

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMALÁRICA DE COMPOSTOS DERIVADOS DA CURCUMINA

Patrícia Ramos Gomes^a, Fábio Balbino Miguel^a, Michael Éder de Oliveira^b, Vanessa Viana Ferreira^b, Daniel Silqueira Martins Guimarães^b, Aline Brito de Lima^b, Camila de Souza Barbosa^b, Mariana Amorim de Oliveira^b, Mauro Vieira de Almeida^a, Gustavo Henrique Ribeiro Viana^b, Mara Rubia Costa Couri^a e Fernando de Pilla Varotti^{b,*}

^aDepartamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Cidade Universitária, 36036-900 Juiz de Fora – MG, Brasil

^bCentro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de São João Del Rei - Campus Centro Oeste, 35501-296 Divinópolis – MG, Brasil

Recebido em 05/09/2013; aceito em 08/11/2013; publicado na web em 03/02/2014

SYNTHESIS AND EVALUATION OF ANTIMALARIAL ACTIVITY OF CURCUMIN DERIVATIVES. One of the main challenges in the development of new antimalarial drugs is to achieve a viable lead candidate with good pharmacokinetic properties. Curcumin has a broad range of biological activities, including antimalarial activity. Herein, we report the antimalarial activity of six curcumin derivatives (6–12) and an initial analysis of their pharmacokinetic properties. Five compounds have demonstrated potent activity against the *P. falciparum* *in vitro* (IC₅₀ values ranging from 1.7 to 15.2 µg mL⁻¹), with moderate or low cytotoxicity against the HeLa cell line. The substitution of the carbonyl group in 6 by a 2,4-dinitrophenylhydrazone group (to afford 11) increases the Selective Index. These preliminary results indicate curcumin derivatives as potential antimalarial compounds.

Keywords: curcumin derivatives; antimalarial chemotherapy; *Plasmodium falciparum*.

INTRODUÇÃO

Segundo a OMS a malária é uma doença parasitária de grande importância epidemiológica considerada um problema grave de saúde pública.¹ No Brasil, dados do Ministério da Saúde demonstram que o número de casos da doença foi de aproximadamente a 200.000 no ano de 2011 e desses 99,9% foram originados nos Estados da Amazônia Legal.²

A malária é causada pelo protozoário do gênero *Plasmodium* e cinco espécies são responsáveis pela infecção em humanos: *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum* e mais recentemente *Plasmodium knowlesi*,³ sendo o *P. falciparum* a espécie responsável pela forma mais grave da doença.⁴

Sem uma vacina eficaz, seu controle exige um programa integrado que inclui proteção individual contra a picada dos vetores e o tratamento quimioterápico específico dos pacientes infectados.¹ O atual arsenal terapêutico empregado no tratamento clínico da malária adota a utilização de associações medicamentosas de compostos 4- e 8-aminoquinolínicos sintéticos, como mefloquina e primaquina, com derivados endoperóxidossemi-sintéticos da artemisinina: o arteméter, o arteeter e o artesunato.⁵

No entanto, o elevado custo dessas associações⁶ somado à crescente resistência do *Plasmodium* à terapia convencional⁷ torna urgente a busca de novas classes de quimioterápicos capazes de combater o parasito causador da doença. Neste contexto, a triagem de novos compostos com ação antimalárica ainda configura-se como uma ferramenta útil no combate à cepas de *Plasmodium* resistentes.⁵

A curcumina, (Figura 1) é um polifenol natural abundante no

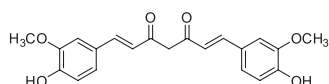


Figura 1. Estrutura química da curcumina

rizoma da erva perene cúrcuma, *Curcuma longa* Linnaeus, também conhecida como açafrão da Índia. É amplamente usada como tempero e corante na culinária indiana.^{8,9}

A curcumina tem sido utilizada na medicina Ayurvedica, a medicina tradicional da Índia, por mais de 6000 anos com várias propriedades farmacológicas descritas, incluindo ação anti-inflamatória, anticarcinogênica e anti-infecciosa.¹⁰⁻¹²

Os efeitos citotóxico e antiparasitário da curcumina já foram demonstrados em culturas contra *Leishmania*, *Trypanosoma*, *Giardia* e *Plasmodium falciparum*.^{13,14}

Neste trabalho descrevemos a síntese e a avaliação *in vitro* da ação antimalárica, contra *Plasmodium falciparum*, de seis compostos sintéticos derivados da curcumina.

