

SÍNTESE, PURIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS TERPENÓIDES AMINADOS DERIVADOS DO NEROL

Arthur Vicentini Furtado (IC), Mauricio Frota Saraiva (PQ)

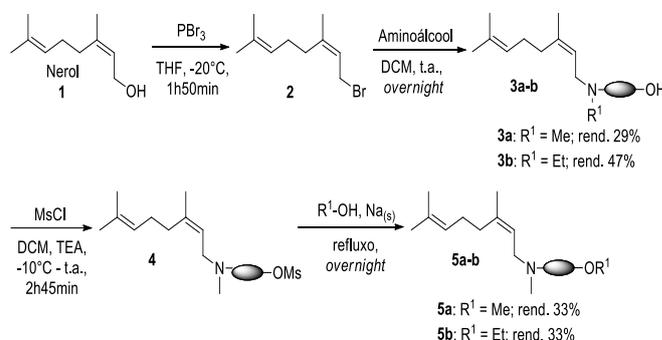
¹Universidade Federal de Itajubá, Campus Itajubá – MG, Brasil.**Palavras-chave:** Doença de Chagas. Terpenóides. Nerol. Síntese.**Introdução**

A doença de Chagas (DC) causada pelo *Trypanosoma cruzi* é um problema de saúde pública, e encontra-se entre as 20 doenças tropicais negligenciadas destacadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS)^[3]. Para o tratamento da DC, apenas dois fármacos (benznidazol e nifurtimox) estão disponíveis no mercado. Entretanto, ambos possuem eficácia limitada e apresentam diversos efeitos colaterais^{[2][3]}. Dessa forma, o envolvimento de grupos de pesquisa no desenvolvimento de novos fármacos, menos tóxicos e mais eficazes para o tratamento deste mal, se faz necessário. Recentemente, o nosso grupo sintetizou e avaliou a atividade tripanocida de novos compostos derivados dos monoterpênicos naturais nerol e geraniol^[1]. Os resultados obtidos se apresentam promissores. Dentro deste contexto, o presente trabalho descreve a síntese, purificação e caracterização de novos compostos inéditos, derivados do monoterpêneo nerol, visando a obtenção de compostos com potencial atividade tripanocida e que sejam ainda mais eficazes que o protótipo de partida, podendo, no futuro, atuar como novos candidatos a fármacos no combate à doença de Chagas.

Metodologia

A rota sintética para obtenção dos derivados descritos neste trabalho (**Esquema 1**) iniciou-se com a preparação do brometo de nerila. O Nerol (9 mmol) foi solubilizado em 2 mL de tetrahydrofurano (THF) e submetido à agitação magnética a -20 °C. Na sequência, gotejou-se uma solução de PBr₃ (4 mmol), por aproximadamente 20 minutos. O sistema foi mantido sob essas condições por 1 hora e 50 minutos. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, com o auxílio de um evaporador rotativo. O óleo residual foi solubilizado em uma mistura de hexano/éter (10 mL, 1:1 v/v). Na próxima etapa, realizou-se consecutivas extrações líquido-líquido com uma solução de bicarbonato de sódio (NaHCO₃) 5%. A água residual foi removida com a adição de um agente secante (Na₂SO₄) e o solvente da fase orgânica foi removido sob pressão reduzida para a obtenção do

brometo de nerila (**2**). Posteriormente, o intermediário **2** reagiu com dois aminoalcoóis distintos, fornecendo os compostos **3a** e **3b**. Em uma próxima etapa, realizou-se uma reação de mesilação do derivado **3a** com o fito de converter a hidroxila primária, presente em sua estrutura, em um bom grupo abandonador para as etapas seguintes. Em um balão de 25 mL, solubilizou-se o aminoalcoól terpenico **3a** (2,36 mmol) em 4 mL de diclorometano (DCM) e submeteu-se o sistema a agitação magnética a uma temperatura inicial de -10 °C. A esse balão, adicionou-se 3,5 mmol de cloreto de metanossulfonila (MsCl) e 0,27 mL (1,94 mmol) de trietilamina (Et₃N). Deixou-se o sistema aquecer até atingir a temperatura ambiente e manteve-se o mesmo sob essas condições por 2 horas e 45 minutos. Após a confirmação do término da reação, realizou-se 03 extrações com água destilada, e 01 com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca e concentrada sob pressão reduzida. O composto foi utilizado logo em sequência, sem nenhuma etapa de purificação adicional. Em seguida, reagiu-se o intermediário mesilado (**4**) com uma solução previamente preparada de metóxido ou etóxido de sódio (em metanol e etanol, respectivamente) sob refluxo, fornecendo os aminoéteres terpenicos **5a** e **5b**. Os compostos sintetizados foram purificados por cromatografia em coluna de sílica e caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho (FT-IR) e ressonância magnética nuclear (RMN de ¹H e de ¹³C).

