



ELÍAS LEONEL VARGAS

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE DERIVADOS DE
QUINOLINA E SUAS APLICAÇÕES COMO FUNGICIDA.**

**LAVRAS-MG
2026**

ELÍAS LEONEL VARGAS

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE DERIVADOS DE QUINOLINA
E SUAS APLICAÇÕES COMO FUNGICIDA.**

**Dissertação apresentada à Universidade Federal
de Lavras, como parte das exigências do
Programa de Pós – Graduação em Agroquímica,
área de atuação Química/Bioquímica, para a
obtenção de título de Mestre.**

**Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi
Orientador**

**Lavras-MG
2026**

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

Vargas, Elías Leonel.

Síntese multicomponente de derivados de quinolinas e suas aplicações como
fungicida / Elías Leonel Vargas. - 2026.

118 p. : il.

Orientador: Sérgio Scherrer Thomasi

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade Federal de Lavras, 2026.
Bibliografia.

1. Quinolinas. 2. Hexahidroquinolinas. 3. Reação multicomponente. 4. Atividade
antifúngica. I. Scherrer Thomasi, Sérgio. II. Universidade Federal de Lavras. III.
Título.

ELÍAS LEONEL VARGAS

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE DERIVADOS DE QUINOLINA E
SUAS APLICAÇÕES COMO FUNGICIDA**

**MULTICOMPONENT SYNTHESIS OF QUINOLINE DERIVATIVES AND
THEIR APPLICATIONS AS FUNGICIDES**

**Dissertação apresentada à Universidade Federal
de Lavras, como parte das exigências do
Programa de Pós – Graduação em Agroquímica,
área de atuação Química/Bioquímica, para a
obtenção de título de Mestre.**

APROVADA em 28 de agosto de 2026.

Dra. Lyge Magalhães Oliveira - IFAM

Dr. Jorge Teodoro de Souza - UFLA

Dra. Barbara Sayuri Belleto – UFLA

Prof. Dr. Sérgio S. Thomasi

Orientador



Documento assinado digitalmente

SERGIO SCHERRER THOMASI

Data: 14/10/2026 10:02:00-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

LAVRAS-MG

2026

AGRADECIMENTOS

Meus mais sinceros agradecimentos a todas as pessoas que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho.

Em primeiro lugar, quero agradecer aos meus pais, Abel e Mabel, às minhas irmãs, Judith e Ariadna, e ao meu irmão, Santiago, por estarem sempre presentes, por me oferecerem todo o seu amor, por me apoiarem e me aconselharem sempre que precisei. Sem a companhia, a ajuda e o carinho de vocês, isto não teria sido possível. Obrigado por sempre acreditarem em mim e por me incentivarem a seguir meus sonhos. Agradeço a todos vocês por serem como são e por me tornarem uma pessoa melhor a cada dia. Amo vocês.

Aos meus amigos, tanto os antigos quanto os novos que fiz nesta bela cidade, especialmente a Thays e César, meu muito obrigado. Obrigado por estarem sempre presentes, por me ouvirem e por oferecerem um ombro amigo sempre que precisei. Obrigado por tantas tardes de conversas e cafés, as viagens, as anedotas e milhares de aventuras, por me incentivarem e motivarem, por me ajudarem a levantar nos momentos em que mais precisei e por nunca me deixarem sozinho. Obrigado por cada sorriso e cada lágrima compartilhada.

Ao grupo de pesquisa em Síntese Orgânica, especialmente ao trio diamante, Anna e Lucas, com quem compartilhei incontáveis horas de aula e de laboratório. Graças a vocês, as tardes no laboratório foram mais leves e divertidas. Obrigado por tantos momentos bonitos, pelas risadas e pelos conselhos. São lembranças que sempre guardarei com carinho no coração.

Ao Sérgio, meu orientador, uma pessoa maravilhosa que admiro muito, não apenas por seu vasto conhecimento em Química e por sempre me incentivar a alcançar meu maior potencial, mas também pelo ser humano que é. Humilde, gentil, bondoso, exigente e, acima de tudo, compreensivo e carinhoso, Sérgio me lembrou o quanto a Química é bonita e me devolveu a vontade de seguir estudando. Espero, algum dia, ser pelo menos metade do que você é, Sérgio!

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

Por último, o presente trabalho foi realizado com apoio da coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior – brasil (capes) – código de financiamento 001, meu muito obrigado.

RESUMO

O aumento das perdas agrícolas causadas por fungos fitopatogênicos, associado ao uso intensivo de fungicidas sintéticos e ao surgimento de resistência microbiana, tem impulsionado a busca por novas moléculas com potencial antifúngico. Nesse contexto, compostos heterocíclicos nitrogenados, como quinolinas e hexahidroquinolinas, destacam-se pela versatilidade estrutural e pelas diversas atividades biológicas descritas na literatura. Assim, este trabalho teve como objetivo sintetizar, caracterizar e avaliar a atividade antifúngica de derivados de hexahidroquinolina e de ácido quinolina-4-carboxílico frente a fungos fitopatogênicos. Os derivados de hexahidroquinolina foram obtidos por reação multicomponente do tipo Hantzsch, empregando aldeídos aromáticos, acetoacetato de etila, cicloexano-1,3-diona e acetato de amônio. Já os derivados de ácido quinolina-4-carboxílico foram sintetizados por uma adaptação da reação de Doebner, utilizando anilinas substituídas, aldeídos aromáticos e piruvato de sódio. Os compostos obtidos foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , permitindo confirmar as estruturas propostas. A atividade antifúngica foi avaliada pelo método do alimento envenenado em meio Batata-Dextrose-Agar (BDA), frente a *Fusarium graminearum* e *Alternaria alternata*. Os derivados de hexahidroquinolina apresentaram baixa eficiência inibitória frente aos fungos avaliados, com destaque relativo para o derivado fluorado contra *F. graminearum*. Em contraste, os derivados de ácido quinolina-4-carboxílico demonstraram maior potencial frente a *A. alternata* com valores de EC_{50} de entre 160 e 240 ppm. De modo geral, os resultados indicam que o núcleo quinolina-4-carboxílico apresentou maior potencial antifúngico que o núcleo hexahidroquinolínico nas condições avaliadas.

Palavras-chave: Quinolinas; Hexahidroquinolinas; reação multicomponente; atividade antifúngica; *Alternaria alternata*; *Fusarium graminearum*.

ABSTRACT

The increase in agricultural losses caused by phytopathogenic fungi, associated with the intensive use of synthetic fungicides and the emergence of microbial resistance, has encouraged the search for new molecules with antifungal potential. In this context, nitrogen-containing heterocyclic compounds, such as quinolines and hexahydroquinolines, stand out due to their structural versatility and the wide range of biological activities reported in the literature. Therefore, this study aimed to synthesize, characterize, and evaluate the antifungal activity of hexahydroquinoline and quinoline-4-carboxylic acid derivatives against phytopathogenic fungi. The hexahydroquinoline derivatives were obtained through a Hantzsch-type multicomponent reaction using aromatic aldehydes, ethyl acetoacetate, cyclohexane-1,3-dione, and ammonium acetate. The quinoline-4-carboxylic acid derivatives were synthesized through an adaptation of the Doebner reaction, using substituted anilines, aromatic aldehydes, and sodium pyruvate. The obtained compounds were characterized by Fourier-transform infrared spectroscopy, differential scanning calorimetry, and ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance, allowing confirmation of the proposed structures. Antifungal activity was evaluated by the poisoned food method in PDA medium against *Fusarium graminearum* and *Alternaria alternata*. The hexahydroquinoline derivatives showed low inhibitory efficiency against the evaluated fungi, with the fluorinated derivative showing a relatively better performance against *F. graminearum*. In contrast, the quinoline-4-carboxylic acid derivatives showed greater potential against *A. alternata* with EC_{50} values of approximately 160 and 240 ppm. Overall, the results indicate that the quinoline-4-carboxylic acid core showed greater antifungal potential than the hexahydroquinoline core under the evaluated conditions.

Keywords: Quinolines; Hexahydroquinolines; multicomponent reaction; antifungal activity; *Alternaria alternata*; *Fusarium graminearum*.

INDICADORES DE IMPACTO

O trabalho apresenta impactos predominantemente potenciais nas dimensões tecnológica, econômica, social e ambiental, relacionados à busca por novas estratégias para o controle de fungos fitopatogênicos de importância agrícola. Foram sintetizados e caracterizados nove derivados de hexahidroquinolina e de ácido quinolina-4-carboxílico, posteriormente avaliados frente a *Fusarium graminearum* e *Alternaria alternata*. Os derivados EV-26 e EV-28 apresentaram maior potencial antifúngico frente a *A. alternata*, com valores de EC₅₀ de aproximadamente 163 e 232 ppm, respectivamente, contribuindo para a identificação de estruturas promissoras para estudos posteriores de otimização e investigação de mecanismos de ação. O impacto econômico e ambiental é potencial, uma vez que novos protótipos químicos poderão contribuir futuramente para estratégias de manejo de doenças agrícolas, embora não tenham sido realizadas avaliações econômicas, ecotoxicológicas ou aplicações em campo. Os potenciais beneficiários incluem produtores agrícolas, pesquisadores e setores envolvidos no desenvolvimento de produtos para proteção de culturas, especialmente em regiões afetadas pelos fungos avaliados. O trabalho não apresentou caráter extensionista, não havendo participação direta da sociedade externa à UFLA. Os impactos enquadram-se principalmente nas áreas temáticas de Meio ambiente e Tecnologia e produção da Política Nacional de Extensão e apresentam alinhamento potencial com os ODS 2 (Fome Zero e Agricultura Sustentável), 9 (Indústria, Inovação e Infraestrutura), 12 (Consumo e Produção Responsáveis) e 15 (Vida Terrestre).

IMPACT INDICATORS

The work presents predominantly potential impacts in the technological, economic, social, and environmental dimensions, related to the search for new strategies to control phytopathogenic fungi of agricultural importance. Nine hexahydroquinoline and quinoline-4-carboxylic acid derivatives were synthesized and characterized and subsequently evaluated against *Fusarium graminearum* and *Alternaria alternata*. The derivatives EV-26 and EV-28 showed greater antifungal potential against *A. alternata*, with EC₅₀ values of approximately 163 and 232 ppm, respectively, contributing to the identification of promising structures for further optimization and investigation of mechanisms of action. The economic and environmental impacts are potential, as new chemical prototypes may contribute in the future to agricultural disease management strategies; however, no economic, ecotoxicological, or field evaluations were conducted. Potential beneficiaries include agricultural producers, researchers, and sectors involved in the development of crop protection products, particularly in regions affected by the evaluated fungi. The work did not have an extension-related component, with no direct participation of society outside UFLA. The impacts are mainly classified within the thematic areas of Environment and Technology and Production of the Brazilian National Extension Policy and show potential alignment with SDGs 2 (Zero Hunger and Sustainable Agriculture), 9 (Industry, Innovation and Infrastructure), 12 (Responsible Consumption and Production), and 15 (Life on Land).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química da: a) Aflatoxina; b) Ergotamina; c) Deoxinivalenol.....	13
Figura 2 - Estrutura química de derivados de: a) Triazóis; b) Estrobilurinas; c) Benzimidazóis.....	13
Figura 3 - Estrutura química a) Quinoxfen; b) Ipflufenquina; c) Tebufloquina.....	15
Figura 4 - Estrutura base das Quinolinas.....	18
Figura 5 - Estrutura química: a) Quinina; b) Cloroquina; c) Hidroxicloroquina	19
Figura 6 - Estrutura química da 1,4,5,6,7,8-Hexahidroquinolina.....	29
Figura 7 - Distribuição global de <i>Fusarium graminearum</i>	33
Figura 8 - Estrutura química de a) Deoxinivalenol; b) Nivalenol; c) Zearalenona	34
Figura 9 - Distribuição global de <i>A. alternata</i>	35
Figura 10 - Estrutura química de: a) Alternariol; b) Alternariol monometil éter; c) Ácido tenuazônico	35
Figura 11 - Esquema reacional das sínteses dos derivados de Quinolina	36
Figura 12 - Ácido (<i>E</i>)-2-oxo-4-arilbut-3-enoico	43
Figura 13 - Mecanismo de formação de ácidos arildenopirúvicos.....	44
Figura 14 - Derivados do ácido quinolinico-4-carboxílico	46
Figura 15 - FTIR do Ácido-2-fenilquinolina-4-carboxílico	48
Figura 16 - FTIR dos derivados quinolínicos.....	50
Figura 17 - FTIR do 2-metil-5-oxo-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxilato de etila.....	52
Figura 18 - FTIR dos derivados de Hexahidroquinolina.....	54
Figura 19 - Termograma Ácido-2-fenilquinolina-4-carboxílico	56
Figura 20 - Termograma DSC comparativo dos derivados do ácido quinolínico.....	58
Figura 21 - Termograma HHQ	60
Figura 22 - Termogramas comparativos HHQ's	61
Figura 23 - ¹ H-RMN HHQ	63
Figura 24 - ¹³ C-RMN HHQ	64
Figura 25 - ¹ H-RMN HHQ-Cl.....	66
Figura 26 - ¹³ C- RMN HHQ-Cl.....	67
Figura 27 - ¹ H-RMN HHQ-OH.....	68
Figura 28 - ¹³ C-RMN HHQ-OH.....	69
Figura 29 - Aspecto das colônias de <i>F. graminearum</i> tratadas com HHQ.....	71

Figura 30 - Crescimento micelial <i>F. graminearum</i> - HHQ.....	72
Figura 31 - Médias de inibição (%) por concentração HHQ.....	72
Figura 32 - Aspecto das colônias de <i>F. graminearum</i> tratadas com HHQ-Cl	73
Figura 33 - Crescimento micelial <i>F. graminearum</i> HHQ-Cl	74
Figura 34 - Médias de inibição (%) por concentração HHQ-Cl.....	75
Figura 35 - Aspecto das colônias de <i>F. graminearum</i> tratadas com HHQ-F	76
Figura 36 - Crescimento micelial <i>F. graminearum</i> HHQ-F	76
Figura 37 - Médias de inibição (%) por concentração HHQ-F	77
Figura 38 - Crescimento micelial <i>F. graminearum</i> HHQ-OH	78
Figura 39 - Aspecto das colônias de <i>F. graminearum</i> tratadas com HHQ-OH	78
Figura 40 - Médias de inibição (%) por concentração HHQ-OH.....	79
Figura 41 - Aspecto das colônias de <i>A. alternata</i> tratadas com HHQ.....	80
Figura 42 - Crescimento micelial <i>A. alternata</i> HHQ	81
Figura 43 - Médias de inibição (%) por concentração HHQ.....	81
Figura 44 - Aspecto das colônias de <i>A. alternata</i> tratadas com HHQ-Cl.....	82
Figura 45 - Crescimento micelial <i>A. alternata</i> HHQ-Cl	82
Figura 46 - Médias de inibição (%) por concentração HHQ-Cl.....	83
Figura 47 - Aspecto das colônias de <i>A. alternata</i> tratadas com HHQ-F	84
Figura 48 - Crescimento micelial <i>A. alternata</i> HHQ-F	84
Figura 49 - Médias de inibição (%) por concentração HHQ-F	85
Figura 50 - Aspecto das colônias de <i>A. alternata</i> tratadas com HHQ-OH.....	86
Figura 51 - Crescimento micelial <i>A. alternata</i> HHQ-OH	86
Figura 52 - Médias de inibição (%) por concentração HHQ-OH.....	87
Figura 53 - Aspecto das colônias de <i>A. alternata</i> tratadas com EV 24.....	89
Figura 54 - Crescimento micelial <i>A. alternata</i> EV 24.....	90
Figura 55 - Médias de inibição (%) por concentração EV 24	91
Figura 56 - Aspecto das colônias de <i>A. alternata</i> tratadas com EV 26.....	91
Figura 57 - Crescimento micelial <i>A. alternata</i> EV 26.....	92
Figura 58 - Curva dose-resposta ¹ do EV-26 frente a <i>A. alternata</i>	93
Figura 59 - Aspecto das colônias de <i>A. alternata</i> tratadas com EV 27	94
Figura 60 - Crescimento micelial <i>A. alternata</i> EV 27.....	95
Figura 61 - Médias de inibição (%) por concentração EV 27	96
Figura 62 - Aspecto das colônias de <i>A. alternata</i> tratadas com EV 28.....	96
Figura 63 - Crescimento micelial <i>A. alternata</i> EV 28.....	97

Figura 64 - Curva dose–resposta ¹ do EV-28 frente a <i>A. alternata</i>	98
Figura 65 - Aspecto das colônias de <i>A. alternata</i> tratadas com EV 29	100
Figura 66 - Crescimento micelial <i>A. alternata</i> EV 29.....	101
Figura 67 - Médias de inibição (%) por concentração EV 29	101

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Reação de Strecker	17
Esquema 2 - Reação de Doebner.....	20
Esquema 3 - Mecanismo clássico da reação de Doebner	21
Esquema 4 - Reação de Skraup	22
Esquema 5 - Reação de Friedländer	23
Esquema 6 - Reação de Pfitzinger.....	23
Esquema 7 - Reação de Povarov	24
Esquema 8 - Reação de Hantzsch.....	30
Esquema 9 - Mecanismo da reação de Hantzsch.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Derivados do ácido-2-quinolina-4-carboxílico esperado mediante a reação de Doebner.....	37
Tabela 2 – Derivados de Hexahidroquinolinas esperados pela reação de Hantzsch ...	39
Tabela 3 - Delineamento experimental dos ensaios de inibição do crescimento micelial.....	42
Tabela 4 - Rendimento dos derivados quinolínicos.....	45
Tabela 5 - Rendimento dos derivados de hexahidroquinolinas	46

1 Sumário

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	16
3	REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1.	SÍNTESE MULTICOMPONENTE	17
3.2.	QUINOLINA	17
3.2.1.	<i>Reação de Doebner.....</i>	<i>20</i>
3.2.2.	<i>Comparação com outras rotas para síntese de quinolinas.....</i>	<i>22</i>
3.2.3.	<i>Limitações da reação de Doebner</i>	<i>25</i>
3.2.4.	<i>Relação estrutura-atividade de derivados de quinolina como possíveis fungicidas</i>	<i>27</i>
3.3.	HEXAHIDROQUINOLINAS.....	28
3.3.1.	<i>Reação de Hantzsch.....</i>	<i>30</i>
3.3.2.	<i>Comparação de outras rotas para síntese de hexahidroquinolinas</i>	<i>31</i>
3.4.	FITOPATÓGENOS FÚNGICOS DE INTERESSE AGRONÔMICO	32
3.4.1.	<i>Fusarium graminearum</i>	<i>33</i>
3.4.2.	<i>Alternaria alternata.....</i>	<i>34</i>
4	METODOLOGIA	36
4.1.	PREPARO DOS DERIVADOS DE ÁCIDO QUINOLINA-4-CARBOXÍLICO	36
4.2.	SÍNTESE DAS HEXAHIDROQUINOLINAS	38
4.3.	CARACTERIZAÇÃO.....	39
4.3.1.	<i>Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier</i>	<i>40</i>
4.3.2.	<i>Calorimetria exploratória diferencial.....</i>	<i>40</i>
4.3.3.	<i>Ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C</i>	<i>40</i>
4.4.	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA.....	40
4.4.1.	<i>Seleção dos fungos e relevância agrícola</i>	<i>41</i>
4.4.2.	<i>Preparo das soluções e do meio de cultura</i>	<i>41</i>
4.4.3.	<i>Inoculação e incubação</i>	<i>42</i>
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
5.1.	OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO DE DOEBNER MODIFICADA	43
5.1.1.	<i>Formação dos derivados do ácido (E)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoico.....</i>	<i>43</i>
5.1.2.	<i>Obtenção dos derivados do ácido quinolina-4-carboxílico</i>	<i>45</i>
5.1.3.	<i>Obtenção dos derivados da Hexahidroquinolina</i>	<i>46</i>
5.2.	CARACTERIZAÇÃO.....	47
5.2.1.	<i>Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier</i>	<i>47</i>

5.2.2.	<i>Calorimetria exploratória diferencial.....</i>	55
5.2.3.	<i>Ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C das hexahidroquinolinas</i>	63
5.3.	ATIVIDADE BIOLÓGICA	70
5.3.1.	<i>Atividade das hexahidroquinolinas frente a <i>Fusarium graminearum</i></i>	70
5.3.2.	<i>Atividade das hexahidroquinolinas frente a <i>Alternaria alternata</i></i>	79
5.3.3.	<i>Derivados dos ácidos quinolínicos frente a <i>Alternaria alternata</i>.....</i>	88
6	CONCLUSÃO	103
	REFERÊNCIAS	105
	ANEXO I	113

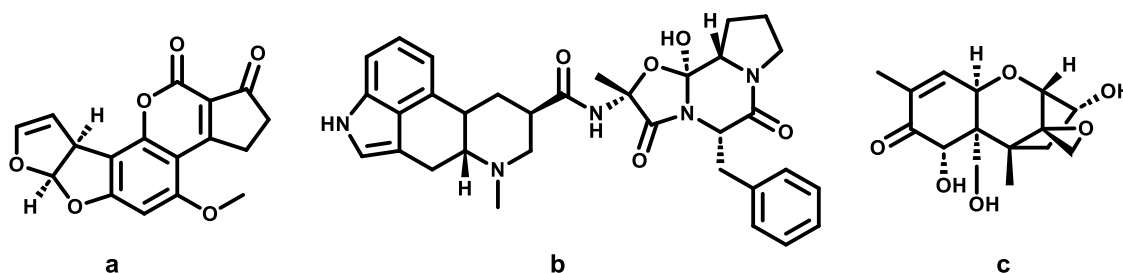
1 Introdução

Uma problemática global que está chamando a atenção dos especialistas é o grande aumento demográfico e do consumo. Segundo estudos realizados, para satisfazer a grande demanda de mercado que esse aumento gera, é necessário aumentar a produção agrícola mundial entre 60 e 110 por cento até o ano de 2050 (Tuninetti et al., 2020; van Dijk et al., 2021). Análises recentes indicam que lacunas de rendimento e riscos de estagnação produtiva ainda representam desafios importantes para culturas agrícolas de grande relevância, especialmente em regiões vulneráveis à insegurança alimentar. Entre as principais causas dessa baixa produtividade está a perda de plantações causada por fungos, que supera a de outros tipos de microrganismos (Gai & Wang, 2024; Stukenbrock & Gurr, 2023; van Dijk et al., 2021).

Existem mais de 19.000 espécies diferentes de fungos capazes de causar doenças em plantas. Essas doenças fúngicas se tornaram um dos fatores mais destrutivos que não podem ser ignorados. Por exemplo, *Fusarium graminearum*, agente causal da giberela, doença que pode causar até 25% de perdas na colheita de trigo sob condições epidêmicas (Alisaac & Mahlein, 2023; Jain et al., 2019). Outro agente causal de doenças que causam perdas expressivas é *Botrytis cinerea*. Ele está presente em tomates, morangos e uvas, e o seu controle pode chegar a custar cerca de 12,6 bilhões de dólares por ano em nível mundial, (Nunes, 2012). O fungo *Sclerotinia sclerotiorum* possui uma ampla gama de hospedeiros e pode infectar mais de 400 espécies diferentes de plantas, incluindo culturas dicotiledôneas importantes, como oleaginosas e feijões, (Derbyshire et al., 2022).

Além de afetar a produtividade, muitos fungos também produzem micotoxinas, metabólitos secundários que, em pequenas concentrações (0,4-80 ppm), podem ser letais para os seres humanos, como aflatoxina, ergotamina e deoxinivalenol (Figura 1), que causam grandes danos à saúde das pessoas e do gado (Alisaac & Mahlein, 2023; Bennett & Klich, 2003; Derbyshire et al., 2022).

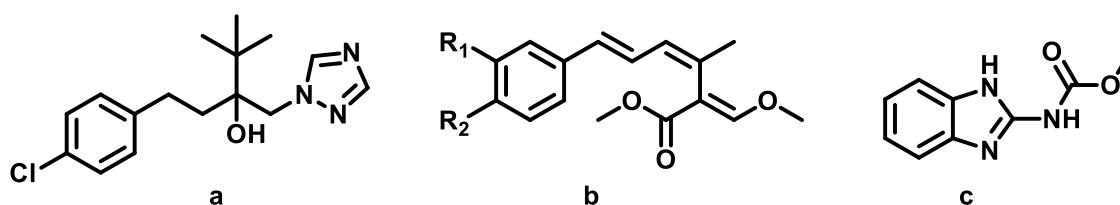
Figura 1 - Estrutura química da: a) Aflatoxina; b) Ergotamina; c) Deoxinivalenol



Fonte: Do autor.

A melhor forma conhecida de combater os fungos patogênicos das culturas é com o uso de fungicidas sintéticos. A utilização de fungicidas sintéticos revolucionou a agricultura moderna, permitindo o controle eficiente de uma ampla gama de doenças fúngicas e contribuindo para o aumento da produtividade agrícola. Classes químicas como triazóis, estrobilurinas e benzimidazóis tornaram-se amplamente utilizadas em cultivos de importância econômica, devido ao seu amplo espectro de ação e à eficácia em diferentes estágios de desenvolvimento do patógeno (Figura 2) (Lucas et al., 2015; Yin et al., 2023).

Figura 2 - Estrutura química de derivados de: a) Triazóis; b) Estrobilurinas; c) Benzimidazóis



Fonte: Do autor.

Esses produtos químicos desempenharam um papel essencial na estabilidade da produção agrícola e na garantia de alimentos de qualidade. No entanto, o uso intensivo e, muitas vezes, indiscriminado desses fungicidas trouxe consequências preocupantes:

- Resistência fúngica: o uso repetitivo e contínuo de fungicidas com o mesmo mecanismo de ação favorece a seleção de populações resistentes, reduzindo progressivamente a eficácia do produto (Ceresini et al., 2024; Yin et al., 2023).
- Impacto ambiental: resíduos de fungicidas sintéticos têm sido detectados em solos, corpos d'água e alimentos, afetando organismos não alvo, incluindo insetos polinizadores e microrganismos benéficos (Wan et al., 2025).

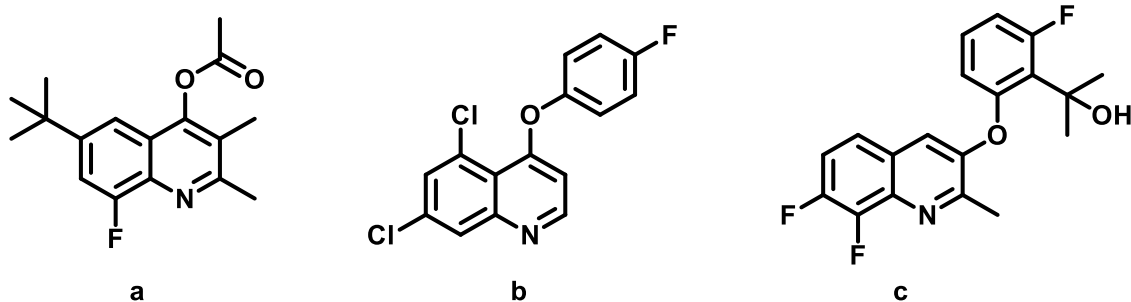
- Riscos à saúde humana: alguns fungicidas apresentam toxicidade aguda ou crônica, atuando como desreguladores endócrinos ou neurotóxicos, com potencial de afetar trabalhadores rurais e consumidores (Wan et al., 2025).

Diante desses riscos, cresce a demanda por alternativas que mantenham a eficácia no controle de patógenos, mas que apresentem menor toxicidade, maior seletividade e maior biodegradabilidade. Essa necessidade tem impulsionado a pesquisa por novas moléculas bioativas com perfis ambientais mais compatíveis, incluindo compostos de origem natural e derivados sintéticos inspirados em estruturas biologicamente relevantes (Cai *et al.*, 2024).

Vários estudos concentraram sua atenção nos alcaloides naturais, entre eles os que contêm a estrutura da quinolina, um núcleo cuja versatilidade química e ampla gama de propriedades biológicas as tornam estruturas muito exploradas na química medicinal e em diversas áreas tecnológicas. Compostos baseados no núcleo de quinolina apresentam atividades farmacológicas importantes, incluindo ação antimalárica, (Faidallah *et al.*, 2016; Jones *et al.*, 2015) antibacteriana, (Wang *et al.*, 2019) antiviral, (Malakar *et al.*, 2018) anti-inflamatória e antitumoral (Van de Walle *et al.*, 2021).

No contexto agrícola, o núcleo de quinolina apresenta potencial ainda pouco explorado para o desenvolvimento de fungicidas mais sustentáveis. A semelhança estrutural de alguns derivados com moléculas bioativas já conhecidas como Quinoxifen, Ipflufenoquina e Tebufloquina (Figura 3), sugere que modificações químicas direcionadas podem resultar em compostos seletivos contra fungos fitopatogênicos, com menor impacto ambiental e toxicidade reduzida (Feng et al., 2018; Sun et al., 2023). Além disso, propriedades complementares, como atividade antioxidante e antibacteriana, podem ampliar a utilidade desses compostos, especialmente na proteção pós-colheita, onde a oxidação e a contaminação microbiana são problemas concomitantes (Fikriya & Cahyana, 2023).

Figura 3 - Estrutura química a) Quinoxfen; b) Ipflufenoquina; c) Tebufloquina



Fonte: Do autor.

Além das quinolinas, as hexahidroquinolinas também se destacam como heterociclos nitrogenados de interesse sintético e biológico. Esses compostos são considerados estruturas parcialmente saturadas relacionadas ao núcleo quinolínico e apresentam elevada versatilidade estrutural, uma vez que permitem a introdução de diferentes substituintes aromáticos e grupos funcionais. Essa diversidade favorece a modulação de propriedades físico-químicas e biológicas, tornando as hexahidroquinolinas uma classe relevante para a obtenção de moléculas bioativas (Abdelmoniem et al., 2019; Oduselu et al., 2026).

Nesse sentido, a inclusão das hexahidroquinolinas torna-se interessante, pois permite avaliar como diferenças estruturais entre um núcleo totalmente aromático e um sistema parcialmente saturado podem influenciar a atividade antifúngica. Assim, a inclusão das hexahidroquinolinas neste estudo amplia a investigação de heterociclos nitrogenados com potencial aplicação agrícola, contribuindo para a busca por novas estruturas com atividade frente a fungos fitopatogênicos.

2 Objetivos

Sintetizar, caracterizar e avaliar a atividade antifúngica de derivados de hexahidroquinolina e de ácido quinolina-4-carboxílico obtidos por reações multicomponentes, visando investigar o potencial dessas classes de compostos como estruturas promissoras para o desenvolvimento de novos agentes antifúngicos frente a fungos fitopatogênicos.

Para o alcance desse propósito, definem-se os seguintes objetivos específicos:

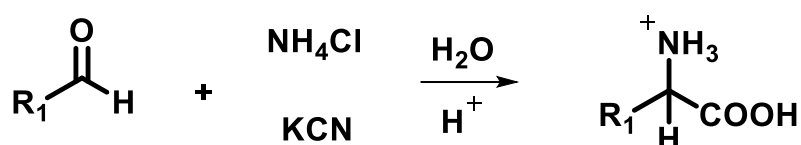
- Sintetizar derivados de hexahidroquinolina por meio de reação multicomponente do tipo Hantzsch, empregando aldeídos aromáticos substituídos, acetoacetato de etila, cicloexano-1,3-diona e acetato de amônio.
- Sintetizar derivados do ácido quinolina-4-carboxílico por meio de uma adaptação da reação de Doebner, utilizando anilinas substituídas, aldeídos aromáticos e piruvato de sódio.
- Caracterizar os compostos obtidos por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .
- Avaliar a atividade antifúngica dos compostos sintetizados frente aos fungos fitopatogênicos *Fusarium graminearum* e *Alternaria alternata*, por meio do método do alimento envenenado em meio PDA.
- Analisar o efeito da concentração dos compostos sobre o crescimento micelial, determinando percentuais de inibição e, quando possível, parâmetros de dose-resposta, como a EC_{50} .

3 Referencial Teórico

3.1. Síntese Multicomponente

As reações multicomponentes (RMC) são processos químicos em que três ou mais reagentes se combinam em uma única etapa para formar um produto complexo e funcional. Este tipo de reação, reconhecido por sua alta eficiência e versatilidade, tem uma rica história que remonta ao século XIX (Reed & Pelletier, 2024). A reação de Strecker, descrita em 1850 por Adolph Strecker é considerada uma das primeiras RMC's documentadas, utilizada para a síntese de aminoácidos (Esquema 1).

Esquema 1 - Reação de Strecker



Fonte: Do autor.

Uma das principais vantagens das reações multicomponentes é sua capacidade de reduzir o número de etapas nas sínteses tradicionais, resultando em uma menor geração de resíduos (Keri *et al.*, 2024). Além disso, também apresenta outras vantagens como:

- Alta economia atômica: praticamente todos os átomos dos reagentes são incorporados ao produto final.
- Redução no consumo de solventes e reagentes auxiliares: menor geração de resíduos e efluentes.
- Eficiência de tempo e energia: menos etapas isoladas, o que reduz a necessidade de purificação e separação de intermediários.
- Flexibilidade estrutural: permite rápida geração de bibliotecas moleculares com diversificação química.

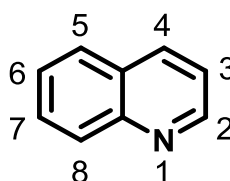
No entanto, sua implementação também apresenta desafios, como o controle da seletividade e a possibilidade de formação de subprodutos. Apesar dessas limitações, os estudos sobre as RMC provaram que são ferramentas indispensáveis na química moderna, especialmente na construção rápida de moléculas complexas e bioativas (Keri *et al.*, 2024).

3.2. Quinolina

A quinolina é um composto heterocíclico aromático composto por um anel benzênico fundido a um anel piridínico (Figura 4). O núcleo quinolínico constitui uma

importante unidade estrutural encontrada em diversos alcaloides naturais, ou seja, metabólitos secundários das plantas. Além disso ela é amplamente conhecida por suas propriedades químicas e biológicas. Como um heterociclo nitrogenado, a quinolina possui um sistema conjugado de elétrons π , conferindo-lhe características aromáticas estáveis. (Shehab *et al.*, 2023) Essa estrutura única a torna um intermediário valioso na síntese de diversos produtos químicos e farmacêuticos.

Figura 4 - Estrutura base das Quinolinas



Fonte: Do autor.

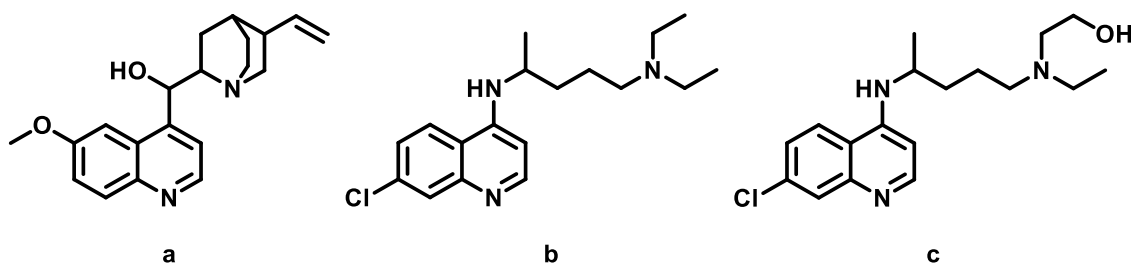
A quinolina foi descoberta no século XIX sendo um composto de grande interesse na química orgânica e farmacêutica devido à sua versatilidade sintética e suas propriedades bioativas (Kouznetsov *et al.*, 2019). Desde seu uso inicial em corantes até sua aplicação moderna no desenvolvimento de medicamentos, as quinolinas desempenharam um papel fundamental na pesquisa química. Este composto heterocíclico é essencial na química medicinal, servindo como base estrutural para numerosos agentes terapêuticos, incluindo antimaláricos, antimicrobianos e antitumorais (Van de Walle *et al.*, 2021).

Além disso, estudos muito promissores têm sido realizados na área da saúde e da medicina, levando à realização de testes *in vivo* e *in vitro* com bons resultados como inibidores enzimáticos (Joshua *et al.*, 2023; Petrovic *et al.*, 2020; Digafie *et al.*, 2021; d'Oliveira *et al.*, 2018; Fikriya & Cahyana, 2023; Petrović *et al.*, 2023).

As quinolinas, também desempenham um papel crucial na indústria farmacêutica e no desenvolvimento sustentável, destacando-se como um tema de pesquisa de grande impacto. Além disso, no campo ambiental, as quinolinas funcionalizadas são utilizadas em sensores químicos para a detecção de metais potencialmente tóxicos e em processos de fotocatalise, contribuindo para soluções sustentáveis na purificação de água e no monitoramento de poluentes. (Yang & Ji, 2023) Também destaca-se seu potencial como pesticida e herbicida (Valle *et al.*, 2020).

Um exemplo notável da relevância dos derivados de quinolina é a quinina (Figura 5a), um metabólito secundário encontrado naturalmente na casca da árvore cinchona. Este composto foi isolado pela primeira vez em 1820 e tornou-se um dos primeiros tratamentos eficazes contra a malária (Pereira *et al.*, 2021). A quinina marcou o início do interesse científico pelos derivados de quinolina e seu potencial terapêutico, estabelecendo as bases para a criação de medicamentos sintéticos como a cloroquina (Figura 5b) e a hidroxicloroquina (Figura 5c).

Figura 5 - Estrutura química: a) Quinina; b) Cloroquina; c) Hidroxicloroquina



Fonte: Do autor.

Pesquisas recentes desenvolveram estratégias de síntese ecológicas para compostos de quinolina utilizando métodos sustentáveis, minimizando o uso de solventes e melhorando a eficiência da reação (Macias Socha *et al.*, 2016). A síntese de quinolinas tem evoluído com o desenvolvimento de novas metodologias, mais eficientes e amigáveis com o ambiente. Novas abordagens catalíticas foram implementadas, como o uso de nanopartículas de óxido de cobre (Kurniawan *et al.*, 2023). O uso de estruturas orgânicas covalentes para melhorar a seletividade na formação de quinolinas funcionalizadas também foi relatado. (Yang & Ji, 2023)

Outros estudos exploraram a aplicação de condições superácidas para promover a síntese de derivados de quinolina, melhorando assim a eficiência do processo e a pureza do produto. (Vuong *et al.*, 2020)

Mais recentemente, explorou-se o uso de radiação de micro-ondas para acelerar a reação como também outros tipos de catalizadores mais sustentáveis. Essas abordagens reduzem o consumo de energia e eliminam a necessidade de catalisadores tóxicos, tornando-a uma metodologia mais sustentável (Tople *et al.*, 2023).

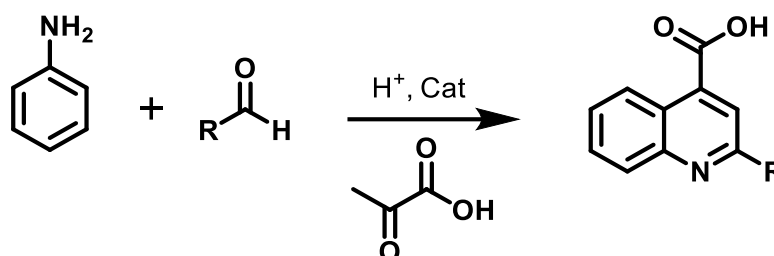
Existem diversas metodologias para sintetizar quinolinas, incluindo a reação de Doebner-Miller, a reação de Povarov, a ciclização de Skraup e a reação de Friedländer (Komatsu *et al.*, 2023). No entanto, a reação de Doebner destaca-se pela sua simplicidade

e versatilidade, tornando-a uma ferramenta essencial para a obtenção de ácidos-4-quinolínicos e derivados.

3.2.1. Reação de Doebner

A reação de Doebner, em sua variante aplicada à síntese de quinolinas, constitui uma ferramenta sintética relevante e amplamente empregada na obtenção de ácido quinolína-4-carboxílico substituídas. Este método baseia-se na condensação multicomponente entre uma anilina, um aldeído aromático e o ácido pirúvico (ou seus derivados), conduzindo à formação da quinolina de maneira eficiente e seletiva (Esquema 2) (Komatsu *et al.*, 2023).

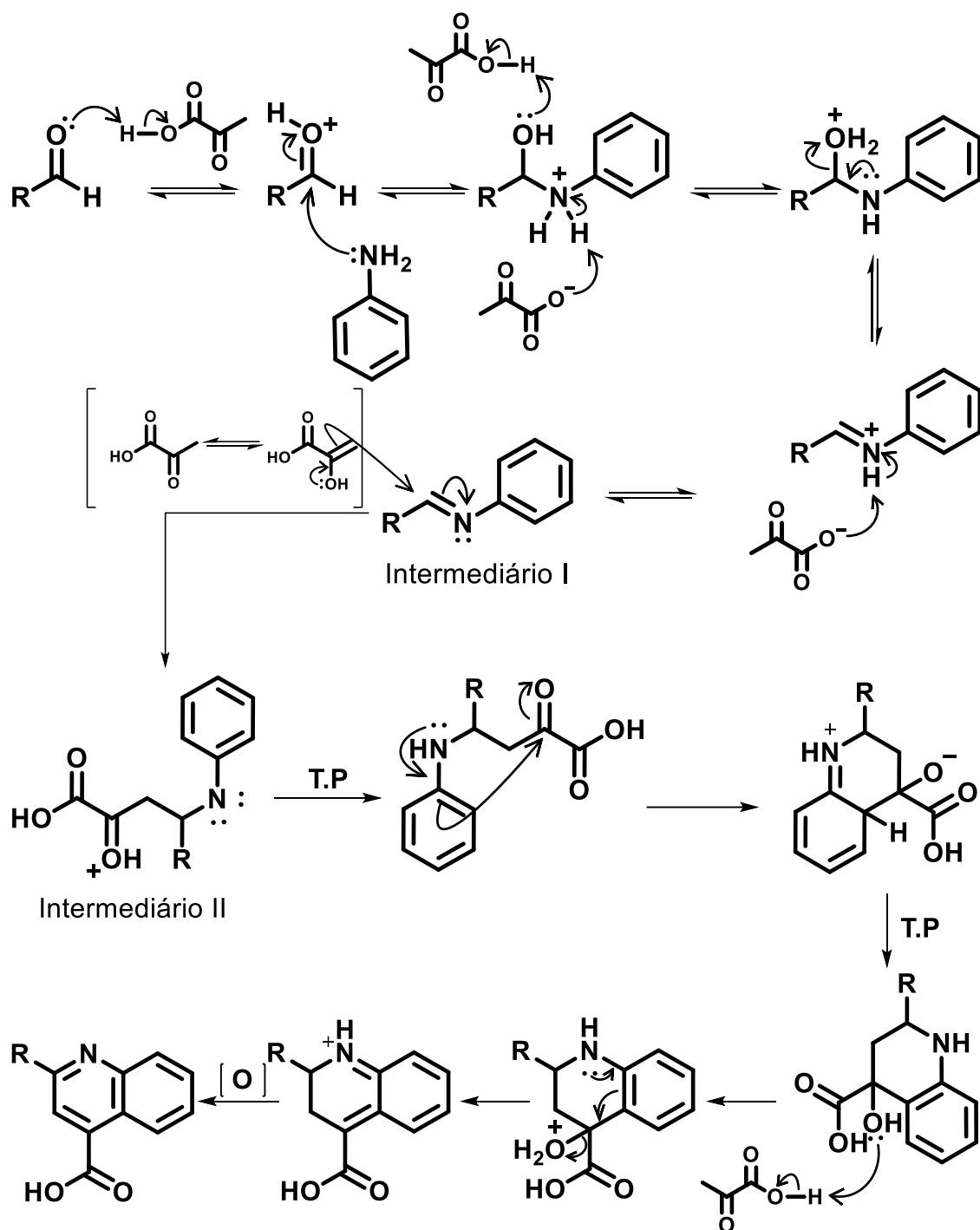
Esquema 2 - Reação de Doebner



Fonte: Do autor.

A reação começa com a ativação da carbonila do aldeído para sofrer o ataque nucleofílico da anilina. Esse ataque leva à formação de uma imina (intermediário I), composto susceptível ao ataque nucleofílico do ácido pirúvico que está em equilíbrio tautomérico com sua forma enólica, formando assim o intermediário II. Após do alongamento da cadeia carbônica, o sistema sofre um ataque intermolecular que leva ao fechamento e formação de um segundo anel, que pelas condições de reação e para ganhar estabilidade, vai oxidar-se para formar o produto desejado (Esquema 3) (Komatsu *et al.*, 2023).

Esquema 3 - Mecanismo clássico da reação de Doebner



Fonte: Do autor.

Nos últimos anos, a reação de Doebner têm sofrido modificações associadas a inovações em catálise, como o uso de nanocatalisadores metálicos recicláveis e catalisadores obtidos de fontes naturais, como nanopartículas de cobre provenientes de extratos vegetais (Kurniawan *et al.*, 2023). Tais avanços permitem obter altos rendimentos, diminuir o uso de solventes orgânicos voláteis e reduzir o tempo total de reação.

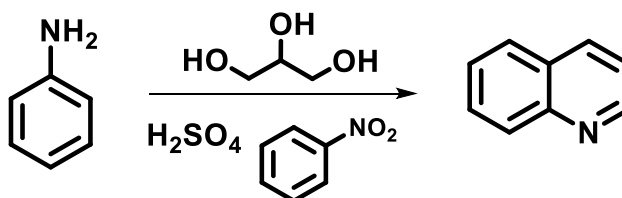
O uso dessas metodologias no contexto da descoberta de fungicidas verdes é estratégico, pois viabiliza a produção de derivados de quinolina de forma rápida e com menor impacto ambiental, atendendo à demanda global por práticas químicas mais sustentáveis (Kurniawan *et al.*, 2023).

