

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

MARINA ZANETI MICHELSEN

SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS QUIRAIS TRIAZÓLICOS E AVALIAÇÃO DA
ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

PORTO ALEGRE

2017

MARINA ZANETI MICHELSEN

SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS QUIRAIS TRIAZÓLICOS E AVALIAÇÃO DA
ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

Trabalho de Conclusão apresentado ao
Curso de Farmácia da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, como
requisito parcial para a obtenção do título
de Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Saulo Fernandes de
Andrade.

Coorientadora: Profa. Dra. Grace
Gosmann

PORTO ALEGRE

2017

Este trabalho foi elaborado conforme normas da revista *Química Nova*, apresentadas em anexo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus e todas as suas formas de expressão no mundo. Pela oportunidade da vida, por esta proposta de vida e por este caminho. Agradeço ao local onde me reencontro e fortaleço em Deus, a Estrela do Oriente, e todas as pessoas que lá trabalham, pelo sustento nos momentos de aflição e dúvidas.

Agradeço aos meus pais, Gislaine e Claudio, por me darem a vida, pelos valores e caráter, pelo amor, carinho, apoio e compreensão. Agradeço por serem meus maiores entusiastas e maiores fãs, pelos cafés nas madrugadas de estudo da minha mãe e pelas caronas de manhã cedo do meu pai. Agradeço por acreditarem em mim e sempre me encorajarem a seguir em frente, enfrentar os desafios e alcançar todos os meus sonhos. Agradeço igualmente à minha irmã, Tamiris, pelo jeito leve de ver a vida e por ser a luz e a alegria dos meus dias. Agradeço pelas louças lavadas, pelos bolos, pães, pizzas, abraços desajeitados e por ser a comédia nos momentos em que sou drama.

Agradeço a minha família, em especial aos meus dindos pelas conversas e conselhos, pelo suporte, puxões de orelha e por me inspirarem a voar com os pés no chão. Agradeço também às minhas dindas e aos meus primos, por compartilharem comigo tanta coisa. Agradeço ainda aos meus tios e minhas primas por abrirem as portas da casa sempre que precisei.

Agradeço a todos os amigos, aos de fora da faculdade, e principalmente aos que trilharam esta trajetória comigo, sem eles seria muito difícil enfrentar os desafios que surgiram na graduação. Agradeço pelas “gordices”, conversas, risadas, apoio e conselhos.

Agradeço aos colegas e professores do laboratório 105, sobretudo a minha coorientadora professora Grace, pelo carinho e receptividade. Agradeço igualmente a todo grupo do laboratório 705b, minha família científica, especialmente às “sauletes”, que me receberam com tanto amor e se tornaram minhas amigas, sei que esta amizade seguirá além das moléculas, colunas e reações químicas.

Agradeço ao meu orientador, professor Saulo, pela confiança e ensinamentos, pelos elogios, pelas críticas e pela grande oportunidade de me desafiar na síntese. Agradeço, por fim, e com carinho especial, a doutora Marcela, que esteve do meu lado auxiliando e ensinando, que me auxiliou desde coisas simples na prática da síntese até questões mais difíceis, como a interpretação dos espectros. Agradeço pela paciência, pelo encorajamento quando as coisas não iam bem, pelo carinho e amizade.

*“Always remain adventurous.
For no time forget that life belongs to those who investigate.
It does not belong to the static; it belongs to the flowing.
Never become a reservoir, always remain a river.”*

– Osho

SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS QUIRAIS TRIAZÓLICOS E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

Marina Z. Michelsen^a, Marcela S. Lopes^b, Paula Reginatto^c, Bárbara da Costa^a, Alexandre M. Fuentefria^c, Grace Gosmann^b, Saulo F. Andrade^b *

^aFaculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 90610-000 Porto Alegre – RS, Brasil

^bDepartamento de Produção de Matéria-Prima, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 90610-000 Porto Alegre – RS, Brasil

^cDepartamento de Análises, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 90610-000 Porto Alegre – RS, Brasil

 Manuscrito com material suplementar

Manuscrito sem material suplementar

*e-mail: saulo.fernandes@ufrgs.br

SYNTHESIS OF NOVEL CHIRAL TRIAZOLE DERIVATIVES AND ANTIFUNGAL ACTIVITY EVALUATION

In this work, a six-step synthesis was carried out using the commercial available furfural as the starting material to prepare the chiral triazole derivatives. The key steps are the Sharpless asymmetric dihydroxylation, which introduced the stereocenter enantioselectively, and the final reaction (click chemistry), giving the 1,2,3-triazoles derivatives. To synthesize these triazole derivatives, was used commercial alkynes or their ester derivatives. The synthetic compounds were characterized by FT-IR, ^1H and ^{13}C NMR, and the antifungal activity was tested against *Candida* spp. and dermatophytes species. The first generation triazole, fluconazol, was used as positive control. Among the four prepared compounds, the one that deserves special mention is the 11b that presented selective activity against dermatophytes species, being a promising compound for future optimizations.

Keywords: triazole, chiral, antifungal activity, dermatophyte

INTRODUÇÃO

Infeções fúngicas possuem elevada prevalência mundial e nota-se um significativo aumento de casos nos últimos anos, atingindo, em especial, indivíduos imunocomprometidos.^{1,2} Esta ocorrência de doenças relacionadas a fungos chega a um alarmante número de 1,2 bilhões de casos no mundo e, pelo menos, 1,5 milhões de mortes por ano.^{2,3} Além das infecções invasivas, intimamente ligadas aos óbitos, a ocorrência de dermatofitoses e candidíase, raramente fatais, são muito comuns e afetam inclusive indivíduos imunocompetentes.⁴

Apesar da recente ampliação das alternativas de fármacos, o tratamento antifúngico é muitas vezes ineficaz, devido a falhas terapêuticas e desenvolvimento de resistência às moléculas existentes.^{1,3} Além das limitações farmacocinéticas e do espectro de atividade, há o risco de toxicidade, uma vez que os fungos são eucariotos e muitos alvos terapêuticos também são encontrados em seres humanos.^{3,5}

Dentre as opções disponíveis para uso na clínica, os azólicos tem recebido especial atenção. A superioridade terapêutica em relação a outras classes justifica a importância que esta classe vem recebendo, principalmente os derivados triazólicos, que são mais seguros que seus antecessores, os imidazois.^{1,3,6}

Um representante da primeira geração de triazois, o fluconazol (**Figura 1**), ainda é bastante prescrito no tratamento de infecções fúngicas e apresenta-se como composto de referência para pesquisa de novos fármacos, por ter um espectro amplo e maior biodisponibilidade em relação a outros azois.⁴ Entretanto, é consenso na literatura que diversas espécies de fungos possuem resistência (intrínseca ou adquirida) ao fluconazol.^{1,3,5,7,8}

A fim de ultrapassar a barreira da ineficácia no tratamento de infecções fúngicas, novas moléculas vêm sendo sintetizadas inspiradas na estrutura do fluconazol, tais como nos trabalhos de Shichong Yu e Kehan Xu.^{1,6} Estes compostos, diferentemente do fluconazol, possuem estereocentro, entretanto, sua síntese é simétrica, sendo produzida uma mistura racêmica.

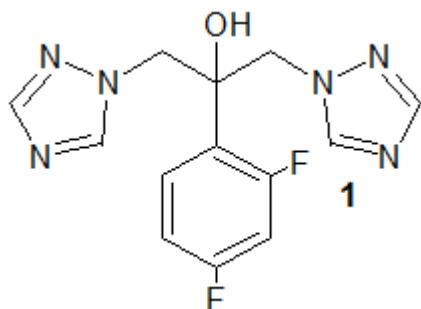


Figura 1. Estrutura do fluconazol (**1**), antifúngico triazólico de primeira geração

Assim, o presente trabalho objetivou produzir uma nova série de moléculas heterocíclicas mantendo o anel triazólico e o grupo hidroxila, farmacóforos destes antifúngicos.¹ Tendo em vista que as moléculas planejadas possuem estereocentro, o diferencial deste trabalho vem com a proposta de síntese assimétrica, por dihidroxilação assimétrica de Sharpless, possibilitando sintetizar isoladamente os isômeros R ou S.⁹ Além disso, o núcleo 1,2,3-triazólico foi preparado por *click chemistry* com catálise de cobre que permite a síntese seletiva de anéis 1,4-dissubstituídos.¹⁰ Foram escolhidos diferentes alquinos de modo a contemplar uma boa diversidade estrutural na qual os produtos finais apresentam desde cadeias laterais lipofílicas a hidrofílicas.

PARTE EXPERIMENTAL

Química

Os reagentes foram obtidos de fornecedores comerciais. A cromatografia em coluna foi realizada com sílica gel Fluka (Sigma-Aldrich) 0.035-0.070 mm. Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram obtidos em espectrômetro Burker 400. Como referência interna foi utilizado o tetrametilsilano (TMS). Os espectros no infravermelho foram obtidos em aparelho Spectrum BX + UATR, PerkinElmer.

Os procedimentos de síntese dos compostos **3** a **7** foram adaptados do trabalho de Rocha.¹¹ Para estes intermediários, os dados espectroscópicos estão de acordo com os descritos pelo autor.

Síntese do ácido 3-(2-furânil)-2-propenoico 3

A uma solução de furfural **2** (8,62 mL, 0,104 mol) em piridina (30 mL), adicionou-se ácido malônico (43,3 g, 0,417 mol) e morfolina (5,5 mL, 0,0260 mol). A mistura foi mantida sob agitação a 95°C 3,5h. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (hexano/acetato de etila/ácido acético 7:3:0,25). Ao término da reação, adicionou-se 200 mL de acetato de etila ao meio reacional. A mistura foi vertida em funil de separação e, em seguida, lavou-se com ácido clorídrico 6M (2 x 100 mL) e água destilada (2 x 100 mL), secou-se com Na₂SO₄ e filtrou-se. O solvente foi removido em evaporador rotatório.

Foram obtidos 11,832 g de um sólido amarelado, com 82,3% de rendimento bruto.

