-carbonitrile 1,4-di-N-oxide derivatives** *Molecules* **2008**, *13*, 69-77.

194. Lauria, A.; Almerico, A.M.; Dattolo, G.; Guarcello, A. **Bis-1,2,4-triazolo[4,3-a:3',4'-c]quinoxalines of pharmaceutical interest from 1,3-dipolar cycloaddition** *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 1847-1850.
195. Pilato, R.S.; Blough, N.V.; Vodacek, A.; Kaiwar, S.P. **Excited state properties of quinoxaline-substituted platinum 1,2-enedithiolates** *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119*, 3311-3316.
196. Toshima, K.; Matsumura, S.; Kimura, T.; Ozawa, T. **The significant effect of the carbohydrate structures on the DNA photocleavage of the quinoxaline-carbohydrate hybrids** *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14*, 2777-2779.
197. Chen, C.; Chien, C.; Tao, Y.; Chao, W.; Moturu, M.V.R.K.; Lin, J.; Wei, Y. **Doubly ortho-linked quinoxaline/diphenylfluorene hybrids as bipolar, fluorescent chameleons for optoelectronic applications** *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 10992-10993.
198. Kruger, P.E.; Nieuwenhuyzen, M.; Mackie, P.R. **Optical-structural correlation in a novel quinoxaline-based anion sensor** *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **2001**, *7*, 1079-1083.
199. Bradley, D.D.C.; Meng, S.; Bleyer, A.; O'Brien, D. **Electroluminescence applications of a poly(phenyl quinoxaline)** *Synthetic Metals* **1996**, *76*, 105-108.
200. Cornil, J.; Brédas, J.; Warman, J.M.; Siebbeles, L.D.A.; Senthilkumar, K.; Craats, A.M. van de; Debije, M.G.; Piris, J.; Geerts, Y.; Lehmann, M.; Coropceanu, V.; Filho, D.A. da S.; Lemaire, V. **Charge transport properties in discotic liquid crystals: a quantum-chemical insight into structure-properties relationships** *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 3271-3279.
201. Ito, Y.; Murakami, M.; Uesaka, T.; Ihara, E. **Synthesis of novel thermotropic liquid crystalline poly(2,3-quinoxalines)** *Macromolecules* **1992**, *25*, 6711-6713.
202. Gallardo, H.; Bortoluzzi, A.J.; Cristiano, R.; Vieira, A.A. **Luminescent 2,1,3-benzothiadiazole-based liquid crystalline compounds** *Journal of the Molecular Structure* **2008**, *875*, 364-371.
203. Dupont, J.; Quina, F.H.; Costa, V.E.U.; Gonçalves, R.S.; Ebeling, G.; Lopes, A.S.; Neto, B.A.D. **Photophysical and electrochemical properties of  $\pi$ -extended molecular 2,1,3-benzothiadiazole** *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10975-10982.

204. Jiang, B.; Fang, Q.; Cao, A.; Chen, X.; Fu, H. **Bisindoles containing a 2,1,3-benzothiadiazole unit: novel non-doping red organic light-emitting diodes with excellent color purity** *Chemical Communications* **2005**, 11, 1468-1470.
205. Erden, A.; Sonmez, G.; Baristiran, C.; Atwani, O. **A stable, low band gap electroattractive polymer: poly(4,7-dithien-2-yl-2,1,3-benzothiadiazole)** *Synthetic Metals* **2008**, 158, 83-89.
206. Sirringhaus, H.; Friend, R.H.; McKiernan, M.J.; Roberts, M.; Ruden, P.P.; Smith, D.L.; Bird, M.; McNeill, C.R.; Zaumseil, J. **Quantum efficiency of ambipolar light-emitting polymer field-effect transistor** *Journal of Applied Physics* **2008**, 103, 064517-064616.
207. Wang, L.; Wang, F.; Jing, X.; Geng, Y.; Xie, Z.; Shao, S.; Chen, L.; Liu, J. **Highly efficient red electroluminescent polymers with dopant/host system and molecular dispersion feature: polyfluorene as the host and 2,1,3-benzothiadiazole derivatives as the red dopant** *Journal of Material Chemistry* **2008**, 18, 319-327.
208. Tiene, B.; Beyerlein, T.; Rabindranath, A.R.; Zhu, Y. **Highly luminescent 1,4-diketo-3,6-diphenylpyrrolo[3,4-c]pyrrole-(DPP)-based conjugated polymers prepared upon Suzuki coupling** *Macromolecules* **2007**, 40, 6981-6989.
209. Krebs, F.C.; Bundgaard, E. **Low-band-gap conjugated polymers based on thiophene, benzothiazdiazole and benzobis(thiadiazole)** *Macromolecules* **2006**, 39, 2823-2831.
210. Tian, H.; Zhan, W.; Meng, F.; Jin, Y.; Wu, W.; Hua, J.; Ma, X. **A high-efficiency cyanine dye for dye-sensitized solar cells** *Tetrahedron* **2008**, 64, 345-350.
211. Bazan, G.C.; Liu, B. **Interpolyelectrolyte complexes of conjugated copolymers and DNA: platforms for multicolor biosensors** *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, 1942-1943.
212. Qian, G.; Zhong, Z.; Luo, M.; Yu, D.; Zhang, Z.; Ma, D.; Wang, Z.Y. **Synthesis and applications of thiadiazoloquinoxaline-containing chromophores as dopants for efficient near-infrared organic light-emitting** *The Journal of the Physical Chemistry C* **2009**, 113, 1589-1595.
213. Therien, M.J.; Duncan, T.V.; Susumu, K. **Potentiometric, electronic structural, and ground- and excited-state optical properties of conjugated**

**bis[(phorphinato)zinc(II)] compounds featuring proquinoidal spacer units** *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 5186-5195.

**214.** Blouin, N.; Michaud, A.; Gendron, D.; Wakim, S.; Blair, E.; Neagu-Plesu, R.; Belletête, M.; Durocher, G.; Tao, Y.; Leclerc, M. **Toward rotational design of poly(2,7-carbazole) derivatives for solar cells** *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 732-742.

**215.** Zoobelt, A.P.; Fonrodona, M.; Wienk, M.M.; Sieval, A.B.; Hummelen, J.C.; Janssen, R.A.J. **Photovoltaic performance of an ultrasmall band gap polymer** *Organic Letters* **2009**, *11*, 903-906.

**216.** Gadisa, A.; Perzon, E.; Andersson, M.R.; Ingañas, O. **Red and near infrared polarized light emissions from polyfluorene copolymer based light emitting diodes** *Applied Physics Letters* **2007**, *90*, 113510-113512.

**217.** Perzon, E.; Zhang, F.; Andersson, M.; Mammo, W.; Inganäs, O.; Andersson, M.R. **A conjugated polymer for near infrared optoelectronic applications** *Advanced Materials* **2007**, *19*, 3308-3311.

**218.** Miao, S.; Schleyer, P.V.R.; Wu, J.I.; Hardcastle, K.I.; Bunz, U.H.F. **A thiadiazole-fused-N,N-dihydroquinoxaline : antiaromatic but isolable** *Organic Letters* **2007**, *9*, 1073-1076.

**219.** Rau, S.; Schwalbe, M.; Losse, S.; Gørls, H.; McAlister, C.; MacDonnell, F.M.; Vos, J.G. **Photoinduced ligand transformation in a ruthenium polypyridophenazine complex** *European Journal of Inorganic Chemistry* **2008**, 1031-1034.

**220.** Guo, W.; Obare, S.O. **Tuning the reduction of 9,11,20,22-tetraaza-tetrapyrrolo[2,3-b]quinoxaline (TATPP)** *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 4933-4936.

**221.** Miao, S.; Smith, M.D.; Bunz, H.F. **Synthesis of a peralkynylated pyrazino[2,3-g]quinoxaline** *Organic Letters* **2006**, *8*, 757-760.

**222.** Kang, S.; Castro, P.; Zhao, G.; Nuñez, J.E.; Godinez, C.E.; Gutierrez-Tunstad, L.M. **hinged molecular capsules : synthesis and conformation control via temperature, pH, or solvent composition** *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 1240-1243.

**223.** Miranda, F.S. **Desenvolvimento e estudo teórico de novos ligantes derivados da 1,10-fenantrolina e seus complexos de ferro (II)** Tese (Doutorado em Química), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, **2008**.

224. Shang, X.F.; Lin, H.K. **The anion binding properties of neutral receptors bearing nitro group, phenantroline or ruthenium(II) metal** *Transition Metal Chemistry* **2007**, *32*, 430-433.
225. Deshpande, M.S.; Kumbhar, A.S.; Puranik, V.G. **Hydrogen bonding-directed metallosupramolecular structural motifs based on a peripheral urea fused bipyridine tecton** *Crystal Growth and Design* **2008**, *8*, 1952-1960.
226. Deshpande, M.S.; Kumbhar, A.S.; Puranik, V.G. **Hydrolytic cleavage of DNA by a ruthenium(II) polypyridyl complex** *Inorganic Chemistry* **2007**, *46*, 5450-5452.
227. Gallardo, H.; Bortoluzzi, A.J.; Conte, G. **[1,2,5]thiadiazolo[3,4-f][1,10]phenantroline as a building block for organic materials** *Synthesis* **2006**, *23*, 3945-3947.
228. Paw, W.; Eisenberg, R. **Synthesis, characterization, and spectroscopy of dipyrrocatecholate complexes of platinum** *Inorganic Chemistry* **1997**, *36*, 2287-2293.
229. Gilbert, E.E. **Perhaloketones. XVII. Hexabromoacetone and the bromochloroperhaloacetones** *Tetrahedron* **1969**, *25*, 1801-1806.
230. Menezes, F.G.; Ricardo, J.; Dias, R.; Bortoluzzi, A.J. Zucco, C. **Reações de 1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno com aminas: monossustituição de nitro e dissustituição de cloro e nitro** *Química. Nova* **2007**, *30*, 356-359.
231. Menezes, F.G.; Bortoluzzi, A.J.; Gallardo, H.; Zucco, C. **1-Chloro-2(i-propylamino)-4-piperidino-5-nitrobenzene** *Acta Crystallographica, Section E: Crystal Structure Communication* **2009**, manuscrito pronto para submissão.
232. Menezes, F.G.; Bortoluzzi, A.J.; Gallardo, H.; Zucco, C. **1-chloro-2,4-dimetoxi-5-nitrobenzene** *Acta Crystallographica, Section E: Crystal Structure Communication* **2009**, manuscrito pronto para submissão.
233. Zucco, C.; Neves, A.; Vencato, I.; Szpoganicz, B. Bertoldi, F.C. **1-chloro-2,4-dimorpholino-5-nitrobenzene** *Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communication* **1999**, *55*, 654-657.
234. Zucco, C.; Bunton, C.A. **The reaction of 1,2-dichloro-4,5-dinitrobenzene with hydroxide ion. Roles of Meisenheimer complexes and radicaloid species** *Relatório de Pós-doutorado*, University of Santa Barbara, Santa Bárbara, **1989**.

- 235.** Vogel, A.I. **Vogel's Text Book of Practical Organic Chemistry** 5<sup>th</sup> Ed.; Longmann Scientific & Technical, 1989, pp 400-403.
- 236.** Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F. **Purification of Laboratory Chemicals** 3<sup>rd</sup> Ed.; Pergamon Press, 1988, pp 84, 107, 174, 217, 264.
- 237.** Nyquist, R.A.; McLachlan, R.D. **Tribromoacetamides** U.S. Patent 3,206,509, 1965; *Chem. Abstr.* **1965**, 63:P 13090d.
- 238.** Yocum, R.H.; Joullie, M.M. **Polar, steric and solvent effects in the cleavage reactions of trichloro- and tribromoacetates with primary and secondary amines** *The Journal of Organic Chemistry* **1966**, 31, 3823-3827.
- 239.** Cannon, G.W.; Grebber, K.K.; Hsu, Y. **A new nitrile reaction. N-cyclopentyl- and N-cyclohexyl-amides from nitriles halides** *The Journal of Organic Chemistry* **1953**, 18, 516-520.
- 240.** Foot, J.S.; Kanno, H.; Giblin, G.M.P.; Taylor, R.J.K. **Esters and amides from activated alcohols using manganese(IV) dioxide: tandem oxidation processes** *Synthesis* **2003**, 7, 1055-1064.
- 241.** Jang, D.O.; Chavasiri, W.; Kang, D.H.; Joo, T.Y.; Lee, E.H. Chaysripongkul, S. **A mild and efficient reaction for conversion of carboxylic acids into acid bromides with ethyl tribromoacetate/triphenylphosphine under acid-free conditions** *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 5693-5696.
- 242.** Hauser, C.R.; Hoffenberg, D.S. **The Beckmann rearrangement of ketoximes with boron fluoride. Development of the theory and a new method** *The Journal of Organic Chemistry* **1955**, 20, 1482-1490.
- 243.** Kunes, J.; Balsanek, V.; Pour, M.; Waisser, K.; Kaustova, J. **On the relationship between the substitution pattern of thiobenzanilides and their antimycobacterial activity** *Il Farmaco* **2002**, 57, 777-782.
- 244.** Olah, G.A.; Narang, S.C.; Garcia-Luna, A. **Synthetic methods and reactions ; 88. sulfonyl chloride fluoride, a convenient reagent for the preparation of amides from carboxylic acids and primary amines under mild conditions** *Synthesis* **1980**, 8, 661-662.

