

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA

JAMERSON WESLEY SILVA

**SÍNTESE DE NOVOS ANÁLOGOS AMINOQUINOLÍNICOS COM POTENCIAL
AÇÃO FARMACOLÓGICA**

MACEIÓ AL

2025

JAMERSON WESLEY SILVA

**SÍNTESE DE NOVOS ANÁLOGOS AMINOQUINOLÍNICOS COM POTENCIAL
AÇÃO FARMACOLÓGICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Química Tecnológica e Industrial da
Universidade Federal de Alagoas, como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharelado em
Química Tecnológica e Industrial.

Orientador: Prof. Dr. Mario Roberto Meneghetti.

MACEIÓ AL

2025

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

Bibliotecária: Helena Cristina Pimentel do Vale – CRB4 –661


- S586s Silva, Jamerson Wesley.
Síntese de novos análogos aminoquinolínicos com potencial ação farmacológica /
Jamerson Wesley Silva. – 2024.
55 f : il.
- Orientador: Mario Roberto Meneghetti.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Química Tecnológica e Industrial)
– Universidade Federal de Alagoa, Instituto de Química e Biotecnologia. Maceió, 2024.
- Bibliografia: f. 52-55.
1. Aminoquinolínicos. 2. Moléculas híbridas. 3. Potencial anti-inflamatório. I. Título.

CDU: 661.163

JAMERSON WESLEY SILVA


**SÍNTESE DE NOVOS ANÁLOGOS AMINOQUINOLÍNICOS COM POTENCIAL
AÇÃO FARMACOLÓGICA**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à banca examinadora do curso de Química Tecnológica e Industrial da Universidade Federal de Alagoas e aprovada em 19 de fevereiro de 2025.


Documento assinado digitalmente
 **MARIO ROBERTO MENEGHETTI**
Data: 19/02/2025 12:02:23-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Orientador- Prof. Dr. Mario Roberto Meneghetti, IQB/Ufal

Banca examinadora:

Documento assinado digitalmente
 **ANA SORAYA LIMA BARBOSA**
Data: 19/02/2025 12:29:03-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Examinadora Externa – Dra. Ana Soraya Lima Barbosa, CESMAC

Documento assinado digitalmente
 **ISIS MARTINS FIGUEIREDO**
Data: 20/02/2025 11:10:54-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Examinadora Interna – Dra. Isis Martins Figueiredo, IQB – UFAL

Dedico este trabalho à minha mãe, que sempre acreditou no poder do esforço e da educação como meios para construir um futuro mais digno.

"Quem tem um porquê, supera qualquer como." — Friedrich Nietzsche

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha vida, e pelas forças que tenho através da fé.

A minha mãe Silvania, por todos os ensinamentos da vida e por todo esforço que tornou isso possível. A meus familiares que sempre me apoiaram e incentivaram, em especial ao meu primo Lucas pelas tardes estudando cálculo e os debates matemáticos.

Ao meu Orientador, professor Mario Meneghetti, por ter acreditado no meu potencial e me acolhido no grupo de pesquisa, e por todos os ensinamentos, conselhos e correções, obrigado! Também sou grato aos demais professores do Grupo de Catálise e Reatividade química (GCaR), Profa. Simoni Meneghetti e Profa. Janaína Bortoluzzi pelo ótimo convívio e o incentivo para que eu participasse de várias atividades como monitorias, workshop, simpósios etc. Ao Geraldo que me instruiu em basicamente tudo no início da pesquisa e pela paciência de tolerar as minhas várias perguntas por minuto. A todos os alunos do grupo de pesquisa, que de alguma forma me ajudaram, seja com instruções para operar equipamentos, revisão de trabalhos, dúvidas ou debates científicos, em especial aos amigos que tornaram cada dia mais tranquilo e especial, equilibrando entre momentos descontraídos e conversas acadêmicas: Alson, Ana, Biansca, Evelyn, Gustavo, Laura e Rayssa.

Aos amigos de longa data: Allan e Sid, praticamente meus irmãos, grato por estarmos sempre compartilhando planos, conquistas e frustrações, nos ajudando e nos cobrando, e principalmente por toda motivação nos momentos de adversidades. Ao Lucas Roberto, vulgo grande homem, por ser essa referência de caráter e determinação. Aos amigos Isaac (Aizack) e Amannda por toda motivação e conselhos cristãos.

A Universidade Federal de Alagoas e ao corpo docente do Instituto de Química e Biotecnologia por terem agregado de forma substancial na minha formação. Ao Laboratório de Farmacologia e Terapêutica Experimental por terem realizado os ensaios biológicos. Ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear pelas análises de espectroscopia de RMN.

À agência de fomento CNPQ, pelo suporte durante os ciclos de iniciação científica.

“Sic Parvis Magna.” (Sir Francis Drake).

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo a síntese e a caracterização de novos compostos aminoquinolínicos e suas respectivas moléculas híbridas com potencial atividade biológica. A metodologia empregada envolveu reações de substituição nucleofílica para a obtenção dos aminoquinolínicos, seguidas pela hibridização com anti-inflamatórios não esteroidais utilizando o método one-pot. A caracterização estrutural foi realizada por espectroscopias de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e espectroscopia no Infra Vermelho (Fourier transform Infrared – FTIR), complementadas por análises termogravimétricas (TGA) e de DSC (Differential Scanning Calorimetry). Os compostos foram submetidos a ensaios biológicos para avaliar citotoxicidade e atividade anti-inflamatória em macrófagos J774 estimulados com LPS e INF- γ . Os resultados mostraram que alguns híbridos, como DAPQ e IDAPQ, apresentaram maior eficácia na inibição da produção de óxido nítrico em comparação aos padrões cloroquina e ibuprofeno, enquanto outros, como NDAPQ, demonstraram efeito semelhante ao naproxeno, mas com maior potência em concentrações reduzidas. Esses achados reforçam o potencial dessas moléculas como protótipos para o desenvolvimento de novos agentes anti-inflamatórios.

Palavras-chave: Aminoquinolínicos; Moléculas híbridas; potencial anti-inflamatório;

ABSTRACT

This study aimed to synthesize and characterize novel aminoquinoline compounds and their respective hybrid molecules with potential biological activity. The methodology involved nucleophilic substitution reactions to obtain aminoquinolines, followed by hybridization with non-steroidal anti-inflammatory drugs using a one-pot approach. Structural characterization was performed through NMR and FTIR spectroscopies, complemented by thermogravimetric (TGA) and DSC analyses. The compounds were subjected to biological assays to evaluate cytotoxicity and anti-inflammatory activity in LPS and INF- γ -stimulated J774 macrophages. Results revealed that certain hybrids, such as DAPQ and IDAPQ, exhibited superior efficacy in inhibiting nitric oxide production compared to standards chloroquine and ibuprofen, while others, like NDAPQ, showed similar effects to naproxen but with greater potency at lower concentrations. These findings highlight the potential of these molecules as prototypes for the development of new anti-inflammatory agents.

Keywords: Aminoquinolines; Hybrid molecules; anti-inflammatory potential;

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 . ESTRUTURA QUÍMICA DO ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO.	15
FIGURA 2. ESTRUTURA QUÍMICA BÁSICA DE 4-AMINOQUINOLÍNAS.	16
FIGURA 3. QUININA E ALGUNS DOS SEUS ANÁLOGOS.	17
FIGURA 4. FLUXOGRAMA DO PROCESSO INDUSTRIAL DA PRODUÇÃO DE CLORORQUINA. .	18
FIGURA 5. NÚCLEO QUINOLÍNICO COMO GRUPO FARMACOFÓRICO	19
FIGURA 6. DIFERENTES ATIVIDADES BIOLÓGICAS RELACIONADAS AO NÚCLEO QUINOLÍNICO	19
FIGURA 7. RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE DA CLOROQUINA.	20
FIGURA 8. MECANISMO DE REAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA EM 4,7- DICLOROQUINOLINA.	21
FIGURA 9. DERIVADOS 4-AMINOQUINOLÍNICOS E ATIVIDADES BIOLÓGICAS.	22
FIGURA 10. SÍNTESE DE HÍBRIDOS 4-AMINOQUINILÍNICOS COM ANTI-INFLAMATÓRIOS.....	22
FIGURA 11. ESTRUTURA QUÍMICA DA FERROQUINA.	23
FIGURA 12. RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE DE AMINOQUINOLINAS-ORGANOSILÍCIO.....	24
FIGURA 13. SÍNTESE DO PCQ	27
FIGURA 14. SÍNTESE DO DAQ.	28
FIGURA 15. SÍNTESE DO CEQ.	29
FIGURA 16. SÍNTESE DO DAPQ.....	29
FIGURA 17. MECANISMO DE REAÇÃO PROPOSTO PARA FORMAÇÃO DE AMIDAS UTILIZANDO CLORETO DE TIONILA E TRIETILAMINA.....	30
FIGURA 18. ESPECTRO RMN ¹ H DO COMPOSTO CEQ EM METOD.	33
FIGURA 19. ESPECTRO RMN ¹ H DO COMPOSTO DAPQ EM METOD.	34
FIGURA 20. ESPECTRO RMN ¹ H DO COMPOSTO PCQ EM METOD.	35
FIGURA 21. ESPECTRO RMN ¹ H DO COMPOSTO DAQ EM METOD..	36
FIGURA 22. ESPECTRO RMN ¹ H DO COMPOSTO ICEQ EM CDCL ₃	37
FIGURA 23. ESPECTRO RMN ¹ H DO COMPOSTO NCEQ EM CDCL ₃	38
FIGURA 24. ESPECTRO RMN ¹ H DO COMPOSTO IDAPQ EM CDCL ₃	38
FIGURA 25. ESPECTRO RMN ¹ H DO COMPOSTO NDAPQ EM CDCL ₃	39
FIGURA 26. ESPECTRO RMN ¹ H DO COMPOSTO KCEQ EM CDCL ₃	39
FIGURA 27. ESPECTRO RMN ¹ H DO COMPOSTO KAPQ EM CDCL ₃	40
FIGURA 28. ESPECTROS FTIR DOS COMPOSTOS DAPQ, NAPROXENO E NDAPQ.	41
FIGURA 29. ESPECTROS FTIR DOS COMPOSTOS CEQ, NAPROXENO E NCEQ.	42

FIGURA 30. ESPECTROS FTIR DOS COMPOSTOS DAPQ, IBUPROFENO E IDAPQ.....	43
FIGURA 31. ESPECTROS FTIR DOS COMPOSTOS CEQ,IBUPROFENO E ICEQ.	43
FIGURA 32. ESPECTROS DE TGA E DSC DAS MOLÉCULAS HÍBRIDAS.....	44
FIGURA 33. EFEITO DA SÉRIE ANÁLOGA DAPQ, IDAPQ, NADPQ SOBRE A VIABILIDADE CELULAR DE MACRÓFAGOS DA LINHAGEM J774 EM CULTURA.....	46
FIGURA 34. EFEITO DA SÉRIE ANÁLOGA CEQ, ICEQ E NCEQ SOBRE A VIABILIDADE CELULAR DE MACRÓFAGOS DA LINHAGEM J774 EM CULTURA.....	47
FIGURA 35. EFEITO DOS FÁRMACOS PADRÃO CLOROQUINA, IBUPROFENO E NAPROXENO SOBRE A VIABILIDADE CELULAR DE MACRÓFAGOS DA LINHAGEM J774 EM CULTURA.	48
FIGURA 36. EFEITO DA SÉRIE ANÁLOGA DAPQ, IDAPQ, NADPQ SOBRE A PRODUÇÃO DE ÓXIDO NÍTRICO POR MACRÓFAGOS J774 ESTIMULADOS.....	49
FIGURA 37. EFEITO DA SÉRIE ANÁLOGA CEQ, ICEQ E NCEQ SOBRE A PRODUÇÃO DE ÓXIDO NÍTRICO POR MACRÓFAGOS J774 ESTIMULADOS.	50
FIGURA 38. EFEITO DOS FÁRMACOS PADRÃO CLOROQUINA, IBUPROFENO E NAPROXENO SOBRE A PRODUÇÃO DE ÓXIDO NÍTRICO POR MACRÓFAGOS J774 ESTIMULADOS.	50

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. LISTA DE REAGENTE E SOLVENTES E SUAS RESPECTIVAS FORMULAS MOLECULARES.	26
QUADRO 2. RENDIMENTOS REACIONAIS	44
QUADRO 3. EFEITO MÁXIMO DE SUBSTÂNCIAS QUE APRESENTARAM INIBIÇÃO SIGNIFICATIVA.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	Anti-inflamatório não esteroideal;
CEQ	<i>N</i> ¹ -(7-cloroquinolin-4-il)etano-1,2-diamina;
cm⁻¹	Número de onda;
DAPQ	<i>N</i> ¹ -(7-cloroquinolin-4-il)propano-1,3-diamina;
DAQ	<i>N</i> ¹ -(7-cloroquinolin-4-il)- <i>N</i> ⁴ , <i>N</i> ⁴ -dietil-but-2-ino-1,4-diamina;
FTIR	Fourier Transform InfraRed spectroscopy;
GCaR	Grupo de Catálise e Reatividade Química ;
h	Hora;
ICEQ	<i>N</i> -(2-((7-cloroquinolin-4-il)amina)etil)-2-(4-isobutilfenil)propanamida;
IDAPQ	<i>N</i> -(3-((7-cloroquinolina-4-il)amino)propil)-2-(4 isobutilfenil)propanamida ;
IQB	Instituto de Química e Biotecnologia;
mg	Miligrama;
min	Minuto;
mL	Mililitro;
mmol	Milimol;
NCEQ	<i>N</i> -(2-((7-chloroquinolin-4-il)amina)etil)-2-(6-metóxinaftalen-2-il)propanamida;
NDAPQ	<i>N</i> -(3-((7-cloroquinolina-4-il)amino)propil)-2-(6-metóxinaftaleno-2-il)propanamida ;
PCQ	7-cloro- <i>N</i> -(prop-2-in-1-il)-quinolin-4-amina;
RMN	Ressonância magnética nuclear;
UFAL	Universidade Federal de Alagoas;

SUMÁRIO

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
1.1 BREVE HISTÓRIA	14
1.1.1 SÍNTESE ORGÂNICA	14
1.1.2 QUÍMICA MEDICINAL	15
1.2 AMINOQUINOLÍNICOS	16
1.2.1 COMPOSTOS AMINOQUINOLÍNICOS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.	16
1.2.2 RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE	19
1.2.3 SÍNTESE DE NOVOS ANÁLOGOS COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA	21
2. OBJETIVOS	25
2.1 OBJETIVO GERAL.....	25
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
3. METODOLOGIA.....	26
3.1 REAGENTES E SOLVENTES	26
3.2 PROCEDIMENTO DE SÍNTESE	27
3.2.1 SÍNTESE DO 7-CLORO- <i>N</i> -(PROP-2-IN-1-IL)-QUINOLIN-4-AMINA (PCQ)	27
3.2.2 SÍNTESE DO <i>N</i> ¹ -(7-CLOROQUINOLIN-4-IL)- <i>N</i> ⁴ , <i>N</i> ⁴ -DIETIL-BUT-2-INO-1,4-DIAMINA (DAQ)	28
3.2.3 SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS PARA HIBRIDIZAÇÃO	28
3.2.4 SÍNTESE DOS HÍBRIDOS.....	29
3.3 ANÁLISES E CARACTERIZAÇÕES	30
3.3.1 AVALIAÇÃO BIOLÓGICA.....	31
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.	33
4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS 4-AMINOQUINOLÍNICOS	33
4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS HÍBRIDOS.....	36
4.2.1 ESPECTROSCOPIA DE RMN	36
4.2.2 ESPECTROSCOPIA DE FTIR	40
4.2.3 ANÁLISES TERMOGRAVIMÉTRICAS.....	44
4.3.1 ENSAIOS DE CITOTOXICIDADE	45
4.3.2 AVALIAÇÃO DE POTENCIAL ANTI-INFLAMATÓRIO: EFEITO SOBRE A PRODUÇÃO DE ÓXIDO NÍTRICO POR MACRÓFAGOS ESTIMULADOS.....	48
5. CONCLUSÃO.....	52
6. REFERÊNCIAS.....	53

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Breve história

1.1.1 Síntese orgânica

No decorrer da história, a definição de “Química Orgânica” foi se alterando. O termo surgiu há cerca de 200 anos, proposto pelo químico sueco Jöns Jacob Berzelius, que em 1807 definiu “orgânico” como compostos derivados de organismos vivos. Berzelius acreditava que estes compostos continham uma essência de vida que não podia ser observada ou aferida, conhecida como energia vital (Le Counter, 2006).

Em 1828, Friedrich Wöhler, um químico alemão que estudou com Berzelius, trabalhava com compostos inorgânicos, naquele momento definidos como compostos que não possuem energia vital. Na tentativa de sintetizar cianeto de amônio, Wöhler utilizou cianeto de potássio e sulfato de amônio, e o produto da reação foram cristais de ureia idênticos aos cristais de ureia isolados da urina de mamíferos. Esse feito derrubou a definição do vitalismo e estabeleceu a síntese orgânica como a síntese dos compostos que possuem carbono, mas o vitalismo ainda deixou algumas “heranças culturais”, pois alguns compostos de carbono, como os carbonatos, não são considerados orgânicos até hoje por serem extraídos de minerais e não de organismos vivos (PERUZZO, 2003).

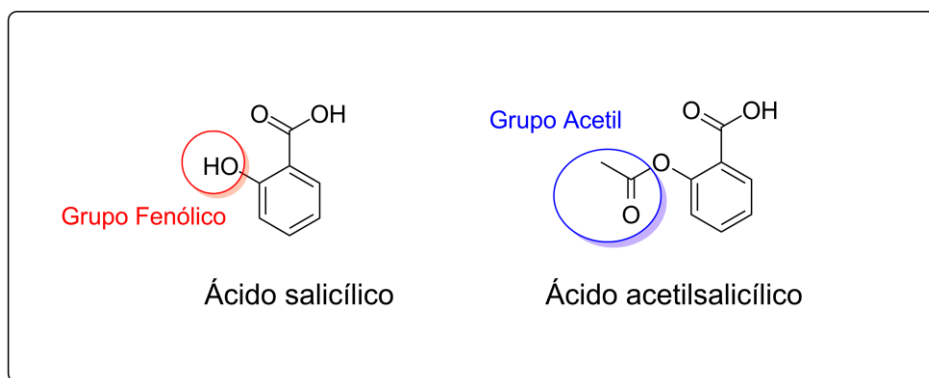
A descoberta de Wöhler estabeleceu a definição da química orgânica, mas foi em 1856 que a indústria da síntese orgânica se transformou radicalmente, quando um jovem inglês chamado William Henry Perkin, estudante do curso de química no Royal College de Londres, resolveu montar um laboratório em casa e tentar sintetizar Quinina, um composto aminoquinolínico usado como o único medicamento antimalárico da época (METH COHN, 1994). A estrutura química da Quinina era desconhecida, e sua extração estava comprometida pela demanda crescente, logo, uma síntese da Quinina seria um grandioso feito, mas Perkin não obteve êxito em nenhum dos seus experimentos. No entanto, em uma de suas tentativas, obteve-se uma substância de cor púrpura forte, que era solúvel em etanol e poderia tingir tecidos como seda e algodão. A substância apresentava uma cor viva, límpida e não desbotava com água quente ou sabão, além disso, devido à fatores culturais a cor púrpura era considerada cor da realeza, e era símbolo de status. Diante destes fatos, Perkin patenteou e comercializou sua substância como corante, além de ter sido a

primeira síntese orgânica em vários passos, mudou a indústria química para sempre. (Le Counter, 2006).

