



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Claudiana Dotti

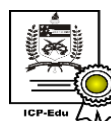
**SÍNTESE DE NOVAS POLIHIDROACRIDINODIONAS E ESTUDO DA SUA
FLUORESCÊNCIA EM SOLUÇÃO E EM MEIO CONFINADO**

Florianópolis
Junho/2024

Claudiana Dotti

SÍNTESE DE NOVAS POLIHIDROACRIDINODIONAS E SUA FLUORESCÊNCIA
EM SOLUÇÃO E EM MEIO CONFINADO

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao
curso de Química Bacharelado do Centro de
Ciências Físicas e Matemáticas da Universidade
Federal de Santa Catarina como requisito parcial
para a obtenção do título de Bacharel em Química



Documento assinado digitalmente

Claudiana Dotti

Data: 06/07/2024 12:22:29-0300

CPF: ***.778.689-**

Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>



Documento assinado digitalmente

Ricardo Ferreira Affeldt

Data: 06/07/2024 12:18:03-0300

CPF: ***.895.890-**

Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof.(a) Dr. Ricardo Ferreira Affeldt
Orientador

Florianópolis

Junho / 2024

Dotti, Claudiana

Síntese de novas polihidroacridinodionas e estudo da sua fluorescência em solução e em meio confinado / Claudiana Dotti ; orientador, Ricardo Ferreira Affeldt, 2024.

71 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Graduação em Química - Bacharelado, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Química - Bacharelado. 2. polihidroacridinodionas. 3. pilarareno. 4. fluorescência. 5. substrato-receptor. I. Affeldt, Ricardo Ferreira. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Química - Bacharelado. III. Título.

We may fall today, but still we persist.

Morgana (League of Legends)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço aos meus pais, por nunca duvidarem dos meus sonhos e sempre me apoiarem. Agradeço a toda minha família, que mesmo a 800 km de distância sempre estiveram por perto. Agradeço também a Dirce (in memoriam), por todas as conversas, apoio e conselhos. A minha namorada Iris, pela paciência, preocupação, e por sempre me escutar e me ajudar em momentos difíceis.

Sou muito grata a minha amiga Yasmin, por todo o companheirismo e momentos que passamos juntas dentro e fora do laboratório, sem você seria tudo muito mais difícil. Agradeço a todos os amigos que fiz durante o período da graduação e no LaCFI, mesmo que distantes, vocês foram muito importantes neste percurso.

Ao professor Ricardo, que me acolheu no LaCFI. Você é muito mais que um orientador, é um amigo incrível. Obrigada por todo conhecimento, confiança e incentivo, espero poder continuar caminhando contigo nesse projeto maravilhoso. Agradeço também a Isadora, pela confiança e ensinamentos sobre esse trabalho, você foi fundamental.

Um agradecimento especial à professora Daniela Z. Mezalira, por ter me ajudado a entrar na pesquisa, por ser a “*mãozinha*” que eu precisava, obrigada.

Um agradecimento especial à UFSC, aos professores do curso e à Central de Análises do Departamento de Química. Ao CNPq e à CAPES, pelo auxílio financeiro, e a todas as pessoas e amigos que de alguma forma contribuíram para onde estou e para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1 Reações Multicomponentes	12
2.2 1,4-dihidropiridinas	14
2.2.1 Mecanismo da Síntese de Hantzsch.....	14
2.2.2 Mecanismo de Síntese dos Derivados da Polihidroacridinodiona	17
2.3 Química Supramolecular e Sistema Substrato-Receptor	18
2.3.1 Pilararenos	20
2.4 Fluorescência de Compostos Orgânicos	21
3 OBJETIVOS	25
3.1 Objetivo geral	25
3.2 Objetivos específicos.....	25
3.3 Representação esquemática dos objetivos	25
4 METODOLOGIA.....	26
4.1 Materiais e métodos	26
4.1.1 Reagentes e Solventes.....	26
4.1.2 Caracterização	26
4.1.2 Espectroscopia de Fluorescência e na região do UV-Vis.....	27
4.2 Metodologia de Síntese das Polihidroacridinodionas.....	27
4.3 Metodologia de Caracterização dos Compostos obtidos	28
4.4 Metodologia de Estudo de Fluorescência	30
4.5 Metodologia de Estudo de Fluorescência em meio confinado	30
4.6 Segurança no Laboratório e Tratamento de Resíduos	31
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	32
5.1 Síntese dos derivados da Polihidroacridinodiona	32
5.2 Caracterização dos derivados R-PHA	33
5.2.1 Infravermelho.....	33
5.2.2 Ressonância Magnética Nuclear	34
5.2.3 Ponto de fusão e Análise Elementar CHNO/S	36
5.3 Estudo de Fluorescência dos Derivados da Polihidroacridinodiona	36
5.3.1 Medidas de absorvância na região UV-Vis	36
5.3.2 Medidas de Emissão de Fluorescência.....	39
5.4 Estudo de Fluorescência dos Derivados em Meio Confinado	41
5.4.1 Estudo de interação pilar[5]imidazol-PHA por titulação.....	42
5.4.2 Cinética de interação pilar[5]imidazol-PHA	43
5.4.3 Caracterização do possível complexo P[5]Im-2a' por RMN 1H e NOESY.....	44
5.4.4 Cálculos Teóricos	47
6 CONCLUSÃO.....	49
6 REFERÊNCIAS	50
7 ANEXOS.....	56

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Crescimento no número de publicações sobre reações multicomponentes por ano (1965 - Abril 2024).

Figura 2: 1,4-dihidropiridinas biologicamente ativas e comercializadas.

Figura 3: Mecanismo proposto para a condensação de Knoevenagel na formação de intermediário α,β -insaturado.

Figura 4: Mecanismo proposto para a formação de enamina.

Figura 5: Mecanismo proposto para a adição de Michael na obtenção do composto 1,4-dihidropiridínico.

Figura 6: Estrutura de dois derivados da 1,4-dihidropiridina.

Figura 7: Estrutura da acridina e seus derivados.

Figura 8: Esquema de formação dos derivados da acridinodiona.

Figura 9: Estruturas dos éteres de coroa (**a**) e ciclodextrinas (**b**).

Figura 10: Estrutura do Pilar[5]areno.

Figura 11: Interação calculada entre o pilar[5]piridínio e o fármaco mesalazina (em amarelo) por DFT e possível formação de complexo de inclusão observada por docking molecular.

Figura 12: Diagrama de Jablonski simplificado dos processos fotofísicos.

Figura 13: Representação do deslocamento de Stokes.

Figura 14: Representação de complexos interagindo com fluoróforo, formando um meio confinado.

Figura 15: Metodologia sintética das **R-PHA's** utilizando maghemita como catalisador.

Figura 16: Espectro na região do infravermelho do composto **2a'**.

Figura 17: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **2a'**.

Figura 18: Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) do composto **2a'**.

Figura 19: Estrutura da polihidroacridinodiona e os derivados obtidos.

Figura 20: Espectros de absorvância dos compostos **1-4a'** em DMSO, etanol, 1,4-dioxano e diclorometano, na concentração de $7 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$.

Figura 21: Espectros de emissão de fluorescência dos compostos **1-4a'** em DMSO, etanol, 1,4-dioxano e diclorometano, na concentração de $7 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$ e slit 5x5.

Figura 22: Espectros de emissão e excitação de fluorescência da estrutura **2a'** em etanol, representando a presença de confôrmeros no estado excitado. Excitação de fluorescência realizada com os dois comprimentos de onda obtidos pelo *Multiple Peak Fit* do software Origin 9.0.

Figura 23: aumento da concentração de pilar[5]imidazol em solução dos derivados de **PHA** $7 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$ em etanol, com slit 5, com monitoramento na emissão de fluorescência da **PHA** (422 a 427 nm).

Figura 24: aumento da concentração de **R-PHA** em solução de pilar[5]imidazol $7 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$ em etanol, com slit 5, com monitoramento na intensidade de fluorescência de **P[5]Im** em 327 nm.

Figura 25: Espectroscopia de RMN ^1H das estruturas **P[5]Im**, **2a'** e **P[5]Im-2a'** utilizando metanol deuterado como solvente.

Figura 26: Espectroscopia de RMN ^1H 2D - NOESY do possível complexo **P[5]Im-2a'**, utilizando metanol deuterado.

Figura 27: Diferentes poses do *docking* molecular realizado para a estrutura **2a'** como ligante e o pilar[5]imidazol como macromolécula.

Figura 28: Interações calculadas por docking de ranking #3 que estão presentes no RMN NOESY do complexo **P[5]Im-2a'**, conforme **Tabela 9**.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Reações multicomponentes.

Tabela 2: Caracterização dos derivados de **PHA** sintetizados.

Tabela 3: Condições reacionais de síntese dos derivados de **PHA** e rendimentos.

Tabela 4: Intervalos da temperatura de ponto de fusão e valores referentes a análise elementar (em porcentagem) dos derivados de acridinodiona.

Tabela 5: Dados de comprimento de onda máximo de absorção e coeficiente de absortividade molar obtidos nas medidas de espectroscopia UV-Vis para os compostos **1-4a'**. ($\epsilon = \text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$).

Tabela 6: Dados de comprimento de onda máximo de emissão nas medidas de espectroscopia de fluorescência e deslocamento de Stokes para os compostos **1-4a'**, em slit 5x5.

Tabela 7: Deslocamentos químicos de interação **2a'-P[5]Im** e **P[5]Im-P[5]Im**.

Tabela 8: Menor valor de energia de ligação obtido pelo docking molecular para cada um dos possíveis complexos.

LISTA DE ABREVIATURAS

DNA - Ácido desoxirribonucleico

CHNS/O - Análise elementar de carbono, hidrogênio, nitrogênio, enxofre/oxigênio

CD - Ciclodextrina

ϵ - Coeficiente de absorvidade molar

λ_{abs} - Comprimento de onda de absorvância

λ_{em} - Comprimento de onda de emissão de fluorescência

$\lambda_{\text{máx}}$ - Comprimento de onda máximo

CCD - Cromatografia de camada delgada

DQ-UFSC - Departamento de Química da UFSC

R-PHA - Derivados de polihidroacridinodiona

$\Delta\delta$ - Deslocamento químico

ΔST - Deslocamento de Stokes

DMSO - Dimetilsulfóxido

DMSO-d6 - Dimetilsulfóxido com 6 hidrogênios deuterado

NOESY - Espectroscopia nuclear de hidrogênio bidimensional de efeito Overhauser

IV - Infravermelho

LaCFI - Laboratório de Catálise e Fenômenos Interfaciais

CD₃OD - Metanol deuterado

P[5]Im - Pilar[5]imidazol

PHA - Polihidroacridinodiona

RMN ¹³C - Ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN ¹H - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

DFT - Teoria do funcional de densidade

UV-Vis - Ultravioleta-visível

RESUMO

Os compostos heterocíclicos nitrogenados estão presentes na nossa vida nas suas mais diversas formas, dentre eles estão os derivados da polihidroacridinodiona, derivados de 1,4-dihidropiridinas, importantes moléculas bioativas. Os pilararenos são uma recente classe de macrociclos que permitem a complexação com outras moléculas por meio do sistema substrato-receptor, permitindo uma série de aplicações. Neste trabalho foram sintetizados diferentes derivados de polihidroacridinodionas através de reação multicomponente pelo método de Hantzsch, utilizando a maghemita (γ -Fe₂O₃) como catalisador, com rendimentos de **40 a 91%**, e também realizado o estudo de interação com o macrociclo pilar[5]imidazol. A obtenção de 4 derivados da polihidroacridinodiona foi confirmada pelas técnicas de caracterização IV, RMN ¹H e ¹³C e CHNS/O, e por serem moléculas fotoativas, o estudo de suas propriedades fotofísicas por espectroscopia de UV-Vis e fluorescência também foi realizado. O estudo de interação do macrociclo pilar[5]imidazol com os derivados de polihidroacridinodiona foi realizado por meio de espectroscopia de fluorescência, além de caracterizações por RMN ¹H de duas dimensões NOESY e cálculos teóricos de *docking* molecular. A fim de compreender os resultados obtidos, é necessário efetuar experimentos complementares.

Palavras-chave: polihidroacridinodionas, pilarareno, fluorescência, substrato-receptor.

1 INTRODUÇÃO

As polihidroacridinodionas (**PHA**) são um grupo de heterociclos planares cuja atividade antitumoral se mostra promissora, apresentam propriedades antibacterianas e analgésicas, e também um potencial agente intercalante de DNA devido a sua geometria planar. O câncer é um problema de saúde pública que afeta boa parte da população mundial, e neste contexto, a química medicinal tem como objetivo o planejamento, síntese e otimização de compostos biologicamente ativos e busca alternativas aos fármacos já existentes.

A química supramolecular é baseada nas interações de macromoléculas com moléculas pequenas por meio de um sistema substrato-receptor, permitindo a formação de diversos complexos. Este tipo de sistema é utilizado para descrever a ação de biomoléculas no organismo, como as enzimas.

Os pilararenos são uma nova classe de macromoléculas e foram sintetizadas pela primeira vez por Ogoshi em 2008. Essas estruturas possuem uma cavidade, sendo possível formar complexos de inclusão com outras moléculas. Devido a essa característica, os pilararenos e macromoléculas em geral possuem diversas aplicações, como por exemplo serem carreadores de fármacos em um sistema *drug-delivery*.

Dentro desse contexto, o presente estudo visa sintetizar, purificar e caracterizar diferentes polihidroacridinodionas inéditas na literatura e analisar a interação com o macrociclo pilar[5]imidazol através de estudos envolvendo espectrofotometria e espectrofluorimetria.

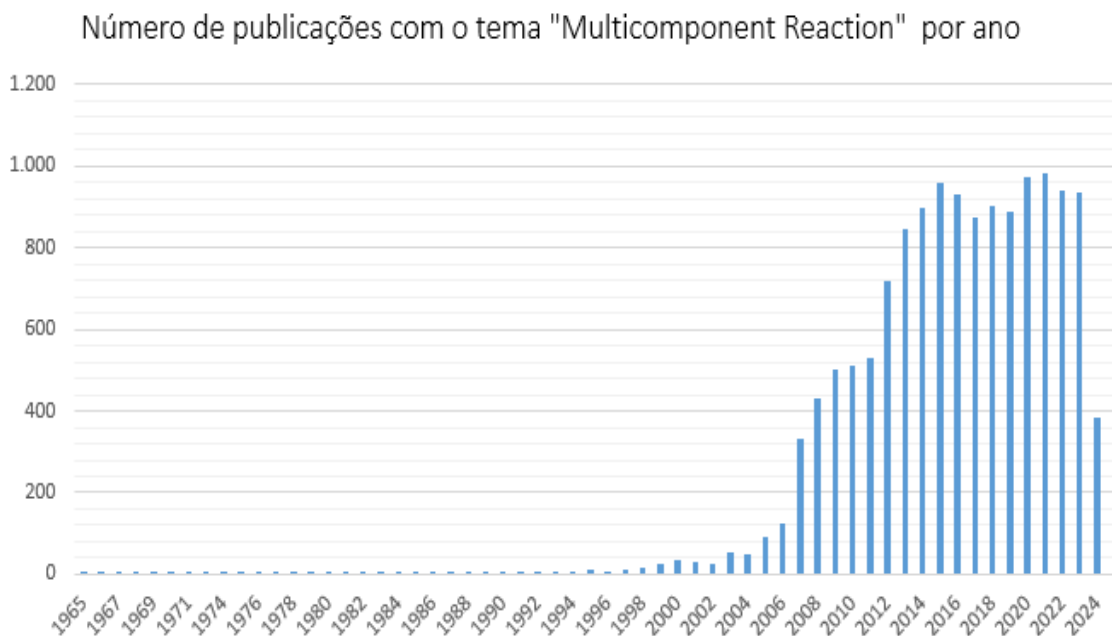
2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Reações Multicomponentes

A busca pelo desenvolvimento de processos químicos eficientes e ambientalmente seguros vem tornando a síntese orgânica uma prática cada vez mais sustentável e em conformidade com alguns dos princípios da Química Verde.¹ As reações multicomponentes têm sido vistas como um exemplo de síntese ideal, por apresentarem número reduzido de etapas, gerando menos resíduos e uma maior eficiência de síntese.²

Através de uma variação sistemática de reagentes é possível produzir uma grande diversidade de moléculas, as quais podem apresentar atividade biológica ou serem modificadas para tal fim.³ Ao longo dos anos, a síntese utilizando reações multicomponentes ganhou cada vez mais espaço e relevância (**Figura 1**), principalmente para compostos heterocíclicos nitrogenados.⁴

Figura 1: Crescimento no número de publicações sobre reações multicomponentes por ano (1965 - Abril 2024). Números obtidos pela base de dados SciFinder.



As estruturas heterocíclicas com nitrogênio são amplamente sintetizadas por reações multicomponentes e possuem capacidade de intercalação reversível com os pares de bases nitrogenadas do DNA, resultando em possíveis propriedades

biológicas e medicinais, como antibacterianas, convulsivas, inflamatórias, cancerígenas e também propriedades analgésicas, sendo de grande importância para a indústria farmacêutica.⁵

A primeira reação multicomponente relatada na literatura foi a de Strecker em 1850, produzindo aminoácidos pela condensação de aldeídos com amônia e cianeto de hidrogênio.^{6,7} Depois dele surgiram inúmeras metodologias clássicas, sendo elas hoje amplamente utilizadas na síntese orgânica como Hantzsch, Biginelli, Mannich, Passerini e Ugi, além de outros não citados (**Tabela 1**).

Tabela 1: Reações multicomponentes (Adaptado de Rogerio, K. R *et al*²).

Reação	Esquema da reação
Strecker (1850)	$\text{R}-\text{CHO} + \text{NH}_3 + \text{HCN} \rightarrow \text{R}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
Hantzsch (1882)	$\text{R}-\text{CHO} + \text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOEt} + \text{R}-\text{NH}_4^+ \rightarrow \text{Product}$
Biginelli (1891)	$\text{R}-\text{CHO} + \text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOEt} + \text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{X})-\text{NH}_2 \rightarrow \text{Product}$
Mannich (1917)	$\text{R}^1-\text{NH}-\text{R}^2 + \text{R}^3-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4 + \text{R}^6-\text{CHO} \rightarrow \text{Product}$
Passerini (1921)	$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2 + \text{R}^3-\text{N}_2^+ + \text{R}^4-\text{COOH} \rightarrow \text{Product}$
Ugi (1959)	$\text{R}^1-\text{N}_2^+ + \text{R}^2-\text{COOH} + \text{R}^3-\text{NH}_2 + \text{R}^4-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^5 \rightarrow \text{Product}$

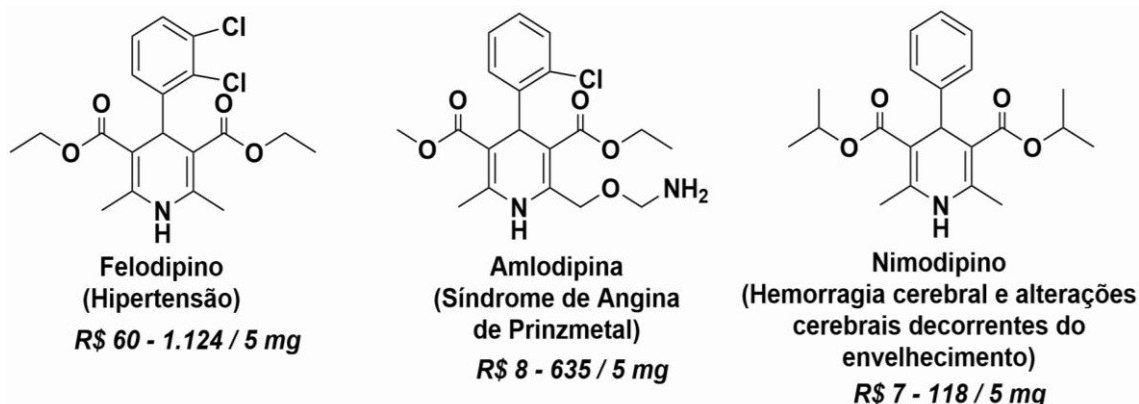
As reações multicomponentes possuem um alto poder exploratório, onde a combinação de três ou mais reagentes formam um produto com grande economia atômica. Ou seja, há um baixo desperdício de reagentes uma vez que o composto

obtido é formado pela incorporação de átomos de todos os reagentes devido sua seletividade e alta convergência, onde o rendimento global é maximizado para o mínimo de etapas possíveis.⁸

2.2 1,4-dihidropiridinas

Em 1882, Arthur Hantzsch criou uma nova classe de compostos heterocíclicos nitrogenados, as 1,4-dihidropiridinas.⁹ Estas moléculas apresentam uma grande variedade de ações biológicas de interesse da área farmacêutica, como bloqueadores dos canais de cálcio, atividades antitumorais e antiinflamatórias.¹⁰ Mais de 12 medicamentos comercializados no mundo todo são da classe das dihidropiridinas, como Felodipino, Amlodipina e Nimodipina (**Figura 2**).

Figura 2: 1,4-dihidropiridinas biologicamente ativas e comercializadas.¹¹



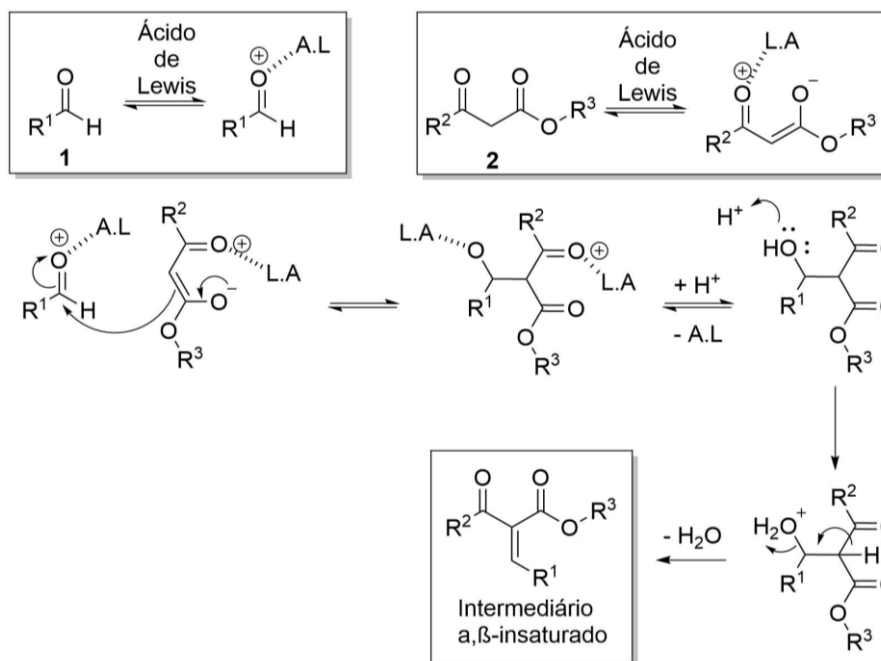
2.2.1 Mecanismo da Síntese de Hantzsch

A síntese geral das dihidropiridinas pela reação de Hantzsch, consiste em três etapas e três componentes: um equivalente de aldeído (alifático, aromático, heterocíclico ou α,β -insaturado); dois equivalentes de um β -cetoéster (cíclico ou acíclico, β -cetoaldeído ou uma 1,3-dicetona); e três equivalentes de amônia ou aminas primárias.¹²

O mecanismo de reação proposto consiste em uma condensação de Knoevenagel entre o aldeído (**1**) e o respectivo β -cetoéster (**2**), para formação de um primeiro intermediário α,β -insaturado (**Figura 3**).¹³ Essa condensação aldólica ocorre utilizando compostos em que o grupo metilênico está ativado por dois grupos retiradores de elétrons¹⁴, e os aldeídos utilizados precisam ser capazes de se

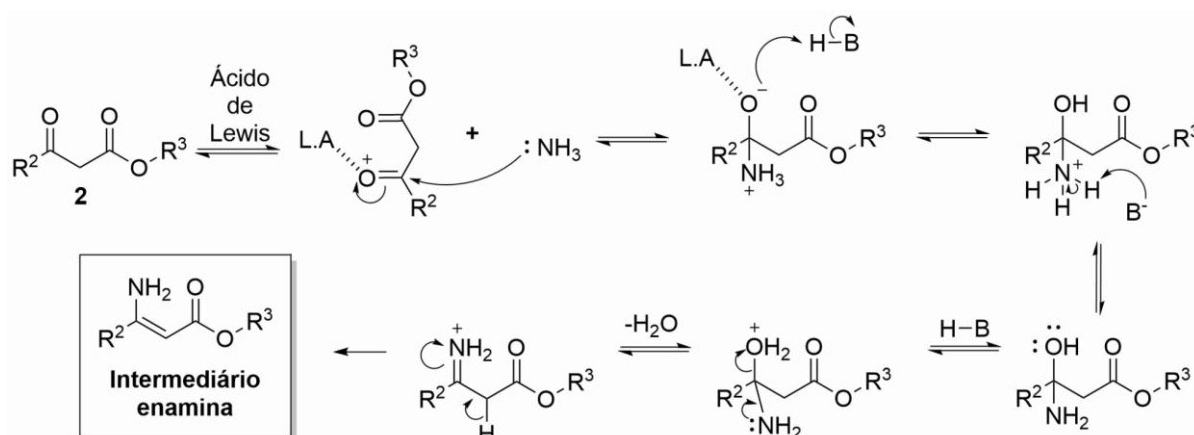
posicionar no carbono sp^3 do anel central, ou seja, não podem ser estericamente impedidos.¹⁵

Figura 3: Mecanismo proposto para a condensação de Knoevenagel na formação de intermediário α,β -insaturado.¹⁶



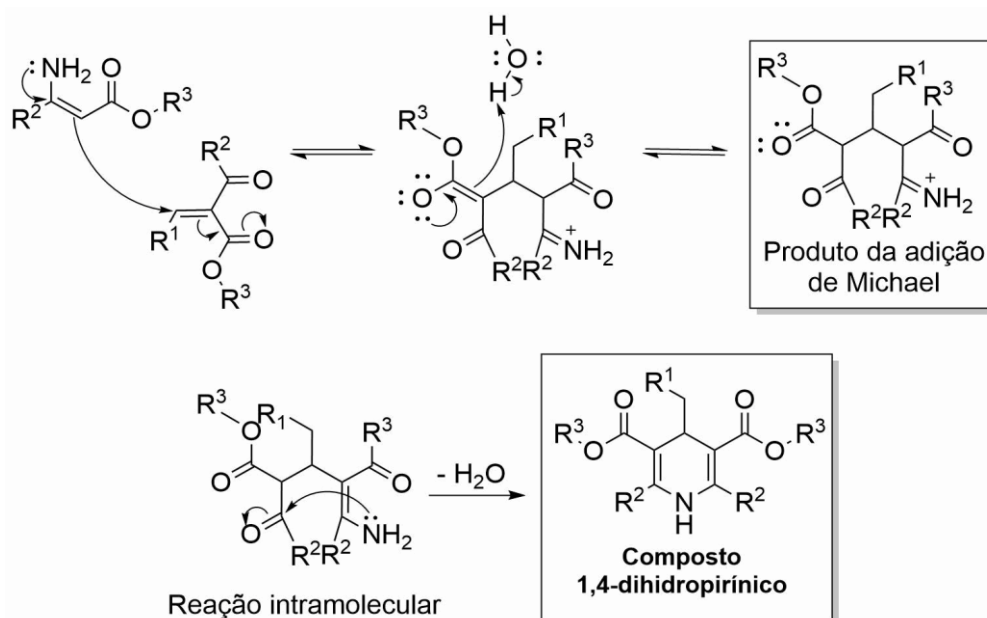
A segunda etapa corresponde à formação de uma enamina, o segundo intermediário, devido à adição nucleofílica da amônia ao segundo equivalente β -cetoéster (2) (**Figura 4**).¹³ Quando uma amina reage com um aldeído ou uma cetona, ocorre a remoção de um próton no carbono- α da substância derivada do substrato carbonilado¹⁸.

