

OBTENÇÃO DE DERIVADOS DA CURCUMINA COMO PARTIDA PARA A SÍNTESE DE SUAS OXIMAS: CARACTERIZAÇÃO POR FTIR E PONTO DE FUSÃO

Erissandro P. Nascimento^{1*}; Ossalin de Almeida²; Almir R. e Ribeiro³; Roseli da R. P. de Almeida⁴; José C. Pinheiro⁵; Heriberto R. Bitencourt⁶; Isabelle C. C. Pereira⁷

¹ Universidade Federal do Pará (UFPA) – erissandro.nascimento@icen.ufpa.br

² Universidade Federal do Pará (UFPA) – ossalin@ufpa.br

³ Secretaria de estado de Educação do Pará (SEDUC-PA) – aribeiroeribeiro@gmail.com

⁴ Universidade Federal do Pará (UFPA) – roselialmeida@gmail.com

⁵ Universidade Federal do Pará (UFPA) – ciriaco@ufpa.br

⁶ Universidade Federal do Pará (UFPA) – eriberto@ufpa.br

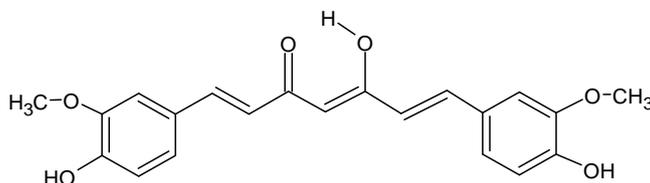
⁷ Universidade Federal do Pará (UFPA) – isabellecruz345@gmail.com

Palavras-Chave: Curcumina, FTIR, Oximas

Introdução

A curcumina (Figura 1) ou curcuminoide, obtida da *Curcuma longa*, é uma cetona natural amplamente utilizada na Ásia (Sueth-Santiago et al., 2015). Os derivados dessas substâncias consistem em dois anéis aromáticos conectados por duas ligações duplas conjugadas e uma ligação simples. Além disso, apresenta dois grupos característicos: éter e fenol. Essas substâncias apresentam diversas propriedades terapêuticas, incluindo propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas.

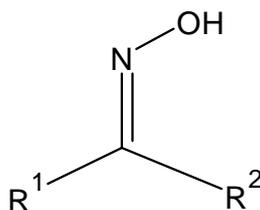
Figura 1 - Estrutura da curcumina



Fonte: Autor, 2024.

Nos últimos anos, diversos estudos têm explorado os derivados da curcumina, revelando moléculas com diversas atividades biológicas. Essas atividades incluem propriedades antiprotozoárias, antifúngicas, anti-inflamatórias, analgésicas, anticancerígenas e antioxidantes, entre outras. A curcumina serve como referência para a síntese de seus derivados, nos quais modificações estruturais podem resultar em propriedades farmacológicas específicas (Tavares, 2022). A participação de produtos naturais no escopo das substâncias bioativas que se tornam fármacos é marcante, a partir do isolamento direto da matriz natural, ou a partir da obtenção por síntese total ou semissíntese (Sueth-Santiago et al., 2015). Por exemplo, a substituição dos hidrogênios no anel aromático por outros grupos funcionais pode ampliar ou modificar esses efeitos.

Além disso, vale mencionar que as oximas (Figura 2) são um grupo funcional importante em química orgânica, ainda pouco explorados em livros de ensino superior. Elas podem ser obtidas a partir da reação de substâncias carboniladas (como cetonas) com a hidroxilamina. As oximas também têm relevância farmacológica e podem ser exploradas na busca por novos derivados da curcumina, síntese de produtos naturais, fármacos e agentes complexantes como ligantes em compostos de coordenação.

Figura 2 - Estrutura geral das oximas

Fonte: Autor, 2024.

A curcumina é o curcuminóide primário e mais abundante da cúrcuma e a substância para a qual a maioria dos estudos são concentrados. Nesse caso, as oximas de curcuminóides podem apresentar diferentes atividades biológicas em relação aos seus precursores (Araújo; Gonsalves, 2015).

