

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA**

**Síntese e estudo *in silico* de derivados 6-amino-sulfonilcumarinas**

**Guilherme Arraché Gonçalves**

**Porto Alegre, Dezembro de 2017**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA**

**Síntese e estudo *in silico* de derivados 6-amino-sulfonilcumarinas**

**Guilherme Arraché Gonçalves**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado como pré-requisito para  
obtenção do Grau de Farmacêutico

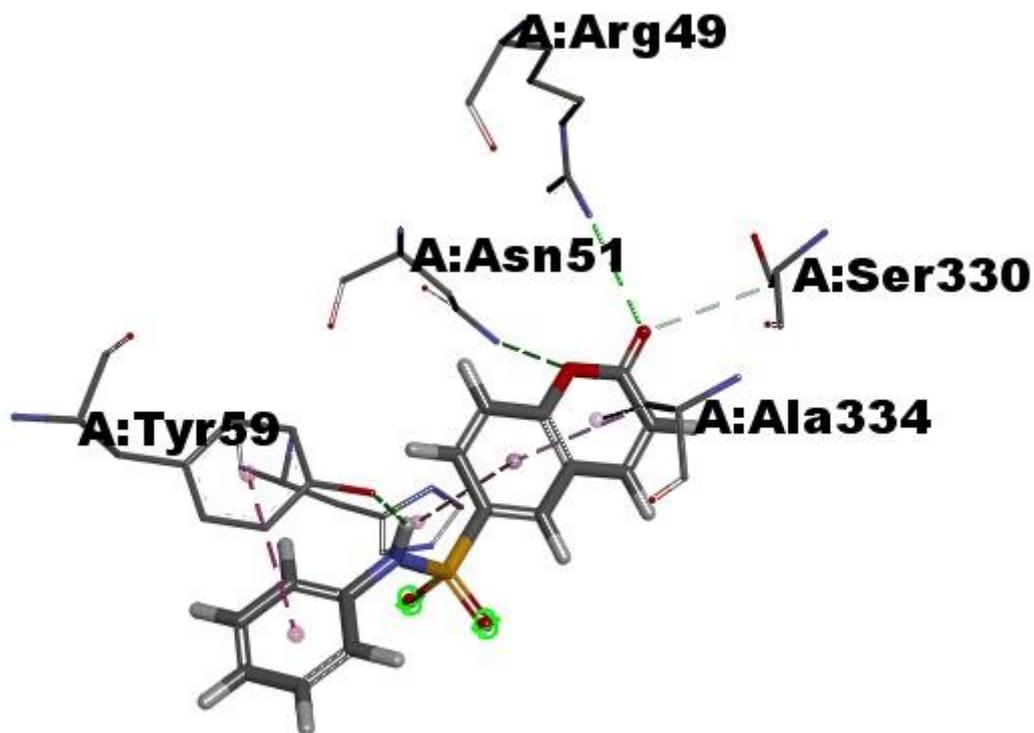
**Orientadora: Profa. Dra. Vera Lucia Eifler Lima  
Co-orientador: Luciano Porto Kagami**

**Porto Alegre, dezembro de 2017**

“The future is already here – it’s just not evenly distributed.”

- William Gibson

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi redigido sob a forma de artigo o qual foi elaborado segundo as normas da revista “Química Nova”, apresentadas em anexo.



6-amino-sulfonylcoumarins were synthesized under room temperature and *in silico* simulations were performed

## SÍNTESE E ESTUDO IN SILICO DE DERIVADOS 6-AMINO-SULFONILCUMARINAS

**Guilherme Arraché Gonçalves<sup>a</sup>, Luciano Porto Kagami<sup>a</sup>, Vera Lucia Eifler-Lima<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Departamento de Produção de Matéria-Prima, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 90610-000 Porto Alegre – RS, Brasil.

(x) [Manuscrito com material suplementar](#)

( ) [Manuscrito sem material suplementar](#)

✉ [guiarrache@gmail.com](mailto:guiarrache@gmail.com)

## SÍNTESE E ESTUDO IN SILICO DE DERIVADOS 6-AMINO-SULFONILCUMARINAS

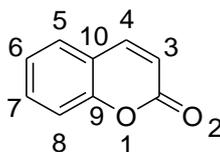
Uma série de 6-amino-sulfonilcumarinas foi planejada e sintetizada através de reações a temperatura ambiente com rendimentos moderados (50-70%) utilizando aminas aromáticas e alifáticas. Estudos *in silico* demonstraram que a piruvato quinase de *Leishmania braziliensis* é um possível alvo para os compostos sintetizados. Ensaio de docagem molecular foram realizados e constatou-se que todos os derivados possuem capacidade de ligar-se ao receptor da enzima. O composto **4f** demonstrou ser o mais promissor para inibição da piruvato quinase de *Leishmania mexicana*, apresentando um escore de  $\Delta G = -7,1$  Kcal/mol. Análises toxicológicas *in silico* demonstraram que, com exceção do intermediário **3**, nenhum dos derivados têm potencial irritante, mutagênico ou tumorigênico. Os compostos sintetizados apresentam características favoráveis para tornarem-se candidatos a fármacos, segundo os resultados obtidos pela predição farmacocinética *in silico*.

Palavras-chave: síntese; 6-amino-sulfonilcumarinas; *in silico*; piruvato quinase; *Leishmania braziliensis*.

## INTRODUÇÃO

As cumarinas pertencem à classe de compostos heterocíclicos da família das benzopironas, e estão amplamente distribuídas na natureza principalmente como metabólitos secundários de plantas. Estão presentes em mais de 30 famílias do reino vegetal, sendo Rutaceae, Umbelliferae, Clusiaceae, Guttiferae, Caprifoliaceae, Oleaceae, Nyctaginaceae e Apiaceae as principais.<sup>1</sup> Podem ser encontradas em diversas partes das plantas e sua maior concentração está em frutos, sementes e raízes.<sup>1,2</sup> As cumarinas são utilizadas na indústria alimentícia, cosmética e farmacêutica. Na alimentícia seu principal uso é como corante e essência, já na cosmética como fixador de perfume e pasta de dentes.<sup>2</sup> Por apresentar uma estrutura química considerada privilegiada, diversas propriedades interessantes aos olhos da química medicinal já foram relatadas na literatura, tais como antioxidantes<sup>3,4</sup>, anti-inflamatórias<sup>5,6</sup>, anticancerígenas<sup>7</sup>, antivirais<sup>8</sup>, antibacterianas<sup>9</sup>, entre outras.

As cumarinas podem ser sintetizadas através de diversas reações, no entanto as mais empregadas são as de Knoevenagel<sup>10</sup>, Perkin<sup>11</sup> e a condensação de Pechmann.<sup>12</sup> A cumarina tem como característica um anel aromático o qual possui a capacidade de estabelecer diversas interações hidrofóbicas, tais como  $\pi$ - $\pi$ , CH- $\pi$  e cátion- $\pi$ . Ligações de hidrogênio também são possíveis graças à lactona presente em sua estrutura, conferindo a possibilidade de interagir com diferentes resíduos de aminoácidos presentes em enzimas. Além disso, a ligação dupla presente entre os carbonos das posições 3 e 4 confere planaridade ao anel bicíclico.<sup>13</sup> A estrutura das cumarinas é quimicamente versátil e tem como característica a possibilidade de substituição tanto no anel aromático quanto nas posições 3 e 4 do anel pirona (Figura 1).<sup>14</sup> Dentre as diversas possibilidades de derivatização está a sulfonilação por substituição eletrofílica aromática utilizando ácido clorossulfônico. Condições controladas de temperatura, tempo e excesso de ácido clorossulfônico são imperativos, visto que há a possibilidade de ocorrer substituição na posição 3 do anel pirona, e 6 e 8 do anel aromático.<sup>15</sup>



**Figura 1.** Estrutura geral das cumarinas, também conhecida como 2H-chromen-2-ona

Estudos tem demonstrado atividade anti-leishmania de cumarinas tanto naturais, quanto sintéticas. Os principais relatos de atividade leishmanicida de cumarinas naturais foram de extratos das folhas de *Galipea panamensis* e *Ferula narthex* Boiss.<sup>16,17</sup> Foi observado também atividade leishmanicida para formas amastigotas de *Leishmania amazonenses* em cumarinas sintéticas substituídas nas posições 4 e 7.<sup>18</sup> A linha de tratamento para leishmaniose é limitada, sendo compostos de antimônio, os quais apresentam uma taxa de cura entre 80% e 100%, a primeira escolha para o tratamento de leishmaniose. A anfotericina B lipossomal é bastante eficaz para leishmaniose visceral, porém seu custo é incompatível com as condições econômicas da maioria das pessoas afetadas.<sup>19</sup> Tendo em mente esse quadro, é imprescindível a busca de novas alternativas para tratamento de leishmaniose. Diversos mecanismos de ação já foram propostos, sendo um deles a inibição da piruvato quinase (PK).<sup>19,20</sup> A PK é uma enzima que catalisa a reação final da glicólise, os quais P-enolpiruvato e ADP são convertidos em piruvato e ATP. Um estudo por co-cristalização de raios-x demonstrou a capacidade de compostos sulfonilados ligarem-se ao sítio catalítico da enzima, sendo então classificados como inibidores da PK.<sup>20</sup> O presente trabalho tem como objetivo a síntese de cumarinas sulfoniladas na posição 6 e propor, por técnicas computacionais (*in silico*), a piruvato quinase de *Leishmania braziliensis* como um possível alvo para estes compostos.

## **PARTE EXPERIMENTAL**

### **Procedimentos gerais e equipamentos**

Todos os reagentes e solventes foram adquiridos comercialmente e utilizados isentos de purificação prévia. As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas em placas de sílica gel Silicycle® e visualizadas sob luz ultravioleta (254 nm). A fase móvel utilizada foi uma mistura de hexano e acetato de etila (6:4). Todos os derivados foram purificados por recristalização em uma mistura de água e etanol (1:5), com exceção do **4f**, o qual foi purificado através da adição de água no frasco contendo o produto e aquecimento. Após alguns minutos ocorreu a precipitação do mesmo, o qual foi isolado por meio de uma filtração. Os valores de pontos de fusão não corrigidos foram determinados utilizando o equipamento Fisatom Mod. 431, pertencente ao Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal (LaSOM) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e de RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetro Bruker Ascend 400, localizado no Instituto de Química da UFRGS, operando na frequência de 400 MHz para o hidrogênio e 100 MHz para o carbono. Os dados foram adquiridos conforme os parâmetros fornecidos pelo equipamento e processados no *software* MestReNova 6.0.2.<sup>40</sup> Os valores de deslocamento químico foram expressos em partes por milhão (ppm) utilizando tetrametilsilano (TMS,  $\delta = 0$ ) como padrão interno. Os solventes utilizados nas análises foram  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO-}d_6$ . As constantes de acoplamento estão representadas pela letra *J* e expressas em Hz. As notações utilizadas para multiplicidade dos sinais nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  foram: *s* (simpleto), *d* (duplete), *t* (triplete), *q* (quarteto) e *m* (multiplete). As análises no infravermelho foram realizadas no espectrômetro de infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR) modelo Perkin Elmer, pertencente a Faculdade de Farmácia da UFRGS, com a utilização de ATR. As vibrações axiais e angulares foram expressas em  $\text{cm}^{-1}$ .

### **Síntese da 6-cloro-sulfonilcumarina (2-oxo-2H-chromen-2-ona-6-cloro-sulfonil) (3)**

Em um balão de fundo redondo, foi adicionado a cumarina (**1**) (3,42 mmol, 0,5 g) e, posteriormente, o ácido clorossulfônico (**2**) (17,95 mmol, 1,19 mL) gota a gota por 1 minuto. A reação foi refluxada por 3-4 horas a 85 °C e monitorada utilizando CCD. Após o término da reação, foi adicionado gelo picado e filtrado o sólido precipitado. Quando necessário foi realizado uma recristalização com etanol.

*2-oxo-2H-chromen-2-ona-6-cloro-sulfonil (3)*: aspecto: sólido branco. Rendimento: 45%. Faixa de fusão: 110-115 °C. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.62 (*d*,  $J = 9.7$  Hz, 1H); 7.55 (*d*,  $J = 8.8$  Hz, 1H); 7.82 (*d*,  $J = 9.7$  Hz, 1H); 8.18 (*dd*,  $J = 8.8, 2.3$  Hz, 1H); 8.23 (*d*,  $J = 2.3$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 118,7; 119,2; 127,6; 129,9; 140,1; 141,9; 157,8; 158,5. FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1730 (C=O), 1620 (C=C), 1368 (S=O), 1162 (S=O), 1100 (C-O).

## Procedimento geral para obtenção dos derivados 6-amino-sulfonilcumarinas (**4a-4h**)

Em um balão de fundo redondo, foi adicionado a 6-cloro-sulfonilcumarina (**3**) (0,408 mmol, 0,1 g) e acetona (1,5 mL). Após a solubilização foi adicionada a amina correspondente (0,612 mmol). A reação foi mantida sob temperatura ambiente e seu término monitorado por CCD. Após o término da reação foi realizado uma extração com água destilada (10 mL) e acetato de etila (3 x 20 mL) e separado a fase orgânica. Foi adicionado a fase orgânica Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrado e concentrado em rotaevaporador. Secou-se o balão em estufa à vácuo e o produto foi submetido a uma recristalização em uma mistura de água e etanol (1:5).

*2-oxo-2H-chromen-2-ona-6-sulfonil-propilamina (4a)*: aspecto: sólido branco. Rendimento: 70%. Faixa de fusão: 103-107 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,88 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 1H); 1,58 – 1,45 (*m*, 1H); 2,94 (*dd*, *J* = 13,3, 6,9 Hz, 1H); 5,11 (*t*, *J* = 5,9 Hz, 1H); 6,57 (*dd*, *J* = 9,5, 6,4 Hz, 1H); 7,46 (*d*, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,80 (*d*, *J* = 9,6 Hz, 1H); 8,02 (*dd*, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1H); 8,10 (*d*, *J* = 2,1 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 11,12; 22,94; 45,04; 118,01; 118,33; 118,90; 127,52; 130,06; 136,47; 142,66; 156,22; 159,55.

*2-oxo-2H-chromen-2-ona-6-sulfonil-alilamina (4b)*: aspecto: cristais brancos. Rendimento: 60%. Faixa de fusão: 125-128 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,65 (*tt*, *J* = 6,1, 1,5 Hz, 1H); 4,87 (*t*, *J* = 6,1 Hz, 1H); 5,16 (*dddd*, *J* = 21,3, 10,2, 2,5, 1,4 Hz, 2H); 5,73 (*m*, 1H); 6,56 (*d*, *J* = 9,6 Hz, 1H); 7,46 (*d*, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,77 (*d*, *J* = 9,6 Hz, 1H); 8,01 (*dd*, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1H); 8,08 (*d*, *J* = 2,2 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 45,80; 118,07; 118,14; 118,44; 118,91; 127,56; 130,12; 132,62; 136,51; 142,50; 156,35; 159,41.

*2-oxo-2H-chromen-2-ona-6-sulfonil-butilamina (4c)*: aspecto: cristais dourados. Rendimento: 60%. Faixa de fusão: 112-113 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,6 (*t*, *J* = 7,3 Hz, 1H); 1,30 (*dq*, *J* = 14,5, 7,3 Hz, 1H); 1,52 – 1,42 (*m*, 1H); 2,98 (*dd*, *J* = 13,3, 6,8 Hz, 1H); 4,89 (*t*, *J* = 5,8 Hz, 1H); 6,56 (*d*, *J* = 9,6 Hz, 1H); 7,46 (*d*, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,78 (*d*, *J* = 9,6 Hz, 1H); 8,01 (*dd*, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H); 8,08 (*d*, *J* = 2,1 Hz, 1H). RMN

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 13,52; 19,68; 31,59; 43,03; 118,02; 118,37; 118,90; 127,51; 130,06; 136,46; 142,58; 156,26; 159,48.

*2-oxo-2H-chromen-2-ona-6-sulfonil-isobutilamina (4d)*: aspecto: sólido branco. Rendimento: 60%. Faixa de fusão: 134-136 °C. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,89 (*d*,  $J = 6,7$  Hz, 1H); 1,80 – 1,68 (*m*, 1H); 2,79 (*t*,  $J = 6,6$  Hz, 1H); 4,97 (*t*,  $J = 6,3$  Hz, 1H); 6,56 (*d*,  $J = 9,6$  Hz, 1H); 7,46 (*d*,  $J = 8,7$  Hz, 1H); 7,78 (*d*,  $J = 9,6$  Hz, 1H); 8,01 (*dd*,  $J = 8,7, 2,2$  Hz, 1H); 8,08 (*d*,  $J = 2,1$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 20,04; 28,50; 50,55; 118,03; 118,37; 118,89; 127,48; 130,03; 136,55; 142,58; 156,24; 159,48.