3.2.2. Comparação com outras rotas para síntese de quinolinas

A síntese de quinolinas representa um dos capítulos mais relevantes da química orgânica, não apenas pela importância desse heterociclo em produtos naturais e fármacos, mas também pela ampla gama de metodologias desenvolvidas ao longo do tempo. Dentre as rotas mais conhecidas, destacam-se os métodos de Skraup, Friedländer, Pfitzinger e Doebner, cada um com características próprias que refletem tanto os avanços tecnológicos de sua época quanto os desafios contemporâneos de sustentabilidade (Marco-Contelles *et al.*, 2009; Masdeu *et al.*, 2023; Tople *et al.*, 2023).

O método de Skraup, introduzido no final do século XIX, foi por décadas a principal rota de acesso a quinolinas. Seu grande mérito histórico está em demonstrar a viabilidade da construção do núcleo quinolínico a partir de anilinas e glicerol, em presença de oxidantes fortes (Esquema 4) (Tople *et al.*, 2023).

Esquema 4 - Reação de Skraup

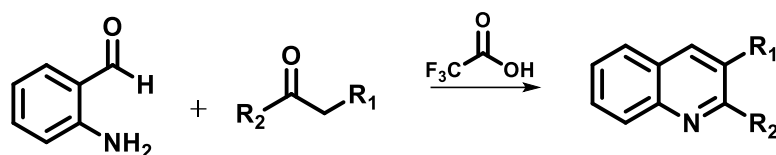


Fonte: Do autor.

Contudo, o uso de agentes como ácido sulfúrico concentrado e ácido nítrico, bem como as condições severas de reação, tornaram essa metodologia pouco atrativa do ponto de vista ambiental e de segurança. Em escalas industriais, os problemas associados à geração de subprodutos e ao risco de reações violentas são particularmente relevantes, tornando o método de Skraup mais um marco histórico do que uma alternativa prática no cenário atual (Masdeu *et al.*, 2023; Tople *et al.*, 2023).

Já a reação de Friedländer, descrita em 1882, consolidou-se como uma das mais versáteis para a síntese de quinolinas. Baseada na condensação entre o 2-aminobenzaldeído e uma cetona, ela permite a introdução de diferentes padrões de substituição no núcleo heteroaromático (Esquema 5) (Bailey *et al.*, 2020; Tople *et al.*, 2023).

Esquema 5 - Reação de Friedländer

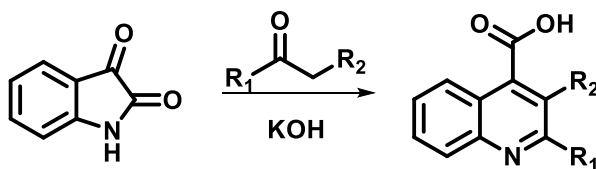


Fonte: Do autor.

Essa flexibilidade estrutural garantiu ao método um papel central no desenvolvimento de compostos bioativos ao longo do século XX. No entanto, sua dependência de precursores específicos e, em alguns casos, caros ou de difícil obtenção, limita sua aplicação em larga escala. Além disso, os solventes e catalisadores tradicionalmente empregados, muitas vezes agressivos ao meio ambiente, representam barreiras à sua utilização em processos que busquem alinhamento com os princípios da química verde (Bailey et al., 2020; Tople et al., 2023)..

A reação de Pfitzinger, introduzida pouco depois, abriu um caminho diferenciado ao explorar a reatividade das isatinas. Essa abordagem é particularmente valiosa para a obtenção de quinolina-4-carboxílicos, compostos de grande interesse farmacológico e agrícola (Esquema 6) (Tople et al., 2023).

Esquema 6 - Reação de Pfitzinger

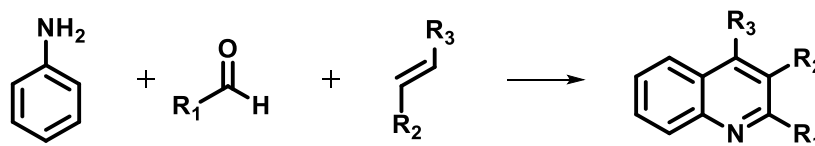


Fonte: Do autor.

Entretanto, a rota envolve etapas adicionais, como a abertura da isatina em meio básico, e frequentemente resulta em rendimentos moderados. O caráter multietapas do processo, aliado ao uso de condições relativamente severas, reduz sua atratividade em comparação a rotas mais diretas. Ainda assim a reação de Pfitzinger mantém relevância quando se busca explorar variações estruturais específicas nesse tipo de núcleo (Tople et al., 2023).

A reação de Povarov, descrita originalmente em 1964 por Lev M. Povarov, representa uma das abordagens mais elegantes e versáteis para a construção do sistema quinolínico. Baseia-se em uma reação do tipo Aza-Diels-Alder, na qual uma base de Schiff formada entre uma anilina e um aldeído aromático atua como dienófilo, reagindo com um alqueno ativado para gerar, por ciclo-adição e subsequente rearomatização, estruturas 2,4-disubstituídas da quinolina (Esquema 7) (Masdeu et al., 2023).

Esquema 7 - Reação de Povarov



Fonte: Do autor.

Desde sua formulação, a metodologia de Povarov consolidou-se como um pilar na síntese de heterociclos nitrogenados, especialmente em química medicinal, por permitir a rápida construção de sistemas aromáticos complexos com alto controle estereoquímico. Diversas modificações foram introduzidas ao longo das décadas, incluindo o uso de catalisadores ácidos de Lewis como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, AlCl_3 e $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, que favorecem a ativação da imina e aumentam o rendimento da cicloadição. Mais recentemente, a reação tem sido reinterpretada sob a ótica da química verde, com a introdução de condições mais brandas, catálise heterogênea reutilizável, e até versões promovidas por micro-ondas ou em meios aquosos, reduzindo o impacto ambiental e ampliando sua aplicabilidade sintética. (Masdeu et al., 2023)

Em contraste, a reação de Doebner apresenta vantagens intrínsecas que a tornam especialmente interessante na atualidade. Ao tratar de uma reação multicomponente que resulta diretamente em derivados quinolina-4-carboxílicos, além de simplificar a síntese, confere ao método uma elevada economia atômica, reduzindo o número de etapas intermediárias e a geração de resíduos. Ao longo dos últimos anos, diversos estudos têm demonstrado a versatilidade da reação de Doebner, com adaptações que permitem o uso de micro-ondas, catalisadores heterogêneos recicláveis ou ainda sistemas catalíticos magnéticos reutilizáveis. Essas inovações evidenciam que, ao contrário de outras metodologias clássicas, a Doebner tem se mostrado capaz de evoluir para atender aos requisitos de sustentabilidade (Keri et al., 2024; Komatsu et al., 2023).

Sob a ótica dos 12 Princípios da Química Verde, a comparação torna-se ainda mais clara. O método de Skraup falha em praticamente todos os critérios, devido ao uso de reagentes perigosos e baixa seletividade. A reação de Friedländer apresenta bons rendimentos e certa versatilidade, mas carece de melhorias quanto ao uso de solventes e a disponibilidade de precursores. A Pfitzinger, embora útil para fins específicos, sofre com baixa eficiência global e a necessidade de múltiplas etapas. Já a Doebner se destaca pela prevenção de resíduos (Princípio 1), economia atômica (Princípio 2), possibilidade de utilizar solventes mais seguros (Princípio 5), catalisadores recicláveis (Princípio 9) e até

mesmo matérias-primas renováveis (Princípio 7), como demonstrado pelo uso de derivados de vanilina (Bailey et al., 2020; Komatsu et al., 2023; Marco-Contelles et al., 2009; Masdeu et al., 2023; Tople et al., 2023).

Assim, a análise comparativa indica que, embora cada rota sintética tenha contribuído historicamente para a expansão do campo das quinolinas, a reação de Doebner emerge como a mais promissora quando se considera o conjunto de fatores relevantes hoje: eficiência, seletividade, adaptabilidade e sustentabilidade.

3.2.3. Limitações da reação de Doebner

Embora a reação de Doebner seja uma das rotas mais diretas e versáteis para a síntese de derivados quinolina-4-carboxílicos, ela apresenta um conjunto de limitações que restringem sua aplicabilidade universal e justificam os esforços contínuos em aprimorar suas condições. O método é conceitualmente simples e eficiente, mas sensível a uma série de fatores experimentais, como a natureza dos reagentes, o solvente, o catalisador e a temperatura (Komatsu et al., 2023).

Um dos desafios mais recorrentes da reação de Doebner diz respeito à dependência do substrato empregado, especialmente em relação à natureza eletrônica da anilina. A reação tende a apresentar melhor desempenho com anilinas mais nucleofílicas, enquanto anilinas contendo grupos retiradores de densidade eletrônica podem apresentar menor reatividade e, conseqüentemente, menores rendimentos. Essa limitação está associada a menor nucleofilicidade do grupo amino em sistemas eletronicamente deficientes, o que pode desfavorecer etapas iniciais de condensação e comprometer a formação dos intermediários necessários à ciclização (Ferreira *et al.*, 2025; Komatsu *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2016).

Outro ponto limitante é a tendência à formação de subprodutos, especialmente ácidos cinâmicos e intermediários de condensação de Knoevenagel (Yadav et al., 2024). Isso ocorre porque o mecanismo de Doebner compartilha etapas com outras reações envolvendo compostos carbonílicos, podendo gerar vias competitivas. Pequenas variações nas condições de reação, como temperatura, polaridade do solvente ou força ácida do catalisador, podem deslocar o equilíbrio e alterar significativamente o perfil de produtos. Além disso, o controle da seletividade é um desafio adicional quando os reagentes contêm múltiplos sítios reativos, o que resulta na formação de isômeros ou produtos secundários e demanda purificação adicional (Yadav et al., 2024).

A dependência do catalisador é outro fator crítico. O trabalho de Nishiyama *et al.* (2023) demonstrou que o uso de ácidos de Lewis fortes, em especial o $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$, é altamente eficiente, fornecendo rendimentos superiores aos obtidos com outros catalisadores testados, como AlCl_3 , TiCl_4 , CuCl_2 , CuCl , MgCl_2 , $p\text{-TsOH}$ e até mesmo o superácido TfOH . Esses resultados evidenciam o papel determinante do catalisador no sucesso da reação, mas também ressaltam uma limitação importante: apesar de sua eficácia, o BF_3 é um reagente corrosivo e tóxico, de difícil manuseio e incompatível com os princípios da Química Verde. Essa contradição sintetiza bem o dilema de Doebner, uma reação eficiente e adaptável, mas que, em suas versões mais ativas, recorre a sistemas catalíticos ambientalmente problemáticos.

Outro aspecto problemático é a forte influência do solvente. A reação é sensível ao meio em que ocorre: solventes próticos como etanol podem favorecer reações laterais, enquanto solventes apolares tendem a reduzir a solubilidade dos intermediários. Em muitos casos, empregam-se solventes como DMF, DMSO ou THF para equilibrar polaridade e estabilidade intermediária, mas esses solventes apresentam limitações ambientais conhecidas. O uso de sistemas mais benignos, como misturas etanol/água, vem sendo estudado como alternativa, embora nem sempre ofereçam a mesma eficiência (Ferreira et al., 2025; Hayashi, 2016; Masdeu et al., 2023; Tople et al., 2023; Yadav et al., 2024).

Além disso, as condições térmicas tradicionais da reação de Doebner, geralmente envolvendo aquecimento prolongado entre 120 e 150 °C, representam um obstáculo à sustentabilidade, pois demandam alto consumo energético. Essa limitação vem sendo gradualmente superada pelo uso de irradiação por micro-ondas, que permite encurtar drasticamente o tempo de reação, mas ainda enfrenta restrições de escalabilidade e de acesso a equipamentos especializados (Patel et al., 2020; Tople et al., 2023).

Do ponto de vista prático, o escalonamento industrial de Doebner também impõe desafios. Em certas condições, a reação pode liberar dióxido de carbono durante a descarboxilação, o que exige controle rigoroso de temperatura e pressão para evitar reações descontroladas. Além disso, a formação de resíduos e o uso de catalisadores corrosivos (como o próprio $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ ou TiCl_4) levantam questões de segurança e de tratamento de efluentes, tornando a transposição direta do método laboratorial para escala industrial menos viável (Patel et al., 2020).

Em síntese, as limitações da reação de Doebner não diminuem sua relevância, mas sim apontam os caminhos pelos quais ela vem evoluindo. A busca por versões mais

limpas, seguras e seletivas reflete o próprio movimento da química contemporânea, que procura conciliar desempenho sintético com responsabilidade ambiental. Nesse contexto, o uso de catalisadores alternativos, a substituição de solventes nocivos e a otimização energética não são apenas ajustes técnicos, mas transformações conceituais que reposicionam a reação de Doebner como uma ferramenta-chave no desenvolvimento de quinolinas sustentáveis com potencial aplicação como fungicidas verdes.

3.2.4. Relação estrutura-atividade de derivados de quinolina como possíveis fungicidas

Existe uma estreita relação entre os grupos funcionais adicionados a uma estrutura e sua função. Pequenas alterações estruturais, ou mesmo espaciais, dentro de uma única molécula podem tornar uma molécula inofensiva completamente tóxica à vida (Matada et al., 2021; Pinheiro et al., 2023).

A compreensão da relação estrutura-atividade (SAR) dos derivados de quinolina é essencial para fundamentar sua aplicação como potenciais fungicidas verdes. Embora os estudos disponíveis estejam mais concentrados em atividades antibacterianas, antitumoral e antioxidantes, as evidências permitem estabelecer paralelos e levantar hipóteses consistentes sobre o papel de diferentes padrões estruturais na atividade antifúngica. Entre os elementos estruturais mais relevantes destaca-se o grupo carboxila na posição C-4, cuja presença tem se mostrado decisiva em diversos estudos (Matada et al., 2021).

Derivados obtidos a partir de vanilina (4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído), por exemplo, apresentaram baixa citotoxicidade em células humanas e forte interação com a enzima diidroorotato desidrogenase (DHODH) (Petrovic *et al.*, 2021). A manutenção desse grupo confere ao núcleo quinolínico uma função dupla: atuar como âncora polar, facilitando interações de hidrogênio e iônicas com sítios enzimáticos, além de ponto de conjugação para a introdução de fragmentos adicionais. Dessa forma, o esqueleto 4-carboxílico pode ser visto como uma plataforma modular, capaz de gerar diversidade química sem perder afinidade biológica.

Outro padrão recorrente diz respeito à halogenação do anel quinolínico, especialmente com átomos de cloro, bromo ou iodo. Estudos mostraram que derivados halogenados não apenas exibem maior atividade antimicrobiana, como também apresentam propriedades fotofísicas úteis para rastreamento celular (Al-Matarneh et al., 2024; Valle et al., 2020). Esses efeitos podem ser atribuídos ao aumento da lipofilicidade, que favorece a penetração na membrana celular fúngica, à maior estabilidade metabólica

frente a oxidações e à possibilidade de interações halogênio- π em sítios enzimáticos. É plausível, portanto, que a introdução de halogênios em posições estratégicas, como C-4 e C-7, resulte em compostos mais ativos contra fungos fitopatogênicos, unindo permeabilidade celular aprimorada e seletividade enzimática.

A relevância de alvos metabólicos também não pode ser ignorada. A DHODH, em particular, surge como um ponto central na discussão, pois desempenha papel crucial na biossíntese de pirimidinas tanto em células humanas quanto em fungos. Trabalhos recentes mostraram que quinolina-4-carboxílicos são potentes inibidores da DHODH humana (Petrovic *et al.*, 2020). Considerando que a enzima homóloga está presente em fungos e é indispensável para seu crescimento, a exploração de derivados com afinidade por esse alvo é uma estratégia racional para o desenvolvimento de fungicidas seletivos. A vantagem adicional é que essa enzima não está presente em plantas, o que reduz significativamente o risco de fito-toxicidade, aspecto fundamental no contexto agrícola.

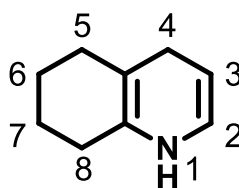
Além desses fatores estruturais e de alvo, deve-se considerar ainda as propriedades antioxidantes de alguns derivados. Compostos quinolínicos obtidos de isatina demonstraram relevante atividade antioxidante (Fikriya & Cahyana, 2023). Essa característica abre perspectivas interessantes para o uso desses compostos em pós-colheita, uma vez que o estresse oxidativo fragiliza os tecidos vegetais e facilita a colonização por patógenos. Assim, derivados que combinem ação antifúngica direta e proteção antioxidante poderiam atuar de forma sinérgica, prolongando a vida útil dos frutos e reduzindo perdas na cadeia de produção agrícola (Nunes, 2012).

Em resumo, os dados disponíveis permitem delinear algumas direções promissoras no SAR dos derivados de quinolina com potencial antifúngico: o núcleo 4-carboxílico como base modular de conjugação, a halogenação como estratégia para melhorar permeabilidade e seletividade, a inibição de DHODH como alvo metabólico validado e as propriedades antioxidantes como co-benefício em aplicações pós-colheita. Mesmo que os ensaios antifúngicos específicos ainda sejam escassos, essas evidências construídas a partir de outras bioatividades oferecem um caminho sólido para o desenho racional de novos derivados quinolínicos orientados ao manejo de doenças fúngicas em plantas.

3.3. Hexahidroquinolinas

Dentre as quinolinas, destaca-se uma de suas formas reduzidas, uma classe de compostos denominados 1,4,5,6,7,8-Hexahidroquinolinas (HHQ) (Figura 6).

Figura 6 - Estrutura química da 1,4,5,6,7,8-Hexahidroquinolina



Fonte: Do autor.

As hexahidroquinolinas constituem uma classe importante de heterociclos nitrogenados fusionados, caracterizados pela presença de um sistema bicíclico no qual um anel carbocíclico está condensado a um anel nitrogenado parcialmente saturado. Essa arquitetura molecular confere rigidez conformacional ao sistema, favorecendo a modulação de propriedades físico-químicas e biológicas por meio de substituições em posições específicas do esqueleto heterocíclico. A versatilidade estrutural dessas moléculas torna essa classe particularmente atrativa para aplicações em química medicinal e no desenvolvimento de compostos bioativos (Abdelmoniem *et al.*, 2019).

A presença simultânea de centros funcionalizáveis e de um sistema condensado parcialmente saturado amplia o potencial sintético das hexahidroquinolinas, permitindo a obtenção de derivados estruturalmente diversos com propriedades eletrônicas e estéricas ajustáveis. Essa flexibilidade estrutural favorece o planejamento racional de moléculas com características específicas, especialmente no desenvolvimento de novos candidatos bioativos com maior seletividade e eficiência (Oduselu *et al.*, 2026).

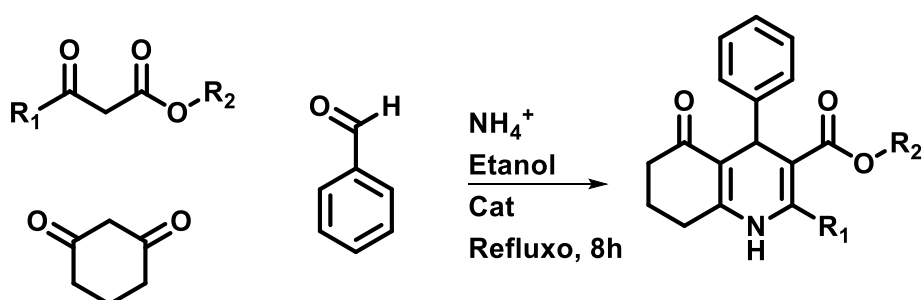
Estudos recentes têm destacado que a modificação de substituintes nesse núcleo pode alterar significativamente parâmetros como lipofilicidade, distribuição eletrônica e afinidade molecular, fatores diretamente relacionados ao desempenho biológico dos derivados sintetizados (Oduselu *et al.*, 2026).

Nos últimos anos, as hexahidroquinolinas têm despertado crescente interesse devido à ampla variedade de atividades biológicas associadas a seus derivados funcionalizados. Estudos recentes demonstram que compostos contendo esse núcleo apresentam propriedades antimalarial (Vanaerschot *et al.*, 2017), antimicrobianas, antitumorais, anti-inflamatórias (Pehlivanlar *et al.*, 2024), antioxidantes e antiparasitárias (Van Horn *et al.*, 2024), evidenciando que modificações estruturais adequadas nesse núcleo podem intensificar a atividade biológica, reforçando a importância das hexahidroquinolinas como esqueletos promissores para o desenvolvimento de novas substâncias com potencial fungicida e bactericida.

3.3.1. Reação de Hantzsch

A reação de Hantzsch constitui uma das metodologias multicomponentes mais consolidadas para a construção de heterociclos nitrogenados, sendo amplamente empregada na síntese de sistemas estruturalmente complexos por meio de abordagens “one-pot”. Essa transformação envolve, de modo geral, a condensação de um aldeído, compostos β -dicarbonílicos e uma fonte de nitrogênio, permitindo a formação eficiente de núcleos heterocíclicos funcionalizados em uma única etapa reacional (Esquema 8).

Esquema 8 - Reação de Hantzsch



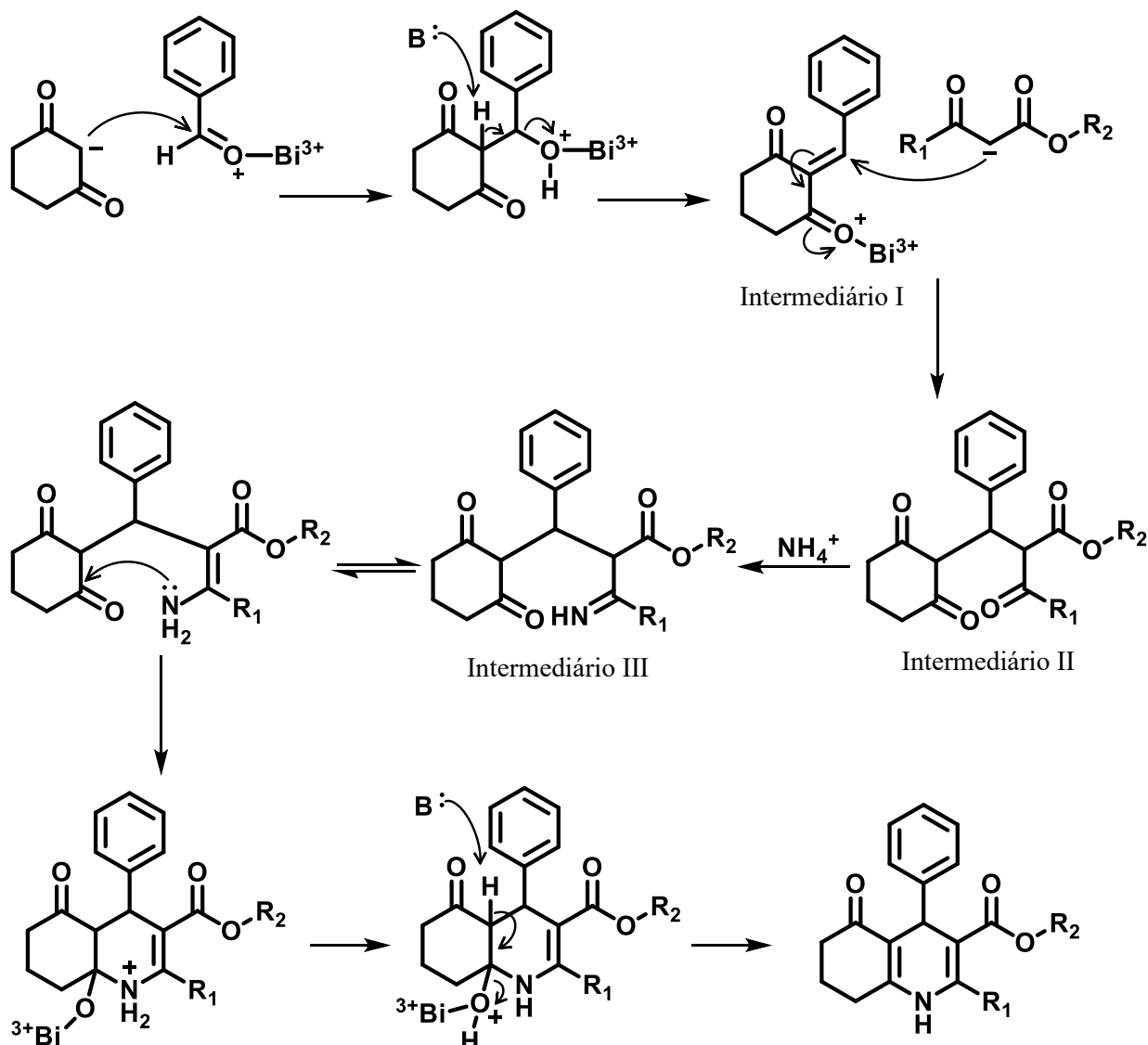
Fonte: Do autor.

Nos últimos anos, a reação de Hantzsch tem sido amplamente explorada sob a perspectiva da química verde, destacando-se pelo elevado grau de economia atômica, simplicidade operacional e redução do número de etapas sintéticas. Estratégias recentes incluem o uso de catalisadores heterogêneos reutilizáveis, solventes alternativos e condições livres de solvente, visando aumentar a eficiência e sustentabilidade do processo (Rahmati & Rafiee, 2023). Revisões recentes também destacam que a reação de Hantzsch permanece como uma estratégia-chave na síntese de heterociclos nitrogenados, devido à sua adaptabilidade a diferentes condições reacionais e a possibilidade de modulação estrutural dos produtos finais (Savale *et al.*, 2025).

A reação de Hantzsch começa com a perda de um dos hidrogênios ácidos da ciclohexan-1,3-diona seguido pelo ataque nucleofílico ao carbono carbonílico do aldeído previamente ativado pelo catalisador, seguido por uma desidratação formando um composto α - β insaturado (intermediário I). Dito composto é susceptível ao ataque nucleofílico do outro composto dicarbonílico gerando o intermediário II e como no meio da reação também temos uma fonte de amônia pode se formar uma imina (intermediário III) que vai estar em equilíbrio com a forma enamina. O sistema agora pode sofrer um ataque intramolecular que leva ao fechamento do segundo anel onde finalmente vai

ocorrer uma eliminação com formação de uma nova dupla ligação C=C dando como resultado nosso produto final (Esquema 9).

Esquema 9 - Mecanismo da reação de Hantzsch



Fonte: Do autor.

3.3.2. Comparação de outras rotas para síntese de hexahidroquinolinas

As hexahidroquinolinas podem ser obtidas por diferentes abordagens sintéticas, sendo as reações multicomponentes do tipo Hantzsch as mais amplamente empregadas. De modo geral, a formação desse núcleo pode envolver sequências em cascata constituídas por condensação de Knoevenagel, formação de intermediários enamínicos ou enamionas, adição de Michael e posterior ciclização intramolecular. Além disso, estratégias baseadas em cicloadições do tipo Aza-Diels-Alder/Povarov são amplamente

utilizadas para a construção de núcleos quinolínicos parcialmente saturados relacionados, como tetrahydroquinolinas e estruturas fundidas contendo o sistema quinolínico (Masdeu *et al.*, 2023; Patil *et al.*, 2022).

As cicloadições [4+2], destacam-se pela capacidade de construção eficiente de sistemas cíclicos complexos com elevado controle estereoquímico, sendo empregadas na obtenção de núcleos quinolínicos parcialmente saturados. Entretanto, essas metodologias frequentemente requerem substratos previamente funcionalizados e apresentam menor generalidade sintética (Gallagher-Duval *et al.*, 2021).

Alternativamente, abordagens stepwise baseadas em adição de Michael e ciclizações subsequentes permitem maior controle mecanístico e flexibilidade estrutural, mas envolvem múltiplas etapas reacionais, aumentando o tempo de síntese e reduzindo a economia de átomos (Bayat & Ghaffarzadeh, 2024).

Adicionalmente, estratégias envolvendo intermediários imínicos ou enamínicos têm sido exploradas para a construção de hexahidroquinolinas e estruturas relacionadas, embora frequentemente apresentem limitações associadas a estabilidade dos intermediários e à necessidade de condições reacionais cuidadosamente controladas (Abdelmoniem *et al.*, 2019).

Em contraste, a reação de Hantzsch destaca-se como uma abordagem multicomponente altamente eficiente e convergente, permitindo a formação direta do núcleo hexahidroquinolínico em uma única etapa, com elevada simplicidade operacional e maior alinhamento com os princípios da química verde em comparação com as outras rotas sintéticas.

3.4. Fitopatógenos fúngicos de interesse agrônômico

Os fungos fitopatogênicos representam um dos maiores desafios para a agricultura mundial, sendo responsáveis por perdas expressivas na produtividade agrícola, redução da qualidade dos alimentos e prejuízos econômicos significativos. Além dos danos diretos às culturas, muitos desses microrganismos são capazes de produzir metabólitos secundários tóxicos, denominados micotoxinas, que comprometem a segurança alimentar humana e animal (Saleh *et al.*, 2024).

Entre os principais gêneros de interesse agrícola destacam-se *Fusarium*, *Alternaria* e *Colletotrichum*, os quais possuem ampla distribuição geográfica e elevada capacidade adaptativa, favorecendo sua disseminação em diferentes sistemas produtivos. Esses fungos

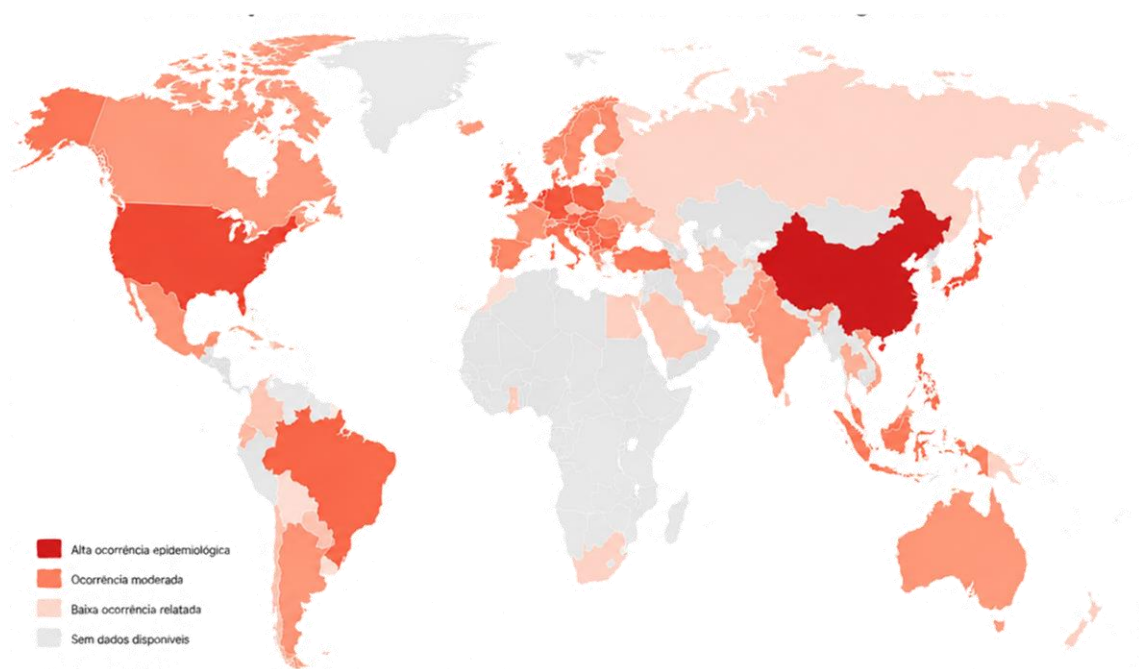
afetam culturas economicamente relevantes como trigo, milho, feijão, frutas e hortaliças, sendo responsáveis tanto por perdas pré e pós-colheita (Tittlemier *et al.*, 2019).

3.4.1. *Fusarium graminearum*

O fungo *Fusarium graminearum* pertence ao filo *Ascomycota*, classe *Sordariomycetes*, ordem *Hypocreales* e família *Nectriaceae*. Trata-se de um dos mais importantes fungos fitopatogênicos associados a cereais em nível mundial, especialmente devido a sua elevada agressividade e capacidade toxigênica (Tittlemier *et al.*, 2019).

Esse microrganismo é o principal agente etiológico da giberela do trigo, também conhecida internacionalmente como Fusarium Head Blight (FHB), considerada uma das doenças mais destrutivas para culturas cerealistas (Alisaac & Mahlein, 2023). Esse fungo apresenta ampla distribuição geográfica (Figura 7) e é favorecido principalmente por ambientes úmidos e temperaturas moderadas podendo afetar predominantemente os plantios de trigo, milho, cevada, aveia e arroz.

Figura 7 - Distribuição global de *Fusarium graminearum*



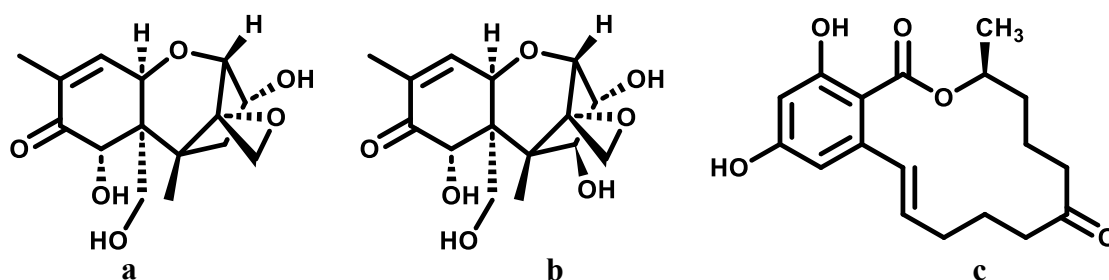
Fonte: Imagem elaborada pelo autor com auxílio de ChatGPT (OpenAI, 2026) com base as fontes: Giedrojć *et al.*, 2025; He *et al.*, 2025; Leslie *et al.*, 2021; Embrapa, 2011 e Shude *et al.*

A infecção provoca redução significativa na produtividade, diminuição da qualidade dos grãos e comprometimento da comercialização da produção agrícola. Em cultivos de trigo, epidemias severas podem resultar em perdas superiores a 50%, especialmente em regiões com alta umidade durante o período reprodutivo das plantas (Alisaac & Mahlein, 2023).

No Brasil, o *Fusarium graminearum* representa um dos principais entraves fitossanitários para a cadeia produtiva do trigo, sobretudo na região Sul, onde as condições climáticas favorecem o desenvolvimento do patógeno (FERREIRA *et al.*, 2024).

Uma das principais características de *F. graminearum* é sua capacidade de produzir micotoxinas, especialmente tricotecenos e compostos estrogênicos como deoxinivalenol, nivalenol, zearalenona (Figura 8) (FERREIRA *et al.*, 2024).

Figura 8 - Estrutura química de a) Deoxinivalenol; b) Nivalenol; c) Zearalenona



Fonte: Do autor.

A presença dessas substâncias em alimentos e rações representa grave problema de saúde pública e segurança alimentar. O DON, também conhecido como “vomitoxina”, está associado a distúrbios gastrointestinais, imunossupressão e redução do desempenho zootécnico em animais. Já a zearalenona apresenta atividade estrogênica, causando alterações reprodutivas principalmente em suínos (Alisaac & Mahlein, 2023; Ferreira *et al.*, 2024).

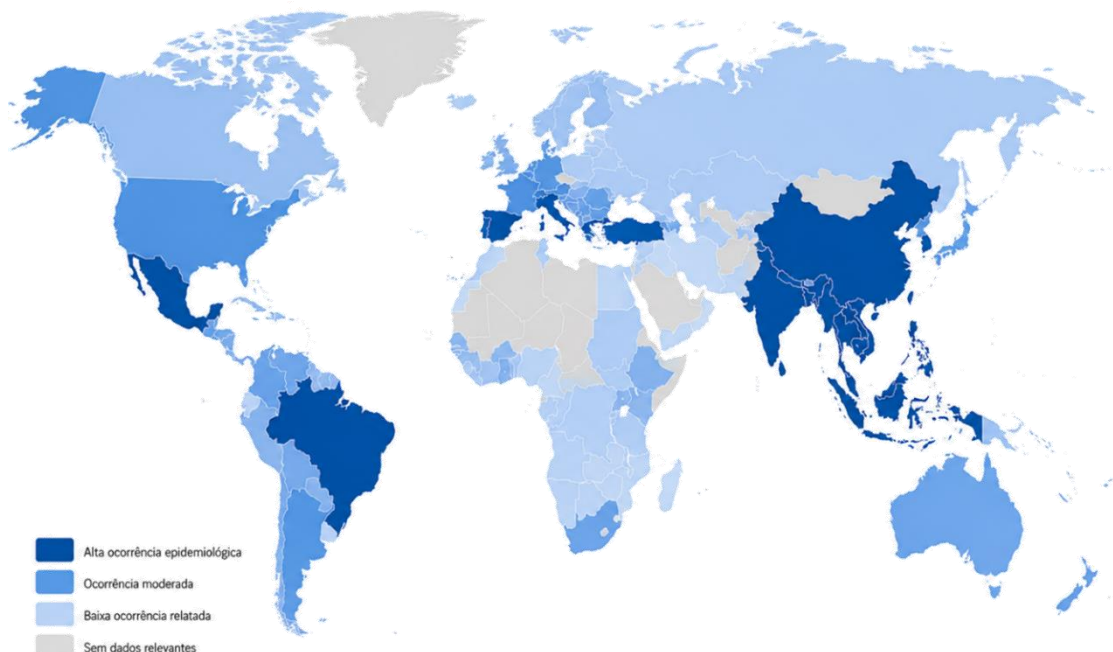
3.4.2. *Alternaria alternata*

Alternaria alternata pertence ao reino fungi, ao filo *Ascomycota*, classe *Dothideomycetes*, ordem *Pleosporales* e família *Pleosporaceae*. Esse fungo apresenta ampla distribuição ambiental (Figura 9) e elevada plasticidade ecológica, sendo encontrado em solos, resíduos vegetais, sementes e produtos armazenados (Saleh *et al.*, 2024).

A espécie é considerada um importante fungo fitopatogênico e também um relevante fungo de deterioração pós-colheita afetando principalmente as cultivares de

tomate, citros, maçã, pera, soja, cereais, batata e hortaliças. Os principais sintomas incluem manchas foliares, necroses, mofo preto e podridões (Saleh *et al.*, 2024).

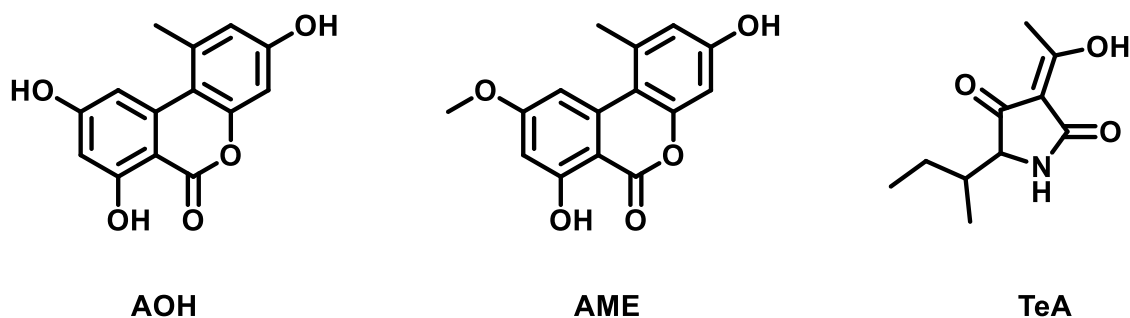
Figura 9 - Distribuição global de *A. alternata*



Fonte: Imagem elaborada pelo autor com auxílio de ChatGPT (OpenAI, 2026) a partir de dados compilados da literatura científica (Saleh *et al.*, 2024); (Zhang *et al.*, 2026) e (Vinogradova *et al.*, 2026).

As perdas econômicas associadas ao fungo são significativas, especialmente devido à redução da qualidade comercial de frutas e hortaliças. Em sistemas de armazenamento, o fungo pode continuar seu desenvolvimento, aumentando perdas econômicas. Porém, uma das maiores problemáticas devido a infecção por esse fungo é a produção de micotoxinas com propriedades citotóxicas, genotóxicas e mutagênicas como Alternariol (AOH), Alternariol Monometil Éter (AME), Ácido Tenuazônico (TeA) (Figura 10) (den Hollander *et al.*, 2022).

Figura 10 - Estrutura química de: a) Alternariol; b) Alternariol monometil éter; c) Ácido tenuazônico



Fonte: Do autor.

Dentre os problemas de saúde associados nessas micotoxinas destacam-se danos ao DNA, alterações hepáticas, distúrbios intestinais, asma e rinite alérgica. No entanto, ainda não há consenso internacional quanto ao estabelecimento de limites máximos permitidos para essas micotoxinas em alimentos (Saleh *et al.*, 2024).

4 Metodologia

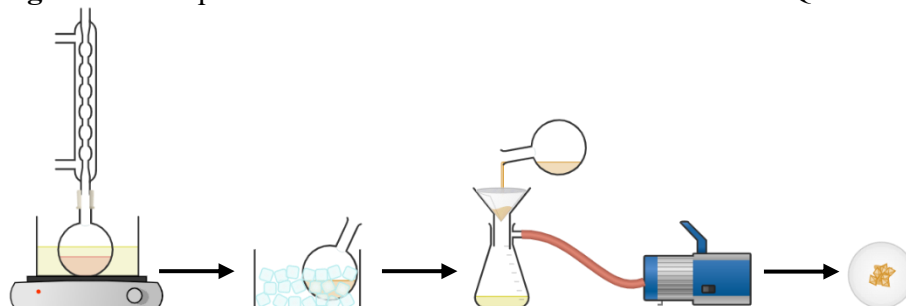
4.1. Preparo dos derivados de ácido quinolina-4-carboxílico

A metodologia utilizada na síntese das quinolinas foi uma adaptação do procedimento apresentado no livro *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry* (Li, 2005). Nesse procedimento, são utilizados 28 g (260 mmol) de *o*-toluidina, 33 g (380 mmol) de ácido pirúvico e 28 g (260 mmol) de benzaldeído, sendo relatado pelos autores um rendimento de aproximadamente 20% após três horas de reação. Neste trabalho, foram utilizadas quantidades equimolares (7,8 mmol) da anilina correspondente e do aldeído aromático correspondente, além de etanol absoluto (3 mL) como solvente e quantidade catalítica de ácido acético glacial (0,5%). Essa mistura foi mantida sob agitação a aproximadamente 45 °C durante 30min, sob capela, visando favorecer a formação prévia do intermediário imínico.

Após esse período, foi adicionada ao meio reacional uma solução de piruvato de sódio em etanol, seguida da adição de 1 equivalente de ácido clorídrico concentrado, com o objetivo de promover a acidificação do meio e favorecer a conversão do piruvato de sódio em sua forma ácida correspondente. Em seguida, a mistura reacional foi submetida a aquecimento sob refluxo, a aproximadamente 80 °C, durante 2 h e 30 min adicionais, sob capela, totalizando 3 h de reação.

Finalizadas as 3 horas, a solução foi deixada em repouso por 12h na geladeira para resfriamento. Em seguida, o sólido formado foi filtrado a vácuo e lavado com três porções de 3,0 mL de etanol frio (Figura 11).

Figura 11 - Esquema reacional das sínteses dos derivados de Quinolina



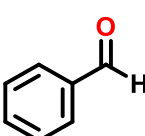
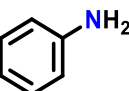
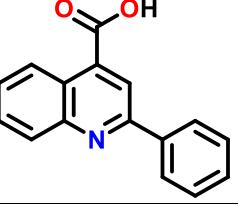
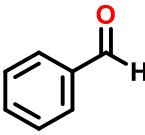
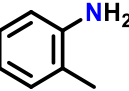
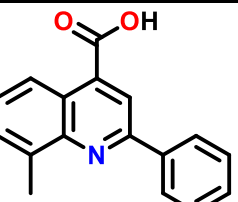
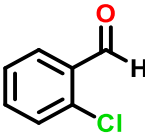
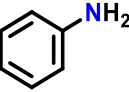
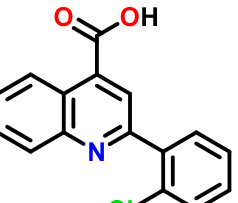
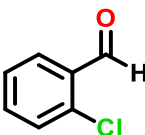
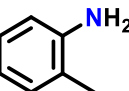
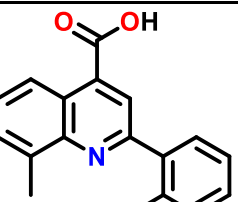
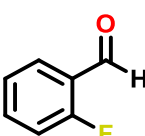
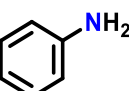
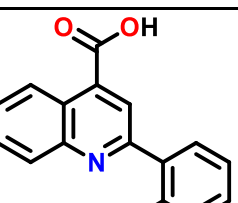
Fonte: Do autor.

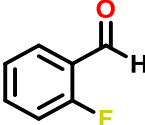
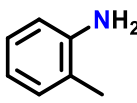
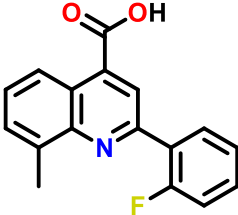
Após a filtração, os cristais permaneceram no dessecador por 24 horas. Os produtos filtrados e secos foram recrystalizados em etanol absoluto em processo de ebulição e deixados em repouso sob resfriamento em geladeira por outras 24 horas.