O presente trabalho apresenta uma síntese das atividades desenvolvidas durante o projeto, em andamento, qual está sendo realizado no laboratório de Química Ensino da Universidade Federal do Pará, abordando os aspectos teóricos mais relevantes que fundamentaram a elaboração do projeto e discutindo os avanços obtidos por meio da investigação em síntese de oximas de curcuminóides.

A síntese dos produtos de partida para este trabalho foi realizada através da condensação aldólica cruzada de um equivalente de acetona com dois equivalentes de aldeído fenólico, em presença de uma base, tomando como base o método de Claisen-Schmidt, sendo realizada com a utilização de técnicas de síntese orgânica, tais como manipulação de reagentes e produtos químicos, utilização de vidrarias e equipamentos específicos, além da caracterização dos sólidos por FTIR. Durante o período inicial, foram realizadas novamente as sínteses de condensação de alguns produtos já sintetizados em trabalhos anteriores.

Neste trabalho, objetivou-se sintetizar derivados da curcumina e suas oximas, para futura avaliação de suas atividades alelopática e fungitóxica, comparando-as com as de substâncias bioativas. A partir da condensação de Claisen-Schmidt, foram exploradas variações nas condições de reação e nos reagentes utilizados, resultando em avanços no estabelecimento de um procedimento otimizado e de alta pureza para a obtenção dos produtos desejados. Almeja-se que esta pesquisa contribua para o progresso do conhecimento em química orgânica, bem como para o desenvolvimento de potenciais aplicações biológicas dessas substâncias, enriquecendo o campo científico e acadêmico.

Material e Métodos

Foi realizada uma revisão bibliográfica sistemática sobre o tema de pesquisa, com o objetivo de identificar os principais conceitos, teorias e pesquisas já realizadas na área. Foram consultadas bases de dados científicas como Scielo, Google Acadêmico, Scopus e o Portal Periódico Capes nos quais foram selecionados artigos relevantes para o projeto em questão e bases dos dados químicos da literatura como o PubChem, Chemspider e Chemical Abstract (CAS) para coletar as propriedades literárias das estruturas. Assim, com a literatura disponível foi possível obter melhor compreensão do objeto de estudo a respeito das propriedades dos curcuminóides e buscar por métodos de síntese e purificação das substâncias.

As sínteses foram realizadas em solução básica, visto que o processo de condensação de Claisen-Schmidt envolve a utilização de uma base forte como catalisador, no caso, foi

utilizado o hidróxido de sódio (40%). Utilizou-se a acetona e os aldeído benzóicos correspondentes disponíveis no laboratório.

Nas soluções provenientes da síntese, foram utilizados o diclorometano e éter dietílico (quando necessário) para extrair as substâncias orgânicas e água destilada para a lavagem, onde utilizou-se um funil de decantação (ou funil separador).

Quando sólidos, os precipitados foram colocados em um funil de filtração com papel de filtro, onde apenas o sólido ficou retido no papel. Após a passagem do meio reacional pelo processo de filtragem, o sólido retido foi lavado com água destilada (Vogel, 1978). Após a lavagem, o papel de filtro com o sólido foi completamente seco para obter o sólido puro. A secagem foi realizada a temperatura ambiente. Ao finalizar a secagem, os sólidos foram retirados do papel de filtro, pesados na balança analítica e armazenados em um recipiente adequado para análise posterior.

Os sólidos precipitados foram submetidos ao processo de recristalização, para purificação. A recristalização é uma técnica utilizada para purificar substâncias orgânicas e inorgânicas, sendo um dos principais métodos de purificação de materiais sintéticos (Tiyaboonchai, 2017). No caso dos cristais obtidos, a recristalização foi realizada utilizando-se um solvente adequado, onde notou-se que o solvente dissolvia a substância à quente e o precipitava no frio. Dentre os solventes utilizados nos procedimentos para a recristalização dos produtos estão o álcool etílico, metanol e o acetato de etila.

