

## SÍNTESE DE 5-(FENILSELANIL)VANILINAS CATALISADA POR IODO

VICTÓRIA DE CASTRO ARMANI<sup>1</sup>;  
NICOLE CRISTINA MARTINS ROCHA<sup>2</sup>; DANIELA HARTWIG  
DE OLIVEIRA<sup>3</sup>; RAQUEL GUIMARÃES JACOB<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – victoria.armani@ufpel.edu.br

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – ncmrocha@ufpel.edu.br

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – daniela.hartwig@ufpel.edu.br

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – raquel.jacob@ufpel.edu.br

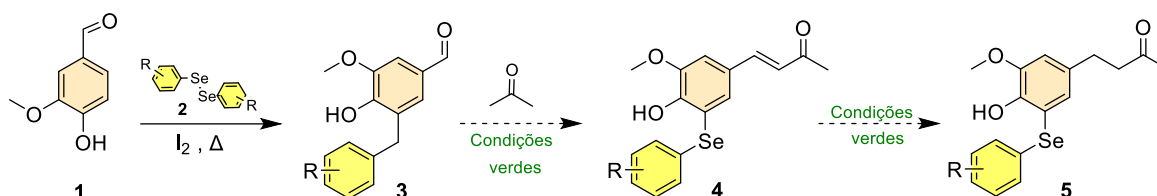
### 1. DESCRIÇÃO DA INOVAÇÃO

A vanilina (4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído) é o principal composto da baunilha, sendo conhecida pelo ser aroma doce característico. Devido a isso, é amplamente utilizada na indústria alimentícia e farmacêutica, conferindo odor aos produtos (SANTOS; LAUTRU; PERNODET, 2024). Na literatura, é possível encontrar o registro de suas atividades biológicas, entre elas anticancerígena, antidiabética, propriedades antioxidantes, antibacterianas e antidepressivas (OLATUNDE *et al*, 2022).

Outra classe de moléculas que também despertam o interesse científico por causa de suas atividades biológicas são os organocalcogênios, em especial aqueles que contêm os átomos de selênio, enxofre e telúrio em sua estrutura. Estas moléculas podem apresentar atividades biológicas muito relevantes como antioxidante, anti-inflamatória e antitumoral (LENARDÃO *et al*, 2016).

A zingerona é um composto fenólico presente no gengibre. Sua estrutura conta com um anel aromático com grupos hidroxila e metoxila ligados a uma cadeia de butanona, obtendo assim propriedades aromáticas e reativas. Estudos indicam que a zingerona apresenta diversas atividades biológicas, como potencial antioxidante, anti-inflamatório, antimicrobiano e anticancerígeno (ALI *et al*, 2008).

Sendo assim, o objetivo deste projeto é funcionalizar a molécula de vanilina com grupos organosselênio por meio de catálise com iodo molecular, visando a obtenção de 5-(fenilselanil)vanilinas **3**, inéditas na literatura (Esquema 1) e estudar seu potencial farmacológico e a aplicabilidade no tratamento de doenças. Posteriormente, estudar sua utilização como material de partida para a síntese de 5-(fenilselanil)zingeronas **5** a partir das respectivas 5-(fenilselanil)chalconas intermediárias **4** e avaliar potenciais atividades biológicas.



**Esquema 1:** Síntese de 5-(fenilselanil)vanilinas e 5-(fenilselanil)zingeronas.

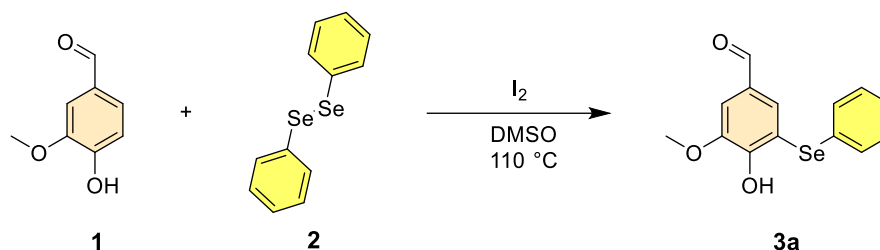
### 2. ANÁLISE DE MERCADO

O foco desta inovação está em empresas e instituições com interesse no desenvolvimento de novas moléculas para o tratamento de enfermidades que estejam relacionadas com as atividades biológicas que esses produtos podem apresentar.

