



DÉBORA DA SILVA MACULAN FERNANDES

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE
HEXAIDROQUINOLINAS E A FORMAÇÃO DE
COMPLEXOS DE INCLUSÃO COM CICLODEXTRINAS**

**LAVRAS-MG
2023**

DÉBORA DA SILVA MACULAN FERNANDES

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE HEXAIDROQUINOLINAS E A
FORMAÇÃO DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO COM CICLODEXTRINAS**

Tese apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração Química/Bioquímica, para a obtenção do título de Doutora.

Prof: Dr. Sérgio Scherrer Thomasi
Orientador

Profa: Dra. Luciana de Matos Alves Pinto
Coorientadora

**LAVRAS – MG
2023**

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Fernandes, Débora da Silva Maculan.

Síntese multicomponente de hexaidroquinolinas e a formação
de complexos de inclusão com ciclodextrinas / Débora da Silva
Maculan Fernandes. - 2023.

126 p. : il.

Orientador(a): Sérgio Scherrer Thomasi.

Coorientador(a): Luciana de Matos Alves Pinto.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Lavras, 2023.

Bibliografia.

1. Síntese orgânica. 2. Dissolução. 3. Química Verde. I.
Thomasi, Sérgio Scherrer. II. Pinto, Luciana de Matos Alves. III.
Título.

DÉBORA DA SILVA MACULAN FERNANDES

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE HEXAIDROQUINOLINAS E A FORMAÇÃO
DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO COM CICLODEXTRINAS**

**MULTICOMPONENT SYNTHESIS OF HEXAHYDROQUINOLINES AND THE
FORMATION OF INCLUSION COMPLEXES WITH CYCLODEXTRINS**

Tese apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração Química/Bioquímica, para a obtenção do título de Doutora.

APROVADA em 31 de março de 2023.

Prof. Dr. Juliano Elvis de Oliveira UFLA

Profa. Dra. Pricila Maria Batista Chagas UFLA

Prof. Dr. Vagner Romito de Mendonça IFSP

Prof. Dr. Cleocir José Dalmaschio UFES

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi
Orientador

Profa. Dra. Luciana de Matos Alves Pinto
Coorientadora

**LAVRAS – MG
2023**

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos a todos que contribuíram para a realização desse trabalho:

Agradeço a Deus, pela força e coragem durante toda esta caminhada, por ter me proporcionado a oportunidade de trabalhar/aprender tanto com pessoas tão maravilhosas, dedicadas e inteligentes.

A minha família por todo o suporte emocional e por me aguentar nos momentos de crise de ansiedade.

Ao meu marido Gustavo, que de forma especial e carinhosa me deu força e coragem, me apoiando em todos os momentos com muito amor e respeito, me proporcionou períodos de descanso e de felicidade.

A minha filha Íris, por todo o carinho, amor e compreensão dedicados a essa mãe as vezes impaciente.

Aos meus pais, pelo amor, carinho, compreensão e apoio.

A minha mãe Lúcia e a minha irmã Thaynara, por cuidar da minha filha sempre que eu precisava, agradeço todo o apoio e dedicação conosco.

Ao meu pai Lourenço, por estar sempre presente, mesmo quando não precisava, me dando sua atenção e carinho.

A minha sogra Cláudia, agradeço pelo suporte, incentivo, atenção e dedicação para com a nossa família.

A meu sogro Dinho, agradeço por suas palavras amigas nas horas fáceis e nas difíceis também, por dar tanto amor a minha filha querida e a toda a nossa família.

A minha amiga Bruna, que não está mais nesse plano espiritual, mas que nunca deixará de estar presente em minha vida, agradeço o seu carinho, compreensão, amor, por sempre me ouvir e me colocar pra cima mesmo quando nem eu mesma acreditava em mim.

A todos os meus amigos, agradeço o apoio sempre.

A minha nova amiga e colega de laboratório, Aline, obrigada por tudo, sua dedicação, carinho e atenção dedicada a esse trabalho foram e são muito importantes para mim.

Agradeço também a todos os colegas de laboratório.

Dedico especial agradecimento ao meu professor e orientador, Sérgio, que me orientou de forma excepcional, dedicou seu tempo, afeto e atenção a esse trabalho, me incentivou e motivou de forma que eu tivesse mais segura nessa jornada.

Agradeço à professora Luciana, pela ótima coorientação, por sua dedicação e carinho

para com esse trabalho.

A todos os professores da Pós-graduação, que contribuíram para a minha formação profissional e me proporcionaram um aprendizado de conceitos importantes.

À Universidade Federal de Lavras (UFLA), ao Departamento de Química e ao Programa de Pós-graduação em Agroquímica pelo ambiente criativo e amigável proporcionado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Meus sinceros agradecimentos.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

(Madre Teresa de Calcutá)

RESUMO

As hexaidroquinolinas (HQs) são uma classe de moléculas que possuem diversas atividades biológicas como anti-inflamatória, analgésica, anticancerígena, antifúngica, dentre outras. E podem ser produzidas em uma única etapa por meio das reações multicomponentes (RMCs). Porém, as HQs apresentam baixa solubilidade em água o que diminui a sua biodisponibilidade. A formação de complexos de inclusão (CIs) com ciclodextrinas (CDs) permite o aumento da solubilidade do sistema, devido a cavidade interna hidrofóbica e a externa hidrofílica. Com isso, o objetivo nesse trabalho foi realizar a síntese multicomponente das HQs e melhorar a sua taxa de dissolução por meio da formação dos CIs com as ciclodextrinas. Para isso, a síntese das seis hexaidroquinolinas, ocorreu por meio da maceração de diferentes aldeídos aromáticos, dimedona ou cicloexa-1,3-diona, acetoacetato de etila e acetato de amônio em excesso. Os produtos foram confirmados por espectroscopia por ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H e ^{13}C) e espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR). Realizou-se experimentos de isoterma de solubilidade com uma das moléculas sintetizadas (HQ1) e diferentes ciclodextrinas: β -CD, hidroxipropil- β -CD (HPCD), metil- β -CD (MeCD) e sulfobutiléter- β -CD (SBECD). Os complexos de inclusão foram preparados nas razões molares de 1:1 e 1:2 utilizando a SBECD (LS1 e LS2) e a MeCD (LM1 e LM2). Massas de HQ1 e de cada ciclodextrina (SBECD e MeCD) foram solubilizadas em acetona e água ultrapura, respectivamente, misturadas e colocadas em um rotaevaporador a temperatura ambiente por duas horas. Após a eliminação do solvente, os produtos foram ressuspensos, congelados e liofilizados, sendo confirmados por meio das técnicas descritas anteriormente, acrescidas de RMN bidimensionais (ROESY) e calorimetria diferencial exploratória (DSC). Para comprovar a melhoria na taxa de liberação da HQ1 em água realizou-se ensaios de dissolução *in vitro*. Para as HQs sintetizadas todos os espectros de RMN ^1H mostraram um singlete na região entre 5,0 e 4,0 ppm indicando que o sistema 1,4-diidropiridínico está presente nas estruturas e na forma não oxidada. Os sinais na região de olefínicos e aromáticos também confirmam os padrões de substituição das substâncias. As isotermas de solubilidade apresentaram o quanto cada CD poderia melhorar a dissolução em água da hexaidroquinolina. O FTIR mostrou mudanças nos perfis dos gráficos dos CIs em comparação aos compostos puros. As curvas de transições térmicas mostraram o desaparecimento e deslocamento do sinal referente a desidratação das ciclodextrinas para os CIs com a SBECD e a MeCD, respectivamente. Variações nos deslocamentos químicos dos CIs foram encontradas nos RMN de ^1H comprovando a formação dos CIs. O ROESY mostrou correlações que confirmaram a entrada da HQ1 na cavidade mais estreita da SBECD e na mais larga da MeCD. Os perfis de dissolução *in vitro* mostraram que a solubilidade do sistema ficou cerca de três vezes maior do que para a molécula pura. Diante disso, pode se dizer que a formação dos complexos de inclusão entre as ciclodextrinas e a molécula de hexaidroquinolina propiciou o aumento da dissolução da HQ1 em água, o que pode melhorar a biodisponibilidade, taxa de liberação e estabilidade dessa molécula.

Palavras-chave: Solubilidade. Poliidroquinolina. Dissolução

ABSTRACT

Hexahydroquinolines (HQs) are a class of molecules that have several biological activities such as anti-inflammatory, analgesic, anticancer, antifungal, among others. And they can be produced in a single step through multicomponent reactions (RMCs). However, HQs have low solubility in water, which may reduce their bioavailability. The formation of inclusion complexes (ICs) with cyclodextrins (CDs) allows the increase of the solubility of the system, due to the internal hydrophobic cavity and the external hydrophilic one. Thus, the objective of this work was to carry out a multicomponent synthesis of comics and improve their dissolution rate through the formation of ICs with cyclodextrins. For this, the synthesis of the six hexahydroquinolines occurred through the maceration of different aromatic aldehydes, dimedone or cyclohexa-1,3-dione, ethyl acetoacetate and ammonium acetate in excess. The products were confirmed by nuclear magnetic resonance spectroscopy (^1H and ^{13}C NMR) and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR). Solubility isotherm experiments were carried out with one of the synthesized molecules (HQ1) and different cyclodextrins: β -CD, hydroxypropyl- β -CD (HPCD), methyl- β -CD (MeCD) and sulfobutyl ether- β -CD (SBECD). Inclusion complexes were prepared in molar ratios of 1:1 and 1:2 using SBECD (LS1 and LS2) and MeCD (LM1 and LM2). Masses of HQ1 and each cyclodextrin (SBECD and MeCD) were solubilized in acetone and ultrapure water, respectively, mixed and placed in a rotary evaporator at room temperature for two hours. After removing the solvent, the products were resuspended, frozen and lyophilized, being confirmed by means of the techniques described above, plus two-dimensional NMR (ROESY) and differential scanning calorimetry (DSC). To prove the improvement in the release rate of HQ1 in water, *in vitro* dissolution tests were performed. For the synthesized comics, all ^1H NMR spectra showed a singlet in the region between 5.0 and 4.0 ppm, indicating that the 1,4-dihydropyridine system is present in the structures and in the non-oxidized form. Signals in the olefinic and aromatic region also confirm the substitution patterns of the substances. The solubility isotherms showed how much each CD could improve the dissolution of hexahydroquinoline in water. The FTIR showed changes in the graph profiles of the ICs compared to the pure compounds. The thermal transitions curves showed the disappearance and displacement of the signal referring to the dehydration of the cyclodextrins for the ICs with SBECD and MeCD, respectively. Variations in the chemical shifts of ICs were found in ^1H NMR confirming the formation of ICs. ROESY showed correlations that confirmed the entry of HQ1 into the narrowest cavity of the SBECD and the widest one of the MeCD. The *in vitro* dissolution profiles showed that the solubility of the system was about three times higher than for the pure molecule. Therefore, it can be said that the formation of inclusion complexes between the cyclodextrins and the hexahydroquinoline molecule led to an increase in the dissolution of HQ1 in water, which can improve the bioavailability, release rate and stability of this molecule.

Keywords: Solubility. Polyhydroquinoline. Dissolution

LISTA DE SIGLAS

1,4-DHP	1,4-di-hidropiridina
CD	CicloDextrina
CI	Complexo de Inclusão
DP ₃₀	Porcentagem de Droga dissolvida após 30 minutos
DSC	Calorimetria Diferencial exploratória
FDA	Food and Drug Administration
FTIR	Infravermelho com Transformada de Fourier
GS	Graus de Substituição
HPCD	HidroxiPropil- β -CicloDextrina
HQ	HexaidroQuinolina
LIO	Liofilização
MeCD	Metil- β -CicloDextrina
RMC	Reação MultiComponente
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ROESY	Espectroscopia Rotativa por Efeito Overhauser
SBECD	SulfoButilÉter- β -CicloDextrina
T ₅₀	Tempo para dissolver 50% da droga
UV-vis	espectroscopia na região do UltraVioleta-VISível

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVO	15
2.1	Objetivo geral.....	15
2.2	Objetivos específicos.....	15
3	REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1	Síntese Multicomponente.....	16
3.2	Hexaidroquinolinas	20
3.2.1	Síntese multicomponente de hexaidroquinolinas	25
3.2.2	Proposta de mecanismo para a síntese multicomponente (RMC) de hexaidroquinolinas (HQs).....	28
3.2.3	Uma maneira para melhorar a biodisponibilidade das hexaidroquinolinas	31
3.3	As ciclodextrinas e a formação de complexos de inclusão	32
3.3.1	As beta-ciclodextrinas modificadas.....	35
3.3.2	A formação de complexos de inclusão entre hexaidroquinolinas e ciclodextrinas	38
4	MATERIAIS E MÉTODOS	43
4.1	Síntese multicomponente (RMC) dos derivados hexaidroquinolínicos.....	43
4.2	Caracterização estrutural das moléculas de hexaidroquinolinas	45
4.2.1	Espectroscopia por ressonância magnética nuclear (RMN de ¹ H e ¹³ C).....	45
4.2.2	Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	46
4.2.3	Espectroscopia ultravioleta-visível (UV-vis)	46
4.3	Determinação de parâmetros para preparação dos complexos de inclusão	46
4.3.1	Curva analítica e determinação da absorvidade molar.....	46
4.3.2	Isotermas de solubilidade, determinação da constante de associação (K _a) e energia livre de Gibbs padrão (ΔG°)	47
4.4	Preparação dos complexos de inclusão entre a molécula de hexaidroquinolina	

	(HQ1) e duas ciclodextrinas (CDs) diferentes (sulfobutiléter- β -CD e metil- β -CD).....	48
4.5	Caracterização estrutural dos complexos de inclusão	50
4.5.1	Espectroscopia rotativa por efeito Overhauser (ROESY $^1\text{H} - ^1\text{H}$).....	50
4.5.2	Calorimetria diferencial exploratória (DSC).....	50
4.6	Ensaio de dissolução <i>in vitro</i>	51
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	52
5.1	Caracterização estrutural das moléculas de hexaidroquinolinas	52
5.2	Determinação de parâmetros para preparação dos complexos de inclusão entre a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) e diferentes ciclodextrinas (CDs)	70
5.2.1	Determinação da absorvidade molar da molécula de hexaidroquinolina (HQ1)	70
5.2.2	Perfis de isotermas de solubilidade e cálculos da constante de associação (K_a) e energia livre de Gibbs padrão (ΔG°) para a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) na presença de diferentes ciclodextrinas (β -CD, sulfobutiléter- β -CD, hidroxipropil- β -CD e metil- β -CD)	72
5.3	Caracterização estrutural dos complexos de inclusão entre a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) e duas diferentes ciclodextrinas (sulfobutiléter- β -CD e metil- β -CD).....	80
5.3.1	Espectros de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) para as substâncias puras (HQ1, SBECD e MeCD), complexos de inclusão (LS1, LS2, LM1 e LM2) e misturas físicas (MS1, MS2, MM1 e MM2).....	81
5.3.2	Curvas de transições térmicas por calorimetria diferencial exploratória (DSC) para as substâncias puras (HQ1, SBECD e MeCD), complexos de inclusão (LS1, LS2, LM1 e LM2) e misturas físicas (MS1, MS2, MM1 e MM2)	87
5.3.3	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) para os complexos de inclusão entre a HQ1 e cada CD (SBECD e MeCD)	92
5.3.4	Espectros de RMN bidimensionais (2D) por espectroscopia rotativa por efeito	

	Overhauser (ROESY 1H – 1H) para os complexos de inclusão entre a HQ1 e cada CD (SBECD e MeCD)	100
5.4	Resultados para os ensaios de dissolução <i>in vitro</i>	109
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	112
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	115
	APÊNDICE A	126

1 INTRODUÇÃO

As maiores preocupações por parte dos pesquisadores em síntese orgânica é melhorar a eficiência das reações, reduzir a produção de resíduos, prevenir o uso de reagentes tóxicos e utilizar de forma responsável os recursos disponíveis, pois lidam com a preparação de medicamentos, produtos naturais, agroquímicos e outros materiais importantes para a sociedade. E uma forma de alcançar esses objetivos é com a utilização das chamadas sínteses ou reações multicomponentes (RMCs).

As RMCs acontecem em apenas uma etapa, na qual três ou mais reagentes são adicionados em um mesmo recipiente, em que o produto obtido é uma molécula de tamanho expressivo que apresenta todos ou a maioria dos átomos dos materiais de partida. São consideradas mais eficientes, pois utilizam somente um método de purificação, não há necessidade de isolar intermediários, o que facilita a sua execução e diminui a geração de resíduos químicos.

A produção de uma classe de moléculas muito notável, as hexaidroquinolinas (HQs), pode ser realizada de forma simples por meio de uma reação multicomponente, na qual em um único recipiente são adicionadas uma molécula de aldeído, uma β -dicetona, um β -cetoéster e um doador de nitrogênio.

As moléculas da classe das hexaidroquinolinas possuem diversas atividades biológicas importantes sendo principalmente utilizadas para o tratamento de doenças cardiovasculares como a hipertensão. Além disso, são conhecidas por sua ação anti-inflamatória, antiestática, antimalárica, antibacteriana e inibidora de tirosina quinase, em grande parte devido ao seu núcleo de 1,4-di-hidropiridina.

No entanto, as moléculas de HQs podem ser facilmente fotodegradadas e apresentam baixa solubilidade em solventes polares, o que pode dificultar o seu armazenamento e a sua ação no organismo humano. Pensando na melhoria da biodisponibilidade das moléculas de hexaidroquinolinas, várias metodologias foram desenvolvidas, como a formação de sais, a utilização de nanopartículas, lipossomas, microemulsões, dentre outras, sendo a formação de complexos de inclusão (CI) com ciclodextrinas (CDs) as que mais se destacam.

As ciclodextrinas podem atuar como sistemas carreadores responsáveis por transferir a dose adequada do fármaco para o sítio ativo, de forma que aconteça no tempo certo para que o desempenho esperado seja alcançado. As CDs são macromoléculas de oligossacarídeos cíclicos e são reconhecidas por seu formato cilíndrico cônico, onde a cavidade interna é hidrofóbica e a externa hidrofílica. A presença das ciclodextrinas pode modificar as

propriedades físico-químicas do sistema hóspede-hospedeiro, melhorando a dissolução da molécula hóspede em água, acarretando melhorias para a biodisponibilidade.

Nesse contexto, foi realizada a síntese multicomponente dos derivados hexaidroquinolínicos e verificou o aumento da taxa de dissolução de uma molécula de hexaidroquinolina por meio da produção de complexos de inclusão com ciclodextrinas.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Sintetizar derivados hexaidroquinolínicos por meio de reações multicomponentes e investigar da taxa de liberação de uma molécula de hexaidroquinolina por meio da produção de complexos de inclusão com ciclodextrinas.

2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar seis moléculas de hexaidroquinolinas (HQs) por meio de reações multicomponentes e caracterizá-las utilizando as técnicas de espectroscopia por ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H e ^{13}C) e espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR);
- Por meio de experimentos de isoterma de solubilidade, calcular a constante de associação (K_a) e escolher a ciclodextrina (CD) mais adequada para produzir os complexos de inclusão com a molécula de hexaidroquinolina (HQ1). Foram testadas as seguintes ciclodextrinas: β -ciclodextrina (β -CD), hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPCD), metil- β -ciclodextrina (MeCD) e sulfobutiléter- β -ciclodextrina (SBECD);
- Preparar os complexos de inclusão (CIs) entre a molécula HQ1 e a SBECD ou MeCD nas razões molares de 1:1 (LS1 e LM1) e 1:2 (LS2 e LM2) utilizando o método de liofilização (LIO) e caracterizá-los por meio das técnicas descritas anteriormente (RMN e FTIR), acrescidas de RMN bidimensionais (ROESY) e calorimetria diferencial exploratória (DSC);
- Aplicar ensaios de dissolução *in vitro* para avaliar a liberação da molécula de HQ1 em água em sua forma pura e quando complexada com a SBECD e MeCD, nas razões molares de 1:1 e 1:2;

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Síntese Multicomponente

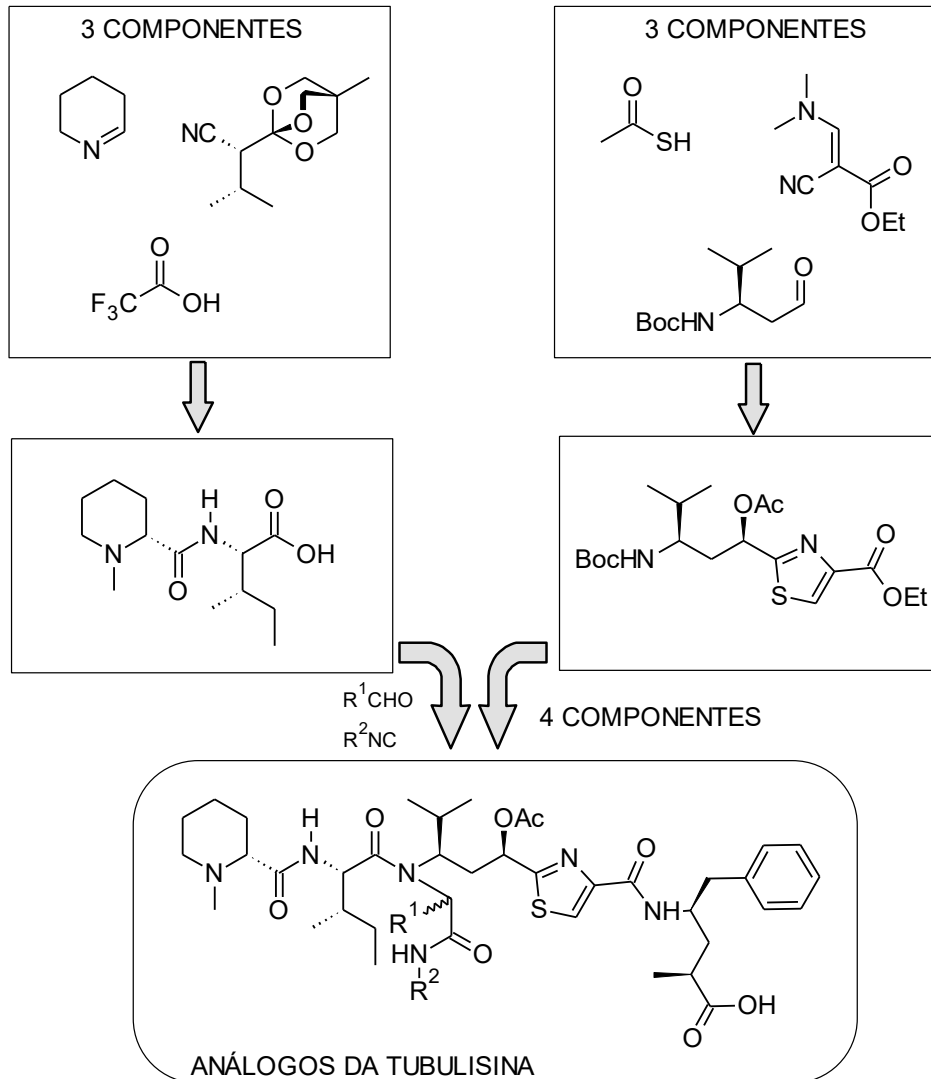
No tempo atual grande parte dos químicos tem procurado formas ambientalmente amigáveis para o desenvolvimento de suas sínteses (KUMAR et al., 2023). Como as sínteses ou reações multicomponentes (RMCs), na qual as moléculas são formadas por uma sequência de reações elementares sucessivas que ocorrem de forma irreversível. A versatilidade dessas reações permite que com a variação sistemática dos reagentes várias novas estruturas possam ser formadas com diferentes grupos funcionais e aplicações (TABASSUM, GOVINDARAJU e PASHA, 2017; ZHU et al., 2022).

As sínteses multicomponentes são reações convergentes em que três ou mais materiais de partida, denominados componentes, reagem em um único recipiente para a formação de uma molécula maior que contém basicamente todos, ou a grande parte dos átomos presentes nos reagentes (CIMARELLI, 2019; DOMLING, 2006). Com isso, é possível melhorar a eficiência das reações, reduzir a produção de resíduos, prevenir o uso de reagentes tóxicos e utilizar de forma responsável os recursos disponíveis (RAO et al., 2021). Ou seja, essa metodologia abrange os princípios da química verde (SHELDON, 2012).

As RMCs se tornam mais eficientes do que as sínteses orgânicas tradicionais, caracterizadas por várias etapas, pois conseguem formar grandes estruturas de moléculas em uma única etapa com apenas um processo de purificação, pois não necessita de isolar intermediários, o que facilita o processo de execução da síntese e diminui a geração de resíduos químicos (CIMARELLI, 2019; ELDERS et al., 2009).

Um resultado notável pode ser citado quando pesquisadores mostraram que os análogos da tubulisina poderiam ser produzidos por uma RMC de três (3) e quatro (4) componentes, conforme a Figura 1. Anteriormente, essa síntese envolvia 11 etapas (CIOG; RUIJTER; ORRU, 2014). O menor tempo gasto para execução dessa metodologia pode ser justificado pela vantagem de se realizar os procedimentos laboratoriais uma única vez.

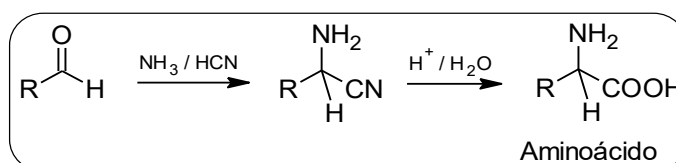
Figura 1 – Síntese multicomponente da tubulisina



Fonte: Do autor (2023).

A primeira RMC da história foi publicada em 1850 e ficou conhecida como síntese de Strecker. Essa reação forma α -aminoácidos e α -aminonitrilas utilizando aldeídos ou cetonas, aminas primárias ou secundárias e sais de cianeto, conforme a Figura 2. Estudos comprovam que esses produtos possuem atividades antioxidante, inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChE) e moduladores do bioprocesso de carboidratos (ROGERIO et al., 2016).

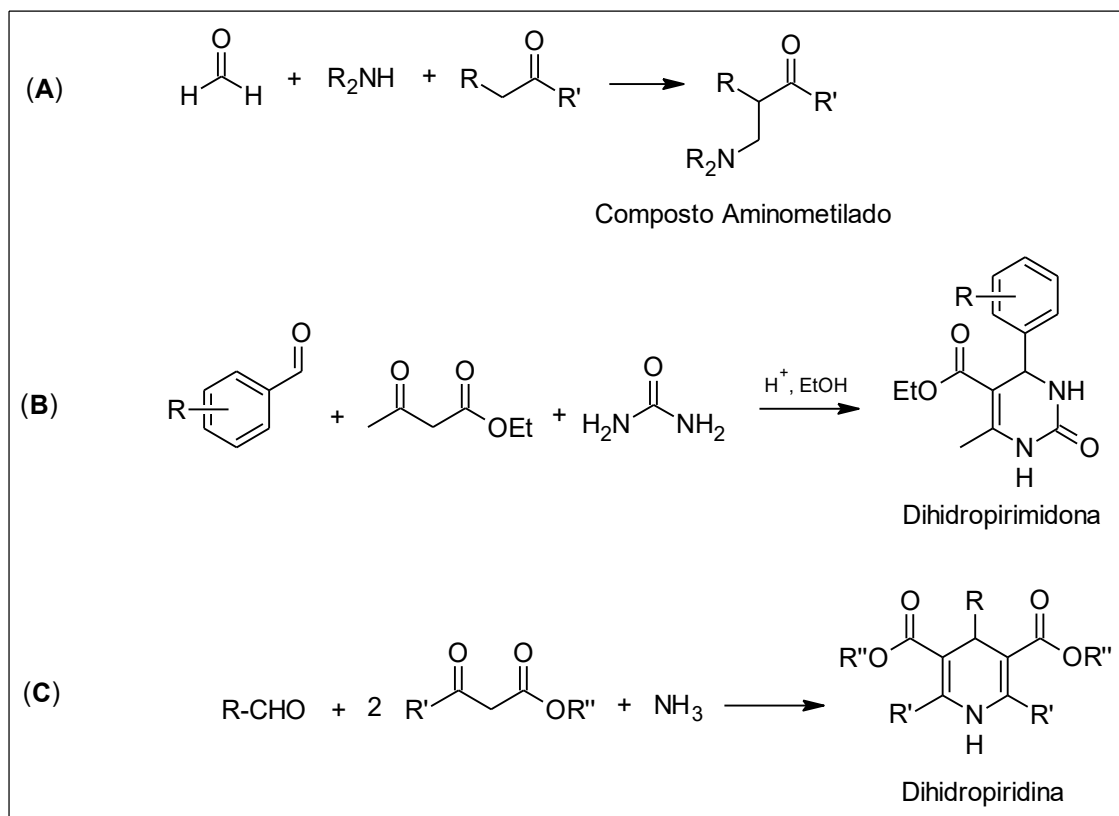
Figura 2 – Síntese multicomponente de Strecker



Fonte: Do autor (2023).

A partir dessa, outras reações multicomponentes surgiram (Figura 3), como a síntese de Mannich (A) (1917), que ocorre com três componentes, um aldeído não enolizável, uma amina primária ou secundária e um composto carbonílico enolizável, formando uma molécula aminometilada (aminas secundárias ou terciárias). Os compostos formados a partir dessa reação possuem atividade antidiabética, antioxidante e efeito citotóxico (contra o câncer). Outro exemplo é a síntese de Biginelli (B) (1891), para a formação de di-idropirimidinonas que apresentam atividades anti-inflamatória, antifúngica, antibacteriana, antioxidante dentre outras e a síntese de Hantzsch (C) (1882) para a produção de di-hidropiridinas (DHPs), moléculas que se destacam principalmente por sua atividade anti-hipertensiva (ROGERIO et al., 2016).

Figura 3 – Sínteses multicomponente de (A) Mannich, (B) Biginelli, (C) Hantzsch

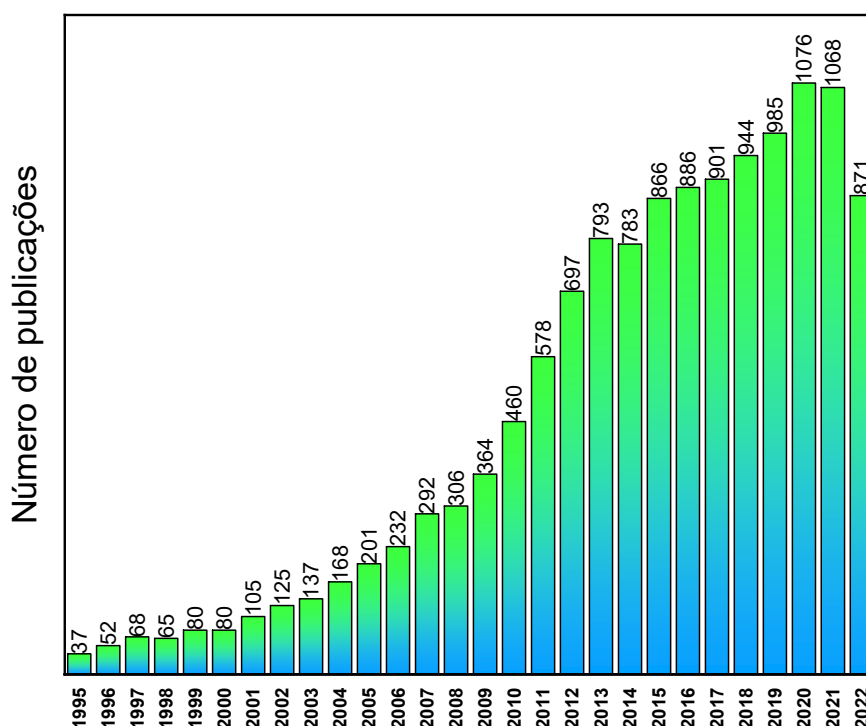


Fonte: Do autor (2023).

Durante algum tempo, os pesquisadores não demonstravam interesse por esse tipo de síntese. Contudo, o gráfico apresentado na Figura 4 mostra que diante das descobertas citadas, em conjunto com as vantagens das RMCs, se comparadas com as metodologias de síntese tradicionais, o interesse só tem aumentado. A pesquisa com as palavras “multicomponent and synthesis” na base de dados Scopus do portal Periódicos Capes, mostra que de 37 publicações

em 1995 têm-se um aumento anual gradativo, chegando em 1076 no ano de 2020, 1068 em 2021 e 871 em 2022 mesmo diante do cenário mundial enfrentado devido a pandemia por COVID-19 os números não diminuíram muito. A grande versatilidade dessas reações tem ampliado a curiosidade dos pesquisadores e conseqüentemente aumentado o número de pesquisas na área de RMCs.

Figura 4 – Avanço das publicações sobre Reações Multicomponentes nos últimos anos



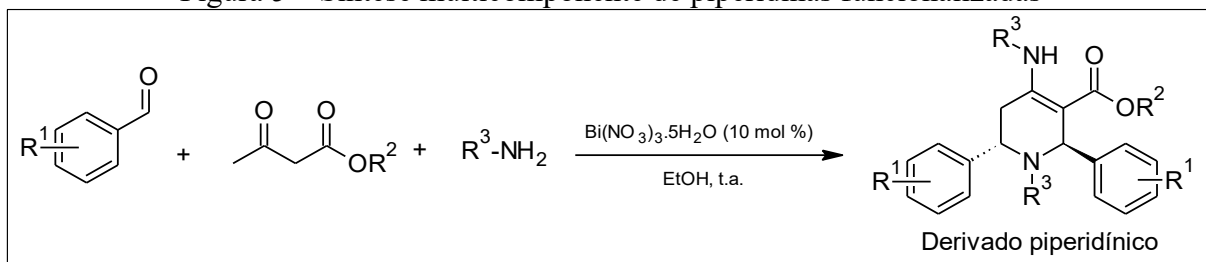
Fonte: Do autor (2023).

Novas aplicações das RMCs têm surgido como, por exemplo, a síntese de piperidinas funcionalizadas, um núcleo de grande importância em produtos naturais, fabricação de fármacos e uma grande quantidade de compostos biologicamente ativos. Foram encontradas várias aplicações para as moléculas de piperidinas na área de medicamentos, com atividades antimaláricas, antibacterianas, anticonvulsivantes, anti-inflamatória e anti-hipertensiva (BRAHMACHARI; DAS, 2012).

Com a utilização de nitrato de bismuto pentahidratado como catalisador, etanol como solvente e na temperatura ambiente, Brahmachari e Das (2012) obtiveram várias piperidinas funcionalizadas. A reação gerou bons rendimentos, partindo de aldeídos aromáticos, ésteres acetoacéticos e aminas. Para otimizar a síntese variou-se as quantidades de catalisador e solvente. O melhor resultado encontrado foi de 79% de rendimento na presença nas condições

apresentadas na Figura 5. Os autores também exploraram a versatilidade da reação variando cinco componentes e utilizando as condições otimizadas e perceberam que os aldeídos aromáticos que continham grupos doadores de elétrons ou retiradores de elétrons, em posições variadas, reagiram com acetoacetato de etila, na presença de anilinas substituídas, gerando os rendimentos mais altos.

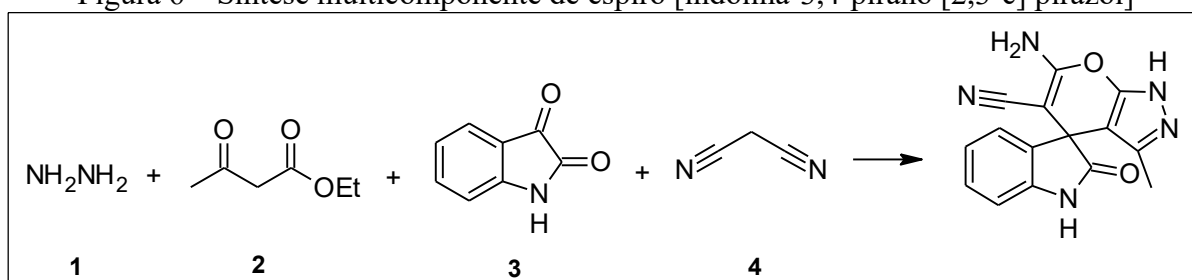
Figura 5 – Síntese multicomponente de piperidinas funcionalizadas



Fonte: Brahmachari e Das (2012).

Zou et al. (2012) realizaram a síntese multicomponente de derivados de espiro [indolina-3,4-pirano [2,3-c] pirazol], conforme a Figura 6. A reação foi conduzida pelo acoplamento de quatro componentes. Foram misturadas hidrazina (1), acetoacetato de etila (2), isatina (3) e malonitrila (4). Utilizou-se piperidina sob radiação ultrassônica como catalisador e etanol como solvente. A síntese alcançou um rendimento de 93%. Nesse artigo, os autores também propuseram um mecanismo de reação para a síntese.

Figura 6 – Síntese multicomponente de espiro [indolina-3,4-pirano [2,3-c] pirazol]



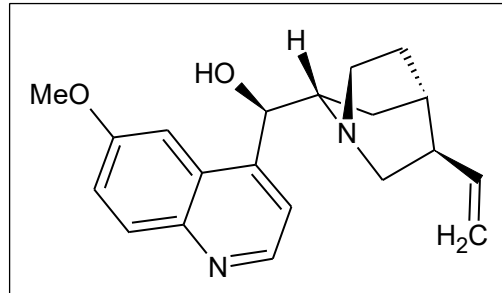
Fonte: Zou et al. (2012).

3.2 Hexaidroquinolinas

As hexaidroquinolinas também conhecidas como poli-hidroquinolinas são derivadas dos alcalóides quinolínicos, importantes compostos aromáticos heterocíclicos baseados em nitrogênio, que chamaram a atenção dos pesquisadores após a descoberta do alcalóide quinolínicos quinina (Figura 7), isolada em 1820 da casca da árvore Cinchona e substituiu a

casca em sua forma bruta no tratamento da malária (PRAJAPATI et al., 2014; SHANG et al., 2018).

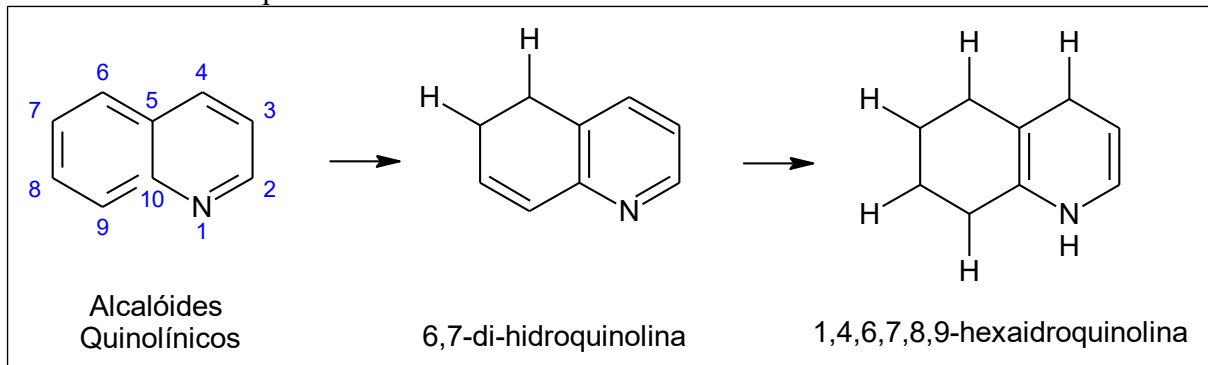
Figura 7 – Estrutura molecular do alcalóide quinolínico quinina, utilizado no tratamento da malária



Fonte: Do autor. (2023).

À medida em que as ligações duplas dos alcalóides quinolínicos se quebram e são adicionados átomos de hidrogênios, são formados os derivados hidroquinolínicos. E a hexaidroquinolina é caracterizada pela presença de seis átomos de hidrogênio no anel quinolínico, ou seja, um anel de seis membros conectado ao núcleo 1,4-di-hidropiridina (1,4-DHP) conforme pode ser observado na Figura 8.

Figura 8 – Esquema de estruturas moleculares que identificam o surgimento das hexaidroquinolinas e sua nomenclatura

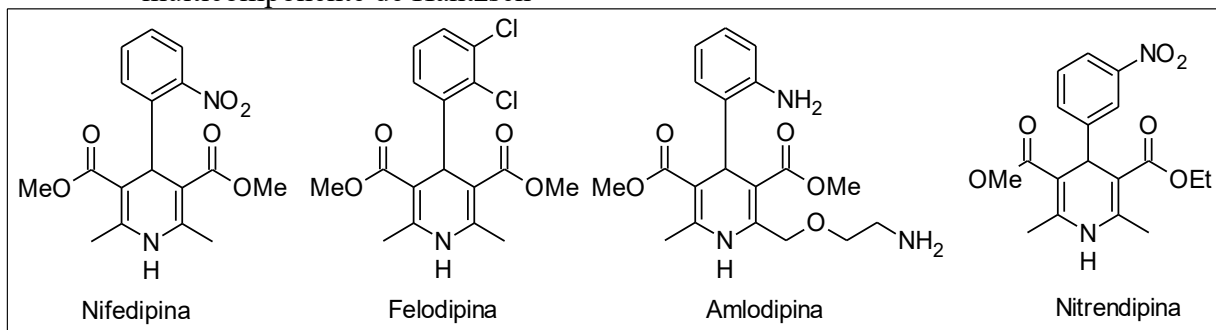


Fonte: Do autor. (2023).

Essa classe de moléculas apresenta diversas aplicações importantes, como anti-inflamatório, miorelaxante, analgésico, anticancerígeno, antifúngica, antitubercular, antioxidante, neuroprotetora, antidiabética, antidislipidêmica, antiosteoporótica, antiestático, antimalárico, antibacteriano e inibidores de tirosina quinase (CHEN et al., 2001; RANJBAR et al., 2019a). Sua principal atividade é bloquear os canais de cálcio, sendo utilizadas principalmente no tratamento de doenças cardiovasculares, como hipertensão (NAKAYAMA;

KASOAKA, 1996). Vários medicamentos já são comercializados com essa finalidade, como a Nifedipina, Felodipina, Amlodipina e Nitrendipina (FIGURA 9) (WAN; LIU, 2012). Esses anti-hipertensivos são produzidos de forma simplificada por meio da RMC de quatro componentes denominada síntese de Hantzsch (FIGURA 3C).

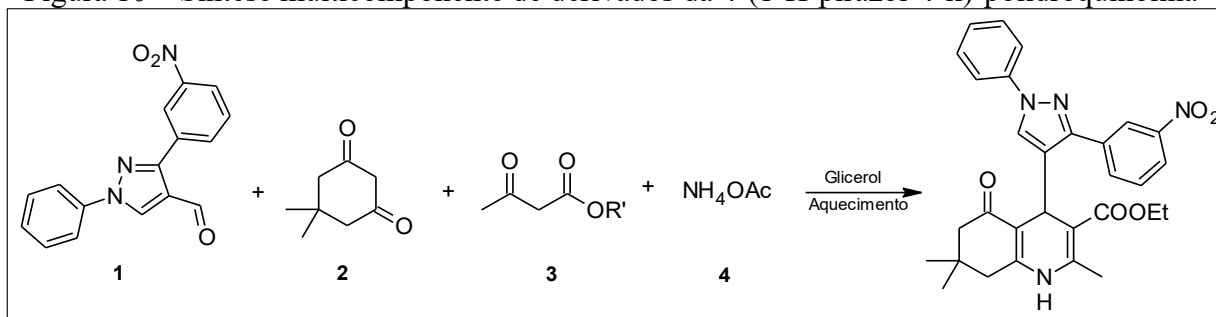
Figura 9 – Estruturas moleculares dos anti-hipertensivos produzidos por meio da síntese multicomponente de Hantzsch



Fonte: Brinkerhoff et al. (2019).

As hexaidroquinolinas por possuírem a capacidade de liberar átomos de hidrogênio em forma de hidretos são consideradas análogas às coenzimas NADH e por dispor de diversas atividades biológicas já conhecidas e muitas outras em fase de pesquisa, têm chamado a atenção dos pesquisadores na área de química orgânica. Como no trabalho de Jamale et al. (2019) em que várias moléculas de 4-(1-H-pirazol-4-il)-poli-hidroquinolinas foram sintetizadas por meio da condensação de Hantzsch com quatro componentes em um único recipiente. A Figura 10 mostra a reação entre 1,3-difenil-1H-pirazol-4-carbaldeídos, acetato de amônio, dimedona e acetoacetato de etila em glicerol.

Figura 10 – Síntese multicomponente de derivados da 4-(1-H-pirazol-4-il)-polidroquinolina



Fonte: Jamale et al. (2019).

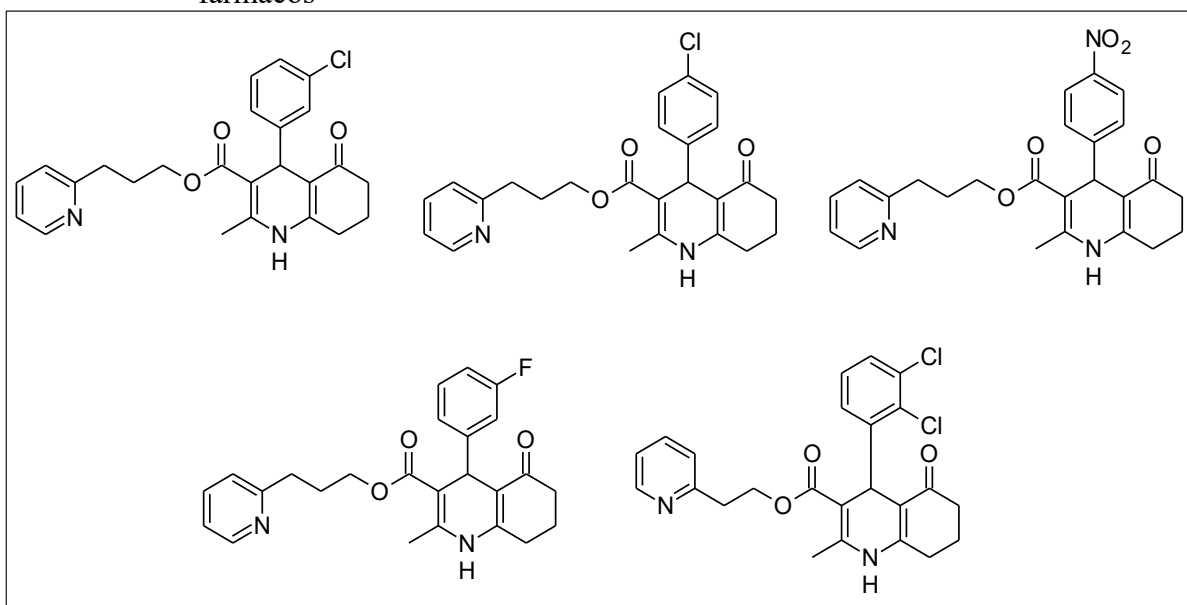
Os autores obtiveram rendimentos em torno de 90%. Porém, necessitaram utilizar temperaturas em torno de 95 °C e um tempo de duas (2) horas. A maioria dos compostos

sintetizados mostraram uma excelente atividade antituberculosa (contra tuberculose) com o mínimo de concentração inibitória (1,6 a 6,25 $\mu\text{g mL}^{-1}$). Sendo considerados mais potentes que medicamentos já comercializados, como Pirazinamida, Estreptomicina e Ciprofloxacina.

Poli-hidroquinolinas com substituintes de diferentes ácidos graxos foram sintetizadas por meio de uma reação multicomponente de quatro componentes com altos rendimentos por Brinkerhoff et al. (2019). A atividade antioxidante dos compostos produzidos foi avaliada e os que apresentaram os melhores resultados foram os derivados das cadeias 2-nitrobenzaldeído, ácido palmítico (C16:0) e oléico (C18:1).

Ranjbar et al. (2019b) testaram doze (12) derivados de 5-oxo-hexaidroquinolinas como moduladores dos transportadores P-gp, MRP₁ e BCRP, como um meio de combater a resistência das células cancerígenas à vários fármacos. Foi observado que os compostos que continham cloro como substituinte conseguiram inibir significativamente as três (3) importantes bombas de efluxo nas células cancerígenas. Na Figura 11 têm-se as estruturas das moléculas mais promissoras, ou seja, aquelas que mostraram os melhores resultados nesse experimento.

Figura 11 – Moléculas promissoras como agentes de reversão à resistência à múltiplos fármacos

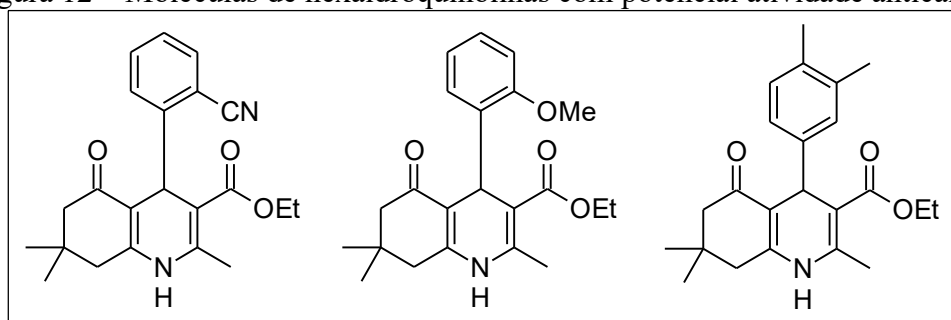


Fonte: Ranjbar et al. (2019b).

