



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de São José do Rio Preto

DINIS CAINA KANDJAMBA

**Síntese e Atividade Antiproliferativa de Isocurcuminoides
Monocetônicos**

São José do Rio Preto

2021

DINIS CAINA KANDJAMBA

Síntese e Atividade Antiproliferativa de Isocurcuminoides Monocetônicos

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química junto ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto.

Financiadora: INAGBE

Orientador: Prof. Dr. Luís Octávio Regasini

Coorientador: Prof. Dr. Miguel D. da Rocha

São José do Rio Preto

2021

K16s	<p>Kandjamba, Dinis Caina</p> <p>Síntese e atividade antiproliferativa de isocurcuminoides monocetônicos.. / Dinis Caina Kandjamba. -- São José do Rio Preto, 2021</p> <p>105 f.</p> <p>Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto</p> <p>Orientador: Luís Octávio Regasini</p> <p>Coorientador: Miguel Divino da Rocha</p> <p>1. Química. 2. Química Farmacêutica. 3. Câncer. 4. Curcumina. I. Título.</p>
------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

DINIS CAINA KANDJAMBA

Síntese e Atividade Antiproliferativa de Isocurcuminoides Monocetônicos

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química, junto ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto.

Financiadora: INAGBE

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Luís Octávio Regasini (Orientador)



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP

Prof.^a Dr.^a. Hosana Maria Deboni

Universidade de São Paulo – USP, Ribeirão Preto

Prof. Dr. Alexandre Orsato

Universidade Estadual de Londrina

São José do Rio Preto

02/12/2021

*“Fui moço, e agora sou velho; más nunca vi
desamparado o justo, nem a sua descendência a mendigar
o pão. (Salmos 37 : 25)*

*Dedico este trabalho à minha querida esposa **Fernanda Kandjamba**, meus queridos filhos **Mateus, Afonso, Rocha, Benvinda e Dinis Caina Kandjamba**, aos meus pais, **Rita Júlia e Mateus Kandjamba (in memória)**, aos meus irmãos **Jacinto, Alberto, João, António e Job Kandjamba**.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu **Deus** todo poderoso, criador dos céus, da terra e das fontes das águas por conduzir a minha vida. Não sei o que seria de mim se o **Senhor** não estivesse comigo, a muito já estaria perecido. Faltam-me palavras para agradecê-lo por tantas bênçãos em minha vida. O teu santo nome seja para sempre louvado.

À minha amada esposa **Fernada Dumbo Kandjamba**, por compartilhar comigo esses Dez anos com muita dificuldade, e não só, pela força e as orações que tem feito a meu favor. Muito obrigado.

Aos meus filhos, **Mateus, Afonso, Rocha, Benvinda e Dinis Kandjamba**. Obrigado por compreenderem esta minha ausência, más valeu muito.

Aos meus pais **Rita Júlia Nambonde e Mateus Kandjamba (in memória)**. A educação que passaram pra mim tem se refletindo tanto em minha vida. Agradeço imenso. Aos meus irmãos **Jacinto, João, António e Job Kandjamba**, agradeço muito a vocês por que sei que têm orado em meu favor.

Ao meu irmão **Mário Kandjamba (in memória)**. Quanta falta eu sinto, hei de lembrar sempre de ti. A morte é um intruso, mas agradeço à Deus pelo tempo que permitiu que convivêssemos junto.

Ao meu orientador, prof. Dr. **Luis Octávio Regasini**, pelos conhecimentos que tem passado a mim. Sei que ainda tenho limitações, os conhecimentos e ensinamentos que tenho recebido do professor tem me auxiliado tanto. Que Deus continue abençoando sua vida.

Ao meu coorientador, Dr. **Miguel Divino da Rocha**, muito obrigado por todos auxílios e conhecimentos que tem passado a mim. Agradeço por todo auxílio. Que Deus continue derramando bênçãos para si.

Ao Instituto nacional de Gestão de Bolsas de Estudos de Angola (**INAGBE**), pela bolsa e auxílio financeiro concedido a mim, sem os quais não seria possível estar aqui no Brasil a fazer a formação.

À UNESP, por conceder vaga para a minha formação. Muito obrigado.

Ao Laboratório de Farmacologia e produtos marinhos da Universidade de São Paulo, em especial a Dra Leticia Vera Costa Lotufo, Dra. Bianca Del. B. Sahn e a Simone A. Teixeira.

Ao Dr. **Carlos Roberto Polaquini**, pelo auxílio e experiências que passou-me. Agradeço imenso.

Agradeço, em especial, à **Julyanna** e o **André** por todo apoio e amizade que deram a mim desde que eu cheguei aqui. Que Deus continue abençoando vocês.

Aos colegas e amigos do Laboratório de Antibióticos e Quimioterápicos - LAQ.

Reinaldo Theodoro, Rodrigo Lemos, Leticia Ribeiro, Lígia Rodrigues, Geovana Martinez, Graciele Ribeiro, Maria Eduarda, Maria Biatríz, Ana Luisa, Larissa Diniz, Gabriela Payão, Amábila, Vinicius Pianta, Álvaro Helena, Patrick e Olavo, pela amizade, auxílio, e colaboração. Levarei para sempre esta amizade.

RESUMO

O câncer é um conjunto de enfermidades caracterizadas pelo crescimento rápido e desordenado das células tumorais, sendo causador de numerosos danos para a saúde ao redor do mundo. Esforços múltiplos têm sido realizados no combate do câncer e também a busca por novas terapias mais eficazes tem sido constante. Contudo, apesar de vários tratamentos quimioterápicos para combater a neoplasia estar em desenvolvimento nos últimos anos, são enormes as buscas por novos agentes antineoplásicos que atuam contra as células tumorais, de formas a atenuarem os efeitos adversos do tratamento. A curcumina é um pigmento amarelo que está presente no açafrão, possui elevado espectro de atividades biológicas, entre as quais destaca-se a sua ação antineoplásica. Mas alguns fatores, químicos e farmacológicos, a exemplo da instabilidade química/fotoquímica e a baixa biodisponibilidade comprometem seu uso terapêutico. De formas a contornar esses desafios, estratégias têm sido feitas com objetivos de otimizar esses parâmetros, usando a permutação do fragmento β -dicetona, agente causador dessas limitações, pelo grupo monocarbonila, gerando assim, os análogos simplificados monocetônicos. Neste trabalho, foram planejados e sintetizados 20 análogos isocurcuminóidicos monocetônicos, com rendimento que variou entre 34% a 93%. Os análogos sintetizados foram caracterizados e confirmados por análise de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono-13. Dos análogos sintetizados, treze foram submetidos a análise de pureza, a qual variou entre 97% a 99%. O $\log P$ foi medido por HPLC com valores a variarem na faixa de 1,66 a 3,54. Os ensaios biológicos dos compostos sintetizados foram feitos contra células humanas HCT116. Por tanto, o uso de Isocurcuminóidicos monocetônicos permitiu inferir sobre a importância de curcuminoides para a atividade antiproliferativa.

Palavras-chaves: Curcumina. Curcuminoides. Análogos monocetônicos.

ABSTRACT

Cancer is a set of diseases characterized by fast and disordered growth of cells, causing numerous damages to health around the world. Multiple efforts have been used to combat the cancer and the search for new and more effective therapies have been constant. Therefore, despite the fact that several chemotherapy treatments to combat cancer have been under development in recent years, there are huge searches for new antineoplastic agents that act against tumor cells, in order to attenuate the adverse effects of the treatment. Curcumin is a yellow pigment that is present in turmeric, it has a high spectrum of biological activities, among which its antineoplastic action stands out. However, some chemical and pharmacological factors, such as chemical/photochemical instability and low bioavailability compromise its therapeutic use. In order to overcome these challenges, strategies have been developed with the objective of optimizing these parameters, using the replacement of β -diketone unit, the agent causing these limitations, by the monocarbonyl group, thus generating the simplified monoketone analogues. In this work, 20 monoketone Isocurcuminoids analogues were designed and synthesized, with reaction yields ranging from 34% to 93%. The synthesized analogues were characterized and confirmed by Hydrogen and Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance. Of the synthesized analogues, thirteen were subjected to purity analysis, which ranged from 97% to 99%. Log-P was measured by HPLC with values ranging in the range from 1.66 to 3.54. Biological assays of the synthesized compounds were performed against human HCT116 cells. Therefore, the use of monoketone isocurcuminoids allowed us to infer about the importance of curcuminoids for antiproliferative activity.

Keywords: Curcumin. Curcuminoid. Monoketonic analogues.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Estrutura química da Vimblastina (VBL), Vincristina (VCR) e paclitaxel.....	21
Figura 2.	Estrutura de curcuminoides isolado da <i>C. longa</i>	22
Figura 3.	Tautomerismo ceto-enólico da Curcumina: forma cetônica (5) e forma enólica (6)	23
Figura 4.	Possíveis modificações estruturais para criar analogos Curcumina.....	30
Figura 5.	Análogos monocetônicos com atividade biológica.....	31
Figura 6.	Análogos monocetônicos com atividade anticâncer.....	32
Figura 7.	Proposta de mecanismo de reação de condensação aldólica em catálise básica.....	43
Figura 8.	Proposta de mecanismo de reação de condensação aldólica em catálise ácida.....	44
Figura 9.	Espectro de RMN de ^1H do curcuminoide 1	46
Figura 10.	Espectro de RMN de ^{13}C do curcuminoide 1	47

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Planejamento molecular dos análogos monocetônicos contra espécies cancerosas	35
Esquema 2.	Reação geral de condensação aldólica para obtenção de isocurcuminoides.....	37
Esquema 3.	Rota sintética para obtenção dos análogos monocetônicos das séries I e II.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma.....	18
Tabela 2.	Rendimentos reacionais dos compostos sintetizados.....	40
Tabela 3.	Concentração inibitória média (CI50 - μM) e intervalo de confiança de 95% (IC95) das amostras testadas e doxorrubicina em linhagem de carcinoma colorretal (HCT 116). N=3.....	41
Tabela 4.	Inibição do crescimento celular (%) das substâncias submetidas para teste contra a linhagem de carcinoma de cólon (HCT-116).....	41
Tabela 5.	Análise de pureza HPLC	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

δ_H : deslocamento químico de hidrogênio

δ_C : deslocamento químico de carbono treze

s: singleto

d: duplete.

dd: duplo duplete

ddd: duplo duplo duplete

t: tripleto

Hz: Hertz

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

UV-Vis: Ultravioleta visível

J: constante de acoplamento.

ppm: parte por milhão

Acetone-*d*₆: acetona hexadeuterada

DMSO-*d*₆: dimetilsulfóxido hexadeuterado

IS : índice de seletividade.

RMN : Ressonância Magnética Nuclear

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.a (600 MHz; acetona- d_6).....	72
Anexo 1.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.a (150 MHz; acetona- d_6).....	72
Anexo 1.	Cromatograma HPLC do composto 13.a	73
Anexo 1.	Espectro UV-Vis do composto 13.a	73
Anexo 2.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.b (600 MHz; acetona- d_6).....	74
Anexo 2.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.b (150 MHz; acetona- d_6).....	74
Anexo 2.	Cromatograma HPLC do composto 13.b	75
Anexo 2.	Espectro UV-Vis do composto 13.b	75
Anexo 3.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.c (600 MHz; acetona- d_6).....	76
Anexo 3.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.c (150 MHz; acetona- d_6).....	76
Anexo 3	Cromatograma HPLC do composto 13.c	77
Anexo 3	Espectro UV-Vis do composto 13.c	77
Anexo 4.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.d (600 MHz; acetona- d_6).....	78
Anexo 4.	Cromatograma do composto 13.d	78
Anexo 4	Espectro UV-Vis do composto 13.d	79
Anexo 5	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.e (600 MHz; acetona- d_6).....	79
Anexo 5.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.e (150 MHz; acetone- d_6).....	80
Anexo 5.	Cromatograma do curcuminoide 13.e	80
Anexo 5.	Espectro UV-Vis do composto 13.e	81
Anexo 6.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.f (600 MHz; acetone- d_6).....	81
Anexo 6.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.f (150 MHz; acetone- d_6).....	82
Anexo 6.	Cromatograma do composto 13.f	82
Anexo 6.	Espectro UV-Vis do composto 13.f	83
Anexo 7.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.g (600 MHz; acetone- d_6).....	83
Anexo 8.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.h (600 MHz; acetone- d_6).....	84
Anexo 8.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.h (150 MHz; acetone- d_6).....	84
Anexo 9	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.i (600 MHz; CDCl_3).....	85
Anexo 9.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.i (150 MHz; CDCl_3).....	85
Anexo 9.	Cromatografia HPLC do composto 13.i	86
Anexo 9.	Espectro UV-Vis do composto 13.i	86
Anexo 10.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.j (600 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	87
Anexo 10.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.j (150 MHz; $\text{DMSO-}d_6$)	87
Anexo 10	Cromatograma HPLC do composto 13.j	88
Anexo 10	Espectro UV-Vis do composto 13.j	88
Anexo 11.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.k (600 MHz; acetone- d_6)	89
Anexo 11.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.k (150 MHz; acetone- d_6)	89
Anexo 11	Cromatograma HPLC do composto 13.k	90
Anexo 11	Espectro UV-Vis do composto 13.k	90
Anexo 12.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.l (600 MHz; $\text{DMSO-}d_6$)	91
Anexo 12.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.l (150 MHz; $\text{DMSO-}d_6$)	91
Anexo 13.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.m (600 MHz; CDCl_3)	92
Anexo 13.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.m (150 MHz; CDCl_3)	92
Anexo 13	Cromatograma HPLC do composto 13.m	93
Anexo 13	Espectro UV-Vis do composto 13.m	93
Anexo 14.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.n (600 MHz; CDCl_3)	94
Anexo 14.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.n (150 MHz; $\text{DMSO-}d_6$)	94
Anexo 14	Cromatograma HPLC do composto 13.n	95
Anexo 14	Espectro UV-Vis do composto 13.n	95
Anexo 15.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.o (600 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	96

Anexo 15.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.o (150 MHz;DMSO- d_6)	96
Anexo 16.	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.p (600 MHz;DMSO- d_6)	97
Anexo 16.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.p (150 MHz;DMSO- d_6)	97
Anexo 16	Cromatografia do composto 13.p	98
Anexo 16	Espectro UV-Vis do composto 13.p	98
Anexo 17	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.q (600 MHz; DMSO- d_6)	99
Anexo 17	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.q (150 MHz; DMSO- d_6)	99
Anexo 18	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.r (600 MHz; DMSO- d_6)	100
Anexo 18	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.r (150 MHz; DMSO- d_6)	100
Anexo 19	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.s (600 MHz; CDCl_3)	101
Anexo 19	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13.s (600 MHz; CDCl_3)	101
Anexo 19	Cromatograma HPLC do composto 13.s	102
Anexo 19	Espectro UV-Vis do composto 13.s	102
Anexo 20	Espectro de RMN de ^1H do composto 13.t (600 MHz;DMSO- d_6)	103
Anexo 20.	Cromatograma HPLC do composto 13.t	103
Anexo 20	Espectro UV-Vis do composto 13.t	104

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
1.1 Câncer.....	17
2. PRODUTOS NATURAIS.....	20
3. CURCUMA LONGA.....	21
3.1 Curcumina.....	23
3.2 Atividade Biológica Geral da curcumina.....	24
3.3 Atividade geral Antitumoral.....	26
3.4 Limitações Físico-Química.....	28
3.5 Modificação estrutural da curcumina.....	29
3.6 Análogos monocetônico de curcumina.....	30
4. OBJETIVOS.....	33
4.1 Objetivos Gerais.....	33
4.2 Objetivos Específicos.....	33
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
5.1 Planejamento molecular dos análogos monocetônicos.....	35
5.2 Reagentes e solventes.....	35
5.3 Sínteses dos curcuminoides.....	36
5.4 Purificação e identificação de análogos de Curcumina das séries I e II.....	37
5.5 Pureza dos curcuminoides por HPLC.....	37
5.6 Ensaio biológico de curcuminoides.....	38
5.7 Ensaio de citotoxicidade.....	38
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
6.1 Síntese e confirmação estrutural dos análogos monocetônicos da série I e II....	38
6.2 Resultados de ensaio de citotoxicidade.....	40
6.3 Mecanismo de reação.....	42

6.4 Confirmação estrutural dos análogos monocetônico de curcumina.....	45
7. CONCLUSÕES.....	56
8. REFERÊNCIAS.....	57
9. ANEXOS.....	71

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. Câncer

O câncer é um grupo de doenças caracterizadas pela multiplicação anormal de células que se proliferam em diferentes partes do corpo humano. O câncer é uma doença que se propaga e por isso é muito temida ao redor do mundo (HESARI et al., 2018; KIM; ZHANG; LOZANO.,2015). A propagação do câncer é um processo evolutivo que termina como resultado de múltiplas mutações genéticas, o que promove alterações nos genes responsáveis por codificarem mecanismos de bloqueio da multiplicação celular (HESARI et al., 2018; KIM; ZHANG; LOZANO., 2015). Desta forma, as células mutadas podem penetrar em tecidos próximos ou distantes e até alastrar-se para outros órgãos, desenvolvendo assim tumores secundários (ALBERTS., 2017). O câncer pode surgir de qualquer tipo celular que perde sua capacidade homeostática, provocando uma proliferação descontrolada ou metástase (KURE et al., 2019). O câncer é considerado uma das doenças mais letais em muitos países do mundo, sendo a segunda causa de morte no Brasil (KIM; ZHANG; LOZANO., 2015; HESARI et al., 2018).

Em 2018 foram descritos 1,73 milhões de novos casos de câncer, com mais de 609.000 mortes nos Estados Unidos (SIEGE et al., 2018) E de acordo com o relatório divulgado pela American Cancer Society no ano de 2020, 1.806.590 novos casos de câncer foram estimados e diagnosticados, e 606.520 mortes projetadas a ocorrer no mesmo ano (SIEGE et al., 2020). Estimativas divulgada pela GLOBOCAN apontam 18,1 milhões de novos casos de câncer e 9,9 milhões de morte em 2020 em todo mundo, excetuando o câncer de pele não melanoma (SUNG et al., 2021).

Ainda, e segundo a GLOBOCAN, o câncer feminino passa a liderar esta lista nas estimativas, com um diagnóstico de 2,3 milhões de novos casos, correspondente a 11,7%, seguido do câncer de pulmão, (11,4%), câncer colorretal (10,0%), próstata (7,3%) e estômago (5,6%). O câncer de pulmão continua sendo a principal causa de morte por câncer, com uma estimativa de 1,8 milhão de mortes (18%), seguido por colorretal (9,4%), fígado (8,3%), estômago (7,7%) e mama feminina (6,9%) cânceres. O fardo global do câncer deverá ser de 28,4 milhões de casos em 2040, um aumento de 47% em relação a 2020, com um maior aumento nos países em transição (64% a 95%) devido as alterações demográficas, que poderão ocorrer e também pela ascendência de fatores de risco que possam estar associados à globalização e ao crescimento econômico insustentável. (BRAY et al., 2018; SUNG et al., 2021).

No Brasil, no ano de 2018, foram estimados cerca de 560 mil novos casos de câncer e

243 mil casos de morte. Os casos com maiores frequências foram: o câncer de pele, próstata, mama, colorretal, pulmão, e o câncer de estômago (GLOBOCAN., 2019). Foi estimado para o ano de 2019, 600 mil novos casos, com uma maior incidência no estado de São Paulo.

Esses dados demonstram que ainda há muito a ser realizado para lidar com o aumento do número de casos e morte por câncer, incluindo ações profiláticas, melhorias em vários setores da saúde pública, detecção precoce e tratamentos inovadores e eficientes (BRAY et al., 2018). Um terço das mortes ocorridas por câncer estão relacionados ao estilo de vida adotado pela população, incluindo ausência de atividades físicas, dieta não saudável, pouco consumo de frutas e vegetais, bem como o elevado consumo de álcool e tabaco (OPAS/OMS, 2020).

Autores descrevem que 70% das mortes por câncer são referentes à população de países de baixo e médio desenvolvimento. Deste total, 22% são devido a infecções, incluindo o vírus da hepatite C (HCV) e papilomavírus humano (HPV) (OPAS/OMS, 2020).

Segundo o INCA (2020), os tipos mais comuns de câncer (Tabela 1), são: câncer de próstata, câncer do pulmão, câncer de mama, câncer colorretal, câncer da pele e o câncer do estômago, enquanto os que mais acometem vidas são o cânceres de pulmão, colorretal, estômago, fígado e mama (INCA., 2020; BOUAOUN et al., 2016).

Tabela 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto câncer de pele do tipo não-melanoma

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%		
Próstata	65.840	29,2%	Homens		Mama feminina	66.280	29,7%		
Cólon e reto	20.520	9,1%			Mulheres		Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero		16.590	7,4%	
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão		12.440	5,6%	
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide		11.950	5,4%	
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago		7.870	3,5%	
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário		6.650	3,0%	
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero		6.540	2,9%	
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin		5.450	2,4%	
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central		5.220	2,3%	

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA, 2020.

Vários são os fatores que contribuem no surgimento do câncer, como fatores externos e internos (ALMEIDA et al., 2005). Outros fatores estão relacionados com o ambiente, hábitos sociais e culturais, bem como com o estilo e hábitos de vida (MURAD et al, 1996; MARQUES & LOPES., 2015). Igualmente, as alterações que o homem vem provocando ao meio ambiente podem determinar diferentes tipos de câncer (SPENCER et al., 2001). Para contornar este caso, muitos esforços têm sido envidados de formas a diminuir o número de casos desta doença que

tem afligido muito a população mundial.

Assim, a busca por uma terapia eficiente foi necessária para dar acesso a um novo estilo de vida aos pacientes (TOMEH; HADIANAMREI; ZHAO., 2019). Segundo Kure e colaboradores (2019), o tratamento envolvendo a quimioterapia e radioterapia foi essencial e trouxe esperança aos pacientes diagnosticados com câncer (KURE et al., 2019). Para o tratamento dessa enfermidade, são utilizados três métodos principais. A quimioterapia, um método usado para destruir as células formadoras do tumor. A radioterapia que é usada em conjunto com a cirurgia para o incremento da eficiência do tratamento e a cirurgia, utilizada para a remoção de tumores (SPENCE et al, 2001; ALMEIDA et al., 2005).

Todavia, ainda existem muitos desafios a enfrentar visto que alguns tipos de câncer são muito resistentes aos fármacos (KLEIN et al, 2001). Este fato se deve a proliferação generalizada do câncer transformando-se numa metástase, a qual é considerada como um processo no qual as células tumorais capazes de invadir outros órgãos ou tecidos. Esse processo ocorre em diversas etapas complexas, com modificações morfofisiológicas e bioquímicas das células malignas (WEI et al., 2014). Por isso as células são capazes de deslocar para lugares próximos ou distantes por meio da circulação linfática e sanguínea, disseminando-se à outros órgãos (OPAS/OMS, 2020).

Os tumores metastáticos que geralmente afetam os diferentes órgãos são bastantes resistentes ao tratamento quimioterápico, ocasionando por vezes uma cirurgia dos diferentes tecidos (TAYLOR & ZADEH., 2017). Sendo assim, a literatura descreve a apoptose, conhecida como um mecanismo de morte celular um fenômeno pode regular o equilíbrio fisiológico entre a proliferação e a morte celular. Além disso, foi relatado a importância do apoptose na supressão de células d cancerígenas (ANDREWS; FISHER; SKINNER-ADAMS, 2014). Portanto a apoptose tem um papel crucial no bloqueio da tumorigênese, por ser um potencial inibidor da progressão do câncer, formando um impedimento natural (ANDREWS; FISHER; SKINNER-ADAMS, 2014).

