

EDRIANE TEIXEIRA DA SILVA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DO EFEITO CITOTÓXICO DE 4-AMINOQUINOLINAS  
CONTENDO SUBSTITUINTES IMINÍCOS**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia, da Universidade Federal de Alagoas, como requisito para a obtenção do título de Doutora.

Orientador: **Prof. Dr. Mario Roberto Meneghetti**

Coorientador: **Prof. Dr. Dimas José da Paz Lima**

MACEIÓ – AL  
2020

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

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

- S586s Silva, Edriane Teixeira da.  
Síntese e avaliação do efeito citotóxico de 4-aminoquinolinas contendo substituintes imínicos / Edriane Teixeira da Silva. – 2020.  
145 f. : il., graf., tabs. color.
- Orientador: Mario Roberto Meneghetti.  
Co-orientador: Dimas José da Paz Lima.  
Tese (doutorado em Química e Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Maceió, 2021.
- Bibliografia: f. 128-140.  
Apêndice: f. 142-145.
1. Aminoquinolinas. 2. Iminas. 3. Antimaláricos. 4. Leishmaniose. I. Título.

CDU: 547.831-304.2



# UFAL

INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA

EDRIANE TEIXEIRA DA SILVA

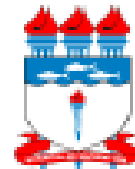
**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DO EFEITO CITOTÓXICO DE 4-AMINOQUINOLINAS CONTENDO SUBSTITUINTES IMINÍCOS**

**Universidade Federal de Alagoas**

Campus A. C. Simões  
Tabuleiro do Martins  
57072-970 - Maceió-AL



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E  
BIOTECNOLOGIA



Comunidade de Química,  
Av. Lourival de Melo Mattos, s/n,  
Cidade Universitária, CEP 57072-900  
Maceió-AL, Brasil  
Fone: (33) 3341-1144  
E-mail: [ppq@ufal.br](mailto:ppq@ufal.br)

### FOLHA DE APROVAÇÃO

Membros da Comissão Julgadora da Defesa de Tese da Doutoranda **EDRIANE TEIXEIRA DA SILVA** intitulada: "Síntese e avaliação do efeito citotóxico de 4-aminoquinolinas contendo substituintes inorgânicos", apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas no dia 14 de maio de 2020, às 15h, por meio de videoconferência.

#### Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Mário Roberto Mansueti  
(Presidente da banca - Orientador - PPGQ/IBQ/UFAL)

Prof. Dr. Dimes José da Paz Lima  
(Coorientador - PPGQ/IBQ/UFAL)

Prof. Dra. Adriana Santos Ribeiro  
(PPQ/IBQ/UFAL)

Prof. Dra. Jádriane de Almeida Xavier  
(IBQ/UFAL)

Dra. Morgana Vital de Araújo  
(IBQ/UFAL)

*Dedico este trabalho:  
Ao meu pai (in memoriam), minha mãe, irmãos, esposo e  
filhos, meus alicerces inspiradores de amor, fé e força.*

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus e a todos os seres espirituais que cercam de luz, força e fé a minha jornada de vida.

À minha família, meu maior tesouro, meu melhor lugar no mundo.

Ao meu amor, Ronaldo, que esteve sempre comigo desde a graduação, pela força e apoio incondicional, obrigada por ser pai e mãe dos nossos filhos nos momentos que precisei me afastar.

Aos meus filhos Vinícius (20), Vítor (18) e Vitória (13), por serem exatamente como são.

Aos meus irmãos, parentes e agregados de coração pelos nossos momentos família.

Ao Professor Dr. Mario R. Meneghetti, orientador de renome, pela oportunidade, paciência e aceitação no grupo GCaR, seu conhecimento e experiência foram muito importantes nessa caminhada, obrigada por confiar e acreditar.

Ao Professor Dr. Dimas J. da Paz Lima, como um dos seus sobrenomes diz a paz em pessoa, rs. Pelas valiosas contribuições, inestimável ajuda e participação no desenvolvimento desse trabalho. Muito obrigada pela confiança e incentivos constantes.

À Banca Avaliadora, professoras Dra. Adriana Santos, Dra. Jadriane Xavier e Dra. Morgana Vital, pela disponibilidade, atenção e contribuições científicas mais do que pertinentes desde o exame de qualificação.

A toda equipe de professores e alunos que fazem do GCaR um grupo de destaque no âmbito científico e pessoal.

Aos pequenos grandes colaboradores Ícaro, Anne, Talia, Dani Barros, Geraldo Neto, Kadja da farmácia e Carol do RMN.

Ao meu grupo de amigos diferenciados e verdadeiros que transcendeu a convivência aquém do IFAL, especialmente os queridos Cleyla Calheiros, Jeinny Christine e José Diego, nossos momentos tops são sempre únicos.

À amiga Carmem Santana, primeira incentivadora do doutorado, nossa trajetória UFAL-CESMAC será sempre marcante, rs, obrigada por acreditar no meu potencial.

À Anne Dayse que a partir das pequenas confabulações sobre como enxergar a luz no fim dos nossos resultados reacionais rs, se transformou numa verdadeira amiga a quem muito considero. Obrigada Anne pelos nossos momentos mais do que uma viagem pessoal e científica kkkkkk, pela ajuda na interpretação dos testes biológicos e pelas palavras de confiança.

À Talia Farias, que começou como aluna IFAL - Penedo, sempre estudiosa e acelerada rs. Vindo a se tornar uma peça fundamental para que esse trabalho desse certo. Obrigada Talia por todos os seus esforços, sua disponibilidade e disposição, sei que mais do que uma relação professora aluna, temos uma relação de amizade verdadeira. E nunca esqueça você é show! Kkkk.

Aos professores responsáveis pelos laboratórios parceiros LPqPNSO, LEEO, LaFi, Central Analítica por permitir o acesso e a sua utilização durante as pesquisas.

Aos professores do IQB e do PPGQB pelo conhecimento compartilhado.

Ao IFAL pelo apoio profissional e todo suporte na realização dessa pós-graduação.

Enfim a todos que contribuíram direta ou indiretamente para o desenvolvimento e finalização de parte desse trabalho que começou em 2014, mas que ainda pode render bons frutos no campo da pesquisa científica.

**Obrigada!!!!**

*“O êxito da vida não se mede pelo caminho que você conquistou,  
mas sim pelas dificuldades que superou pelo caminho”.*

*Abraham Lincoln*



## RESUMO

Na química medicinal e sintética, o núcleo quinolínico, encontrado nas muitas estruturas de produtos naturais e fármacos sintéticos, representam um importante papel na síntese de novas moléculas bioativas, em função, principalmente, das inúmeras atividades farmacológicas apresentadas, tais como antimalárica, fungicida, bactericida, leishmanicida, anti-inflamatória, entre outras. Bases de Schiff são iminas, geralmente aromáticas, que vêm demonstrando diversas propriedades biológicas, destacando-se as atividades anti-inflamatória, antiprotzoária, antioxidante, anticâncer e bactericida. Nesse contexto, o presente trabalho buscou sintetizar uma série de 4-aminoquinolinas, que já é um grupo farmacofórico conhecido, contendo agora substituintes imínicos e avaliar seu efeito tóxico para investigação do potencial antimalárico e atividade leishmanicida. Para a síntese desses derivados foi necessário preparar a *N*-(2-aminoetil)-7-cloroquinolin-4-amina (**CEQ**) e a *N*-(7-cloroquinolin-4-il)benzeno-1,4-diamina (**CPPQ**). Cada 4-aminoquinolina preparada foi dissolvida em etanol, homogeneizada sob agitação com o aldeído aromático de interesse. Os produtos foram purificados por recristalização e secos a vácuo. 18 compostos foram sintetizados e caracterizados por métodos espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e IV. Na análise dos resultados foi possível confirmar a formação de 11 aminoquinolinas imínicas (**AMQIs**), que apresentaram rendimentos entre 37 e 78%. A avaliação do efeito citotóxico (MTT) mostrou, de um modo geral, que as AMQIs testadas apresentaram efeito tóxico máximo nas concentrações de 50 ou 100  $\mu\text{M}$ . Que o composto **AMQI4** apresentou o maior valor de  $\text{CC}_{50}$  sendo o menos tóxico e o **AMQI7** o mais tóxico. As modificações estruturais promovida nos análogos sintetizados não apresentaram alterações significantes no efeito tóxico dos compostos, porém, apesar da citotoxicidade observada nos resultados faz-se necessário realizar ensaios de seletividade celular a fim de observar se os compostos podem ser seletivos frente a uma linhagem celular em especial o que os tornariam viáveis a uma futura utilização farmacológica.

**Palavras-chave:** 4-aminoquinolinas. Iminas. Atividade Antimalárica. Atividade Leishmanicida.

## ABSTRACT

In medicinal and synthetic chemistry, the quinoline nucleus, which is found in many structures of natural products and synthetic drugs, play an important role in the synthesis of new bioactive molecules. This role is mainly due to the numerous pharmacological activities that the quinoline nucleus presents, such as antimalarial, fungicide, bactericide, leishmanicide, anti-inflammatory, among many others. Schiff bases are imines, generally aromatic, which have also been shown to contain several interesting biological properties, especially anti-inflammatory, antimicrobial, antiprotozoal, antioxidant, anticonvulsant, anticancer, and antituberculosis activities. In this context, the present work aimed to synthesize a series of 4-aminoquinolines, which is already a known pharmacophoric group, now containing imine substituents and assessing its toxic effect for investigating antimalarial potential and leishmanicidal activity. Considering the synthesis of these derivatives, it was necessary to prepare first the following compounds: *N*-(2-aminoethyl)-7-chloroquinolin-4-amine (**CEQ**) and *N*-(7-chloroquinolin-4-yl) benzene-1,4-diamine (**CPPQ**). After that, the 4-aminoquinoline derivatives were dissolved in ethanol, homogenized under stirring with the aromatic aldehyde of interest, and the reaction mixture was heated under reflux for a maximum of 6 hours. The products were purified by recrystallization and vacuum dried. 18 compounds were synthesized and characterized by <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and IV NMR spectroscopic methods. In the analysis of the results it was possible to confirm the formation of 11 imine aminoquinolines (AMQIs), which presented yields between 37 and 78%. The evaluation of the cytotoxic effect (MTT) showed, in general, that the AMQIs tested showed maximum toxic effect at concentrations of 50 or 100 μM. That the compound AMQI4 had the highest CC50 value being the least toxic and AMQI7 the most toxic. The structural modifications promoted in the synthesized analogs did not show significant changes in the toxic effect of the compounds, however, despite the cytotoxicity observed in the results, it is necessary to carry out cell selectivity tests in order to observe whether the compounds can be selective against a cell line in which would make them viable for future pharmacological use.

Keywords: 4-aminoquinoline Derivatives. Imines, Schiff Bases, Antimalarials. leishmanicidal activity.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura básica das benzopiridinas, também chamadas de quinolinas ou isoquinolinas a depender da posição do heteroátomo	17
Figura 2: Reação genérica de substituição nucleofílica aromática na posição 4	18
Figura 3: Reação geral de formação de iminas	19
Figura 4: Estrutura de algumas 4-AMQ obtidas pelo GCaR para avaliação de possível atividade leishmanicida	20
Figura 5: Estrutura de algumas 4-AMQ obtidas pelo GCaR com potencial atividade antimalárica	21
Figura 6: Síntese orgânica e algumas áreas de aplicação	25
Figura 7: Exemplos de heterocíclicos encontrados na estrutura de muitas moléculas bioativas	26
Figura 8: Derivados quinolínicos e suas propriedades terapêuticas	29
Figura 9: Estrutura básica das 4-aminoquinolinas	30
Figura 10: Estrutura da cloroquina (CQ) e da hidroxicloroquina (HCQ)	30
Figura 11: Estruturas da classe dos antimaláricos	31
Figura 12: Derivados 8-aminoquinolínicos com propriedade leishmanicida	33
Figura 13: Exemplos de bases de Schiff naturais e não naturais	36
Figura 14: Ataque do nucleófilo à carbonila	37
Figura 15: Mecanismo de formação de iminas	37
Figura 16: Efeito de ressonância do aldeído aromático	38
Figura 17: Fármacos utilizados no tratamento da Leishmaniose	43
Figura 18: Outras estruturas da classe dos antimaláricos	45
Figura 19: Estrutura da CEQ	50
Figura 20: Estrutura da CPPQ	51
Figura 21: Estrutura do produto 1 (AMQI1)	52
Figura 22: Estrutura do produto 2 (AMQI2)	53
Figura 23: Estrutura do produto 3 (AMQI3)	53
Figura 24: Estrutura do produto 4 (AMQI4)	54
Figura 25: Estrutura do produto 5 (AMQI5)	54
Figura 26: Estrutura do produto 6 (AMQI6)	55
Figura 27: Estrutura do produto 7 (AMQI7)	55

Figura 28: Estrutura do produto 8 (AMQI8)	56
Figura 29: Estrutura do produto 9 (AMQI9)	56
Figura 30: Estrutura do produto 10 (AMQI10)	56
Figura 31: Estrutura do produto 11 (AMQI11)	57
Figura 32: Estrutura do produto 12 (AMQI12)	57
Figura 33: Estruturas dos derivados da CPPQ	58
Figura 34: Esquematisação do ensaio de viabilidade celular pelo método de MTT	59
Figura 35: Síntese das AMQIs a partir da CEQ	62
Figura 36: Mecanismo de reação para formação das AMQIs a partir da CEQ	63
Figura 37: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da AMQI1	69
Figura 38: Sinais ampliados dos $^1\text{H}$ da imina e do aldeído aromático da AMQI1	70
Figura 39: Sinais ampliados dos $^1\text{H}$ da imina e do aldeído aromático	71
Figura 40: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da AMQI2	72
Figura 41: Sinais ampliados dos $^1\text{H}$ metilenos e do metoxi	75
Figura 42: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto AMQI3	74
Figura 43: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto AMQI4	76
Figura 44: Sinais ampliados dos $^1\text{H}$ da imina e dos aldeídos aromáticos	77
Figura 45: Sinais ampliados dos $^1\text{H}$ dos aldeídos aromáticos	78
Figura 46: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto AMQI5	79
Figura 47: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto AMQI6	81
Figura 48: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto AMQI7	83
Figura 49: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto AMQI8	85
Figura 50: Sinais ampliados dos $^1\text{H}$ da imina e dos aldeídos aromáticos	86
Figura 51: Sinais ampliados dos $^1\text{H}$ da imina	86
Figura 52: Sinais ampliados dos $^1\text{H}$ metilênicos	87
Figura 53: Sinais ampliados dos $^1\text{H}$ da imina e dos aldeídos aromáticos do composto AMQI10	88
Figura 54: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto AMQI10	89
Figura 55: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto AMQI11	91
Figura 56: Sinais ampliados dos $^1\text{H}$ da imina	92
Figura 57: Sinais ampliados dos $^1\text{H}$ aromáticos	92
Figura 58: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto AMQI12	94
Figura 59: Sinais ampliados dos $^1\text{H}$ dos grupos metila da amina terciária e do H11 da amina secundária	95

Figura 60: Espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos AMQIs (1, 4, 7, 8, 10)	96
Figura 61: Espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos AMQI4	97
Figura 62: Espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos AMQI7	98
Figura 63: Espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos AMQI8	99
Figura 64: Espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos AMQI10	100
Figura 65: Espectro de IVTF do composto AMQI1 e seu precursor	101
Figura 66: Espectros de IVTF do composto AMQI2 e seus precursores	102
Figura 67: Espectros de IVTF dos compostos AMQI3 e seu precursor	103
Figura 68: Espectros de IVTF dos compostos AMQI4 e seus precursores	105
Figura 69: Espectros de IVTF dos compostos AMQI5 e seus precursores	105
Figura 70: Espectros de IVTF dos compostos AMQI6 e seus precursores	106
Figura 71: Espectros de IVTF dos compostos AMQI9 e seus precursores	106
Figura 72: Espectros de IVTF dos compostos AMQI7 e precursores	107
Figura 73: Espectros de IVTF dos compostos AMQI8 e precursor	108
Figura 74: Espectros de IVTF dos compostos AMQI10 e precursores	109
Figura 75: Espectros de IVTF dos compostos AMQI11 e precursores	110
Figura 76: Espectros de IVTF dos compostos AMQI12 e precursores	111
Figura 77: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto AMQI13	114
Figura 78: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto AMQI14	115
Figura 79: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto (18)	116
Figura 80: Redução do MTT à FORMAZAN	117
Figura 81: Efeito dos compostos AMQI1, AMQI2, AMQI3, AMQI4, AMQI5 e AMQI6 (todos nas concentrações de 100, 50, 10, 1 e 0,1 $\mu\text{M}$ ) no ensaio de viabilidade celular pelo método MTT	118

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Derivados quinolínicos obtidos de fontes naturais	27
Tabela 2: Derivados 7-cloro-4-AMQ com atividade antimalárica	32
Tabela 3: 4-AMQIs com potencial atividade leishmanicida	34
Tabela 4: Bases de Schiff e atividades biológicas	39
Tabela 5: Estados brasileiros com mais casos de LV	42
Tabela 6: Reagentes e Solventes utilizados	48
Tabela 7: Aminoquinolinas imínicas (AMQIs) sintetizadas	48
Tabela 8: Razão da isomeria geométrica de AMQI (2-5) encontrada na literatura	66
Tabela 9: Dados do RMN de <sup>1</sup> H da AMQI1	68
Tabela 10: Dados do RMN de <sup>1</sup> H da AMQI2	70
Tabela 11: Dados do RMN de <sup>1</sup> H do composto AMQI3	73
Tabela 12: Dados do RMN de <sup>1</sup> H do composto AMQI4	77
Tabela 13: Dados do RMN de <sup>1</sup> H do composto AMQI5	78
Tabela 14: Dados do RMN de <sup>1</sup> H do composto AMQI6	80
Tabela 15: Dados do RMN de <sup>1</sup> H do composto AMQI7	82
Tabela 16: Dados do RMN de <sup>1</sup> H do composto AMQI8	84
Tabela 17: Dados do RMN de <sup>1</sup> H do composto AMQI1	87
Tabela 18: Dados do RMN de <sup>1</sup> H do composto AMQI11	90
Tabela 19: Dados do RMN de <sup>1</sup> H do composto AMQI12	93
Tabela 20: Valores de estiramentos dos principais grupos encontrados nos espectros da figura 59	102
Tabela 21: Valores de estiramentos dos principais grupos encontrados nos espectros da figura 60	103
Tabela 22: Valores de estiramentos dos principais grupos encontrados nos espectros da figura 61	104
Tabela 23: Valores de estiramentos dos principais grupos encontrados nos espectros da figura 61	104
Tabela 24: Valores de estiramentos dos principais grupos encontrados nos espectros da figura 63	107
Tabela 25: Valores de estiramentos dos principais grupos encontrados nos espectros da figura 64	108

Tabela 26: Valores de estiramentos dos principais grupos encontrados nos espectros da figura 65	109
Tabela 27: Valores de estiramentos dos principais grupos encontrados nos espectros da figura 65	110
Tabela 28: Valores de estiramentos dos principais grupos encontrados nos espectros da figura 65	111
Tabela 29: AMQIs a partir da CPPQ	112
Tabela 30: Dados do RMN de <sup>1</sup> H do composto AMQI13	113
Tabela 31: Valores dos Efeitos máximos e CC <sub>50</sub> dos compostos AMQIs (1-6)	120
Tabela 32: Valores CC <sub>50</sub> e do Efeito máximo (Emáx) da CEQ, Cloroquina e AMQIs encontrados na literatura	122

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MTT	(Brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il] -2,5-difeniltetrazólio
AMQ	Aminoquinolinas
AMQIs	Aminoquinolinaimínicas
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
$\delta$	Deformação angular (infravermelho) e deslocamento químico (RMN)
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
$\nu$	Estiramento
°C	Graus Celsius
GCaR	Grupo de Catálise e Reatividade Química
Hz	Hertz
IQB	Instituto de Química e Biotecnologia
IV	Infravermelho
LPqPNSO	Laboratório de Produtos Naturais e Síntese Orgânica da UFAL
LEEO	Laboratório de Eletroquímica e Estresse Oxidativo
LT	Leishmaniose tegumentar
LV	Leishmaniose Visceral
CEQ	<i>N</i> <sup>1</sup> -(7-cloroquinolin-4-il) etano-1,2-diamina
CPPQ	<i>N</i> <sup>1</sup> -(7-cloroquinolin-4-il) benzeno-1,4-diamina
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
UFAL	Universidade Federal de Alagoas
cm <sup>-1</sup>	Unidade Número de onda
CC <sub>50</sub>	Concentração para inibição de 50% da atividade citotóxica
s	singleto
dd	duploduplete
d	duplete



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	23
<b>2.1 Objetivo geral</b> .....	23
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	23
<b>3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	25
<b>3.1 Síntese Orgânica e a Química Medicinal</b> .....	25
<b>3.2 Núcleo quinolínico</b> .....	27
<b>3.3 Iminas ou bases de Schiff</b> .....	35
<b>3.4 Doenças Tropicais Negligenciadas</b> .....	40
3.4.1 Leishmaniose .....	40
3.4.2 Malária .....	44
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	48
<b>4.1 Reagentes e Solventes</b> .....	48
<b>4.2 Métodos Analíticos de Caracterização</b> .....	49
4.2.1 Espectrofotometria na Região do Infravermelho (FT-IR) .....	49
4.2.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) .....	50
<b>4.3 Análise do Ponto de Fusão</b> .....	50
<b>4.4 Síntese dos Compostos</b> .....	50
<b>4.5 Ensaio in vitro</b> .....	59
4.5.1 Ensaio de viabilidade celular .....	59
4.5.2 Análise Estatística .....	60
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	62
<b>5.1 Caracterização dos compostos AMQI</b> .....	66
<b>5.2 Avaliação <i>in vitro</i> da Atividade Citotóxica dos Compostos AMQIs</b> .....	117
<b>6 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS</b> .....	125
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	128

# *Introdução*

A decorative graphic consisting of two horizontal bars. The top bar is solid black and spans the width of the page. The bottom bar is a lighter gray, slightly shorter than the top bar, and is positioned directly below it.

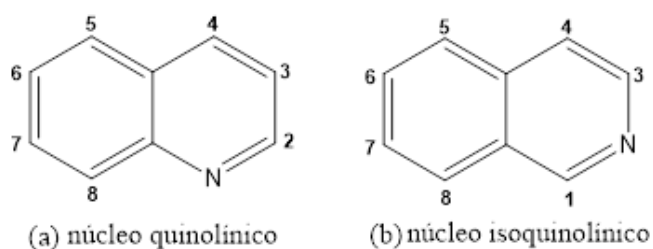
## 1 INTRODUÇÃO

Antes do desenvolvimento da síntese orgânica, a obtenção de substâncias orgânicas para diversos fins terapêuticos, era feita principalmente via extração dos princípios ativos de plantas mais conhecidas como medicinais e popularmente utilizadas com o propósito de aliviar sintomas e promover algum tipo de cura. Devido a sua ampla diversidade estrutural e funcional, muitos dessas substâncias *in natura* eram e ainda são usadas no tratamento de várias enfermidades, porém, a complexidade estrutural desses produtos bioativos dificultava, e muito, o seu isolamento e a sua obtenção através de métodos sintéticos rápidos (SANGI, 2016).

Com a evolução das estratégias de síntese orgânica e dos métodos usados para elucidação estrutural dos compostos, os produtos naturais deixaram de ser a maior e a única de fonte de novos fármacos, sendo substituídos por compostos sintéticos, análogos estruturais de substâncias bioativas com diferentes modos de ação, obtidos através de rotas planejadas e específicas para um determinado alvo molecular (SANGI, 2016).

Uma classe de heterocíclicos nitrogenados, considerada importante por possuir atividades farmacológicas diversas, são as benzopiridinas (Figura 1), também conhecidas como quinolinas ou isoquinolinas, que se caracterizam por apresentar um anel benzênico condensado ao anel piridínico (MELO et al., 2006).

**Figura 1:** Estrutura básica das benzopiridinas representada pelo núcleo quinolínico (a) ou isoquinolínico (b)



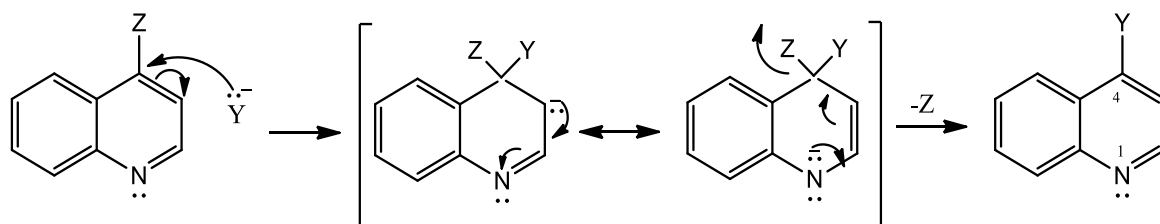
Fonte: Autora, 2019.

O núcleo quinolínico é uma estrutura característica de vários compostos bioativos, com diferentes atividades farmacológicas, dentre elas estão antimicrobianas, antituberculose, anticâncer, anti-HIV, antimalárica e as atividades anti-inflamatórias. Alguns desses compostos apresentaram atividade antiprotozoária incluindo atividade leishmanicida (ARANGO et al, 2012; GUO et al, 2013).

Se tratando de reatividade química, essas moléculas, podem sofrer reações de substituições nucleofílicas aromáticas na estrutura básica desse grupo farmacofórico e isso tem levado a mais estudos e pesquisas de muitas outras possibilidades de sínteses, em buscas de derivados mais ativos farmacologicamente e menor toxicidade (AMIN, 2017).

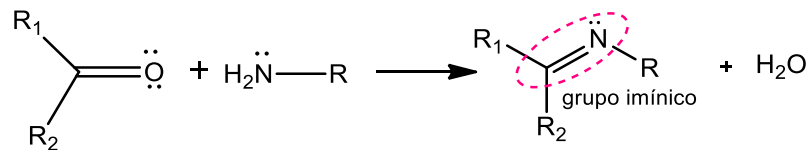
Uma reação comum à classe dos heterocíclicos nitrogenados é a substituição na posição 4 do anel nitrogenado por um átomo de cloro, gerando a classe das 4-cloroquinolinas, o interessante é que a inserção do átomo de cloro, um bom grupo abandonador, nessa posição ativou o anel para a substituição nucleofílica (Figura 2), por grupamentos amino, dando origem agora às 4-aminoquinolinas, que acrescentaram outras propriedades biológicas úteis, além daquelas já direcionada ao núcleo quinolínico (AMIN, 2017).

**Figura 2:** Reação genérica de substituição nucleofílica aromática na posição 4



Fonte: Autora, 2019

Outro grupo de compostos orgânicos amplamente explorado nas mais variadas aplicações (corantes, pigmentos, intermediários em diversas sínteses orgânicas) por suas inúmeras características físico-químicas, são as bases de Schiff, também conhecidas como iminas ou azometinas. Esse grupo de moléculas são obtidas através de reações de condensação entre uma amina primária e o carbono carbonílico (Figura 3) de um aldeído ou cetona (IBRAHIM et al., 2011; HUSSAN et al., 2014). Estudos recentes, na área farmacêutica, têm associados às bases de Schiff, uma série de propriedades biológicas com destaque para as atividades fungicida, anti-inflamatória, antiviral, antimalárica, antibacteriana e leishmanicida (NASCIMENTO, 2017).

**Figura 3:** Reação geral de formação de iminas

Fonte: Autora, 2019

As chamadas doenças parasitárias afetam atualmente uma grande parcela da população mundial, apesar do desenvolvimento tecnológico e científico, elas continuam se destacando em virtude das altas taxas de morbidade e mortalidade permanecendo até hoje como um dos grandes problemas de saúde a serem combatidos (WHO, 2017).

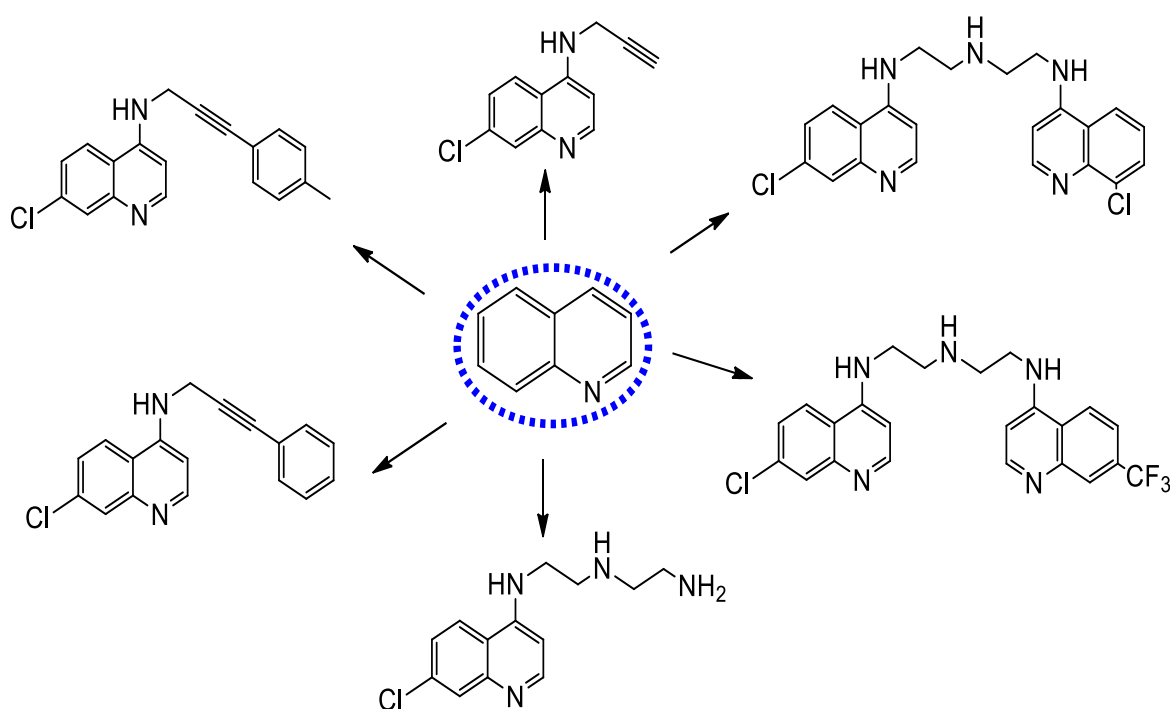
As leishmanioses são um conjunto de doenças tropicais causadas por protozoários parasitários do gênero *Leishmania* da família *Trypanosomatidae*. De modo geral, essa enfermidade se divide em leishmaniose tegumentar americana, que ataca a pele e as mucosas e leishmaniose visceral (ou calazar), que ataca os órgãos internos. Apesar de possuir intervenções para detecção e controle da transmissão da doença, o tratamento medicamentoso é sempre limitado e mantém, por mais de cinquenta anos, sua terapia com base em antimoniais pentavalentes ( $Sb^{+5}$ ), que embora sejam eficazes, apresentam vários problemas relacionados à toxicidade, tolerabilidade e resistência medicamentosa. Outro fator a ser considerado é administração via parental de muitos desses medicamentos, e que necessita, a depender do caso, de internação hospitalar tornando o tratamento dispendioso e difícil (GUERREIRO et al., 2016; WHO, 2017; BARROS, 2019).

A malária é uma doença parasitária causada pelo protozoário do gênero *Plasmodium* dentre as quatro espécies existentes o *P. falciparum* transmite a forma mais perigosa. O tratamento da malária é complexo, longo e muitas vezes ineficaz devido à reinfeção do paciente, fenômeno muito comum em regiões endêmicas. Associado a isso temos o baixo índice terapêutico dos antimaláricos e algumas interações medicamentosas que restringem a aplicação em alguns casos e comprometem a eficácia do tratamento reduzindo as opções terapêuticas. Atualmente os fármacos antimaláricos são baseados em produtos naturais ou compostos sintéticos produzidos a partir da década de 40. Contudo com o surgimento de resistência múltipla por parte do *P. falciparum* aos muitos antimaláricos já existentes,

considerado hoje o maior problema no controle dessa epidemia, torna-se extremamente importante visualizar novos alvos moleculares obtidos a partir de modificações estruturais naqueles já existentes e que possam atuar como fármacos antimaláricos mais eficazes e seguros (MEDEIROS, 2014; ROCHA AZEVEDO, 2018; WHO, 2019).

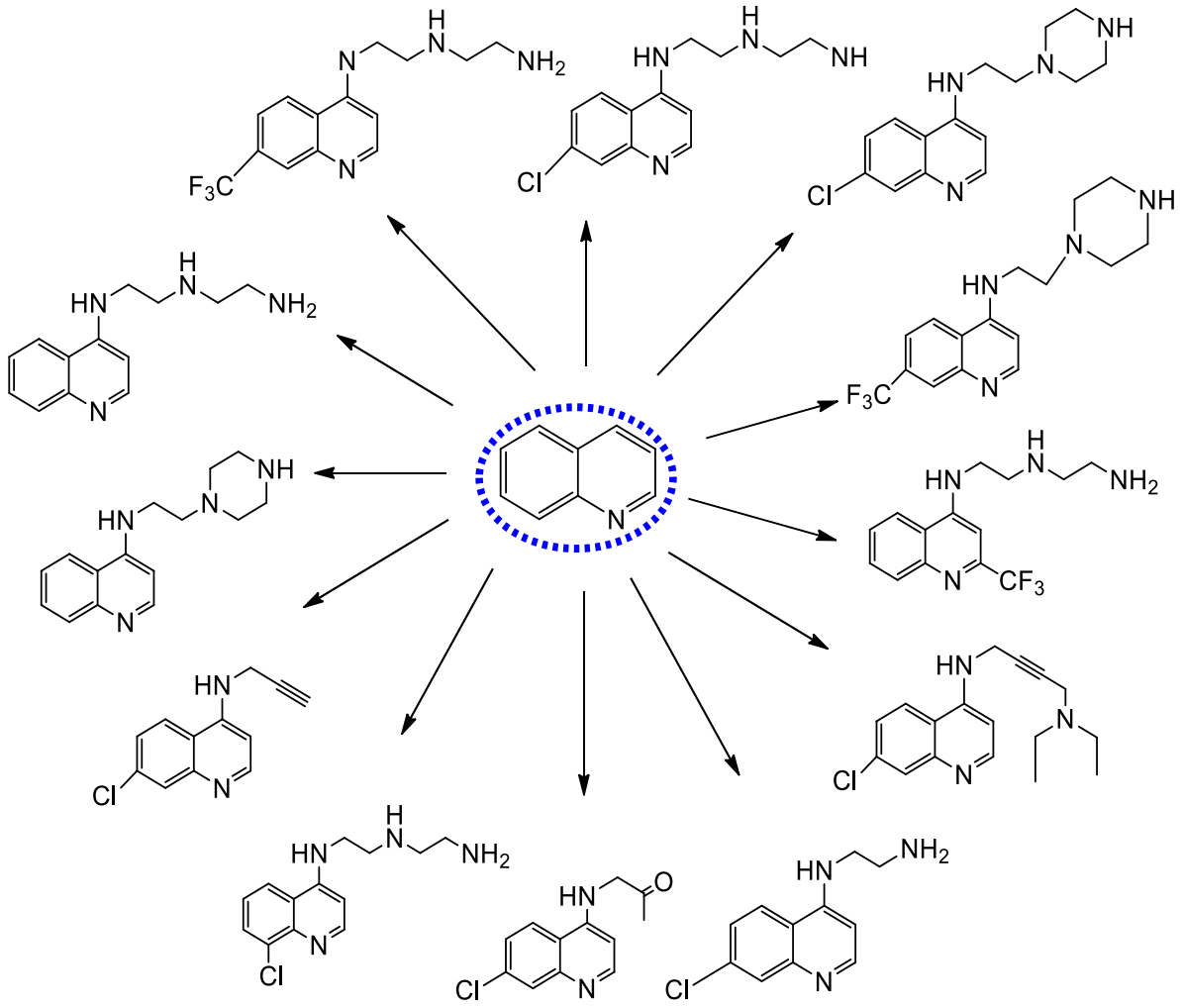
Em face do contexto apresentado e seguindo uma das linhas de pesquisa desenvolvidas pela equipe de química medicinal do Grupo de Catálise e Reatividade Química – GCaR da Universidade Federal de Alagoas, desde 2010, especificamente as pesquisas desenvolvidas por Barros (2019), Almeida (2014) e Lima (2014), direcionados à síntese e avaliação do potencial biológico de derivados da classe das 4-aminoquinolinas (Figuras 4 e 5).

**Figura 4:** Estrutura de algumas 4-AMQs obtidas pelo GCaR para avaliação de possível atividade leishmanicida



Fonte: Autora, 2020

**Figura 5:** Estrutura de algumas 4-AMQs obtidas pelo GCaR com potencial atividade antimalária



Fonte: Autora, 2020

O foco deste trabalho foi sintetizar e avaliar o efeito citotóxico de uma série de 4-aminoquinolinas (4-AMQs) contendo o grupo imínico e investigar o seu potencial frente à atividade antimalária e leishmanicida.

# *Objetivos*

A decorative graphic consisting of two horizontal bars. The top bar is solid black and the bottom bar is a lighter gray, both extending across the width of the page below the title.



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Sintetizar e avaliar o efeito citotóxico de 4-aminoquinolinas contendo substituintes imínicos.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Sintetizar compostos aminoquinolínicos contendo substituintes imínicos;
- Caracterizar os compostos obtidos;
- Avaliar o efeito citotóxico dos compostos sintetizados.

# *Fundamentação Teórica*

A decorative graphic consisting of two horizontal bars. The top bar is solid black and spans the width of the text above. The bottom bar is a lighter gray and is slightly shorter, starting from the left edge of the text and ending before the right edge.

## 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 3.1 Síntese Orgânica e a Química Medicinal

Até a primeira metade do século XX era muito difícil obter substâncias orgânicas que pudessem ser isoladas totalmente, além da dificuldade de se determinar suas estruturas químicas. Estas substâncias, geralmente isoladas de plantas medicinais, consistiam na única fonte de moléculas orgânicas encontradas à época. Entretanto, os avanços obtidos nessa área (Figura 6), proveniente principalmente da compreensão dos mecanismos de reação e análise conformacional, veio proporcionar uma melhor compreensão da reatividade química e suas várias aplicações. Isso alinhado também a uma rápida expansão dos métodos de análise e caracterização das estruturas químicas, o que tornou possível que substâncias sintetizadas em laboratório começassem a ganhar em diversidade e em competitividade em relação aos produtos naturais já existentes (CORREIA et al., 2002).

**Figura 6:** Síntese orgânica e algumas áreas de aplicação



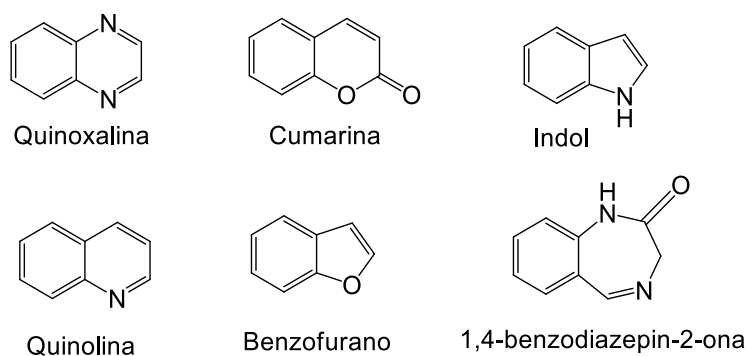
Fonte: Autora, 2019

Várias descobertas contribuíram para o desenvolvimento da síntese orgânica como as sínteses da ureia por Frederick Wöhler em 1828 e a síntese do corante mauveína por William H. Perkin em 1856. Se destacando, principalmente, o feito de Perkin, na qual uma experiência mal sucedida de sintetizar a quinina a partir da anilina, iniciou o desenvolvimento racional e científico da Química Medicinal, criando uma interação decorrente do desenvolvimento tecnológico e das novas metodologias sintéticas cada vez mais estratégica, conjuntamente à síntese orgânica que se mantém até os dias atuais (CORREIA et al., 2002).

Grande parte dos fármacos usados clinicamente nos dias de hoje são de origem natural ou são desenvolvidos por síntese química planejada a partir de produtos naturais. A natureza, de um modo geral, é a responsável pela produção da maioria das substâncias orgânicas conhecidas, entretanto, o reino vegetal é responsável pela maior parcela da diversidade química conhecida e registrada na literatura. As alterações químicas nas estruturas dessas moléculas extraídas da natureza, devido ao seu potencial medicamentoso, têm a finalidade de introduzir mudanças em suas características biológicas de forma a otimizar sua ação no organismo (SILVA, 2006).

Muitas classes de compostos orgânicos têm demonstrado atividades biológicas promissoras e a literatura científica relata uma evolução significativa de novas moléculas com potência similar ou superior àquela de um fármaco já existente. A estratégia de síntese planejada que modifiquem a estrutura de um composto bioativo pode resultar em derivados com maior interesse terapêutico, seja por apresentar maior atividade, menor toxicidade ou, ainda, por inserir mudanças em suas propriedades biológicas (BUZZI, 2007). Substâncias contendo heterocíclicos de nitrogênio (Figura 7) são de grande interesse sintético, sua rigidez estrutural e esqueleto tridimensional são características determinantes para que moléculas bioativas pertencentes a essa classe exerçam papel fundamental nos processos biológicos (ALMEIDA, 2014; LAWSON, 2014).

**Figura 7:** Exemplos de heterocíclicos encontrados na estrutura de muitas moléculas bioativas



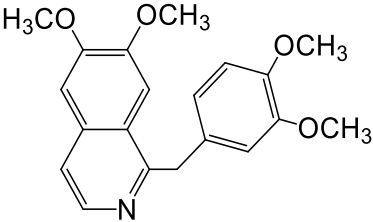
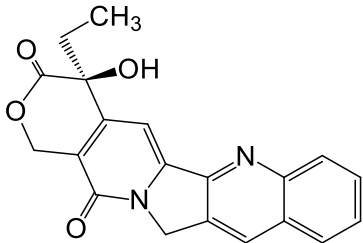
Fonte: Autora, 2020

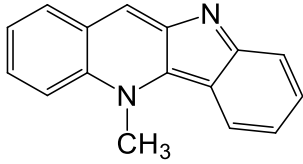
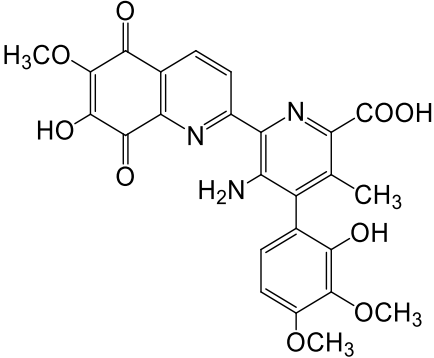
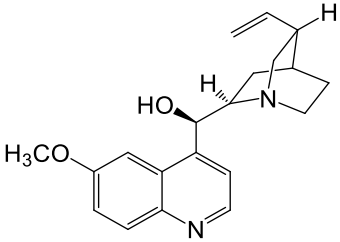
### 3.2 Núcleo quinolínico

O núcleo quinolínico, representado pela fórmula molecular  $C_9H_7N$ , é um heterocíclico nitrogenado que apresenta um duplo anel aromático resultante da condensação do benzeno por intermédio de dois átomos de carbonos adjacentes com a piridina (Figura 1(a), pg. 12). Representa a estrutura básica da classe das quinolinas, moléculas bioativas com atividades farmacológicas diversificadas que vem atraindo o olhar dos pesquisadores científicos envolvidos com a química dos produtos naturais, orgânica e/ou farmacêutica interessados na síntese de novas drogas promissoras (JAENS et al., 2016; ALMEIDA, 2014).

Por muito tempo, grande parte dos fármacos disponíveis no mercado eram produtos naturais ou mesmo análogos de sínteses orientadas, alguns obtidos por modificação estrutural outros por síntese total, quando a fonte natural não atendia a demanda (SANGI, 2016). Dentre os fármacos derivados do núcleo quinolínico, obtidos a partir de fontes naturais, podem ser citados a papaverina, a estreptonigrina, a criptolepina, a camptotecina e a quinina (Tabela 1) (PINHEIRO, 2013). Os compostos quinolínicos compõem a maioria dos antimaláricos usuais, a quinina um alcaloide isolado pela primeira vez a partir da casca da árvore de nome científico *Cinchona* sp., foi o primeiro tratamento eficaz contra a malária e serviu como precursor das 4- e 8-aminoquinolinas e dos álcoois quinolínicos (KAUR et al., 2010; FOLEY; TILLEY, 1997).