A caracterização dos sólidos sintetizados foi realizada por Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), uma técnica crucial para a identificação de grupos funcionais presentes nas moléculas. O FTIR permite a análise qualitativa das substâncias, fornecendo um espectro único que reflete a estrutura molecular do material. Já o ponto de fusão foi realizado utilizando o medidor de temperatura de fusão (Gehaka Pf1000) no qual uma pequena porção dos cristais é coletada em um capilar e submetido ao calor do equipamento.

Resultados e Discussão

FTIR é a sigla para Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier, uma técnica analítica que utiliza a radiação infravermelha para identificar, caracterizar e quantificar materiais orgânicos e inorgânicos. A técnica se baseia no fato de que as moléculas possuem frequências específicas de vibração, que dependem da sua estrutura, composição e modo de vibração (Silverstein; Webster, 2000).

Para a realização do FTIR, uma pequena quantidade do sólido puro é misturada com brometo de potássio (KBr) e prensada para formar um disco transparente. Esse disco é então inserido no espectrômetro FTIR, onde é irradiado com luz infravermelha. A interação da luz com a amostra gera um espectro que é analisado para identificar as bandas de absorção características, que correspondem às vibrações dos grupos funcionais na molécula (Movasashi; Rehman; Ur Rehman, 2008). Essa técnica é essencial para confirmar a presença dos grupos funcionais esperados nos curcuminoides sintetizados e avaliar a eficácia dos métodos de síntese e purificação utilizados.

Utilizou-se os métodos descritos para realizar, inicialmente, o meio reacional para a síntese dos materiais de partida para posterior análise estrutural e obtenção das oximas. Segue abaixo as reações (*Quadro 1*) que foram realizadas até o momento e quantidades de seus reagentes:

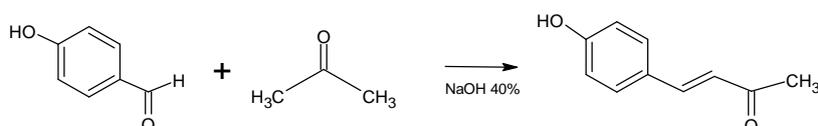
Quadro 1 - Quantidade de cetona e aldeído correspondente para cada reação

Substâncias	Acetona	Aldeído
(a) 4-(4-hidroxifenil)but-3-en-2-ona	50 mL (Acetona)	5,5 g (4-hidroxibenzaldeído)
(b) 4-(2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona	50 mL (Acetona)	5 mL (Aldeído Salicílico)
(c) 4-(2-metoxifenil)but-3-en-2-ona	50 mL (Acetona)	5 mL (Metoxi-Benzaldeído)
(d) 1,5-bis-(<i>N,N</i> -dimetil-4-aminofenil)-1,4-pentadien-3-ona	50 mL (Acetona)	4,5 g (4-(Dimetilamino) benzaldeído)

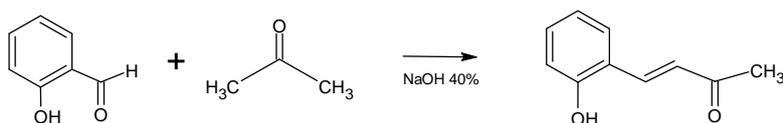
Fonte: Autoria Própria

As frequências são medidas pela absorção, transmissão ou reflexão da luz infravermelha pela amostra. Abaixo, as reações químicas de condensação de Claisen-Schmidt, elucidam melhor o processo das amostras obtidas, dados seus respectivos nomes (Quadro 1):

