

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO
TECNOLÓGICA EM MEDICAMENTOS (PPgDITM)

GABRIELLY DINIZ DUARTE

SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA IN SILICO DE COMPOSTOS
HÍBRIDOS COM POTENCIAL BIOATIVO: CHALCONAS QUINOLÍNICAS E
DERIVADOS HETEROCÍCLICOS DO ÁCIDO SALICÍLICO

JOÃO PESSOA

2025

Gabrielly Diniz Duarte

SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA IN SILICO DE COMPOSTOS
HÍBRIDOS COM POTENCIAL BIOATIVO: CHALCONAS QUINOLÍNICAS E
DERIVADOS HETEROCÍCLICOS DO ÁCIDO SALICÍLICO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como requisito para a obtenção do título de Doutora em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Cesar Rodrigues

João Pessoa

2025

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

D812s Duarte, Gabrielly Diniz.

Síntese e avaliação farmacocinética in silico de compostos híbridos com potencial bioativo: chalconas quinolínicas e derivados heterocíclicos do ácido salicílico / Gabrielly Diniz Duarte. - João Pessoa, 2025.

133 f. : il.

Orientação: Luis Cezar Rodrigues.
Tese (Doutorado) - UFPB/CCS.

1. Ácidos heterocíclicos. 2. Chalconas. 3. Design de fármacos. 4. Hibridização molecular. 5. Química medicinal. I. Rodrigues, Luis Cezar. II. Título.

UFPB/BC

CDU 547.78(043)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM
MEDICAMENTOS (UFRN/UFPB/UFRPE/UFC)



Ata da quinquagésima segunda defesa de tese de doutorado no Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos de **GABRIELLY DINIZ DUARTE**, candidata ao Título de “Doutor” em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos/UFPB.

Às quatorze horas e trinta minutos (14:30) do dia vinte e nove de agosto do ano de dois mil e vinte cinco (29/08/2025), reuniram-se de forma remota em caráter de Solenidade pública os membros da Comissão designada para examinar **GABRIELLY DINIZ DUARTE**, candidata ao Título de “Doutor” em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos. Foram componentes da Banca Examinadora os Professores Doutores: Luis Cezar Rodrigues (orientador), Bárbara Viviana de Oliveira Santos (examinadora interna), Deysiane Oliveira Brandão (examinador externo), Igor José dos Santos Nascimento (examinador externo) e Matheus de Freitas Fernandes Pedrosa (examinador externo). Dando início aos trabalhos o presidente da banca, Prof. Dr. Luis Cezar Rodrigues, após declarar os objetivos da reunião, apresentou a candidata **Gabrielly Diniz Duarte**, a quem concedeu a palavra para que dissertasse oral e sucintamente sobre o tema apresentado e intitulado “**SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA IN SILICO DE COMPOSTOS HÍBRIDOS COM POTENCIAL BIOATIVO: CHALCONAS QUINOLÍNICAS E DERIVADOS HETEROCÍCLICOS DO ÁCIDO SALICÍLICO**”. Após discorrer sobre o referido tema durante cerca de cinquenta minutos, a candidata foi arguida pelos examinadores na forma Regimental. Em seguida passou a comissão, em caráter secreto, a proceder à avaliação e julgamento do trabalho, concluindo por atribuir-lhe o conceito APROVADO. Em face da aprovação declarou o presidente achar-se o examinado, **Gabrielly Diniz Duarte**, legalmente habilitado a receber o Título de “Doutor” em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, área Farmácia, cabendo a Universidade Federal da Paraíba, providências, como de direito, a expedição do Diploma que o mesmo faz jus. Os trabalhos foram encerrados determinando a leitura para fins de aprovação e a lavratura da presente ata devidamente assinada por todos os membros da Banca Examinadora.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM
MEDICAMENTOS (UFRN/UFPB/UFRPE/UFC)**



João Pessoa, em 29 de agosto de 2025.

Prof. Dr. Luis Cezar Rodrigues (presidente)



Documento assinado digitalmente
LUIS CEZAR RODRIGUES
Data: 30/09/2025 16:07:42-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>



Documento assinado digitalmente
BARBARA VIVIANA DE OLIVEIRA SANTOS
Data: 29/09/2025 19:41:56-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Bárbara Viviana de Oliveira Santos (Examinadora Interna)



Documento assinado digitalmente
DEYSIANE OLIVEIRA BRANDAO
Data: 29/09/2025 08:38:17-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Deysiane Oliveira Brandão (Examinadora Externa)



Documento assinado digitalmente
IGOR JOSE DOS SANTOS NASCIMENTO
Data: 25/09/2025 17:44:51-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Igor José dos Santos Nascimento (Examinador Externo)



Documento assinado digitalmente
MATHEUS DE FREITAS FERNANDES PEDROSA
Data: 30/09/2025 12:42:02-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Matheus de Freitas Fernandes Pedrosa (Examinador Externo)

Aos meus pais por toda dedicação, esforço e sacrifícios em prol da minha formação.

AGRADECIMENTOS

A Deus, em primeiro lugar, que sempre me conduziu com as devidas lições de amor, fraternidade e compaixão.

Para a realização deste trabalho, muitas pessoas me ajudaram e sem as quais não seria possível concluí-lo. A todas elas, as quais seria exaustivo aqui enunciar, a minha profunda gratidão.

A algumas delas pelo apoio especial que me prestaram ao longo deste trabalho gostaria de agradecer especialmente:

Ao meu orientador Prof. Dr. Luis Cezar Rodrigues, pela dedicação, conselhos, ensinamentos, suporte, compreensão e amizade durante os últimos anos.

À minha colega de laboratório Maria Denise Leite Ferreira, por todo apoio, companheirismo e discussões enriquecedoras.

Aos meus pais e irmãos, por me apoiarem, sonharem junto comigo e estarem do meu lado nas horas mais difíceis e felizes de toda a minha vida.

À Universidade Federal da Paraíba, pelo apoio sempre concedido.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos no último ano do curso de mestrado.

Aos professores do Programa De Pós-Graduação Em Desenvolvimento E Inovação Tecnológica Em Medicamentos (PPGDITM) por todos os ensinamentos a cada aula ministrada e me incentivarem a ser uma pesquisadora melhor.

Aos funcionários do Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análises – LMCA, em especial a Evandro Pereira da Silva e Marcelo Felipe Rodrigues da Silva, por realizarem o serviço de Análise Espectroscópica por Ressonância Magnética Nuclear com excelência, competência e boa vontade em auxiliar sempre que necessário.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Processo nº 88887.518521/2020-00 do Programa CAPES-EPIDEMIAS.

*Na química, como na vida, a paciência e a persistência
são fundamentais para alcançar resultados.*

Autor Desconhecido

RESUMO

A crescente demanda por fármacos com eficácia terapêutica maior e menor toxicidade tem impulsionado o desenvolvimento de novas estratégias sintéticas na química medicinal. Neste contexto, a hibridização molecular se apresenta como uma abordagem promissora, permitindo a obtenção de fármacos com uma combinação de diferentes núcleos farmacofóricos em uma estrutura única, ampliando seu potencial bioativo. O presente trabalho teve como objetivo o desenho racional, a síntese e a avaliação farmacocinética *in silico* de quatro novas moléculas híbridas pertencentes às classes das chalconas quinolínicas e derivados heterocíclicos do ácido salicílico. As chalconas, tradicionalmente conhecidas por apresentarem uma ampla gama de atividades biológicas (antitumoral, antibacteriana e anti-inflamatória), mas também por suas limitações farmacocinéticas intrínsecas (baixa solubilidade em água, baixa biodisponibilidade e potencial toxicidade), foram funcionalizadas com o núcleo quinolínic, conhecido por favorecer propriedades físico-químicas como lipofilicidade e estabilidade metabólica. Paralelamente, o ácido salicílico, devido ao seu caráter bioativo versátil, foi modificado por meio de estratégias de halogenação e ciclização, originando estruturas inéditas. A metodologia envolveu rotas clássicas de síntese orgânica, com reações do tipo Claisen-Schmidt, substituições nucleofílicas clássicas, além de predições computacionais utilizando o servidor Deep-PK para avaliar as características farmacocinéticas. Foram sintetizados cinco compostos: o intermediário 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenzaldeído (GAD1), duas chalconas derivadas de GAD1 (GAD2 e GAD3), um dímero cíclico do ácido salicílico (GAD4) e um derivado heterocíclico bromado (GAD5), todos obtidos em rendimentos superiores a 75% por precipitação. As análises *in silico* sugeriram perfis farmacocinéticos favoráveis, com destaque para as chalconas quinolínicas GAD2 e GAD3, que apresentaram potencial para boa absorção intestinal, baixa hepatotoxicidade e menor inibição das isoformas do CYP450 em comparação com suas chalconas análogas não quinolínicas. De forma semelhante, GAD4 e GAD5 indicaram tendências de melhores parâmetros de estabilidade metabólica e toxicidade quando comparados ao ácido salicílico. Apesar das limitações inerentes às predições computacionais, os achados reforçam a viabilidade dessas modificações estruturais como ponto de partida para futuros estudos *in vitro* e *in vivo*.

Palavras-chave: ácidos heterocíclicos; chalconas; design de fármacos; hibridização molecular; química medicinal.

ABSTRACT

The growing demand for therapeutics with higher efficacy and lower toxicity has driven the development of innovative synthetic strategies in medicinal chemistry. In this context, molecular hybridization emerges as a promising approach, enabling the design of compounds that combine different pharmacophoric nuclei into a single structure, thereby expanding their bioactive potential. This study aimed to perform the rational design, synthesis, and *in silico* pharmacokinetic evaluation of novel hybrid molecules belonging to the classes of quinoline-based chalcones and heterocyclic derivatives of salicylic acid. Chalcones, traditionally known for their broad spectrum of biological activities (antitumor, antibacterial, and anti-inflammatory), yet limited by intrinsic pharmacokinetic drawbacks (poor water solubility, low bioavailability, and potential toxicity), were functionalized with the quinoline scaffold, recognized for improving physicochemical properties such as lipophilicity and metabolic stability. In parallel, salicylic acid, due to its versatile bioactivity, was modified through halogenation and cyclization strategies, yielding unprecedented structures. The methodology involved classical organic synthesis routes, including Claisen-Schmidt condensations and nucleophilic substitutions, as well as computational predictions using the Deep-PK server to assess pharmacokinetic parameters. Five compounds were synthesized: the intermediate 4-((7-chloroquinolin-4-yl)oxy)-3-methoxybenzaldehyde (GAD1), two chalcone derivatives of GAD1 (GAD2 and GAD3), a cyclic salicylic acid dimer (GAD4), and a brominated heterocyclic derivative (GAD5), all obtained with yields above 75% through precipitation. *In silico* analyses suggested favorable pharmacokinetic profiles, particularly for the quinoline-chalcones GAD2 and GAD3, which exhibited predicted good intestinal absorption, low hepatotoxicity, and reduced CYP450 isoform inhibition compared with their non-quinoline analogues. Similarly, GAD4 and GAD5 demonstrated trends toward improved metabolic stability and toxicity parameters relative to salicylic acid. Despite the inherent limitations of computational predictions, the findings highlight the feasibility of these structural modifications as a starting point for future *in vitro* and *in vivo* investigations.

Keywords: heterocyclic acids; chalcones; drug design; molecular hybridization; medicinal chemistry; *in silico* predictions.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação estrutural da cartamidina.....	21
Figura 2 – Rota biossintética das chalconas a partir da fenilalanina.	22
Figura 3 – Chalconas como precursoras biossintéticas de flavonoides em plantas. .	24
Figura 4 – Representação estrutural da chalcona.....	25
Figura 5 - Representação esquemática do mecanismo da condensação de Claisen–Schmidt em meio básico.	27
Figura 6 – Chalcona com função amina (1) e sua amida derivada (2) sintetizadas como agentes antiproliferativos.....	28
Figura 7 – Chalconas híbridas bioativas com diferentes grupos funcionais.	29
Figura 8 – Representação estrutural dos heterociclos aromáticos quinolina e quinina.	29
Figura 9 – Quinolonas com atividade bactericida que atuam via inibição da síntese de DNA.....	30
Figura 10 – Exemplos de chalconas quinolínicas com atividade biológica reportada.	31
Figura 11 – Representação estrutural do hormônio vegetal ácido salicílico e seu derivado, ácido acetilsalicílico.	33
Figura 12 – As duas rotas biossintéticas do ácido salicílico em plantas.....	34
Figura 13 - Rota sintética para o aldeído quinolínico (GAD1) a partir da vanilina.	43
Figura 14 – Cromatografia em Camada Delgada Analítica da reação de obtenção do aldeído quinolínico GAD1.....	43
Figura 15 – Mecanismo proposto da substituição nucleofílica aromática da 4,7dicloroquinolina com vanilina em meio básico.....	44
Figura 16 – Filtração a Vácuo do Produto da Reação do Aldeído Quinolínico (GAD1)	45
Figura 17 – Rota sintética da (<i>E</i>)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona (GAD2) a partir da 2-acetonaftona.	45
Figura 18 – Reação da (<i>E</i>)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-methoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona após 24 horas.....	46
Figura 19 – Mecanismo da condensação de Claisen-Schmidt em meio básico aquoso para a síntese da GAD2.....	47

Figura 20 – Rota sintética da (<i>E</i>)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (GAD3).	48
Figura 21 – Formação do precipitado da chalcona GAD3 durante a síntese, evidenciada pela suspensão de um sólido amarelo no erlenmeyer.	48
Figura 22 – Esquema de síntese da Dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona (GAD4) a partir do ácido salicílico.	49
Figura 23 – Mecanismo proposto para a obtenção do derivado GAD4 catalisado por trietilamina.	50
Figura 24 – Esquema de síntese da 2,8-dibromodibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona (GAD5).	51
Figura 25 – Representação esquemática do mecanismo de substituição eletrofílica aromática (SEAr) envolvido na síntese do GAD5.	51
Figura 26 – Estrutura do 4-[(7-Cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldeído.	54
Figura 27 – Espectro de RMN de hidrogênio do 4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldeído (δ 0-12 ppm).	55
Figura 28 – Expansão do espectro de RMN ^1H do 4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldeído (δ 6-9 ppm).	56
Figura 29 – Comparação do espectro de RMN ^1H da vanilina com o produto GAD1.	57
Figura 30 – Comparação do espectro de RMN ^1H da 4,7dicloroquinolina com o produto GAD1.	58
Figura 31 – Espectro de RMN ^{13}C (BB, 100 MHz, CDCl_3) do 4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldeído (δ 0-200 ppm).	59
Figura 32 – Expansão do espectro de RMN ^{13}C (BB, 100 MHz, CDCl_3) do 4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldeído (δ 100-170 ppm).	60
Figura 33 – Comparação do espectro de RMN ^{13}C da vanilina com o produto GAD1.	61
Figura 34 – Estrutura da (<i>E</i>)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona.	62
Figura 35 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da (<i>E</i>)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona (δ 0-12 ppm).	63
Figura 36 – Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da (<i>E</i>)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona (6-9 ppm).	64

Figura 37 – Comparação do espectro de RMN ^1H do intermediário GAD1 com o produto GAD2.	65
Figura 38 – Espectro de RMN ^{13}C (BB, 100 MHz, CDCl_3) da (<i>E</i>)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona (0-200 ppm).	66
Figura 39 – Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135, 100 Mhz, CDCl_3) da (<i>E</i>)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona (0-160 ppm). ...	67
Figura 40 – Comparação do espectro de RMN ^{13}C do intermediário GAD1 com o produto GAD2.	68
Figura 41 – Espectro de HSQC (400 MHz, CDCl_3) da (<i>E</i>)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona.	69
Figura 42 – Espectro HMBC (400 MHz, CDCl_3) da (<i>E</i>)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona.	70
Figura 43 – Estrutura molecular da chalcona (<i>E</i>)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona.	74
Figura 44 – Estrutura proposta para a (<i>E</i>)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil) prop-2-en-1-ona.	76
Figura 45 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) da (<i>E</i>)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil) prop-2-en-1-ona (δ 0-12 ppm).	77
Figura 46 – Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) da (<i>E</i>)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil) prop-2-en-1-ona (δ 5,8-9 ppm).	78
Figura 47 – Comparação do espectro de RMN ^1H do intermediário GAD1 com o produto GAD3.	79
Figura 48 – Espectro de RMN ^{13}C (APT, 125 MHz, CDCl_3) da (<i>E</i>)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil) prop-2-en-1-ona (δ 0-200 ppm).	80
Figura 49 – Comparação do espectro de RMN ^{13}C do intermediário GAD1 com o produto GAD3.	82
Figura 50 – Estrutura molecular da chalcona (<i>E</i>)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.	85
Figura 51 – Estrutura proposta para a 6H,12H-Dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona.	87
Figura 52 – Espectro RMN ^{13}C (BB, 100 MHz, DMSO) da 6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona δ 0-220 ppm.	88

Figura 53 – Expansão do espectro de RMN ^{13}C (BB, 100 MHz, DMSO) da 6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona δ 110-175 ppm.....	89
Figura 54 – Espectro RMN ^{13}C (DEPT-135, 100 MHz, DMSO) da 6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona δ 0-160 ppm.....	90
Figura 55 – Estrutura da 2,8-dibromo-6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona.	95
Figura 56 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da 2,8-dibromo-6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona δ 0-12 ppm.....	96
Figura 57 – Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da 2,8-dibromo-6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona δ 6-9 ppm	97
Figura 58 – Comparação do espectro de RMN ^1H do ácido salicílico com o produto GAD5.	98
Figura 59 – Espectro de RMN ^{13}C (APT, 100 MHz, CDCl_3) da 2,8-dibromo-6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona δ 0-200 ppm.....	99
Figura 60 – Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT, 100 MHz, CDCl_3) da 2,8-dibromo-6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona δ 110-175 ppm.	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores de deslocamento químico assinalados para o 4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldeído.....	58
Tabela 2 - Classificação dos sinais de RMN de ¹³ C do produto GAD1 com base nos deslocamentos químicos e tipos de carbono.....	62
Tabela 3 – Parâmetros farmacocinéticos preditivos da chalcona GAD2 obtidos <i>in silico</i>	72
Tabela 4 – Parâmetros farmacocinéticos preditivos da chalcona (<i>E</i>)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona obtidos <i>in silico</i>	74
Tabela 5 – Parâmetros farmacocinéticos preditivos da chalcona GAD3 obtidos <i>in silico</i>	83
Tabela 6 – Parâmetros farmacocinéticos preditivos da chalcona (<i>E</i>)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona obtidos <i>in silico</i>	85
Tabela 7 - Comparação dos deslocamentos químicos experimentais e preditos para o espectro de RMN de ¹³ C da 6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona.	91
Tabela 8 – Parâmetros farmacocinéticos preditivos do derivado GAD4 obtidos <i>in silico</i>	91
Tabela 9 – Parâmetros farmacocinéticos preditivos do ácido salicílico obtidos <i>in silico</i>	93
Tabela 10 – Comparação dos deslocamentos químicos experimentais e preditos para a 2,8-dibromo-6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona.	101
Tabela 11 – Parâmetros farmacocinéticos preditivos do derivado GAD5 obtidos <i>in silico</i>	101

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-ASA	Ácido 5-aminossalicílico
AAS	Ácido acetilsalicílico
AB	Ácido benzóico
ADME	Absorção, distribuição, metabolismo e excreção
AIM1	<i>Abnormal Inflorescence Meristem 1</i>
AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
APT	<i>Attached Proton Test</i>
AS	Ácido salicílico
BA2H	Ácido benzóico 2-hidroxilase
BB	<i>Broadband</i>
CA-4	Combretastatina A-4
CCDA	Cromatografia em Camada Delgada Analítica
CoA	Coenzima-A
COX	Ciclooxygenase
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CYP450	Citocromo P450
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
DEPT-135	Intensificação sem distorção por transferência de polarização
Ddd	Duplo-duplo dubleto
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNP	2,4-dinitrofenilhidrazina
EPS1	<i>Enhanced Pseudomonas Susceptibility 1</i>
E1cB	Base Conjugada Unimolecular de Eliminação
FDA	<i>Federal Drug Administration</i>
Glu	Glutamato
hERG	Canais de potássio do tipo éter-a-go-go
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
IC	Isocorismato

ICS	Isocorismato sintase
J	Constante de acoplamento
K₂CO₃	Carbonato de potássio
UFPB	Universidade Federal da Paraíba
P	Coeficiente de partição
PAL	Fenilalanina amônia-liase
PBS3	AVRPPHB suscetível 3
RCU	Retocolite ulcerativa
R_f	Fator de retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN 13C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN 1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
S	Singleto
SEAr	Substituição eletrofílica aromática
SMILES	<i>Simplified Molecular Input Line Entry System</i>
SOCl₂	Cloreto de tionila
t-CA	Ácido trans-cinâmico

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
°C	Grau Celsius
δ	Deslocamento químico em ppm

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	21
3	OBJETIVOS	40
3.1	Objetivo geral.....	40
3.2	Objetivos específicos	40
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	41
4.1	Local da pesquisa	41
4.2	Insumos experimentais e equipamentos analíticos.....	41
4.3	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	41
4.4	Planejamento e Execução Sintética.....	42
4.4.3	Monitoramento das reações	42
4.4.4	Síntese do aldeído quinolínico (GAD1)	43
4.4.5	Síntese da (<i>E</i>)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona (GAD2).....	45
4.4.6	Síntese da (<i>E</i>)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (GAD3)	47
4.4.7	Síntese da dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona (GAD4).....	49
4.4.8	Síntese da 2,8-dibromodibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona (GAD5).....	50
4.5	Predição de características farmacocinéticas	52
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
5.1	4-[(7-Cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldeído (GAD1)	53
5.2	(<i>E</i>)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona (GAD2)	62
5.3	(<i>E</i>)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (GAD3)	75
5.4	6H,12H-Dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona (GAD4)	86
5.5	2,8-dibromo-6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona (GAD5).....	94

6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	104
7	REFERÊNCIAS	106
8	APÊNDICES	113
	APÊNDICE A – Espectro de RMN ¹ H do 4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldeído	113
	APÊNDICE B - Espectro de RMN ¹³ C do 4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldeído	114
	APÊNDICE C - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) da (E)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona.....	115
	APÊNDICE D - Espectro de RMN ¹³ C (BB, 100 MHz, CDCl ₃) da (E)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona	116
	APÊNDICE E - Espectro de RMN ¹³ C (DEPT-135, 100 MHz, CDCl ₃) da (E)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona	117
	APÊNDICE F - Espectro de HSQC (400 MHz, CDCl ₃) da (E)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona.....	118
	APÊNDICE G - Espectro de HMBC (400 MHz, CDCl ₃) da (E)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona.....	119
	APÊNDICE H - Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) da (E)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil) prop-2-en-1-ona.....	120
	APÊNDICE I - Espectro de RMN ¹³ C (APT, 125 MHz, CDCl ₃) da (E)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil) prop-2-en-1-ona	121
	APÊNDICE J – ARTIGO PUBLICADO SOBRE CHALCONAS QUINOLÍNICAS.....	122
	APÊNDICE K – PATENTE DEPOSITADA.....	123
	APÊNDICE L – Espectro ¹³ C RMN (DEPT-135, 100 MHz, DMSO) da dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona.....	131
	APÊNDICE M – Espectro RMN ¹³ C (BB, 100 MHz, DMSO) da dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona.....	132
	APÊNDICE N – Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) da 2,8-dibromo-6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona.....	133

APÊNDICE O – Espectro de RMN ^{13}C (APT, 100 MHz, CDCl_3) da 2,8-dibromo-6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona.....	134
--	-----

1 INTRODUÇÃO

A constante busca por novas moléculas com potencial terapêutico tem impulsionado, nas últimas décadas, o desenvolvimento de compostos bioativos por meio de abordagens mais racionais e estratégicas, como a hibridização molecular. Essa abordagem permite combinar diferentes fragmentos bioativos em uma única estrutura, ampliando o potencial terapêutico e otimizando propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas (Li et al., 2021). Derivados do ácido salicílico e chalconas são exemplos clássicos de esqueletos bioativos, com ampla aplicação em compostos com atividades antimicrobianas, anti-inflamatórias, antioxidantes e antitumorais (Rosheen; Sharma; Utreja, 2023a; Tiwari; Bendi; Bhathiwal, 2021).

As chalconas, precursoras de flavonoides, são tradicionalmente obtidas por reações de condensação do tipo Claisen-Schmidt, envolvendo a combinação de cetonas e aldeídos aromáticos. Essas moléculas exibem grande versatilidade estrutural, permitindo a introdução de diferentes grupos substituintes que influenciam sua reatividade e afinidade por alvos biológicos (Mellado et al., 2021). A inserção de um núcleo quinolínico nessa classe tem se mostrado uma estratégia eficaz para ampliar o espectro de ação biológica, bem como melhorar propriedades físico-químicas críticas, como lipofilicidade, solubilidade e estabilidade metabólica (Mezgebe; Melaku; Mulugeta, 2023).

Os derivados do ácido salicílico constituem uma classe de compostos de grande relevância na química medicinal, sendo historicamente associados a atividades anti-inflamatória, analgésica e antipirética (Pal et al., 2024). A versatilidade química do núcleo salicílico permite modificações estruturais por meio de reações como esterificações, halogenações e acilações, originando derivados com perfis farmacológicos distintos (Aminu et al., 2022a). Além disso, a formação de estruturas heterocíclicas a partir do ácido salicílico tem se mostrado uma abordagem eficiente na busca por compostos com perfil farmacocinético mais favorável, permitindo, por exemplo, melhorias em solubilidade, estabilidade metabólica e biodisponibilidade oral (Djurendić et al., 2014).

Além da síntese e caracterização físico-química, um passo essencial no desenvolvimento de medicamentos é a análise da sua segurança e perfil farmacocinético favorável. O avanço das ferramentas computacionais permitiu a

integração de abordagens *in silico* na avaliação precoce de candidatos bioativos. Tais metodologias envolvem previsões farmacocinéticas por meio de algoritmos de *machine learning*, como os utilizados por plataformas como SwissADME ou DeepPK (Daina; Michielin; Zoete, 2017; Myung; De Sá; Ascher, 2024). Essas ferramentas fornecem estimativas robustas de absorção, metabolismo, excreção, toxicidade (ADMET) e afinidade de ligação, otimizando a seleção de compostos promissores ainda em fase pré-clínica (Dulsat et al., 2023).

Diante da crescente demanda por novas entidades químicas que combinem eficácia terapêutica e perfil farmacocinético favorável, este trabalho propõe a síntese e caracterização de chalconas quinolínicas híbridas e derivados salicilatos bilactônicos como potenciais candidatos bioativos. A justificativa central reside na comprovada relevância biológica das quinolinas e dos salicilatos, aliada ao potencial de modulação das características farmacocinéticas por meio da hibridização estrutural.

O presente trabalho está estruturado em capítulos que apresentam, respectivamente, a fundamentação teórica sobre os núcleos bioativos estudados, os objetivos gerais e específicos, os procedimentos experimentais adotados, os resultados espectroscópicos e farmacocinéticos obtidos, seguidos de discussões comparativas com moléculas análogas e, por fim, as considerações finais com perspectivas futuras da linha de pesquisa.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

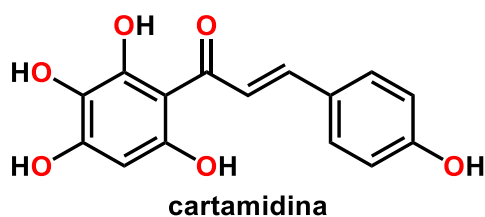
A química medicinal é um campo interdisciplinar voltado não apenas à descoberta, mas também à otimização de moléculas capazes de interagir seletivamente com alvos biológicos, modulando processos fisiológicos e patológicos com segurança e eficácia. Ao longo das últimas décadas, esse campo deixou de se apoiar exclusivamente em abordagens empíricas para incorporar estratégias cada vez mais racionais, que integram modelagem molecular, análise estrutural e predição de propriedades farmacocinéticas e toxicológicas. Contudo, tais avanços não substituíram as abordagens experimentais clássicas, mas passaram a coexistir e se complementar, resultando em um processo de desenvolvimento de fármacos mais eficiente, interdisciplinar e orientado por dados. (An et al., 2025).

Nesse cenário, a química orgânica sintética desempenha um papel central, fornecendo as ferramentas necessárias para a construção e modificação de estruturas moleculares complexas. A capacidade de desenvolver rotas sintéticas eficientes, seletivas e escaláveis permite não apenas o acesso a novos compostos bioativos, mas também a otimização de estruturas conhecidas por meio de variações sutis na estrutura química (Castellino et al., 2023).

A busca por novos ativos farmacológicos baseados em produtos naturais nos últimos anos, levou cientistas a explorarem as chalconas como moléculas de grande interesse devido a sua vasta diversidade estrutural e atividades farmacológicas relacionadas na literatura (Rai et al., 2021; Rudrapal et al., 2021a).

O primeiro registro de isolamento e estudo de atividade de chalconas foi feito por Shimokoriyama em 1962, quando isolou a cartamidina (Figura 1) de extratos vegetais, um pigmento amarelo encontrado em flores de *Carthamus tinctorius* L. (Bohm, 1975).

Figura 1 – Representação estrutural da cartamidina.

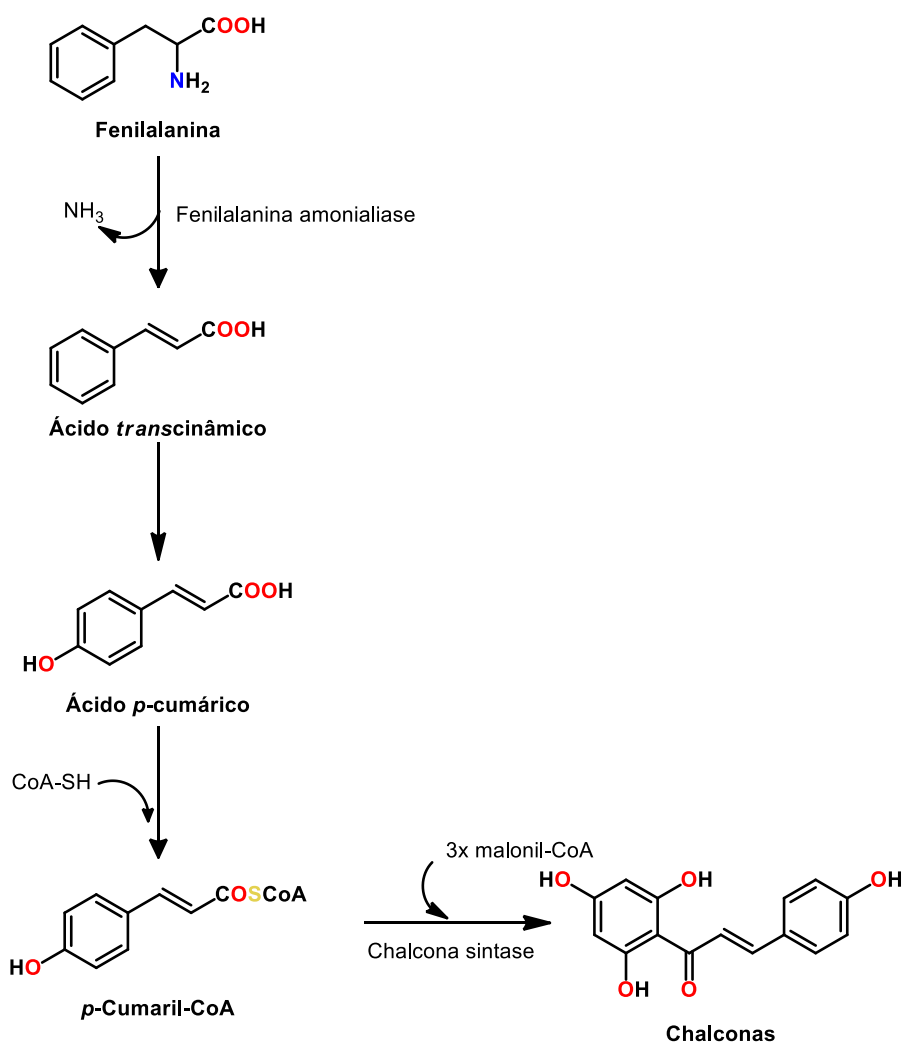


Fonte: elaborado pela própria autora.

Legenda: A cartamidina ((*E*)-3-(4-hidroxifenil)-1-(2,3,4,6-tetrahidroxifenil)prop-2-en-1-ona) foi isolada de extratos da espécie *Carthamus tinctorius* L., comumente conhecido como cártamo ou flores de açafrão.

Chalconas (1,3-diaril-2-propen-1-ona) podem ser consideradas flavonóides de cadeia aberta encontrados em diversos tipos de plantas, como frutas e vegetais. Estas moléculas pertencem ao grupo de compostos fenólicos biossintetizados a partir da fenilalanina (Figura 2), a classe mais abundante de compostos fenólicos secundários.

Figura 2 – Rota biossintética das chalconas a partir da fenilalanina.



Fonte: Adaptado de Taiz e Zeiger, 2004.

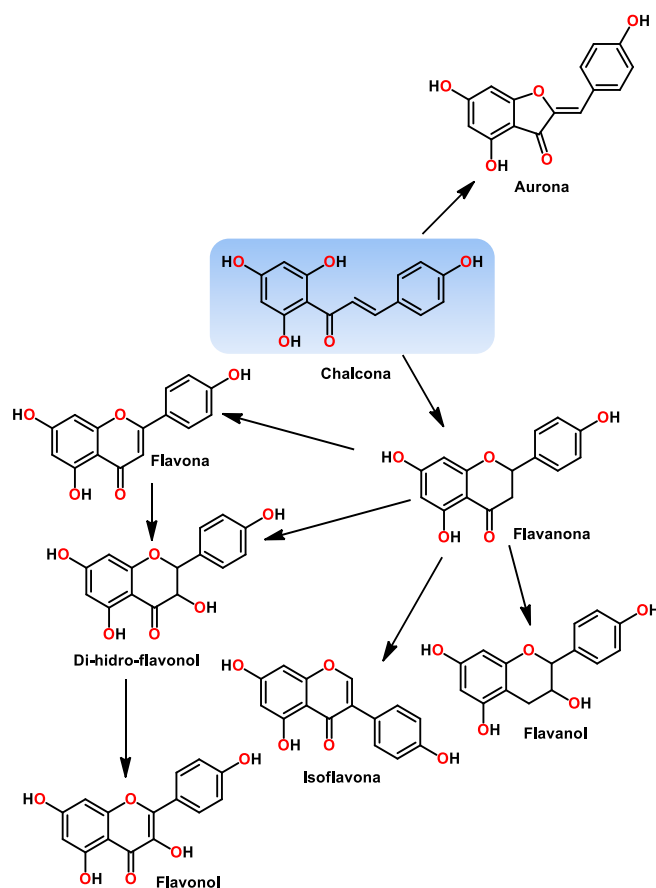
Legenda: Para a obtenção das chalconas a partir do aminoácido fenilalanina, é preciso haver a formação do intermediário *p*-Coumaril-CoA. Esse intermediário reage com três equivalentes do malonil-CoA para formar a trihidroxichalcona.

A rota se inicia por meio da eliminação de uma molécula de amônia, uma reação catalisada pela fenilalanina amonialiase, formando o ácido cinâmico, um fenilpropanóide caracterizado por conter um anel benzênico e uma cadeia lateral de três carbonos. Após uma série de reações enzimáticas, o ácido cinâmico é convertido em *p*-cumaril-CoA através da hidroxilação da posição para do anel aromático e da substituição do grupo hidroxila no grupo carboxílico alifático. (Taiz e Zeiger, 2004).

Outra enzima de importância na biossíntese de fenilpropanóides é a chalcona sintase, a primeira enzima do tipo III descoberta que caracteriza o início da rota dos flavonoides e isoflavonoides. Esta enzima é responsável por catalisar a reação do *p*-Cumaril-CoA com três equivalentes do malonil-CoA para formar a chalcona hidroxilada (Pandith et al., 2020).

A chalcona formada é um precursor biossintético de diversos produtos naturais da classe dos polifenóis como flavonoides, isoflavonas e flavonas, destacando a sua importância no metabolismo secundário das plantas (Rudrapal et al., 2021). O esquema biossintético de diversos derivados de chalconas é apresentado na Figura 3.

Figura 3 – Chalconas como precursoras biossintéticas de flavonoides em plantas.



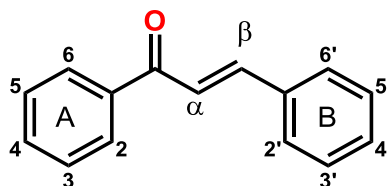
Fonte: Adaptado de Rudrapal *et al.*, 2021

Legenda: A chalcona atua como intermediário estrutural central na via biossintética dos flavonoides. Por meio de isomerizações e reações oxidativas ou redutivas, as chalconas originam diferentes subclasses de compostos fenólicos com ampla relevância ecológica, fisiológica e farmacológica.

Chalconas são estruturalmente identificadas por dois anéis aromáticos ligados por uma cadeia lateral de três carbonos, contendo uma carbonila no carbono e uma insaturação na posição alfa-beta (Figura 4). Os anéis aromáticos possibilitam substituições de diversos tipos, como grupos hidroxila, conforme observado na cartimidina, ilustrada na Figura 2, que apresentam grande influência nas suas características farmacocinéticas (Sherikar; Bhatia; Dhavale, 2020).

Acredita-se que esta estrutura singular e principalmente o seu sistema insaturado, tenha um grande impacto nas atividades biológicas relatadas na literatura. Uma vez que, removido este sistema, sua atividade deixa de ser observada (Wilhelm *et al.*, 2022).

Figura 4 – Representação estrutural da chalcona.



Fonte: elaborado pela própria autora.

Legenda: A chalcona ((2*E*)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona) é um composto α,β -insaturado caracterizado pela presença de um sistema conjugado formado por um grupo carbonila (ceto) em posição β em relação a uma dupla ligação carbono-carbono.

Diversas atividades biológicas já foram atribuídas às chalconas, tanto de origem natural quanto sintética, demonstrando seu amplo potencial farmacológico. Entre as principais ações descritas na literatura destacam-se as atividades antitumoral (Moreira et al., 2021), antibacteriana (Wang et al., 2023), antifúngica (Medina-Alarcón et al., 2020), antioxidante (Martins; Fonseca; Rebelo, 2021), antidepressiva (Ferreira et al., 2020), anti-inflamatória (Ferreira et al., 2023) e analgésica (Lakshminarayanan; Kannappan; Subburaju, 2020), evidenciando a versatilidade dessa classe de compostos no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.

Apesar de apresentarem uma grande variedade de atividades, as chalconas ainda carecem de mais estudos clínicos, uma vez que a maior parte dos trabalhos publicados se limitam à sua atividade *in vitro*. Os testes realizados em animais, apresentam uma limitação na sua eficácia, uma vez que a biodisponibilidade destes compostos *in vivo* é limitada devido ao seu rápido metabolismo (Sinha et al., 2021). Sendo este um importante gargalo a ser explorado em novos estudos, focados em otimizar características físico-químicas através de alterações estruturais que possibilitem sua evolução no processo de desenvolvimento de fármacos (Rudrapal et al., 2021).

Além dos desafios relacionados à complexidade estrutural e reatividade química das chalconas, sua obtenção a partir de fontes naturais é frequentemente limitada pela baixa concentração desses compostos nas plantas. Essa escassez natural dificulta os processos de extração e purificação, além de tornar sua disponibilidade dependente de fatores sazonais e das condições específicas de cultivo, como clima, solo e estágio de desenvolvimento da planta (Tong et al., 2021).

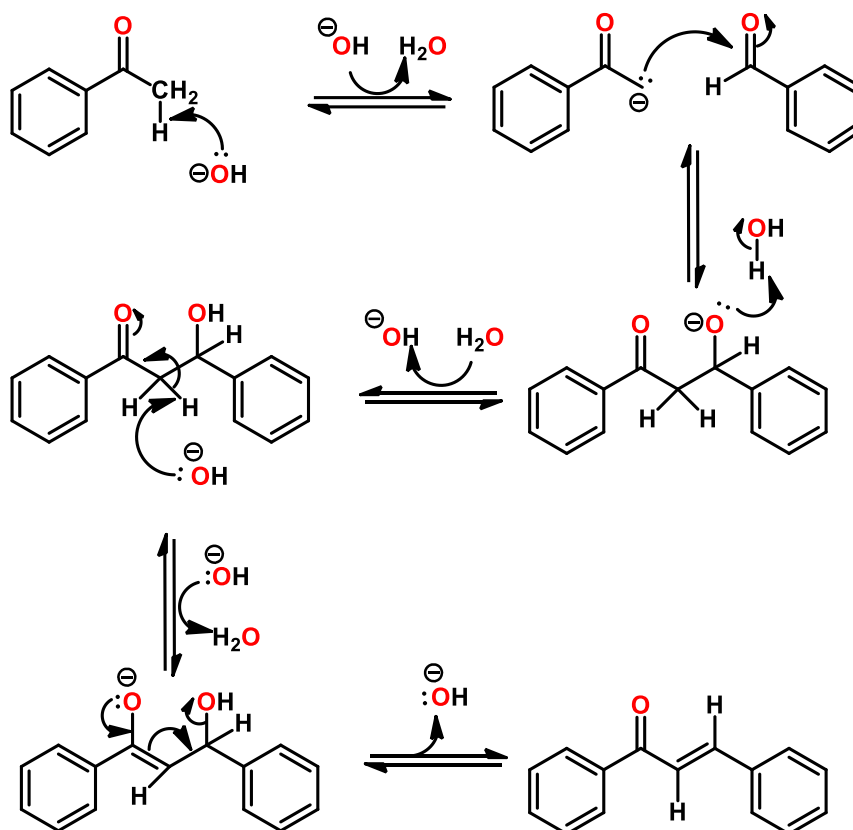
A sua estrutura relativamente simples, assim como a sua vasta gama de atividades biológicas relatadas, encorajou o desenvolvimento de diversas

metodologias para sua obtenção em laboratório. Dentre essas, a condensação aldólica do tipo Claisen-Schmidt permanece como a abordagem mais amplamente empregada, devido à sua eficiência, simplicidade operacional e elevado rendimento na formação do esqueleto α,β -insaturado característico desses compostos (Souza et al., 2024).

A reação entre dois aldeídos ou cetonas na presença de uma base ou ácido foi primeiro reportada por dois pesquisadores em 1881: R. L. Claisen e J. G. Schmidt, de forma independente. A primeira condensação aldólica que temos registro foi feita por Schmidt em meados de 1880 através da condensação do furfural (furan-2-carboxaldeído) com a acetona (propanona) com um catalisador básico. Desde então esta reação ficou conhecida como a condensação de Claisen-Schmidt e vem sendo altamente explorada na química orgânica para obtenção de chalconas e flavanonas, dentre outros compostos (Yadav; Wagh, 2020).

A condensação de Claisen-Schmidt clássica acontece através da reação de uma cetona com hidrogênios alfa e um aldeído em meio básico e consiste em algumas etapas já elucidadas. A primeira etapa consiste na desprotonação da cetona pela base (^-OH), formando um carbânion que, em seguida, ataca o carbono carbonílico do aldeído formando um intermediário tetraédrico (alcoóxido). A reação segue por meio da protonação do íon alcoóxido, gerando o produto da adição (aldol) e regenerando a base utilizada. Posteriormente, a base regenerada retira um dos hidrogênios ácidos do produto e forma outro íon enolato, que, por equilíbrio, elimina o grupo hidroxila, formando o núcleo da chalcona α,β insaturada. O mecanismo para esta reação pode ser observado na Figura 5.

