

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

LILIAN CAMARGO DA LUZ

**ESTUDO FOTOFÍSICO DE NOVAS HEXAHIDROQUINOLINAS COMO
POTENCIAIS SENSORES PARA BIOMOLÉCULAS EM SOLUÇÃO**

Porto Alegre
2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

LILIAN CAMARGO DA LUZ

**ESTUDO FOTOFÍSICO DE NOVAS HEXAHIDROQUINOLINAS COMO
POTENCIAIS SENSORES PARA BIOMOLÉCULAS EM SOLUÇÃO**

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de Conclusão de Curso - QUI” do Curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química.

Prof. Dr. Fabiano Severo Rodembusch
Orientador

Porto Alegre
2021

CIP - Catalogação na Publicação

Luz, Lilian Camargo da
Estudo fotofísico de novas hexahidroquinolinas como
potenciais sensores para biomoléculas em solução /
Lilian Camargo da Luz. -- 2021.
67 f.
Orientador: Fabiano Severo Rodembusch.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto
de Química, Bacharelado em Química, Porto Alegre,
BR-RS, 2021.

1. Fotoquímica. 2. Sensores. 3.
polihidroquinolinas. 4. reações multicomponentes . 5.
Hantzsch . I. Rodembusch, Fabiano Severo, orient. II.
Título.

Dedico este trabalho a minha mãe,
meu maior exemplo de calma,
paciência, sabedoria e força.
Te amo mãe.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus por me proteger e acompanhar a cada passo.

A minha mãe Lourdes, ao meu pai José e aos meus irmãos William e Wilson por todo apoio, paciência e compreensão. Se não fosse por vocês eu não teria chegado até aqui.

Ao meu orientador Fabiano Rodembusch por ter me escolhido como sua aluna, obrigado por sempre ser compreensivo e acessível (tenho a impressão de ter a sorte de ser orientada pelo melhor professor do mundo). Obrigada por todos os conselhos e direcionamentos ao longo destes anos de bolsa.

Ao amigo Fabiano Santos, por me proporcionar um dos maiores ensinamentos que tive dentro da universidade, passar café. Obrigada por tomar os cafés aguados que eu fazia e mesmo assim elogiar falando que estavam muito bons, eu precisava desta motivação. Agradeço também por sempre me dar atenção, se preocupar com o que estou fazendo e por contribuir tanto na minha formação científica, obrigada por tudo, seu Fabianinho.

Aos meus amigos mais antigos e que tenho a sorte de dividir minha vida, Bianca Alcorta, Eduarda Moraes e William Corbellini. Amo vocês

Sou imensamente grata por todos os amigos que pude fazer durante a graduação de química, Camila Gonzatti, André Delfino, Jaíne Fernandes, Nátali Sarmiento, Augusto Versteg, Letícia Alves, Tais Klein, Ana Paula Hoffmann, Guilherme Goessling, Rodrigo Morawski, Alex Vieira, Daniela Fortes, Claudia Ávila, Pedro Vontobel, Marcelo Jung e Rodrigo Fuscaldo. Obrigada por estarem ao meu lado nos momentos difíceis e por compartilharem comigo os momentos de alegria. Amo e admiro cada um.

Em especial um agradecimento a Caroline Koch que em 2018 me fez mudar toda minha grade de horários para que pudéssemos fazer fotoquímica juntas e agora estou aqui fazendo meu TCC com o professor desta cadeira.

Obrigada aos órgãos públicos de apoio a pesquisa CNPq, FAPERGS e PROPESQ.

RESUMO

Hexahidroquinolinas são heterociclos nitrogenados reconhecidos pela sua ampla aplicação biológica. Este trabalho apresenta a caracterização fotofísica de novas hexahidroquinolinas, obtidas através do método de síntese multicomponente de Hantzsch, sob catalise pela exposição à radiação de micro-ondas, a fim de melhor entender suas propriedades eletrônicas para fins de aplicação como sensores ópticos. Os compostos foram obtidos com bons rendimentos e possibilitando a preparação de 10 novos derivados de hexahidroquinolina. Esta etapa foi realizada em colaboração com o Departamento de Química Farmacêutica da Universidade de Hacettepe, Turquia. Os estudos para caracterização fotofísica em solução em solventes com diferentes constantes dielétricas utilizando espectroscopia de absorção na região do UV-Vis e de emissão de fluorescência. Os estudos fotofísicos indicaram que os compostos absorvem na região do UV sem apresentar efeito solvatocrômico significativo. Baseado na relação de Strickler-Berg conclui-se que as transições eletrônicas são permitidas por spin e por simetria, relacionadas a transições do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. As bandas de emissão localizam-se em torno de 400-500 nm com um efeito solvatocrômico considerável. A análise estrutural mostra que não há grandes mudanças entre os estados fundamental e excitado. Também foram realizados estudos teóricos em colaboração com o Grupo de Química Teórica do IQ/UFRGS para melhor compreender as propriedades eletrônicas destes compostos obtidas experimentalmente. Por fim, com base nas suas propriedades fotofísicas, estudos preliminares dos compostos como sensores para o estudo de interação com albumina sérica bovina (BSA) foram realizados, indicando forte interação com esta biomacromolécula.

Palavras-chave: Reações multicomponente, Hexahidroquinolina, docking molecular, Reação de Hantzsch, BSA, sensor óptico

ABSTRACT

Hexahydroquinolines are nitrogen heterocycles recognized for their wide biological application. This work presents the photophysical characterization of these compounds, obtained through the Hantzsch multicomponent synthesis method, under catalysis by exposure to microwave radiation, in order to better understand their electronic properties for application purposes as optical sensors. The compounds were obtained in good yields and enabling the preparation of 10 new hexahydroquinoline derivatives. This step was carried out in collaboration with the Department of Pharmaceutical Chemistry at the University of Hacettepe, Turkey. Studies for photophysical characterization in solution in solvents with different dielectric constants using absorption spectroscopy in the UV-Vis and fluorescence emission regions. Photophysical studies indicated that the compounds exhibit absorption in the UV region without showing any significant solvatochromism. Based on the Strickler-Berg relation it is concluded that the transitions are of the $\pi \rightarrow \pi^*$ type. The emission bands are located around 400-500 nm and a considerable solvatochromic effect. It is also observed that there was no change in the emission band profile. Structural analysis shows that there are no major changes between ground and excited states. Theoretical studies were also carried out in collaboration with the Theoretical Chemistry Group (IQ/UFRGS) to better understand the electronic properties of these compounds obtained experimentally. Finally, based on their photophysical properties, preliminary studies were carried out with the compounds as optical sensors for the study of interaction with bovine serum albumin (BSA), indicating a strong interaction with this biomacromolecule.

Keywords: Multicomponent reactions, Hexahydroquinoline, molecular docking, Hantzsch reaction, BSA, optical sensor

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|------------------|---|----|
| Figura 1 | – Estruturas de ressonância para a dihidropiridina..... | 19 |
| Figura 2 | – Estrutura química da coenzima NAD, destacando-se o anel piridínico..... | 20 |
| Figura 3 | – Estrutura química de antagonistas de cálcio derivados da 1,4-dihidropiridina..... | 21 |
| Figura 4 | – Estrutura para os enantiômero do composto BAYK8644..... | 22 |
| Figura 5 | – Representação espacial de como os campos elétricos e magnéticos compõe uma onda eletromagnética..... | 25 |
| Figura 6 | – Espectro eletromagnético..... | 26 |
| Figura 7 | – Representação dos orbitais de fronteira antes e depois da absorção de um fóton..... | 27 |
| Figura 8 | – Curva de energia potencial em função da distância internuclear... | 28 |
| Figura 9 | – Níveis de energia HOMO e LUMO e possíveis transições eletrônicas..... | 29 |
| Figura 10 | – <i>Diagrama de Jablonski</i> | 31 |
| Figura 11 | – Efeito do solvatocromismo no gap de energia entre S_0 e S_1 | 33 |
| Figura 12 | – Espectros de absorção (esquerda), emissão (meio) e excitação (direita) dos derivados N1-N10 em solução..... | 43 |
| Figura 13 | – Estrutura dos derivados da PHQ no estado fundamental e no primeiro estado excitado..... | 52 |
| Figura 14 | – Orbitais de fronteira para os derivados de hexahidroquinolina..... | 53 |
| Figura 15 | – Espectros de absorção e emissão de fluorescência para o estudo de interação das moléculas com a BSA..... | 56 |

LISTA DE ESQUEMAS

| | |
|---|----|
| Esquema 1 – Reação multicomponente de Strecker..... | 13 |
| Esquema 2 – Reação multicomponente de Biginelli..... | 14 |
| Esquema 3 – Reação multicomponente de Mannich..... | 15 |
| Esquema 4 – Reação multicomponente de Passerini..... | 16 |
| Esquema 5 – Reação multicomponente de Ugi..... | 16 |
| Esquema 6 – Reação multicomponente de Hantzsch..... | 17 |
| Esquema 7 – Mecanismo da reação de Hantzsch..... | 18 |
| Esquema 8 – Reação multicomponente de polihidroquinolinas..... | 22 |
| Esquema 9 – Mecanismo de formação da polihidroquinolina..... | 23 |
| Esquema 10 – Síntese dos derivados 1-naftil..... | 35 |
| Esquema 11 – Síntese dos derivados 2-naftil..... | 35 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Dados fotofísicos dos compostos N1-N5, onde λ_{abs} e λ_{em} são os máximos de absorção e emissão, respectivamente, Φ é o coeficiente de extinção molar, f é a força do oscilador calculada, k_e^0 é a constante de taxa radiativa calculada, τ_0 é o tempo de vida calculado, $\Delta\lambda_{\text{ST}}$ é o deslocamento de Stokes e QY é o rendimento quântico de fluorescência..... | 49 |
| Tabela 2 – Dados fotofísicos dos compostos N1-N5, onde λ_{abs} e λ_{em} são os máximos de absorção e emissão, respectivamente, ϵ é o coeficiente de extinção molar, f é a força do oscilador calculada, k_e^0 é a constante de taxa radiativa calculada, τ_0 é o tempo de vida calculado, $\Delta\lambda_{\text{ST}}$ é o deslocamento de Stokes e QY é o rendimento quântico de fluorescência..... | 50 |

LISTA DE ABREVIATURAS

- BSA: albumina sérica bovina (do inglês *bovine serum albumin*)
- DHP: dihidropiridina
- DHPM: dihidropirimidona
- ESI-MS/MS: espectrometria de massas tandem com ionização por electrospray (ESI-MS) (do inglês *electrospray ionization tandem mass spectrometry*)
- HOMO: orbital molecular ocupado de maior energia (do inglês *highest occupied molecular orbital*)
- HSA: albumina sérica humana (do inglês *human serum albumin*)
- ICT: transferência de carga intramolecular (do inglês *intramolecular charge transfer*)
- IMCR: reações multicomponentes baseadas em isonitrilas (do inglês *isocyanide-based multicomponent reactions*)
- LUMO: orbital molecular não ocupado de mais baixa energia (do inglês *lowest unoccupied molecular orbital*)
- MCR: reações multicomponentes (do inglês *multicomponent reactions*)
- MW: microondas (do inglês *microwave*)
- NAD: Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo
- nm: nanômetro
- P.f.: ponto de fusão
- PHQ: polihidroquinolina
- RMN de ^1H : ressonância magnética nuclear de hidrogênio
- RMN de ^{13}C : ressonância magnética nuclear de carbono 13
- S₀: nível eletrônico singlete no estado fundamental
- S₁: primeiro estado eletrônico excitado singlete
- TCL: cromatografia em camada delgada (do inglês *thin layer chromatography*)
- UV-vis: ultravioleta-visível
- Φ : rendimento quântico de fluorescência
- λ : comprimento de onda
- ϵ : coeficiente de extinção ou de absorvidade molar
- $\bar{\nu}$: número de onda
- ν : frequência

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 11 |
| 2. OBJETIVOS | 12 |
| 2.1 OBJETIVO GERAL | 12 |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 12 |
| 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 13 |
| 3.1 REAÇÕES MULTICOMPONENTE | 13 |
| 3.1.1 Síntese multicomponente de Hantzsch | 17 |
| 3.1.1.1 Polihidroquinolina | 22 |
| 3.2 ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA | 24 |
| 3.2.1 Absorção Molecular | 26 |
| 3.2.2 Fluorescência | 31 |
| 3.2.3 Solvatocromismo | 32 |
| 3.2.4 Transferência de Carga Intramolecular | 33 |
| 4. METODOLOGIA | 34 |
| 4.1 MATERIAIS E MÉTODOS | 34 |
| 4.2 SÍNTESE | 34 |
| 4.3 ESTUDOS TEÓRICOS | 35 |
| 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 37 |
| 5.1 CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA | 37 |
| 5.2 ESTUDO FOTOFÍSICO | 41 |
| 5.3 ESTUDO TEÓRICO | 51 |
| 6. PROVA DE CONCEITO E PERSPECTIVAS | 54 |
| 7. CONCLUSÃO | 55 |
| Referências | 57 |

1. INTRODUÇÃO

Em síntese orgânica o método de síntese multicomponente é interessante, não só em termos da química verde devido a sua economia atômica e menor geração de resíduos, mas também no âmbito da química medicinal, pois é um método muito simples que possibilita a síntese de moléculas complexas.

Descoberta pelo químico alemão Arthur Rudolf Hantzsch (1857-1935) em 1882 a síntese que necessita de apenas três reagentes para a obtenção de uma dihidropiridina simétrica torna-se relevante no meio científico na década de 70 quando foi comercializado o primeiro fármaco para o tratamento da hipertensão, que apresentava um núcleo dihidropiridínico.

Após a verificação da ação de dihidropiridinas como bloqueadores de canal de cálcio uma ampla biblioteca de estruturas, que visam melhores resultados em relação à farmacocinética, biodisponibilidade e seletividade deste fármaco, começou a ser desenvolvida. Atualmente núcleos fundidos de dihidropiridinas, como as hexahidroquinolinas, vem sendo testadas como novos agentes anti-hipertensivos.

Este trabalho apresenta a síntese tetracomponente para a obtenção de novos derivados de hexahidroquinolina sua caracterização química pelas espectroscopias de ^{13}C , ^1H e análise elementar. Caracterização da estrutura eletrônica através das espectroscopias de absorção na região do UV-vis e de emissão de fluorescência. E a análise estrutural a partir de estudos teóricos.

Os resultados obtidos foram promissores e estudos preliminares de interação com BSA estão em andamento, utilizando inclusive *docking molecular* para prever, de forma teórica, a interação destas moléculas com a BSA.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Caracterização fotofísica e estudo teórico sobre a estrutura de uma série de novas hexahidroquinolinas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Proceder a otimização da geometria e análise vibracional do estado fundamental e excitado utilizando a teoria do funcional de densidade dependente do tempo (TD-DFT *Time-Dependent Density Functional Theory*) e o funcional CAM-B3LYP (correlação de troca híbrida B3LYP funcional, incluindo correções de longo alcance).
- Estudar uma potencial aplicação como sensor para biomoléculas em solução.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

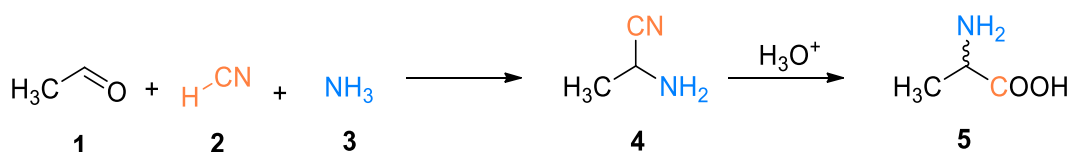
3.1 REAÇÕES MULTICOMPONENTE

Por definição, reações multicomponentes (MCR) são aquelas em que se parte de três ou mais reagentes de modo a se obter um único produto que contenha todos, ou a maior parte dos átomos envolvidos em sua formação.¹ É reconhecida como um método de síntese convergente, caracterizado por sua economia atômica, economia de solvente e menor número de etapas reacionais se comparada a outros métodos sintéticos como, por exemplo, o de síntese linear.²

Dentro dos pilares da química verde³ as reações multicomponentes são as que mais se aproximam do conceito de “síntese ideal”, porém estudos recentes buscam aperfeiçoar o método na tentativa de encontrar rotas mais ambientalmente amigáveis, por exemplo, o uso de água como solvente,^{4,5} reações mais seletivas,^{6,7} catalisadores de fácil recuperação^{8,9} e a fotoativação.¹⁰

Historicamente a primeira reação multicomponente foi descrita por Adolph Strecker em 1850, é uma síntese de fácil execução e eficaz na preparação de α -aminoácidos. Consiste na mistura de um aldeído **1**, cianeto de hidrogênio **2** e uma solução aquosa de amônia **3**, então um aduto de aminonitrila (Intermediário de Strecker) **4** é obtido com um bom rendimento. A hidrólise ácida subsequente resulta em uma mistura racêmica do aminoácido alanina **5** (Esquema 1).¹

Esquema 1 – Reação multicomponente de Strecker



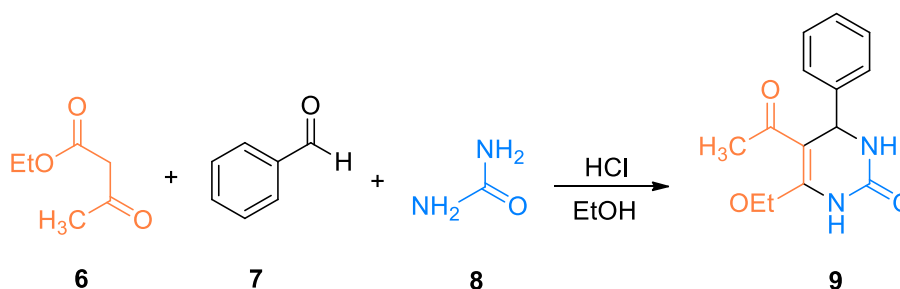
Fonte: Elaborada pela autora (2021)

Mesmo após mais de 170 anos da descoberta, a reação de Strecker ainda é referência na síntese de α -aminonitrilas, sendo estas uma poderosa ferramenta na síntese orgânica para a construção de heterociclos e α -aminoácidos que podemos encontrar vários derivados com aplicação nas indústrias farmacêutica e agroquímica. Um exemplo prático de utilização da reação de Strecker é síntese do agente antiplaquetário Clopidogrel, comercialmente conhecido como Plavix.¹¹ Visto a importância da reação de Strecker, o foco de pesquisas recentes tem sido encontrar

metodologias mais seguras, sem a necessidade da utilização do cianeto de hidrogênio, que possam ser realizadas em meio reacional menos drástico e que gerem produtos enantiosseletivos.¹²

Em 1893 Pietro Biginelli reporta o uso de um catalisador ácido para a síntese tricomponente de dihidropirimidona (DHPM). Esta molécula é obtida por uma reação entre acetoacetato de etila **6**, benzaldeído **7** e ureia **8**, mantidos sob refluxo em etanol e catálise ácida com ácido clorídrico (HCl), gerando como produto a 3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona **9** (Esquema 2). O método original apresenta restrições como baixos rendimentos e muitas impurezas.¹³