*Síntese do 2-vinilfurano **4***

A uma solução de ácido 3-(2-furanil)-2-propenoico **3** (2,0 g, 24,9 mmol) em quinolina (10 mL), adicionou-se Cu₂O (3,61 g, 24,9 mmol). A suspensão foi mantida sob agitação por 1,5 horas a 200 °C. A reação ocorreu concomitante com a destilação do produto, que foi coletado puro em novo recipiente. Foi obtido um óleo transparente com rendimento de 42% que foi imediatamente utilizado na próxima etapa.

*Síntese do (S)-1-(2-furanil)-1,2-etanodiol **5***

A um balão de fundo redondo contendo 2-vinilfurano **4** (580 mg, 6,17 mmol) foram adicionados terc-butanol (8,1 mL), H₂O destilada (8,1 mL), K₃Fe(CN)₆ (6,09 g, 18,5 mmol), K₂CO₃ (2,55 g, 18,5 mmol). A mistura foi mantida a 0 °C e, em seguida, adicionou-se (DHQD)₂-PHAL (9,7 mg, 0,0124 mmol) e K₂OsO₂(OH)₄ (4,6 mg, 0,0124 mmol). A mistura foi mantida sob agitação por 3 horas em banho de gelo. A seguir, foram adicionados 50 mL de uma solução de NaCl a 20%. A mistura resultante foi vertida em um funil de separação, e, em seguida, extraiu-se com acetato de etila (2 x 100 mL). A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro e filtrada. O solvente foi removido no evaporador rotatório. O produto foi purificado em coluna cromatográfica com sílica gel. Utilizou-se como eluente hexano/ acetato de etila (1:1 e 3:7). Obteve-se 386 mg de um óleo amarelado com 49% de rendimento

*Síntese do (S)-4-(2-furanil)-1,3-dioxolan-2-ona **6***

A um balão de fundo redondo contendo (S)-1-(2-furanil)-1,2-etanodiol **5** (1,142 g, 8,93 mmol) adicionou-se KOH (0,501 mg, 8,93 mmol) e, em seguida, carbonato de dimetila

(6,02 mL). A mistura foi mantida sob agitação por 2 horas a 60 °C. Após este tempo, aumentou-se a temperatura e a mistura permaneceu sob agitação por 1 hora a 110°C e, em seguida, foi resfriada a temperatura ambiente. O carbonato de dimetila excedente foi evaporado em evaporador rotatório. Ao resíduo obtido adicionou-se acetato de etila (100 mL) e H₂O destilada (75 mL). A fase aquosa foi lavada com acetato de etila (100 mL). As fases orgânicas reunidas foram secadas com Na₂SO₄ anidro e filtradas. O solvente foi removido no evaporador rotatório. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica de sílica. Foram utilizados ciclohexano e acetato de etila (8:2 e 7:3) como eluentes da coluna. Foi obtido um óleo caramelo claro com 49% de rendimento.

Síntese do (R)-2-(2-furanil)-2-azido-1-etanol 7

A uma solução de (S)-4-(2-furanil)-1,3-dioxolan-2-ona (0,375 g, 2,43 mmol) em dimetilformamida (5,5 mL) adicionaram-se H₂O destilada (0,055 mL) e azida de sódio (0,476 g, 7,3 mmol). A mistura foi mantida sob agitação a 120 °C por 18h. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (ciclohexano/acetato de etila 6:4) e o revelador utilizado foi a ácido sulfúrico. À solução resultante, adicionou-se acetato de etila (40 mL) e lavou-se com H₂O (2 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro e filtrou-se. O solvente foi removido no evaporador rotatório. O produto foi purificado em uma coluna de sílica. Como eluente da coluna, utilizou-se ciclohexano e acetato de etila (8:2). Foi obtido um óleo castanho com rendimento de 84%.

Síntese do benzoato de propargila 9

Ao álcool propargílico **8** (0.206 mL, 3.57 mmol), adicionou-se anidrido benzoico (1.21 g, 5.35 mmol) e piridina (0.288 mL, 3.57 mmol). A mistura permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 3 horas e o produto foi purificado em coluna de sílica gel. Como eluente, foi utilizado ciclohexano puro. O produto foi obtido como óleo transparente com 69,7% de rendimento. IR ν (cm⁻¹): 3295, 2954, 2921, 2851, 1723, 1600, 1451, 1368, 1368, 1314, 1262, 1176, 1105, 1094, 1069, 1026, 980, 926, 702, 685, 672, 630.

Síntese do butirato de propargila 10

A uma solução de álcool propargílico **8** (0.206 mL, 3.53 mmol) em acetona (5 mL), adicionou-se uma solução de ácido butírico (0.508 mL, 6.01 mmol) em acetona (10 mL). Em seguida, adicionou-se EDC (1.152 g, 6.01 mmol) e DMAP (0.0432 mg, 0.353 mmol).

A mistura permaneceu sob agitação por 5h a temperatura ambiente. A seguir, foi adicionado acetato de etila (50 mL) e HCl 0,1M (3 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ (2 x 20 mL) e H₂O destilada (2 x 20 mL). O produto foi obtido como óleo transparente com 79,2% de rendimento. IR ν (cm⁻¹): 3293, 2967, 2878, 1818, 1738, 1458, 1436, 1418, 1374, 1344, 1301, 1245, 1182, 1088, 1045, 1022, 996, 962, 937, 872, 790, 750, 671, 635.

Procedimento Geral para a preparação dos derivados triazólicos 11a – 11d

Ao composto (*R*)-2-(2-furanil-2-azido)-1-etanol **7** (50 mg, 0.327 mmol) adicionou-se uma solução do alquino apropriado (1,5 equivalente molar) em terc-butanol (2 mL), CuSO₄.5H₂O (16.2 mg, 0.065 mmol) e, em seguida, uma solução de ácido ascórbico (34.5 mg, 0.196 mmol) e NaHCO₃ (16.5 mg, 0.196 mmol) em H₂O destilada (2 mL). A mistura permaneceu sob agitação por 18h a temperatura ambiente. Os solventes foram removidos em evaporador rotatório. O produto foi purificado em uma coluna de sílica utilizando como eluente uma mistura de ciclohexano e acetato de etila conforme indicado em cada caso.

Síntese do (R)-2-(2-furanil)-2-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)-1-etanol 11a

Ciclohexano e acetato de etila (7:3). 75,5% de rendimento. O produto apresentou-se como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.41 (s, 1H), 7.91 – 7.89 (m, 2H), 7.56 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 7.42 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 7.31 (tt, 1H, *J* = 1.2, 1.6, 7.2 Hz), 6.60 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.45 (dd, 1H, *J* = 2, 3.2 Hz), 5.99 (dd, 1H, *J* = 5.0, 7.6 Hz), 4.70 – 4.66 (m, 1H), 4.46 – 4.27 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 150.8, 147.8, 144.1, 132.3, 129.7, 120.9, 111.5, 109.8, 63.5, 61.4. IR ν (cm⁻¹): 3369, 130, 2974, 2929, 1658, 1631, 1607, 1503, 1480, 1456, 1421, 1381, 1342, 1252, 1224, 1206, 1188, 1150, 1074, 1049, 1033, 1015, 992, 976, 950, 927, 880, 861, 830, 800, 788, 765, 749, 724, 708, 690.

Síntese do (R)-1-(2-furanil-2-hidroxietil-1,2,3-triazol-1-il)-1-metilbenzoato 11b

Ciclohexano e acetato de etila (6:4). 99,1% de rendimento. O produto apresentou-se como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.03 – 8.00 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.43 – 7.39 (m, 3H), 6.46 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.38 (dd, 1H, *J* = 1.8, 3.4 Hz), 5.82 (dd, 1H, *J* = 4.4, 7 Hz), 5.42 (s, 2H), 4.46 (dd, 1H, *J* = 7.2, 12.0

Hz), 4.27 (dd, 1H, $J = 4.4, 12$ Hz), 3.37 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 166.6, 148.4, 143.6, 142.2, 133.4, 129.9, 129.8, 128.6, 124.2, 111.0, 110.1, 63.5, 60.5, 58.1 IR ν (cm $^{-1}$): 3790, 3696, 3681, 3658, 3635, 3422, 3122, 2922, 1713, 1599, 1533, 1450, 1400, 1381, 1315, 1267, 1231, 1176, 1146, 1106, 1070, 1053, 1025, 1011, 949, 926, 883, 803, 773, 747, 710, 685, 650.

Síntese do (R)-2-(2-furanil)-2-(4-hidroximetil-1,2,3-triazol-1-il)-1-etanol 11c

Foram utilizados 46,6 mg do material de partida mantendo-se a proporção de reagentes conforme método geral. Ciclohexano e acetato de etila (8:2). 47,4% de rendimento. O produto apresentou-se como um óleo amarelo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.87 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H, $J = 0.6, 1.8$ Hz), 6.55 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz), 6.44 (dd, 1H, $J = 1.8, 3.3$ Hz), 5.92 (dd, 1H, $J = 5.2, 7.5$ Hz), 4.65 (s, 2H), 4.36 (dd, 1H, $J = 7.5, 11.6$ Hz), 4.24 (dd, 1H, $J = 5.2, 11.6$). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 151.0, 149.1, 144.0, 122.4, 111.5, 109.7, 63.5, 61.1, 56.8. IR ν (cm $^{-1}$): 3293, 3144, 2929, 2875, 1641, 1553, 1502, 1444, 1341, 1228, 1182, 1146, 1122, 1041, 1005, 950, 928, 884, 801, 744, 651.

Síntese do (R)-1-(2-furanil-2-hidroxietil-1,2,3-triazol-4-il)-1-metilbutanoato 11d

Ciclohexano e acetato de etila (9:1 e 8:2). 50,4% de rendimento. O produto apresentou-se como um óleo amarelo ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.68 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H, $J = 0.6, 1.8$ Hz), 6.47 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 6.39 (dd, 1H, $J = 1.8, 3.4$), 5.83 (dd, 1H, $J = 4.8, 7.2$ Hz), 5.16 (s, 2H), 4.43 (dd, 1H, $J = 7.2, 12$ Hz), 4.26 (dd, 1H, $J = 4.4, 12$ Hz), 2.29 (t, 2H, $J = 7.2, 7.4$ Hz), 1.63 (sx, 2H), 0.91 (t, 4H, $J = 7.2, 7.4$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 173.4, 148.4, 143.5, 142.9, 123.9, 110.9, 110.0, 63.3, 60.5, 57.4, 36.1, 18.4, 13.7 IR ν (cm $^{-1}$): 3330, 3146, 2963, 2931, 2876, 1731, 1503, 1453, 1383, 1343, 1303, 1232, 1180, 1077, 1049, 1011, 972, 927, 884, 801, 742.