PARTE EXPERIMENTAL

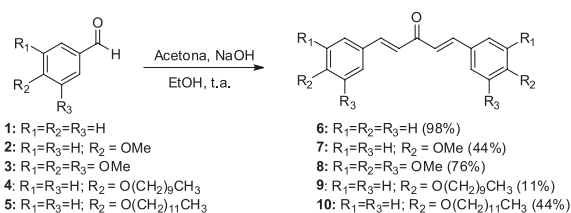
Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono 13 foram obtidos em um espectrômetro BRUKER AVANCE DRX/300. Como referência interna foi utilizado o tetrametilsilano (TMS). Os valores de deslocamento químico (δ) são referidos em partes por milhão (ppm) e os valores de constante de acoplamento (J) em Hz. Os espectros de absorção na região do infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro BOMEM-FTIR MB-120 utilizando-se pastilhas de KBr previamente dessecadas a 500 °C como suporte para os compostos sólidos. Os valores para a absorção são referidos em números de onda, utilizando como unidade cm⁻¹. As faixas de fusão foram obtidas em aparelho digital MQAPF-Microquímica.

Síntese dos Compostos

Procedimento geral para a síntese das cetonas 6-10¹⁵

Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo uma mistura de solução aquosa de hidróxido de sódio (2,5 mmol) e acetona (1 mmol), foi adicionada gota a gota uma solução etanólica do aldeído aromático (2 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação

*e-mail: varotti@ufsj.edu.br



Esquema 1. Procedimento geral para a síntese das cetonas **6-10**

magnética à temperatura ambiente por aproximadamente 20 minutos quando observou-se a formação de um precipitado floculento. Por meio de CCD (Hexano/AcOEt 9:1 v/v; revelador: UV) foi constatado o fim da reação. O sólido formado foi então separado por filtração a vácuo, lavado com H₂O/EtOH e recristalizado em hexano/AcOEt (proporção de 3:1 v/v) ou em EtOH.

(1E,4E)-1,5-(difeníl)enta-1,4-dien-3-ona (6)

Rendimento 44%, sólido amarelo, T.F. 129-130 °C (Lit. 128-130 °C).¹⁶ IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3052 (C-H aromático), 2961 (C-H alifático), 1653 (C=O), 1630 (C=C aromático), 1597 (C=C olefina), 1250 (C_{AR}-O-C). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃). δ = 7,74 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H); 7,40-7,61 (m, 10H); 7,08 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H). RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃): δ = 189,1; 143,5; 135,0; 130,7; 129,2; 128,6; 125,7.

(1E,4E)-1,5-bis(4'-metoxifenil)enta-1,4-dien-3-ona (7)

Rendimento 98%, sólido amarelo, T.F. 110-111 °C (Lit. 110-112 °C).¹⁶ IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3054 (C-H aromático), 2997 (C-H alifático), 1651 (C=O), 1627 (C=C aromático), 1592 (C=C olefina). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃). δ = 7,69 (d, *J* = 15,9 Hz, 2H); 7,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H); 6,94 (d, *J* = 15,9 Hz, 2H); 6,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H); 3,83 (s, 6H). RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃): δ = 188,9; 161,7; 142,8; 130,2; 127,8; 123,7; 114,7; 55,5.

