



Fundação Universidade Federal do ABC

Pró reitoria de pesquisa

Av. dos Estados, 5001, Santa Terezinha, Santo André/SP, CEP 09210-580

Bloco L, 3ºAndar, Fone (11) 3356-7617

iniciacao@ufabc.edu.br

Projeto de Iniciação Científica submetido
para avaliação no Edital: **04/2022**

Título do projeto: Síntese de curcuminoides monocetônicos para aplicações em sistemas de liberação de fármacos e avaliação esquistossomícida.

Palavras-chave do projeto: *Condensação; Curcumina; Nióbio*

Área do conhecimento do projeto: Química Orgânica e Medicinal

Sumário

1 Resumo	3
2 Introdução e Justificativa	4
3 Objetivos	6
4 Metodologia	7
5 Viabilidade.....	9
6 Cronograma de atividades	9
Referências.....	10

1 Resumo

A *Curcuma longa* é um arbusto perene endêmico da Índia e os rizomas são amplamente utilizados em práticas culinárias e medicina tradicional. O rizoma é desidratado e moído, gerando um pó de coloração dourada. As atividades terapêuticas conhecidas da cúrcuma têm sido atribuídas aos compostos polifenólicos, os curcuminoides. O curcuminóide mais abundante no rizoma é a curcumina e a estrutura desta molécula, juntamente com as propriedades biológicas já conhecidas, tem despertado o interesse em realizar a prospecção de novas moléculas análogas para então realizar diferentes estudos de investigação biológica. A metodologia clássica para a reação de condensação que possibilita obter os análogos da curcumina de interesse deste projeto (curcuminoides monocetônicos) é a reação de condensação de Claisen-Schmidt. A proposta deste trabalho visa dar continuidade ao desenvolvimento de uma nova metodologia para a reação empregando pentacloreto de nióbio (NbCl_5) como catalisador sólido ácido, possibilitando uma série de vantagens da catálise heterogênea. A aplicação de reagentes de nióbio na pesquisa em síntese orgânica é de alta viabilidade, pois no Brasil encontra-se a maior jazida de nióbio do mundo. Em trabalhos prévios do grupo de pesquisa, foi possível realizar a extração e caracterização da curcumina, além de realizar a síntese de três curcuminoides de interesse. No presente trabalho, serão preparados diferentes curcuminoides e, em alguns casos, em quantidades adequadas para estudos *in vivo*. Além dos ensaios biológicos contra a doença parasitária esquistossomose, estudos de aplicação em sistemas de liberação de fármacos foram propostos em colaboração com outros pesquisadores.

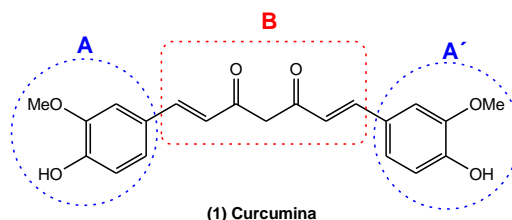
Palavras-chave: Condensação; Curcumina; Nióbio

2 Introdução e Justificativa

Os produtos naturais têm sido fonte de medicamentos há milhares de anos, principalmente provenientes de plantas. Desde a descoberta de compostos puros como princípios ativos, no início do século XIX, a arte de explorar produtos naturais tornou-se parte das ciências moleculares. Muitos medicamentos empregados para o tratamento de diferentes patologias foram extraídos de plantas e/ou são análogos sintéticos preparados a partir de compostos protótipos isolados das plantas. Os fármacos antiparasitários artemisinina e cloroquina são exemplos de produtos derivados de plantas, enquanto os fármacos anfotericina B e ivermectina são importantes antiparasitários isolados de microrganismos *Streptomyces*. Neste contexto, os produtos naturais e compostos derivados de produtos naturais estão ganhando destaque como possíveis fontes de novos medicamentos.¹

A *Curcuma longa* é um arbusto perene endêmico da Índia e os rizomas são amplamente utilizados em práticas culinárias e medicina tradicional. Para fins de conservação, o rizoma é desidratado e moído, gerando um pó de coloração dourada. As atividades terapêuticas da cúrcuma têm sido atribuídas aos compostos polifenólicos, os curcuminoides. O curcuminóide mais abundante no rizoma é a curcumina (**1**), cuja estrutura está mostrada na Figura 1.²

Figura 1. Estrutura da Curcumina (**1**).



