



**Centro Universitário de Lavras
Curso de Graduação em Farmácia**

RAFAELA JÚLIA DE SOUSA

**SÍNTESE DE POLIHIDROQUINOLINAS SUBSTITUÍDAS COMO
POTENCIAIS FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS**

LAVRAS-MG
2023

RAFAELA JÚLIA DE SOUSA

**SÍNTESE DE POLIHIDROQUINOLINAS SUBSTITUÍDAS COMO POTENCIAIS
FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitário de
Lavras como requisito obrigatório à
conclusão do curso de Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo
Henrique Andrade Machado

LAVRAS-MG
2023

Ficha Catalográfica preparada pelo Setor de Processamento Técnico
da Biblioteca Central do UNILAVRAS

S725s Sousa, Rafaela Júlia de.
 Síntese de Polihidroquinolinas substituídas como potenciais fármacos
 antimicrobianos / Rafaela Júlia de Sousa. – Lavras: Unilavras, 2023.

 36f.:il.

 Monografia (Graduação em Farmácia) – Unilavras, Lavras, 2023.

 Orientador: Prof. Gustavo Henrique Andrade Machado.

 1. Antimicrobianos. 2. Fatores de resistência. 3. Reações químicas.
 4. Síntese orgânica. I. Machado, Gustavo Henrique Andrade. (Orient.). II.
 Título.



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LAVRAS – UNILAVRAS.

Trabalho de Conclusão de Curso intitulado "**Síntese de Polihidroquinolinas substituídas como potenciais fármacos antimicrobianos**" de autoria da graduanda **Rafaela Júlia de Sousa** aprovado em 22/10/23 pela banca examinadora constituída pelos seguintes profissionais:

Prof. Dr. Gustavo Henrique Andrade Machado

Orientador

Prof. Dra. Aline Peçera Castro

Presidente da banca

Dra. Laize Aparecida Ferreira Andrade

Membro da banca

Dedico esse trabalho aos meus pais, Francisco e Alessandra, sendo os meus maiores incentivadores das realizações dos meus sonhos. Muito obrigada!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, pela dádiva da vida e sabedoria para ultrapassar todos os obstáculos ao longo desta jornada.

Aos meus pais **Francisco** e **Alessandra**, que sempre torceram pelo meu melhor; me incentivaram, apoiaram, acreditaram e investiram em mim.

A todos os meus colegas de sala em especial **Maria Eduarda** e **Kamilla** pela parceria e apoio de sempre.

Aos meus professores pela dedicação e carinho em nos transmitir o conhecimento ao longo do curso, em especial o Prof. **Dr. Gustavo Henrique Andrade Machado** que acreditou em minha capacidade e se dispôs a me orientar para a realização deste trabalho, me ajudando sempre quando necessário.

RESUMO

Os antimicrobianos são uma classe de fármacos extremamente importante na sociedade, uma vez que desde sua descoberta a expectativa de vida aumentou consideravelmente. Eles são responsáveis por tratar diversas infecções que afligem a humanidade. Contudo, a eficácia dessa classe de medicamentos está sendo comprometida pela resistência desenvolvida pelos microrganismos, que são capazes de se adaptarem, e desviarem da ação ou não sofrerem a ação esperada do fármaco. A resistência microbiana acarreta consideráveis consequências clínicas e econômicas, sendo considerada atualmente um dos problemas globais mais sérios de saúde pública. A Síntese Multicomponente tem crescido muito nas últimas décadas devido a praticidade na sua obtenção, uma vez que as reações e mecanismos são obtidas de forma direta, não sendo necessário formação de um subproduto que seria posteriormente reagido novamente para gerar o produto desejado, além é claro de ser um mecanismo de síntese que se preocupa mais com o meio ambiente, conforme os princípios da química verde. Por este motivo trabalhar com a classe das Polihidroquinolinas (PHQs), que são obtidas por meio de reações multicomponente, tem sido de bastante interesse, uma vez que possibilita uma gama enorme de compostos, modificando apenas o aldeído dos materiais de partida e mantendo os demais reagentes inalterados, sendo que cada um desses derivados possibilita a obtenção de possíveis fármacos com características físico-químicas melhoradas e efeitos biológicos interessantes, como demonstrado no presente trabalho. Deste modo, as pesquisas relacionadas a possível descoberta de novos agentes antimicrobianos são muito importantes para o meio científico e conseqüentemente para a sociedade, e muita atenção tem sido dada para a síntese de compostos derivados das PHQs, devido a sua atividade biológica. A obtenção destas moléculas e a realização dos testes *in vitro* tem grande potencial para obtenção de moléculas candidatas a novos fármacos com ação antimicrobiana.

Palavras-chave: Antimicrobianos, Fatores de Resistência, Reações Químicas, Síntese Orgânica

ABSTRACT

Antimicrobials are an extremely important class of drugs to society, since its advent life expectancy has increased considerably. They are responsible for treating various infections that afflict humanity. However, the effectiveness of this class of drugs is being compromised by the resistance developed by microorganisms, which are able to adapt and deflect from the action or no suffer the expected action of the drug. Microbial resistance has considerable clinical and economic consequences, and is currently considered one of the most serious global public health problems. The multicomponent synthesis has grown a lot in recent years due to the practicality in obtained directly, no requiring the formation of a spinoff that would later be reacted afresh to generate the desired product, in addition of course to be a synthesis engine that cares more about the environment and green chemistry. Therefore this paper with the class of Polyhydroquinoline (PHQs), which are obtained through multicomponent reactions has been of great interest, since it allows a huge range of compounds, modifying only the aldehyde of the starting materials and keeping the others unchanged reagents, each of these derivatives making it possible to obtain possible drugs with improved physical-chemical characteristics and interesting biological effects, as shown in the present paper. Thus, research related to the possible discovery of new antimicrobial drugs is very important for the scientific community and consequently for society and much attention has been given to the synthesis of compounds derived from PHQs, due to their biological activity. Obtaining these derivatives and carrying out in vitro tests has great potential for obtaining candidate molecules for new drugs with antimicrobial effects.

Keywords: Antimicrobials, Microbial resistance factors, Chemistry reactions, Organic synthesis

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	12
2 – OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo geral.....	14
2.2 Objetivos específicos.....	14
3 – REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1 Resistência microbiana.....	15
3.2 Alcaloides e compostos N-heterocíclicos	17
3.2.1 Síntese de compostos N-heterocíclicos.....	19
3.3 Alcalóides quinolínicos	21
4 – MATERIAIS E MÉTODOS	24
4.1.1 Síntese dos derivados hexaidroquinolínicos	24
4.1.2 Mecanismo de reação geral para a obtenção dos derivados de PHQs	24
4.2 Caracterização por Ressonância Magnética Nuclear (RMN e ^1H e ^{13}C).....	27
4.3 Avaliação por espectroscopia no Infravermelho.....	27
5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
5.1 Resultado da Caracterização por RMN de ^1H	28
5.2 Resultado da Caracterização por RMN de ^{13}C	29
5.3 Resultado da Espectroscopia de no Infravermelho (IV)	29
6 – CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS:	32

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Os alcaloides coniina e β -coniceína	18
Figura 2 - Núcleo quinolínico e derivado.	19
Figura 3 - Alguns exemplos de produtos (medicamentos) comerciais (em preto) inspirados em produtos naturais (em verde)	20
Figura 4 - Síntese de anéis N-heterocíclicos altamente funcionalizados	21
Figura 5 - Síntese de anéis N-heterocíclicos altamente funcionalizados	25
Figura 6 - Síntese Adição de Michael entre o acetoacetato de etila e o produto da condensação aldólica seguido de formação de imina.....	26
Figura 7 - Equilíbrio entre imina e a enamina	26
Figura 8 - Etapa final do mecanismo para formação da hexahidroquinolina.....	27
Figura 9 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do produto utilizando dimedona (5,5 dimetilciclohexa-1,3-diona). $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$	28
Figura 10 - Espectro de RMN de ^{13}C do produto utilizando dimedona (5,5-dimetilciclohexa-1,3-diona). $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$	29
Figura 11 - Espectro de IV (produto utilizando dimedona (5,5-dimetilciclohexa-1,3diona)....	30

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese de derivados PHQs.	23
Esquema 2 - Síntese de PHQs catalisadas por BiBr ₃	23
Esquema 3 - Esquema reacional da síntese multicomponente para obtenção dos derivados hexaidroquinolínicos	24

1 – INTRODUÇÃO

Produtos naturais oriundos de plantas, animais e microrganismos, os quais possuem atividade biológica, são utilizados pela humanidade por milênios, possuindo os mais variados fins, sendo que o uso terapêutico dessas substâncias é a aplicação mais relevante (DE SOUZA al., 2020).

Os fármacos vieram fazer parte da humanidade com o intuito de melhorar e aumentar o tempo de vida do ser humano, proporcionando maior qualidade de vida. Desde a descoberta da Penicilina, por Alexander Fleming, e posteriormente a comprovação da eficácia do seu uso como antibiótico, muitos estudos começaram a ser realizados em favor da descoberta de novos fármacos, pertencentes a diversas classes farmacêuticas que atuam desde curto até longo prazo na ação antimicrobiana. Uma vez que se sabe que os microrganismos são adaptáveis e adquirem resistência aos fármacos aos quais passam a estar em contato (HARVEY, 2009).

