



INSTITUTO
FEDERAL
Rio de Janeiro

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro

Campus Nilópolis

Bacharelado em Química

BEATRIZ FERREIRA DE
ABREU

Síntese de novos
derivados do sistema 4-
(fenilamino)quinolina-3-
carbonitrila com potencial
atividade anti-HIV.

Nilópolis

2019

BEATRIZ FERREIRA DE ABREU

**SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS DO SISTEMA 4-
(FENILAMINO)QUINOLINA-3-CARBONITRILA COM POTENCIAL
ATIVIDADE ANTI-HIV.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à coordenação do curso superior de Bacharelado em Química como cumprimento parcial das exigências para conclusão do curso.

Orientador: DSc. Julio Cesar Borges.

IFRJ- CAMPUS NILÓPOLIS

1º SEMESTRE/2019

Beatriz Ferreira de Abreu

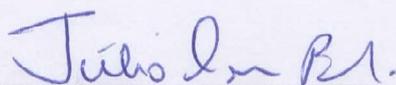
Síntese de novos derivados do sistema 4-(fenilamino)quinolina-3-carbonitrila com potencial atividade anti-HIV.

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química.

Aprovada em 24 de junho de 2019

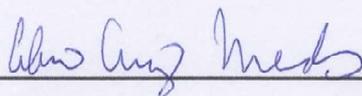
Conceito: _____ (_____)

Banca Examinadora



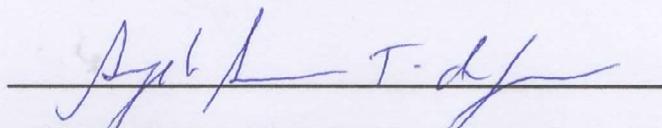
Prof. DSc. Julio Cesar Borges - (Orientador)

Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



Prof. MSc. Álvaro Araújo Mendes – (membro interino)

Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



Prof. DSc. Angelo Amaro Theodoro da Silva – (membro interino)

Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a mim, que batalhei todos os dias para concluir com excelência esta caminhada e chegar até aqui, por não ter desistido quando tudo ficou difícil e por ter a cada dia buscado me superar.

A Deus por sempre me guiar para o caminho certo, me sustentar dia após dia, me capacitar e me preparar para que pudesse enfrentar todas as dificuldades que aparecessem no meu caminho, me dar forças para lutar todos os dias e enfrentar meus dragões até conquistar meus tão almejados objetivos.

Ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, *campus* Nilópolis pelo preparo de excelência ofertado com veemência pelo corpo docente para meu desenvolvimento acadêmico e profissional.

Aos meus pais, Rosemary e Pedro Jorge, por todo sacrifício feito para que eu e meu irmão tivéssemos a educação de melhor qualidade possível e por nunca soltarem minha mão, por estarem presentes todos os dias e em todas as etapas da minha vida e dando-me suporte para a realização de todos os meus sonhos. Por nunca me deixar faltar nada, principalmente amor, por me apoiar, incentivar e nunca duvidar do meu potencial.

Ao Thaynan, que voltou e participou do momento mais difícil da minha vida acadêmica me dando todo apoio necessário nas horas mais difíceis, por todo suporte, por cada palavra de motivação e por ter acreditado em mim em momentos que eu mesma não acreditava.

À minha querida família pelo apoio e por sempre torcerem por mim.

Aos meus amigos, por compreenderem minha ausência em muitos momentos pela falta de tempo livre devido a realização deste trabalho.

Ao Laboratório de Pesquisa I por ter sido palco de todo meu desespero quando uma etapa dava errado e toda minha felicidade quando dava certo, por todos os seus membros terem me acolhido e me abraçado como um só.

Ao meu querido orientador Julio Cesar Borges por ter concedido a mim seu primeiro projeto de pesquisa pelo IFRJ, acreditado em mim e por me incentivar todos os dias. Por se envolver com a pesquisa e muitas vezes ter ido para a bancada me auxiliar. Por ter sentado ao meu lado durante cada etapa de criação deste trabalho. Obrigada por cada ensinamento e críticas. Tenho muito orgulho do nosso projeto e da nossa contribuição para a sociedade científica.

*“Far better is it to dare mighty things, to win
glorious triumphs, even though checkered by
failure... Than to rank with those poor spirits
who neither enjoy nor suffer much, because
they live in a gray twilight that knows not
victory nor defeat.”*

(Theodore Roosevelt)

RESUMO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é o agente causador da Síndrome da Imunodeficiência Aquirida (AIDS) e evoluiu como um dos patógenos que mais infectam seres humanos com sucesso. É responsável por destruir o sistema imunológico da vítima deixando-a vulnerável a inúmeras infecções oportunistas. Apesar de diversos esforços na área da pesquisa, este permanece inabalável. No que diz respeito à busca por novos protótipos, com ação antiviral, a presença do núcleo quinolínico é muito interessante. Derivados de quinolinas são extensivamente estudados por sua atividade anti HIV-1 e por sua ação a partir da inibição do vírus. Nosso grupo de pesquisa relatou a síntese de diversos derivados quinolínicos que apresentam atividade antiviral. Com base nesses resultados, relatamos a síntese de 7 derivados quinolínicos do sistema 4-(fenilamino)quinolina-3-carbonitrila para avaliar seu potencial como agente anti HIV-1. Os derivados do sistema 4-(fenilamino)quinolina-3-carbonitrila foram prontamente preparados a partir de 4-bromoquinolinas, que podem ser facilmente preparadas a partir de uma metodologia análoga a de Gould-Jacobs. As estruturas dos derivados 4-(fenilamino)quinolina-3-carbonitrila foram completamente elucidadas por métodos espectroscópicos e espectrométricos e serão avaliadas quanto ao seu potencial como agente anti-HIV-1.

Palavras-chave: quinolina, síntese, HIV-1, transcriptase reversa.

ABSTRACT

Human immunodeficiency virus (HIV) is the causative agent of Acquired Immuno Deficiency Syndrome (AIDS) and has evolved as one of the most successful pathogens infecting humans. It destroys immune system leaving the victim vulnerable to opportunistic infections. Despite several research efforts, it remains unabated. With regard to the search for new prototypes, with antiviral action, the presence of the quinolinic nucleus is very interesting. Quinoline derivatives are extensively studied for their anti-HIV-1 activity and found to act through inhibition of HIV-1. Our research group reported the synthesis of various quinolinic derivatives that showed antiviral activity. Based on these results we report the synthesis of 7 derivatives of the 4-(phenilamino)quinoline-3-carbonitrile system to evaluate its potential as anti-HIV-1 agent. The 4-(phenilamino)quinoline-3-carbonitrile derivatives were readily prepared from 4- bromoquinolines, that can be readily made by methodology similar to the Gould-Jacobs. The structures of 4-(phenilamino)quinoline-3-carbonitrile derivatives were fully elucidated by spectroscopic and spectrometric methods and will be evaluated on their potential as anti-HIV-1 agent.

Keywords: quinoline, synthesis, HIV-1, reverse transcriptase.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Confirmação da estrutura da quinolina.....	19
Esquema 2 - Síntese de Skraup.....	21
Esquema 3 - Síntese de Doebner-von Miller.....	21
Esquema 4 - Síntese de Friedländer.....	22
Esquema 5 - Síntese de Combes.....	22
Esquema 6 - Síntese de Gould-Jacobs.....	22
Esquema 7 - Análise retrossintética para os derivados do sistema 4-(fenilamino)quinolina-3-carbonitrila.....	25
Esquema 8 - Esquema de obtenção do 2-ciano-3-(2-metilfenilamino)propanoato de etila.....	27
Esquema 9 - Esquema de obtenção da 4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonitrila.....	28
Esquema 10 - Esquema de obtenção da 4-bromo-8metilquinolina-3-carbonitrila.....	28
Esquema 11 - Esquema de obtenção dos derivados do sistema 4-(fenilamino)-8-metilquinolina-3-carbonitrila.....	29
Esquema 12 - Mecanismo de reação da síntese da quinolona.....	33
Esquema 13 - Mecanismo de reação da síntese dos produtos finais.....	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Respectivas substituições nos derivados quinolínicos sintetizados	2
Figura 2 - Morfologia do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).....	5
Figura 3 - Mecanismo de replicação do HIV.....	7
Figura 4 - Distribuição geográfica mundial de pessoas vivendo com HIV em 2017 ...	9
Figura 5 - A taxa de detecção de AIDS e percentual de declínio ou incremento por estado brasileiro de 2007 até 2017	11
Figura 6 - AZT, primeiro fármaco a apresentar atividade anti-HIV	12
Figura 7 - Enfuvirtida, primeiro fármaco da classe de inibidores de fusão	12
Figura 8 - Análogo sintético de nucleosídeos anti-HIV	13
Figura 9 - Primeiros medicamentos não nucleosídeos utilizados no mercado capazes de inibir a enzima da RT	14
Figura 10 - Exemplo de inibidor nucleotídeo capaz de inibir a enzima da RT	14
Figura 11 - Inibidores da enzima integrase	15
Figura 12 - Drogas utilizados no mercado capazes de inibir a enzima protease.....	16
Figura 13 - Derivado quinolínico com atividade inibitória da enzima da transcriptase reversa	17
Figura 14 - Derivados quinolínicos com potencial inibição da atividade da enzima RT no HIV-1	17
Figura 15 - Compostos heterocíclicos mais conhecidos.....	18
Figura 16 - Quinolina	19
Figura 17 - Derivados quinolínicos com atividade biológica	20
Figura 18 - Planejamento dos derivados quinolínicos propostos.....	24
Figura 19 - Marcação dos hidrogênios do derivado IV	32
Figura 20 - Marcação dos hidrogênios do derivado III.....	34
Figura 21 - Característica do produto Bromado.....	35
Figura 22 - Marcação dos hidrogênios do derivado II.....	36
Figura 23 - Característica dos produtos finais após purificação	37
Figura 24 - Marcação dos hidrogênios e carbonos dos derivados Ia-g	39
Figura 25 - Substância inédita	40
Figura 26 – Substâncias inéditas.....	41

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Porcentagem nacional de pessoas vivendo com HIV no período de 2007 até junho de 2018.....	10
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados estatísticos da epidemia de HIV por região em 2017	9
Tabela 2 - Ponto de Fusão, rendimento e dados de infravermelho do acrilato IV	32
Tabela 3 – Ponto de Fusão, rendimento e dados de infravermelho da quinolona III	33
Tabela 4 – Ponto de Fusão, rendimento e dados de infravermelho do intermediário bromado II	35
Tabela 5 - Ponto de Fusão, rendimento e dados de infravermelho dos produtos finais I	38

LISTA DE ABREVIATURAS

ν – Frequência vibracional;
ADN – Ácido desoxirribonucleico;
AIDS – “Acquired Immunodeficiency Syndrome” (Síndrome da imunodeficiência adquirida);
ARN – Ácido ribonucleico;
AZT – Zidovudina;
C – Carbono;
CCF – Cromatografia em camada fina;
CCR5 – CC-quimiocina 5;
CCXR4 – CXC-quimiocina 4;
CD4 – “Cluster of differentiation” (Grupamento de diferenciação 4);
CDCl₃ – Clorofórmio deuterado;
DCM – Diclorometano;
DMF – Dimetilformamida;
DMSO – Dimetilsulfóxido;
EtOH – Etanol;
FDA – Food and Drug Administration;
H – Hidrogênio;
HIV – “Human Immunodeficiency Virus” (Vírus da imunodeficiência humana);
HIV-1 - Vírus da imunodeficiência humana tipo 1;
HIV-2 - Vírus da imunodeficiência humana tipo 2;
Hz – Hertz;
IN – Integrase;
J – Constante de acoplamento;
KBr – Brometo de potássio;
kDa – Quilo dalton;
MeCN – Acetonitrila;
MHz – Megahertz;
P.E – Ponto de ebulição;
P.F – Ponto de fusão;
ppm – parte por milhão;

PR – Protease;

RMN ^{13}C – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C ;

RMN ^1H – Ressonância magnética nuclear de ^1H ;

RT – “Reverse Transcriptase” (Transcriptase reversa);

SIV – Síndrome da imunodeficiência símia;

S_NAr – Substituição nucleofílica aromática;

SUMÁRIO

1. Introdução	1
2. Objetivo	2
2.1. Objetivo geral	2
2.2. Objetivos específicos	2
3. Referencial Teórico	2
3.1. Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)	2
3.1.1. Contextualização Histórica	2
3.1.2. Classificação e Origem do Vírus.....	3
3.1.3. Morfologia do HIV	4
3.1.4. Ciclo replicativo do HIV.....	5
3.1.5. Transmissão do HIV	8
3.1.6. Epidemiologia do HIV	8
3.1.7. Quimioterapia anti-HIV	11
3.2. Compostos Heterocíclicos.....	17
3.2.1. Quinolina	18
3.2.2. Síntese de quinolinas	21
4. Justificativa	22
5. Metodologia	24
5.1. Material e Reagente.....	25
5.2. Experimental	27
5.2.1. Procedimento geral para preparação do 2-ciano-3-(2-metilfenilamino)propanoato de etila	27
5.2.2. Procedimento geral para preparação da 4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carbonitrila	28
5.2.3. Procedimento geral para preparação do intermediário 4-bromo-8-metilquinolina-3-carbonitrila	28

5.2.4. Procedimento geral para obtenção dos derivados do sistema 4-(fenilamino)-8-metilquinolina-3-carbonitrila	29
6. Resultados e Discussão.....	31
6.1. Síntese do 2-ciano-3-(2-metilfenilamino)propanoato de etila (IV)	31
6.2. Síntese da 4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonitrila (III)	32
6.3. Síntese da 4-bromo-8METILquinolina-3-carbonitrila (ii)	34
6.4. Síntese dos derivados 4-(fenilamino)-8-METILquinolina-3-carbonitrila (Ia-g) 36	
7. Conclusão e perspectivas.....	40
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

1. INTRODUÇÃO

O HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) é o vírus responsável pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, popularmente conhecida como AIDS. Esta doença vem sendo pesquisada desde seu descobrimento em 1981. Até meados 2018, apenas no Brasil, foram registrados 926.742 casos de AIDS. Apenas no ano de 2017 foram contabilizados aproximadamente 940.000 casos de morte no Brasil (BARRÉ-SINOUSI, 2013; BOLETIM EPIDEMIOLOGIO, 2018; RACHID, 2017).

Grande parte dos compostos que possuem atividade contra o vírus fazem parte de uma classe química conhecida como compostos heterocíclicos. Estes são substâncias muito comuns e exploradas na química orgânica por possuírem propriedades biológicas diversas e elevada aplicabilidade no campo da química medicinal (ALVARÉZ-BUILLA, 2011; ARORA, 2012).

Em sua ampla maioria, os fármacos sintéticos possuem muitas vezes mais de um heteroátomo. Quando classificados pelo seu mecanismo de ação, percebe-se que em sua maioria são substâncias sintéticas seletivas com propriedades inibidoras de enzimas e antagonistas de receptores (PORTE, 2011).

Dentre as diversas classes de compostos heterocíclicos, as quinolinas apresentam uma posição de destaque devido ao seu grande potencial biológico. Isso se dá pela quinolina ser composta por um anel benzênico e um anel piridínico, sendo este um composto com grande atividade antifúngica, herbicida e quimioterápicas.

É de conhecimento geral que os anéis heterocíclicos são importantes devido sua aparição frequente em produtos naturais, como açúcares, hemoglobina, clorofila, vitaminas, alcaloides e em medicamentos sintéticos como, por exemplo, os antimicrobianos (JOULE & MILLS, 2010; CLAYDEN, 2012).

Sabe-se que os núcleos quinolínicos e seus derivados estão presentes em diversos produtos naturais com diferentes aplicações terapêuticas. A papaverina, a estreptonigrina, a criptolepina, a camptotecina e a quinina são alguns exemplos de fármacos derivados de núcleos quinolínicos obtidos a partir de fontes naturais (PINHEIRO, 2010).

Existem diversos compostos quinolínicos que são utilizados na indústria farmacêutica como princípio ativo para medicamentos. Estudos relatam derivados

quinolínicos como potenciais inibidores da enzima transcriptase reversa (RT) do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) (BORGES, 2017).

2. OBJETIVO

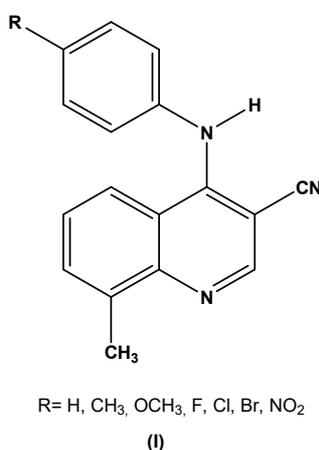
2.1. OBJETIVO GERAL

O presente trabalho tem como objetivo a síntese de novos derivados quinolínicos com potencial atividade anti-HIV.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Síntese de novos derivados do sistema 4-(fenilamino)quinolina-3-carbonitrila.

Figura 1 - Respectivas substituições nos derivados quinolínicos sintetizados



- Elucidação estrutural de todas as moléculas sintetizadas por meio de técnicas espectroscópicas e espectrométricas.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) E SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS)

3.1.1. Contextualização Histórica

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, do inglês, *Acquired Immune Deficiency Syndrome*) é uma doença causada pelo vírus HIV (do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*). Foi relatada pela primeira vez em 1981 pelo Centro de Controle de Prevenção de Doenças nos Estados Unidos a partir do crescente número de casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* (atualmente *Pneumocystis jiroveci*), sarcoma de Kaposi e comprometimento do sistema imune que foi inicialmente associada com homens que fazem sexo com homens, depois com

usuários de drogas, pessoas que receberam transfusões de sangue e finalmente a população em geral (BARRÉ-SINOUSSE, 2013; RACHID, 2017).

A descoberta do HIV foi identificada a partir do isolamento do agente etiológico da síndrome, porém, a autoria da descoberta é cercada até hoje por dois grupos de cientistas. Uma delas em 1983, pelo grupo de pesquisadores do Instituto Pasteur liderados por Luc Montagnier, na França, enquanto outra em 1984 pelo grupo de pesquisa de Robert Gallo, do *National Cancer Institute*, nos Estados Unidos (BARRÉ-SINOUSSE, 2013; RACHID, 2017; SILVA, 2015).

Anos após, as duas instituições decidiram dividir os créditos da descoberta, ou isolamento do vírus HIV, resultando no recebimento do Prêmio Nobel de Medicina de 2008, sendo este dividido entre os médicos Robert Gallo, Luc Montagnier e Françoise Barré-Sinoussi (SILVA, 2015).

A disseminação dos casos levou os epidemiologistas a estabelecerem atividades de vigilância, e dentro de alguns anos os grupos com maior risco de infecção e modos de transmissão da doença foram identificados. O isolamento do retrovírus em 1983, mais tarde conhecido como HIV-1, levou a três décadas de intensas pesquisas sobre o próprio vírus, sua interação com o hospedeiro e sua patogênese, bem como sobre o desenvolvimento de abordagens para testar, tratar e prevenir a infecção pelo HIV. Logo após o isolamento do HIV-1, o linfócito TCD4 foi identificada como o principal receptor para o HIV (BARRÉ-SINOUSSE, 2013).

3.1.2. Classificação e Origem do Vírus

O HIV é classificado como um vírus pertencente à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* e gênero *Lentivirus*. Esses vírus possuem algumas propriedades em comuns, sendo elas: um longo período de incubação antes do aparecimento dos sintomas, infecção de células sanguíneas e do sistema nervoso e, supressão do sistema imune (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

A informação genômica do HIV foi base para a identificação da diversidade, origem e evolução do vírus, e crucial para conceder provas de que tanto o HIV-1 quanto o HIV-2 são o resultado de transmissões a partir do seu equivalente símio, (SIV, Síndrome da Imunodeficiência Símia) entre os primatas (BARRÉ-SINOUSSE, 2013).

O HIV tipo 1 (HIV-1) e o tipo 2 (HIV-2) são os vírus causadores da AIDS. Enquanto o HIV-1 vem sendo o maior responsável pelas infecções por todo mundo,

as infecções provenientes do HIV-2 são menos agressivas e estão concentradas na África Ocidental. Contrariamente ao HIV-1, a infecção por HIV-2 é caracterizada por uma grande quantidade de indivíduos infectados com uma carga viral muito baixa, ou até mesmo indetectável. Sendo assim, indivíduos infectados com HIV-2 com viremia detectável, a deficiência imunológica e a progressão da doença são muito mais lentas (BÄCHLE, 2016; MATHERON, 2018; MELHUIH, 2018).

A análise filogenética do HIV-1 sugere que três eventos de transmissão independentes, no início do século XX, geraram três grupos de HIV-1, sendo eles: M (*major*), O (*outlier*) e N (*new* ou *non M, non O*) que possuem bastante divergência genética entre si (MELHUIH, 2018; TAYLOR, 2008).

Atualmente, existem quatro grupos distintos de HIV-1 (M, N, O e P), dentre estes, o grupo M é responsável por cerca de 90% das infecções em todo o mundo. O grupo M abrange nove subtipos filogeneticamente distintos (A-D, F-H, J e K). Os principais subtipos do HIV-1 têm associações geográficas diferenciadas que podem fornecer informações epidemiológicas úteis. Globalmente, o subtipo C é o dominante e está fortemente associado com populações da África Subsaariana e da Índia, seguidas pelo subtipo A (África Oriental) e subtipo B (Europa Ocidental, Estados Unidos e Austrália); estes juntos respondem por 70% das infecções por HIV (CASTLEY, 2017).

Outros subtipos principais (F, G, H, J e K) permaneceram estáveis em níveis baixos, responsável por cerca de 1% das infecções em todo o mundo, enquanto o subtipo D diminuiu ao longo do tempo (CASTLEY, 2017).

O HIV-2 foi identificado pela primeira vez em 1985, em pacientes do Senegal, e, logo após, casos foram detectados também em Cabo Verde. A origem zoonótica do HIV-2 foi a primeira a ser elucidada, com o isolamento do SIV de primatas da espécie *Cercocebus atys*. Geograficamente, a epidemia do HIV-2 é restrita principalmente a região da África Ocidental, Angola e Moçambique. Porém, devido ao fluxo migratório proveniente de regiões africanas para a Europa, pode-se perceber a presença do HIV-2 também em países como Portugal e França (HIRSCH, 1989; MATHERON, 2018; PINTO, 2006; SILVA, 2015).

3.1.3. Morfologia do HIV

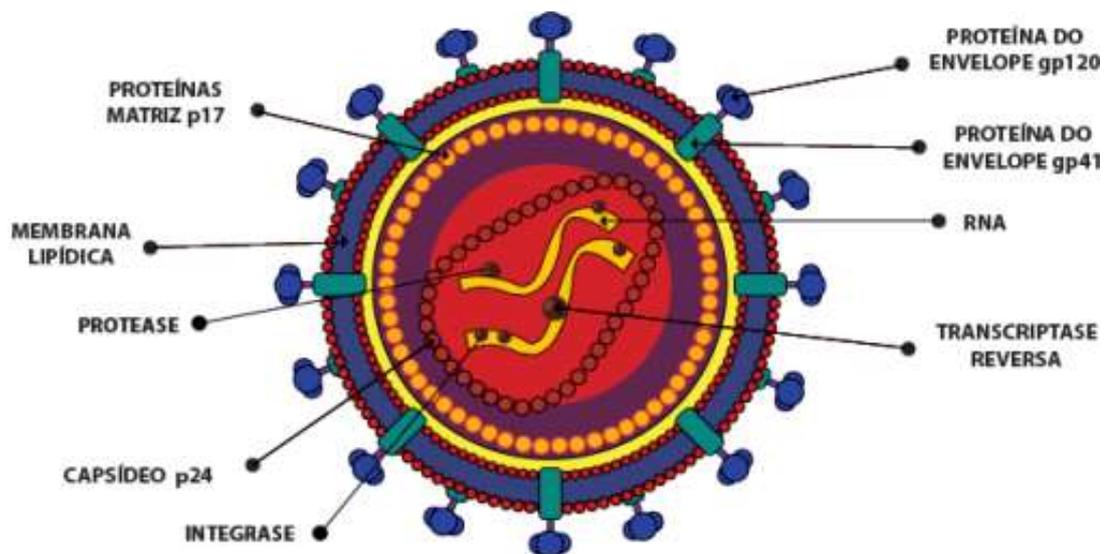
O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é uma partícula esférica medindo de 100 a 120nm de diâmetro, envelopado com uma fita diploide de RNA positivo

(+ssRNA) empacotado dentro de um capsídeo viral. O capsídeo é constituído pela proteína 24 (p24), a qual é uma barreira protetora que envolve o genoma ao entrar no citoplasma, sendo assim, impede o contato entre os componentes virais e o citosol, e as enzimas transcriptase reversa (RT), integrase (IN) e protease (PR). As proteínas (p17) se encontram na parte interna do envelope viral, em uma camada entre o núcleo proteico e o invólucro, denominada matriz proteica, a qual reveste a superfície interna da membrana viral (JAMES, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

As glicoproteínas 120 (gp120) e 41 (gp41) são proteínas virais encontradas inseridas no envelope viral. A gp120 fica na parte externa da célula e é a responsável pela ligação do vírus com as células hospedeiras, sendo assim é a glicoproteína que constitui a camada mais externa. A gp41 atravessa o envelope viral e está ligada à gp120 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A morfologia do HIV pode ser observada na representação esquemática abaixo.

Figura 2- Morfologia do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)



Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a

Proteínas e glicoproteínas virais são identificadas a partir de números que correspondem ao seu peso molecular, dados em quilo daltons (kDa) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

3.1.4. Ciclo replicativo do HIV

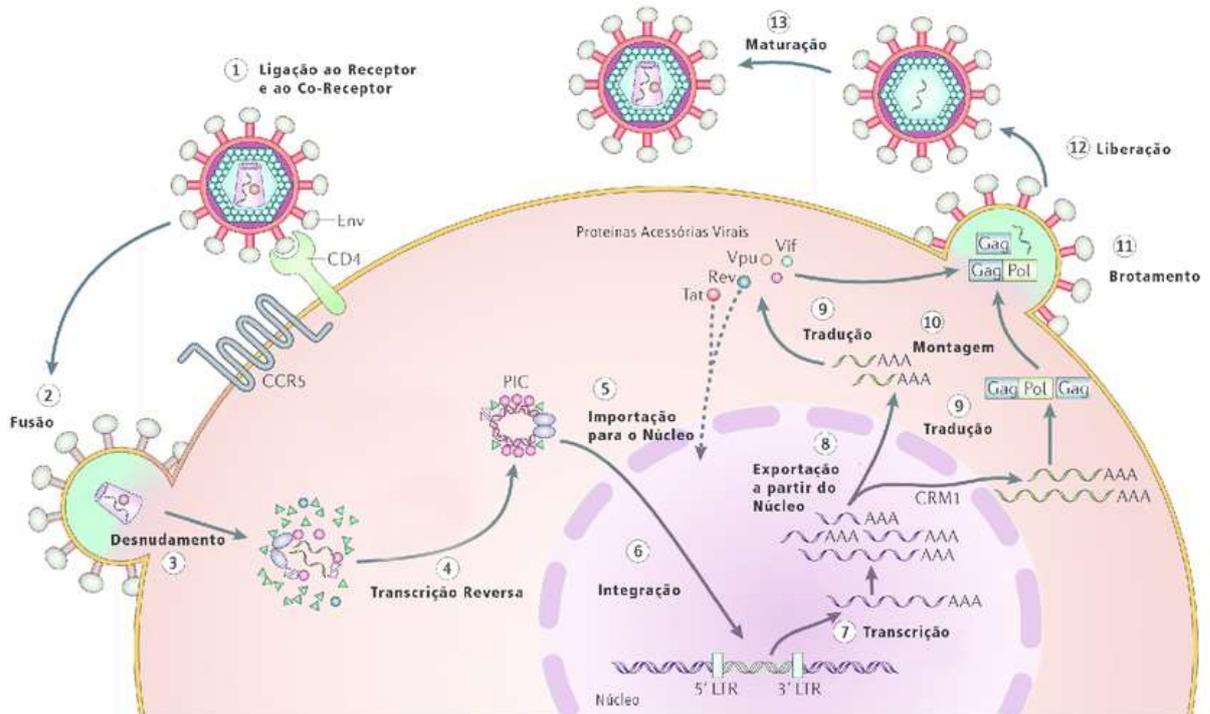
O ciclo de replicação do HIV pode ser dividido em duas fases, a inicial e a final. A fase inicial envolve os eventos que ocorrem da ligação do vírus à superfície da célula hospedeira até a integração do DNA viral no genoma da célula. O principal

alvo do HIV é a replicação do vírus dentro do linfócito T CD4. A entrada do vírus se dá a partir de interações com o receptor CD4 da superfície e a um co-receptor, que é representado como receptores de quimiocina, CC-quimiocina 5 (CCR5) ou CXC-quimiocina 4 (CXCR4). O HIV-1 infecta principalmente células TCD4+, macrófagos e células dendríticas (BARRÉ-SINOUSI, 2013; ENGELMAN, 2012; FREED, 2015, MAARTENS, 2014).

O ciclo de vida do HIV (**Figura 3**) é composto por treze etapas, sendo elas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018):

- 1) Ligação ao receptor e ao co-receptor da célula hospedeira;
- 2) Fusão;
- 3) Desnudamento;
- 4) Transcrição Reversa;
- 5) Importação para o Núcleo;
- 6) Integração;
- 7) Transcrição;
- 8) Exportação a partir do Núcleo;
- 9) Tradução;
- 10) Montagem;
- 11) Brotamento;
- 12) Liberação e;
- 13) Maturação.

Figura 3 - Mecanismo de replicação do HIV



Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a

As proteínas hospedeiras, gp120 e gp41, são responsáveis pela adsorção, o que conseqüentemente leva à fusão das membranas celulares virais e à entrada do vírus na célula. Durante a fusão, o núcleo viral é dispensado no citoplasma. O núcleo consiste no genoma de RNA viral e proteínas associadas encapsuladas dentro do capsídeo. É necessário que haja transcrição reversa do RNA viral em DNA viral, que é então transportado para que seja integrado ao genoma dentro do núcleo da célula hospedeira. A transcriptase reversa, é a enzima responsável pela transcrição do vírus, é quem possibilita a formação de um cDNA, o qual geralmente é incorporado ao DNA da célula hospedeira (ENGELMAN, 2012; MOLINARO, 2009; RANKOVIC, 2017).

A enzima integrase é responsável pela integração estável do DNA viral no DNA cromossômico. Sequencialmente, inicia-se a montagem dos vírus. Esses vírus são montados próximo à membrana da célula hospedeira. Após, ou até mesmo durante a etapa de brotamento, as partículas virais passam por uma modificação conhecida como maturação, que é a última etapa do ciclo replicativo do HIV-1. Após esta etapa as células hospedeiras são levadas a morte e os vírus maduros estão totalmente capacitados para infectar um linfócito. (PEÇANHA, 2002).

3.1.5. Transmissão do HIV

A maioria das infecções pelo HIV-1 ocorre por meio das mucosas do trato genital ou retal durante a relação sexual. Alguns fluídos corporais também podem ocasionar a contaminação de outras pessoas com HIV como o sangue, o sêmen e o leite materno (CDC, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

Para que haja a transmissão do vírus a partir dos fluídos corporais, estes devem entrar em contato com o tecido danificado ou ser diretamente injetados na corrente sanguínea, a partir da utilização de agulhas ou seringas contaminadas (CDC, 2018).

Na grande maioria dos casos, o HIV é transmitido por meio de relações sexuais anais ou vaginais com alguém que possua HIV sem a utilização de preservativos. O compartilhamento de agulhas e seringas sem terem sido previamente esterilizadas também levam a transmissão do vírus (CDC, 2018).

Crianças podem adquirir o HIV por meio da transmissão vertical, quando a mãe contaminada pelo HIV transmite para o filho durante a gravidez, parto ou amamentação. Há também o risco de transmissão ocupacional, geralmente quando ocorrem acidentes de trabalho. Estes são riscos ligados principalmente a profissionais da saúde (CDC, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b).

3.1.6. Epidemiologia do HIV

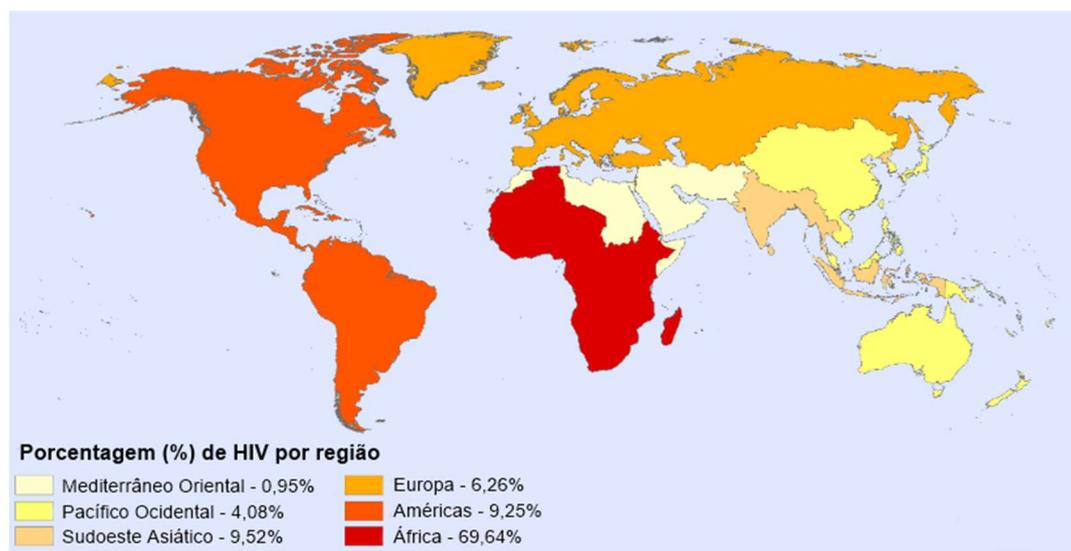
De acordo com o UNAIDS (Nações Unidas sobre HIV/AIDS), em 2017, havia 36,9 milhões de pessoas vivendo com HIV. Dentre estas, 35,1 milhões correspondia a parcela de adultos e 1,8 milhões de crianças (menores de 15 anos) (UNAIDS, 2018).

Em 2017, houve 1,8 milhões de novos casos de HIV, o que corresponde a uma média de 5 milhões de novos casos por dia. Porém, quando comparado com o número de infecções de 1996, houve uma redução de 46% no número de indivíduos infectados (UNAIDS, 2018).

Também no ano de 2017, aproximadamente 940.000 pessoas morreram por conta de doenças relacionadas à AIDS em todo o mundo, quando comparados a 2004 onde o número de óbitos foi de 1,9 milhão e 2010 de 1,4 milhão, percebe-se que houve uma diminuição de 49,5% e 67,1%, respectivamente (UNAIDS, 2018).

A estatística mundial por região divulgada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) referente ao ano de 2017 pode ser observada abaixo, na **Figura 4** e **Tabela 1** (WHO, 2018a).

Figura 4 - Distribuição geográfica mundial de pessoas vivendo com HIV em 2017



Fonte: Adaptado de WHO, 2018

Tabela 1 - Dados estatísticos da epidemia de HIV por região em 2017

	Pessoas vivendo com HIV (todas as idades)	Novos casos de infecção com HIV (todas as idades)	Casos de morte com HIV/AIDS (todas as idades)
África	25,7 milhões	1,2 milhões	670 mil
Américas	3,4 milhões	160 mil	56 mil
Europa	2,3 milhões	160 mil	37 mil
Mediterrâneo Oriental	350 mil	37 mil	16 mil
Pacífico Ocidental	1,5 milhões	100 mil	33 mil
Sudoeste Asiático	3,5 milhões	160 mil	130 mil
Total	36,9 milhões	1,8 milhões	940 mil

Fonte: WHO, 2018

O continente mais afetado por esta epidemia viral é o africano, com 25,7 milhões de portadores do HIV, o que representa aproximadamente 70% do número de

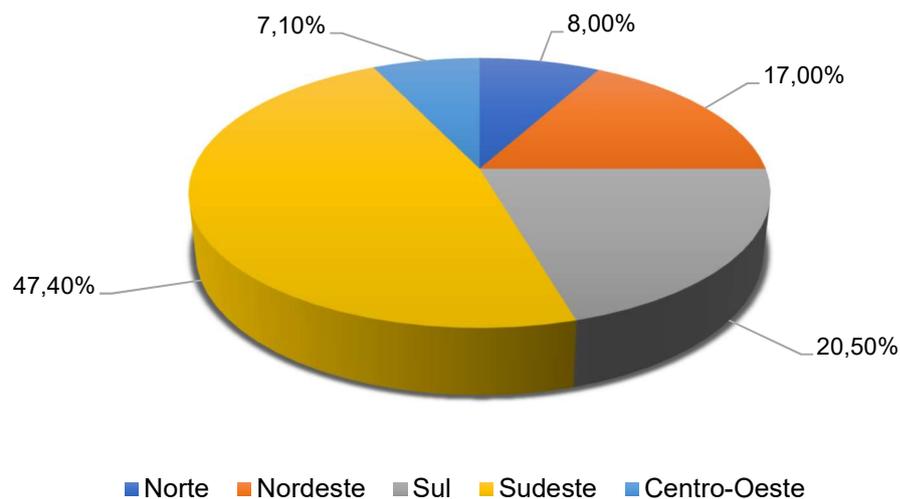
indivíduos infectados com o vírus. Nesta região, foram reportados 66,7% de novos casos de HIV em todas as idades no ano de 2017 (WHO, 2018a).

No Brasil, de acordo com o Boletim Epidemiológico de HIV-AIDS, foram notificados 247.795 casos de infecção pelo HIV no período de 2007 até junho de 2018 (**Gráfico 2**), foram diagnosticados 42.420 novos casos de HIV e 37.791 casos de AIDS. No período de 1980 a junho de 2018, 982.129 casos de AIDS foram detectados no país (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2018).

A partir do ano de 2012, há uma redução acentuada na taxa de detecção de AIDS no Brasil, que passou de 21,7/100.000 habitantes em 2012 para 18,3/100.000 habitantes em 2017, um decréscimo de 15,7%. A taxa de detecção de AIDS e percentual de declínio ou incremento por UF (União Federativa) no decorrer dos anos pode ser observada na (**Figura 5**) (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2018).