2. PRODUTOS NATURAIS

Os produtos naturais são percussores importantes de protótipos para a descoberta e desenvolvimento de fármacos, em particular os antineoplásicos (HARVEY., EDRADAEBEL.; QUINN., 2015; NEWMAN & CRAGG., 2020). A *Food Drug and Administration* (FDA) aprovou 1881 novos fármacos desde o ano de 1981 até o ano de 2019, e 41,2% dos fármacos são de origem natural (NEWMAN & CRAGG., 2020). Dos 1881 fármacos, 247 são antitumorais de fontes naturais (NEWMAN & CRAGG., 2020). Os produtos naturais são considerados como o cerne para novos tratamentos de doenças por apresentarem bioatividades de grande interesse das grandes companhias farmacêuticas (KURE et al., 2019).

Segundo Gurnani e colaboradores (2014), os produtos naturais são ricamente estimados na medicina por conta dos resultados que apresentam como influenciadores de distintas vias de sinalização celulares e além disso, produzem poucos efeitos adversos (GURNANI et al., 2014). Foi relatado, o desempenho desses compostos no tratamento de enfermidades, em particular do câncer, o que motivou pesquisadores a avaliar e investigar o efeito de uma série de produtos naturais (GURNANI et al., 2014). Deste modo, Reddy e colaboradores (2003), relatam o resultado de uma pesquisa feita nos Estados Unidos com seiscentos e vinte e oito (628) homens, abaixo de 65 anos e que padeciam de câncer de próstata. Em cinco (5) anos, foram distribuídos frutas e vegetais aos indivíduos (REDDY et al., 2003). Como resposta concluiu-se que os vegetais crucíferos reduziram significativamente o risco (REDDY et al., 2003). Além do mais, relatou-se que tomates constituídos de licopeno protegem muito o câncer de próstata (KLEIN et al., 2001).

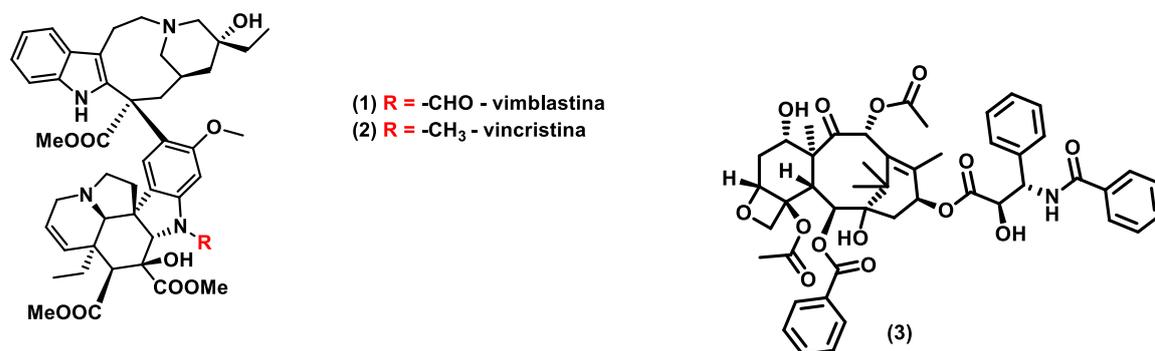
De acordo com Sueth-Santos e colaboradores (2015), a utilização de plantas com finalidades medicinais pela população é um hábito de milhares de anos. No passado, o uso de plantas era realizado apenas de uma forma empírica, porém com muita segurança e eficácia (SUETH-SANTIAGO et al., 2015). Hoje, muitos condimentos especiais que enriquecem a alimentação são provenientes de plantas e são alvos de muitos estudos por conta de suas propriedades terapêuticas (ASEIBAI, 2018; NETO et al., 2018).

Muitos relatos na literatura, descrevem as plantas como as primeiras fontes de produtos naturais para descoberta e desenvolvimento de fármacos. Desta forma, Kure e colaboradores (2019), avaliaram as substâncias: etoposídeo, paclitaxel, docetaxel, topotecano irrinotecano, vincristina (VCR) e vimblastina (VBL) como quimioterápicos para o tratamento de câncer com maior eficácia (Figura 1) (CRAGG et al., 2012; KURE et al., 2019). Contudo, efeitos adversos como a neurotoxicidade, a neutropenia, assim como a toxicidade limitam o potencial dessas

substâncias.

Deste modo, muitos estudos continuam sendo efetuados com objetivo de contornar estes efeitos. No entanto, a síntese de análogos tem sido realizada de forma a incrementar a solubilidade em água, a qual é um grande limitante terapêutica desses produtos naturais (CHASHOO et al., 2011). A vimblastina e a vincristina são conhecidas como alcaloides da vinca, agentes considerados como substâncias primárias de uso clínico contra o câncer. Além disso, esses alcaloides são conhecidos como antitumorais com eficácias muito promissoras (MARQUES & LOPES., 2015). Segundo Kure e colaboradores (2019), muitas culturas fizeram uso da vinca como fonte medicinal para tratamentos de diabetes e outras enfermidades (KURE et al., 2019). Este fato levou aos pesquisadores isolarem a vimblastina e a vincristina (fig.1), igualmente serem consideradas como ativas, pois elas atuam sobre os microtúbulos com objetivo de impedir a formação da tubulina, provocando deste modo uma parada na mitose e conseqüentemente ocasionando a morte celular por apoptose (KURE et al., 2019).

Figura 1. Estruturas da vimblastina (VBL, 1), vincristina (VCR, 2) e paclitaxel (3)



Fonte: Elaborado pelo autor.

3. *CURCUMA LONGA*

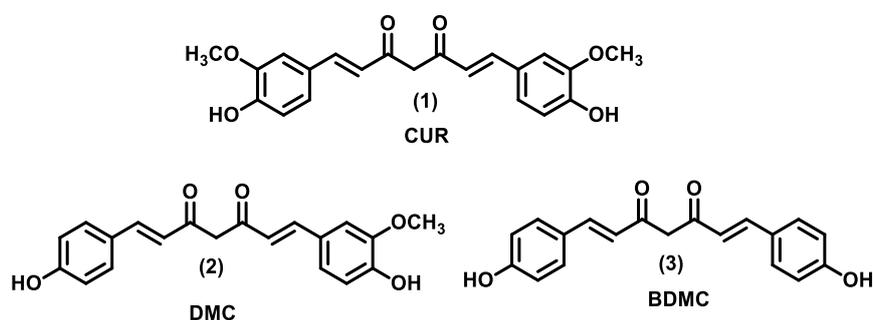
Curcuma longa, conhecida geralmente como açafrão-da-índia (GRANDI., 2014), cúrcuma, açafrão, açafrão-da-terra, gengibre dourado e mangarataia, cuja a utilização dos derivados da planta pode trazer muitos benefícios terapêuticos (ALMEIDA., 2006; GRANDI., 2014). Adicionalmente, a *C. longa* é conhecida em outros países com nomes populares diferentes, como “turmeric” na Inglaterra, “cúrcuma” em Portugal, “cúrcuma di levante” na Itália, “safran des Indes” na França, e na Alemanha como “Kurkuma” (ALONSO., 2016).

C. longa é uma planta de origem asiática, concretamente Índia, China e o Sudeste da Ásia, sendo pertencente à família Zingiberaceae e cultivada em regiões tropicais ao redor do mundo (ALALWAN et al., 2017). Autores descreveram *C. longa*, como uma planta herbácea e

perene, com folhas longas de tipologia oval cuja altura é capaz de atingir os 10 cm de comprimento. Possui flores branca ou então amarela e apresenta um odor característico agradável e igualmente um sabor picante (LORENZI; MATOS., 2008).

C. longa é uma planta constituída por curcumina (CUR) com cerca de 60-70 % de curcuminoides, desmetoxicurcumina (DMC) com 20-27 % e bidesmetoxicurcumina (BDMC) com 10-15%, sendo, a curcumina a principal responsável pelas propriedades terapêuticas encontradas no açafrão (KOCAADAM; SAMLIER, 2015; XU et al., 2018). Os extratos dos rizomas de *C. longa* são utilizados no tratamento de muitas enfermidades como úlceras gástricas, infecções parasitárias, doenças de pele, inflamações articulares, gripes e resfriados (HEWLINGS; KALMAN, 2017). Ela é conhecida pela variedade de sua aplicação em diferentes usos como tempero na culinária, e por apresentar potenciais efeitos terapêuticos (KUNNUMAKKARA et al., 2017).

Figura 2. Estrutura dos curcuminoides de *Curcuma longa*



Fonte: Elaborado pelo autor.

C. longa é uma substância que vem sendo utilizada há séculos, como na Índia há cerca de 4000 anos antes de Cristo, desde o século VII na China, há menção de ser utilizada no século X nos países árabes, e enquanto na Europa foi no século XIII (ALONSO., 2016). Foi relatado o seu valor alimentício por conter características similares ao gengibre e tem ganhado o seu lugar como por apresentar propriedades farmacológicas. Assim, apesar de ser muito explorada e por apresentar muitas atividades, carece ainda de muitos estudos para minimizar algumas dúvidas (ALONSO., 2016).

C. longa é utilizada em países asiáticos como planta com princípios medicinais para o tratamento de várias enfermidades, e é conhecida popularmente como sendo um dos medicamentos indicados por ter uma elevada atividade farmacológica, entre as quais a atividade

antitumoral (KURE et al., 2019). Além disso estudos pré-clínicos demonstram a extensa atividade biológica da *C. longa* tais como antioxidante, neuroprotetora, antitumoral, anti-inflamatório, radioprotetor e artrite. (SUETH-SANTIAGO et al., 2015).

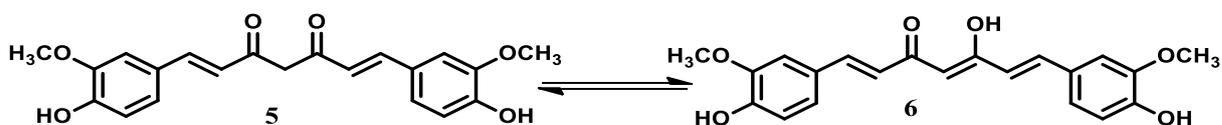
3.1. Curcumina

A curcumina (CUR) é uma substância de pigmentação amarela intensa, sendo caracterizada por ser o principal curcuminoide extraído e isolado dos rizomas da *C. longa* (MORÃO et al; HESARI et al., 2018; POLAQUINI et al., 2019). A curcumina é conhecida pela variedade de sua aplicação em diferentes usos, tal como tempero na culinária, e por apresentar efeitos terapêuticos (KUNNUMAKKARA et al., 2017).

Segundo a *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC), a curcumina possui um esqueleto carbônico com nomenclatura [(1*E*, 6*E*) -1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil) hepta-1,6-dieno-3,5-diona (SALEHI et al., 2019). A curcumina foi descoberta há cerca de dois séculos por Vogel e Pelletier, precisamente em 1815 (ALALWAN et al; KUNNUMAKKARA et al., 2017) e sua estrutura foi elucidada por Milobedzka e Lampe em 1910 (SUETH-SANTIAGO et al., 2015). Constituída por dois anéis benzênicos separados por uma β -dicetona bis- α , β' -insaturada.

A curcumina é consagrada na literatura por apresentar características pleiotrópicas visto que ela apresenta o potencial de sua ação em múltiplas vias de sinalização intracelular. Além disso, é capaz de apresentar tautomerismo ceto-enólico, que a permite ter a interação com várias enzimas e receptores celulares (Figura 3) (WANG et al., 2016). A literatura descreve que o tautomerismo na forma enólica é o que mais predomina em solução. Por conta da sua geometria plana, a forma enólica auxilia no estabelecimento de uma ligação de hidrogênio intramolecular, deixando a estrutura mais estabilizada (JAGANNATHAN; ABRAHAM; PODDER., 2012; THEPPAWONNG et al., 2020). Contudo, autores descrevem este composto como sendo estável nas condições ácidas, porém podem degradar em pH natural ou alcalino (THEPPAWONNG et al., 2020).

Figura 3. Tautomerismo ceto-enólico da curcumina: forma cetônica (5) e forma enólica (6).



A curcumina vem sendo alvo de muita pesquisa por vários estudiosos impulsionados pelo seu potencial farmacológico. Desta forma, autores perspectivam futuro promissor no desenvolvimento de compostos análogos de curcumina, com particularidade nos compostos com ação antitumoral (THEPPAWONG et al., 2020). Muitas propriedades biológicas são atribuídas à curcumina, como antiinflamatória, antiviral antidiabética, antioxidante, antibacteriana e anti-neoplásica. Desta forma, com suas vantagens nas ações farmacológicas, foi vista e classificada como uma substância segura pela *Food Drug and Administration* (GUPTA et al., 2012; FADUS et al., 2017).

3.2. Atividade biológica geral da curcumina

A curcumina é uma substância com elevada história nos países asiáticos, principalmente na China e na Índia devido as suas características bioativas. Vários autores relatam em diversos estudos as características bioativas da curcumina. Desta forma, a curcumina, devido as muitas ações terapêuticas, apresenta bastante atividades biológicas comprovadas (GRASSO et al., 2017). Diversos trabalhos publicados têm reportado reiteradamente a eficácia terapêutica da curcumina para diversas ações farmacológicas (HE et al., 2015). Doello e colaboradores (2018), demonstraram a importância da atividade biológica da curcumina (DOELLO et al., 2018). Autores relatam diversas contribuições farmacológicas da curcumina por conta das suas características antioxidante, anti-inflamatória (RAY et al., 2016; FADUS et al.; GRASSO et al., 2017), antibacteriano, anti-apoptose e antiviral (WANG et al., 2016; POLAQUINI., 2020). Além disso, foi relatado ainda a sua ação antimetastática, antitrombótica, atividade antimutagênica, (XIANCHU et al., 2013; HESARI et al., 2018), atividade antimalárica (GOMES et al., 2014).

A curcumina tem ainda outros efeitos como anticoagulante (SHAH et al., 1999; GOMES et al., 2014), antifúngico (MARTINS et al., 2009), cicatrizante (THANGAPAZHAM et al., 2013), neuroprotetora (WANG et al., 2005), anti-Alzheimer, anti-HIV (LAL et al., 2013), antimalárico, antimicrobiano e antiprotozoários (LAL et al., 2013; GOVINDARAJ et al., 2014; GOMEZ-ESTACA et al., 2017), tem efeitos como quimiopreventivo, antissépticos (DUVOIX et al., 2005), antidiabético (LAL et al., 2013), neuroprotetoras (KHAN; RATHOD., 2014), anti-envelhecimento, anti-úlceras, (DUBEY et al 2008; KHAN et al., 2014) anticancerígeno (DARWISH et al., 2017), e antiproliferativa, o que permite a ela a inibição da proliferação das células cancerígenas, importantes no seu efeito anticarcinogênico (ADADE et al., 2014).

Importa ressaltar que os efeitos da curcumina vão muito além do que mencionamos acima e não só, além das imensas bioatividades já citadas, é relatado o elevado número de vários

estudos clínicos com derivados de curcumina e com a arcabouço natural onde se destaca a sua atividade nos vários tipos de tratamento de algumas enfermidades como (1) infecções da pele e doenças neurodegenerativas (2), artrite reumatoide (3), inflamações do intestino e gastrintestinais (SUSANA et al., 2018; MORETES & GERON., 2019). Outrossim, de acordo com Grasso e colaboradores (2017), vários estudos reportados na literatura descrevem a atividade anti-inflamatória da curcumina. (GRASSO et al., 2017). Foi descrito também que esta substância é capaz de inibir a via de NF-K β em seus diversos pontos (SUETH-SANTIAGO et al., 2015).

Assim sendo, Marchi e colaboradores (2016), descreveram em seus estudos a relação entre atividade anti-inflamatória e suas atividades contra bactérias, fungos vírus e câncer, por conta do seu potencial em inibir o fator de transcrição AP-1, independentemente de sua participação no bloqueio da NF-k β (SCHOLZE et al., 2014; MARCHI et al., 2016). Ainda de acordo com Marchi e colaboradores (2016), os fatos descritos anteriormente demonstram a ação dessa substância contra doenças reumatológicas. Neste fato ação da curcumina é interferir eficientemente nos músculos e ossos, de modos a diminuir a inflamação e conseqüentemente também aliviar a dor, o que permite obter uma vida com qualidade mais significativa (SCHOLZE., 2014; MARCHI et al., 2016).

Autores relataram também o potencial farmacológico da curcumina contra diferentes tipos de vírus como o vírus herpes simples 1 e 2, vírus influenza, hepatite C, papilomavírus humano, e vírus do HIV (BRAUN-SAND & PEETZ., 2010). Segundo ainda Braun-Saund e colaboradores, essa substância é capaz de inibir a replicação dos vírus (BRAUN-SAND & PEETZ., 2010).

Além disso, após estudos *in vitro e in vivo*, foi relatado a importância da utilização da curcumina e os benefícios que advêm do uso dela para a saúde, o que inclui a prevenção de aterosclerose e a cicatrização de ferimentos (HESARI et al., 2018). Autores reportam em estudo feito que a administração de uma dose diária com vinte cinco miligramas (25 mg/kg) de curcumina em um período de 7 dias, permitiu eliminar a bactéria *Helicobacter pylori* dos estômagos de camundongos (DE et al., 2009). Neste contexto, foi reportado que a administração subcutânea de curcumina em ratos infectados com *Staphylococcus aureus* com uma quantidade de 100 mg/kg, num período de 3 dias, com intervalo de 8 a 8 horas, foi capaz de reduzir a mortalidade (POLAQUINI et al., 2019).

As características polifarmacológicas da curcumina estão relacionadas a mecanismos muito eficazes porque permitem a curcumina atuar como uma substância multialvo, ou seja, ela tem uma potencialidade de atuar em muitos alvos moleculares, o que justifica a sua influência perante diferentes cascatas bioquímicas e moleculares. Dentre os alvos moleculares destacam-

se entre outros os fatores celulares, os fatores de crescimentos e seus receptores, as enzimas e os genes que têm a função de regular a proliferação celular (THEPPAWONG et al., 2020). Estudos descrevem a seu potencial contribuição terapêutica no tratamento de inúmeros distúrbios, como a redução de colesterol no sangue (RAO et al, 1970; ASAI & MIYAZAWA et al., 2001), prevenção de lipoproteínas com densidades insuficientes (NAIDU & THIPPESWAMY., 2002), potencial inibidor de agregação plaquetária (CHAN et al., 2016), auxilia na supressão trombótica (KIM et al., 2012) e infarto do miocárdio.

Combate os sintomas causadores da diabete do tipo II (ARUN et al., 2002; NISHIYAMA et al., 2005), artrite reumatoide, esclerose múltipla (NATARAJAN et al., 2002) e Alzheimer, potencial inibidor da replicação do HIV (DASKALOPOULOU et al., 2015), auxilia na melhora de cicatrização de feridas (PANCHATACHARAM et al., 2006), contribui ativamente na proteção contra várias lesões hepáticas, tem uma ação muito intensa na prevenção de formação de cataratas, na proteção de diversas toxicidade pulmonar, e é mencionada também a potencial ação terapêutica da curcumina em tratamento contra leishmaniose (SALEHEEN et al., 2002; CHAN et al., 2005; ADAPALAN & CHAN., 2008; PINTO et al., 2016;). Por tanto, por estes potenciais bioativos da curcumina frente aos seus alvos, diversos autores descrevem essa substância como candidata para o tratamento de muitas doenças, inclusive as doenças virais (ZOROFCHIAN MOGHADAMTOUSI et al., 2014).

3.3. Atividade geral antitumoral

O câncer é uma doença maligna que é capaz de desregularizar as diversas vias celulares que auxiliam na regulação da proliferação das células (THEPPAWONG et al., 2020). Dentre as várias ações, a curcumina apresenta capacidade elevada e potente para conter a transformação, proliferação e metástase de vários tumores. Relatos reportam a bioatividade deste composto contra diferente tipo de câncer, como o câncer de mama, câncer de pele, câncer renal, câncer colorretal, câncer gastrointestinal, câncer do esôfago, câncer gástrico, câncer do pâncreas (LI et al., 2004; SILVA et al., 2018), câncer do intestino, câncer de próstata, câncer pulmonar, câncer do ovário, e câncer da bexiga. (LI et al., 2004; SILVA et al., 2018). Vários estudos descrevem os efeitos terapêuticos da curcumina contra diferentes tipos de câncer

Segundo Collino (2014), os efeitos bioativos da curcumina permite atuar como um composto citotóxico contra diferentes alvos cancerígenos (COLLINO., 2014). Igualmente, a literatura descreve que o potencial efeito da curcumina é induzir a morte celular (COLLINO., 2014). Com isso, vários estudos são realizados com objetivo de encontrar muitas atividades

anticancerígenas dessas substâncias para o tratamento dos diferentes tipos de câncer (NAKSURIYA et al., 2014). Ainda neste contexto, muitos artigos publicados relatam que a diversas ações antioxidante, anti-inflamatória antiangiogênica refletem eficazmente nas características anticâncer da curcumina (NAKSURIYA et al., 2014). Foi reportado a ação inibitória da curcumina sobre o desenvolvimento de cânceres do tipo gastrointestinais e hepáticos e não só, também foi descrito os tumores de pescoço e de cabeça. Kunnmakkara e colaboradores (2017) descrevem a ação da atividade antitumoral da curcumina, por meio da indução de apoptose e da inibição da proliferação e invasão tumoral, decorrentes da supressão de sinalização de múltiplas vias celulares (KUNNUMAKKARA et al., 2017).;

A ação da curcumina sobre células neoplásicas envolve a inibição da divisão celular e a ruptura da membrana citoplasmática como resultado de sua anfipatia, permitindo a inserção entre as bicamadas lipídicas, e aumentando deste modo sua permeabilidade (PRASAD; TYAGI; AGGARWAL 2014). Borge e colaboradores (2017) descreveram a ação inibitória da curcumina na proliferação de células neoplásicas provenientes de diversos órgãos e tecidos variados, como a próstata, gastro-hepático, pancreático e mama. (BORGES et al., 2017). Uma das dificuldades para o tratamento do câncer, tem sido a resistência tumoral aos vários fármacos, o que torna mais um obstáculo na ação da eficácia terapêutica (TUORKEY., 2014). Para isso, autores reportaram em seus estudos o efeito da ação da curcumina na reversão da resistência de células de carcinoma gástrico.

A curcumina foi capaz de inibir a atividade de proteínas que estão relacionadas com a resistências tumoral, em particular, a glicoproteína P (P-go) (OLIVIER; HOLLTEIN; HAINAUT., 2010; LI et al., 2017). No entanto, autores reportam sobre a necessidade de administração de doses maiores de fármacos antineoplásicos que tenham efeitos progressivos e que possam incrementar os efeitos de toxicidade. Além disso, autores demonstram em seus estudos os efeitos da curcumina como inibidora parcial da resistência dos tumores e descrevem também o potencial desta substância na interferência de diversas vias celulares o que a torna numa agente anticâncer de extrema eficácia (NABEKURA., 2010).

