

SÍNTESE DE DERIVADOS MONOCARBONILADOS DA CURCUMINA A PARTIR DE 5-FENILSELANILVANILINA

VICTÓRIA DE CASTRO ARMANI¹;
NICOLE CRISTINA MARTINS ROCHA²; DANIELA HARTWIG
DE OLIVEIRA³; RAQUEL GUIMARÃES JACOB⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – victoria.armani@ufpel.edu.br

²Universidade Federal de Pelotas – ncmrocha@ufpel.edu.br

³Universidade Federal de Pelotas – daniela.hartwig@ufpel.edu.br

⁴Universidade Federal de Pelotas – raquel.jacob@ufpel.edu.br

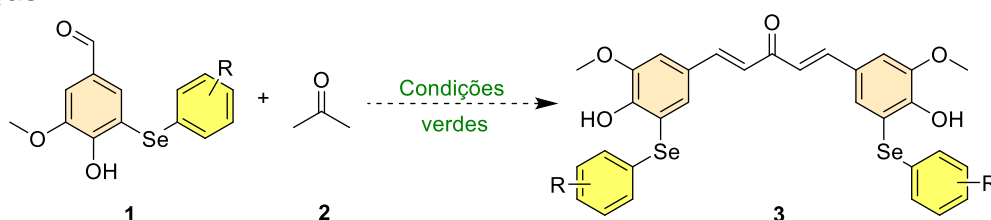
1. DESCRIÇÃO DA INOVAÇÃO

O desenvolvimento de fármacos tem focado na atuação de compostos naturais de forma a aliar as plantas à medicina moderna. Como é o caso do tumérico *Curcuma longa* Linn, que possui a curcumina como seu componente majoritário. Sua molécula é um polifenol hidrofóbico com estrutura simétrica, logo possui baixa solubilidade em água, o que é uma adversidade à utilização clínica, por causa da baixa biodisponibilidade (SUETH-SANTIAGO *et al.*, 2015).

Na literatura é possível encontrar registros de variadas atividades biológicas da curcumina, como antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana, cicatrizante e digestiva. Também apresenta potencial tratamento em diferentes enfermidades (SUETH-SANTIAGO *et al.*, 2015) (SAWSAN; REDA e KHALID, 2019).

Os diarilpentanóides, os análogos da curcumina com apenas uma carbonila, possuem atividades biológicas e medicinais semelhantes a curcumina. Logo, apresentam efeitos anti-inflamatórios, anticancerígenos para células de mama, cólon, pulmão, próstata e pâncreas. Ademais, demonstram atividade antioxidante e antiproliferativa superior a curcumina, devido a sua maior biodisponibilidade e estabilidade (SAWSAN; REDA e KHALID, 2019).

Sendo assim, o objetivo deste projeto é sintetizar derivados monocarbonilados da curcumina a partir de 5-fenilselanilvanilina utilizando metodologias sintéticas menos prejudiciais ao ambiente (Esquema 1), assim criando uma molécula única na literatura e futuramente aplicar como um composto ativo no tratamento de doenças.



Esquema 1: Síntese de derivados monocarbonilados da curcumina.

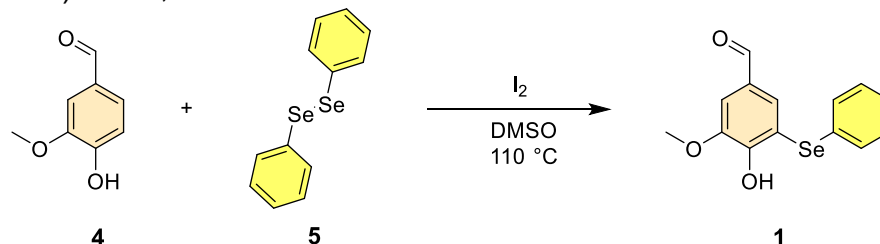
2. ANÁLISE DE MERCADO

O público-alvo desta inovação são empresa ou instituições que desejam promover o desenvolvimento de ativos químicos para o tratamento de enfermidades que estejam relacionadas com as atividades biológicas do composto em questão apresenta.