Derivados de pirano e poli-hidroquinolinas foram sintetizados por Fan, Shen e Zhou (2018). Testes de atividade anticâncer *in vitro* foram realizadas por meio do ensaio MTT, utilizando quatro células de osteossarcoma humano (Saos-2, MG-63, 143B, e U2-OS). Os resultados mostraram que as moléculas de hexaidroquinolinas (Figura 12) possuem alta

atividade anticâncer contra as quatro células cancerígenas, com um IC₅₀ que variou de 25 a 45 μM . Sendo que, em alguns casos esse valor foi menor do que do tartarato de vinorelbina, um medicamento já comercializado com a mesma finalidade. Já as moléculas derivadas de piranos ficaram inativas contra todas as células nas concentrações estudadas (IC₅₀ > 100 μM). Portanto, as hexaidroquinolinas sintetizadas são consideradas como potenciais fármacos contra o câncer, exigindo mais testes para determinação da sua atividade *in vivo*.

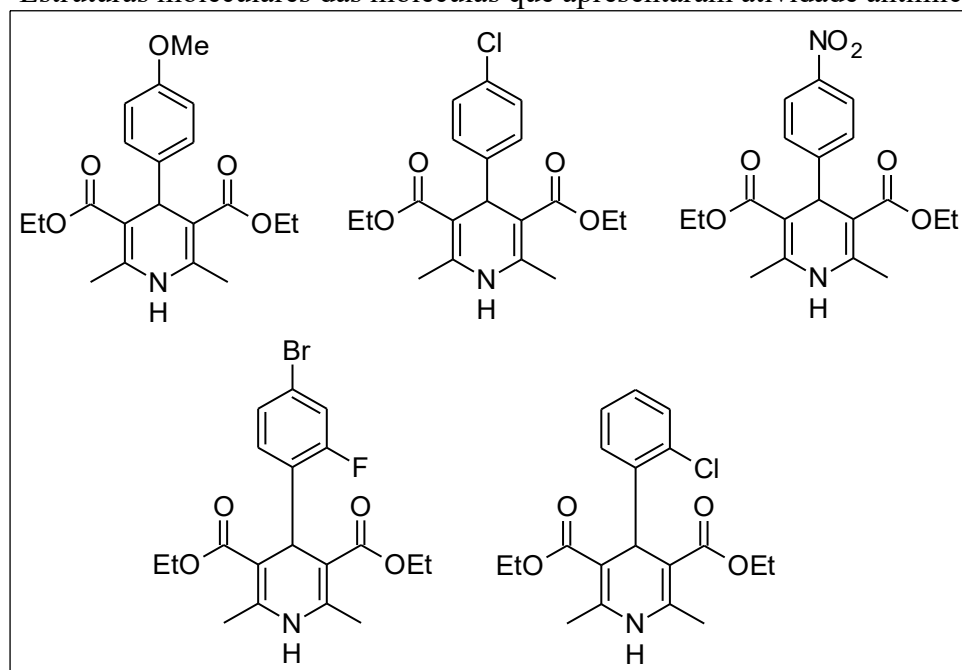
Figura 12 – Moléculas de hexaidroquinolinas com potencial atividade anticâncer



Fonte: Fan, Shen e Zhou (2018).

Morbale et al. (2015) utilizaram cascas de ovos modificadas como catalisador para a síntese de derivados de 1,4-di-hidropiridinas e poli-hidroquinolinas. A atividade antimicrobiana dos compostos preparados foi testada *in vitro*, contra (G⁺) bactérias *Staphylococcus aureus* e (G⁻) bactérias *Escherichia coli*, bem como atividade antifúngica contra fungos *Aspergillus flavus* e *Candida albicans*. Vários dos compostos sintetizados possuem atividade antibacteriana, mas os compostos que possuem como substituinte um átomo de cloro, bromo ou o grupo nitro na posição para no anel fenil apresentaram atividade antibacteriana promissora. Para a atividade antifúngica os compostos contendo um átomo de bromo no anel fenil foram os mais ativos. Os compostos que possuem o grupo cloro apresentaram atividade moderada. O que indica que compostos que contém grupos de retiradores de elétrons na posição para foram os mais eficazes. Na Figura 13 têm-se as estruturas dos compostos avaliados.

Figura 13 – Estruturas moleculares das moléculas que apresentaram atividade antimicrobiana



Fonte: Morbale et al. (2015).

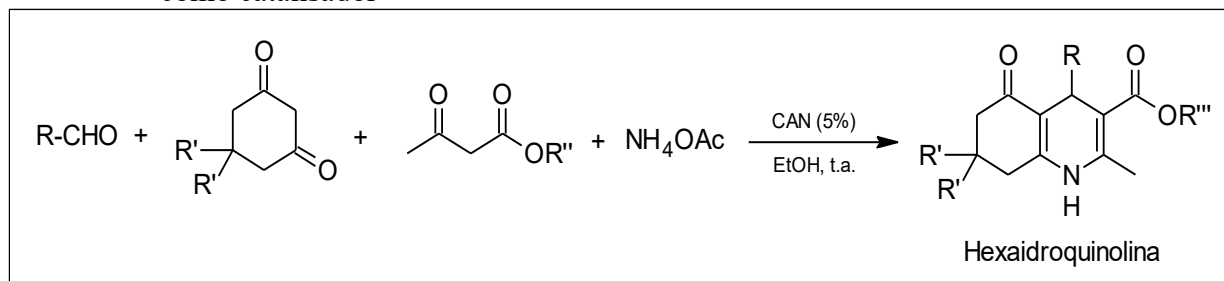
3.2.1 Síntese multicomponente de hexaidroquinolinas

Devido à importância biológica das hexaidroquinolinas os pesquisadores têm procurado a melhor metodologia de síntese. O método clássico está associado à reação multicomponente de três componentes, sendo um aldeído, o acetoacetato de etila e a amônia utilizando como solvente álcool ou ácido acético em refluxo (DONDONI et al., 2004). No entanto, essa metodologia possui algumas desvantagens como o uso exagerado de solventes, menores rendimentos de produtos e um longo tempo de reação (KUMAR et al., 2008).

Como uma forma de contornar essa situação várias novas metodologias foram desenvolvidas, como Ko e Yao (2006) que realizaram a síntese multicomponente catalítica de derivados hexaidroquinolínicos à temperatura ambiente seguindo a reação de Hantzsch. Os pesquisadores utilizaram nitrato de amônio cérico (CAN) como catalisador e etanol como solvente, obtiveram 98% de rendimento no tempo de reação de uma hora e meia, nas condições apresentadas na Figura 14. O processo foi conduzido de forma ambientalmente correta, o catalisador tem baixo custo e pode ser comercializado com facilidade.

Figura 14 – Síntese multicomponente de hexaidroquinolinas utilizando nitrato de amônio cérico

como catalisador



Fonte: Ko e Yao (2006).

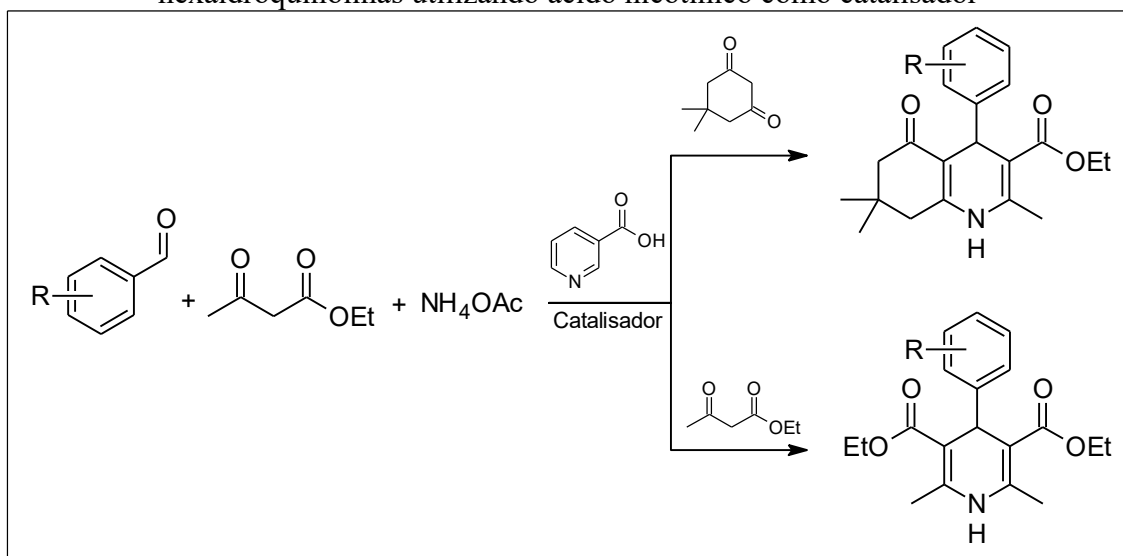
Kumar et al. (2008) produziram poli-hidroquinolinas de forma eficiente, ambientalmente e economicamente correta sem o uso de catalisadores e solventes e à temperatura ambiente. Foi realizada uma reação de quatro componentes de aldeídos, dimedona, compostos ativos de metileno e acetato de amônio em um único recipiente. Dentre as vantagens reportadas, têm-se um tempo de reação de 30 minutos, rendimentos altos chegando a 95%, trabalho simplificado e a purificação dos produtos não necessita de métodos cromatográficos e a recristalização foi feita de forma simples utilizando etanol.

Salem et al. (2019) utilizaram um nanocatalisador magnético baseado em Fe_3O_4 para síntese multicomponente de hexaidroquinolinas, sem a utilização de solventes. Misturou-se dimedona (1 mmol), arilaldeído (1 mmol), beta-cetoéster (1 mmol), acetato de amônio (1,2 mmol) e o catalisador (nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{Si}(\text{CH}_2)_3@\text{HMTA}@\text{Cu}(\text{II})$) (0,05 g) à temperatura de 65 °C, condições otimizadas pelos autores. Após o término da reação (5 minutos), quando a mistura estava à temperatura ambiente os autores utilizaram acetato de etila em seu ponto de ebulição, para separação do catalisador do meio reacional. O material foi cristalizado e purificado com o mesmo reagente. Os rendimentos ficaram entre 50 e 96%. Os autores perceberam que o catalisador pode ativar a carbonila do benzaldeído, aumentando a velocidade da reação.

Davarpanah, Ghahremani e Najafi (2019) testaram o ácido nicotínico como catalisador para as sínteses multicomponente de 1,4-di-hidropiridina (1,4-DHP) e poli-hidroquinolina, livres de solventes. Na síntese de 1,4-DHPs foram acoplados aldeídos aromáticos (1 mmol), acetoacetato de etila (2 mmol), acetato de amônio (2 mmol) na presença de ácido nicotínico (0,1 g). A temperatura ótima foi de 80 °C e a extração do catalisador foi feita com água. Em cinco minutos a reação já estava concluída, com um rendimento de 95%. As condições

utilizadas para a síntese anterior foram mantidas para a síntese das hexaidroquinolinas. Vários aldeídos aromáticos foram misturados com dimedona, acetato de amônio e acetoacetato de etila (FIGURA 15). Os autores encontraram 95% de rendimento em um tempo menor do que 10 minutos de reação.

Figura 15 – Reações multicomponentes para produção de 1,4-di-hidropiridinas e hexaidroquinolinas utilizando ácido nicotínico como catalisador



Fonte: Davarpanah, Ghahremani e Najafi (2019).

No trabalho de Maleki et al. (2019) foi testado um bionanocompósito magnético à base de celulose como catalisador na síntese de 1,4 di-hidropiridinas e poli-hidroquinolinas. Para a primeira reação multicomponente utilizou-se 4-clorobenzaldeído, acetoacetato de etila e acetato de amônio. Para a síntese das poli-hidroquinolinas utilizou-se 4-clorobenzaldeído, acetoacetato de etila, 1,3-ciclohexandiona ou dimedona e acetato de amônio. As melhores taxas de reação encontradas para as duas sínteses foram à temperatura ambiente, livre de solventes e com 3 mg de catalisador (γ -Fe₂O₃/Cu@celulose). Para a produção das 1,4-DHPs o tempo de reação não ultrapassou 35 minutos e o rendimento ficou entre 80 e 92%. Já para a síntese multicomponente da poli-hidroquinolinas a taxa de reação foi maior, alcançando um máximo de 95% e um mínimo de 80%, não ultrapassando o tempo de reação de 35 minutos, que varia de acordo com os reagentes.

A produção de piranopirazóis e hexaidroquinolinas-3-carboxamidas foram feitas por Mokhtary (2019), utilizando suco natural de uva verde como catalisador. Na síntese dos piranopirazóis foram utilizados diferentes aldeídos aromáticos, malononitrila, hidrato de hidrazina, acetoacetato de etila e 5 mg de catalisador em etanol à temperatura ambiente. Os pesquisadores conseguiram alcançar um rendimento entre 94 e 98%, com o tempo de reação

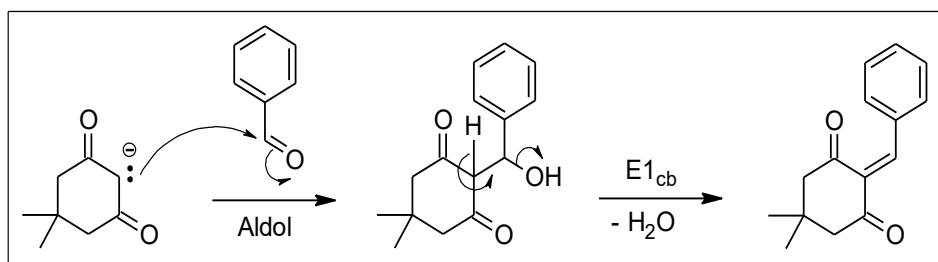
de 35 minutos. E para a síntese de hexaidroquinolinas-3-carboxamidas misturou-se aldeídos aromáticos variados, dimedona, acetoacetilamida, acetato de amônio e 10 mg de catalisador em etanol a 70 °C. Também foram alcançados rendimentos em torno de 88 a 96% com um tempo máximo de reação de 45 minutos.

Mediante as diferentes condições de síntese multicomponente de hexaidroquinolinas observadas nos trabalhos, é possível perceber que a utilização dos catalisadores propostos proporcionou um aumento na eficiência das reações, diminuindo o seu tempo e obtendo altos rendimentos. No entanto, muitas vezes se faz necessário o uso de temperaturas elevadas e/ou solventes, o que não é favorável ao meio ambiente devido ao gasto energético, além do processo adicional de purificação do produto, gerando resíduos químicos. Kumar et al. (2008) obtiveram 95% de rendimento no tempo de 30 minutos de reação, sem a utilização de solvente, catalisador e temperaturas elevadas. Portanto, essa metodologia contempla os interesses desse trabalho é uma boa proposta para a realização da síntese multicomponente das hexaidroquinolinas em condições ambientalmente corretas, minimizando os gastos de reagentes e energia.

3.2.2 Proposta de mecanismo para a síntese multicomponente (RMC) de hexaidroquinolinas (HQs)

Um mecanismo possível para a síntese multicomponente de hexaidroquinolinas começa com a remoção de um hidrogênio ativo ou hidrogênio α da dimedona pelos elétrons livres do nitrogênio, presentes na molécula de acetato de amônio, que se comporta como catalisador dessa reação. O hidrogênio α é facilmente removido por uma base forte, por estar localizado ao lado do carbono de uma carbonila, denominado carbono α , possibilitando a formação de um ânion enolato, que pode ser estabilizado por ressonância. A adição nucleofílica do ânion enolato ocorre pela adição dos elétrons livres da dimedona ao carbono da carbonila do aldeído, formando um intermediário tetraédrico, o íon alcóxido. O aldol é formado em seguida pela protonação desse intermediário. Essa reação é denominada reação de Claisen-Schmidt (FIGURA 16).

Figura 16 – Mecanismo da condensação aldólica entre a dimedona e o benzaldeído



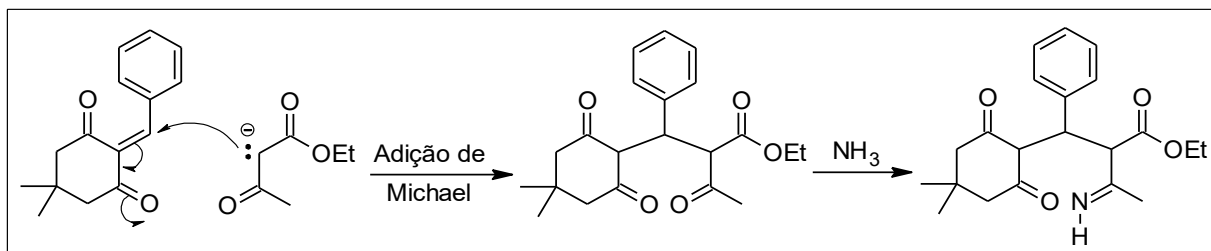
Fonte: Do autor (2023).

A desidratação do aldol acontece em seguida, devido à acidez do outro hidrogênio α a base presente no meio o remove, os elétrons da ligação que se quebrou formam uma ligação dupla e eliminam uma hidroxila, formando um aceptor de Michael, uma carbonila α, β insaturada. A estabilização do produto formado acontece por meio da ressonância, o que justifica a saída de um grupo hidroxila, que é considerado um grupo abandonador ruim. Isso porque, o oxigênio é eletronegativo, e não acomoda bem o excesso de elétrons. Posteriormente, o OH^- se estabiliza capturando um H do meio reacional e formando uma molécula de água. Essa reação é denominada de eliminação E1_{cb} , conforme está representado na Figura 16.

Posteriormente, a base remove o H ativo do acetoacetato de etila promovendo o ataque na dupla ligação do aceptor de Michael, formado anteriormente. O H_α do acetoacetato de etila é menos ativo do que o H_α da dimedona, pois, no caso do acetoacetato de etila ocorre ressonância por parte dos elétrons livres do O do grupo éster além da ressonância das duas carbonilas de cetona, o que faz com que a carga positiva do carbono alfa fique maior, aumentando a chance de acontecer o ataque nucleofílico.

A etapa do mecanismo em que a amônia promove um ataque nucleofílico ao carbono da carbonila da cetona que está conectada diretamente ao éster, resulta na formação de compostos em que a ligação $\text{C}=\text{O}$ é substituída por uma ligação $\text{C}=\text{N}$ e está representada na Figura 17. Esse processo começa quando os elétrons livres do nitrogênio da amônia atacam o carbono da carbonila relacionada ao acetoacetato de etila com a formação de um aminoálcool. Posteriormente, a ligação $\text{C}=\text{N}$ é formada e o OH é eliminado em forma de água. O íon imínio perde um próton para a formação da imina. A movimentação do par de elétrons não ligantes do nitrogênio facilita essa reação. Como esse processo é reversível, o íon imínio pode facilmente se transformar em enamina simplesmente pela remoção do hidrogênio do carbono vizinho ao carbono sp^2 .

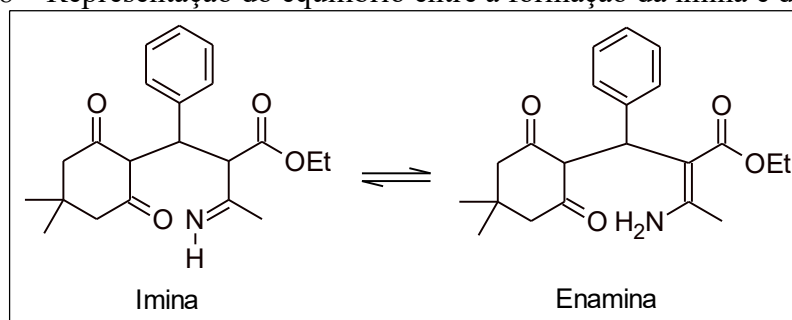
Figura 17 – Mecanismo de adição de Michael entre o acetoacetato de etila e o produto da condensação aldólica seguido de formação de imina



Fonte: Do autor (2023).

A ocorrência desse processo denominado isomerização e é caracterizado pelo fato da imina se transformar em enamina, conforme está representado na Figura 18. A molécula de enamina é mais reativa do que a imina, devido ao maior deslocamento dos elétrons pelo efeito mesomérico.

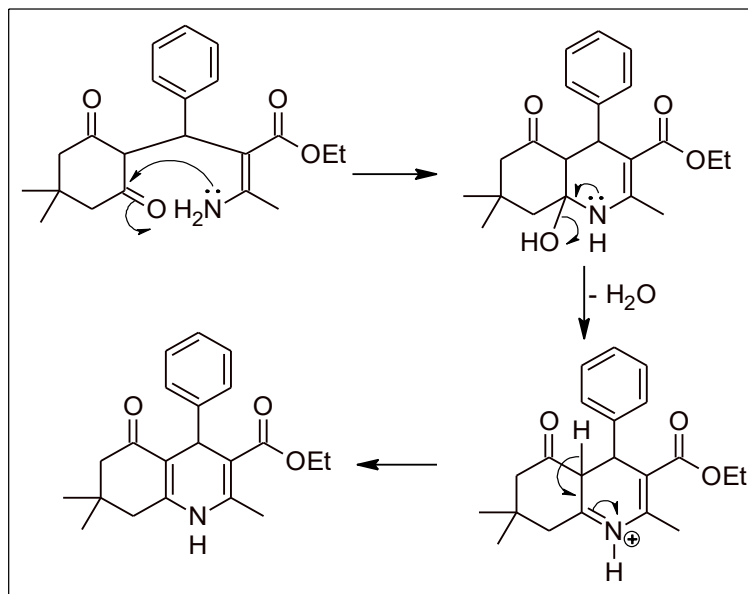
Figura 18 – Representação do equilíbrio entre a formação da imina e da enamina



Fonte: Do autor (2023).

Finalizando a reação, os elétrons livres do nitrogênio promovem um ataque nucleofílico ao orbital antiligante do carbono da outra carbonila, que desfaz a ligação dupla com o oxigênio. Após a eliminação da hidroxila, em forma de água, e a desprotonação do nitrogênio, têm-se a formação completa da hexaidroquinolina, de acordo com a Figura 19.

Figura 19 – Etapa final do mecanismo para formação da hexaidroquinolina



Fonte: Do autor (2023).

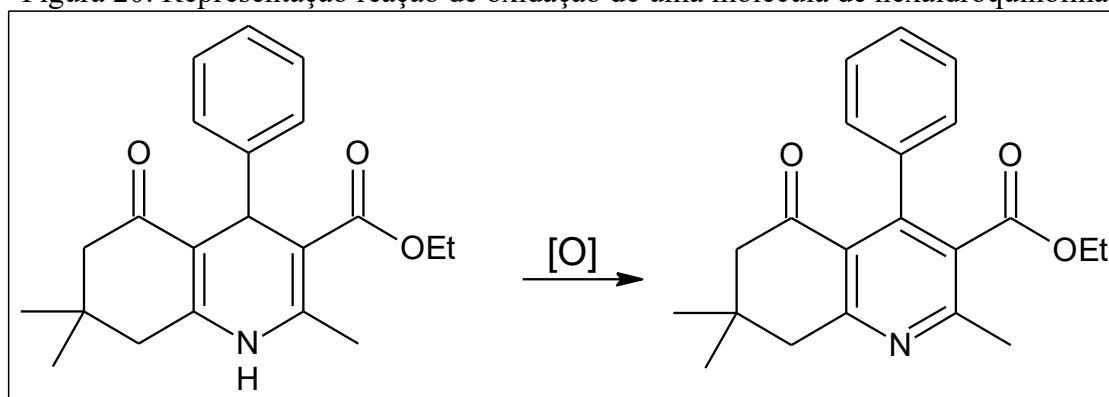
Vários autores relatam propostas de mecanismos parecidos com o apresentado nesse trabalho, a maioria utiliza catalisadores como uma forma de ativar as carbonilas dos compostos, aumentando a sua carga parcial positiva o que os tornam eletrófilos melhores, facilitando a adição nucleofílica. A maioria dos autores descrevem o mecanismo de forma semelhante para a formação do acceptor de Michael, porém eles acreditam que o acetoacetato de etila é atacado pela amônia, formando a imina/enamina, e os dois intermediários formados se adicionam formando um novo intermediário que sofre ciclização intramolecular que condiz com o que foi proposto nesse trabalho (AZARIFAR et al., 2019; BIGLARI et al., 2022; GHORBANI-CHOGHAMARANI et al., 2019; JAMALE et al., 2019; SARMASTI, KHAZAEI e SEYF, 2019; TAMORADI et al., 2019).

3.2.3 Uma maneira para melhorar a biodisponibilidade das hexaidroquinolinas

Os medicamentos que possuem 1,4-di-hidropiridinas (DHPs) como núcleo apresentam pouca solubilidade em água, o que pode dificultar a sua biodisponibilidade (FERCEJ-TEMELJOTOV et al., 1996). Também mostram grande sensibilidade à luz, com a ocorrência de oxidação do anel 1,4-DHP (MAAFI; MAAFI, 2013). Infelizmente, a fotodegradação ocasiona a perda do efeito terapêutico devido a produção de oxigênio singlete, superóxido ou ambos, que na maioria das vezes são os responsáveis pelos efeitos fototóxicos/fotosensíveis (IOELE et al., 2010), além da formação de fotoprodutos secundários (FASANI; ALBINI E MELLA, 2008). Além disso, a preparação de formulações líquidas de di-hidropiridinas tem

como obstáculo a sua fotossensibilidade, que ocasiona na formação de piridina por meio da oxidação do anel 1,4-di-hidropiridínico (Figura 20) e atualmente também são descartadas para fórmulas sólidas, devido a sua baixa solubilidade em água ($1,1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) e instabilidade moderada (IOELE et al., 2019).

Figura 20: Representação reação de oxidação de uma molécula de hexaidroquinolina



Fonte: Do autor (2023).

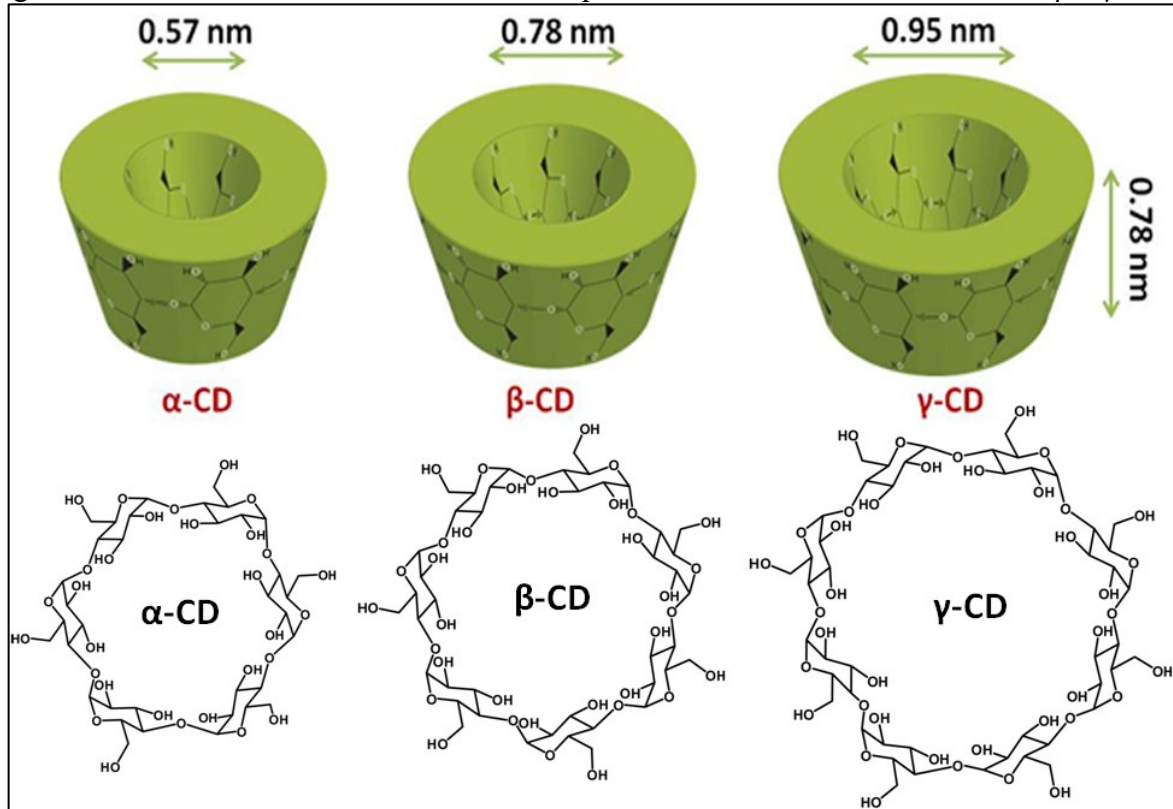
Diversas metodologias foram desenvolvidas para proteção de compostos de 1,4-DHPs da oxidação e melhoria de sua solubilidade em água. Dentre elas, têm-se a formação de sais, lipossomas e microemulsões, entre outros, sendo que os complexos de inclusão com ciclodextrinas são as que mais se destacam (MARTINEZ-MARCOS et al., 2016). As ciclodextrinas se destacam pela sua eficiência em interagir com vários tipos de medicamentos em sua cavidade hidrofóbica (STELLA; RAJEWSKI, 1997). Para as 1,4-di-hidropiridinas a incorporação em ciclodextrinas, aumenta a fotoestabilidade mostrando resultados significativos (RAGNO et al, 2003).

A interação dos compostos com as ciclodextrinas é capaz de atrasar, apressar ou simplesmente não influenciar a degradação do fármaco (BACKENSFELD; MÜLLER; KOLTER, 1991). A formação dos complexos de inclusão pode modificar as características físico-químicas do sistema, como a solubilidade, o que pode alterar a velocidade de liberação da substância complexada (VYAS; SARAF; SARAF, 2008). Com isso, é possível que haja mudança quanto a eficiência e duração da atividade biológica do fármaco (DEL VALLE, 2004).

3.3 As ciclodextrinas e a formação de complexos de inclusão

As ciclodextrinas (CDs) são moléculas de oligossacarídeos cíclicos, produzidos por meio da degradação enzimática do amido pela ação da enzima ciclodextrina glicosiltransferase (CGTase), presente na mandioca, milho, batata, trigo ou outro da mesma classe. São considerados sistemas carreadores responsáveis por conceder a dose certa do fármaco no sítio ativo, no tempo hábil para que seu desempenho seja eficaz. Normalmente, as CDs mais utilizadas na complexação com substratos são constituídas de 6, 7 ou 8 monômeros de D-(+)-glicopirranose ligados por ligações α -1,4-glicosídicas e são denominadas α , β e γ CDs (Figura 21), nesta ordem (LOFTSSON; MASSON, 2001).

Figura 21 – Tamanho da cavidade e estrutura química das ciclodextrinas nativas α , β e γ CDs

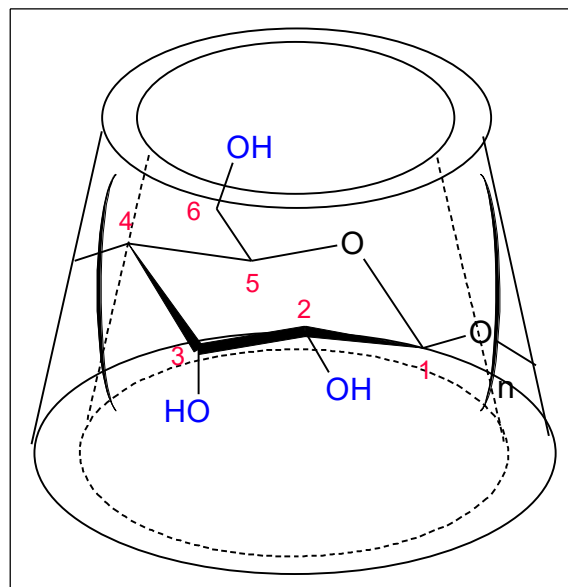


Fonte: https://sciential.files.wordpress.com/2014/02/research_fig2-2.png/ acesso: 26 set. 2019.

São substâncias homogêneas, cristalinas e não-higroscópica (SZEJTLI, 1998). As ciclodextrinas são identificadas por seu arranjo em formato de cilindro cônico, com características parecidas com um cone ou rosca truncada semelhante a uma coroa de flores que apresenta uma cavidade axial coberta de átomos de hidrogênio e oxigênio glicosídico, sendo esta hidrofóbica. E a superfície externa onde se encontram os grupos hidroxilas é hidrofílica. Seu formato é justificado pela conformação em cadeira da unidade de glicose e a inexistência de livre rotação das ligações glicosídicas (LOFTSSON; BREWSTER, 1996). O tamanho da sua superfície interna é suficientemente grande para acomodar outras moléculas também hidrofóbicas ou partes delas. Esse processo possibilita o aumento da dissolução em água das moléculas que estão em contato com as ciclodextrinas (SZEJTLI; SZENTE, 2005).

A estrutura da ciclodextrina apresenta dois tipos de hidroxilas, as secundárias, que se encontram na borda mais larga, ligadas aos átomos de carbono C2 e C3 e as hidroxilas primárias que estão localizadas na borda mais estreita, ligada ao carbono C6 (FIGURA 22). Por causa da livre rotação dos grupos hidroxilas primárias, o diâmetro nessa face é reduzido, por outro lado, os grupos hidroxilas secundários formam uma cadeia teoricamente mais rígida, o que a torna mais larga (BEKERS et al., 1991).

Figura 22 – Representação da posição dos grupos hidroxilas nas estruturas das ciclodextrinas nativas



Fonte: Do autor (2023).

Em geral, o encapsulamento em ciclodextrinas surge com o objetivo de aumentar a taxa de dissolução de fármacos não muito solúveis, como também melhorar a sua biodisponibilidade e estabilidade (UEKAMA, HIRAYAMA e IRIE, 1998). Com a criação de

um complexo de inclusão (CI), um composto alvo chamado de “molécula convidada” ou uma fração dele que possua polaridade menor que a água e tamanho conveniente para entrar na cavidade lipofílica, consegue se acomodar na parte interna da ciclodextrina denominada “hospedeira” (VYAS; SARAF; SARAF, 2008). Para que ocorra a entrada de moléculas convidadas na cavidade das ciclodextrinas é necessário que haja forças atrativas, tais como forças de Van der Waals, efeitos eletrônicos e/ou fatores estéricos (YUAN et al., 2009). Esses tipos de interações permitem a liberação da molécula hospedeira em solução, o que é esperado para os complexos de inclusão.

A formação dos complexos de inclusão com ciclodextrinas depende da existência ou não de impedimento estérico, como também da polaridade das moléculas que serão incluídas nas CDs. Para produção de um CI que esteja em equilíbrio dinâmico, de forma que a molécula consiga se associar e dissociar da ciclodextrina com facilidade, é preciso que as moléculas complexadas estejam preferencialmente posicionadas de modo em que exista um maior contato entre a parte hidrofóbica e a cavidade apolar (DEL VALLE, 2004). Após a complexação, as características químicas, físicas e biológicas do sistema podem ser alteradas consideravelmente, como a solubilidade, cristalinidade e taxa de liberação, respectivamente, dentre outros (SZEJTLI, 1998).

Os complexos de inclusão com ciclodextrinas podem ser aplicados em diversas áreas, como a indústria alimentícia, de fermentação, farmacêutica e química fina com o objetivo de produzir, separar e purificar produtos como medicamentos, perfumes e pesticidas, e para o encapsulamento e liberação controlada dos mesmos (RODRIGUES et al., 2011). A melhoria das propriedades dos fármacos, como também seu transporte pode ser realizado com o auxílio das ciclodextrinas (CARVALHO; PINTO, 2012). Por esse motivo a busca pelo entendimento das interações intermoleculares das CDs com as mais variadas moléculas só tem aumentado (KHOURI; RICHTER; BUSS, 2009).

As mais diferentes moléculas, sendo elas de gases nobres a derivados de benzeno, corantes aromáticos e água conseguem ser inseridas com facilidade nas cavidades das ciclodextrinas (BETLEJEWSKA-KIELAK et al., 2023; CHENG et al., 2023; PRIYA et al., 2023). A formação dos complexos de inclusão possibilita a essas macromoléculas diversas aplicações como: adsorvente para remediação da poluição das águas (CARVALHO et al., 2014), tratamento de câncer (TRINDADE et al., 2019; DAS et al., 2019), quimiossensor (DANQUAH et al., 2019), sonda eletroquímica (WU; KONG, 2019), catalisador (SABZI; KIASAT, 2018), fotoproteção de fármacos (IOELE et al., 2017), complexos de inclusão (CARVALHO et al., 2018), enantioseparação (WANG et al., 2019), enzimas artificiais

(ZHANG et al., 2018), liberação controlada de agroquímicos (CARVALHO; PINTO, 2012), dentre outras.

3.3.1 As beta-ciclodextrinas modificadas

A β CD é a ciclodextrina mais utilizada comercialmente, devido a sua abundância e preço acessível, é aplicada em diversas áreas, como alimentos, higiene, agricultura e medicamentos (SCHIRRA et al., 2002). Apesar disso, por formar ligações de hidrogênio intramoleculares entre as hidroxilas localizados nos carbonos C2 e C3 na molécula de β CD (FIGURA 22), o chamado cinturão secundário completo é formado, e como consequência têm-se uma estrutura rígida e inflexível com habilidade diminuída em formar ligações de hidrogênio intermoleculares com as moléculas de água circundantes que reflete em sua solubilidade aquosa ($18,5 \text{ g L}^{-1}$) (QIAN, GUAN E XIAO, 2008; SZEJTLI, 1998). Em contrapartida, a α CD apresenta um cinturão incompleto de ligações de hidrogênio e a γ CD apresenta uma estrutura não coplanar, o que as confere uma maior solubilidade em água em comparação a β CD (SAOKHAN et al., 2018).

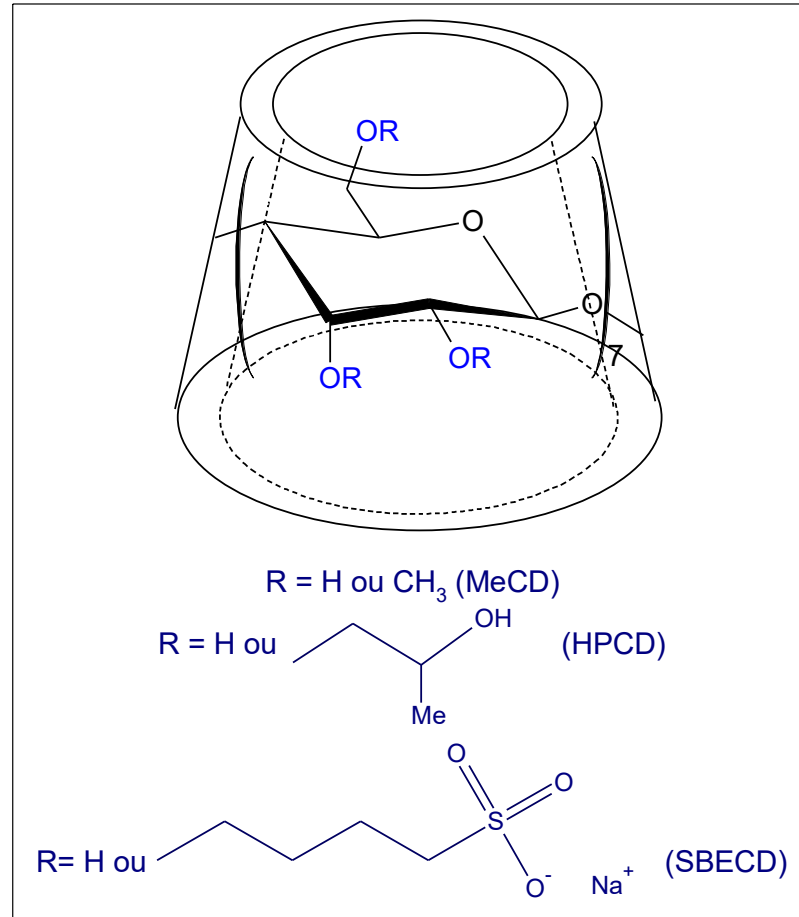
Como uma forma de ampliar a habilidade solubilizante e de formar complexos de inclusão das ciclodextrinas nativas, derivados de CDs foram obtidos por meio da reação entre os grupos hidroxilas secundárias e/ou primárias da molécula de ciclodextrina e uma imensa variedade de substituintes (DUCHENE; WOUESSIDJEW, 1990). O aumento da solubilidade pode ser alcançado por meio da substituição de qualquer um dos grupos hidroxila, mesmo que seja por grupos lipofílicos (BREWSTER; LOFTSSON, 2007). E com a substituição dos grupos hidroxilas por qualquer outro substituinte a rede regular de ligações de hidrogênio da ciclodextrina é interrompida, o que faz com que a capacidade da CD de interagir com as moléculas de água presentes no sistema aumente (WENZ, 2012).

Apesar de ser a ciclodextrina nativa menos solúvel, a β CD apresenta o tamanho de cavidade apropriado para acomodar as mais diversas moléculas (SAHA et al., 2016). As ciclodextrinas modificadas encontram-se em misturas isoméricas amorfas de variados graus de substituição (GS), ou seja, diferentes quantidades de grupos substituintes estão presentes na ciclodextrina. O GS interfere diretamente na eficiência da formação do complexo de inclusão e nas características físico-químicas das CDs. Por exemplo, a β -CD metilada aleatoriamente (RM β CD) é mais solúvel quando o grau de substituição é quatorze, ou seja, quando dois terços dos grupos hidroxilas foram substituídos por grupos metoxi. (FENYVESI et al., 2014). Se o GS for maior do que quatorze a solubilidade do RM β CD diminui. O

tamanho da cavidade das ciclodextrinas modificadas também é bem parecido com o das ciclodextrinas originais (SAOKHAN et al., 2018). Porém, observa-se que a localização do substituinte consegue influenciar a dimensão da cavidade da CD (DEL VALLE, 2004).

Um dos grupos mais relevantes das CDs modificadas são as ciclodextrinas de cadeias álquil aniônicas de sulfobutiléter- β -CD (SBECD) (Figura 23) que possuem a capacidade de formar uma superfície externa extremamente hidrofílica, pois, as cadeias aniônicas geram repulsão eletrostática que possibilita o aumento da cavidade central hidrofóbica, podendo acomodar melhor moléculas maiores e acentuar a sua habilidade solubilizante (TONGIANI, OZEKI e STELLA, 2009). A sulfobutileter- β -CD é um sólido amorfo altamente solúvel em água, mistura isomérica de derivados de ciclodextrina negativamente carregados, encontrados comercialmente como sais de sódio. O grau médio de substituição é de 6,5 grupos sulfobutil por anel de β CD, sendo a distribuição dos grupos pelo lado primário e secundário realizada aleatoriamente (SZENTE; SZEJTLI, 1999). Aproximadamente treze fármacos injetáveis aceitos pela FDA (Food and Drug Administration) que contém a SBECD como excipiente solubilizante já se encontram disponíveis no mercado e muitos candidatos clínicos estão em desenvolvimento (STELLA; RAJEWSKI, 2020).

Figura 23 – Representação da localização dos principais grupos substituintes da β -ciclodextrina



Fonte: Do autor (2023).

A hidroxipropil- β -CD (HPCD) (Figura 23), um derivado hidroxialquil da β CD, possui um valor de solubilidade cerca de três vezes maior do que da ciclodextrina nativa ($50,0 \text{ g L}^{-1}$). Os grupos hidroxialquil interrompem as ligações de hidrogênio intramolecular da β CD, proporcionando uma cavidade hidrofóbica maior e segurança toxicológica melhorada (GOULD; SCOTT, 2005).

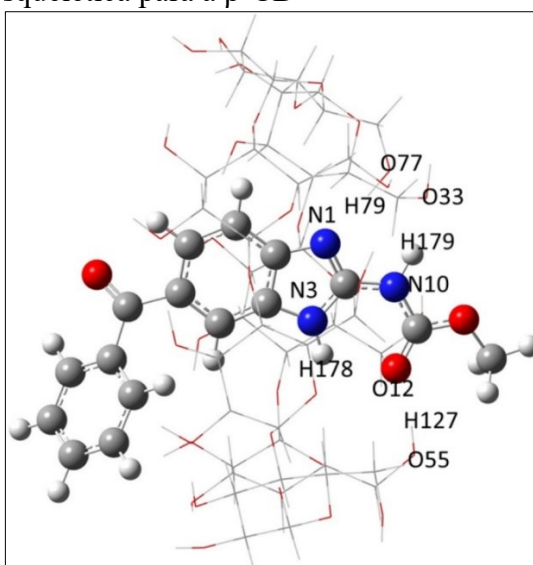
A metil- β -CD (MeCD) (Figura 23) exibe menor higroscopicidade e a sua solubilidade é comparada com a sulfobutiléter- β -CD ($50,0 \text{ g L}^{-1}$) (SZENTE; SZEJTLI, 1999). Além disso, a metilação do anel de ciclodextrina deixa a cavidade interna menos impedida e mais hidrofóbica o que aumenta significativamente a eficácia da complexação (DUARTE et al., 2015). Ao contrário das ciclodextrinas nativas, as CDs hidroxipropiladas e metiladas conseguem reduzir a tensão superficial da água (LECLERCQ et al., 2007). A melhoria da atividade superficial é proporcional ao aumento do grau de substituição, no entanto, os derivados que possuem grupos iônicos polares, como sulfobutil, não causam o mesmo efeito (TONGIANI; OZEKI; STELLA, 2009).

As ciclodextrinas de éter sulfobutílico, metiladas e hidroxipropiladas aleatoriamente são produzidas industrialmente e empregues em diversos produtos farmacêuticos, ao mesmo tempo que os demais derivados de CD. São aproveitadas também em áreas mais específicas, como por exemplo na fabricação de filmes para a preservação de alimentos (CHENG et al., 2023), solubilização de fármacos em hidrogéis (CHEN et al., 2023), desenvolvimento de soluções líquidas estáveis ao calor (JAKARIA, BUDIL e MURTAGH, 2023), extração de compostos tóxicos de alimentos (ZHU et al., 2023), dentre outras.

3.3.2 A formação de complexos de inclusão entre hexaidroquinolinas e ciclodextrinas

Vários trabalhos relatam a realização da complexação de hexaidroquinolinas com ciclodextrinas, dentre eles, têm-se os complexos de inclusão entre β -ciclodextrina e polimorfos de mebendazol (MBZ) que foram feitos por Saidman et al. (2019) com o objetivo de aumentar a solubilidade do sistema e assim a permeabilidade desse medicamento no organismo humano. A formação do CI foi confirmada por técnicas espectroscópicas de infravermelho e ressonância magnética nuclear. Um estudo de modelagem molecular (Figura 24), determinou a posição preferida do complexo e detectou várias interações intermoleculares que estão de acordo com as evidências espectroscópicas. Nesse trabalho a solubilidade em meios fisiológicos simulados foi aumentada e a complexação não influenciou na estabilidade estrutural das CDs.

Figura 24 – Modelo de estrutura de bolas e palitos para a molécula MBZ e modelo de estrutura esquelética para a β -CD



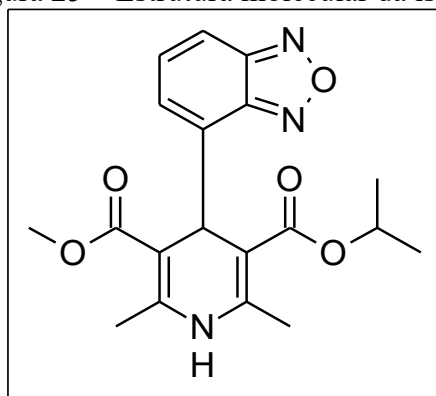
Legenda: Grupos hidroxila são marcados como O77-H79 e O55-H127 e oxigênio como O33 referem-

se à molécula de β -CD

Fonte: Saidman et al. (2019).

A decomposição fotoquímica da isradipina (Figura 25) e dos seus complexos de inclusão com metil- β -ciclodextrina no estado líquido foram estudados por Mielcarek e Daczowska (1999). A avaliação da fotodegradação foi feita por espectrofotometria de ultravioleta (UV), cromatografia líquida de alta eficiência do inglês “high performance liquid chromatography” (HPLC) (fase reversa) e por cromatografia de camada fina de alto desempenho do inglês “high-performance thin-layer chromatography” (HPTLC) (fase normal). A quantificação dos resultados foi feita pela taxa de fotodegradação (k), calculada no período de meia-vida ($t_{0,5}$) e no tempo em que ocorreu 10% de degradação ($t_{0,1}$). Os pesquisadores comprovaram que a complexação aumentou em duas vezes a fotoestabilidade do medicamento.

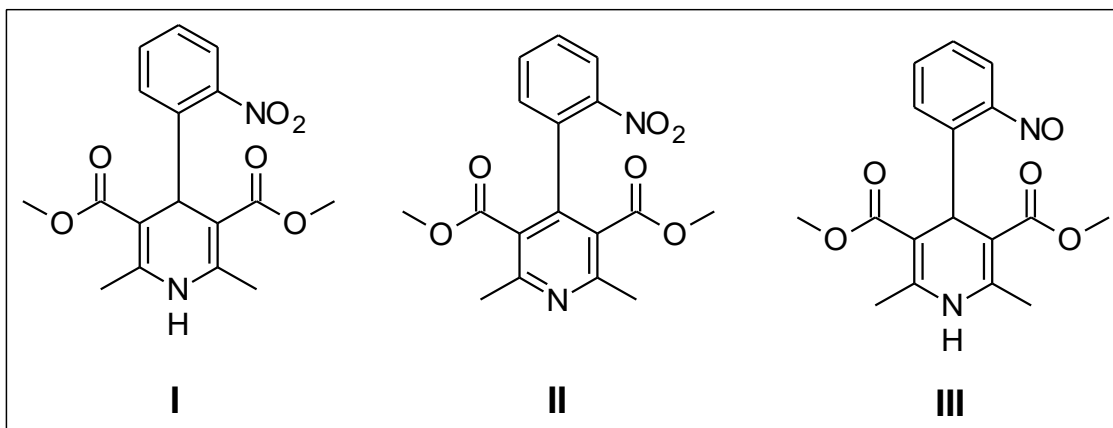
Figura 25 – Estrutura molecular da isradipina



Fonte: Do autor (2023).