Figura 5 - Representação esquemática do mecanismo da condensação de Claisen-Schmidt em meio básico.



Fonte: elaborado pela própria autora.

Legenda: A reação ocorre entre uma cetona e um aldeído, iniciando-se pela desprotonação da cetona pela base (OH^-), formando um íon enolato estabilizado por ressonância. Este íon ataca nucleofilicamente o carbono carbonílico do aldeído, originando um intermediário tetraédrico (alcoóxido), que, após protonação, gera o produto da adição aldólica. Em seguida, a base remove um próton do intermediário, promovendo a formação de um novo enolato, o qual sofre eliminação do grupo hidroxila via mecanismo de base conjugada unimolecular de eliminação (E1cB), resultando na formação da chalcona α,β -insaturada.

É relevante mencionar que diferentes metodologias sintéticas podem ser utilizadas para obtenção de chalconas em laboratório, a exemplo de: irradiação por microondas; ultrassom; reações de acoplamento com metais de transição como catalisadores (olefinação de Julia-Kocienski); reações catalíticas, como acoplamento de Heck, Sonogashira e Suzuki-Miyaura; entre outros (Rammohan et al., 2020).

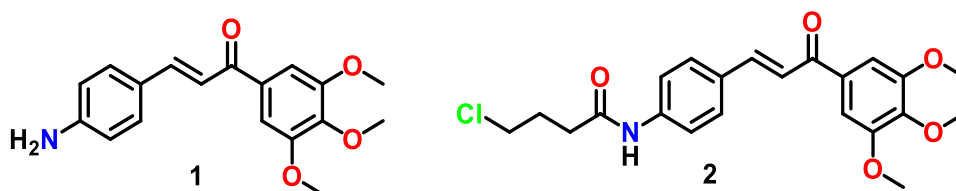
Além da síntese orgânica, a obtenção de chalconas por meio da engenharia genética de microrganismos já foi explorada como uma alternativa à extração vegetal. No entanto, essa abordagem ainda requer otimização, uma vez que os custos envolvidos na produção microbiana tendem a ser superiores aos da obtenção a partir

de plantas. Tal limitação decorre, em grande parte, da baixa produtividade do sistema heterólogo, frequentemente associada à ineficiência ou à limitada capacidade biossintética da via metabólica introduzida nos microrganismos hospedeiros (Tong et al., 2021)

O esqueleto das chalconas pode ser ainda utilizado como modelo para a síntese de novos fármacos de três formas principais: através da manipulação de um dos dois anéis aromáticos, a substituição em um dos anéis e ainda por hibridização, através da conjugação com outras estruturas farmacologicamente ativas (Ouyang et al., 2021).

Um exemplo interessante de modificação foi realizado por Lu e colaboradores (2020). O grupo sintetizou e testou uma série de chalconas e suas amidas derivadas, trazendo destaque para o derivado 2 (Figura 6) que foi testado em células MGC-803 (câncer gástrico). O estudo aponta que a molécula, derivada da chalcona 1, possui um maior efeito de inibição de formação de colônias e indução de apoptose nesta linhagem celular, além de uma seletividade 5 vezes maior quando comparada ao padrão fluorouracil.

Figura 6 – Chalcona com função amina (1) e sua amida derivada (2) sintetizadas como agentes antiproliferativos.

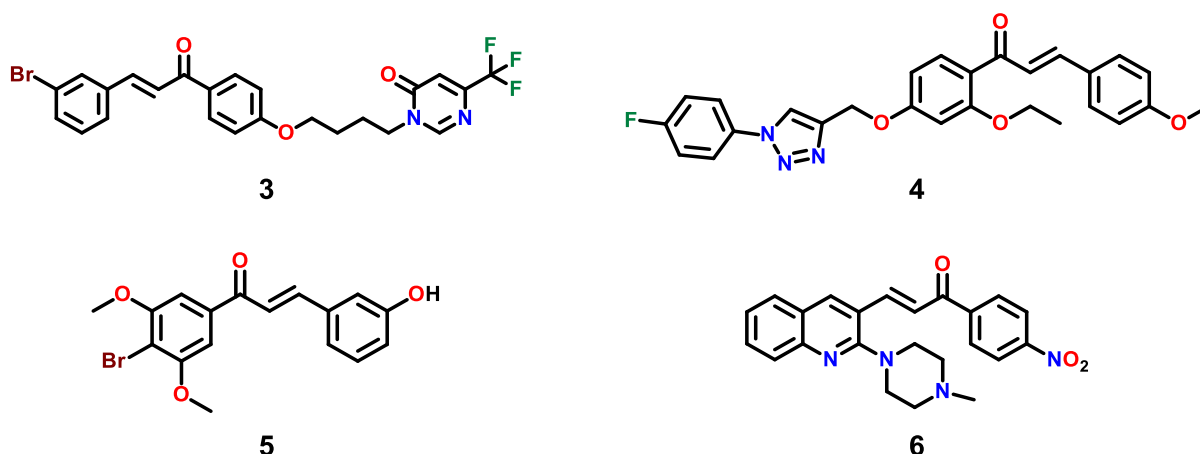


Fonte: LU et al., 2020.

Legenda: 1 – (E)-3-(4-aminofenil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona; 2 – (E)-4-cloro-N-(4-(3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-1-en-1-il)fenil)butanamida.

Essas reações permitem a introdução de uma ampla variedade de grupos funcionais e heterocíclicos, a exemplo de pirimidinas (Zhan et al., 2023), triazóis (Raghavender et al., 2020), halogênios (Tang et al., 2020) e quinolinas (Chai et al., 2023), ampliando significativamente o escopo estrutural e farmacológico de seus derivados (Figura 7). Entre essas possibilidades, as chalconas contendo o núcleo quinolínico destacam-se como uma classe promissora, por integrarem em uma única estrutura os potenciais bioativos característicos tanto das chalconas quanto dos sistemas quinolínicos (Mohamed; Abuo-Rahma, 2020).

Figura 7 – Chalconas híbridas bioativas com diferentes grupos funcionais.

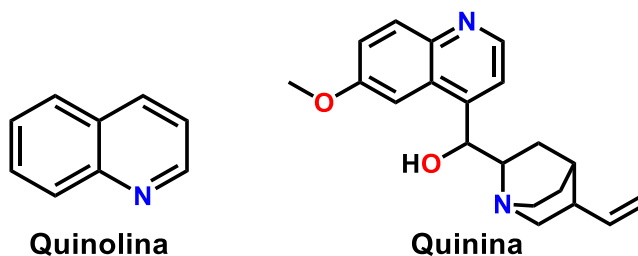


Fonte: elaborado pela própria autora.

Legenda: 3- Chalcona com grupo pirimidina e atividade antiviral relatada por Zhan et al. (2023); 4- Chalcona com grupo triazol e atividade antitumoral sintetizada por Raghavender et al. (2020); 5- Chalcona bromada relatada por Tang et al. (2020) com atividade antitumoral; 6- Chalcona quinolínica com atividade antifúngica relatada por Mohamed e Abuo-Rahma (2020).

As quinolinas pertencem à classe dos heterociclos aromáticos nitrogenados, amplamente estudadas devido às suas propriedades químicas e farmacológicas. Um exemplo clássico dessa classe é a quinina, um alcaloide natural isolado da casca da árvore *Cinchona L.*, cuja aplicação no tratamento da malária é documentada desde 1638. A quinina representa um marco histórico na terapêutica antimalárica e exemplifica o potencial bioativo dos compostos quinolínicos (Figura 8) (Oliveira; Szczerbowski, 2009).

Figura 8 – Representação estrutural dos heterociclos aromáticos quinolina e quinina.



Fonte: elaborado pela própria autora.

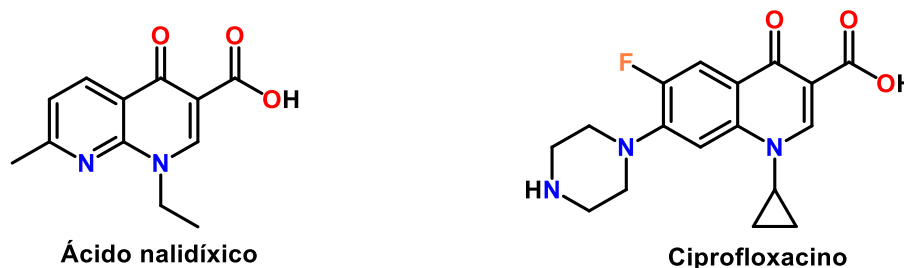
O núcleo da quinolina, também conhecida como benzo[p]piridina, é caracterizado por um anel benzênico fundido a uma piridina. Embora a quinolina

isoladamente apresente limitada atividade terapêutica, sua estrutura é amplamente empregada como base na construção de moléculas bioativas mais complexas. (Panchal; Vaghela, 2023).

O ácido nalidíxico (Figura 9), inicialmente obtido como produto secundário na síntese da cloroquina, chamou a atenção da comunidade científica por apresentar atividade antibacteriana moderada, o que motivou o registro de sua patente em 1962 para o tratamento de infecções urinárias. A partir desse composto precursor, sucessivas modificações estruturais deram origem a uma nova classe de agentes antimicrobianos, as quinolonas (Appelbaum; Hunter, 2000).

Entre os derivados mais expressivos dessa classe, destaca-se o ciprofloxacino (Figura 9), uma fluoroquinolona de segunda geração amplamente utilizada na clínica médica, cujo desenvolvimento consolidou a relevância das quinolonas na química medicinal moderna devido à sua elevada eficácia e excelente biodisponibilidade oral (Appelbaum; Hunter, 2000; Junkert et al., 2024).

Figura 9 – Quinolonas com atividade bactericida que atuam via inibição da síntese de DNA.

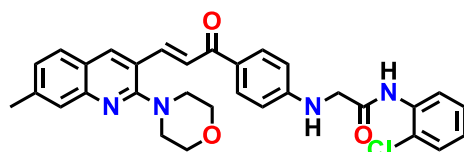


Fonte: elaborado pela própria autora.

Estudos recentes destacam que a conjugação de chalconas com quinolinas pode melhorar a afinidade e potência das moléculas, ao mesmo tempo em que reduz a resistência e os efeitos colaterais, tornando-as candidatas promissoras para o desenvolvimento de novos agentes anticancerígenos (Mohamed; Abuo-Rahma, 2020b). Além disso, essas estruturas híbridas demonstraram eficácia significativa contra diversas cepas bacterianas e fúngicas, reforçando seu potencial como agentes antimicrobianos (Dorababu, 2021).

Na Figura 10, são apresentadas algumas estruturas de chalconas quinolínicas que foram objeto de investigação em estudos anteriores, ilustrando a diversidade estrutural e o vasto potencial farmacológico desses compostos.

Figura 10 – Exemplos de chalconas quinolínicas com atividade biológica reportada.

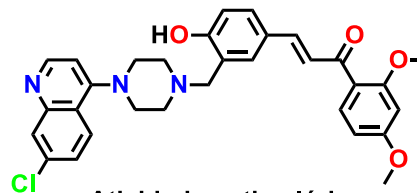


Atividade antibacteriana

Escherichia Coli

Composto 7: CIM = 0,015 mgmL⁻¹

Ampicilina tri-hidratada: CIM = 0,005 mgmL⁻¹

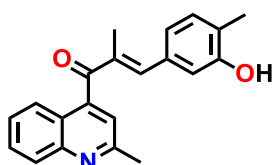


Atividade antimalária

Plasmodium falciparum

Composto 8: IC₅₀ = 0,3 µM

Cloroquina: IC₅₀ = 0,069 µM

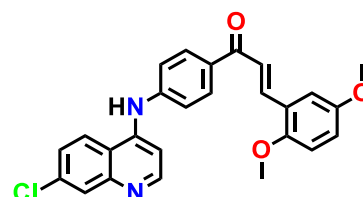


Atividade antiproliferativa

Leucemia humana (K562)

Composto 9: IC₅₀ = 0,009 µM

CA-4: IC₅₀ = 0,011 µM



Atividade antituberculosa

Mycobacterium tuberculosis

Composto 10: CIM = 3,12 µg/mL

Pirazinamida: CIM = 50 µg/mL

Fonte: elaborado pela própria autora.

Legenda: Chalconas quiolínicas com diversidade de atividades biológicas. Composto 7: (*E*)-N-(2-clorofenil)-2-((4-(3-(7-metil-2-morfolinoquinolin-3-il)acrilóil)fenil)amino)acetamida (Chikhalia; Patel; Vashi, 2008); Composto 8: (*E*)-3-(3-((4-(7-chloroquinolin-4-il)piperazin-1-il)metil)-4-hidroxfenil)-1-(2,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona sintetizado por Guantai et al. (2011); Composto 9: (*E*)-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)-2-metil-1-(2-metilquinolin-4-il)prop-2-en-1-ona (Li et al., 2019a); Composto 10: (*E*)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)amino)fenil)-3-(2,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona, sintetizado por Sharma et al. (2009).

O composto 7 (Figura 10) foi sintetizado por Chikhalia, Patel e Vashi em 2008 através de uma adição nucleofílica entre um cloreto de acila e uma arilamina com rendimento de 65% nesta reação. A chalcona quinolínica foi testada contra bactérias gram positivas e negativas, resultando em uma excelente inibição com uma concentração inibitória mínima (CIM) de 0,015 mg/mL⁻¹ para *Escherichia coli*, o principal agente infeccioso em infecções do trato urinário.

Guantai e colaboradores (2011) sintetizaram uma série de chalconas guiados pela predição *in silico* da sua atividade e propriedades físico-químicas. A hibridização das chalconas com quinolinas foi feita através de uma reação de Mitsunobu, uma reação de S_N2 em apenas uma etapa. Dentre as moléculas sintetizadas estava o composto 8 (Figura 10), um dos melhores candidatos elegidos pelo grupo contra as linhagens D10, Dd2 e W2 de *Plasmodium falciparum* com um IC₅₀ de 0.3-0.6 µM.

O composto 9 (Figura 10) foi desenhado por Li e colaboradores em 2019 através da substituição do anel A da chalcona por um anel quinolínico. Este, além de apresentar ótimos valores de inibição do crescimento de células K562 (leucemia mielóide humana), apresentou melhores características físico-químicas, como uma maior solubilidade em água (16 µg/mL) e um ótimo perfil de segurança, quando comparado ao padrão combretastatina A-4 (CA-4).

A substituição nucleofílica da 4,7 dicloroquinolina com 4-aminoacetofenona e posterior reação de Claisen-Schmidt foi a estratégia utilizada por Sharma e colaboradores (2009) para obtenção do composto 10 (Figura 10), entre outros derivados quinolínicos. Quando comparado à pirazimidina, o novo composto foi considerado promissor contra *Mycobacterium tuberculosis* nos testes *in vitro*.

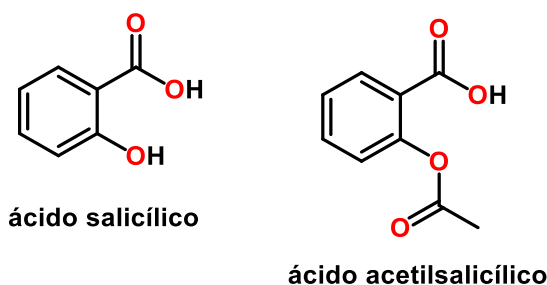
Diante do potencial terapêutico das chalconas quinolínicas, torna-se pertinente explorar outros núcleos com histórico farmacológico consolidado, como forma de expandir o escopo biológico dos compostos sintetizados. Entre esses núcleos, o ácido salicílico possui uma trajetória notável na química medicinal e permanece relevante como ponto de partida para o desenvolvimento de novos fármacos (Ruzmetov; Ibragimov, 2023).

O ácido salicílico (AS) é um composto fenólico amplamente distribuído no reino vegetal, atuando como fitormônio chave na regulação de diversos processos fisiológicos e de defesa. Seu papel é fundamental na ativação de respostas contra estresses bióticos, como infecções por patógenos, e abióticos, incluindo variações de temperatura, radiação e déficit hídrico. Além disso, influencia etapas cruciais do desenvolvimento vegetal, como a germinação de sementes, a floração e o crescimento radicular (Spoel; Dong, 2024).

O uso medicinal do ácido salicílico remonta a mais de quatro milênios, sendo registrado em civilizações antigas como a egípcia e a chinesa, que empregavam extratos vegetais da casca e folhas de salgueiro no tratamento de febres e dores. Contudo, foi apenas no século XIX que o ácido salicílico foi isolado em sua forma pura a partir da *Salix alba* L. por três pesquisadores, de maneira independente: Johann Andreas Buchner, Henri Leroux e Raffaele Piria. Posteriormente, em 1859, o químico Hermann Kolbe elucidou sua estrutura molecular (Figura 11) e realizou, com êxito, a primeira síntese laboratorial do ácido salicílico, marco que consolidou seu papel na história da química orgânica e abriu caminho para a produção em larga escala de derivados terapêuticos, como a aspirina (Jack, 1997).

A aspirina, ou ácido acetilsalicílico (Figura 11), é um dos derivados mais relevantes do AS, desenvolvido por um químico alemão Felix Hoffman, na indústria farmacêutica Bayer em 1899 e logo patenteada em 1900. Desenvolvida a partir da modificação do grupo hidroxila fenólica do ácido salicílico, sua estrutura confere maior tolerabilidade gástrica e melhor perfil farmacocinético. Além de seu reconhecido efeito anti-inflamatório, antipirético e analgésico, a aspirina tem sido amplamente estudada por seus efeitos antiplaquetários, sendo considerada fármaco de referência na prevenção de eventos cardiovasculares (Dos Santos Galvao et al., 2025; Kayser, 2024).

Figura 11 – Representação estrutural do hormônio vegetal ácido salicílico e seu derivado, ácido acetilsalicílico.

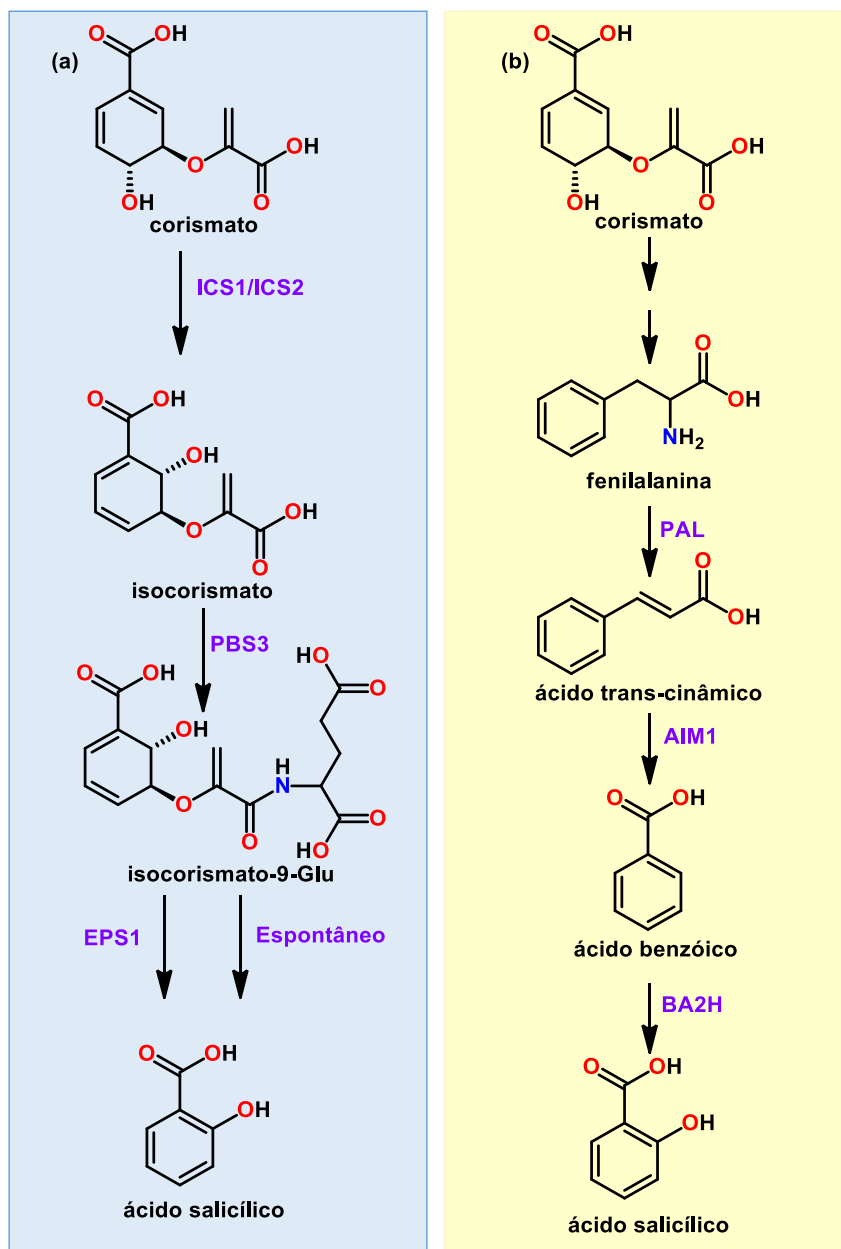


Fonte: elaborado pela própria autora.

Nas plantas, a biossíntese do ácido salicílico ocorre majoritariamente a partir do corismato, um intermediário chave da via do shikimato. Duas rotas metabólicas distintas são responsáveis por sua formação: a via da isocorismato sintase (ICS) e a via da fenilalanina amônia-liase (PAL). Na primeira, o corismato é convertido diretamente em isocorismato, que, por ação de enzimas específicas, é transformado em ácido salicílico. Na segunda rota, a fenilalanina é desaminada pela enzima PAL, originando o ácido trans-cinâmico, que sofre uma série de reações oxidativas até formar o ácido salicílico. A predominância de uma via sobre a outra pode variar conforme a espécie vegetal, o tipo de tecido e os estímulos bióticos ou abióticos envolvidos, refletindo a complexidade da regulação dessa importante molécula sinalizadora no metabolismo secundário das plantas (Peng et al., 2021; Tian et al.,

2025). Um resumo esquemático da biossíntese do AS pode ser observado na Figura 12.

Figura 12 – As duas rotas biossintéticas do ácido salicílico em plantas.



Fonte: Adaptado de Huang et al., 2020

Legenda: **(a)** Via da isocorismato sintase (ICS): O corismato é convertido em isocorismato (IC) pelas enzimas ICS1/ICS2 nos plastídeos e posteriormente transportado para o citosol. A enzima PBS3 (AVRPPHB suscetível 3) catalisa a conjugação do IC ao glutamato (Glu), formando IC-9-Glu, que se decompõe espontaneamente para gerar ácido salicílico. A proteína EPS1 (*Enhanced Pseudomonas Susceptibility 1*) pode acelerar essa conversão. **(b)** Via da fenilalanina amônia-liase (PAL): A fenilalanina é desaminada pela enzima PAL (fenilalanina amônia-liase), originando o ácido trans-cinâmico (t-CA), que é convertido em

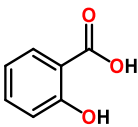
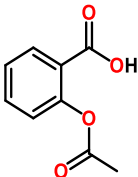
ácido benzóico (AB) por AIM1 (*Abnormal Inflorescence Meristem 1*). O AB, por sua vez, é hidroxilado na posição 2 por uma enzima ainda hipotética ácido benzóico 2-hidroxilase (BA2H), formando ácido salicílico.

Além de seu papel como molécula sinalizadora no metabolismo vegetal, o ácido salicílico destaca-se também como um importante precursor estrutural para a obtenção de uma variedade de derivados com aplicações terapêuticas em humanos. Modificações químicas em seus grupos funcionais, têm permitido o desenvolvimento de compostos com propriedades farmacológicas aprimoradas. Além do AAS, outras moléculas como a mesalazina, salicilamida e o metil salicilato compõem o grupo dos salicilatos. A seguir, serão discutidas as principais características estruturais, aplicações terapêuticas e estratégias de modificação química associadas aos derivados salicilados (Rosheen; Sharma; Utreja, 2023a).

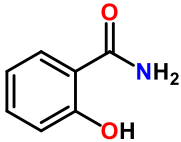
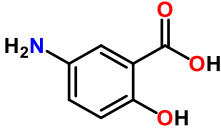
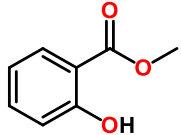
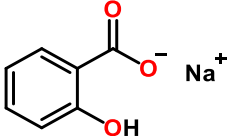
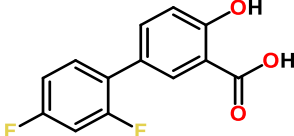
A salicilamida (Quadro 1) é uma amida do ácido salicílico com atividade analgésica e antipirética (Ichniowski; Hueper, 1946). A substituição do grupo carboxílico por uma função amida promove uma ligeira modificação na polaridade e reatividade da molécula, resultando em menor irritação gástrica quando comparada ao ácido salicílico livre. Embora sua potência seja inferior à do AAS, a salicilamida representa um exemplo de modificação estrutural que visa melhorar a tolerabilidade sem comprometer completamente a atividade biológica (Babhair; Al-Badr; Aboul-Enein, 1984).

Quadro 1 – Derivados do Ácido Salicílico: Estruturas, Usos Medicinais e Propriedades Farmacológicas

(continua)

Derivado Salicilato	Estrutura Química	Principais Aplicações	Referência bibliográfica
Ácido Salicílico		Uso tópico (acne, psoríase), cosméticos	Spoel; Dong, 2024
Ácido Acetilsalicílico (AAS – Aspirina)		Analgésico, antipirético, anti-inflamatório, antiplaquetário	Kayser, 2024

(conclusão)

Derivado Salicilato	Estrutura Química	Principais Aplicações	Referência bibliográfica
Salicilamida		Analgésico e antitérmico	Ichniowski; Hueper, 1946
Mesalazina (5-ASA)		Tratamento de doenças inflamatórias intestinais (RCU, Crohn)	Sutaria; Mok, 2023
Metil salicilato		Uso tópico (cremes analgésicos, pomadas)	Versteeg et al., 2024
Salicilato de sódio		Resultado da biotransformação do AAS (uso histórico)	Amann; Peskar, 2002
Diflunisal		Anti-inflamatório potente	Maria Pacifici, 2024

Fonte: elaborado pela própria autora.

Nota: RCU = Retocolite ulcerativa.

A mesalazina, ou ácido 5-aminossalicílico (5-ASA – Quadro 1), é um derivado do ácido salicílico amplamente utilizado no tratamento de doenças inflamatórias intestinais, como retocolite ulcerativa e Doença de Crohn, permanecendo como terapia de primeira linha mesmo após décadas de uso clínico. Disponível em formulações orais, tópicas e de liberação controlada, sua ação é predominantemente local no trato gastrointestinal, onde exerce efeito anti-inflamatório por meio da inibição da enzima lipoxigenase, interferindo na via do ácido araquidônico (Gajendran et al., 2019; Sutaria; Mok, 2023). Estruturalmente, o 5-ASA distingue-se do ácido salicílico pela introdução de um grupo amino na posição 5 do anel aromático, modificação responsável por sua seletividade de ação e melhor tolerabilidade em terapias prolongadas (Gorzkiwicz et al., 2023).

Outro derivado natural do ácido salicílico encontrado em plantas é o metil salicilato (Quadro 1), o éster metílico do ácido salicílico. Trata-se de um composto

orgânico volátil, incolor e com odor característico adocicado, inicialmente isolado em 1843 a partir de espécies do gênero *Gaultheria* L. (Gondor et al., 2022). Embora seu papel biológico no metabolismo vegetal ainda não esteja completamente elucidado, acredita-se que atue como molécula sinalizadora volátil envolvida em respostas de defesa e comunicação entre plantas (Rosheen; Sharma; Utreja, 2023c). Na química medicinal, o metil salicilato é amplamente empregado em formulações tópicas devido ao seu efeito analgésico local, promovendo alívio sintomático de dores musculares e articulares por meio de ação rubefaciente e aumento do fluxo sanguíneo superficial (Versteeg et al., 2024).

A biotransformação do AAS no organismo resulta na formação do salicilato (Quadro 1), seu principal metabólito ativo, que mantém atividade anti-inflamatória comparável à da molécula original. O salicilato foi amplamente utilizado no tratamento de doenças reumáticas desde o final do século XIX, sendo considerado um dos primeiros agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) de uso clínico. No entanto, apesar de sua longa história terapêutica, o mecanismo de ação exato do salicilato ainda não está completamente esclarecido (Amann; Peskar, 2002).

O diflunisal (Quadro 1) é um derivado fluorado do ácido salicílico que se destaca por sua elevada capacidade de inibição da enzima ciclooxigenase (COX), conferindo-lhe um efeito anti-inflamatório potente. Diferentemente do AS, o diflunisal não exerce atividade antipirética significativa, uma limitação atribuída à sua baixa permeabilidade através da barreira hematoencefálica. Clinicamente, tem sido utilizado como analgésico no tratamento da osteoartrite e de lesões musculoesqueléticas. Uma vantagem farmacocinética do diflunisal é sua meia-vida plasmática prolongada em comparação ao ácido acetilsalicílico, o que permite um regime de administração menos frequente e mais conveniente para o paciente (Maria Pacifici, 2024).

A diversidade estrutural dos derivados do ácido salicílico está intrinsecamente relacionada às modificações em seus grupos funcionais, que afetam diretamente propriedades como biodisponibilidade, seletividade e toxicidade. No entanto, a atividade biológica isolada não garante a eficácia clínica, pois as características farmacocinéticas, como absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME), são determinantes para o sucesso terapêutico. Por isso, a compreensão e a avaliação precoce desses parâmetros são etapas essenciais no desenvolvimento racional de fármacos, especialmente nas fases iniciais da pesquisa (Pantaleão et al., 2022).

Após anos de desenvolvimento de medicamentos, foram propostas diversas regras a fim de prever a probabilidade de um composto ser um bom candidato a medicamentos, sendo uma delas a regra de Lipinski, também conhecida como a “Regra dos Cinco”. Essa regra, fundamentada em análises experimentais e previsões computacionais, permite estimar propriedades como a solubilidade em água e lipídios, permeabilidade através de membranas e o potencial farmacológico de um composto, sendo, portanto, uma ferramenta muito útil no desenvolvimento de fármacos de administração oral nos últimos vinte anos (Roskoski, 2023).

O critério da regra de Lipinski indica que um candidato é considerado ideal para a biodisponibilidade oral quando o log do coeficiente de partição (P) é menor que 5, existem menos de 5 doadores de ligações de hidrogênio, há menos de 10 aceptores de ligação de hidrogênio e quando a sua massa molecular não ultrapassa 500 daltons. Contudo, a regra isolada não é suficiente para o descarte de moléculas em potencial, uma vez que diversos medicamentos aprovados pelo FDA (*Federal Drug Administration*) infringem algumas destas regras (Lohit et al., 2023).

Parâmetros como depuração, volume de distribuição, tempo de meia vida e inibição de enzimas do citocromo P450 são essenciais para avaliar a farmacocinética de um composto e validar sua atividade biológica. Entretanto, estes ensaios *in vitro* e *in vivo* demandam diversos testes experimentais que são custosos e demorados, limitando o teste de novas substâncias (Chen et al., 2021).

Estudos da farmacocinética de chalconas, como o realizado por Sinha et al. (2021) em modelo animal, demonstraram que esses compostos apresentam baixa biodisponibilidade oral, metabolismo acelerado e limitada distribuição tecidual, fatores que comprometem significativamente sua eficácia terapêutica, como observado na avaliação antimalárica. Esses achados evidenciam que, apesar do amplo potencial bioativo das chalconas, seu perfil farmacocinético desfavorável representa um entrave crítico para o avanço desses compostos como candidatos clínicos.

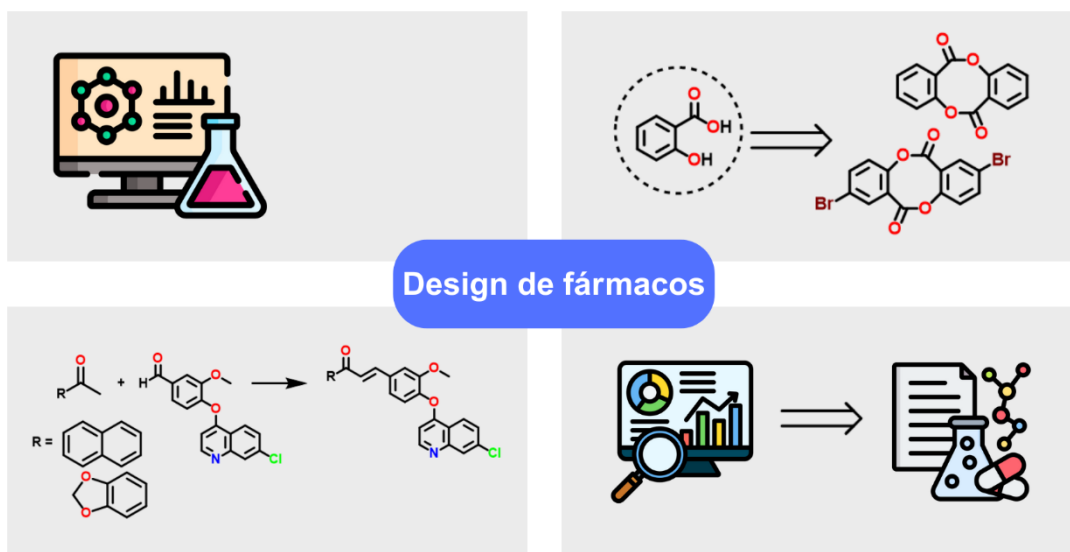
Diante disso, torna-se essencial adotar abordagens racionais que visem não apenas a modificação estrutural, mas também a previsão precoce de parâmetros farmacocinéticos, com o objetivo de otimizar suas propriedades biofarmacêuticas (Wei et al., 2022). Nesse cenário, ferramentas computacionais *in silico* surgem como aliadas estratégicas, permitindo a triagem de propriedades ADME de forma eficiente, econômica e acelerada, reduzindo a dependência de estudos *in vivo* nas etapas iniciais do desenvolvimento de fármacos (Daina; Michielin; Zoete, 2017).

A disponibilidade de plataformas computacionais acessíveis, incluindo servidores gratuitos e de código aberto, tem democratizado o uso dessas ferramentas, tornando-as parte integrante da etapa inicial de desenvolvimento de fármacos. Com algoritmos cada vez mais robustos e precisos, essas abordagens têm se mostrado promissoras para orientar o desenho racional de moléculas com perfil farmacocinético otimizado, reduzindo a necessidade de triagens empíricas, o custo experimental e o tempo necessário para a identificação de candidatos bioativos com maior potencial terapêutico (Obrezanova, 2023).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Desenhar, sintetizar e avaliar *in silico* o perfil farmacocinético de chalconas quinolínicas e derivados heterocíclicos inéditos do ácido salicílico, com foco na identificação de candidatos promissores ao desenvolvimento de fármacos.



3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar duas chalconas contendo o núcleo quinolínico, empregando reações de condensação do tipo Claisen-Schmidt e substituição nucleofílica aromática em meio básico.
- Obter derivados inéditos do ácido salicílico através da dimerização e adição eletrofílica do bromo.
- Caracterizar estruturalmente os compostos obtidos por meio de técnicas espectroscópicas de RMN de ¹H e ¹³C
- Avaliar os perfis farmacocinéticos preditivos dos compostos sintetizados, utilizando a plataforma Deep-PK, com foco na estimativa de parâmetros de absorção intestinal, permeabilidade, metabolismo hepático, excreção renal e toxicidade sistêmica.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Local da pesquisa

A pesquisa foi realizada no Laboratório de Síntese Orgânica, da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), coordenado pelo Prof. Dr. Luis Cezar Rodrigues. Os experimentos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram realizados no Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análises – UFPB.

4.2 Insumos experimentais e equipamentos analíticos

Os reagentes e solventes utilizados nos experimentos foram de grau analítico, sem purificação prévia, enquanto as soluções aquosas foram feitas utilizando água destilada. Os reagentes utilizados foram fornecidos pela Sigma-Aldrich (Estados Unidos) e os solventes orgânicos utilizados foram obtidos na Dinâmica (Brasil).

O agitador magnético com aquecimento utilizado para as reações foi obtido da Fisatom modelo 752A. O monitoramento das reações foi realizado com placas de sílica (60G UV254) compradas da Sigma-Aldrich (Estados Unidos) e a lâmpada ultravioleta da marca OSRAM PURITEC (HNS 6W G5) de comprimento de onda de 254 nm.

Para a concentração das soluções orgânicas foi utilizado o Rotavapor® R-100 da marca Büchi e para secagem dos produtos sólidos, utilizou-se dessecador em vidro com saída à vácuo e sílica gel azul 4-8mm.

4.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram registrados em espectrômetros marca Bruker, modelo Ascend 400, operando a 400 MHz (RMN ^1H) e 100 MHz (RMN ^{13}C) e Varian modelo VNMR500 operando a 500 MHz (RMN ^1H) e 125 MHz (RMN ^{13}C). Os solventes utilizados na dissolução das amostras foram clorofórmio (CDCl_3) e DMSO deuterados (dimetilsulfóxido- d_6).

Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em hertz (Hz). As multiplicidades dos sinais em RMN ^1H foram indicadas segundo a convenção: **s** (singlete), **sl** (singlete largo), **d** (dublete), **dd** (duplo dublete), **ddd** (duplo-duplo dublete), **t** (triplete), **tl** (triplete largo), **ddt** (duplo-duplo triplete), **q** (quarteto), **dq** (duplo quarteto) e **m** (multiplete).

Os espectros obtidos foram analisados através do software MestReNova versão teste (MestreLab Research S.L.) e as estruturas químicas dos produtos e suas reações foram desenhadas no software ChemDraw Ultra 12.0.2 versão teste (CambridgeSoft Corporation).

A caracterização estrutural dos compostos foi realizada com base na interpretação detalhada dos dados espectroscópicos obtidos, permitindo a confirmação das estruturas propostas. Para maior aprofundamento e consulta dos espectros na íntegra, os espectros completos podem ser consultados nos apêndices deste documento.

4.4 Planejamento e Execução Sintética

O planejamento sintético dos compostos-alvo foi fundamentado em estratégias de hibridização molecular, com foco na conjugação de farmacóforos validados, como as chalconas e as quinolinas, visando a potencialização das propriedades bioativas de seus derivados.

As reações foram selecionadas com base na compatibilidade funcional dos intermediários, na estabilidade dos grupos substituintes e na viabilidade reacional sob condições experimentais controladas. Os esquemas sintéticos foram elaborados de forma a maximizar o rendimento global e minimizar etapas de purificação, assegurando a obtenção de produtos com alto grau de pureza com foco na eficiência e reprodutibilidade das reações.

4.4.3 Monitoramento das reações

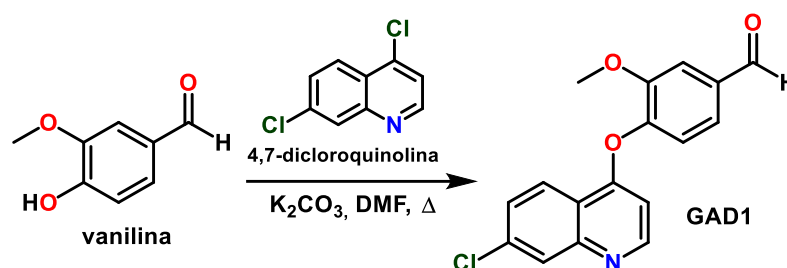
As reações de síntese dos compostos foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCDA), com análises realizadas periodicamente. As placas de sílica foram visualizadas em luz UV ou com revelador químico adequado, quando necessário.

O processo reacional foi considerado completo e, conseqüentemente, interrompido quando não foram mais observadas alterações no perfil cromatográfico em relação ao monitoramento anterior ou quando observado o consumo completo de um dos reagentes.

4.4.4 Síntese do aldeído quinolínico (GAD1)

O aldeído quinolínico (GAD1) foi obtido a partir da vanilina, através de uma rota sintética adaptada do procedimento descrito por Montoya et al (2014), conforme ilustrado na Figura 13.

Figura 13 - Rota sintética para o aldeído quinolínico (GAD1) a partir da vanilina.



Fonte: elaborado pela própria autora.

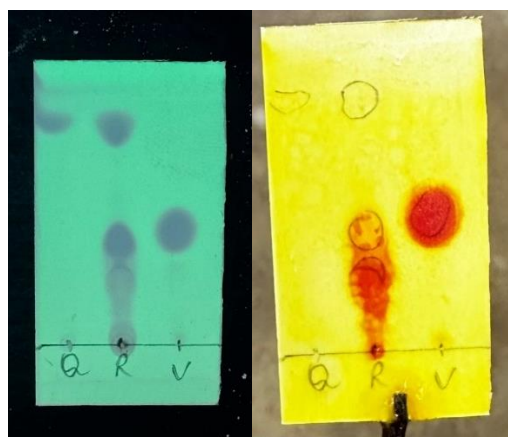
Legenda: A reação foi mantida sob refluxo em banho de óleo por 48 horas.

K_2CO_3 = carbonato de potássio, DMF= *N,N*-dimetilformamida

No tubo de reação, foi adicionado a vanilina (3,75 mmol), 4,7dicloroquinolina (2,5 mmol), carbonato de potássio (K_2CO_3 , 7,2 mmol) e 20 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF). A reação foi conduzida sob refluxo por um período de 48 horas em um tubo de vidro, utilizando um banho de óleo, e foi monitorada por CCDA.

Na placa à direita (Figura 14), podemos observar a sílica revelada com uma solução de 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNP), utilizada para detecção de aldeídos e cetonas nas reações. A coloração vermelha/alaranjada indica a presença de um aldeído ou cetona na placa com fator de retenção (R_f) diferente dos reagentes empregados, sugerindo a formação do produto.

Figura 14 – Cromatografia em Camada Delgada Analítica da reação de obtenção do aldeído quinolínico GAD1.

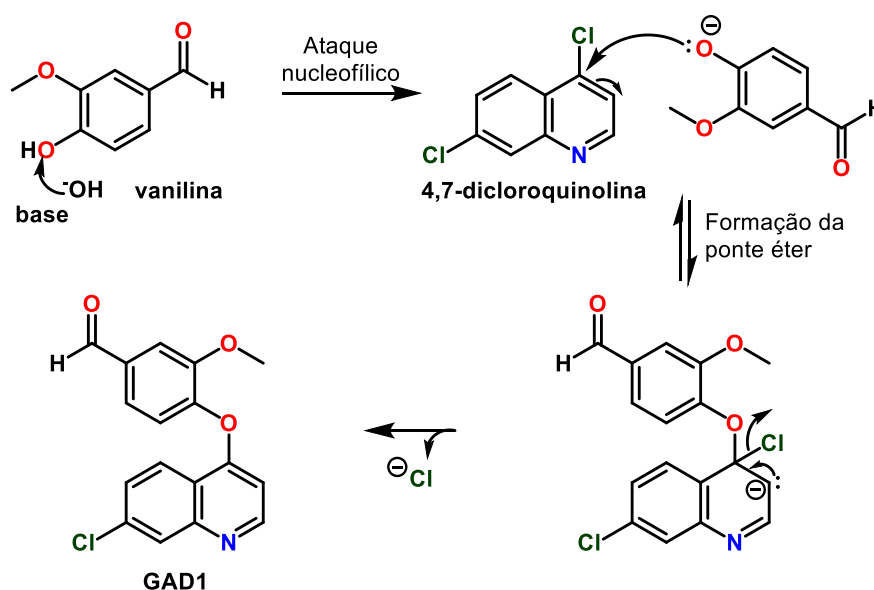


Fonte: elaborado pela própria autora.

