



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE  
UNIDADE ACADÊMICA DE BIOLOGIA E QUÍMICA  
LICENCIATURA EM QUÍMICA

TATIANA DE ALMEIDA SILVA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO FUNGICIDA DOS DERIVADOS DO ÁCIDO  
SALICÍLICO**

Cuité – PB

2021

TATIANA DE ALMEIDA SILVA\*

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO FUNGICIDA DOS DERIVADOS DO ÁCIDO  
SALICÍLICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Licenciatura em Química da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, como parte integrante do requisito para obtenção do Grau de licenciada em química.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas

\*Bolsista do Programa de Educação Tutorial -PET/Química

Cuité – PB

2021

S586s

Silva, Tatiana de Almeida.

Síntese e avaliação fungicida dos derivados do ácido salicílico. /  
Tatiana de Almeida Silva. - Cuité, 2021.

52 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) -  
Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde,  
2021.

"Orientação: Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas".

Referências.

1. Química orgânica. 2. Síntese orgânica. 3. Fungicida. 4. Ácido  
salicílico. 5. Fungos. 6. Atividade microbiana. I. Freitas, Juliano Carlo  
Rufino de. II. Título.

CDU 547(043)

TATIANA DE ALMEIDA SILVA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO FUNGICIDA DOS DERIVADOS DO ÁCIDO  
SALICÍLICO**

Aprovado em 12/05/2021

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas (Orientador)  
UFCG/CES/UABQ

---

Profa. Dra. Joana Maria de Farias Barros  
UFCG/CES/UABQ

---

Prof. Gustavo Fabián Velardez  
UFCG/CES/UABQ

Cuité – PB  
2021

*Dedico este trabalho a Deus, sem ele nada seria possível,  
aos meus pais Catya e José por toda dedicação e apoio, e  
a todos que estiveram comigo nesta jornada.*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço a Deus pela coragem e ousadia. Sou consciente que Deus concedeu-me a força necessária para concluir esta importante etapa da minha vida (é um sonho real). A minha infinita gratidão.

A minha família, em especial aos meus pais Catya Cilene e José Eronides por toda dedicação, esforço, cuidado e por serem minha base de sustentação em todos os momentos.

Ao meu irmão Felipe Tiago e a minha cunhada Paula Regina por todo apoio dedicado a mim.

Aos meus sobrinhos, em especial a Tayssa Nicolly e Thalyta Raquel por serem motivos da minha alegria.

Aos meus avós, Raimunda Melo, Lucinete Gomes, Francisco Almeida e Nivaldo Buriti (in memoriam) por todo amor, apoio e cuidado durante toda minha existência.

Aos meus tios, em especial a Valdemir Gomes (in memoriam) e Valdete Ferreira (in memoriam) por todo apoio e carinho que dedicaram a mim, este sonho também era de vocês.

A minha tia Zuleide Melo por ser minha expiração, meu apoio, minha fortaleza e por sempre acreditar que posso ir mais longe do que imagino.

Aos meus compadres Diogo Costa e Ana Patrícia pelo apoio e por nunca desacreditarem da minha capacidade.

Aos meus primos, em especial a Edson Otoniel pelo apoio e ajuda em todos os momentos que precisei de sua atenção.

Aos meus amigos, que estiveram comigo nos momentos difíceis, por transmitirem paz, sempre torcendo e tão ansiosos, quanto eu, para que esse dia chegasse. Obrigada pela paciência, motivação quando eu desacreditava de mim, por aguentarem meus estresses, por entender meus dias corridas e a falta de atenção. Amigos para a vida, em especial a Larissa Silva, Ladjane Ingrid, Joane Lilian, Junielly Soares, Tamires Rodrigues, Vanessa Feliciano, Pâmella Mendonça, Aline Alves, Cleonice Lima, Kamila Silva, Dayane Silva, Aristéia Silva, Ariely Farias, e Helloise Lorraine, vocês sustentaram meus desesperos, minhas angústias e medo, me abraçaram e estiveram sempre comigo, contando os dias para mim aplaudirem por este dia. Meu muito obrigada!

Aos meus amigos que a universidade me presenteou, a que sou extremamente grata, em especial a Isakelline Ferreira pela motivação, carinho e ajuda durante toda caminhada acadêmica, levarei para minha vida.

Ao meu professor Dr. Juliano Freitas pelo apoio, orientação, paciência, pelo compartilhamento dos seus grandiosos conhecimentos, por acreditar em mim e por todo incentivo de grande importância durante a realização deste trabalho.

Aos meus companheiros do Laboratório de Síntese Orgânica e Química Medicinal (LASOQM), Maria Verônica, Rayane Oliveira, Rodrigo Ribeiro, Bruna Maia, Josefa Aqueline, Jadson Farias, Romário Jonas, Cosme Santos, Carlos Eduardo, Carlos Alexandre e Yasmim dos Santos, pela ajuda, incentivo, pela convivência, por todo conhecimento compartilhado comigo e por todo carinho.

Aos meus companheiros do programa de Educação Tutorial (PET-Química), sob tutoria da professora Dra. Cláudia Patrícia. Agradeço a todos os integrantes desse grupo pelo acolhimento e experiências únicas compartilhadas.

Aos professores que participaram da minha banca, Dra. Joana Barros e o Dr. Gustavo Fabián. Obrigada por aceitarem o convite, por todo conhecimento compartilhado no decorrer do curso e por cada contribuição dada para a melhoria deste trabalho.

A todos os professores que tive a honra de encontrar ao longo do curso, vocês foram essenciais para minha construção acadêmica. Minha admiração pelo profissionalismo, carinho e dedicação.

Aos meus professores de Ensino Médio, em especial a Anamélia Dantas por todo cuidado, apoio em compartilhar suas experiências em sala de aula nos estágios supervisionados.

Aos demais que de forma indireta ou direta contribuíram para o crescimento da minha vida pessoal e acadêmica.

Muito obrigada!

## LISTA DE ESQUEMAS E TABELAS

<b>Esquema 1-</b>	Síntese do salicilato de etila.....	27
<b>Esquema 2-</b>	Síntese do 2-eteniloxi benzoato de etila.....	28
<b>Esquema 3-</b>	Síntese do 2-((1-(2-etoxi-2-oxoetil) -1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il) metoxi) benzoato de etila.....	29
<b>Esquema 4-</b>	Síntese do salicilato de etila.....	32
<b>Esquema 5-</b>	Síntese do 2-eteniloxi benzoato de etila.....	36
<b>Esquema 6-</b>	Síntese do 2-((1-(2-etoxi-2-oxoetil) -1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il) metoxi) benzoato de etila.....	40
<b>Tabela 1-</b>	Resultados da avaliação da Concentração Inibitória Mínima ( $\mu\text{g/mL}$ ) contra cepas fúngicas.....	42

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b>	Estrutura do ácido salicílico.....	14
<b>Figura 2-</b>	Antifúngicos contendo a unidade de polienos, alilaminas, azóis, fluoropirimidinas e equinocandinas.....	15
<b>Figura 3-</b>	Estrutura de imidazóis comerciais.....	16
<b>Figura 4-</b>	Estrutura de triazóis comerciais.....	16
<b>Figura 5-</b>	Estrutura do salicilato de metila.....	22
<b>Figura 6-</b>	Estrutura do ácido acetilsalicílico.....	22
<b>Figura 7-</b>	Núcleo 1,2,3-1 <i>H</i> -Triazol.....	23
<b>Figura 8-</b>	Principais antifúngicos triazólicos comerciais.....	25
<b>Figura 9-</b>	Utilização do refluxo na síntese do salicilato de etila.....	27
<b>Figura 10-</b>	Imagem da CCD da reação de formação do salicilato.....	32
<b>Figura 11-</b>	Espectro de IV do salicilato de etila.....	33
<b>Figura 12-</b>	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> – 400 MHz) do composto <b>3</b> .....	34
<b>Figura 13-</b>	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> – 400 MHz) do composto <b>3</b> .....	35
<b>Figura 14-</b>	Imagem da CCD da reação de formação do benzoato.....	36
<b>Figura 15-</b>	Teste de identificação de fenol com íons férrico (Fe <sup>3+</sup> ) .....	37
<b>Figura 16-</b>	Espectro de infravermelho do composto <b>5</b> .....	37
<b>Figura 17-</b>	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> – 400 MHz) do composto <b>5</b> .....	38
<b>Figura 18-</b>	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> – 400 MHz) do composto <b>5</b> .....	39
<b>Figura 19-</b>	Imagem da CCD da reação de formação do do 1,2,3-1 <i>H</i> -Triazol.....	40
<b>Figura 20-</b>	Espectro de infravermelho do composto <b>7</b> .	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AcOEt</b>	Acetato de etila
<b>AscNa</b>	Ascorbato de sódio
<b>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>	Ácido Sulfúrico
<b>H<sub>2</sub>O</b>	Água
<b>Δ</b>	Aquecimento
<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	Bicarbonato de sódio
<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	Carbonato de potássio
<b>C</b>	Carbono
<b>CIM</b>	Concentração Inibitória Mínima
<b>CCD</b>	Cromatografia em Camada Delgada
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Clorofórmio deuterado
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamento
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>EtOH</b>	Etanol
<b>GAFFI</b>	<i>Global Action Fund For Fungal Infections</i>
<b>g</b>	Gramas
<b>°C</b>	Graus Celsius
<b>Hz</b>	Hertz
<b>h</b>	Hora
<b>H</b>	Hidrogênio
<b>IACG</b>	<i>Interagency coordination Group on Antimicrobial Resistance</i>
<b>MHz</b>	Mega hertz
<b>μg/mL</b>	Microgramas por mililitro
<b>mL</b>	Mililitro

<b>mm</b>	Milímetro
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>min</b>	Minuto
<b>ppm</b>	Partes por milhão
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono treze
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
<b>Cu<sup>2+</sup></b>	Cobre (II) ou Íon cúprico
<b>TMS</b>	Trimetilsilano

## RESUMO

Os fungos são microrganismos eucariontes pertencentes ao reino Fungi. A literatura cita vários fungos patógenos emergentes, os quais provocam graves infecções nos seres humanos, sendo eles, os leveduriformes (exemplo, *Candida* e *Trichosporon*) e filamentosos (exemplo, *Fusarium* e *Zygomycetes*). Por isso, é justificada a existência de vários grupos de pesquisas que tentam mimetizar a ação de antifúngicos comerciais fazendo modificações em fármacos já empregados como agentes terapêuticos, a citar o ácido salicílico. Desta forma, o objetivo deste trabalho consistiu na síntese e avaliação da atividade fungicida de diferentes derivados do ácido salicílico. Os derivados do ácido salicílico tais como o salicilato de etila, o 2-(eteniloxi) benzoato de etila e o 2-((1-(2-etoxi-2-oxoetil) -1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzoato de etila foram sintetizados com rendimentos iguais a 79%, 79% e 86% respectivamente, suas estruturas foram confirmadas pelas técnicas espectroscópicas de infravermelho e ressonância magnética nuclear. Apresentou melhor atividade antifúngica o 2-(eteniloxi) benzoato de etila apresentando uma concentração inibitória mínima de 512 µg/mL para as cepas *Candida neoformans* ATCC – 66031, *A. flavua* ATCC – 13013 e *Aspergillus flavus* LM – 248. Estes resultados fomentam o estudo mais detalhado da atividade biológica desses compostos, a saber, o estudo dos mecanismos de ação contra as cepas de *C. neoformans* e *A. flavus*.

**Palavras-chaves:** Síntese Orgânica; Reação de Cicloadição; Heterocíclicos; Produtos Naturais; Fungos; Atividade Microbiana.

## ABSTRACT

Fungi are eukaryotic microorganisms belonging to the Fungi kingdom. The literature cites several emerging pathogenic fungi, which cause serious infections in humans, namely, yeast (example, *Candida* and *Trichosporon*) and filamentous (example, *Fusarium* and *Zygomycetes*). Therefore, it is justified the existence of several research groups that try to mimic the action of commercial antifungals by modifying drugs already used as therapeutic agents, to mention salicylic acid. Thus, the objective of this work was the synthesis and evaluation of the fungicidal activity of different derivatives of salicylic acid. Derivatives of salicylic acid such as ethyl salicylate, ethyl 2-(ethenyloxy) benzoate and 2-((1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1H-1,2,3-triazole-4-yl)methoxy) ethyl benzoate were synthesized with yields equal to 79%, 79% and 86% respectively, their structures were confirmed by infrared spectroscopic techniques and nuclear magnetic resonance. The 2-(ethenyloxy) ethyl benzoate showed the best antifungal activity with a minimum inhibitory concentration of 512  $\mu\text{g} / \text{mL}$  for the *Candida neoformans* strains ATCC - 66031, *A. flavua* ATCC - 13013 and *Aspergillus flavus* LM - 248. These results support the study more detailed study of the biological activity of these compounds, namely, the study of the mechanisms of action against the strains of *C. neoformans* and *A. flavus*.

**Keywords:** Organic Synthesis; Cycloaddition reaction; Heterocyclics; Natural products; Fungi; Microbial activity.

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	19
2.1 Objetivo geral .....	19
2.2 Objetivos específicos .....	19
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	20
3.1 Aspectos gerais sobre fungos.....	20
3.2 Aspectos gerais do ácido salicílico .....	22
3.3 Aspectos gerais dos 1,2,3-1 <i>H</i> -triazóis .....	24
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	27
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	33
5.1 Síntese do salicilato de etila.....	33
5.2 Síntese do 2-eteniloxi benzoato de etila .....	36
5.3 Síntese do 1,2,3-1 <i>H</i> -Triazol.....	41
5.4 Avaliação fúngica .....	42
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	44
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	45

## 1. INTRODUÇÃO

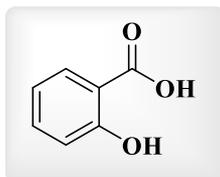
Os fungos são microrganismos eucariontes pertencentes ao reino Fungi (TORTOTA e FUNKE, 2012). Esses organismos apresentam grande interesse biotecnológico (ABREU, ROVIDA e PAMPHILE, 2015), no entanto, algumas espécies de fungos provocam prejuízos às plantações e aos seres vivos, por exemplo, *Aspergillus flavus* e *Trichophyton rubrum*, respectivamente (GOULART, 2018; RODRIGUES et. al, 2010).