**Esquema 1.** Rota sintética para obtenção dos compostos **5a** e **5b** ^[4].

Resultados e discussão

Foram obtidos seis compostos. Quatro intermediários: brometo (**2**), aminoálcoois **3a** e **3b** e mesilato (**4**) e dois produtos finais: aminoéteres **5a** e **5b**. A formação do brometo **2** pôde ser evidenciada pela ausência, no espectro na região do infravermelho (IV), de uma banda em 3350 cm^{-1} , referente ao estiramento O-H presente no álcool de partida. A formação dos demais compostos foi verificada pela análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C bem como de IV. A seguir, tem-se a análise dos espectros relativos aos compostos **3a**, **4** e **5a**. Os espectros de **3b** e **5b** não são apresentados devido à semelhança com os anteriores.

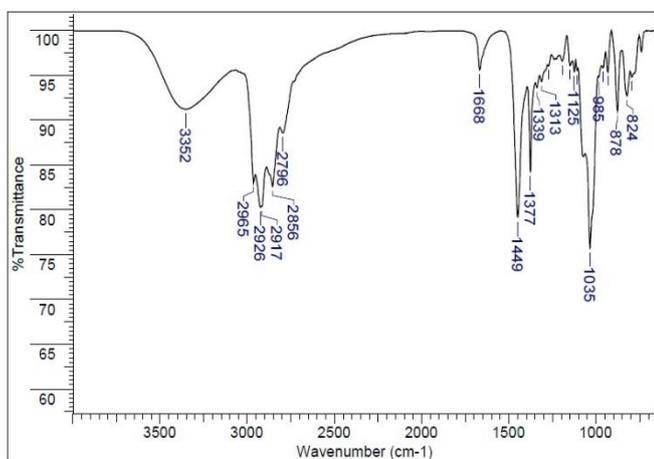


Figura 1. Espectro na região do IV do composto **3a**.

Para os compostos **3a** e **3b**, com grande similaridade estrutural, observa-se uma banda referente ao estiramento da ligação O-H, próximo a 3352 cm^{-1} , região característica de álcoois. Em 1668 cm^{-1} , observa-se uma banda relativa ao estiramento da ligação dupla (C=C), presente na porção terpênica dos compostos. Por fim, destaca-se a banda em 1035 cm^{-1} , correspondente ao estiramento da ligação C-O.

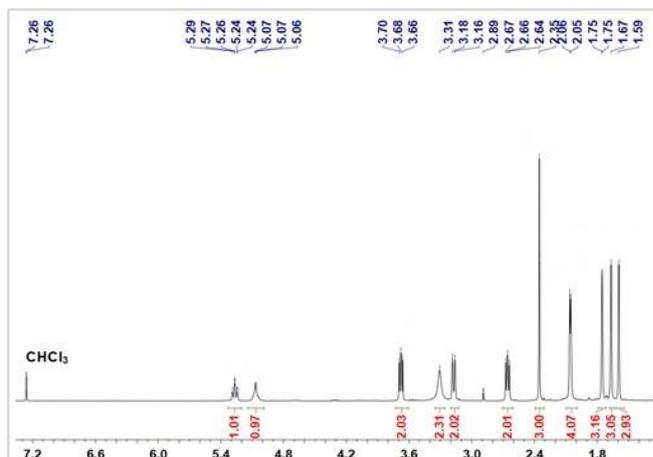


Figura 2. Espectro de RMN de ^1H do composto **3a**.

O espectro de RMN do composto **3a** apresenta dois tripletos centrados em 5,26 ppm e 5,07 ppm correspondentes aos hidrogênios vinílicos da porção terpênica da molécula. Além disso, observa-se um simpleto em 2,35 ppm, relativo aos hidrogênios metílicos ligados ao nitrogênio terciário, CH_3N .

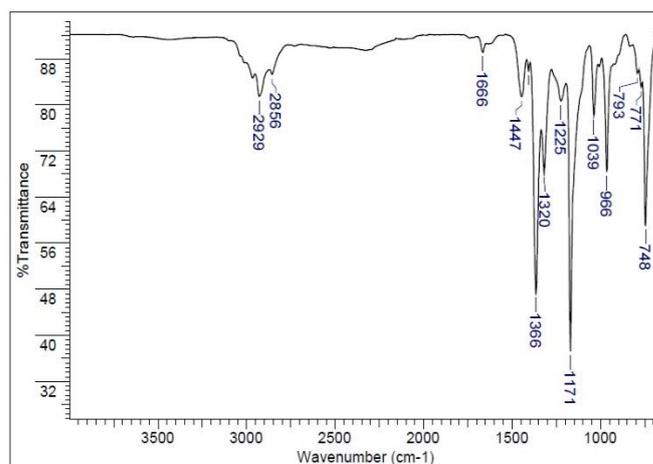


Figura 3. Espectro na região do IV do composto **4**.

A formação do composto **4** foi evidenciada pela ausência, no espectro IV, de uma banda próxima a 3350 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação O-H, presente no intermediário **3a**. Além desta, observa-se ainda a presença de bandas em 1366 cm^{-1} e 1171 cm^{-1} , atribuídas ao estiramento das ligações S=O, presentes no intermediário mesilado **4**.