Figura 4: Mecanismo proposto para a formação de enamina.¹⁶



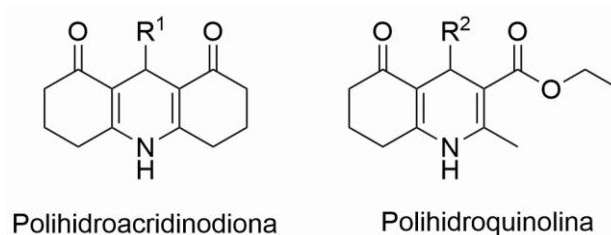
A terceira etapa se trata da Adição de Michael, a etapa determinante da reação (**Figura 5**). A enamina é adicionada no carbono da substância carbonilada α,β -insaturada, e o carbono- α captura um próton do solvente. Esta reação também é conhecida como **reação de enamina de Stork**¹⁸. Em seguida, ocorre a alquilação do carbono- β do composto cetoéster, levando a condensação dos intermediários¹³ e assim temos a formação do produto 1,4-dihidropiridínico.

Figura 5: Mecanismo proposto para a adição de Michael na obtenção do composto 1,4-dihidropiridínico.¹⁷



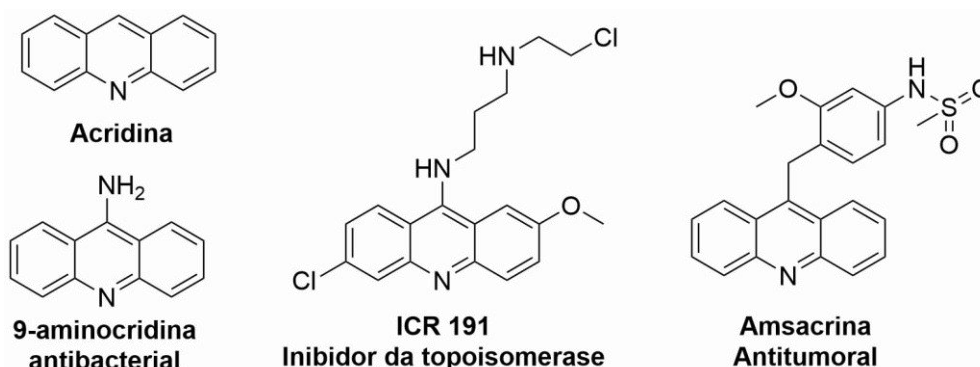
Este procedimento engloba os compostos 1,4-dihidropiridínicos simétricos, permitindo a obtenção de classes derivadas, como as polihidroacridinodionas - **PHA** (**Figura 6**). Existem também, inúmeras metodologias na literatura para a síntese de compostos análogos não simétricos, como por exemplo a polihidroquinolina.¹⁷

Figura 6: Estrutura de dois derivados da 1,4-dihidropiridina.



A polihidroacridinodiona (**PHA**) é um derivado dihidropiridínico semelhante acridina (**Figura 7**), com um núcleo central composto de três anéis conjugados, com o grupo $-\text{CH}$ do anel central substituído por um nitrogênio.¹⁷ Compostos derivados da acridina apresentam vasta atividade farmacológica, possuindo atividade antimalária¹⁹, antibacteriana²⁰ e antitumoral²⁰, graças a sua estrutura planar ter a capacidade de intercalar reversivelmente com os pares de bases nitrogenadas consecutivas do DNA.^{21,22}

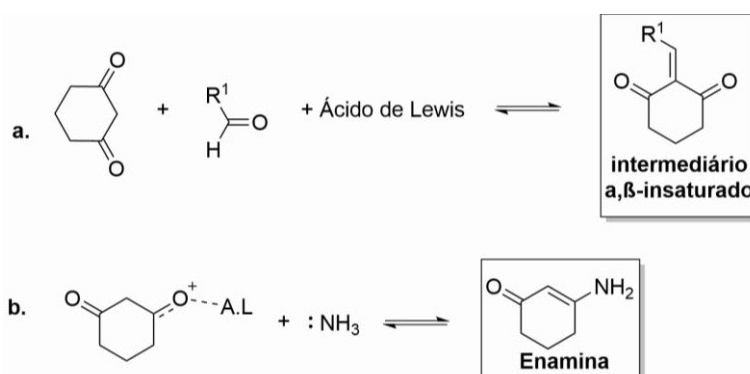
Figura 7: Estrutura da acridina e seus derivados.

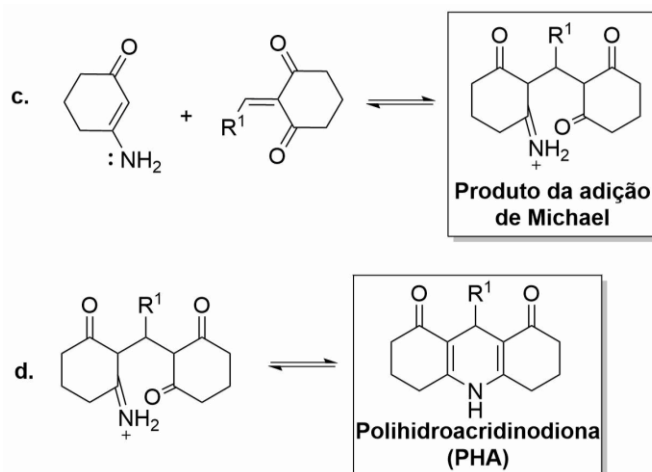


2.2.2 Mecanismo de Síntese dos Derivados da Polihidroacridinodiona

As **PHA's** seguem o mesmo mecanismo da obtenção de derivados 1,4-dihidropiridínicos, onde são utilizados um aldeído capaz de se posicionar no carbono sp^3 do anel central, 2 equivalentes de 1,3-ciclohexanodiona para a condensação de Knoevenagel e formação da enamina. Após a formação dos dois intermediários, ocorre uma adição de Michael, seguida de uma reação intramolecular entre os grupos amino e carbonila¹⁷ (**Figura 8**).

Figura 8: Esquema de formação dos derivados da acridinodiona.





Em trabalhos anteriores do grupo de pesquisa, foi realizada a otimização de condições reacionais da síntese das 1,4-dihidropiridinas utilizando um catalisador heterogêneo de baixo custo, a maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Esse material possui propriedades superparamagnéticas e um método simples de separação do meio reacional, sendo possível o seu reuso.²³

2.3 Química Supramolecular e Sistema Substrato-Receptor

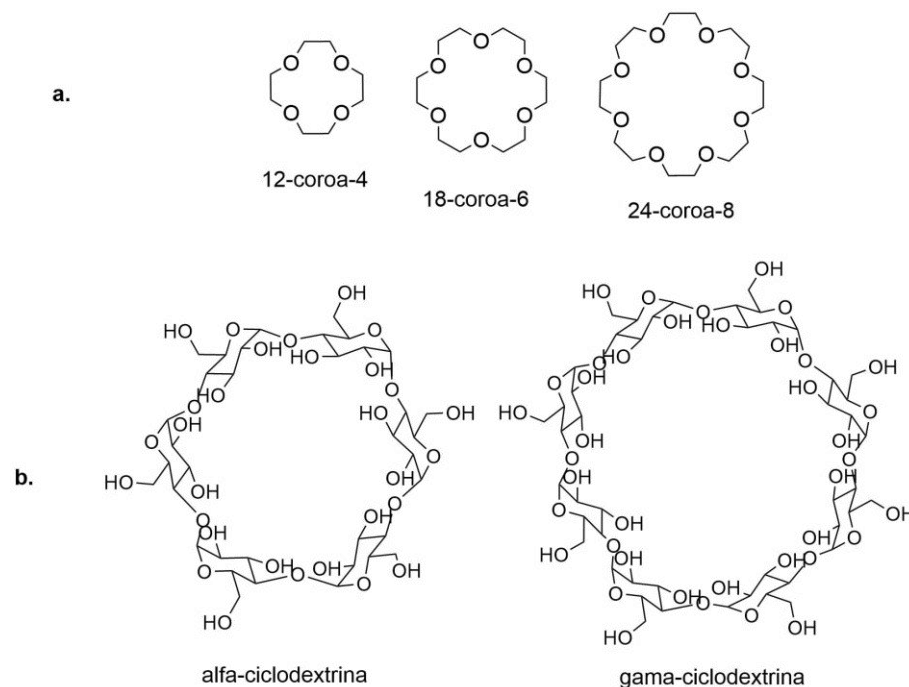
A química supramolecular é definida em diversos termos, como a química além da molécula e a química das ligações intermoleculares, possuindo como principal objetivo e foco o desenvolvimento de novos sistemas funcionais através de interações não covalentes, visando uma junção das áreas de macromoléculas e associações moleculares.²⁴

A disposição das moléculas macrocíclicas é baseada em monômeros conectados de forma a gerar uma estrutura cíclica, podendo envolver uma ou mais moléculas de menor tamanho em seu interior, formando um sistema denominado substrato-receptor. Nestes sistemas, o receptor é normalmente uma macromolécula que possui uma cavidade ou grupos funcionais que possam “acomodar” o substrato.²⁵

Um dos primeiros exemplos de receptores descritos na literatura, foram os éteres coroa (**Figura 9.a**), uma vez que estes são capazes de se ligar seletivamente a íons específicos, sendo utilizados para reconhecimento molecular.²⁶ As ciclodextrinas (**CD's**) são outro exemplo mais atual de receptores, constituídas por 6, 7 e 8 unidades de glicose (estruturas conhecidas como α , β e γ -ciclodextrinas) (**Figura 9.b**).²⁷

A presença das hidroxilas livres na parte externa das CD's confere a essas moléculas um caráter hidrofílico possibilitando a utilização desses compostos na formação de complexos de inclusão.²⁸

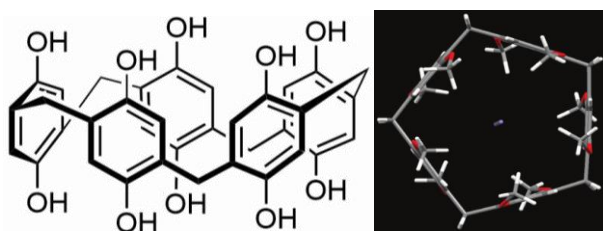
Figura 9: Estruturas dos éteres de coroa (a) e ciclodextrinas (b).



2.3.1 Pilararenos

Os pilararenos surgiram como uma nova e importante classe de compostos macrocíclicos desde a sua descoberta em 2008 por Ogoshi²⁹, com aplicações potenciais em farmacologia, bioquímica e medicina.³⁰ São formados basicamente por unidades de derivados de hidroquinona ligadas por pontes de metileno, formando uma estrutura totalmente simétrica pentagonal (pilar[5]areno - **Figura 10**) ou hexagonal (pilar[6]areno) dependendo do número de unidades de hidroquinona.

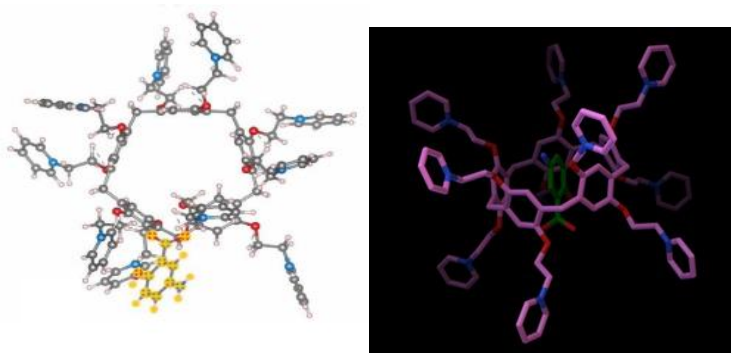
Figura 10: Estrutura do Pilar[5]areno.³¹



A estrutura dos pilararenos também podem ser facilmente modificadas com grupos funcionais, surgindo novos tipos de interações, sendo uma vantagem frente às ciclodextrinas.³² Assim, os pilararenos vem apresentando muitas aplicações semelhantes como por exemplo no carregamento de fármacos. Sua estrutura é rígida e possui cavidades hidrofóbicas e ricas em elétrons capazes de formar complexos supramoleculares de ordem superior, como por exemplo vesículas.³³

Em trabalhos recentes do grupo de pesquisa, foi determinada a interação do pilar[5]piridínio com o fármaco mesalazina (**Figura 11**), importante princípio ativo no tratamento de doenças gastrointestinais, através de espectrofotometria na região do UV-Vis e emissão de fluorescência, além de cálculos computacionais.^{34,35,36}

Figura 11: Interação calculada³³ entre o pilar[5]piridínio e o fármaco mesalazina (em amarelo) por DFT e possível formação de complexo de inclusão observada por *docking* molecular³⁴.



Recentemente, uma gama de macrociclos foram investigados com relação à indução de apoptose celular em linhagens tumorais. Os pilar[6]arenos demonstraram elevada capacidade de inibir a fosforilação de tirosinas presentes em proteínas justamente por formar complexos de inclusão com o resíduo aromático, protegendo-o da reação.³⁷

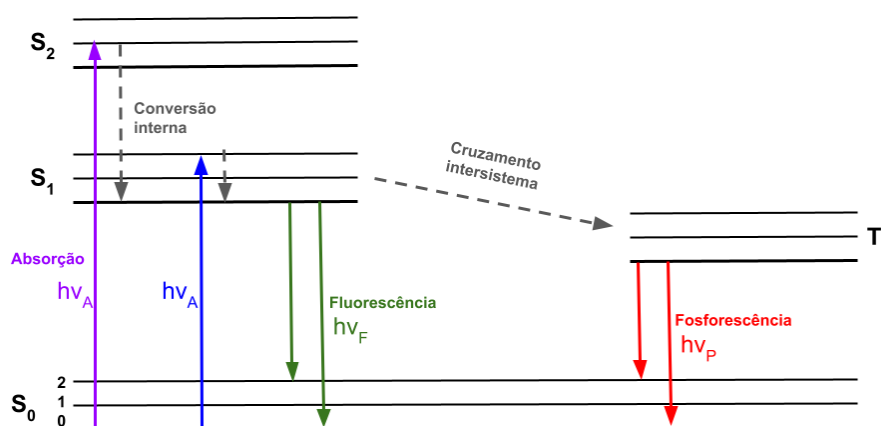
2.4 Fluorescência de Compostos Orgânicos

Luminescência é o fenômeno de emissão de luz de qualquer substância, e ocorre a partir de estados eletronicamente excitados. Este fenômeno é dividido em duas categorias, fluorescência e fosforescência, dependendo da natureza do estado excitado.³⁸ A fluorescência molecular é amplamente utilizada na ciência física,

química, biológica e na medicina como sondas indicadoras, sensores e rastreadores para fornecer informações sobre parâmetros físicos ou químicos.³⁹

Um elétron é promovido a um estado excitado, e ao retornar para o estado fundamental ocorre a emissão de um fóton na ordem de 10^8 s^{-1} .³⁸ Os processos que ocorrem entre a absorção e a emissão de luz são normalmente ilustrados pelo diagrama de Jablonski (**Figura 12**).

Figura 12: Diagrama de Jablonski simplificado dos processos fotofísicos. (Adaptado de LAKOWICZ³⁸).

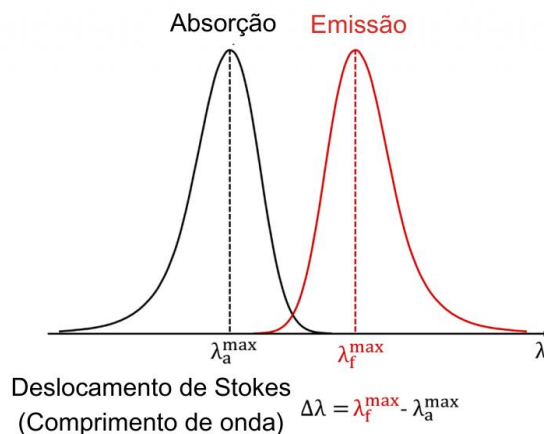


O diagrama revela que a energia de emissão é tipicamente menor que a da absorção, de modo que, a fluorescência ocorre em energias mais baixas ou comprimentos de onda maiores.³⁸ Esse comportamento foi evidenciado por Stokes³⁹, onde geralmente são evidenciados vários processos moleculares, como relaxamento vibracional, conversão interna, cruzamento entre sistema, fluorescência ou fosforescência.⁴⁰

Após a absorção da luz, vários processos podem ocorrer. Um fluoróforo geralmente é excitado para um alto nível vibracional de S₁ ou S₂ e relaxam até o nível S₀. Em algumas raras exceções, as moléculas relaxam rapidamente até o nível vibracional mais baixo de S₁ e esse processo é chamado conversão interna e geralmente ocorre dentro de 10^{-12} s ou menos.³⁸

A correlação entre a diferença do comprimento de onda máximo de absorção e o de emissão é resultado do deslocamento de Stokes (**Figura 13**), que representa a perda de energia do estado excitado para o estado fundamental ao emitir energia.^{38,41}

Figura 13: Representação do deslocamento de Stokes. (Adaptado de Valeur, B. *et al*⁴⁰).



As perdas de energia entre a excitação e a emissão são observadas universalmente para moléculas fluorescentes em solução. Uma causa comum da mudança de Stokes é o rápido decaimento para o nível vibracional mais baixo de S_1 . Além disso, os fluoróforos podem exibir diferentes deslocamentos de Stokes devido a efeitos de solvente, reações de estado excitado, formação de complexos ou transferência de energia.^{38,42}

A emissão de uma molécula ocorre em uma energia ainda mais baixa devido à estabilização do estado excitado em solventes polares. Normalmente, o fluoróforo tem um momento de dipolo maior no estado excitado (S_1) do que no estado fundamental. Após a excitação, os dipolos do solvente podem se reorientar em torno do estado excitado, e o excesso de energia é rapidamente perdido para o solvente. À medida que a polaridade do solvente aumenta, ocorre a emissão em energias mais baixas ou comprimentos de onda mais longos.³⁸

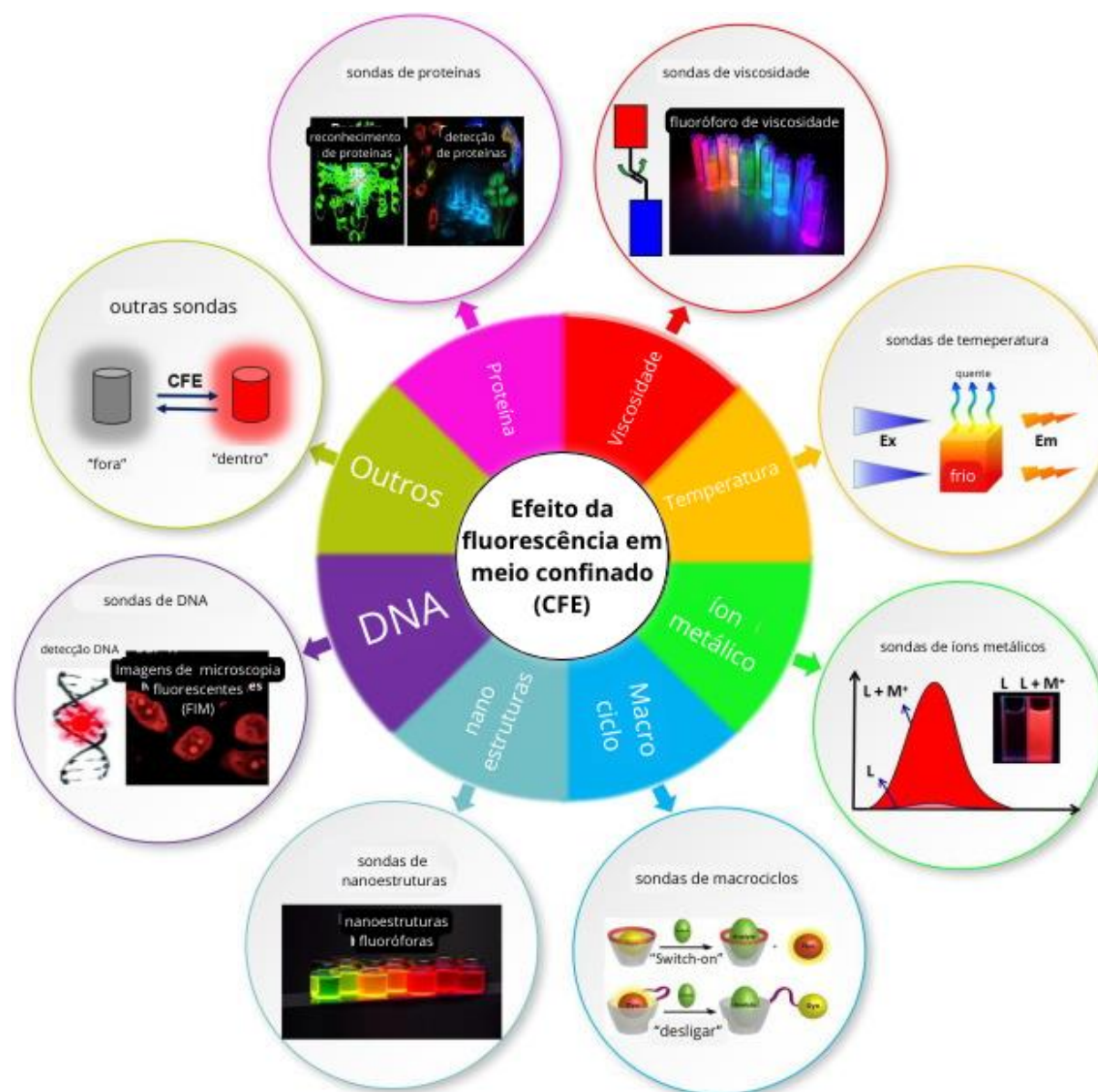
Estudos de fluorescência são realizados pela observação de espectros de absorção e emissão. A absorção de luz segue a lei de Lambert-Beer ($A = \epsilon \cdot b \cdot C$), que relaciona a absorbância (A) com a concentração (C) da solução da molécula, o caminho óptico (b) e o coeficiente de absorvidade molar (ϵ).⁴³

Pode se observar a partir do exposto acima, que os fenômenos de absorção e emissão de luz, avaliados de maneira espectrofotométrica e espectrofluorimétrica, se manifestam dependente do meio em que se encontram, podendo as propriedades fotofísicas dos compostos orgânicos variar com a concentração, com o solvente ou mesmo com a presença de outras substâncias capazes de interagir com os

fluoróforos. Se estas substâncias forem capazes de formar complexos com o fluoróforo, o estudo fotofísico é dito em meio confinado (**Figura 14**).

