



**Síntese Multicomponente e Avaliação da Atividade Antioxidante de Hexaidroquinolinas**

**Anna Beatriz S. Campos¹ (PG)\*, Elías L. Vargas1 (PG), Marcos V. Silva1 (PG), Bruna H. Teixeira1 (PG), Andressa C. Mendonça1 (PG), Sérgio Scherrer Thomasi1 (PQ), Barbara S. Bellete1 (PQ)**

¹ Departamento de Química ICN - Universidade Federal de Lavras (UFLA), Caixa postal 3037. CEP 37203-202, Lavras-MG.

Anna.campos3@estudante.ufla.br

As hexaidroquinolinas (HHQs) são compostos *N*-heterocíclicos que podem apresentar atividade antioxidante, antitumoral, entre outras. Neste estudo, foram sintetizados quatro HHQs por reações multicomponentes, e avaliada sua atividade antioxidante pelo método FRAP. A síntese ocorreu em etanol sob refluxo por 1,5 h, utilizando um aldeído, acetacetato de etila, acetato de amônio e um composto dicarbonílico, com nitrato de bismuto pentaidratado como catalisador. A avaliação antioxidante foi realizada com 50 µL de uma solução de 1000 µM de cada uma das HHQs e 1,8 mL de solução FRAP, incubadas a 37 °C por 15 minutos, com leitura a 593 nm. Foram obtidos quatro produtos com rendimentos entre 96-98%. Os compostos 3 e 4 apresentaram maior capacidade redutora (1529,03 e 1611,90 µmol TE/g DW), atribuída à presença de grupos hidroxila no anel aromático. Conclui-se que esses compostos apresentam potencial antioxidante promissor, mas outros métodos são necessários para expandir os seus perfis bioativos.

**RESUMO**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_



*Palavras-chave: FRAP, derivados de quinolina, proposta de mecanismo.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*



**Introdução**



Antioxidantes são compostos capazes de minimizar ou prevenir danos oxidativos, podendo atuar como agentes redutores, por meio da doação de elétrons para espécies oxidantes, como íons metálicos, interrompendo assim processos de oxidação (1). Por meio das reações multicomponentes (RMCs), sínteses que envolvem a reação entre três ou mais componentes em um único frasco reacional, é possível obter heterociclos com propriedades antioxidantes, dentre esses compostos, destaca-se as hexaidroquinolinas (HHQs). As hexaidroquinolinas e seus derivados podem apresentar diversas atividades biológicas, entre elas, antileshimania, antitumoral, antibacteriana e antioxidante (2,3). Diante disso, este trabalho teve o intuito de sintetizar derivados de hexaidroquinolinas, propor um mecanismo de reação e avaliar o seu potecial antioxidante pelo método de Redução do Ferro (FRAP).

**Experimental**

*Síntese e recristalização das hexaidroquinolinas.*

A síntese foi realizada por meio da reaçãode 4mmol de um composto dicarbonílico (1,3-cicloexanodiona ou dimedona), 4 mmol de benzaldeído, 4mmol de acetoacetato de etila e 4mmol de acetato de amônio, utilizando o nitrato de bismuto pentaidratado (2% mol) como catalisador e etanol como solvente da reação . A síntese foi realizada sob refluxo por uma hora e meia (Figura 1). Após a reação, o precipitado foi filtrado e recristalizado em etanol quente para a obtenção dos produtos puros (4).



**Figura 1.** Síntese das HHQs.

Serão realizadas técnicas de caracterização como DSC (Calorimetria

Exploratória Diferencial), FTIR (Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier) e RMN (Ressonância Magnética Nuclear), com o objetivo de confirmar a estrutura química dos produtos obtidos e complementar a análise dos compostos sintetizados.

*Poder Antioxidante de Redução do Ferro (FRAP).*

As amostras de cada derivado de HHQ foram solubilizados em dimetilsulfóxido (DMSO) na concentração de 1000 µM. Alíquotas de 50 µL dessas soluções foram transferidas para tubos de ensaio, seguidas da adição de 1,8 mL da solução FRAP, composta por tampão de ácido acético, 2,4,6-tri(2-piridil)-1,3,5-triazina (TPTZ) e cloreto férrico, na proporção de 10:1:1, respectivamente.

As amostras foram incubadas no escuro por 15 minutos à 37°C, após esse período, a absorbância foi medida a 593 nm em um espectrofotômetro (Thermo Scientific, Multiskan Sky). Uma curva padrão com trolox (500-800 µg/mL) foi preparada e os resultados de

atividade antioxidante foi obtida a partir da Equação 1.

