



Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC
Centro de Ciências Físicas e Matemáticas - CFM
Departamento de Química

**Efeito do Substituente no Deslocamento
Químico de RMN de ^{13}C de Quinolinas
4,8- dissustituídas**

Disciplina: QMC 5510 - Estágio Supervisionado

Aluno: Leonardo Henrique de Oliveira

Orientador: Prof. Dr. Miguel Soriano Balparda Caro

Florianópolis, junho de 2008.

RESUMO

Os efeitos provocados por substituintes em compostos aromáticos podem ser verificados através de deslocamentos químicos em espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

Estudaram-se, neste trabalho, quinolinas 4-X-8-Y-dissubstituídas (**1**)[X,Y =Cl, Cl (**1**); Cl, Br (**2**); Cl, I (**3**); Br, Br (**4**); Br, I (**5**); Cl, *para*-metoxifenil (**6**); *para*-metoxifenil, Cl (**7**); *para*-metoxifenil, *para*-metoxifenil (**8**); fenil, fenil (**9**); fenil, *para*-metoxifenil (**10**); *para*-toluol, *para*-toluol (**11**)]. Atribuem-se os sinais de ^{13}C e ^1H utilizando os deslocamentos químicos, constantes de acoplamentos, critério da aditividade, intensidade dos sinais e tempo de relaxação.

Com os dados obtidos, utilizam-se teorias conhecidas e deduções quimicamente propostas para se verificar os efeitos provocados pelos substituintes modificados nas posições 4 e 8 das quinolinas estudadas.

ÍNDICE GERAL

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 2. JUSTIFICATIVAS | 2 |
| 3. OBJETIVOS | 3 |
| 4. REVISÃO DA LITERATURA | 4 |
| 4.1. Deslocamento Químico de ^1H | 4 |
| 4.2. Deslocamento Químico de ^{13}C | 6 |
| 4.3. Critério da aditividade..... | 10 |
| 4.4. Tempo de relaxação T_1 | 12 |
| 5. PARTE EXPERIMENTAL | 13 |
| 5.1. Quinolinas 4,8-dissubstituídas | |
| 5.2. Medidas de RMN | |
| 5.2.1. Espectros de RMN de ^1H | |
| 5.2.2. Espectros de RMN de ^{13}C | |
| 5.2.3. Espectros de RMN 2D | |
| 5.2.4. Medidas de T_1 | |
| 5.3. Metodologia empregada para atribuição dos sinais de ^1H e ^{13}C | 14 |
| 6. RESULTADOS E DISCUSSÕES | 40 |
| 6.1. Atribuição dos sinais e efeito do substituinte em espectros de RMN de ^1H e ^{13}C | 40 |
| 6.1.1. Deslocamento Químico de ^1H | 40 |
| 6.1.2. Deslocamento Químico de ^{13}C | 43 |
| 6.2. Influência do substituinte no valor de T_1 | 49 |
| 6.3. Validade do critério da aditividade..... | 51 |
| 7. CONCLUSÃO | 63 |
| 8. ANEXOS | 64 |
| 8.1. Anexo I..... | 64 |
| 8.2. Anexo II..... | 64 |

| | |
|-----------------------------|----|
| 8.3. Anexo III | 65 |
| 8.4. Anexo IV | 65 |

| | |
|------------------------------|----|
| 9. BIBLIOGRAFIA | 66 |
|------------------------------|----|

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Composto PNU-26370..... | 2 |
| Figura 2. Estrutura da Quinina..... | 2 |
| Figura 3. Serie I dos compostos estudados..... | 3 |
| Figura 4. Formas canônicas da quinolina com substituintes na posição 4 que apresentam efeito +M..... | 8 |
| Figura 5. Formas canônicas da quinolina com substituintes na posição 4 que apresentam efeito +M..... | 9 |
| Figura 6. Tempos de relaxação em benzenos monossustituídos..... | 12 |
| Figura 7. Espectro de RMN ^1H do composto 1..... | 15 |
| Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1..... | 16 |
| Figura 9. Espectro de RMN ^1H do composto 2..... | 17 |
| Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2..... | 18 |
| Figura 11. Espectro de RMN ^1H do composto 3..... | 19 |
| Figura 12. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3..... | 20 |
| Figura 13. Espectro de RMN ^1H do composto 4..... | 21 |
| Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4..... | 22 |
| Figura 15. Espectro de RMN ^1H do composto 5..... | 23 |
| Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5..... | 24 |
| Figura 17. Espectro de RMN ^1H do composto 6..... | 25 |
| Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6..... | 26 |
| Figura 19. Espectro de RMN ^1H do composto 7..... | 27 |
| Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C do composto 7..... | 28 |
| Figura 21. Espectro de RMN ^1H do composto 8..... | 29 |
| Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C do composto 8..... | 30 |
| Figura 23. Espectro de RMN ^1H do composto 9..... | 31 |
| Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9..... | 32 |
| Figura 25. Espectro de RMN ^1H do composto 10..... | 33 |
| Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C do composto 10..... | 34 |
| Figura 27. Espectro de RMN ^1H do composto 11..... | 35 |
| Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C do composto 11..... | 36 |
| Figura 29. Espectros HSQC do composto 1..... | 37 |
| Figura 30. Espectro COSY do composto 1..... | 38 |
| Figura 31. Espectro HMBC do composto 1..... | 39 |

| | |
|--|----|
| Figura 32. Gráfico das variações de deslocamento químico de ^{13}C dos compostos 1 , 2 e 3 em relação quinolina..... | 44 |
| Figura 33. Gráfico das variações de deslocamento químico de ^{13}C dos compostos 6 , 2 e 3 em relação a quinolina..... | 45 |
| Figura 34. Gráfico das variações de deslocamento químico de ^{13}C dos compostos 2 e 4 em relação a quinolina..... | 46 |
| Figura 35. Gráfico das variações de deslocamento químico de ^{13}C dos compostos 8 , 9 e 11 em relação a quinolina..... | 47 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Deslocamento químico ^1H da quinolina..... | 4 |
| Tabela 2. Deslocamento químico ^1H da 8-cloroquinolina..... | 5 |
| Tabela 3. Deslocamento químico ^1H da 3-bromoquinolina..... | 5 |
| Tabela 4. Deslocamento químico ^{13}C da quinolina..... | 6 |
| Tabela 5. Deslocamento químico ^{13}C da 8-cloroquinolina..... | 7 |
| Tabela 6. Serie I dos compostos estudados..... | 40 |
| Tabela 7. Deslocamento ^1H em das Quinolinas 4-X-8-Y-dissubstituídas..... | 41 |
| Tabela 8. Constantes de acoplamento H-H das Quinolinas 4-X-8-dissubstituídas..... | 42 |
| Tabela 9. Deslocamento ^{13}C em das Quinolinas 4-X-8-Y-dissubstituídas..... | 43 |
| Tabela 10. Tempos de relaxação de carbonos dos compostos 1, 2, 3, 4 e 5..... | 49 |
| Tabela 11. Deslocamentos químicos calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos experimentais do composto 1..... | 51 |
| Tabela 12. Deslocamentos químicos calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos experimentais do composto 2..... | 52 |
| Tabela 13. Deslocamentos químicos calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos experimentais do composto 3..... | 53 |
| Tabela 14. Deslocamentos químicos calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos experimentais do composto 4..... | 54 |
| Tabela 15. Deslocamentos químicos calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos experimentais do composto 5..... | 55 |
| Tabela 16. Deslocamentos químicos calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos experimentais do composto 6..... | 56 |

| | |
|--|----|
| Tabela 17. Deslocamentos químicos calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos experimentais do composto 7 | 57 |
| Tabela 18. Deslocamentos químicos calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos experimentais do composto 8 | 58 |
| Tabela 19. Deslocamentos químicos calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos experimentais do composto 9 | 59 |
| Tabela 20. Deslocamentos químicos calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos experimentais do composto 10 | 60 |
| Tabela 21. Deslocamentos químicos calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos experimentais do composto 11 | 61 |
| Tabela 22. Variações de deslocamentos químicos em ppm das quinolinas 4-X-8-Y-dissubstituídas em relação a quinolina..... | 62 |
| Tabela 23. Deslocamento químico ^{13}C (ppm) de naftalenos α -substituídos.... | 63 |
| Tabela 24. HMBC do composto 1 | 64 |
| Tabela 25. HSQC do composto 1 | 65 |
| Tabela 26. COSY do composto 1 | 65 |

Abreviações

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

X e Y - Substituintes

δ - Deslocamento Químico (ppm)

M - Efeito mesomérico

G - Grupo doador de elétrons

Exp - experimental

J - Constante de acoplamento (Hz)

CDCl₃ – Solvente Clorofórmio deuterado

TMS - Tetrametil silano

T1 - Tempo de Relaxação Longitudinal

σ - Ligação sigma

$\Delta\delta$ - Variação de deslocamento químico (ppm)

HSQC - Coerência heteronuclear simples quântica

HMBC - Coerência heteronuclear em ligações múltiplas

COSY - Espectroscopia de correlações

1. INTRODUÇÃO

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear é um dos métodos que possuem grande importância na identificação de compostos orgânicos. A análise dos espectros nos auxilia na montagem de estruturas e até na quantificação como no caso da espectroscopia de ressonância magnética de hidrogênio.

Os deslocamentos químicos nos espectros de RMN de ^{13}C e ^1H podem ser estudados com base nas influências que estes sofrem. A modificação de um substituinte em um mesmo composto provoca alterações nas posições dos sinais de carbono-13 e hidrogênio-1.

Alguns métodos para atribuição dos sinais se mostraram úteis em estudos anteriormente realizados com diversos compostos diferentes. Dentre esses, a constante de acoplamento nos espectros de RMN de ^1H , a intensidade dos sinais e o princípio da aditividade para sinais de ^{13}C .

Quando nos referimos à classificação de um substituinte, essa pode ser feita de acordo com a doação ou retirada de elétrons por efeitos indutivos e mesoméricos. Tal fato pode caracterizar um substituinte como ativante ou desativante em sistemas aromáticos e heteroaromáticos.

2. JUSTIFICATIVA

Sistemas aromáticos e heteroaromáticos estão presentes em diversas classes de compostos de grande interesse científico e comercial. Como exemplo disso, temos a presença destes núcleos em compostos com atividade biológica, com destaque para os fármacos antibacterianos, antifúngicos, antimaláricos e antivirais¹ como o composto PNU – 26370 que pode ser observado na figura abaixo.

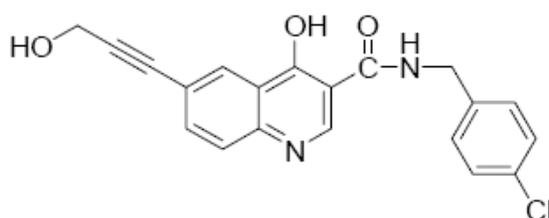


Figura 1. Composto PNU-26370, com atividade antiviral.

Os compostos derivados de quinolina ocorrem como alcalóides em plantas. A quinina é um dos alcalóides mais importantes de quinolina², um constituinte da casca da Cinchona. É usada como uma droga antimalárica, e é o ingrediente ativo nos extratos da Cinchona que têm sido usados para esse fim desde antes de 1633. A quinina, que tem sua estrutura representada abaixo, também é antipirética e analgésica e tem sido usada em preparações contra o resfriado comum com aquele propósito.

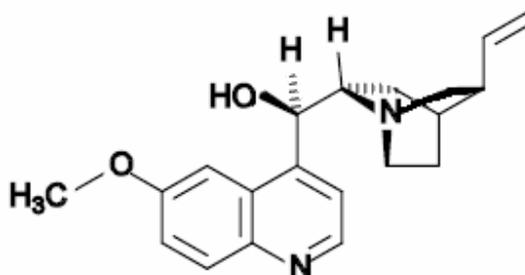
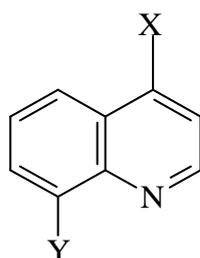


Figura 2. Estrutura da Quinina, um antimalárico.

A alteração dos substituintes modifica a atividade biológica dos compostos quinolínicos e neste trabalho será analisado o efeito causado pela modificação dos substituintes no deslocamento químico de ¹³C de quinolinas 4,8-dissubstituídas.

3. OBJETIVOS

As quinolinas 4-X-8-Y-dissubstituídas (**I**) [X,Y =Cl, Cl (**1**); Cl, Br (**2**); Cl, I (**3**); Br, Br (**4**); Br, I (**5**); Cl, *para*-metoxifenil (**6**); *para*-metoxifenil, Cl (**7**); *para*-metoxifenil, *para*-metoxifenil (**8**); fenil, fenil (**9**); fenil, *para*-metoxifenil (**10**); *para*-toluil, *para*-toluil (**11**)], serão estudadas e as principais análises estarão relacionadas às variações dos deslocamentos químicos de ^{13}C provocados pela influência dos substituintes no heterociclo aromático.



I

Figura 3. Serie I dos compostos estudados.

Inicialmente, serão atribuídos os sinais de ^{13}C e ^1H utilizando os deslocamentos químicos, constantes de acoplamentos, critério da aditividade e intensidade dos sinais.

Em posse destes dados, tentar-se-á explicar através de teorias conhecidas e algumas deduções quimicamente propostas, os efeitos provocados pelos substituintes modificados nas posições 4 e 8 das quinolinas estudadas.

Os resultados observados em espectros poderão ser analisados por meio de tabelas e gráficos.

Este estudo buscará não só a obtenção de dados experimentais para se verificar a influência dos substituintes no deslocamento como também a qualidade dos dados obtidos com este método analítico.

4. REVISÃO DA LITERATURA

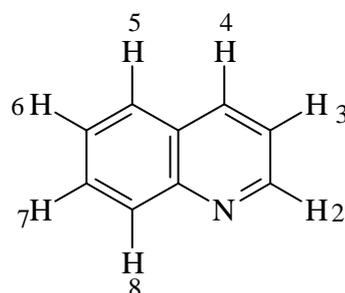
4.1. DESLOCAMENTO QUÍMICO DE ^1H

A escala do deslocamento químico nos espectros de RMN ^1H varia normalmente, entre 0 e 15 ppm, dependendo da blindagem dos hidrogênios. Os hidrogênios aromáticos são observados, normalmente na faixa entre 6.0 e 9.0 ppm.

O efeito de corrente de anel contribui para a grande desblindagem dos hidrogênios da quinolina³, aliado a eletronegatividade do átomo de nitrogênio (heteroátomo)⁴. A seguir se encontram os valores de deslocamento químico dos hidrogênios da quinolina⁵ em ppm.

Tabela 1. Deslocamento químico ^1H (ppm) da Quinolina.

| Hidrogênio | δ |
|------------|----------|
| 2 | 8.923 |
| 3 | 7.394 |
| 4 | 8.123 |
| 5 | 7.816 |
| 6 | 7.548 |
| 7 | 7.721 |
| 8 | 8.153 |



em CDCl_3 .

Para um melhor entendimento da região do espectro de RMN de ^1H estudada neste trabalho, tomemos como exemplo algumas quinolinas monossustituídas⁵, onde podemos confirmar a desblindagem no hidrogênio 2 que está próximo ao átomo de nitrogênio. As tabelas 2 e 3 abaixo nos fornecem valores de deslocamentos químicos de hidrogênio de algumas quinolinas monossustituídas⁵:

Tabela 2. Deslocamento químico ^1H (ppm) da 8-cloroquinolina.

| Hidrogênio | δ |
|------------|----------|
| 2 | 9.017 |
| 3 | 7.450 |
| 4 | 8.127 |
| 5 | 7.710 |
| 6 | 7.440 |
| 7 | 7.790 |

em CDCl_3 .

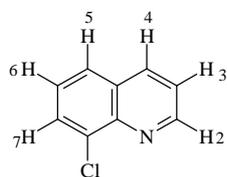
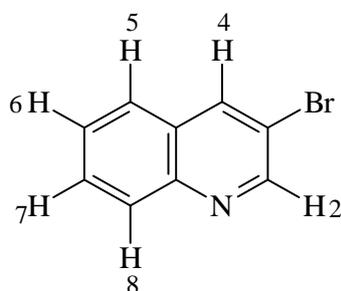


Tabela 3. Deslocamento químico ^1H (ppm) da 3-bromoquinolina.

| Hidrogênio | δ |
|------------|----------|
| 2 | 8.849 |
| 4 | 8.155 |
| 5 | 7.598 |
| 6 | 7.482 |
| 7 | 7.653 |
| 8 | 8.036 |

em CDCl_3 .



4.2. DESLOCAMENTO QUÍMICO DE ^{13}C

A escala de deslocamento químico de RMN ^{13}C para compostos orgânicos varia, normalmente, entre 0 e 250 ppm. Os deslocamentos químicos de ^{13}C estão relacionados com a hibridação e a eletronegatividade do substituinte⁶. Os núcleos de carbono são suscetíveis aos mesmos efeitos de blindagem citados para os espectros de ^1H , porém o efeito anisotrópico perde um pouco sua importância, uma vez que sua contribuição é menor que um ppm⁷. Os sinais do deslocamento químico dos núcleos dos carbonos aromáticos compreendem normalmente, a faixa de 100 a 160 ppm.

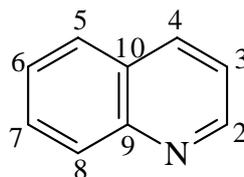
Nos anéis benzênicos os deslocamentos causados pela substituição influenciam todas as posições.

A quinolina possui nove carbonos em sua estrutura com valores de deslocamento químico variando como consequência da blindagem sentida nesses carbonos⁸, tal fato pode ser observado na tabela 4 abaixo que fornece os valores de deslocamento químico de carbono da quinolina⁵.

Tabela 4. Deslocamento químico ^{13}C (ppm) da quinolina.

| Carbono | δ |
|---------|----------|
| 2 | 150.0 |
| 3 | 120.8 |
| 4 | 135.7 |
| 5 | 127.6 |
| 6 | 126.3 |
| 7 | 129.2 |
| 8 | 129.2 |
| 9 | 148.1 |
| 10 | 128.0 |

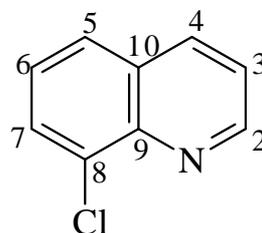
em CDCl_3 .



A tabela 5 a seguir apresenta os valores de deslocamento químico de carbono da 8-cloroquinolina⁵:

Tabela 5. Deslocamento químico ^{13}C (ppm)
da 8-cloroquinolina.

| carbono | δ |
|---------|----------|
| 2 | 150.78 |
| 3 | 121.78 |
| 4 | 136.36 |
| 5 | 126.92 |
| 6 | 126.34 |
| 7 | 129.42 |
| 8 | 133.20 |
| 9 | 144.19 |
| 10 | n.d. |



n.d.= não determinado; em CDCl_3 .

Os efeitos mesoméricos e indutivos do substituinte são os principais fatores que causam mudanças na densidade eletrônica e, conseqüentemente, no deslocamento químico⁹. As estruturas de ressonância podem auxiliar na previsão do deslocamento químico. Grupos que apresentam o efeito +M causam blindagem nas posições 3, 6, 10 na quinolina de acordo com as formas canônicas com o substituinte na posição 4. Quando consideramos o substituinte que se encontra na posição 8, os grupos +M causam blindagem nas posições 2, 5, 7 e 9. As formas canônicas (Fig. 4 e 5) representam melhor como ocorrem as blindagens citadas.

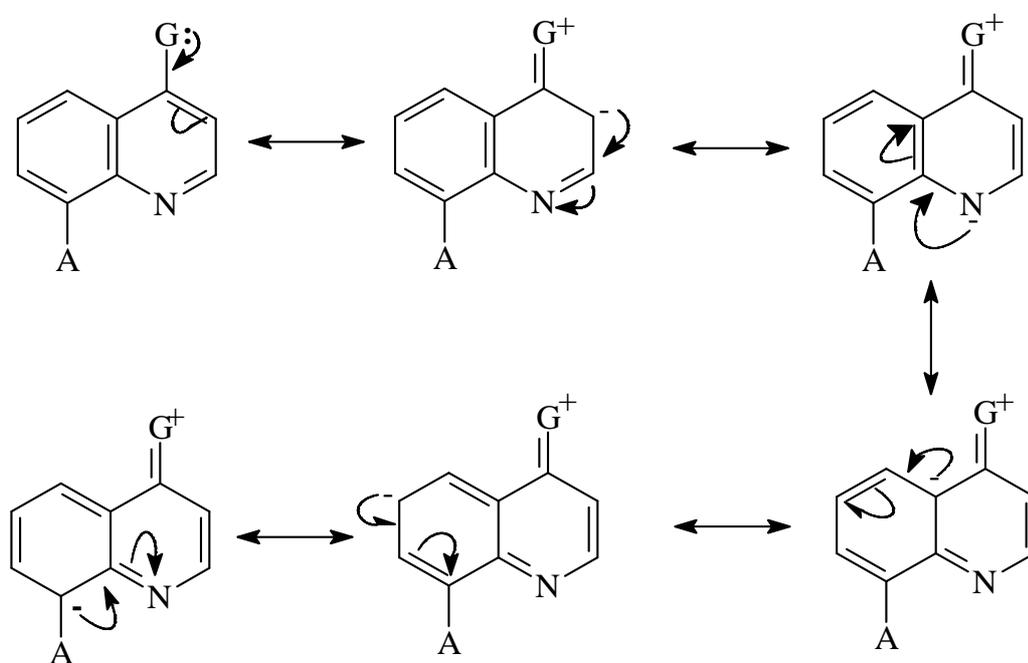


Figura 4. Formas canônicas da quinolina com substituintes na posição 4 que apresentam efeito +M.

