



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Ilha Solteira

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO”**

**FACULDADE DE ENGENHARIA
CAMPUS DE ILHA SOLTEIRA**

FERNANDA AMORIM SANTOS

**ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DE LACTONAS
DIHIDRONAFTOQUINOLÍNICAS E NAFTOQUINOLÍNICAS**

Ilha Solteira

2017

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS
MATERIAIS**

FERNANDA AMORIM SANTOS

**ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DE LACTONAS
DIHIDRONAFTOQUINOLÍNICAS E NAFTOQUINOLÍNICAS**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Engenharia de Ilha Solteira – UNESP como
parte dos requisitos para obtenção do título
de Mestre em Ciência dos Materiais.

Orientadora:

Rosângela da Silva de Laurentiz

Ilha Solteira

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Desenvolvido pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação

S237e Santos, Fernanda Amorim.
Estudo sobre a síntese de lactonas dihidronaftoquinolínicas e naftoquinolínicas / Fernanda Amorim Santos. -- Ilha Solteira: [s.n.], 2017
124 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira. Área de conhecimento: Química dos Materiais, 2017

Orientador: Rosângela da Silva de Laurentiz
Inclui bibliografia

1. Síntese orgânica. 2. Reações multicomponentes. 3. Atividades luminescentes.

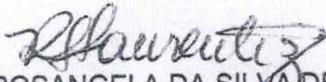
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Estudo sobre síntese de latonas diidronaftoquinolinas e naftoquinolinas

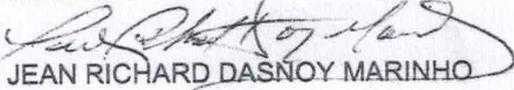
AUTORA: FERNANDA AMORIM SANTOS

ORIENTADORA: ROSANGELA DA SILVA DE LAURENTIZ

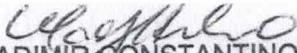
Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em CIÊNCIA DOS MATERIAIS, área: QUÍMICA DOS MATERIAIS pela Comissão Examinadora:



Profa.Ass.Dra. ROSANGELA DA SILVA DE LAURENTIZ
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira



Prof. Dr. JEAN RICHARD DASNOY MARINHO
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira



Prof. Dr. VLADIMIR CONSTANTINO GOMES HELENO
Núcleo de Pesquisas em Ciências Exatas e Tecnológicas / Universidade de Franca - UNIFRAN

Ilha Solteira, 06 de julho de 2017

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Nicomedes e Aurea, pois nunca mediram esforços para investir na minha educação, me ensinar e incentivar a lutar por meus objetivos.

Ao meu marido, Russel, por acreditar no meu potencial e por incentivar o meu crescimento. Sem seu apoio, essa conquista não seria possível.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela sua imensa graça, que me permite alcançar vitórias grandiosas.

Ao meu marido, Russel, por ser um incrível parceiro e principalmente por não me deixar desistir dos meus sonhos.

Aos meus pais, Aurea e Nicomedes, por me ensinarem através do exemplo a ser amável, honesta e digna. E por estar ao meu lado em todas as vitórias que já alcancei.

À minha irmã Aurea por ser, acima de tudo, a minha melhor amiga, graças a ela eu tenho a certeza de que jamais estarei só.

À professora Rosângela, pela orientação ímpar durante a realização desse trabalho, pela paciência, amizade e boas conversas.

Aos meus colegas de trabalho Ana, Aline, Alexandre, Regi, Will e Rodolfo pelo companheirismo.

Ao Prof Dr Eduardo Nassar da UNIFRAN por realizar as análises de luminescência dos meus materiais.

A todos os funcionários do DFQ e da FEIS que de forma direta ou indireta contribuíram para esse trabalho.

À FAPESP, pelo auxílio financeiro do projeto 2014/07493-5

À CAPES, pela bolsa concedida.

RESUMO

Reações multicomponentes são processos sintéticos em que se aplicam três ou mais reagentes em um sistema *one-pot* com formação de apenas um produto final, o qual possui em sua estrutura todos ou a maioria dos átomos de carbono pertencentes aos reagentes. Esse tipo de reação vem sendo muito explorada em síntese orgânica devido às facilidades do processo, como menor número de etapas, economia de reagentes, maiores rendimentos, menor tempo reacional (em comparação às sínteses tradicionais) e economia de energia. A utilização das reações multicomponentes tem facilitado a obtenção de compostos heterocíclicos de grande complexidade cuja estruturas seriam muito difíceis de serem obtidas por procedimentos multietapas. Desta forma, uma adaptação da reação de Hantzsch foi realizada a partir da reação entre ácido tetrônico (**1**), aldeído aromático (**2**) e aminoantraceno (**3**), sob aquecimento por micro-ondas, para a obtenção de lactonas dihidronaftoquinolínicas **4**. Foram utilizados aldeídos aromáticos contendo grupos sacadores e doadores de elétrons que forneceram os compostos **4a-l** em rendimentos variando de 67 a 96%. Lactonas naftoquinolínicas **5** foram obtidas por duas diferentes rotas sintéticas: 1) a partir da oxidação de **4** com DDQ/etanol em micro-ondas e 2) a partir do intermediário antracelidenoamino lactona **6** e aldeído aromático em TFA. Ambas as rotas forneceram os compostos **5** em excelentes rendimentos, porém a rota 1 fornece **5** como único produto, enquanto a rota 2 fornece **5** como produto majoritário, mas também ocorre formação de **4** em pequena quantidade. A comparação entre as duas rotas aponta vantagens e desvantagens entre elas quanto ao uso de reagentes tóxicos, metodologia de purificação e seletividades na obtenção do produto. Todos os produtos obtidos foram purificados e submetidos à análises de RMN para determinação estrutural. Os compostos de esqueleto **4** e **5** foram submetidos a análises de fluorescência e dentre eles o composto **5e**, contendo duas hidroxilas no anel benzílico, apresentou máximo de emissão em 598 nm quando excitado a 302nm, o que torna esse composto bastante interessante para estudos mais aprofundados de luminescência.

Palavras chave: micro-ondas, naftoquinolinas, lactonas, compostos heterocíclicos.

ABSTRACT

Multicomponent reactions are synthetic processes in which are applied three or more reactants in a *one-pot* system generating only one final product, which has all or most of the carbon atoms involved in the reactants. This type of reaction has been extensively explored in organic chemistry due to the process facility, fewer steps, atom economy, high yields, energy economy and smaller reactions time (compared to traditional synthetic processes). The use of multicomponent reactions has facilitated the obtaining of heterocyclic compounds of great complexity whose structures would be very difficult to obtain by multistep procedures. Therefore, an adaptation of the Hantzsch reaction was carried out from the reaction between tetronic acid (**1**), aromatic aldehyde (**2**) and aminoanthracene (**3**), under microwave heating, to obtain dihydronaphthoquinolines lactones **4**. Aromatic aldehydes containing withdrawing and donating groups were used and provided the derivatives **4a-l** in yields varying 67 to 96%. Naphthoquinoline lactones **5** were obtained by two different synthetic routes: 1) through the oxidation of **4** with DDQ/ethanol in microwave heating and 2) through of reaction of the intermediate anthracelidenoamine lactone **6** with aromatic aldehyde in TFA. Both routes provided the derivative **5** in excellent yields, however, route 1 provides **5** as sole product while the route 2 provides product **5** in higher yields, but with **4** in small quantity. There are advantages and disadvantages in both routes regarding to the use of toxic reactants, purification methods and selectivity of the product. All of the obtained products were submitted to NMR analysis to elucidate their structure. The compounds **4** and **5** were submitted to fluorescence analysis and compound **5e**, containing two hydroxyl groups in benzylic ring, presented maximum emission in 598 nm when excited at 302 nm, which makes this compound very interesting for further studies of luminescence.

Keywords: microwave, naphthoquinoline, lactone, heterocyclic compounds.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas da Quinina e Cloroquina.....	21
Figura 2. Esqueleto geral das lignanas ariltetralínicas, estrutura da podofilotoxina e seus principais derivados usados no tratamento do câncer.....	23
Figura 3. Estrutura básica dos compostos lactona dihidroquinolínica, lactona dihidronafto[2,3-f] quinolínica e lactona nafto[2,3-f]quinolínica	24
Figura 4. Núcleo dihidronaftoquinolínico e naftoquinolínico.....	24
Figura 5. O espectro eletromagnético (Adaptado de Halliday).....	25
Figura 6. Estados de spin eletrônico.....	26
Figura 7. Estrutura da fenolftaleína e da fluoresceína.....	26
Figura 8. Espectro de RMN de ^1H do composto 4a	46
Figura 9. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 4a	46
Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4a	47
Figura 11. Espectro de RMN DEPT-135 do composto 4a	47
Figura 12. Espectro de RMN de ^1H do composto 6	52
Figura 13. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 6	52
Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6	53
Figura 15. Espectro de RMN DEPT-135 do composto 6	53
Figura 16. Espectro de RMN de ^1H do composto 5a	59
Figura 17. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 5a	59
Figura 18. Espectros de UV-vis dos compostos 4	64
Figura 19. Espectros de emissão dos compostos 4	65
Figura 20. Estrutura que contribuem para a maior intensidade relativa de emissão dos compostos contendo grupo OH na em posição <i>p</i> ao núcleo naftoquinolínico: I- forma enólica e II forma ceto.....	66
Figura 21. Espectros de UV-vis dos compostos 5	67
Figura 22. Espectros de emissão dos compostos 5	68
Figura 23. Possível estrutura do dímero do composto 5e	69
Figura 24. Composto 5e em DMSO ($2,6 \times 10^{-3}\text{M}$) quando submetido a luz UV 365 nm.....	69

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese de alanina de Strecker.....	16
Esquema 2. Síntese de piridinas substituídas de Hantzsch.....	16
Esquema 3. Síntese de dihidropirimidinas de Biginelli.....	17
Esquema 4. Estudo metodológico posterior da reação de Mannich.....	17
Esquema 5. Síntese de α -aciloxiamidas de Passerini.....	18
Esquema 6. Síntese de α -acilaminoamidas de Ugi.....	18
Esquema 7. Rota sintética para obtenção dos compostos de interesse.....	27
Esquema 8. Possível mecanismo para a formação do produto 4	51
Esquema 9. Mecanismo de formação do intermediário 6	55
Esquema 10. Formação de 5 através da oxidação de 4	56
Esquema 11. Mecanismo de reação proposto para obtenção do composto 5 ...	60
Esquema 12. Rotas sintéticas alternativas para preparação de 5 através do intermediário 6	62
Esquema 13. Mecanismo de reação para obtenção de 5 a partir de 6	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Reações por MO x reações convencionais.....	20
Tabela 2. Resultado da otimização para a obtenção de 4a em função do solvente.....	44
Tabela 3. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 4a	45
Tabela 4. Rendimentos das reações para formação dos produtos 4a-l	50
Tabela 5. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 6	54
Tabela 6. Resultado das reações de otimização para obtenção do composto 5a	57
Tabela 7. Dados de RMN de ^1H do composto 5a	58
Tabela 8. Rendimento das reações para obtenção dos compostos 5a-j	61
Tabela 9. Comprimentos de onda de absorção e de emissão dos compostos 4	64
Tabela 10. Comprimentos de onda absorção e de emissão dos compostos 5	68

LISTA DE ABREVIACÕES, SIGLAS E SÍMBOLOS

arom	Aromático
TFA	Trifluoroacetic acid (Ácido Trifluoroacético)
RMN de ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
DMSO- d_6	Dimetilsufóxido Deuterado
J	Constante de Acoplamento
MO	Micro-ondas
OLED	Organic Light Emitting Diodes (Dispositivo Orgânico Emissor de Luz)
PF	Ponto de Fusão
ppm	Parte por Milhão
RMC	Reação Multicomponente
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano- <i>p</i> -benzoquinona
UV-Vis	Ultravioleta visível
s	simpleto
d	duplete
m	multiplete
dd	duplo duplete
dl	duplete largo
dt	duplo tripleto

LISTA DE ESPECTROS – ANEXO 1

Espectro de RMN de ^1H do composto 4a	79
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4a	80
Espectro de RMN DEPT-135 do composto 4a	81
Espectro de RMN de ^1H do composto 4b	82
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4b	83
Espectro de RMN DEPT-135 do composto 4b	84
Espectro de RMN de ^1H do composto 4c	85
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4c	86
Espectro de RMN DEPT-135 do composto 4c	87
Espectro de RMN de ^1H do composto 4d	88
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4d	89
Espectro de RMN DEPT-135 do composto 4d	90
Espectro de RMN de ^1H do composto 4e	91
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4e	92
Espectro de RMN DEPT-135 do composto 4e	93
Espectro de RMN de ^1H do composto 4f	94
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4f	95
Espectro de RMN DEPT-135 do composto 4f	96
Espectro de RMN de ^1H do composto 4g	97
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4g	98
Espectro de RMN DEPT-135 do composto 4g	99
Espectro de RMN de ^1H do composto 4h	100
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4h	101
Espectro de RMN DEPT-135 do composto 4h	102
Espectro de RMN de ^1H do composto 4i	103
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4i	104
Espectro de RMN DEPT-135 do composto 4i	105
Espectro de RMN de ^1H do composto 4j	106
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4j	107
Espectro de RMN DEPT-135 do composto 4j	108
Espectro de RMN de ^1H do composto 4k	109

Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4k	110
Espectro de RMN DEPT-135 do composto 4k	111
Espectro de RMN de ^1H do composto 4l	112
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4l	113
Espectro de RMN DEPT-135 do composto 4l	114

LISTA DE ESPECTROS – ANEXO 2

Espectro de RMN de ^1H do composto 5b	116
Espectro de RMN de ^1H do composto 5c	117
Espectro de RMN de ^1H do composto 5d	118
Espectro de RMN de ^1H do composto 5e	119
Espectro de RMN de ^1H do composto 5f	120
Espectro de RMN de ^1H do composto 5g	121
Espectro de RMN de ^1H do composto 5h	122
Espectro de RMN de ^1H do composto 5i	123

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1 REAÇÕES MULTICOMPONENTES (RMCs).....	15
1.1.1 Histórico.....	15
1.1.2 Avanços na utilização de Reações Multicomponentes.....	18
1.2 PRODUTOS NATURAIS COMO ALVOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVAS DROGAS.....	21
1.3. LUMINESCÊNCIA.....	25
1.3.1 PROPRIEDADES LUMINESCENTES DE COMPOSTOS NAFTOQUINOLÍNICOS.....	27
2. OBJETIVO.....	28
3. EXPERIMENTAL.....	29
3.1 EQUIPAMENTOS E REAGENTES.....	29
3.2 SÍNTESES.....	30
3.2.1 Otimização da reação para obtenção dos compostos 4	30
3.2.2 Reação de obtenção dos compostos 4b-I	31
3.2.3 Otimização da reação de obtenção do composto 5a	37
3.2.4 Procedimento para a obtenção dos compostos 5b-i	38
3.2.5 Rota sintética alternativa para preparação dos compostos 5	41
3.3 ANÁLISES DE FLUORESCÊNCIA.....	43
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	44
5. CONCLUSÃO.....	70
REFERÊNCIAS.....	71

1. INTRODUÇÃO

1.1 REAÇÕES MULTICOMPONENTES (RMCs)

Reações multicomponentes (RMCs) são processos sintéticos em que se aplicam três ou mais reagentes em um sistema “*one-pot*” (único recipiente) com formação de apenas um produto final, o qual possui em sua estrutura todos ou a maioria dos átomos de carbono pertencentes aos reagentes. Esse tipo de reação vem sendo muito explorada em síntese orgânica devido às facilidades do processo, como menor número de etapas, economia de reagentes, maiores rendimentos, menor tempo reacional (em comparação às sínteses tradicionais) e economia de energia. Todos esses fatores contribuem para que as RMCs se enquadrem na maioria dos conceitos da Química Verde¹.

As RMCs “*one pot*” permitem a formação do produto final no mesmo recipiente e nas mesmas condições reacionais em que o processo começou. Neste tipo de reação os reagentes são adicionados todos juntos sem a necessidade de adição de novos reagentes durante o desenvolvimento da reação, dessa forma, o número de etapas reacionais e purificações são significativamente reduzidas².

Uma RMC também pode ocorrer pela adição sucessiva de materiais de partida no mesmo recipiente de reação para a formação do produto final. Nesse tipo de procedimento forma-se um produto intermediário proveniente da primeira reação, esse intermediário, juntamente com os reagentes adicionados em seguida, são os materiais de partida para a reação subsequente².

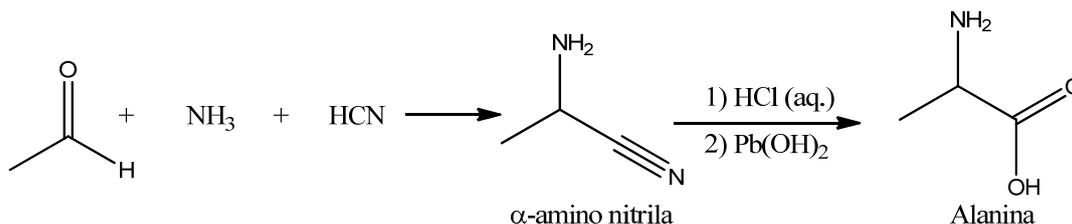
1.1.1 Histórico

A primeira síntese por RMC foi realizada pelo químico alemão Adolph Strecker na síntese de aminoácidos em 1850³. A partir de 1882, outras importantes sínteses foram descobertas, como a síntese de dihidropiridinas de Hantzsch (1882)⁴, a reação de síntese de dihidropirimidinas de Biginelli (1891)⁵, a reação de Mannich (1912)⁶, a reação de Passerini (1921)⁷ e a reação tetracomponente de Ugi (1959)⁸.

1.1.1.1 Reação de Strecker (1850)³

A primeira síntese por reação multicomponentes foi realizada para a obtenção do aminoácido alanina. A reação envolvia o tratamento de acetaldeído com amônia, seguido

pela adição de ácido cianídrico para a formação da correspondente α -amino nitrila que poderia ser facilmente hidrolisada para a formação de α -aminoácidos (Esquema 1).

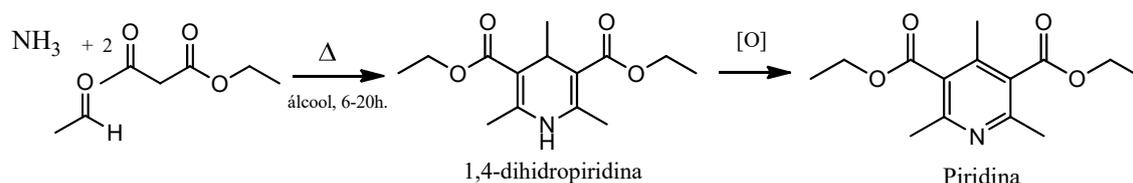


Esquema 1. Síntese de alanina de Strecker.

Mais tarde essa reação foi adequada para a obtenção de outros compostos a partir da variação do aldeído e da fonte de nitrogênio em substituição à amônia^{9, 10}.

1.1.1.2. Reação de Hantzsch (1882)⁴

A reação de condensação entre o acetaldéido, amônia e dois equivalentes do acetoacetato de etila, formando um composto dihidropiridínico ficou conhecida como reação de Hantzsch sendo utilizada para a obtenção de vários derivados sintético obtidos a partir de diferentes aldeídos e compostos nitrogenados (Esquema 2).⁴

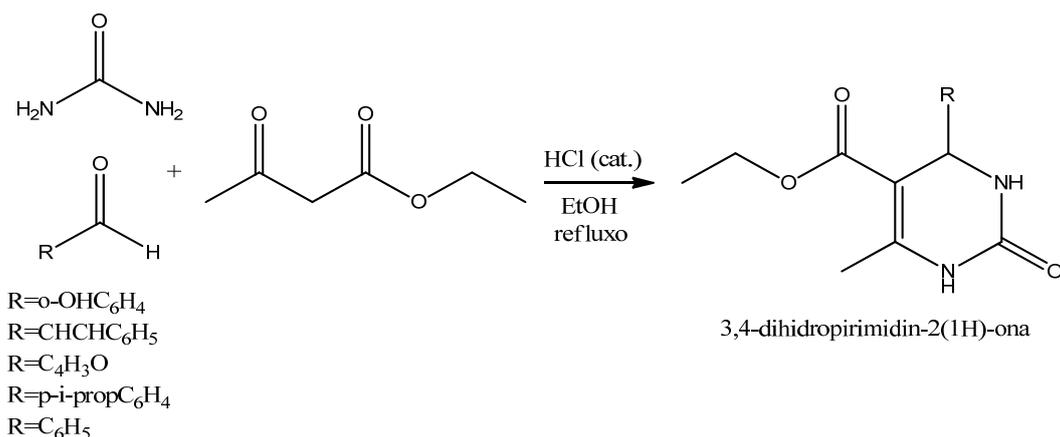


Esquema 2. Síntese de piridinas substituídas de Hantzsch.

Nessa reação, a utilização de diferentes compostos carbonílicos e a substituição da amônia como fonte de nitrogênio pode dar origem a uma série de novos compostos heterocíclicos de estruturas complexas com atividades biológicas¹¹.

1.1.1.3. Reação de Biginelli (1891)⁵

A reação de Biginelli entre um aldeído aromático, ureia e acetoacetato de etila fornece compostos contendo o núcleo pirimidínico sendo uma das reações mais utilizadas atualmente para a obtenção desses derivados (Esquema 3).

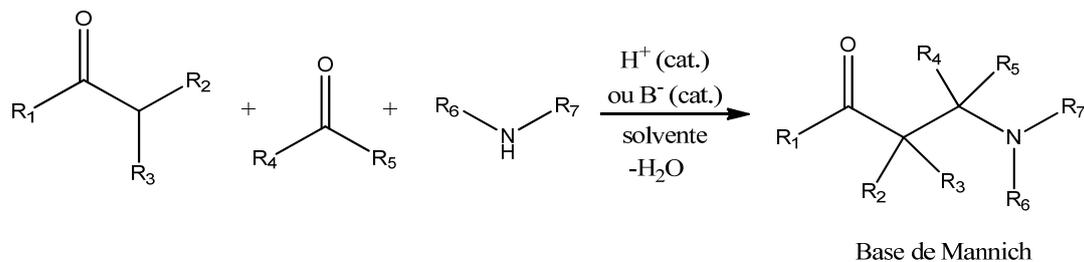


Esquema 3. Síntese de dihidropirimidinas de Biginelli.

Através desse método é possível obter diversos compostos que possuem fortes atividades biológicas, apenas alterando os materiais de partida¹².

1.1.1.4 Reação de Mannich (1912)⁶

A reação de Mannich foi desenvolvida para a preparação de compostos β -aminocarbonilados, conhecidos como bases de Mannich. Essas bases são obtidas através da condensação de um composto contendo uma ligação C-H ativada (usualmente aldeídos ou cetonas) com aminas primárias, secundárias ou amônia e um aldeído ou cetona não-enolizável (Esquema 4)

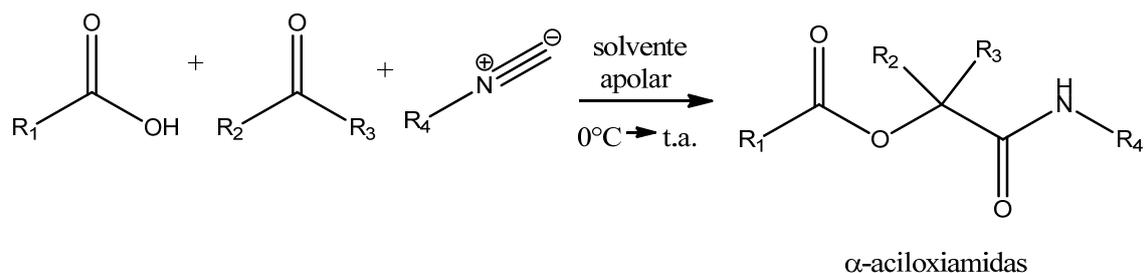


Esquema 4. Estudo metodológico posterior da reação de Mannich (1917).

Essa metodologia mais tarde foi adaptada para a obtenção de compostos de extrema complexidade estrutural¹³.

1.1.1.5. Reação de Passerini (1921)⁷

A reação de Passerini é conhecida por fornecer α -aciloxiamidas a partir da reação tricomponente entre ácidos carboxílicos, compostos carbonílicos e isocianetos na presença de solvente apolar (Esquema 5).

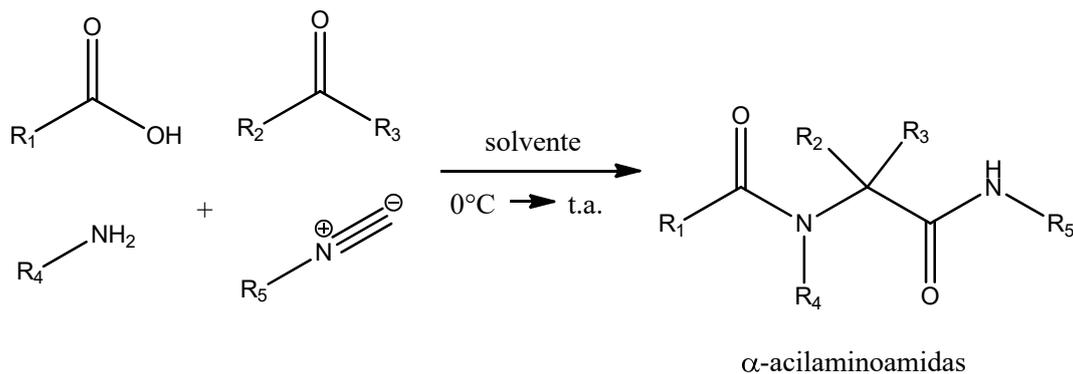


Esquema 5. Síntese de α -aciloxiamidas de Passerini.

A variação dos grupos R nos materiais de partida dá origem a uma grande diversidade de derivados mais facilmente obtidos do que em reações convencionais realizadas em várias etapas¹⁴.

1.1.1.6 Reação de Ugi (1959)⁸

A reação tetracomponente entre ácidos carboxílicos, compostos carbonílicos, aminas e isocianetos fornece α -acilaminoamidas (Esquema 6). Esta reação ficou conhecida como reação de Ugi em referência a seu descobridor.



Esquema 6. Síntese de α -acilaminoamidas de Ugi.

A diversificação dos grupos R fornece uma grande variedade de compostos sendo uma das principais reações atualmente utilizadas para a obtenção de tetrazóis¹⁵.

1.1.2 Avanços na utilização de Reações Multicomponentes

Muitas estratégias tem sido desenvolvidas para otimizar as RMCs, dentre elas são descritos alguns sistemas catalíticos como o uso de metais^{16, 17}, organocatálise¹⁸, ultrassom¹⁹ e micro-ondas²⁰.

Dentre essas técnicas o uso do micro-ondas como forma de aquecimento tem sido a mais utilizada devido aos resultados em termos de diminuição do tempo e aumento nos rendimentos das reações^{21, 22}.

As técnicas tradicionais de aquecimento de misturas consistem no fornecimento de energia por meio de uma fonte externa, de forma que a transferência de energia para o sistema seja lenta e ineficiente, uma vez que o aquecimento da mistura depende da condutividade térmica do material entre a fonte de energia e o meio reacional. Por consequência, a temperatura do sistema não é bem controlada e dificilmente se iguala à estimada no meio externo²³.

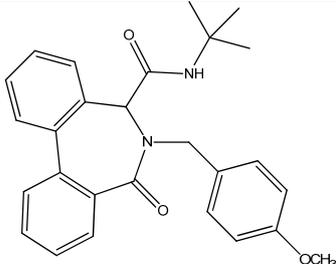
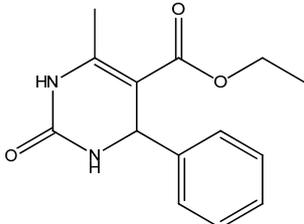
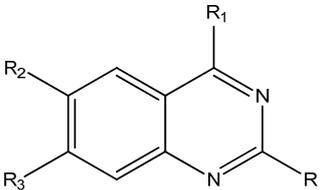
Em oposição às técnicas tradicionais, o aquecimento por radiação micro-ondas (MO) é capaz de produzir um aquecimento eficiente, pois as ondas eletromagnéticas interagem diretamente com as moléculas presentes na mistura. Isso se deve ao fato de que algumas substâncias tem a capacidade de absorver a energia proveniente da radiação de micro-ondas e convertê-la em calor. A conversão da energia eletromagnética em calor ocorre devido a dois mecanismos primordiais, a polarização de dipolos e a condução iônica²⁴.

Ao penetrar em moléculas que possuem dipolos permanentes ou induzidos, as MO provocam o alinhamento dessas moléculas de acordo com o campo elétrico aplicado, uma vez que a onda eletromagnética é interrompida, o campo elétrico é removido e as moléculas tendem a voltar ao seu estado de desordem inicial, dissipando a energia absorvida na forma de calor. Por essa razão, as MO interagem apenas com materiais que apresentam características polares, compostos apolares não sofrem aquecimento por MO. Esse é o mecanismo de aquecimento chamado de polarização de dipolos. O segundo mecanismo é a condução iônica, nesse processo, os íons presentes na mistura se movimentam de acordo com o campo elétrico aplicado, essa movimentação resulta na colisão entre os íons e as moléculas do material, convertendo a energia cinética produzida em calor^{25, 26}.

A quantidade da energia das MO que é convertida em calor pelo material depende da sua frequência de relaxação e constante dielétrica, pois quanto mais isolados forem os dipolos da molécula, mais intenso será o alinhamento molecular, o que favorece o mecanismo de aquecimento por polarização de dipolos. Para que a absorção de calor pelo material seja eficiente, também é necessário um alto valor da tangente de perda, que representa a razão entre a constante dielétrica e o fator de perda (eficiência da conversão de energia eletromagnética em calor)²⁷.

Exemplos de reações que foram otimizadas por MO em relação ao aquecimento convencional estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Rendimentos das reações: aquecimento convencional X aquecimento por MO

Produto	Aquecimento convencional (%) ^a	MO (%) ^a	Referência
	45 – 49	54 – 82	28
	79 - 98%	98%	29
	47 – 74%	71 – 91%	30

^a Rendimento das reações.

Portanto como pode ser observado, a junção das reações multicomponentes com o uso de MO favorece a obtenção de compostos de estruturas complexas, muito difíceis de serem sintetizados por métodos convencionais multi etapas. A união das RMC e MO favorecem os processo de síntese de compostos heterocíclicos de forma mais rápida e eficiente em quantidade e variedade estrutural necessários para determinação de propriedades físicas, químicas e biológicas para avaliar possíveis aplicações²³.

1.2 PRODUTOS NATURAIS COMO ALVOS PARA DESENVOLVIMENTO DE NOVAS DROGAS

Produtos naturais são compostos orgânicos produzidos por plantas e alguns animais como parte de seu metabolismo especial, tendo mais destaque aqueles que são produzidos por plantas, tais compostos possuem uma grande variedade estrutural e de propriedades biológicas e, portanto, se tornaram importantes alvos no desenvolvimento de novas drogas³¹.

O primeiro fármaco sintético baseado em estruturas de produtos naturais de que se tem notícia é o Ácido Acetilsalicílico (AAS), comercialmente conhecido como Aspirina^{®32}.

Depois da descoberta da Aspirina[®] vários outros metabólitos especiais de plantas foram utilizados como fármacos ou tiveram suas estruturas como alvos de modificação estrutural para o desenvolvimento de novas drogas³³.

Algumas das principais classes de produtos naturais que possuem compostos biologicamente ativos são os alcaloides, antroquinonas, terpenos, cumarinas, flavanóides e lignanas, dentre outras³⁴.

Nos últimos anos vários grupos de pesquisa estão trabalhando no desenvolvimento de novas drogas a partir de alcaloides contendo o núcleo quinolínico, como a quinina³⁵. O alcaloide quinina, extraído de árvores do gênero Cinchona, foi o primeiro fármaco empregado no tratamento da malária, posteriormente outros derivados de quinina se mostraram mais potentes e passaram a ser utilizados preferencialmente, como a cloroquina e seus análogos (Figura 1)³⁶.

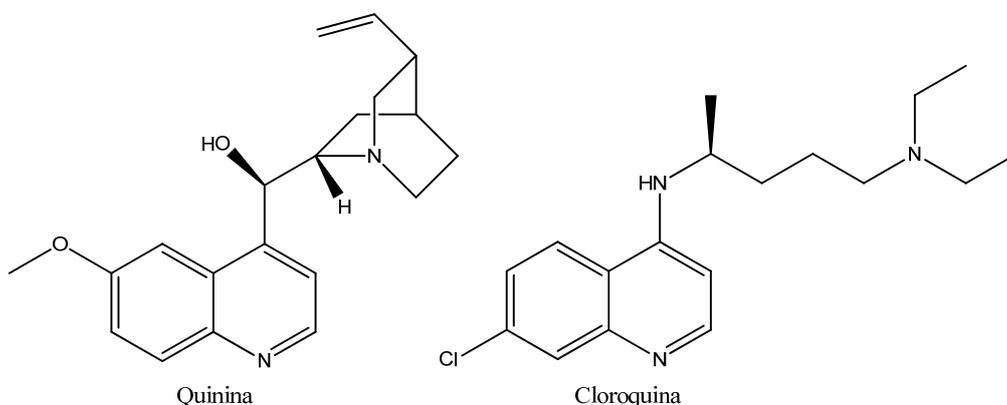


Figura 1. Estruturas da Quinina e Cloroquina.

Depois da descoberta da quinina muitos outros compostos quinolínicos naturais foram descobertos e uma grande quantidade de derivados sintéticos foram obtidos³⁷. A maioria dos compostos quinolínicos naturais ou sintéticos possuem algum tipo de propriedade biológica como as atividades anti-malária³⁸, anti-inflamatória³⁹, antioxidante⁴⁰, leishmanicida⁴¹, anticâncer⁴² dentre várias outras³⁵. Recentes pesquisas apontam também a ação de compostos quinolínicos contra o Zika vírus⁴³.

Outra classe de produtos naturais em destaque como alvo na busca por novas drogas são as lignanas, principalmente as de estruturas ariltetralínicas (Figura 2)⁴⁴.

Dentre as inúmeras lignanas ariltetralínicas que existem na natureza a mais conhecida é a podofilotoxina que é extraída das raízes e rizomas de diferentes espécies de *Podophyllum*. A podofilotoxina possui importantes propriedades antineoplásicas⁴⁵. A podofilotoxina não é utilizada no tratamento do câncer via intravenosa ou oral por ser tóxica, somente uso tópico, entretanto, derivados obtidos a partir de modificação estrutural são utilizados, pois apresentam as mesmas propriedades antineoplásicas sem a presença da extrema toxicidade (Figura 2)⁴⁶. A podofilotoxina tornou-se um exemplo de produto natural que ao ser modificado estruturalmente forneceu derivados ainda mais potentes⁴⁷.

Com o surgimento de novas doenças, principalmente câncer, e o ressurgimento de outras tornou-se cada vez mais importante a pesquisa para a descoberta de novas drogas com maior potência e menores efeitos colaterais^{48, 49, 50, 51}. Grande parte da pesquisa atual sobre novas drogas se baseia no estudo de produtos isolados de plantas e dentre esses produtos as lignanas apresentam extrema importância^{34, 52, 53}.

Apesar das lignanas ocorrerem em inúmeras plantas, a extração nem sempre é fácil e a quantidade extraída é pequena, muitas vezes insuficiente para a realização de ensaios biológicos *in vitro* e *in vivo* que permitam sua completa avaliação, por isso o desenvolvimento de rotas sintéticas que forneçam esses compostos de forma rápida, eficiente e em quantidade satisfatória são extremamente necessários⁵⁴.

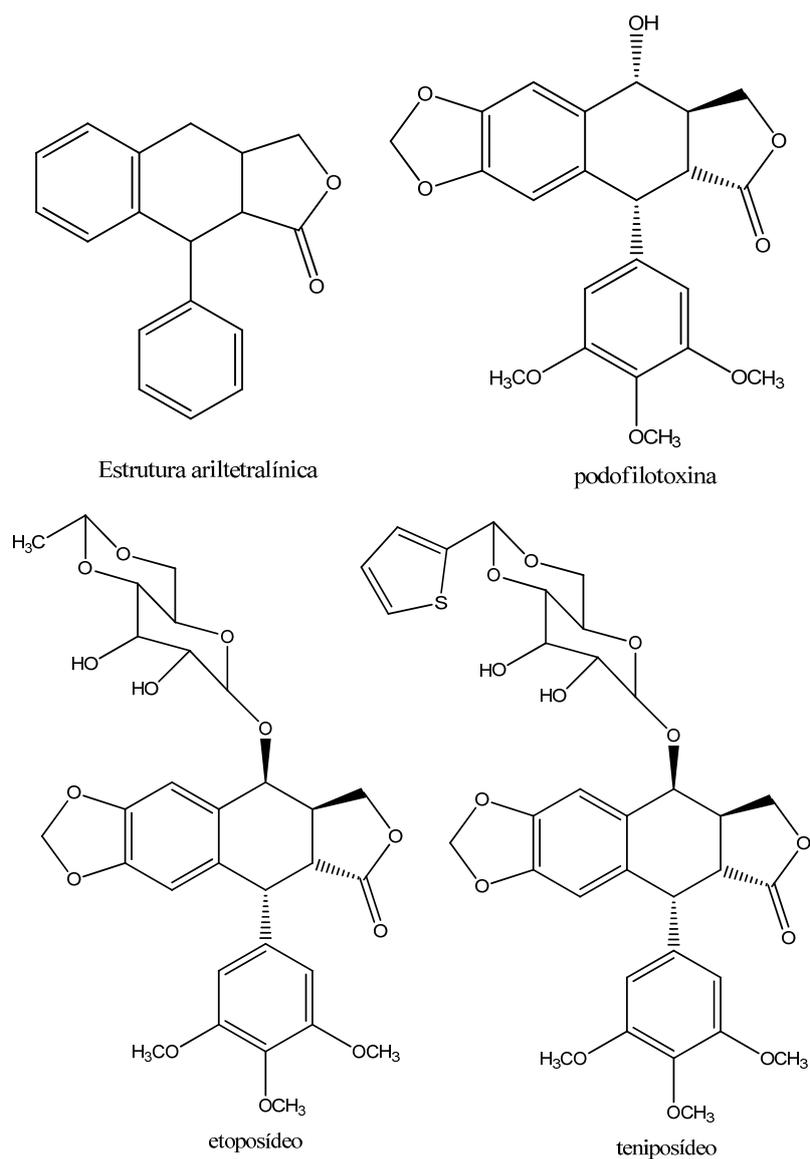
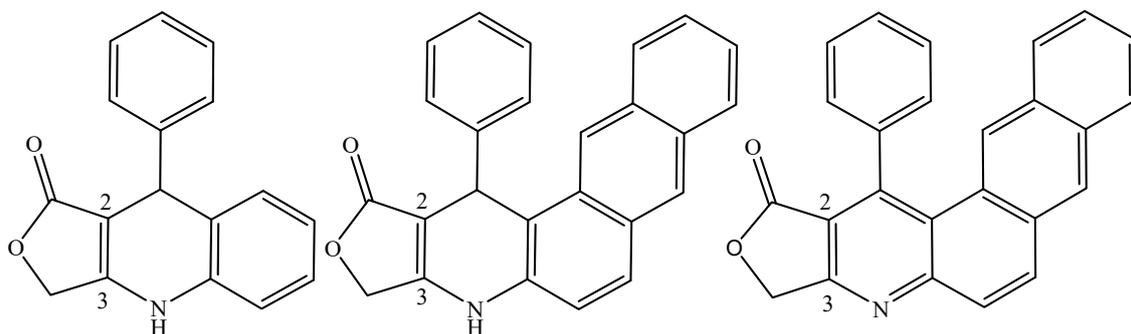


Figura 2. Esqueleto geral das lignanas ariltetralínicas, estrutura da podofilotoxina e seus principais derivados usados no tratamento do câncer.

As funções biológicas dos produtos naturais estão diretamente relacionadas ao seu esqueleto químico, portanto, a fim de potencializar essas atividades é possível alterar a estrutura carbônica pela introdução de nitrogênio ou oxigênio, substituintes nos anéis aromáticos, abrir ciclos e alterar funções orgânicas gerando assim novos grupos farmacofóricos na molécula, os quais podem potencializar atividades biológicas ou até mesmo gerar novas atividades que a primeira molécula não apresentava ^{55, 56, 57}.

Existem na literatura várias publicações sobre a síntese e propriedades biológicas de compostos quinolínicos e lignanas^{58, 59}, entretanto são poucas as publicações sobre

quinolinas, dihidronaftoquinolinas ou naftoquinolinas contendo o anel lactônico ligado nas posições 2 e 3 (Figura 3)⁶⁰.



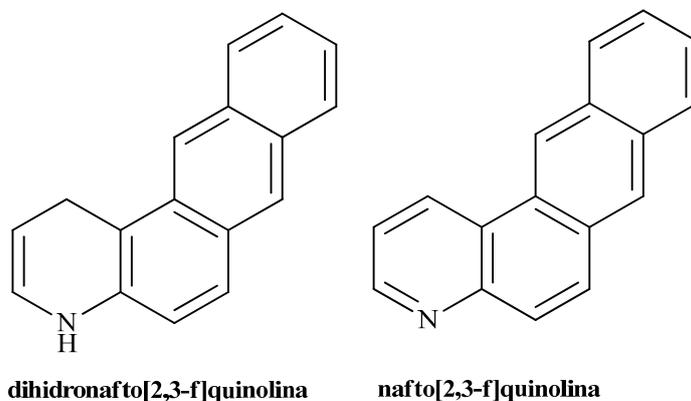
Lactona dihidroquinolínica Lactona dihidronafto[2,3-f]quinolínica Lactona nafto[2,3-f]quinolínica

Figura 3. Estrutura básica dos compostos lactona dihidroquinolínica, lactona nafto[2,3-f]dihidroquinolínica e lactona nafto[2,3-f]quinolínica.

A introdução do anel lactônico na posição 2 e 3 (Figura 3) dá origem a compostos análogos às lignanas ariltetralínicas contendo nitrogênio, ou seja, um composto que pode possuir propriedades semelhantes às duas classes de produtos naturais.

O fato do anel naftoquinolínico não estar presente em produtos naturais, aliado às publicações sobre a toxicidade do composto naftoquinolina, podem contribuir para que esses compostos não apresentem relatos de resultados de avaliações biológicas⁶¹. Desta forma, existe a necessidade em se avaliar essas substâncias em ensaios biológicos incluído citotoxicidade determinando seu potencial uso no desenvolvimento de novas drogas.

Esses compostos apresentam um longo sistema de elétrons π conjugados que confere ao núcleo naftoquinolínico importantes propriedades luminescentes, porém ainda pouco exploradas (Figura 4)⁶¹.



dihidronafto[2,3-f]quinolina

nafto[2,3-f]quinolina

Figura 4. Núcleo naftodihidroquinolínico e naftoquinolínico.

1.3 LUMINESCÊNCIA

O fenômeno da luminescência molecular é caracterizado pela emissão de radiação eletromagnética na região da luz visível por uma molécula que foi previamente excitada (Figura 5). Quando a excitação é feita pela absorção de fótons, o fenômeno é denominado fotoluminescência, e é dividido em fluorescência e fosforescência (a diferença está na natureza do estado excitado). Quando o spin do elétron no orbital excitado mantém a sua orientação original temos o estado excitado singlete, que caracteriza a fluorescência. Por outro lado, na fosforescência ocorre o estado excitado tripleto, em que o elétron no orbital excitado sofre alteração na orientação de spin (Figura 6)⁶².

O tempo de vida do estado excitado é limitado, em torno de $10^{-7} - 10^{-5}$ segundos para o estado singlete (fluorescência) e $10^{-4} - 10$ segundos para o estado tripleto (fosforescência). A transição singlete-fundamental é mais rápida por conta da retenção da orientação de spin original, já no estado tripleto, o retorno é mais lento pois os estados de spin inicial e final são diferentes, o que caracteriza uma transição proibida. Isso explica o fato do fenômeno da luminescência ser mais comum do que a fosforescência.