Foi relatado a existência de muitos fármacos para o tratamento de câncer atualmente, porém, alguns com pouca eficácia quanto ao seu potencial contra essa enfermidade, tudo por conta de serem bastante tóxicos, serem muito ineficazes quanto a sua ação contra a resistência tumoral e igualmente, porque muitos outros, apesar de serem eficiente, são de elevados custos, o que impossibilita a maioria da população em adquiri-la (AMMN & WAHL., 1991; THEPPAWONG et al., 2020). Para suprir essas desvantagens, muitas pesquisas são feitas com intuito de encontrar o tratamento adequado e acessível a todos. Neste contexto, a curcumina

adianta-se como substância natural com um potencial promissor para futuros estudos. Além do mais, vários são estudos que demonstram o potencial desta substância em auxiliar na prevenção e no tratamento de diversos tipos de câncer tais como: o câncer de pâncreas (DURGAORASAD et al., 2005), o câncer colorretal (CAROLL et al.; HE et al., 2011), o câncer de próstata (IDE et al., 2010), câncer de mama (KAKARALA et al., 2010), o câncer oral e o câncer do pulmão (GUPTA et al., 2013).

Muitos autores avaliaram a curcumina como um potencial capaz de atingir vários alvos moleculares, tornando-se desta forma um agente antitumoral bastante potente. Contudo, mesmo com múltiplas ações farmacológicas que a curcumina possui e ser considerada segura em exames clínicos de fase I, ela apresenta algumas limitações que prejudicam no avanço clínico (SHARMA et al., 2005; ENAND et al., 2007; AGGARWAL et al., 2009). Todavia, o seu uso como suplemento alimentar em muitas outras regiões do mundo, em particular em alguns países da Ásia é tem sido visto por alguns autores como um dos fatores que tem resultado na menor taxa de prevalência de câncer, se termos em conta a comparação com o mundo ocidental e outras regiões ao redor do mundo.

3.4. Limitações físico-química

Apesar das muitas vantagens que apresenta a curcumina no que se refere ao seu potencial farmacológico e suas ações terapêuticas contra os diferentes alvos, ela possui limitações na sua ação farmacocinética (TERNULLO et al., 2019; THEPPAWONG et al., 2020). Bhat e colaboradores (2019) relataram que a curcumina é uma substância pertencente a categoria 4 (quatro), tudo por conta de suas limitações, como baixa biodisponibilidade, baixa estabilidade, metabolismo rápido, baixa penetrabilidade em células epiteliais e intestinais, eliminação sistêmica, e solubilidade limitada em água. Essas limitações influenciam na pobreza da eficácia terapêutica (BHAT et al., 2019; LIMA & ASSIS; THEPPAWONG et al., 2020).

Além disso, relatos que demonstram a instabilidade química em meio alcalino, e não só, adiciona-se a isso a rápida degradação (LIMA & ASSIS 2020). Para tanto e de acordo com Slika (2020) e Patra (2020), adiciona-se a isto, a biodisponibilidade baixa por via oral, baixa absorção e intensa metabolização (SLIKA & PATRA., 2020). Neste contexto, outros autores descrevem que há pouco entendimento quanto ao comportamento da ação da curcumina, fato este que restringe no desenvolvimento de fármacos que sejam derivados da curcumina (SLIKA & PATRA., 2020). Com tudo, tem se tomado algumas estratégias com intuito de contornar essas dificuldades. Para isso, autores descrevem alguns processos como a transformação da substância em nanoestruturas como partículas lipídicas sólidas, nanocápsulas, microemulsões, entre

outros (JAISWAL; DUDHE; SHARMA., 2015).

Várias outras estratégias têm sido feitas com o intuito de melhorar a biodisponibilidade, como o uso de manipulações, encapsulamento assim como as outras atividades físico-químicas não especificadas (LIANG et al., 2009; SUN et al., 2012).

Estudos *in vitro* e *in vivo* revelam a eficácia da curcumina como uma substância anti-câncer em diversas maneiras, com destaque como desintoxicação xenobiótica, proliferação, metástase, inflamação, e morte celular programada. Resultados como estes, demonstram o quanto é necessário um estudo extenso para determinar as diversas potencialidades dessa substância, sendo que apenas foram feitos estudos sobre a biodisponibilidades oral e farmacocinética (LAI et al., 2020). Relatos recentes demonstram o incremento de 27 vezes mais nos níveis sanguíneos de curcumina, após ser administrada em nanopartículas, o que revela o aumento significativo em comparação a curcumina em pó. Este sinal evidencia o resultado de estudos em busca de estratégias terapêuticas que contorne as limitações. Segundos muitos autores, tanto a curcumina como seus análogos conhecidos ainda não possuem requisitos necessários de forma a concorrer como um candidato ideal a fármaco, por razões de alguns fatores como estabilidade química, alto nível de solubilidade em água, por não ser seletiva, não tem alta biodisponibilidade, não possui um metabolismo estável, tem pouca distribuição nos tecidos, problemas com a potência (TERNULLO et al., 2019; LIMA & ASSIS 2020; THEPPAWONG et al., 2020). Para tanto, se requer um estudo enorme de modos a encontrar respostas para solucionar estas limitações a fim de se obter num futuro próximo curcuminoides candidatas a fármacos anticâncer (YIN et al; ZHAO et al., 2013; THEPPAWONG et al., 2020).

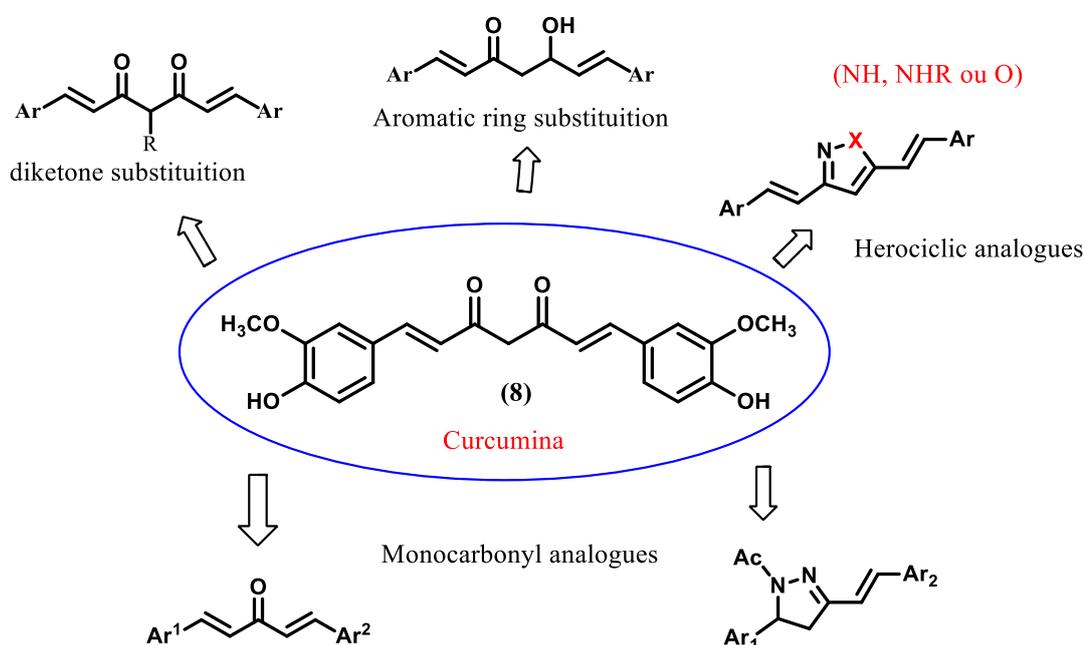
3.5. Modificações estruturais da curcumina

Como foi mencionado anteriormente, a curcumina é uma substância que apresenta muita eficácia na sua ação farmacológica contra várias doenças, todavia com limitações físico-químicas e biológicas, que desafia a classe científica, na pesquisa sobre a sua ação biológica eficaz, *in vitro* e *in vivo*. Deste modo, para encontrar a solução das desvantagens, vários autores buscam estratégias como a modificação estrutural (SILVA et al., 2018; THEPPAWONG et al., 2020).

Relatos reportam sobre a modificação em grupos substituintes dos anéis aromáticos, nas ligações duplas e na subunidade β -dicetônica, como possíveis estratégias encontradas pelos pesquisadores, com objetivo de encontrar substâncias análogas que tenham a sua ação polifarmacológica mais potente que a curcumina, de formas auxiliar no melhoramento da biodisponibilidade assim como incrementar a sua atividade antitumoral (SILVA et al., 2018;

EPPAWONG et al., 2020). Autores relatam alguns efeitos nos resultados quando se efetua a modificação estrutural do arcabouço da curcumina, o que resulta modificações nas atividades antiinflamatória, antioxidante e antitumoral. Contudo, a mudança nos efeitos, não se deve somente pela presença dos grupos hidroxila na estrutura, más também a presença do grupo funcional metoxila, o que evidencia que a alteração nas regiões aromáticas pode afetar nas atividades biológicas das estruturas análogas (EPPAWONG et al., 2020).

Figura 4. Possíveis modificações estruturais para criar análogos de curcumina



Fonte: Elaborado pelo autor.

Adicionalmente, foi relatado em um estudo a importância da região aromática em variadas funções biológicas, sendo que em um pH ácido tem maior estabilidade, o que não ocorre com o pH, fisiológico, já que apresenta instabilidade. Esta diferença de resultados pode estar relacionada com a presença do grupo metileno ativo e igualmente a subunidade β -dicetona. Neste contexto, autores sugerem que a exclusão desta subunidade seja indicadora para a contribuição no melhoramento do potencial das estruturas análogas (EPPAWONG et al., 2020).

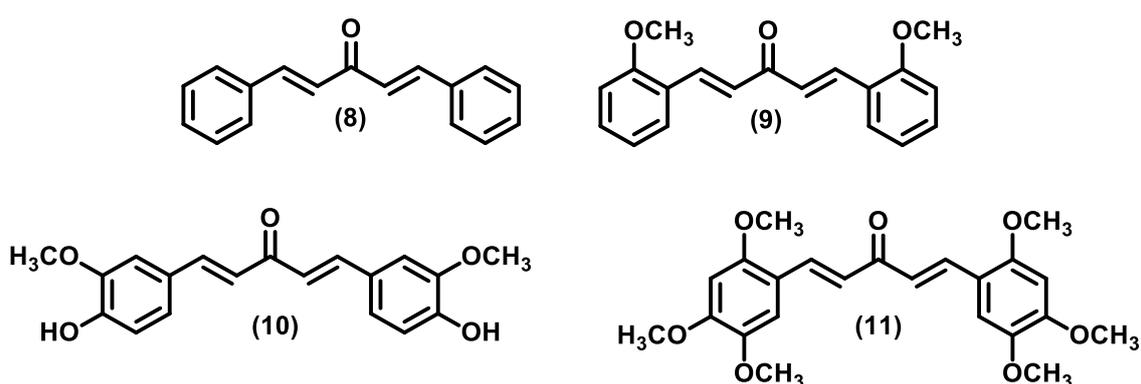
3.6 Análogos Monocetônicos da curcumina

A curcumina é uma substância fenólica caracterizada por ter atividade biológica eficiente, e ação terapêutica contra várias enfermidades incluindo a ação antitumoral (LIU et al.,

2013; RAMASAMY et al., 2015; EPPAWONG et al., 2020). No entanto, mesmo com estas vantagens todas, é conhecido alguns fatores como físico-químicos e fotoquímicos, que limitam a sua eficácia como, o grau maior de instabilidade química, baixa biodisponibilidade, entre outros, que tendem a comprometer a sua ação clínica (PRASAD; TYAGI; AGGARWAL et al., 2011; AYUSSO, 2019; EPPAWONG et al., 2020).

Deste modo, muitos estudos têm sido desenvolvidos com vários análogos, com o objetivo de investigar propriedades químicas e biológicas eficazes contra várias enfermidades com destaque para o câncer (SILVA et al; LIMA et al., 2018). Sendo assim, muitos autores valem-se de muitas estratégias como a simplificação molecular para desenvolver análogos de curcumina e com destaque os análogos monocetônicos, afim de serem aplicadas no combate de enfermidades de formas que eles possam apresentar maior eficácia terapêutica em relação a estrutura mãe (TEYMOURI et al., 2017). Neste contexto, Theppawong e colaboradores (2020) sintetizaram análogos monocarbonílicos (Figura 5) que tiveram resultados melhores do que o arcabouço principal, pois, foram avaliadas como substâncias citotóxicas em células de câncer de cólon humano HCT-116, (SHETTY et al., 2015; THEPPAWONG et al., 2020), além de serem muito ativas contra várias linhas de células cancerosas. Neste contexto, a substituição estrutural teve uma extrema importância o que possibilitou manter elevados níveis de citotoxicidade celular das substâncias sintetizadas. (THEPPAWONG et al., 2020).

Figura 5. Análogos monocetônicos com atividade biológica

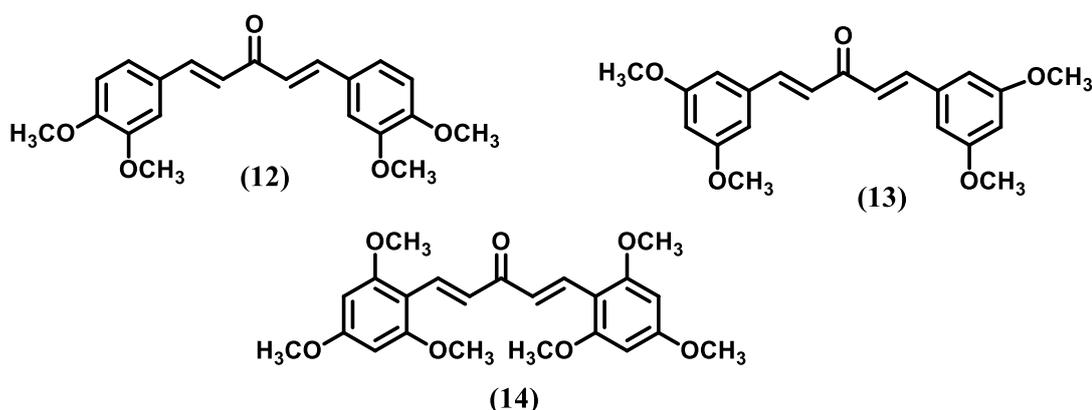


Fonte: Elaborado pelo autor.

Desta forma, a simplificação molecular da curcumina é uma via importante a seguir, pois permite modificar o protótipo principal, permutando o grupo dicetônico α,β -insaturado pelo monocetônico α,β -insaturado, e igualmente permite alterar os substituintes aromáticos, tal como a troca da posição do grupos metoxila e hidroxila respectivamente entre si, de formas a

identificar melhores perfis farmacocinéticos que possam aumentar a bioatividade e melhorar atividade anticâncer (WEI et al., 2014; BORGE; ALALWAN et al., 2017). Shetty e colaboradores (2015), sintetizaram alguns compostos monocarbonílicos (Figura 6) com o intuito de identificar atividade anticâncer, e o resultado comprovou à inibição da proliferação de células causadoras de câncer de próstata e de mama (SHETTY et al., 2015). Das substâncias sintetizadas, o composto trimetoxilado foi considerado o mais potente.

Figura 6. Análogos monocetônicos com atividades anticâncer



Fonte: Elaborado pelo autor.

Neste contexto, foi realizado um estudo com substâncias análogas de curcumina contra câncer do tipo osteossarcoma, com intuito de avaliar o potencial de citotoxicidade. Após a avaliação de um curcuminoide monocetônico (CH-5), os autores revelaram um elevado do nível de citotoxicidade, superior ao da curcumina (POLAQUINI et al., 2017). Adicionalmente, em um outro estudo, realizado com o CH-5, contra linhagens de células cancerígenas gástricas, os autores evidenciaram o nível de indução a apoptose de CH-5 e no final relataram que houve redução das células infectadas e maior potencial deste análogo na indução a apoptose do que a curcumina (LIMA et al., 2018).

Estudos reportados e que descrevem o potencial de análogos de curcumina, demonstram que apesar da presença do fragmento β -dicetônico, estes derivados são mais potentes que seus protótipos naturais (SHERR., 2000; LIMA et al., 2018). Contudo, a literatura tem associado a subunidade β -dicetônica com instabilidade química e metabólica da curcumina SHERR, 2000; POLAQUINI et al., 2017). Estudos relatados na literatura, reportam maior estabilidade *in vitro* de análogos curcuminoídeos simplificados, tiveram o grupo β -dicetona substituído pelo grupo carbonila, deixando, no entanto, as duplas ligações e igualmente as subunidades guaia-cólicas. e os resultados mostraram-se mais potentes, e apresentaram parâmetros

farmacocinéticos elevados do que a curcumina natural (LIU et al., 2013; TOMEH; HANDIANAMREI; ZHAO et al., 2019).

Eppawong e colaboradores (2020) relatam que as substâncias análogas monocarbonílicas têm suas bioatividades desenvolvidas com o potencial que pode ser igual ou maior que a curcumina, visto que ela pode ter o seu potencial 10 a 20 vezes mais elevado, quando avaliadas contra a uma série de células cancerosas (EPPAWONG et al., 2020). Ademais, muitos autores descrevem sobre a superior estabilidade química da classe dos análogos monocarbonílicos em comparação à curcumina (YIN et al; ZHAO et al., 2013). Nesse contexto, o Laboratório de Antibióticos e Quimioterápicos (LAQ) tem se dedicado nas substâncias antitumorais, entre elas análogos de curcumina, cujo o foco sejam atividades antiproliferativa e com resultados eficazes (SILVA et al., 2018).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Sintetizar e avaliar a atividade antiproliferativa de isocurcuminoídes monocetônicos contra células da linhagem carcinoma de colorretal humano-HCT116.

4.2 Objetivos específicos

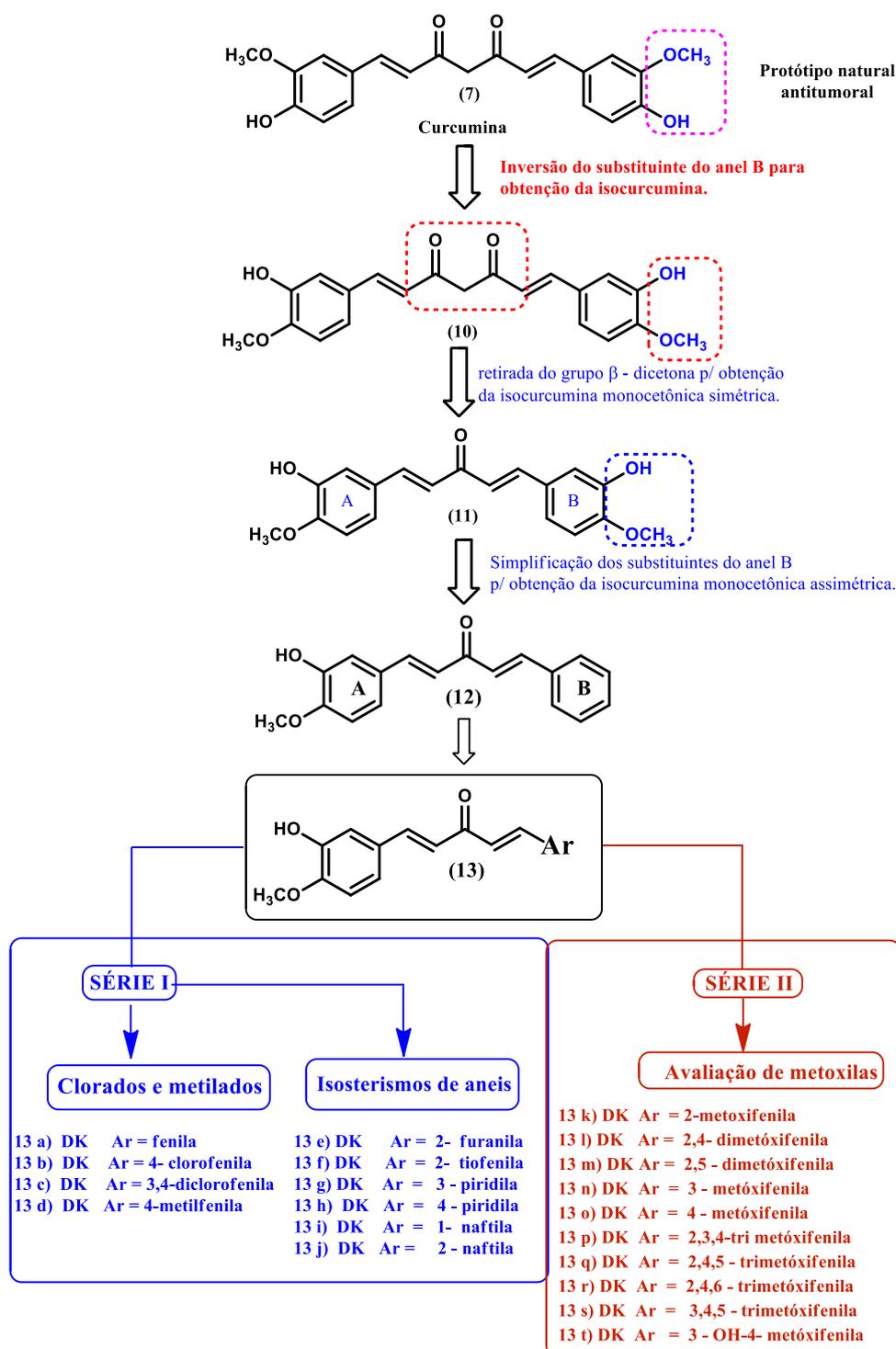
- a). Sintetizar, purificar e determinar as estruturas de isocurcuminoídes monocetônicos de curcumina;
- b). Determinar a concentração capaz de inibir em 50% o crescimento celular em células da linhagem carcinoma de colorretal humano- HCT116;

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Planejamento molecular dos análogos monocetônicos

Foram planejadas duas séries de análogos monocetônicos da curcumina (séries I e II). Os curcuminoides da série I foram planejados com base no método manual de Topliss, uma ferramenta muito usada no planejamento de fármacos, visto que relaciona as propriedades físico-químicas de seus congêneres iniciais, sendo: um análogo não- substituído, dois análogos clorados (*para*-Cl e *meta,para*-diCl) ,*para*-metilado e *para*-metoxilado . Esses cinco congêneres são submetidos simultaneamente à avaliação biológica, sendo classificados em ordem de potência de forma a identificar a influência dos efeitos eletrônicos e proporcionados por esses substituintes. Esse método foi utilizado para o planejamento dos compostos **13a -13e**. Além disso, para esta mesma série, utilizou-se o bioisosterismo clássico de anéis, uma ferramenta que tem como objetivo avaliar a influência da densidade de elétrons π dos anéis benzênicos na atividade citotóxica. Para isso, alterou-se a estrutura, substituindo o anel fenílico, por outros anéis heterocíclicos, incluindo 2-furanila, 2-tiofenila, 3-piridila, 4-piridila, 1-naftila e 2-naftila. A série II, composta por dez análogos (10), e foi planejada visando avaliar o número e a posição do grupo metoxila ao redor do no anel benzênico e sua influência biológica.

Esquema 1. Planejamento molecular dos análogos monocetônicos



5.2 Reagentes e Solventes

Todos os reagentes empregados para a síntese das substâncias, foram adquiridos comercialmente da Sigma-Aldrich®. Os solventes utilizados foram obtidos da marca Synth®. Para a síntese dos curcuminoides foi utilizado como solvente o etanol. As reações foram monitoradas por Cromatografia de Camada Delgada (CCD). Para isso utilizou-se cromatoplasas de gel de sílica, sob base de alumínio da marca Supelco® e como solventes: hexano, acetato de etila, e

acetona.