(1E,4E)-1,5-bis(3',4',5'-trimetoxifenil)enta-1,4-dien-3-ona (8)

Rendimento 76%, sólido amarelo, T.F. 125-126 °C (Lit. 128 °C).¹⁷ IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3008 (C-H aromático), 2943-2844 (C-H alifático), 1623 (C=O), 1583 (C=C aromático), 1128 (C_{AR}-O-C). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃). δ = 7,67 (d, *J* = 15,8 Hz, 2H); 6,98 (d, *J* = 15,8 Hz, 2H); 6,85 (s, 4H); 3,92 (s, 6H). RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃): δ = 188,7; 153,7; 143,6; 140,6; 130,5; 124,9; 105,4; 56,4.

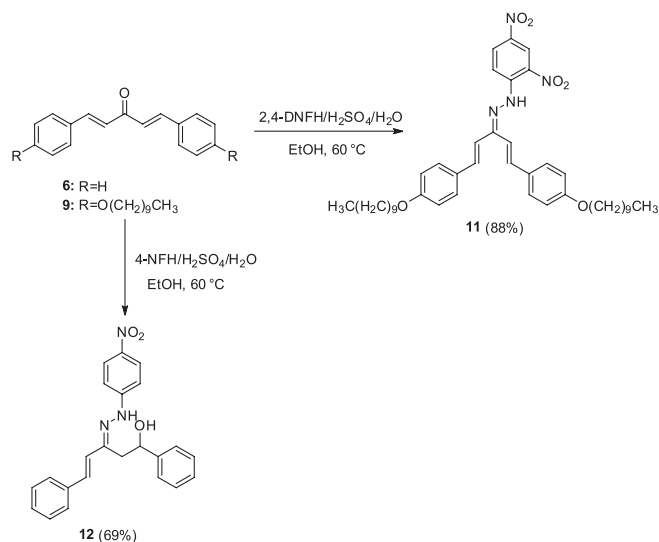
(1E,4E)-1,5-bis(4'-deciloxifenil)enta-1,4-dien-3-ona (9)

Rendimento 11%, sólido branco, T.F. 70-71 °C. IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3023 (C-H aromático), 2964 (C-H alifático), 1665 (C=O), 1609 (C=C aromático), 1515 (C=C olefina), 1264 (C_{AR}-O-C). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃). δ = 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H); 7,47 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H); 6,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H); 6,60 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H); 3,98 (t, *J* = 6,4 Hz, 4H); 1,74-1,81 (m, 4H); 1,25-1,45 (m, 28H); 0,88 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H). RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃): δ = 198,7; 161,5; 143,6; 130,2; 127,0; 125,1; 115,1; 68,4; 32,1; 29,8; 29,6; 29,5; 29,3; 27,6; 22,9; 14,3.

(1E,4E)-1,5-bis(4'-dodeciloxifenil)enta-1,4-dien-3-ona (10)

Rendimento 44%, sólido branco, T.F. 72-73 °C. IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3019 (CH aromático), 2957 (CH alifático), 1665 (C=O), 1606 (C=C aromático), 1264 (C_{AR}-O-C). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃). δ = 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H); 7,45 (d, *J* = 16,3 Hz, 2H); 6,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H); 6,60 (d, *J* = 16,3 Hz, 2H); 3,98 (t, *J* = 6,6 Hz, 4H); 1,72-1,83 (m, 4H); 1,26-1,45 (m, 40H); 0,88 (t, *J* = 6,6 Hz, 6H). RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃): δ = 198,6; 161,5; 146,6; 130,2; 127,0; 125,1; 115,1; 68,4; 32,1; 29,8; 29,7; 29,6; 29,5; 29,3; 27,6; 26,1; 22,9; 14,3.

Procedimento geral para a síntese das hidrazonas 11 e 12¹⁵



Esquema 2. Procedimento geral para a síntese das hidrazonas **11 e 12**

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, a solução metanólica das cetonas **6 e 9** foi adicionada gota a gota, sob agitação magnética e aquecimento (60 °C) a uma solução ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina (ou 4-nitrofenilhidrazina) previamente preparada.¹⁵ A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e a 60 °C por mais 5 minutos quando observou-se a formação de um precipitado. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/AcOEt 7:3 v/v; revelador: UV). As hidrazonas **11 e 12** foram obtidas sob a forma de sólidos. O sólido formado foi então separado por filtração à vácuo e recristalizado em AcOEt/hexano (1:3 v/v).