Fonte: Autoria própria

A principal utilização de curcuminoides em nível mundial é na culinária, como componentes do açafrão-da-terra. Recentemente, a curcumina se tornou um dos nutraceuticos mais comumente estudados nas áreas farmacêutica, de suplementos e alimentos, pois pode trazer vantagens para a prevenção ou tratamento de doenças, devido ao seu baixo custo, bom perfil de segurança mesmo em níveis relativamente

altos e ausência de efeitos colaterais indesejados³. No entanto, alguns problemas com o uso clínico da curcumina estão relacionados com sua baixa solubilidade em água, instabilidade química (especialmente em condições neutras e alcalinas), metabolismo rápido por enzimas no corpo humano e biodisponibilidade limitada. Como resultado, apenas uma pequena fração da curcumina ingerida é realmente absorvida. A incorporação da curcumina em sistemas de liberação controlada de fármacos mostra-se como uma alternativa para tentar contornar total ou parcialmente estes problemas.^{4,5}

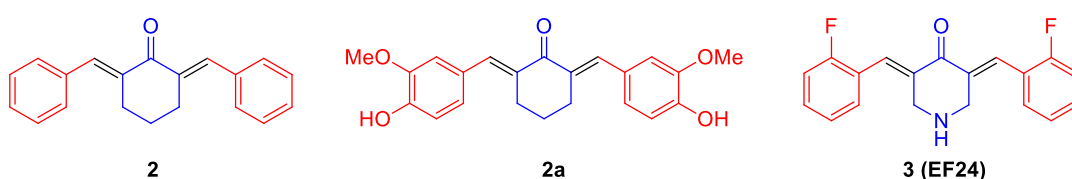
Estudos têm demonstrado efeitos antiparasitários da curcumina (**1**) como, por exemplo, atividade *in vitro* contra *S. mansoni* e *S. japonicum*.⁶ Além disso, estudos mostraram que a curcumina (**1**) regula a expressão de 2.374 genes em vermes adultos de *S. mansoni*.⁷ Enquanto a evidência disponível sugere efeitos indiretos da curcumina contra infecções parasitárias, novos curcuminoides com possibilidades de diferentes atividades biológicas têm sido propostos.^{8,9,10}

As propriedades biológicas já conhecidas relacionadas com a curcumina despertam o interesse em realizar a prospecção de novas moléculas análogas para serem investigadas.¹¹ A estrutura da curcumina (**1**) pode ser dividida em duas subunidades principais possíveis de diversas modificações estruturais, buscando funcionalizar diferentes posições que possibilitam a realização de estudos de Relação Estrutura-Atividade para diferentes atividades biológicas. A subunidade A/A' refere-se ao anel aromático substituído e a subunidade B corresponde à cadeia espaçadora de 7 carbonos entre os grupos arilas da molécula (Figura 1).²

A proposta deste trabalho visa dar continuidade à síntese de diferentes curcuminoides contendo 5 átomos de carbono na subunidade B e somente um grupo carbonila (curcuminoides monocetônicos), além de realizar modificações estruturais na subunidade A/A'. Em estudos anteriores do grupo, uma nova metodologia foi desenvolvida para a reação de condensação empregando catálise ácida para a preparação dos produtos de interesse, no entanto, os estudos não foram concluídos. O uso de um composto ácido de nióbio como promotor da reação mostrou-se efetivo, mas a investigação de condições reacionais e purificação dos produtos empregando novos substratos é necessária. Além disso, pretende-se testar as reações de condensação na ausência de solventes, por exemplo, empregando irradiação por micro-ondas (MO).

Assim como a curcumina, estudos mostraram que curcuminoides monocetônicos apresentam atividade antiproliferativa, portanto estes derivados podem manter as características estruturais essenciais à atividade, porém com estruturas mais simples e mais estáveis¹². A Figura 2 mostra as estruturas dos curcuminoides preparados em nosso laboratório, os quais apresentam sistemas cíclicos e foram planejados de acordo com os interesses em diferentes avaliações biológicas^{13,14,15}, principalmente relacionadas à investigação destas moléculas para o tratamento de doenças parasitárias.

Figura 2. Curcuminoides monocetônicos sintéticos.