Bayomi, Abanumay e Al-Angary (2002) verificaram a eficiência do complexo de inclusão com diferentes ciclodextrinas (β -CD, hidroxipropil- β -CD e dimetil- β -CD) para a melhoria da fotoestabilidade do medicamento nifedipina (Figura 26 I) no estado sólido.

Figura 26 – Estrutura molecular de derivados da nifedipina

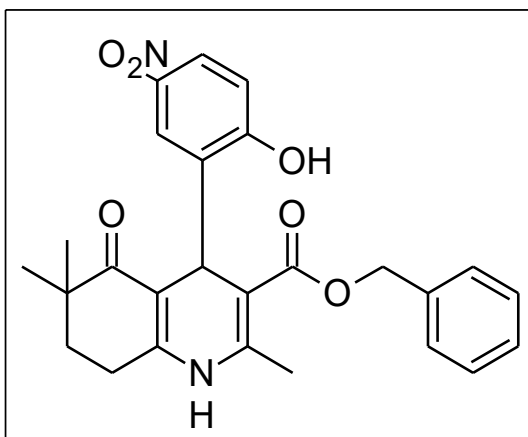


Legenda: Nifedipina (I), seu derivado nitroso, 4-(2-nitrosofenil)-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonilpiridina (II) e seu derivado nitro, 4-(2-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonilpiridina (III);
 Fonte: Bayomi, Abanumay e Al-Angary (2002).

O espectro de infravermelho evidenciou que as moléculas de nifedipina foram incluídas nas cavidades das ciclodextrinas por meio do anel de 1,4-di-hidropiridina. Foi encontrado um aumento na solubilidade do sistema quando complexado, o que acarreta positivamente na biodisponibilidade do fármaco. A complexação apresentou como resultado um atraso na fotodegradação da nifedipina, com valores que variaram conforme a fonte de luz e o tipo de CD. Foi observado uma proteção maior perante o impacto da luz fluorescente do que da luz solar. As taxas de degradação foram reduzidas em 8,53; 13,84 e 32,99 vezes quando a nifedipina estava complexada com a β -CD, hidroxipropil- β -CD e dimetil- β -CD, respectivamente, depois de serem expostas à luz fluorescente. Em relação a exposição à luz solar, têm-se uma diminuição menor na taxa de degradação: 4,40; 7,84 e 12,25, respectivamente. Esses valores sugeriram aos autores que a lâmpada fluorescente seria a iluminação mais adequada para a produção desse medicamento. Os autores concluíram que é possível preparar com êxito por coprecipitação o complexo de inclusão de nifedipina-ciclodextrina.

Um novo bloqueador de canais de cálcio da classe das hexaidroquinolinas (Figura 27), foi sintetizado e o seu perfil de estabilidade estudado para projetar formulações líquidas estáveis à luz (IOELE et al., 2019). A justificativa do trabalho é que essa molécula em contato com a luz sofre oxidação e perde todos os seus efeitos terapêuticos. A incorporação dessas estruturas em CDs e lipossomos pôde aumentar a sua fotoestabilidade, como também a solubilidade em água e biodisponibilidade.

Figura 27 – Estrutura molecular da hexaidroquinolina utilizada para a formação do complexo de inclusão com a HPCD, β -CD, MeCD e T20



Fonte: Do autor (2023).

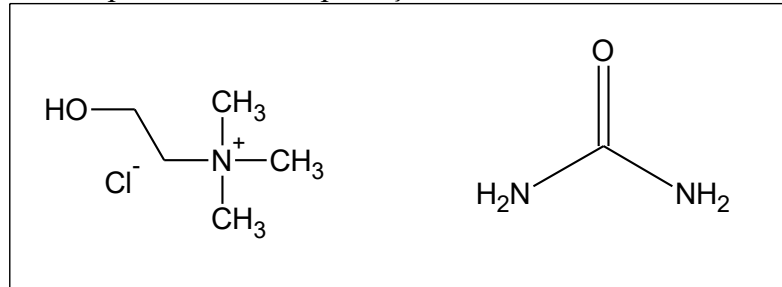
Os resultados encontrados foram comparados com a molécula de nimodipina, que possui um núcleo 1,4-di-hidropiridina e está disponível comercialmente. Fez-se a complexação com as ciclodextrinas na razão molar de 1:1 para a hidroxipropil- β -CD e 2:1 para β -CD e metil- β -CD. O melhor resultado encontrado foi de 8,33 minutos para degradação de 10% da molécula em exposição a luz. Esse valor se refere ao complexo de inclusão com a hidroxipropil- β -CD, que apresentou o maior percentual de encapsulamento (29,7%).

Para os pesquisadores esses resultados indicam que esse sistema pode ser empregado para o aumento da solubilidade das hexaidroquinolinas em água. Porém, o uso para a produção de fórmulas líquidas fotoestáveis não é aconselhado. Os autores sugerem que a “molécula convidada” apresenta uma estrutura muito complexa, o que pode ter dificultado a sua entrada na cavidade das ciclodextrinas. Ao adicionar o surfactante polissorbato 20 (T20) na proporção de 1:5 às soluções aquosas do fármaco, os pesquisadores perceberam resultados mais satisfatórios. Todos foram expostos à luz estressante em recipientes de tereftalato de polietileno azul (PET), PET âmbar e PET âmbar coberto. Ao usar o recipiente de PET âmbar coberto os melhores resultados foram encontrados, com uma porcentagem de degradação do medicamento menor que 5% após 12 h, sob um poder de irradiância de 450 W/m².

A primeira evidência da existência de complexos de inclusão de ciclodextrina por meio da utilização de um solvente eutético profundo, foi descoberta por Moufawad et al. (2019). Os pesquisadores consideram essencial a utilização de solventes verdes com propriedades supramoleculares (agregados de moléculas ou íons, também conhecidos como “supermoléculas”, unidos por interações não covalentes). Esses novos solventes não alteraram as propriedades dos complexos de inclusão, como a liberação controlada, solubilidade e estabilidade. Os autores concluem que o uso da mistura de cloreto de colina e uréia (Figura 28), como solvente podem funcionar bem para a preparação de complexos de inclusão, em

comparação com a água, e que poderia ampliar as aplicações das ciclodextrinas em vários setores.

Figura 28 –Estrutura molecular dos solventes verdes: Cloreto de colina e uréia utilizados no processo de complexação com ciclodextrinas



Fonte: Moufawad et al. (2019).

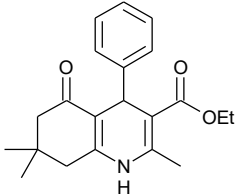
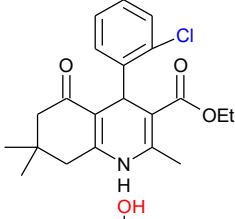
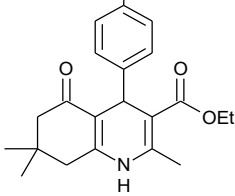
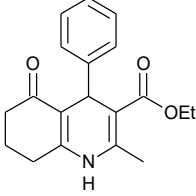
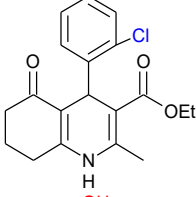
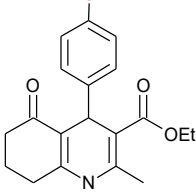
Com efeito, já se sabe que as hexaidroquinolinas possuem diversas atividades biológicas conhecidas e que a sua síntese multicomponente é muito simples, eficiente e ambientalmente correta. Entretanto, essas moléculas são facilmente oxidadas na presença de luz e possuem baixa solubilidade em água. Dessa maneira, a formação de complexos de inclusão entre hexaidroquinolinas e ciclodextrinas, contribuem para o aumento da biodisponibilidade e fotoestabilidade dessa classe de moléculas promissora para ser utilizada principalmente como medicamento.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Síntese multicomponente (RMC) dos derivados hexaidroquinolinícos

Para a síntese multicomponente das hexaidroquinolinas, apresentadas na Tabela 1, foi utilizada a metodologia descrita por Kumar et al. (2008).

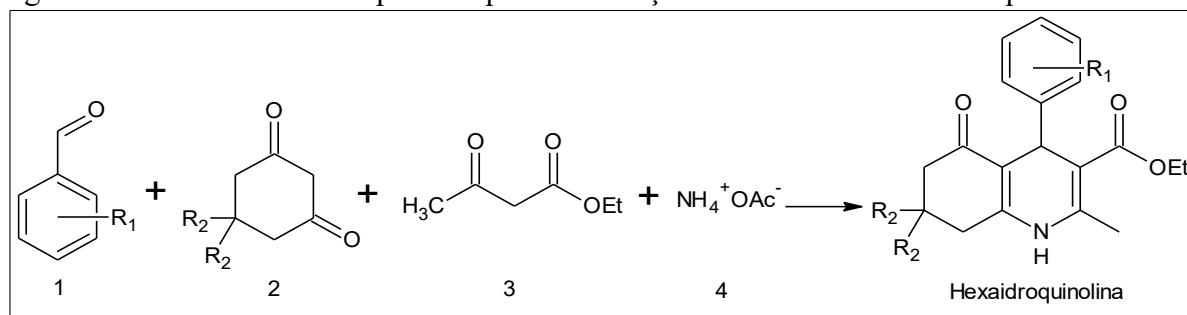
Tabela 1- Hexaidroquinolinas sintetizadas a partir da variação dos substituintes R₁ e R₂.

Síntese	Substituintes	Produto	Nome
1 ^a	R ₁ = H R ₂ = CH ₃		HQ1
2 ^a	R ₁ = 2-Cl R ₂ = CH ₃		ClHQ1
3 ^a	R ₁ = 4-OH R ₂ = CH ₃		HQOH1
4 ^a	R ₁ = H R ₂ = H		HQ2
5 ^a	R ₁ = 2-Cl R ₂ = H		ClHQ2
6 ^a	R ₁ = 4-OH R ₂ = H		HQOH2

Fonte: Do autor (2023).

O processo de síntese multicomponente das hexaidroquinolinas (Figura 29) ocorreu por meio da maceração em almofariz e pistilo por 40 minutos (Figura 30), diferentes aldeídos (1) (2,0 mmol), dimedona ou a cicloexa-1,3-diona (2) (2,0 mmol), acetoacetato de etila (3) (2,0 mmol) e o acetato de amônio (4) (3,0 mmol).

Figura 29 – Síntese multicomponente para a formação dos derivados hexaidroquinolínicos



Fonte: Do autor (2023).

Figura 30 – Fotos reais que mostram as etapas da síntese multicomponente de hexaidroquinolinas



Fonte: Do autor (2023).

Para a etapa de purificação (Figura 30) cada composto formado foi lavado com água ultrapura a uma temperatura de 15 °C, com o objetivo de remover todo o acetato de amônio não reagido, sendo posteriormente secos à temperatura ambiente. Os materiais obtidos foram recristalizados com etanol 99%. Para a recristalização utilizou-se aproximadamente 5 gotas de etanol na temperatura de 78 °C até que todo o produto estivesse solúvel.

Em seguida, na etapa de secagem cada mistura foi deixada em repouso até a formação dos cristais. A reação foi finalizada com a lavagem com etanol a temperatura de 15 °C e filtração à vácuo. Os cristais secos foram armazenados em vidros âmbar em um armário, longe da luz e do calor.

4.2 Caracterização estrutural das moléculas de hexaidroquinolinas

4.2.1 Espectroscopia por ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H e ^{13}C)

Amostras das hexaidroquinolinas sintetizadas: HQ1, CIHQ1, CIHQ2 e HQOH2 foram preparadas em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e HQOH1 e HQ2 em dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) com o objetivo de adquirir os espectros unidimensionais e assim, confirmar se cada molécula foi formada por meio da atribuição dos hidrogênios. Os espectros de RMN foram obtidos em um equipamento Bruker Avance III – 14,1 Tesla (600,23 MHz para frequência do hidrogênio) com magneto blindado (Ultrashield Plus®) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). O espectrômetro é equipado com sonda criogênica TCI (Triple Resonance Cryoprobe Inverse) de 5 mm, com bobinas de ^1H e ^{13}C e pré-amplificador refrigerados a uma temperatura de aproximadamente 77 K. A sonda possui bobina de gradiente de campo no eixo z (53G/cm) e unidade de ajuste automático de sintonia – ATMA® (Automatic Tuning e Matching). O processamento para os espectros de RMN de ^1H , foi feito aplicando-se uma transformada de Fourier com 65.536 pontos (SI), a fase (apk) e a linha de base (abs) foram corrigidas automaticamente. Para os espectros bidimensionais, os dados foram processados aplicando-se uma transformada de Fourier com 2048 pontos em F2 (SIF2) e 512 em F1 (SIF1), utilizando a função de apodização seno quadrado (QSINE) e o fator SSB igual a 3, em ambos os eixos.

Os espectros de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ necessários foram realizados com a sequência de pulso zpgg30, sem girar a amostra e numa temperatura de 25 °C. Os parâmetros de aquisição padrão foram: número de pontos do domínio de tempo (TD) 32.768; janela espectral (SW) 240,0 ppm; tempo de aquisição (AQ) 0,68 s; número de promediações (ns) 1024; duração do pulso de 30° (^{13}C) 4,95 μs ; frequência central do pulso (O1P) 100,0 ppm; tempo de relaxação (d1) 0,2 s; programa de desacoplamento (CPDPRG) waltz16; duração do pulso de 90° para desacoplamento 90 μs . Na sequência, os dados são processados utilizando uma rotina que o fabricante denomina c13cryo. Esta rotina contempla a realização da transformada de Fourier, que é realizada com 32.768 pontos (SI), e as correções automáticas de fase (apk) e de linha de base (abs). Além dessas correções rotineiras o processamento ainda elimina ruídos eletrônicos típicos da criosonda, uma vez que a bobina transmissora e receptora de sinal é sensível a aplicações de pulsos de mais alta potência, como é o caso dos pulsos no carbono-13.

4.2.2 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A análise dos grupos funcionais das moléculas sintetizadas foi realizada por espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier, em um aparelho DigilabExcalibur, série FTS 3000 com faixa espectral de 4000 a 400 cm^{-1} e resolução de 2 cm^{-1} e 32 scans. Os espectros de absorção de FTIR foram obtidos com pastilhas de brometo de potássio (KBr), em que foram pesados 2,0 mg da amostra adicionados a 200,0 mg de KBr. As análises foram realizadas na Central de Análise e Prospecção Química (CAPQ) localizada no Departamento de Química/UFLA.

4.2.3 Espectroscopia ultravioleta-visível (UV-vis)

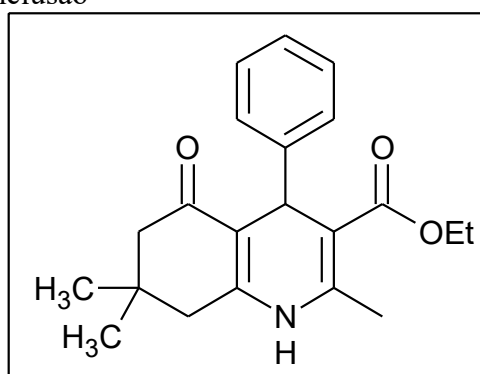
Os espectros de absorção na região do ultravioleta-visível foram registrados em um espectrofotômetro da marca Varian, modelo Cary 50 Probe. Foram realizadas varreduras que vão de 200 a 400 nm para soluções das moléculas de hexaidroquinolinas. As análises foram feitas no Laboratório de Bioquímica localizado no Departamento de Química/UFLA.

4.3 Determinação de parâmetros para preparação dos complexos de inclusão

4.3.1 Curva analítica e determinação da absorvidade molar

A execução dos próximos testes, que são referentes a formação dos complexos de inclusão com ciclodextrinas foi realizado apenas para a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) (Figura 31), primeira molécula sintetizada neste trabalho.

Figura 31– Estrutura molecular da hexaidroquinolina (HQ1) utilizada na preparação dos complexos de inclusão



Fonte: Do autor (2023).

Para a construção da curva analítica foram pesadas 0,041 mg da molécula de hexaidroquinolina (HQ1) em tubos de ensaio de vidro com tampa de rosca e capacidade de 35 mL. Em seguida, foram adicionadas 25 mL de água ultrapura e com o auxílio de um banho-maria a temperatura foi ajustada à 40 °C, com o intuito de aumentar a quantidade de hexaidroquinolina dissolvida em água. A solução permaneceu em agitação por 18 horas. Posteriormente, foi realizada a varredura em um espectrofotômetro de ultravioleta-visível da solução na concentração de 4,5 µM da molécula de hexaidroquinolina com o objetivo de encontrar o comprimento de onda máximo (λ_{max}) de absorção da molécula de HQ1, comprimento de onda em que a molécula consegue absorver uma maior quantidade de luz, para que assim seja possível encontrar as variações nas absorbâncias mediante a variação da concentração de hexaidroquinolina em água ultrapura.

As soluções na concentração de 4,5 µM foram preparadas em triplicata e diluídas para as concentrações de 4,0; 3,5; 3,0; 2,5; 2,0; 1,5 e 1,0 µM. Após as diluições as amostras foram colocadas novamente no espectrofotômetro de UV-Vis para as leituras das absorbâncias no comprimento de onda máximo encontrado para a molécula de hexaidroquinolina (λ_{max}).

A partir dos valores encontrados, foi plotado um gráfico com os valores das concentrações *versus* a absorbância média. O valor determinado pela inclinação da reta encontrada na curva analítica, com o intercepto fixo em zero identifica a quantidade de luz que um mol de substância consegue absorver, esse valor é chamado de absortividade molar e é representado pela letra ϵ (épsilon), e está de acordo a expressão empírica chamada de Lei de Beer-Lambert, em que são relacionadas as absorbâncias (A), concentração molar do soluto (c), comprimento de cela da amostra (ℓ) e absortividade molar (ϵ), conforme a equação 1.

$$A = \epsilon c \ell \quad (1)$$

4.3.2 Isotermas de solubilidade, determinação da constante de associação (K_a) e energia livre de Gibbs padrão (ΔG°)

O estudo da solubilidade de fase foi realizado de acordo com o método descrito por Higuchi e Connors (1965), com algumas modificações. Esse método tem como objetivo avaliar a mudança da solubilidade do sistema (HQ1 + CD), com o aumento da concentração da molécula hospedeira (ciclodextrinas).

Foram testadas quatro ciclodextrinas diferentes, uma nativa [beta-ciclodextrina (β -CD)] e três modificadas [hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPCD), metil-beta-ciclodextrina

(MeCD) e sulfobutiléter-beta-ciclodextrina (SBECD)] para investigar os efeitos de cada ciclodextrina na solubilidade da molécula de hexaidroquinolina. O teste foi realizado a 45 °C, para garantir que toda a amostra fosse solubilizada em água ultrapura. Em tubos Falcon de 15 mL foram adicionadas quantidades cada vez maiores de cada CD, levando em consideração a sua solubilidade, sendo para a β -CD (0, 3, 6, 9, 12 e 15 mM), HPCD (0, 3, 6, 9, 12 e 15, 21, 28, 35 mM), MeCD e SBECD (0, 7, 14, 21, 28, 35 mM) a um excesso de HQ1 (5 mM) em solução de água ultrapura e em triplicata.

Após 24 h sob agitação constante de 160 rpm em um banho-maria à 45 °C, as amostras foram agitadas em um vórtex, e alíquotas de 1,5 mL foram transferidas para eppendorfs que foram centrifugados a 13.300 rpm por 30 minutos. Os sobrenadantes foram removidos com o auxílio de agulha e seringa (3 mL) e filtrados usando membranas Millex de 0,22 μ m. A quantificação foi realizada em um espectrofotômetro de ultravioleta-visível (Varian, modelo Cary Probe 50) em um comprimento de onda de $\lambda = 242$ nm.

Por meio desse experimento foi possível calcular a constante de associação (K_a) dos complexos de inclusão. A constante de associação (K_a) foi calculada a partir da inclinação e do intercepto no gráfico, de acordo com a equação 2, onde S_0 é a solubilidade intrínseca da molécula hóspede (HQ1).

$$K_a = \frac{\textit{inclinação}}{S_0 \times (1 - \textit{inclinação})} \quad (2)$$

A energia livre de Gibbs padrão (ΔG°) foi calculada empregando a equação 3, apresentada a seguir, em que S_s representam os valores de solubilidade da molécula de hexaidroquinolina (HQ1) na presença de cada ciclodextrina testada e S_0 refere-se à solubilidade da molécula de hexaidroquinolina em sua forma pura:

$$\Delta G^\circ = -2,303.R.T.\log\left(\frac{S_s}{S_0}\right) \quad (3)$$

4.4 Preparação dos complexos de inclusão entre a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) e duas ciclodextrinas (CDs) diferentes (sulfobutiléter- β -CD e metil- β -CD)

As ciclodextrinas que apresentaram os melhores resultados nas isotermas de solubilidade SBECD (GS= 6,4, cerca de seis grupos sulfobultílicos em cada β -CD) e MeCD

(GS= 4,9, cerca de cinco metilas em cada β -CD), foram as escolhidas para a preparação dos complexos de inclusão da molécula de hexaidroquinolina (HQ1) e cada ciclodextrina nas razões molares 1:1 e 1:2.

Para isso, realizou-se o método de liofilização (LIO) e como controle fez-se uma mistura física (MF). Os complexos de inclusão produzidos foram nomeados de acordo com a sua composição e metodologia de preparação. LS1 e LS2 referem-se aos complexos de inclusão preparados por liofilização e utilizando a SBECD, nas razões molares 1:1 e 1:2, respectivamente. MS1 e MS2 são as misturas físicas da SBECD nas mesmas proporções citadas anteriormente. LM1, LM2, MM1 e MM2, seguem o mesmo padrão citado, porém com a MeCD.

Os complexos sólidos foram preparados de acordo com a metodologia proposta por Carvalho e Pinto (2012), com algumas modificações. Quantidades em massa da molécula de HQ1 e cada ciclodextrina (SBECD e MeCD), nas razões molares 1:1 e 1:2, foram pesadas separadamente em béqueres de 25 mL, sendo que a hexaidroquinolina foi solubilizada em 19,0 mL de acetona e as ciclodextrinas em 3,5 mL de água ultrapura. Posteriormente, as soluções de cada CD e de HQ1 foram misturadas em balões de fundo redondo e colocadas sob agitação em evaporador rotativo (Fisatom Modelo 802) à temperatura ambiente por duas horas.

Em seguida, o solvente foi totalmente eliminado no evaporador rotativo à temperatura de 56 °C. O produto obtido na forma sólida foi ressuspensão em água ultrapura (Milli-Q) e transferido para tubos Falcon de 50 mL com a ajuda de uma espátula torta para raspar todo o conteúdo do frasco de fundo redondo. Os tubos foram cobertos por parafilme, presos com durex e furados com uma ponteira bem pequena. Em seguida, os tubos foram tampados com suas próprias tampas por cima do plástico e armazenados no freezer para o congelamento das amostras. No dia seguinte, os tubos congelados foram colocados no liofilizador (Labconco Freezone 4.5), tampados apenas com os plásticos furados e as amostras permaneceram por alguns dias no equipamento, até que todo o conteúdo líquido fosse removido, ficando somente as amostras sólidas nos tubos que eram dos complexos de inclusão. Após a conclusão do processo de liofilização os CIs foram macerados, pesados e armazenados na geladeira.

Para a preparação das misturas físicas quantidades em massa de HQ1 e cada ciclodextrina (SBECD e MeCD), nas razões molares 1:1 e 1:2, foram pesadas e maceradas em almofariz e pistilo por trinta minutos. As misturas físicas foram armazenadas em eppendorfs na geladeira.

4.5 Caracterização estrutural dos complexos de inclusão

A formação dos complexos de inclusão foi confirmada por espectroscopia por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) mediante às mudanças nos deslocamentos químicos dos hidrogênios das moléculas (HQ1 e cada CD) antes e depois da formação dos complexos de inclusão e espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), por intermédio da diferença entre os gráficos encontrados para as substâncias puras e complexadas, principalmente pela ausência de algumas bandas características da molécula de hexaidroquinolinas, de acordo com as metodologias especificadas nos itens 4.3.1 e 4.3.2. Além disso, foram utilizados a espectroscopia rotativa por efeito Overhauser (ROESY $^1\text{H} - ^1\text{H}$) e a calorimetria diferencial exploratória (DSC), detalhados a seguir.

4.5.1 Espectroscopia rotativa por efeito Overhauser (ROESY $^1\text{H} - ^1\text{H}$)

A espectroscopia rotativa por efeito Overhauser produz espectros bidimensionais que permitem identificar a estrutura do complexo formado e como acontecem as interações da molécula hóspede com a hospedeira, por meio de sinais que surgem quando prótons estão próximos uns dos outros no espaço, esses sinais representam as correlações dipolares espaciais via relaxamento spin-spin. O mesmo equipamento mencionado no item 4.3.1 foi utilizado para essa análise, os dados foram processados aplicando-se uma transformada de Fourier com 2048 pontos em F2 (SIF2) e 512 em F1 (SIF1), utilizando a função de apodização seno quadrado (QSINE) e o fator SSB igual a 3, em ambos os eixos.

4.5.2 Calorimetria diferencial exploratória (DSC)

As análises térmicas como a calorimetria diferencial exploratória (DSC), proporcionam informações a respeito da quantidade de energia fornecida a uma substância e a um material referência em função da temperatura. Com isso, a formação dos complexos de inclusão pode ser identificada nos perfis de DSC, pelo desaparecimento ou deslocamento de sinais endotérmicos ou exotérmicos e variações relevantes na entalpia da molécula hóspede pura, mistura física ou complexada. Para obter as curvas de perfis térmicos, as leituras foram registradas em um equipamento DSC 60 da marca Shimadzu, presente no Centro de Análises e Prospecção Química da UFLA (CAPQ). Para tal, foram pesados 5,000 mg das amostras em

cadinhos de alumínio selados, as amostras foram aquecidas a uma taxa de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, em um intervalo de 30 a $300\text{ }^{\circ}\text{C}$, sob atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 mL min^{-1} .

4.6 Ensaio de dissolução *in vitro*

Por meio do teste de dissolução *in vitro* é possível determinar a quantidade de molécula liberada em água pela ciclodextrina em um determinado tempo. E assim verificar se houve aumento da concentração da molécula em água (taxa de liberação) devido a formação do complexo de inclusão. Em tubos Falcon de 15 mL e em triplicata, foram pesadas amostras da HQ1 e cada complexo de inclusão, com valores proporcionais a 6,0 mg de hexaidroquinolina e adicionou-se 10 mL de água ultrapura. Após a homogeneização, as misturas foram colocadas em banho-maria a temperatura de $45\text{ }^{\circ}\text{C}$, para garantir a solubilização completa da molécula de HQ1 em água, e agitação de 200 rpm. Em intervalos de cinco minutos retirou-se uma alíquota de 2 mL de solução de cada amostra com pipeta automática, colocou-se em um béquer de 25 mL, em sequência as soluções foram filtradas com filtro de seringa (Millex GP de $0,22\text{ }\mu\text{m}$) para a realização das medições de absorvância utilizando um espectrofotômetro UV-Vis (Varian, Modelo Cary 50 Probe) operado no comprimento de onda de 242 nm.

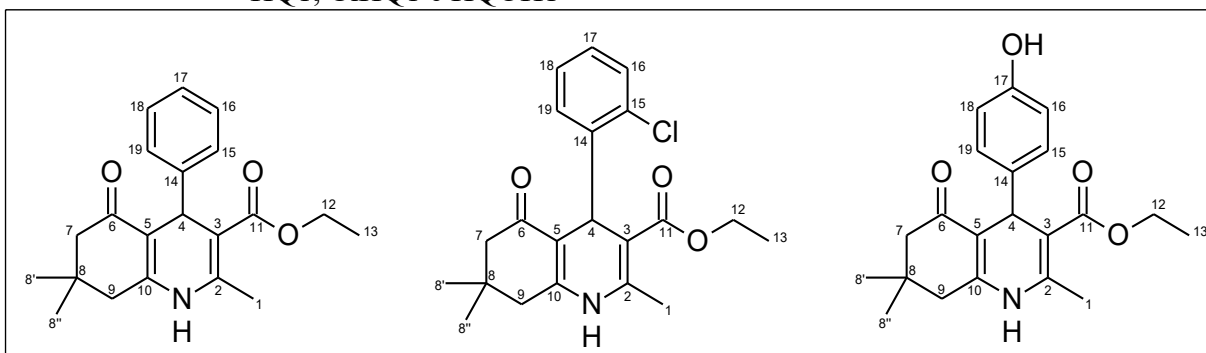
Cada alíquota retirada de uma amostra foi descartada e substituída pela mesma quantidade de água ultrapura, retornando para o banho-maria. Esse procedimento se repetiu até aproximadamente duas horas e trinta minutos. Ao final foi plotado o gráfico que exibe a relação entre o tempo (min.) e a porcentagem de HQ1 dissolvida.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização estrutural das moléculas de hexaidroquinolinas

A princípio, serão descritos os trabalhos de caracterização estrutural dos derivados hexaidroquinolínicos sintetizados a partir de 5,5-dimetilcicloexa-1,3-diona e os derivados de aldeídos aromáticos (HQ1, ClHQ1 e HQOH1), os rendimentos da reação se encontram no Apêndice A. No sistema de numeração adotado, o número 1 é o átomo de nitrogênio do anel 1,4-di-hidropiridínico, seguindo para a direita desse sistema cíclico e englobando o anel contendo a carbonila de cetona. O grupamento etila conectado ao éster é numerado na sequência e, por último, o anel aromático ligado ao carbono 4 da estrutura. O modelo geral pode ser visto na Figura 32.

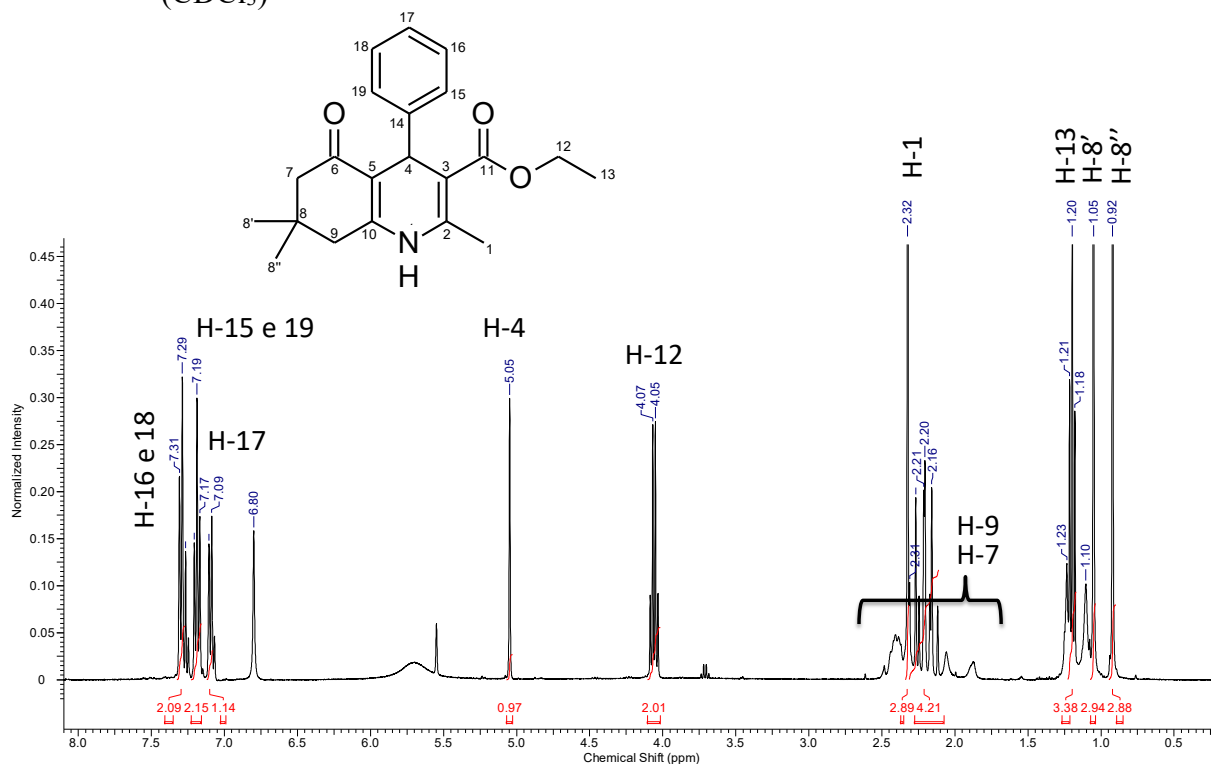
Figura 32 – Numeração dos átomos de carbono das moléculas de hexaidroquinolinas HQ1, ClHQ1 e HQOH1



Fonte: Do autor (2023).

Foram obtidos os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para o produto da primeira síntese denominado HQ1, de acordo com a Tabela 1. O espectro de RMN de ^1H (Figura 33) possui multipletos na região de olefinicos e aromáticos que integram para cinco átomos de hidrogênio, indicando um anel aromático monossustituído (H15, H16, H17, H18, H19, 5H, *m*). É possível verificar a presença de um singlete em 5,05 ppm (H4, 1H, *s*), que integra para apenas um átomo de hidrogênio, compatível com o deslocamento químico do hidrogênio ligado ao carbono 4 do sistema 1,4-di-hidropiridínico. A verificação desse sinal é muito importante, pois evidencia que esse anel não sofreu oxidação e posterior aromatização.

Figura 33 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) para a molécula de hexaidroquinolina HQ1 (CDCl_3)



Fonte: Do autor (2023).

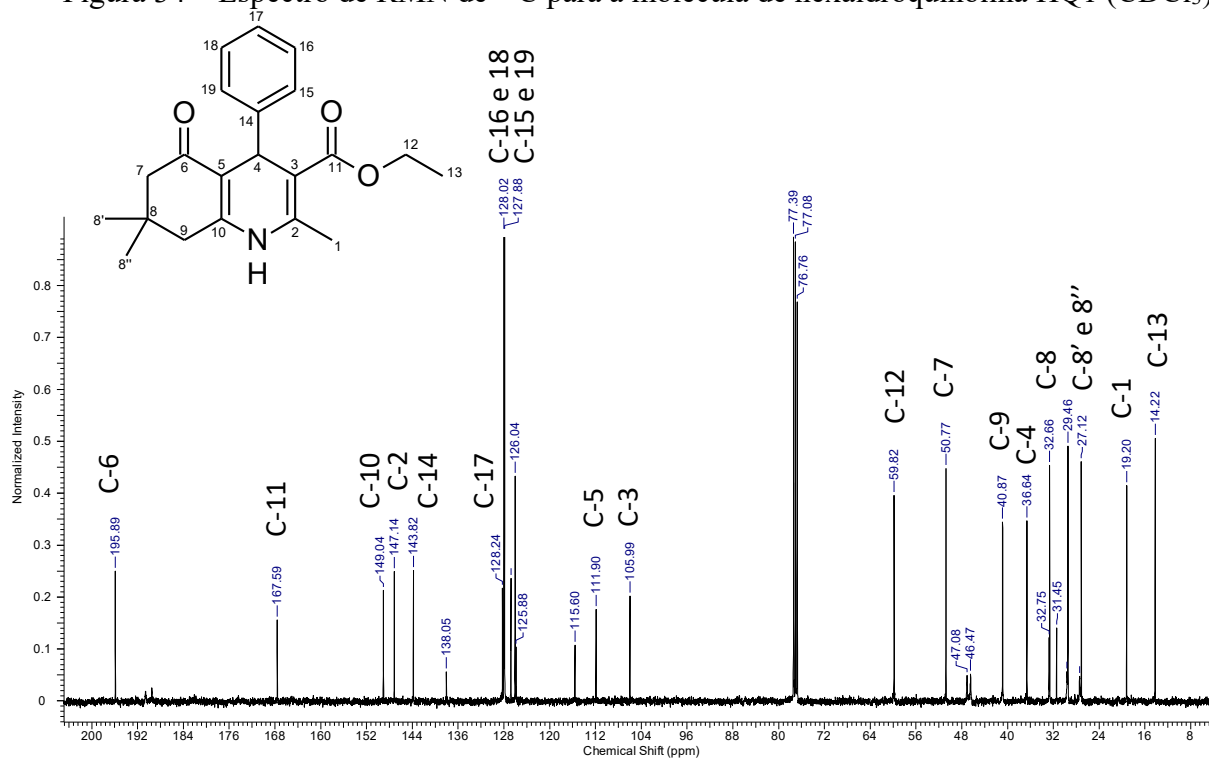
Na região alifática, um quarteto em δ_{H} 4,05 ppm (H12, 2H, $^3J_{\text{H12-H13}} = 7,0$ Hz) e um triplete em δ_{H} 1,20 ppm (H13, 3H, $^3J_{\text{H13-H12}} = 7,0$ Hz) com a mesma constante de acoplamento evidenciam a presença de um grupo etila. O H12 sente a presença de três hidrogênios não magneticamente equivalentes com a formação de um quarteto no gráfico. Já para o H13, que é vizinho a dois hidrogênios não magneticamente equivalentes, vê-se um sinal em formato de triplete. O deslocamento químico de H12 é compatível com a conexão direta a um éster, observado pelo valor maior da frequência de precessão, devido a desblindagem desse hidrogênio mediante ao efeito retirador de elétrons do oxigênio.

É possível verificar ainda na Figura 33, alguns multipletos entre δ_{H} 1,8 e 2,5 ppm, integrando para 4 átomos de hidrogênios, que são compatíveis com os grupos metileno $-\text{CH}_2$ dos carbonos 7 e 9 do sistema cíclico à esquerda do anel nitrogenado. Por fim, foram detectados um singlete em δ_{H} 2,32 ppm (H1', 3H, s), um singlete em δ_{H} 1,05 ppm (H8', 3H, s) e um singlete em δ_{H} 0,92 ppm (H8'', 3H, s) evidenciando as três metilas ligadas ao sistema cíclico oxo-hexahidroquinolina. Um campo extra é criado pela rotação dos elétrons das duplas ligações do anel aromático, que se soma com o campo magnético gerado pelo aparelho, que causa um efeito chamado de anisotropia diamagnética. Por isso, o H1 rotaciona em uma frequência de precessão maior que do que os outros grupos metilas ligados ao

sistema. Somado a deslocalização de cargas causada pela movimentação dos elétrons do nitrogênio com a carbonila do éster.

O espectro de RMN de ^{13}C para HQ1 representado na Figura 34, evidenciou a presença de 21 átomos de carbono, sendo 12 com hibridização sp^2 e 9 sp^3 . Duas ressonâncias de ^{13}C 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-di-hidropiridínico foram caracterizadas pelos sinais em δ_{C} 149,0 (C10), 147,1 (C2), 111,9 (C5) e 105,9 (C3) ppm. Nesse anel o carbono C10 está mais desblindado devido a deslocalização das cargas pelo efeito mesomérico, ocasionado pela presença de elétrons livres no nitrogênio. O sinal do C2 tem um valor menor, devido ao efeito mesomérico do oxigênio do éster que está em sentido contrário. Já os carbonos C5 e C3 sentem o efeito mesomérico, porém de uma distância maior, estando assim mais blindados. 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.

Figura 34 – Espectro de RMN de ^{13}C para a molécula de hexaidroquinolina HQ1 (CDCl_3)

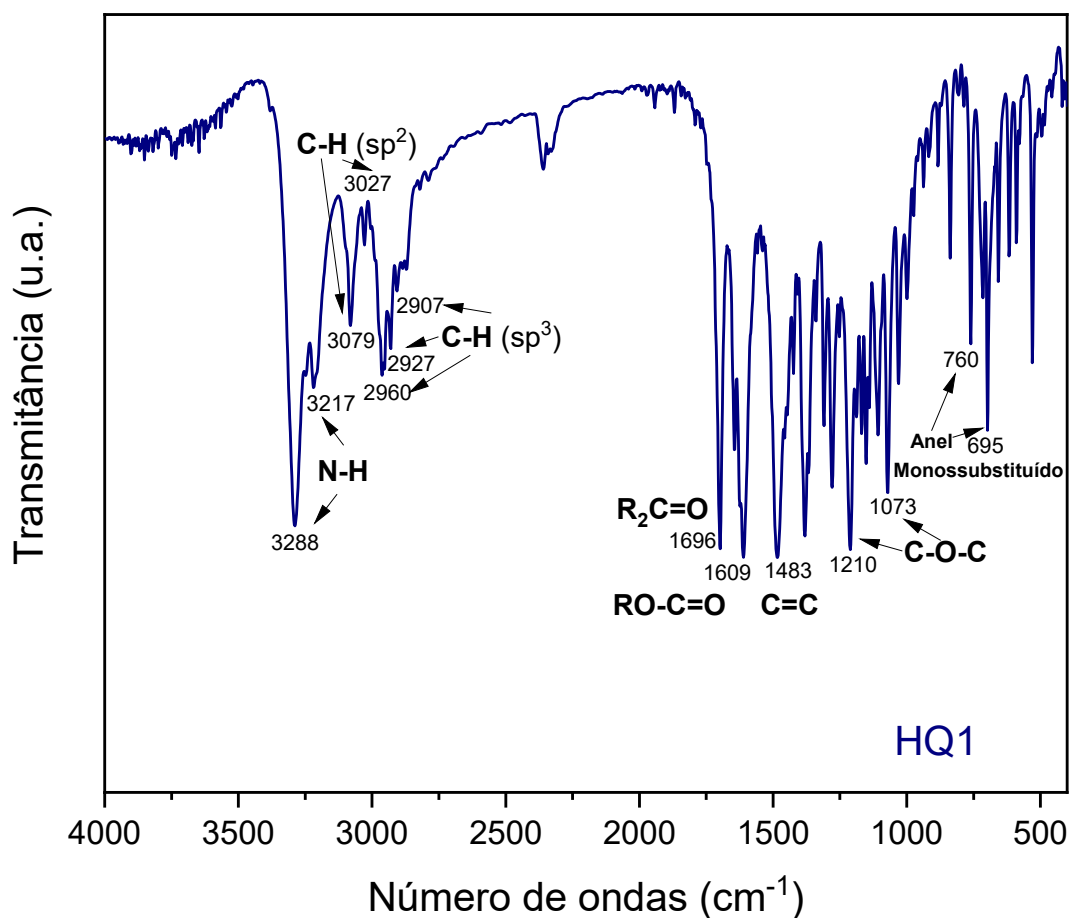


As ressonâncias de ^{13}C verificadas em δ_{C} 59,8 (C12) e 14,2 (C13) ppm confirmam a presença do grupamento etila conectado ao éster na cadeia lateral. O carbono C4 tem ressonância em δ_{C} 36,6 ppm, compatível com o valor esperado para este átomo. Os sinais em δ_{C} 50,7 (C7) e 40,8 (C9) ppm estão de acordo com os valores de grupos metilênicos $-\text{CH}_2-$ e o

sinal em δ_C 32,6 (C8) é compatível com um carbono sp^3 quaternário. O C7 está mais desblindado devido ao efeito indutivo causado pelo oxigênio do grupo cetona, conectado a ele. Os grupos metil da estrutura foram confirmados por meio das ressonâncias de ^{13}C em δ_C 29,4 (C8'), 27,1 (C8'') e 19,2 (C1) ppm.

O espectro de infravermelho (FTIR) para a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) mostrado na Figura 35, comprova a existência dos grupos funcionais característicos das moléculas de hexaidroquinolinas. Um duplete de intensidade média em 3288 e 3217 cm^{-1} referente a banda de estiramento da ligação N – H de uma amina primária, duas bandas características de estiramentos de ligações C – H de aromáticos ($C\ sp^2$) são encontradas em 3079 e 3027 cm^{-1} , bandas que se referem a estiramentos de C – H para carbonos sp^3 são encontrados em 2960, 2927 e 2907 cm^{-1} , uma banda referente ao estiramento da ligação C=O de éster se encontra em 1609 cm^{-1} e uma banda de estiramento da ligação C=O de cetona está presente em 1696 cm^{-1} .

Figura 35 – Espectro de infravermelho (FTIR) para a molécula de hexaidroquinolina HQ1

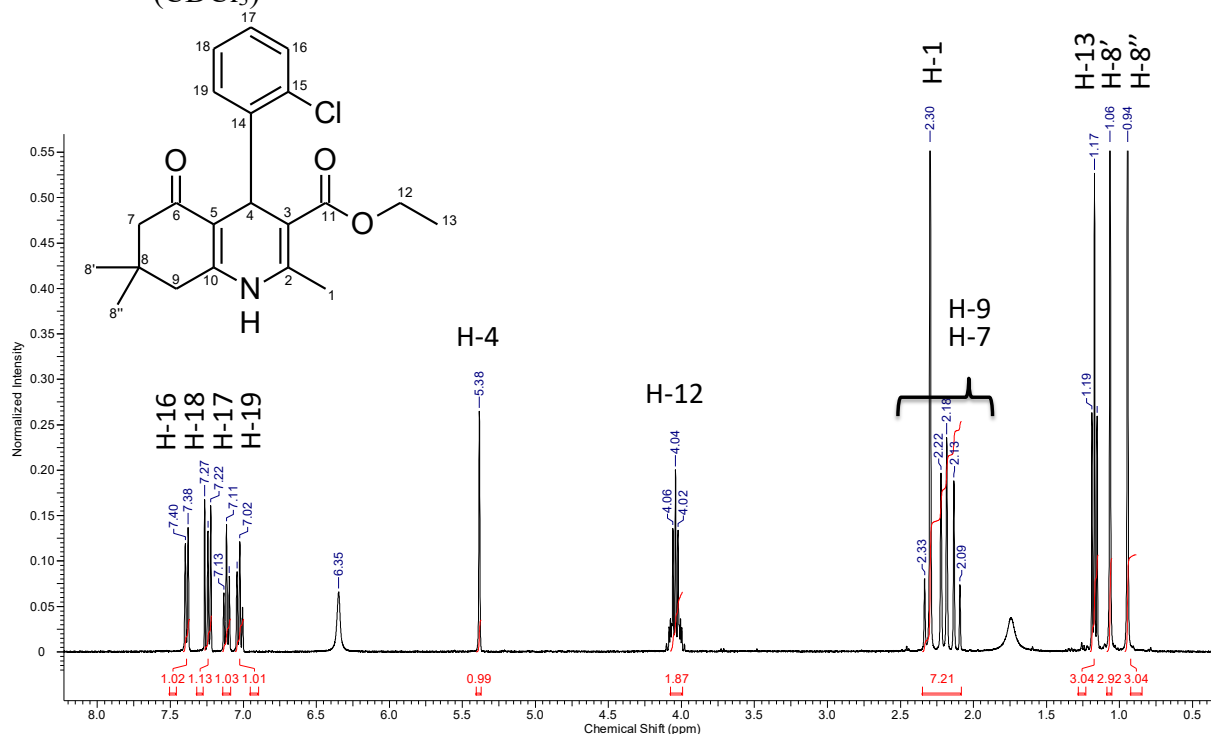


Fonte: Do autor (2023).

Em 1483 cm^{-1} têm-se uma banda referente ao estiramento da ligação $\text{C} = \text{C}$ do anel aromático, em 1210 e 1073 cm^{-1} têm-se bandas referentes ao estiramento assimétrico da ligação $\text{C} - \text{O} - \text{C}$ do éster. A porção aromática é observada pela presença de várias bandas significativas como 760 e 695 cm^{-1} que indicam que esse anel é monossustituído. Esses dados estão de acordo com os dados presentes na literatura (AL-SAID, BASHANDY; GHORAB, 2011; AL-SAID et al., 2011; BAKHITE et al., 2014; GHOZLAN et al., 2016; ZAHEDI et al., 2020).

Para o produto da segunda síntese (CIHQ1), a única diferença está no anel aromático conectado ao anel 1,4-di-hidropiridínico que neste caso, é esperado que exista um átomo de cloro conectado em posição orto em relação ao anel nitrogenado. O espectro de RMN de ^1H (Figura 36) mostra ressonâncias em δ_{H} 5,38 (H4, 1H, *s*), 4,04 (H12, 2H, *q*, $^3J_{\text{H12-H13}} = 7,0\text{ Hz}$), 2,33-2,09 (H7 e H9, 4H, *m*), 2,30 (H1, 3H, *s*), 1,17 (H13, 3H, *t*, $^3J_{\text{H13-H12}} = 7,0\text{ Hz}$), 1,06 (H8', 3H, *s*) e 0,94 (H8'', 3H, *s*) compatível com o que é esperado para essa classe de moléculas e de acordo com o que já foi descrito anteriormente.