Os reagentes utilizados na síntese da etapa I estão abaixo descritos:

- 4-Clorobenzaldeído
- 4-Metilbenzaldeído
- 2- Metoxibenzaldeído
- 3- Metoxibenzaldeído
- 4- Metoxibenzaldeído
- 2,4- Dimetoxibenzaldeído
- 3,4 - Diclorobenzaldeído
- 2,3,4-Trimetoxibenzaldeído
- 2,4,5-Trimetoxibenzaldeído
- 3,4,5-Trimetoxibenzaldeído
- 2,4,6-Trimetoxibenzaldeído
- 2- Furaldeído
- 2-Tiofenocarbaldeído
- 1- Naftaldeído
- 2- Naftaldeído
- 3- Piridinocarboxaldeído
- 4- Piridinocarboxaldeído
- 3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído

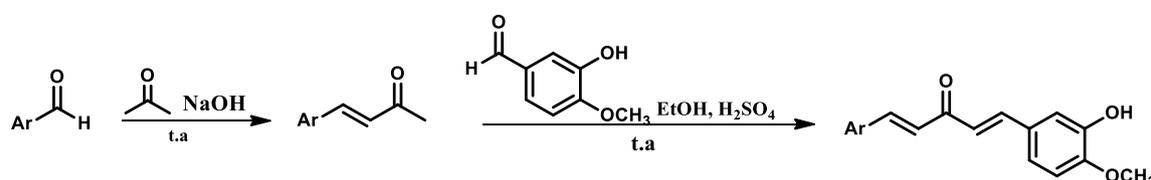
5.3 Síntese dos Curcuminoides

Os análogos da curcumina foram sintetizados por meio de duas reações de condensação aldólica (esquema 2). **Etapa 1.** A primeira etapa envolveu as substâncias obtidas comercialmente, como os derivados de aldeído substituídos e acetona, utilizando as misturas equimolares (5,0 mmol) em meio básico (NaOH), para obter-se o intermediário cetônico. Nesta primeira etapa foi utilizado NaOH (3 mmol) para (15 mL) de acetona como solvente-reagente. Como procedimento, colocou-se o balão de 25 mL, com a mistura reacional, sob agitação por 30 minutos a 4 horas, a uma temperatura ambiente até a conversão total dos reagentes para produtos. **Etapa 2.** Os intermediários foram dissolvidos em etanol (10 mL), num balão de 25 mL, sob catálise ácida (H₂SO₄) de 8 a 16 dias sob monitoramento constante, adicionando quantidades catalíticas de ácido sulfúrico até a respectiva conversão em produtos. Após a conversão, os meios reacionais foram vertidos em um béquer com gelo triturado até formar precipitado, e

de seguida colocado a uma temperatura de 7 graus por 12 a 24 horas. Os precipitados foram submetidos a filtração e secos a uma temperatura ambiente por 24 a 48 horas.

Os meios reacionais que não formaram precipitados apreciáveis, foram submetidos à extração líquido-líquido com acetato de etila (3×, 20,0 mL) e água destilada (100 mL) como contra-fase, e adicionou-se a solução saturada de cloreto de sódio (10 mL). A fase orgânica foi submetida à sulfato de magnésio anidro como agente secante e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de gel de sílica e para tal, empregou-se misturas de hexano e acetato de etila nas diferentes proporções: [95:05], [90:10], [80:20], [70:30], [60:40], [50:50] e [40:60], como eluentes.

Esquema 2. Preparação dos curcuminoides utilizando duas reações de condensação aldólica



5.4. Purificação e Identificação de Curcuminoides

As substâncias foram purificadas por cromatografia em coluna de fase normal (gel de sílica) e cromatografia por exclusão molecular (LH- 20, Sephadex®). As cromatoplacas de CCDC foram reveladas sob inspeção com luz ultravioleta (254 e 365 nm) e com o anisaldeído sulfúrico. A confirmação estrutural das substâncias foi realizada por meio da análise de seus espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , obtidos em espectrômetro Bruker Avance III 14,095 T (600 MHz), os quais fazem parte do Centro Multiusuário de Inovação Biomolecular.

5.5. Análise de Pureza e Determinação do log *P* dos Curcuminoides

A pureza dos curcuminoides foi analisada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com detecção por arranjo de fotodiodos. Foi utilizado um cromatógrafo Shimadzu (modelo CBM 20-A) equipado com detector de arranjo de fotodiodos (modelo SPD-M20A), sistema binário de bombas automática (Agilent Technologies® Modelo 1220 Infinity), coluna (Phenomenex®, série Gemini; 250 mm × 4,6 mm; 5 μm; 110 Å). As análises foram realizadas

em eluição isocrática em metanol e água com ácido acético em 0,5%, a 1,0 mL / min. O volume da amostra injetada foi de 20,0 µL e o comprimento de onda foi de 365 nm. O tempo de diluição foi de 60 minutos. O fator de capacidade ($\log K$) dos compostos foi determinado a partir dos tempos de retenção e linearização da curva $\log K \times \log P$. Os dados foram analisados pelo software Agilent Technologies®, e os experimentos foram realizados em duplicata.

5.6. Ensaio biológico dos curcuminoides

Os ensaios de citotoxicidade foram realizados nas dependências do Laboratório de Farmacologia de Produtos Naturais Marinhos do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, sob supervisão Profa. Dra. Leticia. V. Costa Lotufo e realização de Bianca Del.B. Sahm e a Simone A. Teixeira.

5.7. Ensaio de citotoxicidade

Foram plaqueadas 6×10^3 células por poço, em placas de 96 poços (3×10^4 células/mL em 200 µL de meio). Após 24 horas, as substâncias foram adicionadas em concentrações 5 µg/mL e 50 µg/mL, cada concentração em duplicata, e incubadas por 72 h. A doxorrubicina e DMSO foram utilizados como controle positivo e controle negativo, respectivamente. Após 72 h de incubação, o sobrenadante foi substituído por meio de cultura contendo MTT (0,5 mg/mL). Três horas mais tarde, o sobrenadante foi removido, e após secagem da placa, o precipitado contendo formazana foi dissolvido em 150 µL de DMSO, e a absorbância foi medida a 570 nm (Mosmann, 1983). Os valores de concentração inibitória média (IC_{50}) juntamente com intervalos de confiança de 95% foram calculados por regressão não linear usando GraphPad Prism 8.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Síntese e Caracterização Estrutural dos Curcuminoides

Foram sintetizados e caracterizados vinte curcuminoides, com rendimentos globais entre 34 a 93% tal como mostra o esquema 3. Desses, 10 pertencem a série I e 10 a série II. Os curcuminoides foram sintetizados por meio de duas etapas, envolvendo reações de condensação aldólica (LIMA et al., 2019). Na primeira etapa, a acetona foi condensada com derivados de benzaldeídos, sob catálise básica à temperatura ambiente, obtendo-se intermediários benzilidenoacetônicos (Esquema 1). A seguir, o produto intermediário foi submetido a reação aldólica,

em catálise ácida e como resultado obteve-se os curcuminoides monocetônicos planejados. As substâncias foram purificadas e identificadas por determinação estrutural de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono Treze (MORÃO et al.,2018).

Esquema 3. Rota sintética para obtenção dos análogos monocetônicos das séries I e II

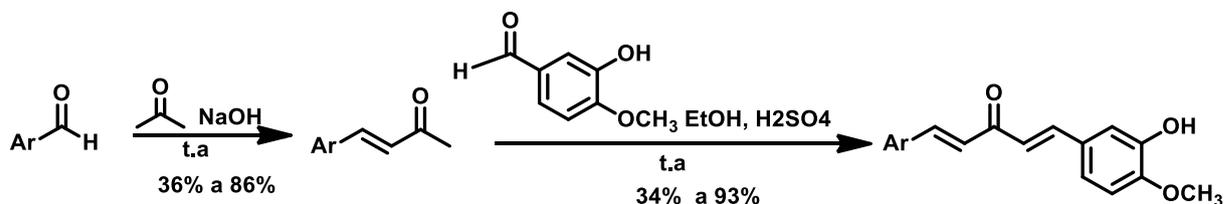


Tabela 2. Rendimentos reacionais dos compostos sintetizados em percentagem.

Curcuminoides		Etapa I R (%)	Etapa II R (%)	Rendimento Global (%)
13.a	Ar = Fenila	*	93	93
13.b	Ar = 4- Clorofenila	82	95	78
13.c	Ar = 3,4- Diclorofenila	84	86	72
13.d	Ar = 4 Metilfenila	86	79	68
13.e	Ar = 2- Furanila	76	87	66
13.f	Ar = 2- Tiofenila	89	78	69
13.g	Ar = 3- Piridila	76	45	34
13.h	Ar = 4- Piridila	78	83	65
13.i	Ar = 1- Nafitila	80	77	62
13.j	Ar = 2- Nafitila	78	90	70
13.k.	Ar = 2- Metoxifenila	87	79	68
13.l	Ar = 2,4- Dimetoxifenila	68	76	52
13.m	Ar = 2,5- Dimetoxifenila	72	81	58
13.n	Ar = 3- Metoxifenila	69	74	51
13.o	Ar = 4- Metoxifenila	89	91	81
13.p	Ar = 2,3,4- Trimetoxifenila	68	88	60
13.q	Ar = 2,4,5- Trimetoxifenila	87	84	73
13.r	Ar = 2,4,6- Trimetoxifenila	86	79	68
13.s	Ar = 3,4,5- Trimetoxifenila	79	87	69
13.t	Ar = 3-Hidroxi, 4- Metoxife- nila	78	88	69

* produto com somente uma etapa de reação

6.2. Resultados de ensaio de citotoxicidade

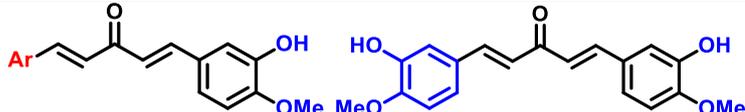
Para triagem inicial da atividade citotóxica das substâncias, foi feita primeiramente a avaliação da percentagem de inibição do crescimento das células HCT-116 a 50 μM e 5 μM (Tabela 3). Os experimentos mostraram que **13.a** e **13.c** foram capazes de inibir o crescimento das células em até 100% na maior concentração testada (50 μM). Entretanto, quando avaliadas na menor concentração (5 μM) **13.c** foi capaz de promover a inibição de 76,3%. As substâncias **13.a** e **13.c** foram selecionadas para a determinação de IC_{50} (Tabela 3). As substâncias **13.a** e **13.c** foram testadas contra HCT-116, em concentrações que variaram de 0,00032 à 50 μM por 72 horas de incubação.

Tabela 3. Inibição do crescimento celular (%) das amostras testadas em linhagem de carcinoma de colorretal humano (HCT116)

Substância/ Substituinte	5 ug/mL		50 ug/mL		
	média	EPM	média	EPM	
13.a	H	51,3	10,4	100	1,3
13.b	4 -Cl	97,3	0,58	89,3	0,30
13.c	3,4-diCl	76,3	8,8	100	0,9
13.d	4-Me	89,35	2,36	100,55	2,15
13.e	2-Furanila	96,35	4,09	102,73	1,71
13.f	2-Tiofenila	95,33	0,58	99,88	1,38
13.g	3-Piridila	99,78	2,49	101,48	1,54
13.h	4-Piridila	102,83	1,87	104,45	2,02
13.i	1-Naftila	97,13	3,23	104,25	2,37
13.j	2-Naftila	90,48	8,28	92,15	5,68
13.k	2-OMe	95,90	1,05	99,18	0,23
13.l	2,4-diOMe	3,93	2,07	23,90	9,91
13.m	2,5-diOMe	96,70	0,21	99,27	0,12
13.n	3-OMe	96,80	0,75	99,30	0,04
13.p	2,3,4 triOMe	88,70	4,76	100,78	1,25
13.q	2,4,5 triOMe	96,18	3,34	103,70	2,38
13.r	3,4,5 triOMe	90,00	3,80	96,25	1,96
13.s	2,4,6 triOMe	76,33	1,83	97,93	1,35
13.t	3-OH,4 -OMe	96,78	0,46	93,15	0,79

Tabela 4. Concentração inibitória média (IC₅₀ - µM) e intervalo de confiança de 95% (IC₉₅) das amostras testadas e doxorrubicina em linhagem de carcinoma colorretal (HCT 116). N=3

	13.c	13.a	Doxorrubicina
IC ₅₀	6,68	5,78	0,39
(IC ₉₅)	2,2 – 11,5	4,4 – 7,0	0,2 – 0,5

Tabela 5. Análise de pureza e log *P* dos curcuminoides


Compostos	Ar	Pureza (%)	log <i>P</i>
13.a	fenila	98	2,50
13.b	4-clorofenila	99	3,13
13.c	3,4- Diclorofenila	99	3,54
13.d	4-Metilfenila	98	2,96

13.e	2-Furanila	98	2,09
13.f	2-Tiofenila	99	2,32
13.i	1-Naftila	97	3,34
13.j	2-Naftila	98	3,36
13.k	2-Metoxifenila	99	2,51
13.m	2,5- Dimetoxifenila	97	2,58
13.n	3-Metoxifenila	98	2,57
13.p	2,3,4- Trimetoxifenila	99	2,24
13.t	3- OH, 4- OMe	97	1,66

Os resultados de análise de pureza foram de 97 a 99%. Os resultados de log *P* variaram entre 1,66 a 3,54, e o composto **13.c** teve o maior resultado tanto em análise de pureza como no log-*P*.

6.3. Mecanismos de reação

Para o mecanismo de reação de condensação aldólica, adotou-se como exemplo o composto **13.a**:

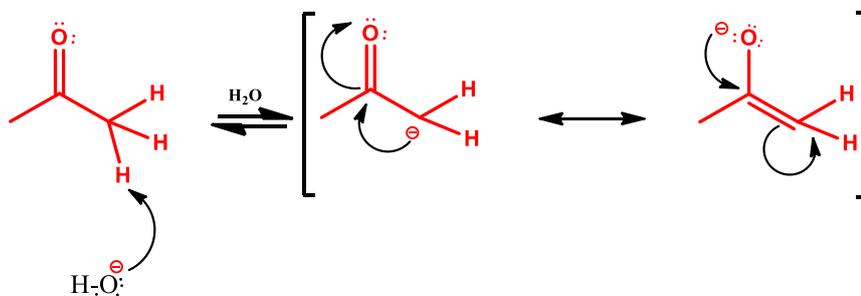
A primeira etapa é a etapa de formação do ânion enolato. Esta etapa inicia com a remoção de um próton pela base ao carbono α do carbono carbonílico da molécula de acetona, gerando o ânion enolato, que é estabilizado por ressonância. Em seguida na etapa 2 há um ataque nucleofílico do ânion enolato ao carbono carbonílico do aldeído, e conseqüentemente a formação do ânion alcóxido. Adicionalmente, na etapa três, o ânion alcóxido por sua vez, abstrai um próton da molécula de água, formando o intermediário β -hidroxicetona. Finalmente, o ânion hidróxido remove um próton e em seguida ocorre a eliminação do tipo E_{1cb} . (POLAQUINI, 2020).

Nas reações aldólicas catalisadas por ácidos ($HB^+ = H_3O^+$), o primeiro passo inicia com a protonação do oxigênio carbonílico da benzalacetona para formar o nucleófilo enol. Na etapa a seguir há uma protonação do oxigênio da carbonila do aldeído e formando o aldeído protonado. O enol na etapa 3 vai atacar o carbono carbonílico do aldeído, originando uma β -hidroxicetona protonada. A seguir há uma transferência intramolecular de próton que vai ocorrer nos átomos de oxigênios do grupo β -hidroxicetona, e a eliminação de água, à medida que há abstração do próton no carbono- α carbonílico, formando a outra insaturação no esqueleto

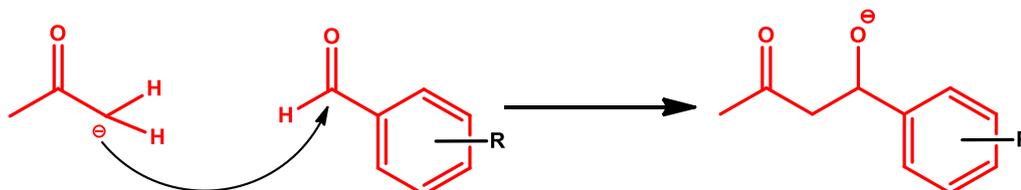
difenilpentanoide.

Figura 7. Proposta. de mecanismo de reação de condensação aldólica em catálise básica

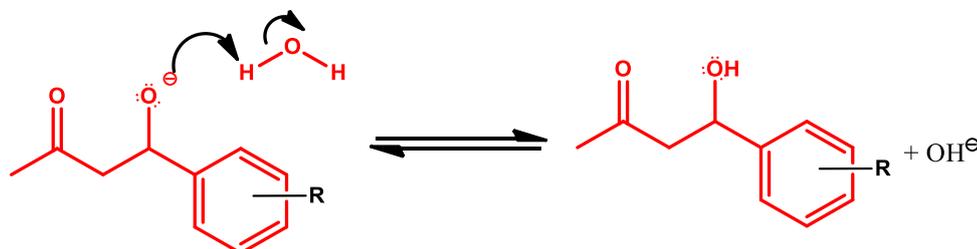
Etapa 1: Formação do ânion enolato



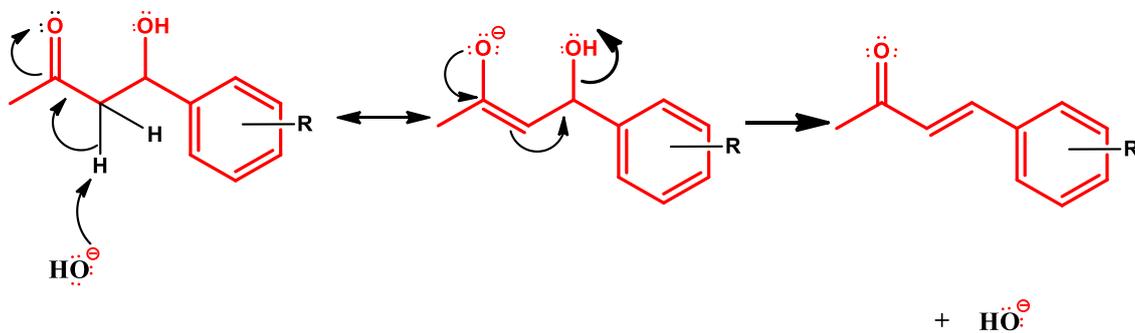
Etapa 2: Ataque nucleofílico do ânion enolato ao carbono carbonílico do aldeído correspondente.



Etapa 3: O ânion alcóxido remove um próton de na molécula de água.



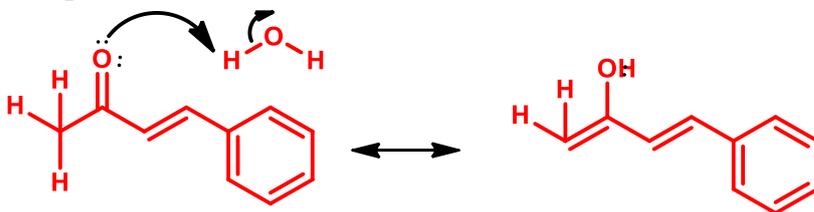
Etapa 4: O ânion hidróxido remove um próton e em seguida ocorre eliminação E1Cb.



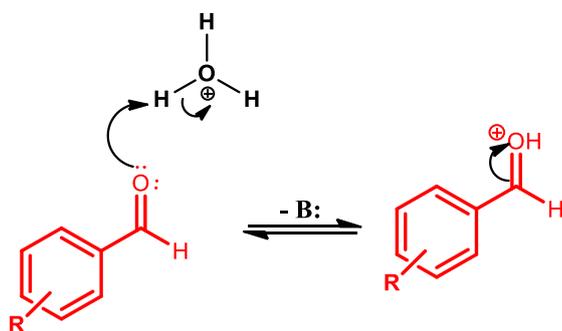
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 8. Proposta. de mecanismo de reação de condensação aldólica em catálise ácida.

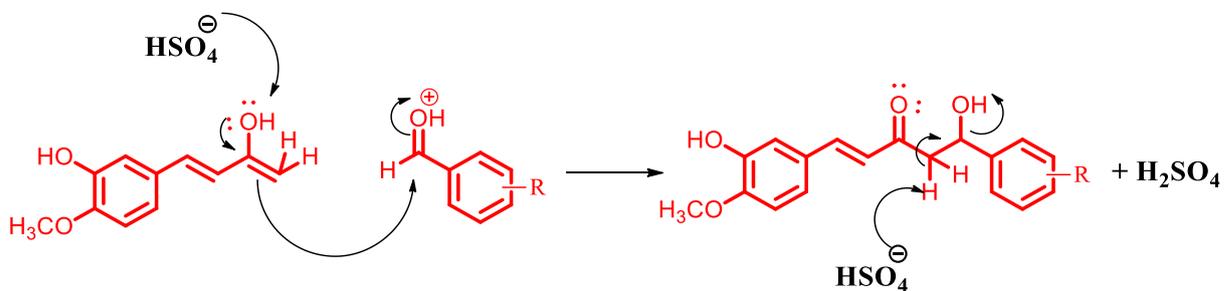
Etapa 1: Formação do enol.



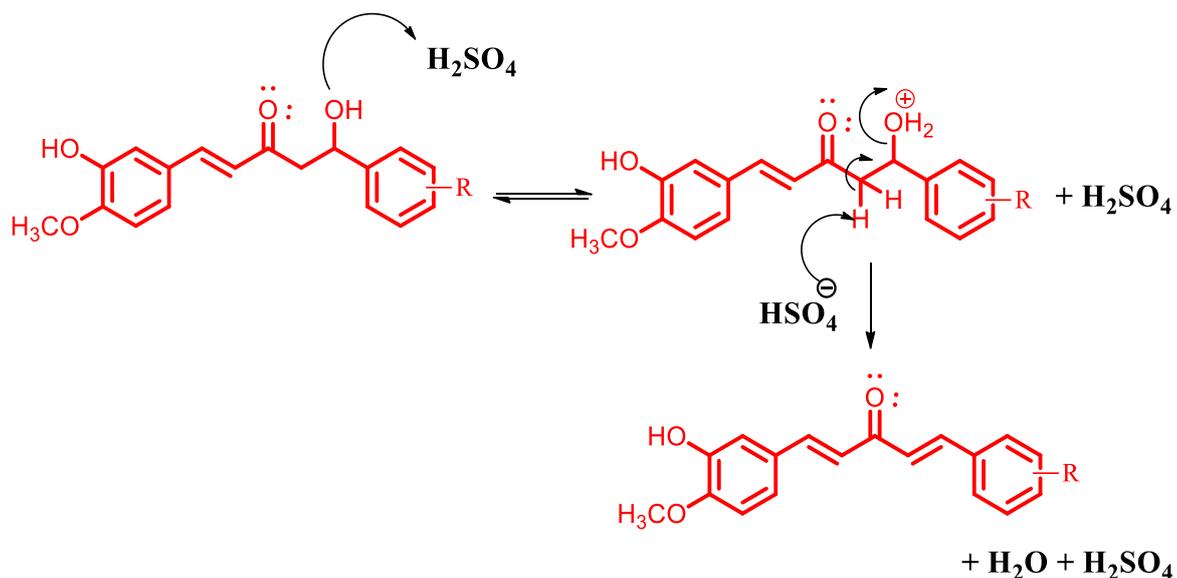
Etapa 2: Protonação do grupo carbonila do aldeído.



Etapa 3: Ataque do enol ao aldeído protonado.



Etapa 4: Eliminação de água



Fonte: Elaborado pelo autor.