Especificamente, a espécie *Candida albicans* é o fungo patógeno mais comumente encontrada em infecções humanas, seguido por *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei*. Vale ressaltar que o alto índice de infecções fúngicas fatais por ano no mundo está associado a *C. albicans* (LIU, MA, ZHANG e YANG, 2017).

Como fungo oportunista, a *C. albicans* se hospeda na pele, na cavidade oral, na mucosa do intestino e no trato urogenital. Segundo Idnurm e colaboradores (2005), o tratamento das infecções fúngicas é complexo, devido as semelhanças do sistema celular dos fungos e dos mamíferos. Além disso, o arsenal de antifúngicos comercial é restrito (SALAZAR, et al., 2020), salientando a necessidade de novas substâncias que apresentem essa atividade.

Deste modo, existem vários grupos de pesquisas que tentam mimetizar a ação de antifúngicos comerciais fazendo modificações em fármacos já empregados como agentes terapêuticos, a citar o ácido salicílico. A importância do ácido salicílico (Figura 1) e de seus derivados (chamados de salicilatos) como agentes farmacológicos tem sido amplamente descrito na literatura (WICK, 2012; LIMA e ALVIM, 2018). A salicilina, derivada do ácido salicílico é a substância ativa da casca de salgueiro (plantas de espécie *Salix*), a qual vem sendo utilizada para tratamentos analgésico, anti-inflamatório e antifebril desde 400 a.C. Altos níveis de salicilatos foram detectados em várias espécies de plantas, além do salgueiro, por exemplo, a *Filipendula ulmaria* que também contém salicina (KLESSIG, TIAN e CHOI, 2016; JALIL e SALLES, 2018; WEISSMANN, 1991).

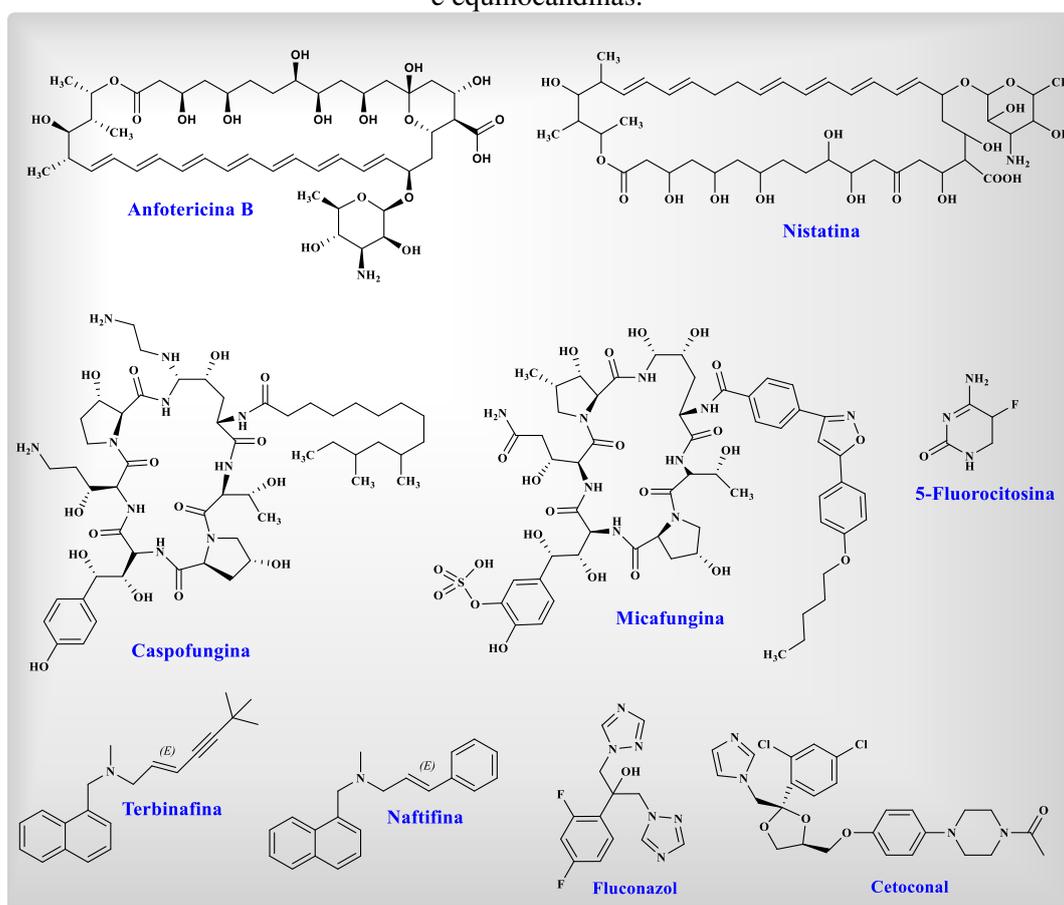
**Figura 1:** Estrutura do ácido salicílico.



**Fonte:** Própria autoria, 2021.

Os antifúngicos utilizados no tratamento de infecções causadas pelos fungos do gênero *Candida* podem ser classificados em cinco classes de compostos, ou seja, os polienos (exemplos, Anfotericina B e Nistatina), azóis (exemplos, Fluconazol e Cetoconazol), pirimidinas fluoradas (exemplo, Flucitosina), equinocandinas (exemplos, Caspofungina e Micafungina) e Alilaminas (exemplo, Terbinafina e Nafitina) (BRUNTON, CHABNER e KNOLLMANN, 2012; MURRAY, ROSENTHAL e PFALLER, 2014; RANG, RITTER e FLOWER, 2016; SANTOS et. al, 2018.). A figura 2 mostra exemplos de fármacos antifúngicos dessas classes de compostos.

**Figura 2:** Antifúngicos contendo a unidade de polienos, alilaminas, azóis, fluoropirimidinas e equinocandinas.



**Fonte:** Própria autoria, 2021.

Especificamente, os azóis compõem a maior família de antifúngicos utilizados contra o gênero *Candida*, sendo utilizados como fármacos desde 1969, a citar o clotrimazol e o miconazol seguido pelo cetoconazol em 1981 (ALLEN, 2015).

Os azóis subdividem-se em várias classes de compostos orgânicos, dependendo do número dos átomos de nitrogênio presente no anel heterocíclico. No entanto, duas



A literatura descreve que várias espécies de fungos vêm adquirindo resistência aos medicamentos atuais, devido, em parte, à aplicação indiscriminada e uso prolongado dos antifúngicos, e eventos naturais de adaptação. Segundo Arastehfar e colaboradores (2020), estão sendo nítidas as taxas de resistência antifúngica, por serem identificados nos ambientes clínicos a resistência dos fungos a medicamentos. No entanto novos medicamentos antifúngicos com perfis terapêuticos promissores são grandes apostas para o tratamento de fungos resistentes a medicamentos.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Sintetizar e avaliar a atividade fungicida de diferentes derivados do ácido salicílico.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- ✓ Sintetizar o salicilato de etila;
- ✓ Sintetizar o 2-eteniloxi benzoato de etila;
- ✓ Sintetizar o 2-((1-(2-etoxi-2-oxoetil) -1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzoato de etila a partir dos derivados do ácido salicílico;
- ✓ Caracterizar todos os compostos sintetizados utilizando técnicas espectroscópicas;
- ✓ Avaliar a Concentração Inibitória Mínima e a Concentração Fungicida dos compostos sintetizados.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Aspectos gerais sobre fungos

Os fungos são organismos de extrema importância, uma vez que são usados na produção de alimentos como os produtos fermentados e bebidas alcoólicas, na indústria farmacêutica, estão presentes no processo de biodegradação e tratamento biológico de efluentes, agem na atividade enzimática, ou seja, na produção de enzimas de interesse industrial e na biotransformação. Além disso, os fungos apresentam grande importância agrícola e ecológica, pois sustentam o equilíbrio do ambiente, decompondo restos vegetais, degradando substâncias tóxicas, auxiliando as plantas a crescerem e se protegerem contra inimigos naturais, como outros microrganismos patogênicos (ABREU, ROVIDA e PAMPHILE, 2015).

Nos últimos anos, o número de infecções fúngicas aumentou expressivamente, sendo hoje estimado, afetando anualmente cerca de 150 milhões de pessoas (BROWN et. al, 2012; BONGOMIN et. al, 2017). Essas infecções estão nas superfícies das mucosas, na pele ou nas unhas, nas infecções sistêmicas, nas quais essas células fúngicas se espalham na corrente sanguínea e podem acabar se propagando em qualquer órgão interno importante (BROWN et. al, 2012). As espécies de *Candida* estão entre os agentes etiológicos mais relevantes causadores de infecções fúngicas superficiais e invasivas.

Os relatos de infecções humanas por fungos estão aumentando em todo o mundo. Muitos desses relatórios expõem infecções causadas por novos agentes, bem como por agentes tradicionais com novos fatores de virulência ou novos mecanismos de infecção. Historicamente, as infecções por fungos têm sido pouco reconhecidas e difíceis de detectar, e as opções de tratamento são precárias (BRANDT e PARK, 2013).

De acordo com *Global Action Fund for Fungal Infections – GAFFI* (2021), as doenças fúngicas vem causando, a cada ano, a morte de 2 milhões de pessoas no mundo, tornando-se um sério problema de saúde pública. No Brasil, as avaliações de 2016 do Ministério da Saúde (MS), indicaram que mais de 3,8 milhões de pessoas foram acometidas de alguma infecção fúngica grave. Em 2017, ocorreram 28 mil casos de candidíase provocada por fungos do gênero *Candida* spp., 6,8 mil casos de meningite por *Cryptococcus* spp., 600 mil casos de asma severa devido a fungos, sobretudo, do gênero *Aspergillus* spp., em que 390 mil casos de aspergilose alérgica bronco-pulmonar. Diante deste cenário, o gasto previsto para o tratamento por paciente, no decorrer de todo o tratamento pode ultrapassar de 250 mil reais (MOROSINI, 2019).

Embora a epidemiologia das doenças fúngicas tenha mudado bastante nas últimas décadas, as espécies de *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis jirovecii*, fungos dimórficos endêmicos como *Histoplasma capsulatum* e *Mucormycetes* continuam sendo os principais patógenos fúngicos responsáveis pelos principais casos de doenças fúngicas graves. *C. albicans* é o principal agente responsável pela doença da mucosa, *Aspergillus fumigatus* atua na maioria das doenças fúngicas alérgicas, e *Trichophyton* spp., especialmente *T. rubrum*, é o causador para infecções de pele (BONGOMIN et. al, 2017).

As infecções causadas por fungos do gênero *Candida* abrangem casos de doenças tanto invasivas como superficiais, com isso expõe os indivíduos acometidos com a infecção a vários fatores de risco. A *Candida* manifesta altas taxas de infecção e colonização. Infecções de pele, mucosas, candidíase vaginal e candidemias são causadas por esse patogênico (SOARES et. al, 2018).

Sendo a *Candida* responsável pela manifestação de altas taxas de infecção e colonização em humanos, a mesma vem se tornando objeto de estudos, caracterizado um grande obstáculo por causa das dificuldades de diagnóstico e tratamento (BARBEDO e SGARBI, 2010). A *Candida* spp. são responsáveis por 80% de todas as infecções fúngicas sistêmicas e são as principais causas de infecções nosocomiais da corrente sanguínea nos Estados Unidos, Europa e Brasil. (CAGGIANO et al., 2015; CANELA et al., 2018; COSTA et al., 2014; MARRA et al. 2011).

A candidíase (doença causada por fungos do gênero *Candida*), atualmente, é mostrada como grave empecilho de saúde pública nas regiões subdesenvolvidas. A gravidade da doença, ligada ao estado debilitado do paciente, provoca um aumento do tempo de internação hospitalar, causando elevação nos custos socioeconômicos (GIOLO e SYIDZINSKI, 2010).

A resistência dos microrganismos aos medicamentos antimicrobianos na perspectiva para 2050, segundo a *Interagency coordination Group on Antimicrobial Resistance* – IACG (2019), pode chegar a 10 milhões de mortes em todo o mundo por ano, caso nenhuma medida for tomada. Aproximadamente, 24 milhões de indivíduos podem morrer entre 2015 e 2050 em países de alta renda.

As doenças fúngicas, resistentes aos fármacos, ainda apresentam uma adversidade de saúde pública global. Investigações sobre a resistência desses microrganismos aos agentes antifúngicos necessitam serem realizadas, a fim de os médicos na indicação de

terapias antifúngicas adequadas (MÉNDEZ, SÁNCHEZ e MÁRTIN- MAZUELOS, 2019).

### 3.2 Aspectos gerais do ácido salicílico

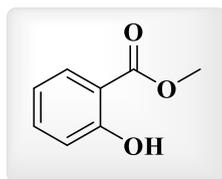
No final do século XIX, os extratos puros e brutos de plantas, animais, micróbios e minerais constituíram os únicos medicamentos disponíveis para tratar doenças humanas e de animais domésticos. Logo, os produtos químicos bioativos tornaram-se a principal forma de tratamento para as doenças, sendo promissor na farmacologia de produtos naturais (LAHLOU, 2013). Conforme Lahlou (2007), a maior parte dos medicamentos origina-se a partir de produtos naturais e de compostos derivados de produtos naturais. Dessa maneira, um produto natural pode ser convertido em um análogo por modificações em seus grupos funcionais (MAIER, 2015).

A fitoterapia evidencia a importância do Salgueiro como planta medicinal para tratamento de pacientes com várias doenças medicinais, como febre e dor (MAHDI, 2010). O ácido salicílico, derivado do Salgueiro, é um fitoquímico que possui benefícios para o bem-estar humano, sendo um composto fenólico que tem ação na proteção contra agentes patogênicos. O ácido salicílico tem efeitos na inibição da síntese de prostaglandinas, efeitos anti-inflamatórios por meio da inibição parcial da transcrição dos genes da ciclooxigenase e uma das propriedades mais estudadas do ácido salicílico é sua atividade antioxidante (RANDJELOVIC et. al, 2015).

