



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS - UFAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - PPGCF
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - ICF**

CLARA ANDREZZA CRISÓSTOMO BEZERRA COSTA

**DETERMINAÇÃO DA ESTABILIDADE TÉRMICA E DEGRADAÇÃO DAS
ACRILAMIDAS LQM330, LQM333, LQM336 E LQM338 ATIVAS CONTRA O
VÍRUS CHIKV.**

Maceió – AL
2023

CLARA ANDREZZA CRISÓSTOMO BEZERRA COSTA

**DETERMINAÇÃO DA ESTABILIDADE TÉRMICA E DEGRADAÇÃO DAS
ACRILAMIDAS LQM330, LQM333, LQM336 E LQM338 ATIVAS CONTRA O
VÍRUS CHIKV.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Edeildo Ferreira da Silva Junior.

Coorientador: Prof. Dr. Johnnatan Duarte de Freitas.

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

C837d Costa, Clara Andrezza Crisóstomo Bezerra.
Determinação da estabilidade térmica e degradação das acrilamidas
LQM330, LQM 333, LQM 336 e LQM338 ativas contra o vírus CHIKV /
Clara Andrezza Crisóstomo Bezerra Costa. – 2023.
74 f. : il. color.

Orientador: Edeildo Ferreira da Silva Junior.
Coorientador: Johnnatan Duarte de Freitas.
Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Universidade Federal de
Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-Graduação
em Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2023.

Bibliografia: f. 67-72.
Anexos: f. 73-74.

1. Fármacos. 2. Acrilamidas. 3. Análises térmicas. 4. Vírus Chikungunya.
I. Título.

CDU: 615 : 536

CLARA ANDREZZA CRISÓSTOMO BEZERRA COSTA

**DETERMINAÇÃO DA ESTABILIDADE TÉRMICA E DEGRADAÇÃO DAS
ACRILAMIDAS LQM330, LQM333, LQM336 E LQM338 ATIVAS CONTRA O
VÍRUS CHIKV.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovado em: 21 de agosto de 2023.

Orientador:



Documento assinado digitalmente

EDEILDO FERREIRA DA SILVA JUNIOR

Data: 11/09/2023 21:16:34-0300

Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. Edeildo Ferreira da Silva Junior, UFAL/ *Campus* A.C Simões.

Coorientador:



Documento assinado digitalmente

JOHNNATAN DUARTE DE FREITAS

Data: 13/09/2023 10:08:16-0300

Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. Johnnatan Duarte de Freitas, IFAL / *Campus* Maceió.

Banca examinadora:



Documento assinado digitalmente

TICIANO GOMES DO NASCIMENTO

Data: 11/09/2023 22:02:55-0300

Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. Ticiano Gomes do Nascimento, UFAL/ *Campus* A.C Simões.



Documento assinado digitalmente

ALAN JOHN DUARTE DE FREITAS

Data: 14/09/2023 13:19:24-0300

Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. Alan John Duarte de Freitas, IFAL / *Campus* Maceió.

*Dedico, a Deus, que sempre foi meu alicerce em
todos os momentos da minha vida!!*

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por todo amor, força, persistência, humildade e toda sabedoria que Ele depositou na minha vida.

Agradeço, a Clara Andrezza Crisóstomo Bezerra Costa, por ser forte e não desistir.

Agradeço ao meu Orientador Edeildo Ferreira da Silva Júnior por cada oportunidade e ensinamentos durante essa etapa na minha vida.

Agradeço ao meu coorientador, Johnnatan Duarte de Freitas por todo empenho, apoio e ensinamentos durante essa etapa importante da minha carreira acadêmica.

Agradeço ao Instituto Federal de Alagoas - IFAL *Campus* Maceió por todo apoio, incentivo e parceria com os laboratórios e toda a estrutura para o desenvolvimento dessa pesquisa.

Agradeço a bolsa ofertada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, através do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas - UFAL.

Obrigada, meu Deus, por cada detalhe da minha vida!

“Ninguém conseguirá resistir a você, todos os dias da sua vida. Assim como estive com Moisés, estarei com você; nunca a deixarei, nunca a abandonarei”.

Josué 1:5.

RESUMO

A caracterização de sólidos e líquidos para o desenvolvimento de fármacos e medicamentos é essencial para assegurar o beneficiamento, o transporte e o armazenamento dos produtos finais. Algumas acrilamidas são ativas contra os vírus Dengue (DENV) e Zika (ZIKV), apresentando ação biológica significativa e baixa toxicidade em células humanas, estas substâncias são classificadas como moléculas orgânicas. Nas últimas décadas, notou-se o número crescente de casos suspeitos de infecção por *Chikungunya* (CHIKV), doença esta, bastante negligenciada por terem sintomas semelhantes a DENV e a ZIKV, com ausência de vacinação e de tratamentos focais. O estudo e a caracterização de moléculas ativas são de grande importância para alternativas terapêuticas ainda desconhecidas ou pouco exploradas. Mediante a isso, a caracterização por análises térmicas e técnicas analíticas complementares são ferramentas essenciais para o desenvolvimento de novos medicamentos, pois elas fornecem dados sobre o comportamento térmico e a estrutura química dos materiais. O objetivo do trabalho foi determinar a estabilidade térmica e degradação das acrilamidas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 ativas contra o vírus CHIKV. A caracterização das moléculas foram realizadas por Termogravimetria (TG), Calorimetria exploratória diferencial (DSC), Espectrofotometria na região do ultravioleta e visível (UV-vis) e na região do infravermelho com transformada de *Fourier* (IVTF), Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM), Cromatografia líquida de alta-eficiência (CLAE) e Microscopia eletrônica de varredura (MEV). Os resultados obtidos evidenciaram que as moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 apresentaram purezas por CG/EM e CLAE na faixa de 92,50 a 99,55 e de 99,81 a 98,88%, respectivamente. As curvas termogravimétricas demonstraram que as moléculas são estáveis em diferentes taxas de aquecimento (10, 20, 30, 40 e 50 °C min⁻¹). O perfil de decomposição térmica é muito similar entre as acrilamidas, com presença de evento endotérmico, com exceção da amostra LQM330 que apresentou eventos exotérmicos por DSC, esta técnica também forneceu dado sobre a pureza das moléculas na faixa de 96,31% a 98,82%. Os espectros de UV-vis evidenciaram que as bandas máximas de absorção foram em torno de 220 a 335 nm e, os espectros de IVTF demonstraram a presença do estiramento C=O e estiramentos N-H, identificando as estruturas dos compostos. As amostras apresentaram morfologia heterogêneas, quebradiças e com aglomerados no geral, com exceção das amostras em (T₆₀₀ °C) que expõem formas de cubos inteiros e homogêneos, resultados estes verificados por MEV. Logo, a boa estabilidade térmica das moléculas confirmaram que elas são candidatas promissoras para o desenvolvimento de futuros medicamentos contra o vírus CHIKV e, que a caracterização por análises térmicas e as técnicas analíticas complementares forneceram dados específicos e cruciais para o avanço da pesquisa no setor farmacêutico.

Palavras-chave: Fármacos; Análises térmicas; Acrilamidas; Vírus *Chikungunya*.

ABSTRACT

The characterization of solids and liquids for the development of pharmaceuticals and medications is essential to ensure their processing, transportation, and storage. Some acrylamides are active against Dengue virus (DENV) and Zika virus (ZIKV), showing significant biological activity and low toxicity in human cells. These substances are classified as organic molecules. In recent decades, there has been a growing number of suspected cases of Chikungunya virus (CHIKV) infection, a disease that is often neglected due to its symptoms being similar to those of DENV and ZIKV. There is currently no vaccination or focused treatment available for CHIKV. The study and characterization of active molecules are of great importance for previously unknown or underexplored therapeutic alternatives. Therefore, thermal analysis and complementary analytical techniques are essential tools for the development of new medications, as they provide data on the thermal behavior and chemical structure of materials. The objective of this work was to determine the thermal stability and degradation of acrylamides LQM330, LQM333, LQM336, and LQM338, which are active against CHIKV. The characterization of the molecules was carried out using Thermogravimetry (TG), Differential Scanning Calorimetry (DSC), Ultraviolet and Visible Spectrophotometry (UV-vis), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC/MS), High-Performance Liquid Chromatography (HPLC), and Scanning Electron Microscopy (SEM). The results obtained indicated that the molecules LQM330, LQM333, LQM336, and LQM338 exhibited purity by GC/MS and HPLC in the range of 92.50% to 99.55% and 99.81% to 98.88%, respectively. Thermogravimetric curves demonstrated that the molecules are stable at different heating rates (10, 20, 30, 40, and 50 °C min⁻¹). The thermal decomposition profile is very similar among the acrylamides, with the presence of an endothermic event, except for sample LQM330, which exhibited exothermic events by DSC. This technique also provided data on the purity of the molecules in the range of 96.31% to 98.82%. UV-vis spectra revealed that the maximum absorption bands were around 220 to 335 nm, and FTIR spectra showed the presence of C=O stretching and N-H stretching, identifying the compound structures. The samples displayed heterogeneous, brittle morphology with clusters in general, except for the samples at 600 °C, which exhibited complete and homogeneous cube-like shapes, as confirmed by SEM. Therefore, the good thermal stability of the molecules confirmed them as promising candidates for the development of future medications against CHIKV. The characterization through thermal analysis and complementary analytical techniques provided specific and crucial data for advancing research in the pharmaceutical sector.

Keywords: Acrylamides; Chikungunya virus; Pharmaceuticals; Thermal Analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estratégia utilizada pelo GPQBioMol para desenvolver acrilamidas inibidoras da entrada do CHIKV em células.....	24
Figura 2 - Estratégia adotada pelo GPQBioMol para desenvolver inibidores da nsP2 do CHIKV.....	25
Figura 3 - Acrilamidas desenvolvidas como potenciais fármacos antivirais contra CHIKV.....	26
Figura 4 - Rota sintética das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338.....	28
Figura 5 - Fluxograma da caracterização das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 e suas amostras nas condições da análise TG.....	29
Figura 6 - Cromatogramas CG/EM das moléculas LQM330 (A), LQM333 (B), LQM336 (C) e LQM338 (D).....	32
Figura 7 - Cromatogramas de comparação CG/EM das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338.....	33
Figura 8 - Espectro de massas a 70 eV da molécula LQM330 do pico 1.....	34
Figura 9 - Espectro de massas a 70 eV da molécula LQM333 do pico 1.....	35
Figura 10 - Espectro de massas a 70 eV da molécula LQM336 do pico 2.....	36
Figura 11 - Espectro de massas a 70 eV da molécula LQM338 do pico 1.....	37
Figura 12 - Cromatogramas CLAE das moléculas LQM330 (A), LQM333 (B), LQM336 (C) e LQM338 (D).....	37
Figura 13 - Cromatogramas de comparação CLAE das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338.....	38
Figura 14 - Curvas termogravimétricas das moléculas LQM330 (A), LQM333 (B), LQM336 (C) e LQM338(D).....	39
Figura 15 - Curvas calorimétricas das moléculas LQM330 (A), LQM333 (B), LQM336 (C) e LQM338 (D).....	42
Figura 16 - Curvas calorimétricas da comparação das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338.....	43
Figura 17 - Espectros de UV-vis das moléculas LQM330 (A), LQM333 (B), LQM336 (C) e LQM338 (D) e das temperaturas (T_{onset} , T_{endset} e T_{600} °C) das amostras.....	45
Figura 18 - Espectro comparação UV-vis das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338.....	46
Figura 19 - Espectros de IVTF das moléculas LQM330 (A), LQM333 (B), LQM336 (C) e LQM338 (D) e das temperaturas (T_{onset} , T_{endset} e T_{600} °C) das amostras.....	48
Figura 20 - Espectro comparação IVTF das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338.....	49

LQM338.....	
Figura 21 - Cromatogramas de comparação CG/EM das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 e das temperaturas (T_{onset} , T_{endset} e $T_{600\text{ °C}}$) das amostras.....	50
Figura 22 - Cromatogramas CLAE das moléculas LQM330 (A), LQM333 (B), LQM336 (C) e LQM338 (D) e das temperaturas (T_{onset} , T_{endset} e $T_{600\text{ °C}}$) das amostras.....	52
Figura 23 - Fotomicrografias da molécula LQM330, T_{onset} , T_{endset} e $T_{600\text{ °C}}$	56
Figura 24 - Fotomicrografias da molécula LQM333, T_{onset} , T_{endset} e $T_{600\text{ °C}}$	58
Figura 25 - Fotomicrografias da molécula LQM336, T_{onset} , T_{endset} e $T_{600\text{ °C}}$	59
Figura 26 - Fotomicrografias da molécula LQM338, T_{onset} , T_{endset} e $T_{600\text{ °C}}$	61

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 Análises térmicas aplicadas ao desenvolvimento de fármacos.....	15
2.1.1 Termogravimetria (TG) e Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	18
2.2 Técnicas analíticas complementares para caracterização de fármacos e medicamentos.....	20
2.2.1 Métodos espectroscópicos/espectrométricos.....	20
2.2.1.1 Espectrofotometria na região do ultravioleta e visível (UV-vis).....	20
2.2.1.2 Espectrofotometria na região do infravermelho com transformada de <i>Fourier</i> (IVTF).....	21
2.2.2 Métodos cromatográficos.....	21
2.2.2.1 Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM).....	22
2.2.2.2 Cromatografia líquida de alta-eficiência (CLAE).....	22
2.2.3 Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	22
2.3 Acrilamidas antivirais desenvolvidas pelo Grupo de Pesquisa em Química Biológica e Molecular (GPQBioMol) da UFAL contra o vírus <i>chikungunya</i> (CHIKV).....	23
3 OBJETIVOS.....	27
3.1 Objetivo Geral.....	27
3.2 Objetivos Específicos	27
4 METODOLOGIA	28
4.1 Obtenção das acrilamidas	28
4.2 Local das análises da caracterização das acrilamidas	28
4.2.1 Análises de CG/EM.....	29
4.2.2 Análises de CLAE	29
4.2.3 Análises da TG	30
4.2.4 Análises da DSC.....	30
4.2.5 Análises de UV-vis.....	30
4.2.6 Análises de IVTF.....	31
4.2.7 Análises de MEV.....	31
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	32

5.1 Caracterização das acrilamidas ativas contra o vírus CHIKV.....	32
5.1.1 Análises cromatográficas.....	32
5.1.1.1 CG/EM.....	32
5.1.1.2 CLAE.....	37
5.1.2 Análises térmicas.....	38
5.1.2.1 TG.....	38
5.1.2.2 DSC.....	41
5.1.3 Análises espectroscópicas/espectrométricas	44
5.1.3.1 UV-vis.....	44
5.1.3.2 IVTF	47
5.1.4 Análises cromatográficas	50
5.1.4.1 CG/EM.....	50
5.1.4.2 CLAE	51
5.1.4 MEV	56
6 CONCLUSÃO	64
REFERÊNCIAS.....	66
APÊNDICE A - IMAGENS MEV.....	72

1 INTRODUÇÃO

A caracterização de sólidos e líquidos é um tópico muito importante para conhecer a estrutura e as propriedades físicas e químicas dos materiais, em especial, daqueles que têm potencial para se tornarem fármacos e medicamentos (SILVEIRA *et al.*, 2019).

A partir disso, as propriedades físico-químicas de sólidos e líquidos são investigadas em relação a sua estabilidade térmica; a interação da matéria com a radiação eletromagnética por métodos espectroscópicos/espectrométricos; a pureza da molécula por métodos cromatográficos e a estrutura morfológica pela técnica de imageamento, com a finalidade de assegurar que os fármacos e os medicamentos são e, estão adequados para o consumo. Assim como, por meio dessas análises é possível intervir durante o processamento, para melhorar as etapas de produção e a forma representada do produto final (ARAÚJO e BORIN, 2012; SILVEIRA *et al.*, 2019).

A importância de verificar a estabilidade térmica de moléculas está entrelaçada na busca incessante de novas alternativas de fármacos ainda pouco e/ou não explorados. Mediante a isso, a caracterização por análises térmicas é uma ferramenta bastante difundida e essencial para isto (ALENCAR *et al.*, 2022; MAMEDE *et al.*, 2006; OLVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

Algumas acrilamidas possuem atividade antiviral contra os vírus Dengue (DENV) e Zika (ZIKV) (SILVA-JÚNIOR, 2019; VILELA *et al.* 2022). Diante disso, novos agentes antivirais estão sendo bastante explorados contra diversos parasitas, principalmente, moléculas e/ou drogas ativas contra o vírus *Chikungunya* (CHIKV), que também é uma das doenças tropicais mais negligenciadas nas últimas décadas, por ser semelhante aos sintomas da DENV e da ZIKV. A ausência de vacinas e de medicamentos impulsiona pesquisadores à busca por novos fármacos antivirais (BASSETTO *et al.*, 2013; GIANCOTTI *et al.*, 2018; PASSOS *et al.*, 2020; TARDUGNO *et al.*, 2018; VILELA *et al.*, 2022).

Diante desse contexto, as acrilamidas têm mostrado potencial contra a CHIKV por apresentarem ação biológica significativa e baixa toxicidade em humanos (SILVA JR *et al.*, 2018). Logo, foram escolhidas para serem caracterizadas nesse trabalho, pela ausência de estudos dessas substâncias LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 por análises térmicas, espectroscópicas/espectrométricas, cromatográficas e imageamento.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Análises térmicas aplicadas ao desenvolvimento de fármacos

A história da evolução dos medicamentos acompanha a necessidade de controlar patologias resistentes e, com alto grau de contágio e disseminação na modernidade. Antes, essas doenças eram tratadas com ervas e plantas medicinais de forma caseira, sem processamento e sem compra de medicamentos. Mas, com o avanço tecnológico e, principalmente, a supremacia monetária da indústria farmacêutica, os remédios se tornaram produtos de alto poder aquisitivo e, com grandes avanços no controle, no tratamento e na cura de doenças, fazendo deles, importantíssimas ferramentas para manutenção da saúde entre as populações de todo o mundo (SILVA e ALVIM, 2020).

Assim, os medicamentos possibilitam tratar enfermidades de forma assertiva através do uso do princípio ativo direcionado e controlado. A indústria farmacológica consegue manipular formulações e, desenvolver potenciais substâncias, tendo autonomia e sucesso no processamento para produção de fármacos e de medicamentos (SILVA e ALVIM, 2020).

Para o desenvolvimento de fármacos são analisados 3 fases de interesse para controle de eficiência de liberação e, ataque ao alvo para efeito terapêutico. São elas: a fase farmacêutica que verifica a liberação do princípio ativo na dosagem ideal e sua dissolução, a fase farmacocinética que envolve processos de distribuição e absorção dos medicamentos pelo organismo e a fase farmacodinâmica que é interação do princípio ativo com o alvo (BARROS, 2021).

As análises térmicas, a Termogravimetria (TG) e a Calorimetria exploratória diferencial (DSC) surgem como suportes primordiais para verificar a eficiência e estabilidade de fármacos e de medicamentos nas fases supracitadas, através do aquecimento ou resfriamento, para o monitoramento do controle de qualidade em todas as etapas de processamento. Com isso, é possível conhecer as características dos sólidos e/ou líquidos em vários momentos distintos de produção, podendo este, apresenta-se atraente ou não em relação a compatibilidade, a pureza, a estabilidade, o ponto de fusão, o ponto de ebulição e a decomposição do material de interesse. A partir disso, pode-se alterar as formulações e melhorar o processo para obtenção final do produto (ALENCAR *et al.*, 2022).

Como também, é possível realizar o melhoramento de insumos, das condições de processamento e os excipientes utilizados através dos resultados das caracterizações das amostras por análises térmicas. Elas fornecem informações valiosas que possibilitam o

controle e a investigação da estabilidade térmica, para condições de armazenamento e comercialização dos produtos no mercado (ALENCAR *et al.*, 2022; MAMEDE *et al.*, 2006; OLVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

Para fins farmacêuticos, estas análises são úteis para verificar a estabilidade térmica, a umidade e a cinética de degradação (Termogravimetria) e a pureza, a entalpia, o ponto de fusão e a presença de eventos térmicos (Calorimetria exploratória diferencial). Assim, todos esses fatores supracitados são exigidos por órgãos de saúde no mundo todo, seguindo parâmetros estabelecidos pela farmacopeia, representante legal dos medicamentos, insumos e processos de obtenção (OLVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

A necessidade e a importância de estudar os mecanismos de ação e reação dos fármacos com os excipientes são de grande interesse para indústria farmacêutica, como também, primordial para os órgãos de saúde, pois se sabe que é permitido pela farmacopeia a adição de diversos insumos para criação de formulações químicas, que possibilitam aumentar a estabilidade, a compatibilidade e a solubilidade dos medicamentos (ARAÚJO e BORIN, 2012).

Mas, não se pode ignorar que durante o processamento industrial há possibilidades dessas substâncias reagirem com diversos fatores químicos, físicos e biológicos, demonstrando a obrigação de estudar com aprofundamento as etapas, que os caracterizem bem e por completo, os fármacos e os medicamentos (ARAÚJO e BORIN, 2012).

Rodrigues *et al.* (2005) realizaram o estudo sobre “Aplicação de Técnicas Termoanalíticas na Caracterização, Determinação da Pureza e Cinética de Degradação da Zidovudina (AZT)”, eles identificaram o ponto de fusão e diferença de entalpia, com presença de eventos endotérmicos e exotérmicos. A pureza foi determinada através da equação de *Van't Hoff* e, o estudo cinético com a equação de *Arrhenius*, demonstrando pureza de 99,20% e tempo de estabilidade em torno de 427 dias.

Segundo Moreira *et al.* (2010) no trabalho intitulado “Aplicação da Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) para Determinação da Pureza de Fármacos”, abordam a necessidade de estudar a pureza de fármacos, bem como, destacam a importância do uso de outras técnicas que possam corroborar os resultados obtidos, de acordo com os fatores investigados. Através da análise de DSC, eles encontraram o ponto de fusão, a pureza e a diferença de entalpia do captopril. Além disso, os autores confirmaram os resultados da pureza pela técnica de Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

No trabalho de Ulu e Elmali (2010) sobre “Método espectrofotométrico para determinação, validação, análise espectroscópica e térmica de difenidramina em preparação farmacêutica”, os autores evidenciaram o estudo do controle de qualidade de fármacos e produtos acabados através de análises térmicas e por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de *Fourier* (IVTF). Os resultados do TG e DSC demonstraram 3 perdas de massas entre o princípio ativo e o excipiente. Os espectros de IVTF demonstraram a mudança obtida do complexo formado pela alteração das bandas de absorção na região do infravermelho e o RMN, o deslocamento químico foi bem próximo com leve alteração no complexo em relação ao fármaco puro.

Oliveira, Yoshida e Gomes (2011) estudaram por TG e DSC, a carbamazepina, a zidovudina, o diclofenaco de sódio e o ácido acetilsalicílico (AAS), que apresentaram alterações nos dados obtidos por estas análises térmicas em formulações na indústria farmacêutica e medicamentos prontos para comercialização. Os resultados demonstraram que as análises térmicas foram essenciais para o controle de qualidade das substâncias, com destaque para dados de compatibilidade, estabilidade, pureza e cinética de degradação durante o armazenamento. O intuito dos pesquisadores foi conhecer o início e o fim do processamento, para intervenção imediata de possíveis problemas encontrados, como por exemplo, no caso do AAS mostra a incompatibilidade deste, com o excipiente de ácido esteárico através das curvas calorimétricas.