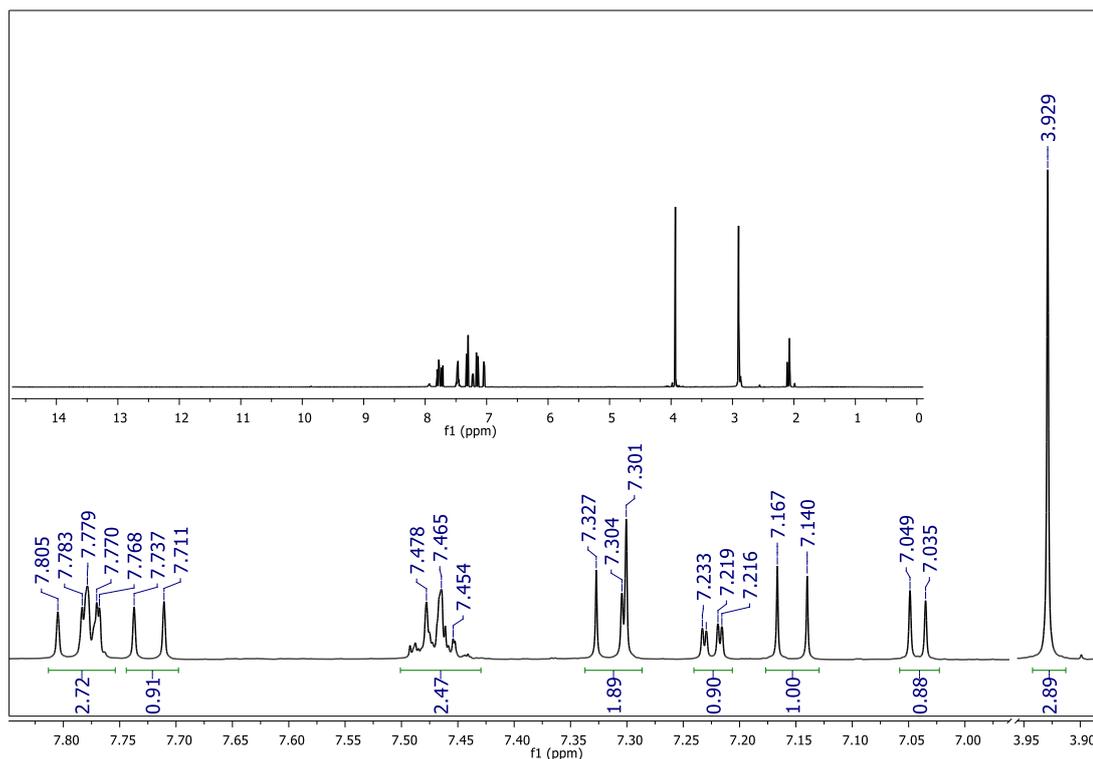
6.4. Confirmação Estrutural dos Curcuminoides

A estrutura dos curcuminoides foram confirmados por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (^1H) e Carbono Treze (^{13}C). Para ilustrar de um modo genérico, utilizou-se como exemplo a substância **13.a** (figura 9).

No espectro de RMN de ^1H (600 MHz; acetone- d_6) observou-se a presença de um singlete com δ_{H} 7,04 ppm, correspondente ao hidrogênio três [H-3], seis dupletos com δ_{H} 7,15 ppm, 7,22 ppm, 7,31 ppm, 7,45-7,48 ppm, 7,77 ppm e 7,79 ppm, pertencentes aos hidrogênios [H-5, H- α , H-2, H- α' , H- β , e H- β'] respectivamente], com a constante de acoplamento de 8,4 Hz, 16,2 Hz, 1,8 Hz, 15,6 Hz, 16,2 Hz, e 15,6 Hz.

Identificou-se a presença de dois duplos dupletos com δ_{H} 7,30 e 7,79 ppm, referentes aos hidrogênios [H-6, H-2' e H-6'], com a constante de acoplamento de 1,8 e 8,4 Hz, 2,7 e 7,2 Hz. Ainda foi identificado um multipletto com δ_{H} 7,72 que corresponde aos hidrogênios [H-3', H-4' e H-5'].

Figura 9. Espectro de RMN de ^1H do composto **13.a** (600 MHz; acetona- d_6)

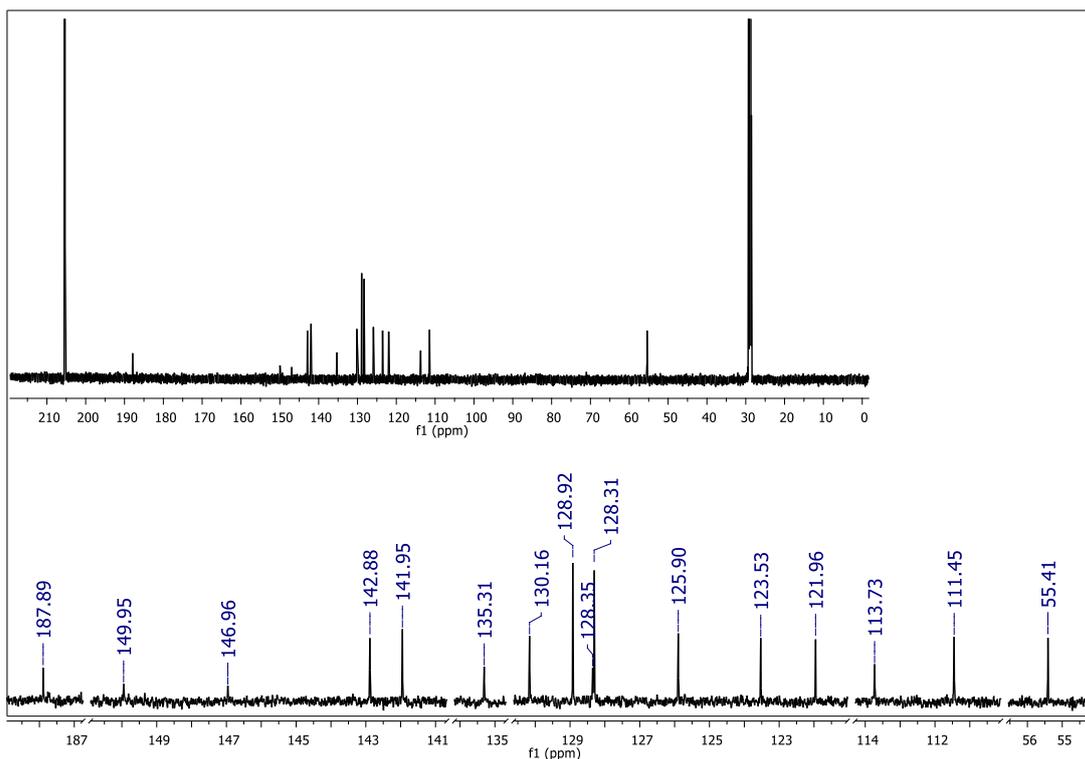


O espectro de RMN de ^{13}C do curcuminoide **13a**, (150 MHz; acetona- d_6) (figura 9), revelou 16 sinais que correspondem a dezoito carbonos.

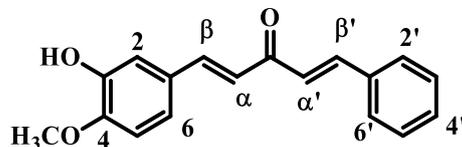
Os sinais em δ_{C} 55,4 ppm, 111,4 ppm, 113,7 ppm, 122,0 ppm, 123,5 ppm e 125,9 foram atribuídos aos carbonos C-4, C-2, C-5, C-6, C- α e C α' , respectivamente. Os sinais em 128,3 ppm, 128,3 ppm, 128,9 ppm, 130,2 e 135,3 ppm referem-se aos carbonos [C-2' e C-6', C-1, C-3' e C-5', e C-4']. Os sinais 135,3 ppm, 141,9 ppm, 142,9 ppm, 147,0 ppm, 149,9 ppm e o sinal 187,9 ppm são atribuídos aos carbonos [C-1', C- β , C- β' , C-3, e C-4, e C=O].

Os dados espectroscópicos de outras substâncias caracterizadas por RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , assim como as respectivas multiplicidades dos sinais e constantes de acoplamento, foram sumarizados devidamente.

Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13.a** (150 MHz; acetona- d_6)



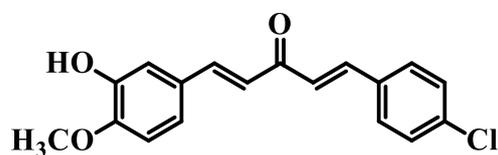
1.1 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 13.a



RMN de ^1H (600 MHz; acetona- d_6), δ_{H} em ppm (multiplicidade; J em Hz): 3,93 (s; 3H; 4-OCH₃), 7,04 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H; H-5), 7,15 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- α), 7,22 (dd; $J = 1,8$ e 8,4 Hz; 1H; H-6), 7,30 (d; $J = 1,8$ Hz; 1H; H-2), 7,31 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- α'), 7,45–7,48 (m; 3H; H-3', H-4' e H-5'), 7,72 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- β), 7,77 (dd; $J = 2,4$ e 7,2 Hz; 2H; H-2' e H-6'), 7,79 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- β').

RMN de ^{13}C (150 MHz; acetona- d_6), δ_{C} em ppm: 55,4 (4-OCH₃), 111,4 (C-2), 113,7 (C-5), 122,0 (C-6), 123,5 (C- α), 125,9 (C- α'), 128,3 (C-2' e C-6'), 128,3 (C-1), 128,9 (C-3' e C-5'), 130,2 (C-4'), 135,3 (C-1'), 141,9 (C- β), 142,9 (C- β'), 147,0 (C-3), 149,9 (C-4), 187,9 (C=O).

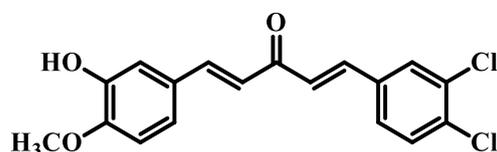
1.2 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 13.b



RMN de ^1H (600 MHz; acetona- d_6), δ_{H} em ppm (multiplicidade; J em Hz): 3,93 (s; 3H; 4-OCH₃), 7,04 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H; H-5), 7,13 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- α), 7,22 (dd; $J = 2,4$ e 8,4 Hz; 1H; H-6), 7,29 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H; H-2), 7,34 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- α'), 7,51 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H; H-3' e H-5'), 7,73 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- β), 7,76 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- β'), 7,80 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H; H-2' e H-6').

RMN de ^{13}C (150 MHz; acetona- d_6), δ_{C} em ppm: 55,4 (4-OCH₃), 111,4 (C-2), 113,7 (C-5), 122,0 (C-6), 123,5 (C- α), 126,5 (C- α'), 128,3 (C-1), 129,0 (C-2' e C-6'), 134,2 (C-4'), 135,2 (C-1'), 140,4 (C- β), 143,1 (C- β'), 147,0 (C-3), 150,0 (C-4), 187,8 (C=O).

1.3 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 13.c

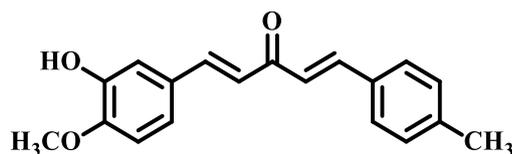


RMN de ^1H (600 MHz; acetona- d_6), δ_{H} em ppm (multiplicidade; J em Hz): 3,91 (s; 3H; 4-OCH₃), 7,02 (d; $J = 8,3$ Hz; 1H; H-5), 7,09 (d; $J = 16,0$ Hz; 1H; H- α), 7,20 (dd; $J = 2,4$ e 8,4 Hz; 1H; H-6), 7,27 (d; $J = 2,3$ Hz; 1H; H-2), 7,40 (d; $J = 16,0$ Hz; 1H; H- α'), 7,65 (d; $J = 8,3$ Hz; 1H; H-5'), 7,70 (d; $J = 16,0$ Hz; 1H; H- β), 7,73 (d; $J = 16,0$ Hz; 1H; H- β'), 7,74 (dd; $J = 2,3$ e 8,3 Hz; 1H; H-6'), 7,99 (d; $J = 2,3$ Hz; 1H; H-2').

RMN de ^{13}C (150 MHz; acetona- d_6), δ_{C} em ppm:

55,4 (4-OCH₃), 112,4 (C-5), 114,7 (C-2), 123,0 (C-6), 124,5 (C- α), 128,6 (C- α'), 129,0 (C-6'), 129,2 (C-1), 130,8 (C-2' e C-5'), 132,0 (C-4'), 133,4 (C-3'), 134,0 (C-1'), 135,6 (C- β), 137,1 (C- β'), 140,0 (C-3), 144,4 (C-4), 188,6 (C=O).

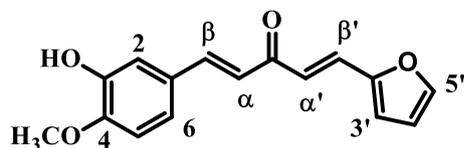
1.4 Dados de RMN de ^1H do composto 13.d



RMN de ^1H (600 MHz; CDCl₃), δ_{H} em ppm (multiplicidade; J em Hz): 2,39 (s; 3H; 4-CH₃), 3,94 (s; 3H; 4-OCH₃), 5,74 (s; 1H; 3-OH), 6,87 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H; H-5), 6,95 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- α), 7,02 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- α'), 7,11 (dd; $J = 1,8$ e 8,4 Hz; 1H; H-6), 7,22 (d; $J =$

7,8 Hz; 2H; H-3' e H-5'), 7,24 (d; $J = 1,8$ Hz; 1H; H-2), 7,51 (d; $J = 7,8$ Hz; 2H; H-2' e H-6'), 7,65 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- β), 7,70 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- β').

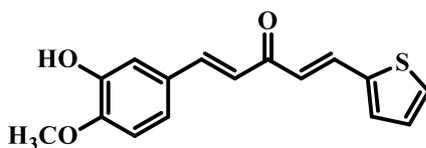
1.5 Dados de RMN de ^1H do composto 13.e



RMN de ^1H (600 MHz; Acetone- d_6), δ_{H} em ppm (multiplicidade; J em Hz): 3,90 (s; 3H; 4-OCH₃), 6,62 (dd; $J = 1,8$ e 3,6 Hz; 1H; H-4'), 6,89 (d; $J = 3,6$ Hz; 1H; H-3'), 7,00 (d; $J = 15,0$ Hz; 1H; H- α'), 7,00 (d; $J = 6,0$ Hz; 1H; H-5), 7,09 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- α), 7,20 (dd; $J = 1,8$ e 8,4 Hz; 1H; H-6), 7,28 (d; $J = 1,8$ Hz; 1H; H-2). 7,55 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- β'), 7,65 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- β), 7,74 (d; $J = 1,2$ Hz; 1H; H-5'), 7,91 (s; 1H; OH).

RMN de ^{13}C (150 MHz; Acetone- d_6), δ_{C} em ppm: 56,2 (4-OCH₃), 112,3 (C-5), 113,5 (C-4'), 114,6 (C-3'), 116,5 (C-2), 122,8 (C-6), 124,0 (C- α), 124,4 (C-1), 129,2 (C- α'), 129,3 (C- β'), 143,6 (C- β), 146,1 (C-5'), 147,8 (C-3), 150,8 (C-4), 152,5 (C-2'), 188,2 (C=O)

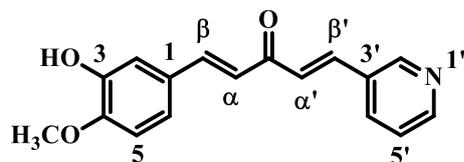
1.6 Dados de RMN de ^1H do composto 13.f



RMN de ^1H (600 MHz; Acetone- d_6), δ_{H} em ppm (multiplicidade; J em Hz): 3,90 (s; 3H; 4-OCH₃), 6,98 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- α'), 7,01 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H; H-5), 7,11 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- α), 7,16 (dd; $J = 3,6$ e 4,8 Hz; 1H; H-4'), 7,19 (dd; $J = 2,4$ e 8,4 Hz; 1H; H-6), 7,27 (d; $J = 1,8$ Hz; 1H; H-2), 7,51 (d; $J = 3,6$ Hz; 1H; H-3'), 7,63 (d; $J = 5,4$ Hz; 1H; H-5'), 7,65 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- β), 7,91 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- β').

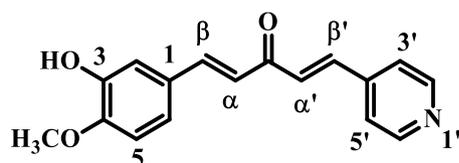
RMN de ^{13}C (150 MHz; Acetone- d_6), δ_{C} em ppm: 56,2 (4-OCH₃), 112,3 (C-5), 114,6 (C-2), 122,8 (C-6), 124,2 (C- α'), 125,6 (C- α), 129,2 (C-1), 129,3 (C-4'), 129,7 (C-3'), 132,6 (C-5'), 135,5 (C- β'), 141,2 (C-2'), 143,5 (C- β), 147,8 (C-3), 150,8 (C-4), 188,1 (C=O).

1.7 Dados de RMN de ^1H do composto 13.g



RMN de ^1H (600 MHz; DMSO- d_6), δ_{H} em ppm (multiplicidade; J em Hz): 3,83 (s; H; 4-OCH₃), 7,00 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H; H-5), 7,05 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- α'), 7,20–7,22 (m; 2H; H-2 e H-6), 7,48 (dd; $J = 4,5$ e 4,8 Hz; 1H; H-5'), 7,51 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- α), 7,72 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- β), 7,74 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- β'), 8,23 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H; H-4'), 8,60 (s; 1H; H-6'), 8,94 (s; 1H; H-2'), 9,24 (s; 1H; OH).

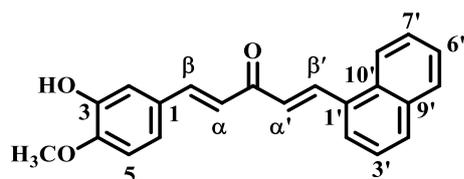
1.8 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto h



RMN de ^1H (600 MHz; Acetone- d_6), δ_{H} em ppm (multiplicidade; J em Hz): 3,91 (s; H; 4-OCH₃), 7,03 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H; H-5), 7,12 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- α), 7,21 (dd; $J = 1,8$ e 8,1 Hz; 1H; H-2), 7,28 (d; $J = 1,8$ Hz; 1H; H-6), 7,51 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- α'), 7,66 (dd; $J = 1,8$ e 4,5 Hz; 2H; H-3' e H-5'), 7,69 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- β'), 7,75 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- β), 8,65 (dd; $J = 1,8$ e 4,2 Hz; 2H; H-2' e H-6').

RMN de ^{13}C (150 MHz; Acetone- d_6), δ_{C} em ppm: 56,3 (4-OCH₃), 112,3 (C-5), 114,6 (C-2), 122,9 (C-3' e C-5'), 123,0 (C-6), 124,2 (C- α), 129,0 (C-1), 130,4 (C- α'), 139,9 (C- β'), 143,3 (C- β), 144,7 (C-4'), 147,9 (C-3), 150,7 (C-4), 151,4 (C-2' e C-6'), 188,6 (C=O)

1.9 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 13.i

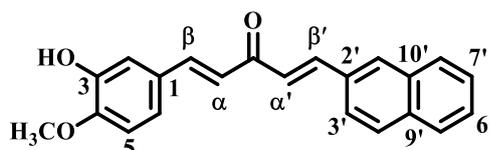


RMN de ^1H (600 MHz; CDCl₃), δ_{H} em ppm (multiplicidade; J em Hz): 3,94 (s; H; 4-OCH₃), 5,78 (s; 1H; 3-OH), 6,88 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H; H-5), 6,99 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- α), 7,14 (dd; $J = 1,8$ e 8,4 Hz; 1H; H-6), 7,16 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- α'), 7,27 (d; $J = 1,8$ Hz; 1H; H-2), 7,50–7,56 (m; 2H; H-6' e H-7'), 7,58–7,61 (m; 1H; H-3'), 7,71 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- β'),

7,85–7,92 (m; 3H; H-2', H-4', H-8'), 8,26 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H; H-1'), 8,57 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- β).

RMN de ^{13}C (150 MHz; CDCl_3), δ_{C} em ppm: 56,2 (4-OCH₃), 110,8 (C-5), 113,3 (C-2), 122,8 (C-6), 123,6 (C-2'), 124,2 (C- α'), 125,2 (C- α), 125,6 (C-8'), 126,4 (C-6'), 127,1 (C-7'), 128,2 (C-3'), 128,6 (C-1), 128,9 (C-4'), 130,8 (C-5'), 131,9 (C-10'), 132,5 (C-9'), 133,9 (C-1'), 139,9 (C- β'), 143,7 (C- β), 146,1 (C-3), 149,0 (C-4), 18

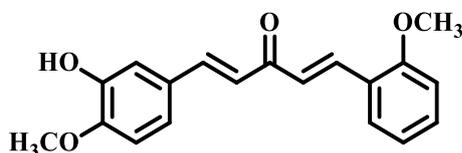
1.10 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 13.j



RMN de ^1H (600 MHz; Acetone- d_6), δ_{H} em ppm (multiplicidade; J em Hz): 3,91 (s; H; 4-OCH₃), 7,03 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H; H-5), 7,18 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- α), 7,22 (dd; $J = 2,4$ e 8,4 Hz; 1H; H-6), 7,30 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H; H-2), 7,42 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- α'), 7,55–7,59 (m; 2H; H-6' e H-7'), 7,74 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- β), 7,92–7,99 (m; 5H; H-3', H-4', H-5', H-8' e H- β'), 8,21 (s; 1H; H-1').

RMN de ^{13}C (150 MHz; Acetone- d_6), δ_{C} em ppm: 56,3 (4-OCH₃), 112,3 (C-5), 114,8 (C-2), 122,8 (C-6), 124,5 (C- α'), 124,7 (C- α), 127,1 (C-3'), 127,6 (C-6'), 128,1 (C-7'), 128,6 (C-1), 129,3 (C-5'), 129,4 (C-1'), 129,5 (C-4'), 131,1 (C-8'), 133,8 (C-9'), 134,5 (C-2'), 135,2 (C-10'), 142,9 (C- β'), 143,8 (C- β), 147,9 (C-3), 150,9 (C-4), 188,8 (C=O).

1.11 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 13.k

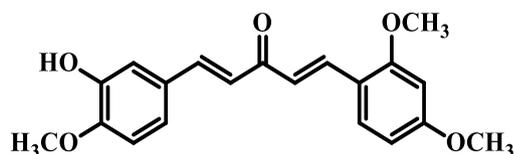


RMN de ^1H (600 MHz; Acetone- d_6), δ_{H} em ppm (multiplicidade; J em Hz): 3,90 (s; 3H; 2'-OCH₃), 3,94 (s; 3H; 4-OCH₃), 6,99–7,03 (m; 2H; H-3' e H-5'), 7,07 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- α), 7,09 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H; H-5), 7,20 (dd; $J = 1,8$ e 8,1 Hz; 1H; H-6), 7,27 (d; $J = 1,8$ Hz; 1H; H-2), 7,32 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- α'), 7,40–7,44 (m; 1H; H-4'), 7,68 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- β), 7,76 (dd; $J = 1,2$ e 7,8 Hz; 1H; H-6'), 8,05 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- β').

RMN de ^{13}C (150 MHz; Acetone- d_6), δ_{C} em ppm: 56,0 (2'-OCH₃), 56,3 (4-OCH₃), 112,4 (C-5 e C-3'), 114,6 (C-2), 121,6 (C-5'), 122,8 (C-6), 125,0 (C- α), 126,8 (C- α'), 129,2 (C-1'), 132,6

(C-1), 137,8 (C-4'), 143,5 (C-6'), 143,7 (C-β), 147,9 (C-3), 150,8 (C-4), 158,3 (C-β'), 159,6 (C-2'), 188,9 (C=O).