Legenda: Visualização sob luz ultravioleta à direita e após aplicação da solução reveladora DNP (2,4-dinitrofenilhidrazina) à esquerda. Q= 4,7dicloroquinolina; R= reação (sobrenadante); V= vanilina.

A reação ocorre por meio de uma substituição nucleofílica aromática entre a 4,7-dicloroquinolina e a vanilina, resultando na formação de um éter arílico. A vanilina atua como nucleófilo e se liga seletivamente à posição 4 da quinolina. Esta posição é particularmente suscetível à substituição por nucleófilos devido ao efeito de ativação exercido pelo nitrogênio no anel (Elderfield et al., 1946). O mecanismo de reação está ilustrado na Figura 15.

Figura 15 – Mecanismo proposto da substituição nucleofílica aromática da 4,7dicloroquinolina com vanilina em meio básico.



Fonte: elaborado pela própria autora.

Legenda: Nesta reação, a vanilina atua como um nucleófilo atacando o anel aromático da 4,7dicloroquinolina, resultando na substituição do grupo de saída (cloro).

Após o consumo completo dos reagentes, confirmado por cromatografia em camada delgada (CCDA), a mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados 50 mL de água destilada gelada (4 °C) com o objetivo de induzir a precipitação do produto. O sólido formado foi isolado por filtração a vácuo utilizando funil de Büchner (Figura 16) e posteriormente seco em dessecador sob vácuo. O produto obtido foi então pesado e encaminhado para caracterização estrutural por espectroscopia de RMN.

Figura 16 – Filtração a Vácuo do Produto da Reação do Aldeído Quinolínico (GAD1)

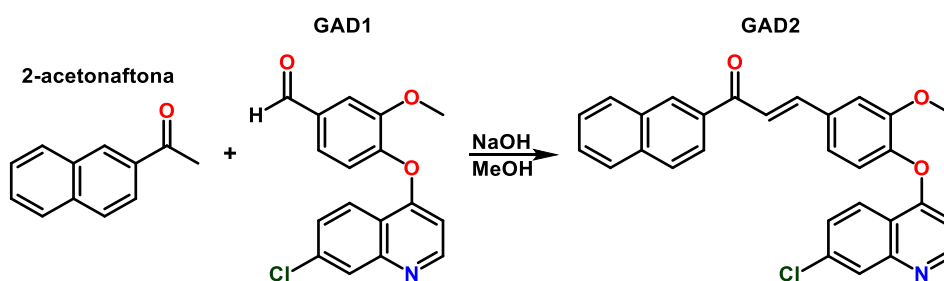


Fonte: elaborado pela própria autora.

4.4.5 Síntese da (*E*)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona (GAD2)

Em um erlenmeyer foram adicionados 0,8 mmols (137 mg) da 2-acetonaftona e 1,18 mmols (370 mg) do 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenzaldeído, juntamente com 0,8 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio (NaOH 20%) e 30 mL de metanol (Figura 17). A reação foi mantida à temperatura ambiente por 24 horas sob agitação magnética, momento em que foi observada a precipitação de um sólido amarelo.

Figura 17 – Rota sintética da (*E*)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona (GAD2) a partir da 2-acetonaftona.



Fonte: elaborado pela própria autora.

Legenda: GAD1= 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenzaldeído.

Com o consumo completo da acetofenona, confirmado por cromatografia, a mistura reacional foi resfriada a 4 °C com o objetivo de favorecer a precipitação do produto (Figura 18). O sólido formado foi isolado por filtração a vácuo em funil de

Büchner, seco em dessecador sob pressão reduzida para remover a umidade e, em seguida, pesado e destinado às análises posteriores de caracterização.

Figura 18 – Reação da (*E*)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona após 24 horas.

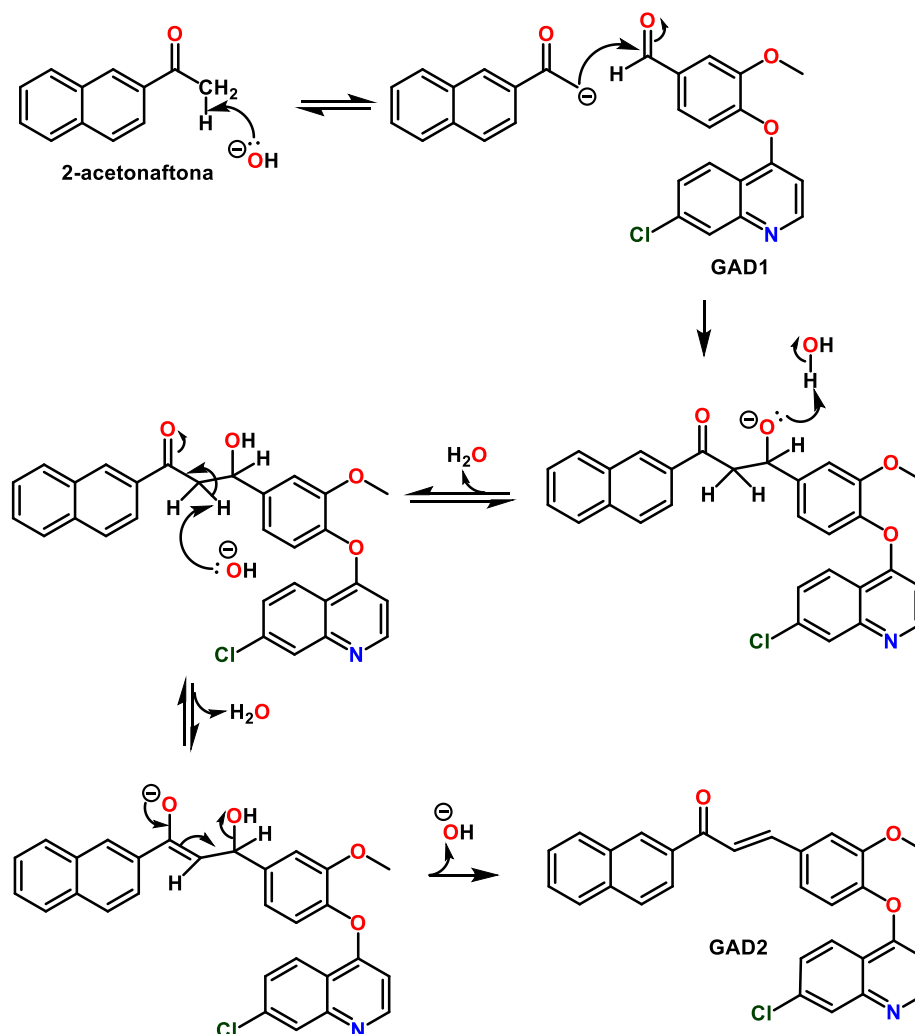


Fonte: elaborado pela própria autora.

Nota: Observa-se a formação de precipitado a partir de 1 hora de reação.

O mecanismo da condensação de Claisen–Schmidt, responsável pela formação da chalcona nessa etapa, encontra-se representado na Figura 19. A ilustração detalha as principais etapas do processo, desde a formação do enolato até a eliminação da hidroxila e geração da estrutura α,β -insaturada característica da chalcona.

Figura 19 – Mecanismo da condensação de Claisen-Schmidt em meio básico aquoso para a síntese da GAD2.



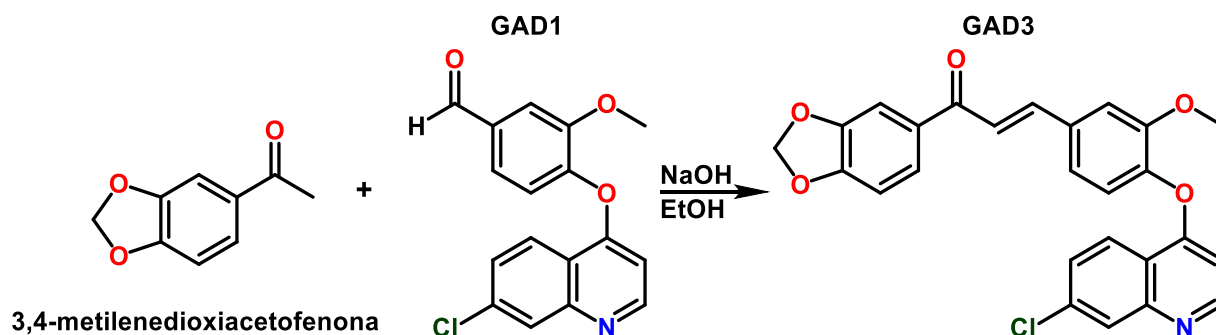
Fonte: elaborado pela própria autora.

Legenda: A condensação de Claisen-Schmidt em meio básico se inicia com a desprotonação do carbono alfa da acetofenona pelo íon hidróxido, formando o enolato. Este, por sua vez, segue com o ataque nucleofílico ao carbono carbonílico do aldeído, gerando o intermediário aldol que por fim é desidratado, culminando na formação da chalcona GAD2.

4.4.6 Síntese da (E)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (GAD3)

Em um erlenmeyer foram adicionados 0,35 mmols (57 mg) da 3,4-metilenedioxiacetofenona e 0,53 mmols (370 mg) do aldeído GAD1, assim como 1 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio (NaOH 20%) e 20 mL de etanol (Figura 20).

Figura 20 – Rota sintética da (*E*)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (GAD3).



Fonte: elaborado pela própria autora.

Legenda: GAD1= 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenzaldeído.

A reação foi conduzida à temperatura ambiente sob agitação magnética constante. Após 1 hora, observou-se a formação de um precipitado sólido de coloração pálida, indicando o progresso da reação (Figura 21). O consumo total dos reagentes foi confirmado por CCDA após 24 horas. Em seguida, foram adicionados 20 mL de água destilada resfriada (4 °C) para promover a completa precipitação do produto. O sólido amarelo resultante foi isolado do sobrenadante por filtração a vácuo em funil de Büchner e submetido à secagem em dessecador sob pressão reduzida por 24 horas, a fim de eliminar a umidade residual.

Figura 21 – Formação do precipitado da chalcona GAD3 durante a síntese, evidenciada pela suspensão de um sólido amarelo no erlenmeyer.



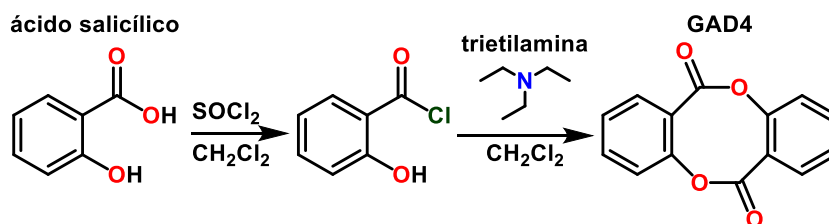
Fonte: elaborado pela própria autora.

O mecanismo desta reação é muito similar ao da reação de obtenção da chalcona GAD2, ilustrada na Figura 19. A reação ocorre entre uma cetona aromática com hidrogênios α ácidos e um aldeído aromático, na presença de hidróxido de sódio (NaOH). O processo envolve a formação de um ânion enolato, ataque nucleofílico ao carbono eletrofílico do aldeído, e subsequente desidratação da β -hidroxicetona intermediária, resultando na formação do sistema α,β -insaturado característico das chalconas.

4.4.7 Síntese da dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona (GAD4)

A síntese do composto GAD4 (Figura 22) foi iniciada com a preparação do cloreto do ácido salicílico utilizando 1,5 mmol do ácido salicílico que foi solubilizado em diclorometano (12 ml/mmol) juntamente com duas gotas do catalisador dimetilformamida (DMF). À mistura reacional, foi adicionado cloreto de tionila (SOCl_2 -1,8 mmol) gota a gota sob banho de gelo. Em seguida, a reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por um período de 24 horas e então a solução compreendida no reator foi evaporada a fim de remover o diclorometano e o SOCl_2 restantes, o cloreto de ácido recém obtido foi prontamente utilizado na etapa de síntese seguinte.

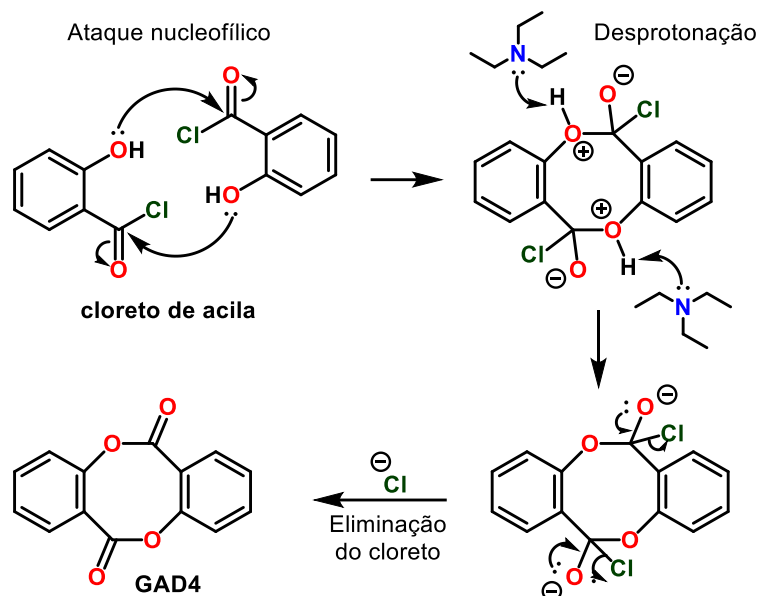
Figura 22 – Esquema de síntese da Dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona (GAD4) a partir do ácido salicílico.



Fonte: elaborado pela própria autora.

Na segunda etapa, em um béquer contendo trietilamina (1,8 mmol) em banho de gelo, foi gotejada uma solução composta por diclorometano e o cloreto de ácido salicílico obtido na etapa anterior. Após a adição lenta da solução de cloreto de ácido, a suspensão em trietilamina foi refluxada durante a noite para promover a auto condensação entre duas moléculas de cloreto para gerar um bis-éster cíclico. A reação foi mantida sob refluxo até que o material de partida fosse completamente consumido. O mecanismo reacional desta segunda etapa está ilustrado na Figura 23.

Figura 23 – Mecanismo proposto para a obtenção do derivado GAD4 catalisado por trietilamina.



Fonte: elaborado pela própria autora.

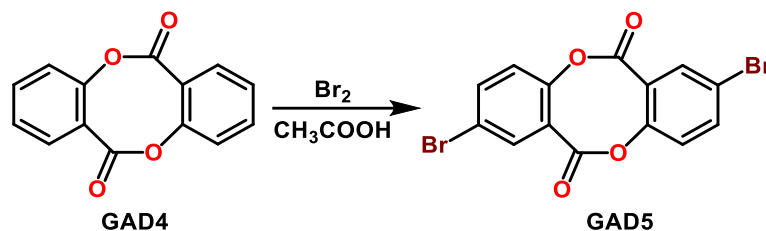
Legenda: A reação ocorre entre duas moléculas de cloreto de ácido salicílico, em que o grupo hidroxila fenólico de uma das moléculas atua como nucleófilo, atacando o carbono eletrofílico do grupo acila da outra. A formação do intermediário tetraédrico é seguida pela eliminação de íon cloreto (Cl^-), resultando em uma ligação éster entre as unidades salicílicas.

O produto obtido logo foi extraído da mistura reacional através da extração líquido-líquido com acetato de etila, diclorometano e metanol em água destilada, nesta ordem. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com ácido clorídrico diluído e solução de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas em rotaevaporador para obter um precipitado bege, solúvel em DMSO.

4.4.8 Síntese da 2,8-dibromodibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona (GAD5)

Para a obtenção da GAD5 (Figura 24) foram pesados 500 mg do derivado GAD4 e este foi solubilizado em 50 mL de uma solução de bromo em ácido acético glacial (10% p/v). A mistura reacional foi submetida a agitação magnética por um período de 24 horas, quando foi possível observar o consumo total do reagente. Ao fim da reação, foi possível observar um precipitado no fundo do reator.

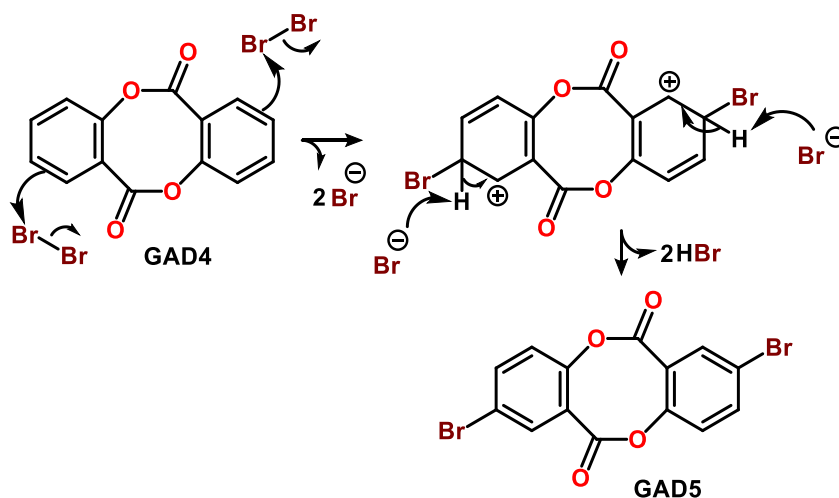
Figura 24 – Esquema de síntese da 2,8-dibromodibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona (GAD5).



Fonte: elaborado pela própria autora.

O sólido obtido foi isolado por filtração a vácuo, lavado com água destilada para remoção de impurezas solúveis e posteriormente seco em dessecador sob vácuo. O material seco foi, então, encaminhado para análise espectroscópica visando sua caracterização estrutural. O mecanismo proposto para a obtenção do GAD5 é exemplificado na Figura 25.

Figura 25 – Representação esquemática do mecanismo de substituição eletrofílica aromática (SEAr) envolvido na síntese do GAD5.



Fonte: Adaptado de Solomons; Fryhle, 2001

Legenda: A reação de SEAr acontece em duas etapas: 1- os elétrons da ligação π do anel aromático atuam como nucleófilo, atacando a molécula de bromo (Br_2) e formando um intermediário carbocátion não aromático, além de um ânion Br^- ; 2- O Br^- remove um próton do carbono adjacente ao eletrófilo, permitindo a rearomatização do sistema e formando o produto GAD5. Há também a liberação de HBr como subproduto. GAD4= Dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona; GAD5= 2,8-dibromodibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona

4.5 Predição de características farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas dos compostos sintetizados foram avaliadas por meio de predição computacional *in silico*, com foco nos parâmetros de absorção, solubilidade, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET). Para essa etapa, foi utilizado o servidor online Deep-PK, uma ferramenta gratuita e amplamente referenciada na literatura atual, que emprega algoritmos baseados em inteligência artificial para estimar propriedades biofarmacêuticas a partir da estrutura molecular dos compostos (Myung; De Sá; Ascher, 2024).

Inicialmente, as moléculas foram desenhadas no software ChemDraw (versão teste) e exportadas no formato SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*). Em seguida, os arquivos SMILES foram inseridos na interface da plataforma Deep-PK, que forneceu os resultados preditivos por meio de gráficos e parâmetros numéricos relacionados a cada categoria ADMET. Os dados gerados foram organizados e transcritos em tabelas específicas para fins de análise comparativa e interpretação crítica dos perfis farmacocinéticos dos compostos estudados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

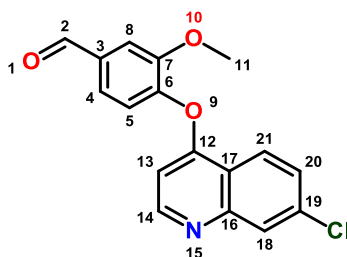
Os resultados obtidos neste trabalho demonstram a viabilidade sintética das rotas propostas para a obtenção dos compostos-alvo. O aldeído quinolínico (GAD1) foi sintetizado com sucesso e empregado como unidade essencial na formação das chalconas inéditas GAD2 e GAD3, por meio de reações do tipo Claisen–Schmidt. Paralelamente, o ácido salicílico foi funcionalizado via dimerização, originando o biéster cíclico GAD4, e submetido à halogenação eletrofílica para a obtenção do derivado bromado GAD5. Todas as etapas reacionais apresentaram rendimentos satisfatórios, superiores a 75%, confirmando a eficiência das condições experimentais adotadas. A identidade e a pureza dos produtos foram verificadas por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C , e suas propriedades farmacocinéticas foram avaliadas por predição computacional *in silico*, fornecendo subsídios para análise de potencial bioativo e desempenho sistêmico dos compostos sintetizados.

5.1 4-[(7-Cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldeído (GAD1)

O composto foi sintetizado a partir de uma adaptação da metodologia empregada por Montoya e colaboradores (2014). Enquanto a metodologia original descrita na literatura empregava irradiação por micro-ondas para a síntese do aldeído, neste trabalho foi adotado o uso de refluxo convencional por tempo prolongado como alternativa operacional. A aplicação dessa condição permitiu a obtenção do produto com rendimento médio de 90%, superior ao rendimento de 80% relatado para a mesma reação sob aquecimento por micro-ondas.

O 4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldeído (Figura 26) foi obtido como um sólido de coloração pálida, com rendimento de 90,26% sob as condições reacionais empregadas. A partir das quantidades descritas na metodologia experimental, foram isolados 708 mg do produto precipitado, que seguiu para caracterização estrutural.

Figura 26 – Estrutura do 4-[(7-Cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldeído.



GAD1

Fonte: elaborado pela própria autora.

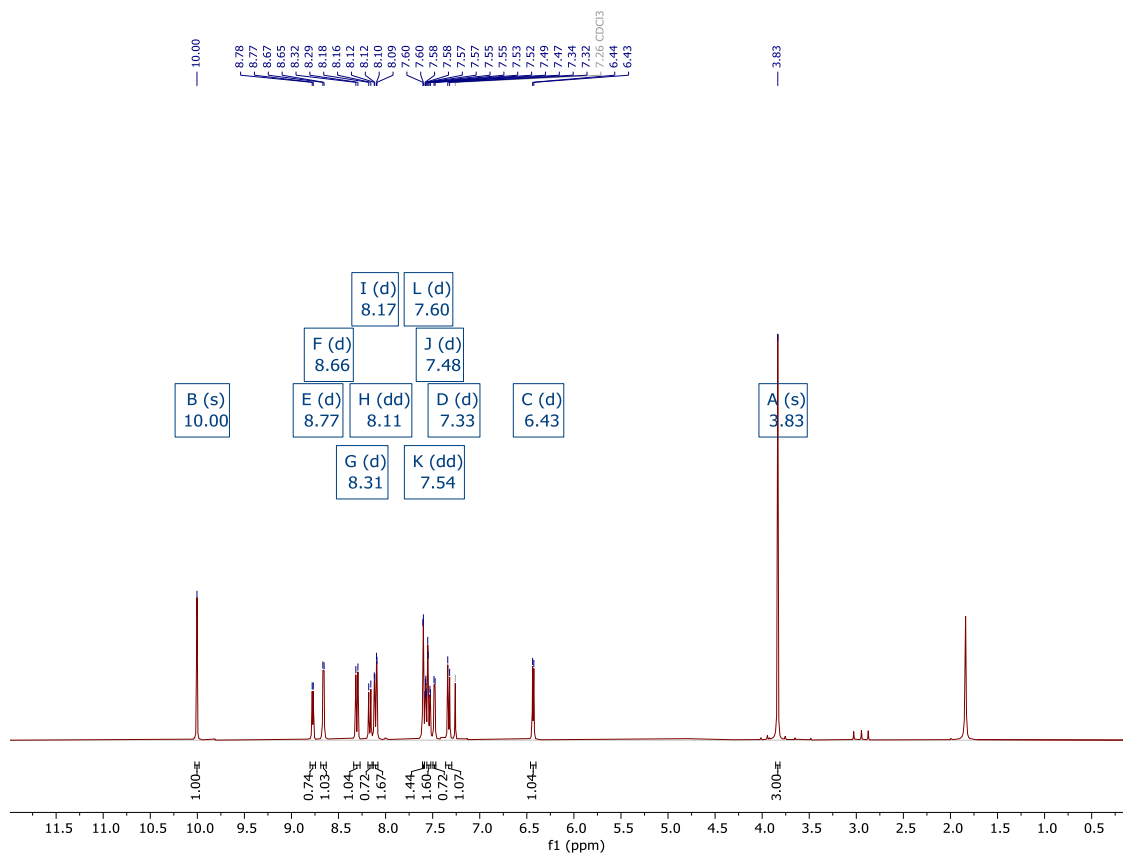
Por se tratar de um produto já sintetizado e bem descrito na literatura, foi feita a comparação dos resultados obtidos com os já relatados por Montoya e colaboradores em 2014 para confirmação da estrutura. Os dados espectrais obtidos podem ser observados a seguir:

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,00 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 9,4$, 2,1 Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 9,3$, 2,0 Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

No espectro de RMN de hidrogênio (Figura 27), observa-se um sinal do tipo singlete em δ 10,00 ppm, atribuído ao próton do grupo formila (CHO) na posição 2, característico de aldeídos aromáticos. Adicionalmente, um singlete em δ 3,83 ppm, com integral correspondente a três hidrogênios, indica a presença de um grupo metoxila na posição 11, confirmando a preservação desse substituinte proveniente do reagente vanilina após a reação.

Com a expansão do espectro na região de hidrogênios aromáticos (Figura 28), destacam-se dois sinais do tipo dubleto em δ 8,17 ppm e δ 8,31 ppm, ambos com integral para um hidrogênio e constante de acoplamento (J) de 8,9 Hz, compatível com acoplamento em posição orto. Esses sinais foram atribuídos aos hidrogênios nas posições 20 e 21 do núcleo quinolínico, fornecendo evidências adicionais da incorporação desse sistema heterocíclico à estrutura do composto.

Figura 27 – Espectro de RMN de hidrogênio do 4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldeído (δ 0-12 ppm).

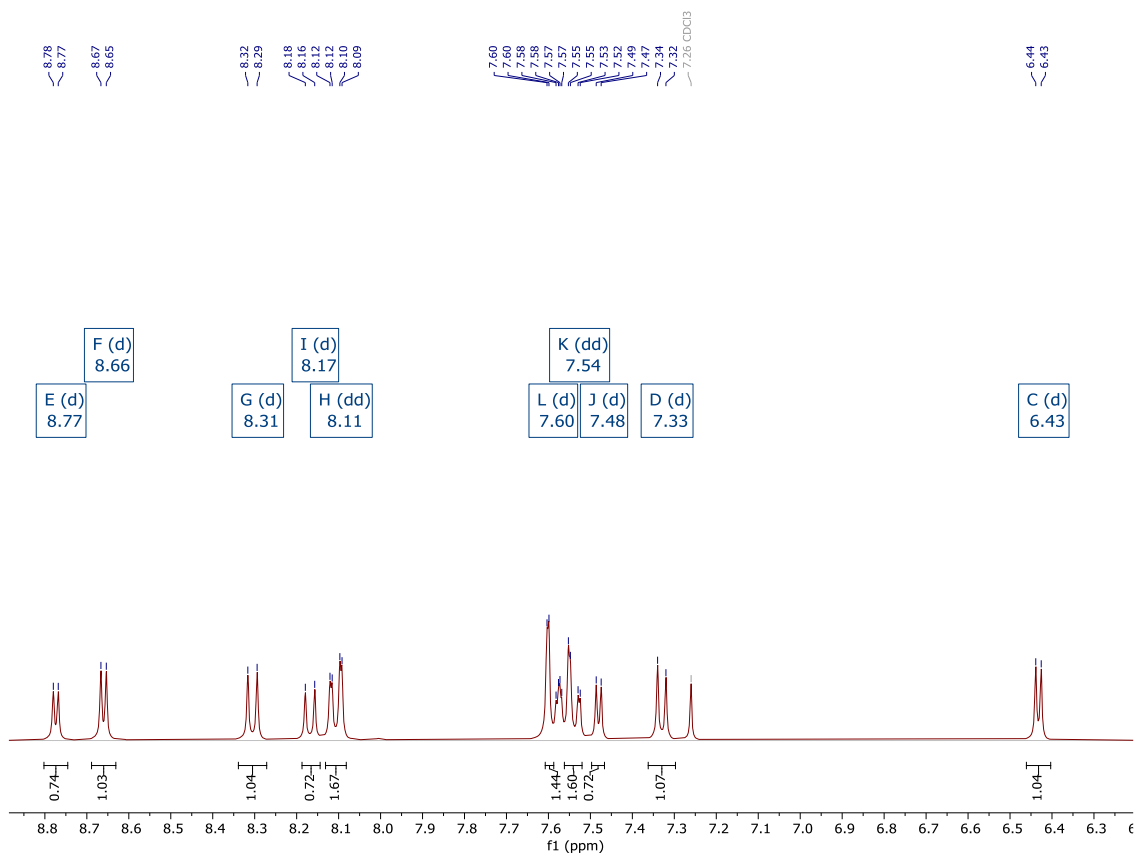


Fonte: elaborado pela própria autora.

O espectro também evidencia a pureza do composto obtido, não sendo observados sinais residuais indicativos de impurezas ou subprodutos. Dessa forma, não foi necessária a aplicação de purificação por cromatografia em coluna, etapa frequentemente utilizada na separação de compostos sintéticos e naturais, mas que demanda tempo operacional significativo e elevado consumo de solventes orgânicos.

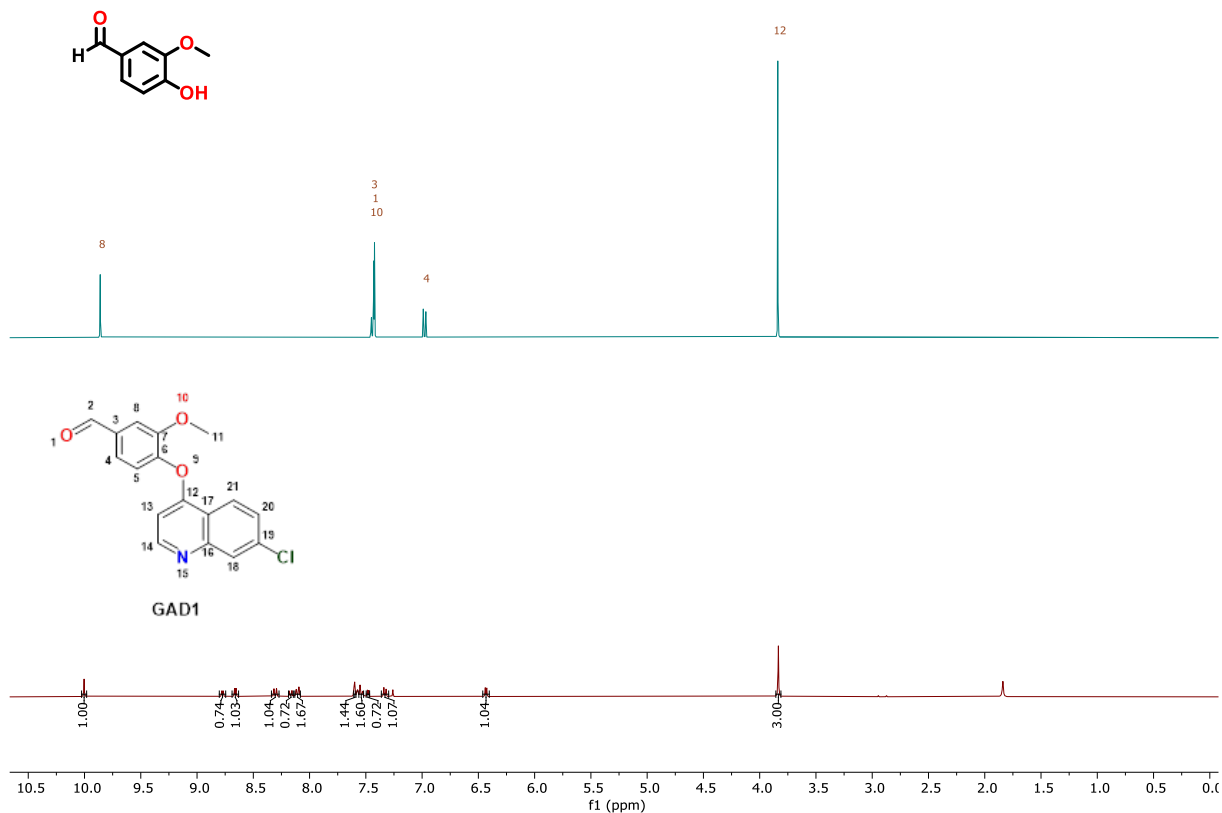
Com o objetivo de validar a formação do produto, os dados espectrais foram comparados aos dos reagentes, especialmente à vanilina (Figura 29). A sobreposição dos espectros mostra a preservação dos sinais característicos do grupo metoxila ($-\text{OCH}_3$) e do próton do aldeído ($-\text{CHO}$), presentes em ambas as moléculas, bem como os sinais atribuídos aos hidrogênios aromáticos. Notavelmente, observa-se a ausência do sinal correspondente ao hidrogênio da hidroxila fenólica ($-\text{OH}$) da vanilina, o que indica a ocorrência da reação de substituição e, conseqüentemente, o sucesso na formação do produto desejado.

Figura 28 – Expansão do espectro de RMN ^1H do 4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldeído (δ 6-9 ppm).



A comparação do espectro de RMN ^1H do produto com o do reagente 4,7-dicloroquinolina (Figura 30), permite confirmar a incorporação do núcleo quinolínico à estrutura final. No espectro do reagente, observam-se três sinais característicos do sistema aromático quinolínico entre δ 7,3 e 8,8 ppm, correspondentes aos hidrogênios dos carbonos metínicos da 4,7-dicloroquinolina. Esses sinais também estão presentes no espectro do GAD1, com deslocamentos semelhantes, o que evidencia a preservação do sistema aromático original após a reação de substituição. A presença desses sinais, em conjunto com os sinais da vanilina já relatados, confirma a formação da estrutura alvo por meio da ligação éter entre a 4,7-dicloroquinolina e a vanilina.

Figura 29 – Comparação do espectro de RMN ^1H da vanilina com o produto GAD1.

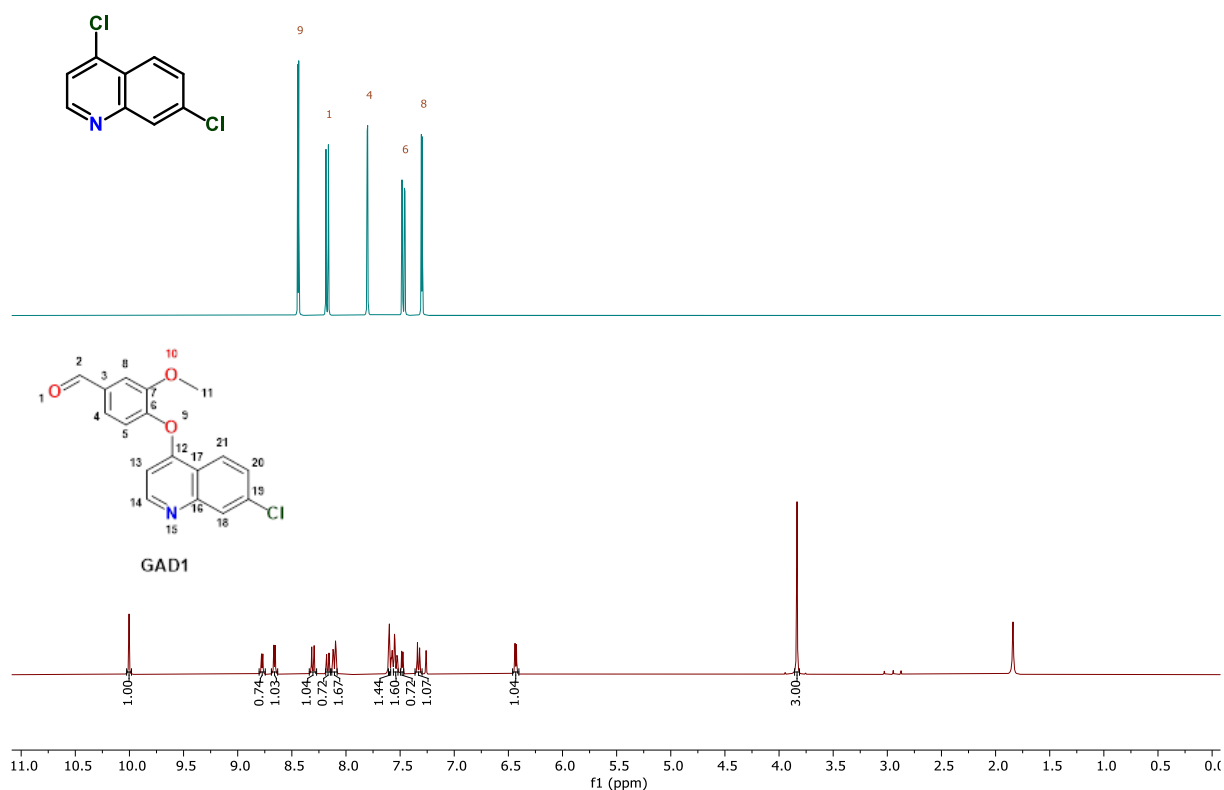


Fonte: elaborado pela própria autora.

Legenda: Observa-se a preservação dos sinais característicos do grupo metoxila ($\delta = 3,83$ ppm) e do próton do aldeído aromático ($\delta \approx 10$ ppm) em ambas as estruturas. A ausência do sinal da hidroxila fenólica da vanilina ($-\text{OH}$, $\delta = 7,40$ ppm) no espectro do produto confirma a substituição bem-sucedida nesta posição, evidenciando a formação do éter arílico desejado.

Atribuições detalhadas dos sinais observados no espectro de RMN de ^1H do composto GAD1 foram realizadas com base na análise dos deslocamentos químicos, integrais e constantes de acoplamento. Cada sinal foi correlacionado com sua respectiva posição na estrutura molecular, conforme numeração na Figura 26. Essa correlação permite confirmar a integridade estrutural do composto e validar a formação dos grupos funcionais esperados. Os deslocamentos químicos correspondentes e suas respectivas atribuições estão organizados na Tabela 1.

Figura 30 – Comparação do espectro de RMN ^1H da 4,7dicloroquinolina com o produto GAD1.



Fonte: elaborado pela própria autora.

Legenda: Observa-se a preservação dos sinais do sistema aromático quinolínico no intervalo de δ 7,3–8,8 ppm, evidenciando a incorporação da unidade heterocíclica na estrutura final. No espectro do GAD1, destacam-se ainda um singlete em δ 10,0 ppm, referente ao próton do grupo formila, e um singlete em δ 3,8 ppm, atribuído ao grupo metoxila, ausentes no reagente, confirmando a funcionalização da molécula e a formação da estrutura alvo.

Tabela 1 – Valores de deslocamento químico assinalados para o 4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldeído.

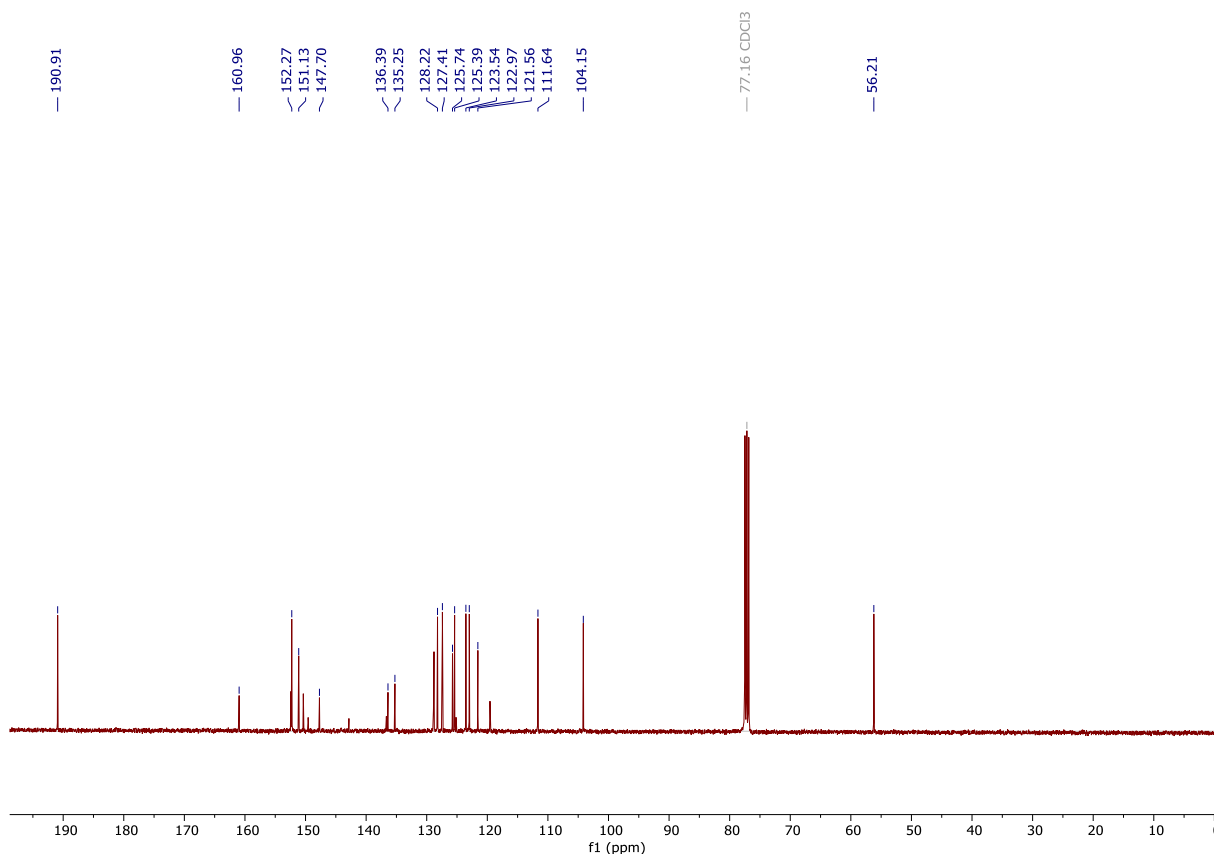
Posição	Deslocamento químico δ (ppm)
2	10,00 (s, 1H)
4	7,54 (dd, J = 9,3, 2,0 Hz, 2H)
5	7,48 (d, J = 4,7 Hz, 1H)
8	8,11 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 2H)
11	3,83 (s, 3H).
13	6,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H)
14	8,66 (d, J = 5,1 Hz, 1H)
18	7,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H)
20	8,17 (d, J = 8,9 Hz, 1H)
21	8,31 (d, J = 8,9 Hz, 1H)

Fonte: elaborado pela própria autora.

No espectro de RMN de ^{13}C da substância em estudo (Figura 31), foi realizado um experimento do tipo *broadband* (BB), no qual os sinais de carbono foram obtidos sem o acoplamento com os núcleos de hidrogênio, permitindo uma visualização mais clara e individualizada dos ambientes carbônicos. O espectro revelou um total de 17 sinais distintos, compatíveis com a estrutura proposta da molécula.