(1E,4E)-1,5-(difeníl)enta-1,4-dien-3-ona-2,4-dinitrofenilhidrazona (11)

Rendimento 88%, sólido vermelho, T.F. 178-179 °C. IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3289 (N-H), 3056 (C-H aromático), 2998 (C-H alifático), 1615 (C=C olefinas), 1588 (C=N), 1498 (n_{ass.} NO₂), 1332 (n_{sim.} NO₂), 1091 (C_{AR}-NO₂). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃). δ = 11,70 (s, 1H); 9,10 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 8,30 (dd, *J* = 9,6 Hz, *J* = 2,2 Hz, 1H); 8,10 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 7,30-7,60 (m, 6H); 7,20 (d, *J* = 17,0 Hz, 2H); 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 4H); 6,90 (d, *J* = 17,0 Hz, 2H). RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃): δ = 153,3; 144,3; 141,3; 137,1; 136,1; 130,1; 129,0; 127,4; 126,3; 123,6; 116,8; 116,4.

(3E,4E)-1,5-difenil-4-penten-1-ol-3-ona-4-nitrofenilhidrazona (12)

Rendimento 69%, sólido laranja, T.F. 135-136 °C. IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3438 (O-H), 3058 e 3023 (C-H aromático), 2917 (C-H alifático), 1596 (C=C aromáticos e olefinas), 1596 (C=N), 1506 (n_{ass.} NO₂), 1301 (n_{sim.} NO₂), 1109 (C_{AR}-NO₂), 1301 (νC-OH). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃). δ = 8,04 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H); 7,17-7,47 (m, 12H); 6,97 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H); 6,68 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H); 5,36 (dd, *J* = 12,1 Hz, *J* = 5,3 Hz, 1H); 3,78 (dd, *J* = 17,1 Hz, *J* = 12,1 Hz, 1H); 3,11 (dd, *J* = 17,1 Hz, *J* = 5,3 Hz, 1H). RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃): δ = 152,5; 148,2; 140,8; 139,5; 136,1; 135,8; 129,7; 129,0; 128,4; 128,0; 127,0; 125,9; 125,6; 124,9; 124,6; 120,8; 112,3; 111,8; 111,6; 63,5; 42,6.

Solubilização dos compostos

Os compostos foram diluídos em dimetilsulfóxido (DMSO) não ultrapassando a concentração de 0,05% final. O antimalárico controle,

cloroquina, foi diluído com RPMI (SigmaAldrich). As soluções estoque (5 mg mL⁻¹) foram preparadas no dia dos experimentos.

Cultivo *in vitro* das fases intra-eritrocitárias de *Plasmodium falciparum*

Os parasitos da cepa W2 (cloroquina-resistente) e 3D7 (cloroquina-sensível) foram cultivados em hemácias humanas *in vitro*.^{18,19} Resumidamente, os parasitos foram cultivados em placas de Petri com hematócrito a 5% usando meio RPMI 1640 suplementado com 25 mM de HEPES, 21 mM de bicarbonato de sódio, 300 mM de hipoxantina, 11 mM de glicose, 40 mg mL⁻¹ de gentamicina e 10% (v/v) de plasma humano inativado. As placas foram mantidas à 37 °C em dessecadores nos quais a concentração adequada de O₂ foi obtida pela combustão de uma vela, sendo realizadas trocas diárias de meio. A parasitemia foi determinada diariamente por meio de esfregaços sanguíneos das culturas fixados com metanol e corados com solução de Giemsa. O cálculo da parasitemia foi realizado segundo a fórmula descrita abaixo:

$$\text{Parasitemia} = \frac{N^{\circ} \text{ de hemácias parasitadas}}{N^{\circ} \text{ de hemácias totais}}$$

Sincronização do cultivo de *Plasmodium falciparum*

As culturas de *P. falciparum* foram sincronizadas pelo método de sorbitol²⁰ para obtenção de uma amostra com predomínio de fase jovem (anel) para os ensaios *in vitro*.