1.1.2 Química Medicinal

Após a descoberta de Perkin, as indústrias químicas de corantes prosperavam, e não só financeiramente, mas em conhecimento químico, como técnicas de separação, tratamentos, além de conhecimento teórico sobre as reações. O que abriu um leque para novos segmentos da indústria química. A indústria alemã de corantes de anilina, Bayer and Company, foi uma das primeiras a notar esse potencial e começar a investir na química medicinal, área com foco no estudo e produção química de medicamentos. Um dos químicos da companhia, Felix Hoffmann, estudou as propriedades do ácido salicílico, e foi visto que possuía atividade antitérmica, analgésica e anti-inflamatória. No entanto, o ácido salicílico, além de possuir um gosto extremamente amargo, também causava efeitos colaterais desagradáveis como irritação no estômago. Hoffmann tinha noção que os efeitos colaterais eram causados pelo grupo fenol da molécula de ácido salicílico, então, buscou métodos de reduzir esses efeitos colaterais, conservando as propriedades farmacológicas, e fez testes de um derivado do ácido salicílico, onde o grupo acetil, substitui o Hidrogênio da hidroxila do grupo fenólico (Figura 1). O ácido acetilsalicílico apresentou resultados positivos para os objetivos de Hoffmann, e em 1899 passou a ser comercializado pela companhia com o nome “Aspirina”. O sucesso comercial da Aspirina foi tão majestoso, que a companhia Bayer passou a ser conhecida como “a fabricante da aspirina”, o que marcou o direcionamento da empresa para o ramo da química medicinal e cativou o crescimento deste segmento da indústria química em todo o mundo (BAYER, 2022).

Figura 1 . Estrutura química do ácido acetil salicílico.

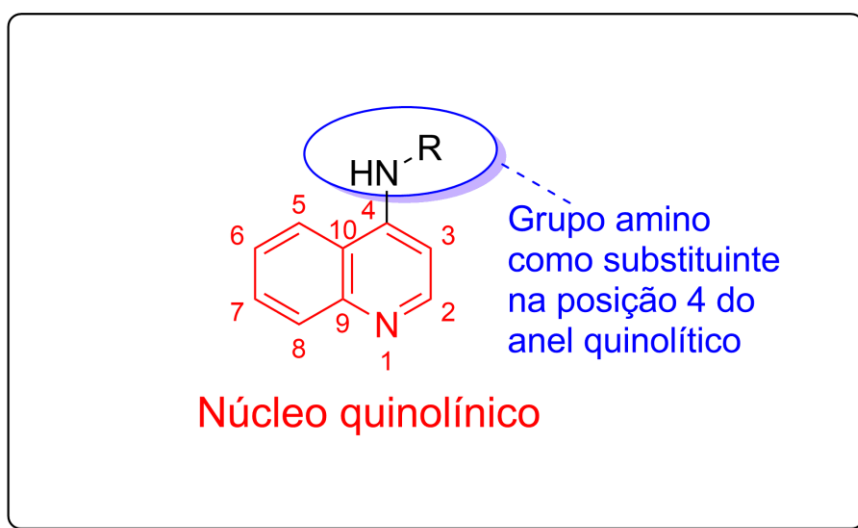


Fonte: Autor, 2024.

1.2 Aminoquinolínicos

Os aminoquinolínicos são compostos que contêm em sua estrutura química o núcleo quinolínico e pelo menos um grupo amino em um de seus substituintes. O núcleo quinolínico é uma estrutura composta por um anel benzeno condensado a um anel piridínico (Figura 2). Essa classe de compostos apresenta várias atividades farmacológicas (O'NEILL, 1998 e MACKENZIE, 1983), incluindo antimalárica (O'NEILL et al, 2006) antibacteriana (MALLEA et al, 2003), antifúngica (MONTROYA et al, 2016), antiviral (BOONYASUPPAYAKORN et al, 2014), anti-inflamatória (KUMAR, 2009 e SHINKAI, 2000), antitumoral (SOLOMON, 2009) e leishmanicida (REYNOLDS, 2013), todas relacionadas à presença do núcleo quinolínico. Os compostos dessa classe são considerados os fármacos antimaláricos mais importantes já utilizados na clínica (BOECHAT, 2014). A quinina foi a primeira quinolina a ser utilizada como medicamento de ação antimalárica, além de indiretamente ter sido a “faísca” para a evolução radical da área de síntese orgânica quando motivou Willam Perkin a tentar sintetizá-la. Mas no decorrer do tempo passou a ser menos utilizada com a confirmação de sua alta toxicidade e a resistência desenvolvida por cepas dos parasitos causadores da malária (*Plasmodium*) (FRANÇA et al, 2008).

Figura 2. Estrutura química básica de 4-aminoquinolínas.



Fonte: Autor, 2024.

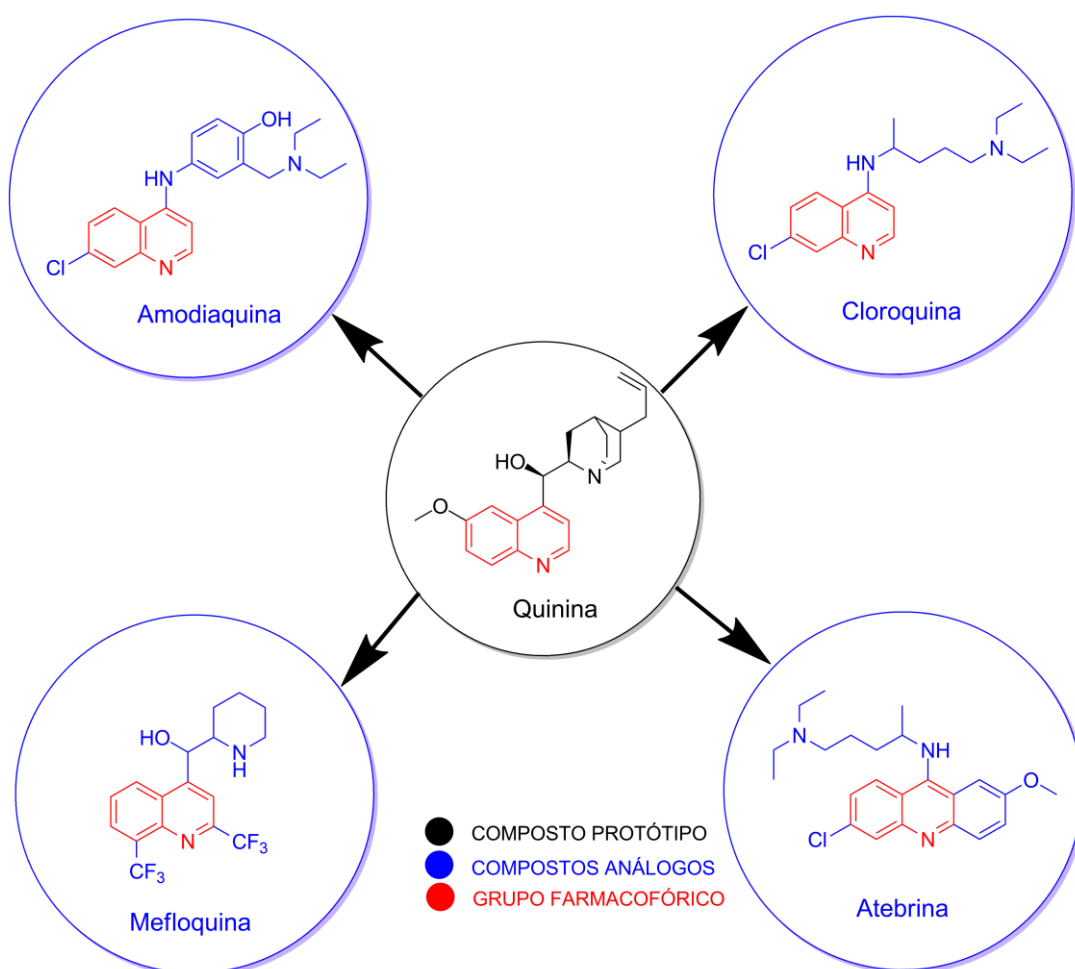
1.2.1 Compostos aminoquinolínicos na indústria farmacêutica.

Indústria farmacêutica é o conjunto de empresas que fabricam medicamentos éticos e de venda livre. Ainda é necessário reconhecer, que apesar do termo

“Indústria”, outros setores, sejam comerciais ou programas de pesquisa, estão envolvidos de forma significativa na indústria farmacêutica (SCHERER, 2000). Ciente disso, os próximos parágrafos discorrem sobre os compostos aminoquinolínicos na definição mais ampla de indústria farmacêutica.

Com a Quinina sendo cada vez menos utilizada, os pesquisadores viram a necessidade de sintetizar novos derivados quinolínicos análogos à Quinina, como a Atebrina, sintetizada e comercializada pela BAYER, “a fabricante da aspirina”. Compostos análogos são substâncias que se sustentam no mesmo grupo farmacofórico, alterando outras regiões da estrutura química do composto protótipo. Dentre os novos análogos sintéticos do quinina, foram surgindo os aminoquinolínicos, por exemplo, a Cloroquina (Figura 3), um dos medicamentos antimaláricos mais conhecidos e utilizados no mundo.

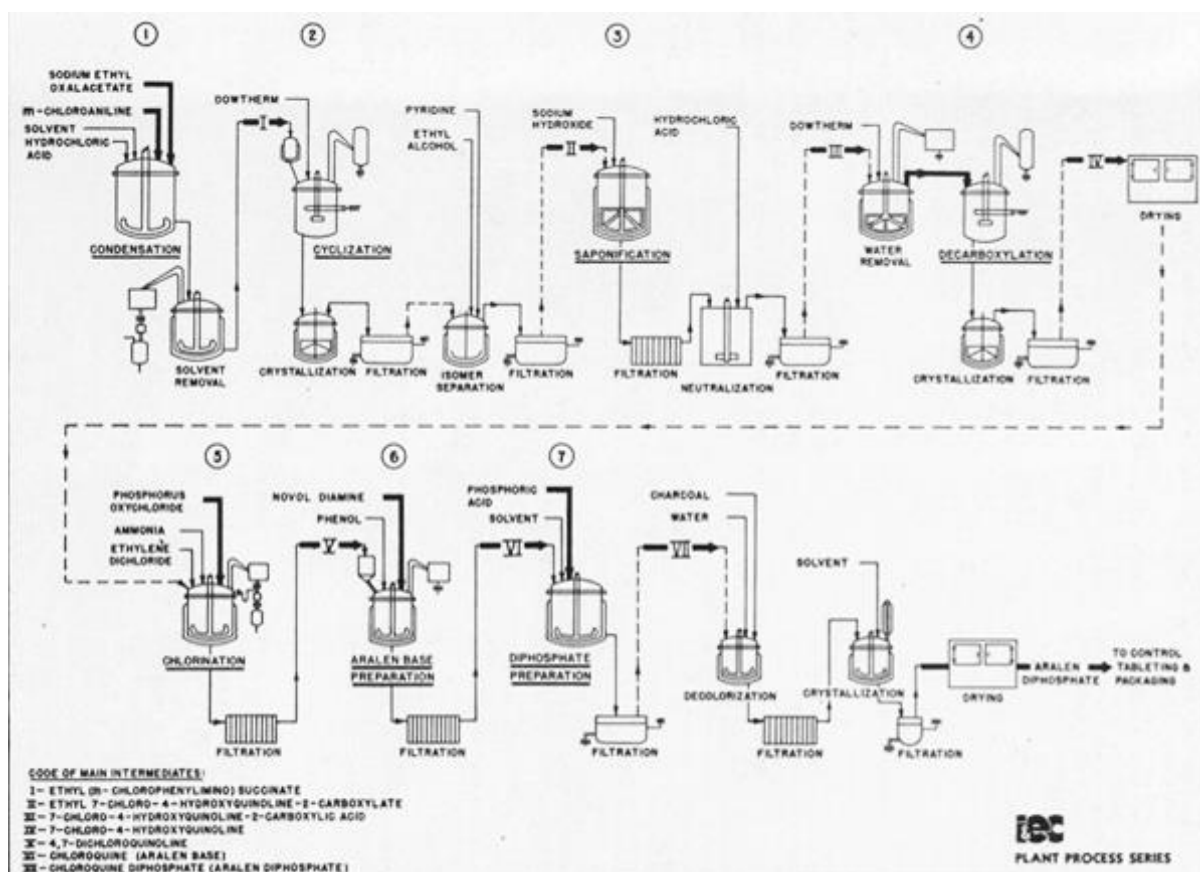
Figura 3. Quinina e alguns dos seus análogos.



Fonte: Autor, 2024.

Durante a segunda guerra mundial, a malária era um dos principais problemas enfrentados pelas divisões médicas das forças armadas. Ocorreram 500 mil casos de malária nas forças armadas dos Estados Unidos, e criou-se a necessidade de estabelecer um programa de quimioterapia de Malária, a partir daí, a indústria farmacêutica voltou os olhos para os análogos da Quinina (KENYON, 1949). Durante o programa, os norte-americanos sinterizaram o composto SN-7618, que já havia sido sintetizado pelos químicos alemães Andersag, Breitner e Jung em 1934, mas os americanos que testaram e comprovaram sua eficácia. O composto foi rebatizado como Cloroquina, que se tornou disponível para a população civil em 1946 e é até hoje comercializada (SILVA, 2020).

Figura 4. Fluxograma do processo industrial da produção de Cloroquina.



Fonte: KENYON, 1949.

A figura 4 descreve etapas do processo de produção industrial da Cloroquina, que de maneira resumida, inicia-se com a condensação de m-cloroanilina e oxalacetato de etila, formando um intermediário de succinato. Esse composto passa por ciclização para gerar um derivado quinolínico, seguido por uma etapa de

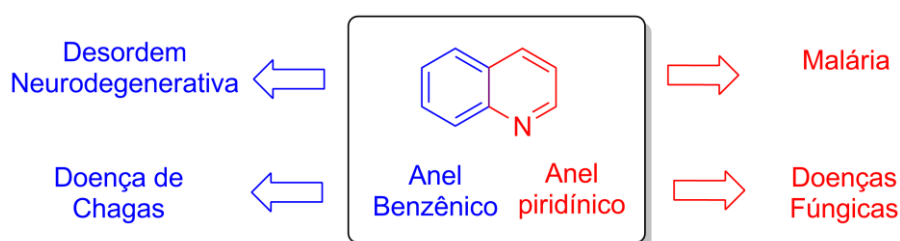
saponificação, convertendo o éster em ácido carboxílico. Posteriormente, ocorre a decarboxilação a temperaturas elevadas (240 °C), eliminando dióxido de carbono e resultando na 7-cloro-4-hidroxiquinolina. O próximo passo é a cloração, realizada com oxicloreto de fósforo em solvente adequado, produzindo 4,7-dicloroquinolina. Por fim, a cadeia lateral alifática é acoplada via substituição nucleofílica, formando a cloroquina base, que então é transformada em cloroquina difosfato através da reação com ácido fosfórico, cristalizando-se como o produto final

Estudos de (PULLMAN et al, 1947) comparando a Cloroquina com seu protótipo, a Quinina, mostraram que a Cloroquina eliminou cepas de parasitos *Plasmodium vivax* do sangue mais rapidamente, e aumentou o intervalo entre as recaídas, além de reduzir todos os efeitos colaterais. A cloroquina parecia então o medicamento aminoquinolínico perfeito, mas o parasito *Plasmodium*, especialmente o *falciparum* desenvolveu resistência devido ao uso profilático em larga escala. Nota-se, então, que a necessidade de criar novos compostos é recorrente, para combater a resistência, além melhorar os tratamentos e comercializar medicamentos mais seguros.

1.2.2 Relação Estrutura-Atividade

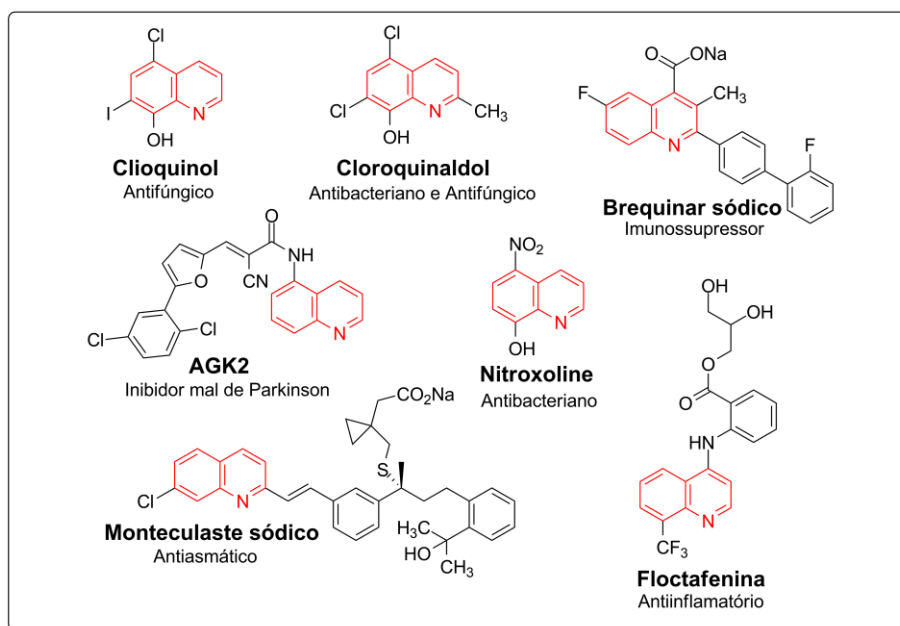
A importância do núcleo quinolínico é provada pelo volume de diferentes fármacos comercializados, que são obtidos por via sintética. Mas vale salientar que a atividade biológica dos compostos quinolínicos não depende única e exclusivamente do grupo farmacofórico (Figura 5), pois os seus substituintes desempenham um papel importante, conferindo diferentes tipos de potenciais ativos (PINHEIRO, 2010).

