

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Samuel Henrique de Melo Santos

**Síntese de derivados benziltriazólicos do lupeol: caracterização
e avaliação do potencial antifúngico**

Belo Horizonte

2025

Samuel Henrique de Melo Santos

**Síntese de derivados benziltriazólicos do lupeol: caracterização e
avaliação do potencial antifúngico**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de
Química do Instituto de Ciências
Exatas, da Universidade Federal de
Minas Gerais, como requisito para a
obtenção do título de Bacharel em
Química.

Orientador: Diogo Montes Vidal

Coorientador: Rafael Cesar
Gonçalves Pereira

Belo Horizonte

2025

Ata da sessão de avaliação do Trabalho de Conclusão de Curso de graduação em Química Tecnológica da Universidade Federal de Minas Gerais, do aluno Samuel Henrique de Melo Santos, nº de registro 2021038208.

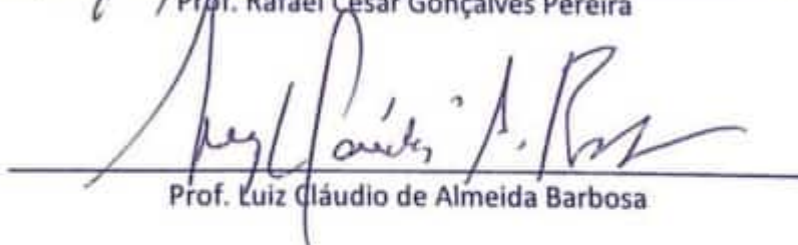
O Trabalho de Conclusão de Curso do aluno **Samuel Henrique de Melo Santos**, intitulado **"Síntese de derivados benziltriazólicos do lupeol: caracterização e avaliação do potencial antifúngico"**, foi avaliado e aprovado pela Banca Examinadora constituída por Prof. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa (DQ - UFMG), Profa. Amanda Silva de Miranda (DQ - UFMG), Prof. Diogo Montes Vidal (DQ - UFMG), orientador do trabalho de conclusão de curso, e Prof. Rafael Cesar Gonçalves Pereira (IFES), coorientador do trabalho de conclusão de curso, no dia 28 de novembro de 2025.



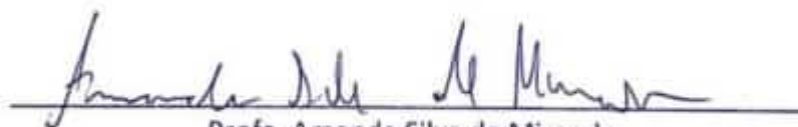
Prof. Diogo Montes Vidal



Prof. Rafael Cesar Gonçalves Pereira



Prof. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa



Profa. Amanda Silva de Miranda



Prof. Dario Windmöller

Coordenador dos Cursos de Graduação em Química e Química Tecnológica
ICEx - UFMG

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais e à minha família pelo apoio e motivação.

Agradeço aos meus orientadores, professor Diogo e professor Rafael, pelos diversos ensinamentos que possibilitaram a criação deste trabalho.

Agradeço aos professores que me inspiraram e ensinaram durante a graduação.

Agradeço a professora Amanda pelas aulas, por tantos conhecimentos adquiridos e por ter aceitado o convite de compor a banca avaliadora.

Agradeço ao professor Luiz Cláudio por impactar minha jornada acadêmica e me introduzir à síntese orgânica. Ademais agradeço também pela disponibilização dos reagentes utilizados neste trabalho e por ter aceitado o convite de compor a banca avaliadora.

Agradeço aos meus amigos do NEPLAM pelas risadas, cafés, fofocas e perguntas do dia que tornaram a rotina em laboratório mais leve e descontraída.

Agradeço em especial aos meus amigos: Samuel, Natália, Laura, Vitor, Lucas Castelão, Ana Olívia e Beatriz. Foram ótimos tempos ao lado de vocês.

Agradeço ao Laremar, em especial a doutora Ivana, e ao CEI pela disponibilização da infraestrutura que permitiu as análises realizadas neste trabalho.

Agradeço ao LabMic pela parceria e pelos testes biológicos realizados.

Agradeço as agências de fomento CNPq (409220/2023-0) e FAPEMIG (APQ-00590-21) por possibilitarem que este trabalho pudesse ser realizado.

“Nunca confie em ninguém que não tenha trazido consigo um livro.”

Lemony Snicket

RESUMO

A natureza é uma fonte importante de substâncias bioativas, uma vez que produz uma grande diversidade de compostos químicos complexos cuja obtenção por síntese total é frequentemente inviável. No entanto, tal riqueza estrutural permite a realização de modificações químicas como uma ferramenta para obtenção de compostos com atividade biológica e perfil farmacológico otimizados. Nesse contexto, a semissíntese de produtos naturais consolida-se como uma estratégia promissora para contornar a constante capacidade de mutação genética de micro-organismos e células cancerígenas, fenômeno responsável pelo surgimento de cepas e linhagens resistentes aos fármacos atualmente empregados. Sendo assim, este trabalho visa realizar a modificação estrutural de um produto natural utilizando reações orgânicas a fim de obter um composto mais bioativo frente à linhagens de fungos patógenos. Para isso, o lupeol (**S1**), um triterpenoide pentacíclico da família dos lupanos, foi submetido a uma esterificação de Steglich com o ácido pent-4-inoico na presença de 4-(dimetilamino)piridina como catalisador e *N,N'*-diisopropilcarbodiimida como reagente de acoplamento para a obtenção de um intermediário éster (**S2**). Com a presença da ligação tripla terminal, foi realizada uma cicloadição azida/alcino catalisada por cobre (I) para a formação de um anel triazólico como forma de inserir um novo grupo mais polar à molécula. As azidas (**S3a-S3g**) utilizadas foram preparadas a partir de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular entre azida de sódio e brometos de benzila. Ao todo, foram obtidos e caracterizados sete derivados benziltriazólicos (**S4a-S4g**) inéditos com diferentes padrões de substituições no anel benzênico. Tais compostos foram submetidos a uma triagem antifúngica contra quatro linhagens fúngicas: *Cryptococcus gattii*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*. Dois dos compostos produzidos, (**S4a**) e (**S4c**), apresentaram perfil promissor frente às cepas testadas quando comparados com os intermediários (**S1**) e (**S2**), demonstrando que a modificação estrutural proposta foi capaz de aumentar a bioatividade do triterpenoide utilizado.

Palavras-chave: Produtos naturais; Lupeol; Triazol; Antifúngico; Modificação estrutural.

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1: Estrutura química dos compostos: (1) ácido acetilsalicílico; (2) morfina; (3) quinina; (4) penicilina; (5) anel β -lactâmico;	15
Figura 2: Estrutura química da artemisinina (6) e ivermectina (7).	16
Figura 3: Rota biossintética simplificada do lupeol.	19
Figura 4: Estrutura química de alguns produtos naturais e seus derivados sintéticos.	20
Figura 5: Exemplos de derivados sintéticos do lupeol encontrados na literatura.	21
Figura 6: Reações de cicloadição azida/alcino e seus diferentes regioisômeros.	21
Figura 7: Número de artigos publicados ao longo dos últimos 25 anos envolvendo produtos naturais e reações de cicloadição.	22
Figura 8: Estruturas químicas de fármacos contendo o grupo triazólico.	22
Figura 9: Mecanismo da esterificação de Steglich entre S1 e S2.	39
Figura 10: Comparação da mudança de deslocamento químico do sinal de H-3 no lupeol (A) e no pent-4-inoato de lupeíla (B).	40
Figura 11: Expansão do espectro de ^1H de S2 evidenciando sinais do grupo pent-4-inoato.	41
Figura 12: Atribuições relevantes do espectro de ^{13}C de S4a.	42
Figura 13: Espectro de DEPT-135 do produto (S2) evidenciando os sinais δ_{C} (ppm): 23,7 (C3'); 33,9 (C2'); 69,0 (C5') e 82,7 (C4').	43
Figura 14: Ampliação do espectro de ^1H do composto (S3a) e suas atribuições.	45
Figura 15: Mecanismo simplificado da cicloadição azida/alcino.	46
Figura 16: Mapa de contornos HSQC do composto S4a e algumas atribuições.	47
Figura 17: Expansão do mapa de contornos HMBC de S4a.	48
Figura 18: Espectro de carbono do composto S4a e algumas atribuições.	49

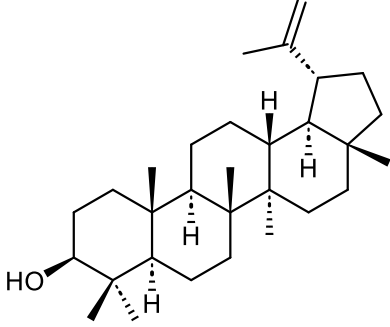
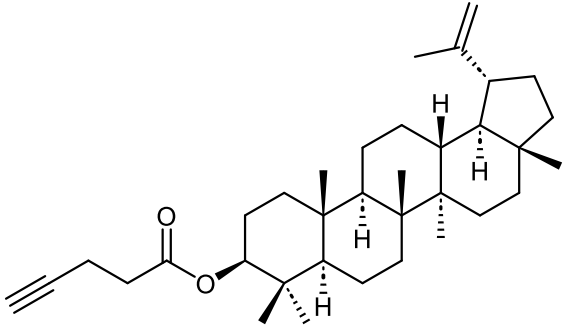
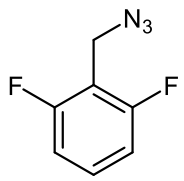
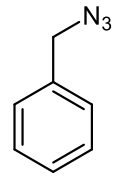
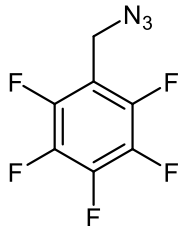
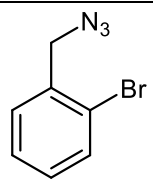
ESQUEMAS

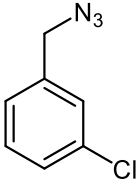
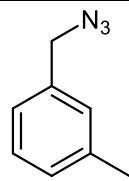
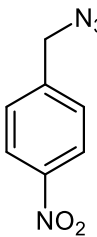
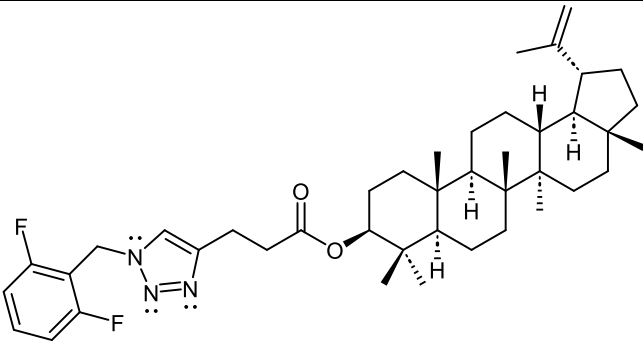
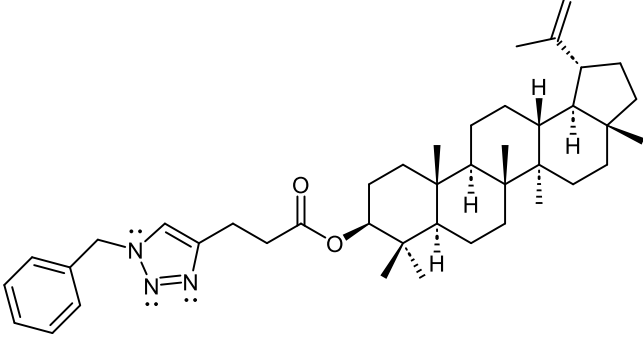
Esquema 1: Esquema retrosintético das reações realizadas.	23
Esquema 2: Esquema reacional da esterificação de Steglich.	38
Esquema 3: Esquema reacional simplificado da substituição nucleofílica bimolecular realizada.	44
Esquema 4: Obtenção dos triazóis S4a-S4g a partir das azidas benzílicas a-g e do éster S2	45

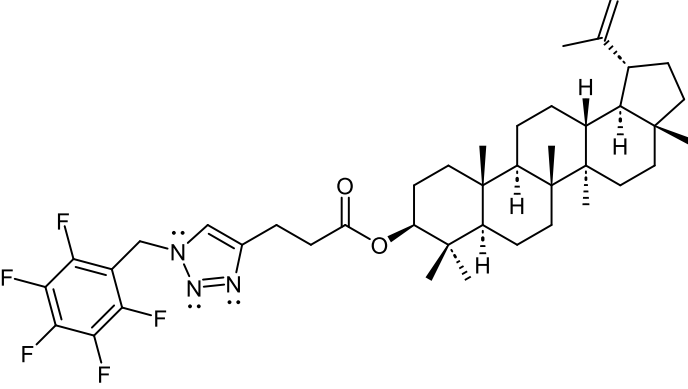
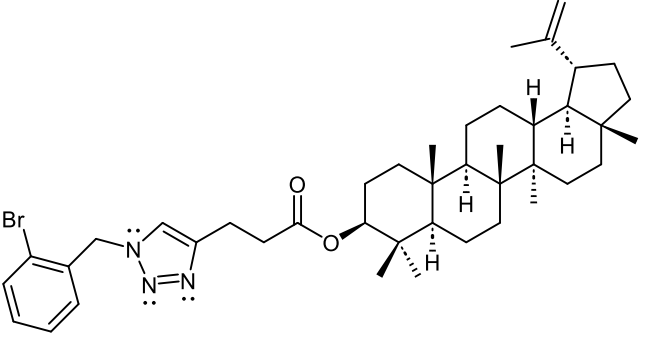
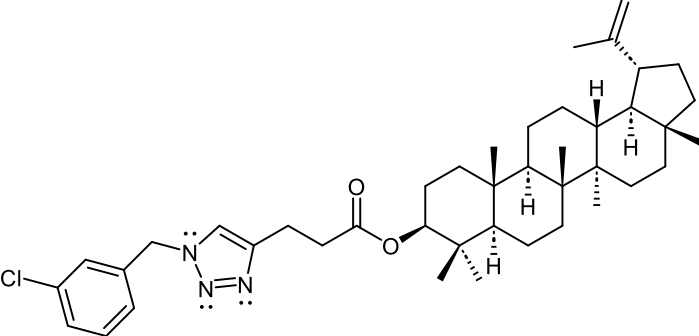
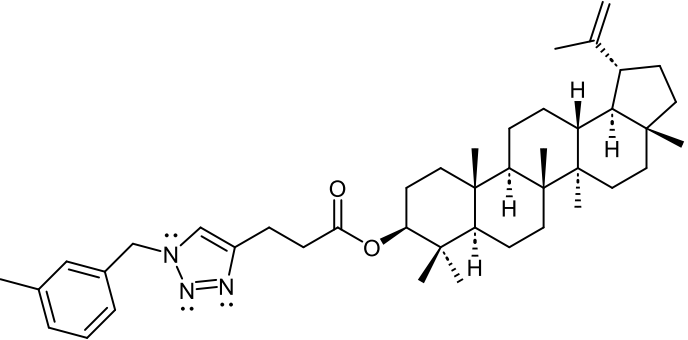
TABELAS

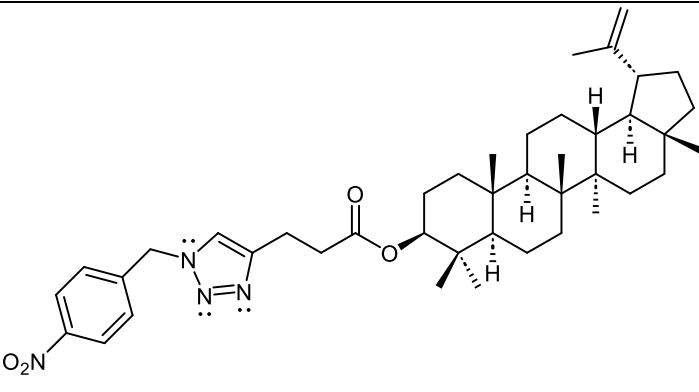
Tabela 1: Sinais diagnósticos da formação dos 1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos;	50
Tabela 2: Concentração inibitória mínima dos intermediários e produtos finais frente a <i>Cryptococcus n.</i> , <i>Cryptococcus g.</i> , <i>Candida a.</i> e <i>Candida p.</i>	51

LISTA DE PRODUTOS DE SÍNTESE

Código	Nome	Estrutura química
S1	Lupeol	
S2	Pent-4-inoato de lupeíla	
S3a	1-(azidometil)-2,6-difluorobenzeno	
S3b	(Azidometil)benzeno	
S3c	1-(azidometil)-2,3,4,5,6-pentafluorobenzeno	
S3d	1-(azidometil)-2-bromobenzeno	

S3e	1-(azidometil)-3-clorobenzene	
S3f	1-(azidometil)-3-metilbenzene	
S3g	1-(azidometil)-4-nitrobenzene	
S4a	3-(1-(2,6-difluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeola	
S4b	3-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeola	

S4c	3-(1-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzil)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla	
S4d	3-(1-(2-bromobenzil)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla	
S4e	3-(1-(3-clorobenzil)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla	
S4f	3-(1-(3-metilbenzil)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla	

S4g	3-(1-(4-nitrobenzil)-1<i>H</i>- 1,2,3-triazol-4- il)propanoato de lupeíla	
-------------------	--	--

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVO	17
2.1	OBJETIVO GERAL	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3	REFERENCIAL TEÓRICO	18
4	METODOLOGIA	24
4.1	MATERIAIS E MÉTODOS	24
4.2	SÍNTESE DO PENT-4-INOATO DE LUPEÍLA	24
4.3	PROCEDIMENTOS GERAIS	25
4.3.1	A - Preparação das azidas a partir dos brometos de benzila	25
4.3.2	B - Preparação dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos	26
4.4	SÍNTESE DAS AZIDAS BENZÍLICAS	26
4.4.1	1-(azidometil)-2,6-difluorobenzeno	26
4.4.2	(Azidometil)benzeno	27
4.4.3	1-(azidometil)-2,3,4,5,6-pentafluorobenzeno	27
4.4.4	1-(azidometil)-2-bromobenzeno	28
4.4.5	1-(azidometil)-3-clorobenzeno	28
4.4.6	1-(azidometil)-3-metilbenzeno	29
4.4.7	1-(azidometil)-4-nitrobenzeno	29
4.5	SÍNTESE DOS TRIAZÓIS	30
4.5.1	3-(1-(2,6-difluorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla	30
4.5.2	3-(1-(benzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla	31
4.5.3	3-(1-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla	31
4.5.4	3-(1-(2-bromobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla	32
4.5.5	3-(1-(3-clorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla	33
4.5.6	3-(1-(3-metilbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla	34
4.5.7	3-(1-(4-nitrobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla	35
4.6	ENSAIO DE DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM) FRENTE A LINHAGENS FÚNGICAS	36
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
5.1	PENT-4-INOATO DE LUPEÍLA	38
5.2	AZIDAS	44
5.3	1,2,3-TRIAZÓIS-1,4-DISSUBSTITUÍDOS	45

5.4	TRIAGEM ANTIFÚNGICA.....	50
6	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS.....	53
	APÊNDICE.....	56

1 INTRODUÇÃO

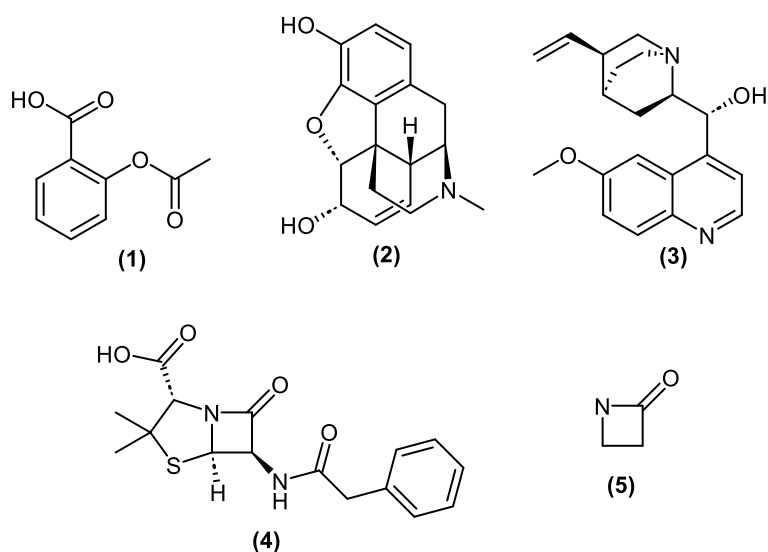
Entre janeiro de 1981 e setembro de 2019, o órgão regulador da segurança de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) aprovou cerca de 1881 novos fármacos para comercialização e distribuição. Dentre esses, 41,9% eram produtos naturais, modificados sinteticamente ou não, 7,5% eram vacinas e os 50,6% restantes eram de origem puramente sintética^[1]. Ademais, dentre os produtos sintéticos, cerca de 22,5% desses compostos mimetizam um produto natural, logo, fica evidente o impacto da química de produtos naturais na constante descoberta de novos fármacos ainda mais eficazes.

Define-se os produtos naturais como sendo o conjunto de compostos químicos produzidos pelo metabolismo de organismos vivos. Diferente dos metabólitos primários, os metabólitos secundários são produzidos com uma finalidade que vai além da sobrevivência do indivíduo, desempenhando funções como comunicação química, defesa contra predadores, sinalização celular, entre outros^[2]. Em consequência de sua grande biodiversidade, o estudo dos metabólitos secundários como fonte de fármacos de origem natural auxilia para contornar obstáculos farmacológicos associados à alta susceptibilidade de microrganismos e células cancerígenas de sofrerem mutações.

Ao longo dos anos, diversos compostos isolados de organismos vivos marcaram a história da medicina e da química de produtos naturais^[3]. Dentre esses, se destaca o ácido acetilsalicílico (Figura 1, **(1)**), um fármaco analgésico derivado da salicina, um glicosídeo fenólico comumente encontrado na casca do salgueiro *Salix alba*^[4]. Em 1803, Friedrich Sertürner isolou a morfina (Figura 1, **(2)**) da planta *Papaver somniferum* e cerca de 70 anos depois, suas modificações estruturais deram origem a novos analgésicos para o tratamento de dores intensas, com efeito ainda mais potente que o do ácido acetilsalicílico citado anteriormente. No mesmo século, era popularizado o uso da casca da *Cinchona succirubra* para o tratamento da malária graças à presença de um alcaloide, chamado de quinina (Figura 1, **(3)**), que seria aprovado como fármaco antimalárico apenas em 2004^[3].

No século XX, com a descoberta da penicilina (Figura 1, **(4)**) produzida pelo fungo *Penicillium notatum* por Alexander Fleming, Howard Florey e Ernst Chain, os tratamentos para infecções bacterianas se tornaram mais eficazes graças à descoberta da classe dos peptídeos não ribossômicos contendo o anel β -lactâmico^[5] (Figura 1, **(5)**). Tal fato concedeu aos cientistas mencionados o prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina do ano de 1945 e esse século ficou conhecido como a “era de ouro dos antibióticos”, não apenas por seus efeitos, mas também pelo fácil manejo do cultivo de fungos para tal produção^[6].

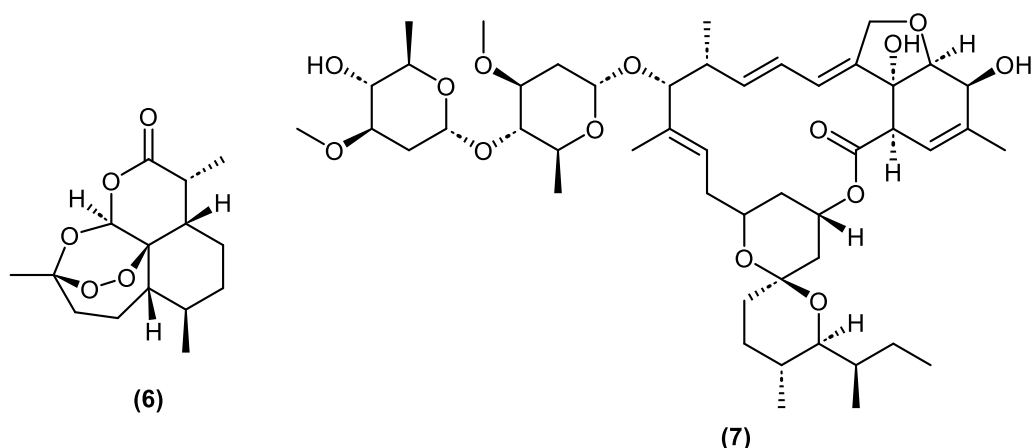
Figura 1: Estrutura química dos compostos: **(1)** ácido acetilsalicílico; **(2)** morfina; **(3)** quinina; **(4)** penicilina; **(5)** anel β -lactâmico;



Dito isso, um dos maiores tributos à química de produtos naturais foi o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia do ano de 2015. Os cientistas laureados William Campbell, Satoshi Ōmura e Tu Youyou^[7] desenvolveram tratamentos eficazes contra doenças negligenciadas causadas por parasitas como a malária, filariose e oncocercose a partir de produtos isolados de plantas e bactérias.

Em seus estudos com a planta *Artemisia annua*, a professora Tu Youyou isolou uma lactona sesquiterpênica (Figura 2, **(6)**) com alta atividade antimalárica, com potencial de matar 100% dos plasmódios causadores da doença em testes clínicos^[8]. Ademais, a colaboração entre Campbell e Ōmura possibilitou um avanço no tratamento de doenças causadas por nematoides. Estudos de culturas de bactérias do solo do gênero *Streptomyces* possibilitaram a identificação de um macrolídeo que, após modificações estruturais, deu origem à ivermectina (Figura 2, **(7)**), um fármaco antiparasitário indicado para o tratamento de doenças causadas por protozoários^[9,10].

Figura 2: Estrutura química da artemisinina (6) e ivermectina (7).



Em conjunto ao prêmio concedido em 1945 e os exemplos citados anteriormente, o prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina de 2015 demonstrou o impacto que a química de produtos naturais aliada à síntese orgânica possui como uma forma de melhorar a qualidade de vida e a saúde da população de um modo geral.

Diante de tamanho histórico, fica evidente a necessidade do estudo de novos potenciais fármacos baseados na diversidade estrutural dos metabólitos secundários produzidos pelos mais variados organismos. Ademais, a riqueza de classes e padrões estruturais que os produtos naturais possuem permite explorar diferentes estratégias para tal feito.

Posto isso, este trabalho se propõe a realizar a modificação estrutural de um produto natural a fim de melhorar suas propriedades farmacológicas. Para esse propósito, um composto pertencente à classe dos triterpenos pentacíclicos de esqueleto carbônico do tipo lupano, o lupeol (**S1**), foi submetido a modificações estruturais via síntese orgânica a fim de aumentar sua polaridade e bioatividade.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Realizar a síntese e caracterização de sete derivados benziltriazólicos inéditos a partir do lupeol, além de avaliar a bioatividade dos compostos produzidos frente a diferentes linhagens de fungos.