Figura 36– Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) para a molécula de hexaidroquinolina CIHQ1 (CDCl_3)



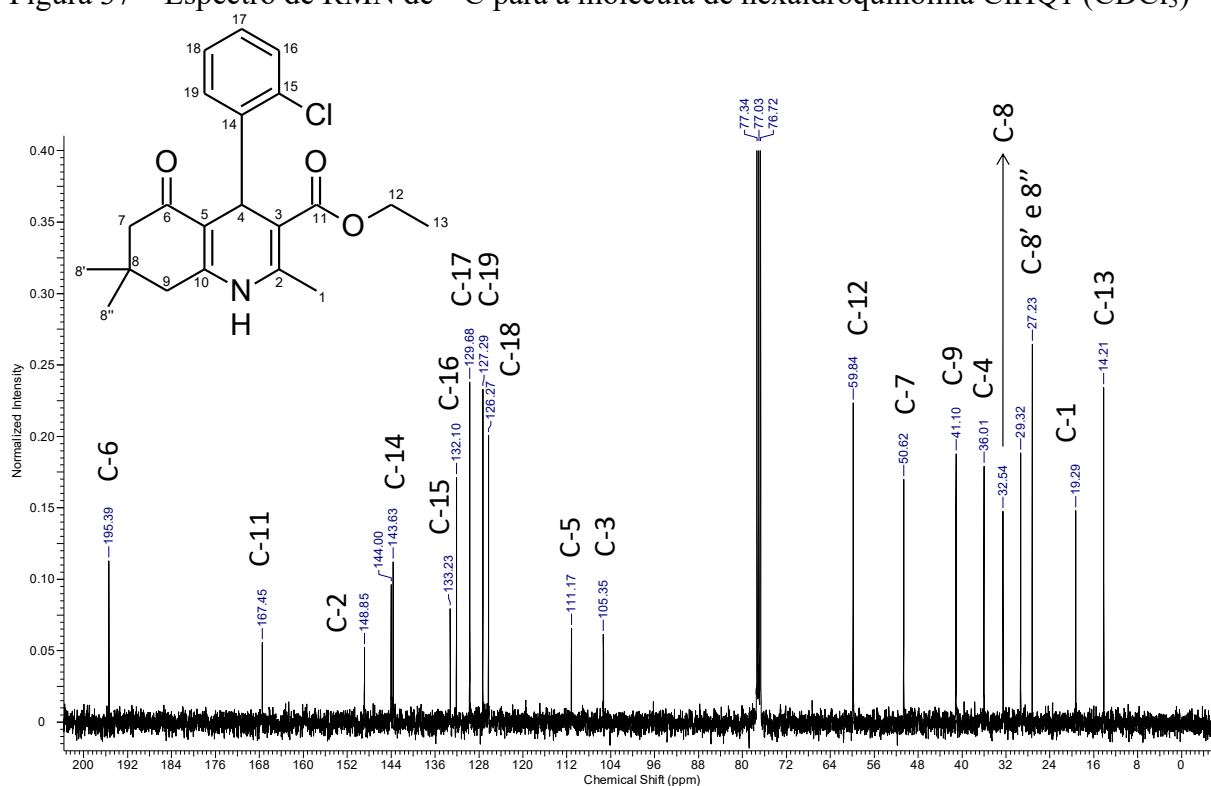
Fonte: Do autor (2023).

Na região de olefinicos e aromáticos, quatro multipletos bem separados e definidos, integrando para 4 átomos de hidrogênios, confirmam a presença de um anel aromático

dissubstituído: δ_H 7,40-7,38 (H16, 1H, *m*), 7,27-7,22 (H18, 1H, *m*), 7,13-7,11 (H17, 1H, *m*) e 7,04-7,01 (H19, 1H, *m*) ppm. A substituição de um dos átomos de hidrogênios por um átomo eletronegativo retirador de densidade eletrônica por efeito indutivo deixa as posições orto e para do anel aromático mais desblindadas. E a posição meta mais blindada. No caso o H19 está mais blindado devido a presença da cadeia contendo o núcleo 1,4 DHP conectada a posição meta do anel aromático.

No espectro de RMN de ^{13}C para ClHQ1 (Figura 37) é possível identificar o sinal em δ_C 133,2 (C15) ppm, compatível com carbono sp^2 de anel aromático conectado diretamente à um átomo de cloro, além do sinal em δ_C 143,6 (C14) ppm de acordo com carbono sp^2 de anel aromático não hydrogenado vizinho ao carbono clorado. Os carbonos C16, C17, C18 e C19 têm ressonância, respectivamente, em δ_C 132,1, 129,6, 126,2 e 127,2. Os demais sinais observados, também corroboram para a caracterização estrutural: δ_C 195,3 (C6), 167,4 (C11), 148,89 (C2), 111,1 (C5), 105,3 (C3), 59,8 (C12), 50,6 (C7), 41,1 (C9), 36,0 (C4), 32,5 (C8), 29,3 (C8'), 27,2 (C8''), 19,2 (C1) e 14,2 (C13) ppm.

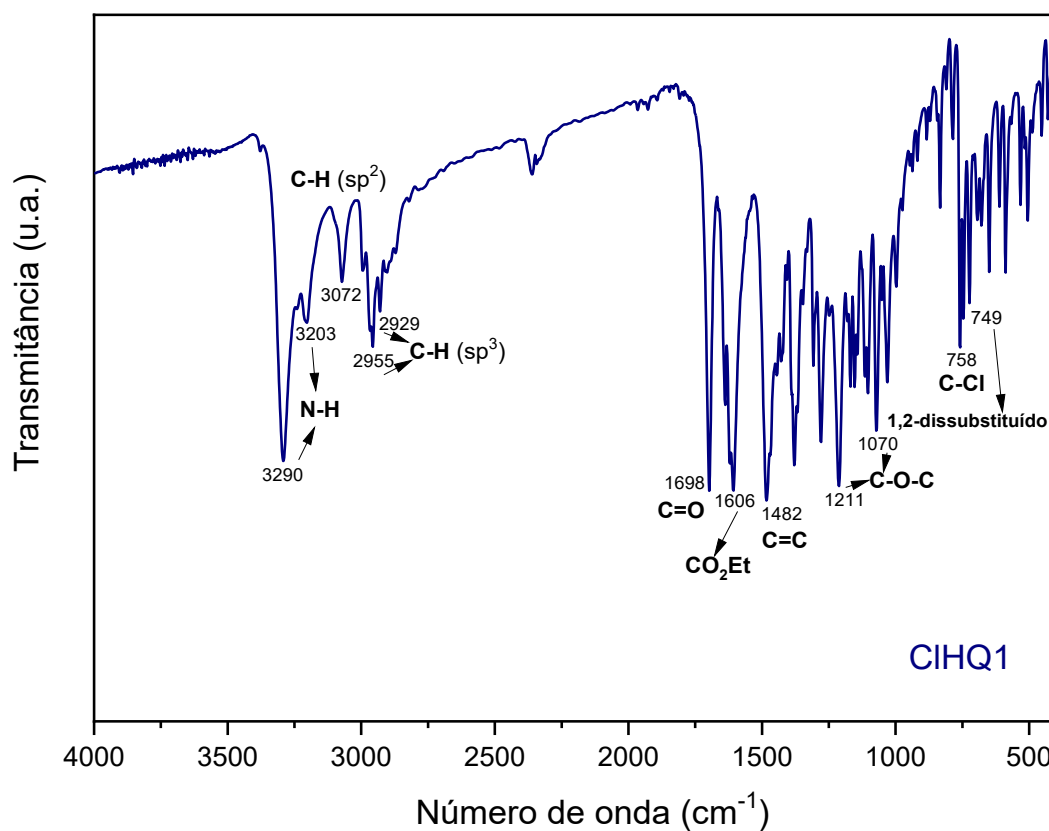
Figura 37 – Espectro de RMN de ^{13}C para a molécula de hexaidroquinolina ClHQ1 ($CDCl_3$)



Foi obtido o espectro de infravermelho (FTIR) para a molécula de ClHQ1 (Figura 38) e bandas que evidenciam a presença dos principais grupos foram encontradas, como descrito

anteriormente 3290, 3203 (NH), 3072 (CH aromático), 2955, 2929 (CH alifático), 1698 (CO), 1606 (CO₂Et) 1482 (C = C) e 1211, 1070 (C – O – C) cm⁻¹. O que difere essa análise da anterior é a presença de uma banda em 758 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação simples entre um átomo de carbono e um átomo de cloro (C – Cl) e uma outra banda em 749 cm⁻¹ que se refere a porção aromática o que indica que esse anel é 1,2-dissubstituído. Esses dados estão de acordo com os dados presentes na literatura, também citados anteriormente.

Figura 38 – Espectro de infravermelho (FTIR) para a molécula de hexaidroquinolina ClHQ1

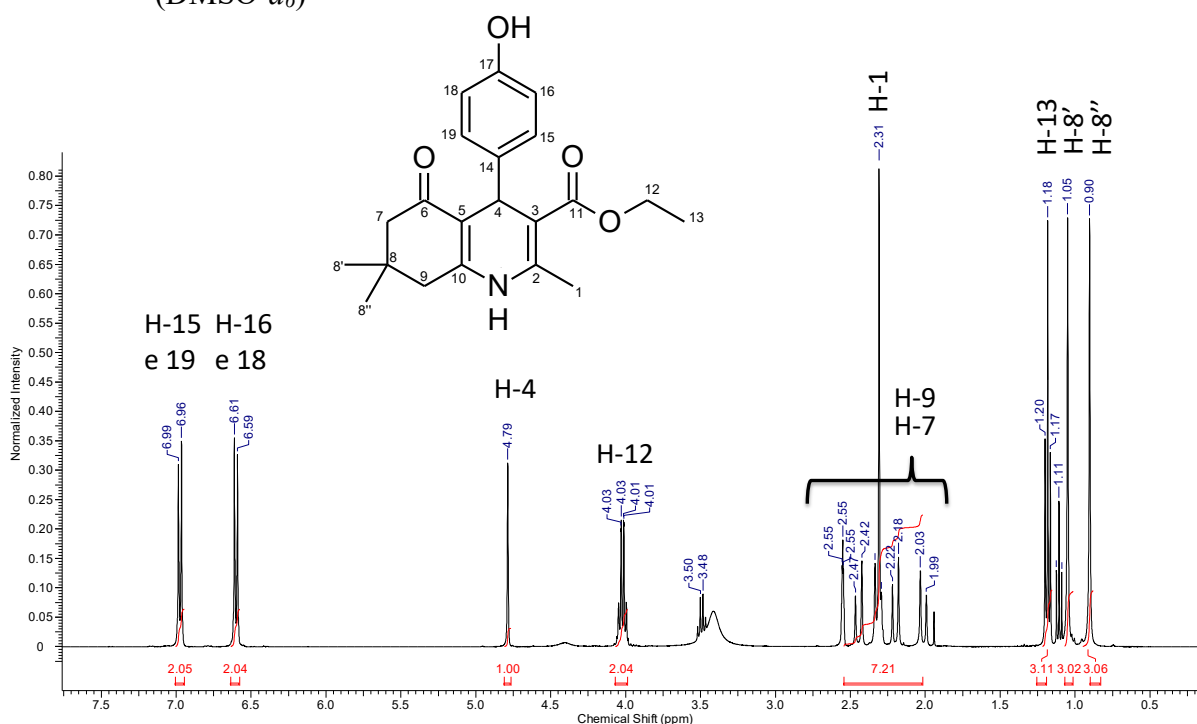


Fonte: Do autor (2023).

Já em relação a terceira síntese (HQOH1), a diferença está no anel aromático conectado ao anel 1,4-di-hidropiridínico, é esperado que exista um grupo hidroxila conectado em posição para em relação ao anel nitrogenado. O espectro de RMN de ^1H (Figura 39) mostra ressonâncias em δ_{H} 4,79 (H4, 1H, *s*), 4,03 (H12, 2H, *q*, $^3J_{\text{H12-H13}} = 7,0$ Hz), 2,55-1,99 (H7 e H9, 4H, *m*), 2,31 (H1, 3H, *s*), 1,18 (H13, 3H, *t*, $^3J_{\text{H13-H12}} = 7,0$ Hz), 1,05 (H8', 3H, *s*) e 0,90 (H8'', 3H, *s*) compatível com o que é esperado para essa classe de moléculas e de acordo com o que já foi descrito antes. Na região de olefínicos e aromáticos, dois multipletos bem separados e definidos, integrando para 4 átomos de hidrogênios, confirmam a presença de um anel aromático dissubstituído com padrão para: δ_{H} 6,99-6,96 (H15 e H19, 2H, *m*) e 6,61-6,59 (H16 e H18, 2H, *m*) ppm. O OH é um grupo doador de densidade eletrônica por conjugação, que blinda as posições orto e para.

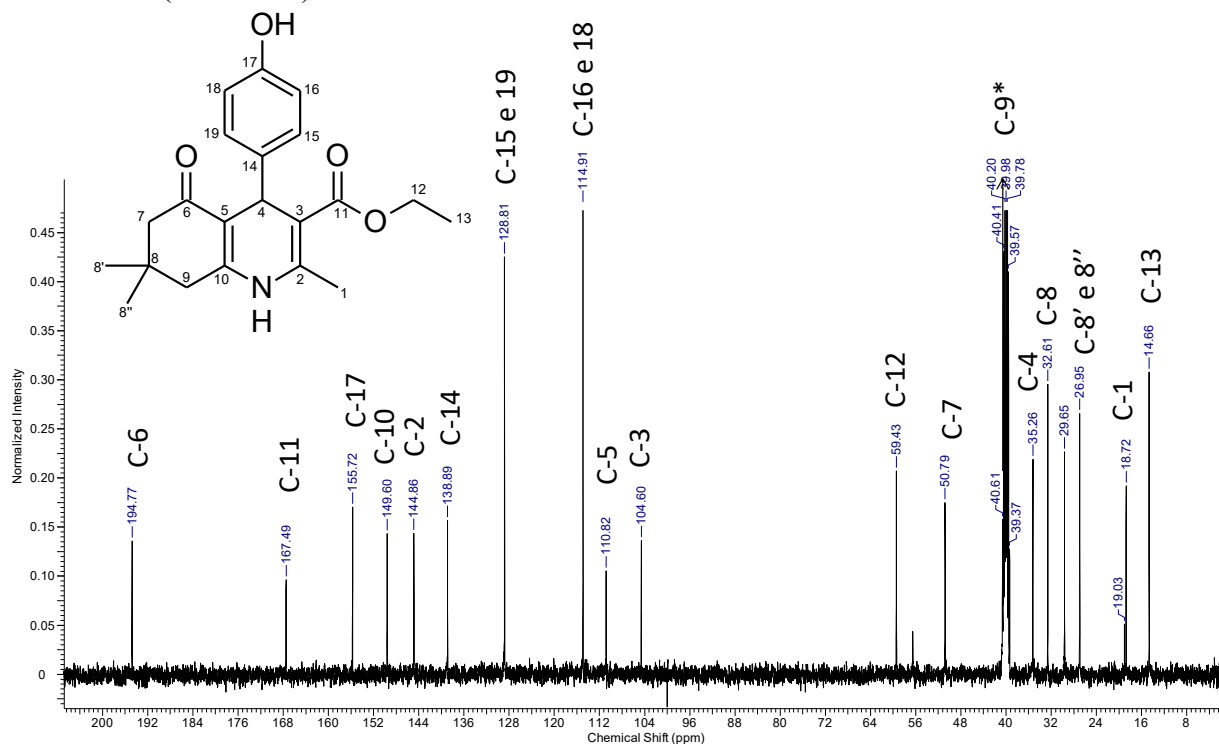
Figura 39– Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) para a molécula de hexaidroquinolina HQOH1

(DMSO- d_6)



No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 40) foi possível identificar o sinal em δ_{C} 155,7 (C17) ppm, compatível com carbono sp^2 de anel aromático conectado diretamente a um átomo de oxigênio de hidroxila, além do sinal em δ_{C} 138,8 (C14) ppm de acordo com carbono sp^2 de anel aromático não hydrogenado em posição para ao carbono oxigenado. Os carbonos C15, C19, C16 e C18 têm ressonância, respectivamente, em δ_{C} 128,8 e 114,9. Os demais sinais observados, também corroboram para a caracterização estrutural: δ_{C} 194,7 (C6), 167,4 (C11), 149,6 (C10), 144,8 (C2), 110,8 (C5), 104,6 (C3), 59,4 (C12), 50,7 (C7), \sim 41,1 (C9), 35,2 (C4), 32,6 (C8), 29,6 (C8'), 26,9 (C8''), 18,7 (C1) e 14,6 (C13) ppm.

Figura 40 – Espectro de RMN de ^{13}C para a molécula de hexaidroquinolina HQOH1 (DMSO- d_6)

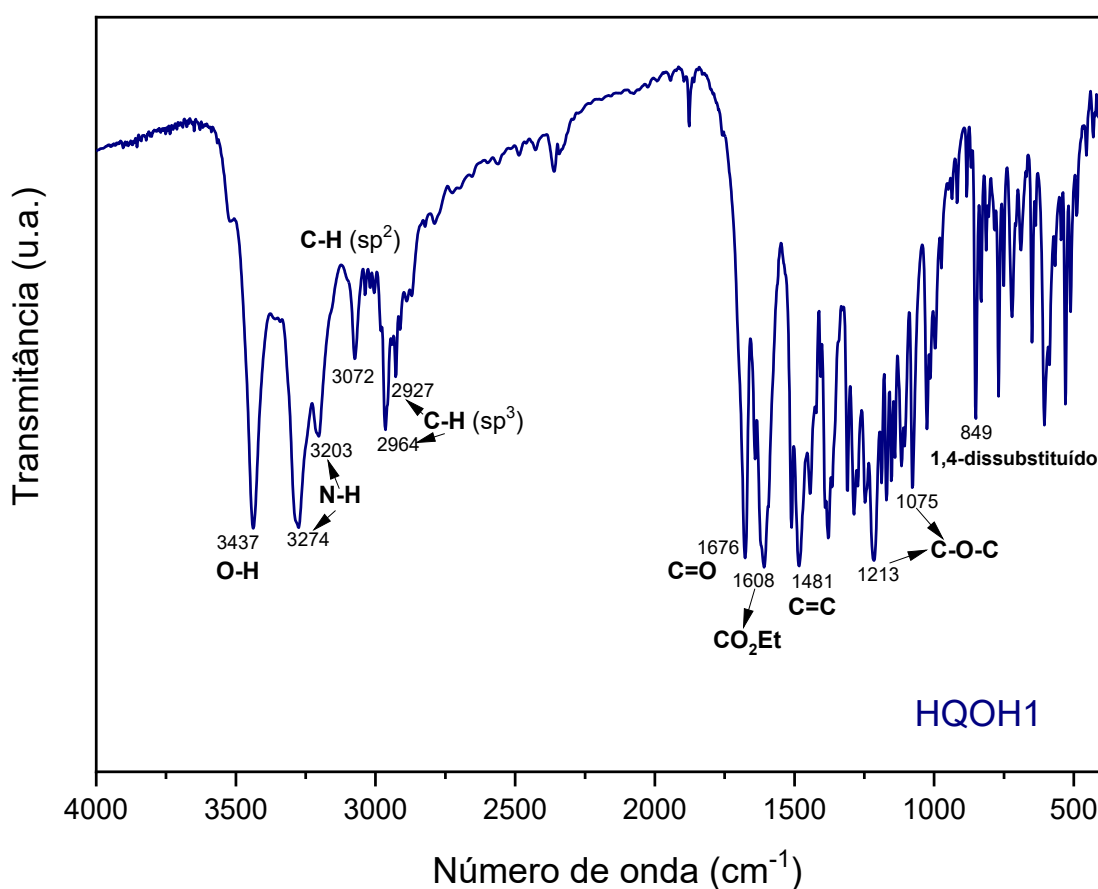


Legenda: O sinal de C9 está sobreposto com o sinal do solvente

Fonte: Do autor (2023).

Para a molécula de HQOH1 o espectro de infravermelho (FTIR) é mostrado na Figura 41 e bandas que determinam a existência dos grupos essenciais foram descobertas, como já foi exposto, 3274, 3203 (NH), 3072 (CH aromático), 2964, 2927 (CH alifático), 1676 (CO), 1608 (CO₂Et), 1481 (C = C) e 1213, 1075 (C – O – C) cm⁻¹. Duas bandas são diferentes das demais análises, 3437 cm⁻¹ é referente ao estiramento da ligação O – H do grupo fenol, e uma banda em 849 cm⁻¹ indica a presença de um anel aromático 1,4-dissubstituído. Esses dados estão de acordo com os relatados da literatura, citados previamente.

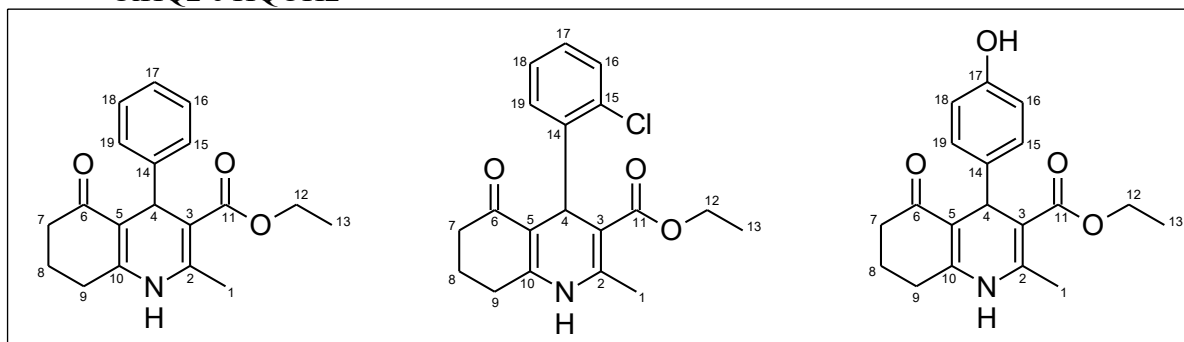
Figura 41 – Espectro de infravermelho (FTIR) para a molécula de hexaidroquinolina HQOH1



Fonte: Do autor (2023).

Neste momento serão descritas as caracterizações estruturais das hexaidroquinolinas sintetizadas a partir da cicloexan-1,3-diona. As numerações adotadas e as estruturas dos produtos obtidos na quarta (HQ2), quinta (CIHQ2) e sexta (HQOH2) sínteses estão apresentados na Figura 42.

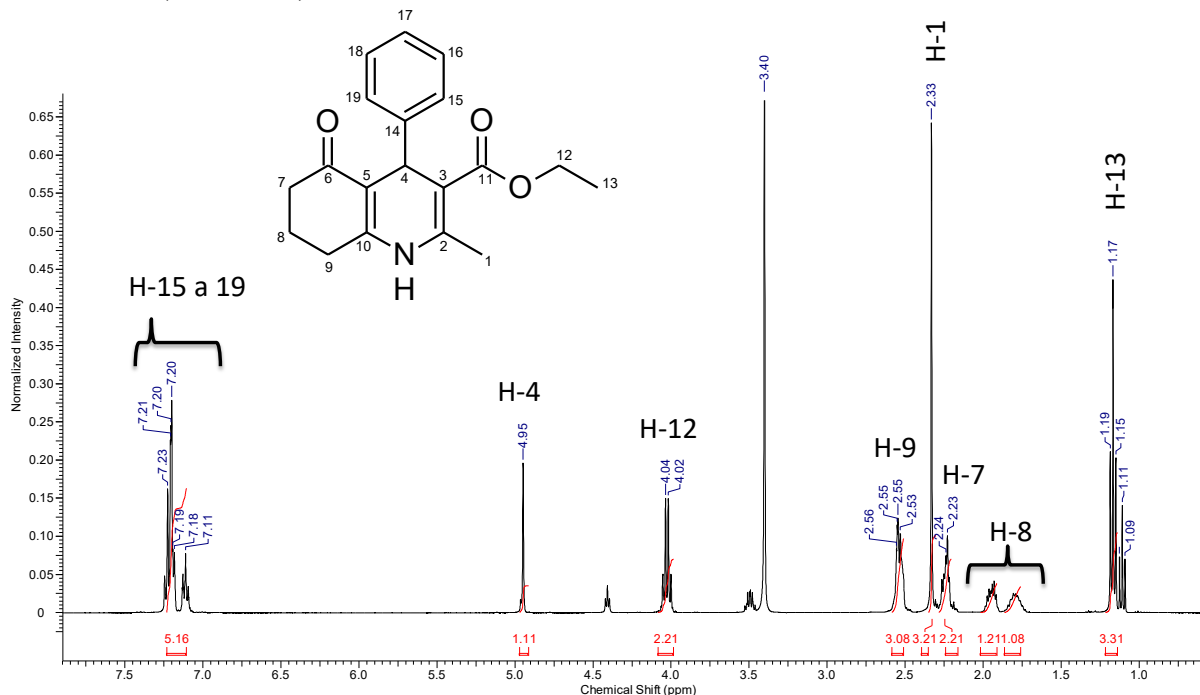
Figura 42 – Numeração dos átomos de carbono das moléculas de hexaidroquinolinas HQ2, ClHQ2 e HQOH2



Fonte: Do autor (2023).

A análise do espectro de RMN de ^1H para HQ2 (Figura 43) mostra mais uma vez multipletos na região de olefinicos e aromáticos que integram para cinco átomos de hidrogênio, indicando um anel aromático monossubstituído (H15, H16, H17, H18, H19, 5H, *m*).

Figura 43 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) para a molécula de hexaidroquinolina HQ2 (DMSO- d_6)



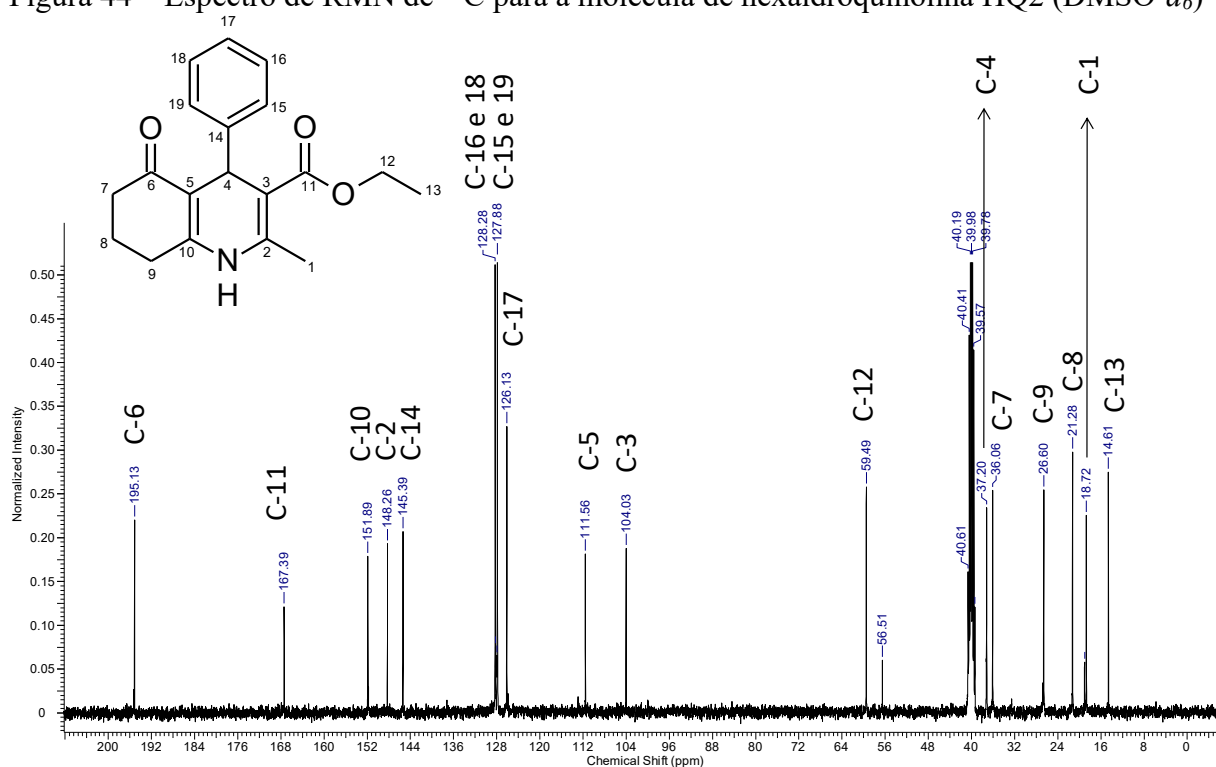
Fonte: Do autor (2023).

O singlete em 4,95 ppm (H4, 1H, *s*), que integra para apenas um átomo de hidrogênio, é compatível com o deslocamento químico do hidrogênio ligado ao carbono 4 do sistema 1,4-di-hidropiridínico. Na região alifática, um quarteto em δ_{H} 4,04 ppm (H12, 2H, $^3J_{\text{H12-H13}} = 7,0$

Hz) e um tripleto em δ_H 1,17 ppm (H13, 3H, $^3J_{H13-H12} = 7,0$ Hz) com a mesma constante de acoplamento evidenciam a presença de um grupo etila. É possível verificar multipletos entre δ_H 2,60 e 1,7 ppm, integrando para 6 átomos de hidrogênios, que são compatíveis com os grupos metilenos $-CH_2-$ dos carbonos 7, 8 e 9 do sistema cíclico à esquerda do anel nitrogenado. Por fim, apenas um singlete foi detectado em δ_H 2,33 ppm (H1, 3H, s), indicando apenas um grupo metila na estrutura, além do grupo metil já descrito anteriormente.

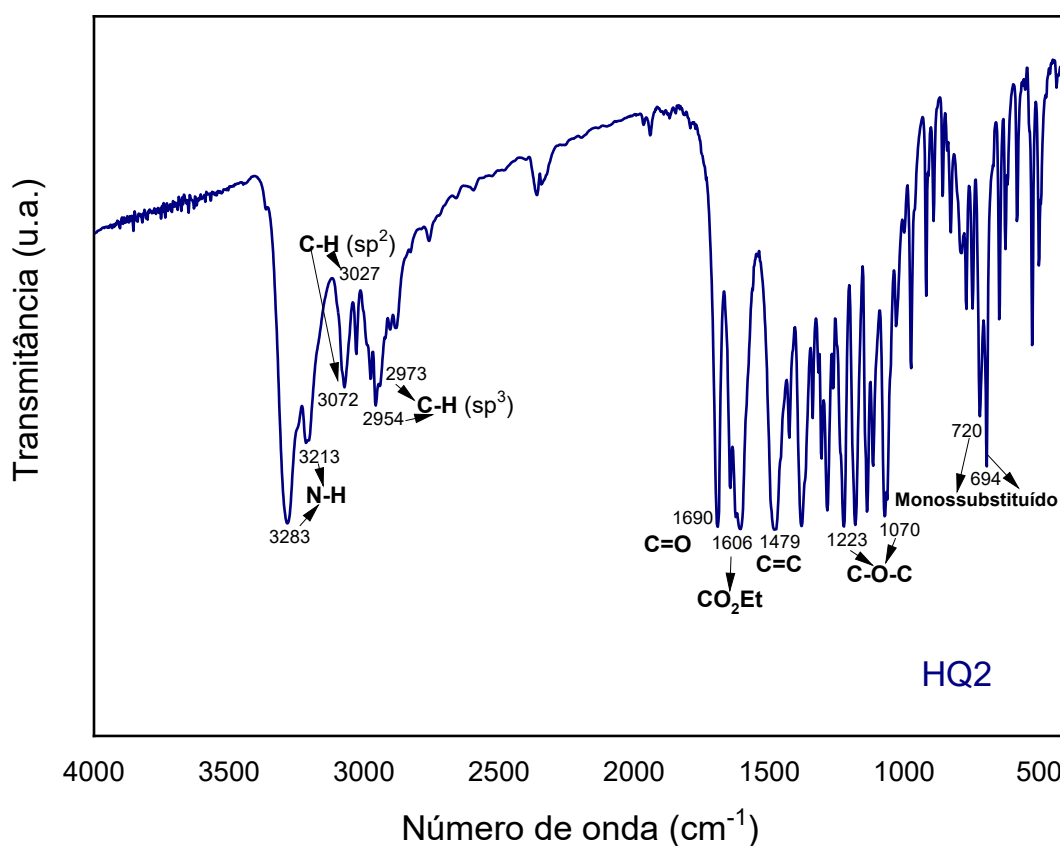
O espectro de RMN de ^{13}C para HQ2 (Figura 44) evidenciou a presença de 19 átomos de carbono, sendo 12 sp^2 e 7 com hibridização sp^3 . Duas ressonâncias de ^{13}C em δ_C 195,1 e 167,3 ppm indicam as carbonilas de cetona e de éster, respectivamente, presentes na molécula. As ligações duplas do anel 1,4-di-hidropiridínico foram caracterizadas pelos sinais em δ_C 151,8 (C10), 148,2 (C2), 111,5 (C5) e 104,0 (C3) ppm. Já os sinais em δ_C 126,1 (C17), 128,2 (C16 e C18) e 127,8 (C15 e C19) ppm são compatíveis com o anel aromático. As ressonâncias de ^{13}C verificadas em δ_C 59,4 (C12) e 14,6 (C13) ppm confirmam a presença do grupamento etila conectado ao éster na cadeia lateral. O carbono C4 tem ressonância em δ_C 37,2 ppm, compatível com o valor esperado para este átomo. Os sinais em δ_C 36,0 (C7), 21,2 (C8) e 26,6 (C9) ppm estão de acordo com os valores de grupos metilênicos. O único grupamento metila identificado, além do já descrito é o sinal em δ_C 18,7 (C1) ppm.

Figura 44 – Espectro de RMN de ^{13}C para a molécula de hexaidroquinolina HQ2 (DMSO- d_6)



O espectro de infravermelho (FTIR) para a molécula de HQ2 mostrado na Figura 45 exibe bandas semelhantes às que foram encontradas anteriormente para HQ1 e estão de acordo com os valores citados na literatura: 3283, 3213 (NH), 3072, 3027 (CH aromático), 2973, 2954 (CH alifático), 1690 (CO), 1606 (CO₂Et), 1479 (C = C), 1223, 1070 (C – O – C) e 720, 694 (anel aromático monossustituído) cm⁻¹.

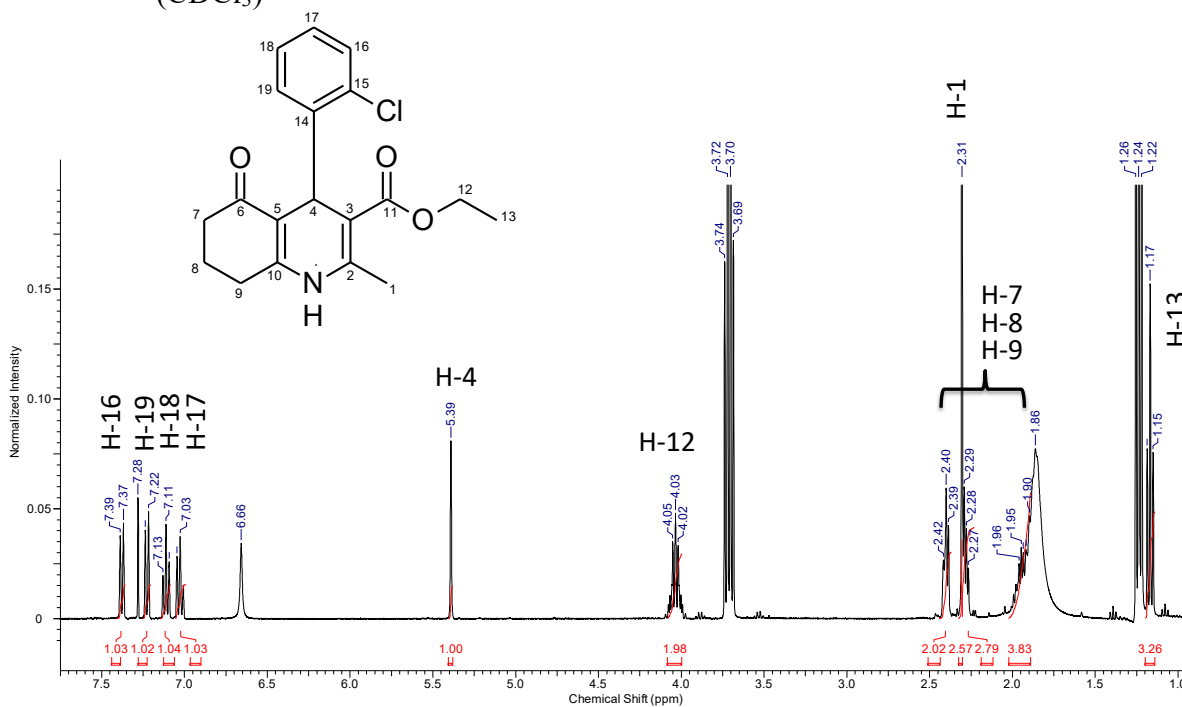
Figura 45 – Espectro de infravermelho (FTIR) para a molécula de hexaidroquinolina HQ2



Fonte: Do autor (2023).

Para o produto da quinta síntese (CIHQ2), semelhante ao produto da segunda síntese, é esperado que exista um átomo de cloro conectado em posição *orto* em relação ao anel nitrogenado. O espectro de RMN de ^1H (Figura 46) mostra ressonâncias em δ_{H} 5,39 (H4, 1H, *s*), 4,03 (H12, 2H, *q*, $^3J_{\text{H12-H13}} = 7,0$ Hz), 2,42-1,70 (H7, H8 e H9, 6H, *m*), 2,31 (H1, 3H, *s*) e 1,17 (H13, 3H, *t*, $^3J_{\text{H13-H12}} = 7,0$ Hz) compatível com o que é esperado para essa classe de moléculas e de acordo com o que já foi descrito antes. Na região de olefínicos e aromáticos, quatro multipletos bem separados e definidos, integrando para 4 átomos de hidrogênios, confirmam a presença de um anel aromático dissubstituído: δ_{H} 7,40-7,37 (H16, 1H, *m*), 7,28-7,22 (H19, 1H, *m*), 7,13-7,10 (H18, 1H, *m*) e 7,04-7,01 (H17, 1H, *m*) ppm.

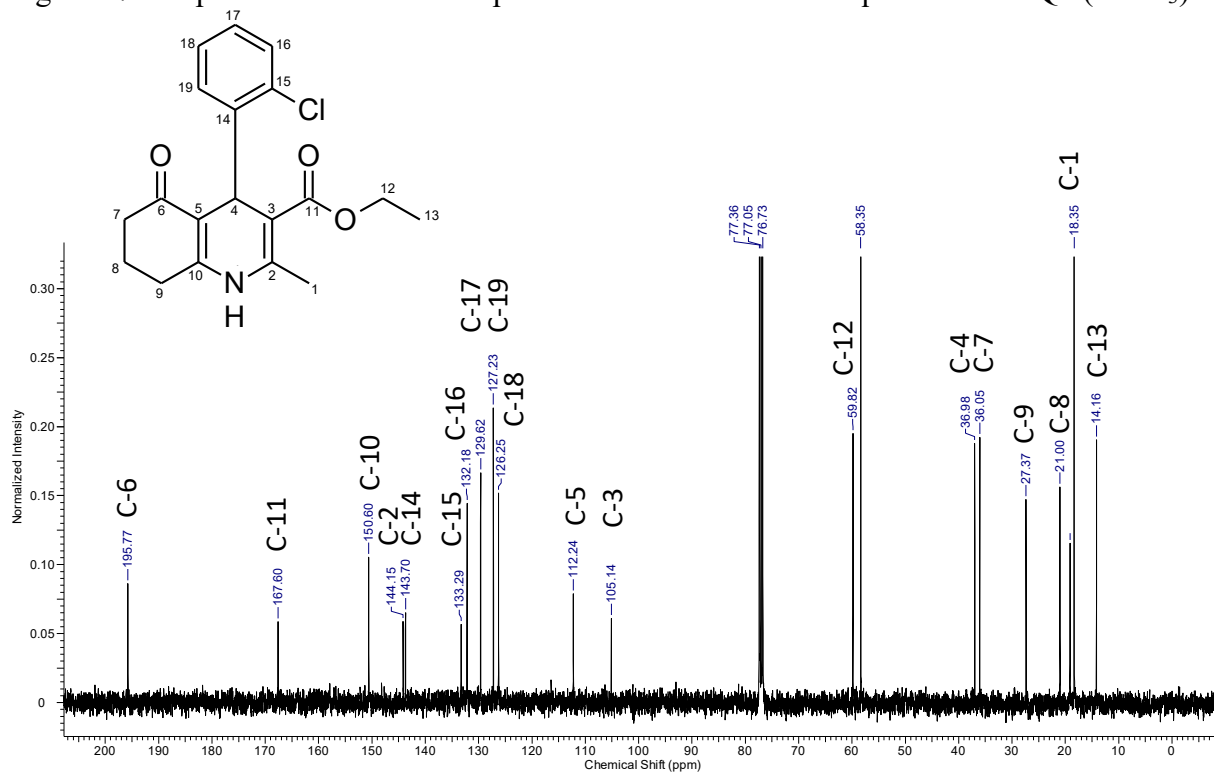
Figura 46 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) para a molécula de hexaidroquinolina CIHQ2 (CDCl_3)



Fonte: Do autor (2023).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 47) é possível identificar o sinal em δ_{C} 133,2 (C15) ppm, compatível com carbono sp^2 de anel aromático conectado diretamente à um átomo de cloro. Além do sinal em δ_{C} 143,7 (C14) ppm que representa o carbono sp^2 do anel aromático não hidrogenado vizinho ao carbono clorado. Os carbonos C16, C17, C18 e C19 têm ressonância, respectivamente, em δ_{C} 132,1, 129,6, 126,2 e 127,2. Os demais sinais observados, também corroboram para a caracterização estrutural: δ_{C} 195,7 (C6), 167,6 (C11), 144,1 (C2), 112,4 (C5), 105,1 (C3), 58 (C12), 36,9 (C4), 36,0 (C7), 27,3 (C9), 21,0 (C8), 18,3 (C1) e 14,1 (C13).

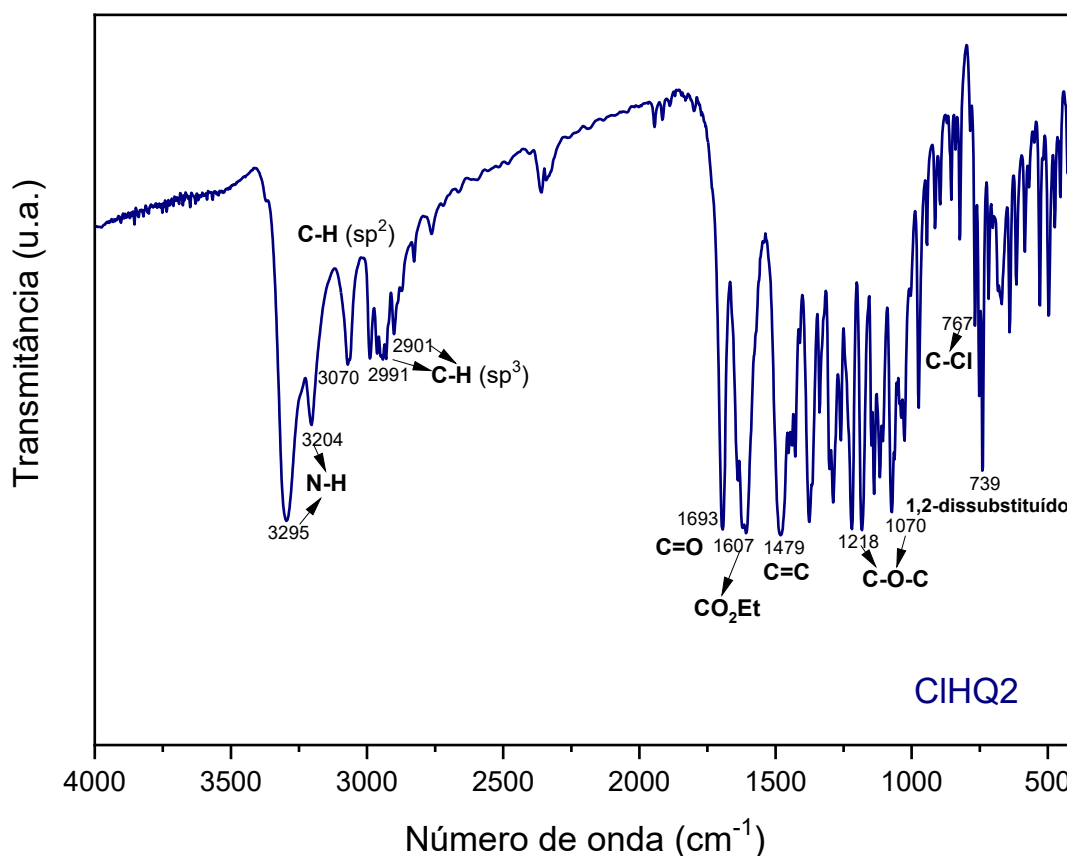
Figura 47 – Espectro de RMN de ^{13}C para a molécula de hexaidroquinolina ClHQ2 (CDCl_3)



Fonte: Do autor (2023).

Obteve-se o espectro de infravermelho (FTIR) para molécula ClHQ2 (Figura 48) e as bandas encontradas se assemelham as que foram obtidas para a ClHQ1 descrita anteriormente: 3295, 3204 (NH), 3070 (CH aromático), 2991 – 2901 (CH alifático), 1693 (CO), 1607 (CO₂Et) 1479 (C = C), 1218, 1070 (C – O – C) e 767 (C-Cl) cm⁻¹. Além de uma banda em 739 cm⁻¹ indicando que a porção aromática contém um anel é 1,2-dissubstituído.

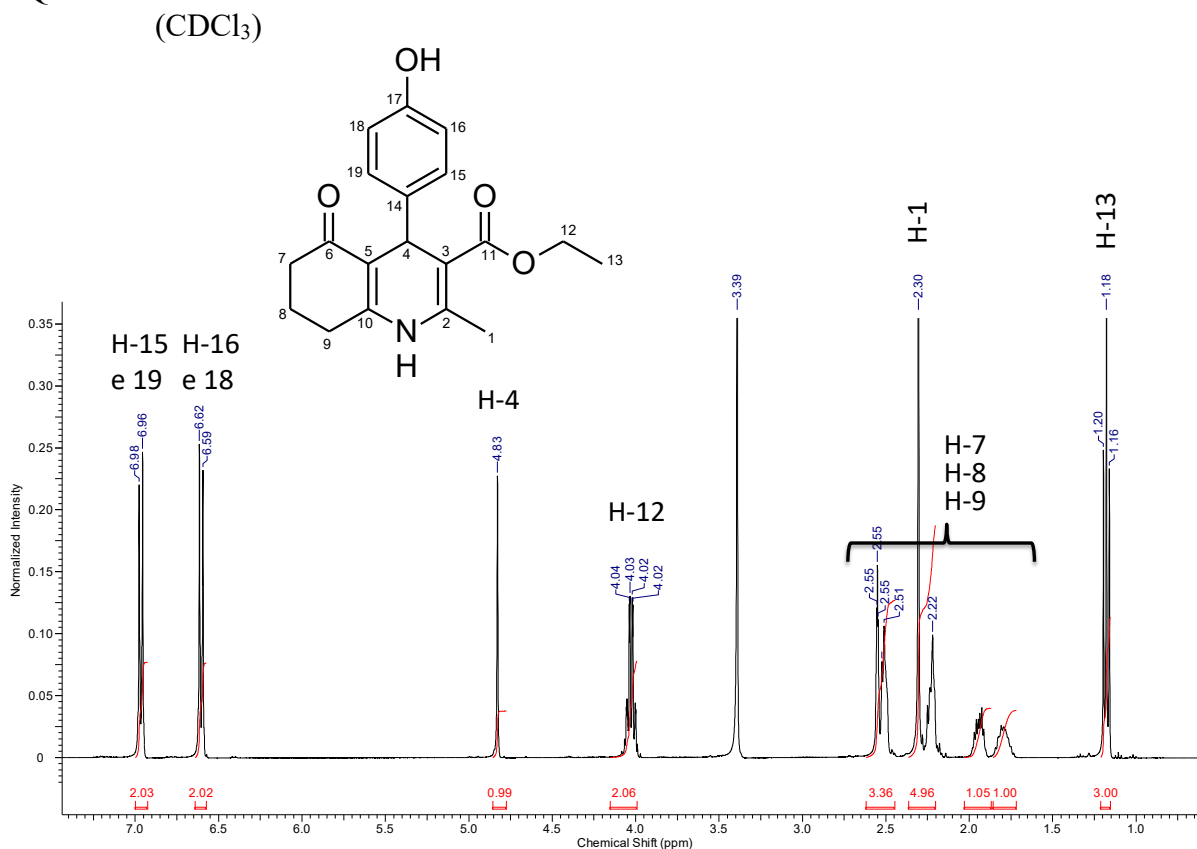
Figura 48 – Espectro de infravermelho (FTIR) para a molécula de hexaidroquinolina ClHQ2



Fonte: Do autor (2023).

Para o produto da sexta síntese (HQOH2), a diferença é o anel aromático conectado ao anel 1,4-di-hidropiridínico que neste caso, é esperado que exista um grupo hidroxila conectado em posição *para* em relação ao anel nitrogenado. O espectro de RMN de ^1H (Figura 49) mostra ressonâncias em δ_{H} 4,83 (H4, 1H, *s*), 4,03 (H12, 2H, *q*, $^3J_{\text{H12-H13}} = 7,0$ Hz), 2,55-1,70 (H7, H8 e H9, 6H, *m*), 2,30 (H1, 3H, *s*) e 1,18 (H13, 3H, *t*, $^3J_{\text{H13-H12}} = 7,0$ Hz) compatíveis com o esperado para essa classe de moléculas e de acordo com o que já foi descrito anteriormente. Na região de olefínicos e aromáticos, dois multipletos bem separados e definidos, integrando para 4 átomos de hidrogênios, confirmam a presença de um anel aromático dissubstituído com padrão *para*: δ_{H} 6,99-6,96 (H15 e H16, 2H, *m*) e 6,61-6,59 (H16 e H18, 2H, *m*) ppm.