Os produtos naturais foram e ainda são uma importante fonte para a maioria dos princípios ativos de medicamentos, e ainda todo o processo de desenvolvimento de novos fármacos se inicia na descoberta de uma nova molécula natural que apresente ação terapêutica e que possa ser posteriormente sintetizada, uma vez que esses metabólitos são produzidos com algum fim para estes organismos (NASCIMENTO, 2021).

Porém esta técnica tem se mostrado ineficaz para produção em grande escala e vai na contramão à proteção do meio ambiente, devido à grande quantidade necessária de reagentes para alcançar os objetivos. Sendo assim, a síntese orgânica possui papel fundamental como ferramenta para obtenção de novas moléculas de interesse clínico-farmacêutico, utilizando geralmente os produtos naturais como fonte de possíveis descobertas e revisão de novos padrões estruturais para a obtenção de fármacos com ações terapêuticas, bem como de novas metodologias capazes de fornecer estes produtos (SCHREIBER, 2011; WILSON and DANISHEFSKY, 2006).

Um grande problema enfrentado pela saúde mundial é a resistência aos antimicrobianos existentes no mercado, devido ao fato de a descoberta desses medicamentos envolver anos e até mesmo décadas de pesquisa sendo pouco comuns no meio científico, e ainda observa-se uma evolução da resistência perante os fármacos utilizados na prática clínica, independentemente da classe química ou alvo molecular da droga. Por isso, novos mecanismos antimicrobianos se faz necessário para combater a disseminação global de doenças causadas por agentes patogênicos, principalmente bactérias cada vez mais desafiadoras; sendo assim ainda há uma grande

necessidade, e oportunidade comercial, para novos antimicrobianos que não apresentem resistência por parte dos microrganismos (NATHAN, 2004; FRANK et al 2021; MOURA et al., 2016).

TORTORA, FUNKE and CASE (2012) afirmam ainda que estudos sobre a ação antimicrobiana são extremamente importantes, para a sociedade de modo geral, uma vez que essa resistência vem crescendo a cada dia diante do uso indiscriminado desses medicamentos por parte da população de modo geral, sendo percebido que muitas vezes as pessoas realizam seu uso para tratar infecções causadas por outros microrganismos os quais o tratamento se torna ineficaz e aumenta o contato das bactérias do ambiente com o fármaco, o que facilita a aquisição da resistência.

Uma classe de potenciais fármacos para diversos fins, inclusive como antimicrobiano que têm surgido são as polihidroquinolinas (PHQs), que já se mostraram eficazes em estudos científicos realizados em universidades, como: atividades anticâncer, anti-hiperglicêmica, antioxidantes e antidislipidêmica, dentre outras. As PHQs são obtidas por meio de uma reação tetracomponente e sintetizadas por uma reação de Hantzsch (PAIDEPALA et al., 2014; YOO et al., 2015).

A síntese de polihidroquinolinas pode ocorrer a partir da presença de vários catalisadores, podendo ser realizada com altos rendimentos. Esse tipo de síntese é conhecido como reação multicomponente e trata-se atualmente de um importante meio de obtenção de princípio ativo farmacológico, advindo da chamada química verde, por ser uma fonte menos poluente (MONTES-AVILA et al., 2012).

As reações multicomponentes ocorrem a partir de três ou mais produtos que se unem ao mesmo tempo no meio reacional de forma a contribuir com o produto. Esse tipo de síntese tem se mostrado mais vantajoso em relação aos métodos clássicos uma vez que ocorre em uma única etapa (DOS SANTOS et al., 2007).

2 – OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho será sintetizar moléculas com potenciais para se tornarem candidatos a novos fármacos no cenário nacional e internacional, realizando sua caracterização.

2.2 Objetivos específicos

Sintetizar derivados de polihidroquinolinas substituídas cujas estruturas gerais serão mostradas no plano de síntese, por meio de síntese orgânica.

Realizar sua caracterização, e identificá-los por Ressonância Magnética Nuclear e espectroscopia no infravermelho para comprovação da obtenção do produto esperado, no Centro Universitário de Lavras – UNILAVRAS, e em parceria com a Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP).

3 – REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Resistência microbiana

A resistência bacteriana está em ascensão e trata-se de um problema de saúde pública em todo o mundo, principalmente em países sub-desenvolvidos. Para os profissionais de saúde, tem se tornado um desafio crescente, uma vez que as opções terapêuticas para o tratamento de algumas infecções causadas por Microrganismos Resistentes (MR) são cada vez mais restritas. Uma pesquisa realizada nos EUA na década passada constatou que cerca de 70% dos patógenos isolados em hospitais americanos são resistentes a pelo menos um antimicrobiano, reafirmando a preocupação com tal situação; sendo que cerca de dois milhões de pacientes por ano estão infectados, o que resulta em aproximadamente 90.000 mortes (SIEGEL et al., 2007; ZHOU et al., 2007).

Um outro estudo europeu concluiu que estas infecções afetam um em cada 10 pacientes internados e causam aproximadamente 5.000 mortes anuais no continente. No Brasil, os dados ainda são pouco documentados, devido à consolidação reduzida das informações por diversos hospitais, dificultando o conhecimento da extensão do problema. Contudo, o Ministério da Saúde (MS) avaliou a magnitude das infecções hospitalares em 99 hospitais localizados nas capitais brasileiras e vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS), e, identificou uma taxa de 13% de infecções entre pacientes hospitalizados (SOUZA et al., 2015).

Vários fatores contribuem para a evolução da resistência bacteriana, merecendo destaque o uso indiscriminado de antibióticos (SIEGEL et al., 2007; ZIAKAS et al., 2015).

No entanto, existem bactérias naturalmente resistentes a certas classes de antimicrobianos; um exemplo clássico que pode-se observar são os *Enterococcus*: naturalmente resistentes a qualquer medicamento da classe das cefalosporinas (TORTORA et al., 2012).

De acordo com PARISI et al. (2009) como esta resistência é fortalecida pelo uso indiscriminado de antimicrobianos, os quais aumentam o desenvolvimento de linhagens resistentes frente aos microrganismos patogênicos, esforços têm surgido para que haja um controle maior da saída destes medicamentos, passando a ser de uso controlado por receita médica, porém estas medidas não eliminam a questão da resistência e isto acontece devido à pressão seletiva resultante de seu uso clínico, industrial e comercial.

Além de ser um fato natural, a resistência microbiana é tratada como um fenômeno ecológico que acontece como resposta de um microrganismo frente à ampla utilização de um fármaco e a presença deste no meio ambiente. Sendo que, os microrganismos se multiplicam

rapidamente, sofrem mutação e são promíscuos, podendo haver a troca de material genético entre linhagens de mesma espécie e/ou de espécies diferentes (GUIMARÃES et al., 2010). Há evidências de quatro grandes mecanismos conhecidos de resistência aos antimicrobianos, a saber: (a) a alteração da permeabilidade; (b) alteração do local de ação; (c) bomba de efluxo e (d) mecanismo enzimático que altera a estrutura química do antibiótico.

a) Alteração da permeabilidade

A permeabilidade da membrana celular é essencial para que o antibiótico tenha o efeito desejado, quer seja bactericida ou bacteriostático, o primeiro se refere a morte dos microrganismos e o segundo ao controle de sua replicação (BRUNTON et al., 2012). Um exemplo desta permeabilidade que podemos citar é: nas bactérias Gram negativas, a membrana interna é constituída por fosfolipídeos e a membrana externa por lipídeos. A sua constituição confere uma lenta penetração do fármaco e a passagem pela membrana externa é realizada através das porinas (proteínas transmembranares), que formam canais hidrofílicos. A penetração na bactéria depende das características intrínsecas das moléculas de antibiótico. Desta forma os compostos hidrofílicos penetram através das porinas (DELCOUR, 2009). Sendo assim, neste tipo de resistência, a modificação da permeabilidade do antibiótico pode ser explicada devido às alterações estruturais, do número, da seletividade ou do tamanho das porinas, sendo que qualquer diminuição na função ou quantidade destas levará à resistência da bactéria ao antibiótico, baixando o nível do mesmo presente no interior da bactéria (DELCOUR, 2009).

b) Alteração do local de ação

Este tipo de resistência caracteriza-se pela diminuição ou mesmo ausência de afinidade do antibiótico ao local de ligação (ligação geralmente enzimática), e isto pode ocorrer por alteração da estrutura do peptidoglicano, interferência na síntese de proteínas ou na síntese de DNA (Rice & Bonomo, 2005). Estas alterações são promovidas por modificação na funcionalidade de enzimas que atuam na síntese do peptidoglicano, proteínas ou DNA (DZIDIC et al., 2008).

c) Bomba de efluxo

As bombas de efluxo são proteínas presentes nas membranas, que possui função de ejetar o medicamento. Neste tipo de resistência ocorre um efluxo, ou seja, o transporte ativo dos antibióticos do meio intracelular para o meio extracelular, antes mesmo que eles desempenhem

seus mecanismos de ação, como exemplo para este tipo de resistência, podemos citar a *P. aeruginosa* (bactéria que possui essa característica de resistência) (DZIDIC et al., 2008).

d) Mecanismo enzimático

O mecanismo enzimático de resistência ocorre devido a inativação do fármaco, que é resultado da produção, pela bactéria, de enzimas que degradam ou inativam o antibiótico. Podendo existir três grandes estratégias conhecidas: hidrólise; transferência de um grupo químico ou processo redox (DZIDIC et al., 2008).

