

## SÍNTESE DA 1,5-bis(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxifenil)-1,4-penta-dien-3-ona (RPD-1).

*Synthesis of (1E,4E)-1,5-bis(3-bromo-4-hydroxy-5-methoxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one (RPD-1).*

Reginaldo Pereira Santos<sup>1,2</sup>; Octavio Lionel Binvignat Gutierrez<sup>2</sup>; Daniel Dias Santos Feres<sup>2</sup>; Marcelo Juliano Moretto<sup>2</sup>; Ricardo Ferreira Nunes<sup>2</sup>; Cleidomar Ferreira dos Santos<sup>2</sup>; José Agustín Quincoces Suárez<sup>3</sup>; Anderson Orzari Ribeiro<sup>4</sup>; Paulo Celso Pardi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Doutorando da Universidade Federal do ABC.

<sup>2</sup> Docentes da Faculdade Mineirense (FAMA). Mineiros-GO, Brasil.

<sup>3</sup> Docente da Universidade Anhanguera de São Paulo (UNIAN-SP), SP, Brasil

<sup>4</sup> Docente da Universidade Federal do ABC

## RESUMO

Este trabalho descreve duas variantes de sínteses para a formação de pentadienonas, especificamente à 1,5-bis(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxifenil)-1,4-penta-dien-3-ona (RPD), na Variante A, utiliza-se agitação à temperatura de 40°C, na Variante B, utiliza-se irradiação ultrassônica. Verificou-se que a utilização de irradiação ultrassônica diminui drasticamente o tempo reacional, na Variante A, leva-se 20 dias para se proceder com a extração, utilizando-se ultrassom, a extração pode ser realizada com apenas 2 dias, o rendimento reacional passa de 45% para 85%.

**Palavras-chave:** Síntese; pentadienonas ; condensação aldólica.

## ABSTRACT

This paper describes two synthesis variants for the formation of pentadienones, specifically 1,5-bis(3-bromo-4-hydroxy-5-methoxyphenyl)-1,4-penta-dien-3-one (RPD) in A variant, use is made stirring at 40 ° C in B variant ultrasonic irradiation is used. It has been found that the use of ultrasonic irradiation dramatically decreases the reaction time in A variant, it takes 20 days to proceed with the extraction, using ultrasound, extraction can be performed with only 2 days, the reaction yield becomes from 45% to 85%.

**Keywords:** synthesis, pentadienone, aldolic condensation.

## INTRODUÇÃO

Sabe-se que os compostos derivados da 1,5-diaril-1,4-pentadien-3-onas, têm sido amplamente explorados como um promissor agente farmacológico, exibindo potente atividade: antioxidante<sup>1</sup>, antiinflamatória<sup>1,2</sup>, anti-HIV<sup>3,4</sup> e atividade inseticida.<sup>5</sup>

Estes compostos são análogos estruturais da curcumina (1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1,6-heptadien-3,5-dienona) que é um dos principais pigmentos encontrados na *Curcuma longa*, Zingiberaceae<sup>6</sup>, especiaria indiana, utilizada há séculos como condimento. Estas substâncias além de apresentarem estrutura química similar, também apresentam atividades biológicas semelhantes, o que indica ação promissora como agentes antioxidantes e antitumorais. Esta excelente atividade antitumoral pode ser expressa em termos de efeito profilático e inibição do crescimento celular<sup>7</sup>.

Em 1927, Glaser e Tramer<sup>8</sup> reportaram a primeira síntese da 1,5-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona, com 60% de rendimento, partindo da vanilina e acetona, sendo a reação catalisada por ácido clorídrico.

Ramanan e Rao<sup>9</sup> sintetizaram este produto em 1989 partindo da 4-O-metoxi-metil-vanilina e acetona em meio alcalino, obtendo um rendimento de 42% após a purificação em cromatografia de camada delgada.

Em 1997, Goot e colaboradores<sup>10</sup> desenvolveram uma nova variante sintética, usando quantidades equimolares de vanilina e acetona na presença de ácido clorídrico concentrado, reportando um rendimento de 89%. Porém o ponto de fusão indicado neste procedimento era de 58° C a menos do reportado por Glaser e Tramer.

Ártico<sup>3</sup> et. al. obteve esta substância um ano depois, mas com rendimento de apenas 18%, e com agravante o fato de ter encontrado uma faixa de temperatura de 114-116 °C, sendo menor àquela reportada por Glaser e Tramer, o que sugere que este composto não foi obtido puro, apesar de purificação por coluna cromatográfica.