2.2 Objetivos específicos

- a) Realizar a síntese de sete derivados benziltriazólicos contendo o esqueleto carbônico do lupeol.
- b) Realizar o preparo de sete azidas benzílicas e um éster contendo um alcino terminal para as reações de cicloadição do item anterior.
- c) Caracterizar os compostos produzidos utilizando técnicas espectrométricas.
- d) Avaliar os resultados do teste biológico comparando o produto natural utilizado e seus derivados, bem como avaliar também o impacto que as diferentes substituições do anel benzênico podem gerar.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

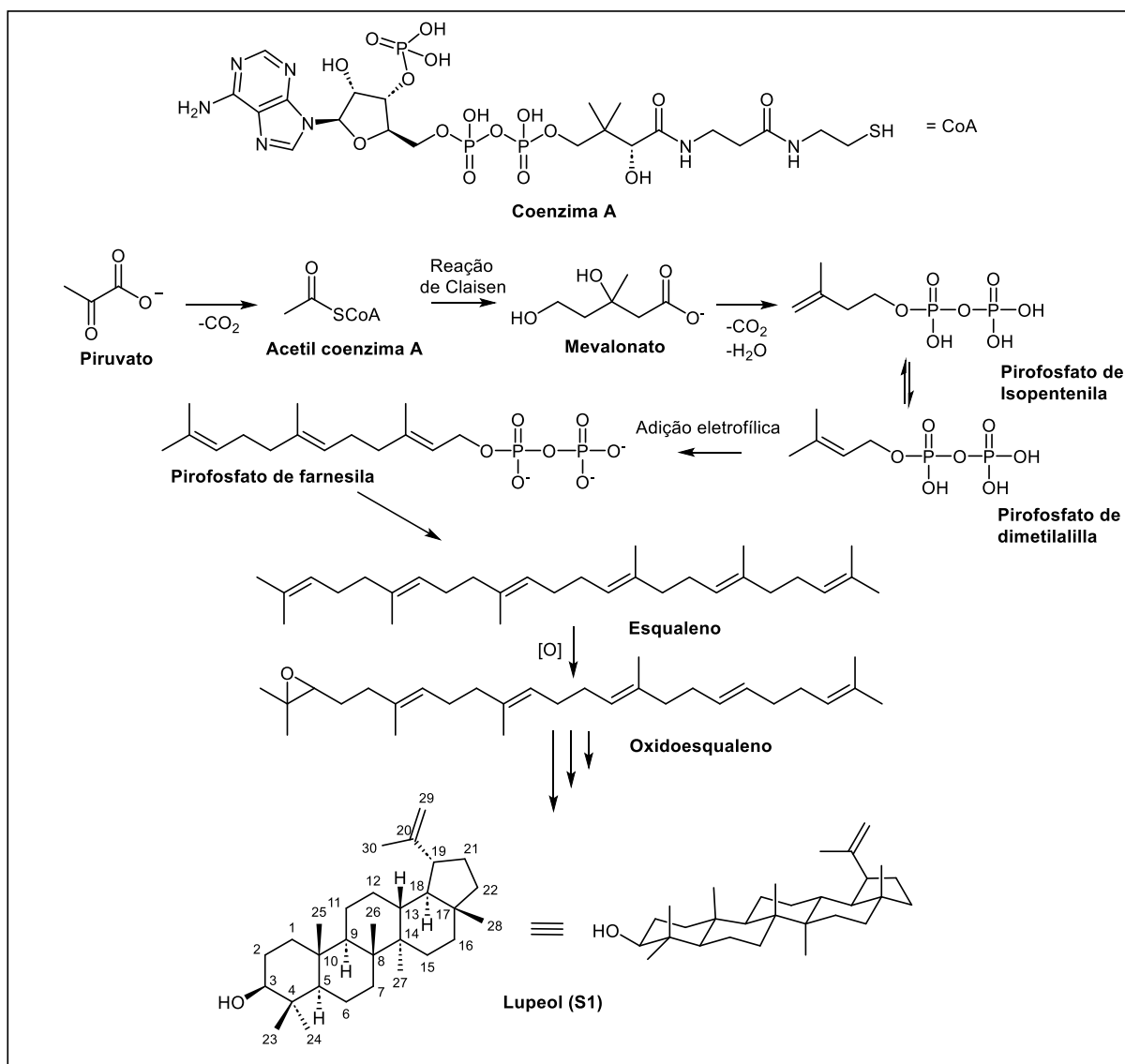
Os triterpenoides pentacíclicos são uma classe de produtos naturais formada pela condensação de seis unidades isoprênicas doadoras de cinco átomos de carbonos cada. Sua biossíntese se inicia a partir do piruvato produzido na rota glicolítica e, diferente de terpenos com cadeia menor que são produzidos nos plastídeos, os triterpenos são produzidos no citoplasma das células^[2].

A partir da ação de um vasto maquinário enzimático, o piruvato é convertido em tioésteres doadores de duas unidades de carbono ancorados à coenzima A como mostrado na figura 3. Quando três unidades da acetilcoenzima A são unidas por condensações de Claisen, é formado o precursor base dos triterpenos que origina o nome de sua rota biossintética: o mevalonato. Subsequentes reduções e uma fosforilação transformam o mevalonato no pirofosfato de isopentenila (IPP), que se isomeriza para sua forma mais substituída, o pirofosfato de dimetilalila (DMAPP). Três unidades C5 de IPP/DMAPP condensadas formam o pirofosfato de farnesila (FPP) e duas unidades de FPP formam o esqualeno. A unidade C30 então sofre uma epoxidação para a formação do 2,3-oxidoesqualeno que, por ação da oxidoesqualeno ciclase, resulta na formação dos anéis característicos dos triterpenos. Subsequentes rearranjos no esqueleto carbônico geram o esqueleto lupânico, caracterizado pela presença de um grupo propenila ligado ao anel ciclopentano^[2]. Caso a hidroxila na posição 3 não seja removida por desidratases, tem-se o lupeol (**S1**), composto principal deste trabalho.

O lupeol já foi relatado em diversas espécies de plantas como nas raízes da cenoura (*Daucus carota*), na semente do pepino (*Cucumis sativus*), na semente do melão (*Cucumis melo*), nas sementes do chá-preto (*Camellia sinensis*), nas folhas de estêvia (*Stevia rebaudiana*), nos grãos de soja (*Glycine max*), nos brotos de girassol (*Helianthus annuus*), e em várias outras plantas assim como relatado^[11] por Abdullah e colaboradores.

Suas propriedades farmacológicas são amplamente estudadas devido à sua conhecida capacidade de induzir a apoptose de células cancerígenas^[12] e impedir suas proliferações, como em carcinomas epidermóides da linhagem A431. Além disso, também é amplamente estudado em razão de sua atividade anti-inflamatória^[13] nos sistemas digestivo, nervoso e cardiovascular.

Figura 3: Rota biossintética simplificada do lupeol.



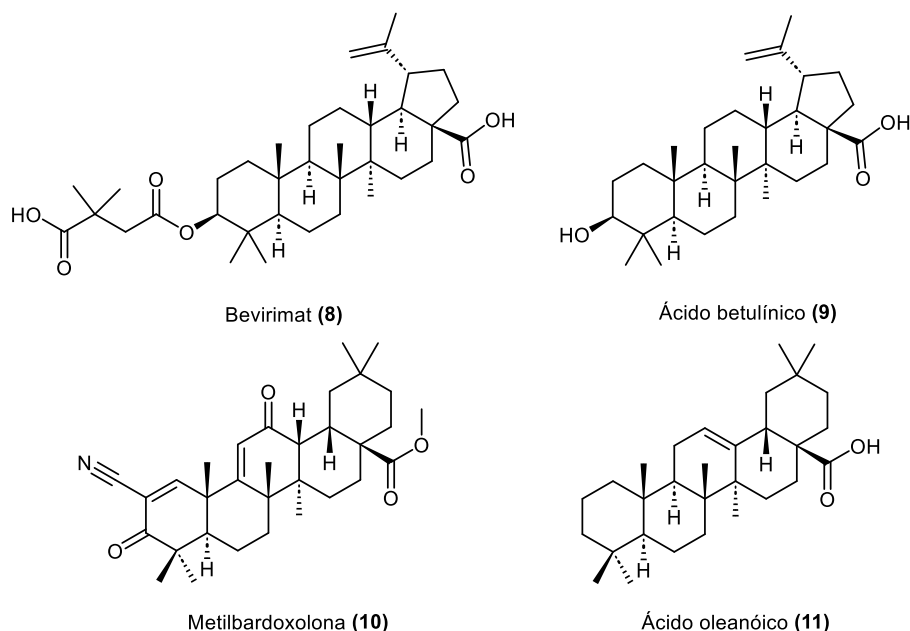
O lupeol é um composto lipofílico ($\log P_{\text{oct/água}} = 8,025^{[14]}$) e pouco absorvido pelo organismo humano, logo, sua absorção e biodisponibilidade na corrente sanguínea é muito reduzida. Tal fato pode ser contornado em virtude da presença da hidroxila na posição 3 e da dupla ligação na posição 20, que permitem modificações estruturais como uma forma de inserir grupos mais polares. Diversos derivados semissintéticos de outros produtos naturais já foram reportados e amplamente estudados na literatura, chegando a fases clínicas mais avançadas por demonstrarem boas atividades farmacológicas.

Um dos compostos mais promissores é o bevirimat (Figura 4, **(8)**), um derivado sintético do ácido betulínico (Figura 4, **(9)**) que apresentou fortes atividades antivirais contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV) $^{[15]}$, inibindo a maturação viral e produzindo novos indivíduos incapazes de infectar células saudáveis. Em 2007, os testes clínicos de fase II

foram finalizados e novos estudos foram cancelados devido a reações adversas em alguns pacientes. Recentes estudos^[16] de novas gerações de derivados semissintéticos baseados no bevirimat estão sendo conduzidos a partir da análise dos grupos farmacofóricos da molécula, e alguns demonstram atividades antivirais semelhantes.

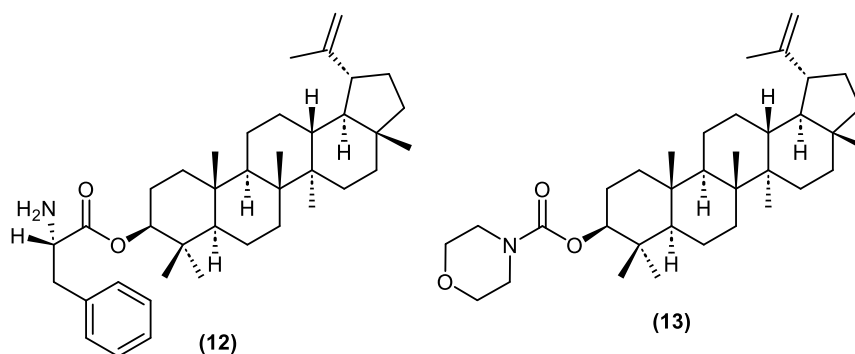
Além disso, a metilbardoxolona^[17] (Figura 4, **(10)**), um derivado semissintético do ácido oleanólico (Figura 4, **(11)**), conseguiu maiores avanços em testes clínicos de fase III. Em 2012, seus estudos para diabetes tipo 2 e falência crônica renal foram finalizados devido a complicações cardiovasculares em alguns indivíduos. No entanto, tais descobertas abrem um caminho promissor na química medicinal, visto que suas estruturas permitem o planejamento de novos análogos uma vez que os grupos responsáveis pela atividade da molécula podem ser identificados.

Figura 4: Estrutura química de alguns produtos naturais e seus derivados sintéticos.



Em pesquisas recentes, alguns derivados do lupeol também demonstraram bons resultados em testes antitumorais iniciais. Alguns ésteres derivados do lupeol com a inserção de aminoácidos (Figura 5, **(12)**) apresentaram resultados seletivos de IC_{50} similares à cisplatina para apoptose de células cancerígenas pulmonares^[18] (linhagem A549), visto que tais fragmentos são bem reconhecidos pelo organismo. Ademais, a maioria das modificações relatadas se dá pela inserção de novos grupos na hidroxila do lupeol, como a transformação em carbamatos (Figura 5, **(13)**) ativos contra câncer hepático (linhagem HepG2) com IC_{50} = 3,3 μ M, sendo menor quando comparado ao controle positivo de cisplatina (IC_{50} = 4,05 μ M)^[19].

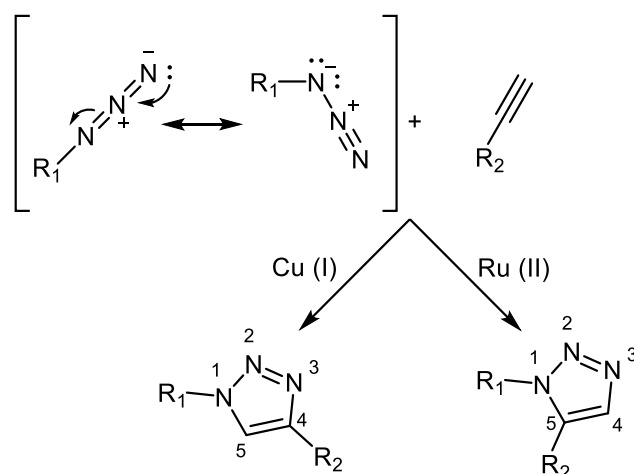
Figura 5: Exemplos de derivados sintéticos do lupeol encontrados na literatura.



Baseado nos exemplos citados e na versatilidade de possibilidades de se realizarem modificações estruturais na hidroxila em C3, este trabalho visa a obtenção de ésteres derivados do lupeol com o intuito de utilizá-los como “*linkers*”, ou conectores, para inserção de grupos mais polares a partir de reações conhecidas como cicloadição azida/alcino catalisada por cobre (abreviada como CuAAC), um dos exemplos de reações conhecidas como “*click chemistry*”^[20]. Em 2019, Csuk^[21] reuniu uma coletânea de triterpenos bioativos derivados de reações de cicloadição para a formação de triazóis. Com a descoberta da CuAAC, por Sharpless e colaboradores^[22], como uma alternativa mais branda da cicloadição de Huisgen, o seu uso se popularizou como uma metodologia robusta para a união de duas espécies químicas com alta economia atômica e sem a necessidade de temperaturas elevadas.

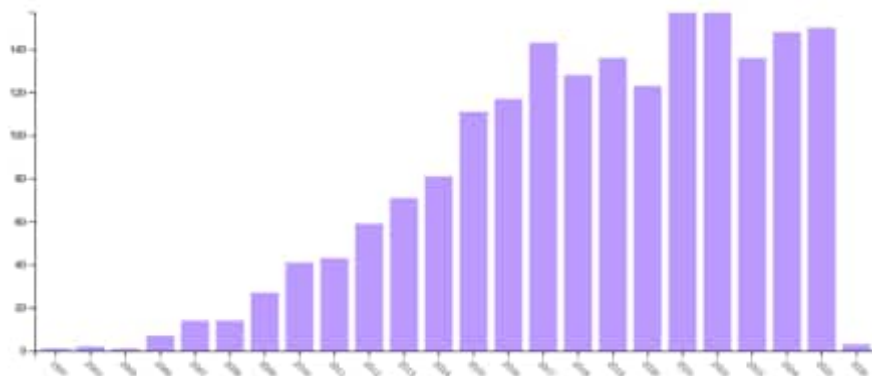
A CuAAC é um método regioseletivo para a formação de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos, necessitando apenas de um 1,3-dipolo (como um grupo azida) e um dipolarófilo (como um alcino). Estudos posteriores mostraram que a utilização de rutênio como catalizador favorece a formação do isômero 1,5-dissubstituído^[23] como mostra a figura 6.

Figura 6: Reações de cicloadição azida/alcino e seus diferentes regioisômeros



Segundo dados da plataforma Web of Science, o número de artigos publicados envolvendo produtos naturais e *click chemistry*, ou CuAAC, aumentou exponencialmente ao longo dos últimos 25 anos, com cerca de 140 publicações anuais como mostra a figura 7.

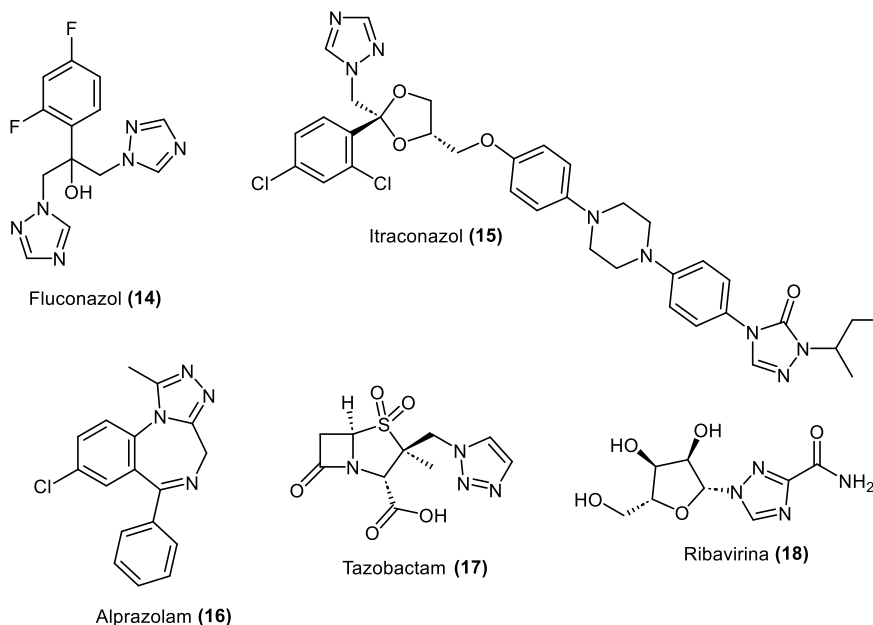
Figura 7: Número de artigos publicados ao longo dos últimos 25 anos envolvendo produtos naturais e reações de cicloadição.



Fonte: Portal de periódicos Web of Science, acessado em: 19/10/2025.

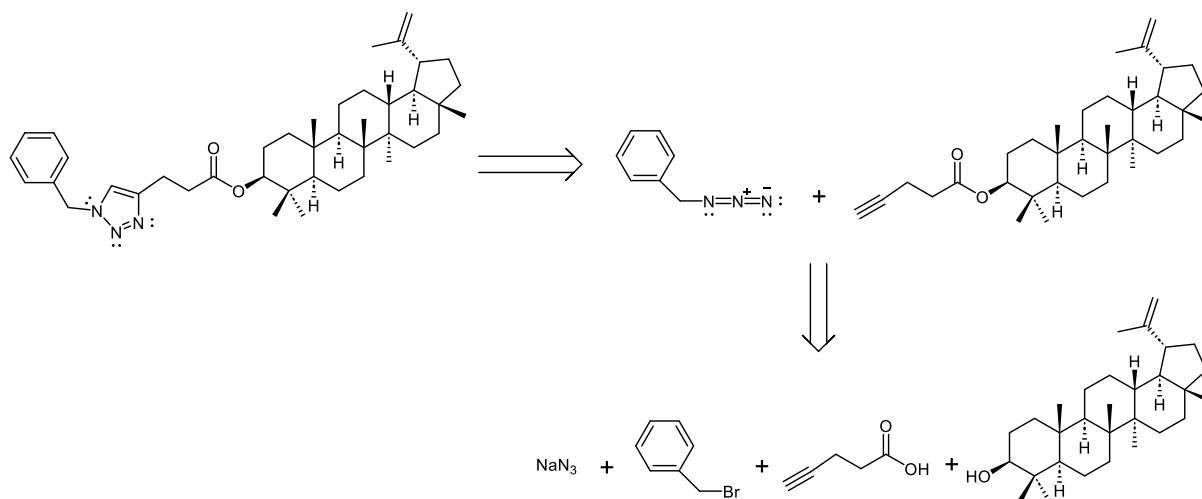
O grupo triazólico está presente em diversos medicamentos encontrados no mercado, sendo eles: antifúngicos como o fluconazol (Figura 8, **(14)**) e o itraconazol (Figura 8, **(15)**); ansiolíticos como o alprazolam (Figura 8, **(16)**), antivirais/antibióticos como o tazobactam (Figura 8, **(17)**) e a ribavirina (Figura 8, **(18)**); dentre outros, evidenciando o potencial farmacológico deste grupo, principalmente como antifúngicos^[24].

Figura 8: Estruturas químicas de fármacos contendo o grupo triazólico.



Diante dessas informações, o esquema 1 representa a retrossíntese idealizada neste trabalho. De início, a obtenção de derivados triazólicos do lupeol utilizando substratos como um grupo benzílico de diferentes substituições é possível a partir da união de benzil azidas e um éster contendo um alcino terminal. A obtenção do intermediário éster é possível a partir da esterificação de Steglich entre **S1** e o ácido pent-4-inoico na presença de um agente de acoplamento. O preparo das azidas é possível através de uma substituição nucleofílica bimolecular utilizando azida de sódio e brometos benzílicos. Tal planejamento foi idealizado de acordo com os reagentes disponíveis em laboratório em conjunto com as ideias apresentadas e visa a obtenção de derivados inéditos de um triterpeno obtido de fontes naturais. Tendo em vista o potencial farmacológico de derivados triazólicos, a atividade antifúngica dos derivados sintetizados também será avaliada.

Esquema 1: Esquema retrossintético das reações realizadas.



4 METODOLOGIA

4.1 Materiais e métodos

O lupeol utilizado foi obtido a partir de extratos naturais estudados em trabalhos anteriores do Núcleo de Estudo de Plantas Medicinais (NEPLAM) do Departamento de Química da UFMG. Os demais reagentes foram obtidos de forma comercial via Sigma Aldrich com grau de pureza maior que 95%.

Todas as reações foram acompanhadas utilizando cromatografia em camada delgada (CCD) com placas comerciais de sílica gel 60 (Sigma-Aldrich) e iodo molecular foi utilizado como revelador químico. A cromatografia em coluna (CC) aberta foi realizada utilizando sílica gel 230-400 mesh.

Os solventes diclorometano, hexano e acetato de etila empregados nos processos de síntese e purificação foram destilados antes do uso, sendo apenas o clorofórmio utilizado com grau de pureza altíssima (PA) sem tratamento prévio.

Os espectros de RMN foram obtidos utilizando o espectrômetro Bruker *Avance* NEO Ascend (600 MHz) do Laboratório de Ressonância Magnética de Alta Resolução (LAREMAR) do Departamento de Química da UFMG. Tetrametilsilano foi usado como padrão interno e o solvente deuterado utilizado está indicado em cada análise.

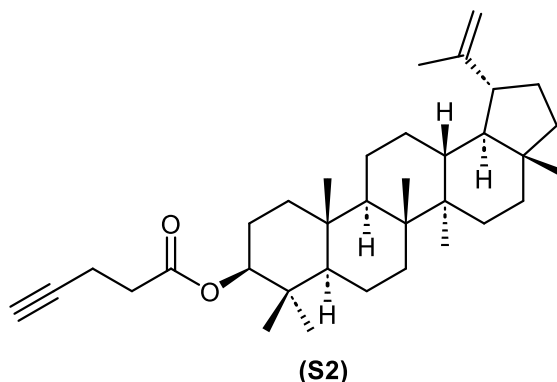
Os espectros de absorção no infravermelho foram obtidos utilizando um espectrofotômetro FTIR – Shimadzu IRSpirit no modo ATR (reflectância total atenuada) do Centro de Ensino e Inovação (CEI) do Departamento de Química da UFMG.

A triagem antifúngica foi realizada pelo Laboratório de Microbiologia (LabMic) do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG.

4.2 Síntese do pent-4-inoato de lupeíla

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 419,4 mg (0,98 mmol) de **S1**, 75,1 mg (0,60 mmol) de 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina e 251 mg (2,56 mmol) de ácido pent-4-inoico em 10 mL de diclorometano e deixado sob agitação durante 10 minutos.

Decorrido esse tempo foram adicionados 230 μL (1,46 mmol) de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida sob constante agitação por 10 horas^[25]. Ao fim da reação o solvente foi removido em um evaporador rotatório e o material bruto foi purificado em uma coluna cromatográfica isocrática utilizando 13 g de sílica e uma mistura 9:1 de hexano:clorofórmio como fase móvel. Ao fim do processo foi obtido 322 mg do produto **S2** na forma de um sólido branco. Rendimento: 64%.



RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ : 0,78-0,83 (m, 4H); 0,84-0,89 (m, 9H); 0,94-1,13 (m, 9H); 1,17-1,45 (m, 11H); 1,47-1,54 (m, 2H); 1,58-1,72 (m, 9H); 1,93 (m, 1H); 1,98 (t, 1H, $J = 2,4$ Hz); 2,39 (td, 1H, $J_1 = 11,0$ Hz, $J_2 = 5,8$ Hz); 2,50-2,58 (m, 4H); 4,51-4,55 (m, 1H); 4,58 (s, 1H); 4,70 (s, 1H) (**A1**, pág. 56)

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ : 14,5; 14,6; 16,0; 16,2; 16,5; 18,0; 18,2; 19,3; 20,9; 23,7; 25,1; 27,4; 27,9; 29,8; 33,8; 34,2; 35,5; 37,1; 37,8; 38,0; 38,3; 40,0; 40,8; 42,8; 43,0; 48,0; 48,3; 50,3; 55,4; 69,0; 81,4; 82,6; 109,4; 150,9; 171,5 (**A2**, pág. 56)

IV (ν Máx, cm^{-1}): 704, 874, 970, 1004, 1148, 1184, 1287, 1379, 1453, 1639, 1723, 2932, 3065, 3263 (**A4**, pág. 57)

4.3 Procedimentos gerais

4.3.1 A - Preparação das azidas a partir dos brometos de benzila

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foi adicionado 1 mmol de brometo de benzila e 1,5 mmol de azida de sódio em dimetilsulfóxido. Após a azida se dissolver completamente foi adicionado uma quantidade catalítica de KI e deixado sob vigorosa agitação durante 12 horas^[26].

Após o término da reação foram adicionados 50 mL de água destilada e a fase aquosa formada foi transferida para um funil de separação. Foi realizada uma extração líquido-líquido com diclorometano (3 x 40 mL) e a fase orgânica final foi coletada e reduzida em um rotaevaporador até a obtenção de um óleo. As azidas não foram purificadas e seus rendimentos foram estimados comparando os valores das integrais do sinal referente aos hidrogênios metilênicos dos produtos e o sinal das impurezas presentes.

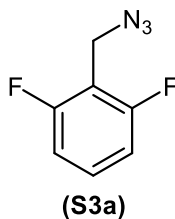
4.3.2 B - Preparação dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos

Em um balão de 10 mL foi adicionado 0,1 mmol de pent-4-inoato de lupeíla e 0,12 mmol de azida em 2 mL de diclorometano sob constante agitação. Em um béquer foi preparado uma solução contendo 0,03 mmol de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e 0,03 mmol de ascorbato de sódio em 2 mL de água destilada que foi rapidamente vertida sob a solução contida no balão. O sistema bifásico formado foi mantido sob vigorosa agitação durante 4 horas ou até o desaparecimento da coloração amarela característica dos íons de cobre (I) formados *in situ*. Decorrido o tempo de reação, a fase orgânica foi avolumada com mais 5 mL de diclorometano e o sistema foi vertido em funil de separação. A fase orgânica foi lavada com água destilada (3 x 10 mL) e *brine* (10 mL) para remoção dos íons de cobre e posteriormente seca utilizando MgSO_4 e concentrada em rotaevaporador^[27].