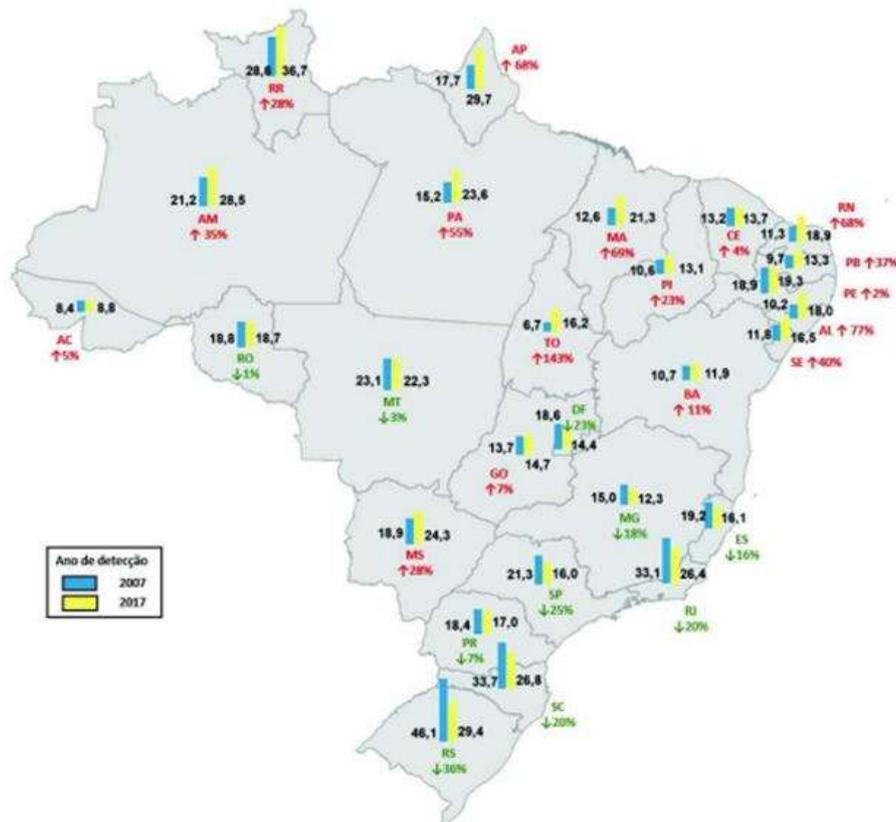
No período de 2000 até junho de 2018, foram notificadas 116.292 pacientes gestantes infectadas com o vírus, dentre estas, 7.882 no ano de 2017. Também em 2017, foram registradas 11.463 mortes causadas pela AIDS no Brasil (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2018).

Gráfico 1 - Porcentagem nacional de pessoas vivendo com HIV no período de 2007 até junho de 2018



Fonte: Boletim epidemiológico, 2018

Figura 5 - A taxa de detecção de AIDS e percentual de declínio ou incremento por estado brasileiro de 2007 até 2017



Fonte: Boletim epidemiológico, 2018

3.1.7. Quimioterapia anti-HIV

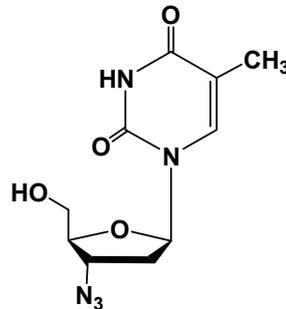
A utilização de medicamentos antirretrovirais em pessoas que possuam HIV / AIDS faz com que a carga viral diminua a ponto de ser chamada de “carga viral indetectável”. Foi confirmado que pessoas que possuem carga viral indetectável além de possuírem uma qualidade de vida significativamente melhor apresentam chances muito menores de propagar o vírus para outras pessoas (UNAIDS, 2017).

Desde a introdução da terapia antirretroviral combinada em meados dos anos 90, foram aprovados mais de trinta agentes para o tratamento de indivíduos que possuem o HIV-1 (MOHAMED, 2019).

O AZT (3'-azido-2',3'-didesoxitimidina), também conhecido como azidotimidina, zidovudina ou retrovir (**Figura 6**), foi sintetizado pela primeira vez em 1964, apresentando atividade anticancerígena. Na década de 80 descobriu-se que este era o primeiro composto a apresentar atividade anti-HIV e em 1986, o AZT foi aprovado

pela FDA (*Food and Drug Administration*) e começou a ser comercializado (SOUZA, 2003).

Figura 6 - AZT, primeiro fármaco a apresentar atividade anti-HIV



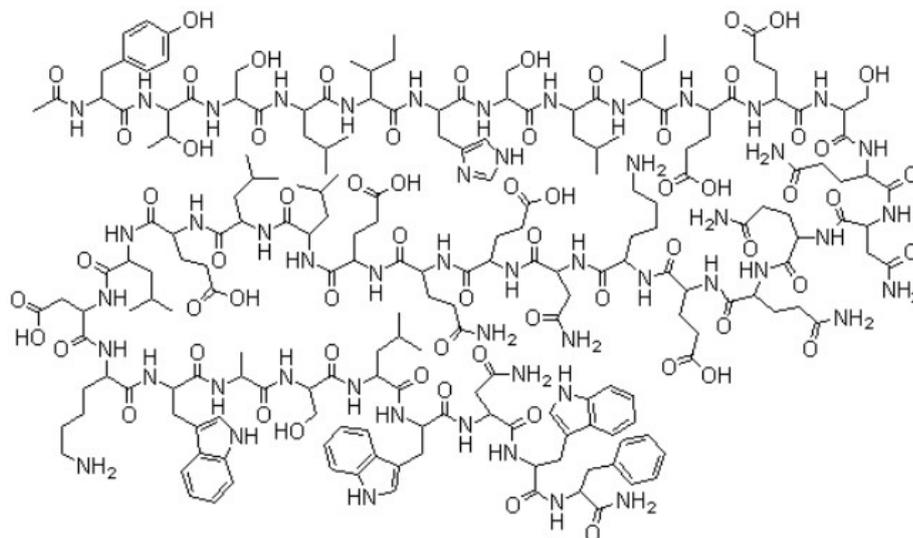
Zidovudina

Fonte: Elaboração própria

Após ser evidenciado que o AZT possuía atividade anti-HIV, diversos análogos foram sintetizados com a finalidade de se obter fármacos mais eficazes. Em 1991, foram descobertos novos compostos análogos sintéticos de nucleosídeos anti-HIV (PEÇANHA, 2002; SOUZA, 2003).

Sabe-se do conhecimento de cinco principais classes de drogas para a terapia antirretroviral combinadas que visam etapas distintas do ciclo do HIV. A primeira classe contém agentes que dificultam a entrada do vírus na célula, por ligação nas proteínas do envelope viral e impedindo a adesão e entrada em células CD4, sendo estes os inibidores de fusão. A Enfuvirtida (**Figura 7**), aprovada pela FDA em 2003, é o primeiro antirretroviral desta classe terapêutica (FDA, 2018; MOHAMED, 2019).

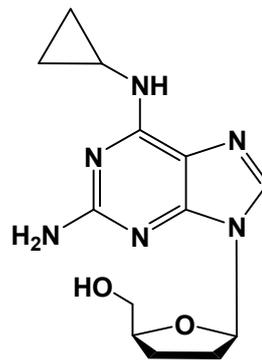
Figura 7 - Enfuvirtida, primeiro fármaco da classe de inibidores de fusão



Fonte: BRITO, 2011

A segunda classe contém agentes que inibem a replicação viral após serem incorporados nas cadeias de DNA em crescimento pela transcrição reversa do HIV-1, sendo estes os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa. Um dos inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, além do AZT, que merece destaque é o abacavir (**Figura 8**) (MOHAMED, 2019; PEÇANHA, 2002; SOUZA, 2003).

Figura 8 - Análogo sintético de nucleosídeos anti-HIV

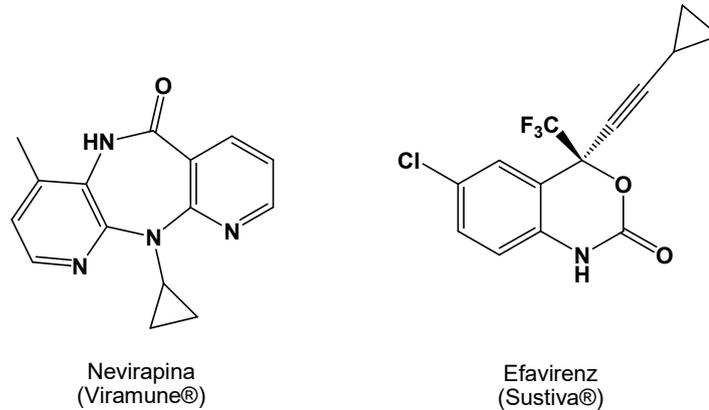


Abacavir

Fonte: Elaboração própria

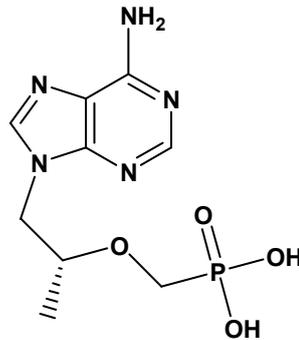
A terceira classe são os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa. Estes são semelhantes às drogas da segunda classe, uma vez que ambos interferem na transcrição reversa, porém, ligam-se em locais diferentes, sendo assim não possuem resistência cruzada. Dentre os medicamentos não nucleosídeos (**Figura 9**) capazes de inibir a enzima RT, podemos citar a nevirapina (viramune®) e o efavirenz (sustiva®) que foram um dos primeiros a serem utilizados no mercado. Estes são indicados na terapia combinada com outros inibidores nucleosídeos e nucleotídeos (**Figura 10**) em esquemas de primeira linha de tratamento (GOVBR, 2017; MOHAMED, 2019).

Figura 9 - Primeiros medicamentos não nucleosídeos utilizados no mercado capazes de inibir a enzima da RT



Fonte: Elaboração própria

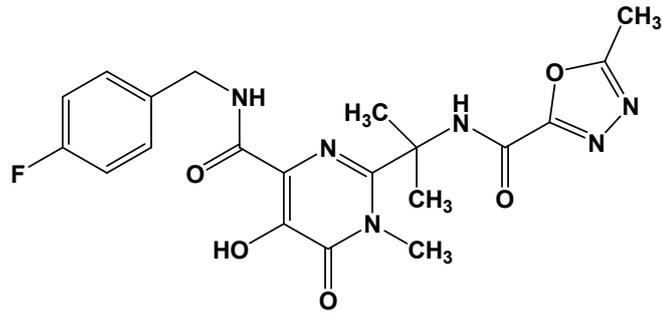
Figura 10 - Exemplo de inibidor nucleotídeo capaz de inibir a enzima da RT



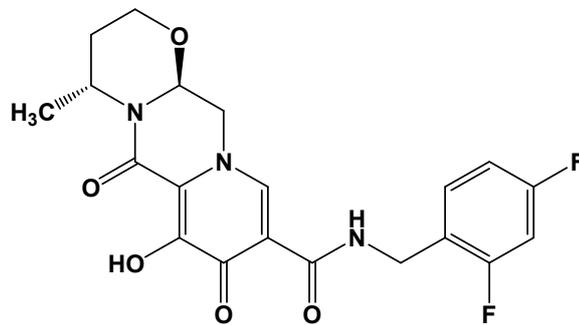
Tenofovir

Fonte: Elaboração própria

A quarta classe são os inibidores de integrase (**Figura 11**), estes contêm agentes que inibem a inserção do DNA viral no genoma da célula hospedeira. Dentre eles podemos citar o raltegravir, aprovado pela FDA em outubro de 2007 e o dolutegravir aprovado pela FDA em agosto de 2013 (FDA, 2018; MOHAMED, 2019).

Figura 11 - Inibidores da enzima integrase

Raltegravir

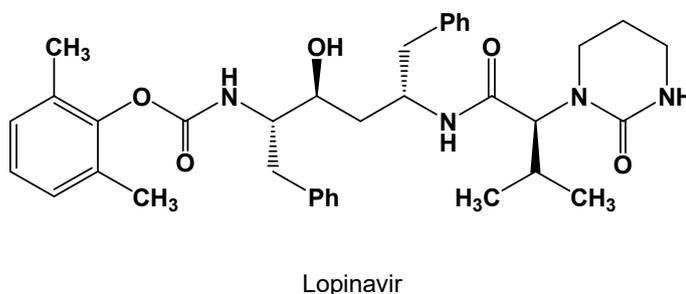
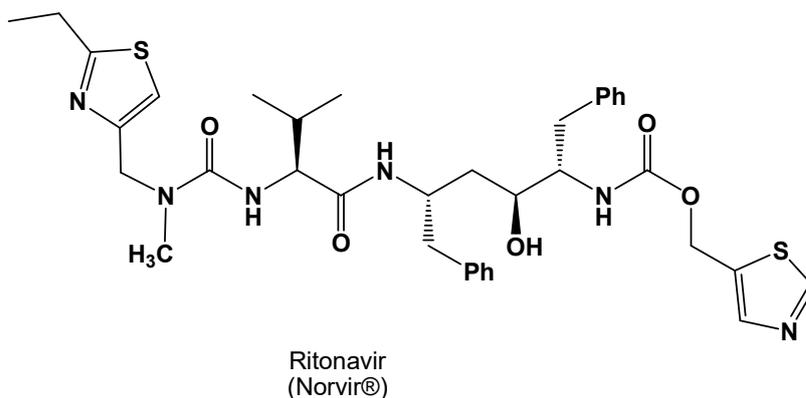


Dolutegravir

Fonte: Elaboração própria

E por último, a quinta classe é composta pelos inibidores de protease, que possuem agentes que inibem a enzima protease (**Figura 12**), que possuem grande importância na montagem das novas partículas virais. Dentre esta classe podemos citar como exemplo o ritonavir e o lopinavir (MOHAMED, 2019; SOUZA, 2003).

Figura 12 - Drogas utilizados no mercado capazes de inibir a enzima protease

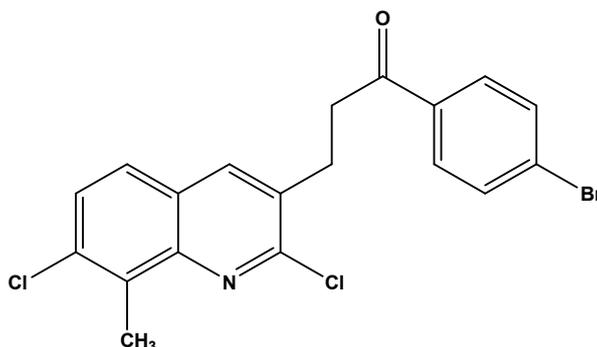


Fonte: Elaboração própria

Em termos de quimioterapia, o HIV-2 é naturalmente resistente a duas classes de medicamentos antirretrovirais que são comumente utilizados no tratamento da infecção pelo HIV-1, são elas: inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos e inibidores de fusão (MATHERON, 2018).

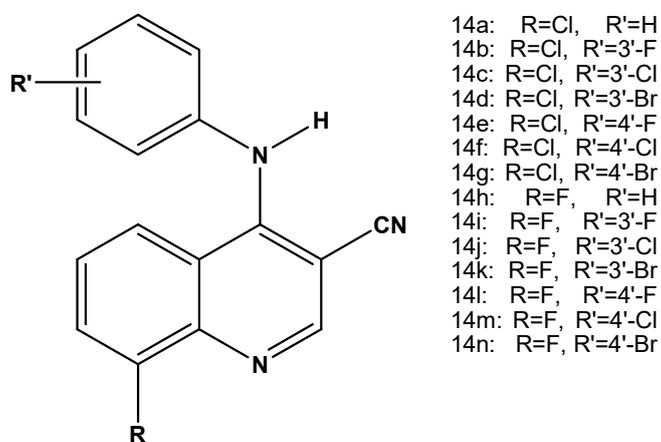
Recentemente, foi comprovado que os derivados quinolínicos possuem potencial de inibição da atividade da enzima RT no HIV-1 (**Figura 13**). Em 2017, Borges e colaboradores sintetizaram 14 compostos que inibem a atividade da RT no HIV-1 que não apresentam toxicidade à baixas concentrações. As referidas moléculas podem ser vistas abaixo (**Figura 14a-n**).

Figura 13 - Derivado quinolínico com atividade inibitória da enzima da transcriptase reversa



Fonte: Elaboração própria

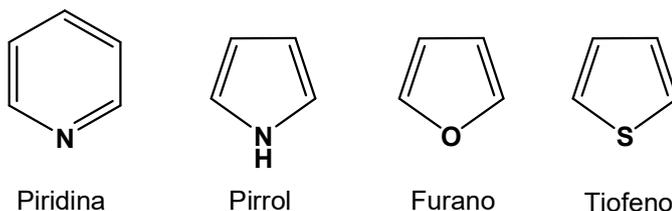
Figura 14 - Derivados quinolínicos com potencial inibição da atividade da enzima RT no HIV-1



Fonte: Elaboração própria

3.2. COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

Compostos heterocíclicos são substâncias cíclicas que possuem um ou mais heteroátomos em sua estrutura, possuem uma ampla variedade de aplicações, mas são de maior interesse na química medicinal. São de grande importância para o ser humano já que provavelmente cerca de dois terços dos compostos orgânicos conhecidos pertencem a esta classe. Os heterocíclicos mais comuns são aqueles que possuem anéis com cinco ou seis membros contendo heteroátomos de nitrogênio (N), oxigênio (O) ou enxofre (S). Os compostos heterocíclicos mais conhecidos (**Figura 15**) são a piridina, o pirrol, o furano e o tiofeno (CLAYDEN, 2012; JOULE & MILLS, 2010).

Figura 15 - Compostos heterocíclicos mais conhecidos

Fonte: Elaboração própria

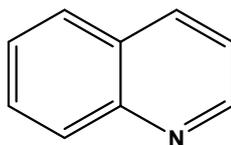
A reatividade de compostos heterocíclicos aromáticos é mais complexa, tendo em vista que esta é uma combinação entre a reatividade já esperada de um sistema aromático com a influência dos heteroátomos envolvidos. Já em sistemas não aromáticos essa reatividade não é muito diferente dos derivados não cíclicos habituais (ALVARÉZ-BUILLA, 2011).

São predominantemente usados como produtos farmacêuticos, agroquímicos e produtos veterinários. Também encontram aplicações como desinfetantes, antioxidantes, inibidores de corrosão, copolímeros e materiais corantes. Eles são usados como blocos de construção na síntese de outros compostos orgânicos. Alguns exemplos são as penicilinas, cefalosporinas e alguns alcalóides tais como vinblastina, morfina e reserpina (ARORA, 2012).

Muitos compostos heterocíclicos possuem como característica importante à possibilidade de incorporar grupos funcionais como elemento do anel ou como substituinte. Isso significa que as estruturas são particularmente versáteis como meio de fornecer ou de simular um grupo funcional. A química heterocíclica é o ramo da química que lida com a síntese, propriedades e aplicações de heterocíclicos (ALVARÉZ-BUILLA, 2011; ARORA, 2012).

3.2.1. Quinolina

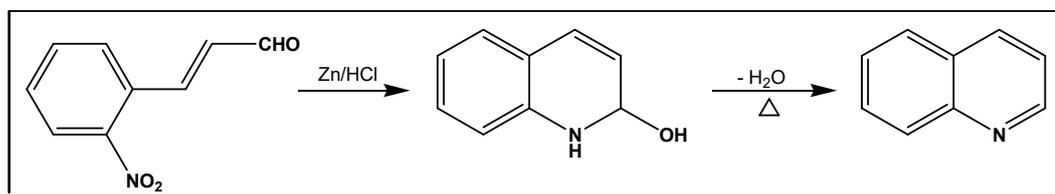
A quinolina (**Figura 16**) foi obtida pela primeira vez a partir da destilação do alcatrão por F. Runge em 1834 e foi denominada “Leukol”. Já em 1842, foi obtida por Gerhardt, por meio da destilação da cinchonina e quinina com álcali cáustico, então denominado “Chinoleína” (DAVIES, 1992; JONES, 1977).

Figura 16 - Quinolina

Fonte: Elaboração própria

A quinolina é um composto heterocíclico aromático que pertence ao grupo dos aza-naftalênicos, formado pela fusão entre o anel benzênico e o anel piridínico, através de uma ligação carbono-carbono. Este composto se apresenta sob a forma de um líquido estável, com ponto de ebulição (P.E.) de 237 °C, sendo frequentemente utilizado no laboratório como solvente básico com alto ponto de ebulição (GILCHRIST, 2003).

Dewar, em 1871, sugeriu que a quinolina tivesse alguma relação com a piridina, assim como o naftaleno o tem com o benzeno. A estrutura foi confirmada pela síntese a partir do 2-nitrocinnamaldeído (Da SILVA, 1994 *apud* Da SILVA, 2006), conforme (**Esquema 1**).

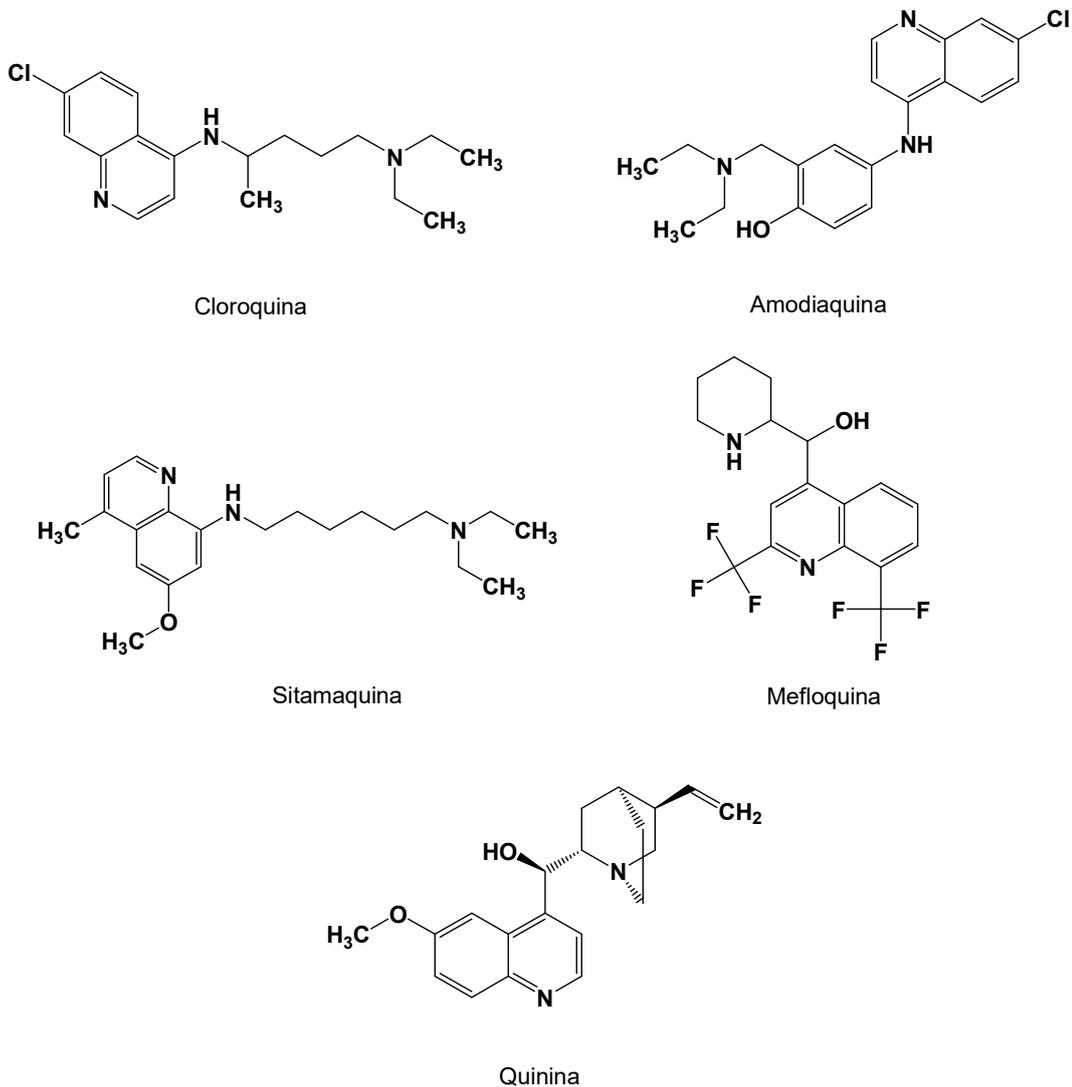
Esquema 1 - Confirmação da estrutura da quinolina

Fonte: Elaboração própria

Este composto pode ser empregado na indústria química, onde serve como blocos de construção para outras especialidades químicas, como por exemplo, a 8-hidroxiquinolina, que é um agente quelante muito versátil e precursor de alguns pesticidas (COLLIN, 2005).

O núcleo quinolínico ocorre em vários compostos naturais e substâncias farmacologicamente ativas, exibindo uma ampla gama de atividades biológicas, geralmente são fortes candidatos com ação antiparasitária. Os derivados quinolínicos podem também possuir ação antimalárica, antibacteriana, antifúngica, anticonvulsivante, anti-inflamatória, analgésica, anti-helmíntica e cardiotônica. Abaixo temos alguns derivados quinolínicos com atividade biológica (**Figura 17**) (DRUGBANK, 2019; JIA, 2017; MARELLA, 2013; SINGH, 2016).

Figura 17 - Derivados quinolínicos com atividade biológica



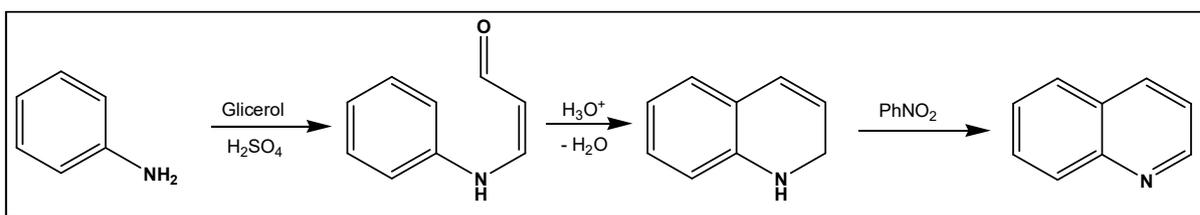
Fonte: Elaboração própria

A cloroquina e a mefloquina são drogas antimaláricas, sendo a cloroquina também utilizada para tratar artrite reumatóide, lúpus sistêmicos e na terapia sistêmica de abscessos hepáticos amebianos. A amodiaquina é um composto com propriedades anti-inflamatórias enquanto a sitamaquina usada para o potencial tratamento da leishmaniose visceral. Já a quinina é o único dos citados acima que é um derivado de fonte natural, extraído da casca da árvore cinchona e utilizado também como medicamento antimalárico (DRUGBANK, 2019).

3.2.2. Síntese de quinolinas

As quinolinas são uma classe de compostos com uma variedade muito grande de métodos de obtenção. Existem diversos métodos para síntese de quinolinas, sendo um método clássico para esta preparação o método de Skraup (**Esquema 2**), descrito em meados de 1880. Neste método, a produção de quinolinas consiste na reação de anilinas envolvendo a formação de acroleína *in situ* pela desidratação do glicerol em presença de um ácido forte (GHERA, 1981; MANSKE, 1942).

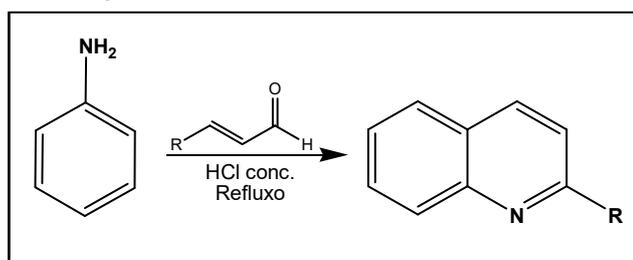
Esquema 2 - Síntese de Skraup



Fonte: Elaboração própria

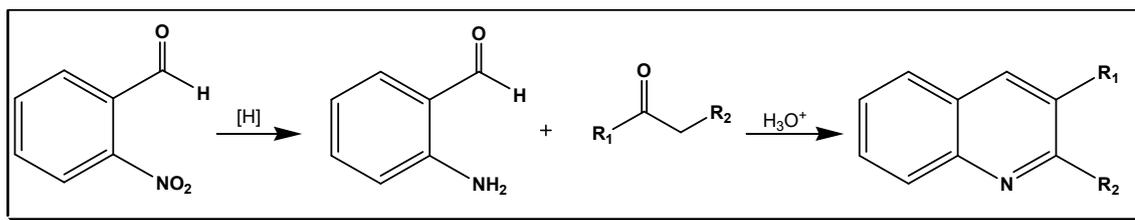
Existem diversas modificações da síntese de Skraup, dentre elas podemos citar a síntese de Doebner-von Miller (**Esquema 3**). Este processo consiste em reagir anilinas com compostos carbonílicos α,β -insaturados na presença de ácido clorídrico sob refluxo formando derivados de quinolinas 2,3-disubstituídos (ZOBAIN, 1964).

Esquema 3 - Síntese de Doebner-von Miller



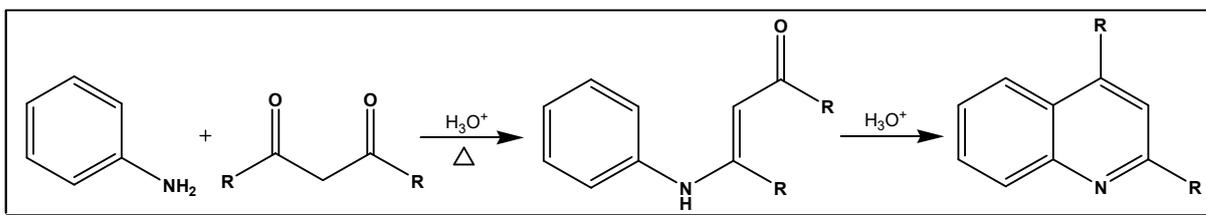
Fonte: Elaboração própria

Um outro método muito útil para a síntese de quinolinas substituídas é a síntese de Friedländer (**Esquema 4**) onde o processo envolve a condensação de um *o*-aminoaldeído ou cetonas aromáticas com um composto carbonílico que apresente o grupamento α -metilênico. Porém, sua utilização é bastante limitada pela dificuldade de preparação do composto *o*-aminocarbonilado (ELDERFIELD, 1952).

Esquema 4 - Síntese de Friedländer

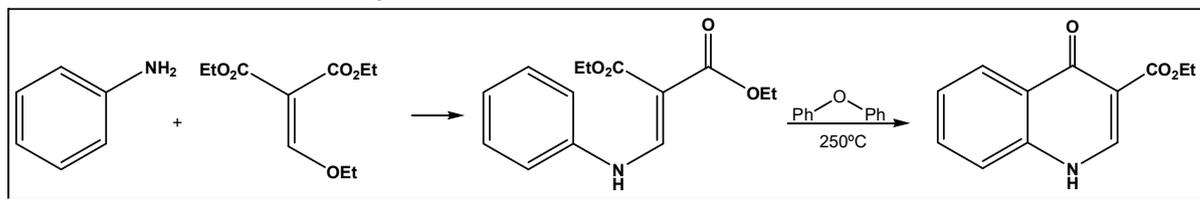
Fonte: Elaboração própria

O método de Combes (**Esquema 5**) é outro método clássico para síntese de quinolinas, onde anilinas reagem com compostos β -dicarbonílicos em meio ácido. Primeiramente ocorre formação enaminonas, seguida de ciclização e desidratação até a obtenção de quinolinas substituídas (KOUZNETSOV, 2005; MITSCHER, 2005).

Esquema 5 - Síntese de Combes

Fonte: Elaboração própria

Já na síntese de Gould-Jacobs (**Esquema 6**) relatada em 1939, 4-quinolonas (**10**) são obtidas quando anilinas são tratadas com etoximetilenomalonato de dietila e o α -carboetoxi- β -anilinoacrilato resultante é ciclizado termicamente com éter difenílico a 250 °C. Vale a pena destacar que uma versão análoga desta metodologia foi escolhida para o desenvolvimento do presente trabalho (GOULD & JACOBS, 1939).

Esquema 6 - Síntese de Gould-Jacobs

Fonte: Elaboração própria

4. JUSTIFICATIVA

A epidemia de AIDS representa um gravíssimo problema de saúde pública mundial. Desde o primeiro caso reportado há 37 anos, mais de 70 milhões de

peças foram infectadas pelo vírus HIV e aproximadamente 35 milhões de morreram por conta do vírus. De acordo com dados da organização Mundial da Saúde, no final de 2017, existiam cerca de 36,9 milhões de portadores do HIV, sendo 1,8 milhões crianças menores de 15 anos, o que reflete uma transmissão contínua do HIV, pois nos anos 2000 o número de portadores do HIV era de 27,4 milhões (HIV.GOV, 2018; WHO, 2018b).

Atualmente, cerca de 75% das pessoas que vivem com o HIV em todo o mundo estão cientes quanto ao seu estado, já os 25% restantes (mais de 9 milhões de pessoas) ainda não possuem acesso aos serviços de testagem para este vírus. Os testes de HIV são essenciais para a prevenção, tratamento, cuidado e apoio com os portadores do vírus (HIV.GOV, 2018).

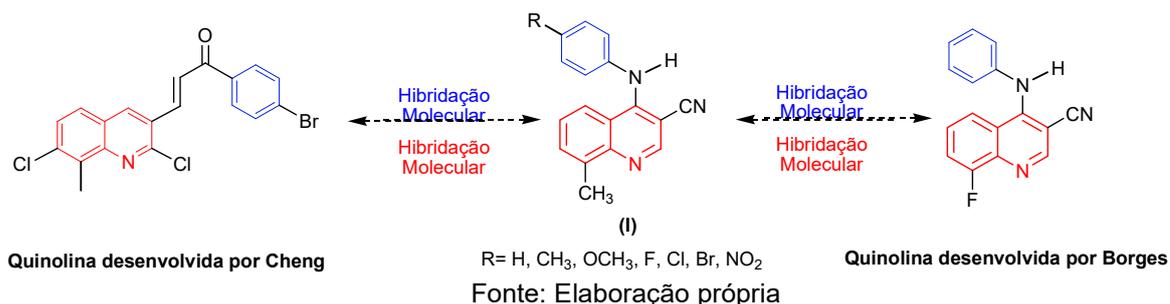
Apesar dos avanços obtidos na quimioterapia antirretroviral nos últimos anos, um grande número de pessoas ainda não tem acesso a esses medicamentos, o que poderia manter a doença sob controle e conseqüentemente acarretar em uma melhora na qualidade de vida, bem como a redução do risco de transmissão do vírus a outros indivíduos (HIV.GOV, 2018; WHO, 2018b).

No Brasil, de 1980 a junho de 2018, foram identificados 926.742 casos de AIDS. O país tem registrado, anualmente, uma média de 40 mil novos casos de AIDS nos últimos cinco anos, este número vem diminuindo desde 2013, quando atingiu 43.269 casos enquanto em 2017 foram registrados 37.791 casos (BOLETIM EPIDEMIOLOGICO, 2018).

Outro fator importante é a resistência que muitas cepas de vírus vêm apresentando frente às drogas de primeira escolha. Devido a todos os fatores apresentados acima, a busca por novos protótipos com atividade anti-HIV é de extrema importância (WHO, 2018a).

Com relação à busca por novas moléculas inibidoras da transcriptase reversa, é muito interessante a presença do anel quinolínico, uma vez que este núcleo está presente em vários compostos que vêm apresentando esta atividade, como os desenvolvidos com Cheng em 2011 e Borges em 2017. Modificações estruturais como a inserção do anel arilamino substituído com grupos retirados e doadores de elétrons, serão realizadas visando um melhor estudo da relação estrutura-atividade (SAR) (BORGES, 2017; CHENG, 2011).

Figura 18 - Planejamento dos derivados quinolínicos propostos.

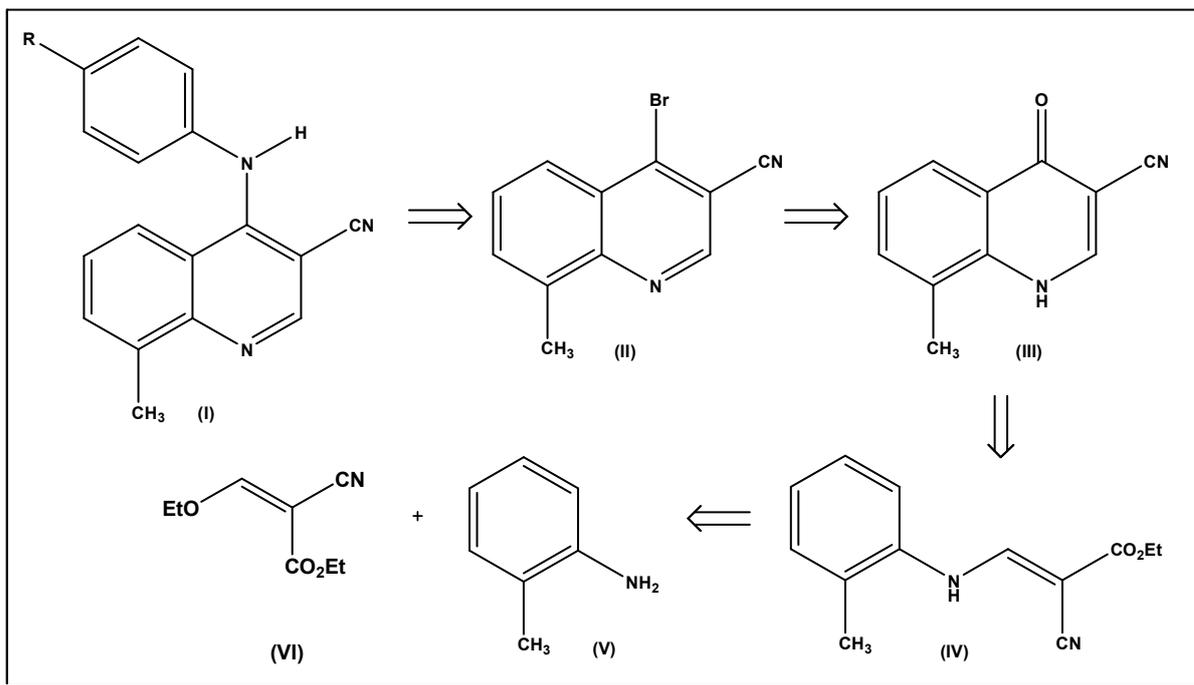


5. METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado no Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, *campus* Nilópolis, toda a parte de síntese foi executada no laboratório de Pesquisa I e a parte de caracterização de intermediários e produtos finais no laboratório de Central Analítica I. Os testes de atividade antiviral serão realizados em colaboração com o Laboratório de Inovação em Terapias, Ensino e Bioprodutos (LITEB) do Instituto Oswaldo Cruz (IOC-RJ), sob supervisão do Dr. Paulo Roberto Soares Stephens.