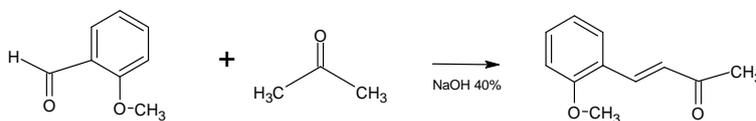
a) 4-(4-hidroxifenil)but-3-en-2-ona



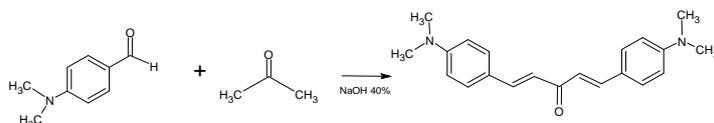
b) 4-(2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona



c) 4-(2-metoxifenil)but-3-en-2-ona



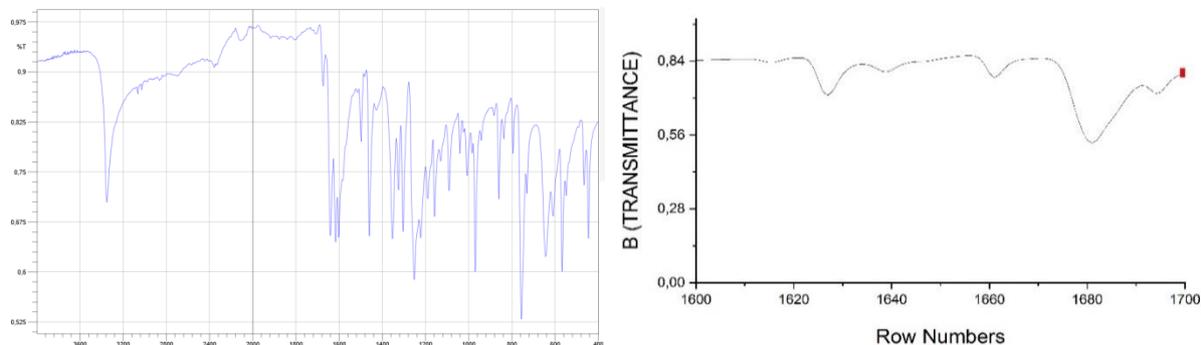
d) 1,5-bis-(*N,N*-dimetil-4-aminofenil)-1,4-pentadien-3-ona



Foram caracterizados em FTIR, até o momento, as amostras **(b)** e **(c)**, tendo seus seguintes espectros de absorção. Para a amostra **(b)**, temos que a estrutura, em questão, possui os seguintes grupos: um anel aromático, uma ligação dupla, uma carbonila e um grupo hidroxila. Esses grupos funcionais podem ser identificados pelos seus espectros de absorção,

que mostram as frequências ou os comprimentos de onda em que a molécula absorve mais energia eletromagnética.

Figura 3 - Espectro FTIR da amostra (b) 4-(2-hidroxifenil)But-3-en-2-ona



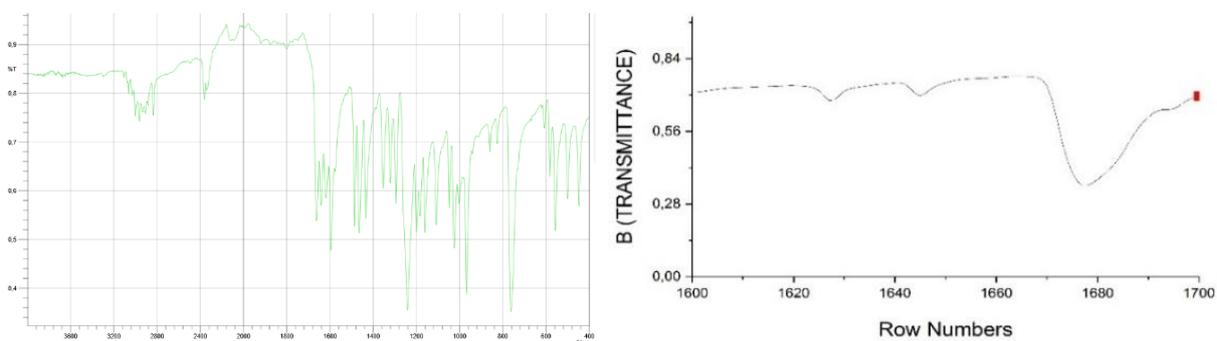
Fonte: Autor, 2024

O anel aromático do fenol é responsável pelas bandas em torno de 1500 cm^{-1} e 1600 cm^{-1} , que correspondem às vibrações de estiramento dos átomos de carbono no anel. O grupo hidroxila do fenol é responsável pelo pico largo em torno de 3400 cm^{-1} , que corresponde à vibração de estiramento da ligação O-H. Essa banda pode variar de posição e intensidade. As ligações simples C-C e C-H na cadeia lateral da estrutura são responsáveis pelas bandas entre 2800 cm^{-1} e 3000 cm^{-1} , que correspondem às vibrações de estiramento dessas ligações. (Silverstein; Webster, 2000).

