

## SÍNTESE DO DERIVADO ORGANOSSELÊNIO-QUITOSANA PARA POTENCIAIS APLICAÇÕES BIOMÉDICAS

ANDRESSA BAPTISTA NÖRNBERG<sup>1</sup> E ANDRÉ RICARDO FAJARDO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Andressa Baptista Nörnberg – [andressanornberg@outlook.com.br](mailto:andressanornberg@outlook.com.br)

<sup>2</sup>André Ricardo Fajardo – [drefajardo@hotmail.com](mailto:drefajardo@hotmail.com)

### 1. INTRODUÇÃO

Um polissacarídeo bastante explorado no preparo de biomateriais é a quitosana (CS). Provavelmente, isso esteja relacionado com as interessantes propriedades físico-químicas e biológicas atribuídas a ela. Quimicamente, a CS é um copolímero linear obtida pela desacetilação da quitina e constituída de unidades D-glucosamina e N-acetil-D (SAHARIAH, 2018). Outro aspecto atraente da CS é a sua estrutura química ser funcionalizada principalmente por apresentar grupos hidroxila e amina, os quais facilitam a sua modificação química e derivatização. Os grupos amina, por exemplo, dão origem a reações químicas que dão uma grande variedade de derivados com propriedades biológicas notáveis, como, por exemplo, antifúngica, antibacteriana, biocompatibilidade e biodegradabilidade. Entre as reações, encontram-se um grupo particularmente interessante conhecido como reações do tipo “click”.

Alguns autores relatam diversas aplicações para as reações de “click” na ciência dos polímeros, incluindo a derivatização dos mesmos. No caso da CS, as reações do tipo “click” possibilitam a inserção de compostos orgânicos em sua estrutura a partir da formação de 1,2,3-triazóis, usando os grupos aminas disponíveis para tal finalidade (HUANG, 2020). Uma das metodologias mais eficientes e empregadas para a síntese de 1,2,3-triazol é feita pela reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen. Essa reação ocorre entre um grupamento azida e um alquino terminal, usando como catalisador sais de cobre. De modo geral, os derivados de 1,2,3-triazol apresentam um amplo espectro de propriedades biológicas por serem antimicrobiano, antitubercular, anticancerígeno, agente citotóxicos e antioxidante (HUANG, 2020).

Tão importante quanto à rota sintética, os compostos orgânicos usados para funcionalizar a CS também possuem um papel fundamental nas propriedades finais dos derivados desse polissacarídeo. Levando isso em consideração, neste trabalho será relatado a síntese via reação de “click” de um derivado organosselênio-CS (CS-TSe), a partir da formação de 1,2,3-triazol. Compostos orgânicos contendo átomos de selênio (Se), especialmente aqueles compostos contendo um heterocíclico nitrogenado, como no caso dos triazóis, têm sido amplamente estudados por apresentarem diferentes propriedades biológicas. Até o momento, estudos têm demonstrado que os polissacarídeos contendo Se possuem melhor absorvidade no organismo humano do que o selênio inorgânico. Por esse motivo, esses compostos possuem propriedades biológicas atrativas, como ter atividade antioxidante, um importante aliado no processo de cicatrização de feridas. Durante o processo de cura das feridas, nota-se a excessiva produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), também conhecido como estresse oxidativo, levando ao desequilíbrio de oxidantes e antioxidantes, resultando numa regeneração lenta do tecido rompido. A formação de biomateriais, usados como curativos de feridas,

contendo propriedades antioxidantes diminuem os danos das ROS, acelerando o processo de regeneração.

