

Casa Civil	CORONAVÍRUS (COVID-19) Ministério da Justiça e Segurança Pública	ACESSO À INFORMAÇÃO Ministério da Defesa	PARTICIPE Ministério das Relações Exteriores	LEGISLAÇÃO	ÓRGÃOS DO GOVERNO Ministério da Economia
Ministério da Infraestrutura	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Ministério da Educação	Ministério da Cidadania		Ministério da Saúde
Ministério de Minas e Energia	Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações	Ministério do Meio Ambiente	Ministério do Turismo		Ministério do Desenvolvimento Regional
Controladoria-Geral da União	Ministério da Mulher, da Família e dos Direitos Humanos	Secretaria-Geral	Secretaria de Governo		Gabinete de Segurança Institucional
Advocacia-Geral da União	Banco Central do Brasil	Planalto			

Senhores(as) Coordenadores(as), o menu proposta do programa do Portal Coleta está disponível para preenchimento contínuo, mas seu envio só será obrigatório no último ano da Coleta do quadriênio em 2025.

Informamos que o Login federal GOV.BR deve ser utilizado exclusivamente para autenticação inicial de ingresso à Plataforma Sucupira. Todas as validações internas, como ex. Solicitação de cadastro de veículo ou Envio do Coleta, necessitam de senha CAPES. Caso não a possua, clique no link "Esqueci a minha senha" no ACESSO RESTRITO da página pública, opção CAPES.

Trabalho de Conclusão



Programa:	DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM MEDICAMENTOS (23001011047P1)
Título:	SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZOL-GLICOCONJUGADOS DE HETEROCICLOS E AMINONAFTOQUINONAS, E AVALIAÇÃO DA INIBIÇÃO DA TIROSINASE, ANTIMICROBIANA E CITOTÓXICA
Autor:	ALANA MARA CALOU DE ARAUJO
Tipo de Trabalho de Conclusão:	TESE
Abreviatura:	ARAUJO, A. M. C.
Data da Defesa:	22/08/2022

Resumo: A presente pesquisa trata da preparação de moléculas de compostos orgânicos com glicero-glicopiranosídeo, glicopiranosídeo conjugados com o 1,2,3-triazól, benzoheterociclos e aminonaftoquinonas, além de suas atividades contra a enzima tirosinase, antimicrobiana e citotoxicidade in vitro. As reações de conjugação foram realizadas via cicloadição 1,3-dipolar utilizando como reagentes de partida as azidas orgânicas de glicero-glicopiranosídeo e glicopiranosídeo e alcinos terminais de benzoheterociclos e aminonaftoquinonas. Desta forma foram obtidos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos com rendimentos de 56 a 89% (19a-f, 20a-f). Vários métodos foram testados, utilizando como catalisadores Cu(I) e ou Cu(II), mudanças de solventes de acordo com a solubilidade dos reagentes, utilização de base (Et3N), tudo com base nas necessidades especiais de cada reação. Os compostos foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C COSY, HSQC, infravermelho e UV-visível e massa elementar. Foi analisado a atividade anti-tirosinase de todos os compostos conjugados sintetizados, assim como, das azidas orgânicas utilizadas como reagentes. Todos os compostos apresentaram atividade relevante frente a enzima tirosinase. A atividade enzimática dos compostos foi dose dependente. Do ponto de vista da relação estrutura-atividade, tanto as azidas orgânicas 4 e 9, com valores entre $5.4 \pm 1.45 \mu\text{M}$ e $9.6 \pm 3.30 \mu\text{M}$ respectivamente, quanto os derivados glicoconjugados funcionalizados com aminonaftoquinonas 19d-f e 20d-f, com valores entre $3.5 \pm 0.97 \mu\text{M}$ a $5.9 \pm 0.94 \mu\text{M}$, foram mais ativos para atividade de inibição da tirosinase em comparação com os glicoconjugados funcionalizados com benzoheterociclos 19a-c, 20a-c, com valores entre $18.7 \pm 5.7 \mu\text{M}$ a $31.6 \pm 5.33 \mu\text{M}$, utilizando o ácido fólico (KA) como droga comercial padrão com valor de $26.9 \pm 3.01 \mu\text{M}$. No UV-visível dos compostos selecionados para análise 19e, 19f, 20d e 20f, os quais exibiram maior atividade contra a tirosinase, os resultados sugerem que eles interagem com a enzima tirosinase sem alterar sua conformação. Em relação a atividade antimicrobiana foram analisados o CIM (Concentração Inibitória Mínima) e o CBM (Concentração Bactericida Mínima) dos compostos sintetizados 4, 9, 19a-f, 20a-f frente as 4 cepas bacterianas: Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactiae, Corynebacterium spp e Escherichia coli. Os compostos 4 e 9 não apresentaram atividade antimicrobiana frente as 4 cepas bacterianas em concentrações testadas. O composto 19a apresentou CIM de $0,625 \mu\text{g/mL}$ para 4 Staphylococcus aureus e de

