

MODIFICAÇÃO DA CURCUMINA VIA ESTERIFICAÇÃO DE STEGLICH

**Pedro Henrique Pinto de Souza Gouvea de Mello, Vitor Luca Moura Marmo,
Leandro José Raniero**

Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Avenida Shishima
Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil
pedrohpsqdemello@gmail.com, vitorl.mmarmo@gmail.com, lrniero@univap.br.

Resumo

A curcumina (CUR) é um polifenol natural com alto potencial terapêutico e de prevenção. Contudo, a aplicação da CUR é limitada, devido à baixa biodisponibilidade e instabilidade físico-química. Para superar estas limitações, a estrutura da CUR pode ser modificada e ainda ser associada a nanopartículas (NPs), estruturas que possuem suas dimensões na escala nanométrica. Entre elas, as de ouro (AuNPs) apresentam alta biocompatibilidade e facilidade de ligação com o grupo tiol. A fim de promover ligação covalente entre as AuNPs e a CUR foi realizada a esterificação de Steglich, obtendo-se o éster conjugado da CUR com grupo tiol livre provido do ácido alfa-lipóico (CUR-AAL). As caracterizações foram realizadas pelas técnicas de espectroscopia no UV-Visível e no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR). A CUR-AAL manteve a banda de absorção da CUR na região espectral do UV-Visível, nos espectros de FTIR houve preponderância dos principais grupos característicos da CUR e do AAL. Contudo a funcionalização com AuNPs é um desafio e carece de mais estudos.

Palavras-chave: Curcumina. Esterificação de Steglich. Modificação. Nanopartícula de Ouro.

Área do Conhecimento: CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA.

Introdução

A curcumina (CUR) é o principal bioativo extraído do rizoma da planta *Curcuma longa* Linn, de pigmento amarelo-laranja. Nos últimos anos, este bioativo tem recebido bastante atenção em pesquisas biomédicas, devido ao seu alto potencial terapêutico, proveniente das suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, fotossensibilizadoras e antitumorais e da sua baixa toxicidade (TOLEDO *et al.*, 2013). Contudo, a CUR aplicada isoladamente apresenta baixa absorção pelo organismo e rápido metabolismo hepático, rápida eliminação sistêmica, baixa solubilidade aquosa, etc. (ANAND *et al.*, 2007). Para superar estes limitadores, a CUR pode sofrer alterações em sua estrutura química (MBESE *et al.*, 2019) e, além disso, ainda ser funcionalizada com nanopartículas (NPs).

A funcionalização de NPs pode ocorrer por interações físicas ou químicas. Enquanto as físicas possuem uma interação mais fraca a superfície da NPs, a adsorção química possui uma interação forte por meio das ligações covalentes formadas e, conseqüentemente, mais resistente à degradação em meio fisiológico. A adsorção química é amplamente utilizada em nanopartículas de ouro (AuNPs), que têm ganhado destaque em pesquisas biomédicas devido à sua facilidade de síntese, elevada estabilidade eletrostática, biocompatibilidade e baixa toxicidade, além de suas propriedades ópticas únicas, decorrentes dos efeitos de confinamento quântico e da ressonância plasmônica de superfície (RPS). As AuNPs também apresentam vasta variedade de ligantes e afinidade com grupos tiol (LIU *et al.*, 2021). Sendo assim, a modificação da CUR para inserir grupos tiol em sua extremidade se faz necessária para posterior funcionalização com as AuNPs.

Neste contexto, a molécula de CUR apresenta 4 principais estruturas químicas com potencial para modificação: as cadeias laterais de arila, a porção β -dicetona, a presença de duas ligações duplas e

de uma porção metileno ativada (MBESE *et al.*, 2019). A modificação nestas regiões implica na mudança de propriedades físico-químicas e farmacológicas da CUR (MBESE *et al.*, 2019). Neste projeto a estrutura arila da CUR, especificamente a função álcool, foi modificada a partir da esterificação de Steglich utilizando-se do diciclihexilcarbodiimida (DCC) como agente acoplador e do 4-aminopiridina (DMAP) como agente catalisador, para proporcionar a reação do grupo álcool da CUR com o grupo ácido carboxílico do ácido alfa-lipóico (AAL). A partir dessa modificação estrutural da CUR (CUR-AAL), há a possibilidade da ligação covalente com as AuNPs (AuNPs@CUR-AAL). Neste processo a ligação dissulfeto é quebrada devido a maior afinidade com o Au, desta forma um grupo tiol livre é formado e realiza a ligação.