Os sistemas de meios confinados são construídos através de uma ou mais interações relativamente reversíveis entre o fluoróforo e o microambiente, como por exemplo interações eletrostáticas, ligações C-H-- π , ligações de hidrogênio, π - π e interações hidrofóbicas.⁴⁴

Figura 14: Representação de complexos interagindo com fluoróforo, formando um meio confinado. (Adaptado de Fang, B. et al⁴⁴)



3 OBJETIVOS

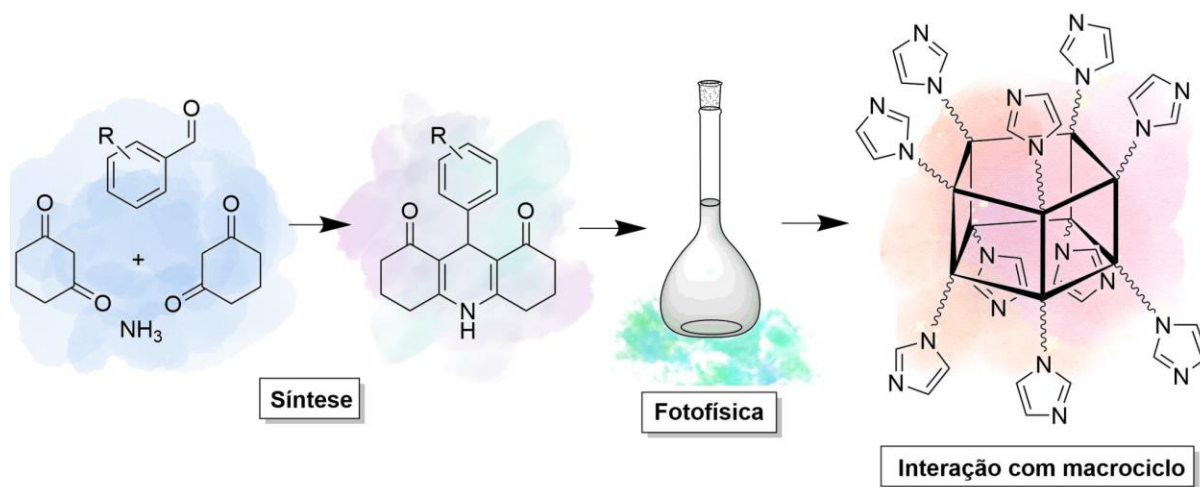
3.1 Objetivo geral

Realizar a síntese multicomponente de Hantzsch para a obtenção de derivados de polihidroacridinodionas e o estudo fotofísico de interação com o macrociclo pilar[5]imidazol (P[5]Im).

3.2 Objetivos específicos

- I. Sintetizar polihidroacridinodionas inéditas na literatura utilizando derivados do benzaldeído mono e polissubstituídos, utilizando catalisador maghemita.
- II. Caracterizar os compostos sintetizados por técnicas físicas e espectroscópicas: ponto de fusão, infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^{13}C , ^1H e análise elementar CHNS/O.
- III. Realizar o estudo fotofísico dos compostos em solução com solventes de diferentes polaridades por espectrofotometria na região do UV-Vis e emissão de fluorescência e em meio confinado na presença de pilar[5]imidazol..
- IV. Caracterizar os possíveis complexos pilar[5]imidazol-PHA por ressonância magnética nuclear de ^1H e de duas dimensões NOESY.

3.3 Representação esquemática dos objetivos



4 METODOLOGIA

4.1 Materiais e métodos

4.1.1 Reagentes e Solventes

Os reagentes e solventes utilizados foram disponibilizados pelo Laboratório de Catálise e Fenômenos Interfaciais (LaCFI) do Departamento de Química da UFSC, provenientes da Sigma Aldrich. O catalisador maghemita ($\gamma - Fe_2O_3$), foi fornecido pelo Grupo de Estudos em Materiais Poliméricos (POLIMAT), localizado no Departamento de Química da UFSC.

Os solventes que foram utilizados para acompanhamento da reação por cromatografia de camada delgada (CCD), passaram pelo processo de destilação fracionada. Vidrarias de uso geral, como chapas de aquecimento com agitação magnética, barras magnéticas, balança, rotaevaporadores, linhas de vácuo, câmara escura para análise ultravioleta, entre outros foram também cedidos pelo laboratório.

4.1.2 Caracterização

A caracterização dos compostos derivados da polihidroacridinodiona sintetizados, foi realizada por meio de análises dos espectros de RMN 1H e ^{13}C (espectrômetro Bruker AVANCE DRX, 400 MHz e 101 MHz), na Central de Análises do DQ-UFSC. As amostras para caracterização foram preparadas pela dissolução em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6). Os dados espectrais obtidos foram tratados por meio do software MestReNova (Mestrelab Research S.L.).

Para a espectroscopia na região do infravermelho (espectrômetro Bruker Alpha), também realizada na Central de Análises do DQ-UFSC, as amostras foram preparadas em pastilhas de KBr e o espectro foi obtido na de 4000-400 cm^{-1} .

A determinação do ponto de fusão dos compostos sólidos foi realizada no equipamento MQAPF-301 (Microquímica Equipamentos), no LaCFI. A análise elementar (analisador elementar CHNO/S, PerkinElmer modelo 2400 Series II) foi realizada pela Central de Análises do DQ-UFSC.

4.1.2 Espectroscopia de Fluorescência e na região do UV-Vis

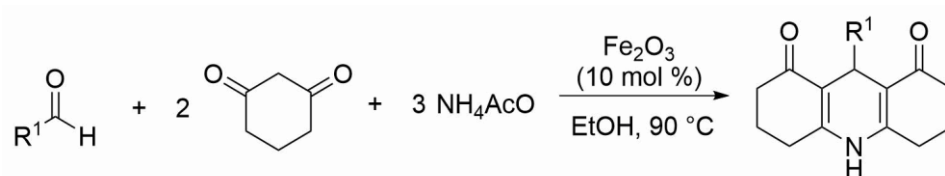
O estudo do comportamento das **PHA's** em diferentes polaridades, e a interação das mesmas com o macrociclo pilar[5]imidazol, foi realizado por meio de análises dos espectros UV-Vis (espectrofotômetro Agilent Cary) e espectros de emissão e excitação de fluorescência (espectrofluorímetro Varian Cary Eclipse), ambos localizados no LaCFI, no Departamento de Química da UFSC. O tratamento dos dados foi realizado com auxílio do software Origin 9.0 (OriginLab).

4.2 Metodologia de Síntese das Polihidroacridinodionas

Para a síntese dos derivados da polihidroacridinodina (**R-PHA**) foi aplicado o método tradicional multicomponente de Hantzsch utilizando a maghemita ($\gamma - Fe_2O_3$) como catalisador heterogêneo. A otimização das condições reacionais foi previamente estabelecida pelo grupo de pesquisa.²¹

Em um balão de fundo redondo com capacidade para 25 mL, adicionou-se 1 mmol de aldeído, 2 mmol de 1,3-ciclohexanodiona (112,13 g.mol⁻¹), 16 mg de maghemita (10 mol %, 159,69 g.mol⁻¹) e 3 mmol de acetato de amônia (77,08 g.mol⁻¹) na presença de 1 mL de etanol. A mistura reacional foi aquecida a 90 °C sob agitação magnética por 1 a 4 horas (**Figura 15**).

Figura 15: Metodologia sintética das **R-PHA's** utilizando maghemita como catalisador.



$R^1 =$ **1a** (2,3,5-trimetóxi)-benzeno, **2a** 4-(4-metóxfenil)-benzeno
3a (trifluormetóxi)-benzeno, **4a*** (4-metóxi)-benzeno

* Composto já presente na literatura sintetizado para comparação de resultados do composto **2a**

O acompanhamento do progresso das reações foi realizado utilizando a técnica de CCD, com cromatoplasas de sílica gel. A revelação das placas de CCD se deu por agentes distintos: luz ultravioleta curta e longa (254 e 354 nm), e revelador universal iodo molecular.

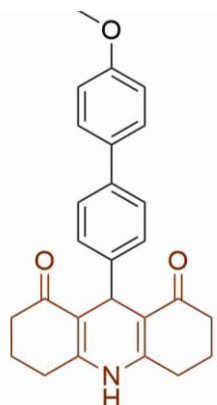
A maghemita, como um catalisador heterogêneo e magnético, foi separada da mistura reacional com o auxílio de um ímã. A purificação dos compostos foi realizada por meio de cristalização e posteriormente a realização de filtragem a vácuo e secagem do sólido em um sistema de alto vácuo. Serão avaliados os efeitos dos substituintes nos rendimentos das reações.

4.3 Metodologia de Caracterização dos Compostos obtidos

Para a caracterização dos produtos obtidos nas reações fez-se uso de ponto de fusão, espectroscopia por RMN ^1H , ^{13}C , infravermelho (**Tabela 2**) e análise elementar. Para as análises de RMN, foram utilizados os solventes DMSO- d_6 e CD_3OD . Já para o infravermelho, as amostras foram preparadas em pastilhas de KBr. Os dados obtidos estão apresentados na tabela abaixo. Para o composto 4a' não foram realizadas as análises de CHNO/S e ponto de fusão, uma vez que esses dados já constam na literatura⁴⁶.

Tabela 2: Caracterização dos derivados de PHA sintetizados.

Composto 1a' (C₂₂H₂₅NO₅) MM: 383,44 g.mol⁻¹ Rendimento: 40 %	P.F.: 240,7 - 243,4 °C RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.30 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.48-2.43 (m, 4H) 2.13-2.05 (m, 4H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d_6): δ 194.88, 153.05, 151.49, 148.22, 142.51, 128.04, 116.90, 112.18, 100.41, 57.47, 56.95, 56.11, 37.36, 31.05, 26.85, 21.35. IV (KBr, cm⁻¹): 3303, 3204, 3062, 2920, 2833, 1633, 1593, 1516, 1476, 1396, 1360, 1208. CHN (%): C 68,30; H 6,52; N 3,19.
---	---



Composto 2a' (C₂₆H₂₅NO₃)

MM: 399,49 g.mol⁻¹

Rendimento: 91 %

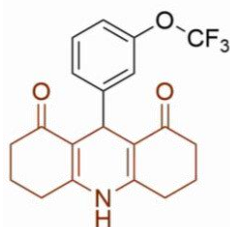
P.F.: 255,3 - 259,3 °C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.48 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.92 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.57-2.48 (m, 4H), 2.24-2.16 (m, 4H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): δ 195.33, 159.06, 151.79, 146.36, 137.65, 133.17, 128.50, 127.99, 126.17, 114.74, 112.88, 55.58, 37.26, 32.35, 26.80, 21.27.

IV (KBr, cm⁻¹): 3429, 3266, 3164, 3043, 2947, 1641, 1609, 1484, 1360, 1234, 1177.

CHN (%): C 77,55; H 6,10; N 2,83.



Composto 3a' (C₂₀H₁₈NO₃)

MM: 377,36 g.mol⁻¹

Rendimento: 56 %

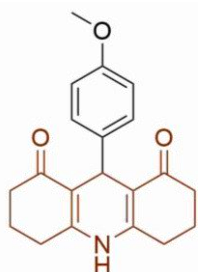
P.F.: 264,6 - 269,2 °C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.55 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18-6.98 (m, 3H), 4.93 (s, 1H), 2.50 (s, 4H), 2.20 (s, 4H), 1.90 (m, 2H), 1.76 (m, 2H).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): δ 195.35, 152.24, 150.35, 148.56, 130.11, 126.74, 120.26, 118.29, 112.18, 37.14, 32.76, 26.76, 21.23.

IV (KBr, cm⁻¹): 3174, 3054, 2952, 1636, 1603, 1491, 1393, 1369, 1270.

CHN (%): C 63,71; H 4,90; N 3,51.



Composto 4a' (C₂₀H₂₁NO₃)

MM: 323.39 g.mol⁻¹

Rendimento: 78 %

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.82 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.72, *J* = 8.4 Hz), 4.83 (s, 1H), 2.55 (m, 4H), 2.20 (m, 4H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): δ 195.51, 157.56, 151.74, 140.09, 128.81, 113.59, 113.10, 37.19, 31.60, 26.63, 21.14.

IV (KBr, cm⁻¹): 3452, 3181, 3061, 2949, 1641, 1602, 1487, 1364, 1233, 1175.

4.4 Metodologia de Estudo de Fluorescência

Para o estudo do comportamento fluorescente dos compostos e complexos, foram realizadas análises de absorção na região UV-Visível e de emissão de fluorescência. Em trabalhos anteriores do grupo de pesquisa, as **PHA's** apresentaram absorção localizada na região de **370-386 nm** e emissão de fluorescência em **423-449 nm**, em diferentes polaridades de solventes.⁴⁵ Esses dados foram utilizados para estudar a diferença das propriedades fotofísicas entre as acridinodionas substituídas e com a formação do complexo supramolecular.

Para os compostos sintetizados, um estudo de solvatocromismo foi realizado com soluções estoques de 10^{-3} mol L⁻¹ de diferentes solventes com diferentes polaridades: DMSO, etanol, diclorometano e 1,4-dioxano. As medidas de absorção na região do visível foram realizadas por meio da construção de uma curva analítica, para a obtenção do coeficiente de absorvidade molar (ϵ) e comprimento de onda de máxima absorção ($\lambda_{\text{máx}}$) de cada derivado **PHA** em diferentes polaridades de solventes orgânicos. Com o valor de $\lambda_{\text{máx}}$, determinou-se o comprimento de onda de emissão e excitação de fluorescência para cada estrutura **PHA** e os respectivos solventes. Por meio da diferença do comprimento de onda máximo de emissão e do comprimento máximo de absorção, também foi possível calcular o deslocamento de Stokes.

4.5 Metodologia de Estudo de Fluorescência em meio confinado

Para estudar a interação *substrato-receptor*, foi determinada a concentração de **P[5]Im** mais apropriada para o estudo de interação com os compostos **R-PHA** utilizando as mesmas técnicas citadas no tópico anterior. O macrociclo pilar[5]imidazol **P[5]Im** previamente sintetizado pela Débora a partir de metodologia descrita na literatura⁴⁷, e gentilmente cedido para a condução dos experimentos deste trabalho. Para avaliar a interação entre as duas espécies, em um primeiro momento será mantido constante a concentração da **R-PHA** e o aumento da concentração de **P[5]Im**.

Desta forma, foram realizadas titulações e espectrofluorimétricas das soluções sendo monitorados os comprimentos de onda máximos de emissão da **R-PHA**, visando serem observados mudanças significativas dependentes da concentração

caso ocorra a formação de complexos de inclusão.⁴⁸ Posteriormente foi realizada o monitoramento do máximo de absorção do composto **P[5]Im**.

Paralelamente, a estrutura do complexo foi investigada por análises espectroscópicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, RMN NOESY e simulações por ancoragem (*docking*) molecular.

4.6 Segurança no Laboratório e Tratamento de Resíduos

O Laboratório de Catálise e Fenômenos Interfaciais (LACFI) adota e reforça o uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPI), como guarda-pó de algodão, luvas, calças compridas, sapatos fechados e em alguns casos óculos de proteção e máscaras, a fim de promover a segurança de todos os alunos e professores. O manuseio de reagentes é sempre realizado na capela com sistema de exaustão.

Os resíduos gerados são descartados de acordo com sua classificação, sendo estes resíduos aquosos, orgânicos não halogenados, orgânicos halogenados e sólidos, onde cada um é destinado a um tratamento adequado. Os materiais descartáveis utilizados como luvas, seringas, ponteiros e tubos de eppendorf são descartados em local específico para sólidos contaminados. As vidrarias quebradas são separadas das destinadas para reparos ou descarte. Quando possível, os solventes são destilados e reaproveitados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Síntese dos derivados da Polihidroacridinodiona

A síntese dos derivados foi realizada através da metodologia descrita anteriormente, utilizando a maghemita como catalisador. Os resultados das reações estão descritos de forma resumida na **Tabela 3**.

Tabela 3: Condições reacionais de síntese dos derivados de **PHA** e rendimentos.

$$\text{R}^1\text{-CHO} + 2 \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2 + 3 \text{NH}_4\text{AcO} \xrightarrow[\text{EtOH, 90 } ^\circ\text{C}]{\text{Fe}_2\text{O}_3 (10 \text{ mol } \%)} \text{Product}$$

$\text{R}^1 = \mathbf{1a}$ (2,3,5-trimetóxi)-benzeno, $\mathbf{2a}$ 4-(4-metóxi-fenil)-benzeno
 $\mathbf{3a}$ (trifluorometóxi)-benzeno, $\mathbf{4a}^*$ (4-metóxi)-benzeno

* Composto já presente na literatura sintetizado para comparação de resultados do composto $\mathbf{2a}$

Produto	R ¹	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)
1a'	(2,3,5-trimetóxi)-benzeno	1,25	40
2a'	4-(4-metoxifenil)-benzeno	1,25	91
3a'	(3-trifluorometóxi)-benzeno	4,00	56
4a'	(4-metóxi)-benzeno	1,25	78

Rendimentos inferiores foram observados para os derivados do benzaldeído substituído na posição orto, devido ao impedimento estérico na etapa de Condensação de Knoevenagel e também na adição de Michael, a determinante da reação como já explicado anteriormente no tópico **2.2.1**.¹⁴ Além disso, o derivado **1a'** contém três grupos metóxi, de natureza elétron-doadora, que diminuem a eletrofilicidade do carbono carbonílico, deixando o derivado do benzaldeído menos reativo. Já no caso dos derivados contendo flúor, foi necessário o aumento no tempo reacional, provavelmente devido à menor reatividade do 3-trifluorometóxi-benzaldeído.

Adicionalmente, foi realizado o cálculo teórico por DFT - *Density Functional Theory* - de cada intermediário Knoevenagel e Michael das reações, como forma de relacionar a estabilização da estrutura com os rendimentos obtidos. Nessas simulações, cálculos quânticos são realizados considerando a estrutura eletrônica e orbitais moleculares da molécula.

Foi possível observar que não há uma grande diferença nas energias de geometria obtidas nos intermediários formados com exceção do produto **4a'** que possui valores menos negativos de energia, ou seja, menor estabilidade desses intermediários que podem ter se degradado em outras estruturas ou até mesmo ao reagente de partida.

Para um melhor estudo, cálculos de energia das estruturas dos reagentes, enaminas e também do produto final estão em andamento. Os valores de energia de geometria obtidos estão tabelados junto dos valores de momento de dipolo na seção de Anexos.

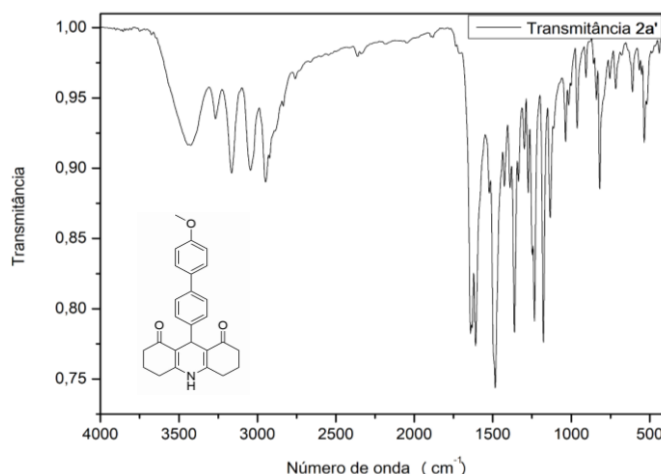
5.2 Caracterização dos derivados R-PHA

5.2.1 Infravermelho

No espectro da região do infravermelho é possível analisar a presença dos grupos funcionais. No caso do composto **2a'**, é observado na **Figura 16** a banda característica de estiramento da ligação **N-H** em 3400 cm^{-1} . Na região de 3000 cm^{-1} , encontram-se as bandas de estiramento da ligação **C-H** do hidrogênio benzílico do heterociclo, e também do grupo aril.

O estiramento da ligação **C=O** se encontra na região de $1642\text{--}1609\text{ cm}^{-1}$ e a deformação **C-CO-C** em 1234 cm^{-1} . Os estiramentos das ligações **C=C** do anel central dihidropiridínico se encontram na região de 1484 cm^{-1} . Os espectros de infravermelho dos demais compostos estão presentes na seção de Anexos.

Figura 16: Espectro na região do infravermelho do composto **2a'**.



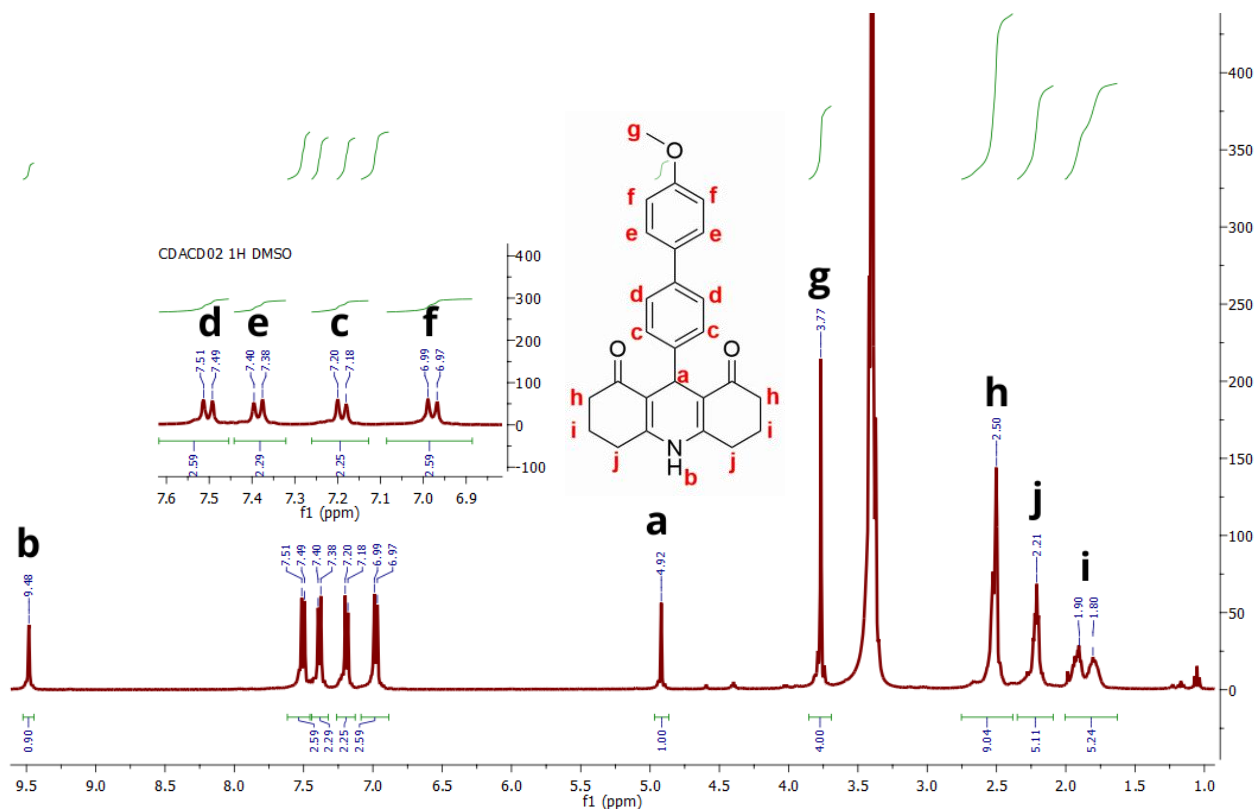
5.2.2 Ressonância Magnética Nuclear

A análise por ressonância magnética nuclear permite observar a presença de sinais característicos dos derivados da polihidroacridinodiona. O hidrogênio benzílico (**Ha**) e o hidrogênio ligado ao nitrogênio núcleo dihidropiridínico (**Hb**), apresentam simpletos característicos no RMN ^1H , na região de 5 ppm (**Ha**) e 9 ppm (**Hb**) em todas as estruturas obtidas.