Para a síntese dos derivados do sistema visualizou-se a análise retróssintética ilustrada abaixo:

Esquema 7 - Análise retrossintética para os derivados do sistema 4-(fenilamino)quinolina-3-carbonitrila.



Fonte: Elaboração própria

Partindo-se das 4-(fenilamino)quinolina-3-carbonitrila (I) que por desconexão da ligação C-N remete a 4-bromoquinolina-3-carbonitrila (II) e este por sua vez a partir da interconversão de grupo funcional remete ao intermediário carbonilado (III). O derivado (III), por desconexão de ligação C-C remete ao anilinoacrilato (IV), que pode ser prontamente obtido, a partir da condensação de anilinas (V) com etoximetilenocianoacetato de etila (VI), por de uma metodologia análoga a de Gould-Jacobs (BERNARDINO, 2006; BORGES, 2014; KHAN, 1983; LEAL, 2008).

5.1. MATERIAL E REAGENTE

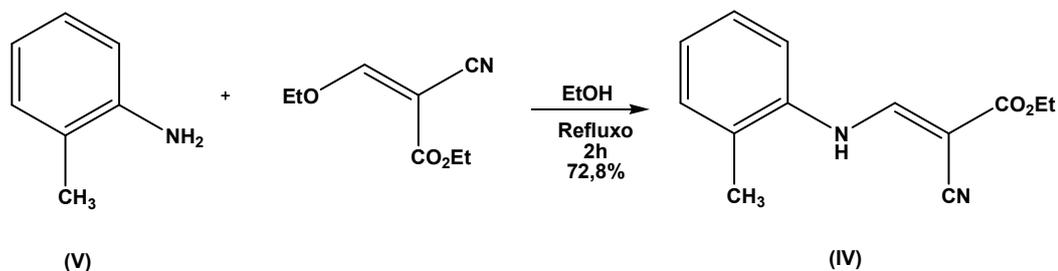
- 4-fluoranilina – Sigma-Aldrich;
- acetato de etila – Proquímios.
- álcool etílico – Proquímios;
- anilina – Sigma-Aldrich;
- Aparelho para análise de espectroscopia de infravermelho – Thermo Fisher Scientific Nicoletti iS5;
- Aparelho para análise de espectroscopia de RMN – Anasazi Eft – 90 de 90 MHz;
- Balança analítica – Sartorius MSU2245-1CEDU;

- Banho termostático – Fisatom 550;
- Bomba de vácuo – Primatec 131;
- cloreto de cálcio anidro – Proquímios;
- clorofórmio – Isofar;
- diclorometano – Proquímios;
- dimetilformamida – Sigma-Aldrich;
- Dowtherm – Sigma-Aldrich;
- etilenoglicol – Sigma-Aldrich;
- Evaporador Rotatório – Fisatom 801;
- hexano – Proquímios;
- hidróxido de Sódio;
- Manta – Even N/S20140222;
- *p*-anisidina – Sigma-Aldrich;
- *p*-bromoanilina – Sigma-Aldrich;
- *p*-cloroanilina – Sigma-Aldrich;
- Placa de aquecimento e agitação – Nova Instruments NI1103;
- Placa de sílica para CCF;
- *p*-nitroanilina – Sigma-Aldrich;
- Ponto de fusão – MS Tecnopon PFM-II;
- *p*-toluidina – Sigma-Aldrich;
- Sílica gel 60 GF – Merck 254;
- sulfato de sódio anidro – Vetec;
- tribrometo de fósforo – Sigma-Aldrich;

5.2. EXPERIMENTAL

5.2.1. Procedimento geral para preparação do 2-ciano-3-(2-metilfenilamino)propanoato de etila

Esquema 8 - Esquema de obtenção do 2-ciano-3-(2-metilfenilamino)propanoato de etila



Fonte: Elaboração própria

Em balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo adicionou-se 0,018 mols de *o*-toluidina (**V**), 0,02 mols de etoximetilenocianoacetato de etila e 7,0 mL de álcool etílico. Deixou-se sob refluxo com agitação magnética por 2 horas. A reação foi acompanhada por CCF. Ao final do período, resfriou-se a mistura e o sólido formado foi filtrado a vácuo e recristalizado em etanol.

O produto foi isolado como um sólido branco.

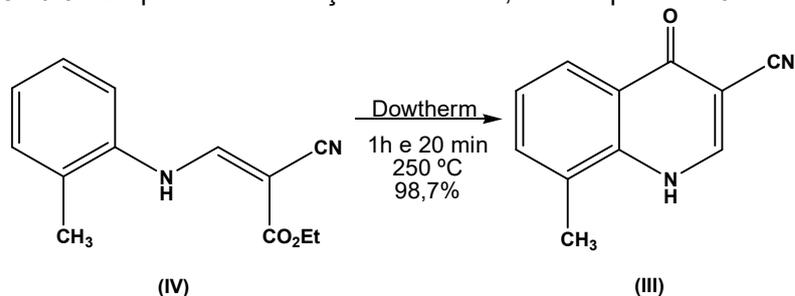
PF: 149 °C – 150 °C

Rendimento: 72,8%

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (Caderno de Espectros, **Pág. 1**): 3452 (N-H); 2206 (C≡N); 1673 (C=O); 1636, 1603 (C=N/C=C).

5.2.2. Procedimento geral para preparação da 4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonitrila

Esquema 9 - Esquema de obtenção da 4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonitrila



Fonte: Elaboração própria

Em balão de fundo redondo adaptado a um condensador a ar, adicionou-se 23 mL de Dowtherm e aqueceu-se até o refluxo (250 °C). Logo em seguida, adicionou-se 0,014 mols do intermediário **(IV)**. Deixou-se a reação sob refluxo por 1 hora e 20 minutos. A reação foi acompanhada por CCF e ao final do período verteu-se em aproximadamente 100 mL de hexano. O sólido formado foi filtrado à vácuo, lavado 3 vezes com hexano e recristalizado em ácido acético glacial.

O produto foi isolado como um sólido marrom.

PF: >265 °C

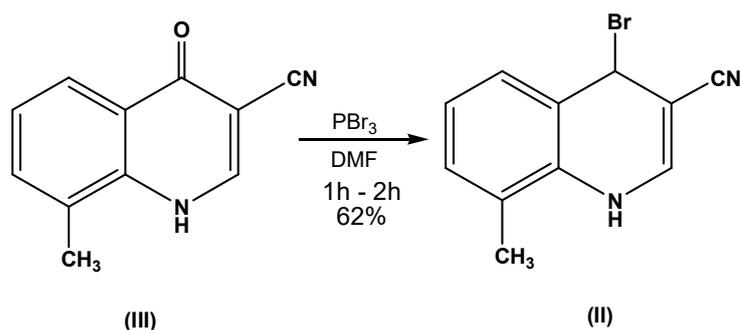
Rendimento: 98,7%

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (Caderno de Espectros, **Pág. 3**): 3445 (N-H); 2222 (C≡N); 1627 (C=O); 1677, 1572 (C=N/C=C).

** O produto degrada antes de sua fusão.

5.2.3. Procedimento geral para preparação do intermediário 4-bromo-8-metilquinolina-3-carbonitrila.

Esquema 10 - Esquema de obtenção da 4-bromo-8-metilquinolina-3-carbonitrila



Fonte: Elaboração própria

Em balão de fundo redondo acoplado a um condensador a ar com tubo de secagem de cloreto de cálcio, foram adicionados 0,028 mols da quinolona (III) e 3,0 mL de DMF seco. Em seguida, adicionou-se 0,5 mL de PBr₃ e deixou-se por um período de 1 hora. Ao final, verteu-se a mistura em um becker com água e gelo, agitou-se por 40 minutos e neutralizou-se o meio com uma solução de NaOH 10%. O produto obtido foi extraído com 3 porções de 10 mL de DCM, seco com Na₂SO₄ anidro e o solvente foi removido a pressão reduzida (evaporador rotatório). O sólido obtido foi purificado em coluna cromatográfica tipo flash (diclorometano:hexano 1:1).

O produto foi isolado como um sólido branco.

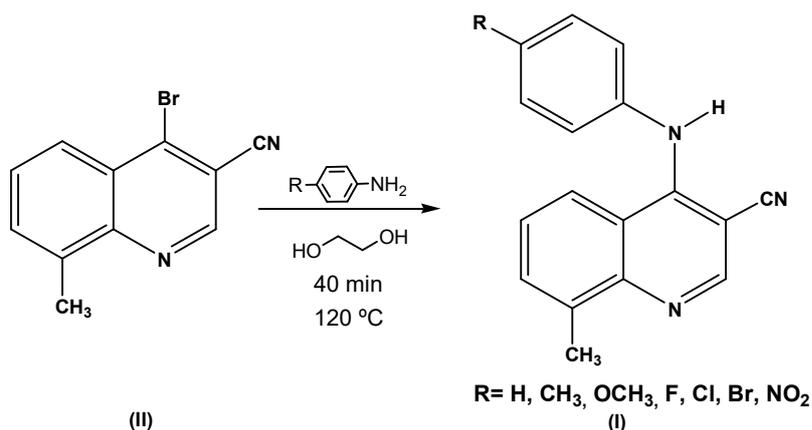
PF: 145 °C – 147 °C

Rendimento: 62%

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (Caderno de Espectros, Pág. 5): 2229 (C≡N); 1605, 1576 (C=N/C=C); 761 (C-Br).

5.2.4. Procedimento geral para obtenção dos derivados do sistema 4-(fenilamino)-8-metilquinolina-3-carbonitrila

Esquema 11 - Esquema de obtenção dos derivados do sistema 4-(fenilamino)-8-metilquinolina-3-carbonitrila



Fonte: Elaboração própria

Em um balão de fundo redondo acoplado à um condensador de refluxo adicionou-se 0,001 mol da quinolona (II), 0,0015 mol da anilina correspondente e 7 mL de etilenoglicol. Deixou-se sob agitação a 120 °C por um período de 40 minutos, a reação foi acompanhada por CCF. Em seguida, resfriou-se a mistura à

temperatura ambiente e esta foi vertida em um becker com água e gelo picado. O sólido formado foi filtrado a vácuo e recristalizado em etanol.

Ia: 4-(*fenilamino*)-8-metilquinolina-3-carbonitrila.

O produto foi isolado como um sólido amarelo.

PF: > 265 °C*

Rendimento: 96%

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (Caderno de Espectros, **Pág. 7**): 3348 (N-H); 2226 (C≡N); 1627, 1581 (C=C/C=N); 1342 (C-N).

** O produto degrada antes de sua fusão.

Ib: 4-(4'-*metilfenilamino*)-8-metilquinolina-3-carbonitrila.

O produto foi isolado como um sólido amarelo.

PF: 222 °C

Rendimento: 89,8%

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (Caderno de Espectros, **Pág. 9**): 3351 (N-H); 2198 (C≡N); 1610, 1592 (C=C/C=N); 1245 (C-N).

Ic: 4-(4'-*metoxifenilamino*)-8-metilquinolina-3-carbonitrila.

O produto foi isolado como um sólido amarelo.

PF: 214 °C – 216 °C

Rendimento: 87,6%

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (Caderno de Espectros, **Pág. 12**): 3376 (N-H); 2201 (C≡N); 1610, 1953 (C=C/C=N); 1375 (C-N); 1300 (C-O).

Id: 4-(4'-*fluorfenilamino*)-8-metilquinolina-3-carbonitrila.

O produto foi isolado como um sólido cinza.

PF: 214 °C – 216 °C

Rendimento: 86,8%

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (Caderno de Espectros, **Pág. 15**): 3360 (N-H); 2201 (C≡N); 1625, 1592 (C=C/C=N); 751 (C-F).

Ie: 4-(4'-*clorofenilamino*)-8-metilquinolina-3-carbonitrila.

O produto foi isolado como um sólido cinza.

PF: 209 °C – 211 °C

Rendimento: 77,7%

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (Caderno de Espectros, **Pág. 18**): 3365 (N-H); 2205 (C≡N); 1607, 1953 (C=C/C=N); 765 (C-Cl).

If: 4-(4'-bromofenilamino)-8-metilquinolina-3-carbonitrila.

O produto foi isolado como um sólido cinza.

PF: 216 °C – 218 °C

Rendimento: 76,3%

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (Caderno de Espectros, **Pág. 21**): 3367 (N-H); 2205 (C≡N); 1605, 1591 (C=C/C=N); 765 (C-Br).

Ig: 4-(4'-nitrofenilamino)-8-metilquinolina-3-carbonitrila

O produto foi isolado como um sólido amarelo.

PF: > 245 °C

Rendimento: 75,7%

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (Caderno de Espectros, **Pág. 24**): 3257 (N-H); 2216 (C≡N); 1611, 1596 (C=C/C=N); 1537, 1497 (NO₂).

** O produto degrada antes de sua fusão.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1. SÍNTESE DO 2-CIANO-3-(2-METILFENILAMINO)PROPANOATO DE ETILA

(IV)

A reação de condensação de anilinas com o etoxietilenocianoacetato de etila em etanol forneceu o derivado (IV). Esta reação segue de acordo com a adição de Michael onde o par de elétrons livre do nucleófilo (nitrogênio da *o*-toluidina) ataca o carbono β do composto etoximetilênico.

O solvente utilizado na realização da reação foi o etanol, pois dessa forma, os produtos foram obtidos com maior rendimento. O produto obtido nesta etapa reacional foi caracterizado por ponto de fusão (P.F), espectrometria na região de infravermelho e ressonância magnética nuclear.

O espectro na região de infravermelho (Caderno de espectros) indicou absorções características como deformações axiais das ligações –C=O em 1673 cm^{-1} e de –C≡N em 2206 cm^{-1} , além das absorções típicas de –C=C (aromático) em 1636 e 1603 cm^{-1} e –NH de aminas secundárias em 3452 cm^{-1} .

Na **Tabela 2** encontram-se listados o ponto de fusão, rendimento e espectrometria na região do infravermelho do composto obtido nesta etapa reacional.

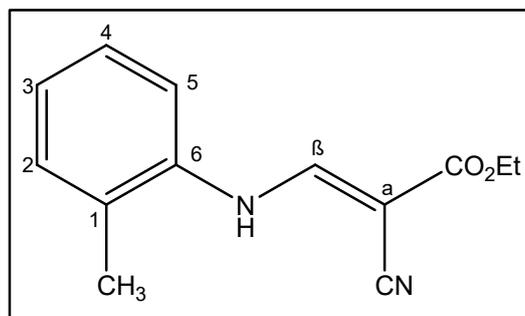
Tabela 2 - Ponto de Fusão, rendimento e dados de infravermelho do acrilato **IV**

Composto	P.F (°C)	Rendimento (%)	ν (cm ⁻¹)
IV	149 - 150	72,8	C=O → 1673 C≡N → 2206 N-H → 3452

Fonte: Elaboração própria

Os dados de RMN de ¹H (90 MHz) do derivado 2-ciano-3-(2-(metilfenilamino)propanoato de etila (Caderno de espectros) serão descritos abaixo:

Figura 19 - Marcação dos hidrogênios do derivado **IV**



Fonte: Elaboração própria

O hidrogênio β e o H ligado ao nitrogênio, foram assinalados como dupletos em 7,87 ppm e 10,88 ppm ($J=12,5$ Hz), respectivamente, devido ao acoplamento que possuem entre si. O multipletto observado na faixa de 7,27 ppm a 7,11 ppm é referente aos hidrogênios H2-5 do anel aromático.

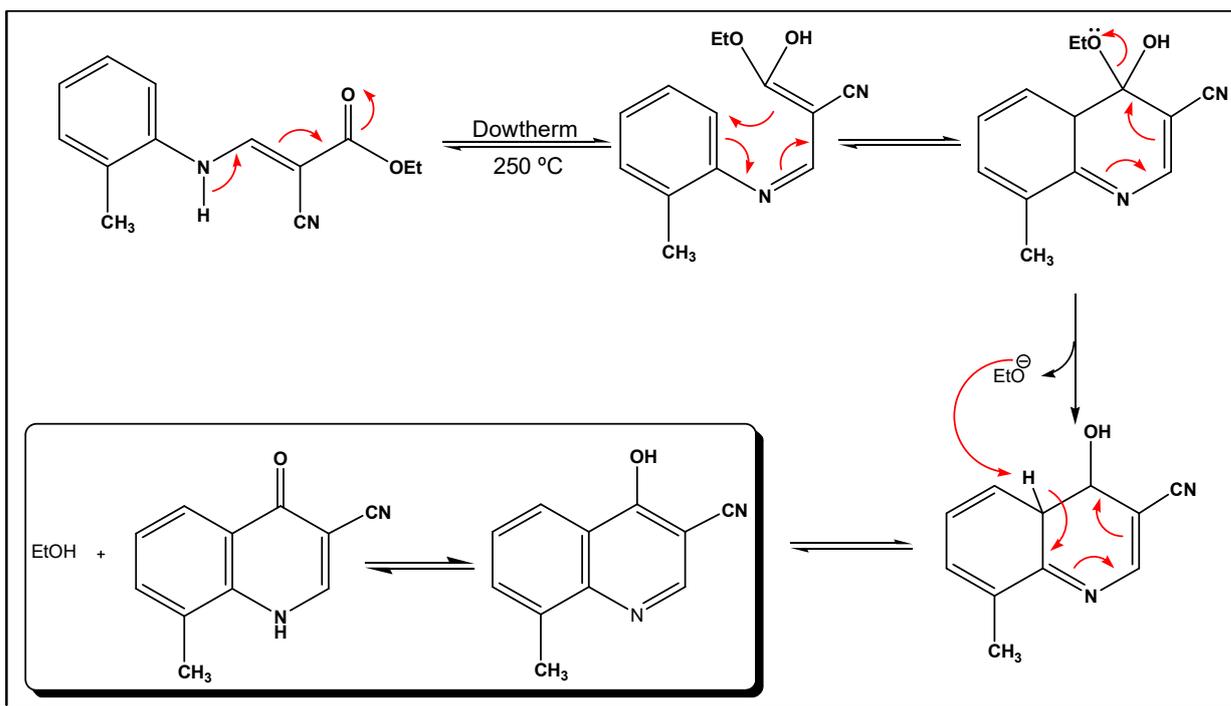
Para o grupamento carboetoxi, observou-se um quarteto e um triplete ($J=7,2$ Hz), em 4,30 ppm e 1,36 ppm respectivamente, característicos deste grupo.

Em 2,34 ppm foi observado um simpleto referente aos hidrogênios do grupo metila.

6.2. SÍNTESE DA 4-OXO-1,4-DIIDROQUINOLINA-3-CARBONITRILA (**III**)

. A ciclização do acrilato (**IV**) foi realizada termicamente em Dowtherm sob refluxo à 250 °C durante um período de 80 minutos, fornecendo como produto a quinolona (**III**). É necessário um controle rigoroso do tempo e da temperatura para que não haja degradação do produto formado

Esquema 12 - Mecanismo de reação da síntese da quinolona



Fonte: Elaboração própria

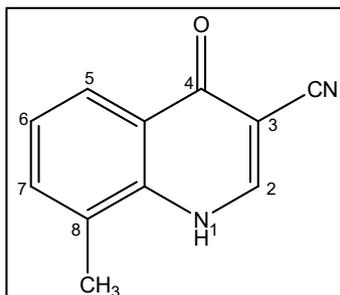
O espectro na região de infravermelho (Caderno de espectros) indicou absorções características como deformações axiais das ligações $\text{C}=\text{O}$ 1627 cm^{-1} em e de $\text{C}\equiv\text{N}$ em 2222 cm^{-1} . Destaca-se também a banda larga e serrilhada característica de hidroxila fenólica (equilíbrio ceto-enólico) na faixa de 2800 a 3182 cm^{-1} , além das absorções típicas de $\text{C}=\text{C}$ de aromáticos em 1677 e 1572 cm^{-1} . Na **Tabela 3** encontra-se listado os valores de ponto de fusão (P.F), rendimento e espectrometria na região de infravermelho.

Tabela 3 – Ponto de Fusão, rendimento e dados de infravermelho da quinolona III

Composto	P.F (°C)	Rendimento (%)	ν (cm^{-1})
III	>265	98,7	$\text{C}=\text{O} \rightarrow 1627$ $\text{C}\equiv\text{N} \rightarrow 2222$

Fonte: Elaboração própria

Os dados de RMN de ^1H (90 MHz) do derivado 4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carbonitrila (Caderno de espectros) solvente, serão descritos abaixo:

Figura 20 - Marcação dos hidrogênios do derivado III

Fonte: Elaboração própria

Para o hidrogênio H2, observou-se um simpleto em 8,41 ppm. Este H encontra-se mais desblindado em relação aos outros devido a conjugação da ligação dupla com a nitrila na posição 3 e com a carbonila na posição 4, deixando a posição 2 do anel quinolonico parcialmente deficiente de elétrons.

Observou-se um duplete para H5 em 8,04 ppm ($J=8,3$ Hz) devido ao seu acoplamento em orto com H6. Na faixa de 7,64 ppm a 7,21 ppm, foi assinalado um multiplete relativo aos hidrogênios H6-7, devido ao acoplamento deles entre si e com H5.

O simpleto assinalado em 2,52 ppm é referente aos hidrogênios da metila posição 8 ligada ao anel quinolônico.

6.3. SÍNTESE DA 4-BROMO-8METILQUINOLINA-3-CARBONITRILA (II)

A reação de bromação da quinolona (**III**), com PBr_3 em excesso em *N,N*-dimetilformamida (DMF), forneceu o derivado 4-bromo-8metilquinolina-3-carbonitrila (**II**). Um dos pares de elétrons do oxigênio da hidroxila ataca o fósforo do PBr_3 formando uma ligação O-P que é extremamente forte e quebrando a ligação do fósforo com um dos seus halogênios do composto. Ao reagir com o fósforo, o oxigênio torna-se um grupo de saída melhor, o qual pode sofrer posterior substituição nucleofílica aromática pelo brometo liberado anteriormente.

Esta reação é um método alternativo à reação de cloração com o cloreto de fosforila ($POCl_3$), comumente utilizado para obtenção de 4-cloroquinolinas, uma vez que este reagente é de difícil obtenção no Brasil devido ser controlado pelo Exército Brasileiro.

O espectro na região de infravermelho (Caderno de espectros) indicou absorções características como deformação axial da ligação de $-C\equiv N$ em 2229 cm^{-1} e $-C-Br$

em 761 cm^{-1} , além das absorções típicas de C=C/C=N de aromático em 1605 e 1576 cm^{-1} . Além disso, pode-se observar o desaparecimento da absorção relativa a deformação axial da ligação –C=O da quinolona e da hidroxila fenólica.

Nesta etapa, houve a obtenção de uma molécula inédita e na **Tabela 4** encontra-se listado seu ponto de fusão, rendimento e espectrometria na região do infravermelho.

Figura 21 - Característica do produto Bromado



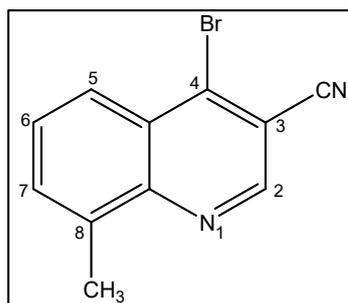
Fonte: Elaboração própria

Tabela 4 – Ponto de Fusão, rendimento e dados de infravermelho do intermediário bromado II

Composto	P.F (°C)	Rendimento (%)	ν (cm^{-1})
II	145 - 147	62	C≡N → 2229 C=N/C=C → 1605, 1576

Fonte: Elaboração própria

Os dados de RMN de ^1H (90 MHz) do derivado 4-bromo-8metilquinolina-3-carbonitrila (Caderno de espectros), serão descritos abaixo:

Figura 22 - Marcação dos hidrogênios do derivado II

Fonte: Elaboração própria

O hidrogênio H2 foi assinalado como um simpleto em 8,83 ppm. O duplete observado em 8,07 ppm ($J = 8,2$ Hz) corresponde ao H5.

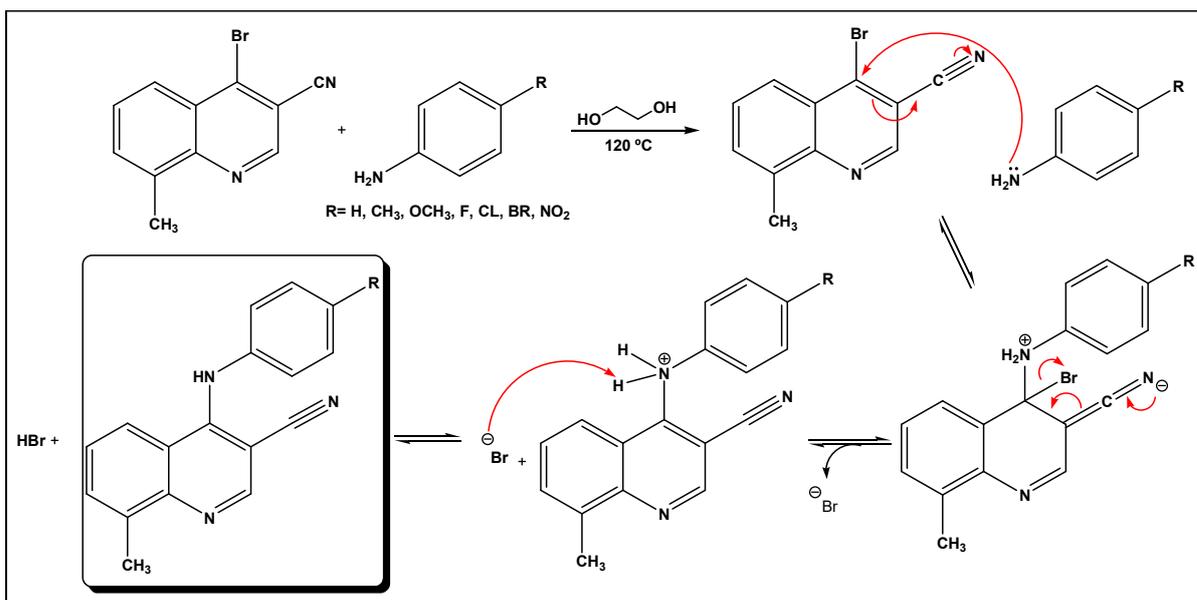
O multiplete observado na faixa de 7,78 ppm e 7,52 ppm é referente aos hidrogênios H6 e H7, devido ao acoplamento entre si e também com o H5, além da sobreposição dos sinais.

Em 2,79 ppm pode-se observar um simpleto relativo aos hidrogênios da metila ligada ao anel quinolínico.

6.4. SÍNTESE DOS DERIVADOS 4-(FENILAMINO)-8-METILQUINOLINA-3-CARBONITRILA (**Ia-g**)

Os compostos 4-(fenilamino)quinolina-3-carbonitrila (**I**) foram obtidos através da reação de substituição nucleofílica aromática (S_NAr) realizada entre as 4-bromoquinolinas-3-carbonitrilas (**II**) e anilinas correspondentes.

A escolha do solvente se deu por sua facilidade de solubilizar os reagentes e atingir a temperatura ideal para ocorrência da reação e mantê-la em torno dos 120 °C. Outra vantagem deste solvente é que o mesmo pode ser facilmente removido quando vertido em água gelada.

Esquema 13 - Mecanismo de reação da síntese dos produtos finais

Fonte: Elaboração própria

Nos espectros de absorção na região do infravermelho (Caderno de espectros) pode-se destacar a absorção relativa ao –NH em torno de 3300 a 3500 cm⁻¹ e –C≡N em torno de 2200, além das absorções relativas a C=N/C=C de aromáticos na faixa de 1620 a 1520 cm⁻¹.

Nesta etapa, foram obtidas 7 moléculas inéditas e na **Tabela 5** encontram-se listados seus respectivos substituintes, pontos de fusão, rendimento, espectrometria na região do infravermelho e característica do sólido obtido.

Figura 23 - Característica dos produtos finais após purificação

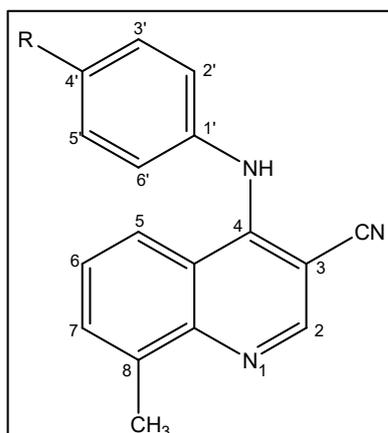
Fonte: Elaboração própria

Tabela 5 - Ponto de Fusão, rendimento e dados de infravermelho dos produtos finais I

Composto	R	P.F (°C)	Rendimento (%)	ν (cm ⁻¹)	Característica do sólido
la	H	>265	96	C≡N → 2226 C=N/C=C → 1627, 1581 N-H → 3348	Amarelo
lb	CH ₃	222	89,8	C≡N → 2198 C=N/C=C → 1610, 1592 N-H → 3351	Amarelo
lc	OCH ₃	214 – 216	87,6	C≡N → 2201 C=N/C=C → 1610, 1593 N-H → 3376	Amarelo
ld	F	214 – 216	86,8	C≡N → 2201 C=N/C=C → 1625, 1592 N-H → 3360	Cinza
le	Cl	209 – 211	77,7	C≡N → 2205 C=N/C=C → 1607, 1593 N-H → 3365	Cinza
lf	Br	216 – 218	76,3	C≡N → 2205 C=N/C=C → 1605, 1591 N-H → 3367	Cinza
lg	NO ₂	>245	75,7	C≡N → 2216 C=N/C=C → 1611, 1596 N-H → 3257	Amarelo

Fonte: Elaboração própria

Os dados de RMN de ¹H (90 MHz) dos derivados do sistema 4-(fenilamino)-8-metilquinolina-3-carbonitrila (Caderno de espectros) e RMN de ¹³C (22,67 MHz) dos derivados do sistema 4-(fenilamino)-8-metilquinolina-3-carbonitrila (Caderno de espectros), serão descritos abaixo:

Figura 24 - Marcação dos hidrogênios e carbonos dos derivados **la-g**

Fonte: Elaboração própria

Para todos os derivados **la-g** o hidrogênio H2 foi assinalado como um simpleto variando entre 8,47 ppm e 8,89 ppm, observou-se a presença de um duplete em torno de 8,30 ppm ($J=8,2$ Hz) referente ao H5, devido ao seu acoplamento em orto com H6. Para os hidrogênios H6 e H7 foi atribuído um multiplete na faixa de 7,65 ppm a 7,30 ppm, devido aos acoplamentos entre si e com H5.

Foi observado um multiplete na faixa de 7,41 ppm a 7,33 ppm referente aos hidrogênios H2', H3', H5' e H6' para o derivado **la**. Para o derivado **lb**, esses mesmos hidrogênios foram assinalados como um simpleto em 7,20 ppm devido a similaridade do ambiente químico.

Para o derivado **lc** observou-se um duplete centrado em 6,93 ppm ($J= 9,0$ Hz) referente aos hidrogênios H2' e H6' e em 7,24 ppm ($J= 9,0$ Hz) para H3' e H5', devido a seus acoplamentos com H2' e H6'.

Os hidrogênios do anel fenilamino foram assinalados como um multiplete na faixa de 7,09 ppm a 7,71 ppm para os derivados **ld-g**, devido aos acoplamentos que possuem entre si e a sobreposição dos sinais nos espectros.

Observou-se um simpleto em torno de 2,7 ppm relativo aos hidrogênios da metila ligada ao anel quinolínico para todos os derivados **la-g**.

No espectro do derivado **lb** foi observado um simpleto em 2,39 ppm referente aos hidrogênios do grupamento metila ligado ao anel fenilamino e para o derivado **lc** também foi observado um simpleto em 3,82 ppm relativo aos hidrogênios da metoxila ligada ao anel fenilamino.

Nos espectros de RMN de ^{13}C pode-se destacar o sinal dos carbonos C2 e C4 em torno de 150 ppm (148 ppm – 152 ppm). Os carbonos C2 e C4 dos derivados **la-**

g encontram-se mais desblindados do que os outros carbonos por se encontrarem diretamente ligados a um átomo de N na posição 1 e do anel fenilamino, respectivamente.

Os sinais do carbono do grupo carbonitrila encontram-se em torno de 115 ppm (114 ppm – 117 ppm).

Os sinais do C2' dos derivados **la-g** foram observados em torno de 126 ppm. Destaca-se também o carbono C4' do derivado **ld**, que foi assinalado como um duplete em torno de 160 ppm (J= 244 Hz).

O carbono da metila ligada ao anel quinolínico foi assinalada em torno de 18,5 ppm em todos os derivados.

Para o derivado **lb** observou-se um sinal em 21,3 ppm referente ao carbono da metila ligado ao anel fenilamino, enquanto que para **lc** o sinal do carbono da metoxila foi observado em 55,6 ppm.

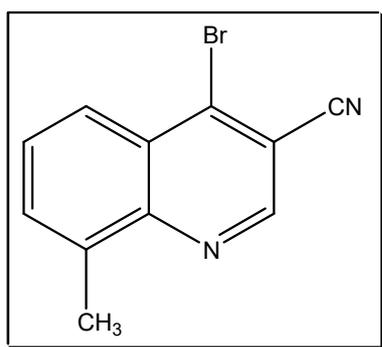
7. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

CONCLUSÃO

Neste trabalho foram sintetizadas 8 substâncias inéditas na literatura, sendo elas:

- 1 derivado 4-bromo-8-metilquinolina-3-carbonitrila.

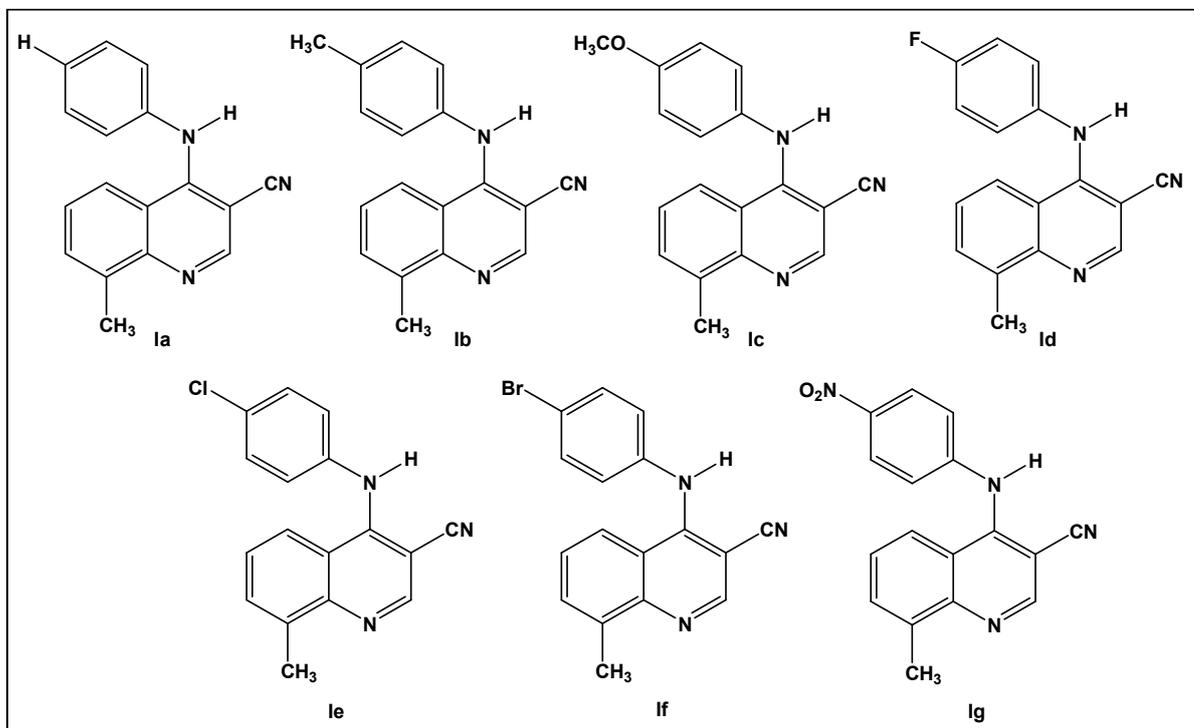
Figura 25 - Substância inédita



Fonte: Elaboração própria

- 7 derivados do sistema 4-fenilaminoquinolina-3-carbonitrila.

Figura 26 – Substâncias inéditas



Fonte: Elaboração própria

Todas as moléculas sintetizadas tiveram suas estruturas confirmadas por métodos físicos de análise, como ¹H-RMN, ¹³C-RMN e espectroscopia na região do infravermelho.

A rota sintética adotada para obtenção dos produtos finais mostrou-se eficiente, uma vez que estes foram obtidos com excelentes rendimentos e altos graus de pureza.

A metodologia escolhida para obtenção do produto bromado foi uma boa alternativa em relação à adotada para cloração, uma vez que o POCl₃ é de difícil aquisição pelo fato de ser controlado pelo Exército Brasileiro.

Todos os derivados finais **Ia-g** foram enviados para realização de testes biológicos para atividade anti-HIV.

Este projeto foi submetido e apresentado na 42^a Reunião da Sociedade Brasileira de Química, Joinville – SC.

PERSPECTIVAS

O trabalho ainda apresenta possibilidade de avanço perante futura interpretação dos testes de atividade antiviral e espectrometria de massas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVÁREZ-BUILLA, J. **Chapter 1 - Heterocyclic Compounds: An Introduction**. 1^o Edição. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. 2011.
- ARORA, P. *et al.* Importance of heterocyclic chemistry: a review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research** v.3(9), p.2947–2954. 2012.
- BÄCHLE, S. M. *et al.* Elevated levels of invariant natural killer T-cell and natural killer cell activation correlate with disease progression in HIV-1 and HIV-2 infections. **Lippincott Williams & Wilkins - AIDS** v.30, n.11, p. 1713–1722. 2016.
- BARRE-SINOUSSE, F; ROSS, A. L; DELFRAISSY, J. Past, presente and future: 30 years of HIV research. **Nature Reviews** v.11, p.877–883. 2013.
- BERNARDINO, A. M. R. *et al.* **Bioorganic & Medicinal Chemistry** v.14, p.5765. 2006.
- BORGES, J. C. *et al.* **Journal of the Brazilian Chemical Society** v.25, p.980. 2014.
- BORGES, J. C. *et al.* **Journal of Heterocyclic Chemistry** v.54. p.3051. 2017.
- BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. HIV AIDS 2018. **Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde** v.49, n.53, 2018.
- CASTLEY, A *et al.* A national study of the molecular epidemiology of HIV-1 in Australia 2005–2012. **PloS one** v.12, n.5, p.1-17, 2017.
- CHENG, P. *et al.* Synthesis of quinolin-2-one alkaloid derivatives and their inhibitory activities against HIV-1 reverse transcriptase. **Molecules** v.16, n.9, p.7649–7661. 2011.
- CLAYDEN, J. *et al.* **Organic Chemistry**, 2nd edition Ed. Oxford University Press, 2012.
- COLLIN, G.; HOKE, H. Quinoline and Isoquinoline. **Ullmann's Encyclopedia of Chemical Technology**, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- DAVIES, D. T. Aromatic Heterocyclic Chemistry. **Oxford University Press**. 1992.
- DIAGNÓSTICO DO HIV. **Ministério da saúde**. Aula 1, p.4–10. 2014.
- Drogas anti-retrovirais usadas no tratamento da infecção pelo HIV. **U.S. FOOD & DRUG administration**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/patients/hiv-treatment/antiretroviral-drugs-used-treatment-hiv-infection>>. Acesso em: 20 de abr. 2019.
- DRUGBANK. Disponível em: < <https://www.drugbank.ca/drugs>>. Acesso em: 08 de jun. 2019.
- ELDERFIELD, R. C. **Heterocyclic Compounds**, 4, Wiley, New York, Capítulo 1, 1952.

