

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DO GERANIOL, POTENCIAIS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Jhully Anne Barros Carvalho Ribeiro (IC), Mauricio Frota Saraiva (PQ)¹

¹Universidade Federal de Itajubá

Palavras-chave: Caracterização. Compostos bioativos. Geraniol. Síntese.

Introdução

São muitos os problemas de saúde que arrasam famílias, causam elevados gastos governamentais e desafiam a ciência a produzir respostas rápidas, eficazes e seguras. Dentre esses problemas podemos citar as doenças infecciosas que estão reaparecendo no cenário mundial com mutações que desafiam a imunidade do hospedeiro e resistem aos fármacos convencionais e as doenças genéticas e psicológicas, como o câncer e a esquizofrenia. Esse contexto exige grande esforço das pesquisas em química medicinal e síntese orgânica, áreas responsáveis pelo desenvolvimento de compostos bioativos (PIGNATTI, 2004; PACHETTI et al., 2020)

Neste contexto, o presente trabalho se baseia em duas metodologias: a síntese orientada pelo alvo e a síntese orientada pela diversidade estrutural. Na primeira há uma elaboração de um perfil estrutural de moléculas que podem interagir com enzimas pré-selecionadas responsáveis por desencadear a atividade biológica. Já a síntese orientada pela diversidade estrutural não possui uma estrutura alvo específica, e, portanto, torna-se valiosa em termos de aplicações terapêuticas uma vez que pode atingir múltiplos alvos devido a sua variedade de estruturas. (SANGI, 2016; MONTANARI; BOLZANI, 2001; GALLOWAY; ISIDRO-LLOBET; SPRING, 2010).

Autores como Galloway e colaboradores (2010) apontam também o uso de fontes de pequenas moléculas, como as de produtos naturais, para que se proponha novas estruturas a partir delas. Nesse sentido, o presente projeto utiliza o geraniol, um álcool monoterpenóide acíclico que pode ser obtido a partir do óleo essencial de diversas plantas, que possui atividade biológica já descrita (CHO et al., 2016) como estrutura base para a obtenção dos compostos aqui propostos.

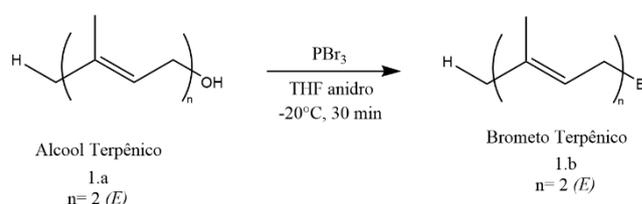
Ambas as metodologias precisam ser aplicadas a uma série de conhecimentos relacionados à síntese orgânica, purificação e caracterização de compostos orgânicos. A compreensão do papel que cada reagente irá desempenhar na síntese, o estudo do solvente e das

condições reacionais são essenciais para que se proponha um sistema adequado capaz de minimizar possíveis erros. Para isso conhecimentos básicos referentes a química orgânica e química geral foram constantemente evocados no desenvolvimento deste projeto.

Metodologia

Para a síntese de cada composto descrito neste trabalho utilizou-se de metodologias diferentes. A título de exemplo, será descrita nesta seção a metodologia de obtenção do intermediário 1b, Figura 1, e do composto 2a.

Figura 1 – Síntese do brometo terpênico

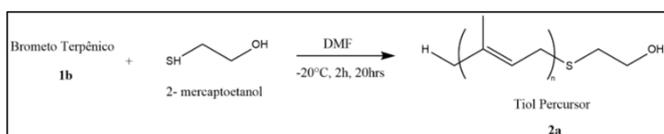


Em um balão de 10 mL solubilizou-se 6,0 mmol do álcool terpênico (E)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ol em 2 mL de tetraidrofurano anidro (THF). A solução foi mantida sob agitação constante, temperatura de -20°C (atingida utilizando misturas de gelo triturado e cloreto de sódio nas proporções necessárias) e atmosfera inerte de nitrogênio. Após, solubilizou-se 2,0 mmol de tribrometo de fósforo (PBr₃) em 1 mL de THF e adicionou-se a solução ao balão contendo a solução do álcool por 10 minutos. A reação permaneceu por 30 minutos.

