



Synteza dibromo- i tetrabromokurkuminoidów o potencjalnej aktywności przeciwdrobnoustrojowej

Eduard Potapczyk^{1,*}, Dawid Łażewski¹, Julian Myszkiewicz¹, Mikołaj Ziółkowski¹, Łukasz Popena², Tomasz Gośliński¹, Roman Lesyk³, Marcin Wierzchowski¹

¹Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

²Centrum NanoBioMedyczne, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, ul. Wszechnicy Piastowskiej 3, 61-614 Poznań, Polska

³Katedra Chemii Farmaceutycznej, Organicznej i Bioorganicznej, Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny im. Daniela Halickiego, ul. Piekarska 52, 79010 Lwów, Ukraina

Kurkumina – pochodzenie, właściwości i zastosowanie w terapii



Kurkumina ((1E,6E)-1,7-bis(4-hydroksy-3-metoksyfenilo)hepta-1,6-dien-3,5-dion) jest związkem polifenolowym pochodzenia naturalnego. Jest ona głównym składnikiem ostrzyżu długiego (łac. *Curcuma longa*). Roślina ta jest szeroko stosowana w kuchni, szczególnie w Azji. Natomiast już od czasów starożytnych znalazła zastosowanie terapeutyczne, począwszy od medycyny ajurwedyjskiej, starożytnej medycyny hinduskiej, tradycyjnej medycyny chińskiej, aż po dzień dzisiejszy. Kurkumina ma liczne właściwości lecznicze, a jednocześnie nie jest toksyczna – według FDA „uważana jest za bezpieczną” a średnie spożycie, na przykład w Indiach wynosi 2000-2500 mg dziennie na osobę. Niestety, kurkumina nie może być stosowana jako samodzielny lek ze względu na kilka wad [2,3].