Os salicilatos desempenham ação farmacológica, principalmente, devido ao seu núcleo contendo a porção de ácido salicílico. As moléculas presentes nos grupos hidroxila e carboxila na posição orto do anel aromático formam importantes sítios ativos para a ação dos salicilatos. Essas implicações das substituições simples no anel benzeno estão sendo largamente estudados, e novos salicilatos estão sendo sintetizados (BOOT e MCDONALD, 1992; TECHIO e BELO, 2012)

Entre os analgésicos e medicamentos disponíveis atualmente para o alívio da dor, os derivados de salicilato, uma classe de antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), é um dos mais utilizados (PHILLIPS e CURRIER, 2004), por exemplo o salicilato de metila, figura 5, (XIN et. al, 2014).

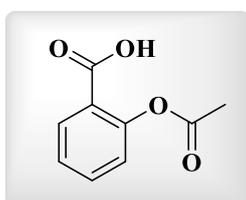
**Figura 5:** Estrutura do Salicilato de metila.



Fonte: Própria autoria, 2021.

O ácido salicílico e seus análogos apresentaram várias atividades biológicas: antipirética, antimicrobiana, analgésica, potencial acaricida no controle de *Varroa jacobsoni*, atividade repelente sobre as larvas de *Boophilus microplus* (PANICKER, VARGHESEB, USHAKUMARY, 2009; LICHTERMAN, 2004; MAZLOUM-ARDAKANI et. al, 2011). Dentre os compostos com potencial atividade antituberculose, encontram-se as salicilanilidas, derivadas do ácido salicílico, que, além da atividade antibacteriana, possuem atividades antifúngica e anti-helmíntica (GAMA et. al, 2010, p.4). Cabe ressaltar que o ácido acetilsalicílico (aspirina; figura 6) atua na redução da inflamação, analgesia (alívio da dor), na prevenção da coagulação e na redução da febre (ERINCI, SENTURK e KUFREVIOGLU, 2011).

**Figura 6:** Estrutura do Ácido Acetilsalicílico.



Fonte: Própria autoria, 2021.

O salicilato de fenila, mais conhecido como SALOL, é mais uma da proposta de derivados para o ácido salicílico (BEEK e WINTERMANS, 2001). O salicilato de fenila dispõe de diversas propriedades terapêuticas como analgésicas, antipirética e antisséptica (SNEADER, 2005). O SALOL é princípio ativo de protetores solares, possui aplicação anti-inflamatória oral e desinfetante externo para o tratamento de alteração do trato urinário. Também é aplicado para o revestimento entérico em comprimidos (SHARMA e RANI, 2015).

Devido ao seu amplo espectro de ações, o ácido salicílico tem sido estudado na aplicação para formulações cosméticas contendo hidroxí-ácidos para o tratamento de diversas condições de pele. As ações benéficas mais citadas foram a melhoria da pele fotoenvelhecida, diminuições de rugosidade, densidade aumentada do colágeno e aumento da qualidade de fibras elásticas da pele (KORNHAUSER, COELHO e

HEARING, 2010; SANTOS et. al, 2017). O ácido salicílico também tem sido utilizado no tratamento de linhas finas e rugas, na pigmentação da pele, caspa, dermatite seborreica, acne, infecções micose, psoríase, calos, ictiose, verrugas, e para reduzir a hiperpigmentação (SHIN, HIU e XI, 2016).

### 3.3 Aspectos gerais dos 1,2,3-1*H*-triazóis

A química orgânica heterocíclica é uma das áreas de relevância e bem estudada da química medicinal. Uma característica importante dos compostos bioativos heterocíclicos são os seus heteroátomos constituintes, incluindo nitrogênio, enxofre, oxigênio e outros. Esses heteroátomos interferem diretamente na reatividade do esqueleto-alvo, na toxicologia dos compostos, nas interações entre os fármacos-alvo e os diferentes inibidores-alvo, além de influenciar no metabolismo e na farmacocinética (BOZOROV, ZHAO e AISA, 2019).

Desta forma, o 1,2,3-triazol emergiu como promissor para os estudos se tornando um dos mais importantes heterocíclicos na química medicinal atual e suas aplicações também foram estendidas a doenças generalizadas. (ZHANG et. al, 2014). A síntese dos núcleos 1,2,3-1*H*-triazólicos vem recebendo, nos últimos anos, atenção por vários grupos de pesquisas, devido a sua aplicabilidade em diferentes setores econômicos (LIMA, 2018).

O núcleo 1,2,3-1*H*-triazólico é um importante heterocíclico aromático, possuindo uma estrutura aromática de cinco membros, sendo ele constituído por dois átomos de carbono e três átomos de nitrogênio (figura 7) e por dispor de um sistema rico em elétrons. Sua estrutura é favorável para que seus derivados liguem, facilmente, com receptores e enzimas no sistema biológico através de interações fracas, tais como ligações de Van der Waals, efeito hidrofóbico, íons-dipolo, dentre outras (ZHOU e WANG, 2012).

**Figura 7:** Núcleo 1,2,3-1*H*-Triazol.



**Fonte:** Própria autoria, 2021.

Outro fator importante relacionado ao núcleo 1,2,3-triazol, sendo importante para a química medicinal, é que ele além de atuar como grupo farmacofórico, também atua como uma ligação entre duas ou mais substâncias de interesse. O anel triazólico, ainda age como um bioisómero do grupo amida devido apresentar similaridades de suas propriedades físico-químicas. O grupo amida é um importante elemento estrutural presente na estrutura de vários fármacos (FREITAS et al., 2011).

Os estudos dos múltiplos compostos contendo o núcleo 1,2,3-*1H*-triazol têm crescido devido, em parte, a suas atividades biológicas, efeitos menos tóxicos e alto nível de afinidade ambiental (LI et. al, 2018). A literatura descreve que os derivados de triazol exibem várias propriedades farmacológicas, como atividades antimicrobianas, analgésicas, anti-inflamatórias, anticonvulsivantes, antituberculares, anticâncer e antivirais. (GUP, ERER e DILEK, 2017; TOTOBENAZARA e BURKE, 2015).

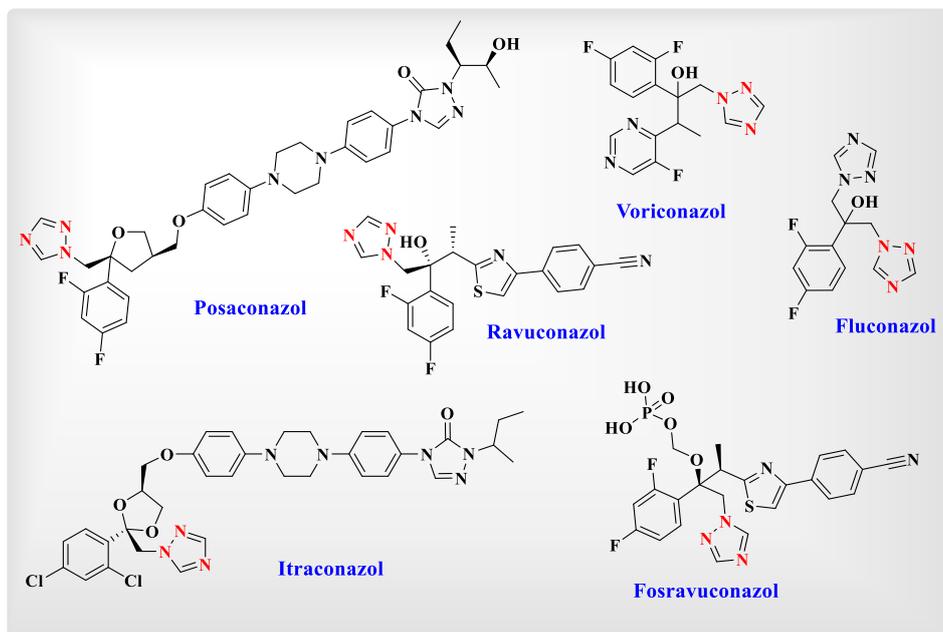
Em razão a sua ampla diversidade de atividade e contendo um esplendido perfil de segurança, os derivados triazólicos tem sido empregado na terapia de infecções fúngicas. Porém, o aumento recorrente de infecções fúngicas sistêmicas causando a morte nos indivíduos acometidos, sendo indispensável a busca de novos compostos que seja eficaz, que exibam menos efeitos colaterais e não tóxicos (CASTRO, 2016).

Os triazólicos com atividade antifúngica foram inseridos no mercado por meio de dois fármacos, o itraconazol e o fluconazol (figura 8), com amplo espectro de ação e mais seguro. O fluconazol exibiu uma alta absorção oral independente do pH estomacal e uma alta solubilidade em água, proporcionando a administração intravenosa (SHEENAN et. al, 1999; ALLEN et. al, 2015).

A utilização do voriconazol (figura 8) também apresentou resultados adversos não descritos para os azóis anteriores, como confusão mental e alterações na pele. Como uma solução à interação medicamentosa, em 2006 foi lançado o posaconazol (figura 9), manifestando um espectro de ação similar ao voriconazol, entretanto com maiores restrições à absorção via oral intravenosa (SHEEHAN, HITCHCOCK e SIBLEY, 1999; ALLEN et. al, 2015).

O antifúngico, contendo o núcleo triazólico, mais recente divulgado foi o ravuconazol (figura 8), manifestou-se amplo espectro de ação e atividade *in vitro* e *in vivo* para várias espécies de fungos. Atualmente, é empregado para tratamento de onicomicoses no Japão e comercializado na forma de seu pró-fármaco, o fosravuconazol (figura 8). Porém, o ravuconazol apresenta dois centros quirais em sua estrutura, sendo desafiador a síntese em larga escala (MARTINEZ, 2006; YAMAGUCHI, 2016).

**Figura 8:** Principais antifúngicos triazólicos comerciais.



**Fonte:** Própria autoria, 2021.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 Local da pesquisa

As sínteses foram realizadas no laboratório de síntese orgânica (LASO) da Universidade Federal de Campina Grande, do *campus* Centro de Educação e Saúde localizado na cidade de Cuité (UFCG-CES). Para a etapa de caracterização estrutural, as análises de ressonância magnética nuclear de próton ( $^1\text{H}$ ) e carbono ( $^{13}\text{C}$ ), foram realizadas na Central Analítica da Universidade Federal de Pernambuco enquanto que a análise de infravermelho foi realizada na Universidade Federal Rural de Pernambuco. Já à avaliação antifúngica do composto foi realizada no Laboratório de Pesquisa: Atividade Antibacteriana e Antifúngica de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde na Universidade Federal da Paraíba.

### 4.2 Materiais, solventes e reagentes

O monitoramento das reações foi realizado através da cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando placas de sílica-gel contendo indicador fluorescente F<sub>254</sub>. Para visualização, as placas foram colocadas em um sistema de solvente (Hexano/acetato, 70:30) e (DCM/acetato, 80:20). A purificação foi realizada através da cromatografia líquida em coluna de vidro utilizando sílica-gel 60 (70-230 mesh) como fase estacionária e sistemas hexano:acetato de etila e DCM:acetato de etila como fase móvel em diferentes proporções.

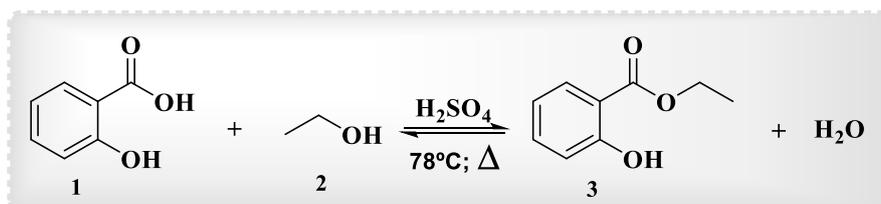
Os solventes comerciais foram purificados de acordo com os protocolos descritos na literatura (PERRIN e AMAREGO, 1996). O hexano e o acetato de etila foram destilados individualmente, com coluna de *vigreux* e o etanol foi destilado sob iodo metálico. Os reagentes, ácido salicílico e o brometo de propargila foram adquiridos da empresa *Sigma Aldrich*.

### 4.3 Procedimento de Síntese

#### 4.3.1 Procedimento para a Síntese do salicilato de etila

A síntese do salicilato de etila (composto **3**), utilizou o procedimento de Barros e colaboradores (2014). Dessa forma, o ácido salicílico (composto **1**) foi convertido em salicilato de etila, empregando etanol (composto **2**) em meio ácido, como mostra esquema reacional abaixo:

**Esquema 1:** Síntese do salicilato de etila (3).



**Fonte:** Própria autoria, 2021.

O procedimento experimental para a síntese do salicilato utilizando uma reação sob refluxo (figura 9), consistiu em utilizar um balão de fundo redondo com capacidade de 50 mL contendo o ácido salicílico (2,0718 g; 15 mmol) dissolvido em etanol destilado (41,0 mL), seguindo da adição de ácido sulfúrico (0,50 mL), a mistura reacional transcorreu em agitação rigorosa em sistema de refluxo a  $78 \pm 2^\circ\text{C}$ .

A mistura reacional sob agitação magnética ocorreu em sistema de refluxo por 15 h. A reação foi acompanhada através de cromatografia de camada delgada (CCD) utilizando placas de sílica-gel e sistema de solvente hexano: acetato de etila, na proporção 70:30. Para visualização das placas, foi utilizada luz ultravioleta.

**Figura 9:** Utilização do refluxo na síntese do salicilato de etila.



**Fonte:** Própria autoria.

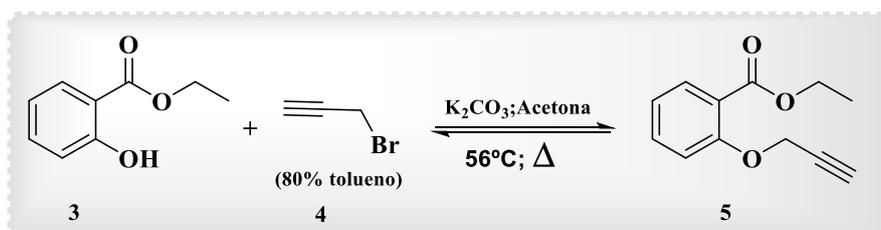
A mistura reacional contendo o produto obtido foi transferida para um funil de separação, seguindo da adição, aos poucos devido a liberação de gás, de uma pequena

quantidade de solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) ( $\text{NaHCO}_3$ ). Em seguida, foram feitas 3 lavagens com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi separada, seca sob sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi removido por evaporação rotativa à pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia líquida em coluna de vidro utilizando sílica-gel 60 (70-230 mesh) como fase estacionária e sistemas de solventes hexano:acetato de etila como fase móvel em diferentes proporções.