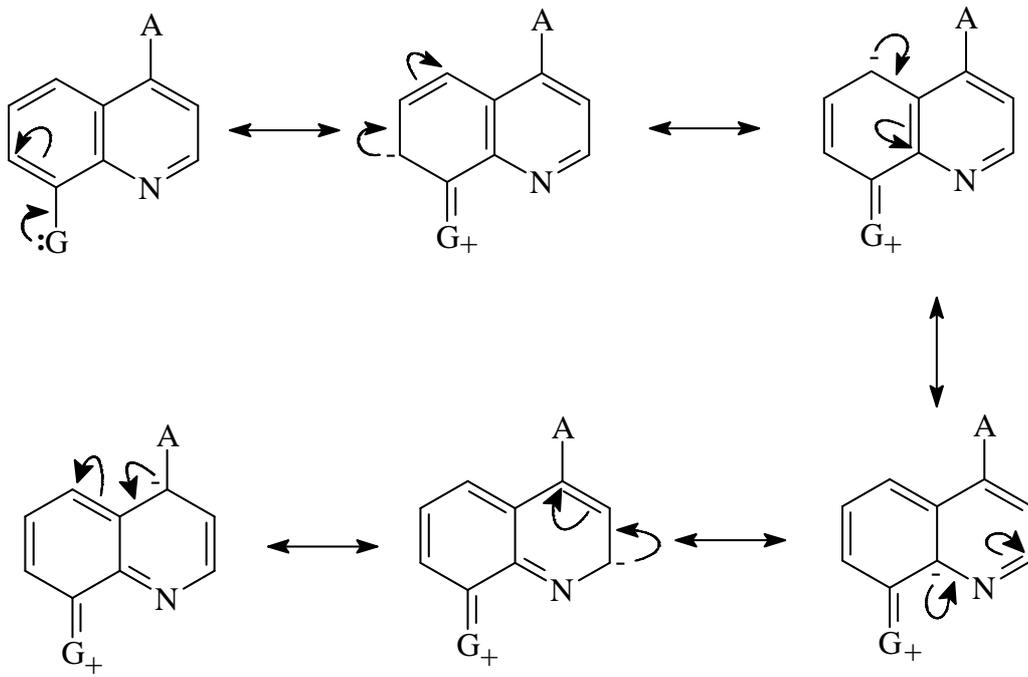


Figura 5. Formas canônicas da quinolina com substituintes na posição 8 que apresentam efeito +M.

4.3. CRITÉRIO DA ADITIVIDADE

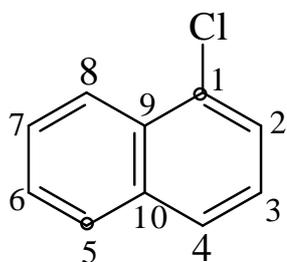
Estudos realizados com várias classes de compostos aromáticos demonstraram que é possível prever deslocamentos químicos de composto desconhecidos a partir de valores experimentais através de incrementos provocados por cada substituinte isoladamente.

Os deslocamentos para os carbonos aromáticos das quinolinas dissustituídas foram obtidos em relação aos átomos de carbono do naftaleno monossustituído (naftaleno α -sustituídos^{10, 11}, tabela 22, anexo I). O fato é que tanto o naftaleno quanto a quinolina apresentam anéis fundidos e ambos compostos aromáticos. Tal semelhança permitiu a verificação de incrementos de deslocamento em relação a quinolina utilizando o naftaleno através do princípio da aditividade do substituinte.

Para exemplificar, será calculado o valor teórico do deslocamento químico do carbono 8 da 4,8-dicloroquinolina. De início, calcula-se o incremento no deslocamento químico do carbono 1 do 1-cloronaftaleno em relação ao naftaleno (deslocamentos químicos do naftaleno, tabela 22, em anexo). O valor obtido deverá ser o esperado para o carbono 8 da 4,8-dicloroquinolina.

O incremento utilizado para calcular o efeito no carbono 8 provocado pelo cloro na posição 4 deve ser obtido repetindo procedimento anterior agora para o carbono 5 do 1-cloronaftaleno.

Assim a soma destes dois incrementos ao carbono 8 da quinolina deverá fornecer o valor teórico para este carbono na 4,8-dicloroquinolina.



$$129.1 - 127.7 = +1.4$$

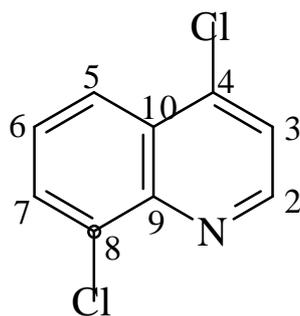
a

$$132.1 - 127.7 = +4.4$$

b

Os incrementos somados (a + b), acrescidos do deslocamento químico do carbono 8 da quinolina (129.2 ppm), fornecem o valor teórico do

deslocamento químico para este carbono na 4,8-dicloroquinolina. O valor assim obtido (135.0ppm) é bem próximo ao valor experimental (134.1 ppm).



$$\delta = 129.2 + a + b$$

$$\delta = 129.2 + 1.4 + 4.4 = 135.0$$

$$\delta_{\text{exp}} = 134.1$$

Os valores muitas vezes não são coincidentes. Quando interações estéricas ou rearranjos eletrônicos estão presentes, podem ocorrer desvios do critério de aditividade, pois estes efeitos são desconsiderados no cálculo teórico.

4.4. Tempo de Relaxação Longitudinal

Os tempos de relaxação longitudinal, T_1 e transversal T_2 são dois parâmetros de grande importância para medidas de ressonância magnética nuclear (RMN).

T_1 e T_2 são utilizados para determinação de medidas quantitativas da separação de analitos em amostras heterogêneas e dão informações sobre propriedades físico-químicas de alimentos, tais como viscosidade, difusão, elasticidade, maciez entre outros parâmetros.

Ambos os processos de relaxação, T_1 e T_2 são governados por campos magnéticos flutuantes, associados ao movimento molecular. A relaxação longitudinal, também denominada como relaxação spin rede, corresponde à troca de energia entre os spins excitados e a vizinhança (rede) via ligações químicas, e restabelece o equilíbrio térmico dos spins, correspondendo assim a um processo entálpico.

O principal método para medida de T_1 é o método 1 denominado de inversão-recuperação (IR), que consiste na aplicação de um pulso de rf de 180 graus (que inverte o sentido da magnetização), seguido de um tempo de espera e de um pulso de 90 graus, antes da aquisição do sinal de RMN. O valor de T_1 é então calculado a partir da intensidade do sinal de RMN em função do tempo.

Mostram-se a seguir alguns exemplos valores de T_1 em benzenos monossustituídos (T_1 em segundos):



Figura 6. Tempos de relaxação em benzenos monossustituídos.

Os átomos de carbonos aromáticos substituídos podem ser distinguidos dos demais átomos de carbono aromáticos pela diminuição da altura do pico, isto é, com a perda do hidrogênio eles passam a ter um T_1 mais longo.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 – Quinolinas 4,8-dissubstituídas:

As amostras foram sintetizadas na FURB (Universidade Regional de Blumenau), no laboratório do Professor Ricardo Rebello.

5.2 – Medidas de RMN:

Os espectros dos compostos quinolínicos da série **I** foram medidos em espectrômetro de RMN Varian Mercury Plus AS-400.

As frequências de observação para os espectros de ^1H e ^{13}C foram de 400,1 MHz e 100,32 MHz respectivamente.

Nas Seguintes condições:

As amostras estudadas foram preparadas em solução de clorofórmio deuterado, na concentração de 0,1 M para ^1H e ^{13}C , utilizando-se TMS (0,01% v/v) como referência interna em tubos de 5 mm de diâmetro.

5.2.1 - Espectros de RMN de ^1H : Com 32 scans, pulso de observação de 45 graus e tempo entre pulsos de 2 s. Os interferogramas foram obtidos com 2048 K de memória de transformadas com um fator de largura de linha de 0,3 Hz.

5.2.2 - Espectros de RMN de ^{13}C : Com 512 scans, pulso de observação de 45 graus e tempo entre pulsos de 2 s. Os interferogramas foram obtidos com 2048 K de memória de transformadas com um fator de largura de linha de 1 Hz.

5.2.3 – Espectros de RMN 2D:

COSY: Número de incrementos = 200

Número de scans/ incrementos = 4

HSQC: Número de incrementos = 200

Número de scans/ incrementos = 16

HMBC: Número de incrementos = 256

Número de scans/ incrementos = 64

5.2.4 – Medidas de T_1 :

Programa – Inversion Recovery

Número de scans/ espectros = 64

5.3 METODOLOGIA EMPREGADA PARA ATRIBUIÇÃO DOS SINAIS DE ^1H E ^{13}C

Os sinais no espectro de ^1H foram atribuídos com os deslocamentos químicos teóricos das quinolinas estudadas, considerando-se as influências dos substituintes. A quantificação dos hidrogênios envolvidos na absorção foi feita com o uso das curvas de integração.

As constantes de acoplamento serviram como ferramentas auxiliares na identificação dos sinais de ^1H . Os prótons H-2 e H-3 apresentam-se como dubletes simples sem nenhum outro acoplamento além do ^3J (H-2, H-3, 4.6Hz aproximadamente).

Os prótons 5, 6 e 7 apresentam acoplamentos entre si (cada sinal sendo um dublete de dublete, com constantes de ^3J (H-5, H-6, 8.1 Hz), ^3J (H-6, H-7, 7.5Hz e ^4J (H-5, H-7, 1.3Hz)).

No espectro de ^{13}C , os sinais foram identificados através do deslocamento químicos sujeitos a efeitos dos substituintes e com as intensidades dos picos. Os núcleos de carbono que não estão ligados a hidrogênios possuem freqüentemente tempos de relaxação mais longos, que resultam em picos menos intensos.

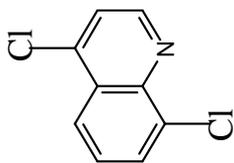
O critério da aditividade foi muito utilizado na atribuição dos sinais juntamente com as outras ferramentas citadas antes.

Neste trabalho, foi adotada a seguinte metodologia de atribuição de sinais: espectros de ^1H e quando necessário COSY, espectros de ^{13}C desacoplados e técnicas bidimensionais HMBC e HSQC.

COSY: Fornece a conectividade através de $^2, 3, 4\text{J}$ (H-H).

HSQC: Fornece a conectividade através de ^1J (C-H).

HMBC: Fornece a conectividade através de $^2, 3, 4\text{J}$ (C-H).



Archive directory: /export/home/vmap1/vmr/sy5/data
 Sample directory: /condado_26mar2007
 F116: PROTON

Pulse Sequence: ezbpu1

Solvent: CDCl3

Temp: 29.6 C / 293.1 K

Mercury: 40608 "RMN"

Relax: delay 3.000 sec

Pulse: 45.0 degrees

Acq. time 2.720 sec

Width 6896.0 Hz

Observed for

OBSERVE F1 400.0463039 MHz

DATA PROCESSING

FT size 65536

Total time 8 min, 10 sec

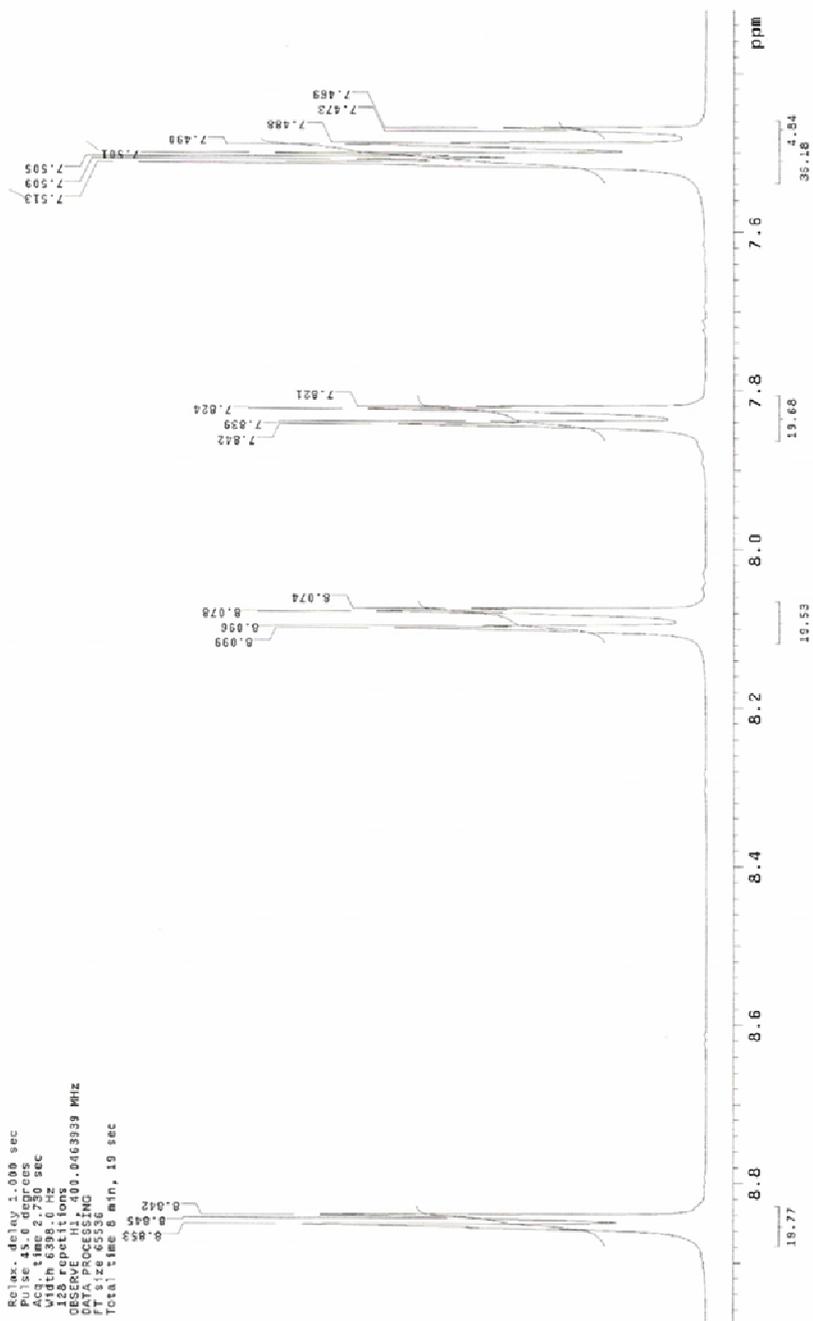


Figura 7. Espectro de RMN ¹H do composto 1, em CDCl₃.

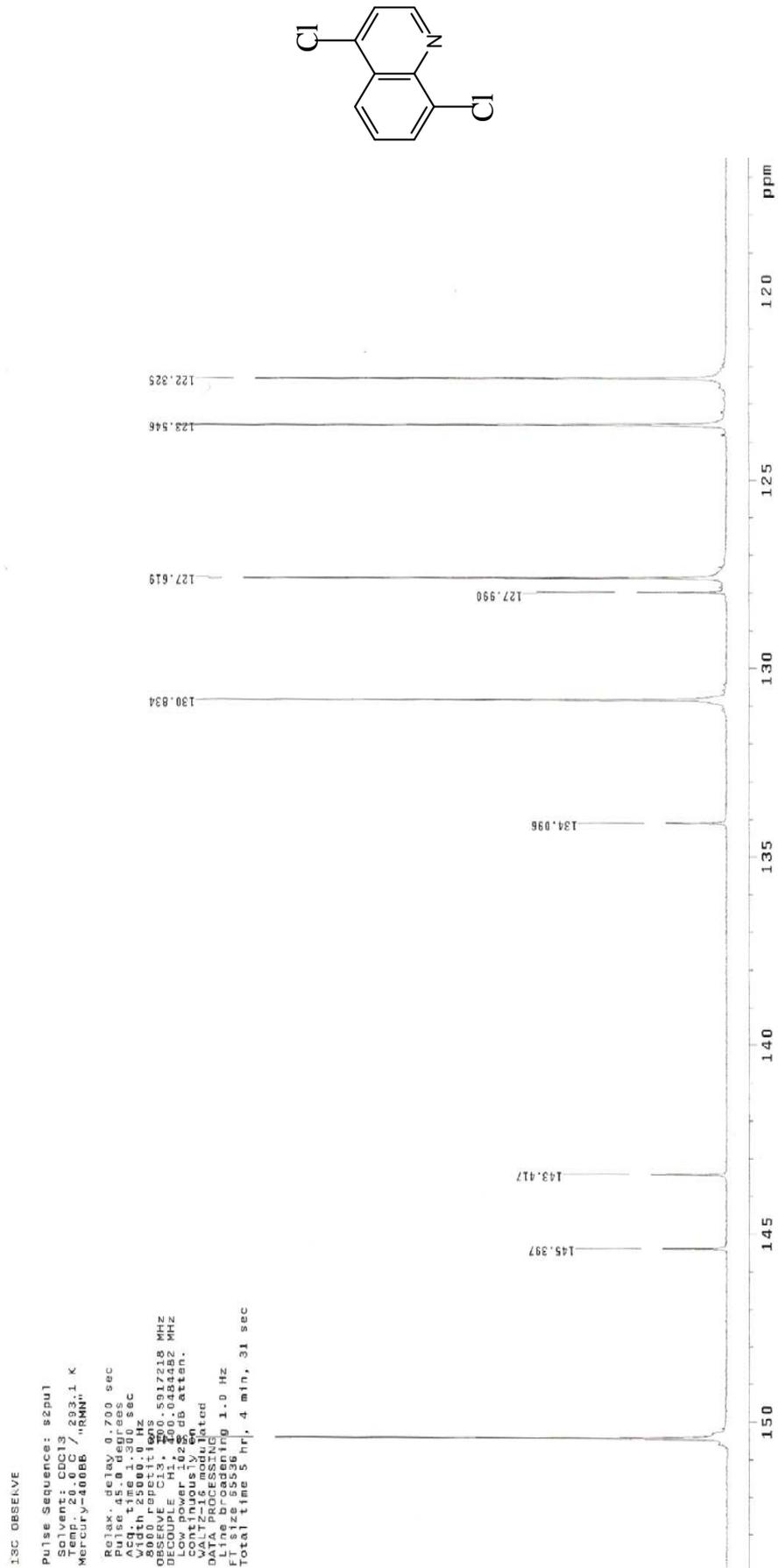


Figura 8. Espectro de RMN ¹³C do composto 1, em CDCl₃.

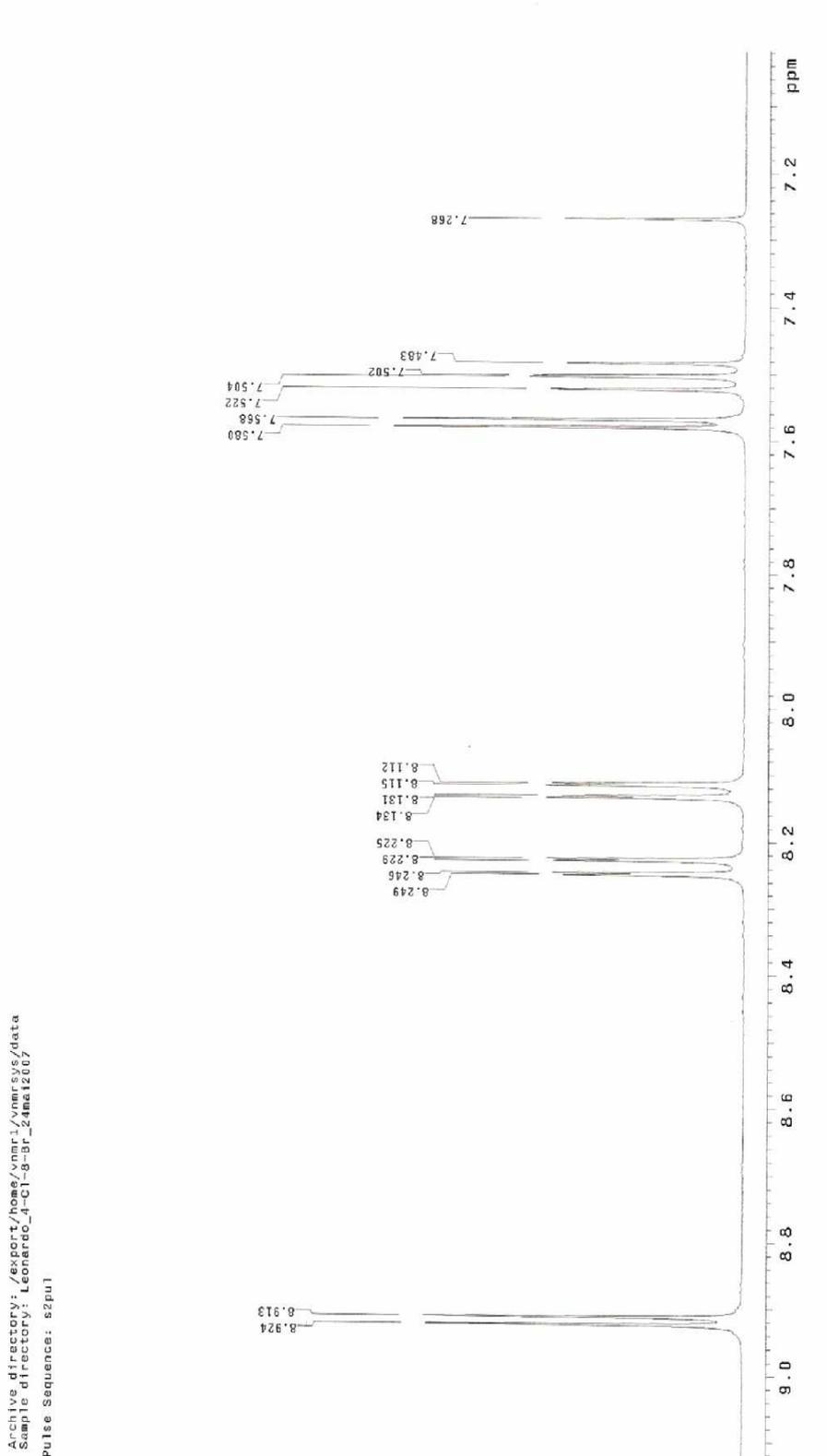
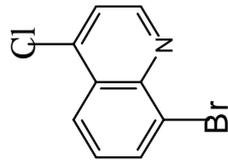
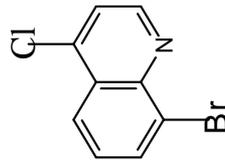


Figura 9. Espectro de RMN ^1H do composto 2, em CDCl_3 .