Esquema 2 – Reação multicomponente de Biginelli



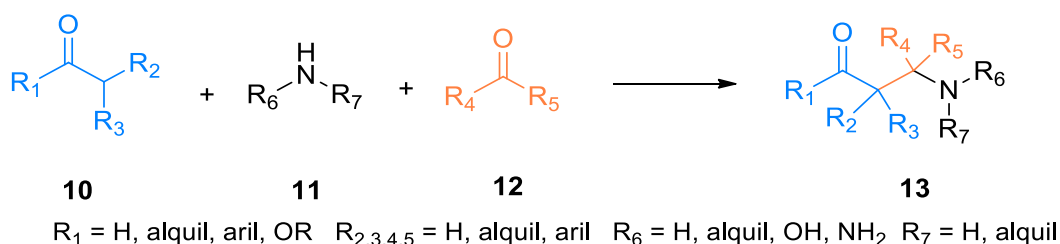
Fonte: Elaborada pela autora (2021)

A reação de Biginelli é interessante devido ao fácil acesso aos três reagentes e também pela possibilidade de usar diferentes substituintes nestes, o que aumenta a variedade dos produtos que podem ser obtidos. Atualmente a literatura científica apresenta diversos derivados de DHPM com promissoras atividades farmacológicas, podendo-se destacar a atividade antiproliferativa, antibacteriana, antifúngica, antiinflamatórias, antioxidante, inclusive alguns inibidores de acetilcolinesterase que atuam sobre a doença de Alzheimer. Também há relatos de uso da reação de Biginelli para obtenção de polímeros, corantes, adesivos, tinturas, entre outros materiais. O escopo de aplicações dos produtos obtidos através desta metodologia vem aumentando ao longo dos anos.¹³

Em 1917 Carl Mannich, por meio de uma reação multicomponente, obtém aminas alquiladas. A reação consiste na mistura de um composto carbonílico (aldeído ou cetona) **10** com uma amina **11** e um aldeído ou cetona não enolizável **12**, tendo como produto final aminas alquiladas, conhecidas como bases de Mannich **13** (Esquema 3). Geralmente é feita em meio aquoso ou alcoólico, sob condições de

catalise ácida, como na metodologia original, ou básica, podendo ser necessário utilizar altas temperaturas, o que nem sempre é conveniente frente a determinados substratos sensíveis a estas condições.¹⁴

Esquema 3 – Reação multicomponente de Mannich



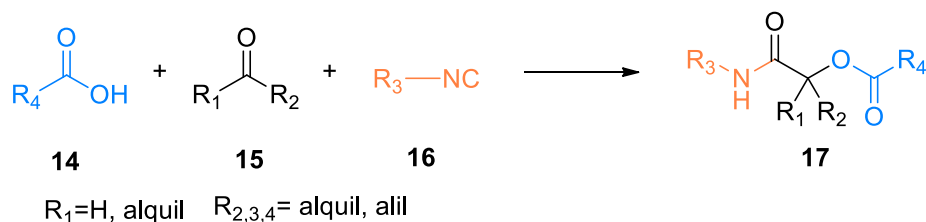
Fonte: Elaborada pela autora (2021)

A reação de Mannich está envolvida na biossíntese de vários metabólitos secundários, como os alcalóides pirrolizidínicos. Em especial a reação de Mannich entre enolatos de lactonas e o sal de eschenmoser (iodeto de dimetilmetilenoimínio) é útil na síntese de α -metilenolactonas, estes são biologicamente importantes, uma vez que as substâncias desta classe são produtos naturais que apresentam atividades antitumorais. Um exemplo é encontrado na síntese da Vernolepina, uma lactona sesquiterpênica de origem natural presente como componente principal da espécie vegetal etíope *Vernoniahymenolepis*. A Vernolepina se destaca quanto às suas pronunciadas atividades biológicas como: eficiente atividade antitumoral (*in vitro* e *in vivo*) e potente ação antibiótica.¹⁴

Uma importante classe de reações multicomponente são aquelas baseadas em isonitrilas (IMCR). Isonitrilas são compostos especialmente interessantes, pois apresentam dupla reatividade, podendo reagir com nucleófilos ou eletrófilos. A química dos isocianetos é fundamentalmente diferente do resto da química orgânica, uma vez que eles são os únicos compostos químicos com átomos de carbono divalentes, e todas as suas reações químicas correspondem a conversões dos átomos de carbono divalentes nos átomos de carbono tetravalentes.¹⁵

A primeira IMCR foi proposta por Mario Passerini em 1921, a metodologia consiste na mistura de ácido carboxílico **14**, um composto carbonílico (aldeído ou cetona) **15** e isonitrila **16**, levando a formação da α -aciloxicarboxiamida **17** (Esquema 4).

Esquema 4 – Reação multicomponente de Passerini

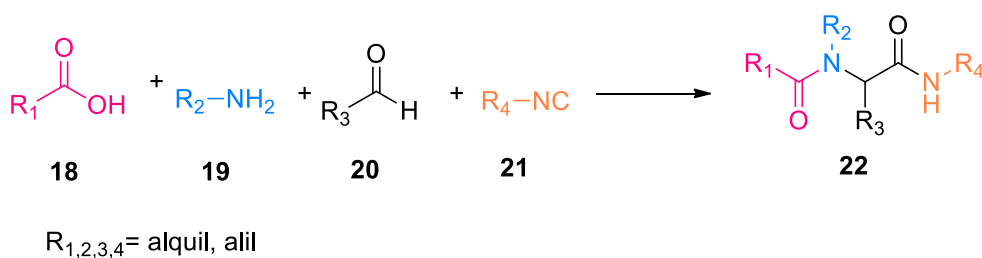


Fonte: Elaborada pela autora (2021)

A reação de Passerini destaca-se em síntese orgânica, pois a porção α -aciloxycarboxiamida é encontrada em diversos produtos naturais farmacologicamente relevantes. Também é amplamente usada para a síntese de diversos heterociclos, policíclicos, macrociclos e de psipeptídeos, um biopolímero análogo a peptídeos com ligações éster em vez de amidas, estes compostos mostram atividades biológicas promissoras, incluindo propriedades antibacterianas, antivirais, antifúngicas e antiinflamatórias. No entanto, seu maior potencial terapêutico futuro está na sua citotoxicidade frente a células cancerosas específicas.¹⁶

Em 1959 Ivar Karl Ugi fez uma grande contribuição à química das reações multicomponentes ao introduzir a primeira reação tetracomponente. A reação de Ugi é uma condensação entre ácido carboxílico **18**, amina **19**, aldeído **20**, e isocianeto **21** obtendo-se como produto uma α -aminoacilamida **22** (Esquema 5).

Esquema 5 – Reação multicomponente de Ugi



Fonte: Elaborada pela autora (2021)

A síntese de Ugi mostra-se efetiva para a obtenção de estruturas como peptídeos lineares e cíclicos, compostos heterocíclicos e produtos naturais de interesse farmacêutico como analgésicos e agentes antibacterianos.¹ E também é relevante industrialmente, por exemplo, o fármaco Crixivan I feito pela Merck, um importante inibidor de protease do HIV, onde a reação Ugi contribui para a síntese

curta do derivado da piperazina que é a principal composto de partida na produção.¹⁷ Estudos recentes relatam o uso da reação de Ugi como tendência para a síntese de cromóforos funcionais, peptóides fluorescentes, aplicados como sondas para bioimagem, seletivos para organelas.¹⁸

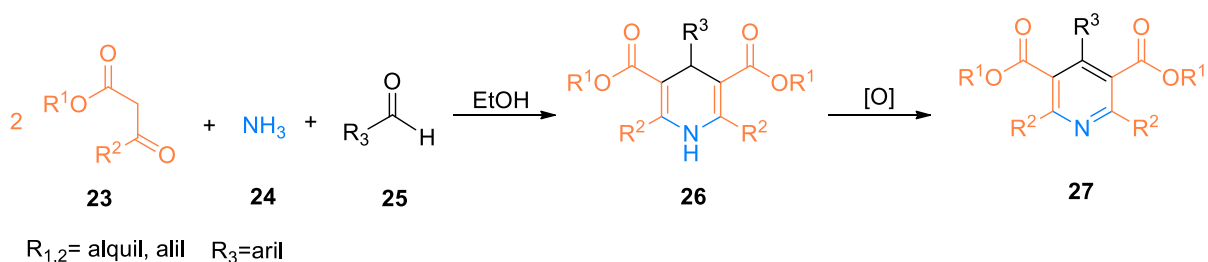
Por muitos anos as reações multicomponentes não foram valorizadas devido à falta de interesse comercial em relação a seus produtos de síntese. Porém, com a descoberta de aplicações biológicas e farmacológicas de alguns dos produtos obtidos, somado às suas vantagens sobre a síntese linear, seu estudo está em expansão. Existem propostas, mas ainda não há consenso sobre o mecanismo destas reações, isto acaba por limitar o desenvolvimento de novos e eficientes sistemas catalíticos e quirais para promover a aplicação dos derivados obtidos por versões enantiosseletivas.¹

3.1.1 Síntese multicomponente de Hantzsch

Desde a proposição correta para a estrutura da piridina, por Wilhem Körner (1869) e James Dewar (1871), este composto torna-se um dos anéis aromáticos mais estudados, isto devido a possibilidade de aplicação de seus derivados em diversas áreas da química e, sobretudo, devido a suas propriedades biológicas.¹⁹

A abordagem sintética mais conhecida foi apresentada por Arthur Hantzsch em 1882. A metodologia clássica é uma MCR e consiste na mistura de dois equivalentes de acetoacetato de etila **23**, um equivalente de amônia **24** e um equivalente de acetaldéido **25**. Ao refluxar a mistura em etanol por um longo período, isola-se a 1,4-dihidropiridina (1,4-DHP) **26**, que posteriormente é oxidada a seu respectivo derivado, uma piridina **27** simetricamente substituída (Esquema 6), também conhecidas como ésteres de Hantzsch.¹

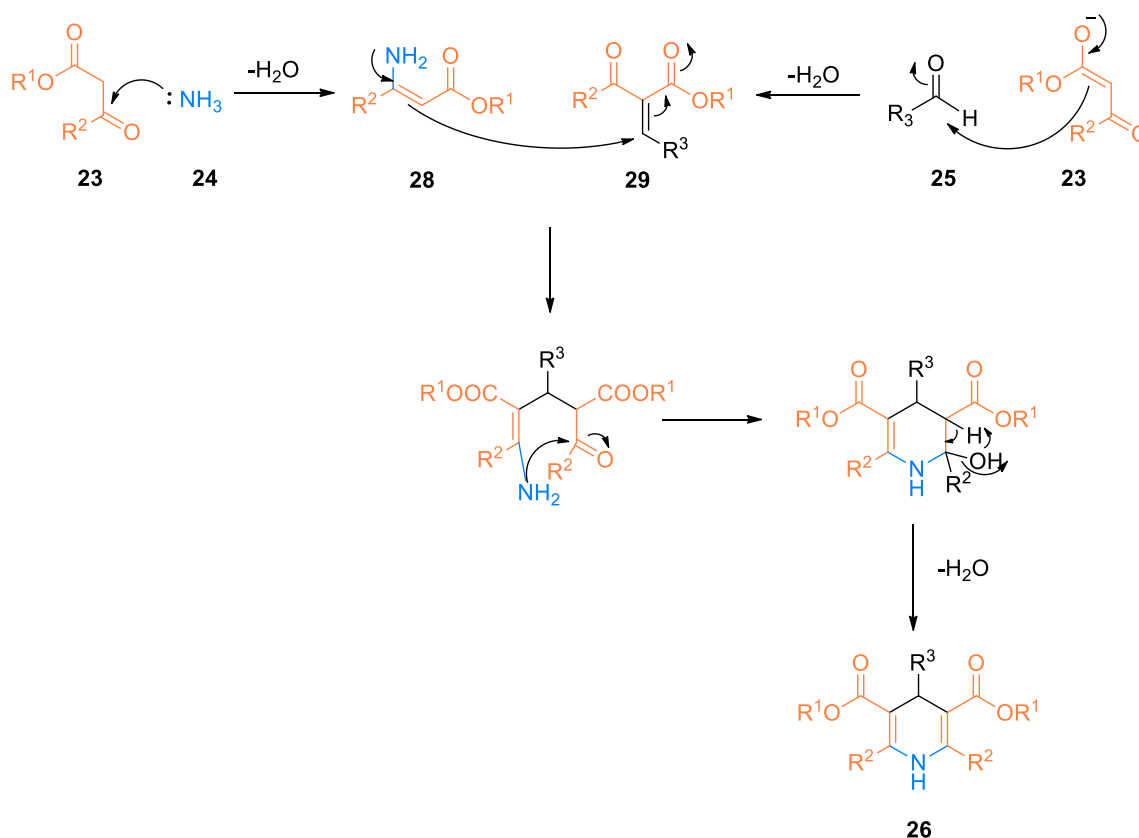
Esquema 6 – Reação multicomponente de Hantzsch



Fonte: Elaborada pela autora (2021)

O mecanismo para a reação de Hantzsch é um dos mais complexos entre todas as MCR, já foram propostos cinco mecanismos diferentes. Recentemente, utilizando técnicas mais sofisticadas, como RMN de ¹⁵N e ¹³C e ESI-MS/MS foi elucidado que sempre há a formação de dois intermediários, a enamina **28** resultado da interação entre a amônia e o acetoacetato de etila e a chalcona **29** formada devido a interação do aldeído e o acetoacetato de etila por fim estes dois intermediários interagem dando origem a 1,4-dihidropiridina.²⁰

Esquema 7 – Mecanismo da reação de Hantzsch

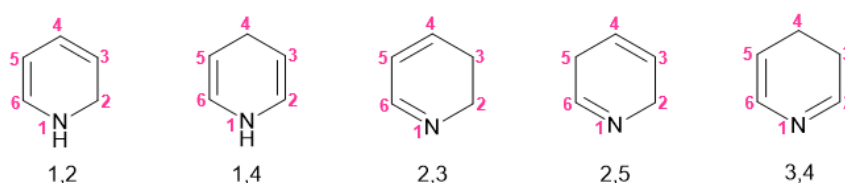


Fonte: Adaptado de Costanzo et al. (2020)

A etapa determinante é a formação da chalcona, além do mais o produto obtido depende das condições reacionais, parâmetros como temperatura, solvente e a presença de base, ou não, podem levar a formação da piridina ou apenas da 1,4-DHP.²⁰

A DHP pode apresentar cinco formas isoméricas (Figura 1), dependendo de onde os dois hidrogênios estão posicionados,²¹ sendo as mais comuns as formas 1,2 e 1,4-DHP, pois são nestas formas que as estruturas possuem o maior número de carbonos de hibridização sp^2 , o que confere uma maior estabilidade à molécula. As seis posições do anel DHP são passíveis a presença de substituintes, possibilitando diversos derivados.²²

Figura 1 – Estruturas de ressonância para a dihidropiridina



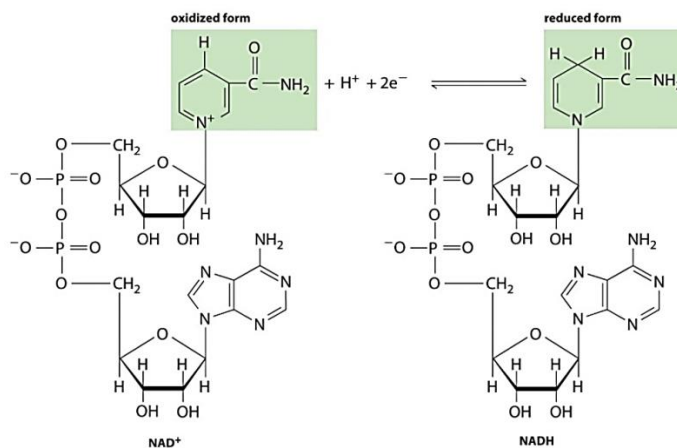
Fonte: Elaborada pela autora (2021)

Em reações de Hantzsch a 1,2-DHP pode formar-se como subproduto. A semelhança de polaridade entre a 1,2-DHP e 1,4-DHP aumenta a dificuldade de separação e purificação. Em um estudo realizado por Peng Li e colaboradores foi descoberto que a formação do isômero 1,4 é favorecido termodinamicamente, visto que a barreira de energia do seu intermediário é menor que a barreira de energia do intermediário da 1,2-DHP. A fim de superar essa barreira de energia foi realizado um experimento com irradiação de micro-ondas e diferentes condições reacionais, finalmente foi possível obter 1,2-DHP e 1,4-DHP com alta quimiosseletividade.²³

A síntese de Hantzsch ganhou relevância no meio científico, apenas após a descoberta que a 1,4-DHP, tem a capacidade de atuar em mecanismos de transferência de hidrogênio. Muito similar ao funcionamento da coenzima dinucleótido de nicotinamida e adenina (NAD), sendo que é através desta que se fazem importantes processos de oxirredução do metabolismo humano, onde o sitio ativo para que este tipo de reação ocorra é uma 1,4-DHP (Figura 2). Atualmente as 1,4-DHP do tipo ésteres de Hantzsch são usadas como análogo de baixo peso molecular da NAD,

e tem sido aplicado como “agente doador de hidrogênio” em reduções biomiméticas.^{2,24}

Figura 2 – Estrutura química da coenzima NAD, destacando-se o anel piridínico



Fonte: Google imagens (2021)

Em 1971 começou-se a comercialização do primeiro fármaco a base de 1,4-DHP, usado para o tratamento de doenças cardiovasculares. Porém apenas em 1983 que se entendeu o mecanismo de ação como bloqueador, também chamado como antagonista, do canal de cálcio.