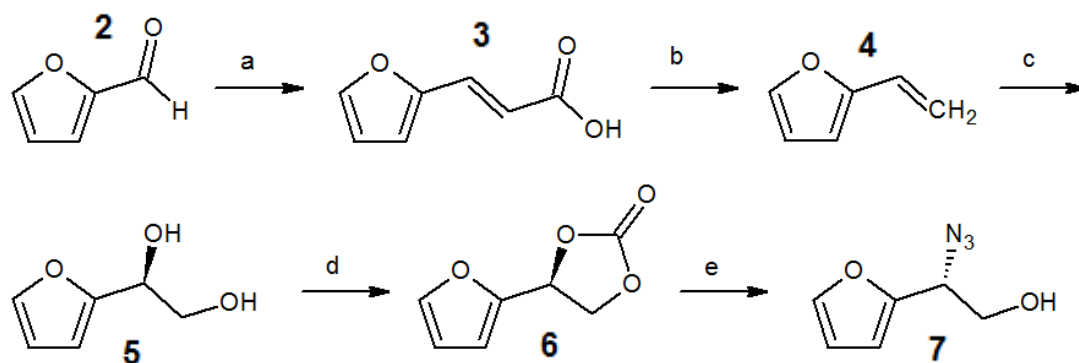
Avaliação biológica

Os compostos foram testados contra várias espécies de fungos, *Candida albicans* (ATCC18804), *C. krusei* (CK03), *C. tropicalis* (ATCC750), *C. parapsilosis* (RL27m), *C. glabrata* (RL24), *Microsporium canis* (MCA01) e *Trichophyton rubrum* (TRU51) por teste de susceptibilidade antifúngica segundo Pippi (2017) obtendo-se valores de MIC em $\mu\text{g/mL}$.¹²

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Química

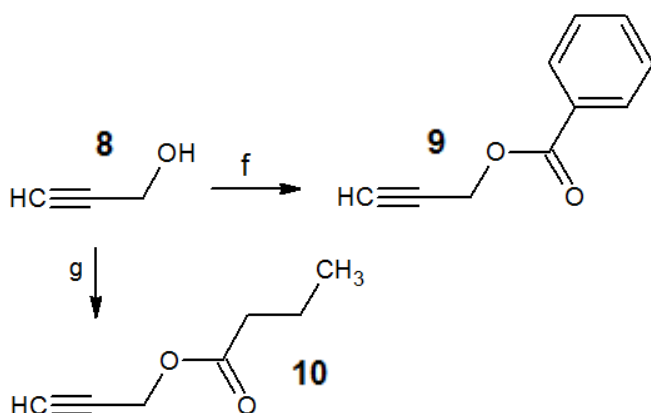
A partir do furfural **2** obtido comercialmente, sintetizou-se o azidoálcool **7** em cinco etapas conforme descrito previamente por Rocha (2015) (**Esquema 1**). O furfural **2** foi convertido no derivado ácido α,β -insaturado **3** nas condições de Doebner com 82,3% de rendimento bruto. Em seguida, o composto **4** foi sintetizado, em um sistema de destilação concomitante com a reação, a partir de uma suspensão de **3** em quinolina, contendo Cu_2O , obtendo-se, assim, o produto puro com rendimento de 42%. Após, utilizando o composto **4**, foi realizada a dihidroxilação assimétrica de Sharpless para obtenção do composto **5**, com 49% de rendimento. A seguir, as hidroxilas do gliol **5** foram protegidas utilizando carbonato de dimetila e quantidade catalítica de KOH para fornecer o carbonato **6**, com rendimento de 49%. O composto **6**, por reação com azida de sódio, forneceu o composto **7**, com 84% de rendimento e inversão da configuração do estereocentro formado na dihidroxilação de Sharpless. A obtenção do azidoálcool foi confirmada por comparação do RMN de ^1H e ^{13}C e por espectro de infravermelho.



Esquema 1 – Síntese do azidoálcool **7**. Reagentes e condições de reação: (a) ácido malônico, morfolina, piridina, 95°C, 3.5h; (b) Cu_2O , quinolina, 200°C, 1.5h; (c) $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, K_2CO_3 , $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$, $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$, terc-butanol, H_2O , 0°C 3h; (d) KOH, carbonato de dimetila, 60°C, 2h, 110°C, 1h; (e) NaN_3 , dimetilformamida, H_2O , 120°C, 18h.

Para a reação do tipo *click chemistry* e obtenção da série de triazóis, foram utilizados dois alquinos obtidos comercialmente, a saber, fenilacetileno e álcool propargílico. Sintetizou-

se ainda outros dois alquinos a partir do álcool propargílico, o benzoato de propargila e o butirato de propargila (**Esquema 2**).



Esquema 2 – Síntese dos ésteres derivados do álcool propargílico **8**. Reagentes e condições de reação: (f) anidrido benzoico, piridina, t.a., 3h; (g) ácido butírico, EDC, DMAP, acetona, t.a., 5h.

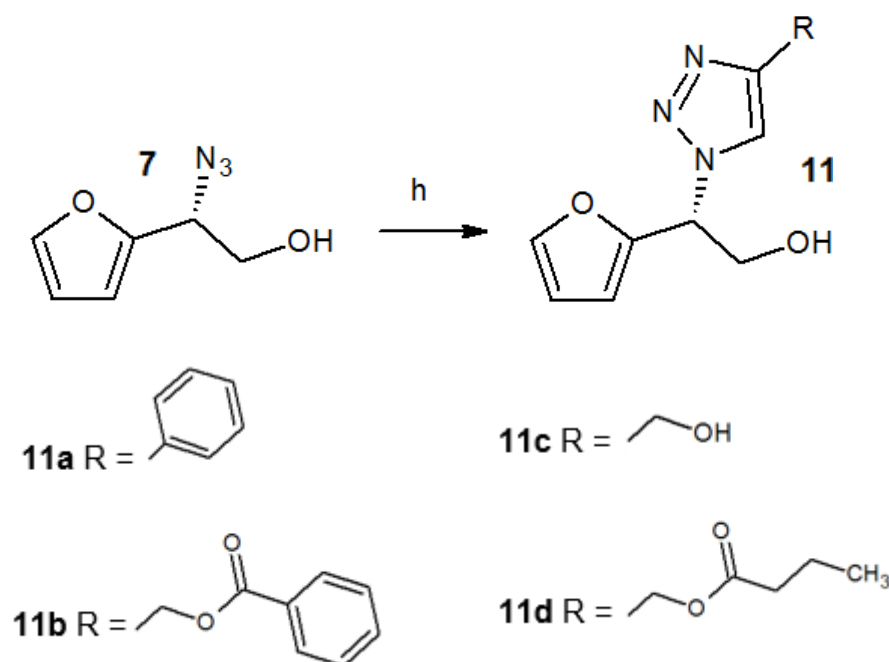
Para a esterificação do álcool propargílico **8**, escolheu-se os anidridos apropriados como agentes acilantes (**Esquema 2** (f)), uma vez que se trata de uma reação rápida e eficaz. Esta reação foi adequada para obtenção do benzoato **9**. No entanto, a reação mostrou-se inviável para a síntese do éster butírico **10**, uma vez que, diferente do benzoato, este se apresentou como um líquido volátil e como, em ambos os casos, foi necessário purificar o produto por cromatografia em coluna de sílica (CCS), o butirato de propargila se perdeu ao longo do processo. Deste modo, a síntese de **10** foi realizada utilizando o sistema EDC e DMAP para acoplamento do álcool **8** com o ácido butírico com 79,2% de rendimento obtendo-se um teor de pureza adequado sem a necessidade de realizar a purificação por CCS.

A etapa final de síntese para obtenção dos compostos triazólicos é a reação de *click chemistry* (**Esquema 3**), utilizando os alquinos comerciais e sintetizados e o azidoálcool produzido na rota sintética conforme o **Esquema 1**. Esta reação de cicloadição foi primeiramente descrita por Huisgen, no entanto a adição da catálise de cobre por Sharpless melhorou a velocidade da reação e o rendimento e ainda propiciou uma adição regioseletiva.¹¹

Os alquinos empregados podem possuir cadeias alquílicas ou outras funções químicas como álcoois. Uma alternativa ao uso de álcoois de alquinos é a produção de ésteres derivados destes álcoois. Dentre as vantagens teóricas da utilização de ésteres no lugar de álcoois está o aumento da lipofilia, que proporciona uma maior lipossolubilidade e consequente aumento da permeabilidade celular.¹³

Cabe destacar ainda que a utilização dos ésteres pode contribuir para a ação antifúngica do composto, uma vez que, no organismo humano, estes ésteres são hidrolisados e, assim, os ácidos orgânicos são liberados. Há estudos mostrando que alguns destes ácidos modulam a resposta inflamatória, aumentando o recrutamento de neutrófilos no processo inflamatório, contribuindo para destruição do micro-organismo.¹⁴ Além disso, outros estudos mostram atividade antifúngica para o butirato e o benzoato.^{15,16}

Quanto ao mecanismo, a importância da catálise de cobre na reação de *click chemistry* está na constituição de um complexo intermediário entre o acetileno de cobre formado com o nitrogênio nucleofílico da azida.¹⁰ Esta complexação favorece o ataque do carbono β -vinilidênico deste complexo ao nitrogênio eletrofílico terminal da azida.¹⁰ Este é o ponto-chave da formação regioseletiva do 1,2,3-triazol 1,4-disubstituído.¹⁰



Esquema 3 – Síntese da série de triazóis **11**. Reagentes e condições de reação: (h) alquino apropriado, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, ácido ascórbico, NaHCO_3 , terc-butanol, H_2O , t.a., 18h.