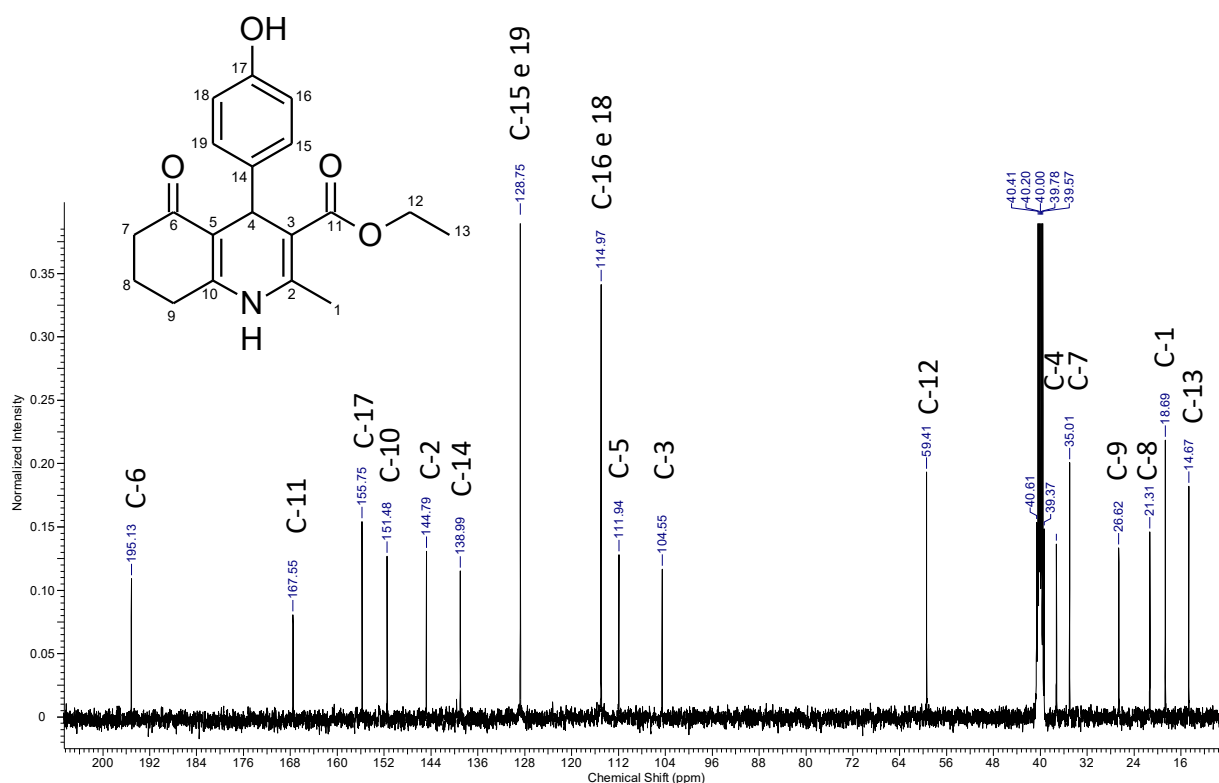
Figura 49 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) para a molécula de hexaidroquinolina HQOH2



Fonte: Do autor (2023).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 50) foi possível identificar o sinal em δ_{C} 155,7 (C17) ppm, compatível com carbono sp^2 de anel aromático conectado diretamente à um átomo de oxigênio de hidroxila. Além do sinal em δ_{C} 138,9 (C14) ppm de acordo com carbono sp^2 de anel aromático não hidrogenado em posição para ao carbono oxigenado. Os carbonos C15, C19, C16 e C18 têm ressonância, respectivamente, em δ_{C} 128,7 e 114,9. Os demais sinais observados, também corroboram para a caracterização estrutural: δ_{C} 194,1 (C6), 167,5 (C11), 151,4 (C10), 144,7 (C2), 111,9 (C5), 104,5 (C3), 59,4 (C12), 50,7 (C7), 37,0 (C4), 35,0 (C7), 26,6 (C9), 21,3 (C8), 18,6 (C1) e 14,6 (C13) ppm.

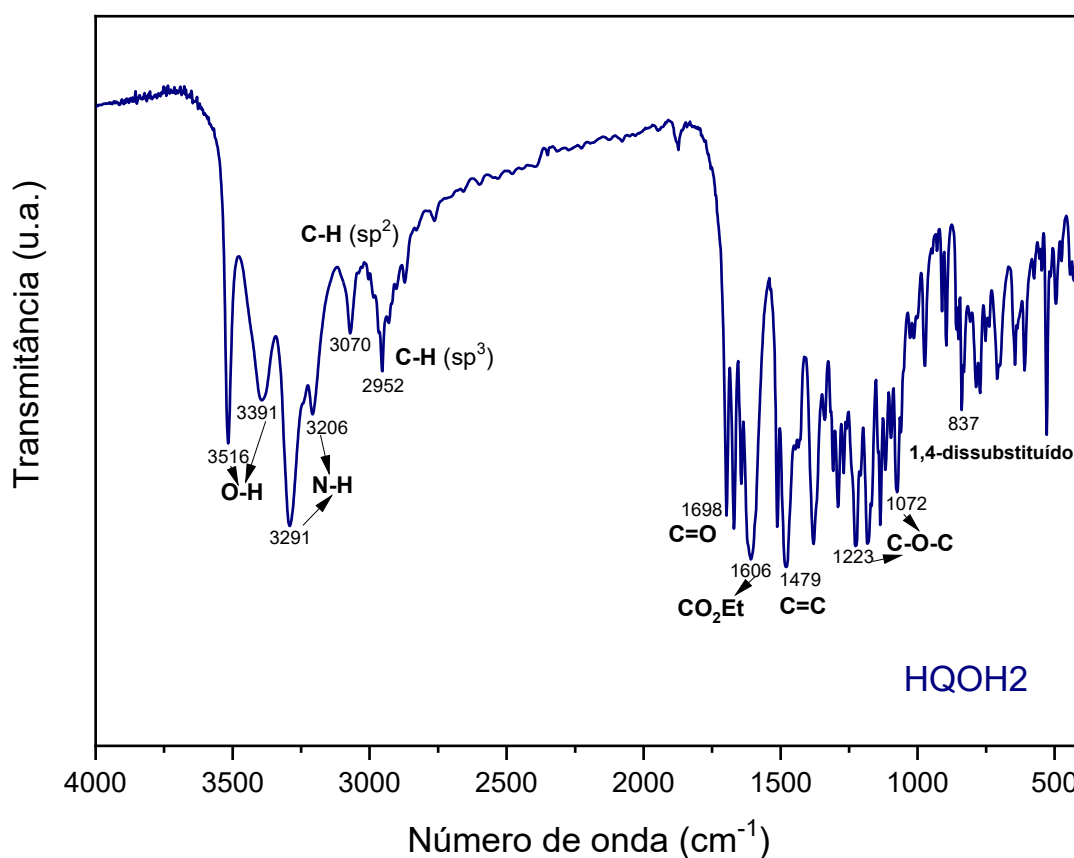
Figura 50 – Espectro de RMN de ^{13}C para a molécula de hexaidroquinolina HQOH2 (CDCl_3)



Fonte: Do autor (2023).

Para a molécula de HQOH2 o espectro de infravermelho (FTIR) é mostrado na Figura 51 é muito parecido com o que foi exposto anteriormente para a HQOH1, as bandas encontradas nesse caso foram: 3516, 3391 (OH), 3291, 3206 (NH), 3070 (CH aromático), 2952 (CH alifático), 1698 (CO), 1606 (CO₂Et), 1479 (C = C) e 1223, 1072 (C – O – C) cm⁻¹. E uma banda em 837 cm⁻¹ referente a um anel aromático 1,4-dissubstituído. Esses dados estão de acordo com os relatados da literatura, citados previamente.

Figura 51 – Espectro de infravermelho (FTIR) para a molécula de hexaidroquinolina HQOH2



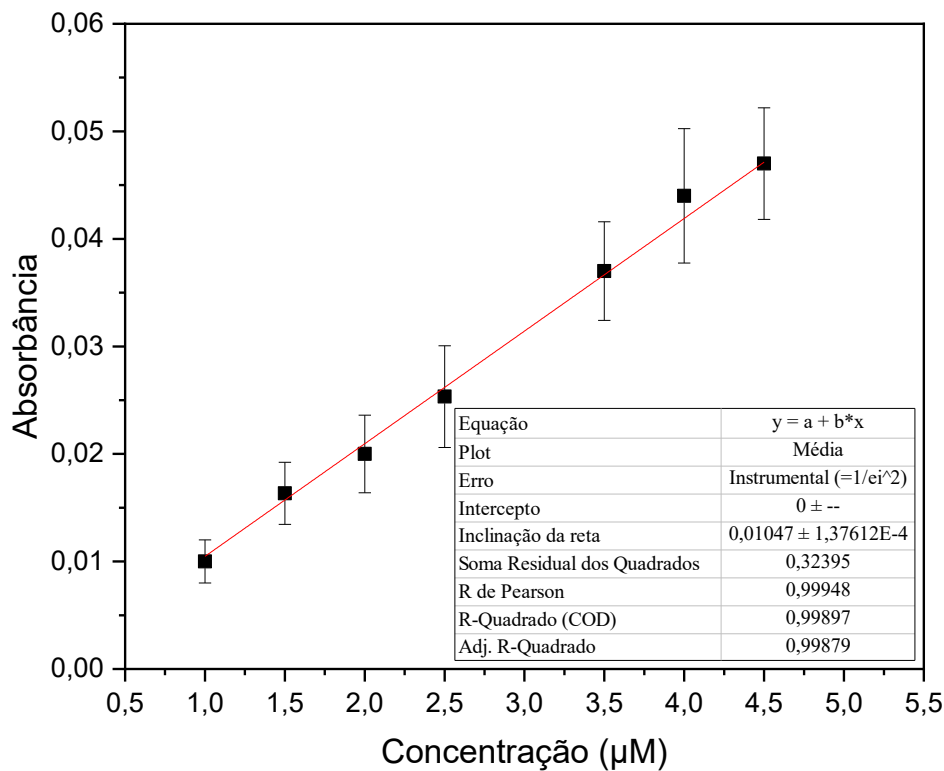
Fonte: Do autor (2023).

5.2 Determinação de parâmetros para preparação dos complexos de inclusão entre a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) e diferentes ciclodextrinas (CDs)

5.2.1 Determinação da absorvidade molar da molécula de hexaidroquinolina (HQ1)

Como cada material absorve radiações em diferentes comprimentos de onda é possível identificar informações valiosas por meio da espectroscopia de ultravioleta visível. Por isso realizou-se uma análise das propriedades óticas da molécula de hexaidroquinolina (HQ1) por meio da varredura dos valores de absorbância da solução da HQ1 na concentração de 4,5 μM e observou-se o aparecimento de duas bandas uma com o comprimento de onda (λ) de 374 nm e a outra de 242 nm e absorções de 0,032 e 0,064, respectivamente. Atribuiu-se o comprimento de onda máximo ($\lambda_{\text{máx}}$) àquele que apresentou o maior valor de absorbância. Posteriormente, construiu-se uma curva analítica (Figura 52), variando-se os valores de concentração da molécula entre 1 μM e 4,5 μM e relacionando com os valores médios da absorbância em cada concentração.

Figura 52 – Curva analítica para a molécula de hexaidroquinolina HQ1



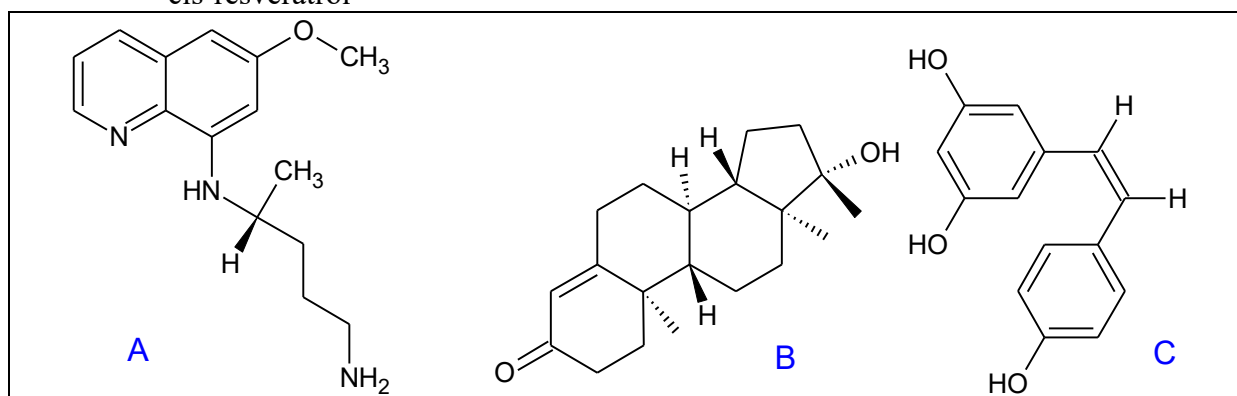
Fonte: Do autor (2023).

O valor determinado pela inclinação da reta, ou seja, o termo b , encontrado na curva analítica, identifica a quantidade de luz que um mol de substância consegue absorver, esse valor é chamado de absorvidade molar e é representado pela letra ϵ (épsilon). A molécula de HQ1 apresentou um $\epsilon = 10470 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, esse valor é considerado relativamente alto, se

comparado com os valores encontrados na literatura, o que significa que a molécula consegue absorver uma elevada quantidade de luz na região do ultravioleta-visível.

Existem alguns estudos semelhantes, como no trabalho de Torres (2014) que encontrou o valor de $21650 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ para a molécula de primaquina (Figura 53 A) variando a concentração entre $5 \text{ } \mu\text{M}$ e $25 \text{ } \mu\text{M}$. Carvalho (2014), realizou o estudo do hormônio masculinizante $17\text{-}\alpha\text{-metiltestosterona}$ (Figura 53 B) e descobriu a absorvidade molar de $12590 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Trela e Waterhouse (1996) analisaram a molécula de *cis-resveratrol* (Figura 53 C) na faixa de $5,26$ a $52,76 \text{ } \mu\text{M}$ e obtiveram um valor de $12600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Figura 53 - Estruturas moleculares da (A) Primaquina, (B) $17\text{-}\alpha\text{-metiltestosterona}$, (C) *cis-resveratrol*



Fonte: Do autor (2023).

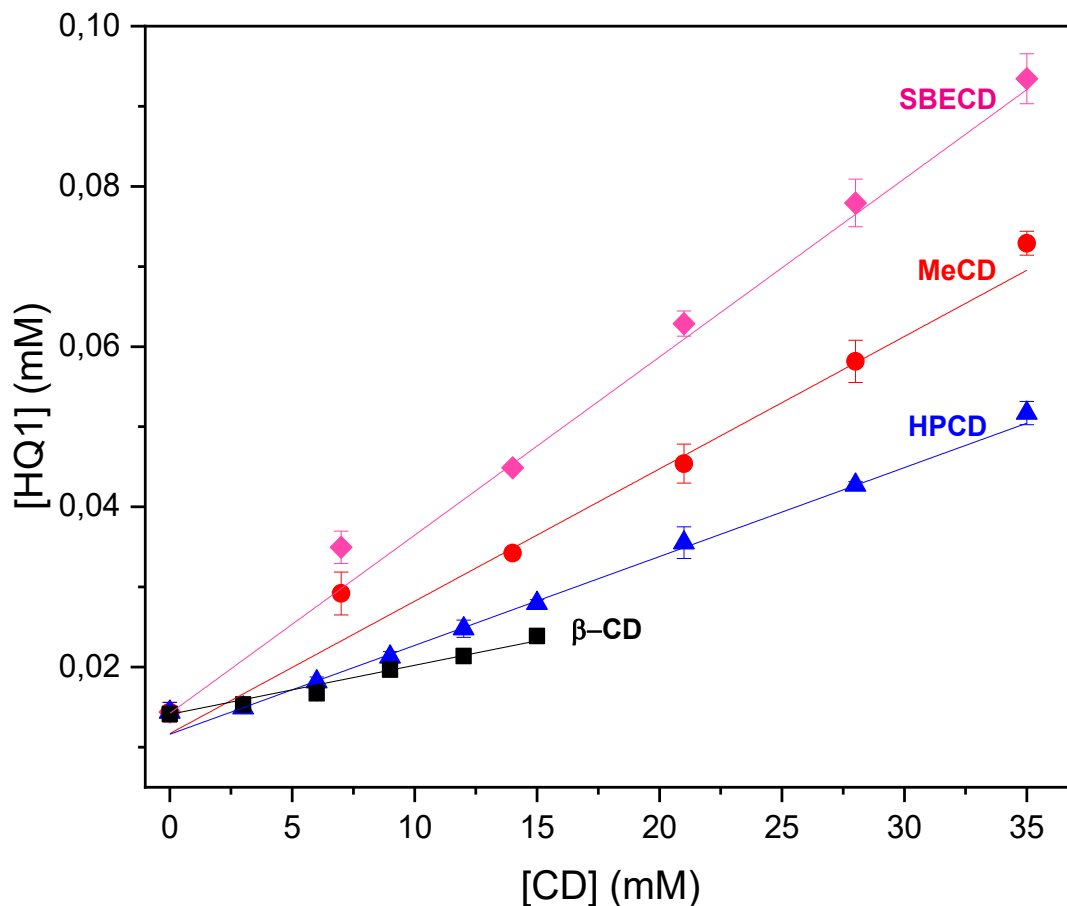
A primaquina apresentou um valor maior de absorvidade molar, isso pode ter relação com a sua estrutura, visto que esta possui três átomos de nitrogênio e um átomo de oxigênio em seu esqueleto. Já as outras moléculas exibiram um ϵ análogo ao obtido para a HQ1, isto pode estar relacionado a semelhança dessas três moléculas, ambas possuem uma quantidade maior de átomos de oxigênio em suas fórmulas moleculares, cerca de três, e no caso da HQ1 apenas um átomo de nitrogênio. Com isso, pode-se afirmar que os dados encontrados na literatura corroboram para a comprovação do valor encontrado para a absorvidade molar da HQ1.

5.2.2 Perfis de isotermas de solubilidade e cálculos da constante de associação (K_a) e energia livre de Gibbs padrão (ΔG°) para a molécula de hexaidroquinolina

(HQ1) na presença de diferentes ciclodextrinas (β -CD, sulfobutiléter- β -CD, hidroxipropil- β -CD e metil- β -CD)

Os experimentos de isotermas de solubilidade permitem avaliar a solubilidade da molécula hospede (HQ1), mediante ao aumento da concentração da molécula hospedeira (β -CD, SBECD, HPCD ou MeCD). Foi possível identificar com a análise dos dados na Figura 54, que houve um crescimento na concentração de HQ1 em água ultrapura na presença de todas as ciclodextrinas testadas.

Figura 54 – Gráficos das isotermas de solubilidade para a molécula de hexaidroquinolina HQ1 na presença de diferentes ciclodextrinas e em crescentes concentrações

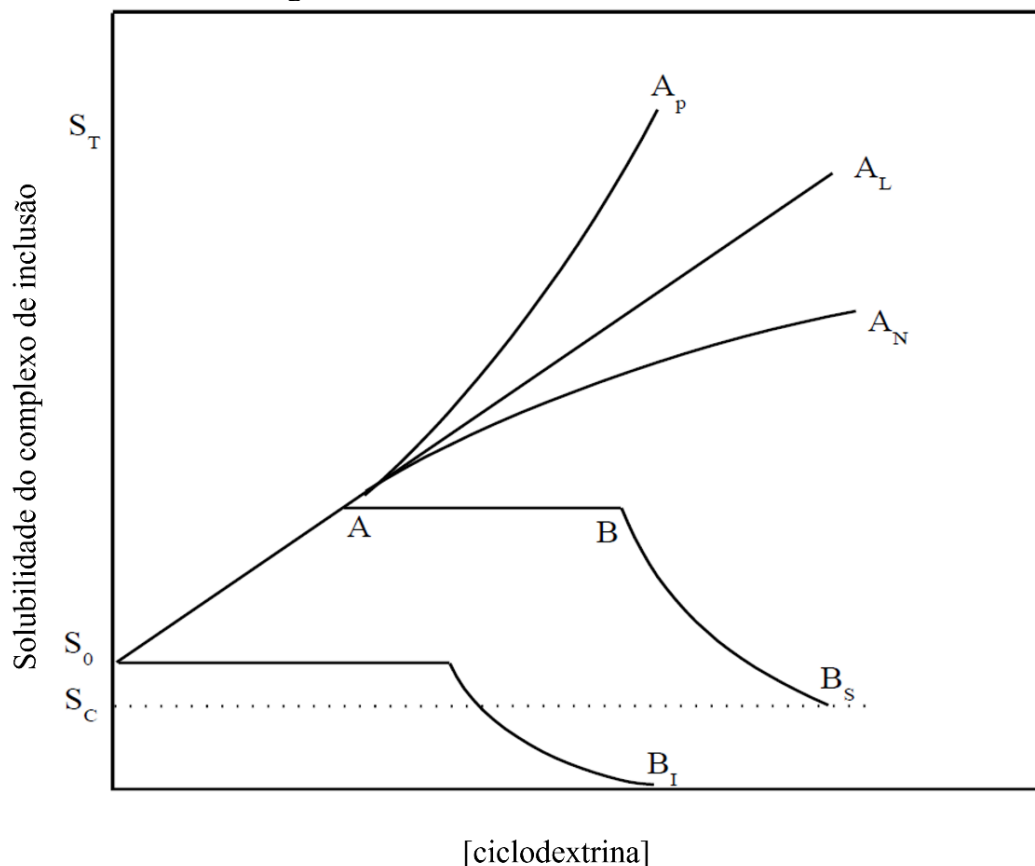


Fonte: Do autor (2023).

Segundo a classificação de Higuchi e Connors (1965), os perfis de isotermas de solubilidade são definidos pelo tipo de complexo de inclusão formado, sendo caracterizados pelo aumento ou diminuição da solubilidade do sistema na presença da ciclodextrina.

Na Figura 55 tem-se os diferentes tipos de gráficos formados a partir da correlação entre a solubilidade do composto e a concentração de CD. Um gráfico de isoterma do tipo B_I é formado quando se tem um complexo de inclusão insolúvel, B_S representa um complexo que possui uma solubilidade limitada, já os tipos A_P, A_L e A_N são considerados complexos muito solúveis, onde o limite de solubilidade é determinado pela solubilidade da CD. Outros termos como: S_t que é o valor da concentração de soluto dissolvido, ou seja (livre + complexado), S₀ representa a solubilidade do soluto livre, sem a presença de CD e S_C que é o valor da solubilidade limite do complexo de baixa solubilidade.

Figura 55 – Perfis de isotermas de solubilidade



Fonte: Higuchi & Connors (1965, adaptado por Carvalho et al., 2014 b, p. 35).

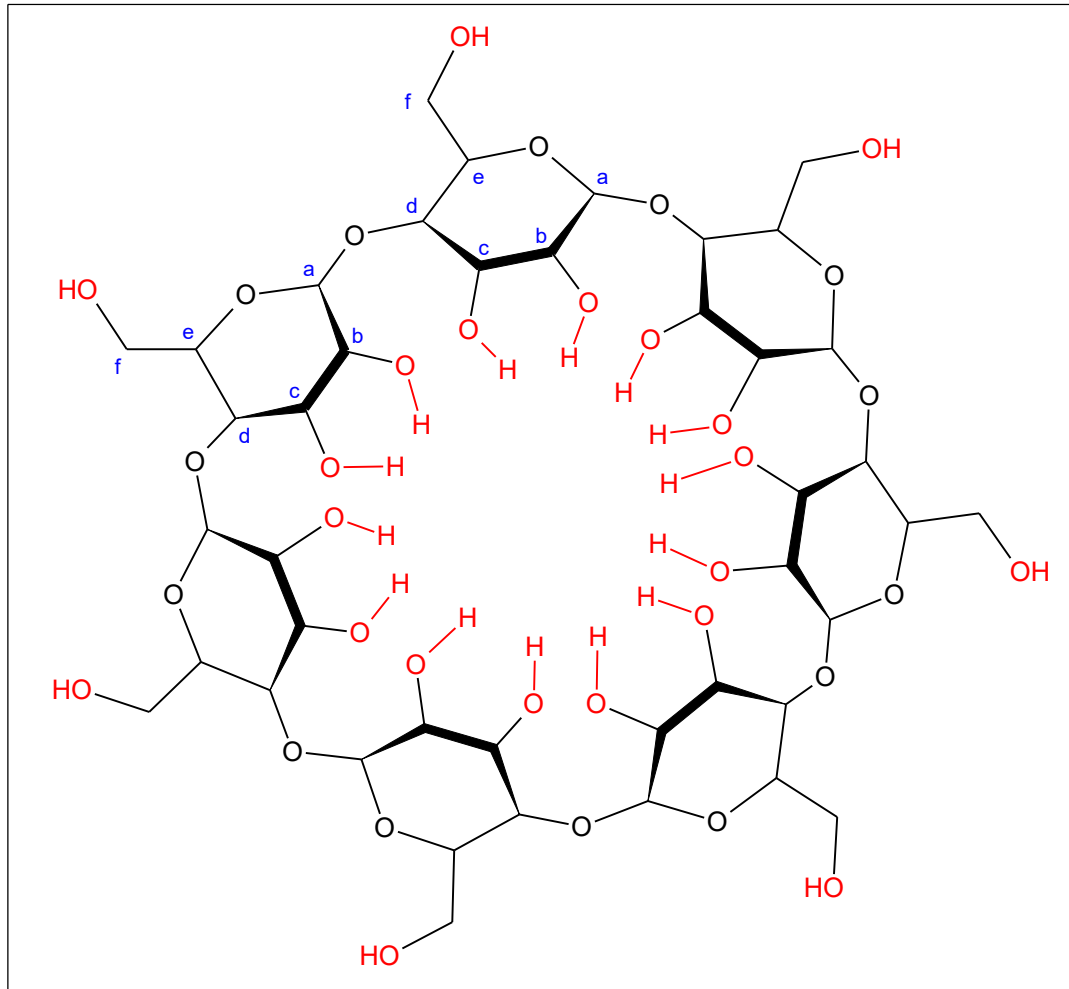
O perfil de todos os diagramas lineares encontrados nesse experimento pode ser considerado do tipo A_L, ou seja, são complexos muito solúveis, em que o limite de solubilidade é determinado pela ciclodextrina, isto é, o aumento linear da solubilidade é

proporcional ao aumento da concentração da CD adicionada, ou seja, a estequiometria 1:1 é a mais favorável.

Os resultados mostraram que a sulfobutiléter- β -CD (SBECD) foi a ciclodextrina que proporcionou um maior deslocamento de equilíbrio, alcançando um valor de 9,3 μ M de concentração de hexaidroquinolina em água ultrapura, 6,5 vezes maior do que a solubilidade da HQ1 pura (1,4 μ M) , seguido da metil- β -CD (MeCD) de 5,1 vezes (7,3 μ M), já a hidroxipropil- β -CD (HPCD) conseguiu alcançar um valor 3,6 vezes (5,2 μ M) maior e a β -CD 1,7 vezes (2,4 μ M).

A β -CD (Figura 56) apesar de possuir o tamanho adequado para a formação dos complexos de inclusão, dentre as CDs a β -CD é a que apresenta a menor solubilidade em água, principalmente por formar ligações de hidrogênio intramoleculares entre as hidroxilas do C_b e C_c formando o denominado cinturão secundário completo, o que torna a sua estrutura muito rígida e diminui a sua capacidade de fazer ligações de hidrogênio intermoleculares com moléculas de água presentes no meio (SAOKHAN et al., 2018). Por isso, nesse caso se torna inviável a utilização da β -CD para a formação dos complexos de inclusão.

Figura 56 – Representação estrutural da molécula de β -ciclodextrina

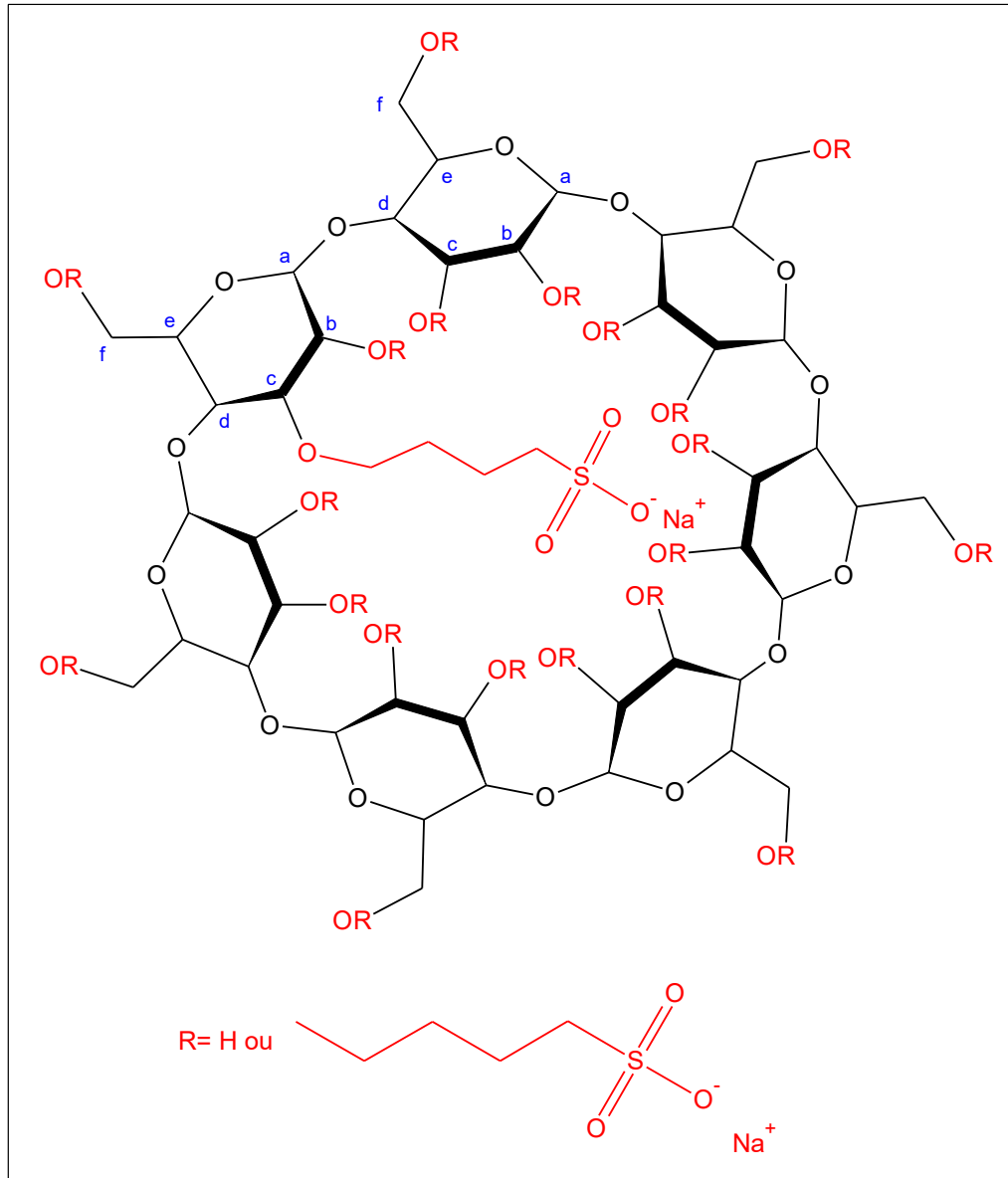


Fonte: Do autor (2023).

A substituição de quaisquer grupos hidroxila, mesmo por grupos lipofílicos, ajudam no aumento da solubilidade da β -CD. Pois a ligação desses substituintes quebra o cinturão secundário de ligações de hidrogênio intramoleculares dentro da ciclodextrina nativa, ampliando a sua habilidade de interagir com as moléculas de água circundantes (WENZ, 2012).

A presença de cadeias aniônicas na sulfobutiléter- β -CD (Figura 57) fornece repulsão eletrostática, o que conseqüentemente aumenta o tamanho da cavidade central hidrofóbica da ciclodextrina, proporcionando a intensificação de sua potencialidade solubilizante (SAOKHAN et al., 2018). A carga negativa na SBECD pode estar favorecendo as interações entre a molécula hóspede e a hospedeira e assim proporcionar a esse complexo o melhor valor de solubilidade em conformidade com os dados encontrados.

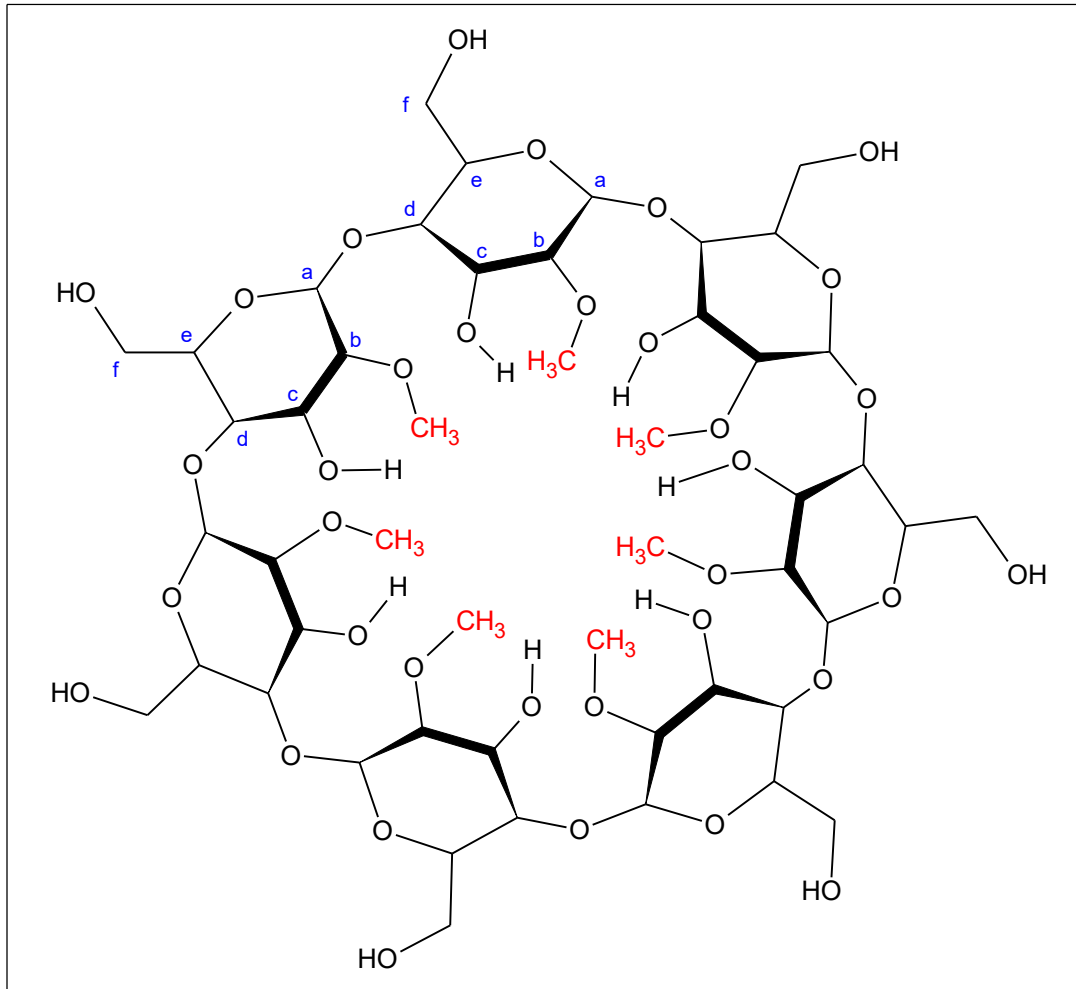
Figura 57 – Representação estrutural da molécula de sulfobutiléter- β -ciclodextrina (SBECD)



Fonte: Do autor (2023).

A substituição de grupos hidroxila por grupos metila faz com que a cavidade interna da metil-β-ciclodextrina (MeCD) (Figura 58) tenha menos impedimento estérico e se torne mais hidrofóbica melhorando assim a sua habilidade de encapsulamento e adquirindo um maior valor de solubilidade em água (DUARTE et al., 2015). A existência do grupo metil, além de favorecer o encapsulamento da HQ1 pelo aumento das forças intermoleculares, possibilita que uma maior quantidade de moléculas de água consiga se aproximar do complexo de inclusão, aumentando assim a sua solubilidade.

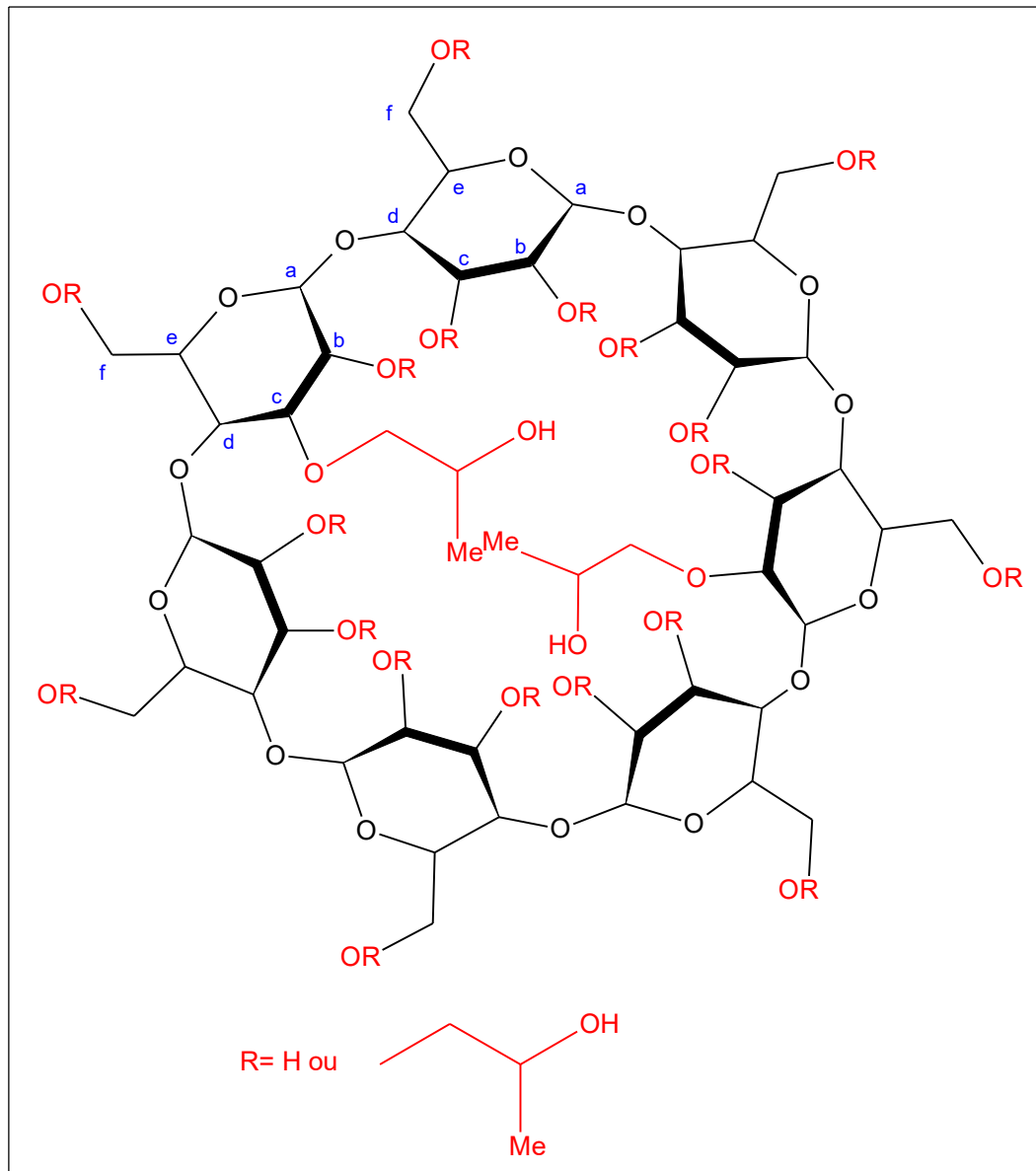
Figura 58 – Representação estrutural da molécula de metil-β-ciclodextrina (MeCD)



Fonte: Do autor (2023).

A hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPCD) (Figura 59) não se provou tão eficiente, aparentemente pelo impedimento estérico, o grupo hidroxipropil apesar de aumentar a solubilidade devido a redução das ligações de hidrogênio intramoleculares da ciclodextrina nativa proporcionando um aumento da hidrofobicidade e assim também da afinidade da molécula de HQ1 por essa CD, por ser um grupo volumoso pode atrapalhar a entrada da hexaidroquinolina em sua cavidade, diminuindo assim a sua eficiência como complexante.

Figura 59 – Representação estrutural da molécula de hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPCD)



Fonte: Do autor (2023).

As interações entre a β -CD e a HQ1 se mostraram fracas e a solubilidade desse complexo de inclusão mostrou ser a menor, isso porque a solubilidade das ciclodextrinas modificadas é muito maior do que das CDs nativas.

Vários trabalhos podem ser encontrados na literatura em que resultados parecidos foram obtidos, como Carvalho (2014) que conseguiu aumentar em 6 vezes a solubilidade do hormônio 17α -metiltestosterona na presença da β -CD e em solução a 10% de etanol, o gráfico das isotermas tinha o formato B_S , o que representa a formação de um complexo de inclusão de solubilidade limitada, sendo que com o aumento da concentração de ciclodextrina ocasiona a precipitação da solução. Torres et al. (2018) perceberam que a solubilidade da benzocaína aumentou em um fator de três linearmente com o aumento da concentração de β -CD.

Com o estudo dos diagramas de solubilidade de fase e a utilização da equação 2 foi possível determinar o valor da constante de associação (K_a) para cada ciclodextrina testada. O K_a é uma constante de equilíbrio que indica o grau de afinidade da molécula hóspede com a molécula hospedeira na presença de água, ou seja, determina se a molécula estará mais associada (inclusa no interior da CD) ou dissociada (livre em solução). Os valores de K_a encontrados para a molécula de HQ1 na presença de diferentes CDs foram: $43,5 \text{ M}^{-1}$, $94,9 \text{ M}^{-1}$, $141,4 \text{ M}^{-1}$ e $156,5 \text{ M}^{-1}$, para β -CD, HPCD, MeCD e SBECD respectivamente. Portanto, a ordem crescente de K_a entre as ciclodextrinas é β -CD < HPCD < MeCD < SBECD.

Para os valores da constante de associação menores do que 100 sugere-se uma fraca afinidade do fármaco com a ciclodextrina, já valores mais elevados indicam uma forte atração entre o fármaco e a CD. No entanto, se esse valor for maior do que $10\,000 \text{ M}^{-1}$, é possível que reduza significativamente a biodisponibilidade do fármaco (LYRA et al., 2010; MILLER; CARRIER; AHMED, 2007). Ou seja, se a molécula estiver interagindo fortemente com a ciclodextrina, esta pode preferir interagir com a CD do que ser liberada no organismo ou no sistema em que se encontra, o que conseqüentemente prejudicará a sua biodisponibilidade. Por outro lado, se a molécula fizer interações muito fracas com a ciclodextrina, esta pode não ser influenciada significativamente para melhorar a solubilidade do sistema, uma vez que, grande parte da molécula não interagirá com a CD, o que diminuirá a sua biodisponibilidade.

Os valores encontrados neste trabalho indicam um equilíbrio entre a formação do complexo de inclusão e a liberação da molécula para a solução, o que é esperado para esse experimento. Outros trabalhos apresentaram valores parecidos a constante de associação, Pinto et al. (2021) testaram a solubilidade da molécula de hexaidroquinolina (HQ2) que também foi sintetizada nesse trabalho, na presença da β -CD e acharam o valor de $170,3 \text{ M}^{-1}$, considerado adequado para o aumento da solubilidade de moléculas hidrofóbicas. Carvalho e Pinto (2012) fizeram a imobilização da ciclodextrina na superfície da sílica e produziram complexos de inclusão de atrazina com a β -CD ancorada e com isso, a solubilidade do sistema aumentou 3,4 vezes e o K_a encontrado foi de $130,7 \text{ M}^{-1}$. Aytac e Uyar (2016) complexaram a molécula de α -tocoferol (vitamina E) com β -CD e encontrou um valor de $102,0 \text{ M}^{-1}$.

Ainda a partir dos experimentos de isotermas de solubilidade foi possível avaliar a predisposição da molécula de hexaidroquinolina (HQ1) em exercer interação com as ciclodextrinas, os valores de energia livre de Gibbs padrão (ΔG°) foram calculados para a HQ1 na presença das CDs (β -CD, HPCD, MeCD e SBECD) em concentrações crescentes, a partir da equação 3, apresentada anteriormente.

Todos os valores encontrados são negativos e diminuem com o aumento das concentrações das ciclodextrinas, conforme a Tabela 2, o que sugere que a formação dos complexos de inclusão acontece de forma espontânea e é beneficiada pelo aumento da concentração da molécula carreadora (CD). Em outros trabalhos também foram relatados valores negativos para ΔG° e a sua redução devido ao aumento da concentração da CD. Como no caso de Yadav et al. (2009) que complexaram a curcumina com diferentes CDs (β -CD, γ -CD, MeCD e HPCD) e Pinto et al. (2020) que complexaram um análogo de curcumina com β -CD. Os valores encontrados contribuíram para a escolha das ciclodextrinas (SBECD e MeCD) para a produção dos complexos de inclusão com a HQ1.

Tabela 2 – Variação da energia livre de Gibbs padrão para a molécula de hexaidroquinolina HQ1 na presença de diferentes ciclodextrinas e em crescentes concentrações

[CD] mM	ΔG° (KJ mol ⁻¹)			
	SBECD	MeCD	HPCD	β -CD
3	nd	nd	-0,669	-0,325
6	nd	nd	-1,204	-0,614
7	-1,958	-1,821	nd	nd
9	nd	nd	-1,643	-0,874
12	nd	nd	-2,024	-1,111
14	-3,071	-2,890	nd	nd
15	nd	nd	-2,356	-1,328
21	-3,852	-3,649	-2,915	nd
28	-4,454	-4,177	-3,446	nd
35	-4,942	-4,843	-3,887	nd

nd: não determinado devido à ausência de dados.

Fonte: Do autor (2023).

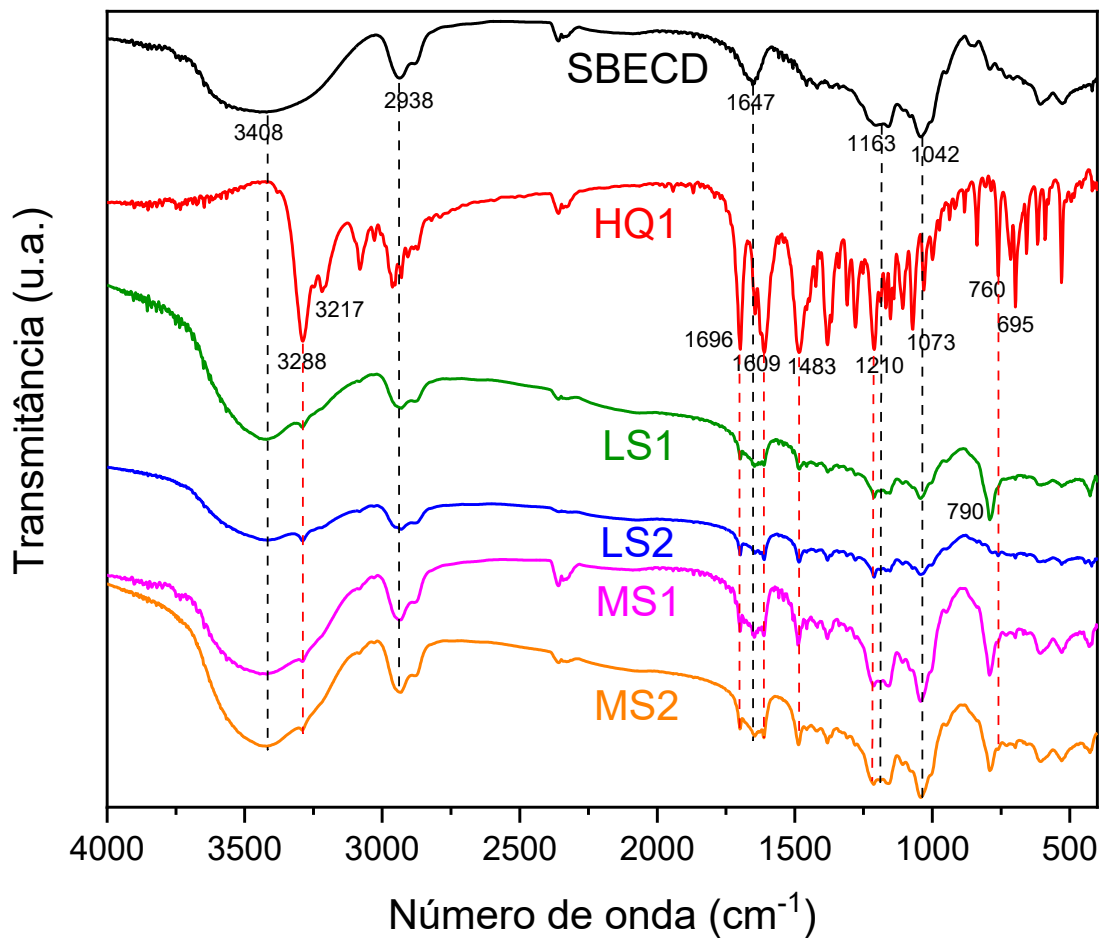
5.3 Caracterização estrutural dos complexos de inclusão entre a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) e duas diferentes ciclodextrinas (sulfobutiléter- β -CD e metil- β -CD)

5.3.1 Espectros de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) para as substâncias puras (HQ1, SBECD e MeCD), complexos de inclusão (LS1, LS2, LM1 e LM2) e misturas físicas (MS1, MS2, MM1 e MM2)

Uma ferramenta muito útil para a comprovação da formação de complexos de inclusão é espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), que permite avaliar a interação entre moléculas hóspedes e hospedeiras por meio das mudanças nas intensidades e posição das bandas comparando os espectros das moléculas livres com as

complexadas (CARVALHO; PINTO, 2012). Para isso, foram analisados os espectros de FTIR das amostras puras (HQ1, SBECD e MeCD), complexos de inclusão nas razões molares 1:1 e 1:2 e para a SBECD e MeCD, respectivamente (LS1, LS2, LM1 e LM2) e misturas físicas nas mesmas condições dos CIs (MS1, MS2, MM1 e MM2) que são mostradas nas Figuras 60 e 61.