Archive directory: /export/home/sumi/compas/data
File: CARBON_01: LOGDIR_4C18Br_10_C0C13_03_041209
Pulse Sequence: s2pul

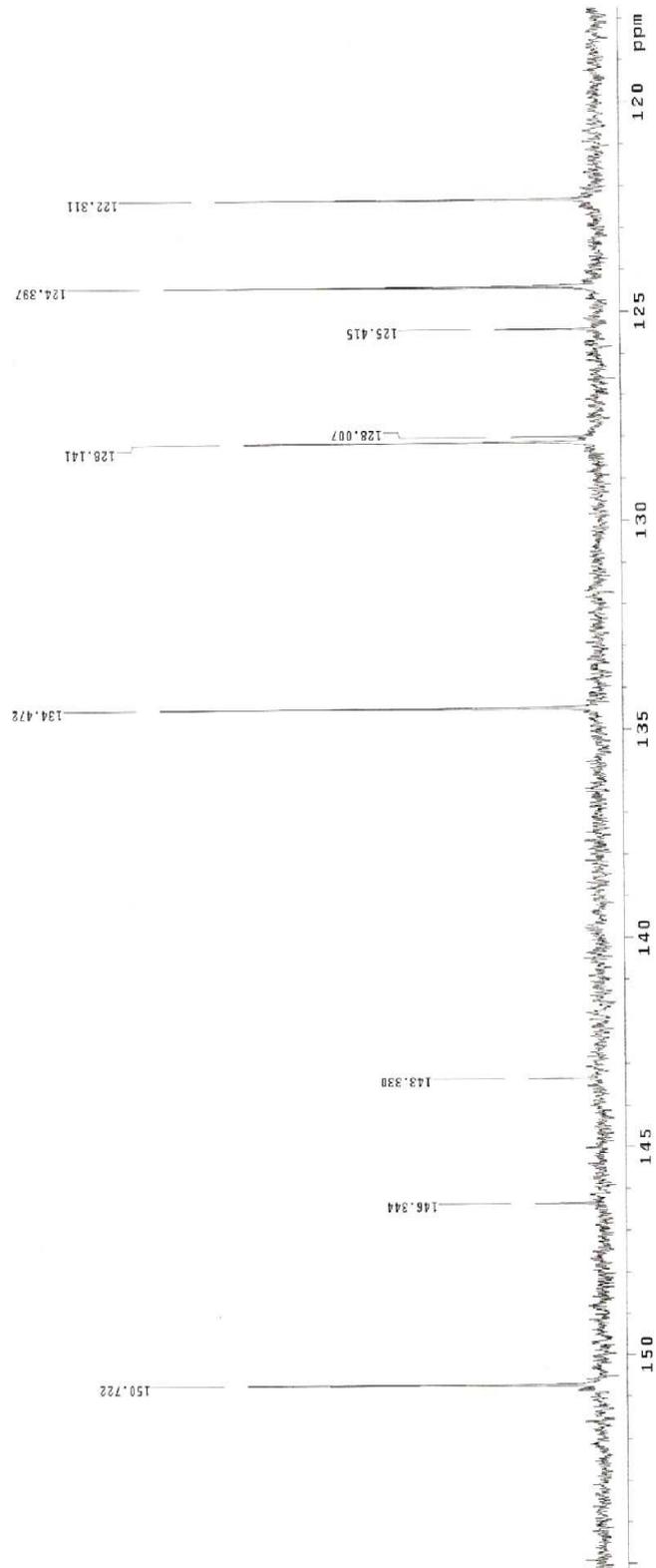


Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2, em CDCl_3 .

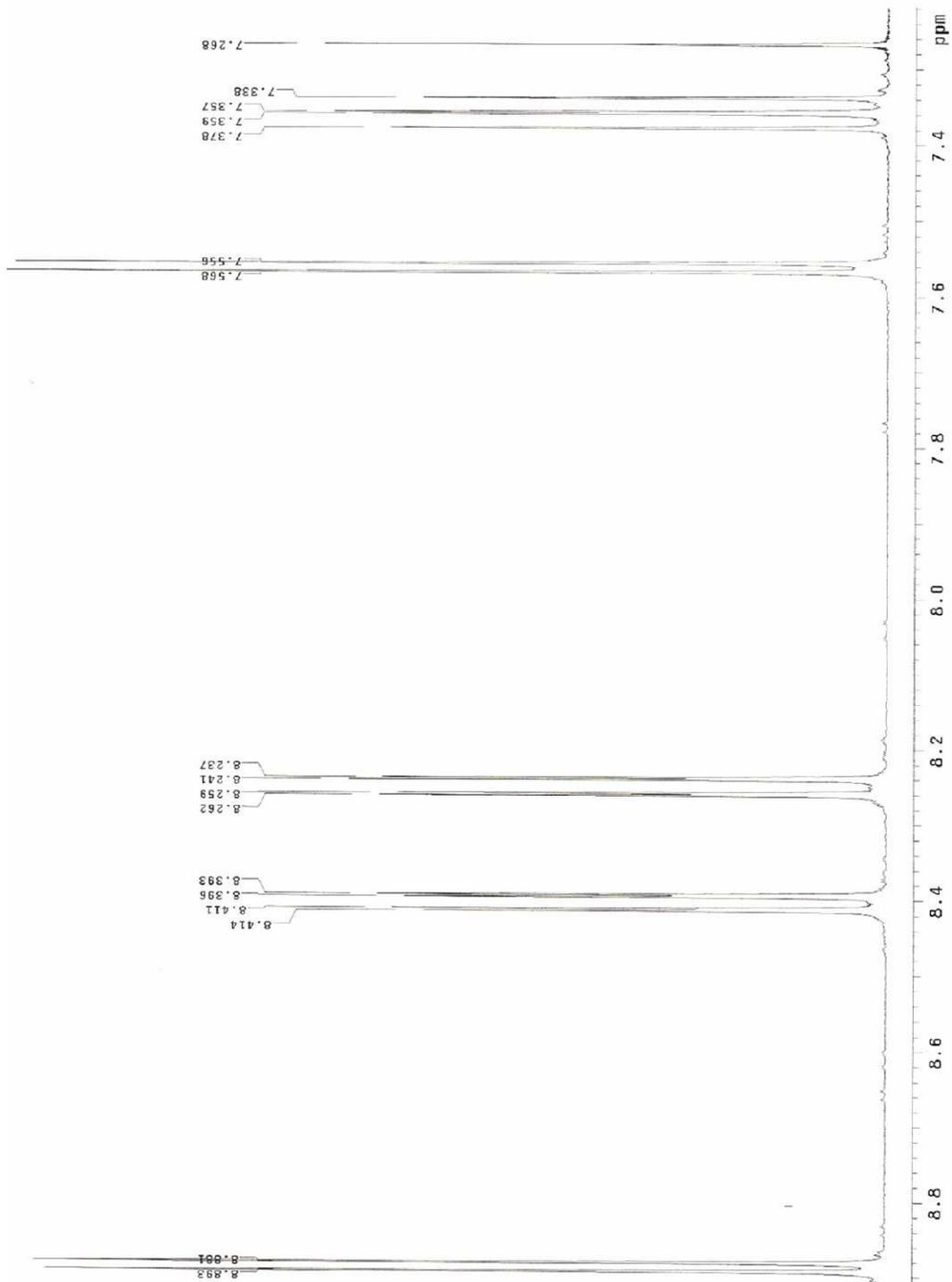
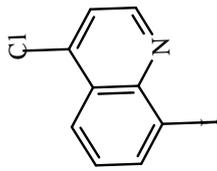


Figura 11. Espectro de RMN ^1H do composto 3, em CDCl_3 .

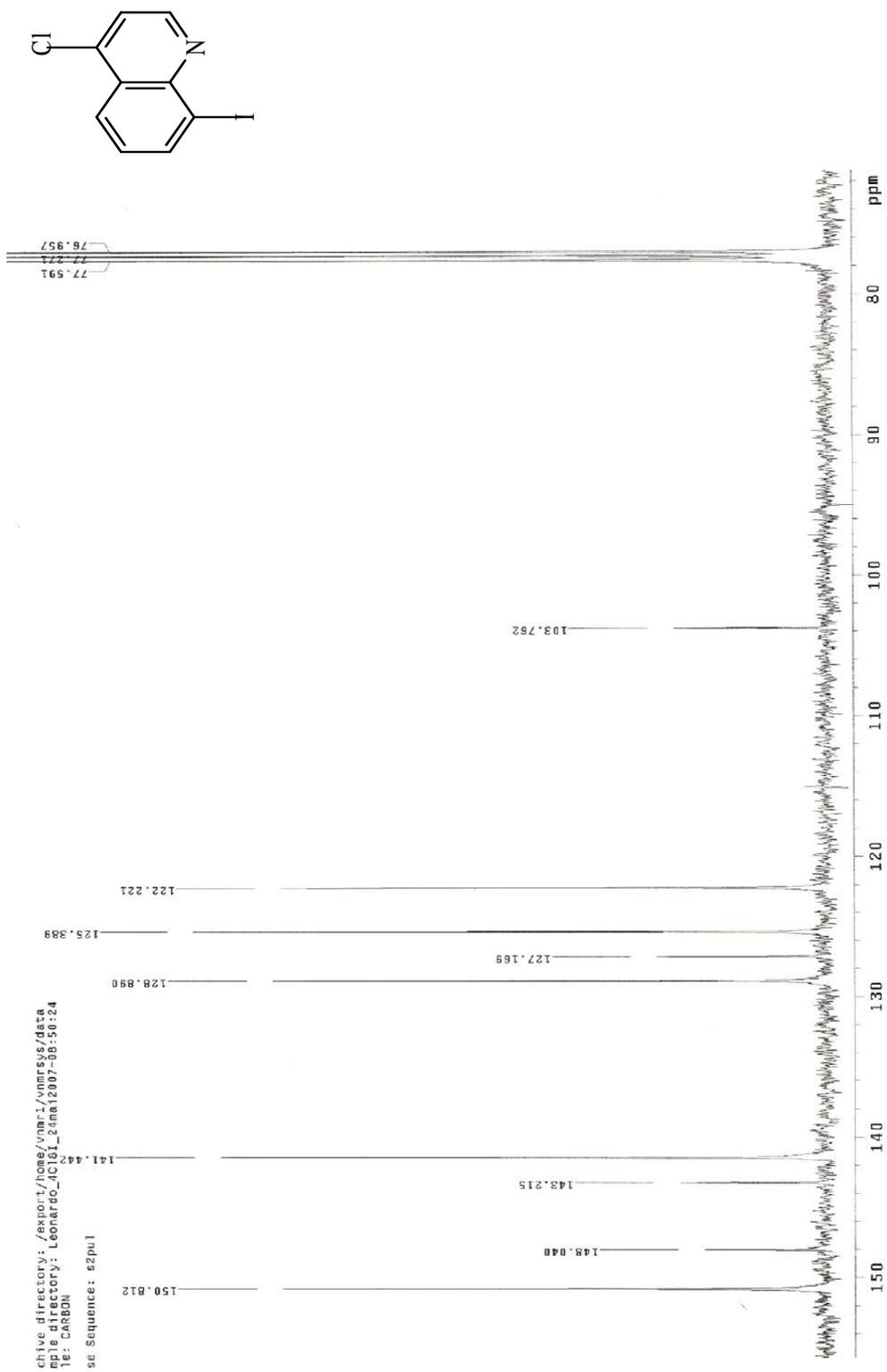


Figura 12. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3, em CDCl_3 .

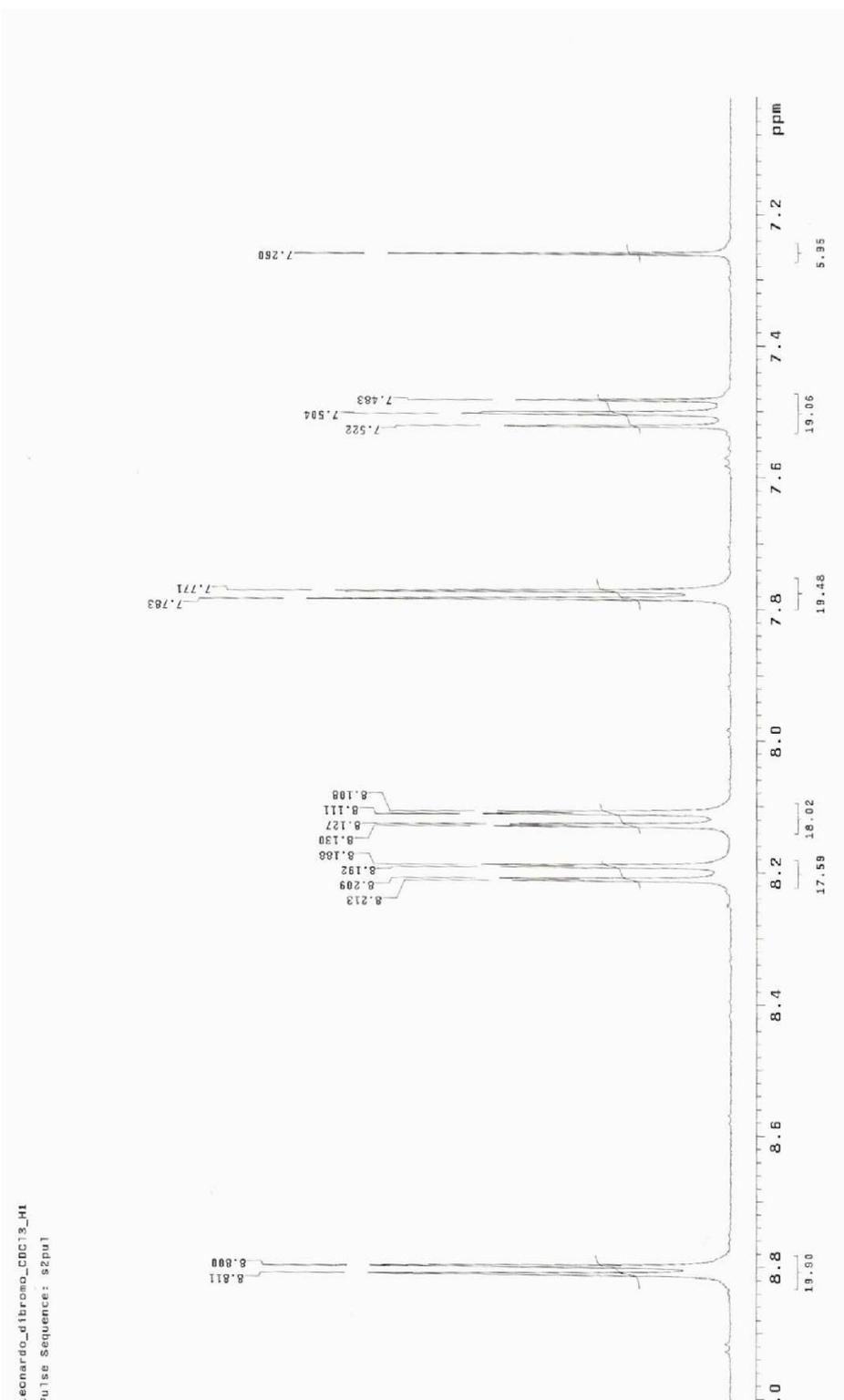
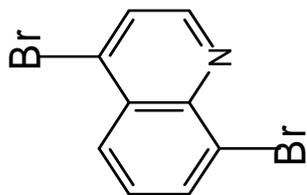


Figura 13. Espectro de RMN ^1H do composto 4, em CDCl_3 .

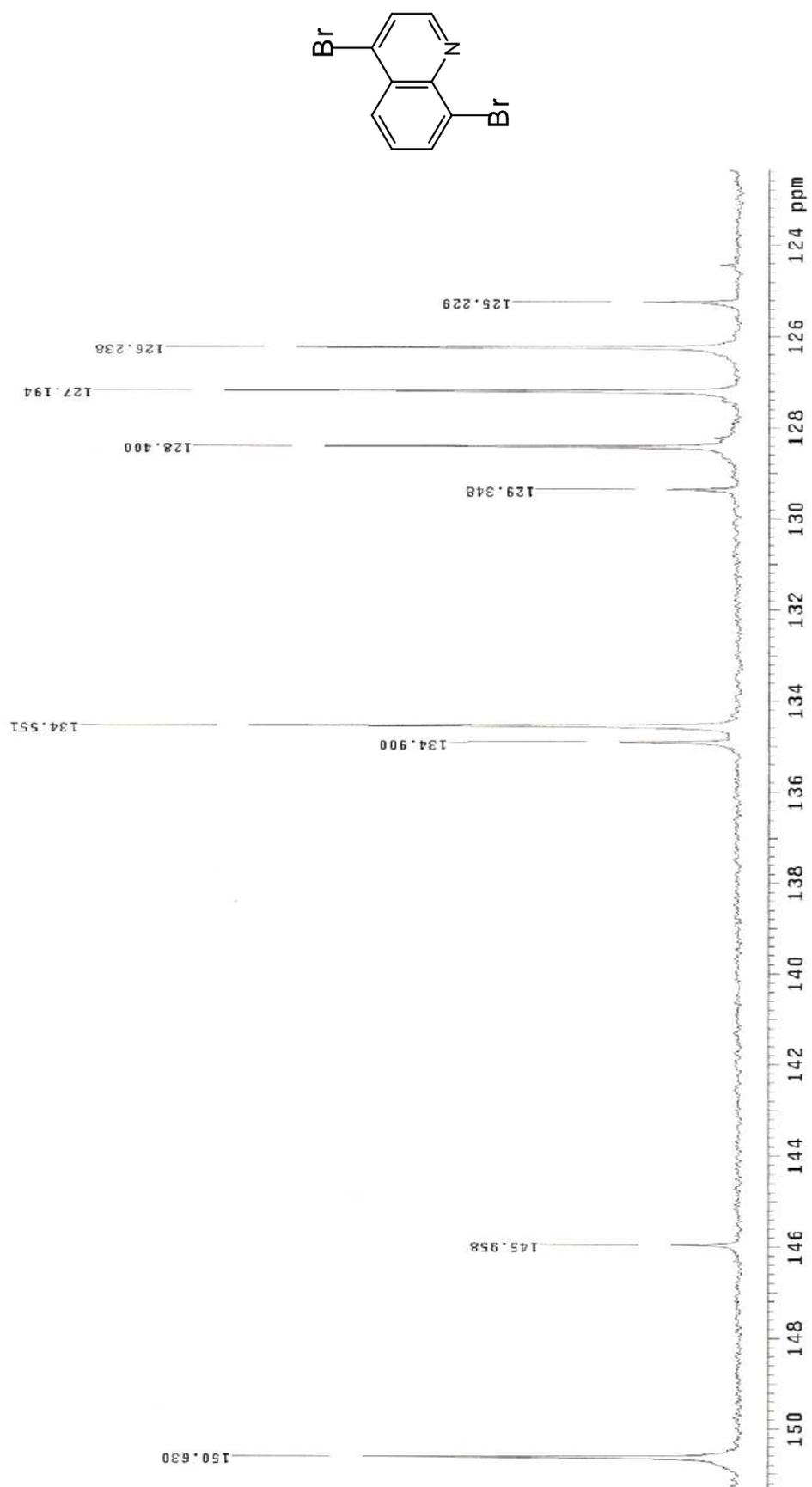


Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4, em CDCl_3 .

