OBTENÇÃO E MODIFICAÇÃO ESTRUTURAL DA TREMETONA DE DISYNAPHIA FILIFOLIA VISANDO A SÍNTESE DE TIOSSEMICARBAZONAS E TIAZÓIS

Matheus de Andrade Urbano (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Celso Hernandez Junior (Co-autor), Maria Helena Sarragiotto (Coorientador), Debora Cristina Baldoqui (Orientador). E-mail: ra132837@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Exatas, Maringá, PR.

Química, Química Orgânica/Síntese Orgânica.

Palavras-chave: *Asteraceae*; semissíntese; Propriedades ADME.

RESUMO

A semissíntese usa metabólitos especializados isolados de fontes naturais como materiais de partida para produzir outros novos compostos com propriedades químicas e medicinais distintas. Em muitas ocasiões, os produtos naturais são inativos ou muito tóxicos, como é o caso da tremetona, principal constituinte das partes aéreas de *Disynaphia filifolia*, e através das transformações químicas é possível potencializar a atividade farmacológica esperada e/ou reduzir outras questões relacionadas à toxicidade da substância. A tremetona é uma molécula que possibilita inúmeras modificações estruturais, por exemplo, é possível obter diferentes tiossemicarbazonas a partir da reação envolvendo o grupo cetona da tremetona com tiossemicarbazidas e realizar posterior ciclização, resultando na obtenção de um importante anel heterocíclico, o tiazol. Durante o desenvolvimento deste projeto foram sintetizados uma tiosemicarbazona (**TS1**) e três tiazóis (**T1**, **T2** e **T3**), além disso foi realizada a avaliação *in silico* quanto às propriedades físico-químicas e farmacocinéticas por meio do SwissADME. Todas as moléculas apresentaram baixa solubilidade em água e alertas estruturais relacionados à estabilidade. Os resultados indicam que os derivados **T1** e **T3** apresentam perfil farmacocinético predito mais favorável.

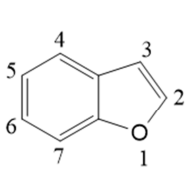
INTRODUÇÃO

A espécie *Disynaphia filifolia* já teve seu potencial químico estudado pelo nosso grupo de pesquisa, sendo possível a obtenção em grande quantidade de massa de uma substância da classe dos benzofuranos, a tremetona (Chierici *et al.*, 2025). A tremetona é encontrada em diversas espécies de Asteraceae, entre elas, *Ageratina altissima*, *Eupatorium rugosum* e *Isocoma pluriflora*, e a ingestão de carne e leite de gados que se alimentaram destas espécies causa a “doença do leite”, a qual pode ser fatal, sendo que esta toxicidade é atribuída especialmente a tremetona (Davis et al., 2015).

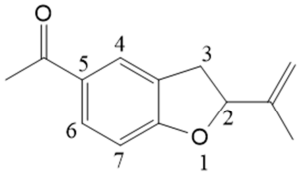
A tremetona é uma molécula que possibilita inúmeras modificações estruturais, principalmente no grupo orgânico cetona, na posição-5 do benzofurano (**Figura 1**). É

possível obter diferentes tiossemicarbazonas a partir da reação envolvendo o grupo cetona com tiossemicarbazidas e realizar posterior ciclização, resultando na obtenção de um importante anel heterocíclico, o tiazol (Youssef; Abeed, 2014). Diante disso, este projeto propõe a síntese de novos derivados contendo substituintes ativantes e desativantes no anel aromático da □-halocetona, visando avaliar a influência dos efeitos eletrônicos na interação com alvos biológicos.

Figura 1 - Estrutura química do benzofurano e da tremetona.



Benzofurano



Tremetona

MATERIAIS E MÉTODOS

Isolamento e Purificação da tremetona

Uma alíquota de 5,00 g do extrato hexânico de *D. filifolia* foi submetida à cromatografia em coluna de sílica gel 60, utilizando hexano e acetato de etila em gradiente de polaridade crescente, o que resultou em 15 subfrações. O perfil químico foi monitorado por cromatografia em camada delgada em placas de sílica, com revelação por solução de anisaldeído e aquecimento a 120 °C. As subfrações **TMT-01-10**, **TMT-01-11** e **TMT-01-12** foram reunidas após a confirmação da presença de tremetona.