4.4 Síntese das azidas benzílicas

4.4.1 1-(azidometil)-2,6-difluorobenzeno

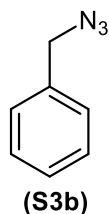
O preparo do 1-(azidometil)-2,6-difluorobenzeno (**S3a**) se deu de acordo com o procedimento geral **A**. Quantidades utilizadas: 3,8 mmol (0,795 g) de 2-(bromometil)-1,3-difluorobenzeno e 5,9 mmol (0,386 g) de NaN_3 em 20 mL de dimetilsulfóxido. Rendimento: 66%



RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ : 4,45 (s, 2H); 6,95-7,00 (m, 2H); 7,35 (m, 1H) (**A5**, pág. 58)

4.4.2 (Azidometil)benzeno

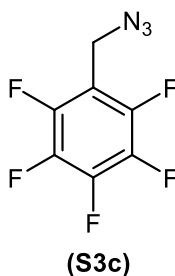
O preparo do (azidometil)benzeno (**S3b**) se deu de acordo com o procedimento geral **A**. Quantidades utilizadas: 8,8 mmol (1,519 g) de (bromometil)benzeno e 13,3 mmol (0,866 g) de NaN_3 em 20 mL de dimetilsulfóxido. Rendimento: 76%



RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ : 4,33 (s, 2H); 7,30-7,41 (m, 5H) (**A6**, pág. 58)

4.4.3 1-(azidometil)-2,3,4,5,6-pentafluorobenzeno

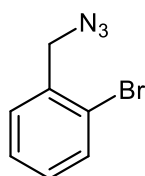
O preparo do 1-(azidometil)-2,3,4,5,6-pentafluorobenzeno (**S3c**) se deu de acordo com o procedimento geral **A**. Quantidades utilizadas: 7,7 mmol (2,011 g) de 1-(bromometil)-2,3,4,5,6-pentafluorobenzeno e 11,2 mmol (0,730 g) de NaN_3 em 20 mL de dimetilsulfóxido. Rendimento: 85%



RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ : 4,48 (s, 2H) (**A7**, pág. 58)

4.4.4 1-(azidometil)-2-bromobenzeno

O preparo do 1-(azidometil)-2-bromobenzeno (**S3d**) se deu de acordo com o procedimento geral **A**. Quantidades utilizadas: 8,0 mmol (2,009 g) de 1-bromo-2-(bromometil)benzeno e 12,0 mmol (0,786 g) de NaN_3 em 20 mL de dimetilsulfóxido. Rendimento: 77%

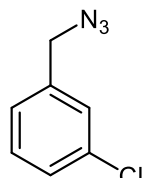


(**S3d**)

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ : 4,48 (s, 2H); 7,20 (m, 1H); 7,33 (m, 1H); 7,38-7,49 (m, 1H); 7,58 (m, 1H) (**A8**, pág. 59)

4.4.5 1-(azidometil)-3-clorobenzeno

O preparo do 1-(azidometil)-3-clorobenzeno (**S3e**) se deu de acordo com o procedimento geral **A**. Quantidades utilizadas: 11,1 mmol (2,282 g) de 1-(bromometil)-3-clorobenzeno e 15,7 mmol (1,022 g) de NaN_3 em 20 mL de dimetilsulfóxido. Rendimento: 80%

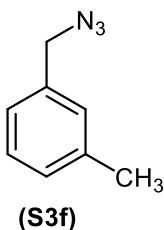


(**S3e**)

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ : 4,35 (s, 2H); 7,20-7,24 (m, 1H); 7,33-7,36 (m, 3H) (**A9**, pág. 59)

4.4.6 1-(azidometil)-3-metilbenzeno

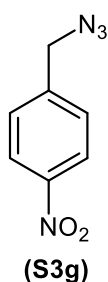
O preparo do 1-(azidometil)-3-metilbenzeno (**S3f**) se deu de acordo com o procedimento geral **A**. Quantidades utilizadas: 13,3 mmol (2,473 g) de 1-(bromometil)-3-metilbenzeno e 18,9 mmol (1,231 g) de NaN₃ em 20 mL de dimetilsulfóxido. Rendimento: 82%



RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ: 2,41 (s, 3H); 4,33 (s, 2H); 7,14-7,21 (m, 3H); 7,31 (t, 1H, *J* = 7,54 Hz) (**A10**, pág. 59)

4.4.7 1-(azidometil)-4-nitrobenzeno

O preparo do 1-(azidometil)-4-nitrobenzeno (**S3g**) se deu de acordo com o procedimento geral **A**. Quantidades utilizadas: 3,6 mmol (0,789 g) de 1-(bromometil)-4-nitrobenzeno e 6 mmol (0,395 g) de NaN₃ em 20 mL de dimetilsulfóxido. Rendimento: 77%

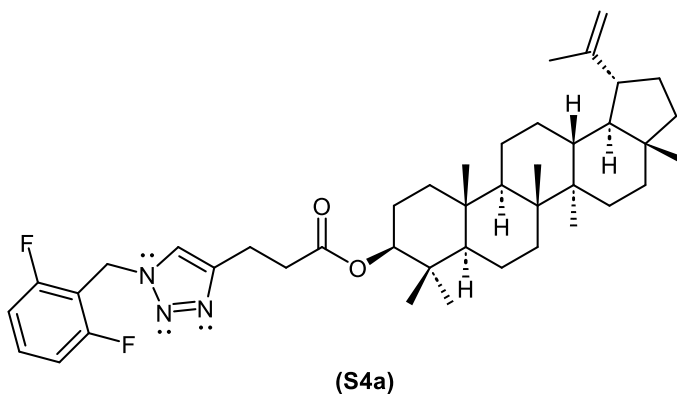


RMN de ¹H (600 MHz, (CD₃)₂SO) δ: 4,67 (s, 2H); 7,65 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 8,25 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz) (**A11**, pág. 60)

4.5 Síntese dos triazóis

4.5.1 3-(1-(2,6-difluorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla

O preparo do 3-(1-(2,6-difluorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla (**S4a**) se deu de acordo com o procedimento geral **B**. Quantidades utilizadas: 0,12 mmol (62,0 mg) de pent-4-inoato de lupeíla, 0,36 mmol (68,2 mg) de 1-(azidometil)-2,6-difluorobenzeno, 0,03 mmol (7,3 mg) de ascorbato de sódio e 0,04 mmol (9,2 mg) de CuSO₄·5H₂O. Foi obtido 47,9 mg de um pó branco após CC utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila 7:3. Rendimento: 58%



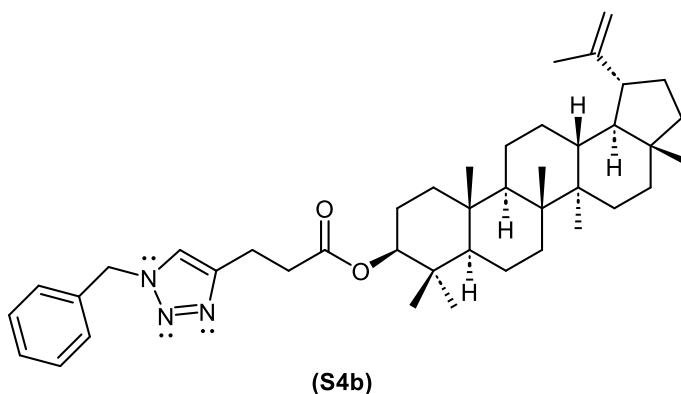
RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ: 0,72-0,92 (m, 13H); 0,93-1,14 (m, 9H); 1,16-1,45 (m, 12H); 1,45-1,57 (m, 4H); 1,61-1,64 (m, 8H); 1,89-1,98 (m, 1H); 2,39 (td, 1H, *J*₁ = 11,0 Hz, *J*₂ = 5,8 Hz); 2,71 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz); 3,03 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz); 4,46 (t, 1H, *J* = 8,2 Hz); 4,59 (s, 1H); 4,70 (s, 1H); 5,59 (s, 2H); 6,95-7,00 (m, 2H); 7,34-7,40 (m, 2H) (**A12**, pág. 60)

RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ: 14,5; 15,9; 16,1; 16,5; 18,0; 18,2; 19,3; 20,9; 21,1; 23,6; 25,1; 27,4; 27,8; 29,8; 34,0; 34,2; 35,5; 37,0; 37,7; 38,0; 38,5; 40,0; 40,8; 41,1; 42,8; 43,0; 48,0; 48,2; 50,3; 55,3; 81,1; 109,35; 110,9; 111,7; 111,8; 121,0; 131,3; 146,8; 150,9; 160,5; 162,2; 172,5 (**A13**, pág. 60)

IV (ν Máx, cm⁻¹): 545, 750, 800, 882, 978, 1033, 1133, 1181, 1380, 1472, 1593, 1627, 1725, 2938, 3073 (**A13**, pág. 62)

4.5.2 3-(1-(benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla

O preparo do 3-(1-(benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla (**S4b**) se deu de acordo com o procedimento geral **B**. Quantidades utilizadas: 0,11 mmol (59,0 mg) de pent-4-inoato de lupeíla, 0,36 mmol (48,6 mg) de (azidometil)benzeno, 0,04 mmol (7,9 mg) de ascorbato de sódio e 0,03 mmol (7,6 mg) de CuSO₄·5H₂O. Foi obtido 51,0 mg de um pó branco após CC utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila 7:3. Rendimento: 67%



RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ: 0,73-0,88 (m, 13H); 0,91-1,13 (m, 10H); 1,17-1,44 (m, 12H); 1,45-1,55 (m, 4H); 1,61-1,73 (m, 9H); 1,89-1,99 (m, 1H); 2,39 (td, 1H, *J*₁ = 11,0 Hz, *J*₂ = 5,8 Hz); 2,71 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz); 3,03 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz); 4,46 (t, 1H, *J* = 8,2 Hz); 4,59 (s, 1H); 4,70 (s, 1H); 5,49 (s, 2H); 7,24-7,27 (m, 3H); 7,35-7,39 (m, 2H) (**A20**, pág. 64)

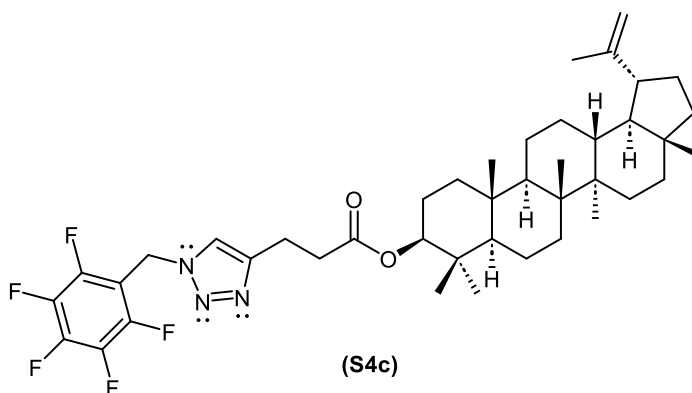
RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ: 14,5; 15,9; 16,1; 16,5; 18,0; 18,2; 19,3; 20,9; 21,1; 23,6; 25,1; 27,4; 27,8; 29,8; 34,0; 34,2; 35,5; 37,0; 37,7; 38,0; 38,3; 40,0; 42,8; 43,0; 48,0; 48,2; 50,3; 54,0; 55,3; 81,1; 109,3; 121,0; 128,0; 128,6; 129,0; 134,7; 147,0; 150,9; 172,5 (**A21**, pág. 65)

IV (ν Máx, cm⁻¹): 548, 696, 717, 882, 977, 1009, 1182, 1380, 1453, 1640, 1726, 2935, 3068 (**A23**, pág. 66)

4.5.3 3-(1-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla

O preparo do 3-(1-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla (**S4c**) se deu de acordo com o procedimento geral **B**. Quantidades utilizadas: 0,10 mmol (50,9 mg) de pent-4-inoato de lupeíla, 0,22 mmol (50,0 mg) de 1-(azidometil)-2,3,4,5,6-

pentafluorobenzeno, 0,03 mmol (7,5 mg) de ascorbato de sódio e 0,03 mmol (7,8 mg) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Foi obtido 27,3 mg de um pó branco após CC utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila 7:3. Rendimento: 37%



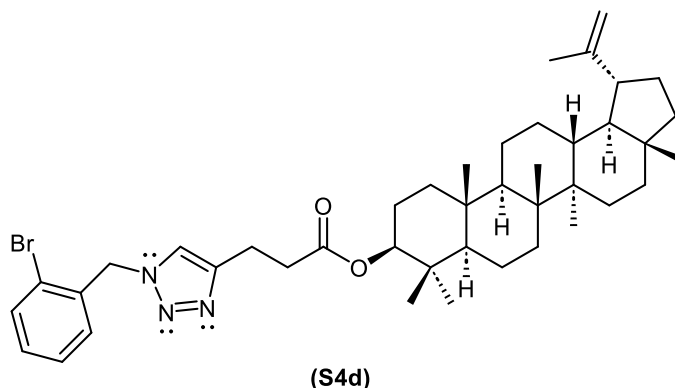
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ : 0,73-0,88 (m, 13H); 0,91-1,13 (m, 10H); 1,17-1,44 (m, 12H); 1,45-1,55 (m, 4H); 1,61-1,73 (m, 8H); 1,89-1,99 (m, 1H); 2,39 (td, 1H, $J_1 = 11,0$ Hz, $J_2 = 5,8$ Hz); 2,71 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz); 3,03 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz); 4,47 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz); 4,59 (s, 1H); 4,70 (s, 1H); 5,59 (s, 2H); 7,43 (s, 1H) (**A24**, pág. 66)

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ : 14,5; 15,9; 16,1; 16,5; 18,0; 18,2; 19,3; 20,9; 21,1; 23,6; 25,1; 27,4; 27,8; 29,8; 34,0; 34,2; 35,5; 37,0; 37,7; 38,0; 38,3; 40,0; 40,6; 40,8; 42,8; 43,0; 48,0; 48,2; 50,3; 54,0; 55,3; 81,1; 109,3; 121,2; 147,2; 150,9; 172,5 (**A25**, pág. 67)

IV (ν Máx, cm^{-1}): 546, 677, 799, 885, 914, 967, 1009, 1131, 1187, 1231, 1379, 1433, 1511, 1663, 1728, 2940, 3088 (**A27**, pág. 68)

4.5.4 3-(1-(2-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla

O preparo do 3-(1-(2-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla (**S4d**) se deu de acordo com o procedimento geral **B**. Quantidades utilizadas: 0,11 mmol (57,3 mg) de pent-4-inoato de lupeíla, 0,23 mmol (50,3 mg) de 1-(azidometil)-2-bromobenzeno, 0,03 mmol (7,7 mg) de ascorbato de sódio e 0,03 mmol (7,6 mg) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Foi obtido 54,5 mg de um pó branco após CC utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila 7:3. Rendimento: 67%



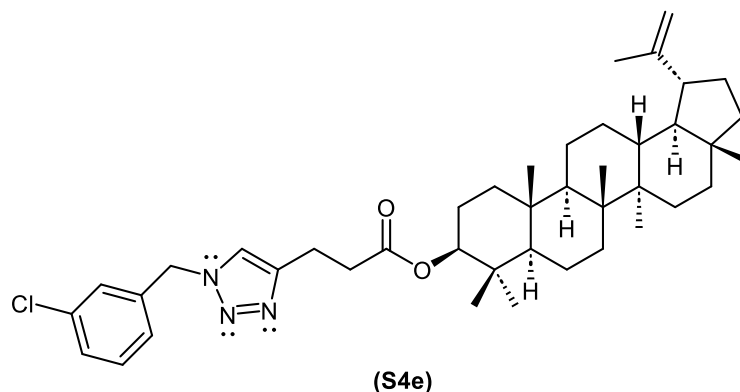
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ : 0,75-0,88 (m, 15H); 0,98-1,14 (m, 10H); 1,17-1,44 (m, 13H); 1,45-1,56 (m, 4H); 1,62-1,73 (m, 10H); 1,89-1,99 (m, 1H); 2,39 (td, 1H, $J_1 = 11,0$ Hz, $J_2 = 5,8$ Hz); 2,73 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz); 3,05 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz); 4,47 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz); 4,59 (s, 1H); 4,70 (s, 1H); 5,63 (s, 2H); 7,13 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz); 7,23 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz); 7,28 (s, 1H); 7,30 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,65 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz) (**A28**, pág. 68)

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ : 14,5; 15,9; 16,1; 16,5; 18,0; 18,2; 19,3; 20,9; 21,2; 23,6; 25,1; 27,4; 27,8; 29,8; 34,0; 34,2; 35,5; 37,0; 37,8; 38,0; 38,3; 40,0; 40,8; 42,8; 43,0; 48,0; 48,2; 50,3; 53,6; 55,3; 81,1; 109,3; 121,4; 123,4; 128,2; 130,2; 130,3; 133,1; 134,3; 146,9; 150,9; 172,5 (**A29**, pág. 69)

IV (ν Máx, cm^{-1}): 548, 658, 746, 882, 978, 1027, 1145, 1220, 1253, 1380, 1443, 1640, 1722, 2940, 3070 (**A31**, pág. 70)

4.5.5 3-(1-(3-clorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla

O preparo do 3-(1-(3-clorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla (**S4e**) se deu de acordo com o procedimento geral **B**. Quantidades utilizadas: 0,10 mmol (50,7 mg) de pent-4-inoato de lupeíla, 0,23 mmol (50,3 mg) de 1-(azidometil)-3-clorobenzeno, 0,04 mmol (7,9 mg) de ascorbato de sódio e 0,03 mmol (7,2 mg) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Foi obtido 46,4 mg de um pó branco após CC utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila 7:3. Rendimento: 69%



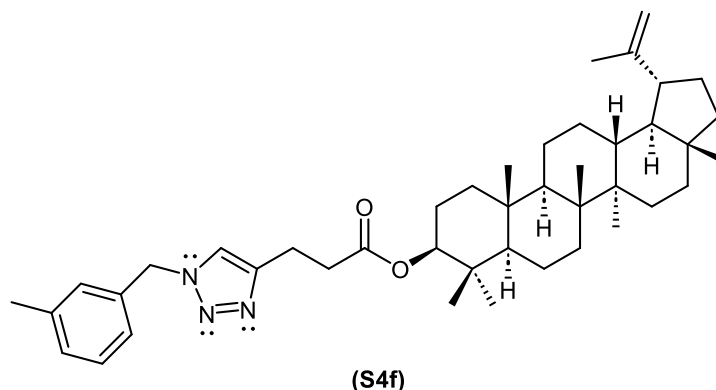
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ : 0,76-0,87 (m, 14H); 0,91-1,13 (m, 10H); 1,17-1,44 (m, 13H); 1,45-1,57 (m, 4H); 1,62-1,73 (m, 9H); 1,89-1,97 (m, 1H); 2,39 (td, 1H, $J_1 = 11,0$ Hz, $J_2 = 5,8$ Hz); 2,73 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz); 3,05 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz); 4,45 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz); 4,59 (s, 1H); 4,70 (s, 1H); 5,46 (s, 2H); 7,13 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz); 7,27-7,35 (m, 4H) (**A32**, pág. 70)

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ : 14,5; 15,9; 16,1; 16,5; 18,0; 18,2; 19,3; 20,9; 21,2; 23,6; 25,1; 27,4; 27,8; 29,8; 33,9; 34,2; 35,5; 37,0; 37,8; 38,0; 38,3; 40,0; 40,8; 42,8; 43,0; 48,0; 48,2; 50,3; 53,6; 55,3; 81,1; 109,3; 121,4; 126,0; 128,0; 128,9; 130,4; 130,3; 134,9; 136,7; 147,2; 150,9; 172,4 (**A33**, pág. 71)

IV (ν Máx, cm^{-1}): 548, 681, 750, 882, 977, 1050, 1174, 1245, 1380, 1445, 1577, 1640, 1726, 2936, 3068 (**A35**, pág. 72)

4.5.6 3-(1-(3-metilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla

O preparo do 3-(1-(3-metilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla (**S4f**) se deu de acordo com o procedimento geral **B**. Quantidades utilizadas: 0,09 mmol (50,3 mg) de pent-4-inoato de lupeíla, 0,23 mmol (50,3 mg) de 1-(azidometil)-3-clorobenzeno, 0,03 mmol (7,6 mg) de ascorbato de sódio e 0,04 mmol (7,8 mg) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Foi obtido 46,6 mg de um pó branco após CC utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila 7:3. Rendimento: 72%



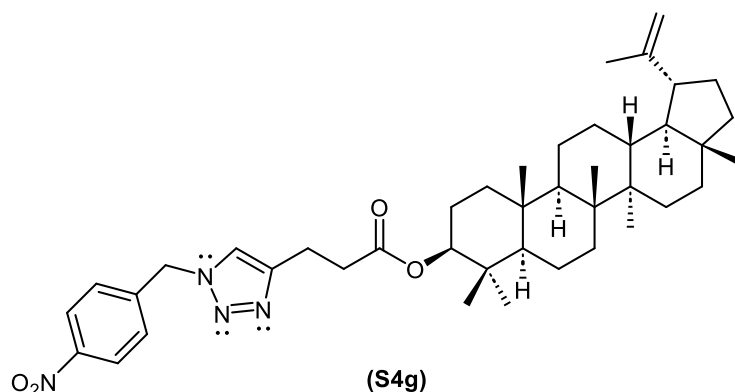
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ : 0,73-0,86 (m, 15H); 0,91-1,12 (m, 11H); 1,17-1,44 (m, 14H); 1,47-1,55 (m, 4H); 1,62-1,73 (m, 10H); 1,89-1,97 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 2,39 (td, 1H, $J_2 = 11,0$ Hz, $J_2 = 5,8$ Hz); 2,72 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz); 3,03 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz); 4,45 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz); 4,59 (s, 1H); 4,70 (s, 1H); 5,44 (s, 2H); 7,04-7,10 (m, 2H); 7,18 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,23-7,26 (m, 2H) (**A36**, pág. 72)

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ : 14,5; 15,9; 16,1; 16,5; 18,0; 18,2; 19,3; 20,9; 21,2; 21,3; 23,6; 25,1; 27,4; 27,8; 29,8; 34,0; 34,1; 35,5; 37,0; 37,8; 38,0; 38,3; 40,0; 40,8; 42,8; 43,0; 48,0; 48,2; 50,3; 54,0; 55,3; 81,1; 109,3; 120,9; 125,1; 128,7; 128,9; 134,6; 138,9; 146,9; 150,9; 172,4 (**A37**, pág. 73)

IV (ν Máx, cm^{-1}): 548, 744, 882, 978, 1009, 1145, 1176, 1250, 1380, 1446, 1640, 1725, 2939, 3070 (**A39**, pág. 74)

4.5.7 3-(1-(4-nitrobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla

O preparo do 3-(1-(4-nitrobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propanoato de lupeíla (**S4g**) se deu de acordo com o procedimento geral **B**. Quantidades utilizadas: 0,09 mmol (50,4 mg) de pent-4-inoato de lupeíla, 0,23 mmol (50,3 mg) de 1-(azidometil)-4-nitrobenzeno, 0,03 mmol (7,5 mg) de ascorbato de sódio e 0,03 mmol (7,3 mg) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Foi obtido 29,5 mg de um pó branco após CC utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila 7:3. Rendimento: 43%



RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ : 0,72-0,87 (m, 14H); 0,92-1,12 (m, 10H); 1,17-1,44 (m, 13H); 1,45-1,56 (m, 4H); 1,49-1,73 (m, 9H); 1,89-1,97 (m, 1H); 2,39 (td, 1H, $J_1=11,0$ Hz, $J_2=5,8$ Hz); 2,74 (t, 2H, $J=7,3$ Hz); 3,03 (t, 2H, $J=7,3$ Hz); 4,45 (t, 1H, $J=8,2$ Hz); 4,59 (s, 1H); 4,70 (s, 1H); 5,61 (s, 2H); 7,35 (s, 1H); 7,39 (d, 2H, $J=8,6$ Hz); 8,23 (d, 2H, $J=8,6$ Hz) (**A40**, pág. 74)

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ : 14,5; 15,9; 16,1; 16,5; 18,0; 18,2; 19,3; 20,9; 21,1; 23,7; 25,1; 27,4; 27,8; 29,8; 33,9; 34,1; 35,5; 37,0; 37,8; 38,0; 38,3; 40,0; 40,8; 42,8; 43,0; 48,0; 48,2; 50,3; 52,9; 55,3; 81,1; 109,3; 121,4; 124,2; 128,5; 141,8; 147,5; 148,0; 150,9; 172,4 (**A41**, pág. 75)

IV (v Máx, cm^{-1}): 548, 732, 799, 882, 978, 1145, 1178, 1248, 1344, 1446, 1517, 1607, 1640, 1725, 2939, 3071 (**A43**, pág. 76)

4.6 Ensaio de determinação da concentração inibitória mínima (CIM) frente a linhagens fúngicas

O ensaio realizados pelo Laboratório de Microbiologia (LabMic) do Instituto de Ciências Biológicas para a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) foram realizados seguindo o protocolo de microdiluição proposto pelo “*Clinical and Laboratory Standards Institute*” (CLSI) por meio do documento M27-A3^[28]. Foram testadas concentrações entre 0,5 e 512 $\mu\text{g/mL}$, com diluições sucessivas múltiplas de duas unidades, para cada um dos compostos avaliados diluídos em dimetilsulfóxido.

Foram utilizadas linhagens de *Cryptococcus neoformans* (H99 - ATCC 208821), *Cryptococcus gattii* (R265), *Candida albicans* (ATCC 18804) e *Candida parapsilosis* (ATCC 22019). As células fúngicas foram ressuspensas em solução salina 0,85% esterilizada e foi realizada a medida espectrofotométrica da transmitância no comprimento de onda de 530 nm.

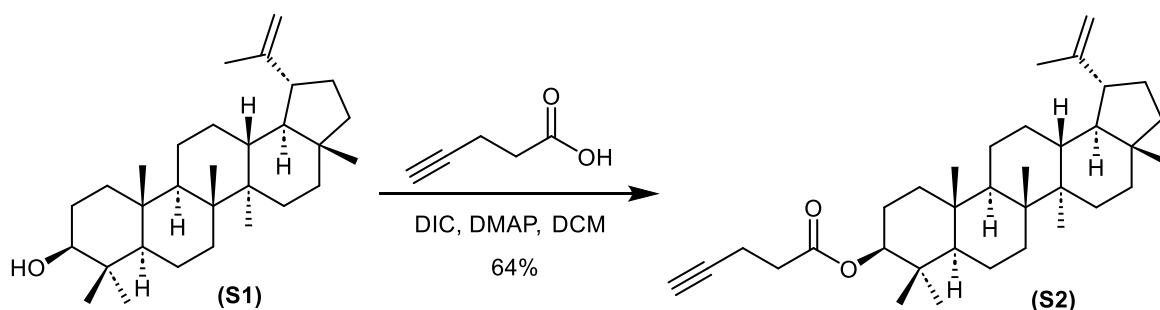
Como controle, a suspensão de inóculo padrão foi adicionada ao meio de cultura na ausência dos compostos. As placas foram incubadas a 37 °C, em câmara úmida, por 72 h para linhagens de *Cryptococcus* e por 24h para linhagens de *Candida*. A CIM foi determinada visualmente como 100% de inibição, quando comparado com o controle de crescimento.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Pent-4-inoato de lupeíla

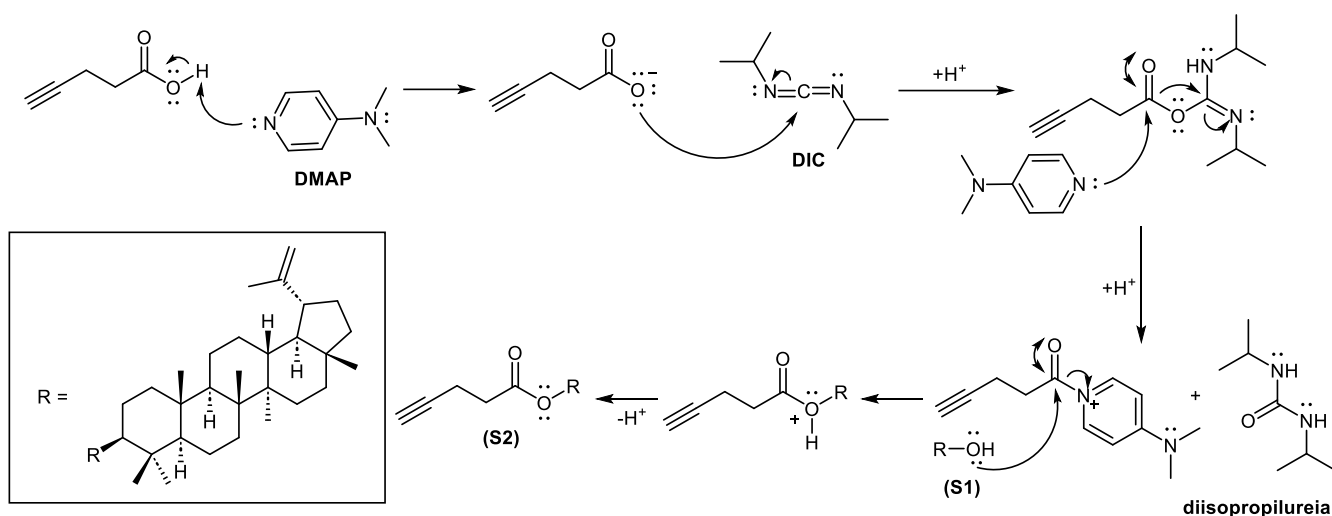
O éster **S2** foi sintetizado conforme mostra o esquema 2. O andamento da reação é facilmente observado devido à formação da 1,3-diisopropilureia como subproduto que, por ser pouco solúvel em diclorometano, precipita na forma de um sólido branco no meio reacional.