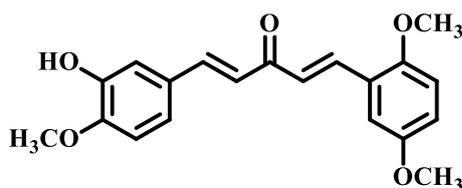
1.12 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 13.l



RMN de ^1H de 2,4- dimetoxifenila (600 MHz; DMSO- d_6), δ_{H} em ppm (multiplicidade; J em Hz): 3,82 (s; 3H; 2'-OCH₃), 3,83 (s; 3H; 4'-OCH₃), 3,89 (s; 3H; 4-OCH₃), 6,61–6,64 (m; 2H; H-3' e H-5'), 6,97 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- α'), 6,99 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H; H-5), 7,17–7,19 (m; H-2 e H-6), 7,24 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- α), 7,60 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- β), 7,76 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H; H-6'), 7,86 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- β'), 9,25 (s; 1H; 3-OH).

RMN de ^{13}C (150 MHz; DMSO- d_6), δ_{C} em ppm: 55,6 (4'-OCH₃), 55,7 (4-OCH₃), 55,8 (2'-OCH₃), 98,7 (C-3'), 106,4 (C-5'), 112,1 (C-5), 114,3 (C-2), 116,0 (C-1'), 121,7 (C-6), 123,2 (C- α'), 124,3 (C- α), 127,7 (C-1), 130,0 (C-6'), 136,9 (C- β), 142,5 (C-2'), 146,8 (C-3), 150,2 (C-4), 159,9 (C- β'), 162,9 (C-4'), 188,2 (C=O).

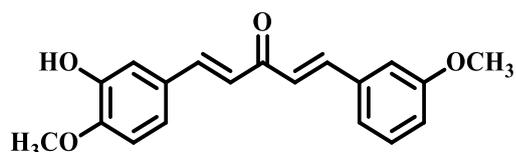
1.13 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 13.m



RMN de ^1H (600 MHz; CDCl₃), δ_{H} em ppm (multiplicidade; J em Hz): 3,82 (s; 3H; 5'-OCH₃), 3,88 (s; 3H; 2'-OCH₃), 3,94 (s; 3H; 4-OCH₃), 6,87 (d; $J = 9,0$ Hz; 2H; H-4' e H-5), 6,94 (dd; $J = 3,0$ e 9,0 Hz; 1H; H-6'), 7,01 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- α'), 7,07 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- α), 7,12 (dd; $J = 1,8$ e 9,0 Hz; 1H; H-6), 7,14 (d; $J = 3,0$ Hz; 1H; H-3'), 7,26 (s; 1H; H-2), 7,65 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- β), 8,02 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- β').

RMN de ^{13}C (150 MHz; CDCl₃), δ_{C} em ppm: 56,0 (5'-OCH₃), 56,2 (4-OCH₃), 56,3 (2'-OCH₃), 110,7 (C-6'), 112,6 (C-5), 113,1 (C-4'), 113,2 (C-2), 117,5 (C-3'), 122,7 (C-1'), 123,5 (C-6), 124,6 (C- α), 127,0 (C- α'), 128,7 (C-1), 138,1 (C- β), 143,1 (C-3), 146,0 (C-4), 148,8 (C-2'), 153,3 (C- β'), 153,7 (C-5'), 189,6 (C=O).

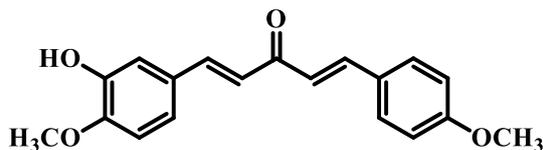
1.14 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 13.n



RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3), δH em ppm (multiplicidade; J em Hz): 3,85 (s; 3H; 3'-OCH₃), 3,94 (s; 3H; 4'-OCH₃), 6,87 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H; H-5), 6,93–6,97 (m; 2H; H- α' e H-6), 7,04 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- α), 7,10–7,14 (m; 2H; H-2' e H-6'), 7,21 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H; H-4'), 7,25 (d; $J = 1,8$ Hz; 1H; H-2), 7,32 (t; $J = 7,8$ Hz; 1H; H-5'), 7,66 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- β), 7,68 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- β').

RMN de ^{13}C (150 MHz; CDCl_3), δC em ppm: 55,3 (3'-OCH₃), 56,0 (4-OCH₃), 110,7 (C-5), 113,1 (C-2'), 113,2 (C-4'), 116,3 (C-2), 121,1 (C-6'), 122,6 (C-6), 123,6 (C- α'), 126,0 (C- α), 128,4 (C-1), 129,9 (C-5'), 136,3 (C-1'), 142,9 (C- β), 143,4 (C- β'), 146,0 (C-3), 148,9 (C-4), 159,9 (C-3'), 189,0 (C=O).

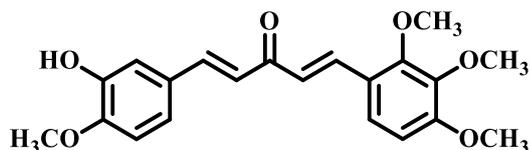
1.15 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 13.o



RMN de ^1H (600 MHz; acetona- d_6), δH em ppm (multiplicidade; J em Hz): 3,88 (s; 4'-OMe), 3,93 (s; 4-OMe), 7,03 (d; 8,4; H-5), 7,04 (d; 8,4; H-3' e H-5'), 7,13 (d; 16,2; H- α), 7,16 (d; 16,2; H- α'), 7,21 (dd; 1,8 e 8,4; H-6), 7,29 (d; 1,8; H-2), 7,68 (d; 16,2; H- β), 7,73 (d; 8,4; H-2' e H-6'), 7,76 (d; 16,2; H- β').

RMN de ^{13}C (150 MHz; acetona- d_6), δC em ppm: 54,9 (4'-OMe), 55,4 (4-OMe), 111,4 (C-2), 113,7 (C-5), 114,4 (C-3' e C-5'), 121,8 (C-6), 123,6 (C- α), 123,7 (C- α'), 127,8 (C-1'), 128,5 (C-1), 130,1 (C-2' e C-6'), 141,9 (C- β), 142,3 (C- β'), 146,8 (C-3), 149,8 (C-4), 161,7 (C-4'), 187,7 (C=O)

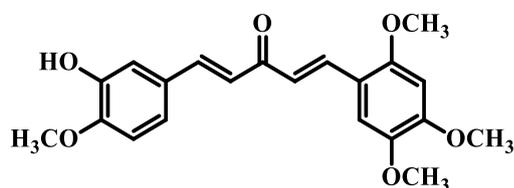
1.16 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 13.p



RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3), δ_{H} em ppm (multiplicidade; J em Hz): 3,89 (s; 3H; 3'-OCH₃), 3,91 (s; 3H; 2'-OCH₃), 3,94 (s; 3H; 4'-OCH₃), 3,96 (s; 3H; 4'-OCH₃), 5,74 (s; 1H; 3-OH), 6,72 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H; H-5'), 6,87 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H; H-5), 6,97 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- α), 7,04 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- α'), 7,11 (dd; $J = 2,4$ e $8,4$ Hz; 1H; H-6), 7,25 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H; H-2), 7,36 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H; H-6'), 7,65 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- β), 7,93 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- β').BBB

RMN de ^{13}C (150 MHz; CDCl_3), δ_{C} em ppm: 56,2 (5'-OCH₃), 56,3 (3'-OCH₃ e 4'-OCH₃), 61,1 (4-OCH₃), 105,7 (C-6' e C-2'), 110,7 (C-5), 113,1 (C-2), 122,8 (C-6), 123,5 (C- α), 125,5 (C- α'), 128,6 (C-1'), 130,5 (C-1), 140,4 (C-4'), 142,2 (C- β), 143,4 (C- β'), 146,1 (C-3), 149,0 (C-4), 153,6 (C-3' e C-5'), 188,9 (C=O).

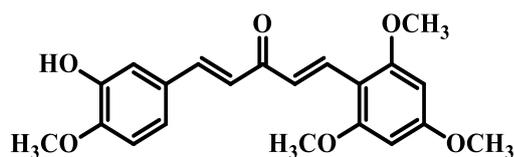
1.17 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 13.q



RMN de ^1H (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$), δ_{H} em ppm (multiplicidade; J em Hz): 3,79 (s; 3H; 5'-OCH₃), 3,82 (s; 3H; 4'-OCH₃), 3,86 (s; 3H; 4-OCH₃), 3,89 (s; 3H; 2'-OCH₃), 6,73 (s; 1H; H-3'), 6,97 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- α'), 6,99 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H; H-5), 7,17–7,19 (m; 2H; H-6 e H-6'), 7,25 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- α), 7,36 (s; 1H; H-2), 7,60 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- β), 7,91 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- β'), 9,25 (s; 1H; 3-OH).

RMN de ^{13}C (150 MHz; CDCl_3), δ_{C} em ppm: 56,2 (5'-OCH₃ e 4'-OCH₃), 56,5 (4-OCH₃), 56,6 (2'-OCH₃). 96,9 (C-3'), 110,7 (C-1'), 110,9 (C-6'), 113,0 (C-5), 115,5 (C-2), 122,7 (C-6), 123,4 (C- α), 124,6 (C- α'), 128,9 (C-1), 138,2 (C-2'), 142,8 (C-5'), 143,5 (C- β), 146,0 (C-3), 148,7 (C-4), 152,6 (C-4'), 154,5 (C- β'), 189,5 (C=O).

1.18 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 13.r

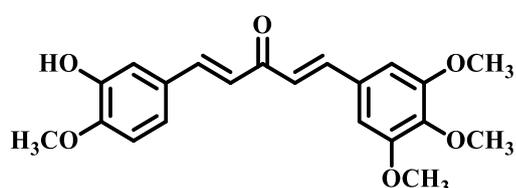


RMN de ^1H (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$), δ_{H} em ppm (multiplicidade; J em Hz): 3,65 (s; 3H; 2'-OCH₃), 3,82 (s; 3H; 6'-OCH₃), 3,85 (s; 3H; 4'-OCH₃), 6,19 (s; 1H; H-5), 6,24 (d; $J = 12,6$ Hz; 1H; H-5'), 6,30 (s; 3H; 4-OCH₃), 7,22 (d; $J = 12,6$ Hz; 1H; H-3'), 6,87–6,92 (m; 1H; H-6),

6,95 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- α'), 7,18 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H; H-2), 7,36 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- α), 7,47 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H; H- β), 7,96 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- β'), 9,22 (s; 1H; 3-OH).

RMN de ^{13}C (150 MHz; DMSO- d_6), δ_{C} em ppm: 55,3 (4'-OCH₃), 55,6 (4-OCH₃), 55,7 (6'-OCH₃), 56,1 (2'-OCH₃), 90,7 (C-3'), 91,1 (C-5'), 105,1 (C-1'), 112,1 (C-5), 114,3 (C-2), 121,6 (C-6), 124,8 (C- α'), 125,0 (C- α), 127,8 (C-1), 133,3 (C- β), 141,7 (C-3), 146,8 (C-4), 150,1 (C- β'), 158,3 (C-2'), 161,3 (C-6'), 163,2 (C-4'), 188,4 (C=O).

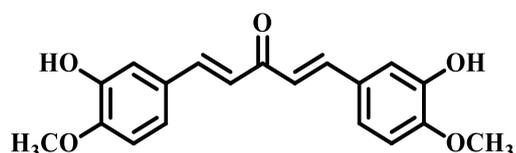
1.19 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 13.s



RMN de ^1H (600 MHz; CDCl₃), δ_{H} em ppm (multiplicidade; J em Hz): 3,90 (s; 3H; 5'-OCH₃), 3,92 (s; 6H; 3'-OCH₃ e 4'-OCH₃), 3,94 (s; 3H; 4-OCH₃), 5,74 (s; 1H; 3-OH), 6,84 (s; 2H; H-2' e H-6'), 6,87 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H; H-5), 6,94 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- α), 6,97 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; H- α'), 7,12 (dd; $J = 1,8$ e 8,4 Hz; 1H; H-6), 7,26 (d; $J = 1,8$ Hz; 1H; H-2), 7,36 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H; H-6'), 7,64 (d; $J = 15,0$ Hz; 1H; H- β), 7,67 (d; $J = 15,0$ Hz; 1H; H- β').

RMN de ^{13}C (150 MHz; CDCl₃), δ_{C} em ppm: 56,2 (5'-OCH₃), 56,3 (3'-OCH₃ e 4'-OCH₃), 61,1 (4-OCH₃), 105,7 (C-6' e C-2'), 110,7 (C-5), 113,1 (C-2), 122,8 (C-6), 123,5 (C- α), 125,5 (C- α'), 128,6 (C-1'), 130,5 (C-1), 140,4 (C-4'), 142,2 (C- β), 143,4 (C- β'), 146,1 (C-3), 149,0 (C-4), 153,6 (C-3' e C-5'), 188,9 (C=O).

1.20 Dados de RMN de ^1H do composto 13.t



RMN de ^1H (600 MHz; DMSO- d_6), δ_{H} em ppm (multiplicidade; J em Hz): 3,83 (s; 6H; 4-OCH₃ e 4'-OCH₃), 6,99 (d; $J = 7,8$ Hz; 2H; H-5 e H-5'), 7,07 (d; $J = 15,6$ Hz; 2H; H- α e H- α'), 7,18–7,21 (m; 4H; H-6', H-6, H-2' e H-2), 7,61 (d; $J = 16,2$ Hz; 2H; H- β e H- β'), 9,20 (s; 2H; 3-OH e 3'-OH).

6. CONCLUSÃO

Foram sintetizados, purificados e confirmados RMN de ^1H e ^{13}C vinte análogos curcuminoides monocetônicos. Os rendimentos globais da síntese variaram entre 34% a 93%. Das vinte substâncias análogas sintetizadas, doze foram submetidas a análise de pureza com resultados entre 97% a 98 %. O $\log P$ foi determinado por HPLC e o resultado foi de 1,66 a 3,54. Até a última pesquisa feita na base de dados Scifinder, no dia 27/10/2021, verificou-se que todas as substâncias sintetizadas são novas entidades químicas. Os análogos isocurcuminoides sintetizados demonstraram ter efeitos citotóxicos, pois foram capazes de inibir o crescimento das células HCT116. Desta forma a curcumina pode ser considerada como potencial candidata para o desenvolvimento de fármacos, já que ela é capaz de destruir diferentes tipos de células tumorais. Por tanto, a partir da curcumina como protótipo, foi possível estruturar o planejamento e fazer a síntese de todos os análogos monocetônicos com algumas modificações.

7. REFERÊNCIAS

ADAPALA, Nagasuresh; CHAN, Marion M. Long-term use of an antiinflammatory, curcumin, suppressed type 1 immunity and exacerbated visceral leishmaniasis in a chronic experimental model. **Laboratory Investigation**, v. 88, n. 12, p. 1329-1339, 2008.

AGGARWAL, BHARAT B.; SUNG, BOKYUNG. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. **Trends in pharmacological sciences**, v. 30, n. 2, p. 85-94, 2009.

ALALWAN, H. et al. The anti-adhesive effect of curcumin on *Candida albicans* biofilms on denture materials. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, p. 659, 2017.

ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. Porto Alegre: Artmed, 2010.

ALIBEIK, F.; JAFARI, N.; KARIM, M.; DOGAHEH, H. P. Potent anti- less Polar Curcumin analogues on gastric Adenocarcinoma and esophageal Squamous Cell Carminoma Cells, 2017.

ALMARAJ, A.; PIUS, A.; SREERAG, G.; SREERAJ, GOPI. Biological Activities of Curcuminoids, other biomoléculas from Tumeric and their derivatives. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, 2016.

ALMEIDA, L.V. et al. Câncer e Agentes Antineoplásicos Ciclo-Celular Específicos e Ciclo-Celular Não Específico Que Interagem Com o DNA: Uma Introdução. **Química Nova**, v. 28, N. 1, p.118-129, 2005.

ALOK, A.; SINGH, I.D.; SINGH, S.; KESHORE, M.; and JHA, P. C.; Curcumin Pharmacological Actions and its Role in Oral Submucous Fibrosis: A Review. **Journal of Clinical & Diagnostic Research**, 2015.

ALONSO, J. Curcuma. In: ALONSO, J. **Tratado de Fitofarmácós e Nutracêuticos**. São Paulo: A C Farmacêutica, p. 364 – 373, 2016.

AMMON, HPT; WAHL, M. A. Pharmacology of *Curcuma longa*. **Planta medica**, v. 57, n. 1, p. 1-7, 1991.

ANAND, P.; KUNNUMAKKARA, A. B.; NEWMAN, R. A.; AGGRWAL, B.B.; Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. **Journal of Molecular Pharmaceutics** vol. 4, no 6, 2007.

ARUN, N.; NALINI, N. Efficacy of turmeric on blood sugar and polyol pathway in diabetic albino rats. **Plant foods for human nutrition**, v. 57, n. 1, p. 41-52, 2002.

ASAI, Akira; MIYAZAWA, Teruo. Dietary curcuminoids prevent high-fat diet–induced lipid accumulation in rat liver and epididymal adipose tissue. **The Journal of nutrition**, v. 131, n. 11, p. 2932-2935, 2001.

AYUSSO, G. M. **Síntese e avaliação de análogos monocetônicos de curcumina como potenciais agentes contra a tuberculose**. 2019

BHAT, A., Mahalakshmi, A. M., Ray, B., Tuladhar, S., Hediya, T. A., Manthiannem, E, & Sakharkar, M. K.: Benefits of curcumin in brain disorders. **Bio Factors**, 45(5), 666-689, 2019.

BORGES, Gabriel Alvares et al. In vivo and in vitro effects of curcumin on head and neck carcinoma: A systematic review. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 46, n. 1, p. 3-20, 2017.

BOUAOUN, L., et al., TP53 Variations in Human Cancers: New lessons from the IARC TP53 database and genomics data. **Human Mutation**, v. 37, n. 9, p.865-76, 2016.

Braun-Sand, S. B., & Peetz, M: Inosine monophosphate dehydrogenase as a target for antiviral, anticancer, antimicrobial and immunosuppressive therapeutics. **Future medicinal chemistry**, p. 81-92, 2010.

BRAY, Freddie et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

BYKOV, V.J., et al., Reactivation of mutant p53 and induction of apoptosis in human tumor cells by maleimide analogs. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 34, p. 30384-91, 2005.

BYKOV, V.J., et al., Reactivation of mutant p53 and induction of apoptosis in human tumor cells by maleimide analogs. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 34, p. 30384-91, 2005.

BYKOV, V.J.; WIMAN, K.G. Mutant p53 reactivation by small molecules makes its way to the clinic. **FEBS Letters**, v. 16, n. 588, p. 2622-7, 2014.

CARROLL, Robert E. et al. Phase II a clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. **Cancer prevention research**, v. 4, n. 3, p. 354-364, 2011.

CHAN, Marion Man-Ying; ADAPALA, Naga Suresh; FONG, Dunne. Curcumin overcomes the inhibitory effect of nitric oxide on Leishmania. **Parasitology research**, v. 96, n. 1, p. 49-56, 2005.

CHEN, Jih-Jung et al. New sesquiterpenoids and anti-platelet aggregation constituents from the rhizomes of *Curcuma zedoaria*. **Molecules**, v. 21, n. 10, p. 1385, 2016.

CHEN, P.; WANG, H.; YANG, F.; CHEN, H.; HE, W.; WANG, J. Curcumin Promotes Osteosarcoma Cell Death by Activating miR-125 ERRalpha Signal Pathway. **J. Cell. Biochem.** 2017.

CHENG, Z.J.; KUO, S.C.; CHAN, S.C.; KO, F.N.; TENG, C.M. Antioxidant properties of butein isolated from *Dalbergia odorifera*. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1392, p. 291-299, 1998.

CHIMENTI, Franco et al. Monoamine oxidase isoform-dependent tautomeric influence in the recognition of 3, 5-diaryl pyrazole inhibitors. **Journal of medicinal chemistry**, v. 50, n. 3, p. 425-428, 2007.

CHIMENTI, Franco et al. Synthesis, molecular modeling studies and selective inhibitory activity against MAO of N1-propanoyl-3, 5-diphenyl-4, 5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives. **European journal of medicinal chemistry**, v. 43, n. 10, p. 2262-2267, 2008.

CORELLI, F.; MANETTI, F.; TAFI, A.; CAMPIANI, G.; NACCI, V. BOTTA, M. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, p. 125, 1995.

CURINI, M.; EPIFANO, F.; GENOVESE, S.; MARCOTULLIO, M. C.; MENGHINI, L. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 6, p. 571, 2006.

DASKALOPOULOU, Stella S. et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 31, n. 5, p. 549-568, 2015

DARWISH, S. et al. Cyclic peptide conjugate of curcumin and doxorubicin as an anticancer agent. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 49, p. 4617-4622, 2017.

DI MARTINO, R. M. C. et al. Versatility of the curcumin scaffold: Discovery of potent and balanced dual BACE-1 and GSK-3 β inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, n. 2, p. 531-544, 2016.

DORAI, Thambi; AGGARWAL, Bharat B. Role of chemopreventive agents in cancer therapy. **Cancer letters**, v. 215, n. 2, p. 129-140, 2004.

DUBEY, S. K. et al. Design, synthesis and characterization of some bioactive conjugates of curcumin with glycine, glutamic acid, valine and demethylenated piperic acid and study of their antimicrobial and antiproliferative properties. **European journal of medicinal chemistry**, v. 43, n. 9, p. 1837-46, set. 2008.

DURGAPRASAD, S.; PAI, C. Ganesh; ALVRES, Jose Filipe. A pilot study of the antioxidant effect of curcumin in tropical pancreatitis. **Indian Journal of Medical Research**, v. 122, n. 4, p. 315, 2005.

DUVOIX, A. et al. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. **Cancer letters**, v. 223, n. 2, p. 181–90, 8 jun. 2005.

FADUS, M. C. et al. Curcumin: An age-old anti-inflammatory and anti-neoplastic agent. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 7, n. 3, p. 339–346, 2017.

FANG, C.-L.; AL-SUWAYEH, S. A.; FANG, J.-Y. Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) for Drug Delivery and Targeting. **Recent Patents on Nanotechnology**, v. 7, n. 1, 2013.

FEITOZA, LAIS QUELEN; DE SOUZA TERRA, FÁBIO; GRASSELLI, Cristiane da Silva Marciano. Plantas Mediciniais e seus Compostos com Potencial Terapêutico no Tratamento do Câncer: Revisão Integrativa. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 67, n. 1, 2021.

GÓMEZ-ESTACA, J. et al. Improving antioxidant and antimicrobial properties of curcumin by means of encapsulation in gelatin through electrohydrodynamic atomization. **Food Hydrocolloids**, v. 70, p. 313–320, 2017.

GOVINDARAJ, P.; KANDASUBRAMANIAN, B.; KODAM, K. M. Molecular interactions and antimicrobial activity of curcumin (*Curcuma longa*) loaded polyacrylonitrile films. **Materials Chemistry and Physics**, v. 147, n. 3, p. 934–941, out. 2014.

GRANDI, T. S. M. **Tratado das plantas medicinais: Mineiras, Nativas e Cultivadas** Belo Horizonte: Adaequatio Estúdio, 2014. p. 1076-1077.

GRASSO, E, C; Aoyama, E, M; Furlan, M, R: **Revista Eletrônica Thesis, São Paulo**, ano XIV, n.28, p.117-129, 2º semestre, 2017.

GRIVICICH, I.; REGNER, A.; ROCHA, A. B. Morte Celular por Apoptose. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 3, p. 335-343, 2007.

GURNANI, N. et al. Natural products: source of potential drugs. **Afr J Basic Appl Sci**, v. 6, n. 6, p. 171-186, 2014

Edrada-Ebel, R. & Quinn, R. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. **Nat Rev Drug Discov** 14, 111–129 (2015).

