

Síntese de Novos Derivados da Bergenina isolada da *Endopleura uchi*

Ederson Costa de Melo* (PG), Pedro Lucas Tavares de São Marcos (IC) e Alisson Meza Novais (PQ)

*ederson.melo@ufam.edu.br

Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Instituto de Ciências Exatas (ICE), Programa de Pós-Graduação em Química. Av. Gal. Rodrigo Otávio, 6200, Coroado I.

Palavras-Chave: Bergenina, Semissíntese, Halogenação

Introdução

A química orgânica, dentro de seus diversos ramos, busca o desenvolvimento de novas substâncias, que podem ser utilizadas contra doenças, melhorando a qualidade de vida. A bergenina (Figura 1), um produto natural C-glicosídico isolado de espécies do gênero *Endopleura uchi*, possui dentre outras, atividades anti-inflamatória, antifúngica, auxilia na perda de gordura (SHAH, et al.), inibindo a proliferação de linfócitos bem como a produção de citocinas (JAIN et al.).

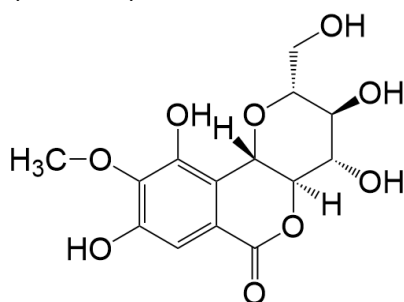


Figura 1: Bergenina.

A síntese de derivados da bergenina pode ocorrer em diversos locais de sua estrutura molecular, dada a diversidade de anéis bem como de substituintes. Modificações nas hidroxilas do açúcar (KUMAR et al., 2011) utilizando esterificação, ou no anel aromático (KASHIMA et al., 2013) através de uma alilação seletiva, demonstrando assim a versatilidade dessa molécula. Produtos derivados de modificações no carbono 7 no anel aromático são pouco descritos na literatura, como a utilização da reação de Mannich (JAIN et al., 2014), com resultados promissores na síntese de moléculas com atividade antiartrítica. Nesse sentido, objetivamos, no presente trabalho, realizar modificações químicas no carbono 7 do anel aromático para posterior aplicação na síntese de macrociclos e produtos híbridos via acoplamentos diversos.

Material e Métodos

Este trabalho aborda rotas sintéticas de cunho experimental, utilizando-se como base artigos e trabalhos correlatos.

Bromação

Uma das rotas, utiliza a substituição eletrofílica aromática (S_EAr) através da bromação no carbono 7 da bergenina. Utilizou-se um sistema sob refluxo, 8,5h, 0,2g de

bergenina, 6 mL de acetonitrila, 0,108 g de *N*-bromosuccinimida (NBS), 14 μ L de ácido trifluoroacético (TFA). A segunda etapa envolveu a cromatografia em coluna, para isolar o produto bromado. No total foram feitas duas, utilizando-se como eluente 9:1 acetato de etila e metanol, onde na primeira obtiveram-se 3 frações, (Fr-1/6, Fr-7/18 e Fr-19/36), e posteriormente a segunda cromatografia em coluna utilizou a fração Fr-7/18, obtendo duas frações (Fr-09/46 e Fr-167/183). Na última coluna, para auxiliar no processo de separação, acrescentou-se algumas gotas de ácido acético. A estrutura do produto bromado na posição 7 foi confirmada por espectroscopia de RMN 1H e ^{13}C e espectrometria de massas, APCI, modos positivo e negativo.

Acetilação

O processo de acetilação da bergenina objetivou a proteção dos 5 grupos hidroxilas através da substituição nucleofílica com o anidrido acético. Para a reação, utilizou-se 0,4 g de bergenina para reagir com anidrido acético com a equivalência molar 5,8/1 (anidrido acético/bergenina) em um sistema com uma chapa aquecedora a 75 °C. O sistema foi vedado após a adição de uma gota de H_2SO_4 como catalisador da reação, que permaneceu no sistema por 2 horas.