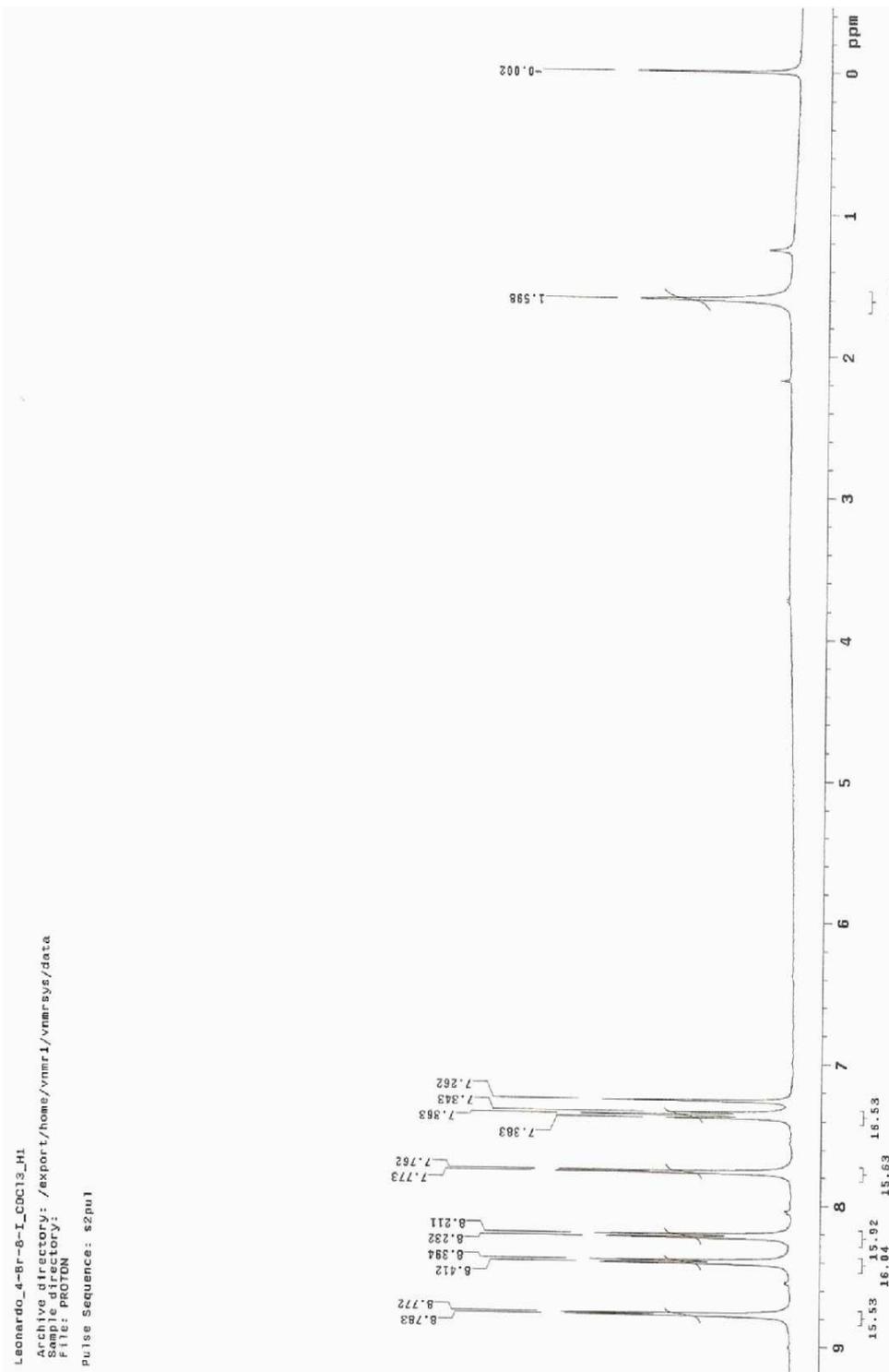
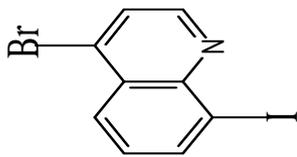


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H do composto 5, em CDCl_3 .

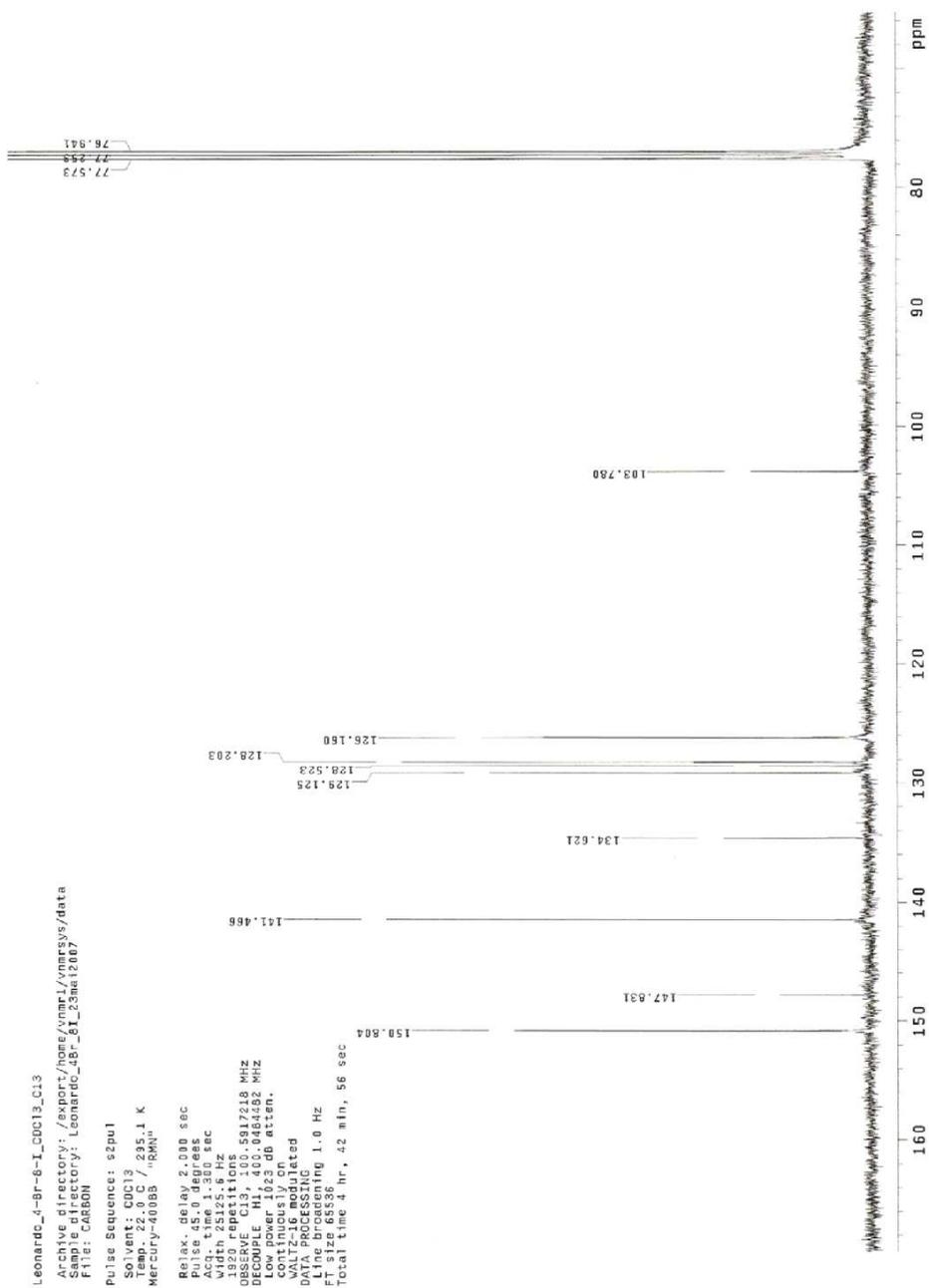
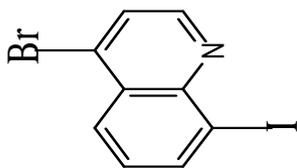
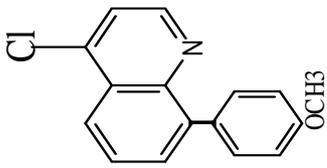


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5, em CDCl_3 .



Archive directory: /export/home/vnarl/vnirsus/data
Sample directory: Leonardo_4-C1-8-pdMepH_24aa12607
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pu1

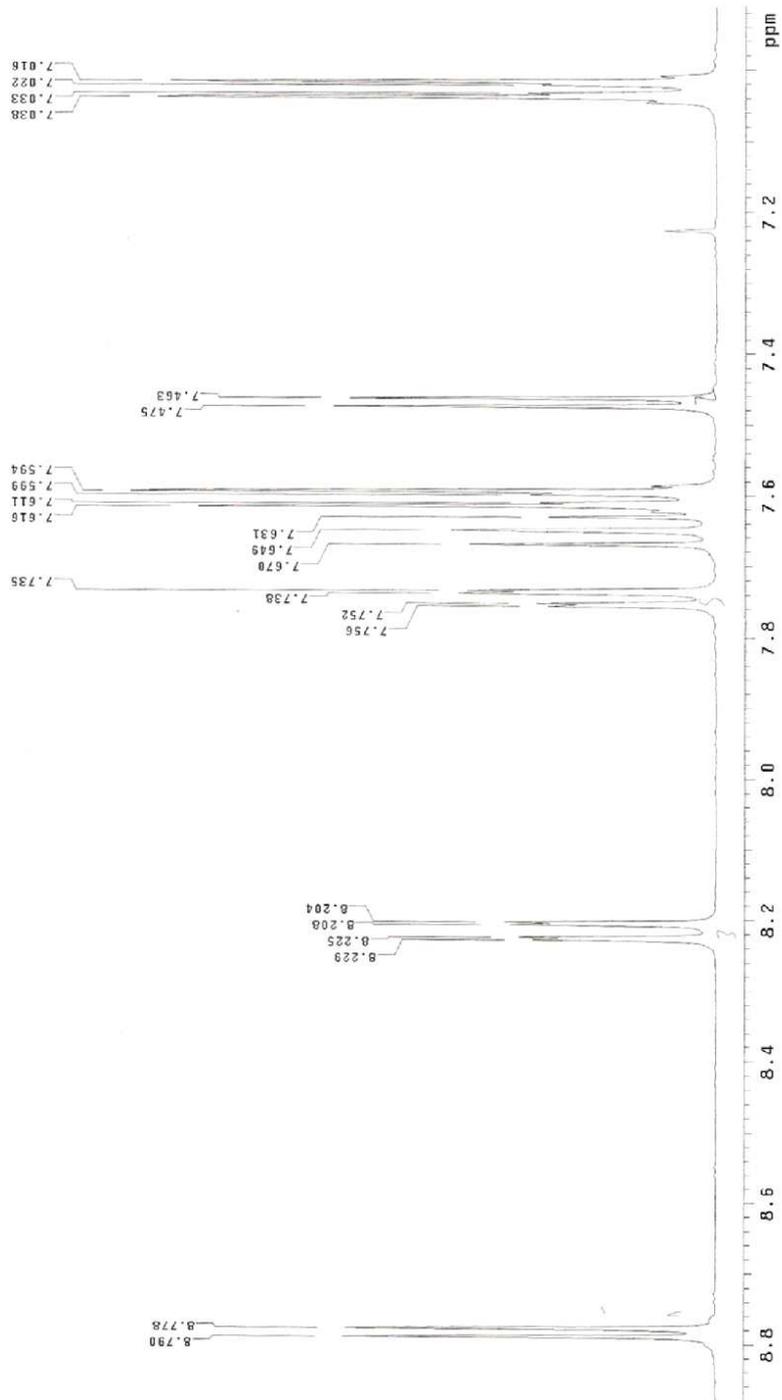
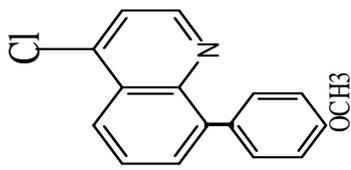


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H do composto 6, em CDCl₃.



Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrSYS/data
Sample directory: Leonardo_4-Cl-8-pOMePh_24mai2007-09:59:55
File: CARBON
Pulse sequence: s2pul

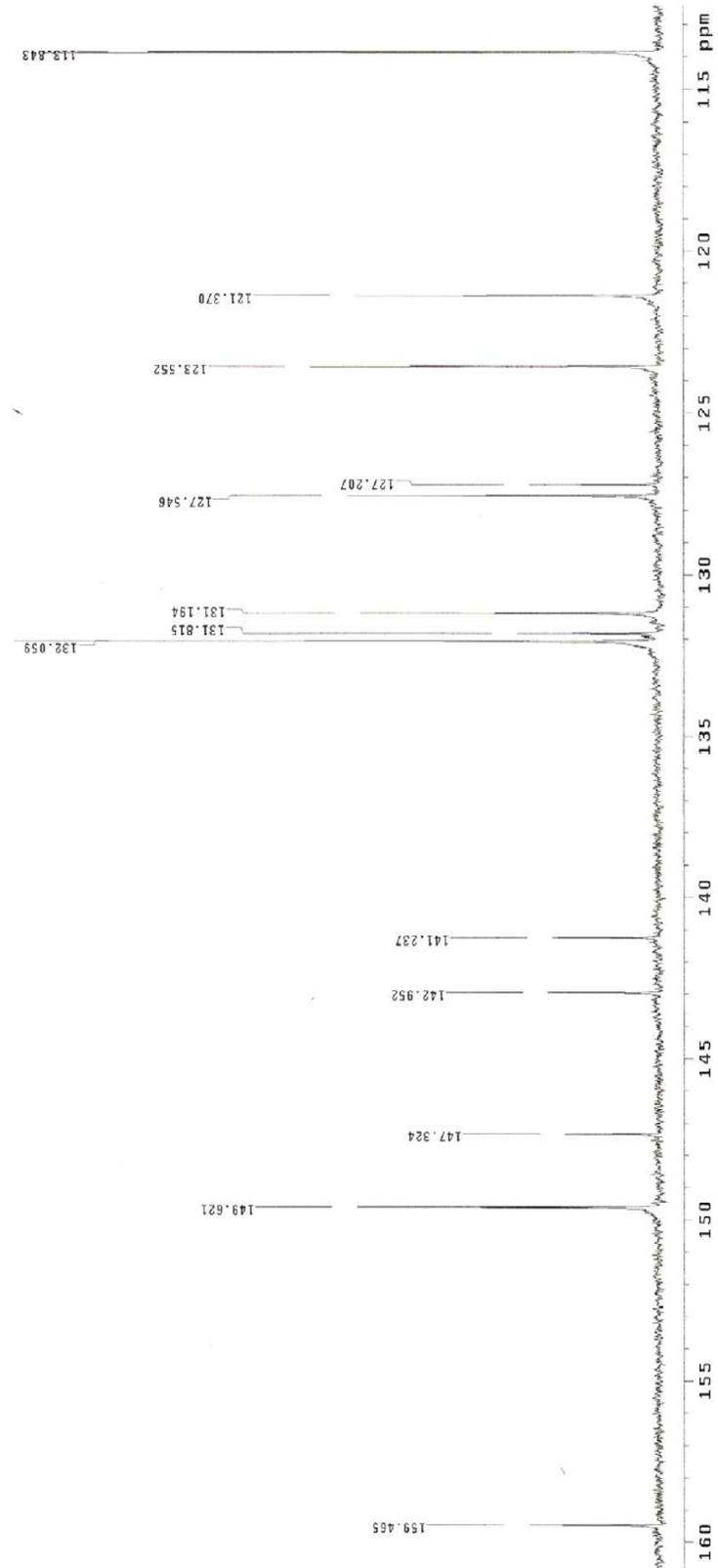


Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6, em CDCl_3 .

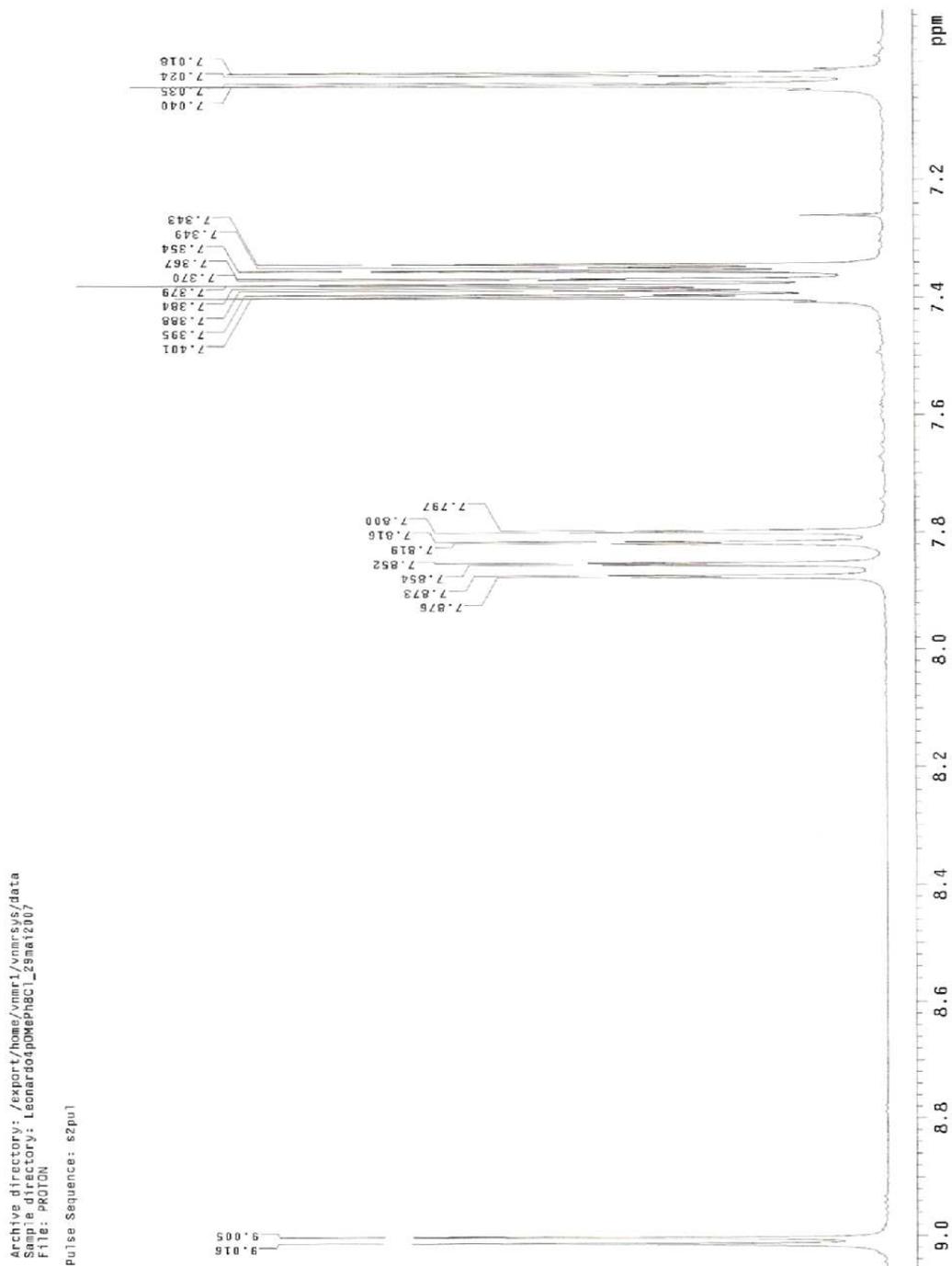
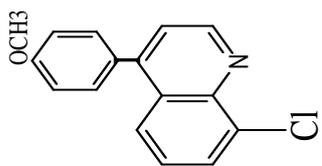
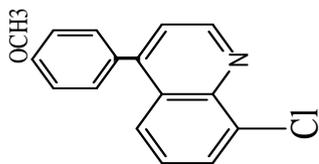


Figura 19. Espectro de RMN ^1H do composto 7, em CDCl_3 .