A variação da concentração do íon cálcio no meio celular é fundamental para desencadear os processos de relaxamento e contração da musculatura lisa vascular.²² O transporte para o meio intracelular do Ca^{+2} ocorre por meio de diferentes canais, os mais importantes são os canais de voltagem-dependente. Há, pelo menos seis destes, nomeados como L, N, P, Q, R e T. No sistema cardiovascular são encontrados dois deles, o canal L e o T.²⁵

Os canais do tipo L são altamente sensíveis as 1,4-DHP,²⁶ sua estrutura proteica é composta pelas subunidades α_1 , α_2 , β , γ e δ ²⁷ e a 1,4-DHP tem a capacidade de impedir o fluxo de cálcio na célula ao ligar-se seletivamente à unidade α_1 . Essa propriedade confere aos antagonistas características anti-hipertensivas, pois a redução dos níveis de Ca^{+2} nas células musculares lisas favorece a diminuição da resistência vascular periférica, devido à vasodilatação causada pelo relaxamento da musculatura lisa.²²

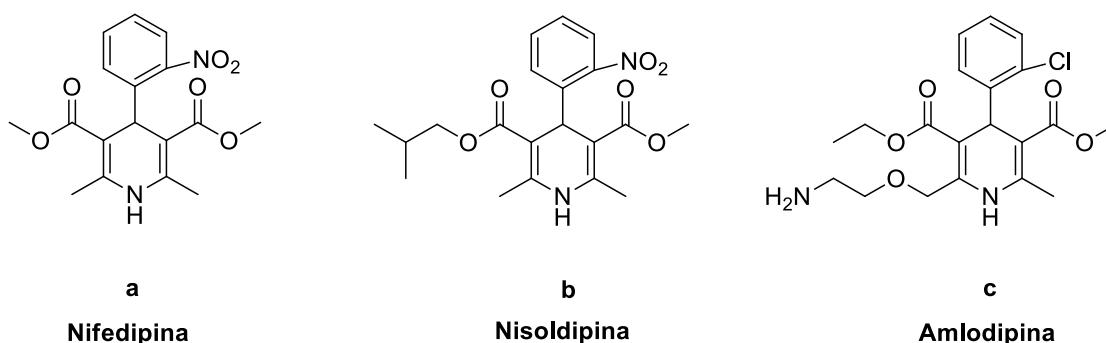
Existe uma ampla biblioteca de 1,4-DHP usadas como agentes anti-hipertensivos, de acordo com a sua farmacocinética elas são classificadas como de

primeira, segunda e terceira geração. As de primeira geração podem ser representadas pela Nifedipina (Figura 3a), este foi o primeiro exemplar a ser comercializado, apresentam rápida absorção, causam uma queda rápida e acentuada da pressão arterial. Um reflexo negativo é a elevação da frequência cardíaca o que pode resultar em um infarto agudo de miocárdio.²⁸

A segunda geração destaca-se a Nisoldipina (Figura 3b), quando comparada com a primeira, apresenta uma melhor farmacocinética e aumento da seletividade vascular. Como consequência, esta segunda geração caracteriza-se pela prolongada duração de ação e uma diminuição dos efeitos adversos mediados por vasodilatação. Porém esses compostos podem apresentar efeitos anti-hipertensivos flutuantes durante 24 horas após a administração, abrupta redução da atividade, ou ainda problemas relacionados com a biodisponibilidade.²⁸

Compostos da terceira geração são caracterizados por interagirem com elevada especificidade no sítio ativo dos complexos canais de cálcio e por apresentarem uma longa duração de ação. Por exemplo, a Amlodipina (Figura 3c) apresenta um tempo de meia-vida maior do que as demais 1,4-DHP, taquicardia reflexa ocorre com menor incidência e mantém níveis plasmáticos constantes.²⁸

Figura 3 – Estrutura química de antagonistas de cálcio derivados da 1,4-dihidropiridina

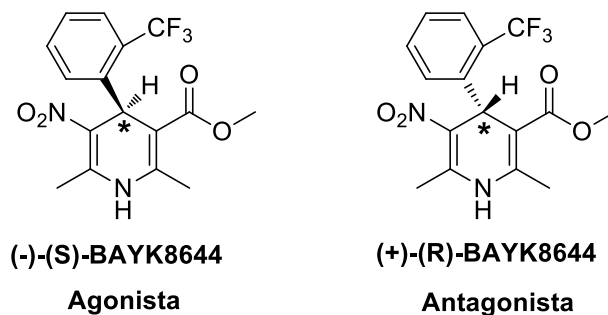


Fonte: Elaborada pela autora (2021)

O desenvolvimento da síntese estereosseletiva de 1,4-DHP é uma das prioridades da química medicinal. Quando os substituintes do lado esquerdo diferem daqueles do lado direito a molécula torna-se quiral, com C4 sendo o centro estereogênico. Enantiômeros de 1,4-DHP assimétrico frequentemente mostram diferentes atividades biológicas e podem ter até um perfil de ação oposto. Por

exemplo, no caso do BAYK8644, onde o enantiômero (-)-S-BAYK8644 é agonista do canal de cálcio e o seu correspondente (+)-R-BAYK8644 é um antagonista (Figura 4).²⁹

Figura 4 – Estrutura para os enantiômero do composto BAYK8644



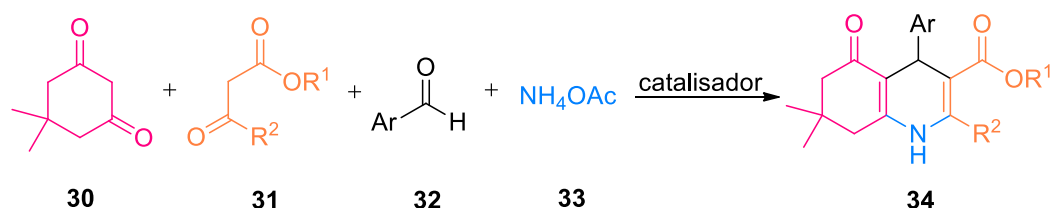
Fonte: Elaborada pela autora (2021)

Embora a atividade anti-hipertensiva seja a mais proeminente ao se falar sobre a atividade biológica de dihidropiridinas, existem derivados que encontram as mais diversas aplicações, como antibactericida, anticâncer, antileishmanial, anticoagulante, anticonvulsante, antimicrobiana, antitubercular, antimalárico, inibidores de protease do HIV-1, entre outras.³⁰

3.1.1.1 Polihidroquinolina

Apesar de ser a mais citada, o escopo da reação de Hantzsch não se limita apenas a síntese de 1,4-DHP. Utilizando-se a metodologia de Hantzsch também é possível obter uma outra classe de compostos bioativos, as polihidroquinolinas (PHQ). Para a síntese utiliza-se uma reação tetracomponente entre dimedona **30**, acetoacetato de metila **31**, aldeído aromático **32** e acetato de amônio **33** resultando na polihidroquinolina **34** (Esquema 8).³¹

Esquema 8 – Reação multicomponente de polihidroquinolinas



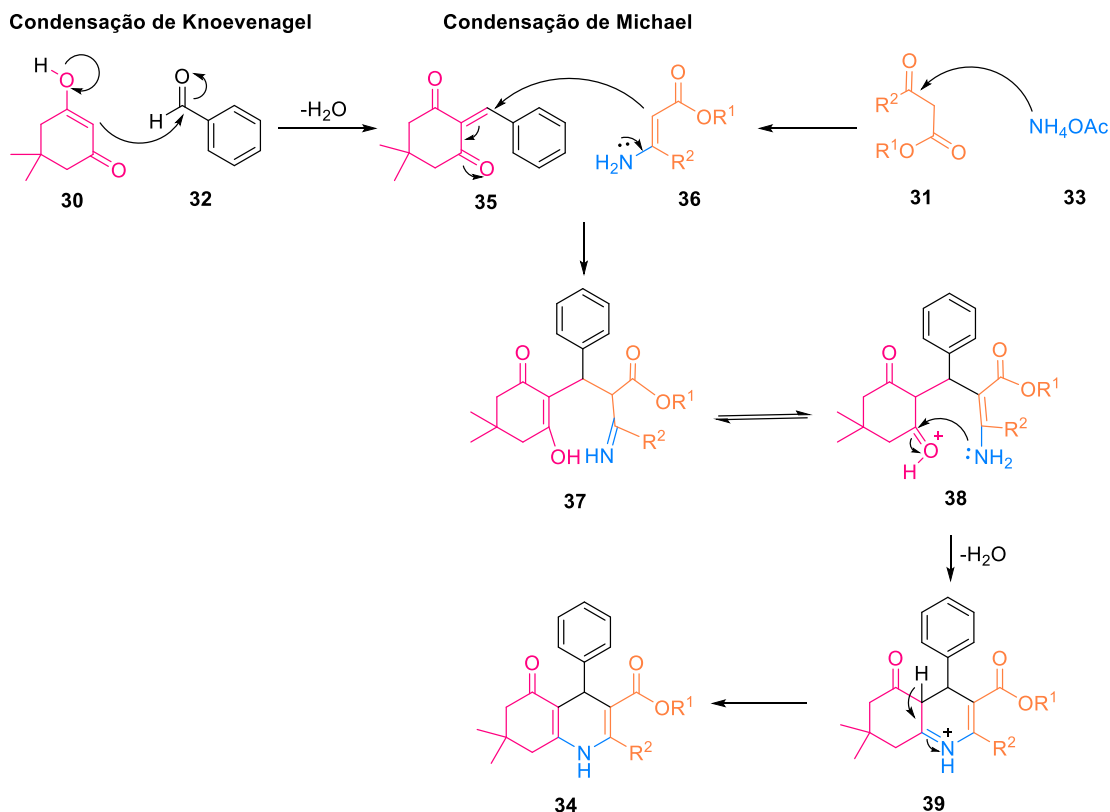
R_{1,2}= alquil, alil Ar=aromático

Fonte: Elaborada pela autora (2021)

Quinolinas são estruturas que apresentam um núcleo de 1,4-DHP e são compostos muito importantes devido às suas propriedades farmacológicas. Há exemplos de derivados aplicados como antimalárico, anti-inflamatório, antiasmático, antibacteriano e agente inibidor da tirosina quinase.³²

O método clássico de síntese tetracomponente sofre desvantagens como longos tempos de reação, uso de grandes quantidades de solventes orgânicos e baixos rendimentos. Tendo em vista a importância biológica dos derivados da PHQ, métodos que visam melhores rendimentos, condições reacionais e rotas enantiosseletivas³³ têm sido relatados. Como o uso da catalise metálica através de nanopartículas metálicas,³⁴ nanopartículas metálicas suportadas em sílica sulfonada,³⁵ ou não metálica como o uso de HY-zeolite,³⁶ biopolímero,³⁷ irradiação de micro-ondas³⁸ ou líquidos iônicos.³⁹ Os métodos citados mostram-se eficientes, entretanto o uso de altas temperaturas, alto custo associado, catalisadores que são prejudiciais ao meio ambiente e tempos de reação mais longos limitam o uso. Por isso, a busca por melhores métodos para a síntese de derivados de PHQ ainda são uma necessidade.³² Um estudo recente utilizando líquido iônico como catalisador visou entender o mecanismo de formação da PHQ (Esquema 9).³⁹

Esquema 9 – Mecanismo de formação da polihidroquinolina



Fonte: Adaptado de Behjatmanesh-Ardakani et al. (2021)

O observado foi que a primeira etapa na síntese é uma condensação de Knoevenagel, este tipo de condensação precisa de um hidrocomposto gen-ativo ou carbânion, semelhante à condensação de aldol, é uma adição nucleofílica de um composto de hidrogênio ativo a um grupo carbonil. Neste caso a dimedona **30** é o composto que apresenta o hidrogênio ativo e o aldeído aromático **32** é o composto carbonílico, porém a dimedona apresenta um equilíbrio entre suas formas ceto e enol, enol é a forma adequada para a reação de condensação, os dados teóricos do estudo mostram que sem o líquido iônico, a forma cetônica é mais estável do que a forma enol. Isso mostra que o líquido iônico, como um catalisador, é o que desloca o equilíbrio para a forma enol e viabiliza acontecer a condensação Knoevenagel. Após a reação de desidratação, uma cetona α,β -insaturada é produzida, composto **35**. Simultaneamente o acetoacetato reage com o acetato de amônio formando uma enamina **36**, outro composto carbonil α,β -insaturado.

A etapa subsequente é uma reação de condensação de Michael entre estes dois compostos α,β -insaturados formados anteriormente, resultando na formação do

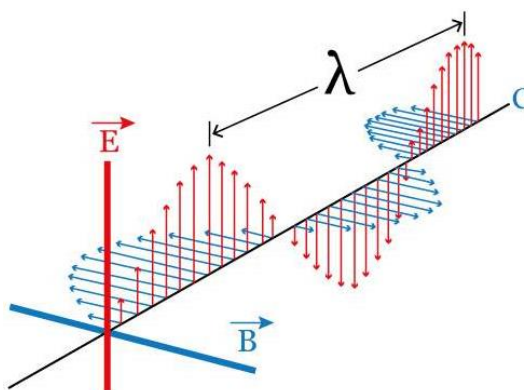
composto **37**. Os dados mostram que a adição de Michael é termodinamicamente favorável, o que significa que líquido iônico chega a estabilizar o estado de transição nesta etapa, mas não é um efeito tão relevante quanto o observado na condensação de Knoevenagel. Portanto a condensação de Knoevenagel é a etapa determinante. O processo final de ciclização tem energia de barreira zero.

O composto **37** então tautomeriza, resultando no composto **38**. Por fim ocorre uma condensação intramolecular que leva a formação da PHQ.³⁹

3.2 ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA

Em meados do século XIX James Clerk Maxwell propôs que a luz nada mais é que a propagação, no espaço, de campos elétrico (\vec{E}) e magnético (\vec{B}), ou seja, é uma onda eletromagnética. Estes campos devem ser perpendiculares entre si, o produto vetorial aponta no sentido de propagação da onda e variam com a mesma frequência, portanto, estão em fase⁴⁰(figura 5).

Figura 5 - Representação espacial de como os campos elétricos e magnéticos compõem uma onda eletromagnética



Fonte: Google imagens (2021)

Laureado com o Nobel de física em 1921 o artigo publicado por Albert Einstein (1905) sobre o efeito fotoelétrico, trata da quantização da energia, proposta inicialmente por Max Planck, em 1900, trazendo a hipótese de que “a luz consiste em pequenos pacotes de energia discretos, ou quantum, que se comportam como partículas chamadas fótons”.⁴¹ O conceito sobre o que é a luz é então ampliado a uma visão dual de partícula-onda, assim quando um fóton é emitido por uma fonte, podemos interpretar sua trajetória como a propagação de uma onda de probabilidade,

porém quando a luz interage com a matéria é como se fosse feita de partículas, pois a interação é localizada e envolve uma transferência instantânea de energia e momento.⁴⁰

Em teoria a energia da luz monocromática é proporcional à sua frequência (ν) (Equação 1), e inversamente proporcional ao comprimento de onda (λ) (Equação 2). Em outras palavras, quanto maior o comprimento da onda, menor será sua energia. Geralmente o comprimento de onda é dado na unidade do nanômetro, nm, (10^{-9} m), outra comum medição é o seu inverso, chamado de número de onda ($\bar{\nu}$) medido em cm^{-1} .⁴²

$$E=h\nu \text{ (Equação 1)}$$

Onde:

E: energia (quantum) (J)

h: constante de Planck, $6,62 \times 10^{-34}$ (J·s)

ν : frequência (Hz)

$$\nu=\frac{c}{\lambda} \text{ (Equação 2)}$$

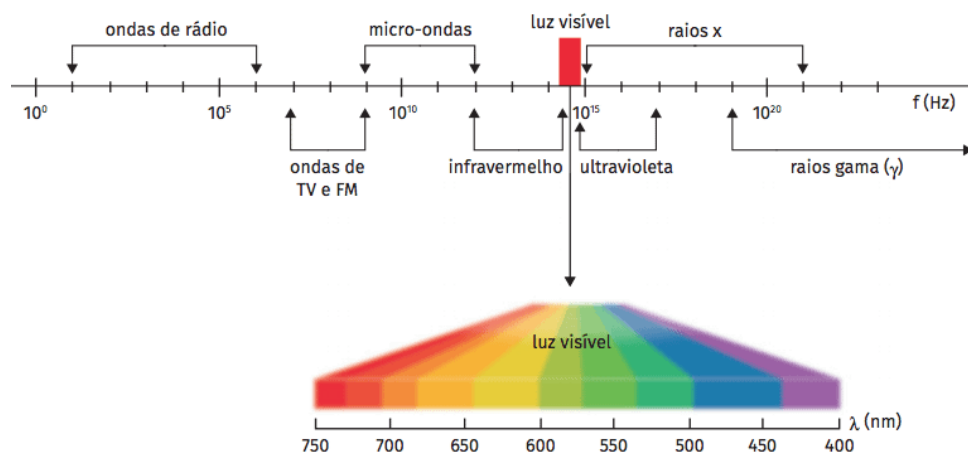
Onde:

ν : frequência (Hz)

c: velocidade da luz no vácuo 3×10^8 (m/s)

λ : comprimento de onda (nm)

Um espectro eletromagnético (Figura 6) é um intervalo completo de todas as possíveis frequências para uma onda eletromagnética. Estende-se desde ondas de baixa frequência, como as ondas de rádio, até as ondas de maior frequência, como a radiação gama. O espectro é dividido por faixas de frequências, que recebem nomes específicos dependendo de como foram produzidas e de como serão usadas. Não há um consenso sobre os limites de cada faixa, pois os diferentes tipos de onda nesse limite acabam por ser indistinguíveis.⁴³

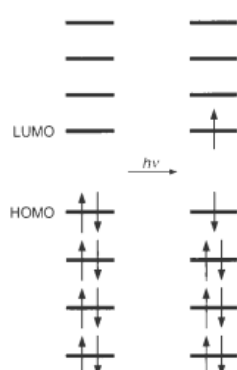
Figura 6 – Espectro eletromagnético

Fonte: Google imagens (2021)

3.2.1 Absorção Molecular

Quando a matéria é exposta a luz ou nada acontece ou ela absorve um fóton. A absorção deste fóton, na grande maioria das vezes, resulta em um processo fotofísico, ou seja, a estrutura química da molécula permanece inalterada ao fim do processo. A absorção molecular está associada a promoção de um elétron do estado fundamental para um de mais alta energia, chamado de estado excitado.⁴² As energias necessárias para fazer isso estão na faixa do ultravioleta ou visível. Geralmente esta transição eletrônica ocorre a partir do orbital molecular ocupado mais alto (HOMO) para o orbital vazio mais baixo (LUMO). Onde, para a maioria das moléculas orgânicas mais simples, a energia necessária que o fóton precisa ter para que ocorra este tipo de transição varia entre 125 a 650 kJ/mol (Figura 7).⁴⁴

Figura 7 – Representação dos orbitais de fronteira antes (esquerda) e depois (direita) da absorção de um fóton



Fonte: ANSLYN (2006)

Sabe-se que uma molécula pode ocupar apenas níveis discretos de energia. Os níveis eletrônicos de energia são definidos por uma possível distribuição espacial dos elétrons onde, a multiplicidade de spin (Equação 3) indica o número de possíveis estados quânticos de um sistema com um número quântico de spin total (S) (Equação 4).

$$M = 2S + 1 \text{ (Equação 3)}$$

Onde:

M: multiplicidade

S: número quântico de spin total

$$S = \sum m_s \text{ (Equação 4)}$$

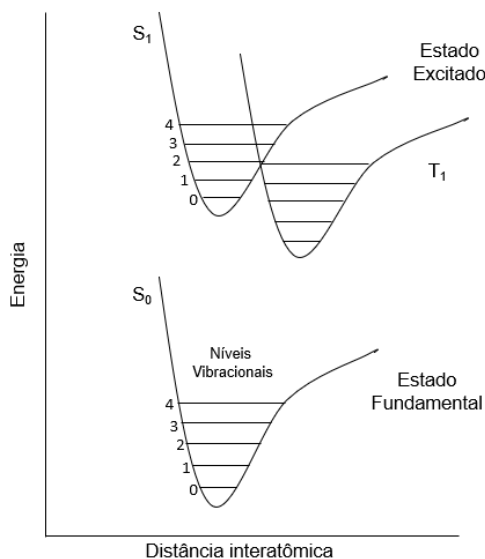
Onde:

S: número quântico de spin total

m_s : número quântico de spin (-1/2 ou +1/2)

Quando dois elétrons de spins opostos estão pertencem a um orbital no estado fundamental e destes é promovido a um orbital de maior energia se, os números quânticos de spin forem opostos, teremos $S=0$ onde tem exatamente um possível estado pois $M=1$ sendo desta forma chamado de estado singlete (S_n). Se, no estado excitado o spin tiver o mesmo número quântico que no estado fundamental, então $S=1$, $M=3$ e teremos um sistema que apresenta possíveis três estados de igual energia, então denominado de estado triplete (T_n). Níveis eletrônicos são melhores representadas através da curva de potencial de Morse (Figura 8). Pelo diagrama também é possível observar que estes níveis eletrônicos ainda são desdobrados em níveis vibracionais (0, 1, 2, 3, ...).