*2-oxo-2H-chromen-2-ona-6-sulfonil-terc-butilamina (4e)*: aspecto: sólido branco. Rendimento: 55%. Faixa de fusão: 157-159 °C. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,25 (*s*, 1H); 4,97 (*s*, 1H); 6,55 (*d*,  $J = 9,6$  Hz, 1H); 7,44 (*d*,  $J = 8,7$  Hz, 1H); 7,77 (*d*,  $J = 9,6$  Hz, 1H); 8,04 (*dd*,  $J = 8,7, 2,2$  Hz, 1H); 8,10 (*d*,  $J = 2,2$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 30,17; 55,10; 117,81; 118,26; 118,73; 127,17; 130,08; 139,88; 142,81; 155,99; 159,54.

*2-oxo-2H-chromen-2-ona-6-sulfonil-anilina (4f)*: aspecto: sólido marrom. Rendimento: 55%. Faixa de fusão: 133-135 °C. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,51 (*d*,  $J = 9,6$  Hz, 1H); 7,18 – 7,08 (*m*, 3H); 7,29 – 7,21 (*m*, 2H); 7,34 (*d*,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,67 (*d*,  $J = 9,6$  Hz, 1H); 7,90 (*dd*,  $J = 8,7, 2,1$  Hz, 1H); 7,97 (*d*,  $J = 2,0$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 117,93; 118,33; 118,82; 122,01; 125,98; 127,74; 129,54; 130,18; 135,24; 135,92; 142,53; 156,43; 159,45.

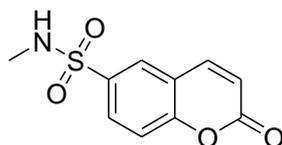
*2-oxo-2H-chromen-2-ona-6-sulfonil-4-metoxianilina (4g)*: aspecto: sólido branco. Rendimento: 60%. Faixa de fusão: 134-136 °C. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,75 (*s*, 1H); 6,51 (*d*,  $J = 9,6$  Hz, 1H); 6,77 (*d*,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 6,98 (*t*,  $J = 10,8$  Hz, 1H); 7,35 (*d*,  $J = 8,7$  Hz, 1H); 7,67 (*d*,  $J = 9,6$  Hz, 1H); 7,83 (*dd*,  $J = 8,7, 1,9$  Hz, 1H); 7,90 (*d*,  $J = 1,7$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 55,45; 114,84; 117,83; 118,31; 118,77; 125,81; 127,77; 128,16; 130,28; 135,26; 142,55; 156,39; 158,36; 159,46.

*2-oxo-2H-chromen-2-ona-6-sulfonil-4-nitroanilina (4h)*: aspecto: sólido marrom. Rendimento: 50%. Faixa de fusão: °C. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 6,61 (*d*,  $J = 9,7$  Hz, 1H); 7,33 (*d*,  $J = 9,1$  Hz, 2H); 7,58 (*d*,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 8,00 (*dd*,  $J = 8,8, 2,1$  Hz,

1H); 8,15 (*dd*,  $J = 18,0, 9,3$  Hz, 3H); 8,34 (*d*,  $J = 1,9$  Hz, 1H); 11,39 (*s*, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 118,00; 118,11; 118,18; 119,16; 125,42; 127,92; 129,54; 134,81; 142,75; 143,32; 143,84; 156,23; 159,03.

### Estudo *in silico*

A fim de encontrar um alvo promissor para o tratamento da leishmaniose, a estrutura comum (Figura 2) aos compostos sintetizados foi desenhada no servidor Corina Classic<sup>21</sup> e seu formato SMILES foi submetido aos servidores MolTarPred<sup>22</sup> e TargetHunter.<sup>23</sup> Após o apontamento consensual dos servidores para a enzima humana piruvato quinase como sendo um alvo promissor, a sua sequência FASTA obtida pelo servidor Uniprot<sup>24</sup> foi inserida no servidor BLAST<sup>25</sup>, onde foi identificada a similaridade com a enzima piruvato quinase de *Leishmania braziliensis*. Para os ensaios de docagem molecular, foi obtido o arquivo do receptor (piruvato quinase de *Leishmania mexicana*) no formato PDB pelo servidor RCSB Protein Data Bank.<sup>26</sup> O arquivo PDB foi submetido ao servidor PDB2PQR<sup>27</sup> para adicionar átomos ausentes e hidrogênios (conforme pH), atribuindo cargas atômicas e campos de força específicos. O pH determinado foi igual a 7,0 e o campo de força utilizado foi o PARSE.



**Figura 2.** Estrutura comum aos compostos sintetizados

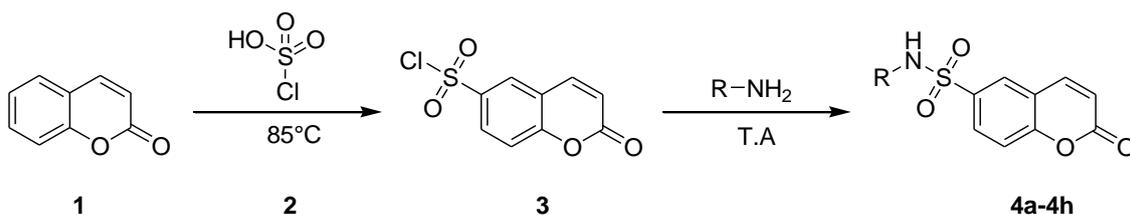
As cumarinas foram desenhadas utilizando o servidor Corina Classic<sup>21</sup>, a energia dos compostos foi minimizada utilizando o campo de força MMF, e os átomos de hidrogênio foram adicionados segundo pH 7,0 com o programa Openbabel.<sup>28</sup> Como receptor, foi selecionada a piruvato quinase de *Leishmania mexicana* PDB ID – 3QV8 ligada ao ácido benzotiazol-2,5-dissulfônico, cuja identidade é de 92% quando comparada a piruvato quinase de *Leishmania braziliensis* (BLAST). O programa utilizado para o ensaio de docagem molecular foi o Autodock Vina<sup>29</sup> com o auxílio da interface gráfica PyRx.<sup>30</sup> A caixa de simulação foi centrada nas coordenadas X = -33,1320, Y = -42,9051 e Z = 15,6970. As dimensões das caixas ficaram X=10,0451, Y = 6,9071 e Z = 15,6970 Å. Somente a pose com melhor pontuação foi considerada. O

cálculo de RMSD do redocking foi realizado utilizando o programa Fconv<sup>38</sup> e as poses foram avaliadas utilizando o programa Discovery Studio Visualizer.<sup>31</sup> Os gráficos de interação 2D foram gerados utilizando o servidor PoseViewer.<sup>32</sup> As propriedades toxicológicas foram avaliadas utilizando o programa DataWarrior<sup>33</sup> e as propriedades farmacocinéticas preditas utilizando o servidor SwissADME.<sup>34</sup>

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Síntese e análise da rota sintética

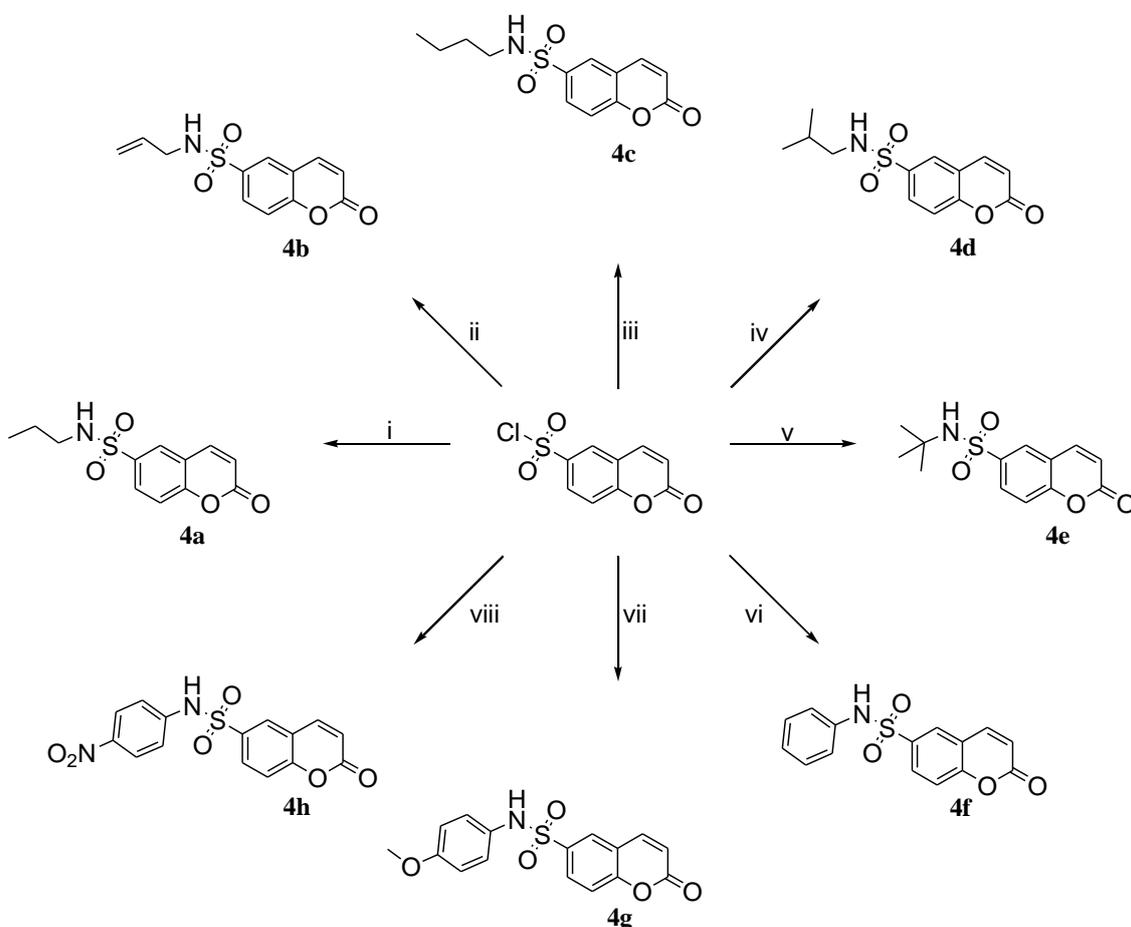
A síntese do intermediário 6-cloro-sulfonilcumarina (**3**) foi de fácil execução, pois condições controladas de tempo e temperatura evitaram a sulfonilação concomitante nas posições 6 e 8 da região aromática cumarínica, assim como a formação de regioisômeros (Figura 3).<sup>15</sup>



**Figura 3.** Síntese do intermediário 6-cloro-sulfonilcumarina (**3**) e seus derivados (**4a-4h**)

A possibilidade de sulfonilação nas posições 6 e 8 pode ser explicada pela maior densidade de elétrons nessas regiões causada pela deslocalização do par de elétrons livres do oxigênio 1 da lactona (Figura 20S). Apesar disso, a sulfonilação da cumarina mostrou-se seletiva na posição 6, provavelmente pelo efeito estérico que evita a substituição eletrofílica aromática na posição 8 e por estar na posição *para* em relação ao oxigênio 1 da lactona.<sup>13,15</sup> A adição do grupamento sulfonila também pode ocorrer na posição 3 do anel pirona.<sup>15</sup> Os espectros de RMN <sup>1</sup>H comprovaram a seletividade pela posição 6 e que não houve inserção do grupamento sulfonila nas posições 3 e 8. A temperatura estabilizada a 85 °C mostrou-se ideal para sulfonilação seletiva na posição 6, pois estudos apontam que altas temperaturas (130-140 °C) favorecem a polissulfonilação.<sup>15</sup>

Na reação de aminação foi observado que o tempo reacional para obtenção dos derivados alifáticos (**4a-4e**) foi inferior ao intervalo de tempo dos aromáticos (**4f-4h**), apresentando rendimentos de 50-70% (Figura 4). Aminas aromáticas são menos básicas que as alifáticas devido à deslocalização do par de elétrons não ligantes do nitrogênio no anel. Essa diminuição de basicidade condiciona tempos reacionais mais longos.<sup>35</sup> Os derivados foram purificados por recristalização em mistura de água e etanol (1:5). Inicialmente a pureza dos compostos foi verificada por CCD e todos os compostos obtidos apresentaram faixa de fusão estreita, compreendida entre 5 °C.



**Figura 4.** Síntese dos derivados 6-amino-sulfonilcumarinas a partir do intermediário 3. *i:* propilamina, 3 horas; *ii:* alilamina, 4 horas; *iii:* butilamina, 3 horas; *iv:* isobutilamina, 3 horas; *v:* terc-butilamina, 3 horas; *vi:* anilina, 5 horas; *vii:* 4-metoxianilina, 24 horas; *viii:* 4-nitroanilina, 48 horas

A escolha dos solventes foi baseada em guias de seleção de solventes.<sup>36,37</sup> Foi analisado a influência do solvente no tempo reacional e rendimento dos derivados. Tetraidrofurano (THF) e acetona foram testados e não houve diferença nos resultados. Com base nestes dados, o solvente escolhido para as reações foi a acetona, visto que é menos tóxico que o THF. Verificou-se a influência da adição de uma base fraca no tempo reacional e rendimento dos derivados. Trietilamina e piridina foram testadas sem diferença nos resultados. Optou-se por não utilizar trietilamina e piridina na reação, pois são consideradas tóxicas. Para o tratamento das reações foi utilizado acetato de etila, o qual dentre os ésteres é considerado o solvente preferencial. A mistura de água e etanol utilizada na recristalização representa riscos de toxicidade praticamente ausentes ao pesquisador exposto.<sup>36,37</sup>

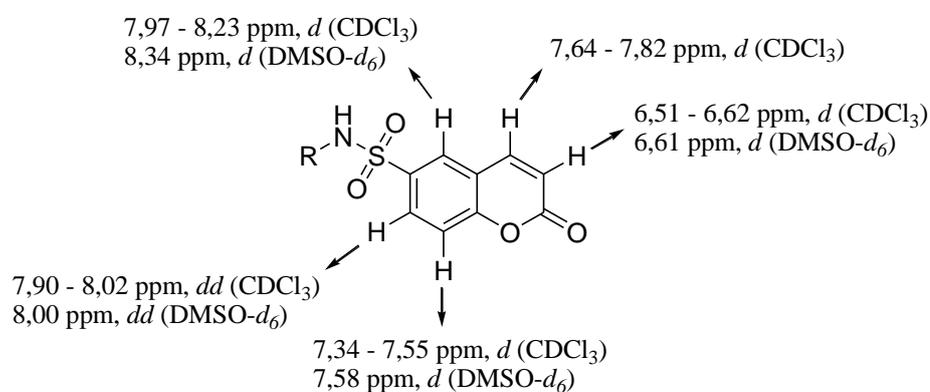
### **Análise espectroscópica**

Foi possível observar nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H sinais comuns aos compostos sintetizados referentes aos hidrogênios vinílicos e aromáticos (Figura 5 - A). Os valores de deslocamentos químicos para o singlete do hidrogênio vinílico da posição 3 foram entre 6,51 e 6,62 ppm em CDCl<sub>3</sub> e 6,61 ppm em DMSO-*d*<sub>6</sub>. O hidrogênio aromático na posição 8 gerou sinais entre 7,34 e 7,55 ppm em CDCl<sub>3</sub> e 7,58 ppm em DMSO-*d*<sub>6</sub>. O hidrogênio da posição 4 apresentou um duplete entre 7,64 e 7,82 ppm em CDCl<sub>3</sub> e pelos valores de *J* (*J* = 9,6 Hz) é possível confirmar o seu acoplamento com o hidrogênio da posição 3. Em DMSO-*d*<sub>6</sub> o hidrogênio da posição 4 apareceu em 8,00 ppm. O duplo duplete referente ao hidrogênio na posição 7 esteve presente entre 7,90 ppm e 8,23 ppm em CDCl<sub>3</sub> e 8,00 ppm em DMSO-*d*<sub>6</sub>. Os valores de *J* indicaram que ocorreu acoplamento com o hidrogênio da posição 8 (*J* = 8,7 Hz) e via quatro ligações com o da posição 5 (*J* = 2,1 Hz). O hidrogênio referente a posição 5 gerou um duplete entre 7,97 ppm e 8,23 ppm em CDCl<sub>3</sub> e 8,34 ppm em DMSO-*d*<sub>6</sub>. Os valores de *J* indicaram que ocorre acoplamento via quatro ligações com o hidrogênio da posição 7 (*J* = 2,1 Hz). Em relação ao NH pode-se observar o aparecimento do sinal por volta de 5,00 ppm em CDCl<sub>3</sub> e 11,39 ppm em DMSO-*d*<sub>6</sub>. A multiplicidade dos sinais referentes ao NH foi diretamente influenciada pelo substituinte. Nos derivados alifáticos foi observado um tripleto, com exceção do **4e** que gerou um singlete. Nos derivados aromáticos **4f** e **4g** o NH gerou sinais localizados na região aromática. O composto **4h**, o qual foi analisado em DMSO-*d*<sub>6</sub>, gerou um singlete em 11,39 ppm para o NH.

