

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE NOVOS COMPOSTOS VISANDO ATIVIDADE  
BIOLÓGICA**

CESAR EMILIANO HOFFMANN DA SILVA

Porto Alegre, 2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE NOVOS COMPOSTOS VISANDO ATIVIDADE  
BIOLÓGICA**

Dissertação apresentada por **Cesar Emiliano  
Hoffmann da Silva** para obtenção do GRAU DE  
MESTRE em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof. Dra. Grace Gosmann  
Co-Orientador: Prof. Dr. Saulo Fernandes de Andrade

Porto Alegre, 2020

Tese/Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Doutorado/Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 20 de Janeiro de 2020, pela Banca Examinadora constituída por:

Dra. Marcela Silva Lopes

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dra. Simone Cristina Baggio Gnoatto

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho

Universidade Federal de Pelotas

#### CIP - Catalogação na Publicação

Hoffmann da Silva, Cesar Emiliano  
Planejamento e Síntese de Novos Compostos Visando  
Atividade Biológica / Cesar Emiliano Hoffmann da  
Silva. -- 2020.

196 f.

Orientador: Grace Gosmann.

Coorientador: Saulo Fernandes de Andrade.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre,  
BR-RS, 2020.

1. Repelentes. 2. Síntese de novas moléculas. 3.  
Álcool perílico. I. Gosmann, Grace, orient. II. de  
Andrade, Saulo Fernandes, coorient. III. Título.

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório 105 – LAFIS –Laboratório de Fitoquímica e Síntese Orgânica da Faculdade de Farmácia da UFRGS e no Laboratório de Bioecologia de Insetos (LaBeln) do Departamento de Biologia - Núcleo de Ciência e Tecnologia, Universidade Federal de Rondônia, Porto Velho, RO, Brasil, com financiamento da CAPES, FAPERGS/CNPq, Chamada n. 03/2017

O autor recebeu bolsa de estudos da CAPES.



## AGRADECIMENTOS

Se cheguei onde estou e estou enxergando mais longe, mesmo que seja apenas uma diminuta peça do enigma, é porque me apoiei nos ombros de gigantes, como dito por Isaac Newton. Logo em primeiro lugar, vai meu agradecimento a todos os homens e mulheres de boa ciência, iluminados pela luz da razão, nestes tempos tão carentes de bom senso e consciência. Fica aqui o meu eterno obrigado.

Aos meus pais, Claudia e Jurandyr, por todos os seus esforços imensuráveis para que eu pudesse ter essa formação. Sem vocês, esse trabalho não existiria. Obrigado por todos os ensinamentos, suporte, e por serem sempre o meu guia, até o findar da minha vida.

A minha namorada, Ágata, por toda o amor, paciência e apoio, mesmo nas horas mais complicadas onde a desistência seria o caminho mais fácil. Sem sua compreensão, não teria alcançado este patamar. Junto de nossas companheiras de quatro patas, essa jornada se tornou muito mais alegre e amorosa. Muito obrigado.

Aos meus amigos, principalmente o Henrique e o Pedro, que mesmo à distância de alguns quilômetros (ou até mesmo de outros continentes), me apoiaram e aliviaram a barra com boas conversas e conselhos que sempre me fizeram prosseguir.

A Alexandra Elbakyan, por sua luta pela liberdade acadêmica.

Aos colegas do laboratório 105 e 705B, por estarem sempre presentes no meu dia a dia e dispostos a conversar, aconselhar e ajudar em qualquer momento. Vocês tornaram essa jornada mais leve, suportável, e porque não? Muito mais divertida. Sem a presença diária de vocês, este trabalho com certeza não teria a mesma qualidade.

Aos alunos de iniciação científica, Yasmine e Vicente, pelo seu trabalho árduo, vontade de aprender, e muita responsabilidade. Peças importantes nessa dissertação, essa também é uma conquista de vocês. Obrigado pela amizade e pelo suporte.

## **AGRADECIMENTOS (CONTINUAÇÃO)**

Ao Prof. Dr. Alexandre de Almeida e Silva, da UNIR, que prontamente realizou todos os testes e tratamento de dados necessários e também foi sempre muito solícito e gentil, mesmo que de muito longe. Sua presença foi fundamental neste trabalho. Os meus mais sinceros agradecimentos.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Saulo Fernandes de Andrade, por toda a paciência, ensinamento e amizade nessa árdua jornada da síntese. Sem a tua confiança e coorientação, eu não teria trilhado esta estrada até o presente momento. Obrigado por tudo e por ser uma das pedras fundamentais desta dissertação.

