

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS ANÁLOGOS AO GERANIOL COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA

Carolina Martinez Bonora¹ (IC), Mauricio Frota Saraiva (PQ)¹

¹Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI)

Palavras-chave: Câncer. Terpenos. Geraniol. Síntese. Caracterização.

Introdução

O câncer consiste em uma doença decorrente do crescimento desordenado de células anormais as quais, a princípio saudáveis, podem se dirigir a outro tecido diferente do de origem, quadro esse que consiste o fenômeno de metástase (WHO, 2022). O processo de carcinogênese, em que células normais se tornam cancerosas, é ocasionado por alterações genéticas (INCA, 2022a) as quais podem ser decorrentes de um pré-disposição genética do indivíduo ou da exposição desse a fatores externos, como, por exemplo, tabagismo e radiações ionizantes (WHO, 2022).

O câncer apresenta-se há muito tempo como um dos principais problemas de saúde em âmbito mundial, de modo a envolver milhões de novos casos a cada ano dos quais, então, decorrem inúmeros óbitos (SUNG et al., 2021). Assim, ao longo do tempo, buscou-se desenvolver práticas terapêuticas para o combate à doença, de modo que hoje essas abordam três vertentes: cirurgia, radioterapia e quimioterapia (INCA, 2011). Todavia, apesar dessas terem apresentado resultados positivos desde seu estabelecimento, tais tratamentos não apresentam uma eficácia certa. Esse quadro decorre da complexidade do câncer, da progressão da doença e de seus diferentes tipos e modos de ação no organismo. Além do que, a propensão de suscitar efeitos colaterais mediante tais tratamentos é alta.

Nos últimos anos a fitoterapia vem se apresentando como uma área promissora, de modo a ganhar o interesse do ramo farmacêutico. Tal área busca estudar atividades terapêuticas exercidas por compostos naturais oriundos de plantas (SÁ et al., 2021). Esses compostos envolvem, na maioria das vezes, os metabólitos secundários de vegetais os quais comportam três classes: compostos fenólicos, alcaloides e terpenos (MOREIRA, 2013).

Os terpenos consistem nos principais componentes de óleos essenciais de plantas, sendo responsáveis pelo aroma característico desses. Mas, além disso, ao longo dos anos demonstraram apresentar um vasto leque de propriedades terapêuticas, como:

anti-inflamatória, antiviral, antibacteriana, anticancerígena, dentre outras (SÁ et al., 2021). Como exemplo de tais compostos tem-se o geraniol, um álcool monoterpênico acíclico cuja atividade anticancerígena fora comprovada em diversas pesquisas realizadas ao longo dos anos para vários tipos de tumores (CHO et al., 2016). Ademais, o geraniol é classificado como um composto seguro pela *Food and Drug Administration* (FDA), agência norte-americana, contando, também com outros atrativos, como a ação sinérgica com outros compostos, inclusive com medicamentos quimioterápicos, e aplicações terapêuticas variadas.

Assim, mediante a eficácia parcial e efeitos colaterais oriundos dos tratamentos convencionais para o câncer e, por outro lado, mediante a abundância de recursos naturais, a atividade eficaz e específica de seus compostos e o amplo potencial terapêutico desses, o desenvolvimento de análogos a tais compostos, como o geraniol, como possíveis novos fármacos quimioterápicos apresenta-se como uma proposta extremamente promissora. Desse modo, a presente pesquisa visou à síntese de seis compostos análogos ao geraniol, com potencial atividade antineoplásica.

Metodologia

De modo geral, o desenvolvimento da presente pesquisa envolveu cinco etapas-padrão: reação de síntese, extração, evaporação, purificação e caracterização. Em todos os casos, a primeira etapa demandou uma primeira reação padrão, da qual provém o composto intermediário, Brometo de Geranila, utilizado nas reações seguintes, ou seja, tal composto é ponto de partida comum para todas as sínteses. Essas envolveram três reagentes distintos, a dietanolamina, a 3-amino-1,2-propanodiol e a trietanolamina, sendo que o uso direto desses culminou na formação de três compostos: 1a, 1b e 1c, respectivamente. A partir do composto 1a, foram realizadas outras duas reações para a formação de seus derivados: o composto 2a, que consiste em um intermediário, e o composto 3a. Por outro lado, a partir do composto 1b, outra reação fora

realizada de modo a se obter seu derivado, o composto 2b. Ademais, para realizar o acompanhamento das reações e, assim, verificar a formação dos produtos desejados, utilizou-se a técnica de cromatografia em camada delgada (CCD).