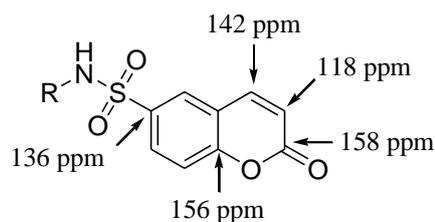
Nos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  foi possível observar os carbonos vinílicos das posições 3 e 4 em 118 ppm e 142 ppm, respectivamente (Figura 5 - B). O carbono na posição 2 ligado a carbonila apresentou um sinal em 158 ppm, próximo ao carbono ligado ao oxigênio da posição 1 em 156 ppm.<sup>41</sup>

Para verificar se houve a inserção do grupamento sulfonila foi realizado um infravermelho do composto **3**. A banda pertencente a carbonila da lactona pode ser visualizada em  $1730\text{ cm}^{-1}$  e os estiramentos assimétricos em  $1368\text{ cm}^{-1}$  e  $1162$  são referentes ao grupamento cloro-sulfonil.<sup>41</sup>

A)



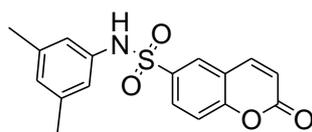
B)



**Figura 5.** Deslocamentos químicos referentes aos espectros de RMN  $^1\text{H}$  (A) e RMN  $^{13}\text{C}$  (B)

## Target Fishing e estudo de docagem molecular

Para o processo de identificação de um possível alvo, também chamado de *target fishing*, dois servidores foram utilizados a fim de se obter um resultado consensual. Ambos programas, MolTarPred<sup>22</sup> e TargetHunter<sup>23</sup>, obtiveram a enzima piruvato quinase humana como um possível alvo. Os servidores se basearam na similaridade ao composto CHEMBL1506395<sup>39</sup> (Figura 6) que apresenta atividade inibitória da PK humana. Em uma segunda etapa, utilizou-se o servidor BLAST<sup>25</sup> para identificar o grau de homologia entre as piruvato quinases humana e de espécies diferentes de *Leishmania*. O servidor retornou a pesquisa, identificando uma identidade de 55% para a piruvato quinase de *Leishmania braziliensis*. Este resultado mostra que as regiões menos flexíveis como  $\alpha$ -hélices e  $\beta$ -folhas são conservadas e, portanto há a probabilidade do sítio catalítico ser também conservado.



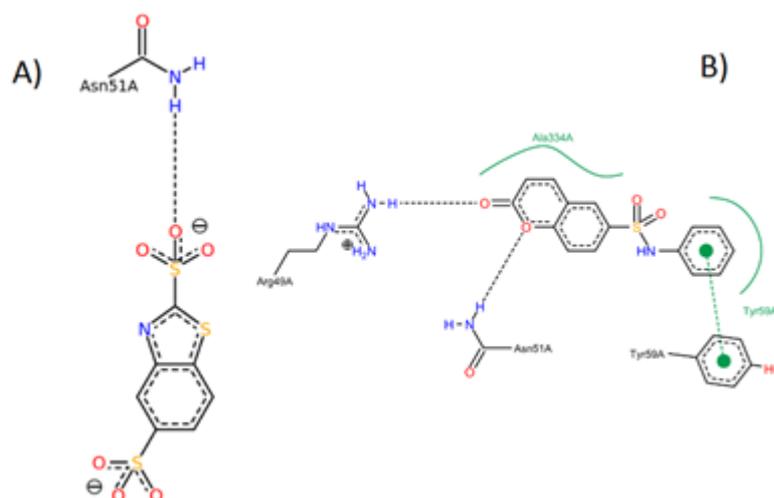
**Figura 6.** Composto CHEMBL1506395

Com a finalidade de identificar se um dos 9 compostos sintetizados possui afinidade à piruvato quinase de *Leishmania mexicana*, um estudo de docagem molecular foi realizado. O programa AUTODOCK Vina<sup>29</sup> foi utilizado para a triagem utilizando o método de docagem e validado pelo método de *redocking*. Este método avalia a capacidade do programa em reproduzir a posição e orientação (pose) do composto (ligante) no sítio catalítico. A unidade de medida utilizada para este fim é o RMSD, que é o valor médio para o desvio dos átomos, dado em angstroms, entre o ligante co-cristalizado e o ligante docado de forma relativa. Valores inferiores a 2 Å, são considerados adequados. O valor retornado para o ensaio de *re-docking* foi de 1,41 Å (Figura 21S) considerando os átomos pesados, demonstrando que o programa é capaz de reproduzir a pose cristalográfica do ligante co-cristalizado.

**Tabela 1.** Resultado do ensaio virtual pelo método de docagem molecular

Composto	Escore ( $\Delta G$ ) (Kcal/mol)
<b>4f</b>	-7,1
<b>4d</b>	-6,8
<b>4h</b>	-6,8
<b>4e</b>	-6,5
<b>4g</b>	-6,5
<b>3</b>	-6,4
<b>4b</b>	-6,3
<b>4c</b>	-6,3
<b>4a</b>	-6,2
<b>ácido benzotiazol-2,5-dissulfônico</b>	-5,9

A tabela 1 mostra os valores de escore dados pelo programa AUTODOCK Vina.<sup>29</sup> A função de escore do programa AUTODOCK Vina<sup>29</sup> é baseado na energia livre de Gibbs, no qual valores negativos denotam uma boa afinidade dos compostos ao receptor. É possível observar que todos os compostos testados possuem capacidade de ligar-se ao receptor, uma vez que seus escores apresentam valores de escore menores (negativos) que o ligante cristalográfico ácido benzotiazol-2,5-dissulfônico. O composto **4f** mostrou-se como sendo o mais promissor para inibição da piruvato quinase (PK) de *Leishmania mexicana*.



**Figura 7.** Gráfico da interação do ácido benzotiazol-2,5-dissulfônico (A) e do derivado **4f** (B) com o receptor. Os traços pretos indicam interações de hidrogênio, as linhas verdes indicam interações do tipo hidrofóbicas e os traços verdes interações do tipo  $\pi$ -stacking

Os valores da função de escore são mais favoráveis para o composto **4f** (Figura 7 - B) pelo fato deste composto realizar uma ligação de hidrogênio a mais que o ácido benzotiazol-2,5-dissulfônico (Figura 7 – A), além de apresentar também uma interação do tipo  $\pi$ -stacking.

### **Predições toxicológicas e farmacocinéticas *in silico***

A saída do programa DataWarrior<sup>33</sup> indicou que nenhum dos 8 derivados sintetizados são irritantes, mutagênicos ou tumorigênicos. Do contrário, o composto 6-cloro-sulfonilcumarina (**3**) é pouco irritante e mutagênico. O ácido benzotiazol-2,5-dissulfônico mostrou ser possivelmente irritante e mutagênico. Segundo o servidor SwissADME<sup>34</sup>, todos os compostos exibem uma alta absorção no trato gastrointestinal e nenhum deles viola a “Regra dos 5 de Lipinski”. A predição farmacocinética apontou que o composto ácido benzotiazol-2,5-dissulfônico tem baixa absorção no trato gastrointestinal. Estes dados apontam que os compostos sintetizados apresentam características de potenciais candidatos para fármacos. O servidor indicou que os compostos não são substratos para a glicoproteína-p (P-gp), a qual participa no fenômeno de resistência a múltiplos fármacos. Com exceção do derivado **4g**, nenhum dos compostos sintetizados atua como inibidor da CYP3A4, característica importante no que se diz respeito a interações medicamentosas.

## CONCLUSÃO

Sendo possíveis inúmeras possibilidades de derivatização, foi planejado e sintetizado com sucesso uma série de 6-amino-sulfonilcumarinas. O planejamento da síntese do intermediário **3** previa um problema de seletividade em relação a sulfonilação, porém com condições controladas de temperatura e tempo foi possível obter o intermediário base **3**. Como esperado, o tempo reacional para formação dos derivados com aminas aromáticas (**4f-4h**) foi maior que os com aminas alifáticas (**4a-4e**). O rendimento das reações foi moderado e o processo de recristalização empregado resultou em produtos com elevado grau de pureza, como observado nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Através do estudo *in silico* realizado foi possível identificar a piruvato quinase de *Leishmania braziliensis* como um possível alvo para os compostos sintetizados. Um estudo de docagem molecular foi realizado para os 9 compostos e validado por um método de *redocking*, apresentando valores adequados que indicam robustez do programa. Os valores de escore obtidos pelo processo de ensaio virtual indicaram que todos os compostos sintetizados têm capacidade de ligar-se ao receptor, sendo o derivado **4f** o mais promissor. Todos os derivados sintetizados exibem um perfil farmacocinético e toxicológico superior em relação ao composto ácido benzotiazol-2,5-dissulfônico, segundo as predições *in silico*.

## MATERIAL SUPLEMENTAR

O material suplementar, disponível em <http://quimicanova.sbq.org.br>, em arquivo PDF e com acesso livre, apresenta os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de todos os compostos sintetizados (**3** e **4a** a **4h**). O espectro de infravermelho do composto **3** também está disponível. Figuras referentes à análise da rota sintética e ensaio de *redocking* estão disponíveis, assim como os resultados das predições toxicológicas e farmacocinéticas dos ensaios *in silico*.

## REFERÊNCIAS

1. Venugopala, K. N.; Rashmi V.; Odhav B.; *BioMed Research International* **2013**, 14 pages
2. Santos, W. H.; Siqueira, M. S.; Silva-Filho, L. C.; *Quim. Nova* **2013**, 36, 1303-1307.
3. Al-Majedy, Y. K.; Al-Duhaidahawi, D. L.; Al-Azawi, K. F.; Al-Amiery, A. A.; Kadhum, A. A. H.; Mohamad, A. B.; *Molecules* **2016**, 21, 135.
4. Bubols, G. B.; Vianna, D. R.; Medina-Remón, A.; Von Poser, G.; Lamuela-Raventos, R. M.; Eifler-Lima, V. L.; Garcia, S. C.; *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2013**, 13, 318-334.
5. Fylaktakidou, K. C.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; Litinas, K. E.; Nicolaidis, D. N.; *Current Pharmaceutical Design* **2004**, 10, 3813-3833.
6. Kirsch, G.; Abdelwahab, A. B.; Chaimbault, P.; *Molecules* **2016**, 21, 1322.
7. Thakur, A.; Singla, R.; Jaitak, V.; *European Journal of Medicinal Chemistry*, submetido.
8. Hassan, M. Z.; Osman, H.; Ali, M. A.; Ahsan, M. J.; *European Journal of Medicinal Chemistry*, submetido.
9. Smyth, T.; Ramachandran, V. N.; Smyth, W. F.; *International Journal of Antimicrobial Agents* **2009**, 33, 421-426.
10. Vekariya, R. H.; Patel, H. D.; *Synthetic Communications Reviews* **2014**, 0, 1-33.
11. Augustine, J. K.; Bombrun, A.; Ramappa, B.; Boodappa, C; *Tetrahedron Letters* **2012**, 53, 4422-4425.
12. Alan R. Katritzky em *Advances in Heterocyclic Chemistry*, USA, 2014.

13. Torres, F. C.; Brucker, N.; Andrade, S. F.; Kawano, D. F.; Garcia, S. C.; Von Poser, G. L.; Eifler-Lima, V. L.; *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2014**, 14, 22.
14. Borges, M. F. M.; Roleira, F. M. F.; Milhazes, N. J. S. P.; Villares, E. U.; Penin, L. S.; *Frontiers in Medicinal Chemistry* **2009**, 4, 23-85.
15. R. J. Cremlyn em Chlorosulfonic acid: A Versatile Reagent, UK, 2002.
16. Arango, V.; Robledo, S.; Séon-Méniel, B.; Figadère, B.; Cardona, W.; Sáez, J.; Otálvaro, F.; *Journal of Natural Products* **2010**, 73, 1012-1014.
17. Bashir, S.; Alam, M.; Adhikari, A.; Shrestha, R. L. S.; Yousuf, S.; Ahmad, B.; Parveen, S.; Aman, A.; Choudhary, M. I.; *Phytochemistry Letters* **2014**, 9, 46-50.
18. Rosa, I. A.; Almeida, L.; Alves, K. F.; Marques, M. J.; Fregnan, A. M.; Silva, C. A.; Giacoppo, J. O. S.; Ramalho, T. C.; Carvalho, D. T.; Santos, M. H.; *Medicinal Chemistry Research* **2016**, doi: 10.1007/s00044-016-1729-1.
19. Merritt, C.; Silva, L. E.; Tanner, A. L.; Stuart, K.; Pollastri, M. P.; *Chemical Reviews* **2014**, 114, 11280-11304, doi: dx.doi.org/10.1021/cr500197d.
20. Morgan, H. P.; McNae, I. W.; Nowicki, M. W.; Zhong, W.; Michels, P. A. M.; Auld, D. S.; Fothergill-Gilmore, L. A.; Walkinshaw, M. D.; *The Journal of Biological Chemistry* **2011**, 286, 36, 31232-31240.
21. <http://www.mn-am.com/products/corina>, acessada em Outubro de 2017.
22. <http://moltarpred.marseille.inserm.fr/>, acessada em Outubro de 2017.
23. <http://www.cbligand.org/TargetHunter/>, acessada em Outubro de 2017.
24. <http://www.uniprot.org/>, acessada em Outubro de 2017.
25. <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>, acessada em Outubro de 2017.

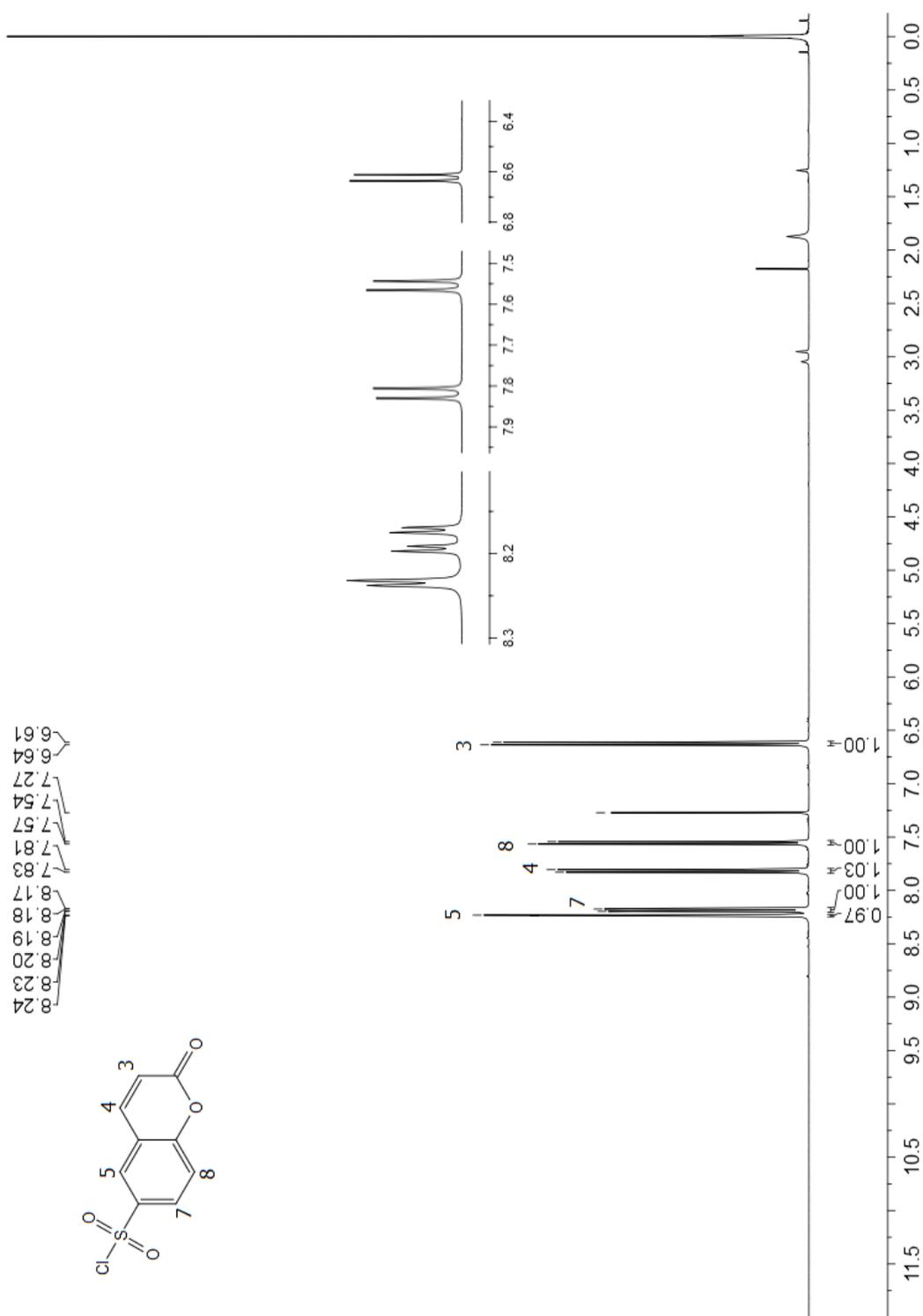
26. <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>, acessada em Outubro de 2017.
27. [http://nbc-222.ucsd.edu/pdb2pqr\\_2.0.0/](http://nbc-222.ucsd.edu/pdb2pqr_2.0.0/), acessada em Outubro de 2017.
28. [http://openbabel.org/wiki/Main\\_Page](http://openbabel.org/wiki/Main_Page), acessada em Outubro de 2017.
29. <http://vina.scripps.edu/>, acessada em Outubro de 2017.
30. <http://pyrx.sourceforge.io/>, acessada em Outubro de 2017.
31. Dassault Systèmes BIOVIA; *Discovery Studio*; San Diego: Dassault Systèmes, 2017
32. <http://proteinsplus.zbh.uni-hamburg.de/>, acessada em Outubro de 2017.
33. Sander, T.; *DataWarrior*; Actelion Pharmaceuticals Ltd.; 2014.
34. <http://www.swissadme.ch/>, acessada em Outubro de 2017.
35. <http://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/virttxtjml/amine1.htm>, acessada em Novembro de 2017.
36. Prat, D; Pardigon, O.; Flemming, H.; Letestu, S.; Ducandas, V.; Isnard, P.; Guntrum, E.; Senac, T.; Ruisseau, S.; Cruciani, P.; Hosek, P.; *Organic Process & Research Development* **2013**, doi: [dx.doi.org/10.1021/op4002565](https://doi.org/10.1021/op4002565).
37. Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A.; Stefaniak, M.; *Green Chemistry* **2008**, 31, 31-36.
38. Kleve, G.; *Fconv*; Universidade de Marburgo, Alemanha, 2011.
39. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/bioassay/568#section=Top>, acessada em Outubro de 2017.

