

SÍNTESE, PURIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS TERPENÓIDES DERIVADOS DO NEROL: POTENCIAIS AGENTES TRIPANOCIDAS.

Carlos Alberto de Araujo Silva¹ (IC), Maurício F. Saraiva¹ (PQ)
¹Universidade Federal de Itajubá

Palavras-chave: Nerol. Síntese. Terpenos.

Introdução

Em 1909, Carlos Chagas, infectologista e bacteriologista, fez um importante avanço ao identificar o protozoário *trypanosoma cruzi*, no intestino de um inseto da espécie *Triatoma infestans*, popularmente conhecido como barbeiro, que atua como vetor da doença.

Atualmente, estima-se que mais de 6 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas pelo protozoário, e que a doença de Chagas seja responsável anualmente por cerca de 12 mil mortes. A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2025) considera a doença de Chagas como uma das 20 doenças tropicais negligenciadas (DTN's), uma vez que ela acomete, sobretudo, as populações de baixa renda, que vivem em zonas rurais, em situações precárias de higiene e com difícil acesso aos serviços de saúde. Lançados na década de 1970 e após aproximadamente 50 anos, o benznidazol e o nifurtimox continuam sendo as únicas opções terapêuticas para o tratamento da doença. Ambos os fármacos frequentemente provocam reações adversas, tais como eventos dermatológicos, intolerância gastrointestinal, parestesia e neuropatia periférica (dormência e formigamentos). Estes eventos, muitas vezes, levam à suspensão do tratamento. O nifurtimox (Figura 1) surgiu com o primeiro fármaco realmente eficaz contra o protozoário (Oliveira et al., 2008).

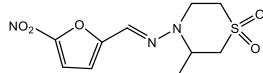


Figura 1. Estrutura química do nifurtimox

Basicamente, este fármaco, através de reações de redução produz metabolitos de oxigênio que demonstram alta toxicidade ao *trypanosoma cruzi*. Entretanto sua eficácia é reduzida gradualmente e problemas colaterais podem surgir devido ao consumo do medicamento, como citado anteriormente. Outro medicamento amplamente prescrito como tratamento é o benznidazol (**Figura 2**) (Oliveira et al., 2008).

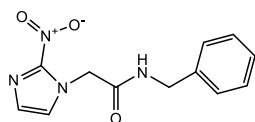


Figura 2. Estrutura química do benznidazol

O modo como ele atua contra o parasita ainda não é muito bem conhecido, mas notou-se uma eficácia similar ou superior ao nifurtimox, que em certos casos, pode impedir que uma cardiopatia chagásica crônica se prolifere, embora não elimine ainda completamente o parasita do organismo (Oliveira et al., 2008).

Diante do exposto, fica evidente a necessidade de se investir em pesquisas visando o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da doença de Chagas. Dentro deste contexto, o presente trabalho, descreve a síntese e caracterização de novos terpenóides, potenciais candidatos a fármacos para o tratamento da doença de chagas.

Metodologia

Para a síntese do brometo de nerila (**1**), inicialmente, adicionou-se 6 mmol de nerol em 2 mL de tetrahydrofurano (THF) em um balão de 10 mL sob agitação magnética. Em outro balão de mesmo volume adicionou-se de 1,3 mmol de PBr₃ em um 1 mL de THF. Em seguida, adicionou-se a solução de PBr₃ ao balão contendo a solução de nerol em THF, e deixou-se sob agitação por 1 hora. Após evidenciada por CCDS eluente (9:1 hexano/acetato de etila). O consumo do material de partida realizou-se a lavagem do intermediário (**1**) com 10 mL de uma mistura de solventes (hexano/éter etílico, 1:1 v/v) 2 vezes, seguido de duas lavagens com solução de bicarbonato de sódio 5% (NaHCO₃). Feitas as extrações, foi adicionado sulfato de sódio para remoção da água residual presente na solução.