**Tabela 1:** Derivados quinolínicos obtidos de fontes naturais

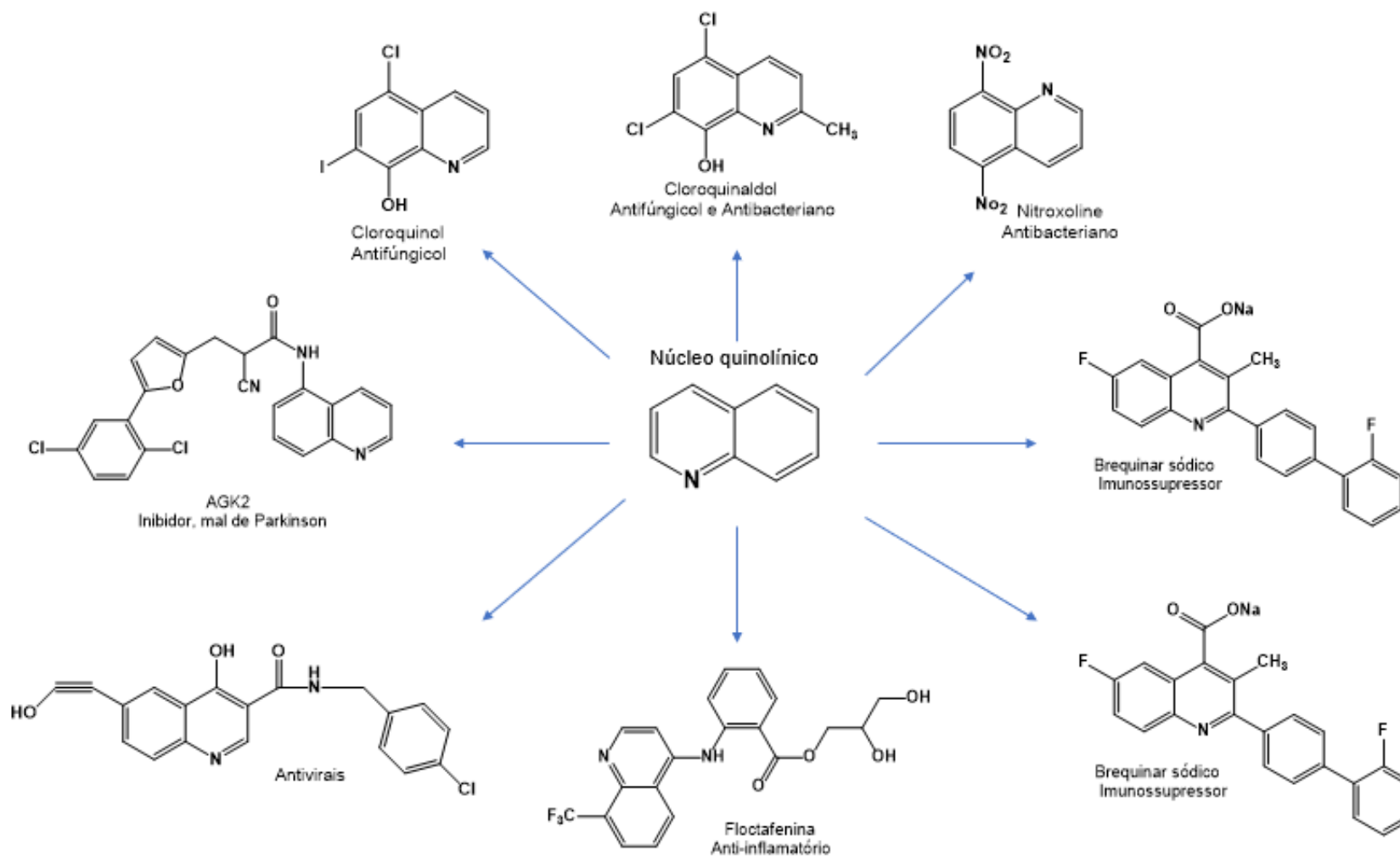
Estrutura	Nome	Atividade	Referência
	Papaverina	vasodilatadora	HAN et al., 2010
	Camptotecina	anticancerígena	VENDITTO et al., 2010

	Criptolepina	Antifúngica, bactericida, anticancerígena, anti-inflamatória	OLAJIDE, 2009
	Estreptonigrina	antitumoral	ANDEBERG, 2004
	Quinina	Antipirética, analgésica, antimalárica, anti-inflamatória	FRANÇA et al., 2008

Fonte: Autora, 2019

Interessante ressaltar que a atividade biológica das quinolinas não depende apenas do seu núcleo central aromático, a presença, a natureza e a posição espacial dos substituintes adjacentes no anel conferem diferentes tipos e potenciais ativos proporcionando um elevado espectro de propriedades farmacológicas (Figura 8) destes derivados (KABKE, 2015; PINHEIRO, 2013). Que resultaram em efeitos anti-inflamatórios, hipoglicemiantes, anti-hipertensivos, antiasmáticos, anti-histamínicos, antidepressivos, antibacteriana, antituberculose e antifúngica (WILHELM et al.,2014; FERRETTI et al., 2014).

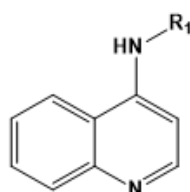
**Figura 8:** Exemplos de derivados quinolínicos e suas propriedades farmacológicas



Fonte: Adaptado de PINHEIRO, 2013

As 4-aminoquinolinas (Figura 9) são moléculas que vêm ganhando destaque nas últimas décadas, sendo objeto de estudos constantes devido ao fato de representar toda uma classe de fármacos com ação antiparasitária (KUMAR, 2010) e anti-inflamatória (LEE, 2012). Por essa particularidade, estudos frente a outras patologias vêm sendo desenvolvidos como as doenças neurodegenerativas, reumáticas, doença de chagas, artrite, tuberculose, HIV, depressão, Parkinson e obesidade entre outros (SÁENZ, 2012).

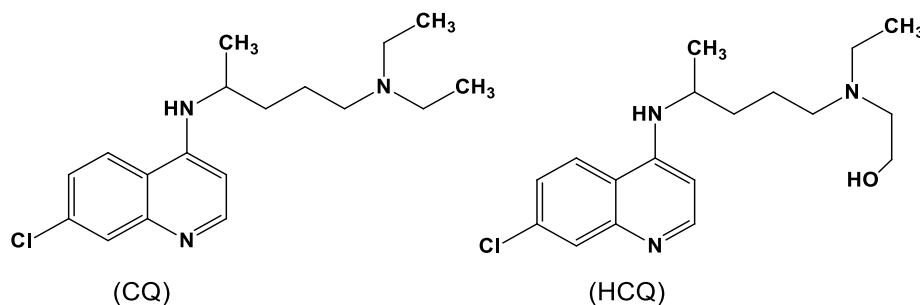
**Figura 9:** Estrutura básica das 4-aminoquinolinas



Fonte: Autora, 2019

A cloroquina (CQ) e seu análogo hidroxicloroquina (HCQ) são as 4-aminoquinolinas (Figura 10) mais conhecidas, ambas usadas até os dias atuais no tratamento da malária devido a sua eficácia, baixa toxicidade e baixo custo. A CQ foi sintetizada pela primeira vez em 1934 e a partir de 1946 veio a HCQ, estruturalmente semelhantes diferenciam-se apenas pela presença do grupo hidroxila o que lhe confere menor toxicidade, porém a mesma eficácia (LACAVA, 2010).

**Figura 10:** Estrutura química da cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ)



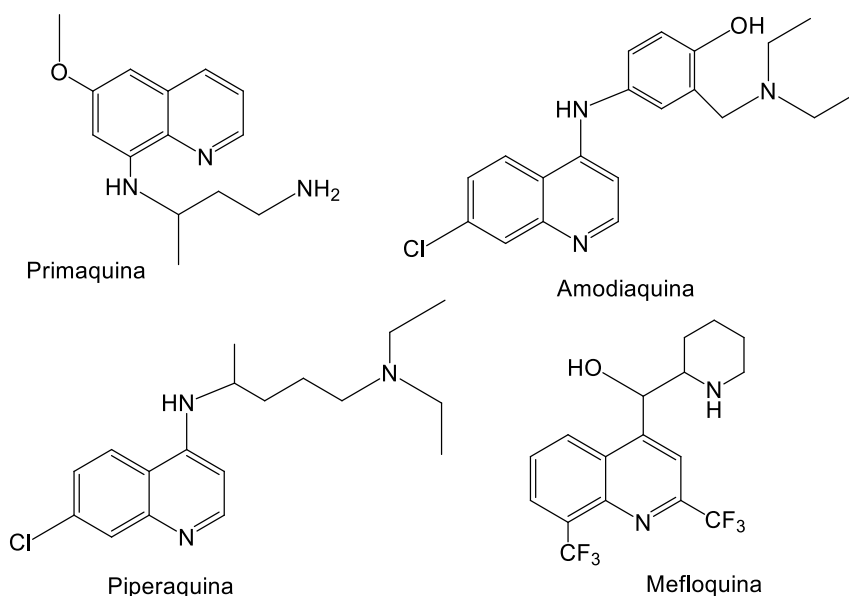
Fonte: Autora, 2019



Entretanto, o uso profilático desses fármacos levou a resistência em grande parte das regiões endêmicas, como Nova Guiné, Indonésia, Ásia e América do Sul, comprometendo a eficácia do tratamento, impulsionando a pesquisa de novas drogas alternativas para o tratamento desse parasita (SCALERCIO, 2010; AÑEZ, 2012). Recentemente, esses fármacos são utilizados em doenças reumáticas, cancerígenas, imunológicas, dermatológicas e doenças infecciosas (THOMAZ, 2018).

A partir da cloroquina, muitos outros derivados quinolínicos foram introduzidos, a exemplo dos fármacos amodiaquina, piperquina, primaquina e mefloquina (Figura 11) (LIMA, 2014; MARELLA et al., 2013; MANZALI, 2011).

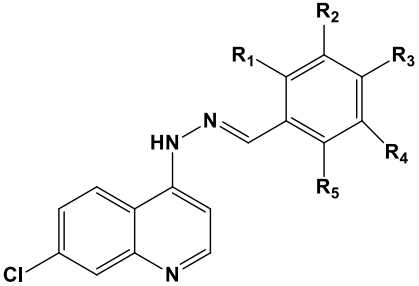
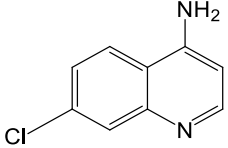
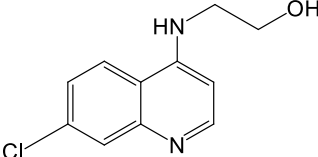
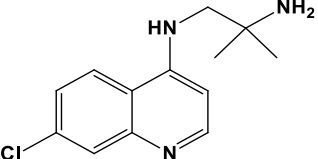
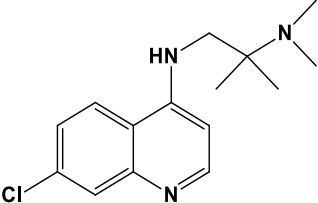
**Figura 11:** Estruturas da classe dos antimaláricos



Fonte: Autora, 2019

Estudos demonstram que a estrutura das aminoquinolinas é essencial para a atividade antimalárica, posto que modificações no núcleo heterocíclico causaram reduções significativas na capacidade antimalárica dos seus derivados, enquanto que alterações na cadeia lateral do núcleo apresentou opções promissoras para malária (Tabela 2) e outras atividades, principalmente quando o núcleo 7-cloroquinolina foi mantido como esqueleto base (BEAVOGUI, 2013; BIEVENU, 2013; KANISHCHEV, 2013).

**Tabela 2:** Derivados 7-cloro-4-aminoquinolinas com atividade antimalárica

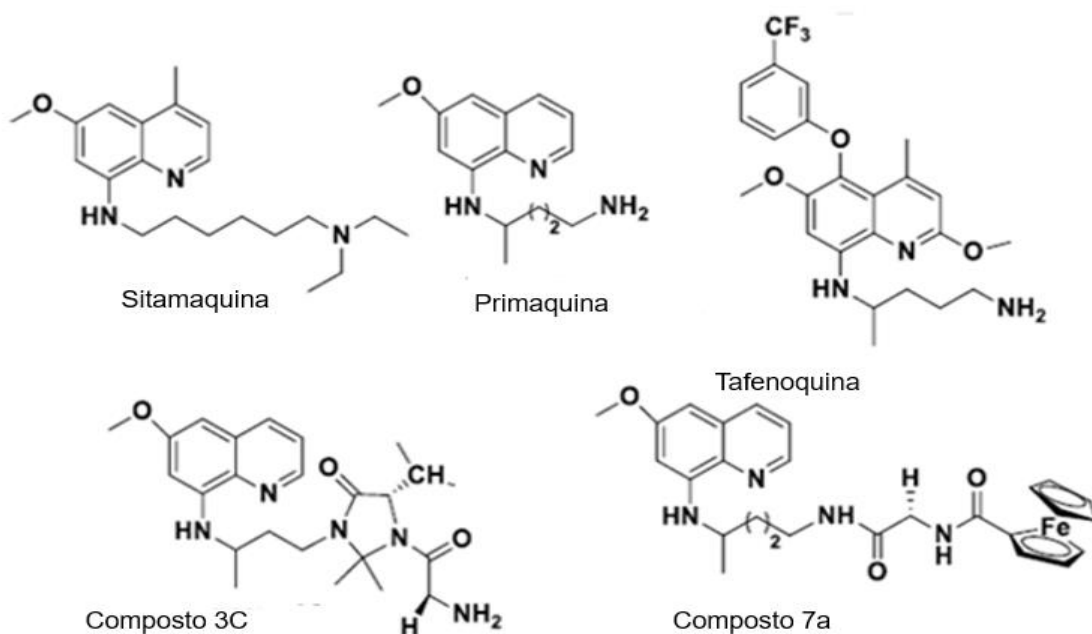
Estrutura	Referência
	BISPO et al., 2012
	MANOHAR et al., 2014
	MANOHAR et al., 2014
	SAENZ, 2012
	SAENZ, 2012

Fonte: Autora, 2019

Especificamente, a substituição na posição 8 do anel quinolínico por grupos aminos, deram origem à classe das moléculas 8-aminoquinolinas (Figura 12) que apresentaram atividade leishmanicida (REYNOLDS; LOUGHLIN; YOUNG, 2013). A sitamaquina, uma 8-aminoquinolina, foi sintetizada há vários anos, juntamente com outros derivados relacionados, a fim de melhorar o índice terapêutico da primaquina, único derivado 8-aminoquinolínico em uso clínico contra malária e devido a alguns efeitos secundários adversos e um menor índice terapêutico aos medicamentos de referência não é usado no tratamento da leishmaniose. A sitamaquina, foi sintetizada, juntamente com outros derivados relacionados, compostos 3C e 7A, a

fim de melhorar o índice terapêutico da primaquina, assim como a tafenoquina, outro derivado 8-aminoquinolínico que apresentou atividade leishmanicida (CARVALHO et al., 2010; BARROS, 2019).

**Figura 12:** Derivados 8-aminoquinolínicos com propriedade leishmanicida

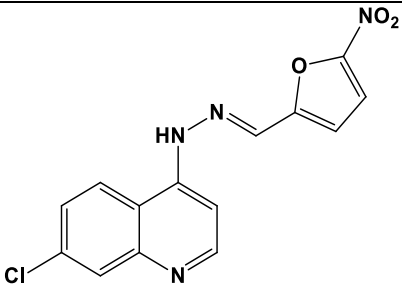
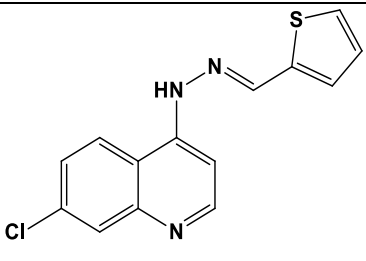
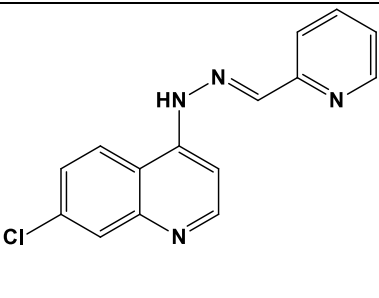
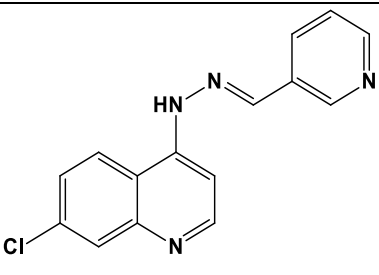
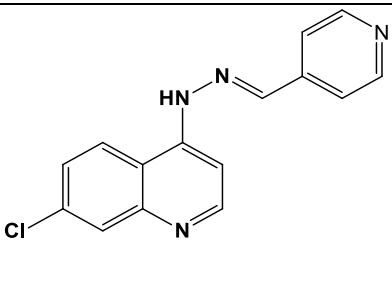
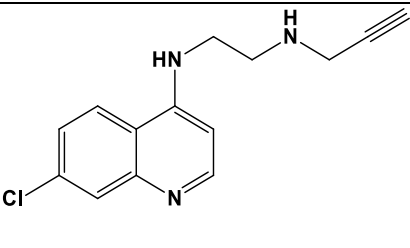


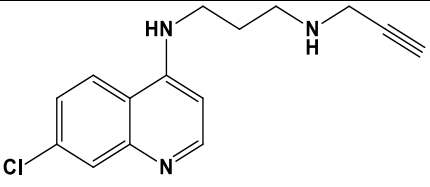
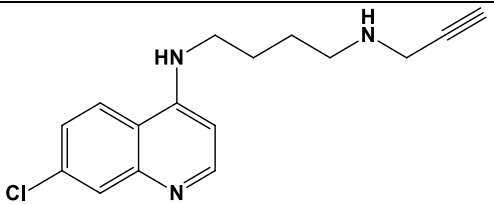
Fonte: BARROS, 2019

Upadhayaya e colaboradores (2013), realizou um levantamento de vários análogos quinolínicos com diferentes cadeias laterais que apresentaram atividade antiprotozoária, ao tempo que mostraram também boa atividade contra tuberculose. Dentre as substâncias encontradas cinco com excelente atividade leishmanicida *in vitro* (Tabela 3) (CARMO et al., 2011).

Nessa perspectiva, o núcleo quinolínico é uma estrutura característica de vários compostos bioativos, com vasto potencial farmacológico pois podem atuar como microbicidas, analgésicos, anti-hipertensores, antivirais, antitumorais, antimaláricos, anti-inflamatórias. Alguns desses compostos, da classe da 7-cloroaminoquinolinas já apresentaram também atividade antiprotozoária incluindo atividade leishmanicida (ARANGO et al., 2012; ANTINARELLI, 2013; ALMEIDA, 2014).

**Tabela 3:** 4-aminoquinolinas com potencial atividade leishmanicida (CARMO et al., 2011)

Estrutura	Nome
	(E)-7-cloro-4-(2-((5-nitrofuran-2-il) metileno) hidrazil) quinolina
	(E)-7-cloro-4-(2-((5-tiéfeno-2-il-metileno) hidrazil) quinolina
	(E)-7-cloro-4-(2-(piridin-2-ilmetileno) hidrazil) quinolina
	(E)-7-cloro-4-(2-(piridin-3-ilmetileno) hidrazil) quinolina
	(E)-7-cloro-4-(2-(piridin-4-ilmetileno) hidrazil) quinolina
	N¹-(7-cloroquinolin-4-il) -N²-(prop-2-in-il) propano-1,3-diamina

	<p>N<sup>1</sup>-(7-cloroquinolin-4-il) -N<sup>3</sup>-(prop-2-in-1-il) propano-1,3-diamina</p>
	<p>N<sup>1</sup>-(7-cloroquinolin-4-il) -N<sup>4</sup>-(prop-2-in-1-il) butano-1,4-diamina</p>

Fonte: Autora 2019

Sobre a relação estrutura-atividade desse grupo farmacofórico, um estudo empírico realizado por Egan e colaboradores (2011) propuseram alguns pontos importantes para concepção de novos derivados quinolínicos quanto à introdução do grupo cloro na posição 7 e a presença da cadeia lateral aminoalquil. Grupos 7-cloro e 4-amino no anel quinolínico são essenciais para a atividade antimalárica, a substituição do cloro por grupos doadores ou retiradores de elétrons reduz a atividade para os derivados resultantes e o encurtamento ou alongamento da cadeia lateral amino que mantém a atividade antimalárica, assim como modificações nessa cadeia com inserções de grupos funcionais heterocíclicos que leva ao aumento da atividade antimalárica (MANOHAR et al., 2014).

### 3.3 Iminas ou bases de Schiff

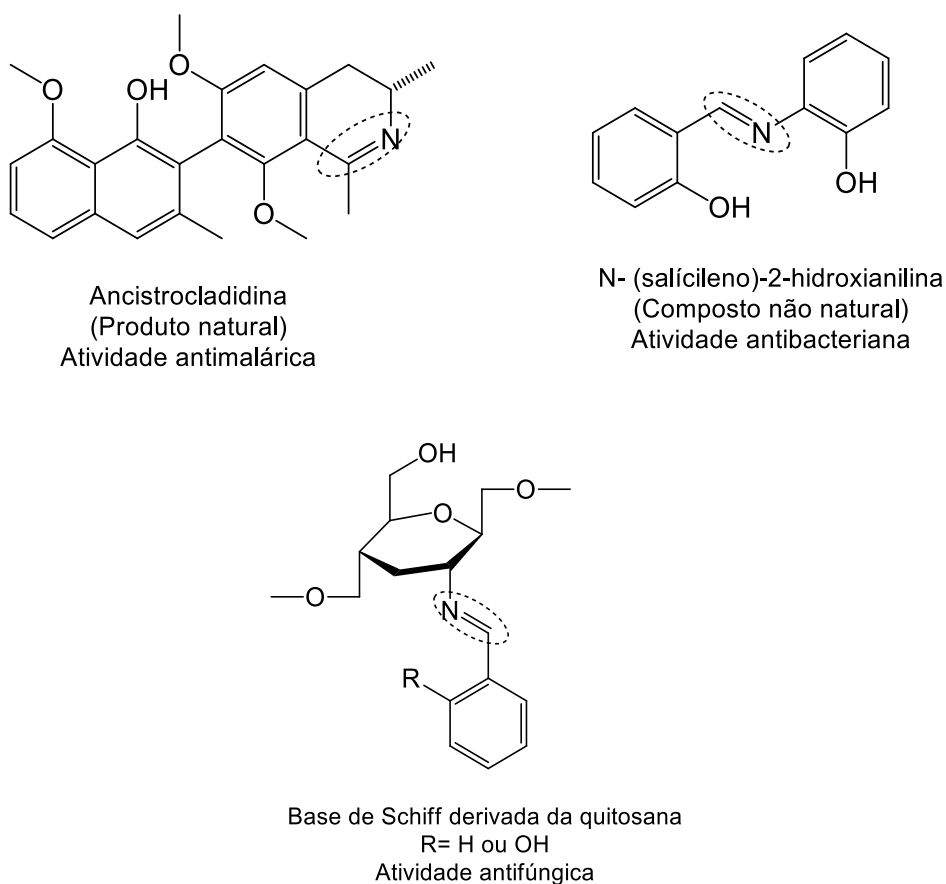
As iminas fazem parte de um grupo de compostos orgânicos muito estudado, com larga aplicação na indústria química, conhecidas como bases de Schiff são muito utilizadas como intermediários de reação em sínteses orgânicas diversas, sendo por isso objeto de constantes estudos nas múltiplas áreas do conhecimento científico e tecnológico (GOMES, 2013).

Apresentam em sua estrutura química o grupo funcional imina ou azometano (-C=N-) e são obtidas pela reação de condensação entre uma amina primária (R-NH<sub>2</sub>) e o grupo carbonila (C=O) de um aldeído ou cetona, sob as mais variadas condições reacionais. Devido à presença do par de elétrons livres no átomo de nitrogênio após a reação de condensação, as iminas podem atuar como bases de

Lewis, o qual concede a estes compostos importantes capacidades de ligação e funcionalidades diversas (GOMES 2013; DA SILVA, 2011).

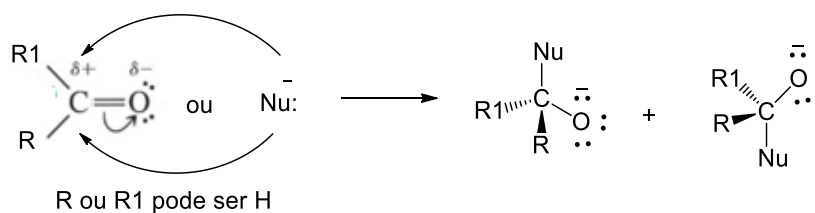
Assim como o anel quinolínico, a função imina é encontrada em vários compostos naturais e derivados e os não naturais (Figura 13). A síntese clássica dessas moléculas envolve uma reação de adição nucleofílica de uma amina primária a um composto carbonílico sob destilação azeotrópica, contudo diversas inovações e técnicas de sínteses adaptadas foram e estão sendo relatadas com o intuito de otimizar essas reações e suas metodologias de obtenção (DA SILVA, 2011).

**Figura 13:** Exemplos de bases de Schiff naturais e não naturais



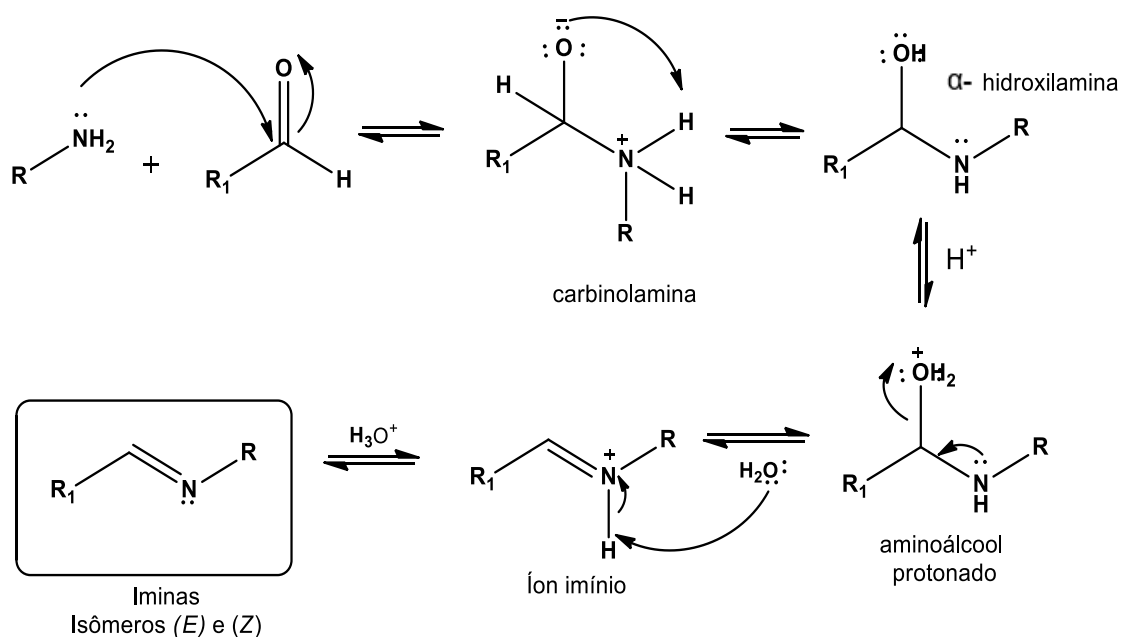
Fonte: Adaptado de DA SILVA, 2011

A formação da base de Schiff se dá por adição nucleofílica sobre o carbono eletrofílico do aldeído ou cetona. Causado pelo efeito indutivo retirador de elétrons do oxigênio da carbonila, que gera um dipolo parcial positivo nesse carbono, deixando-o especialmente suscetível ao ataque por um nucleófilo (Figura 14).

**Figura 14:** Ataque do nucleófilo à carbonila

Fonte: Adaptado de SOLOMONS, 2018

Em geral, os aldeídos são mais reativos nas adições nucleofílicas do que as cetonas, levando-se em conta tanto fatores estéricos quanto eletrônicos. Enquanto os aldeídos possuem um hidrogênio, as cetonas possuem um segundo grupo alquil ou aril, bem mais volumoso que o hidrogênio, causando mais tensão no produto de adição do que na carbonila (GOMES, 2013). O mecanismo reacional da adição do nitrogênio da amina à carbonila do aldeído é mostrado na Figura 15 (SOLOMONS, 2018).

**Figura 15:** Mecanismo de formação de iminas

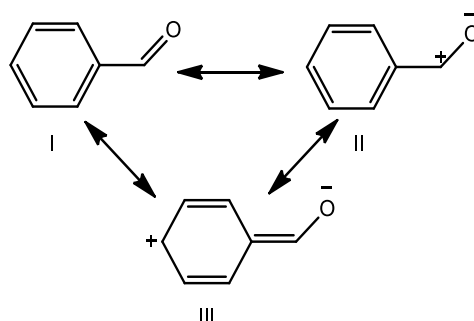
Fonte: Autora, 2019

A presença de grupos doadores, diminui a carga positiva do carbono da carbonila, no caso dos alquilaldeídos que têm apenas um grupo doador em relação às alquilcetonas com dois grupos doadores, o que torna as cetonas mais estáveis e menos reativas à adição. Substituintes retiradores de elétrons fazem com que o

carbono da carbonila seja mais positivo (e o composto de partida torne-se menos estável) o que torna a reação de adição mais favorável também para o aldeído (SOLOMONS, 2018).

No benzaldeído, a reatividade para condensação com reagentes nucleofílicos pode ser atribuída principalmente à contribuição da estrutura de ressonância **(I)**. Já a contribuição da forma **(III)** diminuiria o efeito positivo da natureza do carbono carbonílico, de modo que, considerando apenas o fator de ressonância o benzaldeído teria uma reatividade menor do que um aldeído alifático (Figura 16) (MURPHY, 1961).

**Figura 16:** Efeito de ressonância do aldeído aromático



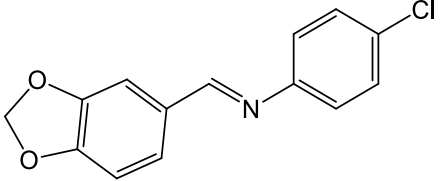
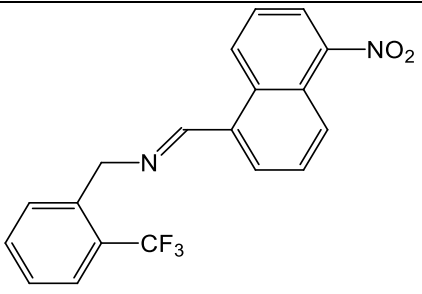
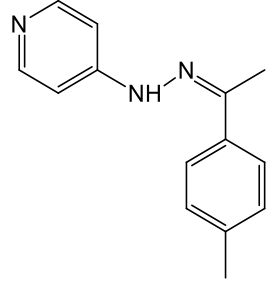
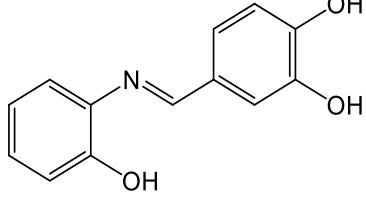
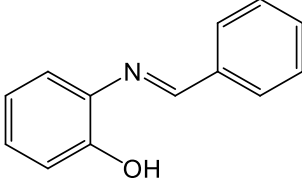
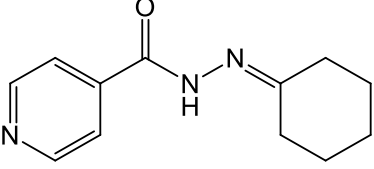
Fonte: Autora, 2019.

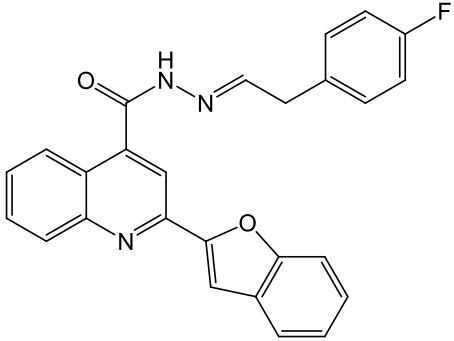
Outro ponto a ser considerado nessas reações de adição nucleofílica ao carbono da carbonila é a presença dos substituintes no aldeído aromático, que podem afetar também o equilíbrio de reação tanto pelos efeitos estéreos como eletrônicos, provocados por essas substituições. Selecionar os substituintes mais interessantes, tanto do lado da amina como do aldeído, pode fazer com que os efeitos se ajustem mais facilmente para maior estabilidade da molécula, conferindo grande multifuncionalidade e aplicabilidade a essas bases de Schiff (SOUZA et al., 2011; LIMA, 2016).

Bases de Schiff vêm ganhando bastante importância nas áreas medicinais e farmacêuticas por suas propriedades biológicas expressivas (Tabela 4), como anti-inflamatória, analgésica, antimicrobiana, anticonvulsivo, antituberculose, antitumoral, antioxidante, anti-helmíntico, entre outras. Relacionada a possibilidade do átomo de nitrogênio imínico se envolver na formação de uma ligação de hidrogênio com os sítios ativos da célula constituintes podendo interferir nos processos celulares normais (BODKE et al., 2017; MEINEL, 2016; ALPTUZUN, 2013).



Tabela 4: Bases de Schiff e atividades biológicas

Bases de schiff	Atividade	Referência
	Antifúngica	DA SILVA, 2011
	Antimalárica	DA SILVA, 2011
	leishmanicida	ALPTUZUN et al., 2013
	Antioxidante	MEINEL, 2016
	Antifúngica	MEINEL, 2016
	Antituberculose	MEINEL, 2016

	leishmanicida e antibacteriana	BRODKE et al., 2017
---	--------------------------------	---------------------

Fonte: Autora, 2019

### 3.4 Doenças Tropicais Negligenciadas

As Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) é uma classe de doenças virais, parasitárias e bacterianas transmissíveis, que predominam em condições tropicais e subtropicais principalmente nos países com os menores índices de desenvolvimento humano (IDH) do planeta. (DIAS, 2013). Já são mais de 1,6 bilhões de pessoas afetadas em mais de 150 países, principalmente na Ásia, África, América Latina e Caribe. O Brasil ocupa atualmente a posição 79<sup>o</sup> no ranking do IDH e reúne todas as doenças listadas pela OMS sendo o líder da América Latina em número de casos de leishmaniose, dengue, doença de chagas, esquistossomose e hanseníase.

As regiões norte e nordeste apresentam o menor IDH e concentram o maior número das DTNs (OMS, 2019). Como afeta a maior parte da população de baixa renda e de menor peso político o combate não é tão atuante por parte do governo (DIAS, 2013; BARROS, 2019). As alternativas terapêuticas disponíveis para as DTNs são ainda limitadas e insuficientes, além de apresentarem algumas dificuldades medicamentosas tais como baixa eficácia, elevada toxicidade, efeitos colaterais e a emergência de cepas resistentes (SOCIETY et al., 2008).

#### 3.4.1 Leishmaniose

As leishmanioses são um conjunto de doenças infecto-parasitárias, por várias espécies de protozoários do gênero *Leishmania* spp. Apresentam uma extensa distribuição global e a maioria dos casos ocorrem na África, Ásia e Américas. Com mais de 20 espécies patogênicas conhecidas no mundo, dividem-se em dois grupos de manifestações clínicas, a leishmaniose tegumentar ou cutânea (LT ou LC) e a

visceral ou calazar (LV), as quais exibem avanços clínicos distintos, dependendo da espécie de *Leishmania* envolvida e da relação do parasita com seu hospedeiro, podendo, a depender da resposta imunológica do indivíduo infectado, deixar sequelas ou evoluir para óbito. São consideradas doenças zoonóticas, tendo como principal reservatório os animais silvestres: gambás, raposas, roedores, marsupiais entre outros, sendo o cão o principal (BARROS, 2019; BRASIL, 2017).

A leishmaniose visceral é uma doença ainda sem cura sendo considerada a forma mais grave de todas as leishmanioses que, quando não tratada, é fatal em mais de 90% dos casos. No Brasil o número de casos registrados vem se alastrando geograficamente principalmente nas regiões Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste do Brasil. Entre os principais sintomas está febre prolongada, palidez, fraqueza e aumento das vísceras – principalmente do baço, do fígado e da medula óssea (GUERRERO et al., 2017).

A leishmaniose tegumentar envolve quatro manifestações clínicas diferentes: cutânea localizada (LCL); cutânea disseminada (LD); cutânea difusa (LCD) e mucocutânea (LM). Das quatro a LCL é a apresentação mais comum, sendo caracterizada por lesões no local da picada, que evoluem para úlceras indolores únicas ou múltiplas, com tendência à cura espontânea e boa resposta terapêutica. Já a forma mais grave é a LM, também conhecida como espúndia, que pode causar desde lesões desfigurantes, até mutilações nas membranas da mucosa (BARROS, 2019; TAJEBE et al., 2017).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que existem cerca de 12 milhões de pessoas infectadas por leishmaniose em 98 países distribuídos pelos cinco continentes. Nas Américas, as leishmanioses estão presentes em 18 países e a forma clínica mais comum é a leishmaniose cutânea, enquanto a leishmaniose visceral é a forma mais severa. O Brasil é um dos países mais atingidos, ao lado de Bangladesh, Índia, Etiópia e Sudão (OPA/OMS, 2019; GUERRERO et al., 2017, BARROS, 2019).

Entre 2003 e 2018, foram registrados mais de 300.000 casos, com média de 21.158 casos por ano para LV. A região Norte foi responsável pelos maiores coeficientes de detecção durante o período, seguido da região Centro-Oeste. Dentre as formas clínicas, a forma mucosa representou 7,7% dos casos registrados no período. Para a LV no período de 2003 a 2018, foram confirmados mais de 51 mil

casos humanos, com incidência média de 1,7 casos/100 mil habitantes (BRASIL, 2019).

As maiores incidências são demonstradas na região Norte, entretanto a região nordeste registrou um alto número de casos, destaque para o estado do Maranhão (Tabela 5) em relação aos outros estados com o maior número de casos de LV no país nos últimos três anos. Embora a LT seja a mais frequente no país, a LV é a que mais preocupa devido a sua alta letalidade (BRASIL, 2019).

**Tabela 5:** Estados brasileiros com mais casos de LV

<b>Estados</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019 (até 11/10)</b>
MARANHÃO	789	703	760
PARÁ	540	518	579
MINAS GERAIS	768	331	434
CEARÁ	340	327	385
BAHIA	274	251	286
ALAGOAS	48	89	105

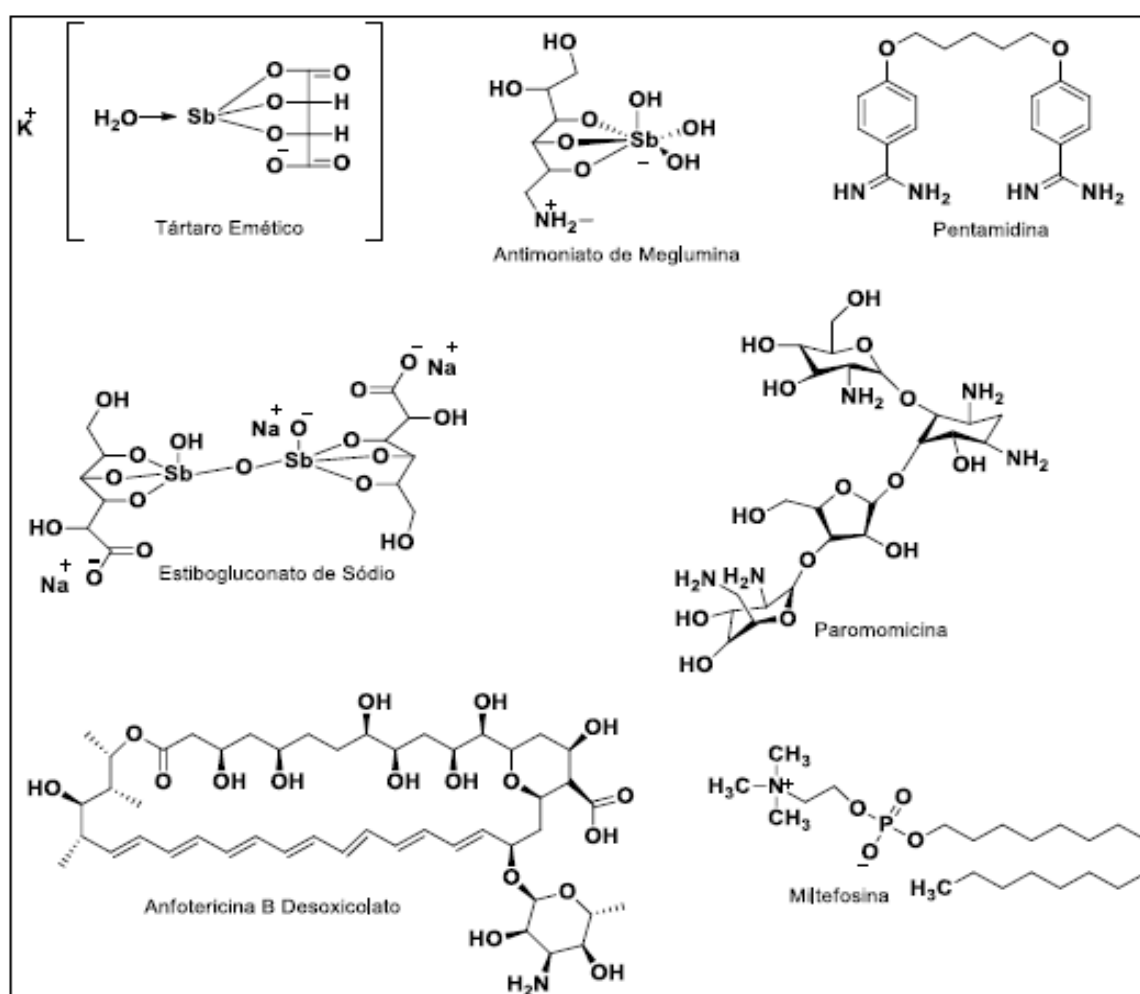
Fonte: Brasil, 2019.

O tratamento para leishmaniose é feito à base de medicamentos que envolvem compostos de antimônios pentavalentes ( $Sb^{+5}$ ), no Brasil, o medicamento à base de antimônio, utilizado como primeira escolha na terapêutica da leishmaniose, é o antimoniato de metilglucamina, especialmente eficaz no tratamento de leishmaniose cutânea, mucocutânea e visceral (BEZERRA, 2004; BARROS, 2019). Além dos antimoniais, outros fármacos (Figura 17) têm sido empregados no tratamento das diversas formas da leishmaniose, entre as quais se destacam a pentamidina, anfotericina B, paromomicina e o miltefosina (BARROS, 2019; RATH et al., 2003).

A pentamidina é uma molécula de grande interesse no tratamento da LV, porém a alta toxicidade deste fármaco é um fator limitante para seu uso terapêutico. A anfotericina B é um antibiótico poliênico que apresenta alta taxa (90-95%) de cura para LV, pertence ao grupo dos fármacos de segunda escolha, apresenta alta toxicidade e requer administração parenteral (HAMID et al., 2016; CHAPPUIS et al., 2007).

A paramomicina é um antibiótico com boa atividade leishmanicida tanto para LV como LT, apresenta algumas reações adversas como nefrotoxicidade, náuseas, dor no local da injeção e diarreia. A mitefosina é o único fármaco por via oral para tratamento da leishmaniose, foi desenvolvido primeiramente para tratamento de neoplasias, os principais efeitos colaterais que limitam seu uso são distúrbios gastrointestinais, toxicidade renal e teratogenia (HAMID et al., 2016; CHAPPUIS et al., 2007; BARROS, 2019).