Os deslocamentos químicos observados foram: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 190,91; 160,96; 152,27; 151,13; 147,70; 136,39; 135,25; 128,22; 127,41; 125,74; 125,39; 123,54; 122,97; 121,56; 111,64; 104,15; 56,21.

Figura 31 – Espectro de RMN ^{13}C (BB, 100 MHz, CDCl_3) do 4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldeído (δ 0-200 ppm).

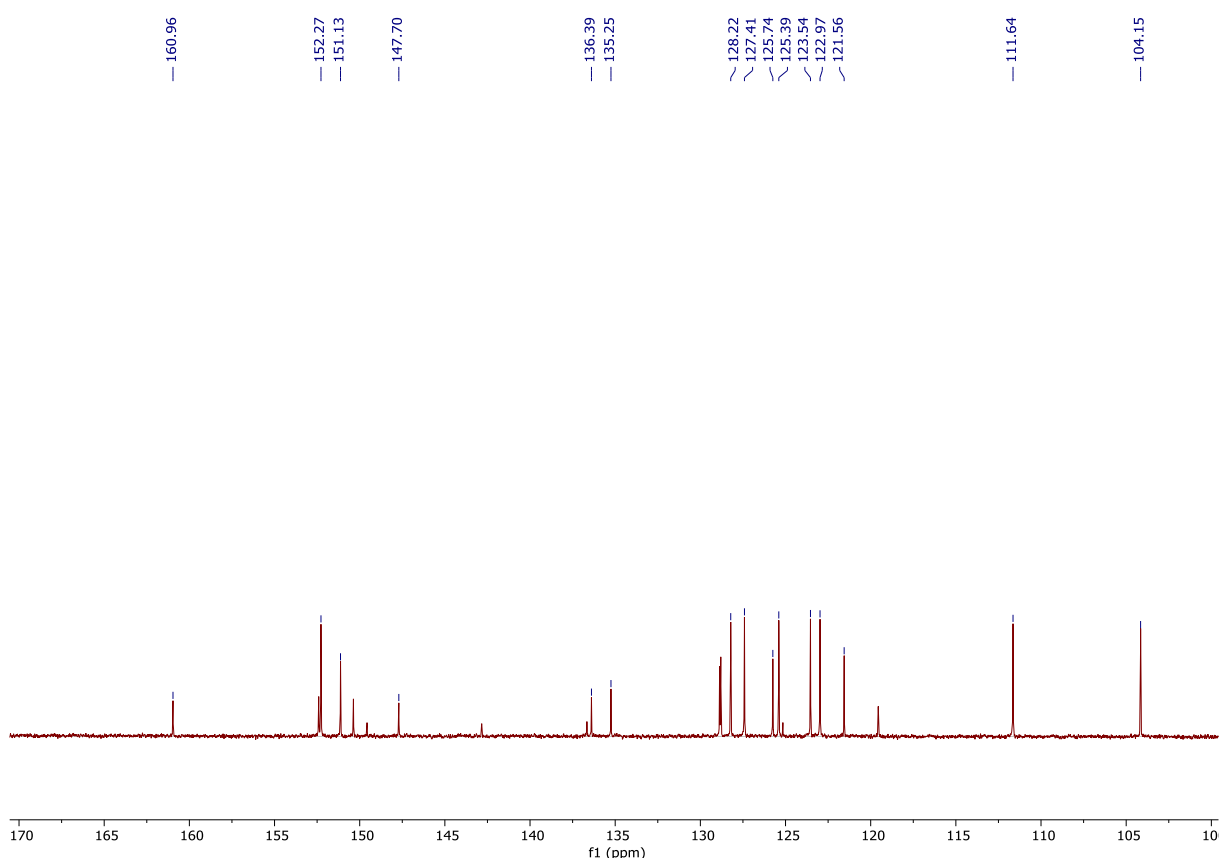


Fonte: elaborado pela própria autora.

Observa-se um sinal de carbono carbonílico ($\text{C}=\text{O}$) em δ 190,91 ppm, deslocamento característico de carbonila de aldeído. Aldeídos tipicamente exibem deslocamentos químicos entre 190–205 ppm, refletindo o elevado nível de desproteção do carbono carbonílico, devido à forte atração eletrônica do oxigênio da carbonila, combinada com a falta de estabilização conjugativa (Pavia et al., 2010).

Na região de carbonos aromáticos (δ 110-170 ppm) (Figura 32), é possível observar a presença de 15 carbonos, o que está de acordo com o esperado para esta molécula, seguindo a caracterização anterior pelos autores. Dentre eles, se destaca o sinal em δ 160,96 ppm que indica a presença de um C-O aromático, referente ao carbono ligado à metoxila presente na posição 7 da estrutura.

Figura 32 – Expansão do espectro de RMN ^{13}C (BB, 100 MHz, CDCl_3) do 4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldeído (δ 100-170 ppm).



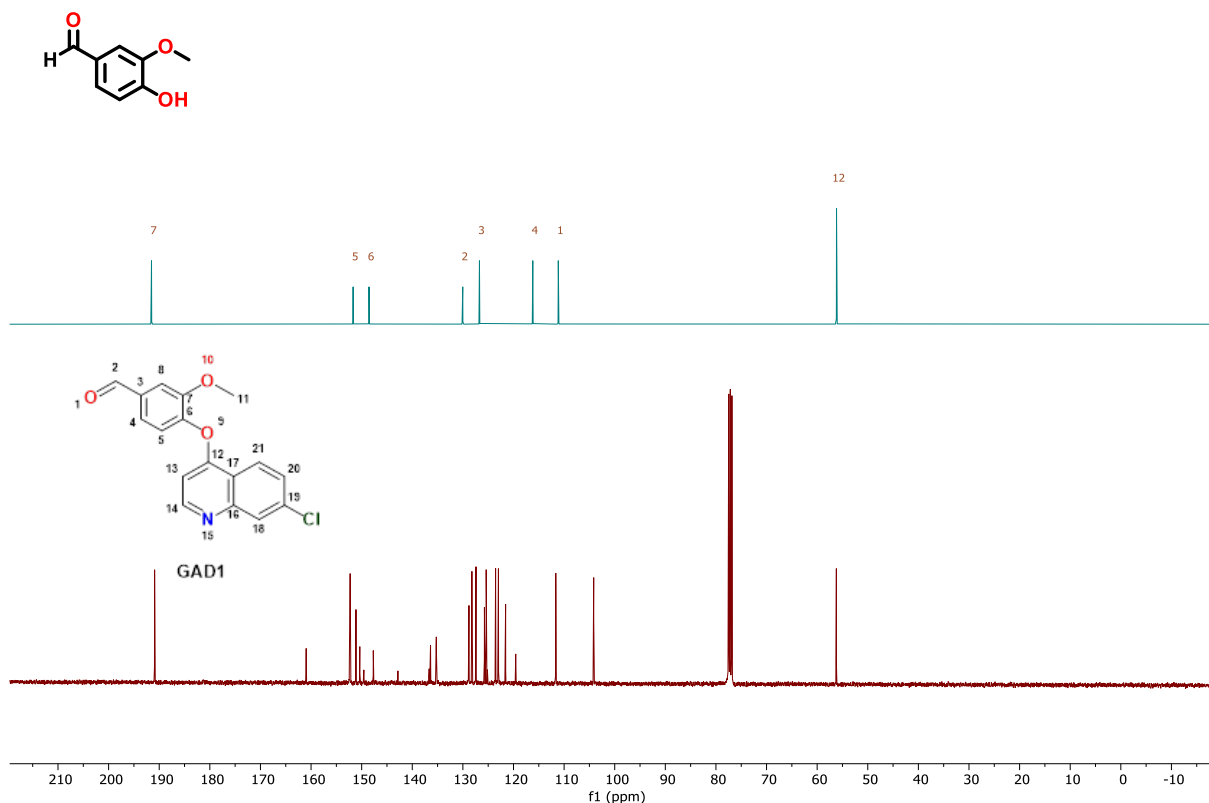
Fonte: elaborado pela própria autora.

O sinal observado em δ 56,21 ppm no espectro é característico de um grupo metoxila ($-\text{OCH}_3$) ligado a um anel aromático. Em compostos aromáticos substituídos, os grupos metoxila tendem a apresentar deslocamentos químicos entre δ 55–57 ppm, reflexo da desproteção moderada causada pela proximidade do oxigênio eletronegativo e pela ressonância com o sistema aromático ao qual está ligado (Pavia et al., 2010).

Comparando os sinais de carbono do GAD1 com o reagente vanilina (Figura 33), podemos observar a manutenção dos sinais da metoxila em δ 56,21 ppm e do

sinal característico de carbonila de aldeído em δ 190,91 ppm. Evidenciando, desta forma, a manutenção dos grupos funcionais no produto obtido.

Figura 33 – Comparação do espectro de RMN ^{13}C da vanilina com o produto GAD1.



Fonte: elaborado pela própria autora.

Legenda: Observa-se a preservação dos sinais característicos do grupo metoxila (δ = 56 ppm) e da carbonila de aldeído aromático (δ = 190,91 ppm) em ambas as estruturas. Além disso, a presença dos sinais de carbonos metínicos aromáticos em ambas as estruturas confirma a integridade do anel benzênico proveniente da vanilina.

A análise do espectro de RMN de ^{13}C permite a identificação dos diferentes carbonos presentes na estrutura do composto, com base nos valores de deslocamento químico e na natureza eletrônica de cada ambiente químico. Por meio dessa abordagem, é possível distinguir os carbonos, auxiliando na confirmação da estrutura proposta. Os sinais observados foram atribuídos com base na comparação com dados da literatura e nos padrões esperados para compostos análogos. A Tabela 2 apresenta a distribuição dos sinais de carbono de acordo com sua natureza estrutural e os respectivos deslocamentos químicos experimentais.

Tabela 2 - Classificação dos sinais de RMN de ^{13}C do produto GAD1 com base nos deslocamentos químicos e tipos de carbono.

Tipo de carbono	Deslocamento químico δ (ppm)	Nº de Sinais
Carbono carbonílico (C=O)	190,91	1
Aromáticos (C–Ar)	160,96 – 104,15	15
Metílico (OCH ₃)	56,21	1

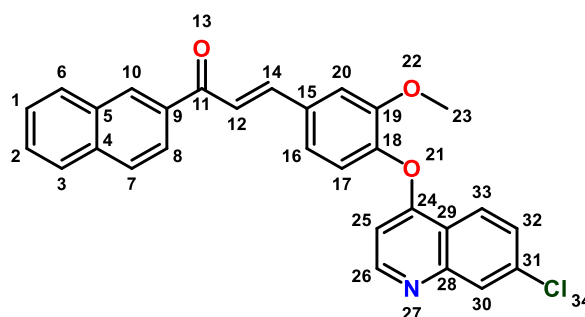
Fonte: elaborado pela própria autora.

Estes dados quando confrontados com os da literatura (Montoya et al., 2014), confirmam que o produto obtido tem um perfil espectroscópico condizente com o 4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldeído.

5.2 (*E*)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona (GAD2)

A chalcona 1 (Figura 34), doravante denominada GAD2, é inédita conforme verificado em levantamento realizado na base de dados SciFinder. Foram identificadas 61 estruturas análogas com até 85% de similaridade estrutural, nenhuma delas correspondente ao composto obtido neste trabalho. A síntese foi realizada a partir do intermediário GAD1, resultando em um rendimento de 77,15%, com recuperação de 359,49 mg do produto sólido. Esses dados evidenciam a viabilidade da rota proposta para a obtenção de uma nova chalcona funcionalizada.

Figura 34 – Estrutura da (*E*)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona.



GAD2

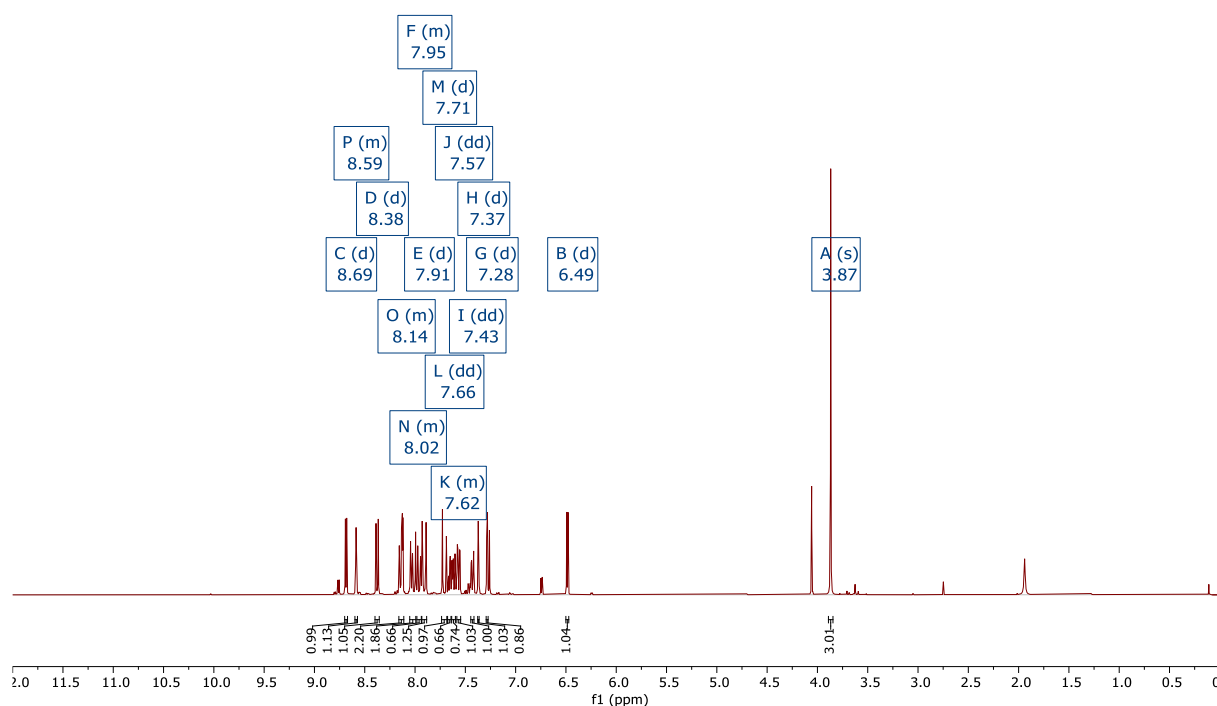
Fonte: elaborado pela própria autora.

Por se tratar de uma substância inédita, utilizou-se a literatura de Montoya e colaboradores (2014) para ajudar na caracterização por RMN. Desta forma, além dos espectros de carbono e hidrogênio (^{13}C e ^1H), também foram realizadas análises

bidimensionais por HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Coherence*) e HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) para melhor elucidar a sua estrutura.

Observa-se no espectro de hidrogênio (Figura 35) os seguintes sinais: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,69 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,60 – 8,57 (m, 1H), 8,38 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,16 – 8,11 (m, 2H), 8,05 – 7,99 (m, 2H), 7,98 – 7,94 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 6,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

Figura 35 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da (*E*)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona (δ 0-12 ppm).

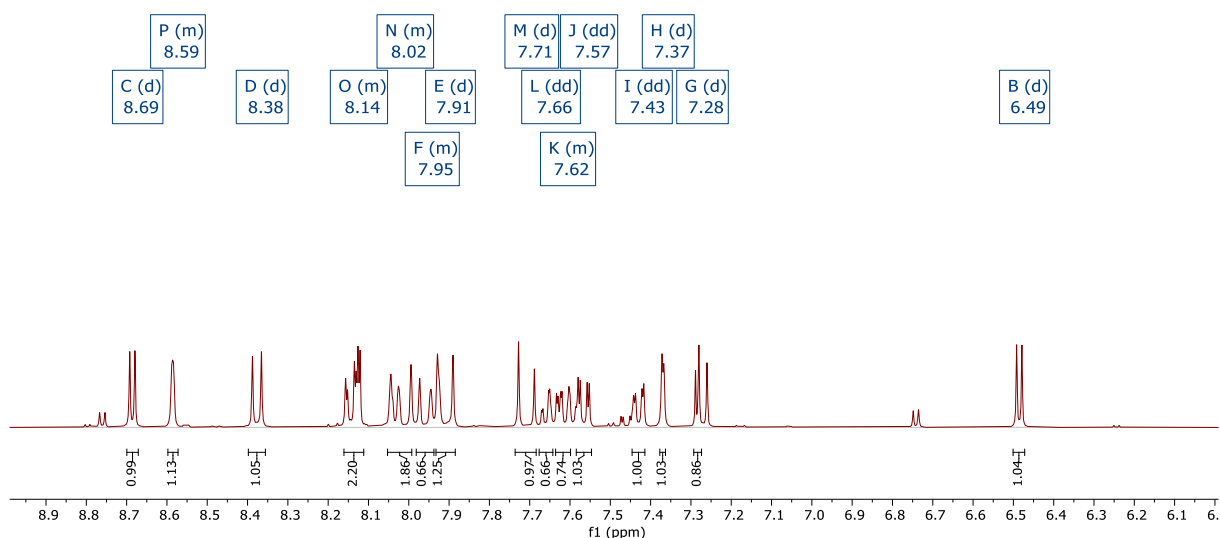


Fonte: elaborado pela própria autora.

Foram encontrados 17 hidrogênios na região de aromáticos (δ 6,0-9,0 ppm) e um singlete para três hidrogênios em δ 3,87 ppm, típico de metoxila (OCH_3), presente na estrutura proposta na posição 23. Dentre os aromáticos (Figura 36), podemos destacar os sinais em δ 7,91 e 7,71 ppm com integral para um hidrogênio cada e constante de acoplamento (J) de 15,6 e 15,7 Hz, respectivamente. Estes sinais indicam a formação da ligação π entre o aldeído e acetofenona, que acontece na

etapa final de desidratação na formação da chalcona, referente aos hidrogênios nas posições 12 e 14 da molécula.

Figura 36 – Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da (*E*)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona (6-9 ppm).



Fonte: elaborado pela própria autora.

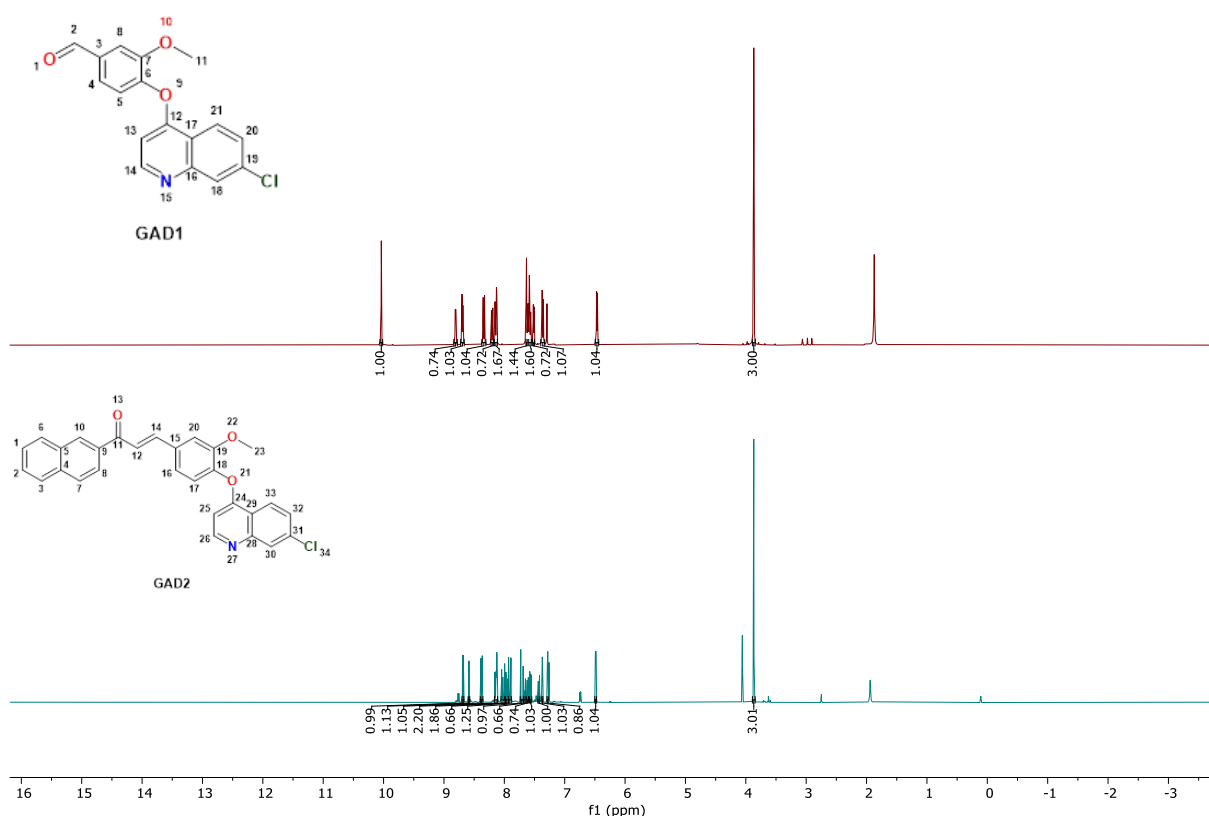
Além destes, os dubletos em δ 8,69 e 6,49 ppm com integral para um hidrogênio cada e constante de acoplamento (J) de 5,2 Hz indicam a presença do núcleo quinolínico nas posições 25 e 26 da molécula, caracterizando um acoplamento em *orto* desses hidrogênios.

O anel benzênico do aldeído quinolínico pode ser visto através dos sinais em δ 7,37 e 7,43 ppm na forma de dubleto e duplo dubleto, respectivamente. O acoplamento observado na posição *meta* entre eles (J de 1,9 Hz), levou a sua atribuição às posições 20 e 16 da chalcona 1, mantendo a estrutura como o esperado para esta reação.

A conversão do aldeído quinolínico intermediário GAD1 na chalcona GAD2 foi confirmada por análise do espectro de RMN de ^1H , cuja comparação (Figura 37) evidencia alterações consistentes com a formação do sistema α,β -insaturado. Nota-

se que o sinal do próton do aldeído em δ 10,00 ppm, presente em GAD1, não é mais detectado no produto, indicando o completo consumo da função formila. Além disso, os dois dubletos em δ 7,91 e 7,71 ppm, com J de 15,6 e 15,7 Hz, respectivamente, são compatíveis com hidrogênios vinílicos acoplados em orientação *trans*, caracterizando a formação da ligação π conjugada típica da estrutura das chalconas.

Figura 37 – Comparação do espectro de RMN ^1H do intermediário GAD1 com o produto GAD2.



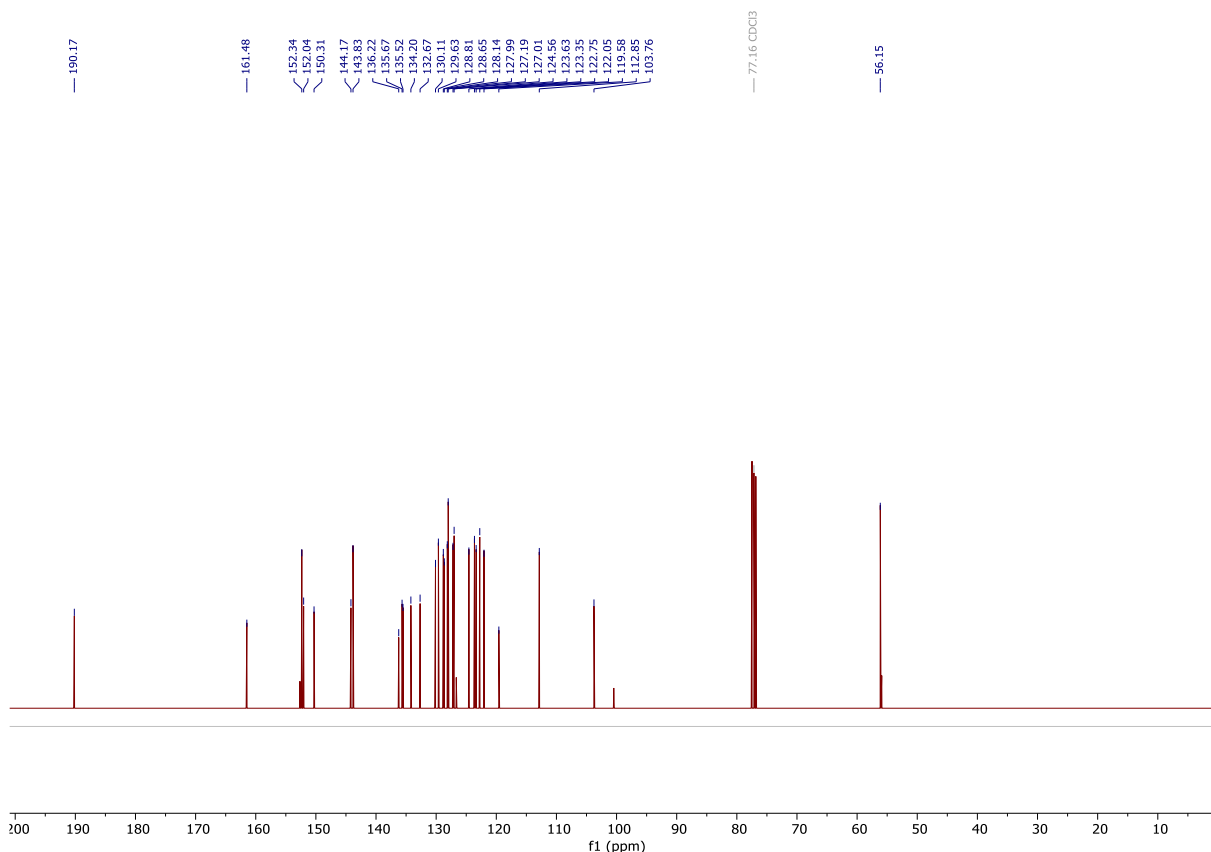
Fonte: elaborado pela própria autora.

Legenda: Observa-se a manutenção do sinal característico do grupo metoxila em δ 3,83 ppm, bem como o desaparecimento do sinal referente ao próton do aldeído em δ 10,00 ppm, indicando o consumo do grupo formila. A presença de dois sinais dubletos em δ 7,91 e 7,71 ppm, com constantes de acoplamento (J) de 15,6 e 15,7 Hz, confirma a formação da ligação dupla *trans* (*E*) do sistema α,β -insaturado, característica estrutural da chalcona.

O espectro de carbono (^{13}C), por sua vez, foi realizado através da técnica de *broad band* (Figura 38) e os seguintes sinais foram obtidos: ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 190,17, 161,48, 152,34, 152,04, 150,31, 144,17, 143,83, 136,22, 135,67, 135,52, 134,20, 132,67, 130,11, 129,63, 128,81, 128,65, 128,14, 127,99,

127,19, 127,01, 124,56, 123,63, 123,35, 122,75, 122,05, 119,58, 112,85, 103,76, 56,15.

Figura 38 – Espectro de RMN ^{13}C (BB, 100 MHz, CDCl_3) da (*E*)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona (0-200 ppm).



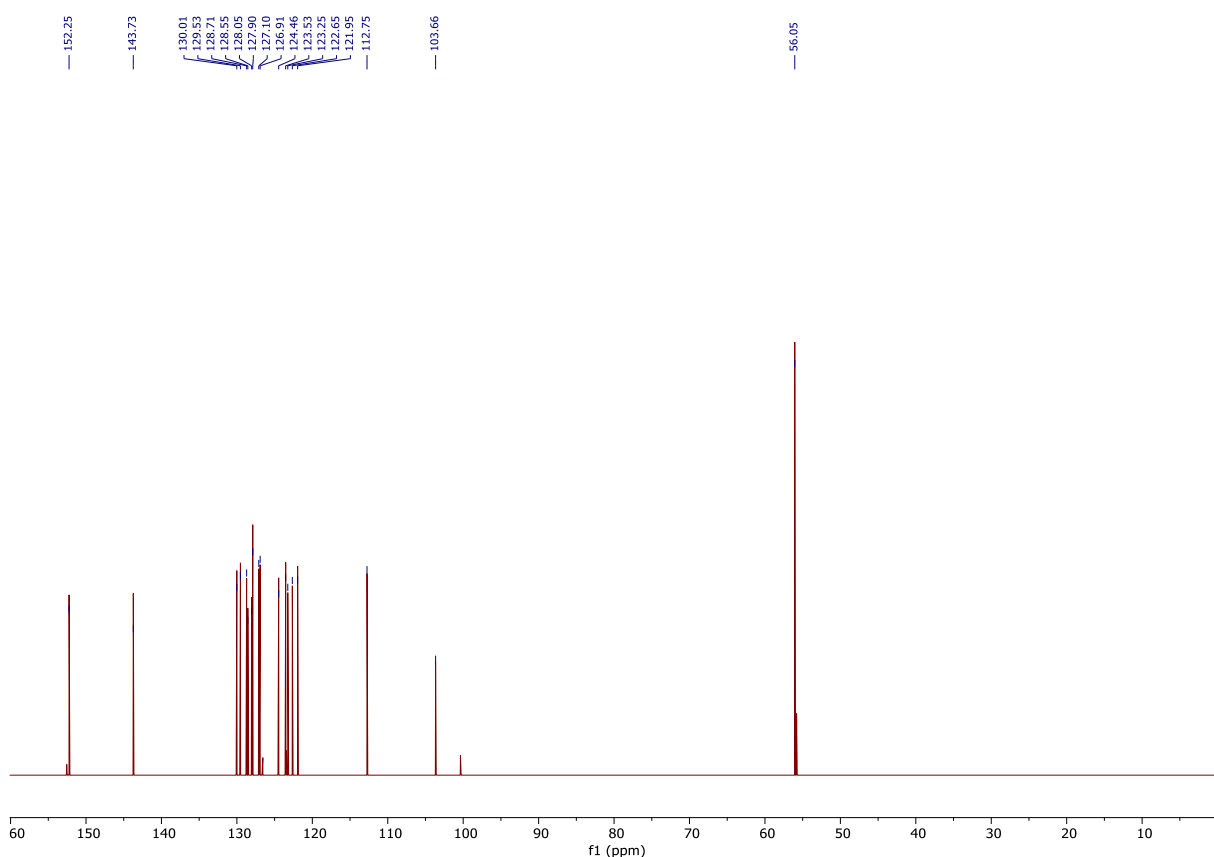
Fonte: elaborado pela própria autora.

Para complementar estes dados, foi também realizada a técnica de DEPT-135 (Intensificação sem distorção por transferência de polarização) que pode ser vista na Figura 39 com os seguintes sinais: ^{13}C RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152,25, 143,73, 130,01, 129,53, 128,71, 128,55, 128,05, 127,90, 127,10, 126,91, 124,46, 123,53, 123,25, 122,65, 122,19, 121,95, 112,75, 103,66, 56,05.

A análise dos espectros de carbono da chalcona GAD2 possibilitou a distinção dos carbonos não hidrogenados em relação aos carbonos hidrogenados. No total, foram observados 29 sinais de carbono, dos quais 12 correspondem a carbonos não hidrogenados e 17 a carbonos hidrogenados, englobando um sinal referente a um grupo metoxila.

Em δ 190,17 ppm podemos observar um sinal de carbonila, referente ao carbono na posição 11 da chalcona. Este valor é similar ao reportado por Montoya e colaboradores para outras chalconas quinolínicas sintéticas.

Figura 39 – Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135, 100 Mhz, CDCl_3) da (*E*)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona (0-160 ppm).



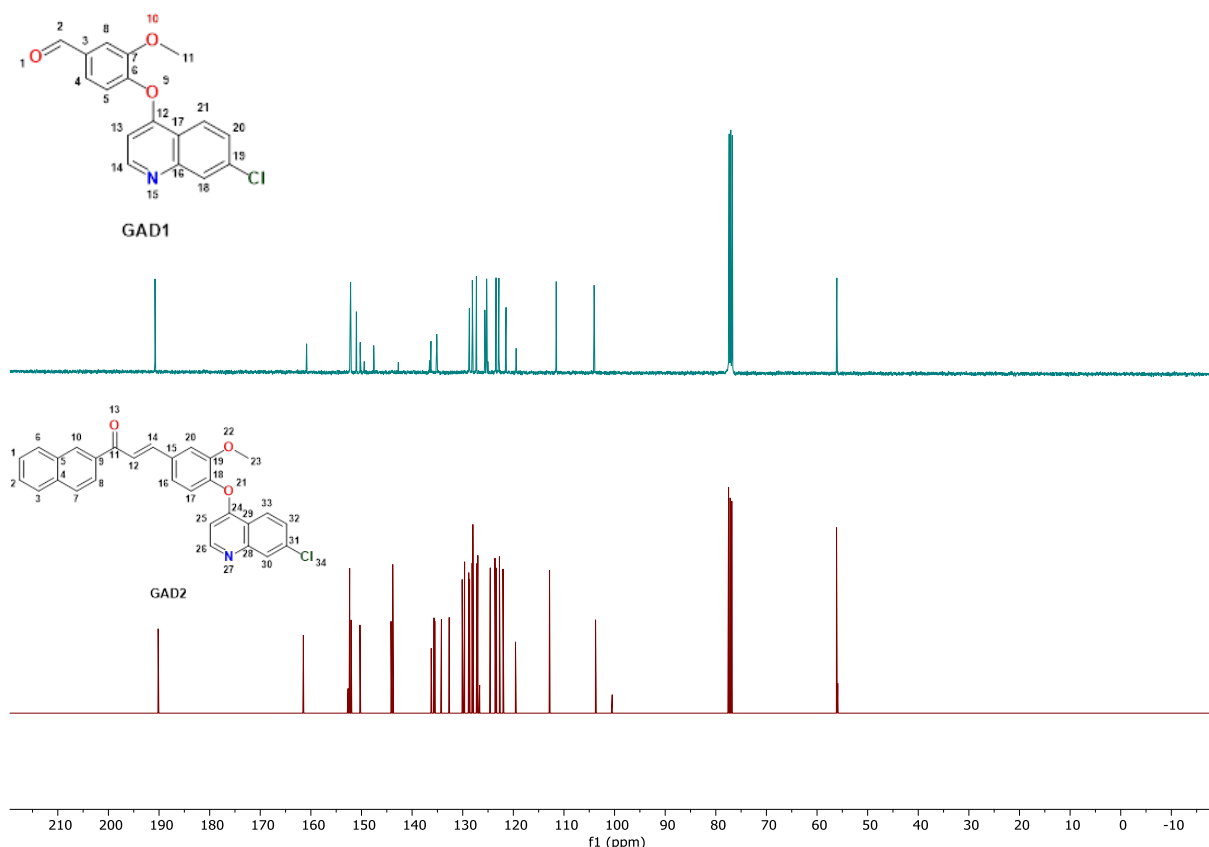
Fonte: elaborado pela própria autora.

Ainda comparando com a literatura anterior, o carbono quaternário em δ 150,31 ppm foi atribuído a posição 18 e o sinal em δ 161,48 ppm ao carbono 24, referente à ponte éter formada entre a quinolina e o aldeído já observada experimentalmente na estrutura do aldeído sintetizado.

A presença da ligação π formada na condensação aldólica foi corroborada com os sinais em δ 122,75 e 143,83 ppm nas posições 12 e 14, respectivamente. Ademais, o sinal de carbono quaternário em δ 135,52 ppm foi atribuído à posição 9 da chalcona, evidenciando a presença do núcleo naftaleno nesta molécula. Já a metoxila na posição 23 pôde ser observada em δ 56,15 ppm, presente no campo mais alto do espectro.

A comparação entre os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos GAD1 e GAD2 (Figura 40), ambos adquiridos em modo *broadband decoupled*, evidencia as modificações estruturais decorrentes da reação de condensação. No espectro do produto GAD2 surgem dois novos sinais distintos em δ 122,75 e 143,83 ppm, atribuídos aos carbonos vinílicos do sistema α,β -insaturado formado na chalcona. Além disso, os sinais correspondentes aos carbonos aromáticos e aos átomos de carbono do grupo metoxila (δ 56 ppm) são preservados, indicando a integridade do núcleo quinolínico. Essas alterações são consistentes com a formação do sistema conjugado esperado e reforçam a proposta estrutural do composto final.

Figura 40 – Comparação do espectro de RMN ^{13}C do intermediário GAD1 com o produto GAD2.



Fonte: elaborado pela própria autora.

Legenda: Observa-se a manutenção do sinal característico do grupo metoxila na região de δ 56,15 ppm e surgimento de dois novos sinais distintos em δ 122,75 e 143,83 ppm, atribuídos aos carbonos vinílicos do sistema α,β -insaturado formado na chalcona (GAD2).

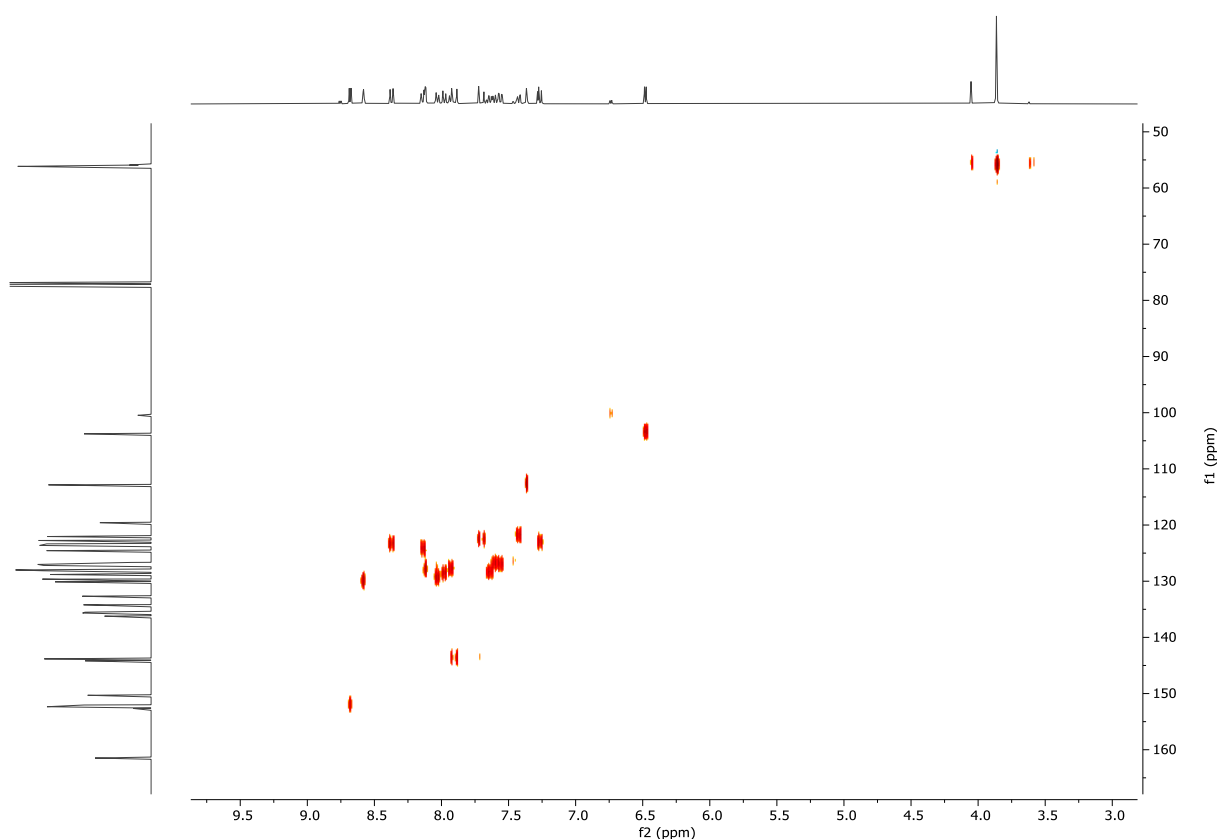
Para melhor elucidação e confirmação da estrutura proposta, foi realizada a técnica de HSQC, uma técnica de correlação a curta distância desenvolvida para

detectar acoplamentos ^1H - ^{13}C a uma ligação. Desta forma, na sua interpretação podemos fazer corresponder cada próton ao seu carbono diretamente ligado.

Dentre as correlações destacadas no espectro de HSQC (Figura 41) estão os sinais em δ 3,86 e 55,95 ppm nos espectros de hidrogênio e carbono, respectivamente, representando a metoxila na posição 23 da molécula.

Destaca-se, ainda, a correlação entre o sinal em δ 6,48 ppm no espectro de ^1H e δ 103,62 ppm no espectro de ^{13}C , atribuída ao carbono hidrogenado aromático na posição 25. Adicionalmente, o sinal em δ 8,68 ppm, correlacionado com δ 151,96 ppm, refere-se ao hidrogênio acoplado ao carbono da posição 26, confirmando a presença de dois ambientes aromáticos distintos na região do núcleo quinolínico.

Figura 41 – Espectro de HSQC (400 MHz, CDCl_3) da (*E*)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona.



Fonte: elaborado pela própria autora.

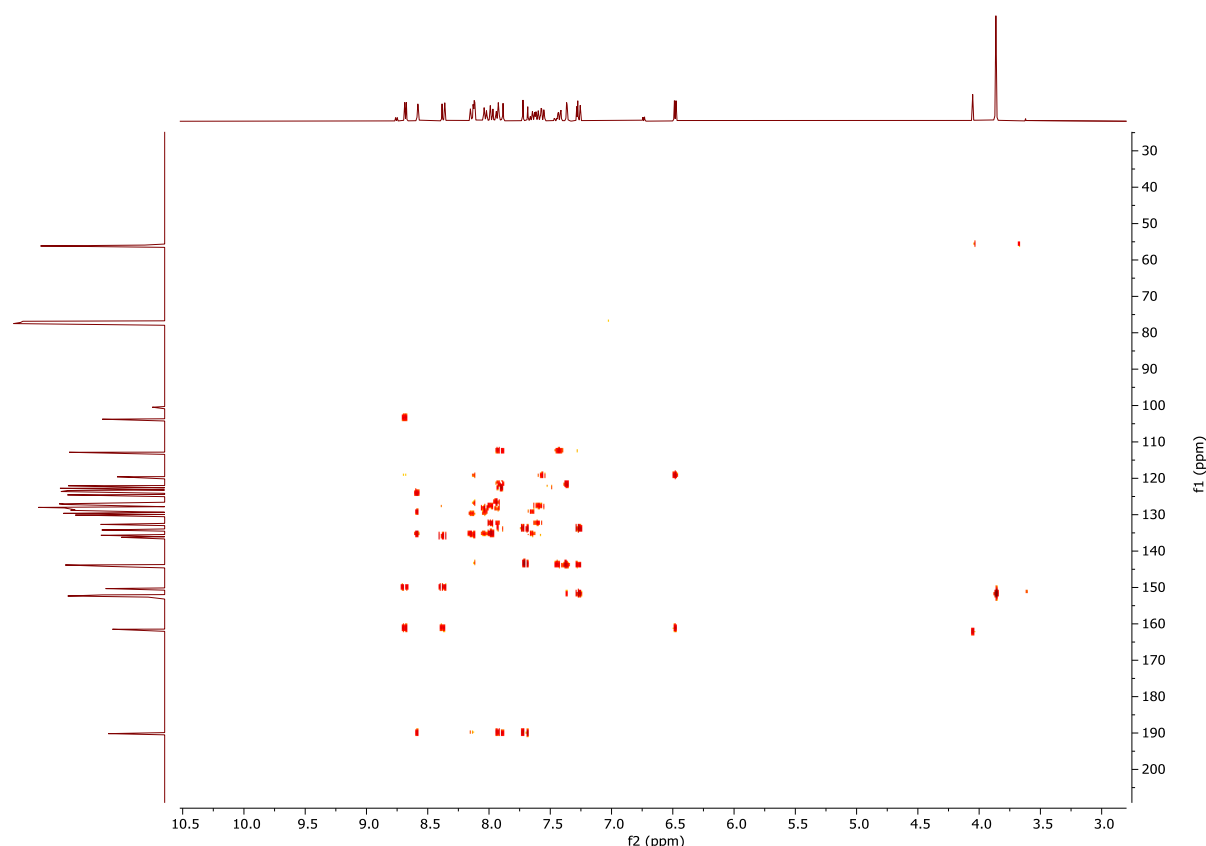
A formação da ligação π na cadeia lateral da chalcona foi confirmada por meio da correlação observada entre os sinais em δ 7,90 ppm (^1H) e δ 143,52 ppm (^{13}C), atribuída ao carbono hidrogenado na posição 14. Atribuiu-se à posição 10,

pertencente ao sistema aromático naftalênico, a correlação entre os sinais em δ 8,58 ppm e δ 130,11 ppm.