A confirmação da estrutura dos compostos **11a** a **11d** foi feita por espectroscopia de infravermelho (IR) e ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C . Foi realizada também a avaliação da atividade antifúngica desta série de triazóis.

Avaliação biológica

A concentração inibitória mínima (*minimal inhibitory concentration* – MIC) contra espécies do gênero *Candida* spp. (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. glabrata*) e espécies de dermatófitos (*Microsporum canis* e *Trichophyton rubrum*) foram determinadas para a série de triazóis **11a** a **11d** (Tabela 1). Como controle positivo, utilizou-se o fármaco fluconazol (FLU). O composto **11a** apresentou atividade antifúngica contra a espécie *C. parapsilosis*, enquanto o composto **11c** foi ativo nas cepas de *C. albicans* e *C. glabrata*. Já o composto **11b** apresentou uma atividade interessante seletiva contra as cepas de dermatófitos. A adição do éster na molécula parece, portanto, ser prejudicial para a atividade antifúngica contra espécies de *Candida* spp., uma vez que os compostos que apresentaram atividade contra estes isolados não possuem a função éster. Porém, a presença do benzoato resultou em incremento de atividade contra dermatófitos, enquanto o composto contendo um éster com cadeia alifática **11d**, foi inativo contra essas cepas. Nota-se ainda que o composto **11b** é o de maior peso molecular e possui anel aromático com um espaçador de éster como substituinte do triazol. Estes resultados indicam que a natureza e volume do substituinte do triazol pode ter influência positiva sobre a atividade contra fungos dermatófitos.

Apesar da moderada atividade dos compostos sintetizados, os resultados obtidos neste trabalho são animadores. A atividade seletiva encontrada para o composto **11b** contra dermatófitos é um bom indicativo de seletividade indicando que este composto deve apresentar baixa toxicidade.

Tabela 1. Avaliação *in vitro* dos valores de MIC ($\mu\text{g/mL}$) para o fluconazol e os compostos **11a** a **11d** frente a espécies de fungos

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	Compostos				
	FLU	11 ^a	11b	11c	11d
<i>C. albicans</i> (ATCC18804)	4	> 256	> 256	256	> 256
<i>C. krusei</i> (CK03)	8	> 256	> 256	> 256	> 256
<i>C. tropicalis</i> (ATCC750)	4	> 256	> 256	> 256	> 256

C. parapsilosis (RL27m)	16	256	> 256	> 256	> 256
C. glabrata (RL24)	32	> 256	> 256	256	> 256
Microsporium canis (MCA01)	16	> 256	256	> 256	> 256
Trichophyton rubrum (TRU51)	1	> 256	256	> 256	> 256

CONCLUSÃO E PERSPECTIVA

A síntese da série de compostos com anéis 1,2,3-triazólicos por *click chemistry* com catálise de cobre resultou em quatro moléculas seletivamente 1,4-dissubstituídas. A partir de uma rota sintética complexa, obtiveram-se compostos assimétricos com atividade antifúngica e rendimentos entre 47 e 99% na reação final. Entre os compostos sintetizados se destacou o composto **11b** que apresentou atividade seletiva contra dermatófitos se mostrando um composto promissor para otimizações futuras da estrutura e consequente atividade biológica.

Como perspectivas, uma possibilidade é a adição de um grupamento difluorofenil às moléculas, completando assim a tríade farmacofórica descrita por Shichong Yu (anel triazólico, grupamento difluorofenil e hidroxila) e, possivelmente melhorando a atividade antifúngica.¹ Outra possibilidade é a síntese de derivados 1,4,5-trissubstituídos, que vem sendo estudados para atividade antifúngica através de ligação a um alvo terapêutico diferente daquele em que se ligam os derivados azólicos disponíveis no mercado.¹⁷ Deste modo, outros estudos serão realizados visando à obtenção de novos candidatos à fármacos.

MATERIAL SUPLEMENTAR

O material suplementar, com espectros de infravermelho dos compostos **7**, **9**, **10** e **11a – 11d** e espectros RMN de ¹H e ¹³C dos compostos **11a – 11d**, encontra-se em anexo.

REFERÊNCIAS

1. Yu S., Chai X., Wang Y., Cao Y., Zhang J., Wu Q., Zhang D., Jiang Y., Yan T., Sun Q.; *Drug Des., Dev. Ther.* **2014**:8 383–390.
2. Chang Y., Yu S., Heitman J., Wellington M., Chen Y.; *Virulence* **2017**:8, No. 2, 222–236.
3. Campoy S., Adrio J.; *Biochem. Pharmacol.* **2017**:133, 86–96.
4. Kathiravan M., Salake A., Chothe A., Dudhe P., Watode R., Mukta M., Gadhwe S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2012**:20, 5678–5698.
5. McCarthy M., Kontoyiannis D., Cornely O., Perfect J., Walsh T.; *The Journal of Infectious Diseases* **2017**:216, S474–S483.
6. Xu K., Huang L., Xu Z., Wang Y., Bai G., Wu Q., Wang X., Yu S., Jiang Y.; *Drug Des., Dev. Ther.* **2015**:9, 1459–1467.
7. Wiederhold N.; *Infect. Drug Resist.* **2017**:10, 249–259.
8. Arendrup M., Patterson T.; *The Journal of Infectious Diseases* **2017**:216, S445–S451.
9. Hanson R., Sharpless K.; *J. Org. Chem.* **1986**:51, 1922–1925.
10. Freitas L., Ruela F., Pereira G., Alves R., Freitas R.; *Quim. Nova* **2011**:10, 1791–1804.
11. Rocha, D. A.; *Trabalho de Conclusão de Curso*, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, 2015.
12. Pippi B., Reginatto P., Machado G., Bergamo V., Dalla Lana D., Teixeira M., Franco L., Alves R., Andrade S., Fuentefria A.; *Med. Mycol.* **2017**:00, 1–11.
13. Oliveira S.R.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, 2008.
14. Vinolo M.A.R.; *Tese de Doutorado*, Universidade de São Paulo, Brasil, 2010.

15. Nguyen L., Lopes L., Cordero R., Nosanchuk J.; *J Antimicrob. Chemother.* **2011**:66, 2573–2580.
16. Krebs H., Wiggins D., Stubbs M.; *Biochem. J.* **1983**:214, 657-663.
17. Dinér P., Vilg J., Kjelle J., Migdal I., Andersson T., Gebbia M., Giaever G., Nislow C., Hohmann S., Wysocki R., Tama M., Grotli M.; *PLoS One* **2011**:6, e20012.