Em sequência, realizou-se uma extração líquido-líquido utilizando 10 mL de solução de bicarbonato de sódio (5%, m/v) e 10 mL de solução de hexano/éter etílico (1:1, v/v). Separadas as fases, orgânica e aquosa, à primeira adicionou-se sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) a fim de remover água residual, após evaporou-se o

solvente sob pressão reduzida. Verificou-se a formação do produto por cromatografia em camada delgada (CCD), para isso utilizou-se como eluente hexano/acetato de etila na proporção 9:1 e vapores de iodo como revelador. O brometo de geranila obtido, composto 1b, não passou pela etapa de purificação por cromatografia em coluna e logo foi empregado na etapa seguinte, conforme indicado na Figura 2:

Figura 2: Síntese do tiol precursor



Nesta etapa, solubilizou-se 18,0 mmol de 2-mercaptoetanol em 5 mL de dimetilformamida (DMF), a solução foi mantida sob agitação constante, temperatura de -20°C e atmosfera inerte de nitrogênio. Na sequência, solubilizou-se o brometo terpênico (composto 1b) em 2 mL de DMF, após adicionou-se a solução no decorrer de 2 horas. A reação processou-se por 20 horas.

A reação foi acompanhada por meio CCD, heptano/acetato de etila (7:3) como eluente e vapores de iodo como revelador.

Após, realizou-se 4 extrações líquido-líquido utilizando 10 mL de água destilada e 10 mL de diclorometano (DCM), com o objetivo de remover parte do excesso de reagente utilizado na reação (12,0 mmol de 2-mercaptoetanol, pois a proporção utilizada na reação foi 3:1), em seguida adicionou-se e posteriormente filtrou-se o sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Feito isso, passou-se para a etapa de purificação do produto, onde utilizou-se a técnica de cromatografia em coluna flash utilizando sílica-gel (230-400 mesh) como fase estacionária e heptano/acetato de etila (90:10, 80:20 e 75:25) como fase móvel. Após a etapa de purificação o composto 2a foi caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho (FTIR) e Ressonância Magnética Nuclear, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e DEPT-135.

Resultados e discussão

A Tabela 1 abaixo reúne os resultados obtidos neste projeto. Ressalta-se que o rendimento mais baixo (composto 3c – 15%) é referente a um subproduto da síntese do composto 3b, além disso o composto foi caracterizado apenas por RMN ^1H devida as baixas quantidades obtidas. Os demais resultados variaram de 20 a 96% de rendimento e todos compostos foram caracterizados pelas técnicas de infravermelho e

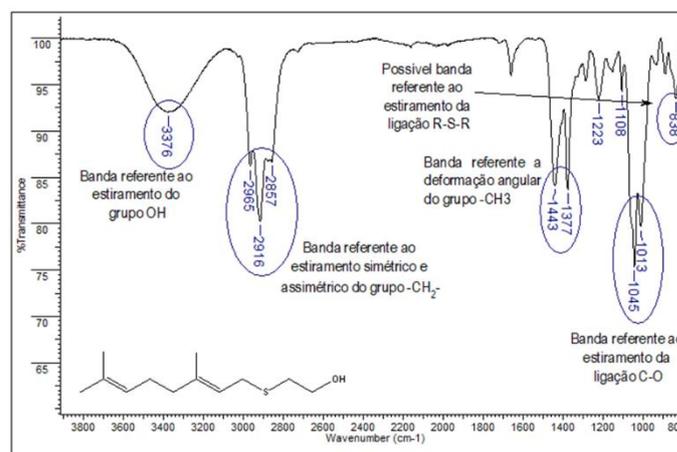
ressonância magnética de ^1H , ^{13}C e DEPT-135 a fim de elucidar a estrutura e o grau de pureza obtido. Apenas a estrutura do composto 3d não foi elucidada pelas técnicas sendo necessária a caracterização por massas (ESI-HMRS).

Tabela 1 – Resultados gerais obtidos

Composto	Rendimento (%)	Técnica de Caracterização				
		FTIR	RMN ^1H	RMN ^{13}C	DEPT-135	HMRS
1b	96					
2a	55	X	X	X	X	
2b	80					
3a	43	X	X	X	X	
3b	20	X	X	X	X	
3c	15		X			
3d	41	X	X	X	X	X
3e	49	X	X	X	X	
3f	41	X	X	X	X	

A título de exemplo, optou-se por trazer as caracterizações realizadas para o composto 2a, cuja metodologia de obtenção esta descrita na seção anterior. Na Figura 3 observa-se o espectro de infravermelho.