Esquema 2: Esquema reacional da esterificação de Steglich.



A primeira etapa do processo compreende uma reação ácido-base entre o ácido pent-4-inóico e a 4-(*N,N'*-dimetilamino)piridina (DMAP), resultando em um carboxilato que ataca o carbono sp da *N,N'*-diisopropilcarbimida (DIC), ativando a carbonila e transformando a hidroxila em um bom grupo abandonador. Em seguida, a DMAP realiza uma nova adição eletrofílica, expulsando 1,3-diisopropilureia e formando um intermediário catiônico lábil. Por fim, o álcool **S1** realiza o último ataque nucleofílico à carbonila formando o composto **S2** e liberando DMAP que atua como um catalisador. O mecanismo da reação está simplificado na figura 9 a seguir. Por ser realizada em uma condição mais branda, a esterificação de Steglich é uma metodologia mais adequada quando comparada com a esterificação de Fisher que requer uma catálise por um ácido forte, fato que pode ocasionar reações indesejadas entre o ácido e as insaturações.

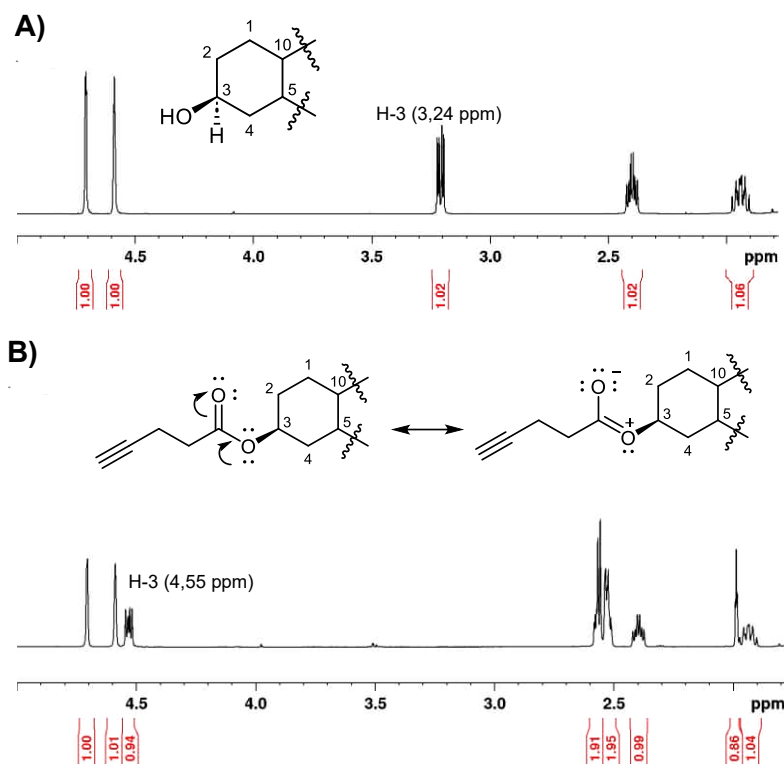
Figura 9: Mecanismo da esterificação de Steglich entre **S1** e **S2**.



Para a caracterização do produto **(S2)** foi feita uma comparação com os dados da literatura previamente reportados por Miguel e colaboradores^[29]. O espectro de RMN de ^1H de **S2** apresenta seis simpletos referentes às metilas do esqueleto carbônico em δ_{H} 0,81, 0,86, 0,88, 0,96 e 1,05 ppm, sendo sinais característicos de triterpenos pentacíclicos

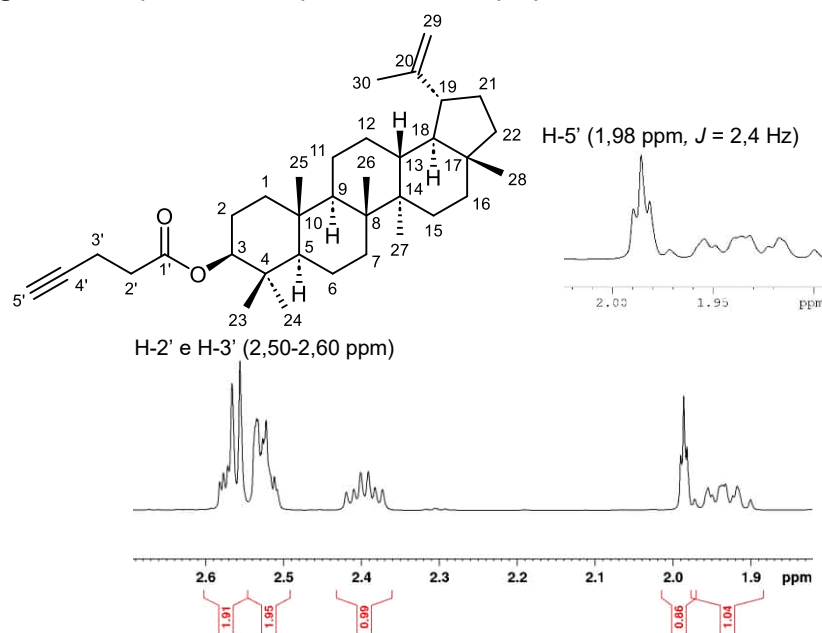
A substituição da hidroxila no carbono 3 por um grupo éster causa um aumento no valor do deslocamento químico do hidrogênio ligado ao mesmo. Tendo em vista que o oxigênio do éster é capaz de doar seus elétrons por ressonância para a carbonila, sua carga parcial positiva acaba afetando diretamente o carbono 3 do lupeol que passa a ter seu núcleo mais desblindado, e consequentemente, afetando o hidrogênio como mostra a figura 10.

Figura 10: Comparação da mudança de deslocamento químico do sinal de H-3 no lupeol (A) e no pent-4-inoato de lupeíla (B).



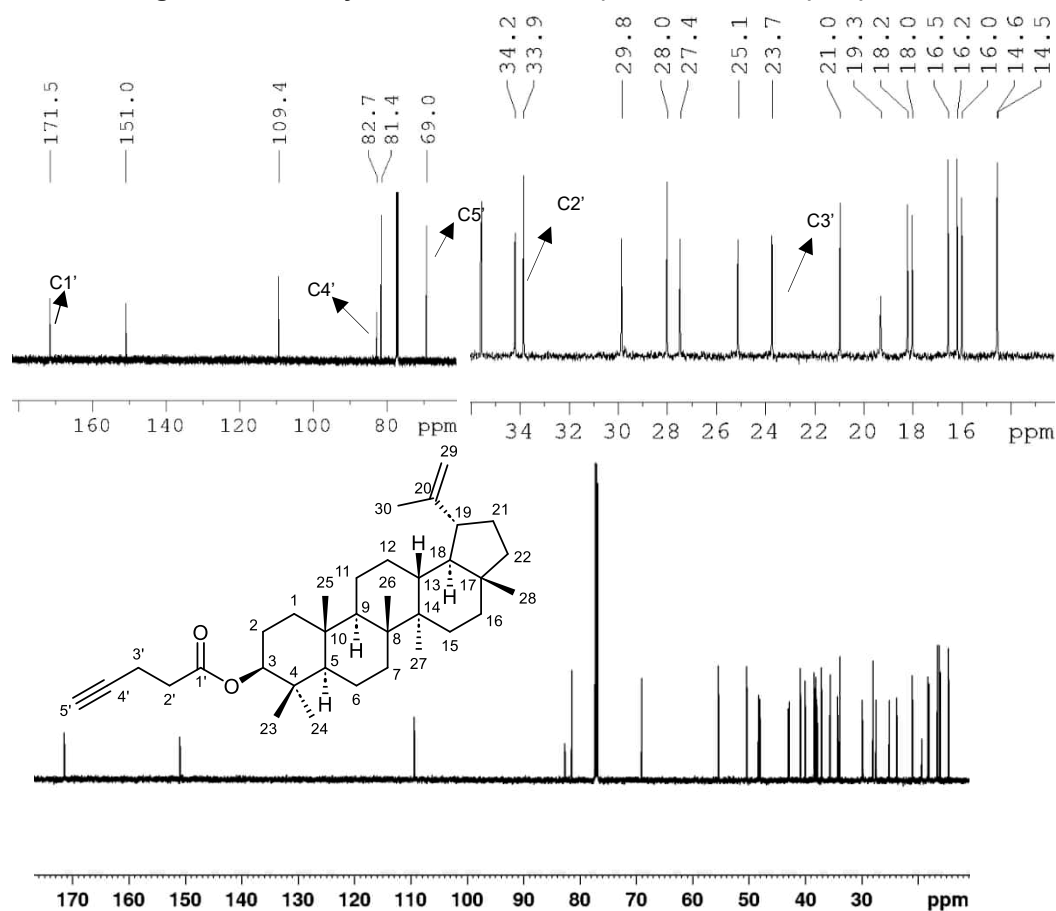
Além disso é possível observar três novos sinais referentes aos hidrogênios do grupo pent-4-inoato como mostra a figura 11. Os dois multipletos, equivalentes a dois hidrogênios cada, de δ_{H} 2,50 a 2,60 ppm são referentes aos hidrogênios metilênicos em C2' e C3' e o tripleto em δ_{H} 1,98 ppm referente ao hidrogênio acetilênico terminal em C5'. É interessante destacar que é possível observar o acoplamento entre o hidrogênio terminal com o CH_2 mais próximo, com quatro ligações químicas de distância. Tal fato é evidenciado pelo baixo valor de $J = 2,4$ Hz, característico de acoplamentos de longa distância.

Figura 11: Expansão do espectro de ^1H de (**S2**) evidenciando sinais do grupo pent-4-inoato.



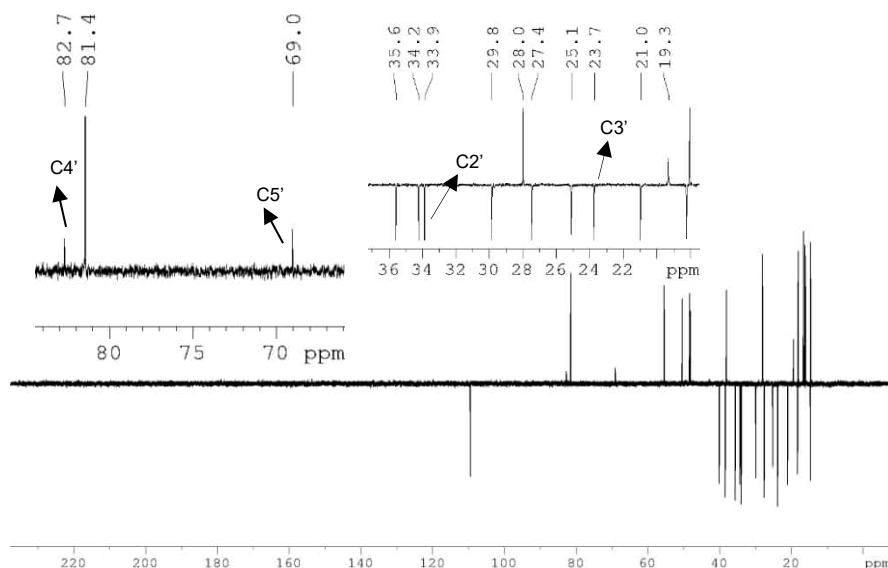
Ademais, é possível observar no espectro de ^{13}C do produto obtido o surgimento de cinco novos sinais como mostra a figura 12. Primeiramente, o aparecimento do sinal em δ_{C} 171,5 ppm e o deslocamento do sinal referente ao C3 de δ_{C} 79,0 para 82,7 ppm indicam a formação do éster e evidencia a presença da carbonila C1' na molécula. Os sinais em δ_{C} 82,7 e 69,0 ppm estão relacionados com os carbonos sp da ligação tripla, sendo o carbono secundário o mais desblindado. Tal atribuição pode ser confirmada comparando as intensidades desses dois sinais, onde o carbono hidrogenado produz um sinal mais intenso devido à transferência de polarização do hidrogênio para o carbono em decorrência do efeito NOE (*nuclear overhauser effect*). Por fim, os sinais em δ_{C} 33,9 e 23,7 ppm pertencem aos carbonos metilênicos C2' e C3', respectivamente.

Figura 12: Atribuições relevantes do espectro de ^{13}C de (S4a).



A figura 13 mostra a análise do espectro de DEPT-135 da molécula. É esperado em espectros de DEPT-135 sinais com fase positiva referentes a CH e CH_3 , sinais com fase negativa referentes a CH_2 e a ausência de sinais de carbonos quaternários ou não hydrogenados. Dito isso, para os sinais em δ_{C} 23,7 e 33,9 ppm é possível observar a inversão da fase, corroborando para sua definição como sendo os dois carbonos metilênicos do grupo pent-4-inoato, além do desaparecimento do sinal do carbono carbonílico em δ_{C} 171,5 ppm, assim como esperado. O sinal em δ_{C} 69,0 ppm permanece com fase positiva corroborando com a atribuição do carbono hydrogenado C5'. No entanto, o sinal que se refere ao carbono não hydrogenado do alcino em δ_{C} 82,7 ppm também é observado. Isso se dá ao forte acoplamento de segunda ordem $^2J(^{13}\text{C}-^1\text{H}) = 50 \text{ MHz}$ entre o carbono C4' e o hidrogênio em C5', que produz uma interação forte o suficiente para gerar o sinal observado.

Figura 13: Espectro de DEPT-135 do produto (**S2**) evidenciando os sinais δ_c (ppm): 23,7 (C3'); 33,9 (C2'); 69,0 (C5') e 82,7 (C4').



No espectro de FTIR (APÊNDICE, **A4**, pág. 57) é possível observar bandas de absorção características da função éster como: ν C=O em 1723 cm^{-1} ; ν C-CO-O em 1287 cm^{-1} e ν C-O em 1184 cm^{-1} e a ausência de uma banda larga referente à hidroxila indicando que houve a modificação esperada.

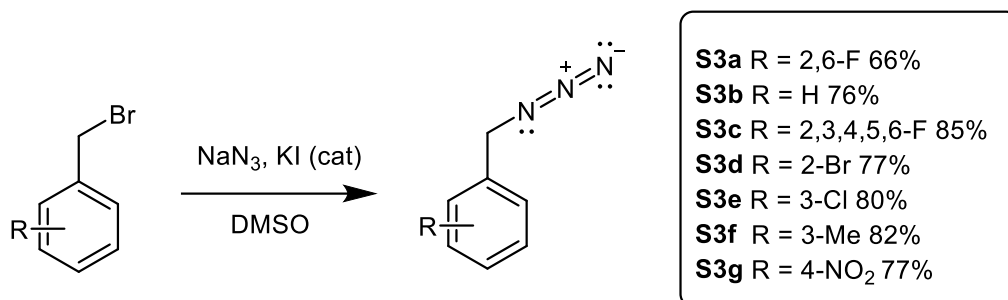
Além disso, é possível observar bandas em 3065 cm^{-1} e 1639 cm^{-1} devido aos estiramentos C-H e C=C da ligação dupla do lupeol além de sinais característicos de estiramentos C-H ligados à carbonos sp^3 presentes em 2935 cm^{-1} (estiramento C-H) e ao longo de toda a região de *fingerprint* da molécula.

Em 3263 cm^{-1} é possível observar uma banda fina referente ao estiramento da ligação C-H do alcino. Em geral essa absorção é acompanhada de uma banda fraca em torno de 2100 cm^{-1} (ν C $\equiv$ C) mas que está ausente no espectro do composto relatado. Possíveis explicações incluem a baixa sensibilidade da técnica de ATR e a sobreposição com o sinal do CO_2 suprimido. A presença da banda em 3263 cm^{-1} , adjunto com os espectros de RMN e a mudança no fator de retenção na CCD usando padrão dos reagentes corroboram com a presença da ligação tripla na molécula e a formação do produto.

5.2 Azidas

A síntese das azidas benzílicas através de uma substituição nucleofílica bimolecular está simplificada no esquema 3.

Esquema 3: Esquema reacional simplificado da substituição nucleofílica bimolecular realizada.



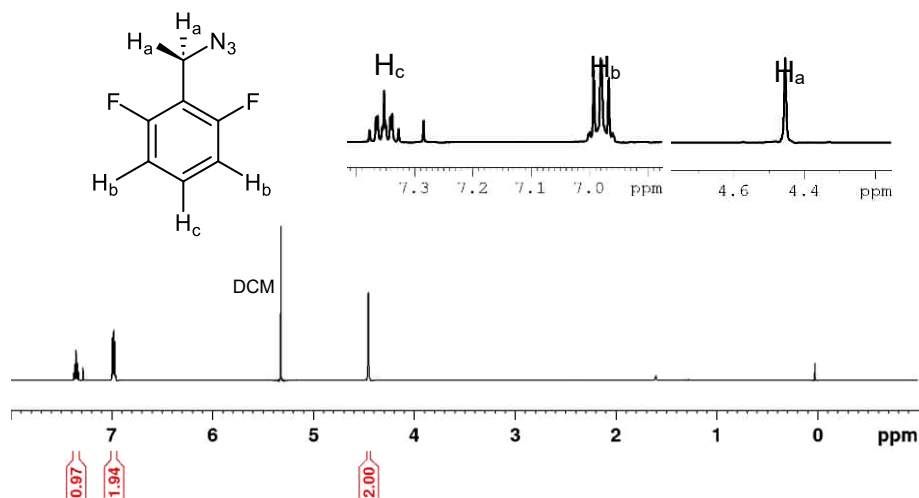
O uso de iodeto de potássio em quantidade catalítica permite aumentar a velocidade da reação uma vez que o íon iodeto é capaz de atuar como nucleófilo e substituir o bromo na molécula. Por ser mais volumoso, este se torna um grupo abandonador ainda mais eficiente e acelera o ataque de outros nucleófilos como o íon azida^[30].

A caracterização dos produtos obtidos se deu pela análise dos espectros de RMN de ¹H comparados aos publicados na literatura, além do acompanhamento da reação por CCD. Em todos os espectros de ¹H dos produtos é possível notar um alto valor de deslocamento químico para o sinal do hidrogênio metilênico, visto que este está próximo de um grupo azida altamente retirador de densidade eletrônica por efeito indutivo.

Logo, a presença de um simpleto em uma região entre 4 e 5 ppm com integração equivalente a dois hidrogênios, em conjunto com os sinais de hidrogênios aromáticos e a mudança dos fatores de retenção na CCD corroboram para confirmar uma conversão total de reagente para produto.

No espectro de ¹H de **S3a** é possível identificar a presença dos seguintes sinais: um simpleto em δ_H 4,45 ppm, um multipeto em δ_H 6,98 ppm e um tripleto triplo em δ_H 7,35 ppm decorrente de múltiplos acoplamentos entre os hidrogênios aromáticos e os átomos de flúor como mostra a figura 14.

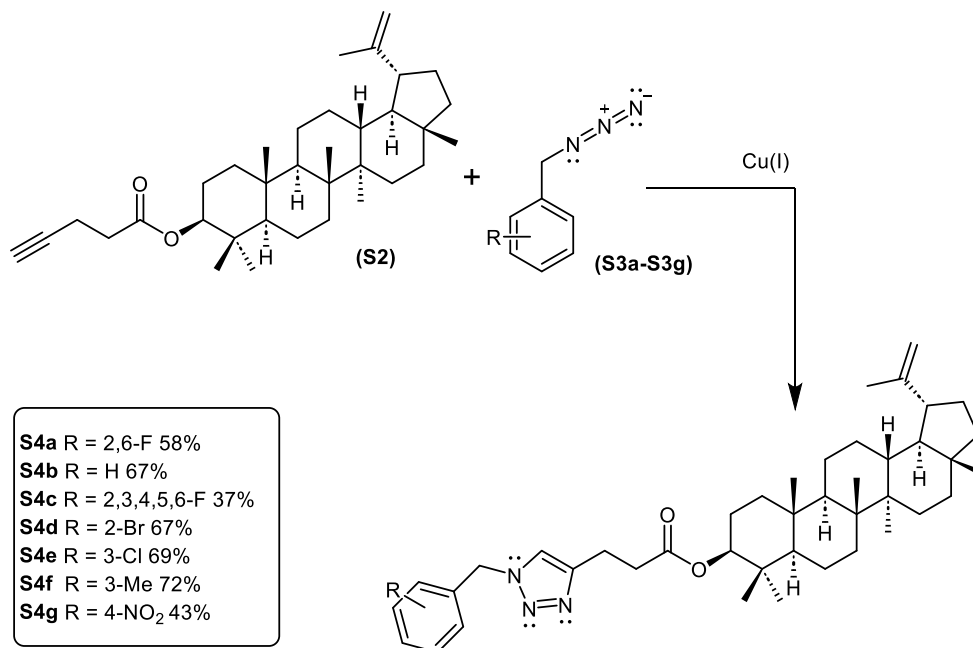
Figura 14: Ampliação do espectro de ^1H do composto (**S3a**) e suas atribuições.



5.3 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos

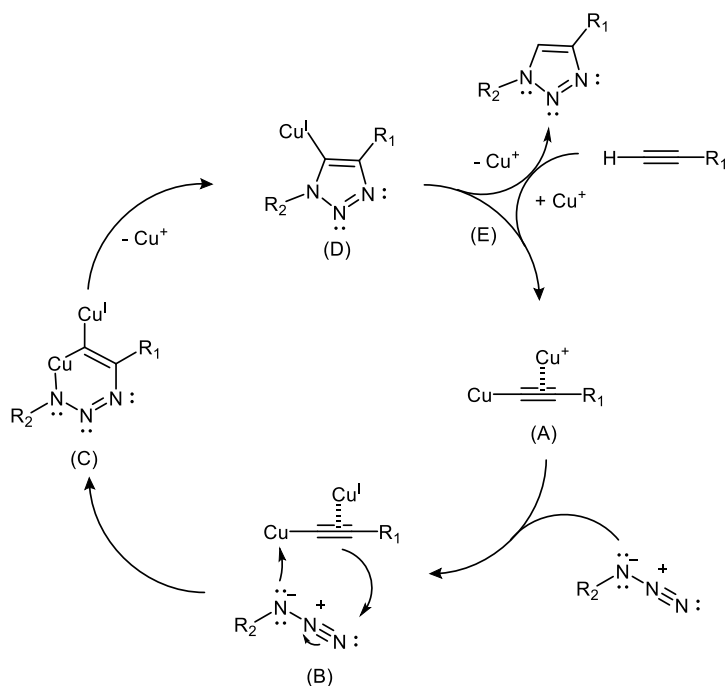
Os produtos finais deste trabalho foram obtidos como expresso no esquema 4.

Esquema 4: Obtenção dos triazóis **S4a-S4g** a partir das azidas benzílicas **S3a-S3g** e do pent-4-inoato de lupeíla **S2**.



Diversas propostas mecanísticas baseadas em cálculos teóricos já foram reportadas na literatura^[31]. De modo geral, a reação se inicia a partir da complexação dos orbitais *d* vazios dos íons de cobre(I) com os orbitais π ligantes do alcino como mostra a figura 15. Sendo o hidrogênio acetilênico relativamente ácido (pK_a em torno de 25), sua abstração e consequente substituição por um íon de cobre é o que possibilita o início do ciclo catalítico (A). Uma vez complexado, o cobre então é capaz de atrair o nitrogênio mais nucleofílico da azida (B) e formar um estado de transição que se assemelha a um anel de seis membros criando a primeira ligação C-N e evidenciando a regioessetividade da reação (C). A partir desse estado, a molécula se rearranja expulsando o íon de cobre endocíclico e formando o esqueleto triazólico (D). A etapa de finalização compreende a transferência de prótons entre a molécula formada e outro alcino terminal, regenerando o ciclo catalítico (E).

Figura 15: Mecanismo simplificado da cicloadição azida/alcino.



Para a caracterização dos produtos obtidos foi realizada uma análise dos espectros de RMN de uma e duas dimensões do composto **S4a** a fim de determinar a formação do grupo triazólico. Baseado nessa análise, os demais compostos foram caracterizados de acordo com sinais diagnósticos obtidos pela análise completa de **S4a**.

A primeira evidência da transformação é a modificação do sinal referente ao hidrogênio metilênico do grupo benzila. Enquanto esse hidrogênio possuía um deslocamento químico de δ_H 4,45 ppm na azida, no triazol seu valor chega a δ_H 5,59 ppm. Tal mudança pode

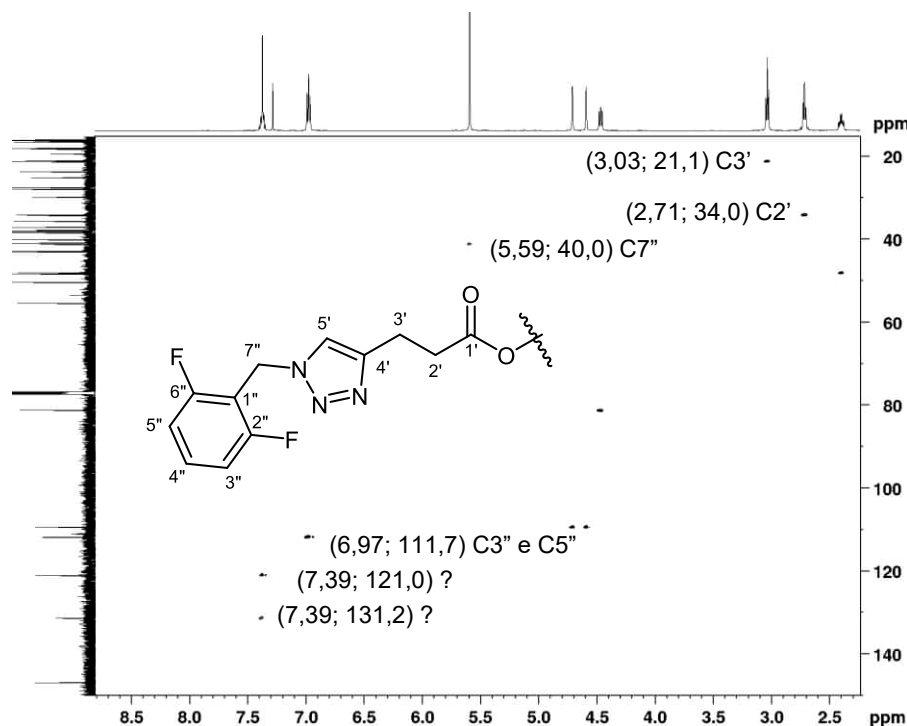
ser explicada pela vizinhança de um novo sistema aromático onde a ressonância gera uma carga formal positiva no átomo de nitrogênio diretamente ligado a esse carbono.