MATERIAL SUPLEMENTAR

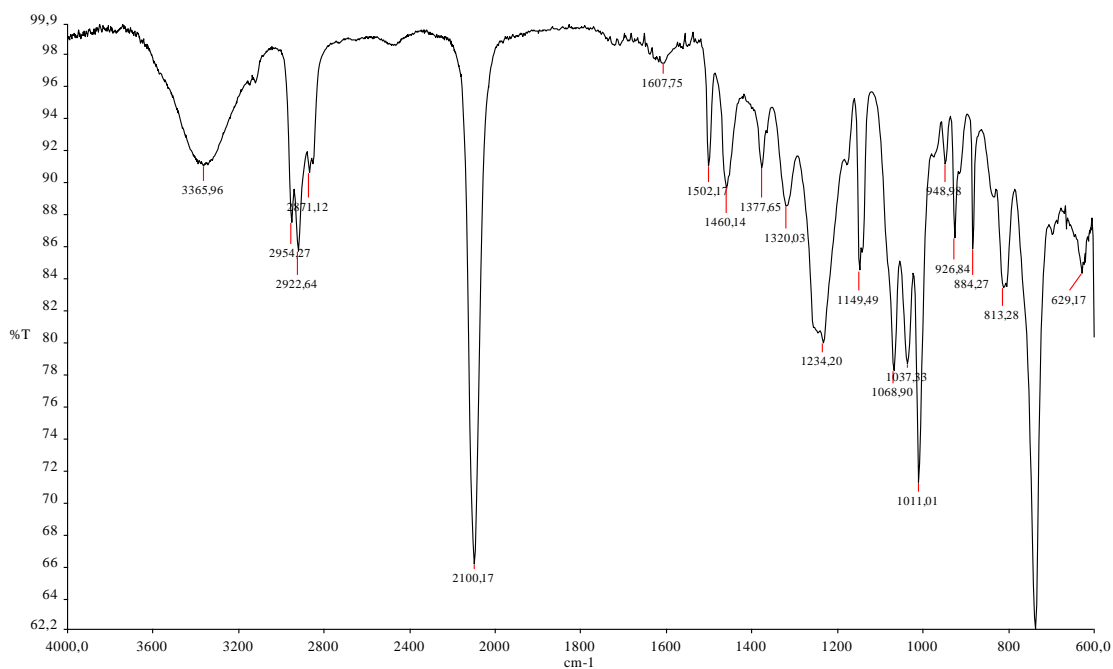


Figura 1S. Espectro de IR do (R)-2-(2-furanil-2-azido)-1-etanol 7

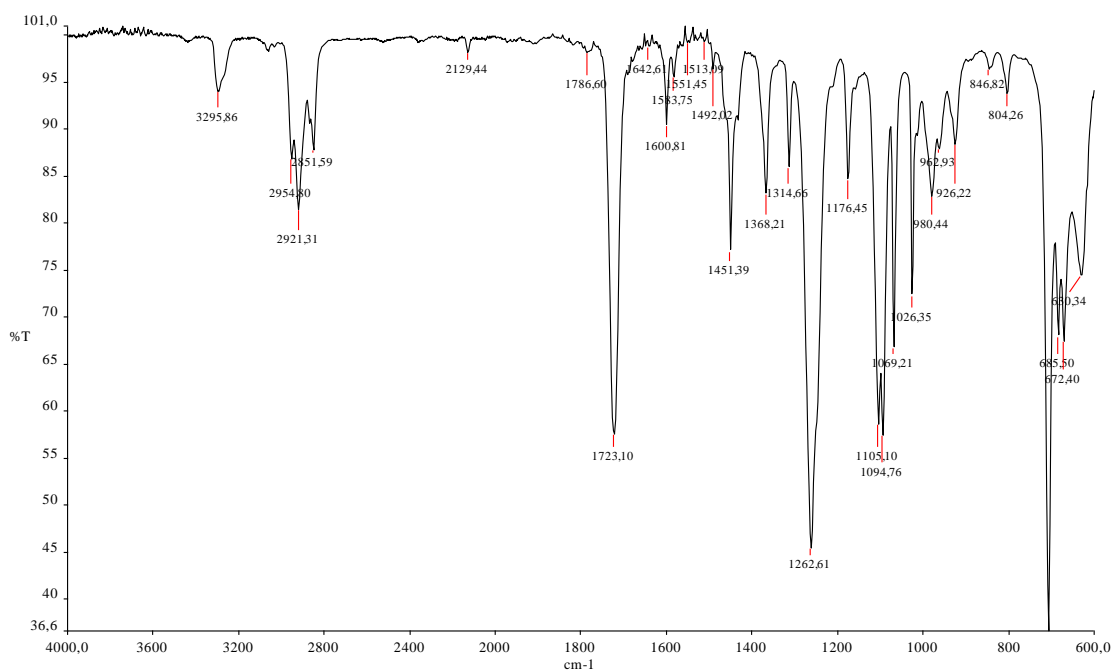


Figura 2S. Espectro de IR do benzoato de propargila 9

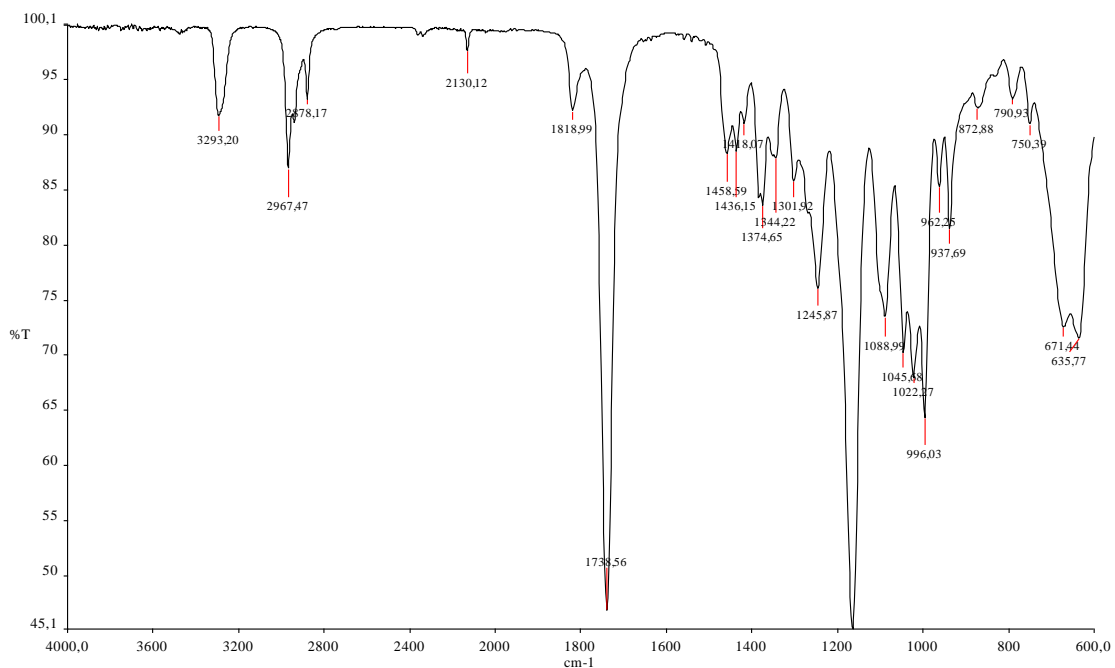


Figura 3S. Espectro de IR do butirato de propargila **10**

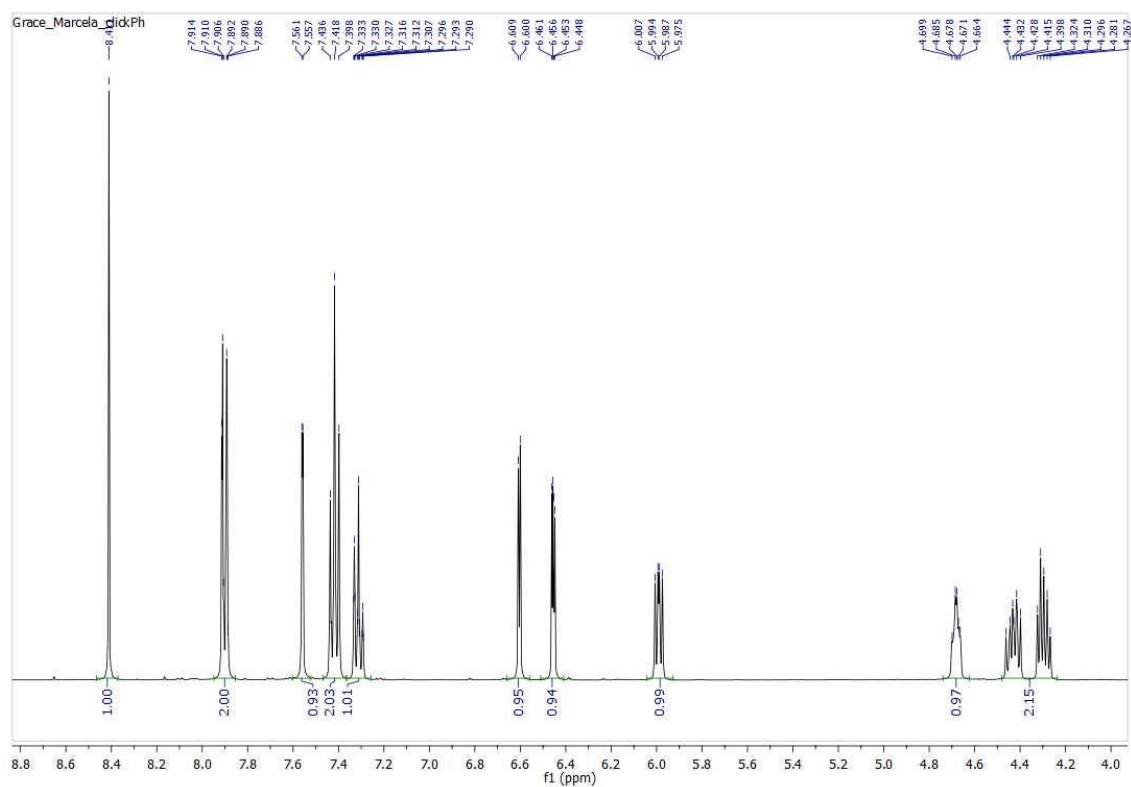


Figura 4S. Espectro de RMN de ^1H do (R)-2-(2-furanil)-2-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)-1-etanol **11a**

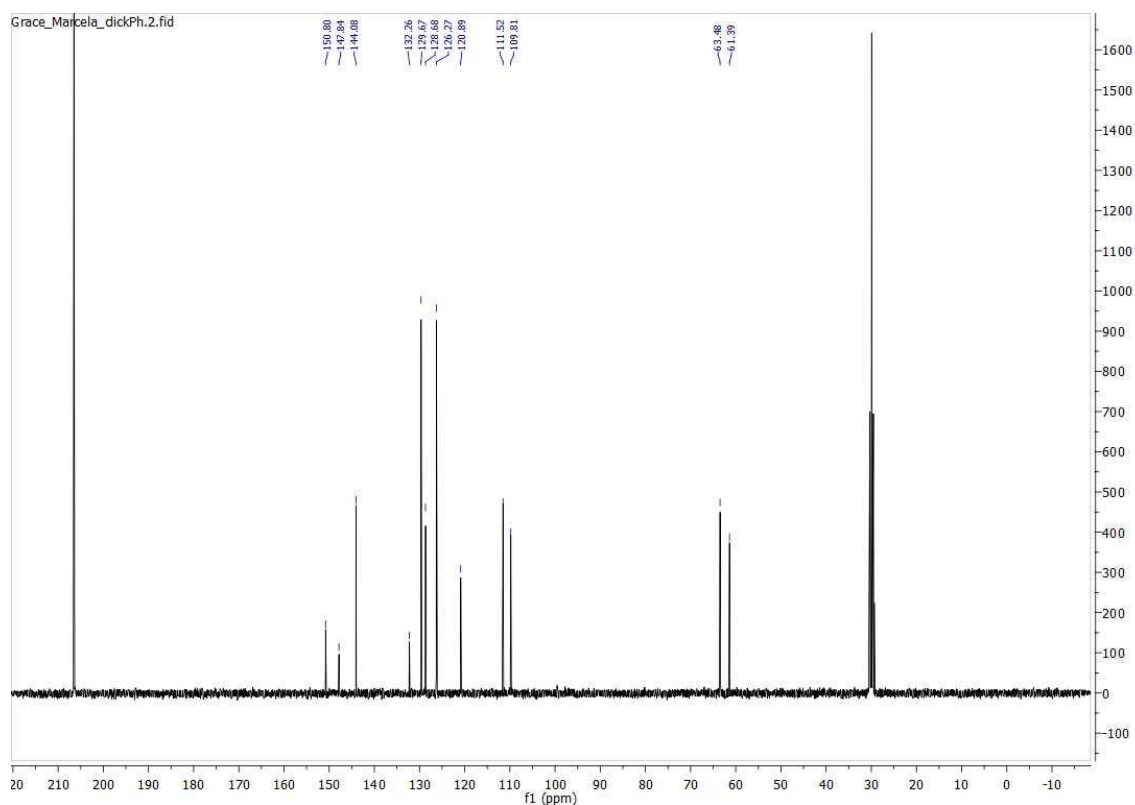


Figura 5S. Espectro de RMN de ^{13}C do (R)-2-(2-furanil)-2-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)-1-etanol **11a**