Archive directory: /export/home/vnari/vnmrsvs/data
Sample directory: Leonard4pOMePhCl_29ma12007-08:27:56
File: CARBON
Pulse Sequence: s2pu1

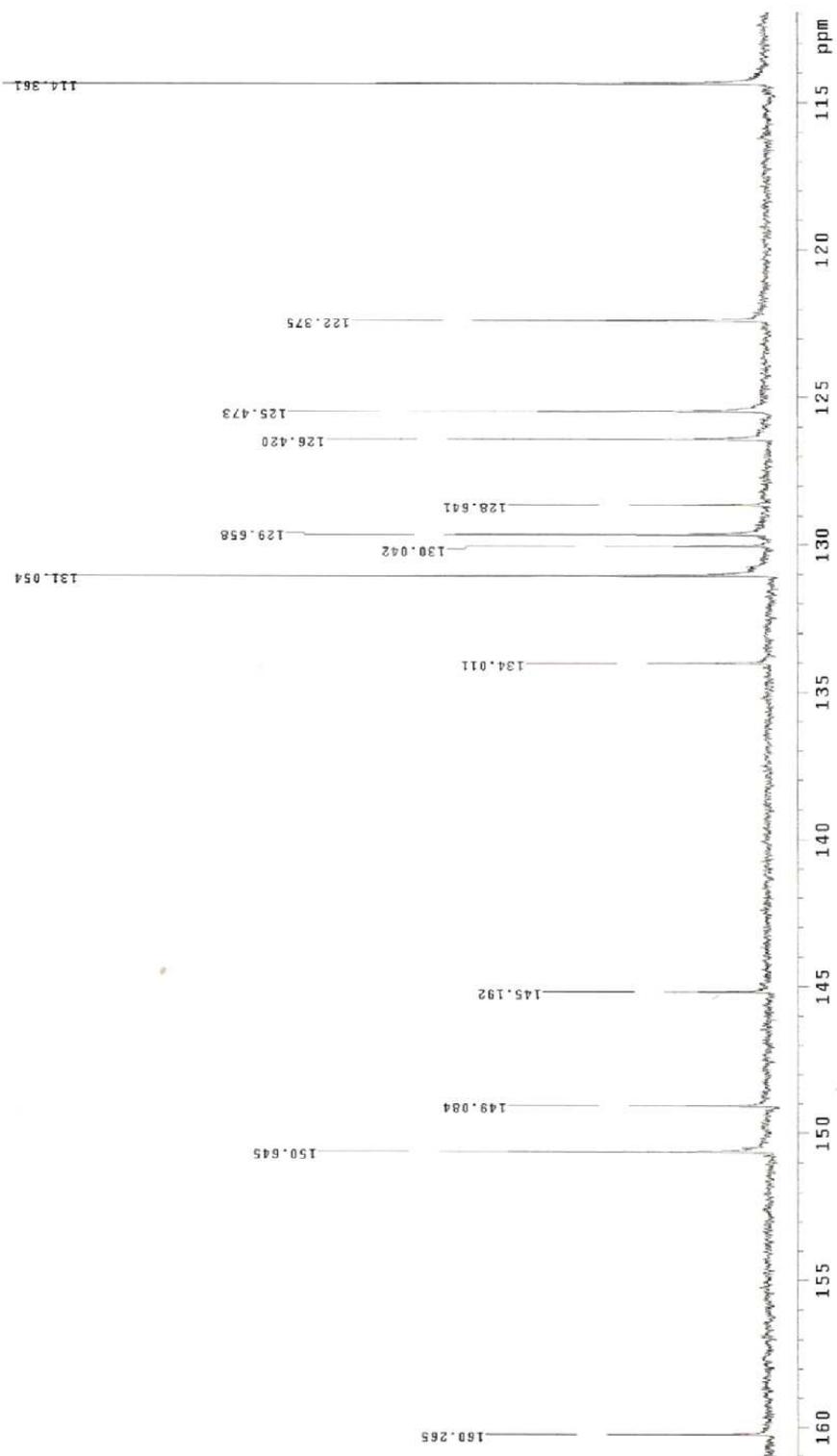


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7, em CDCl_3 .

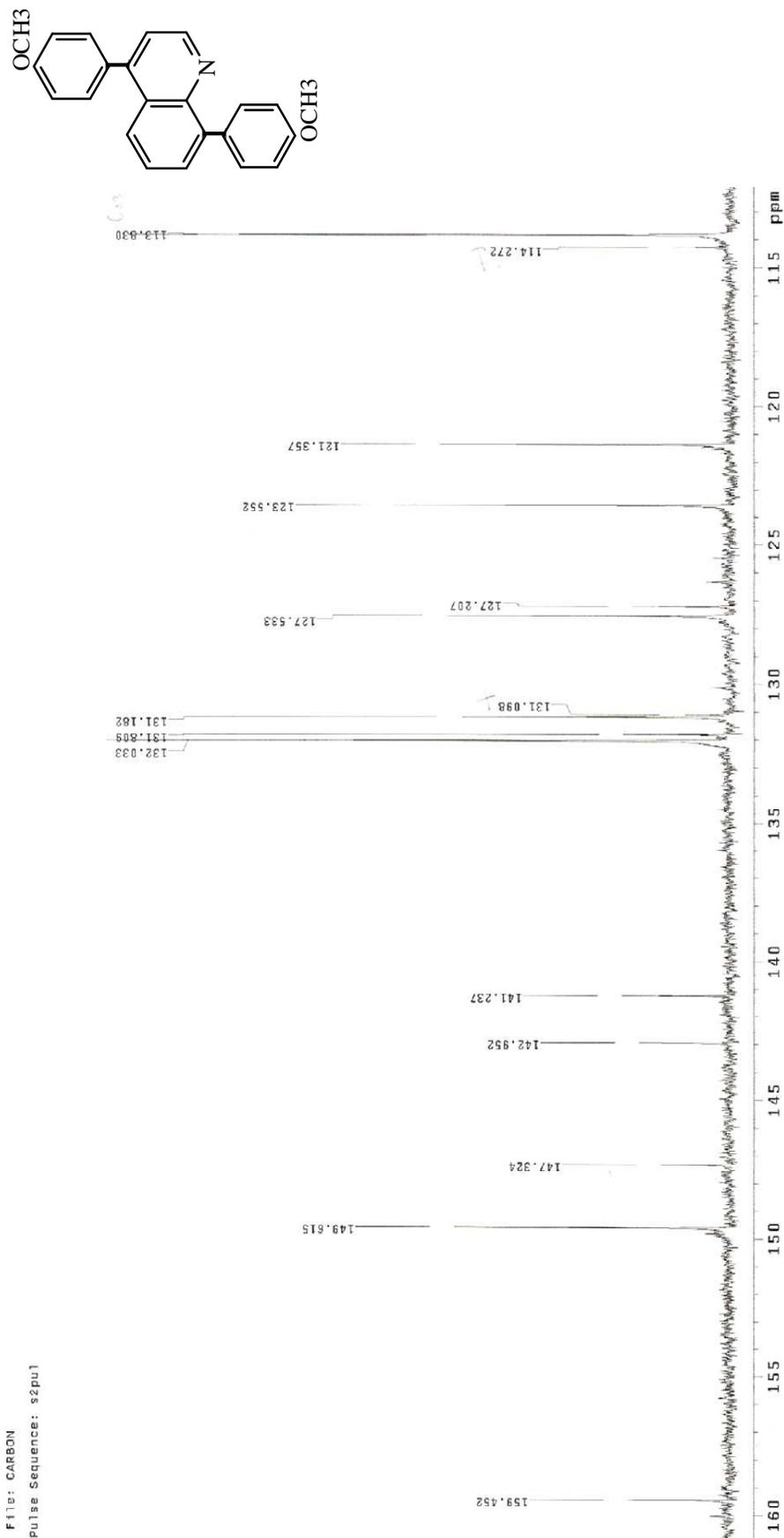


Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 8, em CDCl_3 .

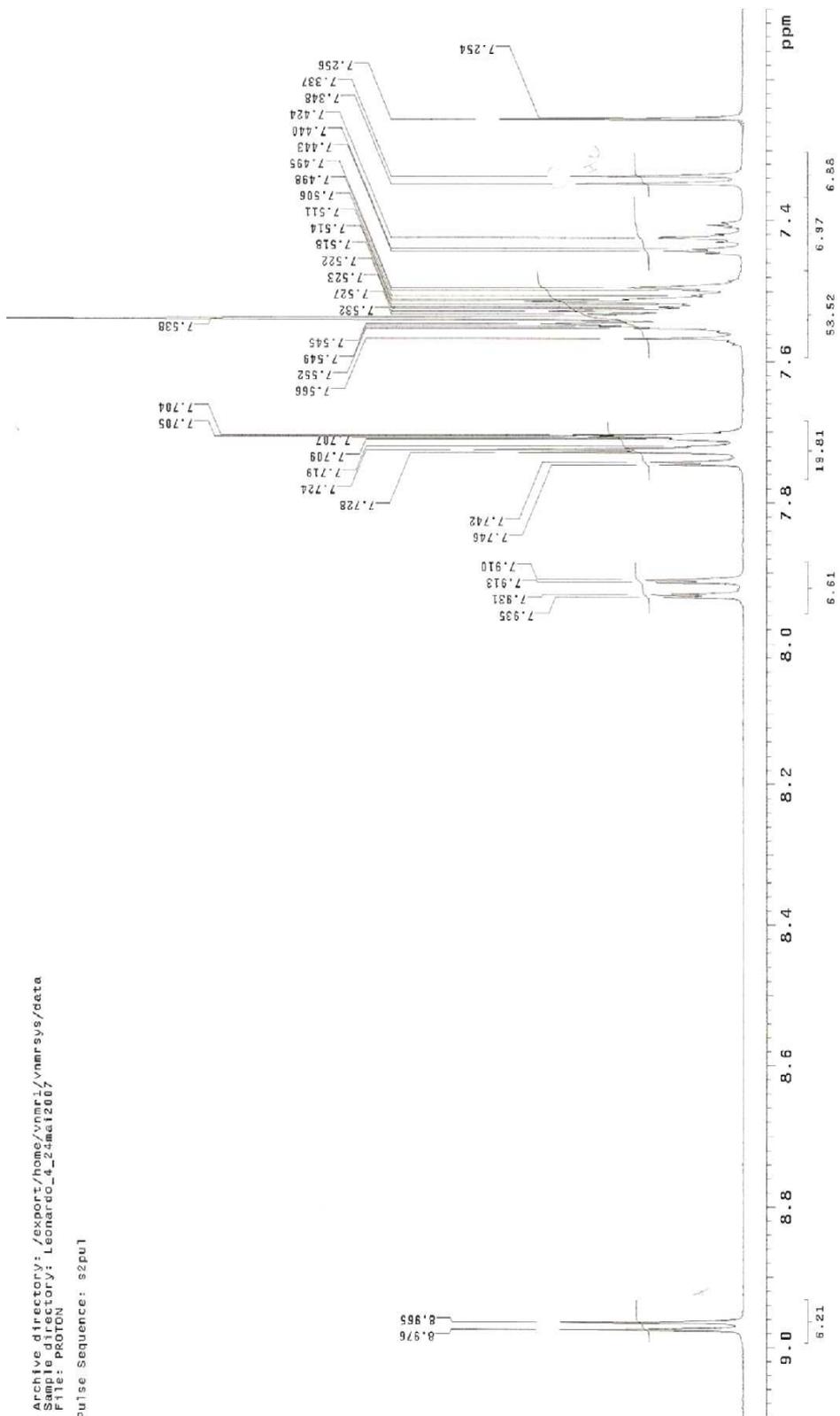
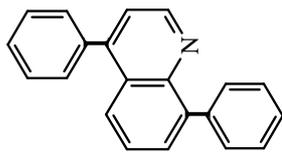
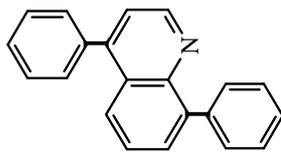


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H do composto 9, em CDCl_3 .



Archive directory: /export/home/vmr1/vmr5/s/data
Sample directory: Leonard_4-8-05/PII_24mar2007
File: CARBON
Pulse Sequence: s2pu1

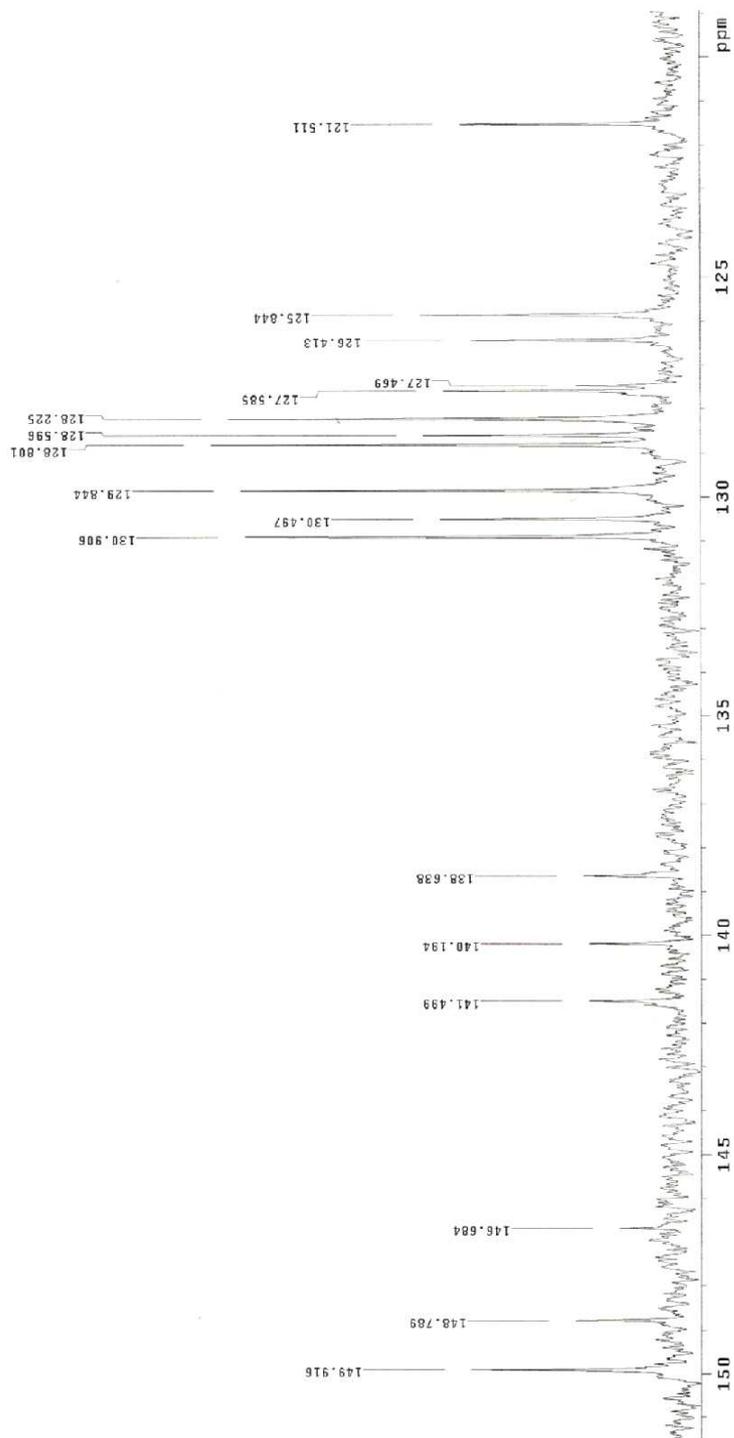


Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9, em CDCl_3 .

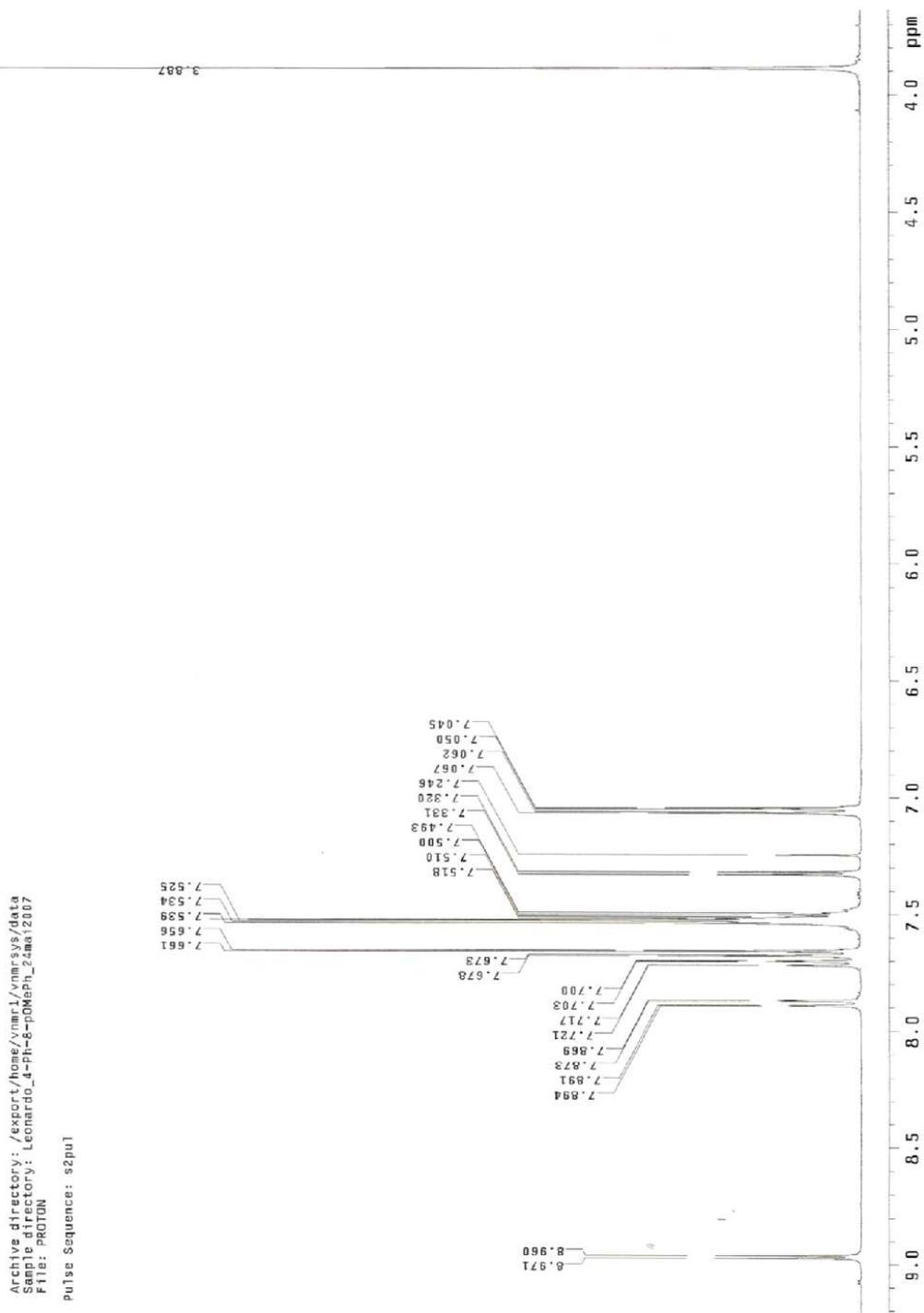
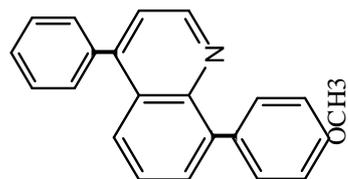


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H do composto 10, em CDCl_3 .

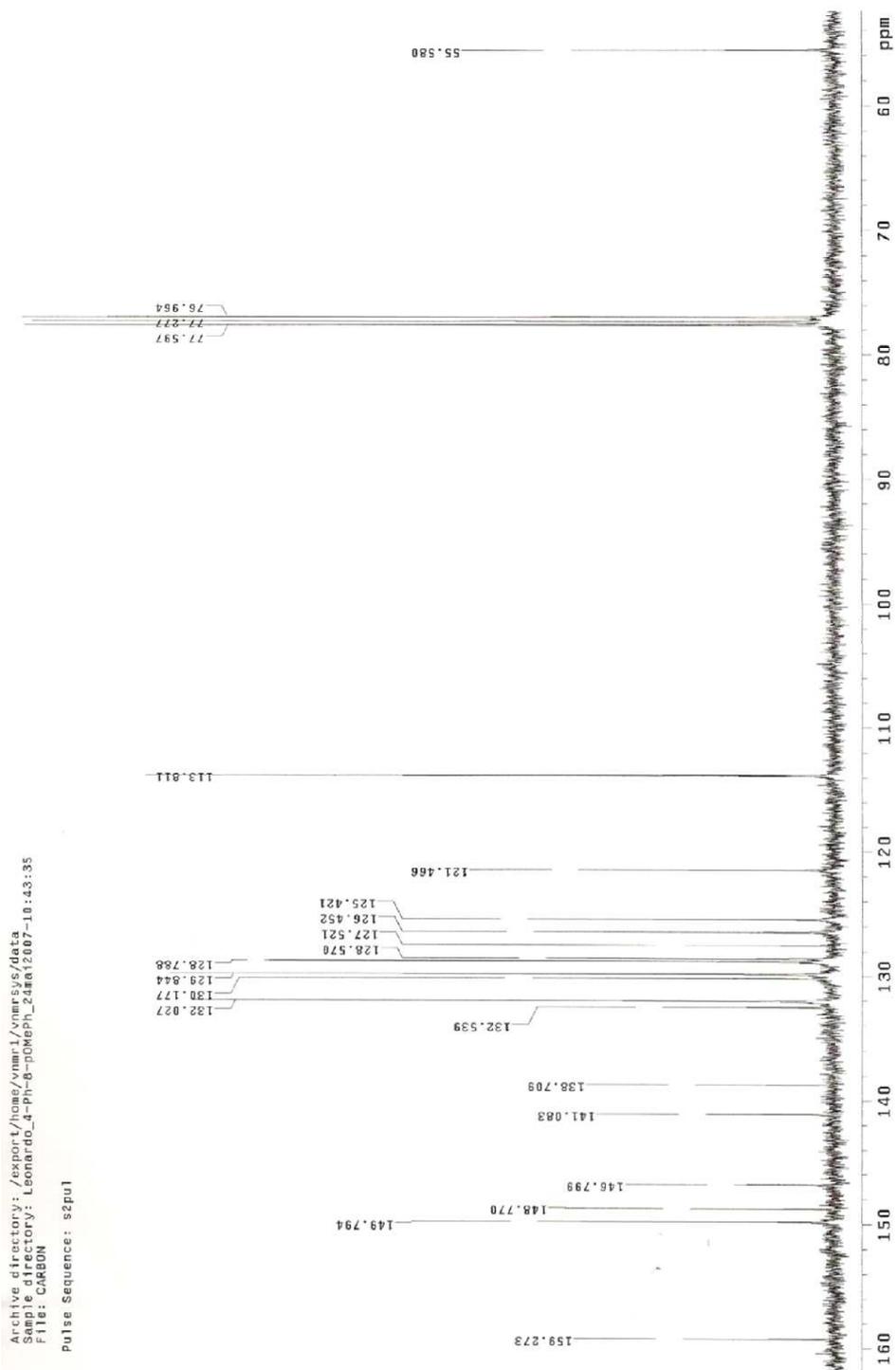
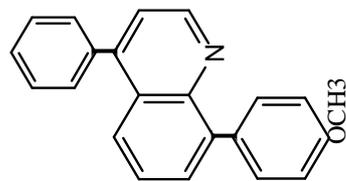
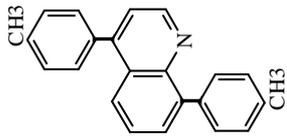


Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C do composto 10, em CDCl_3 .



Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrSYS/data
Sample directory: Leonardo48b1sMePh_29ma12007-10:28:36
File: PROTON
Pulse Sequence: s2pu1

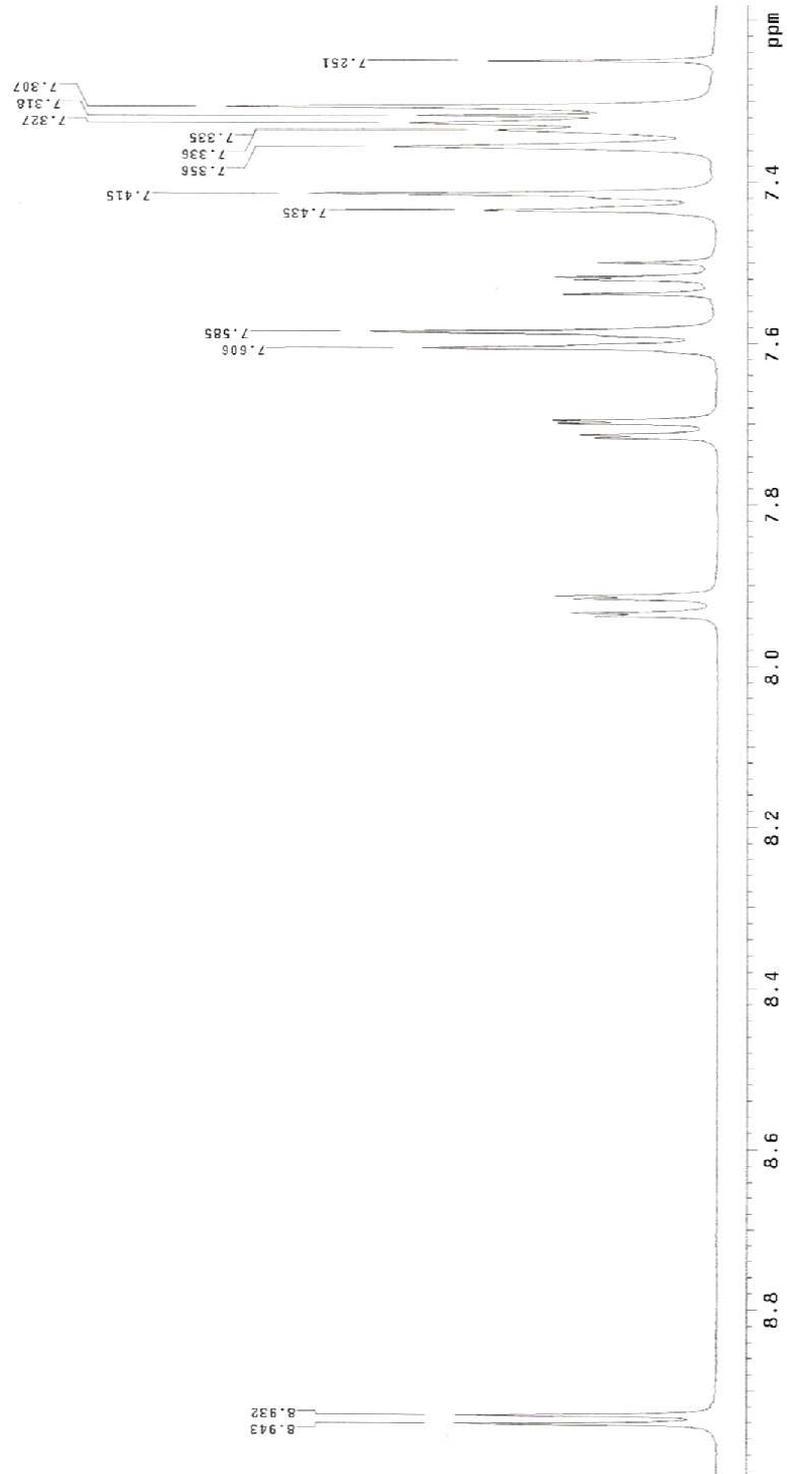
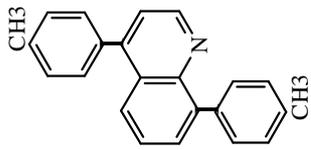


Figura 27. Espectro de RMN ¹H do composto 11, em CDCl₃.



Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsvs/data
Sample directory: Leonardo48bisMepH_29mai2007-10:38:39
File: CARBON
Pulse Sequence: s2pu1

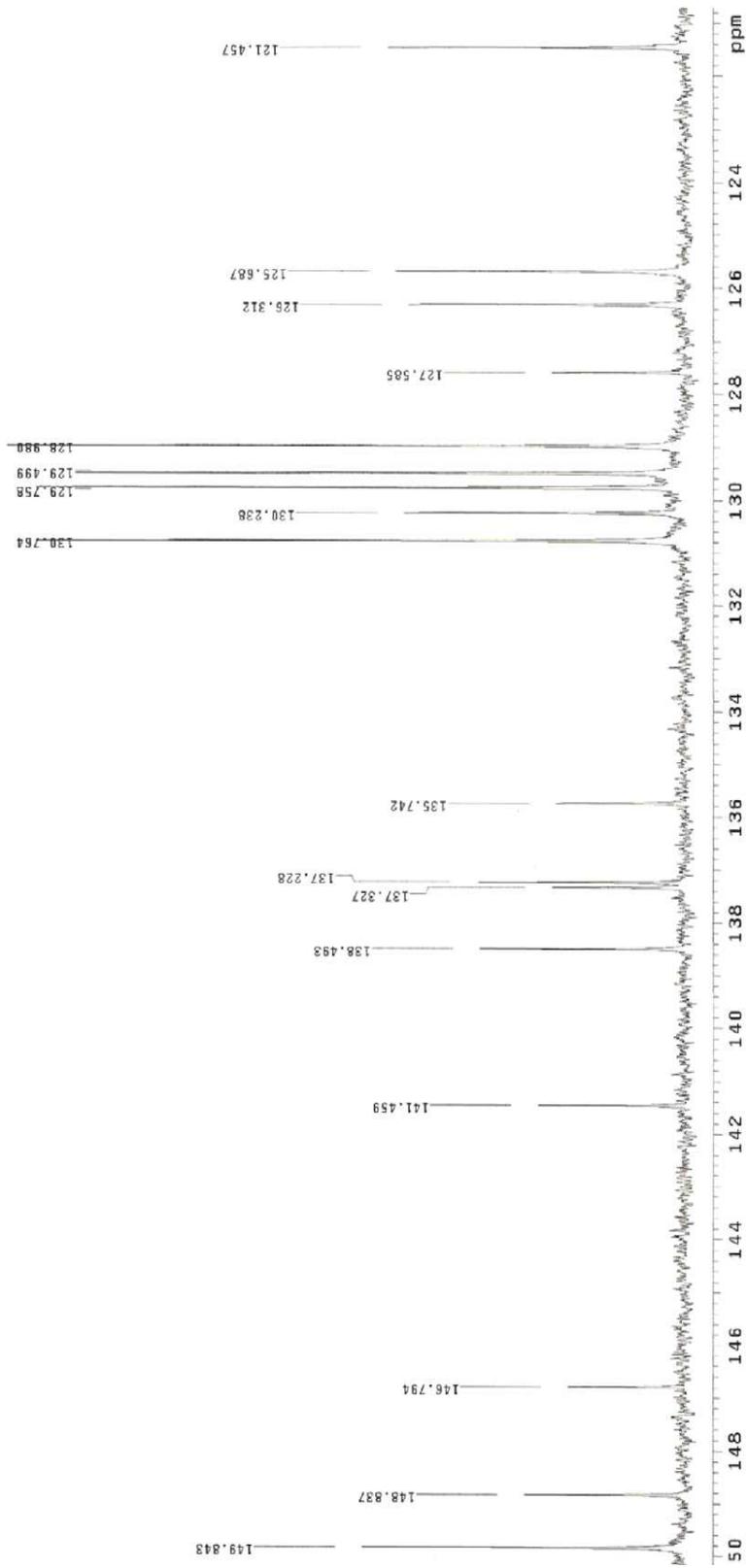


Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C do composto 11, em CDCl_3 .

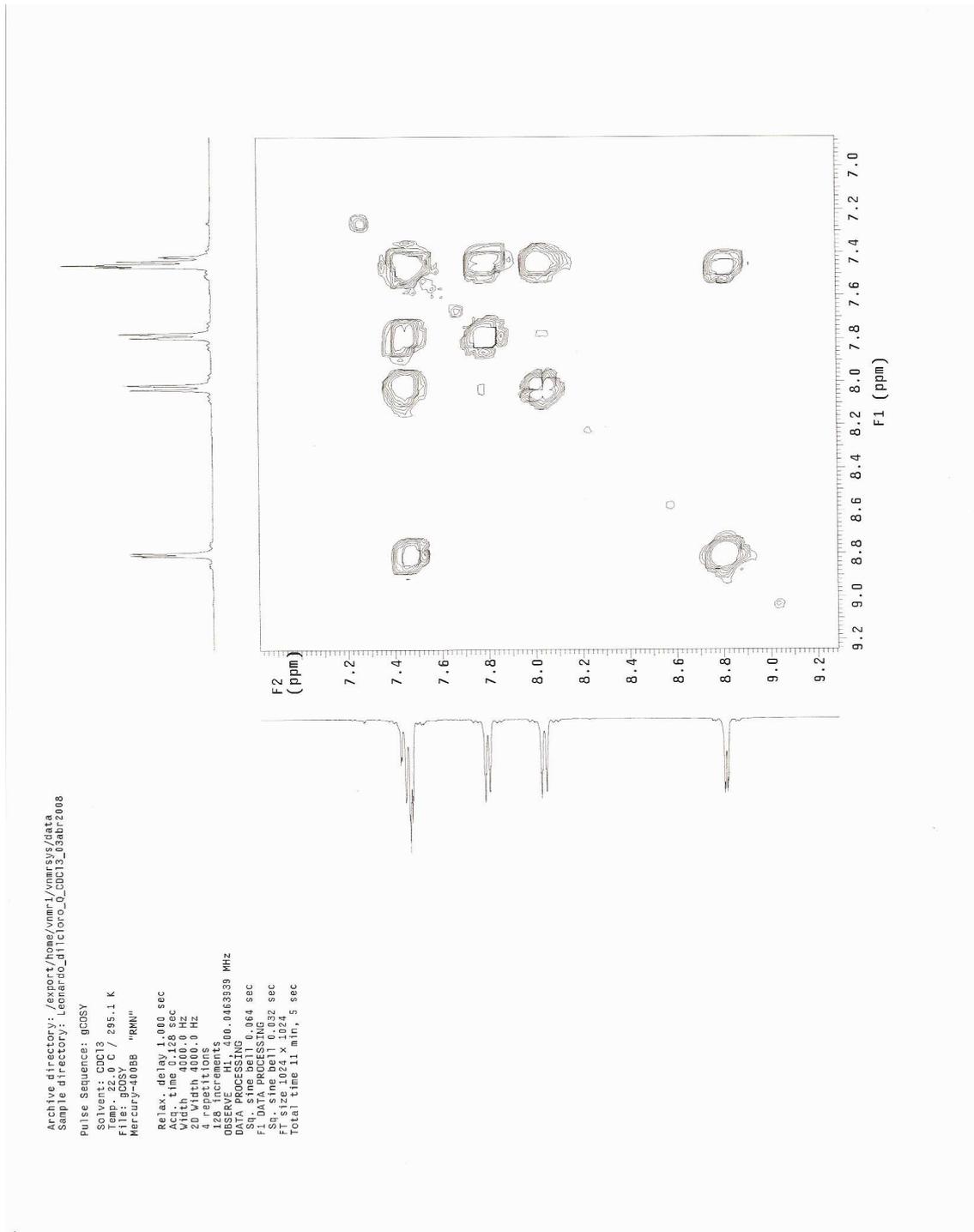
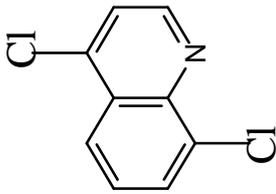


Figura 30. Espectro COSY do composto 1, em CDCl₃.

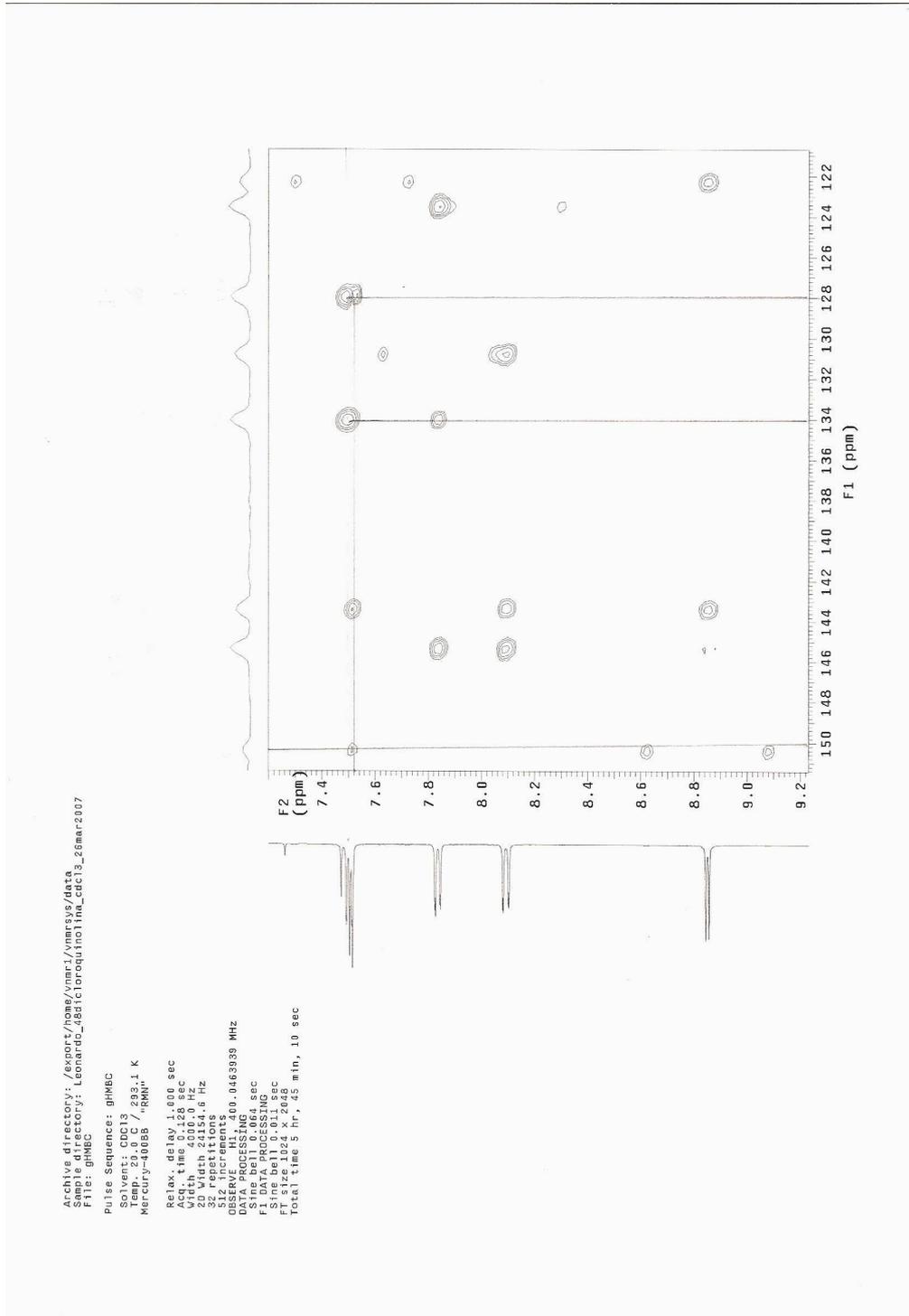
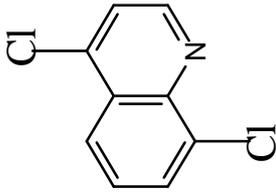


Figura 31. Espectro HMBC do composto 1, em CDCl_3 .

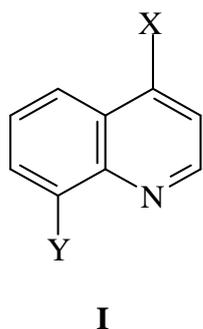
6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1. ATRIBUIÇÃO DOS SINAIS E EFEITO DO SUBSTITUINTE EM ESPECTROS DE RMN ^1H E ^{13}C .

6.1.1. DESLOCAMENTO QUÍMICO ^1H

O deslocamento químico para os sinais de ^1H dos compostos estudados, está compreendida entre 7.313 ppm para o Hidrogênio 3 no composto **11** e 9.011 ppm referente ao hidrogênio 2 do composto **7**.

A Tabela 6 a seguir apresenta os substituintes dos compostos quinolínicos 4-X-8-Y-dissubstituídos (**I**):



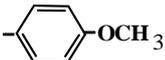
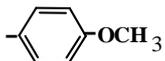
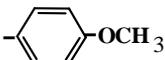
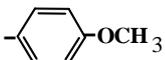
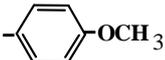
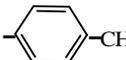
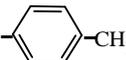
| I | X | Y |
|-----------|---|---|
| 1 | Cl | Cl |
| 2 | Cl | Br |
| 3 | Cl | I |
| 4 | Br | Br |
| 5 | Br | I |
| 6 | Cl |  |
| 7 |  | Cl |
| 8 |  |  |
| 9 |  |  |
| 10 |  |  |
| 11 |  |  |

Tabela 6. Serie I dos compostos estudados.

A tabela 7 abaixo apresenta os deslocamentos químicos de ^1H em ppm das quinolinas estudadas:

Tabela 7. Deslocamento ^1H em (ppm) das Quinolinas 4-X-8-Y-dissubstituídas(I).

| I | X | Y | H-2 | H-3 | H-5 | H-6 | H-7 |
|-----------|-----------------|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 1 | Cl | Cl | 8.848 | 7.507 | 8.087 | 7.503 | 7.832 |
| 2 | Cl | Br | 8.919 | 7.574 | 8.237 | 7.503 | 8.123 |
| 3 | Cl | I | 8.887 | 7.562 | 8.404 | 7.358 | 8.250 |
| 4 | Br | Br | 8.805 | 7.777 | 8.200 | 7.503 | 8.119 |
| 5 | Br | I | 8.780 | 7.769 | 8.405 | 7.365 | 8.223 |
| 6 | Cl | p-OMePh | 8.784 | 7.469 | 8.217 | 7.651 | 7.746 |
| 7 | p-OMePh | Cl | 9.011 | 7.349 | 7.864 | 7.370 | 7.808 |
| 8 | p-OMePh | p-OMePh | 8.797 | 7.490 | 8.235 | 7.806 | 7.760 |
| 9 | Ph | Ph | 8.971 | 7.343 | 7.923 | 7.528 | 7.735 |
| 10 | Ph | p-OMePh | 8.966 | 7.326 | 7.882 | 7.520 | 7.711 |
| 11 | p-toluil | p-toluil | 8.938 | 7.313 | 7.926 | 7.519 | 7.707 |

Os espectros de ^1H auxiliaram na verificação da pureza dos compostos. Os valores das constantes de acoplamento foram úteis na identificação dos hidrogênios pertencentes a cada ciclo, possibilitando a atribuição dos deslocamentos químicos de ^1H (Tabela 7). Esta atribuição também foi útil para, através de técnicas de RMN 2D heteronuclear, atribuir os sinais de ^{13}C .

Abaixo se encontram as constantes de acoplamento das quinolinas 4-X-8-Y-dissubstituídas (**I**):

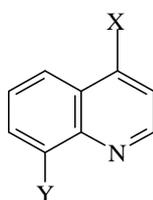
Tabela 8. Constantes de acoplamento H-H das Quinolinas 4-X-8 dissubstituídas (Hz):

| I | ³J(H-2,H-3) | ³J(H-5, H-6) | ³J(H-6, H-7) | ⁴J(H-5, H-7) |
|-----------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 1 | 4.6 | 8.4 | 7.8 | 1.2 |
| 2 | 4.6 | 7.8 | 7.4 | 1.2 |
| 3 | 4.8 | 7.4 | 8.0 | 1.2 |
| 4 | 4.6 | 8.4 | 7.4 | 1.4 |
| 5 | 4.6 | 7.4 | 8.2 | 1.2 |
| 6 | 4.8 | 8.4 | 7.2 | 1.4 |
| 7 | 4.4 | 8.6 | 8.0 | 1.2 |
| 8 | 4.6 | 7.8 | 7.2 | 1.4 |
| 9 | 4.4 | 8.8 | 6.8 | 1.4 |
| 10 | 4.4 | 8.4 | 7.2 | 1.4 |
| 11 | 4.4 | 7.6 | 6.8 | 1.6 |

6.1.2. DESLOCAMENTO QUÍMICO ^{13}C

A faixa de deslocamento químico para os sinais de carbono-13 dos compostos estudados, está compreendida entre 103.76 ppm, relativo ao carbono 8 no composto 3, e 150.81 ppm no carbono 2, também referente ao compostos 3.