Figura 5. Núcleo quinolínico como grupo farmacofórico



Fonte: Adaptado de SANTOS SILVA, 2022.

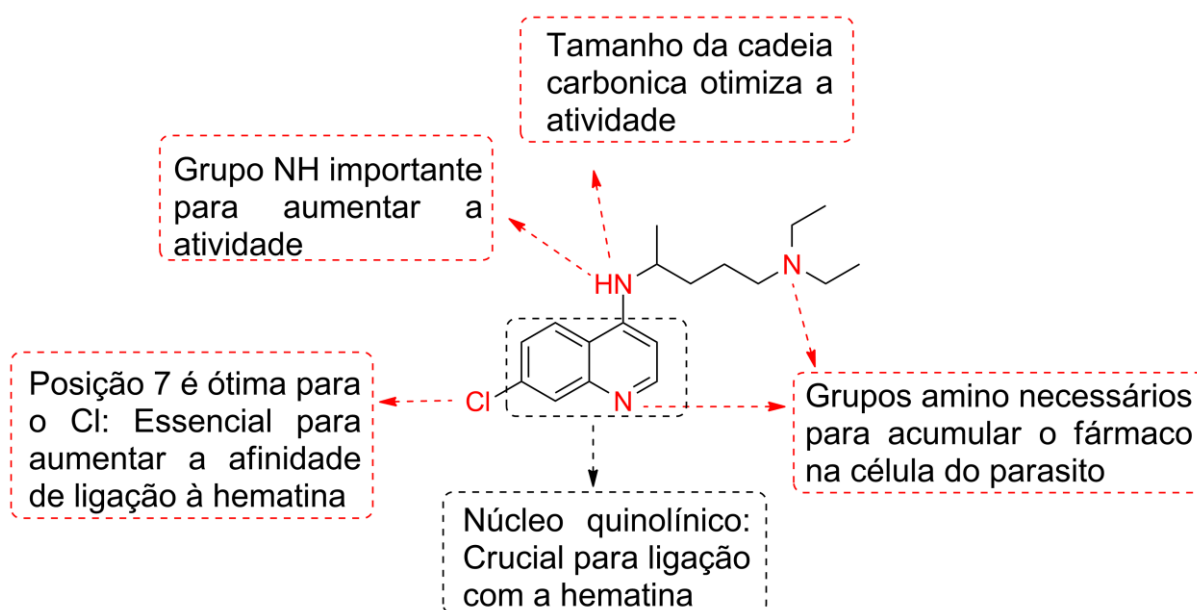
Figura 6. Diferentes atividades biológicas relacionadas ao núcleo quinolínico



Fonte: Adaptado de PINHEIRO, 2010.

Nota-se que os diferentes grupos funcionais e as diferentes posições, interferem na natureza e no potencial da atividade farmacológica. Vejamos a relação estrutura-atividade nos aminoquinolínicos, usando como exemplo, mais uma vez, a Cloroquina (Figura 7).

Figura 7. Relação estrutura-atividade da Cloroquina.



Fonte: Adaptado de RAVINDAR, 2023.

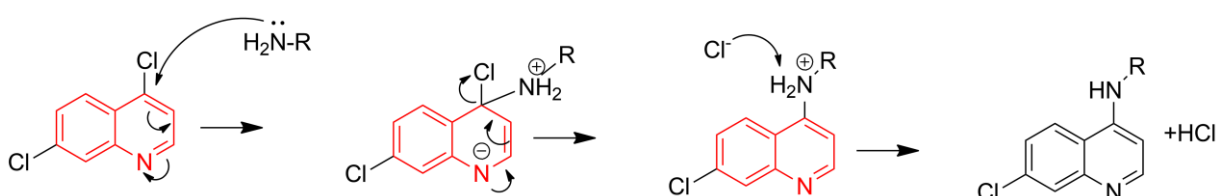
Ao se ligar fortemente à hematina livre, a cloroquina impede sua conversão em hemozoína, um pigmento cristalino biologicamente inerte. Esse bloqueio resulta no acúmulo de hematina solúvel, altamente tóxica para o *Plasmodium*, promovendo estresse oxidativo e danos às membranas do parasito. O acúmulo da cloroquina no vacúolo digestivo é crucial, pois é nesse compartimento ácido que ocorre a degradação da hemoglobina e a liberação da hematina. Sendo uma base fraca, a cloroquina se protona no vacúolo, tornando-se retida no local de ação, o que potencializa sua eficácia ao impedir a detoxificação do heme e culmina na morte do parasito.

Estudos de MANOHAR et al, (2014) acusam que a substituição do grupo NH por grupos S ou O, diminuem a atividade farmacológica, assim como a substituição do Cl na posição 7, por grupos Br, OCH₃, CH₃ ou CF₃. Além disso, foi observado que o comprimento ideal da cadeia carbônica para maximizar a atividade, é de 2 a 8 carbonos na cadeia principal.

1.2.3 Síntese de novos análogos com potencial atividade biológica

Como visto na figura 7 a cadeia lateral ligada ao núcleo quinolínico desempenha um papel fundamental na atividade biológica. As sínteses de novos compostos, geralmente buscam substituições nas posições C-4 e C-2 do anel quinolínico. Estudos apontam que a presença do átomo de cloro na posição C-4 torna o anel quinolínico bastante reativo para inclusão e exclusão de substituintes amina, levando a uma variedade de derivados 4-aminoquinolínicos com diferentes potenciais biológicos (TOCHE et al, 2010).

Figura 8. Mecanismo de reação de substituição nucleofílica em 4,7-Dicloroquinolina.

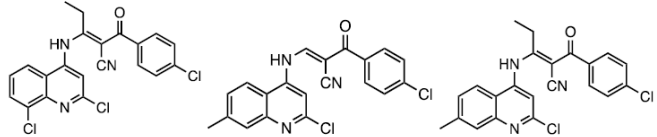
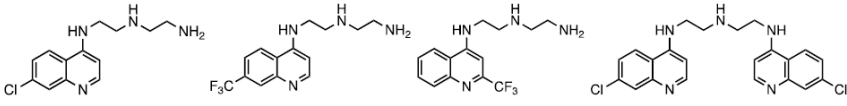
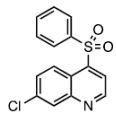
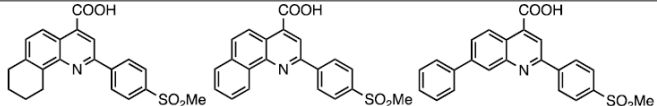


Fonte: Autor, 2023.

Os diferentes estudos demonstram que os substituintes na posição 4, podem potencializar diferentes atividades biológicas como mostra a figura 9, podendo ter

atividade antimicrobiana contra diferentes bactérias Gram positivas e Gram negativas, anti-inflamatória etc.

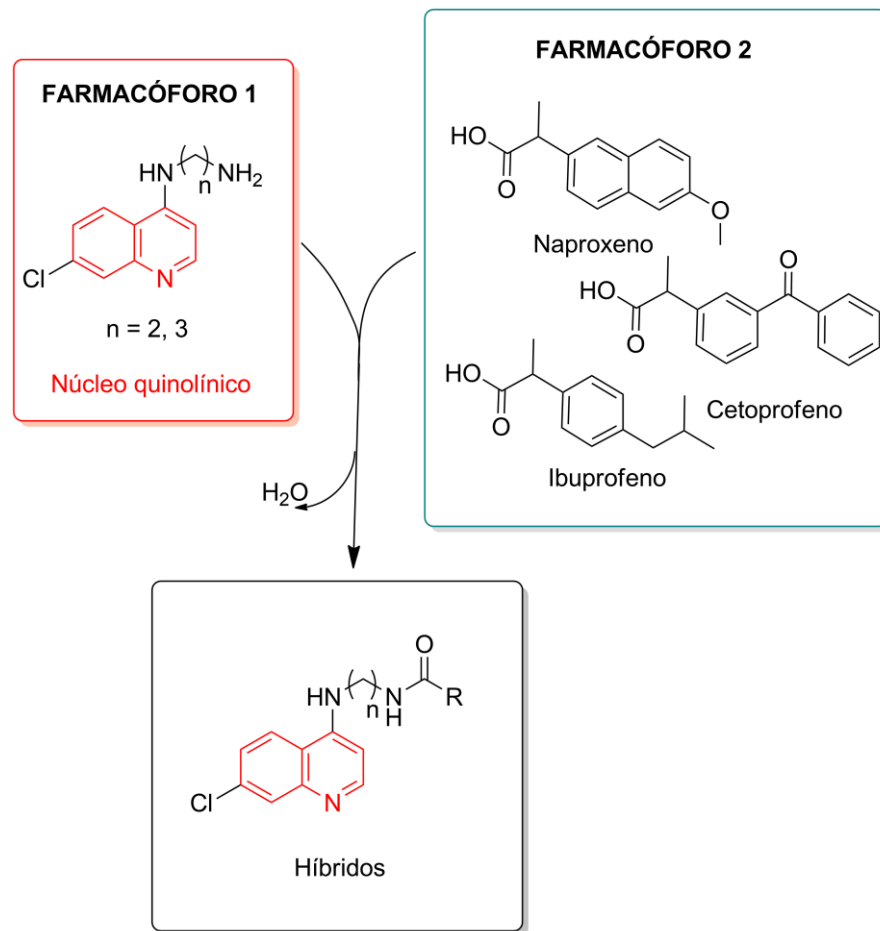
Figura 9. Derivados 4-aminoquinolínicos e atividades biológicas.

Autor	Atividade	Derivado
Toche e colaboradores (2016).	Atividade antimicrobiana	
De Meneses Santos e colaboradores (2010).	Atividade antinociceptiva e anti-inflamatória.	
Pinz e colaboradores (2017).	Atividade antinociceptiva e anti-inflamatória.	
Zarghi e colaboradores (2009).	Potentes inibidores da COX-2.	

Fonte: SILVA NETO, 2020.

A partir dos derivados 4-aminoquinolínicos, também é possível obter moléculas híbridas sintéticas. Moléculas híbridas são substâncias com dois ou mais grupos farmacofóricos distintos em sua estrutura química, não necessariamente agindo no mesmo alvo (MEUNIER, 2008). Alguns híbridos sintéticos têm o objetivo de potencializar a atividade contra um alvo específico, como os híbridos de quinolinas-pirimidinas que foram testados contra as cepas do *P. Falciparum* (SINGH et al, 2014). Quando um fármaco já possui uma atividade desejada, podem ser sintetizados a partir dele, híbridos para expandir a sua atuação, podendo agir em alvos distintos, como os híbridos de 4-aminoquinolínicos antimaláricos com anti-inflamatórios não esteroidais derivados do ácido propiônico, que podem ser sintetizados pelo método proposto por LEGGIO et al (2016), onde há a formação de amida a partir de uma amina primária e um grupo carboxila (Figura 10).

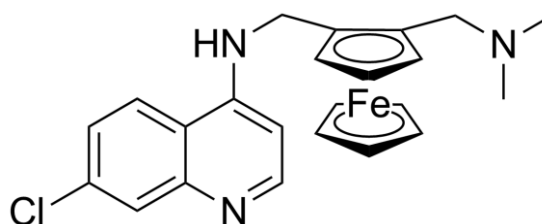
Figura 10. Síntese de híbridos 4-aminoquinilínicos com anti-inflamatórios.



Fonte: Autor, 2024.

Outra classe de compostos ativos sintéticos em que os aminoquinolínicos podem estar presentes, são os organometálicos. A ciência destes compostos cresceu imensamente nas últimas 3 décadas. Organometálicos são compostos que possuem grupos orgânicos que estão diretamente ligados a um metal, através de pelo menos 1 átomo de carbono (MEHROTRA, 2000). Um exemplo notável de aminoquinolínico organometálico, é o antimalárico Ferroquina (Figura 11).

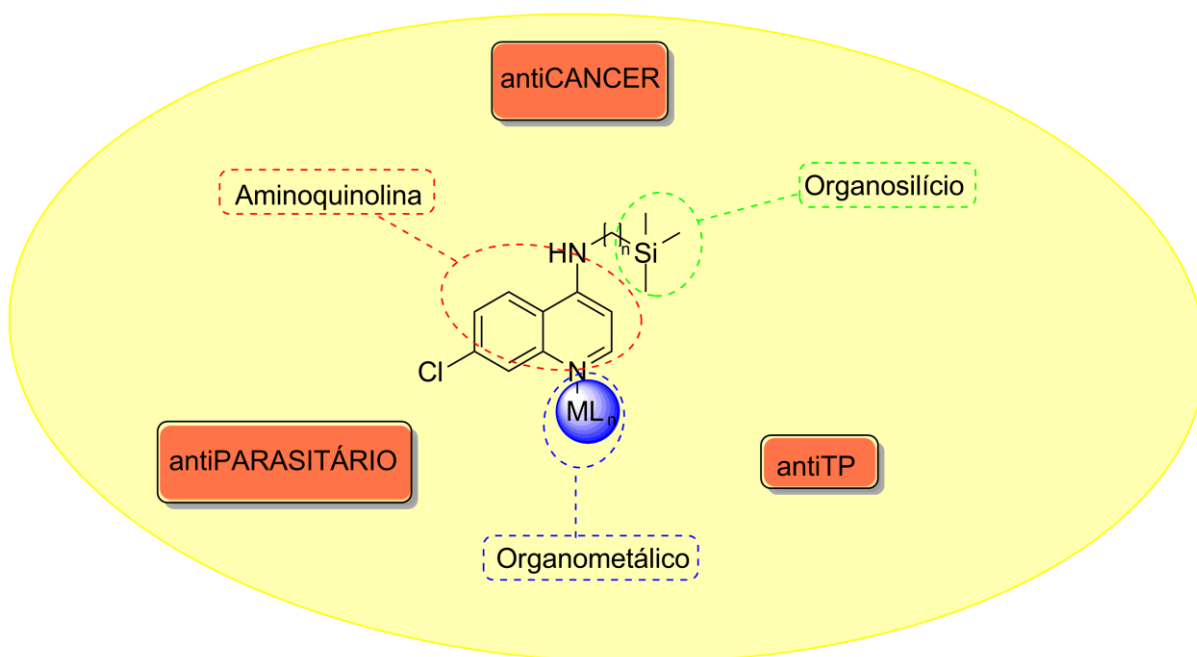
Figura 11. Estrutura química da Ferroquina.



Fonte: Autor, 2024.

Estudos de Li e colaboradores (2013) avaliaram a atividade de novos aminoquinolínicos ligados a fragmentos de organossilício. A atividade antimalárica foi semelhante à da Cloroquina, além de terem demonstrado resultados promissores na terapia de certos tipos de câncer.

Figura 12. Relação estrutura-atividade de aminoquinolinas-organossilício.



Fonte: Adaptado de LI et al, 2013.

Notada a importância dos aminoquinolínicos no desenvolvimento da indústria farmacêutica, o presente trabalho foi desenvolvido visando a síntese de novos aminoquinolínicos e moléculas híbridas com potencial atividade biológica.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Sintetizar e avaliar o efeito biológico de novos compostos 4-aminoquinolínicos.

2.2 Objetivos específicos

Sintetizar derivados de 4-aminoquinolínicos;

Sintetizar híbridos a partir dos 4-aminoquinolínicos;

Avaliar o potencial biológico dos compostos sintetizados;

Comparar com os fármacos industrializados, especialmente a Cloroquina.

3. METODOLOGIA

3.1 Reagentes e solventes

Quadro 1. Lista de reagente e solventes e suas respectivas fórmulas moleculares.

Reagentes e Solventes	Formula molecular
1,3-Diaminopropano	C ₃ H ₁₀ N ₂
4,7-Dicloroquinolina	C ₉ H ₅ Cl ₂ N
Acetato de etila	C ₄ H ₈ O ₂
Butil Lítio	C ₄ H ₉ Li
Cetoprofeno	C ₁₆ H ₁₄ O ₃
Cloreto de tionila	SOCl ₂
Dietilamina	C ₄ H ₁₁ N
Etanol	C ₂ H ₆ O
Etilamina	C ₂ H ₇ N
Etilenodiamina	C ₂ H ₈ N ₂
Fenol	C ₆ H ₆ O
Hidróxido de sódio	NaOH
Ibuprofeno	C ₁₃ H ₁₈ O ₂
Iodeto de cobre	CuI
Metanol	CH ₃ OH
Naproxeno	C ₁₄ H ₁₄ O ₃
Paraformaldeído	CH ₂ O
Propargilamina	C ₃ H ₅ N
Tetrahidrofurano	C ₄ H ₈ O
Trietilamina	C ₆ H ₁₅ N

Fonte: Autor, 2024.

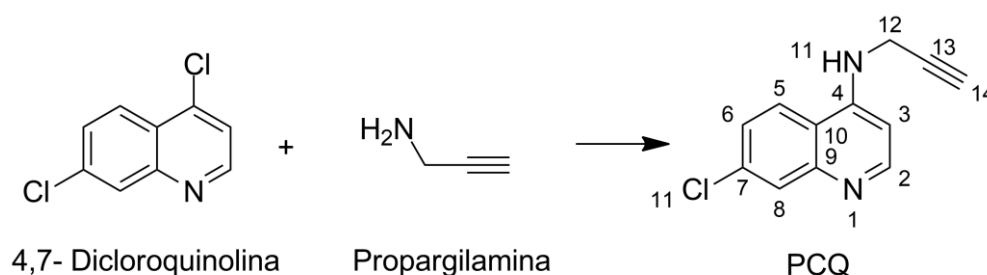
3.2 Procedimento de síntese

Todas as reações de síntese dos compostos aminoquinolínicos foram realizadas no laboratório do grupo de Catálise e Reatividade Química (GCaR), assim como as caracterizações por espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR). As caracterizações dos compostos por RMN, foram realizadas no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear (NAPRMN) do IQB/Ufal. Os testes biológicos foram realizados pelo Laboratório de Farmacologia e Terapêutica Experimental (LAFTE) da UFBA, onde se avaliou *In vitro*, a citotoxicidade e a capacidade de inibição da produção de nitrito.