Somente em 1998, o composto 1,5-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona foi isolado e caracterizado de rizomas da *Curcuma domestica* por Masuda<sup>1</sup> et. al. Neste trabalho o autor relatou a atividade antioxidante e anti-inflamatória das pentadienonas. Porém não havia até o momento, relatos de atividade antitumoral desses compostos.

Câncer ou neoplasia é o nome de um coletivo de mais de 100 doenças, caracterizada pelo crescimento incontrolável e anormal das células e que pode afetar quase qualquer tecido do corpo.

Esta doença afeta cerca de 11 milhões de pessoas por ano e é responsável pela morte de 7 milhões de pessoas por ano, o que pode ser traduzido do ponto de vista estatístico como 12,5% de mortes no mundo<sup>11</sup>.

Desta forma, é necessário o desenvolvimento de novos e efetivos agentes capazes de deixar sob controle a doença, apesar de todos os avanços e pesquisas em torno do câncer, as atuais drogas ainda apresentam alta toxicidade. Outro fator negativo a ser destacado é o desenvolvimento de resistência das células tumorais aos agentes quimioterápicos.

Em 2002, Quincoces e colaboradores patentearam um novo método para preparação da 1,5-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona e derivados<sup>12</sup>, por Condensação de Claisen, partindo de vanilina e acetona em meio ácido e irradiação ultrassônica, com bom rendimento e pureza e que exibiram propriedades antiproliferativas destacadas frente a um número significativo de células tumorais humanas, sem mostrar toxicidade, pois os valores das DL<sub>50</sub> determinadas em camundongos de dois dos produtos obtidos foi de 8,54 e 3,68 g/kg, respectivamente, o que permitiu patentear o novo procedimento e a nova propriedade biológica das pentadienonas sintetizadas.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### **Síntese da 1,5-bis(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxifenil)-1,4-penta-dien-3-ona (RPD-01). Variante**

#### **- A.**

Dissolve-se em um balão, 1g; 0,00434 mol de 3-bromo-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldeído com 80 mL de metanol, adiciona-se 12 mL de HCl e 2 mL de acetona, deixa-se agitando a 40 °C por 7 horas. Deixa-se a reação em descanso por 20 dias. Há formação de um precipitado verde esmeralda, filtra-se, lava-se o precipitado com água destilada. Em um béquer adiciona-se o precipitado com metanol, coloca-se o béquer em uma chapa de aquecimento com agitação, aquece-se o metanol a 60 °C, deixando em agitação por cinco minutos, em seguida filtra-se o metanol. Repete-se este procedimento por mais duas vezes. Obtém-se um rendimento de 45%. IV: 3274 (OH); 1647 (C=O), 1613 e 1592 (C=C); 1282 (C-O) cm<sup>-1</sup>. 1H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,25 (s, 1H, H-2'); 7,42 (s, 1H, H-6'); 7,52 (d, 1H, H-1/H-5), J<sub>1,2</sub>=15,9 Hz; 7,08 (d, 1H, H-2/H-4); J<sub>2,4</sub>=15,9 Hz; 3,57 (s, 3H, MeO). EI-MS m/e: 482,94; 484,94 e 486,94 (M<sup>+</sup>). MM 484,14 (FIGURA 1a)

## Síntese da 1,5-bis(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxifenil)-1,4-penta-dien-3-ona (RPD-1). Variante B.

Dissolve-se em um balão (1g; 0,00434 mol) de 3-bromo-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldeído com 80 mL de metanol, adiciona-se 12 mL de HCl e 2 mL de acetona, deixa-se agitando sob radiação ultrassônica à 40 °C por 1 hora . Deixa-se a reação em descanso por 2 dias. Há formação de um precipitado verde esmeralda, filtra-se, lava-se o precipitado com água destilada. Em um béquer adiciona-se o precipitado com metanol, coloca-se o béquer em uma chapa de aquecimento com agitação, aquece-se o metanol a 60 °C, deixando em agitação por cinco minutos, em seguida filtra-se o metanol. Repete-se este procedimento por mais duas vezes. Obtém-se um rendimento de 85%. IV: 3274 (OH); 1647 (C=O), 1613 e 1592 (C=C); 1282 (C-O) cm<sup>-1</sup>. 1H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,25 (s, 1H, H-2'); 7,42 (s, 1H, H-6'); 7,52 (d, 1H, H-1/H-5), J<sub>1,2</sub> =15,9 Hz; 7,08 (d, 1H, H-2/H-4); J<sub>2,4</sub>=15,9 Hz; 3,57 (s, 3H, MeO). EI-MS m/e: 482,94; 484,94 e 486,94 (M<sup>+</sup>). MM 484,14 ( FIGURA 1b).