Pode-se dizer que a análise do espectro é compatível ao produto analisado, visto que as bandas de absorção estão com o padrão esperado. A banda intensa (estiramento), por volta de 1700 cm^{-1} indica a presença da ligação C=O do grupo carbonila, que é uma característica dos curcuminoides, como se observa também na figura 3.

Para a amostra (c) 4-(2-metoxifenil)but-3-en-2-ona, utilizou-se também o método de FTIR, para análise da estrutura. Verifica-se, pela figura 4 que, em torno de 3400 cm^{-1} , nota-se vibrações de estiramento devido a presença de hidrogênios ligados a átomos de oxigênio.

Figura 4 - Espectro FTIR da amostra (c) 4-(2-metoxifenil)but-3-en-2-ona



Fonte: Autor, 2024.

Observa-se também uma banda média forte em torno de 1700 cm^{-1} onde se encontra o estiramento da carbonila (C=O). A deformação do anel aromático é evidenciada em uma banda fraca em torno de 1500 cm^{-1} com vibrações de deformação desse anel e por último, a absorção de 1000 a 1300 cm^{-1} atribuída ao grupo metoxi, de intensidade média, localizada em torno de 1050 cm^{-1} , qual pode ser confundida com grupos OH⁻, -NH₂, -C-O, e -C-N que também absorvem na região.

Os números de linha para os dois espectros são expressos em centímetros inversos (cm^{-1}) são usados para facilitar a comparação entre diferentes espectros. Os picos mais baixos no espectro indicam as regiões onde a amostra absorve mais luz, ou seja, onde a transmitância é menor. Essas regiões correspondem às frequências de absorção dos grupos funcionais presentes na molécula.

Observa-se que também há absorções dos grupos nos comprimentos de onda esperado. Portanto, temos uma boa correlação da estrutura analisada. Até o momento, apenas essas duas substâncias foram caracterizadas por espectroscopia por infravermelho. Abaixo temos uma relação do material disponível para as atividades de síntese das oximas, em posteriores projetos, com seus pontos de fusão e rendimentos obtidos:

Quadro 2 - Ponto de fusão comparado com a literatura para cada amostra realizada.

Substâncias	Temperatura de Fusão ($^{\circ}\text{C}$)	Téorico ($^{\circ}\text{C}$)	Rendimento Obtido
(a) 4-(4-hidroxifenil)but-3-en-2-ona	114 $^{\circ}\text{C}$	106 - 115 $^{\circ}\text{C}$	42 %
(b) 4-(2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona	135 $^{\circ}\text{C}$	138 – 140 $^{\circ}\text{C}$	65 %
(c) 4-(2-metoxifenil)but-3-en-2-ona	95 $^{\circ}\text{C}$	46 – 101 $^{\circ}\text{C}$	44 %
(d) 1,5-bis-(<i>N,N</i> -dimetil-4-aminofenil)-1,4-pentadien-3-ona	165 $^{\circ}\text{C}$	170 – 191 $^{\circ}\text{C}$	69 %

Fonte: Autoria Própria

Os rendimentos obtidos variam de 40% a 70%, consideravelmente aceitáveis para objetivo futuro do projeto que é a obtenção das oximas. Os pontos de fusão obtidos experimentalmente apresentaram-se menores em algumas unidades em $^{\circ}\text{C}$ quando comparados aos dados da literatura. Essa divergência pode ter se dado por conta do uso dos reagentes, visto que os reagentes utilizados na literatura eram diferentes dos usados nesse projeto, porém, estavam próximos da faixa indicada na literatura ou dentro dessa faixa.