Além disso é possível perceber a modificação dos sinais dos hidrogênios metilênicos entre a carbonila e o triazol. Semelhante ao hidrogênio benzílico, esses átomos também sofrem o efeito de desblindagem gerado pela formação do anel.

Outro fato que comprova a formação do anel aromático é o aparecimento de um simpleto em torno de δ_H 7,40 ppm junto aos sinais dos hidrogênios benzílicos, associado ao hidrogênio do anel triazólico. Esse fato pode ser confirmado nos espectros do composto **S4c** e **S4g** onde não há sobreposição e esses sinais são mais evidentes.

Com o aparecimento de diversos sinais em regiões de alto deslocamento químico do espectro de carbono, é necessário o uso dos espectros em duas dimensões a fim de determinar o valor do deslocamento dos carbonos constituintes do anel triazólico. Primeiramente, é possível traçar as correlações dos hidrogênios e seus respectivos carbonos utilizando o mapa de contornos HSQC como mostra a figura 16.

Figura 16: Mapa de contornos HSQC do composto (**S4a**) e algumas atribuições.

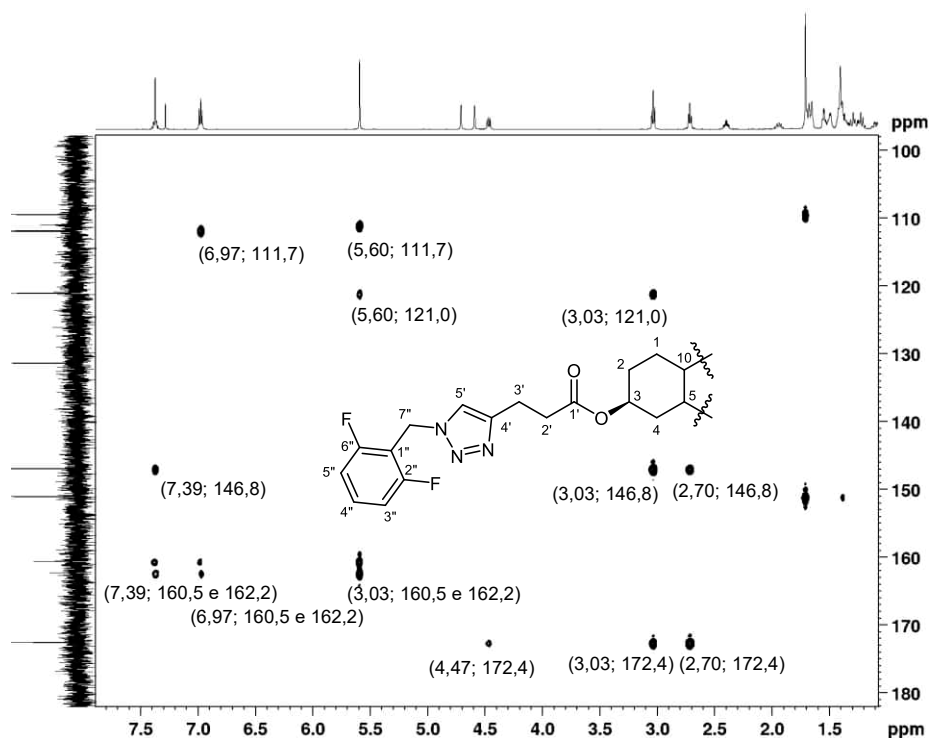


Em uma primeira análise é possível notar que o sinal do hidrogênio triazólico se sobrepõe ao sinal do hidrogênio em C4'' do anel benzílico. Logo, há a possibilidade de ambos

os sinais de carbono, em δ_c 121,0 e 131,2 ppm, serem referentes ao carbono hidrogenado C5' do triazol.

Por isso, é necessário observar as correlações obtidas a partir do mapa de contornos HMBC para identificar as vizinhanças dos grupos discutidos anteriormente como mostra a figura 17.

Figura 17: Expansão do mapa de contornos HMBC de (S4a).



Pelo mapa de contornos é possível perceber manchas de correlação entre os hidrogênios metilênicos em C2' e C3' (δ_H 2,70 e 3,30 ppm) com o carbono carbonílico e os carbonos em δ_c 121,0 e 146,8 ppm. Tal fato permite sanar a dúvida gerada pelo HSQC e definir o carbono em δ_c 121,0 ppm como sendo o carbono triazólico C5' e em δ_c 131,2 ppm como sendo o carbono C4" aromático.

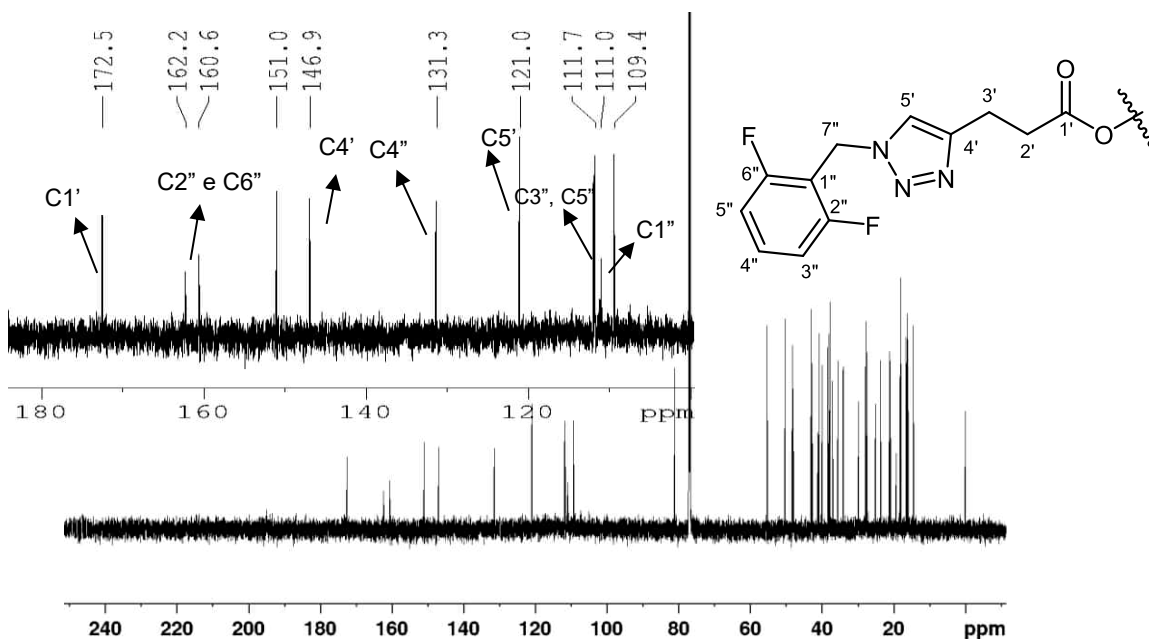
Outra correlação que comprova a existência do éster é uma interação 2J entre o hidrogênio carbinólico do lupeol (H-3) em δ_H 4,47 ppm com o carbono carbonílico C1', evidenciando o ponto da ligação formada na esterificação de Steglich.

Além disso, o hidrogênio benzílico (δ_H 5,60 ppm) também produz correlação com o carbono triazólico e com os sinais aromáticos em δ_c 111,7, 160,5 e 162,2 ppm. A correlação com os sinais em δ_c 160,5 e 162,2 ppm também é compartilhada com os sinais dos hidrogênios do anel benzílico, logo, é possível propor que ambos sejam pertencentes aos

carbonos fluorados. O acoplamento C-F da ordem de 244 Hz é forte o suficiente para desdobrar esses sinais em um duplete e gerar uma diferença de duas unidades de ppm como observado. O mesmo ocorre com o carbono em δ_c 111,7 ppm, porém de menor intensidade e uma constante de acoplamento $J = 22,2$ Hz, típica de acoplamentos C-F em posição *orto*. O sinal em δ_c 131,2 ppm também apresenta um acoplamento com os átomos de flúor com uma constante $J = 10,1$ Hz, característica de acoplamentos *meta*.

A partir dessas análises, as atribuições do espectro de carbono podem ser observadas na figura 18.

Figura 18: Espectro de carbono do composto **S4a** e algumas atribuições.



Sendo assim, alguns sinais evidenciam a formação do triazol: os sinais de carbono em δ_c 121,0 e 146,9 ppm e dois sinais de hidrogênio simpleto em δ_H 7,39 ppm e em δ_H 5,60 ppm. A tabela 1 a seguir apresenta esses sinais para os demais compostos sintetizados.

Tabela 1: Sinais característicos que evidenciam a formação dos 1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos;

Composto	δ_c C4' (ppm)	δ_c C5' (ppm)	δ_H H triazólico (ppm)	δ_H H benzílico na azida (ppm)	δ_H H benzílico no triazol (ppm)
S4a	121,0	146,8	7,39*	4,45	5,60
S4b	121,0	147,0	7,37*	4,33	5,49
S4c	121,2	147,2	7,43	4,48	5,59
S4d	121,4	146,9	7,28	4,48	5,63
S4e	121,4	147,2	7,27-7,35*	4,36	5,46
S4f	120,9	146,9	7,25*	4,33	5,44
S4g	121,4	147,5	7,35	4,67	5,61

*sinal sobreposto com os hidrogênios benzílicos

Nos espectros de FTIR dos produtos (APÊNDICE, **A15**, **A23**, **A27**, **A31**, **A35**, **A39**, **A43**, págs. 62-76) é possível observar a presença das bandas de absorção do grupo éster como ν C=O em 1723 cm^{-1} , ν C-CO-O em 1287 cm^{-1} e ν C-O em 1184 cm^{-1} . Além disso o desaparecimento da banda de absorção referente ao estiramento C-H acetilênico também evidencia a ciclo adição.

Em decorrência da complexidade da região abaixo de 1500 cm^{-1} devido à sobreposição de diversas bandas referentes aos grupos funcionais da molécula, a atribuição das bandas do anel triazólico pode não ser muito específica. A literatura relatara a existência de estiramentos entre 1500 e 1200 cm^{-1} referente a deformações das ligações C=N e é possível observar bandas nessa região em todos os espectros obtidos^[32]. Porém tal análise pode ser prejudicada pela presença do anel benzênico que também possui bandas nessa região^[33].

Adicionalmente, o grupo azida é amplamente conhecido por produzir uma banda forte e pronunciada^[34] na região de 2000 a 2100 cm^{-1} , fato que não é observado nos espectros dos triazóis evidenciando a formação dos produtos esperados e sua pureza.

5.4 Triagem antifúngica

A tabela 2 a seguir representa os valores da concentração inibitória mínima (CIM) dos compostos sintetizados.

Tabela 2: Concentração inibitória mínima dos intermediários e produtos finais frente a *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*.

Concentração inibitória mínima CIM (µg/mL)									
Linhagem	S1	S2	S4a	S4b	S4c	S4d	S4e	S4f	S4g
<i>C. albicans</i>	512	512	128	512	128	512	512	512	512
<i>C. parapsilosis</i>	512	512	128	512	128	512	512	512	512
<i>C. neoformans</i>	512	512	128	512	128	512	512	512	512
<i>C. gattii</i>	512	512	128	512	128	512	512	512	512

A partir dos resultados obtidos é possível observar que apenas dois compostos se destacaram frente aos testes realizados. Sendo a triagem (ou *screening*) um método exploratório da capacidade antifúngica, não é utilizado um controle padrão positivo com antifúngico conhecido. Logo, alguns autores determinam valores de CIM como referência para o teste.

No geral, valores abaixo ou próximos de 100 são considerados ativos e valores acima são considerados fracos ou inativos frente às cepas testadas^[35,36]. Dessa forma, os compostos fluorados **S4a** e **S4c** demonstraram resultados promissores frente aos fungos avaliados quando comparado com os demais compostos. Tal resultado também permite inferir que o flúor no anel aromático é um grupo relevante para o aumento da bioatividade em relação ao produto natural, visto que os demais compostos apresentaram uma atividade similar ao lupeol **S1**.

Para compostos que possuem expressivas propriedades antifúngicas, é esperado um valor de CIM menor que 10 µg/mL. No entanto, os resultados obtidos são importantes uma vez que demonstram que a inserção de determinados grupos farmacofóricos tem grande potencial para o aumento da atividade biológica de derivados semissintéticos de triterpenos pentacíclicos quando comparados ao produto natural inicial.

6 CONCLUSÃO

A partir da rota sintética proposta foi possível a obtenção e caracterização de sete derivados benziltriazólicos inéditos do lupeol, observando o sucesso das modificações estruturais propostas bem como a formação do anel triazólico a partir da metodologia de cicloadição CuAAC, obtendo rendimentos globais que variaram de 23 a 46% em duas etapas.

Também foi possível realizar as devidas caracterizações com as técnicas espectrométricas propostas bem como discussões acerca dos mapas de contornos das técnicas de RMN em duas dimensões.

Ademais, foi possível também preparar os reagentes intermediários da cicloadição a partir de duas etapas adicionais envolvendo uma esterificação e uma substituição nucleofílica.

Pela triagem foi possível identificar dois compostos promissores, **S4a** e **S4c**, com propriedade antifúngica moderada. Com os estudos preliminares foi possível observar um aumento da atividade biológica dos derivados fluorados frente ao lupeol, evidenciando o potencial para se investigar novos alvos biológicos a partir de semissíntese e elaborar novas estratégias de modificações visando a otimização de tal atividade.

REFERÊNCIAS

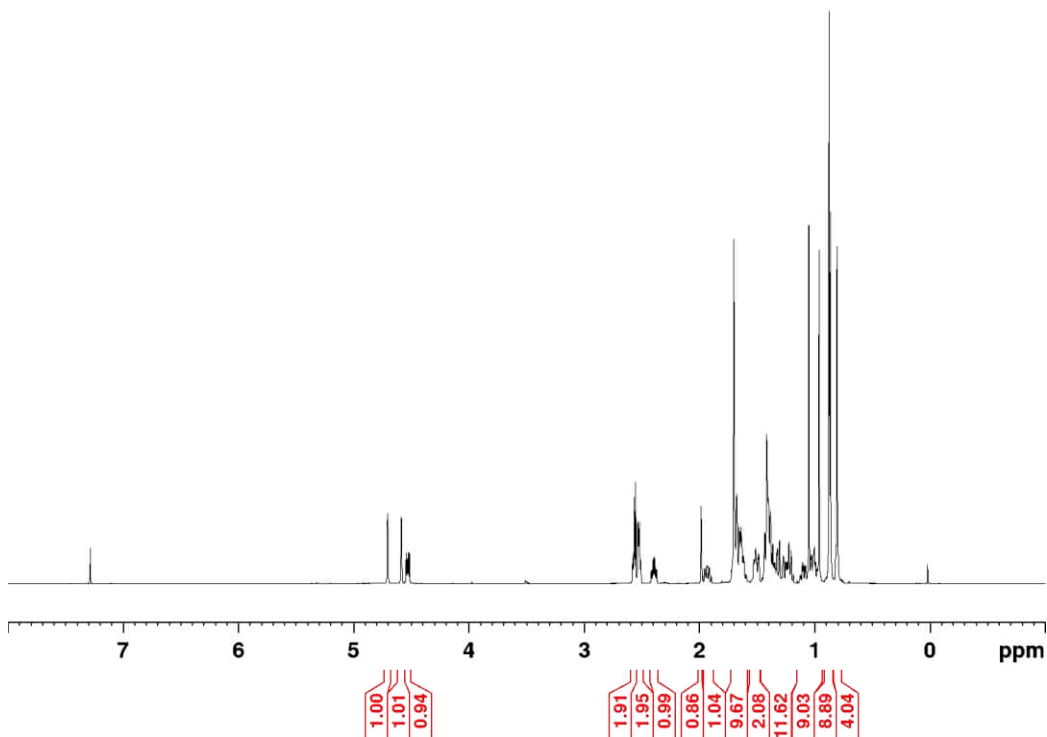
- [1] NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 3, p. 770–803, 2020.
- [2] DEWICK, P. M. **Medicinal natural products: a biosynthetic approach**. 3rd ed ed. Chichester: J. Wiley, 2009.
- [3] DIAS, D. A.; URBAN, S.; ROESSNER, U. A Historical Overview of Natural Products in Drug Discovery. **Metabolites**, v. 2, n. 2, p. 303–336, 2012.
- [4] SNEADER, W. The discovery of aspirin: a reappraisal. **BMJ**, v. 321, n. 7276, p. 1591–1594, 2000.
- [5] ABRAHAM, E. P. et al. FURTHER OBSERVATIONS ON PENICILLIN. **The Lancet**, v. 238, n. 6155, p. 177–189, 1941.
- [6] HUTCHINGS, M. I.; TRUMAN, A. W.; WILKINSON, B. Antibiotics: past, present and future. **Current Opinion in Microbiology**, v. 51, p. 72–80, 2019.
- [7] THE NOBEL PRIZE. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2015: press release. 2015. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2015/press-release/>. Acesso em: 04 dez. 2025.
- [8] TU, Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. **Nature Medicine**, v. 17, n. 10, p. 1217–1220, 2011.
- [9] CHABALA, J. C. et al. Ivermectin, a new broad-spectrum antiparasitic agent. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 10, p. 1134–1136, 1980.
- [10] ŌMURA, S. Microbial metabolites: 45 years of wandering, wondering and discovering. **Tetrahedron**, v. 67, n. 35, p. 6420–6459, 2011.
- [11] SOHAG, A. A. M. et al. Molecular pharmacology and therapeutic advances of the pentacyclic triterpene lupeol. **Phytomedicine**, v. 99, p. 154012, 2022.
- [12] PRASAD, S. et al. Induction of apoptosis by lupeol in human epidermoid carcinoma A431 cells through regulation of mitochondrial, Akt/PKB and NF-kappaB signaling pathways. **Cancer Biology & Therapy**, v. 8, n. 17, p. 1632–1639, 2009.
- [13] AHMAD, S. F. et al. Downregulation of pro-inflammatory cytokines by lupeol measured using cytometric bead array immunoassay. **Phytotherapy Research**, v. 24, n. 1, p. 9–13, 2010.
- [14] Wildman, S. A.; Crippen, G. M. Prediction of physicochemical parameters by atomic contributions. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, v. 39, n. 5, p. 868–873, 1999.

- [15] SMITH, P. F. et al. Phase I and II Study of the Safety, Virologic Effect, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Single-Dose 3-O-(3',3'-Dimethylsuccinyl)Betulinic Acid (Bevirimat) against Human Immunodeficiency Virus Infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 51, n. 10, p. 3574–3581, 2007.
- [16] SWIDORSKI, J. J. et al. Design and exploration of C-3 benzoic acid bioisosteres and alkyl replacements in the context of GSK3532795 (BMS-955176) that exhibit broad spectrum HIV-1 maturation inhibition. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 36, p. 127823, 2021.
- [17] DE ZEEUW, D. et al. Bardoxolone Methyl in Type 2 Diabetes and Stage 4 Chronic Kidney Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 26, p. 2492–2503, 2013.
- [18] YIN, Y. et al. Synthesis and *in Vitro/In Vivo* Anticancer Evaluation of Pentacyclic Triterpenoid Derivatives Linked with *L*-Phenylalanine or *L*-Proline. **Bioorg Chem**, v. 126, p. 105865, 2022.
- [19] TIAN, S. et al. Lupeol-3-carbamate Derivatives: Synthesis and Biological Evaluation as Potential Antitumor Agents. **Molecules**, v. 29, n. 17, p. 3990, 2024.
- [20] KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 40, n. 11, p. 2004–2021, 2001.
- [21] CSUK, R.; DEIGNER, H.-P. The potential of click reactions for the synthesis of bioactive triterpenes. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 29, n. 8, p. 949–958, 2019.
- [22] ROSTOVTSEV, V. V. et al. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, n. 14, p. 2596–2599, 2002.
- [23] ZHANG, L. et al. Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 46, p. 15998–15999, 2005.
- [24] ZOIDIS, G.; KRITSI, E.; LECIŃSKA, P.; IVANOV, M.; ZOUMPOULAKIS, P.; SOKOVIC, M.; CATTO, M. The Triazole Ring as a Privileged Scaffold for Putative Antifungals: Synthesis and Evaluation of a Series of New Analogues. **ChemMedChem**, v. 16, p. 134–144, 2021.
- [25] MUNAWAR, S. et al. Steglich esterification: A versatile synthetic approach toward the synthesis of natural products, their analogues/derivatives. **Heliyon**, v. 10, n. 1, p. e23416, 2024.
- [26] KHORASANI, F.; RANJBAR-KARIMI, R.; MOHAMMADIANNEJAD, K. Utilizing perhalopyridine-based alkynes as suitable precursors for the synthesis of novel poly(1,2,3-triazolyl)-substituted perhalopyridines. **RSC Advances**, v. 14, n. 42, p. 30873–30885, 2024.
- [27] OUBELLA, A. et al. New 1,2,3-Triazoles from (R)-Carvone: Synthesis, DFT Mechanistic Study and In Vitro Cytotoxic Evaluation. **Molecules**, v. 27, n. 3, p. 769, 2022.

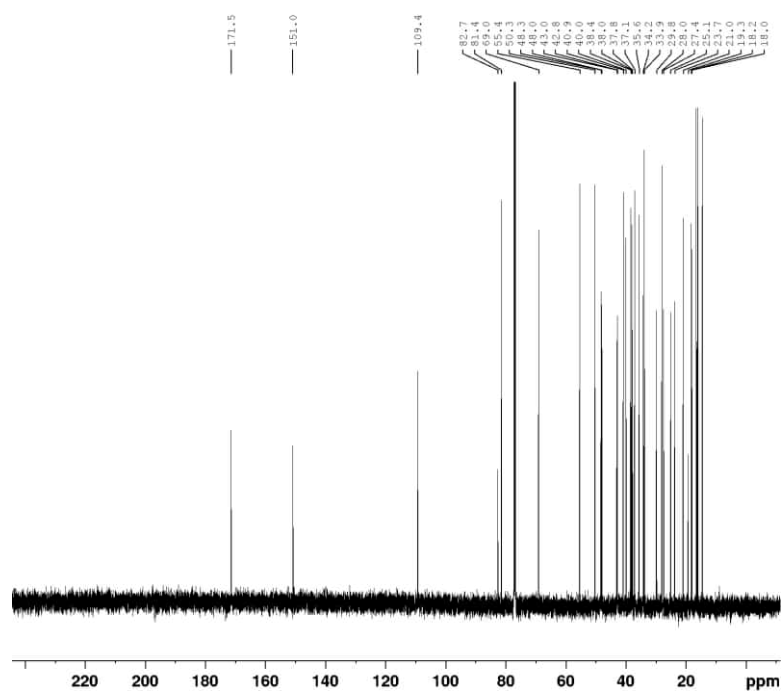
- [28] **CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute.** *Reference Methods for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts*. 4th ed. (CLSI Standard M27). Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2017.
- [29] MIGUEL, Elizabeth Luciana Marinho. *Estudo fitoquímico de Salacia elliptica (Mart.) G. Don (Celastraceae), síntese de derivados do lupeol e avaliação de atividades biológicas*. 2024. Tese (Doutorado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2024.
- [30] CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic chemistry**. 2nd ed ed. Oxford: Oxford university press, 2012.
- [31] RODIONOV, V. O.; FOKIN, V. V.; FINN, M. G. Mechanism of the Ligand-Free Cu^I - Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition Reaction. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, n. 15, p. 2210–2215, 2005.
- [32] AZIZ, S. G. et al. Experimental and theoretical assignment of the vibrational spectra of triazoles and benzotriazoles. Identification of IR marker bands and electric response properties. **Journal of Molecular Modeling**, v. 20, n. 3, p. 2078, 2014.
- [33] BARBOSA, Luiz Cláudio de Almeida. *Espectroscopia no Infravermelho : na caracterização de compostos orgânicos*. Viçosa, MG: Editora UFV, 2007. 189 p. ISBN 978-85-7269-280-9.
- [34] LIEBER, EUGENE. et al. Infrared Spectra of Organic Azides. **Analytical Chemistry**, v. 29, n. 6, p. 916–918, 1957.
- [35] HOLETZ, F. B. et al. *Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 7, p. 1027–1031, 2002.
- [36] RÍOS, J. L.; RECIO, M. C. *Medicinal plants and antimicrobial activity*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100, p. 80–84, 2005.