A etapa de extração (líquido-líquido) consiste na adição de solventes específicos no meio reacional, de modo a viabilizar a separação das fases orgânica e aquosa que ele abrange em conjunto. Além disso, realizou-se a adição de agente secante na fase orgânica já isolada para a retirada de água residual. A etapa de evaporação, por sua vez, envolve o uso de um rotaevaporador para a retirada do solvente utilizado, pautando-se, então, nos diferentes pontos de ebulição que esse e o produto formado apresentam. Com isso, o produto, ainda impuro, é separado do solvente.

Para a purificação, utiliza-se as técnicas de cromatografia em coluna *flash* e, novamente, cromatografia em camada delgada (CCD), a qual permitiu acompanhar a saída das impurezas e do produto com o decorrer da presente etapa. A cromatografia em coluna *flash* demanda, em um primeiro momento, o empacotamento da coluna com a fase estacionária (no presente caso, sílica-gel) para então dispor o produto impuro em seu interior e, em seguida, iniciar o processo de eluição, a partir do qual, solventes com polaridade em conformidade à estrutura de interesse viabilizam a separação dessa das impurezas presentes.

Por fim, assim como a etapa de purificação, a etapa de caracterização foi realizada somente para os produtos finais, ou seja, não foi realizada para compostos intermediários. A realização dessa etapa final ocorreu a partir de três técnicas: espectrofotometria na região do Infravermelho (IV), espectrofotometria de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e espectrofotometria de Massas de Alta Resolução (HRMS). Com isso, então, tornou-se possível averiguar se os compostos desejados foram, de fato, formados.

Resultados e discussão

A partir da realização de todas as etapas descritas no tópico anterior, obteve-se:

Tabela 1: Rendimentos e propriedades físicas

Composto	Rendimento	Propriedades físicas
1a	37%	Óleo amarelo
3a	43%	Óleo amarelo
1b	37%	Óleo amarelo
2b	33%	Óleo amarelo
1c	85%	Sólido branco

Brometo de Geranila	96%	Óleo amarelo
---------------------	-----	--------------

Fonte: Autoria própria.

Em um primeiro momento é importante ressaltar que a ausência do composto 2a na tabela apresentada decorre do fato de esse ser um composto intermediário não padrão. Além disso, o rendimento apresentado para o Brometo de Geranila corresponde ao valor máximo obtido, uma vez que sua reação de síntese fora realizada inúmeras vezes, mas não apresentou o mesmo rendimento em todas, apesar de próximos.

Assim, mediante o exposto acima, percebe-se que, no que tange aos compostos terpênicos, somente o composto 1c apresentou um rendimento alto. Os demais são considerados moderados e são justificados pela possível retenção de produto na fase estacionária da coluna, existência de frações pós-purificação em que impurezas saíram junto do produto e adoção de metodologias, para reações de síntese, RReque devem ser aprimoradas.

Ademais, todos os espectros oriundos da etapa de caracterização comprovaram a formação dos produtos de interesse, de modo a indicar o sucesso da síntese desses.

Conclusões

Assim, mediante ao que fora aqui relatado, é possível concluir que as sínteses de todos os compostos apresentaram sucesso em sua realização, quadro que fora comprovado a partir da caracterização dos compostos obtidos, por meio de espectrofotometrias na região do infravermelho, de ressonância magnética nuclear e de massas de alta resolução, de modo a se confirmar a formação dos produtos desejados.

Ademais, o fato de apenas um dos compostos terpênicos ter apresentado uma síntese de rendimento alto indica que as metodologias de reação dos demais devem ser estudadas e, posteriormente, aprimoradas.

Agradecimento

Aos meus pais, Cláudia e Wilson, por todo apoio, confiança e amor que me proporcionam a cada dia. Obrigada por tornarem essa minha jornada possível e acreditarem no meu potencial e em minhas escolhas! Espero um dia retribuir tudo o que fizeram e ainda fazem por mim. Amo vocês, incondicionalmente.

Ao meu irmão, Gabriel, que sempre vibrou com minhas vitórias, além de incentivar e acreditar em minha caminhada. Você é muito importante pra mim.

À minha avó, Maria José, que se tornou uma fonte diária de inspiração para essa pesquisa, e à minha

avó, Maria Augusta, que tornou tantas coisas possíveis e de quem sinto saudades imensas.

Aos meus companheiros e amigos de trabalho do LaSIMBio, com os quais partilhei momentos de muita alegria, risadas e aprendizados. Não poderia ter trilhado essa jornada com pessoas diferentes.

Ao professor Dr. Maurício Frota Saraiva, por tornar possível essa pesquisa que me encanta os olhos. Obrigada por toda orientação, apoio e aprendizados durante esses anos, além da confiança em meu trabalho e por torná-lo possível.