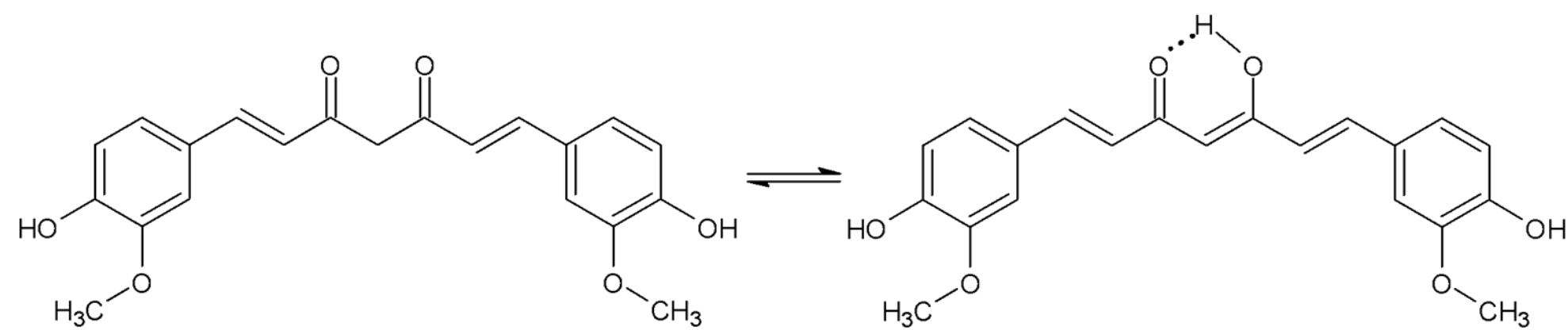
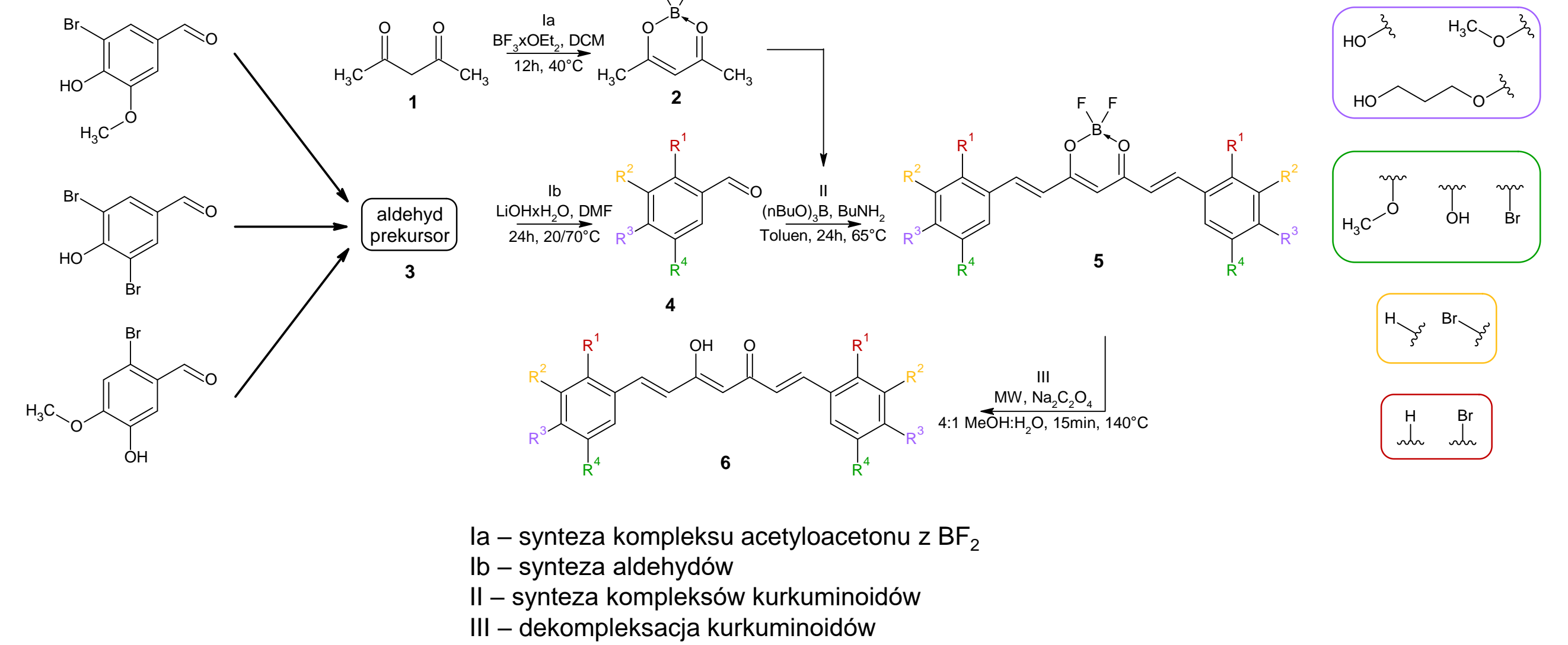


Fig. 1 Ostrzyż długi, *Curcuma longa* [1]. Fig. 2 Tautomeria keto-enolowa naturalnej kurkuminy.