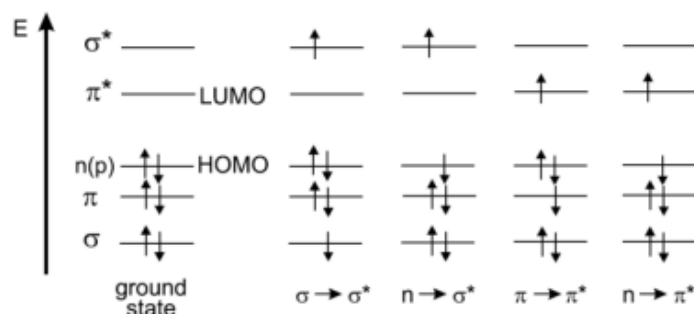
Figura 8 – Curva de energia potencial em função da distância internuclear



Fonte: Elaborada pela autora (2021)

Existem quatro tipos de transições eletrônicas (Figura 9). A do tipo $\sigma \rightarrow \sigma^*$ devido à grande estabilidade da ligação σ é uma transição que necessita de uma grande quantidade de energia para que ocorra, aparecendo no ultravioleta distante. A do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ são observadas em compostos saturados contendo átomos com pares de elétrons não-ligantes, como O, N, S e halogênios, são transições proibidas e possuem intensidade moderada. A transição $n \rightarrow \pi^*$ é usualmente observada em compostos que possuem heteroátomo como parte de um sistema insaturado desde que o par isolado não se sobreponha no espaço ao sistema π , são consideradas sobreposições espacialmente proibidas por simetria de orbital e por isso apresentam valores de ϵ de baixa intensidade. As transições do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ apresentam uma intensa absorvidade molar, geralmente são observadas em moléculas com insaturações isoladas.

Figura 9 – Níveis de energia HOMO e LUMO e possíveis transições eletrônicas.



Fonte: Google imagens (2021)

Um dos princípios mais básicos na fotoquímica é a lei de Grotthuss–Draper que afirma que apenas a luz que é absorvida por uma entidade química pode causar mudança fotoquímica.⁴⁵ E de acordo com a lei Stark-Einstein, uma molécula só vai absorver luz para provocar uma única transição eletrônica, se a energia deste fóton corresponder a diferença entre o estado fundamental e algum estado excitado.⁴²

A probabilidade para que uma transição ocorra é baseada no princípio de Frank-Condon, o qual prediz que transições eletrônicas mais prováveis são aquelas em que a configuração nuclear do estado excitado é semelhante à do estado fundamental. Isto baseado na aproximação de Born-Oppenheimer a qual trata de forma independente o núcleo e os elétrons, a grande diferença de massa entre estes somado ao fato de que a absorção é um processo muito rápido, cerca de 10^{-18} segundos, pode-se considerar que o núcleo permanece inalterado durante o processo.⁴⁴

Em termos de mecânica quântica as transições devem obedecer a certas restrições de simetria, as transições nas quais se preserva a multiplicidade do spin são as que têm a maior probabilidade de ocorrer. Assim, se partir de um estado fundamental singlete S_0 terminará no estado excitado singlete S_1 . Da mesma forma, se o estado fundamental for tripleto T_0 o estado excitado será tripleto T_1 . Caso o fóton tiver energia o suficiente para excitar a molécula para um estado singlete mais alto, como S_2 ou S_3 este tipo de transição pode ocorrer. No entanto, segundo a regra de Kasha, se em estados eletrônicos excitados de maior energia, as moléculas tendem a perder energia, de forma não-radiativa, até atingir o estado vibracional básico do estado eletrônico de excitação.⁴² Esse processo de relaxamento vibracional é tão rápido, na ordem de 10^{-13} - 10^{-15} segundos, que se considera que os processos de

desativação sempre se originam do primeiro estado excitado S_1 ou T_1 até o estado fundamental S_0 ou T_0 .⁴⁵

A análise quantitativa da absorção pode ser feita pela lei de Lambert-Beer. Esta lei postula que a intensidade de um feixe de luz monocromático decresce exponencialmente à medida que o caminho óptico percorrido e a concentração da espécie absorvente aumenta aritmeticamente (Equação 5).⁴⁶

$$I = I_0 \cdot 10^{-\epsilon cb} \text{ (Equação 5)}$$

Onde:

I_0 : Intensidade da luz incidente

I : Intensidade de luz transmitida

b : comprimento do caminho óptico (cm)

c : concentração (mol/L)

ϵ : coeficiente de extinção molar (L/mol·cm)

Utilizando-se logaritmo na base 10 na Equação 5, temos (Equação 6):

$$-\log \frac{I}{I_0} = \epsilon \cdot c \cdot b \text{ (Equação 6)}$$

O termo $-\log(I/I_0)$ foi denominado densidade óptica (DO) ou absorbância (A).⁴⁵ A fim de se facilitar em termos de cálculos o caminho óptico (b) costuma ser um centímetro. Então a relação torna-se (Equação 7).⁴⁶

$$A = \epsilon \cdot c \text{ (Equação 7)}$$

Onde:

A : absorbância (nm)

ϵ : coeficiente de extinção molar (L/mol·cm)

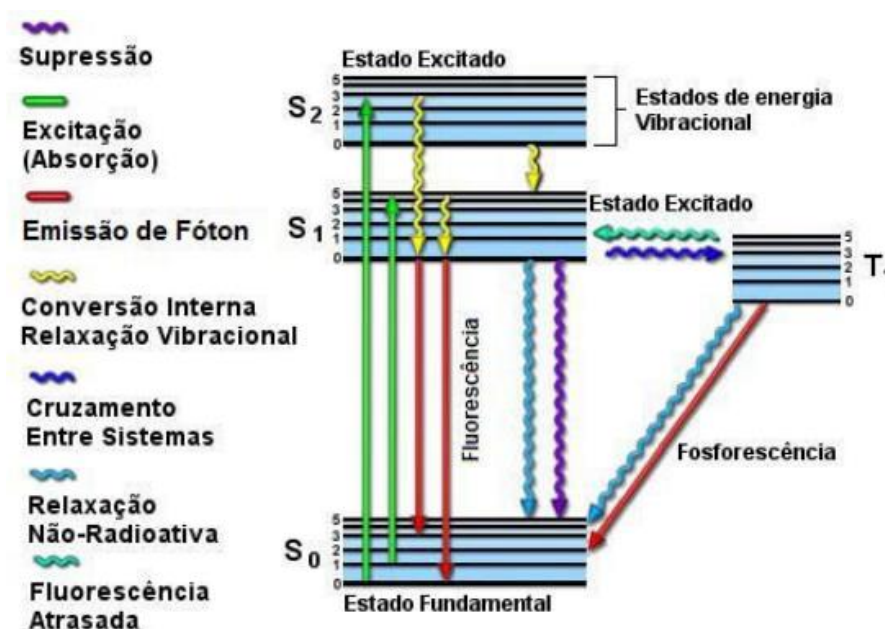
c : concentração (mol/L)

Entretanto são necessários alguns cuidados com o preparo da amostra, pois existem alguns casos que causam desvios a lei de Lambert-Beer. Por exemplo, se a luz não for monocromática, em soluções muito diluídas, ou em soluções muito concentradas há uma perda de linearidade.

3.2.2 Fluorescência

Após o processo de absorção a molécula passa para o processo de perda desta energia absorvida e retorno ao estado fundamental, chamado de desativação. Existem os processos ditos não radiativos, ou seja, que não envolvem a perda de energia através da emissão de um fóton, que são conversão interna e relaxação vibracional, cruzamento entre sistemas, supressão, relaxação triplete-singlete. E os radiativos, fluorescência e fosforescência. Estes processos geralmente ilustrados pelo diagrama de Jablonski (Figura 10).⁴⁴

Figura 10 – Diagrama de Jablonski



Fonte: WIETHAUS (2010)

O fóton emitido no processo de desativação apresenta menor energia que o fóton absorvido, este efeito foi observado pela primeira vez por G.G Stokes em 1852 e por isso é denominado lei de Stokes.⁴⁶ Esta perda de energia do fóton no estado excitado pode ocorrer devido a colisões da molécula com o solvente⁴⁴ e também devido a dissipação de energia ao relaxar vibracionalmente até o estado vibracional básico do estado eletrônico de excitação, regra de Kasha, como citado anteriormente. Devido a relação inversamente proporcional entre a energia e o comprimento de onda geralmente a banda de emissão encontra-se e maiores comprimentos de onda que a banda de absorção.

Outra consequência da regra de Kasha é que o perfil do espectro de emissão independe do comprimento de onda usado para excitação. Mesmo com a excitação em níveis eletrônicos e vibracionais mais elevados, o excesso de energia tende a ser rapidamente dissipado até o nível vibracional básico do estado excitado.⁴⁵

A fluorescência pode ser quantificada através de uma razão denominada rendimento quântico (Φ) (Equação 8), que por sua vez é determinado pelas constantes relativas (k_i) de desativação (Equação 9):

$$(\Phi) = \frac{\text{número de fótons emitidos}}{\text{número de fótons absorvidos}} \quad (\text{Equação 8})$$

$$(\Phi) = \frac{K_f}{K_f + K_{ph} + K_{ic} + K_{ec} + K_{isc} + K_{pd} + K_d} \quad (\text{Equação 9})$$

Onde:

K_f : fluorescência

K_{ph} : fosforescência

K_{ic} : conversão interna

K_{ec} : conversão externa

K_{isc} : cruzamento entre sistemas

K_{pd} : predissociação

K_d : dissociação

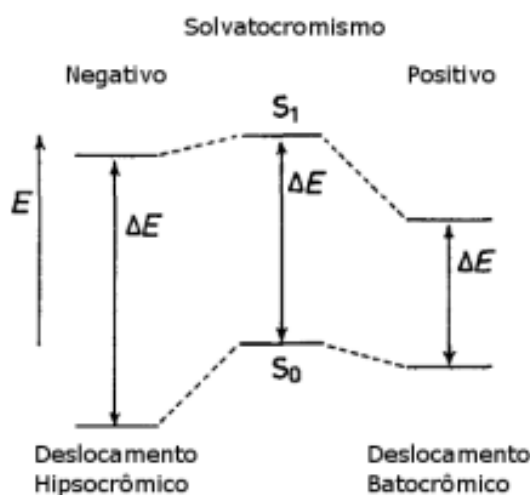
Aumento do rendimento quântico se dá por decréscimo dos fatores que promovem desativação não-radiativa. Substâncias muito fluorescentes são aquelas com os maiores rendimentos quânticos, aproximando-se da unidade, como rodaminas.⁴⁶

3.2.3 Solvatocromismo

Como já discutido, os fenômenos de absorção eletrônica são intrinsecamente dependentes da configuração eletrônica da molécula e esta pode ser influenciada por fatores externos, como a polaridade, temperatura e ambiente químico.

É dado o nome de solvatocromismo a influência que o solvente pode desempenhar no perfil espectroscópico de determinado composto. A interação soluto-solvente aumenta concomitantemente com o aumento da polaridade do solvente, depende do quanto o estado fundamental ou excitado é mais fortemente estabilizado, resultando em um deslocamento hipsocrômico ou batocrômico.⁴⁴ Sendo o deslocamento batocrômico aquele que “diminui” a diferença de energia entre os estados fundamental e excitado, resultando em deslocamentos da banda de absorção e emissão para maiores comprimentos de onda e o deslocamento Hipsocrômico o que aumenta a diferença de energia e desloca as bandas para menores comprimentos de onda (Figura 11).

Figura 11 – Efeito do solvatocromismo no gap de energia entre S_0 e S_1



Fonte: WIETHAUS (2010)

3.2.4 Transferência de Carga Intramolecular

É um fenômeno induzido pela polaridade do solvente, geralmente observado em moléculas que apresentam um grupo doador e um retirador de elétrons e tem impacto direto no perfil da banda de emissão. Em solventes com maior polaridade, uma segunda banda de emissão aparece.

Esta mudança no perfil da banda de emissão está associada a um estado localmente excitado e a transferência de carga causada pela torção da molécula. Após a excitação um estado localmente excitado é formado do qual um estado de transferência de carga intramolecular com grande momento de dipolo é produzido.

4. METODOLOGIA

4.1 MATERIAIS E MÉTODOS

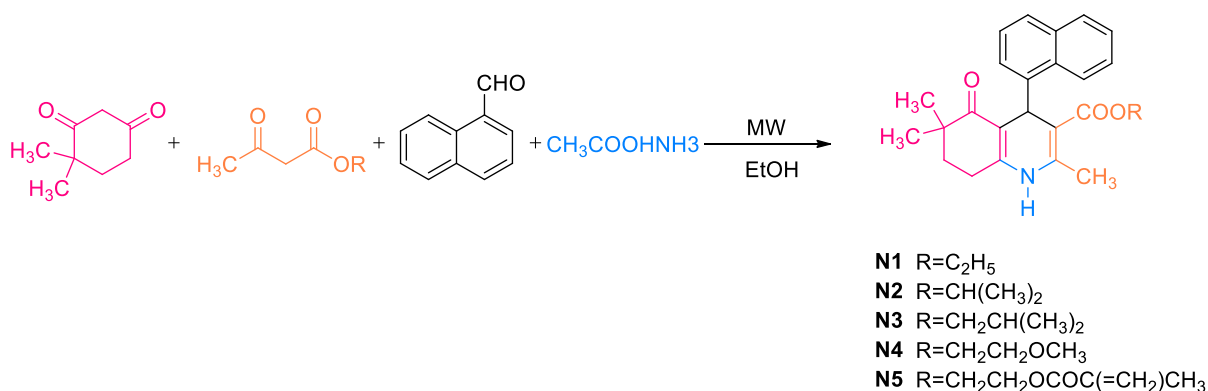
Todos os produtos químicos usados neste estudo foram adquiridos da Aldrich e Fluka (Steinheim, Alemanha). As reações foram realizadas em um aparelho de microondas Discover (CEM). A cromatografia de camada (TLC) foi executada em folhas de alumínio Merck (Darmstadt, Alemanha), gel de sílica 60 F 254, fase móvel de acetato de etila-hexano: (1:1).⁴⁷ Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C foram obtidos em soluções de dimetilsulfóxido (DMSO-*d*₆) em um Varian. Espectrômetro digital FT-NMR de alto desempenho Mercury 400, 400 MHz (Palo Alto, CA, EUA). As mudanças químicas são relatadas em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano.⁴⁷

Para os estudos fotofísicos foram usados solventes de grau espectroscópico diclorometano, acetonitrila e 1,4-dioxano (Merck). Os espectros de absorção foram registrados em um espectrofotômetro Shimadzu UV-2450PC, os espectros de emissão de fluorescência e excitação foram medidos no espectrofluorímetro Shimadzu modelo RF-5301PC. O rendimento quântico da fluorescência foi feito a 25°C em solventes de grau espectroscópico usando o regime óptico diluído. Sulfato de quinina em H₂SO₄ 1M foi usado como padrão de rendimento quântico. Todos os experimentos foram realizados em 25°C em uma faixa de concentração de 10⁻⁶ M.