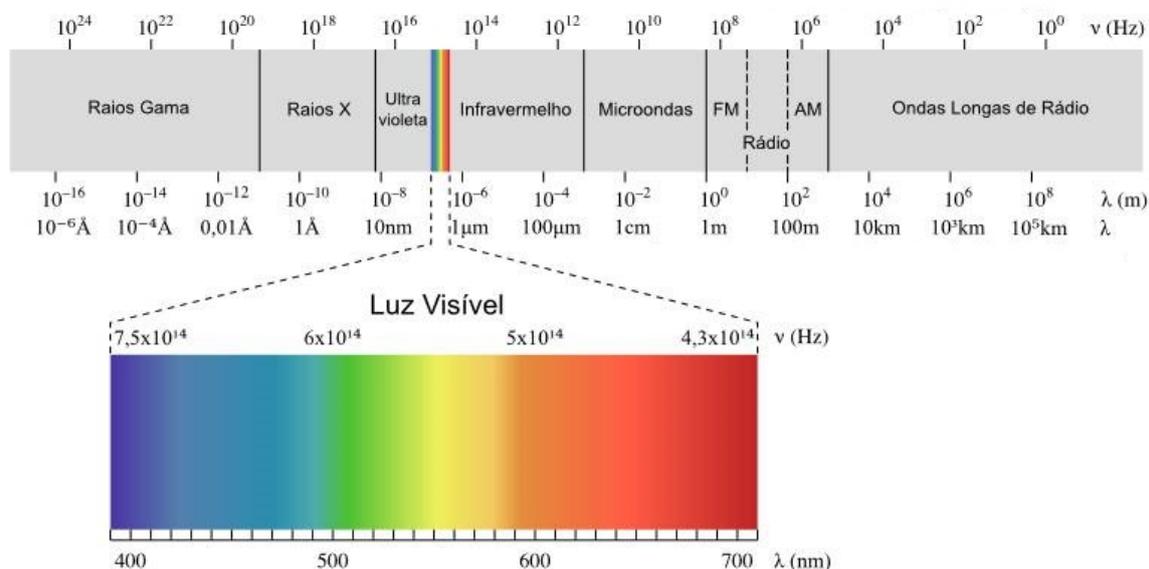


Figura 5. O espectro eletromagnético (Adaptado de Halliday)⁶³.

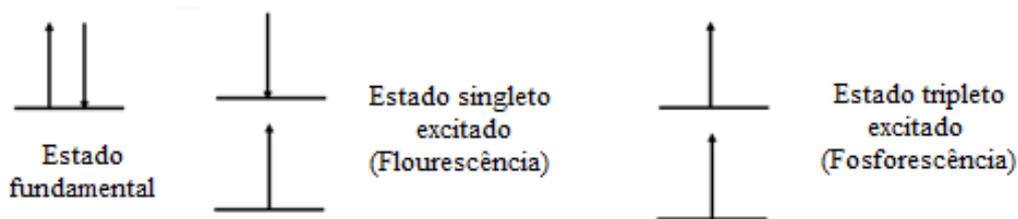


Figura 6. Estados de spin eletrônico.

Durante o tempo de vida do estado excitado, parte da energia absorvida pela substância é dissipada, portanto a energia emitida é menor do que a absorvida. Essa diferença de energia leva a uma banda de emissão com frequências menores e, conseqüentemente, comprimentos de onda maiores do que as bandas de absorção⁶².

As propriedades fluorescentes dos compostos orgânicos estão diretamente relacionadas com sua estrutura. É difícil prever se uma molécula apresentará fluorescência sem realizar ensaios experimentais, porém, é possível observar algumas características que os compostos fluorescentes, em geral, apresentam.

Moléculas que apresentam estruturas rígidas e com abundância de elétrons π tendem a apresentar atividades fluorescentes interessantes, a presença de substituintes doadores de elétrons como grupos hidroxil (-OH), amino (-NR₂) e metoxi (-OR) também pode potencializar tais atividades⁶⁴.

Um exemplo claro de que a fluorescência está relacionada à rigidez do sistema é a comparação entre as estruturas da fenolftaleína e da fluoresceína, a primeira não apresenta fluorescência alguma e a segunda é um dos compostos mais fluorescentes conhecidos, sendo que a única diferença entre as estruturas é a presença de um átomo de oxigênio unindo os anéis aromáticos da fluoresceína, tornando a estrutura mais rígida (Figura 7)⁶⁵.

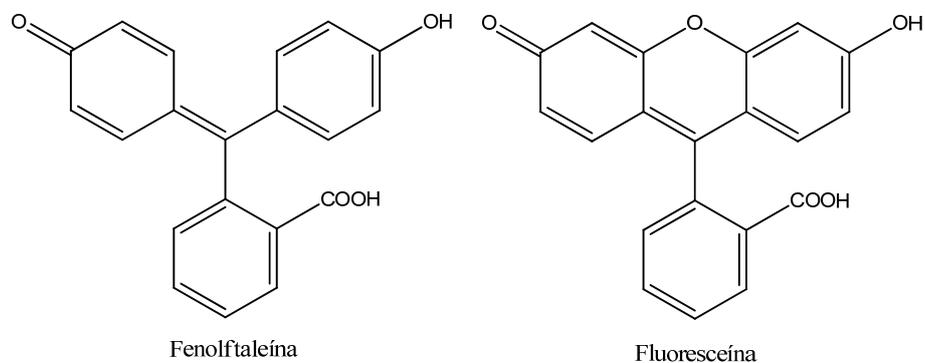


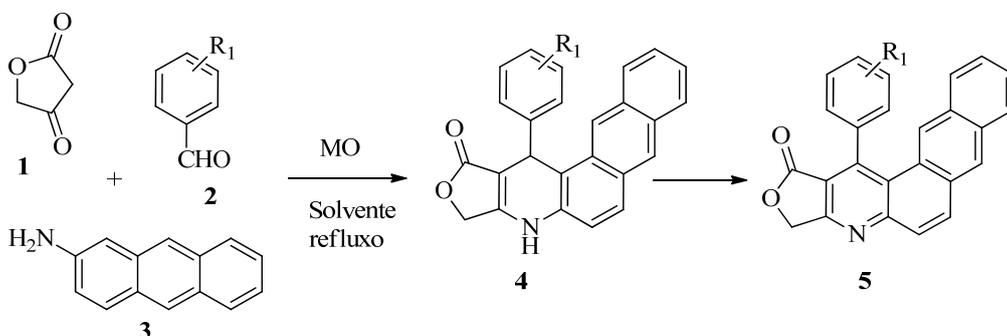
Figura 7. Estrutura da fenolftaleína e da fluoresceína.

Além de ter uma estrutura que favoreça a fluorescência, a molécula também precisa estar em um meio apropriado, fatores externos como pH, solvente e temperatura também tem grande influência na eficiência da emissão. A eficiência quântica fluorescente de uma substância é medida pela razão entre o número de fótons emitidos e o número de fótons absorvidos, para que uma molécula seja um bom fluoróforo, sua eficiência quântica precisa ter um valor considerável⁶⁶.

1.3.1 PROPRIEDADES LUMINESCENTES DE COMPOSTOS NAFTOQUINOLÍNICOS

O núcleo naftoquinolínico, também conhecido como azabenzantraceno, possui propriedades luminescentes associadas ao seu rígido sistema de elétrons π conjugados⁶⁷. Tu e seus colaboradores⁶⁸ sintetizaram lactonas dihidronafto[2,3-f]quinolínicas, e avaliaram suas propriedades luminescentes, indicando que possuem bandas de emissão na região da luz visível, portanto indicam uma possível aplicação desses compostos em OLEDs. Apesar da pesquisa apontar boas propriedades luminescentes, existe a necessidade de obtenção de novos compostos com estruturas inéditas para avaliar também suas propriedades. Além disso, sintetizar lactonas naftoquinolínicas que possuem um sistema de elétrons π ainda maior e estrutura rígida, para verificar se tal alteração é capaz de potencializar as propriedades luminescentes dessa classe de molécula.

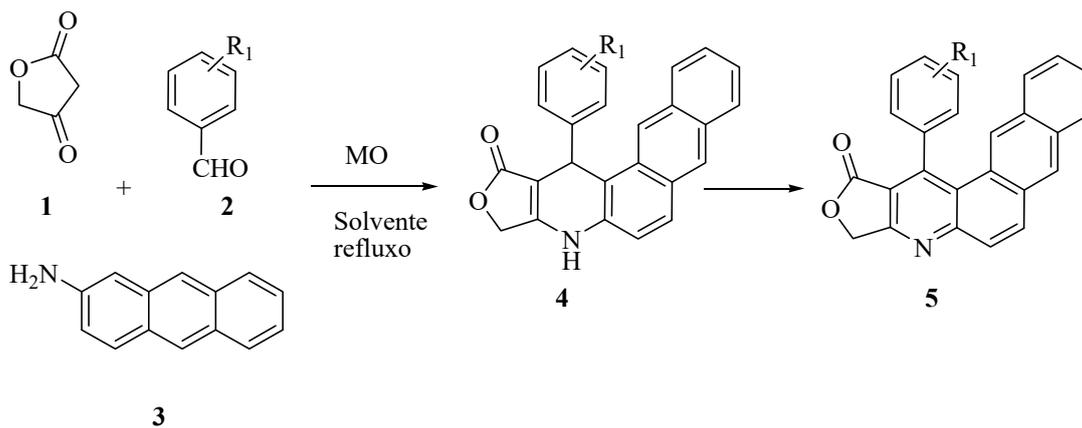
A partir desses conceitos foi proposta a síntese de novas lactonas dihidronaftoquinolínicas **4** que são análogos de lignanas ariltetralínicas onde o C7 foi substituído por nitrogênio, a partir de síntese total utilizando RMC associada a MO, visando os estudos das atividades luminescentes desses compostos e possivelmente uma avaliação das atividades biológicas. Os compostos naftoquinolínicos **5** também foram obtidos a partir da oxidação de **4**. (Esquema 7).



Esquema 7. Rota sintética para obtenção dos compostos de interesse.

2. OBJETIVO

O trabalho teve por objetivo sintetizar derivados de dihidronafto[2,3-f]quinolina (**4**) e nafto[2,3-f]quinolina (**5**) contendo anel lactônico através de reações multicomponentes assistidas por MO, com o objetivo de estudar suas propriedades luminescentes e possível estudo biológico.



3. EXPERIMENTAL

3.1 EQUIPAMENTOS E REAGENTES

Todos os reagentes e solventes foram adquiridos de fontes comerciais (Alfa Aesar, Sigma-Aldrich e Synth) e usados sem purificação adicional. As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada utilizando placas de sílica gel Merck 60 F₂₅₄ e visualizada por detecção por UV com auxílio de uma lanterna de emissão de radiação UV 254 nm e 365 nm BOITTON ou por revelação com solução de vanilina sulfúrica seguida de aquecimento em chapa com agitação magnética Marconi modelo MA 085, na qual também foram realizadas as reações que envolviam aquecimento convencional.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN de ¹H e ¹³C) foram obtidos em espectrômetro Bruker DRX-400 e 500 MHz, alocado no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear do Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (USP). Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm), nos espectros de RMN de ¹H são colocados entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, dl = duplete largo dt = duplo tripleto, m= multiplete), o número de hidrogênio foi deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (*J*) dada em Hertz (Hz) (Recomendações AUREMN 2015). Para as análises de RMN de ¹H e ¹³C foi utilizado como padrão interno o DMSO-d₆.

Todas as reações utilizando irradiação por MO foram realizadas em um reator DISCOVER "REFLUX", CEM Corporation com potência máxima de 300W em frasco aberto. Os solventes das reações foram removidos em rotaevaporador BUCHI, modelo R210, acoplado a bomba de vácuo Brinkmann, modelo B-169. Todos os pontos de fusão foram realizados no equipamento Fisatom modelo 431, com temperatura máxima de 300 °C. As análises de UV-Vis foram realizadas em um Espectrofotômetro Ultravioleta-Visível Shimadzu, modelo UV-1800. Todos esses equipamentos se encontram alocados no Laboratório de Síntese Orgânica localizado no Departamento de Física e Química da Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira (FEIS-UNESP).

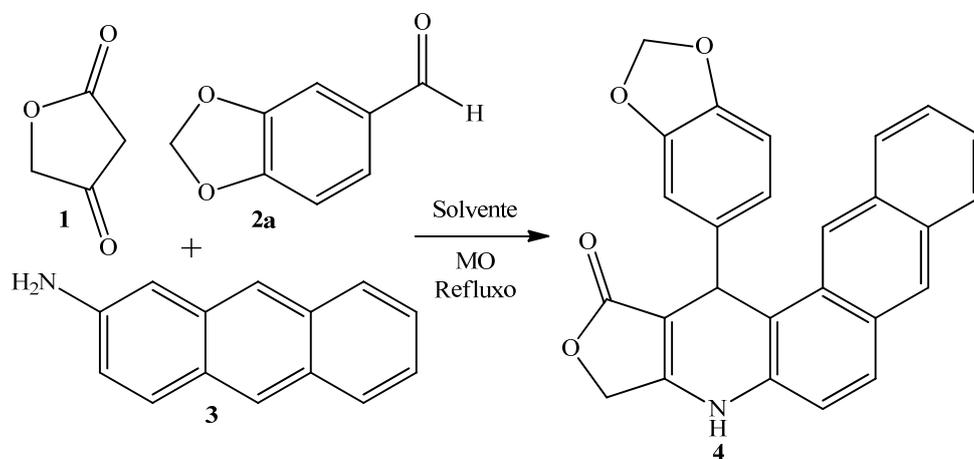
As análises de luminescência foram feitas pelo Prof Dr Eduardo Nassar da Universidade de Franca em um espectrofluorímetro FLUOROLOG - HORIBA JOBIN YVON. As medidas foram coletadas a 90° em relação ao feixe incidente, as fendas de

excitação (f_{exc}) e de emissão (f_{em}) foram variadas dependendo da emissão da amostra, de 4, 3 e 2 para a excitação e 2, 1,5 e 1 para emissão.

A numeração dos compostos foi realizada para facilitar a atribuição dos átomos de carbono e hidrogênio a partir dos espectros de RMN e não obedeceu a nenhuma regra da IUPAC.

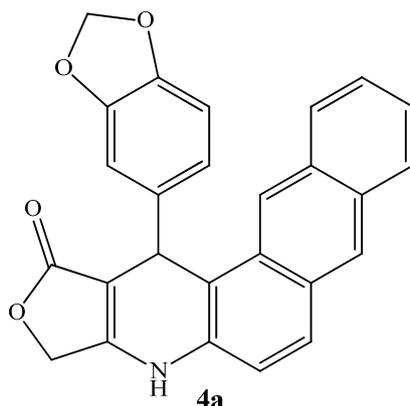
3.2 SÍNTESES

3.2.1 Otimização da reação para obtenção dos compostos 4 em função do solvente



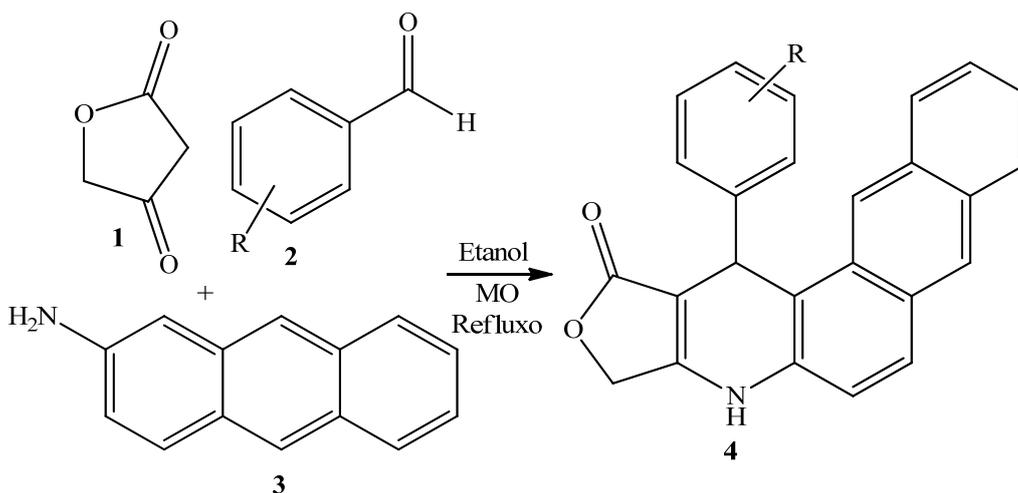
A um balão de 5mL foram adicionados 1 mmol de ácido tetrônico (**1**), 1 mmol de piperonal (**2a**), 1 mmol de 2-aminoantraceno (**3**) e 2 mL de solvente. Foram avaliados como solvente o ácido acético, água e etanol. A mistura foi colocada sob agitação magnética e irradiada em reator micro-ondas programado para refluxo em frasco aberto. A reação foi acompanhada por CCD e após o consumo do aminoantraceno (**3**) foi resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido purificado por lavagem com hexano:acetato de etila (8:2). A confirmação da estrutura foi realizada por RMN de ^1H e ^{13}C .

3.2.1.1 Dados de caracterização do composto 4a



13-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4,13-dihidrofuro[3,4-b]nafto[2,3-f]quinolin-1(3H)-ona (4a): 93,6 mg (0,23 mmol), 92%. Pf >300°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10,37 (s, 1H, NH); 8,48 (s, 1H arom); 8,45 (s, 1H, arom); 8,04 (d, 1H arom, *J* = 9,0 Hz); 8,01-7,92 (m, 2H arom); 7,48-7,40 (m, 2H arom); 7,32 (d, 1H arom, *J* = 9,0 Hz), 6,89 (d, 1H arom; *J* = 1,6 Hz); 6,75 (dd, 1H, arom, *J* = 1,6 e 8,0 Hz); 6,71 (d, 1H, arom, *J* = 8,0 Hz); 5,9 (d, 1H, *J* = 0,7 Hz); 5,85 (d, 1H, *J* = 0,7 Hz); 5,76 (s, 1H); 5,01 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 4,92 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172,0; 156,7; 147,1; 145,4; 140,2; 134,1; 131,6; 129,8; 129,6; 129,4; 128,0; 127,7; 126,7; 125,8; 125,0; 121,4; 120,5; 118,7; 112,9; 108,0; 107,8; 100,7; 97,8; 65,0; 36,5.

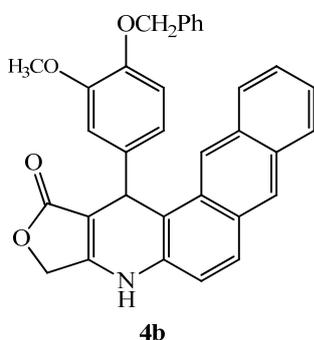
3.2.2 Reação de obtenção dos compostos 4b-l



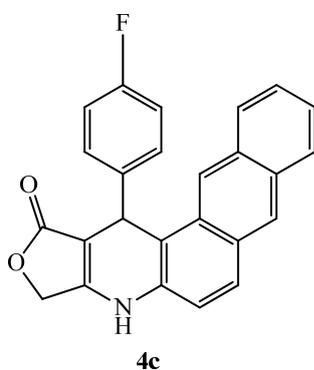
R= 3-(OCH₃), 4-OBn **2b**; 4-F **2c**; 4-SCH₃ **2d**;
3,4-(OH)₂ **2e**; 3,4,5-(OCH₃)₃ **2f**; 3-(OCH₃)-4-(OH) **2g**;
3-(OH) **2h**; 3-(OCH₃) **2i**; 3,5-(OCH₃)₂-4-(OH) **2j**;
3,4-(OCH₃)₂, 6-NO₂ **2k**; CF₃ **2l**.

A rota sintética aplicada para a obtenção dos compostos **4b-l** foi a mesma descrita no item 3.2.1, empregando-se o etanol como solvente. Todos os produtos purificados tiveram suas estruturas confirmadas por RMN de ^1H e ^{13}C .

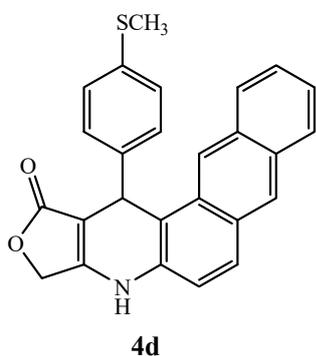
3.2.2.1 Dados de caracterização dos compostos 4b-l



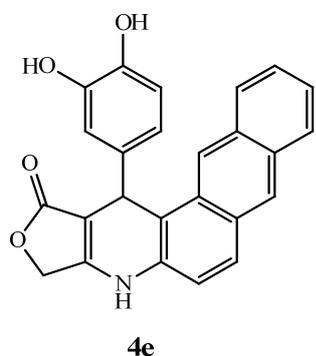
13-(4-(benziloxy)-3-metoxifenil)-4,13-dihidrofuro[3,4-b]nafto[2,3-f]quinolin-1(3H)-ona (4b) : 50,5 mg (0,10 mmol), 81%. Pf 266-267°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10,34 (s, 1H, NH); 8,49 (s, 1H arom); 8,47 (s, 1H arom); 8,03 (d, 1H arom, $J = 9,0$ Hz); 8,0-7,95 (m, 2H); 7,47-7,40 (m, 2H arom); 7,34-7,29 (m, 6H arom); 7,22 (d, 1H arom, $J = 2,0$ Hz); 6,78 (d, 1H arom, $J = 8,3$ Hz); 6,57 (dd, 1H arom, $J = 2,0$ e 8,3 Hz); 5,78 (s, 1H); 5,01 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 4,92 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 4,89 (s, 2H); 3,74 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 172,1; 156,7; 148,5; 146,1; 139,1; 137,1; 134,0; 131,5; 129,8; 129,6; 129,4; 129,3; 128,2; 128,0; 127,70; 127,65; 126,71; 125,78; 124,98; 121,53; 119,53; 118,72; 113,4; 113,1; 112,2; 97,8; 69,8; 65,0; 55,5; 36,4.



13-(4-fluorofenil)-4,13-dihidrofuro[3,4-b]nafto[2,3-f]quinolin-1(3H)-ona (4c): 38,5 mg (0,11 mmol), 84%. Pf 273-275 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10,41 (s, 1H, NH); 8,49 (s, 1H arom); 8,40 (s, 1H arom); 8,05 (d, 1H arom, $J = 8,9$ Hz); 7,99-7,92 (m, 2H); 7,47-7,40 (m, 2H arom); 7,39-7,31 (m, 3H arom); 7,06-6,98 (m, 2H arom); 5,86 (s, 1H); 5,02 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 4,93 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 171,9; 156,9; 142,1; 142,08; 134,2; 131,6; 129,6; 129,6; 129,5; 129,4; 129,3; 129,2; 127,9; 127,6; 126,8; 125,8; 125,0; 121,3; 118,7; 114,9; 114,7; 112,6; 97,6; 65,0; 36,2.

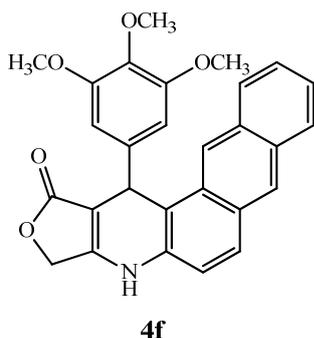


13-(4-(metiltio)fenil)-4,13-dihidrofuro[3,4-b]nafto[2,3-f]quinolin-1(3H)-ona (4d): 38,7 mg (0,095 mmol), 76%. Pf 267-269°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10,38 (s, 1H, NH); 8,49 (s, 1H arom); 8,40 (s, 1H arom); 8,04 (d, 1H arom, *J* = 8,9 Hz); 8,00-7,98 (m, 1H); 7,94 -7,90 (m, 1H); 7,46-7,40 (m, 2H arom); 7,32 (d, 1H arom, *J* = 9,0 Hz); 7,27 (d, 2H arom, *J* = 8,2 Hz); 7,08 (d, 2H arom, *J* = 8,2); 5,79 (s, 1H); 5,00 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 4,93 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz), 2,34 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 171,9; 156,8; 142,7; 135,5; 134,2; 131,6; 129,7; 129,6; 129,4; 129,4; 128,1; 127,9; 127,6; 126,8; 125,9; 125,0; 121,3; 118,7; 112,7; 97,6; 65,0; 36,4.



13-(3,4-dihidroxifenil)-4,13-dihidrofuro[3,4-b]nafto[2,3-f]quinolin-1(3H)-ona (4e): 41,97 mg (0,106 mmol), 85%. Pf >300°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10,28 (s, 1H, NH); 8,63 (s largo, 1H, OH); 8,59 (s largo, 1H, OH); 8,47 (s, 1H arom); 8,39 (s, 1H arom); 8,02 (d, 1 H arom, *J* = 9,0 Hz); 8,00-7,96 (m, 1H arom); 7,92-7,88 (m, 1H arom); 7,46-7,39 (m, 2H arom); 7,31 (d, 1H arom, *J* = 9,0 Hz); 6,65 (dd, 1H arom, *J* = 2,0 e 8,1 Hz); 6,61 (d, 1H arom, *J* = 2,0 Hz); 6,54 (d, 1H arom, *J* = 8,1 Hz); 5,61 (s, 1H); 4,98 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 4,90 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172,0; 156,3; 144,9; 143,5; 137,2; 134,0; 131,5; 129,9; 129,5; 129,4; 129,1; 127,6; 126,7; 125,7; 124,9; 121,3; 118,7; 118,3; 115,1; 115,0; 113,3; 98,1; 64,8; 36,2.

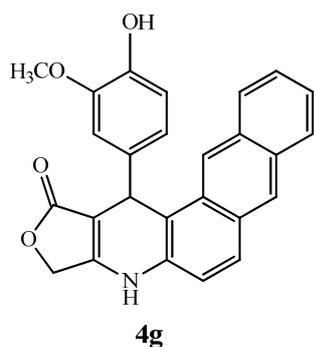
13-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,13-dihidrofuro[3,4-b]nafto[2,3-f]quinolin-1(3H)-ona (4f): 46,53 mg (0,102 mmol), 82%. Pf > 300°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10,35 (s, 1H, NH); 8,57 (s, 1H arom); 8,48 (s, 1H arom); 8,04 (d, 1 H arom, *J* = 9,0 Hz); 8,00 (s largo, 1H arom); 7,98 (d, 1H arom, *J* = 1,4



H₃CO); 7,49-7,40 (m, 2H arom), 7,33 (d, 1H arom, $J = 9,0$ Hz); 6,66 (s; 2H arom); 5,79 (s, 1H); 5,05 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 4,93 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 3,64 (s, 6H); 3,52 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172,0; 157,0; 152,6; 141,7; 135,8; 134,0; 131,6; 129,8; 129,6; 129,4; 129,3; 128,0; 127,6; 126,7; 125,8; 125,0; 122,4; 118,7; 112,9; 105,2; 97,6; 65,0; 59,7; 55,7; 37,0.

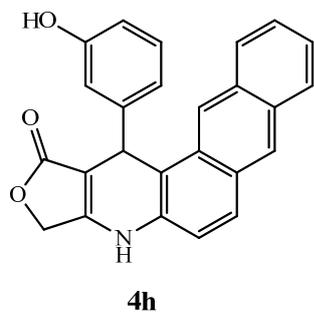
13-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-4,13-dihidrofuro[3,4-

b]nafto[2,3-f]quinolin-1(3H)-ona (4g): 43,97 mg (0,107 mmol), 86%. Pf > 300°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10,30 (s, 1H, NH); 8,69 (s largo 1H, OH); 8,52 (s, 1H arom); 8,46 (s, 1H arom); 8,02 (d, 1 H arom, $J = 9,0$ Hz); 8,01 -7,92 (m, 2H arom); 7,47-7,40 (m, 2H arom); 7,31 (d, 1H arom, $J = 9,0$ Hz); 7,14 (d, 1H arom, $J = 1,7$ Hz); 6,53 (d; 1H arom, $J = 8,1$ Hz); 6,48 (dd, 1H arom, $J = 1,7$ e 8,1 Hz); 5,71 (s, 1H); 5,00 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 4,91 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 3,72 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172,1; 156,5; 147,0; 144,7; 137,3; 133,9; 131,5; 129,9; 129,5; 129,4; 129,2; 127,9; 127,6; 126,6; 125,7; 124,9; 121,5; 119,8; 118,7; 115,2; 113,3; 112,2; 98,0; 64,9; 55,6; 36,4.



13-(3-hidroxifenil)-4,13-dihidrofuro[3,4-b]nafto[2,3-

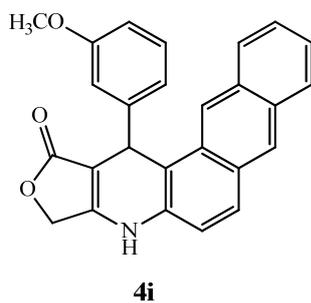
f]quinolin-1(3H)-ona (4h): 41,11 mg (0,109 mmol), 87%. Pf >300°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10,36 (s, 1H, NH); 9,17 (s largo 1H, OH); 8,49 (s, 1H arom); 8,39 (s, 1H arom); 8,05 (d, 1 H arom, $J = 9,0$ Hz); 8,01 -7,96 (m, 1H arom); 7,93-7,87 (m, 1H arom); 7,48-7,40 (m, 2H arom); 7,33 (d, 1H arom, $J = 9,0$ Hz); 6,99 (t, 1H arom, $J = 7,8$ Hz); 6,84 (d, 1H arom, $J = 7,5$ Hz); 6,64 (s, 1H arom); 6,44 (d, 1H arom, $J = 7,8$ Hz); 5,72 (s, 1H); 5,01 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 4,92 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 171,9;



157,2; 156,8; 147,2; 134,2; 131,5; 129,8; 129,6; 129,4; 129,3;
128,9; 127,9; 127,6; 126,7; 125,8; 125,0; 121,2; 118,7; 118,3;
114,5; 113,1; 112,9; 97,7; 64,97; 36,86.

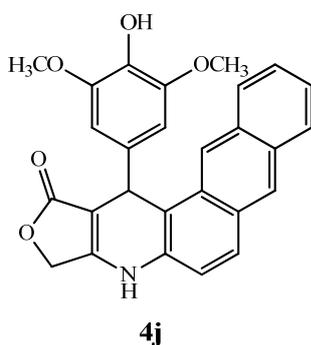
13-(3-metoxifenil)-4,13-dihidrofuro[3,4-b]nafto[2,3-

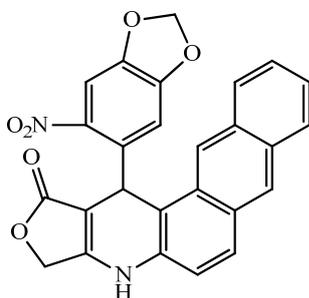
f]quinolin-1(3H)-ona (4i): 42,14 mg (0,107 mmol), 86%. Pf 267-269 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10,36 (s, 1H, NH); 8,48 (s, 1H arom); 8,44 (s, 1H arom); 8,04 (d, 1 H arom, *J* = 9,0 Hz); 8,01 -7,96 (m, 1H arom); 7,95-7,90 (m, 1H arom); 7,46-7,40 (m, 2H arom); 7,33 (d, 1H arom, *J* = 9,0 Hz); 7,09 (t, 1H arom, *J* = 7,9 Hz); 6,94 (s largo, 1H arom); 6,84 (d, 1H arom, *J* = 7,7 Hz); 6,63 (dd, 1H arom, *J* = 2,0 e 7,9 Hz); 5,80 (s, 1H); 5,01 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 4,92 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 3,65 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 171,9; 159,0; 156,9; 147,4; 134,1; 131,6; 129,8; 129,6; 129,44; 129,4; 129,2; 127,9; 127,6; 126,7; 125,8; 125,0; 121,3; 119,8; 118,7; 113,9; 112,8; 110,4; 97,0; 65,0; 54,8; 36,8.



13-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-4,13-dihidrofuro[3,4-

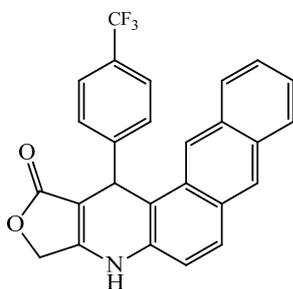
b]nafto[2,3-f]quinolin-1(3H)-ona (4j): 52,8 mg (0,12 mmol), 96%. Pf > 300°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10,30 (s, 1H, NH); 8,54 (s, 1H arom); 8,47 (s, 1H arom); 8,02 (d, 1 H arom, *J* = 9,0 Hz); 8,00-7,94 (m, 2H arom); 7,48-7,40 (m, 2H arom); 7,32 (d, 1H arom, *J* = 9,0 Hz); 6,60 (s, 2H arom); 5,72 (s, 1H); 5,03 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 4,92 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 3,62 (s, 6H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172,1; 156,6; 147,7; 134,1; 133,9; 131,5; 129,9; 129,6; 129,3; 129,2; 127,9; 127,6; 126,67 125,7; 124,9; 121,6; 118,7; 113,2; 105,6; 97,9; 64,9; 64,9; 36,8.





4k

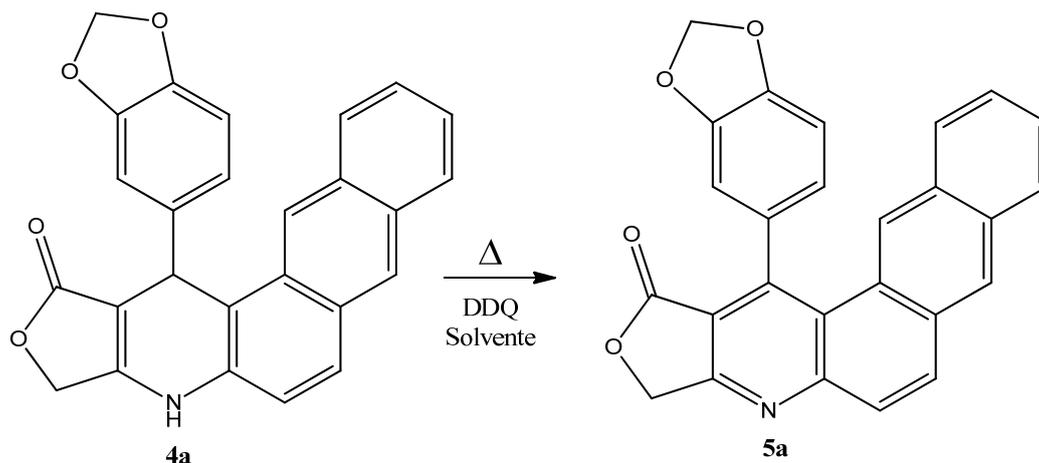
13-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4,13-dihydrofuro[3,4-b]nafto[2,3-f]quinolin-1(3H)-ona (4k): 52,66 mg (0,116 mmol), 93%. Pf > 300°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10,55 (s, 1H, NH); 8,57 (s, 1H arom); 8,54 (s, 1H arom); 8,12 (d, 1 H arom, *J* = 9,0 Hz); 8,06 -7,99 (m, 1H arom); 7,78-7,73 (m, 1H arom); 7,57 (s, 1H arom); 7,48-7,43 (m, 2H arom); 7,35 (d, 1H arom, *J* = 9,0 Hz); 6,80 (s; 1H arom); 6,38 (s, 1H); 6,06 (s, 1H); 5,96 (s, 1H); 4,98 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 4,93 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 171,5; 156,6; 151,7; 146,2; 141,1; 136,2; 135,1; 131,7; 130,2; 129,8; 129,8; 129,3; 127,8; 127,1; 126,2; 125,2; 120,9; 118,8; 111,3; 108,5; 104,6; 103,1; 96,8; 65,3; 32,3.



4l

13-(4-(trifluorometil)fenil)-4,13-dihidrofuro[3,4-b]nafto[2,3-f]quinolin-1(3H)-ona (4l): 36,12 mg (0,084 mmol), 67%. Pf 288-290°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10,50 (s, 1H, NH); 8,51 (s, 1H arom); 8,40 (s, 1H arom); 8,04 (d, 1H arom, *J* = 9,0 Hz); 8,01-7,98 (m, 1H); 7,94-7,91 (m, 1H); 7,46-7,40 (m, 2H arom); 7,32 (d, 1H arom, *J* = 9,0 Hz); 7,27 (d, 2H arom, *J* = 8,1 Hz); 7,08 (d, 2H arom, *J* = 8,1 Hz); 5,75 (s, 1H); 5,02 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz); 4,96 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz), 2,34 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 171,8; 150,1; 134,3; 131,8; 131,6; 129,8; 129,6; 129,5; 129,4; 128,3; 127,9; 127,6; 126,9; 125,1; 125,1; 121,2; 118,7; 112,0; 97,0; 65,1; 36,9.

3.2.3 Otimização da reação de obtenção do composto 5a



A um balão de 5 ml foram adicionados o composto **4a**, DDQ (1,2 equivalente) e 3ml de solvente, a mistura foi colocada sob agitação magnética e aquecida.

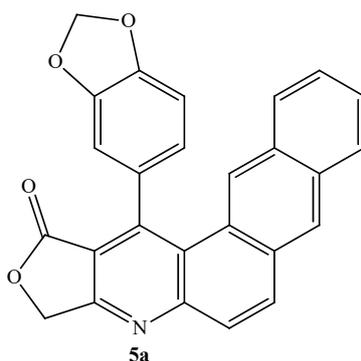
Rota 1. Aquecimento convencional em tolueno.

Rota 2. Aquecimento por MO em tolueno.

Rota 3. Aquecimento por MO em etanol.

As reações foram acompanhadas por CCD, após o consumo total do material de partida o balão foi resfriado à temperatura ambiente e o solvente removido sob pressão reduzida. O material obtido foi purificado por lavagem com éter etílico e caracterizado por RMN de ^1H .

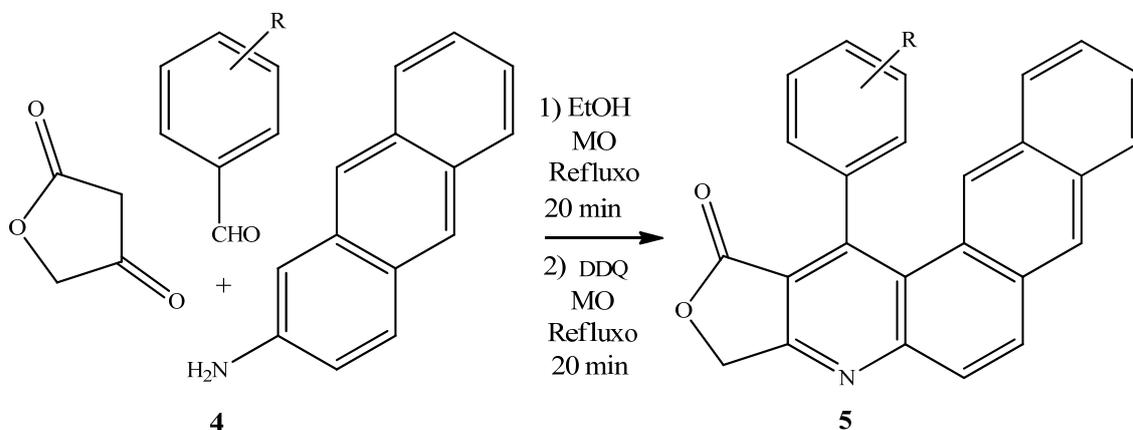
3.2.3.1 Dados de caracterização do composto 5a



13-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)furo[3,4-b]nafto[2,3-f]quinolin-1(3H)-ona (5a): 18,3 mg (0,045 mmol), 92%. Pf>300°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 8,66 (s, 1H, arom); 8,39 (d, 1H arom, $J = 9,2$ Hz); 8,13 (dl, 1H arom, $J =$ não calculado); 8,11 (sl, 1H arom); 7,93 (d, 1H arom, $J = 9,2$ Hz); 7,65 (dt, 1H arom, $J = 1,0$ e 8,5 Hz); 7,57 (dt, 1H arom, $J = 1,0$ e 6,8 Hz); 7,44 (d, 1H arom, $J = 8,4$ Hz); 7,19 (d, 1H arom, $J = 7,9$ Hz);

7,11 (d, 1H arom, $J = 1,6$ Hz); 6,90 (dd, 1H arom, $J = 1,6$ e $7,9$ Hz); 6,25 (sl, 1H); 6,22 (sl, 1H); 5,54 (s, 2H).

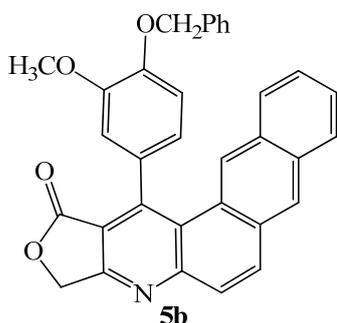
3.2.4 Procedimento para a obtenção dos compostos 5b-i



R= 3-(OCH₃), 4-OBn **2b**; 4-F **2c**; 4-SCH₃ **2d**;
 3,4-(OH)₂ **2e**; 3,4,5-(OCH₃)₃ **2f**; 3-(OCH₃)-4-(OH) **2g**;
 3-(OH) **2h**; 3-(OCH₃) **2i**;

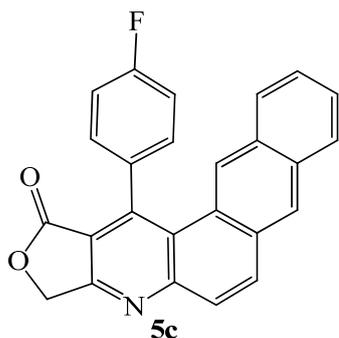
Para a obtenção dos compostos **5b-i**, aplicou-se o mesmo procedimento descrito no item 3.2.3 Rota 3. Todos os produtos obtidos foram purificados por lavagens com éter etílico e submetidos a caracterizações por RMN de ¹H.

3.2.4.1 Dados de caracterização dos compostos 5b-i

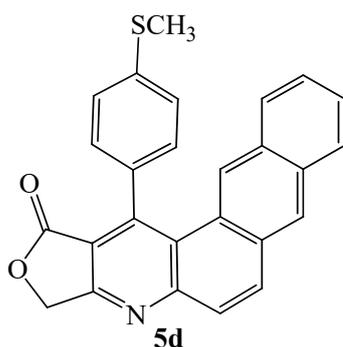


13-(4-(benziloxy)-3-metoxifenil)furo[3,4-

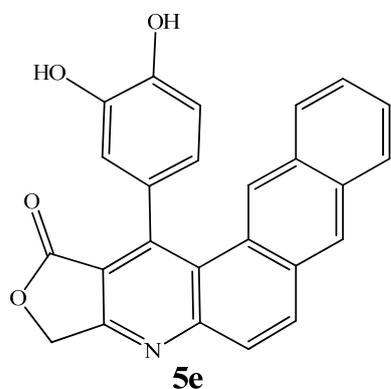
b]nafto[2,3-f]quinolin-1(3H)-ona (5b): 67,8 mg (0,136mmol), 91%. Pf>300°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8,63 (s, 1H, arom); 8,38 (d, 1H, arom, $J = 9,3$ Hz); 8,11 (d, 1H, arom, $J = 8,4$ Hz); 8,01 (s, 1H, arom); 7,93 (d, 1H, arom, $J = 9,2$ Hz); 7,65-7,57 (m, 3H, arom); 7,56 (tl, 1H, arom $J =$ Hz); 7,48 (tl, 2H, arom, $J =$ Hz); 7,41 (d, 1H, arom, $J =$ Hz); 7,31 (d, 1H, arom, $J = 8,2$ Hz); 7,17-7,10 (m, 2H, arom); 6,95 (d, 1H, arom, $J = 8,0$ Hz); 5,54 (s, 2H); 5,35 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz); 3,67 (s, 3H).



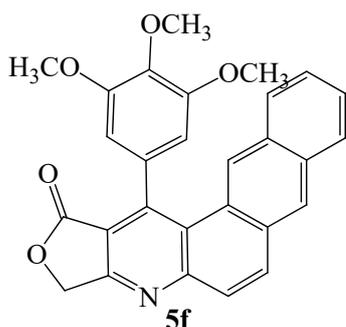
13-(4-fluorofenil)furo[3,4-b]nafto[2,3-f]quinolin-1(3H)-ona (5c): 14,8 mg (0,039 mmol), 93%. $Pf > 300^\circ\text{C}$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 8,67 (s, 1H, arom); 8,40 (d, 1H, arom, $J = 9,2$ Hz); 8,13 (d, 1H, arom, $J = 8,0$ Hz); 7,95 (d, 1H, arom, $J = 9,3$ Hz); 7,63 (m, 1H, arom); 7,59-7,49 (m, 5H arom); 7,31 (d, 1H, arom, $J = 8,0$ Hz); 5,56 (s, 2H).