Plan syntezy

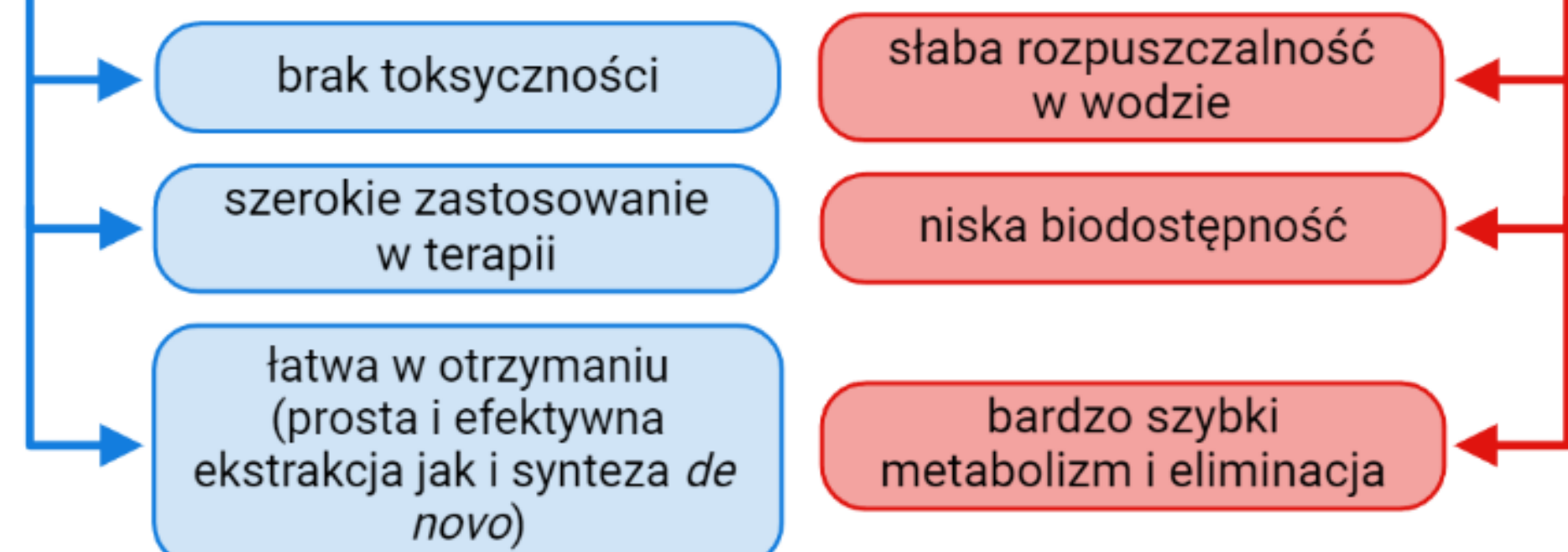


Lista związków i wydajności ich syntezy

Nr	Związek	Wydajność	Nr	Związek	Wydajność
1a		90,50%	3a		74,60%
1b		48,68%	4a		52,54%
2a		42,57%	5a		42,92%
2b		89,60%	5b		74,68%

Zalety i wady

naturalnej kurkuminy



Potwierdzenie struktury otrzymanych związków za pomocą technik NMR

Strukturę związków potwierdzono przy użyciu technik spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego NMR (ang. *Nuclear Magnetic Resonance*) z wykorzystaniem jednowymiarowych technik ^1H NMR oraz ^{13}C NMR. Aby przypisać obserwowane w eksperymentach 1D NMR sygnały do poszczególnych elementów strukturalnych cząsteczek, przeprowadzono również eksperymenty korelacyjne 2D NMR:

- ^1H - ^1H COSY (ang. *^1H - ^1H Correlation Spectroscopy* – spektroskopia korelacyjna), który pozwala zaobserwować korelację pomiędzy protonami oddzielnymi 3 wiązaniami chemicznymi.
- ^1H - ^{13}C HSQC (ang. *Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy* – heterojądrowa korelacja jednokwantowa), który pozwala zaobserwować korelację między protonami a jądrem węgla ^{13}C , które są połączone pojedynczym wiązaniem chemicznym.
- ^1H - ^{13}C HMBC (ang. *Heteronuclear Multiple Bond Coherence*), który pozwala wykryć korelację pomiędzy wyżej wymienionymi jądrami, które są oddzielone 2, 3 lub 4 wiązaniami chemicznymi.