Outro CH aromático foi identificado na posição 33, com base na correlação entre δ 8,38 ppm (^1H) e δ 123,47 ppm (^{13}C). A posição 1 foi atribuída à interação entre os sinais em δ 7,27 ppm e δ 123,09 ppm. Por fim, a posição 20 foi elucidada com base na correlação registrada entre o hidrogênio em δ 7,36 ppm e o carbono em δ 112,85 ppm, confirmando mais um ambiente aromático do composto.

Para além da correlação entre carbonos e hidrogênios diretamente ligados, temos também o espectro de HMBC, que é uma técnica de correlação a longa distância desenvolvida para detectar acoplamentos ^1H - ^{13}C a duas ou três ligações via 2JCH e 3JCH . Este espectro (Figura 42) nos permite observar os carbonos adjacentes que estão presentes no mesmo núcleo da molécula, identificando assim grupos próximos e elucidando o ambiente químico da molécula como um todo.

Figura 42 – Espectro HMBC (400 MHz, CDCl_3) da (*E*)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona.



Fonte: elaborado pela própria autora.

Com esta análise foi possível observar a correlação entre os sinais em δ 112,84 ppm do espectro de carbono com os sinais em δ 7,93 e 7,42 ppm (^1H), referentes às posições 14 e 16 da molécula, respectivamente. Diante desta informação, podemos relacionar este sinal de carbono ao CH na posição 20 do anel benzênico da chalcona. De modo similar, temos a correlação a 3 ligações entre o sinal em δ 122,09 ppm (^{13}C) na posição 16 e o hidrogênio em δ 7,37 ppm na posição 20 do mesmo anel.

Ainda, o singlete em δ 3,86 ppm (^1H) referente aos hidrogênios da metoxila na posição 23 apresentou uma correlação a 3 ligações com o sinal em δ 151,96 ppm, referente ao carbono na posição 19. Reafirmando assim a manutenção deste grupo na chalcona GAD2.

O sinal em δ 7,93 ppm (^1H) referente ao CH na posição 14, também foi correlacionado a duas ligações com o carbono em δ 122,75 ppm na posição 12, mostrando que de fato a ligação dupla se encontra na molécula. O mesmo pode ser dito da correlação dos sinais em δ 7,71 ppm do hidrogênio, relacionado com a posição 12 e o sinal em δ 143,83 ppm do espectro de carbono, já designado à posição 14 do produto.

Ademais, o sinal de hidrogênio presente em δ 7,42 ppm anteriormente assinalado à posição 16 também apresentou correlação com o sinal em δ 143,83 ppm (^{13}C), referente à posição 14, sendo esta uma correlação a 3 ligações de distância.

O sinal em δ 161,48 ppm no espectro de carbono havia sido descrito como o carbono quaternário na posição 24 da molécula. Este sinal apresentou correlação a longa distância com os sinais de hidrogênio em δ 8,69, 8,38 e 6,48 ppm, referentes aos carbonos hidrogenados nas posições 26, 33 e 25 do núcleo quinolínico.

A posição 29 do produto foi correlacionada com o sinal em δ 119,58 ppm, um sinal de carbono quaternário. Este, por sua vez, apresentou correlação a longa distância com o hidrogênio em δ 6,48 ppm, referente à posição 25 na molécula.

Ainda no núcleo quinolínico, percebe-se a correlação entre os sinais em δ 8,38 ppm e 136,22 ppm dos espectros de hidrogênio e carbono, respectivamente. Esta correlação a três ligações foi designada ao hidrogênio na posição 33 e o carbono na posição 31 da chalcona.

Similarmente, o sinal de hidrogênio em δ 8,69 ppm referente ao hidrogênio na posição 26, apresentou correlação com o sinal em δ 103,76 ppm. Sinal já assinalado ao carbono 25, também parte do anel quinolínico.

O anel naftaleno, por outro lado, pode ser observado na correlação dos sinais em δ 7,57 ppm, referente ao hidrogênio na posição 3 com os carbonos de deslocamento químico de δ 134,20 e 127,99 ppm referente aos carbonos nas posições 4 e 6, respectivamente.

No espectro de hidrogênio temos o multiplete em δ 7,64 – 7,60 ppm referente ao hidrogênio na posição 6 que se correlaciona com o sinal em 135,67 ppm a duas ligações, assinalado ao carbono na posição 5 desse mesmo anel.

Dessa forma, a interpretação dos dados espectroscópicos apresentados corrobora de maneira conclusiva a estrutura proposta para a molécula representada na Figura 34, evidenciando a consistência entre os sinais observados e os ambientes químicos esperados. Com a estrutura devidamente confirmada, o composto GAD2 foi submetido à avaliação farmacocinética *in silico*, com o objetivo de investigar seu perfil biofarmacêutico preditivo e verificar parâmetros fundamentais relacionados à absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET), contribuindo para a triagem racional de compostos com potencial aplicação terapêutica.

O teste de características farmacocinéticas (Tabela 3) previu que o composto em estudo apresenta moderada permeabilidade intestinal ($\log P_{app} < 0,90$) e baixa permeabilidade dérmica ($\log Kp > -2.5$), indicando uma absorção oral potencialmente adequada. Quanto à sua distribuição, a molécula apresentou uma alta ligação a proteínas plasmáticas, afetando o valor de fração livre, a quantidade de moléculas que estarão aptas a exercer sua ação nos tecidos e possui uma boa permeabilidade à barreira hematoencefálica.

Tabela 3 – Parâmetros farmacocinéticos preditivos da chalcona GAD2 obtidos *in silico*.

(continua)

Característica	Parâmetro	Predição
Absorção	Permeabilidade Caco2	-5,29 $\log P_{app}$
	Biodisponibilidade oral humana	Sim
	Absorção intestinal humana	Sim
	Substrato da glicoproteína-p	Não
Absorção	Inibidor da glicoproteína-p	Sim
	Permeabilidade dérmica	-1,25 $\log Kp$

(conclusão)

Característica	Parâmetro	Predição
Distribuição	Permeabilidade na barreira hematoencefálica	-1,75 logPS
	Fração livre	2,02
Metabolismo	Inibição de CYP1A2	Não
	Inibição de CYP2C19	Sim
	Inibição de CYP2C9	Não
	Inibição de CYP2D6	Não
	Inibição de CYP3A4	Não
	Inibição de OATP1B1	Não
	Inibição de OATP1B3	Não
Excreção	Depuração total	3,39 ml/min/kg
	Tempo de meia vida	<3 horas
Toxicidade	Mutagenese AMES	Não
	Carcinogênese	Não
	Dose máxima tolerada	0,24 log(mg/kg/dia)

Fonte: Biosig, 2025.

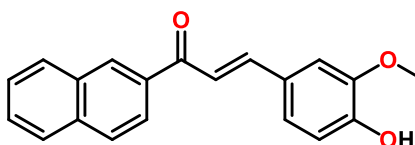
Nota: A tabela apresenta valores estimados para as propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET), incluindo solubilidade aquosa, permeabilidade intestinal, ligação a proteínas plasmáticas, inibição de isoformas do citocromo P450, meia-vida estimada e toxicidade predita. Os dados foram gerados com base na estrutura molecular do composto utilizando a plataforma Deep-PK.

As enzimas do citocromo P450 (CYP450) são responsáveis pela metabolização da maioria dos fármacos em uso clínico. Elas desempenham um papel central na fase I do metabolismo hepático, introduzindo grupos funcionais nas moléculas e facilitando sua excreção. A molécula mostrou potencial para inibir a isoforma CYP2C19, indicando a necessidade de monitoramento para possíveis interações medicamentosas com substâncias como o mavacamteno, por exemplo (Li et al., 2023).

A sua depuração total apresentou valores moderados, indicando que a via renal é significativa para a excreção da molécula e seu tempo de meia vida, o tempo em que o organismo consegue eliminar 50% da quantidade administrada, é considerado adequado para administração oral do composto. Testes de toxicidade sugerem que esta é uma molécula relativamente segura de ser administrada, com uma ótima tolerância a doses mais altas de administração.

Com o objetivo de avaliar os efeitos estruturais da quinolina sobre o perfil farmacocinético, foram comparados os parâmetros preditivos da chalcona funcionalizada GAD2 com os da chalcona não quinolínica (*E*)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona (Figura 43). A Tabela 4 apresenta os dados obtidos por predição *in silico*, permitindo a análise comparativa entre as duas estruturas quanto às propriedades ADMET.

Figura 43 – Estrutura molecular da chalcona (*E*)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona.



(*E*)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona

Fonte: elaborado pela própria autora.

A análise comparativa dos parâmetros farmacocinéticos preditivos revelou que ambas as estruturas apresentaram valores semelhantes de absorção oral e dérmica, bem como perfis comparáveis de permeabilidade à barreira hematoencefálica, indicando que a introdução do grupo quinolínico não comprometeu a permeabilidade da molécula. No entanto, diferenças significativas foram observadas no metabolismo hepático. A chalcona sem o grupo quinolínico demonstrou potencial inibitório para três das cinco isoformas do citocromo P450 (CYP450), o que sugere um maior risco de interações medicamentosas e metabolismo menos favorável. Por outro lado, a GAD2 apresentou inibição de apenas uma das isoformas, indicando um perfil metabólico mais seguro. Além disso, o grupo quinolínico também contribuiu para uma melhora expressiva no parâmetro de toxicidade: enquanto a chalcona não quinolínica exibiu alta probabilidade de hepatotoxicidade, GAD2 foi classificada como não hepatotóxica, reforçando o papel da hibridização estrutural na otimização do perfil biofarmacêutico.

Tabela 4 – Parâmetros farmacocinéticos preditivos da chalcona (*E*)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona obtidos *in silico*.

(continua)

Característica	Parâmetro	Predição
Absorção	Permeabilidade Caco2	-4,99 log P _{app}
	Biodisponibilidade oral humana	Sim

(conclusão)		
Característica	Parâmetro	Predição
Absorção	Absorção intestinal humana	Sim
	Substrato da glicoproteína-p	Não
	Inibidor da glicoproteína-p	Sim
	Permeabilidade dérmica	-2,09 logKp
Distribuição	Permeabilidade na barreira hematoencefálica	-1,73 logPS
	Fração livre	1,34
Metabolismo	Inibição de CYP1A2	Sim
	Inibição de CYP2C19	Sim
	Inibição de CYP2C9	Sim
	Inibição de CYP2D6	Não
	Inibição de CYP3A4	Não
	Inibição de OATP1B1	Não
	Inibição de OATP1B3	Não
Excreção	Depuração total	3,49 ml/min/kg
	Tempo de meia vida	<3 horas
Toxicidade	Mutagenese AMES	Não
	Carcinogênese	Não
	Dose máxima tolerada	1,29 log(mg/kg/dia)

Fonte: Biosig, 2025.

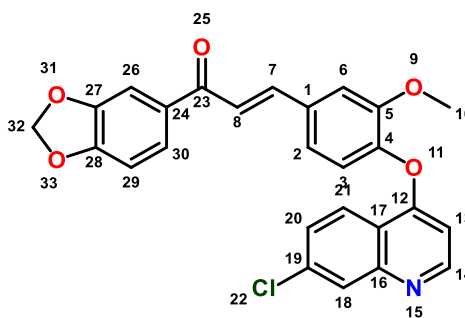
A análise farmacocinética preditiva da chalcona quinolínica sintetizada (GAD2) revelou um perfil compatível com características desejáveis em candidatos a fármacos. Os parâmetros ADMET indicaram boa biodisponibilidade oral, metabolismo favorável e baixa probabilidade de toxicidade, sugerindo viabilidade para continuidade em etapas posteriores de triagem. No entanto, ressalta-se que os resultados obtidos por modelagem *in silico* devem ser interpretados com cautela, sendo necessários estudos experimentais complementares para validação dos dados preditivos e investigação de possíveis interações medicamentosas.

5.3 (E)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil) prop-2-en-1-ona (GAD3)

A chalcona 2, doravante denominada GAD3 (Figura 44), foi obtida por reação de condensação entre a 3,4-metilenodioxiacetofenona e o aldeído funcionalizado

GAD1. A síntese resultou na formação de um sólido amarelo pálido, com recuperação de 117,84 mg do produto, correspondendo a um rendimento de 78,33% sob as condições experimentais adotadas. A introdução do grupo metilenodioxi confere à molécula características estruturais adicionais com potencial impacto no perfil farmacológico e farmacocinético.

Figura 44 – Estrutura proposta para a (*E*)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil) prop-2-en-1-ona.



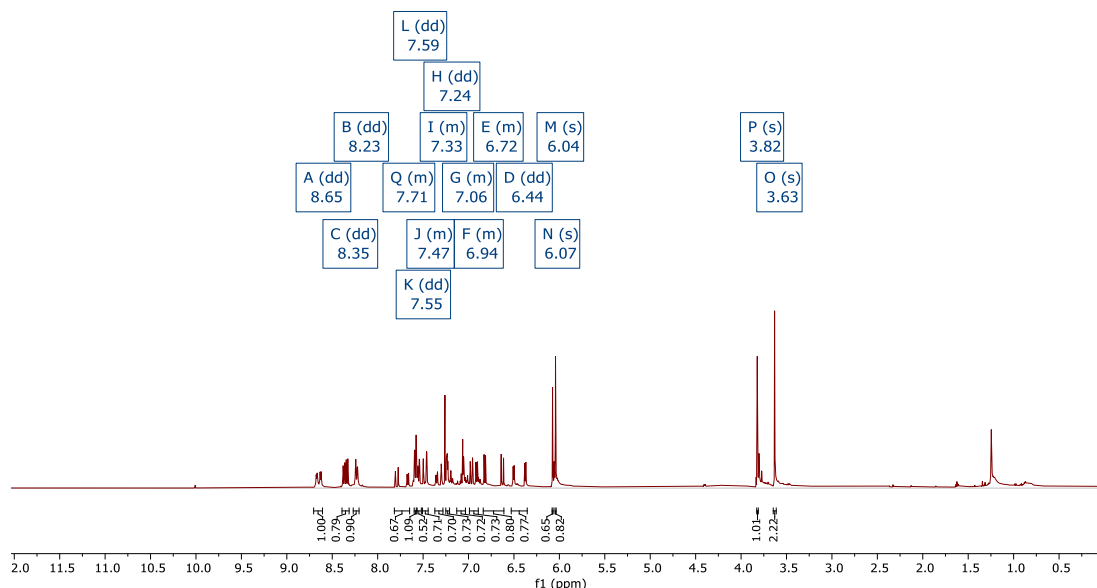
GAD3

Fonte: elaborado pela própria autora.

A estrutura da molécula GAD3 é inédita, conforme verificado por meio de consulta à base de dados SciFinder, na qual foram identificadas apenas 14 estruturas análogas previamente descritas, com similaridade estrutural variando entre 85% e 89%. Para fins de caracterização espectroscópica, foi utilizada como referência a molécula mais semelhante com dados disponíveis, publicada por Montoya et al. (2014), a qual também foi empregada como base comparativa na caracterização do composto GAD2.

Obteve-se os seguintes dados espectrais (Figura 45): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,65 (dd, $J = 21,3, 5,4$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 17,0, 8,9$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 9,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,82 – 7,65 (m, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 9,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 1H), 7,24 (dd, $J = 5,0, 3,2$ Hz, 1H), 7,13 – 7,03 (m, 1H), 6,99 – 6,89 (m, 1H), 6,84 – 6,61 (m, 1H), 6,44 (dd, $J = 64,2, 5,5$ Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,63 (s, 2H).

Figura 45 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) da (*E*)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil) prop-2-en-1-ona (δ 0-12 ppm).



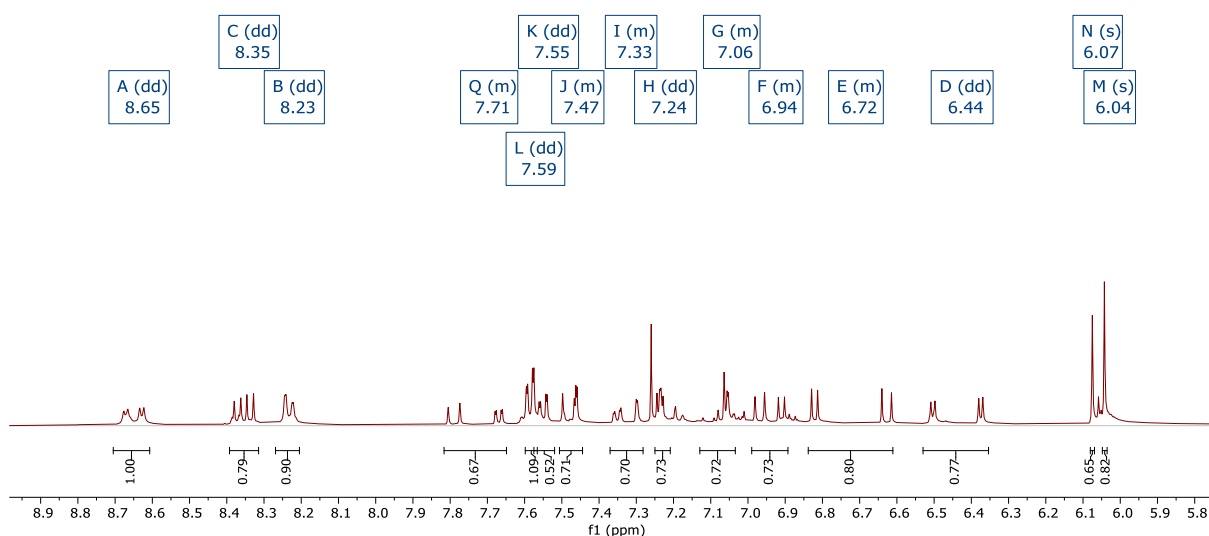
Fonte: elaborado pela própria autora.

A análise do espectro de RMN de ^1H revelou a presença de 18 hidrogênios na estrutura da molécula GAD3. Desses, 13 encontram-se em regiões características de hidrogênios aromáticos (Ar-H), dois correspondem a hidrogênios do grupo metilênico ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$) e três são atribuídos ao grupo metoxila localizado na posição 10.

O hidrogênio da posição 2 (Figura 46) foi observado como um duplo dubleto em δ 7,59 ppm, com constantes de acoplamento (J) de 8,3 e 1,8 Hz, e integral correspondente a um próton. A posição 3 foi associada ao multipletto na região de δ 7,13–7,03 ppm, também com integral para um hidrogênio. O hidrogênio da posição 6, no mesmo anel aromático, apresentou-se como um sinal tipo multipletto na região de δ 7,51–7,44 ppm.

Os dois hidrogênios vinílicos da cadeia α,β -insaturada foram atribuídos às posições 8 e 7, com sinais na forma de multipletos nas regiões de δ 6,84–6,61 ppm e δ 7,37–7,28 ppm, respectivamente, compatíveis com deslocamentos típicos de hidrogênios conjugados em sistemas chalconas.

Figura 46 – Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) da (*E*)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil) prop-2-en-1-ona (δ 5,8-9 ppm).



Fonte: elaborado pela própria autora.

O grupo metoxila na posição 10 foi identificado por dois singletos distintos em δ 3,82 e 3,63 ppm, com integrais de um e dois hidrogênios, respectivamente.

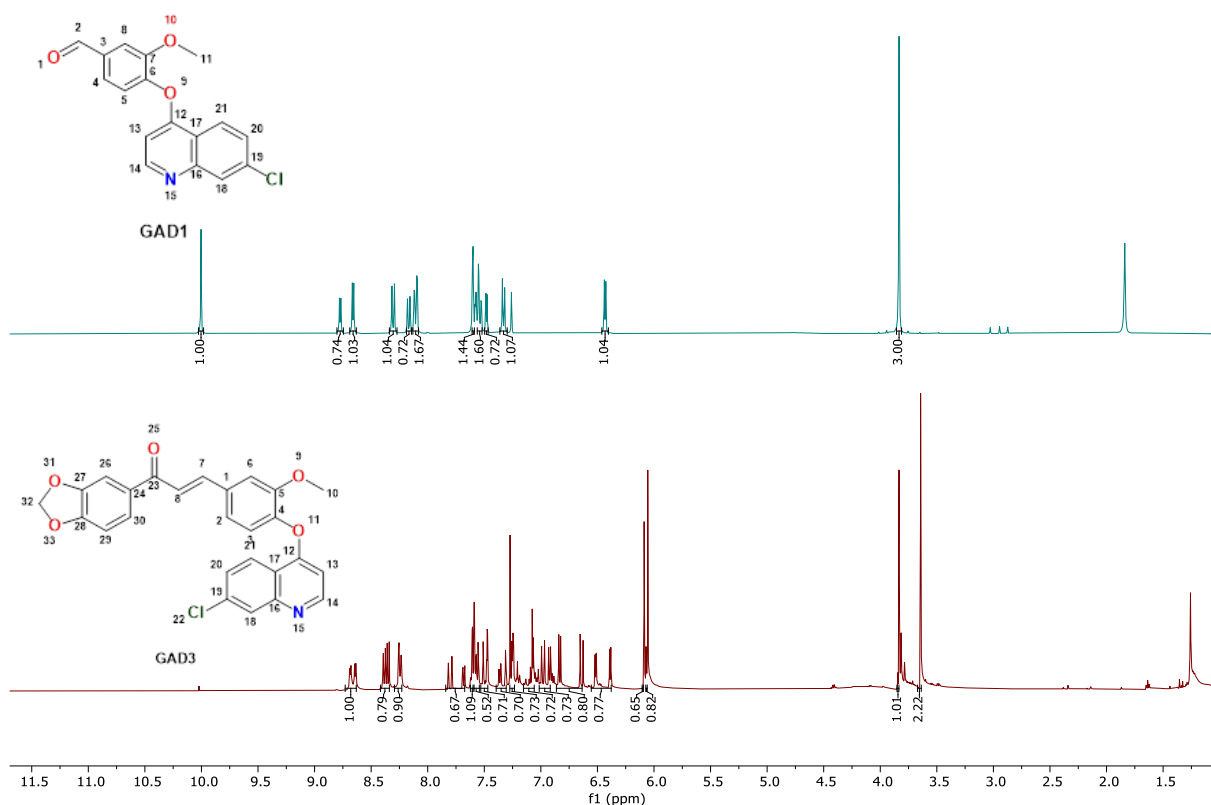
O núcleo quinolínicos foi caracterizado pelos sinais em δ 6,44 ppm (posição 13), observado como duplo dubleto, e δ 8,65 ppm (posição 14), também na forma de duplo dubleto, ambos com integrais para um hidrogênio. O próton da posição 18, adjacente a um átomo de nitrogênio e a um átomo de cloro, apresentou sinal em δ 8,23 ppm, como duplo dubleto com integral para um hidrogênio. As posições 20 e 21 foram associadas a sinais em δ 7,55 ppm e δ 8,35 ppm, respectivamente, ambos como duplos dubletos característicos de acoplamentos *orto* ($J = 8,9$ e $9,1$ Hz), cada um com integral para um próton.

No anel benzênico adjacente ao grupo metilênico, o hidrogênio da posição 27 foi observado como um duplo dubleto em δ 7,24 ppm, com constantes de acoplamento de 5,0 e 3,2 Hz. Os hidrogênios nas posições 29 e 30 foram identificados como multipletos nas regiões de δ 6,99–6,89 ppm e δ 7,82–7,65 ppm, respectivamente. Por

fim, o grupo metilênico na posição 32 foi evidenciado por dois singletos próximos em δ 6,07 e 6,04 ppm.

A comparação entre os espectros de RMN de ^1H do intermediário GAD1 e do produto GAD3 (Figura 47) evidencia alterações estruturais compatíveis com a reação de condensação. No espectro de GAD3, observa-se a ausência do sinal característico do próton do aldeído em δ 10,00 ppm (s, 1H), presente no intermediário GAD1, o que confirma a conversão da função formila durante a síntese.

Figura 47 – Comparação do espectro de RMN ^1H do intermediário GAD1 com o produto GAD3.



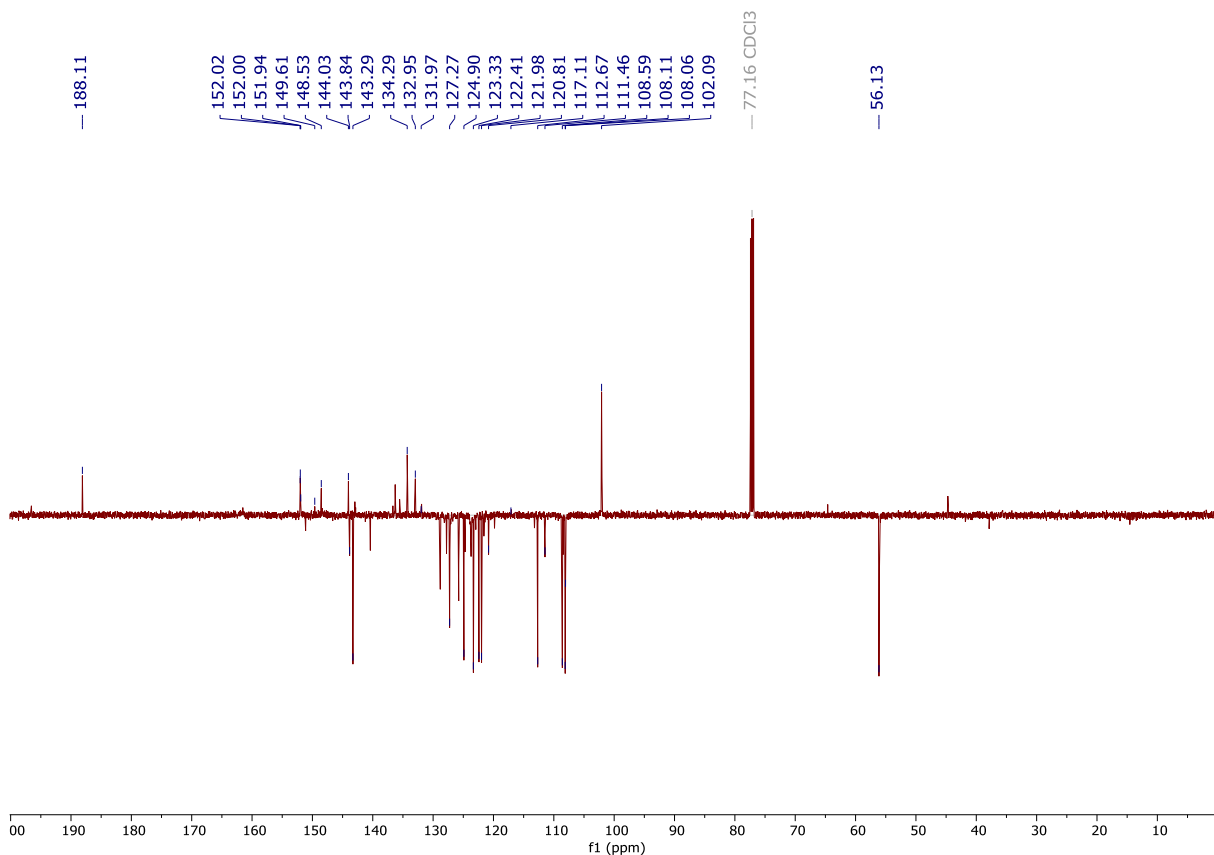
Fonte: elaborado pela própria autora.

Adicionalmente, dois singletos em δ 6,07 ppm e 6,04 ppm, com integrais correspondentes a um hidrogênio cada, foram atribuídos ao grupo metilenedioxi introduzido pela acetofenona funcionalizada, não presente em GAD1. Observa-se também um aumento na complexidade da região aromática, com maior número de sinais, refletindo a presença de novos hidrogênios aromáticos na estrutura do produto, compatível com a formação da chalcona híbrida GAD3.

A análise espectroscópica da chalcona 2 foi enriquecida por meio de espectroscopia de RMN de ^{13}C utilizando a técnica APT (*Attached Proton Test*), a qual permite a diferenciação entre carbonos de diferentes tipos com base no número de prótons ligados. No experimento de APT, os sinais de carbonos quaternários (C) e metínicos (CH) aparecem com fases opostas, enquanto os sinais de carbonos metilênicos (CH_2) e metílicos (CH_3) apresentam fase invertida em relação aos primeiros, possibilitando, assim, a identificação mais precisa dos tipos de carbono presentes na estrutura.

O espectro de RMN de ^{13}C (APT, 125 MHz, CDCl_3) da chalcona 2 revelou a presença de 26 sinais distintos (Figura 48), atribuídos às diferentes unidades estruturais da molécula. Os seguintes deslocamentos químicos (δ , em ppm) foram observados: 188,11; 152,02; 152,00; 151,94; 149,61; 148,53; 144,03; 143,84; 143,29; 134,29; 132,95; 131,97; 127,27; 124,90; 123,33; 122,41; 121,98; 120,81; 117,11; 112,67; 111,46; 108,59; 108,11; 108,06; 102,09 e 56,13 ppm.

Figura 48 – Espectro de RMN ^{13}C (APT, 125 MHz, CDCl_3) da (*E*)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil) prop-2-en-1-ona (δ 0-200 ppm).



Fonte: elaborado pela própria autora.

A análise dos sinais, considerando o experimento de APT, indicou que estes estão distribuídos em um carbono metílico (CH_3), um carbono metilênico (CH_2), treze carbonos metínicos (CH) e onze carbonos não hidrogenados (C). Essa classificação foi fundamental para a correta atribuição dos ambientes químicos presentes na estrutura proposta da chalcona apresentada na Figura 44.

A presença do sinal em δ 188,11 ppm é indicativa do carbono carbonílico da função α,β -insaturada, estruturalmente característica das chalconas, indicado nesta molécula na posição 23. Embora carbonilas típicas de cetonas alifáticas apresentem deslocamentos na faixa de δ 200–210 ppm, o valor mais baixo registrado nesta análise indica um efeito associado à conjugação eletrônica da estrutura. Esse deslocamento para campo alto pode ser atribuído principalmente à deslocalização de carga eletrônica promovida pela conjugação da carbonila com a dupla ligação $\text{C}=\text{C}$ adjacente e com os anéis aromáticos. Tal conjugação resulta em uma ressonância estabilizadora na qual o par de elétrons do oxigênio da carbonila e o sistema π da insaturação e do anel aromático contribuem para uma redistribuição da densidade eletrônica (Xavier et al., 2021).

Os sinais entre δ 152,02–102,09 ppm correspondem a carbonos sp^2 pertencentes aos sistemas aromáticos e insaturados da estrutura quinolínica e dos anéis benzênicos presentes na estrutura.

Os sinais em δ 121,98 e 143,29 ppm foram atribuídos às posições 8 e 7, respectivamente, caracterizando a formação da ligação π característica das chalconas. Em δ 112,67 podemos observar o carbono na posição 3, pertencente ao anel aromático do aldeído utilizado para obtenção da molécula.

O grupo quinolínico, por sua vez, foi confirmado através dos sinais de carbonos não hidrogenados em δ 134,29 e 117,11 ppm, referente aos carbonos nas posições 19 e 17 do anel.

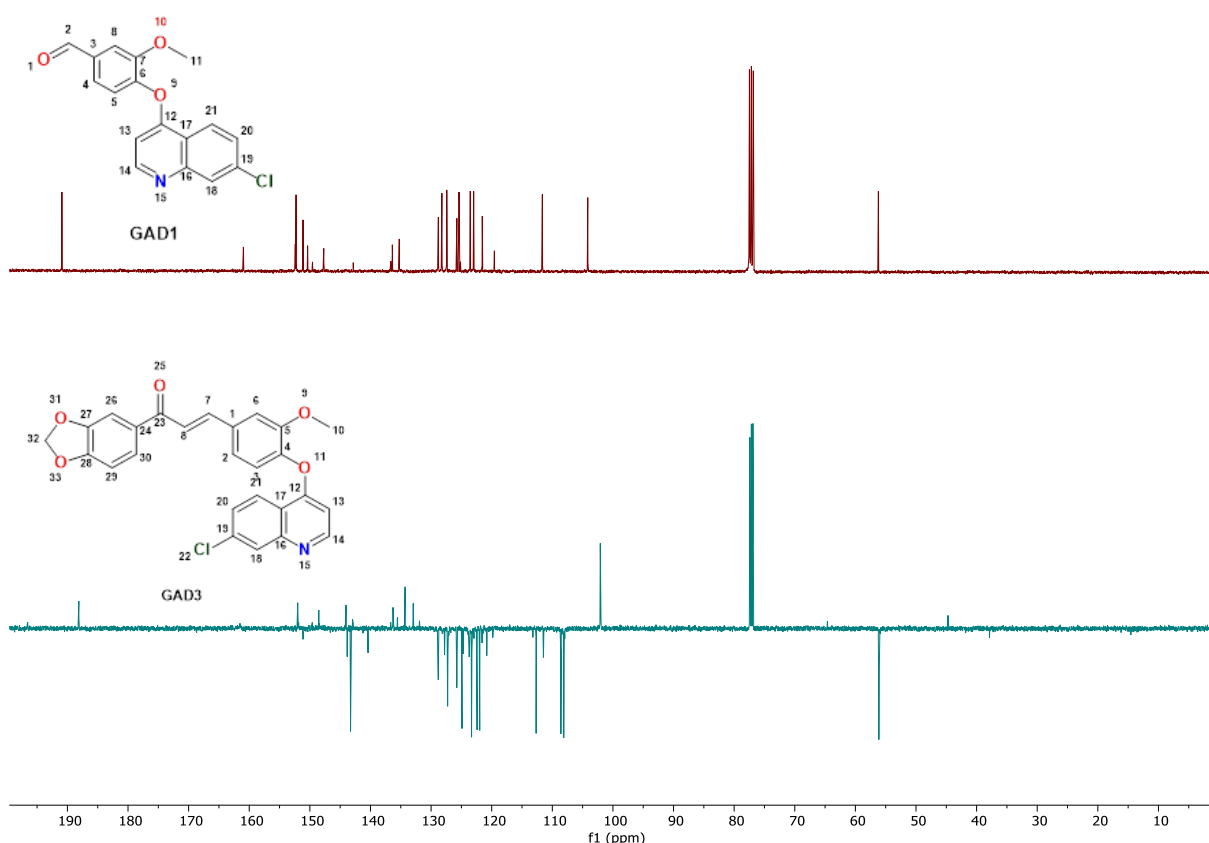
O grupo metilênico localizado na posição 32 da molécula apresentou um sinal em δ 102,09 ppm no espectro de RMN de ^{13}C , valor consideravelmente mais alto que o esperado para carbonos do tipo CH_2 . Esse deslocamento incomum é justificado pelo fato de o grupo metilênico estar diretamente ligado a dois átomos de oxigênio, o que resulta em uma intensa desproteção eletrônica, deslocando o sinal para a região de campo baixo do espectro.

O sinal em δ 56,13 ppm foi atribuído ao carbono do grupo metoxila ($-\text{OCH}_3$), presente na posição 10 da molécula. Esse valor é consistente com deslocamentos

químicos típicos de grupos metoxila ligados a anéis aromáticos, corroborando a substituição no sistema benzênico.

A comparação entre os espectros de RMN de ^{13}C do intermediário GAD1 e do produto GAD3 (Figura 49) demonstra as principais alterações estruturais decorrentes da reação de condensação. No espectro de GAD1, observa-se o sinal característico do carbono carbonílico em $\delta \sim 190$ ppm, ausente no espectro do produto, o que confirma a conversão da função formila. Em contrapartida, GAD3 apresenta um novo sinal em $\delta 188,11$ ppm, atribuído ao carbono carbonílico α,β -insaturado da estrutura da chalcona formada. Ademais, observa-se a presença de um sinal em $\delta 102,09$ ppm, referente ao carbono do anel metilenedioxibenzênio, inexistente no espectro de GAD1. A manutenção dos sinais do núcleo quinolínico e da metoxila do anel aromático confirma a integridade estrutural dessas funções na molécula final.

Figura 49 – Comparação do espectro de RMN ^{13}C do intermediário GAD1 com o produto GAD3.



Fonte: elaborado pela própria autora.

A análise integrada dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (APT) permitiu confirmar a estrutura proposta para o composto GAD3, demonstrando concordância entre os

dados experimentais obtidos e os elementos estruturais esperados com base na literatura. A caracterização espectroscópica, associada aos sinais característicos dos grupos funcionais presentes, validou de forma conclusiva a formação da chalcona híbrida funcionalizada.

Além da elucidação estrutural, a molécula (*E*)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona foi submetida à predição farmacocinética *in silico*. Conforme os dados apresentados na Tabela 5, o composto apresentou valores favoráveis de absorção e biodisponibilidade oral, com permeabilidade intestinal prevista de $-4,95 \log P_{app}$, além de boa absorção intestinal, indicando propriedades compatíveis com potenciais candidatos a fármacos via administração oral.

Tabela 5 – Parâmetros farmacocinéticos preditivos da chalcona GAD3 obtidos *in silico*.

Característica	Parâmetro	Predição
Absorção	Permeabilidade Caco2	$-4,95 \log P_{app}$
	Biodisponibilidade oral humana	Sim
	Absorção intestinal humana	Sim
	Substrato da glicoproteína-p	Não
	Inibidor da glicoproteína-p	Sim
	Permeabilidade dérmica	$-1,15 \log Kp$
Distribuição	Permeabilidade na barreira hematoencefálica	$-2,57 \log PS$
	Fração livre	1,74
Metabolismo	Inibição de CYP1A2	Não
	Inibição de CYP2C19	Sim
	Inibição de CYP2C9	Sim
	Inibição de CYP2D6	Sim
	Inibição de CYP3A4	Sim
	Inibição de OATP1B1	Não
	Inibição de OATP1B3	Não
Excreção	Depuração total	3,5 ml/min/kg
	Tempo de meia vida	<3 horas
Toxicidade	Mutagenese AMES	Não
	Carcinogênese	Não
	Dose máxima tolerada	0,47 log(mg/kg/dia)

Fonte: Biosig, 2025.

A molécula ainda apresentou capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e uma alta porcentagem de ligação às proteínas plasmáticas, refletindo em uma baixa porcentagem de fração livre na sua distribuição.

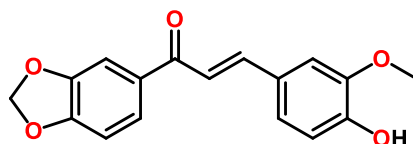
Podemos observar também a inibição de quatro importantes isoformas do CYP50, o que pode interferir significativamente no metabolismo de outros medicamentos, potencialmente exacerbando seus efeitos colaterais. As interações medicamentosas resultantes dessa inibição podem comprometer a segurança terapêutica e, se não forem devidamente investigadas, representar risco de eventos clínicos graves ou mesmo fatais (Zhou et al., 2005).

O tempo de meia vida plasmática previsto para a molécula, inferior a 3 horas, foi consistente com os valores obtidos para o composto anteriormente analisado, sugerindo uma eliminação relativamente rápida do organismo. Além disso, a sua taxa de depuração total estimada de 3,5 ml/min/kg demonstra uma taxa de eliminação significativa por via renal. Estes dados são sugestivos de uma baixa retenção sistêmica do fármaco e possível demanda por uma administração frequente para manutenção dos níveis plasmáticos na janela terapêutica (Pantaleão et al., 2022).

O composto analisado apresentou baixa probabilidade de toxicidade hepática, cardíaca (incluindo baixa afinidade por canais hERG) e mutagenicidade, além de baixo potencial carcinogênico. Esses parâmetros indicam um perfil toxicológico favorável, sugerindo que a molécula pode ser considerada, em termos preditivos, uma candidata segura.

Com o intuito de avaliar o impacto da hibridização estrutural com o núcleo quinolínico sobre o perfil farmacocinético da molécula, foi realizada uma comparação entre os parâmetros preditivos da chalcona GAD3 e de uma chalcona estruturalmente análoga desprovida da porção quinolínica, a (*E*)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (Figura 50). Ambas as estruturas compartilham o mesmo sistema α,β -insaturado e porções aromáticas substituídas semelhantes, diferindo apenas pela presença do fragmento heterocíclico da quinolina. A predição das propriedades ADMET para a chalcona (Tabela 6) permite examinar comparativamente a influência da quinolina em aspectos-chave como absorção, metabolismo e toxicidade, auxiliando na avaliação racional do potencial biofarmacêutico da molécula GAD3.

Figura 50 – Estrutura molecular da chalcona (*E*)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.



(*E*)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

Fonte: elaborado pela própria autora.

Tabela 6 – Parâmetros farmacocinéticos preditivos da chalcona (*E*)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona obtidos *in silico*.

Característica	Parâmetro	Predição
Absorção	Permeabilidade Caco2	-4,76 log P _{app}
	Biodisponibilidade oral humana	Sim
	Absorção intestinal humana	Sim
	Substrato da glicoproteína-p	Não
	Inibidor da glicoproteína-p	Sim
	Permeabilidade dérmica	-2,34 logK _p
Distribuição	Permeabilidade na barreira hematoencefálica	-2,91 logPS
	Fração livre	1,35
Metabolismo	Inibição de CYP1A2	Sim
	Inibição de CYP2C19	Sim
	Inibição de CYP2C9	Sim
	Inibição de CYP2D6	Sim
	Inibição de CYP3A4	Sim
	Inibição de OATP1B1	Não
	Inibição de OATP1B3	Não
Excreção	Depuração total	6,36 ml/min/kg
	Tempo de meia vida	<3 horas
Toxicidade	Mutagenese AMES	Não
	Carcinogênese	Não
	Dose máxima tolerada	1,63 log(mg/kg/dia)

Fonte: Biosig, 2025.

A comparação dos parâmetros farmacocinéticos preditivos entre a chalcona GAD3 e sua chalcona análoga desprovida do grupo quinolínico, revela similaridades e diferenças relevantes. Ambas as moléculas apresentaram boa absorção oral e

intestinal, com valores semelhantes de permeabilidade Caco-2 ($-4,95 \log P_{app}$ para GAD3 e $-4,76 \log P_{app}$ para a chalcona não quinolínica) e biodisponibilidade prevista. A permeabilidade dérmica e a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica também foram comparáveis, embora GAD3 apresente ligeiramente menor penetração cerebral.

As principais diferenças foram observadas no metabolismo. A chalcona sem o grupo quinolínico demonstrou potencial inibitório para cinco das sete isoformas avaliadas do citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 e OATP1B1), enquanto GAD3 não apresentou inibição significativa para quatro das isoformas testadas, o que sugere um perfil metabólico mais seguro para GAD3, com menor risco de interações medicamentosas.