A busca de novos agentes antimicrobianos que sejam eficazes no tratamento de infecções causadas por bactérias multi-resistentes se baseia na descoberta de possíveis novos alvos e/ou a potencialização de mecanismos que apresentam atividade antimicrobiana conhecida. Com a constante busca no avanço da área de modificação molecular ao longo dos anos, esta alternativa se mostra altamente viável para o planejamento e desenvolvimento de fármacos. Um outro ponto importante a ser lembrado é que este tipo de metodologia se mostra mais vantajosa tanto em termos de investimentos como em relação ao tempo de execução (MASUNARI & TAVARES, 2006).

Vale ressaltar também que a obtenção de fármacos diretamente de fontes vegetais requer um grande volume de material para extração, o que além de oneroso é evitado por questões ambientais. Desta forma, com o progresso da química orgânica e das técnicas de análise estrutural de compostos químicos, vários fitocompostos puderam ser isolados, identificados e então preparados por síntese total em laboratórios especializados (PATRICK et al., 2004). Diferentes classes químicas de produtos naturais originaram diversos protótipos que deram e dão origem a muitos fármacos sintéticos, com distintas categorias terapêuticas (BARREIRO et al., 2008).

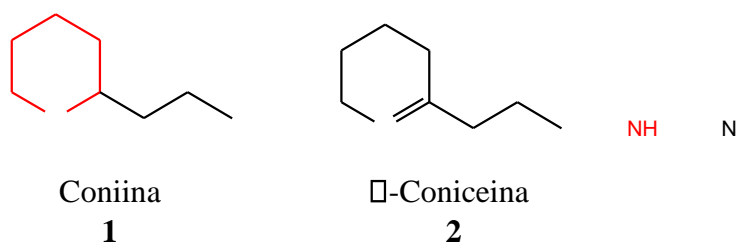
3.2 Alcaloides e compostos N-heterocíclicos

Alguns compostos nitrogenados constituem metabólitos secundários, com função na defesa das plantas contra a herbivoria, como os glicosídeos cianogênicos, os glicosinolatos e em destaque os alcalóides, os quais são de grande interesse na medicina devido ao seu efeito tóxico e suas propriedades farmacológicas (TAIZ, L. & ZEIGER. et al., 2013).

A definição dada pela IUPAC para alcaloides, refere-se a compostos básicos (pH acima de 8) contendo o átomo de nitrogênio (principalmente heterocíclico) ocorrendo em maior parte no reino vegetal, mas não excluindo os de origem animal (MOSS et al., 1995).

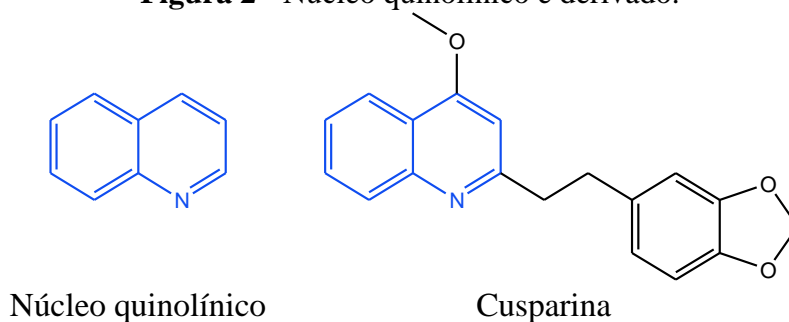
De forma geral, nessas substâncias o átomo de nitrogênio faz parte do anel heterocíclico (alcaloides verdadeiros) e em sua grande maioria possuem caráter alcalino devido à presença de um par de elétrons não pareados (par de elétrons livres) no nitrogênio (KUTCHAN et al., 1995). A grande maioria são substâncias farmacologicamente ativas possuindo acentuado efeito no sistema nervoso dos vertebrados. São utilizados desde a Grécia antiga, um exemplo clássico foi no caso da morte do filósofo Sócrates que foi executado pela ingestão de uma bebida (veneno) preparada à base de cicuta (*Cicuta maculata*), contendo os alcaloides coniina **1** (derivado de piperidina) e β -coniceína **2** (GREEN et al., 2012) Figura 1.

Figura 1- Os alcaloides coniina e β -coniceína



FATTORUSSO e TAGLIALATELA-SCAFATI (2007), afirmam que a produção destes compostos pela planta parece ter evoluído em resposta ao ataque de animais herbívoros, sendo que alguns compostos podem produzir alterações no desenvolvimento da prole de animais que os consomem.

Nestas estruturas pode estar presente um ou mais átomos de nitrogênio, representados como aminas primárias, secundárias ou terciárias, o que geralmente confere a basicidade destas substâncias, tornando-as mais fáceis de isolar e purificar, devido à possível formação de sais solúveis em água na presença de ácidos minerais. Sendo que a atividade biológica destas substâncias é muitas vezes dependente da função amina. Alcaloides são classificados de acordo com a natureza da estrutura contendo o átomo de nitrogênio, como exemplo, têm-se os grupos das: piperidinas, indolizidinas, quinolizidinas, isoquinolinas, indóis e em destaque para o interesse do presente trabalho as quinolinas (DEWICK et al., 2002).

Figura 2 - Núcleo quinolínico e derivado.

De acordo com vários pesquisadores, a principal função dos alcalóides é a de defesa da planta, devido a sua toxicidade e ao seu gosto amargo (SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMAN, G.; PALAZZO DE MELLO, J. C.; MENTZ, L. A.; PETROVICK et al., 2002). Devido a descoberta destas funções os compostos heterocíclicos se tornaram de grande importância em síntese orgânica. Eles fazem parte de inúmeros produtos naturais com propriedades biológicas com diversas aplicações farmacêuticas e em agroindústriasz. Moléculas contendo o heteroátomo nitrogênio e anéis aromáticos destacam-se como princípios ativos de vários produtos, com aplicações em medicina, agroquímica e cosmetologia. Destacase evidências científicas de que vários alcalóides inibem o crescimento de microrganismos (BRAVO et al., 2010).

Sendo assim, a crescente investigação do potencial terapêutico de plantas medicinais, das quais compostos como alcaloides, podem ser isolados, resulta em informações para a pesquisa de rotas sintéticas, de interesse para o desenvolvimento de fármacos com aplicação no tratamento de vários tipos de infecções humanas (S. C. DOS SANTOS et al., 2010).

Compostos heterocíclicos são compostos cíclicos contendo, no anel, um ou mais átomos diferentes do carbono, sendo que os heteroátomos mais comuns são o nitrogênio, o oxigênio e o enxofre. Destaca-se que os compostos N-heterocíclicos (aqueles que possui nitrogênio fazendo parte do anel) pertencem a uma classe especial de compostos, uma vez que eles apresentam um grande destaque na área da química medicinal e são ditas estruturas privilegiadas devido ao seu amplo espectro de atividades biológicas e farmacológicas com diversos alvos terapêuticos (DUARTE et al., 2010).

3.2.1 Síntese de compostos N-heterocíclicos

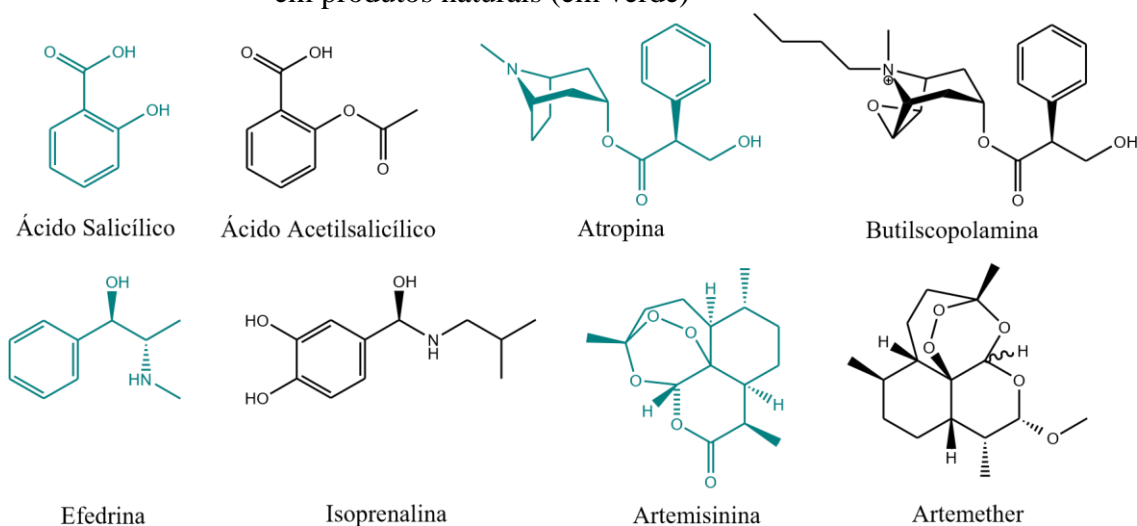
Os fármacos sintéticos atualmente representam uma parcela significativa no mercado farmacêutico, sendo observado que 90% dos medicamentos empregados na terapêutica contêm

pelo menos um núcleo heterocíclico na estrutura dos fármacos. Isso coloca em evidência a grande importância da síntese química dessa classe de compostos destacando diversas atividades biológicas, das quais pode-se citar ações como: antibióticos, antifúngicos, anti-inflamatórios, antivirais, anticâncer, anticonvulsivantes, anti-histamínicos, anti-hipertensivo, antidepressivos e antiparasitários (DUA et al., 2011).