40. Mestrelab Research: chemistry software solutions; *MestReNova 6.0.2*; Santiago de Compostela, Espanha, 2009.

41. Pavia, Lampman, Kriz, Vyvyan em *Introduction to Spectroscopy*; Belmont, CA, USA; Fourth edition, 2009.

## MATERIAL SUPLEMENTAR

### Espectros de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ e FT-IR



**Figura 1S.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do intermediário 3,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz

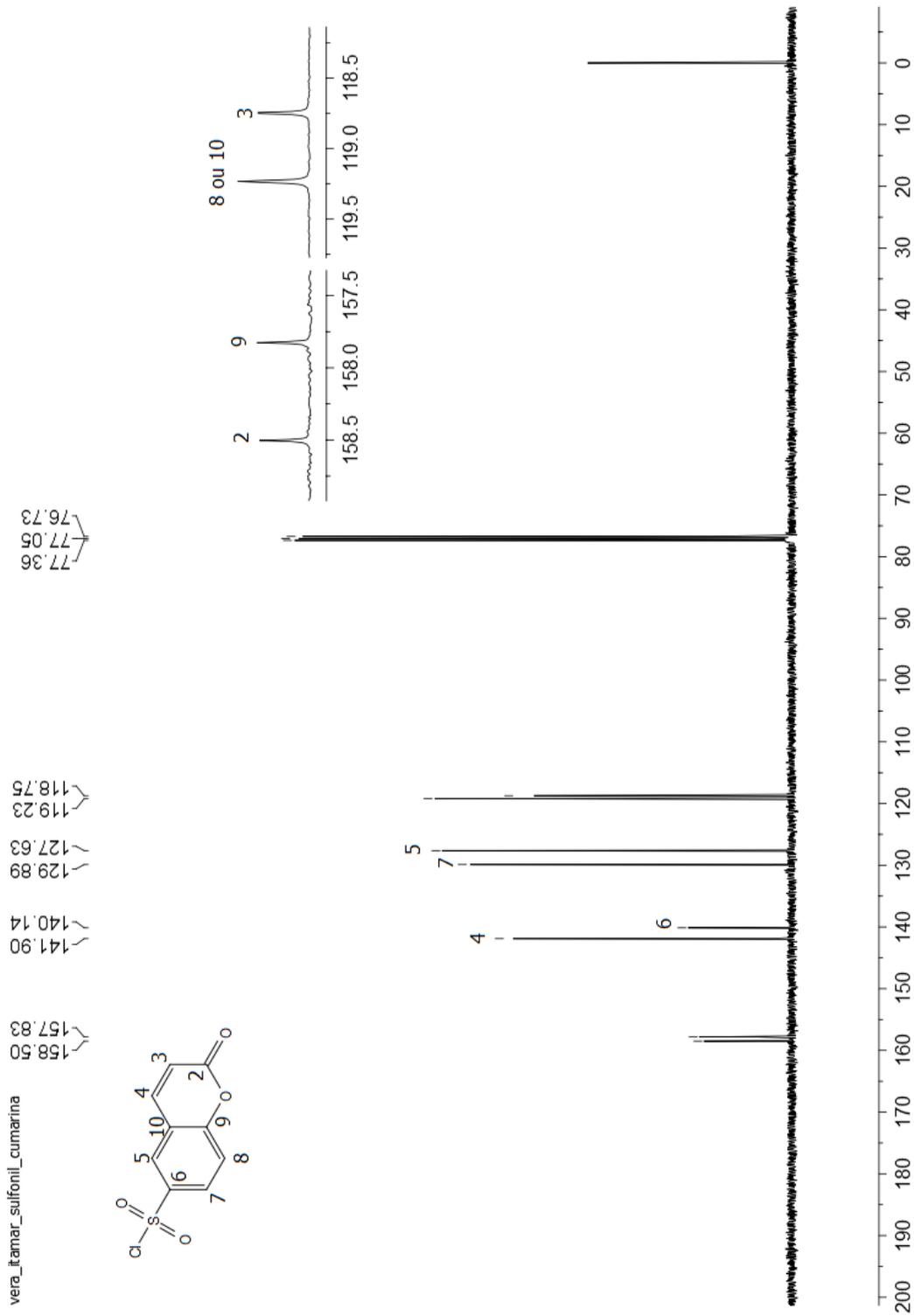
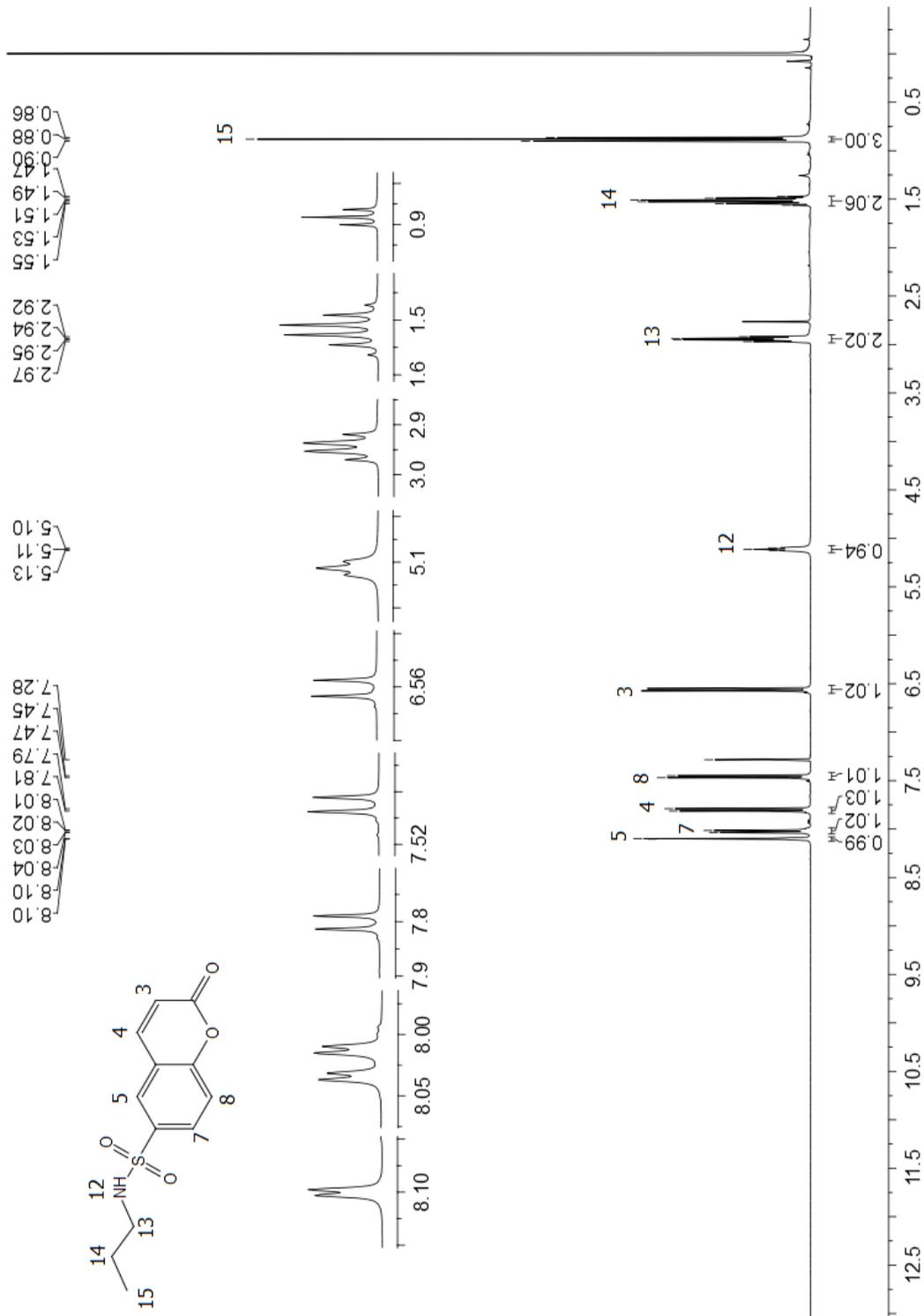


Figura 2S. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do intermediário 3,  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



**Figura 3S.** Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  do derivado **4a**,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz

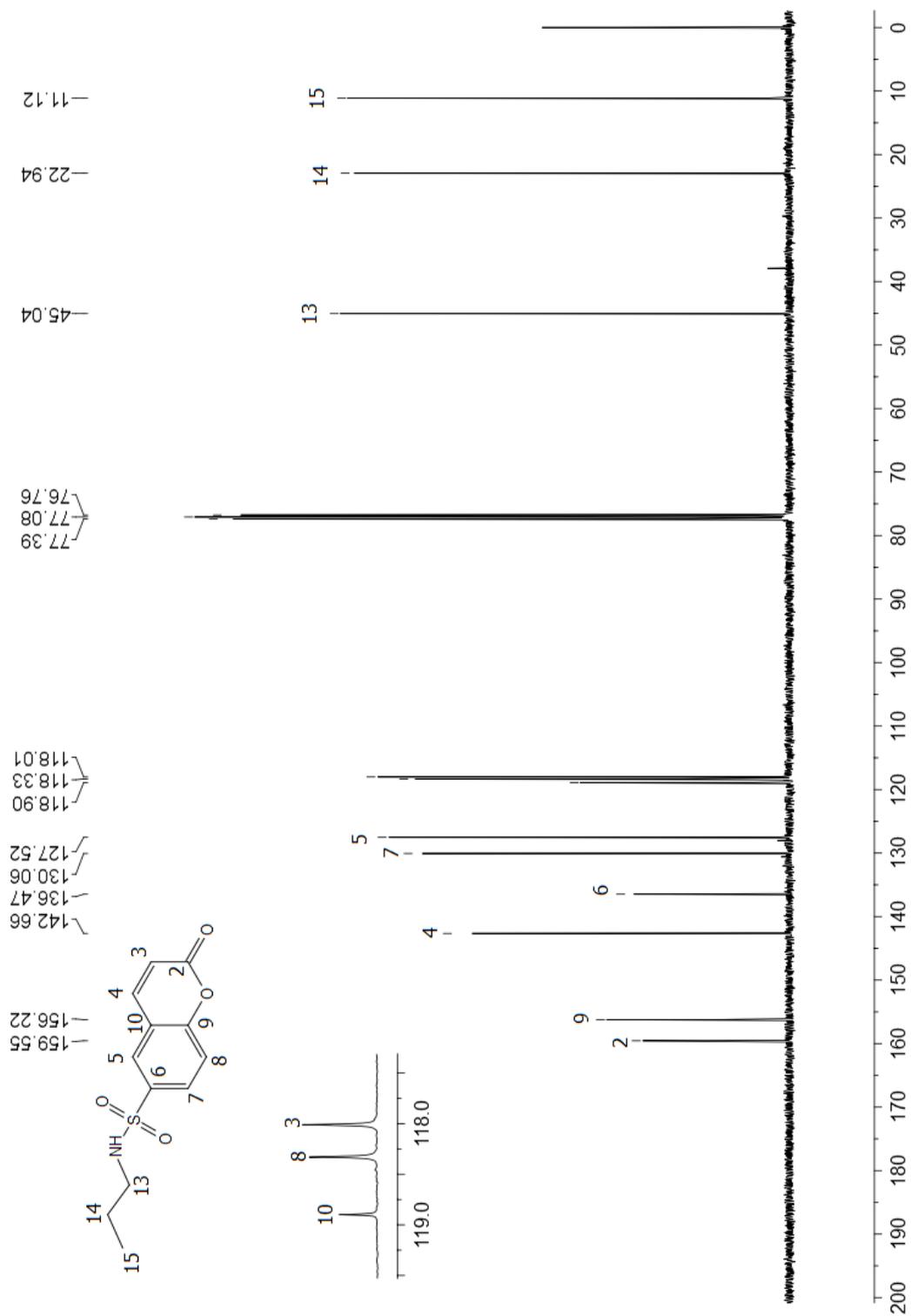
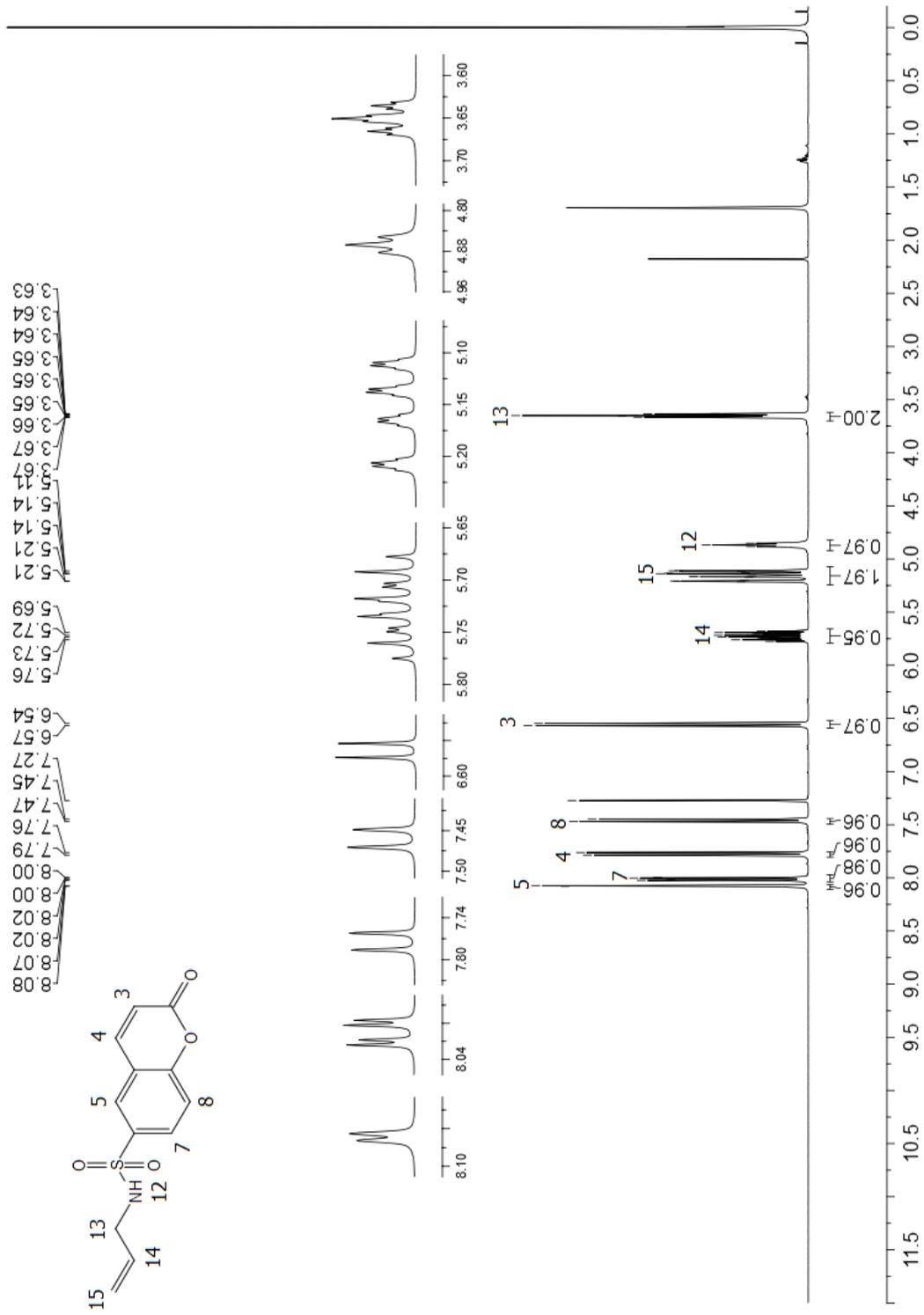
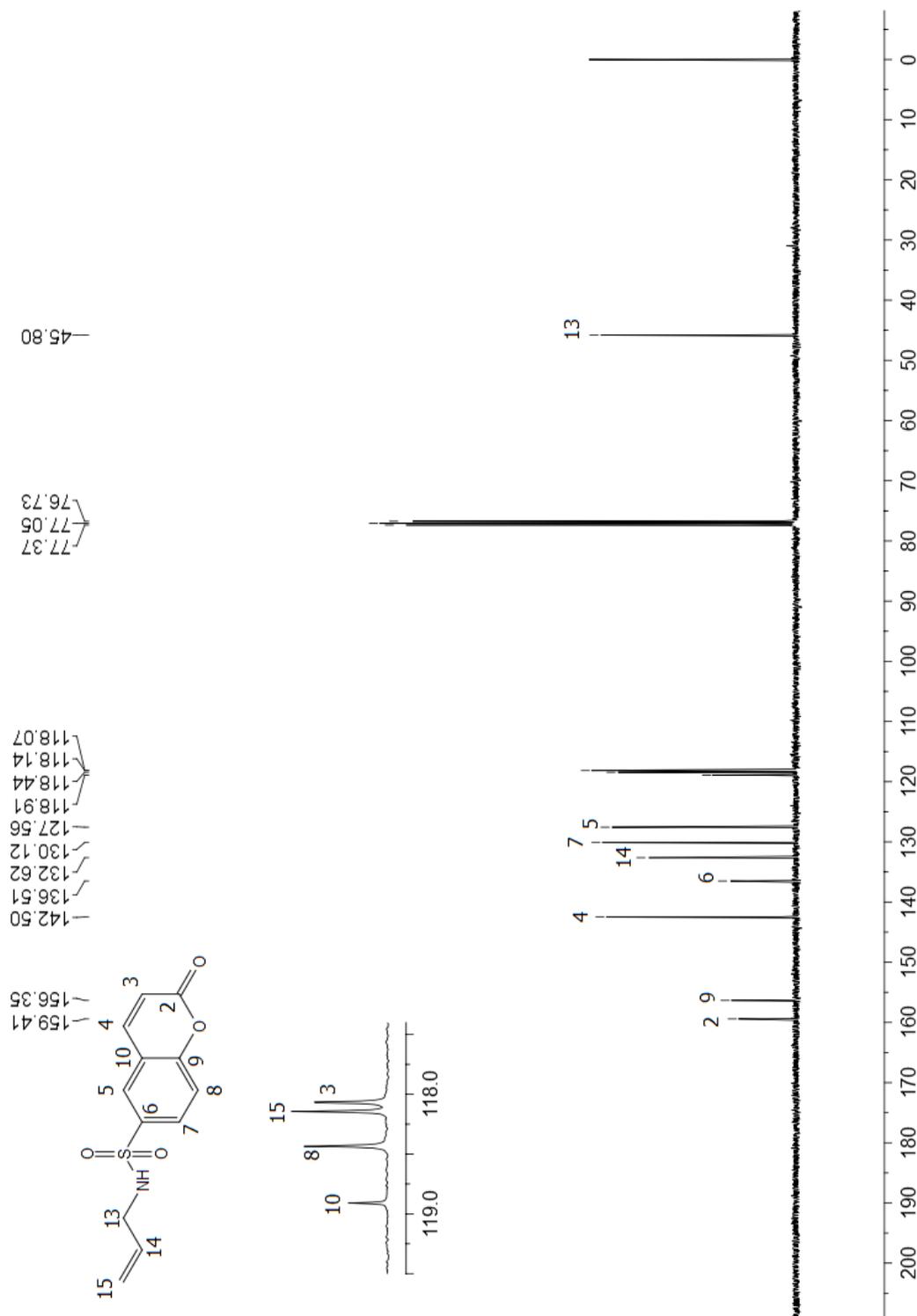