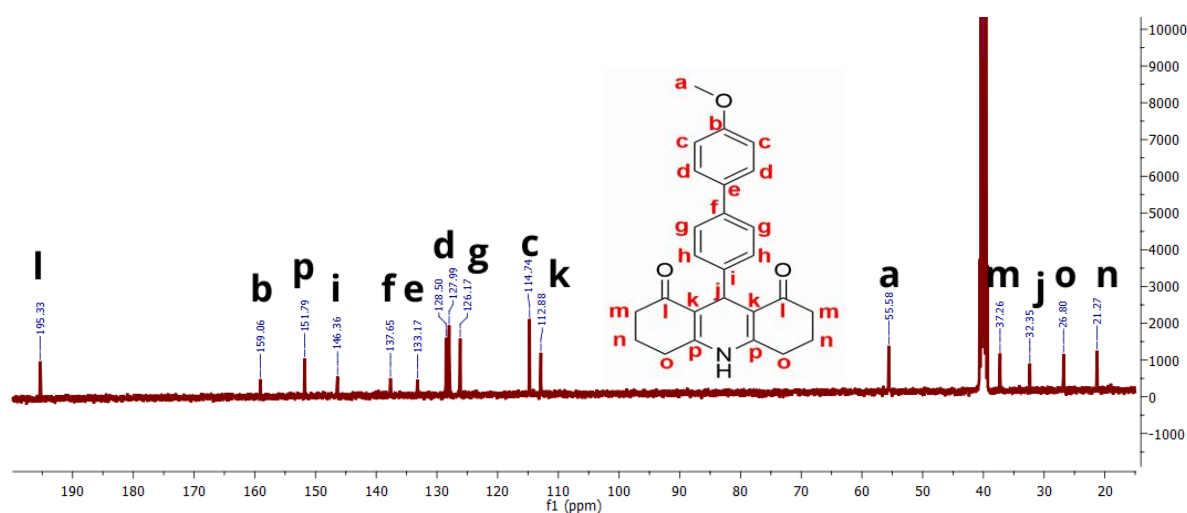
Na estrutura **2a'**, os sinais de **Hb** e **Ha** estão, respectivamente, em 9,48 e 4,92 ppm. Os hidrogênios provenientes da porção aldeído (**Hc**, **Hd**, **He**, **Hf**) apresentam o padrão de dupletos ($J = 8,0$ Hz) característicos do sistema para-substituído. Os demais sinais podem ser observados na **Figura 17**.

Os espectros de RMN ^1H dos demais compostos obtidos estão presentes na seção de Anexos.

Figura 17: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **2a'**.



Através da ressonância magnética nuclear de ^{13}C (**Figura 18**), é observado o sinal do carbono benzílico **j** em 32,35 ppm e do carbono das ligações C=O (**l**) em 195,33 ppm.

Figura 18: Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) do composto **2a'**.

Os espectros de RMN ^{13}C dos demais compostos obtidos estão presentes na seção de Anexos.

5.2.3 Ponto de fusão e Análise Elemental CHNO/S

As medidas de ponto de fusão e análise elemental para os compostos **1-3a'** foram realizadas utilizando o equipamento MQAPF-301 e os respectivos valores estão presentes na **Tabela 4**, abaixo. O composto **4a'** já possui sua caracterização descrito na literatura⁴⁶.

Tabela 4: Intervalos da temperatura de ponto de fusão e valores referentes a análise elemental (em porcentagem) dos derivados de acridinodiona.

Produto	Ponto de fusão (°C)	Teórico	Experimental
1a'	240,7 - 243,4	C 68,91 H 6,57; N 3,65; O 20,86	C 68,30; H 6,52; N 3,19
2a'	255,3 - 259,3	C 78,17; H 6,31; N 3,51; O 12,01	C 77,55; H 6,10; N 2,83
3a'	264,6 - 269,2	C 63,66; H 4,81; N 3,71; O 12,72	C 63,71; H 4,90; N 3,51

5.3 Estudo de Fluorescência dos Derivados da Polihidroacridinodiona

Antes de avaliar possíveis interações dos compostos **R-PHA** com o macrociclo **pilar[5]imidazol**, foi realizada a caracterização destes compostos utilizando técnicas de espectroscopia de absorção na região do UV-Vis e de emissão de fluorescência.

5.3.1 Medidas de absorvância na região UV-Vis

Foram preparadas curvas de calibração para determinar qual a melhor concentração a ser utilizada nas futuras análises e também o comprimento de onda máximo de absorção de cada espécie em 4 solventes com constantes dielétricas distintas.

Os compostos **1-4a'** apresentaram uma banda única de absorção na região de 352-377 nm nos diferentes solventes utilizados (**Tabela 5**) e também valores maiores de coeficiente de absortividade molar nas estruturas com maior número de ligações conjugadas, correspondendo a uma maior probabilidade das transições eletrônicas $\pi-\pi^*$ ocorrerem. A partir dessa banda foram retirados os valores de absortividade molar (ϵ), calculados através da equação de Lambert-Beer (as curvas de calibração se encontram na seção de Anexos).

Tabela 5: Dados de comprimento de onda máximo de absorção e coeficiente de absortividade molar obtidos nas medidas de espectroscopia UV-Vis para os compostos **1-4a'**. ($\epsilon = \text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)

	EtOH		DMSO		CH ₂ Cl ₂		1,4-dioxano	
	$\lambda_{abs} / \text{nm}$	$\epsilon \times 10^4$	$\lambda_{abs} / \text{nm}$	$\epsilon \times 10^4$	$\lambda_{abs} / \text{nm}$	$\epsilon \times 10^4$	$\lambda_{abs} / \text{nm}$	$\epsilon \times 10^4$
1a'	377	1,13	372	1,60	358	0,68	357	0,67
2a'	370	0,52	366	0,70	352	0,67	356	0,26
3a'	369	0,87	365	0,91	354	0,72	353	0,71
4a'	368	1,01	364	0,89	355	0,74	352	0,79

Em trabalhos anteriores do grupo de pesquisa, foram obtidas informações fotofísicas decorrentes da modificação da 1,4-dihidropiridina de Hantzsch para uma estrutura mais rígida, a polihidroacridinodiona (**Figura 19**). Para essa molécula sem

substituintes, foi obtido o comprimento de onda de absorvância em 388 nm em etanol⁴⁹, o que leva a um deslocamento hipsocrômico, para a região do azul, dos derivados **1-4a'**.

As moléculas podem sofrer diversos efeitos com a mudança do ambiente em que se encontram, podendo afetar a sua absorção ou emissão de luz durante o processo, como já dito na revisão bibliográfica. Dessa forma, a intensidade, comprimento de onda e até suas propriedades podem ser alteradas. Os compostos **1-4a'** apresentaram solvatocromismo com a mudança da polaridade do meio (**Figura 20**).

Nos solventes polares houve a maior intensidade de absorvância, o que já se esperava, e o deslocamento para comprimentos de onda maiores comparado aos solventes não polares. O etanol promove um deslocamento batocrômico em comparação ao DMSO, por se tratar de um solvente polar prótico, os prótons do solvente podem formar ligações de hidrogênio com grupos doadores de elétrons da molécula.

Essas interações estabilizam o estado eletrônico excitado da molécula, como resultado diminui o momento de dipolo dos estados S_0 e S_1 . Em solventes apolares evidencia um pequeno deslocamento hipsocrômico da banda $\pi - \pi^*$ para o azul, isto resulta de um estado eletrônico excitado menos estabilizado, logo uma maior contribuição de polarizabilidade em S_1 .³⁸

Figura 19: Estrutura da polihidroacridinodiona e os derivados obtidos.

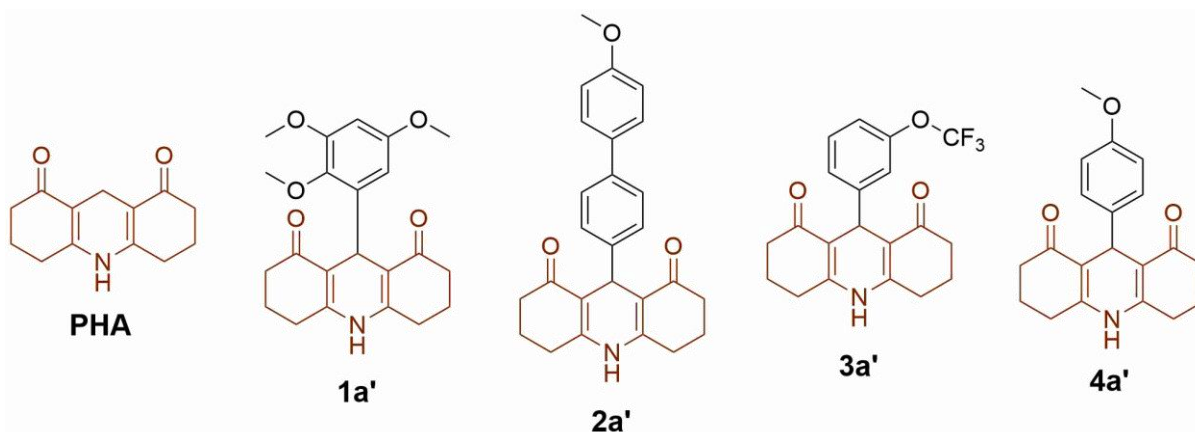
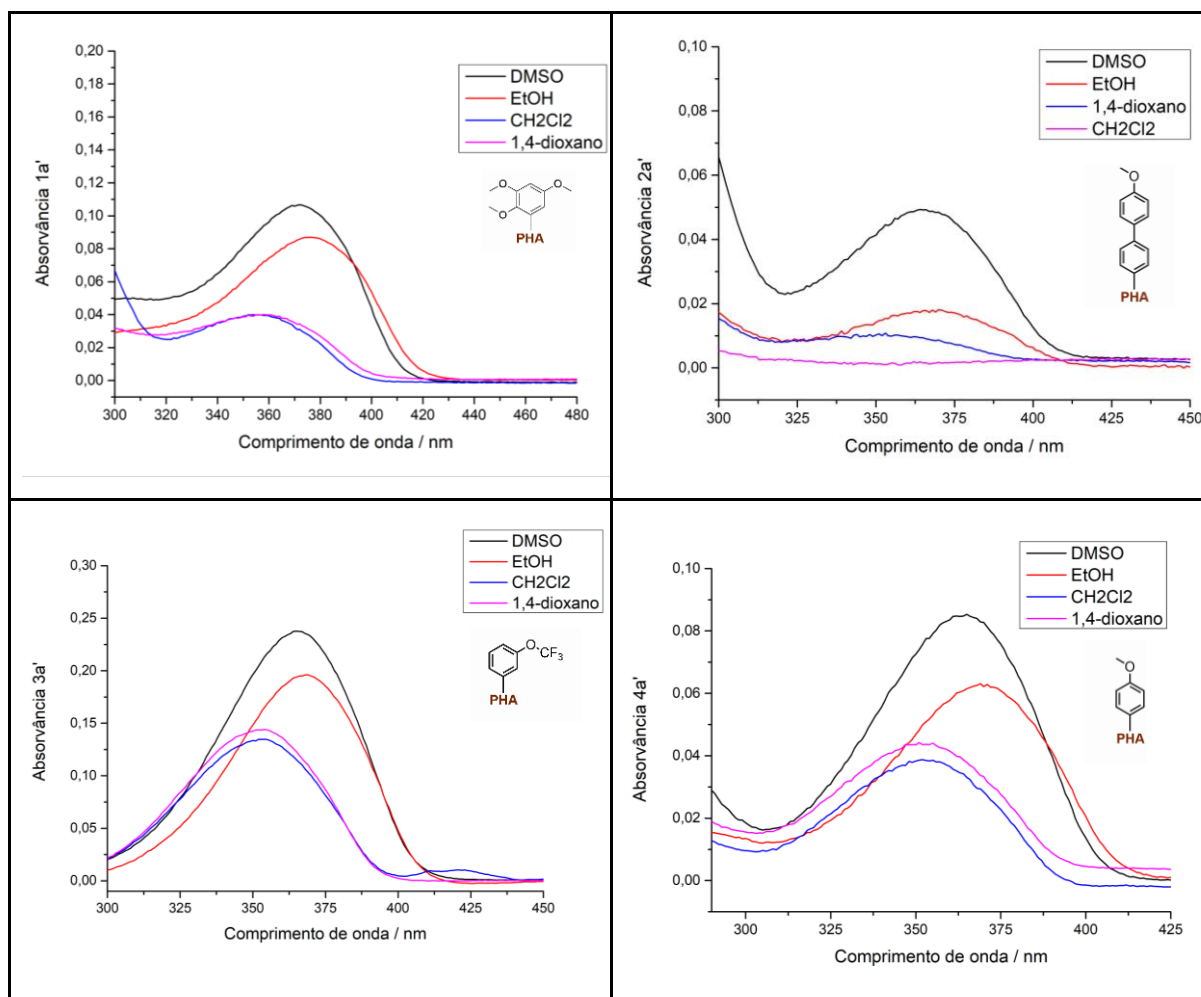


Figura 20: Espectros de absorvância dos compostos **1-4a'** em DMSO, etanol, 1,4-dioxano e diclorometano, na concentração de 7×10^{-6} mol.L⁻¹.



5.3.2 Medidas de Emissão de Fluorescência

Na fluorescência se observa um comportamento mais intenso em solventes polares. Não há solvatocromismo significativo, indicando que a natureza das espécies no estado excitado é semelhante. O composto **1a'** é o que possui menores valores de intensidade de fluorescência (**Figura 21**), experimentos para a determinação de tempo de meia vida de fluorescência e de rendimento quântico serão necessários para explicar este comportamento.

É observado que as estruturas **2a'** e **4a'** possuem intensidades de fluorescência semelhantes em etanol, sendo então os seus valores de transferência de energia semelhantes. Em DMSO o produto **4a'** possui o dobro do valor de intensidade de emissão de fluorescência comparado ao produto **2a'**, além também de um deslocamento para comprimentos de onda menores. Em todos os casos, mais

pronunciadamente na emissão de **2a'** em etanol pode ser observada a presença de um "ombro", uma segunda banda de emissão mais deslocada para a direita, conforme evidenciado a partir da deconvolução do espectro de emissão de fluorescência (**Figura 22**). São observados espectros de excitação idênticos em ambos os comprimentos de onda, indicando que as naturezas destas espécies no estado excitado são semelhantes e pode estar relacionado com diferentes conformeros no estado excitado.

Com os dados de $\lambda_{\text{máx}}$ de emissão e excitação de fluorescência é possível calcular o deslocamento de Stokes (**Tabela 6**), que representa a perda de energia do estado excitado para o estado fundamental ao emitir energia. É possível observar que nos solventes apolares a energia de emissão e os valores de Δ_{ST} são significativamente maiores, ou seja, o decaimento para o nível vibracional mais baixo de S_1 ocorre muito mais rápido e o excesso de energia é perdido para o solvente.

Figura 21: Espectros de emissão de fluorescência dos compostos **1-4a'** em DMSO, etanol, 1,4-dioxano e diclorometano, na concentração de $7 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$ e slit 5x5.

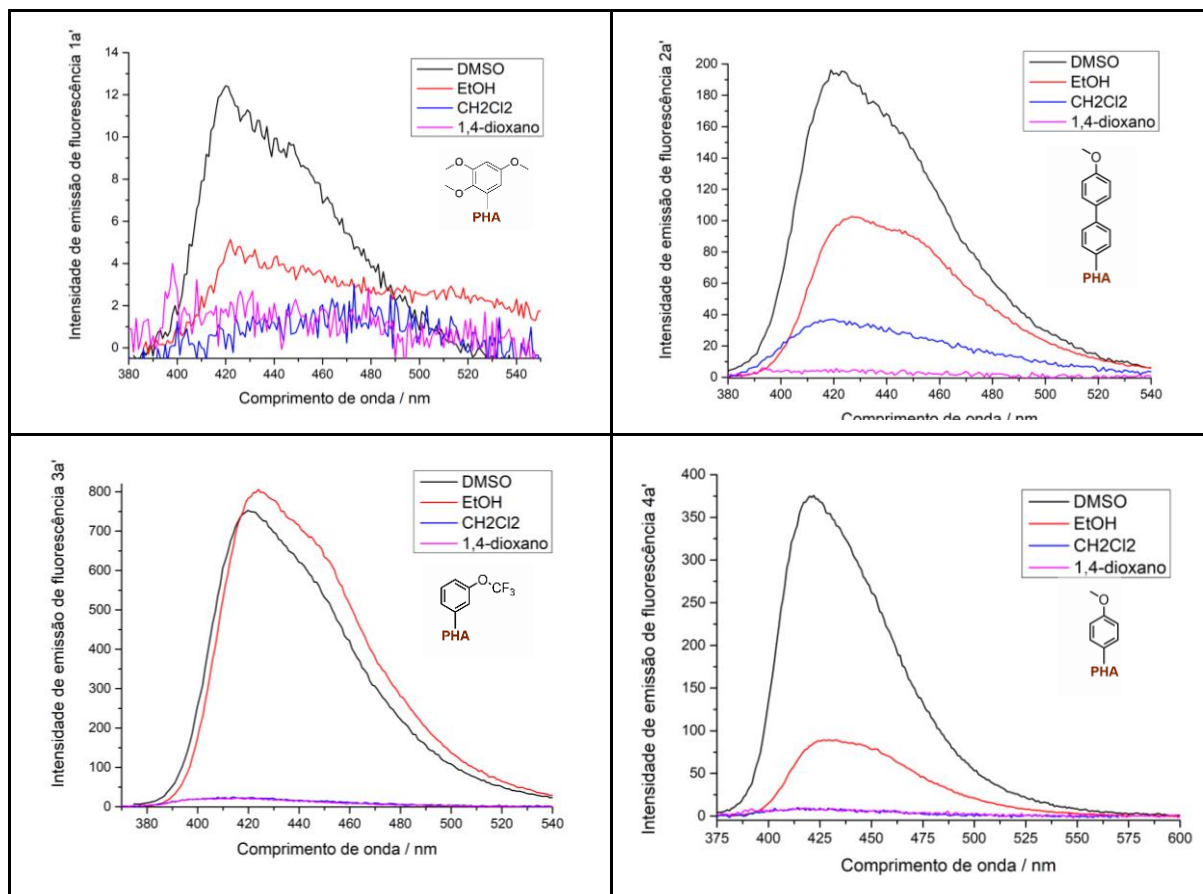


Figura 22: Espectros de emissão e excitação de fluorescência da estrutura **2a'** em etanol, representando a presença de confôrmeros no estado excitado. Excitação de fluorescência realizada com os dois comprimentos de onda obtidos pelo *Multiple Peak Fit* do software Origin 9.0.

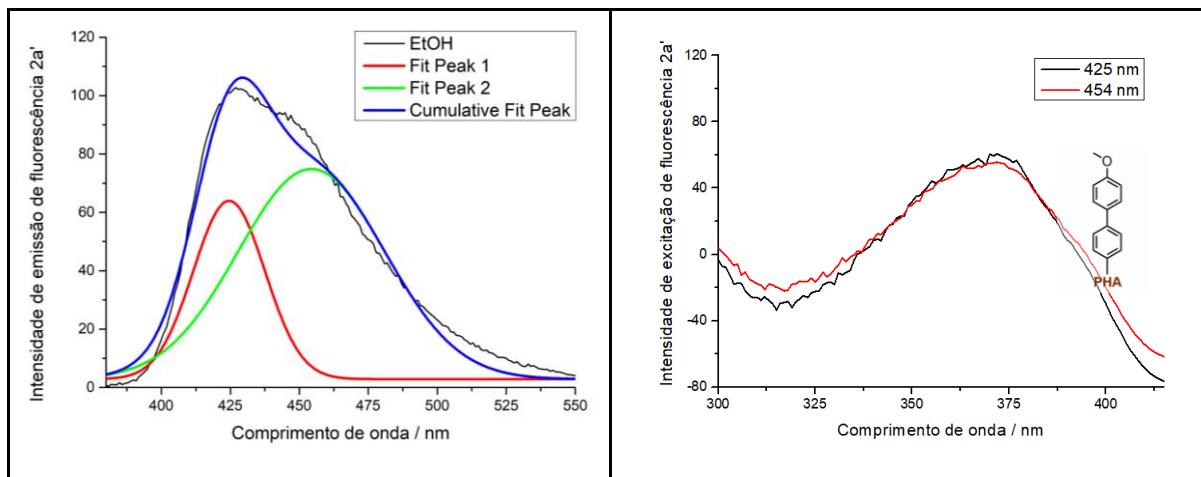


Tabela 6: Dados de comprimento de onda máximo de emissão nas medidas de espectroscopia de fluorescência e deslocamento de Stokes para os compostos **1-4a'**, em slit 5x5.

	EtOH		DMSO		CH ₂ Cl ₂		1,4-dioxano	
	λ_{em} / nm	Δ_{ST} / nm	λ_{em} / nm	Δ_{ST} / nm	λ_{em} / nm	Δ_{ST} / nm	λ_{em} / nm	Δ_{ST} / nm
1a'	422	46	420	46	407	109	400	41
2a'	427	56	422	52	416	64	424	63
3a'	426	55	420	53	413	61	422*	69
4a'	427	55	422	52	420*	68	422*	68

* medidas realizadas com slit 10 devido baixa intensidade de fluorescência.

5.4 Estudo de Fluorescência dos Derivados em Meio Confinado

O estudo de complexos substrato-receptor envolvendo interações não covalentes é um campo de pesquisa em rápido desenvolvimento na qual as moléculas substrato estão confinadas a um espaço limitado, como a cavidade dos macrociclos.⁵⁰

Como já dito anteriormente, os pilararenos possuem arquiteturas simétricas e rígidas e um sistema rico em elétrons na sua cavidade. A densidade de elétrons π na cavidade torna-os capazes de encapsular moléculas fluorescentes neutras ou

eletrodeficientes, principalmente através de interações hidrofóbicas, que têm sido amplamente aplicadas em polímeros supramoleculares, sistemas responsivos a estímulos e abordagens de reconhecimento molecular.^{50, 51}

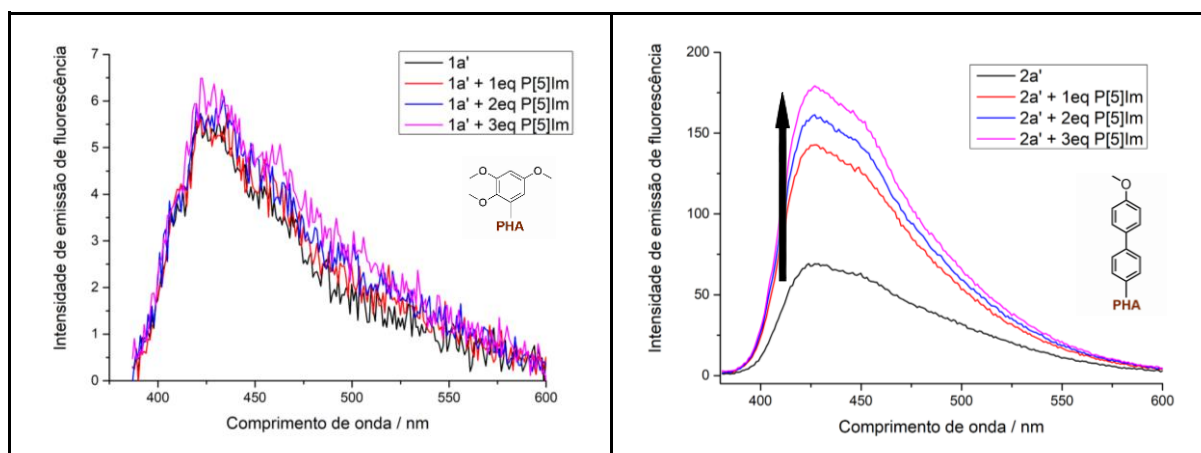
5.4.1 Estudo de interação pilar[5]imidazol-PHA por titulação

O procedimento foi realizado inicialmente com o preparo de uma solução estoque de pilar[5]imidazol na concentração de 10^{-3} mol.L⁻¹. Em um primeiro momento, foi efetuado o monitoramento da intensidade de fluorescência dos respectivos derivados de **PHA** sintetizados, com a adição de equivalentes de **P[5]Im**.

Não houveram mudanças significativas na intensidade de fluorescência das **PHA** (**Figura 23**) com adição do pilar[5]imidazol, com exceção da estrutura **2a'** onde é possível perceber a que a intensidade de fluorescência duplicou na adição de um equivalente de **P[5]Im**, e manteve seu aumento constante até a adição do terceiro equivalente. Ao comparar com a estrutura **4a'**, não houve interação com o macrociclo.

Posteriormente foi realizado o monitoramento da intensidade de fluorescência do pilar[5]imidazol, que possui seu $\lambda_{\text{máx}}$ de emissão em 327 nm, com adição de equivalentes dos derivados de **PHA** (**Figura 24**). É possível observar uma leve diminuição da intensidade de **P[5]Im** na adição de **R-PHA** em todos os sistemas, inclusive naqueles que não houveram mudança na intensidade de fluorescência da respectiva **PHA**.

Figura 23: aumento da concentração de pilar[5]imidazol em solução dos derivados de **PHA** 7×10^{-6} mol.L⁻¹ em etanol, com slit 5, com monitoramento na emissão de fluorescência da **PHA** (422 a 427 nm).