Após 2 horas de reação e o sistema atingir temperatura ambiente, foram adicionados 10 mL de água destilada gelada, o que promoveu a precipitação do produto da acetilação, que foi filtrado. A estrutura do produto acetilado foi confirmada por espectroscopia de RMN 1H e ^{13}C , bem como por espectrometria de massas.

Resultados e Discussão

Bromação

A reação de bromação demonstrou ser eficiente, dado que conforme a cromatografia em camada delgada realizada, observou-se a presença de duas substâncias novas.

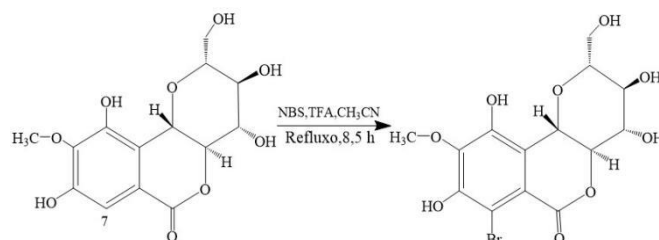


Figura 2: Bromação da bergenina.

17 a 20 de outubro de 2023

X Semana de Ciência e Tecnologia do ICE - UFAM

Após essa análise, a cromatografia em coluna mostrou-se o método mais eficiente para separação do produto bromado. Em ambas as colunas, o produto de interesse foi separado logo nas primeiras frações (Fr-7/18 e Fr-9/46), demonstrando que o eluente utilizado foi eficiente logo no início da coluna. A confirmação se deu através do experimento de RMN ^1H .

Acetilação

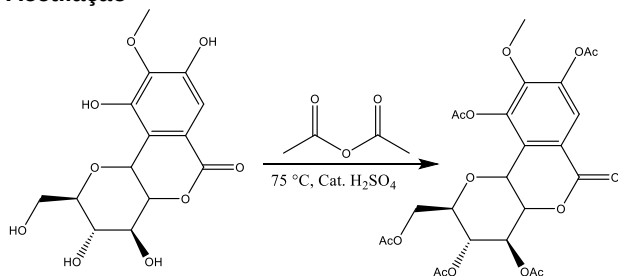


Figura 3: Acetilação da Bergenina.

O processo de acetilação produziu bons resultados conforme a análise através dos métodos de cromatografia em camada delgada e através da análise por espectroscopia de RMN. Os cristais formados foram obtidos com alto grau de pureza após procedimento experimental, sem necessidade de purificação posterior.

Conclusões

A rota sintética utilizando a bromação e acetilação, demonstraram ser bastante promissoras, onde em etapas futuras, buscaremos sintetizar moléculas anfifílicas inéditas para estudo biológico envolvendo os produtos. Planejamos estudar a síntese dos novos produtos através de reações de acoplamentos cruzados ou acilações, como os de Suzuki e/ou Heck, e por Friedel-Crafts e/ou rearranjo de Fries, respectivamente.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Universidade Federal do Amazonas, à Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Programa de Pós-Graduação em Química/UFAM, ao Curso de Licenciatura em Química/UFAM, e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM).

¹SHAH, Muhammad Raza et al. Synthesis of new bergenin derivatives as potent inhibitors of inflammatory mediators NO and TNF- α . *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, v. 22, n. 8, p. 2744-2747, 2012.

JAIN, Shreyans K. et al. Pyrano-isochromanones as IL-6 inhibitors: synthesis, in vitro and in vivo antiarthritic activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 57, n. 16, p. 7085-7097, 2014.

KUMAR, T. Vijaya et al. Synthesis and antiglycation potentials of bergenin derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, v. 21, n. 16, p. 4928-4931, 2011.

KASHIMA, Yusei et al. Structure-activity relationships of bergenin derivatives effect on α -glucosidase inhibition. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, v. 28, n. 6, p. 1162-1170, 2013.