245. Cline, G.W.; Hanna, S.B. **The aminolysis of N-hydroxysuccinimide esters. A structure-reactivity study** *Journal of the American Chemical Society* **1987**, *109*, 3087-3091.
246. Joo, T.Y.; Chavasiri, W.; Jang, D.O. **Radical mediated-direct conversion of aldehydes into acid bromides** *Tetrahedron Letters* **2006**, *48*, 285-287.
247. Ito, S.; Tanaka, Y.; Kakehi, A. **A novel synthesis of 3-aryl-1,2,4-benzotriazines via N-phenylsulfonyl-N'-arylbenzamidraznes** *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1982**, *55*, 859-864.
248. Rondeau, R.E.; Berwick, M.A.; Steppel, R.N.; Serve, M.P. **Central linkage influence upon mesomorphic and electrooptical behavior of diaryl nematics. General proton magnetic resonance method employing a lanthanide shift reagent for analysis of isomeric azoxybenzenes** *Journal of the American Chemical Society* **1972**, *94*, 1096-1102.
249. Ramalingan, C.; Park, Y. **Mercury-catalyzed rearrangement of ketooximes into amides and lactams in acetonitrile** *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 4536-4538.
250. Natta, G.; Pino, P.; Ercoli, R. **Hydrogen transfer reactions accompanying the cobalt-catalyzed addition of carbon monoxide to olefinic compopunds** *Journal of the American Chemical Society* **1952**, *74*, 4496-4498.
251. Forlani, L.; Boga, C.; Vecchio, E.D.; Padovani, M. **Spontaneous oxidation of bis(heteroaryl)methanes and bis(heteroaryl)carbinols to ketones** *Arkivoc* **2003**, *15*, 75-91.
252. Seastry, C.V.R.; Rao, K.S.; Krishnan, V.S.H.; Rastogi, K.; Jain, M.L. **Synthesis of some new imidazol[4,5-g]quinoxaline-6,7-dione-2-carbamates and 7-substituted isothiocyanatoquinoxaline-2,3-diones as potential anthelmintics** *Indian Journal of Chemistry - Sec. B: Organic and Medinal Chemistry* **1989**, *28b*, 888-890.
253. Lopez-Cueto, G.; Ostra, M. Ubide, C. **The bromination of acetone. Application to multicomponent kinetic determinations** *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **2002**, *372*, 347-351.
254. Hughes, E.D.; Watson, H.B.; Yates, E.D. **Constitutional factors controlling prototropic changes in carbonyl compounds. I. Relative speeds of enolization of**

acetone and bromoacetone and the effect of the acid catalyst *Journal of the Chemical Society* **1931**,

**255.** Davis, C.S. **Process for preparing 1,3-dibromoacetone by bromination of acetone, purification by reactive crystallization, conversion to 1,3-dichloroacetone by chlorination with chlorides, and further conversion to epichlorohydrin** **2005**, US.

**256.** Friebolin, H. **Basis one- and two-dimensional NMR spectroscop.** 2<sup>nd</sup> Ed., VCH, New York, **1993**.

**257.** Silverstein, R.M.; Webster, F.X. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos.** 6<sup>a</sup> Ed., LTC, Rio de Janeiro, **2000**.

**258.** Nodwell, M.; Riffell, J.L.; Roberge, M.; Andersen, R.J. **Synthesis of antimiotic analogs of the microtubule stabilizing sponge alkaloid Ceratamine A** *Organic Letters* **2008**, *10*, 1051-1054.

**259.** Adams, H.; Cockroft, S.L.; Guardigli, C.; Hunter, C.A.; Lawson, K.R.; Perkins, J.; Spey, S.E.; Urch, C.J.; Forf, R. **Experimental measurement of nncocalent intercalations between halogens and aromatic rings** *ChemBioChem* **2004**, *5*, 657.

**260.** Wong, K.; Ku, S.; Cheng, Y.; Lin, X.; Hung, Y.; Pu, S.; Chou, P.; Lee, G.; Peng, S. **Synthesis, structures, and photoinduced electron transfer reaction in the 9,9'-Spirobifluorene-bridged bipolar systems** *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 456-465.

**261.** Ryu, H.; Subramanian, L.R.; Hanack, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6236.

**262.** Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. **Substâncias Carboniladas e Derivados** 1<sup>a</sup> Ed., Artmed, Porto Alegre, **2003**.

**263.** Pietra, F.; Cima, F.D. **Questio on of activation of the nitro group in nucleophilic aromatic substitution** *The Journal of Organic Chemistry* **1968**, *33*, 1411-1416.

**264.** Pietra, F.; Vitalli, D.; Cima, F.D.; Cardinalli, G. **Origin of primary steric effects in aromatic substitution: reactions by alkoxydes or amines as nucleophiles** *Journal of the Chemical Society B* **1970**, *9*, 1659-1667.

**265.** Ibata, T.; Isogami, Y.; Toyoda, J. **Aromatic nucleophilic substitution of halobenzenes with amines uder high pressure** *Bulletin of the Chemical Society of Japan.* **1991**, *64*, 42-49.

266. Cattana, R.I.; Singh, J.O.; Anunziata, J.D.; Silber, J.J. **Kinetics of the reaction between 1,2-dinitrobenzene and piperidine in n-hexane. Role of electron-donor-acceptor complexes in the mechanism. Catalysis by pyridine** *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1987**, *1*, 79-83.
267. Chiacchiera, S.M.; Cattana, R.I.; Singh, J.O. Anunziata, J.D.; Silber, J.J. **Comparative kinetic study on solvent effects in the reactions of 1,2-dinitrobenzene with butylamine and piperidine** *Journal of Physical Organic Chemistry* **1989**, *2*, 631-645.
268. Beck, J.R. **Nucleophilic displacement of aromatic nitro groups** *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2057-2068.
269. Pietra, F.; Vitalli, D. **Nucleophilic aromatic substitution of the nitro group** *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1972**, *2*, 385.
270. Gorvin, J.H. **The synthesis of diarylamines by nitro group displacement. Activation of anilines containing electro-withdrawing group by potassium carbonate** *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1985**, *4*, 238-239.
271. Gorvin, J.H.; Sheppard, R.N. **Aromatic nitro-group displacement reactions. Part 6. Structure of the compound formed by the action of morpholine on 2,2',4,4'-tetranitrobenzophenone** *Journal of Chemical Research* **1998**, *12*, 812-813.
272. Lee, M.S.; Kim, S.Y. **Synthesis of poly(arylene ether)s containing triphenylamine units via nitro displacement reaction** *Macromolecules* **2005**, *38*, 5844-5845.
273. Triboni, E.R.; Artur, J.C.; Berci Filho, P.; Cuccovia, I.M.; Politi, J.M. **Aromatic nitro substitution reaction between 4-nitro-N-n-butyl-1,8-naphthalimide and n-heptanethiol in water-methanol binary mixtures** *Journal of Physical Organic Chemistry* **2009**, *22*, 703-708.
274. Bradshaw, J.D.; Tessier, C.A.; Youngs, W.J. **Aryl nitro group substitution by primary and secondary amines** *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 6217-6220.
275. Ayediran, D.; Bamkole, T.O.; Hirst, J.; Onyido, I. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1977**, *5*, 597.
276. Crampton, M.R.; Gibson, B. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1981**, *3*, 533.

**277.** Bernasconi, C.F.; Rossi, R.H.D. **Influence of the o-nitro group on base catalysis in aromatic nucleophilic aromatic substitution. Reactions in benzene solutions** *The Journal of Organic Chemistry* **1976**, *41*, 44-49.

**278.** Giannopoulos, T.; Ferguson, J.R.; Wakefield, B.J.; Varvounis, G. **Tele nucleophilic aromatic substitution in 1-nitro-3- and 1,3-dinitro-5-trichloromethylbenzene, and 3-trichloromethylbenzotrile. A new synthesis of the 1,4-benzothiazine-3(4H)-one ring system from 3-nitrobenzoic acid** *Tetrahedron* **2000**, *56*, 447-453.

## CAPÍTULO 7

### 7 ARTIGOS

#### 7.1 Artigos publicados

- Fabrício G. Menezes, Rosane Kolling, Adailton J. Bortoluzzi, Hugo Gallardo e César Zucco. **Hexabromoacetone as tribromoacetylating agent of alcohols and amines and as mediator in the conversion of carboxylic acids into amides in the presence of triphenylphosphine.** *Tetrahedron Letters* **2009**, 50 (21), 2559-2561.
- Fabio da Silva Miranda, Fabrício Gava Menezes, Juliano Vicente, Adailton J. Bortoluzzi, César Zucco, Ademir Neves e Norberto Sanches Gonçalves. **bis-(1H-Benzimidazol-2-yl)-methanone: new preparation method, crystal structure, vibrational spectroscopy and DFT calculations.** *Journal of the Molecular Structure* **2009**, 938 (1-3), 1-9.

#### 7.2 Artigos em preparação

- Fabrício Gava Menezes, Hugo Gallardo e César Zucco. **Aplicações sintéticas de compostos orgânicos contendo os grupos tricloro- e tribromo-metilas: trihalometil carbinóis, heterocíclicos contendo CX<sub>3</sub> e compostos carbonilados  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trihalogenados.** *Química Nova*. A ser submetido em 2010.
- Fabrício Gava Menezes, Fabio da Silva Miranda, Juan Ricardo, Adailton J. Bortoluzzi, Hugo Gallardo e César Zucco. **Reactions of 1,2-dichloro-4,5-dinitrobenzene and 2,3-dichloro-6,7-dinitroquinoxaline with amines: a comparative study of their reactivities.** *Journal of the Physical Organic Chemistry*. A ser submetido em 2010.



## Hexabromoacetone as tribromoacetylating agent of alcohols and amines and as mediator in the conversion of carboxylic acids into amides in the presence of triphenylphosphine

Fabrício G. Menezes, Rosane Kolling, Adailton J. Bortoluzzi, Hugo Gallardo\*, César Zucco\*

Chemistry Department, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, SC 88040-900, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 16 January 2009

Revised 9 March 2009

Accepted 11 March 2009

Available online 18 March 2009

#### Keywords:

Hexabromoacetone  
Tribromoacetylation  
Alcohols  
Amines  
Carboxylic acids  
Triphenylphosphine  
Amides

### ABSTRACT

Hexabromoacetone has been used as an alternative tribromoacetylating agent of primary alcohols and amines and as mediator in the conversion of carboxylic acids into amides in the presence of triphenylphosphine. The reactions have been performed under mild conditions with moderate to good yields. All the products have been adequately characterized by their physical and spectroscopic properties.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The  $\alpha$ -trihalogenated carbonyl compounds have been reported as very useful versatile reagents in organic synthesis. Two trichlorinated methyl groups attached to a carbonyl carbon form hexachloroacetone (HCA), a reagent which has been intensively studied with interesting results. Noteworthy examples are the trichloroacetylation of alcohols<sup>1</sup> and amines,<sup>2</sup> the mediator role of HCA in the conversion of alcohols into alkyl halides<sup>3</sup> and of carboxylic acids into amides.<sup>3a,4</sup> HCA reactions with aliphatic and aromatic diamines lead to the obtainment of the respective diamides and cyclic ureas, together with heterocyclic compounds without the carbonyl group, such as bisimidazolidine, tetrahydrobisbenzimidazolidine, and bisbenzimidazole derivatives, particularly in reactions conducted under ultrasonic energy.<sup>5</sup> When HCA was reacted with vicinal glycols, in the presence of different catalysts, alkylene carbonates and chloroform were obtained.<sup>6</sup> Also, HCA was found to be a precursor for formation of  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrachloro-substituted[3.2.1]bicyclic compounds.<sup>7</sup>

This Letter reports on our initial studies involving the use of an HCA analog, hexabromoacetone, HBA, as an alternative tribromoacetylating agent for both primary alcohols and amines, and as a mediator in the conversion of carboxylic acids into amides in the presence of triphenylphosphine. HBA is not commercially avail-

able, but it is easily prepared via the Gilbert's method.<sup>8</sup> Although known since 1969, it is very seldom cited as a reagent in organic synthesis, except for its ability to act as a mediator in the conversion of alcohols to alkyl halides.<sup>9</sup>

The alkyl tribromoacetates prepared can be converted into different *Z*- $\alpha$ -bromoacrylates (known for their stereoselectivity),<sup>10</sup> and act in the conversion of carboxylic acid into amides with high yield under mild conditions.<sup>11</sup> The tribromoacetamides have practically not been explored in organic synthesis, in contrast to the trichloroacetamides, which can, for example, be converted into carbamates,<sup>12</sup> and mediate conversion of alcohols into alkyl chloride<sup>3b</sup> and obtention of *Z*- $\alpha$ -chloroacrylamides.<sup>10c</sup> Another application of  $\alpha$ -trihalogenated carbonyl compounds is the use of alkyl trichloroacetate to get polysubstituted chlorocyclopropanes,<sup>13</sup> 2-substituted-1,3-dithiane,<sup>14</sup> and trihalo-containing acetylenes and azoles.<sup>15</sup>

After the preparation of the HBA by the Gilbert's method<sup>8</sup> it was characterized through the melting point, elemental CHN analysis, IR, <sup>13</sup>C NMR, and X-ray crystallographic analysis (Fig. 1).<sup>16,17</sup>

The reactions of HBA with 1.1 equiv of alcohol (methanol, ethanol, *n*-propanol, *n*-butanol, *n*-pentanol, and *i*-amyl alcohol) in the presence of 1.0 equiv of dimethylformamide (acting as a proton sponge), at 60 °C, provided, after 10 h of reaction, the respective alkyl tribromoacetates (**1–6**) with yields between 55% and 65%, depending on the alcohol structure.<sup>18</sup> The purification of alkyl tribromoacetates was carried out by column chromatography on

\* Corresponding authors. Tel.: +55 48 37219544; fax: +55 48 37216850.