Para a obtenção dos compostos **2a** e **2b**, adicionou-se a um balão, 5,1 mmol para **2a** e 2,96 mmol para **2b** do aminoálcool respectivo, junto a 3 mL de diclorometano (DCM), após isto adicionou-se lentamente a solução de 5mL de diclorometano e brometo de nerila (5,1 mmol para **2a** e 2,96 mmol para o **2b**) por 30 minutos, deixando sob agitação magnética a temperatura ambiente por 12 horas. Após evidenciado por CCDS o consumo do

“Do conhecimento acadêmico à transformação sustentável: inovação com validação científica”

brometo de nerila realizou-se três lavagens com água destilada para remoção da amina presente em excesso no meio reacional. Em seguida, secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. O produto obtido foi purificado por cromatográfica em coluna de sílica.

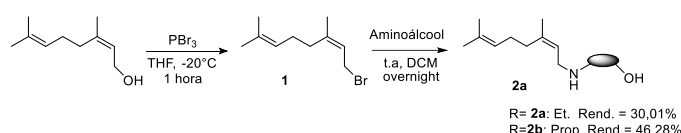


Figura 3. Síntese dos compostos **2a** e **2b**

Para a síntese dos compostos **4a** e **4b**, adicionou-se sob agitação magnética, em um balão contendo 3 mL de diclorometano 6,57 mmol e 5,16 mmol do aminosulfeto, respectivamente. Em outro balão contendo 5 mL de diclorometano adicionou-se brometo de nerila (1,64 mmol para **3a** e 1,29 mmol para **3b**), e adicionou-se esta solução lentamente por 4 horas a solução contendo o aminosulfeto. Em seguida, deixou-se reagir sob agitação magnética por 15 horas. Após isto, lavou-se a solução três vezes com água destilada e secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. A fim de confirmar a ocorrência da reação, utilizou-se CCDS com eluente (8,8:1,2 DCM/MeOH).

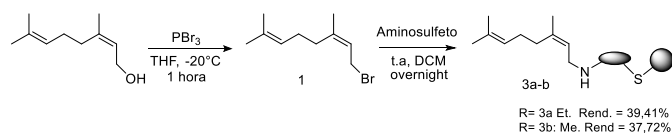


Figura 4. Síntese dos compostos **3a** e **3b**

Os compostos obtidos foram purificados por coluna cromatográfica de sílica e caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho (FT-IR), ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H e RMN de ^{13}C) e espectrometria de massas de alta resolução (HRMS).

Resultados e discussão

No espectro na região do infravermelho do composto **2a** (**Figura 5**), observa-se a presença de uma banda em 3303 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H do aminoálcool indicando a ocorrência da reação.

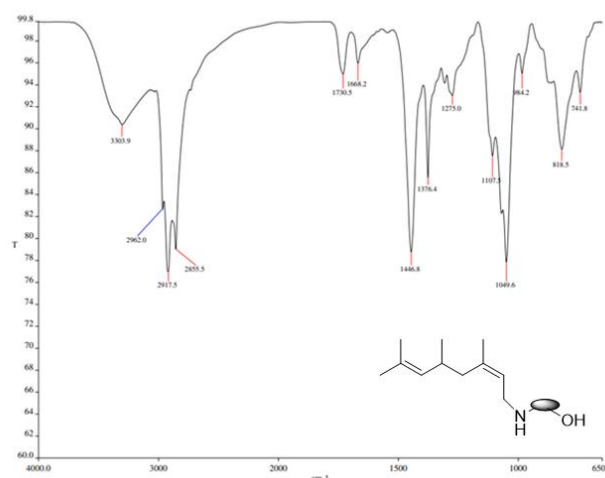


Figura 5. Espectro na região do IV do composto **2a**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **2a** observa-se dois tripletos centrados em δ 3,70 e δ 2,81 referente aos hidrogênios 10 e 11 da porção aminoálcool do composto. Centrados em δ 5,27 e δ 5,06 observa-se dois tripletos distorcidos atribuídos aos carbonos vinílicos 3 e 7.