4.2 SÍNTESE

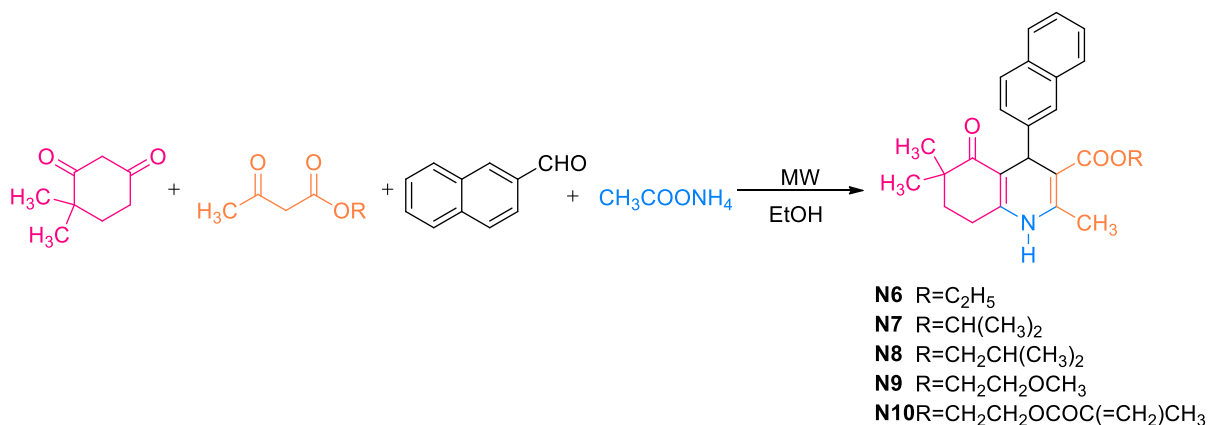
O procedimento geral para a preparação dos derivados segue a metodologia de Hantzsch, uma mistura de quatro componentes. Em um único frasco de pressão de micro-ondas com capacidade para 35 mL são adicionados 2,0 mmol 4,4-dimetil-1,3-ciclohexanodiona, 2,0 mmol de 1- ou 2-naftaldeído, 2,0 mmol de um alquil acetoacetato apropriado e 10 mmol de acetato de amônio em 5,0 mL de etanol, são então aquecidos sob irradiação de micro-ondas (potência 50 W, temperatura máxima 120°C) por 5 minutos. Depois da conclusão da reação, monitorada por TLC, a mistura de reação foi vertida em gelo-água e o precipitado obtido foi filtrado e cristalizado de etanol-água. (Esquemas 10-11).⁴⁷

Esquema 10 – Síntese dos derivados 1-naftil



Fonte: Elaborada pela autora (2021)

Esquema 11 – Síntese dos derivados 2-naftil



Fonte: Elaborada pela autora (2021)

4.3 ESTUDOS TEÓRICOS

Os cálculos teóricos foram realizados pelo Grupo de Química Teórica (GQT) do IQ/UFRGS a partir da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) e da Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT) usando o pacote Gaussian 16.⁴⁸ O funcional escolhido foi o CAM-B3LYP,⁴⁹ por se tratar de um funcional híbrido de troca-correlação com correções de longo alcance. A otimização da geometria dos estados fundamental e excitado e a análise vibracional foram realizadas no nível cc-pVDZ,⁵⁰ enquanto as transições eletrônicas e a análise da população foram consideradas no nível jun-cc-pVTZ.⁴⁹ Este protocolo já vem sendo utilizado pelo GQT e fornece resultados confiáveis em diferentes abordagens e projetos.⁵¹⁻⁵⁴ As cargas e

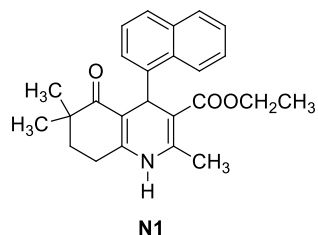
os momentos dipolares foram calculados usando um método baseado em grade (ChelpG).⁵⁵ Para considerar o efeito do solvente (1,4-dioxano, acetonitrila e dimetilsulfóxido) nos cálculos, o Polarizable Continuum Model (PCM)⁵⁶ foi escolhido. A análise de transferência de carga foi realizada usando o protocolo DCT⁵⁷ em conjunto com o software Multiwfn.⁵⁸ Todas as imagens foram renderizadas com o software CHEMCRAFT.⁵⁹

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA

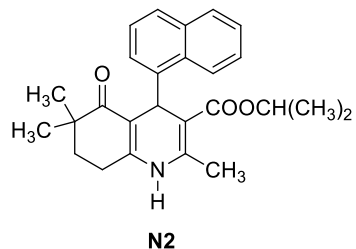
Os compostos obtidos foram caracterizados utilizando técnicas espectroscópicas clássicas de caracterização e estão apresentados a seguir:

Etil-2,6,6-trimetil-4-(1-naftil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxilato (N1)



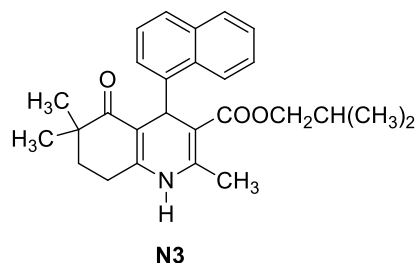
Rendimento: 80%. P.f.: 210–212°C. Anal, calcd, C₂₅H₂₇NO₃: C, 77,09; H, 6,99; N, 3,60%, Encontrado: C, 77,05; H, 6,95; N, 3,62%. IR (cm⁻¹): 3291 (N–H), 1694 (C=O, éster), 1642 (C=O, cetona). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,74 (3H, s, 6-CH₃), 0,85 (3H, t, J=7,2 Hz, CH₂CH₃), 0,96 (3H, s, 6-CH₃), 1,61-1,76 (2H, m, H-7), 2,28 (3H, s, 2-CH₃), 2,50–2,56 (2H, m, H-8), 3,74 (2H, m, J=7,2 Hz, CH₂CH₃), 5,60 (1H, s, H-4), 7,31–8,69 (7H, m, Ar-H), 9,14 (1H, s, N–H). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 13,8 (COOCH₂CH₃), 18,1 (2-CH₃), 23,0 (6-CH₃), 24,1 (C-8), 24,9 (6-CH₃), 31,4 (C7), 34,0 (C-6), 40,0 (C-4), 58,8 (COOCH₂CH₃), 105,1 (C-3), 110,8 (C-4a), 124,8, 125,0, 125,80, 125,83, 126,1, 127,5, 130,3, 132,6, 135,2, 143,9, 147,0 (C-2), 149,2 (C-8a), 167,0 (COOCH₂CH₃), 199,5 (C-5).

Isopropil-2,6,6-trimetil-4-(1-naftil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxilato (N2)



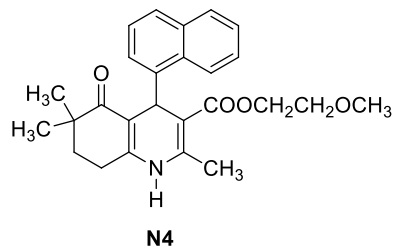
Rendimiento: 73%. P.f.: 211–213°C. Anal, calcd, C₂₆H₂₉NO₃: C, 77,39; H, 7,24; N, 3,47%, Encontrado: C, 77,34; H, 7,26; N, 3,45%. IR (cm⁻¹): 3293 (N–H), 1691 (C=O, éster), 1637 (C=O, cetona). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,74 (3H, s, 6-CH₃), 0,96 (3H, s, 6-CH₃), 1,04 (3H, d, J = 6,0 Hz, CH(CH₃)₂), 1,18 (3H, d, J = 6,0 Hz, CH(CH₃)₂), 1,60–1,74 (2H, m, H-7), 2,29 (3H, s, 2-CH₃), 2,49–2,55 (2H, m, H-8), 4,62 (1H, m, CH(CH₃)₂), 5,57 (1H, s, H-4), 7,31–8,72 (7H, m, Ar-H), 9,11 (1H, s, N–H). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 18,1 (2-CH₃), 20,8 (CH(CH₃)₂), 21,5 (CH(CH₃)₂), 23,0 (6-CH₃), 24,1 (C-8), 24,9 (6-CH₃), 31,5 (C-7), 34,0 (C-6), 40,0 (C-4), 65,7 (CH(CH₃)₂), 105,6 (C-3), 110,7 (C-4a), 124,7, 125,0, 125,7, 126,0, 126,2, 126,3, 127,5, 130,4, 132,5, 143,7, 147,1 (C-2), 149,2 (C-8a), 166,4 (COOCH(CH₃)₂), 199,5 (C-5).

Isobutil-2,6,6-trimetil-4-(1-naftil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxilato (N3)



Rendimiento: 72%. P.f.: 170–172°C. Anal, calcd, C₂₇H₃₁NO₃: C, 77,67; H, 7,48; N, 3,35%, Encontrado: C, 77,71; H, 7,45; N, 3,34%. IR (cm⁻¹): 3299 (N–H), 1697 (C=O, éster), 1646 (C=O, cetona). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,50 (3H, d, J = 6,8 Hz, CH(CH₃)₂), 0,63 (3H, d, J = 6,8 Hz, CH(CH₃)₂), 0,74 (3H, s, 6-CH₃), 0,96 (3H, s, 6-CH₃), 1,47–1,59 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1,59–1,75 (2H, m, H-7), 2,31 (3H, s, 2-CH₃), 2,49–2,55 (2H, m, H8), 3,46–3,56 (2H, m, CH₂CH(CH₃)₂), 5,61 (1H, s, H-4), 7,31–8,73 (7H, m, ArH), 9,17 (1H, s, N–H). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 18,2 (2-CH₃), 19,0 (CH(CH₃)₂), 22,5 (6-CH₃), 24,0 (C-8), 25,3 (6-CH₃), 27,8 (CH(CH₃)₂), 34,3 (C-7), 36,7 (C-6), 39,9 (C-4), 69,7 (COOCH₂), 102,6 (C-3), 108,9 (C-4a), 125,1, 125,8, 126,5, 127,1, 127,3, 127,8, 131,5, 132,8, 135,4, 138,7, 145,1, 145,9 (C-2), 150,0 (C-8a), 166,2 (COOCH₂), 199,8 (C-5).

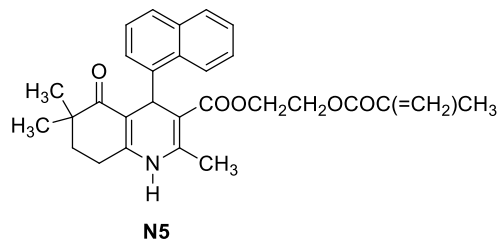
2-Metoxyetil-2,6,6-trimetil-4-(1-naftil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxilato (N4)



Rendimiento: 78%. P.f.: 197–199°C. Anal, calcd, C₂₆H₂₉NO₄: C, 74,44; H, 6,97; N, 3,34%, Encontrado: C, 74,42; H, 7,01; N, 3,33%. IR (cm⁻¹): 3299 (N–H), 1696 (C=O, éster), 1660 (C=O, cetona). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,74 (3H, s, 6-CH₃), 0,96 (3H, s, 6-CH₃), 1,61–2,56 (4H, m, H-7,8), 2,29 (3H, s, 2-CH₃), 3,11 (3H, s, OCH₃), 3,21 (2H, m, COOCH₂), 3,84 (2H, m, CH₂CH₂OCH₃), 5,60 (1H, s, H-4), 7,31–8,70 (7H, m, Ar-H), 9,18 (1H, s, N–H). RMN de ¹³C (100 Hz, DMSO-*d*₆, δ/ppm):

18,2 (2-CH₃), 23,0 (6-CH₃), 24,1 (C-8), 24,9 (6-CH₃), 31,4 (C-7), 33,9 (C-6), 40,0 (C-4), 57,8 (CH₂CH₂OCH₃), 62,0 (COOCH₂), 69,5 (CH₂CH₂OCH₃), 104,8 (C-3), 110,8 (C-4a), 124,9, 125,0, 125,7, 125,8, 126,1, 126,2, 127,5, 130,3, 132,7, 144,3, 146,8 (C-2), 149,2 (C-8a), 166,9 (COOCH₂), 199,5 (C-5).

2-(Metacrililoixi)etil-2,6,6-trimetil-4-(1-naftil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxilato (N5)

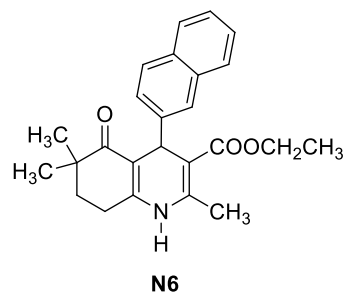


Rendimiento: 75 %. P.f.: 155–157°C. Anal, calcd, C₂₉H₃₁NO₅: C, 73,55; H, 6,60; N, 2,96%, Encontrado: C, 73,50; H, 6,57; N, 2,95%. IR (cm⁻¹): 3291 (N–H), 1703 (C=O, éster), 1655 (C=O, cetona). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,73 (3H, s, 6-CH₃), 0,95 (3H, s, 6-CH₃), 1,62–1,72 (2H, m, H-7), 1,79 (3H, s, C(CH₃)=CH₂), 2,29 (3H, s, 2-CH₃), 2,49–2,56 (2H, m, H-8), 3,92–4,04 (4H, m, OCH₂CH₂O), 4,99 (1H, s, H-4), 5,59–5,88 (2H, m, C(CH₃)=CH₂),

7,31–8,68 (7H, m, Ar-H), 9,20 (1H, s, N–H). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 18,4 (2-CH₃), 18,7 (C(CH₃)=CH₂), 22,8 (6-CH₃), 24,2 (C-8), 25,0 (6-CH₃), 34,1 (C-7), 36,3 (C-6), 40,1 (C-4), 61,2 (OCH₂CH₂O), 62,9 (OCH₂CH₂O), 102,6 (C-3), 109,1 (C-4a),

125,1, 125,7 (carbonos do naftil), 126,6 (C(CH₃)=CH₂), 127,2, 127,4, 127,5, 131,5, 132,7, 133,8, 134,7, 135,2 (C(CH₃)=CH₂), 145,1, 145,5 (C-2), 149,6 (C-8a), 166,0 (COOCH₂CH₂), 167,1 (CO(CH₃)=CH₂), 199,5 (C-5).

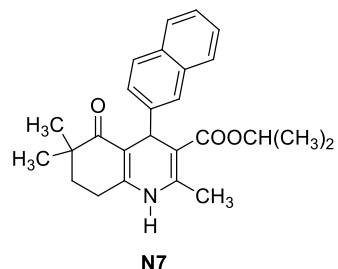
Etil-2,6,6-trimetil-4-(2-naftil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxilato (N6)



Rendimento: 80%. P.f.: 244–246°C. Anal, calcd, C₂₅H₂₇NO₃: C, 77,09; H, 6,99; N, 3,60%, Encontrado: C, 77,06; H, 6,95; N, 3,59%. IR (cm⁻¹): 3289 (N–H), 1695 (C=O, éster), 1666 (C=O, cetona). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,86 (3H, s, 6-CH₃), 0,99 (3H, s, 6-CH₃), 1,13 (3H, t, J = 7,08 Hz, CH₂CH₃), 1,68–1,77 (2H, m, H-7), 2,31 (3H, s, 2-CH₃), 2,50–2,55 (2H, m, H-8), 3,98 (2H, q, J = 7,08 Hz, CH₂CH₃), 5,04 (1H, s, H-4), 7,36–7,81 (7H, m, Ar-H), 9,14 (1H, s, N–H). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 14,1 (COOCH₂CH₃), 18,3 (2-CH₃), 22,9 (6-CH₃), 24,1 (C-8), 25,0 (6-CH₃), 34,1 (C7), 36,2 (C-6), 40,0 (C-4),

59,0 (COOCH₂CH₃), 102,9 (C-3), 108,9 (C-4a), 125,1, 125,15, 125,7, 126,6, 127,2, 127,3, 127,6, 131,5, 132,7, 145,0, 145,1 (C-2), 149,8 (C-8a), 166,9 (COOCH₂CH₃), 199,5 (C-5).

Isopropil-2,6,6-trimetil-4-(2-naftil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxilato (N7)

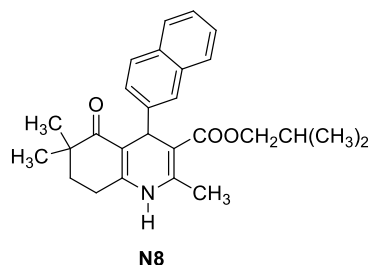


Rendimento: 76%. P.f.: 258–260°C. Anal, calcd, C₂₆H₂₉NO₃: C, 77,39; H, 7,24; N, 3,47%, Encontrado: C, 77,35; H, 7,22; N, 3,44%. IR (cm⁻¹): 3283 (N–H), 1702 (C=O, éster), 1665 (C=O, cetona). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,86 (3H, s, 6-CH₃), 0,99 (3H, s, 6-CH₃), 1,02 (3H, d, J = 6,2 Hz, CH(CH₃)₂), 1,19 (3H, d, J = 6,2 Hz, CH(CH₃)₂), 1,60–1,75 (2H, m, H-7), 2,29 (3H, s, 2-CH₃), 2,50–2,56 (2H, m, H-8), 4,78–4,81 (1H, m, CH(CH₃)₂), 5,01 (1H, s, H-4), 7,36–7,80 (7H, m, Ar-H), 9,10 (1H, s, N–H). RMN de ¹³C (100

MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 18,2 (2-CH₃), 21,5 (CH(CH₃)₂), 21,8 (CH(CH₃)₂), 22,9 (6-CH₃), 24,1 (C-8), 25,0 (6-CH₃), 34,1 (C-7), 36,4

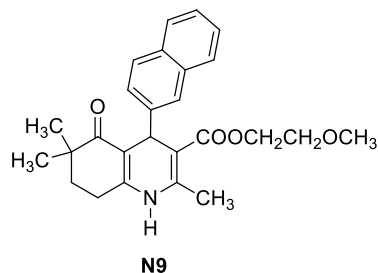
(C-6), 40,0 (C-4), 66,0 (CH(CH₃)₂), 103,3 (C-3), 108,9 (C-4a), 125,0, 125,3, 125,7, 126,7, 127,23, 127,29, 127,5, 131,5, 132,6, 144,7, 145,2 (C2), 149,9 (C-8a), 166,4 (COOCH(CH₃)₂), 199,4 (C-5).

Isobutil-2,6,6-trimetil-4-(2-naftil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxilato (N8)



Rendimiento: 73%. P.f.: 291–293°C. Anal, calcd, C₂₇H₃₁NO₃: C, 77,67; H, 7,48; N, 3,35%, Encontrado: C, 77,70; H, 7,45; N, 3,32%. IR (cm⁻¹): 3288 (N–H), 1696 (C=O, éster), 1663 (C=O, cetona). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,77 (3H, d, J = 6,8 Hz, CH(CH₃)₂), 0,79 (3H, d, J = 6,8 Hz, CH(CH₃)₂), 0,85 (3H, s, 6-CH₃), 0,99 (3H, s, 6-CH₃), 1,63–1,74 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1,76–1,83 (2H, m, H-7), 2,34 (3H, s, 2-CH₃), 2,49–2,53 (2H, m, H8), 3,67–3,75 (2H, m, OCH₂CH(CH₃)₂), 5,06 (1H, s, H-4), 7,37–7,79 (7H, m, Ar-H), 9,17 (1H, s, N–H). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 18,4 (2-CH₃), 18,9 (CH(CH₃)₂), 22,9 (6-CH₃), 24,1 (C-8), 25,1 (6-CH₃), 27,2, (CH(CH₃)₂) 34,0 (C-7), 36,2 (C-6), 40,0 (C-4), 69,2 (COOCH₂), 102,6 (C-3), 109,1 (C-4a), 125,1, 125,7, 126,6, 127,2, 127,4, 127,5, 131,5, 132,7, 135,2, 138,5, 145,1, 145,5, 149,6, 166,9 (COOCH₂), 199,5 (C-5).

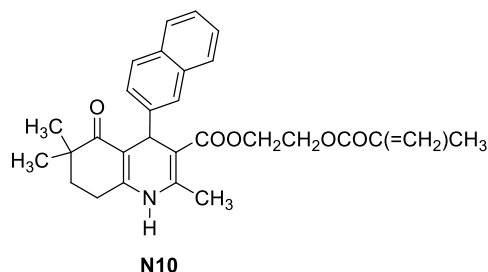
2-Metoxietil-2,6,6-trimetil-4-(2-naftil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxilato (N9)



Rendimiento: 85%. P.f.: 176–178°C; Anal, calcd, C₂₆H₂₉NO₄: C, 74,44; H, 6,97; N, 3,34 %, Encontrado: C, 74,38; H, 6,94; N, 3,37 %. IR (cm⁻¹): 3296 (N–H), 1692 (C=O, éster), 1667 (C=O, cetona). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,87 (3H, s, 6-CH₃), 0,99 (3H, s, 6-CH₃), 1,71–2,57 (4H, m, H-7,8), 2,30 (3H, s, 2-CH₃), 3,24 (3H, s, OCH₃), 3,49 (2H, m, COOCH₂), 4,06 (2H, m, CH₂CH₂O), 5,04 (1H, s, H-4), 7,37–7,80 (7H, m, ArH), 9,17 (1H, s, N–H). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 18,3 (2-CH₃), 22,9 (6-CH₃), 24,1 (C-8), 25,0 (6-CH₃), 34,1 (C-7), 36,2 (C-6), 40,1 (C-4), 57,9 (CH₂CH₂OCH₃), 62,2 (COOCH₂), 69,9

(CH₂CH₂OCH₃), 102,8 (C-3), 108,9 (C-4a), 125,0, 125,1, 125,6, 126,6, 127,2, 127,3, 127,6, 131,6, 132,7, 145,1, 145,3 (C-2), 149,9 (C-8a), 166,8 (COOCH₂), 199,5 (C-5).