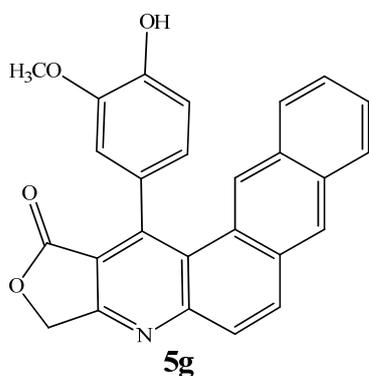
13-(4-(metiltio)fenil)furo[3,4-b]nafto[2,3-f]quinolin-1(3H)-ona (5d): 17,0 mg (0,042 mmol), 95%. $Pf > 300^\circ\text{C}$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 8,65 (s, 1H, arom); 8,39 (d, 1H, arom, $J = 9,2$ Hz); 8,12 (d, 1H, arom, $J = 8,1$ Hz); 7,98 (s, 1H, arom); 7,94 (d, 1H, arom, $J = 9,2$ Hz); 7,64-7,51 (m, 4H); 7,41 (d, 2H, arom, $J = 8,2$ Hz); 7,25 (d, 1H, arom, $J = 7,8$ Hz); 5,55 (s, 2H); 2,65 (s, 3H).



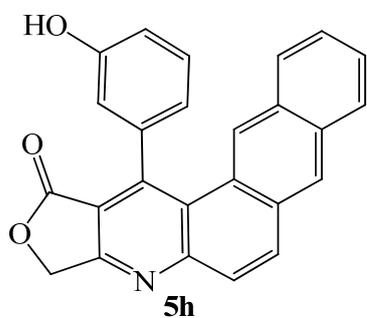
13-(3,4-dihidroxifenil)furo[3,4-b]nafto[2,3-f]quinolin-1(3H)-ona (5e): 9,5 mg (0,024mmol), 71%. $Pf > 300^\circ\text{C}$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,39 (s largo, 1H, OH); 9,22 (s largo, 1H, OH); 8,62 (s, 1H, arom); 8,36 (d, 1H, arom, $J = 9,2$ Hz); 8,11 (d, 2H, arom, $J = 8,1$ Hz); 7,91 (d, 1H, arom, $J = 9,2$ Hz); 7,65-7,54 (m, 2H, arom); 7,33 (d, 1H, arom, $J = 8,1$ Hz); 7,03 (d, 1H, arom, $J = 8,0$ Hz); 6,76 (d, 1H, arom, $J = 1,9$ Hz); 6,70 (dd, 1H, arom, $J = 1,9$ e 8,0 Hz); 5,51 (s, 2H).



13-(3,4,5-trimetoxifenil)furo[3,4-b]nafto[2,3-f]quinolin-1(3H)-ona (5f): 23,3 mg (0,052 mmol), 94%. Pf>300°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8,66 (s, 1H, arom); 8,40 (d, 1H, arom, *J* = 9,2 Hz); 8,13 (d, 1H, arom, *J* = 8,0 Hz); 8,02 (s, 1H, arom); 7,95 (d, 1H, arom, *J* = 9,2 Hz); 7,64-7,54 (m, 2H, arom); 7,35 (d, 1H, arom, *J* = 8,2 Hz); 6,83 (s, 2H, arom); 5,56 (s, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,63 (s, 6H).

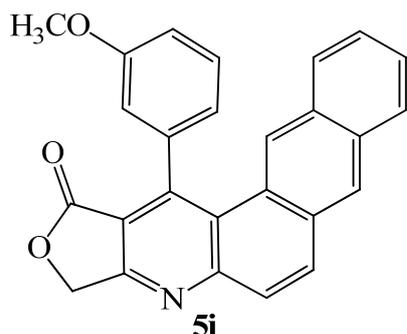


13-(4-hidroxi-3-metoxifenil)furo[3,4-b]nafto[2,3-f]quinolin-1(3H)-ona (5g): 13,6 mg (0,33 mmol), 91%. Pf>300°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,48 (s, 1H, OH); 8,63 (s, 1H, arom); 8,37 (d, 1H, arom, *J* = 9,2 Hz); 8,11 (d, 1H, arom, *J* = 8,1 Hz); 8,08 (s, 1H, arom); 7,92 (d, 1H, arom, *J* = 9,2 Hz); 7,61 (m, 1H); 7,55 (m, 1H); 7,31 (d, 1H, arom, *J* = 8,2 Hz); 7,06 (s, 1H, arom); 7,04 (d, 1H, arom, *J* = 8,3 Hz); 6,82 (dd, 1H, arom, *J* = 1,9 e 8,0 Hz); 5,52 (s, 2H); 3,66 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 167,7; 164,8; 153,7; 149,4; 148,7; 147,4; 135,6; 131,0; 130,5; 128,4; 128,3; 127,8; 127,5; 127,4; 127,0; 126,8; 126,7; 124,1; 120,9; 116,3; 115,2; 112,7; 68,6; 56,0.



13-(3-hidroxifenil)furo[3,4-b]nafto[2,3-f]quinolin-1(3H)-ona (5h): 17,8 mg (0,047 mmol), 89%. Pf>300°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,75 (s, 1H, OH); 8,65 (s, 1H, arom); 8,39 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz); 8,12 (d, 1H, arom, *J* = 8,2 Hz); 8,01 (s, 1H, arom); 7,94 (d, 1H, arom, *J* = 9,2 Hz); 7,62 (tl, 1H, arom *J* = 7,9 Hz); 7,55 (tl, 1H, arom *J* = 8,0 Hz); 7,48 (tl, 1H, arom, *J* = 7,7 Hz); 7,29 (d, 1H, arom, *J* = 8,3 Hz); 7,12 (dd, 1H, arom, *J* = 2,3 e 8,2 Hz); 6,89 (d, 1H,

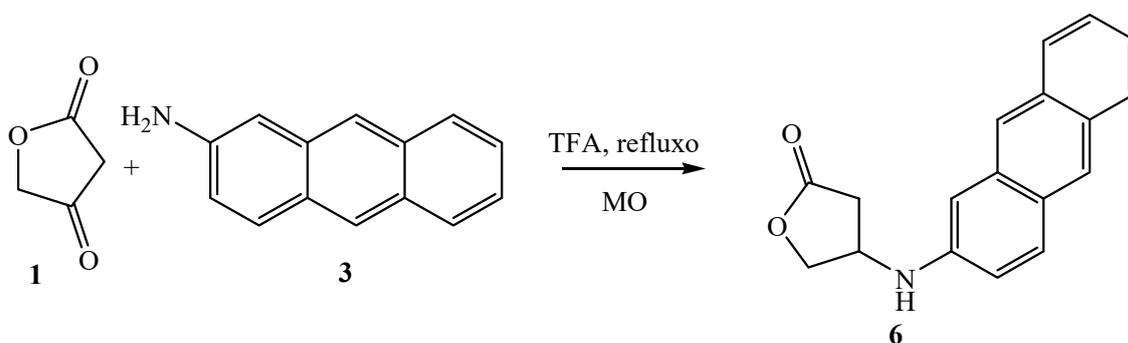
arom, $J = 7,5$ Hz); 6,82 (s, 1H, arom); 5,54 (s, 2H).
 RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 164,8;
 158,3; 137,5; 135,7; 131,0; 130,7; 130,6; 130,4;
 128,4; 128,3; 127,9; 127,6; 127,4; 127,2; 127,1;
 126,8; 123,6; 118,5; 118,4; 115,7; 114,9; 114,6; 68,7.



13-(3-metoxifenil)furo[3,4-b]nafto[2,3-f]quinolin-1(3H)-ona (5i): 9,6 mg (0,024 mmol), 96%.
 Pf > 300°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)
 8,66 (s, 1H, arom); 8,40 (d, 1H, arom, $J = 9,2$ Hz);
 8,12 (d, 1H, arom, $J = 8,0$ Hz); 7,96 (s, 1H, arom);
 7,95 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz); 7,64-7,51 (m, 3H, arom);
 7,30 (dd, 1H, arom, $J = 2,1$ e 8,3 Hz); 7,26 (dd, 1H,
 arom, $J = 0,7$ e 8,5 Hz); 7,10 (s, 1H, arom); 7,02 (d,
 1H, arom, $J = 7,4$ Hz); 5,56 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

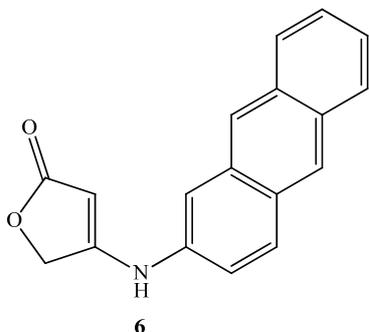
3.2.5 Rota sintética alternativa para preparação dos compostos 5

3.2.5.1 Síntese do intermediário 6



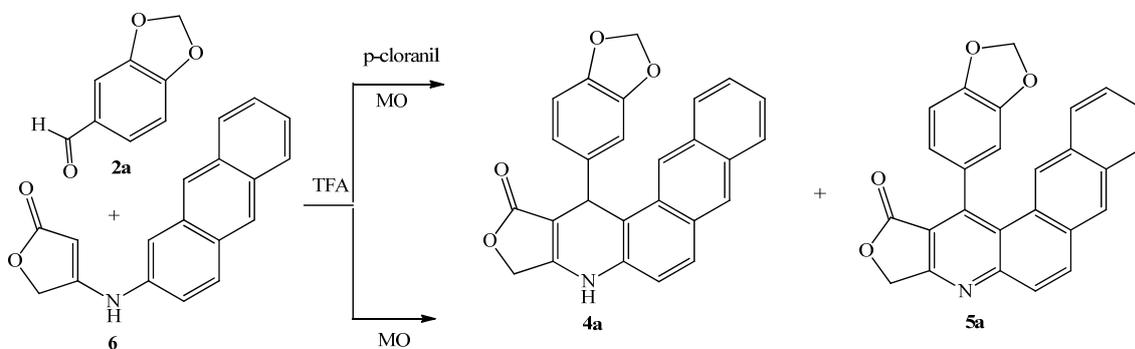
A um balão de 5 mL contendo 2 mL de TFA foram adicionados 1 mmol de ácido tetrônico (**1**) e 1 mmol de aminoantraceno (**3**). Esse balão foi submetido a agitação e aquecimento por MO. A reação foi acompanhada por CCD e após o consumo do aminoantraceno (**3**) (20 minutos) foi resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo obtido purificado por sucessivas lavagens com hexano:acetato de etila (8:2). A estrutura do composto **6** foi confirmada por análises de RMN de ^1H e ^{13}C .

3.2.5.1.1 Dados de caracterização do intermediário 6



4-(antracên-2-ilamino)furan-2(5H)-ona (6): 126,0 mg (0,46 mmol), 93%. PF: > 300 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10,00 (s, 1H, NH); 8,59 (s, 1H, arom); 8,47 (s, 1H arom); 8,51 (s, 1H arom); 8,08 (d, 1H, arom, *J* = 9,0 Hz); 8,05 (d largo, 1H, *J* = 8,0 Hz); 8,00 (d largo, 1H, *J* = 8,0 Hz); 7,83 (d, 1H, arom, *J* = 2.1 Hz); 7,54 – 7,44 (m, 2H, arom); 7,35 (dd, 1H, arom, *J* = 2,1 e 9,0 Hz); 5,74 (s, 1H); 4,97 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172,0; 156,3; 144,9; 143,5; 137,2; 134,0; 131,5; 129,9; 129,5; 129,4; 129,1; 127,6; 126,7; 125,7; 124,9; 121,3; 118,7; 118,3; 115,1; 115,0; 113,3; 98,1; 64,8; 36,2.

3.2.5.2 Síntese de 5a a partir de 6



A um balão de 5 mL contendo 2 ml de TFA foram adicionadas quantidades equimolares do intermediário **6**, piperonal (**2a**) e *p*-cloranil. A mistura foi colocada sob agitação magnética e irradiada em reator de micro-ondas programado para refluxo. A reação foi acompanhada por CCD e após o consumo total do composto **6** foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente removido sob pressão reduzida. O mesmo procedimento foi testado na ausência de *p*-cloranil. A análise de RMN de ¹H do resíduo sem purificação confirmou a presença de **4a** e **5a** na presença e ausência de *p*-cloranil.

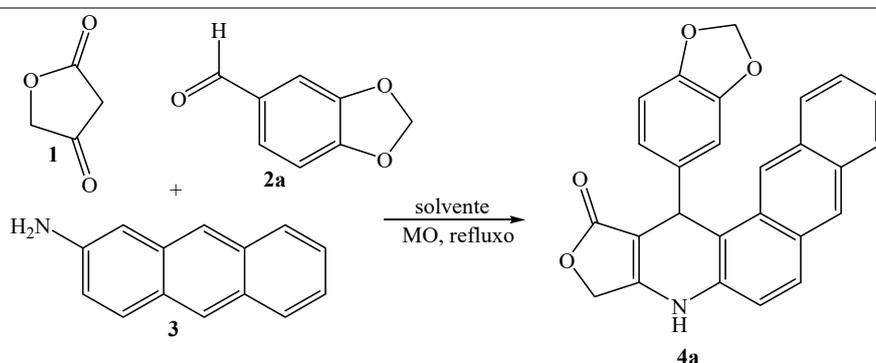
3.3 ANÁLISES DE FLUORESCÊNCIA

Os compostos foram utilizados na concentração de 0,1 mg/mL (DMSO) e em seguida excitados em comprimentos de onda que variaram de 290 e 305 nm de acordo com os máximos de absorção determinados por análises de UV-Vis.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A otimização da reação entre o ácido tetrônico (**1**), aldeído aromático **2** e aminoantraceno (**3**) para a formação dos derivados de dihidronaftoquinolina (**4**) foi estudada através da variação do solvente. Foram testados como solvente ácido acético, água e etanol (Tabela 2), utilizando-se o piperonal (**2a**) como aldeído de referência. Os testes foram feitos em reator de micro-ondas em potência máxima de 200 W (frasco aberto) programado para refluxo.

Tabela 2. Resultado da otimização para a obtenção de **4a** em função do solvente.

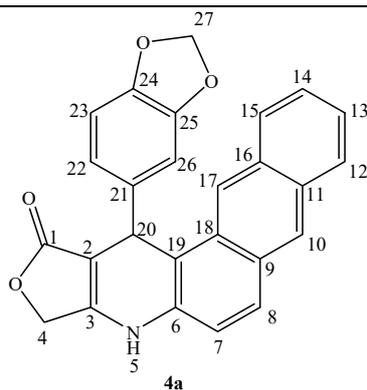


Entrada	Solvente	Tempo (min.)*	Rendimento	Temperatura
1	Água	20	58%	110°C
2	Etanol	20	92%	90°C
3	Ácido acético	5	86%	120°C

*Tempo reacional definido por CCD.

O produto obtido dessas reações de otimização foi caracterizado por análises de RMN de ^1H e ^{13}C tendo sua estrutura confirmada como **4a** (Tabela 3, Figuras 6-9).

Tabela 3. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **4a** (400 MHz, DMSO *d*-6).



C	C(ppm)	H	H(ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)
1	172,0	-	-	-	-
2	97,8	-	-	-	-
3	156,7	-	-	-	-
4	65,0	4a	5,01	d	15,7
		4b	4,92	d	15,7
5	-	5	10,37	s	-
6	140,2	-	-	-	-
7	118,7	7	7,32	d	9,0
8	126,7	8	8,04	d	9,0
9	129,6	-	-	-	-
10	121,6	10	8,45	s	-
11	129,6	-	-	-	-
12	128,0	12	8,01-7,92	m	-
13	125,8	13	7,48-7,40	m	-
14	125,9	14	7,48-7,40	-	-
15	129,4	15	8,01-7,92	m	-
16	131,6	-	-	-	-
17	120,5	17	8,48	s	-
18	129,8	-	-	-	-
19	112,9	-	-	-	-
20	36,5	20	5,76	s	-
21	134,1	-	-	-	-
22	107,9	22	6,75	dd	8,0 e 1,6
23	108,0	23	6,71	d	8,0
24	145,4	-	-	-	-
25	147,1	-	-	-	-
26	107,9	26	6,89	d	1,6
27	100,6	27 ^a	5,90	d	0,7
		27 ^b	5,85	d	0,7

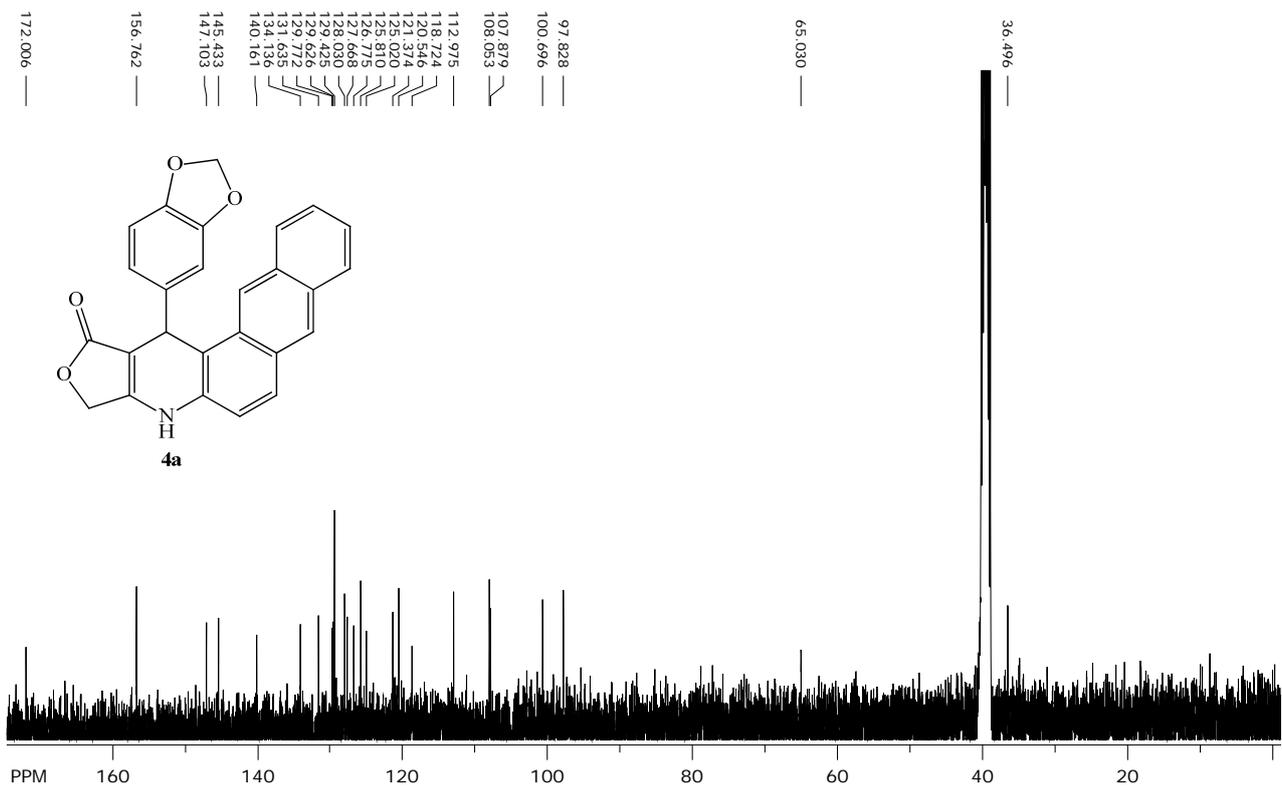


Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4a**.

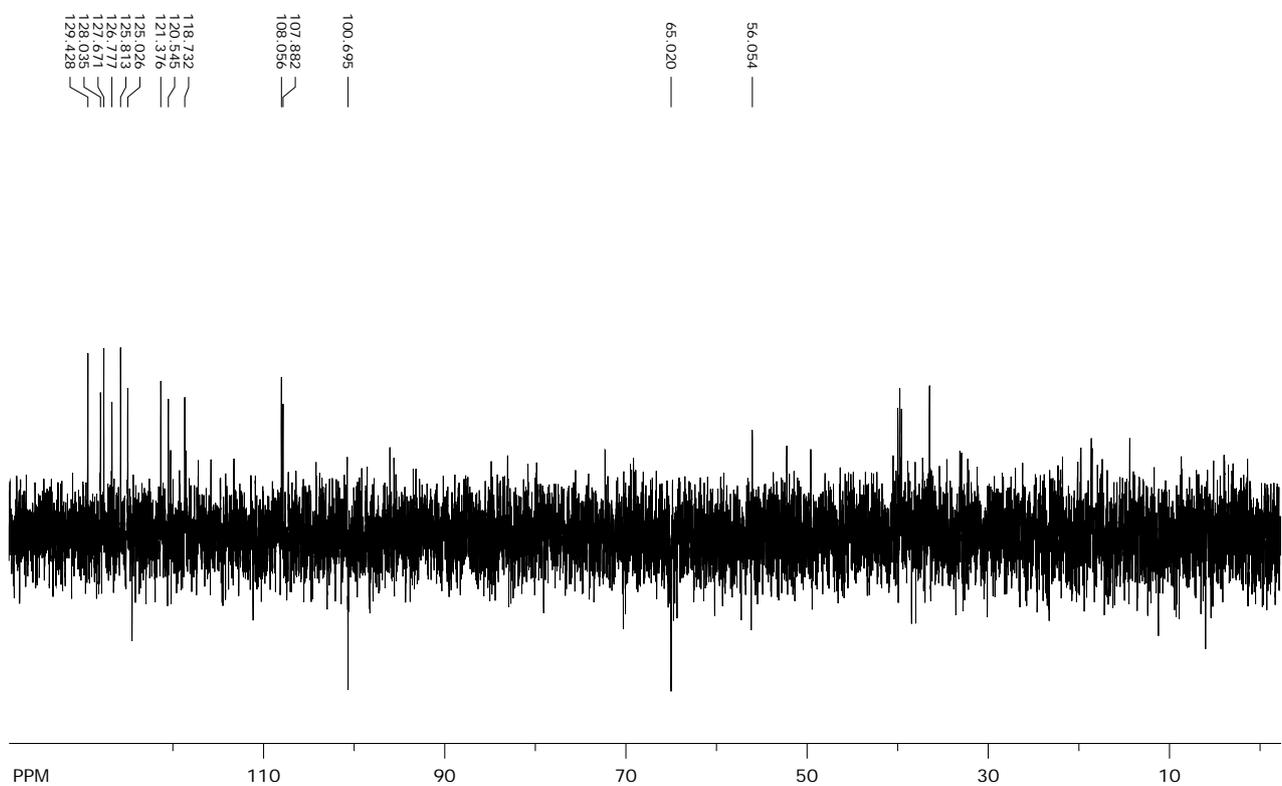


Figura 11. Espectro de RMN DEPT-135 do composto **4a**.

No espectro de RMN de ^1H do composto analisado (Figura 8) o simpleto em 10,37 ppm, integrando para um hidrogênio, foi atribuído ao H5 ligado ao nitrogênio, sendo que esse deslocamento para campo mais baixo, em relação ao H ligado ao nitrogênio da piperidina, se deve ao efeito de desblindagem provocado pelo sistema α,β -insaturado do anel lactônico ligado ao nitrogênio. Em 5,76 ppm o simpleto, integrando para um hidrogênio, foi atribuído ao H20 que além de ser um hidrogênio dibenzílico também sofre o efeito da desblindagem da ligação dupla em α e da carbonila em β . Os dupletos em 5,01 ppm e 4,92 ppm possuem a mesma constante de acoplamento ($J = 15,7$ Hz) indicando que os hidrogênios referentes a esses sinais acoplam entre si. O valor dessa constante de acoplamento indica que esses hidrogênios são geminais, ou seja, estão ligados ao mesmo carbono e não são quimicamente semelhantes e, portanto, foram atribuídos a H4a e H4b.

Na expansão do espectro de RMN de ^1H (Figura 9) observou-se um simpleto em 8,48 e outro em 8,45 ppm que são os únicos hidrogênios do sistema de anéis aromáticos fundidos que são hidrogênios isolados, ou seja, não acoplam com outros hidrogênios, portanto esses sinais foram atribuídos a H10 e H17, respectivamente. Os dupletos em 8,04 ppm e 7,32 ppm possuem o mesmo J de 9,0 Hz (J *orto*) indicando que os hidrogênios referentes a esses sinais acoplam entre si, portanto esses sinais foram atribuídos a H8 e H7, respectivamente.

No intervalo de 8,01-7,92 ppm se encontra um multipletto, integrando para dois hidrogênios, que foi atribuído a H12 e H15. Esse multipletto é decorrente da sobreposição do duplo dupletto resultado do acoplamento de H12 com H13 e H14 e do duplo dupletto resultado do acoplamento de H15 com H13 e H14. O outro multipletto em 7,48-7,40 ppm corresponde a H13 e H14 também com os sinais sobrepostos.

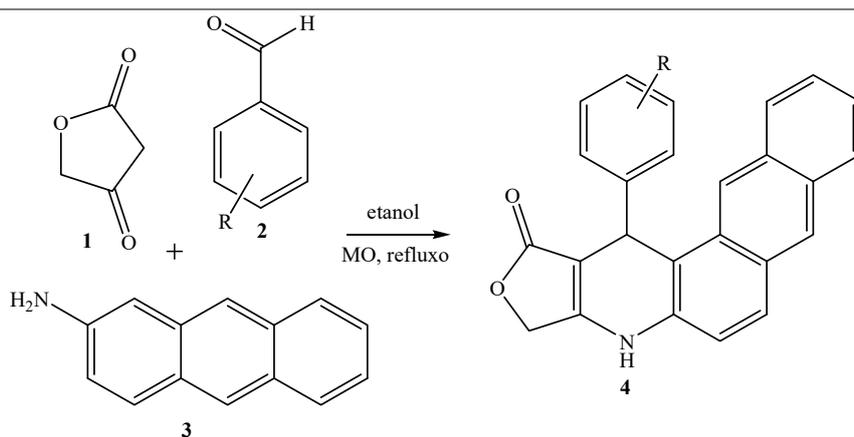
O dupletto que aparece em 6,89 ppm foi atribuído a H26 em acoplamento *meta* com H22 com $J = 1,6$ Hz. O duplo dupletto em 6,75 ppm foi atribuído ao H22 com acoplamento em *orto* com H23 ($J = 8,0$ Hz) e em *meta* com H26 ($J = 1,6$ Hz). Em 6,71 ppm aparece um dupletto que foi atribuído a H23 em acoplamento com H22 com J *orto* = 8,0 Hz. Os dupletos em 5,90 e 5,85 ppm foram atribuídos a H27a e H27b. Esses sinais confirmam a estrutura do anel benzílico substituído com o grupo metilenodioxí.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 10) o sinal em 172,0 ppm foi atribuído à carbonila do anel lactônico C1 por ser o sinal em campo mais baixo e não aparecer no DEPT-135. O sinal em 97,8 ppm correspondente carbono da dupla ligação C2.

Os sinais relativos aos dois carbonos ligados ao nitrogênio (C3 e C6) aparecem em 156,7 e 140,2 ppm, respectivamente. O sinal em 65,0 ppm foi atribuído ao C4 que no

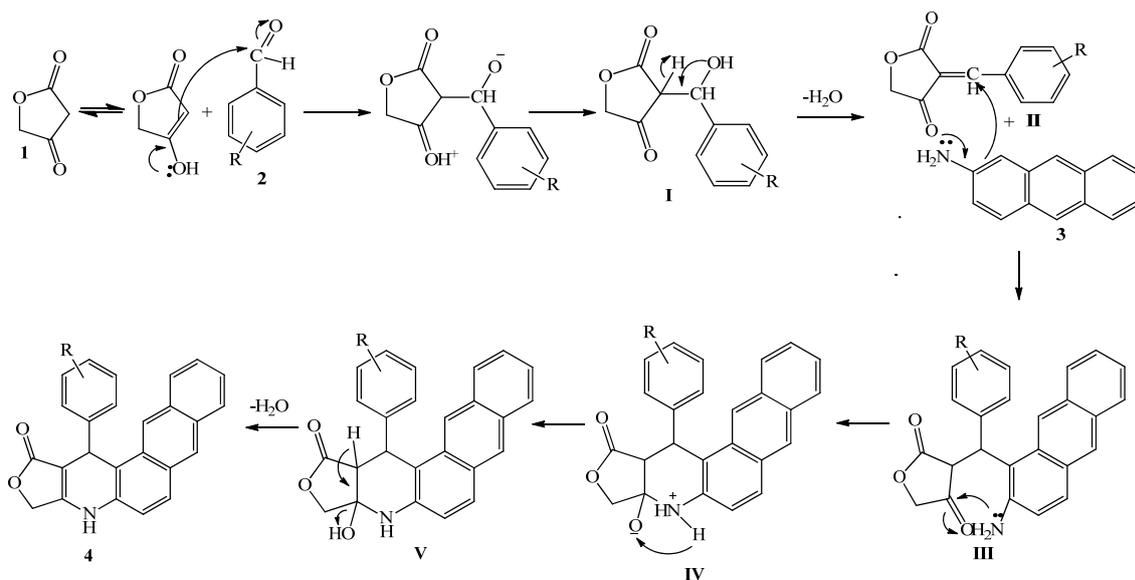
espectro de DEPT-135 (Figura 11) aparece invertido e, portanto, é um CH₂. Os carbonos C24 e C25, ligados ao grupo metilenodioxí aparecem em 147,1 e 145,7 ppm. Os outros carbonos quaternários dos anéis aromáticos estão distribuídos na região de 140,1 - 129,6 e um sinal em 112,9 ppm, pois são sinais que não aparecem no DEPT-135. Os sinais relativos aos CH aromáticos aparecem na faixa de entre 129,7 – 118,7ppm, 107,05 e 108,7. O sinal referente ao CH₂ do grupo metilenodioxí aparece em 100,6 ppm, também invertido no DEPT-135⁶⁹.

Após a confirmação da estrutura do composto **4a**, a síntese dos outros compostos foi realizada variando-se os aldeídos com substituintes retiradores e doadores de elétrons ligados ao anel aromático. Através dessa reação foram obtidos os compostos **4a-l** em rendimentos que variaram de 80 a 96%, com exceção da reação utilizando o 4-trifluorometilbenzaldeído (**2l**) que forneceu o produto **4l** com 67% de rendimento (Tabela 4). Após a remoção do etanol os produtos foram purificados por lavagem com uma mistura de hexano/acetato de etila (8:2).

Tabela 4. Rendimentos das reações para formação dos produtos **4a-l**.

Reação	Aldeído	Grupo (R)	Produto	Rendimento (%)
1	2^a	3,4 (OCH ₂ O)	4a	92
2	2b	4-OBn, 3-OCH ₃	4b	81
3	2c	4-F	4c	84
4	2d	4-SCH ₃	4d	80
5	2e	3,4-(OH) ₂	4e	85
6	2f	3,4,5-(OCH ₃) ₃	4f	82
7	2g	3-OCH ₃ ,4-OH	4g	86
8	2h	3-OH	4h	87
9	2i	3- OCH ₃	4i	86
10	2j	3,5-(OCH ₃) ₂ , 4-OH	4j	96
11	2k	3,4-(OC ₂ H ₄ O), 6-NO ₂	4k	93
12	2l	4-CF ₃	4l	67

De acordo com o mecanismo proposto a reação se inicia pela condensação entre o ácido tetrônico (**1**) e o aldeído **2** para formar o intermediário **I**, que sofre desidratação, formando o intermediário **II**. Em seguida, a adição de Michael entre o intermediário **II** e o aminoantraceno (**3**) fornece o intermediário **III**, nesse intermediário ocorre a adição nucleofílica do nitrogênio à carbonila, formando o intermediário **IV** que se rearranja em **V**. A perda de água de **V** dá origem ao produto **4** desejado (Esquema 8).



Esquema 8. Possível mecanismo para a formação do produto **4**.

Todos os compostos sintetizados tiveram suas estruturas confirmadas por análises de RMN de ^1H e ^{13}C (ANEXO 1).

Os rendimentos observados demonstram que não houve influência do substituinte ligado ao anel aromático do aldeído quanto ao efeito retirador ou doador de elétrons, a exceção foi o grupo CF_3 presente no aldeído **2I**. O uso do aldeído **2I** forneceu o produto em menor rendimento, além da formação de um subproduto em rendimento de 33%. Este subproduto foi caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C e teve sua estrutura definida como o composto **6** (Tabela 5; Figuras 10-13).

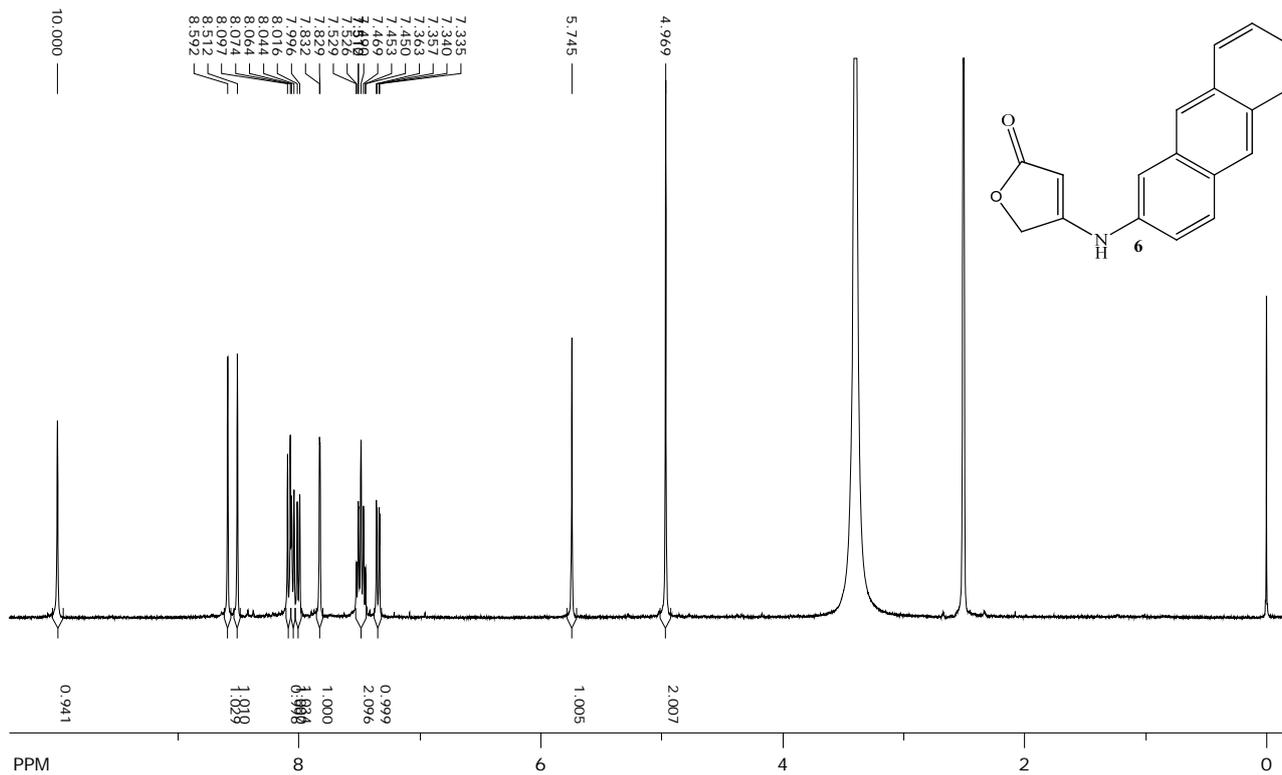


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H do composto 6.

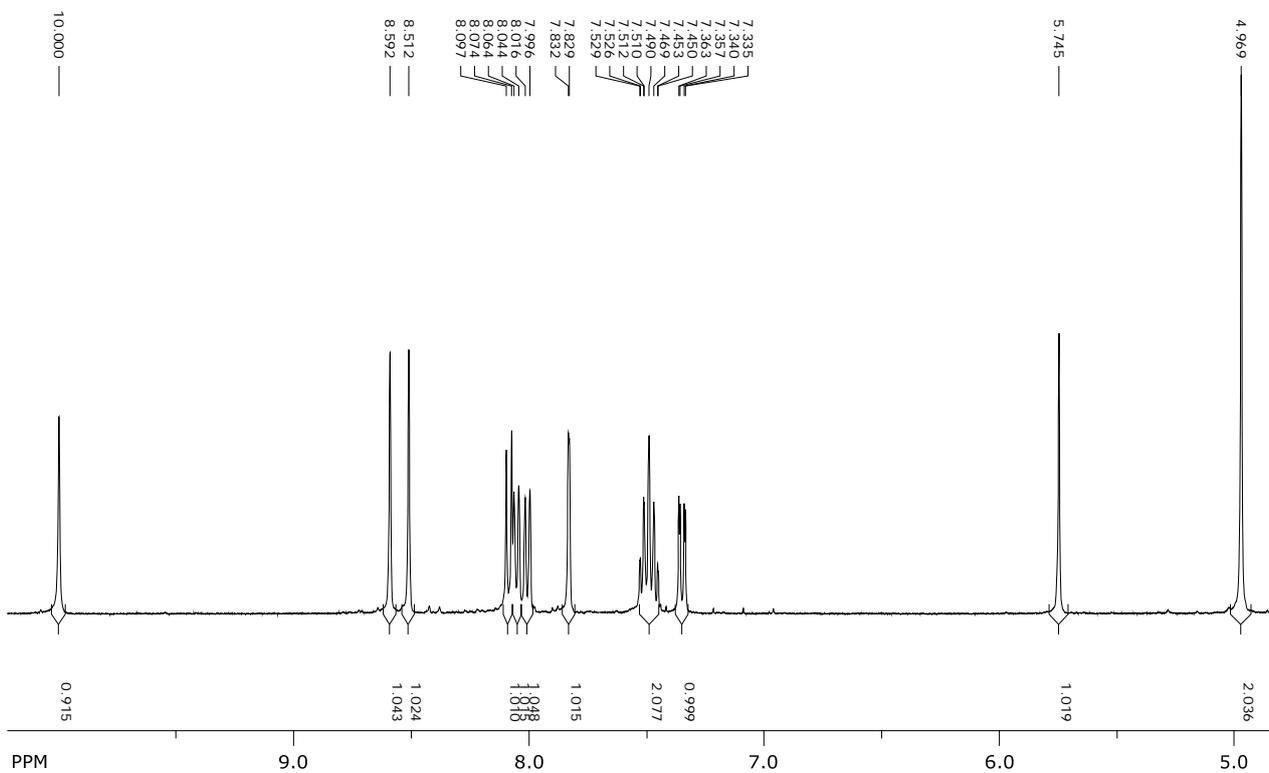


Figura 13. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 6.

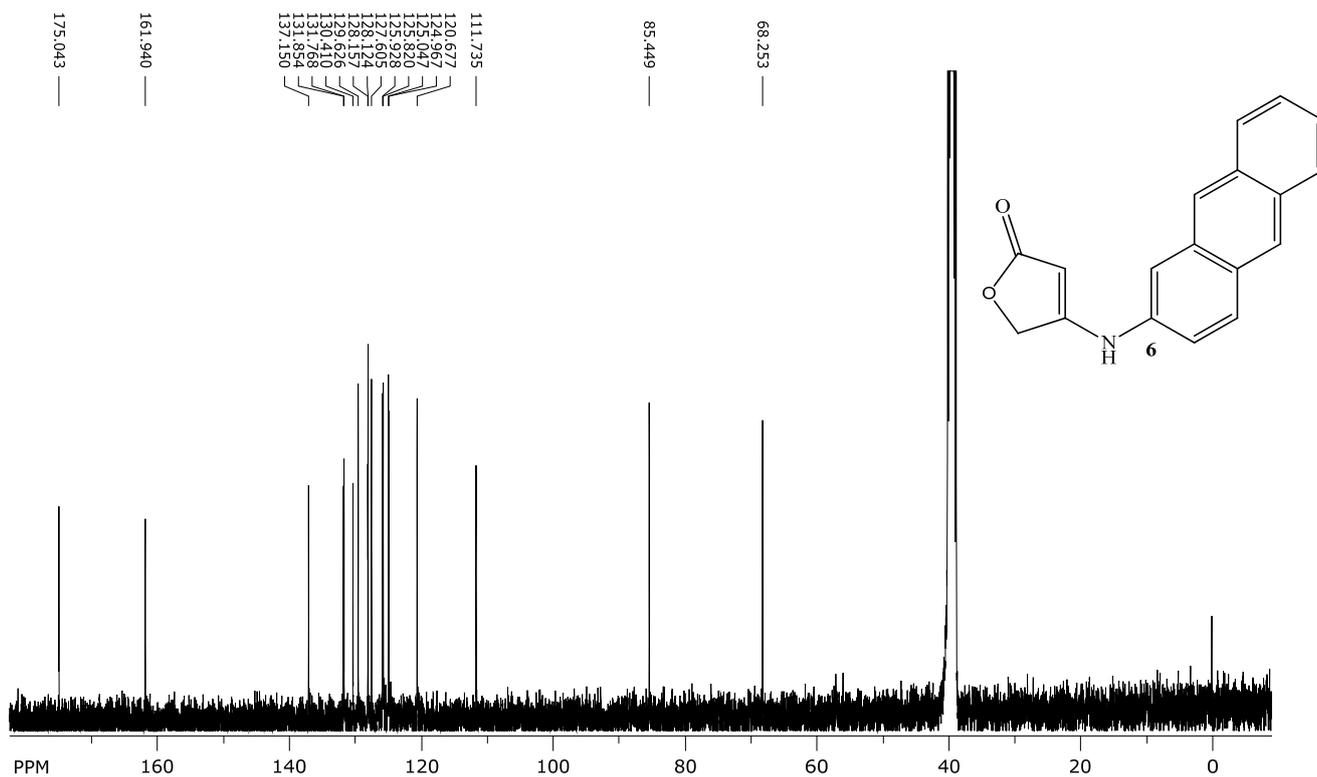


Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6.

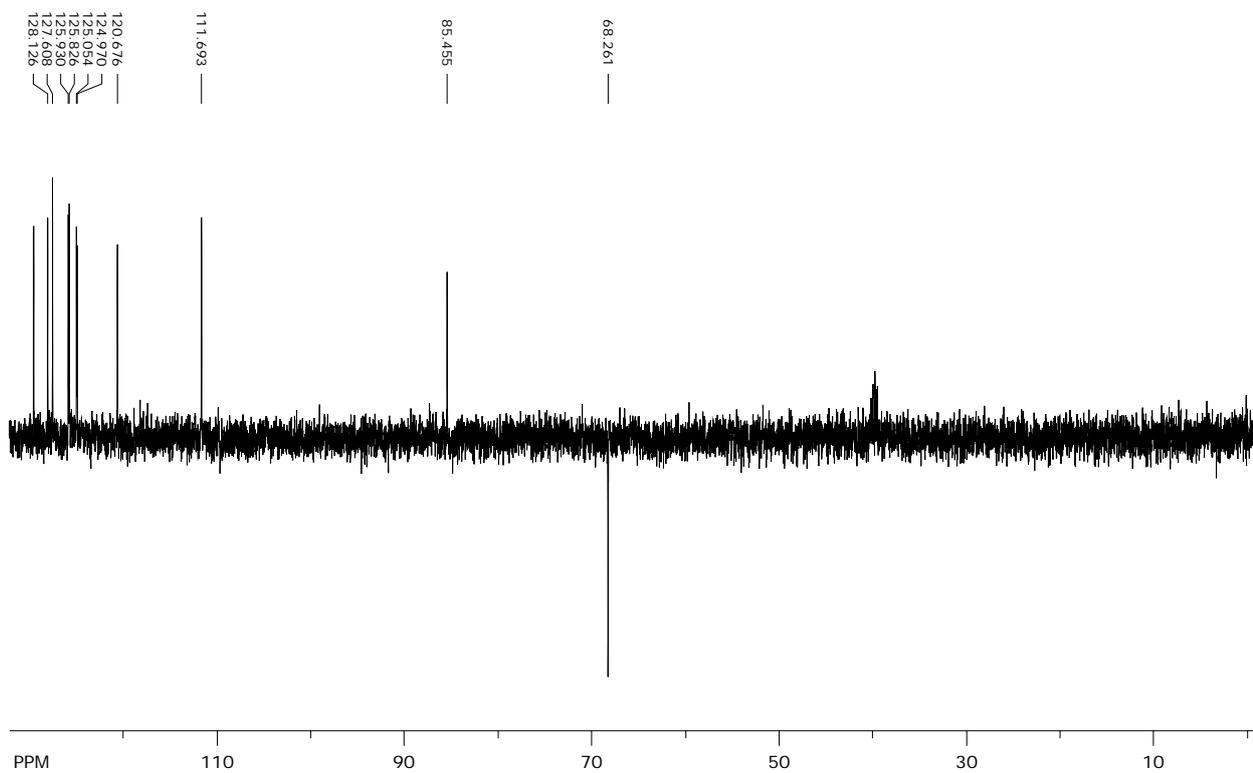
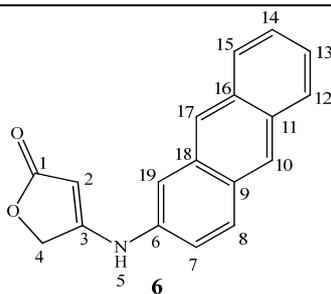


Figura 15. Espectro de RMN DEPT-135 do composto 6.