Figura 17: Fármacos utilizados no tratamento da Leishmaniose



Fonte: BARROS, 2019

Segundo Bastos e colaboradores (2016), a quimioterapia ainda é a melhor forma de tratar as várias formas de leishmanioses. Os antimoniais pentavalentes embora restritos e tóxicos ainda são utilizados como fármacos de primeira escolha, onde novas manipulações farmacêuticas estão sendo estudadas. Nos últimos anos, muitas substâncias de origem naturais e sintéticas vêm sendo testadas frente à

leishmaniose. Esses compostos compreendem uma classe de moléculas potenciais agentes leishmanicida, de estruturas químicas variadas que inclui, na sua maioria, anéis heterocíclicos de nitrogênio como as quinolinas, quinazolinas, acridinas, pirimidinas, piridinas, benzotiazóis, imidazóis e tiadiazóis, ligados a outras estruturas funcionais como alquilas, chalconas amidinas, oximasazidas e aminas (ALPTUZUN, 2013; COIMBRA et al., 2016).

### 3.4.2 Malária

A malária é uma doença infecciosa que acomete mais de 100 países nas regiões tropicais e subtropicais do mundo, seu agente etiológico é um parasito do gênero *Plasmodium*. As espécies associadas à malária humana são: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*. A transmissão natural da malária ocorre por meio da picada de fêmeas infectadas de mosquitos do gênero *Anopheles*, sendo mais importante a espécie *Anopheles darlingi*, cujos criadouros preferenciais são coleções de água limpa, quente, sombreada e de baixo fluxo (LIMA, 2014; DODDAGA; PEDDAKONDA, 2013).

Dos conhecidos parasitos da malária humana, somente o *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* são detectados no Brasil. Mundialmente a malária constitui um grave problema de saúde pública, em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que houve 219 milhões de casos de malária em 90 países e territórios e o número de mortes chegaram a 435 mil. Cinco países representavam quase metade de todos os casos de malária em todo o mundo: Nigéria (25%), República Democrática do Congo (11%), Moçambique (5%), Índia (4%) e Uganda (4%) (WHO, 2018).

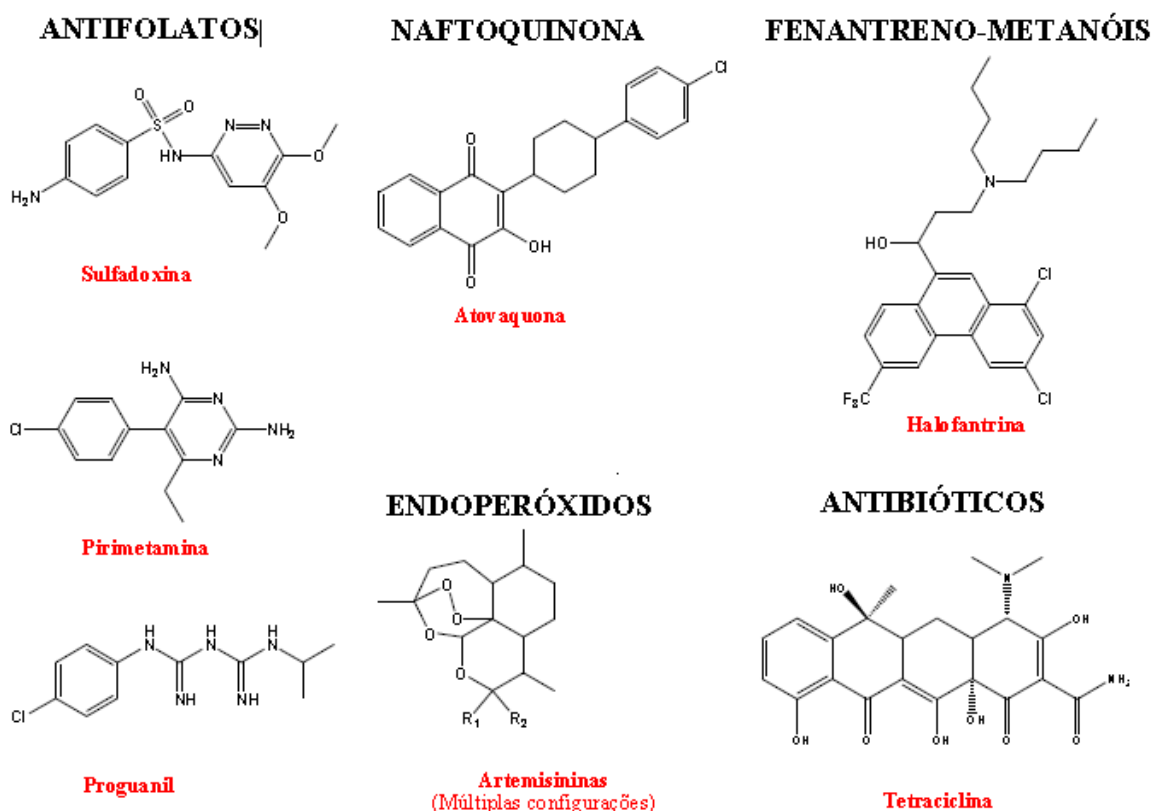
Os sintomas da doença usualmente aparecem entre 10 e 15 dias após a picada do mosquito infectado. Os primeiros sintomas – febre, dor de cabeça e calafrios – podem ser leves e difíceis de reconhecer como malária. Se não for tratada dentro das primeiras 24 horas, a malária por *P. falciparum* pode progredir para doença grave, muitas vezes resultando em morte (LIMA, 2014; ALMEIDA, 2014).

No Brasil, em 2018, foram notificados em todo o país, 194.271 casos da doença, o maior número de casos é registrado na região da Amazônia Legal, composta por nove Estados: Amazônia, Acre, Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins. As demais unidades federadas são

pertencentes à região Extra-amazônica, que concentra menos de 1% dos casos (MURRAY et al., 2012; LIMA, 2014; SAÚDE, 2019).

Os fármacos antimaláricos são planejados para interferir em etapas específicas do ciclo de vida do plasmódio. A redução da eficácia dos antimaláricos é um processo em crescimento, os casos de resistência às drogas nas regiões endêmicas e as reações tóxicas vem sendo cada dia mais frequentes (NEVES et al, 2011; ALMEIDA, 2014). Quimicamente os antimaláricos são divididos em: Quinolina-metanóis (quinina, mefloquina), 4-aminoquinolinas (cloroquina e amodiaquina), 8-aminoquinolinas (primaquina), Lactona sesquiterpênica (derivados da artemisinina), Naftoquinonas (atovaquona), Antifolatos (Sulfonamidas), Fenantreno-metanóis (Halofantrina) e Antibióticos (tetraciclina, doxiciclina e clindamicina), alguns mostrados na Figura 18 (ALMEIDA, 2014; RANG et al., 2012).

**Figura 18:** Outras estruturas da classe dos antimaláricos



Fonte: ALMEIDA, 2014

A resistência aos medicamentos antimaláricos é um problema recorrente. A resistência do *P. falciparum* a gerações anteriores de fármacos, como a cloroquina e sulfadoxina-pirimetamina, se tornou generalizada. A melhor opção terapêutica disponível, principalmente para a malária *P. falciparum*, é o tratamento combinado com derivados de artemisinina, quando não há resistência à droga associada (LIMA, 2014; ALMEIDA, 2014; GUEYE et al., 2014).

Pesquisas sobre antimaláricos 4-aminoquinolínicos sugerem que o núcleo desses compostos promove o acúmulo do fármaco no vacúolo digestivo do parasito, com conseqüentemente inibição da formação da hemozoína. Assim, os estudos em síntese orgânica para obter novos análogos 4-aminoquinolínicos vem aumentando de forma considerável, para serem testados, principalmente, contra cepas de parasitos cloroquina-resistentes (PANDEY et al., 2013; LIMA, 2014).



# *Materiais e Métodos*

A decorative graphic consisting of two horizontal bars. The top bar is a thick, solid black line. The bottom bar is a thinner, light gray line, positioned directly below the black bar and slightly offset to the right.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho foi desenvolvido nos laboratórios do Grupo de Catálise e Reatividade Química (GCaR) e de Produtos Naturais e Síntese Orgânica (LPqPNSO) no Instituto de Química e Biotecnologia (IQB) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos foram realizados no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear (NAPRMN) do IQB/UFAL.

A análise do ponto de fusão foi realizada no laboratório de Produtos Naturais e Síntese Orgânica (LPqPNSO) do IQB/UFAL.

A avaliação do efeito citotóxico foi realizada no laboratório de Farmacologia e Imunidade (LaFI) da UFAL.

As análises de atividade antimalárica estão sendo realizadas no laboratório do professor Marcos Gazzarini da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

### 4.1 Reagentes e Solventes

Os reagentes e solventes utilizados foram todos de grau de pureza PA e estão listados abaixo (Tabela 7). As vidrarias eram sempre lavadas, secas em estufa a  $80^\circ\text{C}$  e resfriadas a temperatura ambiente antes do uso. As reações foram realizadas sob refluxo e temperatura controlada.

**Tabela 6:** Reagentes e Solventes utilizados

Reagentes e Solventes	Fórmula Molecular	Pureza $\geq$	Origem
4,7-dicloroquinolina	$\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}$	97%	Sigma-Aldrich
<i>p</i> -fenilenodiamina	$\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2$	98%	Sigma-Aldrich
Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico monoidratado	$\text{C}_7\text{H}_9\text{SO}_4$	98%	Sigma-Aldrich
Benzaldéido	$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}$	99%	Sigma-Aldrich
4-flúorbenzaldeído	$\text{C}_7\text{H}_5\text{OF}$	98%	Sigma-Aldrich

4-clorobenzaldeído	$C_7H_5OCl$	98%	Sigma-Aldrich
4-bromobenzaldeído	$C_7H_5OBr$	98%	Sigma-Aldrich
<i>p</i> -anisalaldeído	$C_8H_8O_2$	97,5%	Sigma-Aldrich
4-hidroxibenzaldeído	$C_7H_6O_2$	98%	Sigma-Aldrich
4-nitrobenzalaldeído	$C_7H_5NO_3$	98%	Sigma-Aldrich
4-aminobenzaldeído	$C_7H_7NO$	98%	Sigma-Aldrich
Bifenil-4-carboxaldeído	$C_{13}H_{10}O$	99%	Sigma-Aldrich
4-(dimetilamino) Benzaldeído	$C_9H_{11}NO$	99%	Sigma-Aldrich
4-trifluorometilbenzalaldeído	$C_7H_8OF_3$	98%	Sigma-Aldrich
4-formilbenzonitrila	$C_8H_5NO$	95%	Sigma-Aldrich
Dietilenotriamina	$C_4H_{13}N_3$	99%	Sigma-Aldrich
Etanol	$C_2H_6O$	P.A	Dinâmica
Metanol	$CH_4O$	P.A	Dinâmica
Hidróxido de Sódio	NaOH	P.A	Dinâmica

Fonte: Autora, 2019

## 4.2 Métodos Analíticos de Caracterização

### 4.2.1 Espectrofotometria na Região do Infravermelho (FT-IR)

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro da marca THERMO SCIENTIFIC NICOLET, modelo *Variam 640 FT-IR* utilizando-se o método de transmissão. As amostras foram preparadas em pastilhas de brometo de potássio (KBr) e os espectros foram apresentados na região de 4000 a 400  $cm^{-1}$ .

#### 4.2.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de próton ( $^1\text{H}$ ) e de Carbono-13 ( $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos utilizando-se um equipamento da marca BRUKER, modelo *Avance* 600 MHz e 150 MHz, e como solvente analítico dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-}d_6$ ). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram computados em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento ( $J$ ) dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  foram computadas em Hertz (Hz). Para análise de todos os espectros foi utilizado o *software* Top spin 4.0.7 (2019 BRUKER BioSpin GmbH).

#### 4.3 Análise do Ponto de Fusão

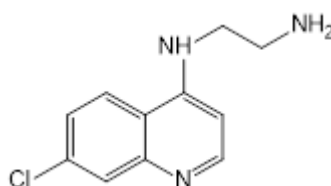
Os pontos de fusão em graus Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ) dos compostos sintetizados foram determinados utilizando o equipamento MQAPF – 302 – aparelho digital, disponível no Laboratório de Síntese Orgânica e Produtos Naturais da UFAL - LPqPNSO. As amostras foram previamente incorporadas em duas lamínulas, numa temperatura inicial de  $37^{\circ}\text{C}$ , que foi aumentada até que se observasse a fusão completa da substância analisada. A temperatura máxima atingida pelo aparelho é de  $320^{\circ}\text{C}$ .

#### 4.4 Síntese dos Compostos

Para obtenção dos compostos **AMQIs** requeridos nesse trabalho, foi sintetizado previamente duas 4-minoquinolinas (**CEQ E CPPQ**), que serão descritas no procedimento.

4.4.1 Síntese da  $N^1$ -(2-aminoetil) - $N^2$ -(7-cloroquinolin-4-il) etano-1,2-diamina (**CEQ**) (Figura 19).

**Figura 19:** Estrutura da CEQ



Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 5 mmol de 4,7-dicloroquinolina e 50 mmols de etilenodiamina. O sistema foi mantido sob refluxo e sem agitação a uma temperatura de 80 °C para a completa solubilização da 4,7-dicloroquinolina. Após 1 hora, iniciou-se a agitação magnética do sistema e a temperatura foi elevada para 130 °C, permanecendo por 7 horas. Após esse tempo o sistema foi desligado e deixado em repouso até atingir a temperatura ambiente. A mistura foi basificada adicionando 50 mL de NaOH<sub>(aq)</sub> a 10 %, mantida em repouso e após precipitação do produto, este foi filtrado, lavado com etanol e seco em alto vácuo. Metodologia adaptada de Rudrapal e colaboradores (2013).

**CEQ** - FM.: C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>; Massa Molecular: 221,69 g/mol; Aspecto: pó branco amorfo; Rendimento total 95 %. Ponto de fusão: 148 °C.

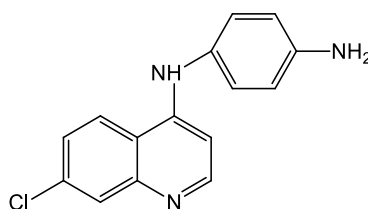
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): δ 2,96 (t, 2H, *J*=6,41 Hz, 13-CH<sub>2</sub>), 3,44 (t, 2H, *J*=6,42, 12-CH<sub>2</sub>), 6,56(d, 1H, *J*=5,66 Hz, 3-CH), 7,40 (dd, 1H, *J*=2,21 e 9,00 Hz, 6-CH), 7,77 (d, 1H, *J*=2,15 Hz, 8-CH), 8,12 (d, 1H, *J*=9,00 Hz, 5-CH) e 8,35 (d, 1H, *J*=5,56 Hz, 2-CH).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): δ 40,96 (C-13), 46,45 (C-12), 99,84 (C-3), 118,95 (C-10), 124,50 (C-5), 126,18 (C-6), 127,74 (C-8), 136,49 (C-7), 149,81 (C-9), 152,61 (C-2) e 152,98 (C-4).

I.V (ν<sub>máx</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3303 (ν NH<sub>2</sub>), 2925 (ν<sub>as</sub>CH<sub>2</sub>), 2861 (ν<sub>s</sub>CH<sub>2</sub>) e 1583 (ν C=C), 1544 (δ N-H), 1454 (δ<sub>s</sub> CH<sub>2</sub>) e 1322 (ω CH<sub>2</sub>).

#### 4.4.2 Síntese do N<sup>1</sup>-(7-cloroquinolin-4-il) benzeno-1,4-diamina (**CPPQ**) (Figura 20).

**Figura 20:** Estrutura da CPPQ



Fonte: Autora, 2020

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 0,0025 mmol (0,5g) de 4,7-dicloroquinolina, cerca de 0,005 mmol (0,55g) de *p*-fenilenodiamina, 10 mL de etanol e 3 gotas de ácido *p*-toluenossulfônico como catalisador. A mistura

reacional foi aquecida por aproximadamente 3 horas sob refluxo e agitação magnética. Após esse tempo a solução resultante foi resfriada a temperatura ambiente, filtrada e o precipitado obtido foi lavado com etanol e seco em alto vácuo. Metodologia adaptada de Kumar e colaboradores (2011).

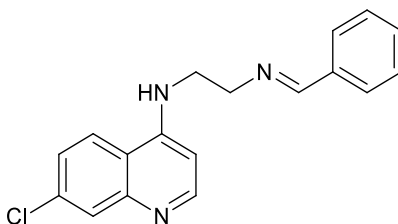
**CPPQ** - FM.:  $C_{11}H_{12}ClN_3$ ; Massa Molecular: 221,69 g/mol; Aspecto: pó amarelo; Rendimento total 88 %. Ponto de fusão 210 °C.

RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 600 MHz)  $\delta$  = 8,63 (1H, d,  $J$  = 9,6 Hz); 8,40 (1H, d,  $J$  = 6,72 Hz); 7,98 (m, 1H); 7,76 (dd,  $J$  = 2,1Hz,  $J$ =9,06 Hz, 1H); 7,05 (d,  $J$ =8,6 Hz, 2H); 6,69 (d,  $J$ =8,6 Hz, 2H); 6,58 (d,  $J$  = 6,72 Hz, 1H). I.V ( $\nu_{m\acute{a}x}/cm^{-1}$ ): 3200 ( $\nu$  NH2)

#### 4.4.3 Síntese das aminoquinolinas imínicas (AMQI) a partir da CEQ (Figuras 21 a 32)

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados (0,45 mmol) da substância CEQ, 0,45 mmol do benzaldeído correspondente e 10 mL de etanol como solvente. A mistura reacional foi aquecida sob refluxo e agitação magnética por cerca de 6 horas. Após esse tempo foi adicionado etanol gelado à solução, sendo a mistura seca no rotaevaporador. As iminas obtidas foram purificadas por recristalização em etanol e secas em alto vácuo. Metodologia adaptada de Barbosa e colaboradores (2017).

**Figura 21:** Estrutura do produto 1 (AMQI1)



Fonte: Autora, 2020

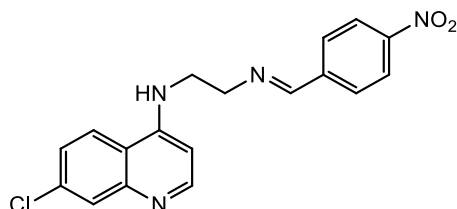
(E) – N1-benzilideno-N2-(7-cloroquinolin-4-il) etano-1,2-diamina

**(AMQI1)** - Rendimento: 37%; Aspecto: sólido amarelo; PF: 172,5 °C;

I.V ( $\nu_{m\acute{a}x}/cm^{-1}$ ):  $\nu$  = 3211 (N-H), 1574 (C=N)  $cm^{-1}$ . RMN  $^1H$  : (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.41 (d, 1H,  $J$  = 5.4 Hz, H2); 8.35 (s, 1H, N=CH); 8.25 (d, 1H,  $J$ =9.0 Hz, H5); 7.78 (d, 1H,  $J$ =2.0 Hz, H8); 7.73 e 7.71 (m, 1H, H6); 7.45 e 7.42 (m, 5H, H2'/H3'/H4'/H5'/H6');

6.60 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz, H3); 3.88 (t, 2H,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}=\text{CH}$ ); 3.62 (q, 2H,  $J = 6.0$ ,  $\text{NHCH}_2$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  162.2; 151.9; 150.0; 149.1; 136.0; 133.4; 130.7; 128.6; 127.9; 127.8; 127.5; 124.1; 124.0; 117.4; 99.0; 58.8; 43.1.

**Figura 22:** Estrutura do produto 2 (AMQI2)

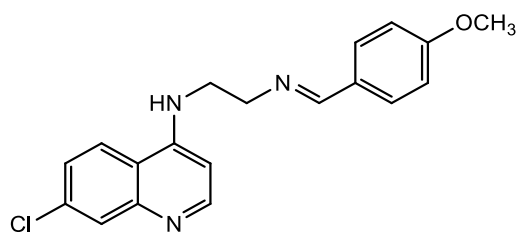


Fonte: Autora, 2020

(E) – N1-(7-cloroquinolin-4-il)-N2-(4-nitrobenzilideno) etano-1,2-diamina

**(AMQI2)** - Rendimento: 78 %; Aspecto: sólido; PF: 121,6 °C; **I.V ( $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ):**  $\nu = 3212$  (N-H), 1579 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ . **RMN  $^1\text{H}$**  : (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8.5 (s, 1H, N=CH); 8.41 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz, H2); 8.27 (m, 3H, H5, H3' e H3'); 7,98 (d, 1H,  $J = 8.6.0$  Hz, H2' e H6'); 7.78 (d, 1H,  $J = 1.9$  Hz, H8); 7.44 (dd, 1H  $J=8,6$  e  $J=1.9$  Hz, H6); 6.62 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz, H3); 3.95 (q, 2H,  $J = 5,8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}=\text{CH}$ ); 3.67 (m, 2H,  $\text{NHCH}_2$ ).

**Figura 23:** Estrutura do produto 3 (AMQI3)

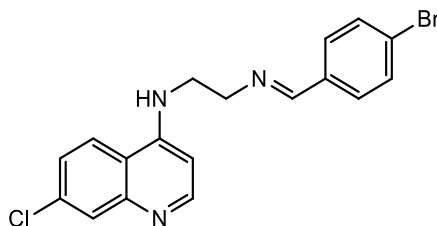


Fonte: Autora, 2020

(E) – N1-(7-cloroquinolin-4-il)-N2-(4-metoxibenzilideno) etano-1,2-diamina

**(AMQI3)** - Rendimento: 57 %; Aspecto: sólido amarelo; PF: 92,3 °C; **I.V ( $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ):**  $\nu = 3019$  (N-H), 1582 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ . **RMN  $^1\text{H}$**  : (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8.43 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz, H2); 8.24 (s, 1H, N=CH); 7.8 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz, H8); 7.48 (dd, 1H  $J=2.2$  e  $J=9.0$  Hz, H6); 7.03-7.02 (m, 2H, H2' e H6'); 6.67 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz, H3); 3.87-3.84 (m, 2H,  $J = 6,1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}=\text{CH}$ ); 3.68-3.65 (m, 2H,  $\text{NHCH}_2$ ).

**Figura 24:** Estrutura do produto 4 (AMQI4)

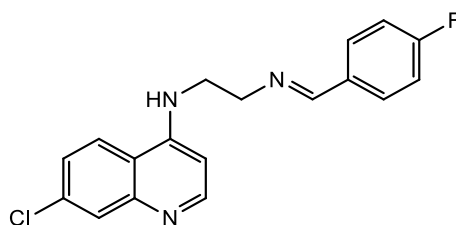


Fonte: Autora, 2020

(E)-N1-(4-bromobenzilideno) – N2- (7-cloroquinolin-4-il) etano-1,2-diamina

**(AMQI4)** - Rendimento: 77 %; Aspecto: sólido branco; PF: 212,1 °C. **I.V (v<sub>máx</sub>/cm<sup>-1</sup>):**  $\nu = 3204$  (N-H),  $1578$  (C=N) cm<sup>-1</sup>. **RMN <sup>1</sup>H :** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.40 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, H2); 8.33 (s, 1H, N=CH); 8.24 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, H5); 7.79 (dd, 1H, *J* = 8,8 Hz e *J*=1,8 Hz, H6); 7,68-7,63 (m, 3H, H8, H2' e H6'); 7.47 e 7.43 (m, 2H, H3' e H5'); 6.60 (d,1H, *J* = 4,5 Hz, H3); 3.87 (t, 2H, *J* = 4,6 Hz, CH<sub>2</sub>N=CH); 3.6-3.60 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>). **RMN <sup>13</sup>C** (100MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  161.1; 151.8; 151.0; 149.9; 149.0; 135.0; 133.3; 131.6; 129.7; 127.4; 124.0; 123.9; 117.3; 98.9; 58.7; 42.9; 40,6.

**Figura 25:** Estrutura do produto 5 (AMQI5)



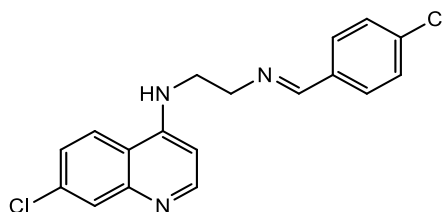
Fonte: Autora, 2020

(E)-N1-(7-cloroquinolin-4-il)-N2-(4-fluorobenzilideno) etano-1,2-diamina

**(AMQI5)** - Rendimento: 75 %; Aspecto: sólido branco; PF: 179,7 °C. **I.V (v<sub>máx</sub>/cm<sup>-1</sup>):**  $\nu = 3215$  (N-H),  $1578$  (C=N) cm<sup>-1</sup>. **RMN <sup>1</sup>H :** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.40 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, H2); 8.34 (s, 1H, N=CH); 8.25-8.21 (m, 1H, H5); 7.79-7.76 (m, 3H, H8, H3' e H5'); 7.44 e 7.41 (m, 1H, H6); 7,26 (t, 2H, *J*= 8,8 Hz, H2' e H6'); 6.59 (d,1H, *J* = 5,4 Hz, H3); 3.86 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz, CH<sub>2</sub>N=CH); 3.60 (q, 2H, *J*=6,2 Hz, NHCH<sub>2</sub>).



**Figura 26:** Estrutura do produto 6 (AMQI6)

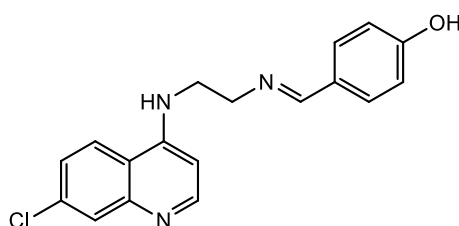


Fonte: Autora, 2020

(E)-N1-(4-clorobenzilideno)-N2-(7-cloroquinolin-4-il) etano-1,2-diamina

**(AMQI6)** - Rendimento: 70 %; Aspecto: sólido branco; PF: 233 °C. **RMN <sup>1</sup>H** : (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.39 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, H2); 8.33 (s, 1H, N=CH); 8.22 (d, 1H, *J*=9.2 Hz, H5); 7.76 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, H8); 7,73 (d, 2H, *J*= 8.33; H2' e H6'); 7.5 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, H3' e H5'); 7.41 (d, 1H, H6); 6.60 (d,1H, *J* = 5,05 Hz, H3); 3.87 (t, 2H, *J* = 4,02 Hz, CH<sub>2</sub>N=CH); 3.62-3.60 (q, 2H, NHCH<sub>2</sub>).

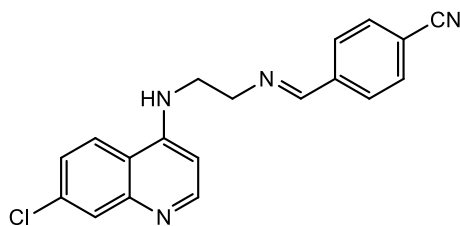
**Figura 27:** Estrutura do produto 7 (AMQI7)



Fonte: Autora, 2020

(E)-4-((2-((7-cloroquinolin-4-il) amino) etil) imino) metil) fenil)

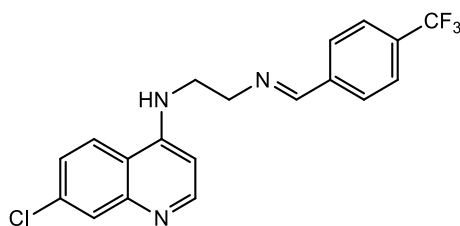
**(AMQI7)** - Rendimento: 72 %; Aspecto: amarelo; PF: 105 °C. **RMN <sup>1</sup>H** : (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.40 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, H2); 8.22 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, H5); 8.19 (s, 1H, N=CH); 7.76 (d, 1H, *J* = 2,23 Hz, H8); 7,53 (d, 2H, *J*=8,78 Hz, H2' e H6'); 7,4 (dd, 1H, *J* = 8,8 Hz e *J* = 2,5 Hz, H6); 6,78 (d, 2H, *J*=8,79 Hz, H3' e H5'); 6.58 (d,1H, *J* = 5,48 Hz, H3); 3.79 (t, 2H, *J* = 4,8 Hz, CH<sub>2</sub>N=CH); 3.58-3.55 (q, 2H, *J*=6,2; NHCH<sub>2</sub>).

**Figura 28:** Estrutura do produto 8 (AMQI8)

Fonte: Autora, 2020

(E) -4-(((2-((7-cloroquinolin-4-il) amino) etil) imino) metil) benzonitrila)

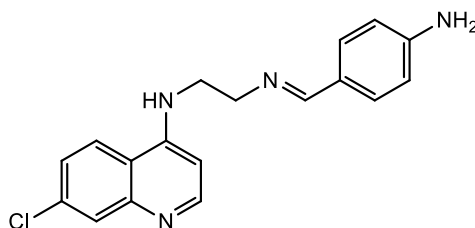
**(AMQI8)** - Rendimento: 78 %; Aspecto: sólido branco; PF: 205 °C. **RMN <sup>1</sup>H** : (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.43 (s, 1H, N=CH); 8.40 (d, 1H, *J* = 5.53 Hz, H2); 8.23 (d, 1H, *J*=9.05 Hz, H5); 7.9 (q, 4H, *J* = 7,9 Hz e *J*=4.9 Hz, H2',H6', H3' e H5'); 7.77 (d, 1H, *J*=2,17Hz, H8); 7.43 (dd, 2H, *J*= 2,5 Hz e *J*=9; H6); 6.60 (d,1H, *J* = 5.46 Hz, H3); 3.92 (t, 2H, *J* = 4,2 Hz, CH<sub>2</sub>N=CH); 3.65-3.62 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>).

**Figura 29:** Estrutura do produto 9 (AMQI9)

Fonte: Autora, 2020

(E)-N1- (7-cloroquinolin-4-il)-N2-(4- (trifluorometil) benzilideno) etano-1,2-diamina

**(AMQI9)** – Rendimento 33 %, Aspecto: sólido amarelo.

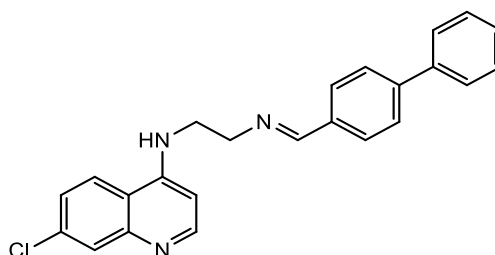
**Figura 30:** Estrutura do produto 10 (AMQI10)

Fonte: Autora, 2020

(E)-N1-(4-aminobenzilideno)-N2- (7-cloroquinolin-4-il) etano-1,2-diamina

**(AMQI10)** - Rendimento: 60 %; Aspecto: sólido amarelo; PF: 115 °C. **RMN <sup>1</sup>H** : (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.4 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz, H2); 8.24 (d, 1H, *J* = 8.89 Hz, H5); 8.01 (s, 1H, N=CH); 7.77 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, H8); 7,43 (dd, 1H, *J* = 2.2 e 8.9 Hz;H6); 7.38 (d, 2H, H2' e H6'); 6.58 (d,1H, *J* = 5.5 Hz, H3); 6,54 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H3' e H5'); 5,6 (s, 2H, H<sub>2</sub>NC<sub>ar</sub>); 3.76 (t, 2H, *J* = 4,25 Hz, CH<sub>2</sub>N=CH); 3.55-3.52 (q, 2H, NHCH<sub>2</sub>).

**Figura 31:** Estrutura do produto 11 (AMQI11)

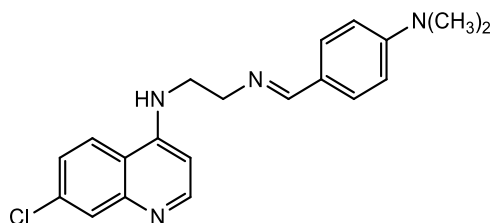


Fonte: Autora, 2020

(E)-N1-([1,1'-bifenil]-4-ylmetileno)-N2-(7-cloroquinolin-4-yl) etano-1,2-diamina

**(AMQI11)** - Rendimento: 72 %; Aspecto: sólido branco; **RMN <sup>1</sup>H** : (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.40 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, H2); 8.38 (s, 1H, N=CH); 8.25 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, H5); 7.8 (d, 2H, *J* = 8,1, H2' e H6'); 7,77 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, H8); 7.74 (d 2H, H3' e H5'); 7.70 (d, 2H; *J*=7.3 Hz; H8' e H12'); 7.5 ( q, 2H, *J*=5.2 Hz, H9' e H11'); 7.43 (dd, 1H, *J* = 2.4 E 9.9 Hz, H6); 7.39 (t, 1H, *J*=7.3 Hz, H10'); 6.6 (d,1H, *J* = 5.3 Hz, H3); 3.89 (t, 2H, *J* = 6 Hz, CH<sub>2</sub>N=CH); 3.63 (q, 2H, *J*=4.5 Hz, NHCH<sub>2</sub>).

**Figura 32:** Estrutura do produto 12 (AMQI12)



Fonte: Autora, 2020

(E)-N1-(7-cloroquinolin-4-yl)-N2- (4- (dimetilamino) benzilideno) etano-1,2-diamina

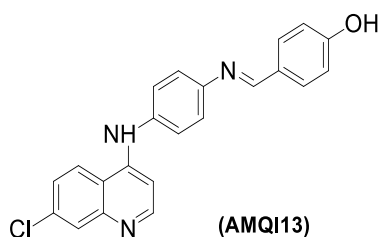
**(AMQI12)** - Rendimento: 81 %; Aspecto: sólido amarelo; **RMN <sup>1</sup>H** : (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.40 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz, H2); 8.24 (d, 1H, *J* =9.1 Hz, H5); 8.1 (s, 1H,

N=CH); 7.77 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, H6); 7,5 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, H2' e H6'); 7.4 (dd, 1H,  $J = 2$  e 9.1Hz, H6); 6.7 (d, 2H,  $J = 8.5$ , H3' e H5'); 6.60 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz, H3); 3.78 (t, 2H,  $J = 6.1$  Hz, CH<sub>2</sub>N=CH); 3.56 (q, 2H,  $J = 6.2$ , NHCH<sub>2</sub>); 3.05 (s, 1H, HNC<sub>AR</sub>); 2.9 (s, 6H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

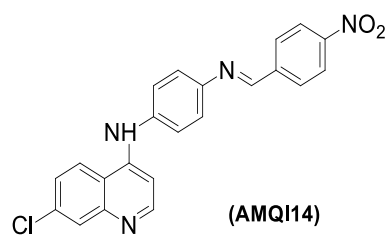
#### 4.4.5 Síntese das aminoquinolinas imínicas (AMQIs) partir da CPPQ (Figura 33)

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados (0,45 mmol) da substância CPPQ, 0,45 mmol do benzaldeído correspondente e 10 mL de etanol como solvente. A mistura reacional foi aquecida sob refluxo e agitação magnética por cerca de 6 horas. Após esse tempo foi adicionado etanol gelado à solução a temperatura ambiente e a mistura resultante foi seca no rotaevaporador. As iminas obtidas foram purificadas por recristalização em etanol e secas à vácuo. Metodologia adaptada de Barbosa e colaboradores (2017).

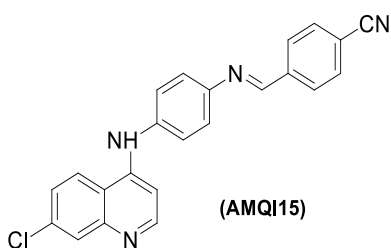
**Figura 33:** Estruturas dos derivados da CPPQ



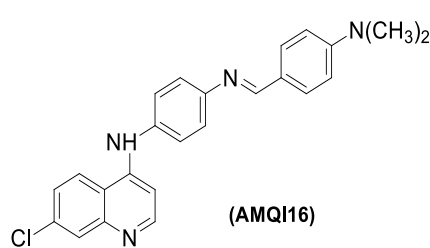
(E)-4-(((4-((7-cloroquinolina-4-il)amino)fenil)imino)metil)fenol



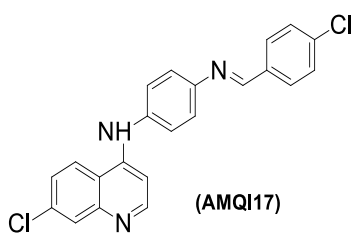
(E)-N1-(7-cloroquinolina-4-il)-N4-(4-nitrobenzilideno)benzeno-1,4-diamina



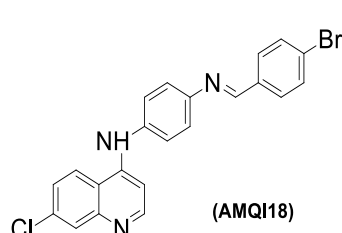
(E)-4-(((4-((7-cloroquinolina-4-il)amino)fenil)imino)metil)benzonitrila



(E)-N1-(7-cloroquinolina-4-il)-N4-(4-(dimetilamino)benzilideno)benzeno-1,4-diamina



(E)-N1-(4-clorobenzilidene)-N4-(7-cloroquinolin-4-yl)benzeno-1,4-diamina



(E)-N1-(4-bromobenzilidene)-N4-(7-cloroquinolin-4-yl)benzeno-1,4-diamina

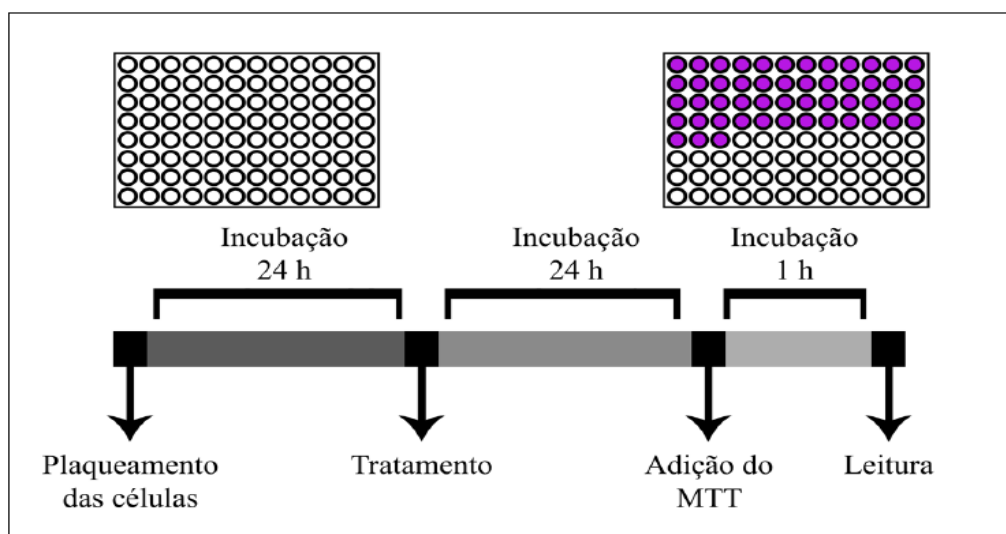
## 4.5 Ensaio in vitro

### 4.5.1 Ensaio de viabilidade celular

A viabilidade celular dos compostos foi determinada pelo ensaio colorimétrico da atividade metabólica, através do método de MTT (brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il] -2,5- difeniltetrazólio). Neste ensaio, foram utilizados macrófagos da linhagem J774.A1 ( $1 \times 10^6$  células/poço), adicionados em placas de 96 poços e incubados a 37 °C durante a noite para melhor aderência à placa. Nos poços controle, foram cultivadas células somente com meio de cultura e com o diluente das substâncias DMSO (0,1%). No dia seguinte, descartou-se o sobrenadante e os compostos a serem testados foram adicionados em diferentes concentrações (100, 50, 10, 1 e 0,1  $\mu\text{M}$ ). Após 48 horas de incubação em estufa a 37° com 95% de umidade e 5% de  $\text{CO}_2$  e posterior retirada do sobrenadante, acrescentou-se a cada poço 100  $\mu\text{L}$  de solução de MTT (0,5 mg/mL).

As placas foram novamente incubadas em estufa por uma hora, o sobrenadante foi desprezado e os cristais de formazan obtidos foram dissolvidos em dimetil sulfóxido (DMSO) PA. A intensidade da absorção foi medida pela leitura da microplaca em espectrofotômetro a 490 nm (Figura 34). O experimento foi realizado em triplicata e os resultados expressos como percentual de morte celular, considerando como controle 100% a contagem de células viáveis em culturas não tratadas (poços controle) (MOSMANN, 1983).

**Figura 34:** Esquematização do ensaio de viabilidade celular pelo método de MTT



#### 4.5.2 Análise Estatística

Os dados obtidos foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média ( $M \pm E.P.M.$ ) após análise estatística empregando-se análise de variância (ANOVA) one-way seguido pelo pós-teste de Dunnett, onde as diferenças entre as médias foram consideradas significantes quando  $*p < 0,05$  ao ser comparado com o grupo controle. Os valores de  $CI_{50}$  (NEUBIG et al., 2003) foram calculados por regressão não linear para as substâncias que tiveram um efeito maior que 50%. Todos os dados foram analisados com auxílio do programa GraphPad Prism versão 5.04 (GraphPad Software Inc., San Diego CA, EUA).

# *Resultados e Discussão*

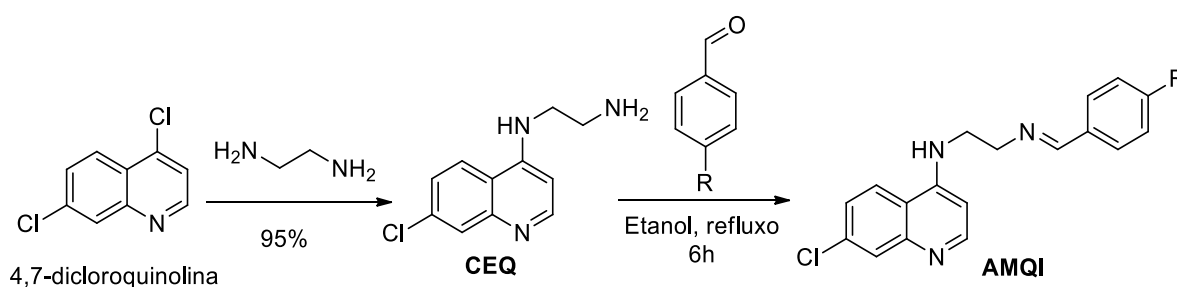
---

---

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a síntese das aminoquinolinas imínicas (AMQI) partindo da **CEQ** foi necessário prepará-la através da reação entre a 4,7-dicloroquinolina e a etilendiamina (Figura 35). Posteriormente a **CEQ** foi tratada com os benzaldeídos requeridos, em quantidade equimolares, obtendo rendimentos que variaram entre 37 e 78 %.

**Figura 35:** Síntese das AMQI a partir da CEQ

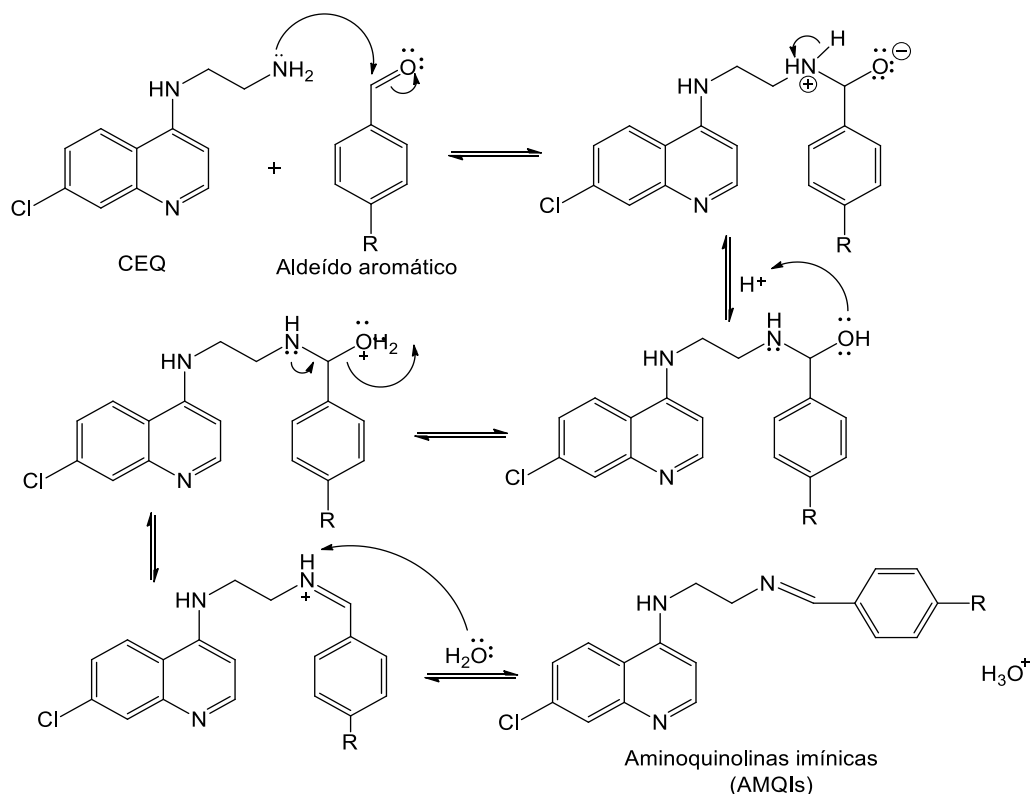


Fonte: Autora, 2019

O mecanismo da reação de condensação entre a amina e o aldeído aromático (Figura 36), inicia-se com o ataque nucleofílico do par de elétrons disponível no nitrogênio da amina primária ao carbono carbonílico do benzaldeído. Em seguida, ocorre a transferência de um próton intramolecular do nitrogênio para o oxigênio formado o grupo OH que em meio levemente ácido é protonado para liberar uma molécula de água formando a ligação dupla da imina (SOLOMONS, 2018)

A presença, na posição 4 do benzaldeído, de grupos doadores ou retiradores de elétrons pode afetar o ataque nucleofílico à carbonila. Grupos doadores fortes tendem a diminuir o caráter positivo do carbono carbonílico, assim como grupo fortemente retiradores aumentam. Assim, o ataque nucleofílico do grupo amino, se torna mais fácil quando o substituinte no aldeído é um grupo retirador, a força desses grupos doadores e retiradores também influenciam a reatividade da reação (WIETHAUS, 2010, SOLOMONS, 2018).