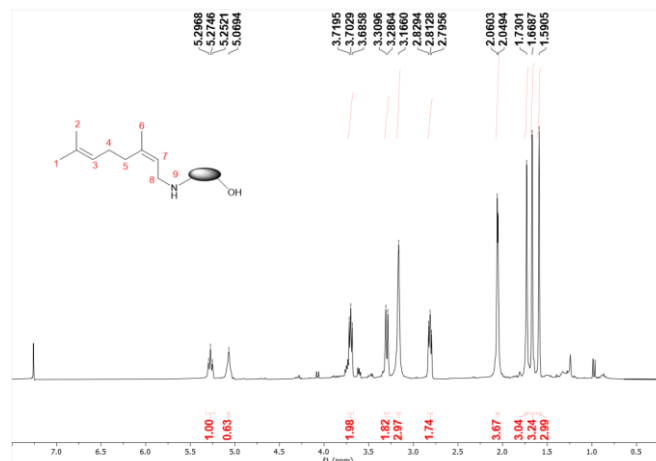


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H do composto **2a**.

O composto **2a** foi caracterizado também por espectrometria de massas de alta resolução (HRMS-ESI) razão massa/carga (m/z) obtida $[\text{M}+\text{H}]^+ = 198,1857$; (m/z) calculado $[\text{M}+\text{H}]^+ = 198,1858$.

A fim de comprovar o composto **2b** segue os seguintes dados de FT-IR e RMN H e HRMS: pode inserir também os espectros de massas. Ao analisar o FT-IR (figura 9), observa-se a presença das duas bandas características do aminoálcool em $3291,6\text{ cm}^{-1}$ e entre 2916 cm^{-1} e 2855 cm^{-1} sendo respectivamente o grupo OH e NH, indicando assim a presença de ambos na molécula sintetizada.

“Do conhecimento acadêmico à transformação sustentável: inovação com validação científica”

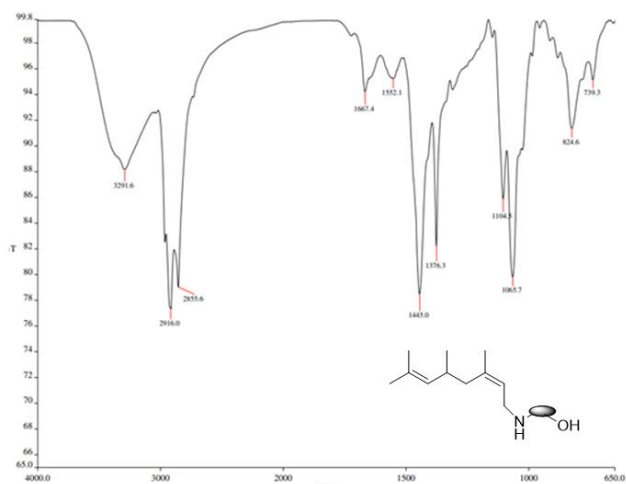


Figura 7. Espectro na região do IV do composto **2b**.

Ao analisar o espectro de RMN ^1H , há dois tripletos distorcidos centrados em δ 5,25 e δ 5,06 atribuídos aos carbonos vinílicos 3 e 7, a porção aminoálcool do produto há 3 sinais de que indique a presença, sendo os tripletos e centrados em δ 3,79 e δ 2,89 para os hidrogênios 10 e 11, e um com sinal distorcido em δ 1,71 indicando que houve a adição do aminoálcool.