Os cristais purificados foram novamente filtrados, lavados com etanol frio, deixados secando por 24 horas, pesados para cálculo de rendimento e, em seguida, enviados para caracterização.

Como fontes de aldeído, foram empregados benzaldeído, 2-clorobenzaldeído e 2-fluorobenzaldeído e como fontes de amina, foram utilizadas a Anilina e a 2-metilanilina. Da combinação de todos os reagentes, espera-se obter seis (6) derivados quinolínicos apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Derivados do ácido-2-quinolina-4-carboxílico esperado mediante a reação de Doebner

Síntese	Aldeído	Amina	Produto esperado	Código de identificação
1º				EV-24
2º				EV-26
3º				EV-27
4º				EV-28
5º				EV-29

6°				EV-30
----	---	---	--	-------

Fonte: Do autor.

Todas as sínteses e procedimentos descritos nessa seção foram realizadas no Laboratório de Bioquímica do Departamento de Química (DQI) da Universidade Federal de Lavras (UFLa).

4.2. Síntese das Hexahidroquinolinas

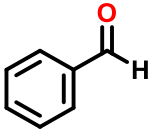
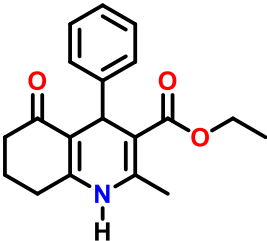
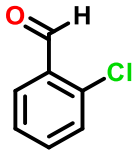
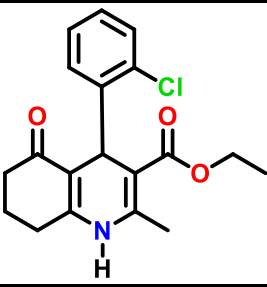
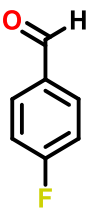
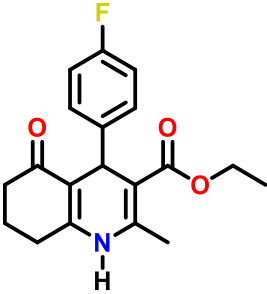
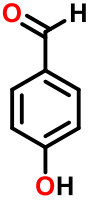
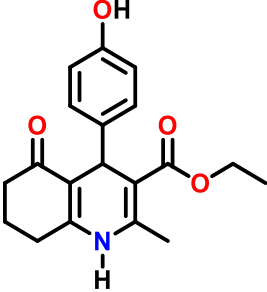
A metodologia de síntese foi uma adaptação da Reação de Hantzsch descrita por Holden e Crouch (2001), Bose e colaboradores (2004) e Maiti *et al.* (2003). Para a síntese das hexahidroquinolinas foram misturados 4 mmol de benzaldeído correspondente, 4 mmol de acetoacetato de etila, 4 mmol de ciclohexan-1,3-diona e 6 mmol de acetato de amônio em 3 mL de solvente (etanol absoluto ou acetonitrila segundo disponibilidade), e 0,4% de catalisador, nitrato de bismuto pentahidratado (III) ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$). A reação foi conduzida em refluxo (80 °C) por um período de 1 h e 50 min sob capela.

Após o término das reações, os sistemas foram deixados em repouso sob refrigeração por 24 horas. Os cristais formados pelas sínteses foram filtrados e lavados com etanol frio. Após a filtração, os cristais permaneceram no dessecador por 24 horas (Figura 11).

Os produtos filtrados e secos foram recristalizados em etanol em processo de ebulição e deixados em repouso sob resfriamento por 24 horas. Os cristais purificados foram novamente filtrados, lavados com etanol frio, deixados secando por 24 horas, pesados para cálculo de rendimento e, em seguida, enviados para caracterização.

Como fontes de aldeído, foram empregados benzaldeído, 2-clorobenzaldeído, 4-fluorobenzaldeído e 4-hidroxibenzaldeído. Os produtos esperados estão apresentados na Tabela 2

Tabela 2 – Derivados de Hexahidroquinolinas esperados pela reação de Hantzsch

Síntese	Aldeído	Produto esperado	Código de identificação
1º			HHQ
2º			HHQ-Cl
3º			HHQ-F
4º			HHQ-OH

Fonte: Do autor.

Todas as sínteses e procedimentos descritos nessa seção foram realizadas no Laboratório de Bioquímica do Departamento de Química (DQI) da Universidade Federal de Lavras (UFLa).

4.3. Caracterização

Os compostos sintetizados foram analisados e caracterizados por meio das técnicas de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H RMN) e de carbono-13 (^{13}C RMN), com o objetivo de confirmar as estruturas e os grupos funcionais presentes nas moléculas.

4.3.1. Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier

As análises de espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) foram realizadas em espectrofotômetro IRAffinity-1S (Shimadzu, Japão), equipado com detector DTGS. Os espectros foram obtidos na região de 4000 a 400 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} e acúmulo de 32 varreduras, utilizando amostras preparadas em pastilhas de KBr. As análises foram realizadas na Central de Análises e Prospecção Química (CAPQ), laboratório multiusuário pertencente ao Instituto de Ciências Naturais (ICN), localizado no prédio CAPQ/Novos Materiais, no campus-sede da Universidade Federal de Lavras (UFLA).

4.3.2. Calorimetria exploratória diferencial

As análises térmicas foram realizadas por calorimetria exploratória diferencial (DSC), em equipamento Shimadzu (Japão), sob atmosfera de nitrogênio. As amostras foram aquecidas no intervalo de 30 até 300 °C, com taxa de aquecimento de 5 °C min^{-1} . As medidas foram conduzidas na Central de Análises e Prospecção Química (CAPQ), laboratório multiusuário pertencente ao Instituto de Ciências Naturais (ICN), localizado no prédio CAPQ/Novos Materiais, no campus-sede da Universidade Federal de Lavras (UFLA).

4.3.3. Ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker NanoBay 400 MHz operando a 400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C . As amostras foram solubilizadas em solventes deuterados adequados, conforme a natureza e a solubilidade de cada composto. As análises foram realizadas no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e no Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa (UFV).

4.4. Avaliação da atividade antifúngica

A avaliação da atividade antifúngica dos compostos sintetizados foi realizada no Laboratório de Fitopatologia Molecular, pertencente ao Departamento de Fitopatologia (DFP) da Universidade Federal de Lavras (UFLA), por meio do método de crescimento micelial em meio sólido, conhecido como técnica do alimento envenenado (*poisoned food technique*), amplamente empregado na triagem *in vitro* de agentes antifúngicos (Balouiri

et al., 2016). O ensaio consistiu na incorporação dos compostos ao meio de cultura antes de sua solidificação, seguida da inoculação de discos miceliais dos fungos avaliados. Após o período de incubação, o crescimento radial das colônias foi mensurado e comparado ao controle, permitindo calcular o percentual de inibição do crescimento micelial e quando foi possível calcular parâmetros como a concentração efetiva média (EC₅₀).

4.4.1. Seleção dos fungos e relevância agrícola

A seleção dos fungos fitopatogênicos foi realizada considerando sua importância agronômica, ampla distribuição e impacto sobre culturas de interesse econômico. O fungo *Fusarium graminearum*, agente causal da giberela em cereais de inverno e associado à produção de micotoxinas, foi utilizado como um dos modelos experimentais devido à sua relevância fitopatológica e econômica, especialmente em regiões produtoras de trigo (Marques *et al.*, 2017). Além disso, *Alternaria alternata* foi incluído como modelo complementar, em razão de sua ampla ocorrência, capacidade de infectar diferentes culturas e importância em doenças pós-colheita e manchas foliares. Ambos os fungos apresentam crescimento micelial adequado em meio batata-dextrose-água (BDA), o que possibilitou sua utilização em ensaios de triagem antifúngica pelo método do alimento envenenado.

4.4.2. Preparo das soluções e do meio de cultura

Os compostos avaliados foram inicialmente solubilizados em dimetilsulfóxido (DMSO) grau analítico para o preparo de soluções-mãe em concentrações variáveis, definidas de acordo com a solubilidade de cada composto. A partir dessas soluções, volumes adequados foram adicionados ao meio de cultura batata-dextrose-água (BDA) previamente preparado e mantido fundido a aproximadamente 50 °C, de modo a obter as concentrações finais desejadas para cada ensaio. As concentrações avaliadas variaram conforme o composto e o fungo testado, abrangendo, de modo geral de 0,1 até 500 ppm.

Após a adição das soluções dos compostos ao meio fundido, o sistema foi homogeneizado cuidadosamente e vertido em placas de Petri estéreis, utilizando volume aproximado de 10-15 mL por placa. Em todos os tratamentos, o teor final de DMSO foi mantido igual ou inferior a 1% (v/v), a fim de minimizar possíveis interferências do solvente sobre o crescimento fúngico. As placas foram mantidas à temperatura ambiente até completa solidificação do meio.

Como controle negativo, foram utilizadas placas contendo meio BDA suplementado apenas com DMSO, na mesma proporção empregada nos tratamentos, porém sem adição dos compostos avaliados. Cada concentração foi avaliada em cinco repetições experimentais ($n = 5$), realizadas no mesmo ensaio experimental, permitindo a avaliação comparativa do crescimento micelial entre os tratamentos e o controle. Toda essa informação está resumida na Tabela 3.

Tabela 3 - Delineamento experimental dos ensaios de inibição do crescimento micelial

Composto	Solução-mãe (ppm)	Fungo avaliado	Concentrações finais testadas (ppm)	Nº de repetições
HHQ	38000	<i>F. graminearum</i>	0,1; 1; 10; 50; 100; 200; 350	5
HHQ-Cl	40000	<i>F. graminearum</i>	50; 100; 200; 350; 400	5
HHQ-F	50000	<i>F. graminearum</i>	50; 100; 200; 350; 400; 500	5
HHQ-OH	60000	<i>F. graminearum</i>	10; 50; 100; 200; 300; 400; 500	5
HHQ	38000	<i>A. alternata</i>	0,1; 1; 10; 50; 100; 200; 350	5
HHQ-Cl	40000	<i>A. alternata</i>	50; 100; 200; 350; 400	5
HHQ-F	50000	<i>A. alternata</i>	50; 100; 200; 350; 400; 500	5
HHQ-OH	60000	<i>A. alternata</i>	10; 50; 100; 200; 300; 400; 500	5
EV-24	50000	<i>A. alternata</i>	50; 100; 200; 300; 400	5
EV-26	48000	<i>A. alternata</i>	50; 100; 200; 300; 400	5
EV-27	50000	<i>A. alternata</i>	50; 100; 200; 300; 400	5
EV-28	50000	<i>A. alternata</i>	50; 100; 200; 300; 400	5
EV-29	50000	<i>A. alternata</i>	50; 100; 200; 300; 400	5

Fonte: Do autor.

4.4.3. Inoculação e incubação

Após a solidificação do meio nas placas, discos miceliais de 5 mm de diâmetro foram retirados de colônias ativas dos fungos previamente cultivados em meio BDA. Em seguida, cada disco foi transferido para o centro das placas contendo o meio suplementado com os compostos avaliados. As placas foram incubadas a 25 °C, e o desenvolvimento

micelial foi monitorado diariamente durante 5 a 7 dias ou até que as colônias atingissem o limite de crescimento determinado pelo diâmetro da placa.

O crescimento das colônias foi determinado pela medição do diâmetro micelial em dois eixos perpendiculares, sendo posteriormente calculada a média para cada placa.

A porcentagem de inibição do crescimento micelial foi calculada de acordo com a equação 1:

$$\%I = \frac{D_c - D_t}{D_c} \times 100 \quad \text{Eq 1.}$$

em que %I corresponde ao percentual de inibição do crescimento micelial, D_c representa o diâmetro médio da colônia no controle e D_t o diâmetro médio da colônia no tratamento contendo o composto avaliado (Grover & Moore, 1962; Krutmuang et al., 2022).

Os valores obtidos foram utilizados para comparar o efeito dos compostos e das concentrações sobre o crescimento micelial dos fungos avaliados. Quando os dados apresentaram comportamento dose-resposta adequado, foram ajustadas curvas sigmoidais para estimativa da concentração efetiva média (EC_{50}). As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software Minitab Statistical Software (Minitab, LLC, State College, PA, EUA) incluindo análise de variância e comparação de médias pelo teste de Tukey, adotando-se nível de significância de 5% (Balouiri *et al.*, 2016).

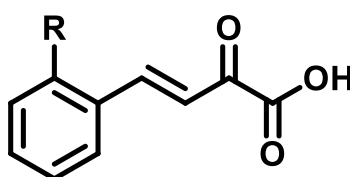
5 Resultados e Discussão

5.1. Otimização da reação de Doebner modificada

5.1.1. Formação dos derivados do ácido (E)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoico

Durante os ensaios preliminares da adaptação da reação de Doebner, realizados inicialmente usando piruvato de sódio, benzaldeído substituídos e anilinas substituídas foram obtidos produtos paralelos correspondentes a derivados do ácido (E)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoico com rendimentos de entre 77 a 92%. Esses compostos pertencem à classe dos ácidos arilidenopirúvicos, estruturas que contêm um grupo fenil, uma ligação dupla conjugada, uma carbonila cetônica e uma função ácido carboxílico (Figura 12).

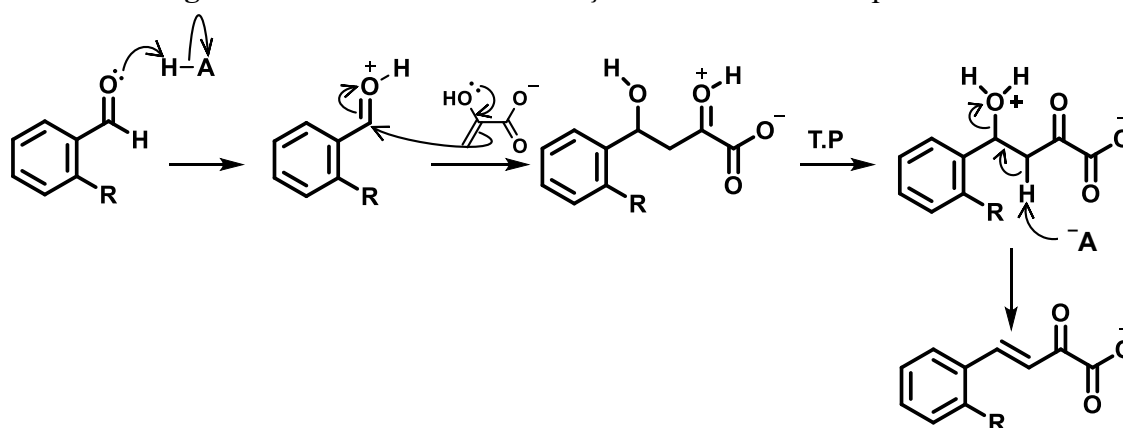
Figura 12 - Ácido (E)-2-oxo-4-arilbut-3-enoico



Fonte: Do autor.

A formação desse tipo de produto é coerente com a reação de condensação entre aldeídos aromáticos e piruvato em um meio levemente alcalino, processo descrito na literatura para a obtenção de arilidenopiruvatos ou ácidos arilidenopirúvicos (APAs) por condensação aldólica do tipo Knoevenagel (Figura 13) (Ferreira et al., 2018; Yadav et al., 2024). Essa classe de compostos é amplamente reconhecida como intermediária versátil em síntese orgânica, podendo atuar como aceptor de Michael, α -cetoácido e ácido carboxílico conjugado (Shiri et al., 2012; Yadav et al., 2024).

Figura 13 - Mecanismo de formação de ácidos arilidenopirúvicos



Fonte: Do autor.

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C desses produtos forneceram evidências consistentes para a formação dos ácidos (E)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoicos. De modo geral, os espectros de ¹H-RMN apresentaram sinais restritos à região aromática e vinílica, sem sinais alifáticos relevantes atribuíveis ao produto principal, o que é compatível com estruturas altamente insaturadas. Já os espectros de ¹³C-RMN exibiram sinais característicos de duas carbonilas: uma carbonila cetônica conjugada, próxima de 197 ppm, e uma carbonila de ácido carboxílico, próxima de 171-172 ppm. Esse conjunto de sinais é compatível com a presença de um sistema α -cetoácido conjugado ao anel aromático (Moreno et al., 2024) (Anexo I).

Do ponto de vista químico, esses resultados são importantes porque explicam a dificuldade inicial na obtenção dos derivados quinolínicos. Em ausência de acidificação adequada, o piruvato de sódio pode reagir preferencialmente com o aldeído aromático, formando o ácido arilidenopirúvico por condensação, em vez de favorecer a sequência esperada da reação de Doebner, que envolve formação de imina, adição/ciclização e aromatização para gerar o núcleo quinolíneo. Assim, a identificação desses produtos paralelos por RMN fornece uma evidência direta de que a acidez do meio reacional é determinante para direcionar a rota sintética. A literatura descreve que ácidos

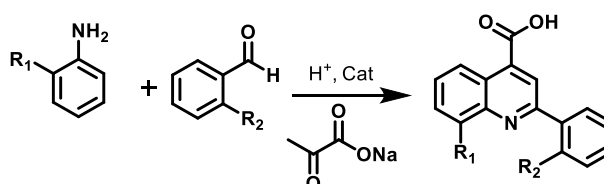
arilidenopirúvicos podem ser formados a partir de aldeídos aromáticos e piruvato, além de atuarem como intermediários em rotas multicomponentes e heterocíclicas, o que reforça a plausibilidade da rota competitiva observada experimentalmente (Moreno *et al.*, 2024; Shiri *et al.*, 2012).

5.1.2. Obtenção dos derivados do ácido quinolina-4-carboxílico

Foram sintetizados 5 derivados quinolínicos, através da metodologia descrita na seção 4.1.

Os compostos sintetizados foram organizados de acordo com o código experimental, substituinte aromático, estrutura proposta e rendimento obtido, conforme apresentado na Tabela 4.

Tabela 4 - Rendimento dos derivados quinolínicos



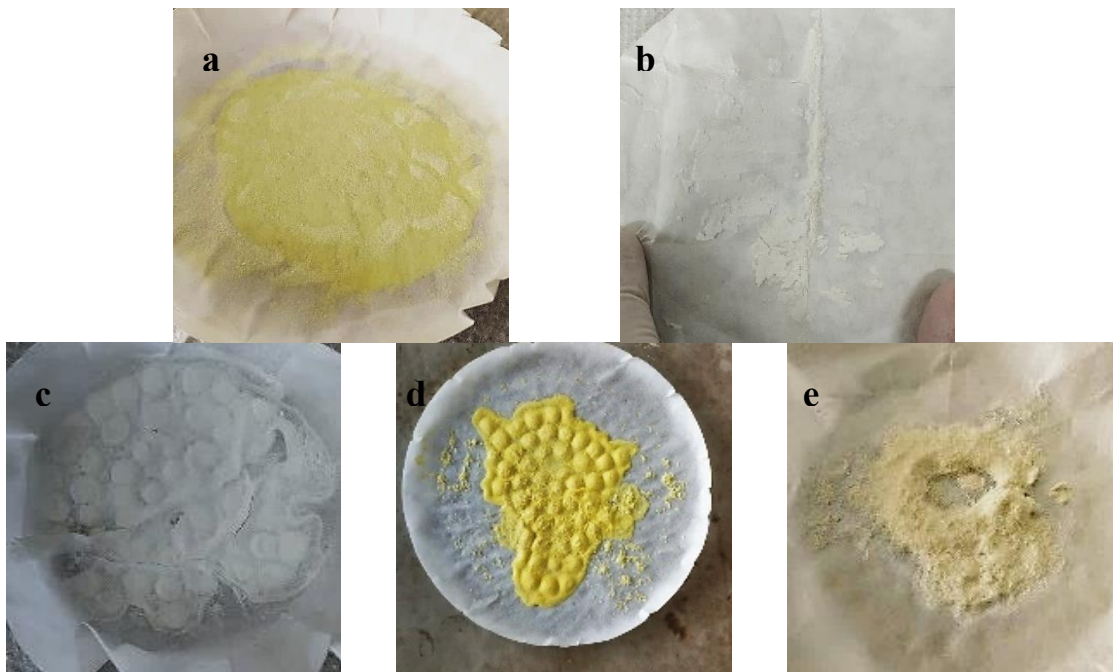
Entrada	Código	R ₁	R ₂	Rendimento pré-purificação (%)	Rendimento pós-purificação (%)
1	EV-24	H	H	40,1	24,5
2	EV-26	CH ₃	H	31,8	20,3
3	EV-27	H	Cl	31,8	22,9
4	EV-28	CH ₃	Cl	43,8	14,6
5	EV-29	H	F	31,5	25,6

Fonte: Do autor.

Os rendimentos pós-purificação dos derivados EV-24-EV-29 variaram entre 14,6 e 25,6%, valores inferiores aos geralmente descritos para metodologias otimizadas de síntese de ácidos quinolina-4-carboxílicos. Na literatura, o ácido 2-fenilquinolina-4-carboxílico foi obtido com rendimentos de 35% a 62,2%, dependendo da rota empregada, enquanto os derivados 2-(2-clorofenil) e 2-(2-fluorfenil)quinolina-4-carboxílico foram relatados com rendimentos de 49% e 59,7%, respectivamente. Por outro lado, para o derivado 8-metilado EV-26, há relato de rendimento de 25%, valor próximo ao obtido neste trabalho após purificação. Assim, os rendimentos observados podem ser considerados baixos a moderados quando comparados a metodologias já otimizadas, o que é coerente com o caráter exploratório da adaptação realizada (Digafie *et al.*, 2021; Hui *et al.*, 2022).

Os produtos obtidos são sólidos brancos ou amarelados logo do processo de recristalização (Figura 14).

Figura 14 - Derivados do ácido quinolinico-4-carboxílico



a) EV-24; b) EV-26; c) EV-27; d) EV-28; e) EV-29

5.1.3. Obtenção dos derivados da Hexahidroquinolina

Foram sintetizados 4 derivados hexahidroquinolínicos mediante o procedimento experimental descrito na seção 4.2.

Os compostos sintetizados foram organizados de acordo com o código experimental, substituinte aromático, estrutura proposta e rendimento obtido, conforme apresentado na Tabela 5.

Tabela 5 - Rendimento dos derivados de hexahidroquinolinas

Entrada	Código	R ₃	Rendimento pré-purificação (%)	Rendimento pós-purificação (%)
1	HHQ	H	77,9	63,6
2	HHQ-Cl	2-Cl	47,1	31,9
3	HHQ-F	4-F	80,8	52,8
4	HHQ-OH	4-OH	61,3	38,2

Fonte: Do autor.

Os rendimentos pós-purificação dos derivados de hexahidroquinolina variaram entre 31,9 e 63,6%. A HHQ base apresentou o maior rendimento da série, com 63,6%, valor considerado satisfatório para uma síntese multicomponente, embora inferior aos rendimentos de 86-90% descritos para o mesmo composto em protocolos otimizados. Para o derivado HHQ-Cl, o rendimento de 31,9% foi inferior ao valor relatado recentemente para o mesmo derivado 2-clorado, obtido em 96%. A HHQ-F apresentou rendimento intermediário de 52,8%; entretanto, a comparação direta com a literatura deve ser feita com cautela, pois o dado recente encontrado corresponde ao isômero 2-fluorado, e não ao derivado 4-fluorado sintetizado neste trabalho. Já a HHQ-OH foi obtida em 38,2%, valor inferior ao rendimento de 90% relatado para o mesmo derivado em protocolo assistido por micro-ondas (Pinto et al., 2021; Zhang et al., 2007).

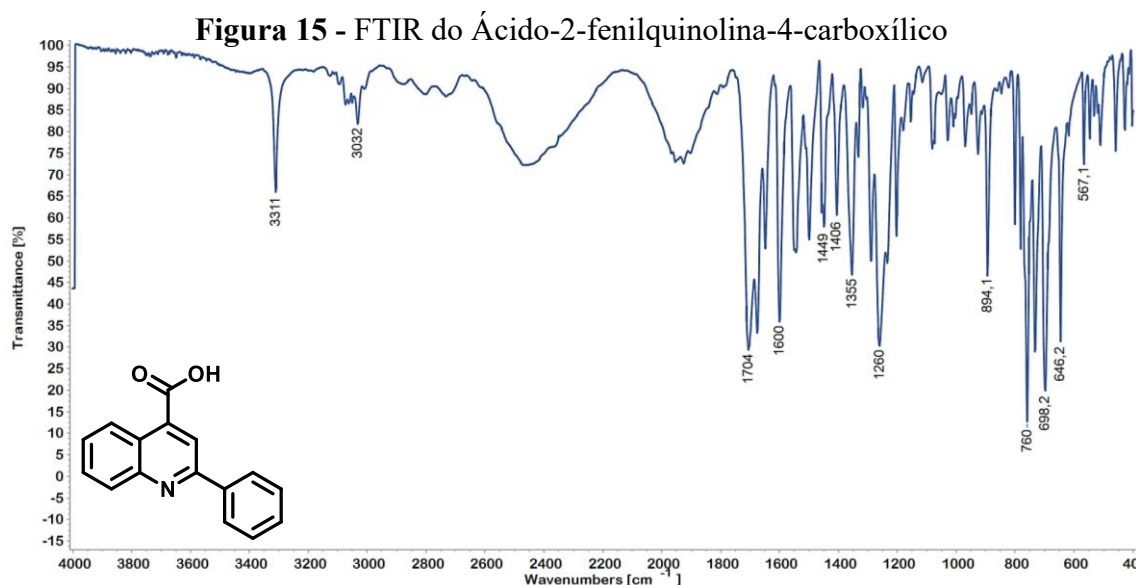
5.2. Caracterização

A caracterização dos compostos foi realizada por FTIR, DSC e, quando disponível, RMN de ^1H e ^{13}C . Para os derivados de hexahidroquinolina HHQ, HHQ-Cl e HHQ-OH, os dados de RMN permitiram complementar a confirmação estrutural proposta. Para o derivado HHQ-F e para os derivados do ácido quinolina-4-carboxílico, a caracterização foi baseada em FTIR, DSC, coerência da rota sintética e comparação com dados disponíveis na literatura, em razão da indisponibilidade instrumental durante o período experimental.

5.2.1. Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier

5.2.1.1. Derivados dos ácidos quinolínicos

O espectro de FTIR do composto EV-24 (Figura 15), atribuído ao ácido 2-fenilquinolina-4-carboxílico, apresentou bandas características compatíveis com a estrutura proposta. De modo geral, o perfil espectral obtido experimentalmente mostrou boa concordância com o espectro descrito na literatura para esse derivado, especialmente nas regiões atribuídas ao grupo ácido carboxílico, ao sistema aromático conjugado e às vibrações do núcleo quinolínico.



No espectro experimental, observa-se uma banda intensa na região de 1704cm^{-1} , compatível com o estiramento da carbonila C=O do grupo ácido carboxílico. Essa absorção coincide de forma muito satisfatória com a banda observada no espectro disponível na literatura em aproximadamente 1707 cm^{-1} , sendo uma das principais evidências da presença da função carboxílica no composto obtido (Patel et al., 2020; Technology, 1999).

Além da carbonila, o espectro experimental apresenta absorção relevante em 1260 cm^{-1} , que pode ser associada principalmente a vibração de C-O do grupo carboxílico, em conjunto com contribuições do sistema aromático. Essa banda também encontra correspondência na literatura. Essa semelhança reforça que a função carboxílica e o esqueleto quinolínico-aromático foram preservados no produto obtido (Patel *et al.*, 2020).

Além disso, são observadas absorções na região 3032 cm^{-1} , atribuídas aos estiramentos C-H de carbonos sp^2 , compatíveis com a presença do sistema aromático formado pelo núcleo quinolínico e pelo anel fenílico substituinte. A ausência de bandas intensas na região típica de C-H sp^3 reforça a natureza predominantemente aromática da molécula, diferenciando esse composto dos derivados de hexahidroquinolina, que apresentam sinais mais evidentes de carbonos alifáticos.

Na região entre $1600\text{ e }1449\text{ cm}^{-1}$, o composto EV-24 apresenta bandas atribuíveis às vibrações C=C e C=N do sistema aromático conjugado da quinolina e do anel fenílico. O sinal em 1600 cm^{-1} é particularmente importante, pois aparece também no espectro da literatura em região próxima, com bandas em $1604, 1553, 1496, 1469\text{ e }1449\text{ cm}^{-1}$. Essas absorções são compatíveis com a presença do núcleo quinolínico aromatizado e do anel fenílico substituinte (Patel *et al.*, 2020).

Um ponto importante é o sinal definido em aproximadamente 3311 cm^{-1} no espectro experimental. A molécula neutra do EV-24 não possui ligação N-H, portanto essa banda não deve ser atribuída diretamente a um estiramento N-H de uma amina. Entretanto, considerando o caráter básico do nitrogênio quinolínico, é quimicamente plausível que parte do material esteja presente em uma forma protonada, especialmente se houver resíduo ácido proveniente da etapa de acidificação. Nesse caso, poderia existir contribuição de N-H⁺ de uma espécie quinolínico (Tseng *et al.*, 2022).

Essa hipótese ganha força uma vez que o espectro experimental apresenta bandas em aproximadamente 1600 e 1406 cm^{-1} , região compatível com os estiramentos assimétrico e simétrico de carboxilato COO⁻. No entanto, como o sinal de C=O ácido em 1704 cm^{-1} permanece intenso, o composto não parece estar exclusivamente na forma carboxilato. A interpretação mais coerente é a possível coexistência de espécies no estado sólido: uma forma neutra contendo COOH e uma contribuição parcial de forma iônica/zwitteriônica, envolvendo protonação do nitrogênio quinolínico e formação de carboxilato (Al-Amin *et al.*, 2025; Dobrzyńska & Jerzykiewicz, 2004).

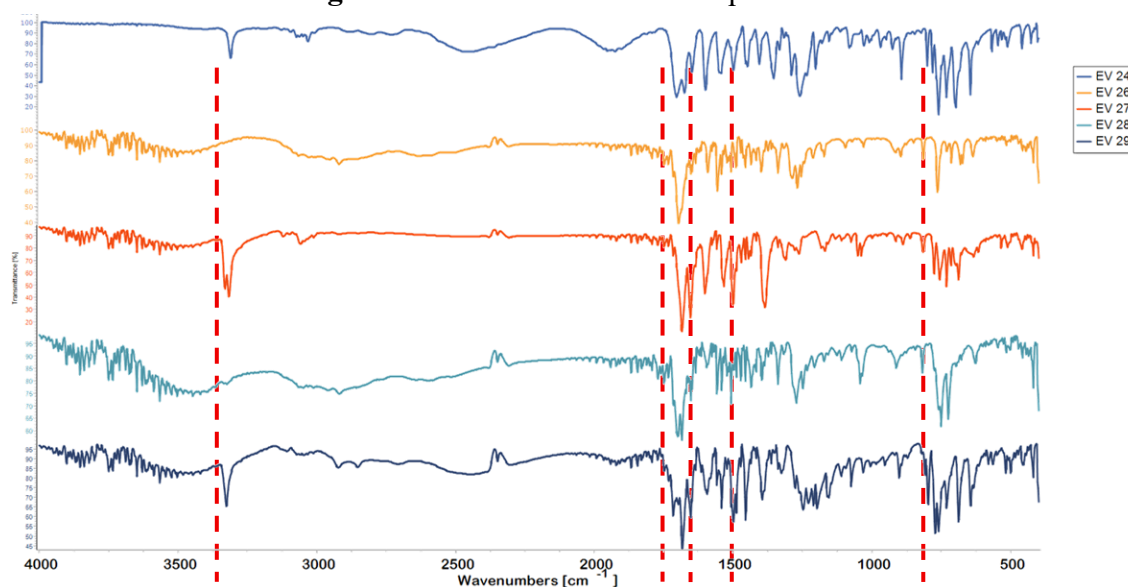
Essa possibilidade é quimicamente razoável para um ácido quinolinocarboxílico, pois a mesma molécula contém uma função ácida, COOH, e um centro básico, o nitrogênio da quinolina. Assim, pode ocorrer equilíbrio ácido-base interno ou associação intermolecular no estado sólido, do tipo $\text{COOH/N} \rightleftharpoons \text{COO}^-/\text{N-H}^+$. Essa interpretação também ajuda a explicar porque o espectro apresenta simultaneamente uma carbonila ácida bem definida e bandas que podem ter contribuição de carboxilato (Petersen *et al.*, 2019).

Na região de menor número de onda, o composto EV-24 apresenta bandas intensas em aproximadamente 894 , 760 , 698 , 646 e 567 cm^{-1} , associadas principalmente a deformações fora do plano de C-H aromático e vibrações do sistema aromático substituído. Essas absorções também são observadas no espectro de referência, que apresenta bandas próximas de 896 , 760 , 684 e 569 cm^{-1} . A semelhança nessa região de impressão digital é importante, pois indica que o padrão vibracional do sistema aromático do produto experimental é compatível com o composto de referência (Patel *et al.*, 2020; Technology, 1999).

Em conjunto, os dados de FTIR sustentam a formação do ácido 2-fenilquinolina-4-carboxílico, evidenciada pela presença da carbonila conjugada do grupo carboxílico e das vibrações características do sistema aromático quinolínico.

Após a caracterização do ácido 2-fenilquinolina-4-carboxílico (EV-24), os espectros dos derivados EV-26, EV-27, EV-28 e EV-29 foram comparados com o objetivo de avaliar se as modificações estruturais introduzidas no anel aromático e/ou no núcleo quinolínico alteraram significativamente o perfil vibracional da molécula (Figura 16).

Figura 16 - FTIR dos derivados quinolínicos



De modo geral, todos os derivados apresentaram elevado grau de similaridade espectral, indicando a conservação do esqueleto ácido quinolina-4-carboxílico após as modificações estruturais realizadas. Essa semelhança é particularmente evidente pela presença das bandas associadas ao grupo ácido carboxílico, às vibrações do sistema aromático conjugado e às absorções características da região de impressão digital.

No derivado EV-26, correspondente ao ácido 2-fenil-8-metilquinolina-4-carboxílico, observa-se manutenção do perfil geral do EV-24, com a presença das bandas características do ácido carboxílico e do sistema aromático. A principal diferença esperada para esse derivado está relacionada à introdução do grupo metila na posição 8 do núcleo quinolínico, o que pode contribuir para absorções adicionais ou mais intensas na região de estiramento C-H de carbonos sp^3 , geralmente entre 2960 e 2850 cm^{-1} , além de deformações associadas ao grupo CH_3 na região próxima de 1450-1370 cm^{-1} . Embora essas bandas possam se sobrepor às vibrações do sistema aromático e da região de impressão digital, sua presença é compatível com a modificação estrutural proposta. Do ponto de vista eletrônico, o grupo metila exerce efeito doador por hiperconjugação, podendo alterar de forma discreta a densidade eletrônica do núcleo quinolínico, sem

modificar de maneira acentuada as principais bandas vibracionais (Boa et al., 2005; Pavia et al., 2015; Peppas et al., 2022).

O derivado EV-27, ácido-2-(2-clorofenil)quinolina-4-carboxílico, também apresentou as bandas diagnósticas do grupo ácido carboxílico e do sistema aromático conjugado. A introdução do átomo de cloro no anel fenílico pode ser associada a alterações na região de impressão digital, especialmente abaixo de 900 cm^{-1} , onde ocorrem vibrações de deformação fora do plano de C-H aromático e contribuições de ligações C-Cl (Ghasemi *et al.*, 2020; Pavia *et al.*, 2015). Além do efeito vibracional direto, o cloro também exerce efeito indutivo retirador de elétrons, podendo modificar discretamente a distribuição eletrônica do anel aromático substituído. Entretanto, como o substituinte está localizado no anel fenílico e não diretamente na função carboxílica, as alterações na banda de carbonila tendem a ser sutis.

No caso do EV-28, ácido 2-(2-clorofenil)-8-metilquinolina-4-carboxílico, o espectro reúne características esperadas tanto para o derivado metilado quanto para o derivado clorado. Assim, além das bandas do grupo ácido carboxílico e do sistema quinolínico, podem ser observadas contribuições associadas ao grupo metila, na região de C-H sp^3 , e ao substituinte clorado, principalmente na região de menor número de onda (Pavia *et al.*, 2015). Esse composto é particularmente interessante porque combina dois efeitos estruturais distintos: o grupo metila, de caráter doador de elétrons e maior contribuição hidrofóbica, e o átomo de cloro, de caráter indutivo retirador e capaz de modificar a polarizabilidade molecular. Essa combinação pode influenciar não apenas o perfil espectroscópico, mas também propriedades físico-químicas relevantes, como empacotamento cristalino, solubilidade e interação com sistemas biológicos (Dobrzyńska & Jerzykiewicz, 2004; Đilović et al., 2025).

O derivado EV-29, ácido 2-(2-fluorfenil)quinolina-4-carboxílico, apresentou perfil espectral compatível com a estrutura esperada, mantendo as bandas características do ácido quinolínico. A presença do átomo de flúor pode contribuir para absorções na região de aproximadamente $1250\text{-}1100\text{ cm}^{-1}$, associadas ao estiramento C-F aromático. Contudo, essa região também contém bandas atribuídas ao estiramento C-O do grupo ácido carboxílico e vibrações do sistema aromático, o que dificulta uma atribuição isolada (Pavia *et al.*, 2015). Ainda assim, alterações no padrão de bandas nessa região são compatíveis com a introdução do substituinte fluorado. Em termos eletrônicos, o flúor apresenta forte efeito indutivo retirador, mas também pode participar de efeitos

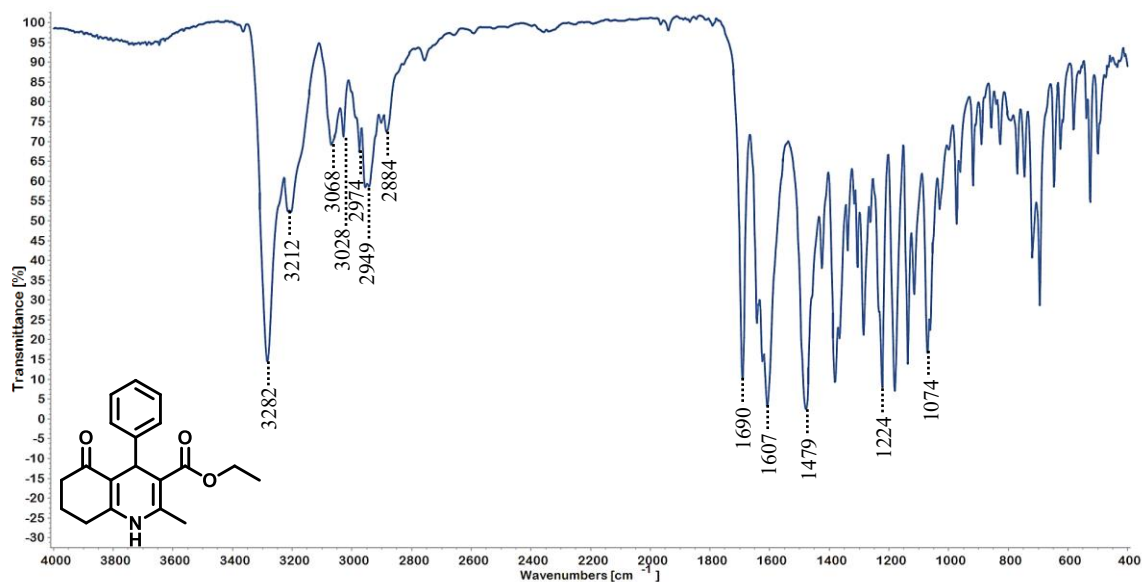
mesoméricos doadores quando conjugado ao anel aromático, o que pode gerar pequenas diferenças no perfil vibracional em comparação ao derivado clorado.

Em conjunto, os espectros de FTIR dos derivados EV-24, EV-26, EV-27, EV-28 e EV-29 confirmam a obtenção da série de ácidos quinolina-4-carboxílicos sintetizados. A presença do pico em 3300 cm^{-1} , junto com o par de bandas em 1600 e 1406 cm^{-1} , sugere que pode haver contribuição parcial de espécies iônicas no estado sólido. No entanto, a presença intensa da carbonila em $1716\text{--}1706\text{ cm}^{-1}$ mostra que a forma COOH continua presente além das vibrações $\text{C}=\text{C}/\text{C}=\text{N}$ do sistema quinolínico e das bandas $\text{C}-\text{O}$ na região de $1300\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ fornece evidências consistentes da formação das estruturas propostas. As diferenças observadas entre os espectros concentram-se principalmente na região de impressão digital e estão de acordo com a natureza dos substituintes introduzidos, como metila, cloro e flúor. Dessa forma, a análise comparativa por FTIR confirma não apenas a presença dos grupos funcionais esperados, mas também evidencia que as modificações estruturais realizadas preservaram o núcleo ácido quinolina-4-carboxílico, permitindo posteriormente correlacionar essas variações com os resultados de DSC e atividade antifúngica.

5.2.1.2. Derivados da hexahidroquinolina

O espectro de FTIR do composto HHQ (Figura 17), apresentou bandas características compatíveis com a estrutura proposta. De modo geral, o perfil espectral obtido experimentalmente mostrou boa concordância com o espectro descrito na literatura para esse composto.

Figura 17 - FTIR do 2-metil-5-oxo-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxilato de etila



O espectro de FTIR da HHQ apresentou bandas características compatíveis com a estrutura proposta para o 2-metil-5-oxo-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxilato de etila. A banda intensa observada em 3282 cm^{-1} , acompanhada de absorção em 3212 cm^{-1} , foi atribuída ao estiramento N-H do núcleo hexahidroquinolínico. Esse sinal é importante, pois indica a preservação do nitrogênio protonado característico da forma não aromatizada da hexahidroquinolina, diferenciando-a de sistemas quinolínicos completamente aromáticos. Na literatura, o composto apresenta banda de N-H em região muito próxima, com valores relatados em 3283 cm^{-1} e também em 3268 cm^{-1} , confirmando a compatibilidade do espectro obtido com a estrutura esperada (Pinto et al., 2021; Zhang et al., 2007).

As bandas em 3068 e 3028 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos C-H aromáticos do anel fenil, enquanto as absorções em 2960 , 2949 e 2884 cm^{-1} correspondem aos estiramentos C-H alifáticos dos grupos metilênicos do anel cicloexanônico parcialmente saturado, do grupo metila em C-2 e do fragmento etil do éster. Esse conjunto de sinais evidencia a presença simultânea de porções aromáticas e alifáticas na molécula, característica compatível com o esqueleto parcialmente saturado da HHQ (Pavia et al., 2015; Pinto et al., 2021).

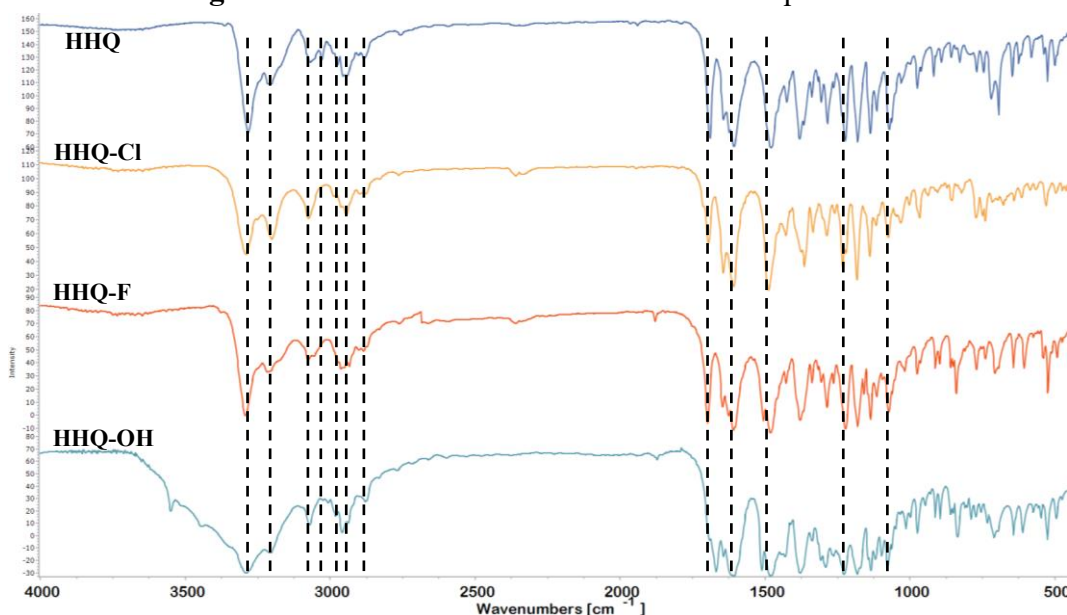
Na região das carbonilas, a banda intensa em 1690 cm^{-1} foi atribuída principalmente ao estiramento C=O do grupo éster, enquanto a absorção em 1607 cm^{-1} pode ser associada à contribuição do sistema conjugado do núcleo heterocíclico, envolvendo vibrações de C=C/C=N e possível contribuição da carbonila cetônica conjugada. Na literatura, para o mesmo derivado HHQ, foram relatadas bandas em 1703 , 1695 e 1614 cm^{-1} , enquanto outro estudo descreveu absorções em 1693 , 1653 e 1605 cm^{-1} para um composto semelhante, mostrando excelente concordância com os valores observados neste trabalho (Nasr-Esfahani et al., 2014; Pinto et al., 2021; Zhang et al., 2007).

Além disso, as bandas em 1479 cm^{-1} podem ser atribuídas a vibrações do esqueleto aromático e deformações C-H, enquanto as absorções em 1224 e 1074 cm^{-1} são compatíveis com estiramentos C-O do grupo éster. Esse padrão também é descrito para derivados semelhantes de hexahidroquinolina, nos quais bandas próximas de 1224 , 1181 , 1090 e 1050 cm^{-1} foram atribuídas à região de C-O e vibrações associadas ao grupo éster (Nasr-Esfahani et al., 2014; Pinto et al., 2021; Zhang et al., 2007).