O desenvolvimento da síntese orgânica está intimamente ligado ao conhecimento de moléculas provenientes de produtos naturais, que servem de molde e idéia para obtenção de novos compostos tidos como potenciais fármacos. A diferença observada entre as moléculas naturais e sintéticas está no grau de complexidade das estruturas, que muitas vezes, representam um verdadeiro desafio para os químicos orgânicos sintéticos (WILSON & DANISHEFSKY et al., 2006).

Alguns exemplos da importância da síntese destas moléculas podem ser ilustrados (Figura 3) pelo desenvolvimento de muitos medicamentos utilizados na prática clínica, os quais tiveram suas sínteses baseadas em produtos naturais (SCHREIBER et al., 2011; WILSON & DANISHEFSKY ET AL., 2006).

Figura 3 - Alguns exemplos de produtos (medicamentos) comerciais (em preto) inspirados em produtos naturais (em verde)



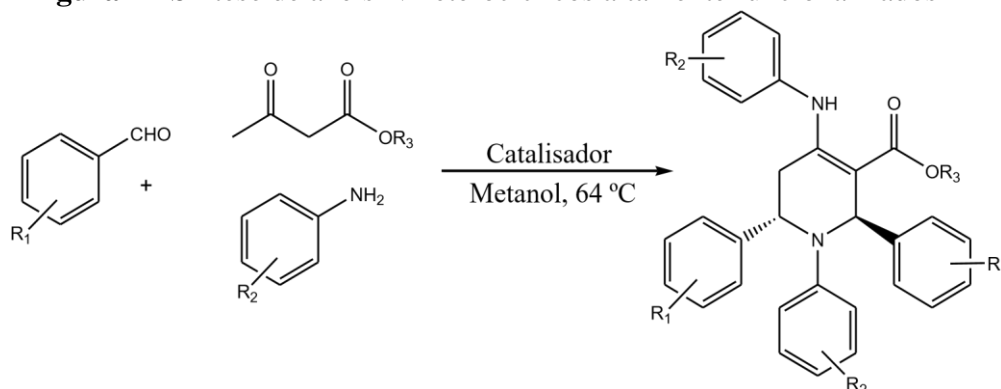
Como parte dos esforços em curso para alcançar novos catalisadores para a síntese de compostos heterocíclicos, PALERMO et al. (2016) relataram em seus trabalhos uma síntese multicomponente (SM) para potencializar a obtenção de derivados de N-heterocíclicos altamente funcionalizados. No atual contexto da Química Verde, o design e desenvolvimento de seqüências que permitem um acesso altamente seletivo aos andaimes moleculares

elaborados, combinando a diversidade estrutural e a compatibilidade ecológica, são grandes desafios para os químicos orgânicos (ISAMBERT et al., 2011).

Essa SM para obtenção de moléculas com anéis N-heterociclos altamente substituídas se torna de extrema importância, uma vez que três ou mais reações são combinadas em um passo sintético para obter um produto único sem a formação de subprodutos, com um rendimento mais satisfatório (PALERMO et al., 2016).

Nos últimos anos, as reações multicomponentes que envolvem processos com três materiais de partida diferentes, como compostos de 1,3-dicarbonilo, aldeídos e compostos nucleofílicos, receberam atenção especial devido ao seu potencial em fornecer diferentes produtos de condensação dependendo das condições e estruturas específicas dos blocos de construção, como pode ser visto na figura 4 (BRAHMACHARI et al., 2015; BRAHMACHARI & DAS et al., 2012).

Figura 4 - Síntese de anéis N-heterocíclicos altamente funcionalizados



3.3 Alcalóides quinolínicos

Uma classe de compostos que tem surgido com ações biológicas interessantes são as polihidroquinolinas (PHQs), derivados assimétricos das 1,4-dihidropiridinas, 1,3-dicetonas cíclicas, aldeídos, acetoacetato de etila e acetato de amônio (DAVOODNIA; KHASHI; TAVAKOLI; HOSEINI et al., 2013).

Esta classe de compostos tem emergido como uma das mais importantes para o tratamento de doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão. Em geral, estes compostos apresentam diferentes funções medicinais, atuando como neuroprotetores, antiagregantes plaquetários, agentes anti-isquêmicos cerebrais e potencializadores em quimioterapia, dentre outros (JOSHI & PAWAR et al., 2013).

As PHQs têm apresentado diversas atividades de interesse médico, como antioxidante (MONTES-AVILA et al., 2012), anticâncer, anti-hiperglicêmica e anti-dislipidêmica (KUMAR et al., 2010).

Várias PHQs sintetizadas por LADANI et al. (2011) demonstraram atividade antimicrobiana, sendo mais efetivas na ação antifúngica.

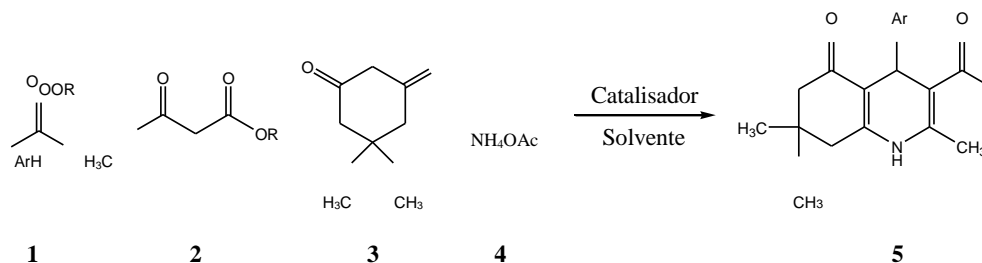
Outros estudos trazem a informação de que a família dos alcaloides quinolínicos é uma das mais estudadas farmacologicamente (Suárez et al., 2011), tendo sido descrita com ação antibacteriana, citotóxica e anti-mitótica, anti-plaquetária, anti-malária, anti-Leishmania e antiPlasmodium, além de atuarem como protetores cardiovasculares (HAN et al., 2007; ALBARICI et al., 2010; OLIVA et al., 2003).

Numerosos métodos foram relatados para a síntese de derivados de PHQs. O método clássico envolve o acoplamento de três componentes (SM), sendo um aldeído com acetoacetato de etila e amônia em ácido acético ou em álcool sob refluxo. Pesquisadores têm desenvolvido métodos alternativos e mais eficientes, de maior rendimento, para a síntese de derivados de PHQs, porém, esses métodos apresentam desvantagens, como um longo tempo de reação, uma necessidade de grandes volumes de solventes orgânicos, o uso de catalisadores prejudiciais ao meio ambiente (o que tem sido evitado pela química verde) e condições de refluxo severas (KO & YAO et al., 2006).

Atualmente, a via mais comum de síntese para as PHQs **5** envolve uma reação modificada de Hantzsch, onde há o acoplamento multi-componente de um aldeído com um β cetoéster (como acetato de etila), uma dicetona (como dimedona) e acetato de amônio mostrado no esquema abaixo.

Esquema 1 - Síntese de derivados PHQs.

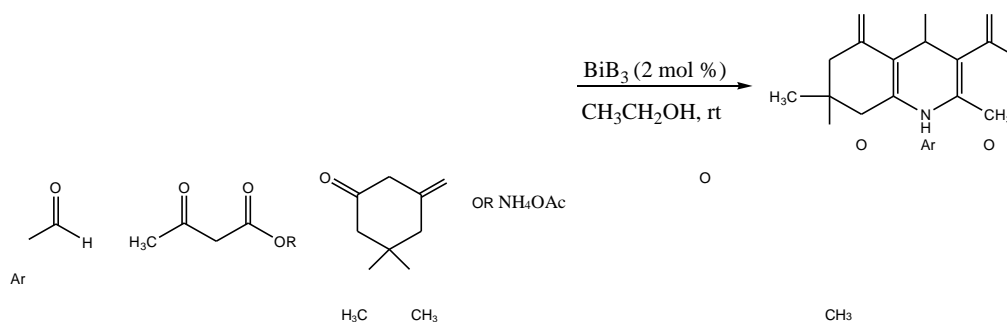
1. Aldeído, 2. Acetato de etila, 3. Dimedona, 4. Acetato de amônio



YOO et al. (2015) realizaram a síntese de uma variedade de PHQs utilizando brometo de bismuto (III) como catalisador e etanol como solvente (Figura 4). As reações são rápidas e o produto é isolado por filtração, não havendo a geração de fluxo de resíduos aquosos.