Ensaio antimalárico *in vitro*

As culturas sincronizadas com 1-2% de parasitemia no estágio de anel e 2% de hematócrito foram distribuídas em microplacas de 96 poços. Os compostos testados foram adicionados a diferentes concentrações. Em paralelo, foi utilizado o antimalárico padrão cloroquina. Cada composto foi testado em triplicata, nas concentrações seriadas de 50 a 1,56 µg mL⁻¹. As placas foram incubadas por 48 h a 37 °C e congeladas a -80 °C por 24 h. Em uma nova placa de 96 poços foi adicionado 150 µL do anticorpo monoclonal anti-HRP2 (MPFM ICLLAB-55A®, USA) a 0,8 µg mL⁻¹. Após 24 h de incubação a 4 °C, a solução foi descartada e a placa foi bloqueada com a adição de 200 µL/poço de uma solução PBS-ALB 5% (PhosphateBuffered Saline e Albumina Bovina) (Sigma-Aldrich). Após nova incubação por 3h a temperatura ambiente, as placas foram lavadas cinco vezes com PBS. Após esta etapa, foi adicionado 100 µL/poço da cultura pré-tratada como descrito acima. Após 2h de incubação a temperatura ambiente, a placa foi novamente lavada cinco vezes com PBS, e incubadas com 120 µL/poço do anticorpo secundário (MPFG55P ICLLAB®, USA), diluído 1:4000 por 2 h a temperatura ambiente. Após esta etapa, a placa foi novamente lavada cinco vezes com PBS e foi adicionado 100 µL/poço de TMB. Após a incubação por 30 min em ambiente protegido da luz, a absorbância a 450 nm foi lida em um espectrofotômetro de microplacas (Espectramax M5e/Molecular Devices).²¹ P. malariae and P. ovale (pLDH A concentração que inibe 50% da viabilidade dos parasitos (IC₅₀) foi determinada em comparação com o controle sem a presença dos compostos (considerado 100% de viabilidade).

Ensaios de citotoxicidade

A citotoxicidade dos compostos sintéticos foi avaliada utilizando contra a linhagem celular HeLa (ATCC # CCL-2) pelo ensaio redução do 3-(4,5 dimetiltiliazol-2il)-2,5 difeniltetrazólico (MTT). Para o ensaio de viabilidade celular as células foram transferidas para uma placa de 96 poços na concentração de 1x10⁵ células/poço e incubadas por 24 h em estufa a 37 °C e atmosfera úmida de 5% CO₂. Os compostos

testados foram adicionados em diferentes concentrações que variaram de 1000 a 0,1 µg mL⁻¹. Após 48 horas de incubação, os poços foram lavados com meio incompleto e foi adicionado o sal tetrazólico MTT na concentração de 5 mg mL⁻¹. Após 3 horas de incubação as placas foram centrifugadas por 5 min a 300 g. O sobrenadante foi descartado e foi acrescentado 50 µL de DMSO em cada poço para solubilizar os cristais de formazan. A leitura foi realizada em espectrofotômetro de microplacas (Espectramax M5e/Molecular Devices). A concentração que inibe em 50% o crescimento das células (IC₅₀) na presença dos compostos testes e dos antimaláricos controles foi determinada em comparação com células cultivadas sem a presença de compostos (considerada 100% de crescimento).

Determinação da concentração inibitória de 50% (IC₅₀) do crescimento dos parasitos e da linhagem celular HeLa

A inibição do crescimento de 50% dos parasitos e das células foi determinada através de curvas dose-resposta, em função de regressão não linear. Foi utilizado o programa Origin (OriginLab Corporation, Northampton, MA, EUA), para determinar o valor de IC₅₀.

Índice de seletividade

O índice de seletividade (IS) é a relação entre as atividades citotóxicas e antiparasitárias de cada composto. O IS foi obtido através da razão entre o valor de IC₅₀ para HeLa e IC₅₀ para *P. falciparum* (cepa W2):

$$IS = \frac{IC_{50} \text{ linhagem celular HeLa}}{IC_{50} P. falciparum \text{ (cepa W2)}}$$

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sete derivados sintéticos da curcumina foram sintetizados e caracterizados (**6-12**) com rendimentos que variaram de 11 a 98% conforme os Esquemas 1 e 2. Dentre estes, o composto **12** é inédito na literatura.