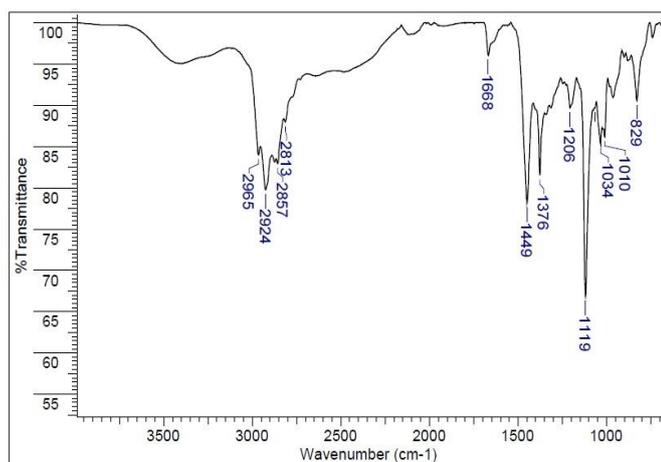


Figura 4. Espectro na região do IV do composto **5a**.

Para os compostos **5a** e **5b**, destaca-se no espectro IV a presença de uma banda intensa, em 1119 cm^{-1} , referente aos estiramentos das ligações C-O-C, característica de éteres alifáticos.

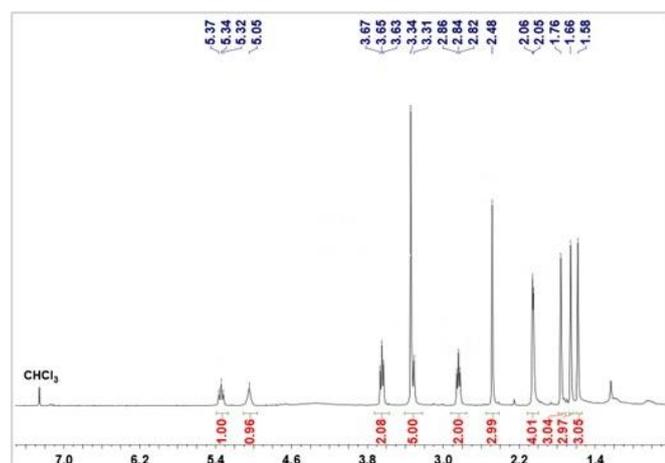


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H do composto **5a**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **5a** observa-se dois tripletos centrados em 5,34 ppm e 5,05 ppm correspondentes aos hidrogênios vinílicos da região terpênica da molécula. Além destes, observa-se também os sinais em 3,34 e 3,31 ppm, atribuídos aos hidrogênios do grupo OCH_3 e CH_2N , respectivamente. Sinais que aparecem parcialmente superpostos, como indica a integral de valor 5.

Os compostos **3a**, **3b**, **5a** e **5b** foram obtidos com os rendimentos de 28%, 47%, 33% e 33% respectivamente, indicando viabilidade das sínteses e possibilidade de melhoria nas metodologias aplicadas. Ademais, as análises dos espectros indicaram a formação dos compostos planejados.

Os aminoéteres e aminoálcoois serão avaliados quanto a sua atividade tripanocida, a fim de se analisar a influência

das hidroxilas na atividade destes compostos, possibilitando um maior entendimento sobre a relação estrutura x atividade dos análogos sintetizados.

Conclusões

A rota sintética apresentada permitiu a obtenção de *N*-neril-aminoálcoois e *N*-neril-aminoéteres, compostos de interesse do nosso grupo. Futuramente, os aminoálcoois e aminoéteres obtidos serão avaliados *in vitro*, quanto as suas potenciais atividades tripanocidas. Diante do exposto, almeja-se que os compostos obtidos possam atuar como novos candidatos a fármacos no combate à doença de Chagas.

Agradecimentos

Agradeço à Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI) pela oportunidade e pela bolsa concedida; à FAPEMIG, pelo financiamento do projeto (APQ-01455-22); ao nosso grupo de pesquisa: Grupo de Síntese Orgânica e Química Medicinal (GSOQM) e aos colegas do Laboratório de Síntese de Moléculas Bioativas (LaSIMBio), pelos momentos enriquecedores.

Referências

- [1] AZEREDO, Camila Maria *et al.* **The terpenic diamine GIB24 inhibits the growth of Trypanosoma cruzi epimastigotes and intracellular amastigotes, with proteomic analysis of drug-resistant epimastigotes.** *Chemico-Biological Interactions*, v. 330, p. 109165, 2020. DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109165.
- [2] BRASIL. Ministério da Saúde. **Doença de Chagas.** Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/doenca-de-chagas>. Acesso em: 4 out. 2024.
- [3] WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chagas disease (American trypanosomiasis).** Disponível em: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)). Acesso em: 4 out. 2024.
- [4] Parte da estrutura dos compostos foi omitida devido ao interesse na proteção de propriedade intelectual para os resultados obtidos.