Figura 3: Espectro de infravermelho do composto 2a

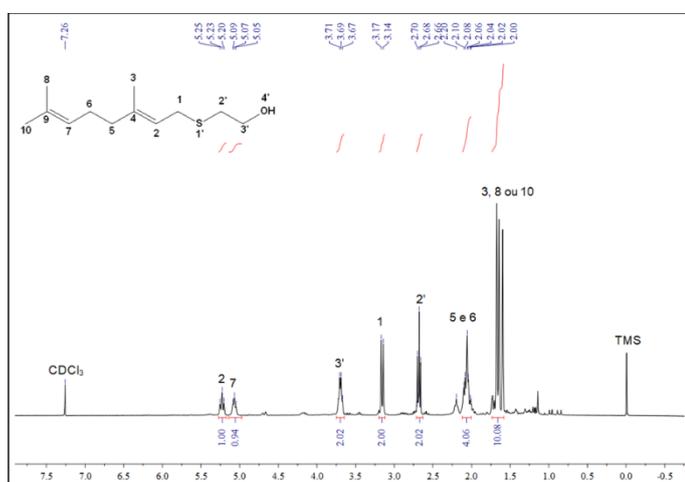


A banda larga presente em 3376 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento da ligação O-H hidroxila pois de acordo com a literatura a faixa de absorção para álcoois pode variar de $3590\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$. A presença do grupo hidroxila foi também confirmada pela banda em 1045 cm^{-1} referentes ao estiramento da ligação C-O que em geral ocorre na região de $1150\text{--}1060\text{ cm}^{-1}$. A bandas na região de $2965\text{--}2857\text{ cm}^{-1}$ foram atribuídas ao estiramento simétrico e assimétrico de $-\text{CH}_2-$ uma vez que compreendem a faixa de $2930\text{--}2840\text{ cm}^{-1}$. Além disso, as bandas em 1443 e 1377 cm^{-1} foram atribuídas à

deformação angular dos grupos $-CH_3$. Na região de Finger Print do espectro, apenas a banda em 838 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento da ligação R-S-R (PAVIA, 2010). Com essa interpretação foi possível identificar a presença de grupos importantes do composto sintetizado.

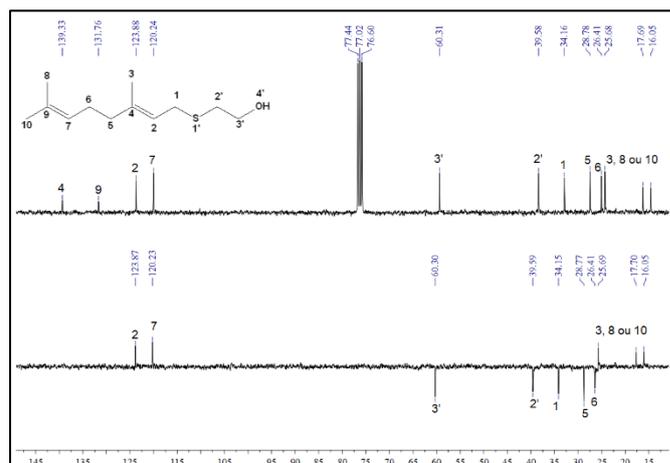
Para elucidar a estrutura do composto faz-se necessária a caracterização por ressonância magnética nuclear. Consta na Figura 4 e na Figura 5 a interpretação do espectro de RMN de 1H e de ^{13}C e DEPT-135, respectivamente.

Figura 4 – Espectro de RMN de 1H do composto 2^a



Através de sua análise é possível confirmar a presença da cadeia terpênica ((*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ila) pelos sinais de δ em 2.00, 2.02 e 2.04, onde observa-se três simples totais integrando a integral 10.08 referentes aos hidrogênios metílicos H_3 , H_8 e H_{10} . Um multipletto de integral 4.06 em δ 2.08 atribuídos aos hidrogênios metilênicos H_5 e H_6 . Em δ 3.14 e 3.17 observa-se um dupletto de integral 2.00 em H_1 atribuídos aos hidrogênios metilênicos que acoplam com o hidrogênio vicinal H_2 ($J_{1-2} = 7.8\text{ Hz}$) e por fim, referente a cadeia terpênica observa-se tripletos de H_7 e H_2 na região mais desblindada do espectro centrados em δ 5.07 e 5.23 de integral 0.94 e 1.00 ($J_{7-6} = 5.9\text{ Hz}$), referentes ao acoplamento com os hidrogênios de H_6 ($J_{7-6} = 5.9\text{ Hz}$) e H_1 ($J_{2-1} = 7.6\text{ Hz}$), respectivamente. A confirmação da porção tiol surge através dos sinais: tripleto indicado por $H_{2'}$, que se acoplam com os hidrogênios vicinais de $H_{3'}$ ($J_{2'-3'} \text{ e } 3'-2' = 6\text{ Hz}$) em δ 2.68 cuja integral é 2.02. E pelo dupletto de $H_{3'}$ que se acoplam com os hidrogênios vicinais indicados por $H_{2'}$ em δ 3.69 de integral igual a 2.00 ($J_{2'-3'} \text{ e } 3'-2' = 6\text{ Hz}$).