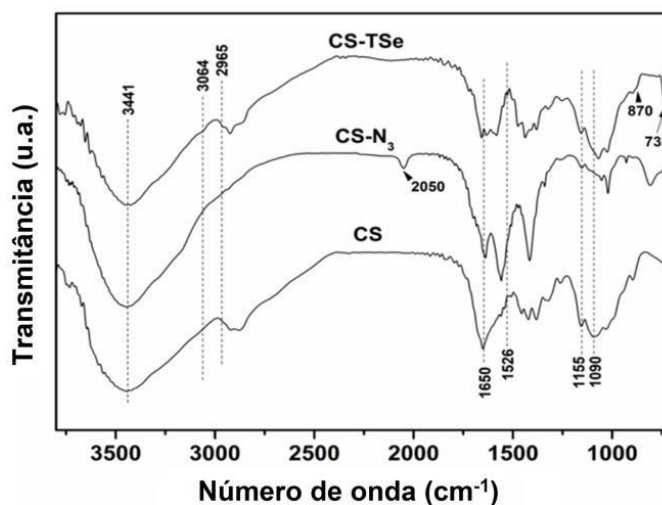
## 2. METODOLOGIA

**Síntese da quitosana-azida (CS-N<sub>3</sub>):** Primeiramente 1,0 g de CS foi disperso em uma mistura de água destilada e acetato de etila (1:8 v/v - 25 mL), a qual foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 1 h. Após, 1 mL de HCl concentrado foi adicionado ao frasco reacional. Em seguida, solução de NaNO<sub>2</sub> (1,28 g em 3,8 mL de água destilada) foi também adicionada ao sistema, que foi homogeneizado sob agitação e resfriado a 4 °C, permanecendo por 1 h em banho de gelo. Logo depois, uma solução de NaN<sub>3</sub> (1,2 g em 4 mL de água destilada) foi gotejada no sistema reacional, que continuou sob agitação a 4 °C por mais 30 min. Por fim, o produto CS-N<sub>3</sub> foi recuperado por filtração a vácuo, neutralizado com solução de NaOH (1 mol L<sup>-1</sup>) e seco em estufa a 40 °C por 24 h.

**Síntese do derivado organosselênio-quitosana (CS-TSe):** Em um frasco de 50 mL, foram adicionados CuI (5 mg), trietilamina (1 mL), tolueno (2 mL) e DMF (1 mL). A mistura foi deixada sob agitação magnética a 50 °C até a reação ficar na coloração verde. Posteriormente, foram adicionados ao frasco reacional, CS-N<sub>3</sub> (0,16 g) e PhSe-alquino (0,0477 g) previamente dissolvidos em 1 mL de tolueno, permanecendo sob agitação, a 50 °C, por 12 h. Em seguida, a reação foi resfriada à temperatura ambiente e o produto foi recuperado por filtração, redisperso em água destilada e dialisado por 1 dia, numa membrana de diálise com corte Mw de 12-14 Spectra/Por®). Por fim, o produto CS-TSe (3) foi obtido por liofilização (-55 °C por 48 h). **Caracterização:** Os compostos sintetizados (CS-N<sub>3</sub> e CS-TSe) bem como a CS foram caracterizados pelas técnicas de espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), ressonância magnética nuclear (RMN) e espectroscopia ultravioleta-visível (UV-Vis).

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a funcionalização da CS e a obtenção dos compostos CS-N<sub>3</sub> e CS-TSe, suas estruturas foram caracterizadas pela técnica de FTIR. Os espectros são apresentados na **Figura 1**.