Fonte: Autoria própria

O curcuminóide **2** foi sintetizado por condensação de Claisen-Schmidt empregando o composto ácido pentacloro de nióbio (NbCl_5), ciclo-hexanona e benzaldeído em diclorometano como solvente. O produto foi obtido com 90% de rendimento e foi aplicado em estudo visando o tratamento de doenças inflamatórias da pele¹⁶. O estudo recente (Artigo enviado para publicação) da avaliação da atividade *in vitro* e *in vivo* do derivado curcuminóide **EF24** contra *S. mansoni* forneceu potencial atividade esquistossomicida *in vitro*, no entanto, a avaliação realizada em camundongos infectados com *S. mansoni* não resultou em reduções significativas de vermes.

3 Objetivos

3. 1. Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho é dar continuidade ao desenvolvimento de uma metodologia prática e eficiente para a síntese de curcuminoides monocetônicos, empregando compostos de nióbio como catalisadores da reação de condensação de Claisen-Schmidt em condições ácidas.

3. 2. Objetivos específicos

- Repetir as reações de condensação de Claisen-Schmidt utilizando a ciclohexanona (**4**) e os aldeídos aromáticos benzaldeído (**5**) e vanilina (**5a**), em condições reacionais ácidas (Esquemas 1), empregando o pentacloreto de nióbio (NbCl_5) em ácido acético ou diclorometano nas reações;
- Encontrar condições reacionais adequadas (solvente e temperatura) para as reações propostas mostradas nos Esquemas 2 e 3;
- Testar procedimentos de purificação dos produtos obtidos (recristalização ou cromatografia em coluna);
- Testar as reações em micro-ondas (MO);
- Caracterizar devidamente todos os compostos obtidos através de técnicas espectroscópicas disponíveis, principalmente Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

4 Metodologia

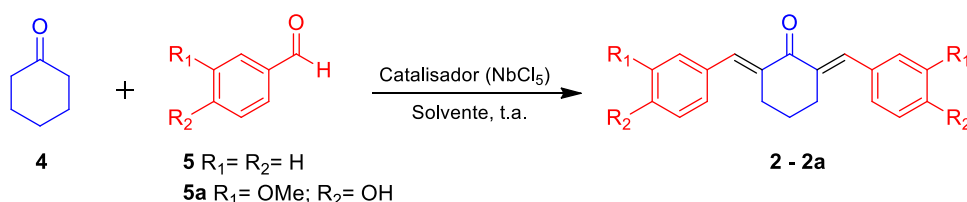
A metodologia clássica para a reação de condensação, a qual origina os produtos de interesse, é baseada na reação de condensação de Claisen-Schmidt. Neste método, realiza-se a condensação dos reagentes derivados de benzaldeído e acetofenona, geralmente em condições básicas, na presença de catalisadores em sistemas homogêneos, tais como hidróxidos (KOH e NaOH) e solvente polar.¹⁷ Estes sistemas podem gerar grande quantidade de resíduos, dificultando a purificação.¹⁸

Na literatura, encontram-se o maior número de trabalhos para a condensação de Claisen-Schmidt com a utilização de catalisadores sólidos básicos como, por exemplo, hidroxiapatita (HAP) modificada com nitrato de sódio¹⁹ e hidrotalcitas²⁰. Apesar da vantagem destes catalisadores pela natureza heterogênea, eles podem facilitar a ocorrência de reações paralelas e fornecer baixos rendimentos. Então, nossa proposta é realizar a condensação de Claisen-Schmidt via catálise ácida.

Entre os catalisadores sólidos ácidos já utilizados para este tipo de reação destacam-se o nanocatalisador superácido constituído de um sal de cério do ácido 12-tungstofosfórico ($\text{Cs}_x\text{H}_{3-x}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$)²¹, alguns ácidos de Lewis^{22,23} (cloreto de zircônio – ZrCl_4 e trifluoreto de boro eterato – $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$), entre outros.