E-mail addresses: [hugo@qmc.ufsc.br](mailto:hugo@qmc.ufsc.br), [hugo.gallardo@pq.cnpq.br](mailto:hugo.gallardo@pq.cnpq.br) (H. Gallardo), [zucco@qmc.ufsc.br](mailto:zucco@qmc.ufsc.br), [zucco@fapesc.sc.gov.br](mailto:zucco@fapesc.sc.gov.br) (C. Zucco).

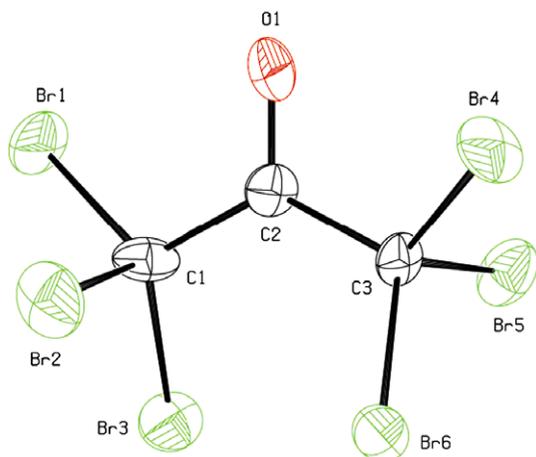


Figure 1. Molecular structure of HBA.

silica gel, using hexane–chloroform mixtures as the eluent. Table 1 summarizes the results obtained for the HBA alcoholysis. The tribromoacetates were obtained as colorless oils, and characterized through IR,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and DEPT NMR, and MS. From reactions of HBA with benzyl alcohol and with the secondary alcohols *i*-propanol and cyclohexanol, under the same experimental conditions, the respective tribromoacetates were not isolated, despite verifying the consumption of HBA through TLC analysis.

The formation of alkyl tribromoacetates and *N*-alkyl tribromoacetamides proceeds by a typical addition-elimination mechanism which begins with a nucleophilic addition of alcohols and amines, respectively, to the carbonyl group of HBA and finishes with the departure of  $\text{Br}_3\text{C}^-$ , as the leaving group, thus forming bromoform. In the reaction involving tribromoacetates formation DMF functions as a proton sponge species.

When HBA is reacted with 2 equiv of amine, in chloroform, the 2,2,2-tribromo-*N*-alkylacetamides (**7**, **8**, **10**, **12**) are obtained in yields varying from 65% to 74% for the slightly sterically hindered amines (ethylamine, *n*-propylamine, *n*-butylamine, and *n*-hexylamine), after 1 h of reaction, at room temperature.<sup>19</sup> Under the same experimental conditions, the reactions with the primary amines *i*-propylamine and *s*-butylamine, which are more sterically hindered, the 2,2,2-tribromo-*N*-alkylacetamides (**9a**, **11a**) were obtained with yields between 48% and 50%. However, there were also isolated 2,2-dibromo-*N*-alkylacetamides (**9b**, **11b**), with 15% and 20% yields, respectively. The sterically hindered amines would rather prefer, to some extent, a bromonium abstraction than a carbonyl group addition. Such a reaction should form the pentabromoacetone, through the respective enol, which goes then to **9b** and **11b** acetamides by the respective amine reactions.

The purifications of the products were carried out by column chromatography on silica gel, using hexane–chloroform mixtures

Table 1  
Tribromoacetylation of alcohols with HBA

Entry	Alcohol	Yield (%)
<b>1</b>	Methanol	65
<b>2</b>	Ethanol	65
<b>3</b>	<i>n</i> -Propanol	60
<b>4</b>	<i>n</i> -Butanol	62
<b>5</b>	<i>n</i> -Pentanol	58
<b>6</b>	<i>i</i> -Amyl alcohol	55

as the eluent. Table 2 summarizes the results of the reaction of HBA with the amines. Under the same experimental conditions, the reactions of HBA with the bulky primary (*t*-butylamine) and secondary (piperidine) amines did not provide the respective amides, and the consumption of a great part of the HBA was not verified by TLC. The products of the reactions of HBA with the amines were obtained in the form of white solids, after recrystallization from 5:1 (v/v) hexane:chloroform, and were characterized through the melting point, elemental CHN analysis, and IR and  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and DEPT NMR spectroscopies.

The spectral data of the alkyl tribromoacetates and the tri-, and di-bromo-*N*-alkylacetamides are very similar, following the same line, thus facilitating the characterization, particularly by IR and NMR. All products have had their purity verified by TLC and GC analysis.

The role of HBA as a mediator in the conversion of carboxylic acids into the respective amides was tested via formation, in situ, of bromide acid, as previously reported for other carbonyl  $\alpha$ -tribrominated compounds.<sup>11</sup> Reactions between benzoic and aliphatic carboxylic acids with the different aromatic and aliphatic amines were carried out in the presence of HBA/triphenylphosphine (0.3/1.5 equiv in proportion to the carboxylic acids and amines) as a brominating agent.<sup>20</sup> This method is a mixture of those already known, involving the use of ethyl tribromoacetate in the formation of amides,<sup>11</sup> and of HBA in the formation of alkyl halides from alcohols.<sup>9</sup> The amides (**13–27**) were obtained in yields of 53% to 91%. It is observed that, Table 3, aromatic acids are giving better yields than aliphatic acids. However, controlled experiments carried out on acetic acid (0.5 g, 8.3 equiv, and 1.0 g, 16.6 equiv) that yields the amide fall within the range observed for aromatic acids, 75% and 85%, respectively. So it is reasonable to conclude that the initial amount of aliphatic acid is affecting the product yield, since losses of aliphatic amides, during the purification process, are greater than those of aromatic ones.

The products, most of them already known, were characterized through melting point, IR, and  $^1\text{H}$  NMR, and the data are in agreement with those reported in the literature.

The aims of this study were to find better experimental conditions for the tribromoacetylation of alcohols and amines, to explore other acids, amines, and nucleophiles (such as thioalcohols) to be converted into amides and thiocarbamates, and to extend the studies previously carried out with HCA and diamines,<sup>5</sup> to HBA.

In summary, HBA was shown to be a good tribromoacetylating agent for primary alcohols and amines, both slightly sterically hindered, under mild conditions. In the reactions with *i*-propylamine and *s*-butylamine, the 2,2-dibromo-*N*-alkylacetamide subproducts were obtained along with 2,2,2-tribromo-*N*-alkylacetamides. Furthermore, HBA acting as a brominating agent, in the presence of

Table 2  
Di- and tri-bromoacetylation of primary amines with HBA

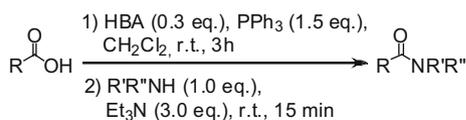
Entry	Amine	Yield (%)	
		TBACA <sup>a</sup>	DBACA <sup>b</sup>
<b>7</b>	Ethylamine	74	—
<b>8</b>	<i>n</i> -Propylamine	70	—
<b>9(a,b)</b>	<i>i</i> -Propylamine	50	15
<b>10</b>	<i>n</i> -Butylamine	69	—
<b>11(a,b)</b>	<i>s</i> -Butylamine	48	20
<b>12</b>	Hexylamine	65	—

<sup>a</sup> Isolated 2,2,2-tribromo-*N*-alkylacetamides.

<sup>b</sup> Isolated 2,2-dibromo-*N*-alkylacetamides.

**Table 3**

Conversion of aliphatic and benzoic acids into the respective amides mediated by hexabromoacetone/triphenylphosphine



Entry	R	R'	R''	Yield (%)
13	Ph	<i>n</i> -But	H	86
14	Ph	<i>s</i> -But	H	72
15	Ph	<i>t</i> -But	H	70
16	Ph	<i>c</i> -Hex	H	75
17	Ph	Ph	H	85
18	Ph	4- <i>n</i> -But-Ph	H	89
19	Ph	4-NO <sub>2</sub> -Ph	H	81
20	Ph	3,5-DiNO <sub>2</sub> -Ph	H	82
21	Ph	Et	Et	70
22	4-MeO-Ph	<i>c</i> -Hex	H	83
23	4-MeO-Ph	Ph	H	90
24	4-MeO-Ph	4- <i>n</i> -But-Ph	H	91
25	Me	Ph	H	60
26	Et	Ph	H	57
27	<i>n</i> -Prop	Ph	H	53

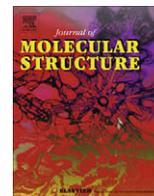
triphenylphosphine, gave good results in the conversion of benzoic acids into the respective amines.

### Acknowledgments

The authors are grateful to the Brazilian entities UFSC, CAPES, INCT-cat, and FAPESC. Also, we would like to thank Dr. Faruk Nome and Dr. Jacks P. Priebe for the GC and GC–MS analysis.