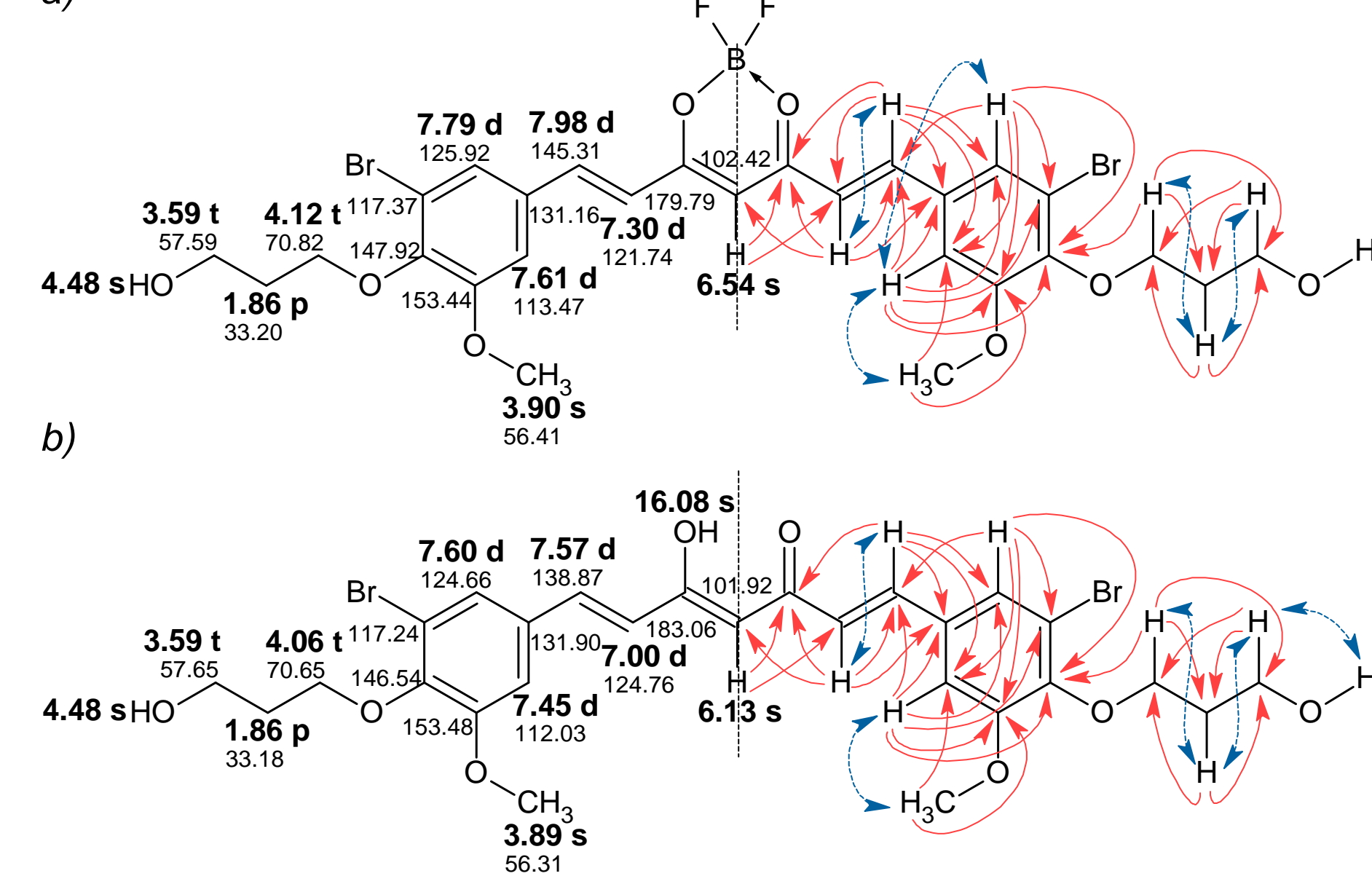
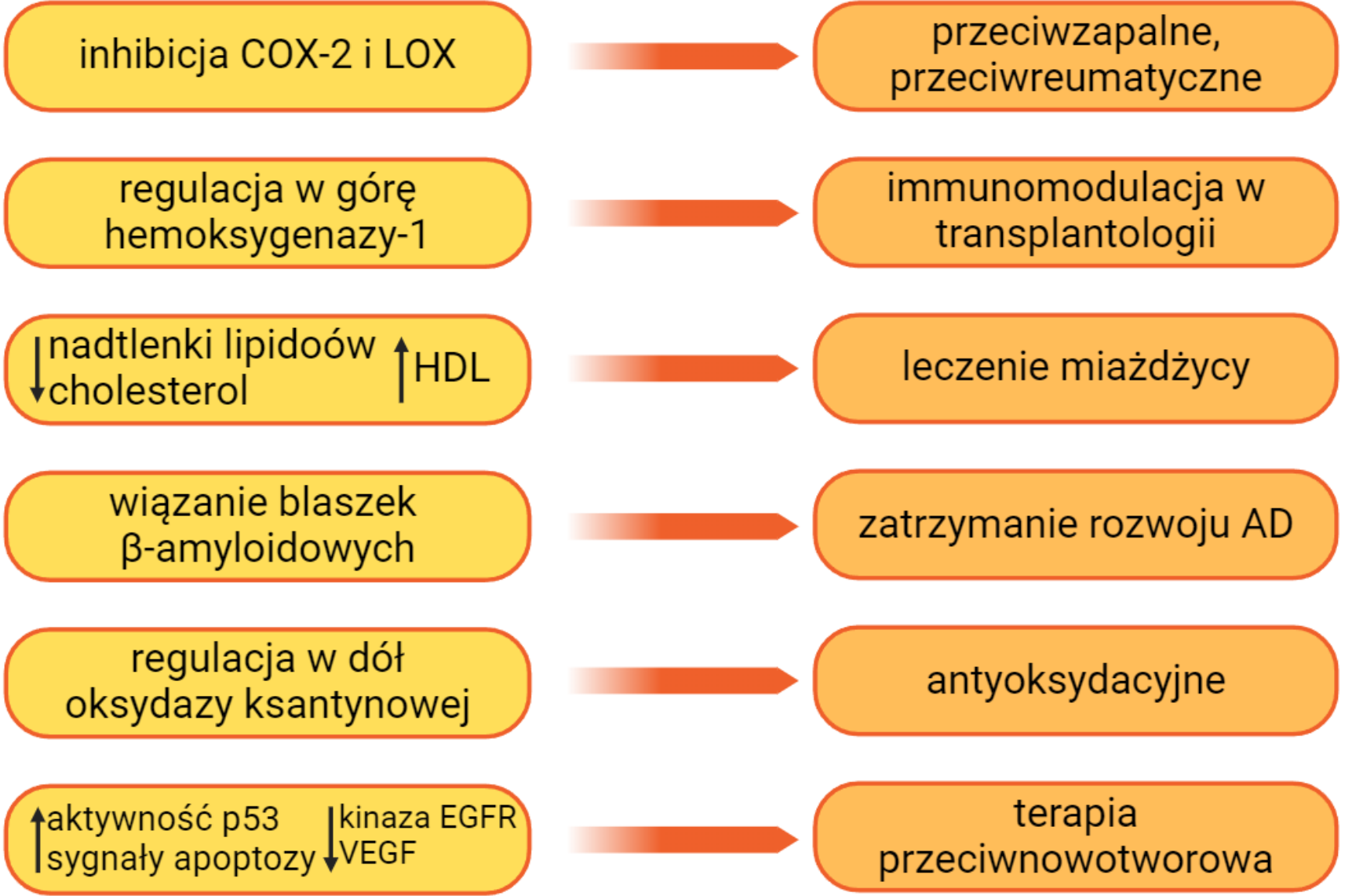