Os espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados das hexahidroquinolinas evidenciaram elevada similaridade entre si, indicando que a

introdução dos diferentes substituintes no anel aromático preservou o esqueleto estrutural da molécula, sem provocar alterações significativas nos principais grupos funcionais presentes (Figura 18). Essa semelhança espectral era esperada, uma vez que todos os compostos pertencem à mesma classe química e diferem apenas pela natureza do substituinte ligado ao anel aromático.

Figura 18 - FTIR dos derivados de Hexahidroquinolina



Na região entre 3282 e 3212 cm^{-1} aproximadamente, observa-se uma banda característica atribuída ao estiramento da ligação N-H, compatível com a presença do grupo amino secundário característico das hexahidroquinolinas. A manutenção dessa absorção em todos os derivados constitui uma evidência importante de que a ciclização ocorreu conforme esperado, preservando a funcionalidade nitrogenada da molécula. Além disso, a ausência de modificações expressivas na posição dessa banda sugere que os diferentes substituintes empregados não alteraram significativamente o ambiente eletrônico do átomo de nitrogênio, indicando que seus efeitos eletrônicos permanecem predominantemente localizados no anel aromático substituído.

As bandas observadas em 3068 e 3028 cm^{-1} correspondem ao estiramento das ligações C-H de carbonos sp^2 , enquanto as absorções localizadas em 2974, 2949 e 2884 cm^{-1} são atribuídas aos estiramentos C-H de carbonos sp^3 . A presença simultânea dessas duas regiões confirma uma característica estrutural marcante das hexahidroquinolinas: a coexistência de um núcleo aromático com um anel parcialmente saturado. Esse comportamento diferencia esses compostos dos derivados quinolínicos aromáticos, nos

quais predominam absorções relacionadas exclusivamente a carbonos sp^2 em virtude da completa aromatização do sistema (Pavia *et al.*, 2015).

Outro aspecto relevante é a intensa banda observada em aproximadamente 1690 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da carbonila do grupo éster. A posição dessa absorção encontra-se ligeiramente deslocada para menores números de onda quando comparada aos ésteres alifáticos simples, comportamento compatível com a conjugação eletrônica existente entre o grupo carbonila e o sistema π da molécula. Essa conjugação promove deslocalização da densidade eletrônica, reduzindo parcialmente a constante de força da ligação $C=O$ e, conseqüentemente, deslocando sua frequência de absorção para valores inferiores (Pavia *et al.*, 2015). A conservação dessa banda em todos os derivados indica que a introdução dos substituintes não comprometeu a integridade do grupo éster durante a síntese.

Na região de aproximadamente 1607 cm^{-1} observam-se bandas atribuídas às vibrações do sistema conjugado do anel heterocíclico, enquanto a absorção em torno de 1479 cm^{-1} está associada às vibrações de estiramento $C=C$ do sistema aromático. Em conjunto, essas absorções corroboram a formação do núcleo heterocíclico esperado e demonstram que o padrão de conjugação permaneceu essencialmente inalterado entre os diferentes derivados.

As bandas observadas entre 1224 e 1074 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento assimétrico e simétrico das ligações $C-O-C$ do grupo éster, reforçando novamente a presença dessa funcionalidade em todas as moléculas sintetizadas. A boa definição dessas absorções, associada à banda intensa da carbonila, constitui um conjunto consistente de evidências espectroscópicas para a formação do grupo éster durante a reação de Hantzsch.

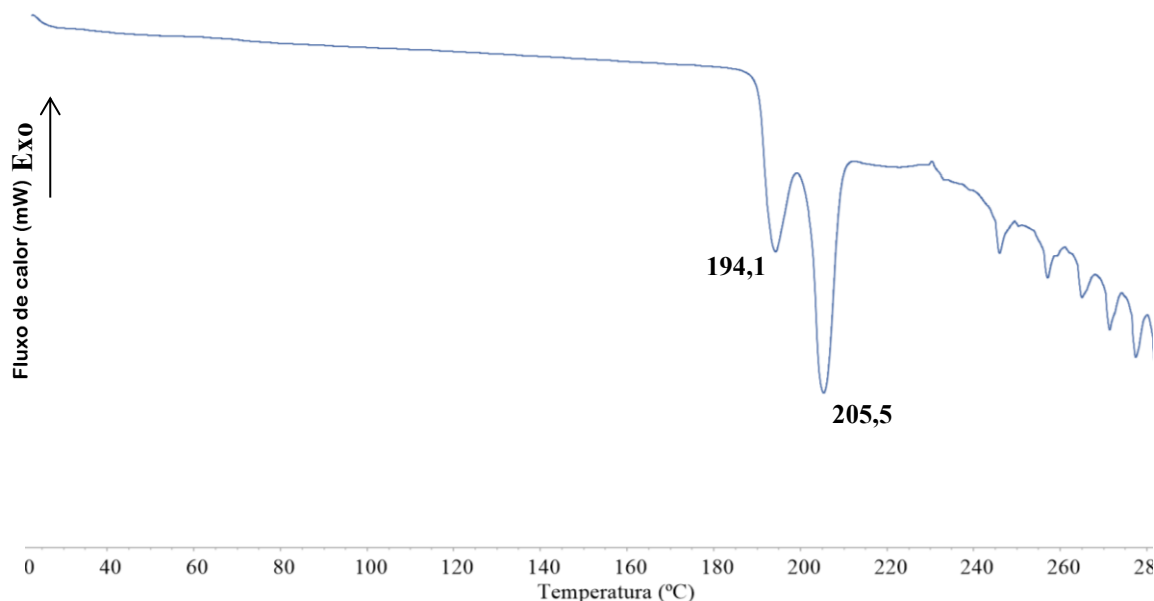
De maneira geral, a elevada sobreposição observada entre os espectros demonstra que a substituição por átomos de cloro, flúor ou pelo grupo hidroxila não promove alterações estruturais suficientemente intensas para modificar substancialmente o perfil vibracional da molécula. Esse comportamento era esperado, uma vez que tais substituintes alteram principalmente a distribuição eletrônica local, enquanto o esqueleto molecular responsável pelas principais vibrações permanece praticamente inalterado. Assim, as pequenas diferenças observadas entre os espectros são compatíveis com efeitos indutivos e mesoméricos específicos de cada substituinte, mas não indicam mudanças na conectividade molecular.

5.2.2. Calorimetria exploratória diferencial

5.2.2.1. Derivados dos ácidos quinolínicos

O termograma de DSC do Ácido-2-fenilquinolina-4-carboxílico apresentou dois eventos endotérmicos principais em 194,1 °C e 205,5 °C, seguidos por uma série de alterações térmicas em temperaturas mais elevadas, principalmente acima de 240 °C (Figura 19).

Figura 19 - Termograma Ácido-2-fenilquinolina-4-carboxílico



O evento em 205,5 °C corresponde ao processo térmico principal do composto, provavelmente associado à fusão do sólido, possivelmente acompanhada ou seguida por início de degradação térmica. Já o evento menor em 194,1 °C pode corresponder a uma reorganização no estado sólido, transição cristalina/polimórfica, alteração de empacotamento ou transformação parcial de uma forma sólida antes da fusão principal. Essa cautela é importante porque o DSC registra eventos de fluxo de calor, e a forma e posição dos picos pode ser influenciada por massa da amostra, geometria, cristalinidade, impurezas, distribuição de tamanhos de cristal e efeitos instrumentais (Ghanbari *et al.*, 2023).

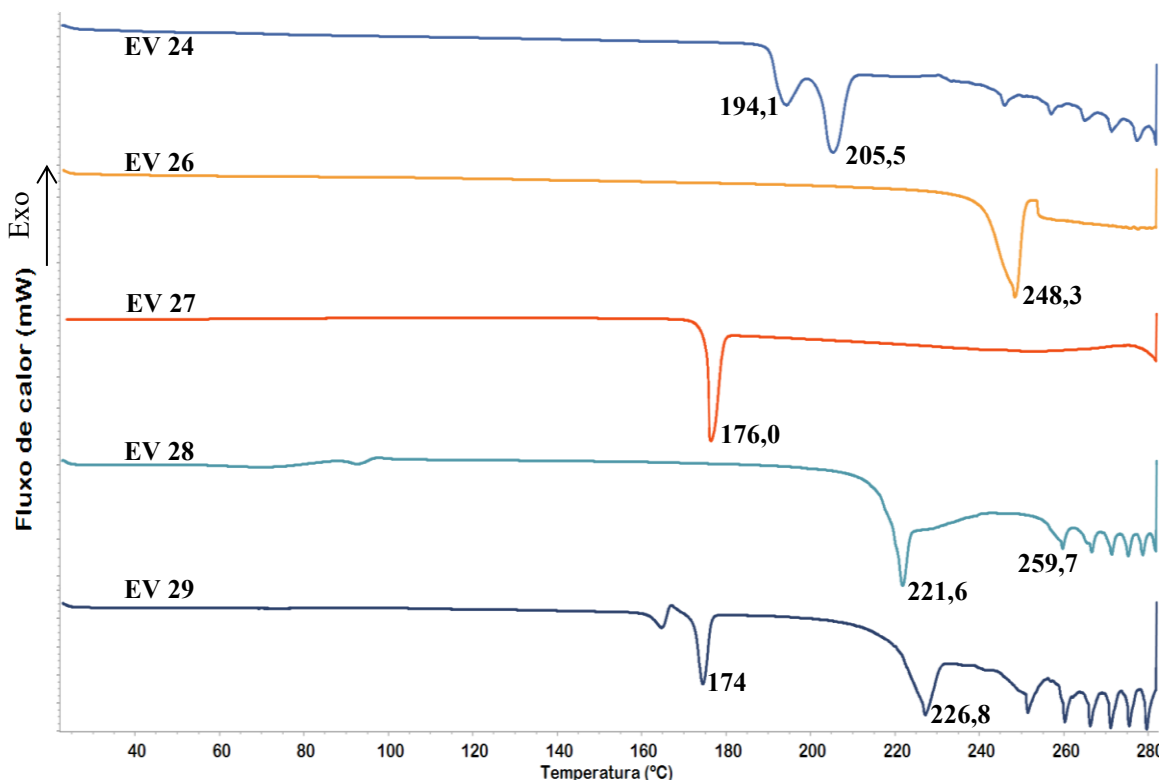
A comparação com a literatura mostra que o ácido 2-fenilquinolina-4-carboxílico é geralmente descrito com ponto de fusão próximo dessa faixa, embora os valores variem entre trabalhos. Patel reporta o composto como pó cristalino creme, com ponto de fusão de 212-214 °C (Patel *et al.*, 2020). Já um outro trabalho, reporta o mesmo composto com ponto de fusão de 196-198 °C, valor muito próximo do primeiro evento observado no termograma experimental do EV-24 (Kumar *et al.*, 2026).

Essa variação na literatura é interessante, porque sugere que o comportamento térmico do ácido 2-fenilquinolina-4-carboxílico pode depender da forma sólida obtida, do solvente de recristalização, do grau de cristalinidade, da presença de espécies associadas por ligações de hidrogênio e do método usado para determinar a transição. Por isso, o fato do composto apresentar eventos em 194,1 e 205,5 °C não invalida sua atribuição estrutural; pelo contrário, esses valores estão dentro de uma faixa compatível com dados reportados para o composto ou para amostras próximas dele (Price & Price, 2022; Đilović et al., 2025).

Aqui também é importante lembrar a discussão feita sobre a possível forma COOH/COO⁻/N-H⁺. Pelo FTIR, o ácido-2-fenilquinolina-4-carboxílico apresentou evidências da função ácido carboxílico, mas também mostrou sinais que podem ter contribuição de carboxilato e espécie quinolínica protonada. Nesse contexto, o evento em 194,1 °C pode ser interpretado, como uma possível reorganização térmica do sólido antes do evento principal de fusão. Essa reorganização poderia envolver alteração no empacotamento cristalino, ruptura ou rearranjo de interações por ligações de hidrogênio ou transformação entre formas sólidas associadas ao equilíbrio entre COOH e COO⁻/N-H⁺ (Dobrzyńska & Jerzykiewicz, 2004).

Após o evento principal em 205,5 °C, o termograma apresenta uma região mais irregular, com múltiplas alterações acima de aproximadamente 240 °C. Essa parte provavelmente corresponde a processos de degradação, decomposição parcial ou reorganizações pós-fusão. Sem TG/DTG ou DSC acoplado à análise de massa, não é possível afirmar se há perda de massa, descarboxilação ou eliminação de solvente nessa faixa (Ghanbari *et al.*, 2023).

Após a análise individual do EV-24, os termogramas dos derivados EV-26, EV-27, EV-28 e EV-29 foram avaliados comparativamente. De modo geral, todos apresentaram eventos endotérmicos na faixa entre aproximadamente 174 e 248 °C, mas com diferenças importantes no número, na intensidade e na temperatura dos eventos térmicos. Essas diferenças indicam que a introdução dos substituintes metila, cloro e flúor altera o comportamento térmico dos sólidos, provavelmente por modificar o empacotamento molecular, as interações intermoleculares e a organização cristalina, sem necessariamente alterar o núcleo ácido quinolina-4-carboxílico (Figura 20).

Figura 20 - Termograma DSC comparativo dos derivados do ácido quinolínico

No caso do EV-26, ácido 2-fenil-8-metilquinolina-4-carboxílico, observa-se um evento endotérmico principal bem definido em 248,3 °C, valor semelhante ao achado na literatura de 245-246 °C (Atwell et al., 1993; Boa et al., 2005). Esse valor é consideravelmente superior ao evento principal do EV-24, indicando que a introdução do grupo metila na posição 8 do núcleo quinolínico modificou de forma significativa o comportamento térmico do composto. Embora grupos metila possam aumentar o impedimento estérico local, também podem favorecer interações apolares e modificar o modo de empacotamento no estado sólido. Assim, o aumento da temperatura do evento térmico no EV-26 sugere maior resistência da rede cristalina à transição térmica observada, ou pelo menos uma forma sólida mais estável nas condições analisadas.

Para o EV-27, ácido 2-(2-clorofenil)quinolina-4-carboxílico, foi observado um evento endotérmico bem definido em 176 °C, temperatura bastante inferior à observada para EV-24 e EV-26. Essa redução pode estar relacionada à presença do átomo de cloro em posição orto no anel fenílico. Diferentemente de um substituinte em posição para, o cloro em orto pode aumentar a torção entre o anel fenílico e o núcleo quinolínico, diminuindo a planaridade relativa da molécula e alterando o empacotamento cristalino. Dessa forma, o evento em menor temperatura não significa necessariamente menor

estabilidade química da molécula, mas sim um comportamento térmico diferente do sólido obtido (Price & Price, 2022; Đilović et al., 2025).

O EV-28, ácido 2-(2-clorofenil)-8-metilquinolina-4-carboxílico, apresentou um evento endotérmico principal em 221,6 °C, a literatura reporta o composto com ponto de fusão de 230-231 °C, valor muito próximo ao obtido de forma experimental (Atwell et al., 1993). Esse valor fica entre o observado para EV-27 e EV-26, o que é quimicamente interessante, porque o EV-28 combina as duas modificações estruturais: o grupo metila na posição 8 do núcleo quinolínico e o substituinte 2-clorofenil. Assim, o comportamento térmico intermediário pode refletir a contribuição simultânea desses dois efeitos. O cloro em orto tende a gerar maior torção e menor empacotamento planar, enquanto a metila pode modificar as interações de Van der Waals e o arranjo molecular no cristal. O resultado é um perfil térmico diferente tanto do derivado apenas metilado quanto do derivado apenas clorado (Price & Price, 2022).

O EV-29, ácido 2-(2-fluorfenil)quinolina-4-carboxílico, apresentou dois eventos térmicos, em 174 °C e 226,8 °C. O primeiro evento aparece em temperatura próxima à observada para EV-27, o que pode estar relacionado ao fato de ambos possuírem substituição orto no anel fenílico. O segundo evento em temperatura mais elevada pode estar associado a reorganização no estado sólido, transição entre formas cristalinas, fusão de uma forma sólida seguida de outro processo térmico ou início de decomposição. Como o flúor é menor e mais eletronegativo que o cloro, ele pode alterar de maneira diferente as interações intermoleculares ou interações com o sistema carboxílico (Price & Price, 2022; Đilović et al., 2025).

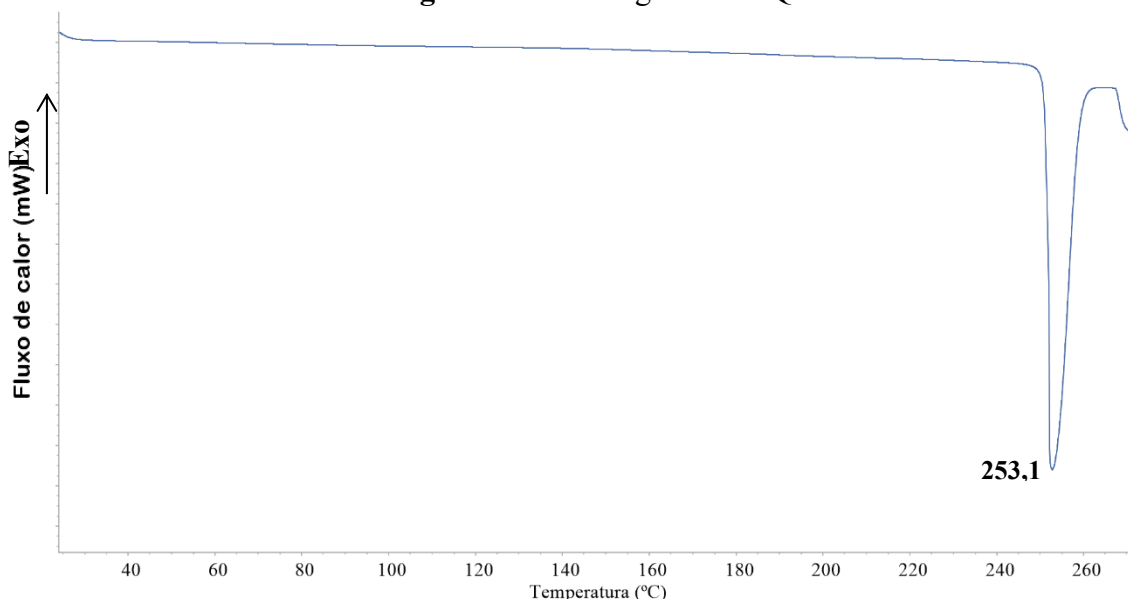
Assim, a série apresentou a seguinte tendência geral de evento térmico principal: $EV-27 \approx EV-29 < EV-24 < EV-28 < EV-26$. Essa ordem sugere que os derivados com substituição orto no anel fenílico, especialmente EV-27 e EV-29, tendem a apresentar eventos iniciais em temperaturas mais baixas, provavelmente por alterações no empacotamento molecular. Já o EV-26, contendo metila na posição 8, apresentou o evento térmico mais elevado da série. O EV-28 mostrou comportamento intermediário, coerente com a combinação dos efeitos da metila e do cloro em orto. Portanto, os dados de DSC reforçam que os derivados compartilham um núcleo estrutural comum, mas apresentam organizações sólidas distintas em função da natureza e da posição dos substituintes.

5.2.2.2. Derivados da hexahidroquinolinas

O termograma de DSC da HHQ apresentou um evento térmico intenso e bem definido em 253,1 °C, sem eventos relevantes em temperaturas mais baixas (Figura 21).

Esse perfil sugere um comportamento térmico relativamente simples para a hexahidroquinolina não substituída, com uma transição principal em alta temperatura, atribuída predominantemente à fusão do sólido. A ausência de sinais expressivos antes de 200 °C indica que a amostra não apresentou evidência clara de perda de solvente residual, umidade ou transições prévias sob as condições empregadas.

Figura 21 - Termograma HHQ



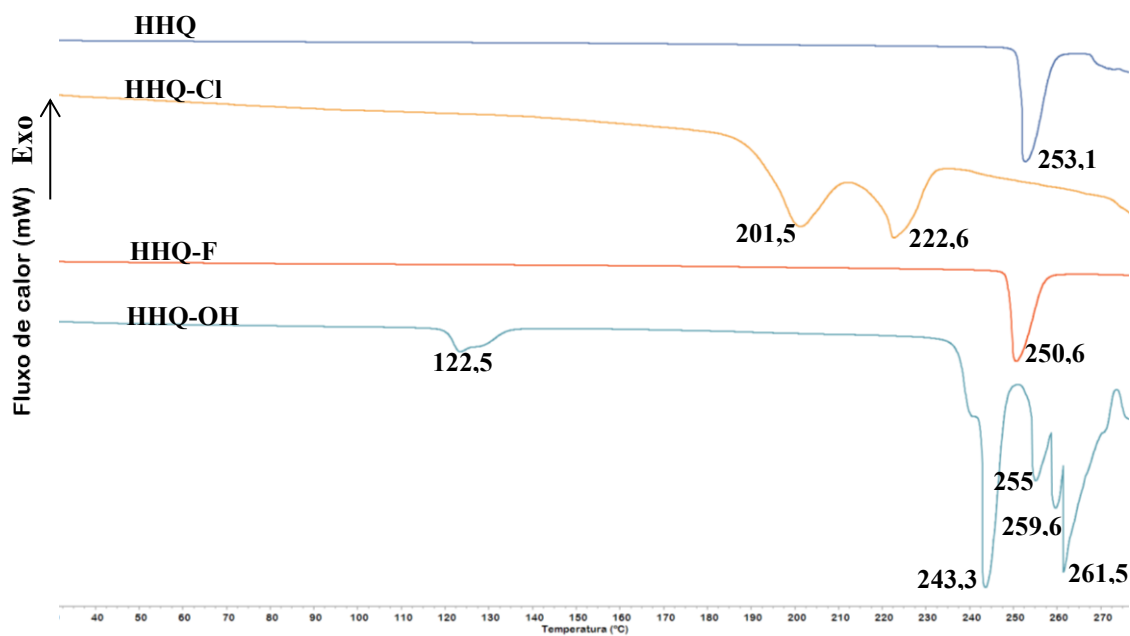
Esse resultado é coerente com dados da literatura para o mesmo composto, que é descrito com ponto de fusão de 241-242 °C (Zhang *et al.*, 2007). Outro trabalho reporta o mesmo derivado com ponto de fusão de 239-241 °C e bandas de FTIR compatíveis com N-H, carbonila, C=C aromático e C-N, reforçando que compostos dessa família apresentam transições térmicas elevadas, geralmente acima de 230 °C (Sah *et al.*, 2026).

A diferença entre o pico de DSC observado para o HHQ e os valores de ponto de fusão descritos na literatura não devem ser interpretadas necessariamente como inconsistência estrutural, pois o DSC registra o máximo do evento térmico sob uma taxa de aquecimento específica, enquanto o ponto de fusão convencional depende de método, pureza, quantidade de amostra e critério visual de início/fim da fusão. Assim, o evento em 253,1 °C é compatível com um sólido orgânico de elevada estabilidade térmica dentro da série das hexahidroquinolinas (Ghanbari *et al.*, 2023).

A partir do perfil térmico observado para a HHQ base, os termogramas dos derivados clorado, fluorado e hidroxilado foram analisados comparativamente (Figura 22), com o objetivo de avaliar se a introdução desses substituintes no anel aromático poderia

influenciar o empacotamento molecular, as interações intermoleculares e, consequentemente, os eventos térmicos observados por DSC.

Figura 22 - Termogramas comparativos HHQ's



A comparação entre os termogramas (Figura 22) das hexahidroquinolinas mostra que a HHQ e HHQ-F apresentam os perfis térmicos mais semelhantes. A HHQ exibiu um evento principal em 253,1 °C, enquanto HHQ-F, correspondente ao derivado 4-fluorofenil, apresentou evento em 250,6 °C. A proximidade entre esses valores sugere que a introdução do átomo de flúor em posição para no anel aromático não provocou alteração expressiva na estabilidade térmica global em relação ao composto não substituído. Esse comportamento também encontra suporte na literatura, uma vez que o derivado 4-fluorofenil análogo é descrito com ponto de fusão de 243-245 °C, próximo ao composto base, além de bandas de FTIR semelhantes associadas ao núcleo hexahidroquinolínico (Sah *et al.*, 2026).

A HHQ-Cl, derivado 2-clorofenil, apresentou comportamento térmico diferente, com dois eventos em 201,5 e 222,6 °C. A presença de dois eventos sugere maior complexidade no estado sólido, podendo envolver transição sólido-sólido, reorganização cristalina ou fusão de uma forma cristalina menos estável (Ghanbari *et al.*, 2023). Diferentemente da HHQ-F, em que o flúor está em posição para, HHQ-Cl contém cloro em posição orto, o que pode aumentar o impedimento estérico entre o anel aromático substituído e o núcleo hexahidroquinolínico. Essa torção estrutural pode alterar o empacotamento molecular e reduzir a temperatura da primeira transição térmica. É importante destacar que a literatura encontrada reporta com mais frequência o derivado 4-

clorofenil, com ponto de fusão de 234-235 °C, e não exatamente o derivado 2-clorofenil sintetizado neste trabalho; portanto, a comparação deve ser feita com cautela (Zhang *et al.*, 2007).

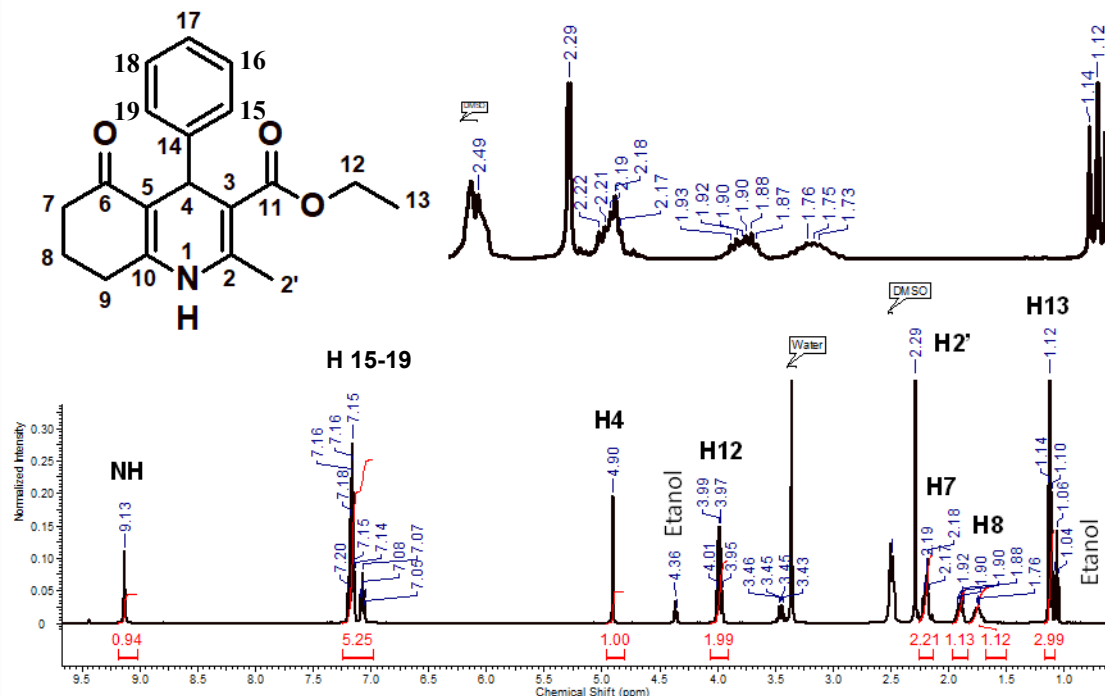
O derivado 4-hidroxifenil, apresentou o perfil mais complexo da série. O termograma mostrou um evento inicial em 122,54 °C e eventos posteriores em aproximadamente 243,3, 255, 259,61 e 261,5 °C. O primeiro evento pode estar associado à perda de umidade/solvente residual ou a uma reorganização estrutural inicial, hipótese plausível pela presença do grupo hidroxila fenólico, capaz de formar ligações de hidrogênio e interagir com solventes ou água adsorvida. Os eventos em temperaturas mais altas indicam processos térmicos associados à fusão, reorganização cristalina e/ou decomposição (Rietveld, 2023). Na literatura, o derivado 4-hidroxifenil análogo é descrito com ponto de fusão de 221-222 °C e FTIR com bandas em 3300, 1700, 1688 e 1617 cm⁻¹, confirmando que a introdução do grupo OH altera o comportamento físico do sólido em relação ao composto base (Zhang *et al.*, 2007).

Assim, os dados de DSC indicam que a série de hexahidroquinolinas preserva um comportamento térmico característico de sólidos orgânicos de alta estabilidade, mas com variações importantes promovidas pelos substituintes aromáticos. A manutenção de eventos principais em alta temperatura reforça a obtenção de compostos estruturalmente relacionados, enquanto as diferenças refletem mudanças no empacotamento molecular, nas interações intermoleculares e na organização cristalina dos sólidos.

5.2.3. Ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C das hexahidroquinolinas

5.2.3.1. ^1H -RMN HHQ

Figura 23 - ^1H -RMN HHQ



^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 9,13 (s, 1H, -NH), 7,15 (m, 5H, H-aromático), 4,90 (s, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 3,97 (q, $J \approx 8,0$ Hz, 2H, $\text{C}_{12}\text{-H}$), 2,29 (s, $\text{C}_2'\text{-H}$), 2,18 (m, 2H, $\text{C}_7\text{-H}$), 1,90 (m, 2H, $\text{C}_8\text{-H}$), 1,12 (t, $J \approx 8,0$ Hz, 3H, $\text{C}_{13}\text{-H}$).

O espectro de RMN de ^1H do composto HHQ (Figura 23) apresentou sinais compatíveis com a estrutura proposta para a hexahidroquinolina não substituída. O sinal observado em δ 9,13 ppm foi atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio do núcleo hexahidroquinolínico. A presença desse sinal é particularmente importante, pois confirma a presença da função N-H, característica dessa classe de compostos. No espectro experimental, esse sinal aparece como um singlete, compatível com dados descritos na literatura para hexahidroquinolinas análogas em DMSO-d_6 (Zhang *et al.*, 2007).

Na região aromática, a HHQ apresentou um conjunto de sinais entre aproximadamente δ 7,20 e 7,05 ppm, integrando para cerca de cinco hidrogênios, atribuídos aos hidrogênios do grupo fenil ligado à posição 4 do núcleo hexahidroquinolínico. Esse padrão é coerente com a presença de um anel fenílico monossustituído, no qual os hidrogênios aromáticos aparecem em uma faixa estreita devido à similaridade dos ambientes químicos. A literatura reporta comportamento semelhante para o mesmo composto, com sinais aromáticos em torno de δ 7,27-7,11 ppm (Zhang *et al.*, 2007).

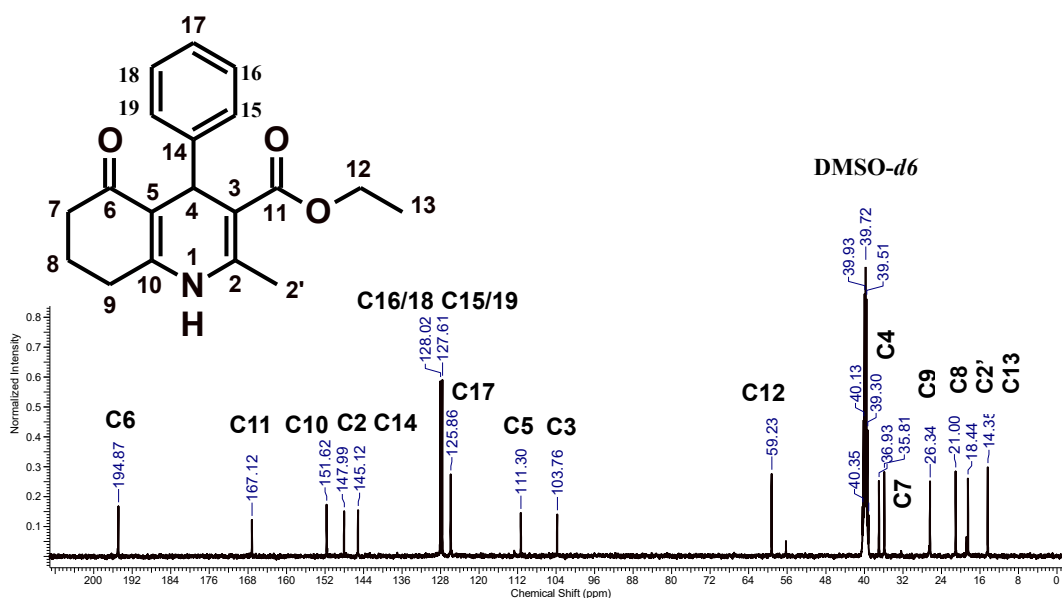
Outro sinal importante é o singlete em δ 4,90 ppm, atribuído ao hidrogênio C4-H do núcleo hexahidroquinolínico. Esse hidrogênio está ligado ao carbono quiral formado na reação multicomponente de Hantzsch, situado entre o anel fenílico e o sistema heterocíclico conjugado. A presença desse sinal confirma a formação do centro C-4 característico das hexahidroquinolinas e diferencia esses compostos dos ácidos quinolínicos aromatizados, nos quais esse hidrogênio alifático não está presente. Na literatura, esse mesmo sinal é descrito próximo de δ 4,85-4,89 ppm para compostos análogos (Amar *et al.*, 2018).

O grupo etil do éster foi identificado pelos sinais em aproximadamente δ 4,01-3,95 ppm, atribuídos ao grupo O-CH₂, e em δ 1,14-1,10 ppm, atribuídos ao grupo CH₃ terminal. Esse padrão é esperado para um grupo etila ligado ao oxigênio do éster, normalmente observado como um quarteto para C₁₂-H e um triplete para C₁₃-H, devido ao acoplamento entre esses dois grupos. A presença desses sinais confirma a permanência da função éster no produto obtido (Pavia *et al.*, 2015).

Na região alifática, foram observados sinais entre aproximadamente δ 2,29 e 1,76 ppm, atribuídos aos hidrogênios metilênicos do anel ciclohexanônico parcialmente saturado e grupo metila ligado à posição 2 do núcleo heterocíclico. A presença simultânea desses sinais alifáticos e dos sinais aromáticos confirma uma característica estrutural essencial das hexahidroquinolinas (Pavia *et al.*, 2015).

5.2.3.2. ¹³C-RMN HHQ

Figura 24 - ¹³C-RMN HHQ



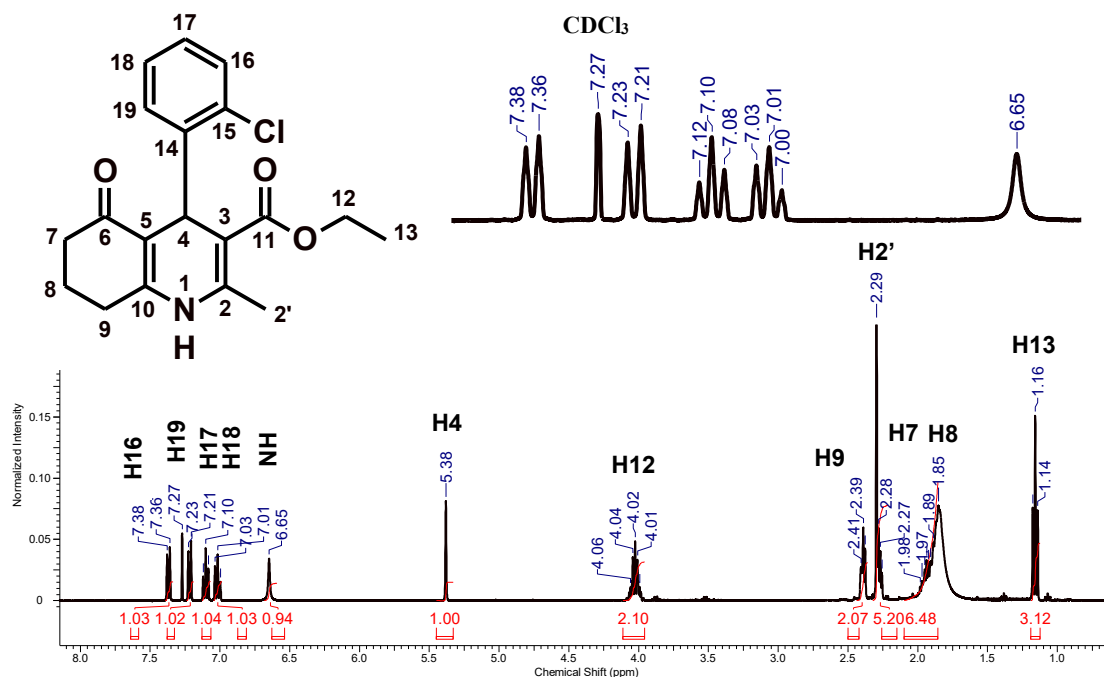
^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 194,87, 167,12, 151,62, 147,99, 145,12, 128,02, 127,61, 125,86, 111,30, 103,76, 59,23, 36,93, 35,81, 26,34, 21,00, 18,44, 14,35.

O espectro de RMN de ^{13}C da HHQ (Figura 24) também sustenta a estrutura proposta. O sinal em δ 194,87 ppm foi atribuído à carbonila cetônica do anel cicloexanônico, enquanto o sinal em δ 167,12 ppm corresponde à carbonila do grupo éster. Essa diferenciação entre duas carbonilas é fundamental para confirmar a estrutura da hexahidroquinolina, pois o composto contém simultaneamente uma carbonila cetônica e uma carbonila de éster. Valores muito semelhantes são descritos na literatura para o mesmo composto, com carbonila cetônica em aproximadamente δ 194,6 ppm e carbonila de éster em aproximadamente δ 166,5 ppm (Amar et al., 2018; Pavia et al., 2015; Zhang et al., 2007).

Os sinais observados entre aproximadamente δ 151,62 e 103,76 ppm correspondem aos carbonos sp^2 do sistema heterocíclico conjugado e do anel fenílico. Entre eles, os sinais na região de δ 128-126 ppm são compatíveis com os carbonos aromáticos do grupo fenil. Já os sinais em regiões mais blindadas, como δ 59,23 ppm, 36,93 ppm, 35,81 ppm, 26,34 ppm, 21,00 ppm, 18,44 ppm e 14,35 ppm, foram atribuídos aos carbonos alifáticos do grupo etil, do carbono C-4, do anel cicloexanônico e das metilas presentes na molécula (Amar et al., 2018; Pavia et al., 2015).

É importante destacar que alguns sinais observados no espectro não pertencem ao composto HHQ. No RMN de ^1H aparecem sinais atribuídos a DMSO residual, água e etanol residual, este último provavelmente associado ao processo de recristalização em etanol. No RMN de ^{13}C , os sinais próximos de δ 40 ppm correspondem ao DMSO- d_6 . Esses sinais devem ser reconhecidos como solventes/resíduos e não utilizados na atribuição estrutural do composto.

Em conjunto, os dados de RMN de ^1H e ^{13}C confirmam de maneira consistente a formação do HHQ. A presença do sinal de N-H, dos cinco hidrogênios aromáticos do grupo fenil, do hidrogênio H-4 em aproximadamente δ 4,90 ppm, dos sinais do grupo etil, da metila em C-2 e dos hidrogênios alifáticos do anel cicloexanônico é plenamente compatível com a estrutura proposta. Da mesma forma, o RMN de ^{13}C evidencia as duas carbonilas esperadas, além dos carbonos aromáticos, olefínicos e alifáticos característicos da molécula. Esses resultados, associados aos dados de FTIR e DSC, fornecem um conjunto robusto de evidências para a caracterização estrutural da hexahidroquinolina base.

5.2.3.3. ^1H -RMN HHQ-ClFigura 25 - ^1H -RMN HHQ-Cl

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm= 7,38 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H, C₁₆-H), 7,23 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H, C₁₉-H), 7,10 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H, C₁₇-H), 7,01 (t, 1H, C₁₈-H), 6,65 (s, 1H, N-H), 5,38 (s, 1H, C₄-H), 4,02 (q, 2H, C₁₂-H), 2,41 (2H, C₉-H), 2,29 (s, 3H, C_{2'}-H), 1,16 (t, 3H, C₁₃-H).

O espectro de RMN de ^1H da HHQ-Cl (Figura 25) apresentou sinais compatíveis com a estrutura proposta para o derivado clorado da hexahidroquinolina. Na região aromática, foram observados sinais entre δ 7,38 e 7,00 ppm, integrando para quatro hidrogênios, coerentes com o anel 2-clorofenil substituído, diferentemente da HHQ não substituída, que apresenta um conjunto aromático correspondente a cinco hidrogênios do grupo fenil.

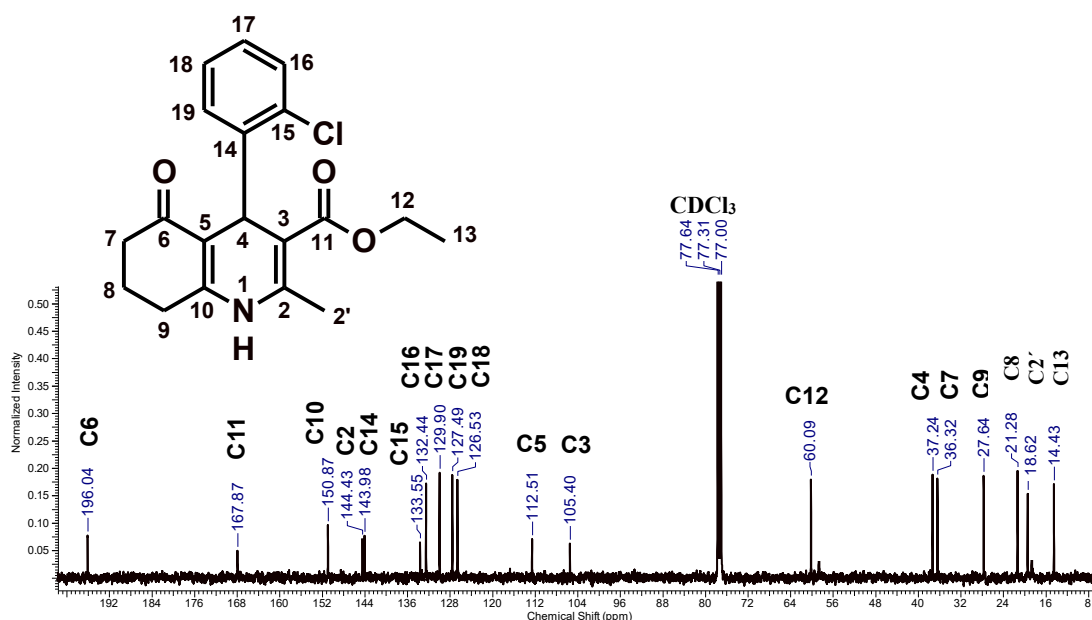
O sinal em δ 6,65 ppm foi atribuído ao hidrogênio N-H do núcleo hexahidroquinolínico. Esse sinal aparece em região diferente daquela observada para HHQ, mas essa diferença deve ser interpretada com cautela, pois o HHQ-Cl foi analisado em CDCl_3 , enquanto o HHQ foi analisado em $\text{DMSO}-d_6$ (Abraham *et al.*, 2006; Ai *et al.*, 2023).

O sinal em δ 5,38 ppm foi atribuído ao C₄-H, hidrogênio característico do carbono saturado formado na reação de Hantzsch. Esse sinal é uma evidência importante da formação do núcleo hexahidroquinolínico, pois diferencia esses compostos de sistemas quinolínicos completamente aromatizados. A presença do H-4 confirma que o produto mantém a estrutura parcialmente saturada esperada para essa classe.

Os sinais entre δ 4,06 e 4,01 ppm, juntamente com aqueles entre δ 1,18 e 1,14 ppm, foram atribuídos ao grupo etil da função éster. A presença desses sinais confirma a manutenção do grupo carboxilato de etila no produto. Já o sinal em δ 2,29 ppm foi atribuído à metila ligada à posição C-2 do núcleo heterocíclico. O sinal observado entre δ 2,41–2,39 ppm foi atribuído aos hidrogênios do C₉. Na região de δ 1,98–1,85 ppm, seriam esperados os sinais correspondentes aos hidrogênios metilênicos do anel ciclohexanônico parcialmente saturado; entretanto, esses sinais encontram-se sobrepostos a sinais de uma impureza, impossibilitando sua identificação inequívoca.

5.2.3.4. ¹³C-RMN HHQ-Cl

Figura 26 - ¹³C- RMN HHQ-Cl



¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ ppm = 196,04 (C=O cetona), 167,87 (C=O éster), 150,87, 144,43, 143,98, 133,55, 132,44, 129,90, 127,49, 126,53, 112,51, 105,40, 60,09 (OCH₂), 37,24, 36,32, 27,64, 21,28, 18,62, 14,43.

O espectro de RMN de ¹³C (Figura 26) também sustenta a estrutura proposta. O sinal em δ 196,04 ppm foi atribuído à carbonila cetônica do anel ciclohexanônico, enquanto o sinal em δ 167,87 ppm corresponde à carbonila do éster. Essa presença de duas carbonilas distintas é essencial para confirmar a estrutura da hexahidroquinolina. Os sinais entre δ 150,87 e 105,40 ppm correspondem aos carbonos sp² do núcleo heterocíclico e do anel aromático clorado. A presença de vários sinais nessa região é compatível com um anel 2-clorofenil, no qual a substituição em posição orto torna os carbonos aromáticos magneticamente não equivalentes (Pavia *et al.*, 2015).