### References and notes

- Freedlander, R. S.; Bryson, T. A.; Dunlap, R. B.; Schulman, E. M.; Lewis, C. A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3519.
- Bew, C.; de Joshi, V. O.; Gray, J.; Kaye, P. T.; Meakins, G. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, *4*, 945.
- (a) Chavasiri, W.; Pluempanupat, W.; Chantarasriwong, O.; Taboonpong, P.; Jan, D. O. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 223; (b) Pluempanupat, W.; Chavasiri, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6821; (c) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, 1st ed.; Oxford University Press: New York, 2001. pp 608–609; (d) McGlinchey, M. J.; Brook, M. A.; Balduzzi, S. *Organometallics* **2005**, *24*, 2617; (e) Deslongchamps, P.; Bourque, E.; Phoenix, S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4149; (f) Conte, G.; Ely, F.; Gallardo, H. *Liq. Cryst.* **2005**, *32*, 1213; (g) Magid, R. M.; Fruchey, O. S.; Johnson, W. L. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *35*, 2999.
- Werbovetz, K. A.; Li, C.; Fotie, J.; Yakovich, A. J.; Mukherjee, M. S.; Delfin, D. A.; Mahasenan, K. V.; Morgan, R. E.; Endeshaw, M. M.; George, T. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6071.
- (a) Zucco, C.; Rezende, M. C.; Dall'Oglio, E. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5265; (b) Zucco, C.; Rezende, M. C.; Marques, C. A.; Dall'Oglio, E. L. *Liebigs Ann., Recueil* **1997**, *5*, 925; (c) Zucco, C.; Rezende, M. C.; Dall'Oglio, E. L. *Synth. Comm.* **2001**, *31*, 607; (d) Dall'Oglio, E. L.; Caro, M. S. B.; Gesser, J. C.; Zucco, C.; Rezende, M. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 251; (e) Cristiano, R.; Vieira, A. A.; Ely, F.; Gallardo, H. *Liq. Cryst.* **2006**, *33*, 381; (f) Dall'Oglio, E. L.; Salmoria, G. V.; Gallardo, H.; Neves, A.; Rezende, M. C.; Zucco, C. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 411.
- (a) Gordon, E.P.; Elesina, L.N.; Enakaeva, V.G.; Mitrokhin, A.M.; Poddubnyi, I.S. RU Patent 2,309,935, 2007; CAN 147:522096; (b) Gordon, E.P.; Elesina, L.N.; Enakaeva, V.G.; Mitrokhin, A.M.; Poddubnyi, I.S. RU Patent 2,309,934, 2007; CAN 147:504235.
- Föhlich, B.; Reiner, S. *Molecules* **2004**, *9*, 1.
- Gilbert, E. E. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 1801.
- Chavasiri, W.; Pluempanupat, W.; Tongkate, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1146.
- (a) Mioskowski, C.; Falck, J. R.; Bejot, R.; Barma, D. K.; Bandyopadhyay, A.; Joseph, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8178; (b) Falck, J. R.; Barma, D. K.; Kundu, A.; Zhang, H.; Mioskowski, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3218; (c) Bartulin, J.; Belmar, J.; Gallardo, H.; Leon, G. *J. Het. Chem.* **1994**, *31*, 561; (d) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Díaz, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2934.
- Jang, D. O.; Chavasiri, W.; Kang, D. H.; Joo, T. Y.; Lee, E. H.; Chaysripongkul, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5693.
- Nishikawa, T.; Urabe, D.; Tomita, M.; Tsujimoto, T.; Iwabuchi, T.; Isobe, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3263.
- Paugam, J. P.; Oudeyer, S.; Léonel, E.; Sulpice-Gaillet, C.; Nédélec, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1583.
- Rivera, N. G.; Becerril, D. C.; Guadarrama-Pérez, M.; Covarrubias-Zuñiga, A.; Avila-Zárraga, J. G.; Romero-Ortega, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1201.
- Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935.
- Hexabromoacetone, HBA: mp 108 °C (Lit.<sup>8</sup> 109 °C). IR (KBr)  $\nu$  1725, 1070, 763, 563. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 173.6 (C=O), 24.8 (CBr<sub>3</sub>). Anal. Calcd for C<sub>3</sub>OBr<sub>3</sub>: C, 6.78. Found: C, 6.82. Yield: 70%.
- X-ray crystallographic data: An irregular block was cut off from a soft crystal and selected for crystallographic measurements. X-ray analysis was carried out on an Enraf-Nonius CAD-4 diffractometer with monochromatic Mo-K $\alpha$  radiation (0.71069 Å), at room temperature. Cell parameters were determined from 25 centered reflections in the  $\theta$  range 3.93–12.20°. One thousand nine hundred and eight poorly diffracted intensities were collected using the  $\omega$ -2 $\theta$  scan method, of which 1790 ( $R_{\text{int}} = 0.1170$ ) are unique and 1020 with [ $I > 2\sigma(I)$ ], with  $\theta$  angle ranging from 1.98° to 25.00°. Due to high absorption coefficient of HBA, a numerical absorption correction should be indicated. However, once the selected crystal had an irregular shape, the empirical absorption correction ( $\psi$ -scan) was applied with better results with respect to numerical absorption correction. All atoms were refined with anisotropic thermal parameters. Crystal data: formula: C<sub>3</sub>Br<sub>3</sub>O, FW = 531.49, monoclinic,  $P2_1/n$ ,  $a = 6.292(7)$  Å,  $b = 20.619(1)$  Å,  $c = 8.242(1)$  Å,  $\beta = 107.88(1)^\circ$ ,  $V = 107.88(1)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{calc}} = 3.469$  Mg/m<sup>3</sup>,  $\mu = 23.611$  mm<sup>-1</sup>,  $F(0\ 0\ 0) = 944$ ,  $\psi$ -scan transmission factors: 0.015 and 0.101, parameters = 92, GOOF ( $F^2$ ) = 0.958,  $R_1$  [ $I > 2\sigma(I)$ ] = 0.0986,  $wR_2$  (all data) = 0.2574. Crystallographic data (excluding structure factors) for the structure in this Letter have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication number CCDC 713085. Copies of the data can be obtained, free of charge, on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK, (fax: +44-(0)1223-336033 or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- General procedure for obtention of alkyl 2,2,2-tribromoacetates: The following reagents were placed in a round-bottomed flask: 6.70 mmol of the respective alcohols (methanol, ethanol, *n*-propanol, *n*-butanol, *n*-pentanol, and *i*-amyl alcohol), previously dried by traditional methods,<sup>21</sup> and 0.43 mL of DMF (5.60 mmol). After that 3.00 g (5.64 mmol) of HBA was added and the solution was stirred at 60 °C, for 10 h. The products were purified by column chromatography on silica gel using hexane–chloroform mixtures as the eluent. The products were obtained as transparent oils, with yields of 55% to 65%. Methyl tribromoacetate, **1**: IR (KBr)  $\nu$  2955, 1751, 1235, 758, 609. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 4.01 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 163.0, 56.3, 28.6 (Lit.<sup>22</sup> 161.8, 55.8, 28.4). MS:  $m/z$  310 (M<sup>+</sup>), 250.8, 230.9, 171.9, 92.9, 78.9, 59.0. Yield: 65%.
- General procedure for the reactions of HBA with amines: obtention of 2,2,2-tribromo-*N*-alkylacetamides or mixtures of 2,2,2-tribromo-*N*-alkylacetamides and 2,2-dibromo-*N*-alkylacetamides: Firstly, 1 g (1.88 mmol) of HBA was added portionwise to a round-bottomed flask containing 3.76 mmol of amine (ethylamine, *n*-propylamine, *i*-propylamine, *n*-butylamine, *s*-butylamine, and hexylamine), previously distilled,<sup>23</sup> in 5 mL of chloroform. The solution was then maintained under magnetic stirring at room temperature for 1 h, monitored by TLC. After the total consumption of HBA, the chloroform was eliminated in a rotavapor, and the residue was dried and purified by column chromatography on silica gel using mixtures of hexane–chloroform as the eluent, providing the respective pure brominated acetamides after evaporation of the solvent and recrystallization in 5:1 (v/v) hexane–chloroform. 2,2,2-tribromo-*N*-isopropylacetamide, **9a**: mp 80–81 °C (Lit.<sup>24</sup> 80 °C). IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>) 3302, 2970, 1662, 1518, 1238, 1141, 750, 682, 596. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 6.65 (br, 1H, NH), 4.15–4.04 (m, 1H, CH), 1.29 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 161.6 (C=O), 44.6 (CH), 37.5 (CBr<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>). DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 44.6 (CH), 22.2 (CH<sub>3</sub>). Anal. Calcd for C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>NOBr<sub>3</sub>: C, 17.78; H, 2.39; N, 4.15. Found: C, 17.65; H, 2.50; N, 4.25. Yield: 50%. 2,2-dibromo-*N*-isopropylacetamide, **9b**: mp 149–150 °C. IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>) 3282, 2971, 1654, 1551, 1458, 1194, 788, 676, 596. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 6.32 (br, 1H, NH), 5.79 (s, 1H, CHBr<sub>2</sub>), 4.12–3.96 (m, 1H, CH), 1.22 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 163.8 (C=O), 43.2 (CH), 37.1 (CHBr<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>3</sub>). DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 43.2 (CH), 37.1 (CHBr<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>3</sub>). Anal. Calcd for C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NOBr<sub>2</sub>: C, 23.19; H, 3.50; N, 5.41. Found: C, 23.27; H, 3.59; N, 5.47. Yield: 15%.
- General procedure for obtention of amides from carboxylic acids mediated by HBA: Firstly, 1.00 mmol of carboxylic acid was added to a solution containing 0.16 g (0.30 mmol) of HBA and 0.394 g (1.50 mmol) of triphenylphosphine, in 2 mL of dry dichloromethane. The solution was stirred at room temperature for 1 h, and then 0.31 g (3.00 mmol) of triethylamine and 1.00 mmol of the different amines were added. The solution was kept under stirring for 15 min at room temperature. The solution was then diluted in 20 mL dichloromethane and washed with water. The organic phase was dried with anhydride magnesium sulfate, the solvent evaporated in a rotavapor, and the residue purified by column chromatography on silica gel, using 4:1 (v/v) mixture of hexane:ethyl acetate in order to obtain the pure amides.
- (a) Vogel, A. I. In *Vogel's Text Book of Practical Organic Chemistry*; Furniss, B. S., Hannaford, A. J., Smith, P. W. G., Tatchell, A. R., Eds., 5th ed.; Longmann Scientific and Technical, 1989; pp 400–403; (b) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. In *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd ed.; Pergamon Press, 1988; p 84. 107, 174, 217, 264.
- Velichko, F. K.; Dostovalova, V. I.; Vinogradova, L. V.; Freidlina, R. K. *Org. Magn. Reson.* **1980**, *13*, 442.
- Ethylamine was used as aqueous solution.
- Nyquist, R.A.; McLachlan, R.D. U.S. Patent 3,206,509, 1965; *Chem. Abstr.* **1965**, 63:P 13090d.



## bis-(1H-Benzimidazol-2-yl)-methanone: New preparation method, crystal structure, vibrational spectroscopy and DFT calculations

Fabio da Silva Miranda<sup>a,\*</sup>, Fabrício Gava Menezes<sup>a</sup>, Juliano Vicente<sup>a</sup>, Adailton J. Bortoluzzi<sup>a</sup>, César Zucco<sup>a</sup>, Ademir Neves<sup>a</sup>, Norberto Sanches Gonçalves<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, CP476, 88040-900 Florianópolis, SC, Brazil

<sup>b</sup> Departamento de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal de São Paulo, Campus Diadema, 09972-270 Diadema, SP, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 29 May 2009

Received in revised form 21 August 2009

Accepted 24 August 2009

Available online 31 August 2009

#### Keywords:

Benzimidazole

B3LYP

Vibrational spectroscopy

### ABSTRACT

This study reports a new preparation of bis-(1H-benzimidazol-2-yl)-methanone, **3**, an interesting compound prepared by the oxidation of bis-(1H-benzimidazol-2-yl)-methane using two methods: (i) Fe(II)/O<sub>2</sub> in ethanol–water and (ii) hydrogen peroxide in acetic acid. Products of both methodologies were properly characterized by elemental analysis, IR, Raman, (<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C) NMR and X-ray crystallography. DFT calculations [B3LYP/6-31+G(d,p)] also showed good agreement between the theoretical and experimental values of optimized and X-ray structures as well as between the vibrational and NMR spectroscopy. The study of the conformational dynamics of **3** found a low energy barrier (0.41 kcal mol<sup>-1</sup>) between the two conformations in the DMSO phase.

© 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

Ligands containing heterocyclic aromatic units and their metal complexes have extensive applications in many types of technology. Many heterocyclic compounds containing benzimidazole units, **1** (see Scheme 1), have very interesting properties and applications. Some derivatives of **1** have potent biologic activities as anti-tumor [1,2], anti-HIV [3], anti-Parkinson [4], anti-microbial [5] and anti-HCV NS3/NS4A serine protease [6], among others. Also, benzimidazoles can be used in liquid crystals [7,8], OLED's [9–11], switch's devices [12], DNA intercalator [1,2] and selective receptors to the PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> anion [13]. Coordination chemistry involving derivatives of **1** is very well documented. A considerable number of metal complexes including Co, Ni, Cu, Zn, Mn, Ag, Au, Cr and Re have had their structures and properties studied when coordinated with ligands containing benzimidazoles moieties [7,14–23]. The Cu(II)-methylene-bis(*N*-methyl)benzimidazole is used in industry for homopolymerization and co-polymerization of olefins and acrylates [16]. Dismukes et al. reported a Mn binuclear compound with benzimidazoles moieties as a model to catalase [17]. Complexes of benzimidazoles with Lanthanides such as La, Pr, Eu, Gd, Tb and Yb exhibit high fluorescence [24]. Recently, Ru-phenanthroline complexes with chelant ligands containing benzimidazoles and sulfur were reported to have a strong DNA binding and high anti-cancer activity, being more potent than cisplatin against

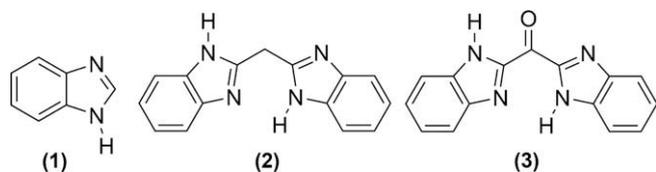
melanoma A375, and less toxic to normal cells [1]. Also, some biological studies have shown how analogues of ketone **3** are effective as inhibitors of cell death (particularly apoptotic cell death, when administered in cell culture or in vivo) [25,26].

As part of our work in exploring both new building blocks to prepare new functional molecules and metal complexes derivatives from **1**, we decided to explore the chemistry of the bis-(1H-benzimidazol-2-yl)-methane **2** to prepare the bis-(1H-benzimidazol-2-yl)-methanone **3**. The reported method for the synthesis of **3** involves reactions of benzimidazole with formaldehyde, *tert*-butyl lithium and carbonylimidazole [26]. It was recently reported that bis-(1H-benzimidazol-2-yl)-methane, **2**, reacts with Co(II) under an oxygen atmosphere to afford a metal complex Co(II)-**3** [23]. This means that oxidation of **2** to **3** proceeds during the metal complex formation. The characterization by elemental analysis, IR and X-ray crystallography revealed that ketone **3** was not isolated alone, but together with compound **2** in a ratio of 2:1 [23]. Similar to this oxidative process, the reaction of an *N*-methyl derivative of **3** was reported as an internal monooxygenase model [28].

In this paper we describe the synthesis of **3** by two adaptations of an oxidation procedure reported in literature. Methods are as follows: (i) iron (II)/O<sub>2</sub> in ethanol–water [23,27] and (ii) hydrogen peroxide in acetic acid [28]. The ketone **3** was characterized by elemental analyses, IR, Raman, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and X-ray crystallography. In addition, we performed structural optimization of **3** by DFT calculations and compared these results with X-ray results and simulated vibrational and NMR spectra. Compound **3** attracts our interest because of its relatively low exploration, the possibility

\* Corresponding author. Tel.: +55 48 3721 6849; fax: +55 48 3721 6850.

E-mail addresses: [miranda@qmc.ufsc.br](mailto:miranda@qmc.ufsc.br), [fsmqmc@gmail.com](mailto:fsmqmc@gmail.com) (F.d.S. Miranda).



Scheme 1.

of synthetic transformation of the carbonyl group as reported in literature for *bis*-(heteroaryl)methanones [29–31], and because of its possibilities as a coordination ligand. Two possible planar conformations of compound **3** were studied, due to the presence of two free rotating bonds.