À Universidade Federal de Itajubá, pela infraestrutura que oferece, por seus professores com quem tanto aprendo, pelas amizades que ali desenvolvi e pelas oportunidades acadêmicas que permitem nos desenvolver pessoal e profissionalmente cada vez mais.

À Universidade Federal de Alfenas, especialmente aos técnicos do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear (LRMN) que realizaram as análises de RMN.

À FIOCRUZ-RJ, especialmente aos técnicos da Central Analítica responsáveis pelas análises de HRMS.

Ao Dr. Érico Tosoni Costa, do Laboratório de Biologia Tumoral do Hospital Sírio-Libanês (HSL-SP), pela realização dos testes biológicos com os compostos aqui sintetizados.

E ao CNPq, pelo apoio financeiro.

Referências

CARVALHO, K. I. M. de. **Efeito do geraniol sobre a doença ulcerosa péptica experimental**. Dissertação (Mestrado em ciências biológicas) – Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP). Brasil, p.79.2012

CHO, M., et al. The antitumor effects of geraniol: Modulation of câncer hallmark pathways (Review). **International journal of oncology**, v 48 (5), p. 1772-1782, 2016.

DOS REIS, D. B. et al. Synthesis and biological evaluation against Mycobacterium tuberculosis and Leishmania amazonensis of a series of diaminated terpenoids. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 84, p. 1739–1747, 2016.

FELIPE, L. de O., et al. Terpenos, aromas e química dos compostos naturais. **Química Nova na Escola**, v 39 (2), p.120-130, 2017.

INCA. **ABC do câncer – Abordagens Básicas para o Controle do Câncer**. 2011. Disponível em: <https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf>. Acesso em 10 de ago. de 2022.

INCA. **Estimativa | 2020 – Incidência de Câncer no Brasil**. 2019. Disponível em:

<<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em 15 de ago. de 2022

INCA. **O que é o câncer?** 2022a. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>>. Acesso em 10 de ago. de 2022.

INCA. **Radioterapia**. 2022b. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/acesso-a-informacao/perguntas-frequentes/radioterapia#:~:text=O%20que%20C3%A9%20radioterapia%3F,o%20paciente%20n%C3%A3o%20sente%20nada>>. Acesso em 15 de ago. de 2022.

MOREIRA, M. M. B. **Diterpenos com atividade antitumoral frente célula leucêmicas: uma revisão**. Dissertação (Graduação em farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Brasil, p. 93. 2013

OLIVEIRA, L. E. M. de. **Metabolismo secundário**. 2015. Disponível em:

<<http://www.ledson.ufla.br/metabolismo-secundario/>>. Acesso em: 20 ago. 2022.

ONCOGUIA. **Oncogenes e Genes Supressores do Tumor**. 2015a. Disponível em:

<<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/oncogenes-e-genes-supressores-do-tumor/8161/73/>>. Acesso em 10 de ago. de 2022.

ONCOGUIA. **O que são genes?** 2015b. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/o-que-sao-genes/8159/73/>>. Acesso em 10 de ago. de 2022.

ONCOGUIA. **Uso da quimioterapia no tratamento do câncer**. 2021a. Disponível em:

<<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/quimioterapia/3701/50/>> Acesso em 17 de ago. de 2022.

ONCOGUIA. **Diagnósticos de câncer despencam no Brasil durante a pandemia**. 2021b. Disponível em: <

<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/diagnosticos-de-cancer-despencam-no-brasil-durante-pandemia/14347/42/#:~:text=O%20Brasil%20registrou%20queda%20do,Departamento%20de%20Inform%C3%A1tica%20do%20SUS>> Acesso em 17 de ago. de 2022.

ONCOGUIA. **Perguntas e respostas sobre a radioterapia**. 2021c. Disponível em:

<<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/quimioterapia/3701/50/>> Acesso em 17 de ago. de 2022

PORTAL UFSC. **Cromatografia em coluna**. Disponível em: <<https://patyqmc.paginas.ufsc.br/files/2019/07/Cromatografia-em-Coluna.pdf>>. Acesso em: 9 set. 2022.

SÁ, R. E. de, et al. Geraniol, um componente dos óleos essenciais de plantas – um mapeamento científico de suas propriedades farmacológicas. **Research, Society and Development**, v 10 (12), p. 1-8, 2021.

SATHIKGE, N. D. **Process for the preparation of cis-AND trans-3,7-Dimethyl 2,6-Octadiene-1-OL from crude sulphated turpentine stream**. Dissertação (Mestrado em química) – Faculdade de Ciências, Nelson Mandela Metropolitan University (NMMU). África do Sul, p. 130. 2008.

SUNG, H., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v 71 (3), p. 209-249, 2021.

WHO. **Cancer**. 2022. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>. Acesso em: 10 ago. 2022.