APÊNDICE

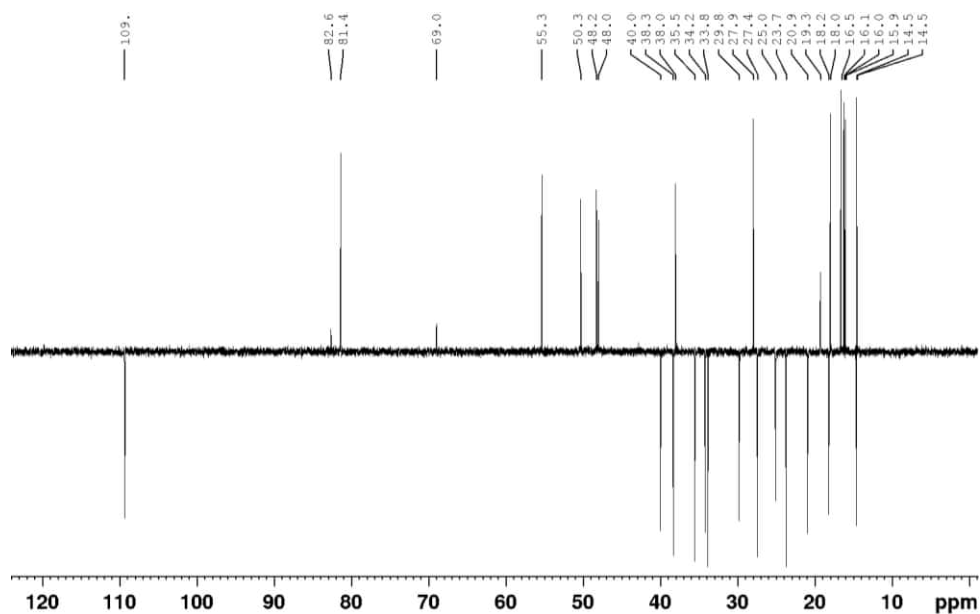
A1: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do pent-4-inoato de lupeíla (**S2**)



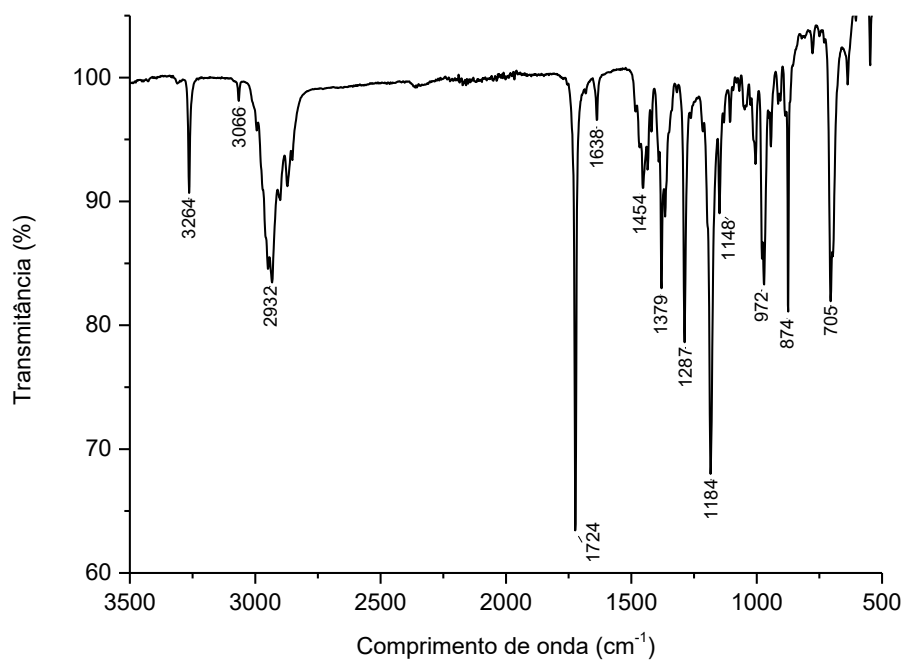
A2: Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do pent-4-inoato de lupeíla (**S2**)



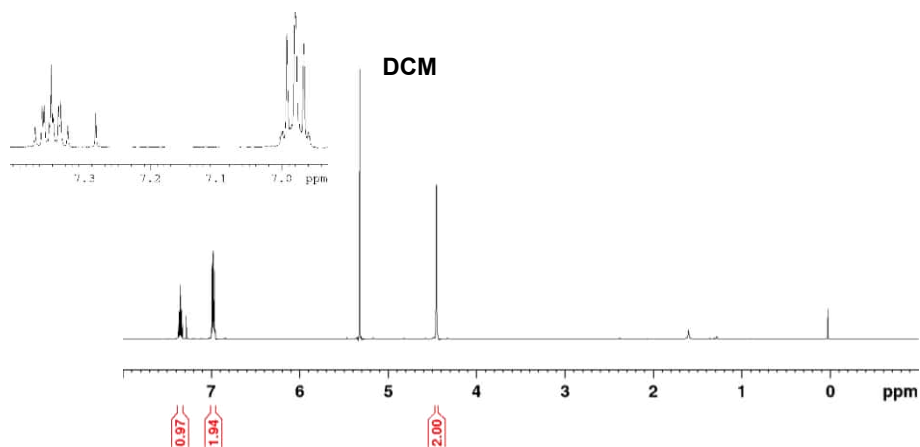
A3: Espectro de RMN de DEPT135 (150 MHz, CDCl_3) do pent-4-inoato de lupeíla (**S2**)



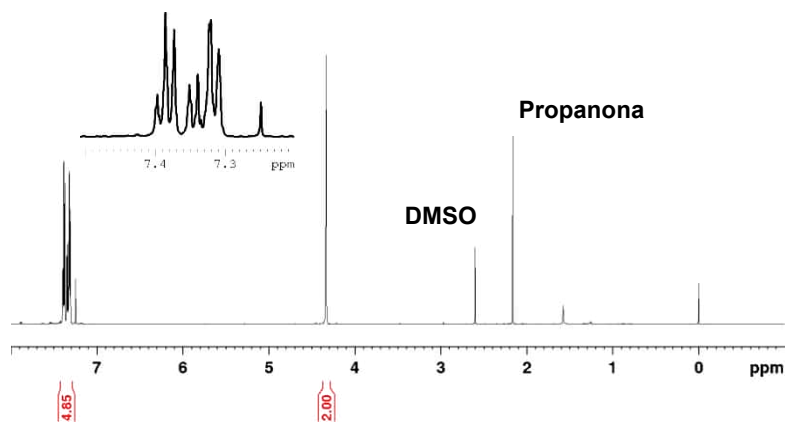
A4: Espectro de FTIR – ATR do pent-4-inoato de lupeíla (**S2**)



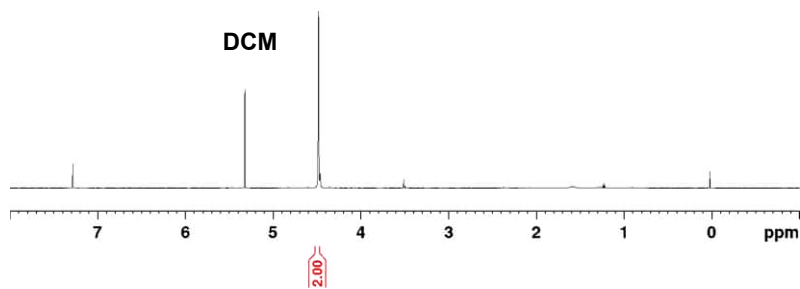
A5: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do 1-azidometil-2,6-flúorbenzeno (**S3a**)



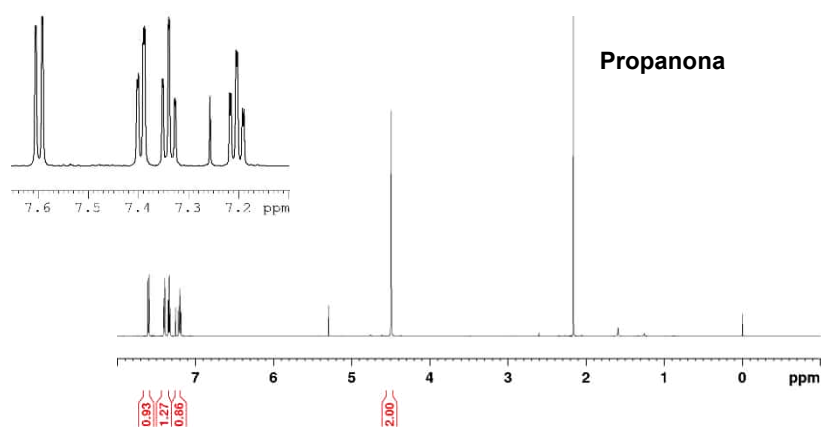
A6: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do (azidometil)benzeno (**S3b**)



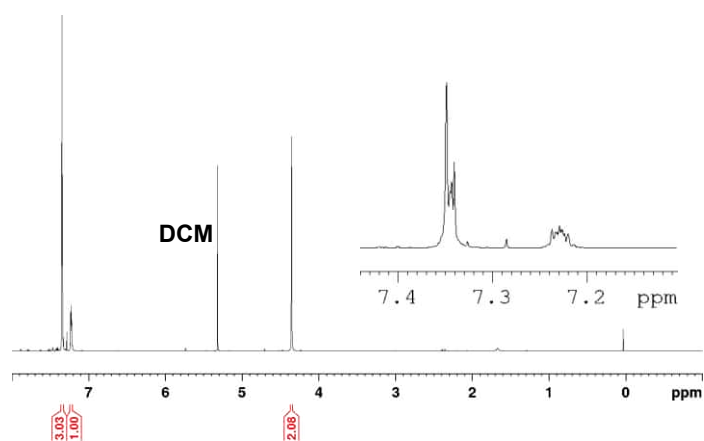
A7: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do 1-(azidometil)-2,3,4,5,6-pentaflúorbenzeno (**S3c**)



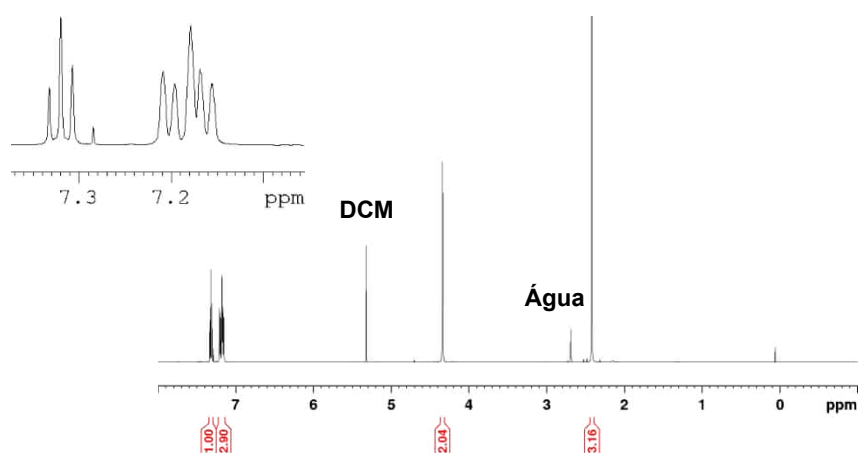
A8: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do 1-(azidometil)-2- bromobenzeno
(S3d)



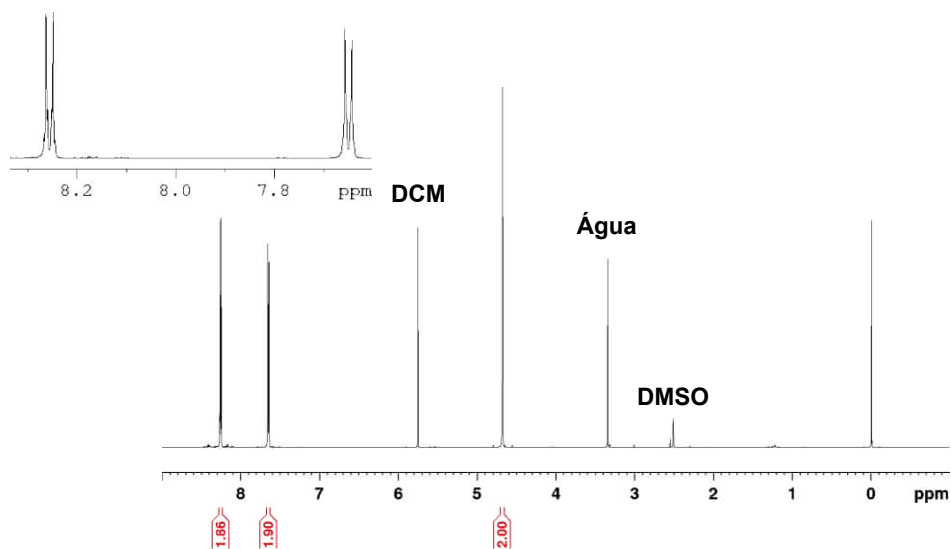
A9: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do 1-(azidometil)-3-clorobenzeno
(S3e)



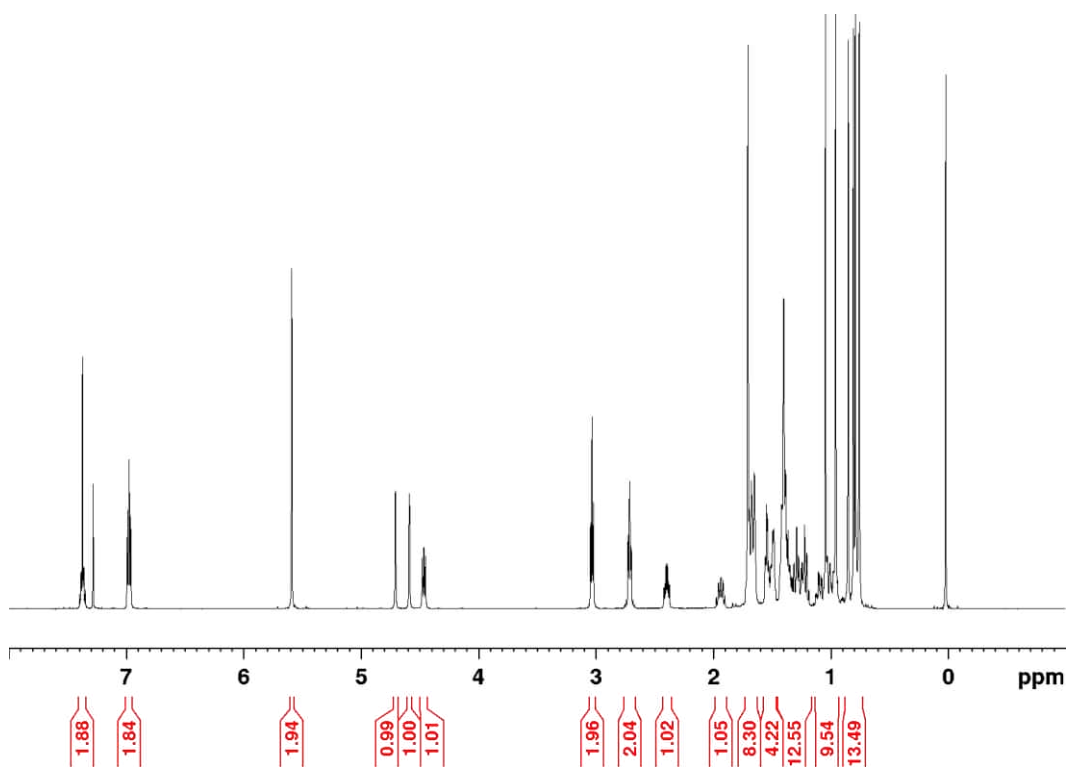
A10: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do 1-(azidometil)-3-metilbenzeno
(S3f)



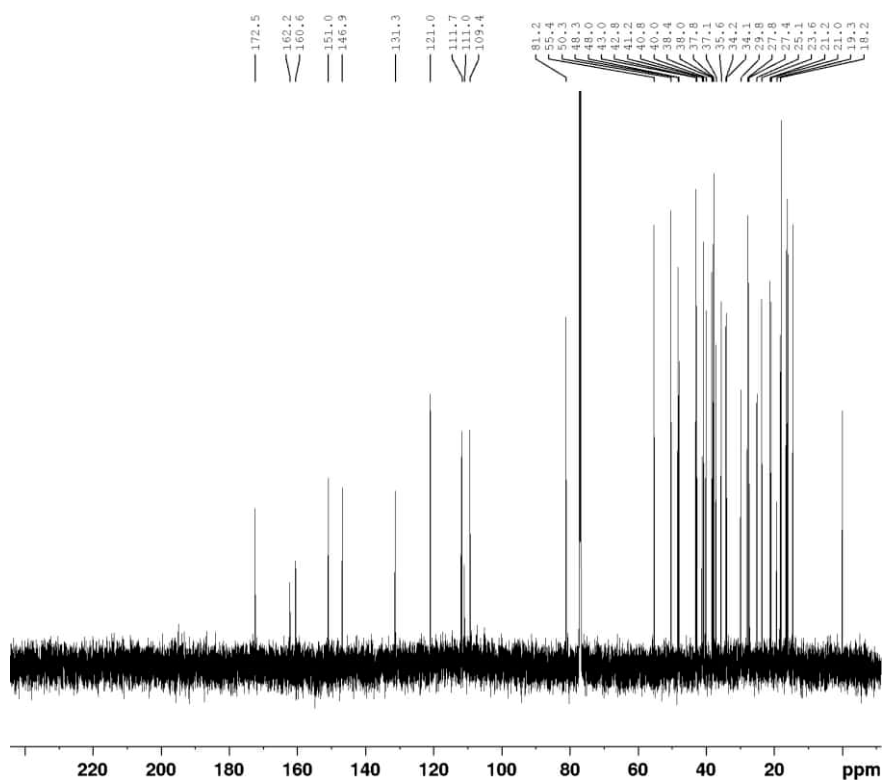
A11: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) do 1-(azidometil)-4-nitrobenzeno (**S3g**)



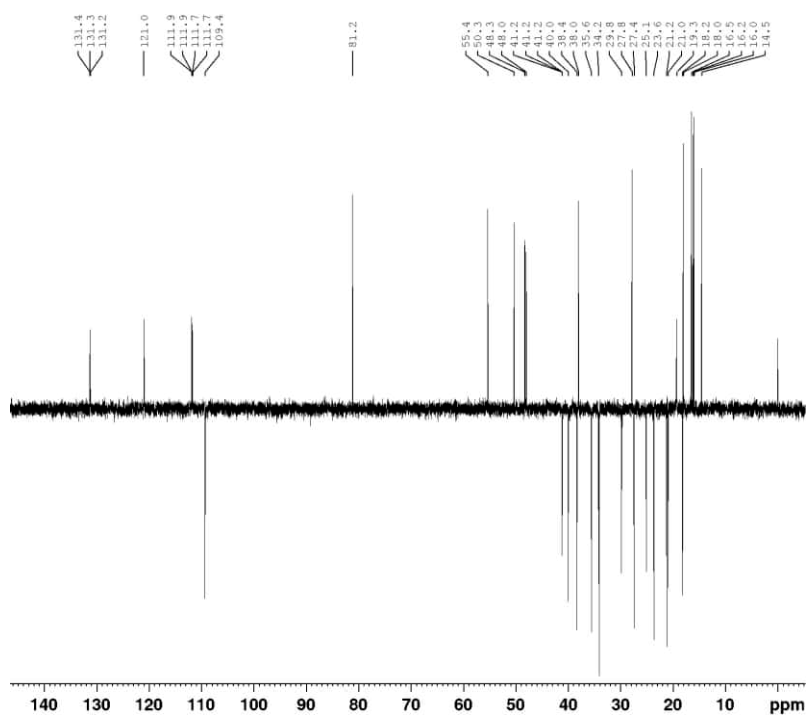
A12: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do **S4a**



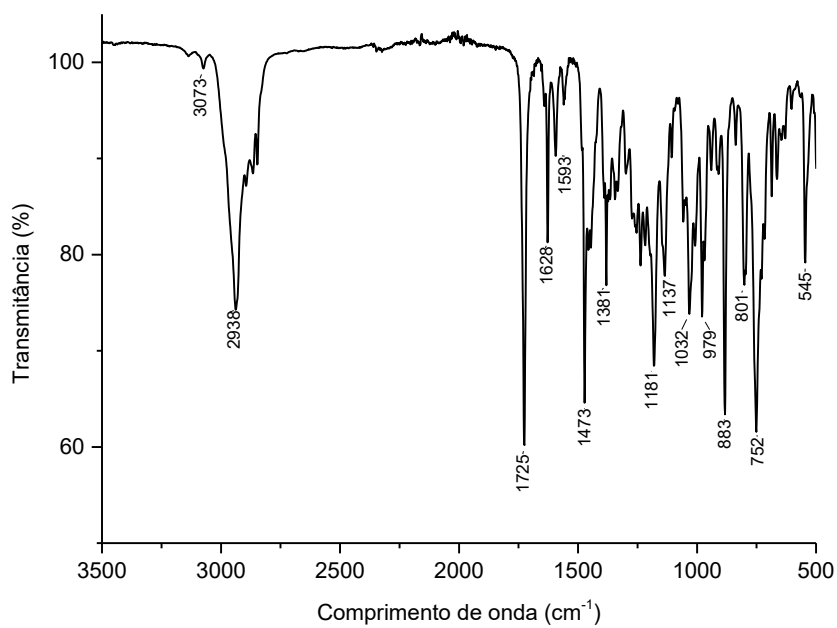
A13: Espectro de RMN de ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) do **S4a**



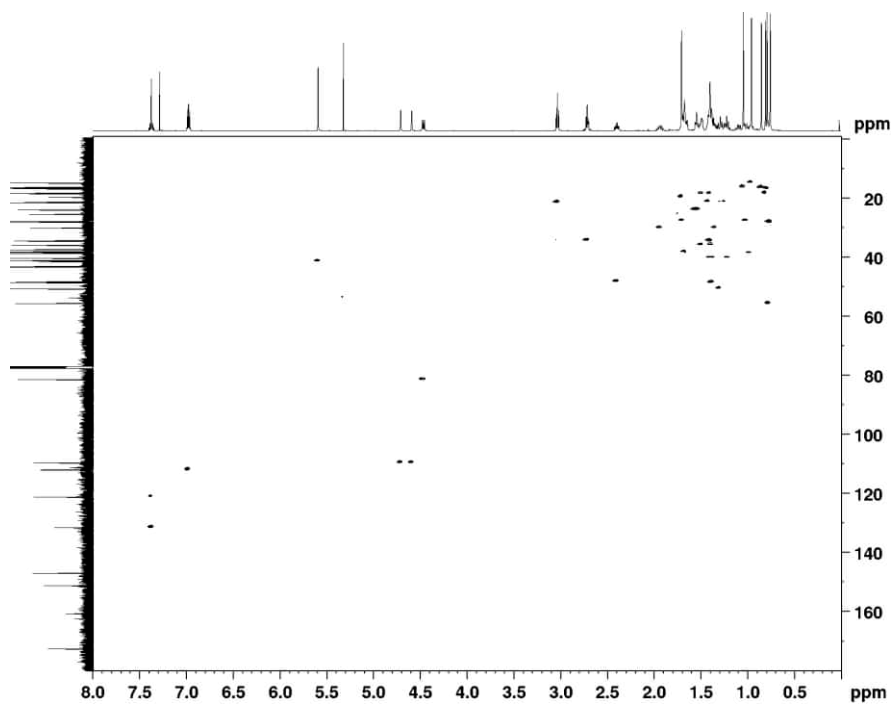
A14: Espectro de RMN de DEPT135 (150 MHz, CDCl_3) do **S4a**



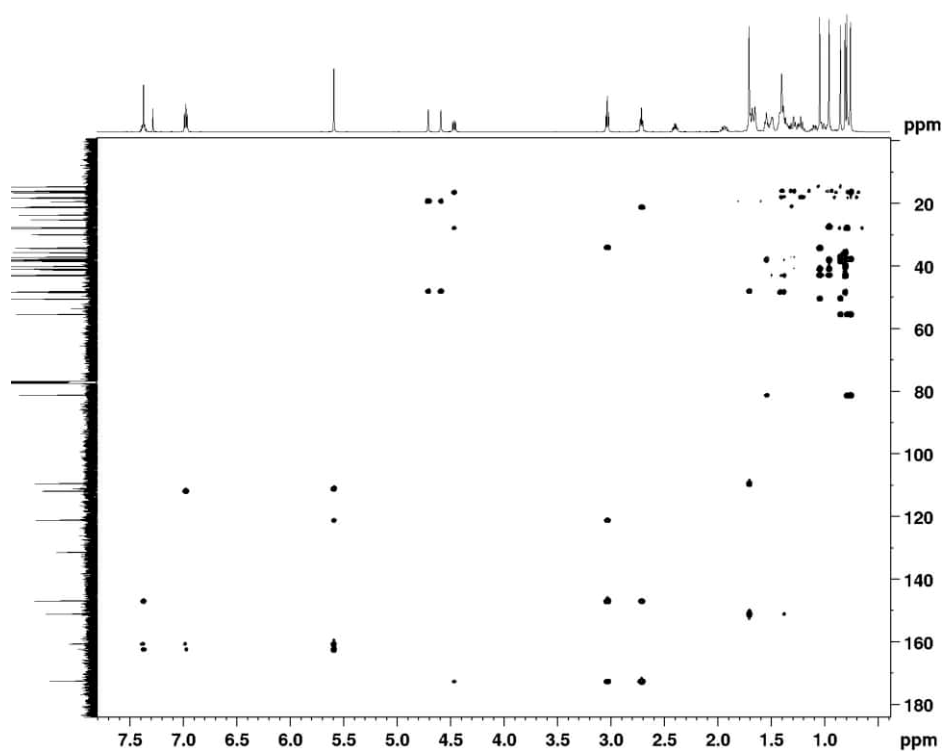
A15: Espectro de FTIR – ATR do **S4a**



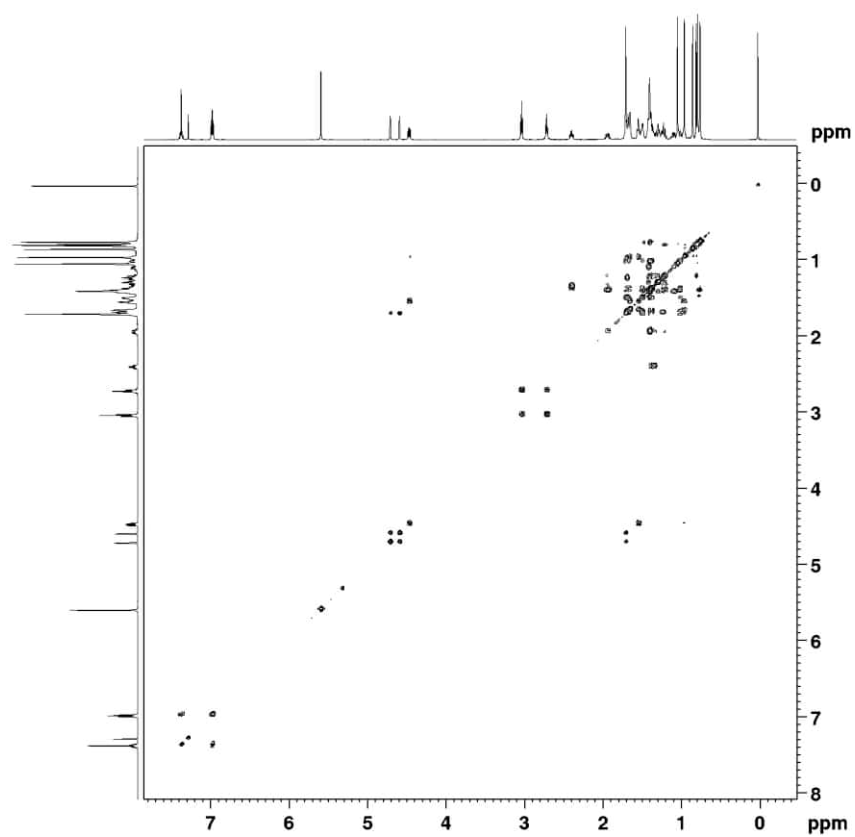
A16: Mapa de contornos – HSQC do **S4a**