A característica que diferencia este projeto dos demais grupos concorrentes, que também trabalham com o desenvolvimento de moléculas bioativas, é a presença de grupos organocalcogenados, principalmente estruturas contendo selênio, devido a sua ação antioxidante e antitumoral (YU *et al.*, 2021). Somado a isso, as moléculas produzidas são inéditas na literatura, o que as tornam importantes do ponto de vista científico e promissoras para estudos biológicos e farmacológicos.

### 3. ESTRATÉGIA DE DESENVOLVIMENTO E IMPLEMENTAÇÃO

O desenvolvimento dessa inovação ocorreu pela síntese de 5-(fenilselanil)vanilina **3a**. Foi utilizada a metodologia adaptada de SILVA *et al.* (2017) onde adicionou-se 1,0 mmol de vanilina **1** seguido pela adição de 1,0 mmol de disseleneto de difenila **2** e 20 mol% de iodo molecular e 1,0 mL de dimetilsulfóxido (Esquema 2). A reação foi, então, mantida 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  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{77}\text{Se}$ .

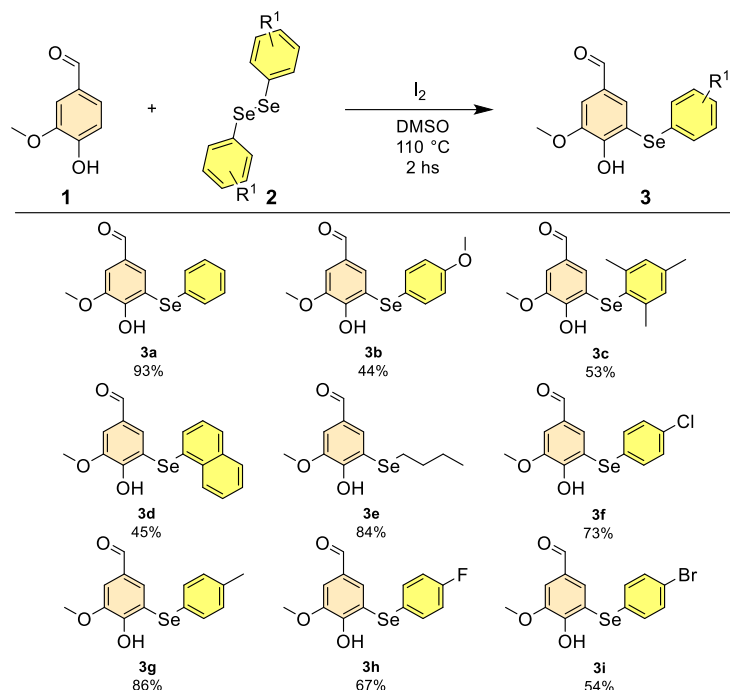


**Esquema 2:** Síntese de 5-(fenilselanil)vanilina.

Com a caracterização do produto **3**, planeja-se fazer o registro de propriedade intelectual, uma vez que se trata de uma molécula inédita na literatura. Até o presente momento, a inovação encontra-se em níveis de maturidade tecnológica 3 e 4 (TRL 3–4). Isso significa que já foram realizados experimentos de prova de conceito em laboratório (TRL 3) e que estão em andamento testes mais detalhados de validação em condições laboratoriais controladas (TRL 4). Nessa etapa, os resultados obtidos estão sendo analisados e a avaliação farmacológica está sendo feita pelo Grupo de Pesquisa de Neurobiotecnologia (GPN)/UFPEl, coordenado pela Profa. Dra. Lucielli Savenagno.

### 4. RESULTADOS ESPERADOS E IMPACTO

Com a intenção de realizar um escopo reacional, foi realizada a variação de diferentes substituintes no anel aromático do grupo fenilselênio para estudar o comportamento da reação, como ilustrado na Figura 1. Foram mantidas as quantidades de reagentes e mesmo tempo reacional.