**Figura 1.** Espectros de FTIR obtidos para CS, CS-N<sub>3</sub> e CS-TSe.

O espectro obtido para a CS apresentou as bandas características de sua estrutura como, por exemplo, uma banda alargada centrada em  $3441\text{ cm}^{-1}$  atribuída a sobreposição do estiramento O-H e N-H dos grupos hidroxila e amina, bandas na região de  $2930\text{--}2870\text{ cm}^{-1}$  devido ao estiramento C-H dos grupos  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$  e bandas em  $1647$  e  $1605\text{ cm}^{-1}$  devido a amida I e N-H devido a flexão dos grupos amina e a ligações amida II. Além disso, as bandas em  $1457$ ,  $1281$ ,  $1158$  e  $1032\text{ cm}^{-1}$  são atribuídas a flexão de  $\text{CH}_2$ , deformação simétrica de  $\text{CH}_3$ , estiramento antissimétrico e estiramento das ligações C–O–C e C–O do anel *D*-glicosamina. Para o composto CS- $\text{N}_3$ , a banda larga na região  $3700\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$  torna-se mais nítida e a banda em  $1605\text{ cm}^{-1}$  quase desapareceu, sugerindo o consumo parcial dos grupos  $\text{--NH}_2$  da CS após a reação de azidação. Além disso, o aparecimento de uma nova banda em  $2050\text{ cm}^{-1}$  característica dos grupos  $\text{--N}_3$  confirma a funcionalização da CS. Após a reação de “click”, é possível notar o desaparecimento da banda em  $2050\text{ cm}^{-1}$  nos espectros da CS-TSe, indicando o consumo dos grupos  $\text{--N}_3$ . Além disso, é possível notar que o espectro CS-TSe exibiu novas bandas em  $3064$ ,  $2965$ ,  $1586$  e  $1526\text{ cm}^{-1}$ , que são atribuídas ao estiramento C-H (CH do anel triazólico, CH do anel aromático, e  $\text{CH}_2$  da cadeia alifática), ligações C=C do anel aromático e N=N do 1,2,3-triazol. Além disso, novas bandas em  $870$  e  $732\text{ cm}^{-1}$  são atribuídas a vibração da deformação do plano da ligação N=C=N do anel triazólico e a deformação fora do plano da ligação  $=\text{C--H}$  do anel aromático (OLIVEIRA, 2012). Já as bandas em  $1647$ ,  $1158$  e  $1091\text{ cm}^{-1}$  não mudaram de posição, indicando a preservação da estrutura da CS.

Ainda, as estruturas químicas dos compostos obtidos, foram comprovadas a partir da análise dos espectros obtidos por de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 2).

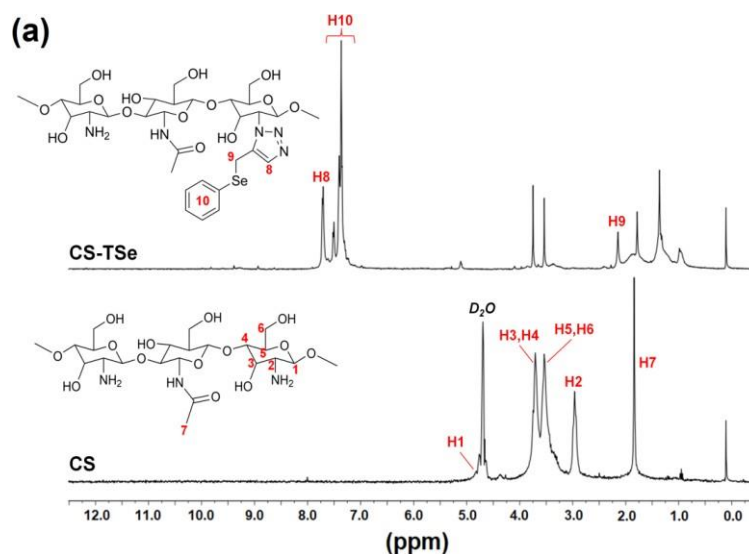


Figura 2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da CS e do composto CS-TSe a 300 MHz.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da CS exibiu picos de ressonância característicos em  $4,8\text{ ppm}$  (H1),  $3,9\text{--}3,1\text{ ppm}$  (H3, H4, H5 e H6),  $2,9\text{ ppm}$  (H2) e  $1,8\text{ ppm}$  (grupos  $\text{CH}_3$  da fração acetilada residual), que estão em concordância com estudos anteriores (DASH, 2011). Já para CS-TSe, o espectro de  $^1\text{H}$  RMN exibiu os sinais de ressonância associados à estrutura da CS e algumas alterações foram detectadas. Novos picos de ressonância na região de  $8,0\text{--}7,0\text{ ppm}$  atribuída ao átomo de hidrogênio do anel 1,2,3-triazol (denotado como H8) e átomos de hidrogênio encontrados no anel aromático (denotado como H10), foram observados. A  $2,1\text{ ppm}$  (H9) apareceu um sinal de ressonância referente aos