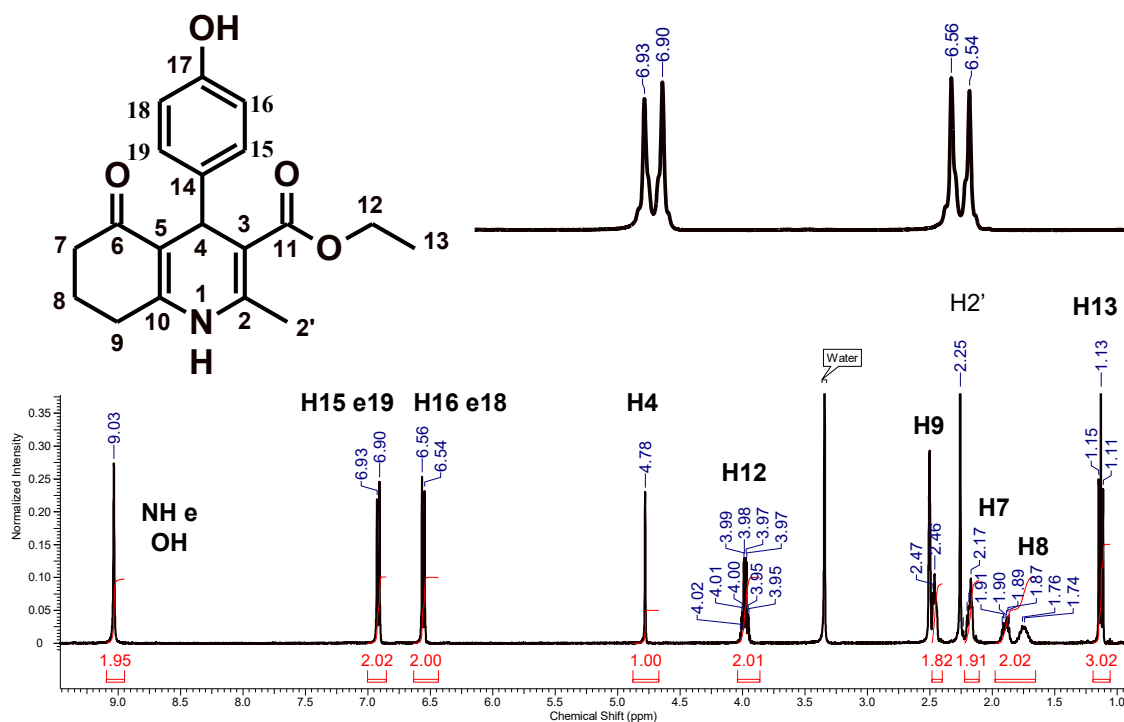
Na região alifática do ^{13}C RMN, os sinais em δ 60,09 e 14,43 ppm foram atribuídos ao grupo etil, enquanto o sinal em δ 37,24 ppm foi associado ao carbono C-4. Os demais sinais entre δ 36,32 e 18,62 ppm correspondem aos carbonos do anel cicloexanônico e a metilas presentes na molécula.

Em conjunto, os dados de RMN de ^1H e ^{13}C confirmam a formação do HHQ-Cl. A presença do N-H, do H-4, do grupo etil, da metila em C-2, das duas carbonilas e dos sinais aromáticos compatíveis com um anel 2-clorofenil fornece evidências consistentes para a estrutura proposta da HHQ-Cl.

5.2.3.5. ^1H -RMN HHQ-OH

O espectro de RMN de ^1H do HHQ-OH (Figura 27) apresentou sinais compatíveis com a estrutura proposta para a hexahidroquinolina contendo substituinte 4-hidroxifenil. O sinal em δ 9,03 ppm, com integração aproximada para dois hidrogênios, foi atribuído à sobreposição dos hidrogênios N-H do núcleo hexahidroquinolínico e O-H fenólico. Essa atribuição é coerente com a estrutura do composto, uma vez que possui simultaneamente o grupo N-H característico das hexahidroquinolinas e a hidroxila fenólica no anel aromático.

Figura 27 - ^1H -RMN HHQ-OH



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 9,03 (s, 2H, NH/OH), 6,93 (d, J = 8Hz, 2H, C₁₅-H/C₁₉-H), 6,56 (d, J = 8Hz, 2H, C₁₆-H/C₁₈-H), 4,78 (s, 1H, C₄-H), 3,98 (m, 2H,

C₁₂-H), 2,47 (m, 2H, C₉-H), 2,25 (s, C₂'-H), 2,17 (m, 2H, C₇-H), 1,87 (m, 2H, C₈-H), 1,13 (t, 3H, C₁₃-H).

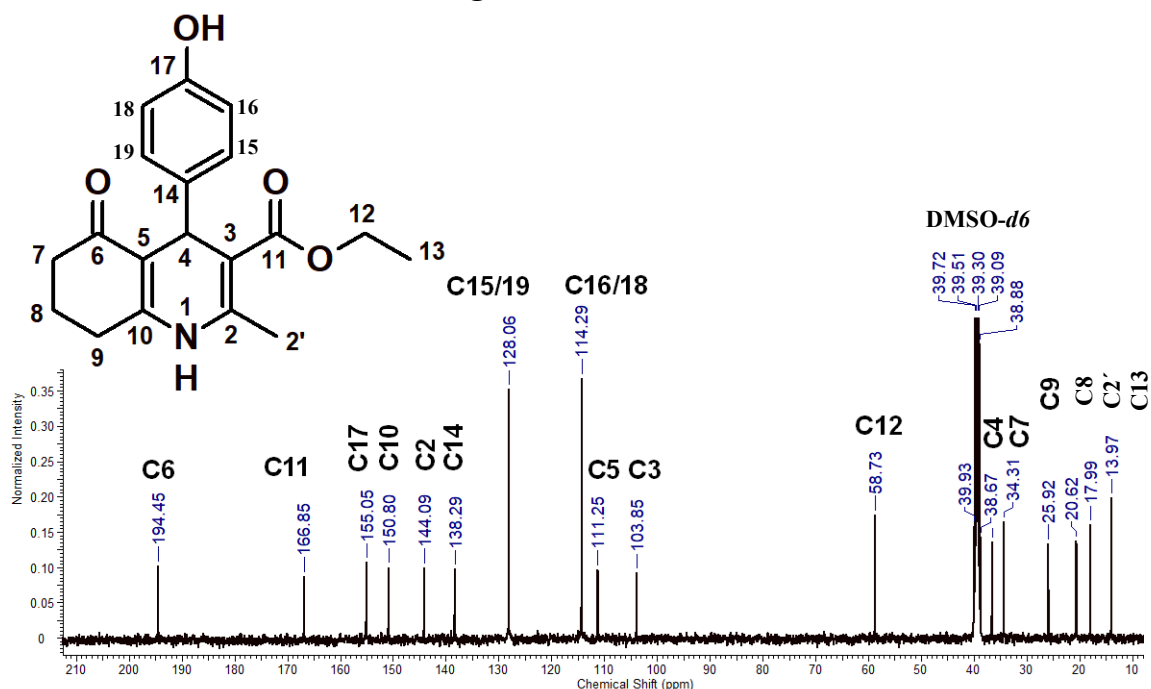
A região aromática do espectro é bastante diagnóstica. Diferentemente da HHQ, que apresenta um conjunto de sinais aromáticos correspondente a um anel fenil monossustituído, o HHQ-OH apresenta dois conjuntos principais de sinais em δ 6,93 ppm e δ 6,56 ppm, cada um integrando para dois hidrogênios. Esse padrão é compatível com um anel aromático para-substituído com o grupo -OH, no qual os pares H-15/H-19 e H-16/H-18 tornam-se magneticamente equivalentes. Portanto, essa região do RMN de ¹H sustenta diretamente a presença do grupo 4-hidroxifenil na molécula (Pavia *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2007).

O sinal em δ 4,78 ppm foi atribuído ao hidrogênio H-4 do núcleo hexahidroquinolínico. Esse sinal é muito importante porque confirma a presença do carbono saturado característico da estrutura hexahidroquinolina. Ou seja, ele mostra que o composto não sofreu aromatização completa para uma quinolina, mantendo o esqueleto parcialmente saturado esperado para a reação de Hantzsch.

Os sinais em δ 4,02-3,95 ppm e δ 1,15-1,11 ppm foram atribuídos ao grupo etil do éster, respectivamente ao CH₂ ligado ao oxigênio e ao CH₃ terminal. A presença desses sinais, junto com a carbonila de éster observada no RMN de ¹³C, confirma a manutenção da função éster na estrutura. Já o sinal em δ 2,25 ppm foi atribuído ao grupo metila ligado ao C-2 do núcleo heterocíclico. Os sinais entre δ 2,47 e 1,89 ppm correspondem aos hidrogênios metilênicos do anel ciclohexanônico parcialmente saturado

5.2.3.6. ¹³C-RMN HHQ-OH

Figura 28 - ¹³C-RMN HHQ-OH



^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6): δ ppm= 194,45 (C=O cetona), 166,85 (C=O éster), 155,05, 150,80, 144,09, 138,29, 128,06 (C-15/C-19), 114,29 (C-16/C-18), 111,25, 103,85, 58,73, 38,67, 34,31, 25,92, 20,62, 17,99, 13,97.

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 28) reforça a atribuição estrutural. O sinal em δ 194,45 ppm foi atribuído à carbonila cetônica, enquanto o sinal em δ 166,85 ppm corresponde à carbonila do éster. Essa presença de duas carbonilas distintas é característica essencial das hexahidroquinolinas sintetizadas.

O sinal em δ 155,05 ppm foi atribuído ao carbono C-17, ligado diretamente ao grupo hidroxila fenólico. Esse deslocamento para campo mais baixo é coerente com a ligação C-O aromática, já que o oxigênio altera fortemente o ambiente eletrônico do carbono ipso (Pavia *et al.*, 2015). Além disso, os sinais em δ 128,06 ppm e δ 114,29 ppm, atribuídos aos pares C-15/C-19 e C-16/C-18, respectivamente, são compatíveis com a simetria do anel 4-hidroxifenil. Essa duplicidade de pares aromáticos é uma evidência importante da substituição para no anel aromático (Pavia *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2007).

Em comparação com o HHQ, o HHQ-OH mantém os sinais fundamentais do núcleo hexahidroquinolínico: N-H, H-4, grupo etil, metila em C-2, carbonila cetônica e carbonila de éster. A principal diferença aparece na região aromática, onde o anel fenil monossustituído do HHQ dá lugar a um padrão mais simples. Assim, o RMN confirma que a introdução do grupo hidroxila modificou principalmente o ambiente aromático, sem comprometer a formação do núcleo hexahidroquinolínico.

5.3. Atividade Biológica

5.3.1. Atividade das hexahidroquinolinas frente a *Fusarium graminearum*

A atividade antifúngica dos derivados de hexahidroquinolina foi avaliada frente a *Fusarium graminearum* por meio do crescimento micelial em meio BDA contendo diferentes concentrações dos compostos. Foram analisados os derivados HHQ, HHQ-Cl, HHQ-F e HHQ-OH, com o objetivo de verificar se a introdução de substituintes no anel aromático seria capaz de modificar a resposta biológica frente ao fungo.

Para a interpretação dos resultados, os percentuais de inibição foram discutidos considerando classificações descritas para ensaios de inibição de crescimento micelial, nas quais valores iguais ou inferiores a 50% são considerados de baixa eficiência inibitória, valores entre 51 e 60% indicam atividade moderada, entre 61 e 75% atividade alta, e valores superiores a 75% atividade muito alta. Assim, os efeitos observados para a série de hexahidroquinolinas foram avaliados não apenas em termos de diferença estatística

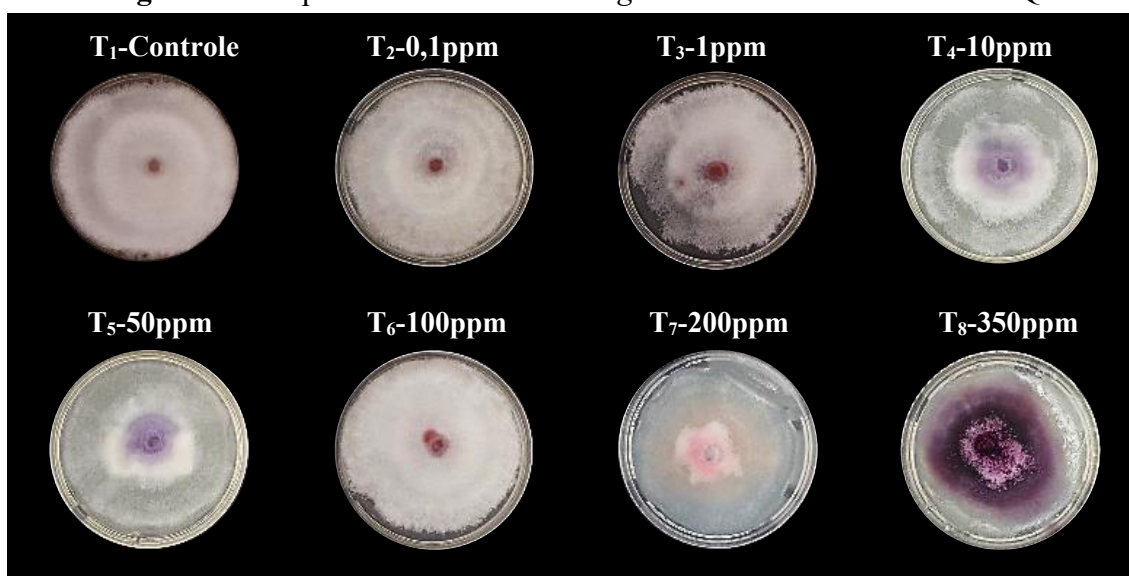
entre tratamentos, mas também considerando a magnitude biológica da inibição obtida (Imran *et al.*, 2026; Krutmuang *et al.*, 2022).

Além disso, respostas que não apresentaram aumento progressivo da inibição com o incremento da concentração foram descritas como não monotônicas (Authority, s.d). Nos casos em que o crescimento micelial foi superior ao controle, resultando em valores negativos de inibição, os dados foram discutidos como possível resposta estimulatória ou hormética, uma vez que a hormese é caracterizada por respostas bifásicas em que baixas doses podem estimular e doses mais elevadas podem inibir processos biológicos (Agathokleous & Calabrese, 2021; Song *et al.*, 2022).

5.3.1.1. HHQ

Para a HHQ não substituída, o crescimento micelial ocorreu de forma progressiva ao longo do período de incubação em todas as concentrações avaliadas (Figura 29).

Figura 29 - Aspecto das colônias de *F. graminearum* tratadas com HHQ

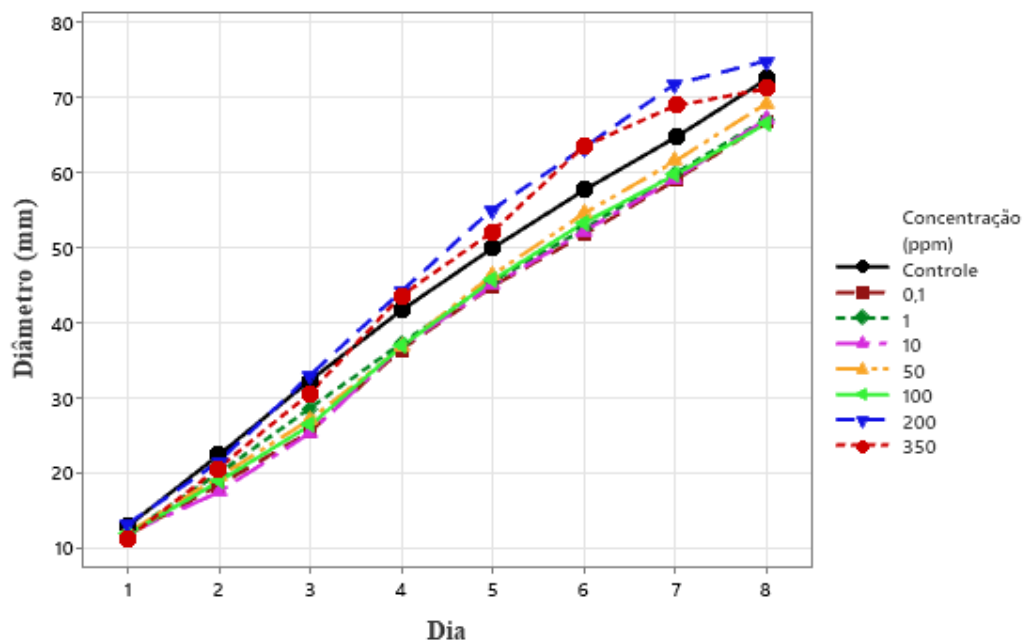


As curvas correspondentes às diferentes concentrações permaneceram próximas ao controle, indicando que a presença da HHQ no meio não promoveu redução expressiva da expansão micelial (Figura 30). Nos primeiros dias, as diferenças entre controle e tratamentos foram pequenas, e mesmo nos dias finais não se observou uma separação clara que indicasse efeito inibitório consistente do composto.

Ao longo do experimento, algumas concentrações, como 0,1; 1; 10; 50 e 100 ppm, apresentaram diâmetros miceliais ligeiramente menores que o controle em determinados dias. No entanto, essas reduções foram discretas e não seguiram uma tendência proporcional ao aumento da concentração. Além disso, nas concentrações de 200 e 350

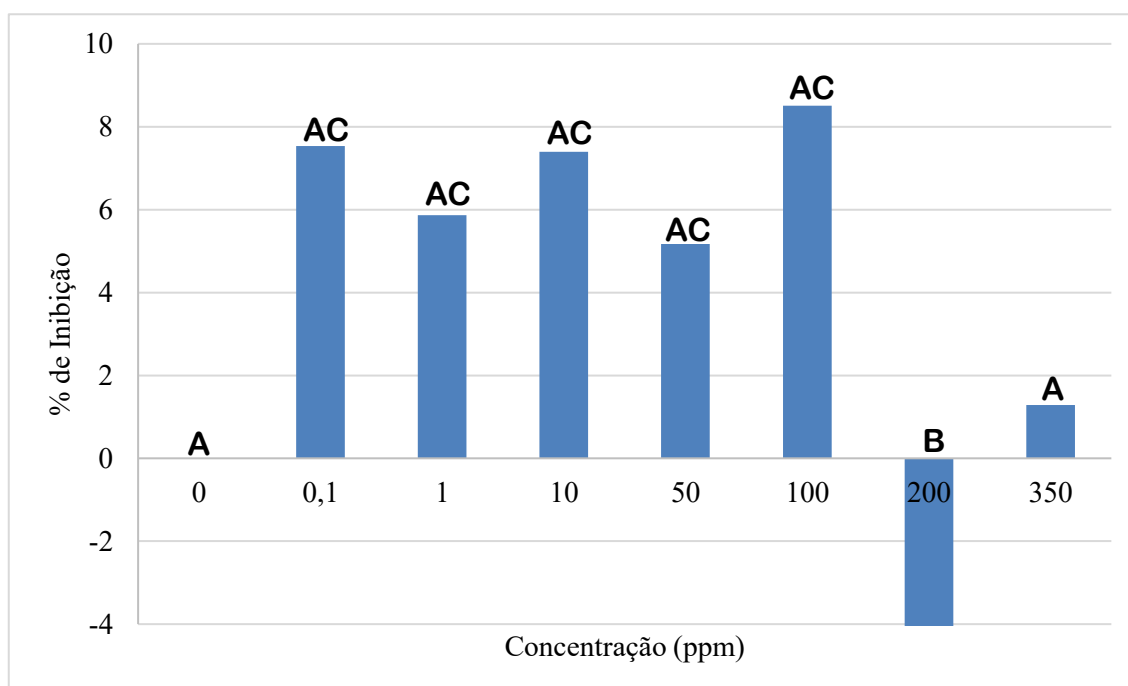
ppm, o crescimento micelial foi semelhante ou até superior ao controle em alguns momentos, especialmente nos dias finais, evidenciando ausência de resposta dose-dependente clássica.

Figura 30 - Crescimento micelial *F. graminearum*- HHQ



Essas observações são evidentes no gráfico percentual de inibição, onde demonstrou valores baixos ao longo da faixa de concentração testada, sem tendência clara de aumento da inibição com o aumento da dose (Figura 31).

Figura 31 - Médias de inibição (%) por concentração HHQ



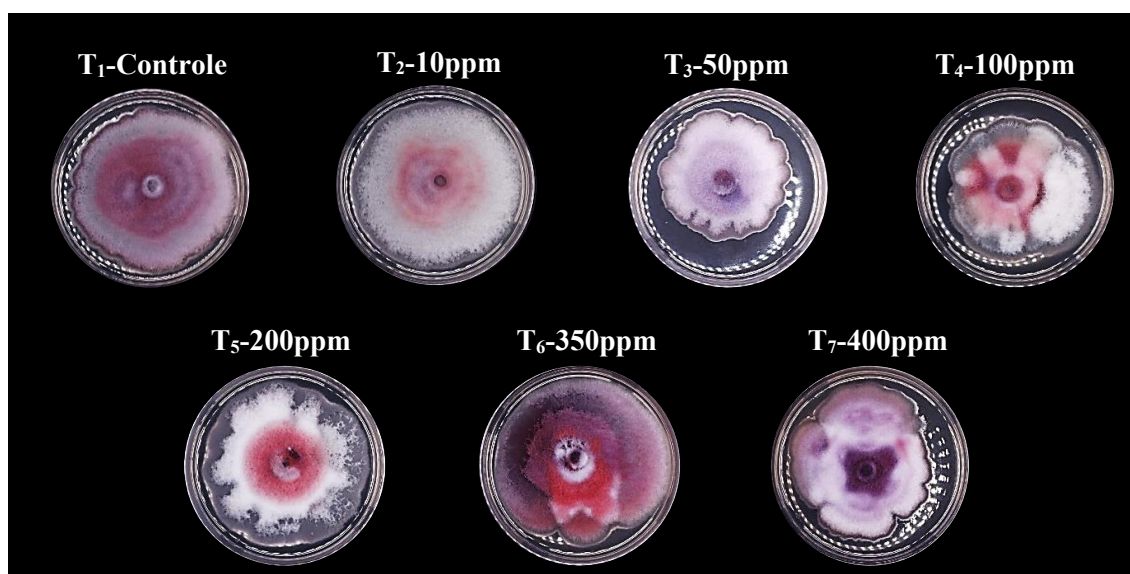
As concentrações de 0,1, 1, 10, 50 e 100 ppm apresentaram inibições discretas, enquanto a concentração de 200 ppm resultou em valor negativo de inibição, indicando crescimento superior ao controle nessa condição. Já em 350 ppm, a inibição voltou a ser próxima ao controle. Esse comportamento indica que a HHQ base não promoveu redução expressiva do crescimento micelial de *F. graminearum* nas condições testadas. Embora o teste de Tukey tenha indicado diferenças entre algumas concentrações, a magnitude dos efeitos foi pequena, permanecendo muito abaixo do limite de 50% utilizado como referência para baixa eficiência inibitória.

Esse perfil também indica ausência de uma resposta monotônica. Ou seja, o aumento da concentração não resultou em aumento progressivo da inibição do crescimento micelial. Esse ponto é importante porque, em um perfil antifúngico clássico, seria esperado observar maior redução do crescimento à medida que a concentração do composto aumenta. No caso da HHQ, os valores oscilaram entre baixas inibições (1,3 - 8,5 %) e até estímulo aparente do crescimento, sugerindo que o composto apresenta efeito limitado ou instável sobre o fungo. Portanto, para esse derivado, não seria adequado estimar parâmetros como EC_{50} , uma vez que não houve transição clara entre baixa e alta resposta biológica.

5.3.1.2. HHQ-Cl

O derivado clorado, HHQ-Cl, apresentou comportamento diferente da HHQ base, visualmente ele apresenta percentuais de inibição mais elevados em algumas concentrações (Figura 32).

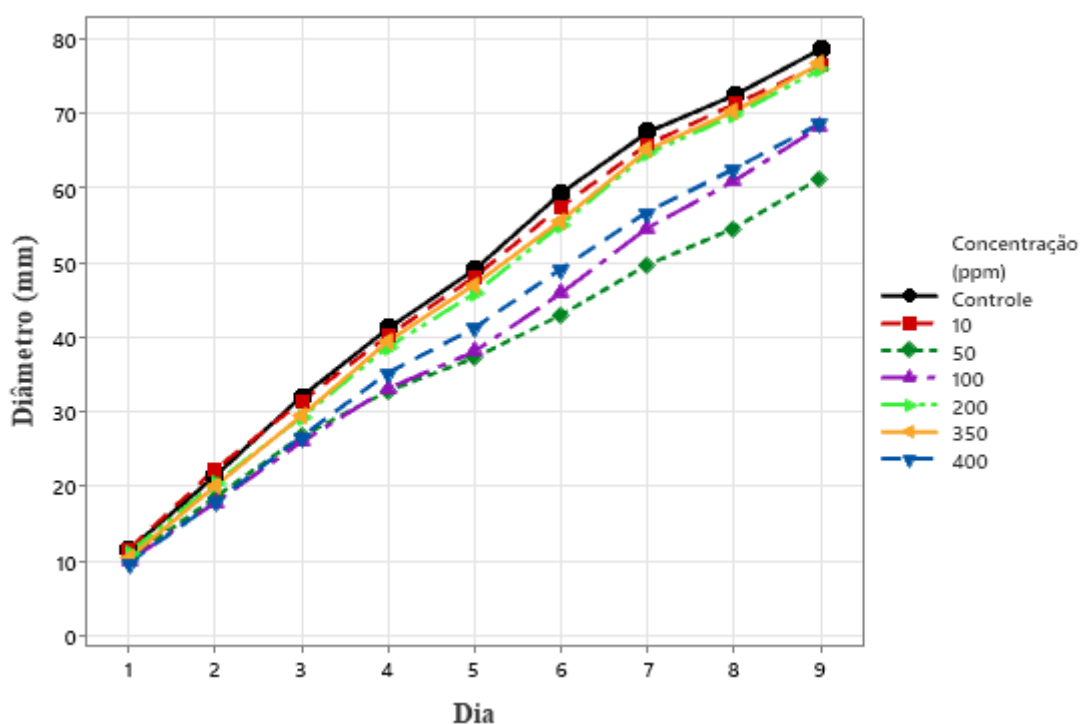
Figura 32 - Aspecto das colônias de *F. graminearum* tratadas com HHQ-Cl



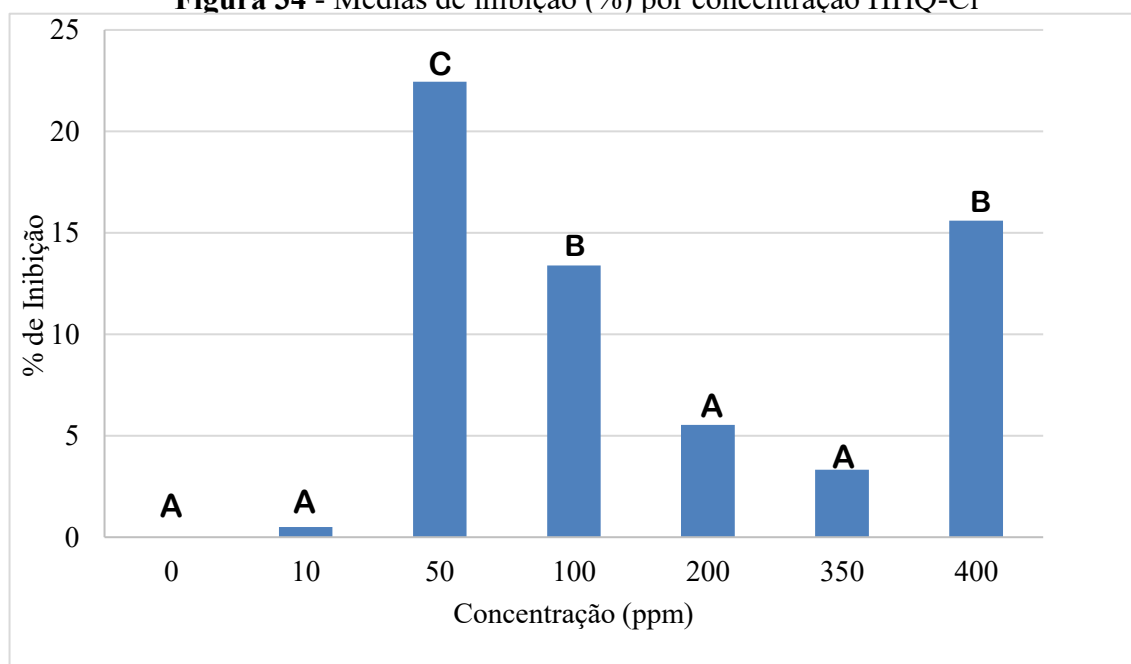
A maior resposta foi observada em concentração intermediária, especialmente em 50 ppm, enquanto concentrações mais altas, como 200 e 350 ppm, não resultaram em aumento proporcional da inibição. Esse resultado sugere que a introdução do átomo de cloro pode ter modificado a interação do composto com o sistema biológico, mas não gerou um padrão de atividade diretamente dependente da concentração.

A avaliação temporal do crescimento micelial de *Fusarium graminearum* tratado com HHQ-Cl mostrou que, nos primeiros dias de incubação, as diferenças entre o controle e os tratamentos foram pouco pronunciadas (Figura 33). A partir dos dias intermediários, entretanto, tornou-se mais evidente a redução do crescimento micelial em algumas concentrações, especialmente em 50, 100 e 400 ppm.

Figura 33 - Crescimento micelial *F. graminearum* HHQ-Cl



Estatisticamente, a concentração de 50 ppm resultou no maior percentual de inibição, próximo de 22,5%, enquanto 100 ppm e 400 ppm também apresentaram efeito inibitório moderado. Entretanto, concentrações superiores, como 200 e 350 ppm, não resultaram em maior inibição, mostrando novamente um perfil não monotônico (Figura 34). Esse comportamento sugere que a introdução do cloro no anel aromático modificou a resposta biológica do composto, mas não produziu uma relação direta entre concentração e atividade antifúngica.

Figura 34 - Médias de inibição (%) por concentração HHQ-Cl

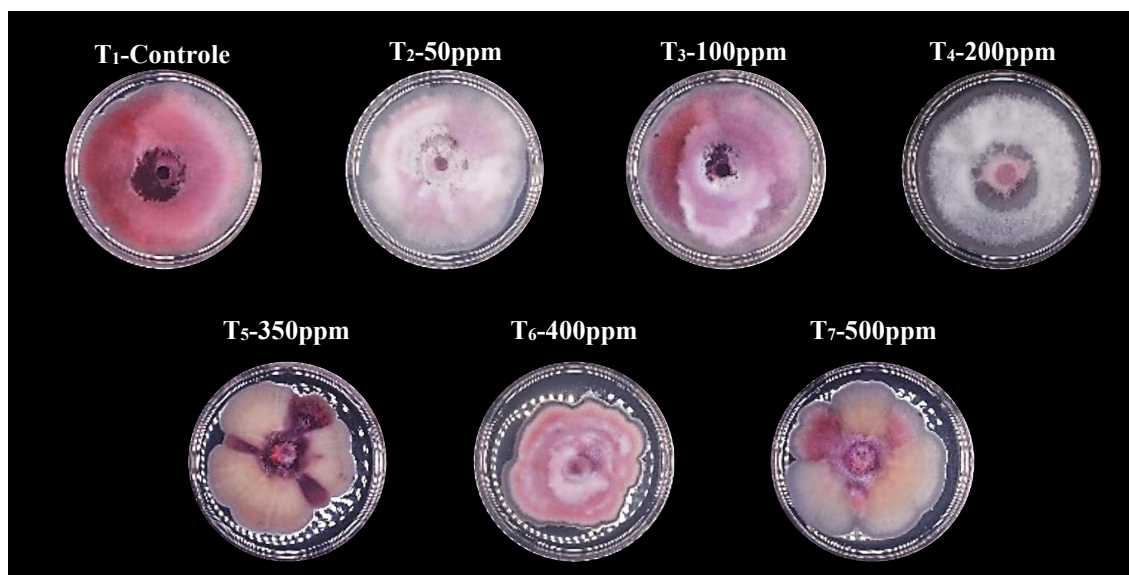
Esse comportamento sugere que o derivado clorado não promoveu uma inibição imediata do crescimento fúngico, mas pode ter interferido na taxa de expansão micelial ao longo do tempo. Esse perfil é compatível com um efeito predominantemente fungistático ou retardador do crescimento, mais do que com uma ação fungicida rápida nas condições avaliadas.

Assim, apesar de a HHQ-Cl ter apresentado desempenho superior ao da HHQ base em determinadas condições, sua atividade ainda deve ser classificada como baixa, considerando que os percentuais de inibição permaneceram abaixo de 50%.

5.3.1.3. HHQ-F

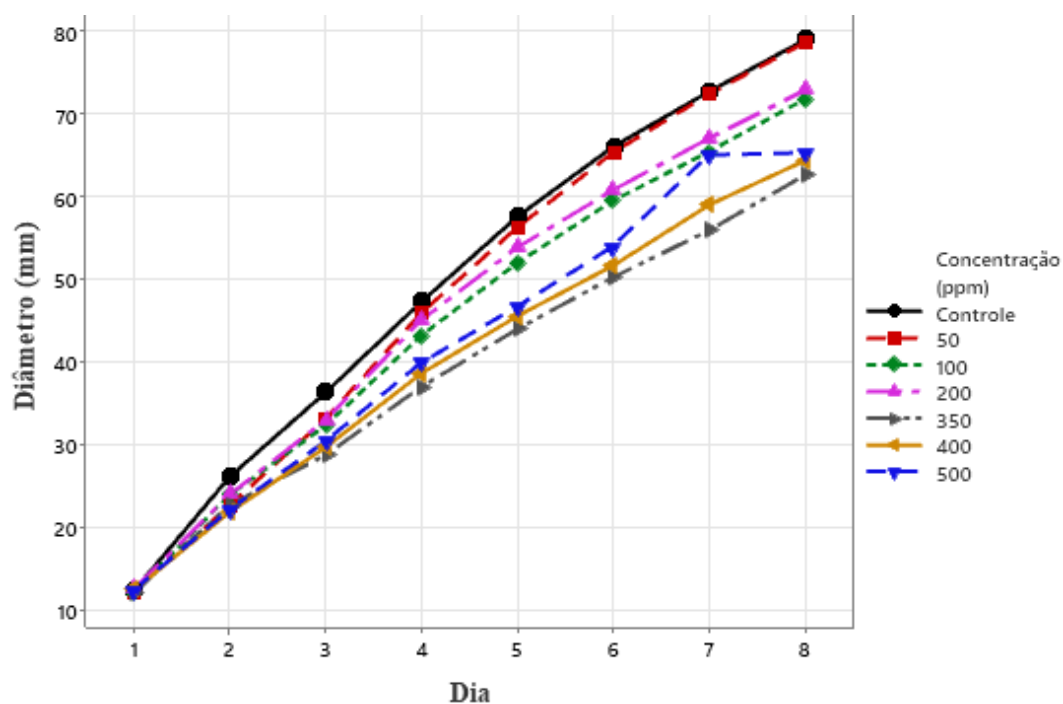
Entre os derivados avaliados frente a *F. graminearum*, a HHQ-F apresentou o perfil mais promissor (Figura 35). O crescimento micelial de *Fusarium graminearum* apresentou redução mais evidente nas maiores concentrações avaliadas, especialmente a partir de 350 ppm.

Figura 35 - Aspecto das colônias de *F. graminearum* tratadas com HHQ-F



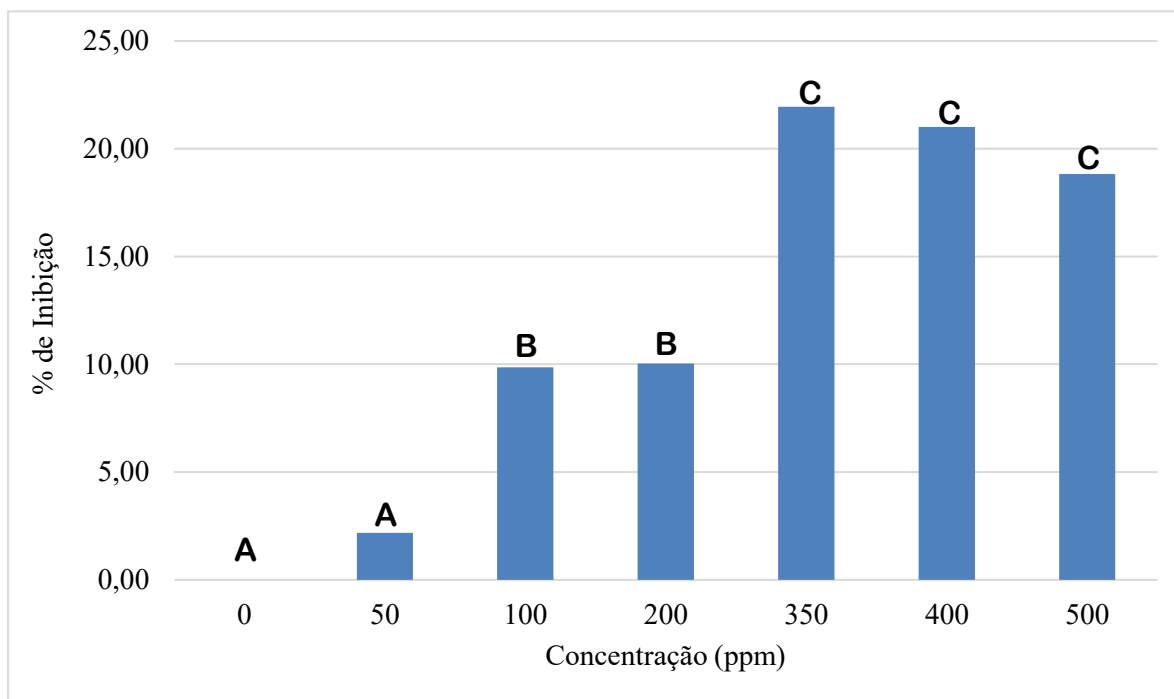
Nos primeiros dias de incubação, as diferenças entre o controle e os tratamentos foram menos acentuadas; entretanto, com o avanço do tempo experimental, tornou-se mais claro que as concentrações de 350, 400 e 500 ppm limitaram a expansão micelial em comparação ao controle e às menores concentrações (Figura 36). Esse comportamento sugere que o HHQ-F não promoveu uma inibição imediata do crescimento fúngico, mas interferiu progressivamente na taxa de desenvolvimento da colônia ao longo do período de incubação.

Figura 36 - Crescimento micelial *F. graminearum* HHQ-F



Diferentemente do observado para HHQ-Cl, cuja maior inibição ocorreu em concentração intermediária, o HHQ-F apresentou um padrão mais consistente de resposta associada ao aumento da concentração (Figura 37).

Figura 37 - Médias de inibição (%) por concentração HHQ-F



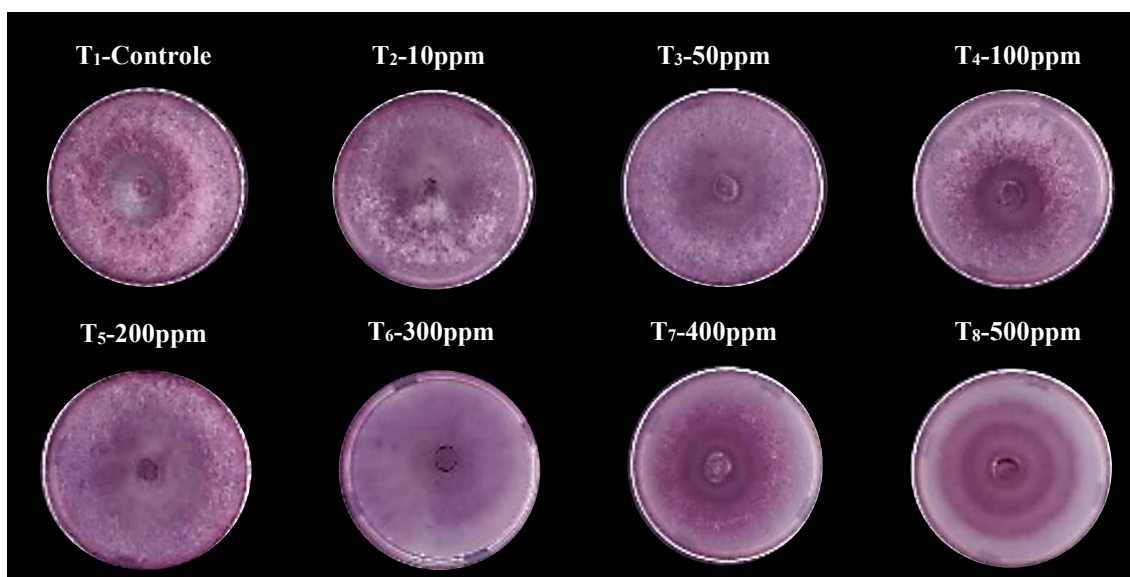
A concentração de 50 ppm mostrou comportamento próximo ao controle, enquanto 100 e 200 ppm resultaram em uma redução intermediária do crescimento. Já as concentrações de 350, 400 e 500 ppm apresentaram os menores valores de diâmetro micelial, principalmente nos dias finais do ensaio. Esse perfil indica que o aumento da concentração favoreceu parcialmente o efeito inibitório, embora não tenha ocorrido uma redução proporcional entre 350 e 500 ppm.

A melhor resposta relativa da HHQ-F pode estar associada à presença do átomo de flúor no anel aromático, uma vez que esse substituinte pode alterar propriedades físico-químicas relevantes, como distribuição eletrônica, polaridade, lipofilicidade e interação com alvos biológicos (Silva et al., 2020). No entanto, como a inibição máxima permaneceu abaixo de 50%, a HHQ-F deve ser considerada apenas como o derivado mais ativo dentro da série testada, e não como um composto de alta potência antifúngica.

5.3.1.4. HHQ-OH

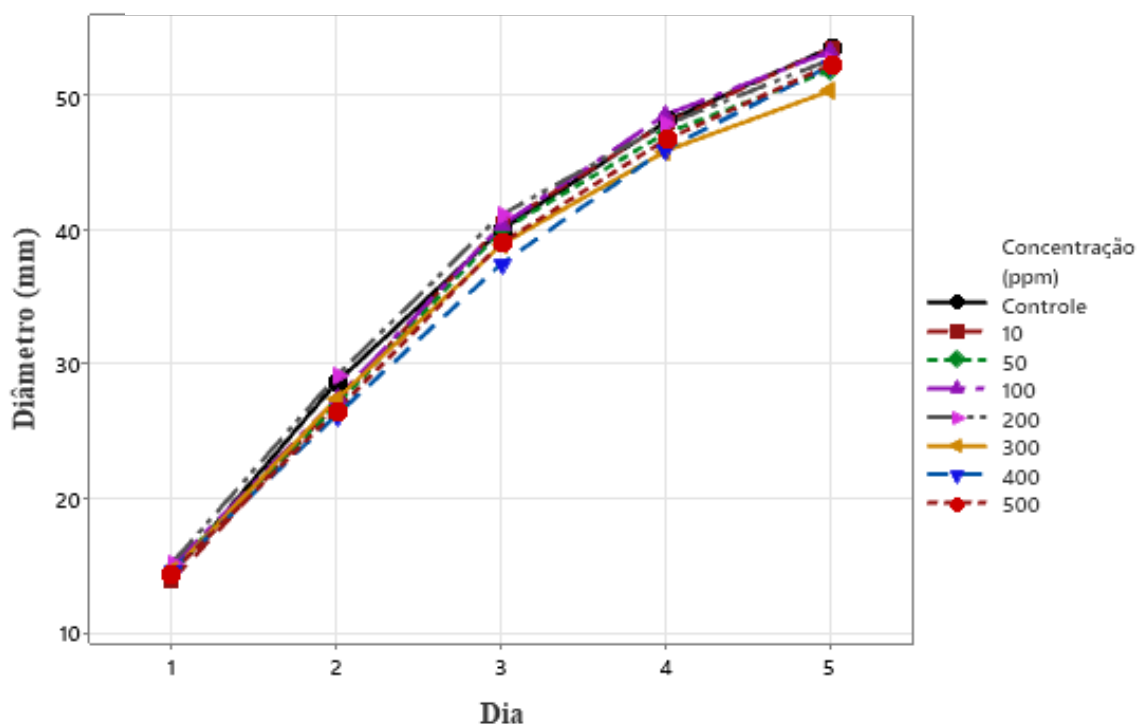
A HHQ-OH apresentou o menor efeito antifúngico entre os derivados substituídos (Figura 38).

Figura 39 - Aspecto das colônias de *F. graminearum* tratadas com HHQ-OH



A avaliação temporal do crescimento micelial de *Fusarium graminearum* na presença de HHQ-OH mostrou que o fungo manteve crescimento progressivo em todas as concentrações avaliadas (Figura 39). Os valores correspondentes aos tratamentos permaneceram próximo os valores do controle durante todo o período experimental, indicando que a presença do derivado hidroxilado não promoveu redução expressiva da expansão micelial.