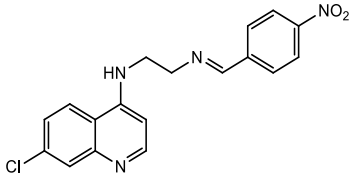
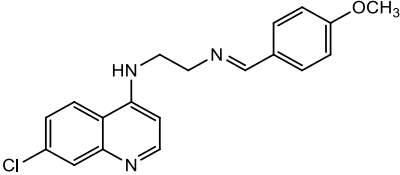
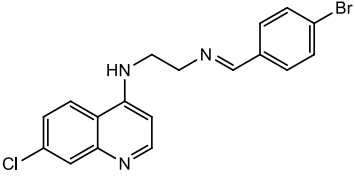
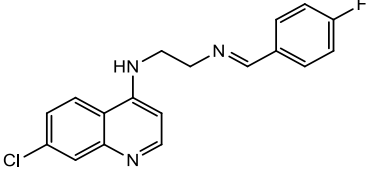
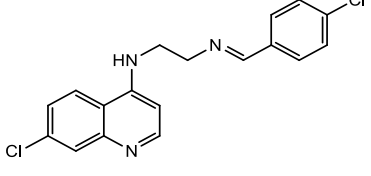
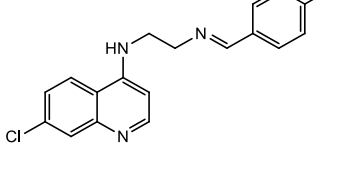
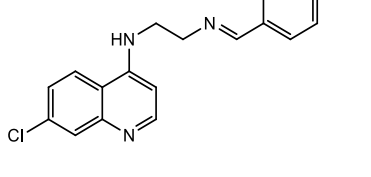
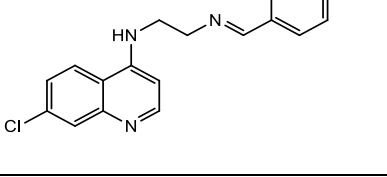
**Figura 36:** Mecanismo de reação para formação das AMQIs a partir da CEQ

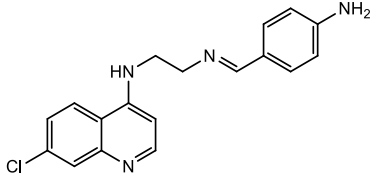
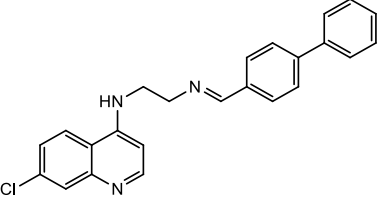
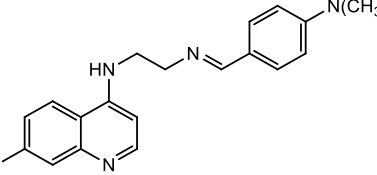
Fonte: Autora, 2019

A metodologia para preparação de iminas é bem descrita na literatura, Barbosa e colaboradores (2017) sintetizaram os compostos AMQI (1 a 5) em um procedimento semelhante, mas com um tempo reacional que variou entre 30 e 180 min, bem inferior ao das nossas sínteses (6 h), com rendimentos entre 59 e 81% enquanto os rendimentos dessas mesmas AMQIs sintetizadas nesse trabalho foram entre 37 e 78% (Tabela 7).

**Tabela 7:** Aminoquinolinas imínicas (AMQIs) sintetizadas nesse trabalho

Produto	Estrutura	PF (°C)	(%) Rd	(%) RL
AMQI1		172,5	37	58

<b>AMQI2</b>		205	78	81
<b>AMQI3</b>		136,1	45	74
<b>AMQI4</b>		235	77	80
<b>AMQI5</b>		213,2	75	59
<b>AMQI6</b>		233	70	ns
<b>AMQI7</b>		105	72	ns
<b>AMQI8</b>		205	68	ns
<b>AMQI9</b>		145	33	ns

<b>AMQI10</b>		102	60	ns
<b>AMQI11</b>		194	63	ns
<b>AMQI12</b>		163	59	ns

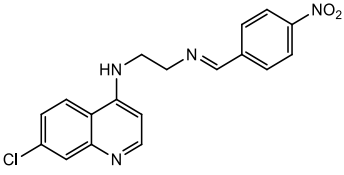
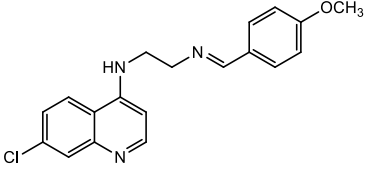
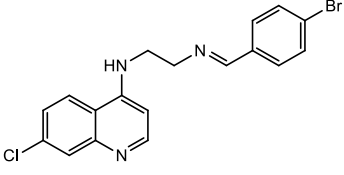
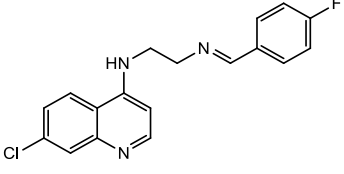
PF – Ponto de fusão; AMQIs – Aminoquinolinas Imínicas; Rd – Rendimento; RL – Rendimento literatura (BARBOSA et al., 2017); ns – não sintetizado; nd – não determinado.

Fonte: Autora, 2019

O grupo imínico se caracteriza pela ligação dupla entre o nitrogênio da amina e o carbono carbonílico do aldeído, e o produto se forma como uma mistura de isômeros (*E*) e (*Z*) em torno dessa ligação mais rígida, pela interação do par de elétrons do nitrogênio com os três substituintes diferentes ligados aos átomos que contém a dupla ligação. Assim, as AMQIs obtidas terão uma maior predominância para a configuração *E* devido ao volume relativamente grande dos substituintes ligados ao carbono e ao nitrogênio da ligação imínica por causa do maior impedimento estérico entre esses grupos (SOLOMONS, 2018; FRUHLE, 2001).

Um estudo feito por Tenório e colaboradores (2005) e Amin e colaboradores (2017) mostraram que em solução há uma isomerização da configuração *Z* para *E* devido a uma maior estabilidade termodinâmica para o isômero *E*. Barbosa (2017) realizou estudos com iminas contendo núcleo quinolínico para atividade anti-Zika, todos os compostos sintetizados formaram isômeros *E*, *Z* em uma proporção isomérica maior para o isômero *E* (Tabela 8), qualquer que tenha sido o grupo substituinte na posição 4 do benzaldeído.

**Tabela 8:** Razão da isomeria geométrica de AMQIs (2-5) encontrada na literatura (BARBOSA, 2017)

AMQI	Estrutura	Proporção relativa entre E, Z
2		86:14
3		85:15
4		84:16
5		79:21

Fonte: Autora, 2019

## 5.1 Caracterização dos compostos AMQI

Os compostos sintetizados foram caracterizados por Infravermelho com Transformada de Fourier (IVTF), por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Os resultados obtidos foram analisados levando-se em conta, principalmente, a parte estrutural que iria caracterizar a formação da nova molécula. Para a interpretação dos espectros foram consideradas as vibrações e estiramentos  $\nu$  das ligações N-H, da amina primária da quinolina e do grupo imínico formado C=N, para o RMN considerou-se para o hidrogênio, os sinais e os possíveis deslocamentos para o grupo da imina (HC=N) e dos aldeídos, da mesma forma para o  $^{13}\text{C}$ . O que caracterizaria a formação da ligação imínica e confirmando a formação do produto desejado.

### 5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

As moléculas sintetizadas neste trabalho apresentaram características espectroscópicas comparativas entre os produtos e os precursores usados. Os espectros obtidos apresentaram sinais característicos da modificação estrutural. De

um modo geral, as análises mostram que os compostos 4-AMQI obtidos, possuem sinais característicos tanto nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , realizados a 600 MHz, quanto nos de IV, o que comprova a formação das estruturas esperadas.

#### 5.1.1.1 RMN de $^1\text{H}$ dos compostos **AMQI (1-12)**

De acordo com Pavia e colaboradores (2010) as características dos picos presentes nos espectros de RMN de hidrogênio fornecem informações acerca das características dos hidrogênios presentes em uma molécula.

Os espectros dos compostos **AMQI (1 a 8 e 10 a 12)** apresentaram leve alterações nos deslocamentos químicos, entre 3 e 4 ppm, dos hidrogênios metilenos ( **$-\text{CH}_2\text{N}=\text{CH}-$**  e  **$-\text{NHCH}_2-$** ) quando comparados aos mesmos hidrogênios do composto de partida (Apêndice A), indicando uma possível modificação química na molécula da **CEQ**. Nesses espectros, é possível identificar a presença de um sinal singlete, na região dos aromáticos entre 8 e 8,4 ppm, relacionado ao próton da imina  **$-\text{N}=\text{CH}$** , que se encontra desblindado em virtude da eletronegatividade e da concentração de densidade eletrônica tanto do par de elétrons disponível do nitrogênio como na dupla ligação, o que deixa o núcleo do hidrogênio mais livre (PAVIA et al., 2010; SILVERSTEIN e WEBSTER, 2000). O sinal singlete rotulado ao H15 de todos os compostos **AMQIs** analisados é característico das atribuições para o hidrogênio das iminas proposto por Barbosa e colaboradores (2007).

Os vários sinais na região de 6,5 a 8,6 ppm são característicos dos hidrogênios ligados aos anéis aromáticos, uma faixa mais própria com deslocamentos maiores devido ao efeito dos elétrons do sistema  $\pi$  do anel. Nesse grupo de sinais, 5 correspondem aos hidrogênios do núcleo quinolínico com uma ou outra modificação nos valores do deslocamento. A intensidade e a interação entre os hidrogênios benzênicos dependem do número de ligações que os separam ou da distância entre eles. Os prótons presentes no aldeído aromático, nas posições *orto* e *meta* às substituições no anel, são considerados quimicamente equivalentes e sua área de pico é considerada proporcional ao número de hidrogênios presentes na molécula, o que leva à integração 2 desses sinais na maioria dos espectros analisados. A presença de grupos doadores ou retiradores de elétrons em anéis *para*-substituídos também podem interferir no deslocamento químico tanto desses hidrogênios simétricos como no hidrogênio da imina, já que podem afetar a

densidade eletrônica sobre esses prótons (PAVIA et al., 2010; SILVERSTEIN e WEBSTER, 2000).

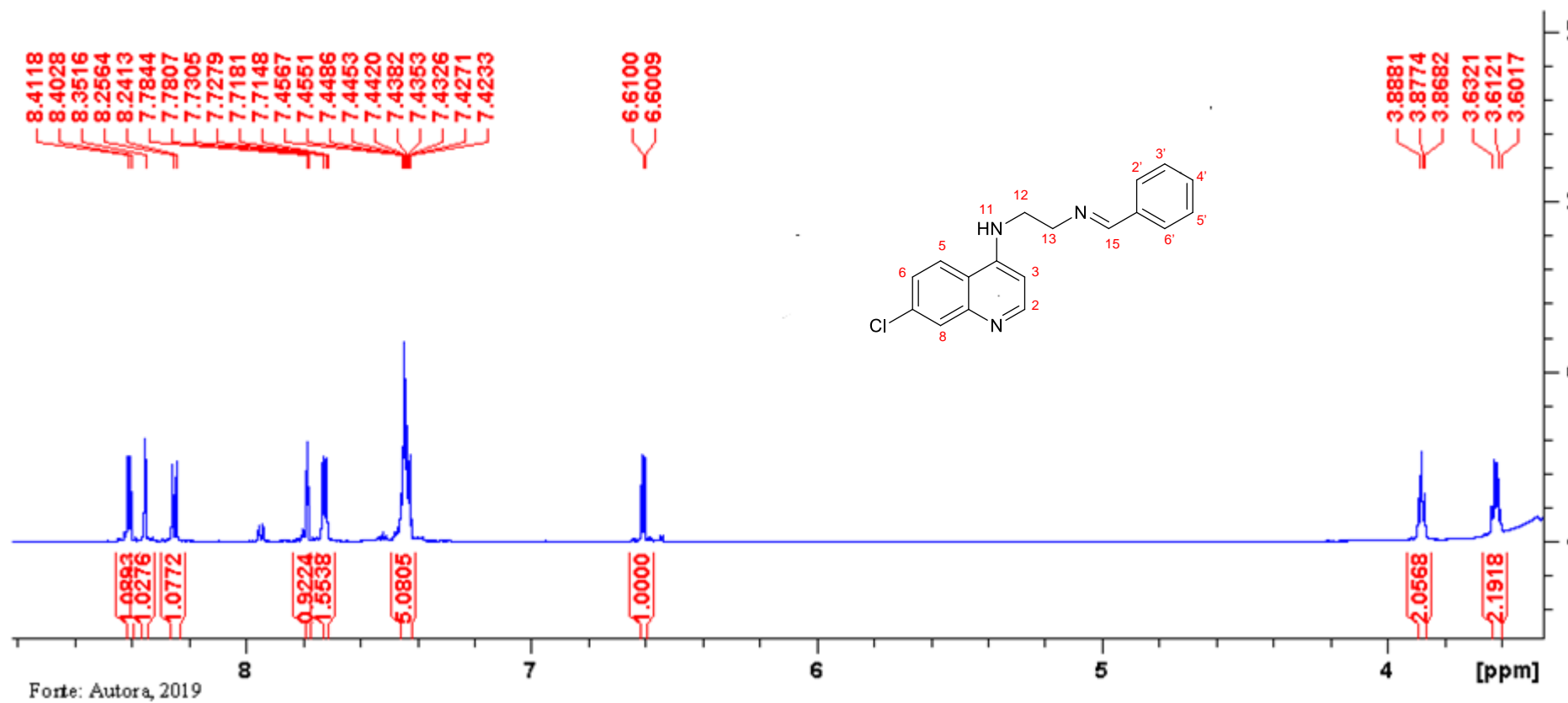
O sinal do hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio da amina não aparece na maior parte dos espectros, provavelmente pela grande possibilidade de troca de hidrogênio por deutério do solvente deuterado utilizado na dissolução da amostra. O sinal em  $\delta=2,50$  ppm é o pico referente ao solvente e em  $\delta=3,3$  ppm à água. Outros picos menores que possam ter aparecido na resolução do espectro, provavelmente, possam ser referentes a subprodutos de degradação ou impurezas, visto que as amostras não eram analisadas imediatamente após o seu preparo (PAVIA et al., 2010; SILVERSTEIN e WEBSTER, 2000).

As Figuras 37 e 38 apresentam o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **AMQ11**. Nele a área integrada do sinal multipletto, com deslocamento entre 7,45 e 7,42 ppm, que fornece o valor de 5, corresponde, provavelmente, aos hidrogênios aromáticos do aldeído que estão em ambientes quimicamente idênticos e por isso são considerados semelhantes entre si, produzindo padrões de separação spin-spin. O sinal do hidrogênio imínico aparece isolado com deslocamento químico em 8,35 ppm. Todas as atribuições dos sinais são mostradas na tabela 10 (PAVIA et al., 2010; SILVERSTEIN e WEBSTER, 2000).

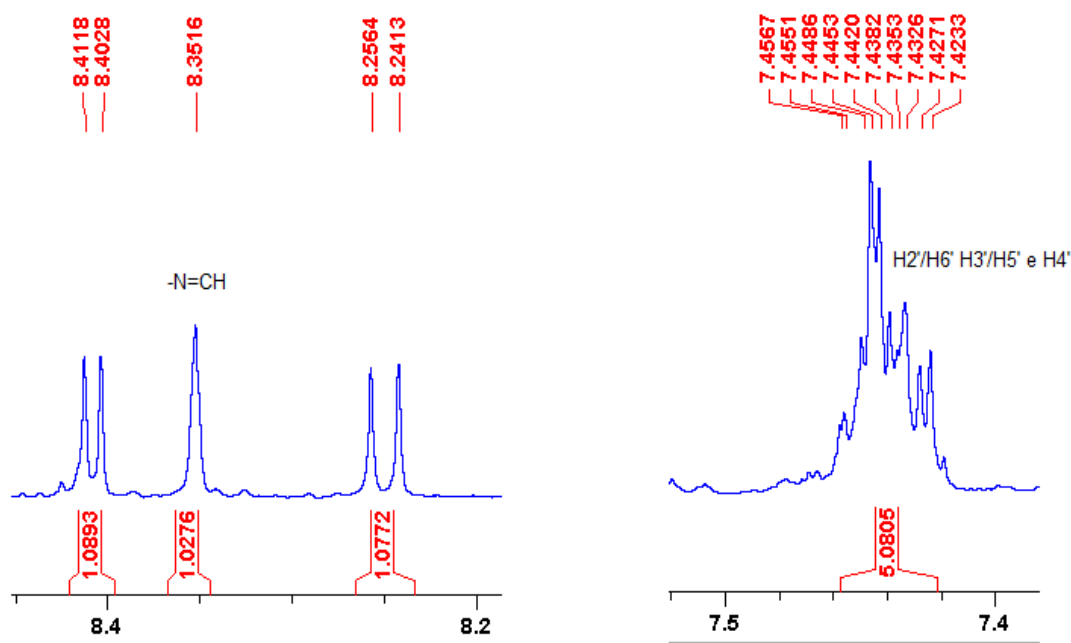
**Tabela 9:** Dados do RMN de  $^1\text{H}$  da AMQ11

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
8,41	d	1	5,4	H2
8,35	s	1	-	H15
8,25	d	1	9	H5
7,78	d	1	2	H8
7,73 e 7,71	dd	2	1,7 e 7,7	H6
7,45 e 7,42	m	5	-	H2'/H3/H4'/H5'/H6'
6,60	d	1	5,4	H3
3,88	t	2	6	H13
3,62	q	2	6	H12

Fonte: Autora, 2019

Figura 37: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da AMQI1

**Figura 38:** Sinais ampliados dos  $^1\text{H}$  da imina e do aldeído aromático da AMQI1



Fonte: Autora, 2019

As Figuras 39 e 40, apresentam o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **AMQI2** e a Tabela 10 os respectivos dados. Nele o sinal de singlete (s) atribuído ao próton (H15) imínico aparece bem mais deslocado, ( $\delta$ ) 8,5 ppm, em relação aos outros compostos sintetizados, talvez devido a presença do grupo nitro, um desativador forte, que retira densidade do anel por ressonância tornando os hidrogênios mais desblindados. O mesmo acontecendo em relação aos hidrogênios equivalentes do aldeído aromático, *orto* a esse grupo, onde os sinais H3' e H5' estão mais deslocados do que os sinais H2' e H6'.

**Tabela 10:** Dados do RMN de  $^1\text{H}$  da AMQI2

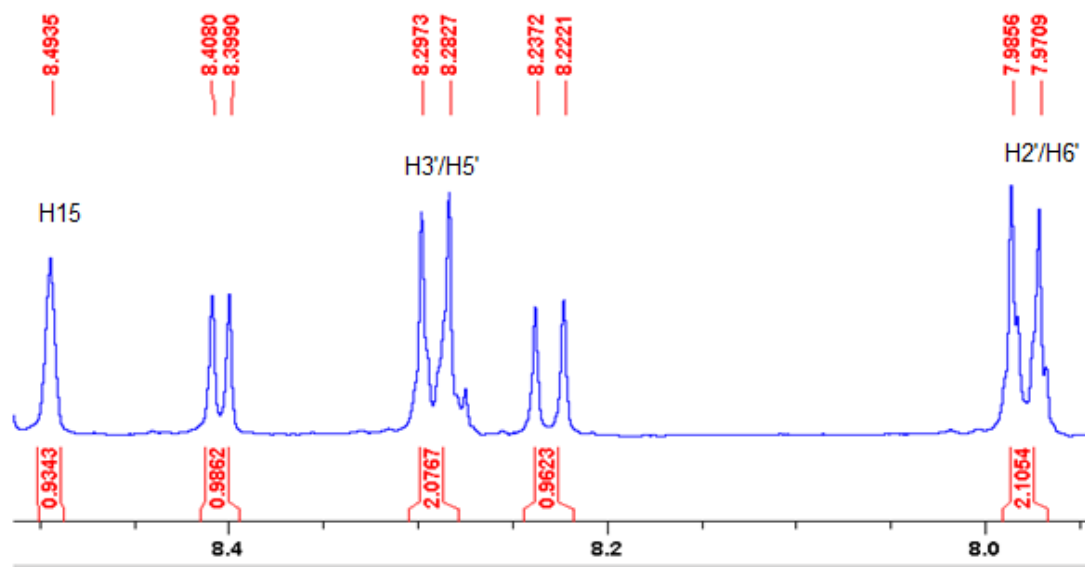
$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
8,5	s	1	-	H15
8,41	d	1	5,5	H2
8,3	d	2	8,4	H3' e H5'
8,23	d	1	8.4	H5
7,98	d	2	2	H2' e H6'



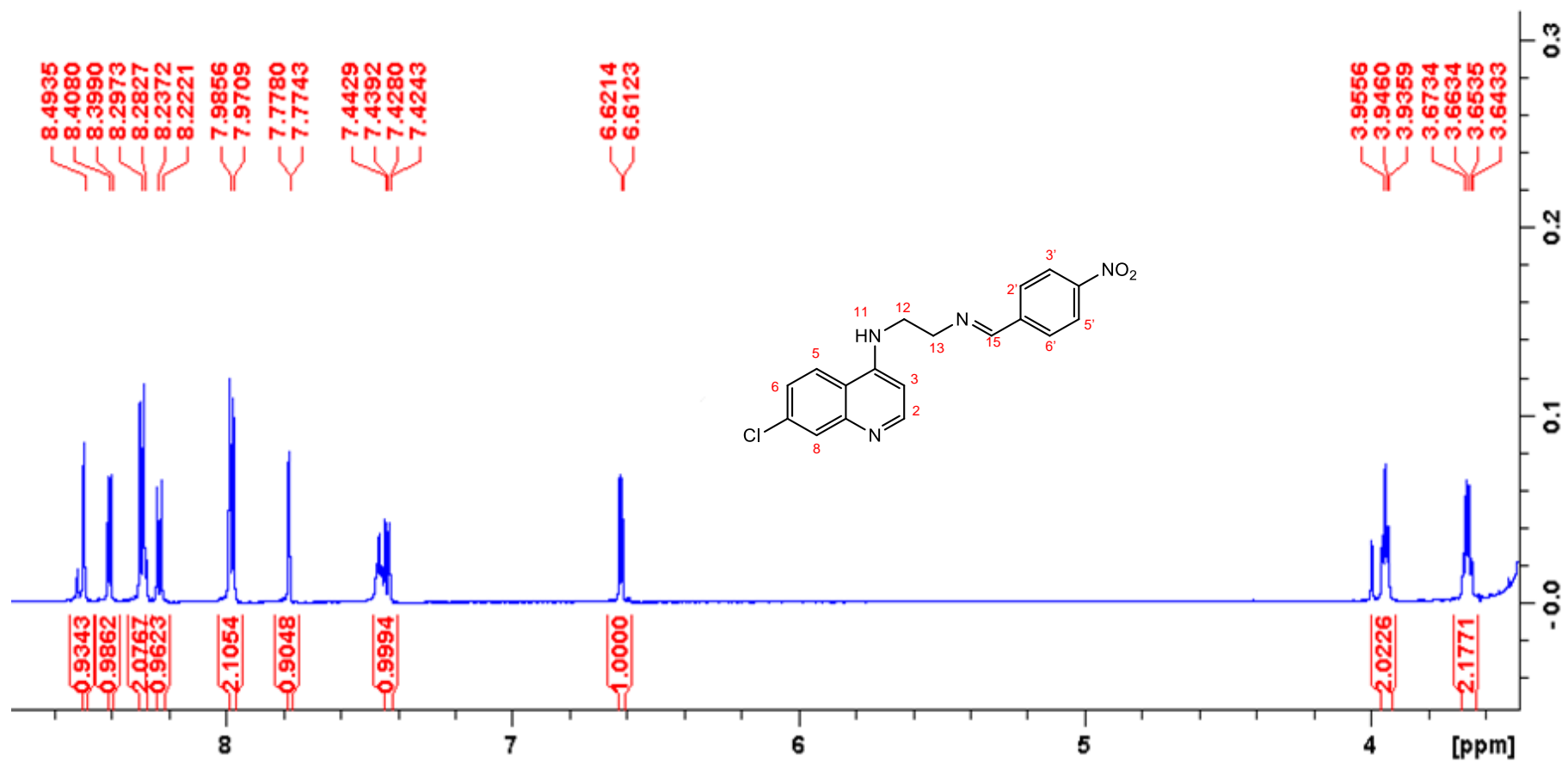
7,78	d	1	1.9	H8
7,44	m	1	1.9 e 8.6	H6
6,62	d	1	5,5	H3
3,97	t	2	5,8	H13
3,67	q	2	6,3	H12

Fonte: Autora, 2019

**Figura 39:** Sinais ampliados dos  $^1\text{H}$  da imina e do aldeído aromático



Fonte: Autora, 2019

Figura 40: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da AMQI2

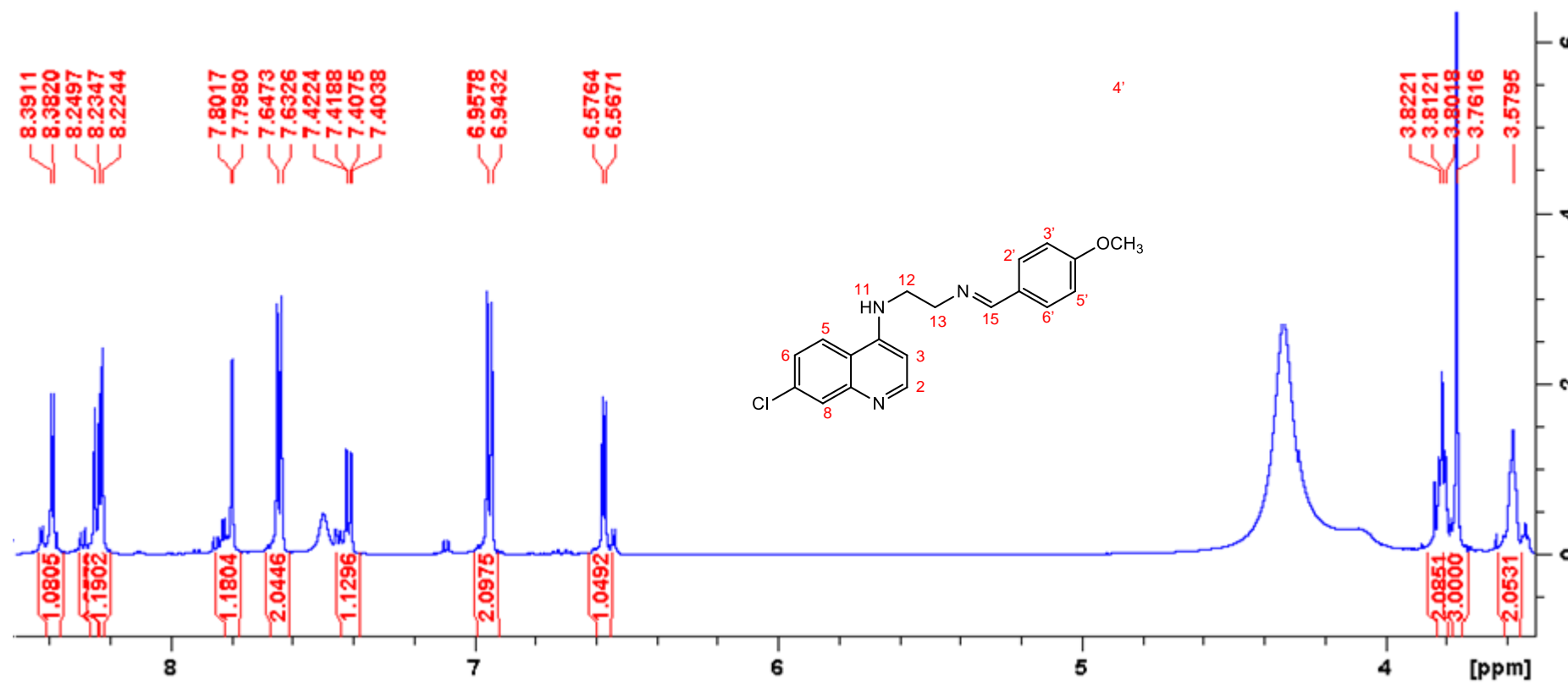
Fonte: Autora, 2019

As Figuras 41 e 42, apresentam o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **AMQI3** e a tabela 11 os respectivos dados. Nele o sinal de singlete (s) atribuído ao próton imínico aparece na região de deslocamento ( $\delta$ ) 8,25 ppm, muito próximo ao sinal do H5 do anel quinolínico e menor que o valor encontrado para o composto **2**. Em relação ao sinal H12 do grupo metileno esse apareceu como um singlete, numa observação mais detalhada se vê um sinal mais espalhado, e por isso não foi possível calcular sua constante de acoplamento  $J$ . Outro sinal característico para a estrutura do composto, foi o pico do grupo metoxi ( $-\text{OCH}_3$ ), um sinal mais alto e agudo em  $\delta$  3,7 ppm, em razão da eletronegatividade do oxigênio que deixa esses hidrogênios menos blindados (PAVIA et al., 2010). Um sinal singlete não esperado apareceu com deslocamento em torno de 4,4 ppm e integração em torno de 15, o que pode indicar um provável pico residual do solvente etanol que em  $\text{DMSO-}d_6$  aparece em 4,63 ppm (GOTTLIEB et a., 1997).

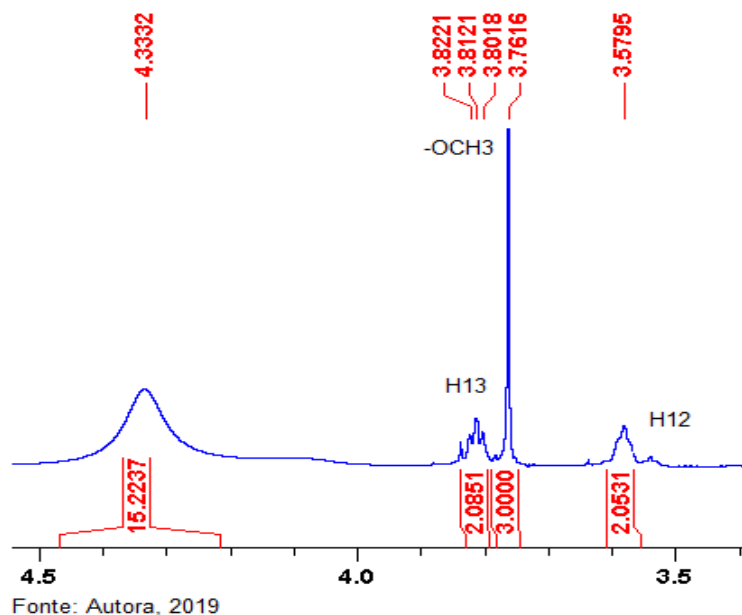
**Tabela 11:** Dados do RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQI3

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	Integral	$J$ (Hz)	Atribuição
8,4	d	1	5,4	H2
8,25	s	1	-	H15
8,23	d	1	6,4	H5
7,8	d	1	1,9	H8
7,6	d	2	8,9	H2' e H6'
7,78	dd	1	2,1 e 8,9	H6
6,9	d	2	8,7	H3' e H5'
6,6	d	1	5,8	H3
3,81	t	2	4,2	H13
3,76	s	3	-	$\text{OCH}_3$
3,58	t	2	-	H12

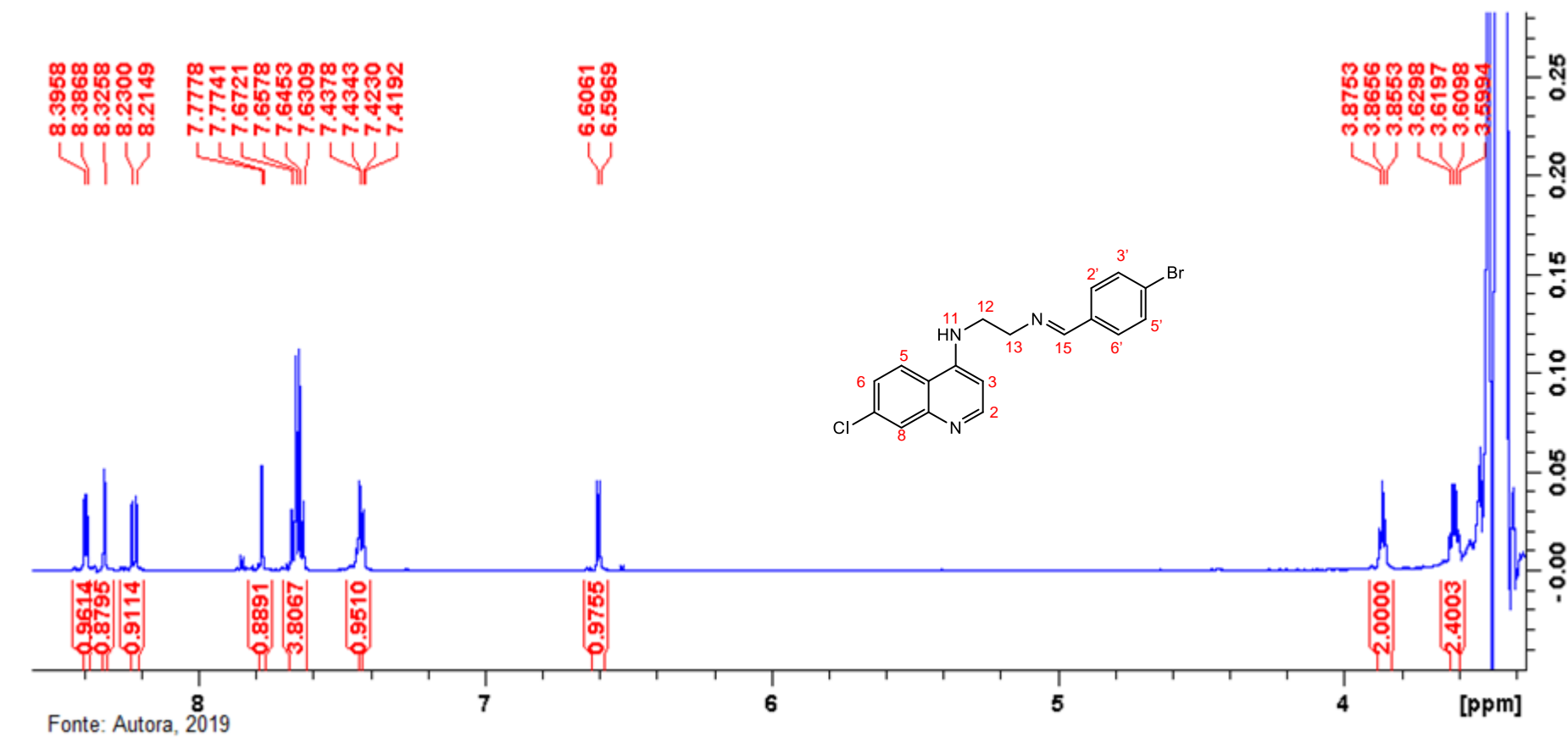
Fonte: Autora, 2019

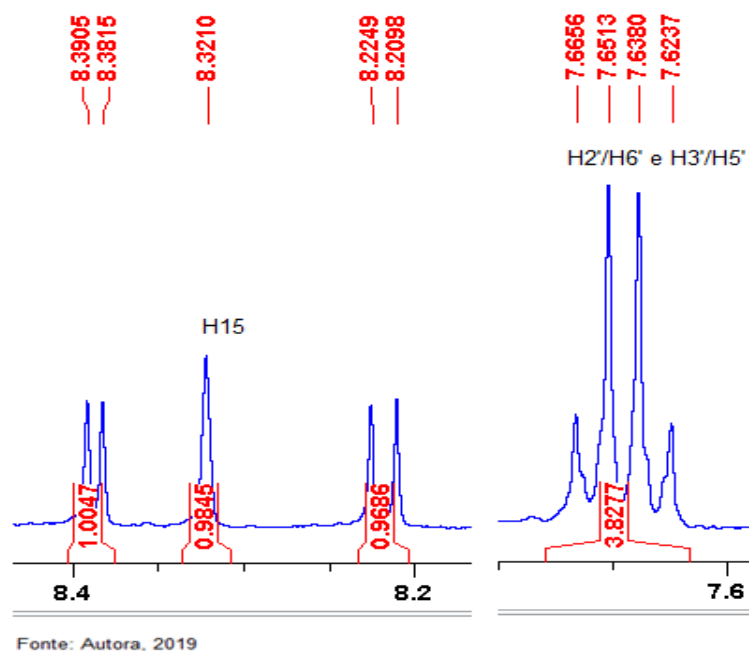
Figura 41: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQ13

**Figura 412:** Sinais ampliados dos  $^1\text{H}$  metilenos e do metoxi



As Figuras 43 e 44, apresentam o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **AMQ14**. Nele o sinal de singlete (s) atribuído ao próton (H15) da imina aparece na região de deslocamento ( $\delta$ ) 8,3 ppm. Em relação ao sinal dos hidrogênios aromáticos do aldeído esse apareceu na forma de um quarteto na região de deslocamento entre 7,63 e 7,67, a integração à quatro hidrogênios mostra a equivalência dos pares H2'/H6'e H3'/H5'. A presença do bromo na posição quatro, um grupo retirador fraco pode ter contribuído para deslocar os sinais dos H mais próximos a ele. Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  (Tabela 12) obtidos para essa molécula estão coerentes com os citados por Barbosa e colaboradores (2017).

Figura 42: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQ14

**Figura 43:** Sinais ampliados dos  $^1\text{H}$  da imina e dos aldeídos aromáticos**Tabela 12:** Dados do RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQI4

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
8,4	d	1	5,2	H2
8,3	s	1	-	H15
8,2	d	1	8,8	H5
7,77	d	1	2,3	H8
7,65	q	4	6,2	H2'/H6'e H3'/H5'
7,4	dd	1	2 e 9,2	H6
6,6	d	1	5,9	H3
3,87	t	2	4,1	H13
3,6	q	2	4,3	H12

Fonte: Autora, 2019

As Figuras 45 e 46, apresentam o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **AMQI5**. Nele o sinal de singlete (s) atribuído ao próton da imina aparece antes do sinal do H2 que é o pico menos blindado na região dos aromáticos. Os sinais dos hidrogênios (Tabela 13) equivalentes aromáticos dos aldeídos apareceram na forma

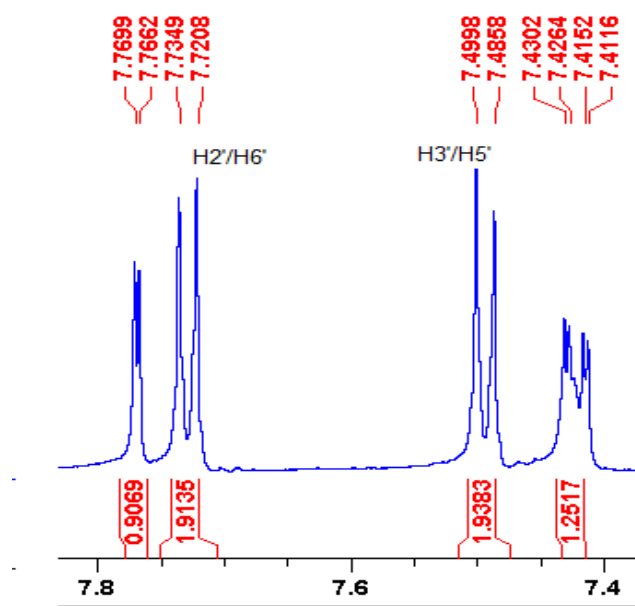
de dois dupletos que apresentaram mesma constante de acoplamento. Um espectro bastante similar ao do composto **(2)**.