160 µg/mL para *Streptococcus agalactiae*. O composto 19b apresentou CIM de 160 µg/mL para *Staphylococcus aureus*, de 80 µg/mL para *Streptococcus agalactiae* e de 320 µg/mL para *Corynebacterium* spp. Após plaqueamento, apresentou CBM de 320 µg/mL para *Staphylococcus aureus*, de 320 µg/mL para *Streptococcus agalactiae*. O composto 19c apresentou CIM para *Corynebacterium* spp. de 10 µg/ml. Após plaqueamento, apresentou CBM para *Staphylococcus aureus* de 320 µg/ml. O composto 19d apresentou CIM o para *Escherichia coli* de 160 µg/ml. Após plaqueamento foi observado CBM para *Escherichia coli* em concentração de 320 µg/ml. O composto 19e apresentou CIM de 80 µg/ml para *Staphylococcus aureus*. Após plaqueamento foi observado CBM de 320 µg/ml *Streptococcus agalactiae* e para *Escherichia coli* de 20 µg/ml. O composto 19f apresentou CIM de 80 µg/ml para *Staphylococcus aureus*, de 80 µg/ml, para *Streptococcus agalactiae* e de 20 µg/ml e *Escherichia coli* Após plaqueamento foi observado CBM de 160 µg/m para *Staphylococcus*, para *Streptococcus agalactiae* de 320 µg/ml e para *Escherichia coli* 40 µg/ml. O composto 20a não apresentou inibição de crescimento bacteriano frente as quatro cepas isoladas e testadas, apresentando CIM e CBM >320 µg/ml. O composto 20b apresentou CIM de 320 µg/ml frente a *Streptococcus agalactiae* e *Corynebacterium* spp. O composto 20c apresentou CIM frente a *Escherichia coli* em concentração de 160 µg/ml. Após plaqueamento foi observado CBM para *Streptococcus agalactiae* em dose de 320 µg/m. O composto 20e apresentou CIM para *Escherichia coli* em concentração de 160 µg/ml. Após plaqueamento foi observado CBM para *Streptococcus agalactiae* de 320 µg/m, para *Escherichia coli* de 320 µg/ml. O composto 20f apresentou CIM para *Staphylococcus aureus* de 20 µg/ml, para *Streptococcus agalactiae* de 80 µg/ml e *Escherichia coli* de 5 µg/ml. Após plaqueamento foi observado CBM para *Escherichia coli* em concentração de 20 µg/ml. O log P evidenciou evidenciando efetiva lipofilicidade apresentada pelos compostos. Os resultados do teste de citotoxicidade em células Vero dos compostos analisados, 19a-c, 20a-c evidenciaram que as moléculas de glicoconjugados derivadas de glicerol-glicosil (19a-c) demonstraram menor citotoxicidade para as células Vero em relação os derivados de glicosil (20a-c).

Palavras-chave: Synthesis;1,2,3-triazole glycoconjugates;heterocycles;aminonaphthoquinones

