



## **Estratégias de otimização na síntese de um derivado éster Benzotiazólico com Potencial Terapêutico para o Tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica**

*Laís Agottani Raimundo, Fátima de Campos Buzzi*

Química - Química Orgânica

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa que acarreta consequências devastadoras. Apesar disso, a sua patogênese permanece em grande parte obscura e os medicamentos aprovados para tratamento são escassos, o que a torna um foco crucial de investigação na área da saúde. A ELA provoca notáveis dificuldades de mobilidade, resultando frequentemente em comprometimento respiratório severo devido à sua rápida progressão. No Brasil, apenas um medicamento se encontra disponível no mercado: o Riluzol. Este fármaco possui uma estrutura benzotiazólica com propriedades anti-glutamatérgicas e recebeu a aprovação da ANVISA na década de 90, no entanto, as suas propriedades terapêuticas são limitadas. O desenvolvimento de um novo medicamento requer investigação avançada e a implementação de abordagens inovadoras, como simulações moleculares in silico e outros métodos preditivos. Nesse âmbito, este estudo planejou, avaliou, sintetizou e otimizou as condições reacionais de síntese de um derivado éster benzotiazólico. A molécula em questão, o 4-(1,3-benzotiazol-2-il)fenil acetato (C2), exibiu resultados promissores em diversas avaliações in silico, revelando ausência de toxicidade e demonstrando conformidade com filtros como Lipinski, Ghose, Veber, Muegge e Egan. Além disso, exibiu um perfil favorável de absorção gastrointestinal e da barreira hematoencefálica (BHE). A sua síntese parte de uma fase inicial que envolve a produção de um protótipo fenólico. Após obtenção deste fenol foram avaliadas três metodologias utilizando uma rota pré-estabelecida com modificações quanto às suas proporções e adaptando ao reator de micro-ondas e, para otimização de seu rendimento foi adaptada a metodologia de Otera (2010). Durante a aplicação da primeira metodologia, que utilizou o sistema de refluxo em banho-maria, a análise por CCD revelou que, mesmo após um período de 10 horas e 30 minutos, o composto limitante da reação, o 4-(1,3-benzotiazol-2-il)fenol, não foi totalmente consumido. Devido à natureza reversível da esterificação, o processo foi interrompido com a adição de uma solução de água e gelo, juntamente com uma solução de NaOH a 10%. Apesar da obtenção do produto final em forma pura, o rendimento ficou baixo, atingindo apenas 22,5%, devido à não finalização da reação. Na segunda metodologia, que utilizou um reator de micro-ondas, o produto final começou a ser observado após 5 minutos, com o reagente limitante sendo totalmente consumido. Após o mesmo procedimento de finalização, o rendimento subiu para 41%, superando o refluxo convencional num tempo significativamente menor. Após identificar o sistema reacional mais eficaz, foi avaliada a terceira metodologia, na qual incorporou-se 5% e 10% de ácido bórico, com o intuito de incluir um catalisador auxiliar e aprimorar o rendimento da esterificação. Através do uso de reações de adição e aplicação de reator de micro-ondas, a esterificação com 5% e 10% de ácido bórico apresentou rendimentos de 76% e 82%, respectivamente. A diferença entre os dois não



se mostrou significativa, mesmo com o dobro da quantidade de ácido bórico. Portanto, a esterificação com incorporação de 5% de ácido bórico como catalisador auxiliar demonstrou maior eficácia comparativamente ao método convencional de refluxo, superando a esterificação por micro-ondas sem ácido bórico. Desta forma, este procedimento revelou-se o mais eficaz em termos de tempo e rendimento. A molécula proposta foi confirmada através da caracterização espectroscópica do produto final, evidenciando um elevado grau de pureza. Como continuidade, sugere-se a realização de testes *in vitro* e *in vivo* para comprovar sua efetividade no tratamento da ELA, considerando os resultados promissores obtidos nas avaliações *in silico* deste estudo.

Palavras-chave: Éster; Ácido Bórico; Catalisador

Apoio: Programa de Bolsas de Pesquisa do UNIEDU/Governo de Santa Catarina e UNIVALI