Metodologia

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Nanossensores (LNS) no Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade do Vale do Paraíba (IP&D/UNIVAP).

Para a remoção de contaminantes as vidrarias foram previamente lavadas com água régia. A síntese foi realizada via esterificação de Steglich adaptado de Fahim *et al.* (2021). No processo de modificação estrutural da CUR foram preparadas duas soluções em diclorometano (DCM), a solução A contendo DCC a $0,867 \text{ mmol.L}^{-1}$ e DMAP a $0,867 \text{ mmol.L}^{-1}$ em 10 mL. A solução B contendo CUR a $0,905 \text{ mmol.L}^{-1}$ e AAL a $0,901 \text{ mmol.L}^{-1}$ em 5 mL a temperatura de 0°C . Durante 1 hora a solução A foi gotejada na solução B. A solução resultante foi agitada suavemente (100-150 rpm) por 5 horas em temperatura ambiente (25°C). Após a síntese, a solução com CUR-AAL foi levada ao evaporador rotativo para evaporação do DCM a 30°C durante 10 minutos. Após a remoção do solvente foi adicionado 15 mL de álcool etílico 99,5% e realizado diluições para obter a concentração de $0,075 \text{ g/L}$.

As AuNPs, com diâmetro de 21 nm, foram previamente sintetizadas no laboratório, por meio da redução do cloreto de ouro pelo citrato de sódio a temperatura de 95°C . A concentração final foi de $1,83 \cdot 10^{15}$ partículas/mL.

Após a realização dos cálculos de recobrimento, desta solução, dois volumes foram coletados 96,85 μL e 290,55 μL e, respectivamente, adicionados a microtubos estéreis, cada um contendo 1,5 mL de AuNPs. Após a adição dos volumes, os microtubos foram levados a um ambiente refrigerado (18°C) e à agitação constante de 200 rpm por 24 horas.

Resultados

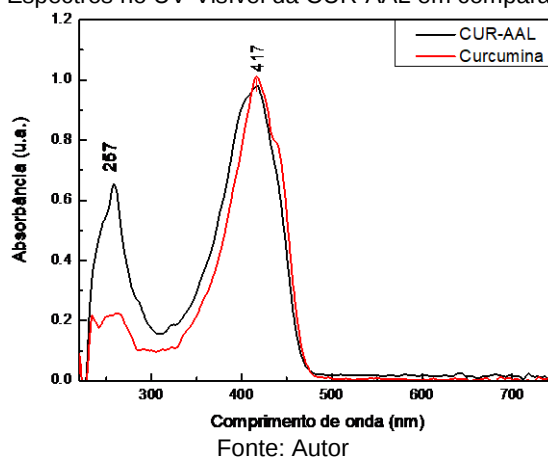
Os resultados foram divididos em duas seções, a primeira referente a caracterização da CUR modificada com AAL por meio da esterificação de Steglich. A segunda, sobre a funcionalização das AuNPs.

Caracterização CUR-AAL

A caracterização do éster conjugado de CUR e AAL foi realizada a partir da técnica de espectroscopia de UV-visível (UV-Vis), que permite evidenciar as bandas referentes a suas características fotofísicas da CUR que se mantiveram inalteradas após a modificação estrutural, como apresentado na Figura 1. Nesta figura é possível notar que tanto a CUR quanto a CUR-ALL (ambas em DCM) apresentaram duas bandas de absorbância em 417 nm e em 257 nm.