## 2. Experimental

### 2.1. General

Elemental analyses were obtained using a Carlo Erba Analyzer Model E-1110. NMR analyses were performed in a Varian 400 MHz, using dimethylsulphoxide- $d_6$  as the solvent. Low-resolution mass spectra were obtained on a Shimadzu CGMS-QP5050A instrument using the direct injection mode. The samples were placed in a sample vial fixed on the probe. The probe temperature was programmed as follows: 5 °C min<sup>-1</sup> from 35 to 100 °C and holding each temperature interval for 5 min, 20 °C min<sup>-1</sup> from 100 to 300 °C, and again holding each temperature interval for 5 min. The quadrupole mass spectrometer was operated in the electron impact (EI) mode (ionization energy of 70 eV) scanning from 20 to 400 m/z in 0.5 s. Infrared spectra were obtained in a Varian 3100 FTIR. The FT-Raman spectra were obtained using a Bruker RFS/100, with the samples in the form of finely divided powder, compacted on a glass blade, with the 1064 nm line. Typical acquisitions employed 128 scans and spectral resolution of 4 cm<sup>-1</sup>.

### 2.2. Materials

All reagents and solvents for syntheses and analyses were of analytical and/or spectroscopic grade (Sigma–Aldrich) and used without further purification.

### 2.3. Synthesis

#### 2.3.1. *bis*-(1H-Benzimidazol-2-yl)-methane (**2**)

Modifications from reported methods [23,27,32,33]. A mixture of diethylmalonate (2.00 g, 12.5 mmol) and 1,2-phenylenediamine (2.71 g, 25.1 mmol) in 6 M hydrochloride acid (35 mL) was refluxed for 48 h. After cooling in an ice-bath the precipitate formed was filtered. This solid was then dissolved in hot water in the presence of charcoal. The charcoal was then filtered and the pH of the solution was adjusted to 10 by using concentrated ammonium hydroxide. The beige solid was filtered and recrystallized from ethanol–water 3:1 (v/v) to give pure product. Yield: 70%. The characterization data are in accordance with those reported in the literature [23,34,35].

#### 2.3.2. Synthesis of *bis*-(1H-benzimidazol-2-yl)-methanone (**3**)

**2.3.2.1. Method A.** This method is a modification of the Sprecher's method [27]: A suspension of **2** (0.53 g, 2 mmol) in 40 mL of ethanol–water 1:1 (v/v) was heated until total homogenization then cooled to room temperature. Iron (II) perchlorate hexahydrate (0.51 g, 2 mmol) was then added under nitrogen. After 30 min stirred under N<sub>2</sub> atmosphere the solution was opened to air. After 48 h

a brown-chestnut precipitate was filtered and recrystallized from dimethylformamide (DMF). After filtration, the solid was washed with water and dried. Compound **3** was obtained as yellow crystals. Yield: 25%.

**2.3.2.2. Method B.** This method is a modification of Forlani's method [29] of the synthesis of the compound *bis*-(benzothiazole)methanone. A solution of **2** (0.53 g, 2 mmol) in 10 mL of glacial acetic acid was carefully heated until total homogenization, after 0.5 mL (21.5 mmol) of 30% hydrogen peroxide aqueous solution was added. The solution was kept under magnetic stirring for 48 h and then the precipitate was filtered, washed with water, and recrystallized from DMF. Yield: 50%.

**Characterization of 3:** Anal. calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O: C, 73.83; H, 4.65; N, 21.52; Found: C, 73.90; H, 4.75; N, 21.46. MS (EI, 70 eV) m/z 262.04 [M<sup>+</sup>], calc. 262.09. IR (KBr)  $\nu_{\max}$ /cm<sup>-1</sup>: 3448, 3100–2300, 1656 1317, 1224, 740. <sup>1</sup>H NMR (ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 13.67 (2H, NH), 7.84 (4H, Ar), 7.41 (4H, Ar). <sup>13</sup>C NMR (ppm, DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz): 173, 147, 143, 135, 126, 124, 121, 114.

### 2.4. X-ray crystallography

The crystallographic analysis was carried out on an Enraf–Nonius CAD4 diffractometer, using graphite monochromated Mo-K $\alpha$  radiation ( $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$ ) at room temperature. An orange irregular block was cut off from a large crystal and selected for measurement of the intensities. Unit cell parameters were determined from centering 25 reflections in the  $\theta$  range 3.32–18.67° and refined by the least-squares method. About 4690 reflections distributed in half of the Ewald sphere and consistent with triclinic diffraction pattern were collected using the  $\omega$ -2 $\theta$  scan technique. Three standard reflections were monitored every 200 reflections during data collection and no significant intensity decay was observed. All diffracted intensities were corrected for Lorentz and polarization effects [36,37]. No absorption correction was employed. The

Table 1

Crystal data and structure refinement for Compound **3**.

Empirical formula	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O	
Formula weight	262.27	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71069 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	$P\bar{1}$	
Unit cell dimensions	$a = 9.322(5) \text{ \AA}$ $b = 11.288(3) \text{ \AA}$ $c = 13.356(1) \text{ \AA}$	$\alpha = 66.79(1)^\circ$ $\beta = 89.21(2)^\circ$ $\gamma = 77.92(3)^\circ$
Volume	1259.4(8) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
$D_{\text{calc}}$	1.383 Mg/m <sup>3</sup>	
$\mu$	0.092 mm <sup>-1</sup>	
$F(000)$	544	
Crystal size	0.46 × 0.33 × 0.10 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.66–25.07°	
Index ranges	$-11 \leq h \leq 11$ , $-13 \leq k \leq 12$ , $-15 \leq l \leq 0$	
Reflections collected	4690	
Independent reflections	4478 ( $R_{\text{int}} = 0.0122$ )	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$	
Data/restraints/parameters	4478/0/362	
Goodness-of-fit on $F^2$	1.023	
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0395$ , $wR_2 = 0.0970$	
R indices (all data)	$R_1 = 0.0847$ , $wR_2 = 0.1115$	
Extinction coefficient	0.010(1)	
Largest diff. peak and hole	0.174 and $-0.211 \text{ e \AA}^{-3}$	

structure was solved by direct methods and was refined by the full-matrix least-squares method using SHELXS97 and SHELXL97 [38] computer programs, respectively, in the space group  $P\bar{1}$  (no. 2). All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters. H atoms bonded to N atoms of the heterocyclic rings were found from difference Fourier map and treated with riding model, whereas all other H atoms were placed at idealized positions using standard geometric criteria. The final refinement of the structure converged to the final indices  $R_1 = 0.0395$  and  $wR_2 = 0.0970$  for 3001 reflections with  $[I > 2\sigma(I)]$ . The PLATON program [36] was used to generate the ellipsoid plot and the figures involving H-bonds and packing were drawn using Mercury [39]. Further relevant crystallographic data are summarized in Table 1.

### 2.5. Computational calculations

All calculations reported here were performed by Gaussian 03 code [40]. B3LYP exchange correlation potential [41], in connection with the 6-31+G(d,p) basis set [42,43], was used to obtain equilibrium geometries of the two main conformers. Harmonic vibration frequencies were computed to characterize the geometries as minima energy points, to assign the vibrational spectra and to determine thermodynamic quantities. The normal mode animations were visualized using HyperChem 4.5 software (Hypercube, Inc.). The calculations of the vibrational modes were performed only for the geometry with the intramolecular H-bonds as found in the crystal structure. The NMR shielding tensors were calculated with the Gauge Independent Atomic Orbital (GIAO) method [44,45]. The polarized continuum (overlapping spheres) model (PCM) [46,47] was used to verify the influence of solvents in the energy of the conformers (aqueous and DMSO phases were simulated). We considered the interaction terms solute–solvent and solute–cavity in our calculations. PCM calculation used radii UAKS and all standard specifications of Gaussian package, the exception was the electrostatic scaling factor of 1.35 to DMSO.

## 3. Results and discussion

### 3.1. Synthesis and characterizations

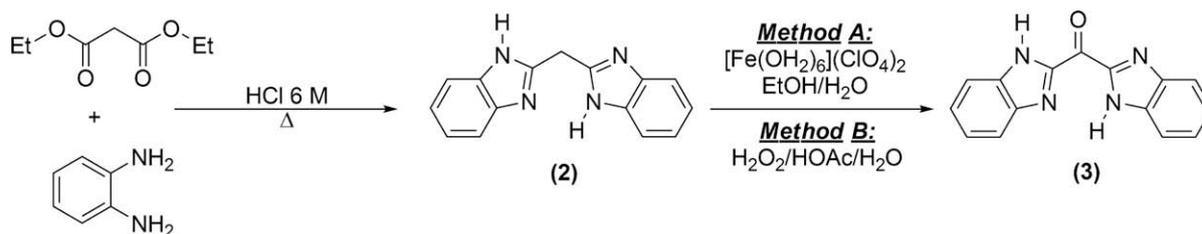
Ketone **3** was obtained from oxidation of compound **2** by two different methods according to Scheme 2 and had its purity verified by elemental analysis. The analysis of products from methods A and B showed results that are in accordance with those reported in literature [23,27,28]. Method B, which used hydrogen peroxide in acetic acid, produced better results than method A, which used molecular oxygen as an oxidizing agent. The yields were 25% and 50% after purification for methods A and B, respectively.

IR spectrum of **3** shows a carbonyl band at  $1656\text{ cm}^{-1}$ , confirming the oxidation from methylene into a ketone bridge (see Section 3.4 for discussion of vibrational spectrum). This same band is also clear in the FT-Raman spectrum. The  $^1\text{H}$  NMR spectra of **3** showed that the aromatic C–H, and N–H chemical shifts and integrations are in accordance with the ketone **3** structure. However, the multiplicity of the signals was not well defined, which may be due to free rotation and proton tautomerism of the benzimidazole groups [48,49]. As expected, the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum shows eight different types of carbon. The spectrum is distinguished by the carbonyl peak at 173 ppm.

### 3.2. X-ray crystallography

A view of molecular structure of compound **3** is shown in Fig. 1. The selected bond lengths and angles are given in Table 2.

The ketone **3** is almost a planar molecule. The deviation of planarity is possibly caused by the intermolecular hydrogen bonding, which builds a zigzag polymeric structure parallels to the crystallographic *a* axis (Fig. 2a and b). In addition, a six-membered ring is formed by an intramolecular hydrogen bond between  $\text{N}_{20}\text{--H--N}_3$  with D–A distance of  $2.697(3)\text{ \AA}$  and  $\angle\text{DHA}$  angle of  $123^\circ$ . The length of the  $\text{C1=O1}$  bond is  $1.226(2)\text{ \AA}$  and the angle between



Scheme 2. Reaction procedures.

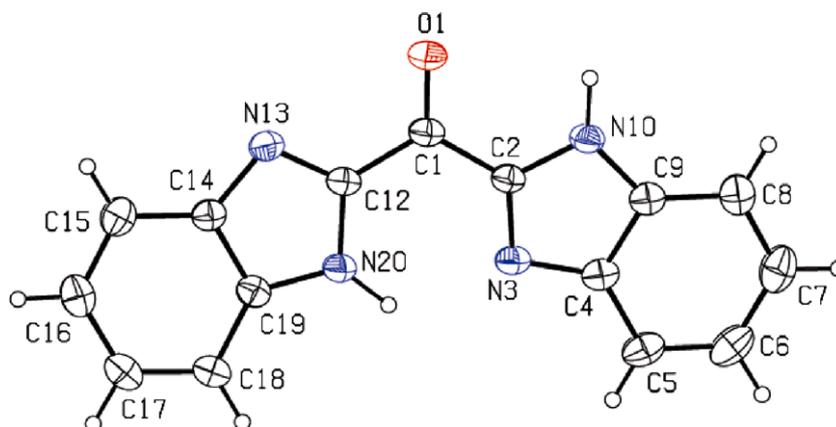


Fig. 1. ORTEP plot of compound **3**.

**Table 2**  
Selected bond lengths and angles from crystallographic data and its comparisons with theoretical results.

Bond	Length (Å)	Calc.	Bond	Angle (°)	Calc.
C1–O1	1.226(2)	1.228	O1–C1–C2	120.76(17)	118.2
C1–C2	1.476(3)	1.489	O1–C1–C12	121.01(18)	122.9
C1–C12	1.486(3)	1.477	C2–C1–C12	118.22(16)	118.9
C2–N3	1.323(2)	1.324	N3–C2–N10	113.33(17)	112.7
C12–N13	1.327(2)	1.322	N13–C12–N20	113.23(17)	113.0
C2–N10	1.364(2)	1.371	N3–C2–C1	124.74(17)	128.7
C12–N20	1.358(2)	1.383	N13–C12–C1	123.30(16)	124.4
N3–C4	1.380(3)	1.381	N10–C2–C1	121.91(16)	118.7
N13–C14	1.385(2)	1.374	N20–C12–C1	123.43(17)	122.6
C9–N10	1.368(2)	1.377	C2–N3–C4	104.60(15)	105.2
C19–N20	1.374(2)	1.371	C12–N13–C14	104.31(15)	104.9
			C2–N10–C9	106.44(15)	107.4
N3–H...N20 <sup>a</sup>	2.040	2.061	C12–N20–C19	106.83(16)	106.9

<sup>a</sup> Intramolecular hydrogen bond.