Tabela 5. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **6** (400 MHz, DMSO d_6).

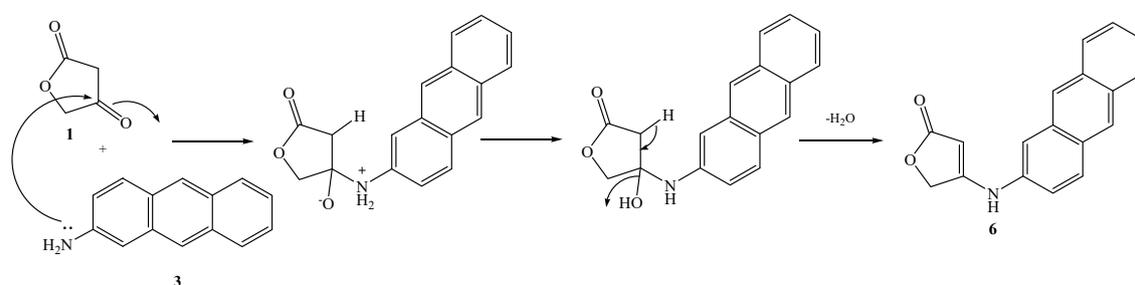
C	C(ppm)	H	H(ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)
1	175,0	-	-	-	-
2	85,4	2	5,74	s	-
3	161,9	-	-	-	-
4	68,2	4a e 4b	4,97	s	-
5	-	5	10,00	s	-
6	137,1	-	-	-	-
7	120,6	7	7,35	dd	2,1 e 9,0
8	127,6	8	8,08	d	9,0
9	128,2	-	-	-	-
10	128,1	10	8,59	s	-
11	130,4	-	-	-	-
12	125,9	12	8,05	dl	8,0
13	125,0	13	7,54 – 7,44	m	-
14	124,9	14	7,54 – 7,44	m	-
15	125,8	15	8,00	dl	8,0
16	131,7	-	-	-	-
17	129,6	17	8,51	s	-
18	131,8	-	-	-	-
19	111,7	19	7,83	d	2,1

No espectro de RMN de ^1H do composto **6** (Figura 12) observou-se um simpleto em 10,00 ppm que foi atribuído a H5 que se encontra ligado ao nitrogênio. Os simpletos em 8,59 ppm e 8,51 ppm foram atribuídos a H10 e a H17, respectivamente, por serem hidrogênios isolados sem acoplamentos a curta distância. Na expansão do espectro de RMN de ^1H (Figura 13) o duplete em 8,08 ppm foi atribuído a H8 em acoplamento com H7 com *Jorto* = 9,0 Hz. O duplete largo em 8,05 ppm foi atribuído a H12 sendo resultante do acoplamento com H13 com *Jorto* = 8,0 Hz e com H14 com *Jmeta* que por ser pequeno somente alarga o sinal não sendo possível ver o desdobramento em duplo duplete e calcular seu valor. O outro duplete largo em 8,00 ppm foi atribuído a H15 que acopla em *orto* com H14 (*Jorto* = 8,0 Hz) e em *meta* com H13 (*Jmeta* não calculado) o que alarga o sinal assim como descrito para H12.

Em 7,83 ppm observou-se um duplete com $J = 2,1$ Hz que indica acoplamento em *meta*, dessa forma, esse sinal foi atribuído a H19 devido ao acoplamento com H7. O sinal referente a H13 e H14 é um multiplete que integra para dois hidrogênios em 7,54 – 7,44 ppm, resultado da sobreposição de sinais de H13, em acoplamento em *orto* com H12 e H14 e *meta* com H15 (duplo triplete), com o sinal de H14 em acoplamento em *orto* com H15 e H13 e *meta* com H12 (duplo triplete). O duplo duplete em 7,35 ppm foi atribuído a H7, devido ao acoplamento com H8 com $J_{orto} = 8,0$ Hz e H19 com $J_{meta} = 2,1$ Hz. O hidrogênio vinílico H2 não acopla com nenhum outro hidrogênio e, portanto, foi atribuído ao simpleto em 5,74 ppm (região de hidrogênio de dupla ligação). Em 4,97 ppm observou-se um simpleto integrando para dois hidrogênios, esse sinal foi atribuído aos hidrogênios H4a e H4b que são quimicamente equivalentes.

O primeiro sinal em campo mais baixo do espectro de RMN de ^{13}C do composto **6** (Figura 14), 175,0 ppm, foi atribuído à carbonila C1 e os sinais em 161,9 ppm e 137,1 ppm foram atribuídos aos carbonos ligados ao nitrogênio (C3 e C6), respectivamente. Os sinais observados entre 131,8 e 111,7 ppm foram atribuídos aos carbonos de anel aromático (C7 a C19). O sinal em 85,4 ppm foi atribuído a C2 por sua posição α à carbonila e por ser um carbono vinílico. O sinal em 68,2 ppm foi atribuído ao C4 por suas ligações com o oxigênio e o carbono sp^2 (C3) desblindá-lo e, por isso seu deslocamento ocorre em valores de campo mais baixo do que carbonos em ligação somente com o oxigênio. Esses dados confirmam a estrutura do composto **6**⁶⁹.

O composto **6** foi obtido pela reação de adição nucleofílica do nitrogênio do aminoantraceno (**3**) à carbonila da função cetona do ácido tetrônico. O aldeído **2I** é menos reativo, ou seja, o grupo CF_3 torna a carbonila do aldeído menos eletrofílica e, por isso o ácido tetrônico fica mais tempo disponível para reagir com o aminoantraceno (Esquema 9).

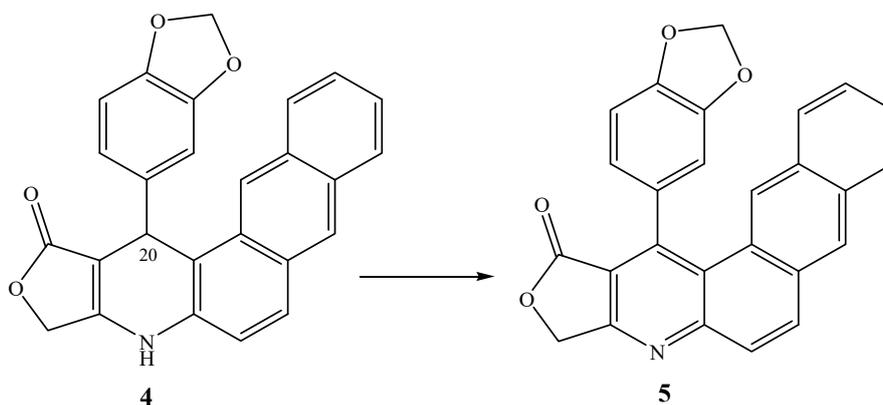


Esquema 9. Mecanismo de formação do intermediário **6**

A formação do composto **6** somente foi observada na reação com o aldeído **21** sendo que em todas as outras reações (Tabela 4, reações 1-11) ocorreu apenas a formação do produto desejado, ou seja, a RMC ocorreu como esperado.

A reação multicomponente descrita para obtenção dos compostos **4** trata-se de uma adaptação de uma das primeiras RMCs a ser publicada, a síntese de Hantzsch. Ambas as reações possuem os mesmos tipos de reagentes: um composto carbonílico e um dicarbonílico que reagem formando um intermediário, o qual sofre uma adição de Michael com um composto nitrogenado fornecendo como único produto um composto heterocíclico⁷⁰.

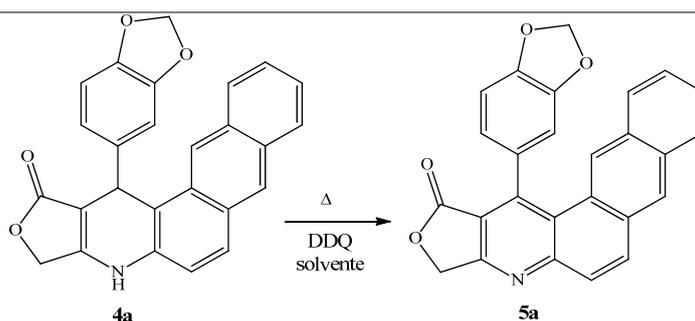
Os compostos de esqueleto **4** possuem um núcleo dihidronaftoquinolínico facilmente oxidável pela perda de H₂O, a subsequente aromatização fornece compostos contendo o núcleo naftoquinolínico em que o sistema aromático é estendido (Esquema 10).



Esquema 10. Formação de **5** através da oxidação de **4**

Desta forma, para obter os compostos **5** de estruturas inéditas foram realizadas reações para avaliar a obtenção de **5** a partir de **4** usando DDQ. Foram avaliadas duas condições reacionais utilizando quantidades equimolares de **4a** e DDQ variando o tipo de aquecimento e o solvente (Tabela 6).

Tabela 6. Resultado das reações de otimização para obtenção do composto **5a**.

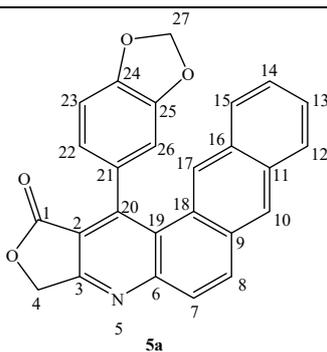


Reação	Solvente	Temperatura	Aquecimento	Tempo (h)*	Rendimento (%)
1	Tolueno	120°C	Convencional	20	80
2	Tolueno	120°C	MO	0,33	91
3	Etanol	90°C	MO	0,33	90

* Tempo reacional determinado por CCD.

O tempo reacional da reação com aquecimento convencional e tolueno como solvente foi muito longo comparado ao aquecimento por MO tanto em etanol quanto em tolueno. O produto formado em todas as reações foi o mesmo (reação acompanhada por CCD). Em MO nos dois solventes os tempos de reação foram os mesmos e os rendimentos semelhantes, entretanto a reação com uso de etanol abre a possibilidade de sintetizar o composto **5a** sem a necessidade de purificação de **4a**, evitando, portanto, essa etapa além do fato do etanol ser um solvente menos tóxico do que tolueno. O produto obtido foi caracterizado por análises de RMN de ^1H e teve a estrutura confirmada como o composto **5a** (Tabela 7; Figuras 16 e 17).

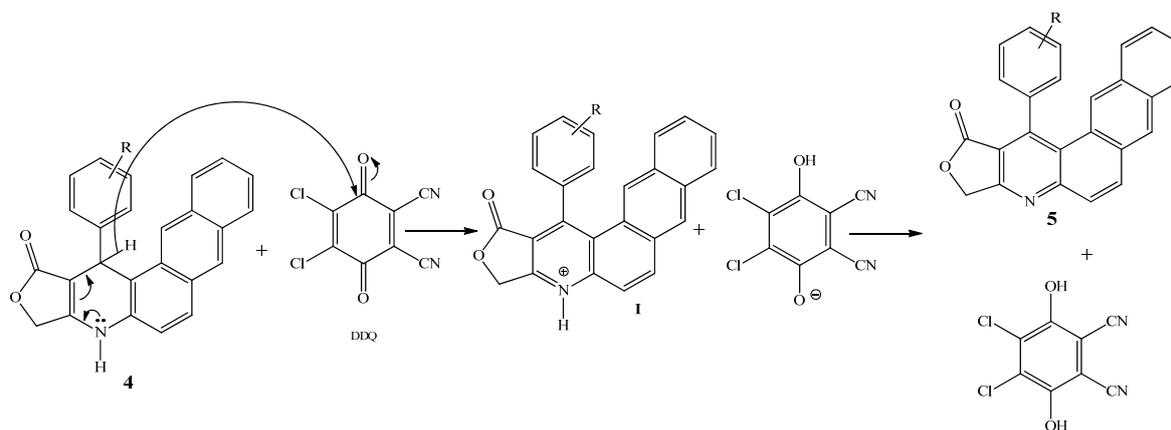
Tabela 7. Dados de RMN de ^1H do composto **5a** (400 MHz, DMSO d_6).



C	H	H (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
3	-	-	-	-
4	4a e 4b	5,54	s	-
5	-	-	-	-
6	-	-	-	-
7	7	7,93	d	9,2
8	8	8,39	d	9,2
9	-	-	-	-
10	10	8.65	sl	-
11	-	-	-	-
12	12	7.43	dl	8,3
13	13	7,57	td	1,0 e 6,8
14	14	7,63	td	1,0 e 8,5
15	15	8,13	dl	não calculado
16	-	-	-	-
17	17	8,11	sl	-
18	-	-	-	-
19	-	-	-	-
20	-	-	-	-
21	-	-	-	-
22	22	6,90	dd	1,6 e 7,9
23	23	7,19	d	7,9
24	-	-	-	-
25	-	-	-	-
26	26	7,11	d	1,6
27	27a	6,25	sl	-
	27b	6,22	sl	-

No espectro de RMN de ^1H do composto **5a** não se observa mais o H5 ligado ao nitrogênio e o hidrogênio ligado ao C20 o que indica a formação do núcleo naftoquinolínico (Figura 16). Na expansão do espectro de RMN de ^1H (Figura 17) observou-se o simpleto em 8,65 ppm que foi atribuído ao H10. Esse sinal é um simpleto largo provavelmente devido a acoplamentos a longas distância com H8 e H12 ($J \sim 0,2$ Hz). O sinal atribuído a H8 foi o duplete em 8,38 ppm resultante do acoplamento com H7 com $J_{orto} = 9,2$ Hz. O duplete largo em 8,13 ppm corresponde a H15 acoplado com H14. A medida do J desse duplete não foi calculada, pois a esse duplete está sobreposto o simpleto largo relativo a H17 (8,11 ppm) que atrapalha a medida do valor correto de J . O duplete que aparece em 7,93 ppm é atribuído a H7 que acopla com H8 com $J_{orto} = 9,2$ Hz. Em 7,63 ppm o duplo tripleto foi atribuído a H14 resultante do acoplamento com H15 e H13 ($J_{orto} = 6,8$ Hz) e com H12 ($J_{meta} = 1,0$ Hz). O duplo tripleto em 7,57 ppm foi atribuído a H13 que acopla com H12 e H14 ($J_{orto} = 8,5$ ppm) e com H15 ($J_{meta} = 1,0$ Hz). O sinal em 7,43 ppm é um duplete resultante do acoplamento de H12 com H13 ($J_{orto} = 8,3$ Hz). Os dois singletos largos em 6,25 e 6,22 foram atribuídos a H27a e H27b. O simpleto integrando para dois hidrogênios em 5,54 ppm foi atribuído a H4a e H4b que são quimicamente equivalentes. Esses dados confirmaram a estrutura do composto **5a**⁶⁹.

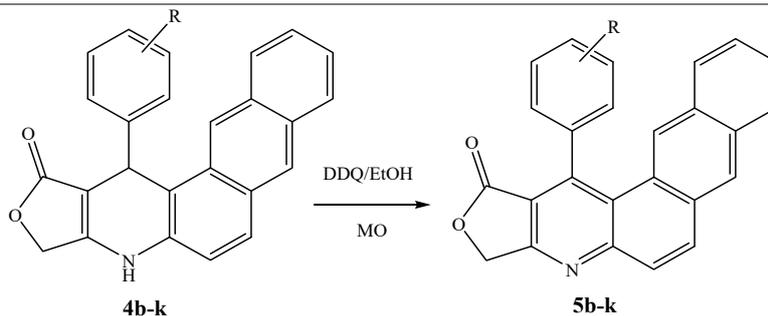
A obtenção de **5** a partir de **4** acontece inicialmente pela transferência H20 na forma de hidreto tendo o DDQ comoceptor (Esquema 11). Ao perder esse hidreto o composto **4** sofre oxidação formando o intermediário **I** que a seguir dá origem a **5**.



Esquema 11. Mecanismo de reação proposto para a obtenção do composto **5**.

Desta forma a reação utilizando DDQ em etanol foi utilizada para a obtenção dos demais compostos **5b-j** (Tabela 8).

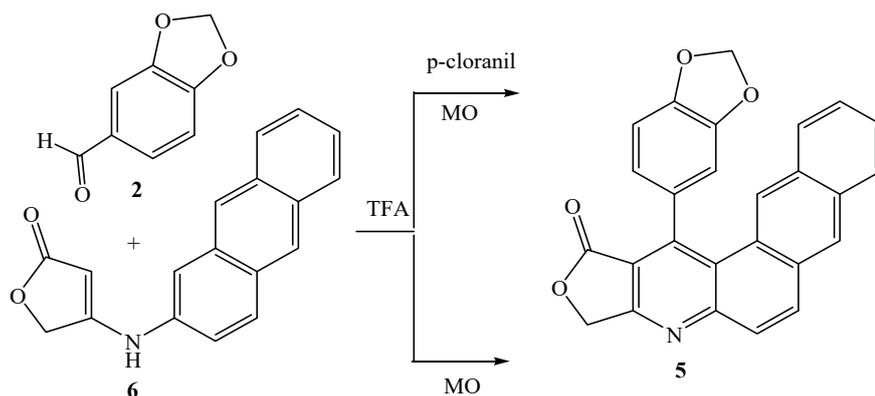
Tabela 8. Rendimento das reações para obtenção dos compostos **5a-j** usando MO a 200W em condição de refluxo



Reação	Composto 4	Grupo (R)	Produto	Rendimento (%)
1	4a	3,4 (OCH ₂ O)	5a	92
2	4b	4-OBn, 3-OCH ₃	5b	91
3	4c	4-F	5c	93
4	4d	4-SCH ₃	5d	95
5	4e	3,4-(OH) ₂	5e	71
6	4f	3,4,5-(OCH ₃) ₃	5f	94
7	4g	3-OCH ₃ ,4-OH	5g	91
8	4h	3-OH	5h	89
9	4i	3- OCH ₃	5i	96
10	4j	3,5-(OCH ₃) ₂ , 4-OH	5j	94

Os compostos **5a-j** foram obtidos em excelentes rendimentos (Tabela 8). Uma outra opção para a obtenção das naftoquinolinas **5** foi através do composto **6** em reação com aldeído aromático. O composto **6** foi obtido anteriormente como subproduto (Esquema 15), entretanto foi sintetizado agora como produto principal pela reação entre ácido tetrônico (**1**) e aminoantraceno (**3**) com 93% de rendimento em TFA/ MO (20 minutos).

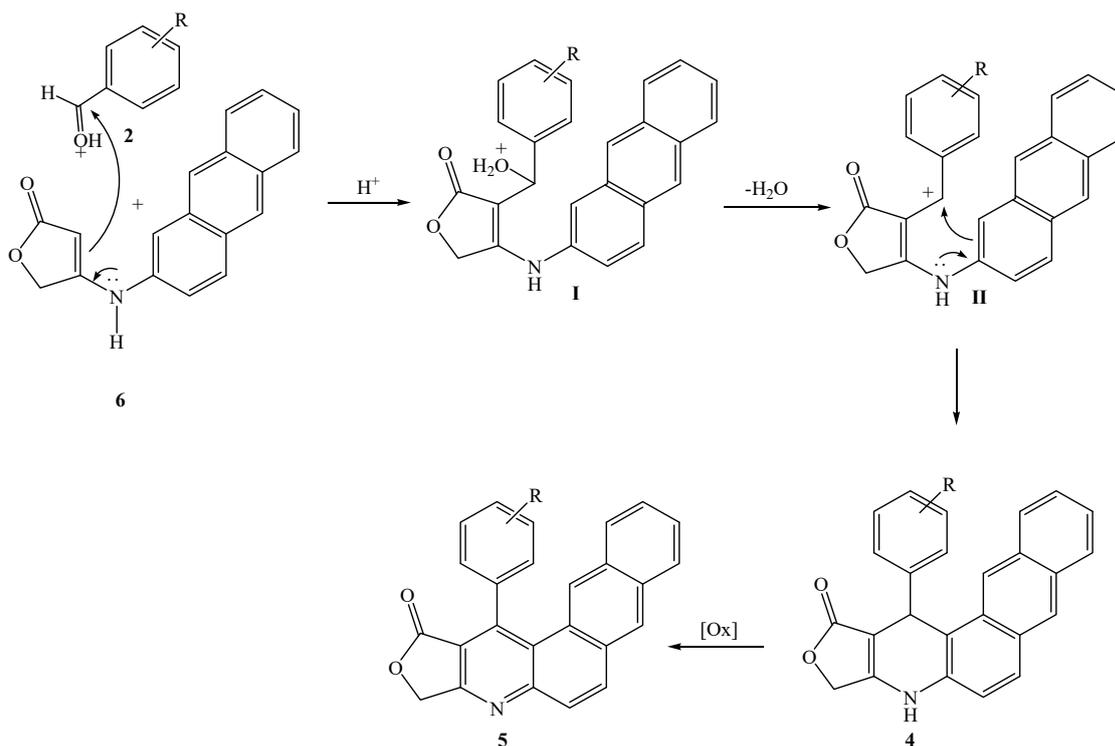
A obtenção de **5** utilizando o intermediário **6** foi avaliada pelo uso de duas condições reacionais conforme descrito no Esquema 12.



Esquema 12. Rotas sintéticas alternativas para preparação de **5** através do intermediário **6**.

A reação realizada com *p*-cloranil, apresentou um rendimento muito baixo devido à formação de subprodutos provavelmente devido ao aquecimento do *p*-cloranil. A reação foi acompanhada por CCD e após 15 minutos de reação constatou-se que todo o material de partida havia sido consumido com a formação de **5a** além de muitos subprodutos. Por outro lado, na ausência do *p*-cloranil, o produto **5a** foi obtido em 90% de rendimento após 80 min de aquecimento por MO juntamente com uma pequena quantidade de **4a**. De acordo com o espectro de RMN de ^1H a relação entre as integrais dos prótons H5 e H4, respectivamente nos compostos **4** e **5** indicam a proporção de 10:90, respectivamente.

De acordo com o mecanismo proposto a presença do TFA facilita a reação de adição nucleofílica do intermediário **6** à carbonila do aldeído que se encontra protonada devido ao meio ácido, entretanto essa reação também se processa de forma lenta, pois o TFA também ioniza o NH_2 do aminoantraceno deixando-o menos nucleofílico. Essa reação produz um álcool benzílico que em meio ácido é protonado (**I**) e, conseqüentemente perde uma molécula de água formando o cátion benzílico (**II**) que sofre ataque nucleofílico do anel aromático gerando o composto **4** que por sua vez sofre oxidação, dando origem ao composto aromatizado **5** (Esquema 13).



Esquema 13. Mecanismo de reação para obtenção de **5** a partir de **6**.

A formação de **5** na reação apenas com TFA se deve à capacidade do TFA em oxidar compostos altamente oxidáveis como as dihidronaftoquinolinas⁷¹.

Desta forma, através das reações descritas foi possível obter os compostos de esqueleto **4** e **5**, através de reações utilizando os mesmos materiais de partida, mas alterando a ordem de reatividade entre eles favorecendo a formação preferencial de um ou outro composto.

Os compostos **4** e **5** obtidos possuem longos sistemas de elétrons π e, por isso apresentam fluorescência quando submetidos à luz UV, o que foi observado durante o acompanhamento das reações por CCD, dessa forma, esses compostos foram submetidos a análises de UV-Vis.

Os espectros de UV-Vis mostraram que todos os compostos **4** apresentam bandas de maior absorção nas regiões de 259-270 e 313-349 nm e bandas de menor intensidade na região acima do UV ($\lambda > 400$ nm) (Figura 18).

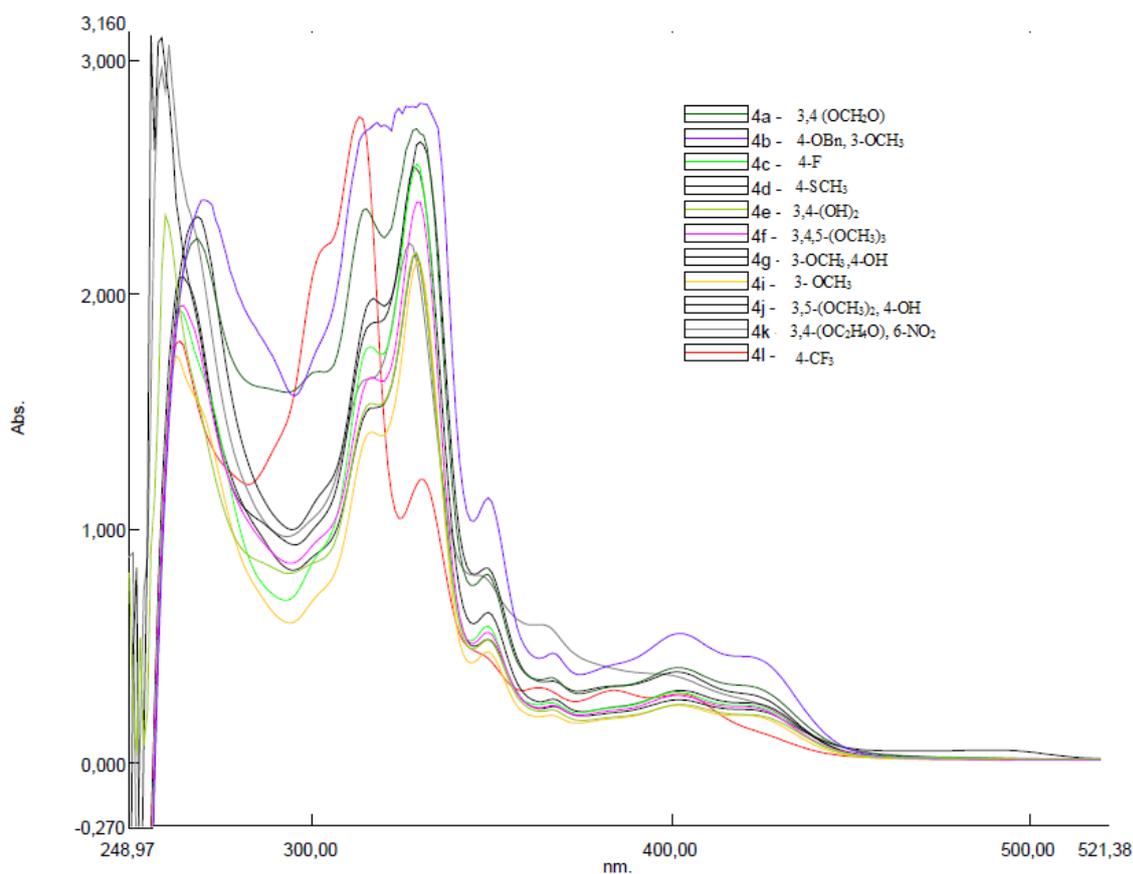


Figura 18. Espectros de UV-vis dos compostos **4**.

A partir desses dados, estes compostos foram submetidos também a análises de fluorescência (Tabela 9, Figura 19).

Tabela 9. Comprimentos de onda de absorção e de emissão dos compostos **4**

Composto	Absorção λ_{\max} - nm (intensidade)	Emissão λ_{\max} - nm
4a	313 (2,75); 263 (1,79); 330 (1,2)	476
4b	330 (2,8); 270 (2,39); 349 (1,12)	475
4c	329 (2,52); 263 (1,92)	473
4d	330 (2,64); 268 (2,32)	478
4e	259 (2,32); 329 (2,17)	495
4f	330 (2,38); 264 (1,94)	487
4g	328 (2,53); 264 (2,06)	472
4i	329 (2,13); 262 (1,72)	477
4j	329 (2,16); 349 (0,52)	457
4k	260 (3,06); 327 (2,2)	476
4l	313 (2,75); 263 (1,79); 330 (1,2)	470

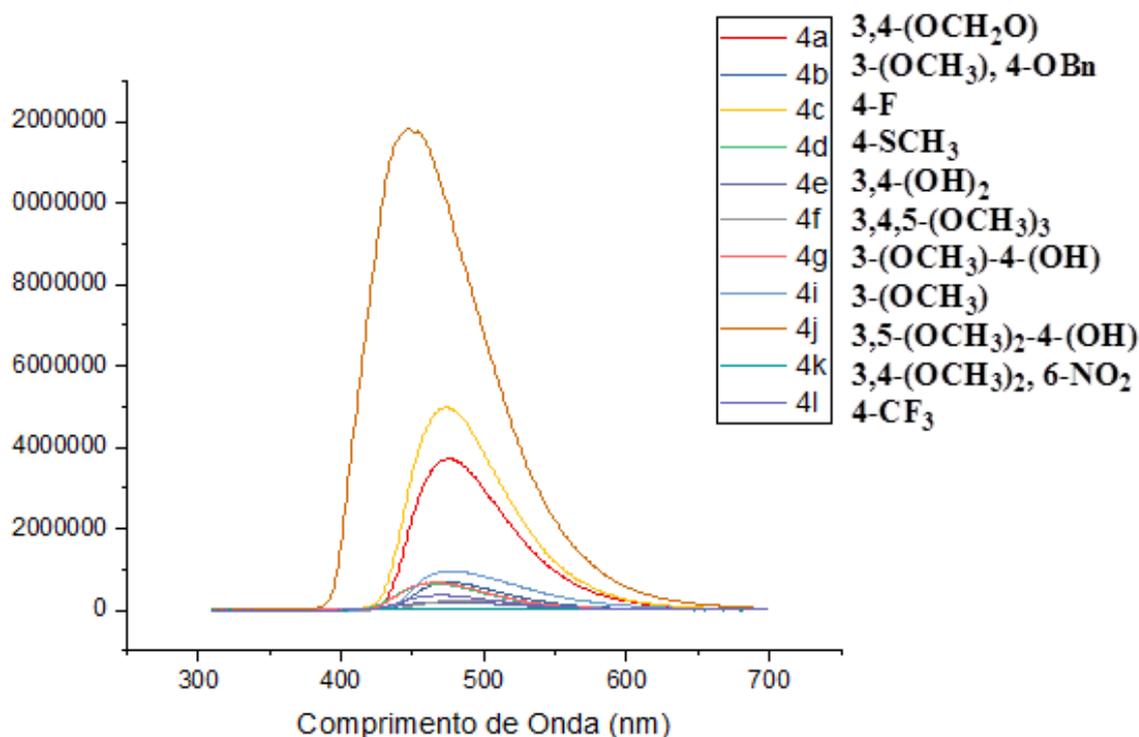


Figura 19. Espectros de emissão dos compostos **4**.

Os compostos de esqueleto **4**, quando excitados a 290 nm forneceram espectros de emissão com comprimentos de onda máximo de 457 a 495 nm, ou seja, na região do azul (Figura 19). Observa-se que o composto **4e** (grupo 3,4-dihidróxi) foi o que apresentou banda de emissão de maior comprimento de onda (495 nm), entretanto, com baixa intensidade relativa. Todos os outros apresentam bandas de emissão praticamente na mesma região, porém os compostos **4j**, **4c** e **4g** foram os que apresentaram maiores intensidade relativas de emissão. O composto **4j** possui grupos fortemente doadores de elétrons (OH e OCH₃), sendo que a posição do grupo OH nesses compostos pode gerar estruturas que podem contribuir para aumentar a intensidade da emissão (Figura 20). Os parâmetros da emissão de fluorescência molecular podem ser influenciados por numerosos processos intra e intermoleculares que ocorrem após a excitação, incluindo o fenômeno de transferência de prótons intramoleculares de estado excitado (ESIPT)^{72,73}.

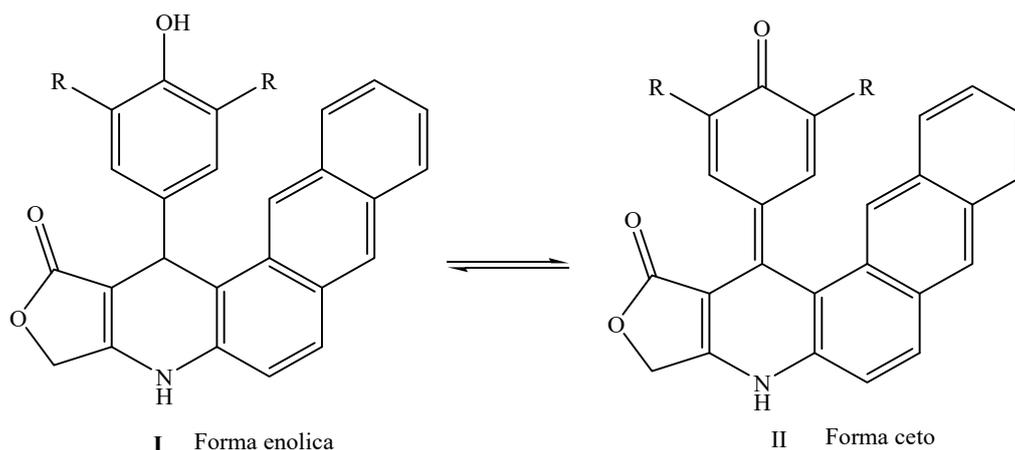


Figura 20. Estrutura que contribuem para a maior intensidade relativa de emissão dos compostos contendo grupo OH na em posição *p* ao núcleo naftoquinolínico: I- forma enólica e II forma ceto.

O composto **4c** possui como substituinte no anel aromático um F, altamente eletronegativo, que altera a distribuição de carga aumentando a densidade eletrônica o que pode também alterar a intensidade da absorção no UV-vis⁷⁴.

Tu et al (2009)⁶⁸, sintetizaram dihidronaftoquinolinas de estruturas semelhantes aos compostos obtidos neste trabalho, mas contendo substituintes diferentes que não apresentaram influência sobre o deslocamento das bandas nos espectros de absorção e emissão. Entretanto o autor não menciona a intensidade das bandas que como pode ser visto nas figuras 18 e 19 são diferentes e relacionadas à natureza do substituinte

Para os compostos de esqueleto **5** foi possível observar os deslocamentos das bandas para maiores valores de comprimento de onda devido ao aumento do sistema conjugado quando comparado aos compostos de esqueleto **4** (Figura 21).

Dentre os compostos **5** o **5e** apresenta bandas de absorção em comprimentos de ondas superiores aos outros, mas são bandas de pequena intensidade. No geral todos os compostos apresentam bandas de absorção de maior intensidade na região de 324 a 326 nm.

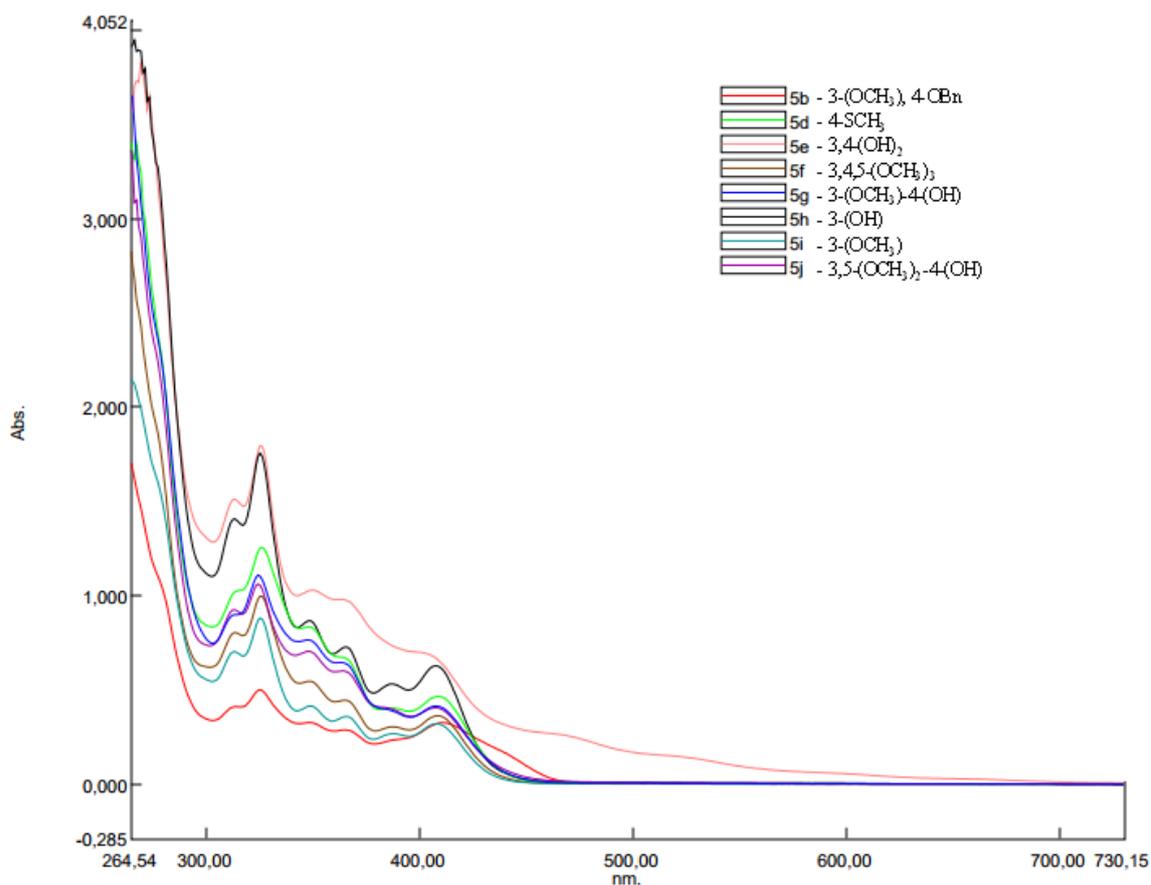


Figura 21. Espectros de UV-vis dos compostos **5**

Os compostos **5** possuem vários anéis aromáticos fundidos e, portanto, apresentam bandas de emissão em comprimentos de onda maiores do que compostos com menores sistemas aromáticos como o antraceno, benzofuroquinolinas e quinolina que apresentam máximos de emissão na faixa de 360-480 nm^{75, 76}.

Os compostos **5** que possuem substituintes com grupo OH novamente apresentaram bandas mais intensas e com maiores comprimentos de ondas como nos compostos **5e**, **5h** e **5j**. Em relação aos espectros de emissão dos compostos **5** (Figura 22) é possível observar dois grandes destaques: a intensa banda de emissão do composto **5j** em menor comprimento de onda e a banda de emissão do composto **5e** com deslocamento em 598 nm (Tabela 10). Esse composto apresenta espectro de emissão na região do laranja (Figura 22).

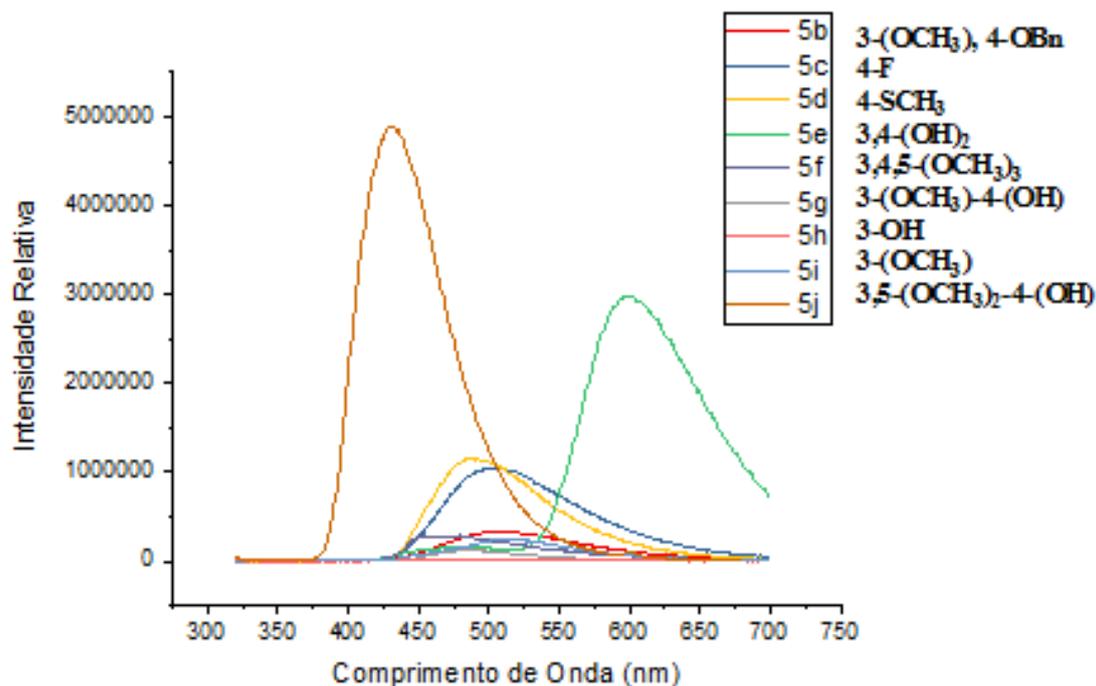


Figura 22. Espectros de emissão dos compostos **5**.

Tabela 10. Comprimentos de onda absorção e de emissão dos compostos **5**.

Composto	Absorção λ_{\max} – nm (intensidade)	Emissão λ_{\max} – nm
5b	325 (0,5); 348 (0,33); 411 (0,32)	509
5c	-----	497
5d	326 (1,25); 408 (0,46)	506
5e	325 (1,8); 313 (1,51); 350 (1,03)	598
5f	325 (1,0); 313 (0,8)	454
5g	324 (1,11); 347 (0,76)	477
5h	325 (1,75); 313 (1,4)	451
5i	325 (0,88); 313 (0,7)	516
5j	324 (1,06); 313 (0,02); 347 (0,70)	452

O composto **5e** que apresentou máximo de emissão em 598 nm possui duas hidroxilas ligadas ao grupo fenil ligado ao C20 o que podem fazer com que esse composto se apresente na forma de um dímero^{77,78} (Figura 23).

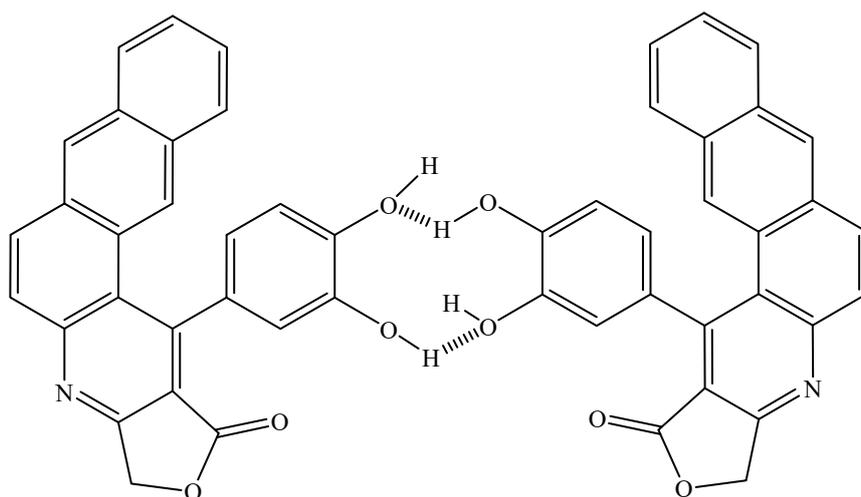


Figura 23. Possível estrutura do dímero do composto **5e**

Entretanto, são necessários estudos de RX, simulação e estudos de fluorescência mais aprofundados variando concentração e solvente para se confirmar que a excelente propriedade fluorescente do composto **5e** se deve à formação do dímero. Esse composto apresentou espectro de emissão na região do laranja (Figura 24).

A junção dos resultados desses estudos pode direcionar uma possível aplicação para esse composto seja em OLEDs ou outro dispositivo emissor de luz.



Figura 24. Composto **5e** em DMSO ($2,6 \times 10^{-3}M$) quando submetido a luz UV 365 nm

5. CONCLUSÃO

-As 12 lactonas nafto[2,3-f]dihidroquinolínicas foram obtidas em excelentes rendimentos e tempos reacionais;

- As vantagens do uso de etanol como solvente para essa RMC estão no menor custo, facilidade de manipulação, menor toxicidade e principalmente pelo etanol ser um solvente de fonte renovável;

- As lactonas naftoquinolínicas **5** foram obtidas por dois métodos diferentes: através do uso das lactonas nafto[2,3-f]dihidroquinolínicas **4** ou do intermediário **6**, ambos com excelentes rendimentos.

- A rota de obtenção lactonas nafto[2,3-f]quinolínicas **5** a partir de **4**, fornece os compostos desejados como único produto;

- A rota de obtenção das lactonas nafto[2,3-f]quinolínicas **5** a partir do intermediário **6** ocorre com a formação do composto **4** como subproduto em menor quantidade;

- Todos os compostos obtidos possuem estrutura inédita e foram muito bem elucidados pelos espectros de RMN.

- De forma geral, os compostos de esqueleto **4** apresentaram fluorescência na região do azul e os compostos **5** na região do verde, com exceção do composto **5e** que apresentou uma banda de emissão diferente dos demais, na região do laranja.