Santana *et al.* (2019) no estudo “Estabilidade da Cefotaxima Penta-hidratada investigada por Análise Térmica”, eles evidenciaram que as curvas térmicas apresentaram eventos de solvatação/dessolvatação associados com compatibilidade e dissolução do fármaco. Além disso, os autores utilizaram outras técnicas complementares, como a espectroscopia Raman e a Difração de Raios X (DRX), que permitiram sumarizar através dos dados obtidos, que a temperatura influencia e altera a estrutura química do princípio ativo, afetando as características do produto final.

De acordo com Skotnicki *et al.* (2022) no estudo intitulado “Aplicação de análise térmica avançada para caracterização das fases cristalina e amorfa do carvedilol”, os autores enfatizaram a comparação das duas formas, sólida e líquida, em que o fármaco se comporta mediante a aplicação das análises da TG e da DSC. Os resultados encontrados foram baixas temperaturas de fusão (sólido) e, por aquecimento, a transição vítrea do material amorfo foi encontrada, mas não houve a cristalização no tratamento térmico para o líquido, padrão este esperado e, que não foi comprovado neste trabalho.

Alencar *et al.* (2022) no trabalho intitulado “Estudo térmico de insumos farmacêuticos ativos utilizados como analgésicos por DTA e DSC acoplados a sistema fotovisual”, neste, os pesquisadores analisaram a compatibilidade entre dipirona, cafeína e citrato de orfenadrina com insumos na indústria farmacêutica através das análises térmicas e das técnicas complementares, como IVTF e o DRX. Os dados obtidos demonstraram que os pontos de fusão foram determinados, com exceção do citrato de orfenadrina. Já em relação aos eventos térmicos para cafeína foi identificado a vaporização e, para o dipirona e citrato de orfenadrina foram constatados picos de fusão, degradação e decomposição. Os espectros de IVTF confirmaram a incorporação dos princípios ativos aos excipientes e a técnica de DRX evidenciou os picos de incorporação dos materiais entre as misturas estudadas.

Cintra *et al.* (2022) avaliaram a “Síntese de amidas poliaromáticas conduzidas por processo verde e investigações farmacológicas”, os resultados das análises térmicas encontrados por eles, demonstraram apenas uma perda de massa acentuada, com estabilidade das moléculas em até 100 °C e, presença de eventos endotérmicos e exotérmicos. Os autores também usaram o IVTF para verificar a presença dos grupos funcionais.

2.1.1 Termogravimetria (TG) e Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Desde o século XIX, os métodos termoanalíticos foram os primeiros a começarem a ser desenvolvidos, surgindo através da observação da ação do fogo sobre os materiais, tais como vidro, metal e cerâmica. Embora os instrumentos iniciais fossem rudimentares, estas técnicas foram muito difundidas e essenciais para verificar o comportamento térmico de produtos e processos (MATOS, 2009; MATOS, 2017).

Por volta da década de 60, a evolução foi necessária e rápida devido a descoberta das potencialidades dessas técnicas. Além disso, o avanço da ciência e da tecnologia possibilitou a modernização e o aperfeiçoamento desses instrumentos para aplicação em estudos de diversos tipos de materiais (MATOS, 2009; MATOS, 2017).

A Termogravimetria (TG) e a Calorimetria exploratória diferencial (DSC) são as técnicas termoanalíticas mais empregadas na caracterização de materiais, principalmente, para verificar a estabilidade e a pureza de fármacos (OLVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011; RODRIGUES *et al.*, 2005). Neste contexto, as análises térmicas ganharam destaque nos últimos anos, principalmente, na área farmacêutica. Elas possuem aplicações na determinação da umidade, compatibilidade, estabilidade, polimorfismo, pureza e cinética de degradação térmica (MATOS, 2009; MATOS, 2017; OLVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

A TG permite analisar a degradação da amostra, ou seja, a perda da massa em função da temperatura programada, sob uma taxa de aquecimento e atmosfera controlada. Por meio dessa técnica é possível realizar estudos de cinética de degradação, avaliar a estabilidade e a pureza de substâncias e produtos finalizados (DENARI e CAVALHEIRO, 2012; MATOS, 2009; OLVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011). Os fatores que interferem a análise de TG estão relacionados com as características instrumentais e os aspectos das amostras, como a razão do aquecimento do forno, o efeito da atmosfera do forno, a geometria do cadinho, a sensibilidade da balança, a massa da amostra, o tamanho das partículas da amostra, o calor de reação da amostra, a solubilidade de gases em sólidos, o empacotamento cristalino, a quantidade e a condutividade térmica do material (IONASHIRO, 2004; MATOS, 2009; MATOS, 2017; PEREIRA, 2013).

Os métodos termogravimétricos são classificados como dinâmico (ou não-isotérmico) e isotérmicos. Na análise da TG isotérmica, a variação da massa é registrada em função do tempo com temperatura constante. Já na análise da TG dinâmica, a perda de massa é registrada continuamente à medida que aumenta a temperatura, em razão linear ou constante (MATOS, 2009; MATOS, 2017; PEREIRA, 2013).

Em geral, a análise da TG permite obter resultados qualitativos e quantitativos (IONASHIRO, 2004; PEREIRA, 2013). Os resultados são expressos em curvas de perda de massa ou percentual de massa em função do tempo ou temperatura, podendo ser chamados de curvas termogravimétricas ou curvas de decomposição térmica (IONASHIRO, 2004; MATOS, 2017; RODRIGUES *et al.*, 2005).

As aplicações da análise da TG são em estudos de decomposição térmica em materiais orgânicos e inorgânicos, corrosão de metais em temperaturas controladas e velocidade de evaporação e destilação de líquidos (DENARI e CAVALHEIRO, 2012; IONASHIRO, 2004).

Já com relação à DSC, esta avalia a diferença de entalpia entre a referência e a amostra em condições programadas de temperatura de aquecimento ou resfriamento (DENARI e CAVALHEIRO, 2012; IONASHIRO, 2004; MOREIRA *et al.*, 2010; OLVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011). A substância por meio dessa técnica está sujeita a sofrer eventos endotérmicos ou exotérmicos, que depende do tipo e do perfil químico da amostra. Esses eventos são reações ou transições entálpicas associadas à variação de temperatura. Para tal análise, usa-se um material termicamente estável (referência) e a amostra (analito). As curvas são apresentadas como picos endotérmicos (transições descendentes) ou picos exotérmicos (transições ascendentes) (MATOS, 2009; MATOS, 2017).

Além disso, a análise da DSC permite verificar a pureza de forma geral da substância. Isto é, a técnica DSC quantifica, mas não identifica a substância como a CLAE. Por exemplo, quando pretende-se verificar a pureza individual da amostra de interesse, então, utiliza-se a técnica analítica instrumental de Cromatografia líquida de alta-eficiência (CLAE), pois ela é mais precisa, sensível e ideal para identificação e quantificação de pureza específica (MELO *et al.*, 2020; SILVA, 2012; STORION; GONÇALVES; MARCUCCI, 2020). No entanto, pode-se utilizar as duas técnicas para corroborar os resultados obtidos.

A análise de DSC tem vantagens atraentes, pois o tempo de análise é curto e a preparação da amostra é simples, assim como, o equipamento é de fácil manuseio (IONASHIRO, 2004; MATOS, 2009; MATOS, 2017). No entanto, esta não pode ser utilizada para analisar princípios ativos que se decompõem ao fundir, pois quando isso ocorre, não é possível determinar a presença de eventos térmicos, como por exemplo, o ponto de fusão e diferença de entalpia do material (MOREIRA *et al.*, 2010). Além disso, a análise da DSC consegue obter dados quantitativos em relação às alterações físicas e químicas, tais como decomposição, oxirredução, desidratação, mudança de estrutura cristalina, ponto de fusão e ebulição dos analitos (IONASHIRO, 2004; MATOS, 2009; MATOS, 2017). A forma, o número e a posição do pico fornecem o resultado qualitativo e, as áreas fornecem os dados quantitativos (IONASHIRO, 2004).

2.2 Técnicas analíticas instrumentais complementares para caracterização de fármacos e medicamentos

2.2.1 Métodos espectroscópicos/espectrométricos

A espectroscopia é o ramo da ciência que estuda a interação da matéria com a luz eletromagnética. Os métodos são classificados de acordo com a região do espectro, englobando os raios- γ , raios-X, ultravioleta e visível (UV-vis), infravermelho (IV), as micro-ondas, e a radiofrequência (RF) (ALMEIDA e SILVA, 2018; BOTERO e CARRASCAL, 2010).

2.2.1.1 Espectrofotometria na região do ultravioleta e visível (UV-vis)

Essa técnica permite que o átomo ou molécula tenham interações devido absorção de energia térmica, elétrica ou química, e, passando de um nível diferente do inicial, denominado de excitação eletrônica (ou estado excitado), os elétrons saltam para níveis mais energéticos e

depois retornam para sua camada de origem, emitindo um fóton de luz ou uma onda eletromagnética. A partir desse mecanismo, é formado o espectro de UV-vis em diferentes comprimentos de ondas, realizado pela trajetória energética dos átomos para retornar aos seus estados fundamentais, formando diferentes bandas de absorção (ALMEIDA e SILVA, 2018; BOTERO e CARRASCAL, 2010; ISQUIBOLA e RODRIGUES, 2021; SANTOS *et al.*, 2022).

As aplicações da análise de UV-vis são em compostos orgânicos, soluções de íons metálicos, na indústria farmacêutica, na indústria de alimentos, para monitoramento da qualidade da água e esgotos, em análises físico-químicas e bioquímicas, entre outros materiais. Essa análise também pode ser realizada para verificação da formação de ligações químicas entre as moléculas (BOTERO e CARRASCAL, 2010; SANTOS *et al.*, 2022).

2.2.1.2 Espectrofotometria na região do infravermelho com transformada de *Fourier* (IVTF)

A análise de IVTF é a técnica analítica instrumental que permite identificar a presença de grupos funcionais por meio dos níveis de energia e as transições eletrônicas em átomos, gerando as vibrações moleculares (LIMA, 2021; MENESES *et al.*, 2021).

A quantidade de bandas nos espectros de IVTF estão relacionados com o tamanho da molécula, quanto maior, mais bandas são formadas (mais grupos funcionais) (FERNANDES, 2014).

As vantagens dessa técnica estão na preparação simples das amostras, a quantidade utilizada da mesma para análise e por não gerar resíduos. Ela pode ser empregada em estudos fotodegradação de materiais poliméricos, substâncias orgânicas, resinas, nanotecnologia, em processos de sínteses, dentre outros produtos (LIRA, 2020; MENA *et al.*, 2020; SEGATO, 2007).

2.2.2 Métodos cromatográficos

Os métodos cromatográficos representam um método físico-químico de separação, identificação e quantificação de substâncias em amostras. O mecanismo de separação acontece mediante interação da fase móvel e a fase estacionária sob condições específicas controladas (LIMA, 2021; RYDLEWSKI *et al.*, 2020). Os métodos cromatográficos mais utilizados são a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM) e a cromatografia líquida de alta-eficiência (CLAE) (ALENCAR; SAMPAIO; ALVES, 2022; LIMA, 2021; RYDLEWSKI *et al.*, 2020).

2.2.2.1 Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM)

A análise de CG/EM é muito utilizada para análises de substâncias voláteis e semivoláteis por *headspace*. A separação ocorre através de duas fases, a móvel (um gás) e fase estacionária (sólido ou líquido). Este gás tem que ser inerte, o mais utilizado é o hélio ou o nitrogênio, para não haver interação com a amostra. Este arrasta o analito para coluna e, os compostos que são detectados primeiro têm menor afinidade química com a coluna e, os que ficam retidos por mais tempo são os que têm a mesma polaridade da fase estacionária (ALENCAR; SAMPAIO; ALVES, 2022; CANUTO *et al.*, 2018).

A análise de CG tem maior resolução que a análise de CLAE em separação de substâncias devido ao maior número de pratos teóricos nas colunas cromatográficas (MISTURINI e OLIVEIRA, 2022). Em contraste, a espectrometria de massas (EM) é mais específica e sensível quando comparada com outros detectores, uma vez que ela aponta a razão da massa/carga dos compostos (e ou fragmentos) ionizados (RYDLEWSKI *et al.*, 2020).

As aplicações da análise de CG/EM são em perícia forense, toxicologia, alimentos, pesticidas, controle de qualidade na pureza de fármacos, análises de urina e de cabelo, análises clínicas em sangue, determinação de etanol e várias outras substâncias químicas são separadas e identificadas por essa técnica (ALENCAR; SAMPAIO; ALVES, 2022).

2.2.2.2 Cromatografia líquida de alta-eficiência (CLAE)

A análise de CLAE é utilizada para separação e quantificação de substâncias semelhantes ou não, em misturas complexas, não voláteis ou instáveis termicamente. É uma técnica eficiente, com alta resolução e bastante sensível, composta por um líquido (fase móvel) que empurra a amostra a ser analisada para a coluna (fase estacionária) (ALENCAR; SAMPAIO; ALVES, 2022; DE FREITAS *et al.*, 2018; SILVA, 2012).

A análise de CLAE tem alto poder de resolução e, seus resultados são reprodutíveis devido à seletividade, linearidade, exatidão, precisão, limite de detecção e limite de quantificação (MISTURINI e OLIVEIRA, 2022).

As aplicações da análise de CLAE são associadas a diversas áreas, como nas indústrias de alimentos, cosméticos, farmacêutica, petroquímica, agricultura e medicina veterinária (JÚNIOR TOLENTINO *et al.*, 2021).

2.2.3 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Em geral, a análise de MEV permite alcançar aumentos superiores a 10.000 vezes em relação à microscopia ótica. É a técnica mais adequada para microfotografias de amostras, pela profundidade que os elétrons podem realizar a varredura. O feixe de elétrons emite séries de radiações que permitem caracterizar a topografia da superfície (DE FREITAS, 2020; LIRA, 2020; MALISKA, 2019). Os elétrons são classificados em primários (à medida que ocorre a varredura, os sinais vão se modificando); secundários (responsáveis por imagens de alta resolução) e retroespalhados (informam as características de variação da composição). O resultado é dado pelo sinal, que é convertido em imagem. A análise de MEV pode ser realizada com amostras orgânicas e inorgânicas (DE FREITAS, 2020; LIRA, 2020; RICHTER, 2020).

As aplicações são em ciências dos materiais, ciências da saúde, em nanotecnologia e semicondutores, materiais poliméricos e metálicos em geral (DE FREITAS, 2020; DEDAVID; GOMES; MACHADO, 2007).

2.3 Acrilamidas antivirais desenvolvidas pelo Grupo de Pesquisa em Química Biológica e Molecular (GPQBioMol) da UFAL contra o vírus *chikungunya* (CHIKV)

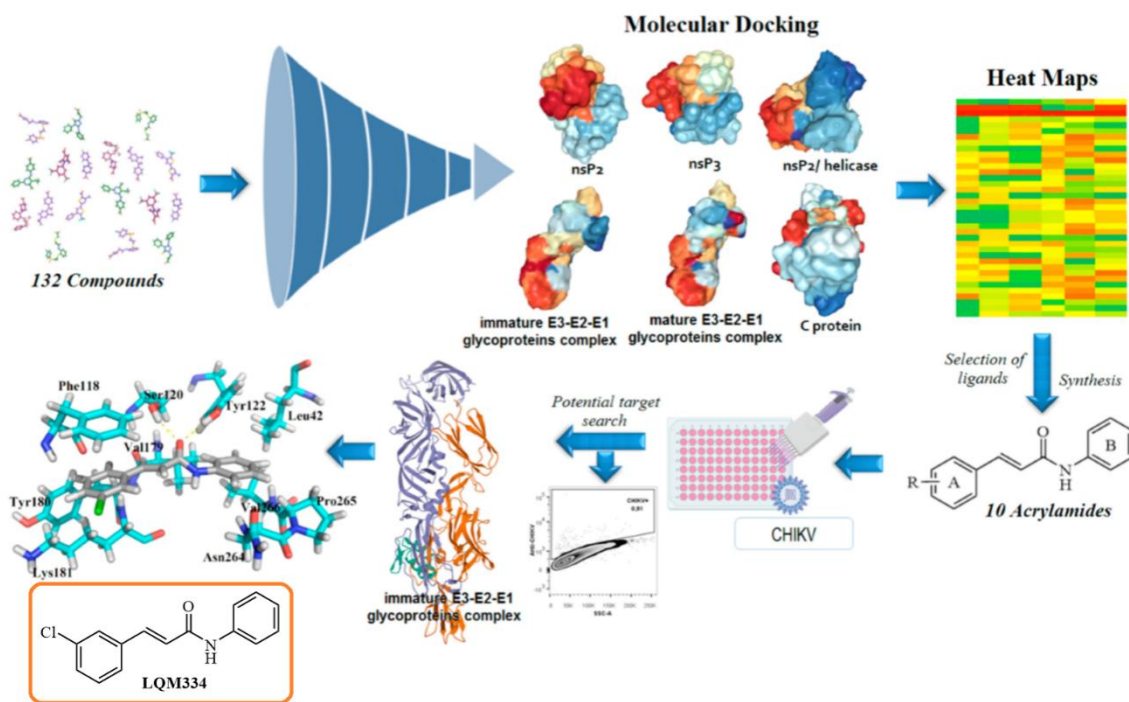
O CHIKV é um *Alphavirus* pertencente à família *Togaviridae*, que é transmitido principalmente por duas espécies de mosquitos, *Aedes aegypti* e *Ae. albopictus* (IVANOVA *et al.*, 2021). Este vírus foi isolado e identificado pela primeira vez em 1952, na Tanzânia, África Ocidental. Essa patologia ficou conhecida como “doença das articulações”, devido à poliartralgia observada em pacientes (CAVALCANTI *et al.*, 2022; IVANOVA *et al.*, 2021; SILVA JR *et al.*, 2018). No Brasil foram confirmados 300.000 casos, com aproximadamente, 300 mortes, entre os anos de 2016 e 2017 (BARRETO *et al.*, 2018). Entretanto, alguns autores reportaram cerca 314.834 casos no território brasileiro em 2017 (HONÓRIO *et al.*, 2018).

O genoma do CHIKV é formado por RNA de fita simples no sentido positivo, com aproximadamente 12 kb, que codifica 5 proteínas estruturais (C, E3, E2, E1 e 6K) e 4 não estruturais (nsP1–nsP4) (IVANOVA *et al.*, 2021). Atualmente, não há vacinas licenciadas contra CHIKV, bem como, não existem fármacos aprovados para o tratamento dos sintomas, o que limita as terapêuticas apenas à utilização de anti-inflamatórios e de analgésicos para alívio paliativo dos sintomas (CAVALCANTI *et al.*, 2022; IVANOVA *et al.*, 2021; SILVA-

JÚNIOR *et al.*, 2018). Dessa forma, a busca por novos compostos anti-CHIKV, torna-se imprescindível para acabar com o sofrimento de milhões de acometidos ao redor do mundo.

Neste sentido, o Laboratório de Química Medicinal (LQM), do Instituto de Ciências Farmacêuticas (ICF/UFAL), vem desenvolvendo compostos antivirais, em especial, acrilamidas. Em 2020, Passos *et al.* utilizaram técnicas *in silico* para identificar potenciais agentes antivirais contra CHIKV, estudando 6 (seis) potenciais alvos antivirais, sendo nsP2, nsP3, nsP2/helicase, proteína do capsídeo (C), e os complexos de glicoproteínas E3-E2-E1 imaturo e maduro (Figura 1). Esta estratégia permitiu partir de 132 possíveis inibidores e chegar às 10 acrilamidas mais promissoras, as quais foram sintetizadas e avaliadas. Posteriormente, ensaios de citotoxicidade e antivirais foram realizados, levando-se a obter a acrilamida *meta*-clorada, codificada por LQM334. Estudos *in silico* adicionais sugeriram que tal composto teria habilidade de se ligar ao complexo glicoproteico E3-E2-E1 maduro e, impedir a entrada do vírus em células hospedeiras, que foi confirmado por ensaios de citometria de fluxo. Assim, todos os resultados foram publicados no período *Pharmaceuticals* (IF: 5.215).

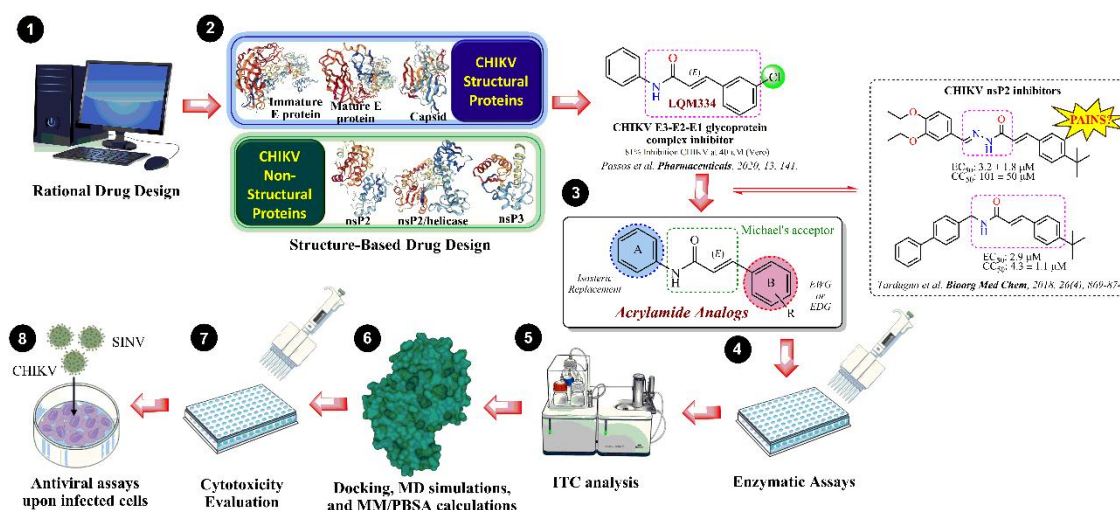
Figura 1- Estratégia utilizada pelo GPQBioMol para desenvolver acrilamidas inibidoras da entrada do CHIKV em células.



Fonte: Autora, 2023.

Baseando-se no trabalho supracitado, o GPQBioMol continuou seus estudos com acrilamidas, porém agora focado no desenvolvimento de inibidores da cisteíno protease nsP2. Esta protease representa um alvo atraente anti-CHIKV, pois ela possui subunidades de replicação do RNA do vírus, formando o complexo de replicação viral (IVANOVA *et al.*, 2021). Novamente, técnicas bioisostéricas foram empregadas para desenhar novas potenciais moléculas a partir do LQM334, baseando-se em estudos prévios (BASSETTO *et al.*, 2013; GIANCOTTI *et al.*, 2018; TARDUGNO *et al.*, 2018). Assim, a substituição do anel aromático e introdução de novos grupos doadores ou retiradores de elétrons foi realizada (Figura 2). Dessa forma, 31 compostos foram sintetizados e investigados por ensaios de citotoxicidade, antivirais, titulação calorimétrica isotérmica e estudos *in silico*.

Figura 2 - Estratégia adotada pelo GPQBioMol para desenvolver inibidores da nsP2 do CHIKV.