**Tabela 13:** Dados do RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQI5

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
8,4	d	1	5,4	H2
8,33	s	1	-	H15
8,22	d	1	8,9	H5
7,77	d	1	2,2	H8
7,73	d	2	8,6	H2'/H6
7,5	d	2	8,6	H3'/H5'
7,4	dd	1	2,4 e 9	H6
6,6	d	1	5,7	H3
3,86	t	2	5,7	H13

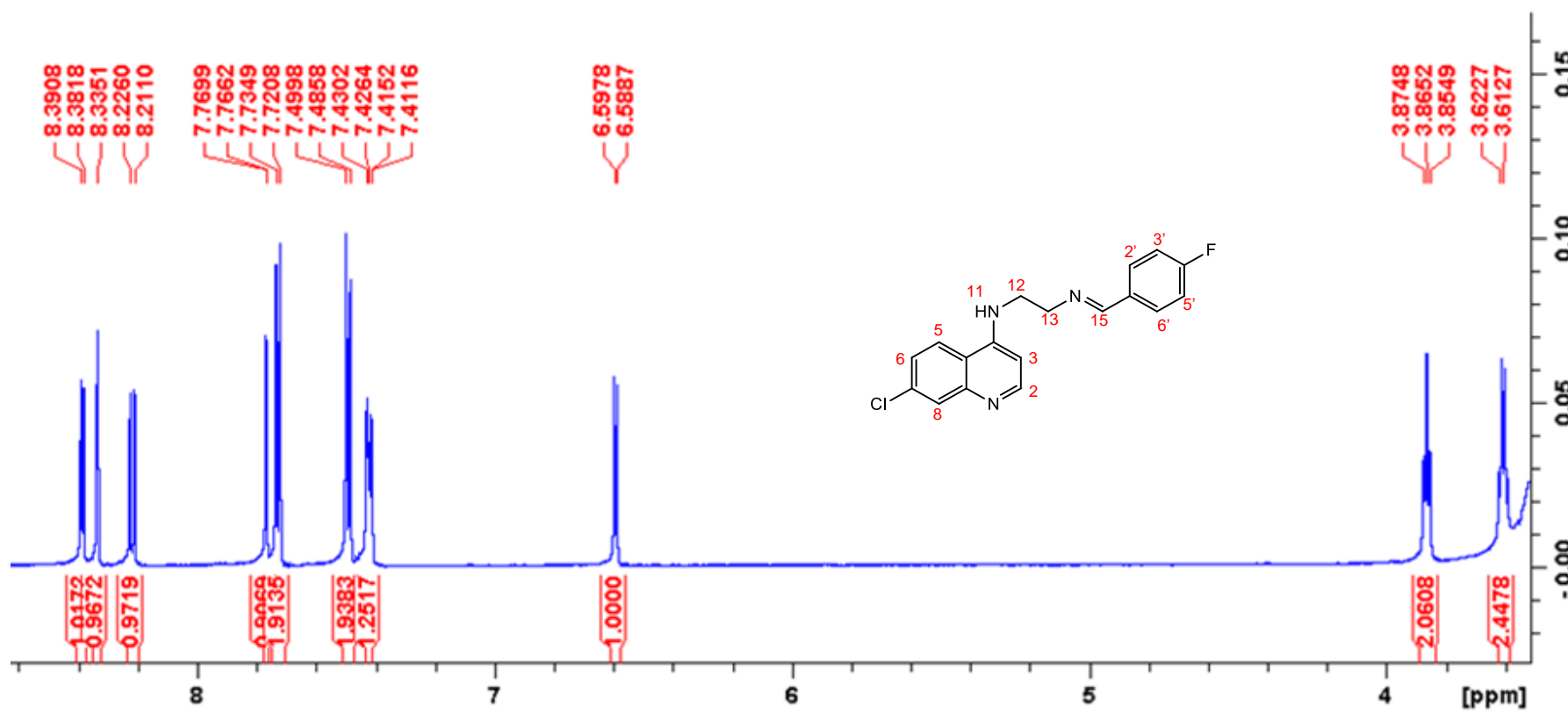
Fonte: Autora, 2019

**Figura 44:** Sinais ampliados dos  $^1\text{H}$  dos aldeídos aromáticos



Fonte: Autora, 2019



Figura 45: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQ15

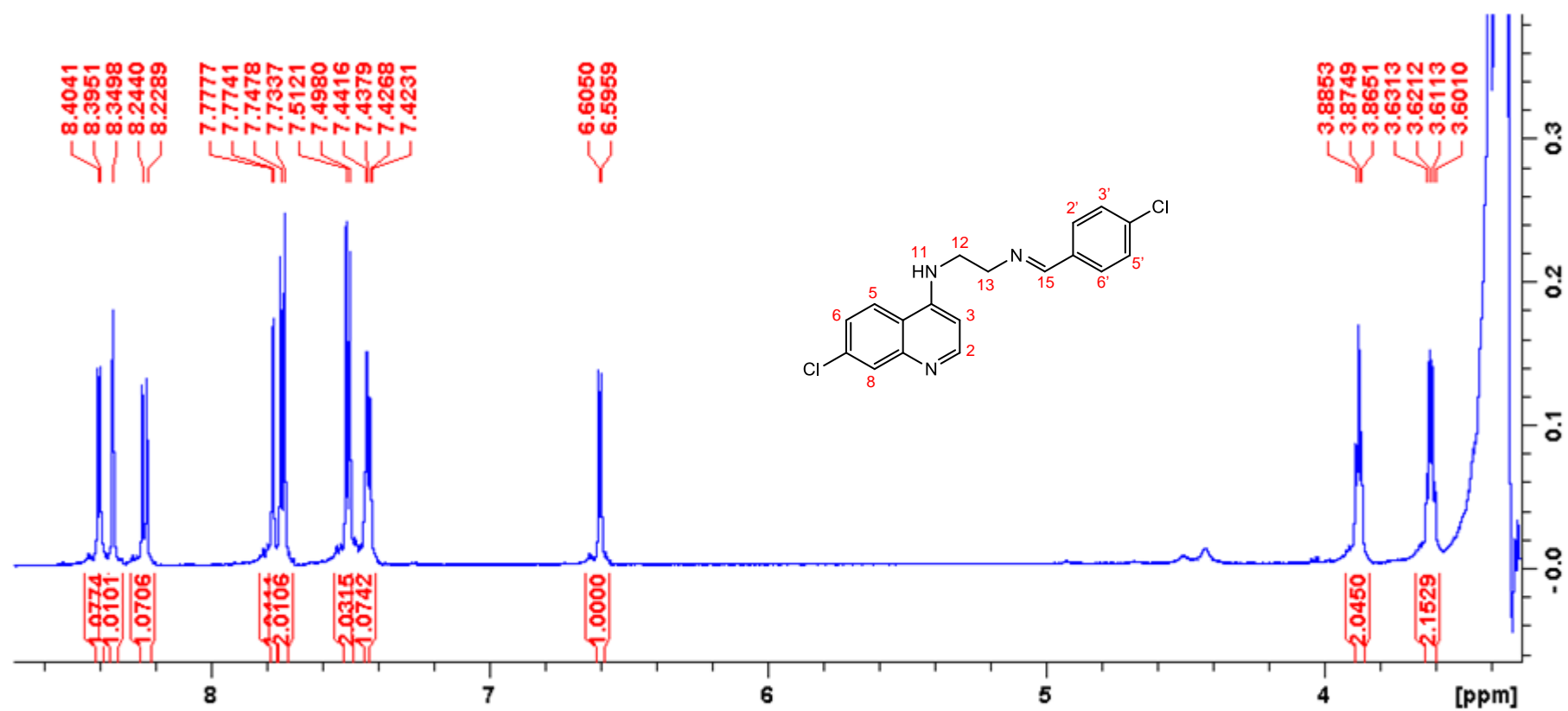
Fonte: Autora, 2019

A Figura 47 apresenta o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **AMQ16**. Nele o sinal de singlete (s) atribuído ao próton da imina aparece com deslocamento de 8,3 ppm. Os sinais dos hidrogênios equivalentes aromáticos dos aldeídos apareceram na forma de dois dupletos com mesma constante de acoplamento e duplicidade do composto **AMQ15**. Os valores dos deslocamentos (Tabela 14) também foram bem semelhantes.

**Tabela 14:** Dados do RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQ16

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
8,4	d	1	5,6	H2
8,3	s	1	-	H15
8,24	d	1	9,3	H5
7,77	d	1	2,2	H8
7,74	d	2	8,6	H2'/H6'
7,5	d	2	8,6	H3'/H5'
7,4	dd	1	2,5 e 8,7	H6
6,6	d	1	5,3	H3
3,87	t	2	6,1	H13
3,6	q	2	6,1	H12

Fonte: Autora, 2019

Figura 46: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQ16

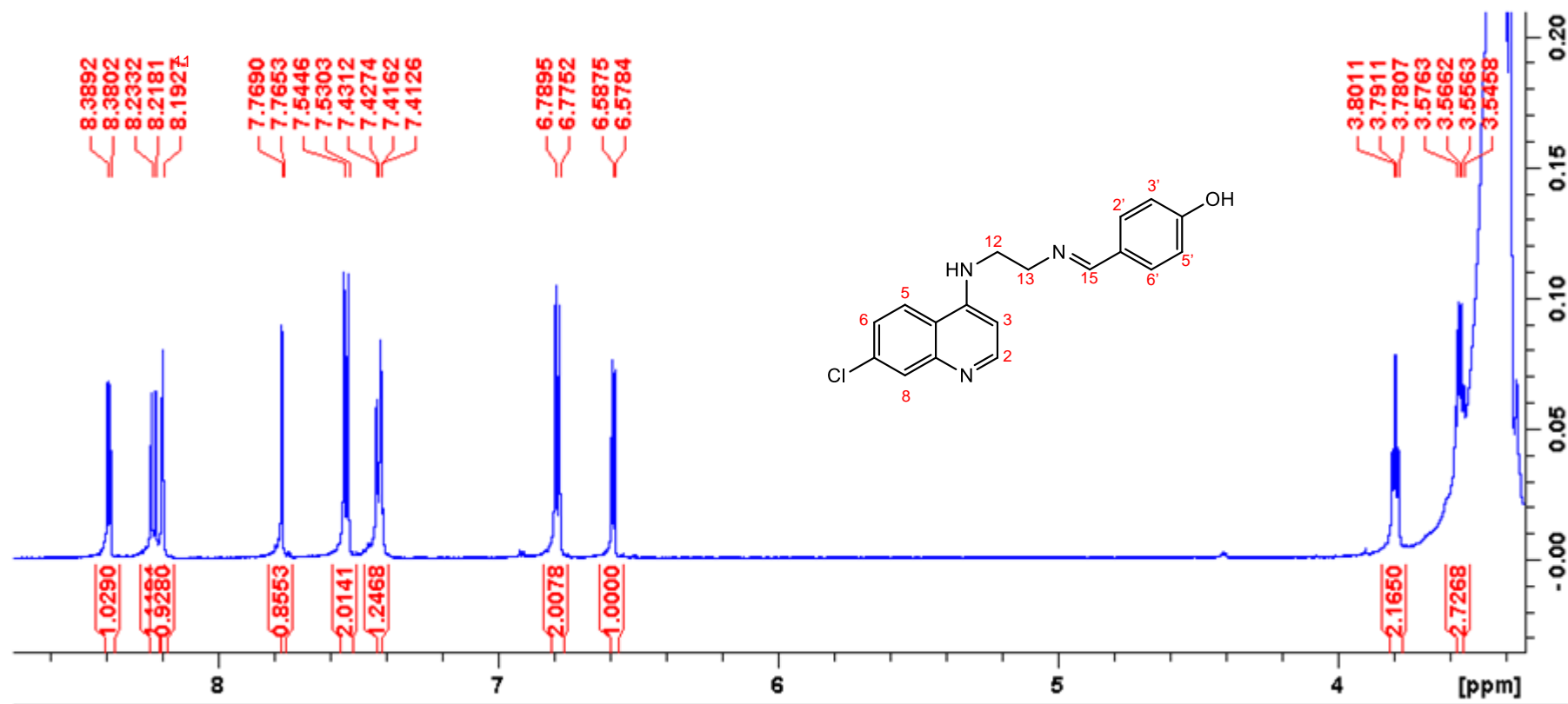
Fonte: Autora, 2019

A Figura 48 apresenta o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **AMQI7**. Nele o sinal de singleto (s) atribuído ao próton da imina aparece em 8,2 ppm. Os sinais dos hidrogênios equivalentes ( $\text{H2}'/\text{H6}'$  e  $\text{H3}'/\text{H5}'$ ) do aldeído aromático apareceram na forma de dois dupletos bem similares como os compostos **AMQI2** e **AMQI5**. O deslocamento dos hidrogênios  $\text{H3}'$  e  $\text{H5}'$  acoplados, para uma região mais desblindada, ocorreu provavelmente, devido à contribuição do grupo hidroxila, doador de elétrons, vizinho a eles que doa densidade ao anel por ressonância dos pares de elétrons disponíveis do oxigênio. Quanto ao hidrogênio do grupo OH, esse apresenta deslocamento químico variável, dependendo não apenas do ambiente químico na molécula, mas também da concentração, temperatura e solvente (PAVIA, 2010). Os dados dos RMN estão mostrados na tabela 15.

**Tabela 15:** Dados do RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQI7

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
8,38	d	1	5,6	H2
8,23	d	1	9,1	H5
8,19	s	1	-	H15
7,77	d	1	2,1	H8
7,5	d	2	8,56	$\text{H2}'/\text{H6}'$
7,4	dd	1	2,5 e 8,8	H6
6,8	d	2	8,67	$\text{H3}'/\text{H5}'$
6,6	d	1	5,6	H3
3,8	t	2	5,9	H13
3,56	q	2	6,2	H12

Fonte: Autora, 2019

Figura 47: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQI7

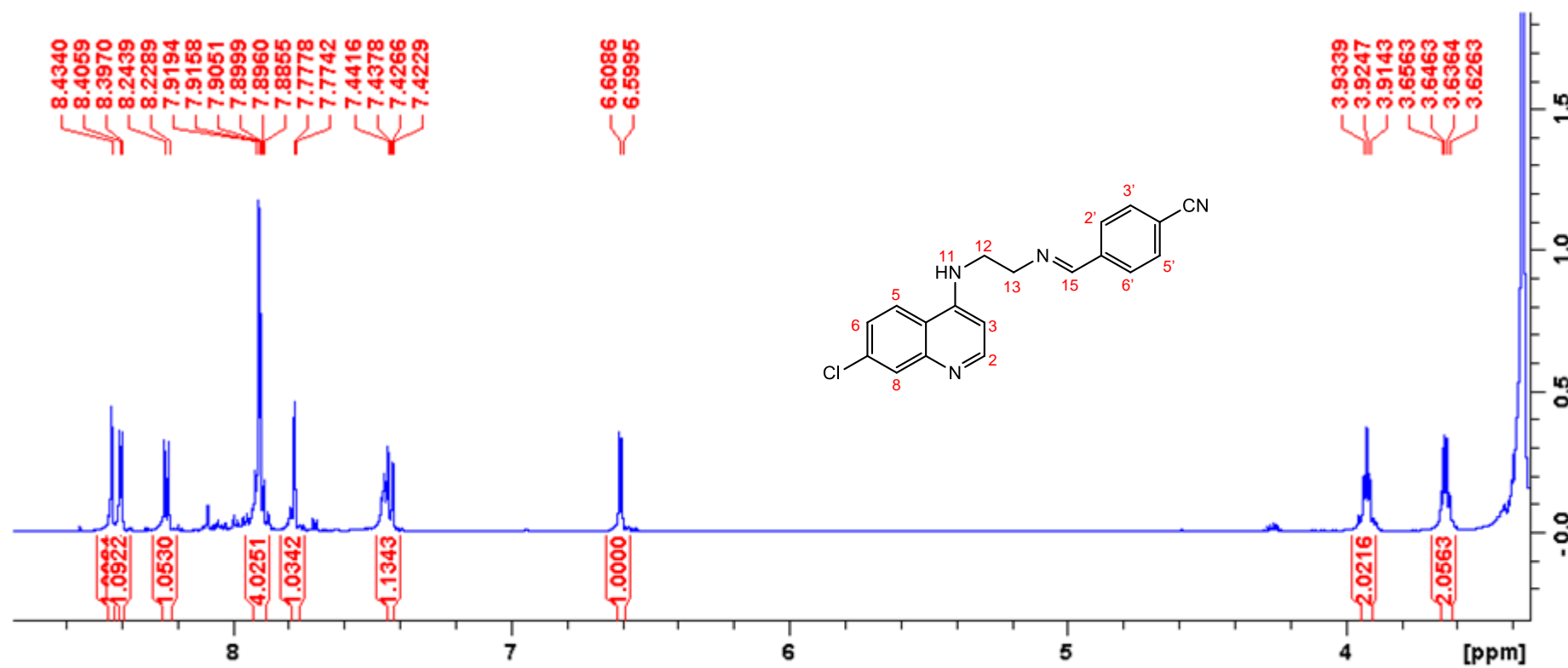
Fonte: Autora, 2019

As figuras 49 e 50, apresentam o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **AMQI8**. Nele o sinal de singleto (s) atribuído ao próton (H15) mais desblindado, apresenta um deslocamento maior que os hidrogênios aromáticos, assim como o espectro do composto **AMQI2**. Coincidentemente ambos os compostos apresentam substituintes fortemente retiradores de elétrons (grupos nitro e nitrila) na posição 4 do aldeído aromático. O que pode explicar também a migração do deslocamento dos hidrogênios H3' e H5' próximos a ele e a formação desse quarteto aparente integrado à 4H com deslocamento entre 7.88 e 7.91 ppm (Tabela 16).

**Tabela 16:** Dados do RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQI8

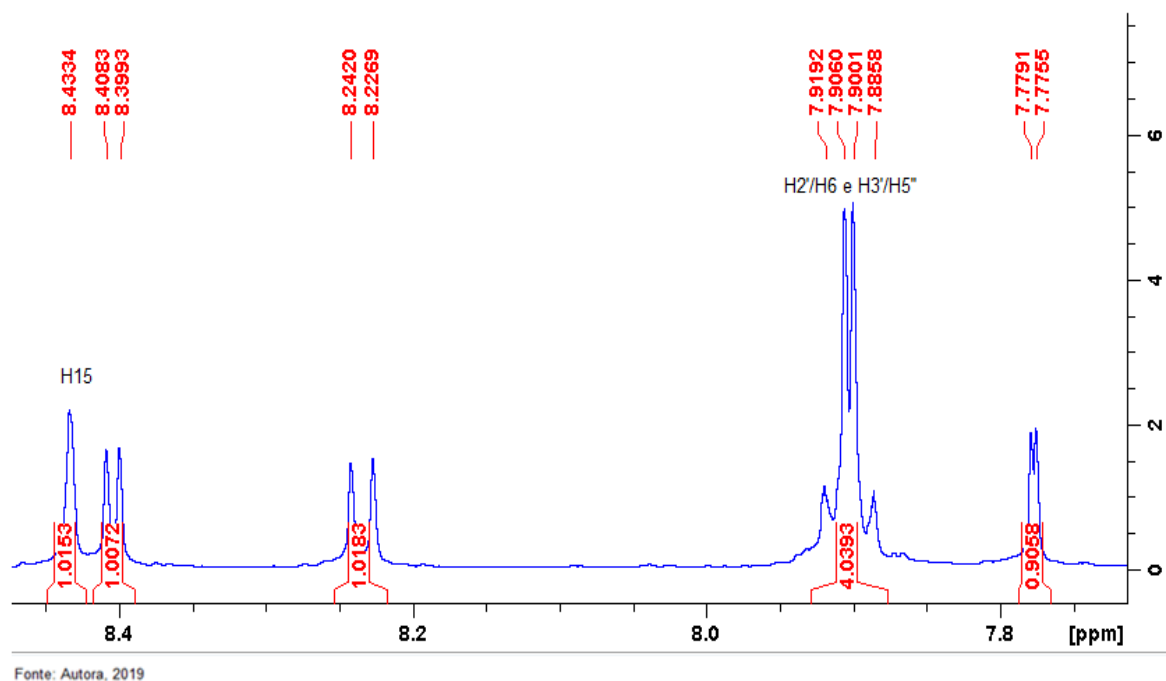
$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
8,43	s	1	-	H15
8,4	d	1	5,5	H2
8,23	s	1	8,8	H5
7,9	q	4	7,9-7,81	H2'/H6' e H3'/H5'
7,77	d	1	2,3	H8
7,4	dd	1	2,5 e 9	H6
6,6	d	1	5,5	H3
3,9	t	2	5,6	H13
3,64	q	2	6	H12

Fonte: Autora, 2019

Figura 48: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQ18

Fonte: Autora, 2019

Figura 49: Sinais ampliados dos  $^1\text{H}$  da imina e dos aldeídos aromáticos



A Figura 51 e 52 mostra os sinais ampliados no espectro do composto **AMQI9**, nele é possível observar alguns sinais característicos quando comparados aos espectros dos outros compostos, porém é notório o aparecimento de outros sinais sem atribuição o que pode ser explicado pela presença do material de partida que não reagiu já que o pico característica da imina também não foi observado.

Figura 50: Sinais ampliados dos  $^1\text{H}$  metilênicos

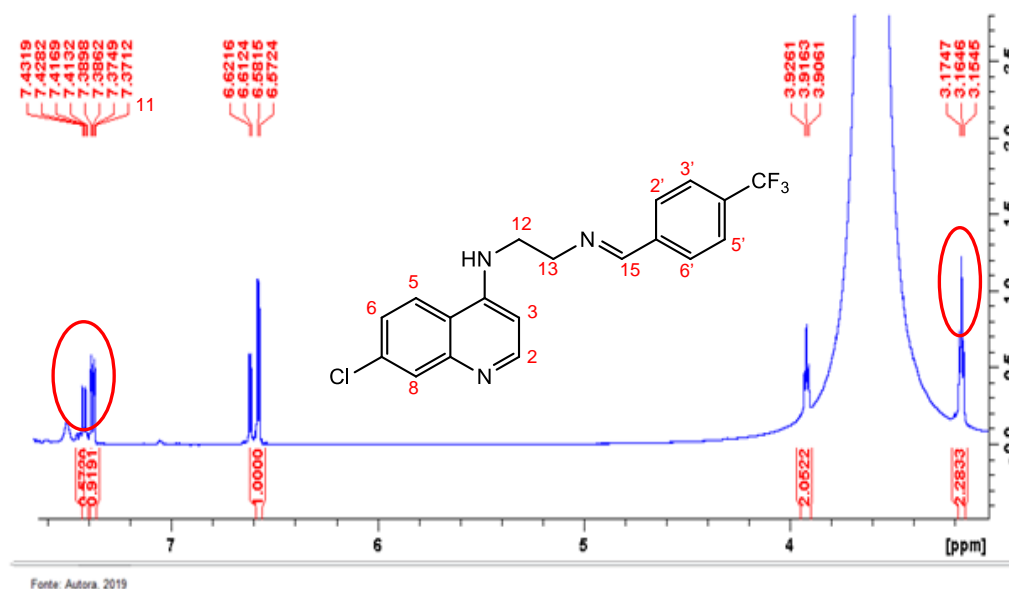
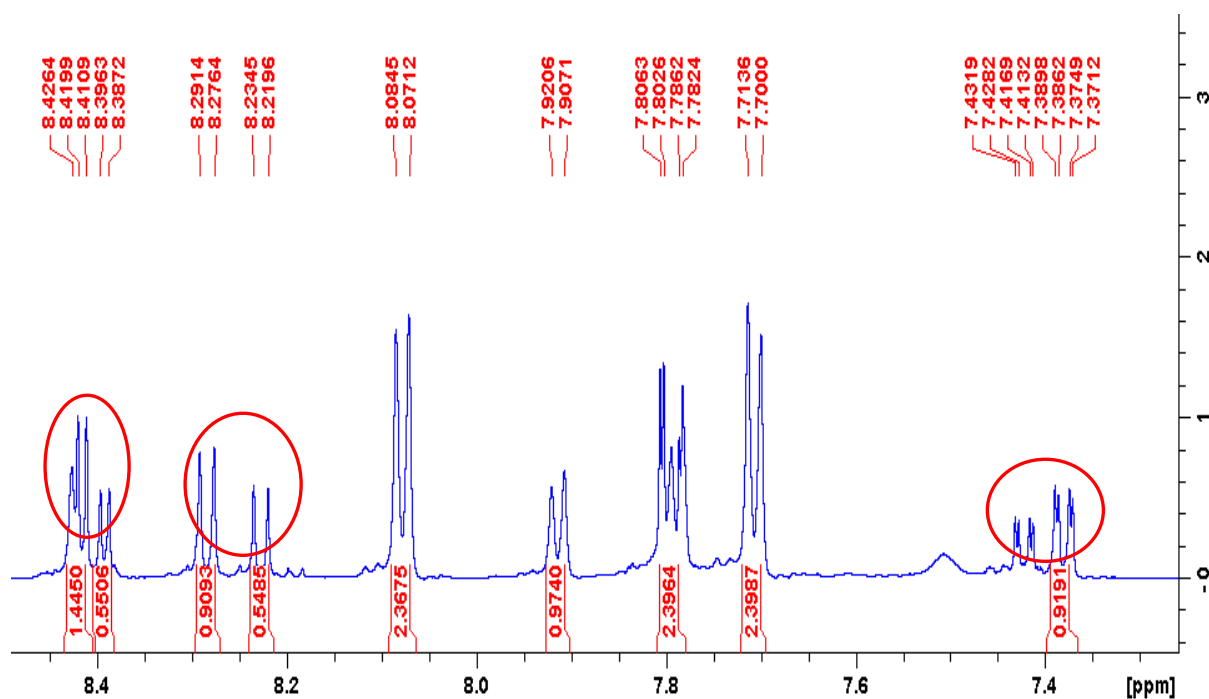




Figura 51: Sinais dos  $^1\text{H}$  aromáticos



Fonte: Autora, 2020

As Figuras 53 e 54, apresentam o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **AMQI10**. Nele o sinal de singlete (s) atribuído ao próton (H15) está na região dos aromáticos, mas antes dos sinais dos hidrogênios H2 e H5. Os sinais dos hidrogênios equivalentes (H2'/H6' e H3'/H5') do aldeído aromático apareceram na forma de dois dupletos separados. Nesse espectro outro singlete apareceu com deslocamento químico em 5,6 ppm, segundo Pavia e colaboradores (2010), os hidrogênios de aminas aromáticas apresentam deslocamento entre 3 e 5 ppm, são picos intensos e agudos, porém variáveis, devido a ressonância do anel que fortalece a ligação NH alterando sua hibridação.

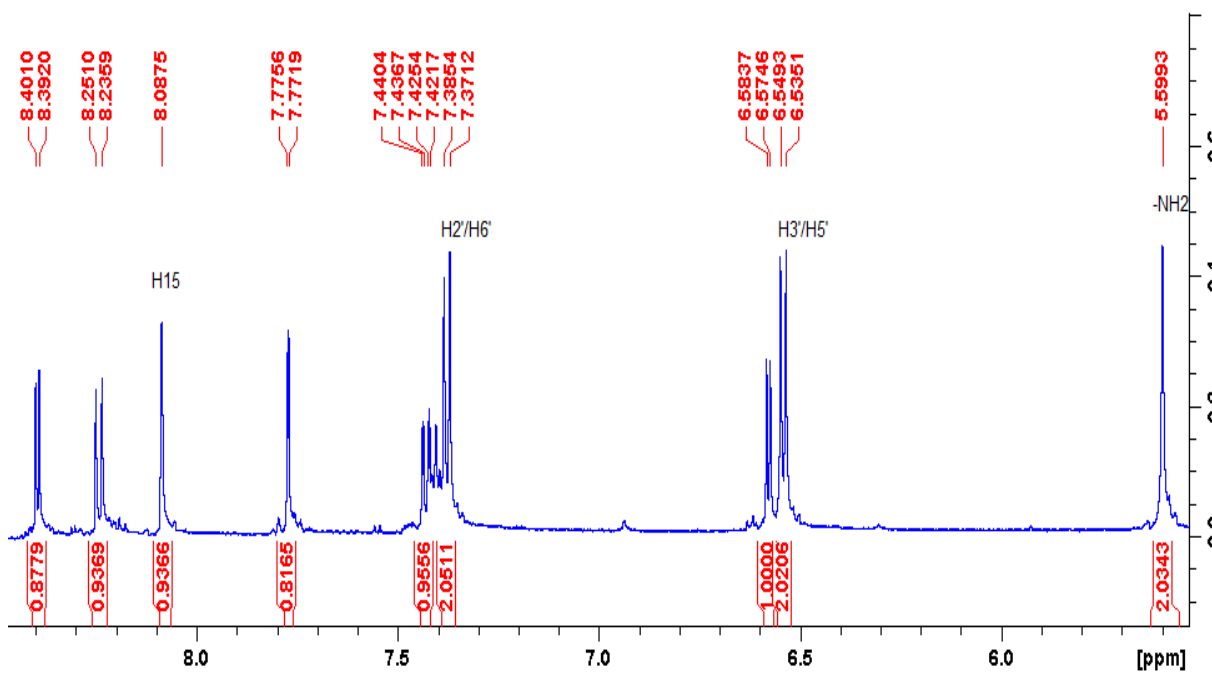
Tabela 17: Dados do RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQI1

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
8,4	d	1	5,5	H2
8,24	d	1	8,9	H5
8,01	s	1	-	H15
7,77	d	1	2,3	H8

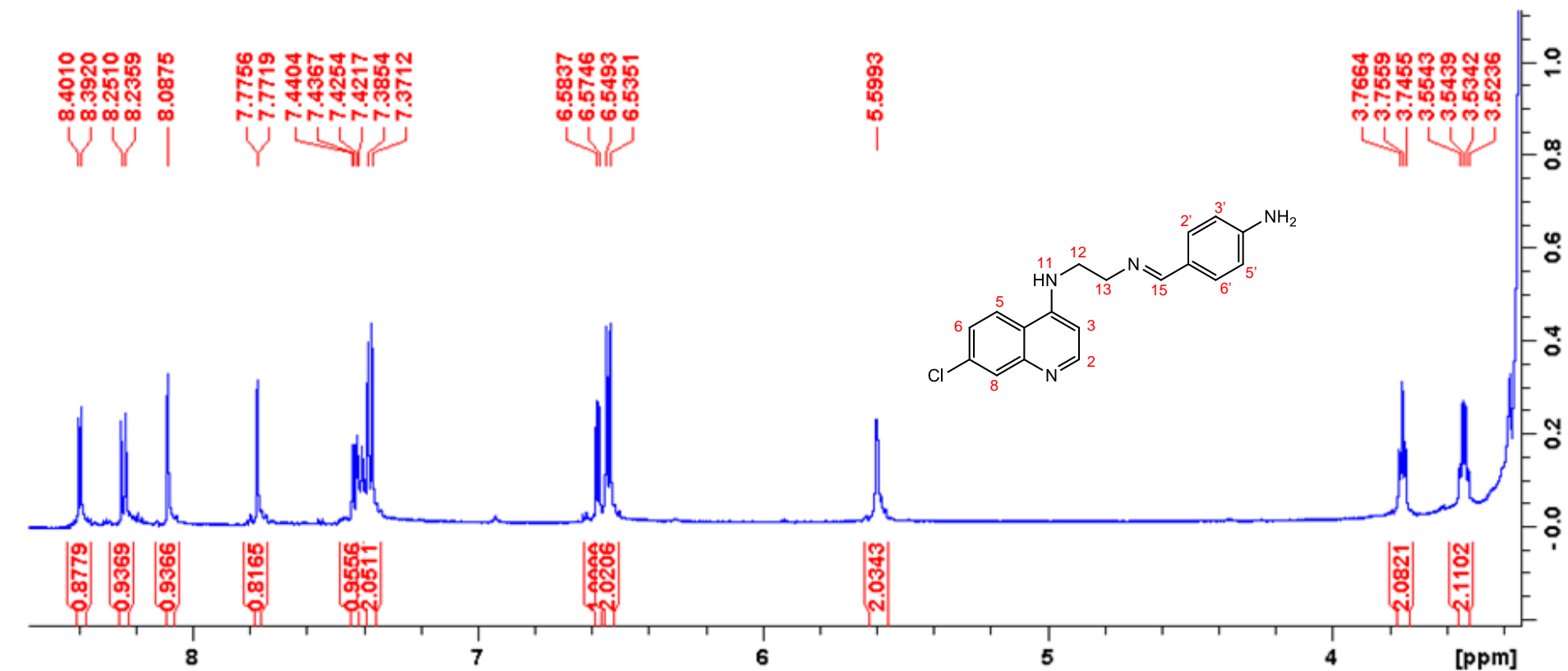
7,43	dd	1	2,2 e 8,9	H6
7,38	d	2	8,3	H2'/H6'
6,58	d	1	5,5	H3
6,54	d	2	8	H3'/H5'
5,6	s	2	-	-NH <sub>2</sub>
3,75	t	2	6,3	H13
3,56	q	2	6,15	H12

Fonte: Autora, 2019

Figura 52: Sinais ampliados dos <sup>1</sup>H da imina e dos aldeídos aromáticos do composto AMQI10



Fonte: Autora, 2019

Figura 53: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQ110

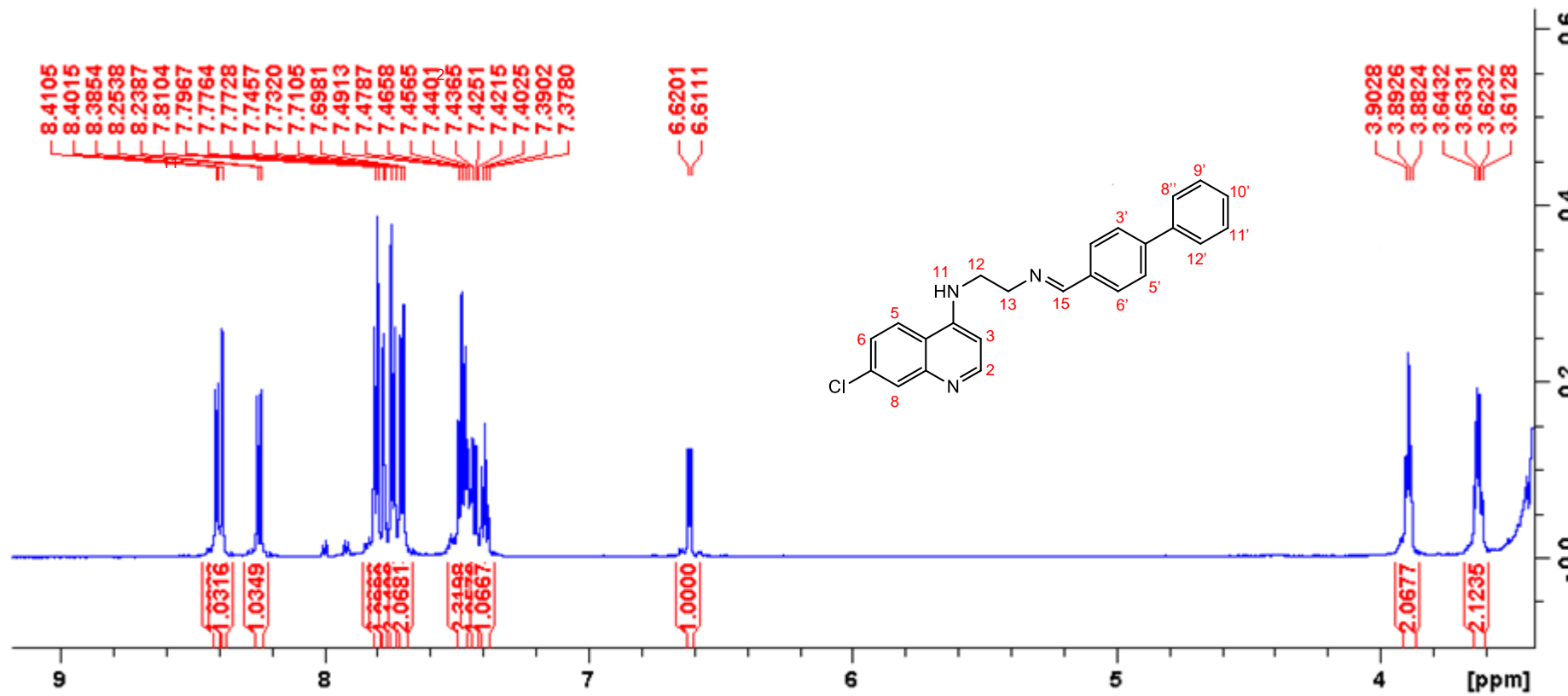
Fonte: Autora, 2019

As Figuras 55 e 56, apresentam o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **AMQI11**. Nele o sinal de singleto (s) atribuído ao próton da imina aparece com deslocamento ( $\delta$ ) em 8,25 ppm. Os hidrogênios ligados aos anéis aromáticos estão na sua região característica no espectro (6,5-8,4ppm), mas a região entre 7 e 8 ppm aparece com vários sinais Juntos, devido ao acoplamento dos núcleos H8 e H6 da quinolina com os hidrogênios do anel do aldeído e do grupo fenil. Os outros picos sofrem leves deslocamentos, mas seguem o padrão da integralidade e de suas respectivas multiplicidades, quando comparados aos outros espectros.

**Tabela 18:** Dados do RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQI11

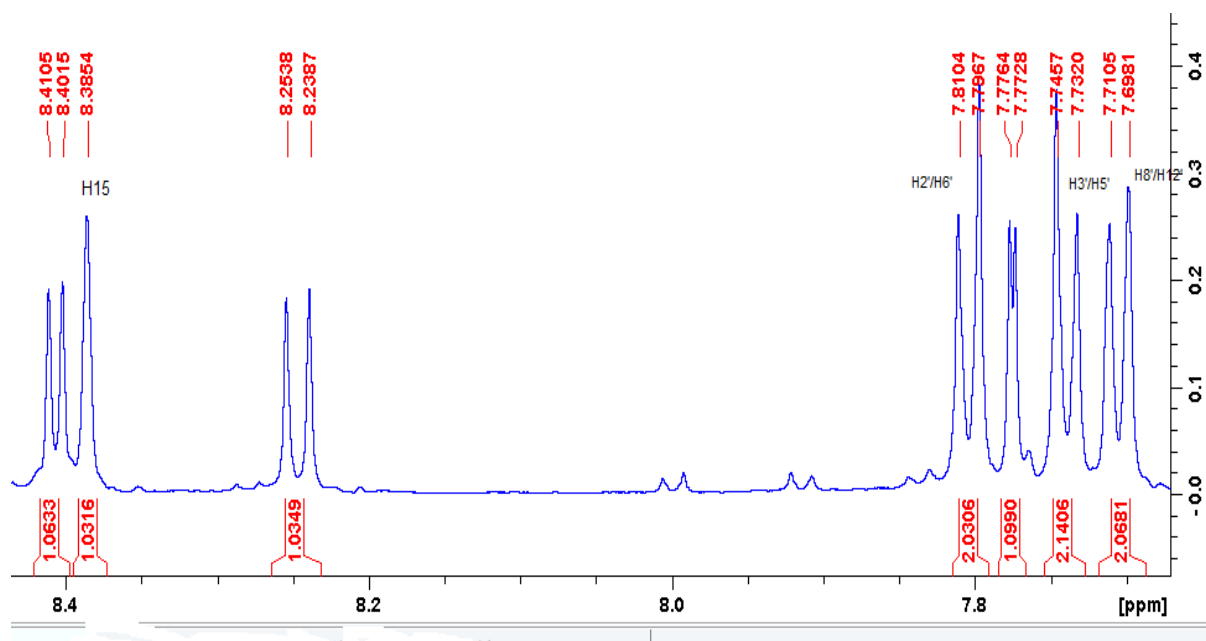
$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
8,4	d	1	5,4	H2
8,38	s	1	-	H15
8,25	d	1	9	H5
7,80	d	2	8,1	H2'/H6'
7,77	d	1	2,1	H8
7,74	d	2	8,1	H3'/H5'
7,70	d	2	7,33	H8'/H12'
7,5	q	2	5,2	H9'/H11'
7,43	dd	1	2,4 e 8,9	H6
7,39	t	1	7,3	H10'
6,6	d	1	5,3	H3
3,89	t	2	6,0	H13
3,63	q	2	4,5	H12

Fonte: Autora, 2019

Figura 54: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQ111

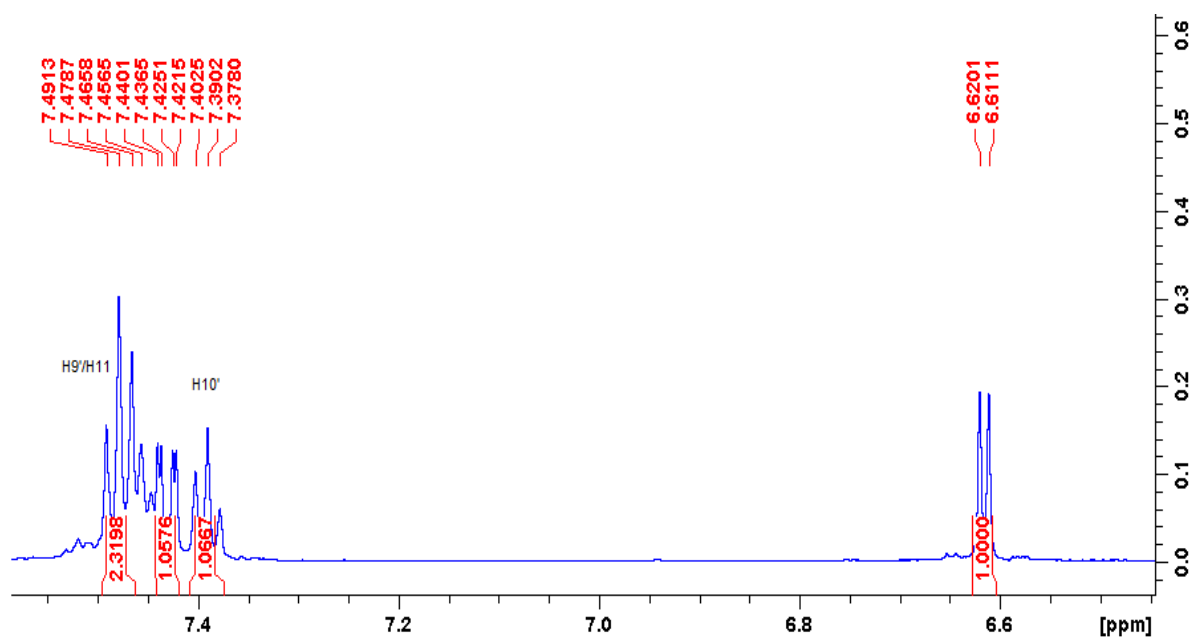
Fonte: Autora, 2019

Figura 55: Sinais ampliados dos  $^1\text{H}$  da imina



Fonte: Autora,2019

Figura 56: Sinais ampliados dos  $^1\text{H}$  aromáticos



Fonte: Autora,2019

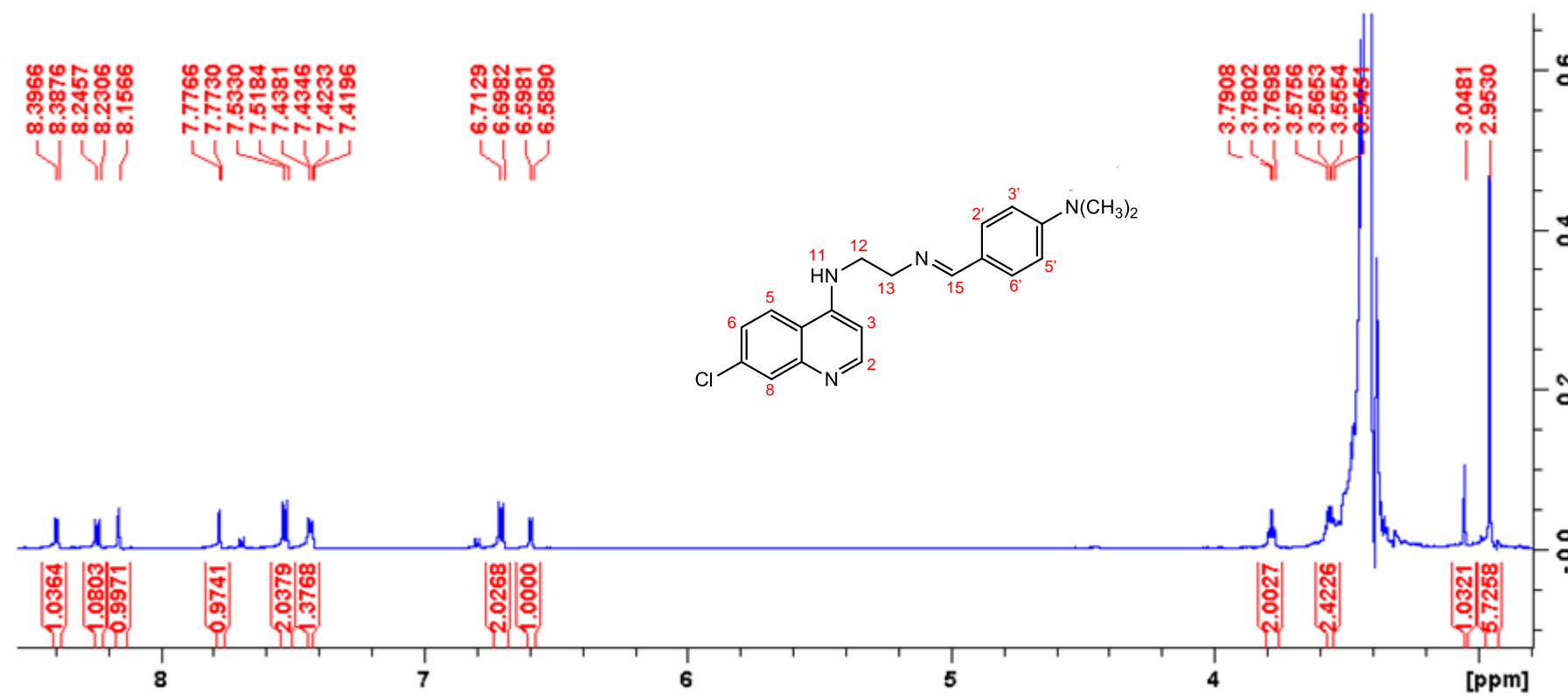
As Figuras 58 e 59, apresentam o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **AMQ12**. Nele o sinal de singlete (s) atribuído ao próton (H15) da imina apresenta um menor deslocamento em 8,1 ppm Junto com o composto **AMQ10** ( $\delta$  8 ppm). Os

sinais dos hidrogênios equivalentes (H2'/H6' e H3'/H5') aparecem na forma de dois dupletos separados semelhantes a alguns dos resultados já mostrados. Os hidrogênios mais próximos aos grupos metila, aparecem mais desblindados devido tanto ao efeito doador de elétrons do nitrogênio como o efeito estérico desses grupos volumosos. Nesse espectro dois novos singletos aparecem na região próxima a 3 ppm, o sinal mais intenso e agudo,  $\delta$  2.9 ppm, representam os hidrogênios do grupo metila da amina terciária. Sobre o sinal em  $\delta$  3.05 ppm, pode corresponder ao H11 da amina secundária ligada ao núcleo quinolínico, esse sinal apresenta uma grande variabilidade de posição devido a uma troca química do próton -NH. podendo aumentar no caso de aminas aromáticas (PAVIA et al., 2010).