Os autores constataram também que na ausência de BiBr₃, as reações levaram um tempo consideravelmente maior para ocorrerem, com rendimentos mais baixos, sendo seu uso recomendado devido a sua natureza notavelmente não tóxica e a facilidade de manuseio. Em resumo, trata-se de um método suave e eficiente para a síntese multicomponente de PHQs.

Esquema 2 - Síntese de PHQs catalisadas por BiBr₃



PAIDEPALA et al. (2014) também sintetizaram uma série de derivados de PHQs e estes mostraram-se citotóxicos *in vitro* sobre as linhagens de células cancerosas MCF-7-adenocarcinoma de mama humano, HeLa- cancro de colo do útero humano e SK-N-SHneuroblastoma humano.

Isso mostra a grande importância na pesquisa desses derivados e na busca para mais pesquisas envolvendo tais moléculas. Dessa forma, o objetivo do presente trabalho é sintetizar derivados de compostos N-heterocíclicos, com ações farmacológicas de interesse médico.

4 – MATERIAIS E MÉTODOS

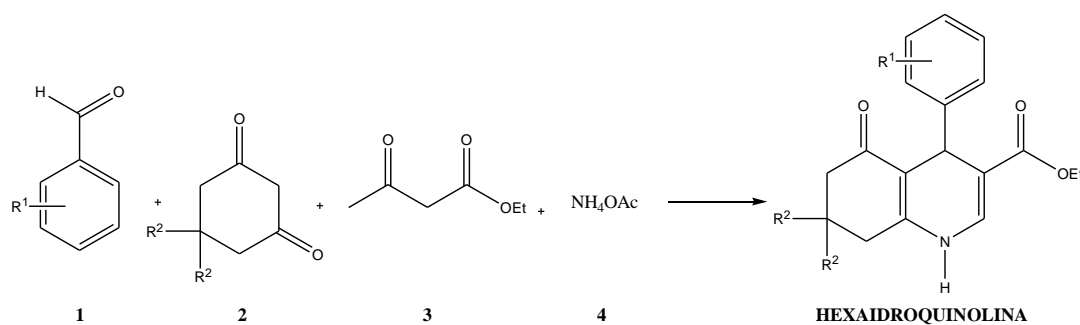
4.1 Síntese dos derivados hexaidroquinolínicos

Os derivados de hexaidroquinolínicos foram sintetizados através da mesma metodologia (KUMAR et al., 2008). Uma mistura do aldeído **1**, dimedone **2** [ou 5,5-dimetilcicloexa-1,3diona – 2 mmol], acetoacetato de etila **3** e acetato de amônio **4** (esquema 3), onde foram macerados em graal e pistilo até o término da reação, de acordo com dados coletados na literatura – (10 a 30 minutos). O material resultante foi lavado com água para remover qualquer resíduo de acetato de amônio não reagido e então seco à temperatura ambiente. O material seco obtido foi recristalizado com etanol e então caracterizado por técnicas espectroscópicas para comprovação da obtenção do produto de interesse.

*Aldeído: é a substituição deste aldeído que possibilita obtenção de vários derivados polihidroquinolínicos.

Esquema 3 - Esquema reacional da síntese multicomponente para obtenção dos derivados hexaidroquinolínicos

1.Aldeído, 2.Dimedona, 3. Acetoacetato de etila, 4. Acetato de amônio



Serão obtidos dois (2) derivados hexaidroquinolínicos de acordo com a variação dos grupamentos –R¹ e –R² nos reagentes benzaldeído **1** e **2** [dimedone ou 5,5-dimetilcicloexano1,3-diona].

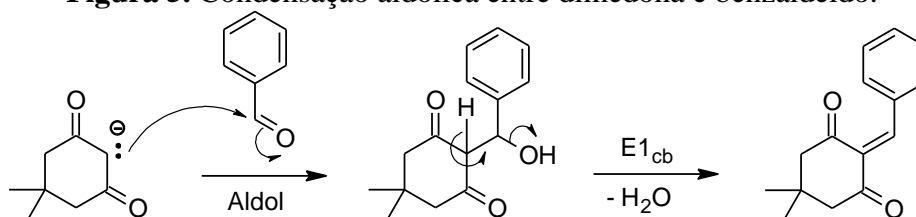
4.1.2 Mecanismo de reação geral para a obtenção dos derivados PHQs

O mecanismo da reação geral para obtenção de derivados de PHQs (MATADA; YERNALE, 2021) inicia com a remoção de um hidrogênio α da dimedona por uma base formando um ânion enolato que tem uma área de alta concentração de carga negativa no carbono α , este composto é estabilizado pela ressonância entre os pares de elétrons e as

carbonilas em que o carbono está ligado. São esses elétrons no carbono α que atacam o carbono carbonílico do benzaldeído, que tem uma densidade de carga positiva por conta do efeito indutivo causado pelo oxigênio em que está ligado. O oxigênio da carbonila adquire uma carga negativa após o ataque nucleofílico, uma vez que rompe uma de suas ligações com o carbono que foi atacado, para estabilização dessa carga negativa em excesso o carbono captura um hidrogênio do meio reacional, formando um álcool secundário.

O composto formado ainda possui outro hidrogênio α que pode ser removido pela base presente no meio reacional, dessa forma o par de elétrons que formavam a ligação C–C passam a formar uma ligação dupla C=C, eliminando a hidroxila. Apesar do grupo –OH não ser um bom grupo abandonador, a sua eliminação nessa etapa da síntese é justificada pela alta estabilidade do produto formado, um composto carbonílico α , β -insaturado, pois os elétrons da nova ligação dupla conseguem entrar em ressonância tanto com as carbonilas quanto com o anel aromático (PERRIN; CHANG, 2016; WARREN, STUART; WYATT, 2009), conforme se observa na Figura 5.

Figura 5. Condensação aldólica entre dimedona e benzaldeído.

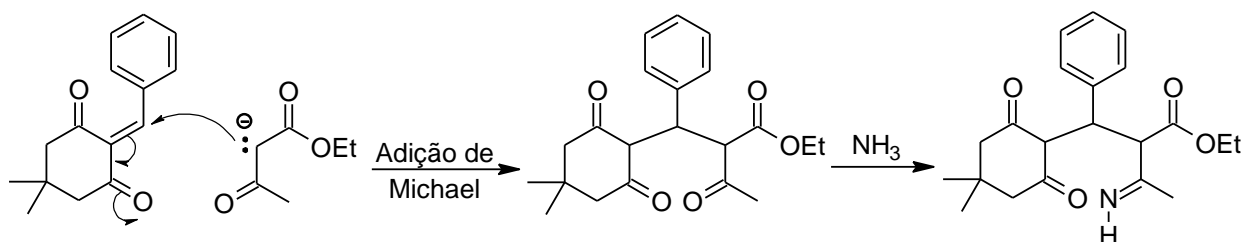


Como os elétrons da ligação dupla que se formou conseguem entrar em ressonância com as carbonilas, o carbono β tem uma densidade de carga positiva, tornando-se um sítio eletrofílico. Dessa forma outro ânion enolato, formado a partir do acetoacetato de etila, reage com o composto formado anteriormente por uma adição de Michael. Após o ataque, o oxigênio da dimedona adquire carga negativa que se estabilizada pela captura de um hidrogênio formando um –OH, porém esse composto se tautomeriza, refazendo a ligação dupla C=O e a carga negativa passa para o carbono vizinho que é estabilizado por uma ligação com o hidrogênio. Em seguida este composto reage com a amônia, para formar uma imina.

Este mecanismo começa pela protonação da carbonila, consequentemente o efeito indutivo causado pelo oxigênio, agora com carga positiva, aumenta, possibilitando o ataque dos pares de elétrons da amônia no carbono da carbonila protonada, após a estabilidade das cargas

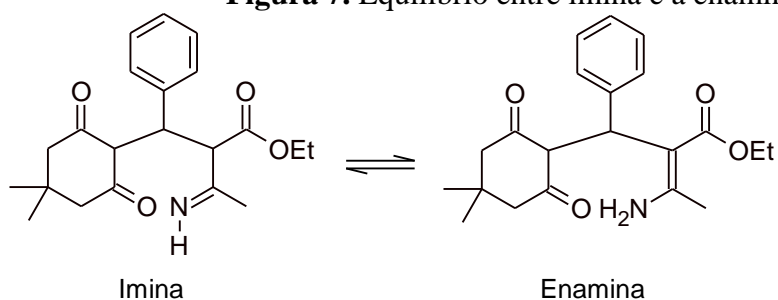
é formado um aminoálcool. O nitrogênio pode então fazer uma dupla ligação C=N e expulsar o grupo –OH na forma de água levando um de seus hidrogênios, finalmente formando a imina (WARREN , STUART ; WYATT, 2009), de acordo com a Figura 6.