3.2.1 Síntese do 7-cloro-*N*-(prop-2-in-1-il)-quinolin-4-amina (PCQ)

A síntese da PCQ foi baseada na metodologia proposta por Thi et al, (2008). Em um balão de 100 mL foram adicionados 4,7-dicloroquinolina (7,6 mmol) e fenol (76 mmol) sob agitação e refluxo por 1 h. Em seguida, foi adicionada a propargilamina (15,2 mmol). O sistema foi deixado sob agitação e refluxo por mais 4h. Ao final do período, a mistura foi esfriada até a temperatura ambiente e 30 mL de uma solução aquosa de NaOH 15% (m/v) foi adicionada à mistura reacional, formando-se um precipitado amarelo. O sólido foi recuperado por filtração, solubilizado em metanol (30 mL) e novamente precipitado em água destilada (30 mL). Este procedimento feito repetido por mais duas vezes. Ao final, o sólido obtido foi seco a vácuo por 24h, chegando-se a um sólido amarelo claro.

Figura 13. Síntese do PCQ



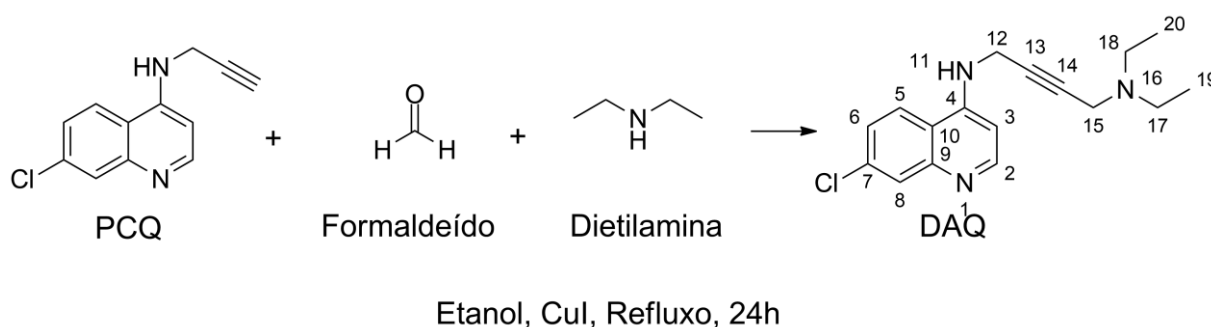
Fenol, refluxo, 4h

Fonte: Autor, 2024.

3.2.2 Síntese do *N*¹-(7-cloroquinolin-4-il)-*N*⁴,*N*⁴-dietil-but-2-ino-1,4-diamina (DAQ)

A partir do PCQ, são feitas novas reações para sintetizar outros compostos como o DAQ (Figura 15). A síntese do DAQ foi baseada na metodologia proposta por Ebeling et al. (2002) com modificações. Em um balão de 50 mL foi adicionada uma solução aquosa de dietilamina a 50% (v/v, 18,55 mmol); depois foram acrescentados 6 mmol de paraformaldeído. A mistura foi deixada em agitação por 1h. Em um segundo balão, foi preparada uma solução de 4,62 mmol de PCQ em 20 mL de etanol, e adicionado 0,06 mmol de CuI. Após 1 h de tempo reacional no primeiro balão, as duas soluções foram misturadas em um único balão, deixado sob agitação e refluxo por 24h. Após esse período, a solução foi filtrada sob celite e o filtrado seco em evaporador rotatório. Para purificação, o sólido é solubilizado em etanol, recristalizado em hexano e novamente filtrado.

Figura 14. Síntese do DAQ.



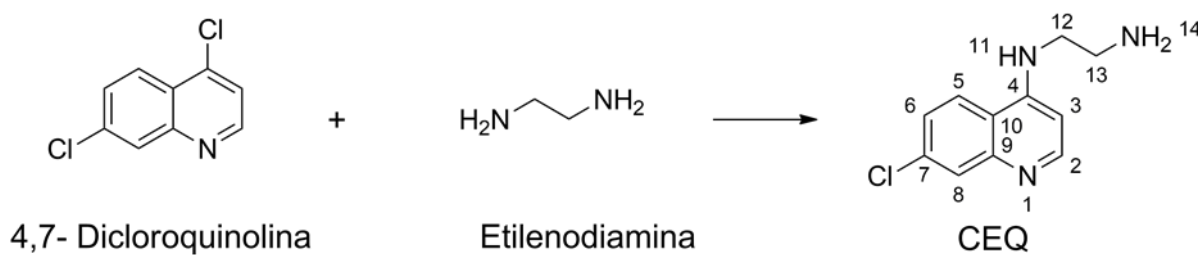
Fonte: Autor, 2023.

3.2.3 Síntese dos intermediários para hibridização

A síntese do *N*¹-(7-cloroquinolin-4-il)etano-1,2-diamina (CEQ) e *N*¹-(7-cloroquinolin-4-il)propano-1,3-diamina (DAPQ), Figuras 16 e 17, respectivamente, foi baseada na metodologia de Rudrapal et al (2013) com modificações. Em um balão de 100 mL foram introduzidos 4,7-dicloroquinolina (5 mmol), mais etilenodiamina (50 mmol) para a síntese de CEQ e 1,3-diaminopropano (50 mmol) para a síntese de DAPQ. Estas misturas reacionais foram aquecidas a 80 °C por 1 h, sem agitação, até completa solubilização. Em seguida, as temperaturas dos sistemas foram elevadas para 130 °C e deixadas sob agitação por 6 h. As misturas reacionais foram resfriadas à temperatura ambiente e basificadas com NaOH_(aq) (10% m/v, 3 mL). Houve a

formação de precipitados amarelos que foram lavados com mais solução de NaOH e água destilada; seguido de filtração e secagem em alto vácuo.

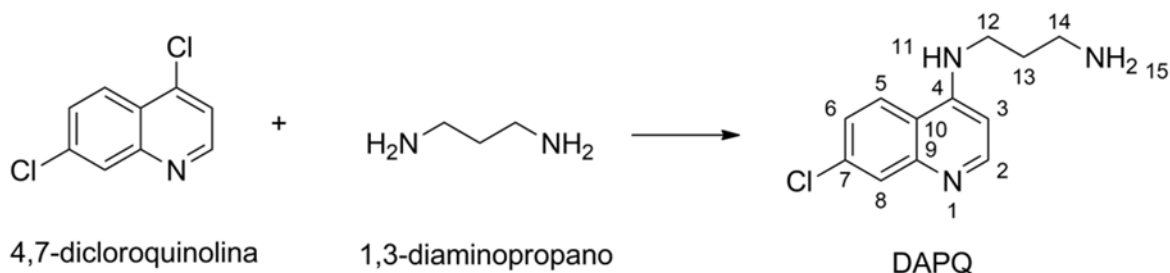
Figura 15. Síntese do CEQ.



Agitação, 230 °C, 6h, NaOH

Fonte: Autor, 2023.

Figura 16. Síntese do DAPQ.



Agitação, 130 °C, 6h, NaOH

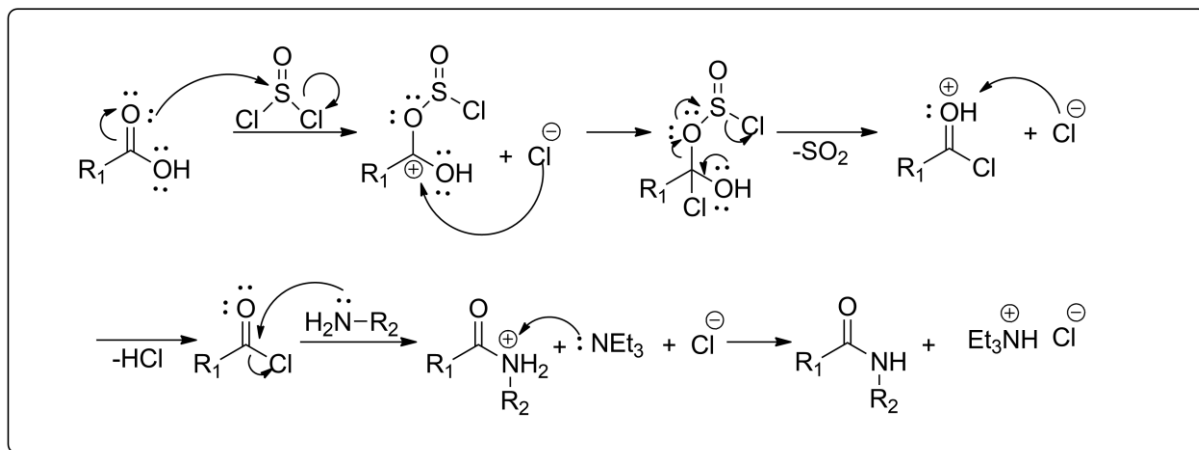
Fonte: Autor, 2023.

3.2.4 Síntese dos híbridos

Os compostos amino quinolínicos e os anti-inflamatórios não esteroidais, denominados neste trabalho de farmacóforos 1 e 2 respectivamente, foram submetidos à reação de hibridização seguindo a metodologia *one-pot* descrita por Leggio et al (2016), onde há a formação de amida a partir de uma amina e um grupo carboxila (Figura 10). Em um balão de fundo redondo, foi adicionado 1 mmol de farmacóforo 2 e solubilizado em \approx 10 mL de Diclorometano. Em seguida, foram adicionados 1 mmol de farmacóforo 1, 3 mmol de Trietilamina e 1 mmol de Cloreto de tionila. A reação foi agitada por 6 h a temperatura ambiente. Após a reação, a solução

orgânica foi lavada com salmoura, o solvente foi removido em evaporador rotatório e secagem em alto vácuo. O mecanismo reacional pode ser visto na figura 17.

Figura 17. Mecanismo de reação proposto para formação de amidas utilizando cloreto de tionila e trietilamina.



Fonte: Autor, 2024.

3.3 Análises e Caracterizações

Os compostos foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear utilizando o Espectrômetro Bruker Avance 400, operando na frequência de 400,130 MHz para RMN de ^1H . As amostras foram preparadas tomando alíquotas de 10 mg de cada composto solubilizadas em 0,6 mL de solvente deuterado (Clorofórmio para os híbridos e Metanol para CEQ, DAQ, DAPQ e PCQ) e utilizou-se o Tetrametilsilano (TMS) como referência. Os híbridos tiveram como caracterização complementar, espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), com o equipamento Shimadzu IRSpirit-T utilizando o acessório QATR-S, com amostras sólidas de aproximadamente 10 mg, e software configurado com 16 de resolução e 65 de scans. As análises termogravimétricas foram feitas em equipamento da TA Instruments, usando nitrogênio como gás inerte de arraste a 50 mL/min, e ar sintético para atmosfera oxidante também a 50 mL/min; com rampa de aquecimento de 10 °C/min, e temperatura máxima de 700°C. Em paralelo as TGA's foram feitas análises de DSC (Differential Scanning Calorimetry).

3.3.1 Avaliação biológica

As substâncias foram diluídas em DMSO 5% para formar uma solução mãe na concentração de 10 mM (para diluições posteriores). As substâncias foram testadas nas concentrações de 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50, 100 e 200 μ M nos ensaios de citotoxicidade; em concentrações distintas entre os compostos, na faixa de 3,125-100 μ M, na avaliação da inibição da produção de NO. Na cultura de células foram utilizados macrófagos da linhagem J774.A1. As células foram cultivadas em garrafas para cultura de células, em meio DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium), suplementado com 10% de soro bovino fetal (SBF) e 1% de uma solução antibiótica Pen-Strep® (Gibco, EUA). As células foram mantidas em incubadoras com atmosfera de 5% de CO₂ a 37 °C. Para contagem, as células foram desaderidas com tripsina (0,5%), e posteriormente centrifugadas por 5 minutos, a 1500 rpm, 4° C, e coradas com azul de tripan para contagem em câmara de Neubauer para diluição e plaqueamento subsequentes (Espírito-Santo et al., 2017). As células foram plaqueadas em placas de cultura de 96 poços a 2×10^5 células por 0,2 mL por poço. Por fim, os macrófagos foram submetidos ao protocolo de determinação de citotoxicidade e produção de óxido nítrico, conforme descrito a seguir.

Na avaliação de citotoxicidade dos compostos, os Macrófagos (2×10^5 células/poço) foram incubados em placas de 96 poços, em meio DMEM suplementado com 10% de SBF e 1% de uma solução antibiótica Pen-Strep® (Gibco, EUA), em triplicatas e estimulados ou não com lipopolissacarídeo (LPS 500 ng/mL, *Escherichia coli* sorotipo 0111:B4, Sigma-Aldrich®) e intérféron gama (IFN- γ ; 5 ng/mL, Sigma-Aldrich®). As células foram mantidas em estufa a 37 °C e 5% CO₂, *overnight* para adesão à placa. As substâncias, ou veículo, foram adicionadas às placas em sete concentrações variando de 3,125 a 200 μ M em triplicata, e as placas foram incubadas por 72 horas. Foram adicionados 20 μ L/poço de Alamar Blue (Invitrogen, Carlsbad, CA) durante 6 horas. As leituras colorimétricas foram realizadas a 570 e 600 nm. Tween 20® PA (50 μ L; Sigma-Aldrich®) foi utilizado como controle positivo (Opretzka et al., 2019).

Para a determinação dos níveis de oxido nítrico, as células foram semeadas em placas de 96 poços (2×10^5 células/poço) em meio DMEM suplementado com 10% de SBF e 1% de uma solução antibiótica Pen-Strep® (Gibco, EUA), durante 2 h a 37 °C e 5% CO₂. As células foram estimuladas com LPS (500 ng/mL) + IFN- γ (5 ng/mL) na

presença dos compostos em diferentes concentrações não citotóxicas (3,125 a 100 μM), veículo ou dexametasona (padrão ouro, 10 μM), e incubadas a 37°C. Os sobrenadantes livres de células foram coletados 24 horas após para quantificação de nitrito. A quantificação de nitrito nas amostras, indicativo dos teores de óxido nítrico, foi realizada pelo método de Griess (GREEN, 1982). A absorbância foi determinada em leitor de ELISA (Spectramax), com filtro de 570 nm. As análises foram realizadas no Software Softmax 4.3.1. Os resultados foram expressos em μM de nitrito, tendo por base uma curva padrão de nitrito de sódio com concentração inicial de 400 μM (ESPÍRITO-SANTO et al., 2017).

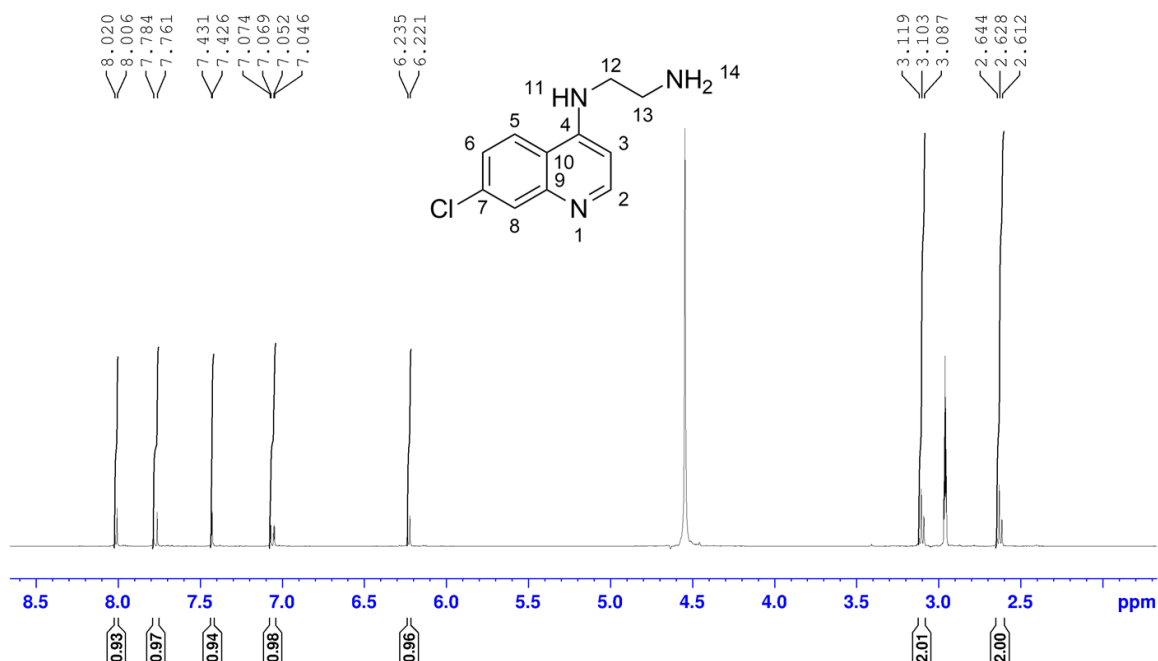
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.

Neste trabalho de conclusão de curso, foram obtidos compostos aminoquinolínicos e moléculas híbridas potencialmente anti-inflamatórias através de estratégias de síntese baseadas em substituição nucleofílica. Foi possível observar que os compostos foram formados pela caracterização por RMN, onde é possível notar os sinais dos hidrogênios aromáticos do anel quinolínico nos deslocamentos químicos entre 6 ppm a 9 ppm em todos os espectros. Além disso, as cadeias laterais inseridas na posição 4 do anel em cada composto tem seus hidrogênios observados nos deslocamentos químicos entre 0,89 ppm a 5 ppm.

4.1 Caracterização dos compostos 4-aminoquinolínicos

No espectro do composto CEQ (Figura 18) é notável os tripletos com os deslocamentos 2,6 e 3,1 ppm, característicos dos hidrogênios das posições 13 e 12, respectivamente; os hidrogênios das posições 11 e 14 são de difícil visualização, pois as aminas têm tendência a trocar o hidrogênio pelo deutério do solvente, mas os deslocamentos químicos e as integrais dos hidrogênios das posições 12 e 13 são evidências da formação do composto, junto aos picos característicos dos aromáticos.