O diferencial deste projeto em relação aos demais grupos concorrentes é a presença de grupos organocalcogenados na molécula que se deseja elaborar, principalmente estruturas contendo selênio, devido a sua ação antioxidante e antitumoral. (YU *et al.*, 2021)

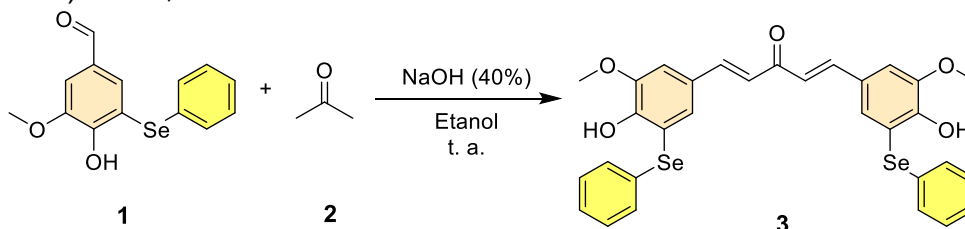
3. ESTRATÉGIA DE DESENVOLVIMENTO E IMPLEMENTAÇÃO

O desenvolvimento de derivados monocarbonilados funcionalizados com selênio análogos à curcumina foi produzido em duas etapas, primeiramente sintetizando o material de partida, 5-fenilselanilvanilina **1**, seguido do produto final **3**. Utilizou-se a metodologia adaptada de SILVA *et al.* (2017) onde adicionou-se 1 mmol de vanilina **4** seguido pela adição de 1 mmol de disseleneto de difenila **5** e 20 mol% de iodo molecular e 1 mL de dimetilsulfóxido (Esquema 2). A reação foi, então, colocada sob agitação magnética e temperatura de 110 °C durante duas horas. Após estas duas horas, a reação foi extraída com solução aquosa de tiosulfato de sódio 5% e acetato de etila. A purificação se deu por coluna cromatográfica. O produto obtido foi caracterizado por ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H, ¹³C e ⁷⁷Se.



Esquema 2: Síntese de 5-fenilselanilvanilina.

Após a síntese do produto **1**, deu-se seguimento a síntese de (1*E*,4*E*)-1,5-bis(5-fenilselanil-4-hidroxi-3-metóxi-fenil)penta-1,4-dien-3-ona **3**, onde teve-se como referência a metodologia de CARAPINA *et al.* (2019). Para esse processo foi usado 0,82 mmol do produto **1**, 0,41 mmol de propanona **2** e 617 μ L de etanol frio. A reação foi colocada sob agitação magnética até a homogeneização dos reagentes, então, acrescentou-se 411 μ L de solução aquosa de hidróxido de sódio (40%) (Esquema 3). Ao término da reação, foi possível visualizar o consumo dos reagentes e formação de novas manchas, o qual foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). Logo, adicionou-se solução de ácido clorídrico ao frasco reacional para a neutralização da reação. Em seguida, fez-se a extração utilizando água destilada e acetato de etila. A purificação se deu por coluna cromatográfica. O produto **3** foi confirmado por ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H, ¹³C e ⁷⁷Se.



Esquema 3: Síntese de (1*E*,4*E*)-1,5-bis(5-fenilselanil-4-hidroxi-3-metóxi-fenil)penta-1,4-dien-3-ona.

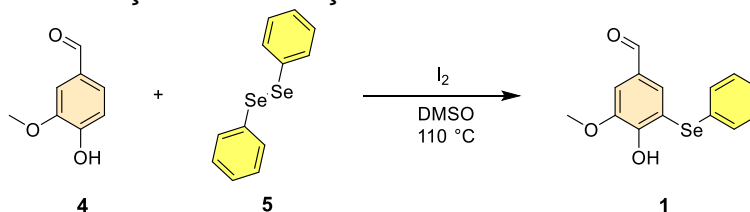
Com a caracterização de ambos os produtos, planeja-se fazer o registro de propriedade intelectual, uma vez que se trata de moléculas inéditas na literatura. Até o presente momento, a inovação encontra-se em nível de maturidade tecnológico 3, no qual está sendo implementado os experimentos laboratoriais e estudando seus resultados.

Para a simulação do cálculo de custos de produção utilizando 1 mmol dos reagentes da síntese da 5-fenilselanylvanilina e 0,82 mmol para a síntese do derivado monocarbonilado, foram realizadas cotações dos reagentes junto ao site da Sigma- Aldrich. Ressalta-se que não foram considerados os gastos relacionados à energia, ao espaço físico e equipamentos.

4. RESULTADOS ESPERADOS E IMPACTO

Com o intuito de otimizar as condições reacionais, foi realizado a variação da quantidade de catalisador e DMSO utilizado, como ilustrado na Tabela 1.

Tabela 1: Otimização das condições reacionais



#	I ₂ (mol%)	DMSO (mL)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	20	1,0	2	87
2	20	1,0	4	75
3	20	1,0	3	80
4	5	1,0	2	71
5	10	1,0	2	71
6	15	1,0	3 ^a	93
7	15	2,0	3,5 ^b	87
8	15	0,21 ^c	2	91

^a 3 horas de reação para o consumo total do material de partida. ^b 3,5 horas de reação para o consumo total do material de partida. ^c 3 Equiv. de DMSO.