ENGELMAN, A; CHEREPANOV, P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. **Nature Reviews**. v. 10, p: 279 – 290. 2012.

Estatísticas Globais. **HIV.GOV**. Disponível em: <<https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/data-and-trends/global-statistics>>. 2018. Acesso em 22 de abr. 2019.

FREED, E. HIV-1 assembly, release and maturation. **Nature Reviews** p.1–13. 2015.

GHERA, E.; DAVID, Y. B.; RAPOPORT, H. Synthesis of Functionalized Quinoline Derivatives by Annulation of Pyridines. **Journal of Organic Chemistry** v.46, p.2059–2065. 1981.

GILCHRIST, T. L.; GRIBBLE, G. W. **Heterocyclic Chemistry**, 3^o edition. 2003.

GOULD, R. G.; JACOBS, W.A. **Journal of the American Chemical Society**. v.61, p.2890. 1939.

HIRSCH, V. *et al.* An African primate lentivirus (SIV_{sm}) closely related to HIV-2. **Nature** v.339, p.389–392. 1989.

HIV Risk and prevention. **Centers for Disease Control and Prevention**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/hiv/risk/index.html>>. Acesso em: 06 de jun. 2019.

JAMES, L. C; JACQUES, D.A. The human immunodeficiency virus capsid is more than just a genome package. **Annual Review of Virology**. p.1–17. 2018.

JIA, L. *et al.* In vitro and in vivo antitumor effects of chloroquine on oral squamous cell carcinoma. **Molecular medicine reports**, v.16, n.5, p.5779–5786. 2017.

JONES, G. **The Quinolines**. London: Wiley - Interscience. p.93-318. 1977.

JOULE, J. A; MILLS, K. Heterocyclic Chemistry. **John Wiley & Sons**. 2010.

KHAN, M. A.; JORGE, T. C. M. Synthesis of some 3-cyano-2-methylquinolin-4-ones. **Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly**, v.114, n.3, p.333–337. 1983.

KOUZNETSOV, V. V.; MÉNDEZ, L. Y. V.; GÓMEZ, C. M. M. Recent Progress in the Synthesis of Quinolines. **Current Organic Chemistry**. v.9, p.141-161. 2005.

LEAL, B. *et al.* Antibacterial profile against drug-resistant *Staphylococcus epidermidis* clinical strain and structure–activity relationship studies of 1H-pyrazolo [3, 4-b] pyridine and thieno [2, 3-b] pyridine derivatives. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v.16, n.17, p.8196–8204. 2008.

MAARTENS, G; CELUM, C; LEWIN, S. R. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. **The Lancet**. v. 384, n^o 9939, p. 258 – 271. 2014.

MANSKE, R.H. **The Chemistry of quinolines**. Chemical Reviews, v.30, n.1, p.113–114. 1942.

MARELLA, A. *et al.* Quinoline: A versatile heterocyclic. **Saudi Pharmaceutical Journal**. v.21. p.1–12. 2013.

- MATHERON, S. *et al.* First line raltegravir/emtricitabine/tenofovir combination in HIV-2 infection: phase 2 non-comparative trial (ANRS 159 HIV-2). **Clinical Infectious Diseases**. 2018.
- MELHUIH, A; LEWTHWAITE, P. **Natural history of HIV and AIDS**. Elsevier. Medicina, v.46, 6º ed, p. 356-361. 2018.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo hiv em adultos e crianças**. p.149. 2018a.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes**. p.218. 2018b.
- MITSCHER, L. A. **Chemical Reviews**, v.105, p.559–592. 2005.
- MOHAMED, A. *et al.* Integrative biomarkers of biologic aging in HIV. **Aids**. v.33, n.2, p.345–347, 2019.
- MOLINARO, E.M; CAPUTO, L. F. G; AMENDOEIRA, M. R. R. Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde. **Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – FIOCRUZ**. v.4. p.290. 2009.
- PEÇANHA, E. P; ANTUNES, O. A. C. Estratégias farmacológicas para a terapia anti-aids. **Química Nova**. v.25, nº 6B, p.1108–1116. 2002.
- PINHEIRO, A.C; BISPO, M. L. F; SOUZA, M. V. N. Importance of quinoline nucleus and its derivatives in drug Discovery. **Revista Fitos**. v.5, n.3. p.53 – 63. 2010.
- PINTO, M. E; STRUCHINER, C. J. A diversidade do HIV-1: uma ferramenta para o estudo da pandemia. **Caderno de Saúde Pública – RJ**. v.22(3), p.473 – 484. 2006.
- PORTE, Liliâne M. Favero. **Estudo do Comportamento Químico de Heterocíclios Trifluorometil Substituídos em Reação com DAST**. 2011. 168 f. Tese (Doutoramento em Química)-Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2011.
- PREVENÇÃO COMBINADA: conheça as novas técnicas de prevenção ao HIV. **UNAIDS**, 2018. Disponível em: <<https://unaids.org.br/2018/01/prevencao-combinada-conheca-as-novas-estrategias-de-prevencao-ao-hiv/>> Acesso em: 03/04/2019.
- RACHID, Marcia; SCHECHTER, Mauro. **Manual de HIV / aids**. Thieme Revinter Publicações LTDA, 2017.
- RANKOVIC, S. *et al.* Reverse transcription mechanically initiates HIV-1 capsid disassembly. **Journal of Virology**. p.3 – 33. 2017.
- SILVA, L. E. **Heterocíclios Aromáticos Nitrogenados – Síntese e Potencial Quimioterápico**. 2006. 183 f. Tese (Doutoramento em Química)-Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.
- SILVA, M. I; BASSO, P; BRUNSTEIN, A. **Guia Prático de Saúde: HIV e aids**. 1º Ed. São Paulo: Editora Eureka, 2015.
- SINGH, O. P. *et al.* Current challenges in treatment options for visceral leishmaniasis in India: a public health perspective. **Infectious diseases of poverty**, v.5, n.1, p.19, 2016.

SOUZA, M. V. N.; ALMEIDA, M. V. Drogas anti-vih: passado, presente e perspectivas futuras. **Química Nova**. v.26, n.3. P.366–372. 2003.

SUS oferecerá melhor tratamento do mundo para pacientes com HIV/AIDS. **Governo do Brasil**, 2016. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/noticias/saude/2016/09/sus-oferece-melhor-tratamento-do-mundo-para-pacientes-com-hiv-aids>>. Acesso em: 20 de abr. 2019.

TAYLOR, B. S. *et al.* The challenge of HIV-1 subtype diversity. **New England Journal of Medicine**. v.358, n.15, p.1590–1602. 2008.

UNAIDS. Relatório informativo – Dia Mundial da AIDS 2018. 2018.

World Health Organization. **Dados e estatística**. 2018a Disponível em: <<https://www.who.int/hiv/data/en/>>. Acesso em: 20 de abr. 2019

World Health Organization. **Número de pessoas (todas as idades) vivendo com HIV**. 2018b Disponível em: <https://www.who.int/gho/hiv/epidemic_status/cases_all_text/en/>. Acesso em: 22 de abr. 2019.

ZOBAIN E. J.; KELLEY, W. S.; DUNATHAN, H. C. **Journal of Organic Chemistry**, v.29, p.584. 1964.

Anexo

Synthesis of new 4-(phenilamino)quinoline-3-carbonitriles Derivatives as Potential Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase.

Beatriz F. Abreu (IC),¹ Guilherme S. Vergnano (PQ),¹ Alice Maria. R. Bernardino (PQ),² Júlio C. Borges (FM).^{1*}

Abreubia7@gmail.com; julio.borges@ifrj.edu.br

¹Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro – Campus Nilópolis – Rua Cel. Délio Menezes Porto, 1045 – CEP: 26.530-060 – Nilópolis/RJ; ²Universidade Federal Fluminense – Dpto. de Química Orgânica – Instituto de Química – Outeiro São João Batista, s/n - Valonguinho, 24020-150, Niterói/RJ.

Palavras Chave: quinoline, synthesis, HIV-1, reverse transcriptase.

Highlights

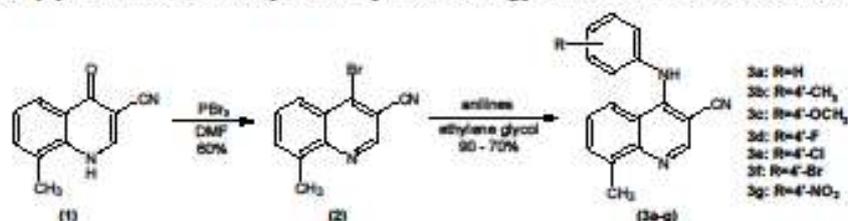
Seven quinoline derivatives were prepared.
Their structures were fully elucidated by spectroscopic and spectrometric methods.
All the synthesized molecules will be sent for anti-HIV evaluation.

Resumo/Abstract

Human immunodeficiency virus (HIV) is the causative agent of Acquired Immuno Deficiency Syndrome (AIDS) and has evolved as one of the most successful pathogens infecting humans.¹ It destroys immune system leaving the victim vulnerable to opportunistic infections. Despite several research efforts, it remains unabated.²

With regard to the search for new prototypes, with antiviral action, the presence of the quinolonic nucleus is very interesting. Quinoline derivatives are extensively studied for their anti-HIV-1 activity and found to act through inhibition of HIV-1.³ Our research group reported the synthesis of various quinolinic derivatives that showed antiviral activity⁴, based on these results we report the synthesis of 7 derivatives of the 4-(phenilamino)quinoline-3-carbonitrile system to evaluate its potential as anti-HIV-1 agent.

The 4-(phenilamino)quinoline-3-carbonitrile derivatives (3a-g) were readily prepared from 4-bromoquinolines⁵ (2), that can be readily made by methodology similar to the Gould-Jacobs.^{6,7}



The structures of 4-(phenilamino)quinoline-3-carbonitrile derivatives were fully elucidated by spectroscopic and spectrometric methods and will be evaluated on their potential as anti-HIV-1 agent.

- Saxena R, Vekariya U, Tripathi R. *Life Sciences*. 2019, 219, 322.
- Li G *et al.* *Retrovirology*. 2015, 12, 18.
- Shah P *et al.* *Bioorganic Chemistry*. 2018, 80, 591.
- Melo BCL, Borges JC *et al.* *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2017, 54, 3051.
- Borges, JC *et al.* *Journal of Brazilian Chemical Society*. 2014, 25, 980.
- Yajima T, Munakata K. *Chemistry Letters*. 1977, 891.
- Bernardino AMR *et al.* *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2006, 14, 5765.

Agradecimentos/Acknowledgments

IFRJ, UFF, CAPES, CNPq, FAPERJ.



INSTITUTO
FEDERAL
Rio de Janeiro

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro

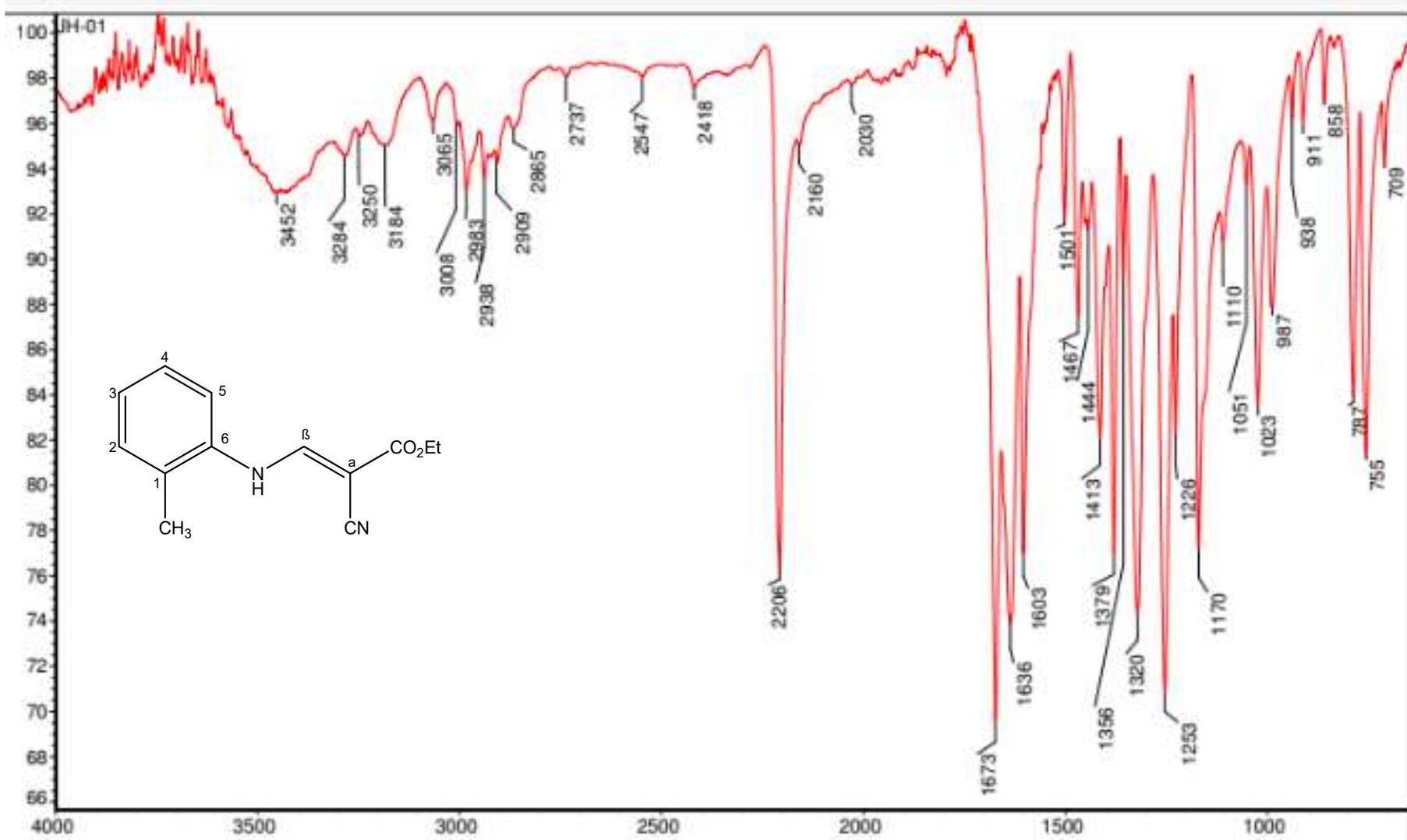
Campus Nilópolis
Bacharelado em Química

Beatriz Ferreira de Abreu

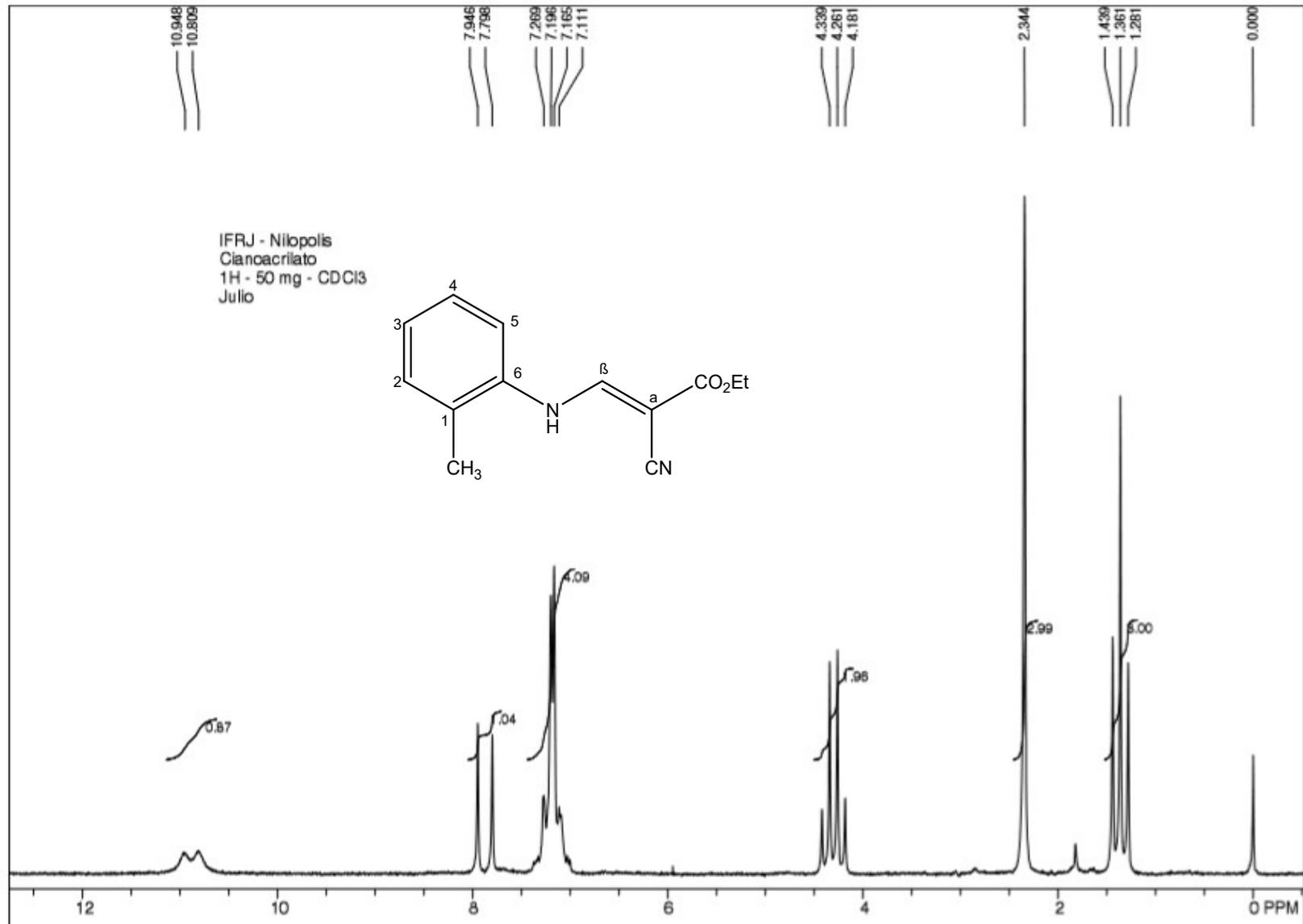
Síntese de novos
derivados do sistema 4-
(fenilamino)quinolina-3-
carbonitrila com potencial
atividade anti-HIV.

Caderno de Espectros

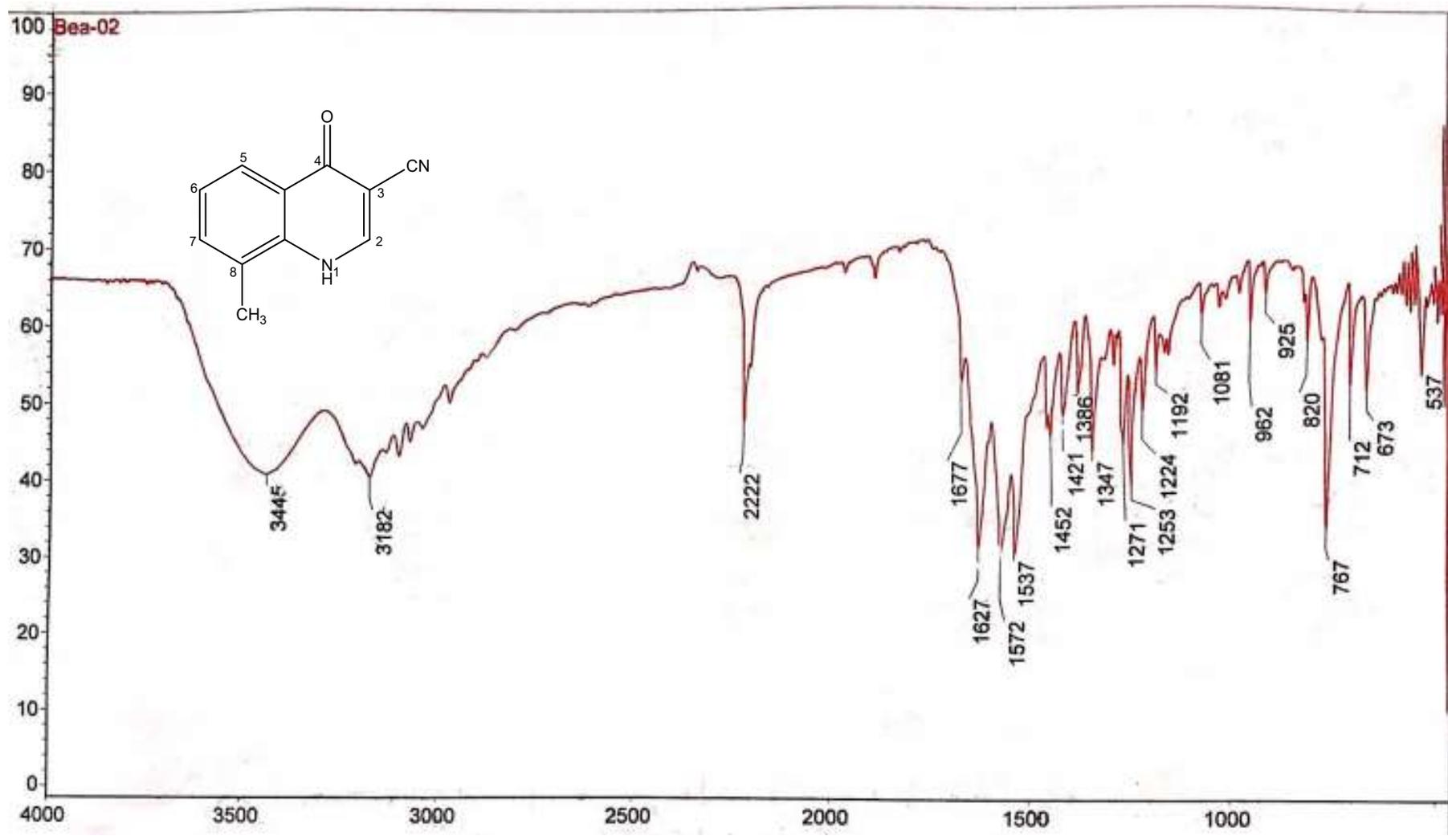
Nilópolis
2019



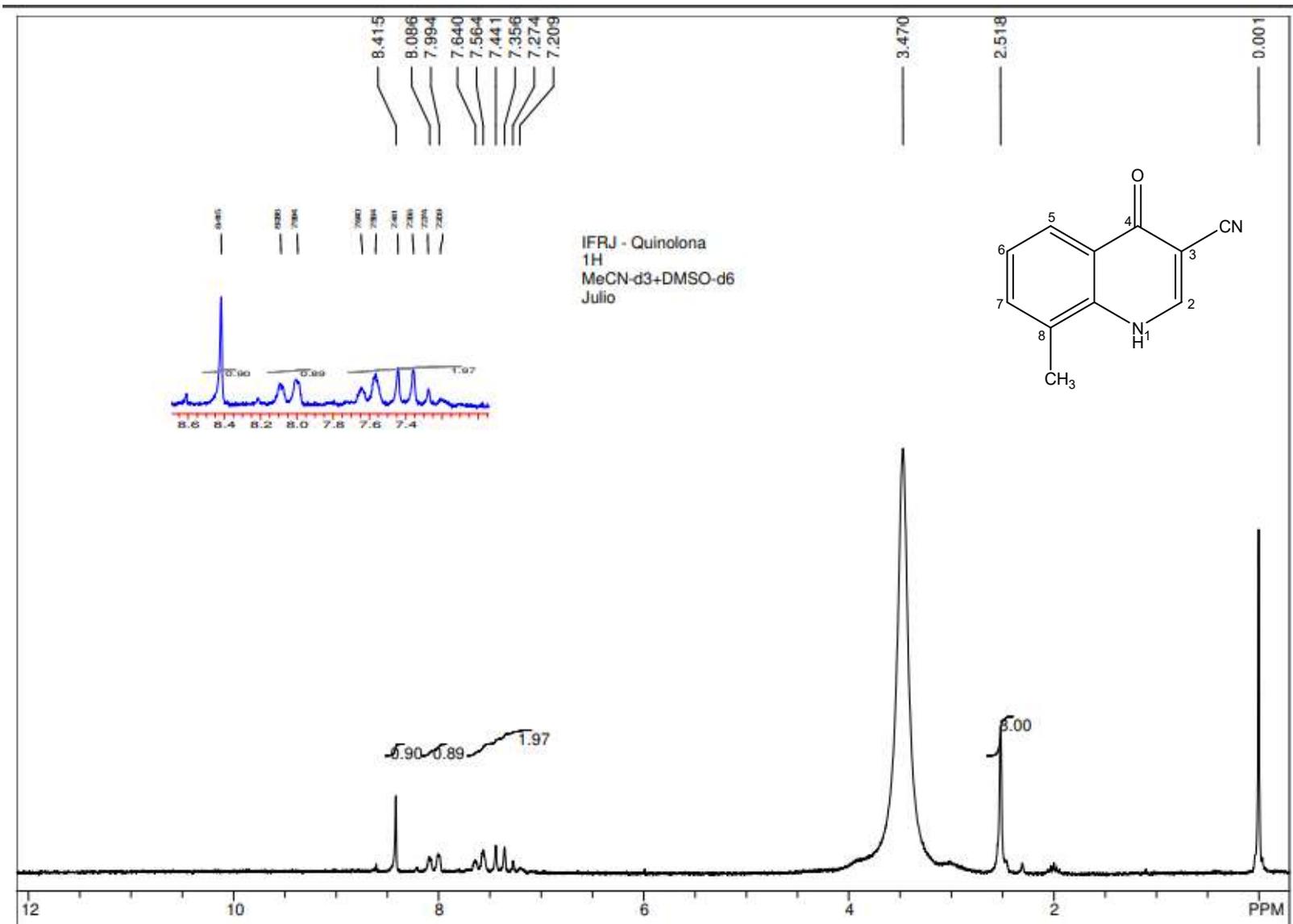
Espectro 1: Espectro de absorção na região do infravermelho (KBr) do derivado IV



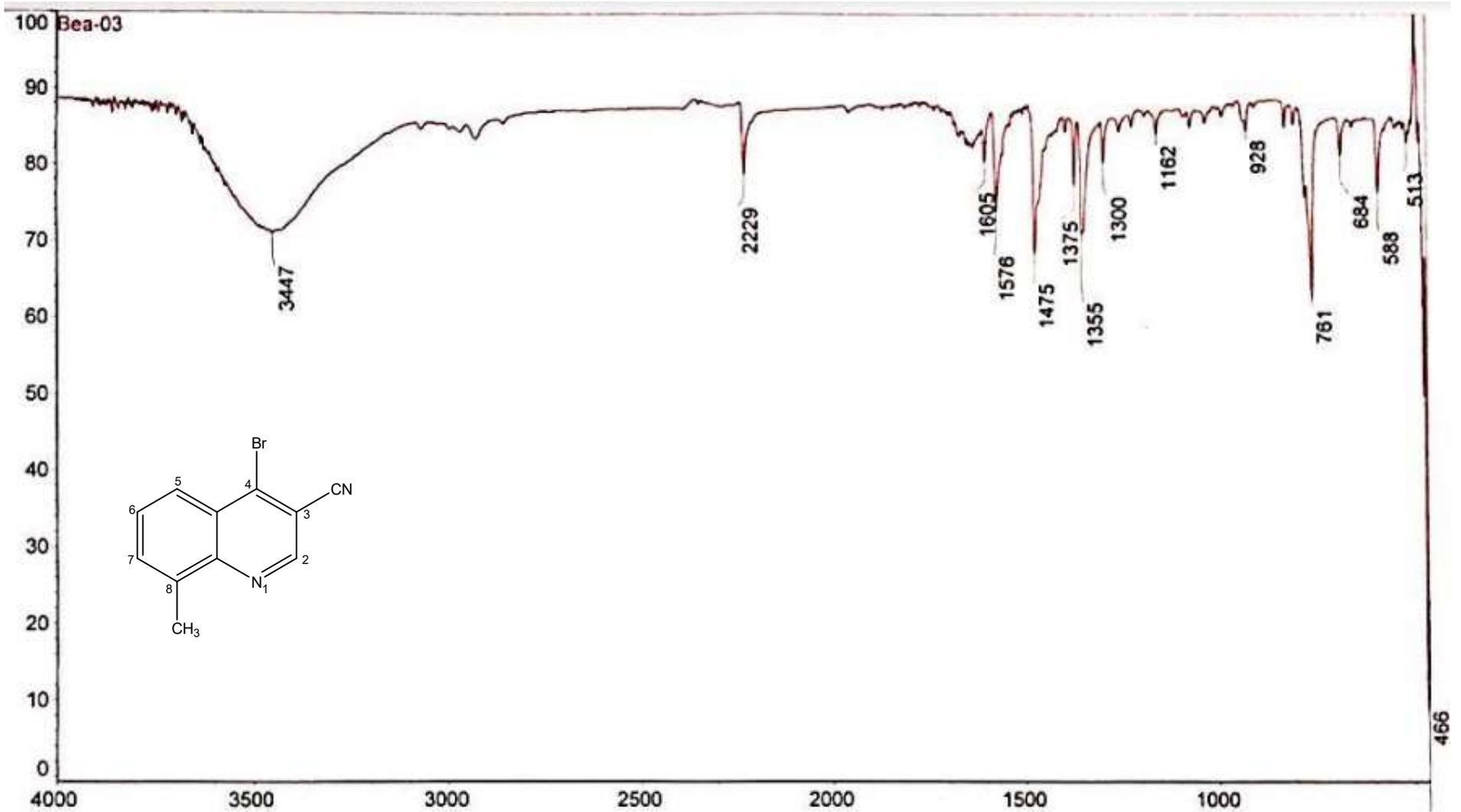
Espectro 2: Espectro de RMN de ¹H (90 MHz, CDCl₃) do derivado IV



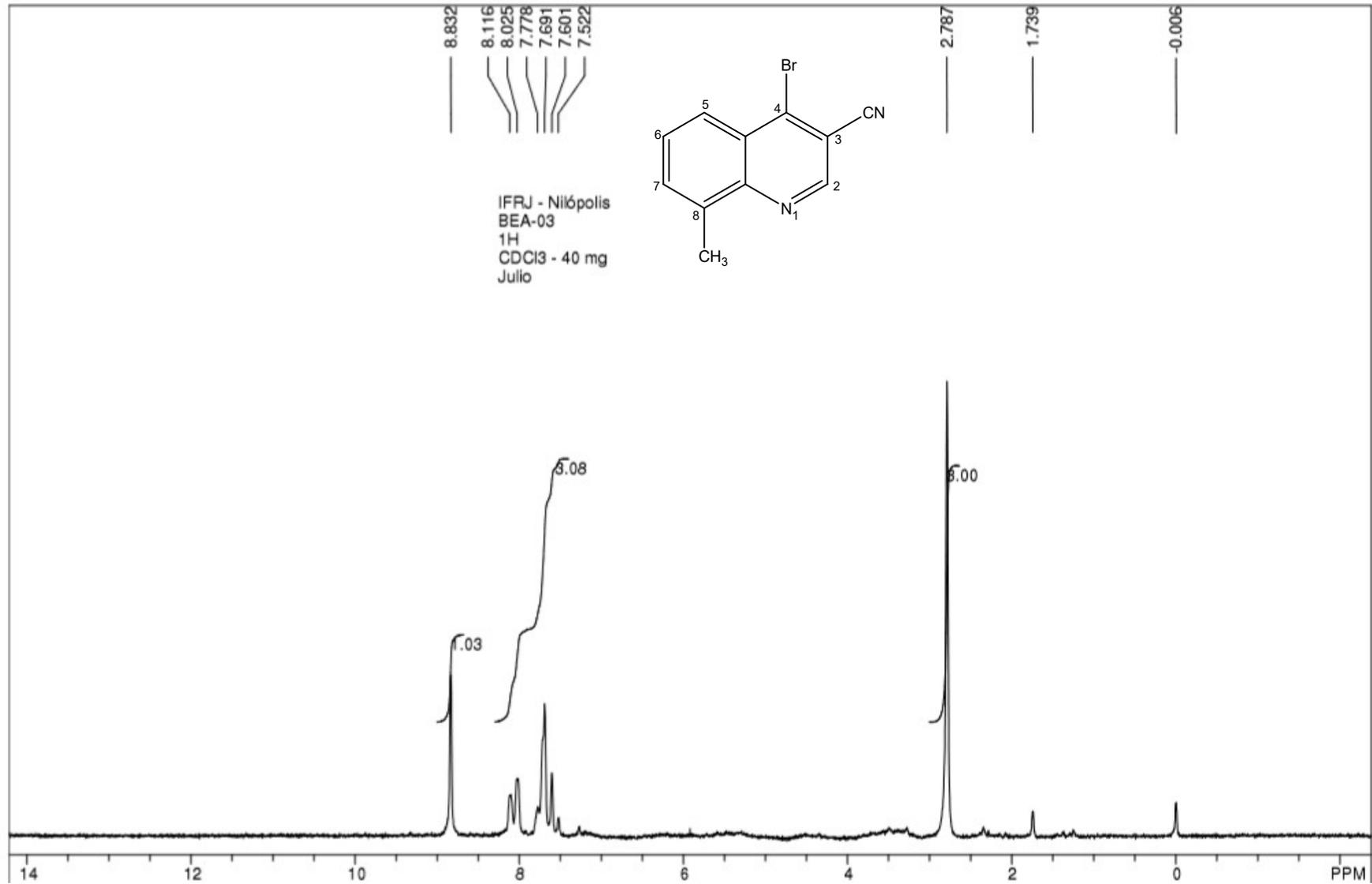
Espectro 3: Espectro de absorção na região do infravermelho (KBr) do derivado III



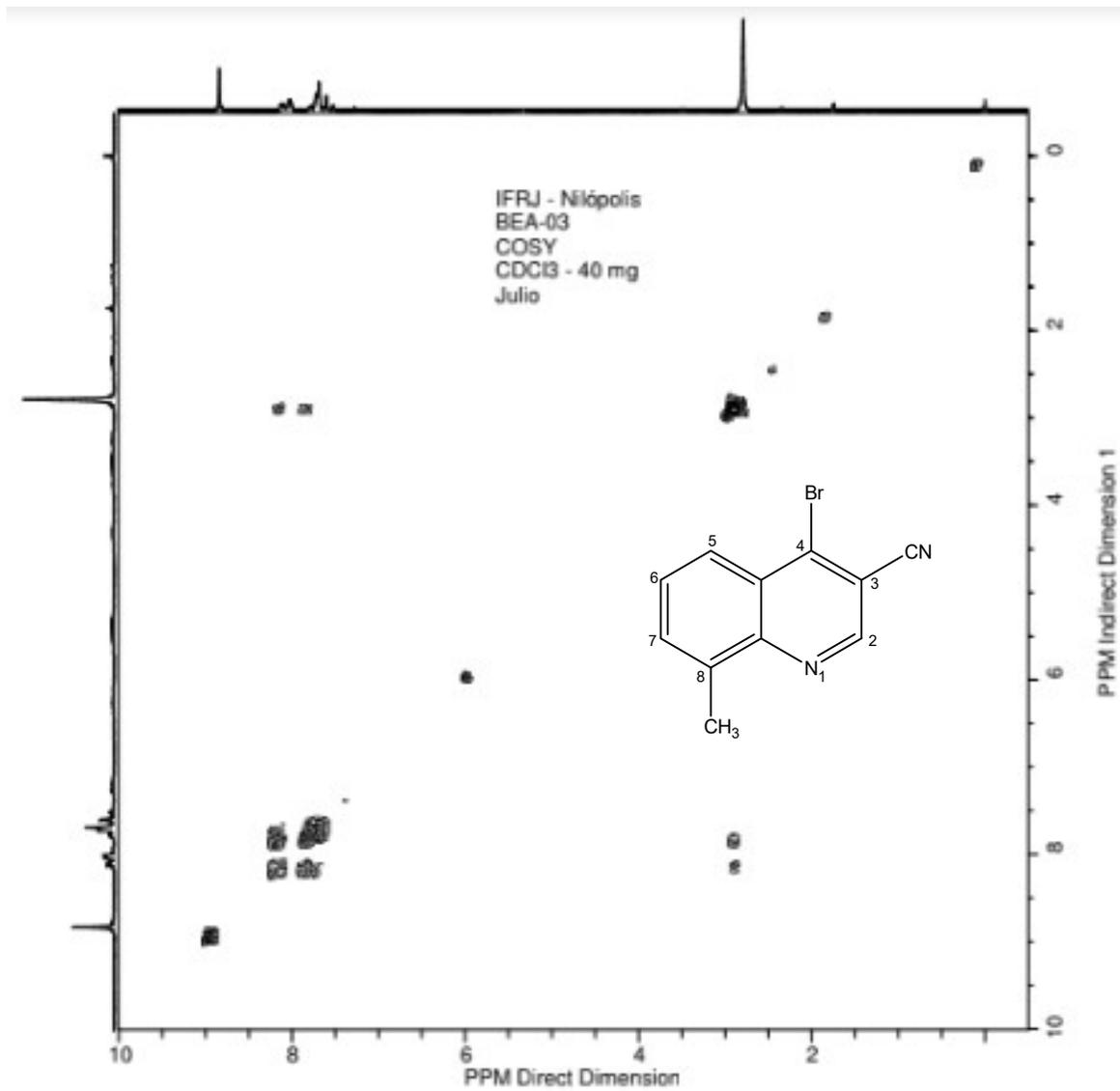
Espectro 4: Espectro de RMN de ¹H (90 MHz, MeCN+DMSO) do derivado III