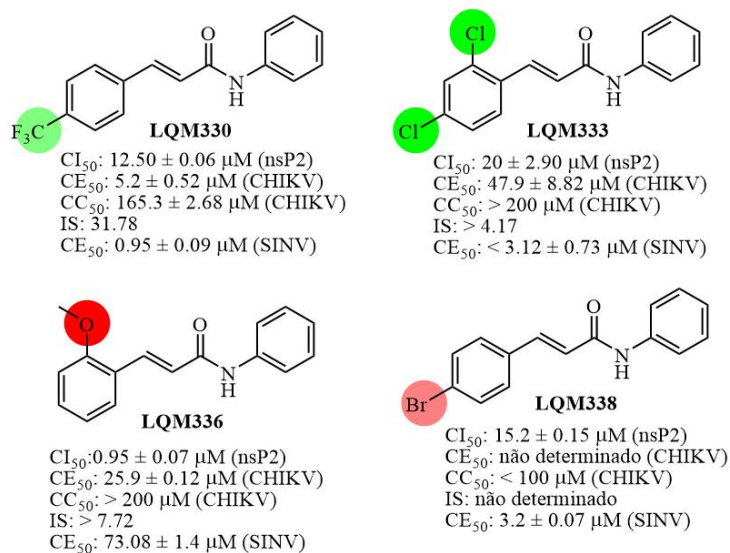


Fonte: Autora, 2023.

Assim, os compostos LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 (Figura 3) foram identificados como excelentes inibidores da protease nsP2 do CHIKV com baixos valores de CI_{50} (concentração inibitória para 50%), confirmado por ensaios biofísicos baseado em *Flourescence Resonance Energy Transfer* (FRET). Ainda, tais compostos demonstraram toxicidade com valores de CC_{50} (concentração citotóxica para 50%) superiores a $200 \mu M$, resultando em elevados índices de seletividade (IS). Em seguida, tais compostos exibiram ação contra células infectadas por CHIKV, com valores de CE_{50} (concentração eficaz para 50%) variando entre ~ 5 e $\sim 26 \mu M$. Por fim, a ação destes compostos também foi avaliada contra células infectadas com o vírus Sindbis (SINV), outro membro do gênero *Alphavirus*. Assim, foi

verificado que o LQM330 é extremamente efetivo contra tal vírus, apresentando CE_{50} de 950 nM. Todos os resultados referentes a estes compostos foram aceitos para publicação no periódico *European Journal of Medicinal Chemistry* (IF: 7.08).

Figura 3 - Acrilamidas desenvolvidas como potenciais fármacos antivirais contra CHIKV.



Fonte: Autora, 2023.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- ✓ Determinar a estabilidade térmica e degradação das acrilamidas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 ativas contra o vírus CHIKV.

3.2 Objetivos Específicos

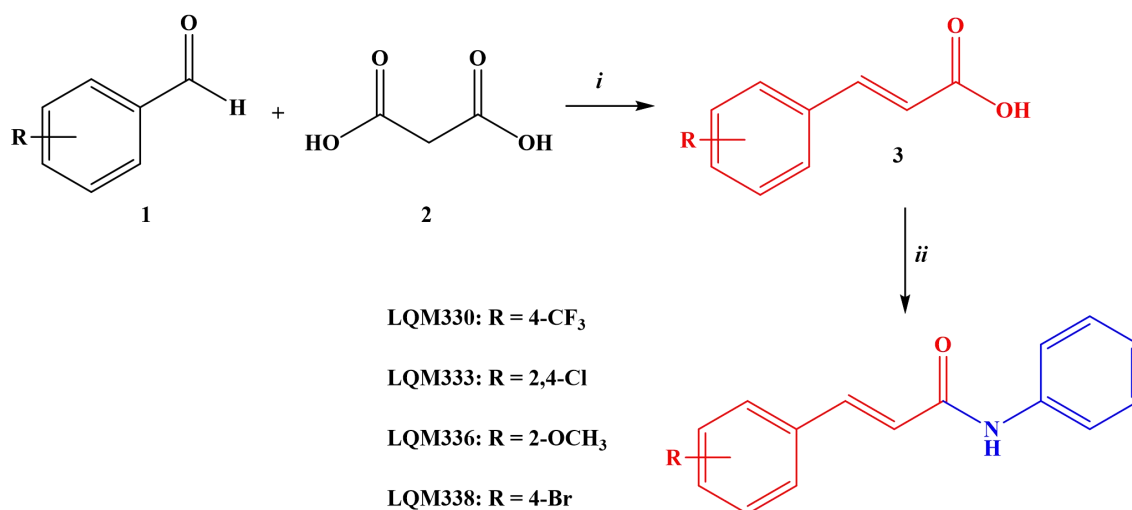
- ✓ Avaliar a pureza dos compostos sintetizados por CG/EM e CLAE antes do estudo de degradação térmica.
- ✓ Avaliar a estabilidade térmica de cada composto, para determinar suas temperaturas de início (T_{onset}) e final de degradação (T_{endset}).
- ✓ Determinar o ponto de fusão e a pureza de cada composto por DSC.
- ✓ Avaliar a formação ou não de subprodutos por UV-vis, IVTF, CG/EM e CLAE após os compostos serem submetidos às diferentes temperaturas nas condições das análises da TG (T_{onset} , T_{endset} e $T_{600\text{ °C}}$).
- ✓ Caracterizar as superfícies por MEV de cada composto sintético e após serem submetidos às temperaturas (T_{onset} , T_{endset} e $T_{600\text{ °C}}$).

4 METODOLOGIA

4.1 Obtenção das acrilamidas

As acrilamidas LQM330, LQM333 e LQM336 foram obtidas pelo GPQBioMol no Laboratório de Química Medicinal (LQM) do Instituto de Ciências Farmacêuticas (ICF) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), seguindo metodologia descrita no artigo Passos *et al.* (2019). Recentemente, o mesmo grupo de pesquisa desenvolveu a LQM338, seguindo-se os mesmos métodos anteriores, resultado publicado no *European Journal of Medicinal Chemistry* (Figura 4).

Figura 4 - Rota sintética das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338.

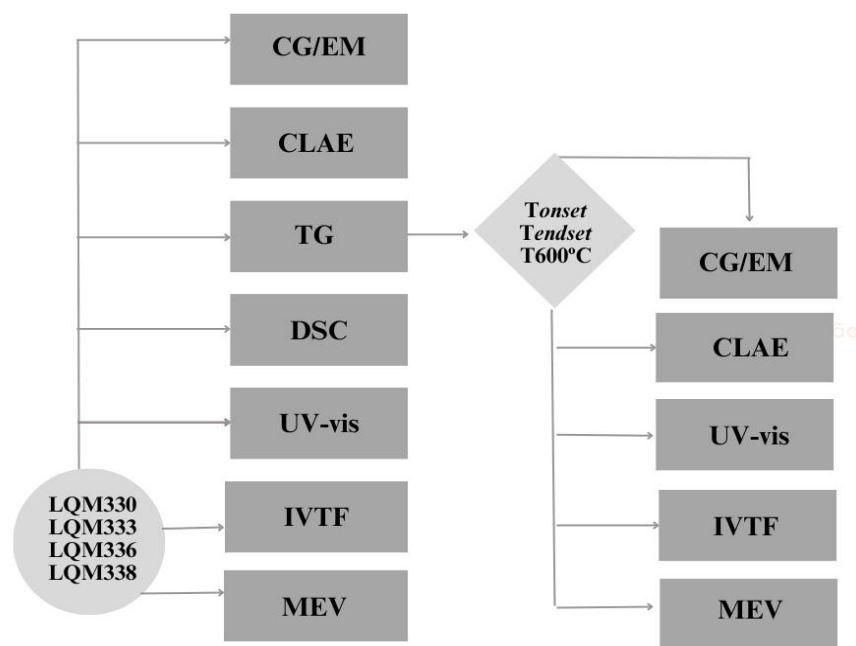


Fonte: Passos *et al.* 2019.

4.2 Local das análises da caracterização das acrilamidas

A caracterização das acrilamidas ocorreu no Laboratório de Química Analítica Instrumental do Instituto Federal de Alagoas - IFAL *Campus* Maceió, seguindo o fluxograma a seguir (Figura 5).

Figura 5 - Fluxograma da caracterização das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 e suas amostras nas condições da análise da TG.



Fonte: Autora, 2023.

4.2.1 Análises de CG/EM

Para esta análise foi usado cromatógrafo gasoso acoplado à espectrômetro de massas modelo GCMS-QP2010 Ultra da marca *Shimadzu*, nas seguintes condições de análise: temperatura do injetor de 280 °C; modo de injeção *Splitless*; coluna *Rtx-WAX* (30 m, 0,25 mm, 0,25 µm); programação da temperatura da coluna para 70 °C, seguida de taxa de 0 °C min⁻¹ até 70 °C, sofrendo novo aquecimento até 150 °C a taxa de 15 °C min⁻¹, sofrendo novo aquecimento até 300 °C a taxa de 10 °C, totalizando tempo de corrida de 28,33 min. A vazão do gás Hélio na coluna foi de 3.0 mL min⁻¹ e temperatura da interface foi de 250 °C. A fonte de ionização foi um impacto eletrônico operado com energia do feixe de elétrons de 70 eV. Foram realizados experimentos no modo de varredura total, onde se analisa todos os íons gerados na amostra (*SCAN*) e no modo de monitoramento do íon selecionado - *Select Ion Monitoring (SIM)*, este último foi escolhido devido sua alta sensibilidade. As amostras das sínteses e os materiais gerados nas condições das análises da TG (T_{onset} , T_{endset} e $T_{600\text{ °C}}$) foram preparadas com metanol grau CLAE. A metodologia descrita seguiu o trabalho de Vilela *et al.* (2022), com alterações.

4.2.2 Análises de CLAE

A Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foi realizada em cromatógrafo *Shimadzu* (LC-20A) com os seguintes componentes: amostrador automático (SIL-20A),

detector UV/vis (SPD-20A) e coluna C18 *Shim-pack* (4,6 cm x 250 mm). Foi utilizado o *software LC-Solution* 1.0 para processamento dos dados.

As condições das análises foram: a temperatura do forno de 40 °C, o tempo de análise de 10 minutos, a vazão de 0,5 mL min⁻¹, a fase móvel metanol puro grau CLAE, com comprimento de onda de 254 nm e a injeção com 20, 10, 4 e 1 microlitros. As amostras das sínteses e dos materiais gerados nas condições das análises da TG (T_{onset} , T_{endset} e T_{600} °C) foram preparadas com metanol grau CLAE. A metodologia descrita seguiu os estudos de Cabral *et al.* (2022) e Passos *et al.* (2020) com modificações nas condições cromatográficas.

4.2.3 Análises da TG

As curvas termogravimétricas foram obtidas através da termobalança modelo TGA-50 da marca *Shimadzu*. As condições experimentais empregadas foram: taxas de aquecimento de 10, 20, 30, 40 e 50 °C por min⁻¹, partindo da temperatura ambiente 30 até 600 °C (T_{600} °C), utilizando atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL min⁻¹, cadinho de platina e massa de amostra 1-7 mg. Antes dos ensaios, verificou-se a calibração do instrumento, empregando-se amostra de padrão de Índio, conforme norma ASTM (1582-93). O estudo da cinética de degradação das amostras foram determinados com o auxílio do *software TasyS* da *Shimadzu* e pela metodologia descrita por Galvão *et al.* (2015).

Após essa primeira etapa, realizou-se novamente as análises de cada amostra, partindo da temperatura de 30 °C até a (T_{onset} , a T_{endset} e a T_{600} °C) da análise da TG, em taxa de aquecimento de 10 °C min⁻¹, utilizando atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL min⁻¹, cadinho de platina e massa 10-25 mg. Com o material gerado nas condições das análises da TG foram realizadas as caracterizações por CG/EM, CLAE, UV-vis, IVTF e MEV..

4.2.4 Análises da DSC

As curvas calorimétricas foram obtidas através da termobalança modelo DSC-60 da marca *Shimadzu*. As condições experimentais empregadas foram partindo da temperatura ambiente 30 até 600 °C, utilizando atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL min⁻¹, cadinho de alumínio com referência e, outro cadinho de alumínio com a amostra. A massa do material analisado foi 1-2 mg. A metodologia descrita seguiu as condições de Daniel *et al.* (2015), Galvão *et al.* (2015) e Rodrigues *et al.* (2005), com algumas modificações.

4.2.5 Análises de UV-vis

Na espectroscopia de UV-vis, utilizou-se o equipamento da *Shimadzu*, modelo UV-2600. O UV-vis foi realizado em faixa espectral entre 800 a 220 nm, para identificar a região e a intensidade de absorção da luz (absorção eletrônica) das moléculas sintetizadas e dos materiais gerados nas condições das análises da TG (T_{onset} , T_{endset} e T_{600} °C). As leituras foram feitas utilizando cubetas de *quartzo* de 1 mm e, as amostras foram preparadas com metanol grau CLAE, de acordo com a metodologia de Ogawa (2016), com modificações.

4.2.6 Análises de IVTF

Na identificação dos grupos funcionais foi utilizada a técnica de infravermelho por transformada de *Fourier* com uso de reflectância total atenuada. O espectrofotômetro de infravermelho foi do modelo *IRAffinity-1* da *Shimadzu*, com faixa de comprimento de onda entre 4000 a 600 cm^{-1} , 64 *scans* e espectro de transmitância. As moléculas e os materiais gerados nas condições das análises da TG (T_{onset} , T_{endset} e T_{600} °C) foram caracterizado, utilizando 3-5 mg das amostras. A metodologia descrita seguiu as condições de Daniel *et al.* (2015), Galvão *et al.* (2015) e Vilela *et al.* (2022), com algumas modificações.

4.2.7 Análises de MEV

O estudo da morfologia das moléculas foi realizado em Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV), modelo *Vega3* da marca *Tescan*. Em um porta-amostra circular de aço (*stub*) foram colocadas tiras finas de carbono dupla face, para fazer o depósito das diferentes amostras secas sintetizadas e dos materiais gerados nas condições das análises da TG (T_{onset} , T_{endset} e T_{600} °C). A metalização das amostras foi realizada em metalizador (“*Sputter Coater*”) modelo *Quorum Q150R ES*, com alvo de ouro durante 2 minutos (Corrente de 10 mA).

O equipamento MEV foi operado em 10 keV com ampliação de foco na faixa de 10 a 100 μm . Foi utilizado campo de visão entre 698 a 49,9 μm e distâncias de trabalho em torno de 10,40 μm para visualização das fotomicrografias. A varredura das moléculas, deu-se em diferentes pontos de acordo com a metodologia proposta por Freitas (2020) e por Daniel *et al.* (2015), com algumas modificações.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização das acrilamidas ativas contra o vírus CHIKV

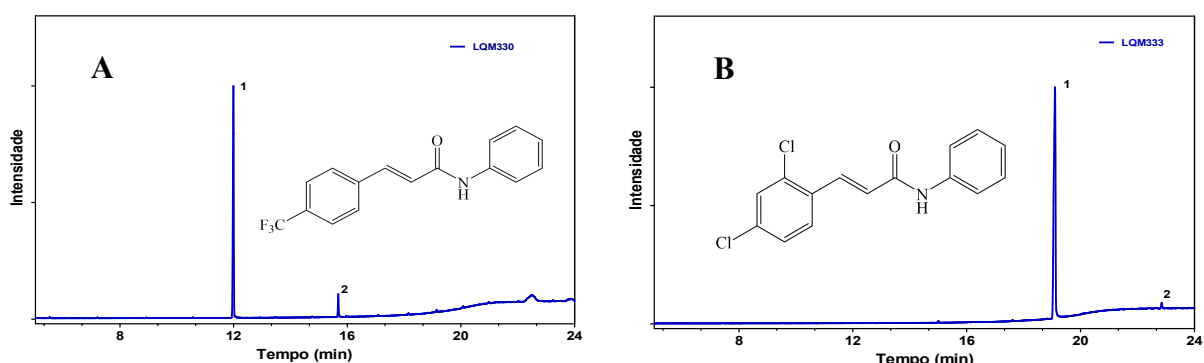
5.1.1 Análises cromatográficas

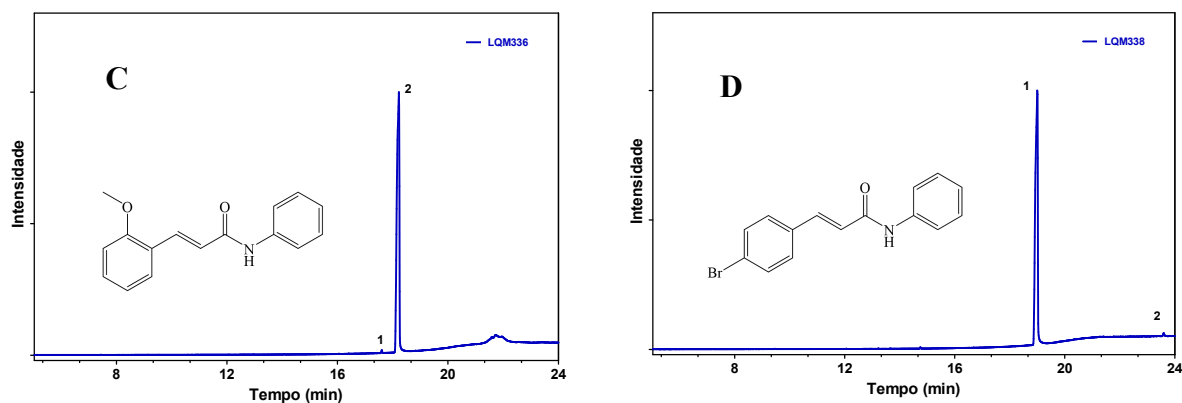
5.1.1.1 CG/EM

A técnica de CG/EM fornece informações valiosas a respeito da pureza e identidade dos compostos analisados (CANUTO *et al.*, 2018).

Na figura 6, têm-se os cromatogramas das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338. Para a LQM330, constatou-se a presença de dois picos, sendo o primeiro, com tempo de retenção de 11,99 min, correspondente a molécula sintetizada de interesse e, com pureza de 92,50%, enquanto, o segundo pico, com tempo de retenção de 15,73 min, refere-se a quantidade de impureza considerável. A LQM333 mostrou o pico 1, com tempo de retenção de 19,10 min, referente ao produto de interesse e, com pureza de 98,61%, enquanto, o segundo pico, com tempo de retenção de 22,85 min, refere-se a pequena quantidade de impureza. A LQM336 mostrou o pico 2, com tempo de retenção de 18,22 min, referente ao produto de interesse com pureza de 99,72%, enquanto, o primeiro pico, com tempo de retenção de 17,60 min, refere-se a pequena quantidade de impureza. A LQM338 mostrou o pico 1, com tempo de retenção de 19,00 min, referente ao produto de interesse com pureza de 99,55%, enquanto, o segundo pico, com tempo de retenção de 23,60 min, refere-se a pequena quantidade de impureza.

Figura 6 - Cromatogramas CG/EM das moléculas LQM330 (A), LQM333 (B), LQM336 (C) e LQM338 (D).



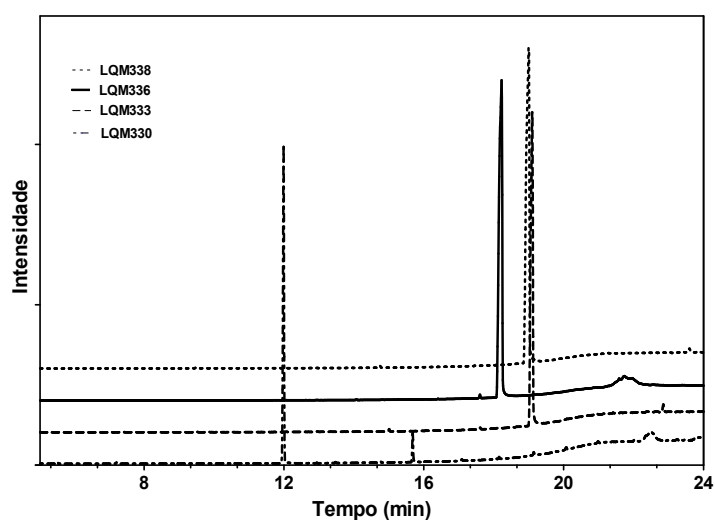


Fonte: Autora, 2023.

Na figura 7, têm-se as comparações dos cromatogramas das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 por CG/EM, podendo constatar o tempo de retenção próximo entre si das moléculas analisadas, com exceção da molécula LQM330. Como também, foi possível detectar a pureza do material sintético pela formação e intensidade dos picos formados.

No geral, as moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 apresentaram pureza do material sintético por CG/EM na faixa de 92,50 a 99,72%.

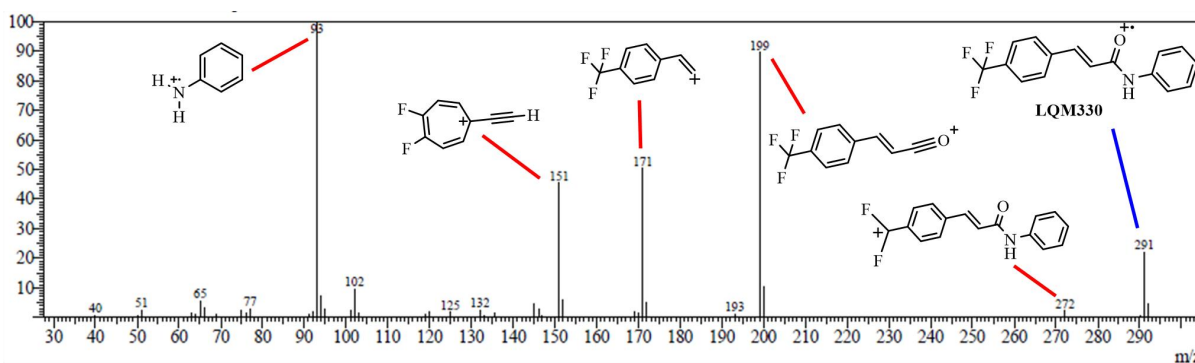
Figura 7 - Cromatogramas de comparação CG/EM das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338.



Fonte: Autora, 2023.

A figura 8, tem-se o espectro de massas, com as principais fragmentações referente a LQM330 (pico 1). Nele foi possível observar o pico m/z 291 como íon molecular $[M^+]$ e o pico base de m/z 93, sendo este último, proveniente da quebra da ligação alfa C-N com rearranjo de hidrogênio e formação de fenilamina a partir deste íon molecular. O pico m/z 199 é formado pela perda do radical fenilamina através do rompimento da ligação alfa C-N. O pico m/z 171 é referente a quebra da ligação alfa C-C a partir do íon molecular. O pico m/z 151 pode vir do íon molecular e, ser atribuído a perda inicial de um átomo de flúor, dando o pico m/z 272, com subsequente formação do íon tropílio e, posterior perda de um átomo de hidrogênio.

Figura 8 - Espectro de massas a 70 eV da molécula LQM330 do pico 1.