Figura 60 – Espectros de infravermelho (FTIR) das substâncias puras (SBECD e HQ1), complexos de inclusão (LS1 e LS2) e misturas físicas (MS1 e MS2)



Fonte: Do autor (2023).

No espectro de infravermelho da sulfobutiléter- β -ciclodextrina são encontradas bandas características da ciclodextrina modificada, uma banda larga na região de $3696 - 3046 \text{ cm}^{-1}$ que representa as vibrações de estiramento da ligação O – H, um duplete em 2938 cm^{-1} referente ao alongamento da ligação C – H, uma banda em 1647 cm^{-1} que se refere a curvatura H – O – H de moléculas de água ligadas à ciclodextrina e duas bandas uma em 1163 cm^{-1} e a outra em 1042 cm^{-1} relacionadas às vibrações de alongamento C – H e O = S = O, respectivamente. As bandas encontradas estão de acordo com a literatura (CHAUDHARI et

al., 2022; CUTRIGNELLI et al., 2014; DEVASARI et al., 2015; KULKARNI; BELGAMWAR, 2017; REN et al., 2014).

Para o espectro de infravermelho da molécula de hexaidroquinolina (HQ1) destacam-se as seguintes bandas: 3288, 3217 (NH), 3079, 3027 (CH aromático), 2960, 2927, 2907 (CH alifático), 1696 (CO), 1609 (CO₂Et), 1483 (C = C aromática), 1210 e 1073 (C – O – C), 760 e 695 cm⁻¹ (anel benzênico monossobstituído), de acordo com o que já foi citado anteriormente nesse trabalho.

Tanto para os espectros dos complexos de inclusão (LS1 e LS2) quanto para os espectros das misturas físicas (MS1 e MS2), percebe-se uma sobreposição dos perfis dos gráficos das substâncias puras, sendo mais evidente as bandas que se referem a ciclodextrina (SBECD) e em menor intensidade as relacionadas à molécula hóspede.

Para os complexos de inclusão entre a molécula de HQ1 e a SBECD nas razões molares 1:1 (LS1) e 1:2 (LS2) têm-se bandas com intensidades bem menores do que as que se referem as moléculas puras. Isso, porque a massa de hexaidroquinolina na amostra pura é maior do que nos complexos de inclusão e misturas físicas, por isso os gráficos são mais intensos para as substâncias puras. Observa-se em particular que a banda que se refere às vibrações de estiramento da ligação O – H (3696 – 3046 cm⁻¹), se alargaram (3722 – 3020 cm⁻¹, para LS1) sendo mais evidente para a LS2 (3726 – 3036 cm⁻¹) que diminuiu consideravelmente a sua intensidade, confirmando a quebra de algumas das ligações de hidrogênio existentes para a geração de novas interações intermoleculares, evidenciando assim, a formação dos complexos de inclusão (KULKARNI; BELGAMWAR, 2017). Esse alargamento da banda também pode ser justificado pelo acoplamento dessa banda com a banda referente ao estiramento da ligação N – H (3288 cm⁻¹), que permaneceu no mesmo valor, porém, com menor intensidade para os dois complexos.

Verifica-se também nesses espectros a ausência de algumas bandas relacionadas a HQ1, 3079, 3027 (CH aromático), 2960, 2927, 2907 (CH alifático) cm⁻¹, que corroboram para os resultados discutidos. Para a banda em 2938 cm⁻¹ (C – H) da SBECD observa-se um pequeno deslocamento 2934 cm⁻¹ para LS1 e 2932 cm⁻¹ para LS2, houve também uma diminuição de quase a metade na intensidade dessas bandas, sendo maior para LS2. A banda da SBECD em 1647 cm⁻¹ acoplou com as bandas em 1696 e 1609 cm⁻¹ da HQ1, e em ambos os gráficos, estão com formatos diferentes, nos quais se tem uma banda mais larga e de menor intensidade se comparada a SBECD pura, sendo mais evidente para LS2, para as bandas referentes as vibrações das ligações da HQ1 também houve uma diminuição na intensidade, sendo mais visível em LS1, as mudanças encontradas nessas bandas corroboram para

evidenciar a substituição das moléculas de água que estavam ligadas a ciclodextrina por interações com os grupos carbonílicos da molécula de HQ1.

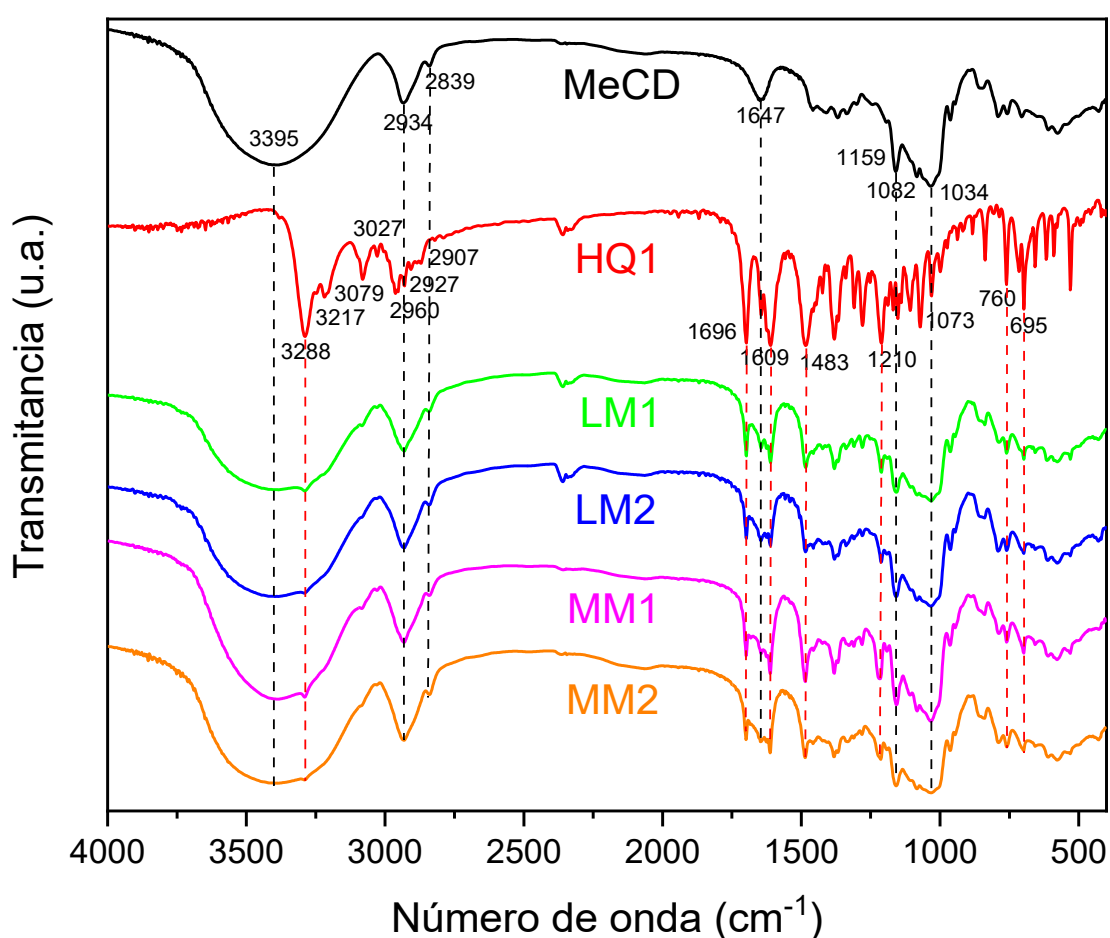
A banda em 1483 cm^{-1} , referente ao anel aromático, reduziu significativamente de intensidade em ambos os gráficos dos complexos de inclusão entre a HQ1 e a SBECD, sendo que no gráfico da LS2 é visto com mais facilidade, o que demonstra a existência de interações com essa parte da molécula, conforme foi encontrado anteriormente. As bandas em 1210 e 1163 cm^{-1} se acoplaram e reduziram a intensidade, sendo a maior diferença para LS1, onde quase não dá para notar a primeira banda, essas variações validam a interação entre o grupo C – O – C do éster da HQ1 e as ligações C – H da SBECD. As bandas em 1073 cm^{-1} da HQ1 e 1042 cm^{-1} da SBECD se sobrepuseram e reduziram de intensidade, a primeira desapareceu de ambos os gráficos e a segunda diminuiu consideravelmente principalmente em LS2, isso comprova que houve interações entre o grupo sulfobutiléter e a parte da HQ1 que contém o éster. As duas últimas bandas que são referentes ao anel monossustituído da hexaidroquinolina se acoplaram para LS1 e deslocaram para 790 cm^{-1} , já para a LS2 as bandas apareceram discretamente, fatos que evidenciam a interação do anel aromático com a ciclodextrina.

Para as misturas físicas entre a molécula de HQ1 e a SBECD nas razões molares 1:1 (MS1) e 1:2 (MS2) não se observa alterações significativas de intensidade e posição das bandas se comparadas as bandas encontradas nos gráficos das substâncias puras (HQ1 e SBECD). Já para os complexos de inclusão (LS1 e LS2) produzidos pelo método de liofilização ressalta-se a presença de modificações um pouco maiores, o que indica que esse processo pode ter sido mais eficiente para a formação dos complexos de inclusão.

Em 3408 cm^{-1} observa-se um pequeno deslocamento tanto para MS1 quanto para MS2, isso devido a sobreposição com a banda referente a NH (3288 cm^{-1}), ausência de 3217 , 3079 , 3027 , 2960 , 2927 , 2907 cm^{-1} , banda semelhante em 2938 cm^{-1} , as bandas em 1647 , 1696 e 1609 cm^{-1} acoplaram e diminuíram as suas intensidades, em 1483 cm^{-1} observa-se uma banda de menor intensidade, 1210 e 1163 se acoplaram mantiveram a mesma intensidade, mas alargaram, a banda em 1073 se acoplou com 1042 resultando no desaparecimento da primeira e aumento da segunda, sendo mais evidente em MS2, as bandas em 760 e 695 cm^{-1} se acoplaram e deslocaram para 790 cm^{-1} formando uma banda única maior e mais larga, sendo mais explícito em MS1. A grande semelhança dos gráficos referentes as misturas físicas com o gráfico da SBECD sugerem que não houve muitas interações entre a molécula hóspede e a hospedeira por meio da mistura física, as interações existentes parecem não ser suficientes para a formação do complexo de inclusão.

Os espectros de infravermelho para as substâncias puras: metil- β -ciclodextrina (MeCD), HQ1, complexos de inclusão entre a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) e a ciclodextrina (MeCD) nas razões molares 1:1 (LM1) e 1:2 (LM2) e das misturas físicas nas mesmas proporções dos complexos de inclusão: MM1 e MM2 são mostrados na Figura 61.

Figura 61 – Espectros de infravermelho (FTIR) das substâncias puras (MeCD e HQ1) complexos de inclusão (LM1 e LM2) e misturas físicas (MM1 e MM2)



Fonte: Do autor (2023).

A MeCD já foi estudada anteriormente por outros pesquisadores (AL-HEIBSHY et al., 2020; CHAO et al., 2014; SANTOS et al., 2017; SIVA et al., 2020; YANG et al., 2019) e foram identificadas algumas bandas características dessa ciclodextrina modificada: uma banda larga na região de 3705 – 3028 cm⁻¹ que caracteriza as vibrações de alongamento da ligação O – H, na região alifática vê-se a presença de duas bandas uma em 2934 cm⁻¹ que se refere alongamento da ligação C – H e a outra em 2839 cm⁻¹ referente ao alongamento do grupo

metóxi (O – CH₃), em 1647 cm⁻¹ uma banda é encontrada e se refere a flexão H – O – H de moléculas de água cristalizadas, em 1159, 1082 e 1034 cm⁻¹ estão três bandas relacionadas a vibrações de alongamento C – O, compatíveis com ligações em éter e hidroxila, essas bandas estão de acordo com as referências citadas.

Para os gráficos dos complexos de inclusão (LM1 e LM2) e misturas físicas (MM1 e MM2) destaca-se que o formato dos espectros equivale a sobreposição dos gráficos das moléculas em sua forma pura (MeCD e HQ1), tendo equivalência maior com a ciclodextrina, sendo que as bandas relacionadas a HQ1 podem aparecer muito discretamente ou simplesmente não aparecer. Para os complexos de inclusão (CIs) têm-se bandas com intensidades menores, algumas delas deslocadas de posição, como no caso da banda referente às vibrações de estiramento da ligação O – H (3711 – 3026 cm⁻¹, LM1) e (3736 – 3032 cm⁻¹, LM2), essa banda também se tornou mais larga e diminuiu a sua intensidade com relação a metil-β-ciclodextrina pura, sendo mais evidente em LM1, o que confirma a quebra das ligações de hidrogênio e o encapsulamento da HQ1 por meio de novas interações intermoleculares. O alargamento da banda é devido a sua sobreposição com as bandas que se referem ao estiramento da ligação N – H (3288 cm⁻¹) que diminuiu a sua intensidade sendo mais evidente em LM1.

Verificou-se ainda nesses espectros a ausência de algumas bandas: 3217, 2960, 2927, 2907 cm⁻¹, que provam a interação da MeCD com os grupos metílicos da HQ1. As bandas em 3079 e 3027 cm⁻¹ relativas ao estiramento da ligação C – H do anel aromático quase não podem ser visualizadas nos espectros, certificando as interações encontradas anteriormente. As bandas em 2934 e 2839 cm⁻¹ relacionadas ao alongamento da ligação C – H e do grupo metóxi O – CH₃ da MeCD ficaram sobrepostas e sofreram um deslocamento para LM1 e LM2 (2930 e 2841 cm⁻¹), porém, possuem mesmo formato e intensidade da metil-β-CD pura, sendo que a LM2 é um pouco mais intensa, as mudanças confirmam o rompimento de algumas interações intermoleculares e surgimento de novas interações. A banda em 1647 cm⁻¹ da MeCD acoplou com as bandas em 1696 e 1609 cm⁻¹ da HQ1, em ambos os gráficos, sendo mais alargada e mais intensa, para as bandas referentes as vibrações das ligações da HQ1, e menos intensa para a banda da MeCD, principalmente em LM1. Essas variações referem-se as moléculas de água que deixaram a ciclodextrina para dar espaço para a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) interagir com os seus grupos cetona (CO) e éster (CO₂Et).

A banda em 1483 cm⁻¹ se modificou e reduziu a intensidade, sendo menor em LM2, comprovando as correlações com o anel aromático da molécula de HQ1. As bandas da HQ1 em 1210 e 1073 cm⁻¹ se sobrepuseram com as bandas 1159, 1082 e 1034 cm⁻¹ da metil-β-

ciclodextrina, observa-se que houve uma redução da intensidade da primeira banda, sendo maior para LM2, ausência da segunda, alargamento e deslocamento para 1157 cm^{-1} , diminuição de intensidade e alargamento da quarta sendo maior para LM1, e diminuição de intensidade da última, essas sobreposições confirmam a interação entre o grupo C – O – C da HQ1 e C – O da MeCD. As bandas em 760 e 695 cm^{-1} aparecem com uma menor intensidade em ambos os gráficos para os complexos de inclusão entre a molécula de HQ1 e a metil- β -CD, no entanto, o formato de ambas é diferente das que aparecem no espectro de infravermelho da HQ1 pura, essas modificações asseguram a interação da MeCD com o anel benzênico. Com a análise dos dados encontrados percebe-se que a formação do complexo de inclusão ocorreu, isso porque existiram mudanças significativas nos gráficos para os complexos de inclusão.

Para as misturas físicas entre a molécula de HQ1 e a metil- β -CD nas razões molares 1:1 (MM1) e 1:2 (MM2) são encontradas algumas mudanças de intensidade e posição das bandas, porém não são tão significativas. Observa-se um pequeno deslocamento tanto para MM1 (3387 cm^{-1}) quanto para MM2 (3381 cm^{-1}) bandas que se referem ao alongamento da ligação OH, esse deslocamento se deve à sobreposição com as bandas relativas ao estiramento da ligação NH (3288 cm^{-1}), as bandas em 3217 , 2960 , 2927 , 2907 e 1073 cm^{-1} não aparecem nos gráficos, 3079 e 3027 cm^{-1} tiveram uma redução significativa de intensidade, as bandas em 2934 e 2839 cm^{-1} se deslocaram para 2930 e 2835 cm^{-1} para MM1 e 2931 e 2837 cm^{-1} para MM2, com o mesmo formato das bandas referentes as substâncias puras, porém, com maior intensidade, destacando a MM2.

As bandas em 1696 e 1609 cm^{-1} diminuíram as suas intensidades sendo menor para MM2, a banda em 1647 cm^{-1} ficou mais larga e intensa, em 1483 cm^{-1} observa-se uma banda de menor intensidade, destacando a MM2 que se deslocou para 1487 cm^{-1} , a banda em 1210 cm^{-1} reduziu pela metade e deslocou para 1215 e 1213 cm^{-1} para MM1 e MM2, a banda em 1159 cm^{-1} deslocou para 1157 e 1155 cm^{-1} com um aumento na intensidade, a banda em 1082 cm^{-1} manteve a mesma intensidade para MM1 e ficou menor que a MeCD pura para MM2, a banda em 1034 cm^{-1} deslocou para 1030 e 1032 cm^{-1} com menor intensidade para MM2, as bandas em 760 e 695 cm^{-1} apresentaram intensidade bem menores do que para a HQ1 pura, sendo mais evidente para MM2. Conforme os dados expostos é possível perceber que a MeCD e a HQ1 interagem uma com a outra, tanto por meio da mistura física, quanto pela formação do complexo de inclusão por liofilização. No entanto, maiores modificações são observadas nos gráficos para os complexos de inclusão, comprovando a sua formação por meio do método de liofilização.

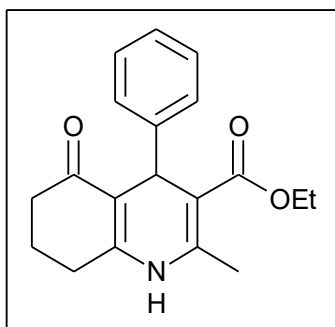
Com os espectros de infravermelho é provável identificar que há interações entre a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) e as ciclodextrinas (sulfoβ-tuliléter-β-CD e metil-β-CD), tanto por meio das misturas físicas (MS1, MS2, MM1 e MM2) quanto por meio dos complexos de inclusão (LS1, LS2, LM1 e LM2), sendo mais significativas as interações para os CIs devido as maiores modificações encontradas nos gráficos. No entanto, é importante que sejam realizados outros tipos de análises para que a caracterização fique mais completa.

5.3.2 Curvas de transições térmicas por calorimetria diferencial exploratória (DSC) para as substâncias puras (HQ1, SBECD e MeCD), complexos de inclusão (LS1, LS2, LM1 e LM2) e misturas físicas (MS1, MS2, MM1 e MM2)

Por meio da calorimetria diferencial exploratória (DSC) foi possível obter as curvas de transições térmicas apresentadas nas Figuras 63 e 64, em que se pode observar sinais correspondentes a eventos endotérmicos e exotérmicos que representam as substâncias isoladas (HQ1, SBECD e MeCD), complexos de inclusão entre a hexaidroquinolina (HQ1) e cada ciclodextrina (SBECD e MeCD) nas razões molares 1:1 e 1:2 (LS1, LS2, LM1 e LM2) e misturas físicas entre a HQ1 e cada CD (SBECD e MeCD) também nas razões molares 1:1 e 1:2 (MS1, MS2, MM1 e MM2).

Para a curva de transição térmica da molécula de HQ1 (Figuras 63 e 64) tem-se um sinal endotérmico em formato agudo na temperatura de 222,51 °C que equivale ao seu ponto de fusão com um $\Delta H = 110,83 \text{ J g}^{-1}$. Esse valor está de acordo com a literatura, Pinto et al. (2021) encontraram para a molécula de hexaidroquinolina (HQ2), Figura 62 um sinal estreito referente ao ponto de fusão da molécula na temperatura de 262,31 °C.

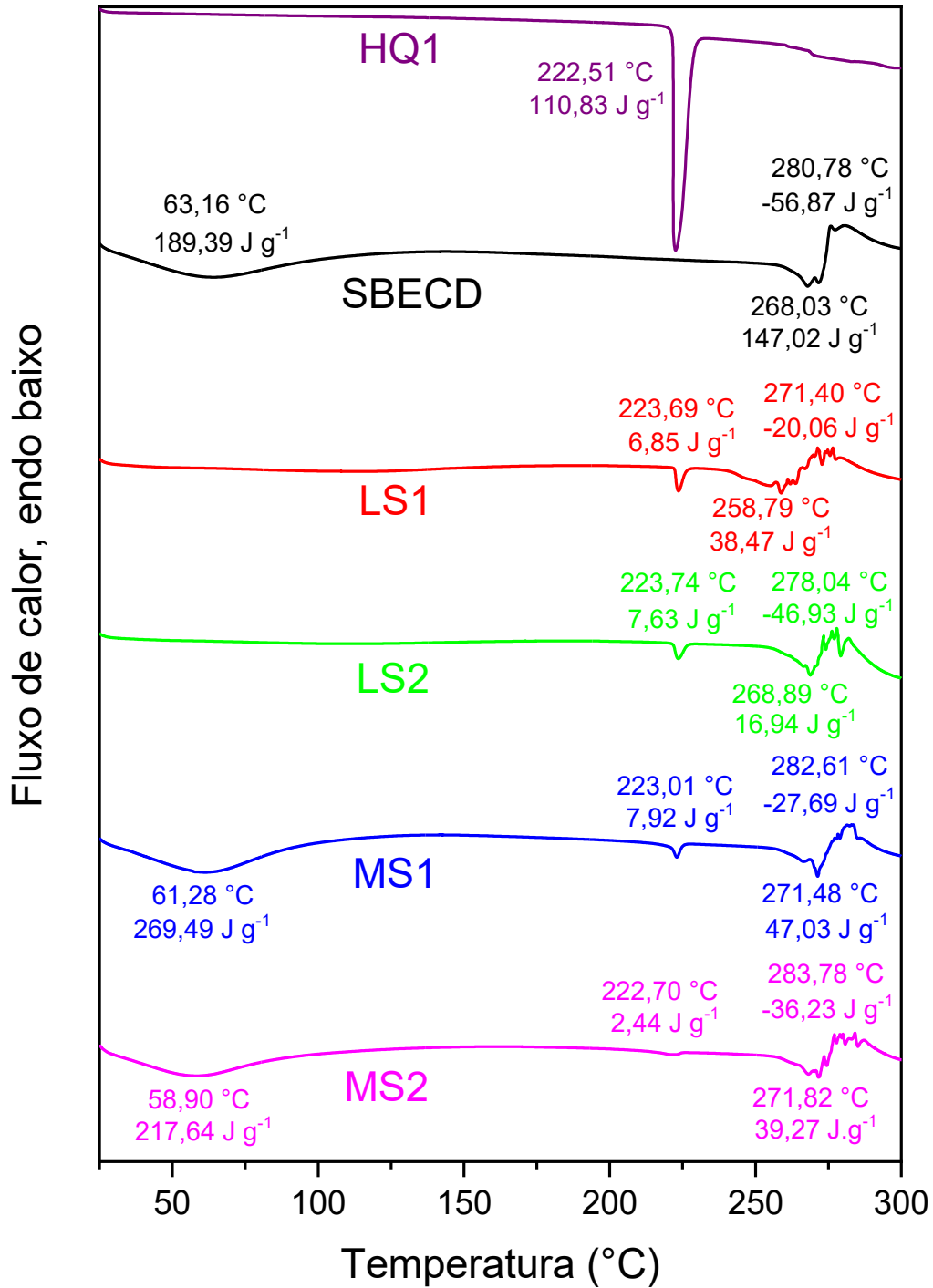
Figura 62 – Estrutura molecular da molécula de hexaidroquinolina (HQ2)



Fonte: Do autor (2023).

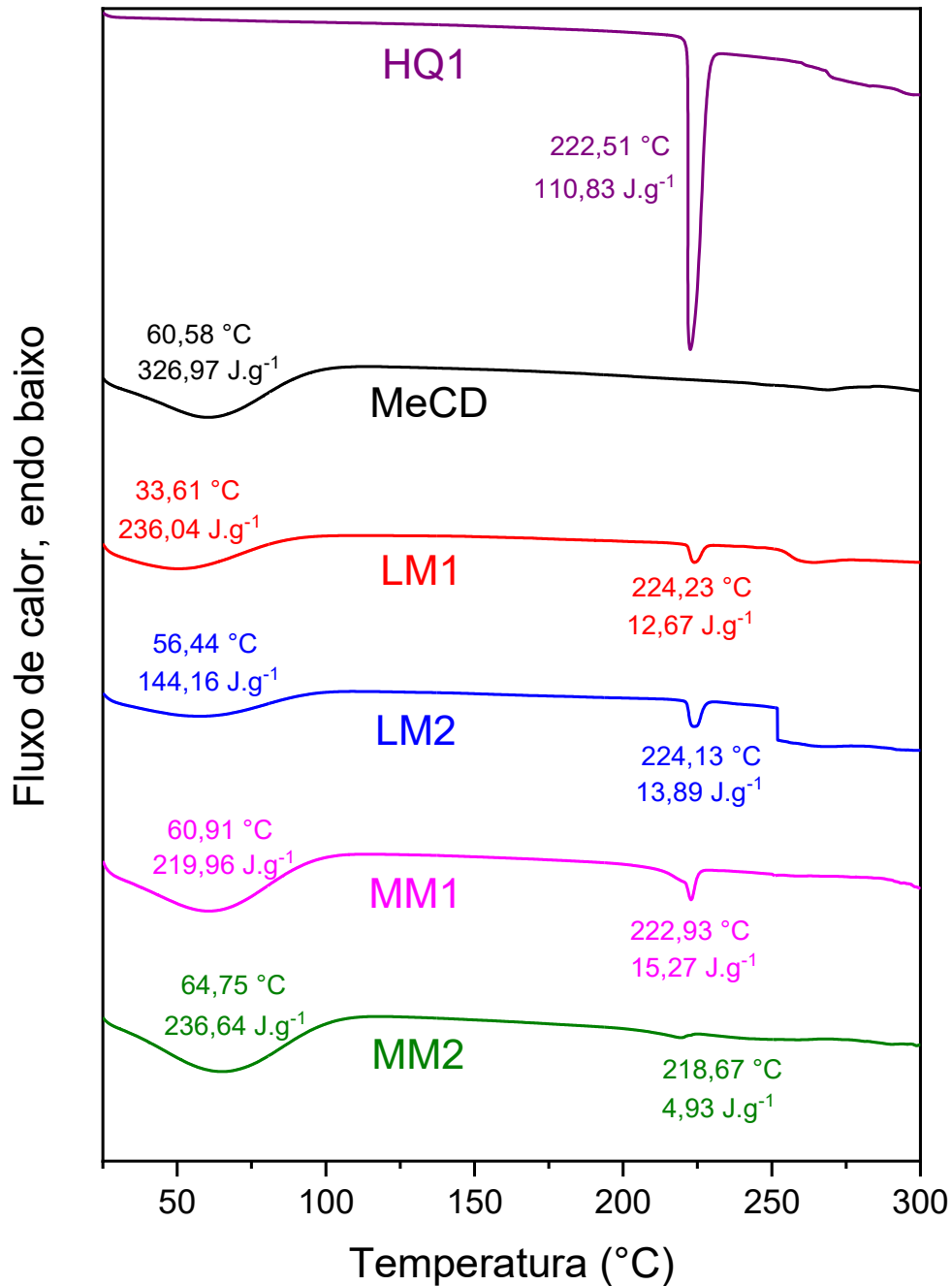
Ressalta-se a presença de um sinal na mesma faixa de temperatura em todos os gráficos dos complexos de inclusão (LS1, LS2, LM1 e LM2) e misturas físicas (MS1, MS2, MM1 e MM2) das Figuras 63 e 64, LS1 em 223,69 °C e $\Delta H = 6,85 \text{ J g}^{-1}$, LS2 em 223,74 °C e $\Delta H = 7,63 \text{ J g}^{-1}$, MS1 em 223,01 °C e $\Delta H = 7,92 \text{ J g}^{-1}$, MS2 em 222,70 °C e $\Delta H = 2,44 \text{ J g}^{-1}$, LM1 em 224,23 °C e $\Delta H = 12,67 \text{ J g}^{-1}$, LM2 em 224,13 °C e $\Delta H = 13,89 \text{ J g}^{-1}$, MM1 em 222,93 °C e $\Delta H = 15,27 \text{ J g}^{-1}$ e MM2 em 218,67 °C e $\Delta H = 4,93 \text{ J g}^{-1}$. Esses sinais apresentaram uma redução de intensidade e os valores de entalpia são bem menores para os complexos de inclusão e misturas físicas do que para a substância isolada, o que pode ser devido a quantidade de molécula de HQ1 ser menor devido a sua mistura com a ciclodextrina. A ausência de eventos relativos à perda de água na curva de DSC da HQ1 se devem a hidrofobicidade da molécula (CARVALHO, 2019).

Figura 63 –Perfis de transições térmicas por calorimetria diferencial exploratória (DSC) para a HQ1 e a SBECD, complexos de inclusão (LS1 e LS2) e misturas físicas (MS1 e MS2)



Fonte: Do autor (2023).

Figura 64 – Perfis de transições térmicas por calorimetria diferencial exploratória (DSC) para a HQ1 e a MeCD, complexos de inclusão (LM1 e LM2) e misturas físicas (MM1 e MM2)



Fonte: Do autor (2023).

Os sinais observados em 63,16 °C ($\Delta H = 189,39 \text{ J g}^{-1}$) e 60,58 °C ($\Delta H = 326,97 \text{ J g}^{-1}$) para SBECD (Figura 63) e MeCD (Figura 64), respectivamente, referem-se a perda de moléculas de água fracamente ligadas ou absorvidas na cavidade das ciclodextrinas, o

deslocamento ou desaparecimento desses sinais evidenciam a formação dos complexos de inclusão (CARVALHO et al. 2021). Para Mahmoud et al. (2011) a curva de transição térmica da SBECD apresentou um sinal amplo em 67 °C que os autores descrevem também como a liberação de água adsorvida. Chaudhari et al. (2022) acharam dois sinais amplos um em 69,05 °C e o outro em 121,97 °C, referentes a desidratação da SBECD. Vieira et al. (2011) também encontraram o mesmo formato de sinal para a MeCD em uma região de 40 a 130 °C.

Nos perfis de transições térmicas dos complexos de inclusão entre a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) e a sulfobutiléter- β -ciclodextrina nas razões molares 1:1 (LS1) e 1:2 (LS2) (Figura 63) observa-se a supressão do sinal referente à desidratação da SBECD o que indica que pode ter ocorrido a eliminação de moléculas de água presentes na cavidade da ciclodextrina para a inclusão das moléculas de HQ1, evidenciando a formação do complexo de inclusão. No caso das misturas físicas, MS1 e MS2 apresentaram sinais em 61,28 °C ($\Delta H = 269,49 \text{ J g}^{-1}$) e 58,90 °C ($\Delta H = 217,64 \text{ J g}^{-1}$), nessa ordem, mostrando que por meio das misturas físicas pode ter ocorrido pouca interação entre a HQ1 e a SBECD, corroborando para os resultados encontrados por meio dos espectros de infravermelho.

Para os complexos de inclusão entre a molécula de HQ1 e a metil- β -ciclodextrina nas razões molares 1:1 (LM1) e 1:2 (LM2) (Figura 64) foram encontrados sinais endotérmicos largos em 33,61 °C ($\Delta H = 236,04 \text{ J g}^{-1}$) e 56,44 °C ($\Delta H = 144,16 \text{ J g}^{-1}$), respectivamente, uma diminuição na temperatura de fusão demonstram a presença de um composto mais hidrofóbico no meio. O que faz com que as moléculas de água que sobraram na cavidade da MeCD sofram repulsão e suas interações ficam enfraquecidas, diminuindo assim a temperatura de fusão da ciclodextrina (CARVALHO, 2018). Para as misturas físicas, MM1 e MM2 as temperaturas de dessorção de água foram 60,91 °C ($\Delta H = 219,96 \text{ J g}^{-1}$) e 64,75 °C ($\Delta H = 236,64 \text{ J g}^{-1}$), nessa ordem, demonstrando que pode ter ocorrido uma leve interação entre a hexaidroquinolina e a metil-beta-ciclodextrina, conforme foi visto nos espectros de infravermelho.

Sinais característicos à decomposição da SBECD (Figura 63) podem ser observados nas temperaturas de 268,03 e 280,78 °C, sendo um deles endotérmico ($\Delta H = 147,02 \text{ J g}^{-1}$) e o outro exotérmico ($\Delta H = -56,87 \text{ J g}^{-1}$). Mahmoud et al. (2011) encontraram um sinal endotérmico em 212 °C e um sinal exotérmico em 258 °C referentes a degradação da amostra. Wang et al. (2022), obtiveram um resultado semelhante, dois sinais endotérmicos (100 e 274 °C) e dois sinais exotérmicos (376 e 450 °C) para a sulfobutiléter- β -CD.

Para os complexos de inclusão e misturas físicas entre a molécula de HQ1 e SBECD (LS1, LS2 e MS1 e MS2) também foram encontrados sinais nessa região. O complexo de

inclusão entre a HQ1 e SBECD na razão molar 1:1 (LS1) mostrou uma diminuição nos valores de temperatura dos sinais encontrados 258,79 ($\Delta H = 38,47 \text{ J g}^{-1}$) e 271,40 °C ($\Delta H = -20,06 \text{ J g}^{-1}$) o que condiz com os resultados encontrados anteriormente. No entanto, para o CI na razão molar 1:2 (LS2) e para as misturas físicas (MS1 e MS2) não houve redução nas temperaturas de degradação conforme pode ser visto, 268,89 °C ($\Delta H = 16,94 \text{ J g}^{-1}$) e 278,04 °C ($\Delta H = -46,93 \text{ J g}^{-1}$) para LS2, 271,48 °C ($\Delta H = 47,03 \text{ J g}^{-1}$) e 282,61 °C ($\Delta H = -27,69 \text{ J g}^{-1}$) para MS1, e 271,82 ($\Delta H = 39,27 \text{ J g}^{-1}$) e 283,78 °C ($\Delta H = -36,23 \text{ J g}^{-1}$) para MS2.

Os perfis de transições térmicas mostraram pouca similaridade entre os perfis térmicos dos complexos de inclusão e das amostras puras o que indica a possível ocorrência da formação do CI entre a hexaidroquinolina (HQ1) e as ciclodextrinas testadas (SBECD e MeCD), conforme foi encontrado nos espectros de infravermelho (FTIR). Maiores semelhanças ocorreram entre as curvas de transições térmicas das misturas físicas e substâncias puras, o que sugere a existência de pouca interação entre a molécula hóspede e as hospedeiras por meio desse método. Agora, as curvas de transições térmicas para os complexos de inclusão mostraram alterações significativas para todos os perfis térmicos apresentados, o que colabora para a confirmação da formação dos complexos de inclusão por meio do método de liofilização.

5.3.3 Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) para os complexos de inclusão entre a HQ1 e cada CD (SBECD e MeCD)

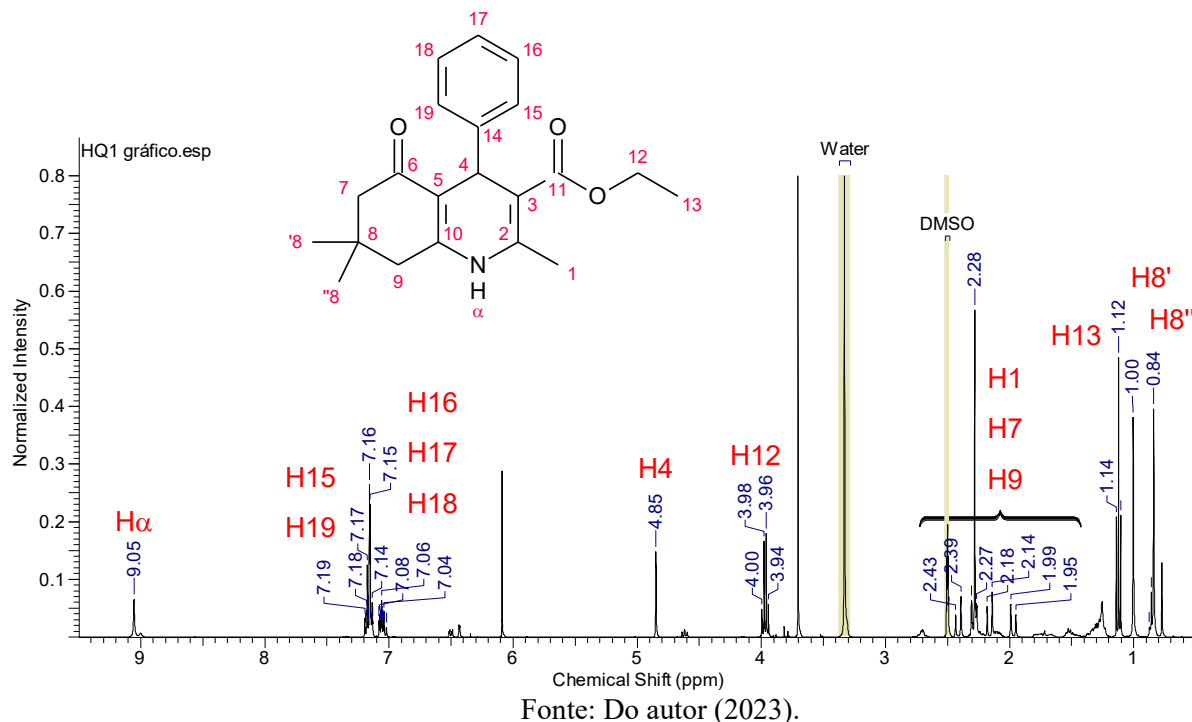
A caracterização por ressonância magnética nuclear é uma técnica de grande eficácia para a análise do ambiente químico e as alterações que se dão devido a formação de complexos de inclusão entre moléculas hóspedes e hospedeiras. Interações físico-químicas podem ser identificadas por meio da análise da variação entre os deslocamentos químicos das moléculas antes e depois da formação do complexo de inclusão (CHAUDHARI et al., 2022). Normalmente, os hidrogênios da parte interna da cavidade das CDs passam por um efeito de proteção quando alguma substância é incluída na cavidade interna, já o ambiente externo costuma se manter inalterado (KUMAR et al., 2021).

Espectros de RMN de prótons foram obtidos para as substâncias em suas formas puras (HQ1, SBECD e MeCD) e complexos de inclusão por meio do método de liofilização (LS1, LS2, LM1 e LM2). Nas Figuras 65, 66 encontram-se os espectros das moléculas puras HQ1 e SBECD. E os espectros de RMN ^1H para os complexos de inclusão entre a molécula de

hexaidroquinolina (HQ1) e a sulfobutiléter- β -ciclodextrina (SBECD) nas razões molares 1:1 (LS1) e 1:2 (LS2) encontram-se na Figura 67.

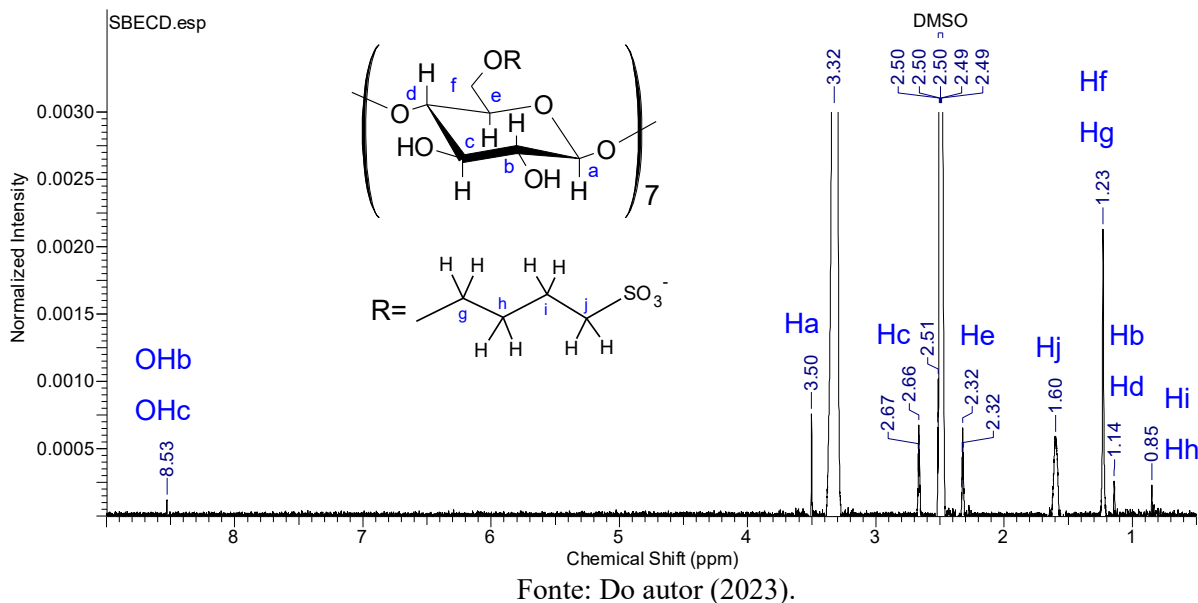
Para a análise de RMN ^1H da molécula de HQ1 (Figura 65), foram identificados sinais característicos da classe das hexaidroquinolinas. Dois multipletos foram identificados na região de olefínicos e aromáticos, δ_{H} 7,12 – 7,21 ppm integrando para quatro átomos de hidrogênio (H15, H16, H18, H19, 4H, *m*) e o outro em δ_{H} 7,01 – 7,09 ppm para um átomo de hidrogênio (H17, 1H, *m*) indicando a presença de um anel aromático monossustituído. Detectou-se, a existência de singlete em 4,85 ppm (H4, 1H, *s*), que integra para um átomo de hidrogênio, referente ao deslocamento químico do hidrogênio conectado ao carbono 4 do sistema 1,4-di-hidropiridínico. Um quarteto em δ_{H} 3,97 ppm (H12, 2H, $^3J_{\text{H12-H13}} = 7,0$ Hz) e um triplete em δ_{H} 1,12 ppm (H13, 3H, $^3J_{\text{H13-H12}} = 7,0$ Hz) foram encontrados na região alifática e confirmam a presença de um grupo etila. Multipletos que integram para quatro átomos de hidrogênio são encontrados entre δ_{H} 1,93 e 2,45 ppm, confirmando a presença dos grupos metilenos nos carbonos 7 e 9. A presença das duas metilas ligadas ao anel conectado à esquerda do anel 1,4-DHP foram confirmadas pela existência de um singlete em δ_{H} 1,00 ppm (H8', 3H, *s*) e outro singlete em δ_{H} 0,83 ppm (H8'', 3H, *s*). Por fim foi detectado um singlete em δ_{H} 9,05 ppm (H α , 1H, *s*), referente ao hidrogênio conectado diretamente ao nitrogênio.

Figura 65 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) para a molécula de hexaidroquinolina HQ1 (DMSO- d_6)



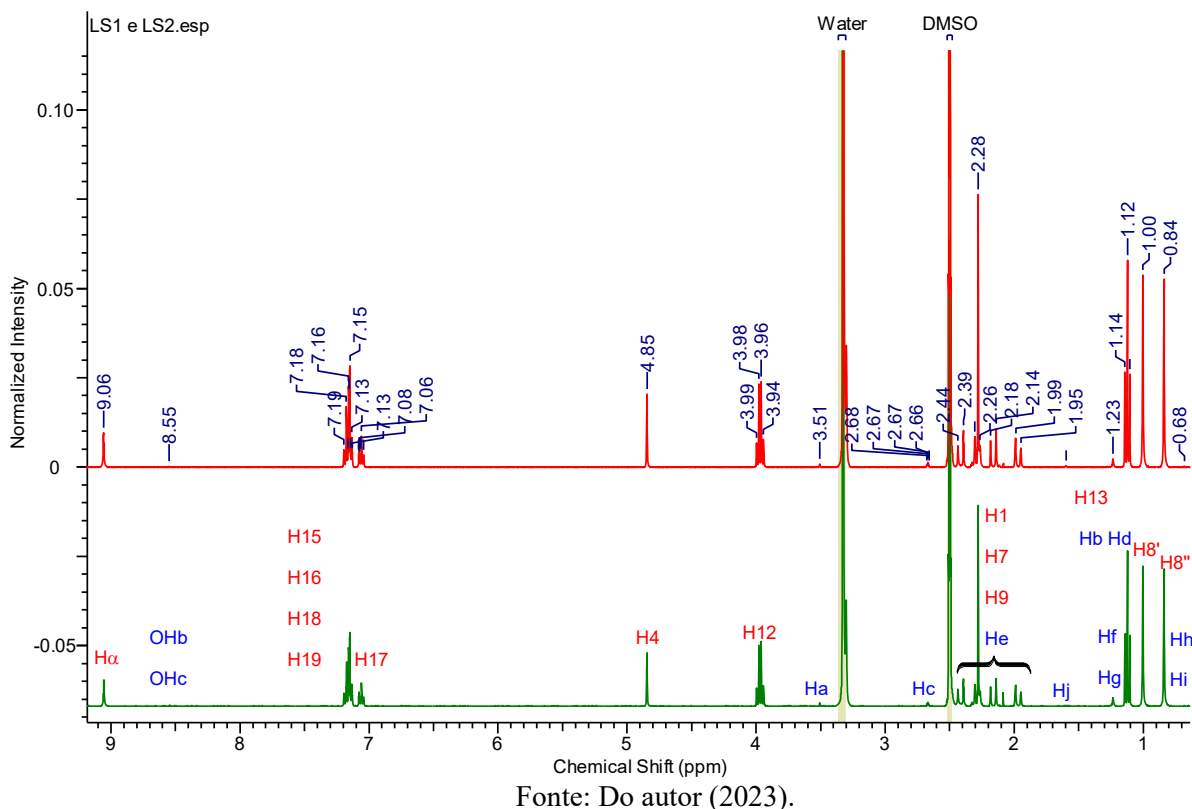
O espectro de RMN ^1H da SBECD (Figura 66) apresenta sinais característicos em δ_{H} 3,50 ppm (H_a , 1H, *s*), δ_{H} 1,14 ppm (H_b , H_d , 2H, *s*), δ_{H} 2,65 – 2,68 ppm (H_c , 1H, *m*), δ_{H} 2,31 – 2,33 ppm (H_e , 1H, *m*) referentes ao esqueleto de carboidrato, sinais em δ_{H} 1,23 ppm (H_f , H_g , 2H, *s*), δ_{H} 0,85 ppm (H_i , H_h , 2H, *s*) e δ_{H} 1,60 ppm (H_j , 1H, *s*) confirmam a presença da cadeia sulfobutiléter. Os hidrogênios das hidroxilas são confirmados pela presença de um singlete em δ_{H} 8,53 ppm (OH_b , OH_c , 2H, *s*). Esses resultados estão de acordo com trabalhos anteriores (JAIN et al., 2011; KUMAR et al., 2021; REN et al., 2014). Chaudhari et al. (2022) encontraram para a SBECD sinais na faixa de δ 3,5-4,1 ppm relativo aos monômeros de glicose, δ 2,9-3,2 ppm e δ 1,7-2,0 ppm referentes as cadeias de éter sulfobutilico e δ 5,3 e 5,33 ppm relacionados aos prótons anoméricos.

Figura 66 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) para a sulfobutiléter- β -ciclodextrina (SBECD) (DMSO- d_6)



Na Figura 67 são apresentados espectros de RMN ^1H dos complexos de inclusão entre a SBECD e a HQ1 nas razões molares 1:1 (LS1) e 1:2 (LS2), alterações nos deslocamentos químicos foram observados e são sinais característicos de que os prótons envolvidos nesse processo podem estar sendo influenciados por outros prótons que estão próximos a eles.