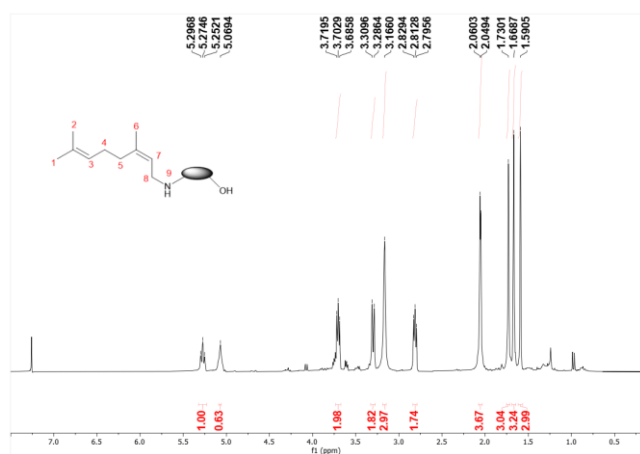


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H do composto **2b**

o composto **2b** foi caracterizado por espectrometria de massas de alta resolução (HRMS-ESI), razão massa carga m/z obtido $[\text{M}+\text{H}]^+ = 212,2007$; m/z calculado $[\text{M}+\text{H}]^+ = 212,2014$. Seguindo para a reação do **3a** e **3b** as reações consiste no mesmo processo das anteriores, sendo desta vez, a adição do brometo de nerila a um aminosulfeto. Para o composto **3a** temos: Analisando o espectro de infravermelho (Figura 17) da molécula observa-se a banda entre 2964 cm^{-1} e 2724 cm^{-1} indicando o grupo NH presente na molécula. O espectro também apresenta uma

banda em 1668 cm^{-1} evidenciando uma ligação $\text{C}=\text{C}$ presente na porção terpênica do produto.



Figura 9. Espectro na região do IV do composto **3a**.

No espectro de RMN ^1H do composto **3a** tem-se o mesmo padrão para a porção terpênica em dois tripletos distorcidos centrados em δ 5,31 e δ 5,06 indicando os carbonos vinílicos 3 e 7. Para a aminosulfeto tem-se um tripleto centrado em δ 1,24 que representa o carbono metílico 14, para o hidrogênio 11 e 13 tem-se um tripleto duplo sinal entre δ 2,94 e δ 2,76.

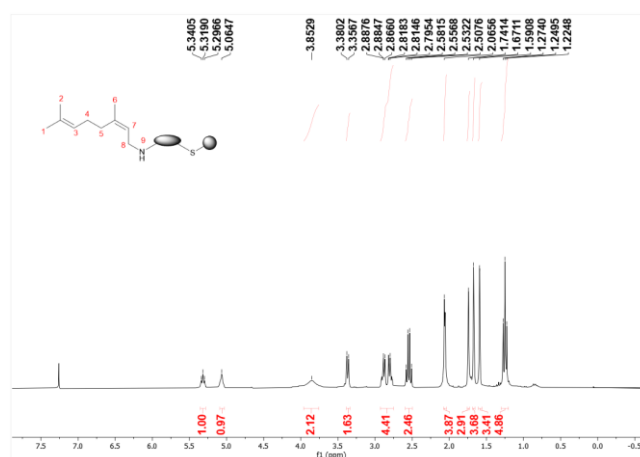


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H do composto **3a**.

Para o composto **3a** a razão massa/carga (m/z) obtida $[\text{M}+\text{H}]^+ = 242,1931$, m/z calculada $[\text{M}+\text{H}]^+ = 242,1942$. Por fim a molécula **3b** apresenta os seguintes dados: Examinando o espectro FT-IR da molécula assim como as anteriores tem-se a banda de NH entre $2963,9$ e 2734 cm^{-1} da amina. E na banda em $1668,51\text{ cm}^{-1}$ se tem uma ligação $\text{C}=\text{C}$ no que se refere a parte derivada do nerol.