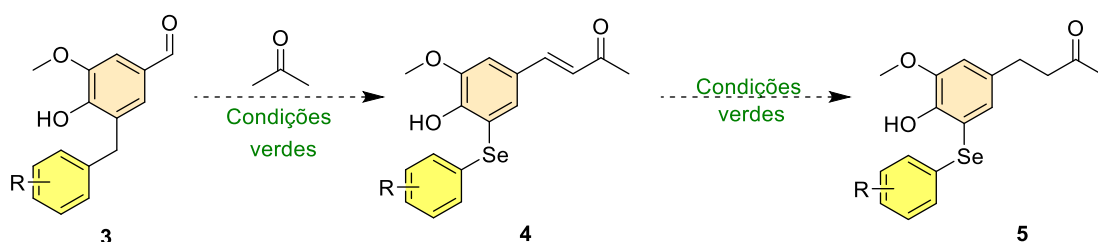


**Figura 1:** Escopo reacional.

Foram utilizados diferentes disselenetos de diorganoíla **2b-i** que levaram a obtenção dos respectivos produtos **3b-i** com rendimentos que variaram de 44 a 86% (Figura 1). Verificou-se que, independentemente do comportamento eletrônico e/ou mesomérico do substituinte ligado ao anel aromático ou do grupo diretamente ligado ao átomo de selênio (butila **3e** e naftila **3d**), ocorreu redução no rendimento da reação. Isso indica que estes grupos, provavelmente, causaram a diminuição da eletrofilicidade do átomo de selênio, influenciando a velocidade da reação e levando à diminuição do rendimento. Em alguns casos, como em **3b-3d** e **3i**, a diminuição foi bastante acentuada, dentro do tempo reacional de 2h, havendo a necessidade de estudar em tempos reacionais maiores.

Uma vez caracterizados, os produtos 5-(fenilselanil)vanilinas **3a-i** foram encaminhados ao grupo de pesquisa parceiro GNP/UFPeI, que no momento está realizando os testes para avaliar suas atividades farmacológicas. Os resultados preliminares indicam atividade antioxidante para os ensaios de DPPH e ABTS.

A próxima etapa da parte sintética, envolve o estudo da síntese de 4-(5-fenilselanil)but-3-en-2-ona **4**, que atuará como intermediário na síntese das 5-(fenilselanil)zingeronas **5**.



**Esquema 3:** Síntese das 5-(fenilselanil)zingeronas a partir de 5-(fenilselanil)vanilinas.

Para a simulação do cálculo de custos de produção utilizando 1,0 mmol dos reagentes da síntese 5-(fenilselanil)vanilina **3a** 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.

A simulação do custo para a produção de 93% de rendimento da 5-(fenilselanil)vanilina **3a** foi em média de R\$ 3,10. Para os produtos substituídos **3b-i** o valor foi em média R\$ 2,67. Os valores podem sofrer alterações, de acordo com a quantidade adquirida, mês, marca e pureza dos reagentes.

## 5. CONCLUSÕES

De acordo com o que foi discutido, verifica-se que através de uma metodologia simples, utilizando iodo molecular sem catálise metálica, foi possível a síntese de nove derivados inéditos da vanilina funcionalizadas com um grupo organosselênio, com bons rendimentos e potencial para a aplicação farmacológica.

O projeto prosseguirá em seu desenvolvimento, com o objetivo de estudar outras potenciais atividades biológicas dos produtos obtidos e a sua utilização como material de partida para a síntese de 5-(fenilselanil)zingeronas, a partir das 5-(fenilselanil)chalconas intermediárias. Todos os produtos gerados e idealizados são inéditos na literatura e apresentam potencial de atividades biológicas.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALI, B. H.; BLUNDEN, G.; TANIRA, M. O.; NEMMAR, A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale*): a review of recent research. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 2, p. 409–420, 2008.

LENARDAO, E. J.; SOARES, L. K.; BARCELLOS, A. M.; PERIN, G. KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> as a green system for the synthesis of organochalcogen compounds. **Current Green Chemistry**, v. 3, n. 1, p. 4-17, 2016.

OLATUNDE, A.; MOHAMMED, A.; IBRAHIM, M. A.; TAJUDDEEN, N.; SHUAIBU, M. N. Vanillin: A food additive with multiple biological activities. **European Journal of Medicinal Chemistry Reports**, v. 5, p. 100055, 2022.

SANTOS, L. D. F.; LAUTRU, S.; PERNODET, J.-L. Genetic Engineering Approaches for the Microbial Production of Vanillin. **Biomolecules**, v. 14, n. 11, p. 1413, 2024.

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 I<sub>2</sub>/DMSO as Non-Metallic Catalytic System. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2017, n. 2, 4740–4748, 2017.

YU, Z., ZHANG, D., LI, X., ZHANG, B., YANG, Z., QIAN, Y., DU, Y. Synthesis of 4-Chalcogenylated Isoxazoles Mediated by PhICl<sub>2</sub> and Diorganyl Disulfides/Diselenides. **Asian J. Org. Chem.**, 10, 3015–3019, 2021.