A Tabela 9 a seguir apresenta os valores de deslocamento químico de RMN ^{13}C dos compostos quinolínicos 4-X-8-Y-dissubstituídos (I) com [X, Y =Cl, Cl (1); Cl, Br (2); Cl, I (3); Br, Br (4); Br, I (5); Cl, *para*-metoxifenil (6); *para*-metoxifenil, Cl (7); *para*-metoxifenil, *para*-metoxifenil (8); fenil, fenil (9); fenil, *para*-metoxifenil (10); *para*-toluil, *para*-toluil (11)], atribuídos neste trabalho.



| I | X | Y | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | C-7 | C-8 | C-9 | C-10 |
|----|------------------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1 | Cl | Cl | 150.45 | 122.33 | 143.42 | 123.55 | 127.62 | 130.83 | 134.10 | 145.40 | 127.99 |
| 2 | Cl | Br | 150.74 | 122.32 | 143.35 | 124.42 | 128.15 | 134.48 | 125.43 | 146.37 | 128.03 |
| 3 | Cl | I | 150.81 | 122.22 | 143.22 | 125.39 | 128.89 | 141.44 | 103.76 | 148.04 | 127.17 |
| 4 | Br | Br | 150.63 | 126.24 | 134.90 | 127.19 | 128.40 | 134.55 | 125.23 | 145.96 | 129.35 |
| 5 | Br | I | 150.80 | 126.16 | 134.62 | 128.20 | 129.13 | 141.47 | 103.78 | 147.83 | 128.52 |
| 6 | Cl | <i>p</i> -OMePh | 149.62 | 121.37 | 141.24 | 123.55 | 131.19 | 132.06 | 142.95 | 147.32 | 127.21 |
| 7 | <i>p</i> -OMePh | Cl | 150.65 | 122.38 | 149.08 | 125.47 | 126.42 | 131.05 | 134.01 | 145.19 | 128.64 |
| 8 | <i>p</i> -OmePh | <i>p</i> -OMePh | 149.62 | 123.55 | 142.95 | 121.36 | 127.53 | 131.18 | 141.24 | 147.32 | 127.21 |
| 9 | Ph | Ph | 149.92 | 121.51 | 146.68 | 126.41 | 125.84 | 130.91 | 138.64 | 148.79 | 127.47 |
| 10 | Ph | <i>p</i> -OMePh | 149.79 | 121.47 | 146.80 | 125.42 | 126.45 | 132.03 | 141.08 | 148.77 | 127.52 |
| 11 | <i>p</i> -toluil | <i>p</i> -toluil | 149.84 | 125.69 | 148.84 | 121.46 | 126.31 | 130.24 | 146.79 | 141.46 | 127.59 |

Tabela 9. Deslocamento ^{13}C em (ppm) das Quinolinas 4-X-8-Y-dissubstituídas.

Os substituintes afetam a reatividade e a orientação em reações de substituição eletrofílica no benzeno¹². Da mesma forma a atuação dos substituintes é considerada quando observamos anéis fundidos como em naftalenos e quinolinas. A orientação no sistema binuclear da quinolina é resultante de efeitos somados (critério da aditividade) de ambos os substituintes (dissubstituição) nas posições 4 e 8 das quinolinas e influenciam diretamente no deslocamento químico.

O tipo de substituinte possui grande importância quando vamos classificar em ativadores ou desativadores, que blindam ou desblindam o sistema binuclear. Esta blindagem ou desblindagem se reflete no deslocamento químico de carbono. Os compostos estudados neste trabalho apresentam substituintes ativadores como o fenil, por exemplo, e substituintes desativadores como os halogênios.

O gráfico abaixo apresenta as variações de deslocamento químico de carbono dos compostos **1** (4,8-dicloroquinolina), **2** (4-cloro-8-bromoquinolina) e **3** (4-cloro-8-iodoquinolina) em relação ao deslocamento químico dos carbonos da quinolina.

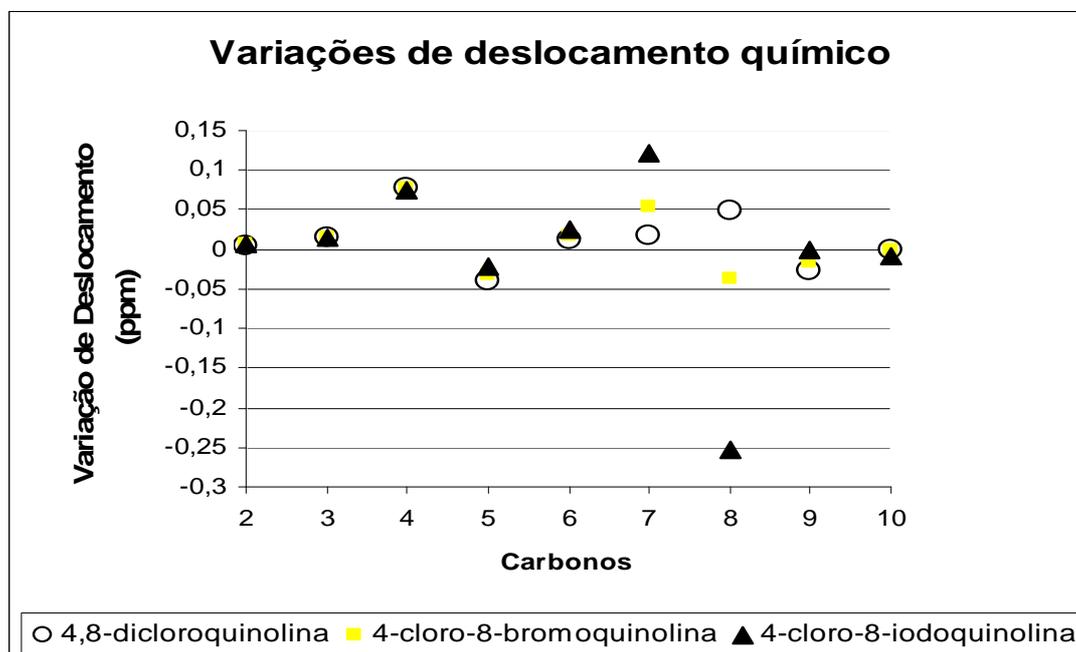


Figura 32. Gráfico das variações de deslocamento químico de ^{13}C em (ppm) em relação a quinolina.

Os compostos **1**, **2**, **3** e **6** contêm cloro na posição 4 e o substituinte na posição 8 é modificado. Como previsto anteriormente pelas formas canônicas o substituinte em 8 por ressonância blinda os carbonos 2, 5, 7 e 9.

Nos compostos **1**, **2** e **3** o substituinte cloro tem uma maior atuação por efeito mesomérico que os substituintes bromo e iodo respectivamente, como podemos observar na figura 32.

O gráfico a seguir apresenta as variações de deslocamento químico de carbono dos compostos **6** (4-cloro-8-*para*-metóxfenilquinolina), **2** (4-cloro-8-bromoquinolina) e **3** (4-cloro-8-iodoquinolina) em relação ao deslocamento químico dos carbonos da quinolina.

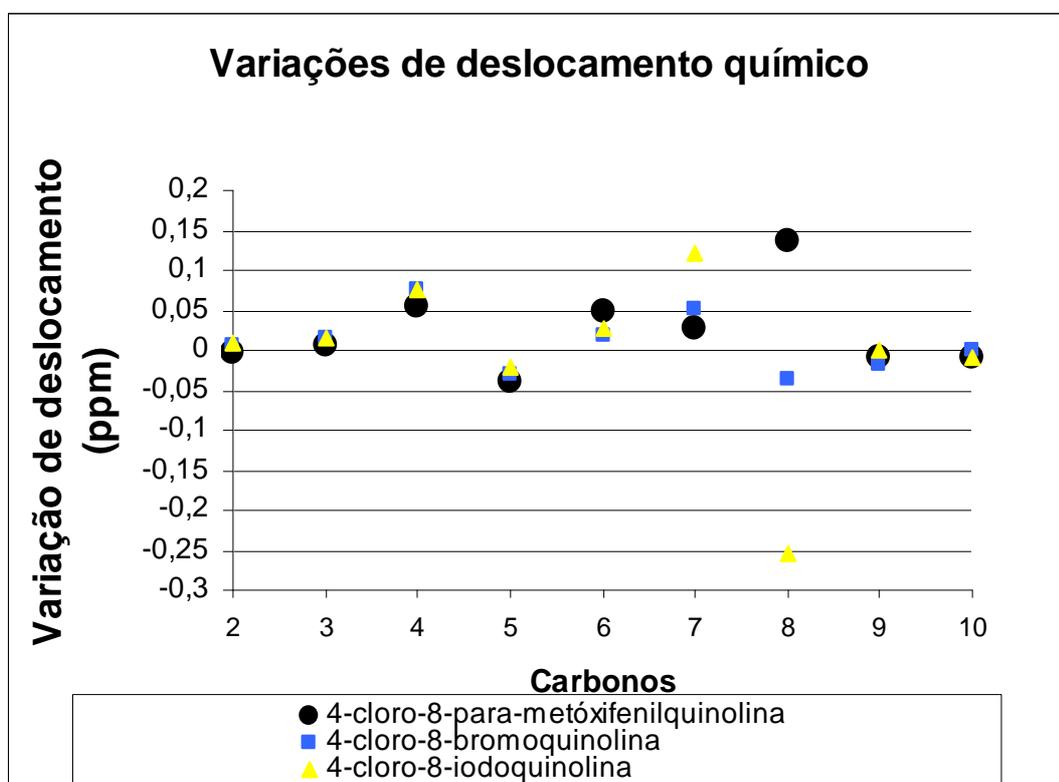


Figura 33. Gráfico das variações de deslocamento químico de ^{13}C em (ppm) em relação a quinolina.

O composto **6**, diferentemente dos citados primeiramente, não apresenta um halogênio na posição 8. O substituinte é o *para*-metóxfenil, ou seja, é o radical fenil com uma metoxila na posição *para*. Ambos substituintes são classificados como grupos ativadores.

Experimentalmente uma blindagem maior é proporcionada pelo *para*-metóxfenil nos carbonos 2 e 5. O carbono 7 apresenta uma blindagem maior do que a provocada pelo bromo quando esse é substituinte na posição 8.

Já no carbono 9, a blindagem é maior quando comparada àquela que o substituinte Iodo pode provocar.

O carbono *ipso*, nos compostos estudados, está sujeito à retirada ou doação de elétrons por meio de uma ligação σ por causa da eletronegatividade e polaridade das ligações nos grupos funcionais¹³. As blindagens ou desblindagens são resultantes de efeitos aditivos de ambos substituintes, mesmo assim é possível perceber a desblindagem do carbono *ipso* devido a eletronegatividade dos halogênios.

Quando avaliamos os compostos **7**, **9**, **10** e **11** a retirada de elétrons ocorre não só no carbono *ipso* como também no carbono da posição 8 e é atribuída ao efeito de ressonância.

O gráfico a seguir apresenta as variações de deslocamento químico de carbono dos compostos **2** (4-cloro-8-bromoquinolina) e **4** (4,8-dibromoquinolina) em relação ao deslocamento químico dos carbonos da quinolina.

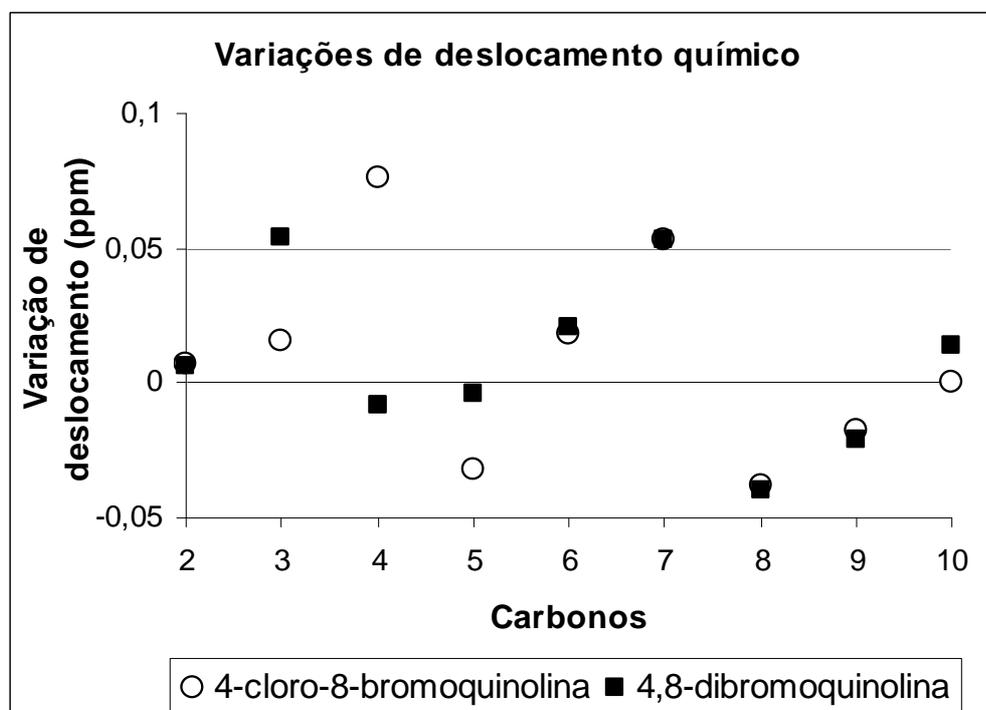


Figura 34. Gráfico das variações de deslocamento químico de ^{13}C em (ppm) em relação a quinolina.

Para os compostos **2** e **4**, o que ocorre é que o bromo é mantido na posição 8 e o substituinte na posição 4 é modificado. Neste caso, as blindagens que ocorrem são visualizadas pelas formas canônicas que o substituinte na posição 4 proporciona por efeito mesomérico. Com isso, os carbonos blindados são 3, 6 e 10. O substituinte cloro atua de forma mais intensa por efeito mesomérico que o substituinte bromo nos carbonos 3 e 10, como podemos observar na figura 34.

O gráfico abaixo apresenta as variações de deslocamento químico de carbono dos compostos **8** (4,8-di-*para*-metoxifenilquinolina), **9** (4,8-di-fenilquinolina) e **11** (4,8-di-*para*-toluilquinolina) em relação ao deslocamento químico dos carbonos da quinolina.

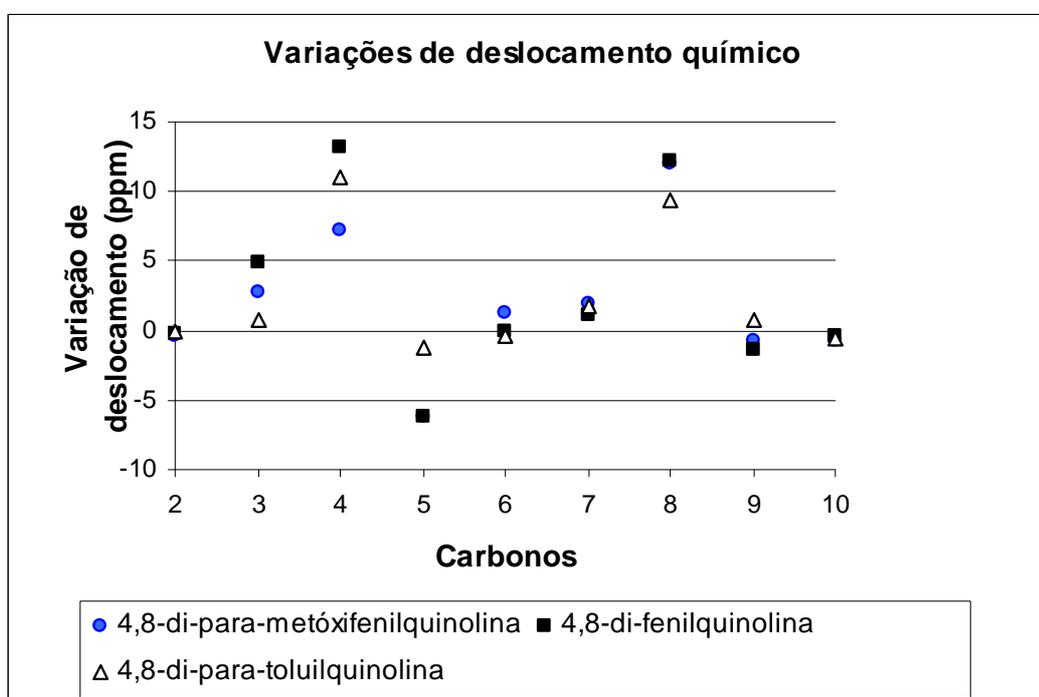


Figura 35. Gráfico das variações de deslocamento químico de ^{13}C em (ppm) em relação a quinolina.

Nos compostos **8**, **9** e **11**, os substituintes *para*-metoxifenil, *para*-toluil e fenil, nas posições 4 e 8, causam efeitos semelhantes nos carbonos da quinolina que foram estudados, como podemos verificar na figura 35.

Pode-se observar, que os efeitos provocados pelos substituintes na posição 4 são somados aos provocados pelos substituintes da posição 8. Os resultados imediatos, levando em consideração o fato anteriormente citado, são as blindagens dos carbonos das posições 2, 5, 9 e 10.

Desta maneira, confirma-se que os substituintes dos compostos **8**, **9** e **11** se comportam como grupos ativadores.

6.2. INFLUÊNCIA DO SUBSTITUINTE NOS VALORES DE T_1 DE ^{13}C

Foram medidos os valores de T_1 de ^{13}C dos compostos **1** (4,8-dicloroquinolina), **2** (4-cloro-8-bromoquinolina) e **3** (4-cloro-8-iodoquinolina), **4** (4,8-dibromoquinolina) e **5** (4-bromo-8-iodoquinolina).

Todos os substituintes interferiram na medida de T_1 e algumas análises dos resultados podem feitas.

Os carbonos 4, 8, 9 e 10 foram reconhecidos como núcleos de carbono que não estão ligados a hidrogênios, com tempos de relaxação mais longos, resultando em picos pouco intensos¹⁴, tal fato é apresentado na Tabela 10 que pode ser observada a seguir.

Tabela 10. Tempos de relaxação de carbonos dos compostos 1, 2, 3, 4 e 5.

| Composto | 1 | 3 | 2 | 4 | 5 |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | T_1 (s) |
| C-2 | 3.18 | 2.26 | 4.09 | 3.02 | 2.94 |
| C-3 | 3.17 | 1.92 | 2.69 | 2.54 | 2.76 |
| C-4 | 26.21 | 15.78 | 27.25 | 8.97 | 10.61 |
| C-5 | 3.06 | 1.94 | 3.14 | 2.65 | 2.60 |
| C-6 | 3.34 | 2.14 | 3.34 | 3.17 | 3.16 |
| C-7 | 2.82 | 1.91 | 2.68 | 2.63 | 2.65 |
| C-8 | 29.05 | 11.12 | 17.34 | 10.84 | 15.58 |
| C-9 | 27.60 | 16.02 | 23.28 | 20.13 | 27.92 |
| C-10 | 23.23 | 13.79 | 20.71 | 21.83 | 24.83 |

A alteração dos substituintes nas posições 4 e 8 nas quinolinas dissustituídas também altera o tempo de relaxação do carbono.

Estabelecendo o mesmo tipo de comparação que foi utilizado para os deslocamentos químicos, quando o substituinte cloro é mantido na posição 4 e o substituinte na posição 8 é alterado (Cl, Br, I, compostos **1**, **2** e **3**) observou-se que o maior tempo de relaxação para o carbono 8 foi medido no composto em que o cloro é o substituinte dessa posição.

O aumento do tempo de relaxação que o substituinte cloro provoca também pode ser considerado de uma maneira geral, pois o composto **1** apresentou os maiores tempos de relaxação, ou seja, o cloro influencia de

maneira intensa em todas as posições. Já o substituinte Iodo na posição 8, diminui os tempos de relaxação para a maioria dos carbonos e o substituinte bromo apresenta efeitos intermediários entre esses substituintes.

Conclui-se assim que a influência provocada por substituintes nas posições 4 e 8 se estende por todos os carbonos da molécula.

6.3. VALIDADE DO CRITÉRIO DA ADITIVIDADE NA ATRIBUIÇÃO DE SINAIS DE ^{13}C

O critério da aditividade se mostrou como uma ferramenta muito útil para identificação dos sinais de ^{13}C devido à proximidade dos valores experimentais e teóricos, mas como previsto anteriormente, alguns valores dos cálculos não foram coincidentes com os dados experimentais. As interações estéreas ou rearranjos eletrônicos estão presentes e desvios do critério da aditividade ocorreram, como no carbono 7 do composto **10**.