-O composto **5e** deverá ser estudado de forma mais profunda a se definir uma possível aplicação com base em suas propriedades fluorescentes.

REFERÊNCIAS

1. Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis. *Green Chemistry* **2014**, *16*, 2958-2975.
2. Zhu, J.; Wang, Q.; Wang, M. X. *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, **2015**.
3. Strecker, A. The artificial synthesis of lactic acid and a new homologue of glycine. *Liebigs Annalen der Chemie* **1850**, *75*, 27-45.
4. Hantzsch, A. Synthesis of pyridine derivatives from ethyl acetoacetate and aldehyde ammonia. *Liebigs Annalen der Chemie* **1882**, *215*, 1-82.
5. Biginelli, P. Ethyl acetoacetate aldehydeamide. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **1891**, *24*, 1317-1319.
6. Mannich, C.; Krosche, W. Condensation product of formaldehyde, ammonia, and antipyrine. *Archiv der Pharmazie* **1912**, *250*, 647-667.
7. Passerini, M. Isonitriles II. Compounds with aldehydes or with ketones and monobasic organic acids. *Gazzetta Chimica Italiana* **1921**, *51*, 181-188.
8. Ugi, I. et. al. Studies on isonitriles. *Angewandte Chemie* **1965**, *4(6)*, 472-474.
9. Cheng, K. A Strecker approach to 2-substituted ethyl 5-aminothiazole-4-carboxylates. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 1736-1738.
10. Yang, K.; Liu, L. J.; Liu, J. T. The Synthesis and Strecker Reaction of 2-Chlorotetrafluoroethanesulfinyl Ketimines. *The Journal of organic Chemistry* **2014**, *79*, 3215-3220.
11. Mansoor, S. S. An efficient one-pot multi component synthesis of polyhydroquinoline derivatives through Hantzsch reaction catalysed by Gadolinium triflate. *Arabian Journal of Chemistry* **2017**, *10*, 546-553.
12. Mansoor, S. S.; Shafi, S. S.; Ahmed, S. Z. An efficient one-pot multicomponent synthesis of 3,4-dihydropyrimidine-2-(1H)-ones/thiones/ imines via a Lewis base catalyzed Biginelli-type reaction under solvent-free conditions. *Arabian Journal of Chemistry* **2016**, *9*, 846-851.

13. Allochio Filho, J. F. et. al. Reação de Mannich: Metodologia Clássica na Formação de Ligação Carbono-Carbono. *Orbital: The Electronic Journal of Chemistry* **2013**, 5(2), 96-142.
14. Garbarino, S. Protti, S. Basso, A. Toward a Green Atom Economy: development of a Sustainable Multicomponent Reaction. *Synthesis* **2015**, 47, 2385-2390.
15. Gunawan, S. Nichol, G., Hulme, C. Concise route to a series of novel 3-(tetrazol-5-yl)quinoxalin-2(1H)-ones. *Tetrahedron Letters* **2012**, 53, 1664-1667.
16. Pasko, C. M. et. al. One-pot synthesis of pyrroles using a titanium-catalyzed multicomponent coupling procedure. *Tetrahedron* **2016**, 72, 1168-1176.
17. Mancebo-Aracil, J. et. al. Silver-catalysed multicomponent 1,3-dipolar cycloaddition of 2-oxoaldehydes-derived azomethine ylides. *Tetrahedron* **2015**, 71, 8804-8816.
18. Svetlík, J. et. al. Three-component reaction and organocatalysis in one: synthesis of densely substituted 4-aminochromanes. *Tetrahedron* **2016**, 72, 7620-7627.
19. Banerjee, B. Recent developments on ultrasound-assisted one-pot multicomponent synthesis of biologically relevant heterocycles. *Ultrasonics Sonochemistry* **2017**, 35, 15-35.
20. Vincetti, P. A microwave-assisted multicomponent protocol for the synthesis of benzofuran-2-carboxamides. *Tetrahedron Letters* **2016**, 57, 1464-1467.
21. Zhang, H.; Jiang, L. Microwave-assisted solvent-free synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines via a three-component reaction. *Tetrahedron Letters* **2015**, 56, 2777-2779.
22. Song-Lei, Z. et. al. Microwave-Assisted Synthesis of New Spironindoline-3,4'-quinoline Derivatives via a One-Pot Multicomponent Reaction. *Synthetic Communications* **2009**, 39, 1355-1366.
23. Kruithof, A.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. Microwave-Assisted Multicomponent Synthesis of Heterocycles. *Current Organic Chemistry* **2011**, 15, 204-236.
24. Gawande, M. B. et. al. Microwave-Assisted Chemistry: Synthetic Applications for Rapid Assembly of Nanomaterials and Organics. *Accounts of Chemical Research* **2014**, 47, 1338-1348.

25. Rodríguez, A. M. et. al. Influence of Polarity and Activation Energy in Microwave-Assisted Organic Synthesis (MAOS). *Chemistry Open* **2015**, 4, 308 - 317.
26. Halliday, D.; Resnick, R.; Walker, J. *Fundamentos de Física 3: Eletromagnetismo*. 9 ed. LTC Editora. **2012**, 17-33.
27. Hoz, A.; Loupy, A. *Microwaves in Organic Synthesis*. 3rd ed. Wiley-VCH, **2012**.
28. Mehta, V. P. et. al. A Microwave-Assisted Diastereoselective Multicomponent Reaction To Access Dibenzo[c,e]azepinones: Synthesis and Biological Evaluation. *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, 76, 2828-2839.
29. Kuraitheerthakumaran, A.; Pazhamalai, S.; Gopalakrishnan, M. Microwave-assisted multicomponent reaction for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and their corresponding 2(1H)-thiones using lanthanum oxide as a catalyst under solvent-free conditions. *Arabian Journal of Chemistry* **2016**, 9, 461-465.
30. Portela-Cubillo, F.; Scott, J. S.; Walton, J. C. Microwave-Promoted Syntheses of Quinazolines and Dihydroquinazolines from 2-Aminoarylalkanone O-Phenyl Oximes. *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, 74, 4934-4942.
31. Nicolaou, K. C.; *Organic synthesis: the art and science of replicating the molecules of living nature and creating others like them in the laboratory*. *Proceedings of the Royal Society A* **2014**, 470, 20130690.
32. Hoffman, F. Acetyl Salicylic Acid. US. Pat. 644,077, **1900**.
33. Nicolaou, K. C.; Guy, R. K. *The Conquest of Taxol*. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1995**, 34, 2079-2090.
34. Schmidt, T. J. et. al. The Potential of Secondary Metabolites from Plants as Drugs or Leads Against Protozoan Neglected Diseases - Part II. *Current Medicinal Chemistry*, **2012**, 19, 2176-2228.
35. Marella, A. et. al. Quinoline: A versatile heterocyclic. *Saudi Pharmaceutical Journal* **2013**, 21, 1-12.
36. Jones, R. A.; Panda, S. S.; Hall, C. D. Quinine conjugates and quinine analogues as potential antimalarial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, 97, 335-355.

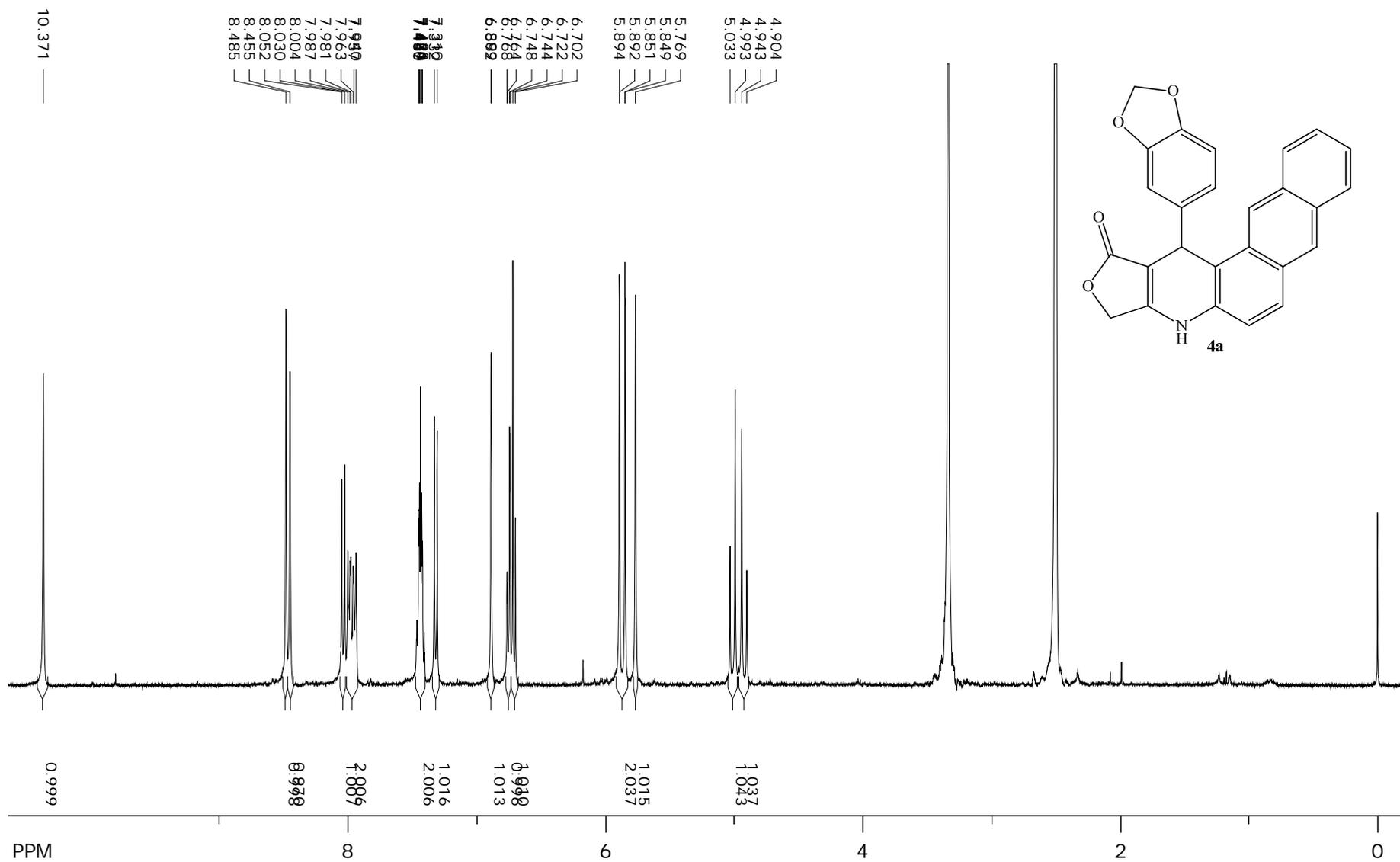
37. Prajapati, S. M. et. al. Recent advances in the synthesis of quinolines: a review. Royal Society of Chemistry Advances **2014**, 4, 24463-24476.
38. Soares, R. R. et. al. New quinoline derivatives demonstrate a promising antimalarial activity against *Plasmodium falciparum in vitro* and *Plasmodium berghei in vivo*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **2015**, 25, 2308-2313.
39. Pinz, M. et. al. 4-Phenylselenyl-7-chloroquinoline, a new quinoline derivative containing selenium, has potential antinociceptive and anti-inflammatory actions. European Journal of Pharmacology **2016**, 780, 122-128.
40. M. Orhan Püsküllü, M. O.; Tekiner, B.; Suzen, S. Recent Studies of Antioxidant Quinoline Derivatives. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry **2013**, 13, 365-372.
41. Coimbra, E. S. et. al. Quinoline derivatives: Synthesis, leishmanicidal activity and involvement of mitochondrial oxidative stress as mechanism of action. Chemo-Biological Interactions **2016**, 260, 50-57.
42. Jain, S. et. al. Comprehensive review on current developments of quinoline-based anticancer agents. Arabian Journal of Chemistry **2016**, In Press, Corrected Proof. DOI: 10.1016/j.arabjc.2016.10.009.
43. Barbosa-Lima, G. et. al. 2,8-bis(trifluoromethyl)quinoline analogs show improved anti-Zika virus activity, compared to mefloquine. European Journal of Medicinal Chemistry **2017**, 127, 334-340.
44. Teponno, R. B.; Kusari, S.; Spiteller, M. Recent advances in research on lignans and neolignans. Natural Product Reports **2016**, 33, 1044-1092.
45. Mounia, G.; Zhen-Zhou, J.; Lu-Yong, Z. Podophyllotoxin, a medicinal agent of plant origin: past, present and future. Chinese Journal of Natural Medicines **2012**, 10(3), 161-169.
46. Singleton, V. L.; Kratzer, F. H. Toxicity and Related Physiological Activity of Phenolic Substances of Plant Origin. Journal of Agricultural and Food Chemistry **1969**, 17, 497-512.
47. Cheng, W. H. et. al. Synthesis and evaluation of novel podophyllotoxin derivatives as potential antitumor agents. European Journal of Medicinal Chemistry **2014**, 85, 498-507.

48. Mishra, M. et. al. Comprehensive review on various strategies for antimalarial drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, 125, 1300-1320.
49. Borsari, C. et. al. Target-based approaches for the discovery of new antimycobacterial drugs. *Drug Discovery Today* **2017**, 22(3), 576-584.
50. Ding, Y. et. al. Discovery and development of natural product oridonin-inspired anticancer agentes. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, 122, 102-117.
51. Mishra, B. B; Tiwari, V. K. Natural products: An evolving role in future drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 46, 4769-4807.
52. Xu, Y. et. al. Bioactive lignans and flavones with in vitro antioxidante and neuroprotective properties from *Rubus idaeus* rhizome. *Journal of Functional Foods* **2017**, 32, 160-169.
53. Su, S.; Cheng, X.; Wink, M. Natural lignans from *Arctium lappa* modulate P-glycoprotein efflux function in multidrug resistant câncer cells. *Phytomedicine* **2015**, 22, 301-307.
54. Medrado, H. H. S. et. al. Distribuição, atividade biológica, síntese e métodos de purificação de podofilotoxina e seus derivados. *Quimica Nova* **2015**, 38 (2), 243-258.
55. Harrowven, D. C. et. al. Total syntheses of justicidin B and retrojusticidin B using a tandem Horner–Emmons–Claisen condensation sequence. *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 6973-6975.
56. Hitotsuyanagi, Y. et. al. A Facile Synthesis of the 4-Aza-analogs of 1-Arylnaphthalene Lignans Chinensin, Justicidin B, and Taiwanin C. *Tetrahedron Letters* **1997**, 38(48), 8295-8296.
57. Nain-Pérez, A. et. al. Synthesis and characterization of new podophyllotoxin derivative. *Avances en Ciencias e Ingeniería* **2014**, 5(4), 57-66.
58. Gandeepan, P.; Rajamalli, P.; Cheng, C. H. Synthesis of Substituted Quinolines by Iron(III)-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction of Aldehydes, Amines, and Styrenes. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2014**, 3, 303-308.

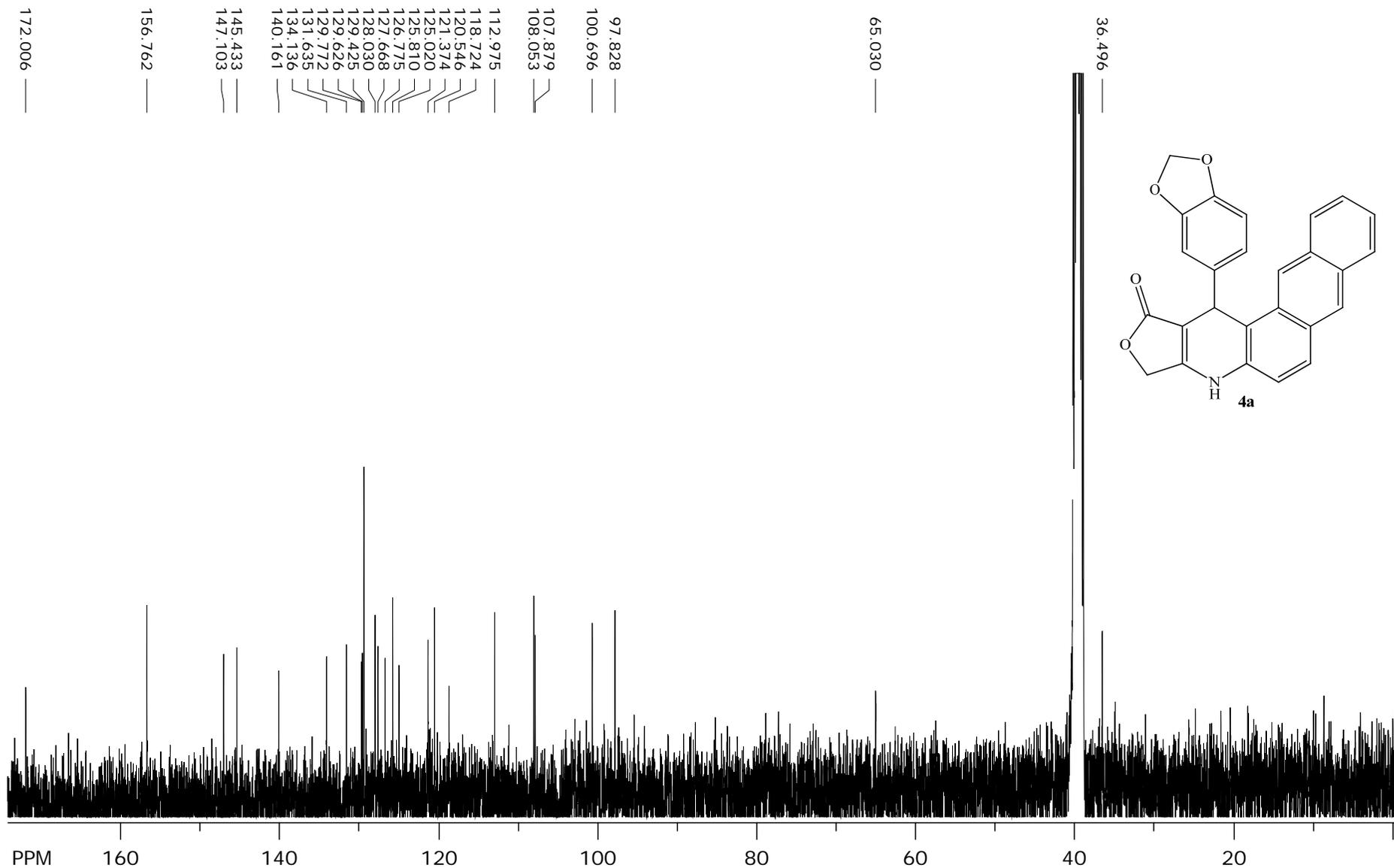
59. Magoulas, G. E. et. al. Synthesis and antiproliferative activity of two diastereomeric lignan amides serving as dimeric caffeic acid-L-DOPA hybrids. *Bioorganic Chemistry* **2016**, 66, 132-144.
60. Aillerie, A. et. al. Enantioselective Organocatalytic Partial Transfer Hydrogenation of Lactone-Fused Quinolines. *Organic Letters* **2014**, 16, 2982-2985.
61. Bondy, G. S. et al. Toxicity of structurally related anthraquinones and anthrones to mammalian cells *in vitro*. *Toxicology in vitro* **1994**, 8(3), 329-35.
62. Atkins, P.; de Paula, J. *Atkins' Physical Chemistry*. 8 ed. Oxford University Press, **2006**.
63. Halliday, D.; Resnick, R.; Walker, J. *Fundamentos de Física 4: Óptica e Física Moderna*. 8 ed. LTC Editora, **2009**.
64. Valeur, B.; Berberan-Santos, M. N. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*. 2 ed. Wiley-VCH, **2012**.
65. Zhang, X, F.; Zhang, J.; Liu, L. Fluorescence Properties of Twenty Fluorescein Derivatives: Lifetime, Quantum Yield, Absorption and Emission Spectra. *Journal of Fluorescence* **2014**, 24(3), 819–826.
66. Nagaraja, D. et. al. Solvent effect on the relative quantum yield and fluorescence quenching of 2DAM. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2014**, 130, 122-128.
67. Visniakova, S. et. al. Luminescent benzo- and naphthoquinolines: Synthesis and investigation of photophysical properties. *Journal of Luminescence* **2015**, 167, 261-267.
68. Tu, S. et. al. Design and Microwave-Assisted Synthesis of Naphtho[2,3-*f*]quinoline Derivatives and Their Luminescent Properties. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2009**, 11, 239-242.
69. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 7 ed. Wiley, 2005.
70. Saini, A.; Kumar, S.; Sandhu, J. S. Hantzsch reaction: Recent advance in Hantzsch 1,4-dihydropyridines. *Journal of Scientific & Industrial Research* **2008**, 67, 95-111.

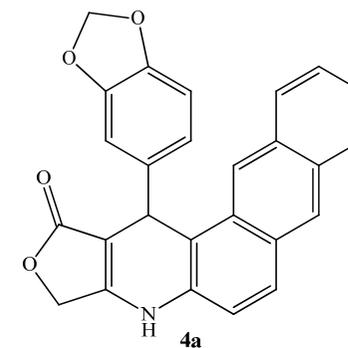
71. Ebersson, L. et. al. Why is *Trifluoroacetic Acid* Such an Effective One-Electron Oxidant? *Acta Chemica Scandinavica* **1991**, 45, 1093-1095.
72. Dreuw, A. et. al. Molecular Mechanism of the Solid-State Fluorescence Behavior of the Organic Pigment Yellow 101 and Its Derivatives. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, 44, 7783–7786.
73. Barbara, P. F.; Rentzepis, P. M.; Brus, L. E. Photochemical kinetics of salicylidenaniline. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, 102(8), 2786–2791.
74. Martinelli, C. et. al. Synthetic Aspects and Electro-Optical Properties of Fluorinated Arylenevinylens for Luminescence and Photovoltaics. *Materials* **2013**, 6(4), 1205-1236.
75. Melhuish, W. H. Quantum efficiencies of fluorescence of organic substances: effect of solvent and concentration of the fluorescent solute. *The Journal of Physical Chemistry* **1961**, 65 (2), 229–235
76. Kozlov, N. G. et. al. Tetrionic acid in Reaction with Aromatic Aldehydes and 2-Naphthylamine. Investigation of Fluorescent and Nonlinear-Optical Characteristics of Compounds Obtained. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2008**, 44 (7), 1031–1037.
77. Takemura, T. et al. Visual Pigments. 9. Fluorescence of Dimers of Retinals. *Journal of the American Chemical Society* **1978**, 100(9) 2631-2634.
78. Birks, J. B.; Aladekomo, J. B. The Photo-Dimerization and excimer fluorescence of 9-methyl anthracene. *Photochemistry and Photobiology* **1963**, 2, 415-418.

ANEXO 1



Espectro de RMN de ^1H do composto **4a** em DMSO-d_6

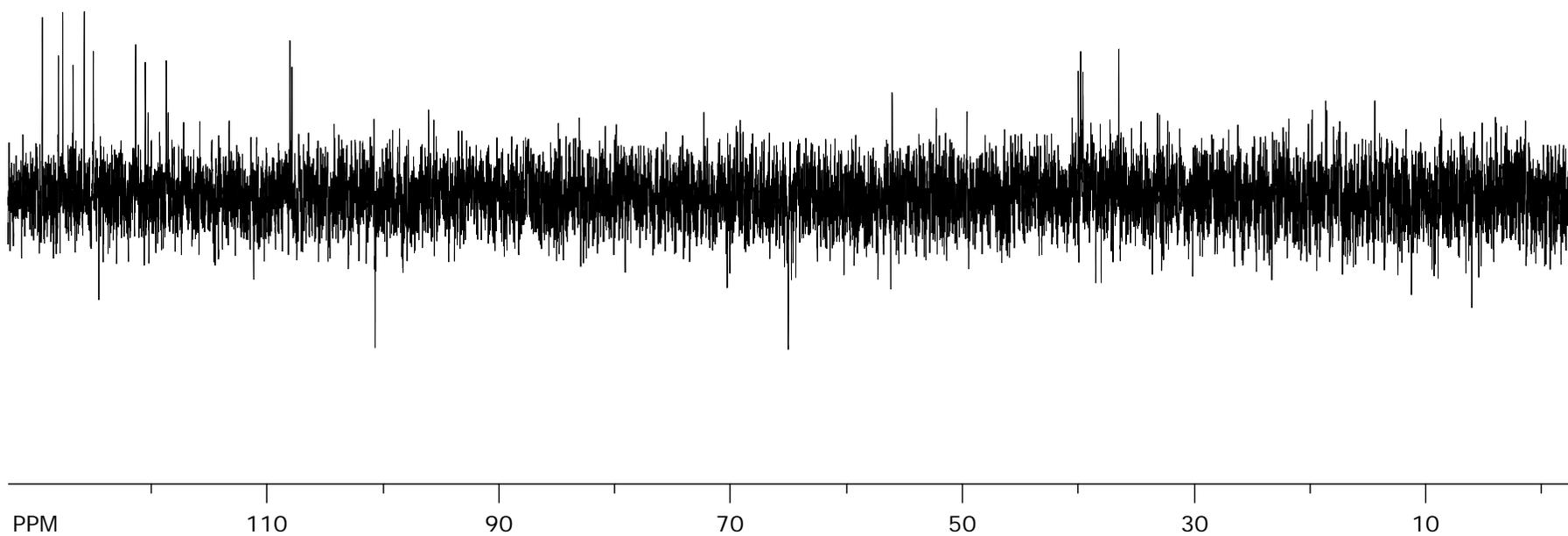




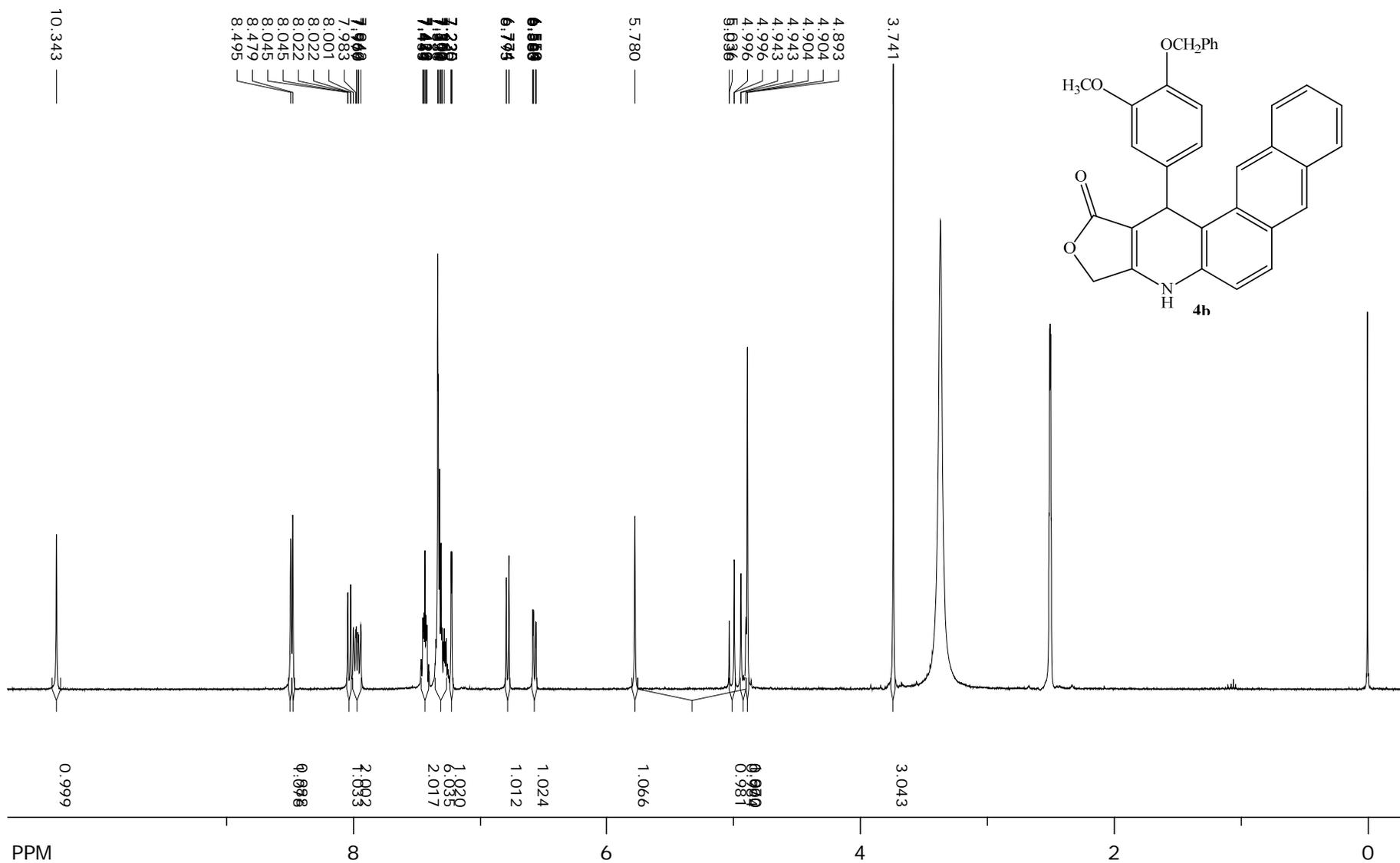
118.732
120.545
121.376
125.026
125.813
126.777
127.671
128.035
129.428

107.882
108.056
100.695

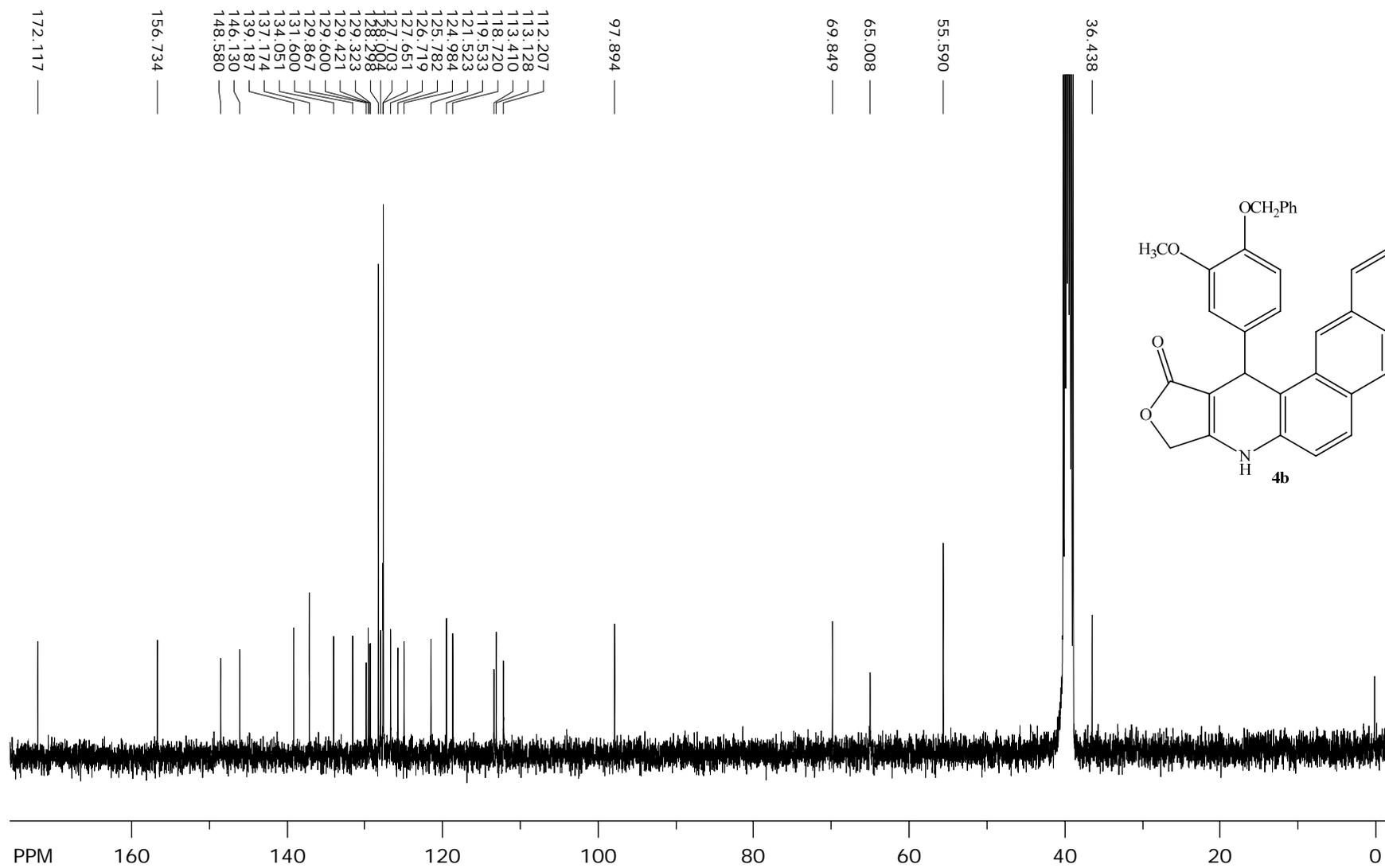
65.020
56.054



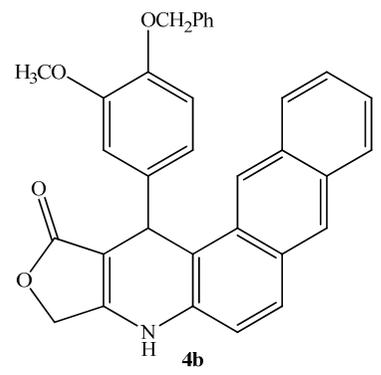
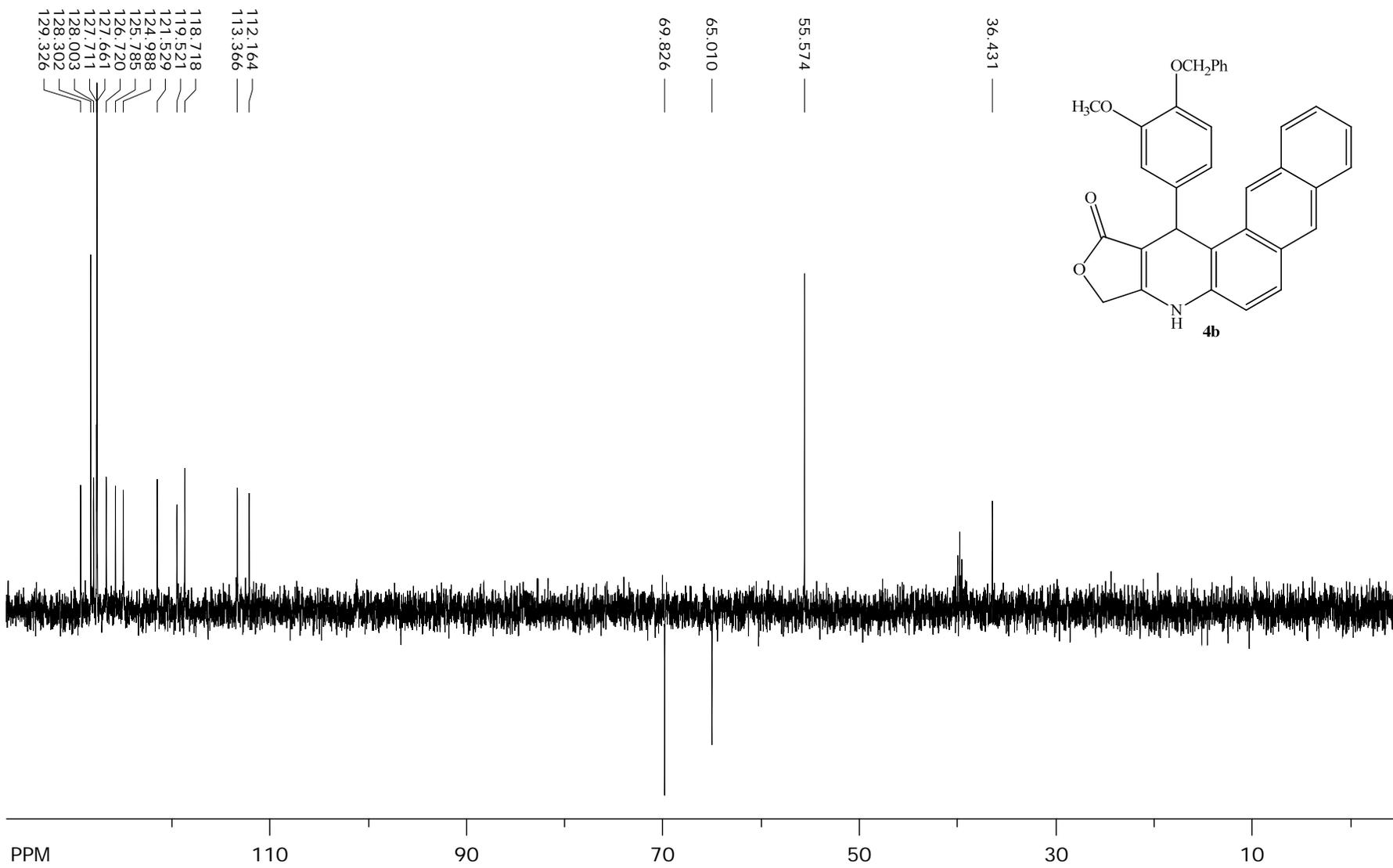
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **4a** em DMSO-d₆



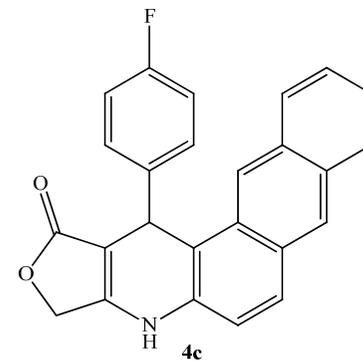
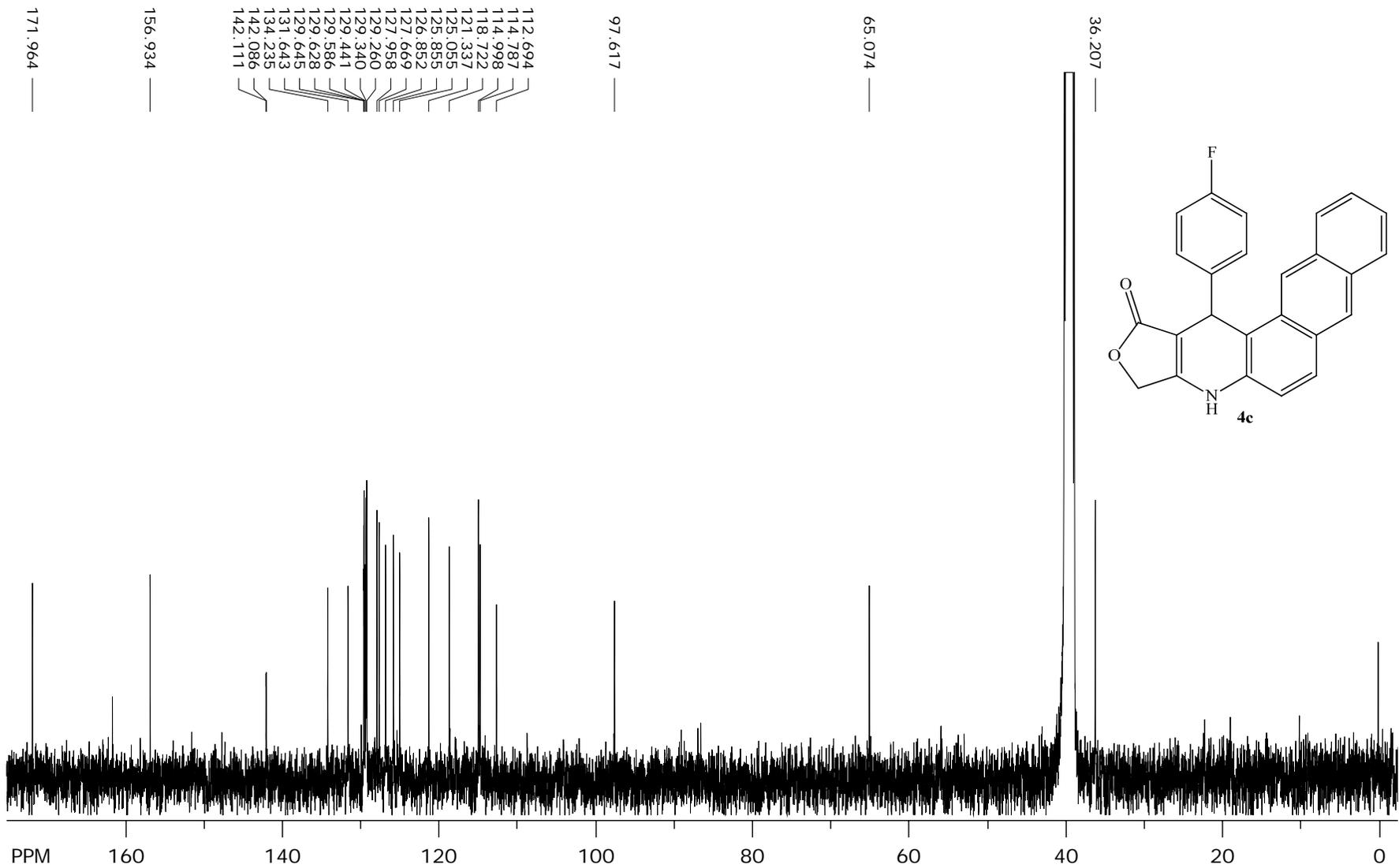
Espectro de RMN de ¹H do composto **4b** em DMSO-d₆



Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4b** em DMSO-d_6



Espectro de RMN DEPT-135 do composto **4b** em DMSO-d₆

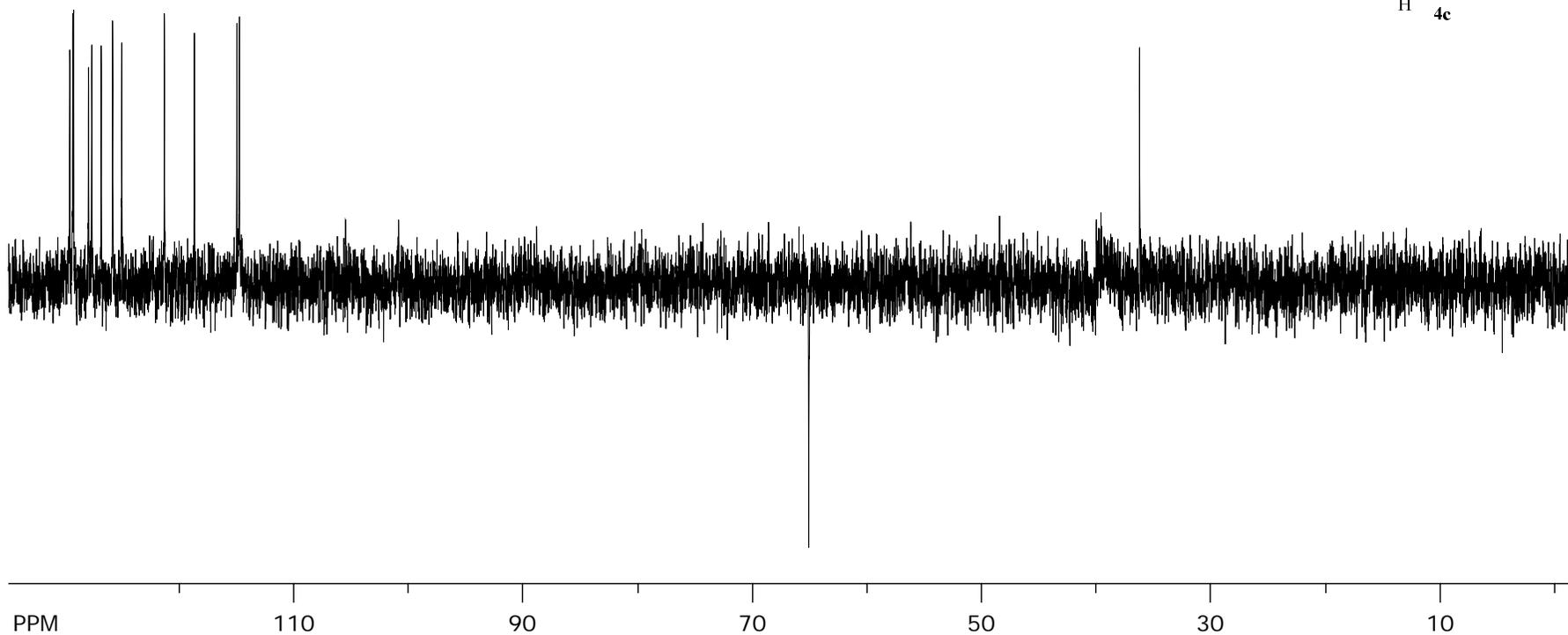
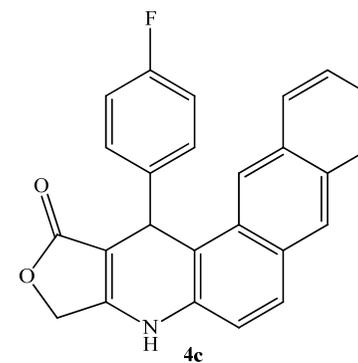


Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4c** em DMSO-d_6

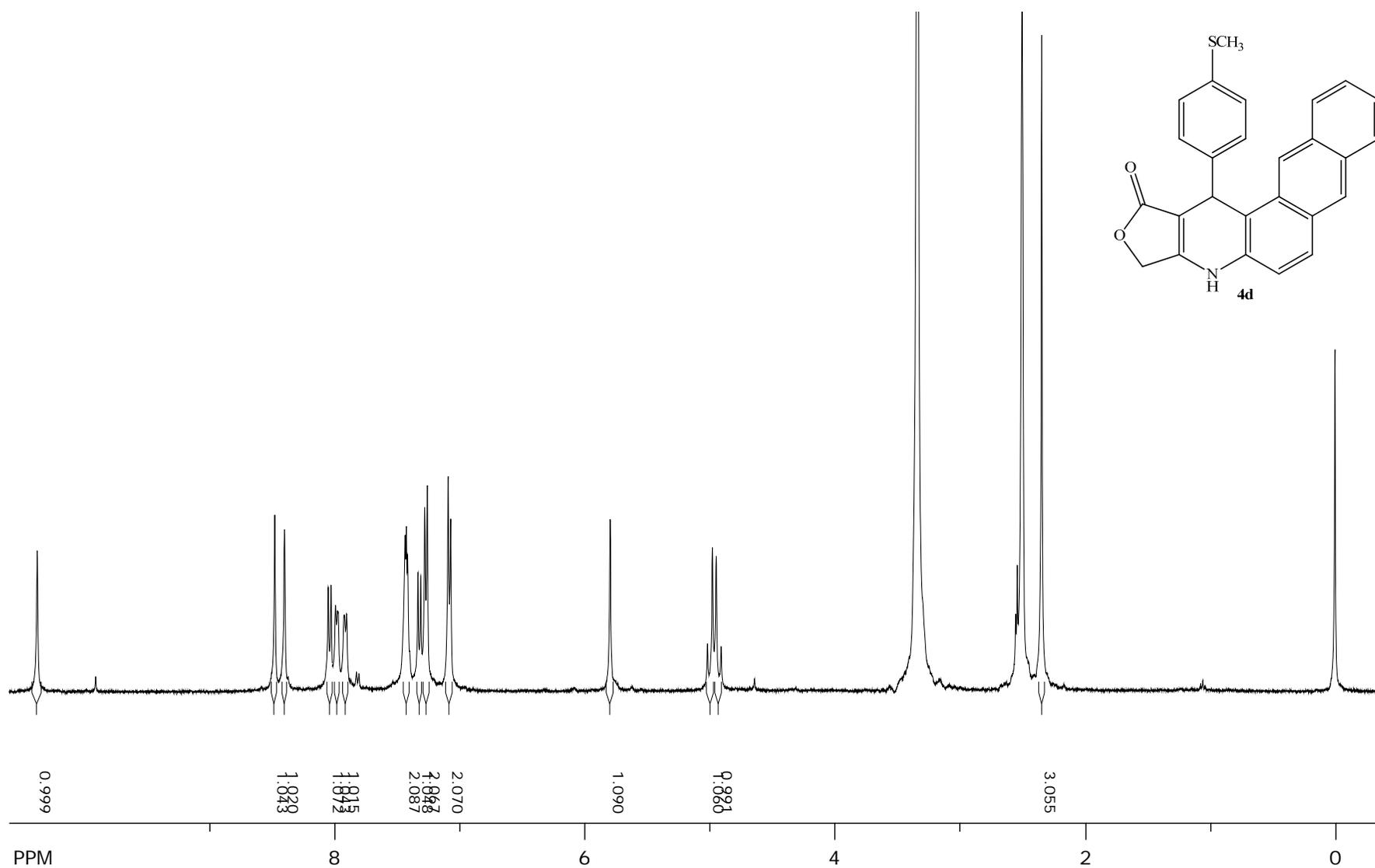
114.795
115.008
118.722
121.343
125.062
125.861
126.858
127.673
129.262
129.342
129.592

65.076

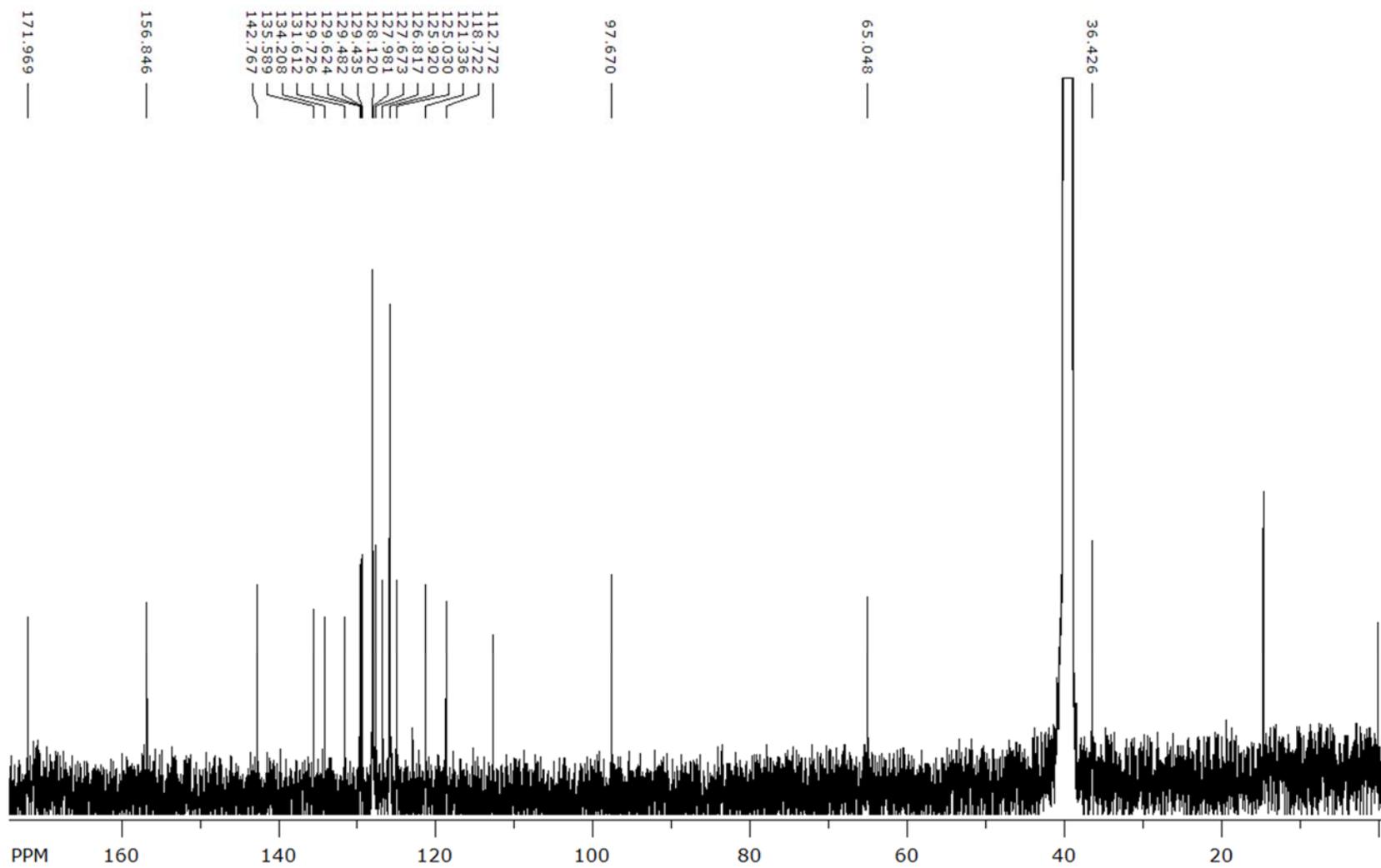
36.190



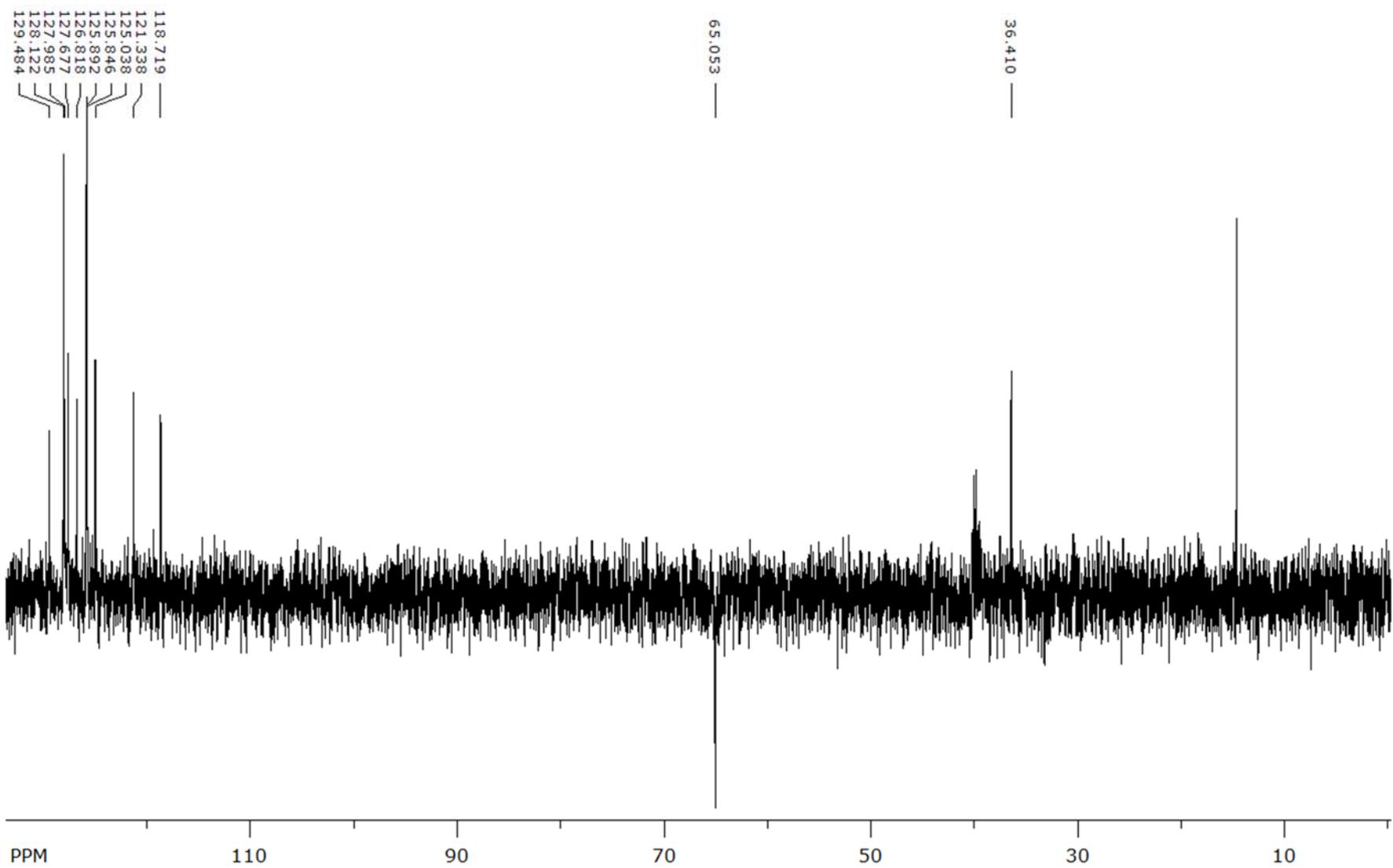
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **4c** em DMSO-d₆



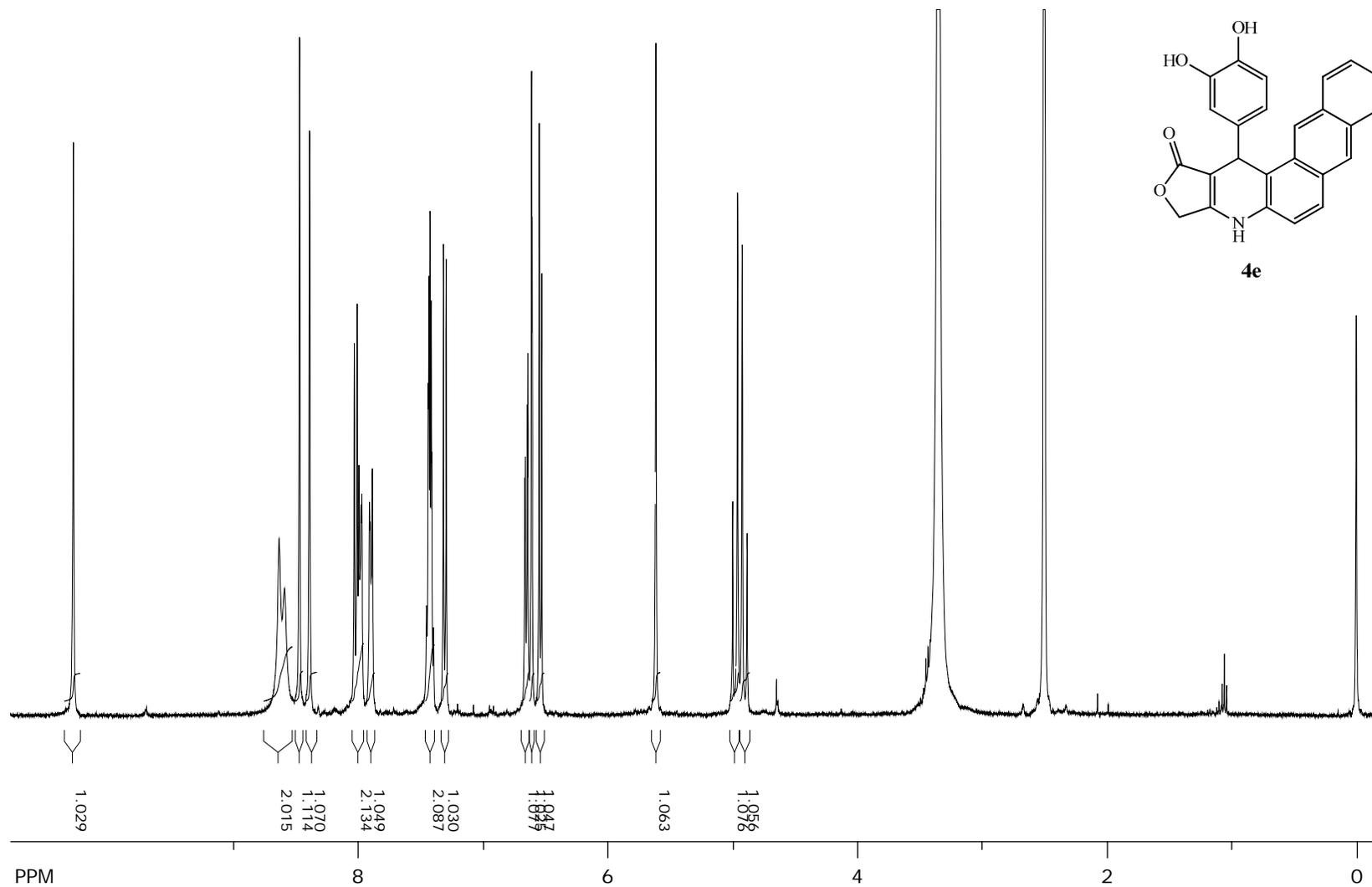
Espectro de RMN de ¹H do composto **4d** em DMSO-d₆



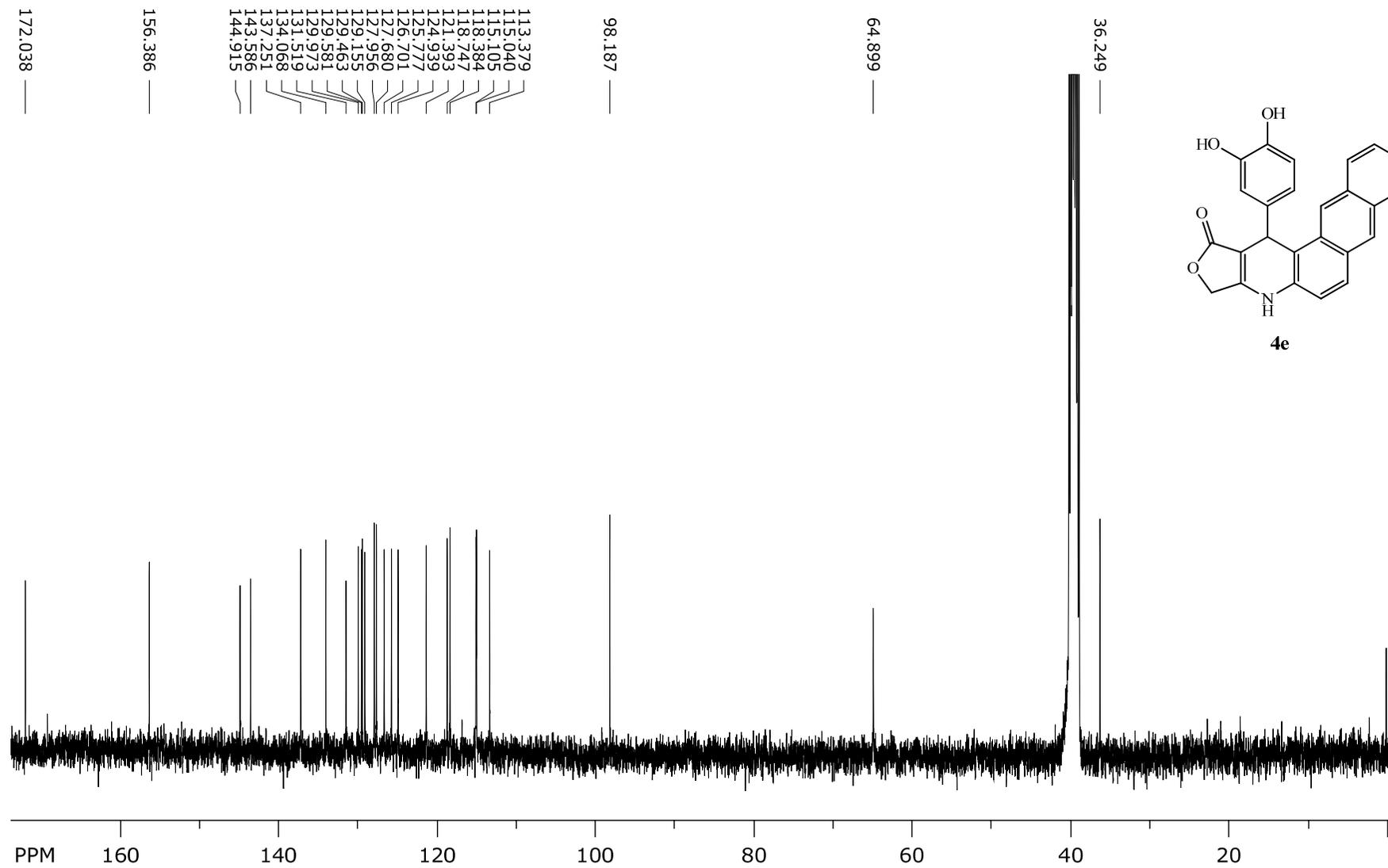
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4d** em DMSO-d_6



Espectro de RMN DEPT-135 do composto **4d** em DMSO-d₆

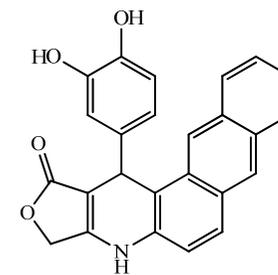
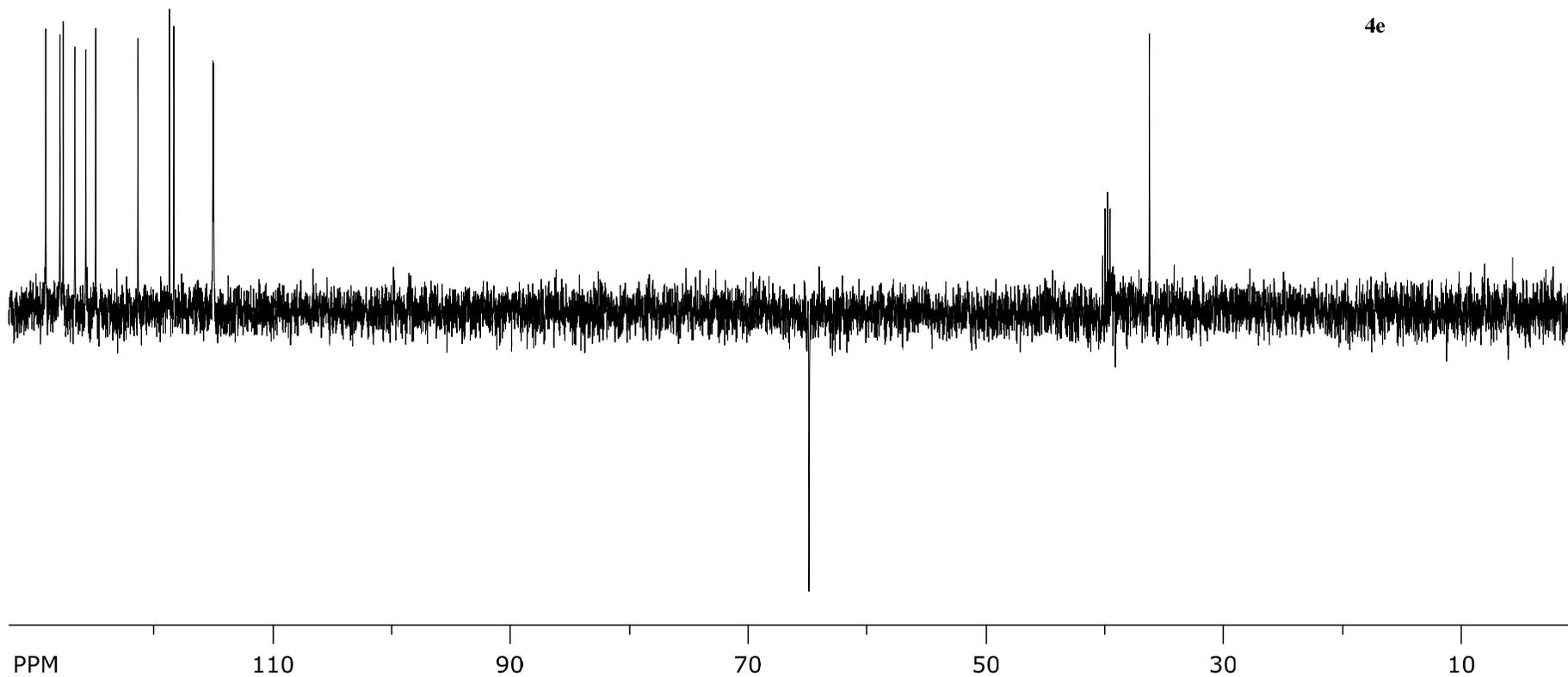


Espectro de RMN de ^1H do composto **4e** em DMSO- d_6



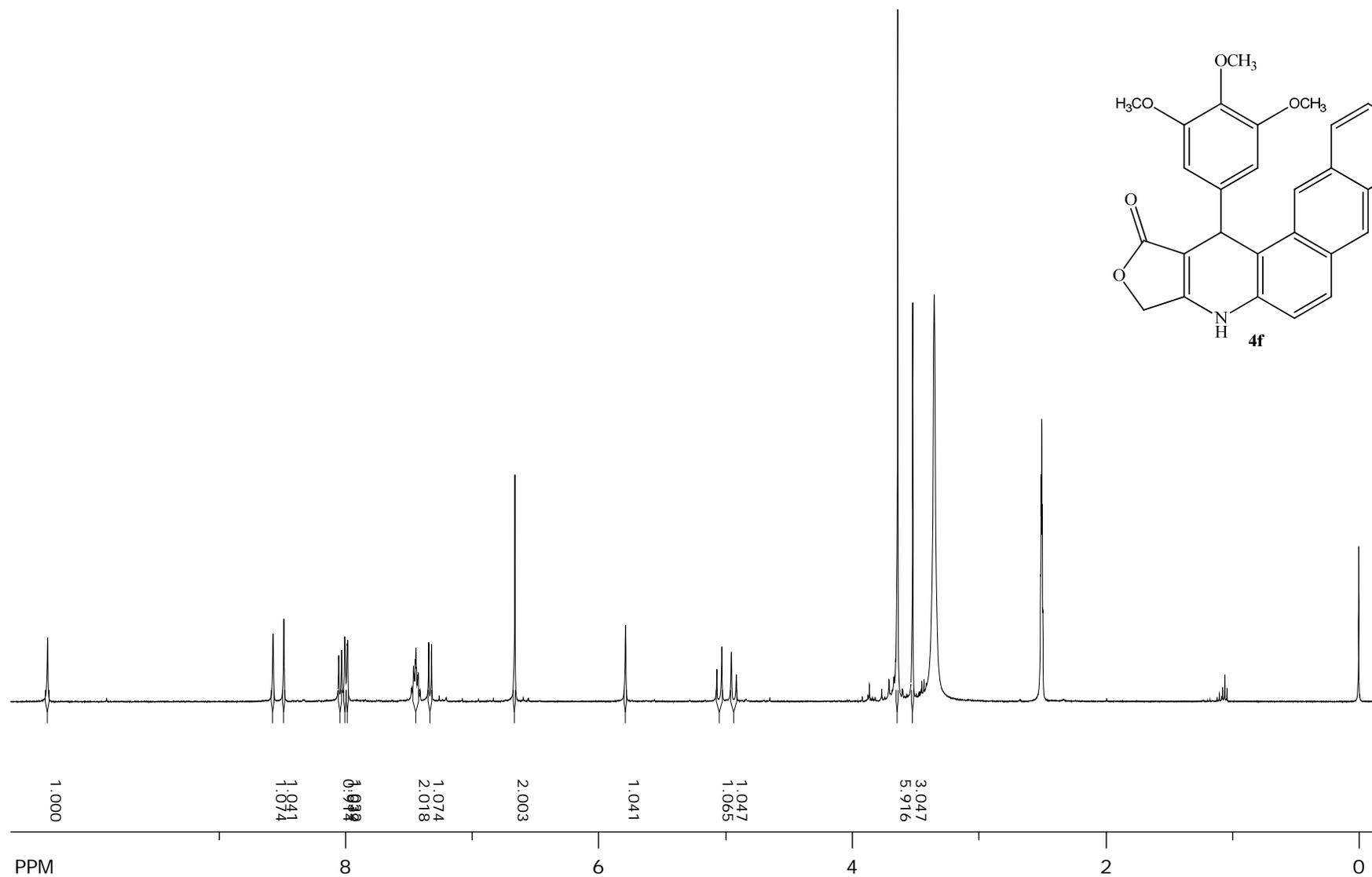
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4e** em DMSO-d_6

115.031
115.093
118.377
118.748
121.395
124.948
125.786
126.706
127.683
127.981
129.161

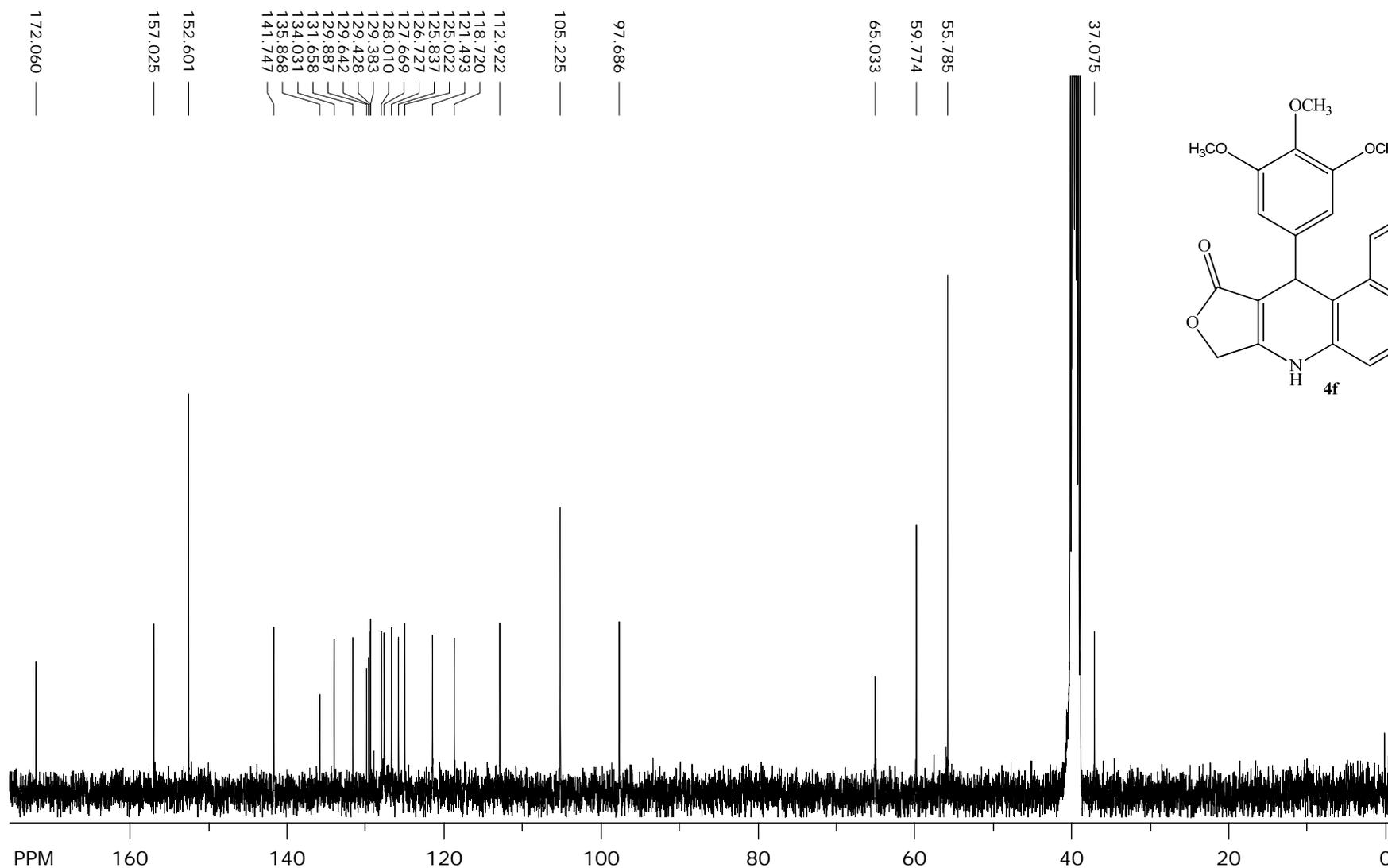
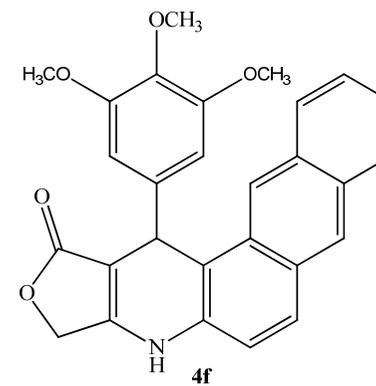


4e

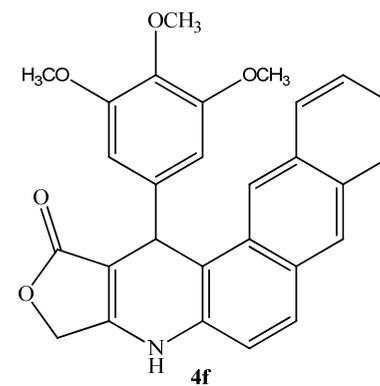
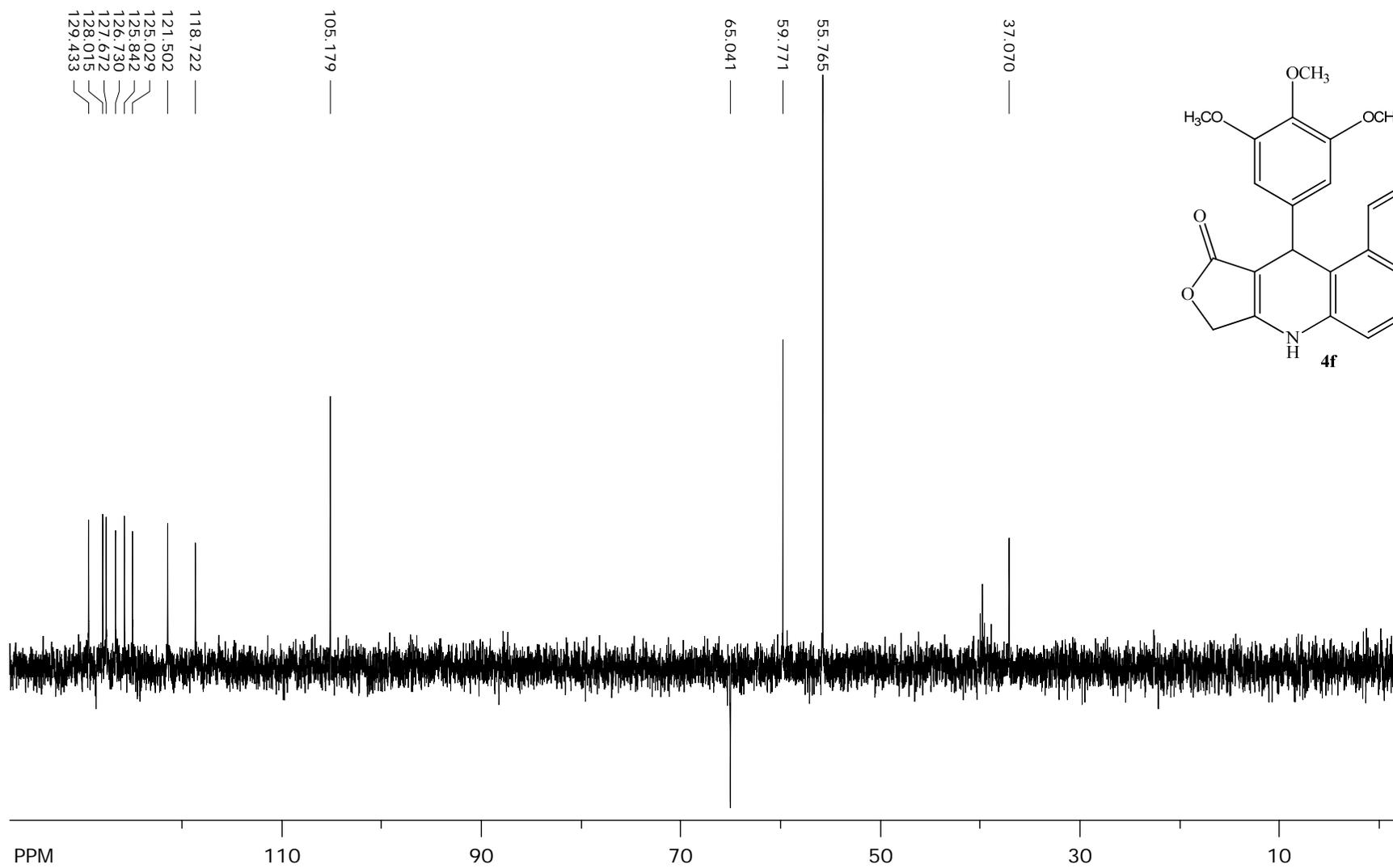
Espectro de RMN DEPT-135 do composto 4e em DMSO-d₆



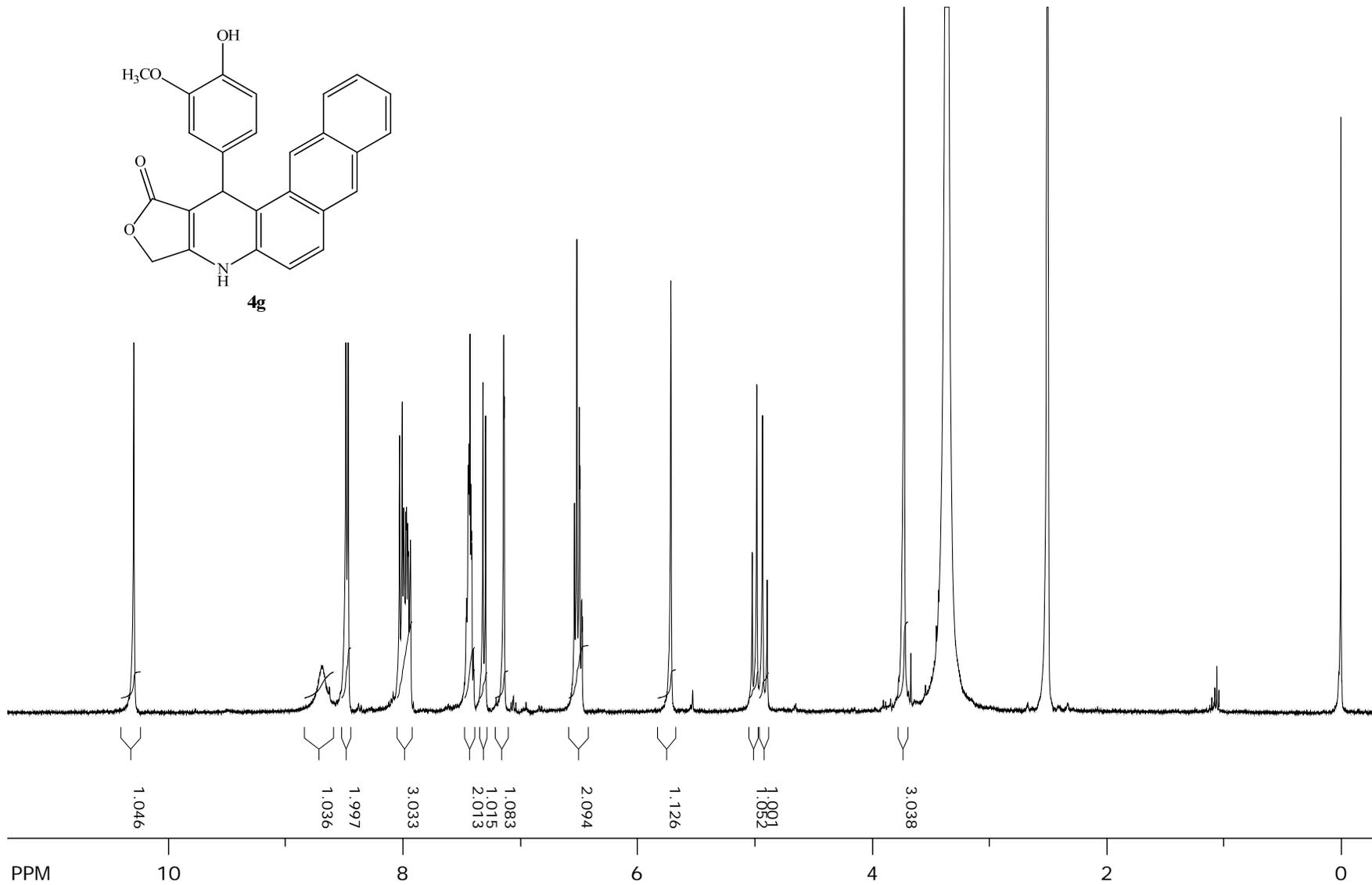
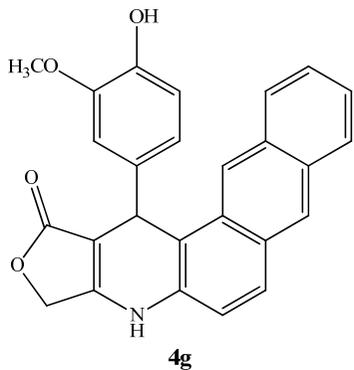
Espectro de RMN de ¹H do composto **4f** em DMSO-d₆



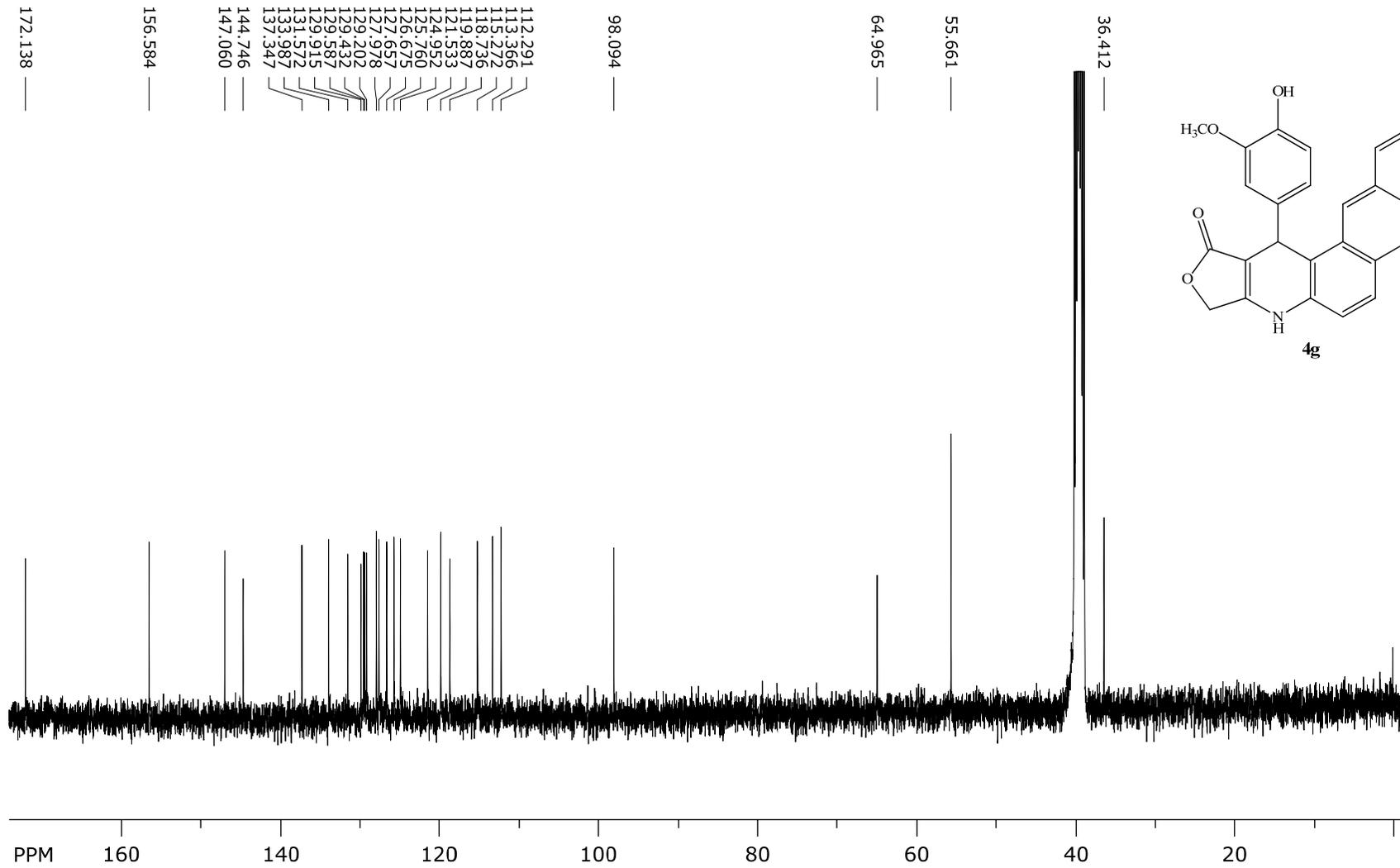
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4f** em DMSO-d_6