**Tabela 19:** Dados do RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQI12

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
8,4	d	1	5,9	H2
8,24	d	1	9,1	H5
8,1	s	1	-	H15
7,77	d	1	2,3	H8
7,5	d	2	8,8	H2'/H6'
7,4	dd	1	2 e 9,1	H6
6,7	d	2	8,5	H3'/H5'
6,6	d	1	5,4	H3
3,78	t	2	6,1	H13
3,56	q	2	6,2	H12
3,05	s	1	-	-NH-
2,9	s	6	-	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

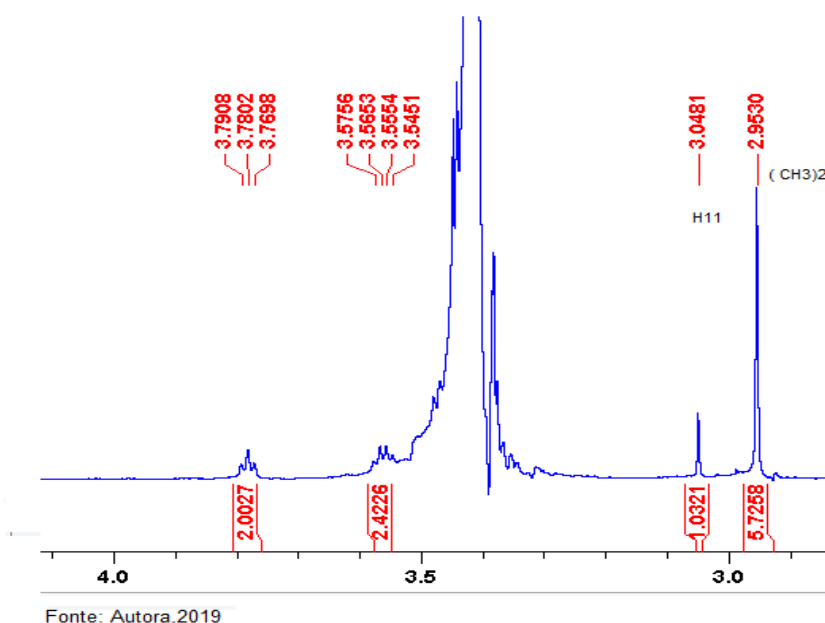
Fonte: Autora, 2019

Figura 57: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQ12

Fonte: Autora, 2019



**Figura 58:** Sinais ampliados dos  $^1\text{H}$  dos grupos metila da amina terciária e do H11 da amina secundária



#### 5.1.1.2 RMN de $^{13}\text{C}$ das **AMQIs (1-12)**

Na complementação da caracterização estrutural dos compostos obtidos foram feitas também, análises de  $^{13}\text{C}$ . Contudo, nos espectros dos compostos **AMQI 2, 3, 5, 6 e 9 a 12**, não foi possível atribuir e/ou correlacionar os sinais dos picos para os carbonos dessas moléculas devido ao aparecimento de sinais poucos intensos e alguns problemas de solubilidade de algumas amostras.

Os espectros de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **AMQIs 1, 4, 7, 8 e 10** (Figura 58), apresentaram uma melhor visualização dos sinais, sendo possível sua interpretação. Para o carbono da ligação da imina ( $\text{C}=\text{N}$ ) este apresenta maior valor de deslocamento na região de 160 ppm, para os deslocamentos químicos dos carbonos metílenos, estes se encontram entre 40 e 60 ppm, com valores bem distintos e característicos para esses carbonos não equivalentes. Os sinais dos carbonos aromáticos apresentaram deslocamentos  $\delta$  entre 100 e 155 ppm, uma região bem característica desses carbonos. Os dois picos maiores nessa região são para os carbonos duplicados, por simetria, *orto* e *meta* do aldeído aromático. Um pico médio para o carbono na posição 4, que pode sofrer deslocamento a depender do grupo substituinte ligado a ele (PAVIA et al., 2010).

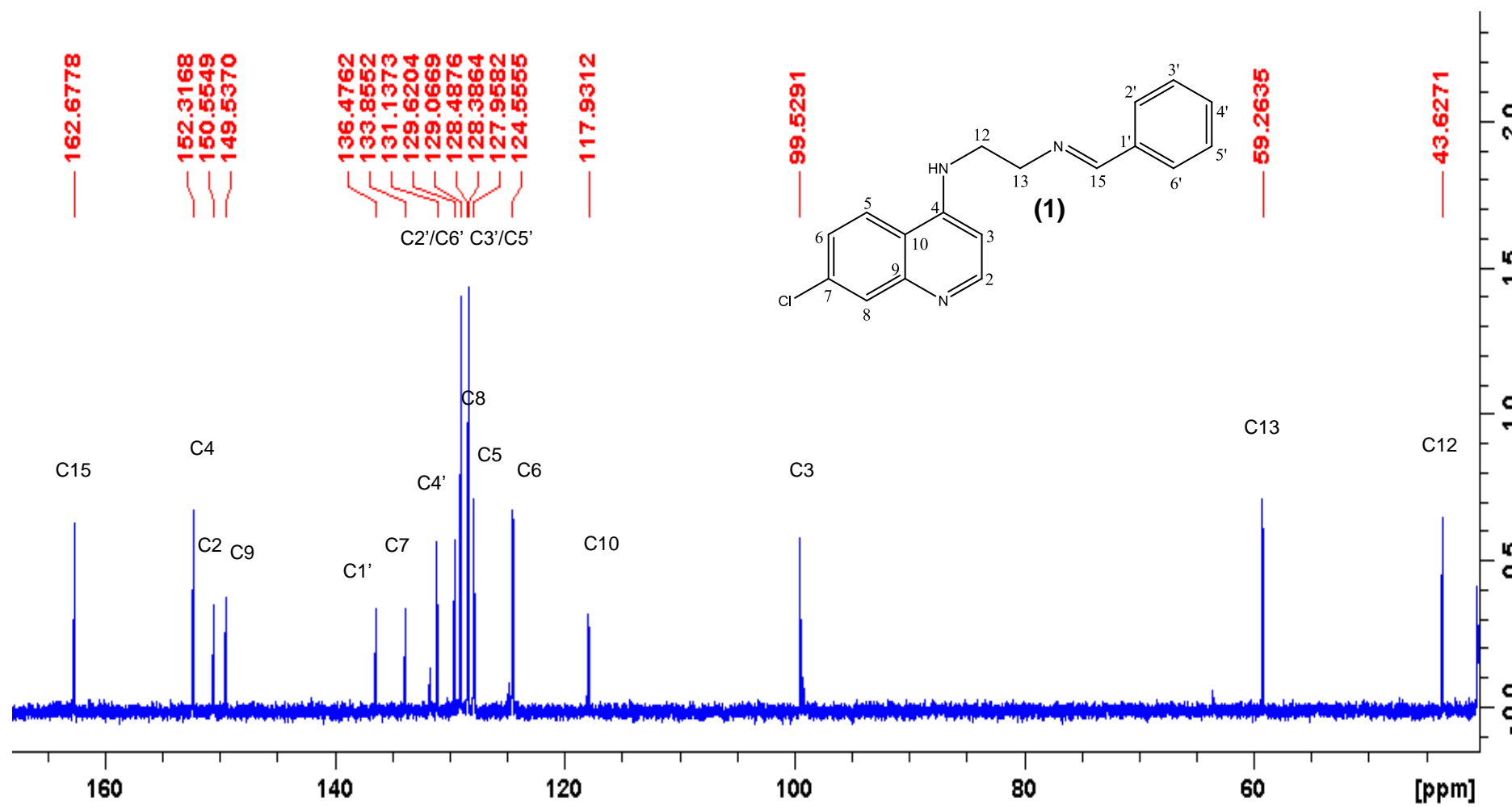
Figura 59: Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos AMQ11

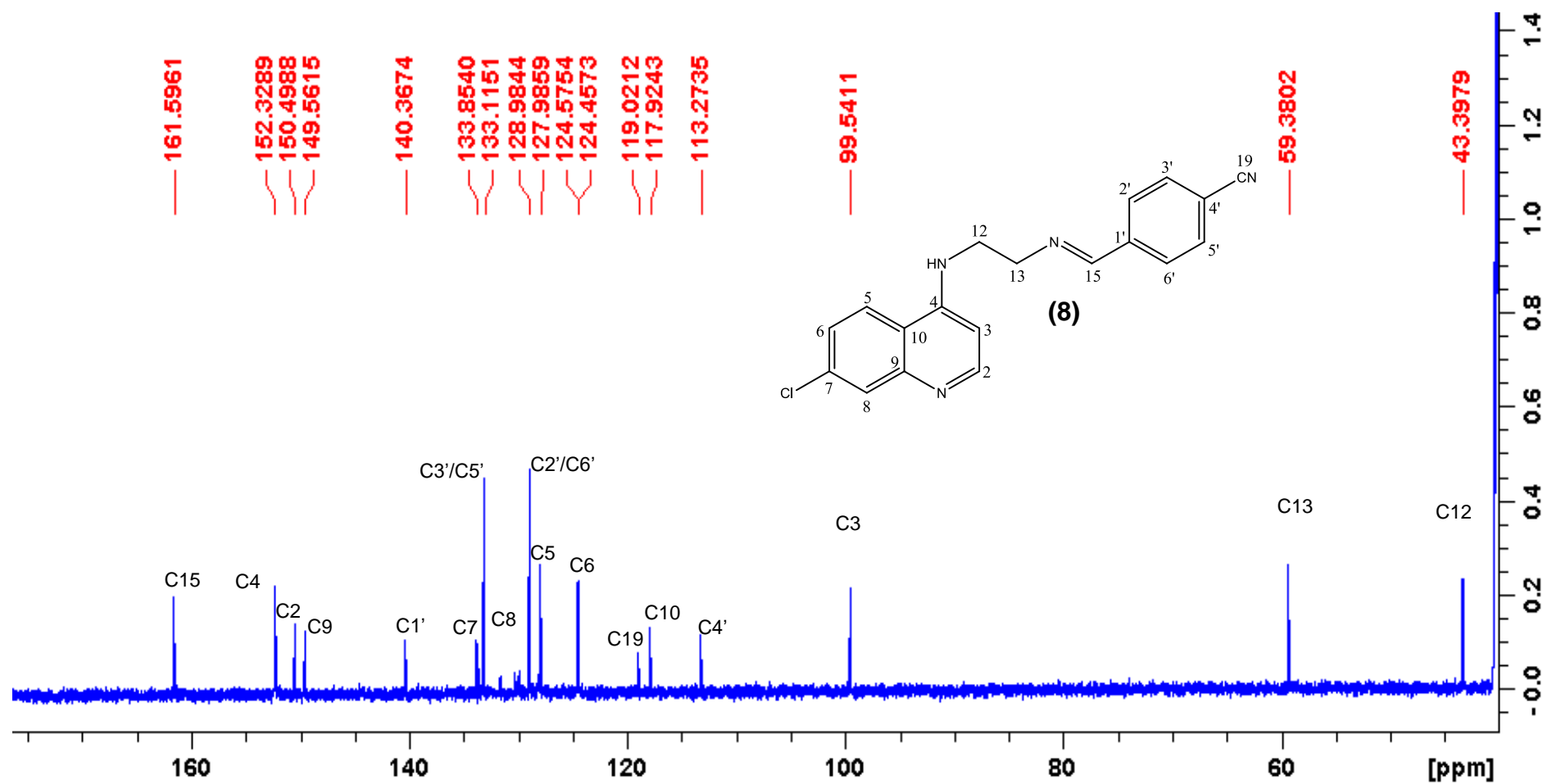
Figura 60: Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos AMQI4

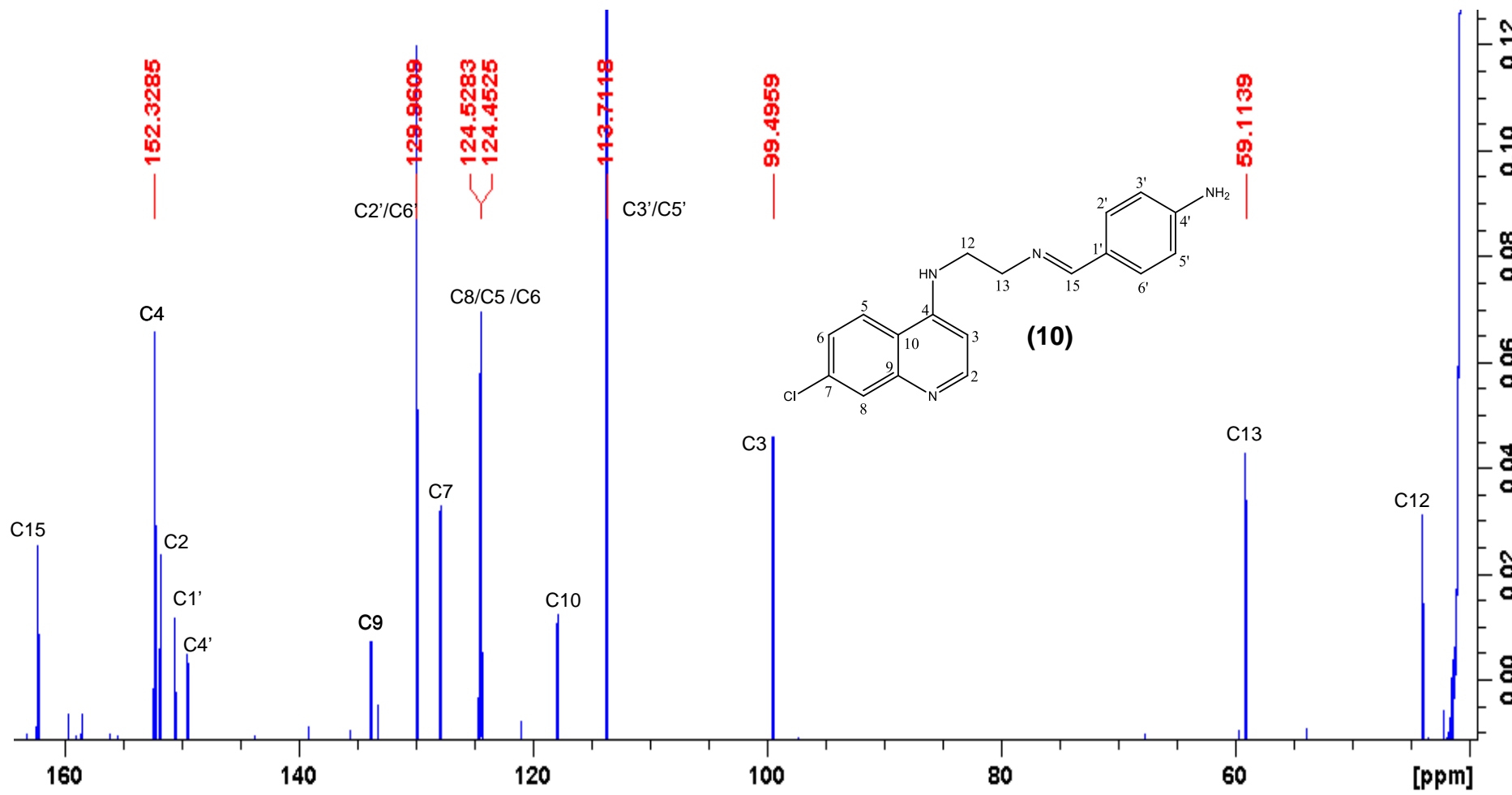
Figura 61: Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos AMQI7

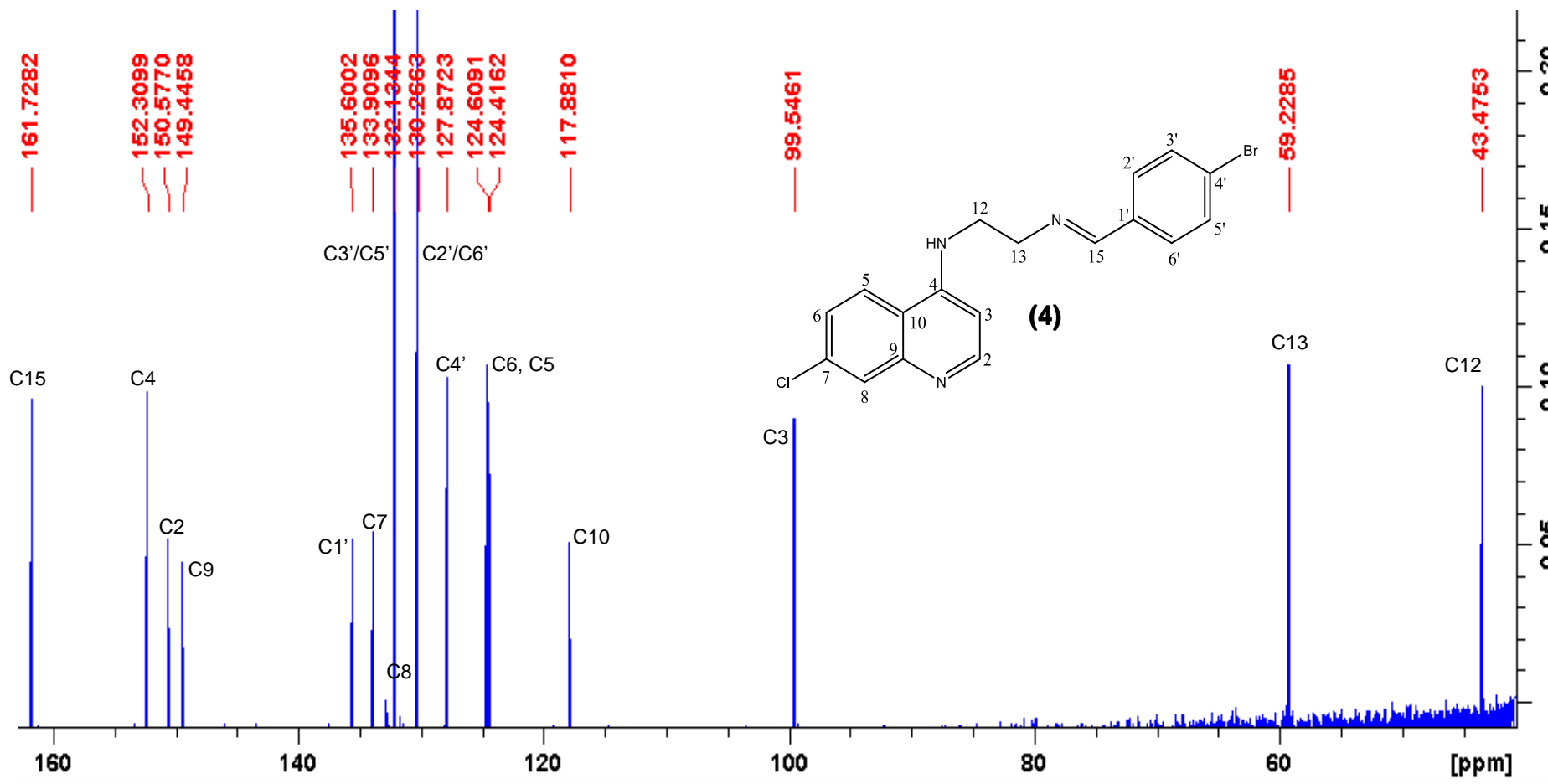
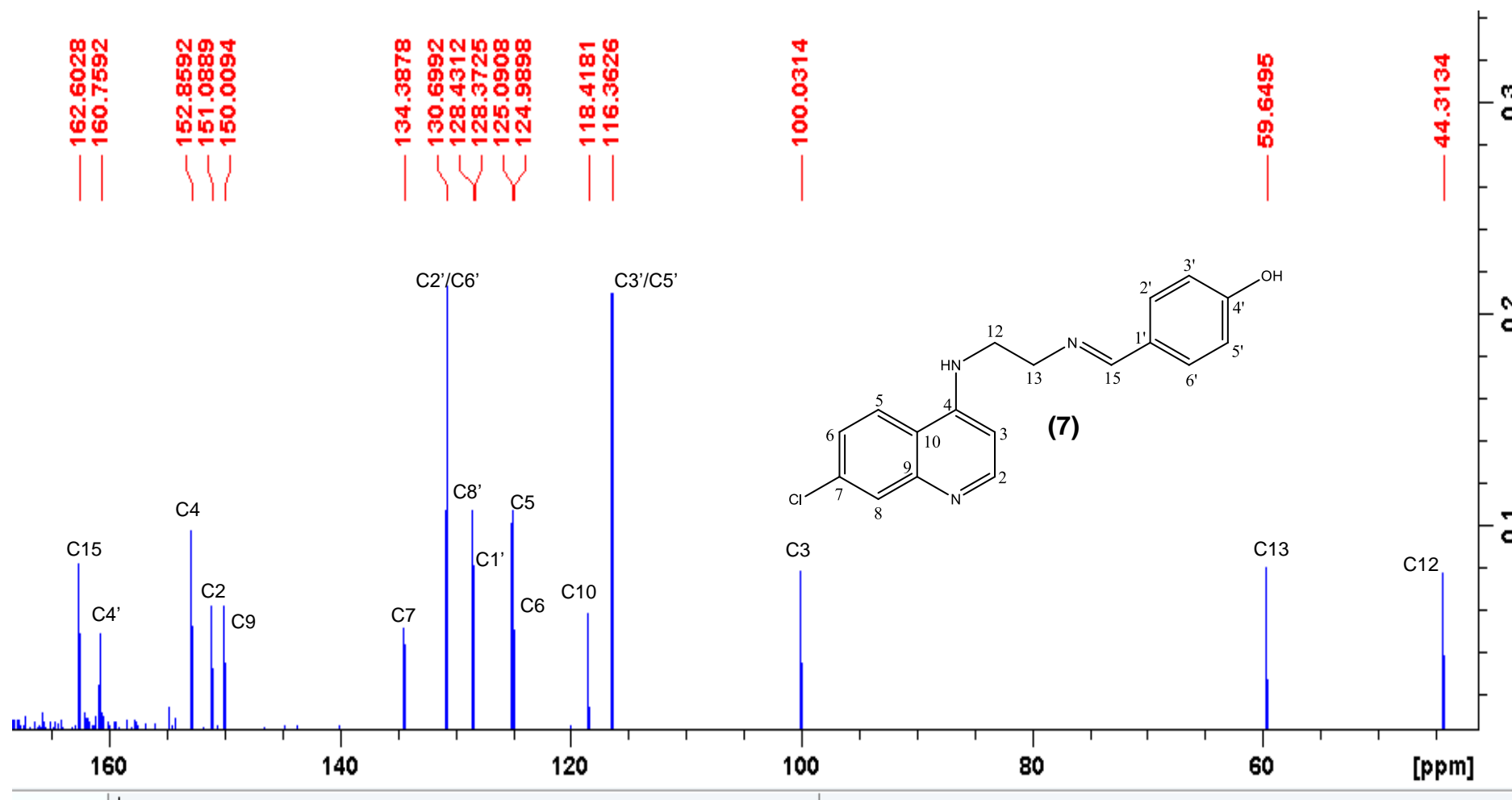
Figura 62: Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos AMQI8

Figura 63: Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos AMQI10



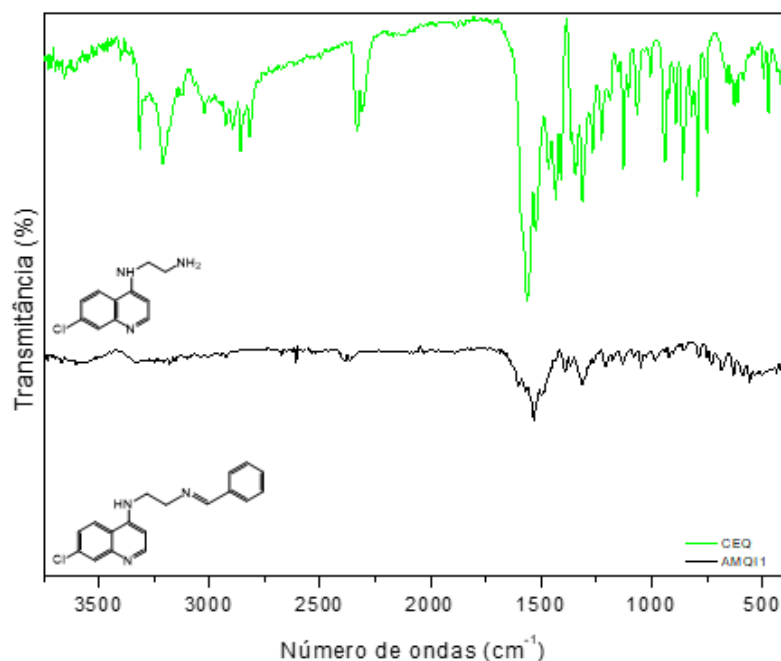
### 5.1.3 Espectroscopia na região do Infravermelho

Os espectros obtidos revelaram alterações quando a CEQ (reagente de partida) se condensa ao aldeído aromático. Como o desaparecimento da banda de estiramento de ligações da amina primária, na região entre 3300 e 3400  $\text{cm}^{-1}$ . A inexistência dessa banda nos espectros dos compostos AMQI é uma evidência da formação da ligação imínica.

Analisando os espectros de alguns aldeídos (outro reagente de partida) é possível detectar a presença de uma banda intensa em torno de 1700  $\text{cm}^{-1}$  correspondente ao estiramento do grupo C=O conjugado ao anel aromático. O fato dela não aparecer nos espectros das AMQI já um indício que ocorreu a reação de condensação, juntamente com o aparecimento da banda de estiramento da ligação C=N entre 1500 e 1600  $\text{cm}^{-1}$ , a depender da estrutura da imina (PAVIA, 2010).

De um modo geral os espectros de infravermelho dos compostos AMQI (1-12) sintetizados possuem semelhanças entre si, uma vez que, o que difere uns dos outros são basicamente os deslocamentos, a presença e/ou ausência de bandas de vibração dos grupos substituintes, incluindo aqueles do aldeído aromático (PAVIA, 2010).

**Figura 64:** Espectro de IVTF do composto AMQI1 e seu precursor



Na tabela 20 são mostrados os valores de vibração das bandas relacionadas as principais funções que caracterizam a **AMQI1** (Figura 65) em relação à **CEQ**.

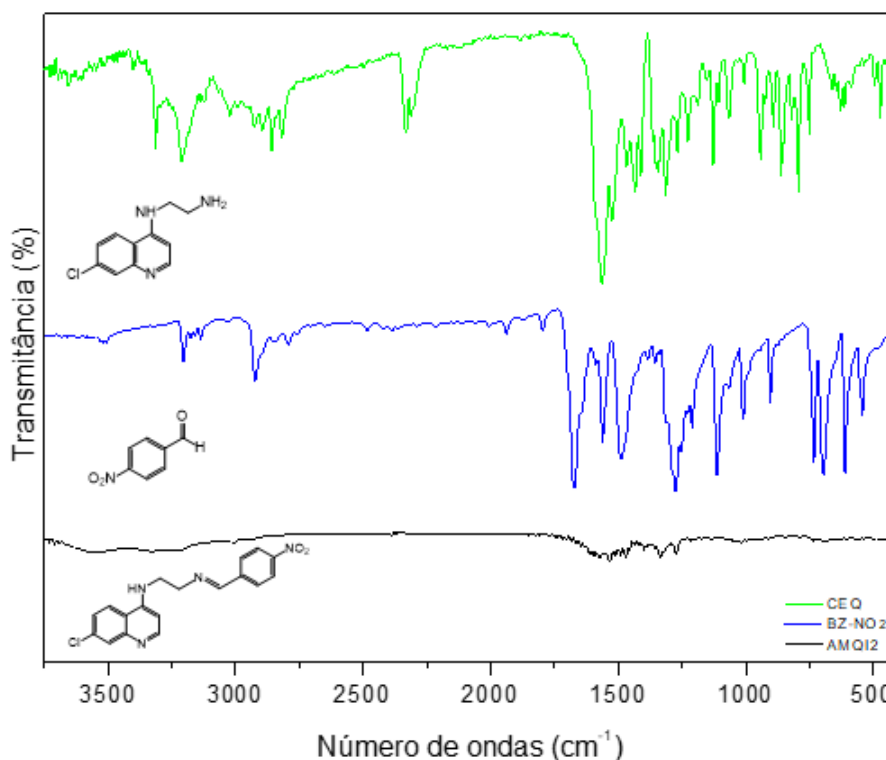
**Tabela 20:** Valores de estiramentos dos principais grupos encontrados no espectro da AMQI1

Composto	$\nu$ N-H	$\nu_{as}$ NH <sub>2</sub>	$\nu_s$ NH <sub>2</sub>	$\nu$ C=N
CEQ	3490 cm <sup>-1</sup>	3360 cm <sup>-1</sup>	3300 cm <sup>-1</sup>	-
AMQI1	3480 cm <sup>-1</sup>	-	-	1520 cm <sup>-1</sup>

Fonte: Autora, 2019

Grupo nitro nos compostos aromáticos geram duas bandas de intensidade mediana entre 1550 e 1300 cm<sup>-1</sup>, com possibilidades de sobreposição parcial na região do anel aromático. No composto **AMQI2** (Figura 66) a banda foi verificada entre 1470 e 1412 cm<sup>-1</sup> (Tabela 21). Supõe-se que na região entre 600 e 900 cm<sup>-1</sup> exista uma banda de estiramento NO, mas que nem sempre é observada (BARBOSA, 2017; PAVIA, 2010).

Figura 65: Espectros de IVTF do composto AMQI2 e seus precursores



Fonte: Autora, 2019

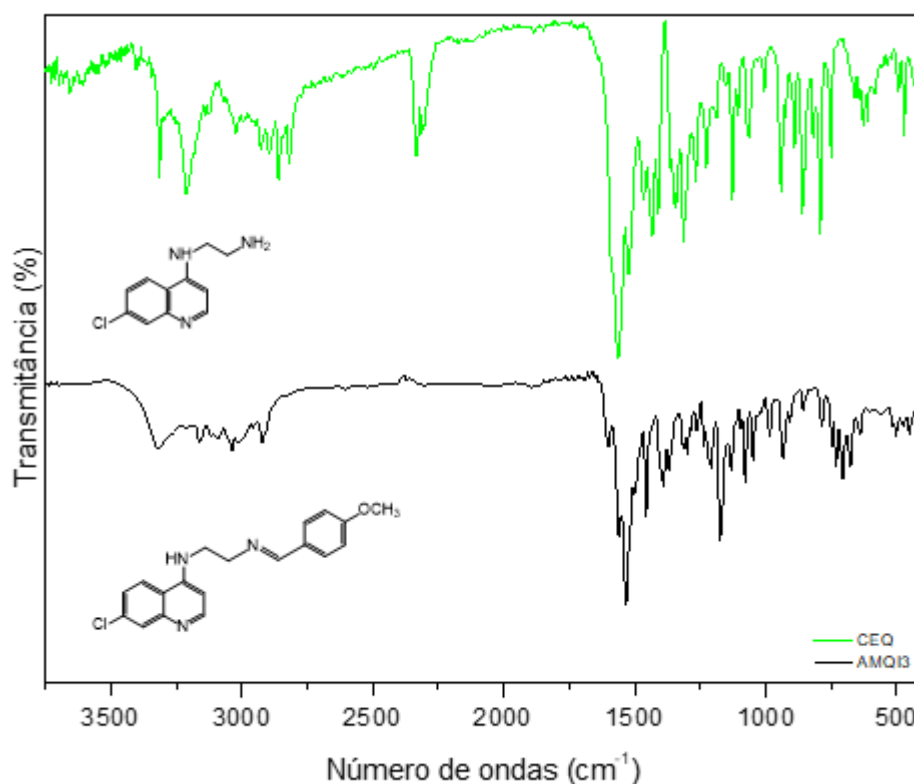


**Tabela 21:** Valores de estiramentos dos principais grupos encontrados nos espectros da AMQ12

Composto	$\nu$ N-H	$\nu_{as}$ NH <sub>2</sub>	$\nu_s$ NH <sub>2</sub>	$\nu$ C=O	$\nu_{as}$ NO <sub>2</sub>	$\nu_{as}$ NO <sub>2</sub>	$\nu$ C=N
CEQ	3490 cm <sup>-1</sup>	3360 cm <sup>-1</sup>	3300 cm <sup>-1</sup>				-
BZ-NO <sub>2</sub>	-	-	-	1690 cm <sup>-1</sup>	1485 cm <sup>-1</sup>	1308 cm <sup>-1</sup>	-
AMQ12	3480 cm <sup>-1</sup>	-	-				1515 cm <sup>-1</sup>

Fonte: Autora, 2019

Éteres fenilalquílicos geram duas bandas fortes geralmente entre 1040 e 1250 cm<sup>-1</sup> (Tabela 22), no composto **AMQ13** (Figura 67) as bandas apareceram entre 1250 e 1100 cm<sup>-1</sup> (BARBOSA, 2017; PAVIA, 2010).

**Figura 66:** Espectros de IVTF dos compostos AMQ13 e seu precursor

Fonte: Autora, 2019

**Tabela 22:** Valores de estiramentos dos principais grupos encontrados nos espectros da AMQI3

Composto	$\nu$ N-H	$\nu_{as}$ NH <sub>2</sub>	$\nu_s$ NH <sub>2</sub>	$\nu_{as}$ C-O	$\nu_s$ C-O	$\nu$ C=N
CEQ	3490 cm <sup>-1</sup>	3360 cm <sup>-1</sup>	3300 cm <sup>-1</sup>			-
AMQI 3	3480 cm <sup>-1</sup>	-	-	1200 cm <sup>-1</sup>	1124 cm <sup>-1</sup>	1550 cm <sup>-1</sup>

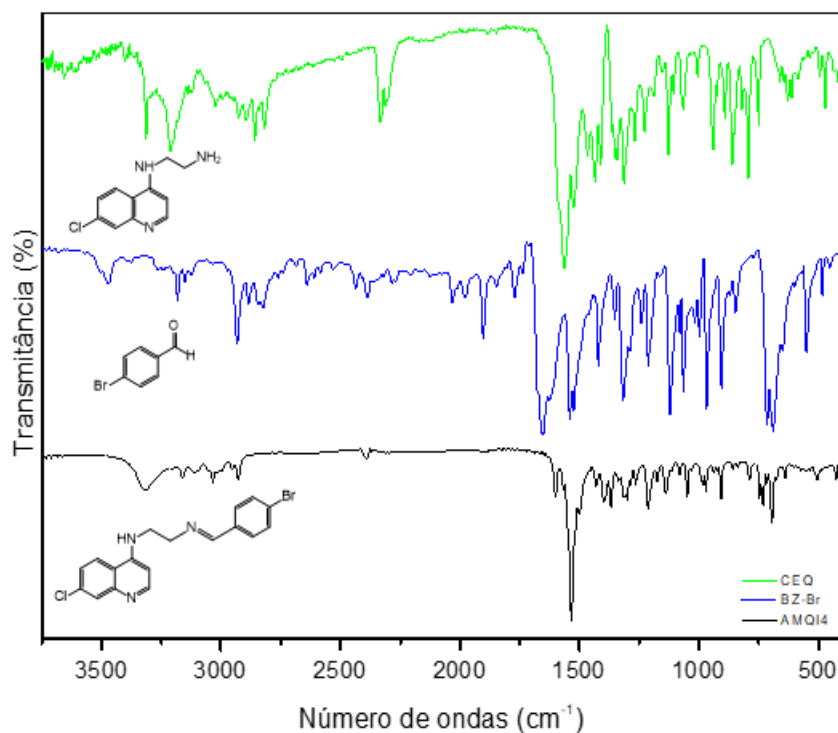
Fonte: Autora, 2019

Espectros de haletos em anel aromático geram bandas entre 1250 e 1035 cm<sup>-1</sup>. Fluoretos de arila absorvem entre 1250 e 11000 cm<sup>-1</sup>. Cloretos de arila absorvem entre 1100 e 1035 cm<sup>-1</sup>. Brometos de arila absorvem entre 1075 e 1030 cm<sup>-1</sup>. Para os compostos **AMQI (4, 5 e 6)** (Figura 68 e Tabela 23), estes geram bandas na faixa de 1120 a 1038 cm<sup>-1</sup>. Compostos polifluoroalcanos geram diversas bandas, entre 1350 e 1100 cm<sup>-1</sup>, o que pode ser observado no espectro do composto **AMQI9** (BARBOSA, 2017; PAVIA, 2010).

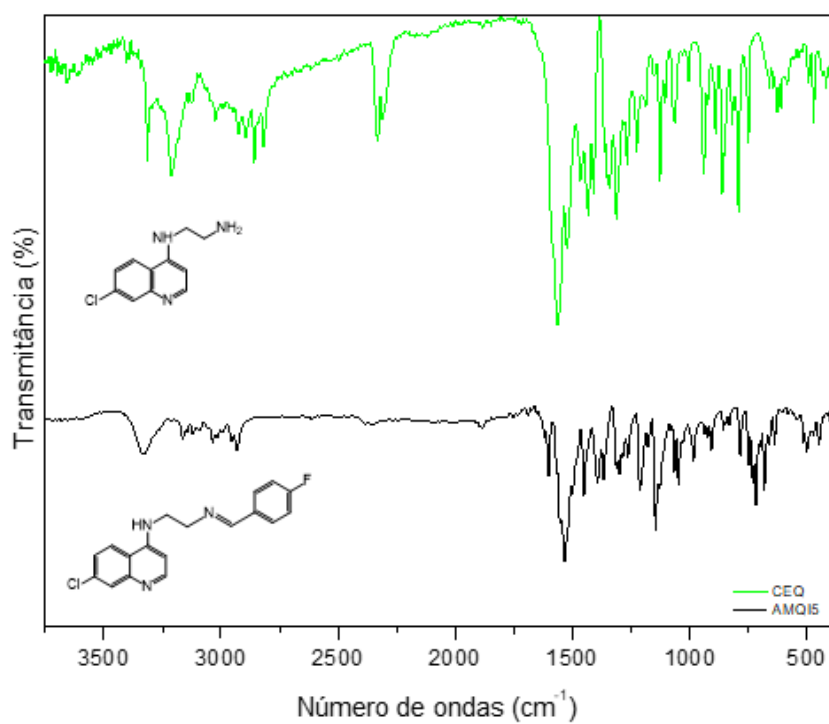
**Tabela 23:** Valores de estiramentos dos principais grupos encontrados nos espectros das AMQIs 4, 5, 6 e 9

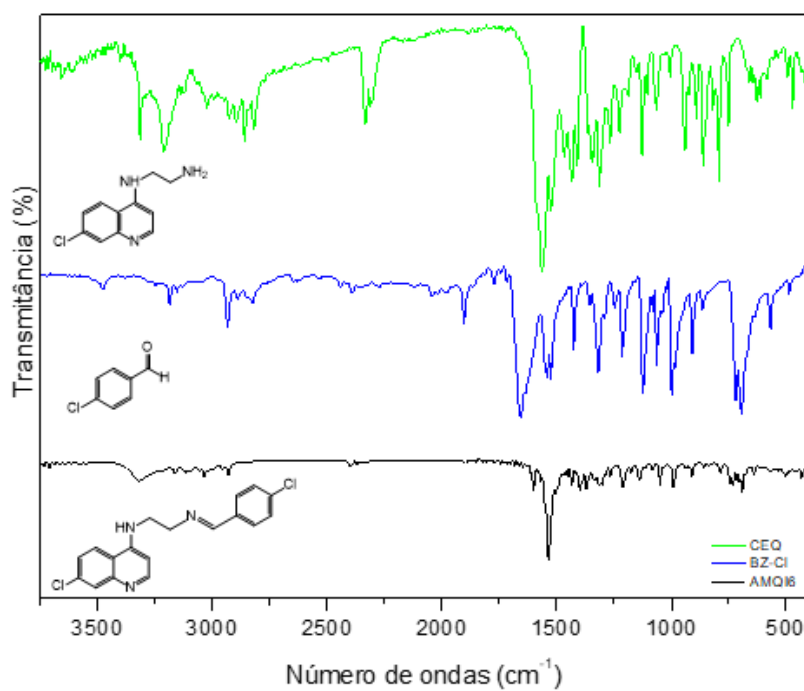
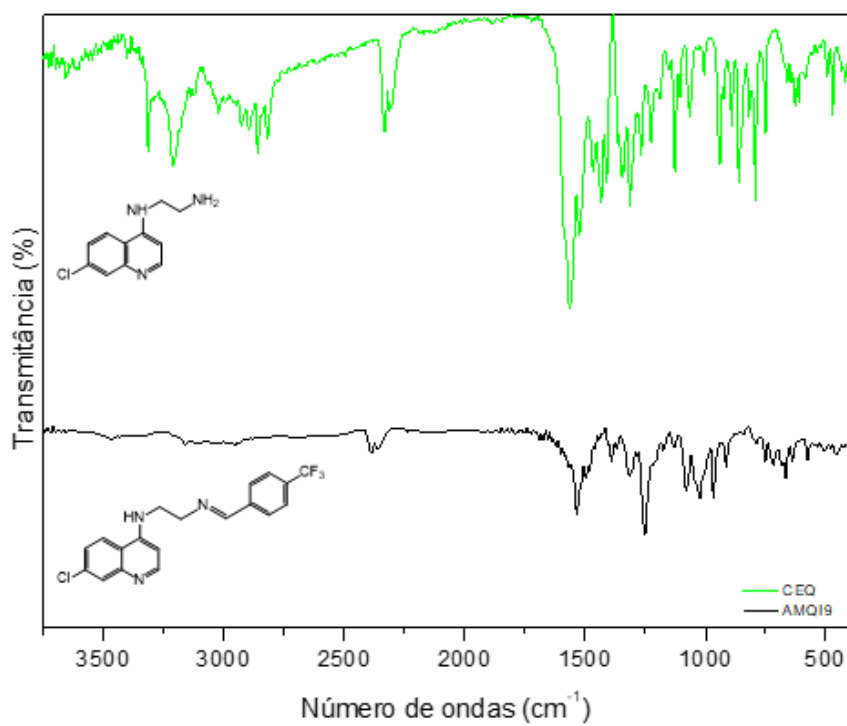
Composto	$\nu$ N-H	$\nu_{as}$ NH <sub>2</sub>	$\nu_s$ NH <sub>2</sub>	$\nu$ C=N
CEQ	3490 cm <sup>-1</sup>	3360 cm <sup>-1</sup>	3300 cm <sup>-1</sup>	-
AMQI4	3400 cm <sup>-1</sup>	-	-	1530 cm <sup>-1</sup>
AMQI5	3480 cm <sup>-1</sup>	-	-	1535 cm <sup>-1</sup>
AMQI6	3400 cm <sup>-1</sup>	-	-	1520 cm <sup>-1</sup>
AMQI9	3380 cm <sup>-1</sup>	-	-	1520 cm <sup>-1</sup>

Fonte: Autora, 2019

**Figura 67:** Espectros de IVTF dos compostos AMQ14 e seus precursores

Fonte: Autora, 2020

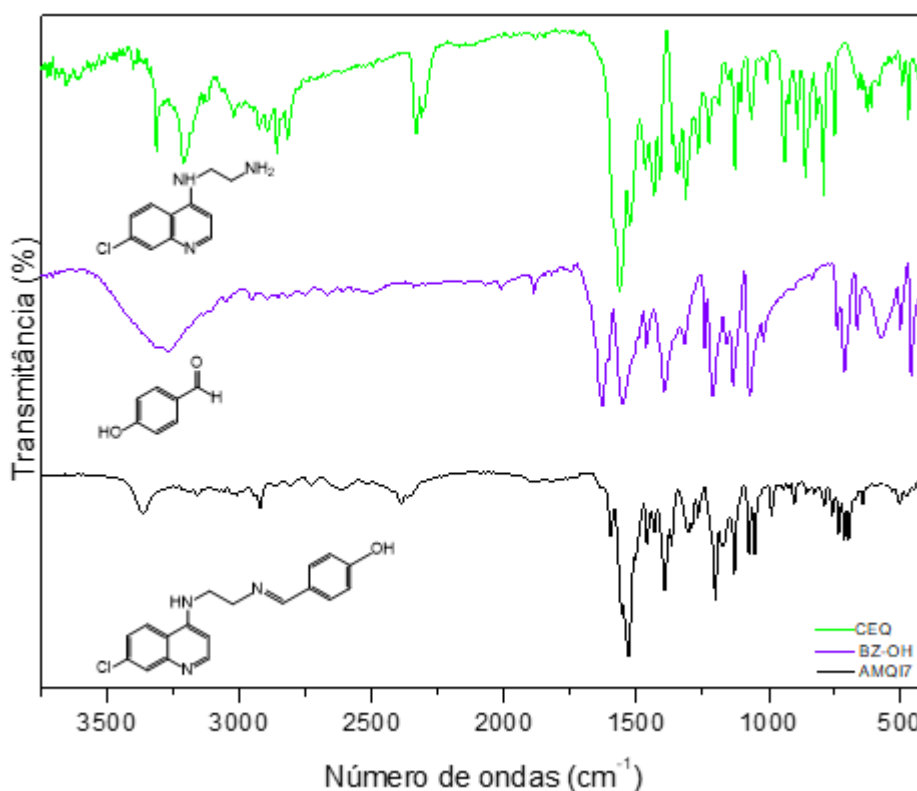
**Figura 68:** Espectros de IVTF dos compostos AMQ15 e seus precursores

**Figura 69:** Espectros de IVTF dos compostos AMQ16 e seus precursores**Figura 70:** Espectros de IVTF dos compostos AMQ19 e seus precursores

Fonte: Autora, 2019

Fenóis apresentam uma banda do estiramento O—H com ligação intermolecular de hidrogênio na faixa entre 3400 e 3300  $\text{cm}^{-1}$ , no espectro do composto **AMQI7** (Figura 72 e Tabela 24) essa banda apareceu em torno de 3500  $\text{cm}^{-1}$ , uma absorção devida a ligação C—O em aproximadamente 1230  $\text{cm}^{-1}$  também aparece por causa da conjugação do oxigênio com o anel aromático (PAVIA, 2010).