*Síntese da tiossemicarbazona (**TS1**)*

A tremetona (500 mg) e a tiossemicarbazida (270 mg) foram submetidas à reação em etanol sob refluxo a 80 °C por 4 horas. Após confirmação do término da reação por CCD, a mistura foi resfriada, transferida para um funil de separação e particionada com 10 mL de água. A fase aquosa foi extraída com clorofórmio (3 × 10 mL), e as fases orgânicas reunidas foram secas com sulfato de sódio anidro. Após a remoção do solvente em evaporador rotativo, obteve-se o intermediário **TS1**.

*Síntese dos tiazóis (**T1** a **T3**)*

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 1,0 equivalente da tiossemicarbazona **TS1** e 1,0 equivalente de uma das três α-halocetonas empregadas, utilizando etanol como solvente. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 30 minutos. O término da reação foi verificado por cromatografia em camada delgada (CCD). Para o tratamento, foram adicionados 10 mL de clorofórmio (CH_3Cl) à mistura, que foi posteriormente transferida para um

funil de separação. Em seguida, foram adicionados 10 mL de água, e a fase aquosa foi extraída com clorofórmio em duas etapas sucessivas, utilizando-se 10 mL do solvente em cada extração. As fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de sódio anidro. Após a remoção do agente secante e do solvente, foram obtidos os produtos **T1**, **T2** e **T3**.

Predição in silico

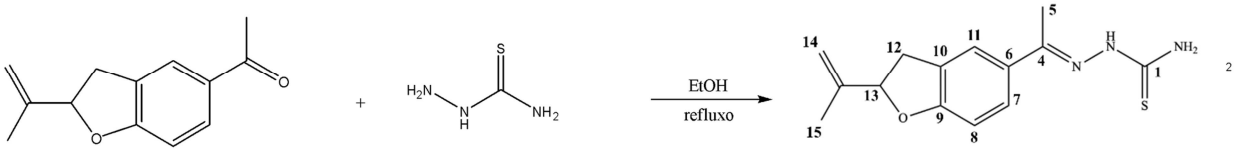
O perfil de propriedades físico-químicas e farmacocinéticas de **T1**, **T2** e **T3** foi investigado por meio da ferramenta SwissADME. Avaliou-se parâmetros como lipofilicidade (Consensus Log P), absorção intestinal (GI), permeação da barreira hematoencefálica (BBB) e filtros de semelhança a fármacos, destacando-se a conformidade com a Regra de Lipinski e a presença de alertas estruturais (Brenk).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A reação da tremetona (500 mg) com tiossemicarbazida (270 mg), conduzida por 4 horas, resultou na obtenção do intermediário **TS1** como um sólido branco, e rendimento de 96,9% (**Figura 2**). A estrutura do composto foi identificada e confirmada através da análise por RMN. Os sinais que indicaram a formação do produto são: no espectro de ^{1}H os sinais em δ_H 2,25 (s, 3H), o qual foi atribuído ao hidrogênio metílico H-15; já no espectro de ^{13}C foi observado um sinal em δ_C 178,9, o qual foi atribuído ao carbono C-1 da tiocarbonila, além de um sinal em δ_C 148,5, o qual foi atribuído ao carbono C-4.