Figura 38 - Crescimento micelial *F. graminearum* HHQ-OH

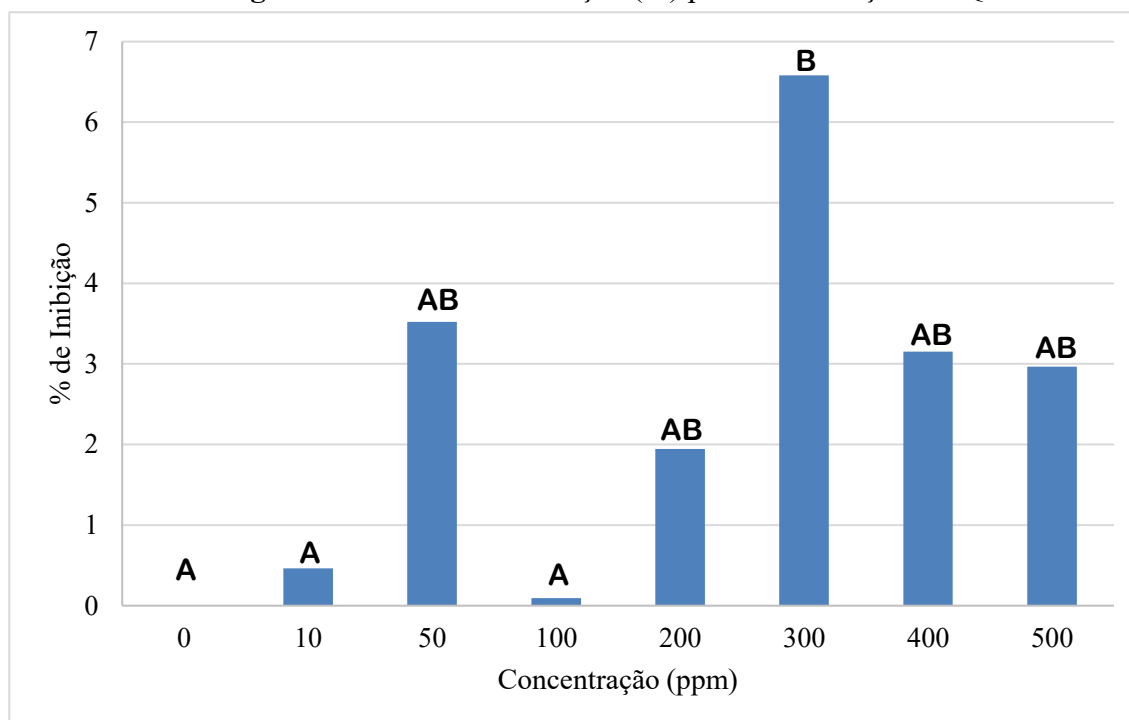


Diferentemente do observado para HHQ-F, em que as maiores concentrações reduziram de forma mais evidente o crescimento micelial, a HHQ-OH não apresentou

uma tendência dose-resposta clara. O aumento da concentração de 10 para 500 ppm não resultou em diminuição progressiva do diâmetro da colônia. Em alguns pontos, como 50 e 300 ppm, observa-se uma pequena redução do crescimento nos dias finais; entretanto, essa diferença é pouco pronunciada e não se mantém de forma proporcional ao aumento da concentração.

Os percentuais de inibição permaneceram baixos em todas as concentrações avaliadas, com valores geralmente próximos ao controle e máximo inferior a 10% (Figura 40). Portanto, a introdução do grupo hidroxila no anel aromático não favoreceu a atividade frente a *F. graminearum* nas condições experimentais empregadas. Esse resultado sugere que a maior capacidade de formar ligações de hidrogênio ou a maior polaridade do derivado hidroxilado não se traduziu em maior inibição do crescimento micelial.

Figura 40 - Médias de inibição (%) por concentração HHQ-OH



5.3.2. Atividade das hexahidroquinolinas frente a *Alternaria alternata*

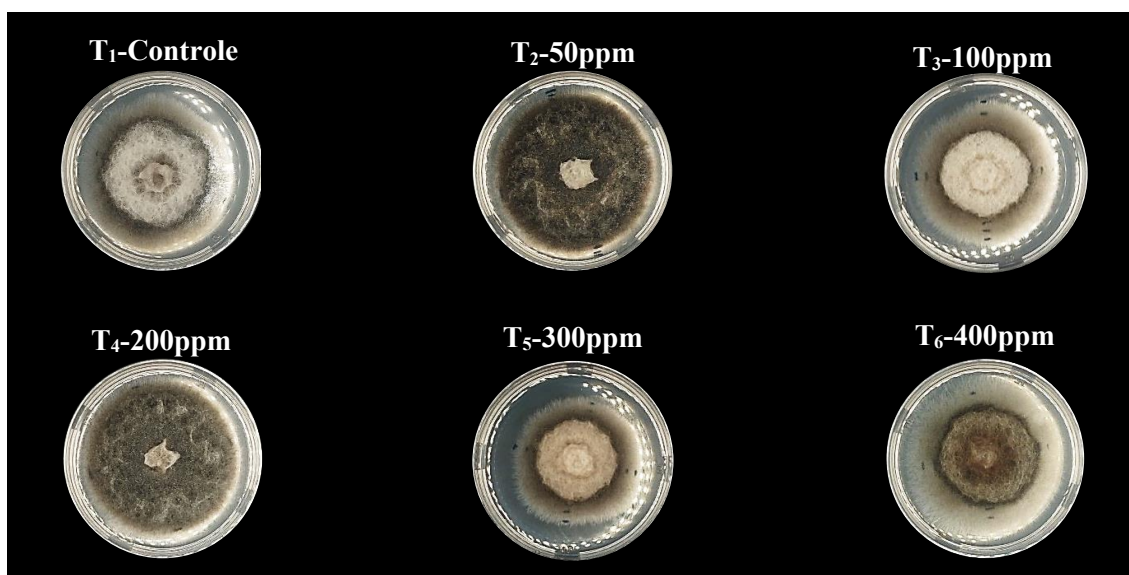
A atividade antifúngica dos derivados de hexahidroquinolina também foi avaliada frente a *Alternaria alternata*, utilizando a mesma abordagem de acompanhamento do crescimento micelial em meio PDA suplementado com diferentes concentrações dos compostos. Foram avaliados os derivados HHQ, HHQ-Cl, HHQ-F e HHQ-OH, com o objetivo de comparar a resposta desse fitopatógeno à série de compostos previamente testada contra *Fusarium graminearum*.

Para a interpretação da magnitude da atividade antifúngica, foram considerados os mesmos critérios que para *Fusarium graminearum* descritos, nos quais percentuais de inibição iguais ou inferiores a 50% são classificados como baixa eficiência inibitória, valores entre 51 e 60% como moderados, entre 61 e 75% como altos, e superiores a 75% como muito altos (Imran *et al.*, 2026; Krutmuang *et al.*, 2022).

5.3.2.1. HHQ

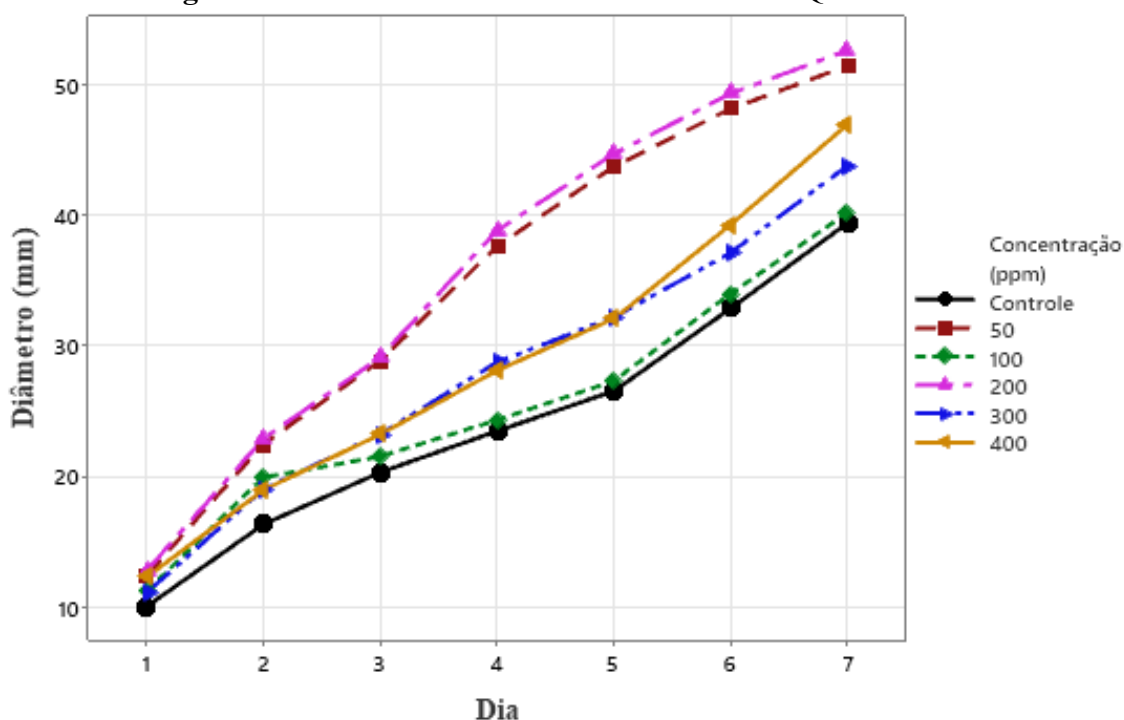
No caso da HHQ não substituída, observou-se que o crescimento micelial de *A. alternata* foi, em várias concentrações, superior ao controle (Figura 41).

Figura 41 - Aspecto das colônias de *A. alternata* tratadas com HHQ

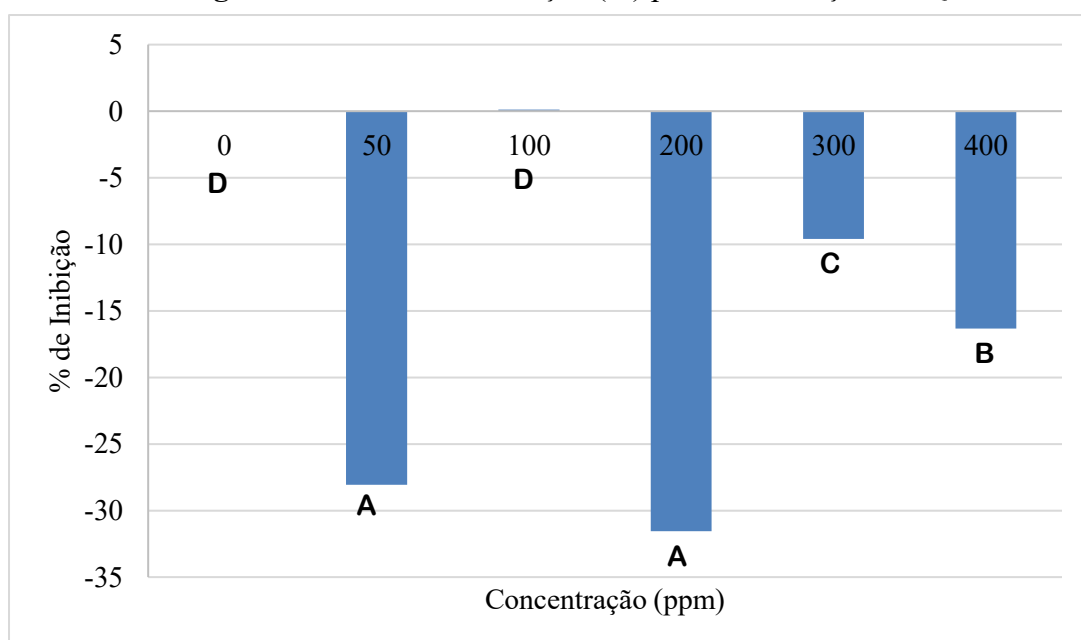


A avaliação temporal do crescimento micelial de *Alternaria alternata* na presença da HHQ demonstrou que o composto não apresentou efeito inibitório sobre o fungo nas condições avaliadas (Figura 42).

Ao longo dos sete dias de incubação, observou-se crescimento progressivo em todos os tratamentos. O comportamento observado não apresentou relação dose-resposta clássica, uma vez que o aumento da concentração não resultou em redução progressiva do crescimento micelial. A concentração de 100 ppm apresentou crescimento mais próximo ao controle, enquanto 50 e 200 ppm favoreceram maior desenvolvimento da colônia. Já as concentrações de 300 e 400 ppm apresentaram valores intermediários, ainda superiores ao controle nos dias finais. Esse padrão caracteriza uma resposta não monotônica, na qual a resposta biológica não varia de forma contínua com o aumento da concentração.

Figura 42 - Crescimento micelial *A. alternata* HHQ

Esse resultado indica uma diferença importante entre os dois fungos avaliados. Enquanto frente a *F. graminearum* a HHQ apresentou baixa inibição, mas com alguns valores positivos em determinadas concentrações, frente a *A. alternata* o comportamento foi ainda menos favorável, com predomínio de inibição negativa (Figura 43). Assim, a HHQ base não apenas deixou de apresentar efeito antifúngico relevante, como também mostrou um padrão compatível com possível estímulo do crescimento micelial em algumas concentrações.

Figura 43 - Médias de inibição (%) por concentração HHQ

5.3.2.2. HHQ-Cl

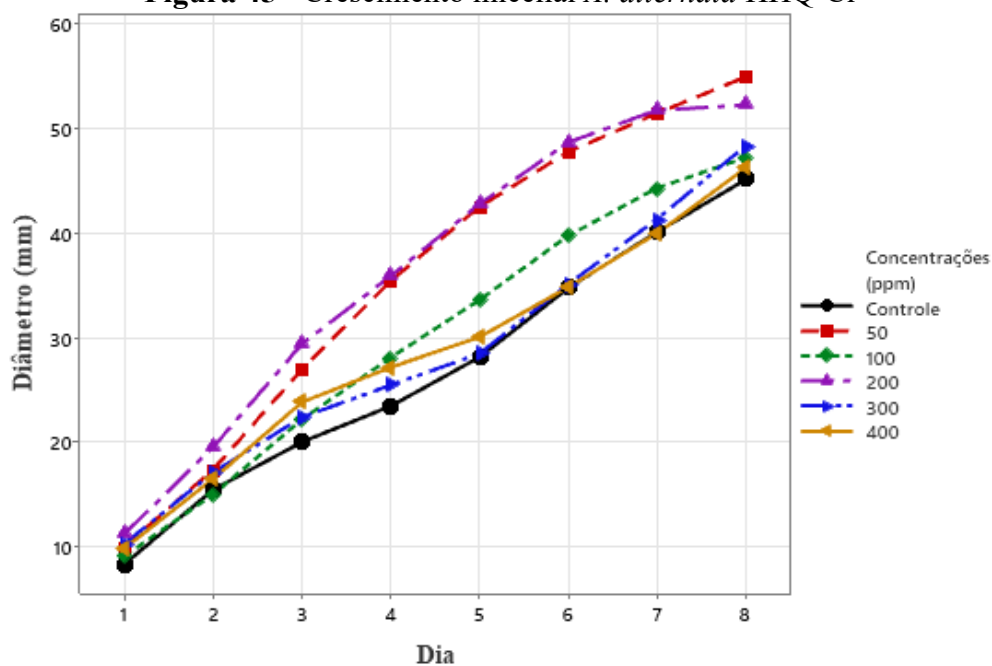
Para o derivado clorado HHQ-Cl, também foi observado crescimento micelial semelhante ou superior ao controle em parte das concentrações avaliadas (Figura 44).

Figura 44 - Aspecto das colônias de *A. alternata* tratadas com HHQ-Cl



A avaliação temporal do crescimento micelial de *Alternaria alternata* na presença do derivado clorado HHQ-Cl mostrou que o composto não promoveu redução consistente do crescimento fúngico (Figura 45).

Figura 45 - Crescimento micelial *A. alternata* HHQ-Cl



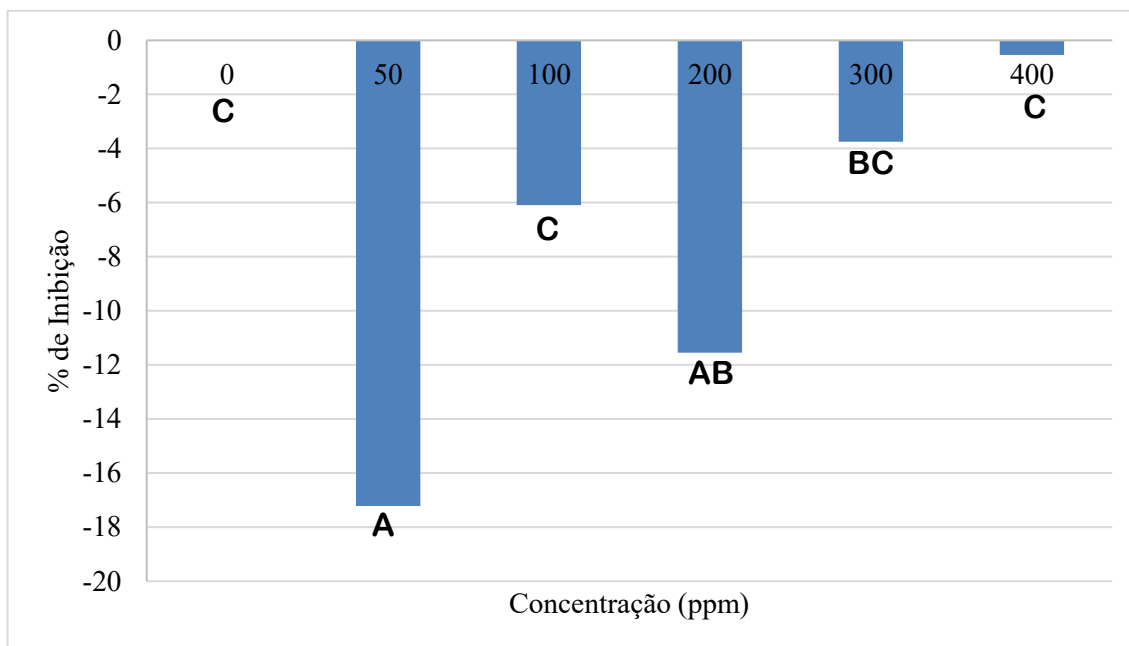
Ao longo dos oito dias de incubação, observou-se crescimento progressivo em todos os tratamentos, com maiores diâmetros miceliais nas concentrações de 50 e 200

ppm, especialmente nos dias finais do ensaio. Esse comportamento caracteriza uma resposta não monotônica, na qual a resposta biológica não acompanha de forma contínua o aumento da concentração.

Nessas condições, o crescimento dos tratamentos foi superior ao observado no controle, indicando ausência de efeito antifúngico e possível estímulo da expansão micelial em concentrações específicas.

O gráfico de inibição (Figura 46) mostra valores negativos em todas as concentrações testadas, com destaque para 50 ppm, condição na qual ocorreu o maior crescimento relativo em comparação ao controle. Esse comportamento demonstra que, diferentemente do observado para *F. graminearum*, a introdução do átomo de cloro não favoreceu a atividade antifúngica frente a *A. alternata*.

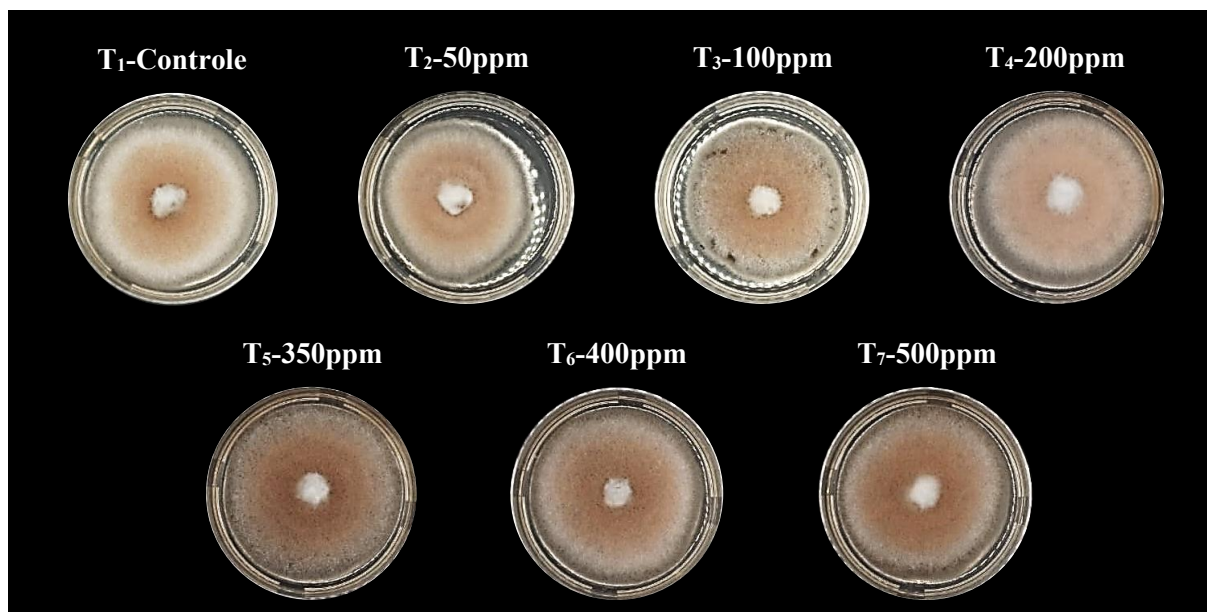
Figura 46 - Médias de inibição (%) por concentração HHQ-Cl



5.3.2.3. HHQ-F

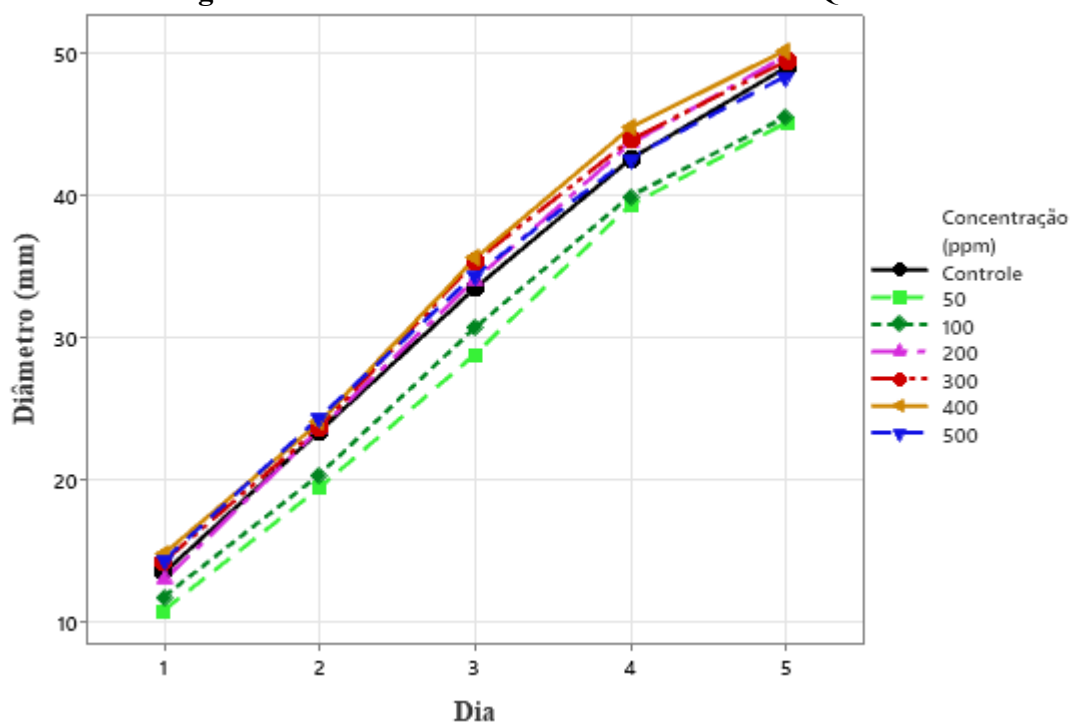
O derivado fluorado HHQ-F apresentou um comportamento ligeiramente diferente. Nas menores concentrações, especialmente 50 e 100 ppm, foram observados uma aparente inibição, ainda que baixos. Entretanto, em concentrações mais elevadas, como 200, 300 e 400 ppm, a inibição é menos evidente, indicando crescimento superior ao controle (Figura 47).

Figura 47 - Aspecto das colônias de *A. alternata* tratadas com HHQ-F



Observando o gráfico de crescimento micelial para este composto, é evidente uma leve redução do crescimento micelial de *Alternaria alternata* nas menores concentrações avaliadas, especialmente em 50 e 100 ppm. Esse efeito foi mais evidente a partir dos dias intermediários do ensaio, nos quais os diâmetros miceliais dessas concentrações permaneceram abaixo do controle. Entretanto, o aumento da concentração não resultou em maior inibição. Nas concentrações de 200, 300, 400 e 500 ppm, o crescimento micelial foi semelhante ou superior ao controle, indicando perda do efeito inibitório observado nas menores concentrações (Figura 48).

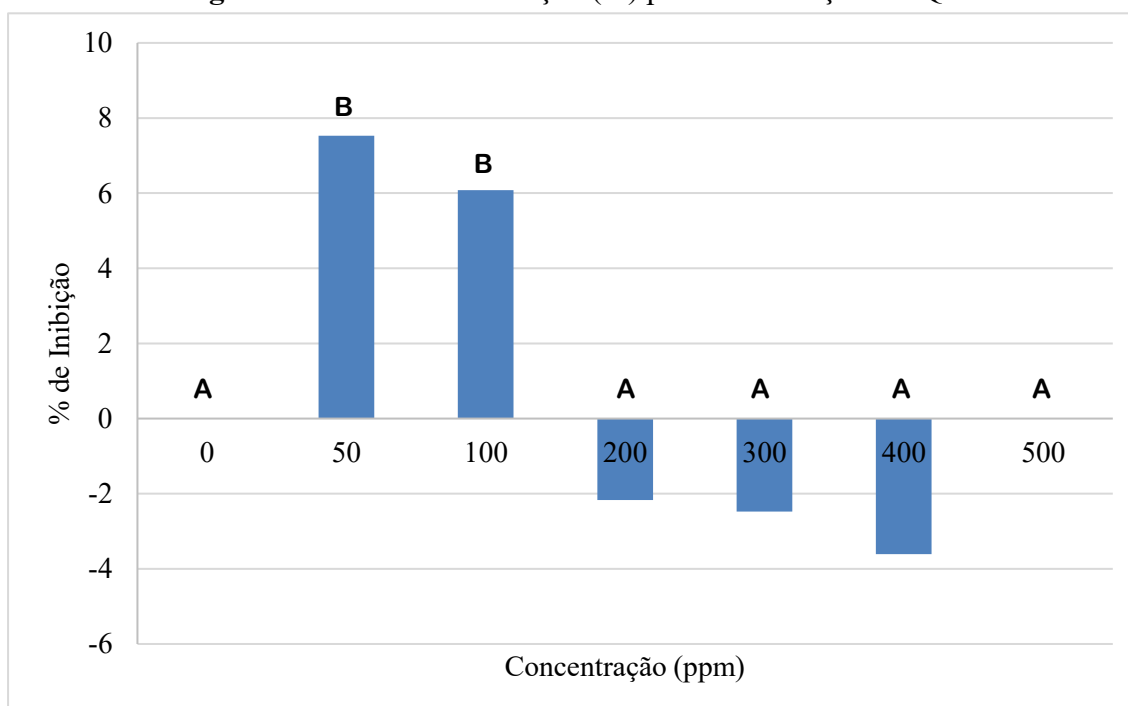
Figura 48 - Crescimento micelial *A. alternata* HHQ-F



Esse padrão reforça a ausência de uma relação dose-resposta monotônica para HHQ-F frente a *A. alternata*. Ao contrário do observado para *F. graminearum*, em que as concentrações mais elevadas de HHQ-F apresentaram maior inibição (Figura 37), frente a *A. alternata* o aumento da concentração não melhorou a atividade antifúngica (Figura 49).

Isso sugere que a resposta ao derivado fluorado é dependente da espécie fúngica, sendo mais favorável para *F. graminearum* do que para *A. alternata* nas condições avaliadas.

Figura 49 - Médias de inibição (%) por concentração HHQ-F



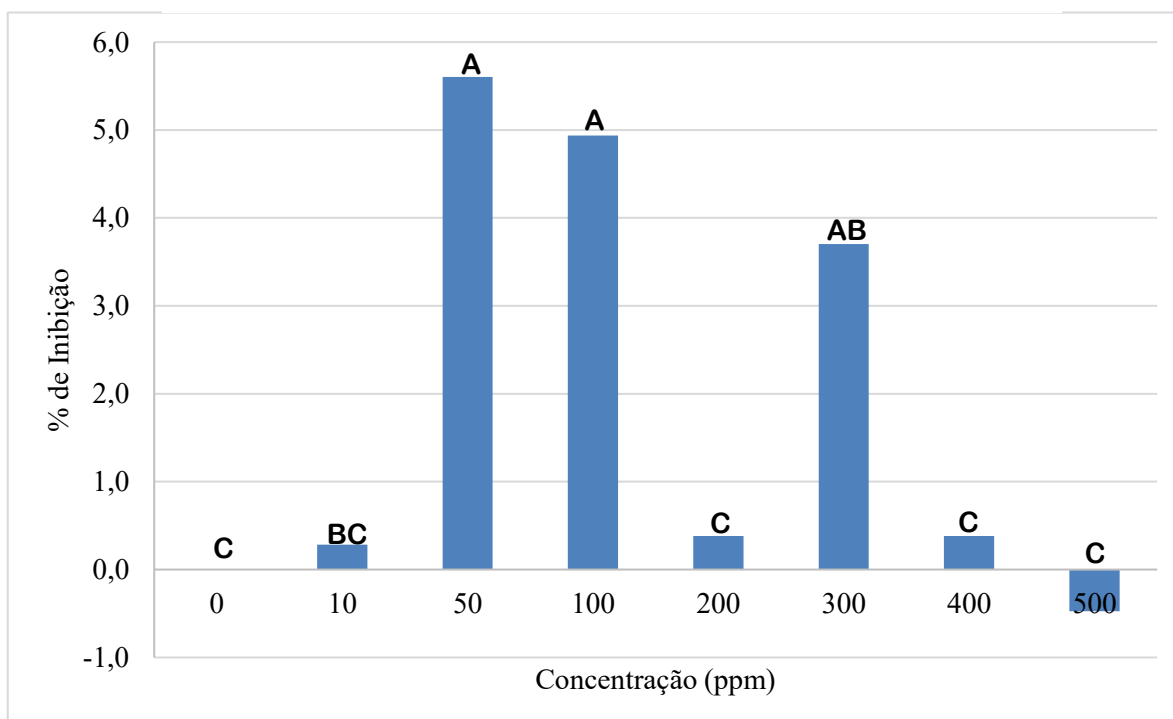
5.3.2.4. HHQ-OH

A HHQ-OH não evidenciou uma inibição aparente muito significativa após os 5 dias de incubação frente a *A. alternata* (Figura 50). Porém podem observar-se uma pequena diminuição do diâmetro micelial principalmente nas concentrações de 50 e 100 ppm.

Observa-se que algumas concentrações, especialmente 50, 100 e 300 ppm, apresentaram leve redução do diâmetro micelial em determinados dias, principalmente a partir do terceiro dia de incubação. No entanto, essa redução foi pequena e não se manteve de forma proporcional ao aumento da concentração. Por exemplo, concentrações mais elevadas, como 400 e 500 ppm, apresentaram crescimento semelhante ou até maior que o controle, indicando que o aumento da dose não resultou em maior efeito antifúngico.

Embora o derivado HHQ-OH também tenha apresentado baixa atividade antifúngica frente a *Alternaria alternata*, seu perfil diferiu dos demais derivados de hexahidroquinolina. Para a HHQ e a HHQ-Cl, os percentuais de inibição foram predominantemente negativos ou próximos de zero, indicando ausência de efeito inibitório e, em algumas concentrações, possível estímulo do crescimento micelial. No caso da HHQ-F, apenas as concentrações de 50 e 100 ppm apresentaram inibição positiva, enquanto concentrações mais elevadas resultaram em valores nulos ou negativos. Em contraste, a HHQ-OH apresentou inibição positiva na maioria das concentrações avaliadas, com exceção de 500 ppm, ainda que os valores tenham permanecido baixos (Figura 52). Esse resultado sugere que a introdução do grupo hidroxila no anel aromático modificou favoravelmente o perfil de resposta frente a *A. alternata*, promovendo uma mudança de um comportamento predominantemente estimulatório ou nulo para um efeito inibitório discreto.

Figura 52 - Médias de inibição (%) por concentração HHQ-OH



Uma possível hipótese para esse comportamento está relacionada ao aumento da polaridade e da capacidade de formação de ligações de hidrogênio conferidos pelo grupo hidroxila fenólico. Grupos -OH podem alterar a interação da molécula com componentes celulares, além de influenciar sua solubilidade, difusão no meio e interação com estruturas da parede ou membrana fúngica (Konuk & Ergüden, 2020).

Estudos com compostos fenólicos e terpenoides indicam que a presença de grupos hidroxila pode contribuir para a atividade antifúngica, especialmente por favorecer interações com membranas e perturbações na integridade celular. No entanto, esse efeito depende do equilíbrio entre polaridade e hidrofobicidade, uma vez que a penetração em estruturas lipídicas também está associada ao caráter hidrofóbico da molécula (Konuk & Ergüden, 2020). Portanto, no presente trabalho, essa interpretação deve ser tratada como hipótese, já que não foram realizados ensaios mecanístico para avaliar permeabilidade de membrana, dano celular ou alterações fisiológicas em *A. alternata*.

5.3.3. Derivados dos ácidos quinolínicos frente a *Alternaria alternata*

A atividade antifúngica dos derivados do ácido quinolínicos foi avaliada frente a *Alternaria alternata* por meio do crescimento micelial em meio PDA contendo diferentes concentrações dos compostos. Foram analisados os derivados EV 24, EV 26, EV 27, EV 28 e EV 29, com o objetivo de verificar se a introdução de substituintes no anel quinolínico e anel fenílico seria capaz de modificar a resposta biológica frente ao fungo.

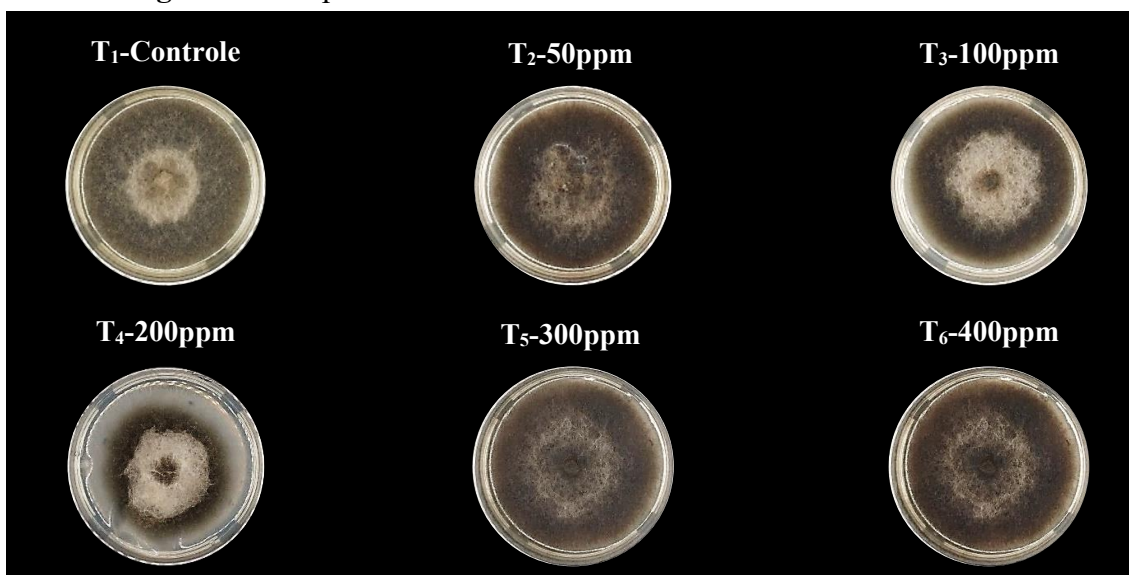
Para a interpretação dos resultados, os percentuais de inibição foram discutidos considerando classificações descritas para ensaios de inibição de crescimento micelial, nas quais valores iguais ou inferiores a 50% são considerados de baixa eficiência inibitória, valores entre 51 e 60% indicam atividade moderada, entre 61 e 75% atividade alta, e valores superiores a 75% atividade muito alta (Imran *et al.*, 2026; Krutmuang *et al.*, 2022).

Além disso, respostas que não apresentaram aumento progressivo da inibição com o incremento da concentração foram descritas como não monotônicas (Authority, s.d). Nos casos em que o crescimento micelial foi superior ao controle, resultando em valores negativos de inibição, os dados foram discutidos como possível resposta estimulatória ou hormética, uma vez que a hormese é caracterizada por respostas bifásicas em que baixas doses podem estimular e doses mais elevadas podem inibir processos biológicos (Agathokleous & Calabrese, 2021; Song *et al.*, 2022).

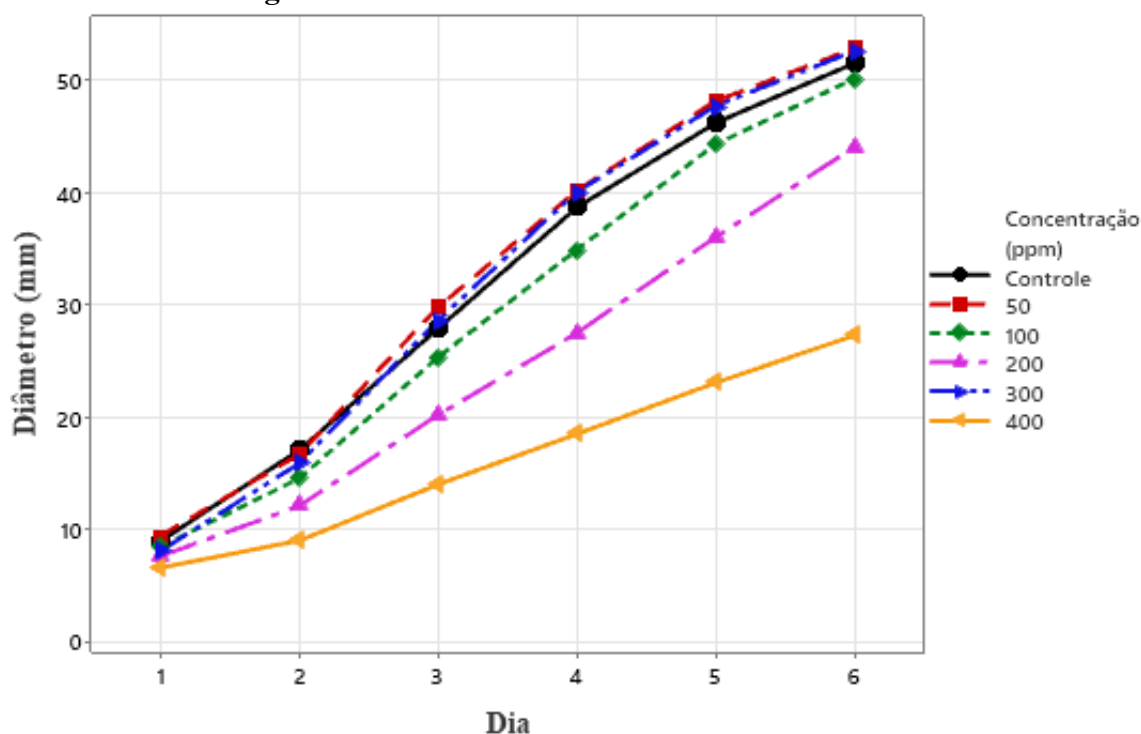
5.3.3.1. Ácido 2-fenilquinolina-4-carboxílico (EV-24)

Nas imagens das placas tratadas com o EV-24, observa-se que o crescimento de *Alternaria alternata* ocorreu em todas as concentrações avaliadas. Visualmente, as placas correspondentes ao controle, 50 ppm, 100 ppm e 300 ppm apresentam colônias relativamente desenvolvidas, com expansão micelial evidente e pigmentação escura característica do fungo. Já na concentração de 200 ppm, nota-se uma redução parcial do crescimento em relação ao controle, embora a colônia ainda esteja presente e bem estabelecida. Portanto, a observação visual sugere que o EV-24 não impediu o desenvolvimento de *A. alternata*, mas promoveu redução parcial da expansão micelial em concentrações específicas (Figura 53).

Figura 53 - Aspecto das colônias de *A. alternata* tratadas com EV 24

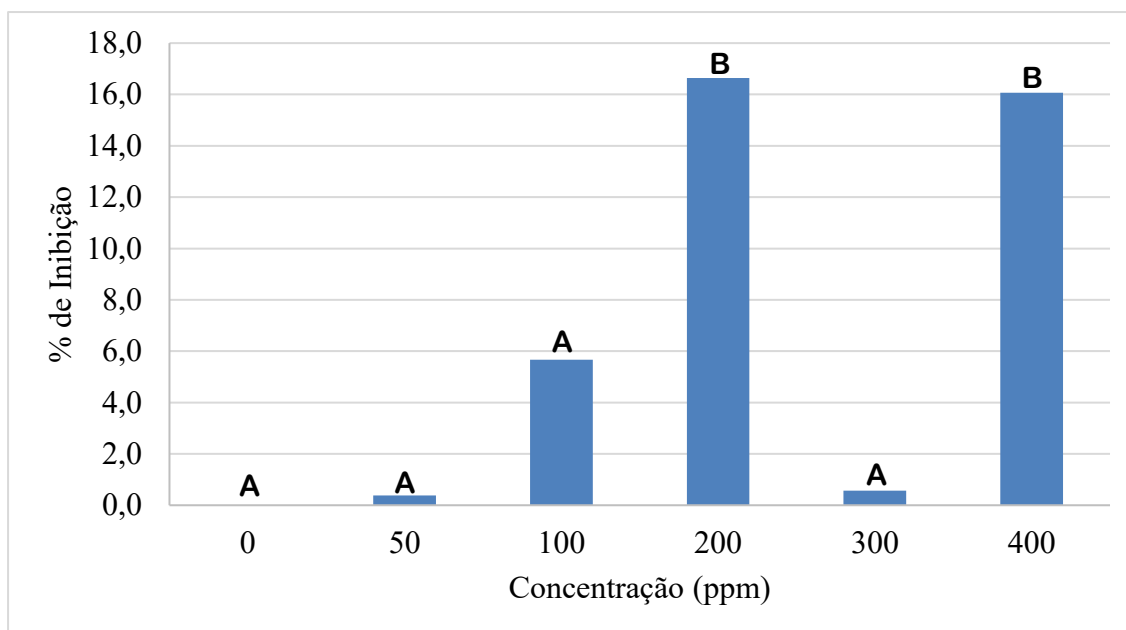


O gráfico de crescimento micelial ao longo dos dias confirma essa interpretação. O fungo apresentou crescimento progressivo em todos os tratamentos, indicando que o EV-24 não exerceu ação fungicida completa nas condições avaliadas. As concentrações de 50 e 300 ppm apresentaram comportamento muito próximo ao controle, especialmente nos dias finais de incubação, sugerindo ausência de efeito inibitório relevante nessas condições. Por outro lado, as concentrações de 200 e 400 ppm resultaram em menores diâmetros miceliais, principalmente nos últimos dias do ensaio, indicando uma redução parcial da taxa de crescimento da colônia (Figura 54).

Figura 54 - Crescimento micelial *A. alternata* EV 24

Entretanto, o comportamento do EV-24 não caracteriza uma resposta dose-resposta clássica. O aumento da concentração de 50 para 400 ppm não resultou em redução progressiva do crescimento micelial. Esse ponto fica evidente porque 200 ppm e 400 ppm apresentaram maior inibição, enquanto 300 ppm mostrou crescimento semelhante ao controle. Assim, o EV-24 apresentou uma resposta não monotônica, com efeito inibitório restrito a determinadas concentrações, e não um padrão contínuo de aumento da atividade com o aumento da dose.

O gráfico de percentual de inibição reforça essa análise (Figura 55). As concentrações de 200 e 400 ppm apresentaram os maiores valores de inibição, em torno de 16%. Já as concentrações de 50, 100 e 300 ppm permaneceram próximas ao controle ou apresentaram inibição baixa. Mesmo nas melhores condições, o percentual máximo de inibição ficou abaixo de 20%, o que indica baixa eficiência antifúngica do EV-24 frente a *A. alternata* nas condições testadas.

Figura 55 - Médias de inibição (%) por concentração EV 24

5.3.3.2. Ácido 2-fenil-8-metilquinolina-4-carboxílico (EV 26).

Nas imagens das placas tratadas com EV-26, observa-se uma redução visual progressiva do crescimento de *Alternaria alternata* com o aumento da concentração do composto (Figura 56).