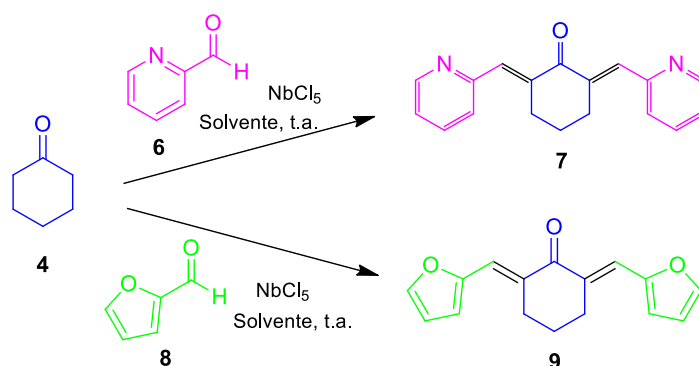
Neste trabalho, será utilizado o pentacloroeto de nióbio (NbCl_5) como catalisador sólido ácido, buscando viabilizar uma nova metodologia para a condensação de Claisen-Schmidt. O NbCl_5 pode favorecer a reação pela coordenação do nióbio ao aldeído, além de liberar ácido clorídrico no meio por decomposição espontânea do NbCl_5 . De acordo com o Esquema 1, as reações serão realizadas utilizando a ciclo-hexanona (**4**) e os aldeídos aromáticos benzaldeído (**5**) e vanilina (**5a**), ambos obtidos comercialmente.

Esquema 1. Síntese dos curcuminoides **3** e **3a**.



De acordo com o Esquema 2, a ciclo-hexanona (**4**) também será utilizada nas reações com os aldeídos 2-piridinacarboxaldeído (**6**) e furfural (**8**) para a preparação dos curcuminoides **7** e **9**, respectivamente. O curcuminóide obtido a partir da 2-piridinacarboxaldeído (**6**) está relacionado com resultados descritos na literatura frente a ensaios antitumorais.²⁴ O uso do furfural (**8**) para a síntese do curcuminóide **9** é de grande interesse para a pesquisa, pois este aldeído é proveniente da hidrólise de biomassa e possibilita originar moléculas estruturalmente complexas.

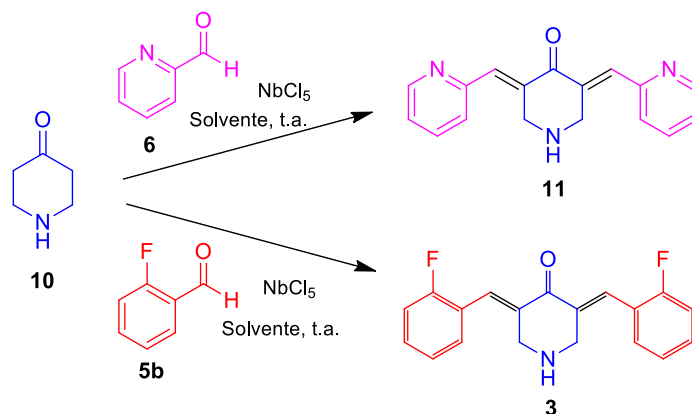
Esquema 2. Síntese dos curcuminoides **7** e **9**.



Além da ciclo-hexanona (**4**), a cetona cíclica nitrogenada denominada piperidona (**10**) também será empregada nas reações de condensação para a obtenção dos curcuminoides **11** e **3** (Esquema 3). O composto **11** será preparado a partir da piperidona

(**10**) e da 2-piridinacarboxaldeído (**6**), enquanto o composto **3** (EF24) será obtido com a reação entre a piperidona (**10**) e o 2-fluorbenzaldeído (**5b**). Os compostos **11** e **3** estão descritos na literatura como EF31 e EF24.

Esquema 3. Síntese dos curcuminoides **11** e **3**.



A aplicação de reagentes de nióbio como o NbCl_5 na pesquisa em síntese orgânica é de alta viabilidade, principalmente no Brasil, pois encontra-se a maior jazida de nióbio do mundo e os reagentes, para fins de pesquisa, podem ser adquiridos por doação pela Companhia Brasileira de Metalurgia e Mineração (CBMM), localizada na cidade de Araxá (MG).^{25,26}

5 Viabilidade

O projeto está inserido na continuidade de uma linha de pesquisa do grupo na busca de novas moléculas bioativas. A investigação biológica das moléculas sintéticas poderá ser ampliada e realizada também em ensaios com modelo celular com SARS-CoV-2 em colaboração com outros grupos de pesquisa.