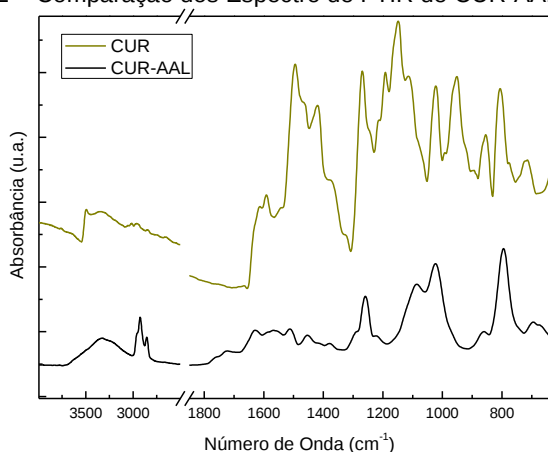
A Ciência do NANO e seu impacto transformador no MACRO

Figura 1 - Espectros no UV-Visível da CUR-AAL em comparação a CUR



As análises de FTIR foram realizadas com o intuito de identificar as vibrações que correspondem as ligações químicas de maior importância da amostra. Evidenciando assim, a permanência e surgimento de ligações químicas. A Figura 2 apresenta o espectro de FTIR da molécula de CUR e CUR-AAL.

Figura 2 – Comparação dos Espectro de FTIR de CUR-AAL e CUR.



No espectro é possível observar a presença de uma banda intensa em torno de 3500 cm^{-1} indicando a presença de hidroxila livre, de estiramentos nas ligações C – H, em CH_3 , OC – H, sendo situados na região de 2925 cm^{-1} a 2855 cm^{-1} (DOLININA *et al.*, 2020; FUGITA *et al.*, 2012; PERERA *et al.*, 2021), de ligação C = O em 1628 cm^{-1} , de C-C (em benzeno) em 1513 cm^{-1} , de C-O em 1023 cm^{-1} (MOR *et al.*, 2023; NANDIYANTO *et al.*, 2019), de C-S em 670 cm^{-1} (DOLINA *et al.*, 2020). Também há a presença da ligação C=O de éster em 1723 cm^{-1} que evidencia a formação do composto CUR-AAL (NANDIYANTO *et al.*, 2019).

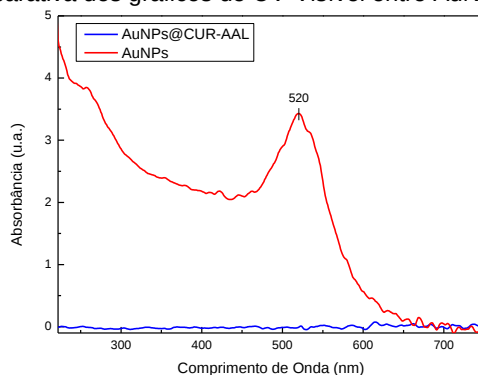
Caracterização AuNPs@CUR-AAL

No processo de recobrimento, calculou-se a quantidade necessária para recobrir 100 % da área superficial. Neste cálculo, considerou-se que as AuNPs eram perfeitamente esféricas, com diâmetro de 21 nm, e que a CUR ocupava uma área de $0,64\text{ nm}^2$. A divisão da área da nanoestrutura pelo valor da área da CUR permitiu estimar o número de moléculas por NP. Para a caracterização da AuNPs@CUR-AAL foi utilizado a técnica de espectroscopia no UV-Vis para comparar as bandas de absorção entre as AuNPs em recobrimento e as recobertas por CUR-AAL, como apresentado na Figura 3. Nesta figura

A Ciência do NANO e seu impacto transformador no MACRO

é possível observar a banda de ressonância das AuNPs em 520 nm e a ausência dela no espectro das AuNPs@CUR-AAL.

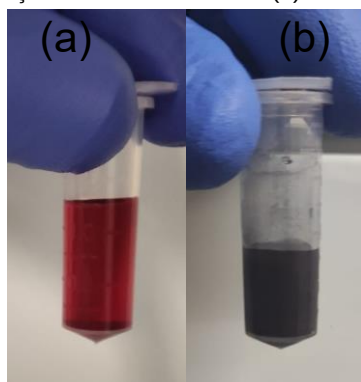
Figura 3 – Análise comparativa dos gráficos de UV-Visível entre AuNPs e AuNPs@CUR-AAL.