Espectro de RMN DEPT-135 do composto **4f** em DMSO-d₆

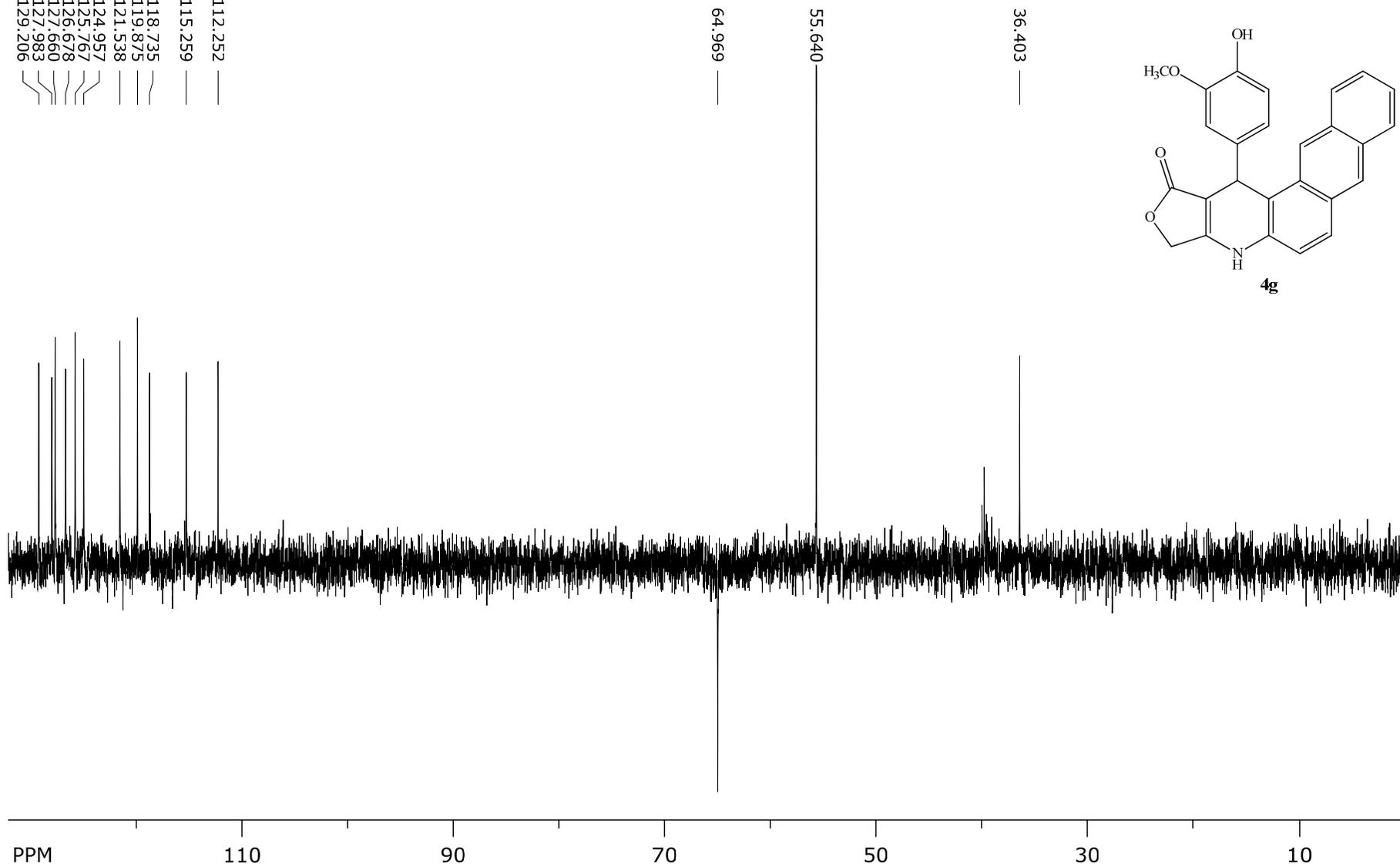
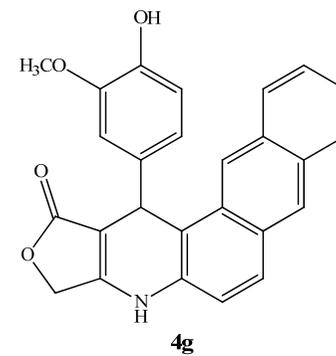


Espectro de RMN de ^1H do composto **4g** em DMSO-d_6

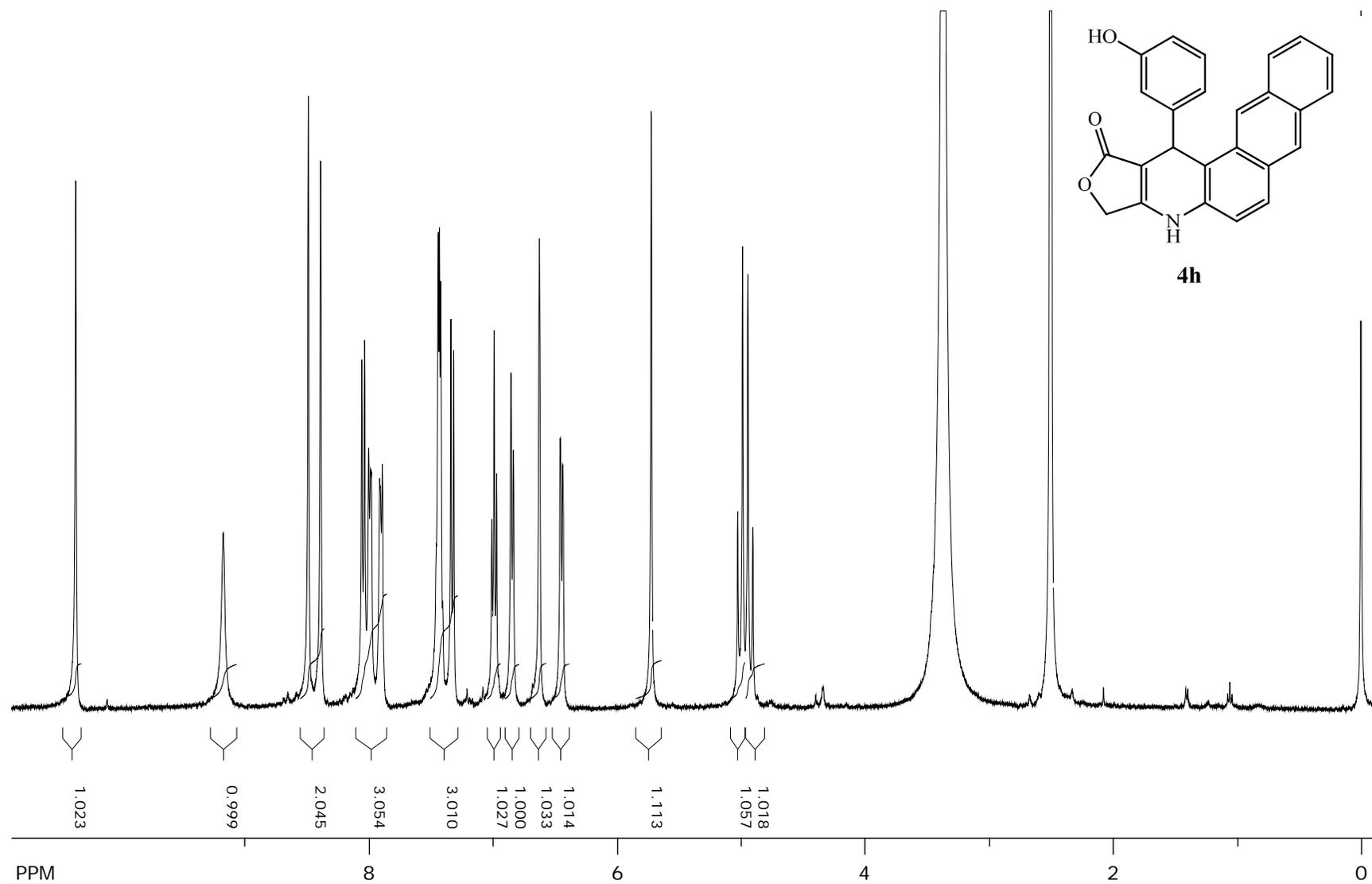


Spectro de RMN de ^{13}C do composto **4g** em DMSO-d_6

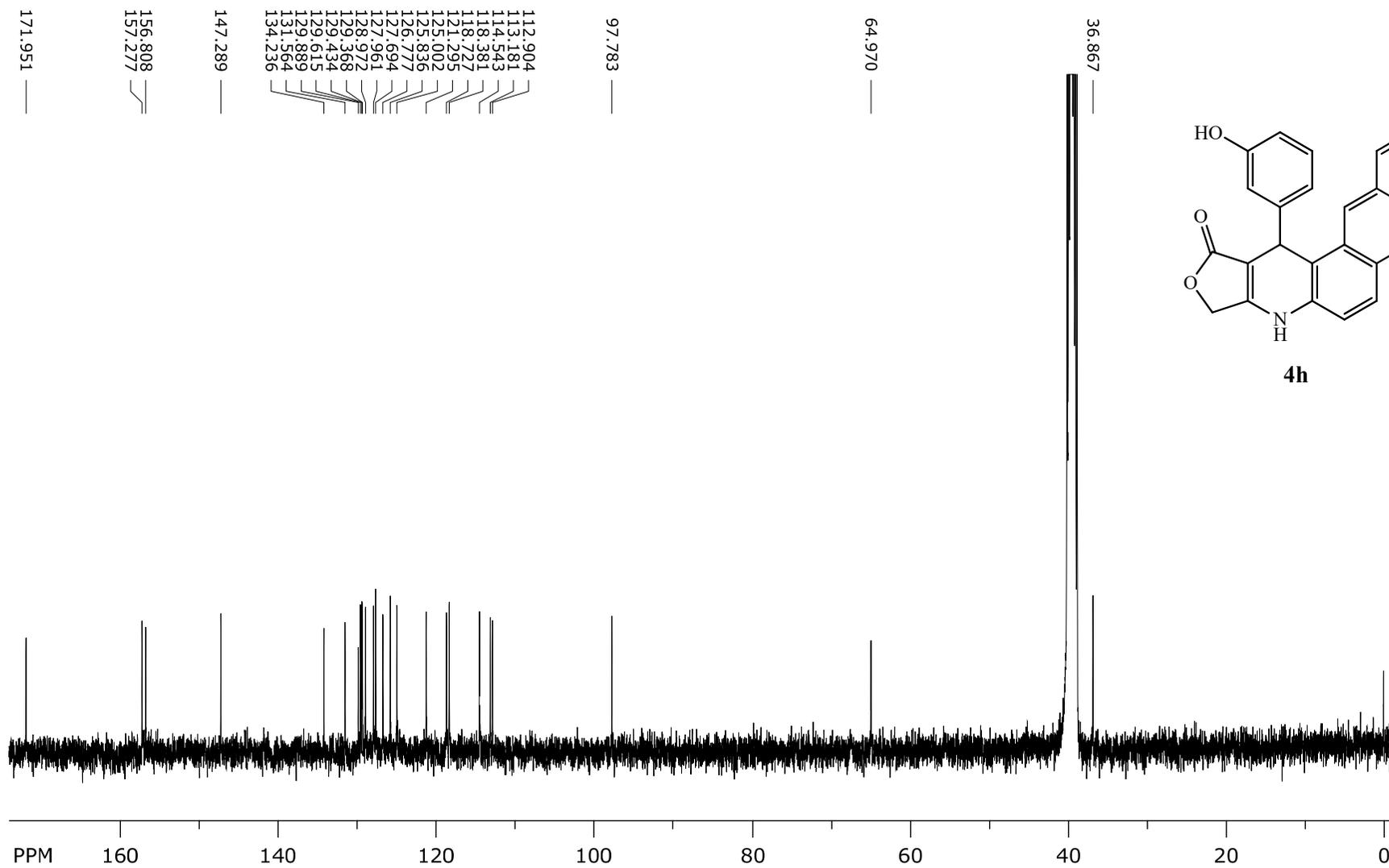
112,252 —
115,259 —
118,735 —
119,875 —
121,538 —
124,957 —
125,767 —
126,678 —
127,660 —
127,983 —
129,206 —



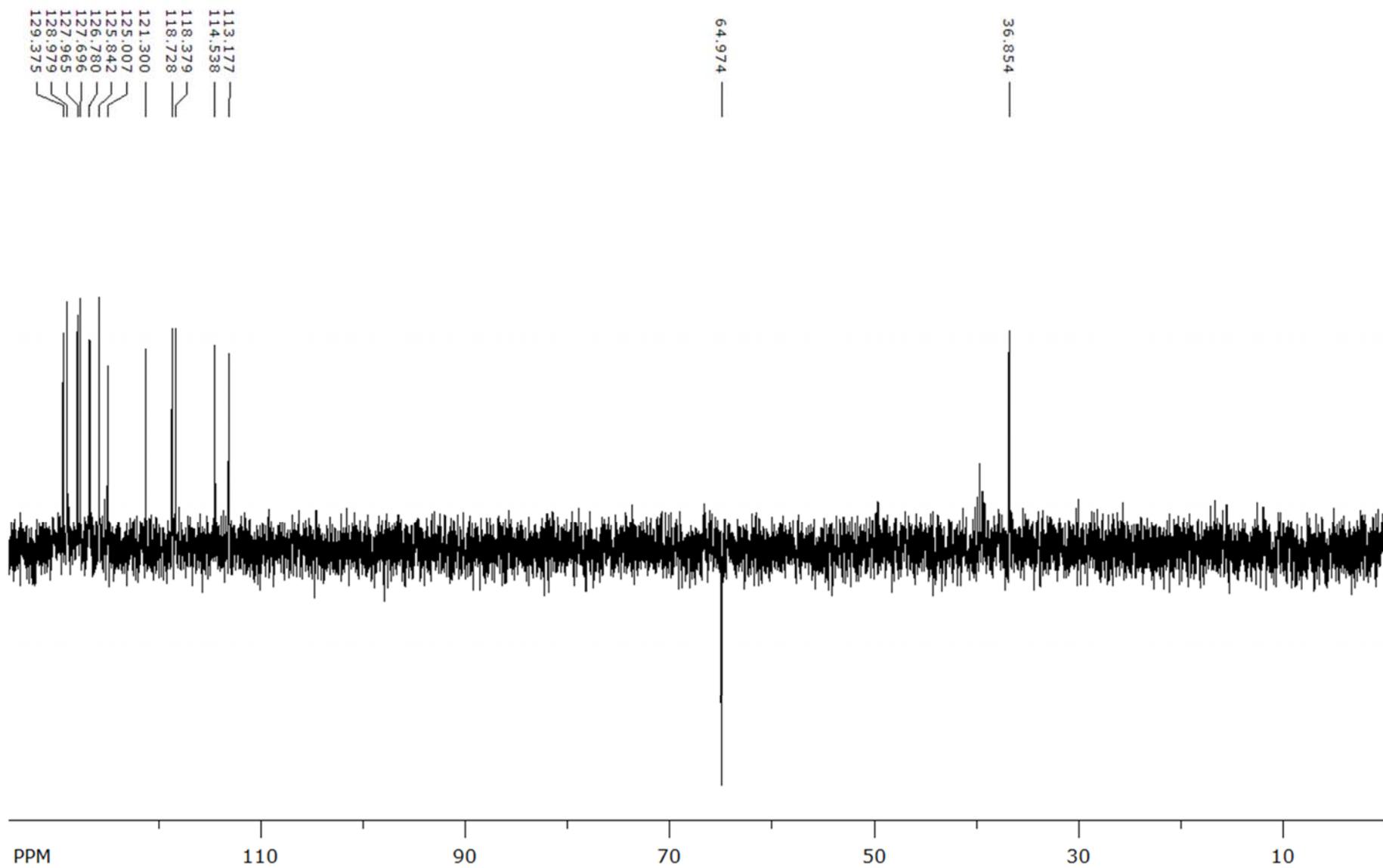
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **4g** em DMSO-d₆



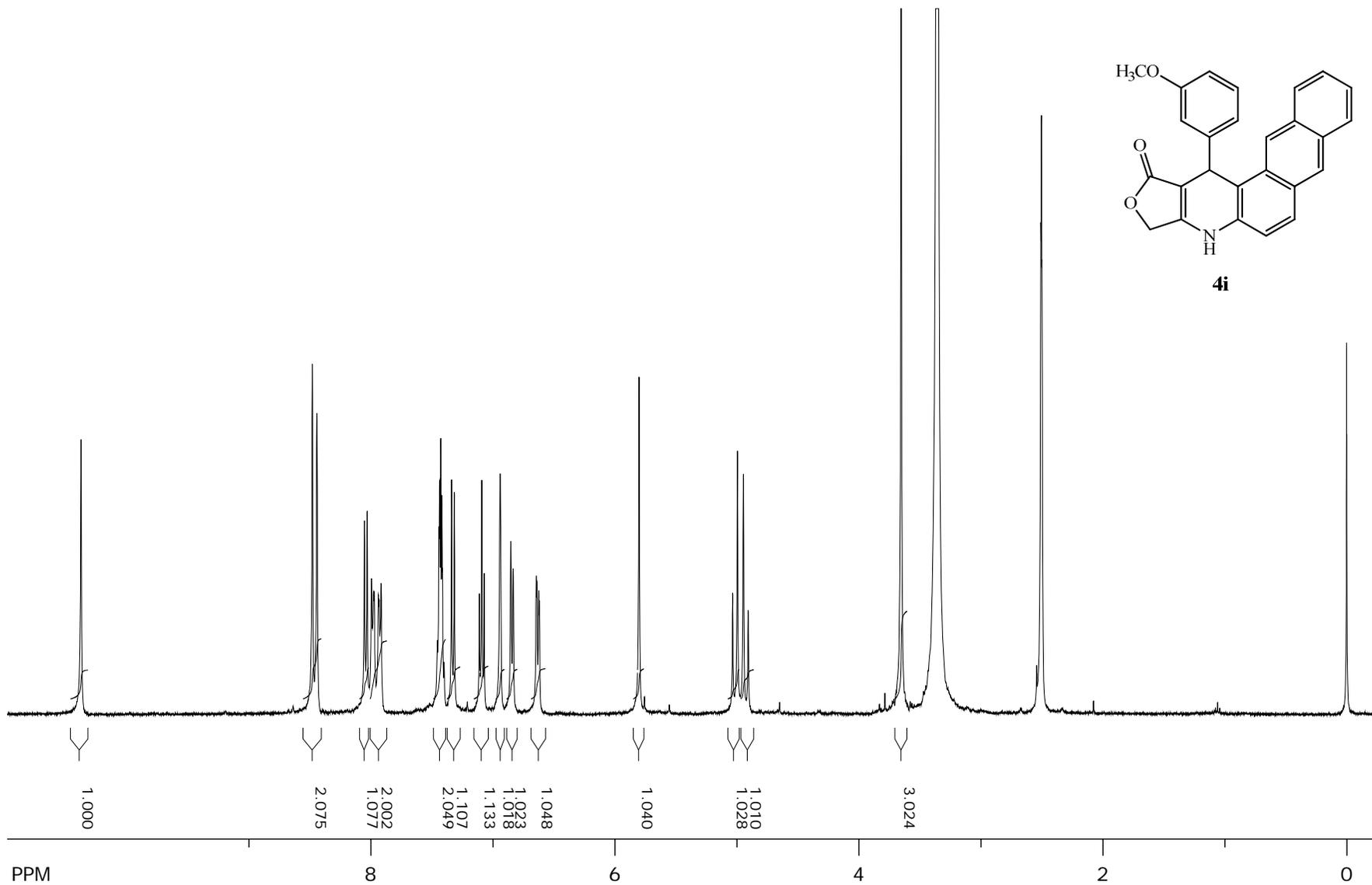
Espectro de RMN de ^1H do composto **4h** em DMSO-d_6



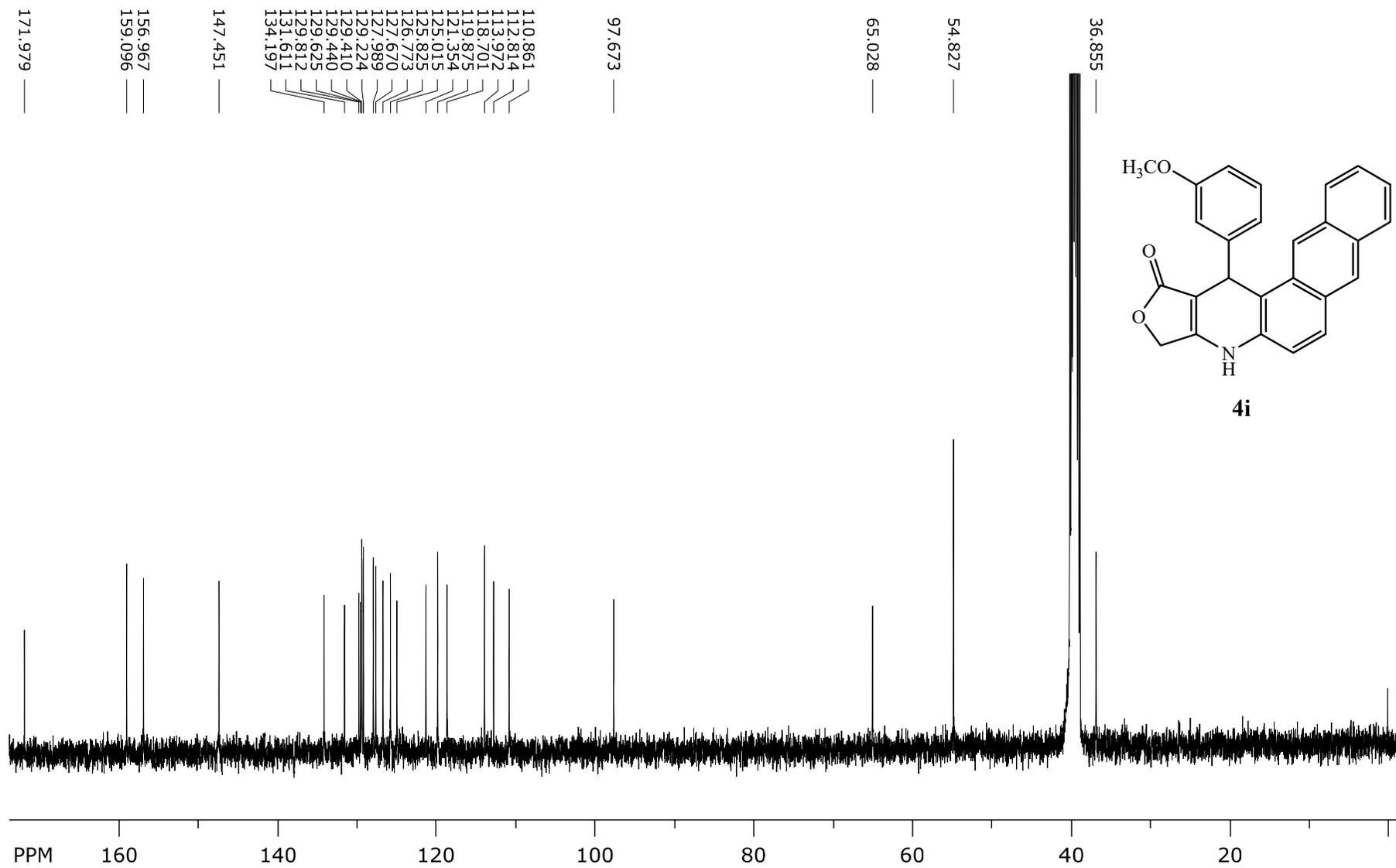
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4h** em DMSO-d_6



Espectro de RMN DEPT-135 do composto **4h** em DMSO-d₆



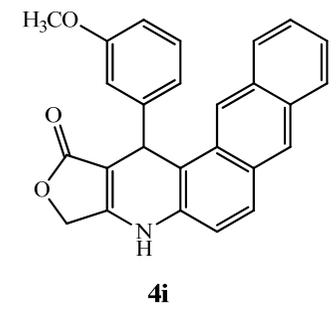
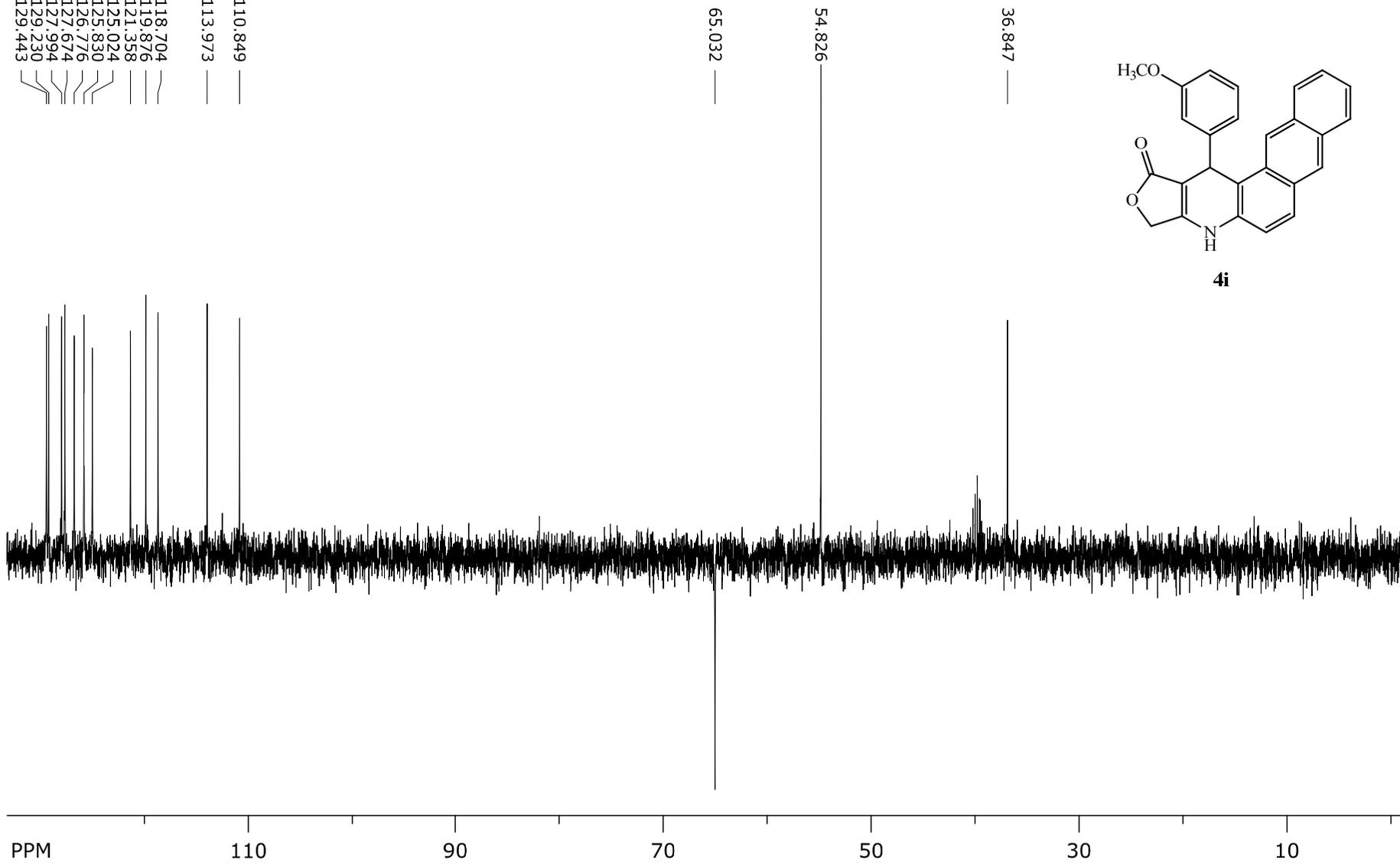
Espectro de RMN de ¹H do composto **4i** em DMSO-d₆



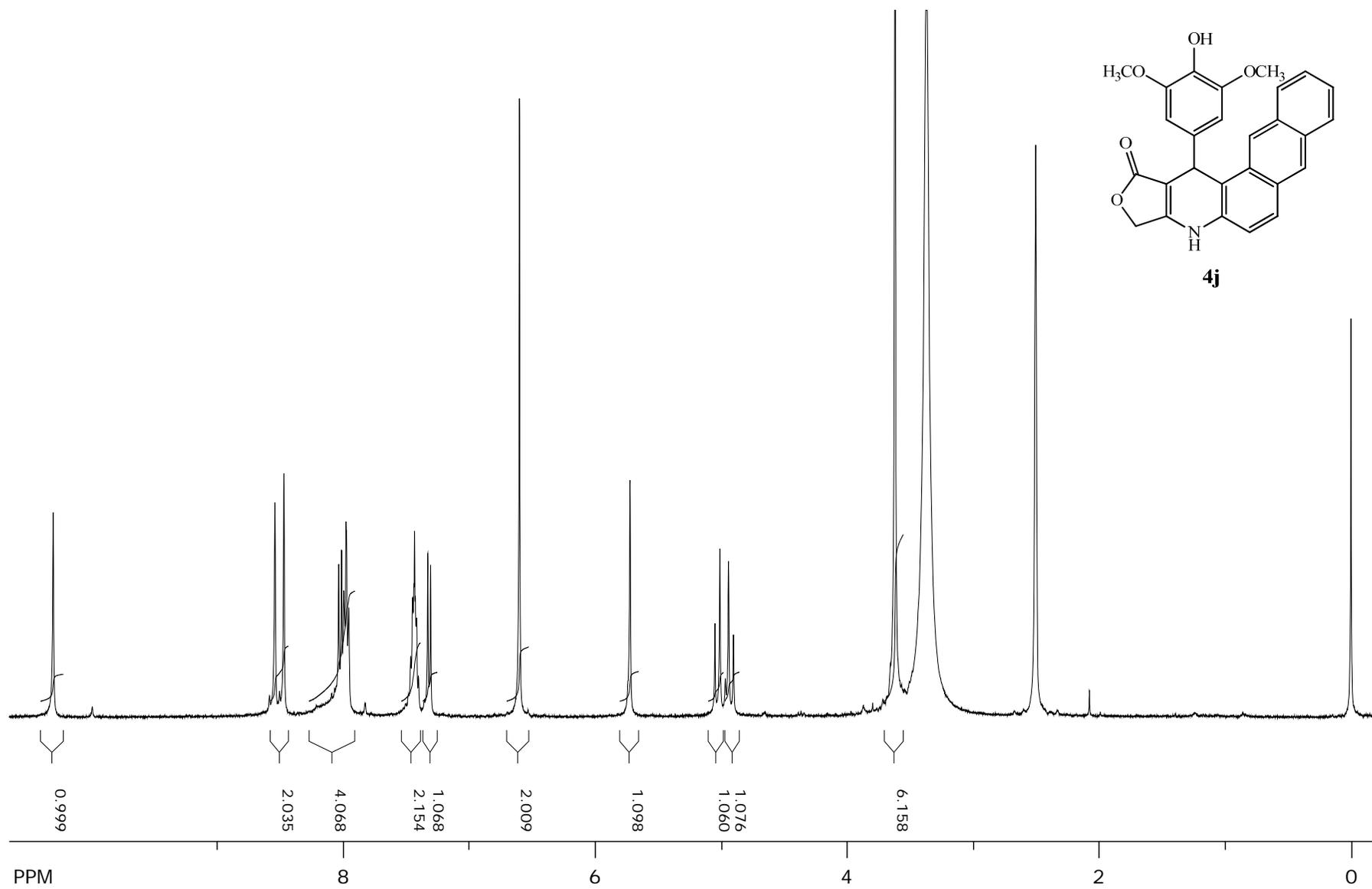
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4i** em DMSO-d_6

118,704
119,876
121,358
125,024
125,830
126,776
127,674
129,994
129,230
129,443

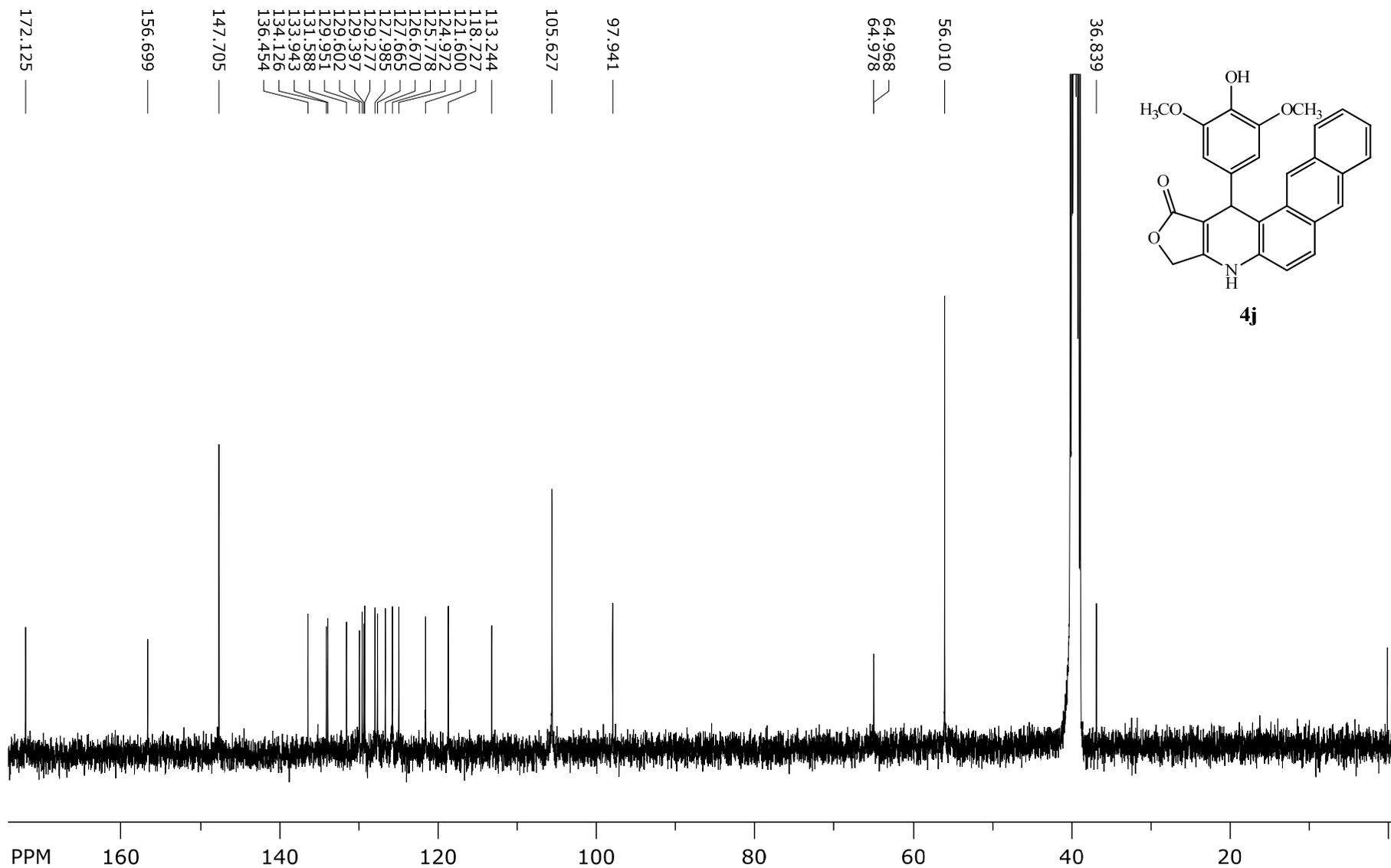
110,849
113,973



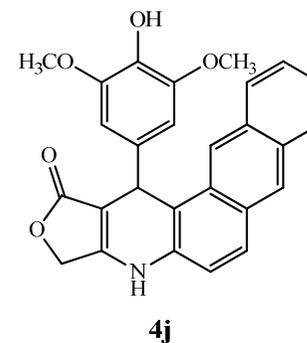
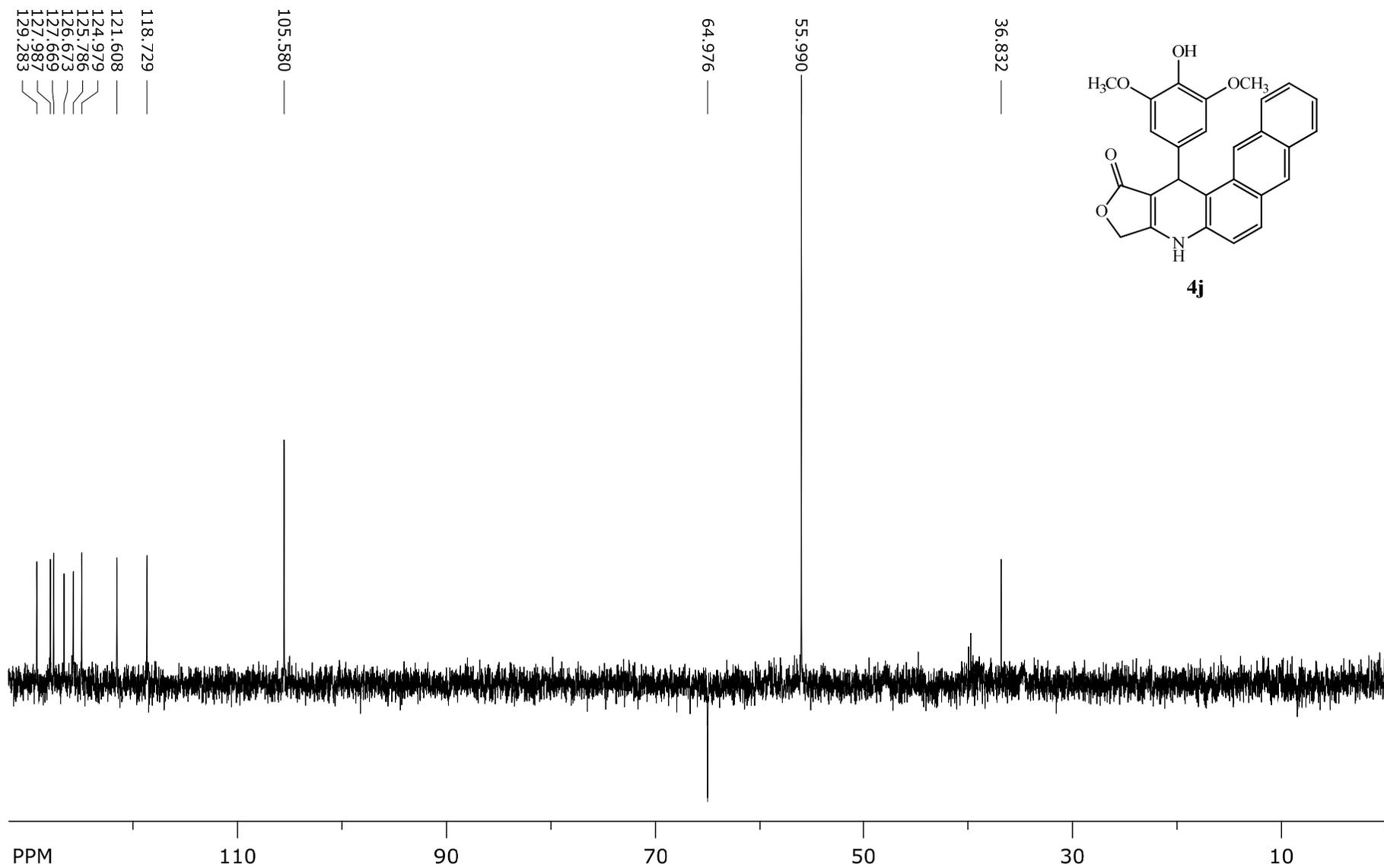
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **4i** em DMSO-d₆



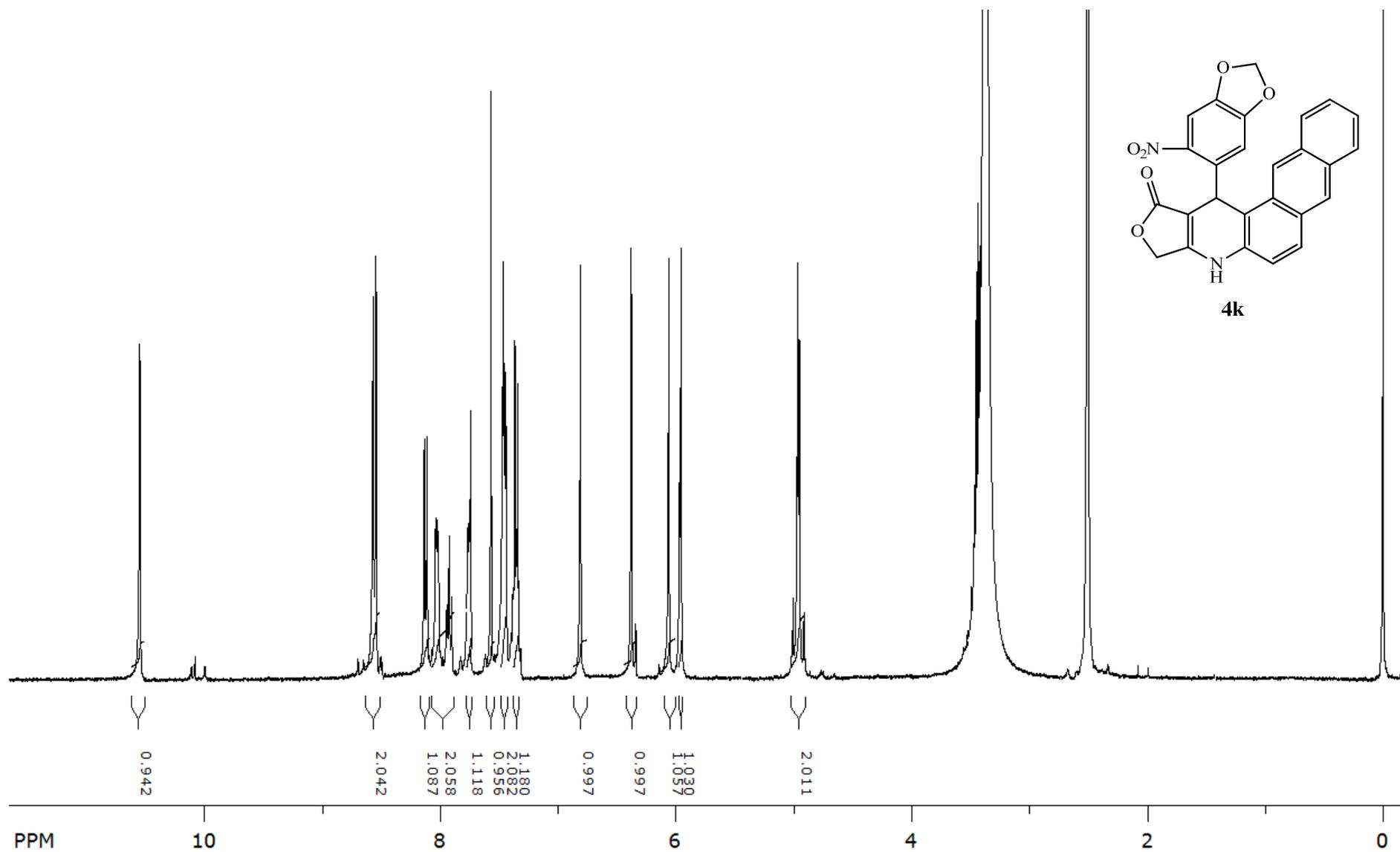
Espectro de RMN de ¹H do composto 4j em DMSO-d₆