6 Cronograma de atividades

1. Etapa 1
 - a. Pesquisa bibliográfica sobre o assunto;

- b. Síntese dos curcuminoides **2** e **2a**;
- 2. Etapa 2
 - a. Testar condições reacionais e procedimentos de purificação para as reações de condensação de Claisen-Schmidt mostradas nos Esquemas 2 e 3;
 - b. Testar reações em micro-ondas;
 - c. Caracterização dos compostos.
- 3. Etapa 3
 - a. Testes biológicos em colaboração com ICB-USP e UNIFRAN;
 - b. Redação de relatórios: parcial e final.

Tabela 1 – Cronograma de atividades previstas

Etapa	Mês											
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
1.a.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
1.b.		X	X	X								
2.a.				X	X	X	X					
2.b.							X	X	X	X		
2.c.				X	X	X	X	X	X	X	X	
3.a.						X					X	X
3.b.						X						X

Referências

-
- ¹ Moraes, J. Natural products with antischistosomal activity. *Future Med. Chem.*, **2015**, 7, 801-820.
- ² Sueth-Santiago, V.; Mendes-Silva, G. P.; Decoté-Ricardo, D.; Lima, M. E. F. Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: Introspecções sobre a química e atividades biológicas. *Quim. Nova*, **2015**, 38, 538-552.
- ³ Zheng, B.; McClements, D. J. Formulation of More Efficacious Curcumin Delivery Systems Using Colloid Science: Enhanced Solubility, Stability, and Bioavailability. *Molecules*, **2020**, 25, 2791. doi:10.3390/molecules25122791
- ⁴ Nasery, M. M.; Abadi, B.; Poormoghadam, D.; Zarrabi, A.; Keyhanvar, P.; Khanbabaei, H.; Ashrafizadeh, M.; Mohammadinejad, R.; Tavakol, S.; Sethi, G. Curcumin Delivery Mediated by Bio-Based Nanoparticles: A Review. *Molecules*, **2020**, 25, 689. doi:10.3390/molecules25030689

-
- ⁵ Vigato, A. A.; Querobino, S. M.; Faria, N. C.; Candido, A. C. B. B.; Magalhães, L. G.; Cereda, C. M. S.; Tófoli, G. R.; Campos, E. V. R.; Machado, I. P.; Fraceto, L. F.; Sairre, M. I.; Araujo, D. R. Physico-Chemical Characterization and Biopharmaceutical Evaluation of Lipid-Poloxamer-Based Organogels for Curcumin Skin Delivery. *Frontiers in Pharmacology*, **2019**, *10*, 1006. doi: 10.3389/fphar.2019.01006
- ⁶ Magalhaes, L. G.; Machado, C. B.; Morais, E. R.; Moreira, E. B.; Soares, C. S.; da Silva, S. H. *et al.* *In vitro* schistosomicidal activity of curcumin against *Schistosoma mansoni* adult worms *Parasitol. Res.* **2009**;104, 1197-1201.
- ⁷ Morais, E. R.; Oliveira, K. C.; Magalhaes, L. G.; Moreira, E. B.; Verjovski-Almeida, S.; Rodrigues, V. Effects of curcumin on the parasite *Schistosoma mansoni*: A transcriptomic approach. *Mol. & Biochem. Parasitol.* **2013**;187, 91-97.
- ⁸ Yamakoshi, H.; Ohori, H.; Kudo, C.; Sato, A.; Kanoh, N.; Ishioka, C.; Shibata, H.; Iwabuchi, Y. Structure–activity relationship of C5-curcuminoids and synthesis of their molecular probes thereof. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1083-1092.
- ⁹ Liu, Z.; Tang, L.; Zou, P.; Khang, Y.; Wang, Z.; Fang, Q.; Jiang, L.; Chen, G.; Xu, Z.; Zhang, H.; Liang, G. Synthesis and biological evaluation of allylated and prenylated monocarbonyl analogs of curcumin as anti-inflammatory agents *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 671-682.
- ¹⁰ Sharma, R.; Jadav, S. S.; Yasmin, S.; Bhatia, S.; Khalilullah, H.; Ahsan, M. J. Simple, efficient, and improved synthesis of Biginelli-type compounds of curcumin as anticancer agents *Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 636-644.
- ¹¹ Anand, P.; Thomas, S. G.; Kunnumakkara, A. B.; Sundaram, C.; Harikumar, K. B.; Sung, B.; Thakaran, S. T.; Misra, K.; Priyadarsini, I. K.; Rajasekharan, K. N.; Aggarwal, B. B. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *76*, 1590-1611.
- ¹² Hadzi-Petrusheva, N.; Bogdanovb, J.; Krajoskaa, J.; Ilievskaa, J.; Bogdanova-Popova, B.; Gjorgievskad, E.; Mitrokhinc, V.; Sopie, R.; Gagovf, H.; Kamkinc, A.; Mladenov, M. Comparative study of the antioxidant properties of monocarbonyl curcumin analogues C66 and B2BrBC in isoproteranol induced cardiac damage. *Life Sciences*, **2018**, *197*, 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.01.028>
- ¹³ Razak, N. A.; Akhtar, M. N.; Abu, N.; Ho, W. Y.; Tan, S. W.; Zareen, S.; Taj-ud-din, S. N.; Long, K.; Alitheen, N. B.; Yeap, S. K. The *in vivo* anti-tumor effect of curcumin derivative