Figura 6. Adição de Michael entre o acetoacetato de etila e o produto da condensação aldólica seguido de formação de imina.



A imina ainda pode se tautomerizar e formar um equilíbrio com uma enamina. O carbono ligado a carbonila do éster e a imina tem uma acidez maior que o normal, por causa do efeito indutivo, dessa forma pode ser removido por alguma base do meio reacional, formando a dupla da enamina. Os elétrons da ligação dupla C=N se concentram no nitrogênio que estabiliza essa carga ligando-se a um hidrogênio (WARREN , STUART ; WYATT, 2009), como mostrado na Figura 7.

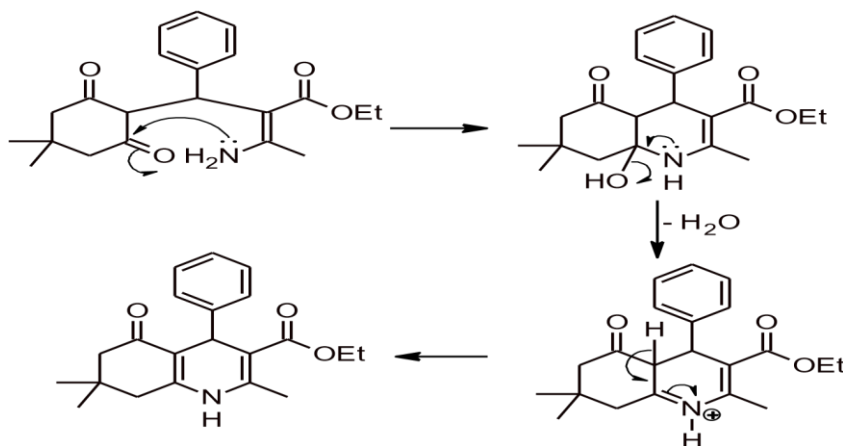
Figura 7. Equilíbrio entre imina e a enamina.



Devido à proximidade com a carbonila pode acontecer um ataque dos elétrons livres do nitrogênio no carbono carbonílico da dimedona, quebrando a ligação dupla C=O e colocando os elétrons sobre o oxigênio, que por uma transferência de próton com um dos hidrogênios da amina estabiliza-se formando uma hidroxila. Após isso, o par de elétrons livres do nitrogênio pode formar uma dupla, retirando a hidroxila formada, deixando uma carga positiva localizada no nitrogênio que é estabilizada pela formação de uma ligação dupla no anel central, devido a

remoção de um hidrogênio. Novamente a remoção da hidroxila é favorável por conta da possibilidade de ressonância da dupla formada (WARREN, STUART; WYATT, 2009). Essa etapa final é demonstrada na Figura 8.

Figura 8: Etapa final do mecanismo para formação da hexahidroquinolina.



4.2 Caracterização por Ressonância Magnética Nuclear (RMN de H^1 e C^{13})

Os espectros de RMN foram alcançados através de um equipamento chamado de Bruker Avance III – 14,1 Tesla (600,23 MHz para frequência do H_2) com magneto blindado (Ultrashield Plus®) da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP). O espectrômetro é um equipado bastante interessante pois através de sondas criogênicas TCI (Triple Resonance Cryoprobe Inverse) de 5 mm, com bobinas de H^1 e C^{13} e pré-amplificador refrigerados a uma temperatura por volta de 77K. Estas sondas possuem uma bobina de gradiente de campo no eixo z (53G/cm) e unidade de ajuste automático de sintonia – ATMA® (Automatic Tuning and Matching), utilizando $CDCl_3-d_1$ como solvente.

4.3 Avaliação por espectroscopia no Infravermelho

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho com reflectância total atenuada (FTIR-ATR). Os espectros na região do infravermelho com reflexão total atenuada foram atingidos a partir de um equipamento denominado Varian acoplado a um acessório indispensável de ATR de diamante. Pike GladiATR Technologies, com faixa espectral de 400 a 4000 cm^{-1} com resolução entre 4 cm^{-1} a 2000 cm^{-1} .

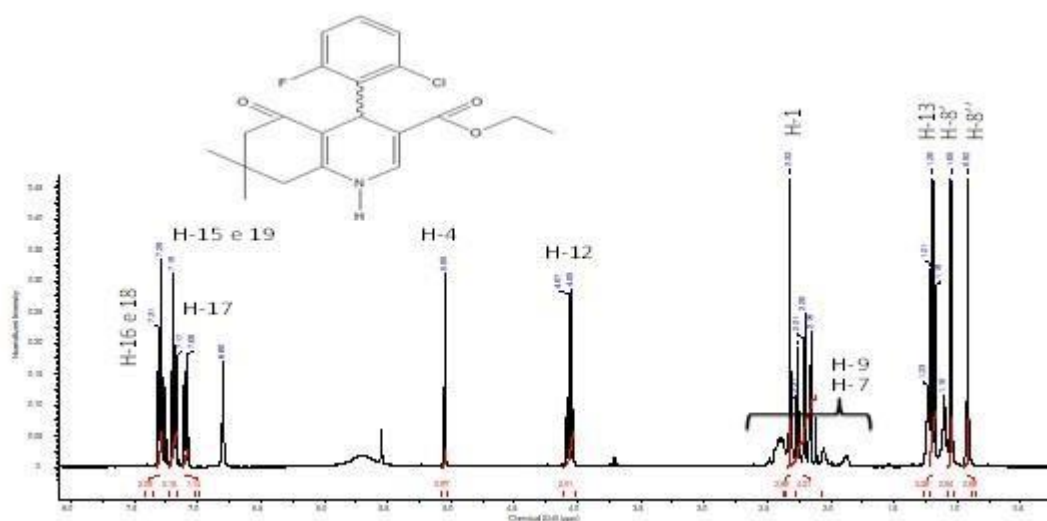
As análises dos grupos funcionais das moléculas em questão foram realizadas por meio de FTIR. Já os espectros de absorção de IV foram obtidos com pastilhas de 34 KBr, em que foram pesados por volta de 2,0 mg da amostra em 200,0 mg de KBr. As análises foram realizadas foram feitas na Central de Análise e Prospecção Química (CAPQ) localizada no Departamento de Química/UFLA, no Município de Lavras-MG.

5 – RESULTADOS

5.1 Resultado da Caracterização por RMN de ^1H

Diante dos resultados do peso médio foi possível verificar alguns multipletos entre δ 1,8 e 2,5 ppm, integrando para 4 átomos de hidrogênios, que são compatíveis com os grupos metilenos $-\text{CH}_2-$ dos carbonos 7 e 9 do sistema cíclico à esquerda do anel nitrogenado. Por fim, foram detectados um singlete em δ 2,32 ppm ($\text{H}1'$, 3H, s), um singlet \circ em δ 1,05 ppm ($\text{H}8'$, 3H, s) e um singlete em δ 0,92 ppm ($\text{H}8''$, 3H, s) evidenciando as três metilas ao sistema cíclico oxo-hexaidroquinolina (Figura 9).

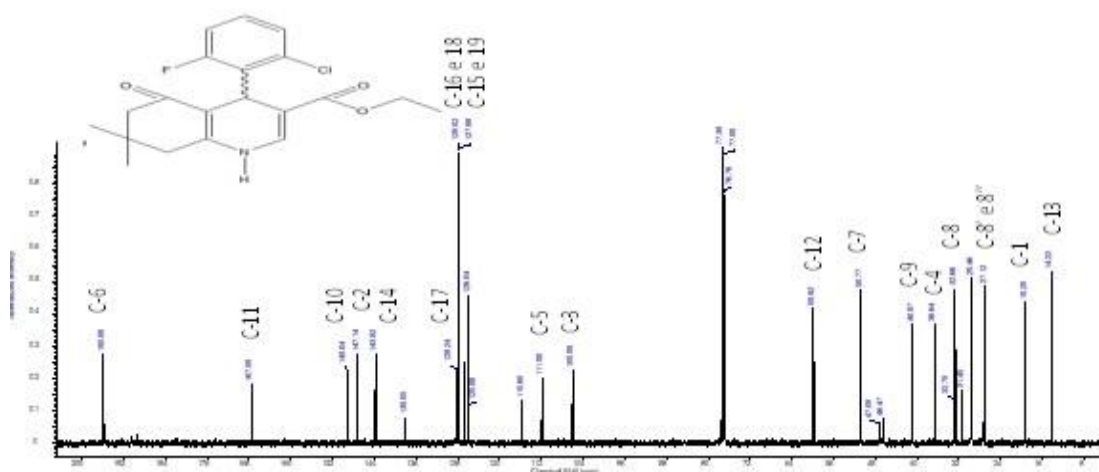
Figura 9 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do produto utilizando dimedona (5,5dimetilciclohexa-1,3-diona). $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$.