**Figura 71:** Espectros de IVTF dos compostos AMQI7 e precursores



Fonte: Autora, 2019

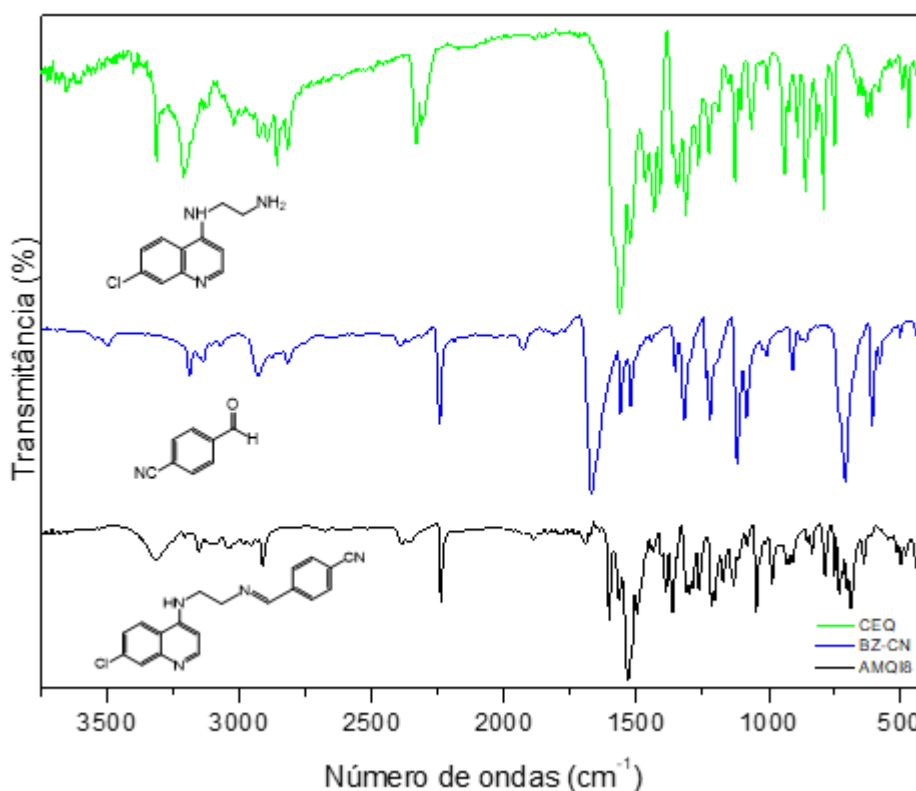
**Tabela 24:** Valores de estiramentos dos principais grupos encontrados nos espectros da AMQI7

Composto	$\nu$ N-H	$\nu_{as}$ NH <sub>2</sub>	$\nu_s$ NH <sub>2</sub>	$\nu$ C-O	$\nu$ C=N
CEQ	3490 $\text{cm}^{-1}$	3360 $\text{cm}^{-1}$	3300 $\text{cm}^{-1}$		-
AMQI7	3480 $\text{cm}^{-1}$	-	-	1220 $\text{cm}^{-1}$	1520 $\text{cm}^{-1}$

Fonte: Autora, 2019

Carbonos *sp* de nitrilas aromáticas geram uma banda fina próxima a  $2300\text{ cm}^{-1}$ , no composto **AMQI8** (Figura 73 e Tabela 25) essa banda apareceu em torno de  $2375\text{ cm}^{-1}$  (PAVIA, 2010).

**Figura 72:** Espectros de IVTF dos compostos AMQI8 e precursor



Fonte: Autora, 2019

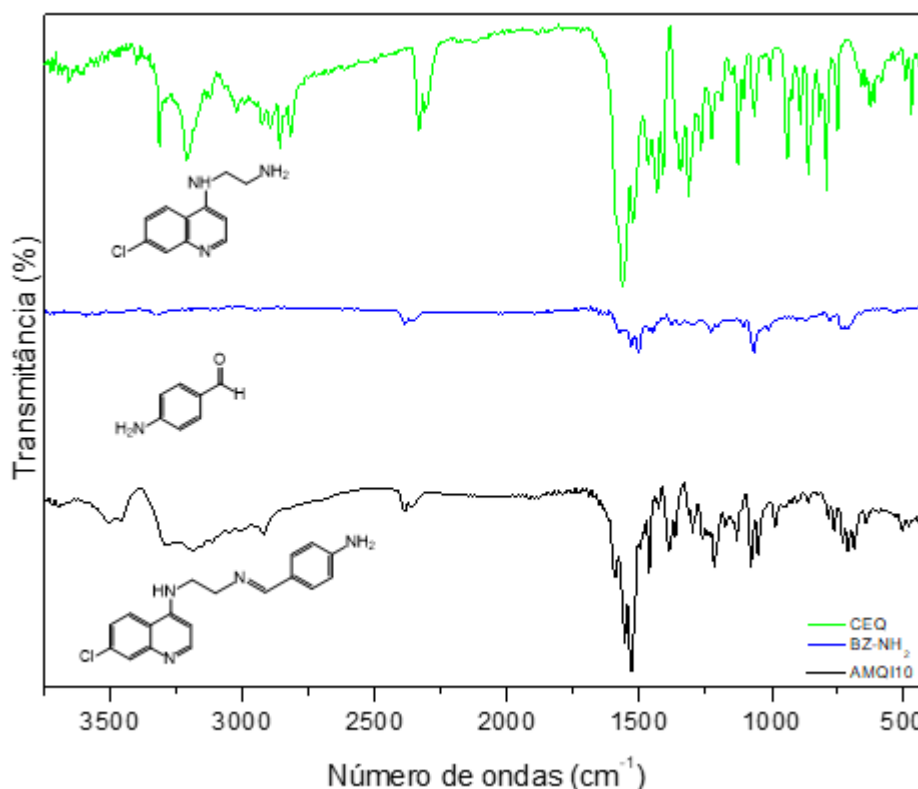
**Tabela 25:** Valores de estiramentos dos principais grupos encontrados nos espectros da AMQI8

Composto	$\nu$ N-H	$\nu_{as}$ NH <sub>2</sub>	$\nu_s$ NH <sub>2</sub>	$\nu$ C≡N	$\nu$ C=N
CEQ	$3490\text{ cm}^{-1}$	$3360\text{ cm}^{-1}$	$3300\text{ cm}^{-1}$		-
AMQI8	$3480\text{ cm}^{-1}$	-	-	$2240\text{ cm}^{-1}$	$1515\text{ cm}^{-1}$

Fonte: Autora, 2019

As aminas aromáticas primárias absorvem nas regiões  $3550\text{-}3450\text{ cm}^{-1}$  (estiramento assimétrico NH<sub>2</sub>) e  $3420\text{ a }3350$  (estiramento simétrico NH<sub>2</sub>), no composto **AMQI10** (Figura 74 e Tabela 26) essas bandas ficaram próximas a  $3380\text{ cm}^{-1}$  (PAVIA, 2010).

**Figura 73:** Espectros de IVTF dos compostos AMQI10 e precursores



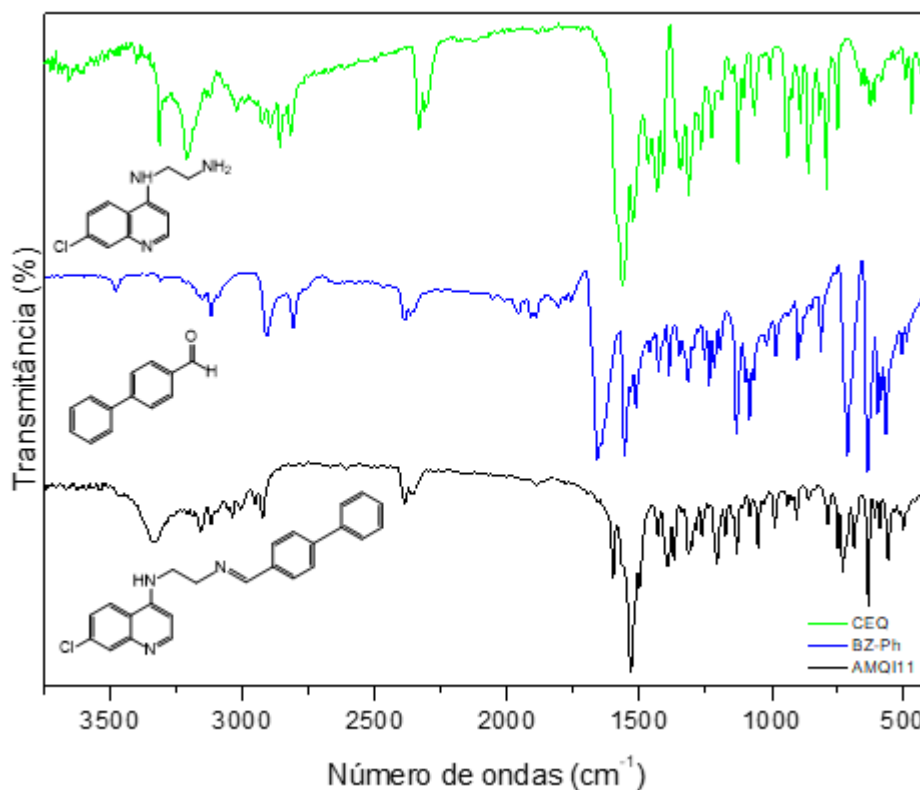
Fonte: Autora, 2019

**Tabela 26:** Valores de estiramentos dos principais grupos encontrados nos espectros da AMQI10

Composto	$\nu$ N-H	$\nu_{as}$ NH <sub>2</sub>	$\nu_s$ NH <sub>2</sub>	$\nu$ C=N
CEQ	3490 cm <sup>-1</sup>	3360 cm <sup>-1</sup>	3300 cm <sup>-1</sup>	-
AMQI10	3480 cm <sup>-1</sup>	-	-	1515 cm <sup>-1</sup>

Fonte: Autora, 2019

Compostos aromáticos apresentam várias bandas de absorção, porém as bandas de estiramento C=C aparecem entre 1500 a 1450 cm<sup>-1</sup> (Figura 66 e Tabela 28), o que podemos ver no espectro do composto **AMQI11** (PAVIA, 2010).

**Figura 74:** Espectros de IVTF dos compostos AMQI11 e precursores

Fonte: Autora, 2019

**Tabela 27:** Valores de estiramentos dos principais grupos encontrados nos espectros da AMQI11

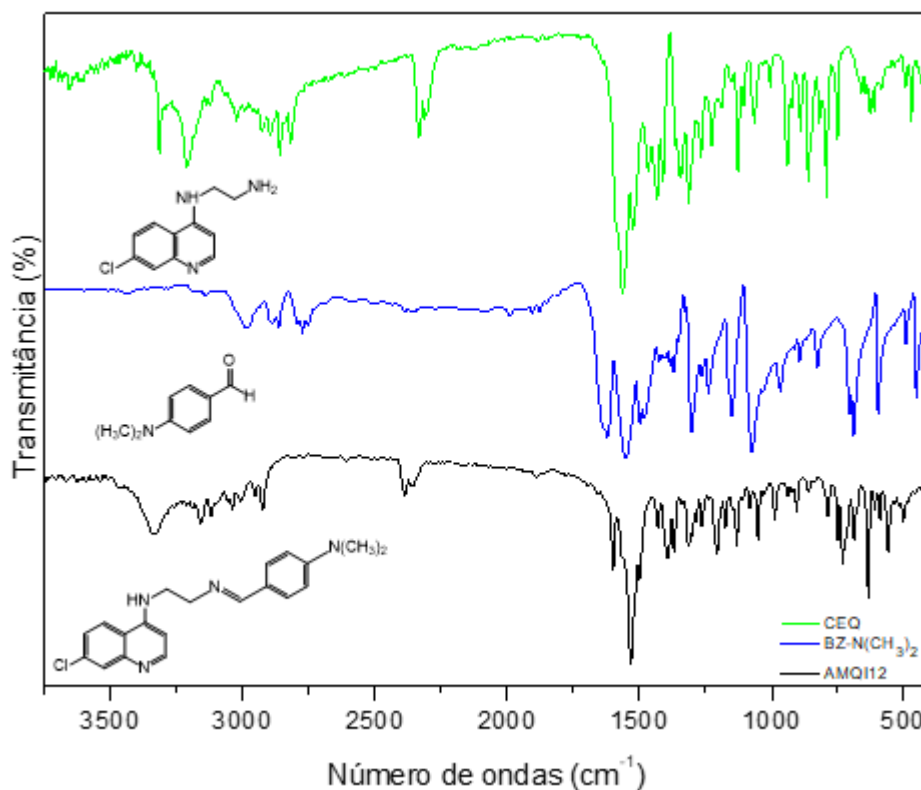
Composto	$\nu$ N-H	$\nu_{as}$ NH <sub>2</sub>	$\nu_s$ NH <sub>2</sub>	$\nu$ C=N
CEQ	3490 cm <sup>-1</sup>	3360 cm <sup>-1</sup>	3300 cm <sup>-1</sup>	-
AMQI11	3450 cm <sup>-1</sup>	-	-	1520 cm <sup>-1</sup>

Fonte: Autora, 2019

No composto **AMQI12** (Figura 76 e Tabela 28) para a amina terciária do aldeído essa não apresenta banda de estiramento NH na região entre 3300 e 3500 cm<sup>-1</sup> ao contrário das aminas primárias e secundárias que apresentam bandas fracas e finas (PAVIA, 2010).



**Figura 75:** Espectros de IVTF dos compostos AMQ112 e precursores



Fonte: Autora, 2019

**Tabela 28:** Valores de estiramentos dos principais grupos encontrados nos espectros da figura 65

Composto	$\nu$ N-H	$\nu_{as}$ NH <sub>2</sub>	$\nu_s$ NH <sub>2</sub>	$\nu$ C=N
CEQ	3490 cm <sup>-1</sup>	3360 cm <sup>-1</sup>	3300 cm <sup>-1</sup>	-
AMQ112	3400 cm <sup>-1</sup>	-	-	1520 cm <sup>-1</sup>

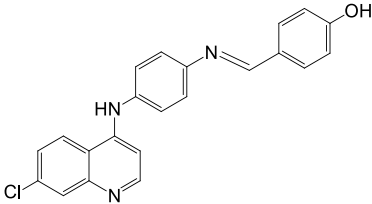
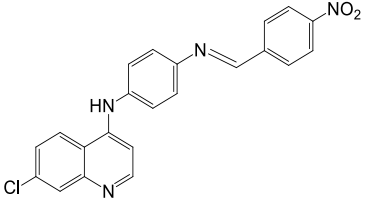
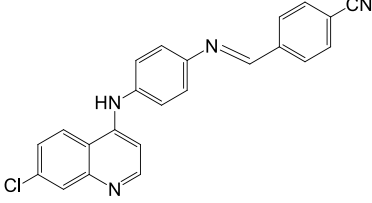
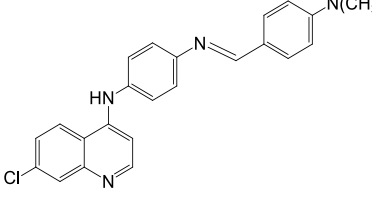
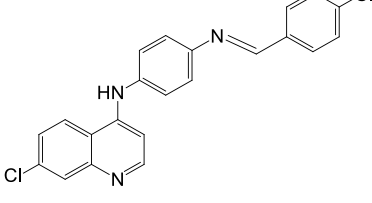
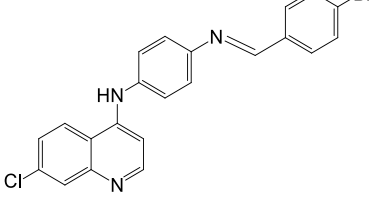
Fonte: Autora, 2019

### 5.1.2 Síntese e caracterização dos compostos AMQ113-18 a partir da CPPQ

Para a síntese desses novos compostos, foi necessário preparar a **CPPQ** a qual foi obtida com aproximadamente 88% de rendimento. Posteriormente a **CPPQ** seguiu o mesmo caminho reacional da **CEQ**, sendo tratada com os aldeídos correspondentes, seguindo a metodologia adaptada de Barbosa e colaboradores (2017). A diferença estrutural entre a **CEQ** e **CPPQ**, como pode ser observado, se dá na cadeia lateral do grupo 4-aminoquinolínico, uma possui um fenil e a outra o grupo etil entre as diaminas.

Os compostos sintetizados (Tabela 29), a partir da CPPQ, foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$ , levando-se em conta, principalmente, a parte estrutural que iria caracterizar a formação da nova molécula.

**Tabela 29:** AMQI a partir da CPPQ

AMQI	Estrutura	Rendimento (%)
13		45
14		33
15		35
16		37
17		48
18		39

Fonte: Autora, 2020

A Figura 77 mostra o espectro do composto **AMQI13** que apresentou os sinais dos prótons da imina (H15) em  $\delta$  9.8 ppm e os da porção do aldeído (H8'/H12' e H9'/H11') próximos aos prótons do fenil da diamina (Tabela 30) porém, também apresentou outros sinais que não condizem com o produto esperado, talvez resquícios do reagente de partida ou possíveis produtos de degradação.

As Figuras 78 e 79 mostram os espectros dos compostos **AMQI14** e **AMQI18** com suas integrais e sinais característicos que assim como o espectro da AMQI13 apresentaram também sinais não condizentes com o produto esperado.

**Tabela 30:** Dados do RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQI13

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (HZ)	Atribuição
9,8	s	1	-	H15
8,72	d	1	8,8	H2
8,43	d	1	6,7	H5
8,0	d	1	1,9	H8
7,83 E 7,81	dd	1	2,1 e 8,9	H6
7,77	d	2	8,5	H8'/H12'
7,1	d	2	8,8	H3'/H5'
6,94	d	2	8,9	H9'/H11'
6,7	d	2	8,3	H2'/H6'
6,6	d	1	6,5	H3

Fonte: Autora, 2019

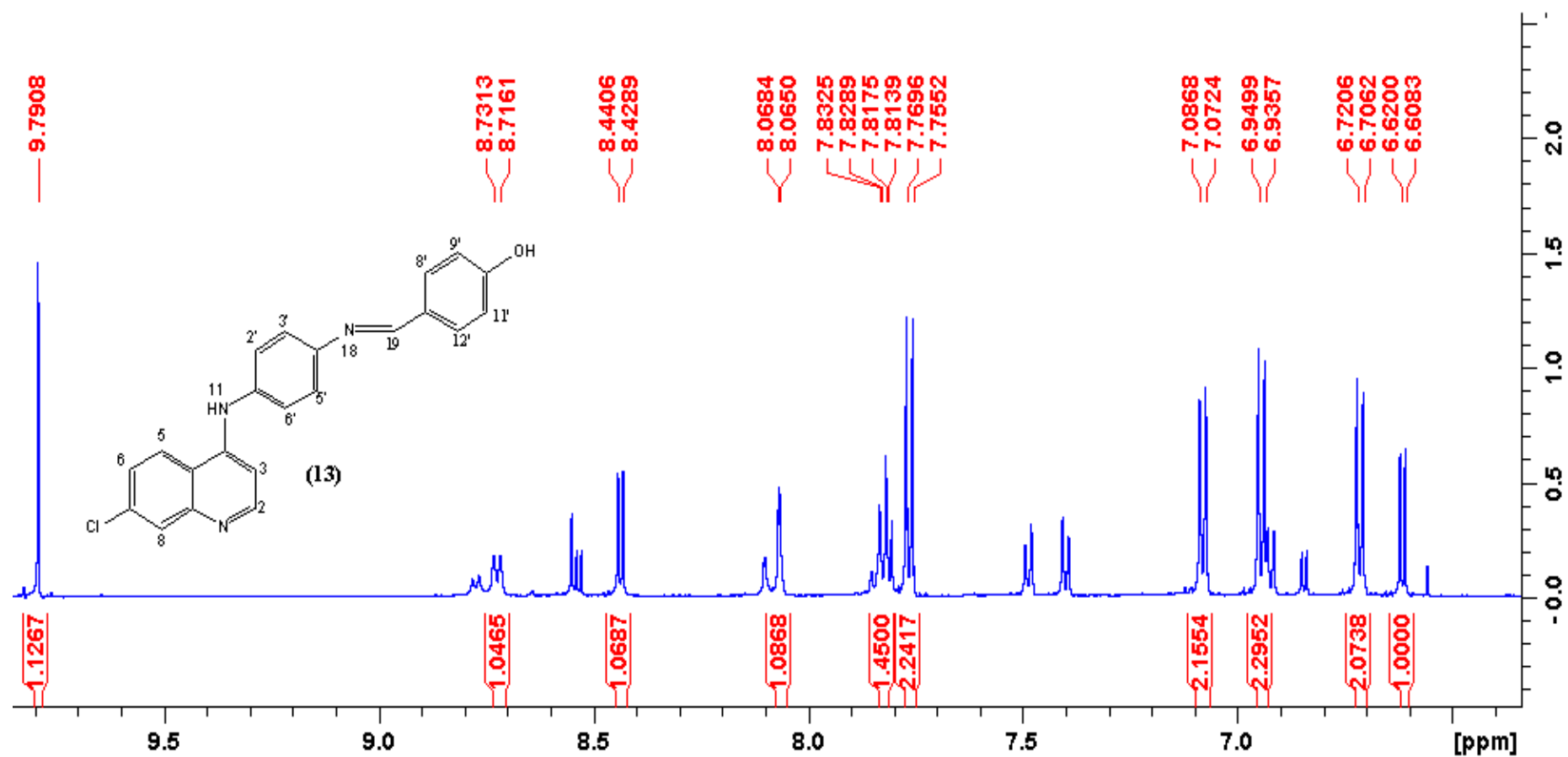
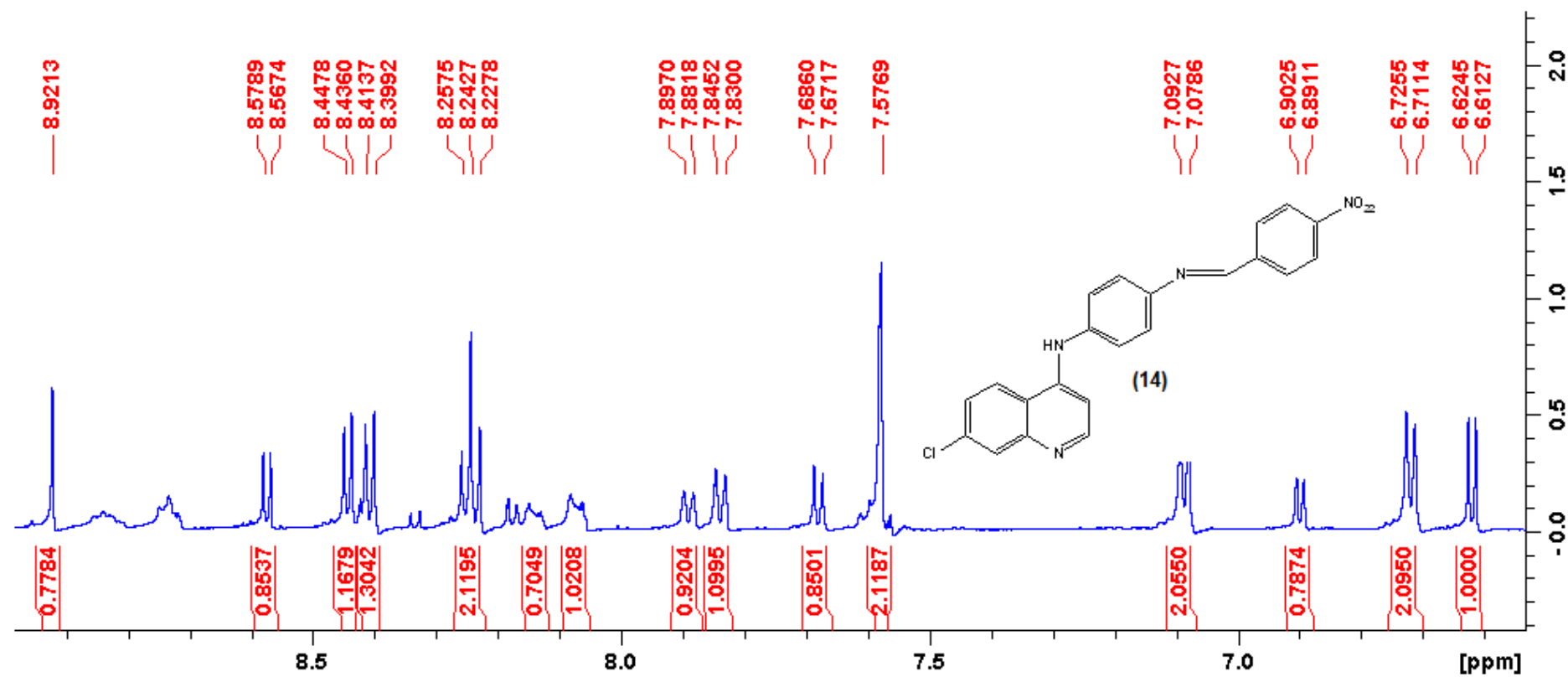
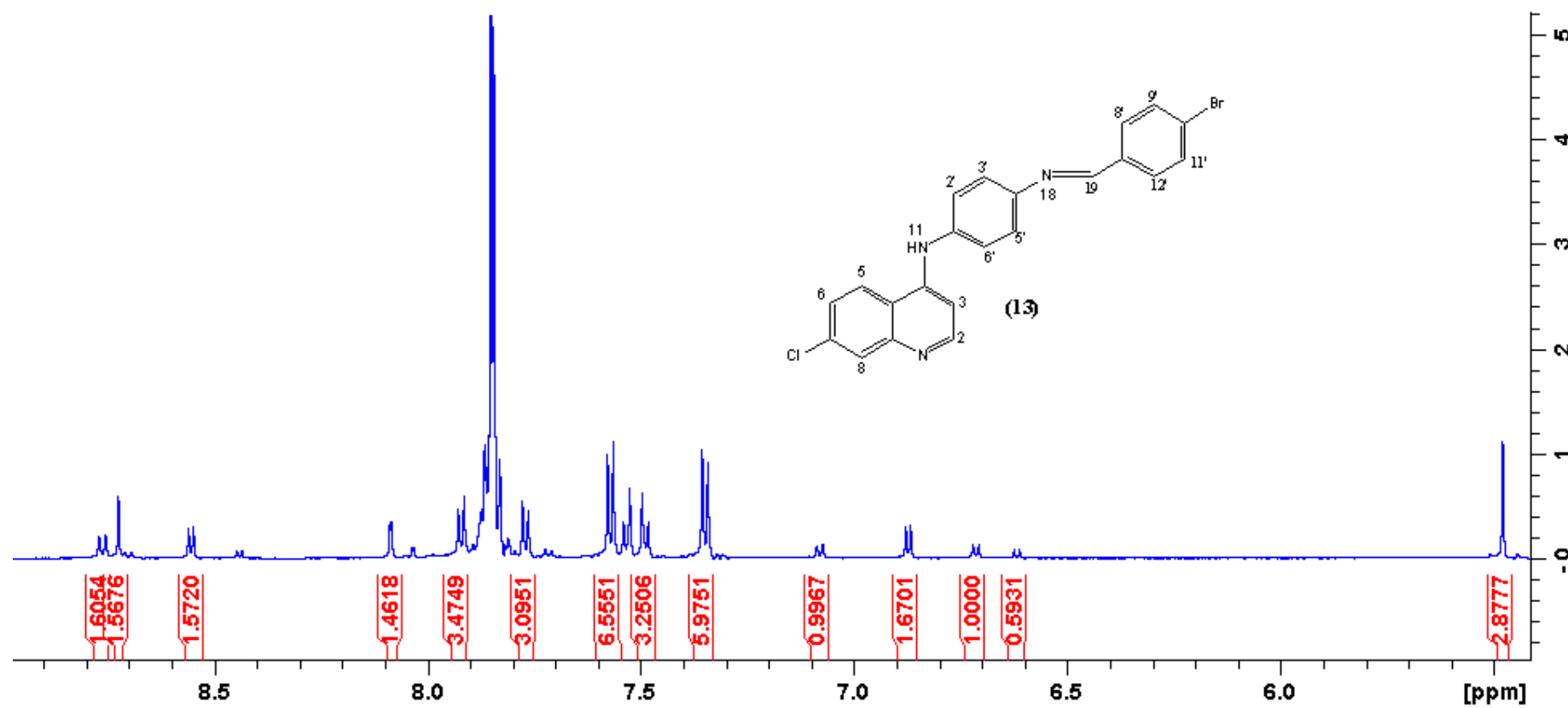
Figura 76: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQ13

Figura 77: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQI14

Fonte: Autora, 2019

Figura 78: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto AMQI18

Fonte: Autora, 2019

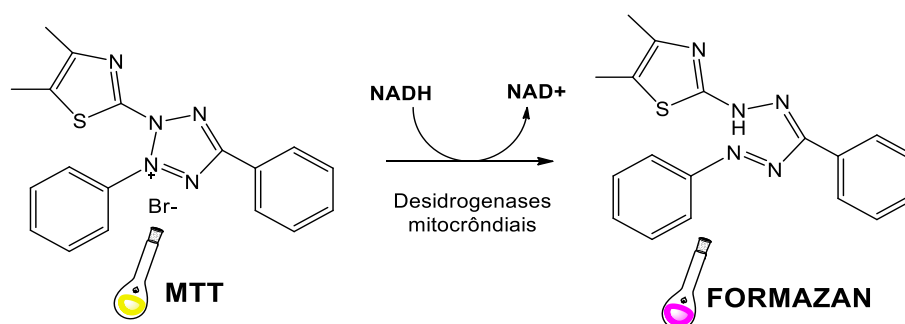
## 5.2 Avaliação *in vitro* da Atividade Citotóxica dos Compostos AMQIs.

### 5.2.1 Ensaio de viabilidade celular- MTT

A toxicidade dos complexos sintetizados frente a macrófagos da linhagem J774.A1 foi avaliada seguindo o método colorimétrico de MTT. Para realização do ensaio a cultura de macrófagos foi tratada ou não com diferentes concentrações dos compostos por um período de 48 h. O MTT que consiste num ensaio colorimétrico quantitativo, detecta células vivas através da redução (Figura 71) do sal de tetrazólio, brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol2-il] -2,5-difeniltetrazólio, pela enzima mitocondrial succinato desidrogenase, presente nas células metabolicamente ativas.

O composto, que a princípio apresenta uma coloração amarelo claro, quando metabolizado por estas enzimas, adquire uma nova coloração, desta vez roxa, devido à formação de cristais de formazan, o qual funciona como um indicador da viabilidade celular que pode ser medido através da leitura da absorbância em espectrofotômetro. Os resultados obtidos foram expressos como  $CC_{50}$ , representando a concentração da substância avaliada capaz de ocasionar a letalidade de metade da população testada (MOSMMAN, 1983; SIEUWERTS et al, 1995; SILVA et al, 2015).

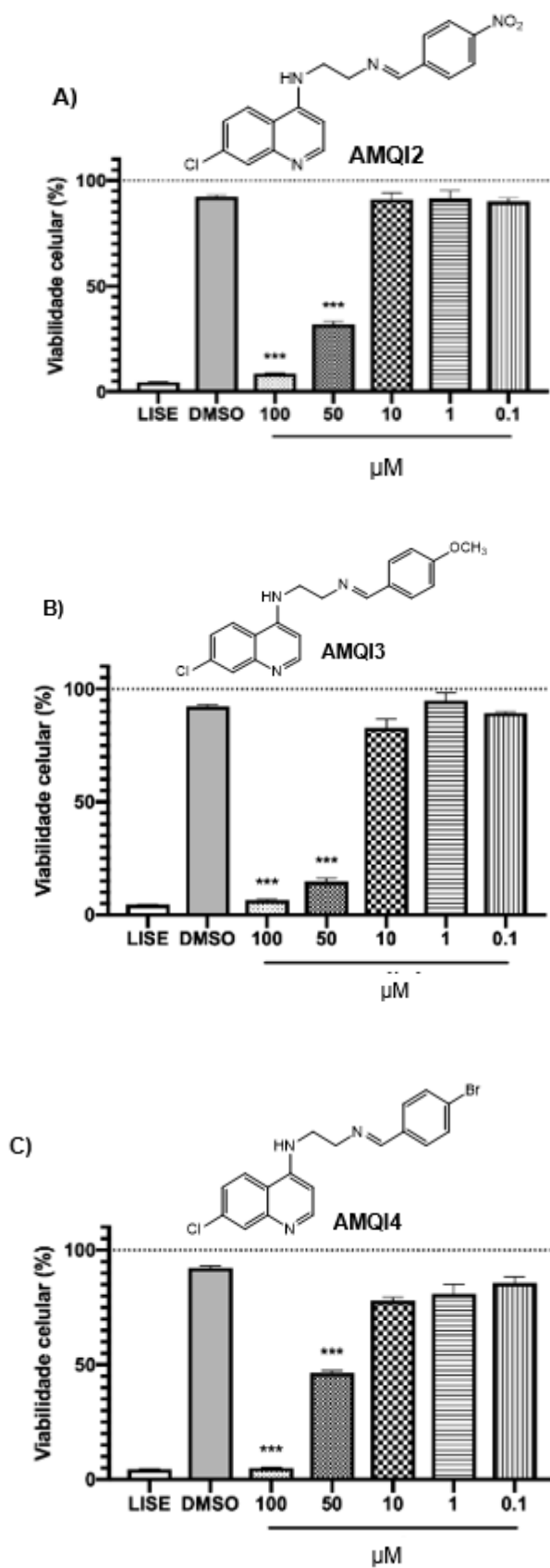
**Figura 79:** Redução do MTT à FORMAZAN



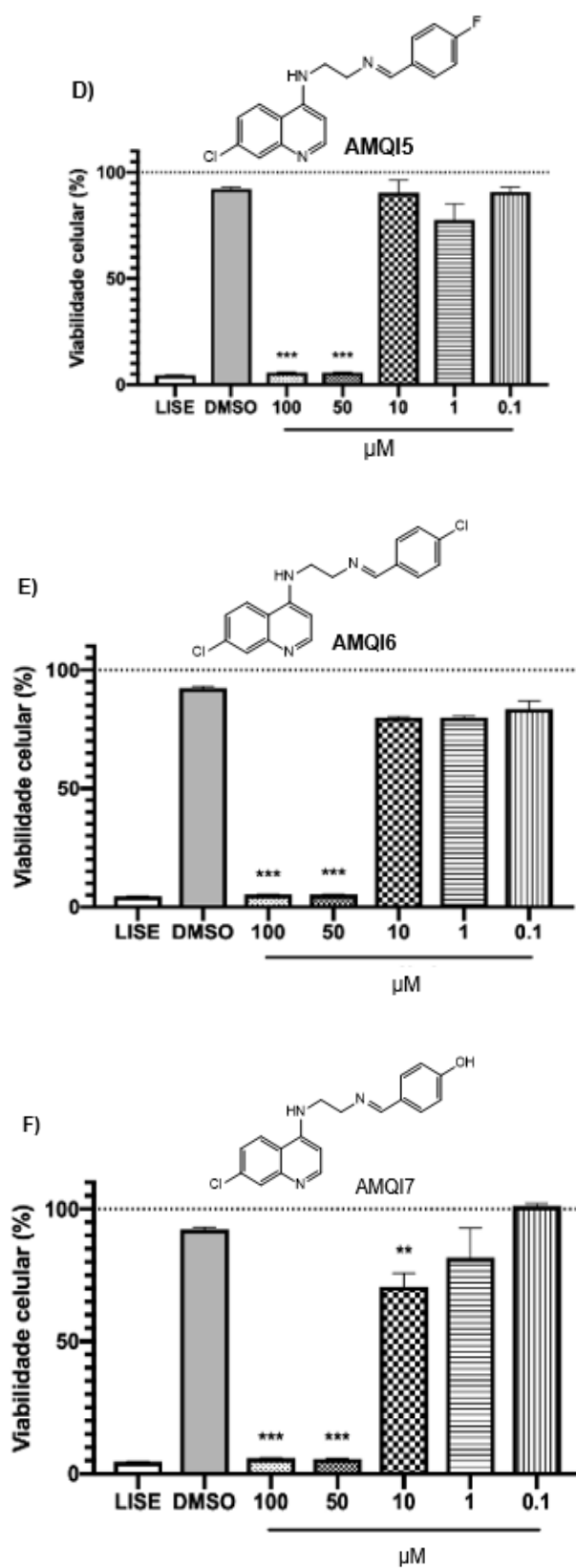
Fonte: Autora, 2020

A figura 81 mostra a avaliação da viabilidade celular de seis compostos sintetizados, todos em diferentes concentrações, frente ao macrófago J744 pelo método MTT. A partir dos resultados obtidos observa-se que as AMQIs testadas apresentaram efeito tóxico máximo ( $E_{m\acute{a}x}$ ) nas concentrações de 50 ou 100  $\mu\text{M}$  e com percentuais entre 90 e 95%.

**Figura 80:** Efeito dos compostos **AMQI2**, **AMQI3**, **AMQI4**, **AMQI5**, **AMQI6** e **AMQI7** (todos nas concentrações de 100, 50, 10, 1 e 0,1  $\mu\text{M}$ ) no ensaio de viabilidade celular pelo método MTT





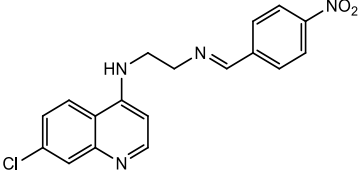
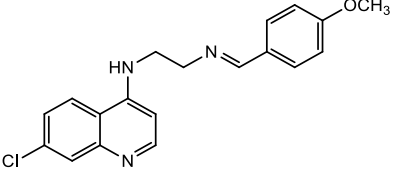
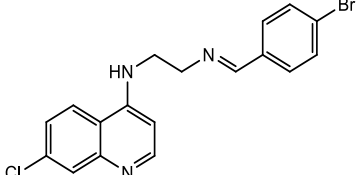
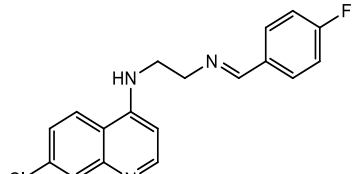


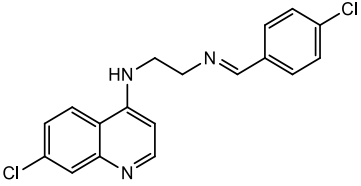
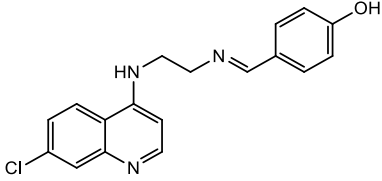
Fonte: Autora, 2020

Nota: Os valores de citotoxicidade foram considerados significantes quando \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  e \*\*\* $p < 0,001$  comparado ao controle DMSO.

Observando-se os valores de citotoxicidade da tabela 31, o composto **AMQI 6** apresentou efeito máximo  $90,63 \pm 0,38\%$  com o menor percentual de morte celular entre os compostos e o **AMQI4** apresentou o maior efeito máximo ( $94,45 \pm 0,94\%$ ), ambos na concentração máxima testada de  $100 \mu\text{M}$ .

**Tabela 31:** Valores dos Efeitos máximos e  $\text{CC}_{50}$  dos compostos AMQIs (2-7)

AMQIs	$\text{CC}_{50}$ ( $\mu\text{M} \pm \text{E.P.M}$ ) <sup>a</sup>	Efeito máximo ( $E_{\text{máx}}$ ) ( $\% \pm \text{E.P.M}$ ) <sup>b</sup>
 <b>(2)</b>	$39,7 \pm 0,8$	$90,63 \pm 0,38^{***}$
 <b>(3)</b>	$32,5 \pm 0,7$	$92,91 \pm 0,62^{***}$
 <b>(4)</b>	$50,8 \pm 1,01$	$94,45 \pm 0,94^{***}$
 <b>(5)</b>	$29,5 \pm 0,6$	$93,75 \pm 0,09^{***}$

 <p style="text-align: center;"><b>(6)</b></p>	28,1 ± 0,2	94,32 ± 0,17***
 <p style="text-align: center;"><b>(7)</b></p>	24,5 ± 1,9	94,002 ± 0,27***

Nota: <sup>a</sup> Concentração citotóxica de 50% (CC<sub>50</sub>) calculada através de curvas concentração-resposta tóxica e expressa como média ± erro padrão da média; <sup>b</sup> Efeito máximo é expresso como média do efeito máximo ± erro padrão da média em triplicatas de um experimento representativo. Os valores de E<sub>máx</sub> foram considerados significante quando \*p < 0,05, \*\*p < 0,01 até a concentração de 100 µM em relação ao grupo DMSO

Fonte: Autora, 2020

Entre as **AMQIs** avaliadas pode-se observar uma diferença significativa com relação ao efeito citotóxico. Para **AMQI7** o valor da CC<sub>50</sub> foi 24,5 ± 1,9 µM, já para **AMQI4** a concentração foi da ordem de 50,8 ± 1,01 µM.

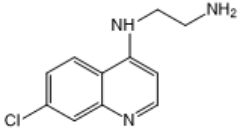
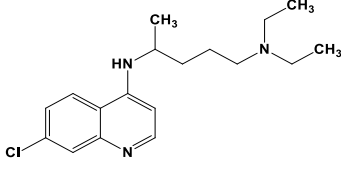
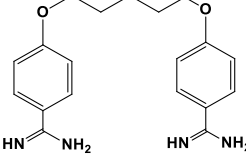
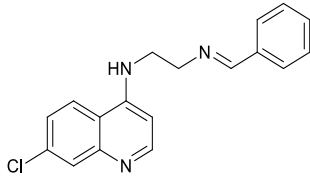
Silva (2019) realizou alguns ensaios de viabilidade celular pelo método MTT com alguns derivados aminoquinolínicos, entre eles a **CEQ** (Tabela 32) que apresentou 77,9 ± 0,1% de toxicidade máxima e CC<sub>50</sub> igual a 67,4 ± 0,5 µM, e o fármaco antimalárico cloroquina (Tabela 33) com CC<sub>50</sub> maior que 100 e com toxicidade máxima não determinada até a concentração de 100 µM, resultados bem semelhantes foram encontrados nos estudos realizado por Barbosa (2017).

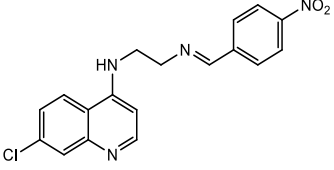
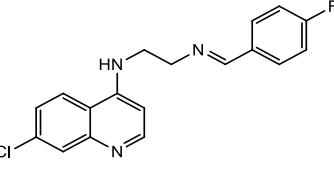
Os valores do E<sub>máx</sub> dos compostos **AMQIs** mostrados na tabela 32 apresentaram percentuais maiores quando comparados ao composto de partida (**CEQ**). Quanto à concentração citotóxica CC<sub>50</sub> os valores encontrados foram bem menores quando comparados aos da CEQ e do fármaco antimalárico cloroquina, tendo eles maior efeito citotóxico em relação à concentração necessária para ocasionar 50% de morte celular dos macrófagos analisados.