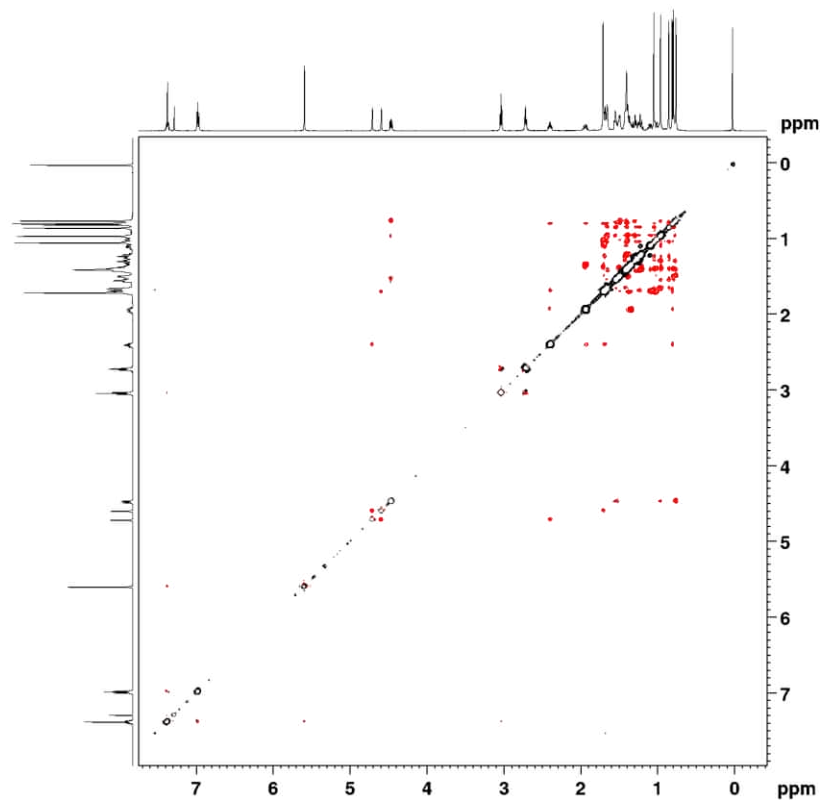
A17: Mapa de contornos– HMBC do **S4a**



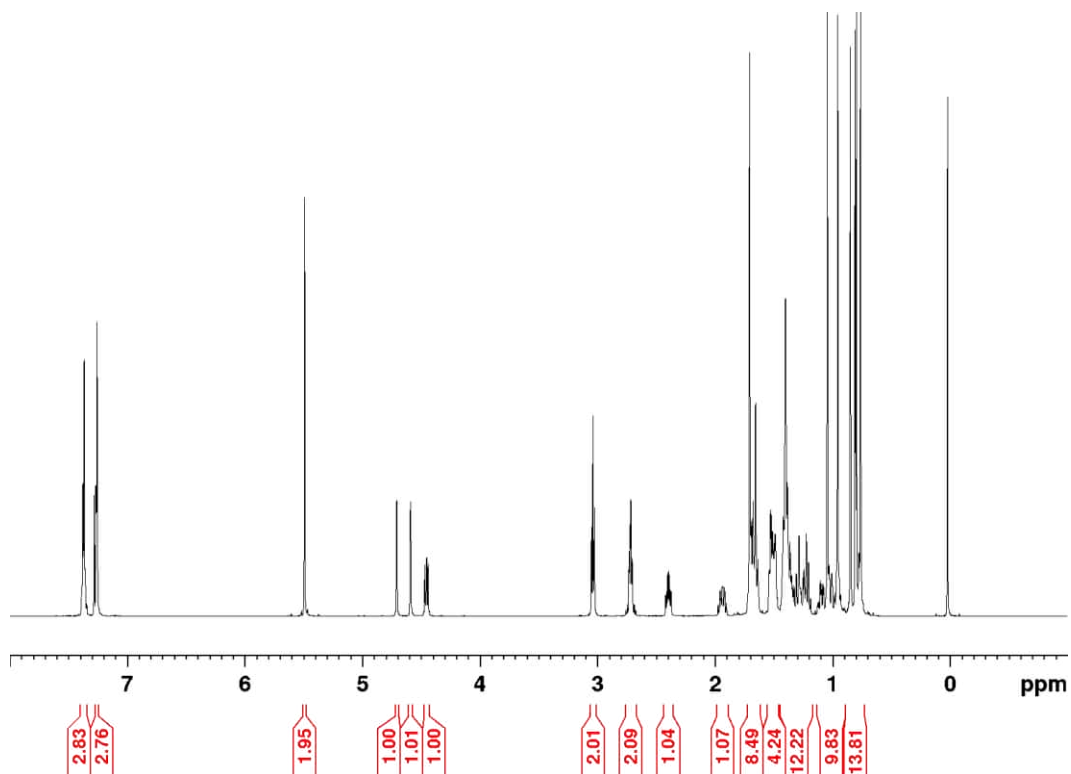
A18: Mapa de contornos – COSY do **S4a**



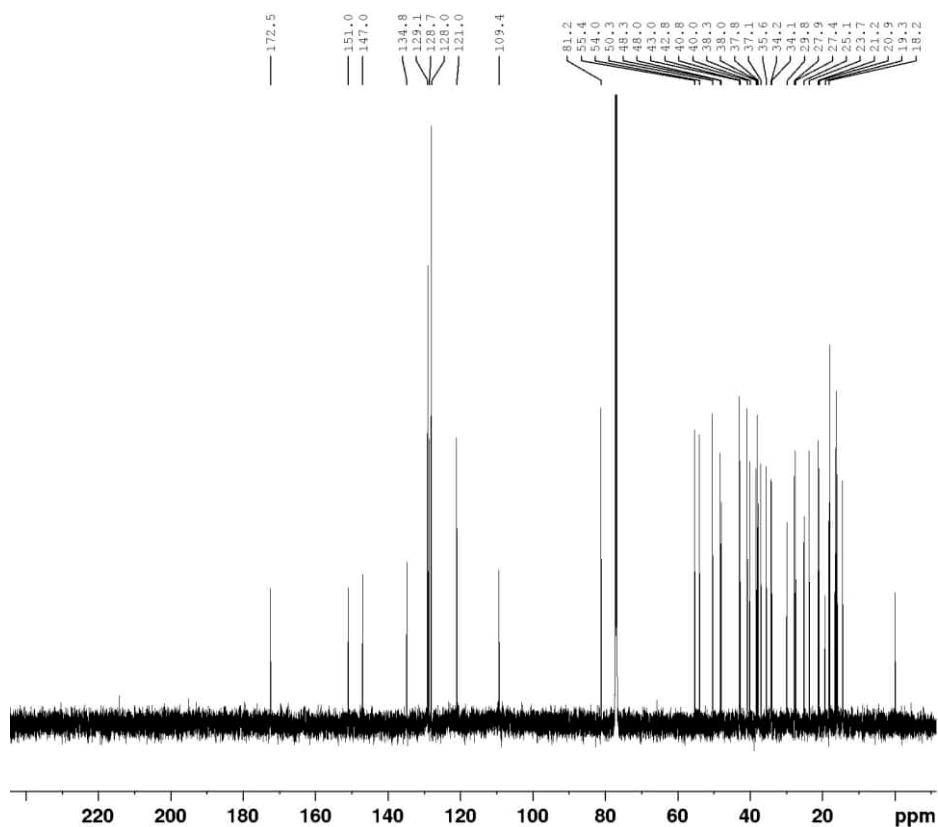
A19: Mapa de contornos – NOESY do **S4a**



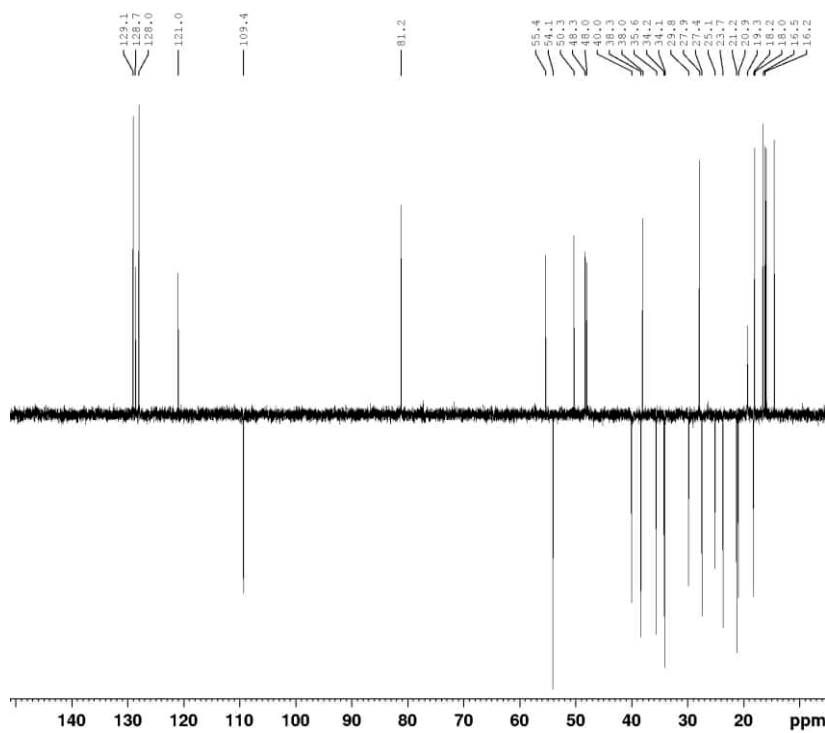
A20: Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) do **S4b**



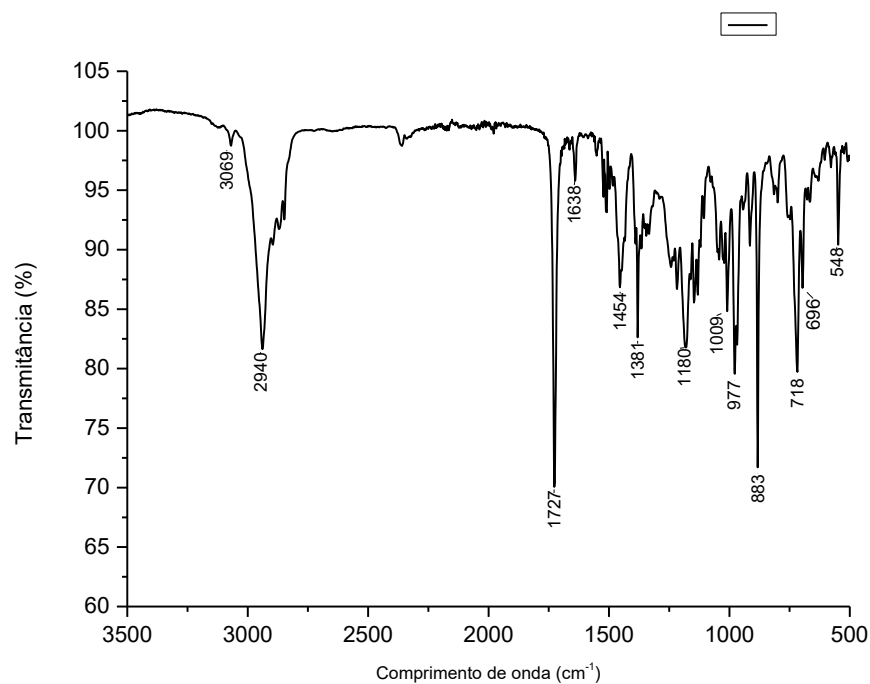
A21: Espectro de RMN de ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) do **S4b**



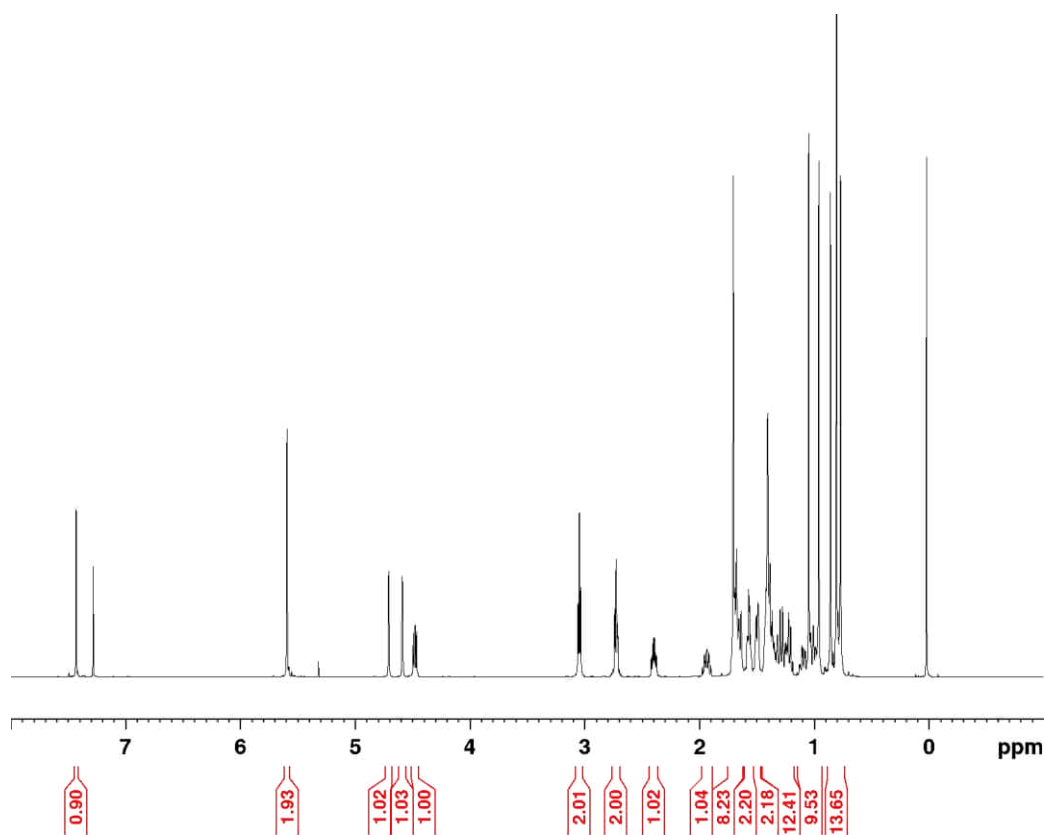
A22: Espectro de RMN de DEPT135 (150 MHz, CDCl_3) do **S4b**



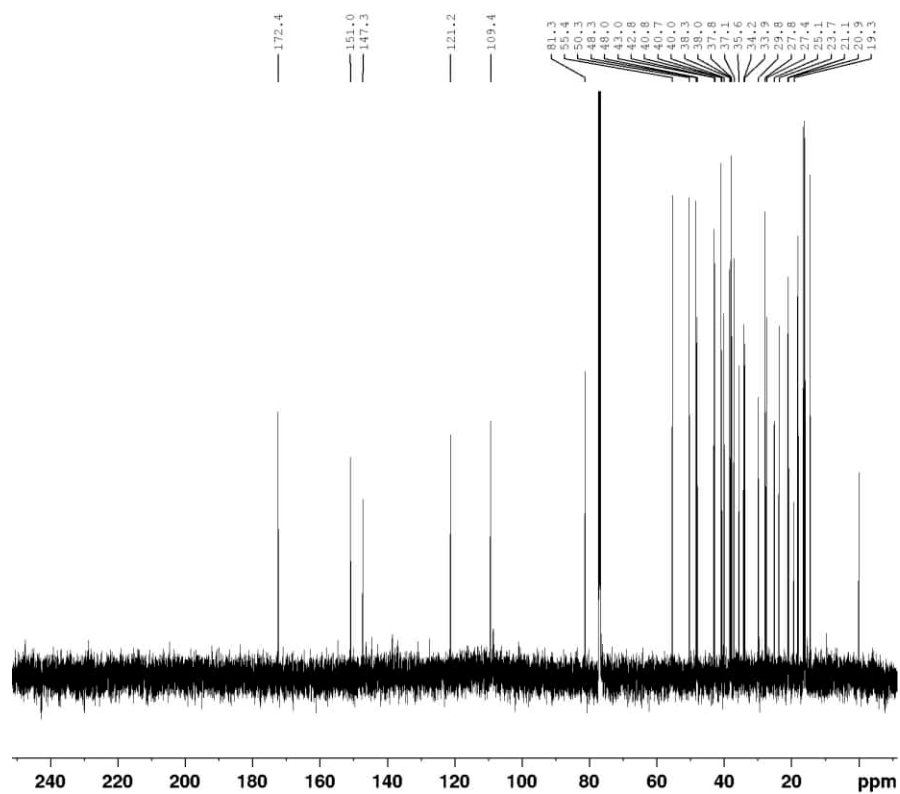
A23: Espectro de FTIR – ATR do S4b



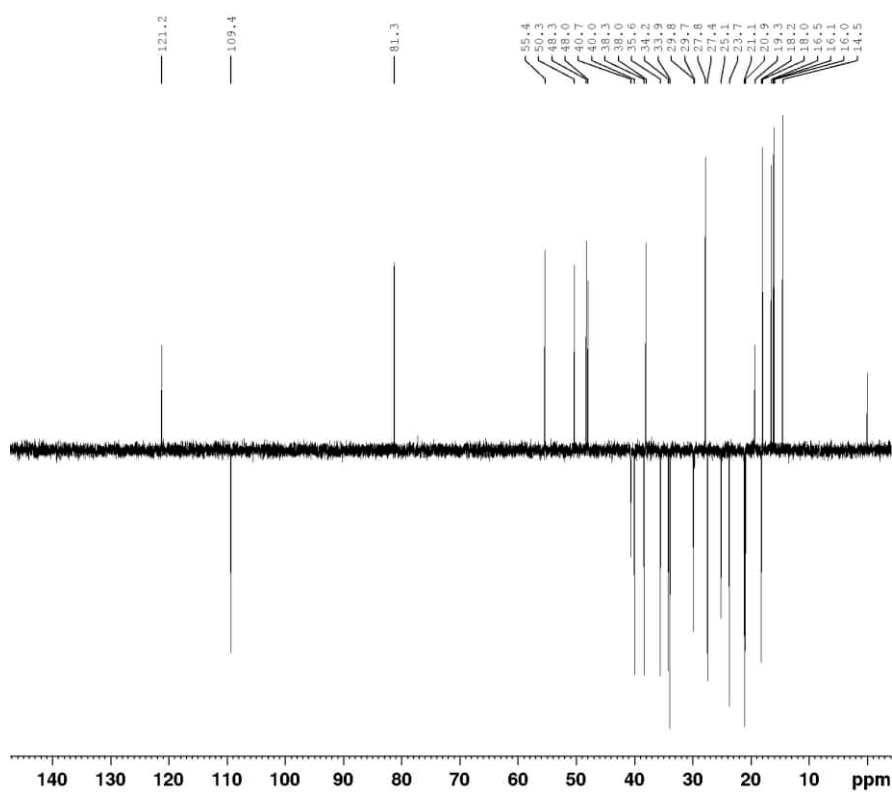
A24: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do S4c



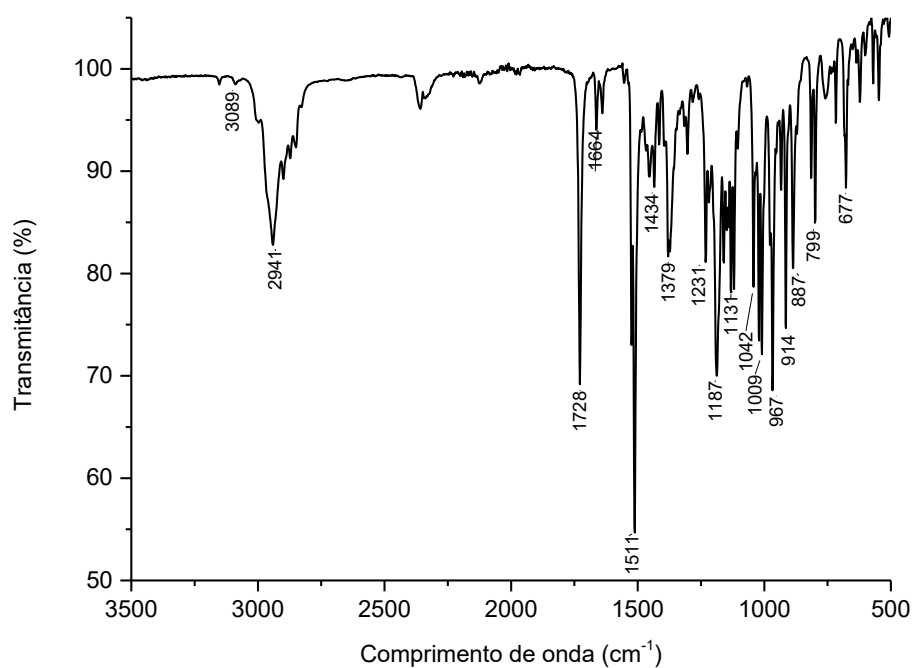
A25: Espectro de RMN de ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) do **S4c**



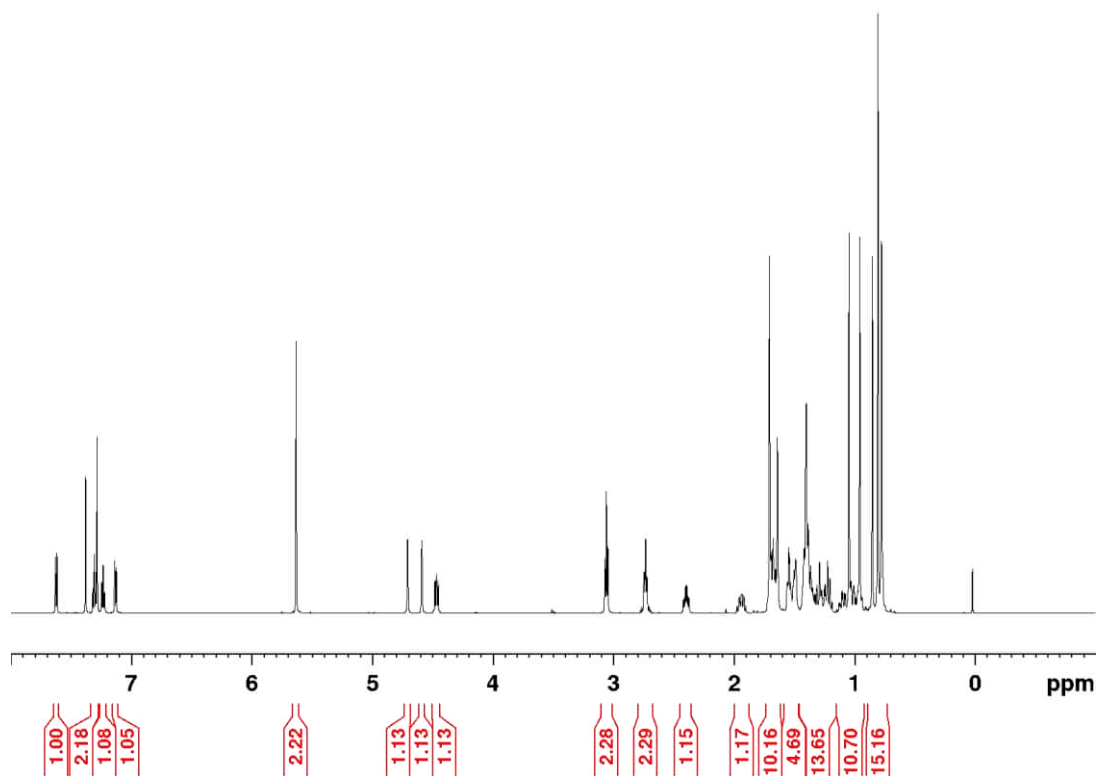
A26: Espectro de RMN de DEPT135 (150 MHz, CDCl_3) do **S4c**



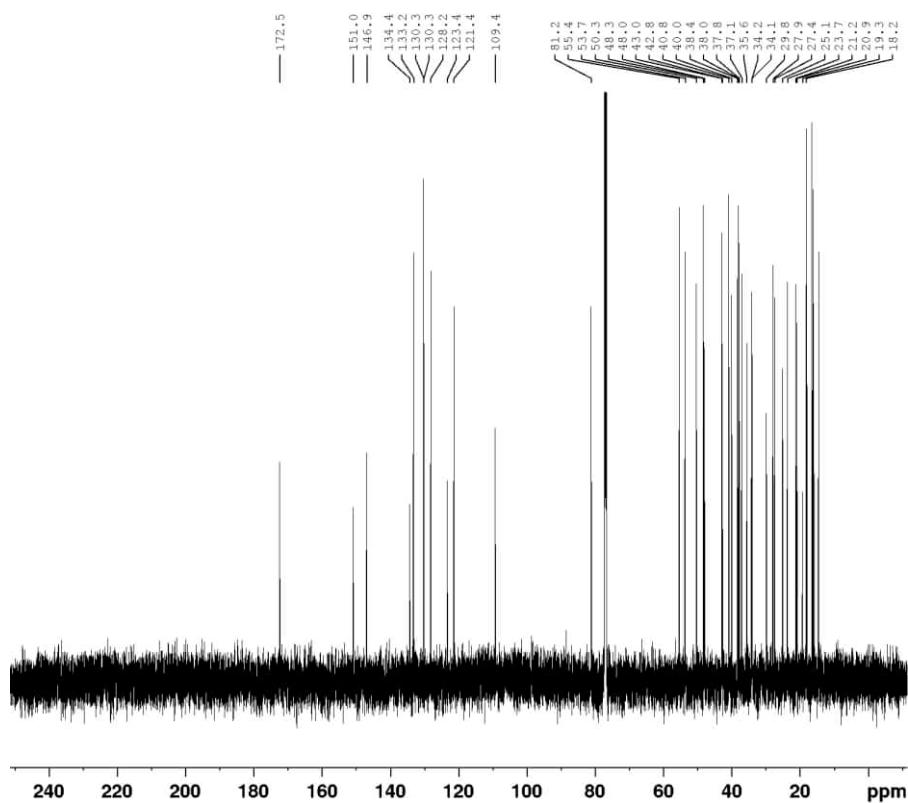
A27: Espectro de FTIR – ATR do **S4c**



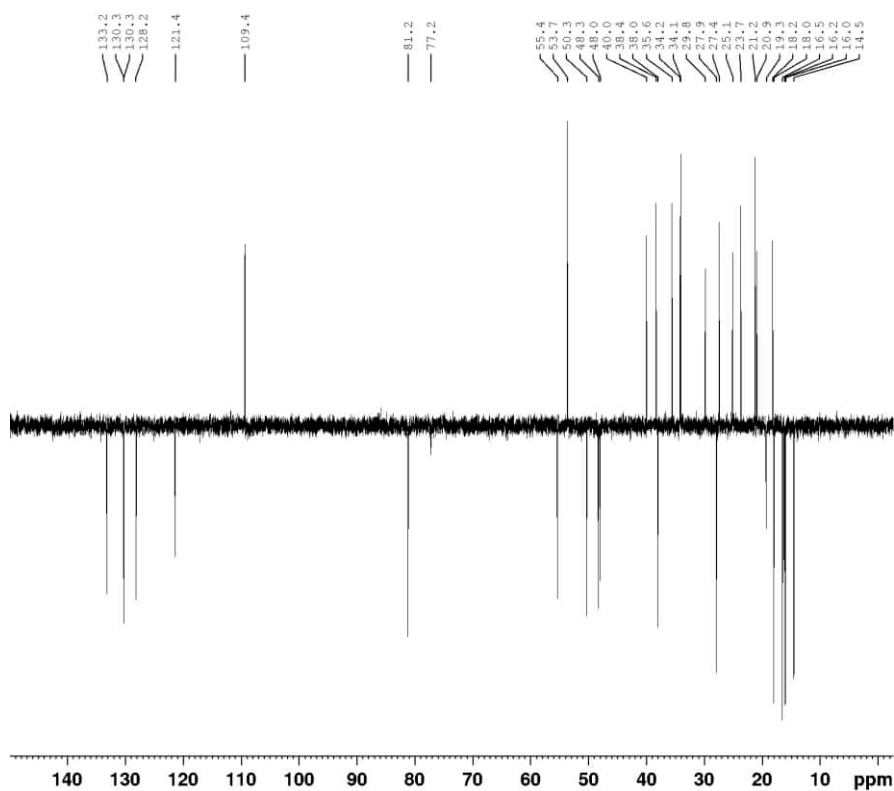
A28: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do **S4d**



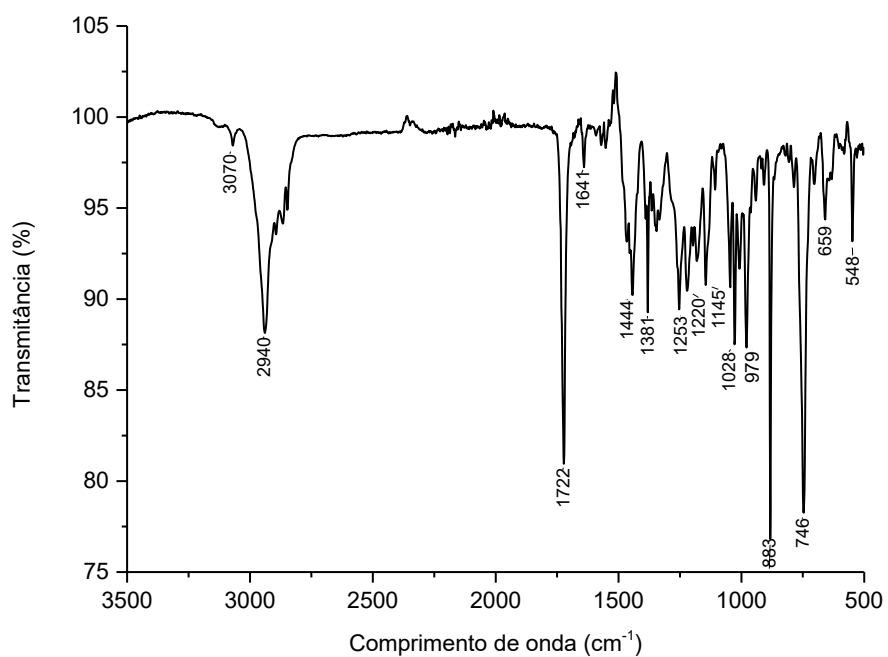
A29: Espectro de RMN de ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) do **S4d**