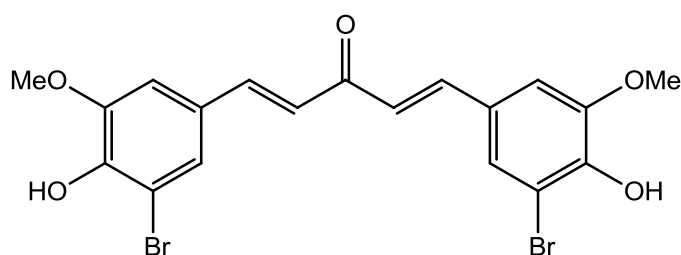


Figura 1 a, b: Estrutura da 1,5-bis(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxifenil)-1,4-penta-dien-3-ona (RPD-1).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Mecanismo de reação aldólica catalisado em meio ácido.

Numa primeira fase da reação o átomo de oxigênio da acetona I como centro básico da molécula aceita um próton, transformando-se numa estrutura enólica II com propriedades nucleofílicas. Em um segundo passo de reação o átomo de oxigênio do grupo aldeído aceita o próton do meio facilitando desta forma o ataque nucleofílico do enol anteriormente formado.

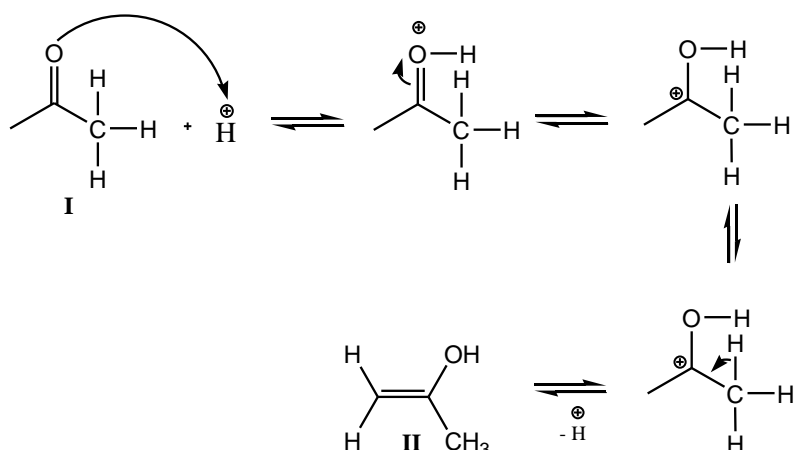


Figura 2: Formação do enol.

Na sequência forma-se uma estrutura aldólica não isolável IV, que aceita um próton do meio, liberando água e formando o produto V, muito mais estável por apresentar uma maior conjugação eletrônica. (FIGURA 3). Esta metilcetona intermediária V na presença de ácido clorídrico converte-se de forma similar no enol VI, que reage com mais um mol do aldeído, também catalisado pelo ácido (FIGURA 4).