HESARI, Amir Reza et al. Tumor-derived exosomes: Potential biomarker or therapeutic target in breast cancer? **Journal of cellular biochemistry**, v. 119, n. 6, p. 4236-4240, 2018.

HE, Zhen-Yu et al. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin. **Cancer investigation**, v. 29, n. 3, p. 208-213, 2011.

HIRAKI, M., et al., Small-Molecule Reactivation of Mutant p53 to Wild-Type-like p53 through the p53-Hsp40 Regulatory Axis. **Chemistry & Biology**, v. 22, n. 9, p. 1206-16, 2015.

IDE, Hisamitsu et al. Combined inhibitory effects of soy isoflavones and curcumin on the production of prostate-specific antigen. **The Prostate**, v. 70, n. 10, p. 1127-1133, 2010.

JAISWAL, M., DUDHE, R., & SHARMA, P. K. (2015). Nanoemulsion: and advanced mode of drug delivery system. **3 Biotech**, 5(2), 123-127.

LAI, Ching-Shu, Chi-Tang HO a Min-Hsiung PAN. The Cancer Chemopreventive and Therapeutic Potential of Tetrahydrocurcumin. **Biomolecules**. 2020

KESHARWANI, P.; BANERJEE, S.; PADHYE, S.; SARKAR, F.H.; Iyer, A.K. Parenterally administrable nano-micelles of 3,4-difluorobenzylidene curcumin for treating pancreatic cancer. **Colloids Surf. B Biointerfaces** 2015.

KAKARALA, MADHURI et al. Targeting breast stem cells with the cancer preventive compounds curcumin and piperine. **Breast cancer research and treatment**, v. 122, n. 3, p. 777-785, 2010.

KESHARWANI, P.; BANERJEE, S.; PADHYE, S.; SARKAR, F.H.; IYER, A.K. Parenterally administrable nano-micelles of 3,4-difluorobenzylidene curcumin for treating pancreatic cancer. **Colloids Surf. B Biointerfaces** 132, 138–145, 2015.

KHAN, W. H.; RATHOD, V. K. Process intensification approach for preparation of curcumin nanoparticles via solvent-nonsolvent nanoprecipitation using spinning disc reactor. **Chemical Engineering and Processing: Process Intensification**, v. 80, p. 1–10, 2014.

KHERADMANDNIA, S. et al. Preparation and characterization of ketoprofen-loaded solid lipid nanoparticles made from beeswax and carnauba wax. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 6, n. 6, p. 753–759, 2010.

KHOR, YH; GLASPOLE, I; GOH, NSL. Therapeutic burden in interstitial lung disease: Lessons to learn. **Official journal of the Asian Pacific Society Respiriology**, 2019.

KIM, D. C., Ku, S. K., & BAE, J. S : Anticoagulant activities of curcumin and its derivative. **Biochemistry and Molecular Biology reports**. 2012

KIM, M.P.; ZHANG, Y.; LOZANO, G. Mutant p53: Multiple Mechanisms Define Biologic Activity in Cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 5, p. 1-6, 2015.

KLEIN EA, THOMPSON IM, LIPPMAN SM, GOODMAN PJ, ALBANES D, TAYLOR PR E COLTMAN C. SELECIONE: o próximo ensaio de prevenção do câncer de próstata. Ensaio de prevenção do câncer de selênio e vitamina E. **Journal of Urology**, 2001

KUNNUMAKKARA, Ajaikumar B. et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. **British journal of pharmacology**, v. 174, n. 11, p. 1325-1348, 2017.

KURE, B. Taliya et al. Herbal therapeutics for cancer control: an overview. **GSC Biological and Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 1, p. 015-023, 2019.

- LAL, J. et al. Biological activity, design, synthesis and structure activity relationship of some novel derivatives of curcumin containing sulfonamides. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 64, p. 579–588, jun. 2013.
- LEE, J. et al. The Fas system, a regulator of testicular germ cell apoptosis, is differentially up regulated in sertoli cells versus germ cell injury of the testis. **Endocrinology**, v.140, n. 2, p. 852-858, 1999.
- LEVINE, A.J. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. **Cell**. v. 88, n. 3, p. 323-331, 1997.
- LI, Cuiqin et al. Scavenging ability of dendritic PAMAM bridged hindered phenolic antioxidants towards DPPH and ROO free radicals. **RSC advances**, v. 7, n. 4, p. 1869-1876, 2017.
- LIMA, Ester Oliveira Angelo de. **Curcuma longa L.: uma revisão sobre composição química e atividades biológicas in vitro**: - 2020. 29f.:
- LIMA, Felipe Teixeira et al. The curcumin analog CH-5 exerts anticancer effects in human osteosarcoma cells via modulation of transcription factors p53/Sp1. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 7, p. 1909, 2018.
- LIANG, GUANG et al. Exploration and synthesis of curcumin analogues with improved structural stability both in vitro and in vivo as cytotoxic agents. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 17, n. 6, p. 2623-2631, 2009.
- LIU, K. et al. Design and biological characterization of hybrid compounds of curcumin and thalidomide for multiple myeloma. **Organic & Biomolecular Chemistry**, Cambridge, v. 11, n. 29, p. 4757-4763, 2013a.
- LORENZI, H.; MATOS, A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. 2. Ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008. p. 541-542.

MAYAKI A MUHAMMAD, OYINLOYE G YEMISI, DAUDA J MICHAEL, AYENI A WEMIMO e ABDULKADDIR SAYYADI:Terapêutica à base de ervas para o controle do câncer: uma visão geral. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 9 (1), 15-23, 2019.

MARQUES, JOÃO PAULO; LOPES, GISELY CRISTINY. Alcaloides como agentes antitumorais: considerações químicas e biológicas. *Revista Uningá Review*, v. 24, n. 1, 2015.

MOGHTADERI, H., SEPEHRI, H., & ATTARI, F., . Combination of arabinogalactan and curcumin induces apoptosis in breast cancer cells in vitro and inhibits tumor growth via overexpression of p53 level in vivo. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 88, 582–594, 2017.

MORETES, D. N., & GERON, V. L. M. G.: Os benefícios medicinais da Curcuma longa L. (açafão da terra). *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*, 10(1106-114.), 2019.

MURAD, André Márcio; KATZ, Artur. Oncologia: bases clínicas do tratamento. In: *Oncology: bases clínicas do tratamento*. 1996. p. 435-435.

NAGAHAMA, K.; UTSAMI, T.; MAEKAWA, S.; OYAMA, N.; KAWAKAMI, J. Discovery of new function of Curcumin wich enhances its Anticancer Therapeutic Potency. *Sci. Rep*, 630962, 2016.

NAIDU, K. Akhilender; THIPPESWAMY, N. B. Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation by active principles from spices. *Molecular and cellular biochemistry*, v. 229, n. 1, p. 19-23, 2002.

NATARAJAN, Chandramohan; BRIGHT, John J. Curcumin inhibits experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through Janus kinase-STAT pathway in T lymphocytes. *The Journal of Immunology*, v. 168, n. 12, p. 6506-6513, 2002.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019 . *Journal of Natural Products*, v. 83, p.770–803, 2020.

NISHIYAMA, Tozo et al. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. **Journal of Agricultural and food Chemistry**, v. 53, n. 4, p. 959-963, 2005.

NOSRATZEHI, Tahereh et al. The comparison of the effect of curcumin with nystatin on inhibition level of *Candida albicans*. **Journal of experimental pharmacology**, v. 11, p. 93, 2019.

OLIVEIRA, H. C. et al. Peptides derived from a phage display library inhibit adhesion and protect the host against infection by *Paracoccidioides brasiliensis* and *Paracoccidioides lutzii*. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, p. 509, 2016.

OLIVIER, M.; HOLLSTEIN, M.; HAINAUT, P. TP53 Mutations in Human Cancers: Origins, Consequences, and Clinical Use. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 2, n.1, 2010.

PANCHATCHARAM, Manikandan et al. Curcumin improves wound healing by modulating collagen and decreasing reactive oxygen species. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 290, n. 1, p. 87-96, 2006

PINTO, Juliana Guerra et al. In vitro evaluation of photodynamic therapy using curcumin on *Leishmania major* and *Leishmania braziliensis*. **Lasers in medical science**, v. 31, n. 5, p. 883-890, 2016.

POLAQUINI, C. R. et al. Antibacterial activity of 3,3'-dihydroxycurcumin (DHC) is associated with membrane perturbation. **Bioorganic Chemistry**, v. 90, p. 103031, 2019.

POLAQUINI, C. R. et al. Antibacterial and antitubercular activities of cinnamylideneacetophenones. **Molecules**, v. 22, n. 10, p. 1685, 2017.

POLAQUINI, CARLOS ROBERTO. **Análogos monocetônicos de Curcumina: Síntese e atividade antixanthomonas citrip subsp. Citric Candida**, 2020.

PRASAD, S.; TYAGI, A.K.; AGGARWAL, B.B. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: **The golden pigment from golden spice. Cancer Res. Treat.** 46, 2–18, 2014.

QI, M., et al., DNAJB1 stabilizes MDM2 and contributes to cancer cell proliferation in a p53-dependent manner. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1839, n.1, p. 62-69, 2014.

RAMASAMY, T.S.; AYOB, A.Z.; MYINT, H.H.; THIAGARAJAH, S.; Amini, F. Targeting colorectal cancer stem cells using curcumin and curcumin analogues: **Insights into the mechanism of the therapeutic efficacy**. **Cancer Cell Int**. v n. 15, 96. 2015.

RAMESH, W. T. ; PAUL, MANOJI. ; MANIKANTA, K. GIRIHS. Structure and Morphological Studies of Curcuminoids and Curcuminoids Mixture K. S. **Journal of Crystal Growth**, 544, 2020.

SALEHEEN, Danish et al. Latent activity of curcumin against leishmaniasis in vitro. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 25, n. 3, p. 386-389, 2002.

SHADFAN, M.; LOPEZ-PAJARES, V.; YUAN, Z. M. MDM2 and MDMX: Alone and together in regulation of p53. **Translational Cancer Research**, v.1, n. 2, p. 88-89, 2012.

SHARMA, R. A.; GESCHER, A. J.; STEWARD, W. P. Curcumin: the story so far. **European journal of cancer**, v. 41, n. 13, p. 1955-1968, 2005.

SHARMA, Monika et al. Antifungal curcumin induces reactive oxygen species and triggers an early apoptosis but prevents hyphae development by targeting the global repressor TUP1 in *Candida albicans*. **Bioscience reports**, v. 30, n. 6, p. 391-404, 2010.

SHEER, C.J. 2000. The Pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited. **Cancer Research**, v.60, n. 14, p. 3689-3695, 2000.

SHETTY, Dinesh et al. Eliminating the heart from the curcumin molecule: monocarbonyl curcumin mimics (MACs). **Molecules**, v. 20, n. 1, p. 249-292, 2015.

SIEGEL, R. L., MILLER, K. D., & JEMAL, A. (2018). Cancer statistics, 2018. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 68(1), 7–30, 2018.

SIEGEL, Rebecca L.; MILLER, Kimberly D.; JEMAL, Ahmedin. Cancer statistics, 2020. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 70, n. 1, p. 7-30, 2020.

SILVA FILHO, Carlos RM et al. Avaliação da bioatividade dos extratos de cúrcuma (*Curcuma longa* L., Zingiberaceae) em *Artemia salina* e *Biomphalaria glabrata*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, p. 919-923, 2009.

SILVA, I. C. et al. Evaluation of cytotoxic, apoptotic, mutagenic, and chemopreventive activities of semi-synthetic esters of gallic acid. **Food and Chemical Toxicology**, v. 105, p. 300-307, 2017.

SUETH-SANTIAGO, V. et al. Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: Introspecções sobre química e atividades biológicas. **Química Nova**, v. 38, n. 4, p. 538–552, 2015.

SUNG, Hyuna et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

SUN, MIN et al. Advances in nanotechnology-based delivery systems for curcumin. **Nano-medicine**, v. 7, n. 7, p. 1085-1100, 2012.

SUSANA, M. C. **Curcumina: propriedades biológicas e aplicações terapêuticas** 2018.

TAKETANI, K. Key role of ATF3 in p53-dependent DR5 induction upon DNA damage of human colon cancer cells. **Oncogene**, v. 31, n.17, p.2210-2221, 2012.

TAKEUCHI, AKIKAZU PEREIRA. Caracterização antimicrobiana de componentes do açafrão (*curcuma longa* l.) e elaboração de filmes ativos com montmorilonita e óleo resina de açafrão (Dissertação de mestrado). **Universidade Federal de Goiás, Goiânia**, 2012.

TALIB, W. H.; AT-HADID, S. A.; ALI, M. B.W.; AL- YASARI I. H.; ALI, MR.A.; Role of Curcumin in regulating p53 in breast Cancer: na overview of the mechanism action, 2018.

TAYLOR WF and JABBARZADEH E. The use of natural products to target cancer stem cells; **American Journal of Cancer Research**, 7(7), 1588-1605, 2017.

THEPPAWONG, Atiruj et al. Synthetic strategies in curcumin chemistry focused on anticancer applications. **ARKIVOC**, p. 257-305, 2020.

TOMEH, MHD ANAS; HADIANAMREI, ROJA; ZHAO, XIUBO. A Review of Curcumin and Its Derivatives as Anticancer Agents. **International Journal of Molecular Science**. **20**, **1033**, **2019**.

TUORKEY, M. J. Curcumin a potent Cancer preventive agent: Mechanism of Cancer cell killing. **Intervention Medicine & Applied Science**, vol. 6 (4), pp 139-146, 2014.

VOGELSTEIN, B.; LANE, D.; LEVINE, A.J. Surfing the p53 network. **Nature**, v. 408, p.307–310, 2000.

WANG, R. et al. Synthesis and evaluation of 1,7-diheteroarylhepta-1,4,6-trien-3-ones as curcumin-based anticancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 110, p. 164–180, 2016.

WEBER, Manuel; FREY, Wolfgang; PETERS, Rene. Catalytic Asymmetric Synthesis of Spirocyclic Azlactones by a Double Michael-Addition Approach. **Chemistry–A European Journal**, v. 19, n. 25, p. 8342-8351, 2013.

WEI, S., et al., The activating transcription factor 3 protein suppresses the oncogenic function of mutant p53 proteins. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 289, n. 13, p. 8947-59, 2014.

WONG, R. S. Apoptosis in Cancer : from pathogenesis to treatment. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, 2011.

YAN, Chunhong et al. Activating transcription factor 3, a stress sensor, activates p53 by blocking its ubiquitination. **The EMBO journal**, v. 24, n. 13, p. 2425-2435, 2005.

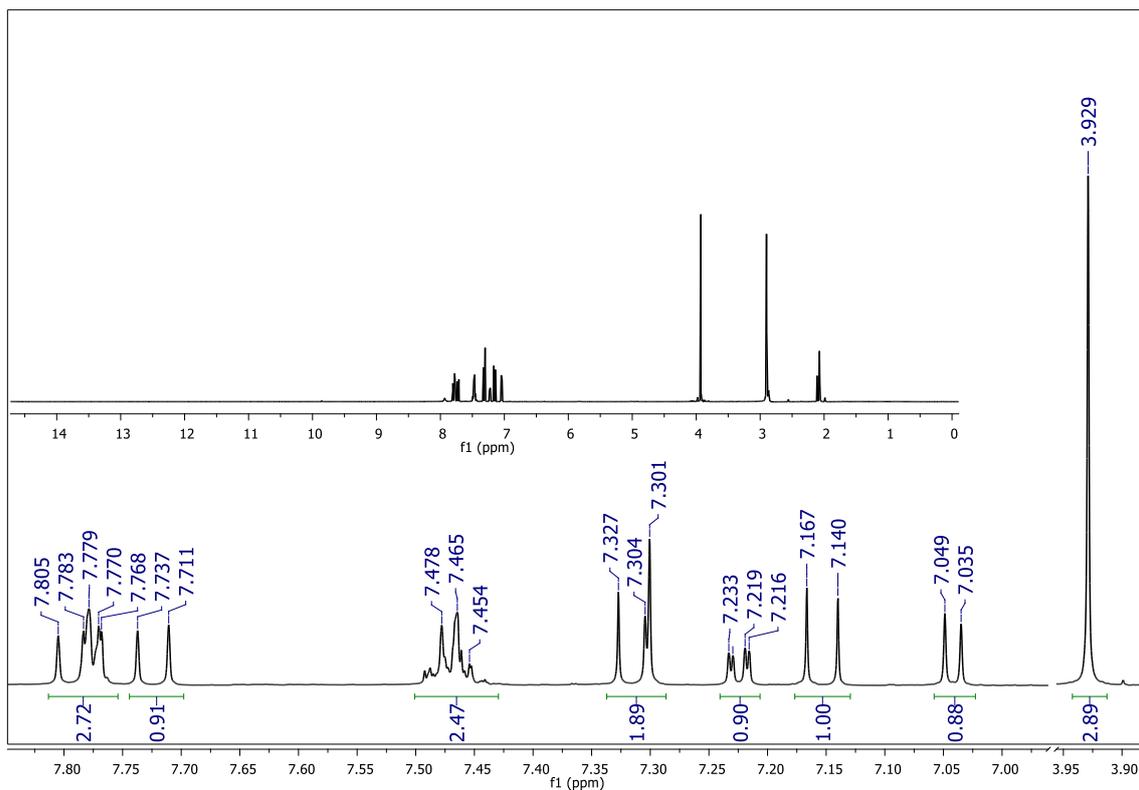
YIN, Song et al. Synthesis and anticancer activity of mono-carbonyl analogues of curcumin. **Journal of Cancer Therapy**, Vol.4 no.1, 2013.

ZHAO, Chengguang; LIU, Zhiguo; LIANG, Guang. Promising curcumin-based drug design: mono-carbonyl analogues of curcumin (MACs). **Current pharmaceutical design**, v. 19, n. 11, p. 2114-2135, 2013.

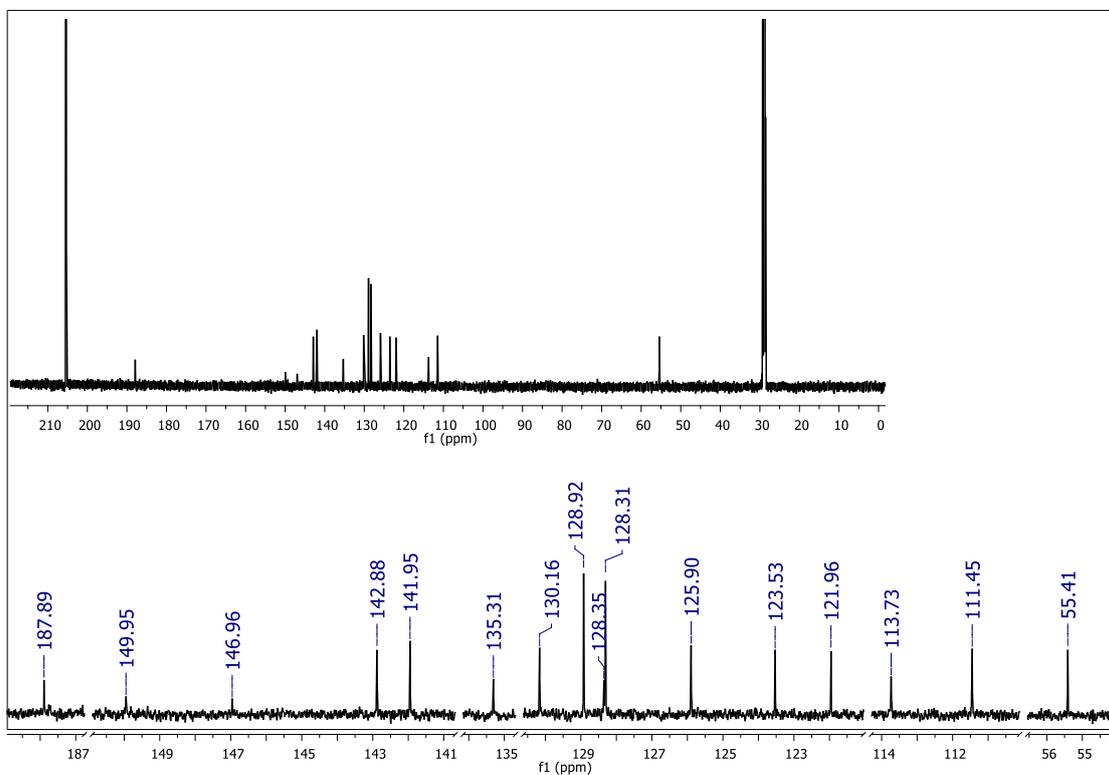
ZOROFCHIAN MOGHADAMTOUSI, Soheil et al. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. **BioMed research international**, v. 2014, 2014.

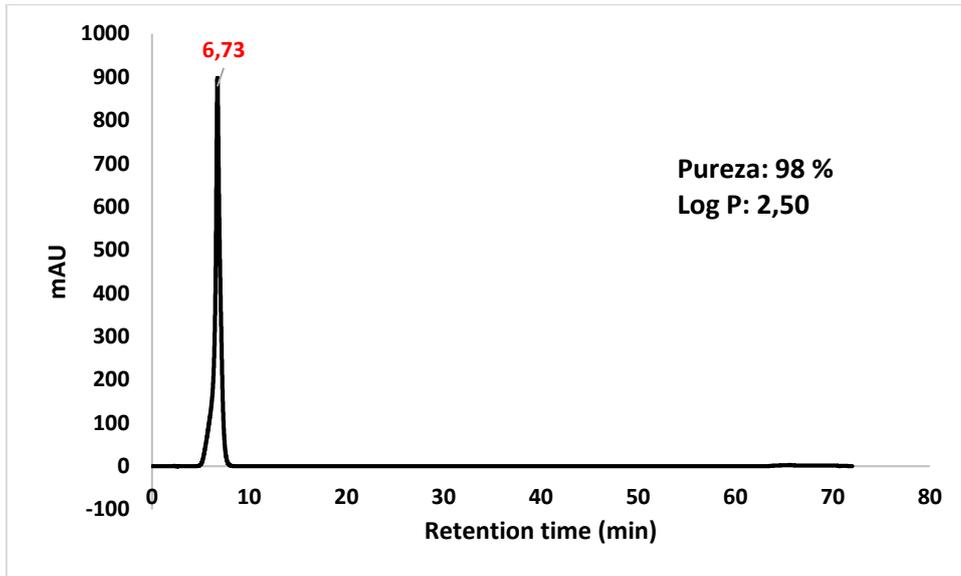
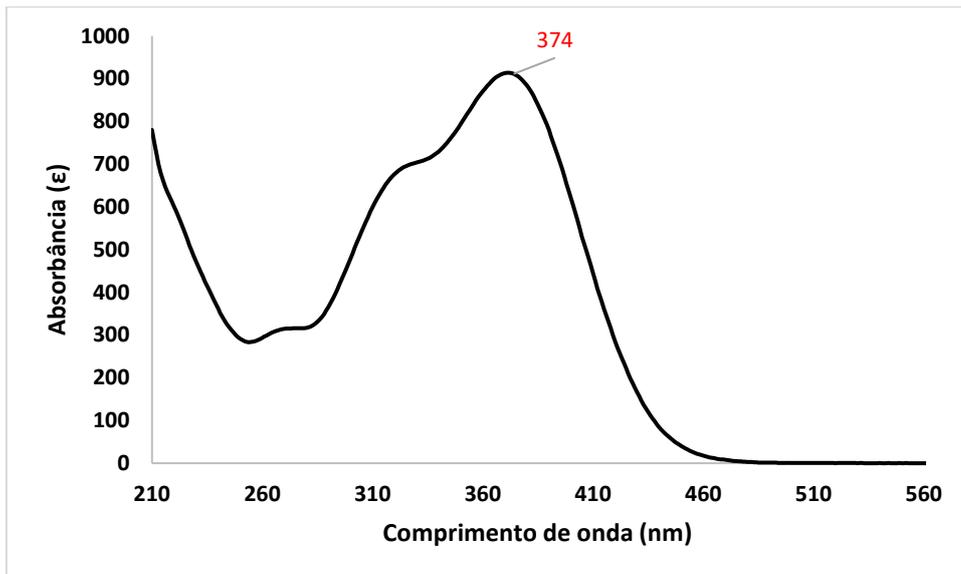
8. ANEXOS A – Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos curcuminoides sintetizados.