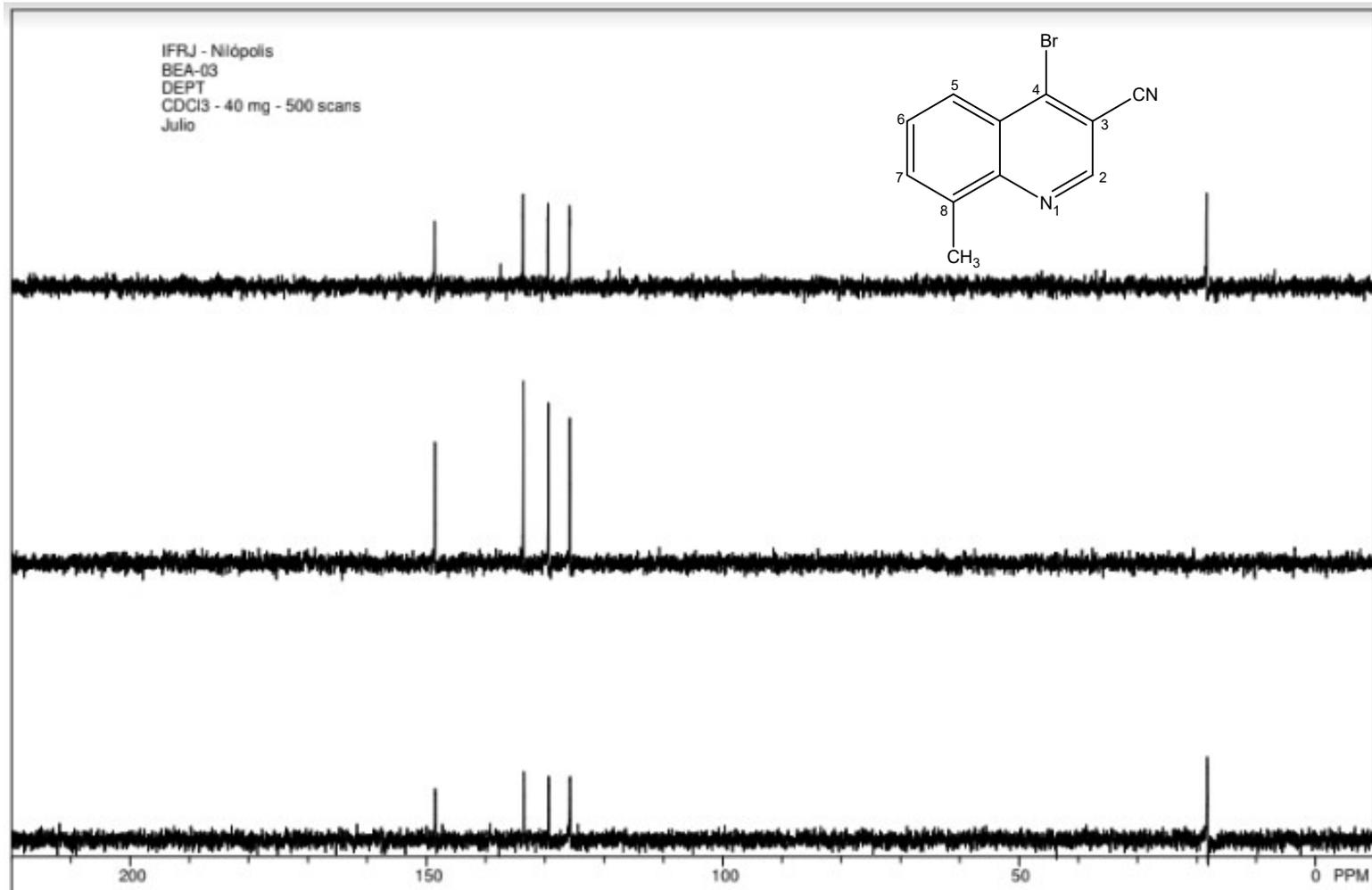
Espectro 5: Espectro de absorção na região do infravermelho (KBr) do derivado II



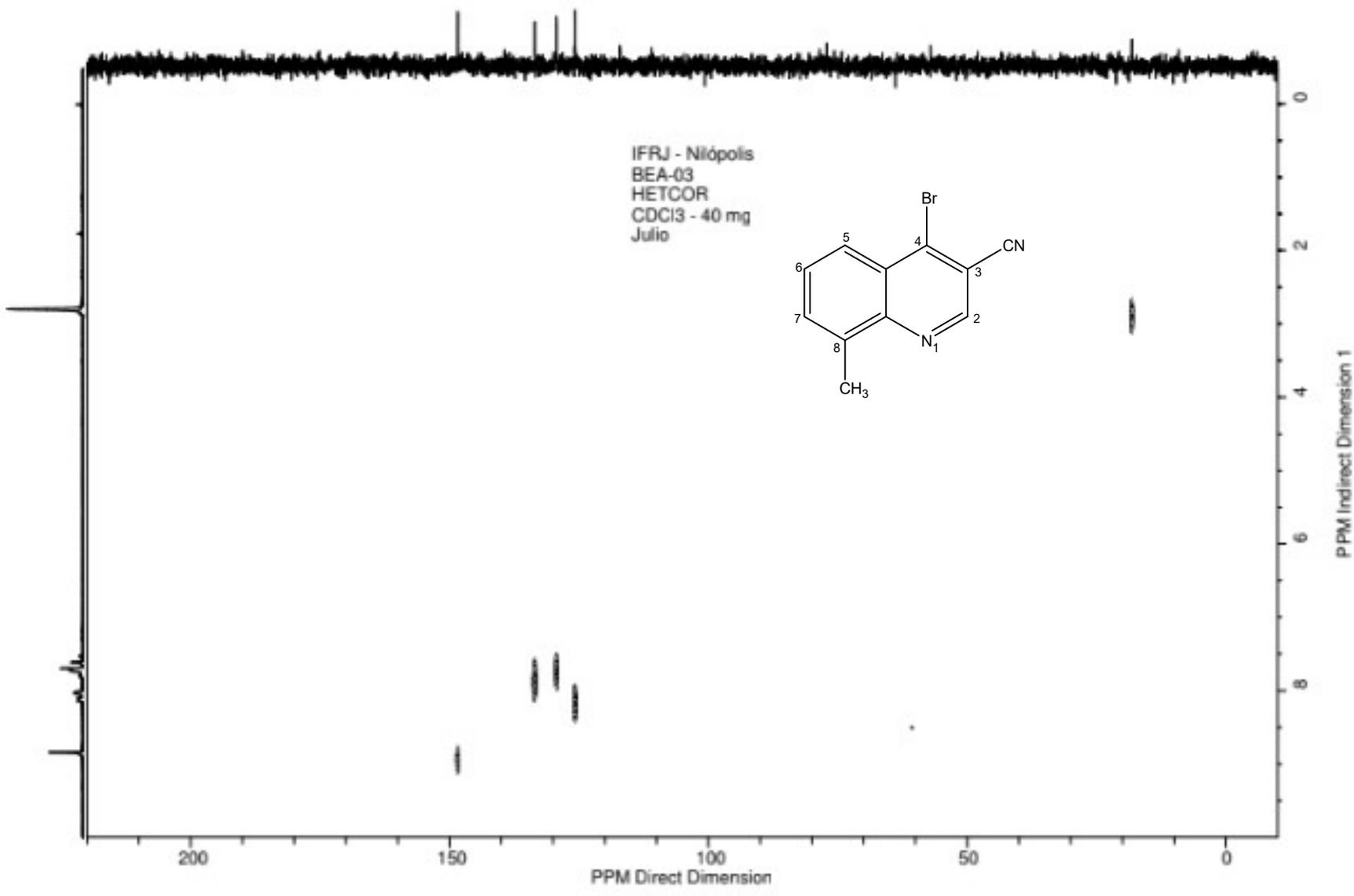
Espectro 6: Espectro de RMN de ¹H (90 MHz, CDCl₃) do derivado II



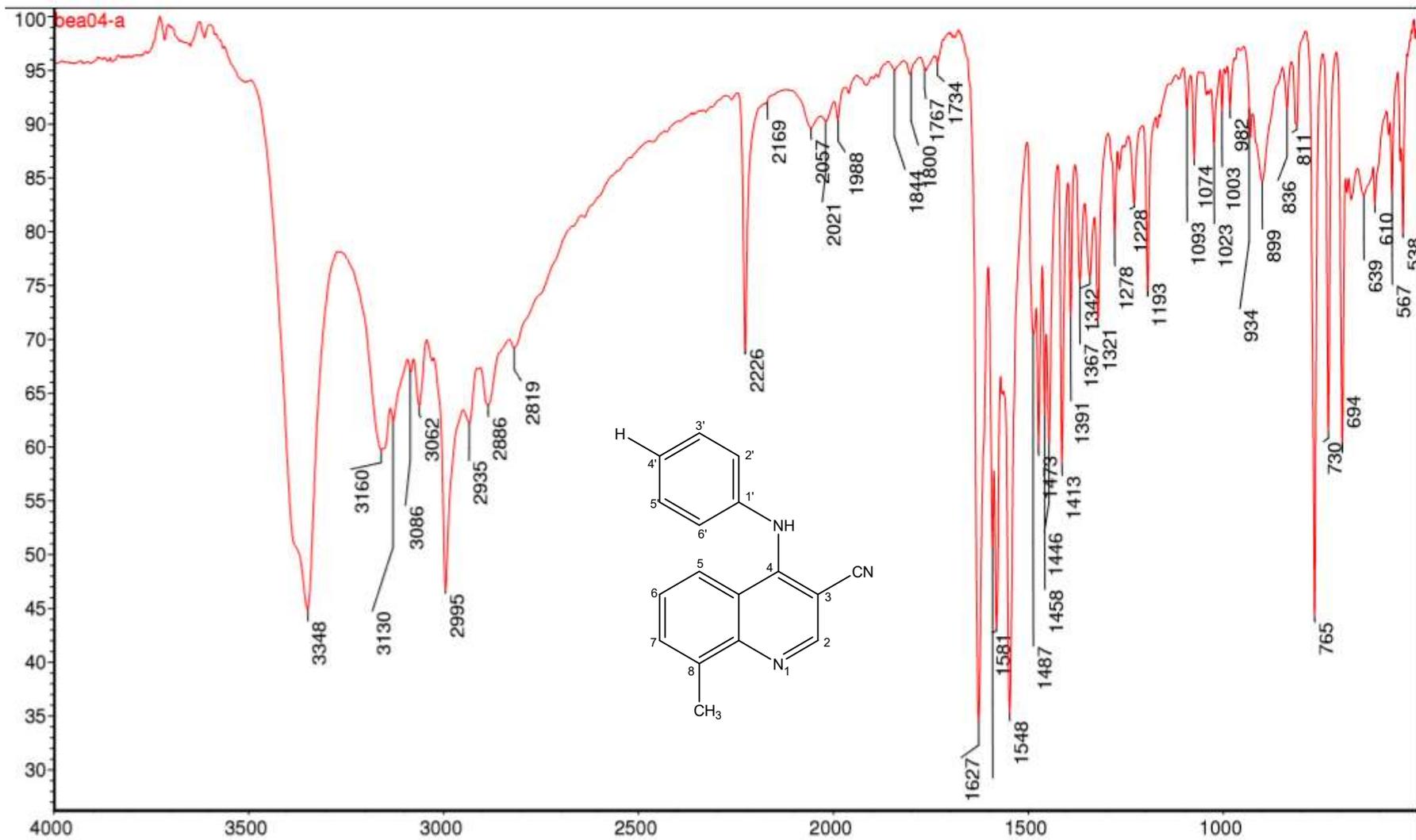
Espectro 7: Espectro COSY do derivado II



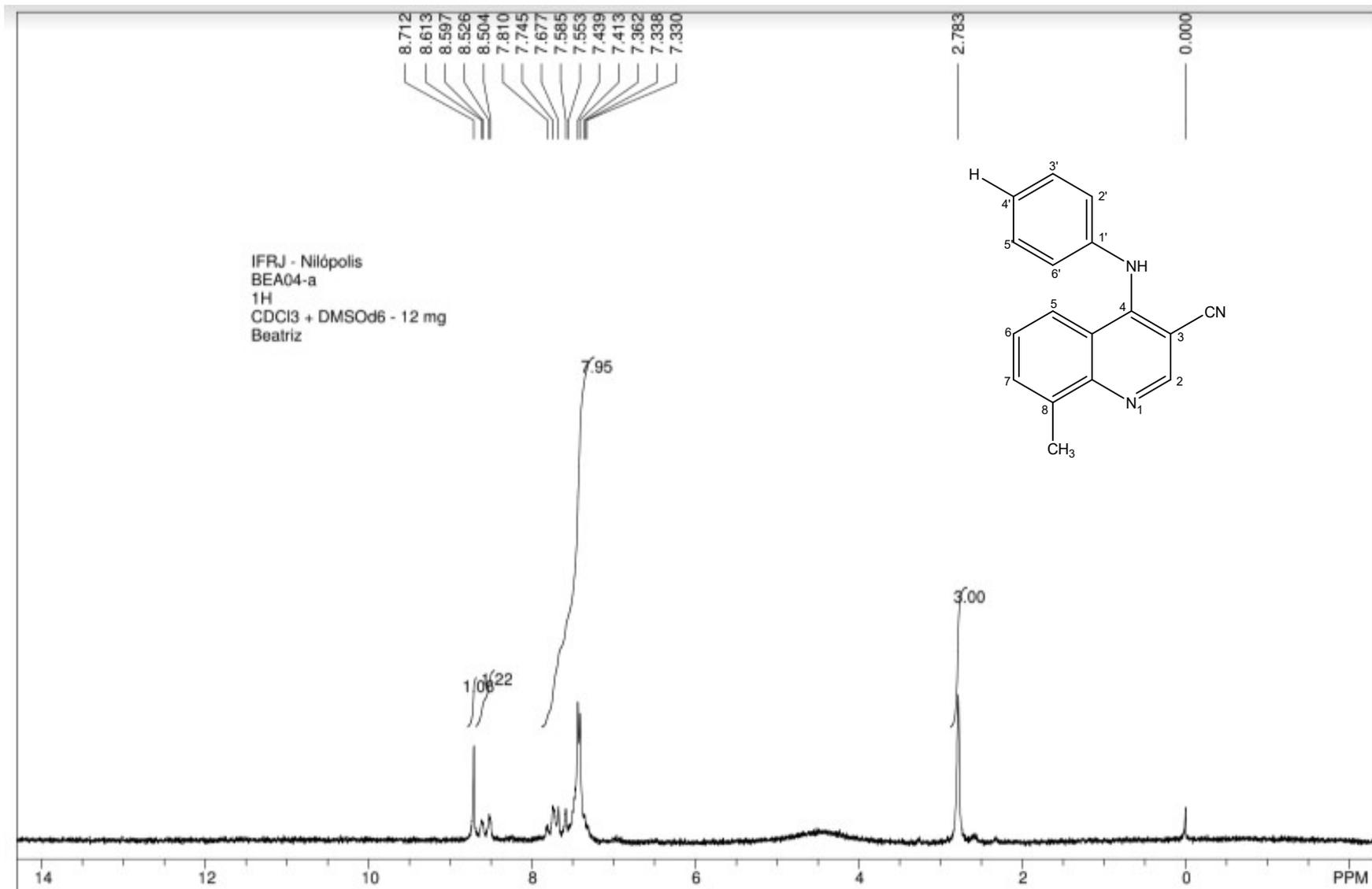
Espectro 8: Espectro DEPT do derivado II



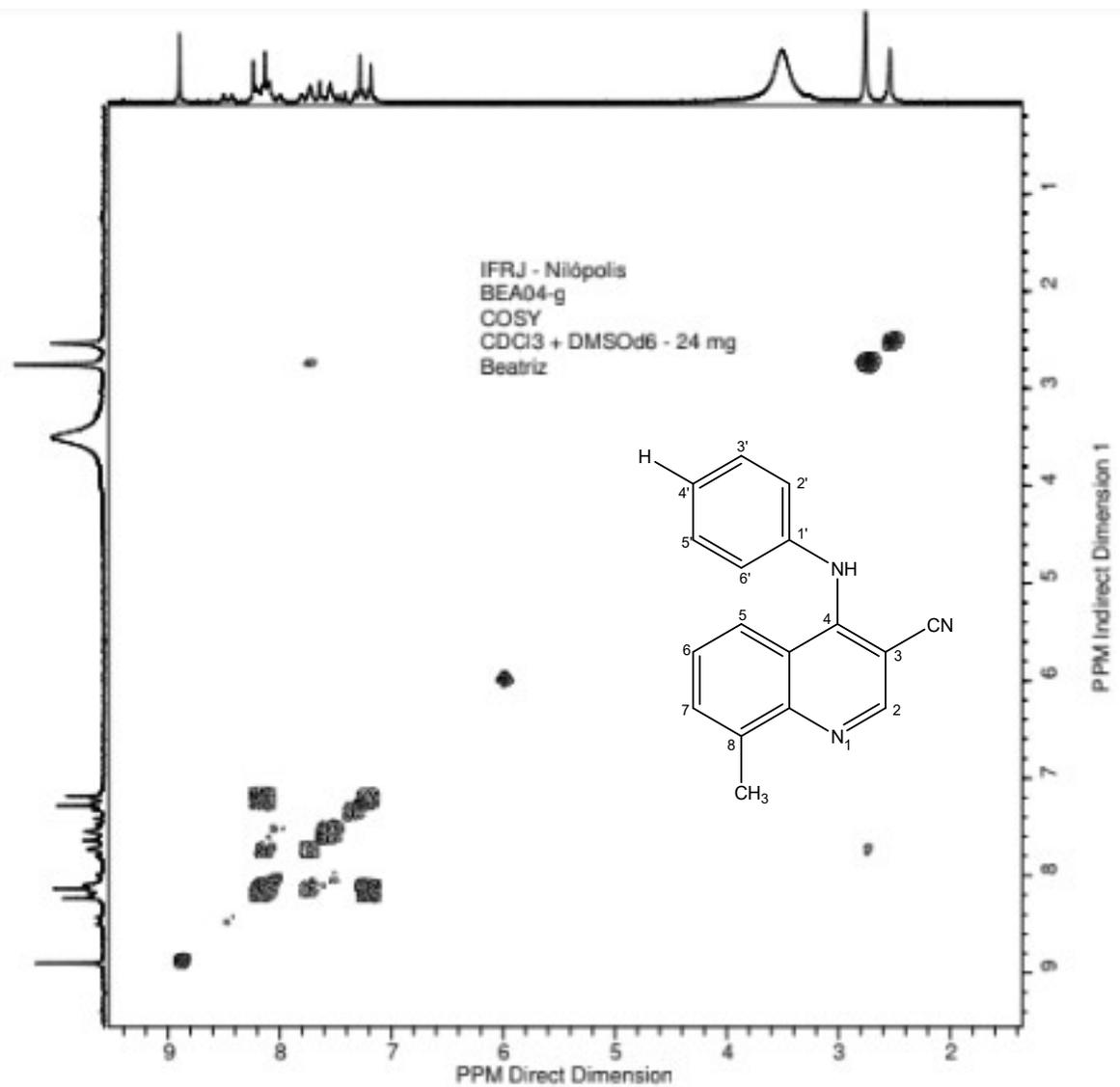
Espectro 9: Espectro HETCOR do derivado II



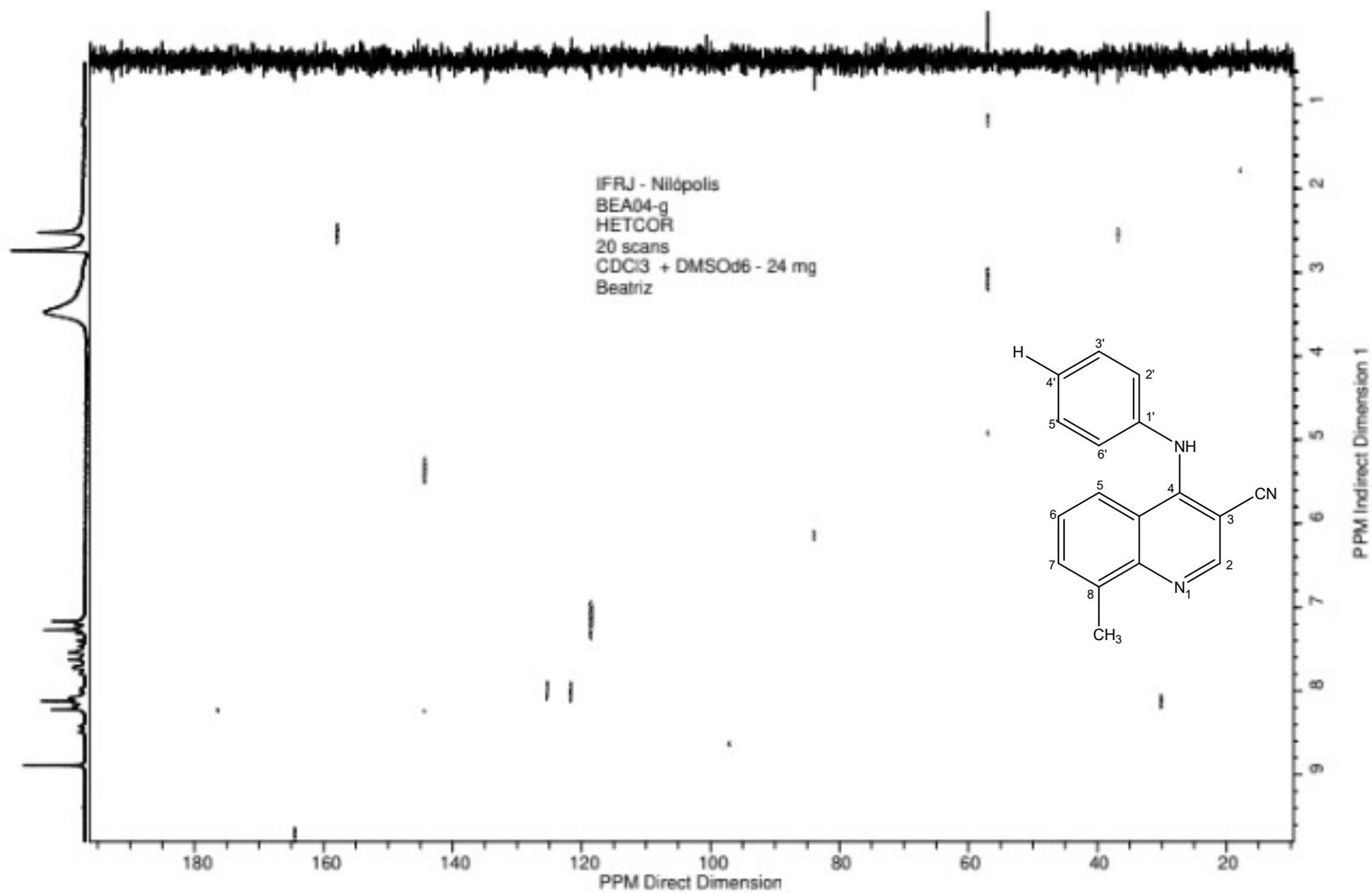
Espectro 10: Espectro de absorção na região do infravermelho (KBr) do derivado 1a



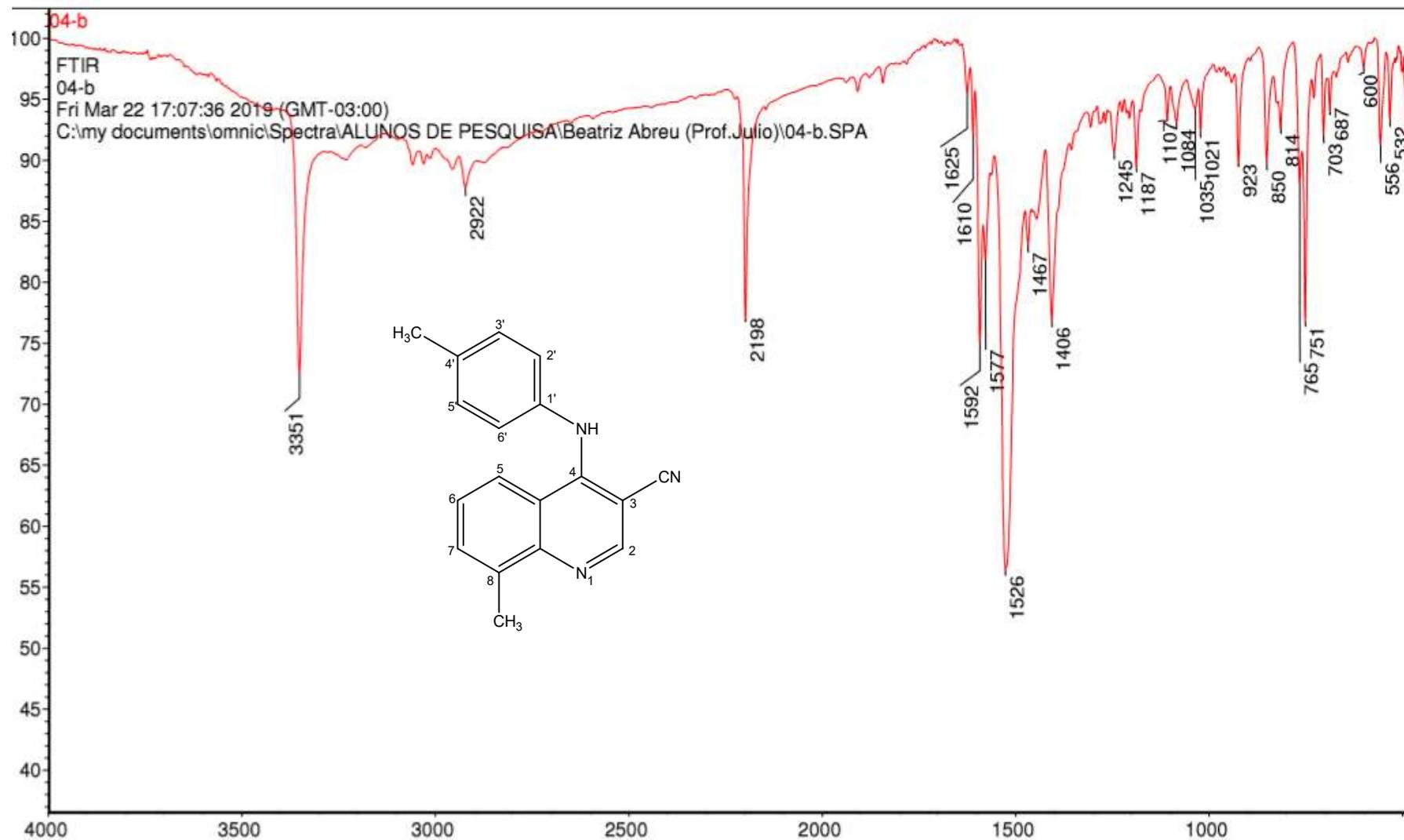
Espectro 11: Espectro de RMN de ¹H (90 MHz, CDCl₃+DMSO) do derivado **1a**



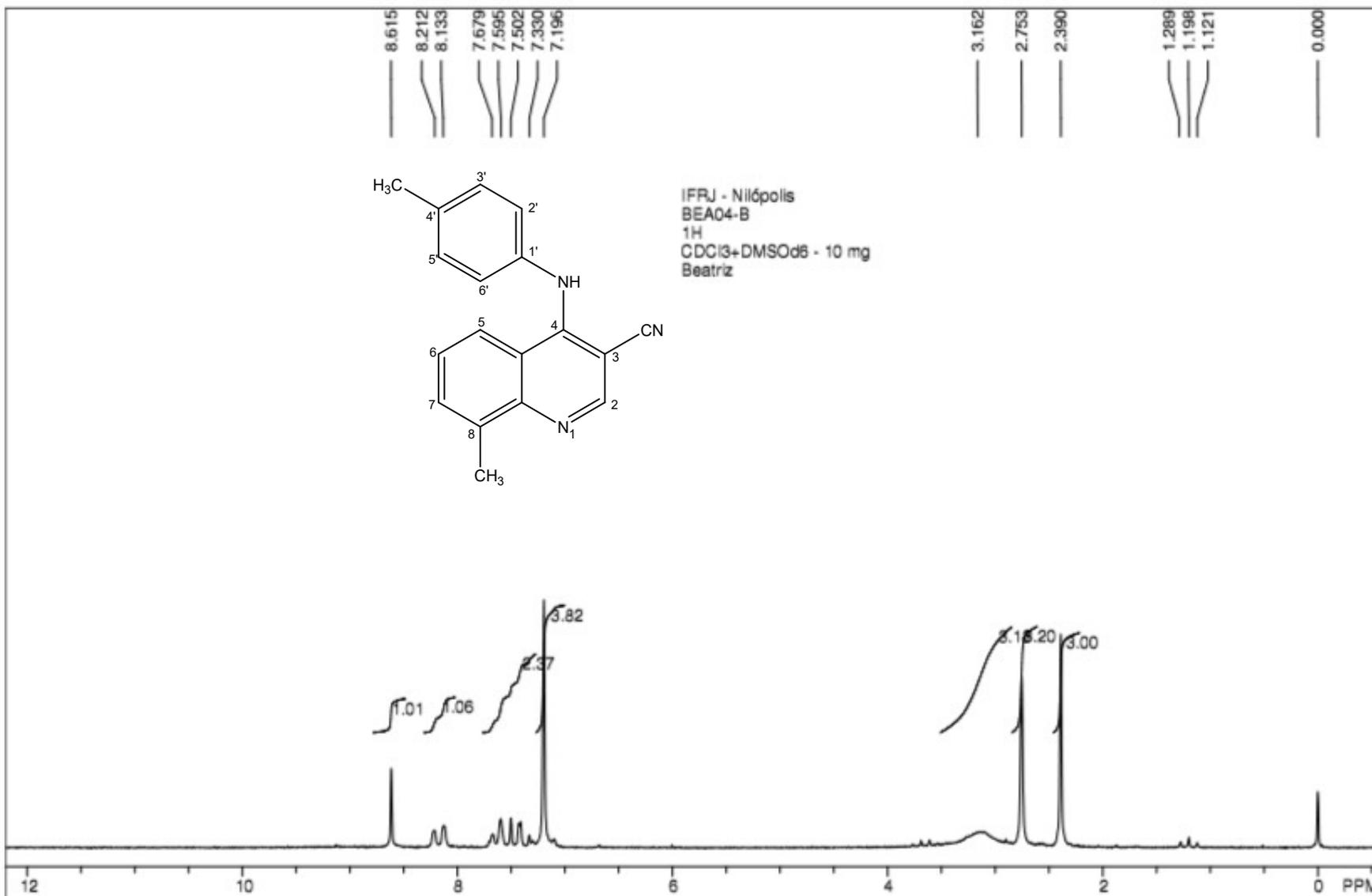
Espectro 12: Espectro COSY do derivado **1a**



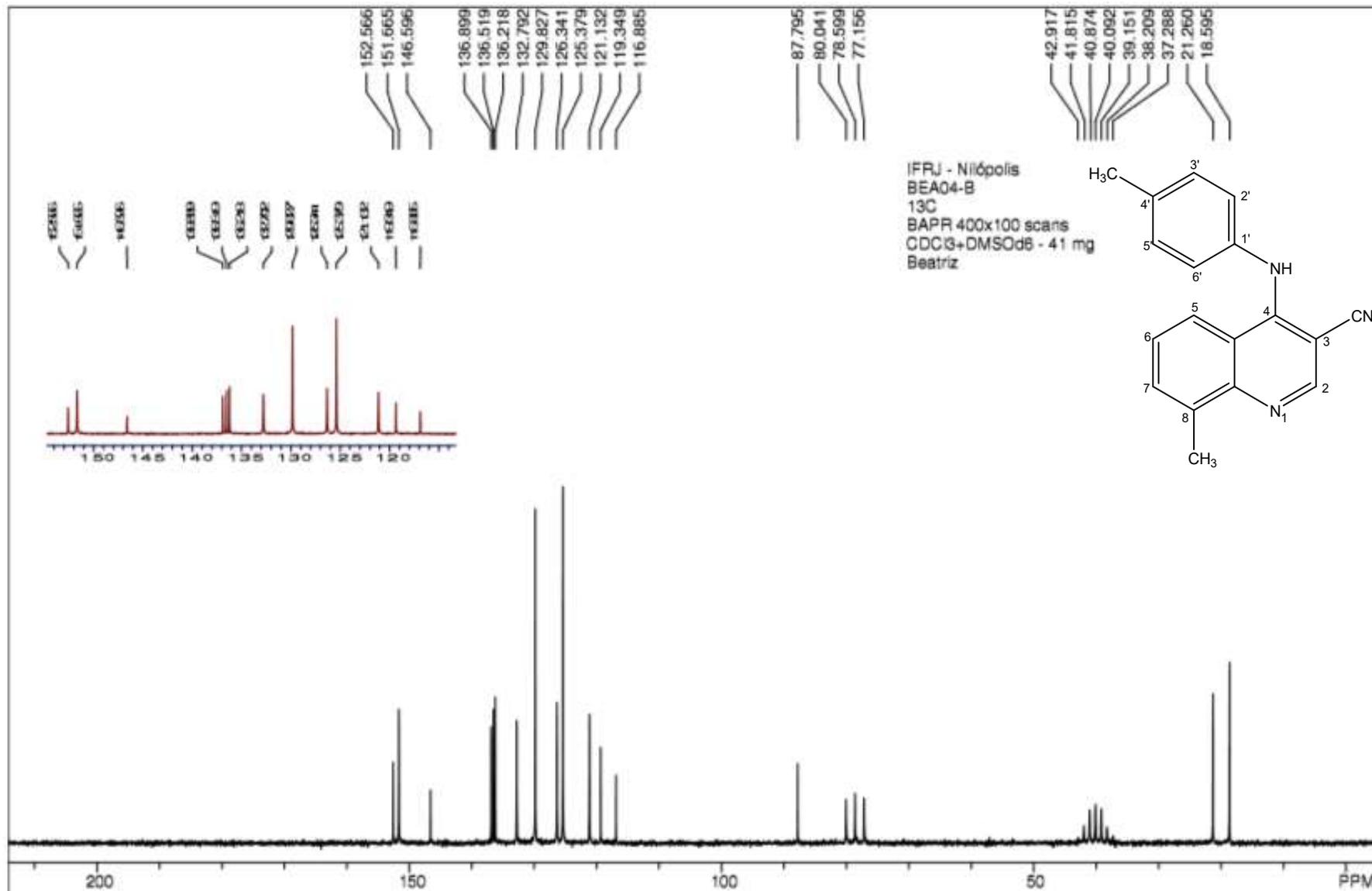
Espectro 13: Espectro HETCOR do derivado **1a**



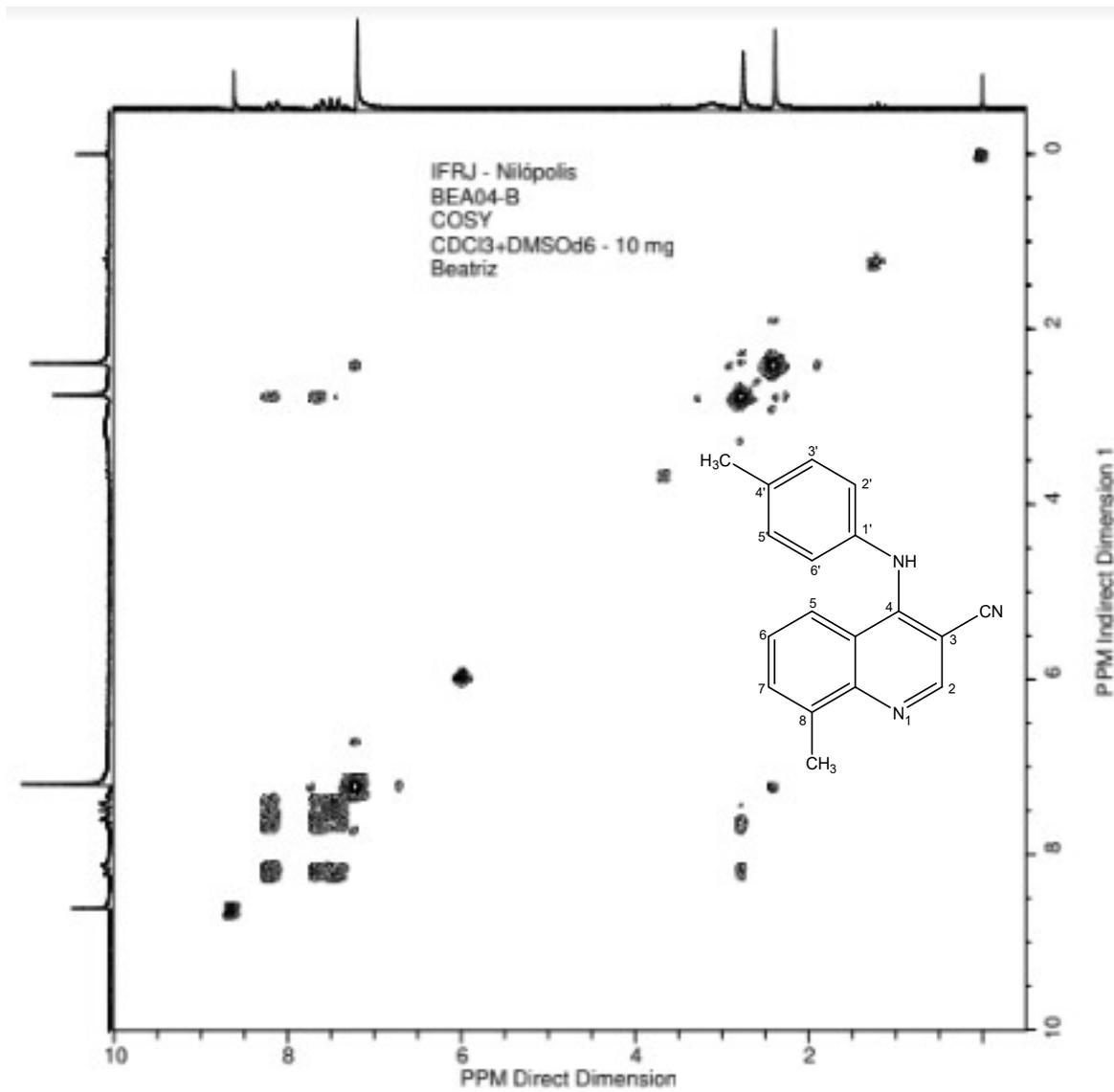
Espectro 14: Espectro de absorção na região do infravermelho (KBr) do derivado **Ib**