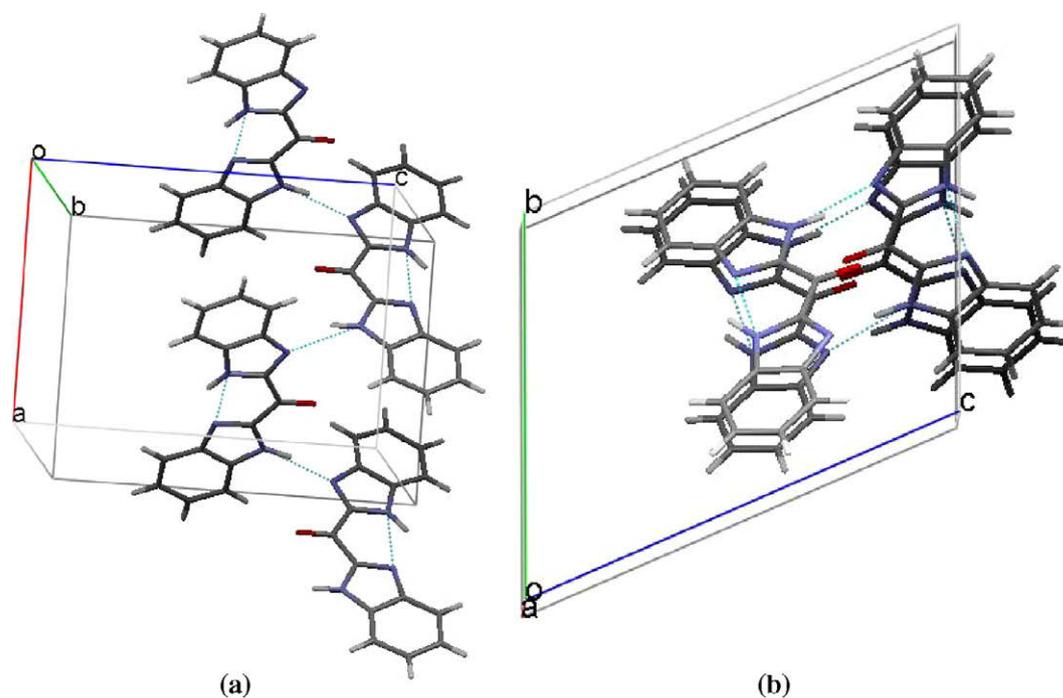
the two benzimidazole groups ( $C_{12}C_1C_2$ ) is  $118.22^\circ$ . The carbons C1–C12 and C1–C12 make angles of  $120.76^\circ$  and  $121.01^\circ$  with the carbonyl oxygen O1. The length of C2–N3 and C12–N13 bonds are shorter than C2–N10 and C12–N20. Angles C1–C2–N3, C1–C2–N13, C1–C12–N13 and C1–C12–N20 range from  $121.91^\circ$  to  $124.74^\circ$ , and angles N3–C2–N10 and N13–C12–N20 are similar;  $113.33^\circ$  and  $113.23^\circ$ , respectively.

Since N20–H and N3 are joined by intramolecular hydrogen bonding, the packing of **3** is stabilized by intermolecular hydrogen bonding involving N10–H and N13, with an average separation of 2.88 Å. Hydrogen bonding “links” Molecule **3** to two other molecules (Fig. 2a), forming two “piles” of molecules (Fig. 2b). In addition, there is a “zigzag” type chain in the crystallographic axis **a** direction. Viewing in the crystallographic axis **c** direction, makes it possible to observe  $\pi$ -stacking interactions, as evidenced by the distance of ca. 3.4 Å between the ring planes. This behavior has already been noticed for the Co(II)– $3Cl_2$  complex [23].

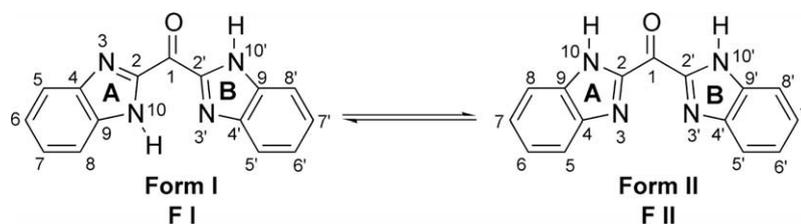
The comparison of X-ray data from **2** to X-ray data from **3** confirms the transformation of methylene [35] to a ketone bridge. Data shows that the dihedral angle between the two benzimidazole units goes from  $63.53(2)^\circ$  in **2** to nearly zero in **3**. The planarity of **3** is a consequence of the total conjugation of the  $\pi$ -system between the two benzimidazole groups.

### 3.3. DFT calculations

The comparison of experimental vs. calculated values for the selected bond lengths and angles of **3** is presented in Table 2. The relative errors in calculated values are less than 2%. Both the experimental and calculated values agree that compound **3** is a planar molecule. The experimental value for the angle between the carbonyl carbon and the benzimidazole groups was  $120.8^\circ$ ,



**Fig. 2.** (a) Intermolecular hydrogen bonding stabilizing the crystal packing of **3** and forming a zigzag infinite chain parallel to **a** axis; (b) a view along **a** axis showing the molecules stacked.



**Scheme 3.** Chemical structures for the studied conformers.

while the theoretical value was 118.9°. This difference can be justified by the packing of crystals in the experimental setting as opposed to the vacuum environment where the theoretical value was calculated. To verify the free rotation which exists between the two benzimidazoles, a study of the two main conformers as shown in the Scheme 3, in gaseous and liquid phases (DMSO and water), was performed.

The barrier of energy of rotation is very low. The form I (abbreviate FI) is more stable than form II in the gaseous and aqueous phases by 2.53 kcal mol<sup>-1</sup> and 0.03 kcal mol<sup>-1</sup>, respectively. In the DMSO phase the form II (FII) is more stable than FI by 0.41 kcal mol<sup>-1</sup>. These low Gibbs energies of rotation indicate the easy conversion between the two forms in solution. It is important to notice that the solid state crystal structure was obtained in form I, which shows the important role of intramolecular hydrogen bonding in stabilizing the molecule in a vacuum and in solid states. This is shown by the pseudo five-membered ring (involving the carbonyl and NH groups), as well as the pseudo six-membered ring (involving the NH and the imino N groups). Table 3 shows the GIAO results compared with the experimental chemical shifts, standard deviations and correlation coefficients. The calculated values are presented in relation to TMS, where the final value is the difference between the shielding tensor of the proton or carbon of the TMS

(calculated with Td symmetry) and the shielding tensor of atoms from conformers ( $\delta_{\text{calc.}} [^1\text{H or }^{13}\text{C}] = \text{ST}_{\text{TMS}} [^1\text{H or }^{13}\text{C}] - \text{ST}_{\text{conformer}} [^1\text{H or }^{13}\text{C}]$ ). Where  $\delta_{\text{calc.}}$  is the shielding tensor corrected,  $\text{ST}_{\text{TMS}}$  and  $\text{ST}_{\text{conformer}}$  are the shielding tensor of TMS and the conformer).

For form I, the values presented are mean values of atoms from side A and the respective atom in side B. We also calculated the mean value of shielding for the two forms ( $\Delta\delta$ ). The form II has a C<sub>2v</sub> symmetry, which is probably the main conformation that promotes complexation (see electrostatic potential surfaces in Fig 3). No data in D<sub>2</sub>O are available because we only aimed to verify the influence of the presence of water on the chemical shift. It was observed that water only slightly increases the values of the chemical shifts. The values in the DMSO phase showed little improvement in relation to the gaseous phase. In all cases, the GIAO method showed significant differences in chemical shifts between the hydrogen-bonding protons and non-hydrogen-bonding protons. These differences were 3.02 ppm in the gaseous phase, 1.17 in DMSO, and 1.22 in the aqueous phase. The theoretical values of shifts for H-bonding protons are very close to the experimental value of 13.67 ppm. The chemical shifts calculated in these cases were 12.82, 13.23 and 13.41, respectively, to gaseous, DMSO and water phases. The calculated values of shifts for non intramolecular H-bonding protons were far from the experimental value with the

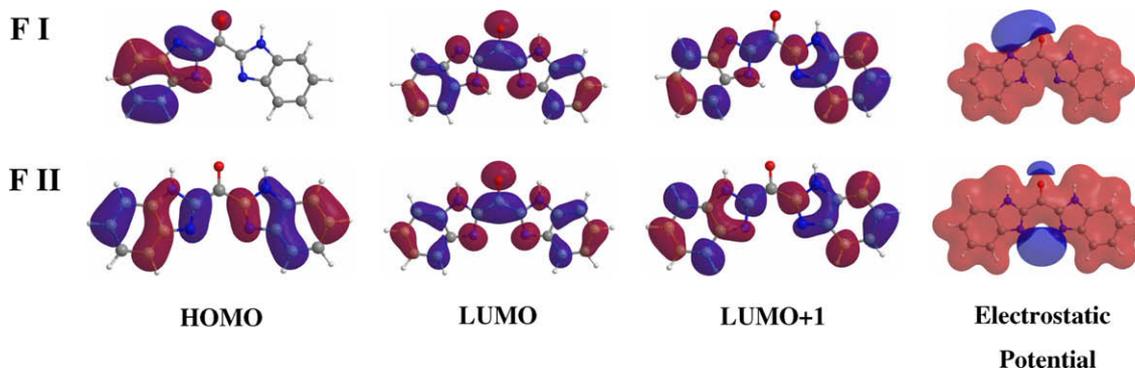
**Table 3**  
Experimental and calculated <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR chemical shifts for **3**.

Atom	GIAO (gaseous)			GIAO (DMSO)			GIAO (water)			<sup>a</sup> Exp.
	FI	FII	$\Delta\delta$	FI	FII	$\Delta\delta$	FI	FII	$\Delta\delta$	
C <sub>1</sub> /C <sub>1</sub> '	164.63	168.00	166.315	166.74	168.67	167.705	166.89	168.71	167.8	173
C <sub>2</sub> /C <sub>2</sub> '	144.70	143.20	143.95	146.24	144.94	145.59	146.35	145.02	145.685	147
C <sub>4</sub> /C <sub>4</sub> '	142.37	144.55	143.46	142.45	144.30	143.375	142.48	144.24	143.36	143
C <sub>5</sub> /C <sub>5</sub> '	120.47	122.20	121.335	120.17	121.06	120.615	120.10	121.00	120.55	124
C <sub>6</sub> /C <sub>6</sub> '	119.90	118.72	119.31	121.64	120.44	121.04	121.62	120.48	121.05	121
C <sub>7</sub> /C <sub>7</sub> '	123.22	124.21	123.715	125.35	126.09	125.72	125.32	126.13	125.725	126
C <sub>8</sub> /C <sub>8</sub> '	107.50	106.50	107.00	110.08	109.59	109.835	110.21	109.68	109.945	114
C <sub>9</sub> /C <sub>9</sub> '	130.11	130.47	130.29	131.63	131.99	131.81	131.76	132.04	131.9	135
<sup>b</sup> $\sigma$	2.70	2.92	2.70	2.33	2.23	2.20	2.30	2.20	2.17	
<sup>c</sup> R	0.9904	0.9899	0.9909	0.9928	0.9938	0.9938	0.9930	0.9940	0.9939	
H <sub>5</sub> /H <sub>5</sub> '	8.18	8.24	8.21	8.38	8.34	8.36	8.38	8.34	8.36	7.93
H <sub>6</sub> /H <sub>6</sub> '	7.67	7.65	7.66	7.93	7.89	7.91	7.92	7.90	7.91	7.38
H <sub>7</sub> /H <sub>7</sub> '	7.73	7.67	7.70	8.03	7.97	8.00	8.03	7.98	8.00	7.45
H <sub>8</sub> /H <sub>8</sub> '	7.68	7.64	7.66	8.05	8.04	8.04	8.06	8.05	8.05	7.78
H <sub>10</sub> /H <sub>10</sub> '	11.31	9.73	10.52	12.07	10.89	11.48	12.18	10.95	11.57	13.67
H <sub>10</sub>	12.82	9.73	11.28	13.23	10.89	12.06	13.41	10.95	12.18	13.67
H <sub>10</sub>	9.80	9.73	9.77	10.90	10.89	10.90	10.96	31.64	10.96	13.67
$\sigma$	0.15	0.23	0.19	0.12	0.11	0.11	0.12	0.11	0.11	
R	0.9966	0.9742	0.9912	0.9984	0.9973	0.9981	0.9985	0.9976	0.9983	

<sup>a</sup> Experimental values were obtained in DMSO-*d*<sub>6</sub>.

<sup>b</sup>  $\sigma$ , standard deviation of the linear fit.

<sup>c</sup> R, Correlation coefficient.