Onde, c é concentração de Trolox (µmol/mL) obtida na curva padrão para a amostra diluída, V é o volume da amostra (mL), t é o fator de diluição e m a massa da matéria seca da amostra (g) (1).

**Resultados e Discussão**

*Rendimento e mecanismo de reação das HHQs.*

Após a síntese e a recristalização, os rendimentos obtidos para os derivados foram altos, evidenciando a eficiência da RMC na obtenção dos derivados da HHQ (Tabela 1).

**Tabela 1. Estrutura química e rendimento de cada HHQ.**



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Produto**  **1** |  | **Produto**  **2** |  |
| **Rendimento** | **96%** | **Rendimento** | **97%** |
| **Produto**  **3** |  | **Produto**  **4** |  |
| **Rendimento** | 97% | **Rendimento** | 98% |

Uma possível proposta de mecanismo para essa síntese envolve, inicialmente, a condensação aldólica entre o composto dicarbonílico e o aldeído, levando à formação de um aceptor de Michael (intermediário I). Em seguida, uma adição conjugada pode ocorrer nesse intermediário por meio de um ataque nucleofílico do acetoacetato de etila, formando o intermediário II. Uma das carbonilas do intermediário II pode reagir com a amônia presente no meio reacional para formar uma imina que, após sofrer tautomerismo, promove uma reação intramolecular, levando à ciclização e à obtenção da molécula final (Figura 2).



**Figura 2.** Possível proposta de mecanismo para a formação das HHQs.

*Poder Antioxidante de Redução do Ferro das HHQs.*

Foram avaliadas os quatro derivados de HHQ pelo método FRAP. O maior valor de μmol TE/g indica uma maior quantidade de sítios ativos redutores, refletindo uma capacidade mais eficiente na neutralização de radicais livres e na proteção contra danos oxidativos.

Portanto, as moléculas 3 e 4 apresentaram maior atividade antioxidante (1529,03 e 1611,90 µmol TE/g DW, respectivamente),



enquanto as moléculas 1 e 2 mostraram valores inferiores (1285,25 e 1295,80 µmol TE/g DW) (Tabela 2).

**Tabela 2.** Valores de FRAP para cada HHQ.

|  |  |
| --- | --- |
| **Produto** | **Valor de FRAP (µmol TE/g DW)** |
| **1** | 1285,25 |
| **2** | 1295,80 |
| **3** | 1529,03 |
| **4** | 1611,90 |

O potencial antioxidante superior dos compostos 3 e 4 em comparação aos demais avaliados neste estudo, se deve, em parte, à presença de um grupo hidroxila ligado ao anel aromático, que atua como um doador eficiente de elétrons. Essa característica estrutural favorece a redução do íon férrico (Fe³⁺) a ferroso (Fe²⁺), mecanismo central do ensaio FRAP (Figura 3).



**Figura 3.** Esquema do antioxidante FRAP.

**Conclusões**

Por meio das RMCs foi possível sintetizar quatro derivados de hexaidroquinolinas com altos rendimentos. A avaliação da atividade antioxidante pelo método FRAP evidenciou que os compostos 3 e 4 apresentam maior capacidade redutora, isso pode ser associado à presença de um grupo hidroxila ligado ao anel aromático, que favorece a doação de elétrons. Esses resustados indicam que esses derivados podem possuir um potencial promissor como agentes antioxidantes. No entanto, para uma compreensão mais abrangente do seu perfil bioativo, recomenda-se a aplicação de métodos complementares que explorem diferentes mecanismos de ação antioxidante.

**Agradecimentos**

Os autores agradecem à FAPEMIG, CNPq e CAPES pelo auxílio e concessão de bolsa e à Universidade Federal de Lavras pela disponibilidade de infraestrutura.

**Referências**

1. F. Xiao; T. Xu; B. Lu; R. Liu, *Food Frontiers*. **2020**, 1, 60-69.

2. L. M. A. Pinto; O. Adeoye; S. S. Thomasi; A. P. Francisco; H. Cabral-Marques, *J. Molec. Structure*. **2021**, 1237, 130391.

3. S. Djafarou; E. Alves; I. A. Khodja; G. Seyhan; B. Barut; D. Harakat; A. Mermer; D. M. Pereira; H. Boulebd, *Euro. J. Med. Chem*. **2025**, 117803.

4. M. S. Holden; R. D. Crouch, *J. Chem. Educa*. **2001**, 78.