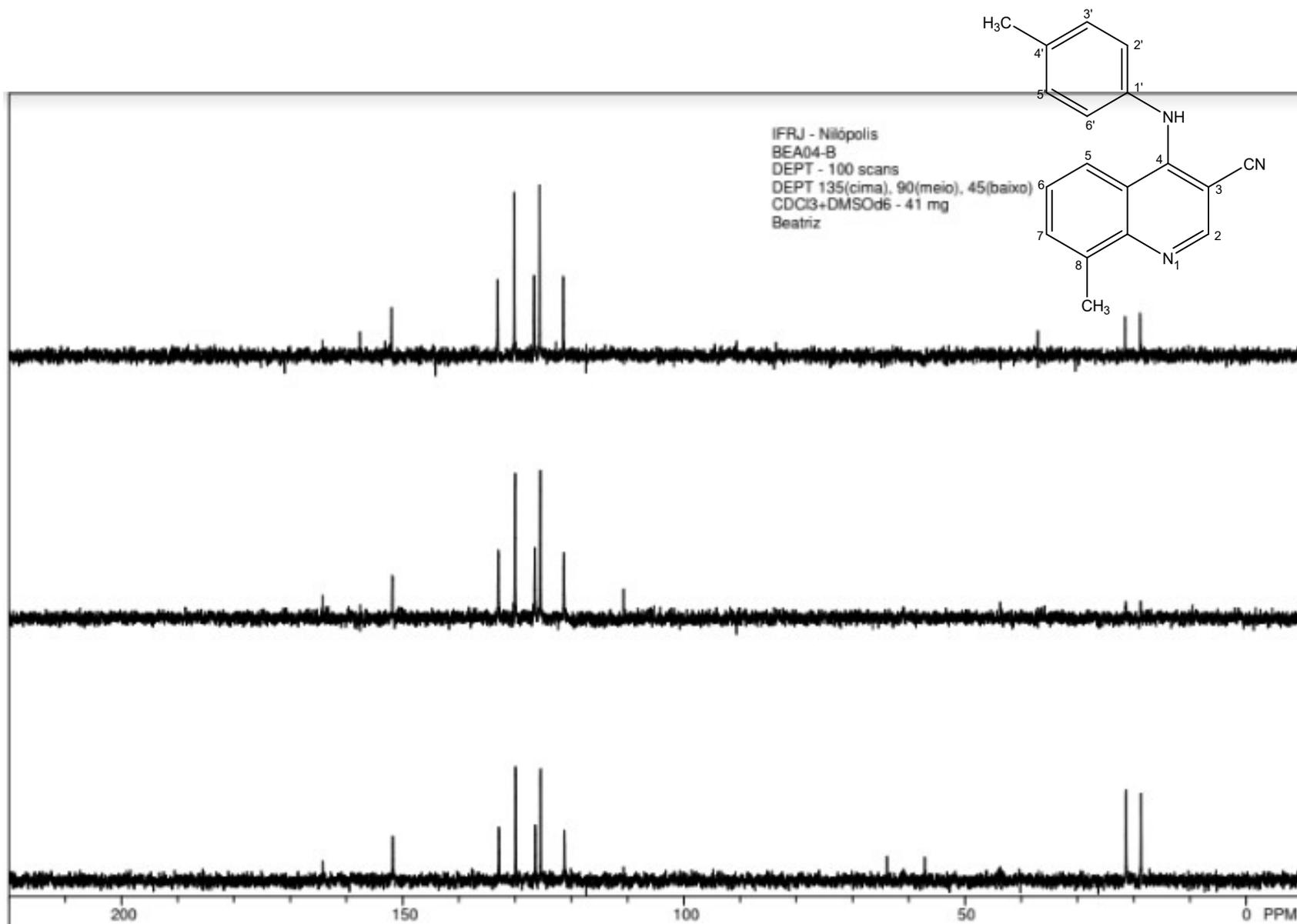
Espectro 15: Espectro de RMN de ¹H (90 MHz, CDCl₃+DMSO) do derivado Ib



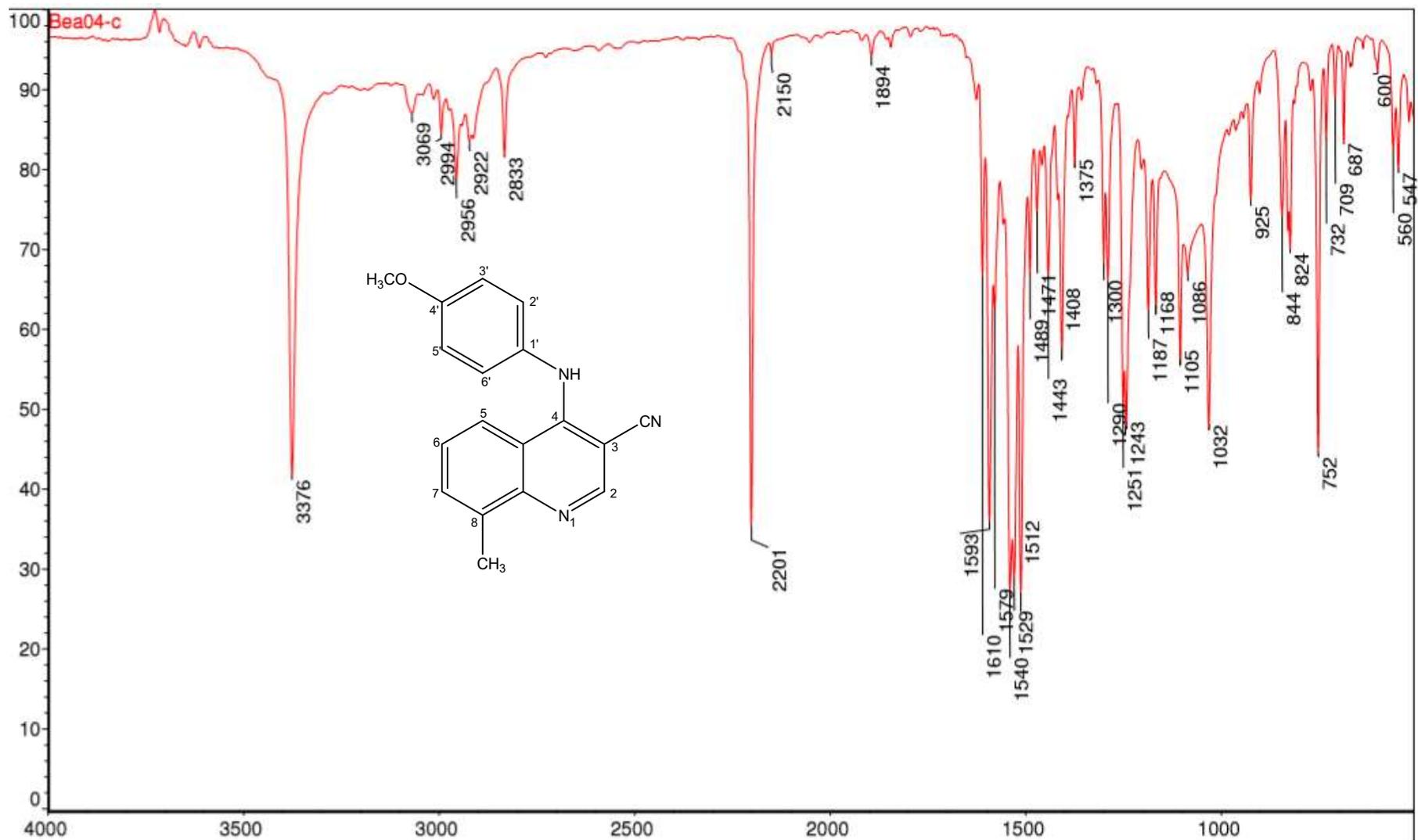
Espectro 16: Espectro de RMN de ¹³C (22,67 MHz, CDCl₃+DMSO) do derivado **Ib**



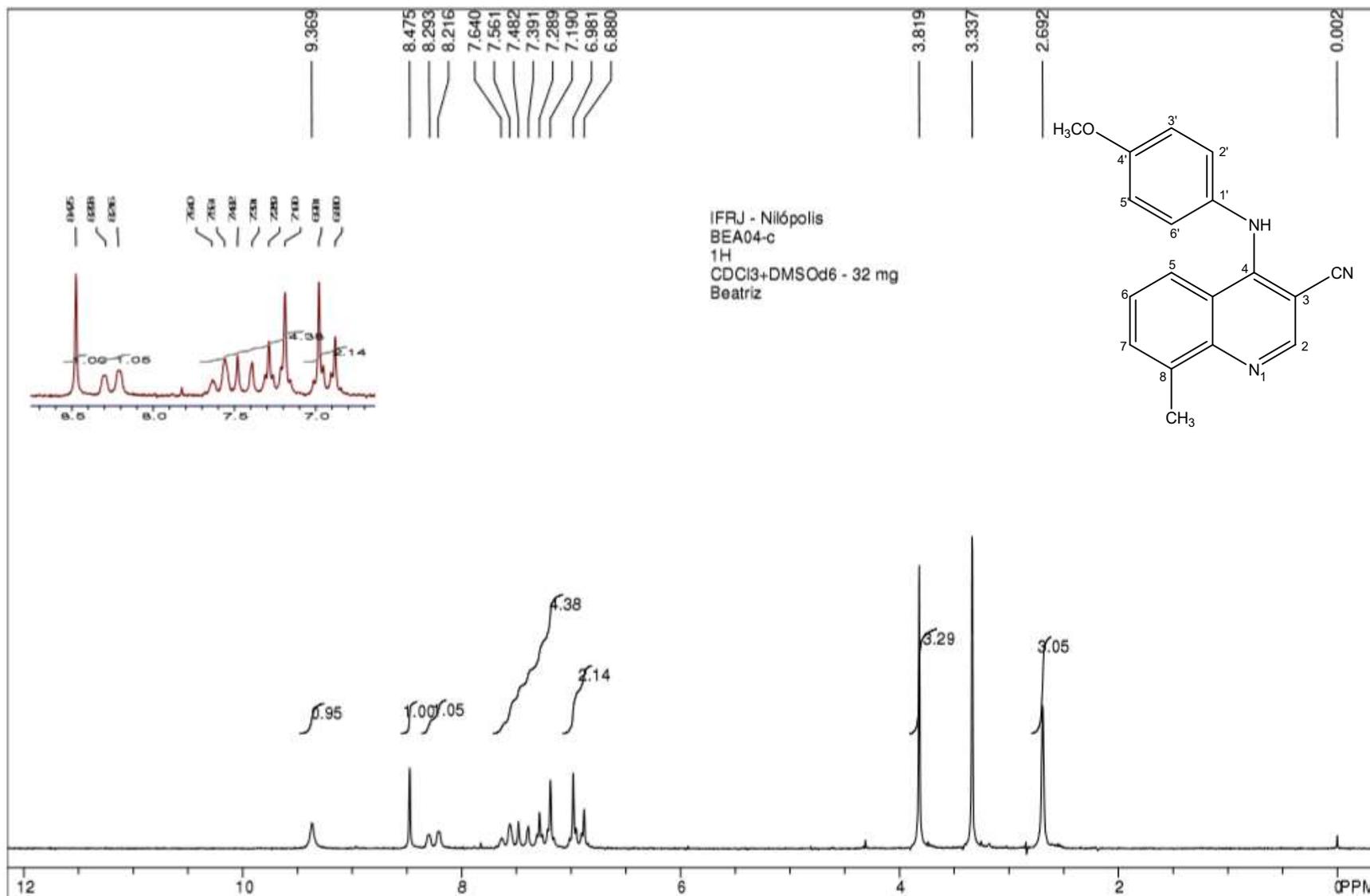
Espectro 17: Espectro COSY do derivado **Ib**



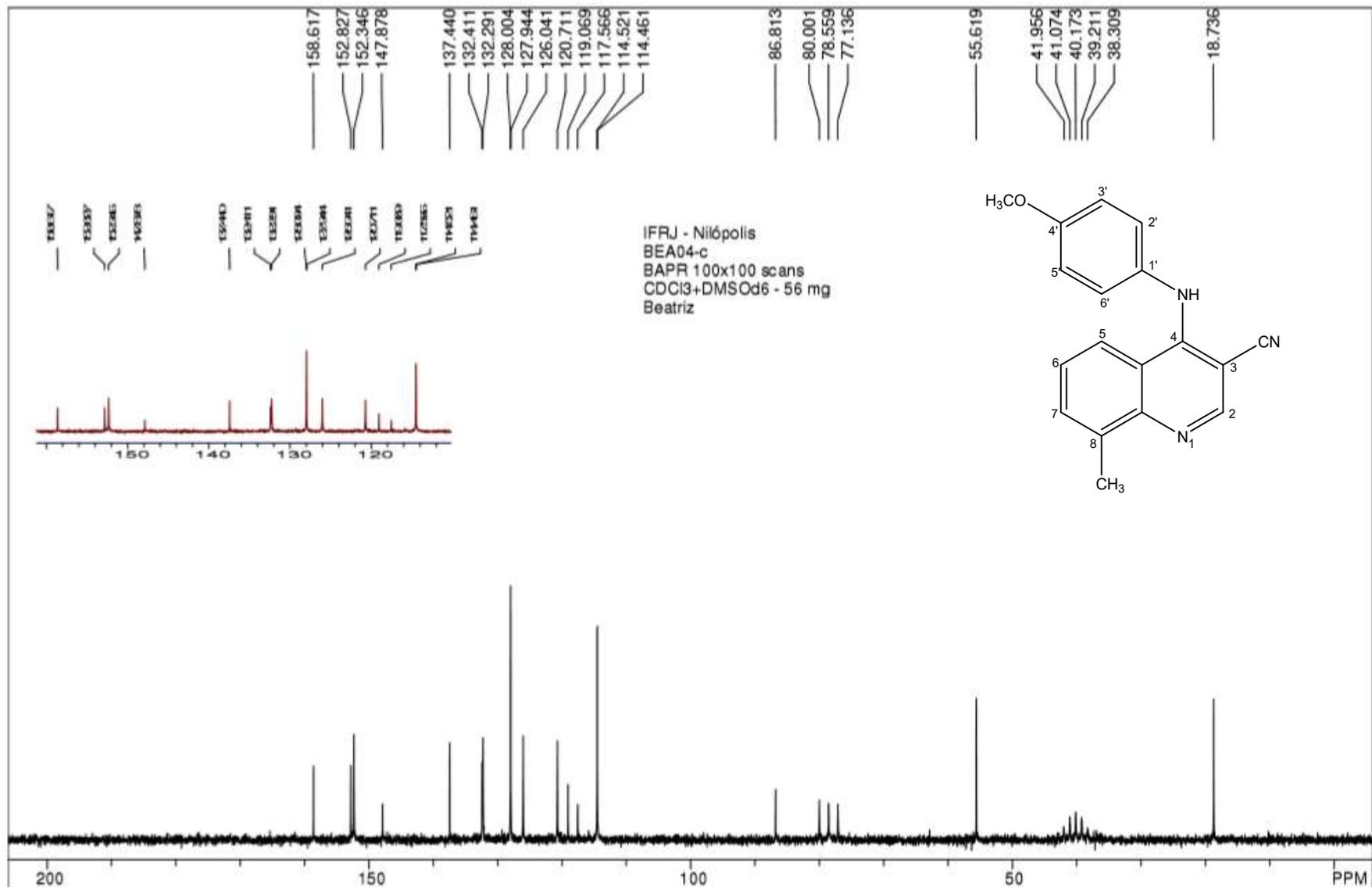
Espectro 18: Espectro DEPT do derivado Ib



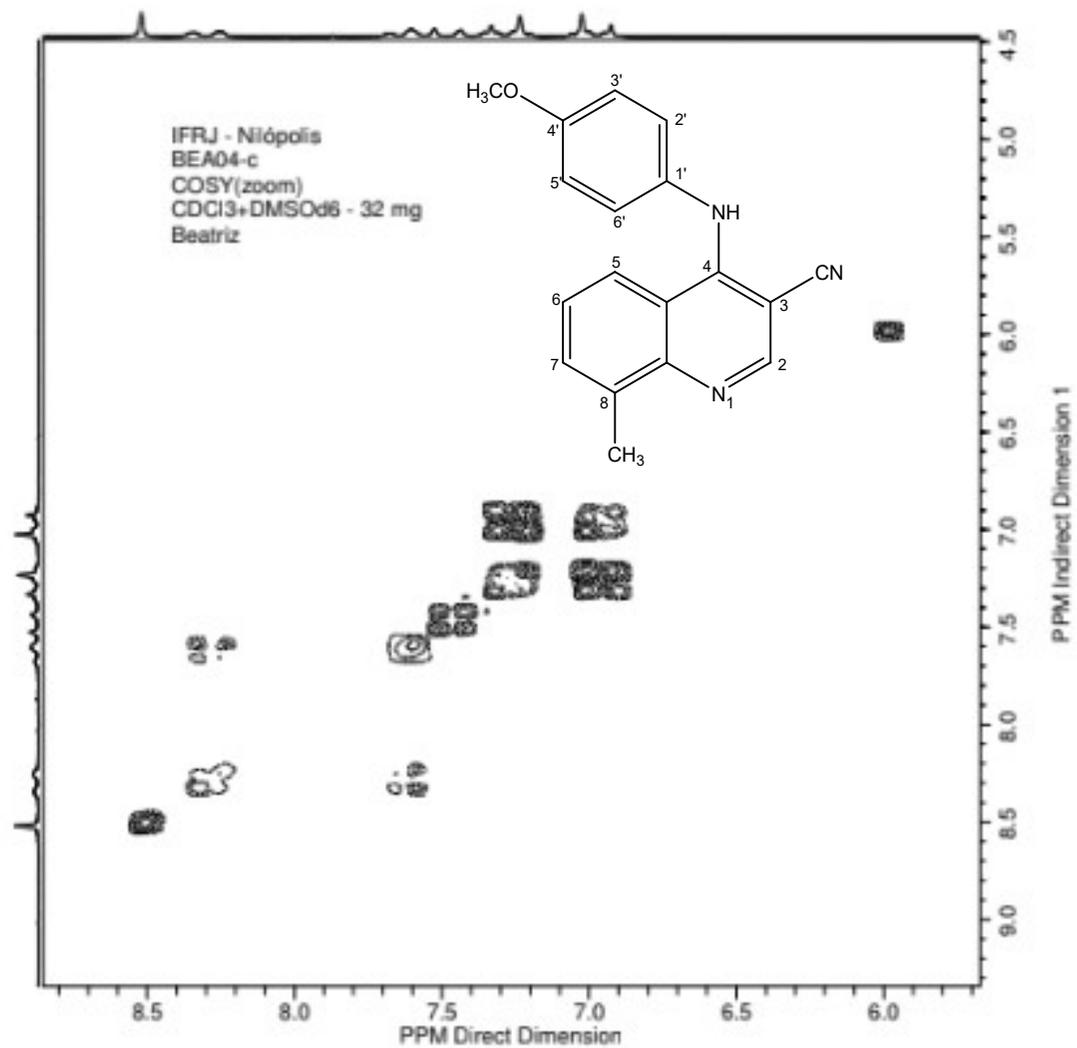
Espectro 19: Espectro de absorção na região do infravermelho (KBr) do derivado Ic



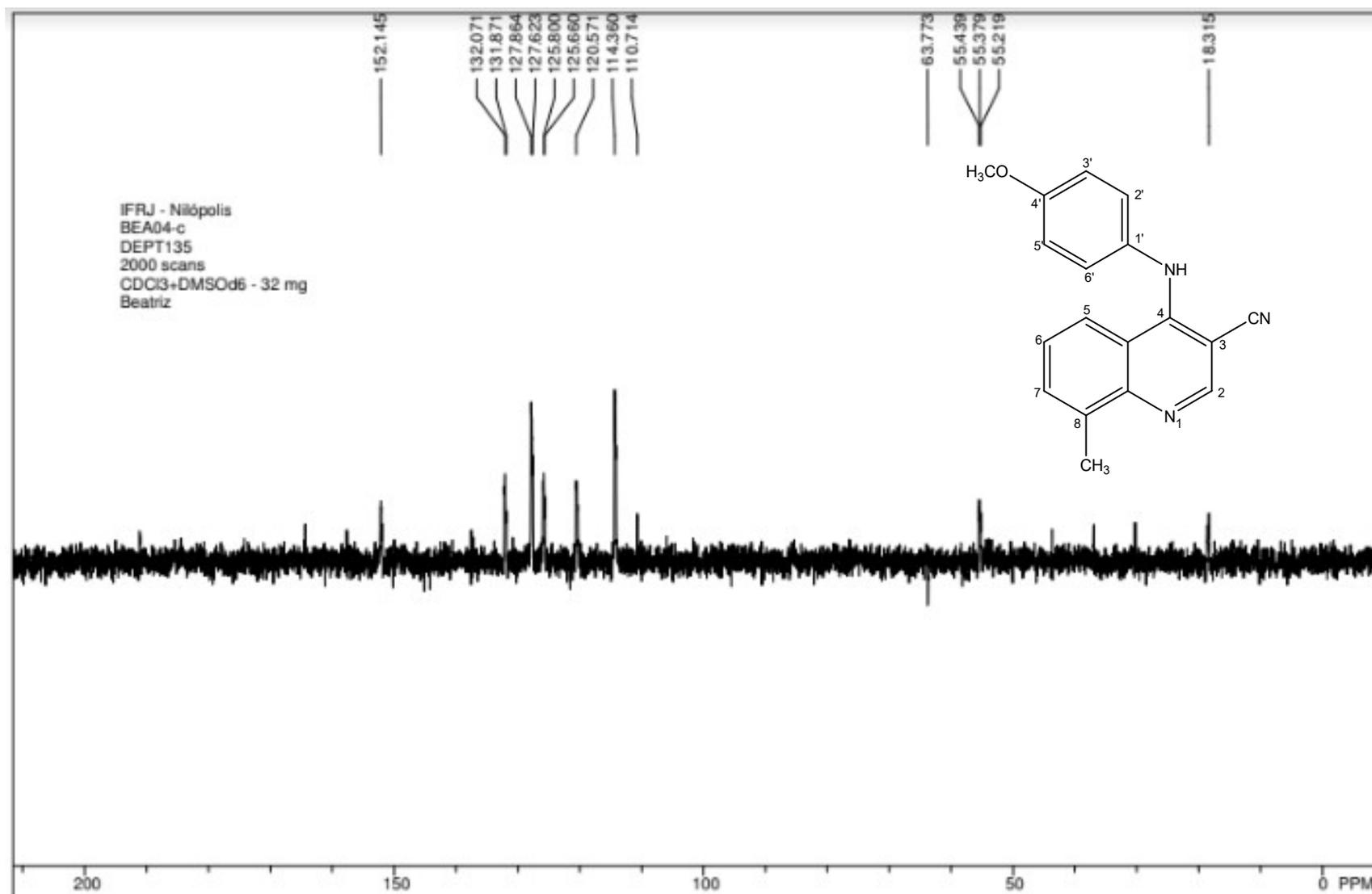
Espectro 20: Espectro de RMN de ¹H (90 MHz, CDCl₃+DMSO) do derivado **Ic**



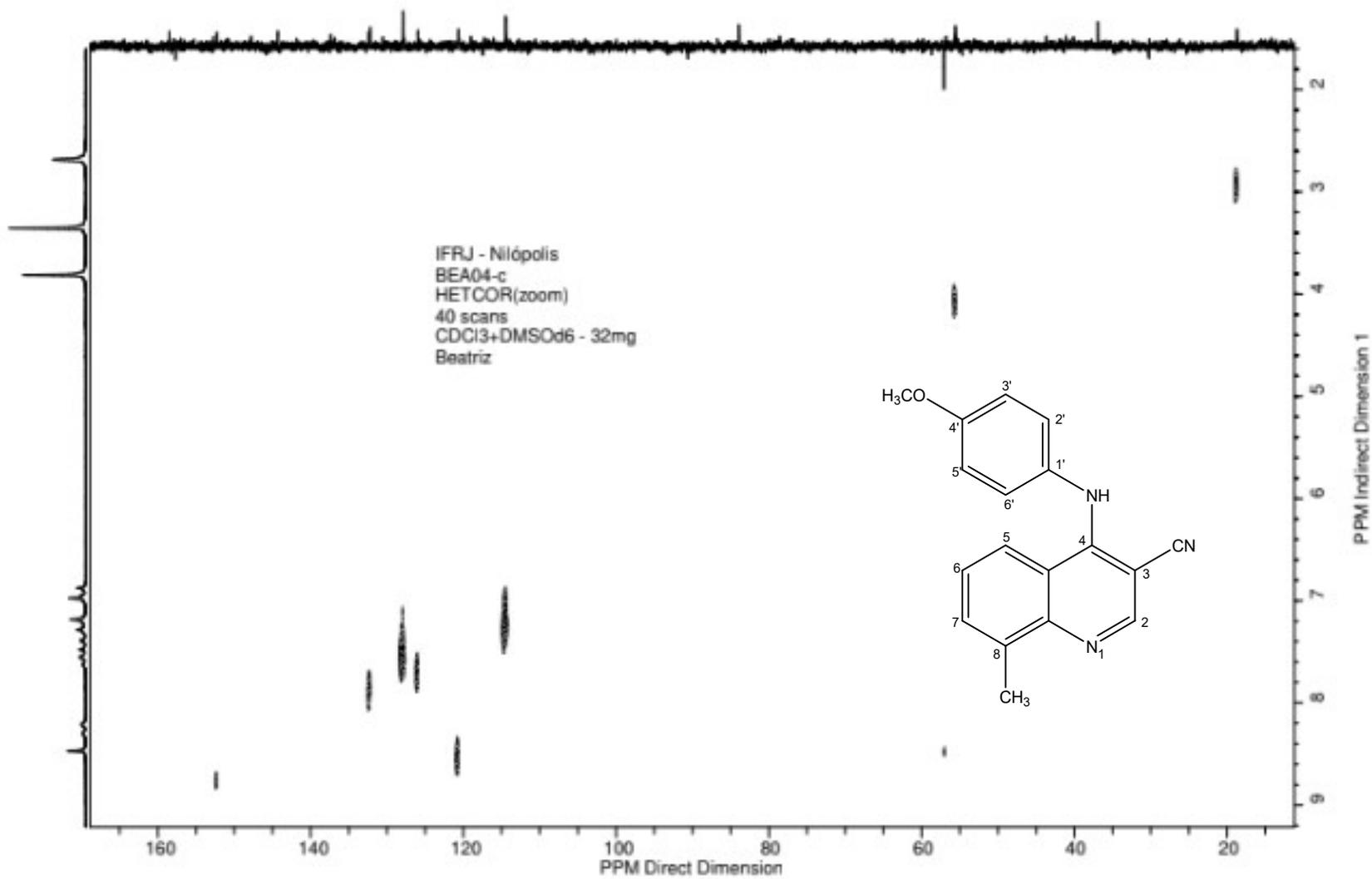
Spectro 21: Espectro de RMN de ¹³C (22,67 MHz, CDCl₃+DMSO) do derivado Ic



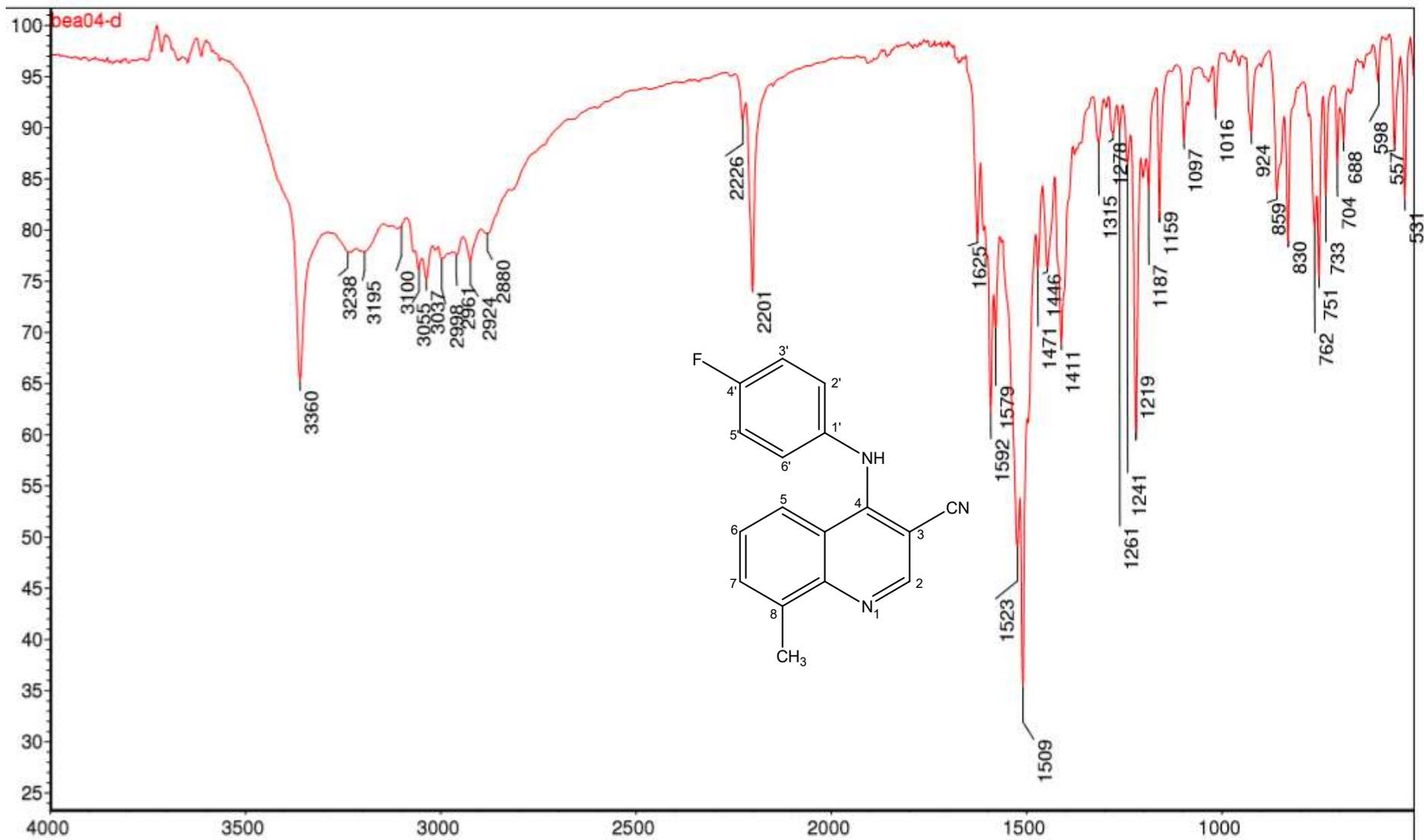
Espectro 22: Espectro COSY do derivado 1c



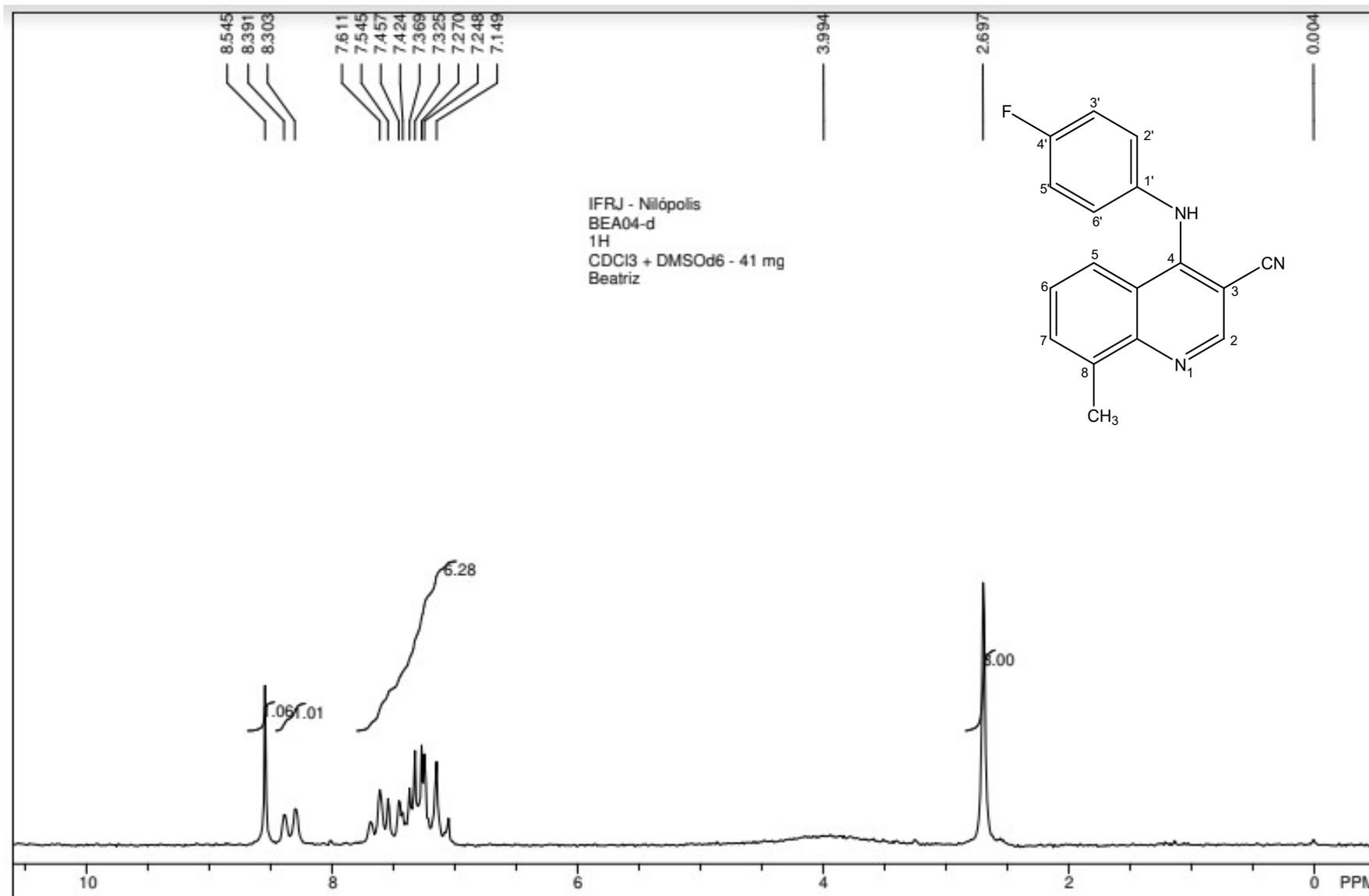
Espectro 23: Espectro DEPT do derivado **1c**



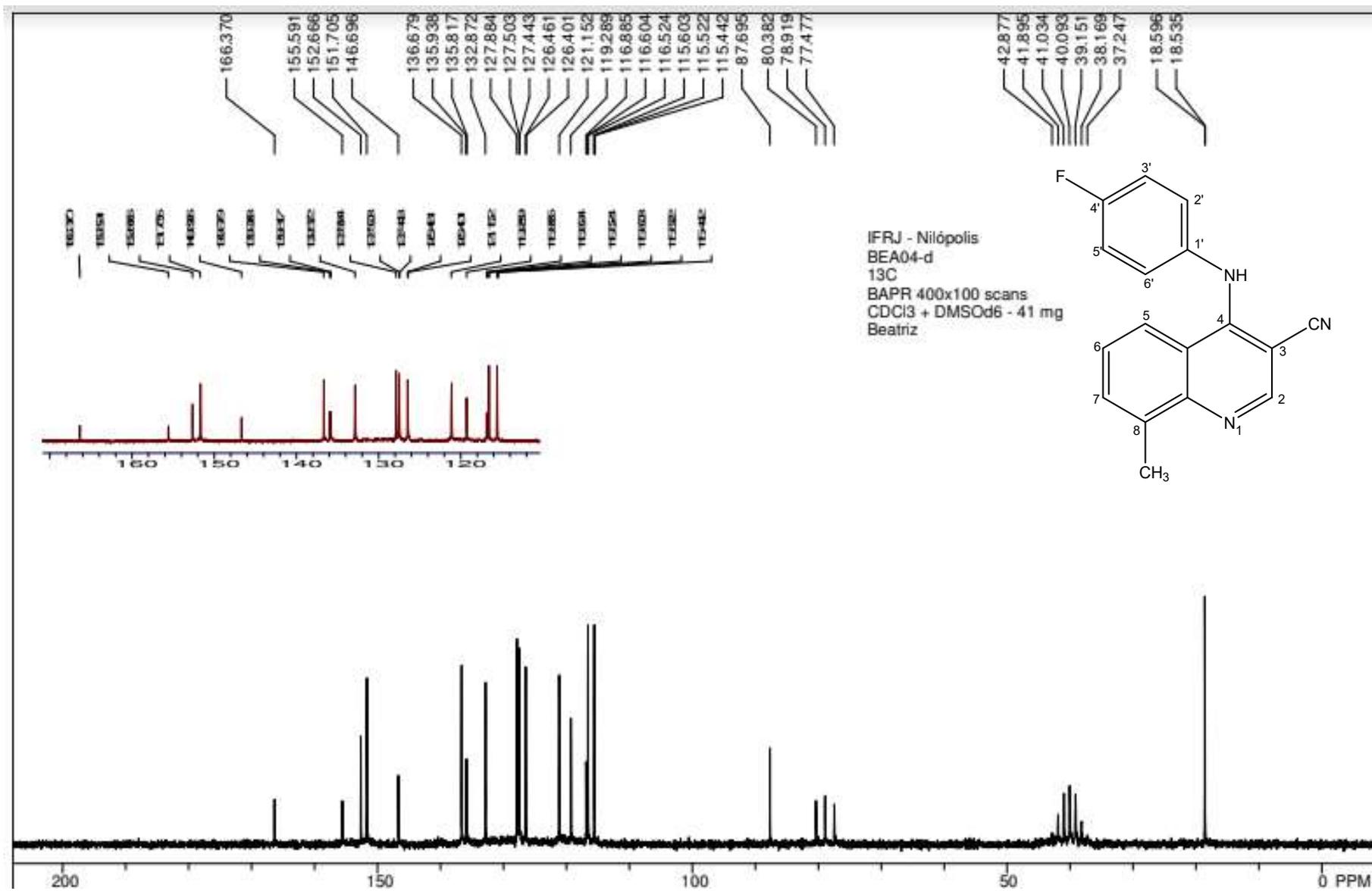
Espectro 24: Espectro HETCOR do derivado Ic