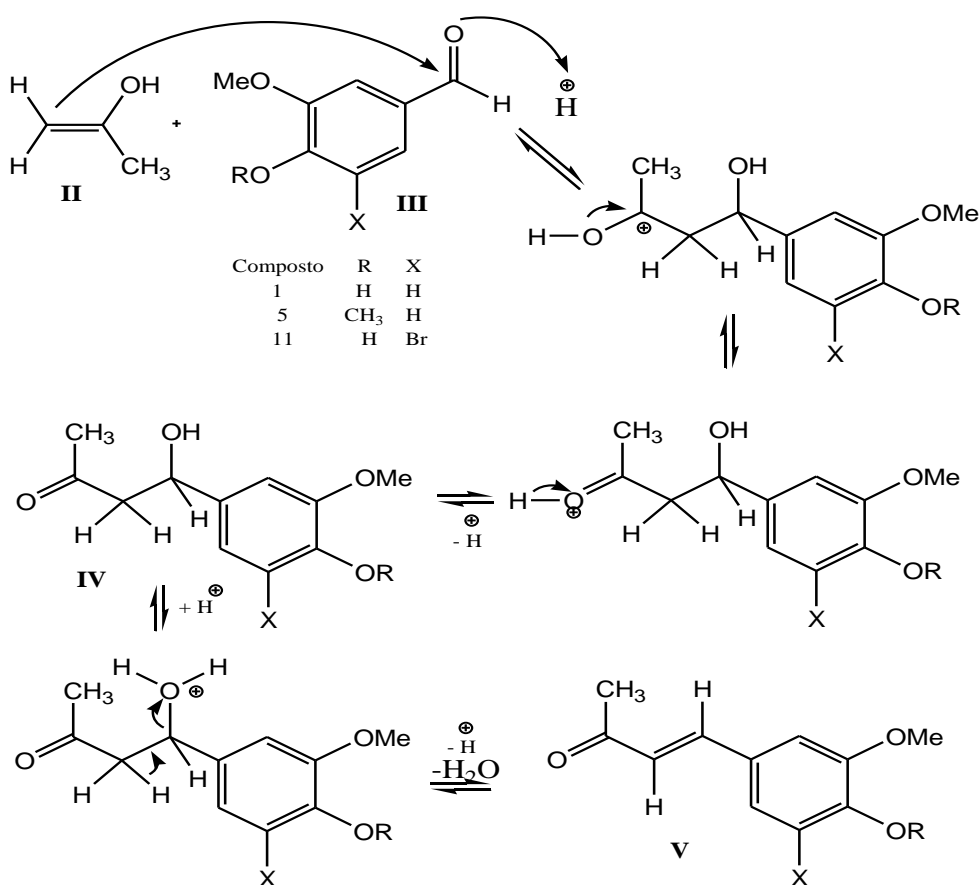
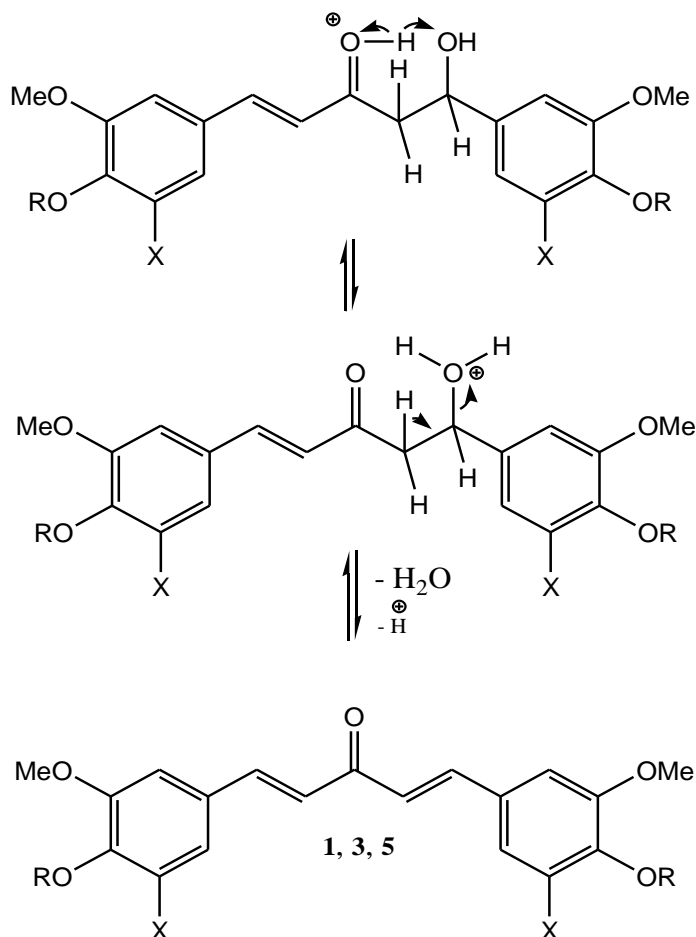


Figura 3: Formação do produto monocondensado.

Na seguinte sequência de reações ácido-base em equilíbrio formam-se as pentadienonas 1, 3, 5 e 12, respectivamente, com uma maior estabilidade, que a apresentada pelos seus intermediários não isoláveis, devido à alta conjugação eletrônica exibida pelas respectivas moléculas (FIGURA 4).



Em todas as pentadienonas obtidas observa-se que as bandas de absorção do grupo carbonila 3-ona aparece entre 1588 e 1664 cm<sup>-1</sup>, isto significa que a constante de força desta ligação C=O diminui devido à elevada conjugação eletrônica existente nestas moléculas.