Abstract: The present research deals with the preparation of molecules of organic compounds with glycerol-glycopyranoside, glycopyranoside conjugated with 1,2,3-triazole, benzoheterocycles and aminonaphthoquinones, in addition to their activities against the tyrosinase enzyme, antimicrobial and cytotoxicity in vitro. The conjugation reactions were carried out via 1,3-dipolar cycloaddition using the organic azides of glycerol-glycopyranoside and glycopyranoside and terminal alkynes of benzoheterocycles and aminonaphthoquinones as starting reagents. In this way 1,2,3-triazoles 1,4-disubstituted were obtained in yields from 56 to 89% (19a-f, 20a-f). Several methods were tested, using Cu(I) and or Cu(II) as catalysts, solvent changes according to the solubility of the reagents, use of base (Et₃N), all based on the special needs of each reaction. The compounds were characterized by ¹H and ¹³C COZY, HSQC and infrared nuclear magnetic resonance spectroscopy. The anti-tyrosinase activity of the synthesized compounds was analyzed, as well as the organic azides used as reagents. All compounds showed relevant activity against the enzyme tyrosinase. The enzymatic activity of the compounds was dose dependent. Organic azides 4 and 9, with values between 5.4 ± 1.45 µM and 9.6 ± 3.30 µM, as for the glycoconjugate derivatives functionalized with 19d-f and 20d-f aminonaphthoquinones, with values between 3.5 ± 0.97 µM and 5.9 ± 0.94 µM, were more active. Glycoconjugates functionalized with 19a-c, 20a-c benzoheterocycles, with values between 18.7 ± 5.7 µM and 31.6 ± 5.33 µM and kojic acid (KA) standard commercial drug, with a value of 26.9 ± 3.01 µM. In UV-visible compounds selected for analysis 19e, 19f, 20d and 20f, which exhibited greater activity against tyrosinase, the results suggest that they interact with the tyrosinase enzyme without changing its conformation. Regarding the antimicrobial activity, the MIC (Minimum Inhibitory Concentration) and the CBM (Minimum Bactericidal Concentration) of the synthesized compounds 4, 9, 19a-f, 20a-f were analyzed against the four bacterial strains: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Corynebacterium* spp and *Escherichia coli*. Compounds 4 and 9 did not show antimicrobial activity against the 4 bacterial strains at tested concentrations. Compound 19a had a MIC of 0.625 µg/mL for *Staphylococcus aureus* and 160 µg/mL for *Streptococcus agalactiae*. Compound 19b had a MIC of 160 µg/mL for *Staphylococcus aureus*, 80 µg/mL for *Streptococcus agalactiae* and 320 µg/mL for *Corynebacterium* spp. After plating, it presented CBM of 320 µg/mL for *Staphylococcus aureus*, of 320 µg/mL for *Streptococcus agalactiae*. Compound 19c showed MIC for *Corynebacterium* spp. of 10 µg/ml. After plating, it presented CBM for *Staphylococcus aureus* of 320 µg/ml. Compound 19d had a MIC for *Escherichia coli* of 160 µg/ml. After plating, CBM was observed for *Escherichia coli* at a concentration of 320 µg/ml. Compound 19e had a MIC of 80 µg/ml for *Staphylococcus aureus*. After plating, CBM of 320 µg/ml *Streptococcus agalactiae* and for *Escherichia coli* of 20 µg/ml were observed. Compound 19f had a MIC of 80 µg/ml for *Staphylococcus aureus*, 80 µg/ml for *Streptococcus agalactiae* and 20 µg/ml for *Escherichia coli*. After plating, it was observed a CBM of 160 µg/m for *Staphylococcus*, for *Streptococcus agalactiae* of 320 µg/ml and for *Escherichia coli* 40 µg/ml. Compound 20a showed no inhibition of bacterial growth against the four strains isolated and tested, showing MIC and CBM >320 µg/ml. Compound 20b had a MIC of 320 µg/ml against *Streptococcus agalactiae* and *Corynebacterium* spp. Compound 20c showed MIC against *Escherichia coli* at a concentration of 160 µg/ml. After plating, CBM was observed for *Streptococcus agalactiae* at a dose of 320 µg/m. Compound 20e showed MIC for *Escherichia coli* at a concentration of 160 µg/ml. After plating, CBM was observed for *Streptococcus agalactiae* of 320 µg/m, for *Escherichia coli* of 320 µg/ml. Compound 20f had a MIC for *Staphylococcus aureus* of 20 µg/ml, for *Streptococcus agalactiae* of 80 µg/ml and *Escherichia coli* of 5 µg/ml. After plating, CBM was observed for *Escherichia coli* at a concentration of 20 µg/ml. The log P evidenced evidencing effective lipophilicity presented by the compounds. The results of the cytotoxicity test in Vero cells of the analyzed compounds, 19a-c, 20a-c showed that the glycoconjugate molecules derived from glycerol-glycosyl (19a-c) showed lower cytotoxicity to Vero cells in relation to the glycosyl derivatives (20a-c). SYNTHESIS OF 1,2,3-TRIAZOLE-GLYCOCONJUGATES FROM HETEROCYCLES AND AMINONAPHTOQUINONES, AND EVALUATION OF TYROSINASE, ANTIMICROBRIAN AND CYTOTOXIC INHIBITION

Keywords: Synthesis;1,2,3-triazole glycoconjugates;heterocycles;aminonaphthoquinones

Volume: 1

Páginas: 148

Idioma: PORTUGUES

Biblioteca Depositada: BIBLIOTECA CENTRAL DA UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

Anexo: [TESE Alana \(1\).pdf](#)



Autorização de divulgação: O trabalho não possui divulgação autorizada

Contexto

Área de Concentração: INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM MEDICAMENTOS
Linha de Pesquisa: DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS E PROCESSOS PRODUTIVOS
Projeto de Pesquisa: SÍNTESE DE NOVOS COMPOSTOS 2-AMINO-1,4-NAFTOQUINONA CONTENDO 1,2,3-TRIAZOL E SUA AVALIAÇÃO CONTRA O PLASMODIUM FALCIPARUM COMO ESTRATÉGIA TERAPÉUTICA NO CONTROLE DA MALÁRIA

Banca Examinadora

Orientador: RONALDO NASCIMENTO DE OLIVEIRA

O orientador principal compôs a banca do discente? Sim

Nome	Categoria
JORGE LUIZ NEVES	Participante Externo
RONALDO NASCIMENTO DE OLIVEIRA	Docente
CELSO DE AMORIM CAMARA	Docente
SHALOM PORTO DE OLIVEIRA ASSIS	Participante Externo
IVONE ANTONIA DE SOUZA	Participante Externo
JANE SHEILA HIGINO	Participante Externo
JOAO RUFINO DE FREITAS FILHO	Participante Externo

Financiador

Tipo Documento	Número do Documento	Financiador - Programa Fomento	Número de Meses
CNPJ	00.889.834/0001-08	FUND COORD DE APERFEICOAMENTO DE PESSOAL DE NIVEL SUP - Programa de Demanda Social	48

Vínculo



Tipo de Vínculo Empregatício: CLT
Tipo de Instituição: Empresa Pública ou Estatal
Expectativa de Atuação: Profissional Autônomo
Mesma Área de Atuação? Não

Fechar