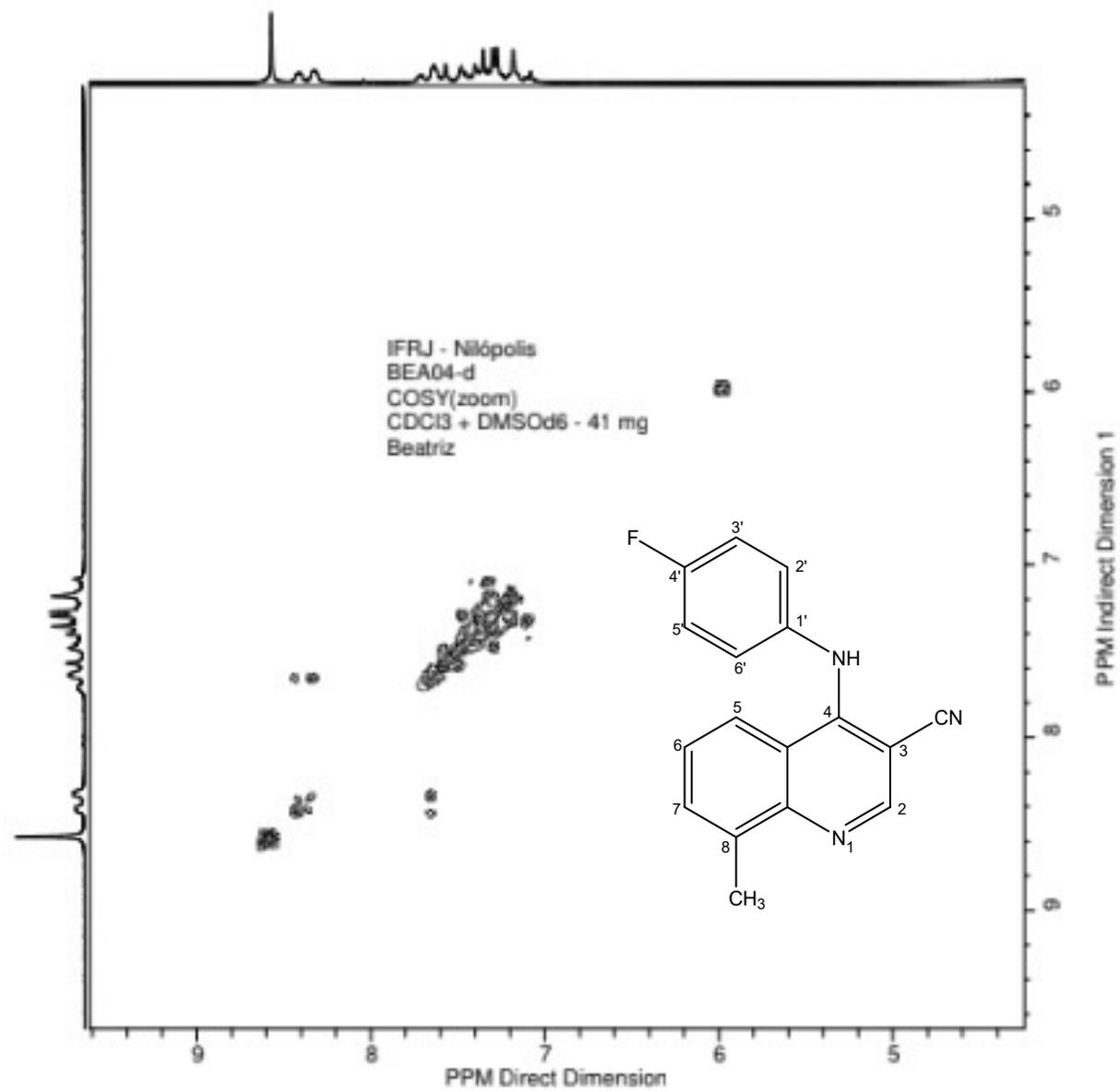
Espectro 25: Espectro de absorção na região do infravermelho (KBr) do derivado **Id**



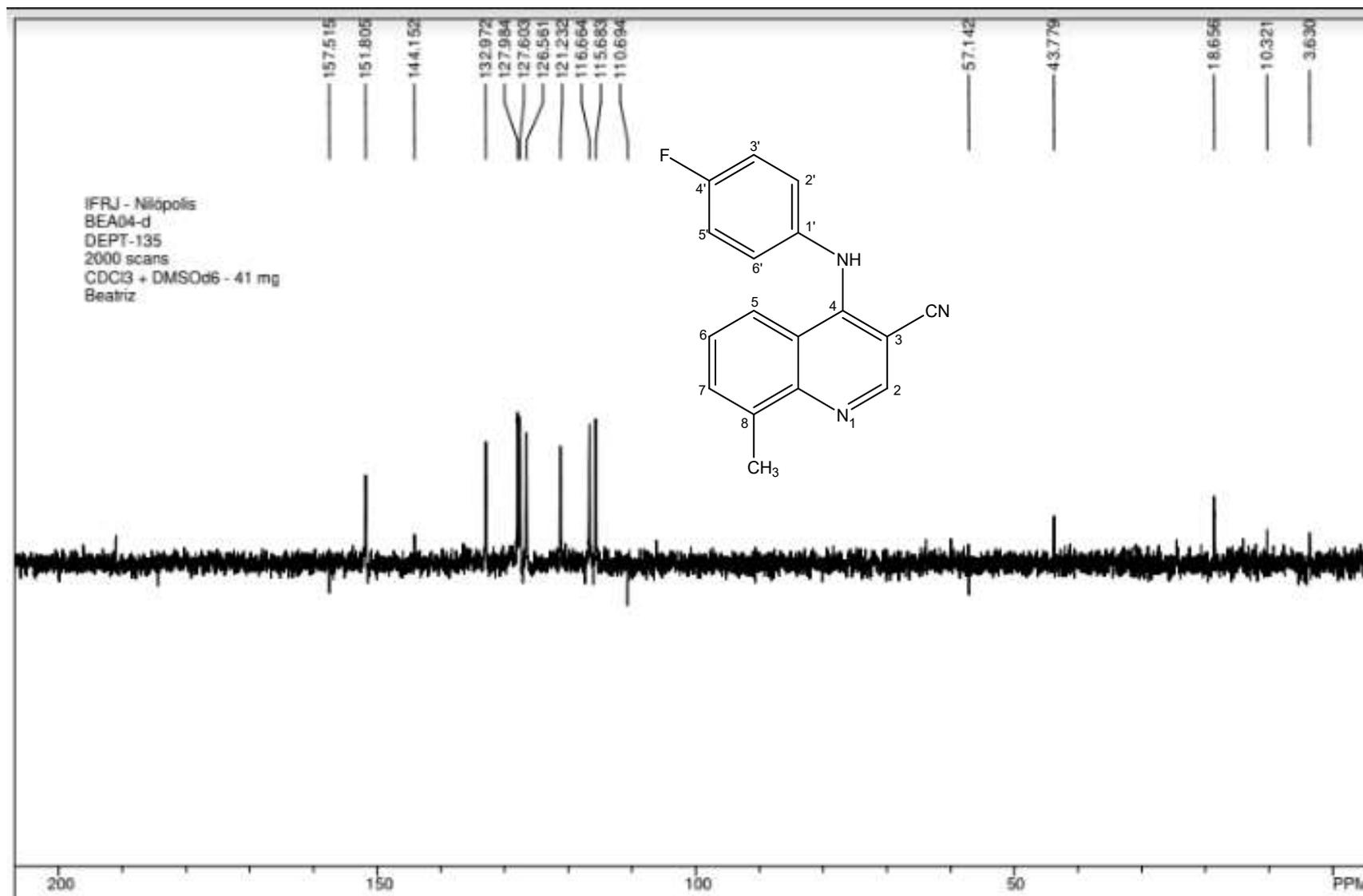
Espectro 26: Espectro de RMN de ¹H (90 MHz, CDCl₃+DMSO) do derivado **Id**



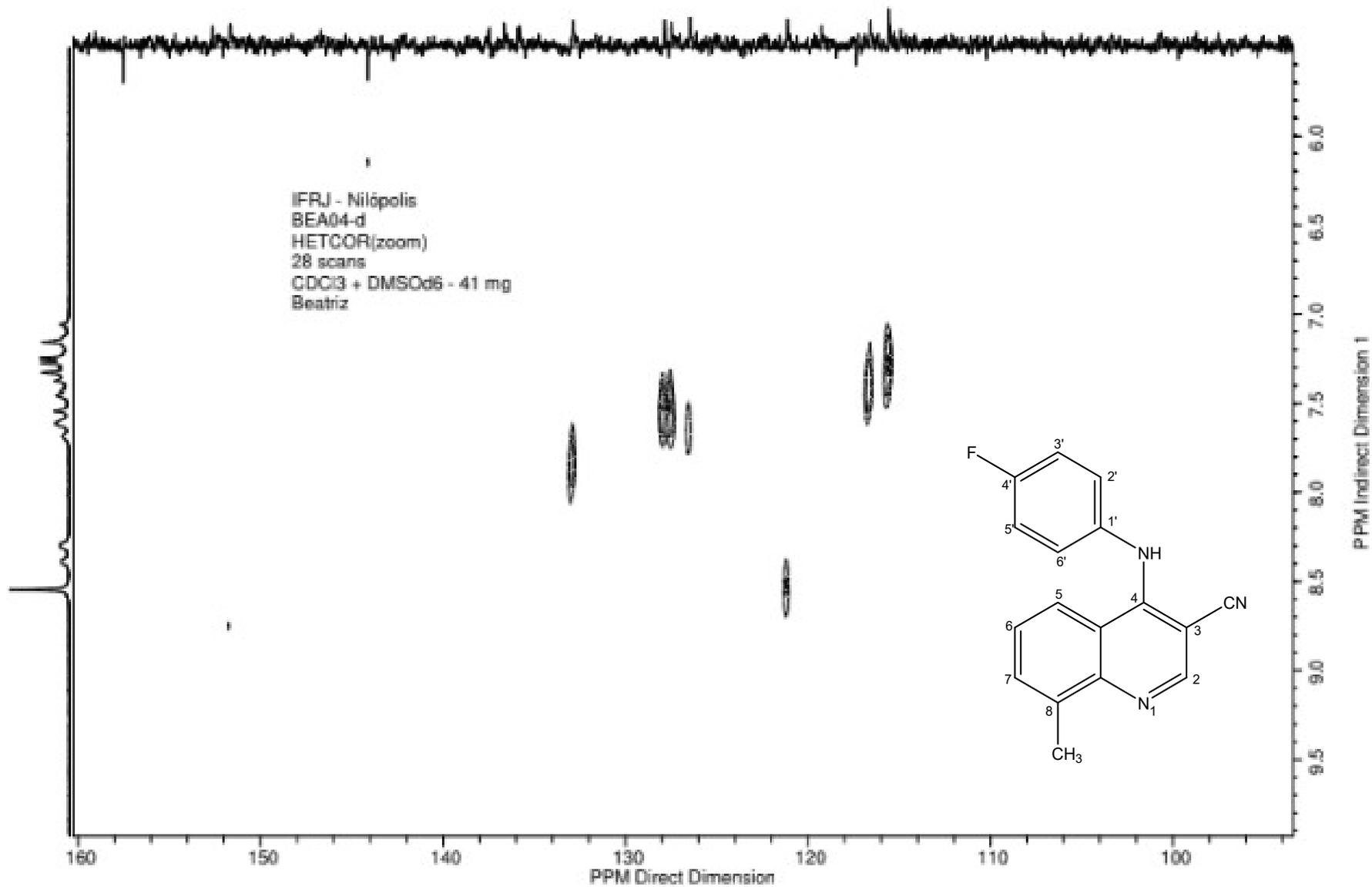
Espectro 27: Espectro de RMN de ¹³C (22,67 MHz, CDCl₃+DMSO) do derivado **Id**



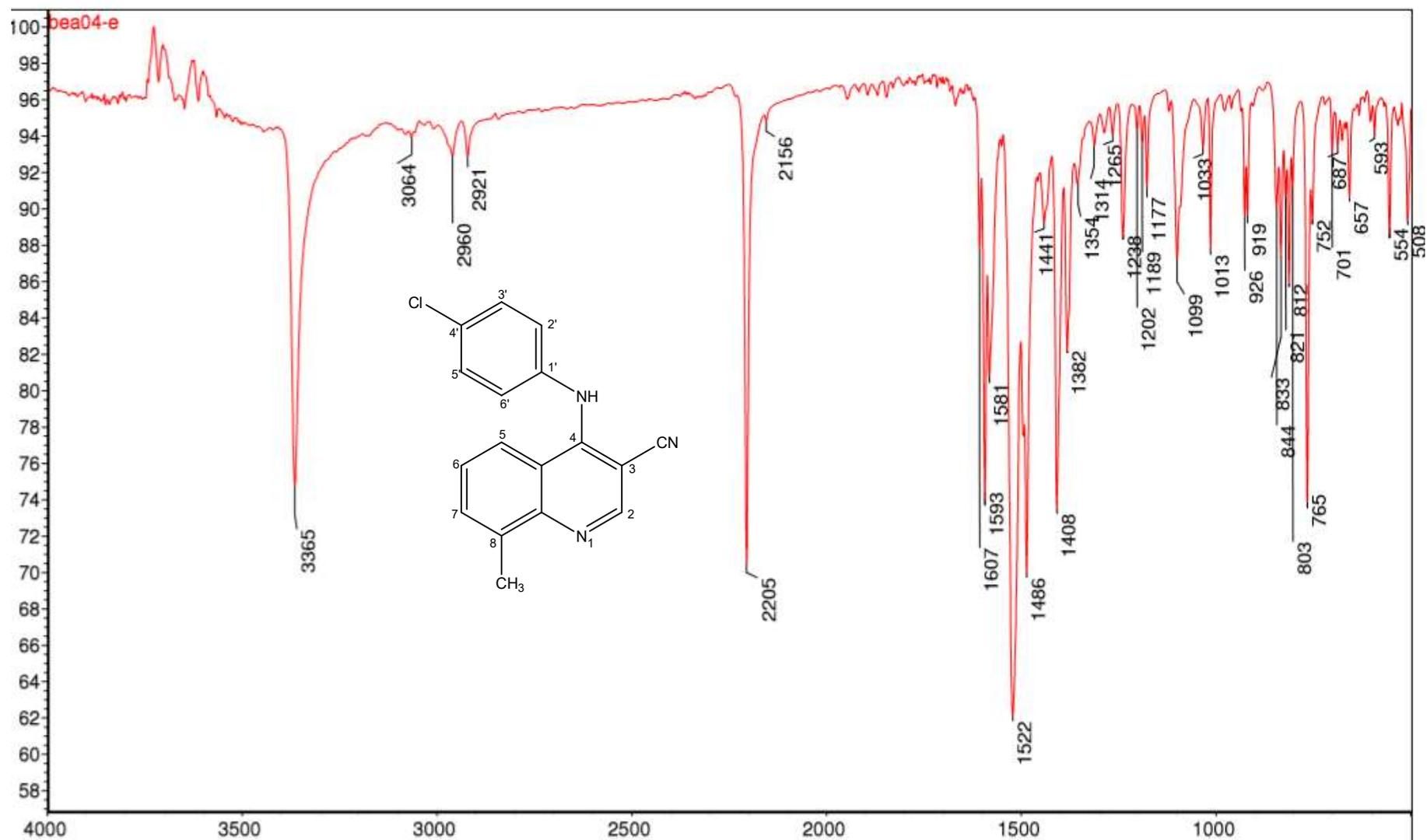
Espectro 28: Espectro COSY do derivado Id



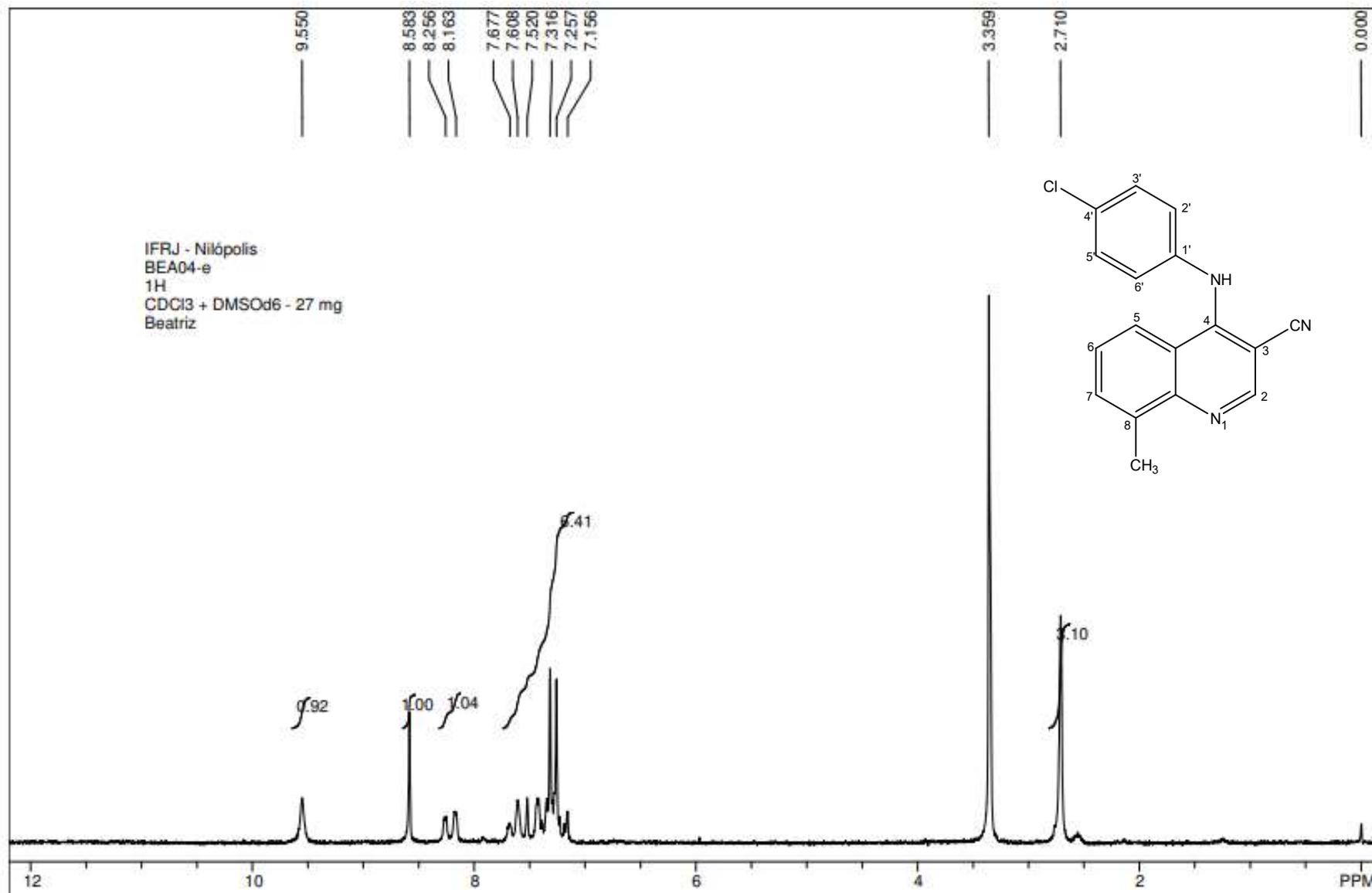
Espectro 29: Espectro DEPT do derivado Id



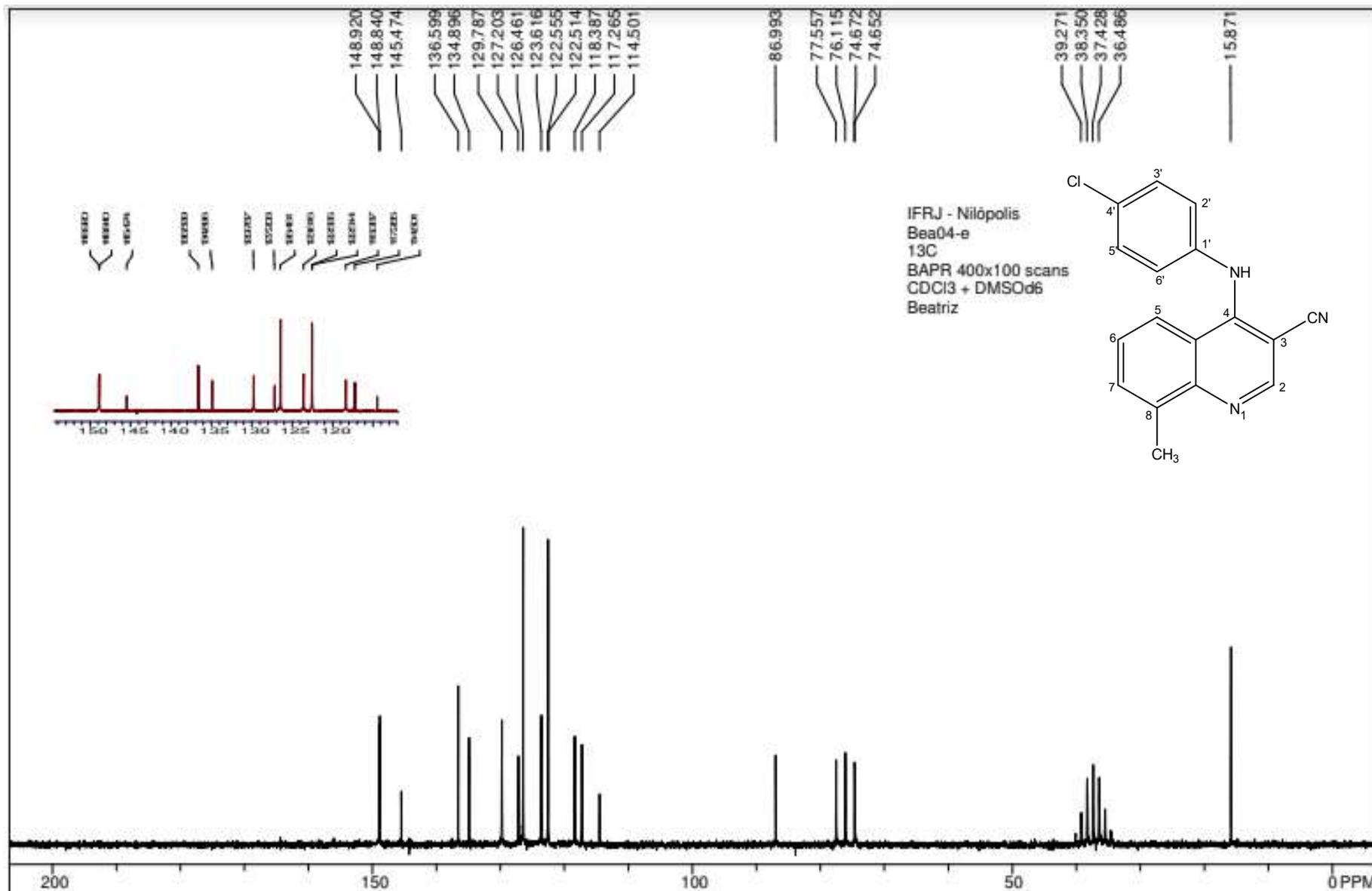
Espectro 30: Espectro HETCOR do derivado **Id**



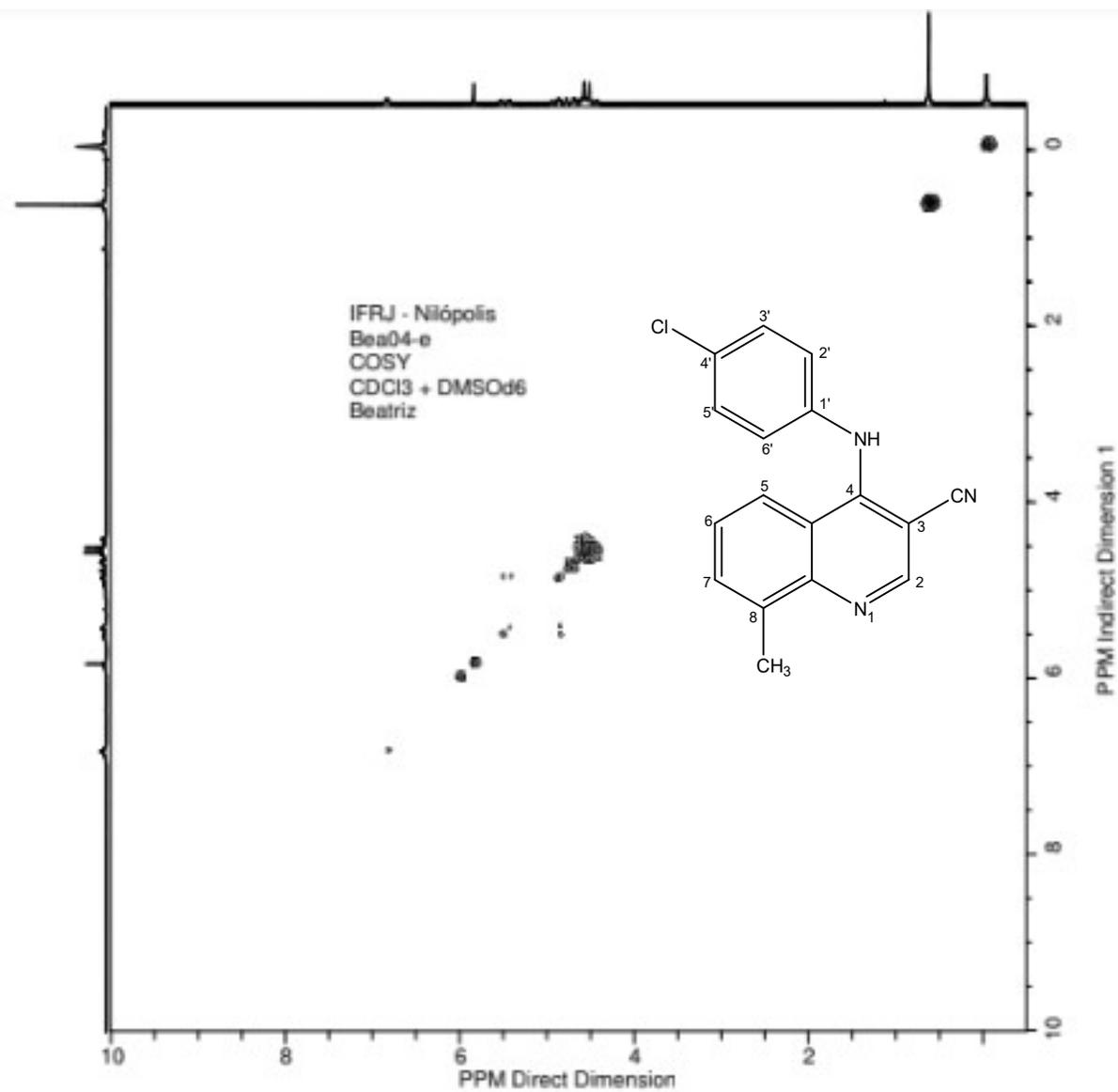
Espectro 31: Espectro de absorção na região do infravermelho (KBr) do derivado **1e**



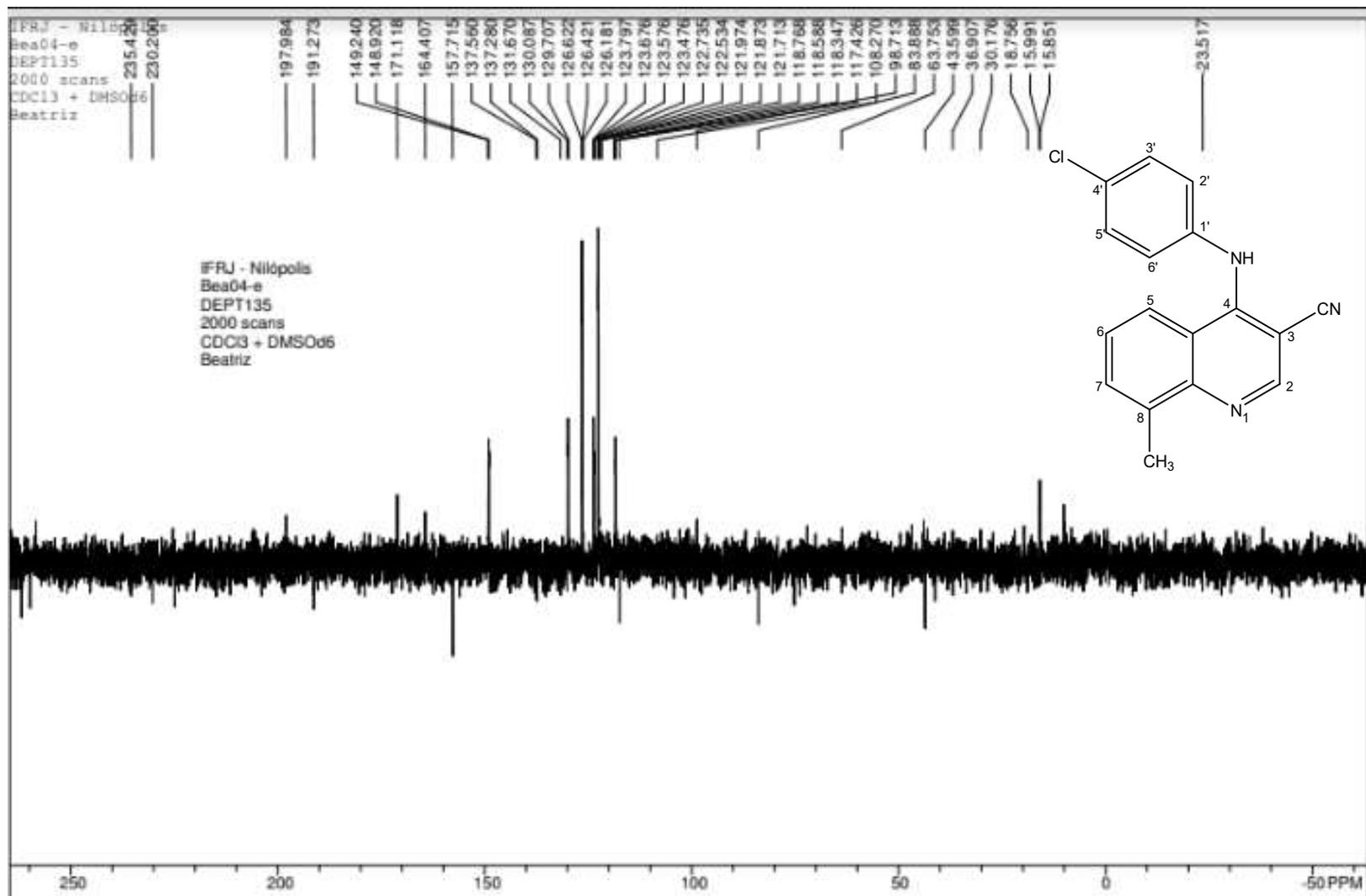
Espectro 32: Espectro de RMN de ¹H (90 MHz, CDCl₃+DMSO) do derivado **1e**



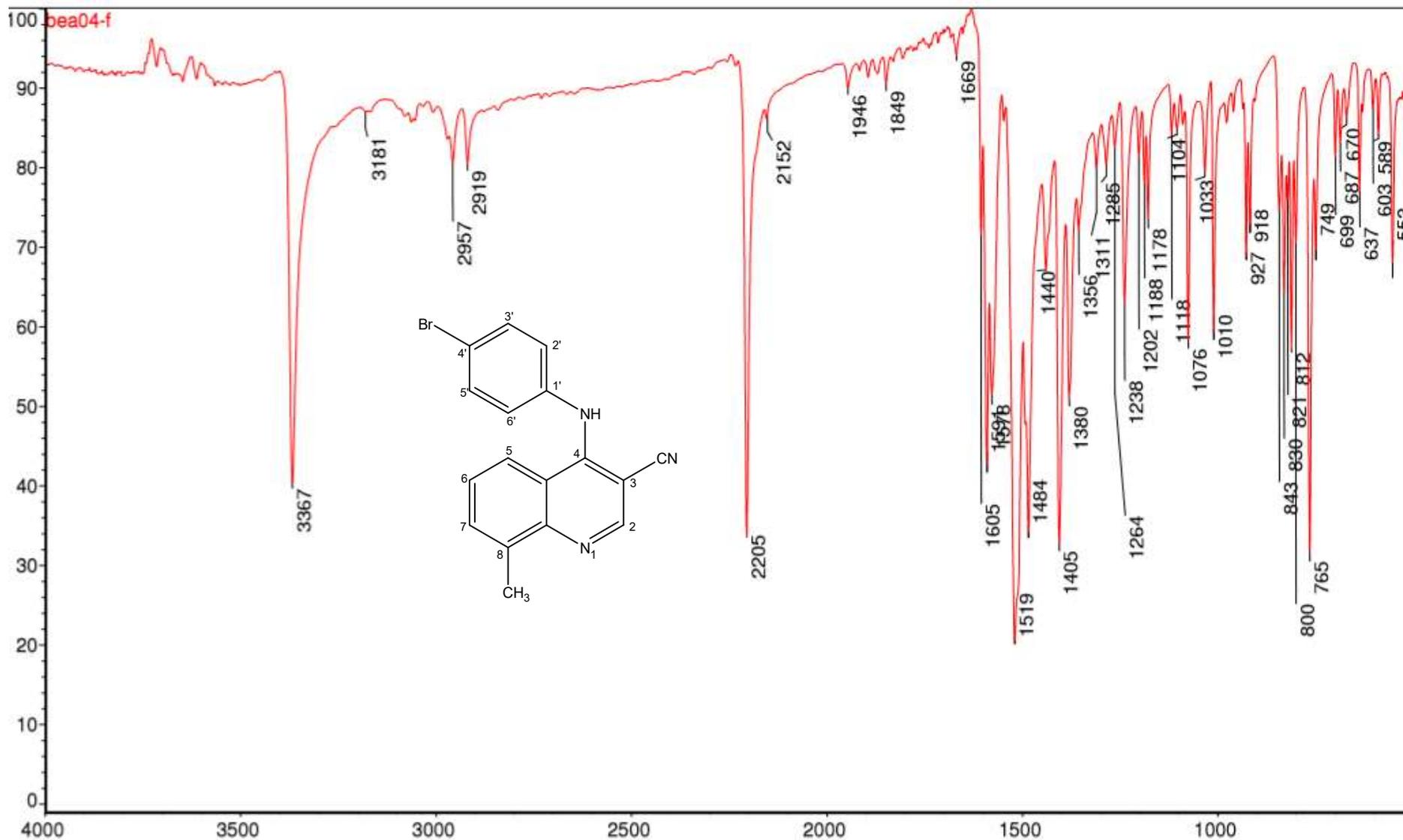
Espectro 33: Espectro de RMN de ¹³C (22,67 MHz, CDCl₃+DMSO) do derivado **1e**



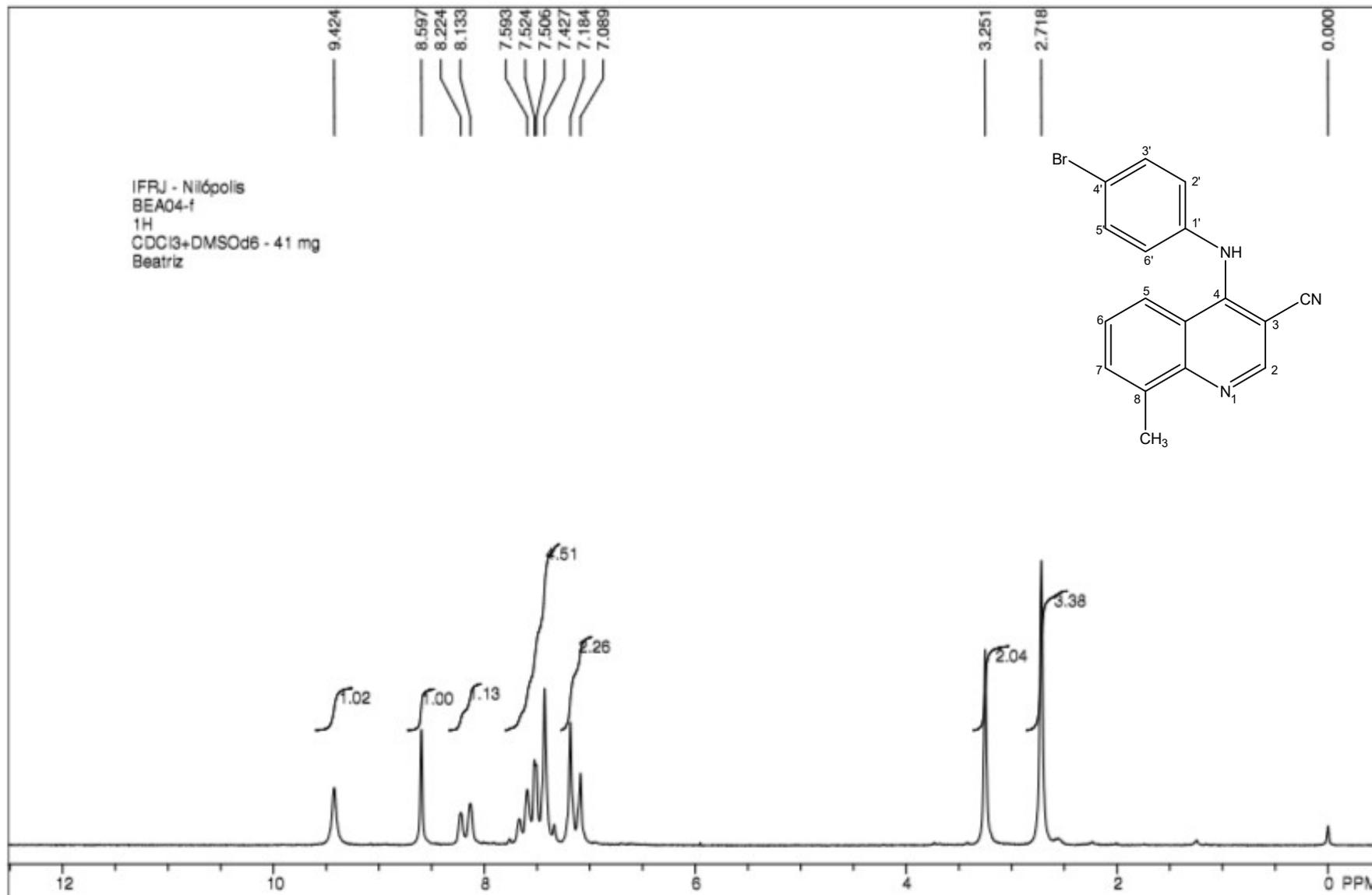
Espectro 34: Espectro COSY do derivado **1e**