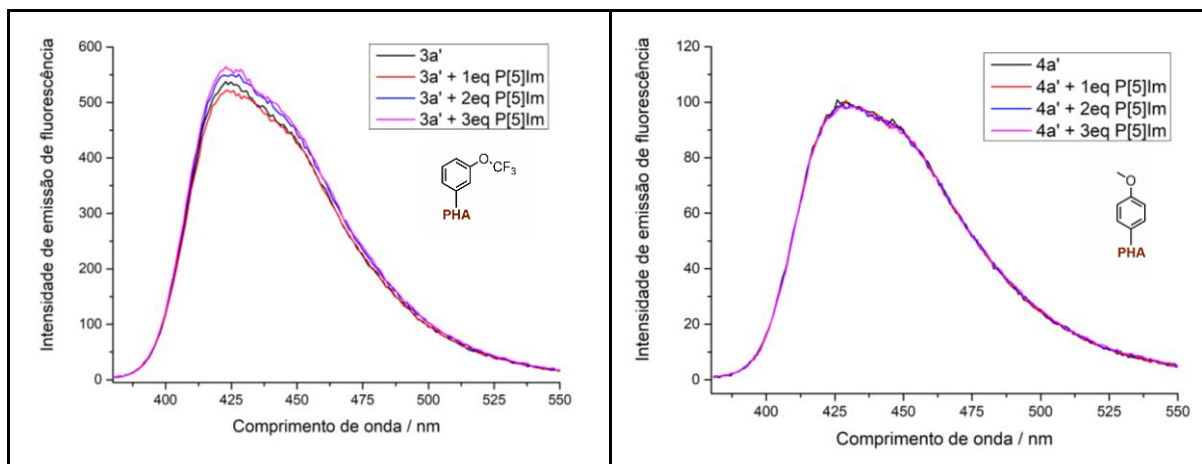
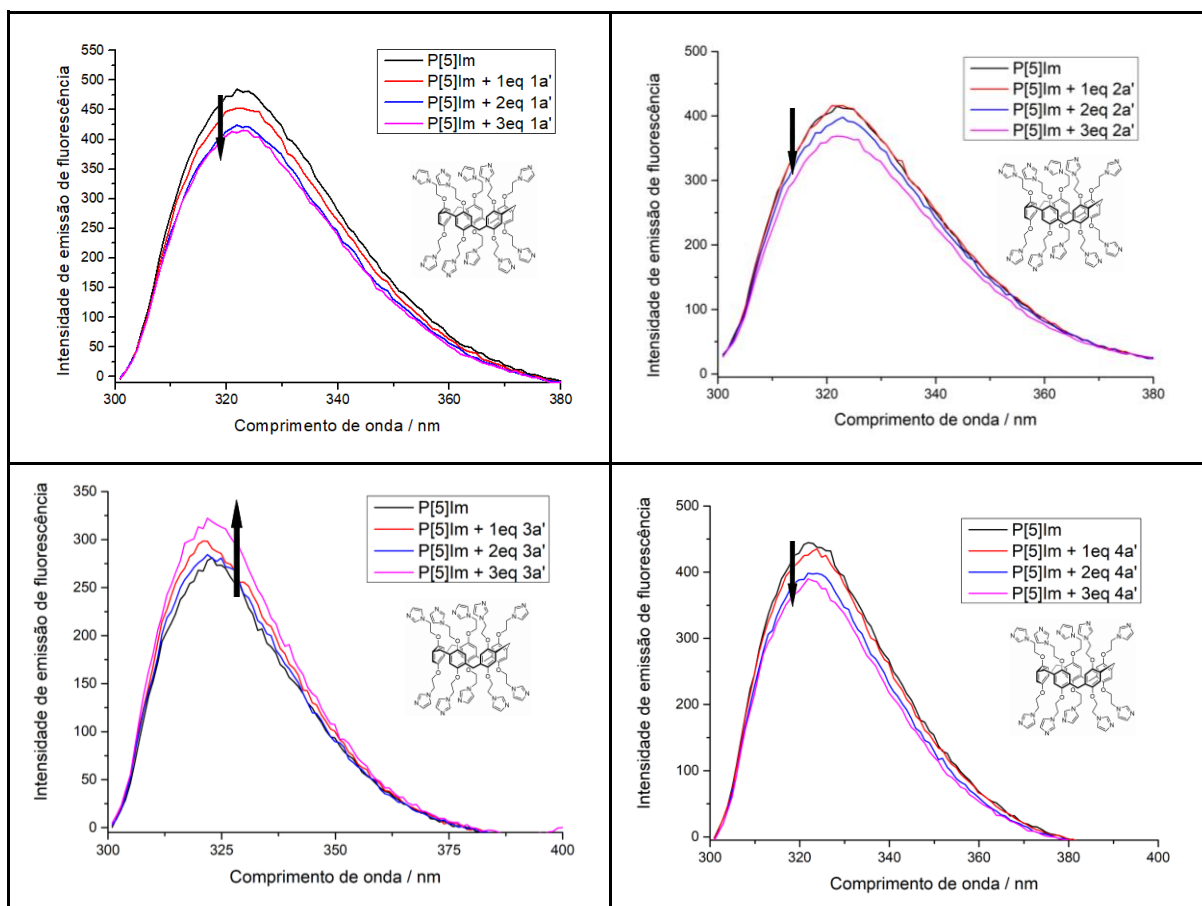


Figura 24: aumento da concentração de **R-PHA** em solução de pilar[5]imidazol 7×10^{-6} mol.L⁻¹ em etanol, com slit 5, com monitoramento na intensidade de fluorescência de **P[5]Im** em 327 nm.



5.4.2 Cinética de interação pilar[5]imidazol-PHA

Foi realizado o monitoramento das intensidades máximas de emissão de fluorescência de misturas 1:1 de **R-PHA:P[5]Im** no decorrer de 2h. Estes ensaios

foram feitos em triplicata para uma melhor compreensão do comportamento das possíveis interações. É possível evidenciar que as intensidades de emissões de fluorescência das **R-PHA** mantém-se constantes durante toda a leitura, com exceção do composto **2a'**, onde observa-se o aumento da intensidade de fluorescência, o que está de acordo com os ensaios realizados nas titulações fluorimétricas. Os espectros de intensidade de fluorescência vs tempo obtidos para todos os sistemas estão na seção de Anexos.

Isso indica que a formação do complexo supramolecular envolve uma etapa de pré-equilíbrio de associação, levando em torno de 30 minutos até a estabilização. No caso do pilar[5]imidazol, houve aumento da intensidade de fluorescência nestes 30 minutos em todos os exemplos. Este fato pode estar relacionado com um pré-equilíbrio de agregação entre as próprias moléculas de **P[5]Im**.

Importante ainda ressaltar que esta é a primeira vez que é descrita a emissão de fluorescência do **P[5]Im**, sendo necessários mais estudos para a confirmação. Devido à complexidade da dinâmica envolvida nestes sistemas, não foi possível a obtenção de um valor de constante de associação.

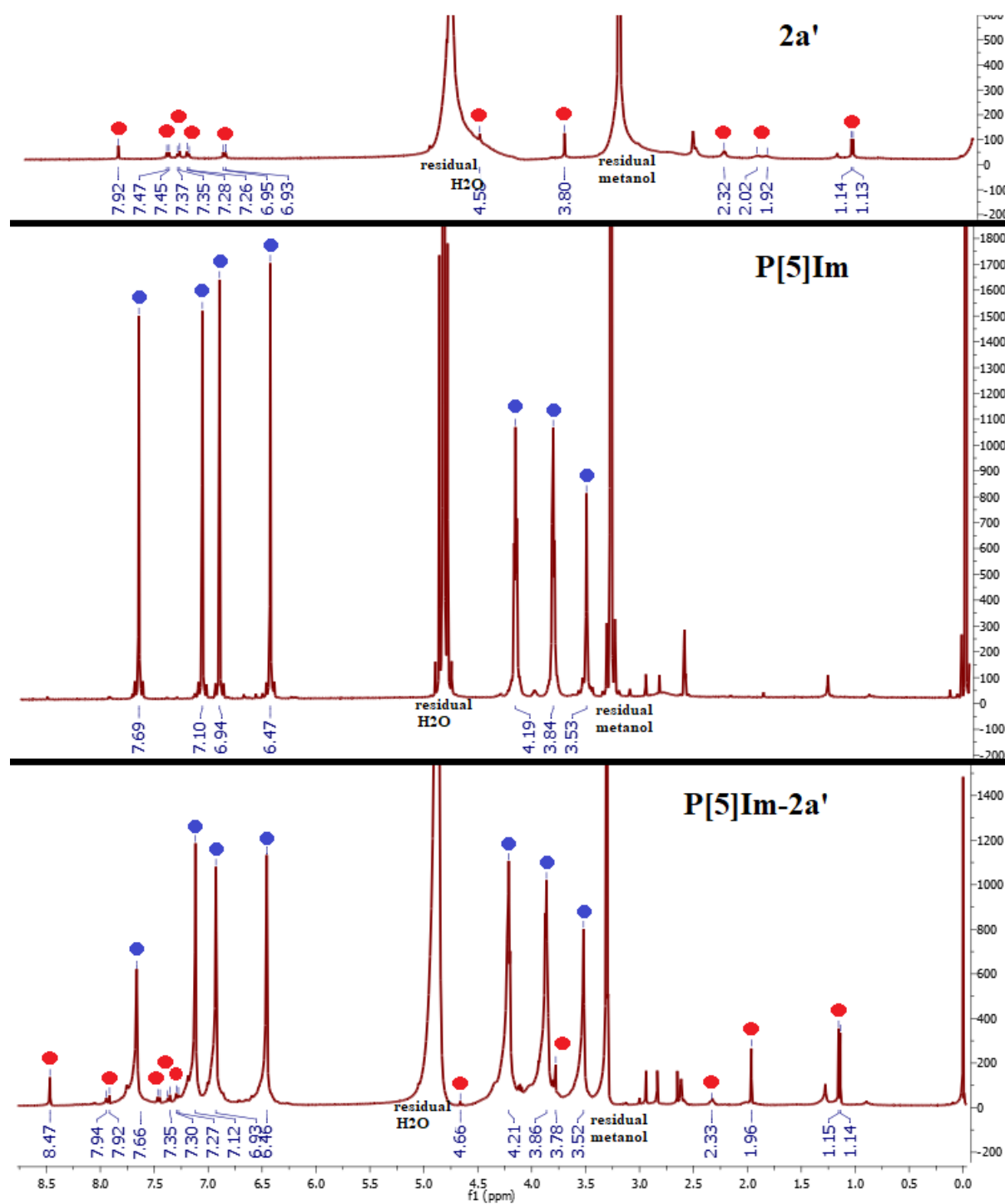
5.4.3 Caracterização do possível complexo *P[5]Im-2a'* por RMN ^1H e NOESY

Em um frasco de 5 mL foram adicionados 10 mg de **P[5]Im**, 2,57 mg do composto **2a'** e 1,5 mL de etanol, obtendo uma mistura 1:1 dos componentes com a massa necessária para a análise de ressonância magnética nuclear. A solução foi submetida a agitação por 2 horas, e em seguida o etanol foi evaporado naturalmente e o composto sólido obtido foi seco em sistema de alto vácuo por alguns dias.

A análise de RMN dos compostos puros também foi realizada separadamente da mistura física, no sentido de serem observados possíveis mudanças de deslocamento químico dos sinais (**Figura 25**). Em todos os casos, foi utilizado metanol-d₄ e adicionados 1 gota de dms₂-d₆ para melhorar a solubilidade.

É possível observar que o hidrogênio ligado ao nitrogênio do composto **2a'** sofreu maior deslocamento em presença do **P[5]Im** ($\Delta\delta = + 0,55$), bem como os hidrogênios dos grupos aromáticos ($\Delta\delta = + 0,48$) tornando estes núcleos mais desprotegidos.

Figura 25: Espectroscopia de RMN ^1H das estruturas **P[5]Im**, **2a'** e **P[5]Im-2a'** utilizando metanol deuterado como solvente.



Considerando que os efeitos no deslocamento químico dos hidrogênios são pequenos, foi realizado um experimento de RMN em duas dimensões de NOESY, cujo principal objetivo é serem observadas interações homonucleares do tipo **H-H** através do espaço entre as duas moléculas (**Figura 26**). O mapa de contorno

completo do espectro de NOESY está na seção de Anexos, e as interações observadas simetricamente fora da diagonal estão sumarizadas na **Tabela 7**, abaixo.

Figura 26: Fragmentos da espectroscopia de RMN ^1H 2D - NOESY do possível complexo **P[5]Im-2a'**, utilizando metanol deuterado.

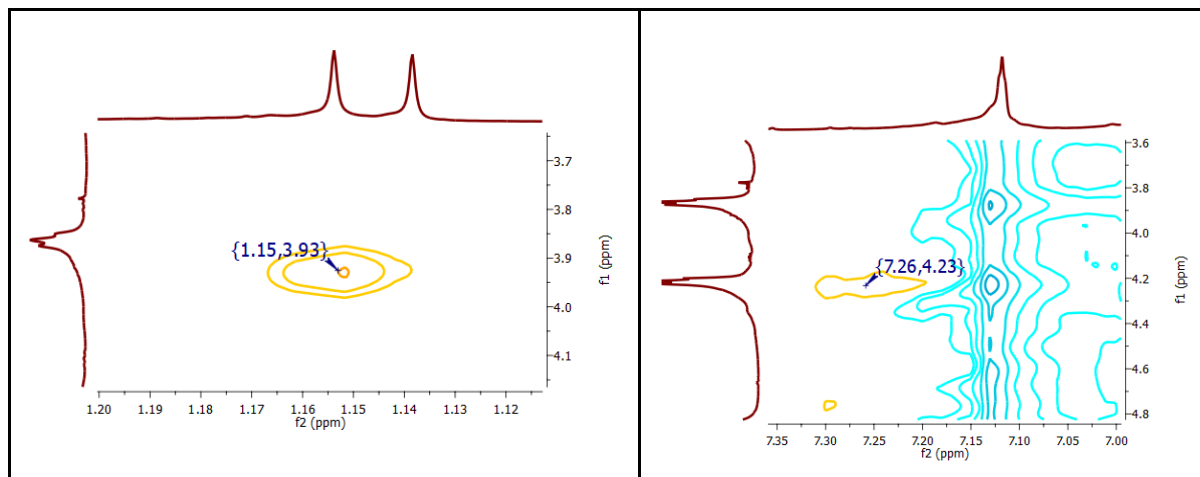


Tabela 7: Deslocamentos químicos de interação **2a'-P[5]Im** e **P[5]Im-P[5]Im**.

	2a'	δ (ppm)	δ (ppm)	P[5]Im
	i	1,15	3,93	d-e
	f	7,26	4,23	d
	P[5]Im	δ (ppm)	δ (ppm)	P[5]Im
	f	3,53	6,47	g
	e	3,88	6,47	g
	e	3,88	4,20	d

Devido à baixa solubilidade do composto **2a'** no solvente utilizado, não foi possível observar melhores sinais de interação em ambas as espectroscopias de RMN utilizadas. É importante também ressaltar, que a técnica NOESY não é ideal para massa molecular utilizada (pilar[5]imidazol + **2a'** = 1951,28 g.mol⁻¹), portanto uma análise ROESY é necessária, uma vez que possui melhores resultados com moléculas de massa molar superior a 1200 g.mol⁻¹.⁵²

5.4.4 Cálculos Teóricos

Na tentativa de serem visualizadas mais facilmente as interações supramoleculares entre o composto **2a'** e o macrociclo **P[5]Im**, foram realizados cálculos teóricos de *docking*/ancoragem molecular envolvendo todos os compostos. O *docking* considera uma interação física com estequiometria 1:1 entre a macromolécula rígida e a molécula orgânica com ligações sigma rotacionáveis, não levando em conta a parte eletrônica, apenas interações do tipo ligação de hidrogênio, dipolo-dipolo e interações hidrofóbicas⁵³.

O software utilizado na realização dos cálculos foi AutoDock4, e em todos os casos foram obtidos valores de energia livre semelhantes, em torno de -7,34 kcal. mol⁻¹ (**Tabela 8**). Valores negativos de energia livre implicam em maior estabilidade e portanto maior probabilidade de formação do complexo. As imagens obtidas para cada cálculo referente aos complexos **P[5]Im-PHA** estão na seção de Anexos.

Foram selecionadas as três posições de menor energia obtidas (**Figura 27**), onde há a formação de complexos de inclusão (#1 e #3) e também um complexo de interação externa (#2). Valores negativos indicam uma interação espontânea e a capacidade do ligante em interagir com eficácia com a macromolécula.

Foi possível observar as interações evidenciadas na análise de espectroscopia RMN NOESY também nos cálculos de *docking* para o complexo **P[5]Im-2a'**, na pose #3, onde o ligante **2a'** está mais inserido na cavidade (**Figura 28**). O NOESY não apresentou deslocamentos químicos que representassem a possível formação de um complexo externo, mas não é possível ainda descartar a sua existência.

É importante ressaltar que o *docking* molecular é uma técnica desenvolvida principalmente para interações com proteínas e enzimas e não considera os efeitos de solvente ou as rotações das estruturas que compõem os grupos da macromolécula, neste caso o pilar[5]imidazol, uma vez que considera a macromolécula como um sistema rígido. Para estes ensaios, a estrutura otimizada sob vácuo por DFT do pilar[5]imidazol foi previamente realizada pelo Prof. Ricardo Affeldt, mas as ligações de hidrogênio estabelecidas entre os imidazóis foram ignoradas para manter os portais abertos.

Tabela 8: Menor valor de energia de ligação obtido pelo docking molecular para cada um dos possíveis complexos.

Complexo	Energia de ligação / kcal.mol ⁻¹
P[5]Im-1a'	-7,31
P[5]Im-2a'	-7,22
P[5]Im-3a'	-7,51
P[5]Im-4a'	-7,32

Figura 27: Diferentes poses do *docking* molecular realizado para a estrutura **2a'** como ligante e o pilar[5]imidazol como macromolécula.

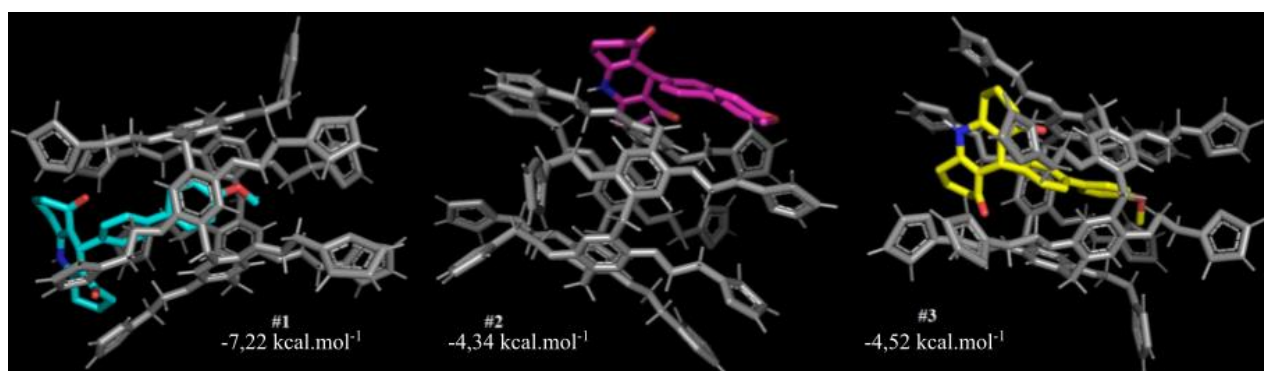
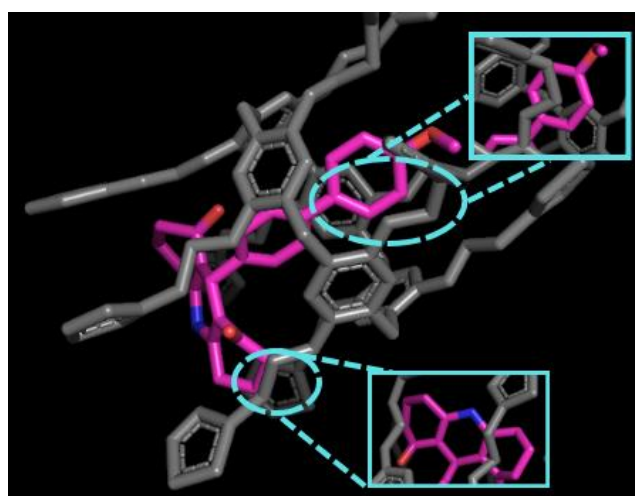


Figura 28: Interações simuladas por *docking* de ranking #3 que estão presentes no RMN NOESY do complexo **P[5]Im-2a'**, conforme **Tabela 9**.



6 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos neste trabalho, pode-se considerar que a utilização da maghemita como catalisador continua sendo uma alternativa verde para síntese de compostos 1,4-dihidropiridínicos, com fácil separação do meio reacional e bons rendimentos. Foram sintetizados 4 novos compostos **PHA (1-4a')** através de reação multicomponente com a ciclohexanodiona e excesso de amônia com diferentes aldeídos aromáticos, com rendimentos (40-91%), dependentes dos substituintes no anel aromático do aldeído. Todos os compostos foram caracterizados pelas técnicas de RMN, IV e ponto de fusão. No estudo fotofísico foi observado solvatocromismo dos derivados da **PHA**, nos espectros de absorção na região do UV-Visível (entre 400-425 nm) e emissão de fluorescência na região do azul (em torno de 450 nm) em diferentes solventes, sendo o derivado **1a'** o que apresentou menor intensidade de emissão. Além disso, maiores intensidades de emissão de fluorescência foram observados nos solventes polares. Novos experimentos serão realizados para uma melhor compreensão do comportamento fotofísico dessas moléculas, como tempo de meia vida e rendimento quântico.

Após a realização de experimentos espectroscópicos para avaliar a interação entre o macrociclo pilar[5]imidazol e os **R-PHA** obtidos neste trabalho, pode-se observar que o composto **2a'** foi o único que apresentou aumento de intensidade de emissão de fluorescência por confinamento, evidenciando que ambas as espécies interagem uma com a outra no ambiente polar em que foram submetidas. Através do experimento de RMN NOESY, foi possível observar interações de possível formação de um complexo de inclusão **P[5]Im-2a'**, que também aparecem nas simulações de *docking* molecular. Entretanto não é descartada a possibilidade de uma interação externa ao macrociclo e novas análises serão realizadas, como um estudo de fluorescência dos sistemas em mistura de solventes, espectroscopia de massas e também a realização de RMN ROESY.

6 REFERÊNCIAS

- 1 WARNER, J. C; CANNON, A. S; DYE, K. M. Green chemistry. **Environmental Impact Assessment Review**. Vol. 24, No. 7–8, 775-799, 2004.
- 2 MARQUES, M. V.; BISOL, T. B., SÁ, M. M. Reações multicomponentes de Biginelli e de Mannich nas aulas de química orgânica experimental. Uma abordagem didática de conceitos da química verde. **Química Nova**. Vol. 35, No. 8, 1696-1699, 2012.
- 3 ROGERIO, K. R. *et al.* Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. **Revista Virtual de Química**. Vol 8, No. 6, 1934-1962, 2016.
- 4 Gráfico construído a partir de dados obtidos através da base de dados Scifinder, utilizando o termo “Multicomponent Reaction” na ferramenta de pesquisa, com filtro em referências.
- 5 MOMENI, S; GHORBANI-VAGHEI, R. Synthesis, properties, and application of the new nanocatalyst of double layer hydroxides in the one-pot multicomponent synthesis of 2-amino-3-cyanopyridine derivatives. **Nature Scientific Reports**. Vol, 13, No. 1627, 2023.
- 6 Strecker, A. The artificial synthesis of lactic acid and a new homologue of glycine. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**. 75, 27, 1850.
- 7 PELTZER, E.T., *et al.* The chemical conditions on the parent body of the murchison meteorite: Some conclusions based on amino, hydroxy and dicarboxylic acids, **Advances in Space Research** Vol 4, issue 12. 69-74, 0273-1177, 1984.
- 8 BIENAYMÉ, H.; HULME, C.; ODDON, G. & SCHMITT, P. Maximizing Synthetic Efficiency: Multi-Component Transformations Lead the Way. **Chemistry - A European Journal**. 6(18), 3321–3329, 2020.

9 Hantzsch, A. Synthesis of pyridine derivatives from acetoacetic ester and aldehydeammoniak. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**. 215, 1, 1882.

10 GHOSH, S., *et al.* Hantzsch 1,4-dihydropyridine synthesis in aqueous ethanol by visible light. **Tetrahedron Letters**, 54(1), 58–62, 2013.

11 Valores por mg de derivados da PHA biologicamente ativos e disponíveis comercialmente. Valores obtidos no site da Sigma Aldrich em 24 de abril de 2024.

12 KÜRTI, L; CZAKO, B. Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis. **Journal of the American Chemical Society**. 128 (3), 1032-1032, 2006.

13 KATRITZKY, A. R. *et al.* Mechanism of heterocyclic ring closures. 3. Mechanism of the Hantzsch pyridine synthesis: a study by nitrogen-15 and carbon-13 NMR spectroscopy. **Tetrahedron Letters**. 42, 5729-5738, 1986.

14 COPE, A. C. Condensation Reactions. I. The Condensation of ketones with cyanoacetic esters and the mechanism of the Knoevenagel Reaction. **Journal of the American Chemical Society**. 59, 11, 2327–2330, 1937.

15 AFFELDT R.F, *et al.* A new In-SiO₂ composite catalyst in the solvent-free multicomponent synthesis of Ca²⁺ channel blockers nifedipine and nemadipine B. **New Journal of Chemistry**. 36(7):1502-1511, 2012.

16 ALVIM, H. G. O. *et al.* What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the biginelli, hantzsch, mannich, passerini and ugi MCRs, **RSC Advances**, 4(97), 54282–54299, 2014.