#### 4.3.2 Procedimento para a Síntese do 2-eteniloxi benzoato de etila

A síntese do 2-eteniloxi benzoato de etila (composto **5**) foi realizada utilizando o método de Bera e colaboradores (2011), empregando o salicilato de etila (composto **3**) e o brometo de propargila (composto **4**) como substratos, conforme mostra o esquema 2.

**Esquema 2:** Síntese do 2-eteniloxi benzoato de etila (**5**).



**Fonte:** Própria autoria, 2021.

A estratégia sintética para a síntese do 2-eteniloxi benzoato de etila, baseou-se em utilizar um balão de fundo redondo com capacidade de 50 mL contendo o salicilato de etila (0,5880 g; 3,54 mmol) e o carbonato de potássio (0,9776 g; 7,08 mmol) solubilizados em acetona (7,0 mL), e após 15 minutos da mistura reacional sob agitação rigorosa e em sistema de refluxo com temperatura de  $56 \pm 2^\circ\text{C}$ , adicionou-se o brometo de propargila (0,7899 g; 6,64 mmol).

A mistura reacional foi mantida em agitação por 5 horas. A reação foi acompanhada através de cromatografia de camada delgada (CCD) utilizando placas de sílica-gel e sistema de solvente hexano: acetato de etila, na proporção 70:30. Para visualização das placas, foi utilizada luz ultravioleta.

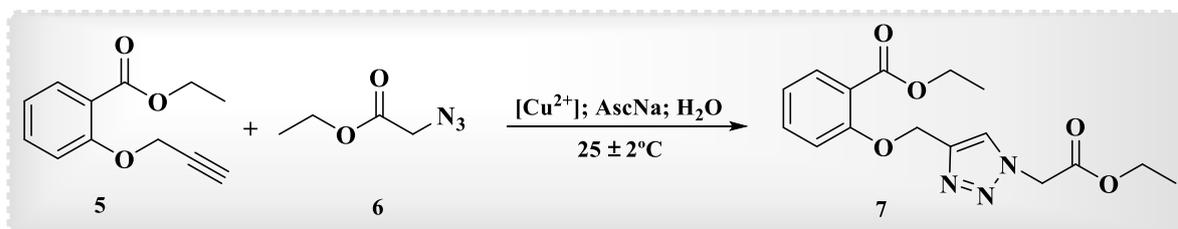
A mistura reacional contendo o produto obtido foi transferida para um funil de separação, seguindo da adição de uma pequena quantidade de solução saturada de cloreto de amônio (20 mL) ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ). Em seguida, foram feitas 3 lavagens com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi separada, seca sob sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi removido por evaporação rotativa à pressão reduzida e o produto foi

purificado por cromatografia líquida em coluna de vidro utilizando sílica-gel 60 (70-230 mesh) como fase estacionária e sistemas hexano:acetato de etila como fase móvel em diferentes proporções.

#### 4.3.3 Procedimento para a Síntese do 2-((1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzoato de etila

Na etapa de síntese do 2-((1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzoato de etila (composto **7**) aplicando o procedimento de Silva e colaboradores (2012), utilizou-se o 2-eteniloxi benzoato de etila (composto **5**) e o 2-azido acetato de etila (azida orgânica - composto **6**) como substratos, como apresenta o esquema 3.

Esquema 3: Síntese do 1,2,3- 1*H*- Triazol.



Fonte: Própria autoria, 2021.

O procedimento experimental para a síntese do 2-((1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzoato de etila, consistiu em empregar um balão de fundo redondo com capacidade de 50 mL contendo o benzoato de etila (0,2040g; 1 mmol), 2-azidoacetato de etila (0,1419g; 1,1 mmol), ascorbato de sódio (0,0198g; 0,1 mmol, 10 mol%), sulfato de cobre (0,0125g; 0,05 mmol, 5 mol%). Em seguida adicionou-se a água (4,0 mL) à mistura reacional e colocando a mesma sob agitação rigorosa

A mistura reacional foi submetida a agitação magnética por 35 minutos. O término da reação foi acompanhada através de cromatografia de camada delgada (CCD) utilizando placas de sílica-gel e sistema de solvente diclorometano: acetato de etila, na proporção 80:20, utilizando a luz ultravioleta para revelação.

A mistura reacional contendo o produto obtido foi transferida para um funil de separação, seguindo da adição de uma pequena quantidade de solução saturada de cloreto de amônio (20 mL) ( $NH_4Cl$ ). Em seguida, foram feitas 3 lavagens com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi separada, seca sob sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi removido por evaporação rotativa à pressão reduzida e o produto foi

purificado por cromatografia líquida em coluna de vidro utilizando sílica-gel 60 (70-230 mesh) como fase estacionária e sistemas DCM: AcOET como fase móvel em diferentes proporções.

#### 4.4 Caracterização

As análises de ressonância magnética nuclear (RMN) foram realizadas em um espectrômetro VARIAN® modelo Unity Plus-400 utilizando como solvente o clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). Este espectrômetro foi calibrado usando tetrametilsilano (0,00 ppm) como referência interna para os núcleos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e todas as constantes de acoplamento (J) foram descritas em hertz (Hz). O espectro de infravermelho (IV) foi registrado em um espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier no Spectrum 400 FT-IR/FT-NIR Spectrometer modelo PerkinElmer, sendo a amostra preparada como pastilhas de KBr, com número de scans de 16, resolução 4 e número de onda de 4000 a  $400\text{ cm}^{-1}$ . A rotação específica foi determinada em um polarímetro digital da marca JASCO® P-2000 equipado com a luz de sódio em comprimento de onda 589 nm. A amostra foi preparada em concentração de 1 m/v % (em MeOH) em uma cubeta de 1 mL. O solvente foi removido utilizando um evaporador rotativo da Büchi Rotavapor modelo R-114 conectado a uma bomba de vácuo modelo KNF Neuberger, e o solvente remanescente foi removido utilizando uma bomba de alto vácuo da Edwards modelo RV3. As estruturas dos compostos foram geradas através do software ChemBioUltra® versão 12.0.

#### 4.5 Avaliação da atividade fungicida

A determinação da concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada pela microdiluição em caldo de acordo com o documento M27-A2 do CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*). O meio de cultura utilizado foi o RPMI-1640. O inóculo de cada um dos microrganismos foi preparado de acordo com o tubo 0,5 da escala de McFarland onde contém aproximadamente  $1-5 \times 10^6$  UFC (unidades formadoras de colônia/mL). Os experimentos foram conduzidos com aproximadamente  $1-5 \times 10^5$  UFC/mL em cada cavidade.

A solução do 1,2,3-triazol foi preparada no momento da realização dos testes. Dimetilsulfóxido (DMSO) foi utilizado para solubilizar o 1,2,3-triazol (a concentração de

DMSO foi sempre inferior a 0,5%). O 1,2,3-triazol foi testado nas concentrações 1024 - 16µg/mL em diluições seriadas 1:2.

Inicialmente 100 µL do meio de cultura foi adicionado em cada uma das cavidades de uma placa. Logo em seguida 100 µL da solução do 1,2,3-triazol (concentração final 1024µg/mL) foi adicionado na primeira linha da placa e foi feita a diluição seriada 1:2 até a concentração 1µg/mL. Por último, 10µL do inóculo foi adicionado em cada cavidade da placa. A placa foi incubada a 35°C por 24-48 horas. A concentração inibitória mínima foi considerada a menor concentração capaz de inibir o crescimento visível do microrganismo (ESPINEL-INGROFF et al. 2005).

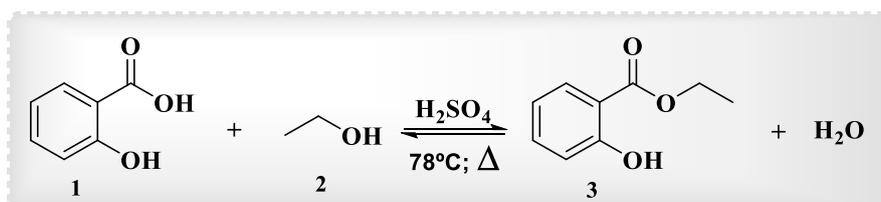
Os experimentos foram realizados em triplicata e controles com DMSO (meio de cultura + inóculo + DMSO) na mesma concentração utilizadas para solubilizar o 1,2,3-triazol foram preparados para demonstrar que o crescimento do microrganismo não sofre influência do DMSO.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Síntese do salicilato de etila

Inicialmente, foi obtido o salicilato de etila (esquema 4), a partir da reação de esterificação do ácido salicílico (composto **1**) em meio etanólico. A mistura reacional foi submetida a agitação e refluxo (temperatura do ponto de ebulição do etanol) na presença de ácido sulfúrico, o qual atuou como catalisador.

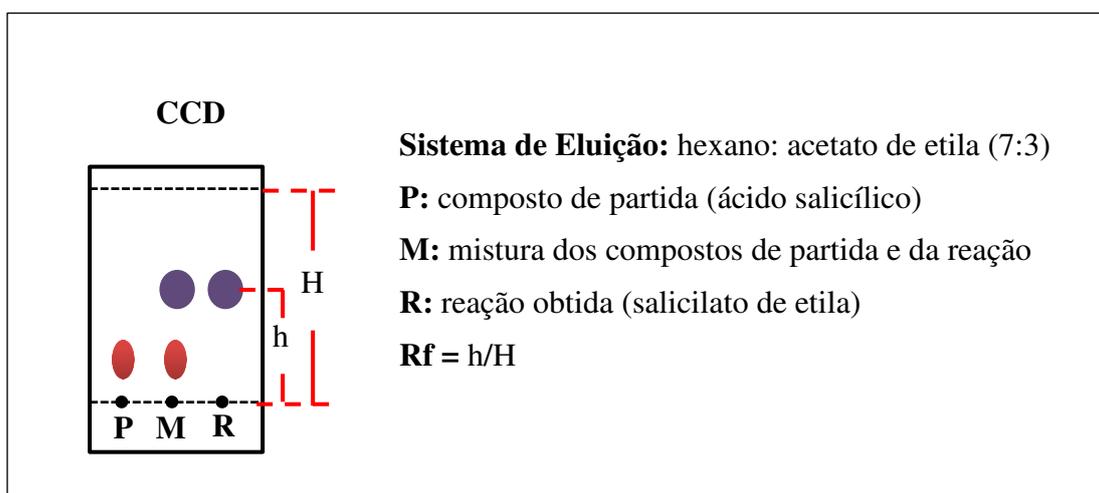
**Esquema 4:** Síntese do salicilato de etila.



Fonte: Própria autoria, 2021.

Dessa forma, o composto **3** foi obtido após 15 horas de reação. A reação foi monitorada através de cromatografia em camada delgada (CCD). As CCDs foram submetidas a sistema eluente de hexano: acetato de etila, na proporção de 70:30, o que levou a um fator de retenção ( $R_f$ , do inglês *retention factor*) igual a 0,57, como demonstrado na figura 10. As CCDs foram visualizadas sob luz ultravioleta (254 nm).

**Figura 10:** Imagem da CCD da reação de formação do salicilato.



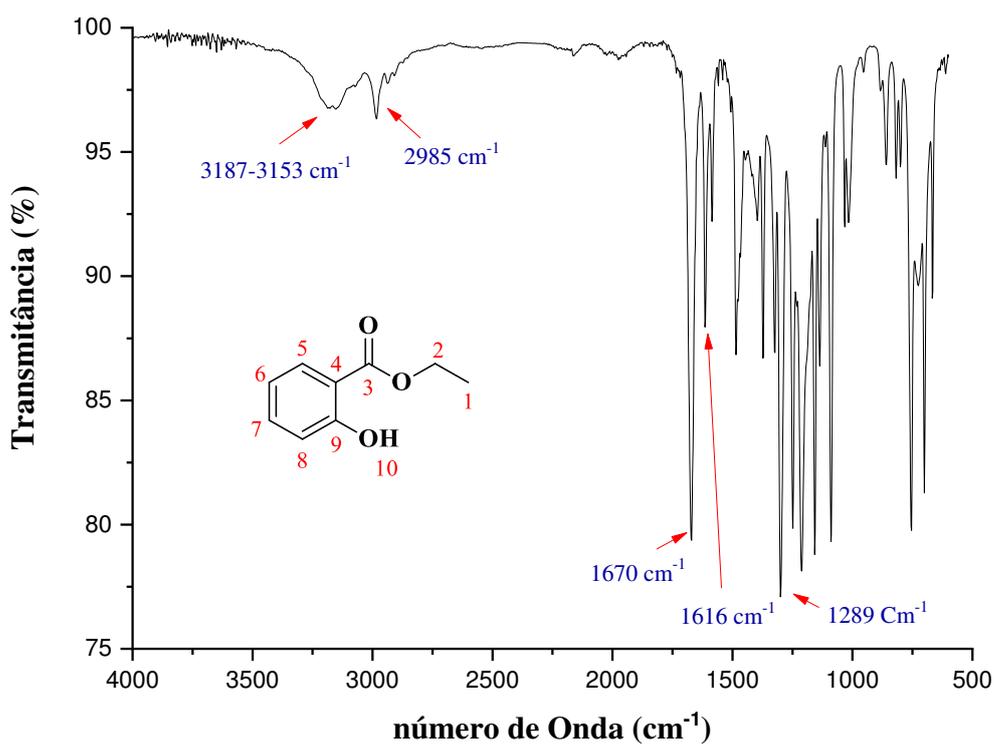
Fonte: Própria autoria, 2021.

O salicilato de etila foi obtido na forma de um óleo incolor. O composto **3** foi obtido com um rendimento de 79%, valor este superior ao encontrado na literatura, cujo

o rendimento foi 53% em 12 horas de reação, sendo utilizada a mesma metodologia (BARBOSA et al., 2016).