A primeira série de derivados sintéticos da curcumina **6-10** (Esquema 1) foi planejada de forma a verificar a influência da presença ou ausência de diferentes grupos alcoxila nos anéis aromáticos desses compostos sobre a sua ação antimalárica. A segunda série, com os compostos **11** e **12** (Esquema 2), foi sintetizada para se verificar a influência da conversão dos grupos carbonila em suas hidrozonas correspondentes sobre a atividade antimalárica. O composto **9** foi obtido com 11% de rendimento e não foi utilizado para a realização dos ensaios antimaláricos devido à pequena quantidade obtida.

Cinco dos seis derivados sintéticos da curcumina apresentaram valores de IC₅₀ entre 2,0 e 20,4 µg mL⁻¹ nos ensaios *in vitro* realizados em cultura de *P. falciparum* contra a cepa 3D7 cloroquina-sensível (Tabela 1). Os mesmos compostos, testados contra a cepa W2 (cloroquina-resistente), apresentaram valores de IC₅₀ semelhantes à cepa 3D7, variando de 1,7 a 15,2 µg mL⁻¹.

Dentre os derivados sintéticos da curcumina, o composto **6** apresentou o menor valor de IC₅₀ contra as cepas 3D7 e W2 de toda a série sintetizada (2,0 e 1,7 µg mL⁻¹, respectivamente).

Durante a prospecção de novas substâncias bioativas é desejável que os compostos avaliados com potencial ação antimalárica apresentem valores reduzidos de IC₅₀ nos ensaios *in vitro*. Isso minimiza o risco de falta de especificidade da droga por seu alvo, além de possibilitar a administração de doses menores, reduzindo assim a chance de ocorrerem efeitos adversos.²² Contudo, além do menor valor de IC₅₀, o desenvolvimento de novas drogas antimaláricas deve levar em consideração outros parâmetros além da potência. Atualmente é

Tabela 1. Atividade antimalárica e citotóxica de derivados sintéticos da curcumina

Compostos	IC ₅₀ (µg mL ⁻¹) ± D.P.*			IS**
	<i>P. falciparum</i>		HeLa	
	(W2)	(3D7)		
6	1,7±0,5	2,0±0,3	3,7±1,4	2,2
7	>50	39,7±9,7	ND***	ND
8	11,34±1,7	14,3±2,6	ND	ND
10	12,52±2,9	15,8±3,7	87,2±5,72	7
11	9,15±3,8	12,5±2,9	>1000	109,3
12	15,2±7,9	20,4±4,2	75,8±1,7	5
Artesunato	0,002±0,00015	ND	>1000	> 1000
Cloroquina	0,234±0,02	0,097±0,05	>1000	> 1000

*DP: Desvio Padrão. **IS: Índice de Seletividade. ***ND: Não Determinado.

aceito que compostos com alta potência não resultam necessariamente em fármacos eficazes. Além da potência, fatores tais como a massa molecular e outras propriedades físico-químicas devem ser avaliadas quando administrados por via oral.²³ O atual arsenal terapêutico empregado no tratamento da malária, bem como novas alternativas em teste clínico preconizam a administração por via oral.²⁴⁻²⁷ Nesse contexto, a regra dos cinco de Lipinski é uma forma simples de se avaliar a biodisponibilidade oral teórica de um composto.²⁸ Esta regra determina que uma melhor absorção oral está associada a compostos com massa molecular (M.M.) ≤500, coeficiente de partição calculado octanol / água (cLogP) ≤5, número de átomos doadores de ligação de hidrogênio (HDB) ≤5 e número de átomos aceptores de ligação de hidrogênio (HAB) ≤10. Compostos que obedecem a três desses quesitos seguem a regra de Lipinski. Os resultados dessa análise para os compostos sintetizados encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2. Atividade antimalárica, propriedades físico-químicas e avaliação da regra dos 5 de Lipinski para os compostos ativos **6**, **8**, **10-12**