Benzil-2,6,6-trimetil-4-(2-naftil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxilato (N10)



Rendimento: 70%. P.f.: 173–175°C. Anal, calcd, C₃₀H₂₉NO₃: C, 79,80; H, 6,47; N, 3,10%, Encontrado: C, 79,78; H, 6,49; N, 3,09%. IR (cm⁻¹): 3308 (N–H), 1698 (C=O, éster), 1651 (C=O, cetona). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,85 (3H, s, 6-CH₃), 0,98 (3H, s, 6-CH₃), 1,68–2,55 (4H, m, H-7,8), 2,33 (3H, s, 2-CH₃), 4,97, 5,05 (2H, J_{AB} = 13,2 Hz, COOCH₂C₆H₅), 5,06 (1H, s, H-4), 7,16–7,80 (7H, m, Ar-H), 7,16–7,80 (5H, m, C₆H₅), 9,21 (1H, s, N–H).

RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 18,8 (2-CH₃), 23,4 (6-CH₃), 24,6 (C-8), 25,5 (6-CH₃), 34,5 (C-7), 36,7 (C-6), 40,6 (C-4), 65,2 (COOCH₂C₆H₅), 102,9 (C-3), 109,6 (C-4a), 125,6, 125,7, 126,1, 127,1, 127,7, 127,9, 128,11, 128,15, 128,2, 128,6, 132,1, 133,2, 135,1, 136,9, 137,1, 145,5, 146,4 (C-2), 150,2 (C-8a), 167,1 (COOCH₂C₆H₅), 200,0 (C-5),

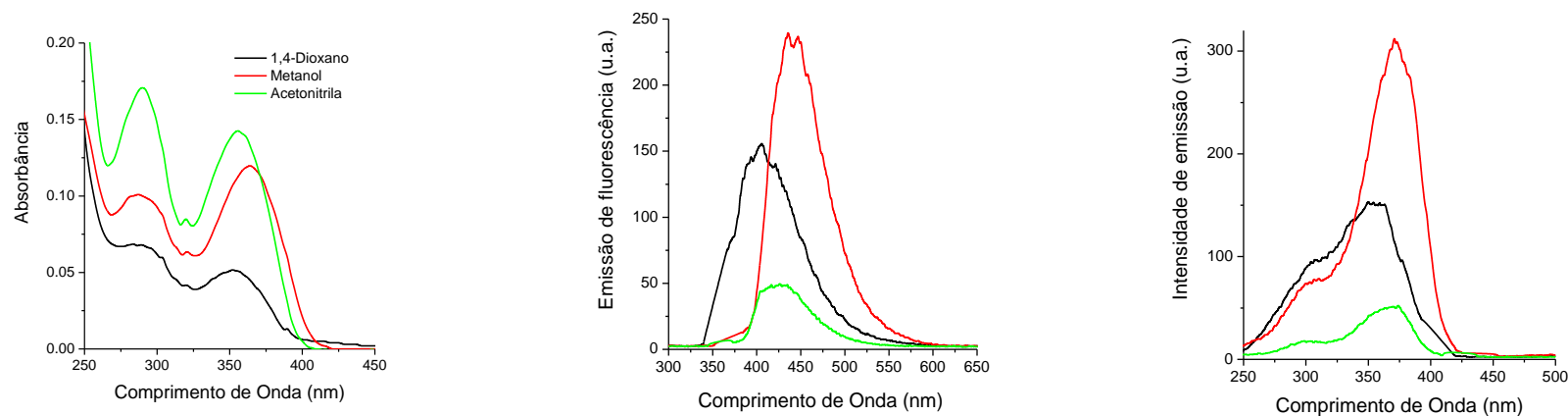
5.2 ESTUDO FOTOFÍSICO

Inicialmente foram preparadas soluções estoque de cada uma das moléculas e para isto foi solubilizado 1,0 mg em 1,0 mL de dimetilsulfóxido (DMSO). A partir destas soluções foi realizado o estudo fotofísico em solução. Em uma cubeta foi adicionado uma alíquota de 10 μL, da solução estoque, em 3,0 mL do solvente em estudo, 1,4-dioxano, metanol ou acetonitrila. A cubeta foi então adicionada no espectrofotômetro de UV-vis e foi feita uma varredura por todos os comprimentos de onda da região do ultravioleta e visível. Depois de obtido qual o comprimento de onda no qual se encontra o máximo de absorção do composto, a cubeta foi transferida para um espectrofluorímetro de emissão e exposta ao comprimento de onda máximo da absorção onde se

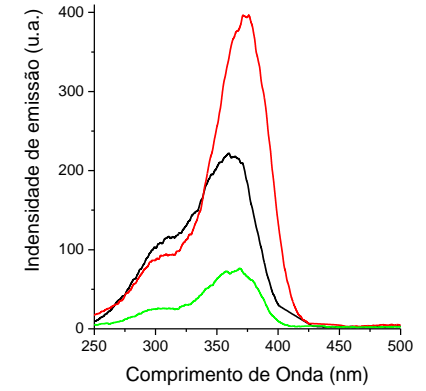
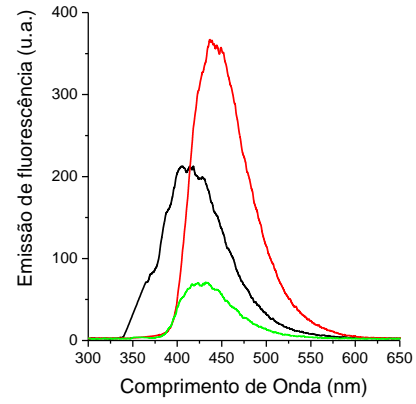
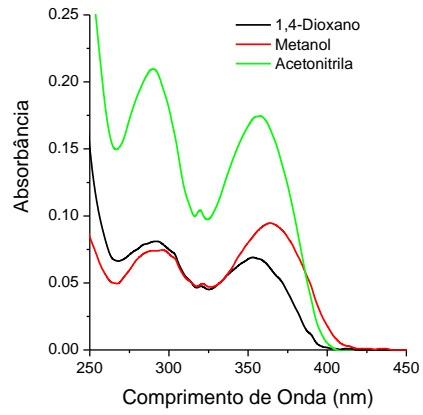
obtem o espectro de emissão. O comprimento de onda do máximo de emissão é usado para obter-se o espectro de excitação. Todos os espectros obtidos são apresentados na Figura 12. Os dados relevantes da caracterização fotofísica estão apresentados nas Tabelas 1 e 2.

Figura 12 – Espectros de absorção (esquerda), emissão (meio) e excitação (direita) de fluorescência dos derivados N1-N10 em solução.

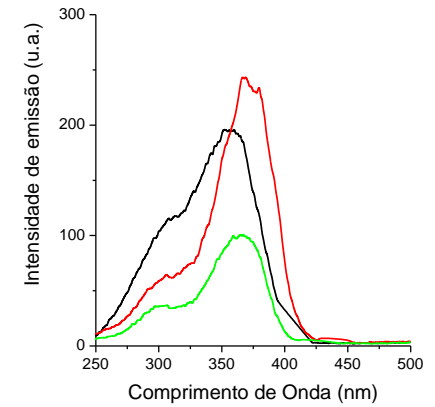
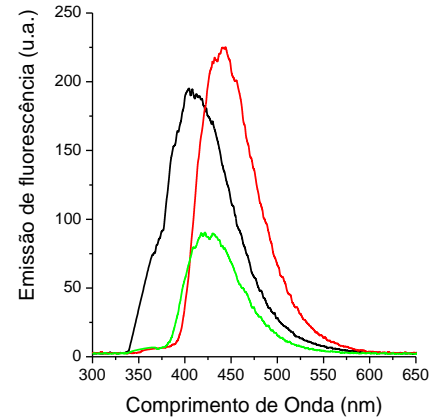
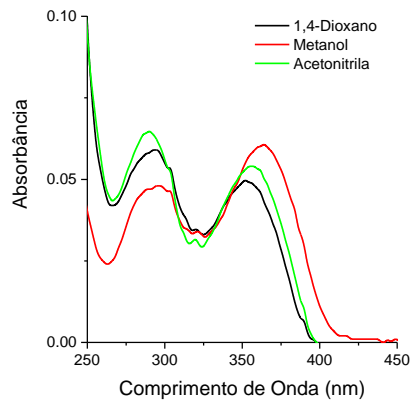
N1



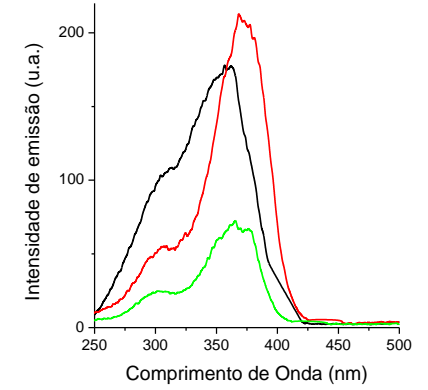
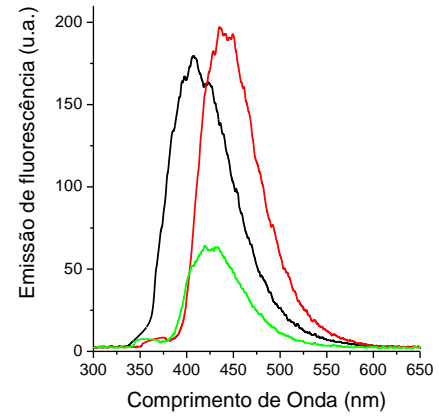
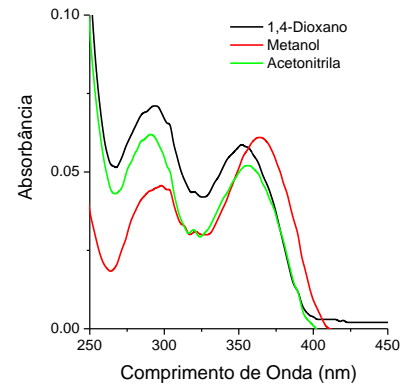
N2



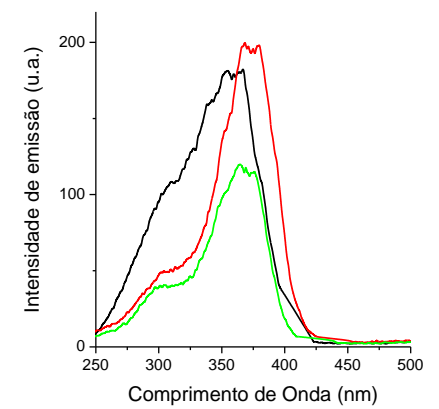
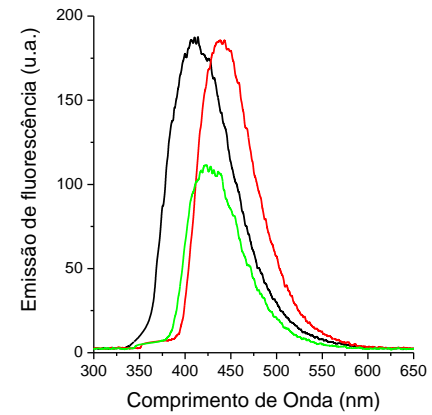
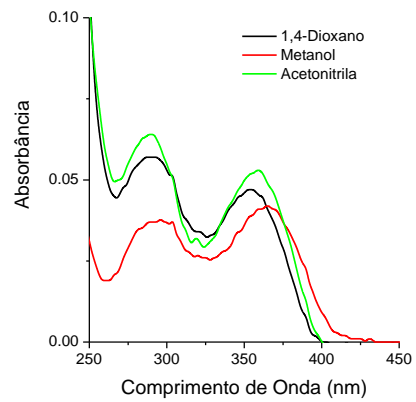
N3



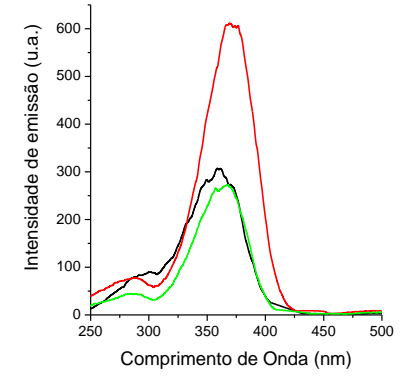
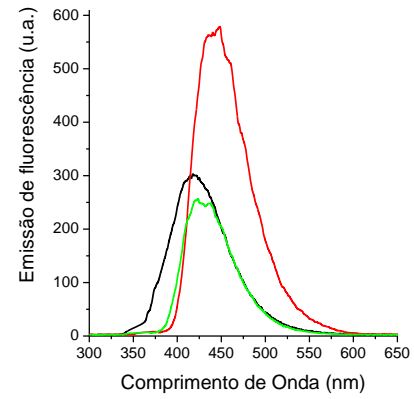
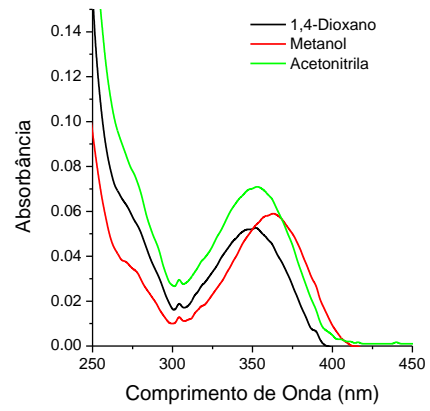
N4



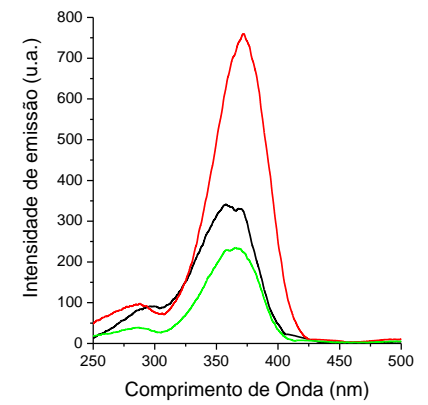
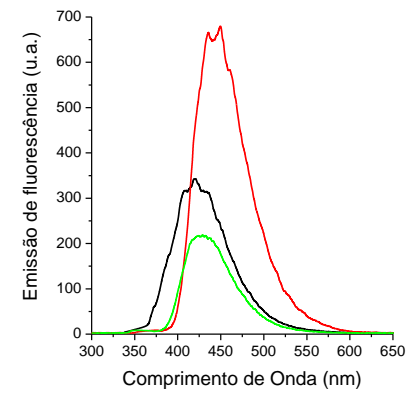
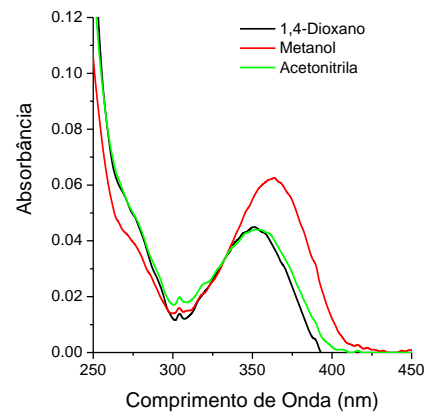
N5



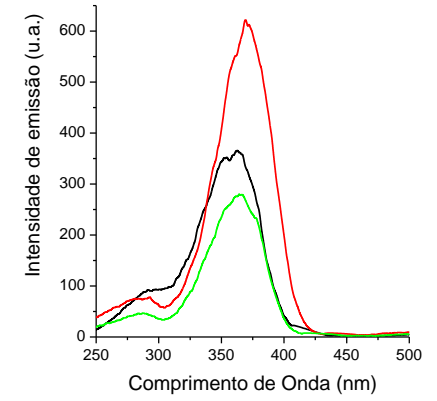
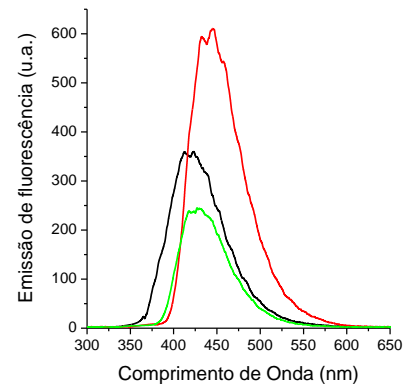
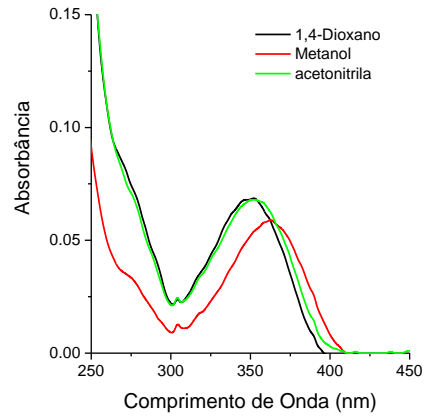
N6



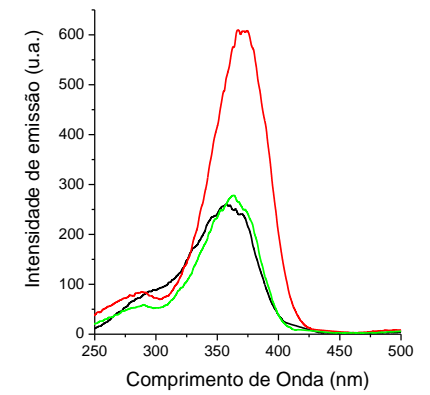
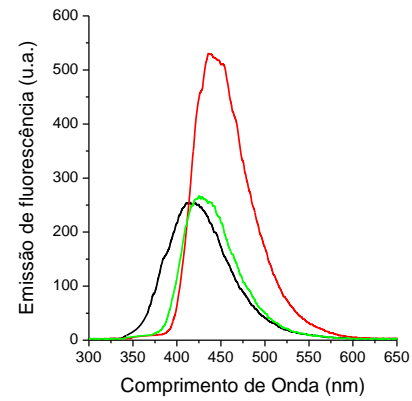
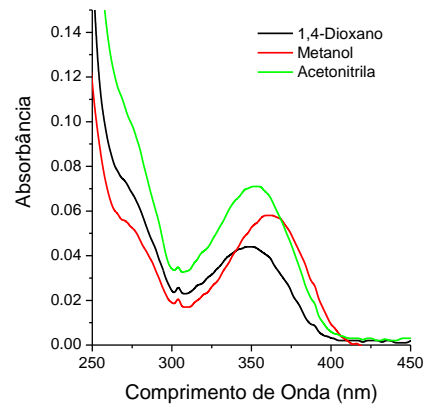
N7