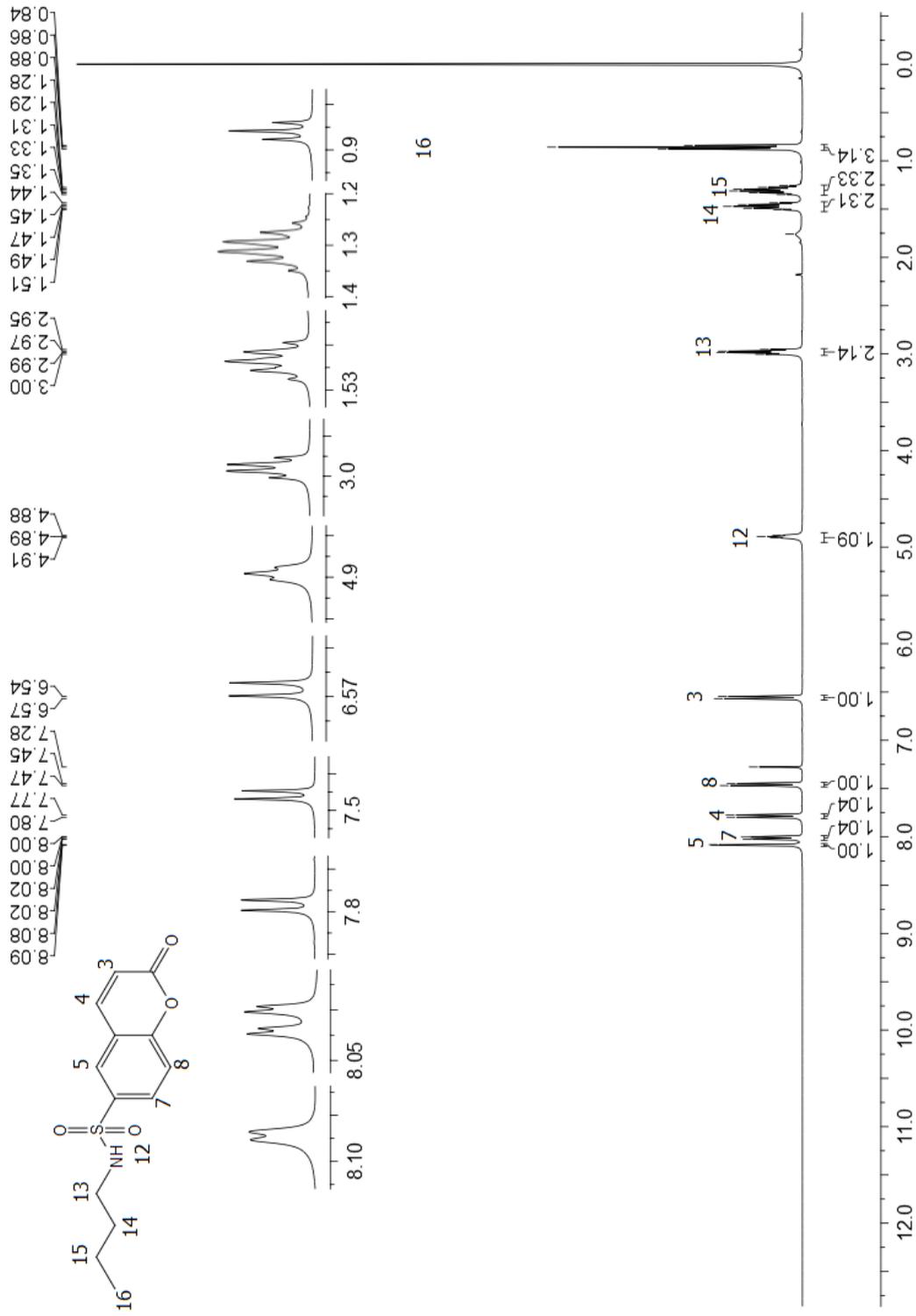
Figura 4S. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do derivado 4a,  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz



**Figura 5S.** Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  do derivado **4b**,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.



**Figura 6S.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do derivado **4b**,  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz



**Figura 7S.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do derivado **4c**,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz

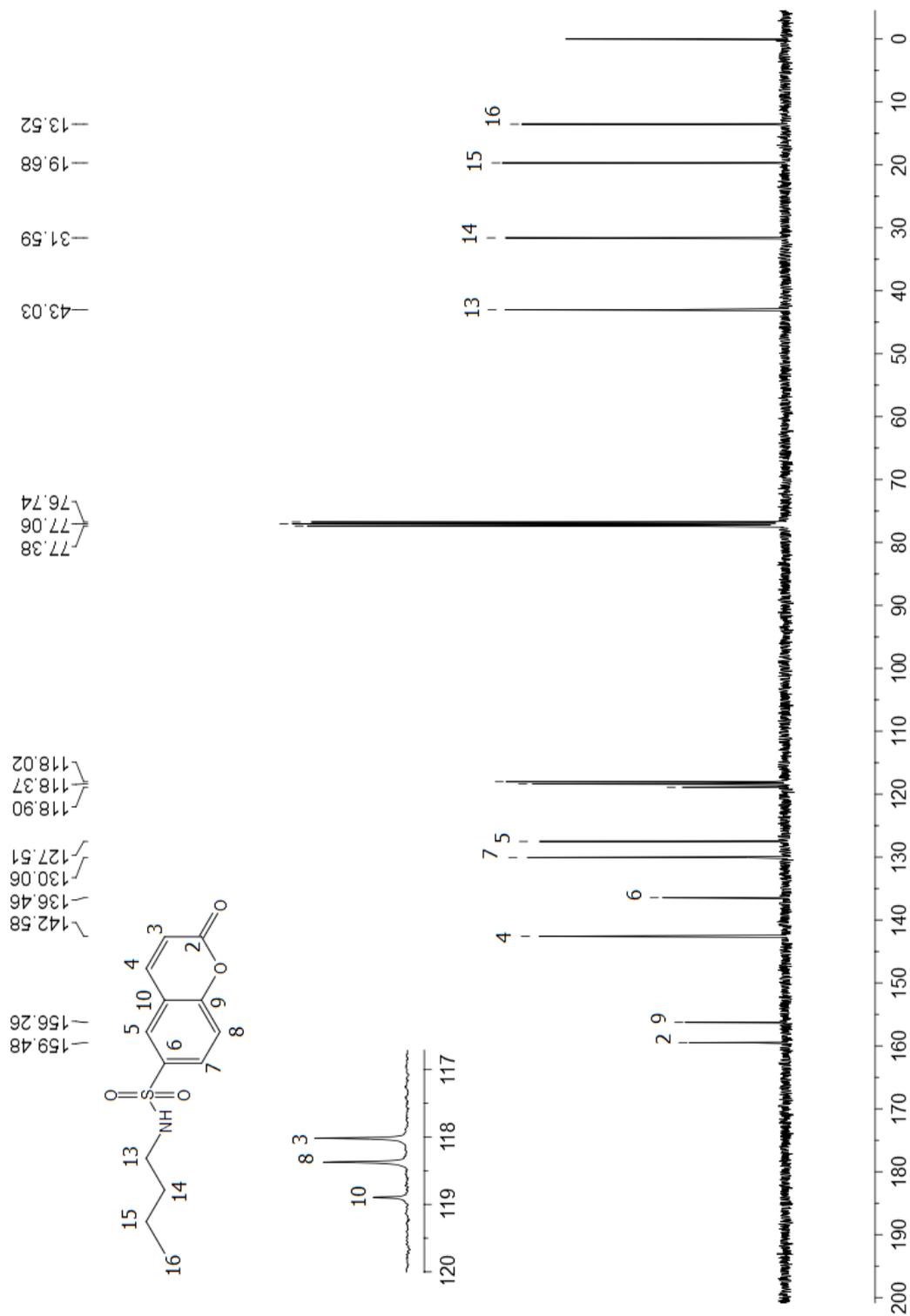
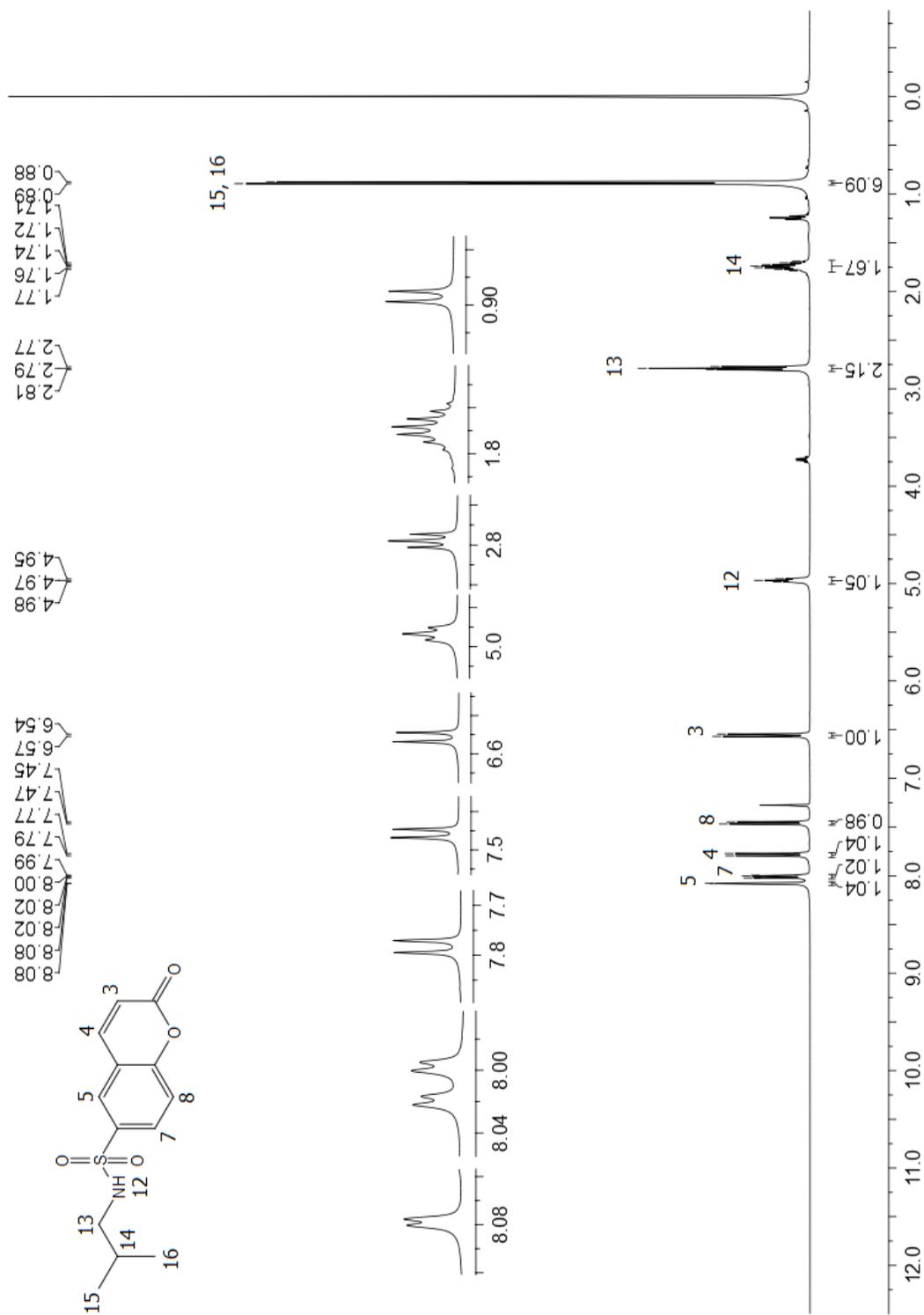
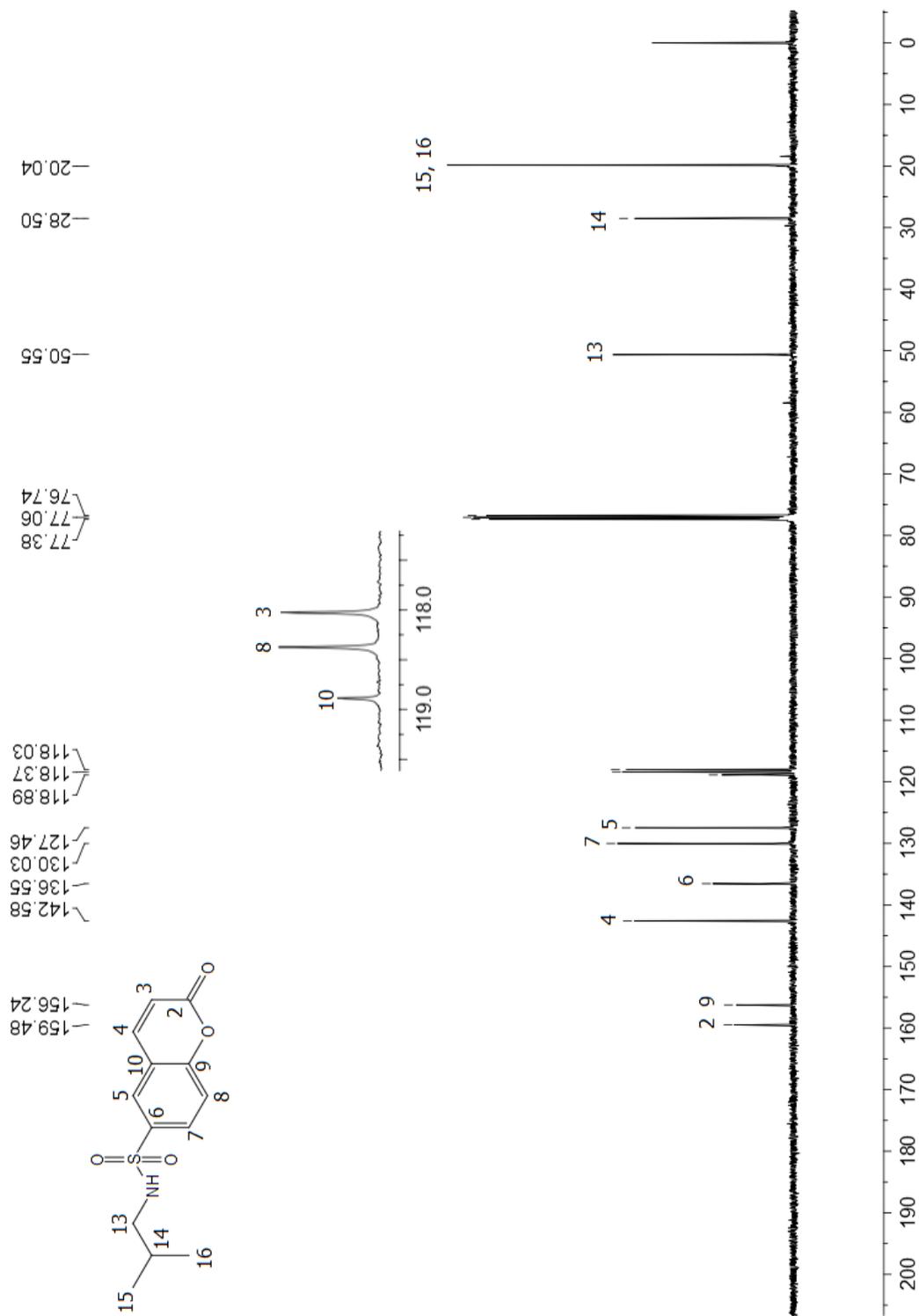