17 AFFELDT, R. F. *et al.* Synthesis and fluorescence properties of benzoxazole -1,4-dihydropyridine dyads achieved by multicomponent reaction. **New Journal of Chemistry**. 00, 1-3, 2014.

18 BRUICE, P. Y. Química Orgânica - Volume 2. 4ª edição. São Paulo, Editora Pearson, 2006.

19 NASIM A.; BRYCHCY T. Genetic effects of acridine compounds. **Mutation Research**. 65, 261-288, 1979.

20 FERGUSON L. R; DENNY W. A. The genetic toxicology of acridines. **Mutation Research**. 258, 123-160, 1991.

21 RUPAR J. **et al.** A review of published data on acridine derivatives with different biological activities. **Kragujev J Sci**. 40(40), 2018

22 SNYDER R. D. *et al.* The influence of N-dialkyl and other cationic substituents on DNA intercalation and genotoxicity. **Mutation Research**. 578(1-2):88-99, 2005.

23 PACHECO, I. B. **Avaliação do Potencial Catalítico da Maghemita para Síntese de 1,4-Dihidropiridinas**. Relatório de Estágio II - Química Bacharelado, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis. 2020.

24 LEHN, Jean-Marie. Supramolecular Chemistry. 1987 Nobel Lecture.

25 FARINHA, Andreia S.F. *et al.* Reconhecimento Supramolecular de Ânions por Macrociclos Tetrapirrólicos. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 2, p. 170, 2009.

26 INOUE, Y. GOKEL, G. W. Cation binding by macrocycles complexation of cationic species by crown ethers.1990 <https://doi.org/10.1201/9781315138893>

27 AMMAYAPPAN, L. MOSES, J. J. An Overview on Application of Cyclodextrins in Textile Product Enhancement. Journal of the TEXTILE Association

28 Clarke, R. J., Coates, J. H., & Lincoln, S. F. (1988). Inclusion Complexes of the Cyclomalto-Oligosaccharides (Cyclodextrins). *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* Volume 46, 205–249. doi:10.1016/s0065-2318(08)60167-5

29 OGOSHI, T. *para*-Bridged Symmetrical Pillar[5]arenes: Their Lewis Acid Catalyzed Synthesis and Host–Guest Property. *Journal of the American Chemical Society*, 2008. <https://doi.org/10.1021/ja711260m>

30 KUCCUKTURK, S. *et al* Impacts of potential anticancer agents based on pillar[5]arene for head and neck squamous cell carcinoma cells. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology** 149, 8711–8718 (2023).

31 SILVEIRA, Eduardo Vieira. **Reconhecimento Molecular de Pilararenos Sobre Ácidos 3-carboxi-1,2-benzisoxazóis, Ácido 2-carboxiftalínico e Metanfetamina: Investigação e Efeitos Cinéticos, Aplicabilidade e Perspectivas**. 2019. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química.

32 CHEN, J.-F. *et al*. Pillararene-based fluorescent chemosensors: recent advances and perspectives. **Chemical Communications**, v. 53, n. 100, p. 13296–13311, 14 dez. 2017

33 ZYRYANOV, G.V, *et al*. Pillararenes as Promising Carriers for Drug Delivery. **International Journal of Molecular Sciences**. 2023; 24(6):5167.

34 DEMOS, William. **Sistemas supramoleculares baseados na interação entre o macrociclo pilar[5]areno piridínio com Mesalazina e Dodecil Sulfato de Sódio**. 2023. 130p. Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química.

35 DEMOS, W. *et al*. Supramolecular assembly between cationic pyridiniumpillararene and aminosalicylate drug. **J. Braz. Chem. Soc.** 2024, 35, 1, e-20230106, 1-11.

36 VEIGA, Y. P. **Síntese de Derivados Eletrofílicos do Pilar[5]areno para Aplicações em Química Supramolecular**. Relatório de Estágio II - Química Bacharelado, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis. 2023.

37 Li Can Peng *et al.* Cationic Pillar[6]arene Induces Cell Apoptosis by Inhibiting Protein Tyrosine Phosphorylation Via Host–Guest Recognition. **International Journal of Molecular Sciences**. 2020; 21(14):4979.

38 LAKOWICZ, J.R.; **Principles of Fluorescence Spectroscopy**, 3rd ed. University of Maryland, Maryland, USA, 2006.

39 DRUMMEN, G. P. C. Fluorescent probes and fluorescence (microscopy) techniques - illuminating biological and biomedical research. **Molecules**. 17 (12), 14067-14090, 2012.

40 VALEUR, B. *et al.* Molecular Fluorescence: Principles and Applications, Wiley - VCH, 2nd ed. 2012.

41 SJÖBACK, S. *et al.* Elsevier Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 51(6), 941-1096, 1995,

42 MONDAL, P. P.; DIASPRO, A. Fundamentals of fluorescence microscopy: Exploring life with light. Springer, New York. 2014.

43 ROCHA, F. R. P *et al.* (2004). Química Nova. Estratégias para aumento de sensibilidade em espectrofotometria UV-VIS. 27(5), 807–812, 2014.

44 FANG, B. *et al.* Confinement fluorescence effect (CFE): Lighting up life by enhancing the absorbed photon energy utilization efficiency of fluorophores. **Coordination Chemistry Reviews**. 440, 213979, 2021.

45 HANAZAKI, Pedro Peroni. **Síntese e caracterização de acridinodionas com potencial atividade antitumoral in vitro**. Orientador: Prof. Dr. Ricardo F. Affeldt. Relatório de Estágio II - Química Bacharelado, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis. 2019. 58 pg. Acesso em: 10 de Agosto de 2023.

46 ANTAKI, H. 931. The synthesis of ethyl 4-aryl-5,6,7,8-tetrahydro-5- -oxoquinoline-3-carboxylates and their derivatives. **Journal of the Chemical Society**. 4877-4879, 1963.

47 WANDERLIND, E. W. *et al.* Imidazole-Functionalized Pillar[5]arenes: Highly Reactive and Selective Supramolecular Artificial Enzymes. **ACS Catalysis**. 8, 3343-3347, 2018

48 WECKER, Giovana S. **Estudo de fotoestabilidade de 1,4-dihidropiridinas por incorporação em sistemas macrocíclicos**. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2020.

49 PACHECO, Isadora B. **Estudo molecular e espectroscópico da interação de derivados dihidropiridínicos com o DNA**. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2023.

50 ZHOU, J. *et al.* Supramolecular chemotherapy based on host–guest molecular recognition: a novel strategy in the battle against cancer with a bright future. **Chem. Soc. Rev.** 46, 7021-7053, 2017.

51 SATHIYAJITH, C.; SHAIKH, R. R. *et al.* Biological and related applications of pillar[n]arenes. **Chem. Commun.** 53, 677, 2017.

52 NEUHAUS, D. L.; WILLIAMSON, M. P. The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational. Analysis. Segunda edição. WileyVCH, New York; 2000.

53 MENG, X.Y. *et al.* Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. **Current Computer-Aided Drug Design**. 7(2):146-57. 2011.

7 ANEXOS

Figura A.1 Estruturas de energia minimizada dos intermediários de reação obtidas através de DFT (B3LYP/6-31G(d)). Cálculos realizados pelo programa Gaussian.

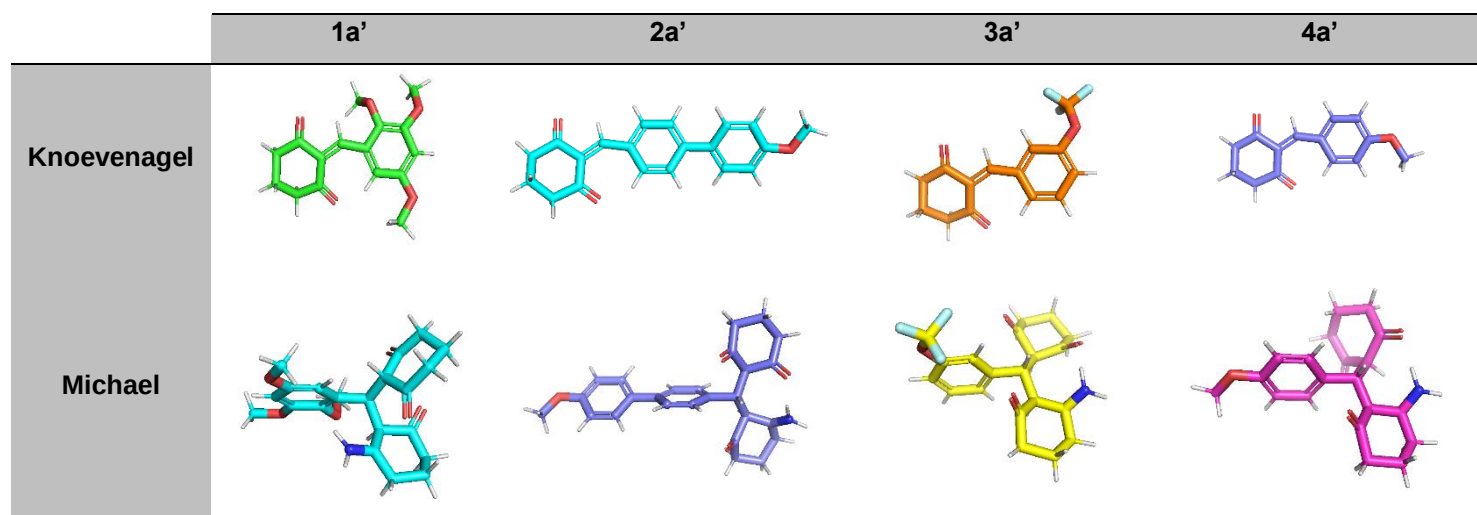


Tabela A.1: Valores de energia de geometria otimizada e momento de dipolo obtidos por DFT para os intermediários Knoevenagel e Michael. Cálculos realizados pelo programa Gaussian. (Unidades de energia em $10^3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e momento de dipolo em Debye).

Intermediário	Knoevenagel		Michael	
	Energia	Momento de dipolo	Energia	Momento de dipolo
1a'	-625,36	3,20	-854,06	10,76
2a'	-626,64	2,75	-855,31	22,98
3a'	-688,48	2,65	-897,15	18,32
4a'	-481,66	2,82	-710,33	11,23

Figura A.2 Espectro na região do infravermelho do composto **1a'**.

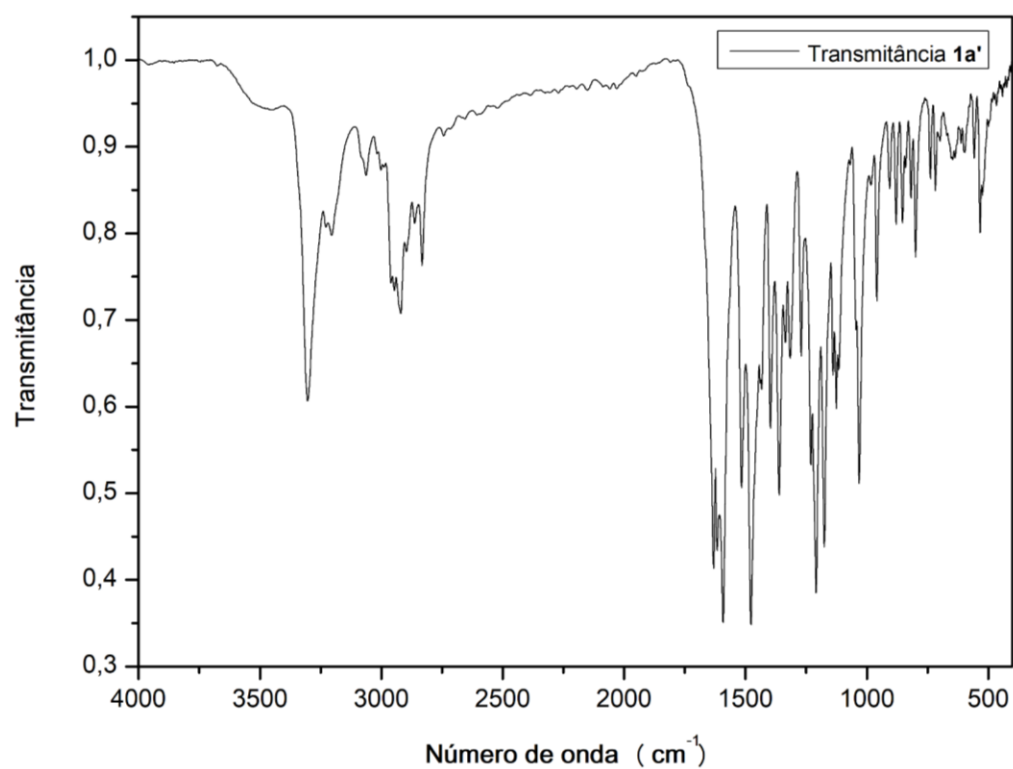


Figura A.3 Espectro na região do infravermelho do composto **2a'**.

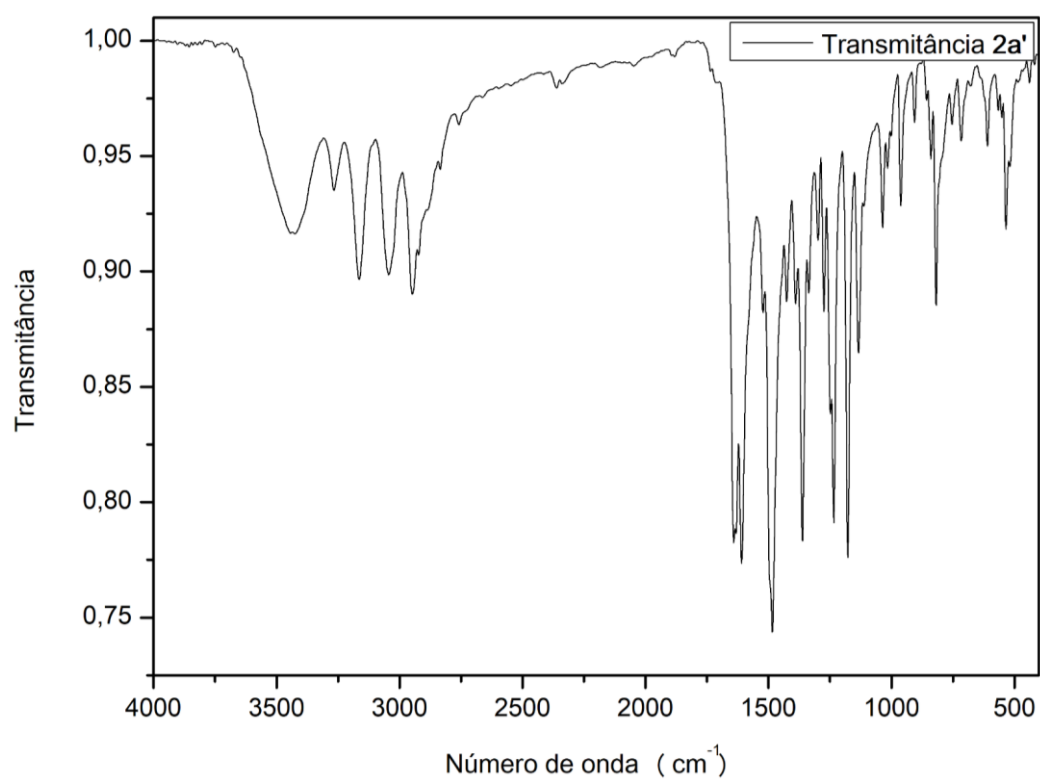


Figura A.4 Espectro na região do infravermelho do composto **3a'**.

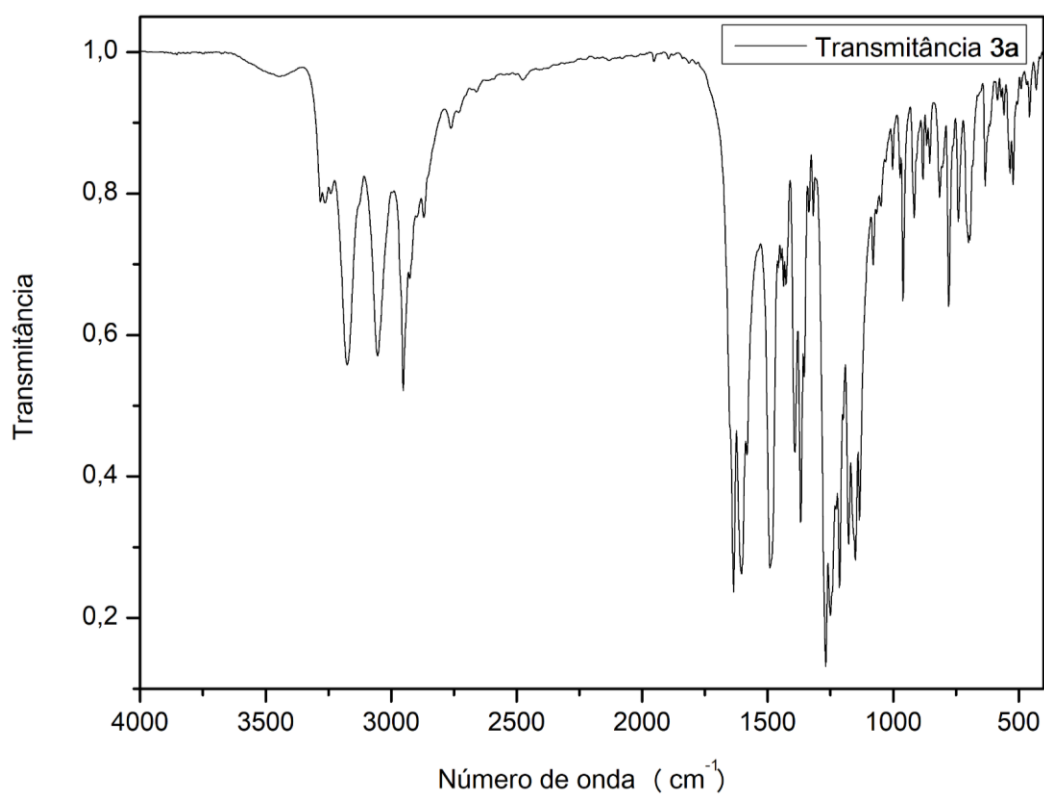


Figura A.5 Espectro na região do infravermelho do composto **4a'**.

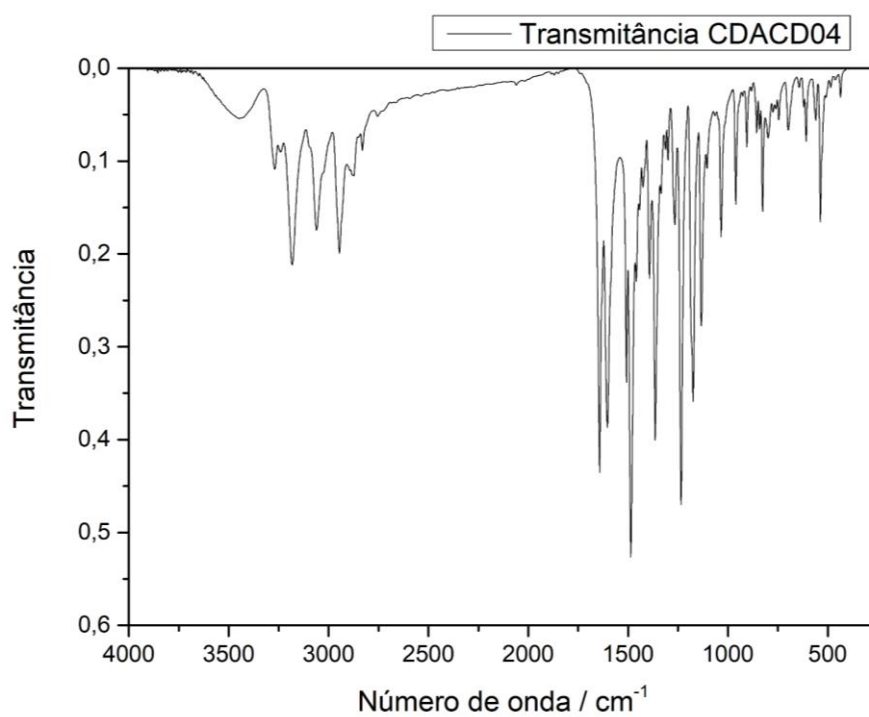


Figura A.6 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **1a'**.

CDACD01 DMSO 1H

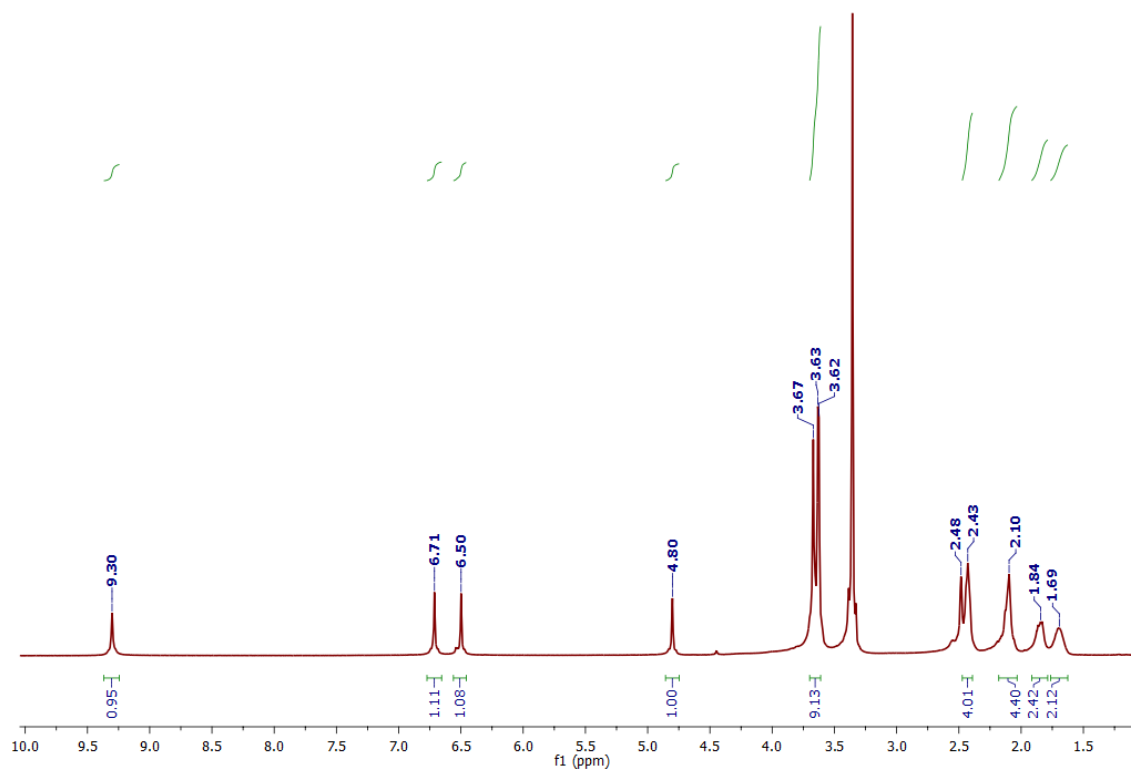


Figura A.7 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **2a'**.

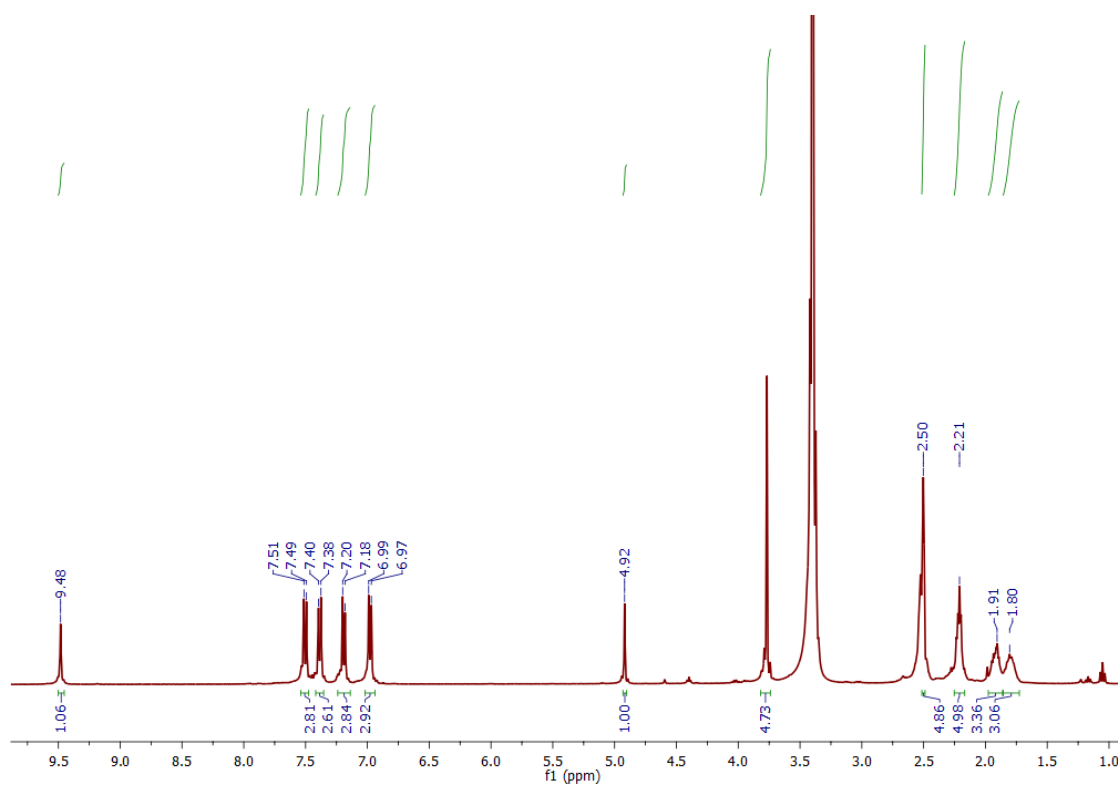


Figura A.8 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3a'**.