(2E,6E)-2,6-bis(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene) cyclohexanone (BPMC) on 4T1 breast cancer cells. *RSC Advances*, **2017**, 7, 36185-36192. DOI: 10.1039/c7ra06580a

¹⁴ He, Y.; Li, W.; Hu, G.; Sun, H.; Kong, O. Bioactivities of EF24, a Novel Curcumin Analog: A Review. *Frontiers in Oncology*, **2018**, 8, 614. doi: 10.3389/fonc.2018.00614

¹⁵ Amani, S.; Mohamadnia, Z.; Mahdavi, A. pH-responsive hybrid magnetic polyelectrolyte complex based on alginate/BSA as efficient nanocarrier for curcumin encapsulation and delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, **2019**, 141, 1258-1270.

¹⁶ Vigato, A. A.; Machado, I. P.; del Valle, M.; da Ana, P. A.; Sepulveda, A. F.; Yokaichiya, F.; Franco, M. K. K. D.; Loiola, M. C.; Tófoli, G. R.; Cereda, C. M. S.; Sairre, M. I.; Araujo, D. R. Monoketonic Curcuminoid-Lidocaine Co-Deliver Using Thermosensitive Organogels: From Drug Synthesis to Epidermis Structural Studies. *Pharmaceutics*, **2022**, 14, 293. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020293>

¹⁷ Kurti, L.; Czako, B. *Strategic Application of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Acad. Press, **2005**.

¹⁸ Dhar, D. N. *Chemistry of chalcones and related compounds*, Wiley, New York, **1981**.

¹⁹ Sebt, S.; Solhy, A.; Tahir, R.; Smahi, A. Modified hydroxyapatite with sodium nitrate: An efficient new solid catalyst for the Claisen-Schmidt condensation. *Appl. Catal. A: General*, **2002**, 235, 273-281.

²⁰ Guida, A.; Lhouty, M. H.; Tichit, D.; Figueras, F.; Geneste, P. Hydrotalcites as base catalysts. Kinetics of Claisen-Schmidt condensation, intramolecular condensation of acetonylacetone and synthesis of chalcone *Appl. Catal.*, **1997**, 164, 251-264.

²¹ Rafiee, E.; Rahimi, F. A green approach to the synthesis of chalcones via Claisen-Schmidt condensation reaction using cesium salts of 12-tungstophosphoric acid as a reusable nanocatalyst. *Monatsh. Chem.*, **2013**, 144, 361-367.

²² Akanksha, A. K. Zirconium chloride catalyzed efficient synthesis of 1,3-diaryl-2-propenones in solvent free conditions via aldol condensation. *J. Mol. Catal. A: Chemistry*, **2007**, 274, 212-216.

²³ Narender, T.; Reddy, K. P. A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 3177-3180.

-
- ²⁴ XIE, X.; TU, J.; YOU, H.; HU, B. Design, synthesis, and biological evaluation of novel EF24 and EF31 analogs as potential I κ B kinase β inhibitors for the treatment of pancreatic cancer. *Drug Design, Development and Therapy*, **2017**, 11, 1439-1451.
- ²⁵ Nowak, I.; Ziolek, M. Niobium Compounds: Preparation, Characterization and Application in Heterogeneous Catalysis. *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 3603.
- ²⁶ Sairre, M. I.; Bronze-Uhle, E. S.; Donate, P. M. Niobium(V) oxide: a new and efficient catalyst for the transesterification of β -keto esters. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2705.