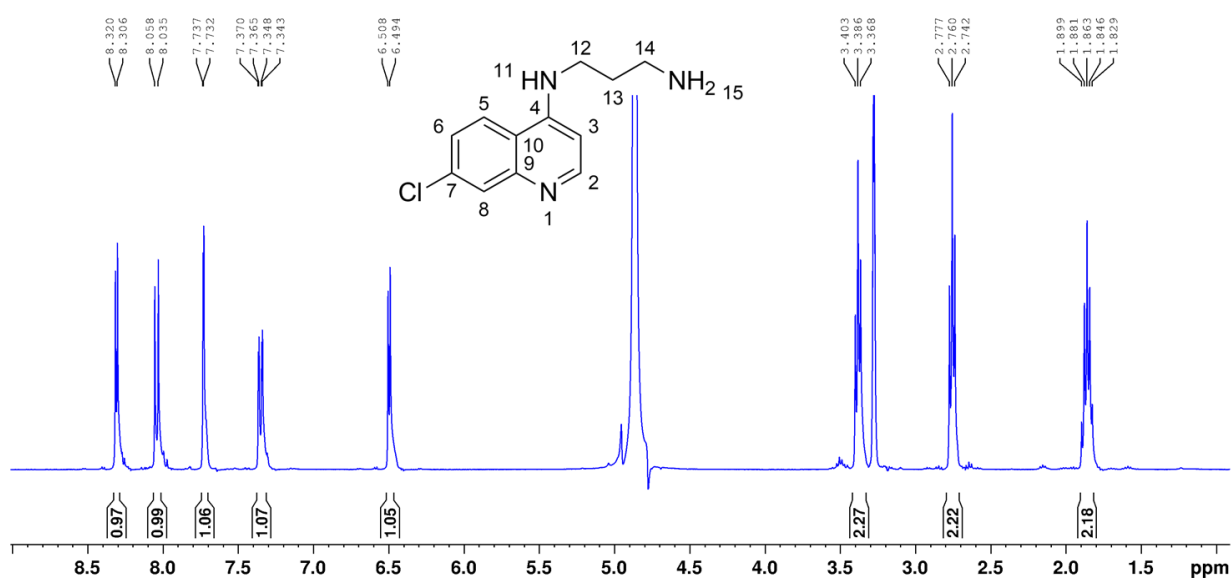
Figura 18. Espectro RMN ^1H do composto CEQ em MeOD.



Fonte: Autor, 2024.

No espectro do DAPQ (Figura 19), assim como no CEQ, é notável os sinais dos aromáticos, e referente a cadeia lateral, nota-se que o primeiro sinal, com deslocamento 1,8 ppm é referente aos hidrogênios mais blindados, ou seja, os hidrogênios da posição 13, seguido pelo tripleto com deslocamento em 2,7 ppm, referentes ao hidrogênio da posição 14; em 3,3 ppm há outro tripleto referente ao hidrogênio da posição 12. É fácil ver que o espectro confirma a formação do composto, no entanto, nota-se que há algumas inconformidades, provavelmente devido à presença de água ou algum contaminante, por esse motivo, os compostos foram solubilizados em uma pequena quantidade de Diclorometano, precipitados em banho de gelo com hexano, em seguida o excesso de hexano foi extraído com uma micropipeta, e o restante do solvente foi extraído em rota evaporador, as amostras então foram secas em alto vácuo.

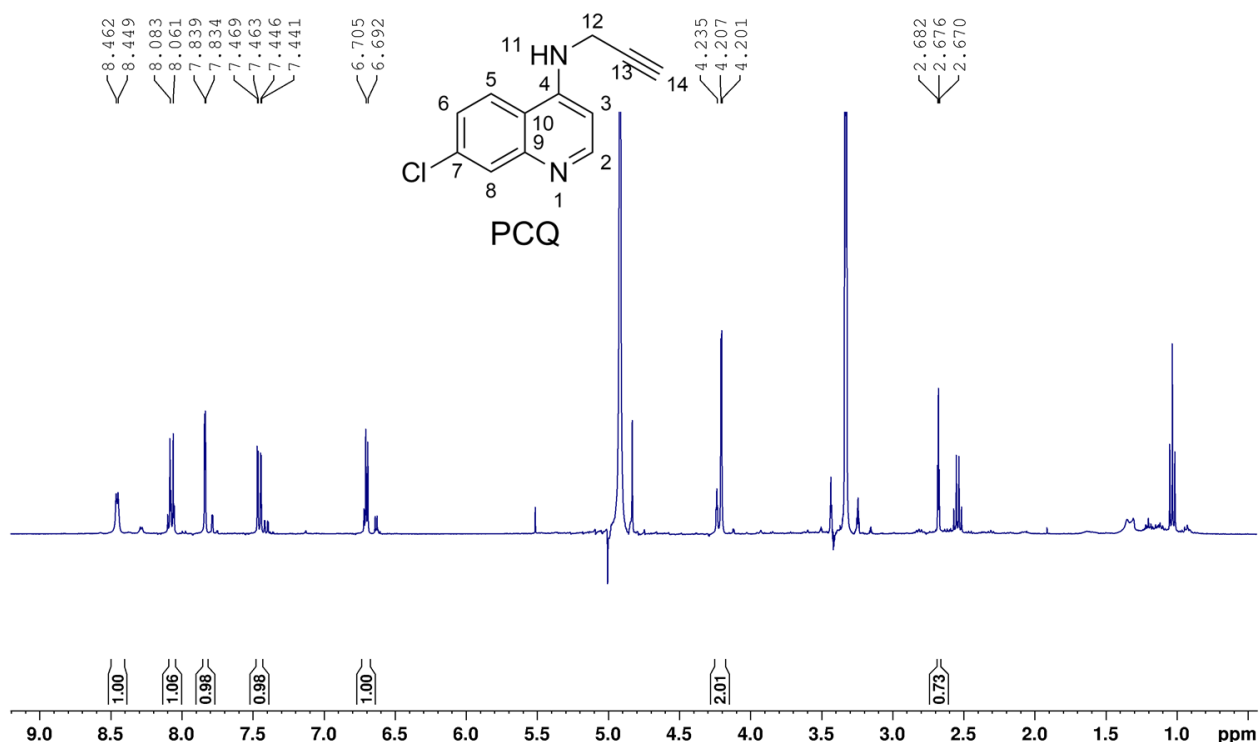
Figura 19. Espectro RMN ^1H do composto DAPQ em MeOD.



Fonte: Autor, 2024.

No espectro do PCQ nota-se um tripleto no deslocamento químico 2,67 ppm, referente ao hidrogênio da posição 14 (Figura 20); o tripleto em 4,20 ppm é característico dos hidrogênios da posição 12, os valores de integração condizem com a estrutura.

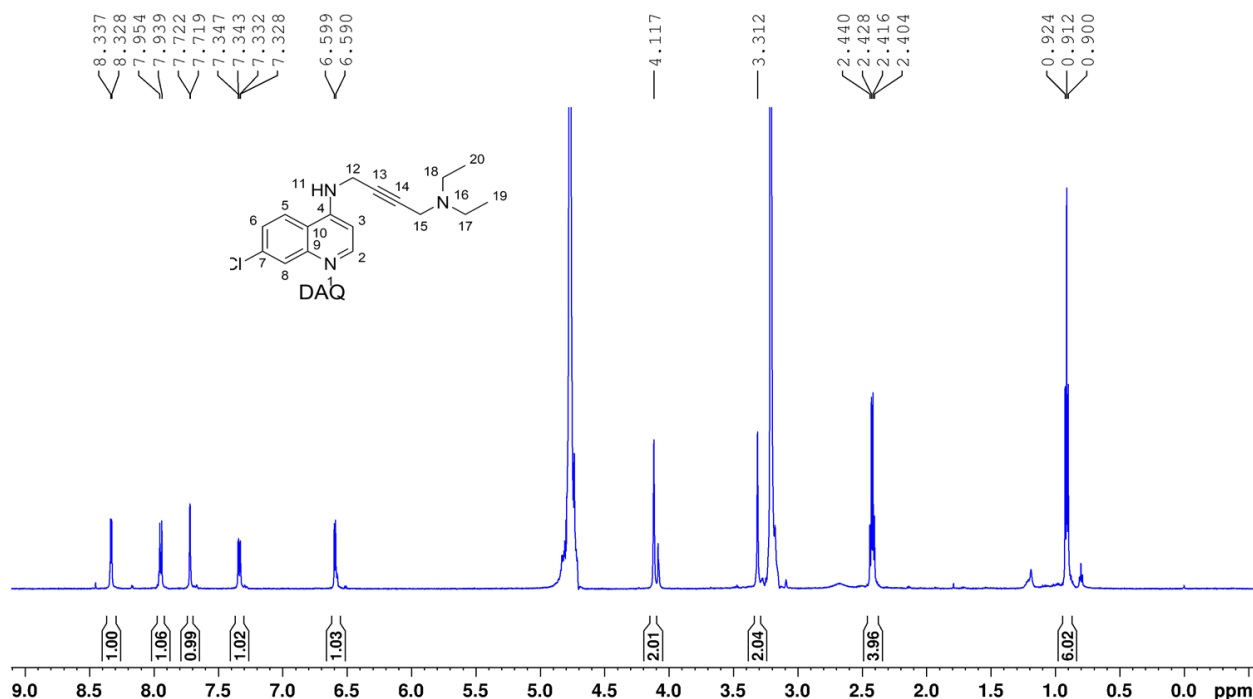
Figura 20. Espectro RMN ^1H do composto PCQ em MeOD.



Fonte: Autor, 2024.

Para a cadeia lateral do DAQ, nota-se o tripleto na região mais próxima ao TMS (0,9 ppm), sinal característico nos hidrogênios das posições 19 e 20 (Figura 21), as duas etilas foram espectroscopicamente equivalentes, por esse motivo os 6 hidrogênios têm o mesmo deslocamento químico. Calculando a integral foi possível confirmar a presença de 6 hidrogênios; o quadrupeto no deslocamento 2,4ppm foi referente aos hidrogênios das posições 17 e 18, e pelo mesmo motivo dos hidrogênios terminais, esses também são equivalentes. A integral confirmou a presença de 4 hidrogênios na região; os singletos com deslocamento 3,3ppm e 4,1ppm são característicos dos hidrogênios das posições 12 e 15, e as integrais confirmam 2 hidrogênios para cada.

Figura 21. Espectro RMN 1H do composto DAQ em MeOD..



Fonte: Autor, 2024.

4.2 Caracterização dos híbridos

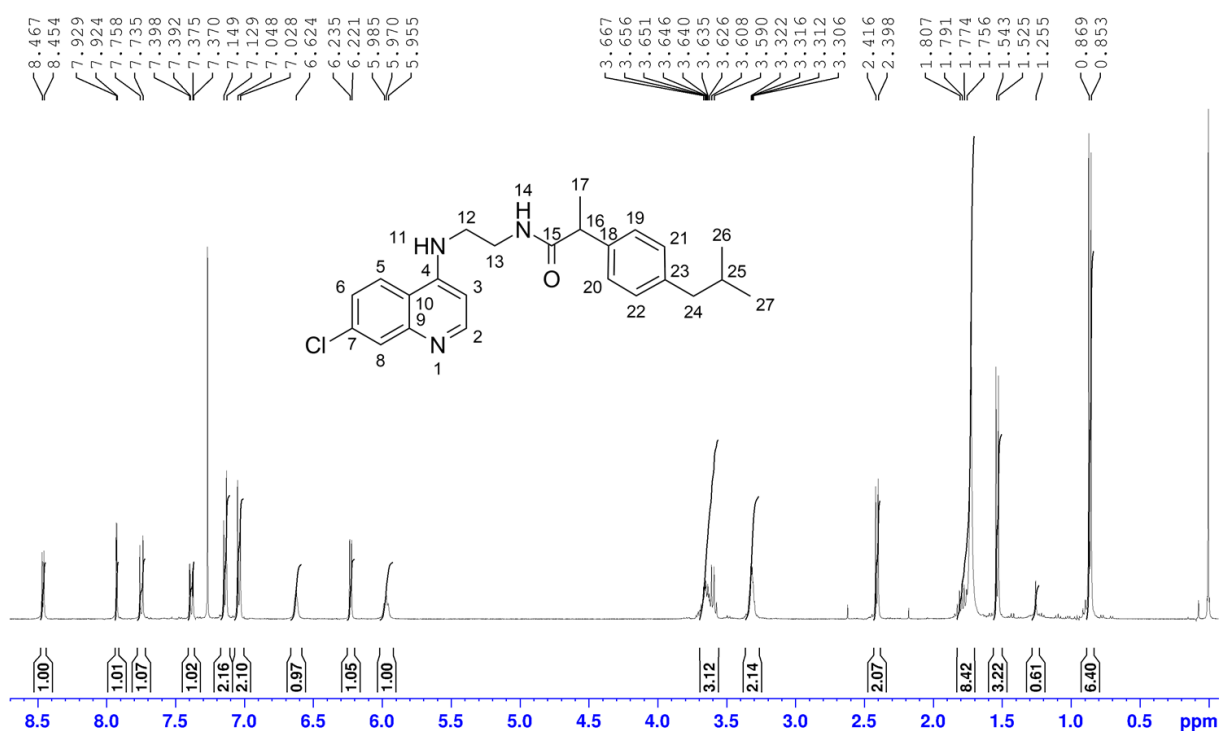
Os híbridos (ICEQ, IDAPQ, NCEQ, NDAPQ) tiveram suas estruturas químicas confirmadas por RMN e FTIR, e foram submetidos a testes biológicos de citotoxicidade e potencial anti-inflamatório. Algumas características físico-químicas foram identificadas por TGA e DSC.

4.2.1 Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN são apresentados nas figuras 22 a 27. Nos deslocamentos químicos entre 6,4 e 8,4 ppm, estão os picos provenientes dos hidrogênios dos aromáticos, isto inclui o núcleo quinolínico e os fragmentos dos anti-inflamatórios. Os picos com deslocamento entre 0,8 e 4,0 ppm são provenientes dos hidrogênios ligados aos carbonos alifáticos, também é possível observar alguns picos entre 4,0 e 6,3 ppm dos hidrogênios dos grupamentos amina. A partir dos espectros, foi possível visualizar que houve a formação dos híbridos através de alguns sinais característicos, como no caso do ICEQ (Figura 22), nos deslocamentos 6,6; 7,3; 7,7; 7,9 e 8,4; estão os picos provenientes dos aromáticos no anel quinolínico, enquanto

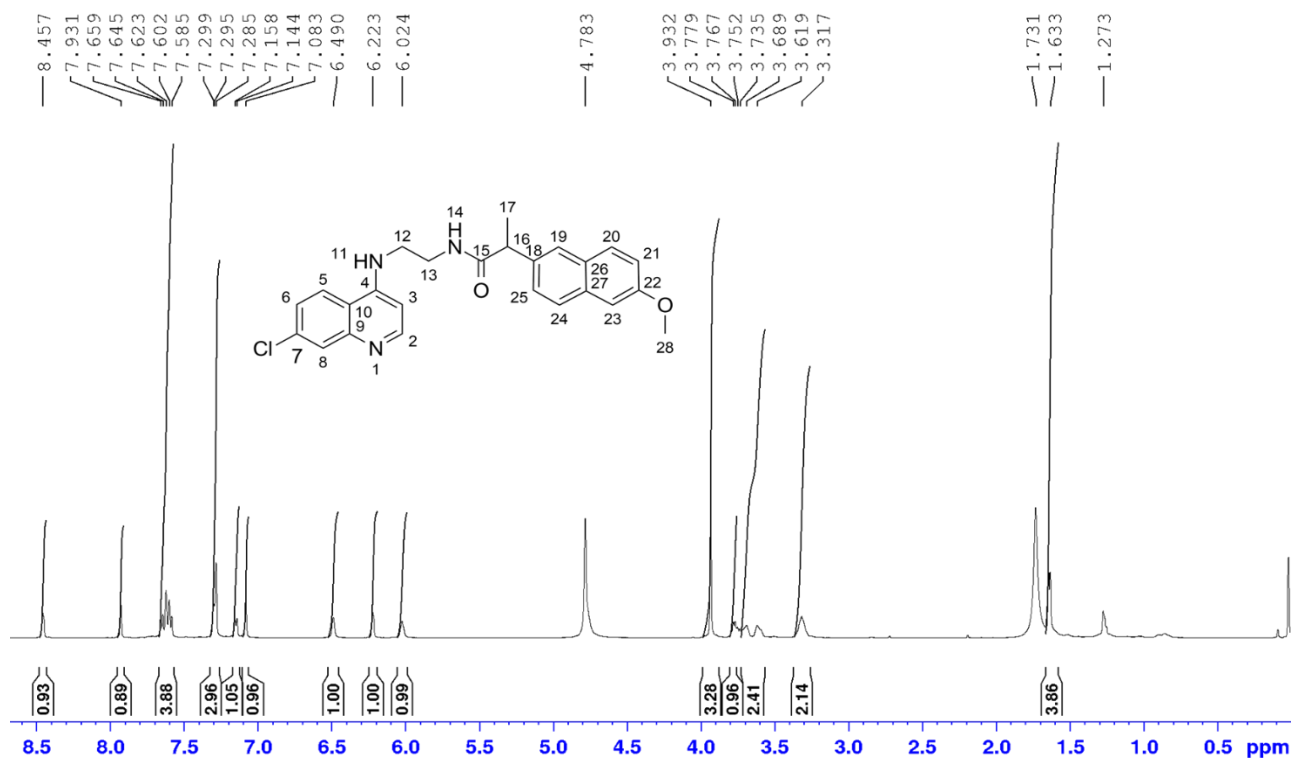
os picos com deslocamento 7,0 e 7,1 ppm são provenientes dos fragmentos aromáticos do farmacóforo 2 (ibuprofeno), as integrais estão de acordo com a especulação, sendo 2 hidrogênios aromáticos para cada sinal do fragmento de ibuprofeno. Nos deslocamentos 5,9 e 6,2 ppm estão os sinais provenientes das “aminas”, que apesar de serem considerados como sinais de difícil visualização, podem ser notadas a depender do solvente utilizado, as integrais apontam a presença de apenas 1 hidrogênio em cada, confirmando que a amina terminal reagiu formando o grupo amida. Em 0,8 ppm está o duplete referente as metilas terminais do fragmento de ibuprofeno, e a integral confirma a presença dos 6 hidrogênios. Em 1,5 ppm está o duplete referente a metila (Carbono 17). 2,3; 3,3 e 3,6 ppm estão os hidrogênios dos grupos CH₂.

Figura 22. Espectro RMN 1H do composto ICEQ em CDCl₃.