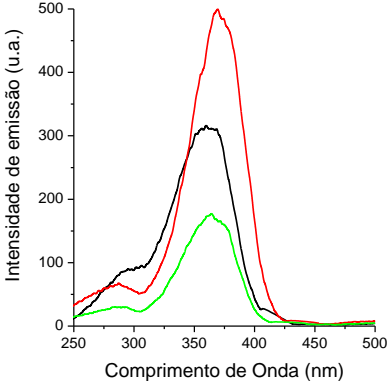
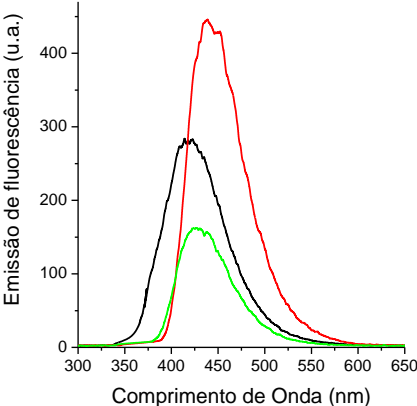
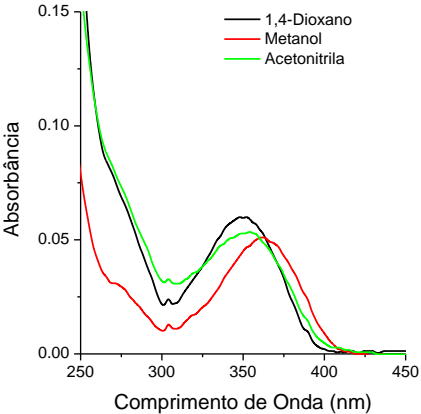
N8



N9



N10



O observado foi que todos os derivados apresentam máximos de absorção na região do UV, localizada em torno de 350 nm. Nenhum solvatocromismo significativo, isto é variação da localização do máximo em função da polaridade do solvente, no estado fundamental foi observado em todos os compostos estudados, pois a diferença entre os máximos nos diferentes solventes é baixa, cerca de 2-6 nm. Neste cálculo, devido às interações específicas com o solvente permitidas pela ligação de hidrogênio intermolecular, a contribuição do metanol não foi considerada. Além disso, como já apresentado na literatura, os compostos contendo grupos 2-naftil apresentam bandas de absorção adicionais mais intensas em energias mais altas se comparados aos compostos substituídos por 1-naftil, sugerindo que diferentes regioisômeros de naftaleno têm estruturas eletrônicas intrinsecamente diferentes.^{60,61} Evidências experimentais a partir desta afirmação podem ser observadas a partir do maior efeito solvatocrômico positivo em derivados de 2-naftil em relação aos seus análogos 1-naftil, provavelmente relacionado a uma melhor deslocalização de elétrons permitida pelos compostos contendo o substituinte 2-naftil. A caracterização do estado fundamental também mostra que os diferentes substituintes presentes não desempenham nenhum papel significativo em sua fotofísica. A natureza das transições eletrônicas observadas foi discutida aplicando-se a relação Strickler-Berg apresentada na Equação (10),⁶² que correlaciona o coeficiente de extinção molar experimental ϵ com a força do oscilador, f_e . A integral apresentada nesta equação está relacionada à área da curva de um gráfico de ϵ ($M^{-1}\cdot cm^{-1}$) vs. número de onda (cm^{-1}). Além disso, a constante de taxa radiativa, k_e^0 ($1/\tau_0$) também foi obtida da Equação (11).⁶³

$$f_e \approx 4.3 \times 10^{-9} \int \epsilon d\bar{\nu}. \text{ (Equação 10)}$$

$$k_e^0 \approx 2.88 \times 10^{-9} \bar{\nu}_0^2 \int \epsilon d\bar{\nu}. \text{ (Equação 11)}$$

Com base nos parâmetros experimentais e calculados obtidos, como absorvidades molares ($\sim 10^3 M^{-1}\cdot cm^{-1}$) e constantes de taxa radiativa ($\sim 10^7 s^{-1}$), as transições eletrônicas dos máximos de absorção podem ser definidas como totalmente permitidas (spin e simetria), relacionadas a $^1\pi-\pi^*$.

Tabela 1. Dados fotofísicos dos compostos N1-N5, onde λ_{abs} e λ_{em} são os máximos de absorção e emissão, respectivamente, ε é o coeficiente de extinção molar, f é a força do oscilador calculada, k_e^0 é a constante de taxa radiativa calculada, τ_0 é o tempo de vida calculado, $\Delta\lambda_{\text{ST}}$ é o deslocamento de Stokes e QY é o rendimento quântico de fluorescência.

| Composto | Solvente | λ_{abs} (nm) | ε ($\times 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) | f | k_e^0 (10^7 s^{-1}) | τ_0 (ns) | λ_{em} (nm) | $\Delta\lambda_{\text{ST}}$ (nm/cm ⁻¹) | QY (%) |
|-----------|--------------|--------------------------------|--|------|--------------------------------------|------------------|-------------------------------|---|-----------|
| N1 | 1,4-Dioxano | 352 | 3,59 | 0,11 | 8,95 | 11,2 | 406 | 54/3779 | 1,1 |
| | Acetonitrila | 358 | 3,52 | 0,18 | 14,3 | 7,00 | 424 | 66/4348 | 0,5 |
| | Metanol | 364 | 7,06 | 0,13 | 9,74 | 10,3 | 440 | 76/4745 | 0,6 |
| N2 | 1,4-Dioxano | 352 | 4,20 | 0,11 | 8,53 | 11,7 | 414 | 62/4255 | 1,3 |
| | Acetonitrila | 358 | 10,7 | 0,15 | 11,8 | 8,50 | 429 | 71/4623 | 0,6 |
| | Metanol | 364 | 11,5 | 0,18 | 13,5 | 7,39 | 440 | 76/4745 | 1,1 |
| N3 | 1,4-Dioxano | 352 | 6,28 | 0,08 | 6,52 | 15,3 | 408 | 56/3899 | 1,6 |
| | Acetonitrila | 354 | 6,79 | 0,08 | 6,63 | 15,1 | 426 | 72/4774 | 0,5 |
| | Metanol | 364 | 7,67 | 0,09 | 6,49 | 15,4 | 440 | 76/4745 | 1,0 |
| N4 | 1,4-Dioxano | 352 | 7,45 | 0,10 | 7,75 | 12,9 | 407 | 55/3839 | 1,2 |
| | Acetonitrila | 356 | 6,57 | 0,09 | 7,40 | 13,5 | 427 | 71/4671 | 0,4 |
| | Metanol | 364 | 7,70 | 0,12 | 9,11 | 11,0 | 440 | 76/4745 | 0,9 |
| N5 | 1,4-Dioxano | 352 | 6,70 | 0,11 | 8,73 | 11,5 | 410 | 58/4019 | 1,6 |
| | Acetonitrila | 358 | 7,55 | 0,12 | 9,10 | 11,0 | 426 | 68/4459 | 0,6 |
| | Metanol | 364 | 6,84 | 0,08 | 6,16 | 16,2 | 440 | 76/4745 | 1,1 |

Tabela 2. Dados fotofísicos dos compostos N6-N10, onde λ_{abs} e λ_{em} são os máximos de absorção e emissão, respectivamente, ε é o coeficiente de extinção molar, f é a força do oscilador calculada, k_e^0 é a constante de taxa radiativa calculada, τ_0 é o tempo de vida calculado, $\Delta\lambda_{\text{ST}}$ é o deslocamento de Stokes e QY é o rendimento quântico de fluorescência.

| Composto | Solvente | λ_{abs} (nm) | ε ($\times 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) | f | k_e^0 (10^7 s^{-1}) | τ_0 (ns) | λ_{em} (nm) | $\Delta\lambda_{\text{ST}}$ (nm/cm ⁻¹) | QY (%) |
|------------|--------------|--------------------------------|--|------|--------------------------------------|------------------|-------------------------------|---|-----------|
| N6 | 1,4-Dioxano | 352 | 6,21 | 0,11 | 8,81 | 11,4 | 418 | 66/4486 | 2,2 |
| | Acetonitrila | 354 | 8,32 | 0,14 | 11,3 | 8,83 | 424 | 70/4664 | 1,0 |
| | Metanol | 364 | 6,92 | 0,12 | 9,05 | 11,0 | 440 | 76/4745 | 2,6 |
| N7 | 1,4-Dioxano | 352 | 2,74 | 0,06 | 5,21 | 19,2 | 420 | 68/4600 | 2,8 |
| | Acetonitrila | 356 | 5,83 | 0,09 | 6,76 | 14,8 | 429 | 73/4780 | 1,1 |
| | Metanol | 364 | 3,90 | 0,06 | 4,81 | 20,8 | 440 | 76/4745 | 2,8 |
| N8 | 1,4-Dioxano | 352 | 8,67 | 0,16 | 12,8 | 7,84 | 420 | 68/4600 | 1,9 |
| | Acetonitrila | 354 | 8,55 | 0,15 | 11,7 | 8,57 | 429 | 75/4939 | 1,0 |
| | Metanol | 364 | 7,42 | 0,13 | 9,47 | 10,6 | 445 | 81/5001 | 2,7 |
| N9 | 1,4-Dioxano | 352 | 2,79 | 0,05 | 4,12 | 24,3 | 419 | 67/4543 | 2,4 |
| | Acetonitrila | 354 | 4,50 | 0,08 | 6,13 | 16,3 | 429 | 75/4939 | 1,1 |
| | Metanol | 364 | 3,67 | 0,07 | 5,09 | 19,6 | 442 | 78/4848 | 2,3 |
| N10 | 1,4-Dioxano | 352 | 3,93 | 0,09 | 6,99 | 14,3 | 418 | 66/4486 | 2,0 |
| | Acetonitrila | 354 | 9,27 | 0,14 | 11,1 | 9,02 | 429 | 75/4939 | 0,8 |
| | Metanol | 364 | 7,13 | 0,11 | 8,63 | 11,6 | 440 | 76/4745 | 2,2 |

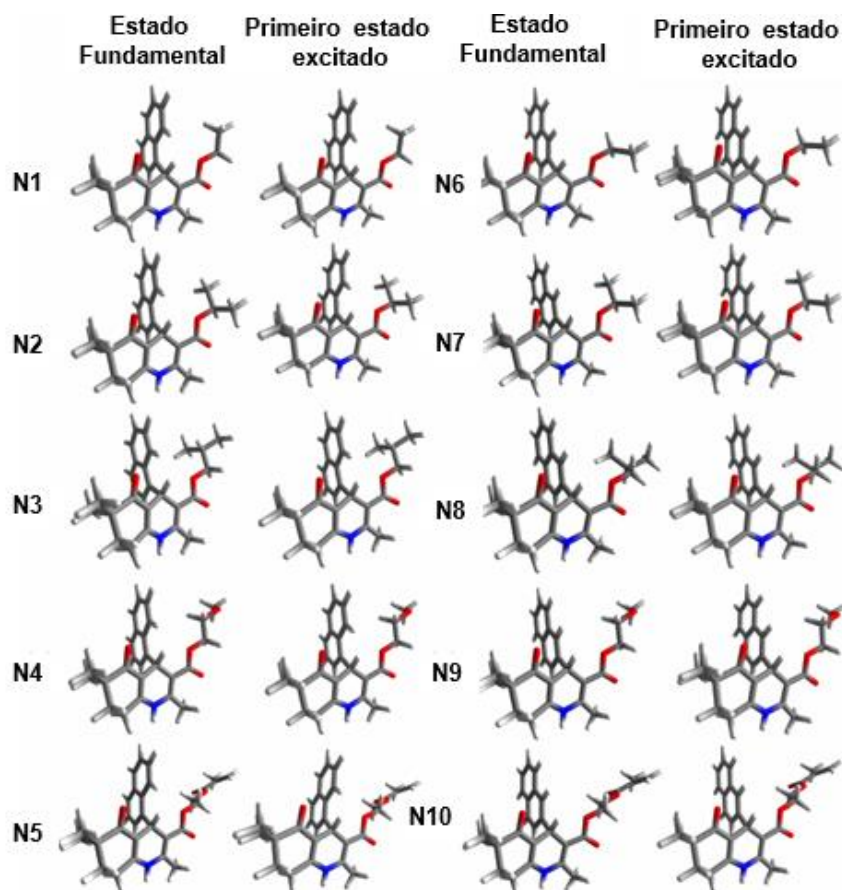
A espectroscopia de emissão de fluorescência, onde os derivados do 1-naftil apresentam a principal banda de emissão localizada entre 406-440 nm com um deslocamento de Stokes relativamente grande ($3779-4745\text{ cm}^{-1}$). O regioisômero 2-naftil mostra emissão de fluorescência entre 418-440 nm. Em geral, os compostos adicionais contendo a fração 2-naftil apresentaram emissão desviada para o vermelho se comparados aos regioisômeros baseados em 1-naftil, indicando que está diferente porção aromática desempenha um papel importante na fotofísica dos compostos. O perfil da banda de emissão não mudou para os solventes de diferentes polaridades indicando, de forma qualitativa, que não há mecanismo de ICT ocorrendo. No estado excitado, um efeito solvatocrômico ainda mais significativo pode ser observado para os compostos 1-naftil apresenta uma diferença entre os máximos de 15-20 nm, enquanto que para os compostos 2-naftil possuem diferenças entre 6-10 nm, indicando que seus momentos dipolares são maiores no estado excitado do que no estado fundamental. Além disso, os derivados contendo a fração 1-naftil apresentaram valores mais elevados, indicando uma melhor deslocalização de elétrons.

Os espectros de excitação também foram obtidos e concordam com a forma e a posição dos espectros de UV-Vis, sugerindo que qualquer mecanismo de desativação particular está ocorrendo no estado. Também é importante mencionar que, tendo em vista que se trata de regioisômeros de derivados naftil, não foi observada evidência de formação de excímero.⁶⁴

5.3 ESTUDO TEÓRICO

A discussão para as estruturas (Figura 13) será construída baseando-se nos resultados obtidos com o DMSO, uma vez que os demais solventes apresentam comportamento bastante semelhante.

Figura 13 – Estrutura dos derivados da PHQ no estado fundamental e no primeiro estado excitado

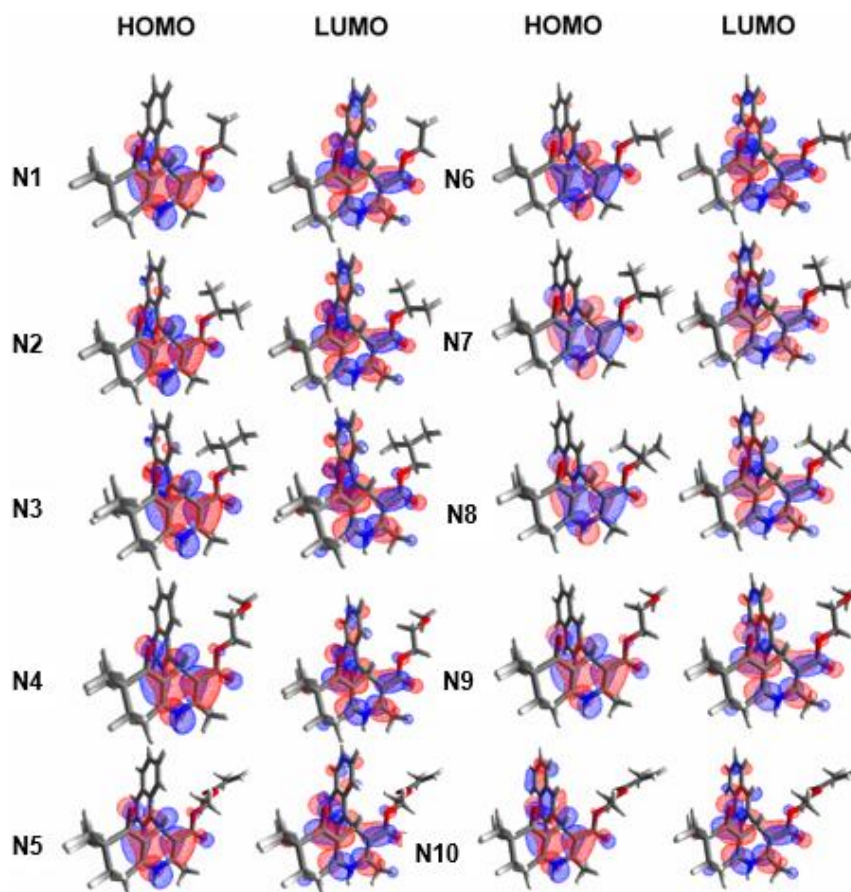


Analisando as estruturas é possível perceber poucas mudanças em relação à estrutura otimizada no estado fundamental e no estado excitado. Este comportamento implica que suas estruturas fazem com que a energia absorvida seja distribuída e acomodada sem grandes variações nas ligações ou ângulos. O mesmo é observado para os dados de momento de dipolo e valores quase constantes na comparação da polaridade do solvente.

Como as moléculas estudadas são polares mesmo no estado fundamental, espera-se uma maior influência no comportamento fotofísico ao se comparar o dimetilsulfóxido, acetonitrila e diclorometano. As diferenças nos comprimentos de onda de absorção e emissão do diclorometano para os outros solventes mostram que nenhuma estabilização adicional é fornecida pelos solventes mais polares, explicando assim a energia quase constante necessária para que a excitação ocorra. Além disso, os dados obtidos mostram quase nenhuma diferença nos comprimentos de onda das

transições observadas ao comparar os compostos 1-naftil e 2-naftil. Isso pode ser explicado observando as imagens dos orbitais de fronteira para a primeira transição (Figura 14).

Figura 14 – Orbitais de fronteira para os derivados de hexahidroquinolina



Uma das consequências de tal estrutura rígida é que a mesma porção das moléculas está sendo responsável pela absorção e emissão. A porção DHP contém o HOMO e o LUMO em todas as moléculas de todos os solventes. Como pode ser visto, a variação dos grupos laterais quase não tem influência na localização dos orbitais. Outra consequência das posições HOMO e LUMO é a redução no caráter de transferência de carga estudada.