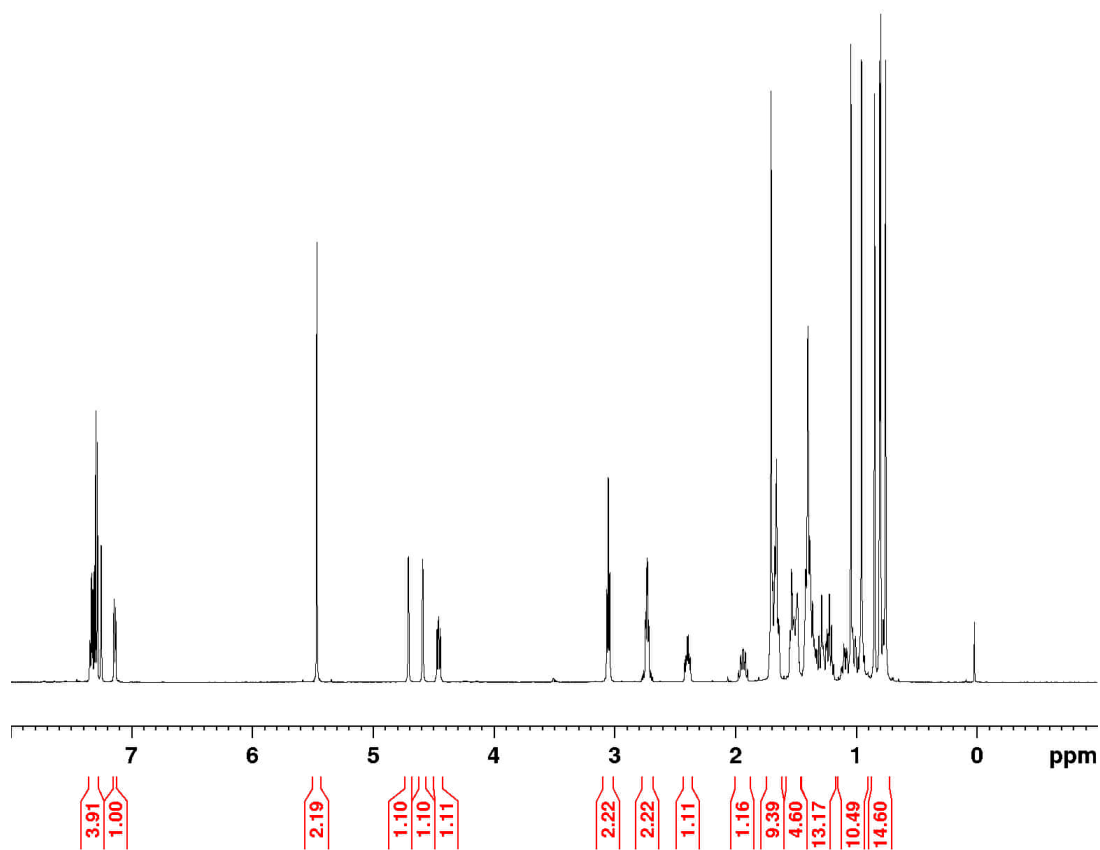
A30: Espectro de RMN de DEPT135 (150 MHz, CDCl_3) do **S4d**



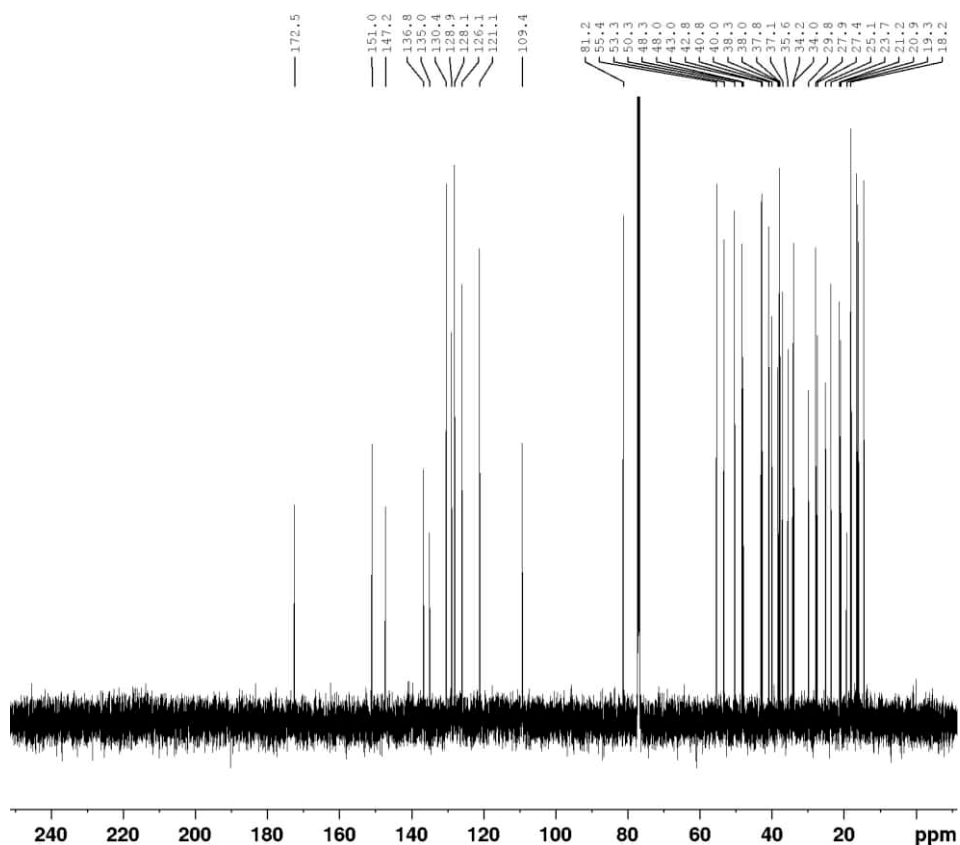
A31: Espectro de FTIR – ATR do **S4d**



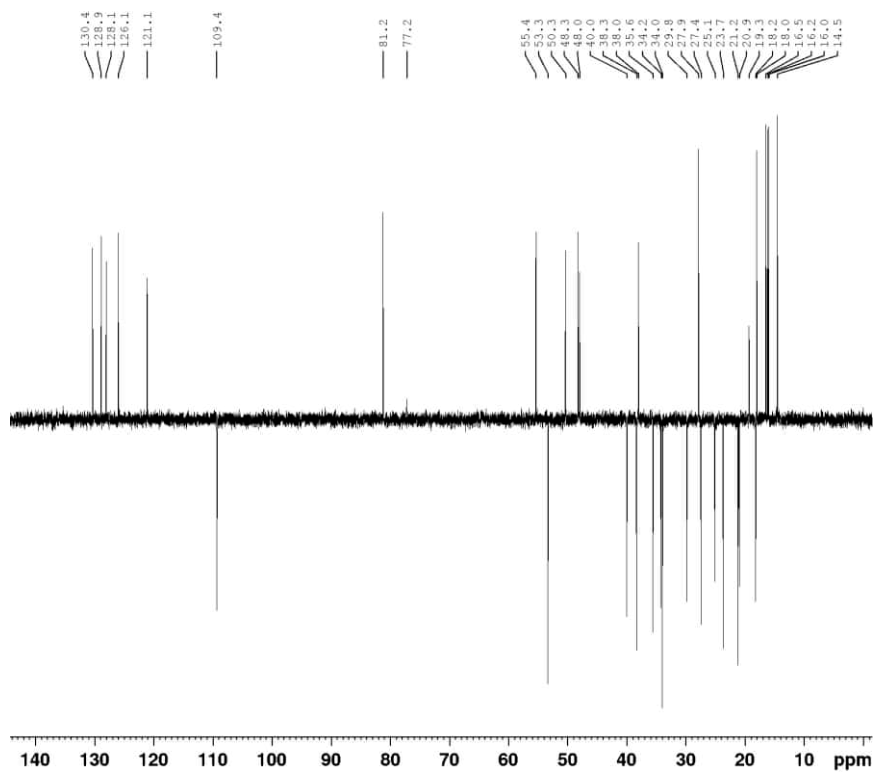
A32: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do **S4e**



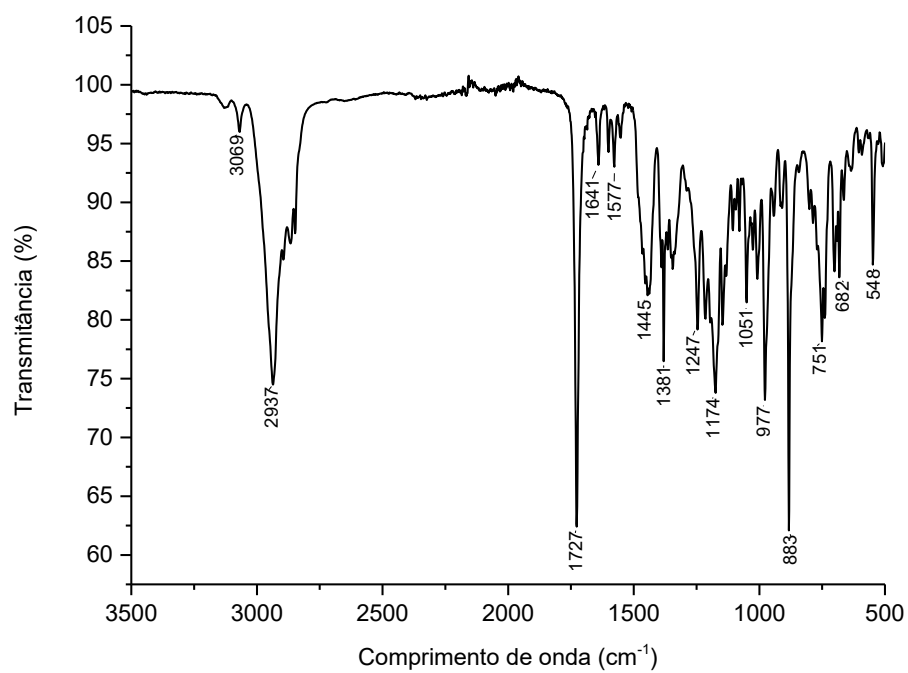
A33: Espectro de RMN de ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) do **S4e**



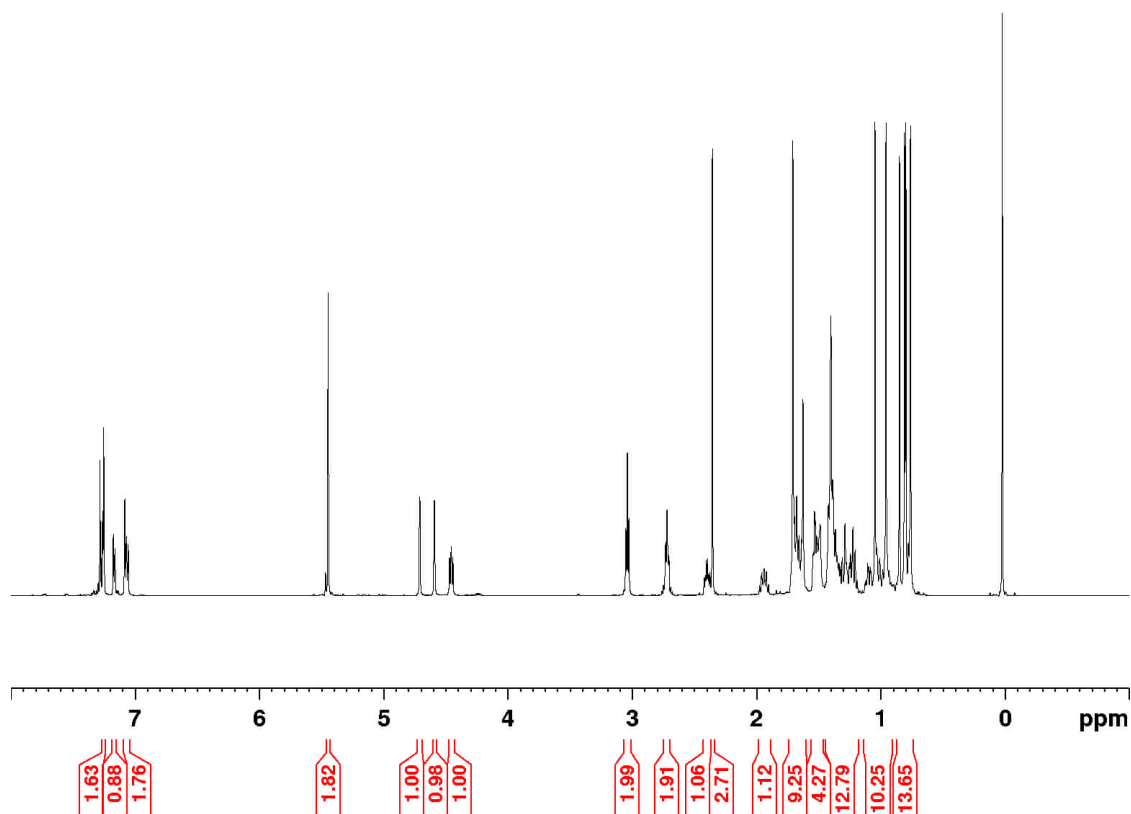
A34: Espectro de RMN de DEPT135 (150 MHz, CDCl_3) do **S4e**



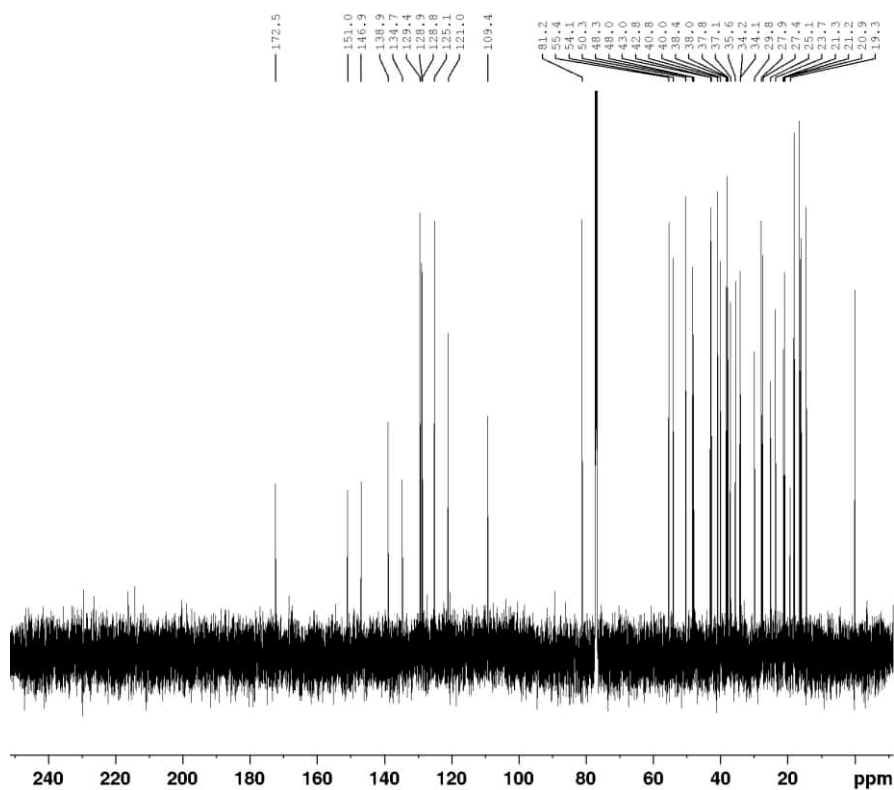
A35: Espectro de FTIR – ATR do **S4e**



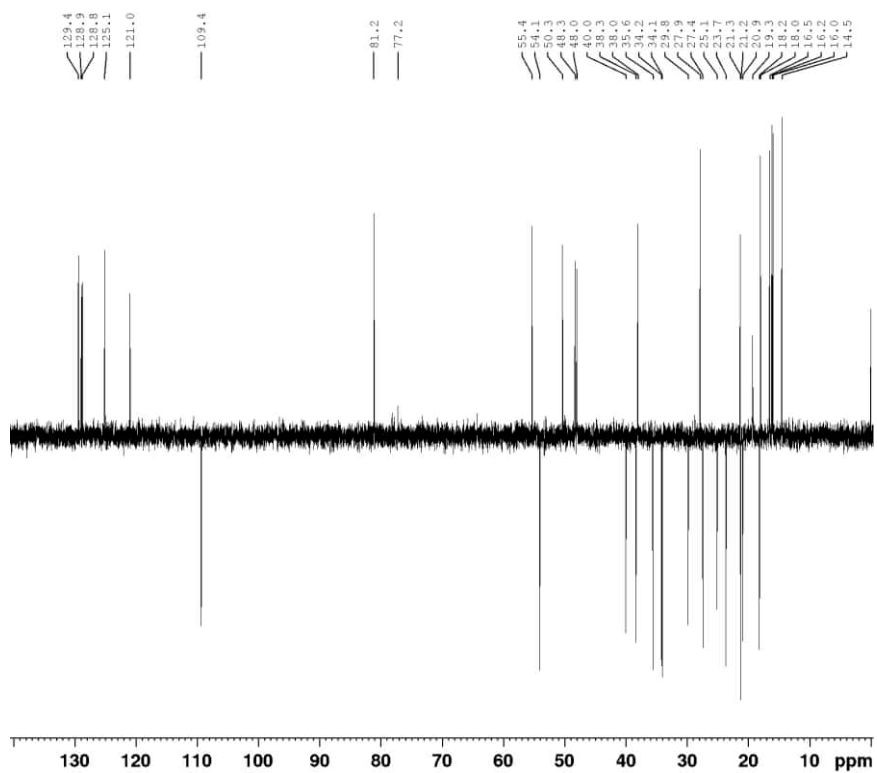
A36: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do **S4f**



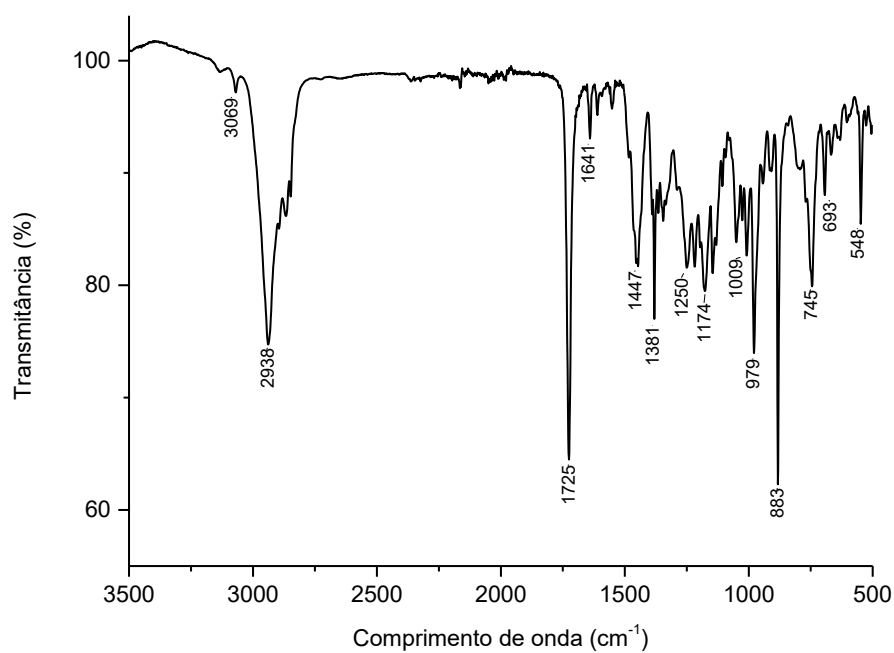
A37: Espectro de RMN de ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) do **S4f**



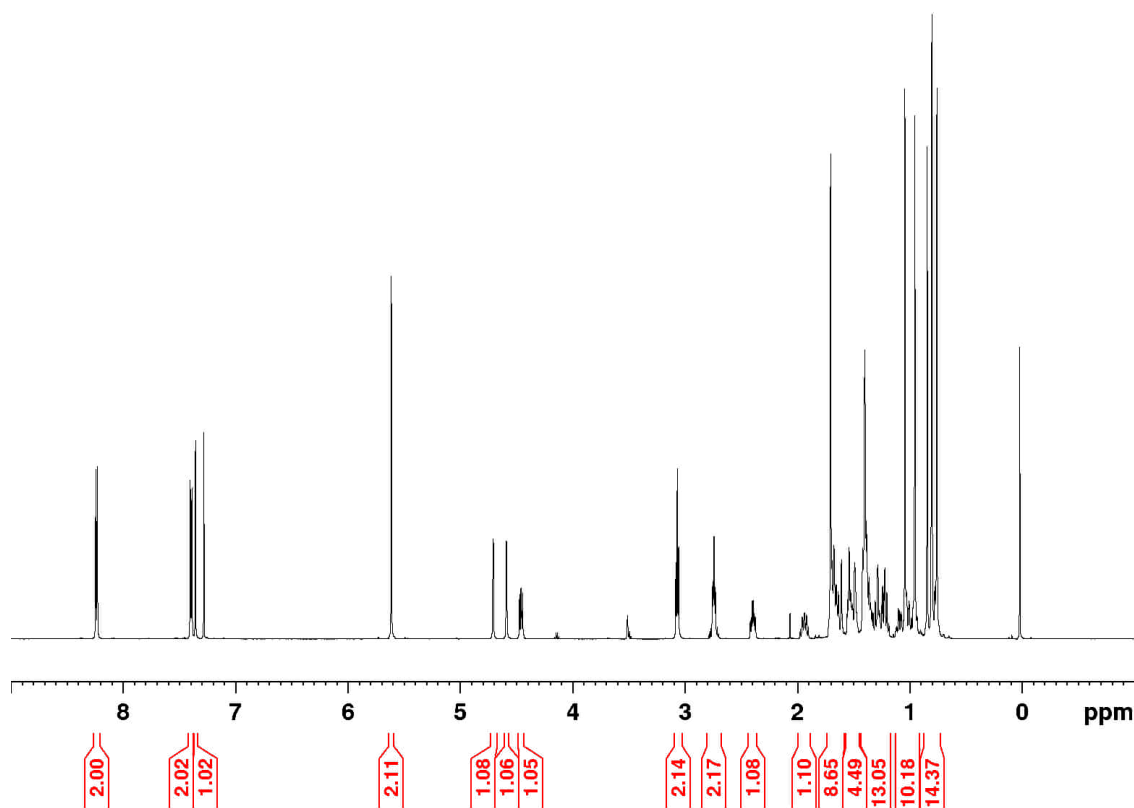
A38: Espectro de RMN de DEPT135 (150 MHz, CDCl_3) do **S4f**



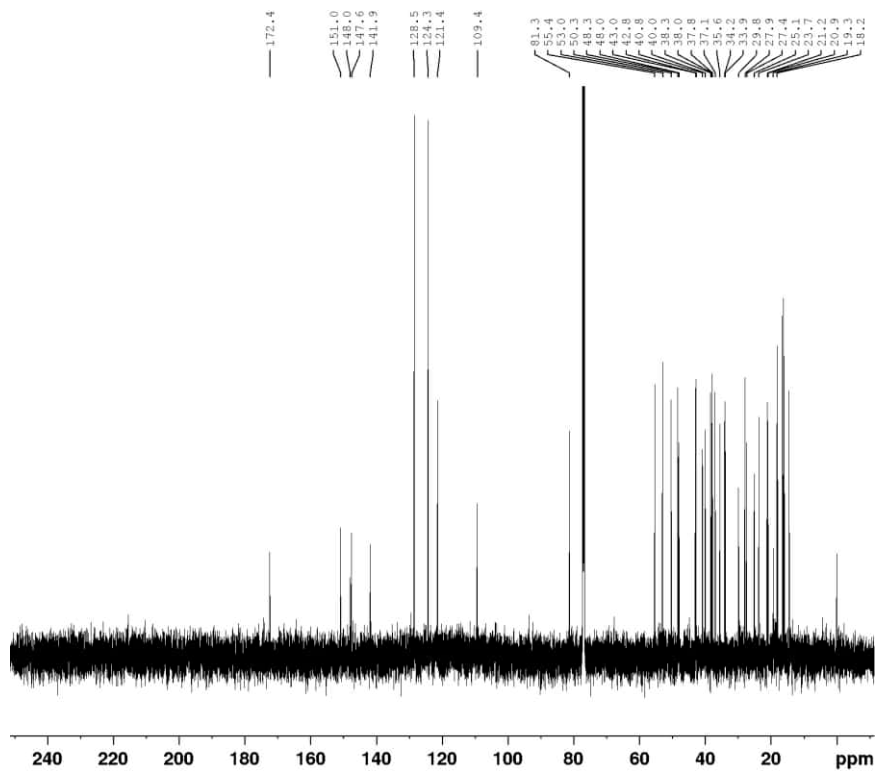
A39: Espectro de FTIR – ATR do **S4f**



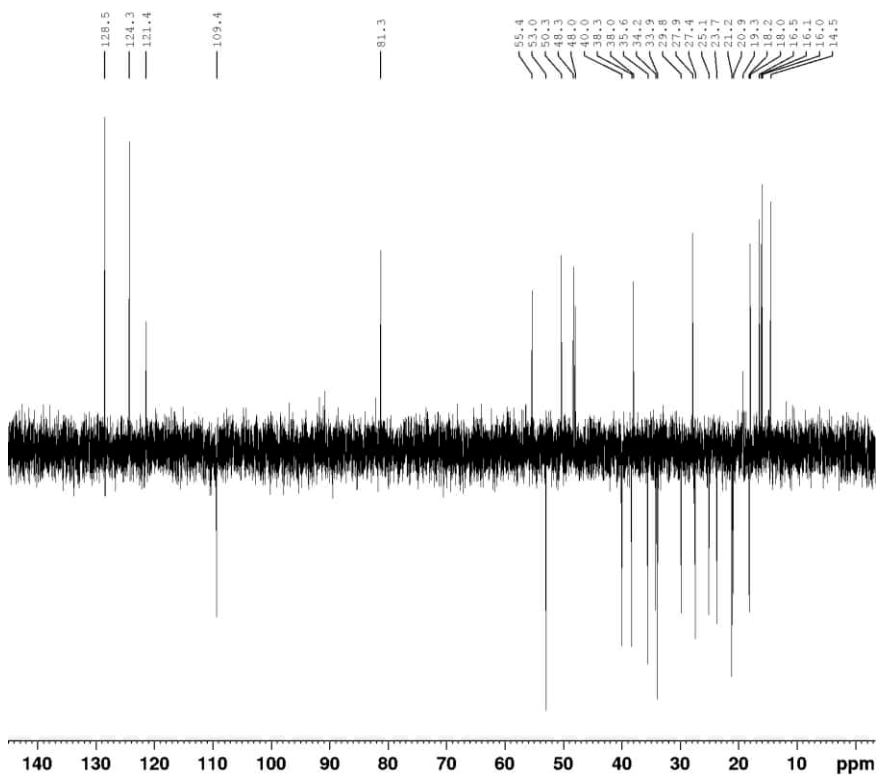
A40: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do **S4g**



A41: Espectro de RMN de ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) do **S4g**



A42: Espectro de RMN de DEPT135 (150 MHz, CDCl_3) do **S4g**



A43: Espectro de FTIR – ATR do S4g