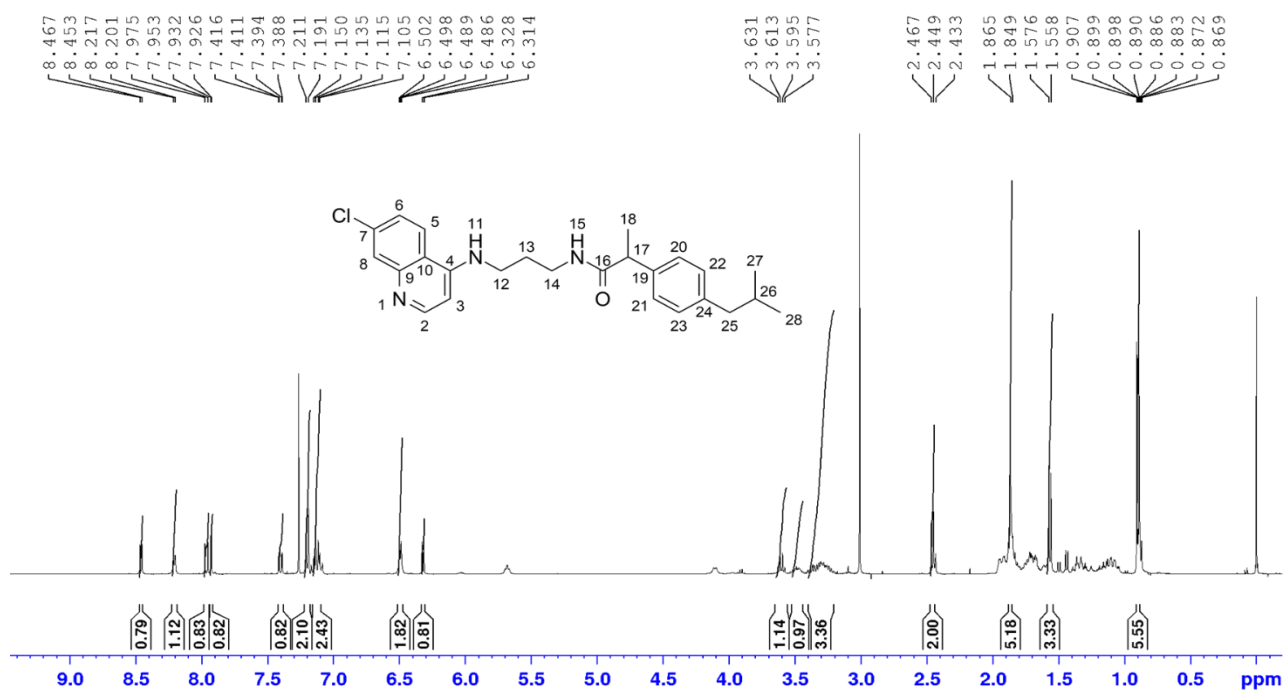


Fonte: Autor, 2024.

A interpretação dos espectros subsequentes das moléculas híbridas segue princípios análogos ao que foi discutido detalhadamente acima, e os resultados corroboram para a confirmação das estruturas planejadas.

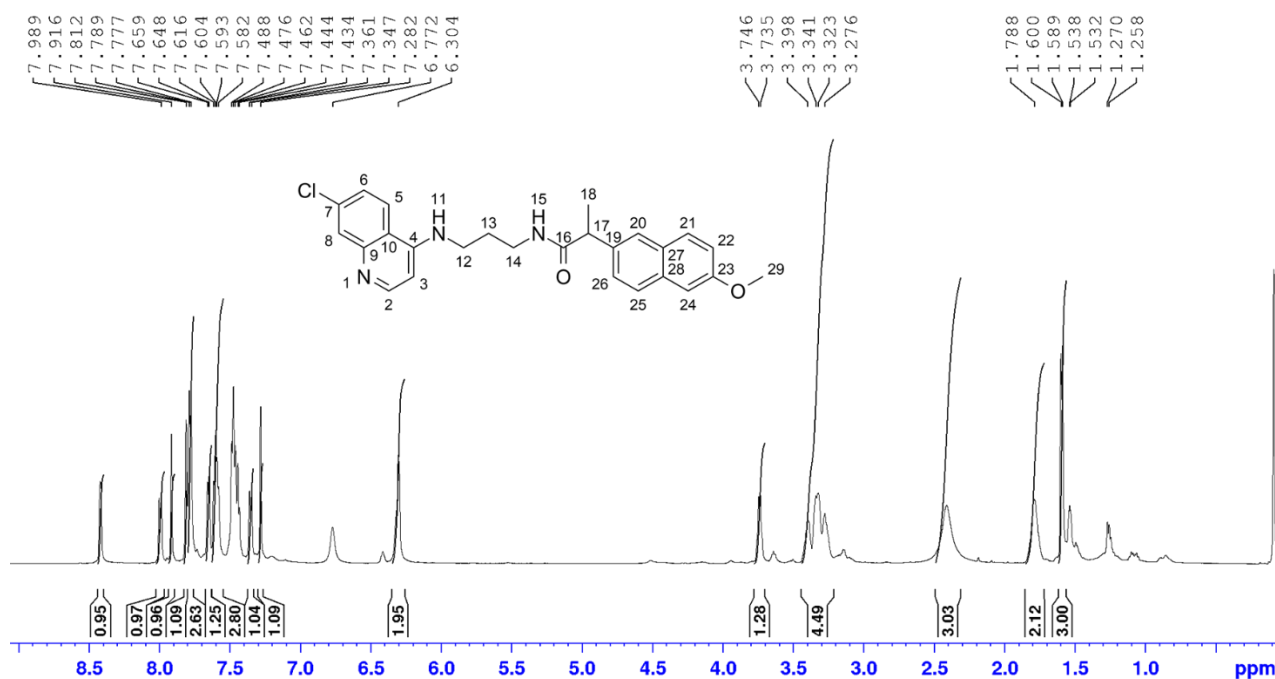
Figura 23. Espectro RMN 1H do composto NCEQ em CDCl₃.

Fonte: Autor: 2024.

Figura 24. Espectro RMN 1H do composto IDAPQ em CDCl₃.

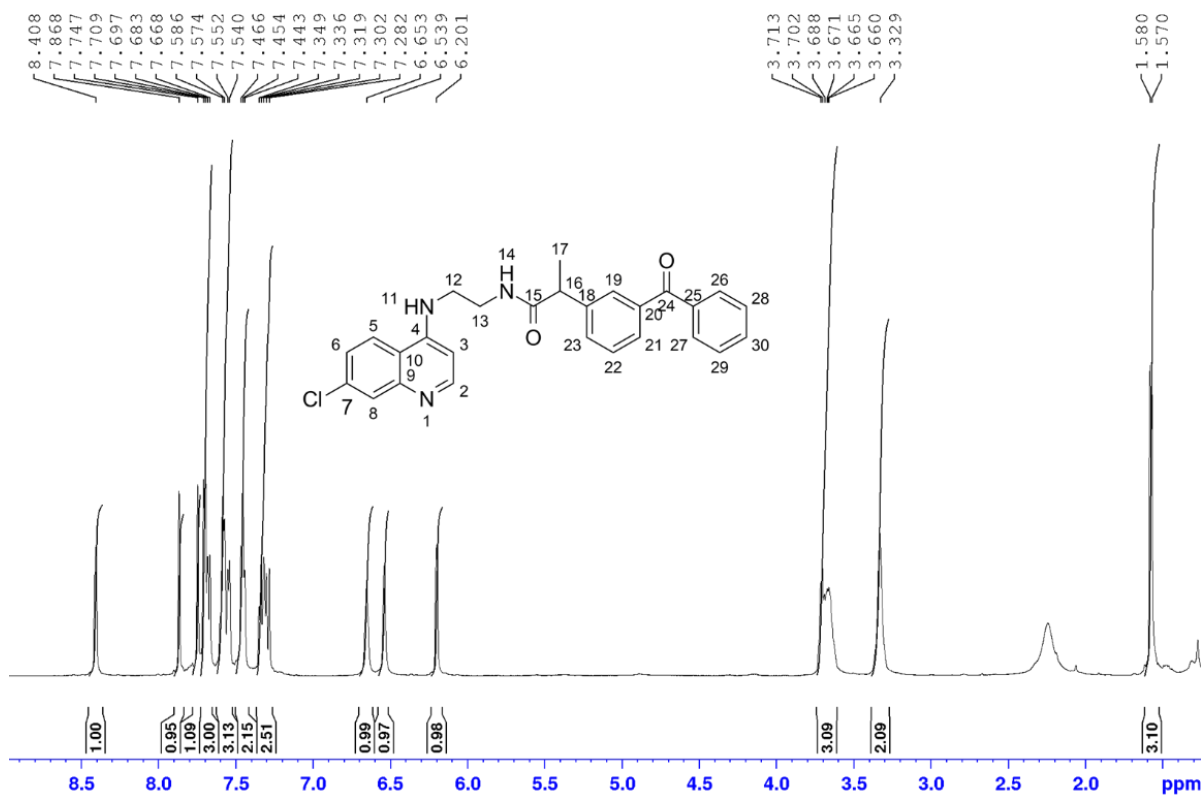
Fonte: Autor: 2024.

Figura 25. Espectro RMN 1H do composto NDAPQ em CDCl₃.

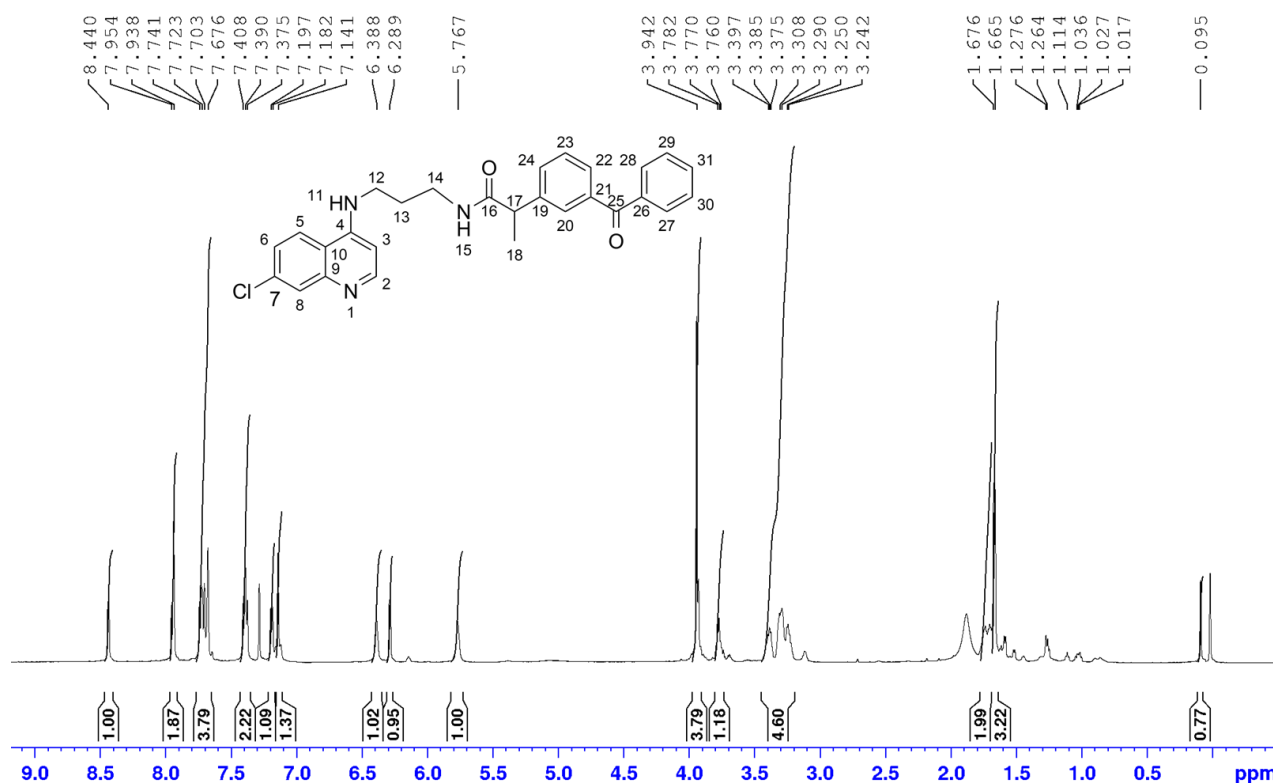


Fonte: Autor, 2024.

Figura 26. Espectro RMN 1H do composto KCEQ em CDCl₃.



Fonte: Autor, 2024.

Figura 27. Espectro RMN 1H do composto KDAPQ em CDCl₃.

Fonte: Autor, 2024.

Os híbridos contendo cetoprofeno não apresentaram resultados satisfatórios. Embora a estrutura do composto KCEQ tenha sido confirmada por espectroscopia de RMN, a dificuldade na etapa de purificação impossibilitou a determinação do rendimento reacional. Quanto ao composto KDAPQ, a análise do espectro de RMN não permitiu concluir de forma inequívoca a formação da substância, o que torna, por ora, inviável a aplicação de recursos para análises mais detalhadas. Assim, as investigações dessas amostras permaneceram restritas às análises de RMN.

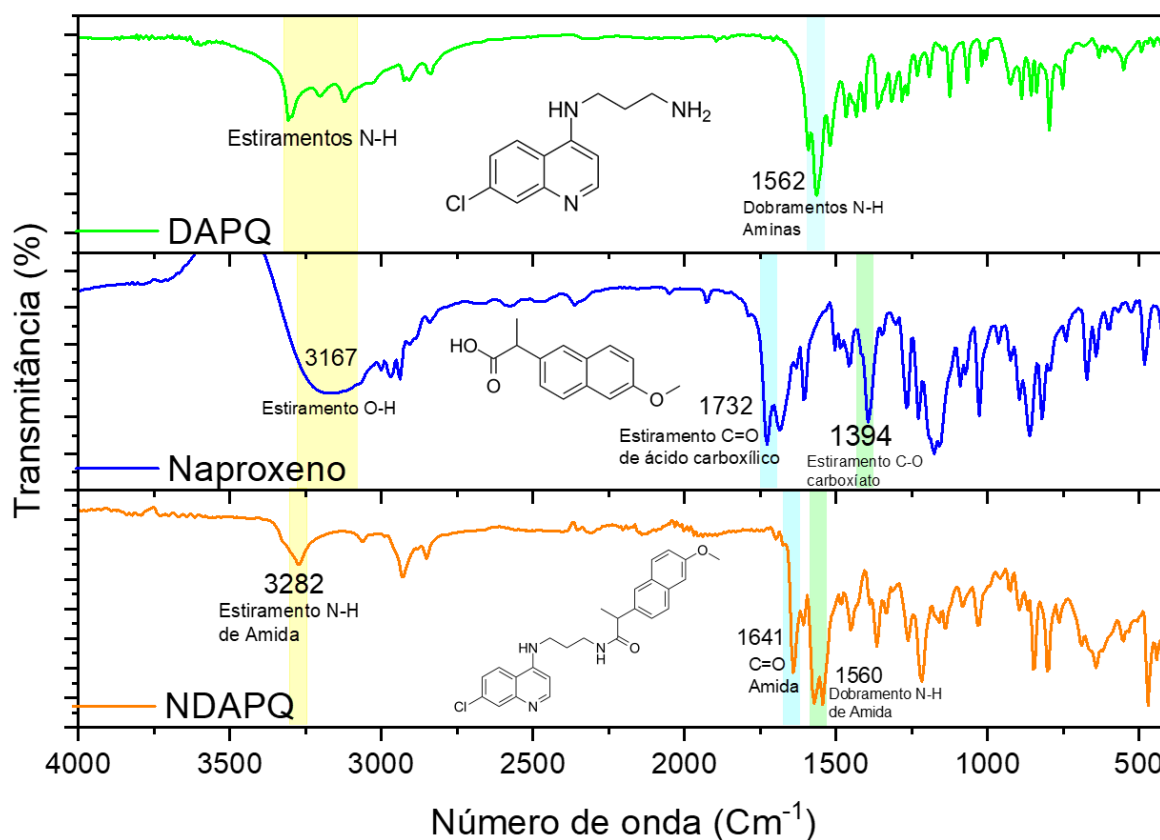
As demais moléculas híbridas tiveram suas estruturas identificadas de forma indubitável por meio dessa técnica, sendo submetidas a análises complementares em outras metodologias para uma caracterização mais abrangente e robusta.

4.2.2 Espectroscopia de FTIR

O grupo carbonila está presente nos ácidos carboxílicos derivados do ácido propiônico, e está presente na função amida dos híbridos. A carbonila absorve a radiação infravermelho com muita intensidade em razão da sua grande mudança de momento dipolo. Como a frequência do estiramento C=O é sensível aos átomos que

estão ligados ao grupo, as funções orgânicas mencionadas acabam absorvendo em valores característicos, sendo possível distingui-las em espectros FTIR (PAVIA, 2015). A caracterização por infravermelho foi utilizada para identificar se a reação de hibridização foi concluída utilizando principalmente o grupo carbonila como referência para avaliar se houve formação das amidas. Os espectros dos híbridos, estão apresentados nas figuras 28 a 31, juntamente com os espectros dos reagentes para que seja possível visualizar melhor a transformação química, e a região de número de onda das bandas características do grupo carbonila.

Figura 28. Espectros FTIR dos compostos DAPQ, Naproxeno e NDAPQ.



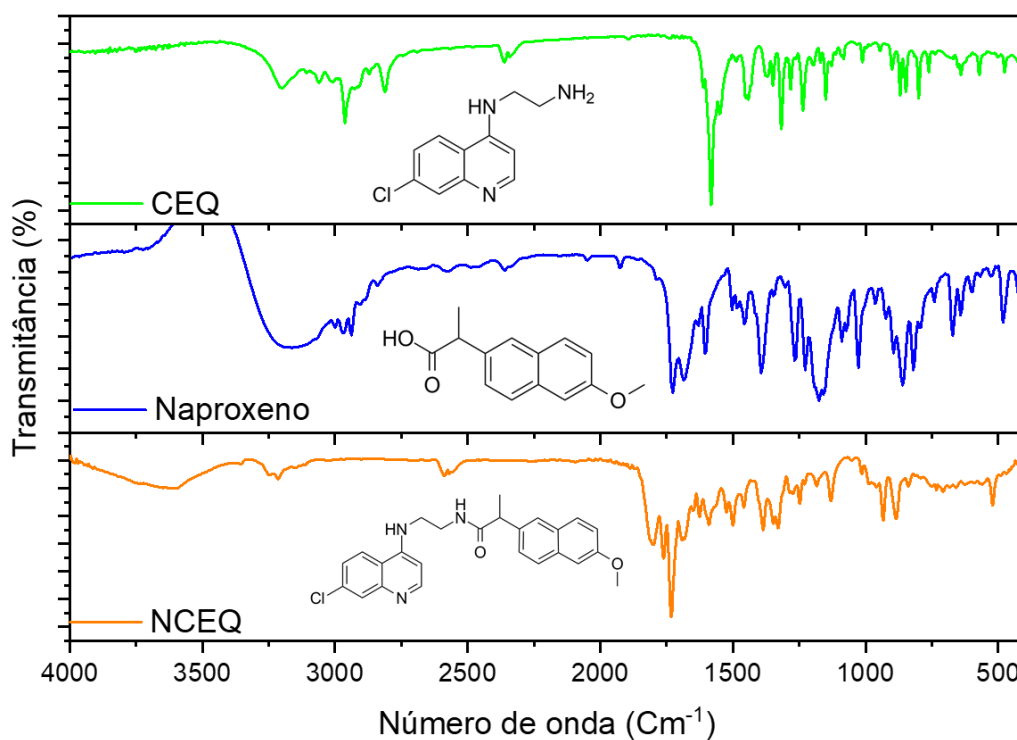
Fonte: Autor, 2024.