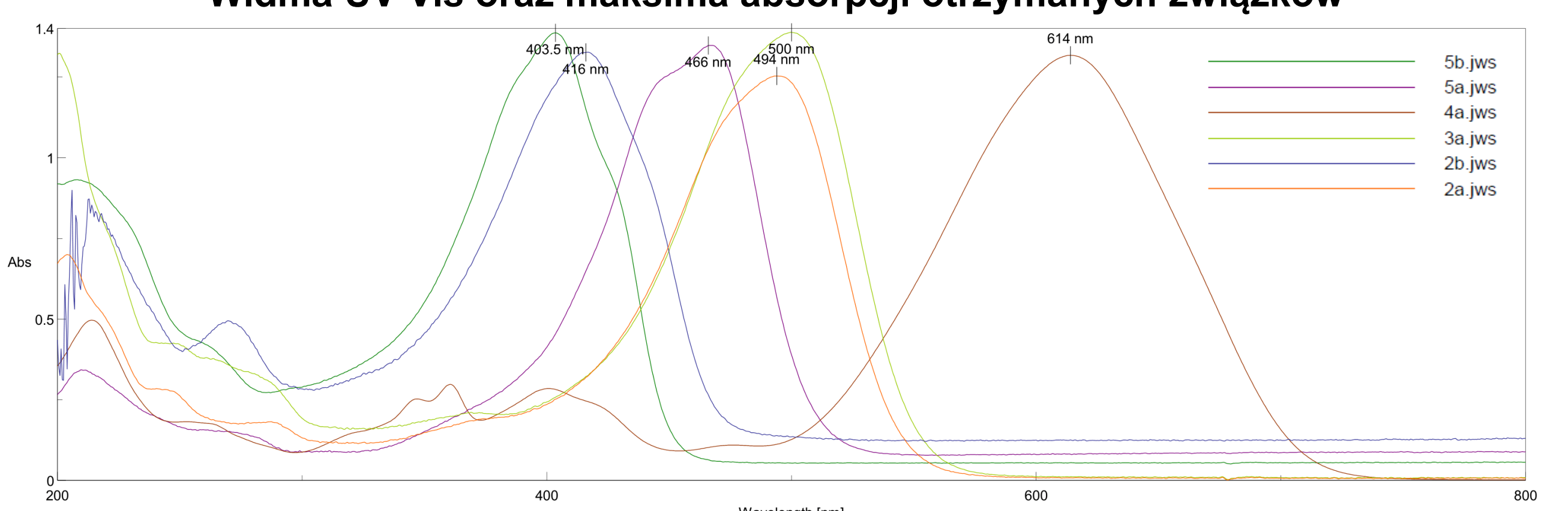
Fig. 3 Przypisane sygnały ^1H NMR i ^{13}C NMR oraz obserwowane sprzężenia w eksperymentach ^1H - ^1H COSY i ^1H - ^{13}C HMBC w $\text{DMSO}-d_6$ dla związków a) 5a, and b) 5b.