“Do conhecimento acadêmico à transformação sustentável: inovação com validação científica”

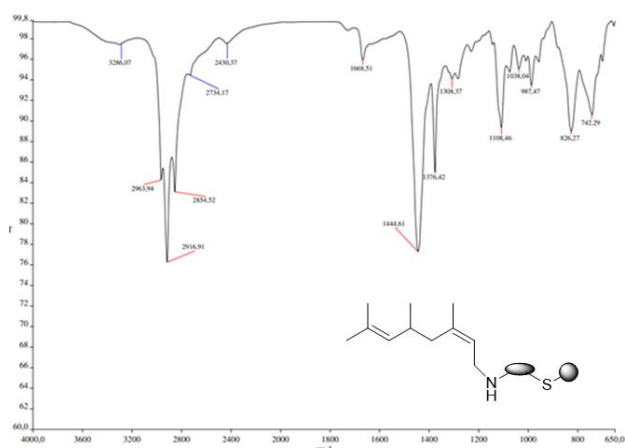


Figura 11. Espectro na região do IV do composto **3b**.

Para o RMN de ^1H (Figura 12) temos dois tripletos distorcidos centrados em δ 2,925 e δ 2,792 indicando os hidrogênios dos carbonos 10 e 11. Além do simpleto intenso em 2,11ppm identificando os hidrogênios do carbono C_{13} , tudo parte da porção da amina do composto. Dessa forma os sinais δ 5,33 e δ 5,06 indica os carbonos vinílicos C_3 e C_7 provando a existência da porção terpênica inicial.

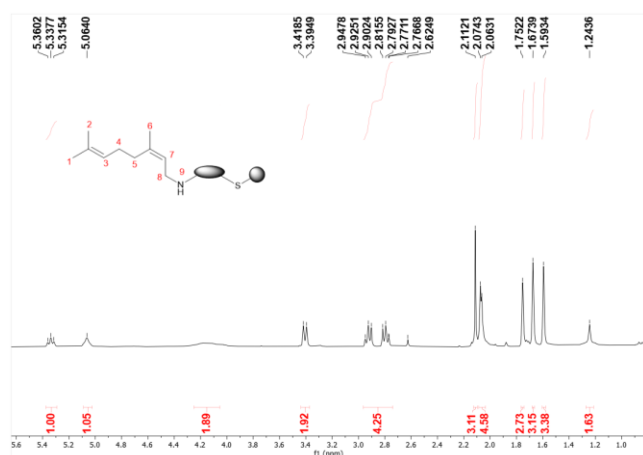


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H do composto **3b**.

Finalmente razão massa/carga do composto **3b** (m/z) obtido $[\text{M}+\text{H}]^+ = 228,1774$; m/z calculada $[\text{M}+\text{H}]^+ = 228,1786$.

Conclusões

Este trabalho descreve a síntese de cinco compostos sendo um intermediário: brometo de nerila (**1**); e quatro produtos finais: aminoálcoois (**2a** e **2b**) e aminosulfetos (**3a** e **3b**) obtidos em rendimentos que variaram de 30 a 46%. Os produtos finais obtidos serão avaliados quanto a suas atividades tripanocida e toxicidade.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à Universidade Federal de Itajubá pela oportunidade e, também, à FAPEMIG (APQ-01455-22) por fomentar esta pesquisa, ao Laboratório de Síntese de Moléculas Bioativas-LaSIMBio e ao nosso grupo de Pesquisa Grupo de Síntese Orgânica e Química Medicinal-GSOQM pela estrutura e apoio ao desenvolvimento do projeto.

Referências

OLIVEIRA, Maria de Fátima et al. Tratamento etiológico da doença de chagas no Brasil. **Revista de Patologia Tropical**, Goiânia, v. 37, n. 3, p. 209-228, jul.-set. 2008.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Doença de Chagas** (também conhecida como tripanossomíase americana). Genebra: OMS, 2019. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))

PAVIA, Donald L.; LAMPMAN, Gary M.; KRIZ, George S.; VYVYAN, James R. **Introdução à espectroscopia**. 2. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2015.

SOLOMONS, T. W. Graham; FRYHLE, Craig B. **Química Orgânica**. 10ª ed. v. 1. Rio de Janeiro: LTC, 2012.

* Parte da estrutura dos compostos foi omitida devido ao interesse na proteção de propriedade intelectual para os resultados obtidos.