Na figura 28, nos números de onda entre 3500 e 3300 cm^{-1} , é possível ver as pequenas bandas características de aminas primárias e secundárias no espectro do composto DAPQ, são referentes a cadeia lateral ligada ao anel quinolínico. No caso dos anti-inflamatórios, é possível se atentar nas bandas características de ácido carboxílico, sendo estes, os estiramentos O-H e C=O. No espectro do Naproxeno, ficou evidente uma banda larga em torno de 3155 cm^{-1} , muito característica da ligação

O-H de hidroxilas; e em 1704 cm^{-1} é notável uma banda relativamente intensa, característica de carbonila (C=O) de ácido carboxílico. Nos espectros dos compostos após a reação de hibridização, já é possível notar a ausência das bandas de amina primária e hidroxila, além do deslocamento da banda de carbonila para um menor número de onda. Pode-se explicar essa diferença de valores de número de onda apresentada por meio de efeitos de retirada de elétrons (efeitos indutivos), um elemento eletronegativo tende a atrair os elétrons entre os átomos de carbono e oxigênio por meio de seu efeito de retirada de elétrons, de forma que a ligação C=O fique, de alguma maneira, mais forte. Resulta daí uma frequência de absorção mais alta (energia mais alta). Como o oxigênio é mais eletronegativo do que o nitrogênio, esse efeito é dominante em um ácido carboxílico, o que deixa a frequência C=O mais alta do que em uma amida. No espectro do composto NDAPQ, é possível observar a banda de carbonila aparecendo em 1641 cm^{-1} , região característica de C=O de amida.

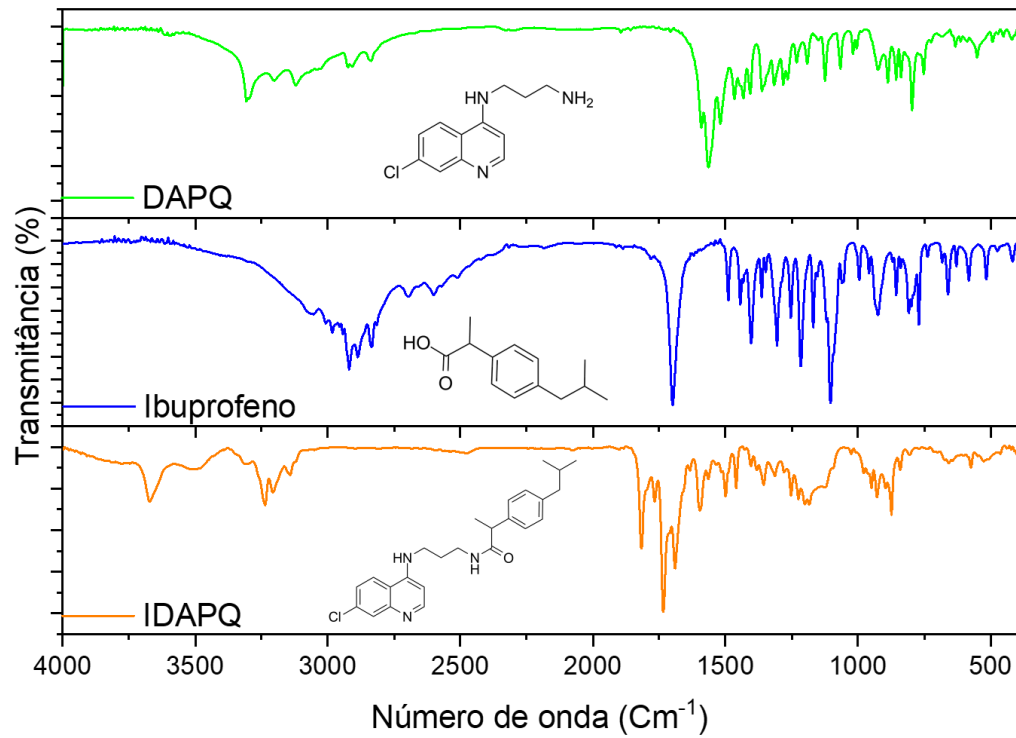
De maneira similar, a análise dos espectros de FTIR das demais amostras seguem o mesmo raciocínio, permitindo confirmar a obtenção das estruturas desejadas conforme planejado.

Figura 29. Espectros FTIR dos compostos CEQ, Naproxeno e NCEQ.



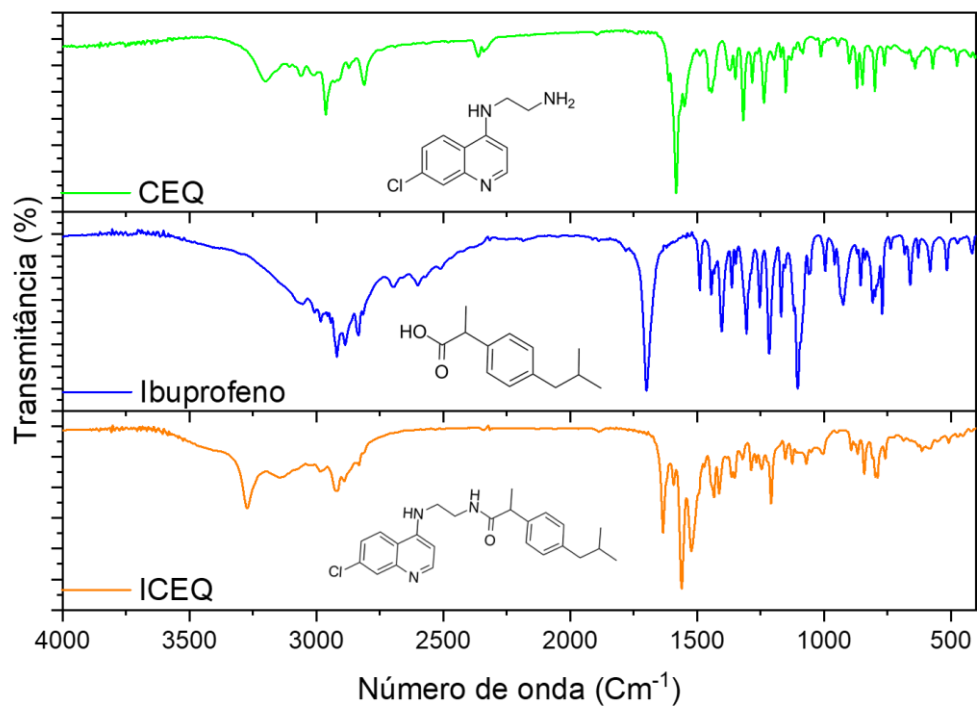
Fonte: Autor, 2024.

Figura 30. Espectros FTIR dos compostos DAPQ, Ibuprofeno e IDAPQ.



Fonte: Autor, 2024.

Figura 31. Espectros FTIR dos compostos CEQ, Ibuprofeno e ICEQ.



Fonte: Autor, 2024.

Quadro 2. Rendimentos reacionais

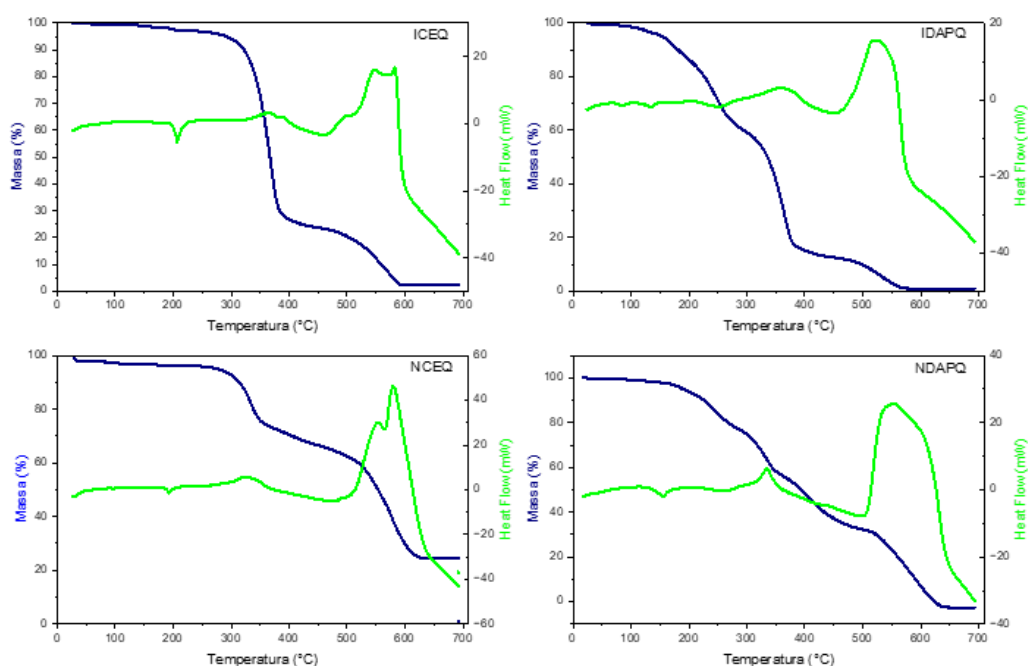
Substância	Rendimento (%)
PCQ	92
DAQ	37
CEQ	92
DAPQ	76
ICEQ	40
IDAPQ	30
NCEQ	31
NDAPQ	22

Fonte: Autor, 2024.

4.2.3 Análises termogravimétricas

Na figura 31, é possível notar, no fluxo de calor, bandas endotérmicas entre 160 e 210 °C, enquanto a massa permanece constante, o que é um indicador do ponto de fusão. Entre 450 e 650 °C, há picos exotérmicos no fluxo de calor de ambos os espectros, em paralelo com a perda abrupta de massa, o que pode indicar eventos de oxidação e decomposição dos materiais.

Figura 32. Espectros de TGA e DSC das moléculas híbridas.



Fonte: Autor, 2024.

4.3 Análises Biológicas

Com o intuito de determinar concentrações não citotóxicas dos compostos teste para os ensaios de atividade anti-inflamatória, foi inicialmente realizado um teste in vitro de viabilidade celular em macrófagos J774 estimulados com LPS e INF- γ . Diferentes concentrações dos híbridos de anti-inflamatórios não esteroidais e derivados 4-aminoquinolínicos foram avaliadas, juntamente com os padrões cloroquina, ibuprofeno e naproxeno. O tratamento com Tween20® (50 μ L), reduziu significativamente a viabilidade celular da cultura de macrófagos J774 ($p < 0,05$), e foi utilizado como controle positivo (Padrão C+).

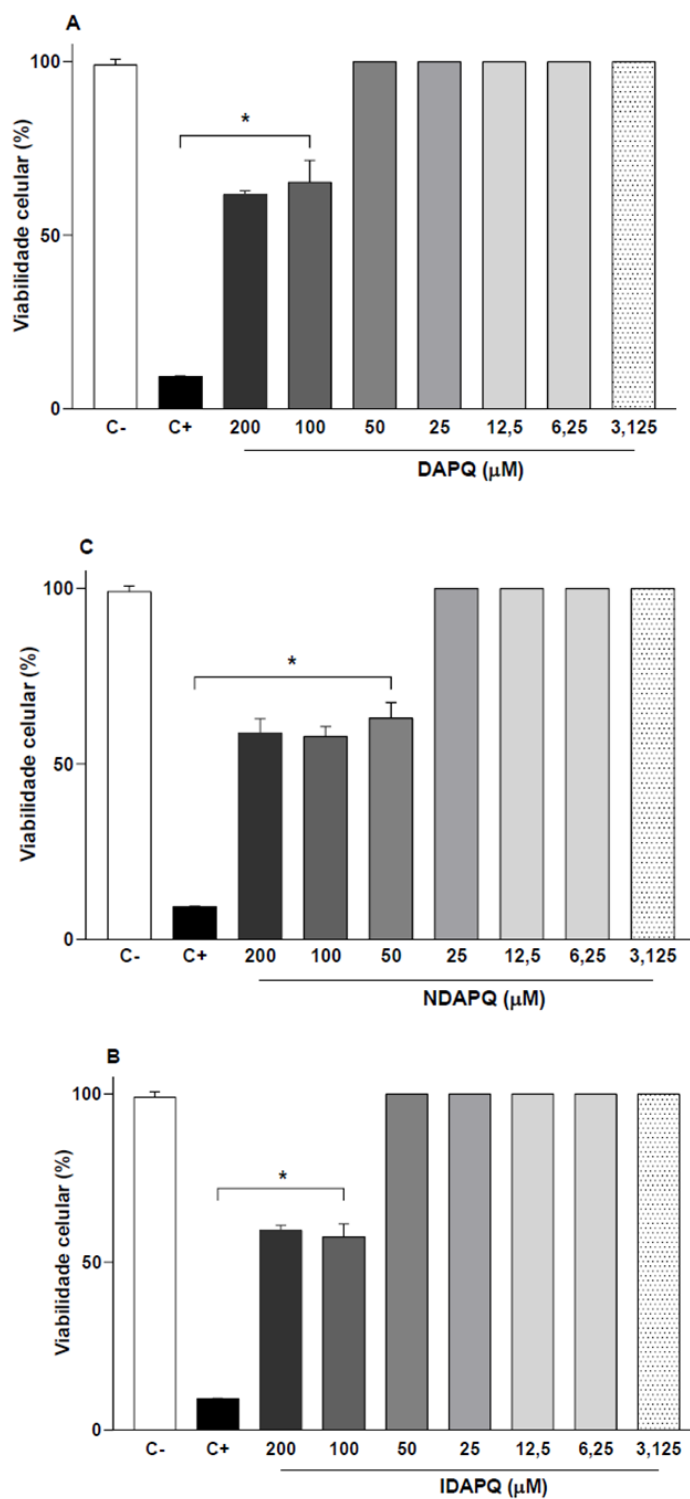
4.3.1 Ensaios de citotoxicidade

A Figura 33 apresenta os efeitos da série análoga composta por DAPQ, IDAPQ e NADPQ nas concentrações de 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50, 100 e 200 μ M. Os resultados evidenciaram que o tratamento com DAPQ e IDAPQ provocou redução na viabilidade celular nas concentrações de 100 e 200 μ M ($p < 0,05$). No caso do NADPQ, a viabilidade celular foi significativamente diminuída a partir da concentração de 50 μ M.

Os resultados relativos à série análoga composta por CEQ, ICEQ e NCEQ, nas concentrações de 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50, 100 e 200 μ M, estão ilustrados na Figura 34. O tratamento com CEQ e NCEQ reduziu a viabilidade celular dos macrófagos a partir da concentração de 50 μ M ($p < 0,05$). Em contraste, os resultados obtidos para ICEQ indicaram baixa citotoxicidade, uma vez que a redução da viabilidade celular foi observada somente na concentração de 200 μ M.

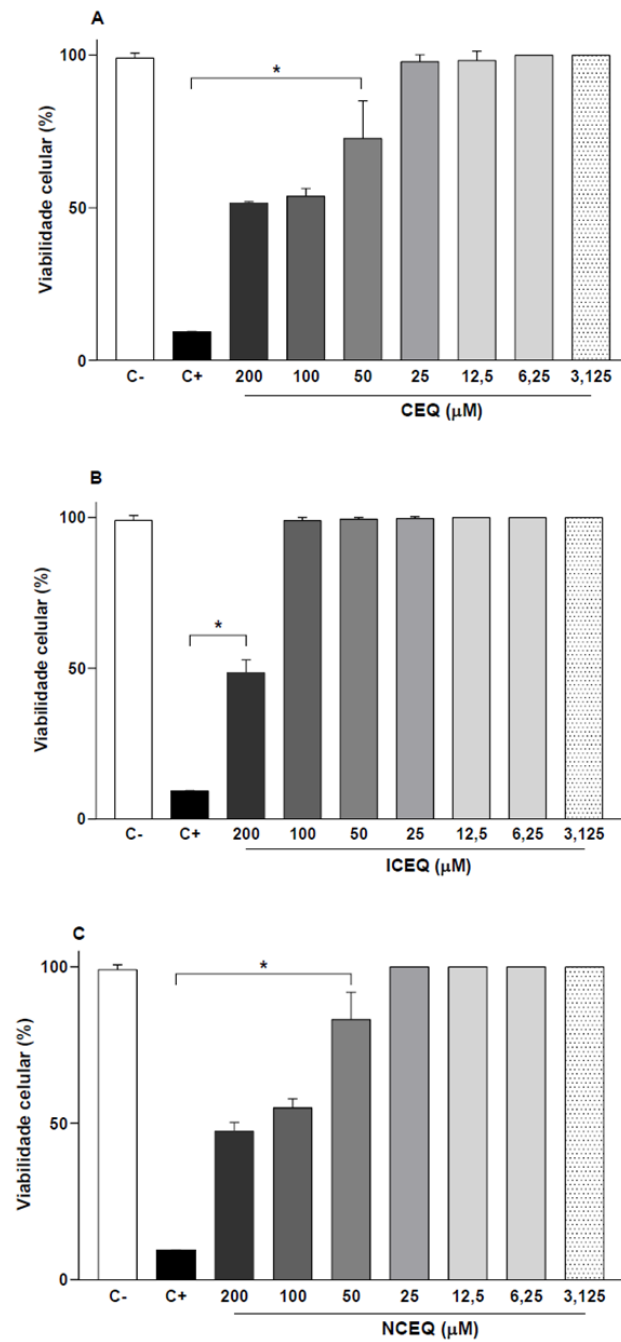
Os fármacos padrão cloroquina, ibuprofeno e naproxeno, utilizados como referência no planejamento racional para a síntese das substâncias teste, foram avaliados na mesma faixa de concentrações (3,125 a 200 μ M) e na mesma linhagem celular (Figura 35). Os resultados demonstraram que nenhum dos tratamentos com esses padrões apresentou citotoxicidade para os macrófagos em quaisquer das concentrações testadas.

Figura 33. Efeito da série análoga DAPQ, IDAPQ, NADPQ sobre a viabilidade celular de macrófagos da linhagem J774 em cultura.