**Fig. 3.** Molecular orbital (0.02 a.u.) surfaces and electrostatic potential with (1.0 a.u.) of the two conformers.

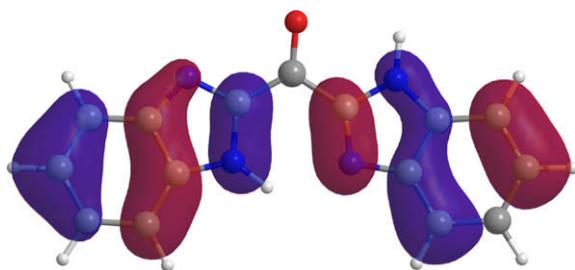


Fig. 4. HOMO of form I in DMSO.

following values of 9.80, 10.90 and 10.96, respectively. The inclusion of solvent in this case increases the shift by 1.10 ppm in DMSO, which shows the importance of the use of solvation in shielding calculations. The carbons are less affected by external influence and the calculated values show an excellent correlation with the experimental values, standard deviations were around 2 ppm in all cases. The protons are more affected by shielding, but nonetheless the results are in good agreement with experimental values, with deviations around 0.1–0.2 ppm.

Fig. 3 shows the surfaces of molecular orbitals (HOMO, LUMO and LUMO + 1) and electrostatic potential. The main difference was found in the HOMO where H-bonding breaks the conjugation of the two sides of the molecule. This breakage does not occur in form II where there is a symmetric distribution of the HOMO. On the other hand the LUMO and LUMO + 1 were practically unaffected by hydrogen bonding. The gap in energy is affected very little by H-bonding and solvent effects; for the form I the gap calculated was 3.66 eV compared to 3.68 eV to form II, both in gaseous phase. In the DMSO phase the calculated gaps were 3.67 and 3.63 eV, respectively, showing the effect of solvent on the orbitals. It was observed that in the HOMO of FI in DMSO, a complete conjugation of the molecule occurs, thus increasing the stability of this state (see Fig. 4). The LUMO from FI and orbitals from FII did not show any change. The dipole moments were found to be higher in the DMSO phase, as suggested by change from 4.81 and 2.20 Debye in the gaseous phases to 6.73 and 4.35 Debye in DMSO, respectively for forms I and II. The electronic density predominates on nitrogen and oxygen heteroatoms, as shown in the electrostatic potential surfaces. The electrostatic potential of form II shows the aptitude of this molecule to act as a ligand in coordination chemistry.

### 3.4. Vibrational spectroscopy

The DFT calculations resulted in sound geometries and energies for the ground states. As we have already used the B3LYP method to assign the vibrational modes of some systems [50–52], that leads us to apply the same methodology for this system. Also, we have used DFT calculations to make previsions about the reactive behavior of some important systems with good agreement [53,54]. The experimental and calculated infrared and Raman spectra are shown in Fig. 5, arranged in such a way to allow for comparison between the two experimental spectra. As usual in *ab initio* intensity calculations, the low-frequency Raman did not appear as intense as the ones in the fingerprint region, thus, we added insets in Fig. 5 showing these regions enlarged, in order to improve observation. In the FT-Raman spectrum, some low-frequency bands were very intense, most likely due to the contribution from lattice modes that couple to the internal fundamentals [55]. Such effects can be explained by the fact that calculations were performed with the isolated molecule in a vacuum environment that did not take into account solid state effects. The theoretical infrared intensities were transformed in %T by the following equation:

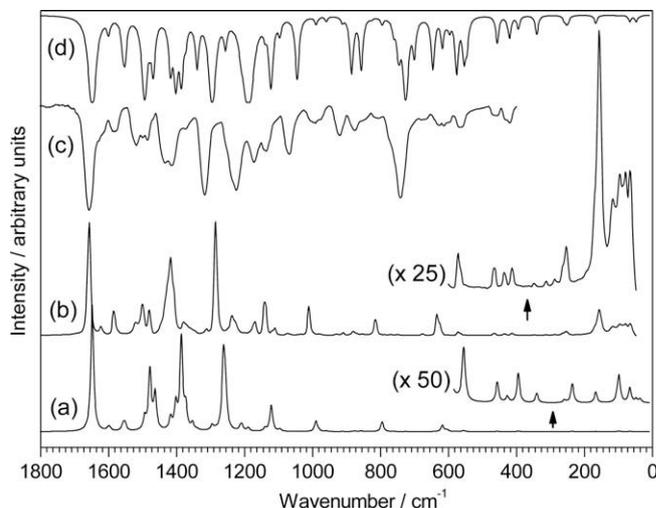


Fig. 5. Raman and infrared spectra of 3: (a) calculated Raman spectrum; (b) FT-Raman spectrum; (c) infrared transmission spectrum; (d) infrared calculated spectrum. Insets show low-frequency Raman calculated and FT-Raman spectra multiplied by 50 and 25, respectively, for better observation.

$$\%T_{\text{calc.}} = \frac{1}{10^{(I_{\text{calc.}}/100)}} \times 100 \quad (1)$$

where  $\%T_{\text{calc.}}$  is the theoretical transmittance and  $I_{\text{calc.}}$  is the intensity resulting from the calculation.

Table 4 lists the wave numbers, with the proper assignment, according to the scheme used by Aghatabay et al. [56], which proved to be very useful in simplifying the complex normal mode descriptions characteristic of ring systems [57,58]. The assignment of such a great molecule is not a trivial task. The simple comparison between calculated and observed frequencies is very speculative *per se*, because a great number of modes are not apparent in the infrared and Raman spectra, and additional information is required. That led us to make use of the calculated Raman and infrared band intensities as additional data to assist in the assignment, as provided by the Gaussian 03 software. All calculated Raman and infrared intensities are shown in the Table 4. Due to its simplicity and efficacy, this methodology has already been successfully employed by us [50–52].

The optimized structure resulted in a planar geometry, thus, the molecule belongs to the  $C_s$  point group, where all the modes are Raman and infrared active even though some bands are too low in intensity to be observed. In general, it is expected that the vibrational spectra of these kind of molecules, viz, two identical moieties joined by a functional group, should in principle, be very similar to that of the parent molecule. The vibrational frequencies of the two groups should be nearly degenerate and in some cases the displacements are related and the difference between the “in-phase” and the “out-of-phase” is usually small. In our particular case, the carbonyl group stretching modes are coupled to neighboring frequencies. This behavior is somewhat identical to that observed in the similar compound 1,3-bis-(benzimidazol-2-yl)-2-thiapropane, where the thiapropane bridge vibrations, such as the  $\nu(\text{CC})$ , are coupled with the ring vibrations [56]. With respect to the scaling methodology, two methodologies were employed. The first, in Table 4, is simply the multiplication by a numerical factor (0.96), while the second involves a linear regression [52]. The plot of the calculated versus experimental frequencies resulted in a straight line, whose equation was used to correct the calculated frequencies ( $\nu_{\text{calc.}}$ ). The scaled frequencies ( $\nu_{\text{scal}}$ ) were obtained from the expression:  $\nu_{\text{scal}} = [\nu_{\text{calc.}} - \text{linear coefficient}]/\text{slope}$ . The general agreement is good, but it is possible to notice that in the

**Table 4**

Experimental (Raman and infrared), calculated and scaled vibrational frequencies ( $\text{cm}^{-1}$ ), with assignment, for compound **3**. Wavenumbers of the low intensity (calculated) bands were omitted, just its intensities were shown.

Raman				Infrared		Assignment
Exp.	Scaled (lin. reg.)	Scaled (0.96)	Calc.	Exp.	Calc.	
–	50	36	38 (1.0)	–	(0.4)	Ring torsion around bridge
–	62	48	50 (0.9)	–	50 (3.3)	Ring torsion around bridge
67 w	80	66	69 (4.0)	–	69 (3.2)	$\delta$ ring
79 w	–	–	–	–	–	Lattice mode
95 w	–	–	–	–	–	Lattice mode
116 w	113	99	103 (7.2)	–	(0.1)	But. ring + $\gamma$ (CO) +
–	–	–	(1.30)	–	107 (0.3)	$\gamma$ (CO) + but. ring
157 m	182	167	174 (2.9)	–	174 (4.2)	$\delta$ (CO) + $\delta$ ring + $\delta$ (CH)
254 w	252	236	246 (5.1)	–	(0.1)	$\delta$ ring
–	–	–	(0.1)	–	259 (2.4)	Ring torsion
–	–	–	(0.1)	–	262 (2.9)	Ring torsion
288 w	275	259	270 (0.5)	–	(2.8)	Butterfly ring
313 w	311	294	307 (0.2)	–	(<0.1)	Butterfly ring, rev. phase
347 w	357	341	355 (2.6)	–	355 (10.7)	$\delta$ (CO) + $\delta$ (CH)
413 w	411	395	411 (7.9)	–	411 (7.0)	$\delta$ (CH) + $\delta$ (NH) + ring def.
–	–	–	(0.3)	421 w	438 (13.0)	$\gamma$ (CH)
436 w	444	427	445 (2.2)	–	(0.8)	Idem, rev. phase
465 w	474	457	476 (5.5)	459 w	476 (16.3)	$\delta$ (CH) + $\delta$ (NH) + ring def.
–	–	–	(0.2)	–	569 (17.2)	$\gamma$ (CH) + ring torsion
571 w	572	554	577 (6.9)	565 w	577 (26.2)	Ring def. (6-mr) + $\delta$ (CH) + $\delta$ (NH)
–	575	557	580 (2.5)	–	580 (1.6)	$\gamma$ (CH) + $\gamma$ (NH)
–	576	558	581 (6.5)	–	581 (4.6)	Idem 577, rev. phase
–	–	–	(0.1)	614 w	600 (47.0)	$\gamma$ (NH) + $\gamma$ (CH) + $\tau$ (6-mr)
–	–	–	(0.2)	–	622 (6.8)	$\gamma$ (NH) + $\gamma$ (CH)
–	621	602	627 (10.3)	–	(0.5)	Ring def. (6-mr) + $\delta$ (CH)
Sh	625	606	631 (17.6)	–	(1.7)	Idem
634 m	637	618	644 (84.6)	628 w	644 (17.9)	$\delta$ (CH) + $\delta$ (NH) + $\delta$ (CCC)
676 w	–	–	(0.4)	679 w	674 (39.3)	$\gamma$ (NH)
750 w	722	702	731 (1.2)	–	731 (25.4)	$\gamma$ (NH)
–	–	–	(0.3)	741 s	757 (144.7)	$\gamma$ (CH) + $\gamma$ (NH)
771 w	748	728	758 (1.7)	–	758 (4.7)	Idem, rev. phase
–	–	–	(0.6)	–	775 (18.4)	$\gamma$ (CH) + $\gamma$ (NH)
–	–	–	(0.1)	–	777 (21.2)	Idem
787 w	782	761	793 (1.8)	–	793 (6.0)	Ring breath. (6-mr) + Ring breath. (5-mr) + $\delta$ (CH)
–	783	762	794 (0.6)	–	794 (1.9)	$\gamma$ (CH) + o.p. (CCC)
815 m	817	796	829 (129.9)	807 w	829 (3.6)	Ring breath. (6-mr) + $\delta$ (CH) + $\delta$ (NH) + $\nu$ (C–C)bridge
854 w	847	826	860 (0.6)	–	860 (0.5)	$\gamma$ (CH)
–	848	827	861 (0.4)	–	861 (0.3)	Idem
880 w	879	857	893 (11.4)	877 w	893 (43.0)	$\delta$ (NH) + $\delta$ (CH) + Trig. def. (6-mr) + $\delta$ (NCN)(5-mr) +
910 w	898	876	913 (9.3)	–	(0.6)	Trig. def. (6-mr) + $\delta$ (NCN)(5-mr) + $\delta$ (CH) + $\delta$ (NH)
–	–	–	(0.9)	921 w	923 (46.6)	Idem, rev. phase
931 w	934	912	950 (1.3)	–	950 (1.1)	$\gamma$ (CH)
–	935	913	951 (1.5)	–	951 (1.8)	Idem
–	970	948	987 (0.3)	–	(<0.01)	$\gamma$ (CH)
–	971	948	988 (0.2)	–	(<0.01)	Idem
–	–	–	–	994 w	–	–
979 w	981	959	999 (8.4)	–	999 (2.6)	$\delta$ (CH) + $\delta$ (NCN)(5-mr) + $\nu$ (C–C)
–	1005	982	1023 (12.8)	–	(0.5)	$\delta$ (CH)
1011 m	1012	990	1031 (142.8)	–	1031 (4.2)	Idem, rev. phase
1034 w	–	–	–	–	–	?
1073 w	1069	1045	1089(1.6)	1069 m	1089 (57.2)	$\delta$ (NH) + $\nu$ (C–N)(5-mr)
1111 w	1119	1095	1141 (13.5)	–	1141 (3.4)	$\delta$ (CH) + $\delta$ (NH)
1119 w	–	–	–	–	–	–
–	1121	1097	1143 (15.4)	1138 m	1143 (5.4)	Idem 1141, “reversed phase” between the rings
1141 m	1145	1121	1168 (287.1)	–	1168 (12.9)	$\delta$ (CH) + $\delta$ (NH)
1171 w	1147	1123	1170 (76.0)	1173 m	1170 (66.2)	Idem
–	1165	1140	1188 (40.3)	–	1188 (6.3)	$\delta$ (NH) + $\delta$ (CH)
–	1214	1189	1239 (46.1)	1225 s	1239 (545.3)	$\delta$ (NH) + $\delta$ (CH)
1236 w	1232	1208	1258 (70.0)	–	1258 (11.1)	$\delta$ (CH) + $\delta$ (NH) + $\nu$ (C–N)(5-mr)
–	1237	1212	1263 (42.8)	–	1263 (5.0)	Idem
–	1282	1257	1309 (527.2)	–	1309 (15.8)	$\delta$ (CH) + $\nu$ (C–N)(5-mr)
1286 s	1288	1262	1315 (956.8)	–	(0.88)	Idem
–	1311	1285	1339 (14.5)	–	1339 (4.7)	$\delta$ (CH) + $\delta$ (NH) + $\nu$ (C–C)(6-mr)
1311 w	1322	1296	1350 (228.8)	1317 s	1350 (77.0)	Idem
–	1366	1340	1396 (15.8)	–	1396 (37.3)	$\nu$ (C–C)(6-mr) + $\nu$ (C–N)(5-mr) + $\delta$ (CH)
1378 w	1380	1354	1410 (94.8)	–	(1.2)	$\delta$ (CH) + $\delta$ (NH) + $\nu$ (C–C)(6-mr) + $\nu$ (C–N)(5-mr)
–	1400	1374	1431 (289.0)	–	1431 (10.4)	$\delta$ (CH) + $\delta$ (NH) + $\nu$ (C–N)(5-mr)
1418 s	1413	1386	1444 (1230.2)	1415 m	1444 (70.2)	$\delta$ (CH) + $\delta$ (NH) + $\nu$ (C–N)(5-mr)
–	1429	1403	1461 (354.2)	1433 m	1461 (89.5)	$\delta$ (CH) + $\delta$ (NH) + $\nu$ (C–N)(5-mr)
–	1445	1418	1477 (165.0)	Sh	1477 (44.4)	Idem
1481 m	1490	1463	1524 (482.3)	–	(0.8)	$\delta$ (CH) + $\delta$ (NH) + $\nu$ (C–C)(6-mr) + $\nu$ (C–N)(5-mr)
–	1496	1469	1530 (34.7)	1487 w	1530 (47.5)	$\delta$ (CH) + $\delta$ (NH) + $\nu$ (C–C)(6-mr) + $\nu$ (C–N)(5-mr)