Para a primeira reação utilizou-se 20 mol% de iodo molecular (linha 1), assim obteve-se 87% de rendimento. Posteriormente, ao repetir a síntese com a mesma quantidade de I₂, porém com tempos reacionais maiores (linhas 2 e 3) os rendimentos obtidos foram de 75 e 80% respectivamente. Dessa forma, notou-se que ao deixar a reação no sistema nessas condições por mais de 2 horas apareciam duas novas manchas mais polares que o produto, o que pode explicar o baixo rendimento obtido nas repetições. Nas reações com 5 e 10 mol% de iodo (linhas 4 e 5), foi observado apenas a formação do produto, sem demais manchas na CCD, com rendimentos de 71%. Ao utilizar 15 mol% de iodo (linha 6), alcançou-se o melhor rendimento, de 93%.

Fixou-se 15 mol% para o catalisador e variou-se a quantidade de DMSO. O rendimento obtido ao usar 3 equivalentes (linha 8) do solvente foi satisfatório, com 91%. Adversamente, ao usar 2 mL, o rendimento obtido foi desfavorável em relação aos demais. Portanto, pode-se definir como a otimização ideal 1 mmol de vanilina **4**, 1 mmol de disseleneto de difenila **5**, 15 mol% de iodo molecular como catalisador e 0,21 mL de dimetilsulfóxido como solvente.

Com o material de partida 5-fenilselanilvanilina purificado e caracterizado deu-se seguimento a próxima etapa, a síntese de 5-arilselanilmonocarbonilado da curcumina. A reação se deu conforme exposto no item 3. Obteve-se rendimento de 37%. A molécula foi caracterizada através das análises de RMN de ¹H, ¹³C e ⁷⁷Se.

Ao concluir a etapa de síntese, o próximo passo é verificar as atividades biológicas da molécula. Obtendo resultados satisfatórios, objetiva-se utilizar o composto 5-arilselanilmonocarbonilado da curcumina como um fármaco, visto que uma das maiores dificuldades ao empregar a curcumina como um composto ativo é a sua baixa biodisponibilidade, uma vez que não é solúvel em água.

A simulação do custo para a produção de 93% de rendimento da 5-fenilselanilvanilina foi em média de R\$ 3,10. Já para 37% de rendimento do monocarbonilado análogo à curcumina, teve em média o custo de R\$ 15,94. Os valores podem sofrer alterações, de acordo com a quantidade adquirida, mês, marca e pureza dos reagentes.

5. CONCLUSÕES

Em conformidade com o exposto nesse resumo, o projeto dará continuidade ao seu desenvolvimento, onde pretende-se diversificar os solventes utilizados e as diferentes espécies de selênio, uma vez que há obtenção de moléculas inéditas na literatura e potencial de atividades biológicas. Deste modo, busca-se laboratórios para realizarem posteriormente a testagem das moléculas para atividades biológicas e toxicológicas, a fim de avaliar seus potenciais farmacológicos para a criação de um novo fármaco.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CARAPINA, S. C., PACHECO, B. S., das NEVES, R. N., DIÉ ALVES, M. S., SENA-LÓPES, Â., MOURA, S., de PEREIRA, C. M. P. Antiparasitic activity of synthetic curcumin monocarbonyl analogues against *Trichomonas vaginalis*. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 111, 367–377, 2019.
- SAWSAN, A. N., REDA M. E-S., KHALID, O. A-F. Curcumin analogues and their hybrid molecules as multifunctional drugs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 182, n. 111631, 1–40, 2019.
- SILVA, L. T., AZEREDO, J. B., SABA, S., RAFIQUE, J., BORTOLUZZI, A. J., BRAGA, A. L. Solvent- and Metal-Free Chalcogenation of Bicyclic Arenes Using I₂/DMSO as Non-Metallic Catalytic System. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2017, n. 2, 4740–4748, 2017.
- SUETH-SANTIAGO, V., MENDES-SILVA, G. P., DECOTÉ-RICARDO, D., LIMA, M. E. F. de. Curcumin, the golden powder from turmeric: Insights into chemical and biological activities. **Quim. Nova**, v. 38, n. 4, 538-552, 2015.
- YU, Z., ZHANG, D., LI, X., ZHANG, B., YANG, Z., QIAN, Y., DU, Y. Synthesis of 4-Chalcogenylated Isoxazoles Mediated by PhICl₂ and Diorganyl Disulfides/Diselenides. **Asian J. Org. Chem.**, 10, 3015–3019, 2021.