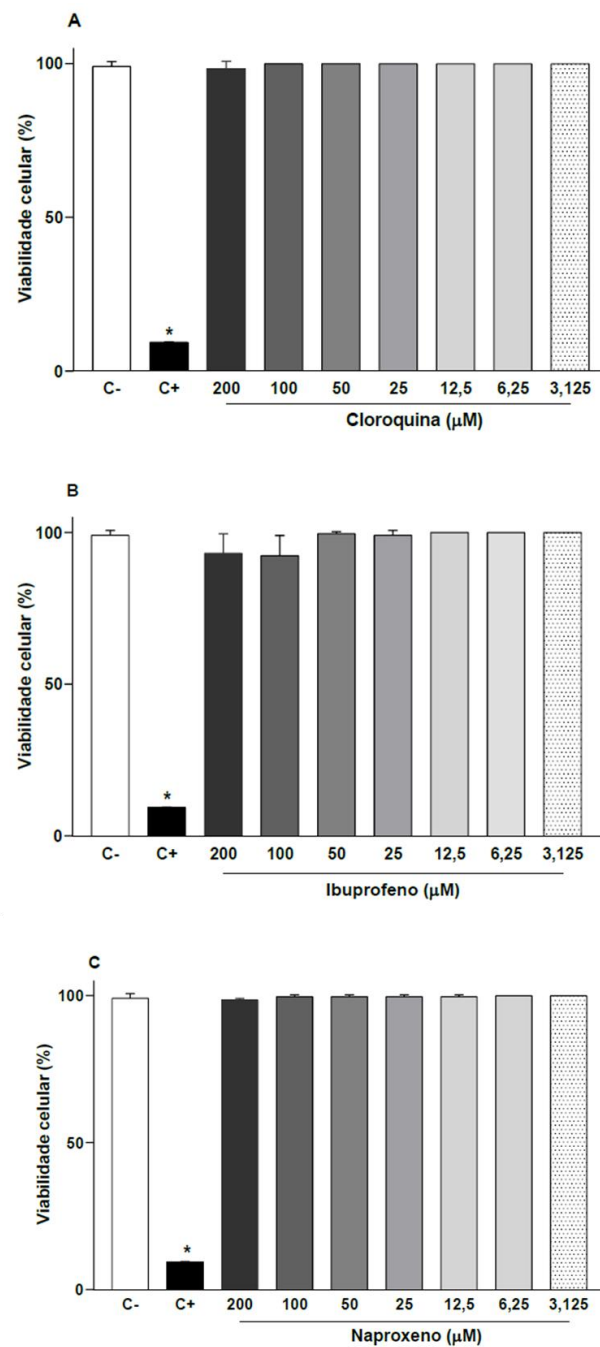
Fonte: Autor, 2024.

Figura 34. Efeito da série análoga CEQ, ICEQ e NCEQ sobre a viabilidade celular de macrófagos da linhagem J774 em cultura.



Fonte: Autor, 2024.

Figura 35. Efeito dos fármacos padrão cloroquina, ibuprofeno e naproxeno sobre a viabilidade celular de macrófagos da linhagem J774 em cultura.



Fonte: Autor, 2024.

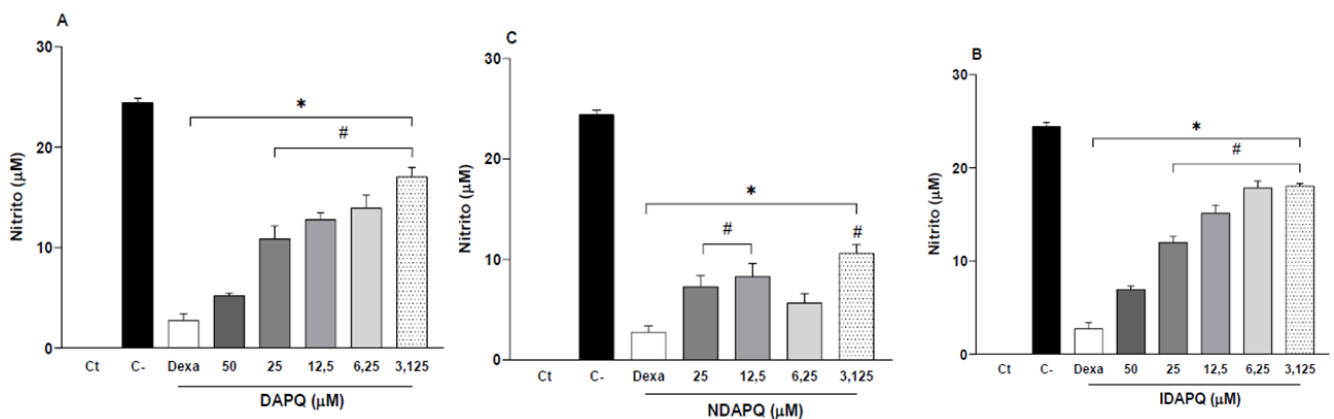
4.3.2 Avaliação de potencial anti-inflamatório: efeito sobre a produção de óxido nítrico por macrófagos estimulados.

Com o intuito de avaliar a capacidade dos compostos em inibir a produção de óxido nítrico por macrófagos estimulados, foi realizado o teste de quantificação de

nitrito utilizando o método de Griess, aplicado ao sobrenadante da cultura de macrófagos. Os macrófagos foram estimulados com LPS+INF- γ e tratados com diferentes concentrações não citotóxicas dos híbridos de anti-inflamatórios não esteroidais e derivados 4-aminoquinolínicos.

A Figura 36 apresenta os resultados da série análoga DAPQ, IDAPQ e NADPQ na redução da produção de óxido nítrico por macrófagos estimulados, evidenciando efeitos significativos em todas as concentrações testadas ($p < 0,05$). Para os compostos DAPQ e IDAPQ, com efeito dependente da concentração, sendo mais pronunciado na concentração de 50 μM ($p < 0,05$; efeito máximo: $\text{EmaxDAPQ} = 78,7\%$, $\text{EmaxIDAPQ} = 71,5\%$). Em contraste, o composto NADPQ apresentou sua melhor relação concentração-efeito em 6,25 μM ($p < 0,05$; $\text{EmaxNADPQ} = 76,7\%$). Como esperado, a dexametasona, utilizada como fármaco de referência, demonstrou significativa redução dos níveis de nitrito na cultura ($p < 0,05$; $\text{Emax} = 88,7\%$).

Figura 36. Efeito da série análoga DAPQ, IDAPQ, NADPQ sobre a produção de óxido nítrico por macrófagos J774 estimulados.

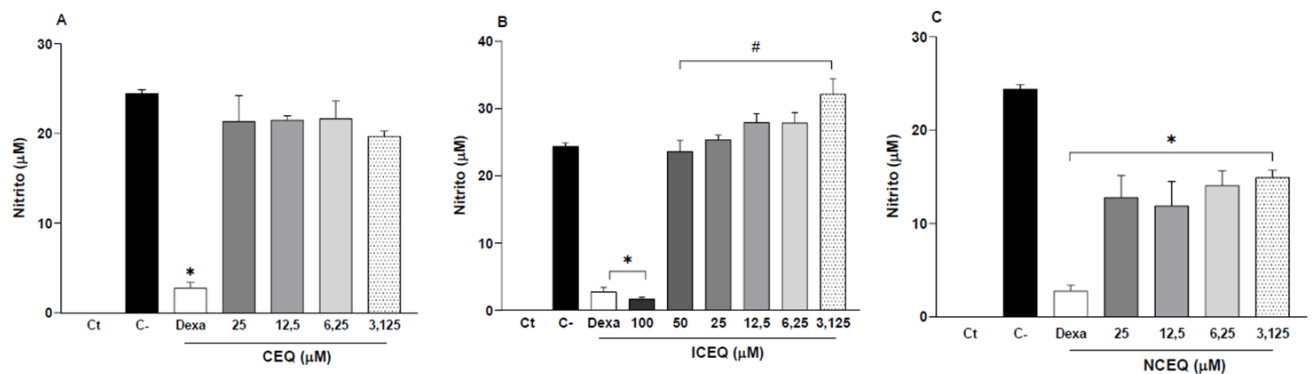


Fonte: Autor, 2024.

Para a série análoga CEQ, ICEQ e NCEQ, foram observados padrões distintos de efeito, conforme ilustrado na Figura 37. O composto NCEQ demonstrou capacidade de reduzir a produção de óxido nítrico por macrófagos estimulados em todas as concentrações testadas, sem diferenças estatisticamente significativas entre elas, destacando-se a concentração de 3,125 μM como a de melhor relação concentração-efeito ($p < 0,05$; $\text{EmaxNCEQ} = 38,9\%$). Em contrapartida, o efeito de ICEQ foi limitado à concentração de 100 μM ($p < 0,05$), enquanto o tratamento com

CEQ, dentro da faixa de concentrações avaliadas, não induziu alterações significativas nos níveis de nitrito. A dexametasona, utilizada como controle positivo, reduziu significativamente os níveis de nitrito na cultura ($p < 0,05$).

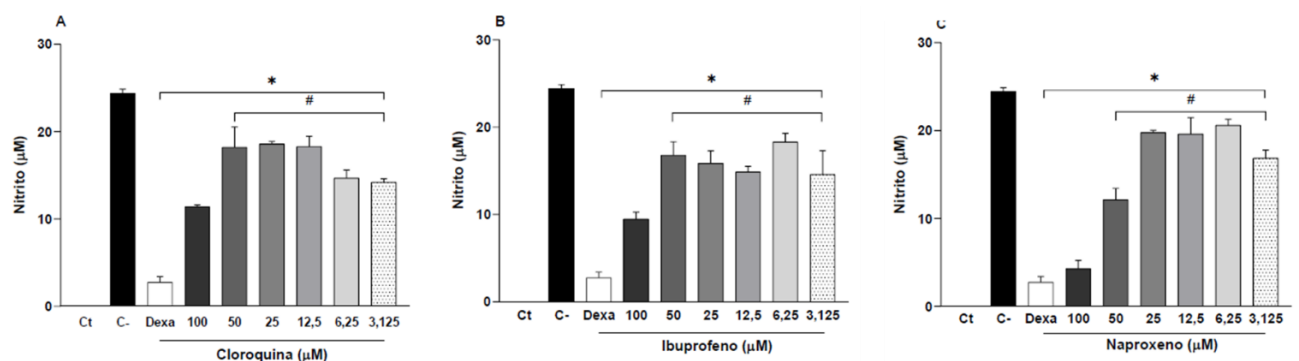
Figura 37. Efeito da série análoga CEQ, ICEQ e NCEQ sobre a produção de óxido nítrico por macrófagos J774 estimulados.



Fonte: Autor, 2024.

Os fármacos padrão cloroquina, ibuprofeno e naproxeno também foram avaliados no mesmo teste, sob as mesmas condições experimentais, conforme ilustrado na Figura 38. Os resultados indicaram que os três fármacos reduziram significativamente os níveis de nitrito em todas as concentrações testadas (3,125–100 µM; $p < 0,05$), de forma similar ao observado para a dexametasona ($p < 0,05$).

Figura 38. Efeito dos fármacos padrão cloroquina, ibuprofeno e naproxeno sobre a produção de óxido nítrico por macrófagos J774 estimulados.



Fonte: Autor, 2024.

Com base nos dados, os compostos DAPQ e IDAPQ demonstraram eficácia superior aos seus respectivos padrões, cloroquina e ibuprofeno, quando comparados nas concentrações de 50 µM e 100 µM, respectivamente. Por sua vez, o composto

NDAPQ apresentou eficácia semelhante ao seu padrão, naproxeno, porém com um efeito máximo alcançado em 6,25 μ M, enquanto o efeito máximo do AINE foi observado apenas na concentração de 100 μ M (Quadro 3).

Quadro 3. Efeito máximo de substâncias que apresentaram inibição significativa.

Substância	Efeito Máximo (%)
DAPQ	78,8
IDAPQ	71,5
NDAPQ	76,7
NCEQ	38,9
Cloroquina	53,3
Ibuprofeno	61,2
Naproxeno	82,3
Dexametazona	88,7

Fonte: Autor, 2025.

5. CONCLUSÃO

A síntese e caracterização de novos compostos aminoquinolínicos e seus híbridos demonstraram o potencial dessas moléculas como agentes terapêuticos, especialmente no contexto de inibição de processos inflamatórios mediados por macrófagos. Os compostos DAPQ e IDAPQ destacaram-se por sua maior eficácia na redução da produção de óxido nítrico em relação aos fármacos padrão, sugerindo um avanço significativo em termos de atividade biológica. Por outro lado, compostos como NDAPQ, embora semelhantes ao naproxeno em desempenho, apresentaram vantagens em concentrações reduzidas, indicando uma possível redução nos efeitos adversos. Esses resultados reforçam a importância da continuação de estudos que visem à otimização estrutural e funcional dessas moléculas para aplicações farmacêuticas futuras.

6. REFERÊNCIAS

BAYER. Biographies > Felix Hoffmann. Disponível em:

<https://www.bayer.com/en/history/felix-hoffmann>. Acesso em: 19 jun. 2024.

BOECHAT, N. et al. New compounds hybrids 1H-1,2,3-triazole-quinoline against plasmodium falciparum. *Chemical Biology and Drug Design*, v. 84, n. 3, p. 325–332, 5 set. 2014.

BOONYASUPPAYAKORN, S.; REICHERT, E. D.; MANZANO, M.; NAGARAJAN, K.; PADMANABHAN, R. *Antiviral Res.*, 2014, 106, 125.

COHN, O. M.; SMITH, Mandy J. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1994.

EBELING, G. et al. The trans-Chloro metalation of Hetero-Substituted Alkynes: A Facile Entry to Unsymmetrical Palladium YCY '(Y, Y '= NR₂, PPh₂, OPPh₂, and SR)"Pincer" Complexes. *Organometallics*, v. 21, n. 15, p. 3221-3227, 2002.

FRANÇA, T. C. C.; DOS SANTOS, M. G.; FIGUEROA-VILLAR, J. D. Malária: Aspectos históricos e quimioterapia. *Química Nova*, v. 31, n. 5, p. 1271–1278, 2008.

F. M. PERUZZO; E. L. CANTO. *Química orgânica na abordagem do cotidiano*, v. 3. São Paulo: Moderna, 2003.

KENYON, Richard L.; WIESNER, Jos A.; KWARTLER, C. E. Chloroquine manufacture. *Industrial & Engineering Chemistry*, 1949, 41.4: 654-662.

KUMAR, S.; BAWA, S.; GUPTA, H. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2009, 9, 1648.

LE COUTEUR, Penny; BURRESON, Jay. Os botões de Napoleão: como 17 moléculas mudaram a história. Tradução de Carlos Afonso Malferrari. São Paulo: Editora Cultrix, 2006.

LEGGIO, A. et al. One-pot synthesis of amides from carboxylic acids activated using thionyl chloride. RSC Advances, v. 6, n. 41, p. 34468–34475, 2016.

LI, Yiqun et al. Synthesis, characterization, and pharmacological evaluation of silicon-containing aminoquinoline organometallic complexes as antiplasmodial, antitumor, and antimycobacterial agents. Organometallics, 2013, 32.1: 141-150.

MACKENZIE, A. H. Am. J. Med., 1983, 75, 5.

MALLEA, M.; MAHAMOUD, A.; CHEVALIER, J.; ALIBERT-FRANCO, S.; BROUANT, P.; BARBE, J.; PAGES, J. M. Biochem. J., 2003, 376, 801.

MANOHAR, Sunny; TRIPATHI, Mohit; S RAWAT, Diwan. 4-aminoquinoline based molecular hybrids as antimalarials: an overview. Current Topics in Medicinal Chemistry, v. 14, n. 14, p. 1706-1733, 2014.

MEHROTRA, R. C.; SINGH, A. Organometallic Chemistry: A Unified Approach. 2^a ed. New Age International, 2000.

MEUNIER, Bernard. Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality? Accounts of Chemical Research, 2008, 41.1: 69-77.

MONTTOYA, A.; QUIROGA, J.; ABONIA, R.; DERITA, M.; SORTINO, M.; ORNELAS, A.; ZACCHINO, S.; INSUASTY, B. Molecules, 2016, 21, 969.

O'NEILL, P. M.; BRAY, P. G.; HAWLEY, S. R.; WARD, S. A.; PARK, B. K. Pharmacol. Ther., 1998, 77, 29.

O'NEILL, P. M.; WARD, S. A.; BERRY, N. G.; JEYADEVAN, J. P.; BIAGINI, G. A.; ASADOLLALY, E.; PARK, B. K.; BRAY, P. G. Curr. Top. Med. Chem., 2006, 6, 479.

PINHEIRO, Alessandra Campbell, et al. A Importância do Núcleo Quinolínico e seus Derivados no Desenvolvimento de Fármacos. 2010.

PULLMAN, Theodore N., et al. Comparison of chloroquine, quinacrine (atabrine), and quinine in the treatment of acute attacks of sporozoite-induced vivax malaria (chesson strain). *The Journal of Clinical Investigation*, 1948, 27.3: 46-50.

RAVINDAR, Lekkala, et al. Recent developments in antimalarial activities of 4-aminoquinoline derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2023, 256: 115458.

REYNOLDS, K. A.; LOUGHLIN, W. A.; YOUNG, D. J. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2013, 13, 730.

RUDRAPAL, M.; CHETIA, D.; PRAKASH, A. *Medicinal Chemistry Research*, 2013, v. 22, (8), p. 3703–3711.

SANTOS SILVA, Anthony Ernesto, et al. *Síntese de compostos aminoquinolínicos com potencial atividade antimalárica*. 2022.

SCHERER, F. M. Chapter 25: The pharmaceutical industry. *Handbook of Health Economics*, Elsevier, Volume 1, Part B, 2000, p. 1297-1336.

SHINKAI, H.; ITO, T.; IIDA, T.; KITAO, Y.; YAMADA, H.; UCHIDA, I. *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 4667.

SILVA NETO, Geraldo José da, et al. *Síntese e caracterização química de novas moléculas híbridas de derivados 4-aminoquinolínicos e anti-inflamatórios não esteroidais*. 2020.

SILVA, André Cândido da. *A origem da cloroquina: uma história acidentada*. In: *Café História – história feita com cliques*. Publicado em 25 maio 2020. ISSN: 2674-59.

SINGH, Kamaljit, et al. Quinoline–pyrimidine hybrids: synthesis, antiparasmodial activity, SAR, and mode of action studies. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 57.2: 435-448.

SOLOMON, V. R.; LEE, H. *Eur. J. Pharmacol.*, 2009, 625, 220.

THI, H. T. N. et al. Antiprion activity of functionalized 9-aminoacridines related to quinacrine. *Bioorganic & medicinal chemistry*, v. 16, n. 14, p. 6737-6746, 2008.

TOCHE, R. B. et al. Synthesis of novel benzo[h][1,6]naphthyridine derivatives from 4-aminoquinoline and cyclic β -ketoester. *Tetrahedron*, v. 66, n. 27–28, p. 5204–5211, jul. 2010.