Composto	IC ₅₀ (µg mL ⁻¹) ± D.P.	Avaliação da Regra dos 5 de Lipinski			
		cLogP	M.M.	HDB	HAB
6	1,7±0,52	2,89	234,29	0	1
8	11,34±1,7	2,95	414,44	0	7
10	12,52±2,87	11,49	602,93	0	3
11	9,15±3,76	11,46	726,94	1	8
12	15,2±7,9	4,51	369,41	1	4

A partir da análise dos dados da Tabela 2 pode-se perceber que os compostos **10** e **11** não seguem a regra de Lipinski, o que pode comprometer a sua permeabilidade e absorção por via oral. O composto **11**, em especial, possui o índice de seletividade mais elevado de toda a série (IS=109,3) e o segundo menor valor de IC₅₀.

Comparando-se as propriedades do composto **11**, listadas na Tabela 2, com as do análogo **6** da curcumina, que serviu como ponto de partida para as modificações de todos os demais derivados sintéticos dessa série, algumas correlações estruturais preliminares que modulam sua atividade/seletividade podem ser realizadas. Observou-se que em relação ao composto **6** a introdução de grupos substituintes na posição *para* do anel aromático do composto **10** elevou o valor de IC₅₀. No entanto, houve um incremento no índice de seletividade do derivado sintético **10**. A substituição do grupo carbonila do composto **6** por um grupo 2,4-dinitrofenilhidrazona no composto **11** também elevou tanto o valor de IC₅₀ como o índice de

seletividade a patamares semelhantes ao do composto **10**. A associação em um único análogo da curcumina, o composto **11**, de um grupo 2,4-dinitrofenilhidrazona e grupos substituintes na posição *para* dos anéis aromáticos levou a uma redução significativa no valor de IC₅₀ em relação aos compostos **10** e **12** além de gerar um grande incremento no índice de seletividade. Embora o composto **11** não seja um bom candidato para absorção oral conforme já foi discutido anteriormente, pode-se inferir, ainda que preliminarmente, que substituições no grupo carbonila e a presença de substituintes na posição *para* do anel aromático são benéficos para atividade antimalárica e seletividade desses análogos. Compostos semelhantes ao derivado **11** da curcumina poderiam ser otimizados posteriormente a fim de melhorar suas propriedades de permeabilidade e absorção por via oral.

CONCLUSÕES

Com a crescente preocupação de se buscar novos compostos com ação antimalárica, moléculas de síntese eficiente e de baixo custo tem sido alvo da quimioterapia antimalárica. A síntese dos derivados de curcumina segue este padrão. Os resultados promissores obtidos nesse trabalho demonstram o potencial dessa classe no desenvolvimento de um novo antimalárico.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o CNPq e FAPEMIG pelo auxílio financeiro durante a execução deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- WHO – World Health Organization, 2010. World Malaria Report 2010. Disponível em: http://who.int/malaria/world_malaria_report_2010/en/index.html. Acessada em Julho 2012.
- MS – Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Situação Epidemiológica da Malária na Amazônia – Sivep Malária. Brasília, 2011. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2011/Set/05/jarbas_malaria_050911.pdf. Acessada em Julho 2012.
- Singh, B.; Daneshvar, C.; *Clin. Microbiol. Rev.* **2013**, *26*, 165.
- Milner, D. A.; Valim, C.; Carr, R. A.; Chandak, P. B.; Fosiko, N. G.; *Malaria J.* **2013**, *12*, 191.
- Miller, L. H.; Ackerman, H. C.; Su, X.; Wellem, T. E.; *Nat. Med.* **2013**, *19*, 156.
- White, N. J.; *Science* **2008**, *320*, 330.