Uma vez sintetizados e purificados, as caracterizações estruturais foram realizadas através das técnicas espectroscópicas Infravermelho (IV), RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ . Com relação ao espectro de IV do composto **3** (Figura 11), foram constatadas as bandas que configuram o composto de interesse. A existência da banda larga em  $\cong 3187\text{-}3153\text{ cm}^{-1}$  retrata a hidroxila do composto, ligação O-H. Em  $2985\text{ cm}^{-1}$  o espectro revelou bandas inerentes a ligação  $sp^3$  C-H. O IV mostrou em  $1670\text{ cm}^{-1}$  um estiramento axial evidencia a ligação C=O. Deste modo, em  $1616\text{ cm}^{-1}$  apresentou estiramentos axiais que representam ligação  $sp^2$  C=C do anel aromático e em  $1289\text{ cm}^{-1}$  apresentou a banda referente a ligação C-O.

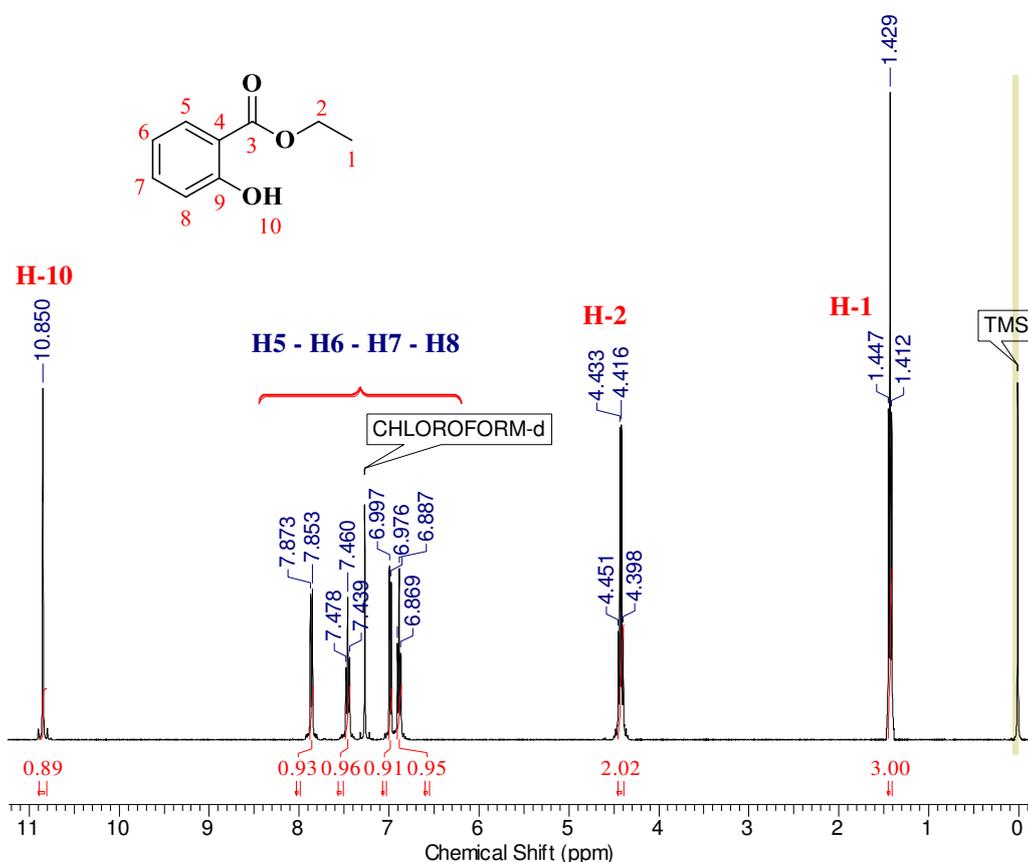
**Figura 11:** Espectro de IV do salicilato de etila.



Fonte: Própria autoria, 2021.

A figura 12 refere-se ao espectro de RMN de  $^1\text{H}$  composto **3**.

**Figura 12:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ – 400 MHz) do composto **3**.



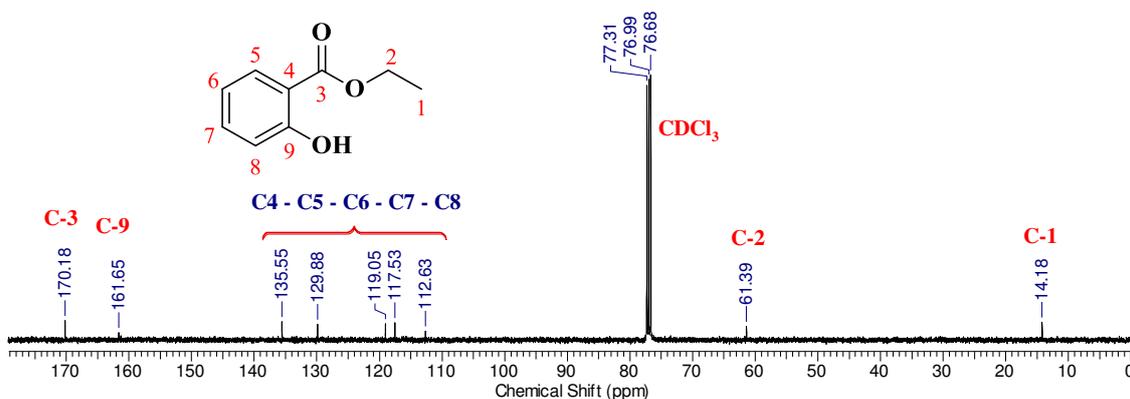
Fonte: Própria autoria, 2021.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3**, constatou-se a presença de sete sinais de hidrogênios que condizem com a quantidade de hidrogênios quimicamente diferentes na estrutura do composto. Desta maneira, o somatório das áreas de integral sob cada sinal resultou em um total de dez hidrogênios, correspondente ao total de hidrogênios da estrutura analisada. Em **10,850** ppm foi observado a presença de simpleto com integral igual a um atribuído ao hidrogênio **H-10** pertencente a hidroxílica fenólica (R-OH, R é um grupo arila), na qual não realiza acoplamento com nenhum outro hidrogênio. A ampliação do espectro revela um duplete em **7,863** ppm ( $J = 8,0$  Hz), um tripleto em **7,460** ppm ( $J = 8,0$  Hz), um duplete em **6,986** ppm ( $J = 7,2$  Hz) e um duplete de duplete em **6,878** ppm ( $J = 8,4$  e  $7,2$  Hz), todos os sinais possuem integral igual a um, sendo eles característicos de hidrogênios aromáticos (PAVIA et al., 2013). Em **4,425** ppm revela um quarteto com integral igual a dois, que se referem aos hidrogênios **H-2** que acopla com o **H-1**, com um valor de constante igual a  $6,8$  Hz. Em **1,430** ppm exibe um tripleto com

integral a três, sendo concedidos aos hidrogênios **H-1**, no qual acopla com o **H-2**, com  $J = 6,8$  Hz.

A Figura 13, a seguir, refere-se ao espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3**.

**Figura 13:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$  – 400 MHz) do composto **3**.



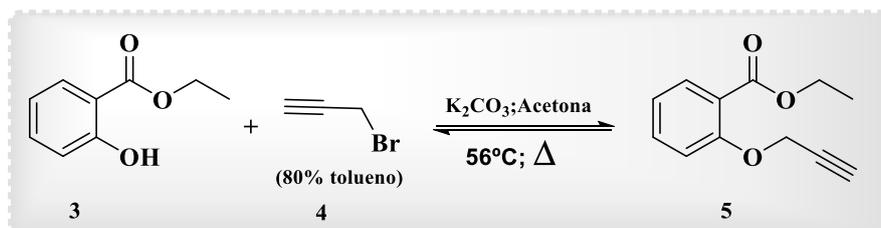
Fonte: Própria autoria, 2021.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3** apresentou nove sinais de carbonos quimicamente diferentes. Em **170,18** ppm, o sinal foi atribuído ao carbono **C-3** por estar diretamente ligado a dois átomos de oxigênio que o desblinda e desloca seu sinal para uma região de campo baixo, além disso, esse deslocamento químico é típico de carbono carbonílico de éster (PAVIA et al., 2013). O sinal em **161,65** ppm foi atribuído ao carbono **C-9** devido ele sofrer desblindagem por causa de sua proximidade com o oxigênio da hidroxílica fenólica. Os sinais de **135,55** a **112,63** ppm, correspondem aos carbonos aromáticos do composto. O sinal em **61,39** ppm se refere ao carbono **C-2**. O sinal em campo alto em **14,18** ppm foi atribuído ao carbono **C-1** sendo o mais blindado da estrutura.

## 5.2 Síntese do 2-eteniloxi benzoato de etila

Posteriormente foi sintetizado o 2-(eteniloxi) benzoato de etila (esquema 5), o composto **5**, obtido a partir da reação de propargilação do composto **3**. O composto **3** foi submetido a uma reação sob refluxo, em meio básico, com uma temperatura predeterminada de  $56 \pm 2^\circ\text{C}$  correspondente ao ponto de ebulição da acetona.

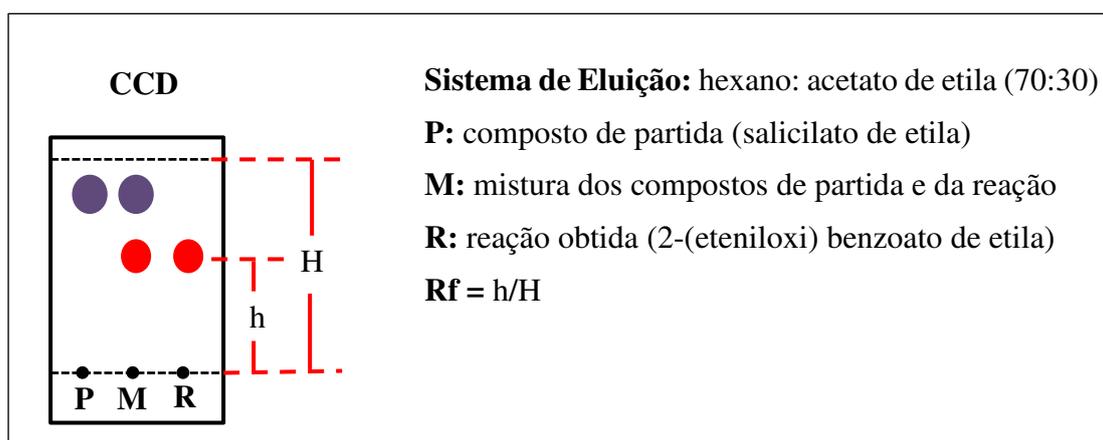
**Esquema 5:** Síntese do 2-eteniloxi benzoato de etila.



**Fonte:** Própria autoria, 2021.

Deste modo, o composto **5** foi obtido depois de percorrido 5 horas de reação. A reação foi monitorada através de cromatografia em camada delgada (CCD). As CCDs foram submetidas a sistema eluente de hexano: acetato de etila, na proporção de 70:30, o que levou a um fator de retenção ( $R_f$ , do inglês *factor factor*) igual a 0,73, como demonstrado na figura 14. As CCDs foram visualizadas sob luz ultravioleta (254 nm).

**Figura 14:** Imagem da CCD da reação de formação do benzoato.

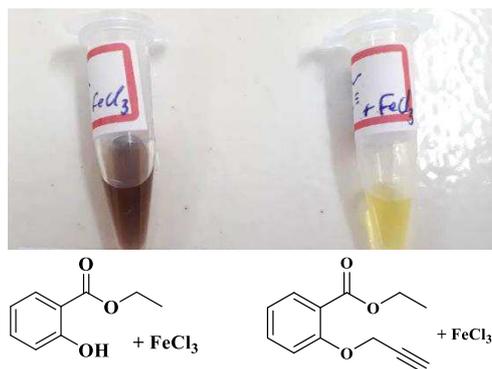


**Fonte:** Própria autoria, 2021.

O composto **5** foi obtido na forma de óleo de cor amarela com um rendimento de 79%.

Após sintetizado o composto **5**, o mesmo foi submetido ao teste de identificação de fenol com íons férrico ( $Fe^{3+}$ ). Neste procedimento, a presença de hidroxila fenólica é identificada pela formação do complexo  $Fe^{3+}$ -Fenol que tem coloração de vermelha a púrpura. Dessa forma, quando a solução aquosa do composto **5** foi submetida neste teste não houve mudança de coloração, enquanto que a solução aquosa do composto **3** neste teste mudou de cor, conforme indicado na figura 15.

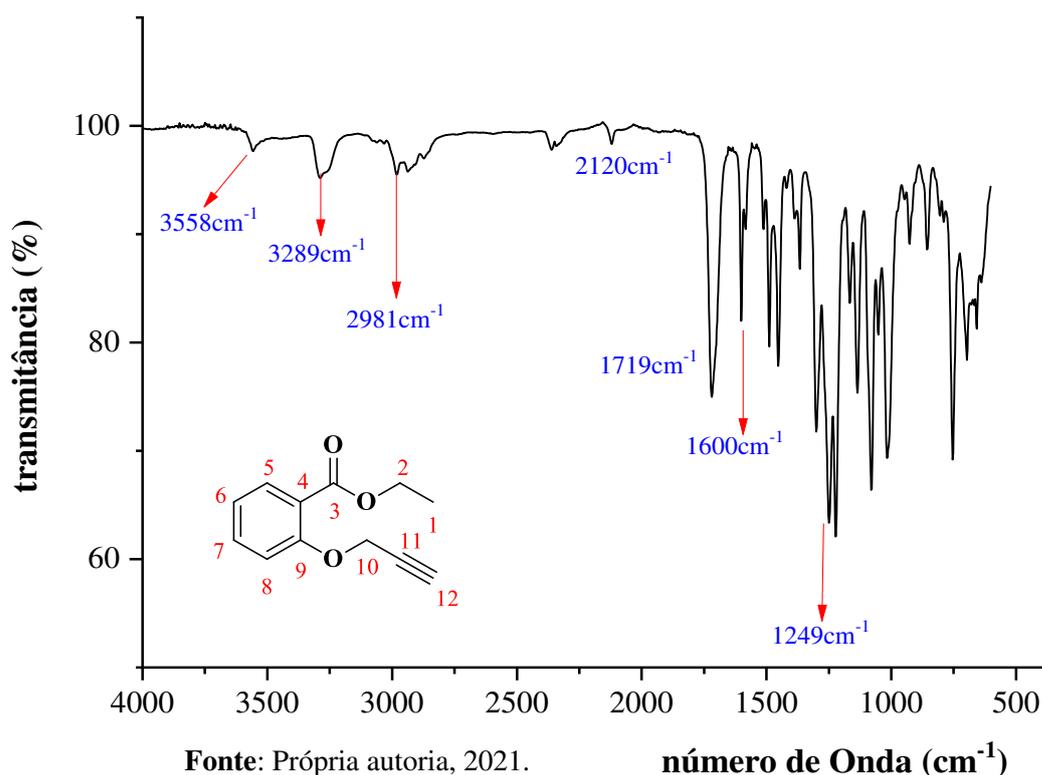
**Figura 15:** Teste de identificação de fenol com íons férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ).