Outro fator relevante é o rendimento da reação, um composto que tenha elevado grau de pureza, bom rendimento e possa ser obtido facilmente, com poucas etapas de síntese e num prazo de tempo significativamente inferior, ser facilmente purificado e com baixo custo sintético, já que se utiliza de matérias-primas baratas, tendo potencialidade de se tornar um fármaco. Verificou-se que o uso de radiação ultrassônica é muito mais eficiente à agitação, já que o tempo da reação diminui drasticamente.

O rendimento reacional na Variante B, é superior à na Variante A, praticamente dobrou-se o rendimento, comprovando-se assim que esta técnica proporciona um melhor desempenho sintético.



## CONCLUSÃO

O uso de radiação ultrassônica para a condensação aldólica de pentadienonas, e especificamente da 1,5-bis(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxifenil)-1,4-penta-dien-3-ona (RPD-1), diminui o tempo reacional e eleva o rendimento da reação. Podendo ser uma alternativa às técnicas convencionais de síntese.

## REFERÊNCIAS

1 Masuda et al. Anti-oxidative and Anti-Inflammatory curcumin-related phenolics from rhizomes of curcuma domestica. **Phytochemistry**, v. 32, n.6, p.1557-1560, 1993.

2 Paulino et al. Evaluation of anti-inflammatory effect of synthetic 1,5-bis(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)-1,4-pentadien-3-one, HB2. **Bioorg Med Chem**, São Paulo, v. 17, n. 13, p.4290-4295, 01 jul. 2009. Disponível em: <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19481942](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19481942)>. Acesso em: 24 mar. 2015.

3 Ártico et al. Geometrically and conformationally restrained cinnamoyl compounds as inhibitors of HIV-1 integrase: synthesis, biological evaluation, and molecular modeling. **J Med Chem**, Roma, v. 41, n. 21, p.3948-3960, 08 out. 1998. Disponível em: <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9767632](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9767632)>. Acesso em: 24 mar. 2015

4 Buolamwini et al. CoMFA and CoMSIA 3D QSAR and docking studies on conformationally-restrained cinnamoyl HIV-1 integrase inhibitors: exploration of a binding mode at the active site. **J Med Chem**, Memphis, v. 45, n. 4, p.4290-4295, 14 fev. 2002. Disponível em: <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11831895](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11831895)>. Acesso em: 24 mar. 2015

5 Cortese N, Gastrock A, William HUS. Patent 1985, 4, 521, 629.

6 Selvam et al. Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of curcumin analogues as antioxidant, cyclooxygenase inhibitory and anti-inflammatory agents. **Bioorg Med Chem Lett**, [s.i], v. 15, n. 7, p.1793-1797, 01 abr. 2005. Disponível em: <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15780608](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15780608)>. Acesso em: 24 mar. 2015

- 7 Kim et al. Chemopreventive effects of carotenoids and curcumins on mouse colon carcinogenesis after 1,2-dimethylhydrazine initiation. **Carcinogenesis**, Tokyo, v. 19, n. 1, p.81-85, 19 jan. 1998. Disponível em: <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9472697](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9472697)>. Acesso em: 24 mar. 2015.
8. Glaser E, Tramer E. Über neue Kondensationsprodukte des Vanillins und des Salicylaldehyds mit Aceton und über den Mechanismus dieser Kondensationen. *J. Prakt. Chemie*, v. 116, p.331-346, 1927.
9. Ramanan RAO. Antimicrobial activity of cinnamic acid derivatives. **Indian J Exp Biol**, [s.i], v. 25, n. 1, p.42-43, 25 jan. 1987. Disponível em: <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=3301642](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3301642)>. Acesso em: 24 mar. 2015.
10. Goot et al. 1,5-Diphenyl-1,4pentadiene-3-ones and cyclic analogues as antioxidative agents. Synthesis and structure-activity relationship. *Eur. J. Med. Chem*, v. 32, p.625-630, 1997.
10. Sardjiman et al. . *Eur. J. Med. Chem*, [s.i], v.32, p.625-630, 1997.
11. Quincoces J, Peseke K, Kordian M, Carvalho J, Brunhari H, Kohn L, Antônio M, Patent PI 0207141-0, 28.11.2002; PCT/BR 2003/000177, 2003; Patent No. US 7,432,401 B2, Oct, 7, 2008.
12. World Health Organization: Câncer. Online acess: <http://www.who.int/cancer/en>. Acess on 22.09.2005.