A minha orientadora Prof. Dr. Grace Gosmann, por me acolher no grupo de pesquisa, sempre me orientando na direção certa e por ser uma pessoa que me inspirou continuamente nesta jornada do cientista. Por todos os ensinamentos, puxões de orelha e principalmente muita paciência. Obrigado por confiar em mim e sempre me colocar para cima, mesmo quando nada fazia sentido. Este trabalho não existiria sem você.



*“... Quando comecei a fazer química, fiz da maneira que pescava - pela emoção, pela descoberta, pela aventura, por ir atrás das capturas mais elusivas que se possa imaginar em mares desconhecidos.”*

*—Karl Barry Sharpless*



## RESUMO

O interesse no estudo das propriedades biológicas de produtos naturais como os terpenos tem crescido nas últimas décadas, os quais têm sido utilizados em diversos processos etiológicos. Um dos interesses atuais é a busca de novos repelentes, originários de moléculas naturais. Explorando o potencial de pequenas moléculas orgânicas como esqueleto para a síntese de novos protótipos repelentes, a síntese de quatro séries de análogos da D-cânfora, eugenol, D-limoneno, e L-mentona foi realizada em conjunto com uma série adicional de compostos antranílicos, promissores repelentes, totalizando 23 derivados. Como estratégia sintética, para o eugenol e o D-Limoneno foi utilizada a dihidroxilação assimétrica de Sharpless para evitar a formação de misturas e selecionar os isômeros desejados. Todos os derivados obtidos foram caracterizados por ressonância magnética nuclear e espectrometria de massas, onde um derivado foi descrito completamente pela primeira vez na literatura. Foi realizada uma discussão sobre o mecanismo de alguns produtos obtidos, e comparação dos resultados com a literatura. Os derivados foram submetidos a testes preliminares *in vitro* como repelentes contra *Aedes aegypti* para prevenção da transmissão de arbovírus. Estes testes foram baseados no número de pousos e picadas, bem como o cálculo do índice de proteção de picadas, em uma concentração de 200 nmoles/cm<sup>2</sup>. Dos resultados preliminares obtidos, cinco moléculas apresentaram resultados similares ao repelente comercial mais usado o DEET, sendo promissores candidatos a se tornarem repelentes comerciais. Também foi proposto um perfil de estrutura atividade, bem como as perspectivas futuras em relação a este trabalho. Em um capítulo adicional, o limoneno e o seu metabólito natural, álcool perílico, foram escolhidos para uma completa revisão sistemática da literatura baseado em seus derivados sintéticos frente a atividade antitumoral.

**Palavras-Chave:** *Aedes aegypti*, arbovírus, repelentes, limoneno, mentona, cânfora, eugenol, síntese assimétrica, prevenção, DEET, mosquitos



## ABSTRACT

The interest in the study of the biological properties of natural products such as terpenes has grown in recent decades, which compounds have been used in various etiological processes. One of the current interests is the search for new repellents from natural molecules. Exploring the potential of small organic molecules as scaffold for the synthesis of new repellent prototypes, the synthesis of four series of D-camphor, eugenol, D-limonene, L-menthone analogs was performed together with an additional series of anthranilic compounds, promising repellents, totaling 23 derivatives. As a synthetic strategy, for eugenol and D-Limonene, the Sharpless asymmetric dihydroxylation was used to avoid the formation of mixtures and to select the desired isomers. All derivatives obtained were characterized by nuclear magnetic resonance and mass spectrometry, where one derivative was completely described for the first time in the literature. It is presented a discussion about the mechanism of some products obtained, and a comparison of the results with literature. The derivatives were subjected to preliminary *in vitro* tests as repellents against *Aedes aegypti* to prevent arbovirus transmission. These tests were based on the number of landings and stings as well as the calculation of the sting protection index at a concentration of 200 nmol/cm<sup>2</sup>. From the preliminary results, five molecules showed results similar to the most commonly used commercial repellent, DEET, being promising candidates to become commercial repellents. An activity structure profile was also proposed, as well as future perspectives regarding this work. In an additional chapter, limonene and its natural metabolite, perillyl alcohol, were chosen for a complete systematic review of the literature based on its synthetic derivatives against antitumor activity.