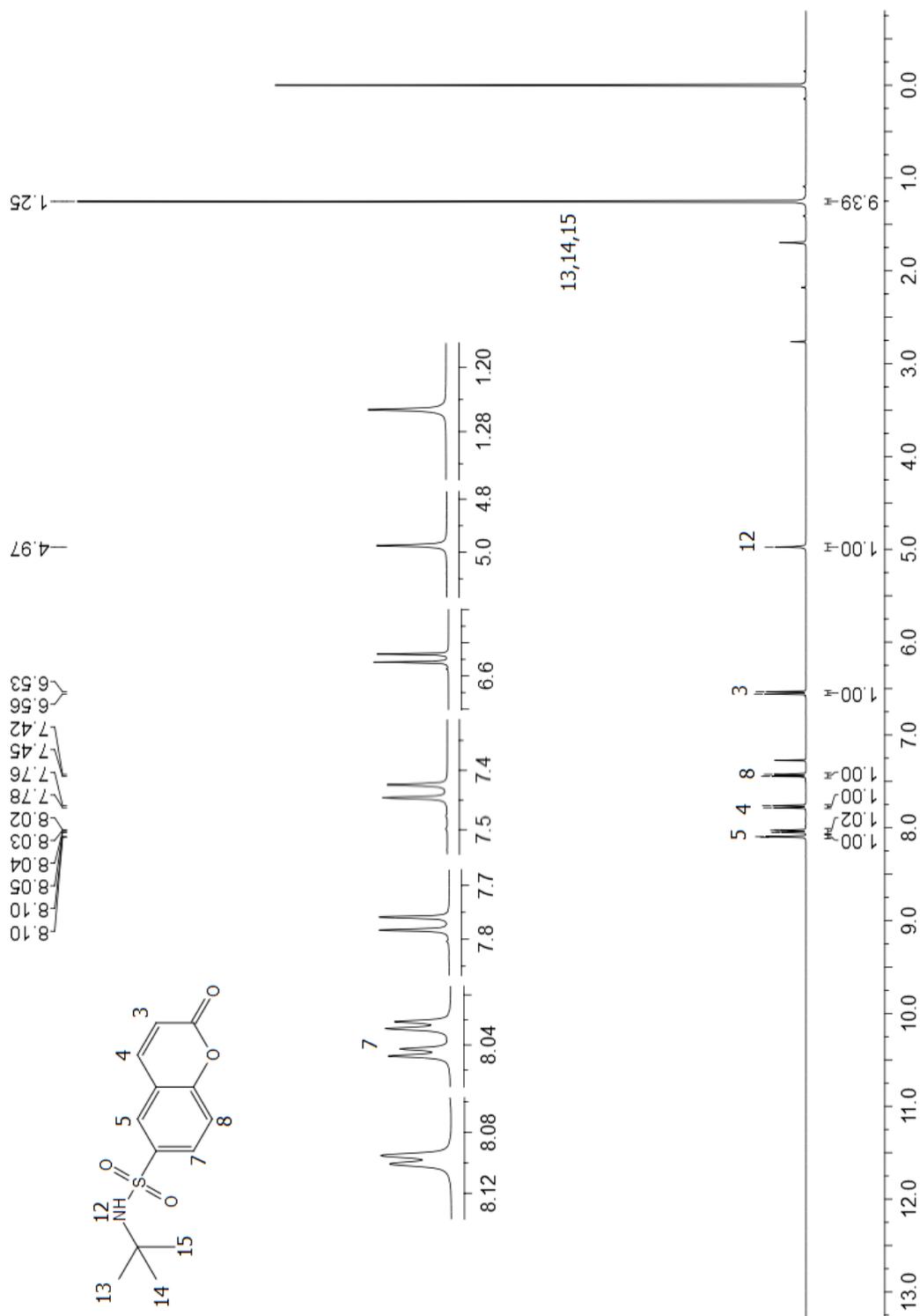
Figura 8S. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do derivado 4c,  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz



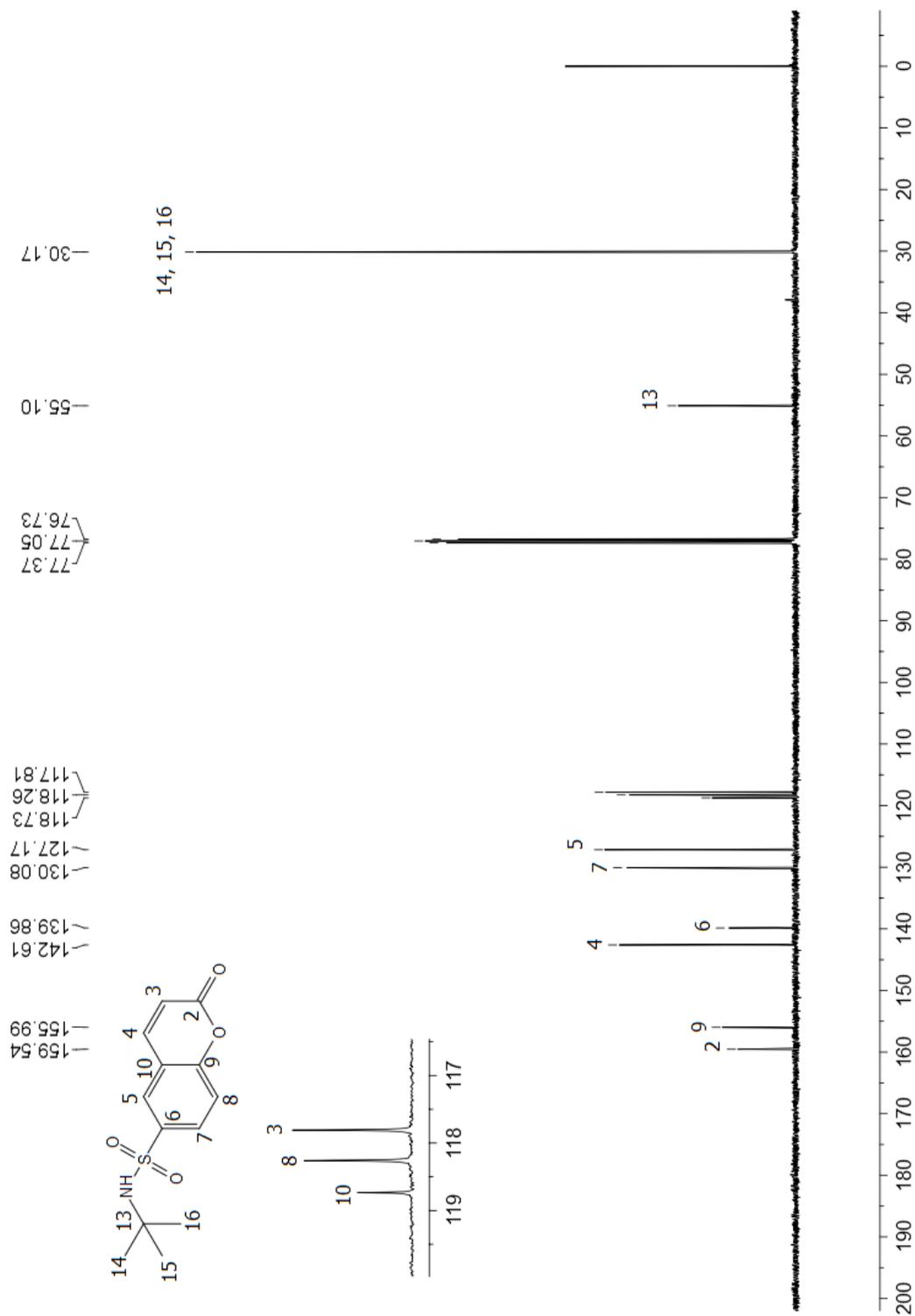
**Figura 9S.** Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  do derivado **4d**,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz



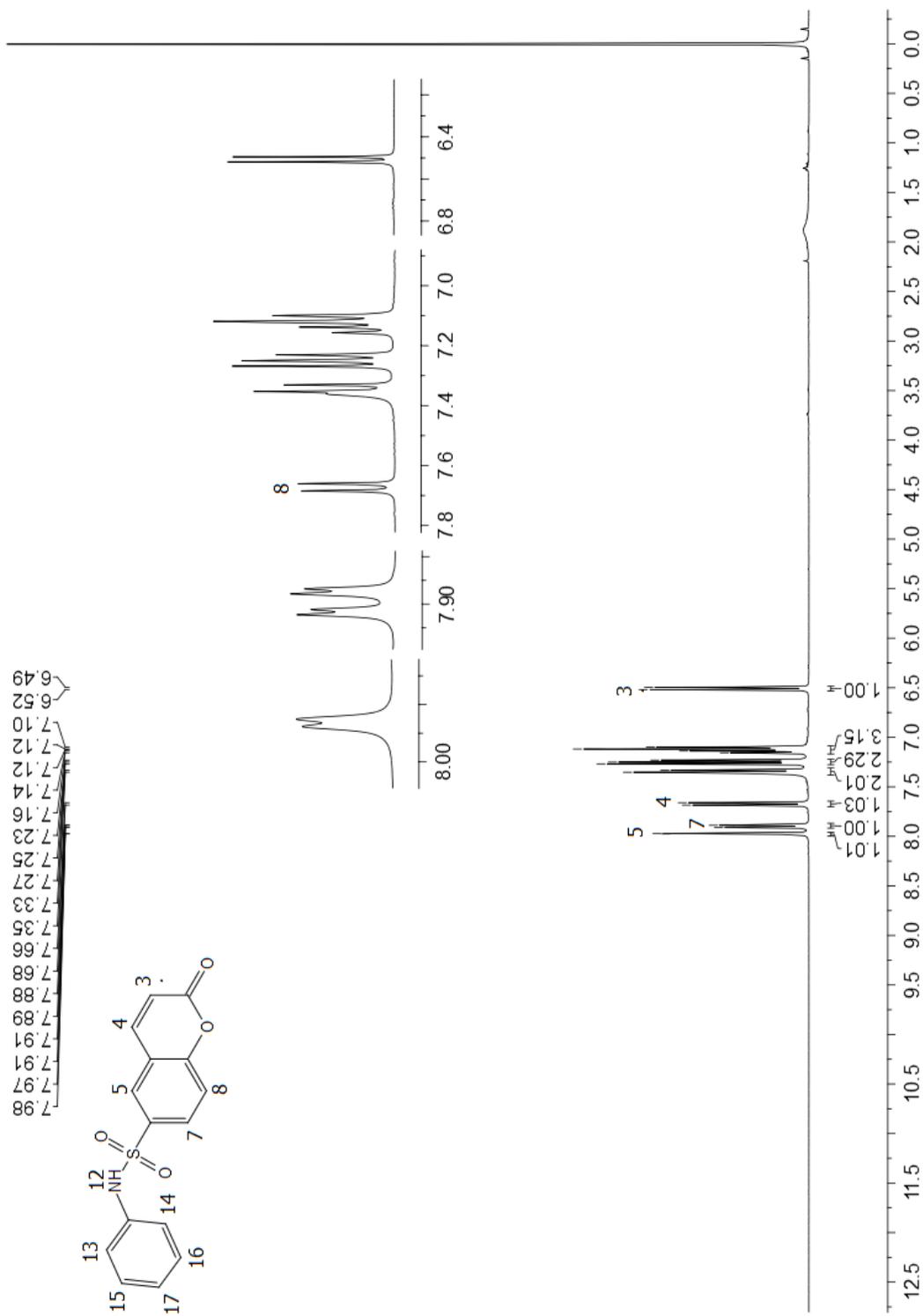
**Figura 10S.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do derivado **4d**, CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz



**Figura 11S.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do derivado **4e**,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.



**Figura 12S.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do derivado **4e**,  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz



**Figura 13S.** Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  do derivado **4f**,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz

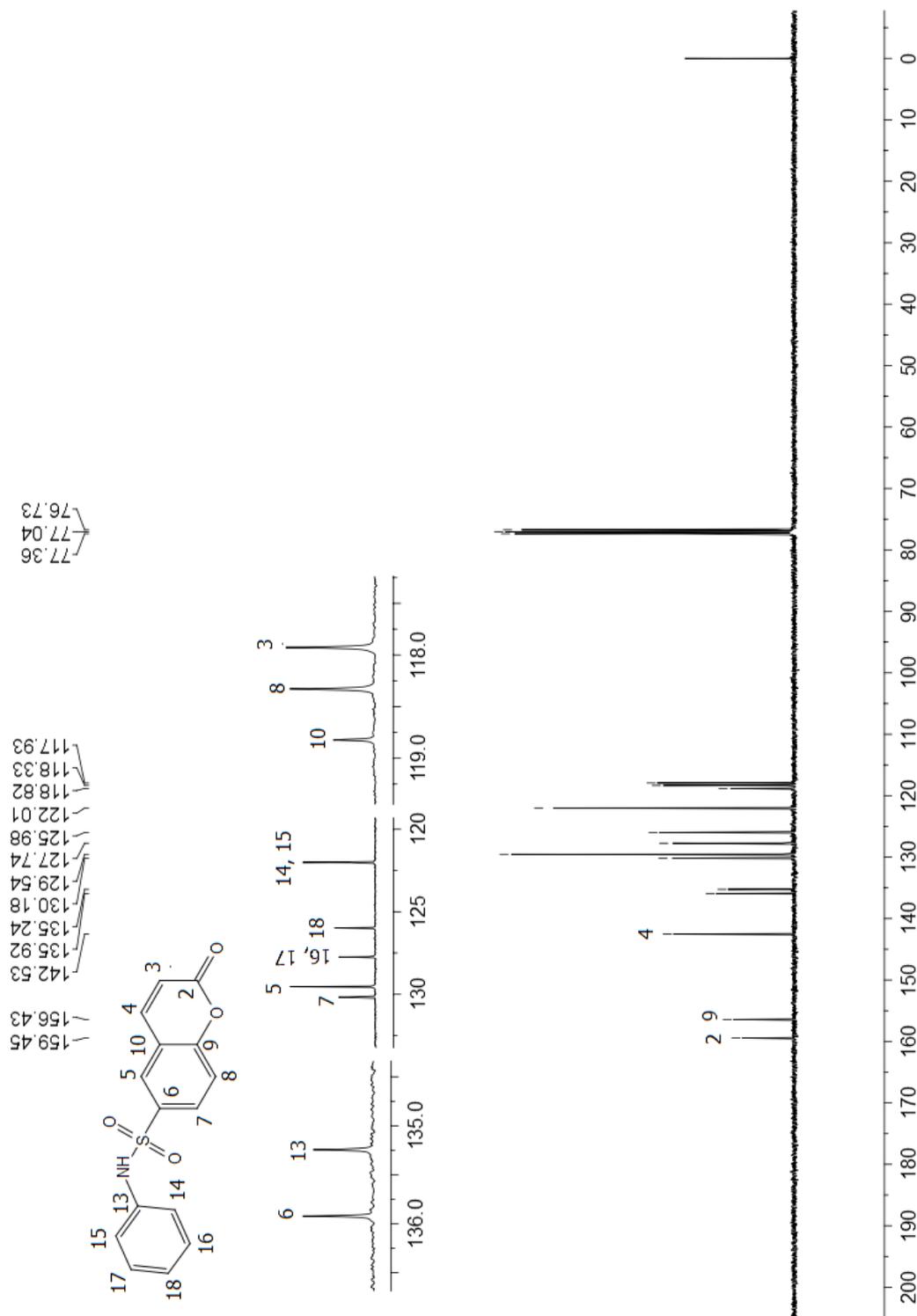
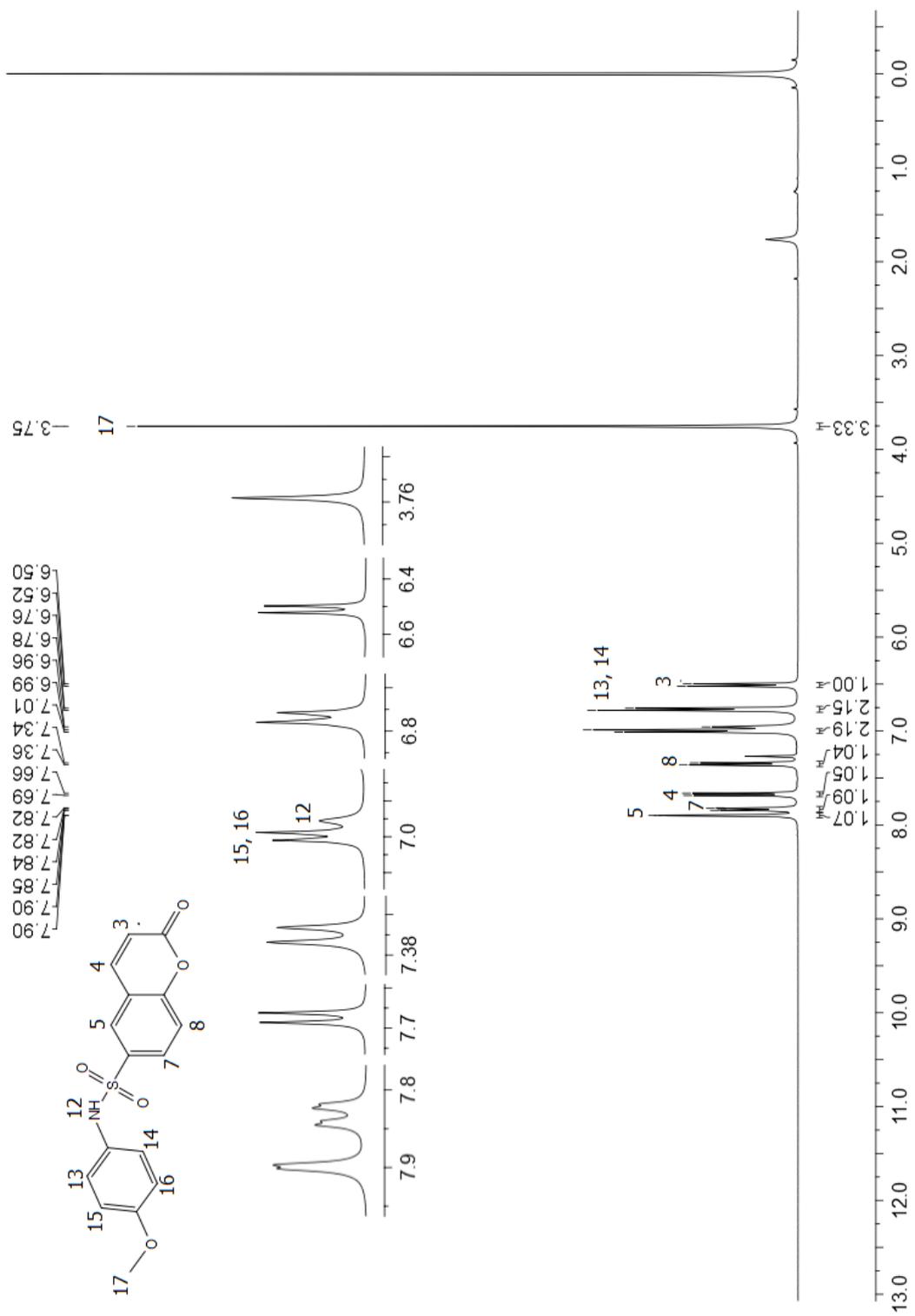


Figura 14S. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do derivado 4f,  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



**Figura 15S.** Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  do derivado **4g**,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz

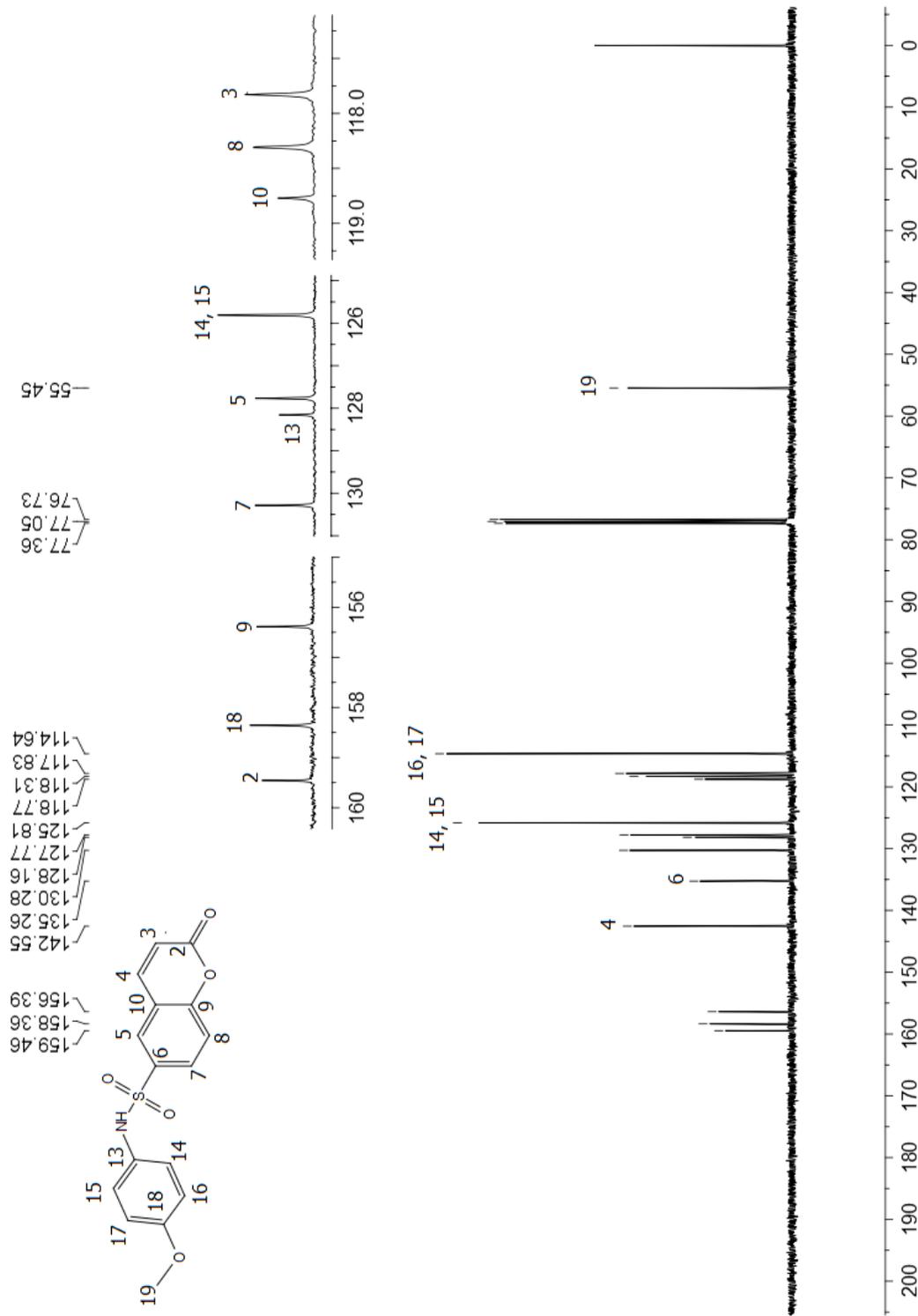


Figura 16S. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do derivado 4g,  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.

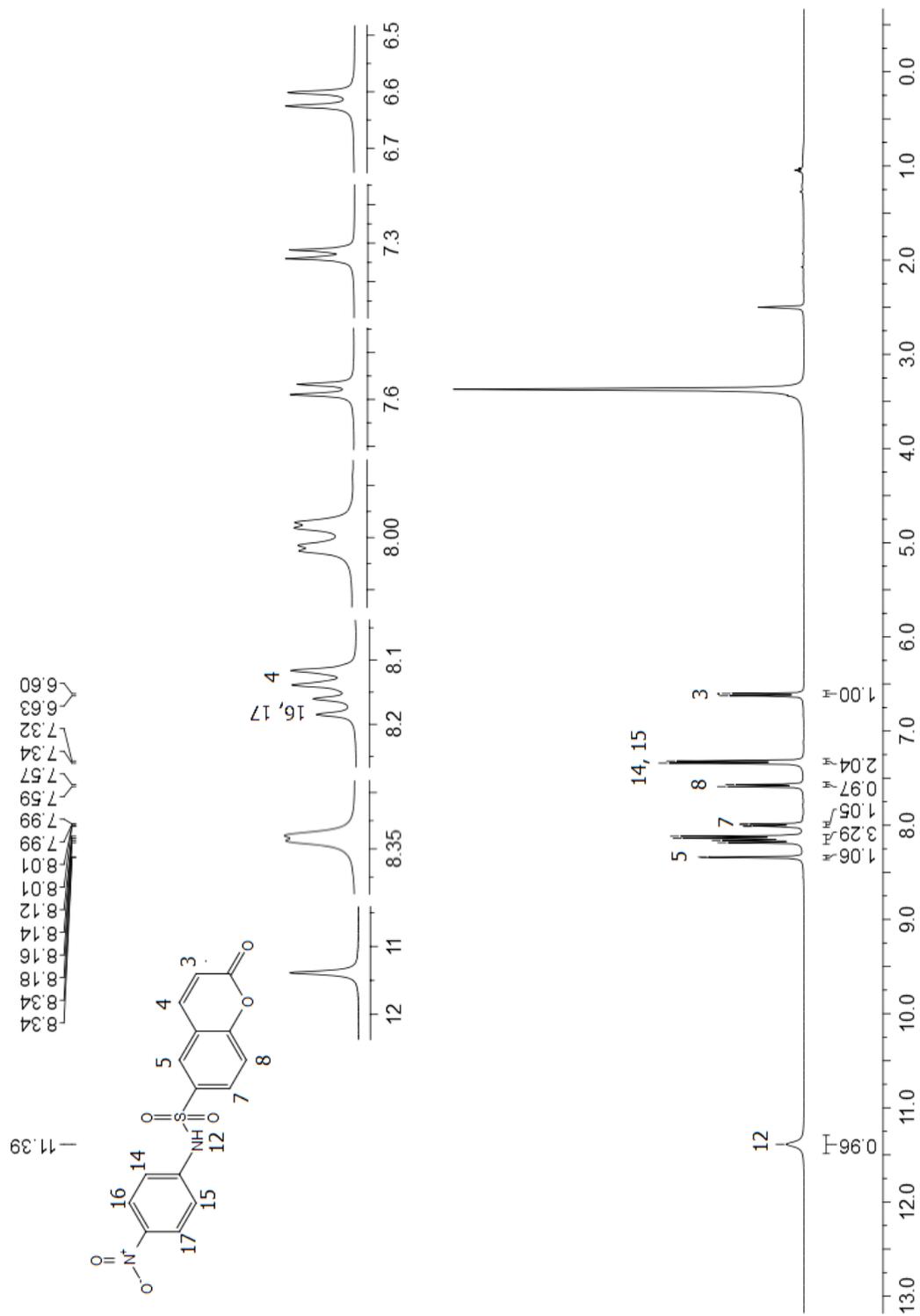


Figura 17S. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do derivado 4h, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz

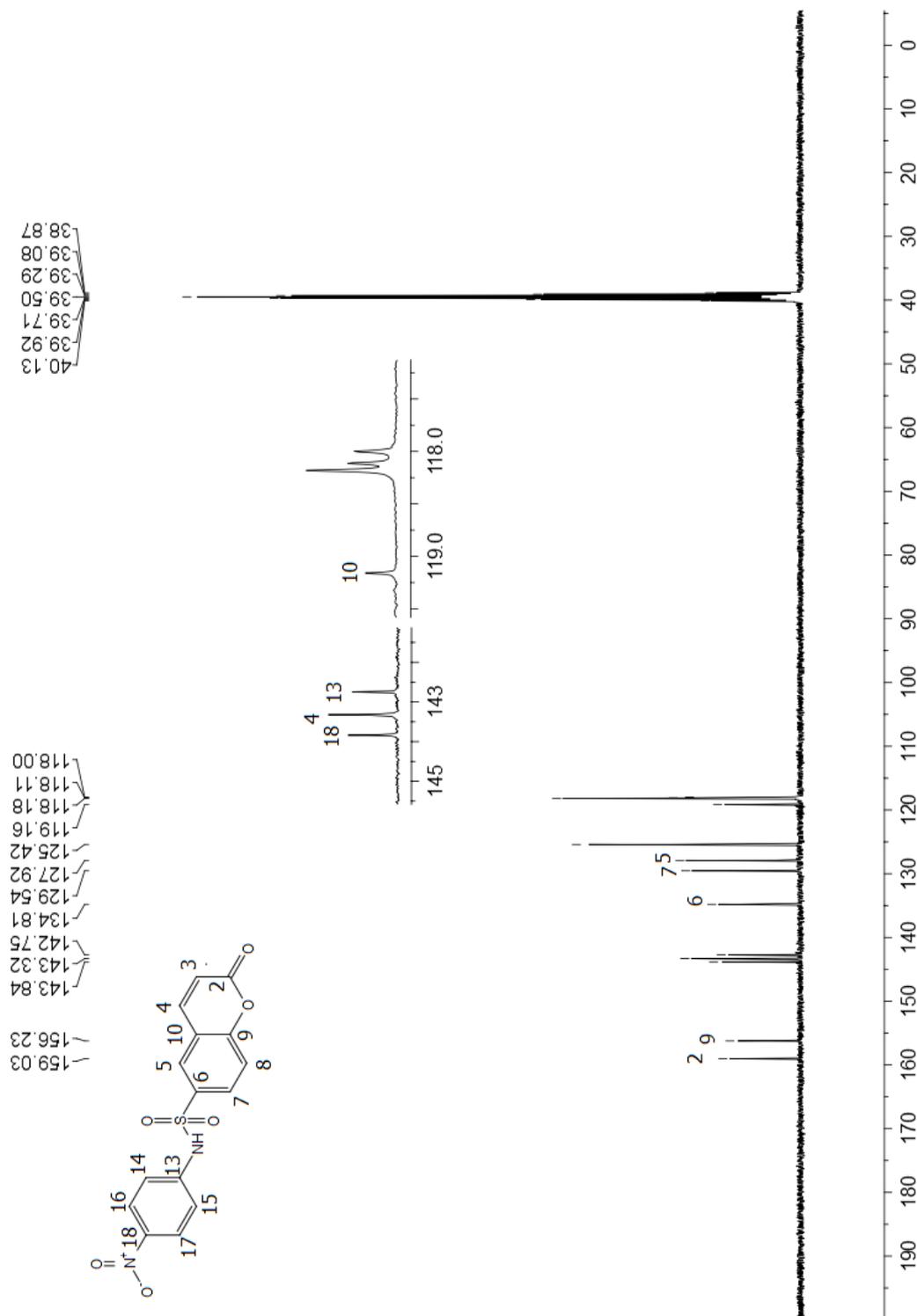
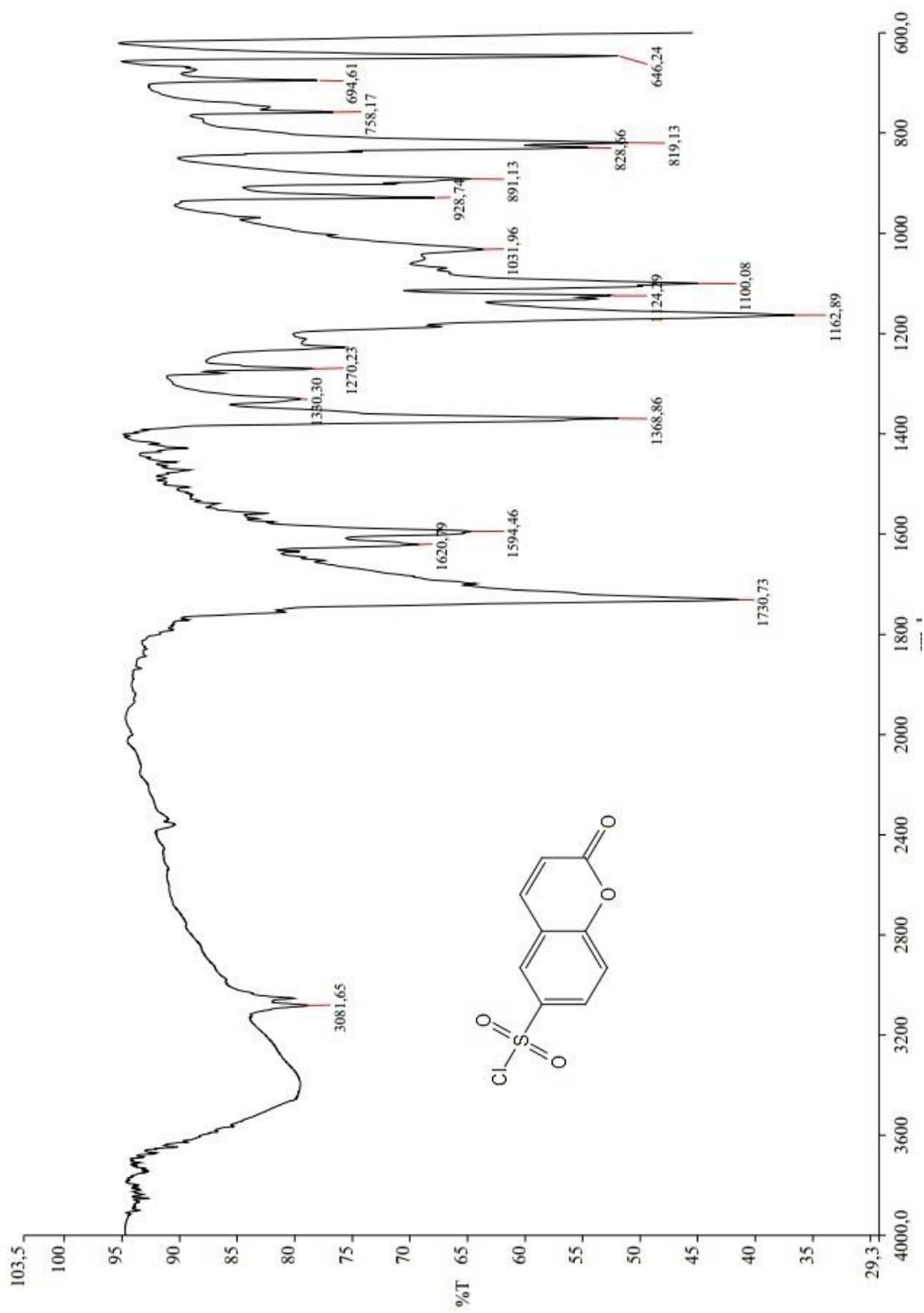
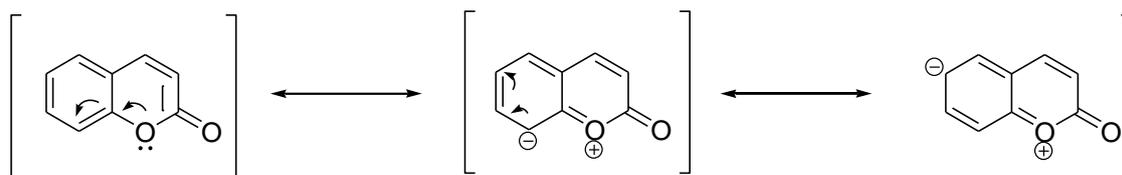