Considerando agora os valores encontrados na literatura para o fármaco leishmanicida pentaminidina (Tabela 32) as **AMQIs** testadas (Tabela 32)

apresentaram efeito máximo na faixa dos 90% maiores do que os 70% do fármaco. Contudo, a  $CC_{50}$  da **AMQI4** ( $50,8 \pm 1,0 \mu\text{M}$ ) apresentou um valor de concentração na mesma faixa do encontrado para a pentamidina ( $54,2 \pm 1,6 \mu\text{M}$ ), sendo a de menor toxicidade entre as **AMQIs**. Os valores  $CC_{50}$  das **AMQI7**, **AMQI3** e **AMQI5** (Tabela 32) quando comparados aos encontrados na literatura (Tabela 32) foram abaixo de  $40 \mu\text{M}$ , sendo a **AMQI7** com a menor concentração  $CC_{50}$  a de maior efeito tóxico entre os seis compostos testados.

**Tabela 32:** Valores  $CC_{50}$  e do Efeito máximo ( $E_{\text{máx}}$ ) da CEQ, Cloroquina e AMQIs encontrados na literatura

Composto	$CC_{50}$	$E_{\text{máx}}$	Referência
 CEQ	$67,4 \pm 0,5 \mu\text{M}$	$77,9 \pm 0,1\%$	SILVA, 2019
 Cloroquina (CQ)	>100	--	BARBOSA, 2017 e SILVA, 2019
 Pentamidina	$54,2 \pm 1,6 \mu\text{M}$	$72,0 \pm 1,1\%$	BARROS, 2019
 AMQI 1	$48,9 \pm 1,6 \mu\text{M}$	--	BARBOSA, 2017

 <p style="text-align: center;">AMQI 2</p>	51,2 ± 2,7 μM	--	BARBOSA, 2017
 <p style="text-align: center;">AMQI 5</p>	53,4 ± 4,2 μM	--	BARBOSA, 2017

Fonte: Autora, 2020

Como o parasita causador da malária e da leishmaniose são intracelulares, isto é, infectam o macrófago, há a necessidade de que os compostos tenham baixa toxicidade para não ocasionarem a morte da célula.

As **AMQIs** sintetizadas possuem em seu esqueleto a função imina, átomos de nitrogênio na cadeia aminoalquila responsável pela atividade antiplasmodial (EGLAN, 2000), o grupo cloro na posição 7 que afeta e reduz a citotoxicidade do composto (BARBOSA, 2017) e o grupo farmacofórico quinolínico que se destaca pelas diversas atividades farmacológicas já citadas. Esses compostos diferenciam-se estruturalmente apenas pela presença de substituintes doadores ou retiradores de elétrons na posição 4 do aldeído aromático. E os dados obtidos revelam que as mudanças estruturais promovida nos análogos sintetizados não apresentaram mudanças significantes no efeito tóxico dos compostos, porém, apesar da citotoxicidade observada nos resultados faz-se necessário realizar ensaios de seletividade celular a fim de observar se os compostos podem ser seletivos frente a uma linhagem celular em especial o que os tornariam viáveis a uma futura utilização farmacológica de forma segura.

## *Conclusão e Perspectivas*

A decorative graphic consisting of two horizontal bars. The top bar is solid black and spans the width of the page. The bottom bar is a lighter gray, also spanning the width, and is positioned directly below the black bar.

## 6 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Neste trabalho foram sintetizados dezoito compostos 4-aminoquinolínicos contendo substituintes imínicos (**AMQIs**) através de rotas sintéticas clássicas adaptadas da literatura. Excetuando-se as **AMQIs (1 a 5)**, todas as estruturas dos produtos previstos nas sínteses realizadas são inéditas. Os compostos foram caracterizados por métodos espectroscópicos, mas apenas as estruturas **AMQI1**, **AMQI2**, **AMQI3**, **AMQI4**, **AMQI5**, **AMQI6**, **AMQI7**, **AMQI8**, **AMQI10**, **AMQI11** e **AMQI12** (Tabela 7, pg. 58) foram confirmados por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e IV, com rendimentos que variariam entre 37 e 78%.

As **AMQI2**, **AMQI3**, **AMQI4**, **AMQI5**, **AMQI6**, **AMQI7** foram testadas frente aos ensaios de viabilidade celular e apresentaram toxicidade no ensaio de MTT, sendo a **AMQI4** a de maior  $\text{CC}_{50}$  ( $50,8 \pm 1,0 \mu\text{M}$ ), ocasionando menor efeito tóxico nos macrófagos entre os compostos testados. De um modo geral foi possível observar que essas **AMQIs (2-7)** foram mais tóxicas que a cloroquina e a pentamidina fármacos antimalárico e leishmanicida, respectivamente (Tabela 32, pg. 117). Contudo, a realização de novos experimentos se faz necessário a fim de caracterizar melhor o efeito citotóxico desses compostos, como os ensaios de seletividade celular, tornando-os viáveis a mais aplicações farmacológicas.

Ressalta-se ainda a presença em comum nessas substâncias, do núcleo quinolínico um importante grupo farmacofórico, visto que são bem conhecidas a aplicação dos muitos dos seus derivados como antimalárico, antiviral, antibacteriano, antifúngico, antiprotozoária, anticancerígena, antipsicóticos entre outras (AFZAL, et al, 2015). Comprovando a importância da continuidade das pesquisas direcionadas a essas moléculas e seus análogos poderá trazer possíveis candidatos a novos fármacos.

Diante dos resultados até agora obtidos têm-se como perspectivas futuras a esse trabalho:

- aguardar os testes de atividade antimalárica dos compostos **AMQIs (2-8 e 11)** que estão em andamento;
- aguardar os resultados dos ensaios de captação do radical anião superperóxido e do ácido hipocloroso que estão sendo realizados no LEEO/IQB/UFAL;

- propor novas sínteses partindo de outras 4-aminoquinolinas estudadas no laboratório GCaR;
- obter novos derivados 4-aminoquinolinas através da redução da ligação imínica dos compostos AMQIs confirmados estruturalmente;
- conduzir novos testes de viabilidade e seletividade celular.



## *Referências*

The word "Referências" is written in a black, italicized serif font. Below the text, there are two horizontal bars: a thick black bar and a thinner grey bar, both extending across the width of the text.

## REFERÊNCIAS

ABDEL-WAHAB, B. F. et al. 2-Chloroquinoline-3-carbaldehydes: Synthesis, reactions and applications. **Arkivoc**, v. 2012, n. 1, p. 211–276, 2012.

ABDELWAHAB, A. B.; SHAABAN, M.; ISMAIL, M. A. H.; ABOUZID, K. A. M.; HANNA, A. G. Synthesis and cytotoxicity studies of some new amino isoquinolin-5,8-dione and quinolin-5,8-derivatives. *Indian Journal of Chemistry*, 2014, 53, 1098-1109.

AFZAL Obaid, Kumar Suresh, Haider Md Rafj, Ali Md Rahmat, Kumar Rajiv, Jaggi Manu, Bawa Sandhya. A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Uttar Pradesh p. 1 a 40.

AGUIAR, A.C.C., et al. Antimalarial activity and mechanisms of action of two novel 4-aminoquinolines against chloroquine-resistant parasites. **Plos One**, v. 7, i. 5, p. e37259, 2012.

AHMAD, N. M. Quinolines. In: LI, J. J.; GRIBBLE, G. **Palladium in Heterocyclic Chemistry**. 2<sup>a</sup>. ed. [S.I.]: Elsevier, v. 26, 2006. Cap. 12, p. 658.

AL-KAHRAMAN, Y. M. S. A. et al. Antileishmanial, antimicrobial and antifungal activities of some new aryl azomethines. **Molecules**, v. 15, n. 2, p. 660–671, 2010.

ALMEIDA, M. M. F. S. Síntese de Novos Derivados Aminoquinolínicos com possível atividade antimalárica. 2014. **Dissertação** (Mestrado em Ciências). Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL, 2014.

ALPTUZUN, V. et al. Synthesis and antileishmanial activity of novel pyridinium-hydrazone derivatives. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 5, p. 960–967, 2013.

ANEELA WAHAB, SYED SAJJAD HAIDER, IFFAT MAHMOOD, TALAT MAHMOOD, SIKANDAR KHAN SHERWANI, S. K. Synthesis of Schiff Bases From Natural Products and Their Remarkable Antimicrobial and Antioxidant Activity. **Fuuast Journal of Biology**, v. 4, n. 1, p. 27–32, 2014.

ANJALI JHA\*, S. Y. A. D. N. K.; Department. *International Journal of Pharma and Bio*

sciences issn an Innovative Green Synthesis of some Schiff Bases and their Antimicrobial Activity. v. 4, n. 4, p. 197–204, 2013.

ARAUJO, E. L. DE. São Carlos-SP 2015. p. 140, 2015.

ANTINARELLI, L. M. R. et al. 4-Aminoquinoline Derivatives as Potential Antileishmanial Agents. *Chem Biol Drug Des.* V. 86; p. 704–714; 2015.

AGUIAR, A. C. C. et al. Antimalarial Activity and Mechanisms of Action of Two Novel 4-Aminoquinolines against Chloroquine-Resistant Parasites. *PLOS ONE.* V. 7, n. 5, p. e37259, 2012.

AYRANCI, R.; AK, M. Synthesis of a novel, fluorescent, electroactive and metal ion sensitive thienylpyrrole derivate. **New Journal of Chemistry**, v. 40, n. 9, p. 8053–8059, 2016.

BARBOSA-LIMA, G. et al. N-(2-(arylmethylimino)ethyl)-7-chloroquinolin-4-amine derivatives, synthesized by thermal and ultrasonic means, are endowed with anti-Zika virus activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 127, p. 434–441, 2017a.

BARROS, D.C. S. Síntese e Avaliação da Atividade Leishmanicida de Novos Compostos 4-aminoquinolínicos. 2019. **Dissertação** (Mestrado em Ciências). Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL, 2019.

BIOLÓGICAS, P. C.; LEISHMANICIDA, A.; QUINOLINAS, D. E. D. D. E. Universidade Federal de Juiz de Fora Luciana Maria Ribeiro Antinarelli AMINOQUINOLINAS COMPLEXADAS A ESTEROIDE E AMODIAQUINA Juiz de Fora 2013 Luciana Maria Ribeiro Antinarelli Atividade leishmanicida de derivados de quinolinas : 4- aminoquinolinas comple. 2013.

BACAB, M. J. C.; RODRIGUEZ, L. M. P. Plant natural products with leishmanicidal activity. *Natural Product Report.* V. 18, p. 674-688, 2001.

BARBOSA, L. C de ALMEIDA. Espectroscopia no infravermelho: na Caracterização de Compostos Orgânicos. 1ed. Viçosa. UFV, 2007.

BASTOS, M. M. E. et al. Antileishmanial chemotherapy: A literature review. **Revista**

**Virtual de Quimica**, v. 8, n. 6, p. 2072–2104, 2016.

BAWA, S. et al. Structural modifications of antimalarial agents based on quinoline: recent developments. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*. V. 2, n. 2, p. 64-71, 2010.

BEZERRA, R. J. S.; LEON, L.; GENESTRA, M. Recentes avanços da quimioterapia das leishmanioses: moléculas intracelulares como alvo de fármacos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. v. 40, n. 2, p.139-149, 2004.

BIOTECNOLOGIA, P. D. E. P. E. M.; CARLOS, S. Bases de Schiff como potenciais agentes leishmanicidas contra *Leishmania chagasi* in vitro Bases de Schiff como potenciais agentes leishmanicidas contra *Leishmania chagasi* in vitro. 2015.

BODKE, Y. D. et al. Synthesis, antibacterial and antitubercular activity of novel Schiff bases of 2-(1-benzofuran-2-yl)quinoline-4-carboxylic acid derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*, v. 87, n. 8, p. 1843–1849, 2017.

BOREL, C.; BARBOSA, L. SÍNTESE DE 2-(2-PIRIDIL)QUINOLINAS PROMOVIDA POR MICRO-ONDAS E SUAS ATIVIDADES ANTIFÚNGICAS et al. **Quim. Nova**, v. 40, n. 9, p. 1065–1073, 2017.

BLUNDEN, S.J; EVANS, C.J. *The Handbook of environmental Chemistry*. 3 ed. Springer – Verlag: Berlim, 1990.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BUZZI, F. DE C. et al. Síntese De Novas Moléculas Com Potencial Terapêutico : Imidas Cíclicas , Chalconas E Compostos Relacionados. p. 198, 2007.

CARMINDO et al. Síntese de 2-(2-piridil)quinolinas promovida por micro-ondas e suas atividades antifúngicas. *Química Nova*, v. 40, n. 9. p. 1065-1073, 2017.

CESAR, J. et al. Síntese de Derivados Quinolínicos com Potencial Atividade. p. 5765, 2007.

Cytotoxic Activity of Polysubstituted 7-chloro-4-quinolinyldrazone Derivatives.

COIMBRA, E. S. et al. 7-Chloro-4-quinolinyldrazones: A Promising and Potent Class of Antileishmanial Compounds. *Chem Biol Drug Des.* V. 81; p. 658–665; 2013.

CAMPOS, V. N. et al. Antileishmanial activity of a formulation of 2-n-propylquinoline By oral route in mice model. *Parasite.* V. 18, p. 333- 336, 2011.

CIÊNCIAS, P. D. E. P. E. M. Tiazolidina-2 , 4-Diona E Avaliação Como Tiazolidina-2 , 4-Diona E Avaliação Como Potenciais Agentes Terapêuticos . 2011.

COIMBRA, E. S. et al. Synthesis, antitubercular and leishmanicidal evaluation of resveratrol analogues. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 27, n. 12, p. 2161–2169, 2016.

CORREIA, C. R. D.; FERREIRA, V. F. VINTE E CINCO ANOS DE REAÇÕES, ESTRATÉGIAS E METODOLOGIAS EM QUÍMICA ORGÂNICA. *Química Nova*, v. 25, p. 74–81, 2002.

CHOI, H.Y; CHI, D.Y. Simple preparation of 7-alkylamino-2-methylquinoline-5,8-diones: regiochemistry in nucleophilic substitution reactions of the 6- or 7-bromo-2-methylquinoline-5,8-dione with amines. *Tetrahedron*, 2004, 60,. 4945-4951.

DA SILVA, C. M. et al. Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. **Journal of Advanced Research**, v. 2, n. 1, p. 1–8, 2011a.

DE ARAÚJO, M. V. et al. Synthesis, leishmanicidal activity and theoretical evaluations of a series of substituted bis-2-Hydroxy-1,4-Naphthoquinones. *Molecules*, v. 19, n. 9, p. 15180–15195, 2014.

DEGHANI-FIROUZABADI, A. A.; FIROUZMANDI, S. Synthesis and characterization of a new unsymmetrical potentially pentadentate Schiff base ligand and related complexes with manganese(II), nickel(II), copper(II), zinc(II) and cadmium(II). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, n. 5, p. 768–774,

2017.

DIAS, L. C. et al. Doenças tropicais negligenciadas: uma nova era de desafios e oportunidades. *Quimica Nova*, v. 36, n. 10, p. 1552–1556, 2013.

DUAN, L. P. et al. Synthesis and anti-intestinal nematode activity of variously substituted benzonaphthyridine derivatives. **Molecules**, v. 16, n. 2, p. 1593–1602, 2011.

EBRAHIMI, E. et al. Synthesis and antimalarial activity of new nanocopolymer  $\beta$ -lactams and molecular docking study of their monomers. **Medicinal Chemistry Research**, v. 25, n. 2, p. 247–262, 2016.

EGAN, T. J. Structure-Function Relationships in Chloroquine and Related 4-Aminoquinoline Antimalarials. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 1, p. 113–123, 2001.

EGAN, T. J. Hemozoin formation. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 157, p. 127–136, 2007.

EGAN, T. J. et al. Structure-Function Relationships in Aminoquinolines: Effect of Amino and Chloro Groups on Quinoline-Hematin Complex Formation, Inhibition of  $\beta$ -Hematin Formation, and Antiplasmodial Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 2, p. 283–291, 2000

ESTEVEZ-SOUZA, A. et al. Estudo experimental e teórico da redução de bases de schiff derivadas da 3,3-difenilpropilamina. **Quimica Nova**, v. 27, n. 1, p. 72–75, 2004.

FEDERAL, U.; FORA, D. E. J. D. E. Raíssa Soares Meinel Síntese e Avaliação Antiparasitária de Quinolinas Conjugadas à Juiz de Fora. 2016.

FERREIRA, L. L. G.; ANDRICOPULO, A. D. Drugs and vaccines in the 21st century for neglected diseases. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 19, n. 2, p. 125–127, 2019.

FERRETTI, M.D. et al., 2014. Synthesis of symmetrically substituted 3,3-dibenzyl-4-hydroxy-3,4-dihydro- 1H-quinolin-2-ones, as novel quinoline derivatives with antibacterial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 81, p.253–266. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.05.024>.

FIGUEIREDO, M. C. et al. Antimaláricos e Ototoxicidade. *Revista Brasileira de Reumatologia*, Rio de Janeiro, v. 44, n. 3, p. 212-4, mai./jun., 2004.

FOURNET, A. et al. 2-Substituted Quinoline Alkaloids as Potential Antileishmanial Drugs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. V. 37, n.4, p. 859-863, 1993.

GAIDHANE, M. K.; GHATOLE, A. M.; LANJEWAR, K. R. Novel synthesis and antimicrobial activity of novel Schiff base derived quinolin and their  $\beta$ -lactum derivetives. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 3, p. 421–426, 2013.

GHORAB, M.M. AL-SAID, M. S. VARAFA, R. K. Design, Synthesis and Potential Anti-Proliferative Activity of Some Novel 4-Aminoquinoline Derivatives. **Acta Pharmaceutica**, v. 64, n.3, p.285–297, set.2014.

GOLEMAN, DANIEL; BOYATZIS, RICHARD; MCKEE, A. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 53, n. 9, p. 1689–1699, 2019.

GUERRERO, E. T. et al. Leishmaniasis: a review. *F1000 Research*. V. 6(F1000 Faculty Rev):750, 2016.

GOMES, L. M. F. Bases de Schiff com potenciais aplicações no tratamento da doença de Alzheimer e de Osteoporose. p. 101, 2013.

GRIGORAS, M.; ANTONOIAIA, N. C. Synthesis and characterization of some carbazole-based imine polymers. **European Polymer Journal**, v. 41, n. 5, p. 1079–1089, 2005.

GUERRERO, E. T. et al. Leishmaniasis: a review. **F1000 Research**. V. 6(F1000 Faculty Rev):750, 2016.

HAINES ET AL, 2019. 濟無No Title No Title. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 53, n. 9, p. 1689–1699, 2013.

HUGO E. GOTTLIEB,\* VADIM KOTLYAR, AND A. N. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities Hugo. *Journal of the American Chemical Society*, v. 62, n. 14, p. 7512–7515, 1997.

HUSSAIN, Z. et al. Synthesis and characterization of Schiff's bases of sulfamethoxazole. **Organic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 4, n. 1, p. 1, 2014.

IBRAHIM, M. N. et al. Synthesis and antibacterial activities of some schiff bases. **E-Journal of Chemistry**, v. 8, n. 1, p. 212–216, 2011.

JJ, C.; SE, A. Austin Tuberculosis : Research & Treatment Natural and Synthetic Quinoline Derivatives as Anti- tuberculosis Agents. **Austin Tuberculosis : Research & Treatment**, v. 2, n. 1, p. 2–4, 2017.

KAJAL, A. et al. Schiff Bases: A Versatile Pharmacophore. **Journal of Catalysts**, v. 2013, n. Mic, p. 1–14, 2013.

KAYA, I. et al. Synthesis and characterization of imine polymers of aromatic aldehydes with 4-amino-2-methylquinoline via oxidative polycondensation. **Designed Monomers and Polymers**, v. 18, n. 1, p. 89–104, 2015.

KEYARI, C. M.; KEARNS, A. K.; DUNCAN, N. S.; EICKHOLT, E. A.; ABBOTT, G.; BEALL, H. D.; DIAZ, P. Synthesis of new quinolinequinone derivatives and preliminary exploration of their cytotoxic properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, 56, 3806-3819.

KUMAR, S. et al. Antimalarial drugs inhibiting hemozoin ( $\beta$ -hematina) formation: A mechanistic update. **Life Sciences**, v. 80, p. 813-828, 2007.

KUMAR, A. et al. 4-Anilinoquinoline triazines: A novel class of hybrid antimalarial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 2, p. 676–690, 2011.

KUMAR, D.; SHARMA, N.; CHADDA, S. Syntheses, spectral characterization and antimicrobial studies of the coordination compounds of the Schiff base containing diacetyl moiety. **Journal of the Indian Chemical Society**, v. 93, n. 12, p. 1343–1350, 2016.

LATEEF, M. Structure Activity Relationship : Antioxidant Potential of Some Novel Schiff Bases Containing Benzophenone Moiety. v. 5, n. 1, p. 267–269, 2013.

Leticia Pires de Oliveira SÍNTESE , CARACTERIZAÇÃO , ATIVIDADE CITOTÓXICA E. 2018.

LIMA, F. C. Síntese e Caracterização de Novas Bases de Schiff a Partir de Ácidos 4-



e 5- Aminossalicílico. [s.d.].

MAFRA, R.; DIAS, P. Síntese E Avaliação Biológica De Derivados 4-Aminoquinolínicos E 4-Mercaptoquinolínicos. p. 142, 2011.

MELO, J. O. F. et al. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 569–579, 2006.

MARELLA, A. et al. Quinoline: A versatile heterocyclic (Review). *Saudi Pharmaceutical Journal*. V. 21, p. 1-12, 2013.

MANZALI DE SÁ, I. A resistência à cloroquina e a busca de antimalaríais entre as décadas de 1960 e 1980. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 18, p. 407-430, 2011.

MISHRA, A.; BATCHU, H.; SRIVASTAVA, K.; SINGH, P.; SHUKLA, P.K.; BATRA, S. Bioorg. Synthesis and evaluation of new diaryl ether and quinoline hybrids as potential antiplasmodial and antimicrobial agents. *Med. Chem. Lett.* 2014, 24, 1719

MOSMAN, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. **Journal of Immunological Methods**. v. 65, p. 55-63, 1983.

MURIEL DA SILVA, J.; LIMA ALBINO, S.; OLÍMPIO DE MOURA, R. Derivados De Quinolina E Seu Papel Como Alvo Farmacológico: Uma Revisão. v. 3322, n. 83, p. 3222, 2016.

MURPHY, J. G. the Correlation of Structure and Reactivity of. v. 333, n. 1947, p. 954–962, 1961.

NAIR, R. et al. Synthesis and antibacterial activity of some Schiff base complexes. **Journal of the Serbian Chemical Society**, v. 71, n. 7, p. 733–744, 2006.

NASCIMENTO, R. C. Z. et al. In vitro sensitivity of *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *Leishmania (Leishmania) amazonensis* Brazilian isolates to meglumine antimoniate and amphotericin B. *Tropical Medicine and International Health*. V. 15; n. 1; p. 68–76; 2010.

NASCIUTTI, P. R.; CARVALHO, R. DE O. A. Desenvolvimento De Novos Fármacos.

p. 36, 2012.

NIRMAL, R. et al. Synthesis and pharmacological evaluation of novel schiff base analogues of 3-(4-amino) phenylimino) 5-fluoroindolin-2-one. **Journal of Young Pharmacists**, v. 2, n. 2, p. 162–168, 2010.

O, U. K. An Efficient Procedure for the Synthesis of Substituted Pyridines. p. 1208–1212, 2009.

OF, S. et al. Artigo. v. 40, n. 9, p. 1065–1073, 2017.

OLIVEIRA, D. DE et al. Estudos Espectroscópicos de duas Bases de Schiff Luminescentes : Salen e Salcn. **Transition**, n. 1c, p. 2–3, [s.d.].

OLIVEIRA, G. G. DE; AVALIAÇÃO. AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE E POTENCIAL LEISHMANICIDA IN VITRO DE DERIVADOS 2-AMINO-ALQUIL-1,2,3-TRIAZOL-1,4-NAFTOQUINONAS. Programa de Pós- graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas, 2019.

OPAS/ OMS. **Organização Pan-Americana de Saúde**. Leishmanioses. Informe epidemiológico das Américas. Informe leishmaniose n, 7, 2019.

PARHIZGAR, A. R. Introducing new antimalarial analogues of chloroquine and amodiaquine: A narrative review. *Iranian Journal of Medical Sciences*, v. 42, n. 2, p. 115–128, 2017.

PAVIA, D. L. et al. **Introdução à Espectroscopia**. 4ed.[s.l.] Cengage Learning, 2010

PINHEIRO, A. C.; BISPO, M. L. F.; SOUZA, M. V. N. A Importância do Núcleo Quinolínico e seus Derivados no Desenvolvimento de Fármacos. **Revista Fitos Eletrônica**, v. 5, n. 03, p. 53–63, 2013.

PORTAL MINISTÉRIO DA SAÚDE. Leishmaniose Visceral-LV. Situação Epidemiológica- Informações de Saúde (TABNET). Epidemiológicas e Morbidade. **SVS/MS, Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde**. Disponível em:<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def> Acesso: 03/03/2019.

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA PAULO HENRIQUE BARCELLOS FRANÇA Planejamento e Síntese de Novos Derivados

Aminoguanidínicos Visando à Atividade Leishmanicida. 2014.

RAMAN, N.; MAHALAKSHMI, R.; MITU, L. Bio-sensitive activities of coordination compounds containing 1,10-phenanthroline as co-ligand: Synthesis, structural elucidation and DNA binding properties of metal(II) complexes. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 131, p. 355–364, 2014.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **RANG & DALE - FARMACOLOGIA**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

RATH, S. et al. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: Estado da arte. **Quimica Nova**, v. 26, n. 4, p. 550–555, 2003.

RENAULT, S. et al. Parallel Solution-Phase Synthesis of Three-Component Domino Reaction. **Discovery**, p. 935–942, 2007.

REYNOLDS, K. A.; LOUGHLIN, W. A.; YOUNG, D. J. Quinolines as Chemotherapeutic Agents for Leishmaniasis. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**. V. 13, n. 5, p. 730-743, 2013.

ROJAS, F. A.; KOUZNETSOV, V. V. Property-Based Design and Synthesis of New Chloroquine Hybrids via Simple Incorporation of 2-Imino-thiazolidin-4-one or 1H-Pyrrol-2,5-dione Fragments on the 4-Amino-7-chloroquinoline Side Chain. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 9, p. 1774–1781, 2011.

RUDRAPAL, M.; CHETIA, D.; PRAKASH, A. Synthesis, antimalarial-, and antibacterial activity evaluation of some new 4-aminoquinoline derivatives. **Medicinal Chemistry Research**. v. 22, p. 3703–3711, 2013.

S. AMIM, R. et al. Synthesis, Antitubercular and Anticancer Activities of p-nitrophenylethylenediamine- Derived Schiff Bases. **Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 4, p. 391–397, 2016.

SÁENZ, F. E. et al. Novel 4-aminoquinoline analogs highly active against the blood and sexual stages of Plasmodium in vivo and in vitro. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 9, p. 4685–4692, 2012.

S. Jain, V. Chandra, P. Kumar Jain, K. Pathak, D. Pathak, A. Vaidya, Comprehensive. Review on Current Developments of Quinoline-Based Anticancer

Agents, *Arabian Journal of Chemistry* (2016).

SANGI, D. P. Estratégias de síntese na descoberta de fármacos: O emprego da síntese orientada pela diversidade estrutural. **Química Nova**, v. 39, n. 8, p. 995–1006, 2016.

SCHNEIDER, W. G.; BERNSTEIN, H. J.; POPLE, J. A. The Proton Magnetic Resonance Spectra of Azulene and Acepleiadylene. **Journal of the American Chemical Society**, v. 80, n. 14, p. 3497–3502, 1958.

SENAI, T.; MANGE, R. Químicos. 2008.

SHARMA, M. et al. Synthesis of hybrid 4-anilinoquinoline triazines as potent antimalarial agents, their in silico modeling and bioevaluation as Plasmodium falciparum transketolase and  $\beta$ -hematin inhibitors. **MedChemComm**, v. 3, n. 1, p. 71–79, 2012.

SHARMA, V. et al. Synthesis of some novel triazole derivatives as schiff bases and their antimicrobial evaluation. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n. 9, p. 28–31, 2016.

SILVA, L. E. DA. Heterociclos Aromáticos Nitrogenados – Síntese e Potencial Quimioterápico. 2006.

SILVA-NETO. Investigação do Potencial Antinociceptivo de Extratos Etanólicos das Folhas e Flores de *Tabebuia aurea* (Silva Manso) Benth & Hook. F. ex S. Moore.

SINGH, S. et al. Quinoline and quinolones: Promising scaffolds for future antimycobacterial agents. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 30, n. 3, p. 492–504, 2015.

SOCIETY, T. et al. oenças tropicais. v. 22, n. 64, p. 95–110, 2008.

SOLOMON, V. et al. Synthesis and Antimalarial Activity of Novel Side Chain Modified Antimalarial Agents Derived from 4-Aminoquinoline. *Medicinal Chemistry*, v. 4, n. 5, p. 446–456, 2008.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. **Química Orgânica**, volume 2. 12<sup>o</sup> ed., Rio de Janeiro: LTC, 2018.

SOUZA, M. V.N., et al. Synthesis and Antitumoral Evaluation of 7-chloro-4-quinolinyldrazones Derivatives. *Medicinal Chemistry*. v. 7, 2011.

SOUZA, E. Síntese Multicomponente de derivados quinolínicos e sua caracterização. UFGS - IQ. 2012.

TEIXEIRA, J. R. M. Avaliação da terapêutica da malária por *Plasmodium vivax*: perfil cinético da cloroquina e primaquina. 2011. 96 f. Dissertação (Pós-graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém.

THOMAZ, L. L. Geração de Células dendríticas tolerogênicas após tratamento com cloroquina: participação da via não canônica do fator de transcrição nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). 2018. 101 f. Dissertação (Mestre em Genética e Biologia Molecular) – Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

TOMMA, J. H.; HUSSEIN, D. F.; JAMEL, N. M. Pyrazole and Pyrazoline Compounds Derived From Hydrazone Containing Isoxazoline or Pyrimidine Cycles. v. 57, n. 2, p. 1316–1332, 2016.

*IJP Drugs and Drug Resistance*, 2018, 8(3), 459–464

VER, G. L. GEORGE LEONARDO VERÇOZA DA SILVA Recife – 2008. 2008.

WIETHAUS, G. Síntese e Caracterização de Novas Iminas com Aplicação em Óptica Não-Linear. p. 193, 2010.

WILHELM, E. A. et al., 2014. Organocatalytic synthesis and evaluation of 7-chloroquinoline-1,2,3-triazoyl carboxamides as potential antinociceptive, anti-inflammatory and anticonvulsant agent. *RSC Adv.*, 4, p.41437-41445. Available at: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C4RA07002J>.

WHO: **World Health Organization** Global leishmaniasis update, 2006–2015: a turning point in leishmaniasis surveillance *Weekly epidemiological record*. Annual subscription. V. 92, n. 38, p. 557–572, 2017. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258973/WER9238.pdf?sequence=1>>. Acesso: 28/08/2019.

YANG, Z.; SUN, P. Compare of three ways of synthesis of simple Schiff base.

**Molbank**, v. 2006, n. 6, p. M514, 2006.

ZUGIR, R. L. Synthesis , Charactrization and Antioxidant Activity of som New Schiff Bases Derived from 2-Hydroxy-1-Naphthaldehyde. v. 5, n. 5, p. 198–200, 2015.

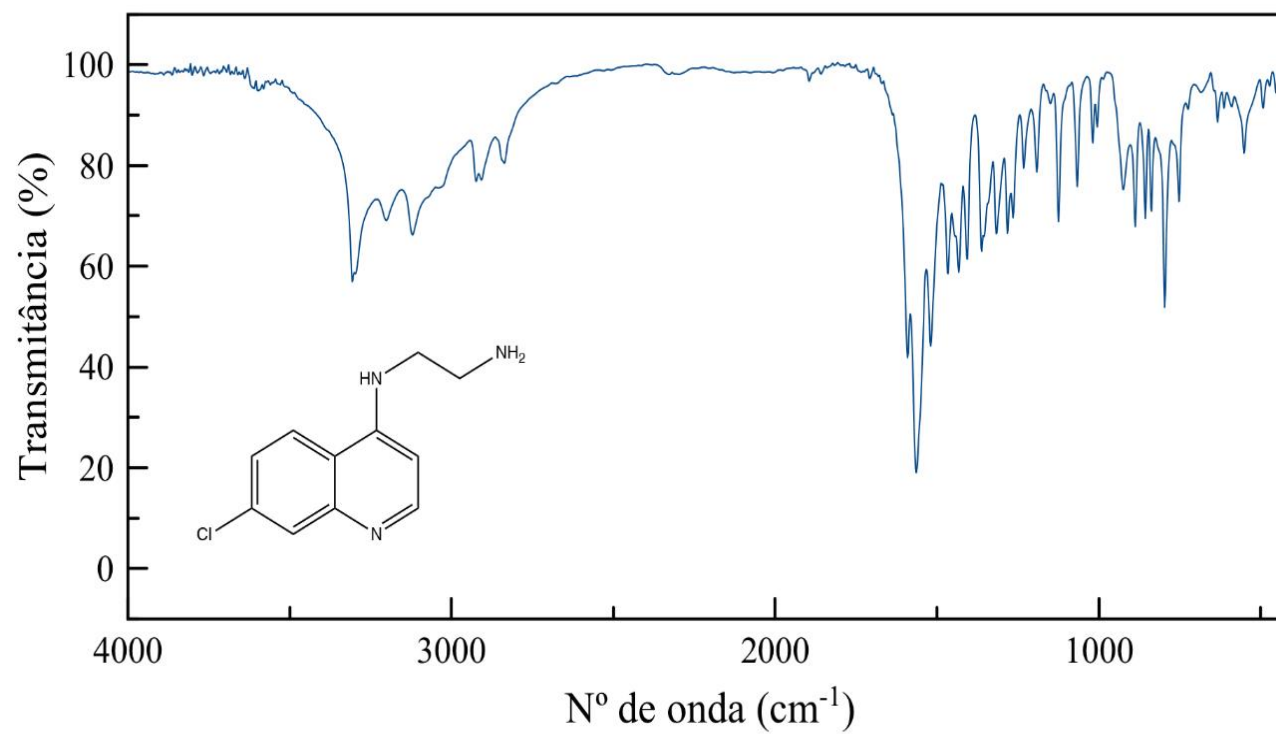
# *Apêndices*

---

---

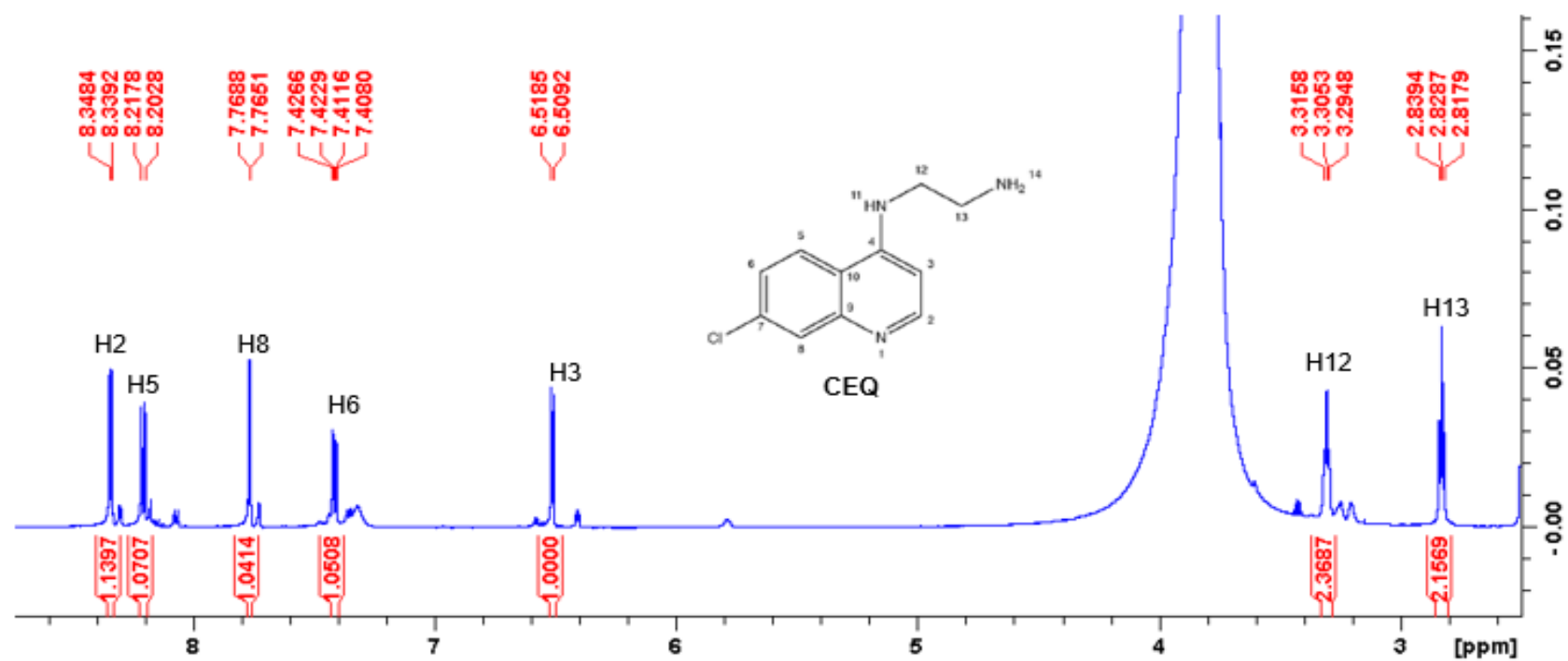
## APÊNDICES

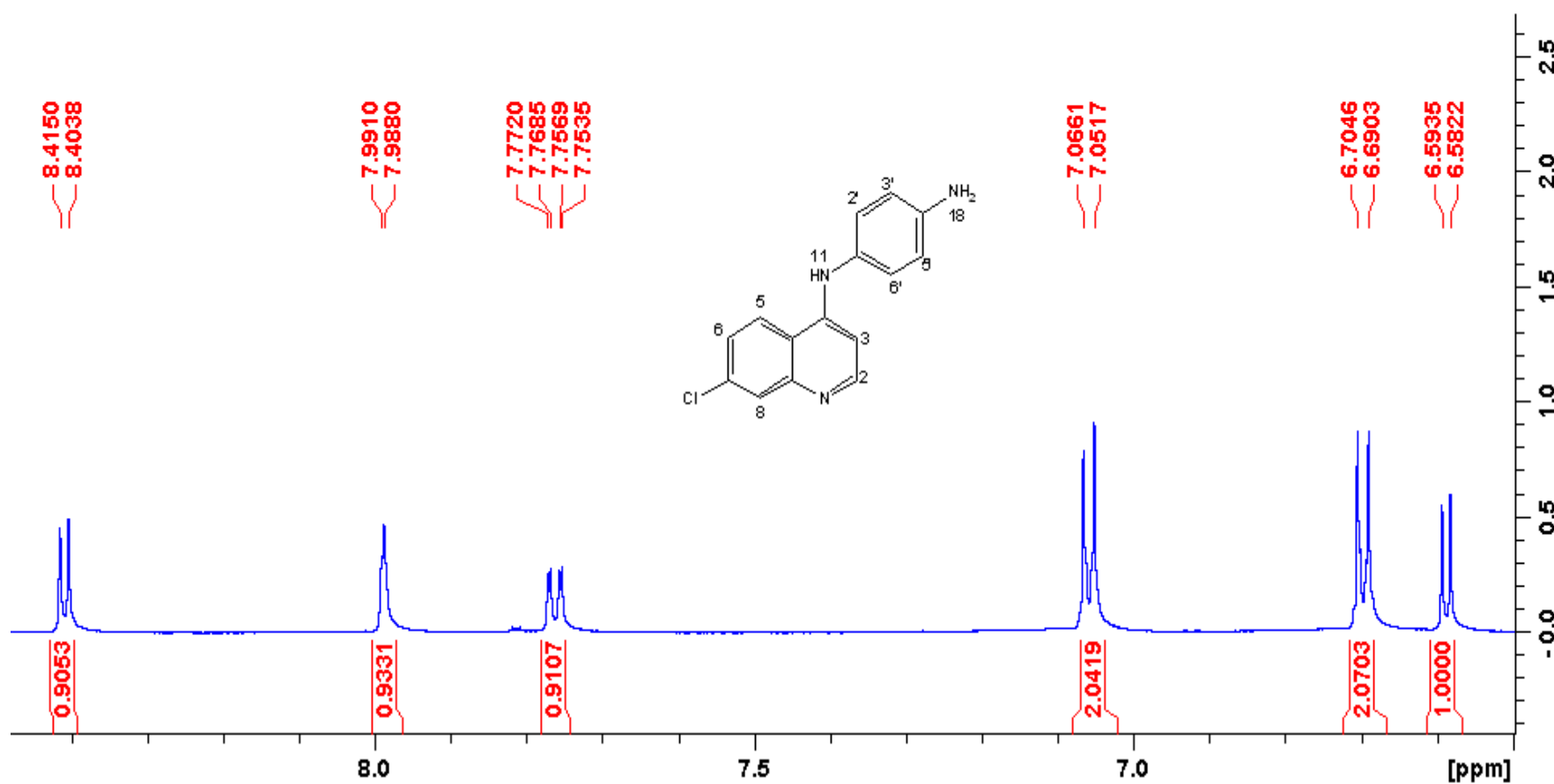
## APÊNDICE A – Infravermelho da CEQ

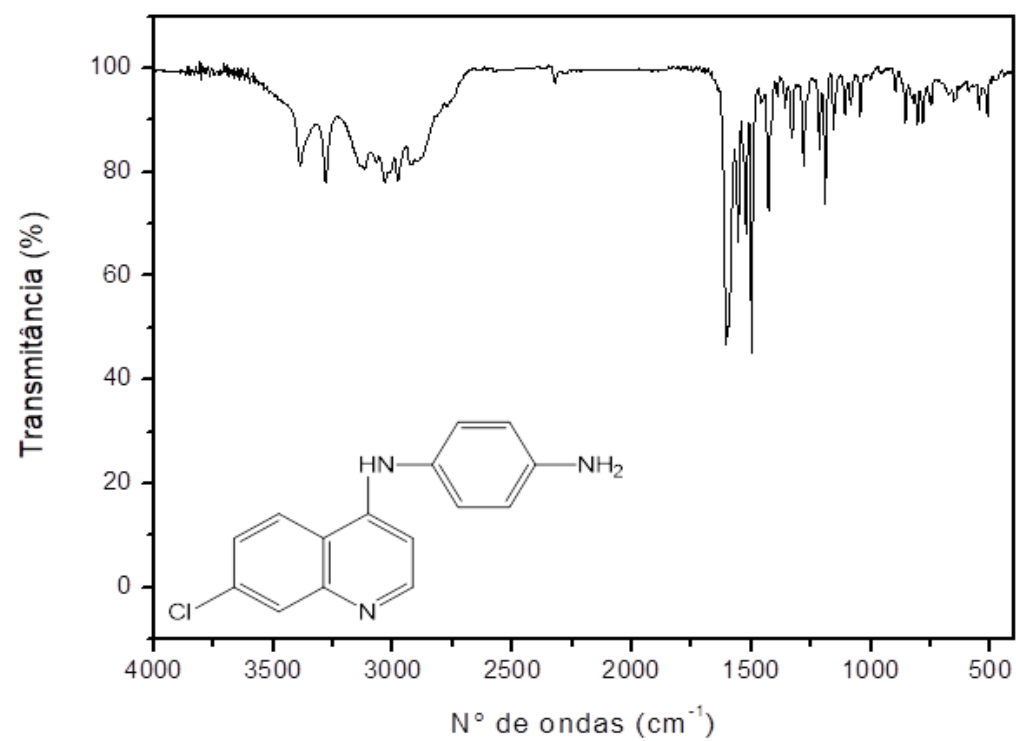


Fonte: Autora, 2019



APÊNDICE B – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da CEQ em  $\text{DMSO-}d_6$ 

APÊNDICE C – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$ 

**APÊNDICE D – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da CPPQ em  $\text{DMSO-}d_6$** 

Fonte: Autora, 2019