Fonte: Autor

Após o processo de funcionalização, notou-se que a solução coloidal mudou de vermelho para azul, como apresentado na Figura 4.

Figura 4 - Comparação visual entre AuNPs (a) e AuNPs@CUR-AAL (b)



Fonte: Autor

Discussão

O espectro de UV-Vis da Figura 1 mostra a permanência das bandas de absorção da CUR em DCM na CUR modificada em 257 nm e em 421 nm, indicando a manutenção de características fotofísicas mesmo após a síntese. Na caracterização da CUR-AAL no infravermelho médio utilizando o FTIR (Figura 2) foi observado as vibrações correspondentes as ligações químicas de maior importância formadas e permanecidas. Na esterificação de Steglich, o grupo hidroxila da CUR reage com o grupo ácido carboxílico do AAL formando o grupo éster, a banda referente a vibração O – H da CUR em 3518 cm^{-1} (MOR *et al.*, 2023) e banda C = O da carboxila do AAL em 1680 cm^{-1} (HE *et al.*, 2025) não estão presentes no espectro da CUR-AAL, portanto as duas hidroxilas da CUR reagiram. Enquanto há a banda em 1723 cm^{-1} referente a ligação C=O de ésteres (NANDIYANTO *et al.*, 2019). Após a esterificação, os grupos funcionais dos reagentes devem se manter presentes, assim como evidenciado pelas bandas em 2925 cm^{-1} da ligação C – H (em metil), em 2855 cm^{-1} de OC – H, em 1628 cm^{-1} de C = O, em 1580 cm^{-1} , de C = C, em 1513 cm^{-1} de C – C (benzeno), em 1023 cm^{-1} de C – O provenientes da CUR (FAISAL *et al.*, 2024; MOR *et al.*, 2023), e, quanto ao AAL, das bandas em 1414 cm^{-1} de ligação S – CH₂ (HE *et al.*, 2025) e em 670 cm^{-1} de C – S (DOLINA *et al.*, 2020).

De acordo com a literatura, o deslocamento da banda de absorção no UV-Visível pelas AuNPs dependem da RPS resultante, sendo o movimento coletivo de elétrons na nanoestrutura, que é fortemente influenciado pelo tamanho e a forma das NPs, como também de outros fatores como a

natureza do ligante (OLVERA *et al.*, 2024). Neste contexto, o aumento do diâmetro das AuNPs acarreta o deslocamento da banda RPS para comprimentos de onda maiores (para a região vermelha) e da suavização com o aumento da largura da banda de RPS na região de 500 nm (CARNEIRO *et al.*, 2023). Na Figura 3 é evidenciada a banda de RPS das AuNPs em 520 nm, enquanto a banda de RPS da AuNPs@CUR-AAL não se encontra na região UV-Vis, indicando que a funcionalização deslocou a banda para comprimentos de onda menos energéticos. A Figura 4 mostra a mudança de coloração entre as AuNPs e as AuNPs@CUR-AAL, de vermelho para azul, que pode indicar a mudança de estado mono disperso para o estado agregado em solução líquida, decorrente da desestabilização eletrostática das AuNPs (HUA *et al.*, 2021). A partir dos dados das figuras 3 e 4, a funcionalização das AuNPs pela CUR modificada desestabilizou a estabilidade coloidal, levando à aglomeração das AuNPs.

Conclusão

A produção do éster conjugado de CUR e AAL via esterificação de Steglich obteve êxito, em razão da permanência de grupos característicos da CUR e do AAL presentes na CUR-AAL, como evidenciado pelo espectro de FTIR. A manutenção da banda característica de absorbância da CUR-AAL em 421 nm está associado a manutenção das propriedades óticas. Por outro lado, o processo de funcionalização da AuNPs@CUR-AAL carece de mais estudos, uma vez que houve a mudança de coloração do vermelho para o azul, sendo evidenciado pela ausência de banda de RPS na região do UV-Vis, que caracteriza a aglomeração da solução coloidal.