Figura 18S. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do derivado 4h, DMSO- $d_6$ , 100 MHz.

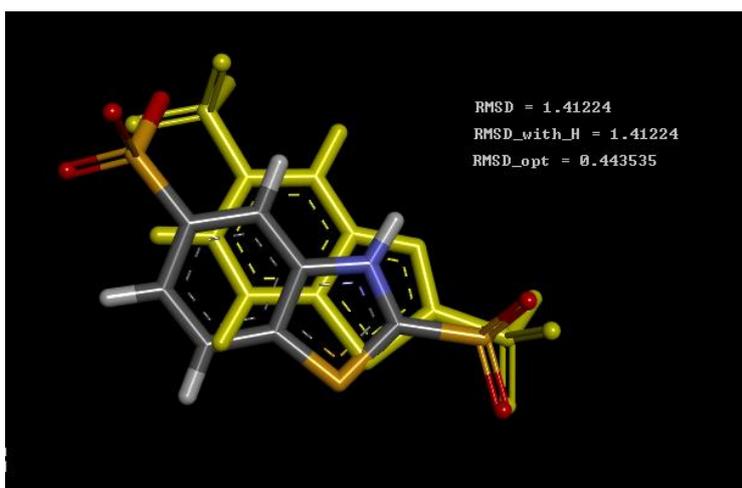


**Figura 19S.** Espectro de infravermelho do composto 3

## Figuras referentes à análise da rota sintética e ensaio de redocking



**Figura 20S.** Representação da deslocalização eletrônica no núcleo cumarínico



**Figura 21S.** Ensaio de redocking. Em amarelo o ligante co-cristalizado e em cinza o ligante docado

## Estudo toxicológico e farmacocinético *in silico*

Table	Structure	Molecule Name	Mutagenic	Tumorigenic	Reproducti...	Irritant
1		Molecule 1	low	none	none	low
2		Molecule 2	none	none	none	none
3		Molecule 3	none	none	none	none
4		Molecule 4	none	none	none	none
5		Molecule 5	none	none	none	none
6		Molecule 6	none	none	none	none
7		Molecule 7	none	none	none	none
8		Molecule 8	none	none	none	none
9		Molecule 9	none	none	none	none
10		1,3-benzothiazole-2,5-disulfonic acid	high	none	none	high

Figura 22S. Predição toxicológica dos compostos a partir do software DataWarrior<sup>33</sup>

Tabela 1S. Predição farmacocinética dos compostos a partir do servidor SwissADME<sup>34</sup>

Compound	Molecular weight	GI absorption	Lipinski's Rule	P-gp substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor
<b>3</b>	244.65	High	Yes	No	Yes	No	No	No	No
<b>4f</b>	301.32	High	Yes	No	Yes	No	No	No	No
<b>4a</b>	267.3	High	Yes	No	No	No	No	No	No
<b>4b</b>	265.29	High	Yes	No	No	No	No	No	No
<b>4g</b>	331.34	High	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes
<b>4e</b>	281.33	High	Yes	No	No	No	No	No	No
<b>4c</b>	281.33	High	Yes	No	No	No	No	No	No
<b>4h</b>	346.31	High	Yes	No	No	No	Yes	No	No
<b>4d</b>	281.33	High	Yes	No	No	No	No	No	No
<b>Ácido benzotiazol-2,5-dissulfônico</b>	295,31	Low	Yes	No	No	No	No	No	No

## Graphical Abstract

**Insira aqui a imagem do Graphical Abstract (textos dentro da imagem devem ser em inglês)**

**Insira aqui o texto descritivo do Graphical Abstract (de 2 a 3 linhas, em inglês)**

**A REAÇÃO DE METÁTESE DE OLEFINAS: REORGANIZAÇÃO E CICLIZAÇÃO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS** título: todas as letras maiúsculas

**José A. Benício<sup>a</sup>, Maria C. Cavalcante<sup>b</sup> e João D. de Almeida<sup>a,\*</sup>** marcar com asterisco o autor que submeteu o artigo

<sup>a</sup>Aqui vai o endereço. Lembre-se de que a menor unidade usada deve ser o departamento (não citar laboratório, grupo, programa de pós-graduação etc), depois instituto (se houver), depois universidade. Sempre tudo por extenso. Exemplo: Departamento de Química, Universidade Estadual de Maringá, 87020-900 Maringá – PR, Brasil

<sup>b</sup>Caso haja autores de outro instituto, separar os autores por endereço, como foi feito aqui. Nesse caso, aqui entra o endereço de Maria C. Cavalcante

-----*marque uma alternativa, não apague o texto em azul*-----

( ) Manuscrito com material suplementar

( ) Manuscrito sem material suplementar

---

\*e-mail: insira aqui o email do autor que submeteu o artigo

THE OLEFIN METATHESIS REACTION: REORGANIZATION AND  
CICLIZATION OF ORGANIC COMPOUNDS **título em inglês do seu manuscrito, com  
todas as letras maiúsculas e sem negrito**

Aqui deve ser escrito o abstract do seu artigo, não se esqueça de que ele deve apresentar  
no máximo 200 palavras.

Keywords: keyword1; keyword2; keyword3. **insira entre 3 e 5 keywords**

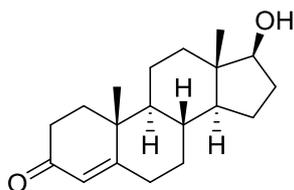
## INTRODUÇÃO

Os títulos da seção são escritos com todas as letras maiúsculas e em negrito. Deve haver espaçamento antes e depois do título da seção.

**Subtítulo1 subtítulo**– Apenas a 1ª letra maiúscula, em negrito. Deve haver espaçamento antes e depois do subtítulo

Aqui entra o seu texto. Caso haja alguma citação a ser feita, ela deve seguir este padrão.<sup>1</sup> Caso queira citar um intervalo de três ou mais referências em sequência, use dessa forma.<sup>2-4</sup> Quando forem apenas duas ou não estiverem em sequência, usar a vírgula.<sup>1,3,5</sup> Repare que todas elas aparecem logo após a pontuação e não apresentam espaços. A Química Nova não publica notas de rodapé. Quaisquer notas do autor devem ser incluídas na lista de referências e, no texto, devem seguir o mesmo padrão das citações, mantendo inclusive a sequência numérica. Esta é uma nota do autor, que estará na posição 6 da lista de referências e não no rodapé da página.<sup>6</sup>

Como pode perceber, os parágrafos não apresentam tabulações. Favor manter esse padrão durante todo o texto. Caso queira inserir uma figura, seguir o padrão como na Figura 1.



Testosterona (C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>)

*Figura 1. A descrição da figura deve ter esse formato. Em itálico e sem ponto final*

Todas as figuras devem ser incluídas no texto, logo após serem citadas pela primeira vez. No caso de estruturas químicas, utilize o estilo ACS, disponível para diversos editores de moléculas e descrito em detalhes aqui: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bk-2006-STYG.ch017>

Tabelas também são indicadas como mostra a Tabela 1.

**Tabela 1.** Siga esse padrão. O título em negrito e a descrição do título sem negrito ou itálico. Não colocar ponto final


Ao final do rodapé das tabelas: deve ter ponto final.

Deve haver espaço entre número e unidade (por exemplo, 1 h) e as unidades devem ser abreviadas.

Termos ou expressões em inglês ou em latim – em itálico

## **Subtítulo2**

**Sub-subtítulo** *Sub-subtítulo de seção só a 1<sup>a</sup> em maiúscula e em itálico. Deve haver espaçamento apenas antes do sub-subtítulo, não depois.*

As figuras (incluindo gráficos, esquemas, etc) deverão ser em número máximo de 7 figuras e ter qualidade gráfica adequada (usar somente fundo branco). Para número maior, utilizar o Material Suplementar. A resolução mínima é de 300 dpi. No caso particular de esquemas contendo estruturas químicas, estas deverão ter sempre a mesma dimensão, para que possam ser reduzidas uniformemente, além de boa qualidade gráfica

## **Outro subtítulo do trabalho**

## **Outro sub-subtítulo do trabalho**

## **PARTE EXPERIMENTAL**

### **Primeiro subtítulo da parte experimental**

### **Primeiro sub-subtítulo da parte experimental**

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Primeiro subtítulo dos resultados e discussão**

## CONCLUSÃO

## MATERIAL SUPLEMENTAR

Quando houver material suplementar, ele deve ser indicado aqui, com a descrição do material, similar a: Algumas imagens dos sistemas utilizados neste trabalho estão disponíveis em <http://quimicanova.sbq.org.br>, na forma de arquivo PDF, com acesso livre.

## AGRADECIMENTOS

Os agradecimentos vão aqui. Caso queira agradecer a uma pessoa, apenas o último sobrenome deve ser por extenso, por exemplo A. B. Cardoso.

## REFERÊNCIAS

### Artigo:

1. Tavares, L. C.; *Quim. Nova* **2004**, 27, 631.

### Artigo de uma revista de difícil acesso – deve-se citar o número de Chemical Abstract

2. Provstyanoi, M. V.; Logachev, E. V.; Kochergin, P. M.; Beilis, Y. I.; *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved.; Khim. Khim. Tekhnol.* **1976**, 19, 708. (CA 85:78051s).

### Artigo com número de DOI, mas sem a referência completa:

3. Vidotti, M.; Silva, M. R.; Salvador, R. P.; de Torresi, S. I. C.; Dall'Antonia, L. H.; *Electrochimica Acta* (2007), doi:10.1016/j.electacta.2007.11.029.

### Patentes - na medida do possível o número do Chemical Abstracts deve ser informado entre parênteses:

4. Hashiba, I.; Ando, Y.; Kawakami, I.; Sakota, R.; Nagano, K.; Mori, T.; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* 79 73,771 **1979**. (CA 91:P193174v)

5. Kadin, S.B.; *US pat. 4,730,004 1988*. (CA 110:P23729y)

6. Eberlin, M. N.; Mendes, M. A.; Sparrapan, R.; Kotiaho, T. *Br PI 9.604.468-3, 1999*.

**Livro com editor(es):**

7. Regitz, M. Em *Multiple Bonds and Low Coordination in Phosphorus Chemistry*; Regitz, M.; Scherer, O. J., eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1990, cap. 2.

**Livro sem editor(es):**

8. Cotton, F. A.; Wilkinson, G.; *Advanced Inorganic Chemistry*, 5<sup>th</sup> ed., Wiley: New York, 1988.

**Programas de computação (Softwares):**

9. Sheldrick, G. M.; *SHELXL-93; Program for Crystal Structure Refinement*; Universidade de Göttingen, Alemanha, 1993.

**Teses e dissertações:**

10. Velandia, J. R.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Brasil, 1997.

**Material apresentado em Congressos:**

11. Ferreira, A. B; Brito, S. L.; *Resumos da 20a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Poços de Caldas, Brasil, 1998.

**Páginas de Internet:**

12. <http://www.s bq.org.br/jbcs>, acessada em Junho 2001.

**Material não publicado:**

Para material aceito para publicação: Magalhães, U. H.; *J. Braz. Chem. Soc.*, no prelo.

Para material submetido mas ainda não aceito: Magalhães, U. H.; *J. Braz. Chem. Soc.*, submetido. Para trabalho não publicado ou comunicação pessoal: Magalhães, U. H.; trabalho não publicado ou Magalhães, U. H., comunicação pessoal. Os resultados não publicados só poderão ser citados com a permissão explícita das pessoas envolvidas na sua obtenção.

P.S.: os títulos dos periódicos devem ser abreviados. Antes da submissão do trabalho, por favor, confira se as abreviaturas estão corretas no website: <http://cassi.cas.org>. Caso a abreviatura autorizada de uma determinada revista não puder ser localizada com a ferramenta CASSI, deve-se citar o título completo. Se a referência for livro, lembre-se de que é necessário indicar editora, cidade e ano de publicação.

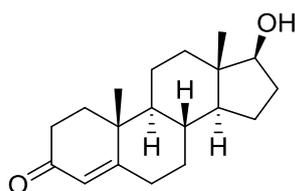
## MATERIAL SUPLEMENTAR

Caso seu manuscrito contenha material suplementar, escreva aqui, após as referências, o texto e também insira as figuras, tabelas e esquemas. Não esqueça que as legendas das figuras e títulos das tabelas se diferenciam das do texto principal por conter a letra S. Por exemplo:

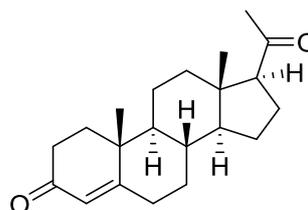
**Tabela 1S.** Siga esse padrão. O título em negrito e a descrição do título sem negrito ou itálico. Não colocar ponto final


Ao final do rodapé das tabelas: deve ter ponto final.

Exemplo de figura:



Testosterona (C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>)



Progesterona (C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>)

**Figura 1S.** A descrição da figura deve ter esse formato. Em itálico e sem ponto final

Atenção: As figuras e tabelas devem ser inseridas no texto, como indicado neste template, mas também devem ser inseridos os arquivos originais separadamente na plataforma ScholarOne. Todas as figuras devem ter alta resolução. Figuras em baixa resolução causam atrasos na publicação de seu trabalho. Para mais detalhes, consultar as “Instruções para Autores” em nosso website.