5.2 Resultado da Caracterização por RMN de C¹³

O espectro de RMN de C¹³ evidenciou a presença de 21 átomos de carbono, sendo 12 *sp*² e 9 com hibridização *sp*³. Duas ressonâncias de C¹³ em δ_C 195,8 e 167,5 ppm indicam as carbonilas de cetona e de éster, respectivamente, presentes na molécula. As ligações duplas do anel 1,4-diidropiridínico foram caracterizadas pelos sinais em δ_C 149,0 (C10), 147,1 (C2), 111,9 (C5) e 105,9 (C3) ppm. Já os sinais em δ_C 128,2 (C17), 128,0 (C16 e C18) e 127,8 (C15 e C19) ppm são compatíveis com o anel aromático. Essas informações estão dispostas na **figura 10**.

Figura 10- Espectro de RMN de C¹³ do produto utilizando dimedona (5,5dimetilciclohexa1,3-diona). CDCl₃-d₁.



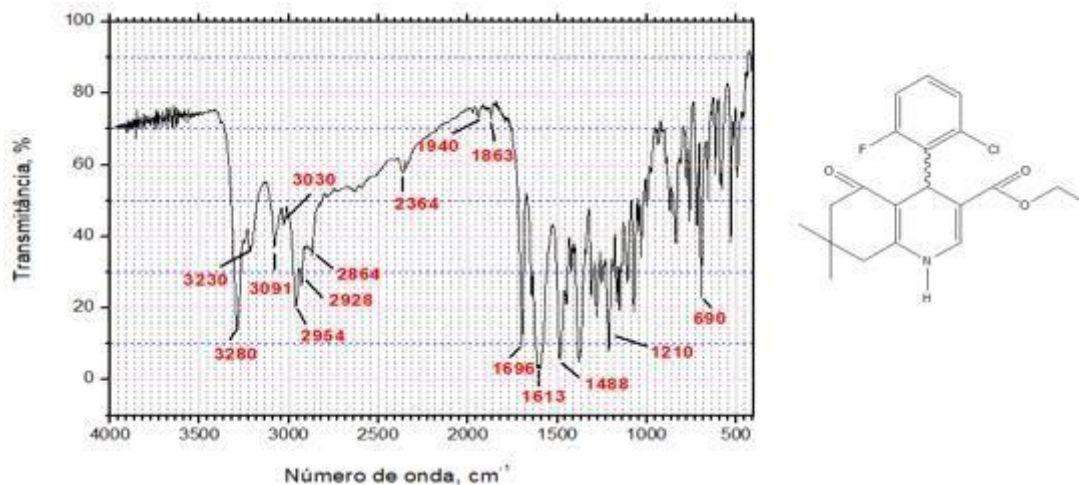
As ressonâncias de C¹³ verificadas em δ_C 59,8 (C12) e 14,2 (C13) ppm confirmam a presença do grupamento etila conectado ao éster na cadeia lateral. O carbono C4 tem ressonância em δ_C 36,6 ppm, compatível com o valor esperado para este átomo. Os sinais em δ_C 50,7 (C7) e 40,8 (C9) ppm estão de acordo com os valores de grupos metilênicos -CH₂- e o sinal em δ_C 32,6 (C8) é compatível com um carbono *sp*³ quaternário. Os grupos metil da estrutura foram confirmados através das ressonâncias de C¹³ em δ_C 29,4 (C8'), 27,1 (C8'') e 19,2 (C1) ppm.

5.3 Resultado da Espectroscopia no Infravermelho (IV)

O espectro de infravermelho (IV) também foi obtido e pode ser visualizado na **figura 11**. Nesse espectro foram observadas para a estrutura do composto obtido utilizando dimedona (5,5-dimetilciclohexa-1,3-diona). Sendo, a banda de estiramento N-H de amina primária em 3280 cm⁻¹, estiramento C_{*sp*2}-H em 3091 cm⁻¹, estiramento de C_{*sp*3}-H em 2954 e 2928 cm⁻¹, estiramento de C=O de éster em 1613 cm⁻¹, já que está é uma carbonila com

ligação mais fraca devido à ressonância, estiramento de C=O de cetona em 1696 cm^{-1} , estiramento da ligação C=C aromática em 1488 cm^{-1} e bandas de estiramento assimétrico da ligação C-O-C (éster) em 1210 e 1060 cm^{-1} .

Figura 11 - Espectro de IV (produto utilizando dimedona (5,5-dimetilciclohexa-1,3-diona))



6 – CONCLUSÃO

Com o trabalho em questão, através da realização da síntese, foi possível adquirir um derivado polihidroquinolínico, baseando-se em reações multicomponente (Hantzsch) sem a utilização de catalisadores ou solventes, com a preocupação com o meio ambiente, e seguindo os princípios da química verde. A partir da obtenção do produto de interesse e seus resultados alcançados será possível prosseguir com as próximas etapas do estudo, pelas quais serão avaliadas suas atividades antimicrobianas, *in vitro*, contra linhagens de bactérias responsáveis por doenças associadas aos humanos, a fim de se tornarem candidatos em potencial no desenvolvimento de novos fármacos com atividade antimicrobiana.

REFERÊNCIAS:

Albarici, T. R., Vieira, P. C., Fernandes, J. B., Das Graças Fernandes Da Silva, M. F., & Pirani, J. R. (2010). **Cumarinas e alcaloides de Rauia resinosa (rutaceae)**. *Quimica Nova*, 33(10), 2130–2134.

Baker, D. D., Chu, M., Oza, U., & Rajgarhia, V. (2007). **The value of natural products to future pharmaceutical discovery**. *Natural Product Reports*, 24(6), 1225–1244.

Barreiro, E. J. (2008). **Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos** (2nd ed.).

Brahmachari, G., Choo, C., Ambure, P., & Roy, K. (2015). **In vitro evaluation and in silico screening of synthetic acetylcholinesterase inhibitors bearing functionalized piperidine pharmacophores**. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 23(15), 4567–4575.

Brahmachari, G., & Das, S. (2012). **Bismuth nitrate-catalyzed multicomponent reaction for efficient and one-pot synthesis of densely functionalized piperidine scaffolds at room temperature**. *Tetrahedron Letters*, 53(12), 1479–1484.

Bravo, H., Iglesias, M., Copaja, S., & Argandoña, V. (2010). **Phytotoxicity of indole alkaloids from cereals**. *Revista Latinoamericana de Química*, 38(2), 123–129.

Brunton, L. L., Chabner, B. A., & Knollmann, B. C. (2012). **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. (AMGH (ed.); 12th ed.).

DAVOODNIA, A., KHASHI, M., & TAVAKOLI-HOSEINI, N. (2013). **Tetrabutylammonium hexatungstate [TBA]2[W6O19]: Novel and reusable heterogeneous catalyst for rapid solvent-free synthesis of polyhydroquinolines via unsymmetrical Hantzsch reaction**. *Chinese Journal of Catalysis*, 34, 1173–

Delcour, A. H. (2009). **Outer membrane permeability and antibiotic resistance**. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1794(5), 808–816.

Dewick, P. M. . (2002). **Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach**. In J. W. & S. Ltd (Ed.), *Pharmaceutical Sciences* (2nd ed.).

De Souza, H. P. et al. Infectious and parasitic diseases in Brazil, 2010 to 2017: Considerations for surveillance. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*, v. 44, p. 1–7, 2020.

Dos Santos, S. C., Ferreira, F. S., Damião, A. O., Damião, A. O., Barros, T. F., Rossi-Alva, J. C., & Fernandez, L. G. (2010). **Avaliação da atividade antibacteriana dos extratos de Avicennia schaueriana Stapf & Leechm. ex Moldenke, Verbenaceae**. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 20(1), 124–129.

Dos Santos, V. M. R., Donnici, C. L., DaCosta, J. B. N., & Caixeiro, J. M. R. (2007). **Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais.** *Quimica Nova*, 30(1), 159–170.

Dua, R., Shrivastava, S., Sonwane, S. K., & Srivastava, S. K. (2011). **Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review.** *Advances in Biological Research*, 5(3), 120–144.

Duarte, P. D., Sangi, D. P., & Corrêa, A. G. (2010). **Microwave-Assisted Synthesis of N - Heterocyclic Compounds.** *Revista Virtual de Química*, 2(3), 204–213. <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20100019>

Dzidic, S., Suskovic, J., & Kos, B. (2008). **Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: biochemical and genetic aspects.** *Food, Technology and Biotechnology*, 46(1), 11–21.

FRANK, C. H. M. et al. Guillain–Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in a pediatric patient. **Journal of tropical pediatrics**, v. 67, n. 3, p. fmaa044, 2021.

FUENTEFRIA, Daiane Bopp et al . Pseudomonas aeruginosa: disseminação de resistência antimicrobiana em efluente hospitalar e água superficial. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba , v. 41, n. 5, p. 470-473, Oct. 2008

Fattorusso, E., & Tagliatela-Scafati, O. (2007). **Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis, and Biology** (Wiley-VCH).