7. Ecker, A.; Lehane, A. M.; Clain, J.; Fidock, D. A.; *Trends parasitol.* **2012**, *28*, 504.
8. Sharma, R. A.; Gescher, A. J.; Steward, W. P.; *Eur. J. Cancer* **2005**, *41*, 1955.
9. Sandur, S. K.; Pandey, M. K.; Sung, B.; Ahn, K. S.; Muraka, A.; *Carcinogenesis* **2007**, *28*, 1765.
10. Sun, J.; Zhao, Y.; Hu, J.; *PLoS One* **2013**, *8*, e67078.
11. Pan, Y.; Wang, M.; Bu, X.; Zuo, Y.; Wang, S.; Wang, D.; Liu, Q.; Su, B.; Xu, T.; Wang, C.; Claret, F. X.; Yang, H.; *BMC Cancer* **2013**, *13*, 323.
12. Marathe, S. A.; Kumar, R.; Ajitkumar, P.; Nagaraja, V.; Chakravorty, D.; *J. Antimicrob. Chemother.* **2013**, *68*, 139.
13. Cui, L.; Miao, J.; Cui, L.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 488.
14. Manohar, S.; Khan, S. I.; Kandi, S. K.; Raj, K.; Sun, G. Y. X.; Calderon Molina, A. D.; Ni, N.; Wang, B.; Rawat, D. S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 112.
15. Rezende, M. C.; Pizarro, C.; Millán, D.; *Quim. Nova.* **2007**, *30*, 229.
16. Weber, W. M.; Hunsaker, L. A.; Abcouwer, S. F.; Deck, L. M.; Vander Jagt, D. L.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3811.
17. Adeva, M.; Sahagún, H.; Caballero, E.; Peláez-Lamamié de Clairac, R.; Medarde, M.; Tomé, F.; *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 3387.
18. Andrade-Neto, V.F.; Brandão, M. G. L.; Oliveira, F. Q.; Casali, V. W. D.; Njaine, B.; Zalis, M. G.; Oliveira, L. A.; Krettli, A. U.; *Phytother. Res.* **2004**, *18*, 634.
19. Carvalho, L. H.; Brandão, M. G.; Santos-Filho, D.; Lopes, J. L.; Krettli, A. U.; *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1991**, *24*, 1113.
20. Hilário, F. F.; de Paula, R. C.; Silveira, M. L. T.; Viana, G. H. R.; Alves, R. B.; Pereira, J. R. C. S.; Silva, L. M.; de Freitas, R. P.; de Pilla Varotti, F.; *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, *78*, 477.
21. Penna-Coutinho, J.; Cortopassi, W. A.; Oliveira, A. A.; França, T. C. C.; Krettli, A.U.; *PLoS One.* **2011**, *6*, e21237.
22. Ryckmans, T.; Edwards, M. P.; Horne, V. A.; Correia, A. M.; Owen, D. R.; Thompson, L. R.; Tran, I.; Tutt, M. F.; Young, T.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4406.
23. Abad-Zapatero, C.; Metz, J. T.; *Drug Discov. Today* **2005**, *10*, 464.
24. Corpolongo, A.; De Nardo, P.; Ghirga, P.; Gentilotti, E.; Bellagamba, R.; Tommasi, C.; Paglia, M. G.; Nicastrì, E.; Narciso, P.; *Malaria J.* **2012**, *11*, 91.
25. Ferrer, P.; Tripathi, A. K.; Clark, M.; Hand, C. C.; Rienhoff, H. Y.; Sullivan, D. J.; *PLoS One* **2012**, *7*, e37171.
26. Kopel, E.; Marhoom, E.; Sidi, Y.; Schwartz, E.; *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2012**, *86*, 409.
27. Saunders, D.; Khemawoot, P.; Vanachayangkul, P.; Siripokasupkul, R.; Bethell, D.; Tyner, S.; Se, Y.; Rutvisuttinunt, W.; Sriwichai, S.; Chanthap, L.; Lin, J.; Timmermans, A.; Socheat, D.; Ringwald, P.; Noedl, H.; Smith, B.; Fukuda, M.; Teja-Isavadharm, P.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 5484.
28. Lipinski, C.A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J.; *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *46*, 3.