Fonte: Própria autoria, 2021.

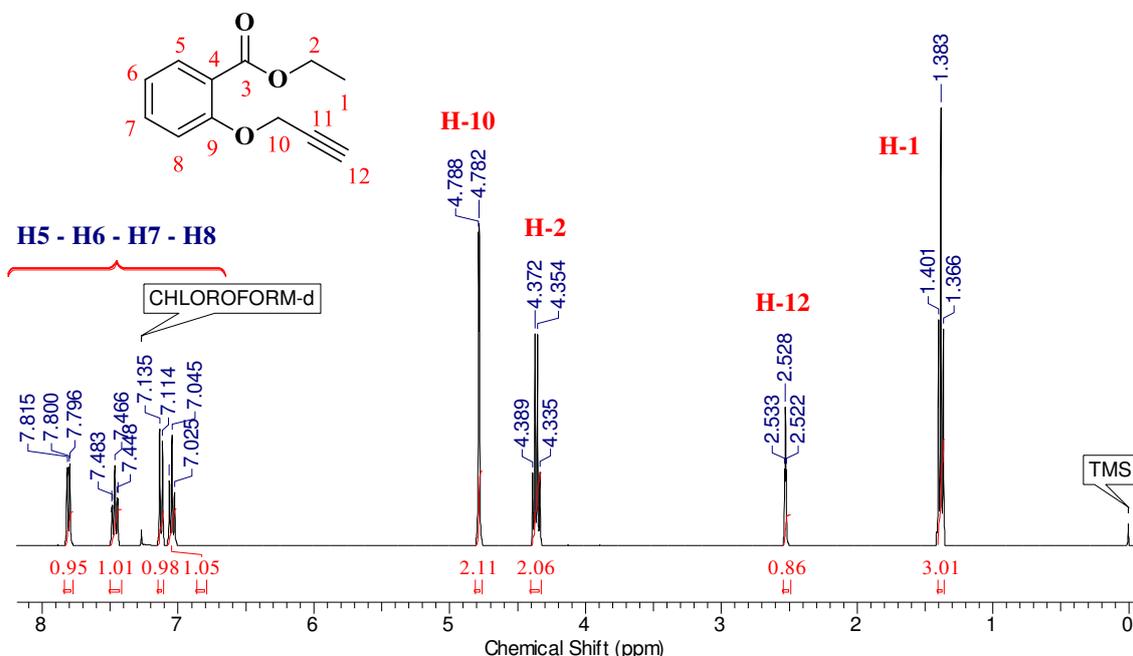
A caracterização estrutural do 2-(eteniloxi) benzoato de etila foi realizada através das técnicas espectroscópicas IV, RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ . Com relação ao espectro de IV do composto **5** (Figura 16), foram constatadas as bandas que configuram o composto de interesse. A inexistência da banda larga em  $\cong 3400\text{ cm}^{-1}$  retrata a ausência da hidroxila de seu derivado, o salicilato de etila. Em  $3558\text{-}3289\text{ cm}^{-1}$  mostrou a banda referente a ligação  $sp$  C-H. Em  $2981\text{-}2934\text{ cm}^{-1}$  o espectro revelou bandas inerentes a ligação  $sp^3$  C-H. Deste modo, em  $2120\text{ cm}^{-1}$  foi observado um estiramento axial característico da ligação  $\text{C}\equiv\text{C}$ . O IV mostrou em  $1719\text{ cm}^{-1}$  um estiramento axial evidencia a ligação  $\text{C}=\text{O}$ . Em  $1600\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$  apresentou estiramentos axiais que representam ligação  $sp^2$   $\text{C}=\text{C}$  do anel aromático. Em  $1249\text{ cm}^{-1}$  revelou um estiramento indicando a ligação  $\text{C}-\text{O}$ .

**Figura 16:** Espectro de IV do composto **5**.



A Figura 17 corresponde ao espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da amostra do 2-(eteniloxi)benzoato de etila.

**Figura 17:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  – 400 MHz) do composto **5**.



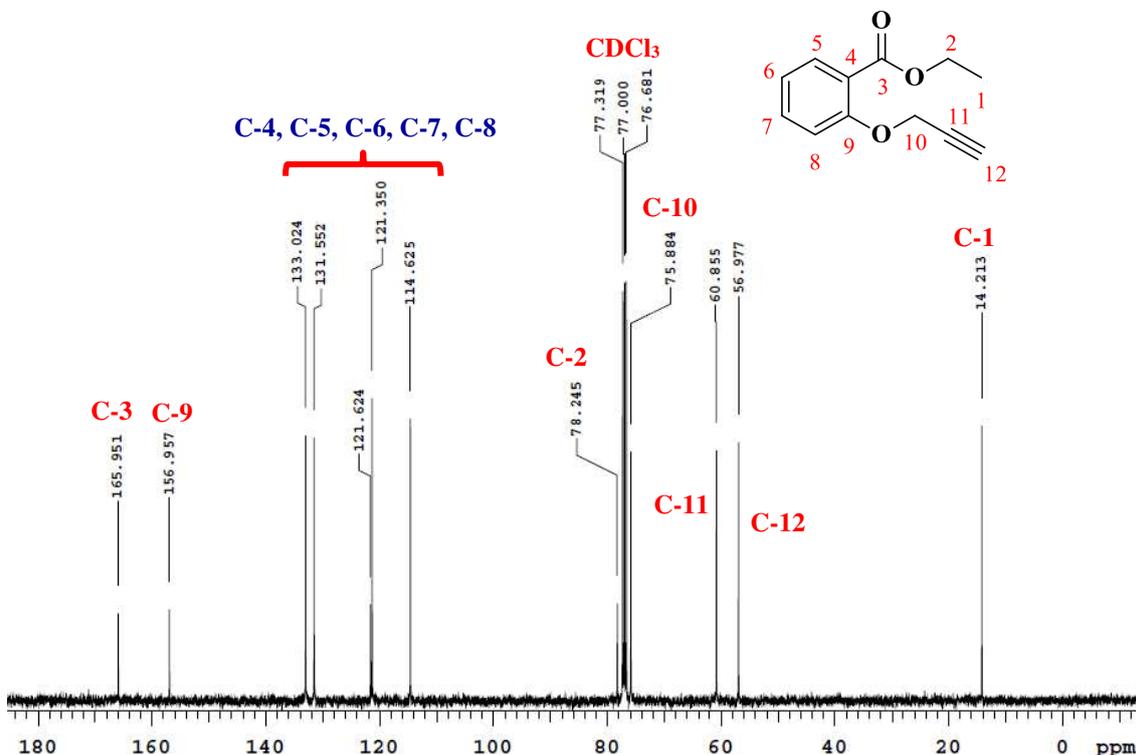
Fonte: Própria autoria.

No espectrômetro de RMN de  $^1\text{H}$ , o composto revelou a presença de oito sinais de hidrogênios, que condizem com a quantidade de hidrogênios quimicamente diferentes na estrutura do composto. Desta maneira, o somatório das integrais resulta em um total de onze hidrogênios, que correspondem ao total de hidrogênios da estrutura analisada. A ampliação do espectro revela um dupletto de dupletto em **7,806** ppm ( $J = 6,0$  e  $7,6$  Hz), um multipletto em **7,466** ppm ( $J = 7,2$  Hz), nesta ampliação o espectro exibe um dupletto em **7,125** ppm ( $J = 8,4$  Hz) e em **7,035** ppm ( $J = 8,0$  Hz) revela triplete, cada área destacada anteriormente apresentam integral igual a um. É importante apontar que, essas regiões em que revelaram esses multipletos são particularidades de hidrogênios aromáticos (PAVIA et al., 2013). Em **4,785** ppm ( $J = 2,4$  Hz) o espectro revela um dupletto com integral a dois, sendo atribuído ao hidrogênio **H-10**, um quarteto em **4,362** ppm ( $J = 7,2$  Hz) com integral igual a dois, que se referem aos hidrogênios **H-2**, em **2,528** ppm ( $J = 2,4$  Hz) exibe um triplete com integral igual a um, referente ao hidrogênio **H-12**. Em **1,384** ppm

exibe um tripleto com integral a três, sendo concedidos aos hidrogênios **H-1** com  $J = 7,2$  Hz, sendo o grupo de hidrogênio mais blindado da estrutura.

A Figura 18 refere-se ao espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da amostra do composto **5**.

**Figura 18:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$  – 400 MHz) do composto **5**.



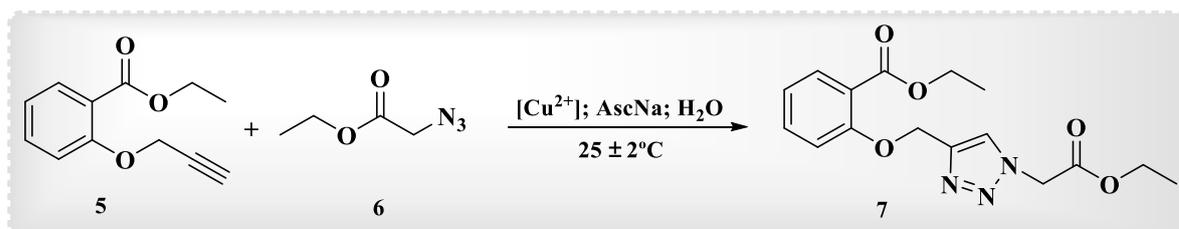
Fonte: Própria autoria, 2021.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , o composto apresentou doze sinais de carbonos quimicamente diferentes. Em **165,95** ppm, o sinal foi atribuído ao carbono **C-3** por estar diretamente ligado a dois átomos de oxigênio que o desblinda e desloca seu sinal para uma região de campo baixo. O sinal em **156,95** ppm foi atribuído ao carbono **C-9** devido ele sofrer desblindagem por causa de sua proximidade com o oxigênio fenólico. Os sinais de **133,02** a **114,62** ppm correspondem aos carbonos aromáticos do composto. Os sinais em **78,25** e **75,88** ppm se refere ao carbono **C-10** e **C-2**. O sinal em **60,85** ppm corresponde ao carbono **C-11**. O sinal em 56,97 ppm foi atribuído ao carbono **C-12**. O sinal em campo alto em **14,21** ppm foi atribuído ao carbono **C-1** sendo o mais blindado da estrutura.

### 5.3 Síntese do 1,2,3-1*H*-Triazol

A última etapa sintética foi a preparação do 2-((1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,2,3-1*H*-triazol-4-il)metoxi)benzoato de etila (composto **7**) a partir do composto **5**, o qual foi submetido a uma reação cicloadição sob agitação rigorosa, junto com a azida orgânica (composto **6**), como apresenta o esquema 6.

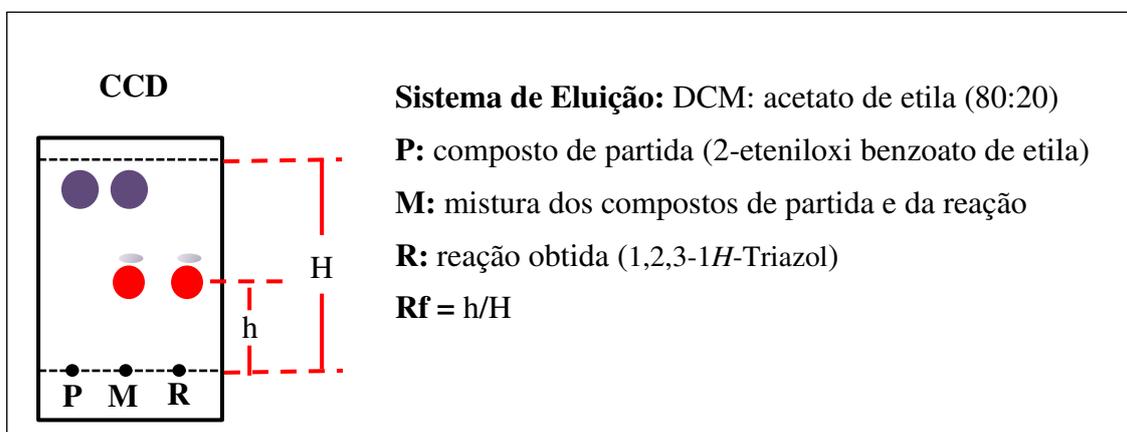
Esquema 6: Síntese do 1,2,3-1*H*-Triazol.



Fonte: Própria autoria, 2021.

Deste modo, o 1,2,3-1*H*-Triazol foi obtido com 35 minutos de reação. A reação foi monitorada através de cromatografia em camada delgada (CCD). As CCDs foram submetidas a sistema eluente de DCM: acetato de etila, na proporção de 80:20, o que levou a um fator de retenção ( $R_f$ , do inglês *retention factor*) igual a 0,48, como demonstrado na figura 19. As CCDs foram visualizadas sob luz ultravioleta (254 nm).

Figura 19: Imagem da CCD da reação de formação do 1,2,3-1*H*-Triazol.