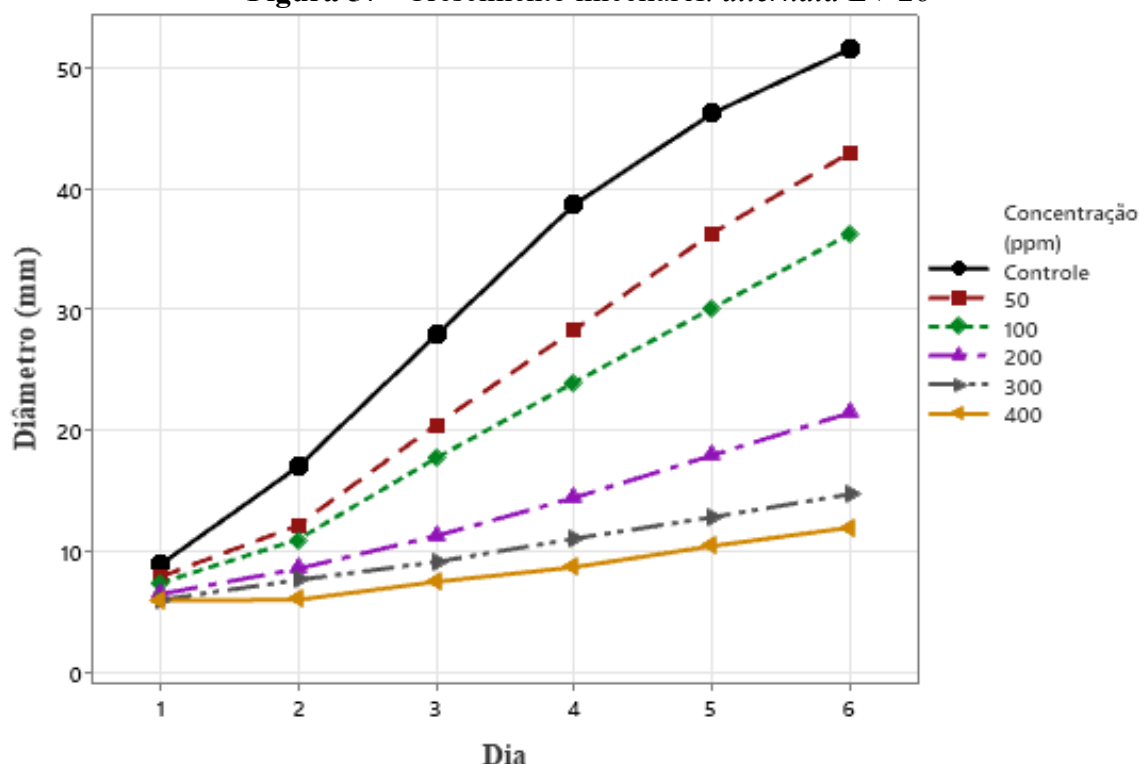
Figura 56 - Aspecto das colônias de *A. alternata* tratadas com EV 26

No controle, a colônia apresenta crescimento amplo, com maior ocupação da placa e micélio escuro bem desenvolvido. Nas concentrações de 50 e 100 ppm ainda há crescimento evidente, embora já seja perceptível uma redução em relação ao controle. A

partir de 200 ppm, a colônia torna-se consideravelmente menor, e nas concentrações de 300 e 400 ppm o crescimento micelial aparece bastante restringido, permanecendo concentrado na região central da placa. Esse padrão visual sugere uma ação inibitória clara do EV-26 sobre o desenvolvimento de *A. alternata*, especialmente nas concentrações mais elevadas.

O gráfico de crescimento micelial ao longo do tempo confirma essa tendência observada nas placas. Em todos os dias avaliados, principalmente a partir dos dias intermediários e finais do ensaio, verifica-se uma redução progressiva do diâmetro micelial conforme aumenta a concentração do EV-26. No sexto dia, por exemplo, o controle apresenta o maior crescimento, enquanto as concentrações de 200, 300 e 400 ppm resultam em diâmetros miceliais muito menores. Esse comportamento indica que o EV-26 retardou a expansão micelial de *A. alternata* ao longo do período de incubação, resultando em colônias menores nas concentrações mais elevadas (Figura 57).

Figura 57 - Crescimento micelial *A. alternata* EV 26



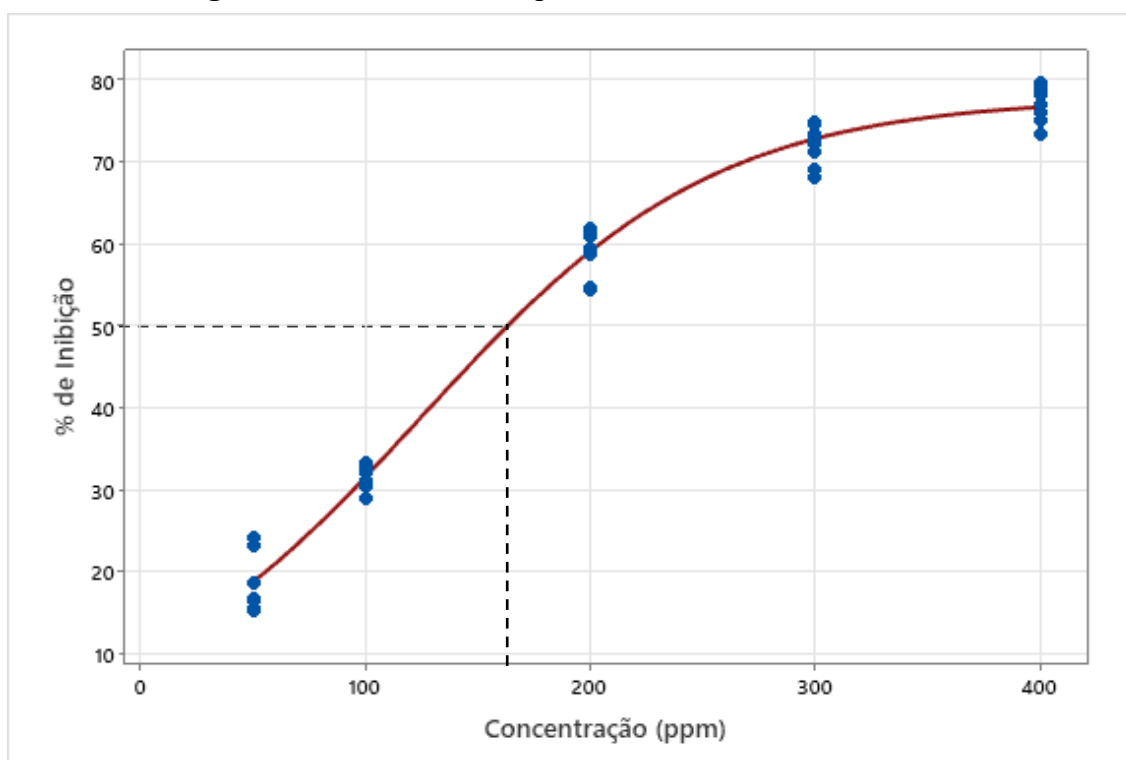
Diferentemente do EV-24, que apresentou uma resposta irregular e não monotônica, o EV-26 demonstrou um perfil mais coerente de dose-resposta (Figura 58). Para esse composto, os dados de inibição do crescimento micelial apresentaram comportamento sigmoidal, permitindo o ajuste de um modelo logístico. A equação obtida foi:

$$\%I = \frac{77,8548}{1 + e^{-\left(\frac{C-124,89}{65,40}\right)}} \quad \text{Eq 2.}$$

No gráfico que resulta da equação 2 podemos observar que os valores de inibição aumentaram de forma progressiva com a concentração: em 50 ppm, a inibição foi baixa; em 100 ppm, aumentou para uma faixa intermediária; em 200 ppm, superou 50%; e em 300 e 400 ppm atingiu os maiores valores, próximos de 70-80%. Esse aumento contínuo da inibição permitiu o ajuste de uma curva sigmoidal, indicando uma relação dose-resposta clássica para esse composto.

Esse comportamento é importante porque indica que a atividade antifúngica do EV-26 está diretamente associada à concentração do composto no meio de cultura. Assim, o EV-26 pode ser considerado um dos derivados quinolínicos mais promissores da série avaliada frente a *A. alternata*.

Figura 58 - Curva dose-resposta¹ do EV-26 frente a *A. alternata*



¹= Os pontos representam os valores experimentais de inibição e a linha contínua corresponde ao ajuste sigmoidal utilizado para estimativa da EC₅₀.

A curva dose-resposta do EV-26 mostra uma transição bem definida entre baixas e altas respostas biológicas. Visualmente, a concentração capaz de produzir aproximadamente 50% de inibição, isto é, a EC₅₀, situa-se em torno de 160-170 ppm. Esse valor é coerente com o ponto de interseção entre a linha horizontal de 50% de inibição e a curva ajustada, mostrando que concentrações próximas a essa faixa já são suficientes para reduzir pela metade o crescimento micelial em relação ao controle.

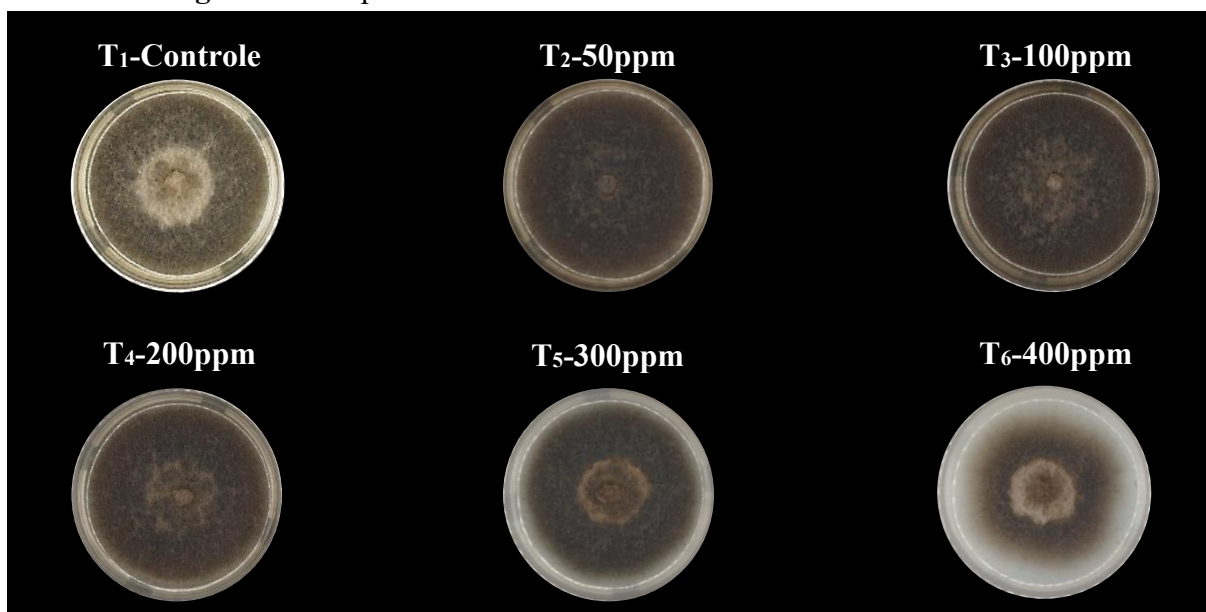
Matematicamente podemos calcular o valor de EC_{50} fazendo a substituição de $\%I=50$ na equação 2, obtendo um valor de 163,15 ppm, valor compatível com a estimativa gráfica obtida pela interseção da curva com a linha horizontal de 50% de inibição.

Biologicamente, esse resultado é muito relevante. Enquanto as hexahidroquinolinas apresentaram efeitos baixos, irregulares ou até estimulatórios frente a *A. alternata*, o EV-26 apresentou um padrão de inibição progressivo e concentração-dependente. Isso sugere que a conversão estrutural para o núcleo quinolinico aromático com grupo carboxílico, associada à presença do grupo metila na posição 8, favoreceu a atividade antifúngica frente a esse fungo. Ainda não é possível afirmar o mecanismo de ação, mas o perfil observado indica uma interação mais efetiva do EV-26 com o sistema biológico quando comparado ao EV-24 e aos derivados de HHQ.

5.3.3.3. Ácido -2-(2-clorofenil)quinolina-4-carboxílico. (EV-27)

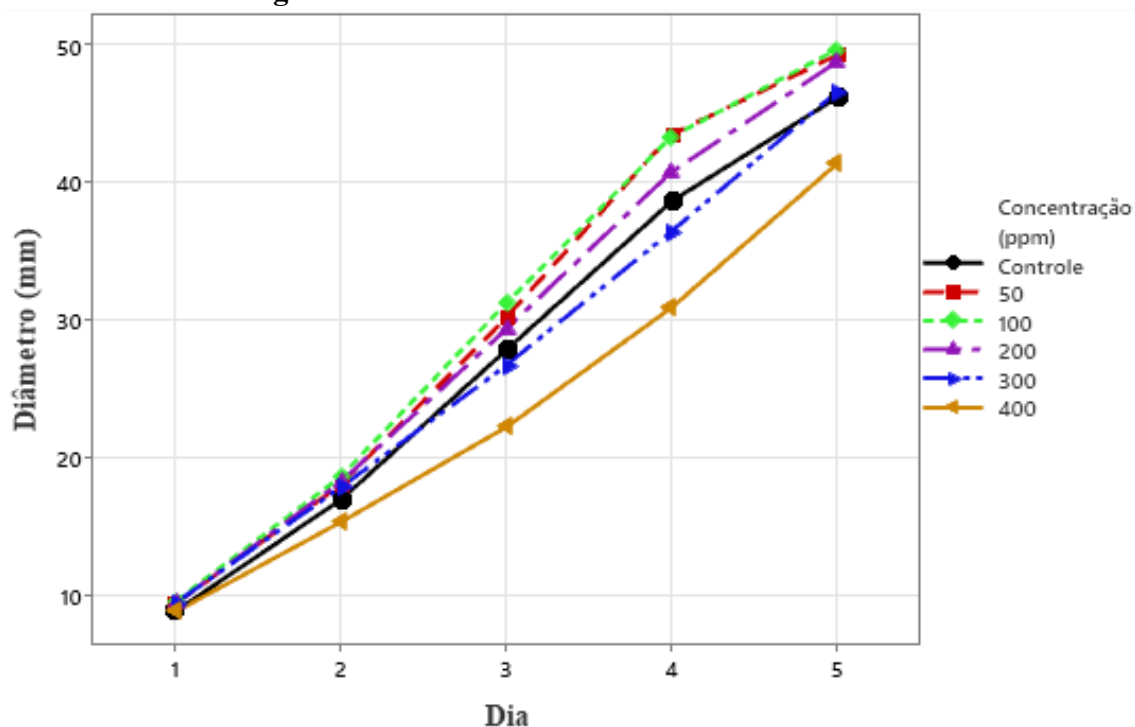
Nas imagens das placas tratadas com EV-27, observa-se que *A. alternata* apresentou crescimento em todas as concentrações avaliadas. O controle mostra uma colônia bem desenvolvida, com micélio escuro e expansão radial evidente. Nas concentrações de 50, 100 e 200 ppm, visualmente as colônias permanecem bastante desenvolvidas, com aspecto semelhante ou até mais intenso que o controle, indicando ausência de inibição evidente nessas condições. Em 300 ppm, percebe-se uma leve redução do crescimento, mas ainda com colônia bem estabelecida. A redução visual mais clara aparece apenas em 400 ppm, onde a colônia apresenta menor expansão em comparação ao controle e às demais concentrações (Figura 59).

Figura 59 - Aspecto das colônias de *A. alternata* tratadas com EV 27



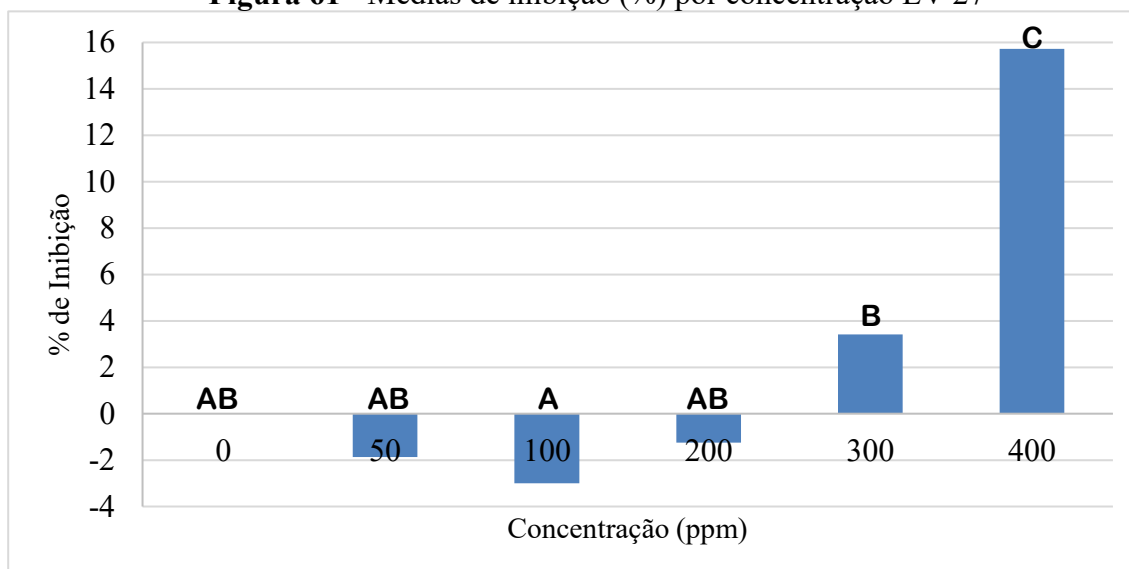
O gráfico de crescimento micelial ao longo do tempo confirma essa leitura visual (Figura 60).

Figura 60 - Crescimento micelial *A. alternata* EV 27



Durante os primeiros dias de incubação, as diferenças entre os tratamentos são pouco pronunciadas. A partir dos dias intermediários, as concentrações de 50, 100 e 200 ppm mantêm crescimento semelhante ou superior ao controle, mostrando que o EV-27 não limitou a expansão micelial nessas faixas. Já a concentração de 400 ppm apresentou os menores diâmetros miceliais nos dias finais, sugerindo que o efeito inibitório do composto se tornou perceptível apenas na maior concentração testada. Esse comportamento indica que o derivado do ácido quinolínico não apresentou uma relação dose-resposta clássica.

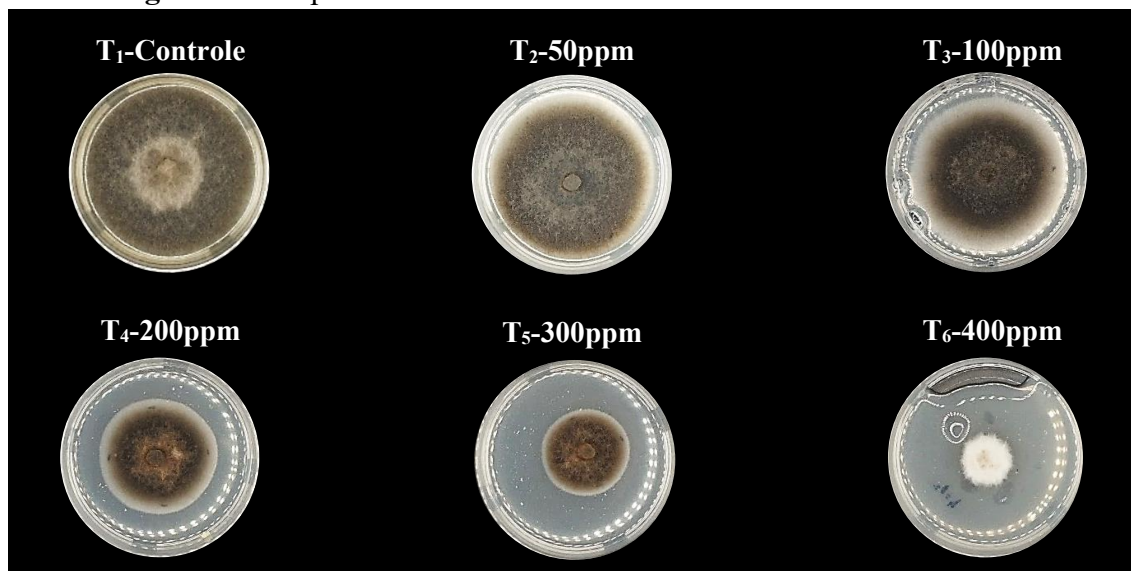
O gráfico de percentual de inibição reforça a interpretação feita anteriormente (Figura 61). As concentrações de 50, 100 e 200 ppm apresentaram valores negativos, indicando ausência de efeito inibitório. Em 300 ppm houve uma pequena inibição, mas de baixa magnitude. A concentração de 400 ppm foi a única que se destacou, atingindo aproximadamente 15% de inibição. Apesar disso, o valor máximo observado permaneceu baixo, principalmente quando comparado ao derivado EV-26.

Figura 61 - Médias de inibição (%) por concentração EV 27

Do ponto de vista estrutural, a presença do átomo de cloro no anel fenil do EV-27 não foi suficiente para promover uma atividade antifúngica expressiva frente a *A. alternata*. Quando comparado ao EV-26, que possui grupo metila na posição 8 do núcleo quinolínico e apresentou uma resposta dose-dependente clara, o EV-27 mostrou efeito mais limitado e restrito à maior concentração. Isso sugere que, nessa série, a simples introdução do substituinte clorado no anel fenil não foi determinante para aumentar a atividade antifúngica de forma consistente.

5.3.3.4. Ácido-2-(2-clorofenil)-8-metilquinolina-4-carboxílico (EV-28)

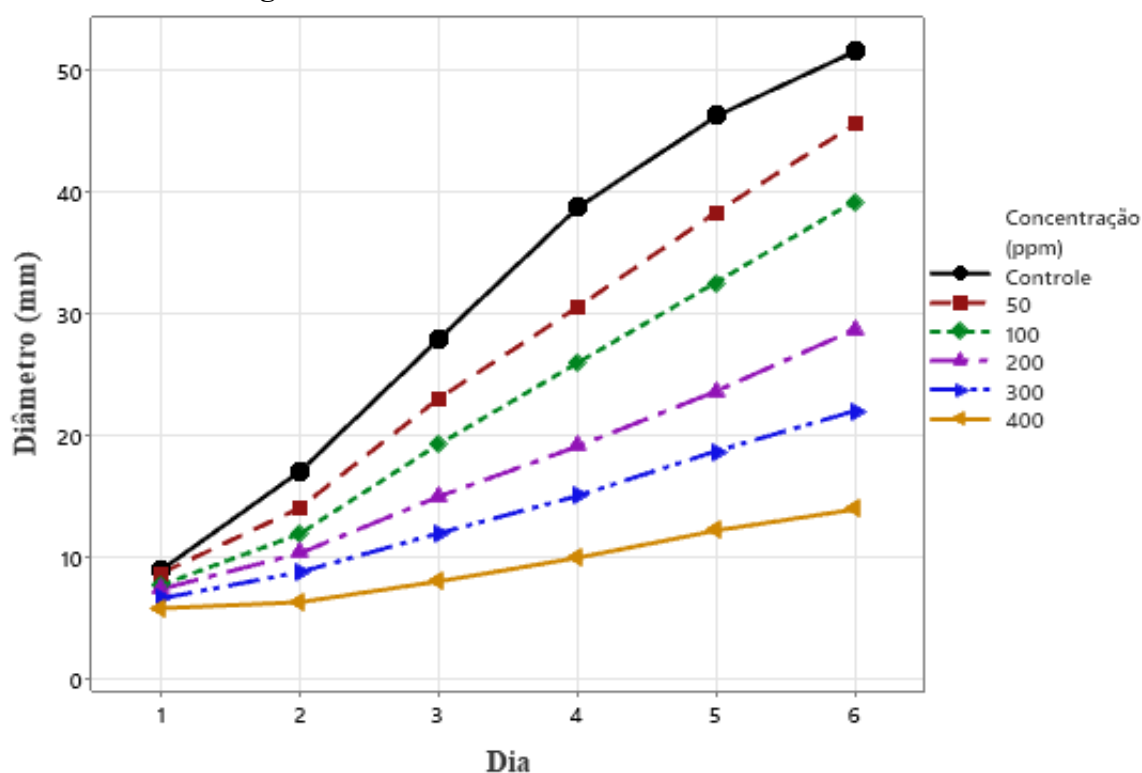
Nas imagens das placas tratadas com o EV-28, observa-se uma redução visual progressiva do crescimento de *Alternaria alternata* com o aumento da concentração do composto (Figura 62).

Figura 62 - Aspecto das colônias de *A. alternata* tratadas com EV 28

No controle, a colônia apresenta crescimento amplo, ocupando a totalidade da placa, com micélio escuro e bem desenvolvido. Em 50 e 100 ppm ainda há crescimento evidente, embora já seja possível observar uma tendência de redução em relação ao controle. A partir de 200 ppm, essa redução torna-se mais clara, com colônias menores e menor expansão radial. Nas concentrações de 300 e, principalmente, 400 ppm, o crescimento micelial aparece fortemente restringido, permanecendo mais concentrado na região central da placa. Em 400 ppm, além da menor expansão, observa-se também alteração visual no aspecto da colônia, que aparece mais clara, sugerindo possível interferência não apenas no crescimento radial, mas também no desenvolvimento morfológico do fungo. Essa última interpretação, porém, deve ser tratada com cautela, pois a análise visual das placas não permite confirmar alterações fisiológicas específicas.

O gráfico de crescimento micelial ao longo do tempo confirma essa tendência observada visualmente. Diferentemente dos compostos que apresentaram respostas irregulares ou não monotônicas, o EV-28 mostrou uma separação progressiva entre as curvas conforme a concentração aumentou. Em praticamente todos os dias avaliados, o controle apresentou os maiores diâmetros miceliais, enquanto as maiores concentrações, especialmente 300 e 400 ppm, mantiveram os menores valores de crescimento. Esse comportamento indica que o EV-28 reduziu de forma consistente a expansão micelial de *A. alternata* durante o período de incubação (Figura 63).

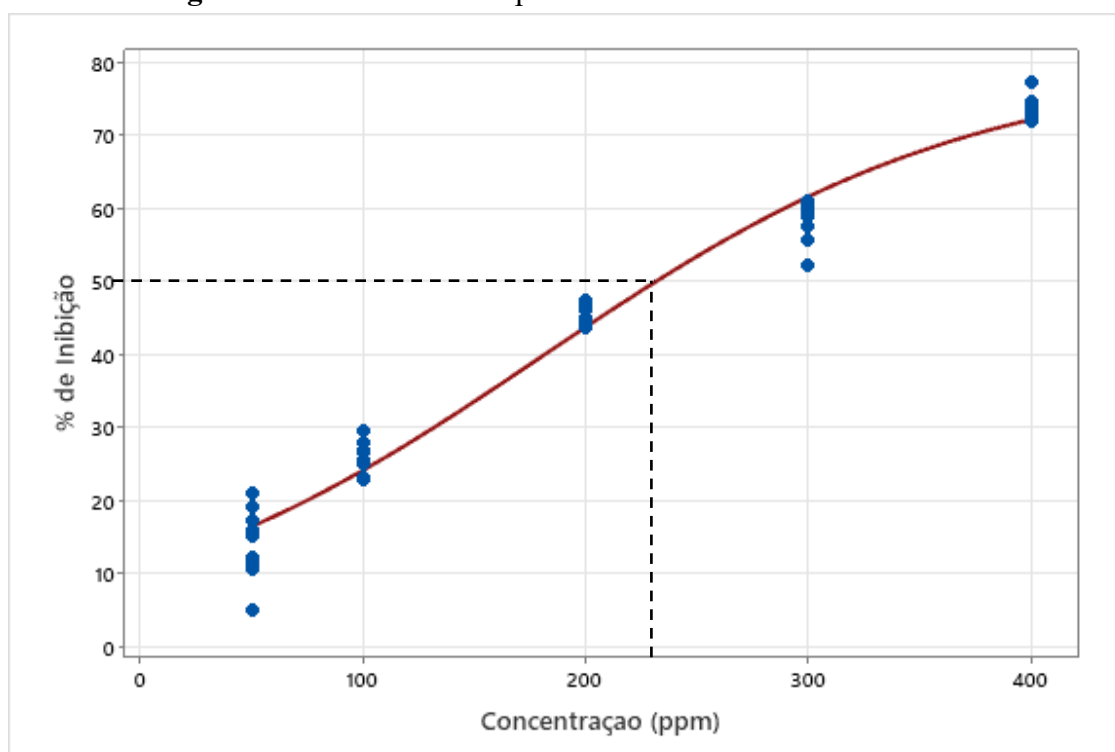
Figura 63 - Crescimento micelial *A. alternata* EV 28



Um ponto importante é que o efeito não apareceu apenas no último dia. As diferenças entre controle e tratamentos já são perceptíveis desde os primeiros dias e tornam-se mais evidentes com o avanço da incubação. Isso sugere que o composto atuou retardando o desenvolvimento da colônia ao longo do tempo, e não apenas produzindo uma diferença pontual ao final do experimento. Assim, o EV-28 apresenta um perfil compatível com efeito fungistático, pois não eliminou completamente o crescimento do fungo, mas limitou de forma progressiva sua expansão micelial (Amich et al., 2025).

O gráfico de percentual de inibição e a curva dose-resposta reforçam essa interpretação (Figura 64). Os valores de inibição aumentaram de forma gradual com a concentração: as menores doses apresentaram inibição mais baixa, enquanto 200 ppm produziu uma resposta intermediária, próxima à região de transição da curva. Já 300 e 400 ppm apresentaram os maiores percentuais de inibição, atingindo valores próximos de 60-75%.

Figura 64 - Curva dose-resposta¹ do EV-28 frente a *A. alternata*



¹= Os pontos representam os valores experimentais de inibição e a linha contínua corresponde ao ajuste sigmoidal utilizado para estimativa da EC50.

Esse comportamento permitiu o ajuste de uma curva sigmoidal, característica de uma resposta concentração-dependente que segue a equação 3.

$$\%I = \frac{79,7445}{1 + e^{-\left(\frac{C-181,029}{97,47}\right)}} \quad \text{Eq 3.}$$

Visualmente, a EC₅₀ do EV-28 situa-se em torno de 230-240 ppm, considerando a interseção da curva ajustada com a linha horizontal correspondente a 50% de inibição. Para mais exatidão, podemos calcular esse valor substituindo %I=50 na Equação 3. Logo de fazer os cálculos obtemos que EC₅₀= 231,65 ppm.

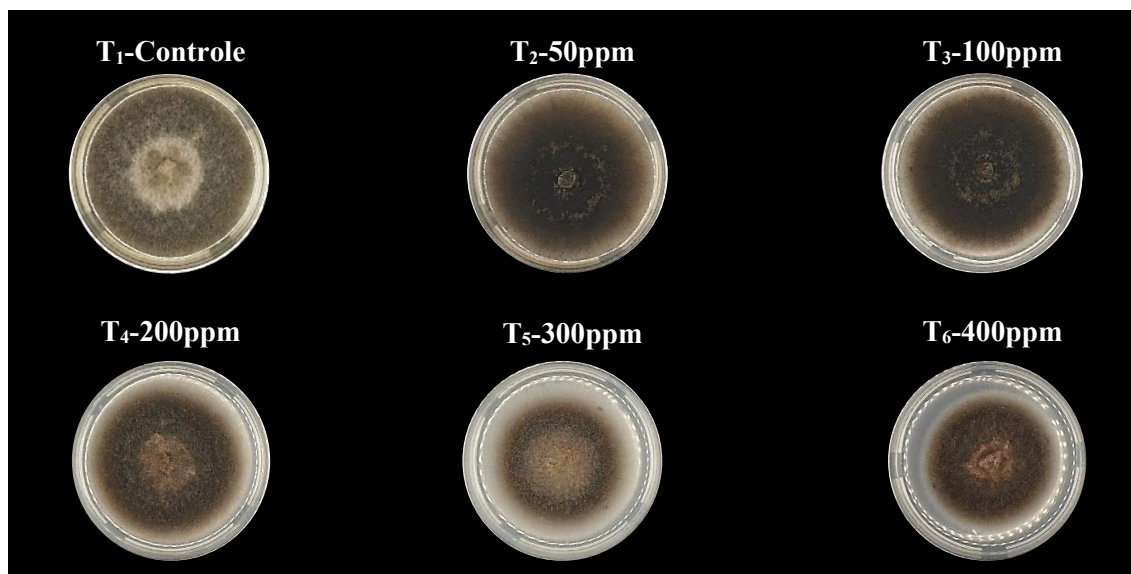
Esse valor indica que o EV-28 necessita de uma concentração superior à do EV-26 para atingir 50% de inibição, sugerindo menor potência relativa quando comparado ao derivado 8-metilado sem cloro. Ainda assim, o EV-28 apresentou um perfil biologicamente relevante, pois foi um dos poucos compostos da série que alcançou uma curva dose-resposta bem definida.

Do ponto de vista estrutural, o EV-28 combina dois elementos importantes: o grupo metila na posição 8 do núcleo quinolínico e o substituinte 2-clorofenil. A comparação com o EV-27 é interessante, porque o EV-27 também possui o grupo 2-clorofenil, mas não contém a metila em C-8, e apresentou apenas baixa inibição, restrita principalmente à maior concentração. Já o EV-28, contendo simultaneamente o grupo 2-clorofenil e a metila em C-8, apresentou inibição progressiva e resposta sigmoidal. Isso sugere que a presença da metila no núcleo quinolínico pode ter contribuído de forma importante para a atividade antifúngica frente a *A. alternata*. Essa hipótese pode estar associada a alterações de lipofilicidade, interação com estruturas celulares ou difusão do composto no meio, mas não deve ser afirmada como mecanismo, pois não foram realizados ensaios complementares para confirmar essa relação (Pinheiro et al., 2023).

5.3.3.5. Ácido -2-(2-fluorfenil)quinolina-4-carboxílico.(EV-29)

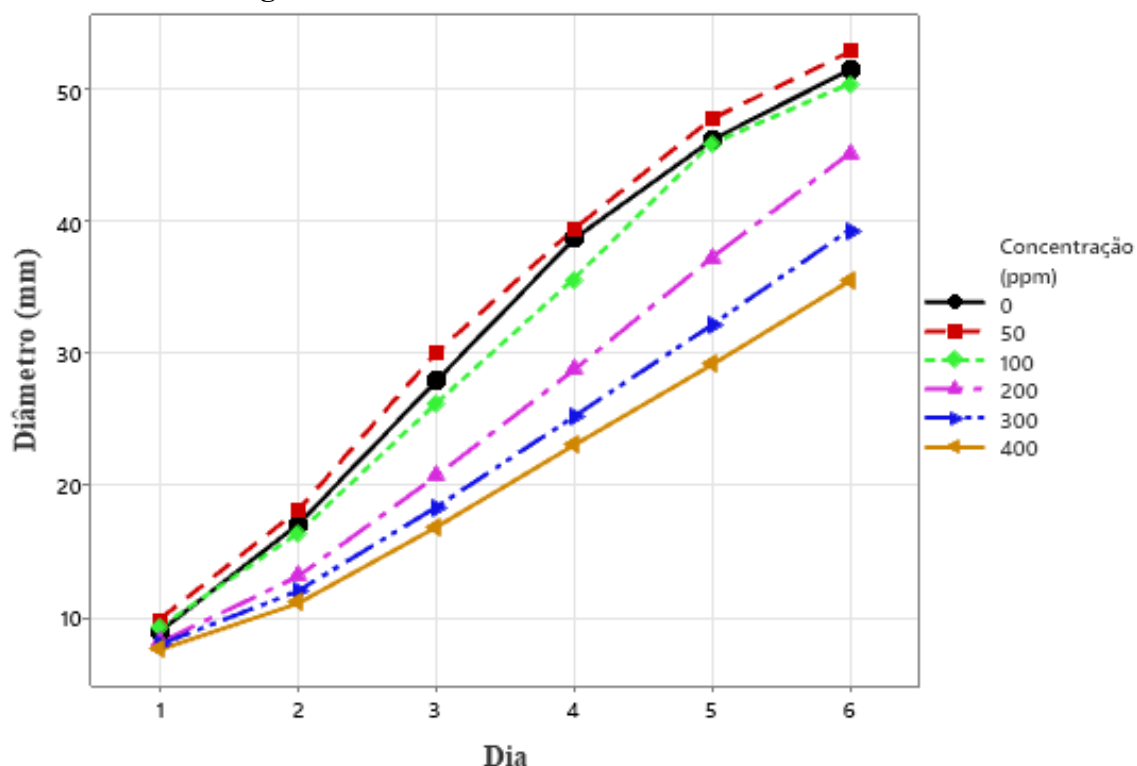
Nas imagens das placas tratadas com EV-29, observa-se que *Alternaria alternata* cresceu em todas as concentrações avaliadas, indicando que o composto não impediu completamente o desenvolvimento do fungo. Entretanto, visualmente, há uma redução gradual da expansão micelial com o aumento da concentração (Figura 65).

Figura 65 - Aspecto das colônias de *A. alternata* tratadas com EV 29

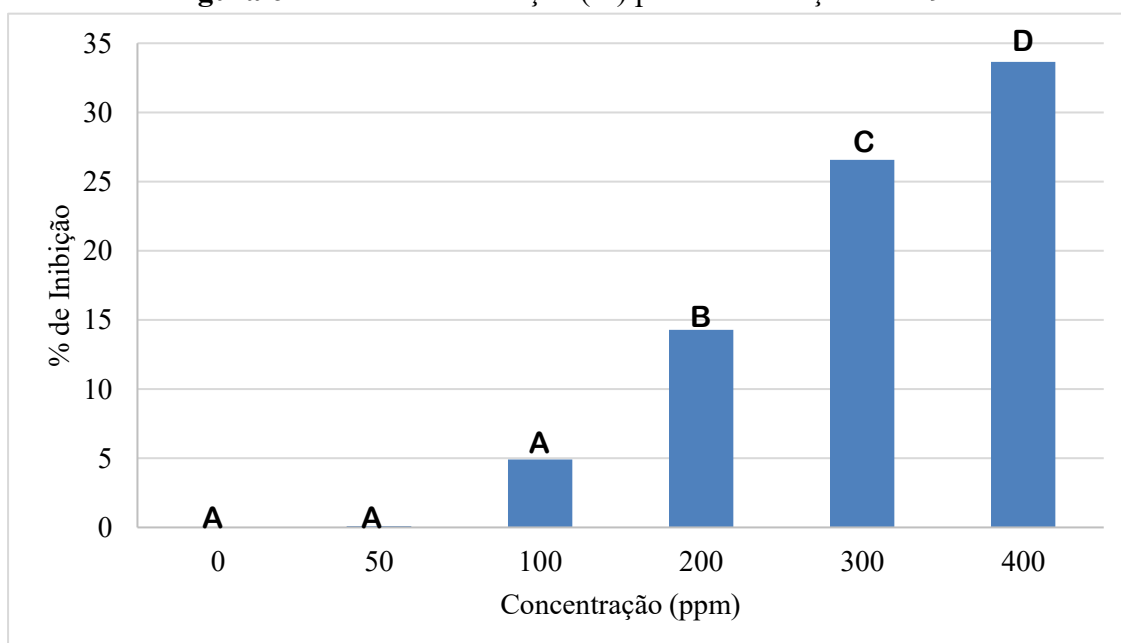


O controle apresenta colônia bem desenvolvida, com ocupação total da placa. Nas concentrações de 50 e 100 ppm, as colônias ainda são semelhantes ao controle, com crescimento amplo e micélio escuro. A partir de 200 ppm, a expansão radial começa a diminuir de forma mais evidente, e nas concentrações de 300 e 400 ppm observa-se menor crescimento micelial, com colônias mais restritas em comparação ao controle.

O gráfico de crescimento micelial ao longo do tempo confirma essa tendência visual. Nos primeiros dias, as diferenças entre o controle e as menores concentrações são pequenas. No entanto, a partir dos dias intermediários, principalmente entre o terceiro e o sexto dia, as concentrações de 200, 300 e 400 ppm passam a apresentar diâmetros miceliais progressivamente menores. Esse comportamento indica que o EV-29 reduziu a expansão micelial de *A. alternata* de forma dependente da concentração, embora essa redução tenha sido parcial (Figura 66).

Figura 66 - Crescimento micelial *A. alternata* EV 29

Diferentemente do EV-24 e do EV-27, que apresentaram respostas mais irregulares, o EV-29 mostrou um perfil mais organizado, com aumento gradual da inibição conforme a concentração aumentou. No gráfico de inibição, as concentrações de 0, 50 e 100 ppm formaram o grupo de menor efeito, enquanto 200, 300 e 400 ppm apresentaram aumento progressivo da inibição, formando grupos estatísticos distintos. A maior inibição foi observada em 400 ppm, com valor próximo de 33% (Figura 67).

Figura 67 - Médias de inibição (%) por concentração EV 29

Apesar dessa tendência dose-dependente, o EV-29 não atingiu 50% de inibição dentro da faixa de concentrações testada. Por isso, não é adequado estimar uma EC_{50} experimental confiável a partir desses dados, já que a curva não alcançou a região necessária para determinar esse parâmetro sem extrapolação. Assim, o composto pode ser descrito como ativo, mas com potência inferior à dos derivados EV-26 e EV-28, que apresentaram curvas sigmoidais e permitiram estimar EC_{50} dentro da faixa experimental.

Do ponto de vista estrutural, o EV-29 contém um substituinte fluorado no anel fenil, mas não apresenta o grupo metila em C-8 do núcleo quinolínico. A comparação com EV-26 e EV-28 sugere que a presença da metila em C-8 pode estar associada ao aumento da atividade antifúngica frente a *A. alternata*, uma vez que ambos os derivados metilados apresentaram respostas mais intensas e atingiram ou superaram 50% de inibição (Pinheiro et al., 2023). Em contraste, EV-29 apresentou uma resposta progressiva, mas limitada a aproximadamente um terço de inibição máxima na maior concentração avaliada. Essa interpretação, no entanto, deve ser tratada como hipótese de relação estrutura-atividade, pois não foram realizados estudos mecanísticos para confirmar o papel isolado da metila ou do flúor.

Embora os derivados EV-26 e EV-28 tenham apresentado os melhores perfis de atividade da série, com respostas dose-dependentes e valores de EC_{50} de aproximadamente 163 e 231 ppm, respectivamente, esses valores ainda são superiores aos descritos para fungicidas comerciais utilizados contra *Alternaria alternata*. Fungicidas como fludioxonil e difenoconazole apresentam, em isolados sensíveis, valores de EC_{50} geralmente inferiores a 1 $\mu\text{g/mL}$, enquanto valores superiores a 100 $\mu\text{g/mL}$ podem estar associados a perfis de sensibilidade reduzida em alguns sistemas (Leonardi et al., 2024; Liu et al., 2025).

Dessa forma, os compostos sintetizados não devem ser considerados altamente potentes quando comparados a fungicidas comerciais, mas representam estruturas promissoras para estudos posteriores de otimização molecular e avaliação biológica (Leonardi et al., 2024; Liu et al., 2025). Porém, a comparação desses derivados com derivados sintéticos de quinolina-4-carboxílico indica que os resultados estão dentro de uma faixa compatível com compostos heterocíclicos ainda em etapa inicial de triagem biológica.

Derivados de quinolina-4-carboxílico descritos na literatura apresentaram atividade antimicrobiana e antifúngica em faixas de MIC da ordem de dezenas a centenas de $\mu\text{g mL}^{-1}$, dependendo da estrutura e do microrganismo avaliado. Num trabalho de

2020, onde foram sintetizados derivados de quinolina-4-carboxílico e se avaliou atividades biológicas, os autores relatam compostos com atividade antimicrobiana na faixa de MIC 50-250 $\mu\text{g/mL}$, dependendo do microrganismo. Isso é interessante porque os valores de EC_{50} para EV-26 e EV-28, 163 ppm e 231 ppm, ficam na mesma ordem de grandeza desses derivados quinolínicos, embora MIC e EC_{50} não sejam parâmetros equivalentes (Patel *et al.*, 2020).

Outro trabalho avaliou híbridos de 2-(2-clorofenil)quinolina-4-carboxílico com tiossemicarbazidas. Para atividade antifúngica, os autores relataram MIC de 200-250 $\mu\text{g/mL}$ contra *Candida albicans* para alguns derivados, enquanto outros fungos avaliados foram pouco sensíveis. Essa faixa também é próxima aos valores de EC_{50} , especialmente do EV-28 (Patel *et al.*, 2018).

Já um estudo mais recente com derivados triazólicos de 2-fenilquinolina-4-carboxilato, encontrou melhor atividade antifúngica, com MIC de 31,25-62,50 $\mu\text{g/mL}$ contra *A. niger* e *C. albicans* para alguns compostos. Esse dado sugere que modificações estruturais mais profundas no grupo carboxílico, como formação de ésteres/triazóis, podem aumentar bastante a potência antifúngica em relação aos ácidos livres (Hande *et al.*, 2026).

Assim, os valores de EC_{50} de 163 ppm para EV-26 e 231 ppm para EV-28 não indicam alta potência quando comparados a fungicidas comerciais, mas sugerem atividade relevante dentro de uma série de moléculas não otimizadas. Essa comparação, entretanto, deve ser feita com cautela, uma vez que MIC e EC_{50} representam parâmetros distintos e podem variar conforme o fungo, o meio de cultura, o método experimental e o tempo de incubação.

6 Conclusão

Neste trabalho, foram sintetizadas duas séries de compostos heterocíclicos nitrogenados: derivados de hexahidroquinolina e derivados do ácido quinolina-4-carboxílico. As hexahidroquinolinas foram obtidas por reação multicomponente do tipo Hantzsch, enquanto os derivados quinolínicos foram preparados a partir de uma adaptação da reação de Doebner.

A caracterização estrutural por FTIR, DSC e, RMN de ^1H e ^{13}C permitiu confirmar a obtenção dos compostos propostos. Para as hexahidroquinolinas, os dados espectroscópicos evidenciaram a presença das funções características do núcleo quinolinico, incluindo N-H, carbonilas de cetona e éster, além dos sinais alifáticos e

aromáticos esperados. Os espectros de RMN confirmaram a manutenção do esqueleto hexahidroquinolínico e permitiram diferenciar os efeitos dos substituintes aromáticos nos derivados analisados. Para os derivados do ácido quinolina-4-carboxílico, os dados de FTIR e DSC, aliados à comparação com informações da literatura, foram compatíveis com a formação do núcleo quinolínico carboxilado.

De modo geral, os resultados da avaliação biológica indicam que o núcleo quinolina-4-carboxílico apresentou maior potencial antifúngico que o núcleo hexahidroquinolínico nas condições testadas. Além disso, a presença do grupo metila na posição 8 pareceu exercer papel importante na atividade, uma vez que os derivados metilados EV-26 e EV-28 foram os únicos a apresentar resposta dose-resposta clássica, com redução progressiva do crescimento micelial.