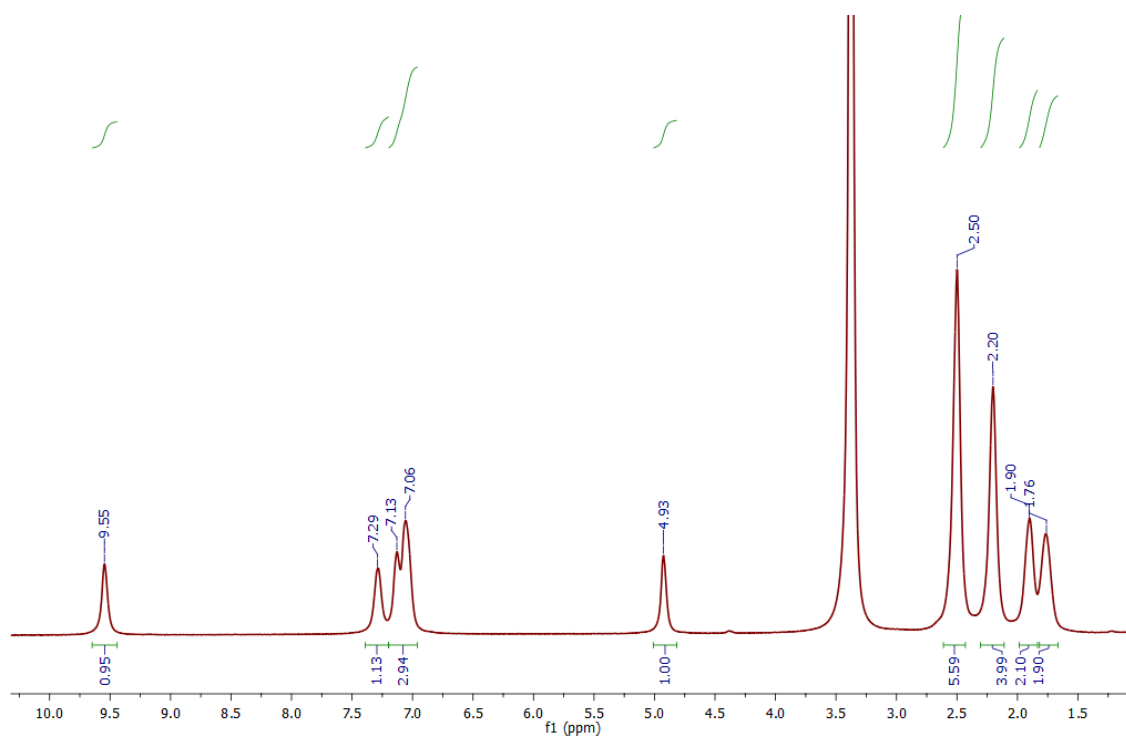


Figura A.9 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **4a'**.

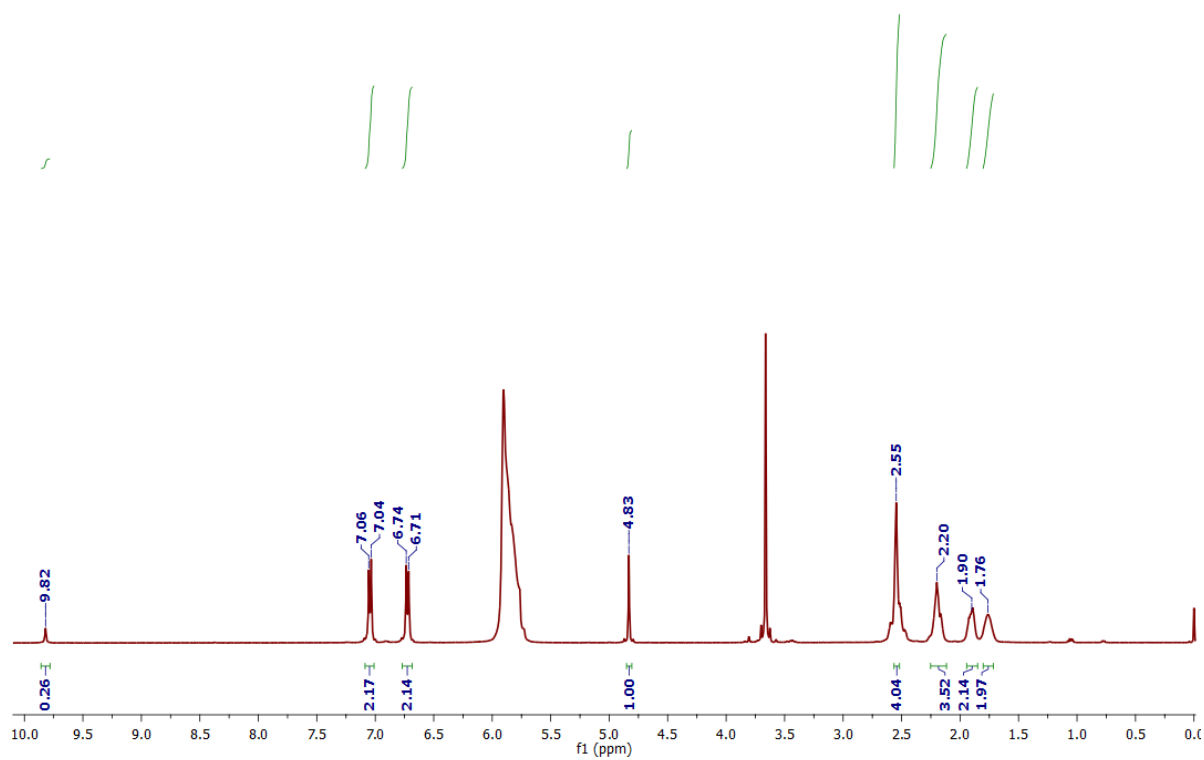


Figura A.10 Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, dmso-d6) **1a'**.

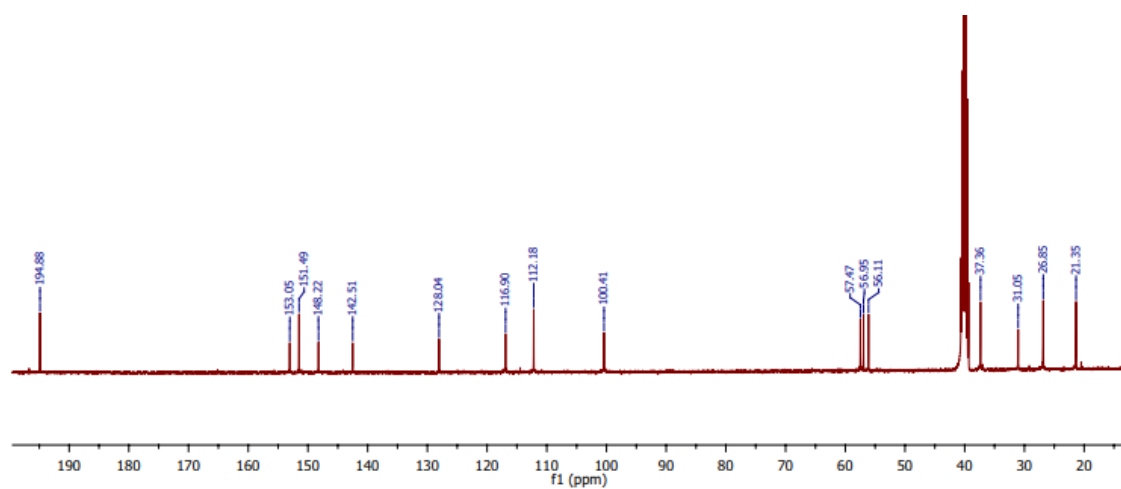


Figura A.11 Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d6) do composto **2a'**.

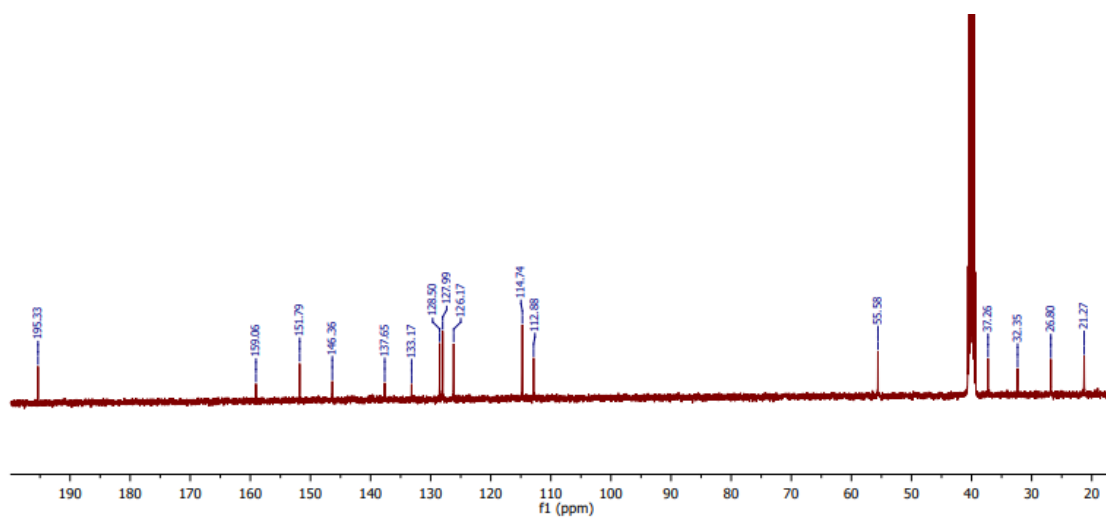


Figura A.12 Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d6) do composto **3a'**.

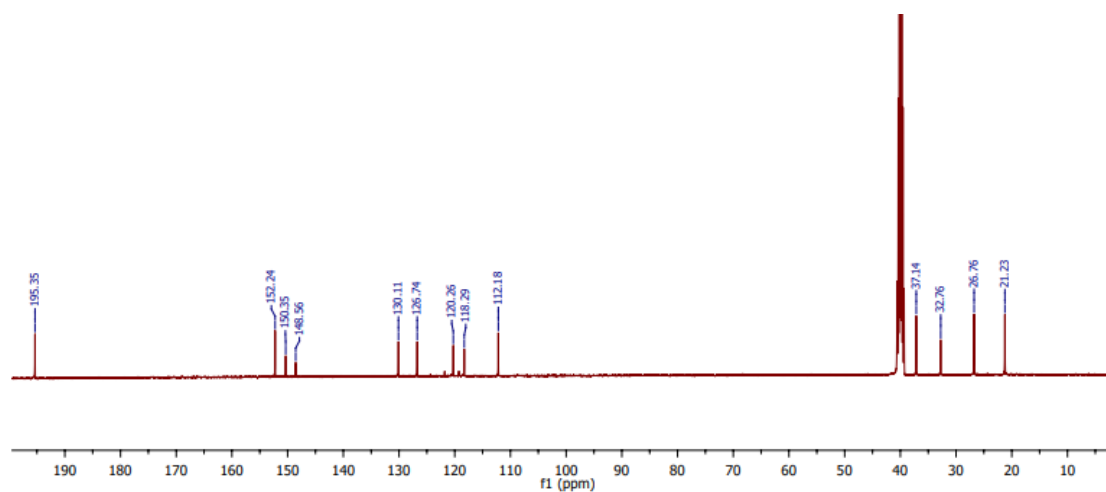


Figura A.13 Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) do composto **4a'**.

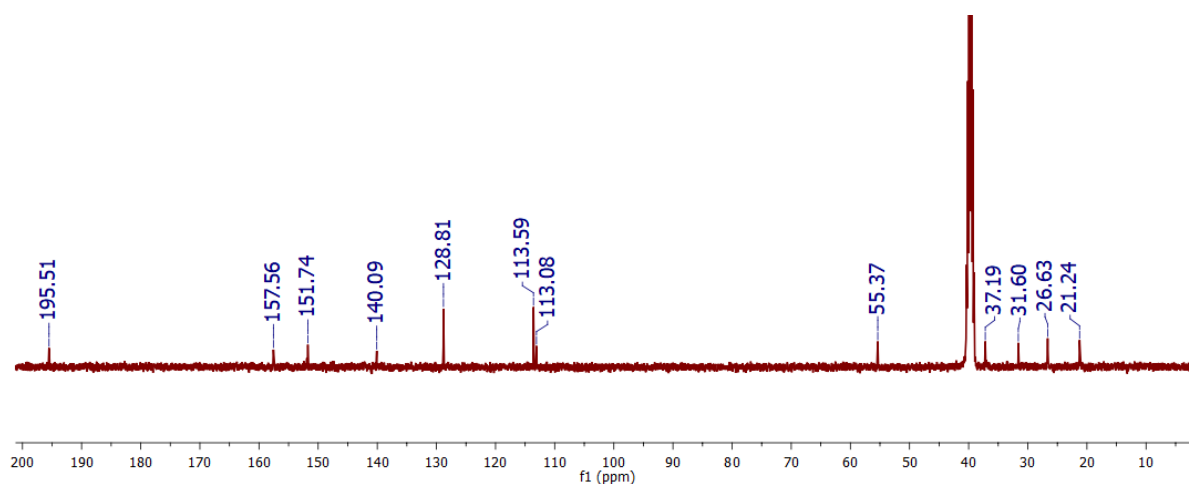


Figura A.14 Soluções de diferentes solventes das **R-PHA** sintetizadas, na concentração de $10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ (**1a'**, **2a'** e **3a'**) e $5,5 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ (**4a'**) sob luz ultravioleta de 354 nm.

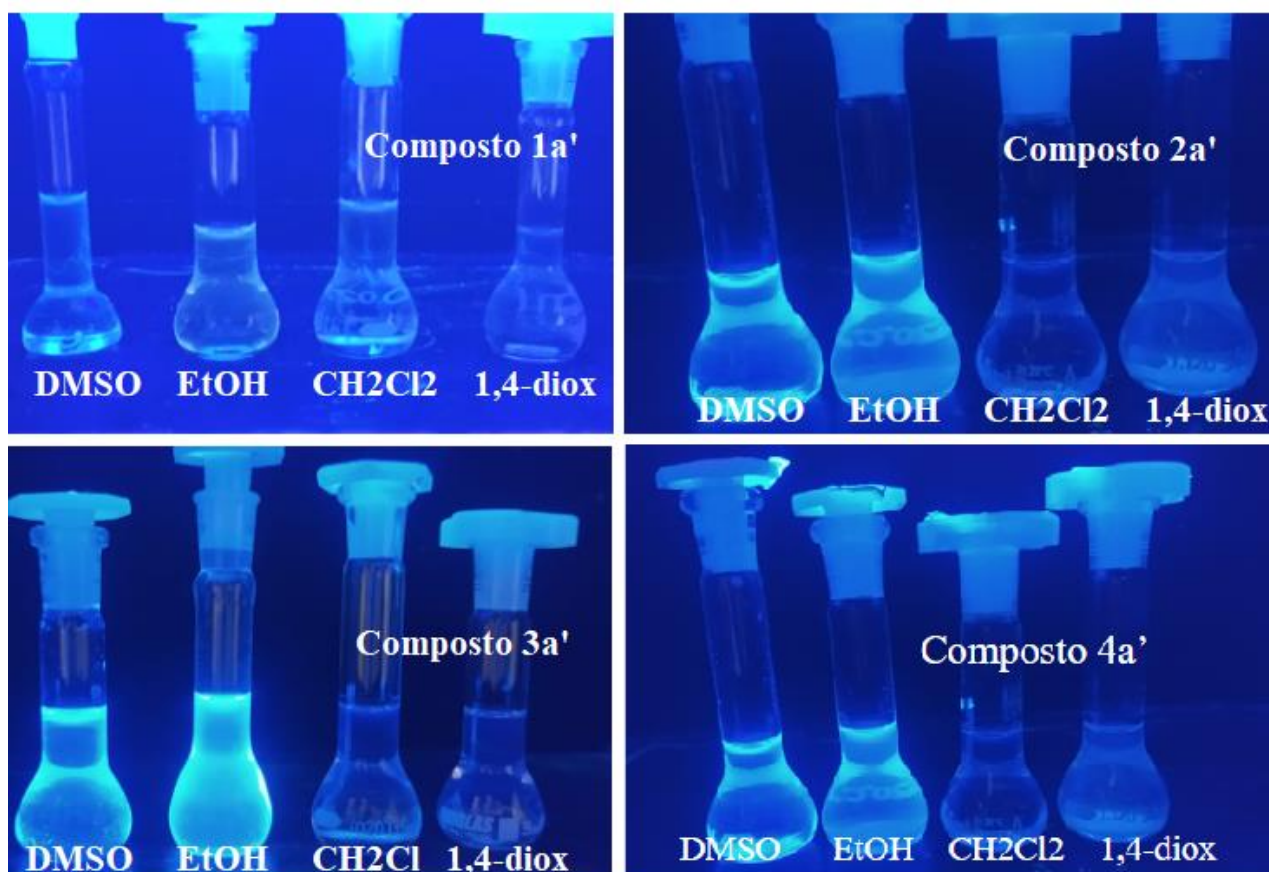


Figura A.15: Curva de calibração obtida das titulações espectrofotométricas da estrutura **1a'** em DMSO.

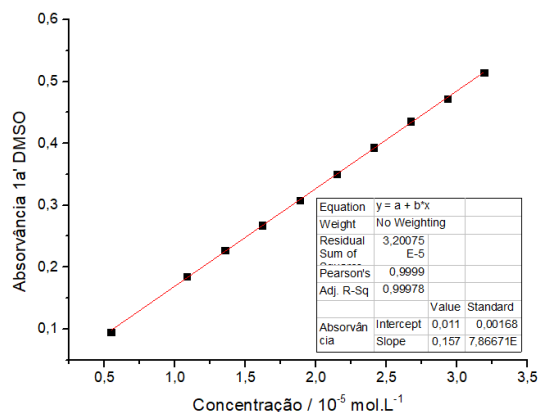


Figura A.16: Curva de calibração obtida das titulações espectrofotométricas da estrutura **1a'** em EtOH.

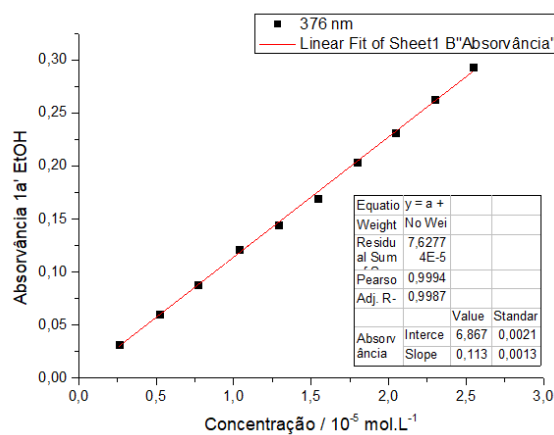


Figura A.17: Curva de calibração obtida das titulações espectrofotométricas da estrutura **1a'** em CH₂Cl₂.

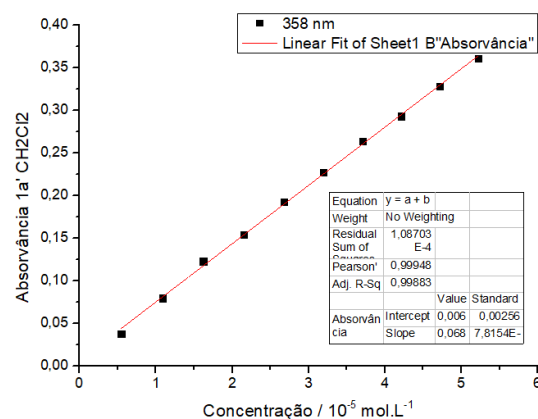


Figura A.18: Curva de calibração obtida das titulações espectrofotométricas da estrutura **1a'** em 1,4-dioxano.

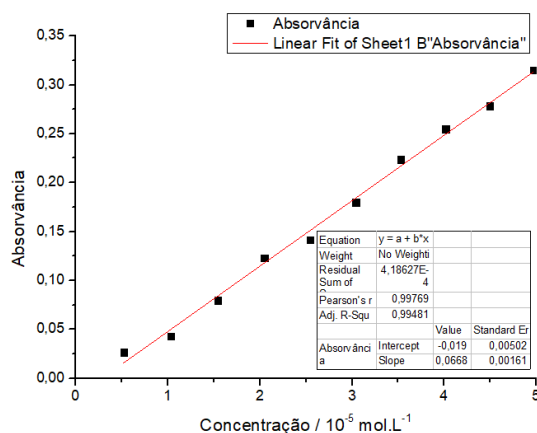


Figura A.19: Curva de calibração obtida das titulações espectrofotométricas da estrutura **2a'** em DMSO.

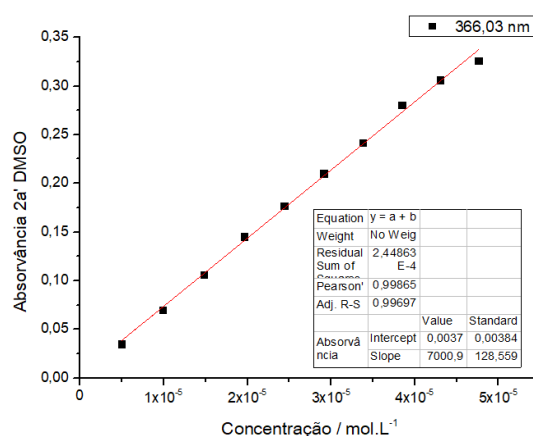


Figura A.20: Curva de calibração obtida das titulações espectrofotométricas da estrutura **2a'** em EtOH.

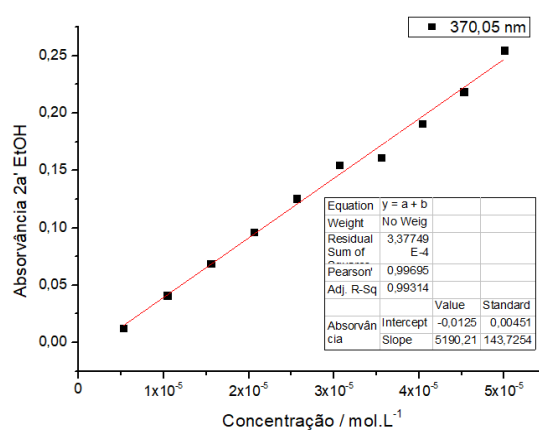


Figura A.21: Curva de calibração obtida das titulações espectrofotométricas da estrutura **2a'** em CH₂Cl₂.

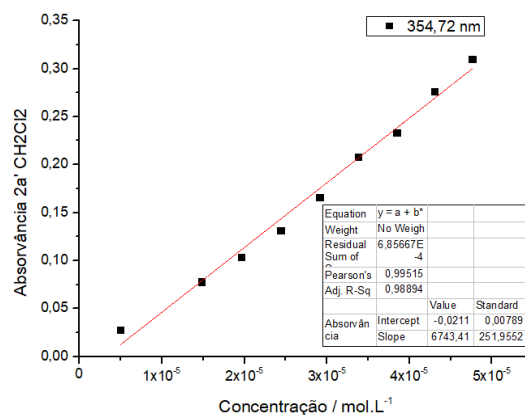


Figura A.22: Curva de calibração obtida das titulações espectrofotométricas da estrutura **2a'** em 1,4-dioxano.

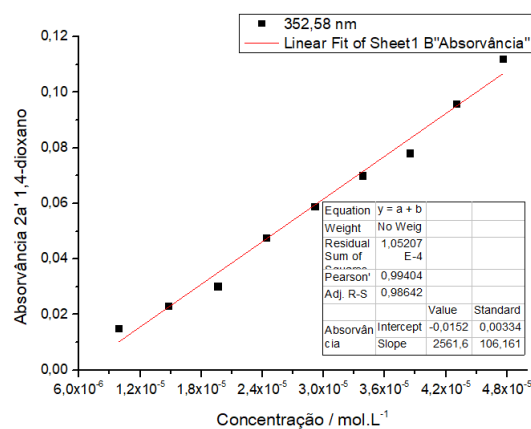


Figura A.23: Curva de calibração obtida das titulação espectrofotométrica da estrutura **3a'** em DMSO.