Keywords: *Aedes aegypti*, arbovirus, repellents, limonene, menthone, camphor, eugenol, asymmetric synthesis, prevention, DEET, mosquitoes



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BVO	Baeyer-Villiger Oxidation
CC	column chromatography
$\text{CDCl}_3$	Deuterated Chloroform
DEET	N,N-dimetil-meta-toluamida
DMAP	4-Dimethylaminopyridine
EtOH	Ethanol
$\text{Et}_3\text{N}$	Triethylamine
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
GC	Gas Chromatography
Hz	Hertz
$\text{K}_2\text{CO}_3$	Potassium Carbonate
$\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$	Potassium osmate(VI) dihydrate
$\text{K}_3\text{Fe} [\text{CN}_6]$	Potassium ferricyanide
m-CPBA	m-chloroperbenzoic acid
MS	mass spectrometer
NaOH	Sodium Hydroxide
$\text{NaHCO}_3$	Sodium Bicarbonate
$\text{Na}_2\text{SO}_4$	Sodium Sulfate
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Ppm	parts per million
qt.	Quaternary
QSAR	Quantitative Structure Activity Relationships
TfOH	Triflic acid
TLC	Thin Layer Chromatography
TsOH	Tosylic acid (p-toluene sulfonic acid)
td	Tripleto de dupletos
THF	Tetrahydrofuran
$\delta$	Chemical shift





## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>19</b>
<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>21</b>
<b>CAPÍTULO 1. Synthesis and structure-activity relationships of natural based promising repellents for <i>Aedes aegypti</i></b> .....	<b>39</b>
1. INTRODUCTION .....	38
2. MATERIALS AND METHODS .....	41
3. RESULTS AND DISCUSSION .....	60
4. CONCLUSION .....	90
5. REFERENCES .....	91
6. SUPPLEMENTARY MATERIAL .....	99
<b>CAPÍTULO 2. Synthesis and Anticancer activities and preliminary structure-activity relationships of Limonene and Perillyl alcohol Derivatives</b> .....	<b>151</b>
1. INTRODUCTION .....	151
2. MODIFICATIONS AT THE HYDROXYL GROUP .....	161
3. SYNTHETIC HYBRIDS WITH SPECIFIC CHEMICAL CLASSES .....	174
4. CONCLUSION .....	182
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>193</b>



## INTRODUÇÃO

A busca por novos compostos com atividades biológicas desejadas é um dos maiores objetivos da Síntese Orgânica Medicinal. Sendo uma ciência versátil, as possibilidades de exploração no campo da pesquisa, em especial, no campo de fármacos, torna-se essencial.

A construção de novas moléculas se dá por vias completamente sintéticas ou utilizando compostos naturais como esqueletos, que por intermédio da síntese orgânica, tem suas atividades refinadas e aprimoradas.

Com o interesse renovado nos últimos anos de utilizar fontes naturais para candidatos a fármacos, numerosos exemplos aparecem na literatura com resultados bastante promissores e práticos, justificando a importância da exploração e investimento em pesquisa nestes tópicos.

Um dos temas de interesse atual, utilizando de esqueletos naturais e usando a síntese como ferramenta, busca por finalidade a prevenção de enfermidades e epidemias que acometem países tropicais em desenvolvimento. Esta prevenção se dá pela síntese de novos candidatos a repelentes que possam ser mais eficazes que os produtos comerciais existentes, e que também se apresentem como uma alternativa advinda de fontes naturais. Além da prevenção, estes derivados também podem contornar possíveis problemas de resistência dos artrópodes expostos aos repelentes já existentes.

Outro tema, se configura na busca de novos terapêuticos para tratamento de câncer que possam ser mais eficazes aos existentes. Nas últimas duas décadas, o limoneno e seu metabólito natural, o álcool perílico, tem se destacado como potenciais agentes anticâncer, e aparecido em vários trabalhos envolvendo suas atividades intrínsecas. Por conta de suas estruturas passíveis de modificação, nos últimos vinte anos, vários estudos se utilizam da síntese orgânica para melhorar e refinar esta atividade. Essas informações valiosas encontram-se distribuídas de forma desordenada pela literatura, sendo por isso válida uma revisão sistemática.