Mechanizm działania kurkuminy i jej zastosowania w terapii



Created in BioRender.com bio

Widma UV-Vis oraz maksima absorpcji otrzymanych związków



Wnioski

- Przegląd literatury uzasadnił zainteresowanie kurkuminoidami oraz ich kompleksami z BF_2 , w tym ich wykorzystanie w leczeniu różnych chorób a także infekcji bakteryjnych.
- Zsyntetyzowano dwie serie nowych pochodnych: cztery związki kompleksowe z grupą BF_2 (2a, 3a, 4a, 5a) oraz dwa kurkuminoidy (2b, 5b).
- Dzięki eksperymentom jedno- i dwuwymiarowej spektroskopii NMR możliwe było potwierdzenie struktury nowych związków i przypisanie sygnałów do odpowiednich elementów strukturalnych cząsteczek.
- W procesie otrzymywania nowych związków wykorzystano techniki mikrofalowe zgodnie z zasadami zielonej chemii. Technika ta pozwala na oszczędność czasu i energii oraz zmniejszenie zagrożenia dla środowiska poprzez użycie mniejszych porcji rozpuszczalników i zastąpienie części z nich wodą.
- Planowane są dalsze badania biologiczne, mikrobiologiczne i fizykochemiczne otrzymanych związków w celu potwierdzenia ich potencjału w medycynie.

Powyższe badania zostały sfinansowane w ramach grantu NCN nr 2019/35/B/NZ/01165

Literatura

- Turner-C - Encyclopedia of Life [Internet]. [cited 2021 May 11]. Available from: <https://eol.org/pages/1122309>
- Fadus MC, Lau C, Bikhchandani J, Lynch HT. Curcumin: An age-old anti-inflammatory and anti-neoplastic agent. *J Tradit Complement Med.* 2017;7(3):339-46.
- Zheng D, Huang C, Huang H, Zhao Y, Khan MR, Zhao H, et al. Antibacterial Mechanism of Curcumin: A Review. *Chem Biodivers.* 2020;17(8).

Created in BioRender.com bio