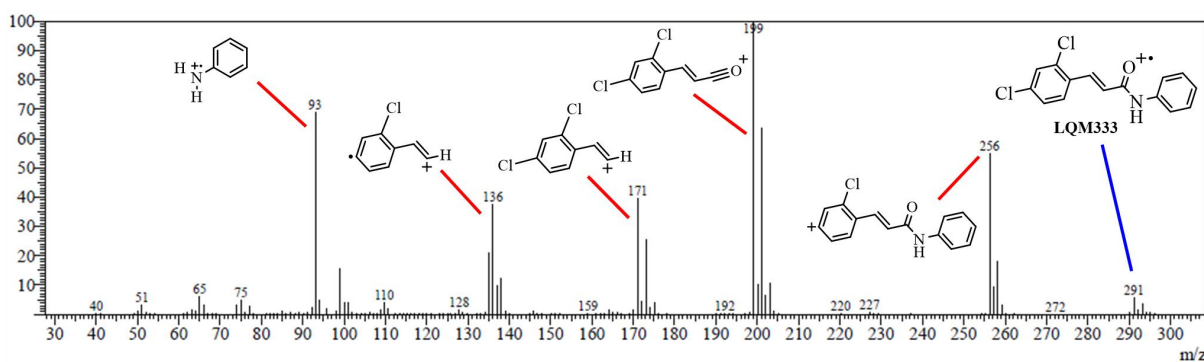


Fonte: Autora, 2023.

A figura 9, tem-se o espectro de massas com as principais fragmentações referente ao composto de interesse LQM333 (pico 1). Essa molécula apresenta dois átomos de cloro e podem apresentar picos $[M^{+2}]$ com cerca de 1/3 da intensidade do pico $[M^+]$, o que é interessante para a identificação da molécula (SILVERSTEIN, 2007). Neste caso, foi possível observar o pico m/z 291 como íon molecular $[M^+]$, porém, devido a presença de dois átomos de cloro também é observado o pico $[M^{+2}]$ com intensidade de cerca de 65% do pico $[M^+]$. O pico base é o de m/z 199, sendo este formado pela perda do radical fenilamina através do rompimento da ligação alfa C-N. Também foi observado o pico m/z 201 com cerca de 63 % de intensidade do pico base, o que confirma que os dois átomos de cloro ainda estão presentes no pico base. Também foi observado o pico de m/z 256 de considerável intensidade, correspondente a perda de um átomo de cloro do íon molecular. O pico m/z 258, mostra justamente o pico com o outro isótopo do cloro, com percentual relativo em torno de 33 % do pico m/z 256. O pico m/z 171 é proveniente da quebra da ligação alfa C-C a partir do íon

molecular. O pico m/z 173 indica, a mesma quebra anterior e, prova que os dois átomos de cloro ainda estão presentes no processo de fragmentação, uma vez que este apresenta 64 % de intensidade com relação ao pico m/z 171. O pico com m/z 136 é gerado através da perda de um átomo de cloro do pico m/z 171. Como observado nos processos de fragmentações anteriores, em que envolvem os átomos de cloro, também é observado o pico m/z 138, com intensidade relativa em torno de 33 % do íon m/z 136. O pico m/z 93 é proveniente do íon molecular e, é gerado pela quebra da ligação alfa C-N com rearranjo de hidrogênio e formação de fenilamina.

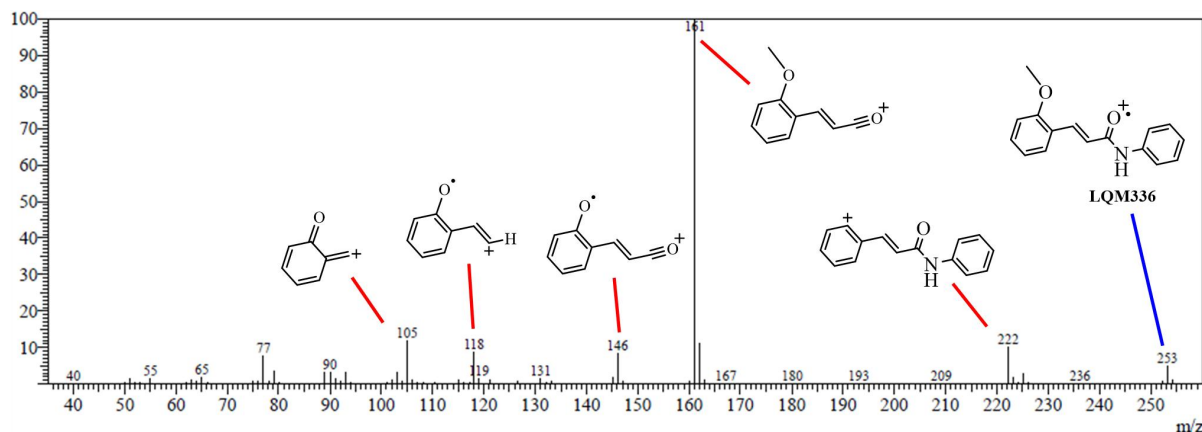
Figura 9 - Espectro de massas a 70 eV da molécula LQM333 do pico 1.



Fonte: Autora, 2023.

A figura 10, tem-se o espectro de massas com as principais fragmentações referente ao composto de interesse LQM336 (pico 2). Nele foi possível observar, o pico m/z 253 como íon molecular $[M^+]$ e o pico base de m/z 161, sendo este último formado pela perda do radical fenilamina através do rompimento da ligação alfa C-N. O pico m/z 146 é proveniente da perda de um radical metila, a partir deste pico base. O pico m/z 118 é formado a partir deste íon m/z 146 com perda de CO. O pico m/z 105 vem do íon m/z 161 com perda de $H_3C-CH=C=O$. O pico 222 é proveniente da perda do radical metoxila a partir do íon molecular.

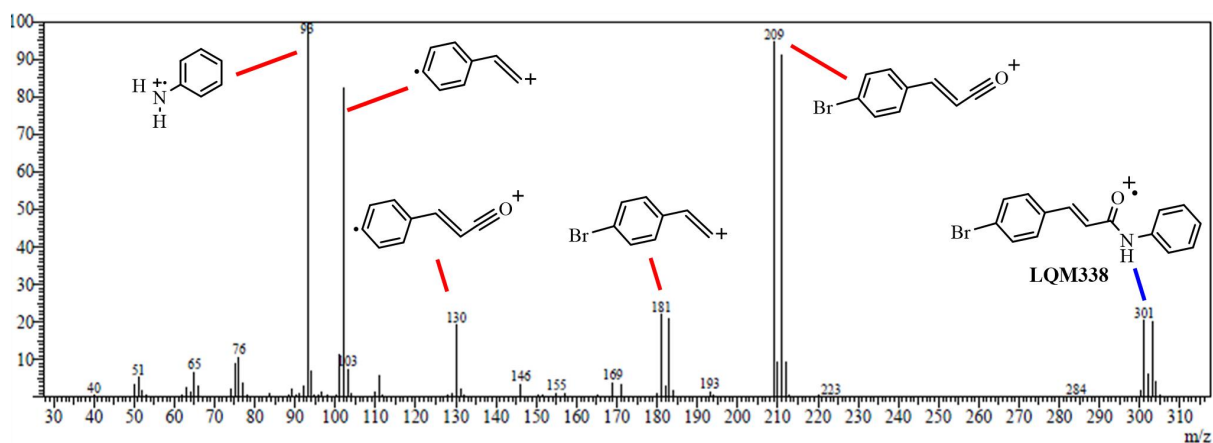
Figura 10 - Espectro de massas a 70 eV da molécula LQM336 do pico 2.



Fonte: Autora, 2023.

A figura 11, tem-se o espectro de massas com as principais fragmentações referente ao composto de interesse LQM338 (pico 1). Neste caso, a molécula apresenta um átomo de bromo e os espectros de massas podem apresentar picos com duas unidades a mais, correspondentes aos seus isótopos mais abundantes (Br^{79} e Br^{81}) (SILVERSTEIN, 2007). Essa molécula apresentou o pico m/z 301 como íon molecular $[\text{M}^+]$, mas, como citado anteriormente, devido a presença do átomo de bromo, também é observado o pico m/z 303, com intensidade muito semelhante ao pico $[\text{M}^+]$. O pico m/z 209 referentes a fragmentação da ligação C-N, como esse íon ainda apresenta o átomo de bromo é observado também o pico m/z 211 com intensidade muito próxima ao m/z 209. O pico m/z 181 é proveniente da perda de CO pelo íon m/z 209, pelo mesmo fato descrito anteriormente, também é observado o pico m/z 183 com intensidade muito próxima ao m/z 181, comprovando que o átomo de bromo ainda está presente no processo de fragmentação da molécula. O pico m/z 130 é correspondente a perda do átomo de bromo, a partir destes últimos picos com m/z 209 e 211. Percebe-se neste caso, que não é observado mais a presença de um segundo pico com duas unidades a mais, comprovando que de fato o átomo de bromo não está mais presente no processo de fragmentação. O pico m/z 102 pode vir da perda de CO a partir do íon m/z 130 ou da perda do átomo de bromo a partir do íon m/z 181. O pico base de m/z 93, é proveniente da quebra da ligação alfa C-N.

Figura 11 - Espectro de massas a 70 eV da molécula LQM338 do pico 1.



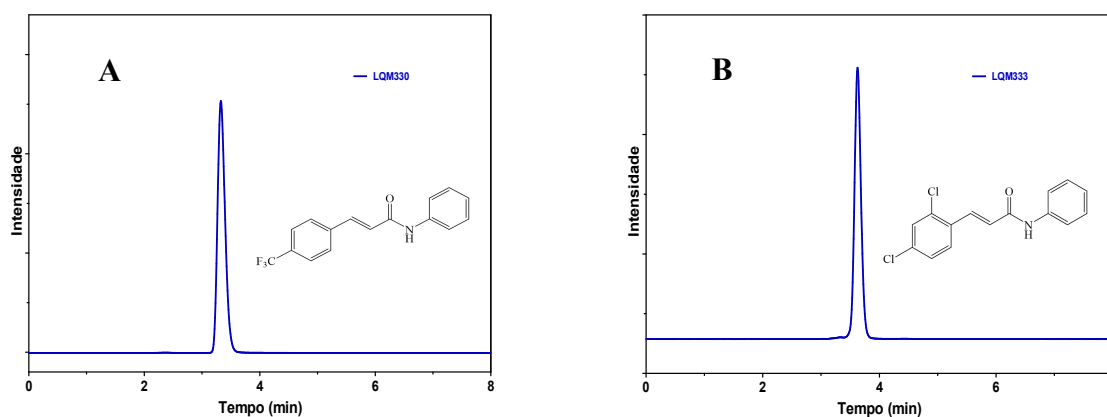
Fonte: Autora, 2023.

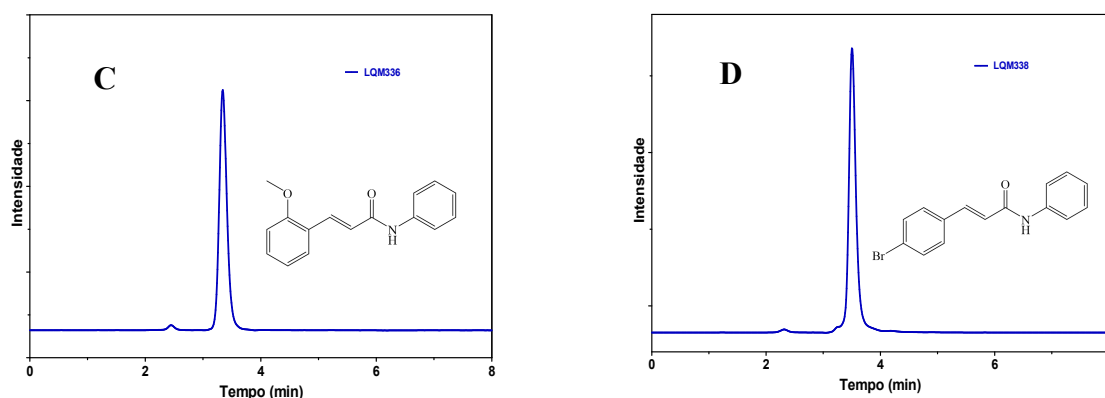
5.1.1.2 CLAE

A CLAE é uma técnica muito utilizada para identificação e quantificação de substâncias químicas. Além disso, ela também é usada para avaliar a pureza do material analisado (GALVÃO *et al.*, 2015).

Para as moléculas LQM330 e LQM333, a pureza encontrada foi de 99,82% e 99,77%. Já a LQM336 e LQM338 demonstraram purezas de 98,70% e 98,88%, respectivamente (Figura 12).

Figura 12 - Cromatogramas CLAE das moléculas LQM330 (A), LQM333 (B), LQM336 (C) e LQM338 (D).



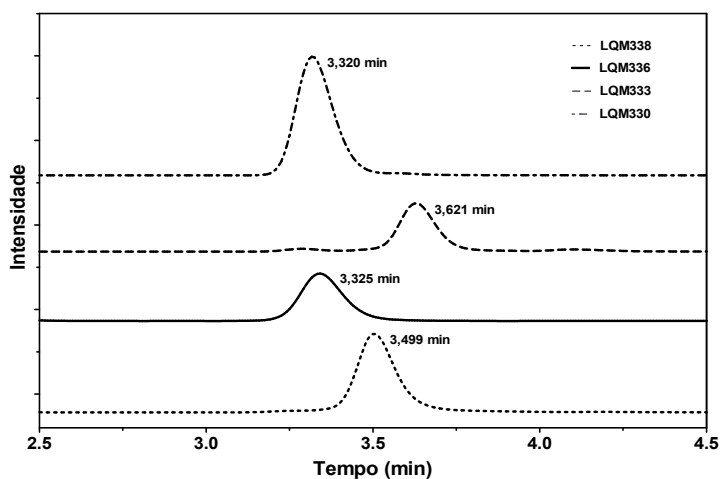


Fonte: Autora, 2023.

Na figura 13, têm-se os cromatogramas das comparações das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338, indicando os tempos de retenção de cada acrilamida. A partir disso, observou-se tempos de retenção bem semelhantes e próximos entre si.

No geral, as moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 apresentaram pureza do material sintético por CLAE na faixa de 98,70% a 99,81%.

Figura 13 - Cromatogramas de comparação CLAE das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338.



Fonte: Autora, 2023.

5.1.2 Análises térmicas

5.1.2.1 TG

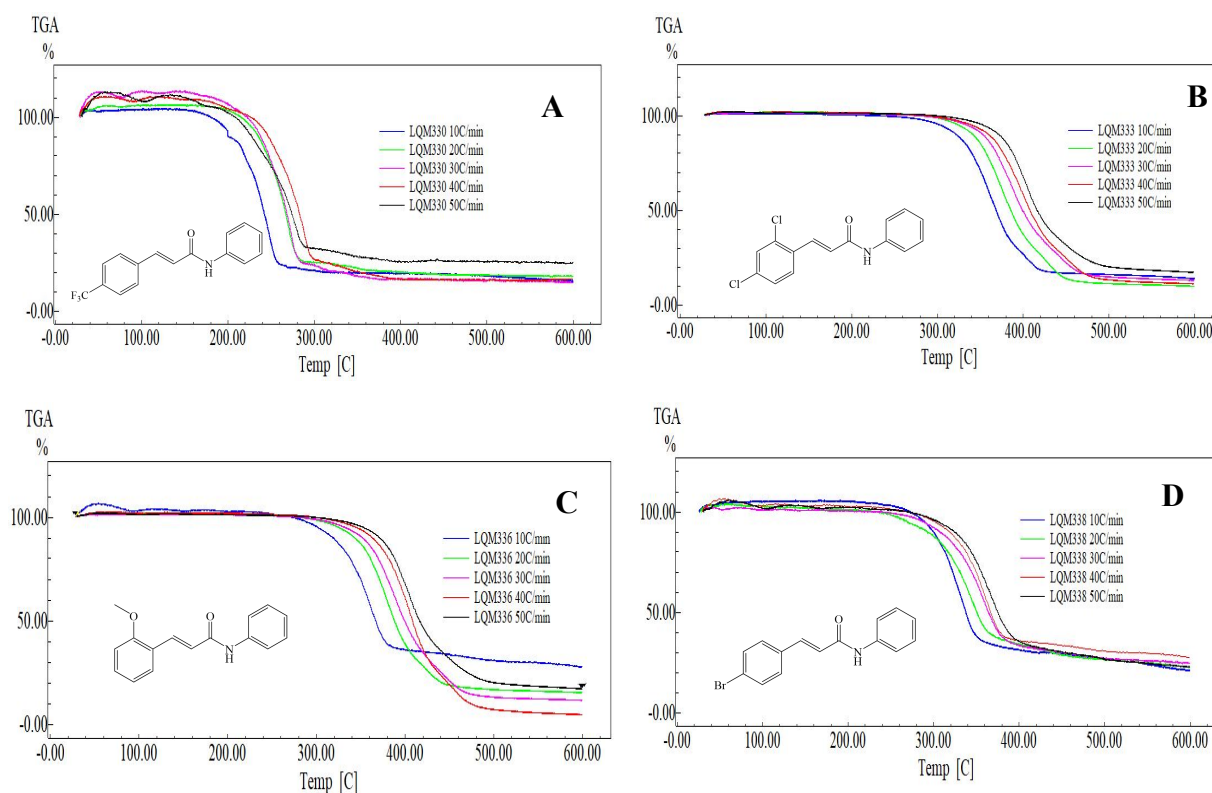
As curvas termogravimétricas demonstraram que as moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 são estáveis em diferentes taxas de aquecimento (10, 20, 30, 40 e 50 °C min^{-1}). Foi observado também, que este aumento na taxa, ocasiona o aumento da temperatura

inicial de degradação (T_{onset}) do material. Além disso, em nenhuma das amostras analisadas foram observados eventos térmicos referentes a eliminação de água (25 até 120 °C), como traz a literatura por Muller, Villalba e Anaissi (2014).

Na figura 14, têm-se as curvas termogravimétricas das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 e a (tabela 1) apresenta os dados das perdas de massas (%), a T_{onset} (°C) e a T_{endset} (°C) das amostras caracterizadas.

Nas curvas termogravimétricas das moléculas LQM330, LQM336 e LQM338, pode-se observar oscilações no início das curvas em algumas taxas de aquecimento, isso ocorreu porque foi utilizado em torno de 1 mg das amostras para cada análise, condição esta, inadequada para sensibilidade do equipamento da TG. O ideal é que seja utilizado acima de 5 mg das amostras, mas como o material caracterizado foi sintético, obtém-se pouca quantidade de massa nesse procedimento. Já para molécula LQM333, teve-se maior quantidade de massa do material sintético, onde foi utilizado 6 mg para cada análise na TG.

Figura 14 - Curvas termogravimétricas das moléculas LQM330 (A), LQM333 (B), LQM336 (C) e LQM338 (D).



Fonte: Autora, 2023.

Tabela 1 - As perdas de massas (%), a T_{onset} (°C) e a T_{endset} (°C) das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338.

	LQM330				LQM333				LQM336				LQM338	
	Temperatura (°C)		Temperatura (°C)		Temperatura (°C)		Temperatura (°C)		Temperatura (°C)		Temperatura (°C)			
Taxa de aquecimento (°C min ⁻¹)	(%)	T_{onset}	T_{endset}	(%)	T_{onset}	T_{endset}	(%)	T_{onset}	T_{endset}	(%)	T_{onset}	T_{endset}		
10	85,99	212,77	248,78	86,12	332,84	392,02	67,18	327,01	377,20	84,26	312,29	374,12		
20	84,04	234,38	280,58	91,29	335,39	418,10	86,09	348,89	412,68	74,77	330,46	375,53		
30	89,27	237,50	287,45	87,89	343,23	428,98	89,30	350,61	430,29	76,17	327,98	380,85		
40	86,60	242,40	301,77	90,26	347,47	443,25	97,26	371,67	440,96	79,50	317,30	366,73		
50	83,64	245,89	276,38	84,02	352,12	441,70	82,78	371,79	441,35	79,84	338,14	398,41		

T_{onset} - Temperatura extrapolada de início de degradação. T_{endset} - Temperatura extrapolada de fim de degradação

Fonte: Autora, 2023.

Para a LQM330 diferentemente do que ocorreu com a (T_{onset}), a (T_{endset}) não apresentou aumento gradativo, sendo constatado que a maior (T_{endset}) foi na taxa de aquecimento de $40\text{ }^{\circ}\text{C}\text{ min}^{-1}$, que evidenciou o valor em torno de $301,77\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Já nas moléculas LQM333 e LQM336, constataram-se que o comportamento da (T_{onset}) foi semelhante ao comportamento da (T_{endset}), pois o aumento das temperaturas foi diretamente proporcional ao aumento das taxas de aquecimento, confirmando os resultados obtidos por Galvão *et al.* (2015), mas vale salientar, que para LQM336 nas taxas de aquecimento 40 e $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, as temperaturas de (T_{onset}) foram iguais em torno de $371\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Na LQM338, verificou-se a variação na (T_{onset}) em todas as taxas de aquecimento, com relação diretamente proporcional, apenas, na (T_{endset}). Mas com ressalva na taxa de $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ que apresentou temperatura inferior a taxa de $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

De forma geral, as curvas supracitados apresentaram apenas um evento térmico de perda de massa para cada molécula analisada por TG, com estabilização dos materiais em torno de $248,78$ a $443,25\text{ }^{\circ}\text{C}$ e, com perda de massa na faixa de $67,18$ a $97,26\%$. Além disso, a (T_{onset}) da menor taxa de aquecimento investigada da LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 comprovaram a boa estabilidade destas acrilamidas, que variaram de $212,77$ a $332,84\text{ }^{\circ}\text{C}$, como também, foi confirmada pela maior taxa da (T_{onset}) que variaram de $245,89$ a $371,79\text{ }^{\circ}\text{C}$, demonstrando que as moléculas são estáveis em todas as condições testadas.

Já em relação à taxa de aquecimento, a $10\text{ }^{\circ}\text{C}\text{ min}^{-1}$ foi escolhida por ser a mesma taxa de aquecimento da análise da DSC e, também escolhida por Galvão *et al.* (2015) para realização da caracterização dos materiais nas (T_{onset} , T_{endset} e $T_{600}\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Esse mesmo tipo de estudo foi feito com guanilidrazonas por Galvão *et al.* (2015), em que os autores avaliaram nas curvas da TG a relação direta da (T_{onset}) com as taxas de aquecimento. Embora no trabalho, eles tenham encontrados 4 eventos térmicos de perdas de massas, pois cada material apresenta perfil físico-químico específico.

De acordo com Cintra *et al.* (2022), o perfil de perda de massa para amidas poliaromáticas foi encontrado na faixa de 110 a $190\text{ }^{\circ}\text{C}$, os resultados foram diferentes do encontrado nas acrilamidas desta pesquisa, pois estas apresentaram maior estabilidade.