Figura 67 – Espectros de RMN de ^1H (400 MHz) para os complexos de inclusão entre a HQ1 e a SBECD, nas razões molares 1:1 (LS1) e 1:2 (LS2) ($\text{DMSO-}d_6$)

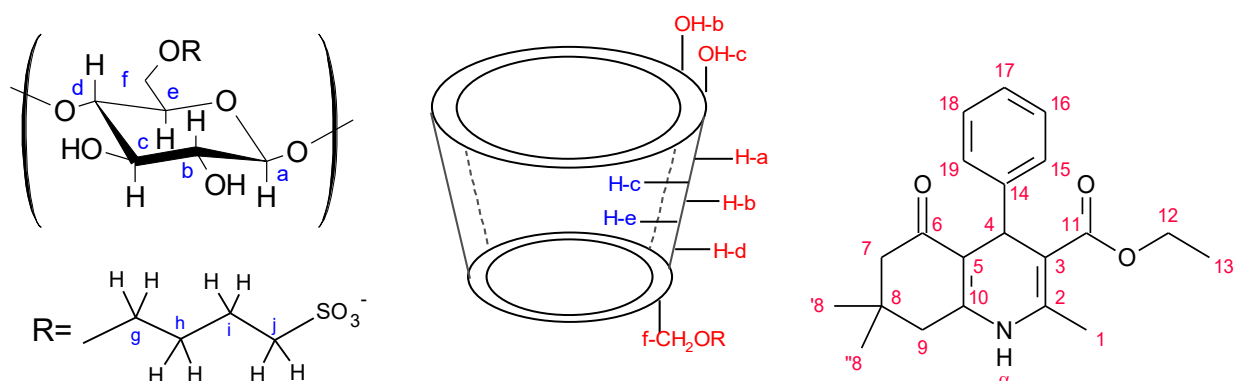


Os valores para os deslocamentos químicos e a sua variação após a formação dos complexos de inclusão entre HQ1 e a SBECD são apresentados na Tabela 3. Observa-se que para a HQ1 os prótons mais afetados foram H8'' e H17 para os dois complexos (LS1 e LS2), além de H α para LS1 e H4, H12, H15, H16, H18 e H19 para LS2.

Os resultados indicam que possivelmente é a parte esquerda da molécula de HQ1 que entra pela parte mais estreita da SBECD, em ambos os complexos devido à forte interação com He. Os dois complexos de inclusão (LS1 e LS2) apresentaram uma pequena variação nos valores de deslocamento químico para Hc, indicando que a molécula de HQ1 pode ter entrado mais profundamente na cavidade da sulfobutiléter- β -ciclodextrina.

Alterações nos deslocamentos químicos de Hh e Hi podem ser visualizados em ambos os complexos (LS1 e LS2), o que indica que há possibilidade da molécula de HQ1 ter entrado parcialmente na cavidade da SBECD, visto que, essas interações se referem ao grupo sulfobutiléter, localizado na parte exterior da ciclodextrina. Diferenças nos deslocamentos dos hidrogênios de Ha, Hb, Hd, OHb e OHc sugerem que pode haver interações da molécula de HQ1 com a parte externa da SBECD, nos dois complexos.

Tabela 3 - Variação dos deslocamentos químicos de prótons de RMN ^1H da SBECD e HQ1 em DMSO_d_6 antes e depois da complexação



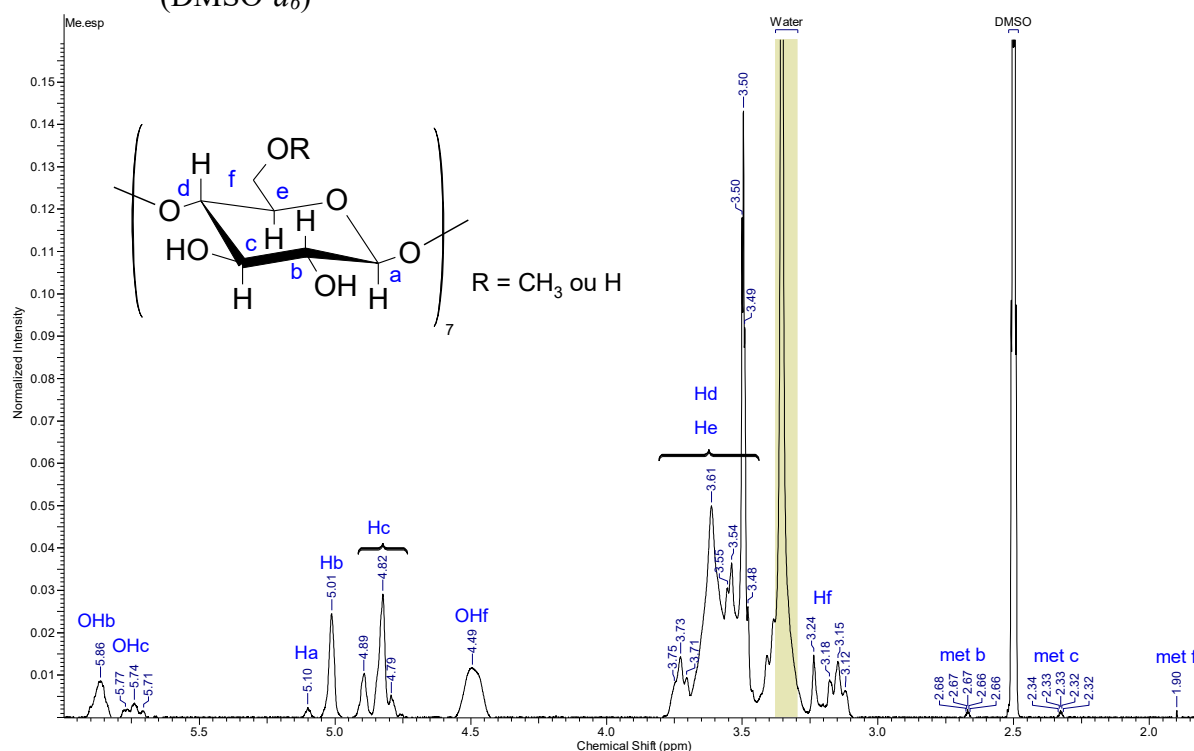
Atribuição	SBECD (ppm)	HQ1 (ppm)	LS1 (ppm)	LS2 (ppm)	$\Delta\delta_{LS1}(ppm)$	$\Delta\delta_{LS2}(ppm)$
Ha	3,50		3,51	3,51	-0,01	-0,01
Hb e Hd	1,14		1,12	1,12	0,02	0,02
Hc	2,65 – 2,68		2,65 – 2,69	2,67	-0,005	-0,005
He	2,31 – 2,33		1,92 – 2,46	1,93 – 2,45	0,13	0,13
Hf e Hg	1,23		1,23	1,23	0,00	0,00
OHb e OHc	8,53		8,55	8,55	-0,02	-0,02
Hh e Hi	0,85		0,68	0,68	0,17	0,17
Hj	1,60		1,60	nd	0,00	-
H1, H7 e H9		1,93 – 2,45	1,92 – 2,46	1,93 – 2,45	0,00	0,00
H4		4,85	4,85	4,84	0,00	0,01
H8'		1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
H8''		0,82 – 0,88	0,84	0,84	0,01	0,01
H12		3,97	3,97	3,94 – 3,99	0,00	0,005
H13		1,12	1,12	1,10 – 1,14	0,00	0,00
H15, H16, H18 e H19		7,12 – 7,21	7,12 – 7,21	7,13 – 7,19	0,00	0,005
H17		7,01 – 7,09	7,03 – 7,09	7,04 – 7,08	-0,01	-0,01
Hα		9,05	9,06	9,05	-0,01	0,00

nd: não determinado devido à sobreposição de sinais.

Fonte: Do autor (2023).

O espectro de RMN ^1H para a metil- β -ciclodextrina (MeCD) é apresentado na Figura 68 e contém sinais em δ_{H} 5,10 ppm (Ha, 1H, *s*), δ_{H} 5,01 ppm (Hb, 2H, *s*), δ_{H} 4,77 – 4,94 ppm (Hc, 1H, *m*), δ_{H} 3,45 – 3,78 ppm (Hd, He, 2H, *m*), δ_{H} 3,10 – 3,26 ppm (Hf, 1H, *m*), relativos aos prótons do monômero de glicose, δ_{H} 2,67 ppm (metb, 3H, *dt*), δ_{H} 2,33 ppm (metc, 3H, *dt*) e δ_{H} 1,90 ppm (metf, 3H, *s*) está relacionado aos grupos metil em diferentes posições, δ_{H} 5,86 ppm (OHb, 1H, *s*), δ_{H} 5,74 ppm (OHc, 1H, *t*) e δ_{H} 4,49 ppm (OHf, 1H, *s*) confirmam os hidrogênios das hidroxilas. Os valores encontrados estão de acordo com pesquisas anteriores (CHAO et al., 2014; REN et al., 2016; SANTOS et al., 2017; YANG et al., 2019).

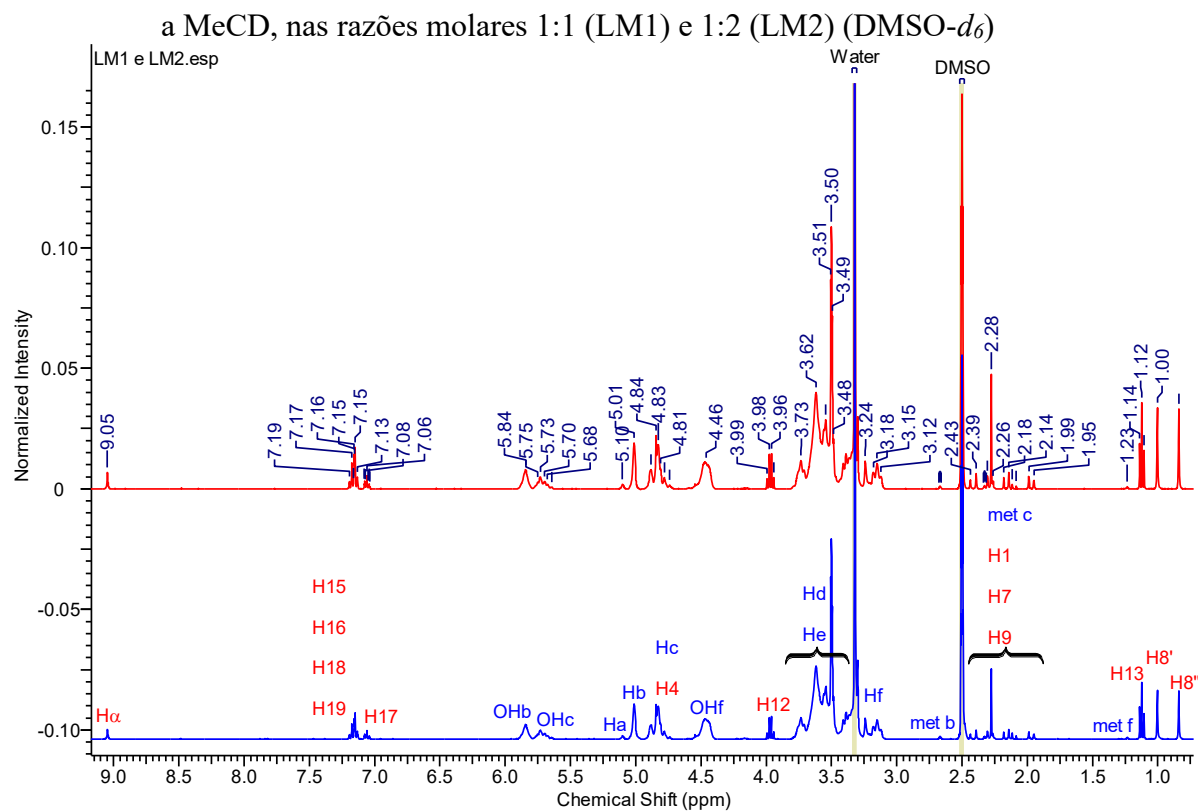
Figura 68 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) para a metil- β -ciclodextrina (MeCD) (DMSO- d_6)



Fonte: Do autor (2023).

Os espectros de RMN ^1H dos complexos de inclusão entre a molécula de HQ1 e a MeCD nas razões molares 1:1 (LM1) e 1:2 (LM2) são mostrados na Figura 69.

Figura 69 – Espectros de RMN de ^1H (400 MHz) para os complexos de inclusão entre a HQ1 e

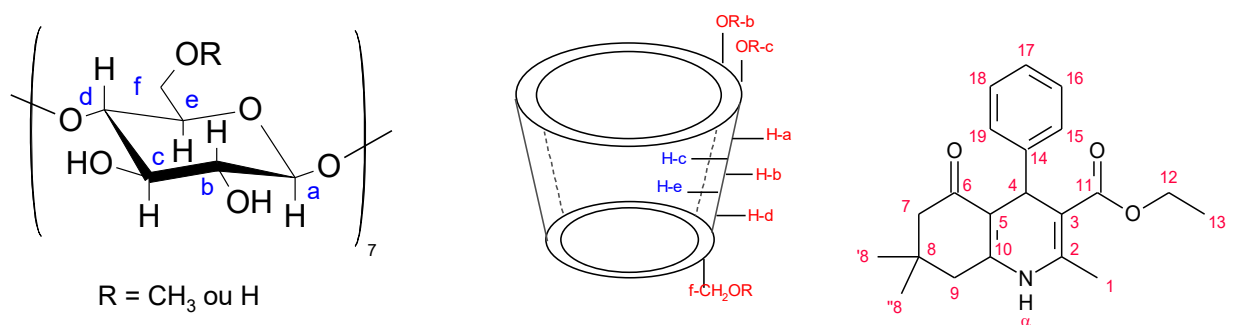


Fonte: Do autor (2023).

Os valores para os deslocamentos químicos e a sua variação após a formação dos complexos de inclusão entre a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) e a metil- β -ciclodextrina (MeCD) encontram-se na Tabela 4. Os resultados indicam que possivelmente é a parte esquerda da molécula de HQ1, onde se encontra o H8'' que interage com a MeCD pela parte mais larga, onde está localizado o Hc. Mudanças nos deslocamentos de H1, H7 e H9 podem ser observadas para LM2, o que confirma as afirmações aqui apresentadas. Diferenças nos valores de deslocamento químico do He da MeCD e dos H4, H15, H16, H18, H19 e H17, onde está o anel aromático da HQ1, indicam que a molécula entrou mais profundamente na cavidade da MeCD. Mesmo assim, percebe-se pelas variações dos prótons referentes às hidroxilas OHb e OHc ou ao grupo metílico met c que a entrada ocorreu de forma parcial pela borda mais larga, em ambos complexos de inclusão. Mudanças significativas são notadas nos deslocamentos químicos dos grupos met f e OHf, em ambos os CIs, o que sugere que a parte

externa da MeCD também participa da complexação, também devido as alterações dos deslocamentos químicos dos hidrogênios Hd e Hf, localizados na parte externa da MeCD.

Tabela 4 - Variação dos deslocamentos químicos de prótons de RMN ^1H da MeCD e HQ1 em DMSO_d_6 antes e depois da complexação



Atribuição	MeCD (ppm)	HQ1 (ppm)	LM1 (ppm)	LM2 (ppm)	$\Delta\delta_{LM1}$ (ppm)	$\Delta\delta_{LM2}$ (ppm)
Ha	5,10		5,10	5,10	0,00	0,00
Hb	5,01		5,01	5,01	0,00	0,00
Hc	4,77 - 4,94		4,73 - 4,91	4,73 - 4,92	0,035	0,03
Hd e He	3,45 - 3,78		3,46 - 3,78	3,47 - 3,78	-0,005	-0,01
Hf	3,10 - 3,26		3,11 - 3,26	3,11 - 3,26	-0,005	-0,005
met b	2,67		2,67	2,67	0,00	0,00
met c	2,33		1,93 - 2,45	1,94 - 2,45	0,14	0,135
met f	1,90		1,23	1,23	0,67	0,67
OHb	5,86		5,84	5,84	0,02	0,02
OHc	5,74		5,63 - 5,78	5,63 - 5,78	0,035	0,035
OHf	4,49		4,46	4,46	0,03	0,03
H1, H7 e H9		1,93 - 2,45	1,93 - 2,45	1,94 - 2,45	0,00	0,005
H4		4,85	4,73 - 4,91	4,73 - 4,92	0,03	0,025
H8'		1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
H8''		0,83	0,84	0,84	-0,01	-0,01
H12		3,97	3,97	3,97	0,00	0,00
H13		1,12	1,12	1,12	0,00	0,00
H15, H16, H18 e H19		7,12 - 7,21	7,12 - 7,20	7,12 - 7,20	0,005	0,005
H17		7,01 - 7,09	7,03 - 7,08	7,03 - 7,08	-0,005	-0,005
H α		9,05	9,05	9,05	0,00	0,00

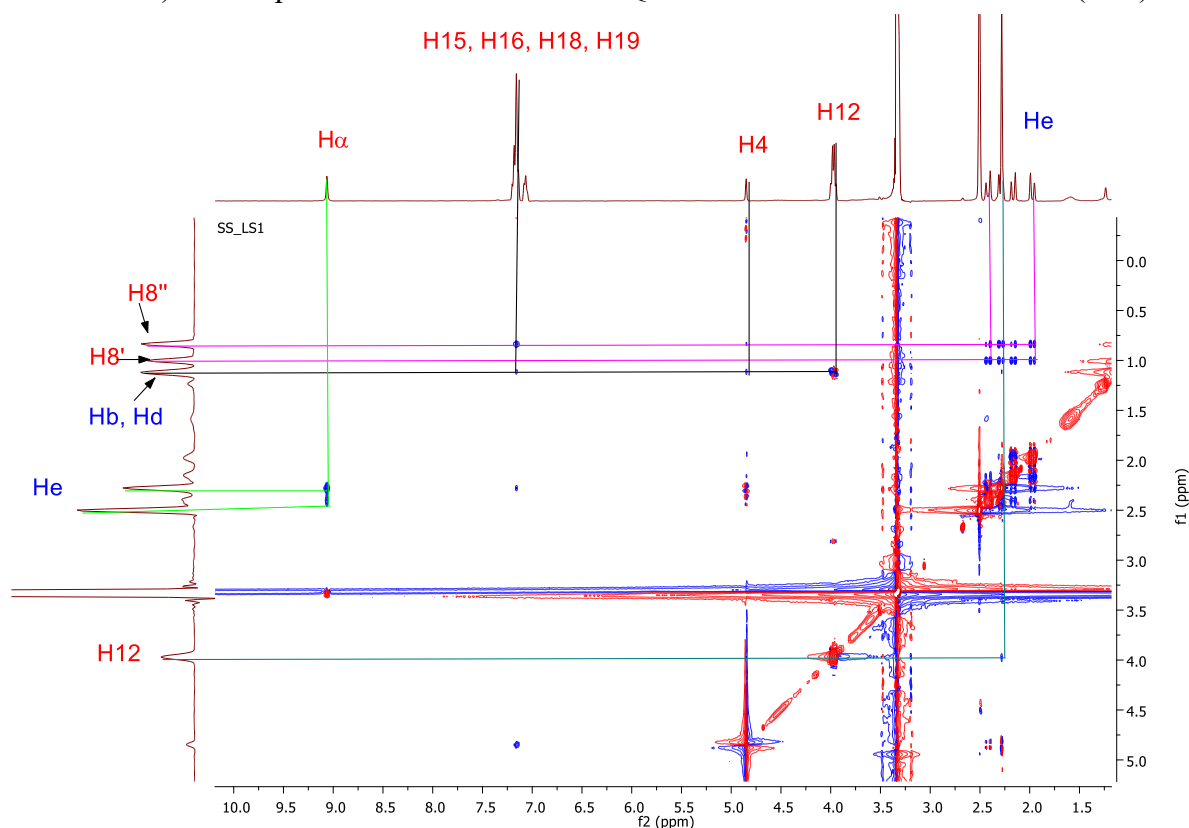
Fonte: Do autor (2023).

5.3.4 Espectros de RMN bidimensionais (2D) por espectroscopia rotativa por efeito Overhauser (ROESY $^1\text{H} - ^1\text{H}$) para os complexos de inclusão entre a HQ1 e cada CD (SBECD e MeCD)

Como uma forma de identificar a geometria de inclusão entre a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) e cada ciclodextrina: sulfobutiléter- β -CD (SBECD) e metil- β -CD (MeCD) pela formação dos complexos de inclusão nas razões molares 1:1 (LS1 e LM1) e 1:2 (LS2 e LM2), foram realizadas análises de RMN bidimensionais (2D). A espectroscopia de RMN 2D possui a capacidade de fornecer dados valiosos sobre a proximidade espacial entre moléculas hóspedes e hospedeiras por meio da análise de sinais, que representam as correlações cruzadas dipolares intermoleculares. Dois prótons vizinhos conseguem provocar uma correlação por meio do efeito nuclear Overhauser (NOE) no espectro NOESY ou ROESY (DENG et al., 2016). Como a relação entre os prótons de uma mistura de moléculas podem ser encontradas por meio do ROESY (Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy), é possível identificar como ocorre a formação do complexo de inclusão.

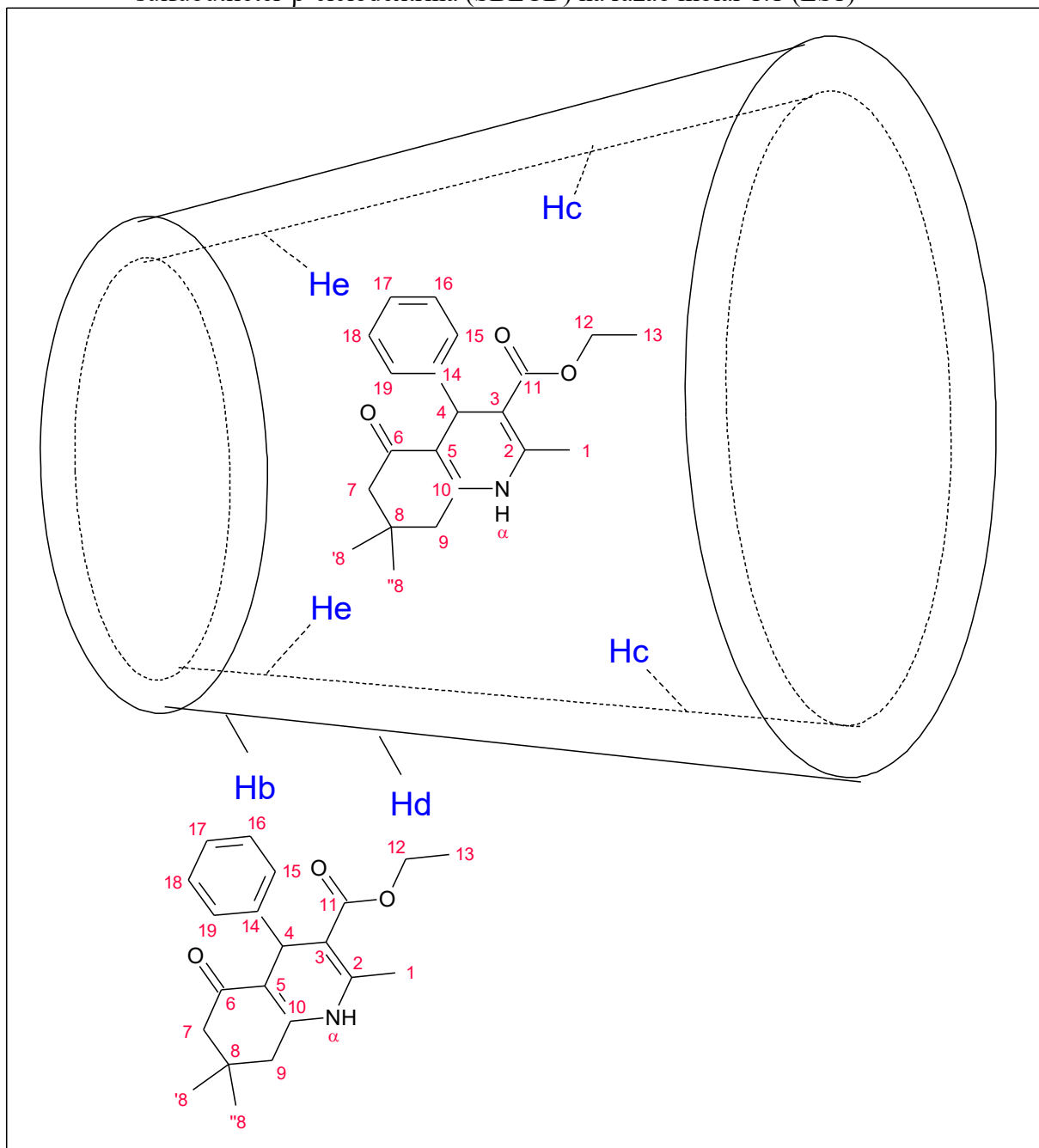
O espectro de ROESY para o complexo de inclusão entre a molécula de HQ1 e a SBECD na razão molar 1:1 (LS1) (Figura 70), exibe correlações entre H15, H16, H18, H19, H12, H8', H8'', H4 e H α da HQ1 e He da SBECD. Esses resultados confirmam que a molécula de HQ1 entra pela cavidade mais estreita da ciclodextrina. Interações entre H12, H15, H16, H18, H19 e H4 da HQ1 e Hb e Hd da SBECD, validam que a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) também pode estar interagindo com a parte externa da CD, possivelmente a fração da hexaidroquinolina que contém o anel aromático e o éster são os envolvidos nessa correlação. Esses dados estão de acordo com os dados encontrados nas outras caracterizações e provam que uma macromolécula de SBECD pode estar interagindo tanto dentro da cavidade da ciclodextrina (SBECD), quanto pela parte externa para a formação do complexo de inclusão, conforme pode ser visualizado no modelo da Figura 71.

Figura 70 – Espectro de RMN 2D por espectroscopia rotativa por efeito Overhauser ($^1\text{H} - ^1\text{H}$ ROESY) do complexo de inclusão entre a HQ1 e a SBECD na razão molar 1:1 (LS1)



Fonte: Do autor (2023).

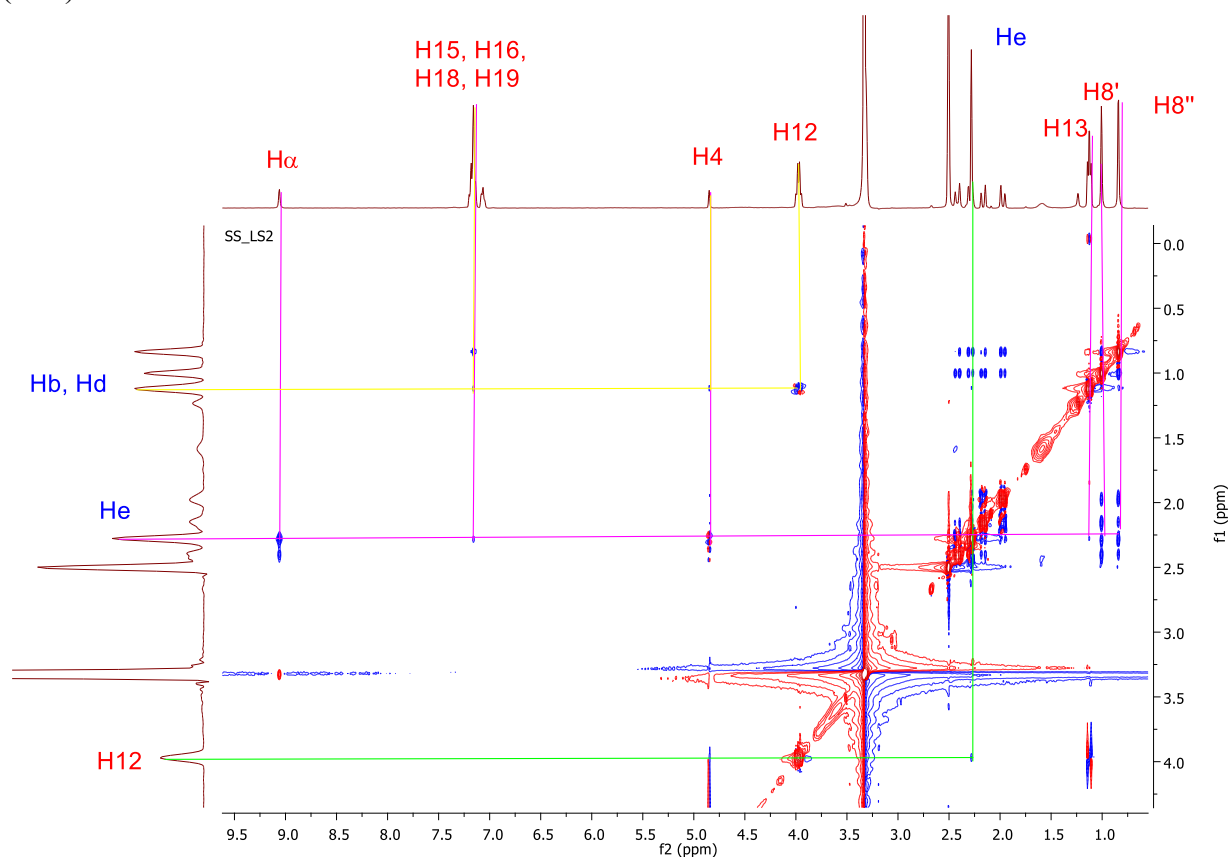
Figura 71 – Possível geometria de inclusão entre a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) e a sulfubutiléter- β -ciclodextrina (SBECD) na razão molar 1:1 (LS1)



Fonte: Do autor (2023).

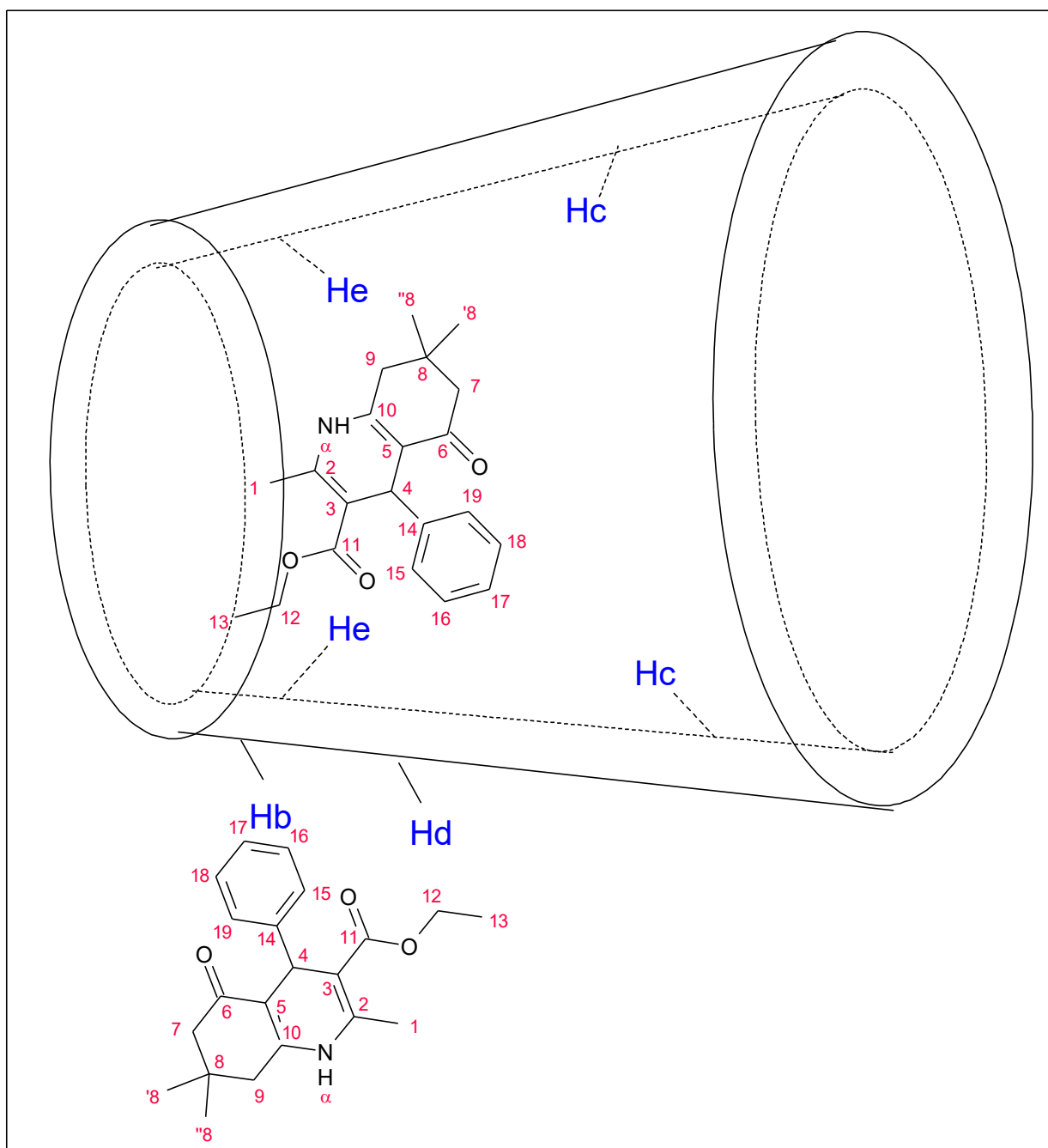
O espectro de RMN 2D (ROESY $^1\text{H} - ^1\text{H}$) para o complexo de inclusão entre a molécula de HQ1 e a sulfobutiléter- β -ciclodextrina (SBECD) na razão molar 1:2 (LS2) é mostrado na Figura 72. São encontradas no espectro de ROESY para LS2 correlações entre H15, H16, H18, H19, H12, H8', H8'', H4 e H α da HQ1 e He da SBECD. Esses valores confirmam que a molécula hóspede pode ter entrado pela cavidade mais estreita da ciclodextrina o que permite que ela tenha interações com o próton He da ciclodextrina. Por meio das interações encontradas entre H4, H12, H15, H16, H18, H19 da HQ1 e Hb e Hd da ciclodextrina, é comprovado que a fração da molécula de HQ1 que contém o anel aromático e o éster podem estar interagindo com a parte externa da SBECD, mais próxima da cavidade mais estreita. É possível que a complexação aconteça de forma parecida com a LS1, como pode ser visto na Figura 73.

Figura 72 – Espectro de RMN 2D por espectroscopia rotativa por efeito Overhauser ($^1\text{H} - ^1\text{H}$ ROESY) do complexo de inclusão entre a HQ1 e a SBECD na razão molar 1:2 (LS2)



Fonte: Do autor (2023).

Figura 73 – Possível modo de inclusão entre a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) e a sulfubutiléter- β -ciclodextrina (SBECD) na razão molar 1:2 (LS2)



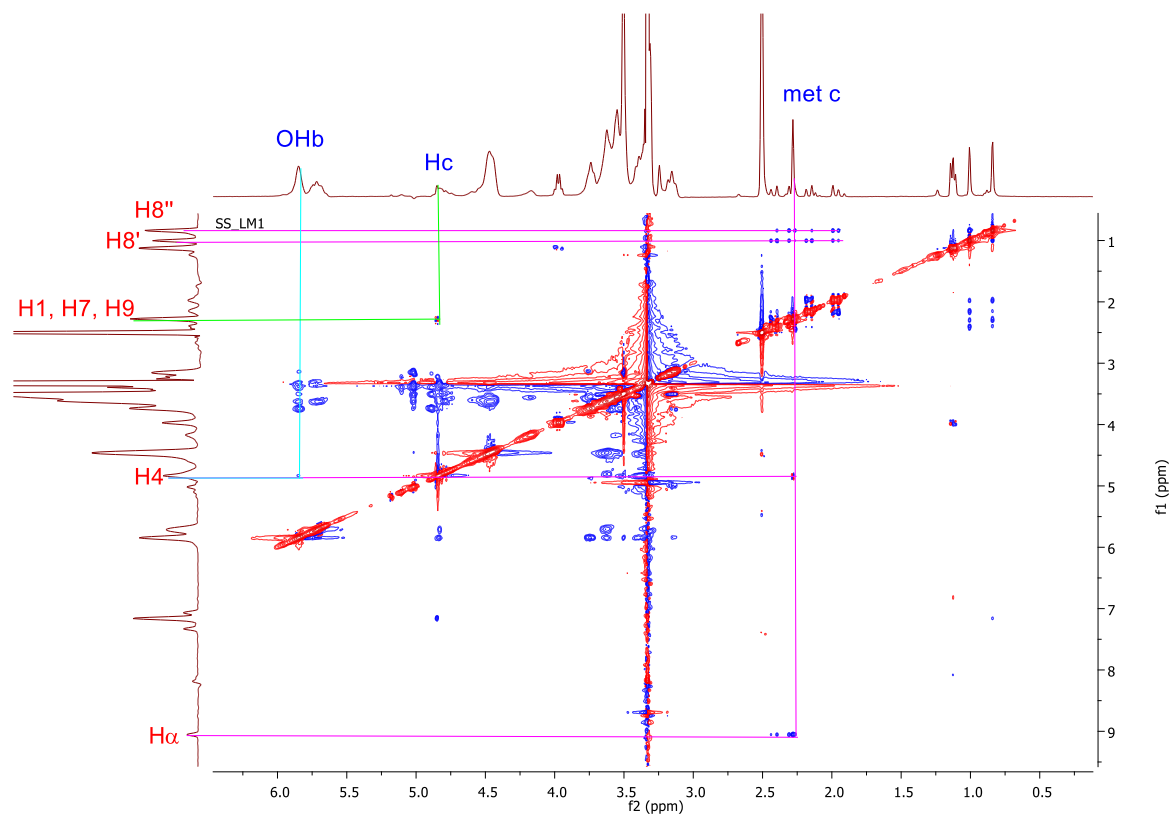
Fonte: Do autor (2023).

Vários trabalhos podem ser encontrados com a utilização da SBECD para formação de complexos de inclusão, em todos eles a diferença entre a polaridade, tamanho e átomos presentes nas moléculas vão fazer com que elas interajam de forma diferenciada. No caso do

trabalho proposto por Wang et al. (2022), a molécula hóspede, foi encapsulada por duas macromoléculas de ciclodextrinas, sendo que em uma delas a molécula entrou pela borda estreita e o outro lado entrou pela borda mais larga da segunda SBECD. Outros trabalhos também corroboram para a confirmação desses resultados (DENG et al., 2016; DEVASARI et al., 2015; VÁRNAI et al., 2022).

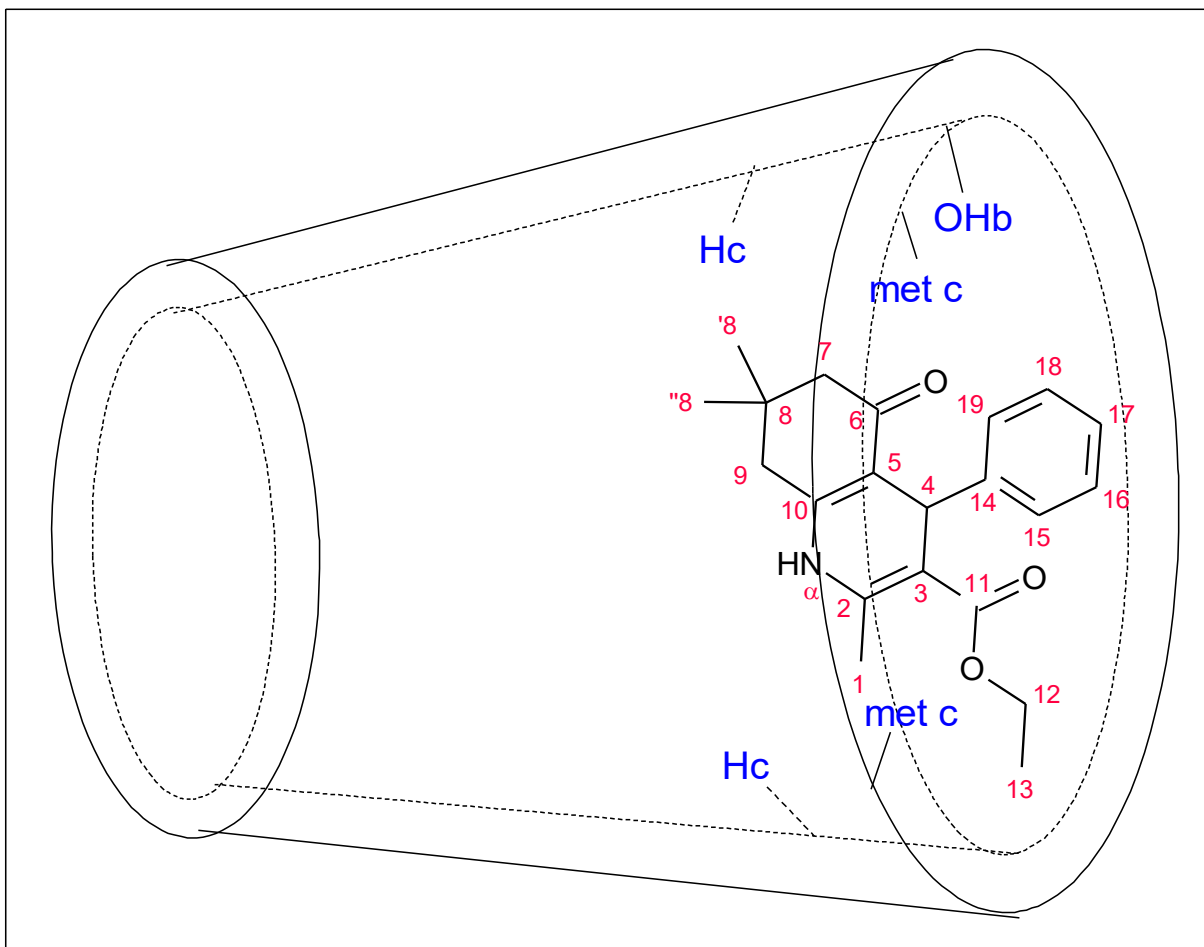
Para o espectro de RMN 2D (ROESY $^1\text{H} - ^1\text{H}$) do complexo de inclusão entre a molécula de HQ1 e metil- β -ciclodextrina (MeCD) na razão molar 1:1 (LM1) (Figura 74) são observados sinais de correlação entre Hc da MeCD e H1, H7 e H9 da molécula de HQ1, que confirmam a entrada da HQ1 pela cavidade mais larga da MeCD, conforme foi observado nas outras caracterizações, principalmente pelos espectros de RMN ^1H . Sinais que identificam a interação entre um grupo metil na posição c da MeCD (met c) com os prótons H8', H8'', H4 e H α da HQ1, além de OHb com H4, sugerem que a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) pode ter entrado parcialmente na cavidade da metil- β -ciclodextrina (MeCD). A parte da HQ1 que contém o anel dimedona seguido do anel nitrogenado e os seus grupos metílicos parecem estar interagindo com a ciclodextrina, como também os prótons que estão nas pontas o que indica que essa parte ficou localizada na cavidade mais larga da CD, conforme pode ser visto na Figura 75.

Figura 74 – Espectro de RMN 2D por espectroscopia rotativa por efeito Overhauser ($^1\text{H} - ^1\text{H}$ ROESY) do complexo de inclusão entre a HQ1 e a MeCD na razão molar 1:1 (LM1)



Fonte: Do autor (2023).

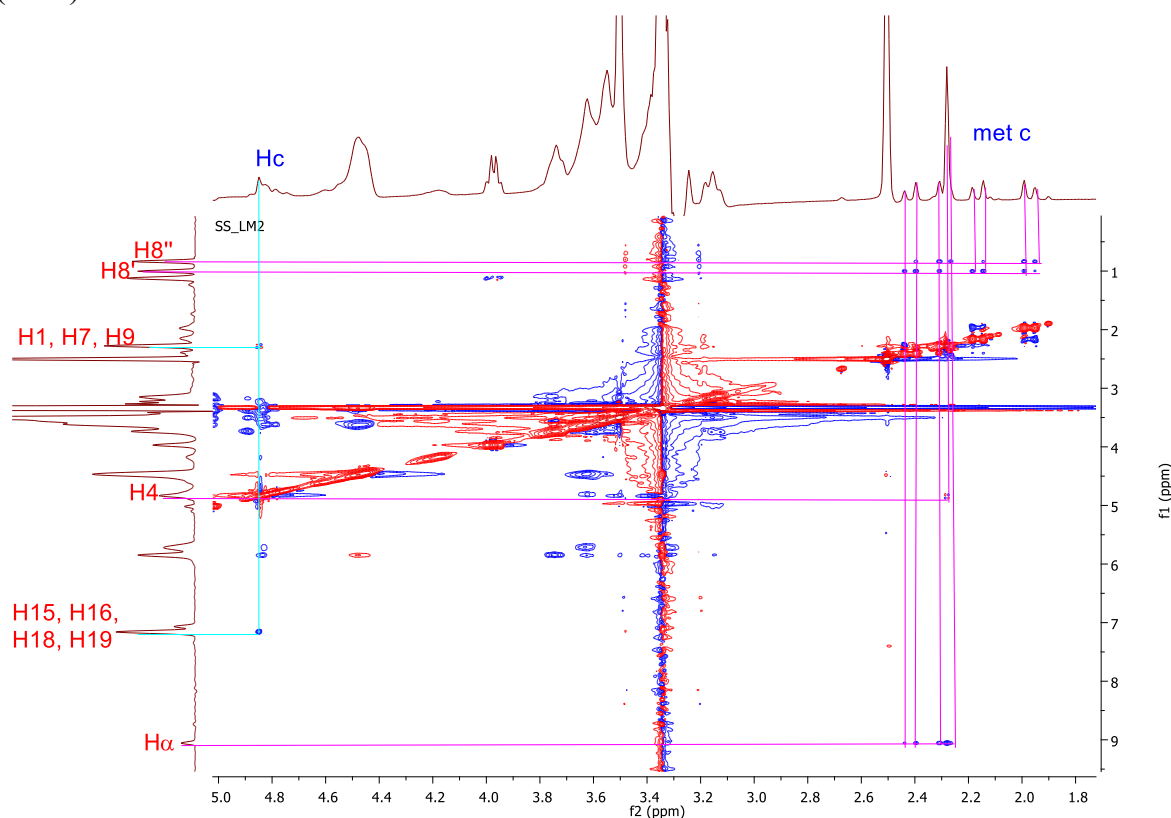
Figura 75 – Possível modo de inclusão entre a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) e a metil- β -ciclodextrina (MeCD) na razão molar 1:1 (LM1)



Fonte: Do autor (2023).

São observados no espectro de RMN 2D (ROESY $^1\text{H} - ^1\text{H}$) para o complexo de inclusão entre a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) e metil- β -ciclodextrina (MeCD) na razão molar 1:2 (LM2) (Figura 76) sinais de correlação entre H1, H7, H9, H15, H16, H18 e H19 da molécula de HQ1 com Hc da MeCD, determinando que a entrada da molécula hóspede (HQ1) ocorreu por meio da cavidade mais larga da MeCD.

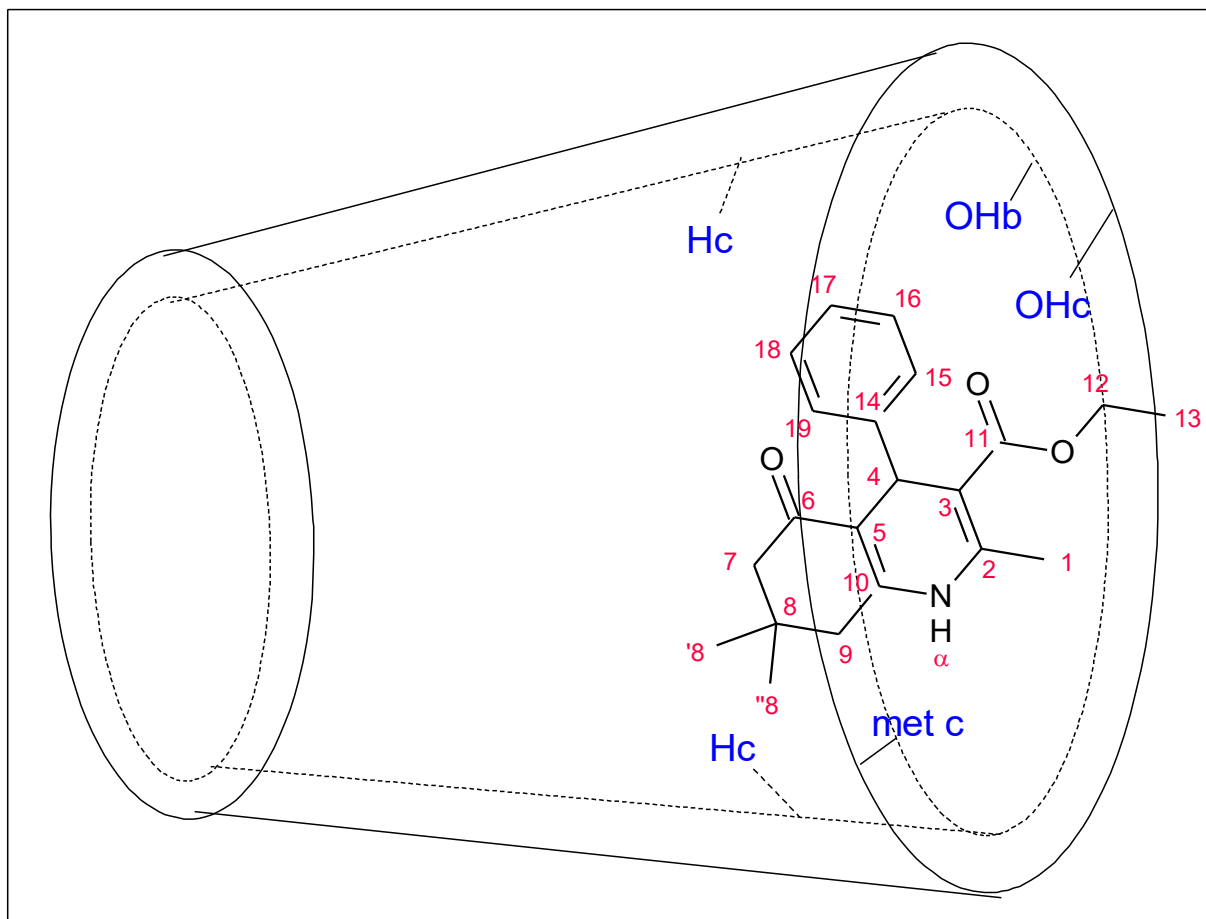
Figura 76 – Espectro de RMN 2D por espectroscopia rotativa por efeito Overhauser ($^1\text{H} - ^1\text{H}$ ROESY) do complexo de inclusão entre a HQ1 e a MeCD na razão molar 1:2 (LM2)



Fonte: Do autor (2023).