A seguir se encontram as tabelas 11 a 21 que apresentam os deslocamentos químicos calculados e experimentais (critério da aditividade) dos compostos estudados:

Tabela 11. Deslocamentos químicos (ppm) calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos (ppm) experimentais do composto **1**.

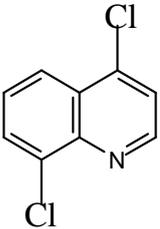
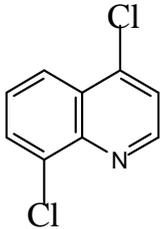
| |  calculado |  experimental | $\Delta\delta = \delta_{\text{exp.}} - \delta_{\text{calc}}$ |
|------|--|---|--|
| C-2 | 153.40 | 150.45 | -2.95 |
| C-3 | 124.10 | 122.33 | -1.77 |
| C-4 | 141.50 | 143.42 | 1.92 |
| C-5 | 125.00 | 123.55 | -1.45 |
| C-6 | 130.00 | 127.62 | -2.38 |
| C-7 | 132.50 | 130.83 | -1.67 |
| C-8 | 135.00 | 134.10 | -0.90 |
| C-9 | 148.40 | 145.40 | -3.00 |
| C-10 | 128.30 | 127.99 | -0.31 |

Tabela 12. Deslocamentos químicos (ppm) calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos (ppm) experimentais do composto **2**.

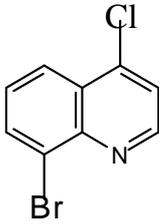
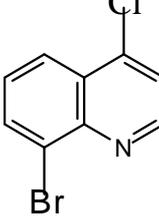
| |  Calculado |  experimental | $\Delta\delta = \delta_{\text{exp.}} - \delta_{\text{calc}}$ |
|------|--|---|--|
| C-2 | 153.60 | 150.74 | -2.86 |
| C-3 | 124.00 | 122.32 | -1.68 |
| C-4 | 141.60 | 143.35 | 1.75 |
| C-5 | 125.70 | 124.42 | -1.28 |
| C-6 | 130.20 | 128.15 | -2.05 |
| C-7 | 136.30 | 134.48 | -1.82 |
| C-8 | 125.80 | 125.43 | -0.37 |
| C-9 | 149.60 | 146.37 | -3.23 |
| C-10 | 128.30 | 128.03 | -0.27 |

Tabela 13. Deslocamentos químicos (ppm) calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos (ppm) experimentais do composto **3**.

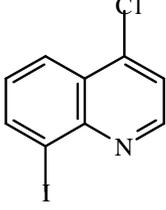
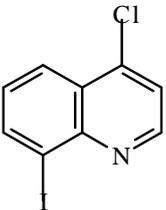
| |  calculado |  experimental | $\Delta\delta = \delta_{\text{exp.}} - \delta_{\text{calc.}}$ |
|------|--|---|---|
| C-2 | 150.80 | 150.81 | 0.01 |
| C-3 | 124.00 | 122.22 | -1.78 |
| C-4 | 141.80 | 143.22 | 1.42 |
| C-5 | 126.60 | 125.39 | -1.21 |
| C-6 | 130.80 | 128.89 | -1.91 |
| C-7 | 143.80 | 141.44 | -2.36 |
| C-8 | 102.50 | 103.76 | 1.26 |
| C-9 | 151.90 | 148.04 | -3.86 |
| C-10 | 127.70 | 127.17 | -0.53 |

Tabela 14. Deslocamentos químicos (ppm) calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos (ppm) experimentais do composto **4**.

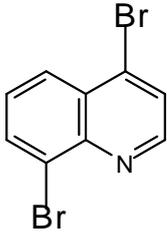
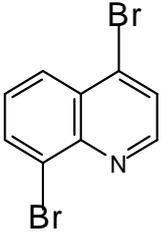
| |  Calculado |  experimental | $\Delta\delta = \delta_{\text{exp.}} - \delta_{\text{calc.}}$ |
|------|--|---|---|
| C-2 | 151.60 | 150.63 | -0.97 |
| C-3 | 124.84 | 126.24 | 1.40 |
| C-4 | 130.62 | 134.90 | 4.28 |
| C-5 | 125.39 | 127.19 | 1.80 |
| C-6 | 129.29 | 128.40 | -0.89 |
| C-7 | 133.45 | 134.55 | 1.10 |
| C-8 | 124.08 | 125.23 | 1.15 |
| C-9 | 152.60 | 145.96 | -6.64 |
| C-10 | 127.65 | 129.35 | 1.70 |

Tabela 15. Deslocamentos químicos (ppm) calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos (ppm) experimentais do composto **5**.

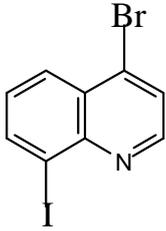
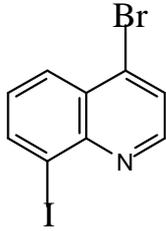
| |  calculado |  experimental | $\Delta\delta = \delta_{\text{exp.}} - \delta_{\text{calc.}}$ |
|------|--|---|---|
| C-2 | 151.30 | 150.80 | -0.50 |
| C-3 | 127.80 | 126.16 | -1.64 |
| C-4 | 132.60 | 134.62 | 2.02 |
| C-5 | 129.30 | 128.20 | -1.10 |
| C-6 | 131.00 | 129.13 | -1.87 |
| C-7 | 143.70 | 141.47 | -2.23 |
| C-8 | 102.60 | 103.78 | 1.18 |
| C-9 | 151.90 | 147.83 | -4.07 |
| C-10 | 128.90 | 128.52 | -0.38 |

Tabela 16. Deslocamentos químicos (ppm) calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos (ppm) experimentais do composto **6**.

| | <p>Cl OCH₃ Calculado</p> | <p>Cl OCH₃ experimental</p> | $\Delta\delta = \delta_{\text{exp.}} - \delta_{\text{calc}}$ |
|------|---|--|--|
| C-2 | 150.95 | 149.62 | -1.33 |
| C-3 | 123.55 | 121.37 | -2.18 |
| C-4 | 138.16 | 141.24 | 3.08 |
| C-5 | 124.06 | 123.55 | -0.51 |
| C-6 | 128.65 | 131.19 | 2.54 |
| C-7 | 132.25 | 132.06 | -0.19 |
| C-8 | 143.46 | 142.95 | -0.51 |
| C-9 | 148.45 | 147.32 | -1.13 |
| C-10 | 126.85 | 127.21 | 0.36 |

Tabela 17. Deslocamentos químicos (ppm) calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos (ppm) experimentais do composto **7**.

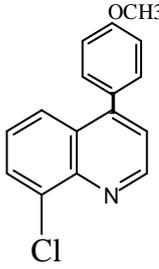
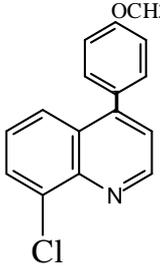
| |  calculado |  experimental | $\Delta\delta = \delta_{\text{exp.}} - \delta_{\text{calc}}$ |
|------|--|---|--|
| C-2 | 152.35 | 150.65 | -1.70 |
| C-3 | 123.85 | 122.38 | -1.47 |
| C-4 | 149.96 | 149.08 | -0.88 |
| C-5 | 124.60 | 125.47 | 0.87 |
| C-6 | 127.27 | 126.42 | -0.85 |
| C-7 | 131.95 | 131.05 | -0.90 |
| C-8 | 135.00 | 134.01 | -0.90 |
| C-9 | 146.95 | 145.19 | -1.76 |
| C-10 | 128.35 | 128.64 | 0.29 |

Tabela 18. Deslocamentos químicos (ppm) calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos (ppm) experimentais do composto **8**.

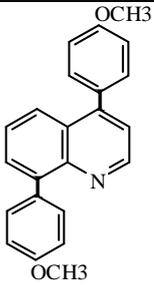
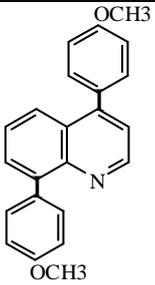
| |  OCH3 calculado |  OCH3 experimental | $\Delta\delta = \delta_{\text{exp.}} - \delta_{\text{calc}}$ |
|------|--|---|--|
| C-2 | 149.90 | 149.62 | -0.28 |
| C-3 | 123.30 | 123.55 | 0.25 |
| C-4 | 146.62 | 142.95 | -3.67 |
| C-5 | 123.66 | 121.36 | -2.30 |
| C-6 | 126.20 | 127.53 | 1.33 |
| C-7 | 131.70 | 131.18 | -0.52 |
| C-8 | 140.06 | 141.24 | 1.18 |
| C-9 | 147.00 | 147.32 | 0.32 |
| C-10 | 126.90 | 127.21 | 0.31 |

Tabela 19. Deslocamentos químicos (ppm) calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos (ppm) experimentais do composto **9**.

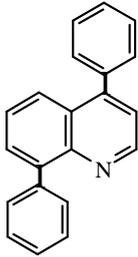
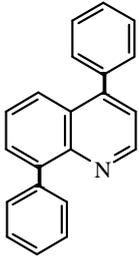
| |  calculado |  experimental | $\Delta\delta = \delta_{\text{exp.}} - \delta_{\text{calc}}$ |
|------|--|---|--|
| C-2 | 149.52 | 149.92 | 0.40 |
| C-3 | 123.36 | 121.51 | -1.85 |
| C-4 | 146.27 | 146.68 | 0.41 |
| C-5 | 124.86 | 126.41 | 1.55 |
| C-6 | 125.82 | 125.84 | 0.02 |
| C-7 | 131.76 | 130.91 | -0.85 |
| C-8 | 139.77 | 138.64 | -1.13 |
| C-9 | 146.69 | 148.79 | 2.10 |
| C-10 | 126.59 | 127.47 | 0.88 |

Tabela 20. Deslocamentos químicos (ppm) calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos (ppm) experimentais do composto **10**.

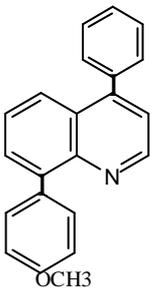
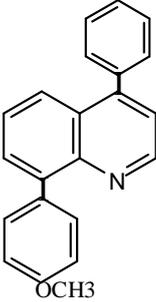
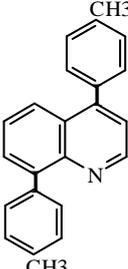
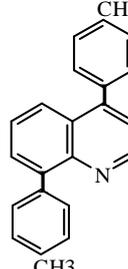
| |  OCH ₃ calculado |  OCH ₃ experimental | $\Delta\delta = \delta_{\text{exp.}} - \delta_{\text{calc}}$ |
|------|--|---|--|
| C-2 | 149.52 | 149.79 | 0.27 |
| C-3 | 123.39 | 121.47 | -1.92 |
| C-4 | 146.18 | 146.80 | 0.62 |
| C-5 | 124.66 | 125.42 | 0.76 |
| C-6 | 126.20 | 126.45 | 0.25 |
| C-7 | 121.67 | 132.03 | 10.36 |
| C-8 | 140.21 | 141.08 | 0.87 |
| C-9 | 146.63 | 148.77 | 2.14 |
| C-10 | 126.96 | 127.52 | 0.56 |

Tabela 21. Deslocamentos químicos (ppm) calculados com a aplicação do critério da aditividade e os deslocamentos químicos (ppm) experimentais do composto **11**.

| |  calculado |  experimental | $\Delta\delta = \delta_{\text{exp.}} - \delta_{\text{calc}}$ |
|------|--|---|--|
| C-2 | 149.02 | 149.84 | 0.82 |
| C-3 | 123.76 | 125.69 | 1.93 |
| C-4 | 147.87 | 148.84 | 0.97 |
| C-5 | 119.56 | 121.46 | 1.90 |
| C-6 | 125.32 | 126.31 | 0.99 |
| C-7 | 132.16 | 130.24 | -1.92 |
| C-8 | 146.67 | 146.79 | 0.12 |
| C-9 | 145.99 | 141.46 | -4.53 |
| C-10 | 125.89 | 127.59 | 1.70 |

A tabela 22 abaixo apresenta as variações de deslocamentos químicos em (ppm) das Quinolinas 4-X-8-Y-dissubstituídas

| I | X | Y | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | C-7 | C-8 | C-9 | C-10 |
|-----------|-----------------|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| 1 | Cl | Cl | 045 | 1.53 | 7.72 | -4.05 | 1.32 | 1.63 | 4.90 | -2.70 | -0.01 |
| 2 | Cl | Br | 0.74 | 1.52 | 7.65 | -3.18 | 1.85 | 5.28 | -3.77 | -1.73 | 0.03 |
| 3 | Cl | I | 0.81 | 1.42 | 7.52 | -2.21 | 2.59 | 12.24 | -25.44 | -0.06 | -0.83 |
| 4 | Br | Br | 0.63 | 5.44 | -0.8 | -0.41 | 2.10 | 5.35 | -3.97 | -2.14 | 1.35 |
| 5 | Br | I | 0.80 | 5.36 | -1.08 | 0.6 | 2.83 | 12.27 | -25.42 | -0.27 | 0.52 |
| 6 | Cl | p-OMePh | - 0.38 | 0.53 | 5.54 | -4.05 | 4.89 | 2.86 | 13.75 | -0.78 | -0.79 |
| 7 | p-OMePh | Cl | 0.65 | 1.58 | 13.38 | -2.13 | 0.12 | 1.85 | 4.81 | -2.91 | 0.64 |
| 8 | p-OmePh | p-OMePh | -0.38 | 2.75 | 7.25 | -6.24 | 1.23 | 1.98 | 12.04 | -0.78 | -0.79 |
| 9 | Ph | Ph | -0.08 | 0.71 | 10.88 | -1.19 | -0.46 | 1.71 | 9.44 | 0.69 | -0.53 |
| 10 | Ph | p-OMePh | -0.21 | 0.67 | 11.1 | -2.18 | 0.15 | 2.83 | 11.88 | 0.67 | -0.48 |
| 11 | p-toluil | p-toluil | -0.16 | 4.89 | 13.14 | -6.14 | 0.01 | 1.04 | 12.26 | -6.64 | -0.41 |

Tabela 22. Variações de deslocamentos químicos em ppm das Quinolinas 4-X-8-Y-dissubstituídas em relação a quinolina.

7. CONCLUSÃO

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear se mostrou como um método analítico eficiente para verificação de influências dos substituintes nos carbonos da quinolina.

Os métodos utilizados para identificação dos sinais como: constante de acoplamento nos espectros de RMN de ^1H , na determinação dos hidrogênios pertencentes a cada ciclo; a intensidade dos sinais e o princípio da aditividade para sinais de ^{13}C , auxiliaram na identificação dos carbonos estudados.

Os deslocamentos químicos teóricos determinados pelo critério da aditividade, como previsto por estudos anteriormente realizados com compostos aromáticos e confirmado neste trabalho, apresentaram valores próximos aos dos deslocamentos experimentais observados nos espectros. Por outro lado, efeitos que não podem ser calculados, como os estéricos, fizeram alguns valores apresentarem grandes desvios.

Contudo, podemos comprovar a aromaticidade dos compostos quinolínicos estudados, visto que a faixa de deslocamento químico observada ficou entre 100 ppm e 160 ppm, portanto compreendida na região de deslocamento químico de ^{13}C de compostos aromáticos e heteroaromáticos.

Nas quinolinas 4,8-dissubstituídas os efeitos provocados no deslocamento químico são resultantes da atuação de ambos os ligantes através de seus efeitos mesoméricos e indutivos de grosso modo.

Quando estabelecemos comparações entre os ligantes, com a ajuda gráfica, chegamos a algumas deduções quimicamente propostas, e podemos observar em quais carbonos os efeitos foram maiores.

As atuações dos substituintes nas posições 4 e 8 também foram relacionadas com os tempos de relaxação nos compostos halogenados e através desse estudo, verificou-se que os substituintes tanto na posição 4 como também na 8 aumentam o tempo de relaxação desses carbonos, fato que também está relacionado com a desblindagem provocada nos carbonos 4 e 8 nos mesmos compostos. O substituinte cloro atua de forma mais intensa no que diz respeito ao aumento do tempo de relaxação e desblindagem dos carbonos que a ele estão ligados.

8. ANEXOS

8.1. Anexo I

Tabela 23. Deslocamento químico ^{13}C (ppm) de naftalenos α -substituídos.

| X | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | C-7 | C-8 | C-9 | C-10 |
|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| H | 127.7 | 125.6 | 125.6 | 127.7 | 127.7 | 125.6 | 125.6 | 127.7 | 133.3 | 133.3 |
| F ^a | 159.4 | 110.2 | 126.6 | 124.7 | 128.5 | 127.8 | 127.2 | 120.8 | 124.3 | 135.9 |
| Cl ^a | 132.1 | 126.9 | 126.6 | 128.2 | 129.1 | 127.6 | 128.0 | 124.6 | 131.4 | 135.5 |
| Br ^a | 122.9 | 130.7 | 127.1 | 128.9 | 129.2 | 127.5 | 128.2 | 127.3 | 132.6 | 135.5 |
| I ^a | 99.6 | 138.2 | 127.7 | 129.8 | 129.4 | 127.5 | 128.5 | 132.4 | 134.9 | 134.9 |
| Me | 134.0 | 126.4 | 125.3 | 126.2 | 128.3 | 125.2 | 125.4 | 123.9 | 132.5 | 133.4 |
| OMe ^b | 155.3 | 103.6 | 125.7 | 120.1 | 127.3 | 126.2 | 125.0 | 121.9 | 125.5 | 134.4 |
| Fenil ^b | 140.3 | 126.9 | 125.3 | 127.6 | 126.0 | 127.2 | 125.7 | n.d | 131.7 | 133.8 |

^a em acetona- d_6 ; ^b em CDCl_3

8.2. Anexo II

Tabela 24. HMBC do composto 1.

| Carbonos/ δ (ppm) | HMBC |
|--------------------------|---------------|
| 4 (143.42) | H-2, H-3, H-5 |
| 8 (134.10) | H-6, H-7 |
| 9 (145.40) | H-7, H-5 |
| 10 (127.99) | H-3, H-6 |

8.3. Anexo III

Tabela 25. HSQC do composto 1.

| Carbonos/ δ (ppm) | HSQC |
|--------------------------|------|
| 2 (150.45) | H-2 |
| 3 (122.33) | H-3 |
| 5 (123.55) | H-5 |
| 6 (127.62) | H-6 |
| 7 (130.83) | H-7 |

8.4 Anexo IV

Tabela 26. COSY do composto 1.

| Hidrogênios | COSY |
|-------------|------|
| 2 | H-3 |
| 5 | H-7 |
| 7 | H-6 |
| 6 | H-5 |

9. BIBLIOGRAFIA

1. SILVA, Luiz Everson da. Heterociclos aromáticos nitrogenados: síntese e potencial quimioterápico. Departamento de Química, UFSC, 2006. 186 f.
2. <http://pt.wikipedia.org/wiki/Quinina> . Acesso em: 26/05/2008, 9:35.
3. GIL, Victor Manuel Simões; GERALDES, Carlos F. G. C. Ressonância magnética nuclear: fundamentos, métodos e aplicações. 2. ed. Lisboa: Fundação Calouste GulbenKian, 238-270, 2002.
4. ALLINGER, Norman L. Química orgânica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 230, 703, 704, 1978.
5. Spectral Database for Organic Compounds SDBS. Disponível em <http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi>. Acesso em: 15/03/2007, 14:10.
6. SILVERSTEIN, Robert Milton; WEBSTER, Francis X. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, c2001. 460p
7. HALLWASS, Fernando; RMN de naftalenos 1,4- e 1,4,8 - substituídos: estudo da interdependência do deslocamento químico e da constante de acoplamento com as propriedades do substituinte. Departamento de Química, UFSC, 1996. 80f.
8. OSBORNE, Alan G.; BULEY, Jill M.; CLARKE, Helen; DARKEN, Rachel C. H.; Price, Paul I. 2,4-dihaloquinolinas. Synthesis, orientation effects and proton and carbon-13 NMR spectral studies. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2747 – 2755, 1993.
9. BREITMAIER, E. Structure elucidation by NMR in organic chemistry : a practical guide. 3 ed. Chichester: J. Wiley, 11-14, 1993.

10. SEITA, J. ; DRAKENBERG, T.;SANDSTRÖM, j. Org. Magn. Reson.,11,239,1978.

- 11.HANSEN, P.E. Org. Magn. Reson., 12, 1979.

12. MCMURRY, John. Química orgânica. 6 ed São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 534-544, 2005.

13. SOLOMONS, T. W. Graham; LIN, Whei Oh. Química orgânica. 8. ed Rio de Janeiro: LTC, 2005- v.

14. ROBERTS, John D. ABCs of FT-NMR. Sausalito: University Science Books, 127, 2000.

AGRADECIMENTOS

- Ao Professor Miguel Soriano Balparda Caro – Orientador.
- Aos funcionários da Central de Análises do Departamento de Química da UFSC, onde foram feitos os espectros dos compostos estudados.
- Ao Professor Ricardo Rebello, que forneceu as quinolinas estudadas.
- A CAPES e ao CNPQ.
- Ao Departamento de estágios da UFSC que me contemplou com a bolsa de estágio.
- Aos meus familiares e amigos.