5.1.2.2 DSC

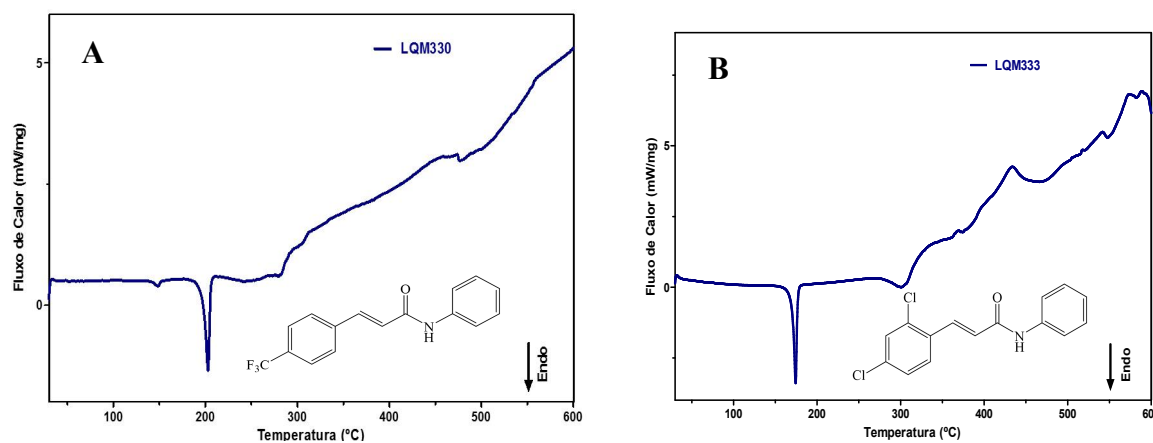
A figura 15 mostra as curvas calorimétricas das amostras LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338. Através destes, foram observados picos endotérmicos, com

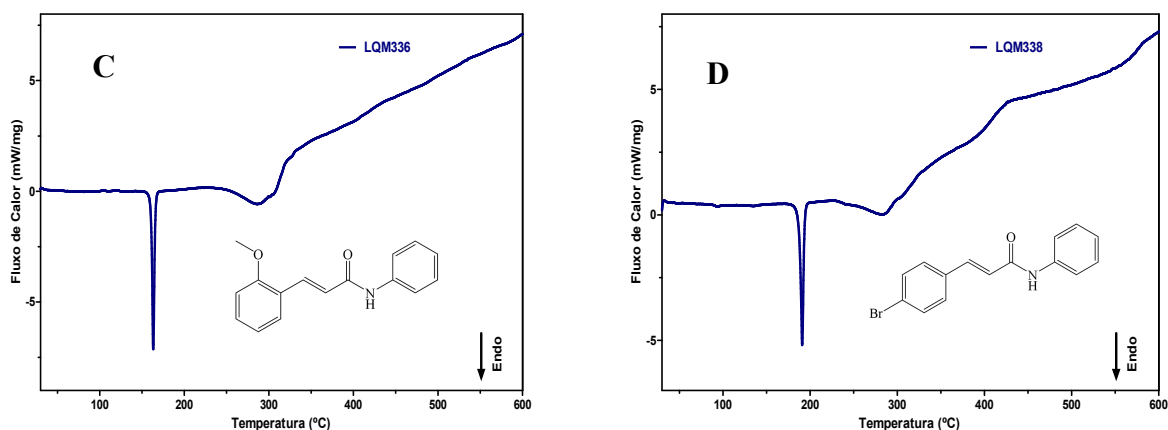
temperaturas (T_{onset}) e variação de entalpia (ΔH) de 197,40 °C ($\Delta H = 2,42$ J/g), 170,10 °C ($\Delta H = 102,91$ J/g), 161,01 °C ($\Delta H = 98,58$ J/g) e 190,89 °C ($\Delta H = 73,32$ J/g), que podem estar associadas aos seus respectivos pontos de fusão. Passos *et al.* (2020) determinaram as faixas correspondentes aos pontos de fusão das mesmas moléculas, respectivamente, como sendo os valores de 154-155, 180-181, 136-137 e 197-200 °C obtidos por equipamento de Ponto de Fusão Digital da marca *MS TECNOPON* Instrumentação do modelo PFMII.

Para todas as amostras foram possíveis observar nas curvas, que após o composto sofrer a fusão, a linha de base se mantém estável até a temperatura próxima de 279, 282, 251 e 265 °C, respectivamente, para as amostras LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338. Mas, na molécula LQM333 foi observada desvio no sentido exotérmico, no qual podem ser indicados eventos térmicos associados a processos de decomposição, denominados “cura”, segundo Magalhães, Kelley e Lucia (2009).

Através dessa técnica é possível determinar a pureza do material (CINTRA *et al.* 2022). As purezas das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 foram de 98,23%, 96,31 %, 98,82 % e 97,89 %.

Figura 15 - Curvas calorimétricas das moléculas LQM330 (A), LQM333 (B), LQM336 (C) e LQM338 (D).

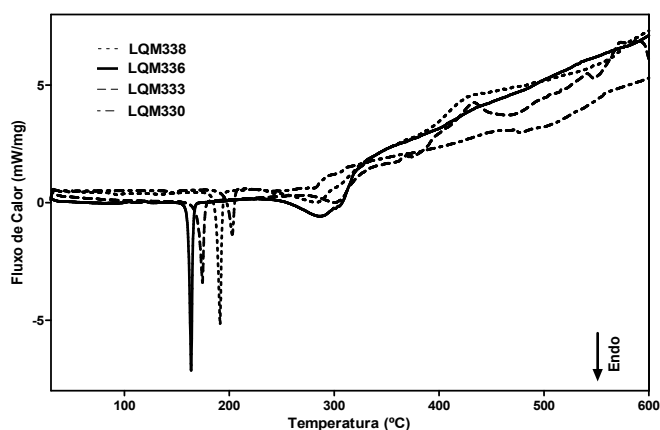




Fonte: Autora, 2023.

Resumidamente, as acrilamidas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 apresentaram perfil de decomposição térmica muito similar entre si, na faixa de 161,11 a 197,33 °C (figura 16), com transições entálpicas descendentes de primeira ordem, os picos. Não foi observada transições entálpicas de segunda ordem, como a transição vítrea, pois não houve mudança da linha de base em nenhuma das moléculas analisadas por DSC, pois esta característica é encontrada em materiais amorfos (PITA e MONTEIRO, 1996).

Figura 16 - Curvas calorimétricas da comparação das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338.



Fonte: Autora, 2023.

Além disso, a análise da DSC é mais simples e barata quando comparada com outras técnicas, como por exemplo, a cromatografia, pois não necessita de padrões para identificação de impurezas e/ou construção de curvas de calibração (GALVÃO *et al.*, 2015). Todavia, vale

destacar que as análises da DSC são mais fidedignas para a determinação exata do ponto de fusão de substância pura ou composta (GALVÃO *et al.*, 2015; RODRIGUES *et al.*, 2005).

Ela também fornece a diferença de entalpia, que é calculada de acordo com a área do pico do evento endotérmico, segundo Riegel, Freitas e Samios (1999).

De acordo com Cintra *et al.* (2022), o perfil de decomposição térmica para amidas poliaromáticas fica em torno de 110 a 220 °C, os picos apresentaram evento endotérmico e, na faixa de 450 a 500 °C, a presença de pico exotérmico em uma das moléculas estudadas. Os resultados foram semelhantes, pois a faixa encontrada nesta pesquisa está de acordo com o estudo supracitado.

Vale salientar que os eventos térmicos aconteceram antes da degradação das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338, diferentemente, do resultado encontrado no estudo de Daniel *et al.* (2015), pois eles identificaram a degradação térmica do material, antes da presença do ponto de fusão e da entalpia serem definidas pela técnica DSC. Isso significa que as moléculas são estáveis e, não se degradaram antes de determinar a entalpia de fusão do material.

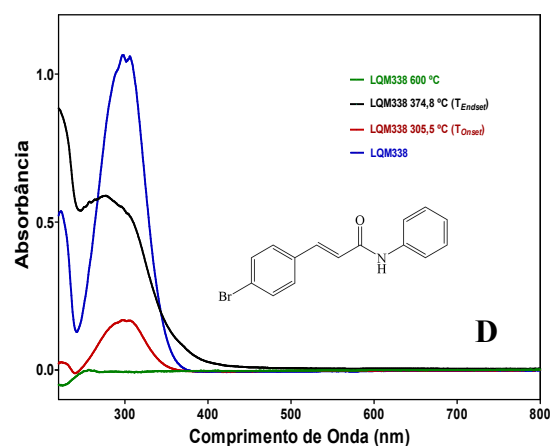
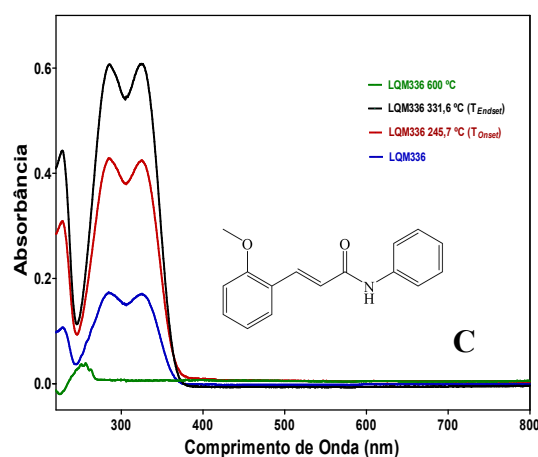
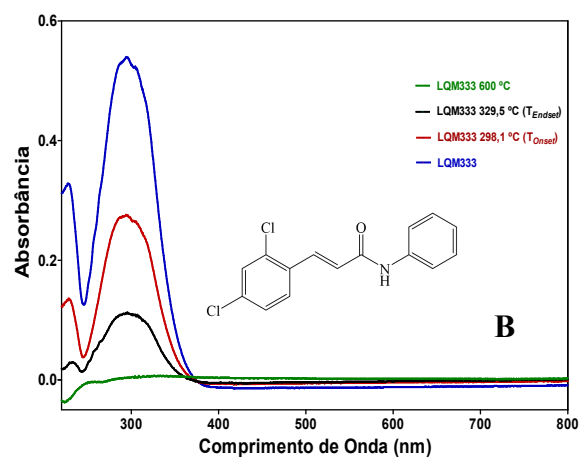
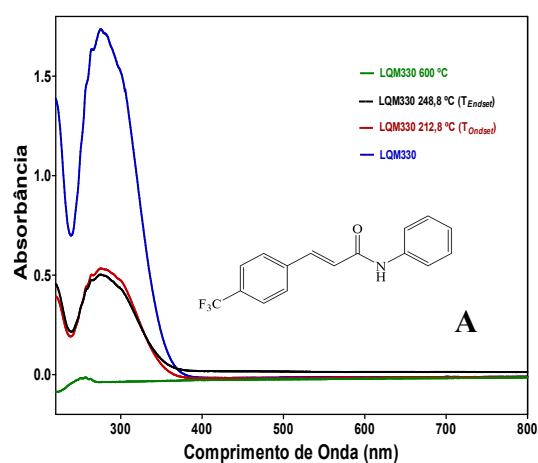
5.1.3 Análises espectroscópicas/espectrométricas

5.1.3.1 UV-vis

A espectroscopia de absorção permite que a radiação eletromagnética interaja com matéria através dos grupos cromóforos que possuem elétrons capazes de absorver energia (estado excitado) e, quando estes retornam para o seu estado fundamental, emitem luz na forma de onda eletromagnética, sendo possível identificar por espectros de UV-vis de absorbância ou transmitância da amostra analisada (SANTOS *et al.*, 2022).

Na Figura 17, têm-se os espectros de UV-vis das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 e das amostras nas temperaturas (T_{onset} , T_{endset} e T_{600} °C). Observaram-se bandas de absorção bem próximos em torno de 274,33; 232,50; 285,16 a 325 e 268,33 nm, respectivamente, para as amostras analisadas e, a (tabela 2) sumariza as bandas de absorção das amostras sintéticas e suas temperaturas de acordo com as condições das análises da TG.

Figura 17 - Espectros de UV-vis das moléculas LQM330 (A), LQM333 (B), LQM336 (C) e LQM338 (D) e das temperaturas (T_{onset} , T_{endset} e T_{600} °C) das amostras.



Fonte: Autora, 2023.

Tabela 2 - Sumariza os comprimento de ondas e as absorvâncias da LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 e as temperaturas (T_{onset} , T_{endset} e T_{600} °C) das amostras.

Amostras	Comprimento de onda (nm)	Absorvâncias
LQM330	275,50	0,534
T_{onset}	273,00	0,558
T_{endset}	274,50	0,619
LQM333	232,50	0,300
T_{onset}	282,00	0,136
T_{endset}	282,00	0,328
LQM336	285,16	0,300
T_{onset}	286,50	0,136
T_{endset}	298,00	0,328
LQM338	223,00	0,537

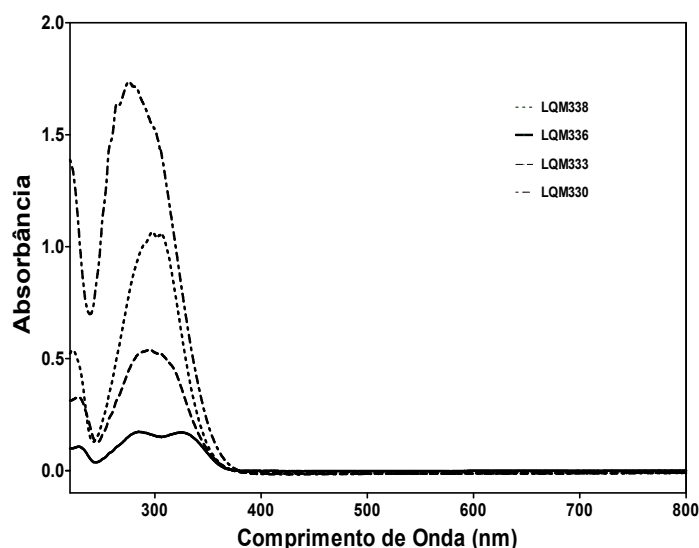
T_{onset}	304,50	0,167
T_{endset}	277,50	0,589

Fonte: Autora, 2023.

Assim, constatou-se que todas as amostras em ($T_{600} \text{ } ^\circ\text{C}$) não apresentaram banda de absorção na região do UV-vis. Isso já era esperado, pois não houve material ou presença de grupos cromóforos para interação com a radiação eletromagnética do equipamento.

Na Figura 18, observaram-se bandas de absorção em torno de 220 a 335 nm para as moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338, resultados estes, que foram corroborados pela técnica de CLAE através da faixa de absorção em 254 nm.

Figura 18 - Espectro comparação UV-vis das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338.



Fonte: Autora, 2023.

Verificou-se transição eletrônica em todas as moléculas sintéticas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 na faixa de 250 a 360 nm, associada à presença de átomos de oxigênio e nitrogênio nas estruturas químicas, como por exemplo, a carbonila e a amida. No entanto, apenas as moléculas LQM330, LQM333 e LQM338 demonstraram transição eletrônica de uma única banda de absorção. Já a molécula LQM336 indicou a presença de duas bandas de absorção, geralmente, associados ao anel aromático ou sistema conjugado em comprimento de onda acima de 200 nm, nesta estrutura química, há presença de uma metoxila, diferentemente das outras moléculas que há presença de átomos de halogênios (PRATIWI e NANDIYANTO, 2021). É importante salientar que todas as moléculas caracterizadas possuem anel aromático,

então, a presença das duas bandas de absorção não está isoladamente associada a presença do sistema conjugado.

Além disso, Pratiwi e Nandiyanto (2021) afirmaram que na faixa de 200 a 700 nm é possível identificar os grupos cromóforos das estruturas químicas, determinando este intervalo de comprimento, como ideal para moléculas orgânicas.

5.1.3.2 IVTF

A análise de IVTF fornece informações sobre a presença dos grupos funcionais em determinada faixa de interação eletromagnética da radiação com a amostra, na região do infravermelho do espectro, sendo assim, é possível identificar a estrutura química pelas bandas de absorção das moléculas analisadas (LIRA, 2020; MENESES *et al.*, 2021).

Na figura 19, têm-se os espectros de IVTF das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338. Todas elas apresentaram o estiramento N-H, indicando a presença da amida secundária na faixa de 3500-3070 cm^{-1} , as bandas de absorção das respectivas moléculas foram 3352 , 3061 , 3288 e 3263 e 3273.20 cm^{-1} .

Além disso, todas as moléculas apresentaram a carbonila na faixa de 1700-1630 cm^{-1} , correspondendo a presença da amida pelo estiramento C=O, sendo as bandas de absorção respectivamente, de 1654 , 1654 , 1653 e 1666.85 cm^{-1} .

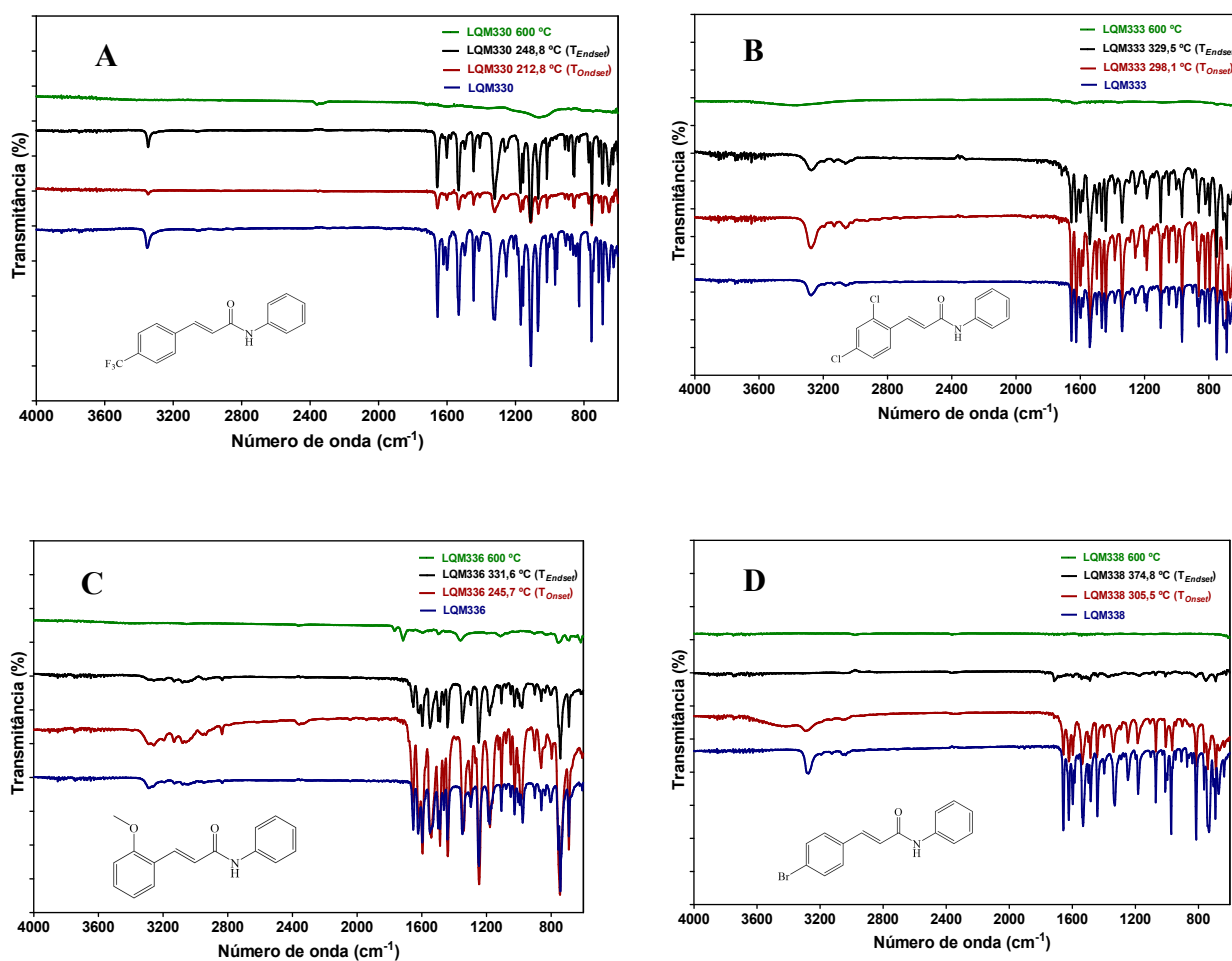
Para as amostras nas temperaturas (T_{onset} , T_{endset} e T_{600} °C), notou-se para molécula LQM330 espectro de IVTF semelhante ao da (T_{onset}). Já em relação a (T_{endset}) foi constatado ausências de bandas em 1300 a 1000 cm^{-1} e, na (T_{600} °C) a amostra apresentou alargamento na banda em torno de 1300 a 1000 cm^{-1} e ausências das outras bandas em todo o espectro.

Em relação a molécula LQM333 foi observado no espectro do IVTF da (T_{onset} e da T_{endset}), o aparecimento de novas bandas em torno de 3132, 3062, 1076 e 617 cm^{-1} , indicando a formação de ácido carboxílico e, outros produtos, como moléculas compostas por anel aromático ou sistema conjugado. Já na (T_{600} °C) foi constatado o alargamento da banda na faixa de 3500 a 3070 cm^{-1} indicado pelo estiramento N-H.

Na molécula LQM336 foi observado no espectro do IVTF na (T_{onset}), ausência de bandas em torno de 800 a 700 cm^{-1} e, na (T_{endset}) ausência de bandas em 3300 a 3200 cm^{-1} . Já na (T_{600} °C) houve formação de novas bandas em torno de 800 a 600, 1350 a 1100 e 1800 a 1350 cm^{-1} , indicando a formação de anidrido e do haleto de acila, assim como, outros produtos com presença de anel aromático ou sistema conjugado (CINTRA *et al.*, 2022).

Para a molécula LQM338 foi observado no espectro do IVTF na (T_{onset}), o alargamento da banda em torno de 3600 a 3300 cm^{-1} , as demais bandas permaneceram iguais. Já na (T_{endset}) houve ausência em quase todo o espectro, com presença de poucas bandas na faixa de 1800 a 1700 , 1600 a 1350 e 1200 a 700 cm^{-1} , indicando a presença de sistema conjugado ou anel aromático de acordo com Cintra *et al.* (2022).

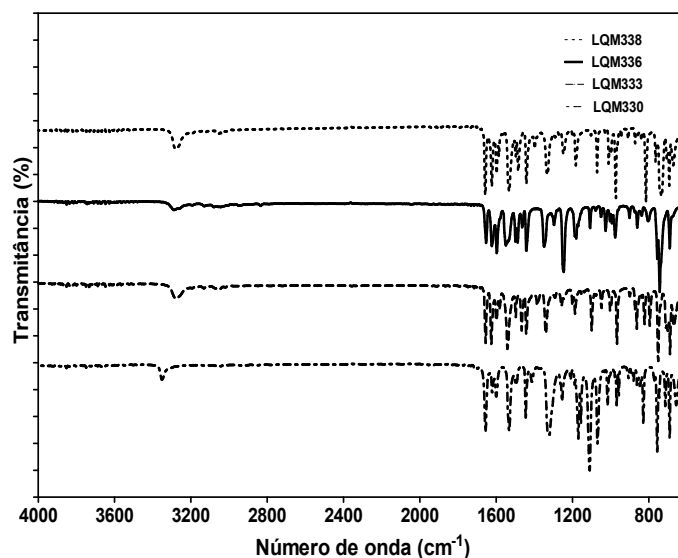
Figura 19 - Espectros de IVTF das moléculas LQM330 (A), LQM333 (B), LQM336 (C) e LQM338 (D) e das temperaturas (T_{onset} , T_{endset} e $T_{600}\text{ °C}$) das amostras.



Fonte: Autora, 2023.

Na figura 20, têm-se as comparações dos espectros do IVTF das moléculas sintéticas. Observou-se a semelhança e a presença das mesmas bandas de absorção na região do espectro do infravermelho entre as amostras caracterizadas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338.

Figura 20 - Espectro comparação IVTF das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338.