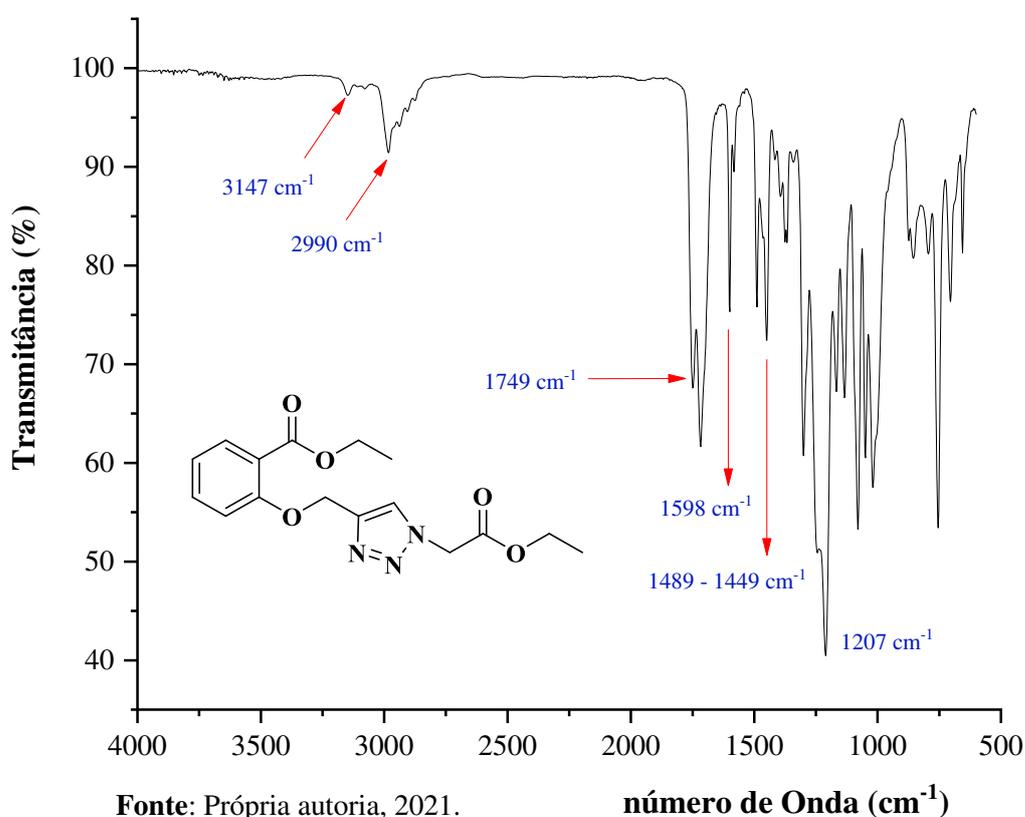
Fonte: Própria autoria, 2021.

O 1,2,3-1*H*-Triazol foi obtido na forma de óleo bastante viscoso e incolor. O composto foi alcançado com um rendimento de 86%.

A caracterização estrutural do 1,2,3-1*H*-Triazol foi realizada através das técnicas espectroscópicas IV, RMN de  $^1H$  e RMN de  $^{13}C$ . Com relação ao espectro de IV do composto **7** (Figura 20), a análise apresentou bandas que caracteriza o composto de

interesse. Em  $3147\text{ cm}^{-1}$  o espectro apresentou uma banda referente ao estiramento da ligação  $\text{Csp}^2\text{-H}$  característico do anel triazólico, sendo considerada um indicativo fundamental da formação do anel 1,2,3-triazólico, conforme descrito por Kaushik e colaboradores (2016). Em  $2990\text{ cm}^{-1}$  o espectro mostrou a banda referente a ligação  $\text{sp}^3\text{ C-H}$ . A existência da banda em  $1749\text{-}1716\text{ cm}^{-1}$  retrata a carbonila, ligação  $\text{C=O}$ . Em  $1598\text{ cm}^{-1}$  o espectro revelou bandas inerentes a ligação  $\text{C=C}$ . O IV mostrou em  $1489\text{-}1449\text{ cm}^{-1}$  um estiramento que demonstra a ligação  $\text{C-N}$ . Deste modo, em  $1207\text{ cm}^{-1}$  apresentou a banda referente a ligação  $\text{C-O}$ .

**Figura 20:** Espectro de IV do composto 7.



Fonte: Própria autoria, 2021.

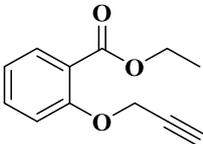
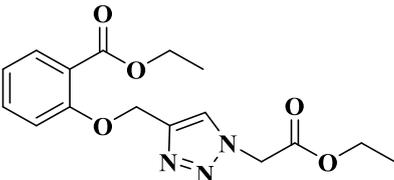
número de Onda ( $\text{cm}^{-1}$ )

#### 5.4 Avaliação fúngica

Depois de sintetizados e caracterizados, os derivados do ácido salicílico (compostos 5 e 7) foram submetidos aos ensaios biológicos para avaliação da atividade antimicrobiana sobre cepas de fungos leveduriformes e filamentosos.

Na Tabela 1, estão registrados os resultados obtidos dos ensaios biológicos, onde os fungos leveduriformes e filamentosos apresentaram-se resistentes às moléculas estudadas.

**Tabela 1:** Resultados da avaliação da Concentração Inibitória Mínima/CIM ( $\mu\text{g/mL}$ ) contra cepas fúngicas.

Moléculas ( $\mu\text{g/mL}$ )	C. albicans ATCC - 76485	C. albicans LM - 70	C. tropicalis ATCC - 13803	C. tropicalis LM - 77	C. neoformans ATCC - 66031	A. flavua ATCC - 13013	A. flavus LM - 248	A. flavus LM - 248
 <b>Composto 5</b>	+	+	+	+	512	512	512	+
 <b>Composto 7</b>	+	+	+	+	+	+	+	+
Controle: meio de cultura	-	-	-	-	-	-	-	-
Controle: micro-organismo	+	+	+	+	+	+	+	+
Controle: anfotericina B	2	8	2	8	4	1	4	2

(+): Crescimento do micro-organismo (-): Não houve crescimento microbiano

**Fonte:** Própria autoria, 2021.

Observa-se que apenas o composto **5** apresentou a CIM de  $512 \mu\text{g/mL}$  para as seguintes linhagens fúngicas: *C. neoformans* ATCC – 66031, *A. flavua* ATCC – 13013 e *A. flavus* LM – 248, que de acordo com os critérios de Holetz et al. (2002), Sartoratto et al. (2004) e Houghton et al. (2007) as moléculas que apresentaram a CIM entre 32 a  $512 \mu\text{g/mL}$ , são consideradas de ótima atividade.

## 6. CONCLUSÃO

Em função dos resultados obtidos, o salicilato de etila foi obtido na forma de um óleo incolor com um rendimento de 79%. O 2-(eteniloxi) benzoato de etila foi obtido com um tempo reacional de 5 horas, com um rendimento de 79%, obtido na forma de óleo de cor amarela e o 1,2,3-*H*-Triazol foi obtido com um bom rendimento (86%), obtido na forma de óleo bastante viscoso e incolor.

Todos os compostos obtidos foram caracterizados através das técnicas espectroscópicas de infravermelho e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , em que os dados analisados nos espectros confirmam as estruturas estudadas.

O ensaio para análise da atividade antifúngica, apenas o 2-(eteniloxi) benzoato de etila apresentou Concentração Inibitória Mínima de 512  $\mu\text{g/mL}$  para as cepas *C. neoformans* ATCC – 66031, *A. flavua* ATCC – 13013 e *A. flavus* LM – 248.

Deste modo, torna-se necessário a realização de estudos mais aprofundados que possam explorar as atividades de seus derivados, intensificando e compreendendo seus aspectos, assim colaborando para o desenvolvimento de possíveis novos fármacos que possam ser utilizados nos tratamentos de doenças, sendo menos nocivos para o ser humano.

## 7. REFERÊNCIAS

- ABREU, J. A. S.; ROVIDA, A. F. S. e PAMPHILE, J. A. *Fungi of interest: biotechnological applications*. **Revista UNINGÁ**, v.21, n.1, p.55-59, 2015.
- ALI, A.; CORRÊA, A. G.; ALVES, D.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J.; WESTERMANN, B.; FERREIRA, M. A. B. e PAIXÃO, M. W. *An efficient one-pot strategy for the highly regioselective metal-free synthesis of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles*. **Chemical Communications**., v. 50, p. 11926 – 11929, 2014. DOI: 10.1039/c4cc04678a.
- ALLEN, D.; WILSON, D.; DREW, R. e PERFECT, J. *Azole antifungals: 35 years of invasive fungal infection management*. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 13, p. 787–798, 2015. DOI:10.1586/14787210.2015.1032939.
- ARASTEHFAR, A.; GABALDÓN, T.; GARCIA-RUBIO, R.; JENKS, J. D.; HOENIGL, M.; SALZER, H. J. F.; ILKIT, M.; LASS-FLÖRL, C. e PERLIN, D. S. *Review Drug-Resistant Fungi: An Emerging Challenge Threatening Our Limited Antifungal Armamentarium*. **Antibiotics**, v. 9, n. 12, p. 877-905, 2020. DOI:10.3390/antibiotics9120877.
- BARBEDO, L. S; SGARB, D. B. G. *Candidíase*. **DTS: Jornal Brasileiro de Doenças sexualmente transmissíveis**, v. 22, p. 22-38, 2010.
- BARBOSA, M. V. S.; SILVA, E. R.; LIMA, J. A. C.; SILVA, J. F.; CAMPOS, A. R. N. e FREITAS, J. C. R. *Síntese e caracterização do 2-(3-Fenil-1,2,4-Oxadiazol-5-II) Fenol mediado por forno de micro-ondas doméstico*. **Revista educação ciência e saúde**, v. 3, n. 2, Jul a Dez de 2016. ISSN 2358-7504.
- BARROS, C. J. P.; DE SOUZA, Z. C.; DE FREITAS, J. J. R.; DA SILVA, P. B. N.; MILITÃO, G. C. G.; DA SILVA, T. G.; FREITAS, J. C. R. e FILHO, J. R. F. *A convenient synthesis and cytotoxic activity of 3-aryl-5-pentyl-1,2,4-oxadiazoles from carboxylic acid esters and arylamidoximes under solvent-free conditions*. **Journal of the Chilean Chemical Society**, v. 59, n. 1, p. 2359-2362, 2014.

BEEK, T. A. V.; WINTERMANS, M. S. *Preparative isolation and dual column highperformance liquid chromatography of ginkgolic acids from Ginkgo biloba*. **Journal of Chromatography A**, v.930, p.109-117, 2001.

BERA, K.; SARKAR, S.; BISWAS, S.; MAITI, S. e JANA, U. *Iron-Catalyzed Synthesis of Functionalized 2H-Chromenes via Intramolecular Alkyne - Carbonyl Metathesis*. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 9, p. 3539-3544, 2011. DOI: 10.1021 / jo2000012.

BONGOMIN, F.; GAGO, S.; OLADELE, R.O. e DENNING, D.W. *Global and Multi-National Prevalence of Fungal*. **Journal Fungi**, v.3, 2017. DOI:10.3390/jof3040057.

BOOT, N.H. e MC DONALD, L. E. **Farmacologia e terapêutica veterinária**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koog, 1992.

BOZOROV, K.; ZHAO, J. e AISA, H. A. *1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview*. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 27, n. 16, p. 3511-3531, 2019. DOI: 10.1016/j.bmc.2019.07.005.

BRANDT, M. E. e PARK, B. J. *Think Fungus: Prevention and Control of Fungal Infections*. **Emerging Infectious Diseases**. v. 19, p. 1688-1689, 2013. DOI: 10.3201/eid1910.131092.

BROWN, G.D.; DENNING, D.W.; GOW, N.A.; LEVITZ, S.M.; NETEA, M.G e WHITE, T.C. *Hidden killers: Human fungal infections*. **Science Translational Medicine**, v. 4, 2012. Doi:10.1126/scitranslmed.3004404.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A. e KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapia de Goodman & Gilman's**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

CAGGIANO, G.; CORETTI, C.; BARTOLOMEO, N.; LOVERO, G.; GIGLIO, O. e MONTAGNA, M. T. *Candida Bloodstream Infections in Italy: Changing Epidemiology during 16 Years of Surveillance*. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1-9, 2015. DOI: 10.1155/2015/256580.

CANELA, H. M. S.; CARDOSO, B.; VITAL, L. h.; COELHO, H. C.; MARTINEZ, R. e FERREIRA, M. E. S. *Prevalence, virulence factors and antifungal susceptibility of*

*Candida spp. isolated from bloodstream infections in a tertiary care hospital in Brazil. Mycoses*, v. 61, n.1, p. 11-21, 2018. DOI: 10.1111/myc.12695.

CASTRO, I. M. N.; JÚNIOR, A. A. V.; CUNHA, F. A.; CUNHA, M. C. S. O. e MENEZES, E. A. Comparação da atividade de antifúngicos imidazólicos e triazólicos frente a *Candida albicans*. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 48, n. 3, p. 216-22, 2016.

COSTA, A. C. B. P; PEREIRA, C. A; FREIRE, F.; JUNQUEIRA, J. C. e JORGE, Antonio O. C. *Methods for obtaining reliable and reproducible results in studies of Candida biofilms formed in vitro. Mycoses.*; v. 56; p. 614–22, 2013. DOI:10.1111/myc.12092.

EKINCI, D.; SENTÜRK, M. e KÜFREVIÖĞLU, Ö. İ. *Salicylic acid derivatives: synthesis, features and usage as therapeutic tools. Expert Opinion on Therapeutic Patents*, v. 21, n. 12, p. 831–1841, 2011. DOI:10.1517/13543776.2011.636354.

ESPINEL-INGROFF, A; BARCHIESI F; CUENCA-ESTRELLA, M; PFALLER, M. A; RINALDI, M; RODRIGUEZ-TUDELA, J. L. e VERWEIJ, P. E. *International and Multicenter Comparison of EUCAST and CLSI M27-A2 Broth Microdilution Methods for Testing Susceptibilities of Candida spp. to Fluconazole, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole. Journal of clinical microbiology*, v. 43, n. 8, p. 3884–3889, 2005. DOI:10.1128/JCM.43.8.3884–3889.2005.