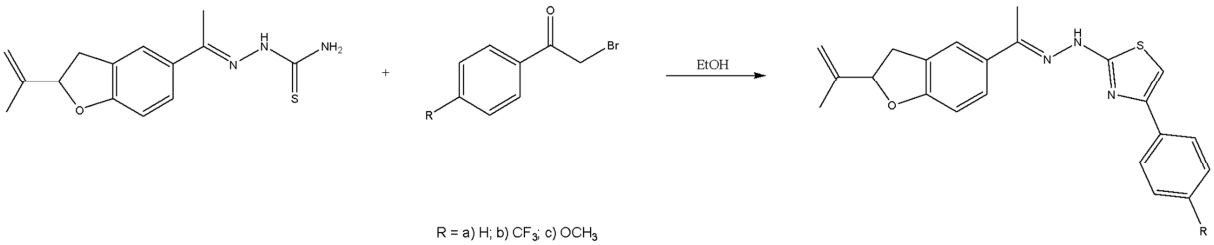
Figura 2 – A) Rota sintética proposta para a preparação da tiosemicarbazona derivada da tremetona. B) Rota sintética proposta para a preparação dos tiazóis **T1**-**T3**.

A.



Tremetona **TS1**

B.



R = a) H; b) CF_3; c) OCH_3

T1 (H), **T2** (CF_3) e **T3** (OCH_3)

As reações do intermediário **TS1** com diferentes □-bromoacetofenonas resultaram na obtenção de três derivados tiazólicos: o tiazol não substituído (**T1**), obtido após 30 minutos, com massa de 61,2 mg e rendimento de 90,6%; o tiazol substituído com grupo trifluorometil (**T2**), obtido após 30 minutos, com massa de 73,0 mg e rendimento de 91,5%; e o tiazol substituído com grupo metoxi (**T3**), obtido após 1 hora e 30 minutos, com massa de 72,6 mg e rendimento de 94,4%. Os produtos foram isolados como sólidos avermelhados ou alaranjados, e suas estruturas foram confirmadas por análises de RMN de ^{1}H e ^{13}C.
Os derivados **T1**–**T3** foram avaliados *in silico* por meio do SwissADME. No modelo BOILED-Egg, **T1** e **T3** apresentaram alta absorção gastrointestinal predita, ausência de violações à Regra dos Cinco de Lipinski e baixa probabilidade de atravessar a barreira hematoencefálica, indicando menor exposição potencial ao sistema nervoso central. Em contraste, **T2**, que contém o grupo trifluorometil (–CF_3), apresentou elevada lipofilicidade (WLOGP = 7,51), associada à menor absorção gastrointestinal predita e a penalizações nos filtros de *Ghose* e *Egan*. Os três derivados também apresentaram baixa solubilidade em água e alertas estruturais relacionados à presença de imina e alceno isolado, aspectos que devem ser considerados em estudos posteriores de estabilidade e formulação.

CONCLUSÕES

O fracionamento cromatográfico do extrato hexânico de *Disynaphia filifolia* permitiu o isolamento da tremetona, utilizada como material de partida para a síntese de uma tiossemicarbazona e três derivados tiazólicos, obtidos com rendimento superiores a 90%. A avaliação *in silico* indicou perfil farmacocinético predito mais favorável para os derivados **T1** e **T3**, enquanto **T2** apresentou elevada lipofilicidade e menor absorção gastrointestinal prevista. Apesar desses resultados, os três compostos apresentaram baixa solubilidade aquosa e alertas estruturais relacionados à estabilidade, aspectos que deverão ser investigados em estudos posteriores.

AGRADECIMENTOS

GSPN, DQI-UEM, UEM, COMCAP, CNPq, Fundação Araucária, Governo do Paraná.

REFERÊNCIAS

CHIERICI, Y. R. et al. Phytochemical Investigation and Biological Evaluation of *Disynaphia filifolia*: A Novel Source of Tremetone in Asteraceae. **Chemistry & Biodiversity**, v. 22, n. 9, e202402696, 2025.

DAVIS, T. Z.; LEE, S. T.; COLLETT, M. G.; STEGELMEIER, B. L.; GREEN, B. T.; BUCK, S. R.; PFISTER, J. A. Toxicity of White Snakeroot (*Ageratina altissima*) and Chemical Extracts of White Snakeroot in Goats. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, p. 2092-2097, 2015.

YOUSSEF, M. S. K.; ABEED, A. A. O. Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2-thienyl substituted heterocycles. **Heterocyclic Communications**, v. 20, n. 1, p. 25-31, 2014.