Green, B. T., Lee, S. T., Panter, K. E., & Brown, D. R. (2012). **Piperidine alkaloids: Human and food animal teratogens.** *Food and Chemical Toxicology*, 50(6), 2049–2055.

Guimarães, D. O., Da Silva Momesso, L., & Pupo, M. T. (2010). **Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes.** *Quimica Nova*, 33(3), 667–679.

Han, X. H., Hong, S. S., Lee, D., Lee, J. J., Lee, M. S., Moon, D.-C., Han, K., Oh, K.-W., Lee, M. K., Ro, J. S., & Hwang, B. Y. (2007). **Quinolone alkaloids from evodiae fructus and their inhibitory effects on monoamine oxidase.** *Archives of Pharmacal Research*, 30(4), 397–401.

Harvey, A. L.. **Natural products in drug discovery.** *Drug Discovery Today*, 13(19–20), 894–901 (2009).

Isambert, N., Duque, M. del M. S., Plaquevent, J.-C., Génisson, Y., Rodriguez, J., & Constantieux, T. (2011). **Multicomponent reactions and ionic liquids: a perfect synergy for eco-compatible heterocyclic synthesis.** *Chemical Society Reviews*, 40(3), 1347–1357.

Joshi, V. M., & Pawar, R. P. (2013). **Microwave Assisted Expendious Synthesis of Bioactive Polyhydroquinoline Derivatives.** *Eur. Chem. Bull.*, 2(9), 679–682.

Ko, S., & Yao, C. F. (2006). **Ceric Ammonium Nitrate (CAN) catalyzes the one-pot synthesis of polyhydroquinoline via the Hantzsch reaction.** *Tetrahedron*, 62(31), 7293–7299.

Kumar, A., Sharma, S., Tripathi, V. D., Maurya, R. A., Srivastava, S. P., Bhatia, G., Tamrakar, A. K., & Srivastava, A. K. (2010). **Design and synthesis of 2,4-disubstituted polyhydroquinolines as prospective antihyperglycemic and lipid modulating agents.** *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18(11), 4138–4148.

Kutchan, T. M. (1995). **Alkaloid Biosynthesis—The Basis for Metabolic Engineering of Medicinal Plants.** *The Plant Cell Online*, 7(7), 1059–1070.

Ladani, N. K., Mungra, D. C., Patel, M. P., & Patel, R. G. (2011). **Microwave assisted synthesis of novel Hantzsch 1,4-dihydropyridines, acridine-1,8-diones and polyhydroquinolines bearing the tetrazolo[1,5-a] quinoline moiety and their antimicrobial activity assess.** *Chinese Chemical Letters*, 22(12), 1407–1410.

LOUREIRO, Rui João et al . **O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução.** *Rev. Port. Sau. Pub.*, Lisboa , v. 34, n. 1, p. 77-84, mar. 2016.

Masunari, A., & Tavares, L. C. (2006). **Síntese e determinação da atividade antimicrobiana de derivados 5-nitro- 2-tiofilidênicos frente a Staphylococcus aureus multi-resistente.** *42(3)*, 461–471.

Montes-Avila, J., Delgado-Vargas, F., Díaz-Camacho, S. P., & Rivero, I. A. (2012). **Microwave-assisted synthesis of hydropyridines and study of the DPPH-scavenging activity.** *RSC Advances*, 2(5), 1827.

Moura, A. S. **Doenças Infectocontagiosas na Atenção Básica à Saúde.** Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. Núcleo de Educação em Saúde Coletiva. Belo Horizonte: Nescon/UFMG, 2016. 203p..

Moss, G. P., Smith, P. a S., & Tavernier, D. (1995). **Glossary of Class Names of Organic Compounds and Reactive Intermediates Based on Structure.** In *Pure and Applied Chemistry* (Vol. 67).

Nascimento, J. DOS S. **A Importância Das Aulas Práticas De Microbiologia No Ensino Técnico De Nível Médio.** p. 32–39, 2021.

Nathan, C. (2004). **Antibiotics at the crossroads.** *Nature*, 431(7011), 899–902.
<https://doi.org/10.1038/431899a>

Oliva, A., Meepagala, K. M., Wedge, D. E., Harries, D., Hale, A. L., Aliotta, G., & Duke, S. O. (2003). **Natural fungicides from *Ruta graveolens* L. leaves, including a new quinolone alkaloid.** *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(4), 890–896.

Paidepala, H., Nagendra, S., Saddanappu, V., Addlagatta, A., & Das, B. (2014). **Catalyst-free efficient synthesis of polyhydroquinolines using polyethylene glycol as a solvent and evaluation of their cytotoxicity.** Medicinal Chemistry Research, 23(2), 1031–1036.

Palermo, V., Sathicq, A., Liberto, N., Fernandes, S., Langer, P., Jios, J., & Romanelli, G. (2016). **Calix[n]arenes: Active organocatalysts for the synthesis of densely functionalized piperidines by one-pot multicomponent procedure.** Tetrahedron Letters, 57(19), 2049–2054.

Parisi, A. S., Younes, S., Reinehr, C. O., & Colla, L. M. (2009). **Avaliação da atividade antibacteriana da microalga *Spirulina platensis*.** Revista de Ciências Farmaceuticas Basica e Aplicada, 30(3), 297–301.

Patrick, G. L. (2004). **Organic Chemistry.** In Journal of Chemical Information and Modeling (2nd ed.).

Payne, D. J., Gwynn, M. N., Holmes, D. J., & Pompliano, D. L. (2007). **Drugs for bad bugs: Confronting the challenges of antibacterial discovery.** Nature Reviews Drug Discovery, 6(1), 29–40

PAZ-ZARZA, Victor Manuel et al. **Pseudomonas aeruginosa: patogenicidade e resistência antimicrobiana na infecção do trato urinário.** Rev. chil. infectol. , Santiago, v. 36, n. 2 P. 180-189, abr. 2019

Rice, L., & Bonomo, R. (2005). **Genetic and Biochemical mechanisms of bacterial.** In Victor Lorian, M. D., Antibiotics in Laboratory Medicine (5th ed.).

Schreiber, S. L. (2011). **Organic synthesis toward small-molecule probes and drugs.** Proceedings of the National Academy of Sciences, 108(17), 6699–6702.

Siegel, J. D., Rhinehart, E., Jackson, M., & Chiarello, L. (2007). **Management of multidrugresistant organisms in health care settings, 2006.** American Journal of Infection Control, 35(10 SUPPL. 2), S165–S193.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMAN, G.; PALAZZO DE MELLO, J. C.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. (2002). **Farmacognosia: da planta ao medicamento** (Editora da Universidade UFRS (ed.); 4^a).

Souza, E. S., Belei, R. A., Carrilho, C. M. D. de M., Matsuo, T., Yamada-Ogatta, S. F., Andrade, G., Perugini, M. R. E., Pieri, F. M., Dessunti, E. M., & Kerbauy, G. (2015).

Suárez, L. E. C., Barrera, C. A. C., Barrera, E. D. C., & Moreno, J. M. L. (2011). **Actividad antibacteriana de terpenoides y alcaloides aislados de tres plantas colombianas.** Revista Cubana de Farmacia, 45(2), 275–282.

Taiz, L. & Zeiger, E. (2013). **Fisiologia Vegetal** (Artmed (ed.); 5^a).

TORRES-CAYCEDO, María Inés et al . **Antibiotic Resistance: Origins, evolution and healthcare-associated infections. Salud, Barranquilla**, Barranquilla , v. 34, n. 2, p. 494505, Aug. 2018 .

Tortora, G., Funke, B. R., & Case, C. L. (2012). **Microbiologia** (Artmed (ed.); 10th ed.).

Wilson, R. M., & Danishefsky, S. J. (2006). **Small molecule natural products in the discovery of therapeutic agents: The synthesis connection.** *Journal of Organic Chemistry*, 71(22), 8329–8351.

Xin Huang, Wei Li, X.-W. Y. (2012). **New cytotoxic quinolone alkaloids from fruits of *Evodia rutaecarpa*.** *Fitoterapia*, 83, 709–714.

Yoo, J. S., Laughlin, T. J., Krob, J. J., & Mohan, R. S. (2015). **Bismuth(III) bromide catalyzed synthesis of polyhydroquinoline derivatives via the Hantzsch reaction.** *Tetrahedron Letters*, 56(27), 4060–4062.

Zhou, Y., Gregor, V. E., Ayida, B. K., Winters, G. C., Sun, Z., Murphy, D., Haley, G., Bailey, D., Froelich, J. M., Fish, S., Webber, S. E., Hermann, T., & Wall, D. (2007). **Synthesis and SAR of 3,5-diamino-piperidine derivatives: Novel antibacterial translation inhibitors as aminoglycoside mimetics.** *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17(5), 1206–1210.

Ziakas, P. D., Zacharioudakis, I. M., Zervou, F. N., & Mylonakis, E. (2015). **Methicillinresistant staphylococcus aureus prevention strategies in the ICU: A clinical decision analysis.** *Critical Care Medicine*, 43(2), 382–393.