átomos de hidrogênio do grupo  $\text{CH}_2$  ligado ao átomo de Se. Em comparação com o espectro CS, o sinal de ressonância atribuído ao  $\text{H}_2$  foi desviado para baixo (sobrepuesto pelos sinais na região de 3,9–3,1 ppm) devido à substituição dos grupos  $-\text{NH}_2$  pelo anel triazol.

Como uma caracterização adicional a CS, CS- $\text{N}_3$  e CS-TSe foram analisados por espectroscopia de absorção de UV-Vis, usando o DMSO como solvente.. Considerando que tanto os anéis triazólicos quanto os aromáticos possuem transição eletrônica que correspondem a energia de certas bandas na região do UV, a análise de espectroscopia de UV-Vis pode ser usada como uma ferramenta confiável para avaliar a eficiência do enxerto do PhSe-aquino na CS. Nos espectros da CS e CS- $\text{N}_3$  é possível observar uma banda de absorção característica abaixo de 220 nm, atribuída a porção de N-acetil-D-glucosamina e D-glucosamina presente na estrutura do polissacarídeo. Além disso, é possível observar que a substituição dos grupos amina por  $-\text{N}_3$  não causou alterações nos espectros do composto CS- $\text{N}_3$  em comparação com o espectro de CS. Por outro lado, o espectro do CS-TSe, além de exibir a banda de absorção associada à estrutura da CS, em 220 nm,  $\lambda = 220 \text{ nm}$ , incluiu duas novas bandas do tipo ombro em torno de 265 nm associada à transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  dos anéis aromáticos e em 314 nm atribuída às transições dos grupamentos  $-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}-$  ou  $-\text{N}=\text{N}-\text{N}-$  referente ao deslocamento de carga no anel triazol. Em geral, estes resultados corroboram com os dados obtidos com as análises de FTIR e RMN, confirmando a síntese do derivado CS-TSe.

#### 4. CONCLUSÃO

Neste resumo foi apresentado a síntese de um derivado da quitosana, por meio da formação do 1,2,3-triazóis, usando como metodologia a reação de “click”. Antes de realizar a reação de “click”, a quitosana bruta foi funcionalizada com grupos azida ( $-\text{N}_3$ ), substituindo assim parcialmente os grupamentos amina ( $-\text{NH}_2$ ). Em seguida, a quitosana funcionalizada com a azida foi reagida com um composto fenilseleno-alquino terminal para a geração de um triazol. A estrutura química do derivado da quitosana obtido, CS-TSe, foi confirmada pelas análises de FTIR, RMN e espectrometria de UV-Vis. Ainda, a atividade antioxidante do derivado sintetizado foi examinada por dois ensaios de neutralização dos radicais (ABTS<sup>+</sup> e o DPPH).

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SAHARIAH, P.; MASSON, M.; MEYER, R. L. Quaternary Ammoniumyl Chitosan Derivatives for Eradication of *Staphylococcus aureus* Biofilms. **Biomacromolecules**. v. 19, p. 3649, 2018.
- HUANG, J.; YIN, Z. Y.; WU, J. G. Covalent attachment of chitosan to graphene via click chemistry for superior antibacterial activity. **About Materials Advances**. v. 1, p. 579, 2020.
- OLIVEIRA, J. R.; MARTINS, M. C. L.; MAFRA, L.; GOMES, P. Synthesis of an O-alkynyl-chitosan and its chemoselective conjugation with a PEG-like amino-azide through click chemistry. **Carbohydrate Polymer**. v. 87, p. 240, 2012.
- DASH, M.; CHIELLINI, F.; OTTENBRITE, R. M.; CHIELLINI, E. Chitosan-A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. **Progress in Polymer Science**. v. 36, p. 981, 2011.