Referências

CARNEIRO, Julia Luise Melo. **Desenvolvimento de um dispositivo de detecção de cor de baixo custo baseado na correlação entre ressonância de plasmon e a cor das nanopartículas metálicas**. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

DOLININA, Ekaterina S.; AKIMSHEVA, Elizaveta Yu; PARFENYUK, Elena V. Development of novel silica-based formulation of α -lipoic acid: evaluation of photo and thermal stability of the encapsulated drug. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 3, p. 228, 2020.

FAHIM, A. M.; MOHAMED, Amr; IBRAHIM, Medhat A. Experimental and theoretical studies of some propiolate esters derivatives. **J.Mol.Struct.**, v. 1236, p. 130281, 2021.

FAISAL, Ayman G.; Hassan, Q. M.; Alsalam, T. A.; Sultan, H. A.; Kamounah, F. S.; Emshary, C. A.; Hussein, K. A. Curcumin analogue: synthesis, DFT and nonlinear optical studies. **Optik**, v. 306, p. 171800, 2024.

FERREIRA, Alana Rodrigues et al. Ésteres sintéticos derivados do ácido 3-metil-4-nitrobenzoico e avaliação da sua atividade antifúngica. 2018.

HE, X.; He, X.; Deng, G.; Xu, H.; Zhang, Z.; Mao, H. Enhanced electrical conductivity and antibacterial properties of bacterial cellulose composite membrane decorated with hydroxypropyl- β -cyclodextrin/magnetic particle/ α -lipoic acid/nano silver. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 300, p. 140281, 2025.

HUA, Z.; Yu, T. ; Liu, D. ; Xianyu, Y. Recent advances in gold nanoparticles-based biosensors for food safety detection. **Biosens. Bioelectron.**, v. 179, p. 113076, 2021.

LIU, X. Y.; Wang, J. Q.; Ashby Jr, C. R.; Zeng, L.; Fan, Y. F.; Chen, Z. S. Gold nanoparticles: synthesis, physicochemical properties and therapeutic applications in cancer. **Drug Discov. Today**, v. 26, n. 5, p. 1284-1292, 2021.

MBESE, Z.; KHWAZA, V.; ADERIBIGBE, B. A. Curcumin and its derivatives as potential therapeutic agents in prostate, colon and breast cancers. **Molecules**, v. 24, n. 23, p. 4386, 2019.

A Ciência do **NANO** e seu impacto transformador no **MACRO**

MOR, N.; RAGHAV, N. Design and development of carboxymethylcellulose ester of curcumin as sustained release delivery system in liver. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 231, p. 123296, 2023.

NANDIYANTO, A. B. D.; OKTIANI, R.; RAGADHITA, R. How to read and interpret FTIR spectroscopy of organic material. **Indones. J. Sci. Technol**, v. 4, n. 1, p. 97-118, 2019.

OLVERA-ARIPEZ, J. ; Camacho-López, S.; Flores-Castañeda, M.; Belman-Rodríguez, C.; Vilchis-Nestor, A. R.; Castro-Longoria, E. Biosynthesis of gold nanoparticles by fungi and its potential in SERS. **Bioprocess Biosyst. Eng.**, v. 47, n. 9, p. 1585-1593, 2024.

PERERA, K. D.; Weragoda, G. K.; Haputhanthri, R.; Rodrigo, S. K. Study of concentration dependent curcumin interaction with serum biomolecules using ATR-FTIR spectroscopy combined with Principal Component Analysis (PCA) and Partial Least Square Regression (PLS-R). **Vibr. Spectrosc.**, v. 116, p. 103288, 2021.

SAI, D. L.; Lee, J.; Nguyen, D.L.; Kim, Y.P. Tailoring photosensitive ROS for advanced photodynamic therapy. **Exp. Mol. Med.**, v. 53, n. 4, p. 495-504, 2021.

TOLEDO, Eduardo Martins. **Estudo das propriedades estruturais da curcumina no vácuo usando dinâmica molecular de Car-parrinello**. 2013. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual de Goiás (Brazil).

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por meio do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC).