

## Síntese, caracterização e avaliação antimicobacteriana de novos terpenóides diaminados

Diovani B. dos Reis<sup>1</sup> (PG), Thalita C. A. de Souza<sup>1</sup> (IC), Natália P. Diniz<sup>1</sup> (IC), Mauro V. de Almeida<sup>2</sup> (PQ); Maria Cristina S. Lourenço<sup>3</sup> (PQ) Maurício F. Saraiva<sup>1,\*</sup> (PQ).

<sup>1</sup>Instituto de Física e Química, Universidade Federal de Itajubá, Itajubá-MG, Laboratório de Síntese de Moléculas Bioativas-LASIMBIO;

<sup>2</sup>Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora-MG;

<sup>3</sup>Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz-IPEC/FIOCRUZ, Rio de Janeiro-RJ.

Palavras Chave: Tuberculose, Terpenóides, Diaminas.

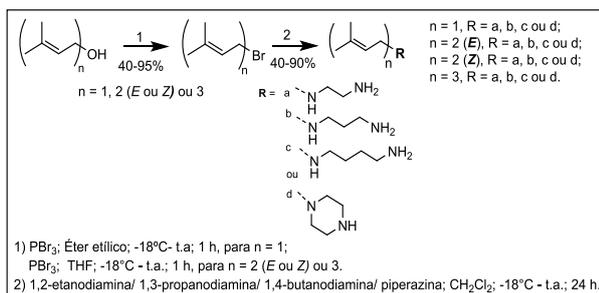
### Introdução

A tuberculose é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e continua a ser um dos grandes problemas de saúde do mundo<sup>1</sup>. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, estima-se que, em 2013, houve a incidência de 9 milhões de casos e 1,5 milhões de óbitos<sup>2</sup>.

Considerando esta estatística, a existência de poucos fármacos eficazes no tratamento da doença e o surgimento de microorganismos resistentes, faz-se necessária a busca por novas moléculas que possam apresentar maior eficácia, tempo reduzido de tratamento, menos efeitos adversos e menor custo ao paciente<sup>3</sup>.

### Resultados e Discussão

A síntese dos novos potenciais agentes antimicobacterianos (Esquema 1) iniciou-se com o preparo dos brometos de prenila, nerila (E), geranila (Z) e farnesila, seguindo-se com a substituição do átomo de Bromo de cada uma destas unidades terpênicas, pelas diaminas: 1,2-etanodiamina, 1,3-propanodiamina, 1,4-butanodiamina ou piperazina, adaptando-se as metodologias propostas por Feng Liu, *et al.* e Oluseye K. Onajole<sup>4,5</sup>.



Esquema 1. Síntese dos terpenóides diaminados.

A metodologia utilizada permitiu a obtenção de 16 terpenóides diaminados com rendimentos baixos a excelentes, que foram caracterizadas por RMN de <sup>13</sup>C, RMN de <sup>1</sup>H, espectroscopia na região do infravermelho (FT-IR) e espectrometria de massas de alta resolução (ESI-HRMS).

Os ensaios para determinação da atividade antimicobacteriana, foram realizados utilizando-se o *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>RV ATCC n° 27294,

como cepa padrão, e solução de Rifampicina 1 µg/mL, como fármaco de referência, empregando-se o método MABA (*Microplate Alamar Blue Assay*)<sup>6</sup>.

A Concentração Inibitória Mínima (MIC) dos compostos sintetizados, assim como logaritmo do coeficiente de partição (cLogP) encontram-se descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados dos testes biológicos e cLogP.

Composto	cLogP*	Teste antituberculose MIC (µg/mL)
Preniletanodiamina	0,35	Resistente
Prenilpropanodiamina	0,80	Resistente
Prenilbutanodiamina	1,26	Resistente
Prenilpiperazina	1,36	Resistente
Geraniletanodiamina	2,52	Resistente
Neriletanodiamina	2,52	Resistente
Geranilpropanodiamina	2,98	Resistente
Nerilpropanodiamina	2,98	Resistente
Geranilbutanodiamina	3,43	100
Nerilbutanodiamina	3,43	Resistente
Geranilpiperazina	3,53	Resistente
Nerilpiperazina	3,53	Resistente
Farnesiletanodiamina	4,69	25
Farnesilpropanodiamina	5,15	25
Farnesilbutanodiamina	5,60	50
Farnesilpiperazina	5,70	25

\*Calculado com Osiris Molecular Property.

### Conclusões

Os resultados prévios de atividade antimicobacteriana demonstram a importância de uma elevada lipofilia no desenvolvimento de novos fármacos anti-tuberculose.

### Agradecimentos

Ao Centro de Estudos Investigação e Inovação em Materiais Biofuncionais e Biotecnologia da Universidade Federal de Itajubá, à RQ-MG, FAPEMIG, FAPEPE, FINEP, UFJF e a FIOCRUZ.

<sup>1</sup>Borraccino, A; *et al.* *Journal of Infection*. **2014**, 68, 448-454.

<sup>2</sup>World Health Organization. *Global Tuberculosis Report*, **2014**.

<sup>3</sup>De Souza, M.V.N. e Vasconcelos, T.R.A.; *Química Nova*, **2005**, 28, 678-682.

<sup>4</sup>Liu, F; *et al.* *Journal of the American Chemical Society*, **2014**, 136, 566-569.

<sup>5</sup>Onajole, O. K. *et al.* *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2010**, 45, 2075-2079.

<sup>6</sup>Collins, L. A. e Franzblau, S. G. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1997**, 41, 1004- 1009.