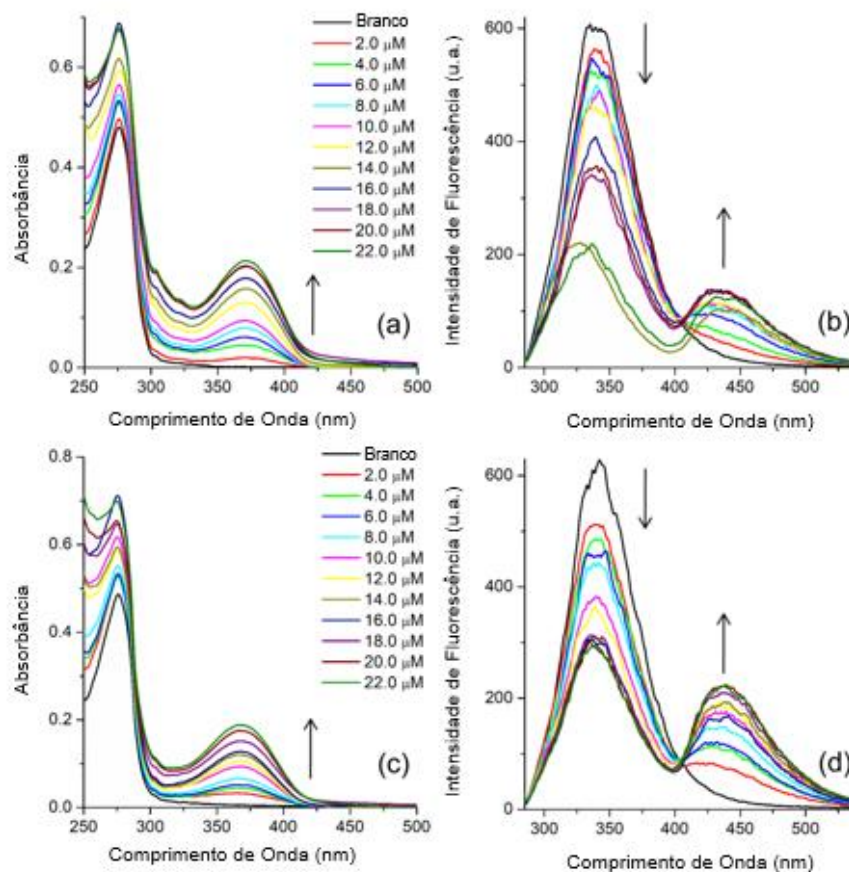
7. PROVA DE CONCEITO E PERSPECTIVAS

Para estudar a interação das moléculas descritas neste trabalho com a BSA foi realizada uma prova de conceito onde escolhidos os compostos com maior rendimento quântico. Experimentalmente o estudo desta interação foi feita através de uma titulação fotométrica em tampão de Tris-HCl (pH 7) da BSA (11 μM) em presença de diferentes quantidades dos compostos estudados (2-20 μM).

A albumina sérica bovina (BSA) é uma proteína globular constituída por uma sequência de 583 aminoácidos. Tem a função de transportar compostos hidrofóbicos, os quais são insolúveis no plasma sanguíneo, além de atuar na eliminação de radicais livres de oxigênio e na desativação de vários metabólitos. Devido à alta similaridade com a albumina sérica humana (HSA), a BSA tem sido amplamente utilizada como proteína modelo em diversos campos de estudos. Uma vez que esta proteína desempenha funções importantes, como transportador, bloco de construção e patógenos em biologia, o reconhecimento desta macromolécula é essencial.⁶⁵ As propriedades de ativação da fluorescência de algumas moléculas as tornam um candidato adequado no reconhecimento robusto da BSA. Embora que nas duas últimas décadas tenhamos uma conquista considerável na metodologia de detecção de BSA, nenhum dos métodos desenvolvidos tem encontrado uma maneira prática e acessível para o uso industrial. Assim, o desenvolvimento de novas metodologias é indispensável.⁶⁵

Usando como modelo os resultados obtidos para os compostos N1 e N10, os espectros mostram que a banda de absorção dos compostos, em torno de 360 nm, Figura 15a para N1 e Figura 15c para N10, intensifica com o aumento a sua concentração no meio; também se percebe a banda de absorção característica da BSA em 290 nm. Além disso, a emissão de fluorescência de BSA foi extinta em torno de 40% a uma quantidade de corante de 14 μM (N1: 33% e N10: 51%). Esta concentração de corante em solução foi escolhida porque estudos adicionais indicam que a relação entre a supressão da intensidade de fluorescência de BSA e a concentração do supressor é linear até esta concentração. O que pode ser observado é um mecanismo de supressão de fluorescência da BSA onde, que a banda de emissão dos compostos em 450 nm aumenta ao passo que a banda de emissão da BSA em 340 nm diminui, Figura 15b para N1 e Figura 15d para N10.

Figura 15 – Espectros de absorção e emissão de fluorescência para o estudo de interação das moléculas com a BSA



A partir destes resultados promissores, os demais compostos serão investigados e parâmetros importantes como constantes de ligação, constantes de afinidade e número de sítios de ligação dos compostos com a BSA serão obtidos. Além disso, estudos de docking molecular serão realizados em colaboração com o Grupo de Química Teórica do IQ/UFRGS a fim de melhor entender as interações envolvidas na supressão de fluorescência observada.

6. CONCLUSÃO

Utilizando uma metodologia multicomponente foi possível sintetizar e caracterizar 10 estruturas inéditas de derivados de polihidroquinolinas. Os derivados 1-naftil são capazes de absorver um fóton com energia na região do UV e apresentam apenas uma banda de absorção. Já os derivados 2-naftil também absorvem na região do UV, mas apresentam uma banda adicional em menores comprimentos de onda. Isto indica que a porção aromática desempenha um papel importante na fotofísica e que estas duas estruturas, apesar de parecidas, possuem estrutura eletrônica intrinsecamente diferentes.

A fim de se analisar o impacto do solvente sobre a estrutura eletrônica das moléculas, o estudo fotofísico foi realizado utilizando-se três solventes com diferentes polaridades. Nos espectros de absorção não se observa nenhum solvatocromismo significativo. As bandas de emissão apresentam um solvatocromismo considerado. E nos espectros de excitação este efeito é ainda mais pronunciado.

A análise das estruturas otimizadas nos estados fundamental e excitado mostram que não há grande diferença entre estes dois estados. Também foi observado que os orbitais de fronteira, responsáveis pelas transições eletrônicas, localizam-se na porção central da molécula, isto explica o porquê não houve impacto dos diferentes substituintes R na fotofísica.

Referências

1. ROGERIO, K. R. et al. Multicomponent reactions: A brief history and their versatility for the synthesis of biologically active molecules. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 1934–1962, 2016.
2. AFFELDT, R. F. **Síntese e estudo fotofísico de novos heterociclos nitrogenados contendo fluoróforos benzazólicos**. 2011. 123 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.
3. PRADO, A. G. S. Química verde, os desafios da química do novo milênio. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 738–744, 2003.
4. HERAVI, M. M. et al. A green and convenient protocol for the synthesis of novel pyrazolopyranopyrimidines via a one-pot, four-component reaction in water. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 6, p. 1226–1228, 2014.
5. RAJARATHINAM, B.; VASUKI, G. Diastereoselective multicomponent reaction in water: Synthesis of 2-azapyrrolizidine alkaloid analogues. **Organic Letters**, v. 14, n. 20, p. 5204–5206, 2012.
6. GHOSH, A. K.; KASS, J. Highly diastereoselective synthesis of modified nucleosides via an asymmetric multicomponent reaction. **Chemical Communications**, v. 46, n. 8, p. 1218–1220, 2010.
7. LI, M. et al. Enantioselective Multicomponent Reaction for Rapid Construction of 1,2,5-Triol Derivatives with Vicinal Chiral Centers. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 10, p. 5212–5221, 2017.
8. HADADIANPOUR, E.; POURAMIRI, B. Facile, efficient and one-pot access to diverse new functionalized aminoalkyl and amidoalkyl naphthol scaffolds via green multicomponent reaction using triethylammonium hydrogen sulfate

- ([Et₃NH][HSO₄]) as an acidic ionic liquid under solvent-free conditions. **Molecular Diversity**, v. 24, n. 1, p. 241–252, 2020.
9. KHODJA, I. A. et al. Solvent-free synthesis of dihydropyridines and acridinediones via a salicylic acid-catalyzed Hantzsch multicomponent reaction. **Synthetic Communications**, v. 44, n. 7, p. 959–967, 2014.
10. GARBARINO, S.; PROTTI, S.; BASSO, A. Toward a Green Atom Economy: Development of a Sustainable Multicomponent Reaction. **Synthesis (Germany)**, v. 47, n. 16, p. 2385–2390, 2015.
11. KOUZNETSOV, V. V.; GALVIS, C. E. P. Strecker reaction and α -amino nitriles: Recent advances in their chemistry, synthesis, and biological properties. **Tetrahedron**, v. 74, n. 8, p. 773–810, 2018.
12. ESTEVES, M. A. et al. New heterogeneous catalysts for the synthesis of chiral amino acids: Functionalization of organic resins with chiral Salen complexes. **Catalysis Today**, v. 218–219, p. 65–69, 2013.
13. NAGARAJIAH, H.; MUKHOPADHYAY, A.; MOORTHY, J. N. Biginelli reaction: an overview. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 47, p. 5135–5149, 2016.
14. FILHO, J. F. A. et al. Review Reação de Mannich: Metodologia Clássica na Formação de L. Carbono-carbono. **Orbital: The Electronic Journal of Chemistry**, v. 5, n. 2, p. 96–142, 2013.
15. ZHANG, J.; XIE, Z. Recent progress in the chemistry of supercarboranes. **Chemistry – An Asian Journal**, v. 5, n. 8, p. 1742–1757, 2010.
16. REZA KAZEMIZADEH, A.; RAMAZANI, A. Synthetic Applications of Passerini Reaction. **Current Organic Chemistry**, v. 16, n. 4, p. 418–450, 2012.

17. FOUAD, M. A.; ABDEL-HAMID, H.; AYOUP, M. S. Two decades of recent advances of Ugi reactions: Synthetic and pharmaceutical applications. **RSC Advances**, v. 10, n. 70, p. 42644–42681, 2020.
18. ROCHA, R. O.; RODRIGUES, M. O.; NETO, B. A. D. Review on the Ugi Multicomponent Reaction Mechanism and the Use of Fluorescent Derivatives as Functional Chromophores. **ACS Omega**, v. 5, n. 2, p. 972–979, 2020.
19. ALLAIS, C. et al. Metal-free multicomponent syntheses of pyridines. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 21, p. 10829–10868, 2014.
20. COSTANZO, P.; NARDI, M.; OLIVERIO, M. Similarity and Competition between Biginelli and Hantzsch Reactions: an Opportunity for Modern Medicinal Chemistry. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2020, n. 26, p. 3954–3964, 2020.
21. KUTHAN, J.; KURFÜRST, A. Development in Dihydropyridine Chemistry. **Industrial and Engineering Chemistry Product Research and Development**, v. 21, n. 2, p. 191–261, 1982.
22. NASCIMENTO, D. M. F. **Estudo teórico da Nisoldipina**. 2016. 30 f. Monografia (Trabalho de conclusão de curso) - Universidade Federal de São João del-Rei, São João del-Rei. 2016.
23. LI, P. et al. Studies on chemoselective synthesis of 1,4- And 1,2-dihydropyridine derivatives by a Hantzsch-like reaction: A combined experimental and DFT study. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 19, n. 17, p. 3882–3892, 2021.
24. OUELLET, S. G.; WALJI, A. M.; MACMILLAN, D. W. C. Enantioselective organocatalytic transfer hydrogenation reactions using Hantzsch esters. **Accounts of Chemical Research**, v. 40, n. 12, p. 1327–1339, 2007.

25. OIGMAN, W.; FRITSCH, M. T. Antagonistas de canais de cálcio. **Hiper Ativo**, v. 5, n. 4, p. 104–109, 1998.
26. EDRAKI, N. et al. Dihydropyridines: evaluation of their current and future pharmacological applications. **Drug Discovery Today**, v. 14, n. 21–22, p. 1058–1066, 2009.
27. DOLPHIN, A. C. Voltage-gated calcium channels: Their discovery, function and importance as drug targets. **Brain and Neuroscience Advances**, v. 2, p. 2-8, 2018.
28. RIBEIRO, W.; MUSCARÁ, M. Características farmacocinéticas de antagonistas de cálcio, inibidores da ECA e antagonistas de angiotensina II em humanos. **Revista brasileira de Hipertensão**, v. 8, n. 1, p. 114–124, 2001.
29. RUCINS, M. et al. Recent approaches to chiral 1,4-dihydropyridines and their fused analogues. **Catalysts**, v. 10, n. 9, p. 1–21, 2020.
30. KHEDKAR, S.; AUTI, P. 1, 4-Dihydropyridines: A Class of Pharmacologically Important Molecules. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 3, p. 282–290, 2014.
31. MEKHEIMER, R. A.; HAMEED, A. A.; SADEK, K. U. Solar thermochemical reactions: Four-component synthesis of polyhydroquinoline derivatives induced by solar thermal energy. **Green Chemistry**, v. 10, n. 5, p. 592–59, 2008.
32. KUMAR, S. et al. An efficient, catalyst- and solvent-free, four-component, and one-pot synthesis of polyhydroquinolines on grinding. **Tetrahedron**, v. 64, n. 3, p. 536–542, 2008.
33. QUINONERO, O. et al. On the enantioselective phosphoric-acid-catalyzed Hantzsch synthesis of polyhydroquinolines. **Organic Letters**, v. 23, n. 9, p. 3394–3398, 2021.

34. SAHA, M.; PAL, A. K. Palladium(0) nanoparticles: An efficient catalyst for the one-pot synthesis of polyhydroquinolines. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 38, p. 4872–4877, 2011.
35. MALEKI, A.; AKBARZADE, A. R.; BHAT, A. R. Green synthesis of polyhydroquinolines via MCR using Fe₃O₄/SiO₂-OSO₃H nanostructure catalyst and prediction of their pharmacological and biological activities by PASS. **Journal of Nanostructure in Chemistry**, v. 7, n. 4, p. 309–316, 2017.
36. DAS, B. et al. An efficient one-pot synthesis of polyhydroquinolines at room temperature using HY-zeolite. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 54, n. 7, p. 1044–1045, 2006.
37. DEKAMIN, M. G. et al. Alginic acid: A mild and renewable bifunctional heterogeneous biopolymeric organocatalyst for efficient and facile synthesis of polyhydroquinolines. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 108, p. 1273–1280, 2018.
38. LADANI, N. K. et al. Microwave assisted synthesis of novel Hantzsch 1,4-dihydropyridines, acridine-1,8-diones and polyhydroquinolines bearing the tetrazolo[1,5-a] quinoline moiety and their antimicrobial activity assess. **Chinese Chemical Letters**, v. 22, n. 12, p. 1407–1410, 2011.
39. BEHJATMANESH-ARDAKANI, R. et al. Knoevenagel condensation versus Michael addition reaction in ionic-liquid-catalyzed synthesis of hexahydroquinoline: a SMD–DFT study. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 139, n. 3, p. 1–8, 2020.
40. HALLIDAY, D.; RESNICK, R. WALKER, J. **Fundamentos de física: óptica e física moderna**. 10. Ed. Rio de Janeiro, 2016. 835 p.

41. REIS, M. A. F. **Efeito fotoelétrico na produção e transformação da luz: investigação do uso de uma proposta didática para o ensino de física em cursos de engenharia.** 2020. 188 f. Tese (Doutorado em Ensino de Ciências e Matemática). Universidade do Contestado, Marombá. 2020
42. ANSLYN, E. V.; DOUGHERTY, D. A. **Modern physical organic chemistry.** University science books, 2006. 1079 p.
43. VALEUR, B.; BERBERAN-SANTOS, M. N. **Molecular Fluorescence: Principles and Applications.** Wiley-VCH; 2a Edição. 2013.
44. WIETHAUS, G. **Síntese e Caracterização de Novas Iminas com Aplicação em Óptica Não-Linear.** 2010. 193 f. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.
45. WARDLE, B. **Principles and Applications of Photochemistry.** Manchester. John Wiley & Sons Ltd. 2009. 241 p.
46. LAKOWICZ, J. R. **Principles of Fluorescence Spectroscopy.** 3. ed. Baltimore. Springer. 2006. 923 p.
47. GÜNDÜZ, M. G. et al. Synthesis, structural characterization and myorelaxant activity of 4-naphthylhexahydroquinoline derivatives containing different ester groups. **Journal of the Serbian Chemical Society**, v. 81, n. 7, p. 729–738, 2016.
48. Gaussian 16, Revision C.01, FRISCH, M. J. et al. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
49. YANAI, T. et al. A new hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). **Chemical Physics Letters**, v. 393, p. 51–57, 2004.

50. DUNNING, T. H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. **Journal of Chemical Physics**, v. 90, p. 1007–1023, 1989.
51. MONÇALVES, M. et al. Dipolar vinyl sulfur fluorescent dyes. Synthesis and photophysics of sulfide, sulfoxide and sulfone based D- π -A compounds. **RSC Advances**, v. 7, p. 8832–8842, 2017.
52. DA SILVA, C. B. et al. Proton-transfer based azides with fluorescence off–on response for detection of hydrogen sulfide. An experimental, theoretical, and bioimaging study. **Journal of Organic Chemistry**, v. 83, p. 15210–15224, 2018.
53. GIL, E. S. et al. Synthesis, photophysical characterization, CASSCF/CASPT2 calculations and CT-DNA interaction study of amino and azido benzazole analogues. **Journal of Molecular Liquids**, v. 297, 111938, 2020.
54. SANTOS, F. S. et al. Synthesis, experimental and theoretical photophysical study of proton transfer based oxazoline fluorophores. Potential tailor made optical sensors for enantiomeric detection in solution. **Dyes and Pigments**, v. 165, p. 372–382, 2019.
55. BRENNEMAN, C. M.; WIBERG, K. B. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 11, p. 361–373, 1990.
56. TOMASI, J. et al. Quantum mechanical continuum solvation models. **Chemical Reviews**, v. 105, p. 2999–3094, 2005.
57. LE BAHERS, T. Qualitative index of spatial extent in charge-transfer excitations. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 7, p. 2498–2506, 2011.

58. LU, T.; CHEN, F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. **Journal of Computational Chemistry**, v. 33, p. 580–592, 2012.
59. Chemcraft - Citation. <https://www.chemcraftprog.com/citation.html>.
60. BERLMAN, I. B. **Handbook of Fluorescence Spectra of Aromatic Molecules**, Second Edition, Academic Press, New York, 1971.
61. MAGNES, B. Z. et al. Evidence for 1L_a , 1L_b , dual state emission in 1-naphthol and 1-methoxynaphthalene fluorescence in liquid solutions. **Israel Journal of Chemistry**, v. 39, p. 361–373, 1999.
62. STRICKLER, S. J.; BERG, R. A. Relationship between absorption intensity and fluorescence lifetime of molecules. **Journal of Physical Chemistry**, v. 37, p. 814–822, 1962.
63. TURRO, N. J. et al. **Principles of molecular photochemistry: An introduction**, University Science Books, Sausalito, USA, 1st Ed., 2008.
64. NARAYAN, B. et al. The effect of regioisomerism on the photophysical properties of alkylated-naphthalene liquids. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 20, p. 2970–2975.
65. JAHANBAN-ESFAHLAN, A. et al. Recent developments in the detection of bovine serum albumin. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 138, p. 602–617, 2019.