FREITAS, L. B. O.; RUELA, F. A.; PEREIRA, G. R.; ALVES, R. B. e FREITAS, R. P. A reação “click” na síntese de 1,2,3-Triazóis: Aspectos químicos e aplicações. **Química Nova**, v. 34, n. 10, p. 1791-1804, 2011.

GAFFI (Global Action Fund For Fungal Infections). **Report on activities for 2020**. Março de 2021. Disponível em: < <https://www.gaffi.org/wp-content/uploads/Executive-summary-GAFFI-annual-report-2020.pdf>>. Acessado em 24 de março de 2021.

GAMA, F. H. S.; DETONI, I. R.; TORRES; J. C.; VICENTE, F. R. C. e LOURENÇO, M. C. S. Síntese de derivados do ácido salicílico e estudo da atividade antituberculose. **Perspectivas da Ciência e Tecnologia**, v. 2, p. 2-12, 2010.

GIOLO, M. P. e SVIDZINSKI, T. I. E. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 3, p. 225-234, 2010.

GOULART, A. C. P. **Fungos em Sementes de Soja Detecção, Importância e Controle**. 2ª ed. Brasília: Embrapa, 2018.

GUP, R.; ERER, O. e DILEK, N. *One-pot synthesis of a new 2-substituted 1,2,3-triazole 1-oxide derivative from Dipyridyl ketone and isonitrosoacetophenone hydrazone: Nickel (II) complex, DNA binding and cleavage properties*. **Bioorganic Chemistry**, v. 71, p. 325-334, 2017. DOI: 10.1016/j.bioorg.2017.03.003.

HOLETZ, F.B.; HOMES, M. J.; LEE, C. C.; STEVENTON, G. *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.

HOUGHTON, P. J.; HOWES, M. J.; LEE, C. C.; STEVENTON, G. *Uses and abuses of in vitro tests in ethnopharmacology: visualizing an elephant*. **Journal of Ethnopharmacology**, v.110, p.391-400, 2007.

IACG (*Interagency coordination Group on Antimicrobial Resistance*). **No time to wait: Securing the future from drug-resistant infections**. Abril de 2019. Disponível em: <[https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG\\_final\\_report\\_EN.pdf?ua=1](https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_EN.pdf?ua=1)>. Acessado em 24 de março de 2021.

IDNURM, A.; BAHN, Y.; NIELSEN, K.; LIN, X.; FRASER, J. A. e HEITMAN, J. *Deciphering the model pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans**. **Nature Reviews Microbiology**, v. 3, p. 753-764, 2005.

JALIL, S. M. A. e SALLES, F. A. Cosmetologia: benefício do ácido salicílico na acne grau I. **Revista Conexão Eletrônica**, v.15. Três Lagoas- MS, 2018.

KAUSHIK, C. P.; KUMAR, K.; SINGH, S. K.; SINGH, D.; e SAINI, S. *Synthesis and antimicrobial evaluation of 1,4- disubstituted 1,2,3-triazole with aromatic ester functionality*. **Arabian Journal of Chemistry**, v.9, p. 865-871, 2016.

KLESSIG, D. F; TIAN, M. e CHOI, H. W. *Multiple Targets of Salicylic Acid and its Derivatives in Plants and Animals. **Frontiers in immunology***, v. 7, p. 206 - 215, 2016. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00206.

KORNHAUSER, A.; COELHO, S.G.; HEARING, V.J. *Applications of hydroxy acids: classification, mechanisms, and photoactivity. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology***, v. 3, p. 135-142, 2010.

LAHLOU, M. *Screening of Natural Products for Drug Discovery. **Expert Opinion on Drug Discovery***, v. 2, n. 5, p. 697-705, 2007. DOI:10.1517/17460441.2.5.697.

LAHLOU, M. *The Success of Natural Products in Drug Discovery. **Pharmacology & Pharmacy***, p. 17-31, 2013. DOI: 10.4236/pp.2013.43A003.

LI, J.; DING, G.; FENG, H.; WU, L.; HE, M.; YAO, X.; SI, H. e HE, W. *The spectroscopic and computational investigation on interaction of a novel 1,2,3-triazole with three globular proteins. **Journal of Luminescence***, 2018. DOI: 10.1016/j.jlumin.2018.09.065.

LICHTERMAN, B. L. Aspirin: The Story of a Wonder Drug. ***British medical journal***, v. 329, 2004. DOI: 10.1136/bmj.329.7479.1408. ISBN 0747570779.

LIMA, A. S. e ALVIM, H. G. O. Revisão sobre Antiinflamatório Não-Esteroidais: Ácido Acetilsalicílico. ***Revista de Iniciação Científica e Extensão***, v.1, p. 169-174, 2018.

LIMA, Â. M. A. **Síntese de derivados da benzofenona contendo o núcleo 1,2,3-Triazólico e avaliação de suas atividades citotóxica, leishmanicida e fotoprotetora.** Tese (doutorado em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa. Viçosa - Minas Gerais, 2018.

LIU, X.; MA, Z.; ZHANG, J.; e YANG, L. *Antifungal Compounds against Candida Infections from traditional Chinese Medicine. **BioMed Research International***, v. 2017, p. 1-12, 2017. DOI: 10.1155/2017/4614183.

MAHDI, J. G. *Medicinal potential of willow: A chemical perspective of aspirin Discovery. **Journal of Saudi Chemical Society***, v.14, p. 317–322, 2010.

- MAIER, M.E. *Design and Synthesis of Analogues of Natural Products*. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 13, n.9, p. 5302-5343, 2015. DOI: 10.1039/c5ob00169b.
- MARQUES, S. A.; MD e PhD. *Paracoccidioidomycosis*. **Elsevier: Clinics in Dermatology**, v. 30, p. 610-615, 2012. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2012.01.006.
- MARRA, A. R.; CAMARGO, L. F. A.; PIGNATARI, A. C. C.; SUKIENNIK, T.; BEHAR, P. R. P.; MEDEIROS, E. A. S.; RIBEIRO, J.; GIRÃO, E.; CORREA, L.; GUERRA, C.; BRITES, C.; PEREIRA, C. A. P.; CARNEIRO, I.; REIS, M.; SOUZA, M. A.; TRANCHESI, R.; BARATA, C. U. e EDMOND, M. B. *Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study*. **Journal of Clinical Microbiology**; v. 49, n.5, p. 1866 – 1871, 2011. DOI:10.1128/JCM.00376-11.
- MARTINEZ, R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. **Jornal brasileiro de pneumologia**, v.32, n.5, p. 449-460, 2006.
- MAZLOUM-ARDAKANI, M.; POURHAKKAK, P.; SALAVATI-NIASARI, M.; KARIMI, M. A. e MASHHADIZADEH, M. H. *Highly Selective and Sensitive Membrane Salicylate Electrode Based on Complex of (1,8-Diamino-3,6-dioxaoctane) Nickel (II)*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, p. 30-37, 2011.
- MÉNDEZ, C. C.; SÁNCHEZ, E. G. e MARTÍN-MAZUELOS, E. *Actualización de los métodos de estudio de sensibilidad in vitro a los antifúngicos updating of in vitro antifungal susceptibility tests*. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica**, v. 37, p. 32-39, 2019. DOI: 10.1016 / S0213-005X (19) 301806.
- MOROSINI, L. Esporotricose, aspergilose, candidemia, criptococose, paracoco: infecções fúngicas são graves, deixam sequelas e podem levar à morte. **Revista Radis**. 196 ed, p. 27, 2019.
- MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S. e PFALLER, M. A. **Microbiologia médica**. 7<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- PANICKER, C. Y.; VARGHESEB, H. T. e USHAKUMARY, L. IR, *Raman and SERS spectra of ethyl salicylate*. **Journal of Raman Spectrosc**, v. 40, p. 2023-2030, 2009. DOI 10.1002/jrs.2363.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIS, G. S. e VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**. 4. ed. São Paulo: *Cengage Learning*, 2013.

PERRIN, D. D.; AMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**. *Pergamon Press: Oxford*, 1996.

PHILLIPS, W. J. e CURRIER, B. L. *Analgesic pharmacology: II. Specific analgesics*. **Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v.12, n.4, p. 221-233, 2004. DOI: 10.5435/00124635-200407000-00003.

RANDJELOVIC, P.; VELJKOVIC, S.; STOJILJKOVIC, N.; SOKOLOVIC, D.; ILIC, I.; LAKETIC, D.; RANDJELOVIC, D. e RANDJELOVIC, N. *The Beneficial Biological Properties of Salicylic Acid*. **Acta facultatis medicae Naissensis**, v.32, n.4, p. 259-265, 2015.

RANG, H.P.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. e HENDERSON, G. **Farmacologia**. 8<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

RODRIGUES, D. A; TOMIMORI, J.; FLORIANO, M. C. e MENDONÇA, S. Atlas de dermatologia em povos indígenas. **Revista doenças causadas por fungos**, p. 59-80. São Paulo: Editora Unifesp, 2010.

SALAZAR, S. B; SIMÕES, R. S; PEDRO, N. A; PINHEIRO, M. J.; CARVALHO, M. F. N. N. e MIRA, N. P. *An Overview on Conventional and Non-Conventional Therapeutic Approaches for the Treatment of Candidiasis and Underlying Resistance Mechanisms in Clinical Strains*. **Journal Fungi**, v. 6, n. 1 p. 23- 48, 2020. DOI:10.3390/jof6010023.

SANTOS, G. C. O.; VASCONCELOS, C. C.; LOPES, A. J. O.; CARTÁGENES, M. S. S.; FILHO, A. K. D. B.; NASCIMENTO, F. R. F.; RAMOS, R. M.; PIRES, E. R. R. B.; ANDRADE, M. S.; ROCHA, F. M. G. e MONTEIRO, C. A. *Candida Infections and Therapeutic Strategies: Mechanisms of Action for Traditional and Alternative Agents*. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 1351- 1373, 2018. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01351.

SANTOS, R. B.; VALE, W. F. S. e COSTA, C. L. S. Planejamento estrutural, desenvolvimento e análise de propriedades farmacocinéticas in silico de análogos do ácido salicílico para fins cosméticos. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 1, p. 103-112, 2017. DOI:10.18468/estcien.2017v7n1.p103-112

SARTORATTO, A.; MACHADO, A. L. M.; DELARMELENA, C.; FIGUEIRA, G. M.; DUARTE, M. C. T.; REHDER, V. L. G. *Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. Brazilian Journal of Microbiology*, v. 35, p. 275-280, 2004.

SHARMA, A.; RANI, A. *The production of phenyl salicylate (salol) from phenol over solid acid catalyts. Pharmaceutical and Biological Evaluations*, v. 2, n. 4, p. 76-83, 2015.

SHEEHAN, D.J; HITCHCOCK, C. A e SIBLEY, C. M. *Current and emerging azole antifungal agentes. Clinical Microbiology Reviews*, v.12, n.1, p. 40-79, 1999.

SHIN, Sung Bin; HU, Hong; XI, Kai. **Cosmetic use of salicylic acid derivatives**. New York patente. Avon Products Inc. US20160193127A1. Concessão: 25 de outubro de 2016.

SILVA, M. T. D.; OLIVEIRA, R. N. D.; VALENÇA, W. O.; BARBOSA, F. C.; SILVA, M. G. D.; CAMARA, C. A. *Synthesis of N-substituted phthalimidoalkyl 1H-1,2,3-triazoles: a molecular diversity combining click chemistry and ultrasound irradiation. Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 23, n. 10, p. 1839-1843, 2012.

SNEADER, Walter. **Drug discovery: a history**. John Wiley and Sons. 2005.

SOARES, G. L.; SANTOS, C. S.; FREITAS, J. C. R. e OLIVEIRA, W. A. Síntese e avaliação do prop-2-in-1-il 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo contra espécies não albicans de Candida e resultados da associação com a anfotericina B ou com o cetoconazol. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 9 n. 2, p. 43-50, 2018. DOI: 10.5123/S2176-62232018000200006.

TECHIO, P. X e BELO, M. A. A. Estrutura Química e interação molecular farmacodinâmica entre salicilatos e oxicans. **Enciclopédia Biosfera**, v.8, n. 14, p.1537-1560, 2012.

TORTORA, B. R. e FUNKE, C. L. **Microbiologia**. 10<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

TOTOBENAZARA, J. e BURKE, A. J. *New Click-Chemistry Methods for 1,2,3-triazoles Synthesis: Recent Advances and Applications*. **Tetrahedron Letters**, v. 56, p. 2853–2859, 2015. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.03.136.

WEISSMANN, G. *Aspirin*. **Scientific American**, v. 264, n. 1, p. 84-90, 1991. DOI:10.1038/scientificamerican0191-84.

WICK, J. Y. *Aspirin: A history, a love story*. **The Consultant Pharmacist**, v.27, n.5, p. 322-329, 2012. DOI: 10.4140/TCP.n.2012.322.

XIN, W.; HUANG, C.; ZHANG, X.; XIN, S.; ZHOU, Y.; MA, X.; ZHANG, D.; LI, Y.; ZHOU, S.; ZHANG, D.; ZHANG, T. e DU, G. *Methyl salicylate lactoside inhibits inflammatory response of fibroblast-like synoviocytes and joint destruction in collagen-induced arthritis in mice*. **British Journal of Pharmacology**, v. 171, n. 14, p. 3526–3538, 2014. DOI:10.1111/bph.12715.

YAMAGUCHI, H. *Potential of Ravuconazole and its Prodrugs as the New Oral Therapeutics for Onychomycosis*. **Medical Mycology Journal**, v. 57, n.4, p. E93-E110, 2016. DOI:10.3314/mmj.16-00006.PMID:27904057.

ZHANG, W.; LI, Z.; ZHOU, M.; WU, F.; HOU, X.; LUO, H.; LIU, H.; HAN, X.; YAN, G.; DING, Z. e LI, R. *Synthesis and biological evaluation of 4-(1,2,3-triazol-1-yl) coumarin derivatives as potential antitumor agentes*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, p. 799–807, 2014. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.12.095.

ZHOU, C. e WANG, Y. *Recent Researches in Triazole Compounds as Medicinal Drugs*. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 2, p. 239-280, 2012. DOI:10.2174/092986712803414213.