Posto a importância destes assuntos, essa dissertação é organizada em dois capítulos, sendo em primeiro momento, um capítulo apresentando e discutindo a síntese e atividade de novas moléculas candidatas a repelentes. Neste capítulo encontra-se uma revisão bibliográfica atualizada e a caracterização completa desses

derivados, bem como uma discussão aprofundada sobre os mecanismos sintéticos e correlação entre estrutura e atividade.

No capítulo posterior, encontra-se a proposta de uma revisão sistemática de literatura para a atividade antitumoral de derivados sintéticos do limoneno e do álcool perílico, para publicação em um periódico de química medicinal.

## OBJETIVOS

**OBJETIVO PRINCIPAL.** Planejar e sintetizar quatro séries de compostos terpênicos e uma série de derivados do ácido antranílico com atividade repelente para *Aedes aegypti in vitro*. Também, será realizada uma revisão sistemática sobre os derivados sintéticos do limoneno e do álcool perílico frente a atividade anticâncer.

### Objetivos específicos

- Sintetizar 17 compostos em quatro séries de derivados baseados em: D-cânfora, eugenol, D-limoneno, L-mentona;
- Sintetizar 06 derivados do ácido antranílico
- Avaliar o efeito do tratamento dos derivados sintetizados sobre a ação repelente, de *Aedes aegypti*;
- Propor uma revisão sistemática dos derivados sintéticos do limoneno e do álcool perílico frente a atividade anticâncer, agrupando os resultados por ordem de similaridade e estratégias sintéticas adotadas.



## **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

O texto referente as páginas 29-38 foi suprimido por tratar-se de uma seção que contém informações relevantes que estão presentes nos manuscritos em preparação dos capítulos 1 e 2 desta dissertação. A revisão trata-se um compilado de informações relevantes para o desenvolvimento de repelentes e outras aplicabilidades a partir de fontes naturais. Esta mesma revisão foi realizada em periódicos certificados e em bases de dados confiáveis e contém informações reunidas e organizadas nos últimos quinze anos.









































## **CAPÍTULO 1. Synthesis and structure–activity relationships of natural based promising repellents for *Aedes aegypti***

O texto referente ao capítulo 1, que compreende as páginas 39 – 150, foi suprimido por se tratar de um manuscrito em preparação para publicação em periódico científico. O capítulo versa sobre os métodos de obtenção de novos derivados a partir de compostos naturais, bem como seus dados espectrais. Além da parte química, compreende os resultados para repelência dos derivados contra mosquitos *Aedes aegypti*, bem como todas as referências.



























































































































































































































































## **CAPÍTULO 2. Synthesis and Anticancer activities and preliminary structure-activity relationships of Limonene and Perillyl alcohol Derivatives**

O texto referente ao capítulo 2, que compreende as páginas 151 – 191, foi suprimido por se tratar de um manuscrito em preparação para publicação em periódico científico. O capítulo trata-se de uma revisão sistemática de literatura sobre derivados sintéticos do limoneno e do álcool perílico e sua atividade anticâncer.





























































































## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com as informações dispostas nesta dissertação, novas contribuições podem ser dadas para a academia e a literatura nos temas apresentados. A síntese de novos candidatos a repelentes foi concluída e os testes preliminares demonstram boas perspectivas.

Foi considerado e aplicado em todo o trabalho, estratégias modernas e pouco exploradas até o momento neste tópico. Essas estratégias incluem a síntese assimétrica, e também uma posterior avaliação *in silico* das moléculas testadas. Com esses novos estudos, é possível esclarecer e afirmar que o uso de síntese melhora a repelência para compostos naturais, com resultados promissores.

A revisão sistemática dos derivados do limoneno e do álcool perílico organiza de forma coesa e sucinta este tema tão importante, que é o desenvolvimento de novos derivados que tem atividade anticâncer, que vem sendo explorado largamente nos últimos anos utilizando estes derivados. Desta forma, toda a informação se mantém disposta em um *review*.

Futuramente, tem-se como perspectivas a conclusão dos testes de repelência com todos os derivados de forma a compreender a influência dos grupos funcionais na atividade, bem como partir para testes testando o possível efeito sinérgico destas moléculas, que possam melhorar ainda mais a repelência. Também serão realizados testes em relação a toxicidade e em pele humana. Será avaliado também o potencial destes derivados como larvicidas e inseticidas.