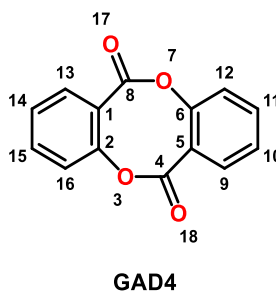
Em relação à toxicidade, ambas foram classificadas como não mutagênicas. Contudo, a chalcona não quinolínica apresentou um valor mais elevado de dose máxima tolerada (1,63 mg/kg/dia), frente a 0,47 mg/kg/dia para GAD3, além de uma leve tendência à hepatotoxicidade, não observada em GAD3. Esses dados indicam que, embora ambas as moléculas apresentem absorção adequada, o grupo quinolínico contribui para melhor estabilidade metabólica e menor toxicidade predita, reforçando a relevância da hibridização molecular no aprimoramento do perfil biofarmacêutico.

De modo geral, a análise preditiva *in silico* revelou que a molécula GAD3 apresenta propriedades farmacocinéticas compatíveis com administração oral, adequada absorção, distribuição moderada, metabolismo previsível e excreção eficiente, aliadas a um perfil toxicológico satisfatório. Esses resultados reforçam o potencial da substância como candidata a testes *in vitro*, justificando a continuidade dos estudos em etapas experimentais subsequentes.

5.4 6H,12H-Dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona (GAD4)

O composto GAD4, um derivado cíclico do ácido salicílico, foi obtido a partir da dimerização do cloreto do ácido correspondente, resultando na formação do bis-éster cíclico 6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona (Figura 51).

Figura 51 – Estrutura proposta para a 6H,12H-Dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona.



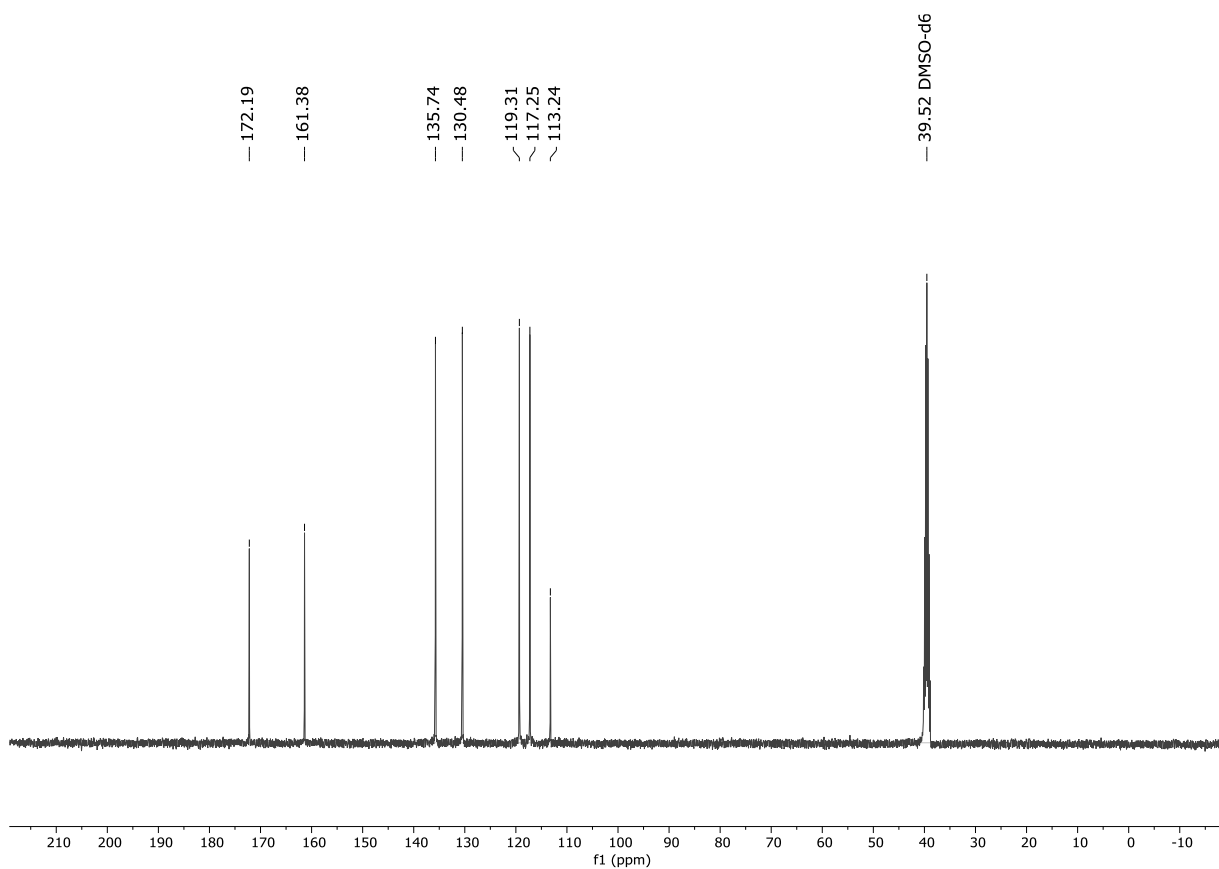
Fonte: elaborado pela própria autora.

A reação ocorreu por meio de uma ciclização intramolecular entre duas unidades de cloreto de ácido salicílico, conduzida sob condições apropriadas de adição nucleofílica, e apresentou rendimento satisfatório de 78%. A formação do anel dioxocínico evidencia a viabilidade da estratégia sintética empregada para obtenção de derivados inéditos do ácido salicílico com potencial farmacológico ampliado.

A caracterização estrutural da molécula foi realizada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de carbono (^{13}C), utilizando as técnicas de *broad band* (BB) e DEPT-135. No experimento de *broad band*, podemos observar a detecção simultânea de todos os sinais de carbono da molécula, independentemente do número de hidrogênios a eles ligados, todos apresentados na mesma fase. O espectro obtido para o derivado GAD4 (Figura 52) apresentou os seguintes deslocamentos químicos: ^{13}C RMN (BB, 100 MHz, DMSO) δ 172,19, 161,38, 135,74, 130,48, 119,31, 117,25, 113,24.

No espectro, é possível observar sete sinais distintos de carbono, compatíveis com os diferentes ambientes químicos da molécula. Dentre eles, destaca-se o sinal em δ 172,19 ppm, referente aos dois carbonos carbonílicos do grupo éster, característicos da estrutura proposta neste trabalho.

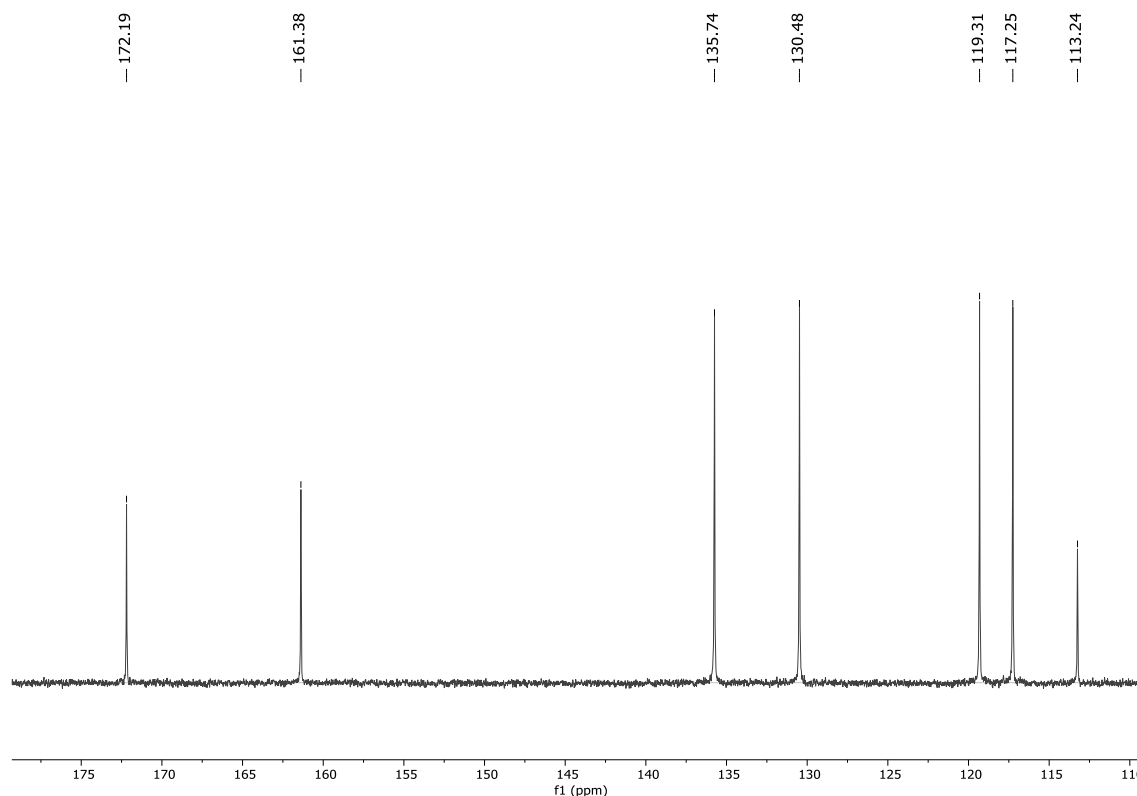
Figura 52 – Espectro RMN ^{13}C (BB, 100 MHz, DMSO) da 6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona δ 0-220 ppm.



Fonte: elaborado pela própria autora.

A Figura 53 apresenta a expansão da região de interesse do espectro da 6H,12H-Dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona, evidenciando a boa definição e ausência de sinais residuais, o que reforça a pureza do composto sintetizado.

Figura 53 – Expansão do espectro de RMN ^{13}C (BB, 100 MHz, DMSO) da 6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona δ 110-175 ppm.

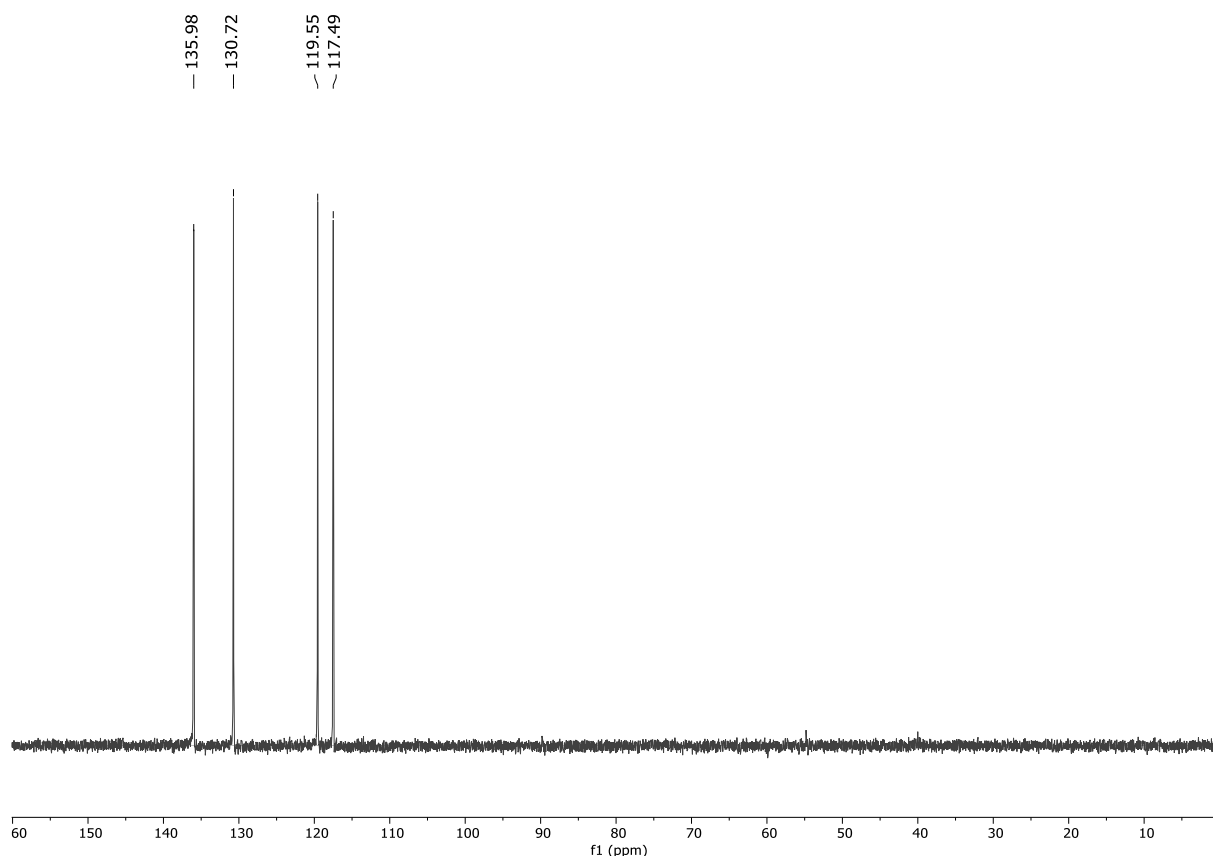


Fonte: elaborado pela própria autora.

Para auxiliar na elucidação dos demais sinais e distinguir os carbonos hidrogenados (CH) dos carbonos quaternários (não hidrogenados) presentes nos anéis benzênicos, foi realizada a espectroscopia de RMN ^{13}C utilizando o experimento DEPT-135 (Figura 54). Este método permite a diferenciação dos tipos de carbono com base no número de hidrogênios diretamente ligados, possibilitando atribuições mais precisas. Os deslocamentos químicos observados no espectro DEPT-135 foram os seguintes: ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO) δ 135,98, 130,72, 119,55, 117,49 ppm.

Frente a análise do espectro, observa-se a presença de quatro sinais de carbonos metínicos (CH) aromáticos, referentes aos carbonos dos anéis benzênicos da 6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona. O sinal em δ 135,98 ppm foi atribuído às posições 11 e 15 de acordo com o ambiente químico esperado e a predição computacional para a estrutura proposta. Em δ 130,72 ppm podemos observar um sinal para os dois carbonos nas posições 9 e 13, um deslocamento coerente com o observado em outros compostos aromáticos.

Figura 54 – Espectro RMN ^{13}C (DEPT-135, 100 MHz, DMSO) da 6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona δ 0-160 ppm.



Fonte: elaborado pela própria autora.

Os sinais em δ 119,55 e 117,49 ppm foram atribuídos aos carbonos metínicos nas posições 10 e 14 e 12 e 16, respectivamente. Quanto aos carbonos quaternários do anel, observamos os sinais ausentes do experimento DEPT-135 e que podem ser encontrados no experimento de *broadband*. Desta maneira, temos o sinal em δ 113,24 ppm referente aos carbonos na posição 1 e 5 adjacente ao carbono carbonílico e o sinal em δ 161,38 ppm, atribuído aos carbonos adjacentes ao oxigênio nas posições 2 e 6 da molécula.

Por se tratar de uma estrutura inédita, a análise dos sinais do espectro de RMN de ^{13}C do composto GAD4 foi conduzida com o auxílio de previsões computacionais, visando a correta atribuição dos carbonos presentes no sistema cíclico e nos núcleos aromáticos. A correspondência entre os deslocamentos químicos experimentais e os valores previstos permitiu validar as atribuições propostas. As informações detalhadas, incluindo os valores experimentais e teóricos, encontram-se organizadas na Tabela 7.

Tabela 7 - Comparação dos deslocamentos químicos experimentais e preditos para o espectro de RMN de ^{13}C da 6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona.

Posição	Deslocamento predito (δ ppm)	Deslocamento experimental (δ ppm)
4 e 8	169,2	172,19
1 e 5	124,6	113,24
2 e 6	152	161,38
9 e 13	128,75	130,72
10 e 14	122,75	119,55
11 e 15	128,8	135,98
12 e 16	117,8	117,49

Fonte: elaborado pela própria autora.

A avaliação farmacocinética *in silico* do derivado cíclico do ácido salicílico, GAD4 (Tabela 8), revelou um perfil biofarmacêutico promissor. O composto apresentou boa absorção oral predita, com valor de permeabilidade Caco2 de -4,30 logP_{app}, biodisponibilidade oral positiva e absorção intestinal prevista, atendendo aos critérios de permeabilidade exigidos para compostos administrados por via oral. A permeabilidade dérmica também foi satisfatória (-2,77 logK_p), trazendo a possibilidade de administração tópica (Aminu et al., 2022b).

Tabela 8 – Parâmetros farmacocinéticos preditivos do derivado GAD4 obtidos *in silico*.

(continua)

Característica	Parâmetro	Predição
Absorção	Permeabilidade Caco2	-4,30 log P _{app}
	Biodisponibilidade oral humana	Sim
	Absorção intestinal humana	Sim
	Substrato da glicoproteína-p	Não
	Inibidor da glicoproteína-p	Não
	Permeabilidade dérmica	-2,77 logK _p
Distribuição	Permeabilidade na barreira hematoencefálica	-2,11 logPS
	Fração livre	1,22

(conclusão)

Característica	Parâmetro	Predição
Metabolismo	Inibição de CYP1A2	Sim
	Inibição de CYP2C19	Sim
	Inibição de CYP2C9	Sim
	Inibição de CYP2D6	Não
	Inibição de CYP3A4	Não
	Inibição de OATP1B1	Não
	Inibição de OATP1B3	Não
Excreção	Depuração total	1,37 ml/min/kg
	Tempo de meia vida	<3 horas
Toxicidade	Mutagenese AMES	Não
	Carcinogênese	Não
	Dose máxima tolerada	0,78 log(mg/kg/dia)

Fonte: Biosig, 2025.

No que se refere à distribuição, GAD4 apresentou valor de -2,11 logBB, indicando baixa penetração na barreira hematoencefálica, o que pode ser vantajoso para reduzir efeitos adversos no sistema nervoso central quando não desejados. A fração livre plasmática elevada (1,22) sugere boa disponibilidade da forma ativa do fármaco na circulação sistêmica.

Em termos de metabolismo, a molécula demonstrou inibição de três isoformas do citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C19 e CYP2C9), o que aponta para um possível risco de interações medicamentosas em coadministração com fármacos metabolizados pelas mesmas vias. Por outro lado, não foram observadas inibições para CYP2D6, CYP3A4 ou transportadores OATP1B1 e OATP1B3, sugerindo um metabolismo parcialmente seguro e ausência de interferência em vias de excreção dependentes desses transportadores (Warsito et al., 2024a).

A depuração total prevista foi de 1,37 mL/min/kg, com tempo de meia-vida inferior a 3 horas, compatível com compostos de rápida eliminação, o que implica em um menor tempo entre doses. Os testes de toxicidade preditiva não indicaram potencial mutagênico nem carcinogênico, e a dose máxima tolerada foi estimada em 0,78 mg/kg/dia, valor que se enquadra dentro dos limites considerados aceitáveis para compostos com potencial terapêutico.

A comparação entre os parâmetros farmacocinéticos preditivos de GAD4 e do ácido salicílico (Tabela 9) permite avaliar os efeitos estruturais da dimerização sobre o perfil biofarmacêutico da molécula.

Tabela 9 – Parâmetros farmacocinéticos preditivos do ácido salicílico obtidos *in silico*.

Característica	Parâmetro	Predição
Absorção	Permeabilidade Caco2	-5,03 log P _{app}
	Biodisponibilidade oral humana	Sim
	Absorção intestinal humana	Sim
	Substrato da glicoproteína-p	Não
	Inibidor da glicoproteína-p	Não
	Permeabilidade dérmica	-3,01 logK _p
Distribuição	Permeabilidade na barreira hematoencefálica	-2,86 logPS
	Fração livre	0,88
Metabolismo	Inibição de CYP1A2	Não
	Inibição de CYP2C19	Não
	Inibição de CYP2C9	Não
	Inibição de CYP2D6	Não
	Inibição de CYP3A4	Não
	Inibição de OATP1B1	Não
	Inibição de OATP1B3	Não
Excreção	Depuração total	5,22 ml/min/kg
	Tempo de meia vida	<3 horas
Toxicidade	Mutagenese AMES	Não
	Carcinogênese	Não
	Dose máxima tolerada	1,38 log(mg/kg/dia)

Fonte: Biosig, 2025.

Em relação à absorção, ambos os compostos apresentaram biodisponibilidade oral e absorção intestinal preditas como favoráveis. No entanto, GAD4 demonstrou melhor permeabilidade Caco2 (-4,30 logP_{app}) quando comparado ao ácido salicílico (-5,03 logP_{app}), indicando maior capacidade de atravessar membranas epiteliais, possivelmente devido ao aumento da lipofilicidade conferido pela estrutura cíclica bis-éster. De modo semelhante, a permeabilidade dérmica de GAD4 (-2,77 logK_p) também superou a do ácido salicílico, sugerindo a possibilidade de aplicação tópica.

Quanto à distribuição, o derivado GAD4 apresentou maior capacidade de penetração à barreira hematoencefálica (-2,11 logBB) e maior fração livre (1,22), em comparação ao ácido salicílico (-2,86 logBB; fração livre: 0,88), o que pode se refletir em maior disponibilidade da forma ativa no compartimento plasmático e em tecidos periféricos. Essa diferença sugere que a estrutura dimerizada influencia positivamente na distribuição sistêmica da molécula, sem comprometer a segurança predita (Aminu et al., 2022b).

Em termos de metabolismo, o ácido salicílico não demonstrou inibição significativa de nenhuma das isoformas avaliadas do citocromo P450, enquanto GAD4 apresentou inibição das isoformas CYP1A2, CYP2C19 e CYP2C9, o que pode implicar maior risco de interações medicamentosas. Contudo, essa modulação pode também ser explorada em estratégias de coadministração para retardar o metabolismo de fármacos instáveis.

No que se refere à excreção, o ácido salicílico apresentou depuração total predita mais elevada (5,22 mL/min/kg) em relação a GAD4 (1,37 mL/min/kg), indicando eliminação mais rápida, compatível com seus conhecidos efeitos de curta duração. Ambas as moléculas apresentaram meia-vida predita inferior a 3 horas e ausência de propriedades mutagênicas ou carcinogênicas. No entanto, a dose máxima tolerada foi ligeiramente superior para o ácido salicílico (1,38 mg/kg/dia), enquanto GAD4 apresentou 0,78 mg/kg/dia, o que ainda se mantém dentro dos limites aceitáveis para compostos com atividade terapêutica.

De modo geral, os dados quando comparados indicam que a dimerização do ácido salicílico para obtenção de GAD4 resultou em um composto com absorção e distribuição aprimoradas, mantendo um perfil toxicológico aceitável, embora com maior complexidade metabólica, o que pode ser manejado com avaliação experimental e otimização de formulações.

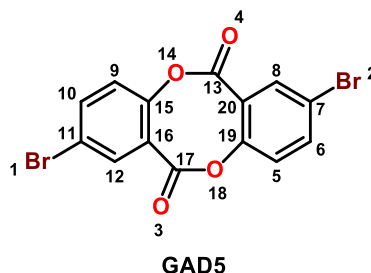
Esses resultados, alinhados à literatura sobre derivados salicilados com modificações estruturais, reforçam o papel da dimerização como uma estratégia eficaz na modulação das propriedades farmacocinéticas e toxicológicas de derivados fenólicos (Aminu et al., 2022).

5.5 2,8-dibromo-6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona (GAD5)

O composto GAD5, um derivado bromado do ácido salicílico, foi obtido com rendimento sintético de 80% por meio de reação de bromação eletrofílica aromática,

conforme ilustrado na Figura 55. Trata-se de uma substância inédita, conforme verificado em levantamento na base de dados SciFinder, não havendo registros de síntese ou caracterização espectroscópica da mesma estrutura até o momento. A introdução do átomo de bromo no núcleo aromático visa explorar o potencial da halogenação na modulação das propriedades farmacocinéticas da molécula.

Figura 55 – Estrutura da 2,8-dibromo-6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona.



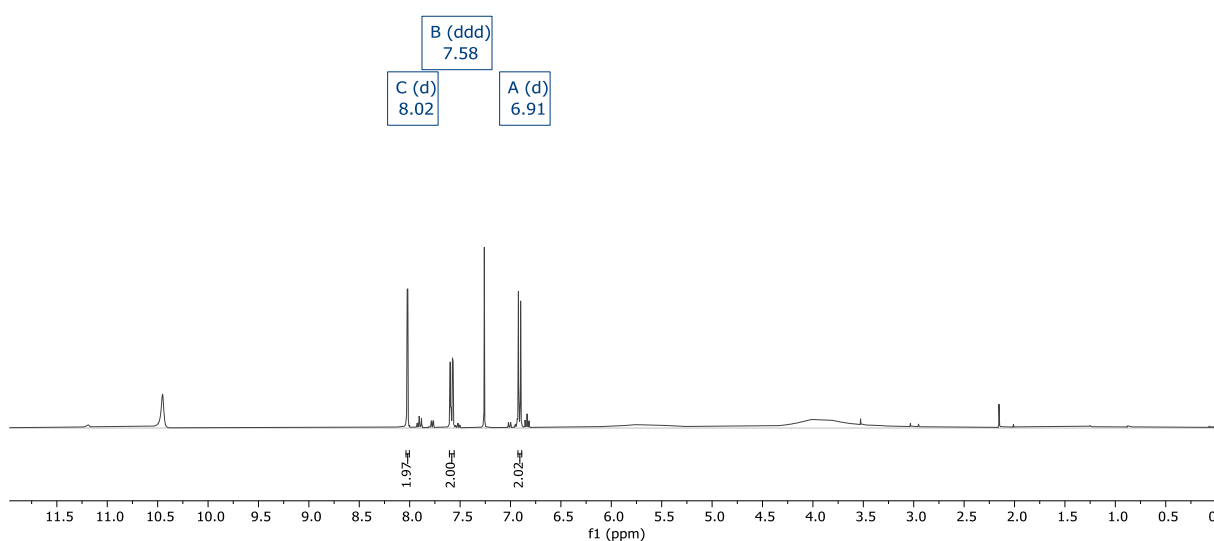
Fonte: elaborado pela própria autora.

Sua estrutura foi primeiro elucidada através da espectroscopia por RMN de hidrogênio (Figura 56) que gerou os seguintes dados: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H), 7,58 (ddd, $J = 8,9, 2,5, 0,5$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H).

No espectro foi possível observar três sinais na região dos hidrogênios aromáticos, com integral para dois hidrogênios cada, totalizando seis hidrogênios na molécula. Este efeito de sinais duplicados é observado devido à dimerização do ácido salicílico na segunda etapa da síntese. Na Figura 57 podemos observar uma expansão do espectro na região de interesse.

À direita podemos observar um duplete em δ 6,91 ppm com constante de acoplamento de 8,9 Hz atribuído aos hidrogênios nas posições 5 e 9 que fazem um acoplamento em orto com o sinal em δ 7,58 ppm referente aos hidrogênios nas posições 6 e 10 da substância. Neste mesmo sinal também observamos o acoplamento em meta (2,5 Hz) com o sinal mais à esquerda do espectro em δ 8,02 ppm com constante de acoplamento de 2,6 Hz na forma de um duplete. Este último foi atribuído aos hidrogênios nas posições 8 e 12 da molécula.

Figura 56 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da 2,8-dibromo-6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona δ 0-12 ppm.

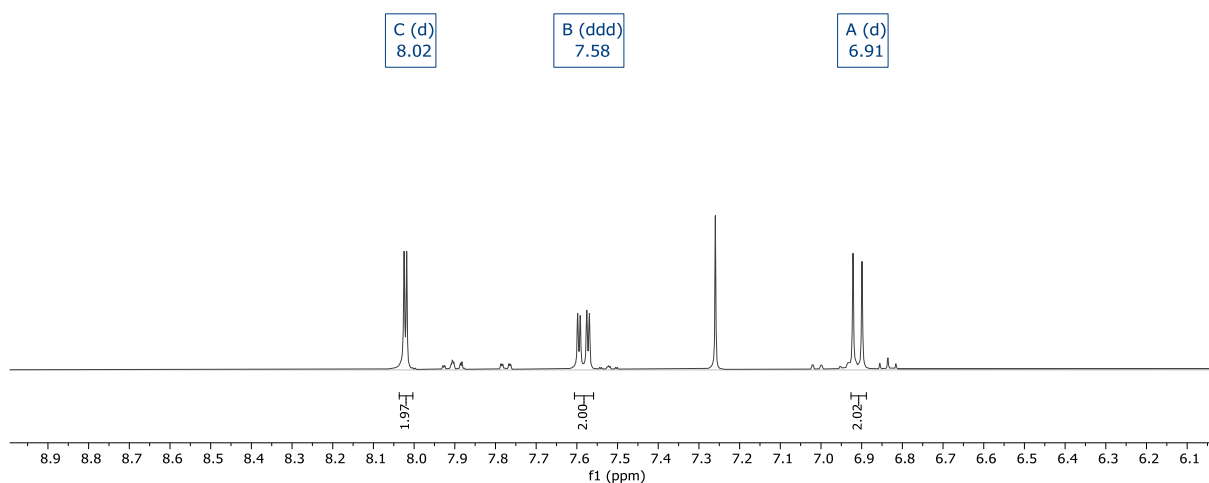


Fonte: elaborado pela própria autora.

Diante da ausência de compostos estruturalmente idênticos ou análogos reportados na literatura para comparação direta dos deslocamentos químicos observados nos espectros, recorreu-se à utilização de dados preditivos gerados por meio da ferramenta computacional NMRDB. As previsões obtidas foram analisadas em conjunto com os padrões esperados para a estrutura proposta, permitindo a atribuição fundamentada dos sinais de RMN e a validação da conformidade espectral com a molécula sintetizada (Banfi; Patiny, 2008).

Ainda, a estrutura do composto GAD5 foi comparada à do ácido salicílico, reagente de partida da síntese, com o objetivo de validar a conversão química. A análise comparativa dos espectros de RMN de ^1H permitiu identificar alterações consistentes com a introdução do grupo bromo na posição esperada do anel aromático.

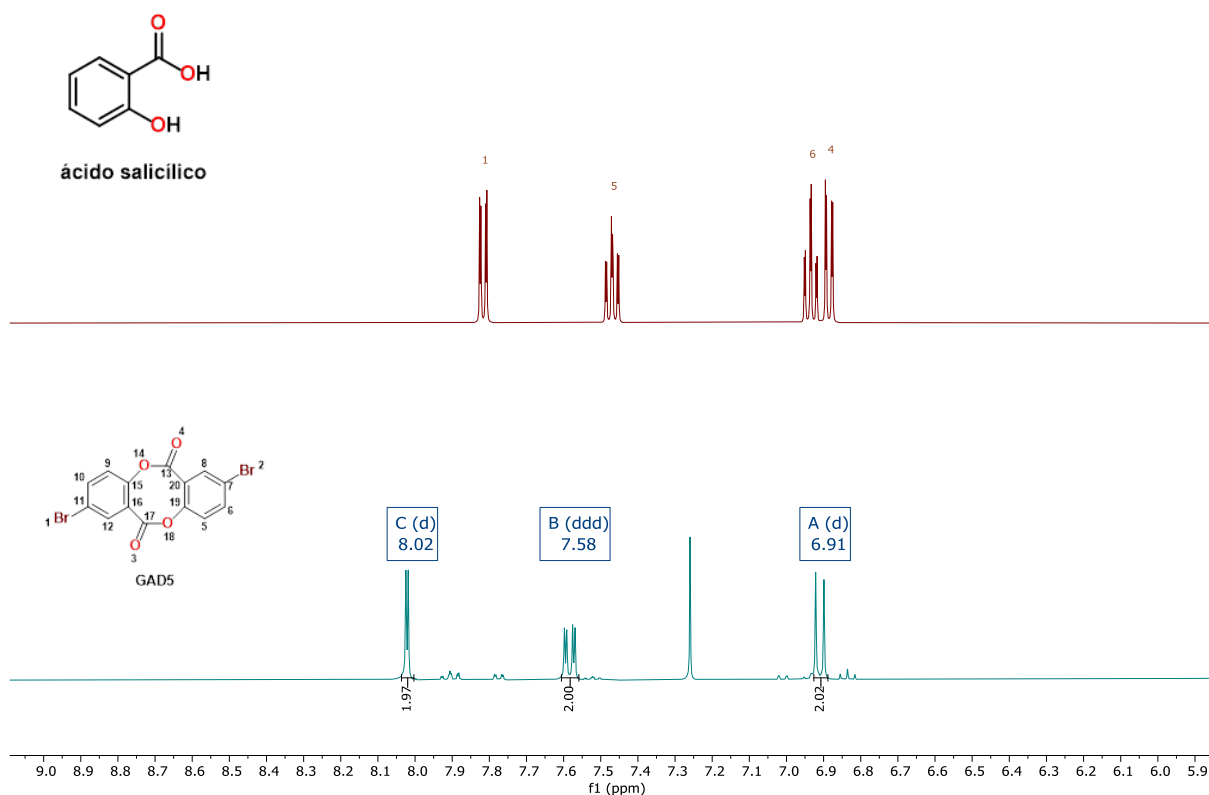
Figura 57 – Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da 2,8-dibromo-6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona δ 6-9 ppm



Fonte: elaborado pela própria autora.

A comparação entre os espectros de RMN de ^1H do ácido salicílico e do produto bromado GAD5 (Figura 58) evidencia a transformação estrutural decorrente da reação de bromação eletrofílica. O espectro do ácido salicílico exibe quatro sinais distintos, enquanto no espectro de GAD5, observam-se três sinais aromáticos distintos, consistentes com a presença de um anel aromático substituído. O deslocamento químico dos prótons e os padrões de acoplamento confirmam a substituição eletrofílica, corroborando a formação da estrutura proposta para GAD5.

Figura 58 – Comparação do espectro de RMN ^1H do ácido salicílico com o produto GAD5.



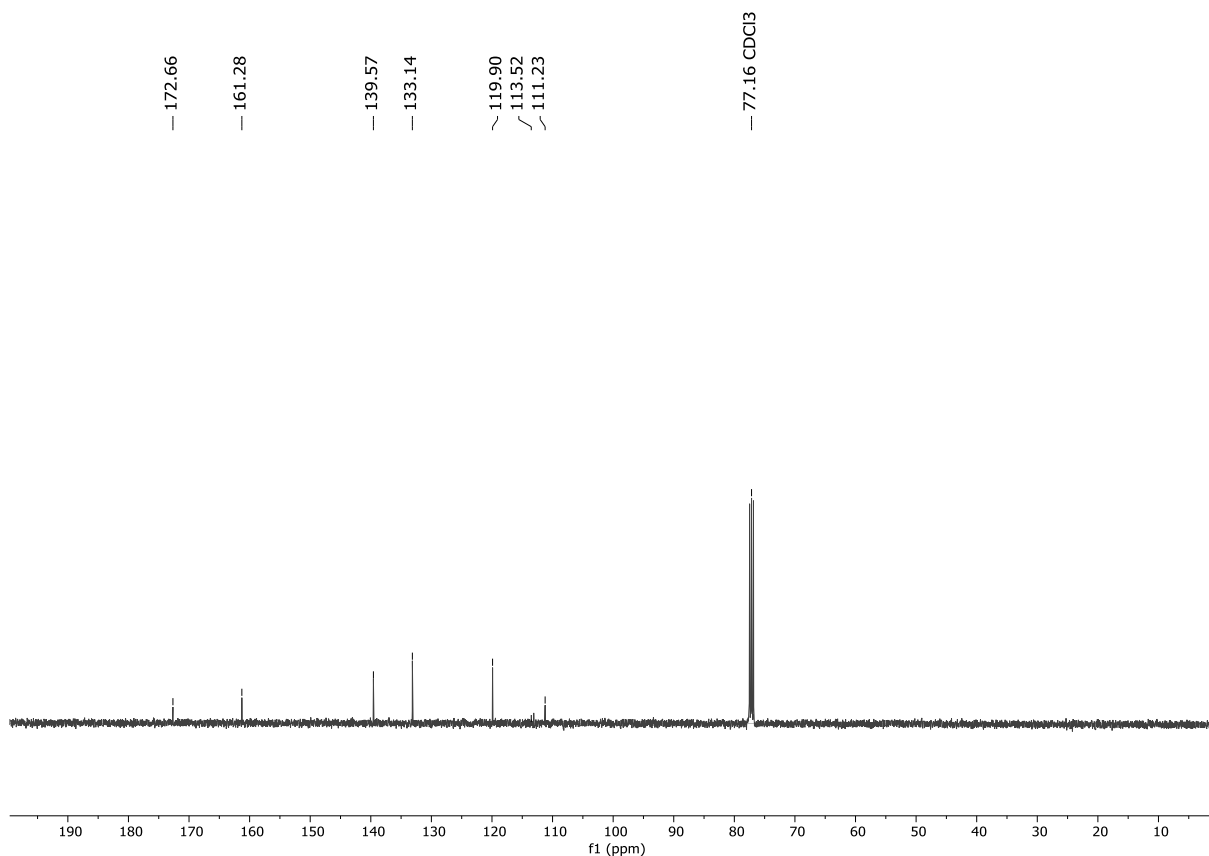
Fonte: elaborado pela própria autora.

Legenda: Observa-se a modificação no padrão de acoplamento e nos deslocamentos químicos dos prótons aromáticos após a bromação. Os sinais no espectro do GAD5 (2,8-dibromo-6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona) são consistentes com a introdução de átomos de bromo no anel, confirmando a substituição eletrofílica proposta.

Seguindo com a caracterização de GAD5, foi realizado também o experimento de RMN de carbono APT (Figura 59) com os seguintes resultados: ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 172,66, 161,28, 139,57, 133,14, 119,90, 113,52, 111,23.

No espectro de RMN de ^{13}C , foram observados sete sinais distintos, correspondentes aos diferentes ambientes químicos da molécula. Dentre eles, três sinais foram atribuídos a carbonos metínicos (CH), outros três a carbonos quaternários (não hidrogenados) e um sinal característico de carbono carbonílico (C=O), compatível com a presença de um grupo funcional do tipo éster ou ácido carboxílico, conforme previsto para a estrutura analisada. Neste espectro, observa-se novamente a duplicação dos sinais, atribuída à formação de dímeros do ácido salicílico.

Figura 59 – Espectro de RMN ^{13}C (APT, 100 MHz, CDCl_3) da 2,8-dibromo-6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona δ 0-200 ppm.

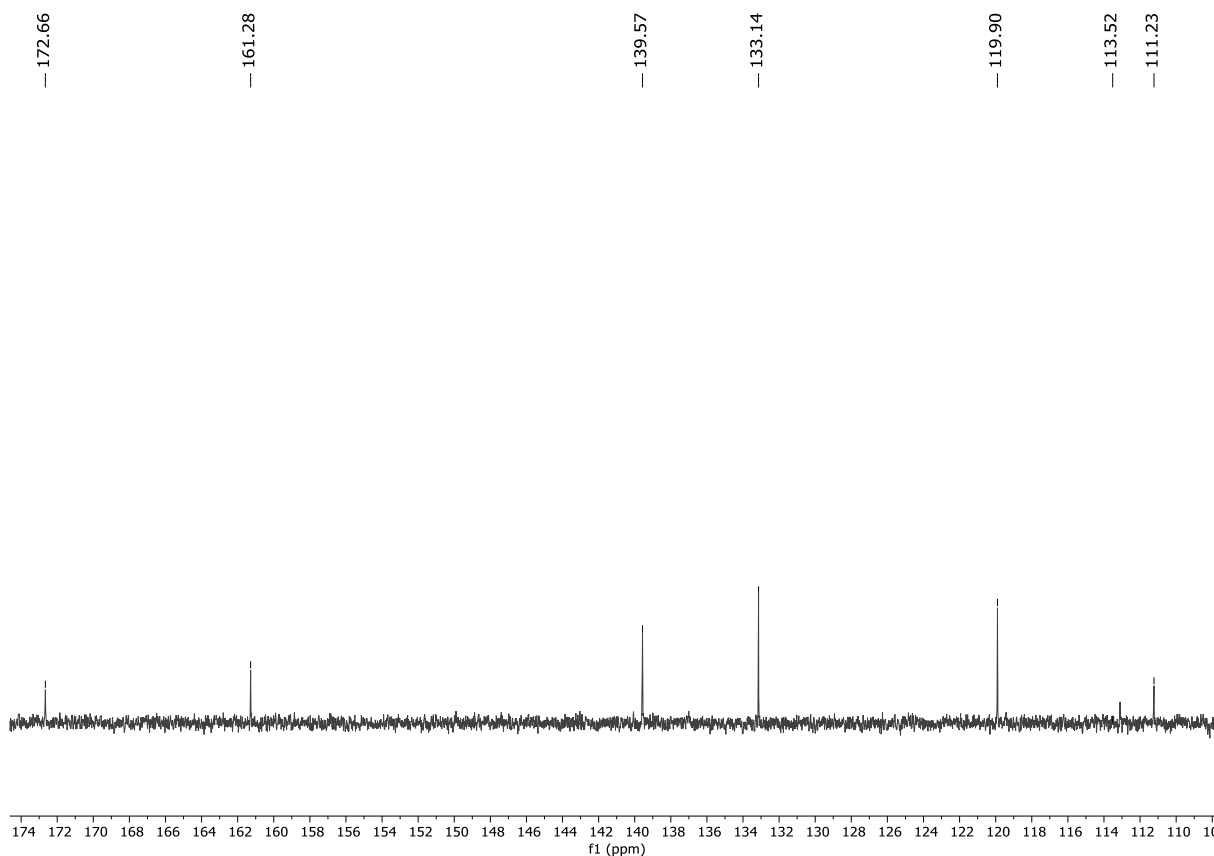


Fonte: elaborado pela própria autora.

Expandindo o espectro (Figura 60), podemos observar um sinal em δ 172,66 ppm característico de um carbono carbonílico de éster, atribuído às posições 13 e 17 da molécula. Em seguida, destaca-se um sinal em δ 161,28 ppm, correspondente aos carbonos localizados nas posições 15 e 19. Atribuições estruturais a esses sinais foram fundamentadas, principalmente, na presença de ligações diretas a átomos de oxigênio, os quais promovem um deslocamento para campo baixo (valores mais altos de δ), compatível com os padrões espectrais esperados para carbonos ligados a grupos doadores de elétrons por ressonância.

Os carbonos não hidrogenados nas posições 16 e 20 foram atribuídos ao sinal em δ 133,14 ppm, enquanto as posições 7 e 11 foram assinaladas ao sinal em δ 119,90 ppm. Essas atribuições foram realizadas com base nos padrões de deslocamento típicos de carbonos aromáticos não hidrogenados, influenciados por efeitos conjugativos e pela natureza eletrônica dos substituintes vizinhos.

Figura 60 – Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT, 100 MHz, CDCl_3) da 2,8-dibromo-6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona δ 110-175 ppm.



Fonte: elaborado pela própria autora.

Os carbonos metínicos (CH) dos anéis aromáticos, por sua vez, foram atribuídos aos sinais em δ 111,23 ppm, correspondentes às posições 5 e 9, δ 113,52 ppm, relativo às posições 12 e 8, e δ 139,57 ppm, associado às posições 6 e 10. Essas atribuições consideram os deslocamentos típicos de carbonos aromáticos, considerando as previsões computacionais de deslocamentos químicos.

Na Tabela 10 podemos observar a comparação dos dados experimentais com os dados previstos computacionalmente para o espectro de ^{13}C da molécula. Embora pequenas variações entre os valores experimentais e teóricos sejam esperadas devido a diferenças nos efeitos conformacionais, solvente e equipamentos de medição, os dados preditivos serviram como importante referência para orientar a atribuição dos sinais às respectivas posições na estrutura da molécula.