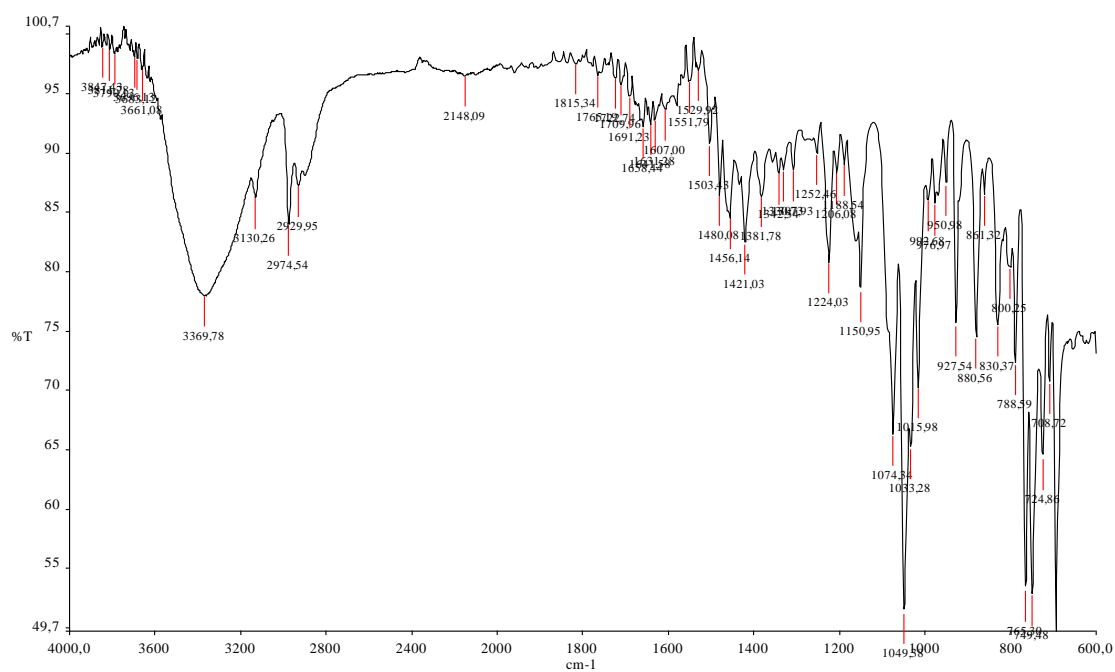


Figura 6S. Espectro de IR do (R)-2-(2-furanil)-2-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)-1-etanol **11a**

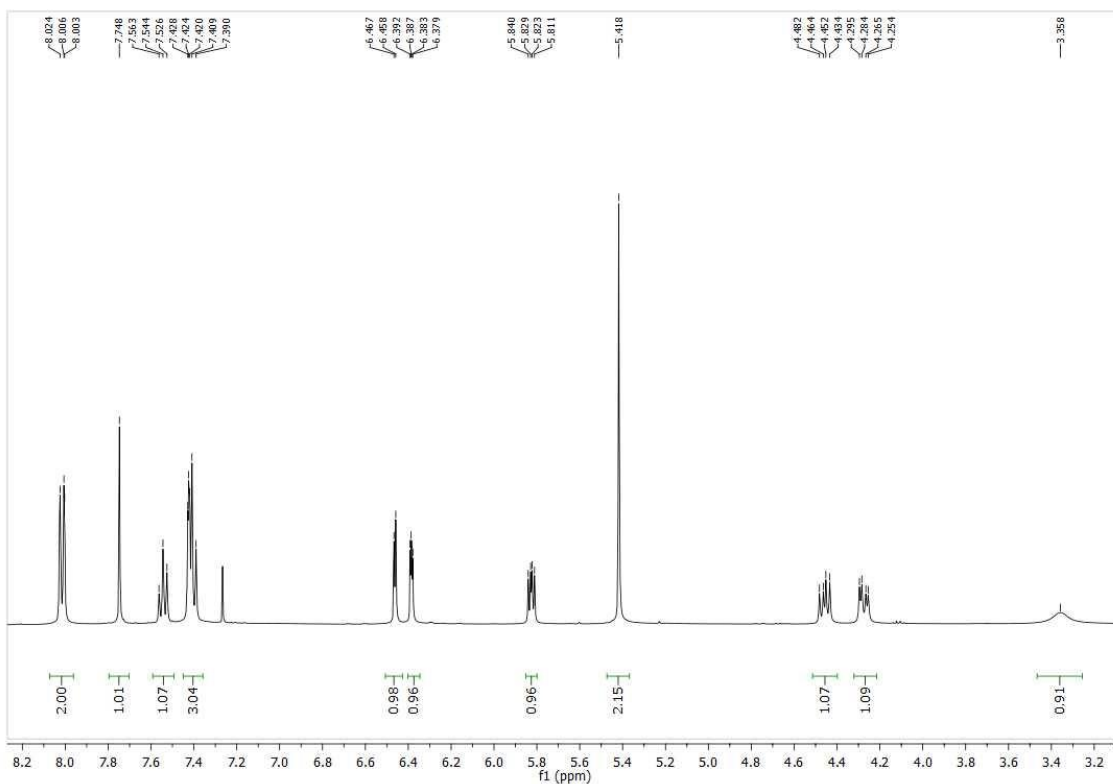


Figura 7S. Espectro de RMN de ^1H do (R)-1-(2-furanil-2-hidroxi-etil-1,2,3-triazol-1-il)-1-metilbenzoato **11b**

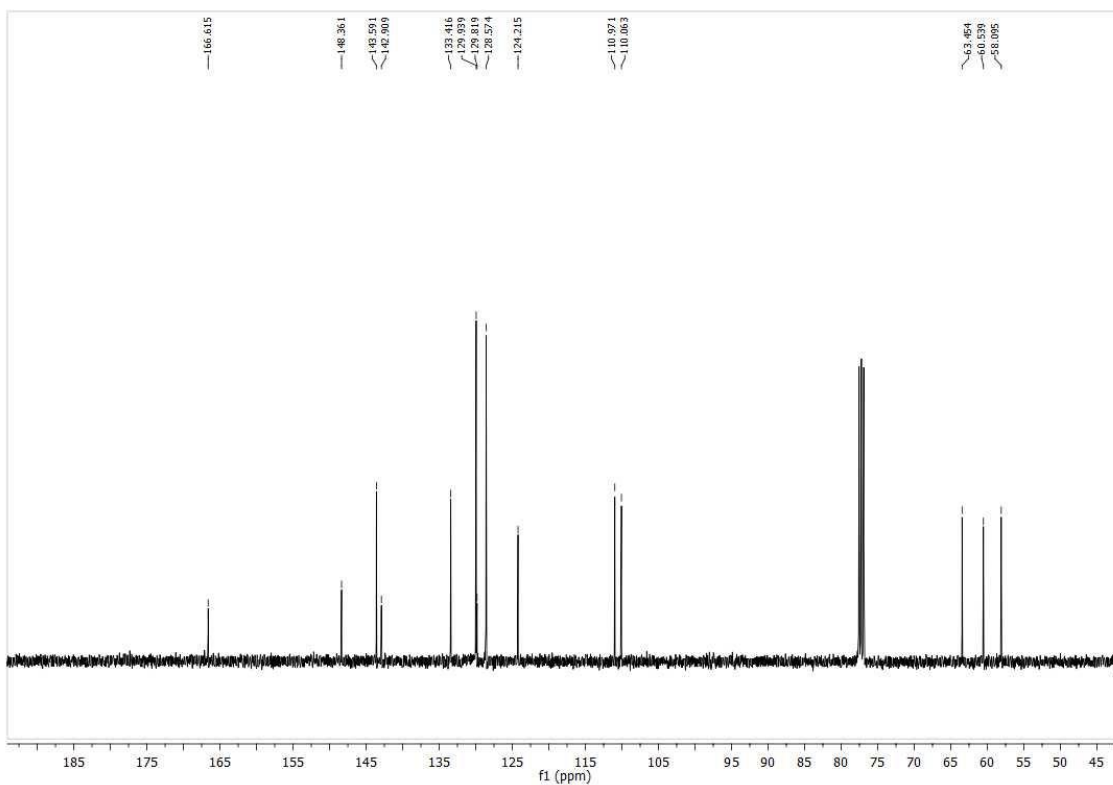


Figura 8S. Espectro de RMN de ^{13}C do (R)-1-(2-furanil-2-hidroxi-etil-1,2,3-triazol-1-il)-1-metilbenzoato **11b**

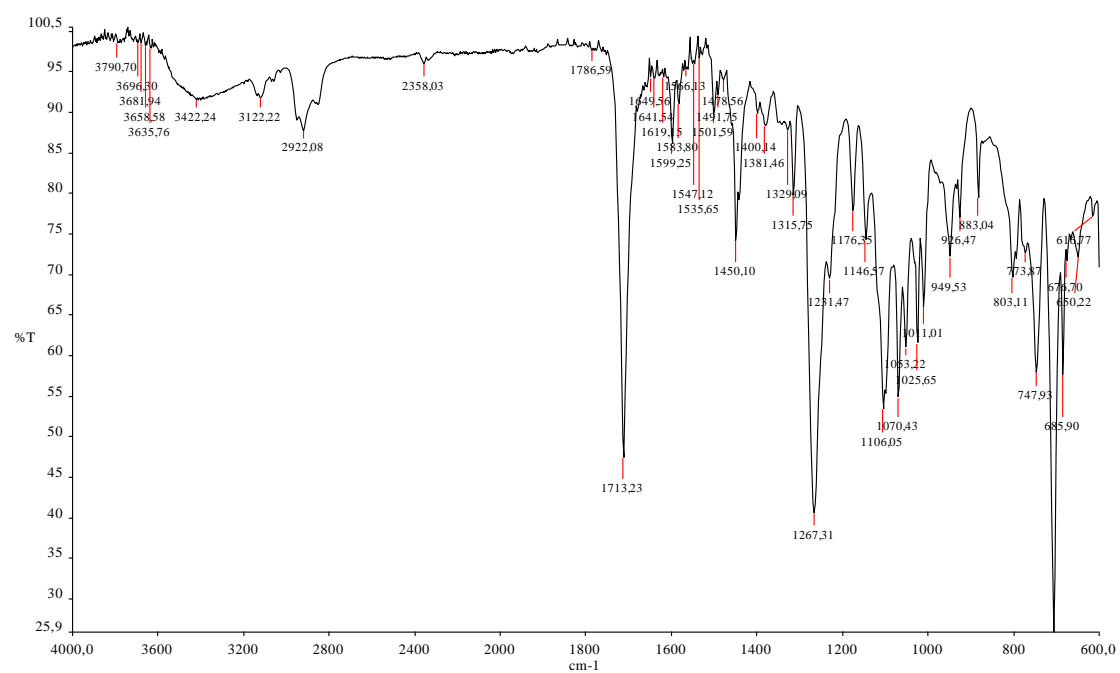


Figura 9S. Espectro de IR do (R)-1-(2-furanil-2-hidroxi-etil-1,2,3-triazol-1-il)-1-metilbenzoato **11b**