Assim, este trabalho contribuiu para a síntese, caracterização e avaliação biológica de novos derivados quinolínicos e hexahidroquinolínico. Como perspectivas futuras, destaca-se a necessidade de ampliar a série de derivados, avaliar novas faixas de concentração, testar outros fitopatógenos, além de empregar ensaios complementares para investigar possíveis mecanismos de ação antifúngica.

REFERÊNCIAS

- Abdelmoniem, A. M., Mohamed, M. F., Abdelmoniem, D. M., Ghozlan, S. A. S., & Abdelhamid, I. A. (2019). Recent Synthetic Approaches and Biological Evaluations of Amino Hexahydroquinolines and Their Spirocyclic Structures. *Anticancer Agents Med Chem*, 19(7), 875-915. <https://doi.org/10.2174/1871520619666190131140436>
- Abraham, R. J., Byrne, J. J., Griffiths, L., & Perez, M. (2006). ¹H chemical shifts in NMR: Part 23, the effect of dimethyl sulphoxide versus chloroform solvent on ¹H chemical shifts. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 44(5), 491-509. <https://doi.org/https://doi.org.ez26.periodicos.capes.gov.br/10.1002/mrc.1747>
- Agathokleous, E., & Calabrese, E. J. (2021). Fungicide-Induced Hormesis in Phytopathogenic Fungi: A Critical Determinant of Successful Agriculture and Environmental Sustainability. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69(16), 4561-4563. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c01824>
- Ai, W.-T., Su, W.-K., & Su, F. (2023). Solvents Influence ¹H NMR Chemical Shifts and Complete ¹H and ¹³C NMR Spectral Assignments for Florfenicol. *Pharmaceutical Fronts*, 05(04), e288-e296. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777285>
- Al-Amin, K., Kawsar, M., Mamun, M. T. R. B., & Sahadat Hossain, M. (2025). Fourier transform infrared spectroscopic technique for analysis of inorganic materials: a review. *Nanoscale Advances*, 7(21), 6677-6702. <https://doi.org/10.1039/d5na00522a>
- Al-Matarneh, C. M., Nicolescu, A., Marinas, I. C., Gaboreanu, M. D., Shova, S., Dascalu, A.,...Pinteala, M. (2024). New Library of Iodo-Quinoline Derivatives Obtained by an Alternative Synthetic Pathway and Their Antimicrobial Activity. *MOLECULES*, 29(4), Article 772. <https://doi.org/10.3390/molecules29040772>
- Alisaac, E., & Mahlein, A.-K. (2023). Fusarium Head Blight on Wheat: Biology, Modern Detection and Diagnosis and Integrated Disease Management. *Toxins*, 15(3), 192.
- Amar, D., Mohammed Ridha, O., Naouri, A., Lahcene, S., Rahmani, S.-E., & Mokhtar Boualem, L. (2018). ECO-FRIENDLY AND HIGHLY EFFICIENT ONE-POT SYNTHESIS OF SYMMETRICAL AND UNSYMMETRICAL 1,4-DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES USING TRIETHYLAMINE AS CATALYST IN ETHANOL MEDIUM. 8.
- Amich, J., Bromley, M., Goldman Gustavo, H., & Valero, C. (2025). Toward the consensus of definitions for the phenomena of antifungal tolerance and persistence in filamentous fungi. *mBio*, 16(4), e03475-03424. <https://doi.org/10.1128/mbio.03475-24>
- Atwell, G. J., Denny, W. A., & Rewcastle, G. W. (1993). *Substituted quinoline derivatives* (European Patent Office Patent No. <https://patents.google.com/patent/EP0206802B1/en>)
- Authority, E. F. S. (s.d). *Non-monotonic dose-response curve*
Retrieved 12 Jul. 2026 from <https://www.efsa.europa.eu/en/glossary/non-monotonic-dose-response-curve?utm.com>
- Bailey, H. V., Mahon, M. F., Vicker, N., & Potter, B. V. L. (2020). Rapid and Efficient Microwave-Assisted Friedländer Quinoline Synthesis. *ChemistryOpen*, 9(11), 1113-1122. <https://doi.org/https://doi-org.ez26.periodicos.capes.gov.br/10.1002/open.202000247>
- Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibsouda, S. K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6(2), 71-79. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
- bayat, V., & Ghaffarzadeh, M. (2024). Synthesis and characterization of a novel heterogenized six-coordinate aspergillomarasmine A-nickel(II) complex and its applications as an efficient nanomagnetic catalyst for hantzsch reaction. *Journal of Molecular Structure*, 1295, 136635. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136635>
- Bennett, J. W., & Klich, M. (2003). Mycotoxins. *Clinical Microbiology Reviews*, 16(3), 497-516. <https://doi.org/10.1128/cmr.16.3.497-516.2003>
- Boa, A. N., Canavan, S. P., Hirst, P. R., Ramsey, C., Stead, A. M. W., & McConkey, G. A. (2005). Synthesis of brequinar analogue inhibitors of malaria parasite dihydroorotate

- dehydrogenase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13(6), 1945-1967. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.01.017>
- Cai, Q., Song, H., Zhang, Y., Zhu, Z., Zhang, J., & Chen, J. (2024). Quinoline Derivatives in Discovery and Development of Pesticides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 72(22), 12373-12386. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c01582>
- Ceresini, P. C., Silva, T. C., Vicentini, S. N. C., Júnior, R. P. L., Moreira, S. I., Castro-Ríos, K.,...de Jesus Júnior, W. C. (2024). Strategies for managing fungicide resistance in the Brazilian tropical agroecosystem: Safeguarding food safety, health, and the environmental quality. *Tropical Plant Pathology*, 49(1), 36-70. <https://doi.org/10.1007/s40858-023-00632-2>
- den Hollander, D., Holvoet, C., Demeyere, K., De Zutter, N., Audenaert, K., Meyer, E., & Croubels, S. (2022). Cytotoxic Effects of Alternariol, Alternariol Monomethyl-Ether, and Tenuazonic Acid and Their Relevant Combined Mixtures on Human Enterocytes and Hepatocytes. *Front Microbiol*, 13, 849243. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.849243>
- Derbyshire, M. C., Newman, T. E., Khentry, Y., & Owolabi Taiwo, A. (2022). The evolutionary and molecular features of the broad-host-range plant pathogen *Sclerotinia sclerotiorum*. *Mol Plant Pathol*, 23(8), 1075-1090. <https://doi.org/10.1111/mpp.13221>
- Digafie, Z., Melaku, Y., Belay, Z., & Eswaramoorthy, R. (2021). Synthesis, Antibacterial, Antioxidant, and Molecular Modeling Studies of Novel [2,3'-Biquinoline]-4-Carboxylic Acid and Quinoline-3-Carbaldehyde Analogs [Article]. *Journal of Chemistry*, 2021, Article 9939506. <https://doi.org/10.1155/2021/9939506>
- Dobrzyńska, D., & Jerzykiewicz, L. B. (2004). Crystal structure of quinoline-2-carboxylic acid · quinolinium-2-carboxylate. *Journal of Chemical Crystallography*, 34(1), 51-55. <https://doi.org/10.1023/B:JOCC.0000014688.79954.ca>
- d'Oliveira, G. D. C., Moura, A. F., Moraes, M. O. d., Perez, C. N., & Lião, L. M. (2018). Synthesis, Characterization and Evaluation of in vitro Antitumor Activities of Novel Chalcone-Quinolinone Hybrid Compounds. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 29(11), 2308-2325. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20180108>
- Faidallah, H. M., Panda, S. S., Serrano, J. C., Girgis, A. S., Khan, K. A., Alamry, K. A.,...Katritzky, A. R. (2016). Synthesis, antimalarial properties and 2D-QSAR studies of novel triazole-quinine conjugates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24(16), 3527-3539. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.05.060>
- Feng, X., Nita, M., & Baudoin, A. B. (2018). Evaluation of Quinoxifen Resistance of *Erysiphe necator* (Grape Powdery Mildew) in a Single Virginia Vineyard. *Plant Disease*, 102(12), 2586-2591. <https://doi.org/10.1094/PDIS-11-17-1822-RE>
- FERREIRA, A., SBALCHEIRO, C. C., & al., e. (2024). *Eficiência de fungicidas para controle de giberela do trigo na rede de ensaios cooperativos – safra 2024*. Embrapa Clima Temperado; Embrapa Trigo. Retrieved from <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/bitstream/doc/1178077/1/boletim-pesquisa-desenvolvimento-131-Anderson-giberela-v27.pdf>
- Ferreira, J. M. G. O., Resende Filho, J. B. M. d., Batista, P. K., Teotonio, E. E. S., & Vale, J. A. (2018). Rapid and Efficient Uncatalyzed Knoevenagel Condensations from Binary Mixture of Ethanol and Water. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 29(7), 1382-1387. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20170240>
- Ferreira, L. M., García-García, P., García, P. A., & Castro, M. Á. (2025). A review on quinolines: New green synthetic methods and bioactive potential. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 209, 107097. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejps.2025.107097>
- Fikriya, S. H., & Cahyana, A. H. (2023). Study of Antioxidant Activity of the Derivatives of Quinoline-4-carboxylic Acids by the Modification of Isatin via Pfitzinger Reaction. *Makara Journal of Science*, 27(2), 9.
- Gai, Y., & Wang, H. (2024). Plant Disease: A Growing Threat to Global Food Security. *Agronomy*, 14(8), 1615.

- Gallagher-Duval, S., Lapointe, V., & Bélanger, G. (2021). Functionalized Polyhydroquinolines from Amino Acids Using a Key One-Pot Cyclization Cascade and Application to the Synthesis of ($\pm$)- Δ^7 -Mesembrenone. *Organic Letters*, 23(21), 8606-8611. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c03323>
- Ghanbari, E., Picken, S. J., & van Esch, J. H. (2023). Analysis of differential scanning calorimetry (DSC): determining the transition temperatures, and enthalpy and heat capacity changes in multicomponent systems by analytical model fitting. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 148(22), 12393-12409. <https://doi.org/10.1007/s10973-023-12356-1>
- Ghasemi, P., Yarie, M., Zolfigol, M. A., Taherpour, A. A., & Torabi, M. (2020). Ionically tagged magnetic nanoparticles with urea linkers: application for preparation of 2-aryl-quinoline-4-carboxylic acids via an anomeric-based oxidation mechanism. *ACS omega*, 5(7), 3207-3217.
- Giedrojć, W., Pluskota, W. E., & Wachowska, U. (2025). Fusarium graminearum in Wheat—Management Strategies in Central Europe. *Pathogens*, 14(3), 265.
- Grover, R. K., & Moore, J. D. (1962). Toximetric Studies of Fungicides against the Brown Rot Organisms, *Sclerotinia fructicola* and *S. laxa*. *APS journal*, 52, 876–880.
- Hande, S., Chavan, A., Mhaske, P. C., & Gupta, A. (2026). Synthesis, antimicrobial activity and in-silico studies of (1-(1-arylethyl)-1H-1,2,3-triazolyl-2-phenylquinoline-4-carboxylate derivatives with click chemistry. *Bioorganic Chemistry*, 168, 109320. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.109320>
- Hayashi, Y. (2016). Pot economy and one-pot synthesis [10.1039/C5SC02913A]. *Chemical Science*, 7(2), 866-880. <https://doi.org/10.1039/C5SC02913A>
- He, M., Lei, Y., Yan, H., Sun, C., & Gu, X. (2025). Recent advances in the biosynthetic mechanisms, regulation, and detoxification strategies of deoxynivalenol in *Fusarium graminearum* [Review]. *Frontiers in Nutrition*, Volume 12 - 2025.
- Hui, Q., Zhang, L., Feng, J., & Zhang, L. (2022). Discovery of 2-Phenylquinoline-4-Carboxylic Acid Derivatives as Novel Histone Deacetylase Inhibitors [Original Research]. *Frontiers in Chemistry*, Volume 10 - 2022.
- Imran, M., Sallam, N. M. A., Alghabban, I. A. M., Aldayel, M. F., & Abo-Elyousr, K. A. M. (2026). Redox-primed biocontrol application reshapes *Fusarium* wilt resistance and metal homeostasis in tomato under arid conditions. *BMC Plant Biology*, 26(1), 605. <https://doi.org/10.1186/s12870-026-08349-5>
- Jain, A., Surendra, S., Qin, W., Yuanfu, L., & Shi, J. (2019). A review of plant leaf fungal diseases and its environment speciation. *Bioengineered*, 10(1), 409-424. <https://doi.org/10.1080/21655979.2019.1649520>
- Jones, R. A., Panda, S. S., & Hall, C. D. (2015). Quinine conjugates and quinine analogues as potential antimalarial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 335-355. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.02.002>
- Joshua, V., Shalini, S., Janapriya, S., Bharath, K. R., Veeraselvam, S., Manickkvasagam, A.,...Samuel, J. L. (2023). Synthesis, characterization and biological evaluation of some novel quinoline-4-carboxylic acid derivatives based on doebner hydrogen transfer reaction. *Eur. Chem. Bull.*, 12(11), 824-832. <https://doi.org/10.53555/ecb/2023.12.11.74>
- Keri, R. S., Budagumpi, S., & Adimule, V. (2024). Quinoline Synthesis: Nanocatalyzed Green Protocols—An Overview. *ACS omega*, 9(42), 42630-42667.
- Komatsu, H., Shigeyama, T., Sugimoto, T., & Nishiyama, H. (2023). Three-Component Synthesis of Quinoline-4-carboxylic Acids Based on Doebner Hydrogen-Transfer Reaction [Article]. *Journal of Organic Chemistry*, 88(17), 12816-12820. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c01123>
- Konuk, H. B., & Ergüden, B. (2020). Phenolic –OH group is crucial for the antifungal activity of terpenoids via disruption of cell membrane integrity. *Folia Microbiologica*, 65(4), 775-783. <https://doi.org/10.1007/s12223-020-00787-4>
- Kouznetsov, V. V., Gómez, C. M. M., Peña, J. L. V., & Vargas-Méndez, L. Y. (2019). Natural and synthetic quinoline molecules against tropical parasitic pathologies: An analysis of activity and structural evolution for developing new quinoline-based antiprotozoal agents. In

- Discovery and Development of Therapeutics from Natural Products Against Neglected Tropical Diseases* (pp. 87-164). Elsevier.
- Krutmuang, P., Rajula, J., Pittarate, S., Chatima, C., Thungrabeab, M., Mekchay, S., & Senthil-Nathan, S. (2022). The inhibitory action of plant extracts on the mycelial growth of *Ascosphaera apis*, the causative agent of chalkbrood disease in Honey bee. *Toxicol Rep*, 9, 713-719. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.03.036>
- Kumar, R., Chauhan, D., Gupta, R. K., Dubey, P. K., & Kushwaha, D. (2026). Design, synthesis, structural characterization, anticancer evaluation, and computational studies of novel quinoline-1,2,3-triazole glycohybrids. *RSC Adv*, 16(10), 8466-8486. <https://doi.org/10.1039/d5ra09700b>
- Kurniawan, F. V., Cahyana, A. H., & Yunarti, R. T. (2023). Synthesis of copper (II) oxide nanoparticles using *Vitis vinifera* L. leaf extract and its application as a catalyst in Doebner reaction. *Makara J. Sci.*, 27(3), 8. <https://doi.org/10.7454/mss.v27i3.1442>
- Leonardi, G. R., Quatra, G. L., Gusella, G., Aiello, D., Vitale, A., Camiletti, B. X., & Polizzi, G. (2024). Sensitivity Profile to Pyraclostrobin and Fludioxonil of *Alternaria alternata* from Citrus in Italy. *Agronomy*, 14(9), 2116.
- Leslie, J. F., Moretti, A., Mesterházy, Á., Ameye, M., Audenaert, K., Singh, P. K.,...Logrieco, A. F. (2021). Key Global Actions for Mycotoxin Management in Wheat and Other Small Grains. *Toxins*, 13(10), 725.
- Li, J. J. (2005). *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*. Wiley-Interscience.
- Liu, Y., Bao, M., Wang, Y., & Zhang, C. (2025). Development of Procymidone and Difenconazole Resistance in *Alternaria alternata*, the Causal Agent of Kiwifruit Brown Spot Disease. *Plants*, 14(14), 2245.
- Lucas, J. A., Hawkins, N. J., & Fraaije, B. A. (2015). Chapter Two - The Evolution of Fungicide Resistance. In S. Sariaslani & G. M. Gadd (Eds.), *Advances in Applied Microbiology* (Vol. 90, pp. 29-92). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/bs.aambs.2014.09.001>
- Macias Socha, C. L., Prieto Suarez, G. A., & Romanelli, G. P. (2016). Desarrollo de síntesis eco-amigable de compuestos quinolinicos.
- Malakar, S., Sreelatha, L., Dechtawewat, T., Noisakran, S., Yenchitsomanus, P.-t., Chu, J. J. H., & Limjindaporn, T. (2018). Drug repurposing of quinine as antiviral against dengue virus infection. *Virus Research*, 255, 171-178. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.virusres.2018.07.018>
- Marco-Contelles, J., Pérez-Mayoral, E., Samadi, A., Carreiras, M. d. C., & Soriano, E. (2009). Recent Advances in the Friedländer Reaction. *Chemical Reviews*, 109(6), 2652-2671. <https://doi.org/10.1021/cr800482c>
- Marques, L. N., Pizzutti, I. R., Balardin, R. S., Dos Santos, I. D., Dias, J. V., Stefanello, M. T., & Serafini, P. T. (2017). Occurrence of mycotoxins in wheat grains exposed to fungicides on fusarium head blight control in southern Brazil. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 52(4), 244-250. <https://doi.org/10.1080/03601234.2016.1270682>
- Masdeu, C., de los Santos, J. M., Palacios, F., & Alonso, C. (2023). The Intramolecular Povarov Tool in the Construction of Fused Nitrogen-Containing Heterocycles. *Topics in Current Chemistry*, 381(4), 20. <https://doi.org/10.1007/s41061-023-00428-7>
- Matada, B. S., Pattanashettar, R., & Yernale, N. G. (2021). A comprehensive review on the biological interest of quinoline and its derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 32, 115973. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115973>
- Moreno, C. J., Gittings, S., Schollmeyer, D., Joglar, J., Bujons, J., Hernández, K., & Clapés, P. (2024). Expanding Synthetic Applications of $\Delta 1$ -Piperidine-2-carboxylate/ $\Delta 1$ -pyrroline-2-carboxylate Reductase from *Pseudomonas syringae* (DpkAPsyrin). Biocatalytic Asymmetric Synthesis of (S,E)-2-hydroxy-4-arylbut-3-enoic Acid Derivatives. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 366(4), 990-1000. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adsc.202300953>
- Nasr-Esfahani, M., Hoseini, S. J., Montazerzohori, M., Mehrabi, R., & Nasrabadi, H. (2014). Magnetic Fe₃O₄ nanoparticles: Efficient and recoverable nanocatalyst for the synthesis of

- polyhydroquinolines and Hantzsch 1,4-dihydropyridines under solvent-free conditions. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 382, 99-105. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molcata.2013.11.010>
- Nunes, C. A. (2012). Biological control of postharvest diseases of fruit. *European Journal of Plant Pathology*, 133(1), 181-196. <https://doi.org/10.1007/s10658-011-9919-7>
- Oduselu, G. O., Olatuyi, R. O., Fatoki, O. O., Bodun, D. S., Sunday, P. E., Oyibo, W., & Ajani, O. O. (2026). Emerging insights into chemistry and therapeutic potentials of functionalized hexahydroquinolines. *Front Chem*, 14, 1769586. <https://doi.org/10.3389/fchem.2026.1769586>
- Patel, D. B., Rajani, D. P., Rajani, S. D., & Patel, H. D. (2020). A green synthesis of quinoline-4-carboxylic derivatives using p-toluenesulfonic acid as an efficient organocatalyst under microwave irradiation and their docking, molecular dynamics, ADME-Tox and biological evaluation. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 57(4), 1524-1544. <https://doi.org/https://doi.org.ez26.periodicos.capes.gov.br/10.1002/jhet.3848>
- Patel, D. B., Vekariya, R. H., Patel, K. D., Vasava, M. S., Rajani, D. P., Rajani, S. D., & Patel, H. D. (2018). Synthesis, Docking, ADME-Tox Study of 2-(2-(2-Chlorophenyl)quinoline-4-carbonyl)-N-substituted hydrazinecarbothioamide Derivatives and Their Biological Evaluation. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55(3), 632-644. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jhet.3080>
- Patil, P., Kadam, S., Patil, D., & More, P. (2022). A green approach for the multicomponent synthesis of polyhydroquinolines and 6-unsubstituted dihydropyrimidinones using novel highly proficient acidic ionic liquid [CEMIM][MSA] as a reusable catalyst. *Catalysis Communications*, 170, 106500. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.catcom.2022.106500>
- Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., & Vyvyan, J. R. (2015). *Introdução à espectroscopia*.
- Pehlivanlar, E., Çakir, D. A., Sanajou, S., Tezel Yalçın, H., Baydar, T., Erkekoğlu, P.,...Şimşek, R. (2024). Synthesis and characterization of new hexahydroquinoline derivatives and evaluation of their cytotoxicity, intracellular ROS production, and inhibitory effects on inflammatory mediators. *Turk J Chem*, 48(4), 659-675. <https://doi.org/10.55730/1300-0527.3686>
- Peppas, A., Sokalis, D., Perganti, D., Schnakenburg, G., Falaras, P., & Philippopoulos, A. I. (2022). Sterically demanding pyridine-quinoline anchoring ligands as building blocks for copper(ii)-based dye-sensitized solar cell (DSSC) complexes. *Dalton Transactions*, 51(39), 15049-15066. <https://doi.org/10.1039/d2dt02382b>
- Pereira, G. R., Ferreira, A. C. G., Neves, P. H. d. A. S., Gomes, E. B. S., Nascimento, M. F. A. d., Sousa, J. A. C.,...Oliveira, A. B. d. (2021). Quinolotriazole antiplasmodials via click chemistry: synthesis and in vitro studies of 7-Chloroquinoline-based compounds. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57. <https://doi.org/10.1590/s2175-979020200004181086>
- Petersen, J. P., Brown, R. D., Silski, A. M., Corcelli, S. A., & Kandel, S. A. (2019). Complex Structures Resulting from Carboxylic Acid Self-Assembly: Comparison of 2-Naphthoic Acid to Quinaldic Acid and 3-Quinoline Carboxylic Acid. *The Journal of Physical Chemistry C*, 123(22), 13610-13614. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b01817>
- Petrovic, M., Roschger, C., Chaudary, S., Zierer, A., Mladenovic, M., Markovic, V.,...Joksovic, M. (2021). Low cytotoxic quinoline-4-carboxylic acids derived from vanillin precursors as potential human dihydroorotate dehydrogenase inhibitors. *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS*, 46, Article 128194. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128194>
- Petrovic, M. M., Roschger, C., Chaudary, S., Zierer, A., Mladenovic, M., Jakovljevic, K.,...Joksovic, M. D. (2020). Potent human dihydroorotate dehydrogenase inhibitory activity of new quinoline-4-carboxylic acids derived from phenolic aldehydes: Synthesis, cytotoxicity, lipophilicity and molecular docking studies. *Bioorg. Chem.*, 105, 104373. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104373>
- Petrović, M. M., Roschger, C., Lang, K., Zierer, A., Mladenović, M., Trifunović, S.,...Joksović, M. D. (2023). Synthesis and biological evaluation of new quinoline-4-carboxylic acid-chalcone hybrids as dihydroorotate dehydrogenase inhibitors. *Archiv der Pharmazie*, 356(2), 2200374.

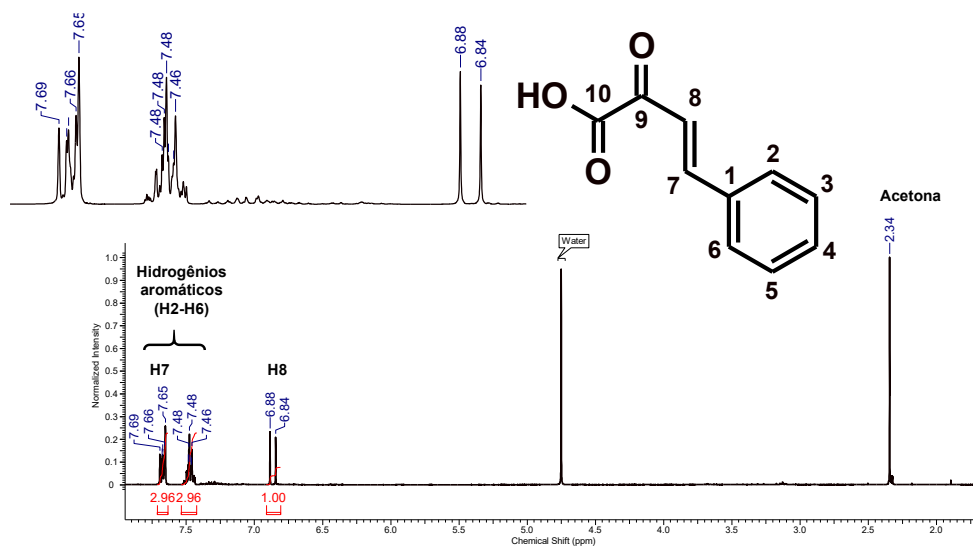
- Pinheiro, P. D., Franco, L. S., & Fraga, C. A. (2023). The Magic Methyl and Its Tricks in Drug Discovery and Development. *Pharmaceuticals*, 16(8), 1157.
- Pinto, L. M. A., Adeoye, O., Thomasi, S. S., Francisco, A. P., & Cabral-Marques, H. (2021). A single-step multicomponent synthesis of a quinoline derivative and the characterization of its cyclodextrin inclusion complex. *Journal of Molecular Structure*, 1237, 130391. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130391>
- Price, L. S., & Price, S. L. (2022). Packing Preferences of Chalcones: A Model Conjugated Pharmaceutical Scaffold. *Crystal Growth & Design*, 22(3), 1801-1816. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c01381>
- Rahmati, E., & Rafiee, Z. (2023). Hantzsch reaction using copper nitrate hydroxide-containing mesoporous silica nanoparticle with C3N4 framework as a novel powerful and reusable catalyst. *Scientific Reports*, 13(1), 9517. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36059-7>
- Reed, M. A., & Pelletier, G. (2024). Multicomponent Synthesis of Quinolines via Hydrogen-Transfer Reaction. *Synfacts*, 20(03), 0236.
- Rietveld, I. B. (2023). Solid-solid Phase Transitions between Crystalline Polymorphs of Organic Materials. *Curr Pharm Des*, 29(6), 445-461. <https://doi.org/10.2174/1381612829666221221114459>
- Sah, N. K., Satra, J., Bhattacharya, S., & Garai, S. (2026). Efficient synthesis of 1,4-Dihydropyridine derivatives using Silicomolybdic acid: Exploring catalytic potential and biological relevance. *Results in Chemistry*, 26, 103352. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rechem.2026.103352>
- Saleh, I., Zeidan, R., & Abu-Dieyeh, M. (2024). The characteristics, occurrence, and toxicological effects of alternariol: a mycotoxin. *Archives of Toxicology*, 98(6), 1659-1683. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03743-0>
- Savale, T. S., Joshi, N., Rao G, S. N. K., Mathure, S. M., Chobe, S. S., More, R. A.,...Alavala, R. R. (2025). Exploration of green catalytic Hantzsch process for synthesis of polyhydroquinoline derivatives and their in silico & in vitro evaluation as anti-tubercular agents. *Journal of Molecular Structure*, 1320, 139703. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.139703>
- Shehab, W. S., Amer, M. M., Elsayed, D. A., Yadav, K. K., & Abdellattif, M. H. (2023). Current progress toward synthetic routes and medicinal significance of quinoline. *Medicinal Chemistry Research*, 32(12), 2443-2457.
- Shiri, M., Heravi, M. M., & Soleymanifard, B. (2012). Arylidene pyruvic acids (APAs) in the synthesis of organic compounds. *Tetrahedron*, 68(33), 6593-6650. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.05.009>
- Shude, S. P. N., Yobo, K. S., & Mbili, N. C. Progress in the management of Fusarium head blight of wheat: An overview. *South African Journal of Science*, 116(11/12). <https://doi.org/10.17159/sajs.2020/7854>
- Silva, D. R., Daré, J. K., & Freitas, M. P. (2020). Conformational preferences of fluorine-containing agrochemicals and their implications for lipophilicity prediction. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 16, 2469-2476. <https://doi.org/10.3762/bjoc.16.200>
- Song, J., Han, C., Zhang, S., Wang, Y., Liang, Y., Dai, Q.,...Xu, K. (2022). Hormetic Effects of Carbendazim on Mycelial Growth and Aggressiveness of Magnaporthe oryzae. *J Fungi (Basel)*, 8(10). <https://doi.org/10.3390/jof8101008>
- Stukenbrock, E., & Gurr, S. (2023). Address the growing urgency of fungal disease in crops. *Nature*, 617(7959), 31-34. <https://doi.org/10.1038/d41586-023-01465-4>
- Sun, X., Yu, W., Min, L., Han, L., Hua, X., Shi, J.,...Liu, X. (2023). Synthesis, Structural Determination, and Antifungal Activity of Novel Fluorinated Quinoline Analogs. *Molecules*, 28(8), 3373.
- Technology, N. I. o. A. I. S. a. (1999). *SDBSWeb: Spectral Database for Organic Compounds*. <https://sdb.sdb.db.aist.go.jp/CompoundView.aspx?sdbno=23012>
- Tittlemier, S. A., Blagden, R., Chan, J., Gaba, D., McKendry, T., Pleskach, K., & Roscoe, M. (2019). Fusarium and Alternaria mycotoxins present in Canadian wheat and durum harvest samples.

- Canadian Journal of Plant Pathology*, 41(3), 403-414.
<https://doi.org/10.1080/07060661.2019.1592784>
- Tople, M. S., Patel, N. B., & Patel, P. P. (2023). Microwave irradiation for the synthesis of quinoline scaffolds: a review. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 20(1), 1-28.
- Tseng, C.-Y., Wu, Y.-J., & Lee, Y.-P. (2022). Infrared Spectra of 1-Quinolinium (C₉H₇NH⁺) Cation and Quinolinyl Radicals (C₉H₇NH and 3-, 4-, 7-, and 8-HC₉H₇N) Isolated in Solid para-Hydrogen. *The Journal of Physical Chemistry A*, 126(15), 2361-2372.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpca.2c01330>
- Tuninetti, M., Ridolfi, L., & Laio, F. (2020). Charting out the future agricultural trade and its impact on water resources. *Science of The Total Environment*, 714, 136626.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.136626>
- Valle, H., Viswanathan Mangalaraja, R., Aguilar, L., Carrasco, C., Padilla, N., Dahrouch, M.,...Urrutia, H. (2020). ANTIBACTERIAL ACTIVITY AND FLUORESCENCE PROPERTIES OF 4,7-DICHLORO-2-QUINOLINEMETHYLACRYLATE. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 65(2), 4784-4789.
- Van de Walle, T., Cools, L., Mangelinckx, S., & D'hooghe, M. (2021). Recent contributions of quinolines to antimalarial and anticancer drug discovery research. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 226, 113865.
- van Dijk, M., Morley, T., Rau, M. L., & Saghai, Y. (2021). A meta-analysis of projected global food demand and population at risk of hunger for the period 2010–2050. *Nature Food*, 2(7), 494-501. <https://doi.org/10.1038/s43016-021-00322-9>
- Van Horn, K. S., Zhao, Y., Parvatkar, P. T., Maier, J., Mutka, T., Lacrue, A.,...Manetsch, R. (2024). Optimization of diastereomeric dihydropyridines as antimalarials. *Eur J Med Chem*, 275, 116599. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116599>
- Vanaerschot, M., Lucantoni, L., Li, T., Combrinck, J. M., Ruecker, A., Kumar, T. R. S.,...Fidock, D. A. (2017). Hexahydroquinolines are antimalarial candidates with potent blood-stage and transmission-blocking activity. *Nat Microbiol*, 2(10), 1403-1414.
<https://doi.org/10.1038/s41564-017-0007-4>
- Vinogradova, S. A., Kiselev, K. V., & Suprun, A. R. (2026). An Overview of the Alternaria Genus: Ecology, Pathogenicity and Importance for Agriculture and Human Health. *Journal of Fungi*, 12(1), 64.
- Vuong, H., Stentzel, M. R., & Klumpp, D. A. (2020). Superacid-promoted synthesis of quinoline derivatives [Article]. *Tetrahedron Letters*, 61(12), Article 151630.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.151630>
- Wan, N.-F., Fu, L., Dainese, M., Kiær, L. P., Hu, Y.-Q., Xin, F.,...Scherber, C. (2025). Pesticides have negative effects on non-target organisms. *Nature Communications*, 16(1), 1360.
<https://doi.org/10.1038/s41467-025-56732-x>
- Wang, X., Xie, X., Cai, Y., Yang, X., Li, J., Li, Y.,...He, M. (2016). Design, Synthesis and Antibacterial Evaluation of Some New 2-Phenyl-quinoline-4-carboxylic Acid Derivatives. *Molecules*, 21(3), 340.
- Wang, X., Zeng, Y., Sheng, L., Larson, P., Liu, X., Zou, X.,...Aldrich, C. C. (2019). A Cinchona Alkaloid Antibiotic That Appears To Target ATP Synthase in Streptococcus pneumoniae. *Journal of Medicinal Chemistry*, 62(5), 2305-2332. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01353>
- Yadav, R. N., Ganguli, S. N., Mandadi, A., & Banik, B. K. (2024). Microwave enhanced knoevenagel/doebner reactions: greener chemistry approaches employing TDA-1 as a base. *Heterocycl. Lett.*, 14(4), 731-735.
- Yang, M., & Ji, W. (2023). Facile Synthesis of Quinolinecarboxylic Acid-Linked Covalent Organic Framework via One-Pot Reaction for Highly Efficient Removal of Water-Soluble Pollutants. *MOLECULES*, 28(9), Article 3752. <https://doi.org/10.3390/molecules28093752>
- Yin, Y., Miao, J., Shao, W., Liu, X., Zhao, Y., & Ma, Z. (2023). Fungicide Resistance: Progress in Understanding Mechanism, Monitoring, and Management. *Phytopathology*®, 113(4), 707-718. <https://doi.org/10.1094/PHYTO-10-22-0370-KD>

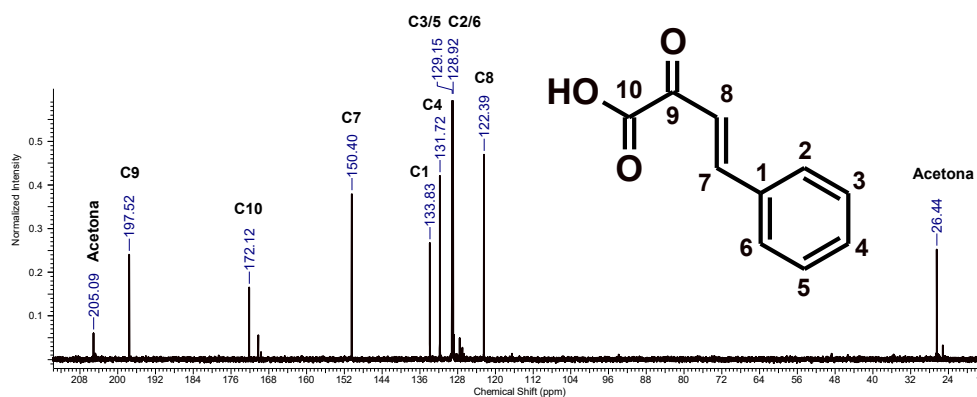
- Zhang, X., Ye, F., Yang, C., Zhang, Y., Zhong, Y., Sun, Y.,...Xu, Z.-L. (2026). *Alternaria alternata* and its mycotoxins: Sources, toxicological analysis, and control strategies. *Trends in Food Science & Technology*, 170, 105572. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tifs.2026.105572>
- Zhang, X.-L., Sheng, S.-R., Liu, X.-L., & Liu, X.-L. (2007). Solvent-free liquid-phase synthesis of polyhydroquinoline derivatives under microwave irradiation. *ARKIVOC*, 2007(13), 79-86. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0008.d11>
- Đilović, I., Judaš, N., Komar, M., Molnar, M., Počkaj, M., & Balić, T. (2025). Impact of Molecular and Crystal Structure on the Melting Points in Halo-Substituted Phenyl-Quinazolinones. *Crystals*, 15(1), 39.

ANEXO I

EV-08- ácido (E)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoico

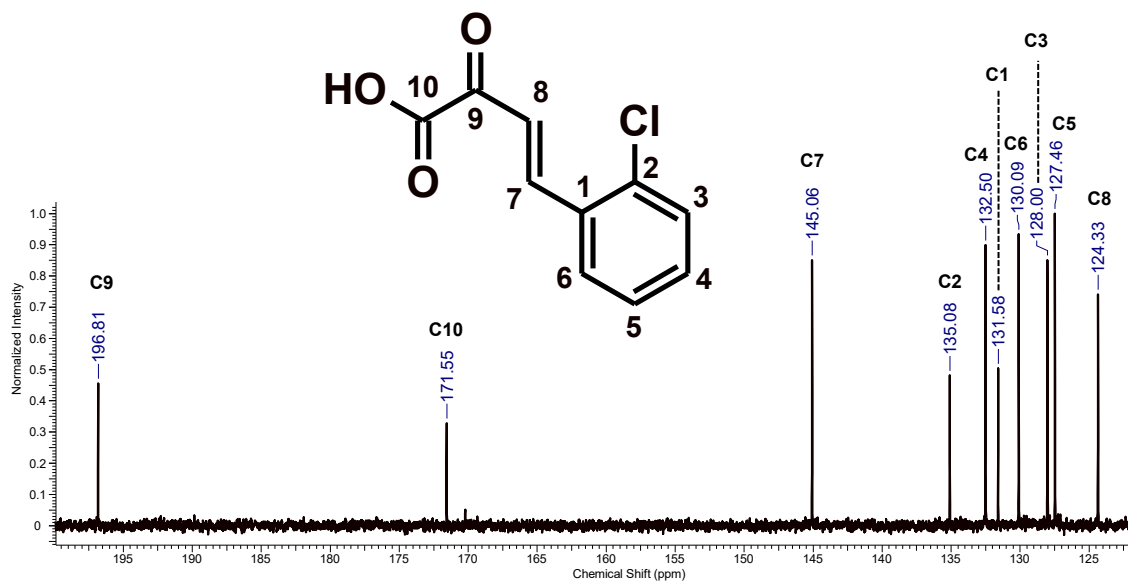
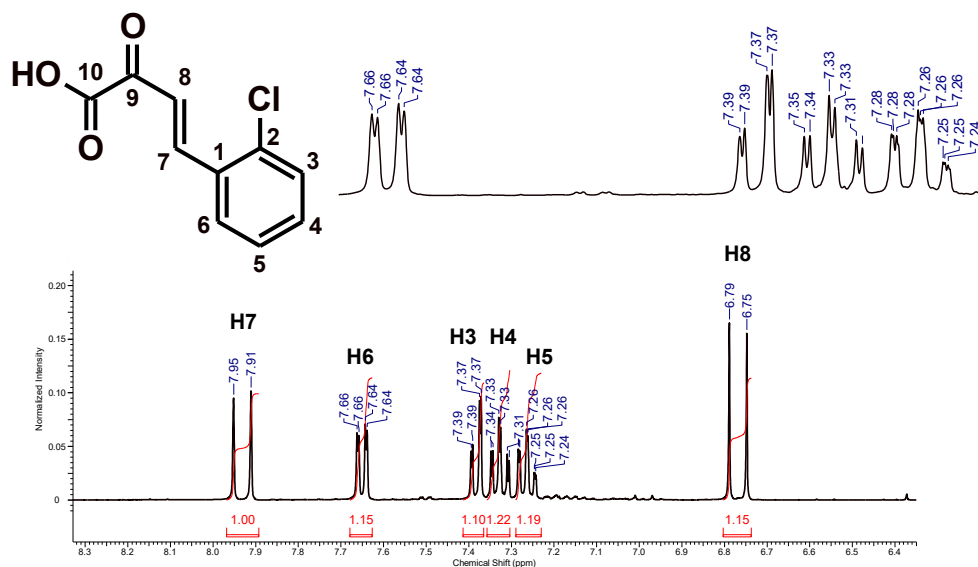


¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ ppm = 7,66 (m, 3H), 7,48 (m, 3H), 6,88-6,84 (d, J_{trans} = 16,0 Hz, 1H).

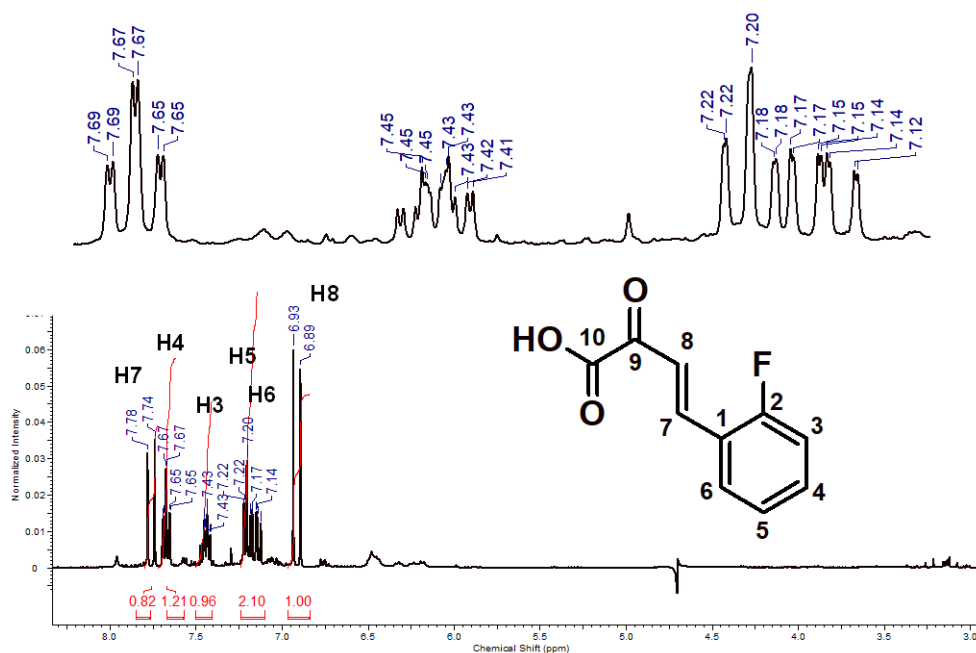


¹³C-RMN (100 MHz, D₂O): δ ppm = 197,52, 172,12, 150,40, 133,83, 131,72, 129,15, 128,92, 122,39.

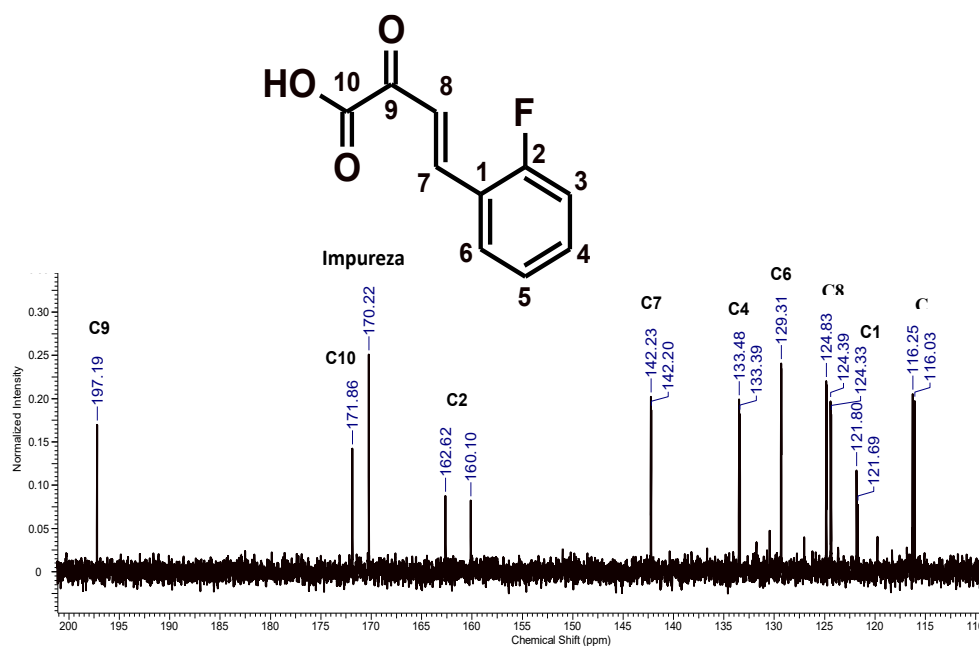
EV-09- ácido (E)-2-oxo-4-(2-clorofenil)but-3-enoico



EV-14- ácido (E)-2-oxo-4-(2-fluorfenil)but-3-enoico



¹H-RMN (400 MHz, D₂O) δ ppm = 7,78-7,74 (d, J_{trans} = 16 Hz, 1H, C₇-H), 7,69-7,65 (td, 1H, C₃-H), 7,45-7,41 (m, 1H, C₄-H), 7,22-7,18 (m, 2H, C₅-H/ C₆-H), 6,93-6,89 (d, J_{trans} = 16 Hz, 1H, C₈-H).



¹³C-RMN (100 MHz, D₂O) δ ppm = 197,19, 171,86, 170,22, 162,62, 160,10, 142,23, 142,20, 133,48, 133,39, 129,31, 124,83, 124,39, 124,33, 121,80, 121,69, 116,25 e 116,03.