Fonte: Autora, 2023.

Foram realizadas comparações dos espectros das amostras LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 nas condições da análise da TG (T_{onset} , T_{endset} e T_{600} °C) para confirmação das bandas de absorção em relação ao material sintético.

No espectro (T_{600} °C), não houve absorção na região do infravermelho pelo alargamento da banda formada na molécula LQM330, pela ausência de bandas nas moléculas LQM333 e LQM338 e, na molécula LQM336 foi verificada a formação de novas bandas de absorção.

No geral, a presença da carbonila é atribuída ao estiramento simétrico e assimétrico do grupo carboxilato livre, sendo este verificado em todas as moléculas estudadas. Como também, todas elas apresentaram estiramentos C=C na faixa de 1600 a 1400 cm^{-1} e, estiramentos C-N em torno de aproximadamente 1300 cm^{-1} , os mesmos estiramentos foram confirmados por Cintra *et al.* (2022) em amidas.

De acordo com Cintra *et al.* (2022), os autores estudaram e confirmaram estiramentos de amidas terciárias, com ausência de estiramentos N-H, pois a presença desta, indica impurezas no processo de síntese. Além disso, eles identificaram a presença do estiramento C=O que indica amida em torno de 1700 cm^{-1} . Os resultados foram semelhantes ao desta pesquisa, pois todas as moléculas estudadas apresentaram estiramento C=O e, divergente em relação a presença do estiramento N-H, pois todas as moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 indicou a presença de amida secundária.

As amidas terciárias não formam ligações de hidrogênio devido a presença do estiramento C=O, diferentemente, das amidas primárias e secundárias pela presença do estiramento N-H (CINTRA *et al.*, 2022).

5.1.4 Análises cromatográficas

5.1.4.1 CG/EM

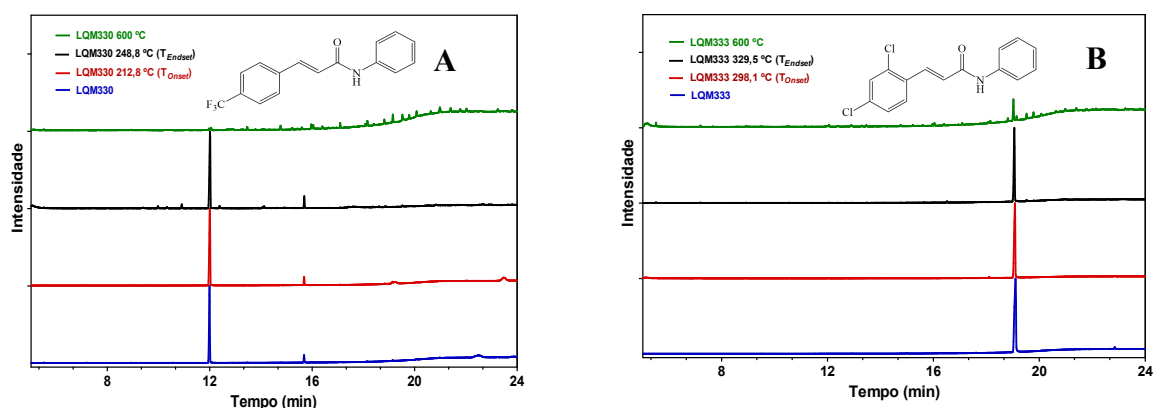
A figura 21, têm-se as comparações dos cromatogramas das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 e, também das amostras, após sofrerem diferentes aquecimentos, conforme as condições estabelecidas na análise da TG, nas temperaturas de 212,8 °C (T_{onset}) e 248,8 °C (T_{endset}), 298,1 °C (T_{onset}) e 329,5 °C (T_{endset}), 245,7 °C (T_{onset}) e 331,6 °C (T_{endset}), 305,5 °C (T_{onset}) e 374,8 °C (T_{endset}).

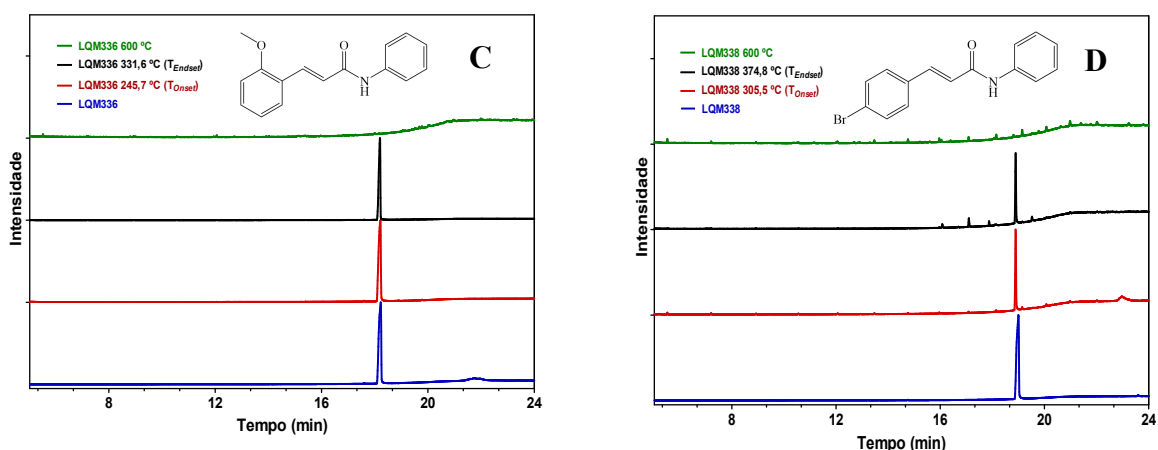
No geral, observou-se que após aquecimento na (T_{onset}) não houve aparecimento de produtos de degradação térmica, como já era de se esperar, pois as curvas das análises da TG não mostraram perdas acentuadas de massas nas moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338. Assim como, na análise da DSC, somente, observou-se deslocamento da linha de base depois das temperaturas expostas na (tabela 3) para cada molécula.

Quando a LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 foram submetidas a (T_{endset}), notou-se a formação de alguns compostos de degradação, no entanto, ainda predominou o composto de interesse com pureza 81,58%, 96,70% e 99,53 % e 79,20 %, respectivamente.

Para todas as amostras submetidas ao aquecimento em (T_{600} °C), verificou-se a completa degradação do material, não sendo mais detectado o pico referente a molécula de interesse de cada amostra caracterizada.

Figura 21 - Cromatogramas de comparação CG/EM das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 e das temperaturas (T_{onset} , T_{endset} e T_{600} °C) das amostras.





Fonte: Autora, 2023.

No geral, as condições da análise da TG em (T_{onset} e T_{endset}), as amostras demonstraram purezas de 92,38 a 99,67% e de 79,20 a 99,53, respectivamente. Já na ($T_{600\text{ °C}}$) houve a degradação total das moléculas.

A pureza e o controle de qualidade por CG/EM é importante para identificação da estrutura química, permitindo caracterizar o material de interesse por biblioteca computacional, que fornece o pico desejado do composto pelo tempo de retenção, como também, fornece dados sobre a formação ou não de subprodutos (ALENCAR; SAMPAIO; ALVES, 2022).

As amidas são moléculas intermediárias muito utilizadas para sínteses de outros compostos, principalmente, para obtenção de produtos naturais através das indústrias farmacológicas e químicas, a sua identificação no processo de síntese é primordial para confirmar a estrutura química desejada (CINTRA *et al.*, 2022).

No estudo de Campos (2018), o autor verificou a presença de microcontaminantes ao meio ambiente por CG/EM, através da biblioteca computacional e o tempo de retenção dos compostos investigados, por metodologia específica e padronizada..

De acordo com Viana *et al.* (2018) e Dalbon *et al.* (2021), os autores verificaram a estrutura química, assim como, a quantificação da presença do princípio ativo na matriz estudada.

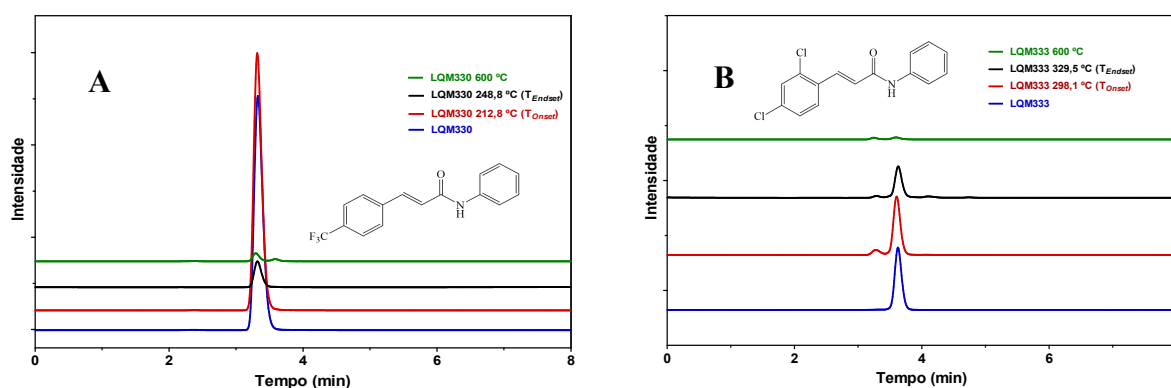
5.1.4.2 CLAE

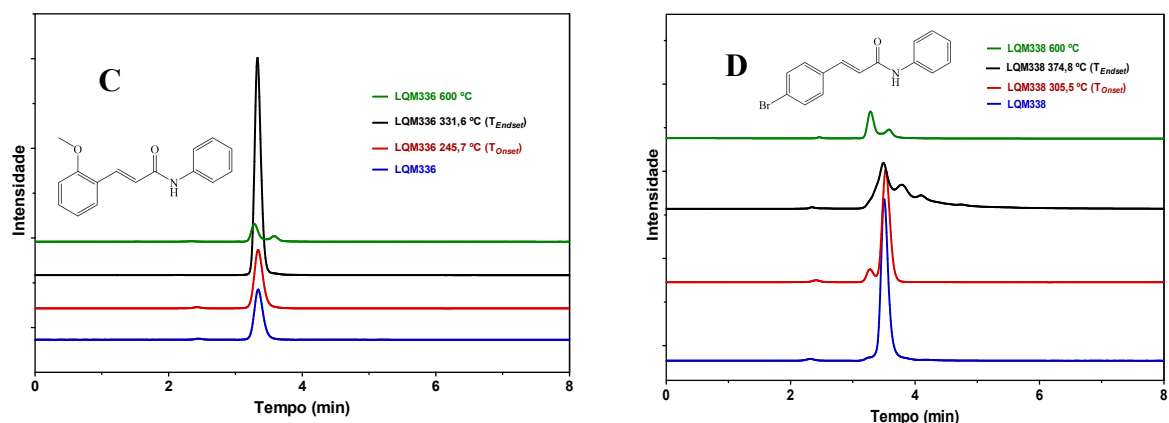
Na figura 22, têm-se os cromatogramas das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 e, suas temperaturas (T_{onset} , T_{endset} e $T_{600\text{ °C}}$).

Para as condições de aquecimento na (T_{onset} e na T_{endset}) da amostra LQM330 foram constatadas pureza de 99,70% e 98,30%, respectivamente. Para a LQM333 na (T_{onset}) foi observada presença de novo pico, indicando impureza de 7,48% no tempo de retenção de 3.274 min, já na (T_{endset}) apresentou 3 picos, sendo respectivamente, com tempos de retenção de 3.283, 4.096 e 4.734 min e, impurezas de 3,67, 4,14 e 0,67%. A LQM336 na (T_{onset}) foi verificado o comportamento de pureza semelhante ao da molécula sintética de 98,70% e, na (T_{endset}) apresentou pureza de 97,90% com tempo de retenção de 3.325 min. A LQM338 na (T_{onset}) foi verificado pureza de 98,59%, com tempo de retenção de 2.312 min, já a (T_{endset}) apresentou pureza de 80,80%.

Já em relação a ($T_{600\text{ °C}}$) houve a formação de subprodutos com tempos de retenção de 2.376 min e 3.582 min, com impureza total da substância LQM330 de 81,52%. Para LQM333, os picos identificados apresentaram tempos de retenção de 3.243 min e 3.589 min, demonstrando a formação de impurezas com 40,77 e 59,22%, respectivamente. Na LQM336 houve a presença de 2 picos de 2.342 min e 3.576 min, com 1,79 e 18,28 % de impurezas, respectivamente. A LQM338 apresentou 2 picos com tempos de retenção de 2.458 e 3.279 min, com impurezas de 2,47 e 81,26%, respectivamente.

Figura 22 - Cromatogramas CLAE das moléculas LQM330 (A), LQM333 (B), LQM336 (C) e LQM338 (D) e das temperaturas (T_{onset} , T_{endset} e $T_{600\text{ °C}}$) das amostras.





Fonte: Autora, 2023.

Logo, observou-se que as moléculas sintetizadas LQM330 e LQM333 têm pureza satisfatória de 99,81 e 99,77% e, que as LQM336 e LQM338 e, as amostras em (T_{onset} e T_{endset}) variaram consideravelmente, em porcentagem de impurezas. Com exceção das amostras em condições de ($T_{600\text{ °C}}$), que houve total desaparecimento do composto sintético, o que já era esperado, pois a temperatura é bem superior a temperatura de degradação das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338.

A determinação da pureza em amostras é muito importante para verificar a presença ou ausência de outras substâncias químicas no material estudado. A CLAE é sensível, seletiva e ideal para essa caracterização, principalmente, pela necessidade do desenvolvimento de novos fármacos e o controle de qualidade do princípio ativo (Galvão *et al.* 2015).

Segundo Rosa (2006), o uso da CLAE e da DSC para corroborar os resultados de pureza é interessante, pois as duas técnicas juntas são ferramentas essenciais para o controle de qualidade dos fármacos e medicamentos.

Tabela 3 - Determinação do ponto de fusão e pureza das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 por MS TECNOPON, DSC, CLAE e CG/EM.

Molécula	PF (°C) (MS TECNOPON)	PF (°C) (DSC)	ΔH (J/g)	Pureza (%) (DSC)	Pureza (%) (CLAE)	Pureza (%) (CG/EM)	Tr (min) (CG/EM)	Tr (min) (CLAE)	Desvio da linha de base no DSC
LQM330	154 a 155	Pico 1 - 141,18	Pico 1 - 2,42	98,23	99,81	92,50 - molécula	11,990	3,320	279,66
		Pico 2 - 197,33	Pico 2-37,51			92,38 - <i>Tonset</i>			
						81,58 - <i>Tendset</i> 0 - T600°C			
LQM333	180 a 181	176,64	102,91	96,31	99,77	98,61 - molécula	19,102	3,621	282,88
						98,13 - <i>Tonset</i>			
						96,70 - <i>Tendset</i> 0 - T600°C			
LQM336	136 a 137	161,10	98,58	98,82	98,70	99,72 - molécula	18,224	3,325	251,56
						99,67 - <i>Tonset</i>			
						99,53 - <i>Tendset</i> 0 - T600°C			
LQM338	197 a 200	187,83	73,32	97,89	98,88	99,55 - molécula	19,002	3,499	265,75
						98,32 - <i>Tonset</i>			
						79,20 - <i>Tendset</i> 0 - T600°C			

PF - Ponto de fusão (°C).

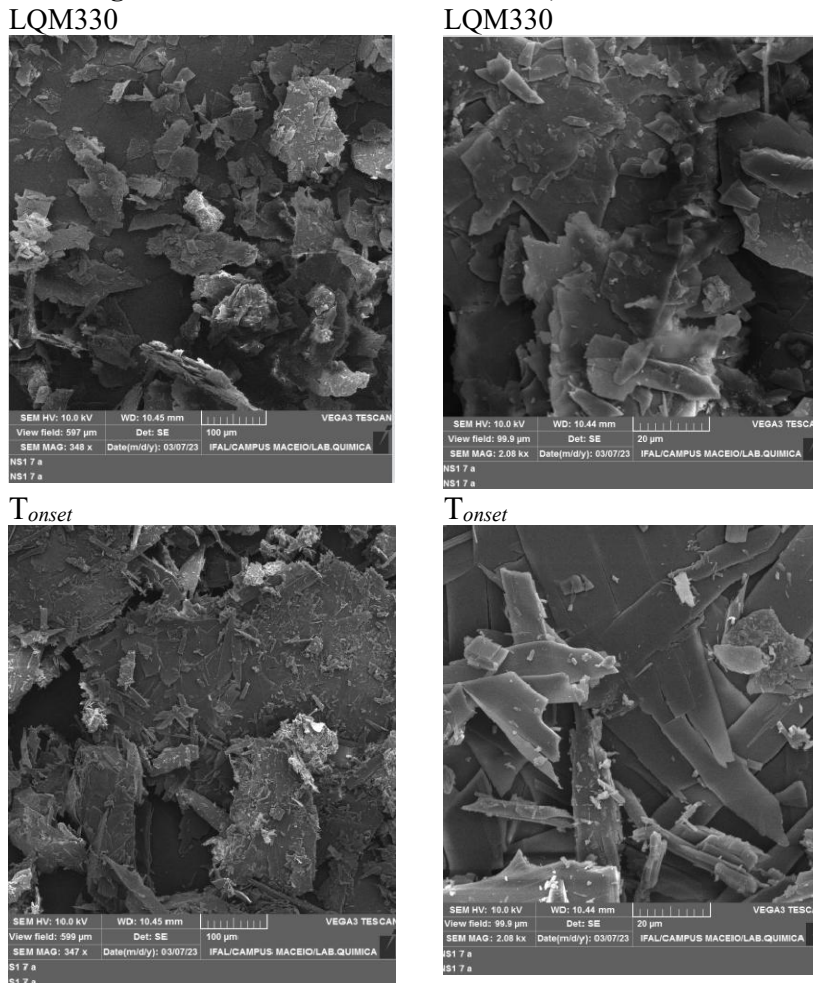
ΔH - Diferença de entalpia (J/g)

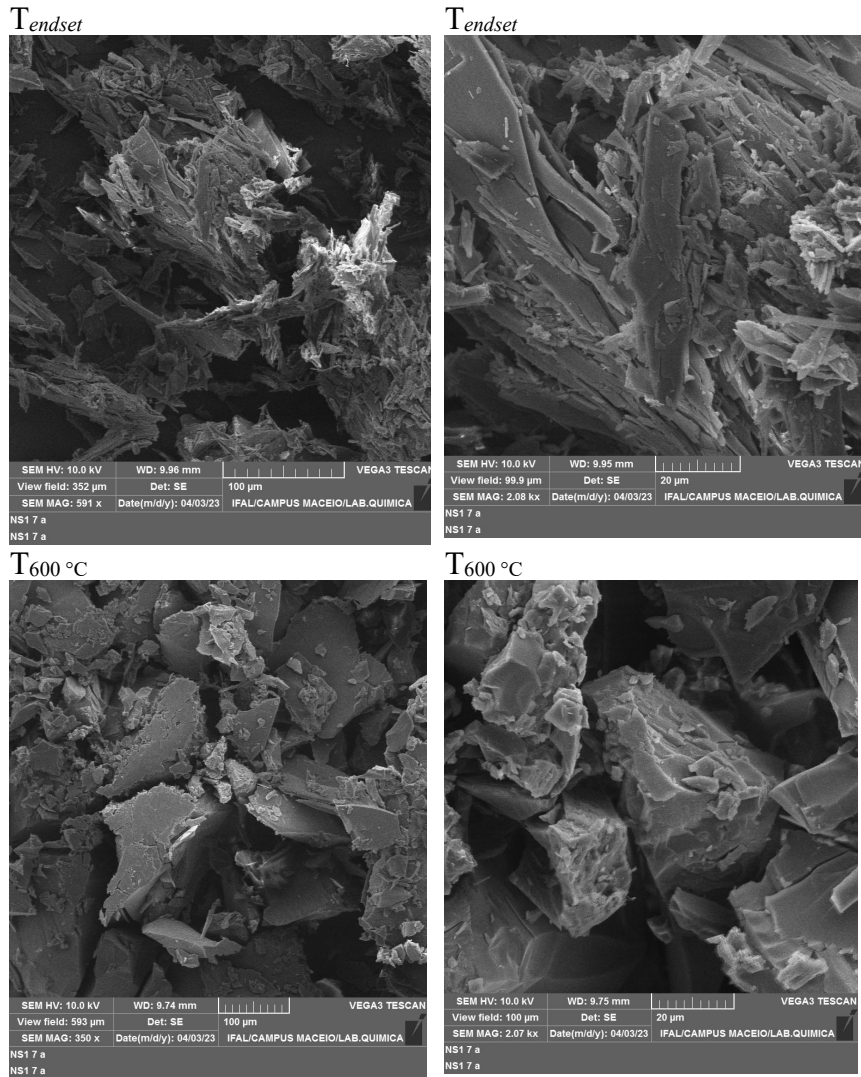
.Fonte: Autora, 2023.

5.1.5 MEV

O material sintético e as amostras (T_{onset} e T_{endset}) da molécula LQM330 apresentam morfologia semelhante entre si, com aparência heterogênea com rachaduras alongadas e aglomerados pequenos. A amostra ($T_{600\text{ °C}}$) demonstrou aparência na forma de sólidos em cubos com aglomerados pequenos, sem rachaduras com tiras alongadas. O tamanho dos materiais foi variado com predominância de sólidos grandes e quebradiços com aglomerados e, tiras alongadas, como observado na (figura 23).

Figura 23 - Fotomicrografias da molécula LQM330, T_{onset} , T_{endset} e $T_{600\text{ °C}}$.



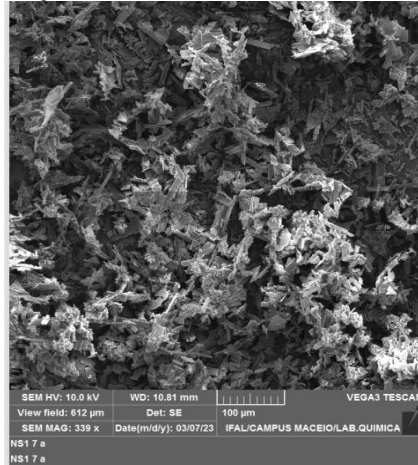


Fonte: Autora, 2023.

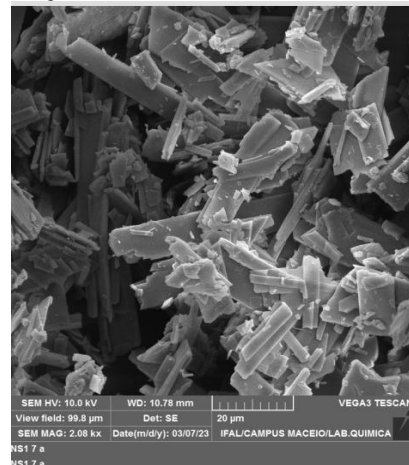
O material sintético e as amostras na (T_{onset} e T_{endset}) da LQM333 apresentaram morfologia semelhante entre si, com perfil físico quebradiço e alongado com aglomerados. Já a amostra ($T_{600\text{ °C}}$) apresentou morfologia em cubos aglomerados e inteiros, sem presença de material quebradiço no geral. O tamanho dos materiais foi variado com predominância de sólidos pequenos com aglomeração dos fragmentos e, sólidos inteiros sem particulados, como observado na (figura 24).