(continued on next page)

Table 4 (continued)

Raman				Infrared		Assignment
Exp.	Scaled (lin. reg.)	Scaled (0.96)	Calc.	Exp.	Calc.	
1501 m	1506	1478	1540 (809.0)	–	(9.6)	$\delta(\text{CH}) + \delta(\text{NH}) + \nu(\text{C-C})(6\text{-mr}) + \nu(\text{C-C})\text{bridge}$
1521 w	1521	1494	1556 (168.1)	1519 w	1556 (152.9)	$\delta(\text{CH}) + \delta(\text{NH}) + \nu(\text{C-C})\text{bridge}$
1585 m	1580	1552	1617 (103.2)	1583 w	1617 (28.1)	$\nu(\text{C-C})(6\text{-mr}) + \delta(\text{NH}) + \delta(\text{CH})$
–	1585	1557	1622 (79.7)	–	1622 (20.0)	Idem
–	1625	1596	1663 (38.0)	–	(1.4)	$\nu(\text{C-C})(6\text{-mr}) + \nu(\text{C-N})(5\text{-mr}) + \delta(\text{NH}) + \delta(\text{CH})$
1623 w	1630	1601	1668 (35.6)	sh	1668 (7.2)	Idem
1658 s	1677	1648	1717 (1705.4)	1657 s	1717 (301.4)	$\nu(\text{C=O}) + \delta(\text{NH})$

Obs.: w, weak, m, medium, s, strong, sh, shoulder; 5-mr, five-membered ring, 6-mr, six-membered ring. Assignments marked "idem" refer to similar displacements, but in the another molecular moiety, while the ones marked as "idem, rev. phase" indicate similar patterns with reversed phase between the two molecular moieties. The numbers in parentheses are the Raman and infrared intensities as calculated by the Gaussian software.

low-frequency region the scaling is not necessary, as already pointed by Agathabay et al. [56].

#### 4. Conclusions

Better approaches to the synthesis of **3** were developed. The comparisons of the DFT (B3LYP/6-31+G(d,p)) calculation with the crystal structure and the vibrational and NMR spectra showed excellent agreement. The inclusion of solvation to NMR calculations proved to be very important in obtaining accurate values, especially for acidic protons.

#### 5. Supplementary material

CCDC 707495 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html) (or from the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033).

#### Acknowledgements

The authors are grateful to Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) for the grant and fellowship (process numbers 485697/2007-6 and 302858/2008-3), CAPES for financial support and LEM-IQUSP for the FT-Raman facility. To Andrew Sumida and Rebecca Younger for their discussions.

#### References

- [1] V. Rajendiran, M. Murali, E. Suresh, S. Sinha, K. Somasundaram, M. Palaniandavar, Dalton Trans. (2008) 148.
- [2] J. Mann, A. Baron, Y. Opoku-Boahen, E. Johansson, G. Parkinson, L.R. Kelland, S. Neidle, J. Med. Chem. 44 (2001) 138.
- [3] J.B. Camden, US Patent 6,077,862, 2002.
- [4] P.K. Naithani, V.K. Srivastava, A.K. Saxena, J.P. Barthwal, T.K. Gupta, K. Shanker, Indian J. Exp. Biol. 28 (1990) 1145.
- [5] N.M. Goudgaon, V. Dhondiba, A. Vijayalaxmi, Indian J. Heterocycl. Chem. 13 (2004) 271.
- [6] D. Sperandio, A.R. Gangloff, J. Litvak, R. Goldsmith, J.M. Hataye, V.R. Wang, E.J. Shelton, K. Elrod, J.W. Janc, J.M. Clark, K. Rice, S. Weinheimer, K.S. Yeung, N.A. Meanwell, D. Hernandez, A.J. Staab, B.L. Venables, J.R. Spencer, Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3129.
- [7] S.J. Hsu, K.M. Hsu, M.K. Leong, I.J.B. Lin, Dalton Trans. (2008) 1924.
- [8] I. Dinarès, N. Mesquida, ARKIVOC 4 (2007) 408.
- [9] W. Xie, Y. Zhao, C. Li, S. Liu, Solid-State Electron. 51 (2007) 1129.
- [10] Z. Ge, T. Hayakawa, S. Ando, M. Ueda, T. Akiike, H. Miyamoto, T. Kajita, M.A. Kakimoto, Chem. Mater. 20 (2008) 2532.
- [11] G. Schwartz, K. Fehse, M. Pfeiffer, K. Walzer, K. Leo, Appl. Phys. Lett. 89 (2006) 83509.
- [12] L. Li, G.J. Clarkson, Org. Lett. 9 (2007) 497.
- [13] G.W. Lee, N. Singh, D.O. Jang, Tetrahedron Lett. 49 (2008) 1952.
- [14] K. Isele, V. Broughton, C.J. Matthews, A.F. Williams, G. Bernardinelli, P. Franz, S. Decurtins, Dalton Trans. (2002) 3899.
- [15] A. Abbotto, S. Bradamante, A. Facchetti, G.A. Pagani, J. Org. Chem. 67 (2002) 5753.
- [16] R.T. Stibrany, D.N. Schulz, S. Kacker, A.O. Patil, L.S. Baugh, S.P. Rucker, S. Zushma, E. Berluiche, J.A. Sissano, Macromolecules 36 (2003) 8584.
- [17] A.E.M. Boelrijk, S.V. Khangulov, G.C. Dismukes, Inorg. Chem. 39 (2000) 3009.
- [18] M. Huang, P. Liu, J. Wang, Y. Chen, Z. Liu, Q. Liu, Inorg. Chem. Commun. 9 (2006) 952.
- [19] G.A. van Albada, W.J.J. Smeets, A.L. Spek, J. Reedijk, Inorg. Chim. Acta 299 (2000) 35.
- [20] C.K. Lee, K.M. Hsu, C.H. Tsai, C.K. Lai, I.J.B. Lin, Dalton Trans. (2004) 1120.
- [21] T. Ruether, K.J. Cavell, N.C. Braussaud, B.W. Skelton, A.H. White, Dalton Trans. (2002) 4684.
- [22] L. Wei, J.W. Babich, W. Ouellette, J. Zubieta, Inorg. Chem. 45 (2006) 3057.
- [23] H.C. Yao, M.M. Li, G.S. Yang, Z.J. Li, Y. Zhu, Inorg. Chim. Acta 360 (2007) 3959.
- [24] X.P. Yang, B.S. Kang, W.K. Wong, C.Y. Su, H.Q. Liu, Inorg. Chem. 42 (2003) 169.
- [25] C.M. Bitler, P.L. Wood, D.T. Anstine, A. Meyer-Franke, Q. Zhao, M.A. Khan, US Patent 6,541,486, 2003.
- [26] C.M. Bitler, P. Wood, D.T. Anstine, A. Meyer-Franke, Q. Zhao, M.A. Khan, US Patent 2004,072,862, 2004.
- [27] C.A. Sprecher, A.D. Zuberhuhler, Angew. Chem. Int. Ed. 16 (1977) 189.
- [28] L. Forlani, C. Boga, E. Del Vecchio, M. Padovani, ARKIVOC 15 (2003) 75.
- [29] C. Boga, L. Forlani, P.E. Todesco, Tetrahedron Lett. 38 (1997) 4845.
- [30] C. Boga, R. Stengel, R. Abdayem, E. Del Vecchio, L. Forlani, P.E. Todesco, J. Org. Chem. 69 (2004) 8903.
- [31] C. Boga, L. Forlani, P.E. Todesco, Gazz. Chim. Ital. 127 (1997) 197.
- [32] N.M. Agh-Atabay, B. Dulger, F. Gucin, Eur. J. Med. Chem. 38 (2003) 875.
- [33] W.R. Roderick, C.W. Nordeen, A.M. Von Esch, R.N. Appell, J. Med. Chem. 15 (1972) 655.
- [34] G.Y. Duan, Y.W. Sun, J.Z. Liu, G.L. Zhao, D.T. Zhang, J.W. Wang, J. Chin. Chem. Soc. 53 (2006) 455.
- [35] G.Y. Duan, Y.W. Sun, J.Z. Liu, J.W. Wang, Acta Cryst. E 61 (2005) o3476.
- [36] A.L. Spek, J. Appl. Cryst. 36 (2003) 7.
- [37] A.L. Spek, Program for Reduction of CAD-4 Data, University of Utrecht, The Netherlands, 1996.
- [38] G.M. Sheldrick, Acta Cryst. A 64 (2008) 112.
- [39] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, J. Appl. Cryst. 39 (2006) 453.
- [40] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery Jr., T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople, Gaussian 03, Revision C.02, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.
- [41] A.D. Becke, J. Chem. Phys. 98 (1993) 5648.
- [42] K. Wolinski, A.J. Sadlej, Mol. Phys. 41 (1980) 1419.
- [43] K. Wolinski, J.F. Hinton, P. Pulay, J. Am. Chem. Soc. 112 (1990) 8251.
- [44] F. London, J. Phys. Radium 8 (1937) 397.
- [45] K. Ruud, T. Helgaker, K.L. Bak, P. Joergensen, H.J.A. Jensen, J. Chem. Phys. 99 (1993) 3847.
- [46] S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, Chem. Phys. 55 (1981) 117.
- [47] R. Cammi, B. Mennucci, J. Tomasi, J. Phys. Chem. A 104 (2000) 5631.
- [48] C. Zucco, L. Dall'Oglio, G.V. Salmoria, H. Gallardo, A. Neves, M.C. Rezende, J. Phys. Org. Chem. 11 (1998) 411.
- [49] E. Dall'Oglio, M.B. Caro, J.C. Gesser, C. Zucco, M.C. Rezende, J. Braz. Chem. Soc. 13 (2002) 251.
- [50] N.S. Gonçalves, R. Cristiano, M.G. Pizzolatti, F.D.S. Miranda, J. Mol. Struct. 733 (2004) 53.
- [51] N.S. Gonçalves, L.K. Noda, A.M.P. Neto, P.S. Santos, S.R. Mutarelli, O. Sala, J. Mol. Struct. 645 (2003) 185.
- [52] O. Sala, N.S. Gonçalves, L.K. Noda, J. Mol. Struct. 565–566 (2001) 411.

- [53] F.D.S. Miranda, A.M. Signori, J. Vicente, B.D. Souza, J.P. Priebe, B. Szpoganicz, N.S. Gonçalves, A. Neves, *Tetrahedron* 64 (2008) 5410.
- [54] C. Giacomelli, F.D.S. Miranda, N.S. Gonçalves, A. Spinelli, *Redox Rep.* 9 (2004) 263.
- [55] P.S. Santos, N.S. Gonçalves, *J. Mol. Struct.* 570 (2001) 75.
- [56] N.M. Aghatabay, M. Tulu, M. Somer, D. Hacıu, A. Yilmaz, *Struct. Chem.* 19 (2008) 21.
- [57] L.K. Noda, N.S. Gonçalves, P.S. Santos, O. Sala, J. *Braz. Chem. Soc.* 7 (1996) 385.
- [58] N.S. Gonçalves, L.M. Rossi, L.K. Noda, P.S. Santos, A.J. Bortoluzzi, A. Neves, I. Vencato, *Inorg. Chim. Acta* 329 (2002) 141.