Tabela 10 – Comparação dos deslocamentos químicos experimentais e preditos para a 2,8-dibromo-6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona.

Posição	Deslocamento predito (δ ppm)	Deslocamento experimental (δ ppm)
7 e 11	121,2	119,90
12 e 8	116,0	113,52
16 e 20	124,6	113,14
13 e 17	169,2	172,66
15 e 19	152	161,28
5 e 9	113,83	111,23
6 e 10	131,9	139,57

Fonte: elaborado pela própria autora.

A avaliação *in silico* dos parâmetros farmacocinéticos do derivado bromado GAD5 (Tabela 11) revelou características compatíveis com compostos bioativos de interesse farmacêutico. A molécula apresentou boa absorção oral e intestinal, com valor de permeabilidade Caco2 de $-4,67 \log P_{app}$, classificado como moderadamente permeável, e biodisponibilidade oral positiva. A permeabilidade dérmica também foi considerada satisfatória, reforçando a possível administração tópica do composto, assim como observado em outros derivados halogenados (Warsito et al., 2024b).

Tabela 11 – Parâmetros farmacocinéticos preditivos do derivado GAD5 obtidos *in silico*.

(continua)

Característica	Parâmetro	Predição
Absorção	Permeabilidade Caco2	$-4,67 \log P_{app}$
	Biodisponibilidade oral humana	Sim
	Absorção intestinal humana	Sim
	Substrato da glicoproteína-p	Não
	Inibidor da glicoproteína-p	Não
	Permeabilidade dérmica	$-2,53 \log Kp$
Distribuição	Permeabilidade na barreira hematoencefálica	$-1,8 \log PS$
	Fração livre	1,27

(conclusão)

Característica	Parâmetro	Predição
Metabolismo	Inibição de CYP1A2	Sim
	Inibição de CYP2C19	Não
	Inibição de CYP2C9	Não
	Inibição de CYP2D6	Não
	Inibição de CYP3A4	Não
	Inibição de OATP1B1	Não
	Inibição de OATP1B3	Não
Excreção	Depuração total	1,45 ml/min/kg
	Tempo de meia vida	<3 horas
Toxicidade	Mutagenese AMES	Não
	Carcinogênese	Não
	Dose máxima tolerada	0,81 log(mg/kg/dia)

Fonte: Biosig, 2025.

No parâmetro de distribuição, GAD5 apresentou uma fração livre elevada (1,27), o que pode resultar em maior disponibilidade da forma ativa no plasma. A permeabilidade na barreira hematoencefálica foi de -2,53 logBB, indicando baixa penetração no sistema nervoso central.

Em relação ao metabolismo, GAD5 não apresentou inibição significativa de apenas uma das isoformas principais do citocromo P450 (CYP1A2), sugerindo menor risco de interações medicamentosas em comparação com GAD4, que apresentou inibição de três isoformas (CYP1A2, CYP2C19 e CYP2C9). A ausência de atividade sobre os transportadores OATP1B1 e OATP1B3 também contribui para um perfil de excreção mais previsível.

A depuração total predita de GAD5 foi de 1,45 mL/min/kg, próxima à de GAD4 (1,37 mL/min/kg), com tempo de meia-vida estimado inferior a 3 horas, o que indica eliminação relativamente rápida para ambos os compostos. Quanto à toxicidade, GAD5 não apresentou potencial mutagênico nem carcinogênico e teve sua dose máxima tolerada estimada em 0,81 mg/kg/dia, ligeiramente superior à de GAD4 (0,78 mg/kg/dia), sugerindo perfil de segurança comparável.

Em síntese, os resultados indicam que GAD5 possui propriedades farmacocinéticas preditas tão favoráveis quanto GAD4, com potencial toxicológico semelhante e menor risco de interações metabólicas, atribuível à ausência de inibição enzimática relevante. Essas características reforçam a viabilidade da halogenação

seletiva como uma estratégia eficaz na otimização de compostos derivados do ácido salicílico.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na química medicinal, a constante busca por novos agentes terapêuticos impulsiona o desenvolvimento racional de novos compostos com potencial atividade biológica. Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo o planejamento, a síntese e a avaliação farmacocinética *in silico* de compostos híbridos inéditos, a partir da hibridização de chalconas com núcleos quinolínicos e da modificação estrutural do ácido salicílico.

Foram sintetizados com sucesso dois derivados da classe das chalconas contendo o núcleo quinolínicos (GAD2 e GAD3), além de dois derivados heterocíclicos do ácido salicílico (GAD4 e GAD5), todos obtidos com rendimentos satisfatórios (superiores a 75%) e sob condições reprodutíveis em laboratório. A metodologia empregada para obtenção do intermediário quinolínicos GAD1 foi adaptada a partir de uma rota previamente descrita, resultando em um aumento de 10% no rendimento reacional, o que reforça o impacto positivo da otimização de protocolos sintéticos.

As estruturas dos compostos foram confirmadas por técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C , com apoio de experimentos bidimensionais e previsões teóricas para os derivados inéditos. As análises espectrais fornecem não apenas a confirmação estrutural, mas também suporte à caracterização de compostos análogos por outros pesquisadores, contribuindo para o avanço na área de síntese orgânica aplicada à química medicinal.

A avaliação preditiva das propriedades farmacocinéticas, conduzida com auxílio da plataforma Deep-PK, demonstrou que os compostos sintetizados apresentam perfis compatíveis com administração oral, boa absorção, metabolismo favorável e ausência de toxicidade predita. Os dados *in silico* obtidos sustentam a viabilidade dos compostos como candidatos bioativos, especialmente no caso das chalconas híbridas GAD2 e GAD3, que apresentaram baixa hepatotoxicidade e estabilidade metabólica. No caso dos derivados salicilados, a dimerização (GAD4) e a bromação (GAD5) mostraram-se estratégias eficazes na modulação das propriedades farmacocinéticas, mantendo perfis toxicológicos seguros e potencial terapêutico.

A aplicação das técnicas de hibridização molecular e funcionalização seletiva demonstrou-se eficaz não apenas na melhoria do perfil biofarmacêutico das

moléculas, mas também como ponto de partida para a introdução de outros grupos farmacofóricos e halogênios, permitindo a expansão do escopo estrutural. Tais estratégias podem ser amplamente replicadas em futuras abordagens voltadas ao desenvolvimento de novas moléculas.

A facilidade de obtenção, bons rendimentos e elevado grau de pureza tornam estas moléculas adequadas para testes posteriores de atividade biológica, tanto *in silico* quanto *in vitro*. Espera-se que os derivados aqui propostos possam ser avaliados frente a uma gama de alvos terapêuticos, incluindo atividades antimicrobianas, antitumorais e anti-inflamatórias.

Em síntese, este trabalho contribui para o corpo de conhecimento científico voltado ao desenvolvimento racional de novos fármacos, reforçando o papel da química orgânica sintética como ferramenta essencial na descoberta de novas moléculas bioativas. Estudos futuros envolvendo modificações estruturais, otimizações sintéticas e ensaios farmacológicos experimentais serão fundamentais para consolidar o potencial terapêutico dos compostos desenvolvidos nesta pesquisa.

7 REFERÊNCIAS

- AMANN, Rainer; PESKAR, Bernhard A. Anti-inflammatory effects of aspirin and sodium salicylate. **European Journal of Pharmacology**, v. 447, n. 1, p. 1–9, 28 jun. 2002.
- AMINU, Khalifa Sunusi *et al.* Salicylic acid derivatives as potential α -glucosidase inhibitors: drug design, molecular docking and pharmacokinetic studies. **Bulletin of the National Research Centre** **2022 46:1**, v. 46, n. 1, p. 1–14, 4 jun. 2022a.
- AMINU, Khalifa Sunusi *et al.* Salicylic acid derivatives as potential α -glucosidase inhibitors: drug design, molecular docking and pharmacokinetic studies. **Bulletin of the National Research Centre**, v. 46, n. 1, dez. 2022b.
- AN, Qi *et al.* New strategies to enhance the efficiency and precision of drug discovery. **Frontiers in Pharmacology**, v. 16, p. 1550158, 11 fev. 2025.
- APPELBAUM, P. C.; HUNTER, P. A. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 16, n. 1, p. 5–15, 1 set. 2000.
- BABHAIR, Salim A.; AL-BADR, Abdullah A.; ABOUL-ENEIN, Hassan Y. Salicylamide. **Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients**, v. 13, n. C, p. 521–551, 1 jan. 1984.
- BANFI, Damiano; PATINY, Luc. www.nmrdb.org: Resurrecting and Processing NMR Spectra On-line. **CHIMIA**, v. 62, n. 4, p. 280, 30 abr. 2008.
- BOHM, Bruce A. Chalcones, Aurones and Dihydrochalcones. **The Flavonoids**, p. 442–504, 1975.
- CASTELLINO, Nathan J. *et al.* Late-stage Functionalization for Improving Drug-like Molecular Properties. **Chemical Reviews**, v. 123, n. 13, p. 8127–8153, 12 jul. 2023.
- CHAI, Nannan *et al.* Antifungal evaluation of quinoline-chalcone derivatives combined with FLC against drug-resistant *Candida albicans*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 86, p. 129242, 15 abr. 2023.
- CHEN, Zhaoyi *et al.* Applications of artificial intelligence in drug development using real-world data. **Drug Discovery Today**, v. 26, n. 5, p. 1256–1264, 1 maio 2021.
- CHIKHALIA, Kishor H.; PATEL, Mayank J.; VASHI, Dhaval B. Design, synthesis and evaluation of novel quinolyl chalcones as antibacterial agents. **General issue ARKIVOC**, p. 189–197, 2008.
- DAINA, Antoine; MICHIELIN, Olivier; ZOETE, Vincent. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 7, 3 mar. 2017.

DE OLIVEIRA, Alfredo Ricardo Marques; SZCZERBOWSKI, Daiane. Quinina: 470 anos de história, controvérsias e desenvolvimento. **Química Nova**, v. 32, n. 7, p. 1971–1974, 2009.

DJURENDIĆ, Evgenija A. *et al.* X-ray structural analysis and antitumor activity of new salicylic acid derivatives. **Structural Chemistry**, v. 25, n. 6, p. 1747–1758, 2014.

DORABABU, Atukuri. Recent update on antibacterial and antifungal activity of quinoline scaffolds. **Archiv der Pharmazie**, v. 354, n. 3, 1 mar. 2021.

DOS SANTOS GALVAO, Natalia Sabina *et al.* 125 Years of Aspirin: Status of Analytical Methods. **Current pharmaceutical design**, v. 31, n. 6, p. 422–431, fev. 2025.

DULSAT, Júlia *et al.* Evaluation of Free Online ADMET Tools for Academic or Small Biotech Environments. **Molecules**, v. 28, n. 2, p. 776, 1 jan. 2023.

ELDERFIELD, Robert C. *et al.* Synthesis of Certain Simple 4-Amino quinoline Derivatives. **Journal of the American Chemical Society**, v. 68, n. 7, p. 1250–1251, 1946.

FERREIRA, Maria Kueirislene Amâncio *et al.* Anxiolytic-like effect of chalcone N-{4'[(2E)-3-(3-nitrophenyl)-1-(phenyl)prop-2-en-1-one]} acetamide on adult zebrafish (*Danio rerio*): Involvement of the 5-HT system. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 526, n. 2, p. 505–511, 28 maio 2020.

FERREIRA, Maria Kueirislene Amancio *et al.* Heterocyclic chalcone (E)-1-(2-hydroxy-3,4,6-trimethoxyphenyl)-3-(thiophen-2-yl) prop-2-en-1-one derived from a natural product with antinociceptive, anti-inflammatory, and hypoglycemic effect in adult zebrafish. **3 Biotech 2023 13:8**, v. 13, n. 8, p. 1–21, 14 jul. 2023.

Fisiologia Vegetal Taiz & Zeiger 3ª edição. [S.d.].

GAJENDRAN, Mahesh *et al.* A comprehensive review and update on ulcerative colitis,. **Disease-a-Month**, v. 65, n. 12, p. 100851, 1 dez. 2019.

GONDOR, Orsolya Kinga *et al.* The role of methyl salicylate in plant growth under stress conditions. **Journal of Plant Physiology**, v. 277, p. 153809, 1 out. 2022.

GORZKIEWICZ, Michal *et al.* Mesalazine–PAMAM Nanoparticles for Transporter-Independent Intracellular Drug Delivery: Cellular Uptake and Anti-Inflammatory Activity. **International Journal of Nanomedicine**, v. 18, p. 2109–2126, 2023.

GUANTAI, Eric M. *et al.* Enone- and chalcone-chloroquinoline hybrid analogues: In silico guided design, synthesis, antiplasmodial activity, in vitro metabolism, and mechanistic studies. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 10, p. 3637–3649, 26 maio 2011.

HUANG, Weijie *et al.* Biosynthesis and Regulation of Salicylic Acid and N-Hydroxypipicolinic Acid in Plant Immunity. **Molecular Plant**, v. 13, n. 1, p. 31–41, 6 jan. 2020.

ICHNIOWSKI, C. T.; HUEPER, W. C. Pharmacological and toxicological studies on salicylamide. **Journal of the American Pharmaceutical Association. American Pharmaceutical Association**, v. 35, n. 8, p. 225–230, 1 ago. 1946.

JACK, David B. One hundred years of aspirin. **Lancet**, v. 350, n. 9075, p. 437–439, 9 ago. 1997.

JUNKERT, Allan Michael *et al.* Pharmacokinetics of oral ciprofloxacin in adult patients: A scoping review. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 90, n. 2, p. 528–547, 1 fev. 2024.

KAYSER, Oliver. Aspirin®—the Most Used Drug in the History of Mankind®. **From the Maluku to Molecules**, p. 71–118, 2024.

LAKSHMINARAYANAN, B.; KANNAPPAN, N.; SUBBURAJU, T. SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF NOVEL CHALCONES WITH METHANE-SULFONYL END AS POTENT ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY AGENTS. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 11, n. 10, p. 4974, 2020.

LI, Qingqing *et al.* Effects of CYP2C19 inhibitors on mavacamten pharmacokinetics in rats based on UPLC-MS/MS. **Chemico-Biological Interactions**, v. 380, p. 110531, 1 ago. 2023.

LI, Wenlong *et al.* Discovery of Novel Quinoline-Chalcone Derivatives as Potent Antitumor Agents with Microtubule Polymerization Inhibitory Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 62, n. 2, p. 993–1013, 24 jan. 2019a.

LI, Wenlong *et al.* Discovery of Novel Quinoline-Chalcone Derivatives as Potent Antitumor Agents with Microtubule Polymerization Inhibitory Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 62, n. 2, p. 993–1013, 24 jan. 2019b.

LI, Xiangqian *et al.* Rational Multitargeted Drug Design Strategy from the Perspective of a Medicinal Chemist. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 64, n. 15, p. 10581–10605, 12 ago. 2021.

LOHIT, Niyatha *et al.* Description and In silico ADME Studies of US-FDA Approved Drugs or Drugs under Clinical Trial which Violate the Lipinski's Rule of 5 . **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 21, n. 8, p. 1334–1358, 24 fev. 2023.

LU, Chao Fan *et al.* Synthesis and Biological Evaluation of Amino Chalcone Derivatives as Antiproliferative Agents. **Molecules 2020, Vol. 25, Page 5530**, v. 25, n. 23, p. 5530, 25 nov. 2020.

MARIA PACIFICI, Gian. Clinical Pharmacology of Diflunisal. **International Journal of Clinical Studies and Medical Case Reports**, v. 43, n. 3, 17 out. 2024.

MARTINS, Thaise; FONSECA, Bruno M.; REBELO, Irene. Antioxidant Effects of Chalcones during the Inflammatory Response: An Overall Review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 37, p. 7658–7713, 16 maio 2021.

MEDINA-ALARCÓN, Kaila P. *et al.* Antifungal Activity of 2'-Hydroxychalcone Loaded in Nanoemulsion Against *Paracoccidioides* Spp. **Future Microbiology**, v. 15, n. 1, p. 21–33, 1 jan. 2020.

MELLADO, Marco *et al.* Combined 3D-QSAR and docking analysis for the design and synthesis of chalcones as potent and selective monoamine oxidase B inhibitors. **Bioorganic Chemistry**, v. 108, p. 104689, 1 mar. 2021.

MEZGEBE, Kibrom; MELAKU, Yadessa; MULUGETA, Endale. Synthesis and Pharmacological Activities of Chalcone and Its Derivatives Bearing N-Heterocyclic Scaffolds: A Review. **ACS Omega**, v. 8, n. 22, p. 19194–19211, 6 jun. 2023.

MOHAMED, Mamdouh F. A.; ABUO-RAHMA, Gamal El Din A. Molecular targets and anticancer activity of quinoline–chalcone hybrids: literature review. **RSC Advances**, v. 10, n. 52, p. 31139–31155, 21 ago. 2020a.

MOHAMED, Mamdouh F. A.; ABUO-RAHMA, Gamal El Din A. Molecular targets and anticancer activity of quinoline–chalcone hybrids: literature review. **RSC Advances**, v. 10, n. 52, p. 31139–31155, 21 ago. 2020b.

MONTOYA, Alba *et al.* Synthesis and in Vitro Antitumor Activity of a Novel Series of 2-Pyrazoline Derivatives Bearing the 4-Aryloxy-7-chloroquinoline Fragment. **Molecules**, v. 19, n. 11, p. 18656, 1 nov. 2014a.

MONTOYA, Alba *et al.* Synthesis and in Vitro Antitumor Activity of a Novel Series of 2-Pyrazoline Derivatives Bearing the 4-Aryloxy-7-chloroquinoline Fragment. **Molecules** **2014, Vol. 19, Pages 18656-18675**, v. 19, n. 11, p. 18656–18675, 14 nov. 2014b.

MOREIRA, Joana *et al.* Chalcones as Promising Antitumor Agents by Targeting the p53 Pathway: An Overview and New Insights in Drug-Likeness. **Molecules** **2021, Vol. 26, Page 3737**, v. 26, n. 12, p. 3737, 19 jun. 2021.

MYUNG, Yoochan; DE SÁ, Alex G. C.; ASCHER, David B. Deep-PK: deep learning for small molecule pharmacokinetic and toxicity prediction. **Nucleic Acids Research**, v. 52, n. W1, p. W469, 5 jul. 2024.

OBREZANOVA, Olga. Artificial intelligence for compound pharmacokinetics prediction. **Current Opinion in Structural Biology**, v. 79, p. 102546, 1 abr. 2023.

OUYANG, Yang *et al.* Chalcone Derivatives: Role in Anticancer Therapy. **Biomolecules** **2021, Vol. 11, Page 894**, v. 11, n. 6, p. 894, 16 jun. 2021.

PAL, Rashmi Saxena *et al.* Discerning the Multi-dimensional Role of Salicin: Bioactive Glycoside Beyond Analgesic: Different Perspectives. **Current Drug Therapy**, v. 19, n. 7, p. 757–764, 1 nov. 2024.

PANCHAL, Neil B.; VAGHELA, Vipul M. From Molecules to Medicine: The Remarkable Pharmacological Odyssey of Quinoline and Its Derivatives. **Oriental Journal Of Chemistry**, v. 39, n. 3, p. 546–567, 30 jun. 2023.

PANDITH, Shahzad A. *et al.* Chalcone synthases (CHSs): the symbolic type III polyketide synthases. **Planta**, v. 251, n. 1, p. 1–29, 1 jan. 2020.

PANTALEÃO, Simone Q. *et al.* Recent Advances in the Prediction of Pharmacokinetics Properties in Drug Design Studies: A Review. **ChemMedChem**, v. 17, n. 1, 5 jan. 2022.

PAVIA, Donald L. *et al.* **Introdução à Espectroscopia**. 4^a ed. [S.l.]: Cengage Learning, 2010.

PENG, Yujun *et al.* Salicylic Acid: Biosynthesis and Signaling. **Annual Review of Plant Biology**, v. 72, n. Volume 72, 2021, p. 761–791, 17 jun. 2021.

RAGHAVENDER, M. *et al.* Synthesis and Cytotoxicity of Chalcone Based 1,2,3-Triazole Derivatives. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 90, n. 4, p. 697–702, 1 abr. 2020.

RAI, Prashant *et al.* Synthesis, characterization and structure–activity relationship of non-linear optical response of chalcone derivatives with in silico insights. **Chemical Papers**, v. 75, n. 6, p. 2603–2615, 1 jun. 2021.

RAMMOHAN, Aluru *et al.* Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review. **Environmental Chemistry Letters** 2020 18:2, v. 18, n. 2, p. 433–458, 6 jan. 2020.

ROSHEEN; SHARMA, Shivali; UTREJA, Divya. Salicylic Acid: Synthetic Strategies and Their Biological Activities. **ChemistrySelect**, v. 8, n. 13, p. e202204614, 5 abr. 2023a.

ROSHEEN; SHARMA, Shivali; UTREJA, Divya. Salicylic Acid: Synthetic Strategies and Their Biological Activities. **ChemistrySelect**, v. 8, n. 13, p. e202204614, 5 abr. 2023b.

ROSHEEN; SHARMA, Shivali; UTREJA, Divya. Salicylic Acid: Synthetic Strategies and Their Biological Activities. **ChemistrySelect**, v. 8, n. 13, p. e202204614, 5 abr. 2023c.

ROSKOSKI, Robert. Rule of five violations among the FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. **Pharmacological Research**, v. 191, p. 106774, 1 maio 2023.

RUDRAPAL, Mithun *et al.* Chalcone Scaffolds, Bioprecursors of Flavonoids: Chemistry, Bioactivities, and Pharmacokinetics. **Molecules** 2021, Vol. 26, Page 7177, v. 26, n. 23, p. 7177, 26 nov. 2021a.

RUDRAPAL, Mithun *et al.* Chalcone Scaffolds, Bioprecursors of Flavonoids: Chemistry, Bioactivities, and Pharmacokinetics. **Molecules** 2021, Vol. 26, Page 7177, v. 26, n. 23, p. 7177, 26 nov. 2021b.

RUZMETOV, Abrorbek; IBRAGIMOV, Aziz. Past, Current and Future Trends of Salicylic Acid and its Derivatives: A Bibliometric Review of Papers from The Scopus

Database Published from 2000 to 2021. **ASEAN Journal for Science and Engineering in Materials**, v. 2, n. 1, p. 53–68, 2023.

SHARMA, Moni *et al.* Substituted quinolinyl chalcones and quinolinyl pyrimidines as a new class of anti-infective agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 5, p. 2081–2091, 1 maio 2009.

SHERIKAR, Amol S.; BHATIA, Manish S.; DHAVALÉ, Rakesh P. Identification and Investigation of Chalcone Derivatives as Calcium Channel Blockers: Pharmacophore Modeling, Docking Studies, In vitro Screening, and 3D-QSAR Analysis. **Current Computer-Aided Drug Design**, v. 17, n. 5, p. 676–686, 15 jul. 2020.

SINHA, Shweta *et al.* Pharmacokinetic evaluation of Chalcone derivatives with antimalarial activity in New Zealand White Rabbits. **BMC Research Notes**, v. 14, n. 1, p. 1–7, 1 dez. 2021.

SOLOMONS, T. W. Graham; FRYHLE, Craig B. **Química Orgânica**. 7^a ed. [S.l.]: LTC, 2001. v. 1

SOUZA, Gabriella B. *et al.* Synthesis of chalcone derivatives by Claisen-Schmidt condensation and in vitro analyses of their antiprotozoal activities. **Natural Product Research**, v. 38, n. 8, p. 1326–1333, 2024.

SPOEL, Steven H.; DONG, Xinnian. Salicylic acid in plant immunity and beyond. **The Plant Cell**, v. 36, n. 5, p. 1451–1464, 1 maio 2024.

SUTARIA, Rajvanshi; MOK, Zi Hong. Nanoparticle-enhanced mesalazine therapy for inflammatory bowel disease. **Pharmaceutical Science Advances**, v. 1, n. 2, p. 100014, 1 dez. 2023.

TANG, Ling *et al.* A novel chalcone derivative suppresses melanoma cell growth through targeting Fyn/Stat3 pathway. **Cancer Cell International**, v. 20, n. 1, p. 1–16, 18 jun. 2020.

TIAN, Hainan *et al.* Salicylic acid: The roles in plant immunity and crosstalk with other hormones. **Journal of Integrative Plant Biology**, v. 67, n. 3, p. 773–785, 1 mar. 2025.

TIWARI, Aditi; BENDI, Anjaneyulu; BHATHIHAL, Anirudh Singh. An Overview on Synthesis and Biological Activity of Chalcone Derived Pyrazolines. **ChemistrySelect**, v. 6, n. 45, p. 12757–12795, 6 dez. 2021.

TONG, Yingjia *et al.* Optimum chalcone synthase for flavonoid biosynthesis in microorganisms. **Critical Reviews in Biotechnology**, v. 41, n. 8, p. 1194–1208, 17 nov. 2021.

VERSTEEG, Ninja *et al.* Short-term cutaneous vasodilatory and thermosensory effects of topical methyl salicylate. **Frontiers in Physiology**, v. 15, p. 1347196, 19 abr. 2024.

WANG, Sinan *et al.* Isolation and biological activity of natural chalcones based on antibacterial mechanism classification. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 93, p. 117454, 1 out. 2023.

WARSITO, Warsito *et al.* Screening Multitarget Anticancer Compounds from Salicylic Acid Derivatives: (Without and with Amino Acid Linkage) by In Silico Docking. **Engineering Headway**, v. 9, p. 23–32, 5 jul. 2024a.

WARSITO, Warsito *et al.* Screening Multitarget Anticancer Compounds from Salicylic Acid Derivatives: (Without and with Amino Acid Linkage) by In Silico Docking. **Engineering Headway**, v. 9, p. 23–32, 5 jul. 2024b.

WEI, Yu *et al.* Interpretable-ADMET: a web service for ADMET prediction and optimization based on deep neural representation. **Bioinformatics**, v. 38, n. 10, p. 2863–2871, 13 maio 2022.

WILHELM, Anke *et al.* Synthesis, characterization and cytotoxic evaluation of chalcone derivatives. **Journal of Molecular Structure**, v. 1251, p. 132001, 5 mar. 2022.

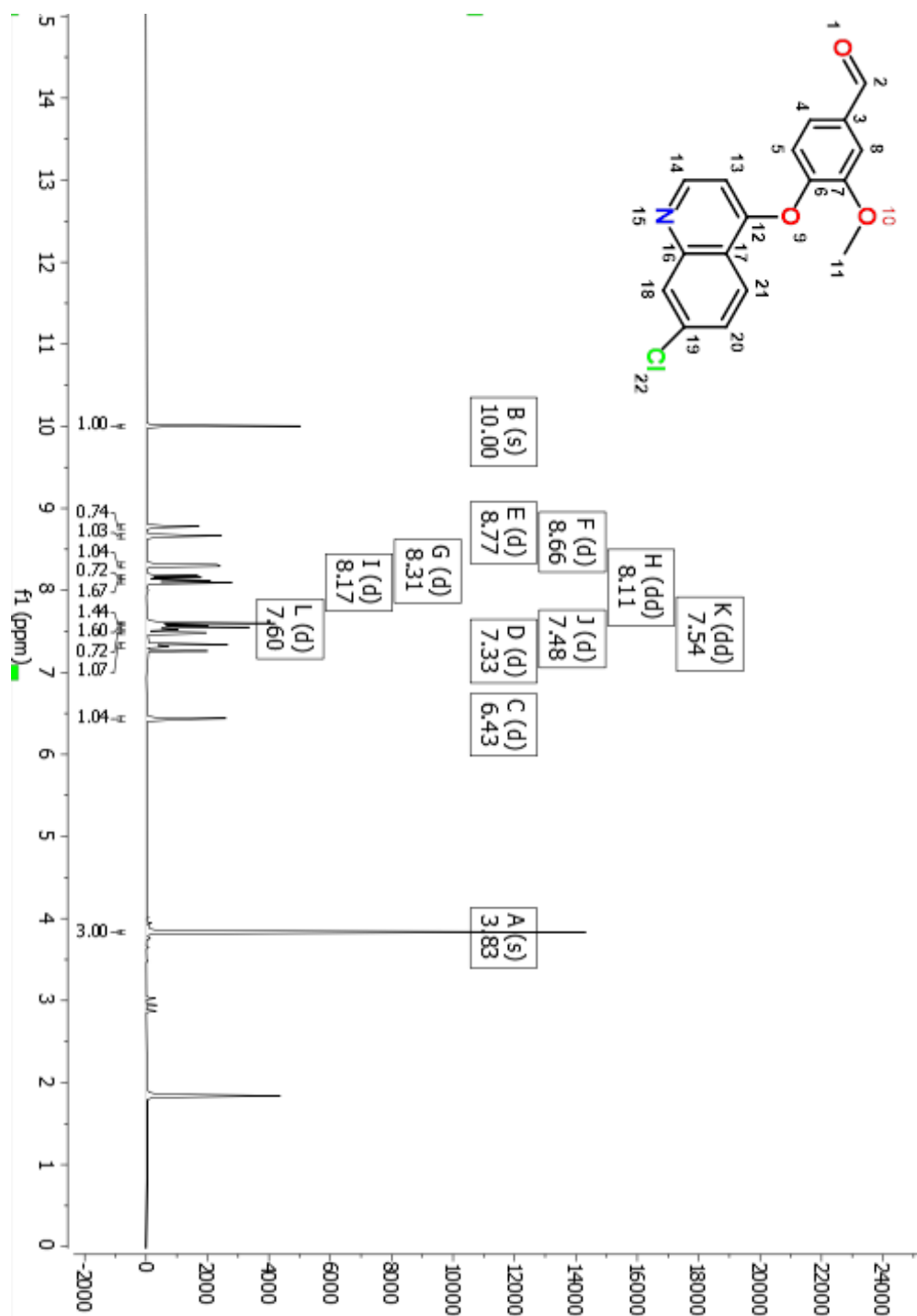
XAVIER, Jayze da Cunha *et al.* Spectroscopic analysis by NMR, FT-Raman, ATR-FTIR, and UV-Vis, evaluation of antimicrobial activity, and in silico studies of chalcones derived from 2-hydroxyacetophenone. **Journal of Molecular Structure**, v. 1241, p. 130647, 5 out. 2021.

YADAV, Ganapati D.; WAGH, Dipti P. Claisen-Schmidt Condensation using Green Catalytic Processes: A Critical Review. **ChemistrySelect**, v. 5, n. 29, p. 9059–9085, 7 ago. 2020.

ZHAN, Wenliang *et al.* Design, synthesis and antiviral activities of chalcone derivatives containing pyrimidine. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 27, n. 1, p. 101590, 1 jan. 2023.

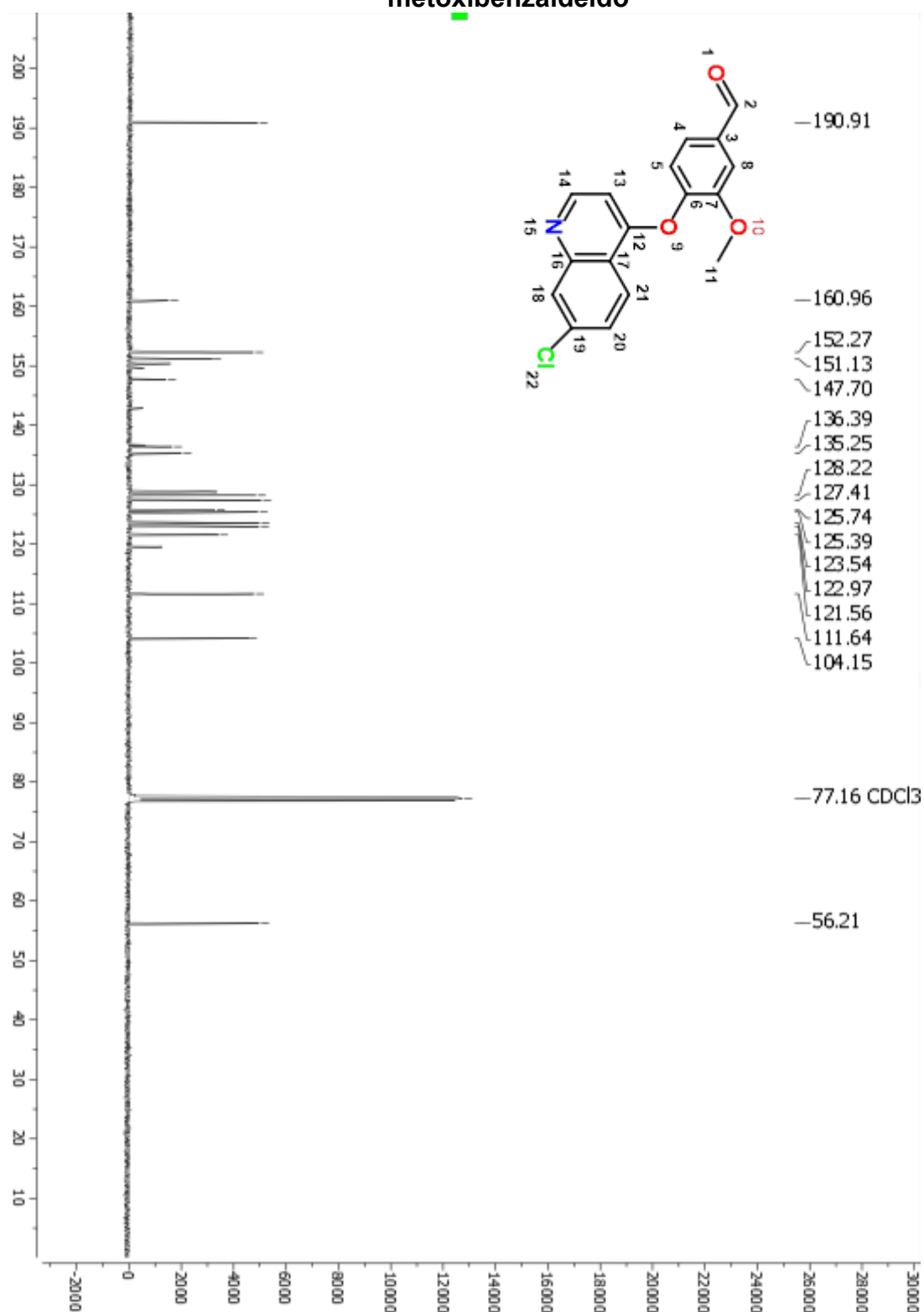
ZHOU, Shufeng *et al.* Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 44, n. 3, p. 279–304, 2005.

8 APÊNDICES

APÊNDICE A – Espectro de RMN ^1H do 4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldeído

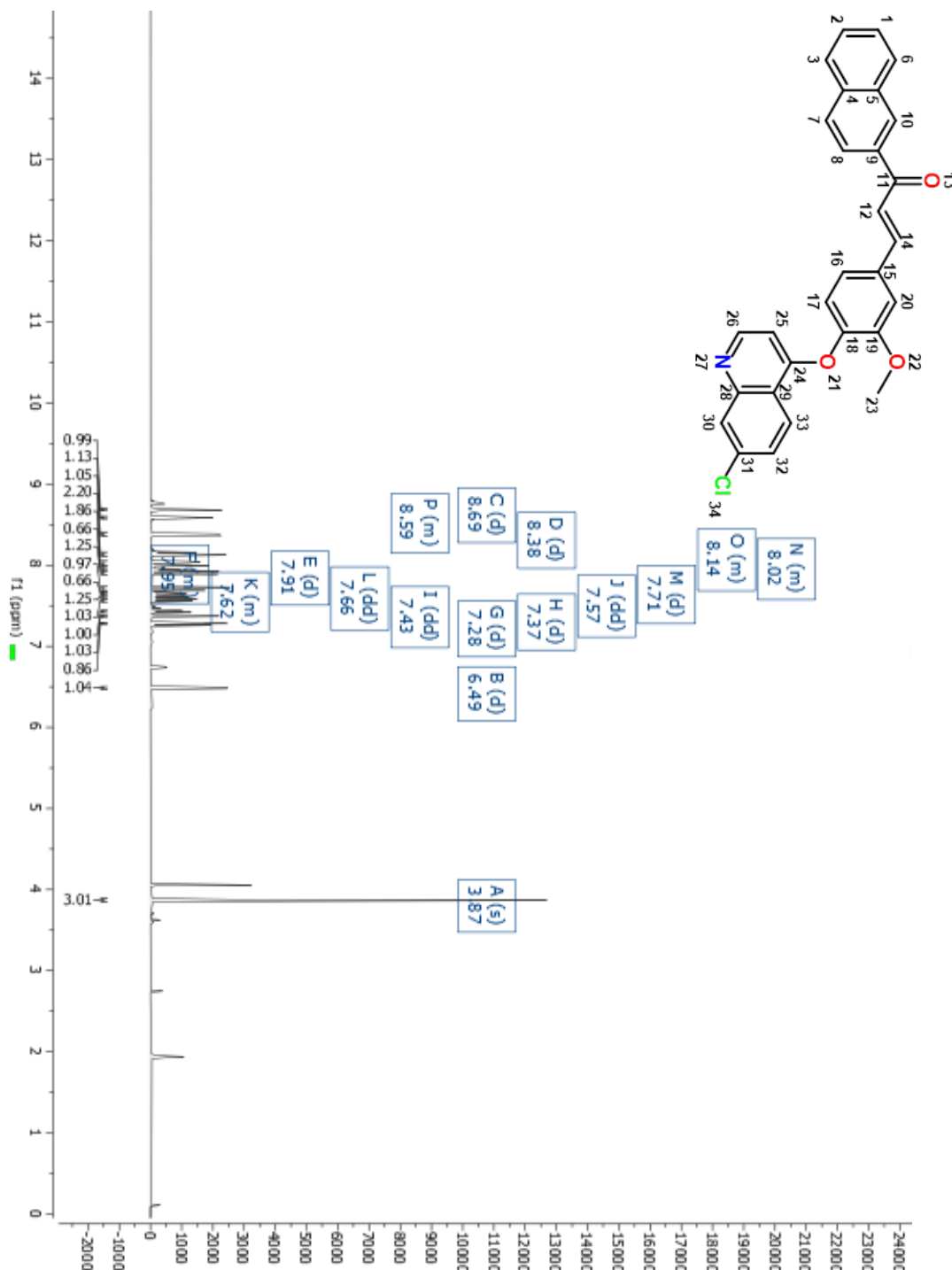
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,00 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 9,4$, 2,1 Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 9,3$, 2,0 Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

APÊNDICE B - Espectro de RMN ^{13}C do 4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldeído



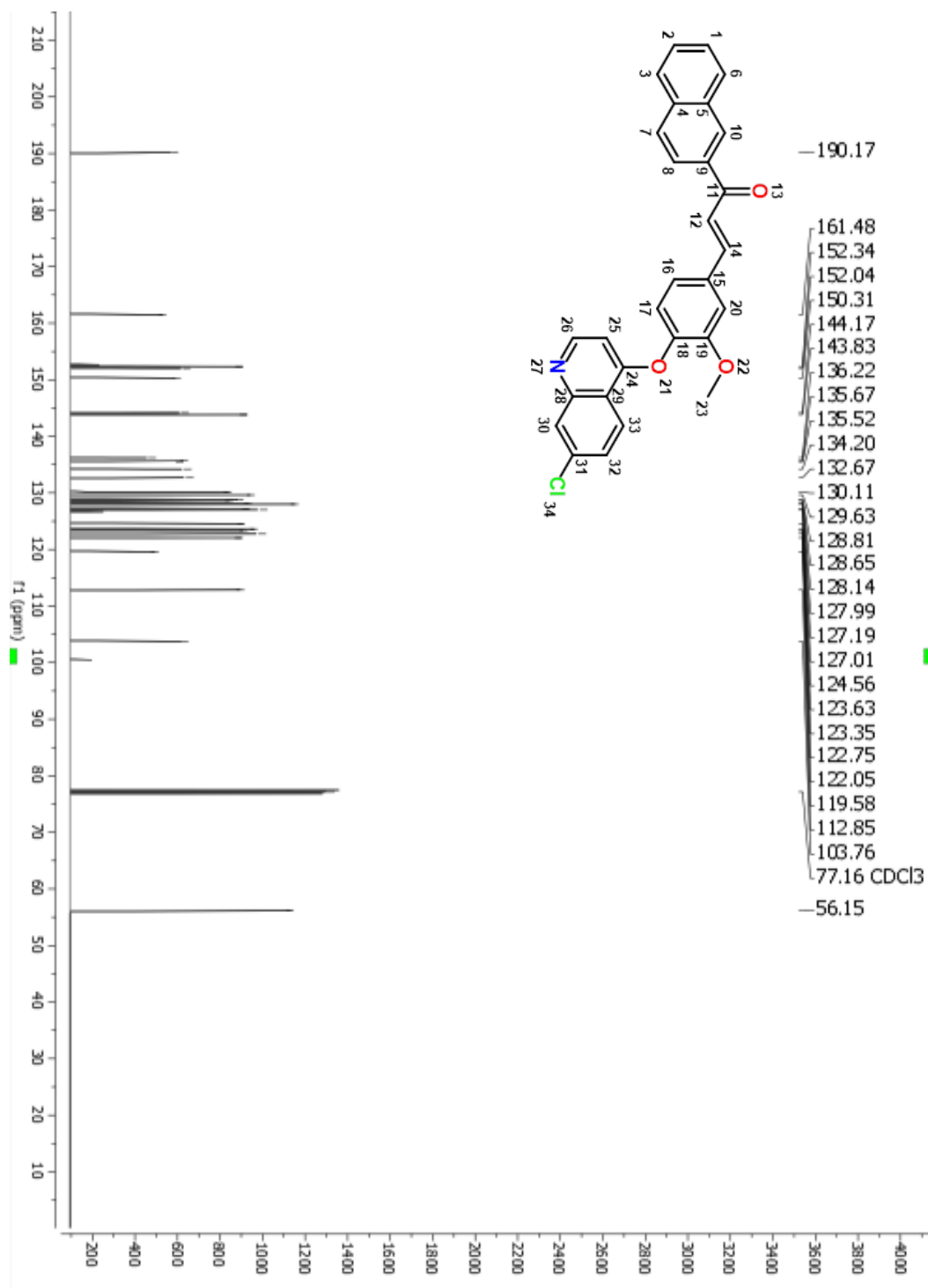
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 190,91; 160,96; 152,27; 151,13; 147,70; 136,39; 135,25; 128,22; 127,41; 125,74; 125,39; 123,54; 122,97; 121,56; 111,64; 104,15; 56,21.