Figura 24 - Fotomicrografias da molécula LQM333, T_{onset} , T_{endset} e $T_{600\text{ °C}}$.

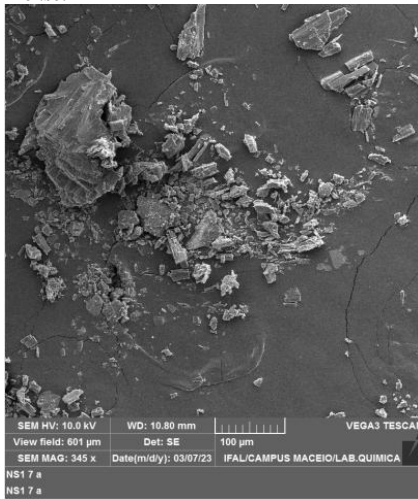
LQM333



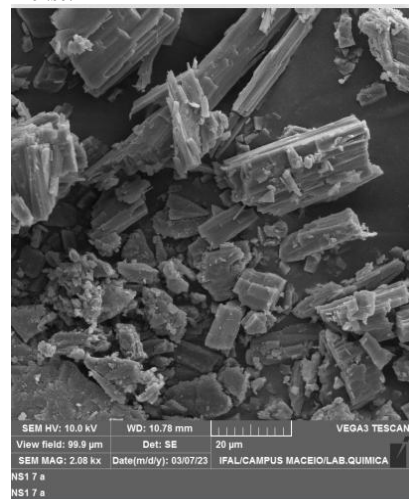
LQM333



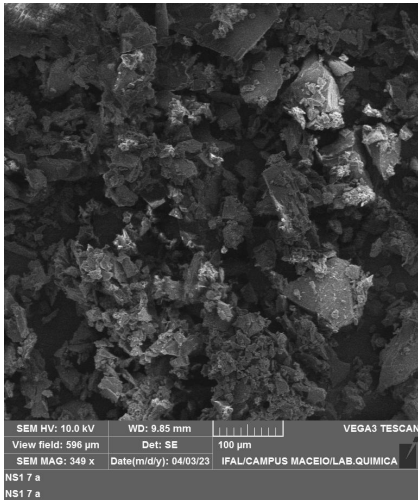
Tonset



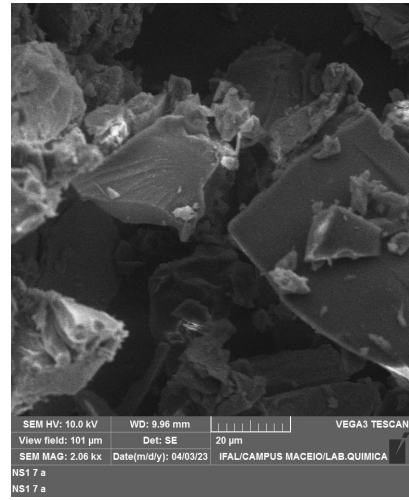
Tonset

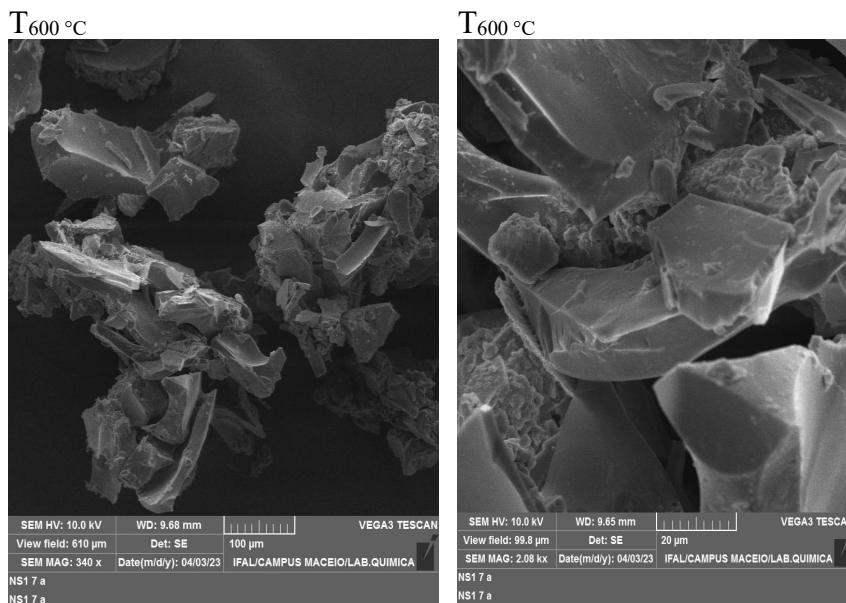


Tendset



Tendset



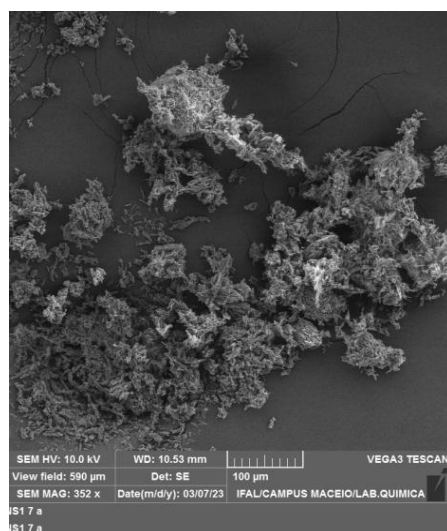


Fonte: Autora, 2023.

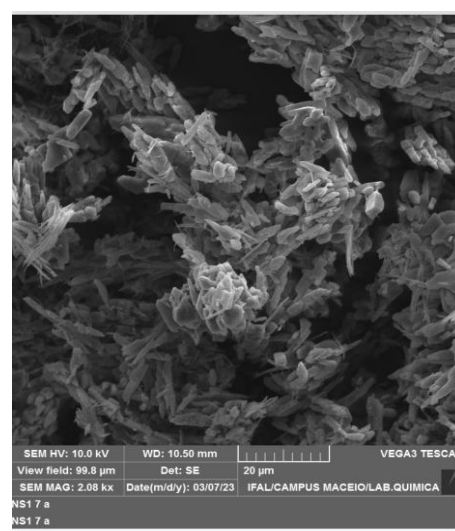
O material sintético apresentou morfologia distinta em relação as amostras (T_{onset} , T_{endset} e $T_{600 °C}$) da LQM336. O perfil físico da molécula demonstrou ser bem aglomerado, com tamanho do material relativamente padronizado, heterogêneo e muito pequeno. Já o material da (T_{onset} , T_{endset} e $T_{600 °C}$) apresentaram tamanho maiores com aglomerados pequenos e, mais homogêneo quando comparado a molécula sintética, como observado na (figura 25).

Figura 25 - Fotomicrografias da molécula LQM336, T_{onset} , T_{endset} e $T_{600 °C}$.

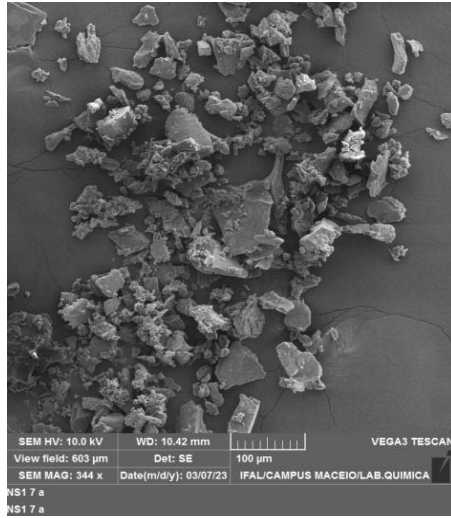
LQM336



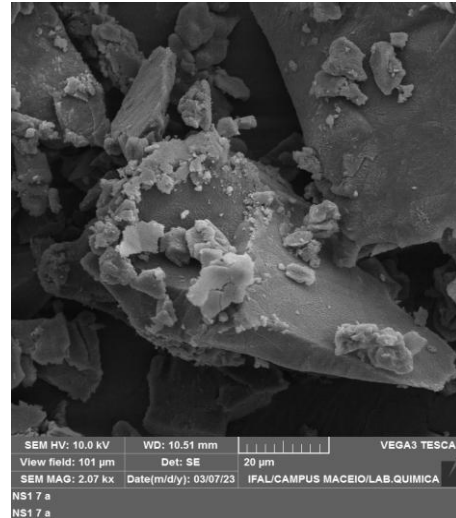
LQM336



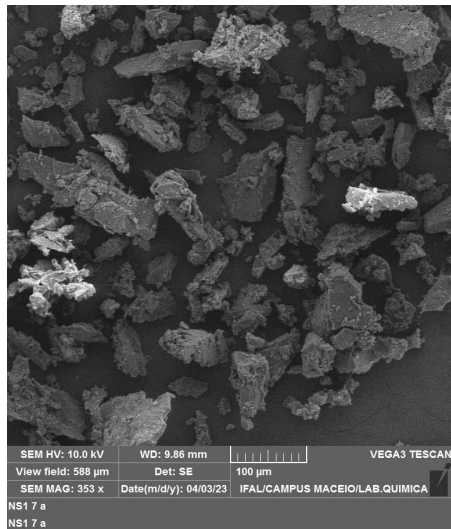
T_{onset}



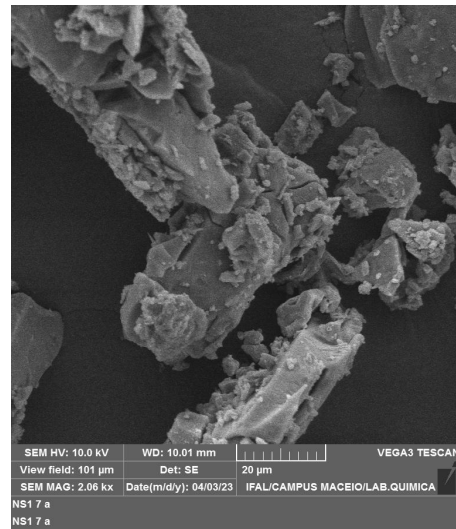
T_{onset}



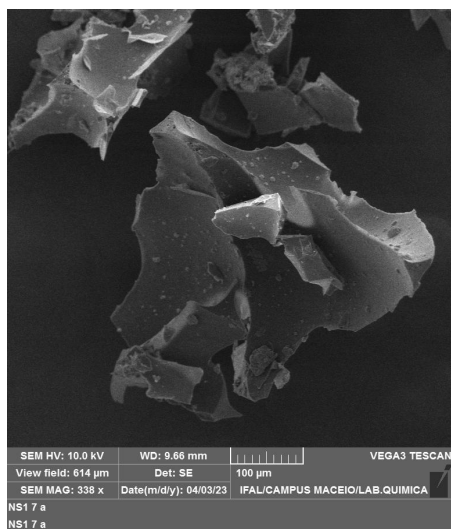
T_{endset}



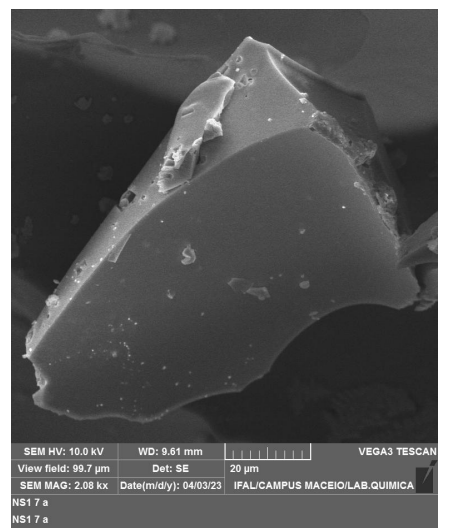
T_{endset}



$T_{600\text{ }^\circ\text{C}}$



$T_{600\text{ }^\circ\text{C}}$

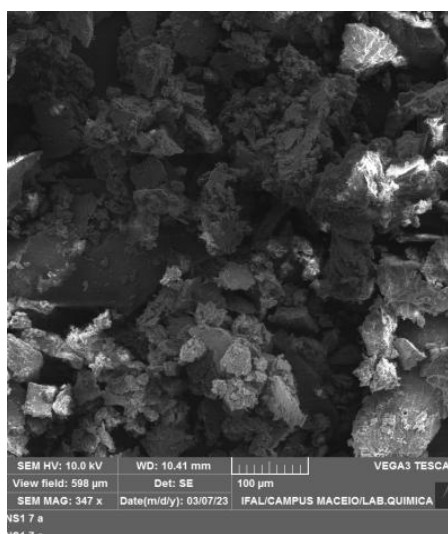


Fonte: Autora, 2023.

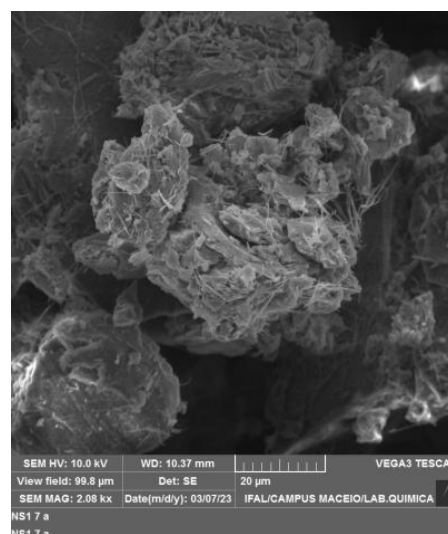
O material sintético e a amostra (T_{onset}) da LQM338 apresentaram morfologia semelhantes entre si, com aglomeração bem acentuada na forma de tiras alongadas e pedaços pequenos, muito heterogêneos. No entanto, as amostras (T_{endset} e $T_{600\text{ °C}}$) demonstraram possuir pedaços na forma de cubos com textura bem homogênea e, com poucos aglomerados de tamanhos bem pequenos, como observado na (figura 26).

Figura 26 - Fotomicrografias da molécula LQM338, T_{onset} , T_{endset} e $T_{600\text{ °C}}$.

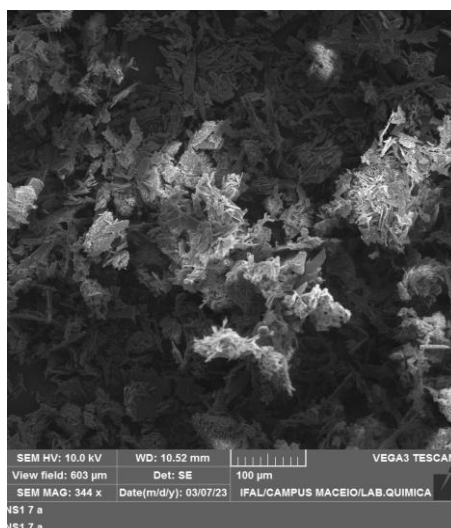
LQM338



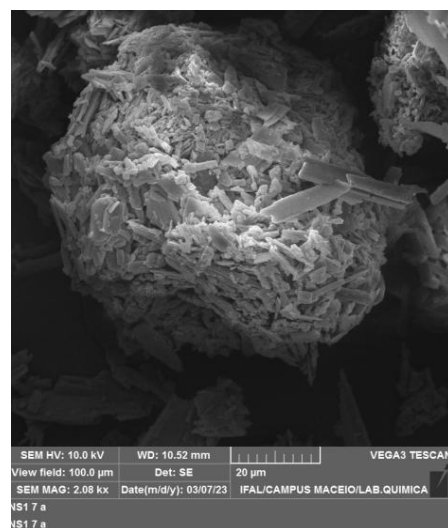
LQM338

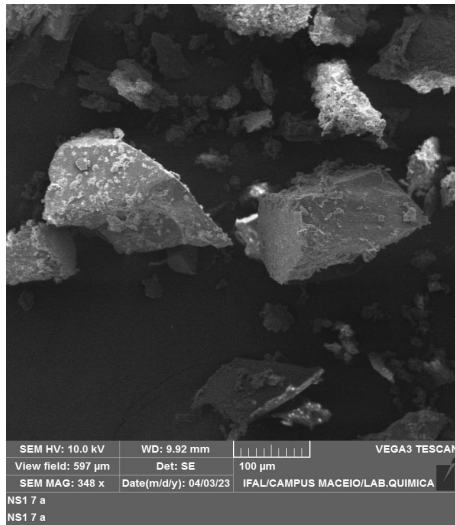
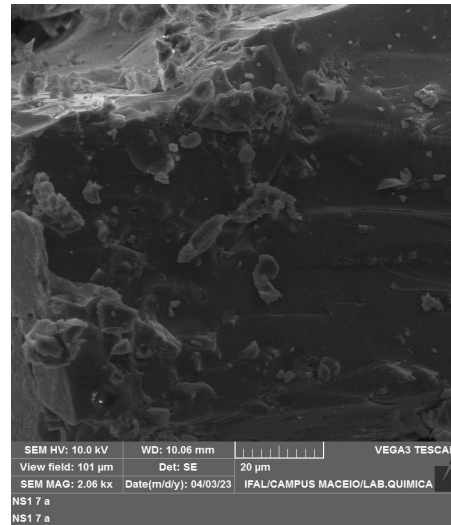
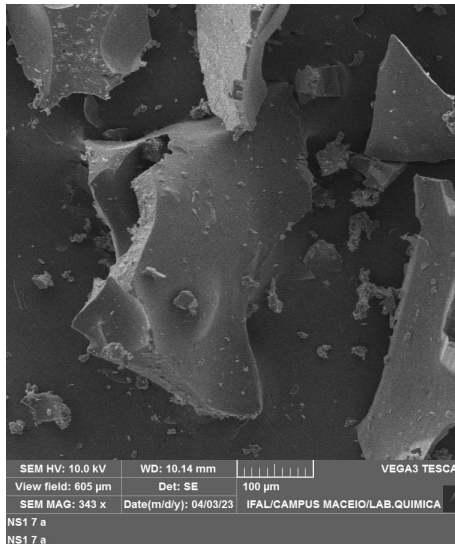
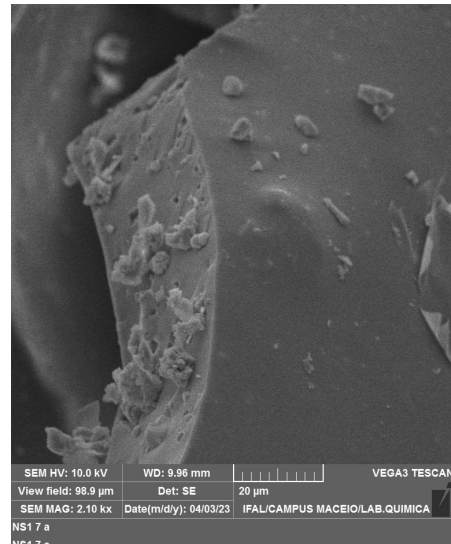


T_{onset}



T_{onset}



T_{endset}T_{endset}T_{600 °C}T_{600 °C}

Fonte: Autora, 2023.

No geral, os aspectos morfológicos das amostras na condição da análise da TG em (T_{600 °C}) demonstraram aparência similar com forma em cubos inteiros e homogêneos, diferentemente, das amostras sintéticas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 e das amostras nas condições das análises da TG em (T_{onset} e T_{endset}) que apresentaram aglomerados heterogêneos, quebradiços com tamanhos irregulares, com formas em tiras alongadas.

É importante conhecer e estudar a morfologia dos cristais, pois ela influencia nas propriedades físicas, como a compactação, a compressão, a velocidade de dissolução, a orientação da partícula, o acondicionamento e o fluxo do pó, entre outras características de acordo com o trabalho de Daniel *et al.* (2015). Ou seja, cada material apresenta forma e

tamanho específico, por isso é importante caracterizá-los para dar direcionamento do fármaco ao medicamento.

7 CONCLUSÃO

Os resultados das purezas investigadas das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 pelas análises de CG/EM e CLAE demonstraram valores na faixa de 92,50 a 99,55 e de 99,81 a 98,88%, respectivamente. As moléculas LQM330 e LQM333 apresentaram melhores determinação de purezas por CLAE, com 99,81% e 99,77%. Já as moléculas LQM336 e LQM338 apresentaram melhores resultados de purezas por CG/EM, com 99,72% e 99,55%.

Os resultados de degradação térmica por TG, evidenciaram que as moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 são estáveis em diferentes taxas de aquecimento (10, 20, 30, 40 e 50 °C min⁻¹) com estabilização dos materiais na faixa de 248,78 a 443,25 °C e, com perda de massa entre 67,18 a 97,26 %.

A análise da DSC forneceu dados referente ao ponto de fusão das amostras. Estas apresentaram perfil de decomposição térmica muito similar entre si, na faixa de 161,11 a 197,33 °C, com presença de evento endotérmico representado por um único pico, com exceção da amostra LQM330 que apresentou eventos exotérmicos associados “a cura” dos materiais, como também, um pico pequeno de impureza.

Além disso, através desta análise foi possível calcular a pureza dos materiais, purezas estas, que também foram determinadas pelas técnicas de CLAE e CG/EM. Nas curvas calorimétricas, a faixa de pureza encontrada foi 96,31 a 98,82 %. Com isso, constatou-se que as purezas foram distintas entre as técnicas estudadas, como também, entre as moléculas. As amostras em (T₆₀₀ °C) apresentaram formação de subprodutos, o que já era esperado, pois a temperatura é bem superior a temperatura de degradação das LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338.

Os espectros de UV-vis demonstraram banda máxima de absorção na região do ultravioleta visível em torno de 220 a 335 nm para as moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338, resultados estes, que foram confirmados pela técnica de CLAE através da faixa de absorção no comprimento de onda de 254 nm.

Os espectros de IVTF demonstraram a presença do estiramento C=O e estiramentos N-H, indicando a presença da amida e da carbolina nas bandas de absorção na região do infravermelho.

Os aspectos morfológicos das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 foram heterogêneos, quebradiços e com aglomerados no geral, com exceção das amostras em ($T_{600}^{\circ}\text{C}$), que apresentaram formas de cubos inteiros e homogêneos.

A boa estabilidade térmica das moléculas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338 confirmaram que elas são candidatas promissoras para o desenvolvimento de futuros potenciais medicamentos contra o vírus CHIKV.

Além de elucidar, a importância das técnicas analíticas complementares para caracterização dessas substâncias, visto que, quando compara-se a técnica da DSC com os métodos cromatográficos, conclui-se que estes são ideais e melhores para determinação de pureza em relação ao DSC.

Assim, a caracterização por análises térmicas e as técnicas analíticas complementares forneceram dados específicos das acrilamidas estudadas LQM330, LQM333, LQM336 e LQM338.

REFERÊNCIAS

ALENCAR, K.; SAMPAIO, C. de G.; ALVES, F de. A. F. Toxicologia Forense: um estudo bibliográfico sobre as técnicas relacionadas a química analítica aplicada em investigações criminais, **Rev. Bras. Crim.**, v. 11, n. 1, p. 59-64, 2022.

ALMEIDA, J. M. de.; SILVA, J. C. J. de. **Espectrofotometria UV-vis**. Aula: Química analítica, Juiz de Fora, p. 54, 2018.

ARAUJO, A. C. F.; BORIN, M. de F. influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos, **Brasília Med**, v.49, n. 4, p. 267-278, 2012.

ASTM Internacional - **Prática Padrão para Calibração de Escala de Temperatura para Termogravimetria**, ASTM E1582-93. Disponível:
<https://standards.globalspec.com/std/3808950/astm-e1582-93>. Acesso em: 14 de ago. 2023.