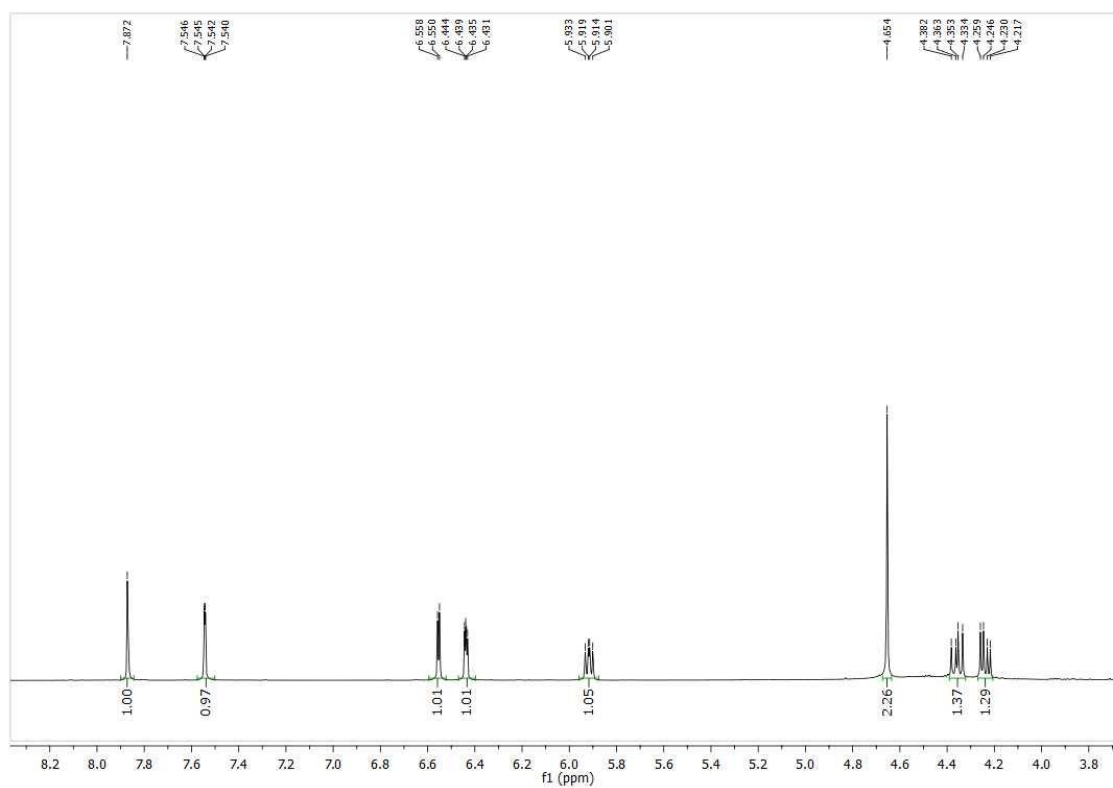


Figura 10S. Espectro de RMN de ¹H do (R)-2-(2-furanil)-2-(4-hidroxi-metil-1,2,3-triazol-1-il)-1-etanol **11c**

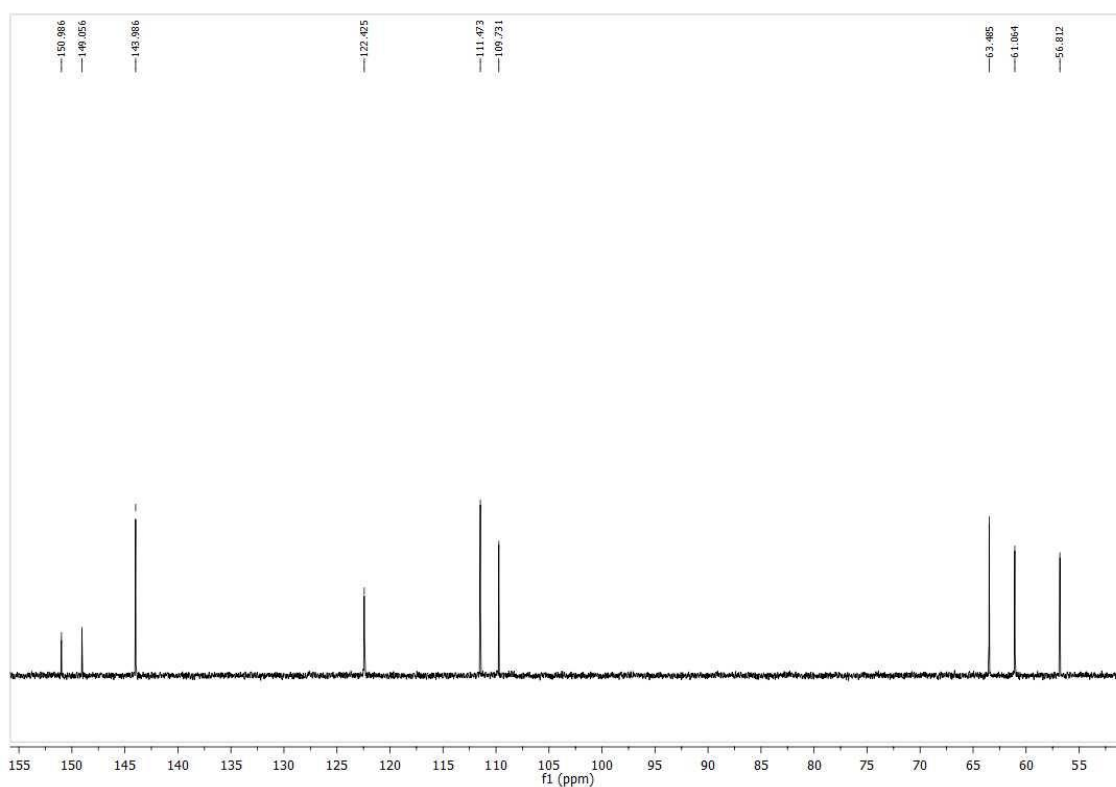


Figura 11S. Espectro de RMN de ^{13}C do (R)-2-(2-furanyl)-2-(4-hidroximetil-1,2,3-triazol-1-il)-1-etanol **11c**

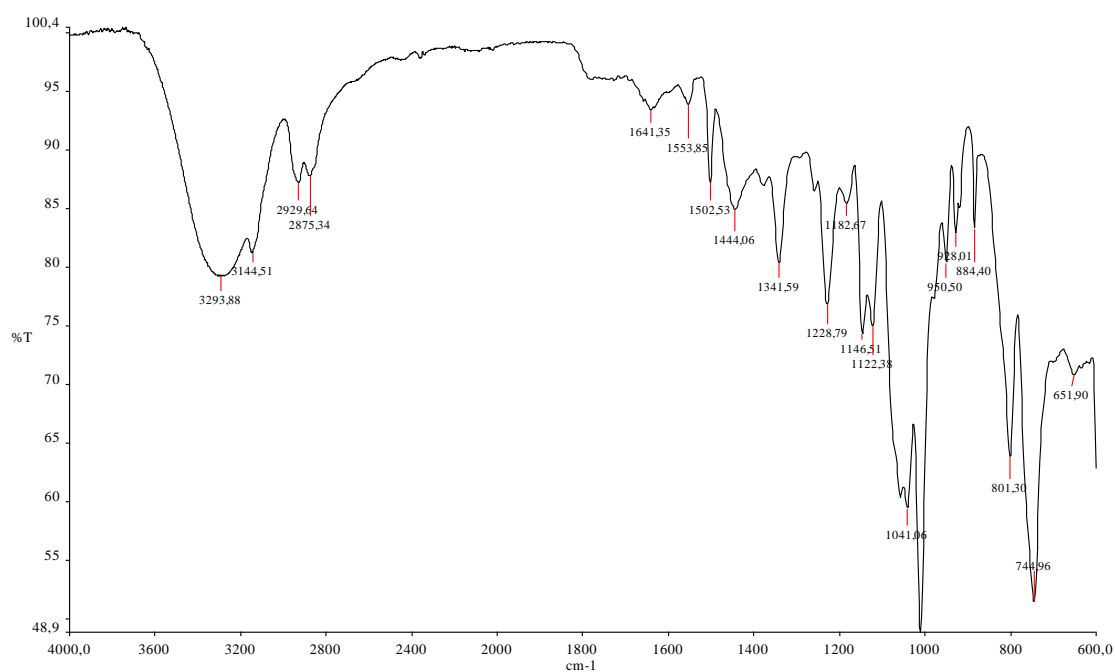


Figura 12S. Espectro de IR do (R)-2-(2-furanyl)-2-(4-hidroximetil-1,2,3-triazol-1-il)-1-etanol **11c**