APÊNDICE C - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da (E)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona



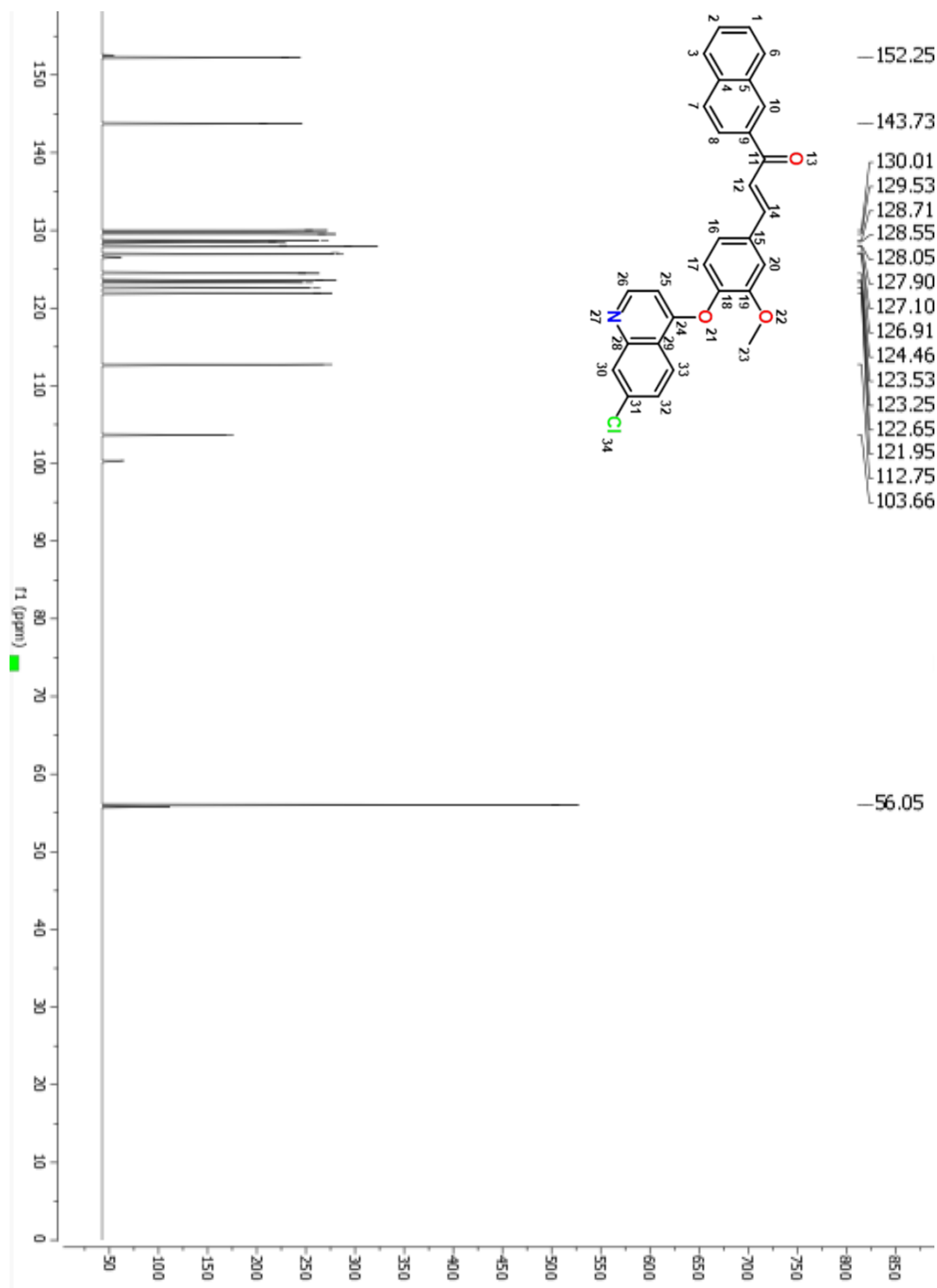
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,69 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,60 – 8,57 (m, 1H), 8,38 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,16 – 8,11 (m, 2H), 8,05 – 7,99 (m, 2H), 7,98 – 7,94 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 6,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

APÊNDICE D - Espectro de RMN ^{13}C (BB, 100 MHz, CDCl_3) da (*E*)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona



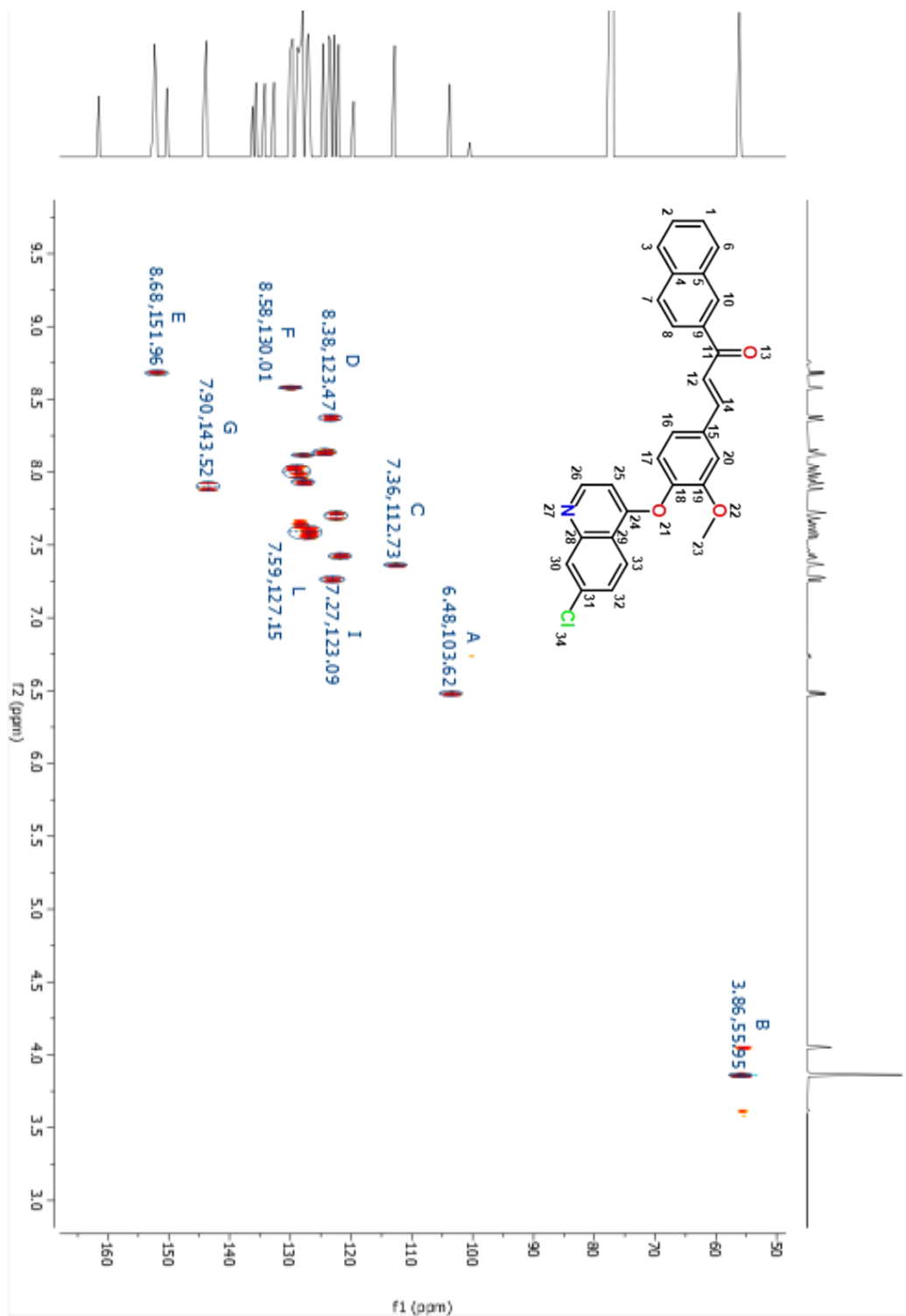
^{13}C RMN (BB, 100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 190,17, 161,48, 152,34, 152,04, 150,31, 144,17, 143,83, 136,22, 135,67, 135,52, 134,20, 132,67, 130,11, 129,63, 128,81, 128,65, 128,14, 127,99, 127,19, 127,01, 124,56, 123,63, 123,35, 122,75, 122,05, 119,58, 112,85, 103,76, 56,15.

APÊNDICE E - Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135, 100 MHz, CDCl_3) da (E)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona

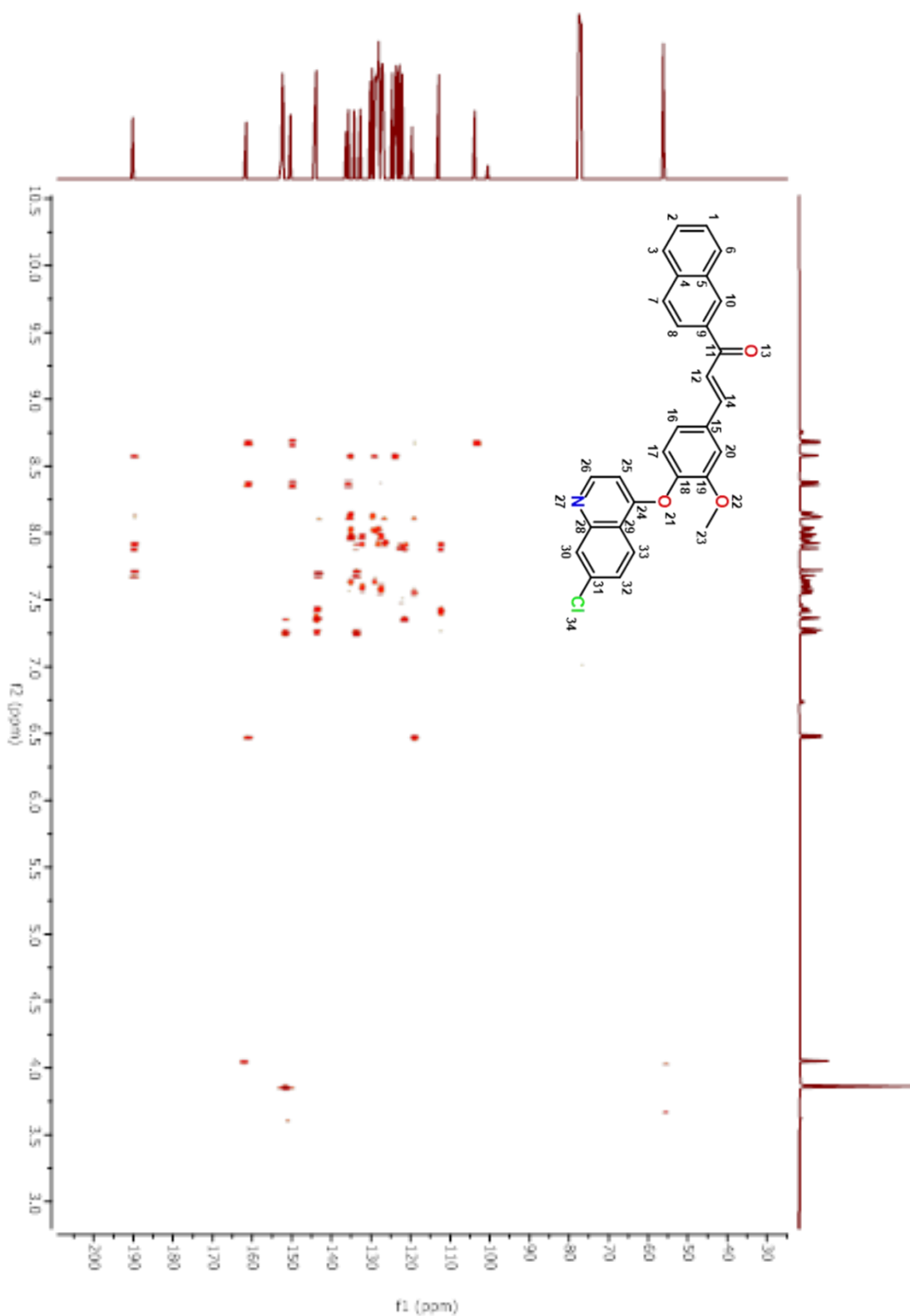


^{13}C RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152,25, 143,73, 130,01, 129,53, 128,71, 128,55, 128,05, 127,90, 127,10, 126,91, 124,46, 123,53, 123,25, 122,65, 122,19, 121,95, 112,75, 103,66, 56,05.

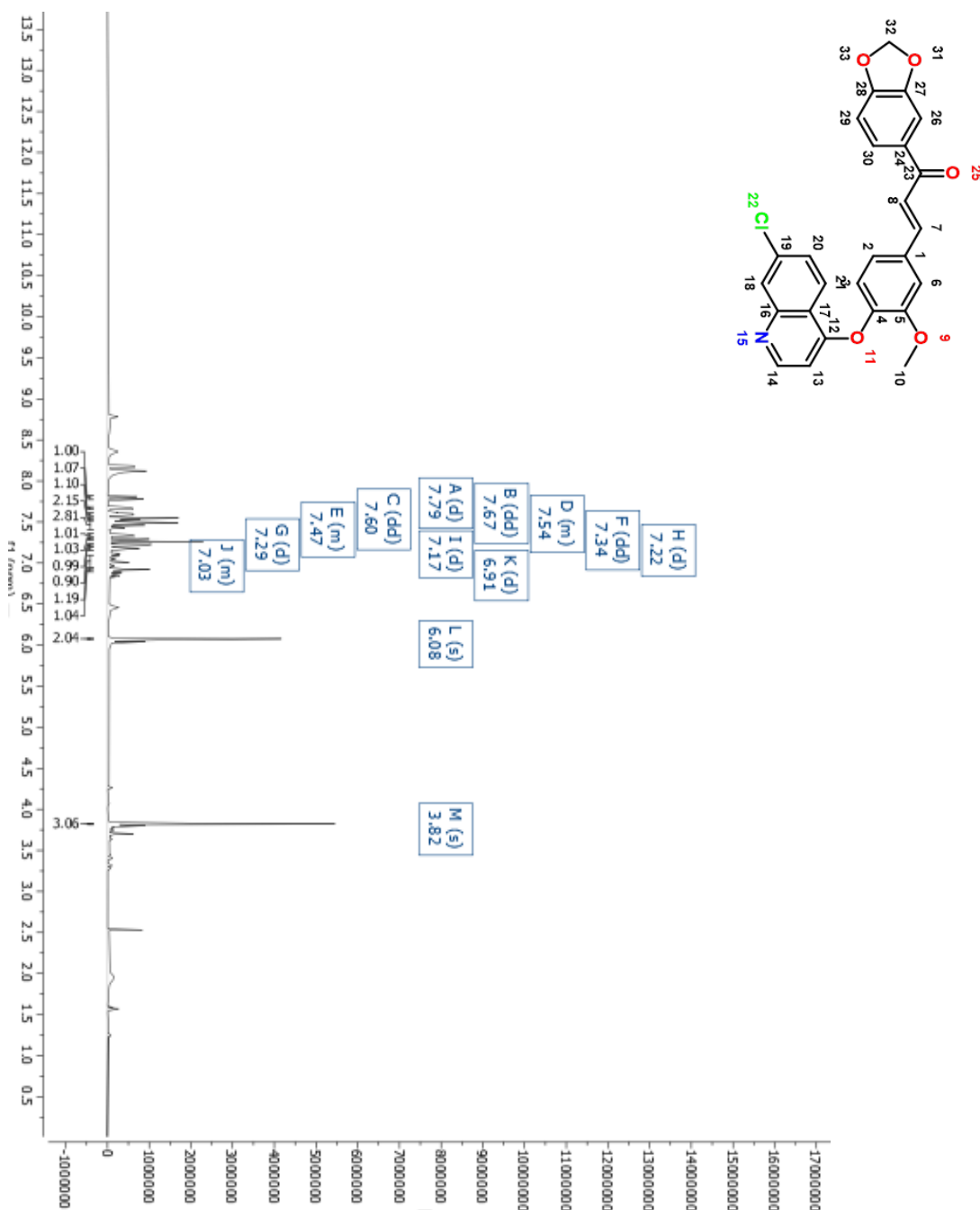
APÊNDICE F - Espectro de HSQC (400 MHz, CDCl₃) da (E)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona



APÊNDICE G - Espectro de HMBC (400 MHz, CDCl₃) da (*E*)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona

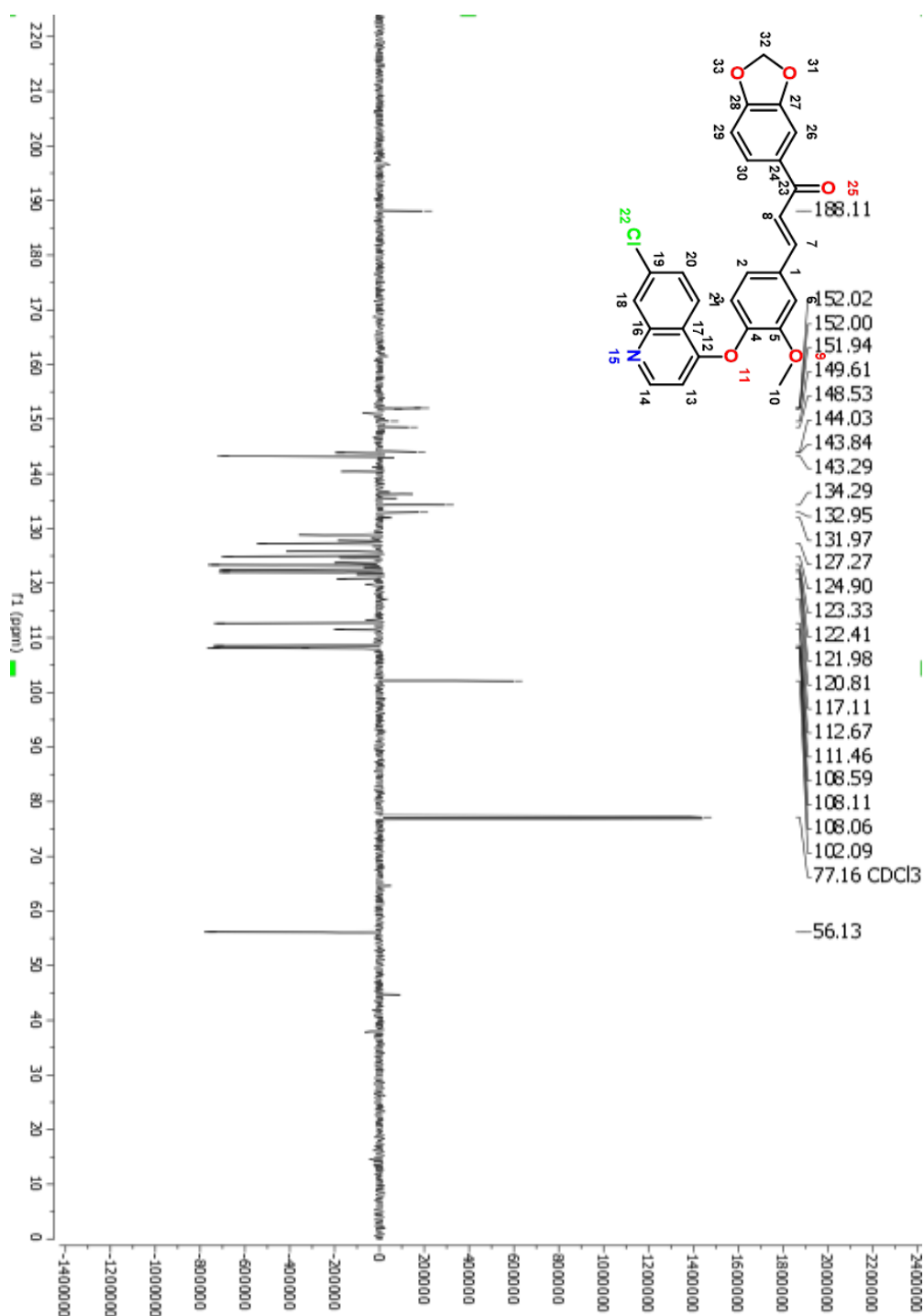


APÊNDICE H - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) da (E)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil) prop-2-en-1-ona



^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,65 (dd, $J = 21,3, 5,4$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 17,0, 8,9$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 9,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,82 – 7,65 (m, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 9,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 1H), 7,24 (dd, $J = 5,0, 3,2$ Hz, 1H), 7,13 – 7,03 (m, 1H), 6,99 – 6,89 (m, 1H), 6,84 – 6,61 (m, 1H), 6,44 (dd, $J = 64,2, 5,5$ Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,63 (s, 2H).

APÊNDICE I - Espectro de RMN ^{13}C (APT, 125 MHz, CDCl_3) da (E)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil) prop-2-en-1-ona



^{13}C RMN APT (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 188,11; 152,02; 152,00; 151,94; 149,61; 148,53; 144,03; 143,84; 143,29; 134,29; 132,95; 131,97; 127,27; 124,90; 123,33; 122,41; 121,98; 120,81; 117,11; 112,67; 111,46; 108,59; 108,11; 108,06; 102,09; 56,13.

APÊNDICE J – ARTIGO PUBLICADO SOBRE CHALCONAS QUINOLÍNICAS



DOI: 10.55905/rdelosv17.n62-152
ISSN: 1988-5245

Originals received: 11/18/2024
Acceptance for publication: 12/11/2024

Síntese de chalcona quinolínica e investigação *in silico* de suas propriedades farmacológicas

Synthesis of quinolinic chalcone and *in silico* investigation of its pharmacological properties

Síntesis de chalcona quinolínica e investigación *in silico* de sus propiedades farmacológicas

Gabrielly Diniz Duarte

Mestre em Biotecnologia
Instituição: Universidade Federal da Paraíba
Endereço: João Pessoa – Paraíba, Brasil
E-mail: gabriellydduarte@gmail.com

Maria Denise Leite Ferreira

Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos
Instituição: Universidade Federal da Paraíba
Endereço: João Pessoa – Paraíba, Brasil
E-mail: deniseaiana@yahoo.com.br

Bruno Hanrry Melo de Oliveira

Mestre em Biotecnologia
Instituição: Universidade Federal da Paraíba
Endereço: João Pessoa – Paraíba, Brasil
E-mail: hanrygb@hotmail.com

Diogo Leonardo Santos Silva

Mestre em Ciências Naturais e Biotecnologia
Instituição: Universidade Federal de Campina Grande
Endereço: Campina Grande – Paraíba, Brasil
E-mail: diogo.leonardo@academico.ufpb.br

Glaucia Veríssimo Faheina-Martins

Doutora em Biotecnologia
Instituição: Universidade Federal da Paraíba
Endereço: João Pessoa – Paraíba, Brasil
E-mail: glaucia.faheina@dbm.ufpb.br

José Maria Barbosa Filho

Doutor em Química Orgânica
Instituição: Universidade de São Paulo
Endereço: Butantã – São Paulo, Brasil
E-mail: jbarbosa@lft.ufpb.br

APÊNDICE K – PATENTE DEPOSITADA

870240104846
09/12/2024 15:37

29409162327292995

Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2024 025685 9

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 24098477000110

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Cidade Universitária

Cidade: João Pessoa

Estado: PB

CEP: 58059-900

País: Brasil

Telefone: (83) 32167558

Fax:

Email: inova@reitoria.ufpb.br

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em
09/12/2024 às 15:37, Petição 870240104846

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DO ÁCIDO SALICÍLICO NO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS

Resumo: Formulações utilizando derivados heterocíclicos do ácido salicílico como agentes antimicrobianos que se refere a uma invenção nos campos da Farmácia e da Química Medicinal com os compostos sintéticos de fórmula (I) 6H,12HDibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona e 2,8 dibromodibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12- diona os quais são princípios ativos apropriados para preparar medicamentos com formulações farmacêuticas para tratar doenças infecciosas, em humanos e/ou veterinário, causadas por bactérias e fungos, sendo assim principalmente auxiliar no combate a superresistência de P. aeruginosa atenuando seu desenvolvimento metabólico, com as vantagens de além da atividade farmacológica útil ser de fácil processo de síntese, baixa toxicidade e de baixo custo de produção.

Figura a publicar: 1

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 09/12/2024 às 15:37, Petição 870240104846

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 11**Nome:** MARIA DENISE LEITE FERREIRA**CPF:** 09023290496**Nacionalidade:** Brasileira**Qualificação Física:** Pesquisador**Endereço:** Rua Bancário Benjamim A Maia, nº174, apt. 201, Jardim São Paulo**Cidade:** João Pessoa**Estado:** PB**CEP:** 58052-022**País:** BRASIL**Telefone:****Fax:****Email:****Inventor 2 de 11****Nome:** GABRIELLY DINIZ DUARTE**CPF:** 10678968489**Nacionalidade:** Brasileira**Qualificação Física:** Pesquisador**Endereço:** Rua Joaquim Carneiro de Mesquita, nº 94, apt. 102, Manaira**Cidade:** João Pessoa**Estado:** PB**CEP:** 58036-460**País:** BRASIL**Telefone:****Fax:****Email:****Inventor 3 de 11**

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em
09/12/2024 às 15:37, Petição 870240104846

Nome: FERNANDO FERREIRA LEITE

CPF: 08287187419

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Pesquisador

Endereço: Rua José Firmino Ferreira, nº1060, apt. 401, Jardim São Paulo

Cidade: João Pessoa

Estado: PB

CEP: 58053-022

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 4 de 11

Nome: LUIZ CEZAR RODRIGUES

CPF: 54026032949

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Pesquisador

Endereço: Rua José Firmino Ferreira, nº 618, apt. 104, bloco A, Jardim São Paulo

Cidade: João Pessoa

Estado: PB

CEP: 58053-022

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 5 de 11

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em
09/12/2024 às 15:37, Petição 870240104846

Nome: JOSÉ MARIA BARBOSA FILHO

CPF: 09857400434

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Pesquisador

Endereço: Rua Elísio Jorge de Brito, n° 29, Jardim Oceania

Cidade: João Pessoa

Estado: PB

CEP: 58037-685

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 6 de 11

Nome: RAFAEL DE ALMEIDA TRAVASSOS

CPF: 04249885429

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Pesquisador

Endereço: Rua Oneida Agra da Nóbrega, n° 66, Altiplano

Cidade: João Pessoa

Estado: PB

CEP: 58046-200

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 7 de 11

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em
09/12/2024 às 15:37, Petição 870240104846

Nome: ROSÂNGELA TARGINO PEREIRA

CPF: 10356227421

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Pesquisador

Endereço: Rua Ademir Bezerra de Medeiros, nº142, Valentina de Figueiredo

Cidade: João Pessoa

Estado: PB

CEP: 58065-072

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 8 de 11

Nome: JOSÉ GABRIEL SANTOS DE ALMEIDA

CPF: 12186411423

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Pesquisador

Endereço: a Rua Segismundo Guedes Pereira neto, nº162, apt. 102, Bessa

Cidade: João Pessoa

Estado: PB

CEP: 58035-404

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 9 de 11

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em
09/12/2024 às 15:37, Petição 870240104846

Nome: ULRICH VASCONSELOS GOMES DA ROCHA

CPF: 44554680215

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Pesquisador

Endereço: Rua Luzinete Formiga de Lucena, nº2068, apt. 204, Portal do Sol

Cidade: João Pessoa

Estado: PB

CEP: 58046-526

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 10 de 11

Nome: PETRONIO FILGUEIRAS DE ATAÍDE FILHO

CPF: 20606680420

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Pesquisador

Endereço: Avenida Bahia-859, Bairro dos estados, nº 29, Jardim Oceania

Cidade: João Pessoa

Estado: PB

CEP: 58030-130

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 11 de 11

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em
09/12/2024 às 15:37, Petição 870240104846

Nome: YURI MANGUEIRA DO NASCIMENTO

CPF: 08879747401

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Pesquisador

Endereço: Rua Lins de Vasconcelos, nº64, Jardim Treze de Maio

Cidade: João Pessoa

Estado: PB

CEP: 58025-740

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

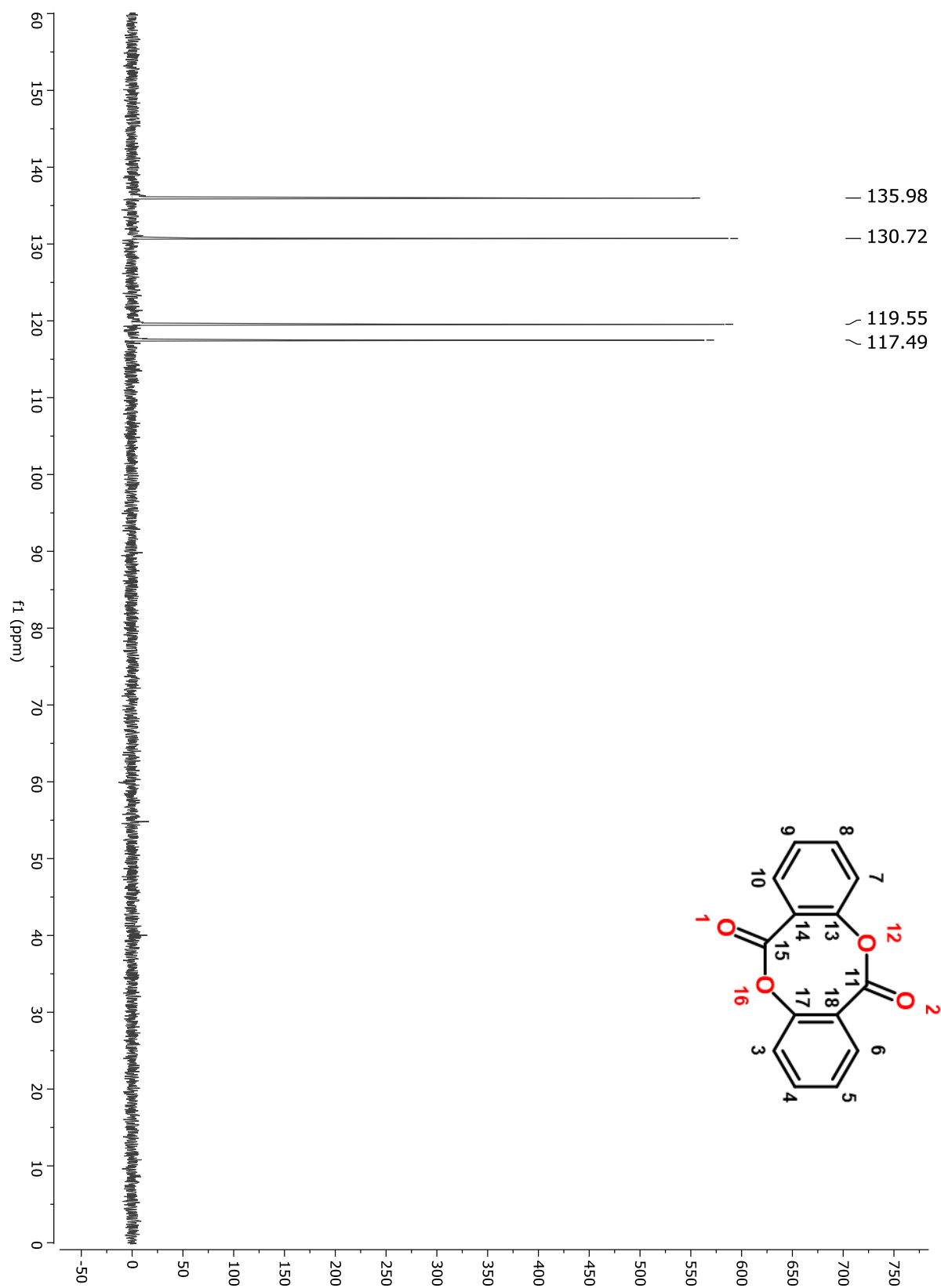
Documentos anexados

Tipo Anexo	Nome
Comprovante de pagamento de GRU 200	00 - Comprovante.pdf
Relatório Descritivo	01 - Relatório Descritivo.pdf
Reivindicação	02 - Reivindicações.pdf
Desenho	03 - Desenhos.pdf
Resumo	04 - Resumo.pdf

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

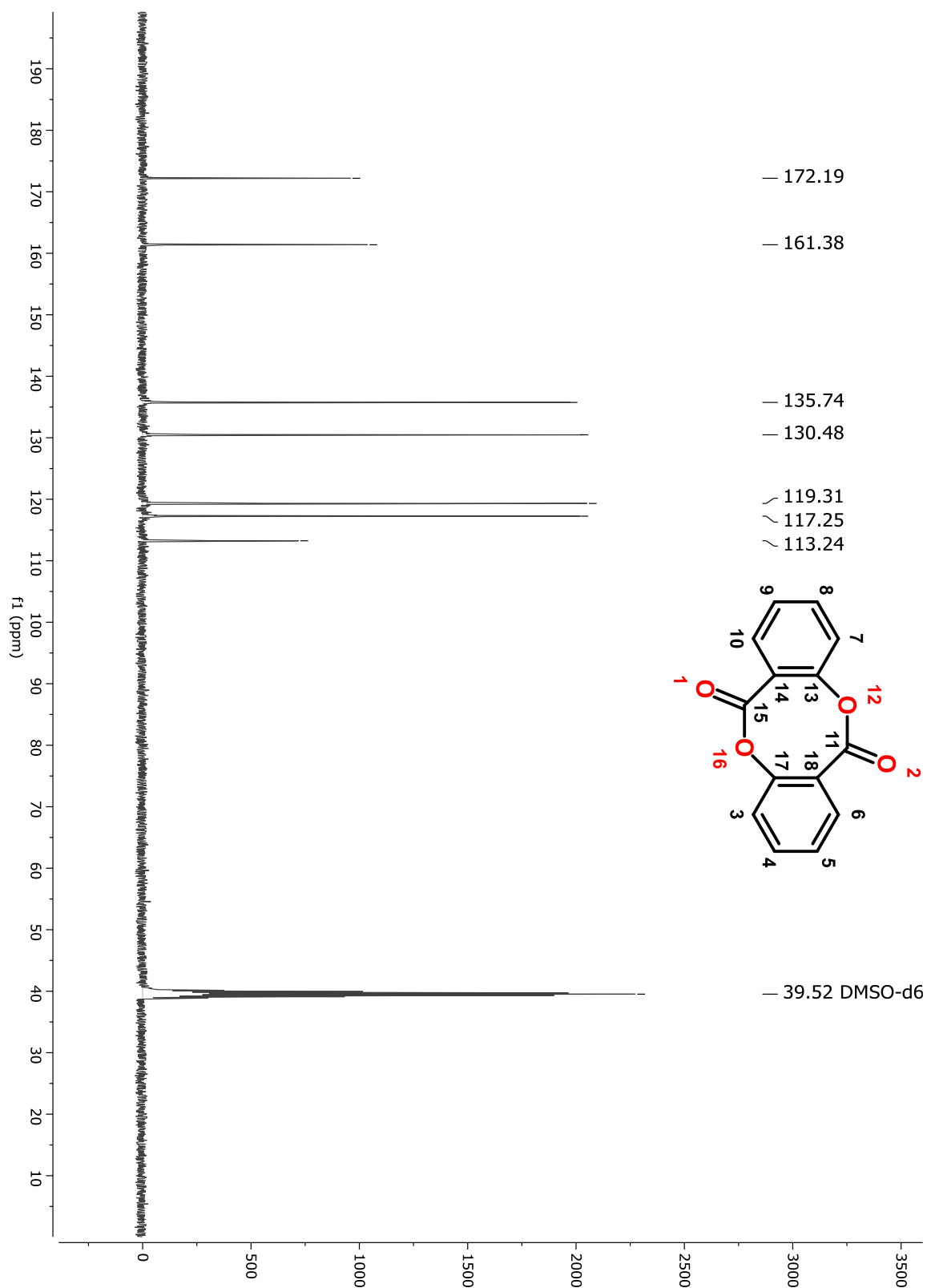
Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em
09/12/2024 às 15:37, Petição 870240104846

APÊNDICE L – Espectro ^{13}C RMN (DEPT-135, 100 MHz, DMSO) da dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona



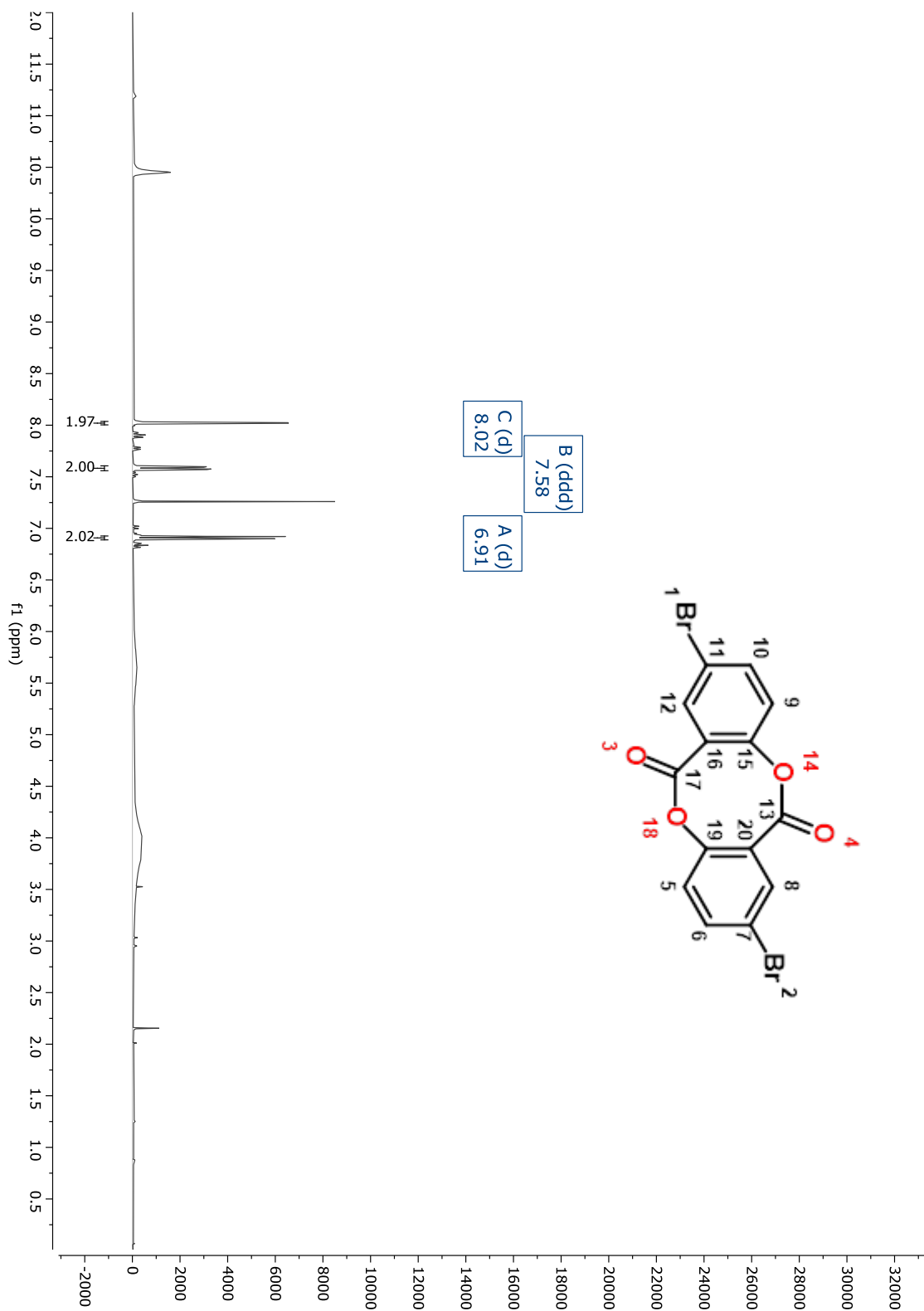
^{13}C RMN (DEPT-135, 100 MHz, DMSO) δ 135,98, 130,72, 119,55, 117,49.

APÊNDICE M – Espectro RMN ^{13}C (BB, 100 MHz, DMSO) da dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona



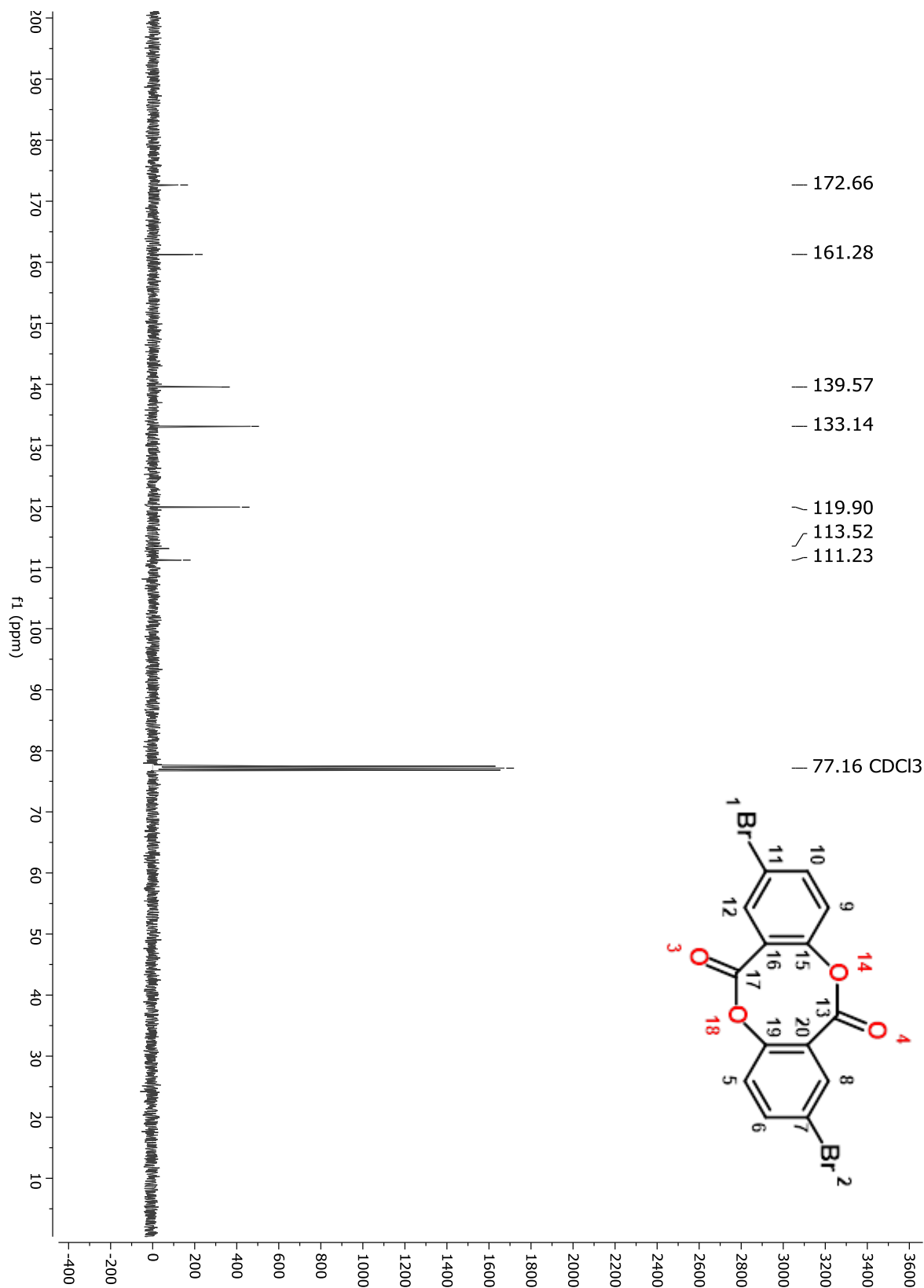
^{13}C RMN (BB, 100 MHz, DMSO) δ 172,19, 161,38, 135,74, 130,48, 119,31, 117,25, 113,24.

APÊNDICE N – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da 2,8-dibromo-6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 7,58 (ddd, J = 8,9, 2,5, 0,5 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 2H).

APÊNDICE O – Espectro de RMN ^{13}C (APT, 100 MHz, CDCl_3) da 2,8-dibromo-6H,12H-dibenzo[b,f][1,5]dioxocina-6,12-diona.



^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 172,66, 161,28, 139,57, 133,14, 119,90, 113,52, 111,23