BARRETO, F. K. de A.; MONTENEGRO JR, R. M.; FERNANDES, V. O.; OLIVEIRA, R.; BATISTA, L. A. de A.; AKHTAR HUSSAIN, A.; E CAVALCANTI, L. P. de G. Chikungunya and diabetes, what do we know? **Diabetol Metab Syndr**, v. 1, n. 32, 2018.

BARROS, M. C. P de. **Desafios no emprego de complexos de inclusão com ciclodextrinas para o desenvolvimento de fármacos**. Dissertação (Mestre em farmácia), Universidade Federal de Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, p.144, 2021.

BASSETTO, M.; BURGHGRAEVE, T. de.; DELANG, L.; MASSAROTTI, A.; COLUCCIA, A.; ZONTA, N.; GATTI, V.; COLOMBANO, G.; SORBA, G.; SILVESTRI, R.; TRON, G. C.; NEYTS, J.; LEYSSEN, P.; BRANCALE, A. Computer-aided identification, design and synthesis of a novel series of compounds with selective antiviral activity against chikungunya virus, **Antiviral Research**, v.98, p.12–18, 2013.

BOTERO, J. E. B.; CARRASCAL, L. M. **Estandarización de la técnica espectrofotométrica (UV-VIS) para la cuantificación de antraquinonas presentes en productos a base de *Aloe vera***. Trabalho de Conclusão de Curso (Tecnólogo em Química), Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, p. 68, 2010.

CABRAL, M. M. S.; ALMEIDA², Y. M. B. DE.; ANDRADE, S. A. C.; CALDAS, C. S.; FREITAS, J. D. DE.; COSTA, C. A. C. B.; SOLETT, J. I. Influence of phenolic compounds on color formation at different stages of the VHP sugar manufacturing process, **Scientific Reports**, v. 12, n.19922, 2022.

CAMPOS, A. C. V. **Otimização e validação do método para análise de microcontaminantes de preocupação emergente por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas utilizando derivatização online**. Dissertação (Mestre em Química), Programa de Pós-Graduação em Química. Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, p. 103, 2018.

CANUTO, G. A. B.; COSTA, J. L. DA.; CRUZA, P. L. R. DA.; SOUZA, A. R. L. DE.; FACCIO, A. T.; KLASSEN, A. K.; RODRIGUES, K. T.; TAVARES, M. F. M.

Metabolômica: definições, estado-da-arte e aplicações representativas, **Quim. Nova**, v. 41, n. 1, p. 75-91, 2018.

CAVALCANTI, T. Y. V. de L.; PEREIRA, M. R. P.; PAULA, S. O de.; FRANCA, R. F. DE O. A Review on Chikungunya Virus Epidemiology, Pathogenesis and Current Vaccine Development, **Viruses**, v. 14, n. 969, 2022.

CINTRA, C. A.; SILVA, A. DA.; MARQUES JUNIOR, J.; BATALINI, C. Síntese de amidas poliaromáticas conduzidas por processo verde e investigações farmacológicas, **Revista Panorâmica**, v. 37, 2022.

DALBON, V. A.; RIBEIRO, T. F. L.; ACEVEDO, J. P. M.; SILVA, J. M.; ANDRADE, A. B. A.; GRANJA, B. DA. S.; RIBEIRO-JÚNIOR, K. A. L.; GOULART, H.F.; SANTANA, A. E. G. Respuesta comportamental y electrofisiológica de *Rhynchophorus palmarum* (L., 1764) (Coleoptera: Curculionidae) a compuestos volátiles de hongos entomopatógenos nativos. **Anales de Biología** n. 43, p. 65-77, 2021.

DANIEL, J. . P.; VERONEZ, I. P.; TREVISAN, M. G.; GARCIA, J. S. Caracterização no estado sólido e compatibilidade farmacêutica de cloridrato de ziprasidona, **RevCiênc Farm Básica Apl.**, v. 36, n. 4, p. 497-502, 2015.

DENARI, G. B.; CAVALHEIRO, E. T. G. **Princípios e aplicações de análises térmicas**. p. 40, São Carlos-SP, 2012.

DE FREITAS, J. M. B.; TRAPP, K. C.; KUHN, A. W.; BOLIGON, A. A.; FRESCURA, V. D. S.; PEREZ, N. B.; TEDESCO, S. B. Extratos de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. sobre a germinação “*in vitro*” de *Eragrostis plana* Nees, **Revista Agropecuária Técnica**, v. 39, n. 3, p. 211-220, 2018.

DE FREITAS, J. D. **Microscopia Eletrônica de Varredura como ferramenta para pesquisa, Webinar: Atividade sensorial olfativa em insetos**, Instituto Federal de Alagoas, 2020.

DEDAVID, B. A.; GOMES, C. I.; MACHADO, G. **Microscopia Eletrônica de Varredura. Aplicações e preparação de amostras: Materiais Poliméricos, metálicos e semicondutores**. Porto Alegre : EDIPUCRS, p. 60, 2007.

FERNANDES, F. F. **Investigação do processo de fotodegradação em compostos ativos de filtros solares através das técnicas de absorção UV-vis, FTIR e Tensiometria Óptica**. Dissertação (Mestre em Ciências), Universidade Federal de Alagoas, Maceió, p. 137, 2014.

GALVÃO, P.; W. A. de BRITO, W. A. de.; DANTAS, F. M. G.; PEREIRA, F. M. A. V.; ARAÚJO-JÚNIOR, J. X.; FRANC, A. H. B.; SANTANA, P. A. E. G.; MACÊDO, P. R. O.; RIBEIRO, A. N.; BARBOSA, E. E. G.; ARAGÃO, C. F. S.; GOMES, A. P. B. Thermal characterization of some guanylhydrazones by thermal and nonthermal techniques, **J Therm Anal Calorim**, v. 120, p.879–887, 2015.

GIANCOTTI, G.; CANCELLIERI, M.; BALBONI, A.; GIUSTINIANO, M. T.;

NOVELLINO, E.; DELANG, L.; NEYTS, J.; LEYSSEN, P.; BRANCALE, A.; BASSETTO, M. Rational modifications on a benzylidene-acrylohydrazide antiviral scaffold, synthesis and evaluation of bioactivity against Chikungunya virus, **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 223-234, 2018.

HONÓRIO, N. A.; WIGGINS, K.; CÂMARA, D. C. P.; EASTMOND, B.; ALTO, B. W. Chikungunya virus vector competency of Brazilian and Florida mosquito vectors, **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 6, 2018.

ISQUIBOLA, G.; RODRIGUES, E. C. Quantificação dos metais pesados chumbo e mercúrio em pilhas do tipo comum (Zn/C), **Scientia Vitae**, v. 11, n. 33, 2021.

IONASHIRO, M. **Fundamentos da Termogravimetria, Análise Térmica Diferencial e Calorimetria Exploratória Diferencial**. p.98, Araraquara, Setembro de 2004.

IVANOVA, L.; RAUSALU, K.; OSĚKA, M.; KANANOVICH, D. G.; ŽŪSINAITE, E.; TAUL, J. T.; LOPP, M.; MERITS, A.; KARELSON, M. Novel Analogues of the Chikungunya Virus Protease Inhibitor: Molecular Design, Synthesis, and Biological Evaluation, **ACS Omega**, n. 6, p. 10884–10896, 2021.

JÚNIOR TOLENTINO, D. S.; SANTOS, S. N.; MARQUES, A. B. de S.; FARIAS, K. P.; SOUZA, A. B.; LIMA, G. N.; RODRIGUES, J. L. Revisão sobre cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas aplicada a análise toxicológica de alimentos, **Research, Society and Development**, v. 10, n. 5, 2021.

LIMA, J. S. **Espectrofotometria ftir (*fourier transform infrared*) e técnicas de aprendizado de máquina para a detecção de fraude por adição de soro de queijo ao leite cru**. Tese (Doutor em Ciência Animal), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, p. 124, 2021.

LIRA, F. R. de. **Síntese de um eletrólito polimérico sólido em forma de membrana autossustentável - alginato de sódio e perclorato de lítio**. Dissertação (Mestre em Química), Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, p.95, 2020.

MAGALHÃES, W. L. E.; KELLEY, S. S.; LUCIA, L. A. Uso do infravermelho próximo e do DSC para desenvolver modelos do grau de cura em papel kraft tratado com resina fenólica, **O papel**, v. 70, n. 10, p. 62 - 71, 2009.

MALISKA, A. M. **Microscopia Eletrônica de Varredura e Microanálise**. Laboratório de caracterização microestrutural e análise de imagens – LCMAI, Universidade Federal de Santa Catarina, p. 98, 2019.

MAMEDE, L. C.; CAETANO, B. L.; ROCHA, E. A.; FERREIRA, E. M.; CESTARI, A.; KFURI, C. R.; CIUFFI, K. J.; CALEFI, P. S.; MELLO, C.; CUNHA, W. R.; NASSAR, E. J. Comportamento térmico de alguns fármacos e medicamentos, **Revista de Ciências Farmacêuticas básica e aplicada**, v. 27, n. 2, p. 151-155, 2006.

MATOS, J. R. **Determinação da curva de aquecimento - T análise térmica diferencial - DTA calorimetria exploratória diferencial - DSC**. Laboratório de análise térmica, 2017.

MATOS, J. R. **Análise Térmica Aplicada a Fármacos e Medicamentos**. Laboratório de análise térmica, 2009.

MENA, R. L.; CACURO, T. A.; FREITAS, A. S. M. DE.; RANGEL, E. C.; WALDMAN, W. R. Fotodegradação de Polímeros Acompanhada por Infravermelho: Um Tutorial, **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 4, 2020.

MENESES, A. T. DE.; SANTOS, M. A. DOS.; MELO, L. L. DE A.; BRANDÃO, R. J.; SOLETTI, J. I.; GOULART, H. F. Estudo de liberação do Rincoforol adsorvido em carvão ativado do endocarpo do coco de dendê, **Diversitas journal**, v. 6, n. 2, p. 2421-2436, 2021.

MELO, L. N.; MENEGHETTI, M. R.; MENEGHETTI, S. M. P.; BORTOLUZZI, J. H. Métodos para Determinação da Composição de Triacilgliceróis: Uma Revisão da Última Década, **Rev. Virtual Quim.**, v. 12, n. 1, 2020.

MISTURINI, T. F.; OLIVEIRA, J. A. S. Técnicas de identificação química de metabólitos produzidos por microrganismos endofíticos, **Arquivos do Mudi**, v. 26, n. 3, p. 52 -66, 2022.

MOREIRA, G. F.; BALBO, A.; ACHETE, C. A.; BARIN, J. S.; WOLLINGER, W.; NOGUEIRA, R.; BITTENCOURT, C. F.; RODRIGUES, J. M. Aplicação da Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) para Determinação da Pureza de Fármacos, **Produto & Produção**, v. 11, n. 1, p. 22 - 29, 2010.

MÜLLER, M.; VILLALBA, J. C.; ANAISSI, F. J. Decomposição térmica (TG-DTA) de sais de ferro [FeCl₃.6H₂O] e [Fe(NO₃)₃.9H₂O] com análise morfológica e química do produto final, **Semina: Ciências Exatas e Tecnológicas**, Londrina, v. 35, n. 1, p. 9-14, jan./jun. 2014.

OLIVEIRA, M. A. DE.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. DE. L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica, **Quim. Nova**, v. 34, n. 7, p. 1224-1230, 2011.

OGAWA, C. Y. L. **Técnicas espectroscópicas para identificação e quantificação de compostos fenólicos sólidos**. Dissertação (Mestre em física), Programa de Pós-graduação em Física da Universidade Estadual de Maringá, p. 69, 2016.

PASSOS, G. F. S.; GOMES, M. G. M.; AQUINO, T. M. de.; ARAÚJO-JÚNIOR, J. X. de.; SOUZA, S. J. M. de.; CAVALCANTE, J. P. M.; SANTOS, E. C. dos.; BASSI, E. J.; SILVA-JÚNIOR, E. F. da. Computer-Aided Design, Synthesis, and Antiviral Evaluation of Novel Acrylamides as Potential Inhibitors of E3-E2-E1 Glycoproteins Complex from Chikungunya Virus, **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 141, 2020.

PEREIRA, T. M. de. M. **Caracterização térmica (TG/DTG, DTA, DSC, DSC-FOTOVISUAL) de hormônios bioidênticos (estriol e estradiol)**. Dissertação (Mestre em Ciências farmacêuticas), Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, p.104, 2013.

PITA, V. J. R. R.; MONTEIRO, E. E. C. Estudos Térmicos de Misturas PVC/Plastificantes: Caracterização por DSC e TG, **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 1996.

PRATIWI, R. A.; NANDIYANTO, A. B. D. How to Read and Interpret UV-VIS Spectrophotometric Results in Determining the Structure of Chemical Compounds, **Indonesian Journal of Educational Research and Technology**, v. 2, n. 1, p. 1-20, 2022.

RIEGEL, I. C.; FREITAS, L. L.; SAMIOS, D. Envelhecimento Físico de Sistemas DGEBA/DDM Investigado por Análise Térmica (DSC/DMA), **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 1999.

RICHTER, D. **Fundamentos de Microscopia Eletrônica de Varredura e Aplicações**. Tescan do Brasil, 2020.

RODRIGUES, P. O.; CARDOSO, T. F. M.; SILVA, M. A. S.; MATOS, J. R. Aplicação de Técnicas Termoanalíticas na Caracterização, Determinação da Pureza e Cinética de Degradação da Zidovudina (AZT), **Acta Farm. Bonaerense**, v. 24, n. 3, p. 383-7, 2005.

ROA, J. P. B.; MANO, V.; FAUSTINO, P. B.; MAGALHÃES, E. J.; FELIX, E. B.; RIBEIRO E SILVA, M. E. S. ANÁLISE DA DEGRADAÇÃO TÉRMICA DO COPOLÍMERO P(HB-co-CL), **Anais do 9o Congresso Brasileiro de Polímeros**, 2007.

ROSA, P. C. P. Determinação da Pureza de Clonazepam por DSC e HPLC. Sociedade Brasileira de Química (SBQ), **29a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2006.

RYDLEWSKI, A. A.; PIZZO, J. S.; MANIN, L. P.; ZAPPIELO, C. D.; GALUCH, M. B.; SANTOS, O. O.; VISENTAINER, J. V. Métodos Analíticos Utilizados para a Determinação de Lipídios em Leite Humano: Uma Revisão, **Rev. Virtual Quim.**, v. 12, n. 1, p. 155-172, 2020.

SANTOS, G. R.; PAULINO, G. S. P.; BORGES, G. P. I.; SANTIAGO, A. F.; SILVA, G. A. da. Avanços analíticos baseados em modelos de calibração de primeira ordem e espectroscopia UV-VIS para avaliação da qualidade da água: uma revisão - parte , **Quim. Nova**, v. 45, n. 3, p. 314-323, 2022.

SANTANA, M. S. A DE.; OLIVEIRA, Y. S.; FONSECA, J. DE C.; FERREIRA, W. C.; NETO, V. S.; AYALA, A. P. Stability of Ceftriaxime Pentahydrate investigated by Thermal Analysis Techniques, **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 19, 2019.

SEGATO, M. P. **Estudos termoanalíticos do ácido algínico e dos alginatos de metais alcalinos, alcalinos-terrosos, amônio, mono-di e trietanolamônio**. Dissertação (Mestre em Ciências), Universidade de São Paulo, São Carlos, p. 112, 2007.

SKOTNICKI, M.; KUBICKA, A. C.; NEILSEN, G.; WOODFIELD, B. F.; PYDA, M. Application of advanced thermal analysis for characterization of crystalline and amorphous phases of carvedilol, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 217, 2022.

SILVA JR, J. V. J.; LUDWIG-BEGALL, L. F.; OLIVEIRA-FILHO, E. F. DE.; OLIVEIRA, R. A. S.; CARVALHO, R. D.; LOPES, T. R. R.; SILVA, D. E. A.; GIL, L. H. V. G. A scoping review of Chikungunya virus infection: epidemiology, clinical characteristics, viral co-circulation complications, and control, **Acta Tropica**, v. 188, p. 213–224, 2018.

SILVA, P. D. **Determinação de compostos fenólicos por HPLC**. Dissertação (Química Industrial) Universidade da Beira Interior, Covilhã, p. 136, 2012.

SILVA-JÚNIOR, E. F. **Síntese e avaliação biológica de compostos duais frente às enzimas nS2B - nS3 dos vírus Dengue e Zika e nSP2 do vírus da Chikungunya**. Tese (Doutor em Ciências), Universidade Federal de Alagoas - UFAL, Maceió, p. 235, 2019.

SILVA, I DOS A.; ALVIM, H. G. de O. A história dos medicamentos e o uso das fórmulas: a conscientização do uso adequado, **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 3, n. 7, 2020.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. e KIEMLE, D. J. 2007. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos, **7ª Edição**, Livros Técnicos e Científicos S. A., Rio de Janeiro-RJ.

SILVEIRA, A. A da.; PEREIRA, A. E. T.; OLIVEIRA, I. S DE.; CARVALHO, F. S. de.; KHOURI, A. G.; SOUZA, A. P. S. Polimorfismo de fármacos no controle de qualidade de medicamentos: uma revisão bibliográfica, **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 29, n. 791, 2019.

STORION, A. C.; GONÇALVES, C. P.; MARCUCCI, M. C. Técnicas Analíticas Hifenadas na Identificação de Marcadores Químicos e Adulterações em Produtos Naturais, **Rev. Virtual Quim.**, v. 12, n. 4, 2020.

TARDUGNO, R.; GIANCOTTI, G.; BURGHGRAEVE, T. DE.; DELANG, L.; NEYTS, J.; LEYSSEN, P.; BRANCALE, A.; BASSETTO, M. Design, synthesis and evaluation against Chikungunya virus of novel small-molecule antiviral agents, **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 26, p. 869–874, 2018.

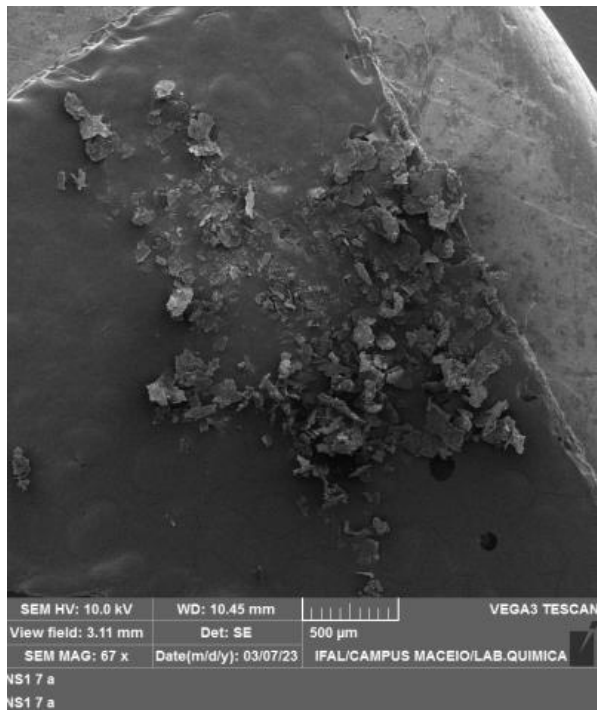
ULU, S. T.; ELMALI, F. T. Spectrophotometric method for the determination, validation, spectroscopic and thermal analysis of diphenhydramine in pharmaceutical preparation, **Spectrochimica Acta Part A**, v. 77, p. 324–329, 2010.

VIANA, A. C.; RAMOS, I. G.; SANTOS, E. L DOS. MASCARENHAS, A. J. S.; LIMA, M DOS S.; SANT'ANA, A. E. G.; DRUZIAN, J. I. Validation of analytical method for rhynchophorol quantification and stability in inorganic matrix for the controlled release of this pheromone. **Chemistry Central Journal**, n.12, v. 54, 2018.

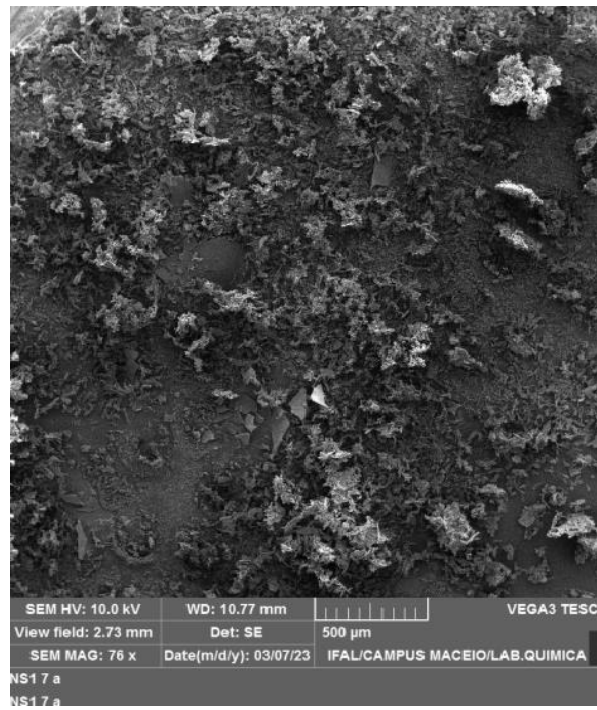
VILELA, G. G.; SILVA, W. F. dos S.; BATISTA, V. de M.; SILVA, L. R.; MAUS, H.; HAMMERSCHMIDT, S. J.; COSTA, C. A. C. B.; MOURA, O. F. da S.; FREITAS, J. D. de.; COELHO, G. L.; BRANDÃO, J. de A.; ANDERSON, L.; BASSI, E. J.; ARAÚJO-JÚNIOR, J. X. de.; SCHIRMEISTER, T.; SILVA-JÚNIOR, E. F. da. Fragment-based design of α -cyanoacrylates and α -cyanoacrylamides targeting Dengue and Zika NS2B/NS3 proteases, **New Journal of Chemistry**, 2022.

APÊNDICE A - IMAGENS MEV

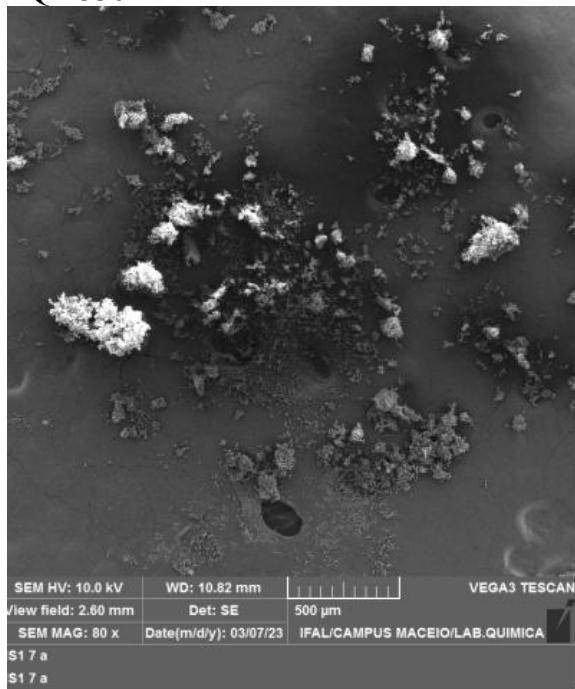
LQM330



LQM333



LQM336



LQM338