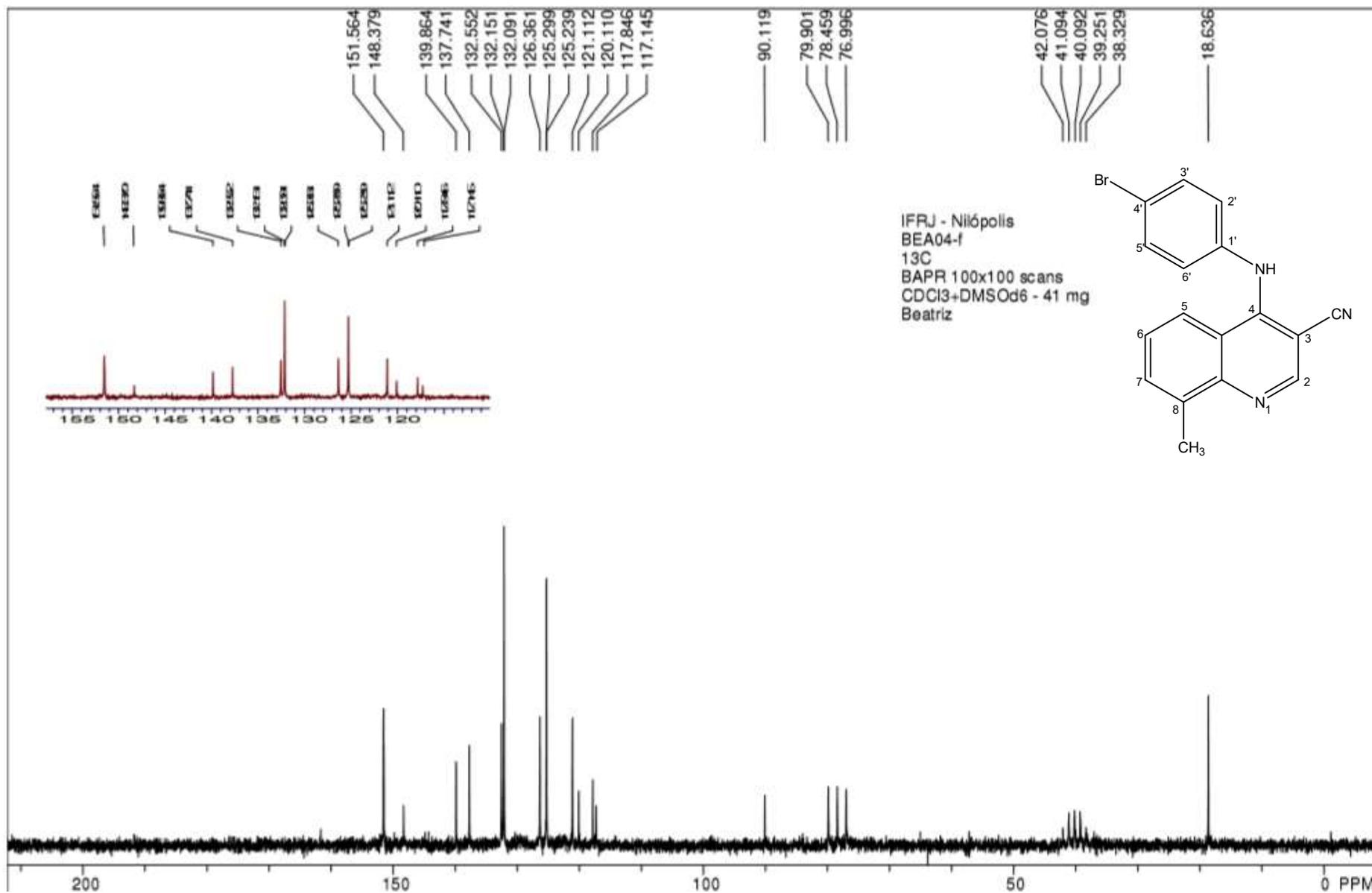
Espectro 35: Espectro DEPT do derivado **1e**



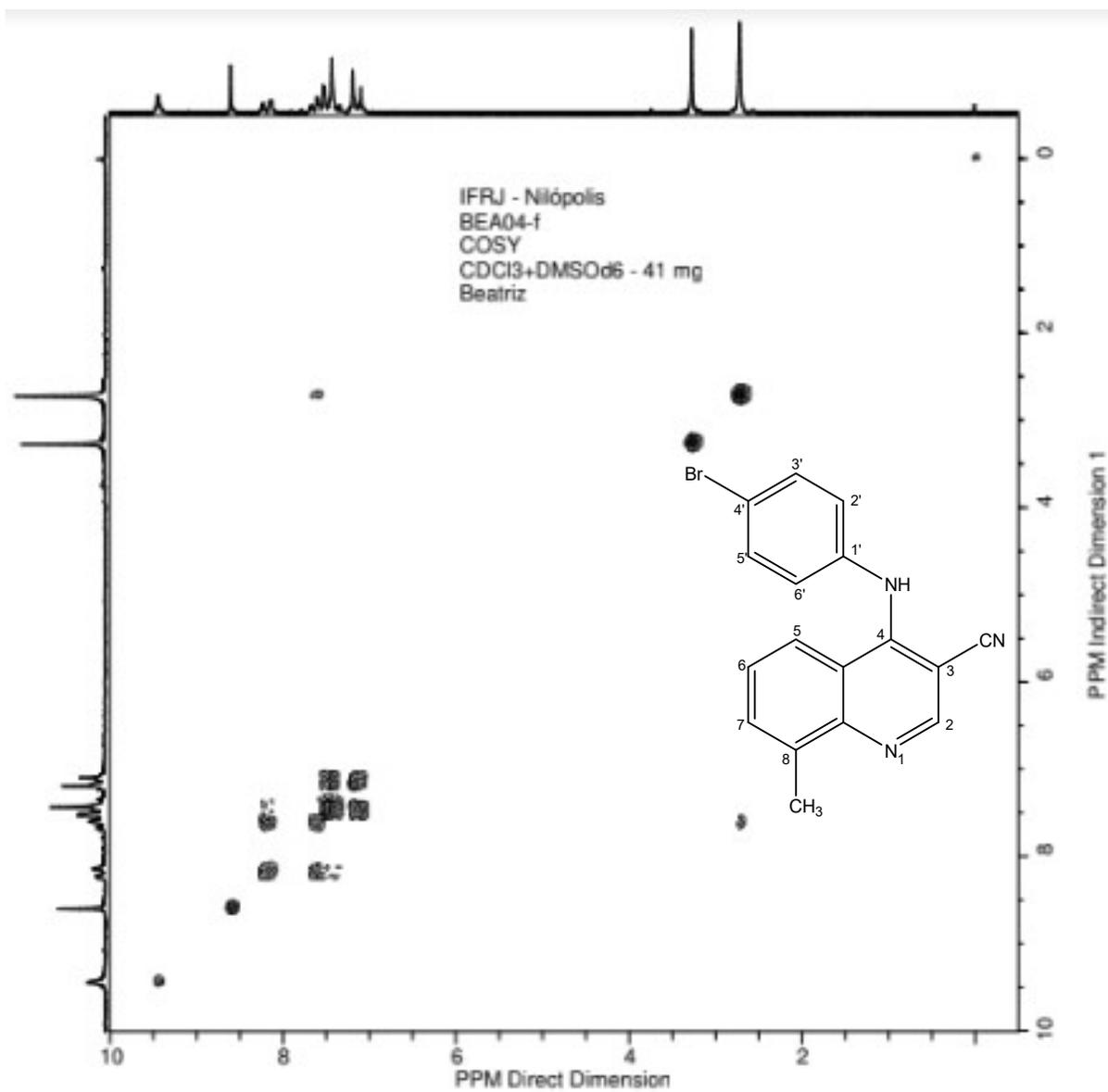
Espectro 36: Espectro de absorção na região do infravermelho (KBr) do derivado If



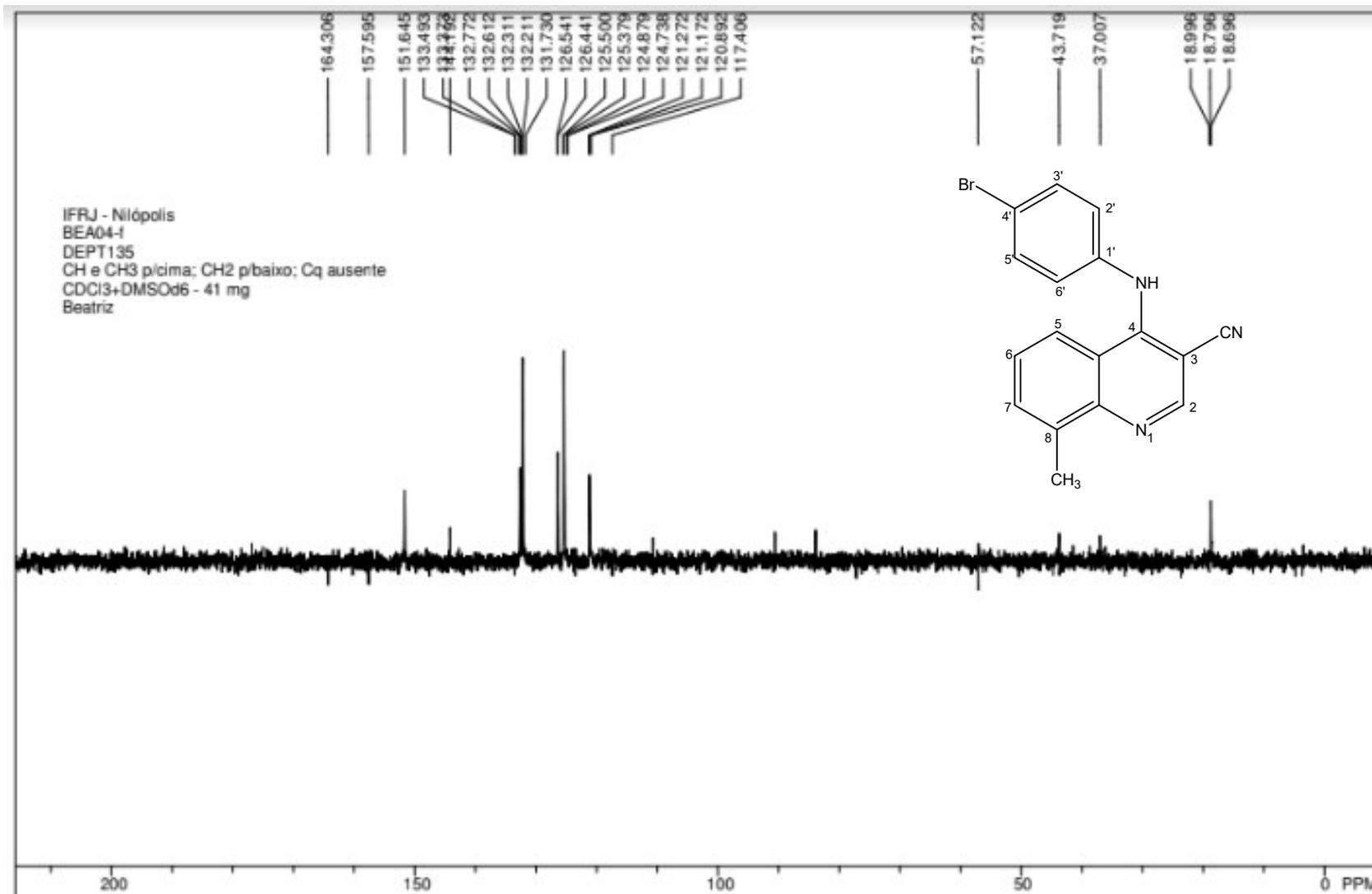
Espectro 37: Espectro de RMN de ¹H (90 MHz, CDCl₃+DMSO) do derivado **If**



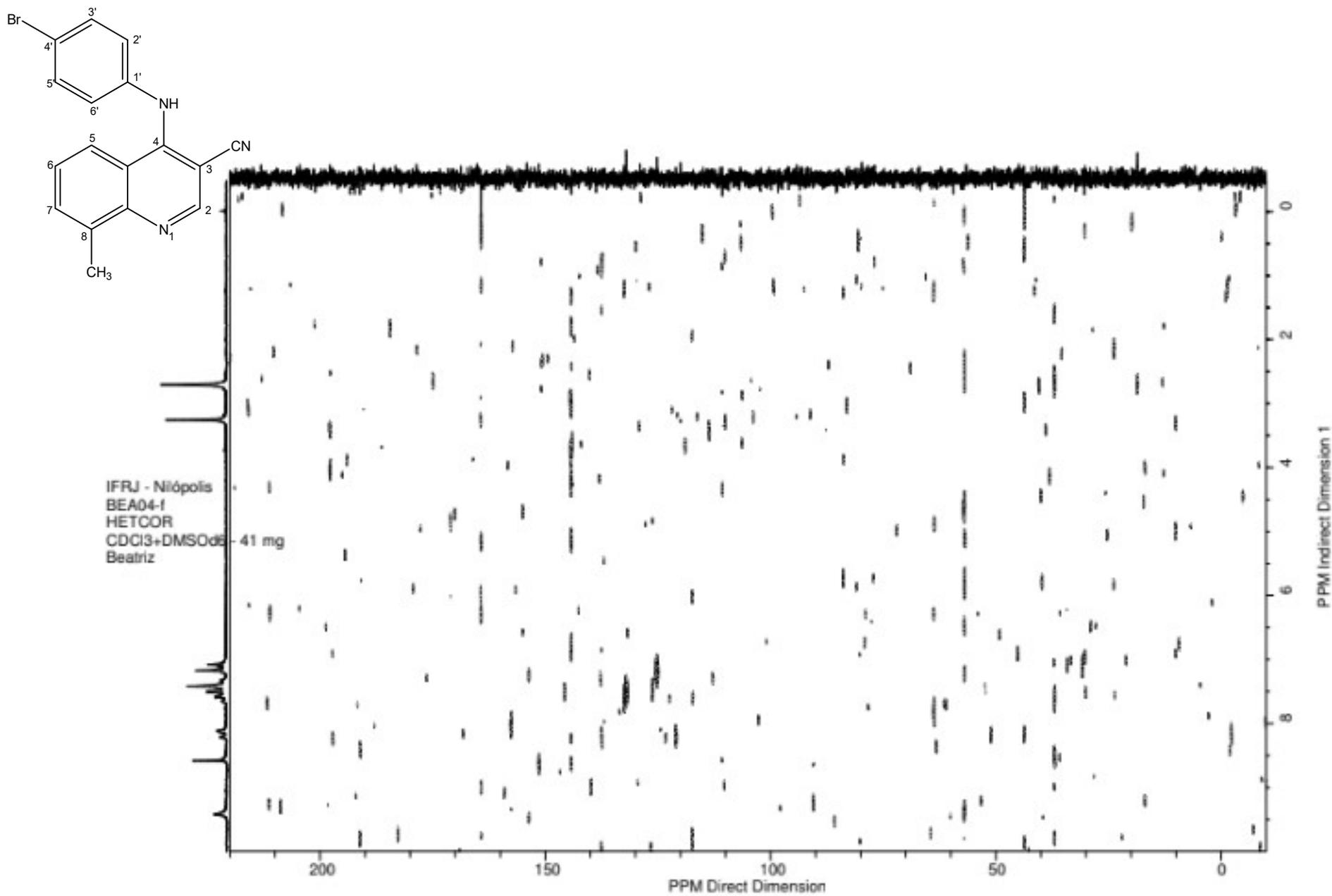
Espectro 38: Espectro de RMN de ^{13}C (22,67 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$) do derivado **If**



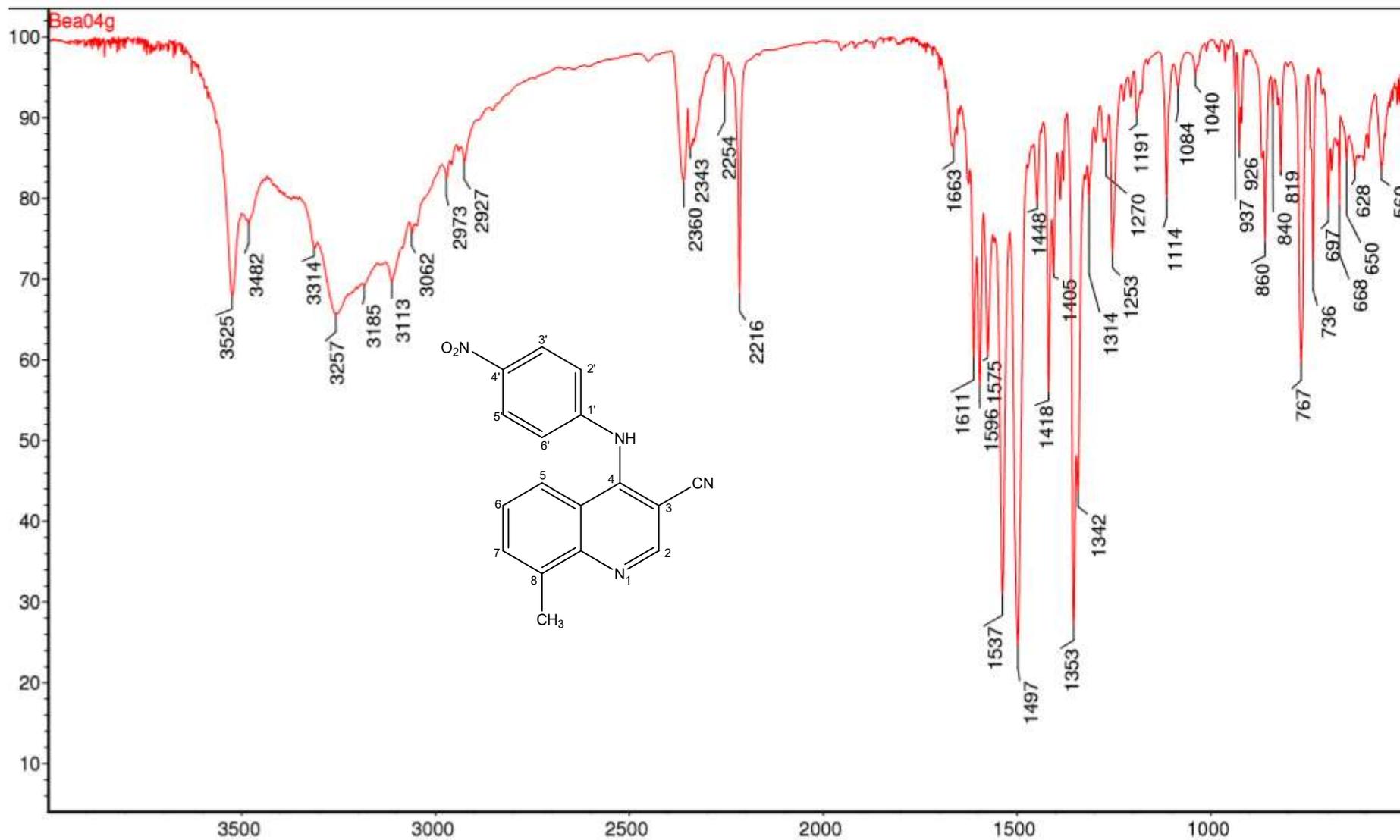
Espectro 39: Espectro COSY do derivado **If**



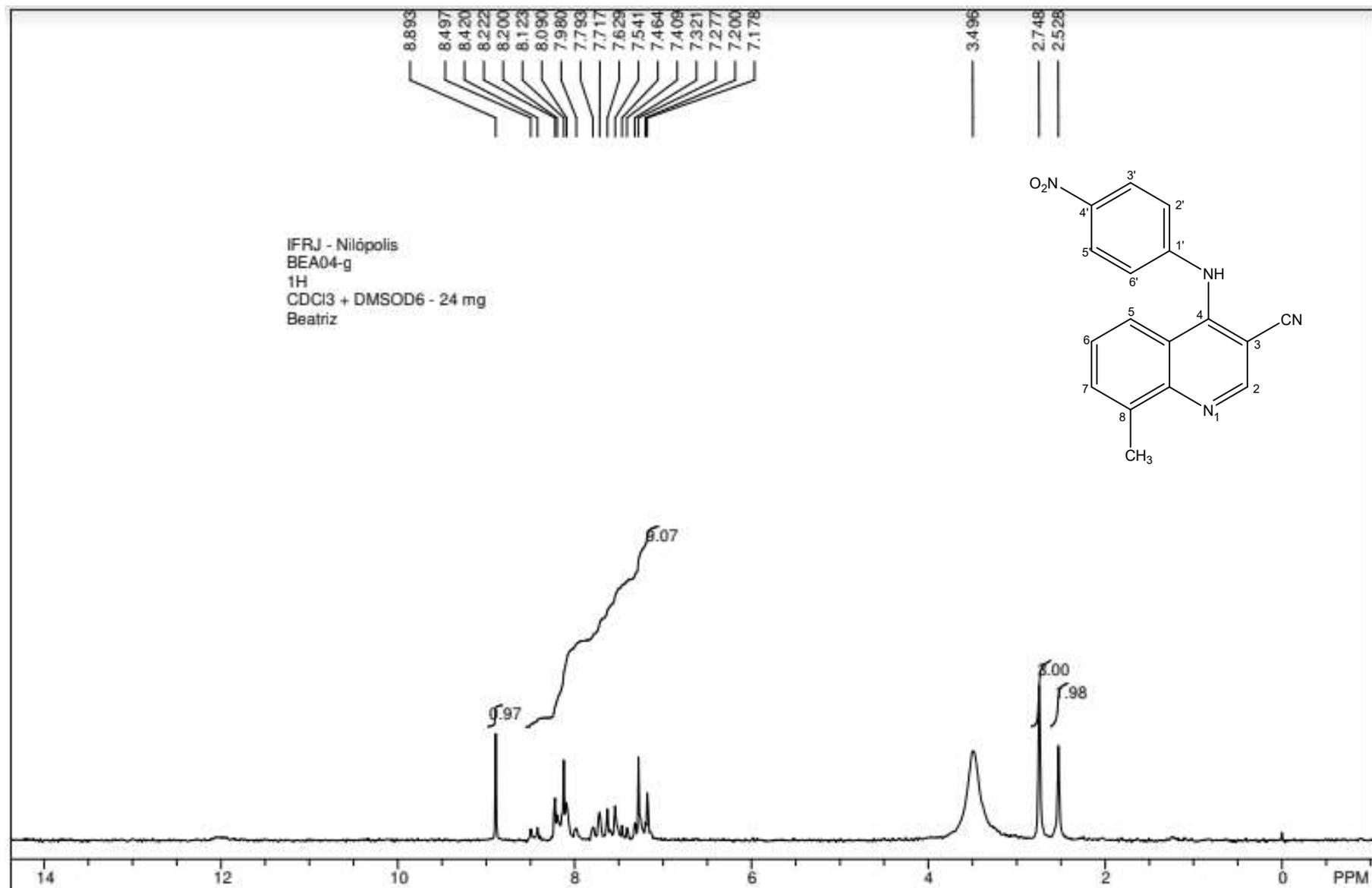
Espectro 40: Espectro DEPT do derivado If



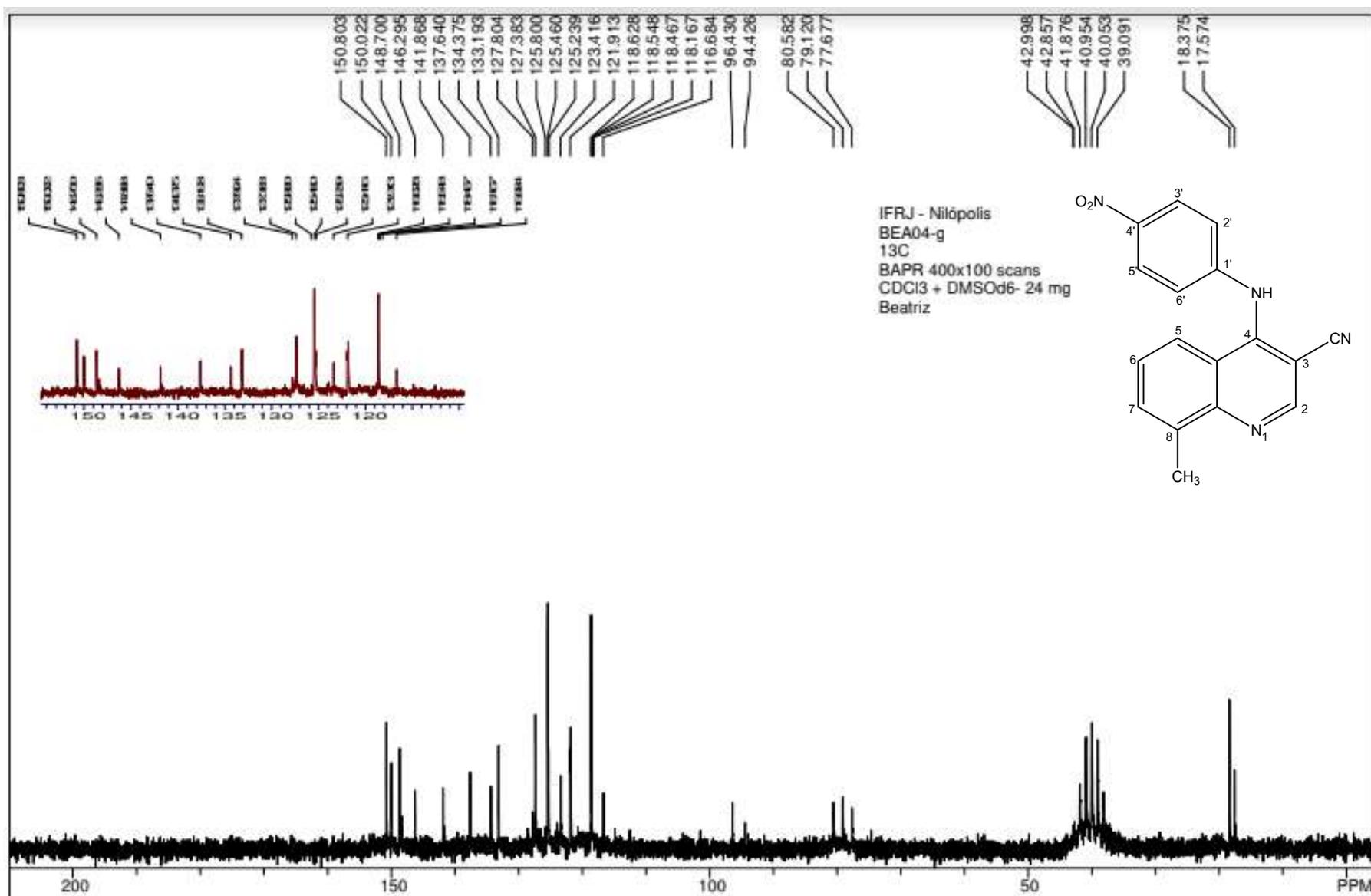
Espectro 41: Espectro HETCOR do derivado **If**



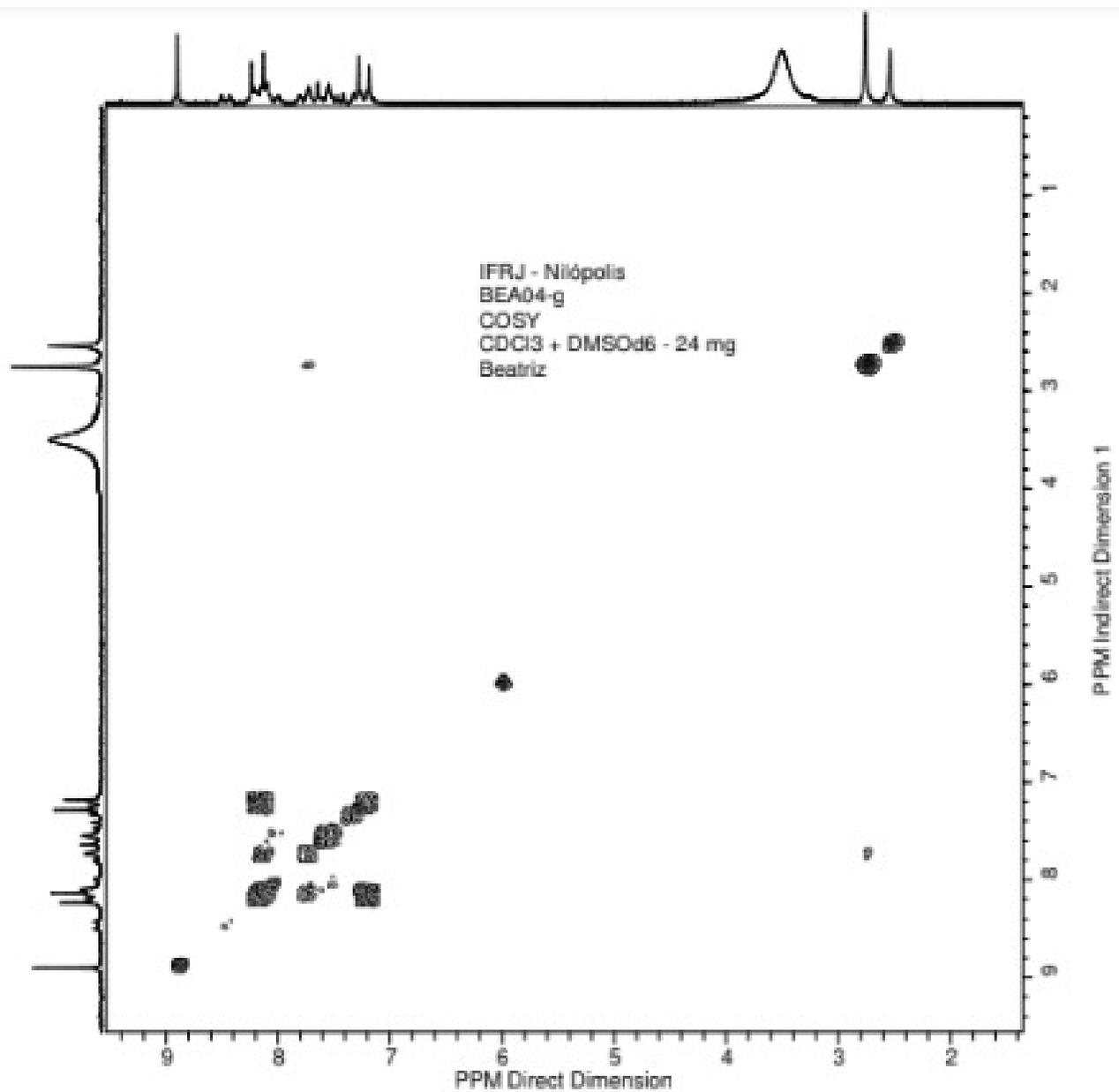
Espectro 42: Espectro de absorção na região do infravermelho (KBr) do derivado I_g



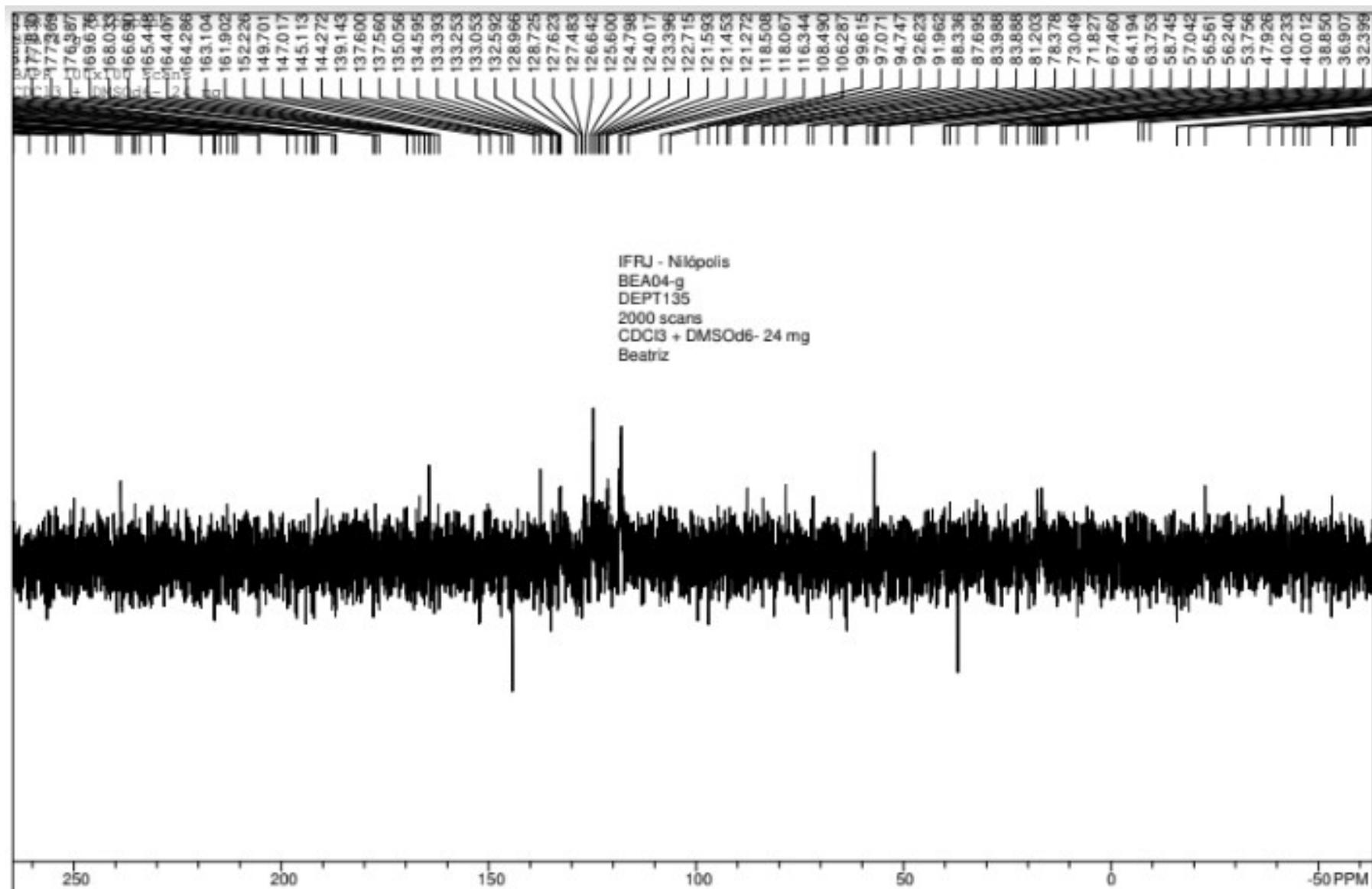
Espectro 43: Espectro de RMN de ¹H (90 MHz, CDCl₃+DMSO) do derivado **Ig**



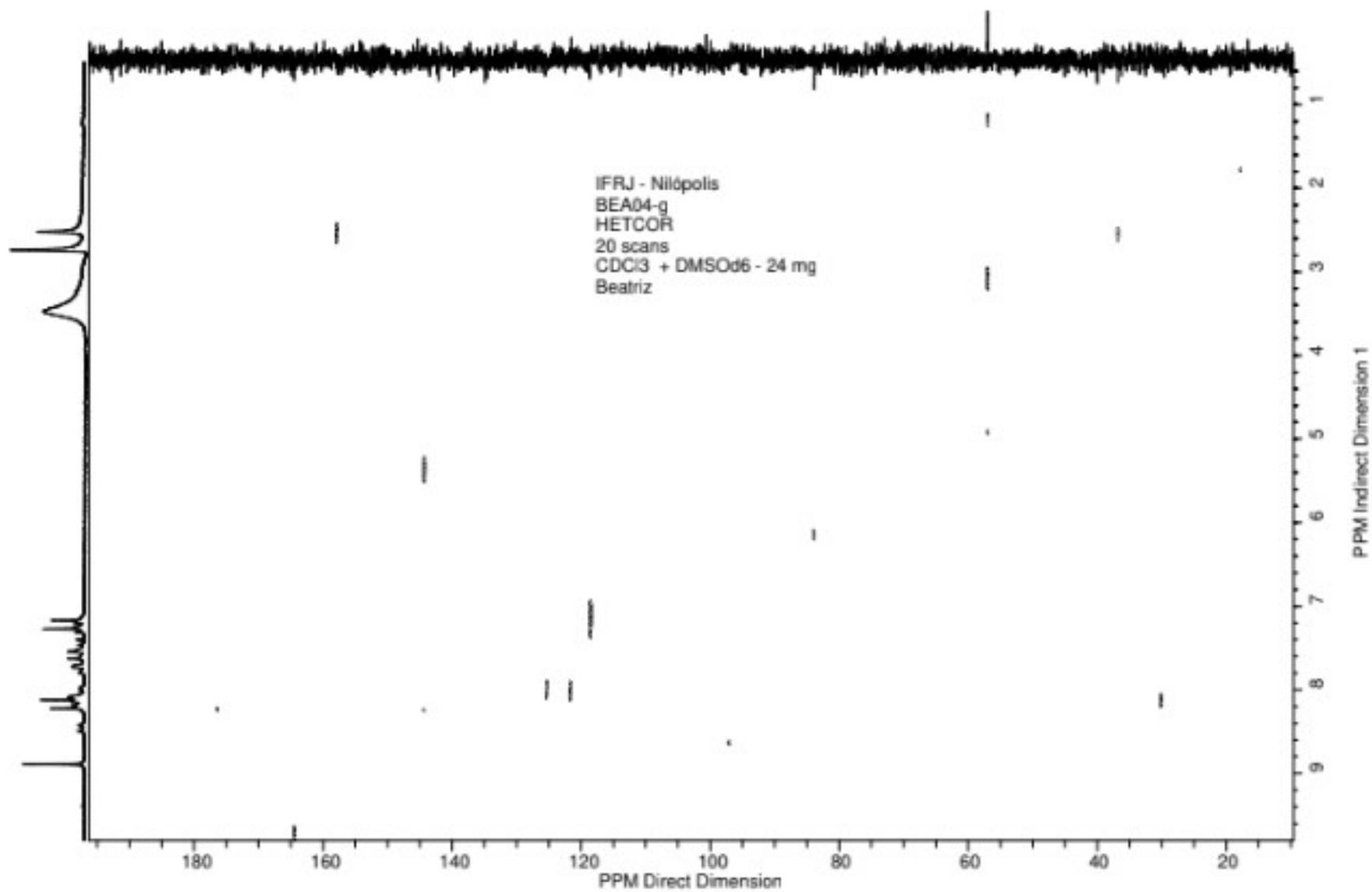
Espectro 44: Espectro de RMN de ¹³C (22,67 MHz, CDCl₃+DMSO) do derivado **Ig**



Espectro 45: Espectro COSY do derivado **1g**



Espectro 46: Espectro DEPT do derivado Ig



Espectro 47: Espectro HETCOR do derivado Ig