Sinais relativos as interações entre H8', H8'', H4 e H α da HQ1 e met c da MeCD garantem que a molécula hóspede entrou de forma parcial na molécula de ciclodextrina, conforme pode ser visualizado na Figura 77. Vários autores também encontraram diferentes métodos de inclusão utilizando a MeCD (FIGUEIRAS et al., 2007; REN et al., 2016; SANTOS et al., 2017; VERAS et al., 2019).

Figura 77 – Possível modo de inclusão entre a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) e a metil-β-ciclodextrina (MeCD) na razão molar 1:2 (LM2)



Fonte: Do autor (2023).

Os resultados encontrados, em conformidade com as demais caracterizações, como variações dos deslocamentos químicos mostrados no RMN ^1H , comprovam a formação dos complexos de inclusão entre a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) tanto com a sulfobutiléter-β-CD (SBECD) quanto para a metil-β-CD (MeCD) em ambas as razões molares 1:1 e 1:2.

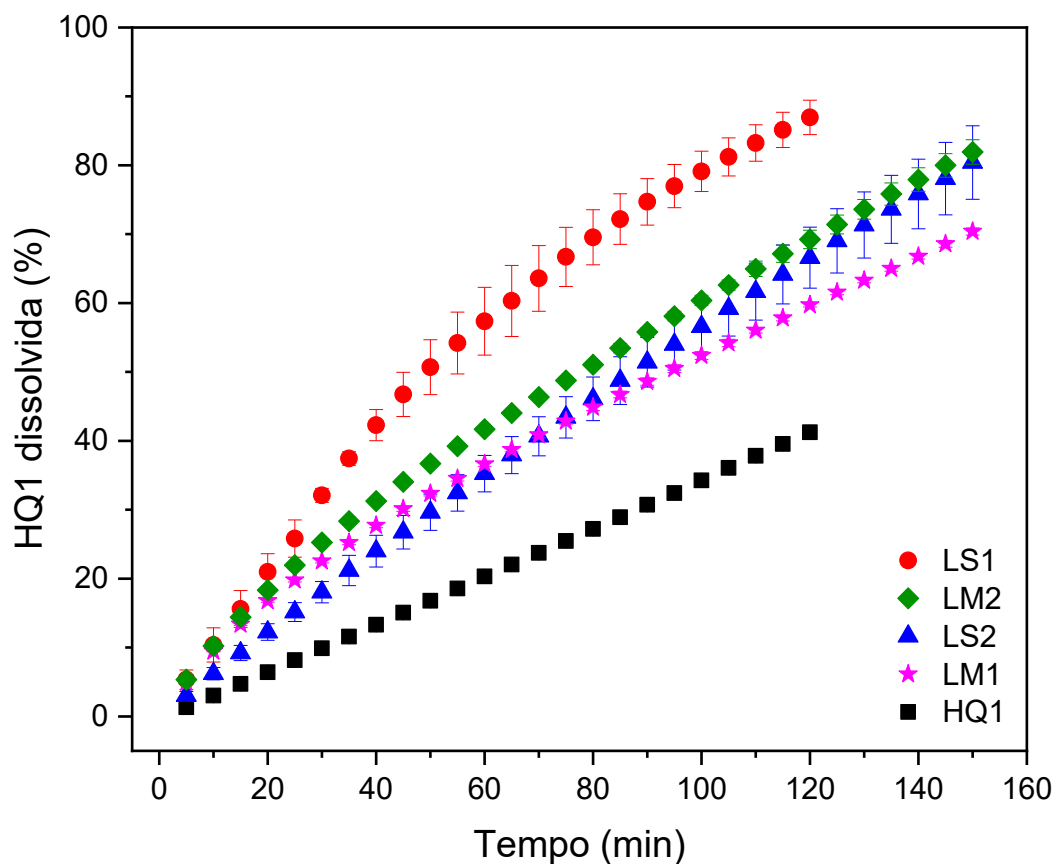
Com isso, é possível identificar que as interações entre a molécula hóspede (HQ1) e as hospedeiras (SBECD e MeCD) nos complexos de inclusão vão depender da ciclodextrina utilizada. Para os CIs com a SBECD existem interações entre a parte externa da ciclodextrina e a molécula de HQ1 e a entrada ocorre pela cavidade mais estreita da ciclodextrina. Já para a MeCD a entrada acontece pela cavidade mais larga da ciclodextrina e não houve interações com a parte externa da MeCD.

5.4 Resultados para os ensaios de dissolução *in vitro*

Para comprovar a eficiência da formação dos complexos de inclusão entre a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) e as ciclodextrinas (SBECD e MECD) foram realizados testes de dissolução *in vitro* da molécula de HQ1 em sua forma pura e dos seus complexos de inclusão com a sulfobutiléter- β -ciclodextrina e com a metil- β -ciclodextrina nas razões molares 1:1 (LS1 e LM1) e 1:2 (LS2 e LM2).

Os perfis de dissolução *in vitro* da HQ1 antes e depois da complexação com SBECD (LS1 e LS2) e MeCD (LM1 e LM2) são mostrados na Figura 78. Os ensaios foram conduzidos visando o aumento da porcentagem de HQ1 dissolvida em água à medida que o tempo avança, procedimento que permite prever a taxa de liberação da molécula hóspede em solução aquosa. Como é mostrado no gráfico, após o período total de agitação de 120–150 minutos todos os complexos de inclusão mostraram um aumento da taxa de dissolução *in vitro* da HQ1, na seguinte ordem $LS1 > LM2 > LS2 > LM1$.

Figura 78 – Perfis de dissolução em água para a hexaidroquinolina (HQ1) e complexos de inclusão (LS1, LS2, LM1 e LM2) a temperatura de 45 °C



Fonte: Do autor (2023).

É possível perceber que a formação dos complexos de inclusão com ambas as ciclodextrinas influenciaram a dissolução da molécula de HQ1 em água, devido as mudanças encontradas na solubilidade e estabilidade do sistema. Essas duas propriedades estão relacionadas diretamente, pois, CIs considerados mais estáveis exibem valores de solubilidades maiores para fármacos quase insolúveis em água (MÁSSON et al., 1999). Pinto et al. (2021) também conseguiram aumentar a taxa de dissolução da molécula de hexaidroquinolina (HQ2), mediante a complexação com β -CD na razão molar 1:2.

Os valores de porcentagem de droga dissolvida após 30 minutos (DP_{30}) e do tempo para dissolver 50% da droga (t_{50}), para a molécula de HQ1 e para os complexos de inclusão (LS1, LS2, LM1 e LM2) encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5 – Valores de porcentagem de droga dissolvida após 30 minutos (DP_{30}) e tempo para dissolver 50% da droga (t_{50}) para a HQ1 e os complexos de inclusão (LS1, LS2, LM1 e LM2)

Amostra	DP₃₀ (%)	t₅₀ (min)
LS1	32,1	50
LM2	25,3	77
LS2	22,6	88
LM1	18,0	95
HQ1	9,9	>120

Fonte: Do autor (2023).

Para todos os complexos de inclusão os valores de porcentagem de droga dissolvida após 30 minutos aumentou sendo que o melhor deles, 32,1% referente ao CI entre a molécula de HQ1 e a sulfobutiléter- β -ciclodextrina na razão molar 1:1 (LS1) que aumentou 3,2 vezes a taxa de dissolução se comparada a molécula de HQ1 pura 9,9%. Seguido do complexo de inclusão entre a HQ1 e a metil- β -ciclodextrina na razão molar 1:2 (LM2) com 25,3% de dissolução da molécula de HQ1, valor 2,6 vezes maior do que o valor encontrado para a molécula de HQ1. LS2 apresentou um valor 2,3 vezes maior (22,6%) e LM1 permitiu um aumento de 1,8 vezes (18,0%). Pinto et al. (2021) também observaram um aumento no D_{30} para os complexos de inclusão, e acreditam que alguns fatores podem explicar esse crescimento, como: a diminuição da dimensão dos cristalitos, a mudança morfológica da molécula para o estado amorfo e o resultado da solubilização da CD. O efeito hidrofílico da CD pode diminuir a tensão entre a molécula hóspede e o meio de dissolução, melhorando a capacidade da molécula em se molhar e conseqüentemente formando complexos mais solúveis no meio em que é dissolvido (RUAN et al., 2005).

De maneira semelhante, todos os valores de tempo para dissolver 50% da droga diminuíram, sendo que o menor foi para LS1, 2,5 vezes menor (50 min) do que para a HQ1 na sua forma pura (> 120 min), LM2 diminuiu 1,6 vezes (77 min), LS1 é 1,4 vezes menor (88 min) e LM1 apresentou uma redução de 1,3 vezes (95 min). Valores semelhantes podem ser observados no trabalho de Pinto et al. (2020) no qual os complexos de inclusão entre a dibenzalacetona (DBA) e β -ciclodextrina nas estequiometrias 1:1 e 1:2, apresentaram valores de 40 e 60 minutos respectivamente, para t_{50} um aumento significativamente grande, pois no tempo total do experimento (120 minutos), somente cerca de 10% de DBA em sua forma pura havia sido dissolvido. Em outro trabalho, Pinto et al. (2021) acharam uma diminuição considerável no valor de t_{50} para o CI com a estequiometria 1:2, o valor encontrado foi 1,7 vezes menor do que para a molécula de HQ2 na sua forma pura.

O pesquisador Vieira (2011), aumentou a quantidade do efavirenz [(S)-6-cloro-4-(ciclopropiletinil)-4-(trifluormetil)-2,4-Dihidro-1H-3,1-benzoxazin-2-ona] solubilizado em água, considerado praticamente insolúvel, esse medicamento é utilizado no tratamento da AIDS. Foram testadas a formação de complexos de inclusão com ciclodextrinas e sistemas multicomponentes com polímeros hidrofílicos-ciclodextrinas. A dissolução em 60 minutos que era de 29% para o medicamento isolado aumentou para valores superiores a 80% no medicamento complexado com meil- β -CD e PVP K30 1%, mostrando a eficiência dos complexos de inclusão com ciclodextrinas no aumento da dissolução de fármacos.

É importante para a liberação dos fármacos que eles tenham um certo nível de solubilidade em água de forma que consigam ser recebidos pela membrana celular e sejam um pouco hidrofóbicos para que consigam atravessar a barreira lipofílica da mesma (DEL VALLE, 2004). Com isso, as ciclodextrinas podem desempenhar um grande papel, pois se mostram capazes de melhorar o transporte de fármacos hidrofóbicos para a membrana celular (DAVIS; BREWSTER, 2004). O aumento da taxa de dissolução da molécula devido ao aumento da solubilidade do sistema tem potencial para melhorar a biodisponibilidade, intensificar o efeito farmacológico e como consequência reduzir o número de administrações (RAJEWSKI; STELLA, 1996). Portanto, todos os complexos de inclusão podem ser considerados eficientes para a melhoria da biodisponibilidade da molécula hóspede, mesmo que com o tempo do experimento não foi possível alcançar o platô de 100% de dissolução.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com esse trabalho foi possível produzir seis moléculas de hexaidroquinolinas (HQs) de forma eficiente por meio de reações ou sínteses multicomponentes (RMCs) que possibilitaram a otimização do processo, visto que, o gasto de reagentes e o tempo de execução dos experimentos foram minimizados se comparados as sínteses orgânicas tradicionais e suas múltiplas etapas. A simplicidade da realização dessa síntese consiste em um grande avanço para síntese orgânica. O fato de se executar a reação uma única vez e utilizar somente um recipiente permite economizar em vários aspectos que respeitam a química verde, como prevenção do uso exagerado de solventes, economia atômica com a minimização da formação de subprodutos, eficiência energética, além de outros.

A comprovação da produção das seis moléculas de HQs foi significativa, pois ocorreu pelo aparecimento de sinais característicos das moléculas de hexaidroquinolinas por espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C e pela presença de bandas referentes aos seus principais grupos funcionais por espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier.

As isotermas de solubilidade conseguiram exprimir o quanto cada ciclodextrina (CD) poderia colaborar para a melhoria da taxa de dissolução da molécula de hexaidroquinolina (HQ1) em água. A CD que desempenhou melhor esse papel foi a sulfobutiléter- β -ciclodextrina (SBECD), seguida da metil- β -ciclodextrina (MeCD), que foram as ciclodextrinas escolhidas para a formação dos complexos de inclusão com a HQ1. O perfil dos gráficos indicou que todos os complexos de inclusão são muito solúveis e que o aumento da solubilidade é proporcional ao aumento da concentração da CD. Os valores encontrados para energia de Gibbs e constante de associação foram satisfatórios e mostram que o processo é espontâneo e que pode haver um equilíbrio entre a formação do complexo de inclusão e a liberação da molécula para a solução, o que era o esperado para esse experimento.

Os complexos de inclusão (CIs) entre a molécula de HQ1 e cada ciclodextrina (SBECD e MeCD) foram preparados com eficiência por meio do método de liofilização e confirmados com técnicas espectroscópicas e térmicas.

Os espectros de infravermelho (FTIR) comprovaram a formação de todos os complexos de inclusão (LS1, LS2, LM1 e LM2) mediante a mudança dos aspectos visuais dos gráficos. Ao comparar os espectros dos compostos puros com os das misturas físicas (MFs), observa-se que parece uma sobreposição dos gráficos da ciclodextrina utilizada (SBECD ou MeCD) e da molécula de hexaidroquinolina (HQ1) em sua forma pura, sendo que as bandas

da CD sempre foram mais evidentes do que da molécula hóspede, em quaisquer casos. Para os espectros de infravermelho dos complexos de inclusão vê-se modificações mais significativas nas bandas, demonstrando que pode ter ocorrido a produção dos CIs, conforme esperado.

Do mesmo modo as análises térmicas por meio da calorimetria diferencial exploratória (DSC) permitiram chegar às conclusões parecidas com as encontradas na análise dos espectros de infravermelho (FTIR). O desaparecimento ou deslocamento detectado para o sinal referente a temperatura de desidratação da ciclodextrina (SBECD ou MeCD) em todos os perfis de transições térmicas dos complexos de inclusão (CIs) indicou que a molécula está incluída nas cavidades das CDs estudadas. Já para as misturas físicas (MFs) não houve alterações significativas no sinal referente a desidratação da CD, provando que não ocorreram interações significativas entre a molécula hóspede (HQ1) e as hospedeiras (SBECD e MeCD). Por sua vez, com o método de liofilização é possível formar complexos de inclusão entre a molécula de hexaidroquinolina e as ciclodextrinas testadas.

Outra ferramenta mais precisa para a comprovação da formação dos complexos de inclusão e que nos permitiu inferir onde ocorrem as interações são os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H). Para os complexos de inclusão entre a molécula de HQ1 e sulfobutiléter- β -ciclodextrina (SBECD) modificações nos deslocamentos químicos da maioria dos prótons da molécula de HQ1 e das SBECD sugeriram que a parte esquerda onde está localizada a cetona e os grupos metílicos da HQ1 entrou pela cavidade mais estreita da SBECD, e que pode haver também interação da molécula de hexaidroquinolina com a parte externa da SBECD. Já para os complexos de inclusão entre a molécula de hexaidroquinolina (HQ1) e a metil- β -CD (LM1 e LM2) as variações nos deslocamentos químicos nos espectros de RMN H indicaram que a fração esquerda da HQ1 pode ter entrado pela parte mais larga da MeCD, os resultados mostraram também que a entrada da molécula de hexaidroquinolina pode ter ocorrido de forma parcial devido as prováveis interações entre os prótons da HQ1 e os prótons que estão localizados na parte externa da MeCD.

Essas interações também foram comprovadas por RMNs bidimensionais por espectroscopia rotativa por efeito Overhauser (ROESY $^1\text{H} - ^1\text{H}$), que determinou que tanto para os complexos da HQ1 com a SBECD (LS1 e LS2) quanto para os complexos da HQ1 com a MeCD (LM1 e LM2) a entrada da HQ1 ocorreu conforme foi determinado pelas variações dos deslocamentos químicos encontradas nos espectros de RMN ^1H .

Por meio dos ensaios de dissolução *in vitro*, constatou-se que a formação do complexo de inclusão entre a HQ1 e as CDs (SBECD ou MeCD) nas razões molares 1:1 e 1:2 proporcionaram o aumento da solubilidade em água do sistema (HQ1+CD) e da taxa de

dissolução da molécula de hexaidroquinolina (HQ1) para todos os complexos testados. Como consequência, pode haver melhoria da taxa de liberação, estabilidade e biodisponibilidade da molécula hóspede.

Estudos complementares como testes de diferentes atividades biológicas, toxicidade e estabilidade podem ser realizados com o intuito de aplicar essas moléculas como medicamentos. Uma comparação da atividade do complexo de inclusão e da molécula de HQ1 isolada também é interessante, uma vez que é possível aumentar a biodisponibilidade do fármaco com o aumento da taxa de liberação. É plausível que seja observado melhoria no efeito farmacológico, estabilidade e consequentemente diminuição das administrações pela formação dos complexos de inclusão.

REFERÊNCIAS

- AL-HEIBSHY, F. N. S. et al. Preparation and *in vitro* characterization of Rosuvastatin Calcium incorporated Methyl Beta Cyclodextrin and Captisol® inclusion complexes. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, Eskişehir, v. 46, n. 9, ago. 2020.
- AL-SAID, M. S.; BASHANDY, M. S.; GHORAB, M. M. Novel quinolines bearing a biologically active trimethoxyphenyl moiety as a new class of antitumor agentes. **Arzneimittelforschung**, Riyadh, v. 61, n. 9, p. 527–531, jan. 2011.
- AL-SAID, M. S. et al. Synthesis and *in vitro* anticancer evaluation of some novel hexahydroquinoline derivatives having a benzenesulfonamide moiety. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Riyadh, v. 46, p. 201 – 207, jan. 2011.
- AYTAC, Z.; UYAR, T. Antioxidant activity and photostability of α -tocopherol/ β -cyclodextrin inclusion complex encapsulated electrospun polycaprolactone nanofibers. **European Polymer Journal**, Ankara, v. 79, p. 140–149, abr. 2016.
- AZARIFAR, D. et al. Fe_{3-x}Ti_xO₄-supported sulfamic acid nanoparticles: New magnetic nanocatalyst for the synthesis of hexahydroquinolines. **Journal of Organometallic Chemistry**, Hamedan, v. 895, p. 55 – 63, mai. 2019.
- BACKENFELD, T.; MULLER, B.W.; KOLTER, K. Interaction of NSA with cyclodextrins and hydroxypropyl cyclodextrin derivatives. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 74, n. 2, p. 85-93, ago.1991.
- BAKHITE, E. A. et al. Pyridine derivatives as insecticides. Part 1: Synthesis and toxicity of some pyridine derivatives against cowpea aphid, *Aphis craccivora* Koch (Homoptera: Aphididae). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Assiut, v. 62, p. 9982–9986, set. 2014.
- BAYOMI, M. A.; ABANUMAY, K. A.; AL-ANGARY, A. A. Effect of inclusion complexation with cyclodextrins on photostability of nifedipine in solid state. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 243, n. 1-2, p. 107-117, ago.2002.
- BEKERS, O. et al. Cyclodextrins in the pharmaceutical field. **Drug Development and industrial pharmacy**, Utrecht, v. 17, n. 11, p. 1503 – 1549, jan. 1991.
- BETLEJEWSKA-KIELAK, K. et al. Comprehensive characterisation of the flurbiprofen/ β -cyclodextrin inclusion complex using X-ray techniques and NMR spectroscopy. **Journal of Molecular Structure**, Polônia, v. 1285, n. 135450, p. 1-10, mar. 2023.
- BIGLARI, M. et al. Taurine/choline chloride deep eutectic solvent as a novel eco-compatible catalyst to facilitate the multi-component synthesis of pyrano[2,3-d]pyrimidinone (Thione), hexahydroquinoline, and biscoumarin derivatives. **Polycyclic Aromatic Compounds**, Rasht, v. 42, n. 4, p.1452–1473, jan. 2022.

BRAHMACHARI, G.; DAS, S. Bismuth nitrate-catalyzed multicomponent reaction for efficient and one-pot synthesis of densely functionalized piperidine scaffolds at room temperature. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 53, n. 12, p. 1479-1484, mar.2012.

BREWSTER, M. E.; LOFTSSON, T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Beerse, v. 59, p. 645–666, mai. 2007.

BRINKERHOFF, R. C. et al. Evaluation of the antioxidant activities of fatty polyhydroquinolines synthesized by Hantzsch multicomponent reactions. **RSC Advances**, Cambridge, v. 9, n. 43, p. 24688–24698, mai. 2019.

CARVALHO, L. B. et al. Complexes between methyltestosterone and β -cyclodextrin for application in aquaculture production. **Carbohydrate Polymers**, Lavras, v. 179, p. 386-393, jan. 2018.

CARVALHO, L. B. et al. Cyclodextrin/silica hybrid adsorbent for removal of methylene blue in aqueous media, **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, Lavras, v. 78, n. 1-4, p. 77-87, abr. 2014 a.

CARVALHO, L. B.; PINTO; L. M. A. Formation of inclusion complexes and controlled release of atrazine using free or silica-anchored β -cyclodextrin. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, Lavras, v. 74, n. 1, p. 375-381, mar. 2012.

CARVALHO, Lucas Bragança. **Desenvolvimento de compostos de inclusão entre ciclodextrinas e metiltestosterona e sua aplicação em agricultura**. Tese (Doutorado em Agroquímica) - Universidade Federal de Lavras. Lavras, p. 157, 2018.

CARVALHO, Lucas Bragança. **Uso de ciclodextrina na formação de complexos de inclusão com o hormônio masculinizante 17- α -metiltestosterona**. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Lavras. Lavras, p. 103, 2014 b.

CARVALHO, Suzana Gonçalves. **Complexos de inclusão furazolidona: Ciclodextrinas visando o desenvolvimento de medicamentos para o tratamento da Leishmaniose cutânea canina: Caracterização física e avaliação biológica *in vitro***. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Universidade Federal do Espírito Santo. Alegre, p. 91, 2019.

CHAO, J. et al. Investigation of the inclusion behavior of ofloxacin with methyl- β -cyclodextrin. **Journal of Molecular Liquids**, Taiyuan, v. 200, p. 404–409, nov. 2014.

CHAUDHARI, P. et al. A supramolecular thermosensitive gel of ketoconazole for ocular applications: *In silico*, *in vitro*, and *ex vivo* studies. **International Journal of Pharmaceutics**, Manipal, v. 613, p. 1-18, jan. 2022.

CHENG, C. et al. Electrospun polyvinyl alcohol/chitosan nanofibers incorporated with 1,8-cineole/cyclodextrin inclusion complexes: Characterization, release kinetics and application in strawberry preservation. **Food Chemistry**, Shanghai, v. 418, n. 135652, p. 1-12, fev. 2023.

CHEN, L. et al. Poloxamer sols endowed with in-situ gelability and mucoadhesion by adding hypromellose and hyaluronan for prolonging corneal retention and drug delivery. **Drug Delivery**, Taiwan, v. 30, n. 1 (2158964), jan. 2023.

CHEN, Y. L. et al. Synthesis and antibacterial evaluation of certain quinolone derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington, v. 44, n. 14, p. 2374-2377, jul. 2001.

CIMARELLI, C. Multicomponent Reactions. **Molecules**, Camerino, v. 24, n. 2372, p. 1-2, 2019.

CIOC, R. C.; RUIJTER, E.; ORRU, R. V. A. Multicomponent reactions: Advanced tools for sustainable organic synthesis. **Green Chemistry**, Cambridge, v. 16, n. 6, p. 2958-2975, jan. 2014.

CUTRIGNELLI, A. et al. A new complex of curcumin with sulfobutylether- β -cyclodextrin: Characterization studies and *in vitro* evaluation of cytotoxic and antioxidant activity on HepG-2 cells. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Bari, v. 103, n. 12, p. 3932-3940, out. 2014.

DANQUAH, M. K. et al. A porous β -cyclodextrin-based terpolymer fluorescence sensor for in situ trinitrophenol detection. **RSC Advances**, Cambridge, v. 9, n. 14, p. 8073-8080, fev. 2019.

DAS, M. et al. β -cyclodextrin based dual-responsive multifunctional nanotheranostics for cancer cell targeting and dual drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, Oxford, v. 206, p. 694-705, fev. 2019.

DAVARPANA, J.; GHAREMANI, M.; NAJAFI, O. Synthesis of 1,4-dihydropyridine and polyhydroquinoline derivatives via Hantzsch reaction using nicotinic acid as a green and reusable catalyst. **Journal of Molecular Structure**, Ahvaz, n. 1177, p. 525 – 535, jan. 2019.

DAVIS, M. E.; BREWSTER, M. E. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. **Nature Reviews**, California, v. 3, p. 1023 – 1035, dez. 2004.

DEL VALLE, E. M. M. Cyclodextrins and their uses: A review. **Process Biochemistry**, Oxford, v. 39, n. 9, p. 1033-1046, mai. 2004.

DENG, Y. et al. Host-guest inclusion systems of daidzein with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) and sulfobutyl ether- β -cyclodextrin (SBE- β -CD): Preparation, binding behaviors and water solubility. **Journal of Molecular Structure**, Kunming, v. 1118, p. 307 – 315, abr. 2016.

DEVASARI, N. et al. Inclusion complex of Erlotinib with sulfobutyl ether-*rbeta* cyclodextrin: preparation, characterization, *in silico*, *in vitro* and *in vivo* evaluation. **Carbohydrate Polymers**, Punjab, v. 134, p. 547-556, dez. 2015.

DOMLING, A. Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry. **Chemical Reviews**, Washington, v. 106, n. 1, p. 17-89, jan. 2006.

DONDONI, A. et al. Multicomponent Hantzsch cyclocondensation as a route to highly functionalized 2- and 4-dihydropyridylalanines, 2- and 4-pyridylalanines, and their N-oxides: preparation via a polymer-assisted solution-phase approach. **Tetrahedron**, Oxford, v. 60, n. 10, p. 2311-2326, mar. 2004.

DUARTE, A. et al. Resveratrol encapsulation with methyl- β -cyclodextrin for antibacterial and antioxidante delivery applications. **Food Science and Technology**, Covilhã, v. 63, n. 2, p. 1254 – 1260, out. 2015.

DUCHENE, D.; WOUESSIDJEWE, D. Pharmaceutical uses of cyclodextrins and derivatives. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, Châtenay-Malabry, v. 16, n. 17, p. 2487 – 2499, jan. 1990.

ELDERS, N. et al. The efficient one-pot reaction of up to eight components by the union of multicomponent reactions. **Angewandte Chemie-International Edition**, Weinheim, v. 48, n. 32, p. 5856-5859, jul. 2009.

FAN, X. X.; SHEN, P.; ZHOU, X. H. Novel pyran and polyhydroquinoline derivatives: Inhibiting human osteosarcoma activity. **Russian Journal of General Chemistry**, New York, v. 88, n. 6, p. 1247-1251, jun. 2018.

FASANI, E.; ALBINI, A.; MELLA, M. Photochemistry of Hantzsch 1,4-dihydropyridines and pyridines. **Tetrahedron**, Oxford, v. 64, n. 14, p. 3190-3196, mar. 2008.

FENYVESI, E. et al. Methyl-Beta-Cyclodextrins: The role of number and types of substituents in solubilizing power. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Budapest, v. 103, p. 1443 – 1452, fev. 2014.

FERCEJ-TEMELJOTOV, Darja *et al.* **Inclusion complexes of optically active 1,4-dihydropyridines with methyl- β -cyclodextrin**. Depositante: LEK, tovarna farmacevtskih in kemichizdelkov. US005519012A. Depósito: 16 dez. 1994. Concessão: 21 mai. 1996.

FIGUEIRAS, A. et al. Interaction of Omeprazole with a Methylated Derivative of β -Cyclodextrin: Phase Solubility, NMR Spectroscopy and Molecular Simulation. **Pharmaceutical Research**, Coimbra, v. 24, n. 2, fev. 2007.

GHORBANI-CHOGHAMARANI, A. et al. Covalent immobilization of Co complex on the surface of SBA-15: Green, novel and efficient catalyst for the oxidation of sulfides and synthesis of polyhydroquinoline derivatives in green condition. **Polyhedron**, Ilam, v. 158, p. 25-35, jan. 2019.

GHOZLAN, S. A. S. et al. Synthesis and antimicrobial evaluations of novel spiro cyclic 2-oxindole derivatives of N-(1H-Pyrazol-5-Yl)-Hexahydroquinoline derivatives. **Heterocycles**, Giza, v. 92, n. 6, p. 1075 – 1084, abr. 2016.

GOULD, S.; SCOTT, R. C. 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD): A toxicology review. **Food and Chemical Toxicology**, Cheshire, v. 43, p. 1451–1459, mar. 2005.

HIGUCHI, T.; CONNORS, K.A. Phase-solubility techniques. **Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation**, v. 4, p. 117-212, 1965.

IOELE, G. et al. A new generation of dihydropyridine calcium channel blockers: Photostabilization of liquid formulations using nonionic surfactants. **Pharmaceutics**, Basel, v. 11, n. 1, p. 1-12, jan. 2019.

IOELE, G. et al. Different photodegradation behavior of barnidipine under natural and forced irradiation. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, Lausanne, v. 215, n. 2, p. 205-213, set. 2010.

IOELE, G. et al. Photosensitive drugs: a review on their photoprotection by liposomes and cyclodextrins. **Drug Delivery**, Abingdon, v. 24, n. 2, p. 33-44, set. 2017.

JAIN, A. S. et al. Sulfobutyl ether β -cyclodextrin (SBE β -CD) carbamazepine complex: Preparation, characterization, molecular modeling, and evaluation of *in vivo* anti-epileptic activity. **AAPS PharmSciTech**, Mumbai, v. 12, n. 4, p. 1163-1175, dez. 2011.

JAKARIA, S. M.; BUDIL, D. E.; MURTAGH, J. Strategies to stabilize dalbavancin in aqueous solutions: Section 4—identification of heat degradation products in 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin and divalent metal ion solutions at pH 4.5 and 7.0. **AAPS Open**, EUA, v. 9, n. 8, p. 1-17, abr. 2023.

JAMALE, D. K. et al. Glycerol mediated synthesis, biological evaluation, and molecular docking study of 4-(1H-pyrazol-4-yl)-polyhydroquinolines as potent antitubercular agents. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, Hoboken, v. 56, n. 2, p. 608-618, dez. 2019.

KHOURI, S. J.; RICHTER, D.; BUSS, V. Circular dichroism and theoretical calculations of pinacyanol dimer inclusion in γ -cyclodextrin. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, Dordrecht, v. 65, n. 3, p. 287-292, abr. 2009.

KO, S.; YAO, C.-F. Ceric ammonium nitrate (CAN) catalyzes the one-pot synthesis of polyhydroquinoline via the Hantzsch reaction. **Tetrahedron**, Oxford, v. 62, n. 31, p. 7293-7299, jul. 2006.

KULKARNI, A.; BELGAMWAR, V. Inclusion complex of chrysin with sulfobutyl ether- β -cyclodextrin (Captisol®): Preparation, characterization, molecular modeling and *in vitro* anticancer activity. **Journal of Molecular Structure**, Shirpur, v. 1128, p. 563-571, jan. 2017.

KUMAR S, L. et al. A bird's-eye view on deep eutectic solvent-mediated Multicomponent Synthesis of *N*-heterocycles. **Chemistry Select**, Karnataka, v. 8, p. 1-9, abr. 2023.

KUMAR, S. et al. An efficient, catalyst- and solvent-free, four-component, and one-pot synthesis of polyhydroquinolines on grinding. **Tetrahedron**, Oxford, v. 64, n. 3, p. 536-542, jan. 2008.

KUMAR, R. et al. Transdermal delivery of duloxetine-sulfobutylether- β -cyclodextrin complex for effective management of depression. **International Journal of Pharmaceutics**, Chandigarh, v. 594, p. 1-12, jan. 2021.

LECLERCQ, L. et al. Biphasic aqueous organometallic catalysis promoted by cyclodextrins: Can surface tension measurements explain the efficiency of chemically modified cyclodextrins? **Journal of Colloid and Interface Science**, Fédération Chevreul, v. 307, p. 481-487, jan. 2007.

- LOFTSSON, T.; BREWSTER, M. E. Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. 1. Drug Solubilization and Stabilization. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Reykjavik, v. 85, n. 10, p. 1017 – 1025, out. 1996.
- LOFTSSON, T.; MASSON, M. Cyclodextrins in topical drug formulations: Theory and practice. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 225, n.1-2, p. 15-30, ago. 2001.
- LYRA, M. A. et al. Ferramentas analíticas aplicadas à caracterização de complexos de inclusão fármaco-ciclodextrina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Recife, v. 31, n. 2, p. 117-124, 2010.
- MAAFI, W.; MAAFI, M. Modelling nifedipine photodegradation, photostability and actinometric properties. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 456, n. 1, p. 153-164, nov. 2013.
- MAHMOUD, A. A. et al. Chitosan/sulfobutylether- β -cyclodextrin nanoparticles as a potential approach for ocular drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, Cairo, v. 413, p. 229– 236, 2011.
- MALEKI, A. et al. Cellulose matrix embedded copper decorated magnetic bionanocomposite as a green catalyst in the synthesis of dihydropyridines and polyhydroquinolines. **Carbohydrate Polymers**, Oxford, v. 208, p. 251-260, mar. 2019.
- MARTINEZ-MARCOS, L. et al. A novel hotmelt extrusion formulation of albendazole for increasing dissolution properties. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 499, n. 1-2, p. 175-185, fev. 2016.
- MÁSSON, M. et al. Cyclodextrins as permeation enhancers: some theoretical evaluations and *in vitro* testing. **Journal of Controlled Release**, Reykjavik, v. 59, p. 107–118, jan. 1999.
- MIELCAREK, J.; DACZKOWSKA, E. Photodegradation of inclusion complexes of isradipine with methyl- β -cyclodextrin. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, Amsterdam, v. 21, n. 2, p. 393-398, nov. 1999.
- MILLER, L. A.; CARRIER, R. L.; AHMED I. Practical considerations in development of solid dosage forms that contain cyclodextrin. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Michigan, v. 96, n. 7, p. 1691-1707, jul. 2007.
- MOKHTARY, M. Green approach for the synthesis of pyranopyrazoles and hexahydroquinoline-3-carboxamides using unripe grape juice (verjuice) as catalyst. **Iranian Journal of Catalysis**, Tehrān, v. 9, n. 1, p. 21-26, jan. 2019.
- MORBALE, S. T. et al. Modified eggshell catalyzed, one-pot synthesis and antimicrobial evaluation of 1, 4-dihydropyridines and polyhydroquinolines. **Der Pharmacia Lettre**, Tasaon, v. 7, n. 12, p. 169-182, jan. 2015.
- MOUFAWAD, T. et al. First Evidence of Cyclodextrin Inclusion Complexes in a Deep Eutectic Solvent. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, Washington, v. 7, p. 6345-6351, fev. 2019.

NAKAYAMA, H.; KASOAKA, Y. Chemical identification of binding sites for calcium channel antagonists. **Heterocycles**, Japan, v. 42, n. 2, p. 901-909, jan. 1996.

PINTO, L. M. A. et al. A single-step multicomponent synthesis of a quinoline derivative and the characterization of its cyclodextrin inclusion complex. **Journal of Molecular Structure**, Lavras, v. 1237, n. 130391, p. 1-10, abr. 2021.

PINTO, L. M. A. et al. Preparation and characterization of a synthetic curcumin analog inclusion complex and preliminary evaluation of *in vitro* antileishmanial activity. **International Journal of Pharmaceutics**, Lavras, v. 589, n. 119764, p. 1-8, ago. 2020.

PRAJAPATI, S. M. et al. Recent advances in the synthesis of quinolines: a review. **Royal Society of Chemistry Advances**, India, v. 4, p. 24463–24476, abr. 2014.

PRIYA, A. S. et al. Interaction of torsemide with native cyclodextrin through inclusion complexation: In-vitro drug release, antibacterial and antibiofilm activities. **Journal of Molecular Structure**, India, v. 1286, n. 135624, p. 1-9, abr. 2023.

QIAN, L.; GUANB, Y.; XIAO, H. Preparation and characterization of inclusion complexes of a cationic β -cyclodextrin polymer with butylparaben or triclosan. **International Journal of Pharmaceutics**, Guangzhou, v. 357, p. 244–251, jan. 2008.

RAGNO, G. et al. Design and monitoring of photostability systems for amlodipine dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 265, n. 1-2, p. 125-132, out. 2003.

RAJEWSKI, R. A.; STELLA, V. J. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 2. *In vivo* drug delivery. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Lawrence, v. 85, n. 11, nov. 1996.

RANJBAR, S. et al. 5-Oxo-hexahydroquinoline: an attractive scaffold with diverse biological activities. **Molecular Diversity**, Irã, v. 23, p.471–508, jan. 2019a.

RANJBAR, S. et al. 5-Oxo-hexahydroquinoline derivatives as modulators of P-gp, MRP1 and BCRP transporters to overcome multidrug resistance in cancer cells. **Toxicology and Applied Pharmacology**, San Diego, v. 362, n. 1, p. 136-149, jan. 2019b.

RAO, R. N. et al. Green synthesis of biologically active heterocycles of medicinal importance: a review. **Environmental Chemistry Letters**, Vellore, v. 19, p. 3315–3358, abr. 2021.

REN, L. et al. Preparation, characteristic and pharmacological study on inclusion complex of sulfobutylether- β -cyclodextrin with glaucocalyxin A. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, Nanjing, v. 66, p. 927–934, jan. 2014.

REN, Y. et al. Host-guest inclusion system of oleanolic acid with methyl- β -cyclodextrin: Preparation, characterization and anticancer activity. **Journal of Molecular Structure**, Kunming, v. 1117, p. 1 – 7, mar. 2016.

RODRIGUES, S.G. et al. Computational analysis and physico-chemical characterization of an inclusion compound between praziquantel and methyl- β -cyclodextrin for use as an alternative in the treatment of schistosomiasis. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, Lavras, v. 70, n. 1, p. 19-28, jan. 2011.

ROGERIO, K. R. et al. Reações multicomponentes: Um breve histórico e a versatilidade destas reações na síntese de moléculas bioativas. **Revista Virtual de Química**, Niterói, v. 8, n. 6, p. 1934-1962, nov. 2016.

RUAN, L. et al. Improving the solubility of ampelopsin by solid dispersions and inclusion complexes. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, Nanjing, v. 38, p. 457–464, jan. 2005.

SABZI, N. E.; KIASAT, A. R. β -Cyclodextrin Based Nanosponge as a Biodegradable Porous Three- Dimensional Nanocatalyst in the One-Pot Synthesis of N- Containing Organic Scaffolds. **Catalysis Letters**, New York, v. 148, p. 2654-2664, jul. 2018.

SAHA, S. et al. Study to explore the mechanism to form inclusion complexes of β -cyclodextrin with vitamin molecules. **Scientific Reports**, Darjeeling, v. 6, n. 35764, p. 1 – 12, out. 2016.

SAIDMAN, E. et al. Inclusion complexes of β -cyclodextrin and polymorphs of mebendazole: Physicochemical characterization. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Amsterdam, v. 127, p. 330-338, jan. 2019.

SALEM, S. A. et al. Preparation of magnetic Cu(II) nano-structure (based on nano- Fe_3O_4) and application to the synthesis of hexahydroquinoline derivatives. **Polycyclic Aromatic Compounds**, Abingdon, p. 1-14, mar. 2019.

SANTOS, P. S. et al. Methyl- β -cyclodextrin inclusion complex with β -caryophyllene: Preparation, characterization, and improvement of pharmacological activities. **American Chemical Society Omega**, Teresina, v. 2, p. 9080–9094, dez. 2017

SAOKHAN, P. et al. Solubility of cyclodextrins and drug/cyclodextrin complexes. **Molecules**, Thani, v. 23, n. 1161, p. 1 – 15, mai. 2018.

SARMASTI, N.; KHAZAEI, A.; SEYF, J. Y. High density sulfonated magnetic carbon quantum dots as a photo enhanced, photo-induced proton generation, and photo switchable solid acid catalyst for room temperature one-pot reaction. **Research on Chemical Intermediates**, Hamedan, v. 45, p. 3929–3942, abr. 2019.

SCHIRRA, M. et al. Complexation of Imazalil with β -Cyclodextrin, residue uptake, persistence, and activity against *Penicillium* decay in citrus fruit following postharvest dip treatments. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Oristano, v. 50, p. 6790-6797, fev. 2002.

SHANG, X. et al. Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part I. **Medicinal Research Reviews**, China, v. 38, p. 775–828, jan. 2018.

SHELDON, R. A. Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design. **Chemical Society Reviews**, Delft, v. 41, p. 1437–1451, jan. 2012.

SIVA, S. et al. Encapsulation of essential oil components with methyl- β -cyclodextrin using ultrasonication: Solubility, characterization, DPPH and antibacterial assay. **Ultrasonics – Sonochemistry**, Zhenjiang, v. 64, n. 104997, fev. 2020.

STELLA, V. J.; RAJEWSKI, R. A. Cyclodextrins: Their future in drug formulation and delivery. **Pharmaceutical Research**, New York, v. 14, p. 556-567, mai. 1997.

STELLA, V. J.; RAJEWSKI, R. A. Sulfobutylether- β -cyclodextrin. **International Journal of Pharmaceutics**, Lawrence, v. 583, n. 119396, p. 1 – 7, mai. 2020.

SZEJTLI, J. Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry. **Chemical Reviews**, Budapest, v. 98, n. 5, p. 1743 – 1753, jan. 1998.

SZEJTLI, J.; SZENTE, L. Elimination of bitter, disgusting tastes of drugs and foods by cyclodextrins. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Amsterdam, v. 61, n. 3, p. 115-125, out. 2005.

SZENTE, L.; SZEJTLI, J. Highly soluble cyclodextrin derivatives: chemistry, properties, and trends in development. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Budapest, v. 36, p. 17–28, jan. 1999.

TABASSUM, S.; GOVINDARAJU, S.; PASHA, M. A. $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ catalyzed rapid and efficient one-pot multicomponent synthesis of functionalized pyrazol-yl-pyrazolone methanes. **Chemistry Select**, Bengaluru, v. 2, p. 4054 – 4057, mai. 2017.

TAMORADI, T. et al. SBA-15@Glycine-M (M= Ni and Cu): Two green, novel and efficient catalysts for the one-pot synthesis of 5-substituted tetrazole and polyhydroquinoline derivatives. **Solid State Sciences**, Sanandaj, v. 91, p. 96 – 107, mar. 2019.

TONGIANI, S. et al. Sulfobutyl ether-alkyl ether mixed cyclodextrin derivatives with enhanced inclusion ability. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Lawrence, v. 98, n. 12, p. 4769–4780, mar. 2009.

TORRES, Liliane Henrique. **Caracterização físico-química e testes *in vitro* do antimalárico primaquina em ciclodextrina**. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Lavras. Lavras, p. 103, 2014.

TORRES, L. H. et al. Characterization and cytotoxicity of a benzocaine inclusion complex. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, Lavras, v. 91, n. 1-2, p. 9-15, fev. 2018.

TRELA, B. C.; WATERHOUSE, A. L. Resveratrol: Isomeric Molar Absorptivities and Stability. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Davis, v. 44, n. 5, p. 1253-1257, abr. 1996.

TRINDADE, G. G. G. et al. Carvacrol/ β -cyclodextrin inclusion complex inhibits cell proliferation and migration of prostate cancer cells. **Food and Chemical Toxicology**, São Cristóvão, v. 125, p. 198-209, mar. 2019.

UEKAMA, K.; HIRAYAMA, F.; IRIE, T. Cyclodextrin Drug Carrier Systems. **Chemical Reviews**, Kumamoto, v. 98, n. 5, p. 2045 – 2076, jan. 1998.

VÁRNAL, B. et al. Sulfobutylation of Beta-Cyclodextrin Enhances the Complex Formation with Mitragynine: An NMR and Chiroptical Study. **International Journal of Molecular Sciences**, Budapeste, v. 23, n. 3844, p. 1 – 14, mar. 2022.

VERAS, K. S. et al. Complexation of rosmarinic acid with hydroxypropyl- β -cyclodextrin and methyl- β -cyclodextrin: Formation of 2:1 complexes with improved antioxidant activity. **Journal of Molecular Structure**, Porto Alegre, v. 1195 p. 582 – 590, jun. 2019.

VIEIRA, Alexandre Couto Carneiro. **Obtenção e caracterização de complex de inclusão e Sistema multicomponentes no incremento da solubilidade do Efavirenz na terapia Anti-HIV**. Dissertação (Mestrado em Inovação Terapêutica) – Universidade Federal de Pernambuco. Recife, p. 107, 2011.

VYAS, A.; SARAF, S.; SARAF, S. Cyclodextrin based novel drug delivery systems. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, Dordrecht, v. 62, n. 1, p. 23-42, mai. 2008.

WANG, L. et al. Wide pH range enantioseparation of cyclodextrin silica-based hybridspheres for high performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 1595, p. 73-80, jun. 2019.

WANG, X. et al. Photostability of the inclusion complex of isoamyl14-(Dimethylamino) benzoate with sulfobutylether- β -cyclodextrin. **Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry**, Beijing, v. 423, jan. 2022.

WAN, J.-P.; LIU, Y. Recent advances in new multicomponent synthesis of structurally diversified 1,4-dihydropyridines. **RSC Advances**, Cambridge, v. 2, p. 9763-9777, ago. 2012.

WENZ, G. Influence of intramolecular hydrogen bonds on the binding potential of methylated β -cyclodextrin derivatives. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, Saarbrücken, v. 8, p. 1890–1895, nov. 2012.

WU, D.; KONG, Y. Dynamic interaction between host and guest for enantioselective recognition: Application of β -cyclodextrin-based charged catenane as electrochemical probe. **Analytical Chemistry**, Washington, v. 91, p. 5961-5967, abr. 2019.

YANG, Y. et al. Development of starch-based antifungal coatings by incorporation of natamycin/methyl- β -cyclodextrin inclusion complex for postharvest treatments on cherry tomato against *botrytis cinerea*. **Molecules**, Hangzhou, v. 24, p. 3962, nov. 2019.

YADAV, V. R. et al. Effect of cyclodextrin complexation of curcumin on its solubility and antiangiogenic and anti-inflammatory activity in rat colitis model. **American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech**, Bangalore, v. 10, n. 3, p. 752-761, set. 2009.

YUAN, H. et al. Preparation and characterization of inclusion complexes of β -Cyclodextrin-BITC and β -Cyclodextrin-PEITC. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, Hangzhou, v. 48, n. 10, p. 5070–5078, out. 2009.

ZAHEDI, M. et al. Anti-Toxoplasma gondii activity of 5-oxo-hexahydroquinoline derivatives: synthesis, *in vitro* and *in vivo* evaluations, and molecular docking analysis. **Research in Pharmaceutical Sciences**, Shiraz, v. 15, n. 4, p. 367-380, ago. 2020.

ZHANG, Q. et al. A manganese porphyrin– α -cyclodextrin conjugate as an artificial enzyme for the catalytic epoxidation of polybutadiene. **Chemical Communications**, Cambridge, v. 54, p. 5586-5589, mar. 2018.

ZOU, Y. et al. Rapid and efficient ultrasound-assisted method for the combinatorial synthesis of spiro[indoline-3,4'-pyrano[2,3-c]pyrazole] derivatives. **ACS Combinatorial Science**, Washington, v. 14, p. 38-43, jan. 2012.

ZHU, H. et al. Acid-catalyzed synthesis of diverse indol-3-yl-substituted tetrahydropyridines through three-component reactions. **Advanced Synthesis e Catalysis**, Hongshan District Wuhan, v. 364, p. 2883–2888, jul. 2022.

ZHU, S. et al. Nanographite-assisted matrix solid phase dispersion microextraction of active and toxic compounds from complex food matrices using cyclodextrin aqueous solution as elution solvent. **Food Chemistry**, China, v. 417, n. 135894, p. 1-14, mar. 2023.

APÊNDICE A

O valor do percentual de rendimento foi calculado para cada síntese de acordo com a relação estequiométrica e a quantidade em massa utilizada de cada reagente. Os dados estão dispostos na Tabela 6, e apresentaram em sua maioria 50%, valor não muito significativo, mas que está de acordo com os trabalhos já realizados, visto que, não foi utilizado solvente e nem catalisador.

Tabela 6 - Percentual de rendimento das reações multicomponentes (RMCs) para a produção das hexaidroquinolinas (HQs)

Moléculas	% Rendimento
HQ1	51
CIHQ1	54
HQOH1	38
HQ2	56
CIHQ2	62
HQOH2	20

Fonte: Do autor (2023).