Figura 5 – Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT-135 do composto 2a.



No espectro de ^{13}C observou-se dois sinais mais desblindados atribuídos aos carbonos C_4 e C_9 em δ 139.33 e 131.76, respectivamente. No espectro de DEPT-135 esses sinais não são observados pois os carbonos C_4 e C_9 não possuem ligações com hidrogênio.

Seguindo a análise, no espectro de ^{13}C temos em $\delta = 123.88$ e 120.24 os carbonos C_2 e C_7 respectivamente, em paralelo analisando o espectro de DEPT-135 observamos os sinais em fase positiva, confirmando a presença de um número ímpar de hidrogênios ligados aos carbonos. Os sinais indicados em $\delta = 60.31$, 39.58 , 34.16 , 28.78 e 26.68 no espectro de ^{13}C foram atribuídos aos carbonos $C_{3'}$, C_2 , C_1 , C_5 e C_6 respectivamente e foram confirmados pela fase invertida no espectro de DEPT-135 indicando o número par de hidrogênios ligados a esses carbonos. Por fim, no espectro de ^{13}C os sinais em $\delta = 25.68$, 17.69 e 16.05 foram atribuídos aos carbonos de C_3 , C_8 e C_{10} e aparecem em fase positiva no espectro de DEPT-135 indicando o número ímpar de hidrogênios (BREITMAIER; VOELTER, 1990)

Conclusões

O rendimento e os espectros analisados para os compostos 2a, 3a, 3b, 3c, 3d, 3e e 3f refletem o bom planejamento e execução deste projeto. O estudo dos reagentes, o planejamento das sínteses e o árduo processo de purificação resultou no cumprimento das atividades previstas. Todos os compostos tiveram espectros que demonstram elevado grau de pureza e confiabilidade quanto a estrutura molecular sintetizada. Além disso, estes resultados confirmam que os intermediários 1b e 2b também são obtidos com sucesso, mesmo não passando pelo processo de purificação e caracterização. Desse modo, o objetivo de sintetizar seis compostos e dois intermediários terpenóides tiossustituídos foi atingido com sucesso. Com esses

resultados espera-se contribuir para com as pesquisas que buscam potenciais compostos bioativos.

Agradecimento

Deixo aqui meus mais sinceros agradecimentos aos meus amigos de Laboratório, Antônio Carlos, Joane Natály, Emily Pacelli, Gabriel Silva e Patrícia Maciel, o convívio ao lado de vocês me torna uma profissional melhor.

Agradeço meu orientador, Mauricio Frota Saraiva, pela confiança em meu trabalho.

À Universidade Federal de Alfnas pela disponibilidade do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear para realização dos experimentos de RMN.

À Universidade Federal de Itajubá pelo apoio financeiro e pela infraestrutura.

Referências

FERREIRA, E. I. Planejamento de Fármacos na Area de Doença de Chagas: Avanços e Desafios. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 3, p. 225–246, 2012.

GALLOWAY, W. R. J. D.; ISIDRO-LLOBET, A.; SPRING, D. R. Diversity-oriented synthesis as a tool for the discovery of novel biologically active small molecules. **Nature Communications** 2010 **1:1**, v. 1, n. 1, p. 1–13, 21 set. 2010.

KLEIN, D. Química Orgânica. 2.ed. Rio de Janeiro: LTC Editora, Vol 1, 2016.

LEDNICER, D. Strategies for organic drug synthesis and design. 2. Ed. 2009.

MONTANARI, C. A.; BOLZANI, V. D. S. Planejamento racional de fármacos baseado em produtos naturais. **Química Nova**, v. 24, n. 1, p. 105–111, jan. 2001.

PACHETTI, M. et al. Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. **Journal of Translational Medicine**, v. 18, n. 1, p. 1–9, 22 abr. 2020.

PIGNATTI, M. G. Saúde e ambiente: as doenças emergentes no brasil. [s.d.].

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R.. Introdução à Espectroscopia. Tradução da 4ª edição norte-americana. Cengage Learning, 2010.

SANGI, D. P. Estratégias de síntese na descoberta de fármacos: o emprego da síntese orientada pela diversidade estrutural. **Química Nova**, v. 39, n. 8, p. 995–1006, 1 set. 2016.