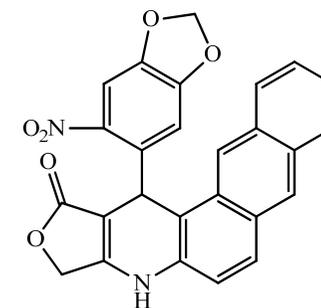
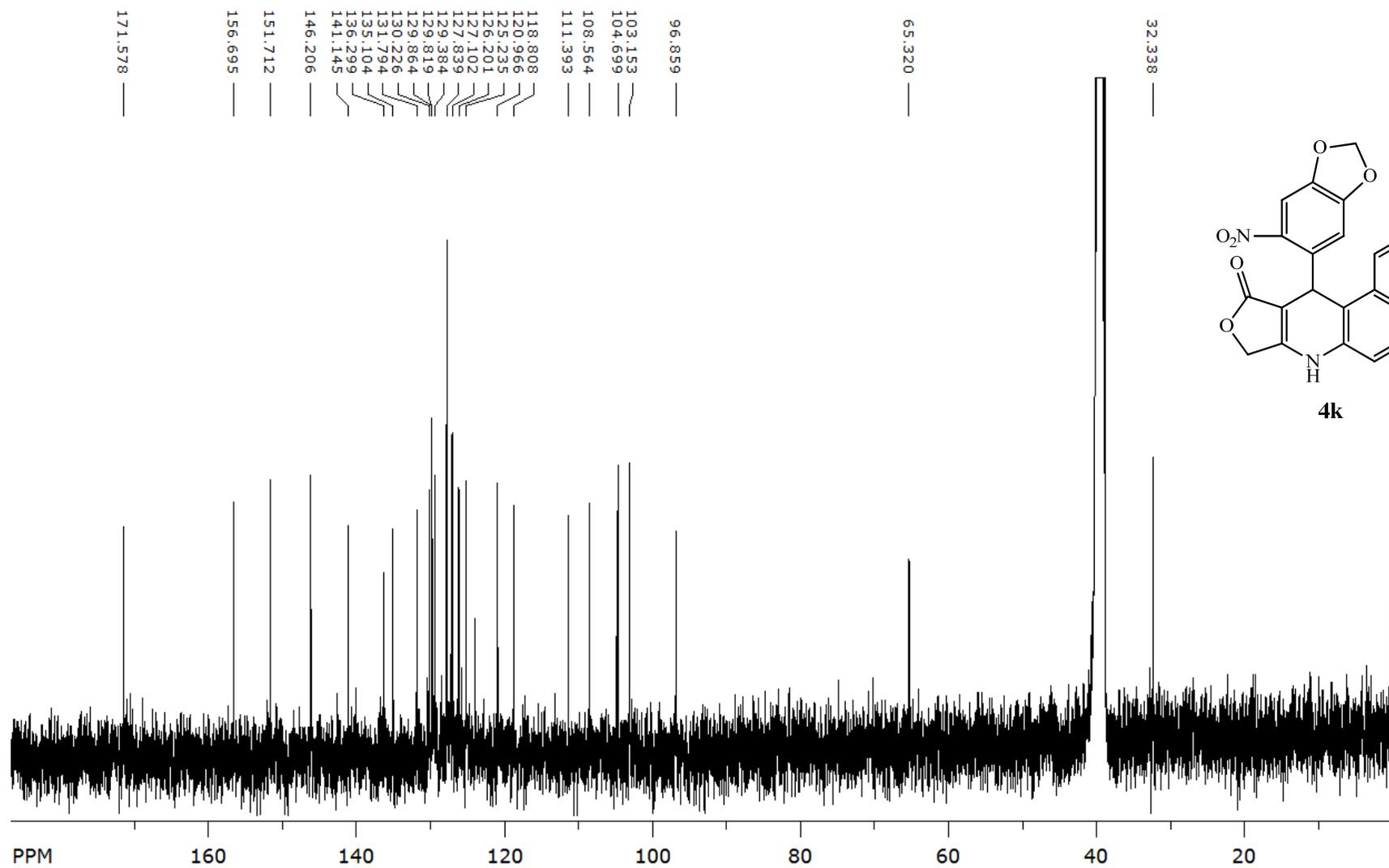
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4j** em DMSO-d_6



Espectro de RMN DEPT-135 do composto **4j** em DMSO-d₆

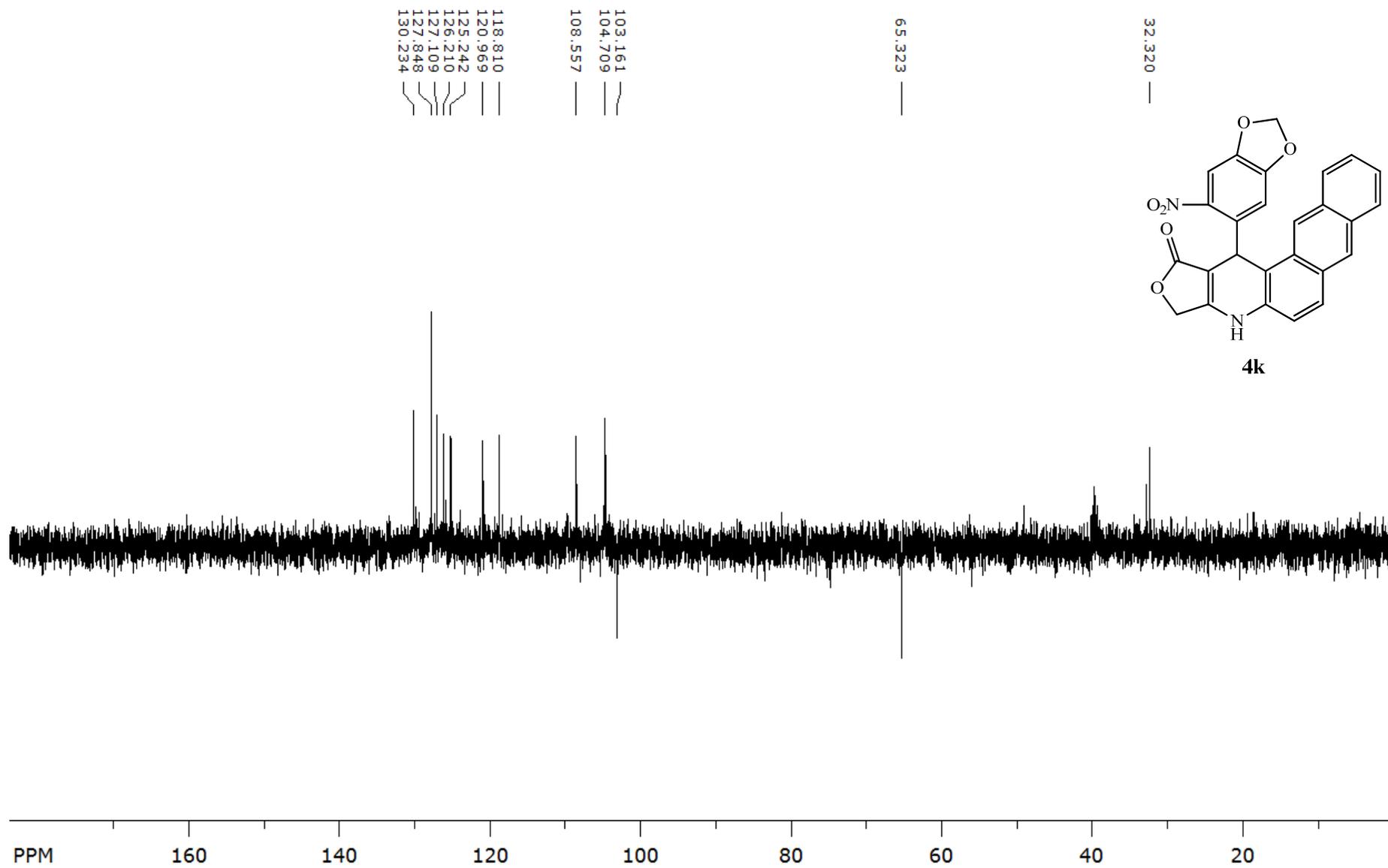


Espectro de RMN de ^1H do composto **4k** em DMSO-d_6

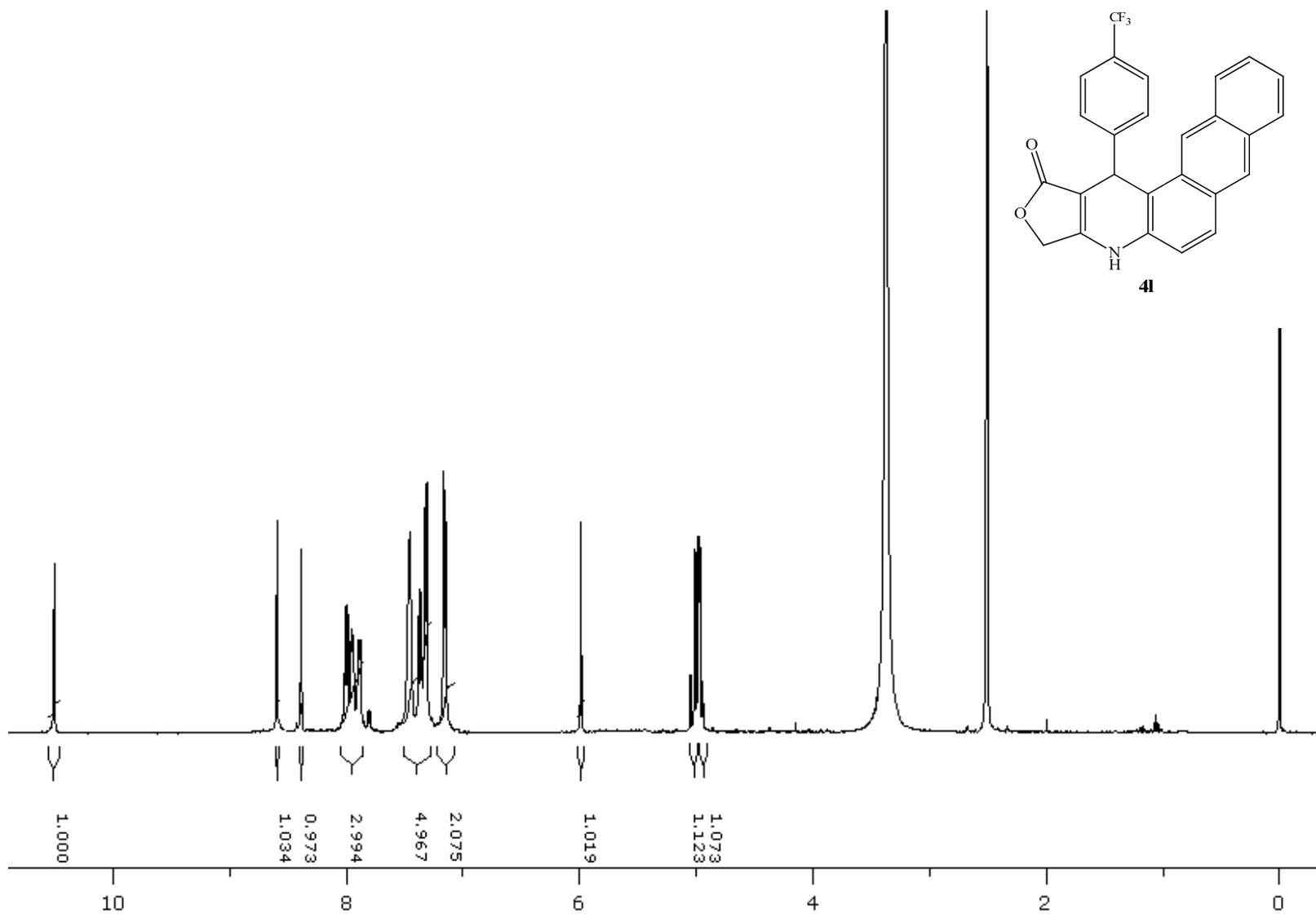


4k

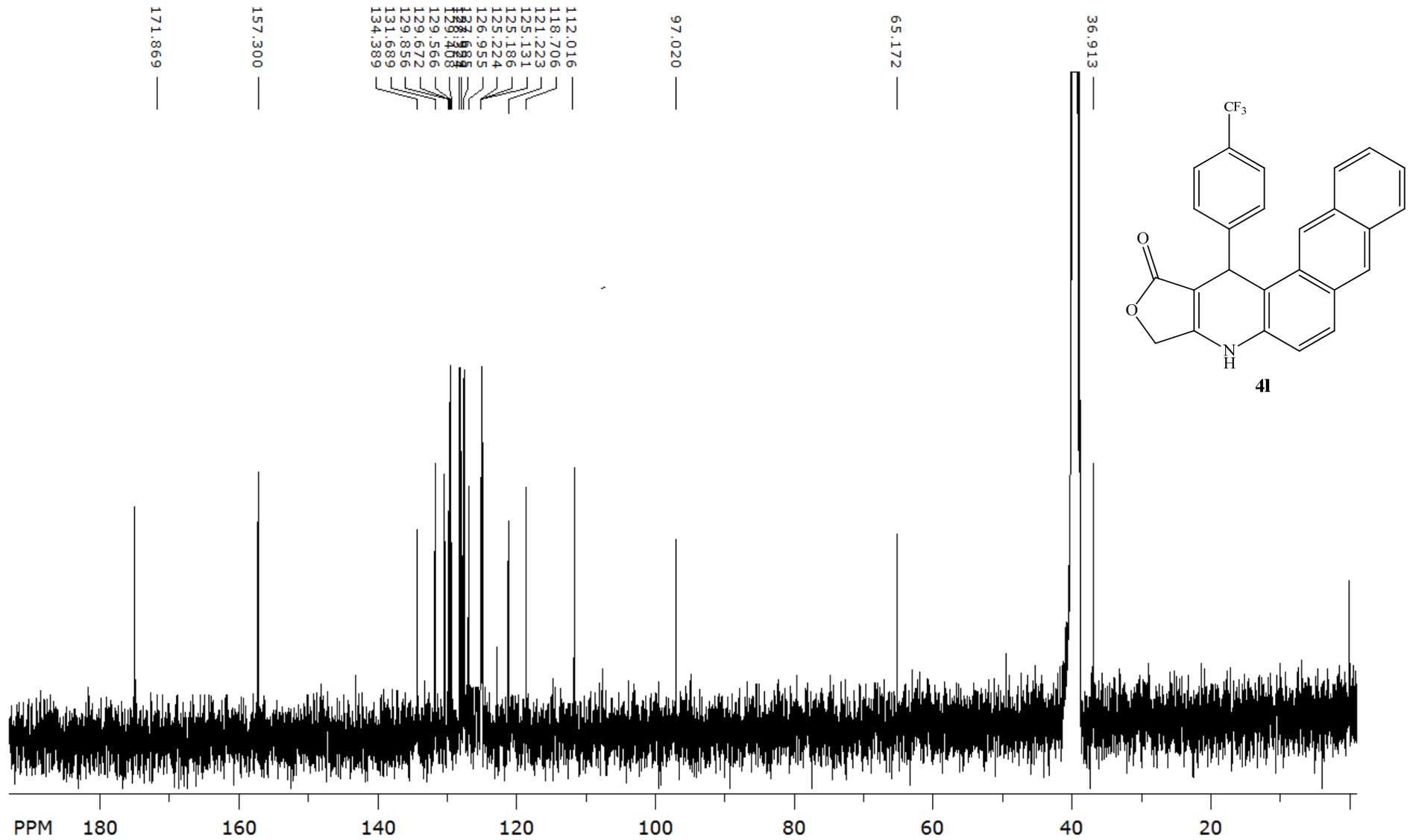
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4k** em DMSO-d_6



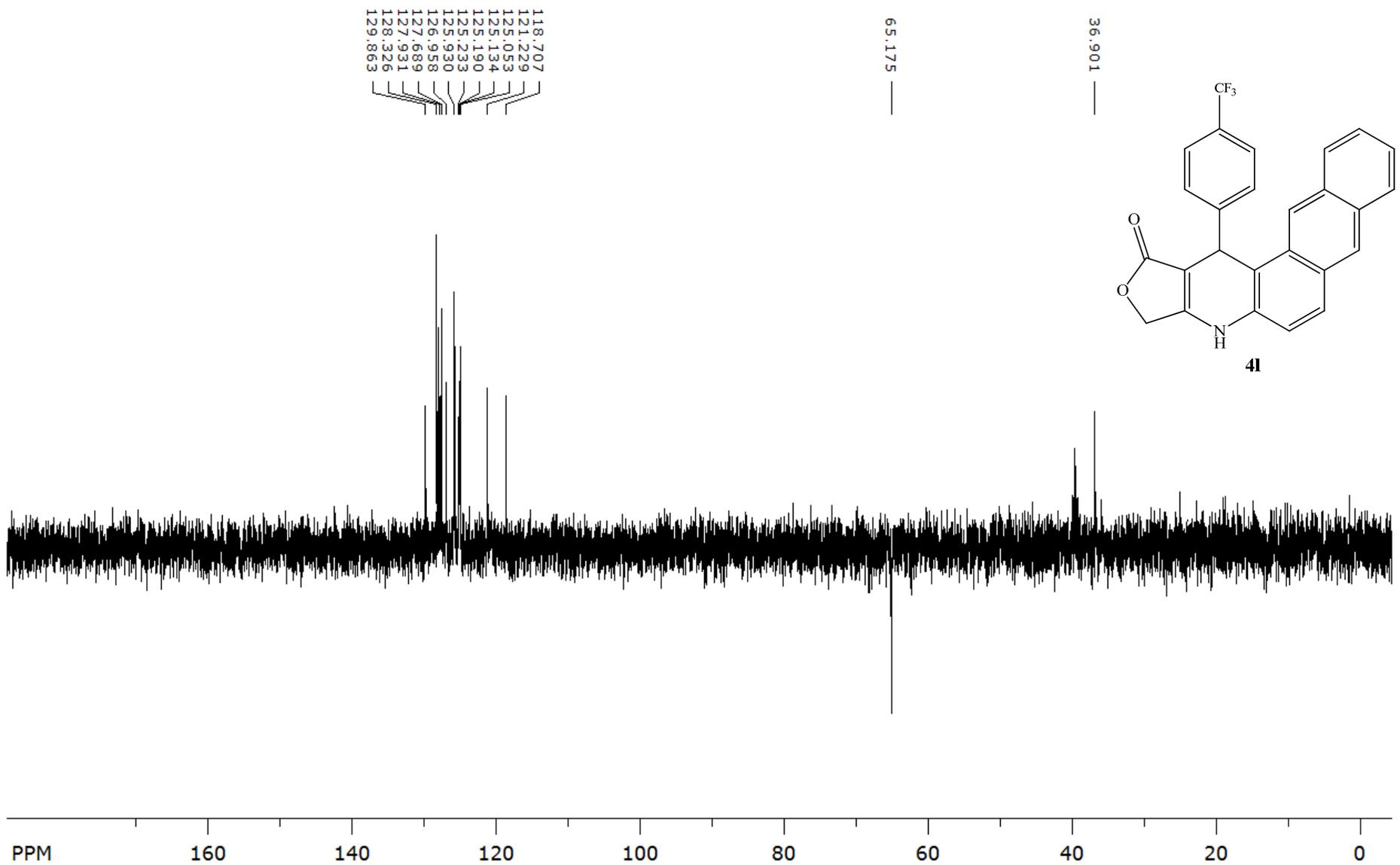
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **4k** em DMSO-d₆



Espectro de RMN de ^1H do composto **41** em DMSO-d_6

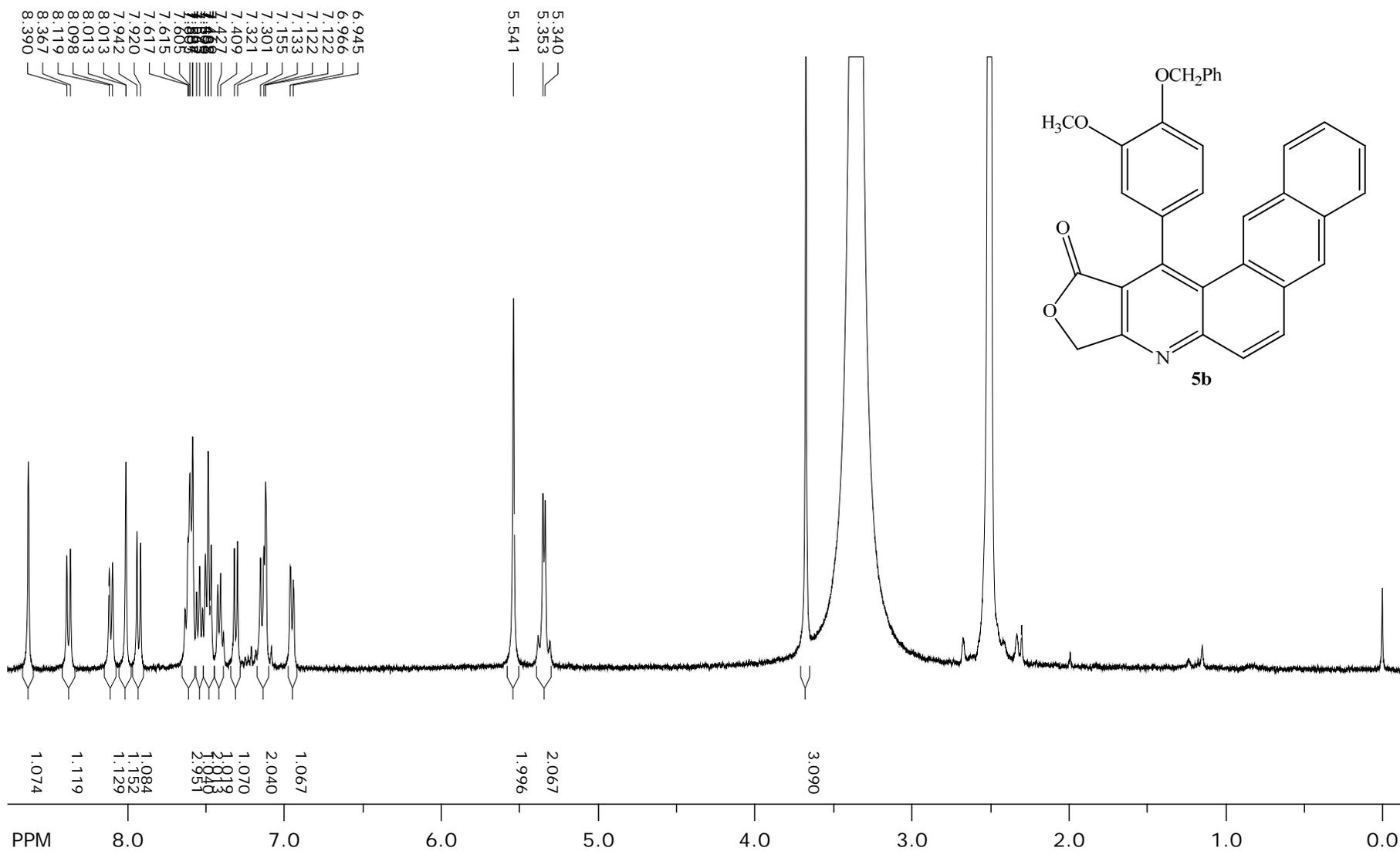


Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4I** em DMSO-d_6

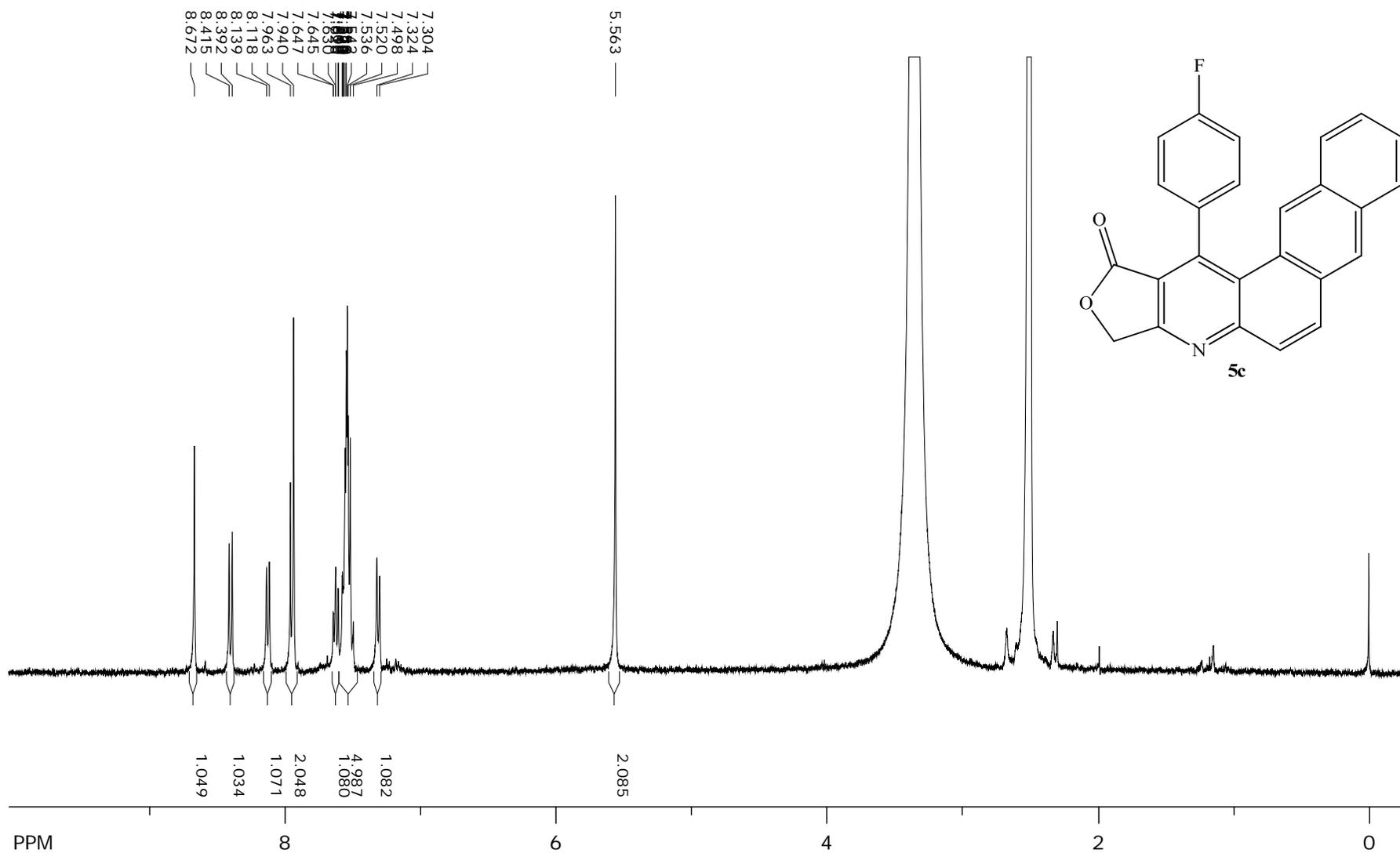


Espectro de RMN DEPT-135 do composto **4l** em DMSO-d₆

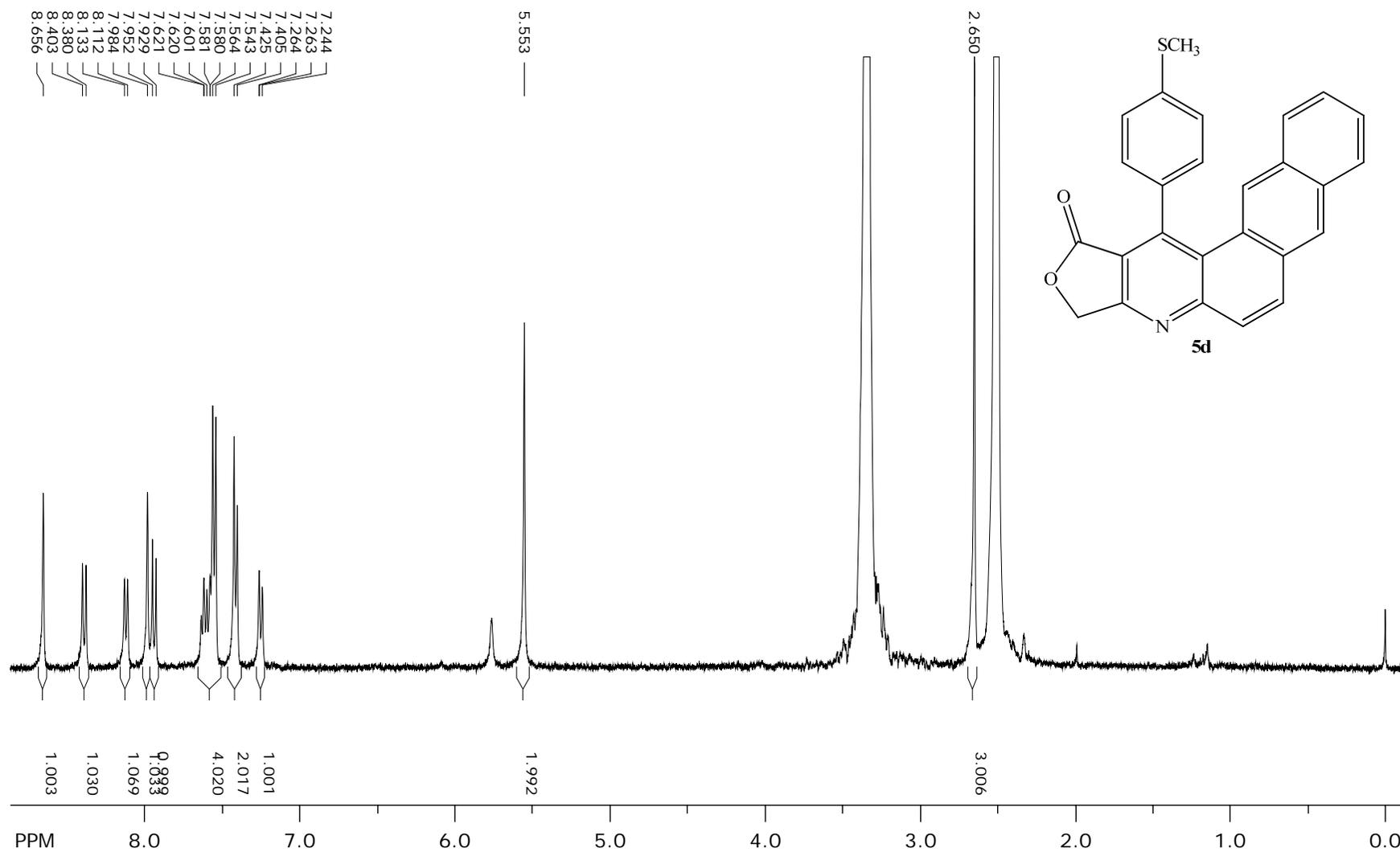
ANEXO 2



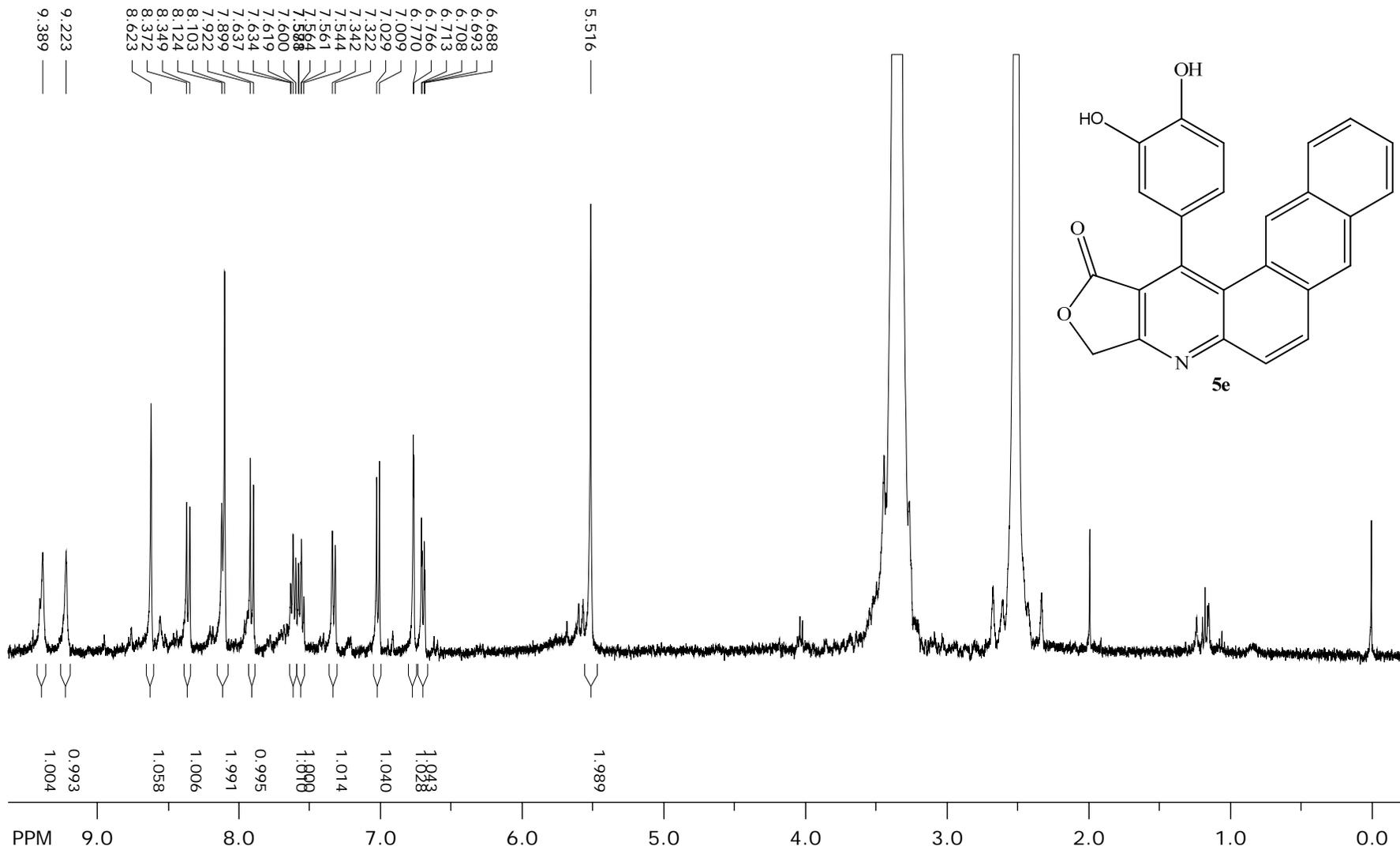
Espectro de RMN de ¹H do composto **5b** em DMSO-d₆



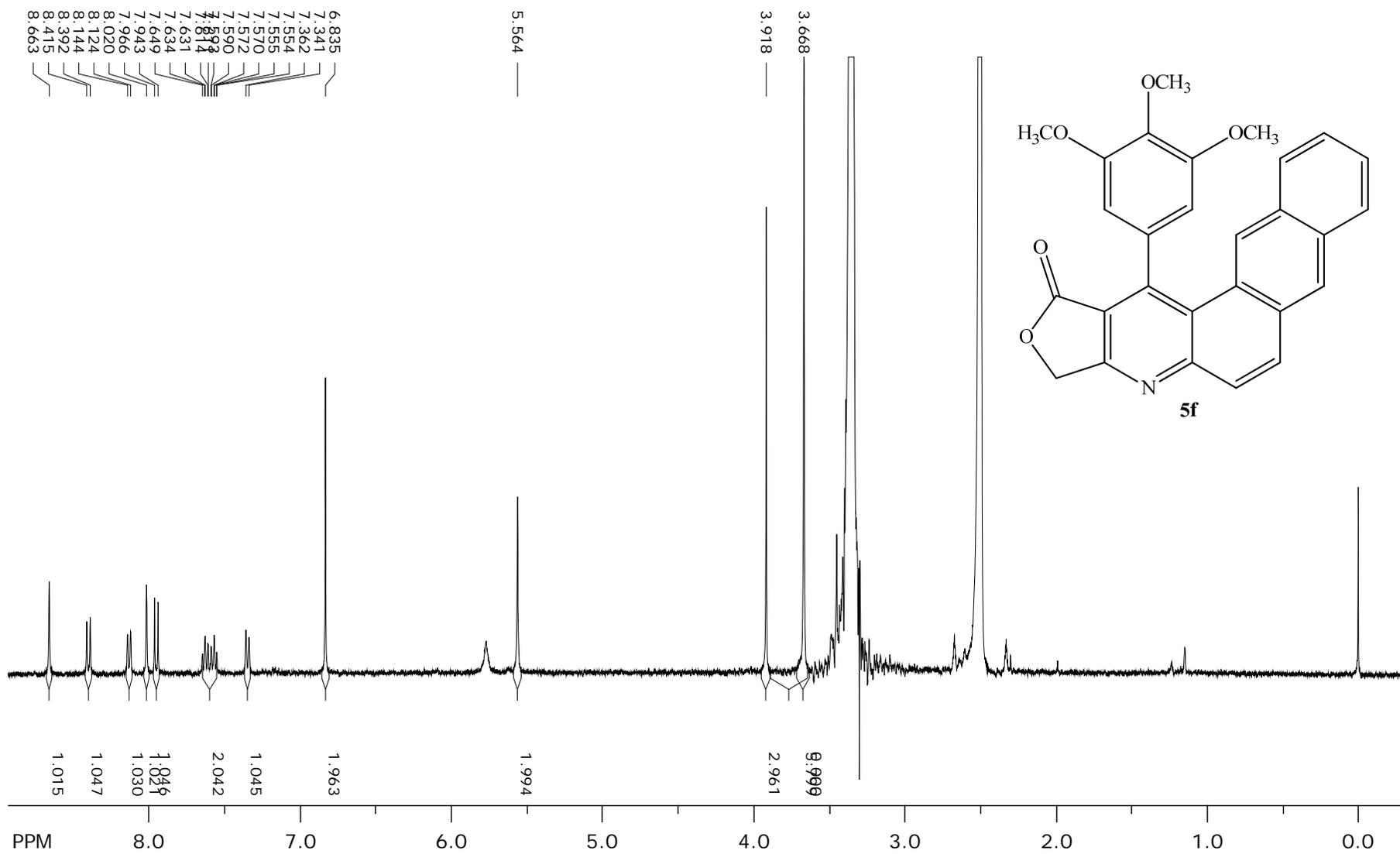
Espectro de RMN de ¹H do composto **5c** em DMSO-d₆



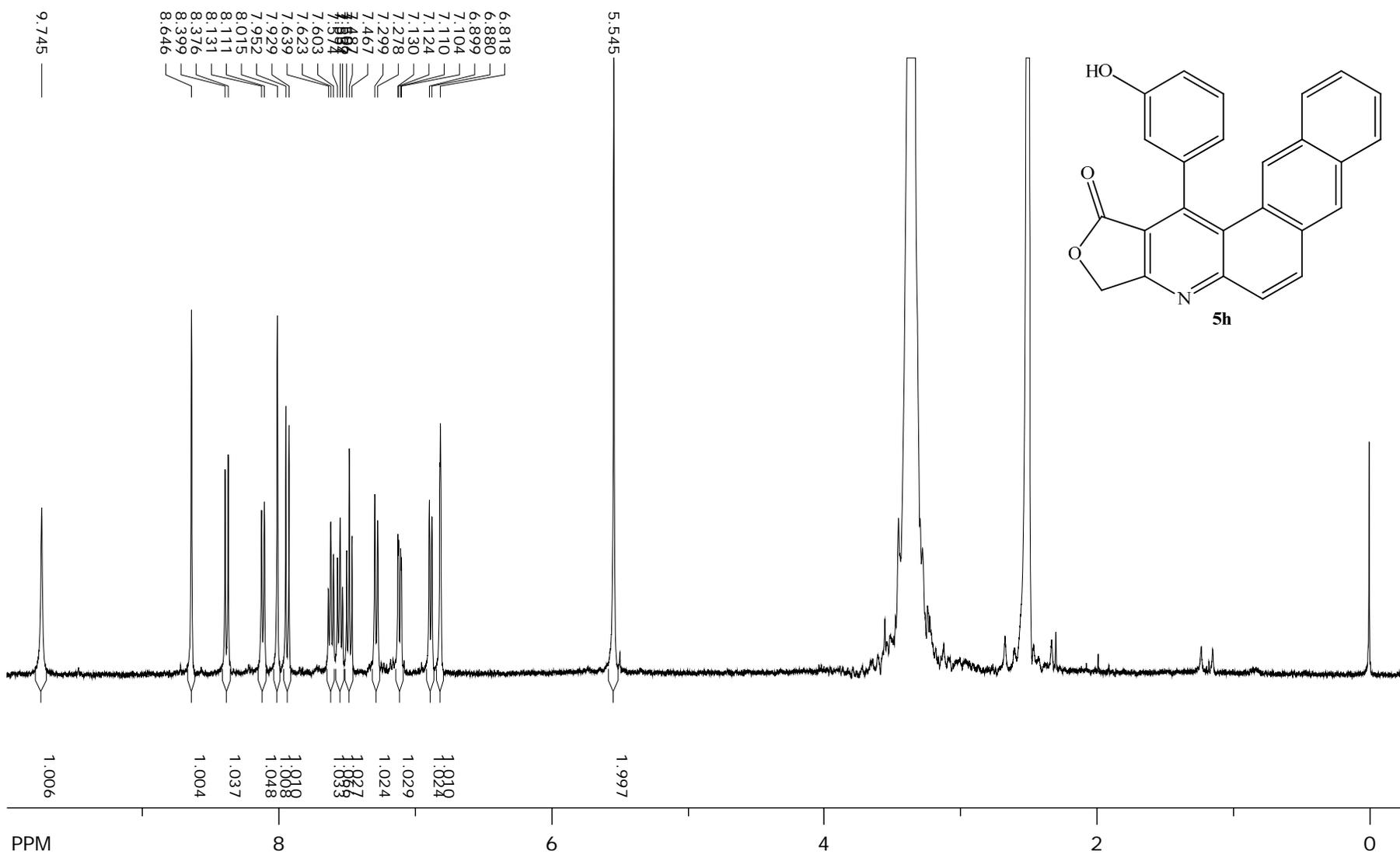
Espectro de RMN de 1H do composto **5d** em DMSO-d₆



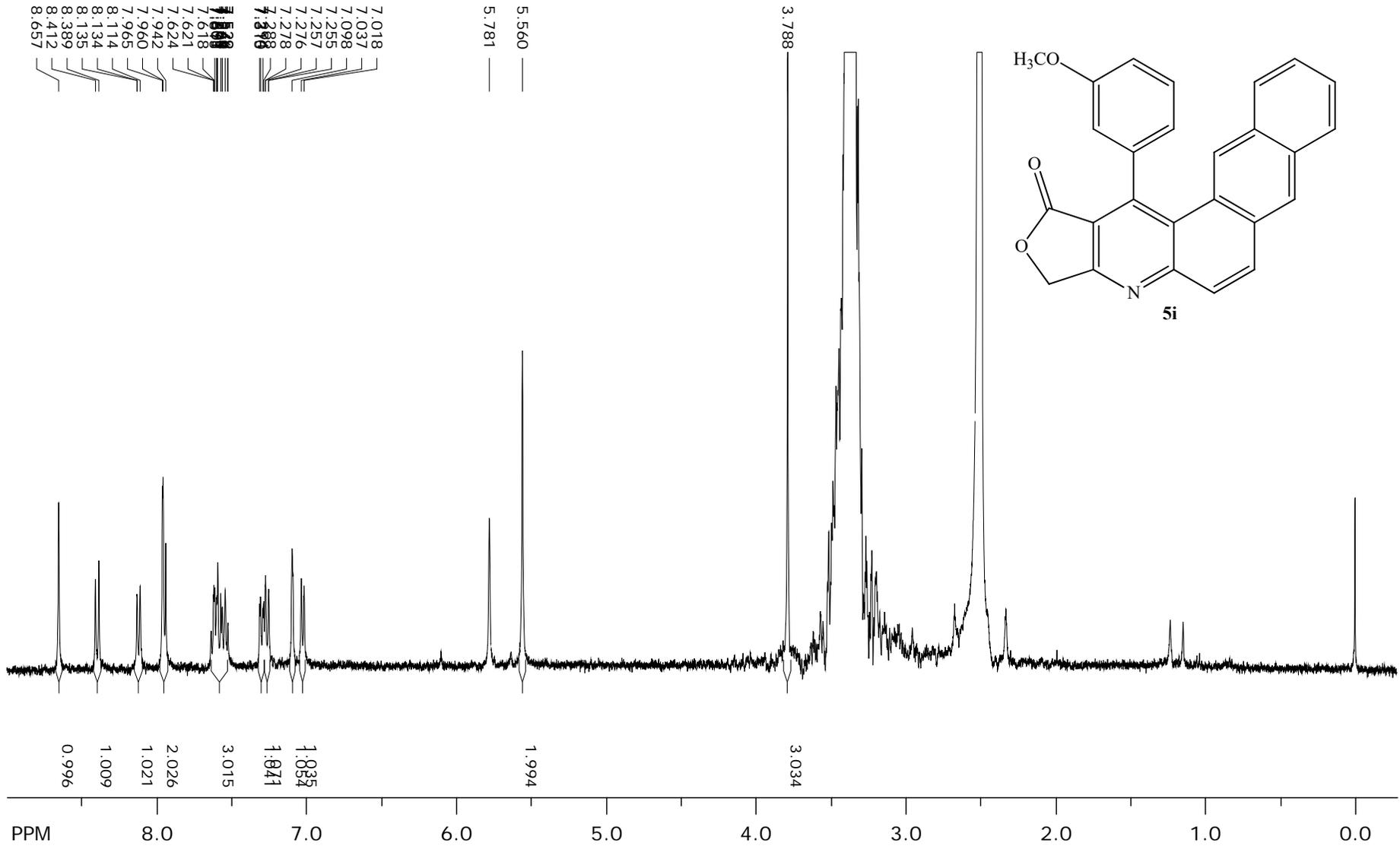
Espectro de RMN de ^1H do composto **5e** em DMSO-d_6



Espectro de RMN de ^1H do composto **5f** em DMSO-d_6



Espectro de RMN de ^1H do composto **5h** em DMSO-d_6



Espectro de RMN de ¹H do composto **5i** em DMSO-d₆