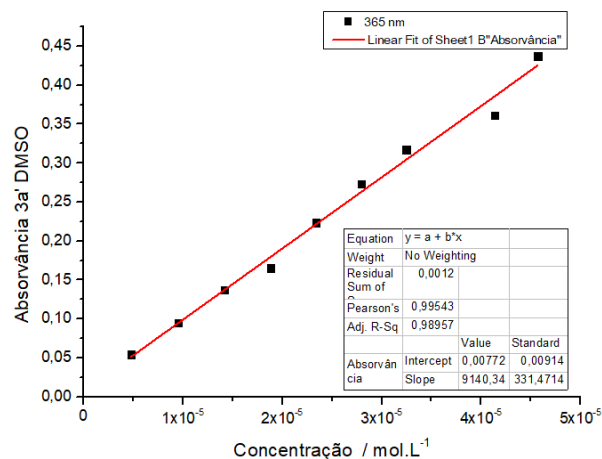


Figura A.24: Curva de calibração obtida das titulação espectrofotométrica da estrutura **3a'** em EtOH.

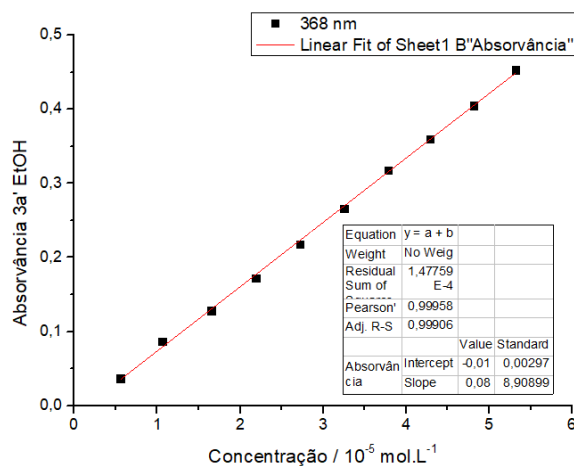


Figura A.25: Curva de calibração obtida das titulação espectrofotométrica da estrutura **3a'** em CH₂Cl₂.

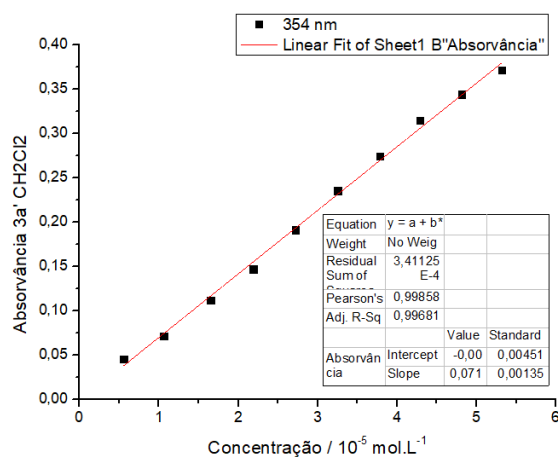


Figura A.26: Curva de calibração obtida das titulação espectrofotométrica da estrutura **3a'** em 1,4-dioxano.

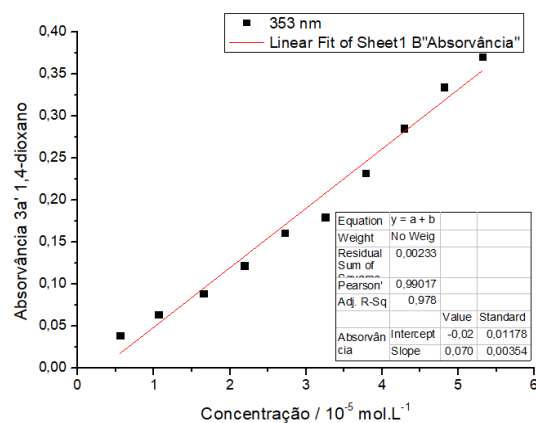


Figura A.27: Curva de calibração obtida das titulação espectrofotométrica da estrutura **4a'** em DMSO.

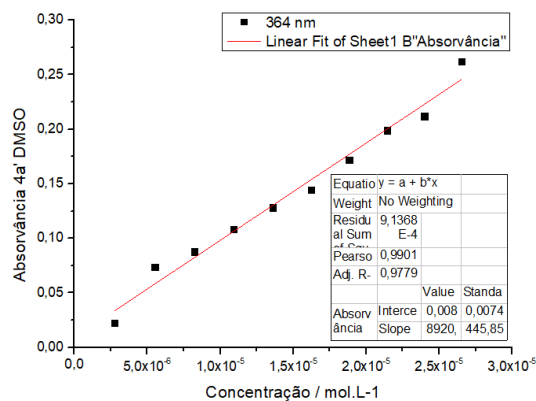


Figura A.28: Curva de calibração obtida das titulação espectrofotométrica da estrutura **4a'** em EtOH.

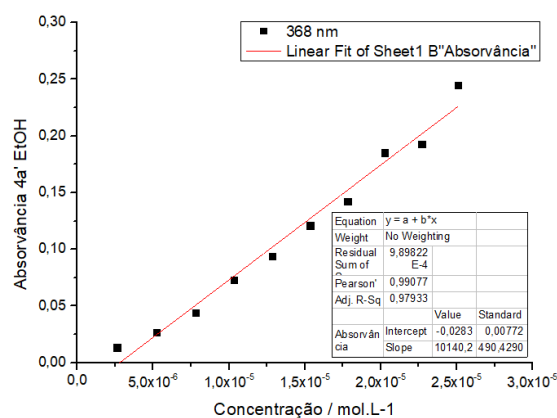


Figura A.29: Curva de calibração obtida das titulação espectrofotométrica da estrutura **4a'** em CH₂Cl₂.

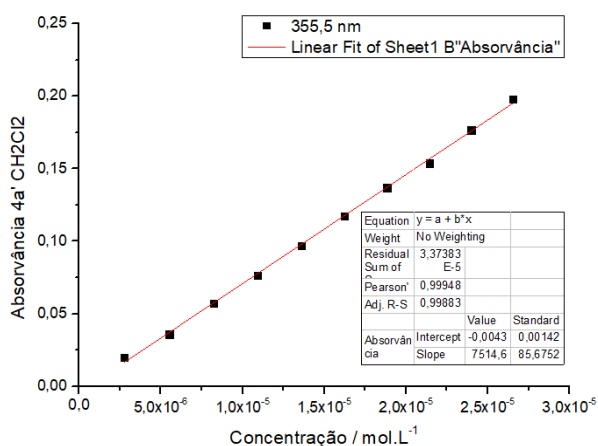


Figura A.30: Curva de calibração obtida das titulação espectrofotométrica da estrutura **4a'** em 1,4-dioxano.

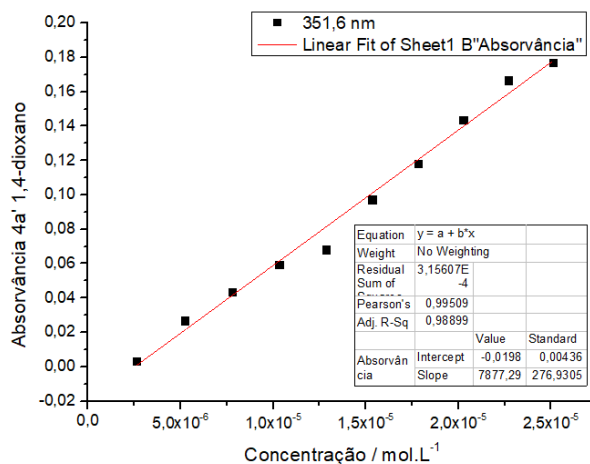


Figura A.31: Espectros de intensidade excitação de fluorescência dos compostos **R-PHA** sintetizados, na concentração de 7×10^{-6} mol.L⁻¹ e leitura em slit 5x5.

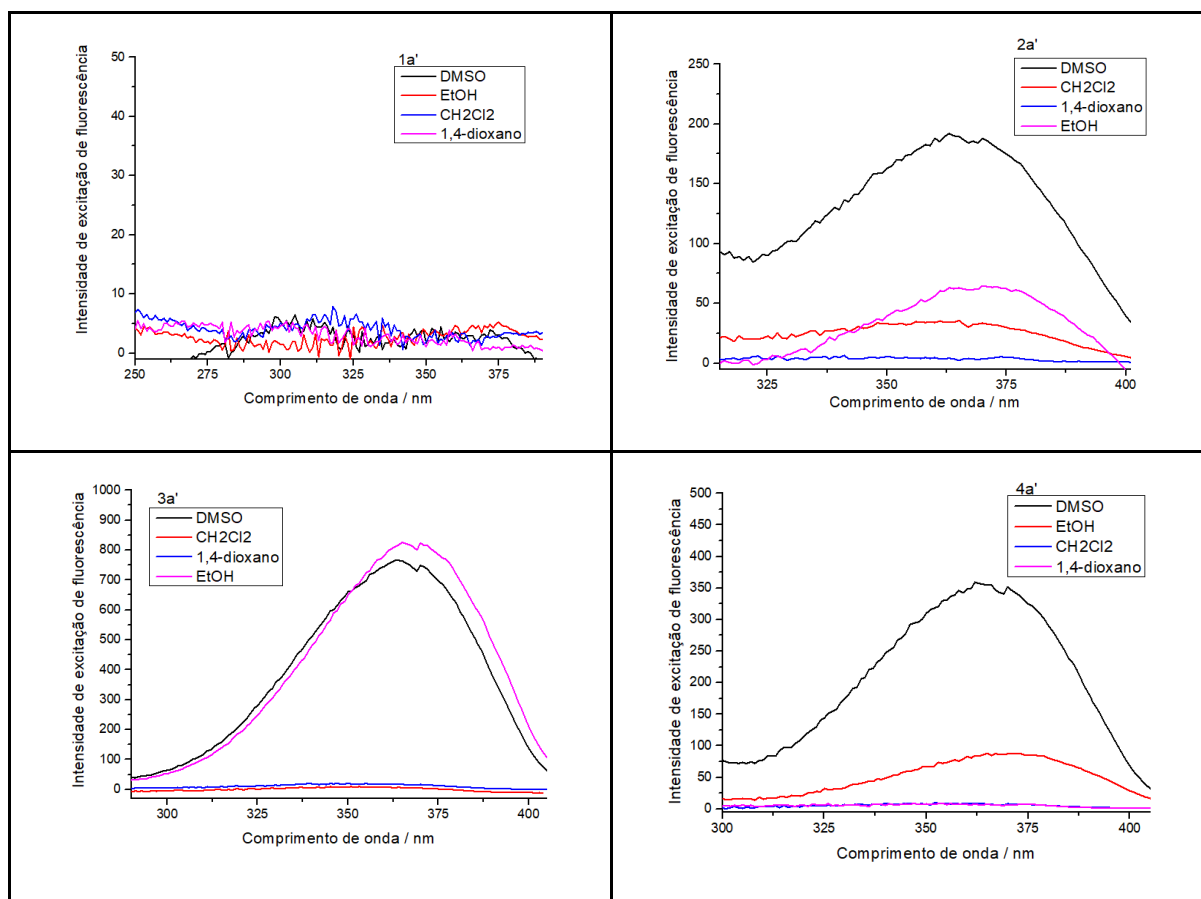


Figura A.32: Espectros das cinéticas obtidas em triplicata da intensidade de emissão de fluorescência vs tempo dos sistemas **P[5]Im-RPHA**, com monitoramento de emissão em 327 nm (**P[5]Im**) e no intervalo de 422-427 nm (**R-PHA**) e excitação de fluorescência em 291 e 369-375 nm, respectivamente.

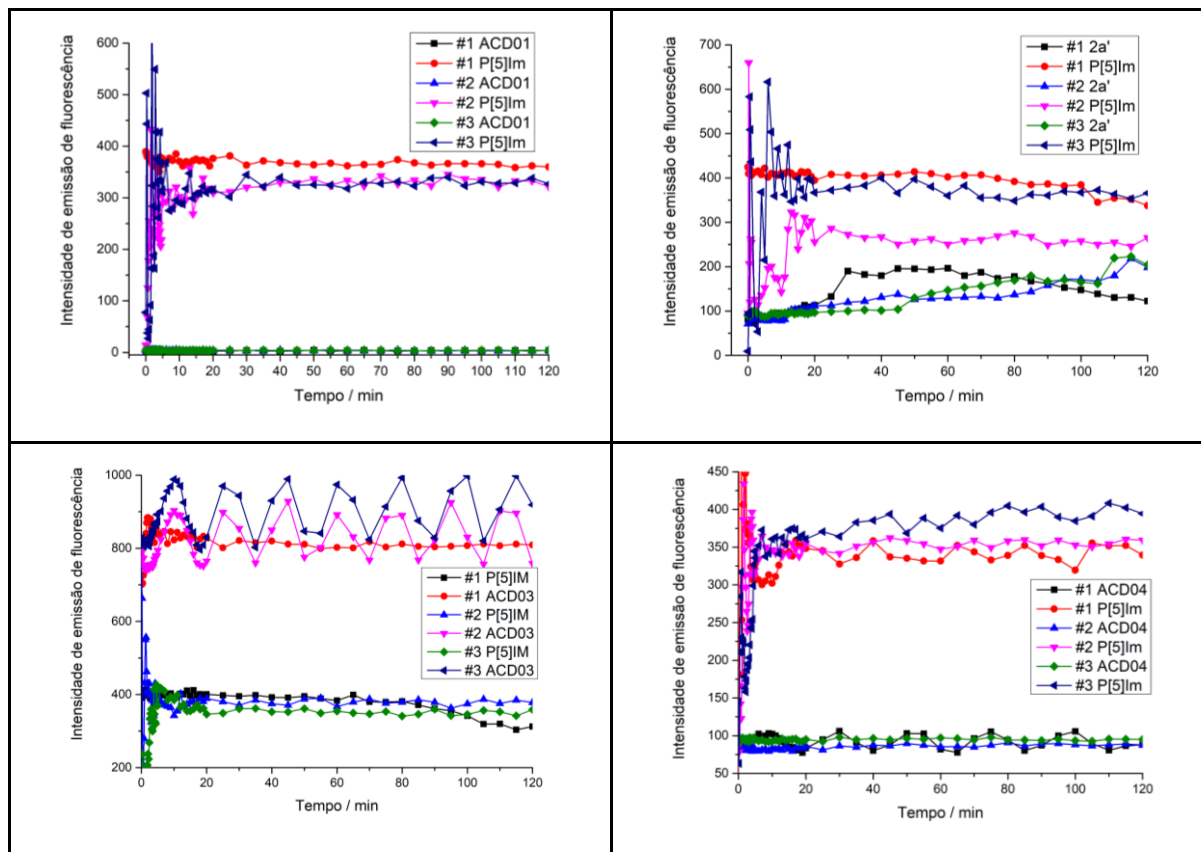


Figura A.33: Espectro de RMN NOESY (400 MHz, metanol-d₄, DMSO-d₆) do possível complexo **P[5]Im-2a'**.

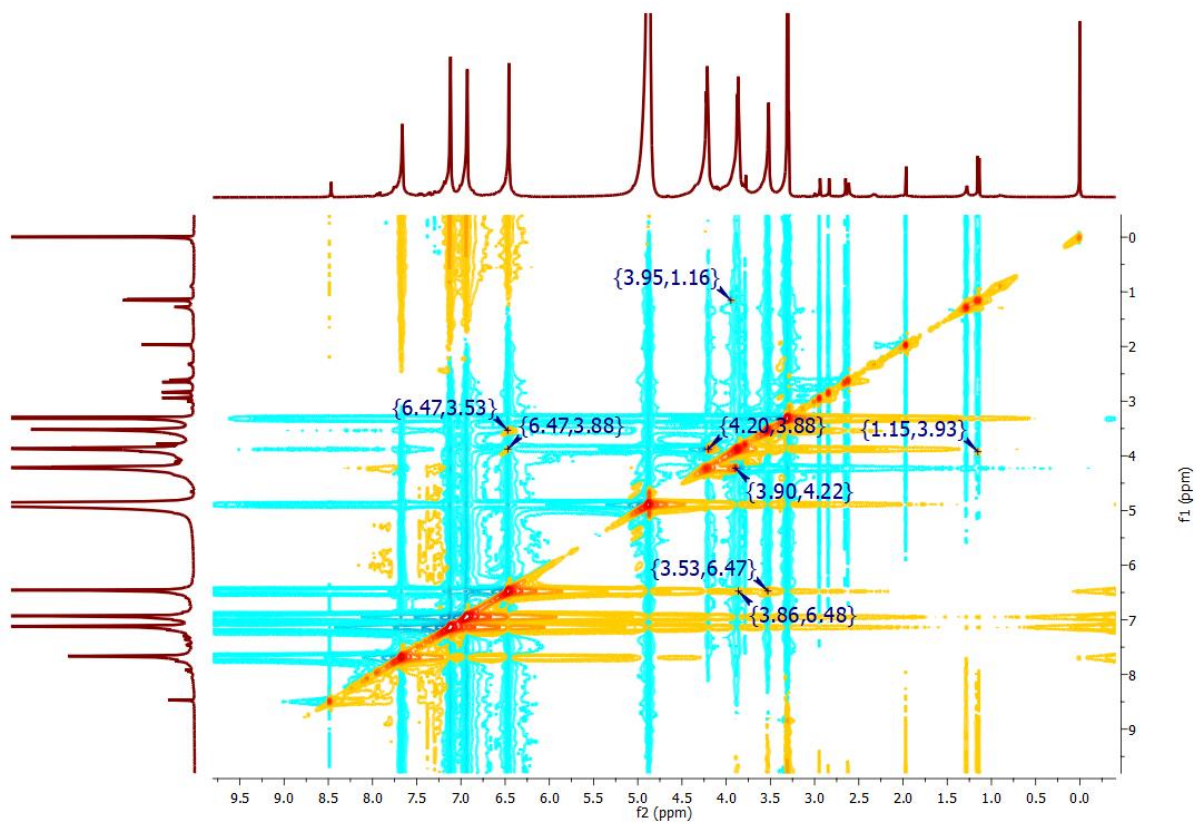


Figura A.34: Pose de menor energia obtida no docking molecular do complexo **P[5]Im-1a'**, pelo AutoDock4.

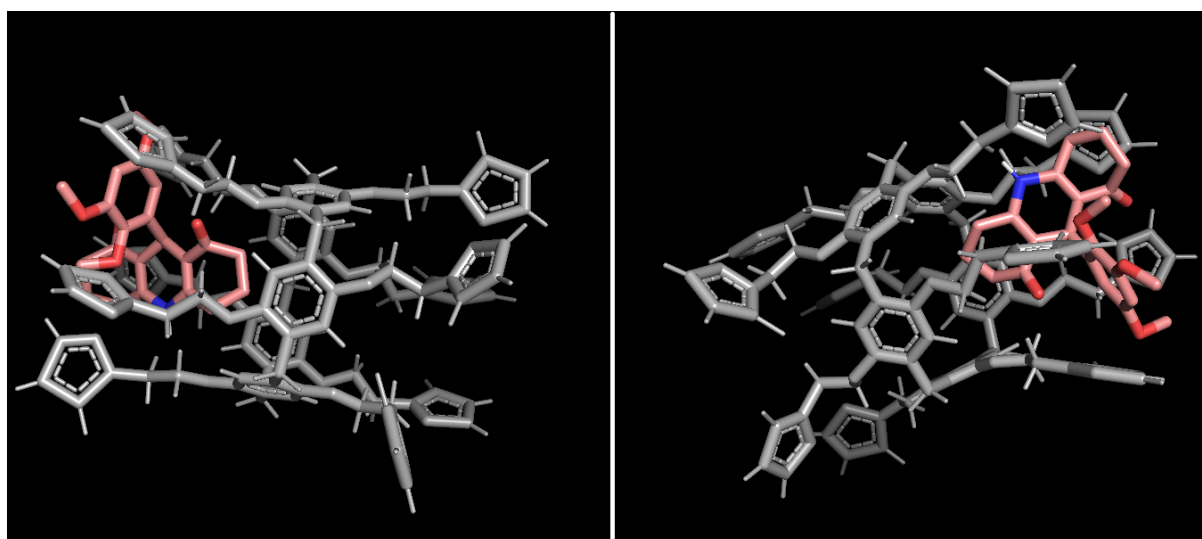


Figura A.35: Pose de menor energia obtida no docking molecular do complexo P[5]Im-2a', pelo AutoDock4.

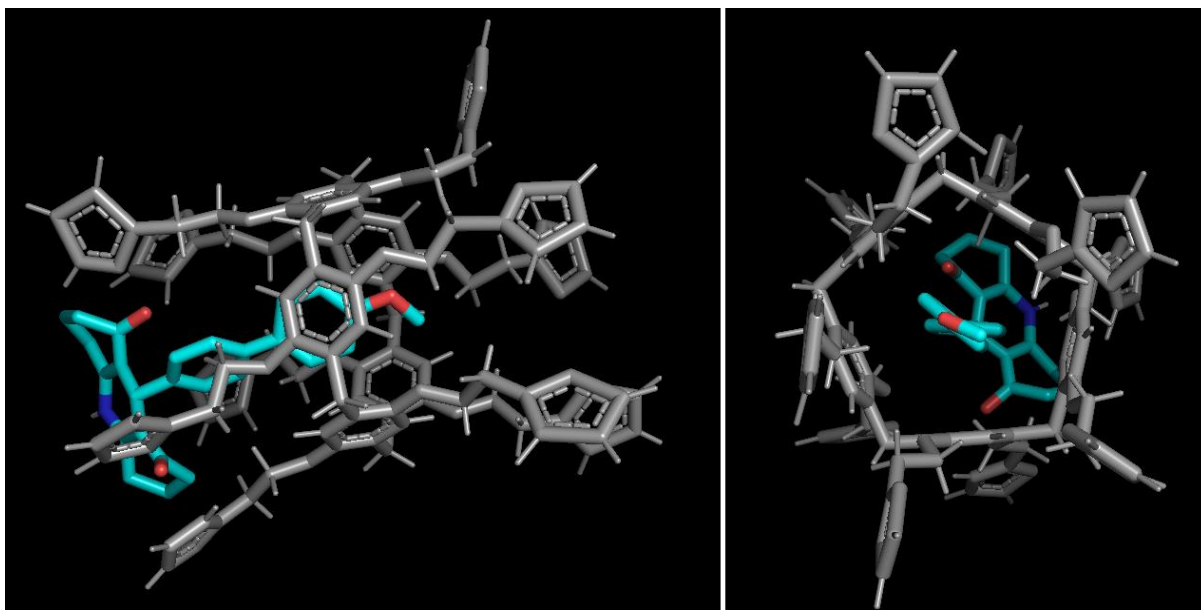


Figura A.36: Pose de menor energia obtida no docking molecular do complexo P[5]Im-3a', pelo AutoDock4.

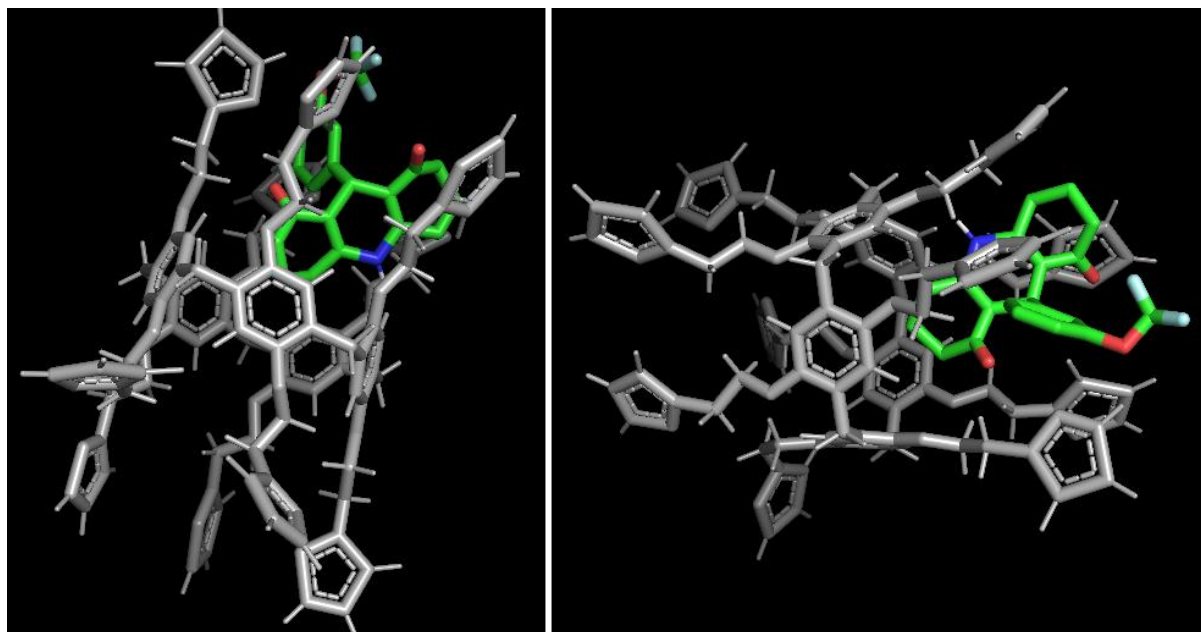


Figura A.37: Pose de menor energia obtida no docking molecular do complexo P[5]Im-4a', pelo AutoDock4.