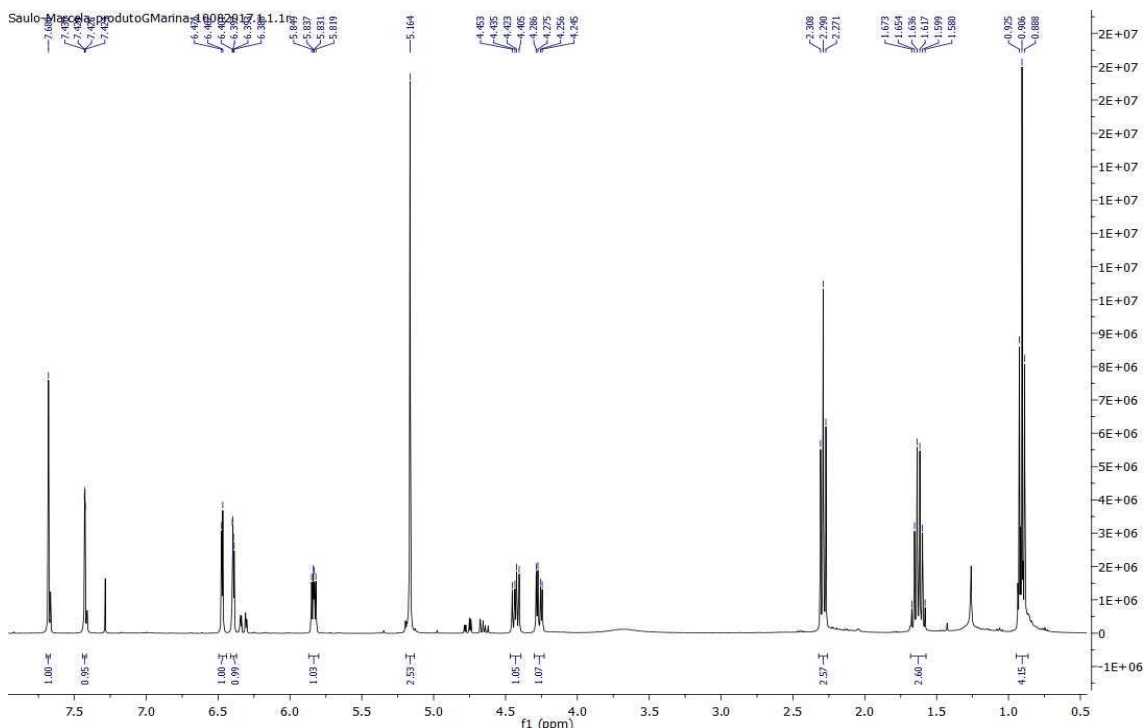


Figura 13S. Espectro de RMN de ^1H do (R)-1-(2-furanil-2-hidroxi-etil-1,2,3-triazol-4-il)-1-metilbutanoato **11d**

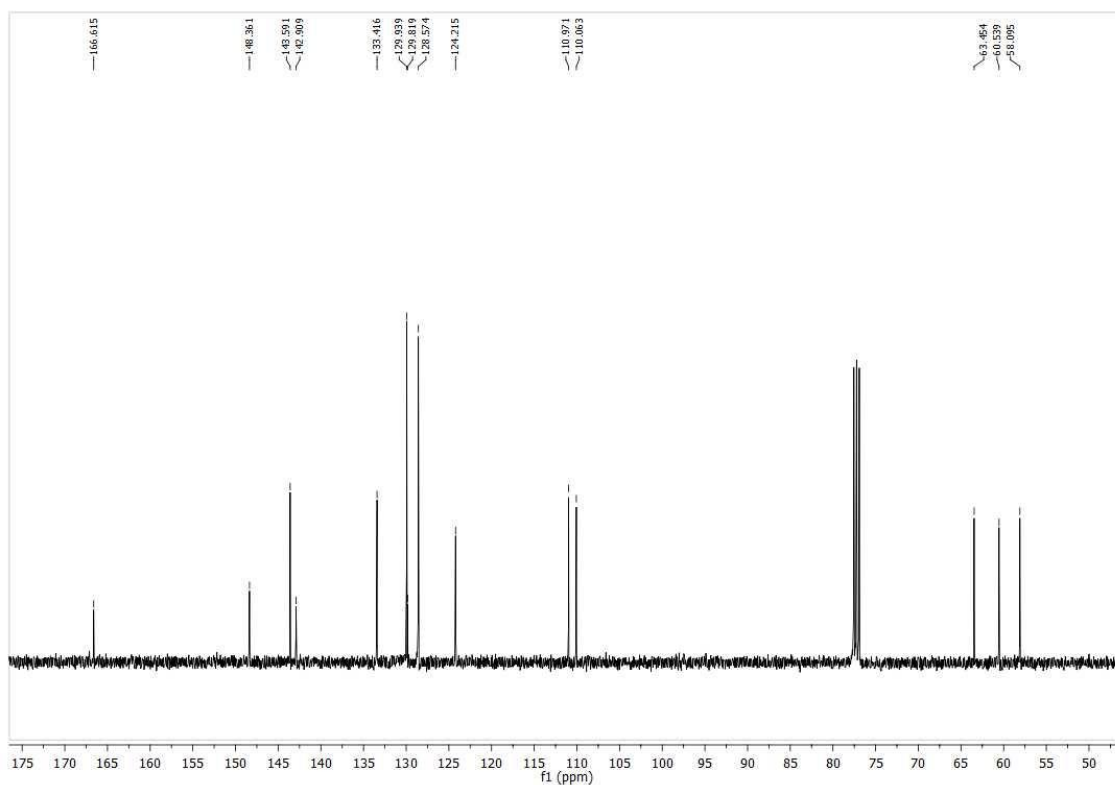


Figura 14S. Espectro de RMN de ^{13}C do (R)-1-(2-furanil-2-hidroxi-etil-1,2,3-triazol-4-il)-1-metilbutanoato **11d**

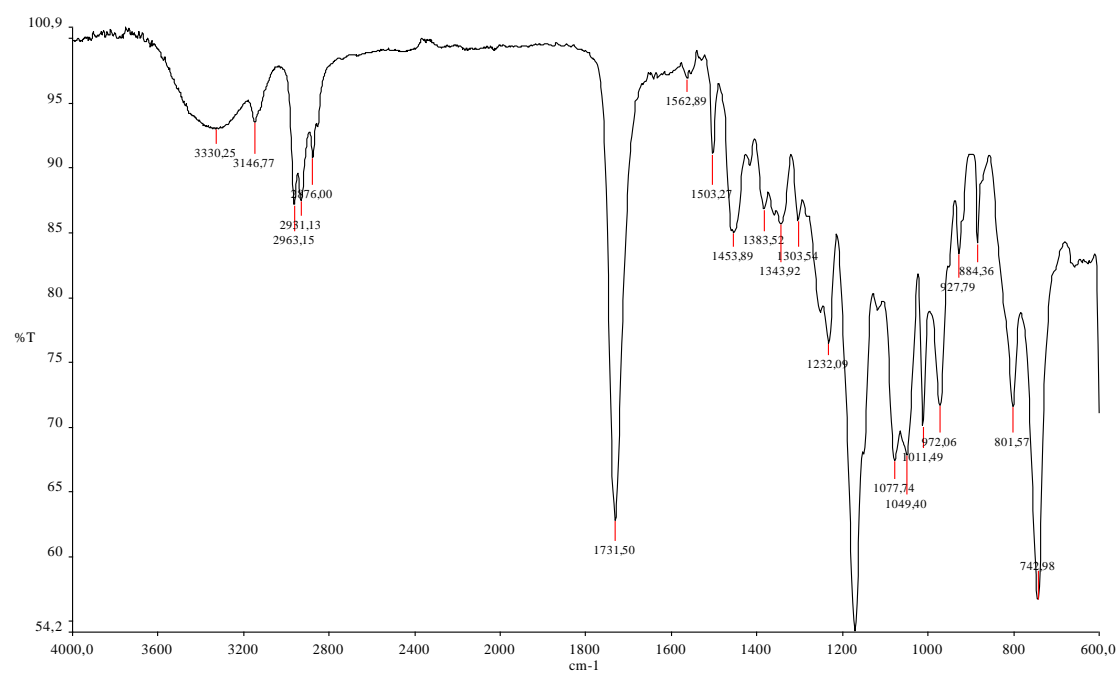


Figura 15S. Espectro de IR do (R)-1-(2-furanil-2-hidroxietil-1,2,3-triazol-4-il)-1-metilbutanoato **11d**

NORMAS DA REVISTA QUÍMICA NOVA

Artigos Originais: refere-se a trabalhos inéditos de pesquisa. Devem seguir a forma usual de apresentação, contendo as seções *Introdução, Parte Experimental, Resultados e Discussão, Conclusão e Referências*, de acordo com as peculiaridades de cada trabalho. Deverão ter no máximo 25 páginas, incluindo figuras, tabelas, esquemas e outros elementos.

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^a, Maria C. Cavalcante^b e João D. de Almeida^{a,*} marcar com asterisco o autor que submeteu o artigo

^aAqui 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

^bCaso 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*-----

() 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

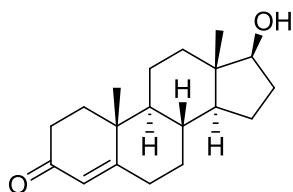
INTRODUÇÃO

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.¹ Caso queira citar um intervalo de três ou mais referências em sequência, use dessa forma.²⁻⁴ Quando forem apenas duas ou não estiverem em sequência, usar a vírgula.^{1,3,5} 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.⁶

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 (C₁₉H₂₈O₂)

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^a 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

Primeiro sub-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*, 5th 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.

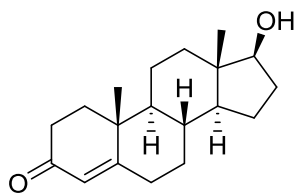
MATERIAL SUPLEMENTAR

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:

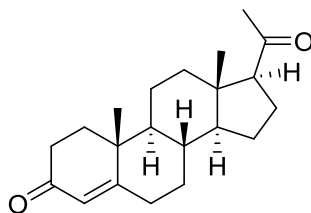
Tabela 1S. Siga esse padrão. O título em negrito e a descrição do título sem negrito ou itálico. Não colocar ponto final

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

Exemplo de figura:



Testosterona (C₁₉H₂₈O₂)



Progesterona (C₂₁H₃₀O₂)

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.