Figura 5 - Cristais obtidos das reações (a), (b), (c) e (d), respectivamente



Fonte: Autor, 2024.

Foram coletados diferentes dados literários de pontos de fusão em diferentes condições para se estimar a faixa na qual essas substâncias entravam em fusão, tomando como base o limite indicado no periódico CAS Scifinder. Duas das amostras armazenadas

para este projeto, que são a amostra **(a)** 4-(4-hidroxifenil)but-3-en-2-ona e **(d)** 1,5-bis-(*N,N*-dimetil-4-aminofenil)-1,4-pentadien-3-ona, também serão caracterizadas em FTIR para análise de sua estrutura.

No contexto da pesquisa focada no desenvolvimento de materiais de partida para testes biológicos, a etapa futura crucial será a obtenção de oximas desses produtos.

Conclusões

As substâncias sintetizadas serão empregadas na preparação de oximas específicas para curcuminoides. Essas substâncias, são fundamentais para a síntese de novos derivados com potencial aplicação em diversas áreas, incluindo a medicinal e a farmacêutica. A habilidade dessas oximas em atuar como agentes quelantes e sua reatividade frente a diversos metais torna-as candidatas ideais para a exploração de novas vias sintéticas e o desenvolvimento de substâncias bioativas, que vem estimulando pesquisas envolvendo essa classe nos últimos anos (Araújo; Gonsalves, 2015). As substâncias que foram sintetizadas e caracterizadas estabeleceram uma base sólida para o avanço deste projeto. Portanto, espera-se que a integração dessas substâncias na síntese de oximas de curcuminoides seja um passo estratégico para a continuidade da linha de pesquisa em síntese de derivados da curcumina para alcançar resultados promissores na área da química medicinal, aplicando essas substâncias bioativas em tratamentos de câncer, por exemplo.

Agradecimentos

A PROPESP – Pró-reitoria de pesquisa e pós-graduação da UFPA, pelo apoio com os auxílios financeiros e ao laboratório de sínteses orgânicas da faculdade de química ensino - FAQUI-UFPA.

Referências

- Araújo, C. R M.; Gonsalves, A. A. Oximas: Propriedades químicas, métodos de preparação e aplicações na síntese de grupos funcionais nitrogenados. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 4, p. 1469-1495, 2015.
- CAS. **SciFinder**. Disponível em: <https://scifinder.cas.org>. Acesso em: 27 de julho 2024
- Chemspider. **Search and Share chemistry**. 2024. Disponível em: <<http://www.chemspider.com>> Acesso em: 28 de julho de 2024.
- Movasashi, Z; Rehman, S; UR Rehman, Dr I. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy of biological tissues. **Applied Spectroscopy Reviews**, v. 43, n. 2, p. 134-179, 2008.
- PUBCHEM. **PubChem**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 28 de julho de 2024.
- Silverstein, R. M.; Webster, F. X. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos, 6ª. ed. **LTC Livros Técnicos e Científicos**, Rio de Janeiro, 2000.
- Sueth-santiago, V.; Mendes-silva, G. P.; Decoté-ricardo, D.; & Lima, M. E. F. D. (2015). Curcumina, o pó dourado do açafraão-da-terra: introspecções sobre química e atividades biológicas. **Química Nova**, 38, 538-552, 2015.
- Tavares, M. G. C. *et al.* As principais atividades de curcuminoides: uma revisão. **Research, Society and Development**. v. 11, n. 13, p. e379111335452-e379111335452, 2022.
- Vogel. A.I. Química Orgânica: Análise Orgânica Qualitativa, 3. Ed. Rio de Janeiro: **Ao livro técnico S.A.**, 1978.
- Tiyaboonchai, W., & Tungcharoen, P. (2017). Optimization of the extraction of curcumin from *Curcuma longa* rhizomes using response surface methodology. **Journal of Food Science and Technology**, 54(13), 4182-4191.