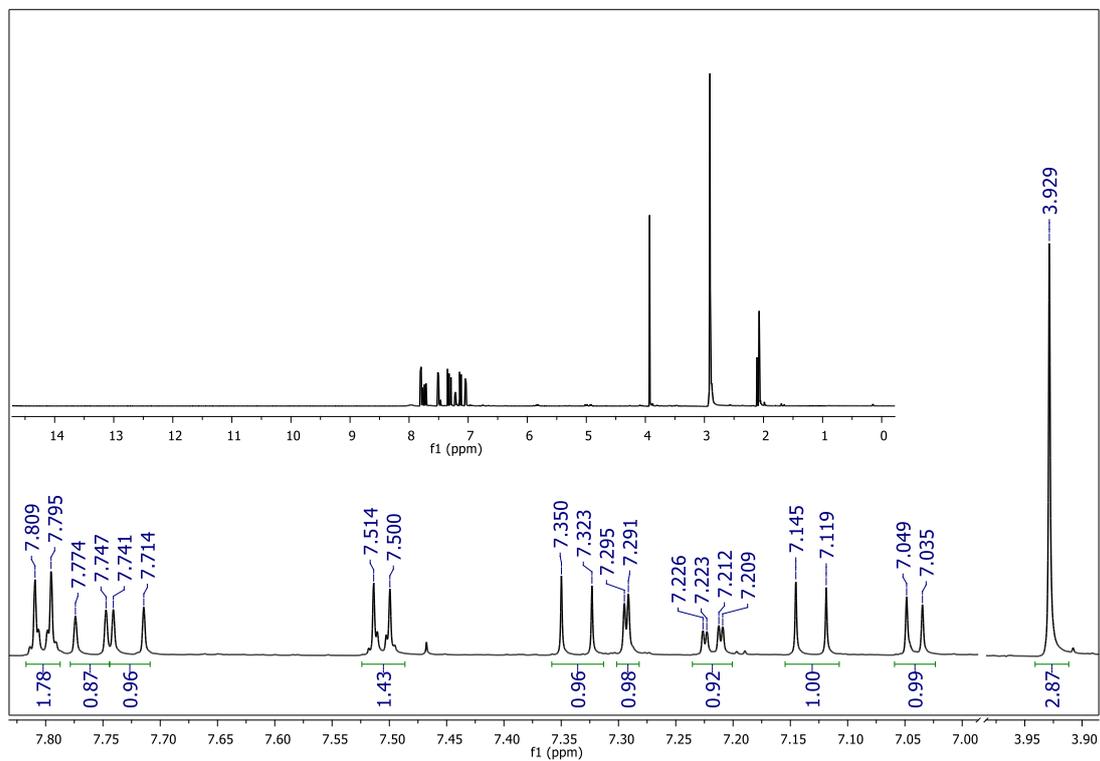
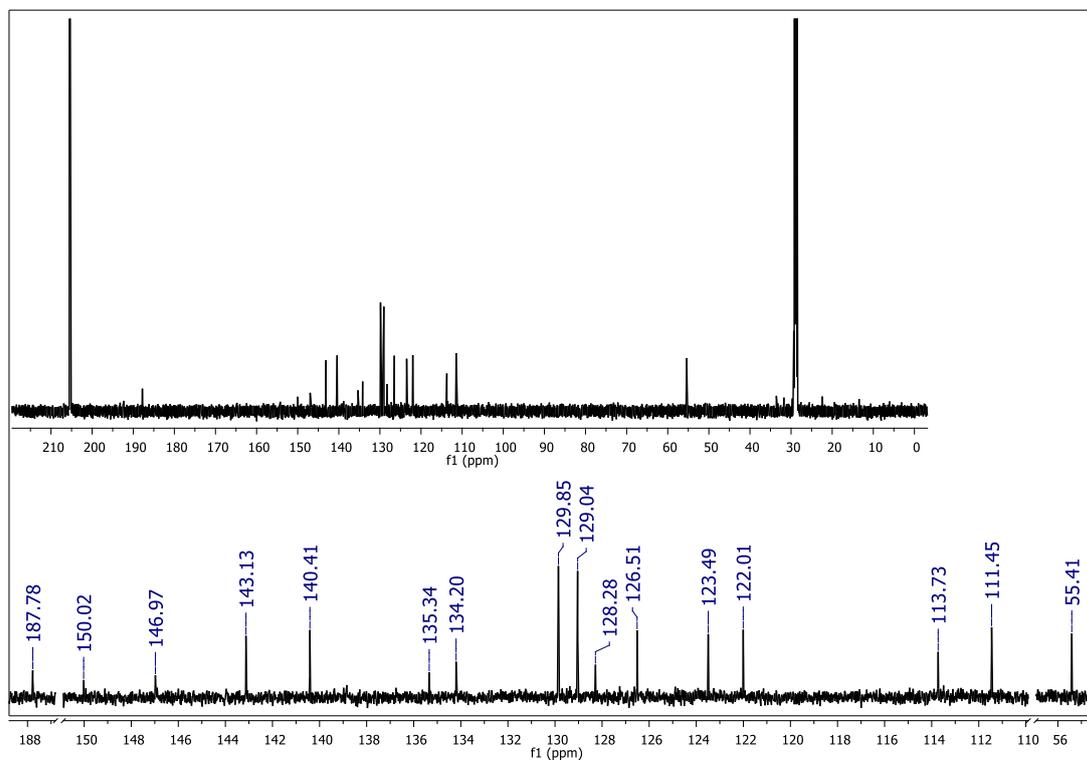
Anexo 1. Espectro de RMN de ^1H do composto **13.a** (600 MHz; acetona- d_6)

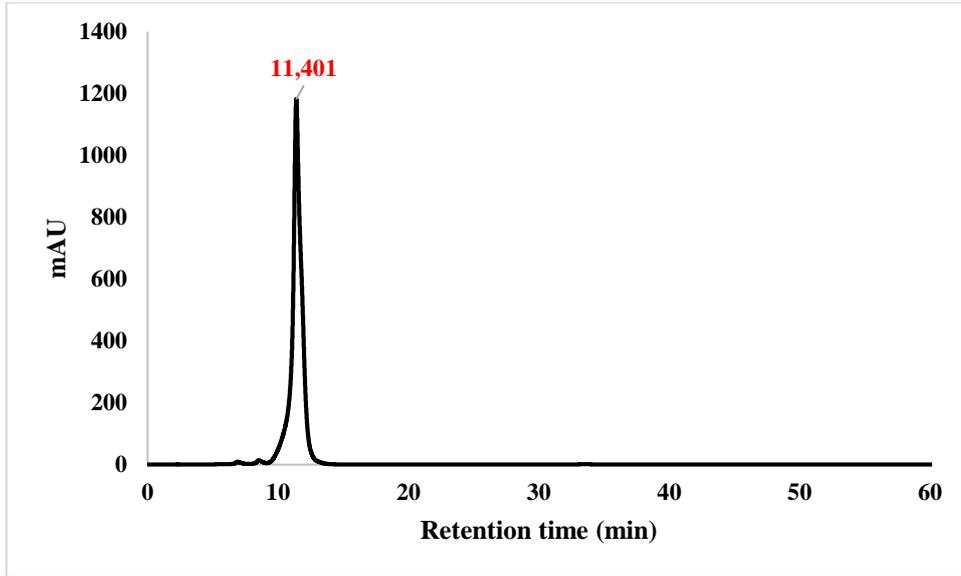
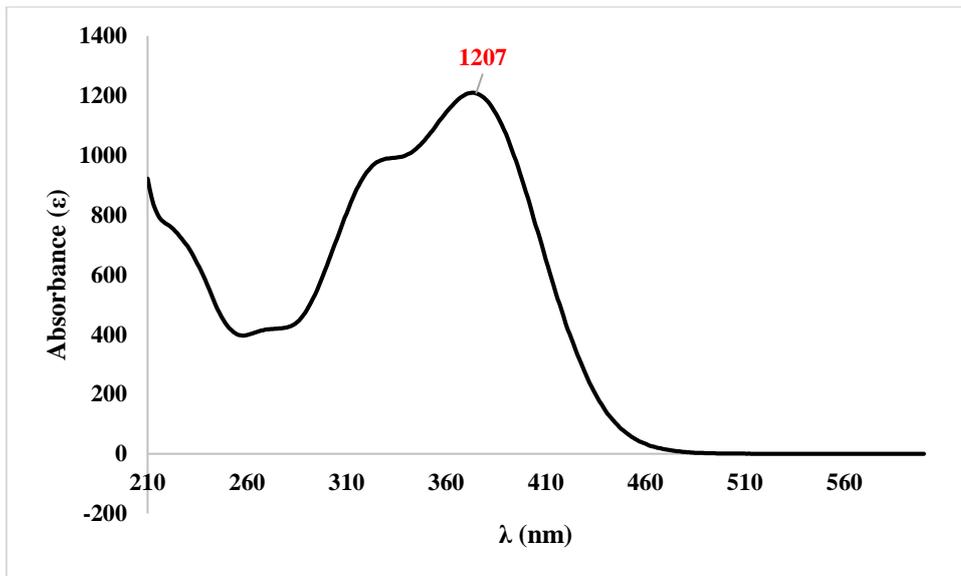


Anexo 1. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13 a.** (150 MHz; acetona- d_6)

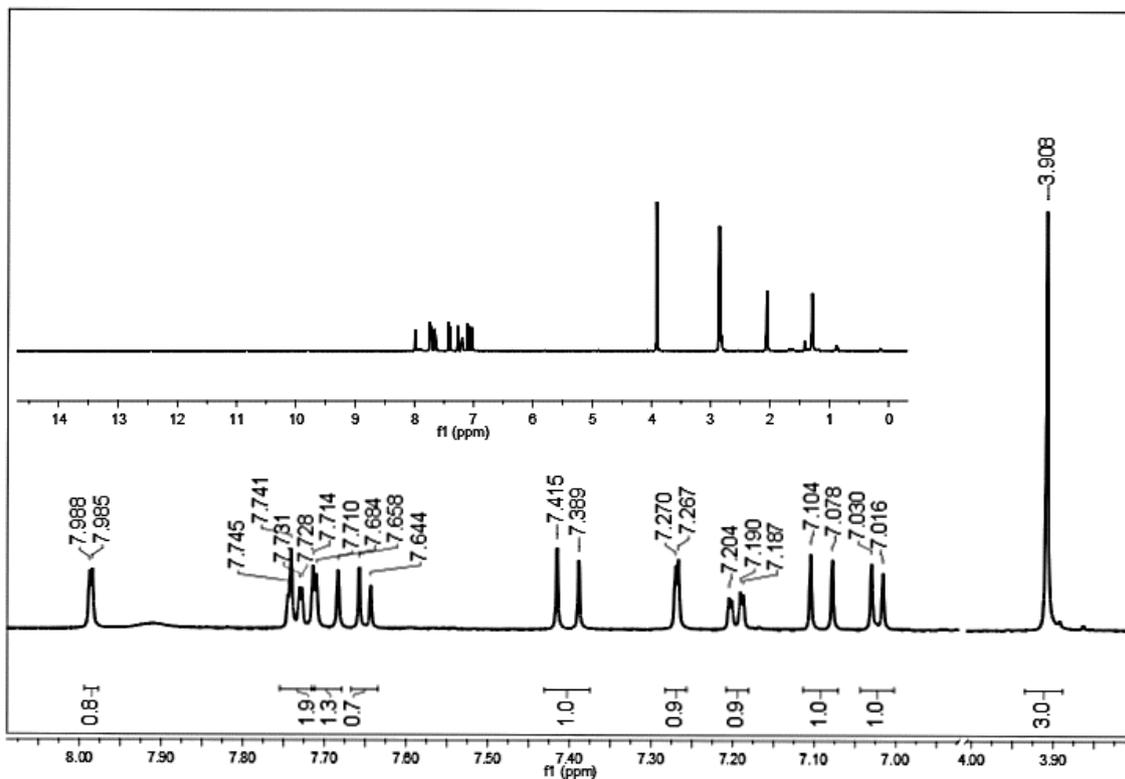


Anexo 1. Comatograma HPLC do curcuminóide 13.a**Anexo 1. Espectro UV-Vis do curcuminóide 13.a**

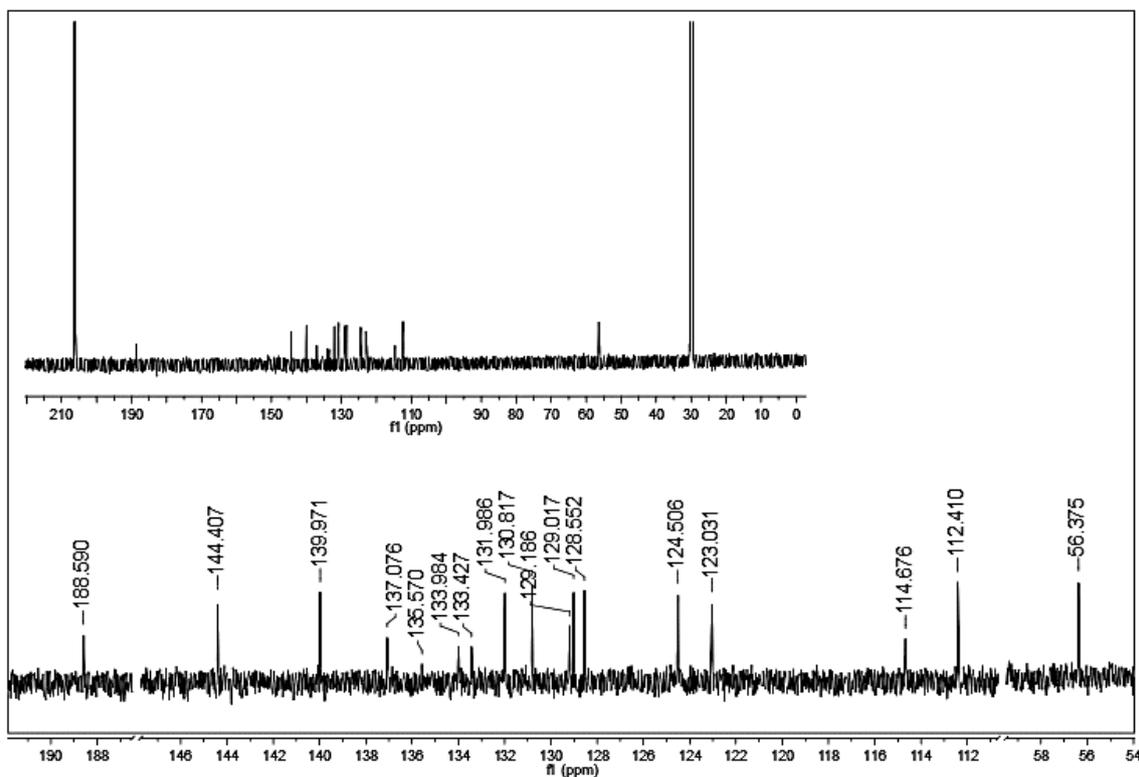
Anexo 2. Espectro de RMN de ^1H do composto **13.b** (600 MHz; acetona- d_6)**Anexo 2.** Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13.b** (150 MHz; acetona- d_6)

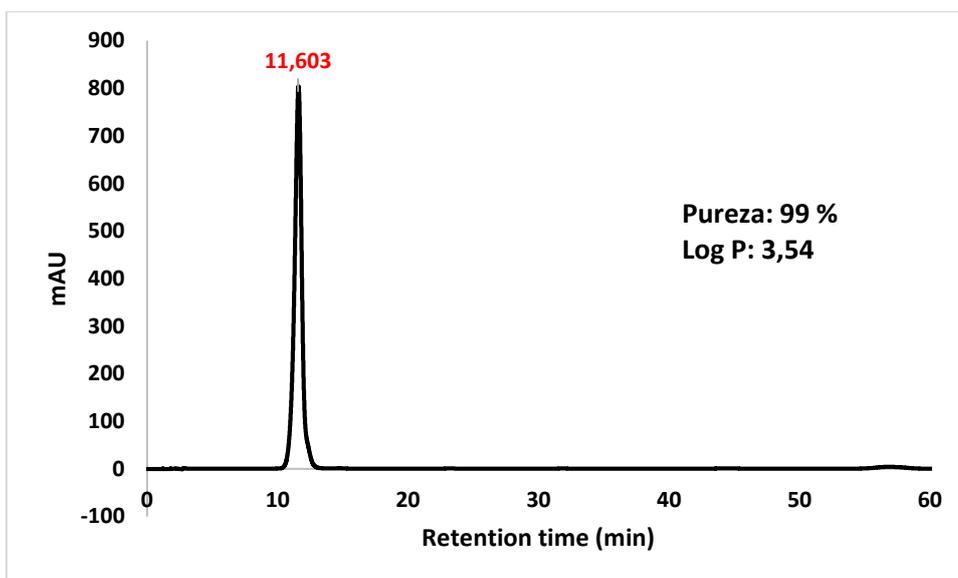
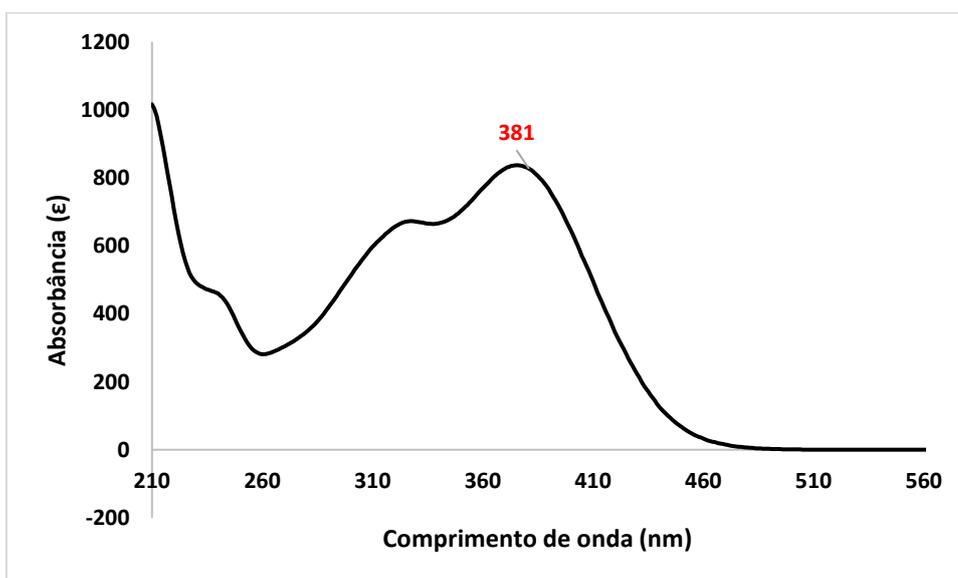
Anexo 2. Cromatograma HPLC do curcuminoide 13.b**Anexo 2. Espectro UV-Vis do curcuminoide 13.b**

Anexo 3. Espectro de RMN de ^1H do composto **13.c** (600 MHz; acetona- d_6)



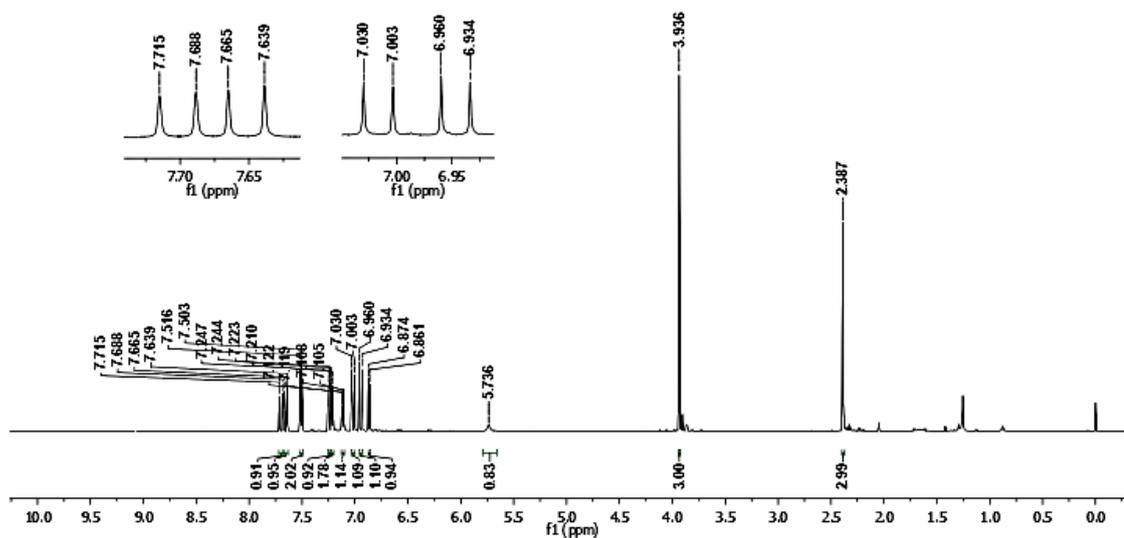
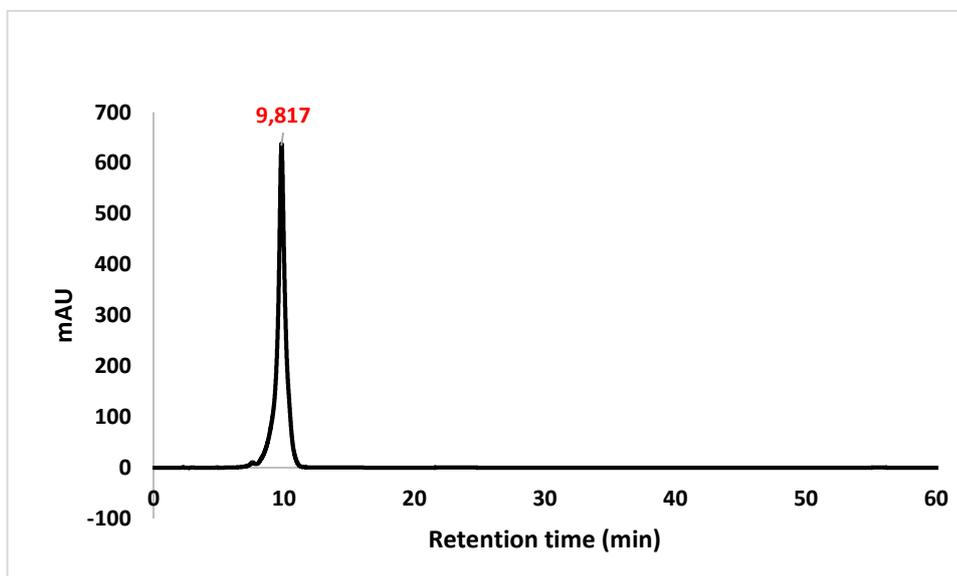
Anexo 3. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13.c** (150 MHz; acetona- d_6)



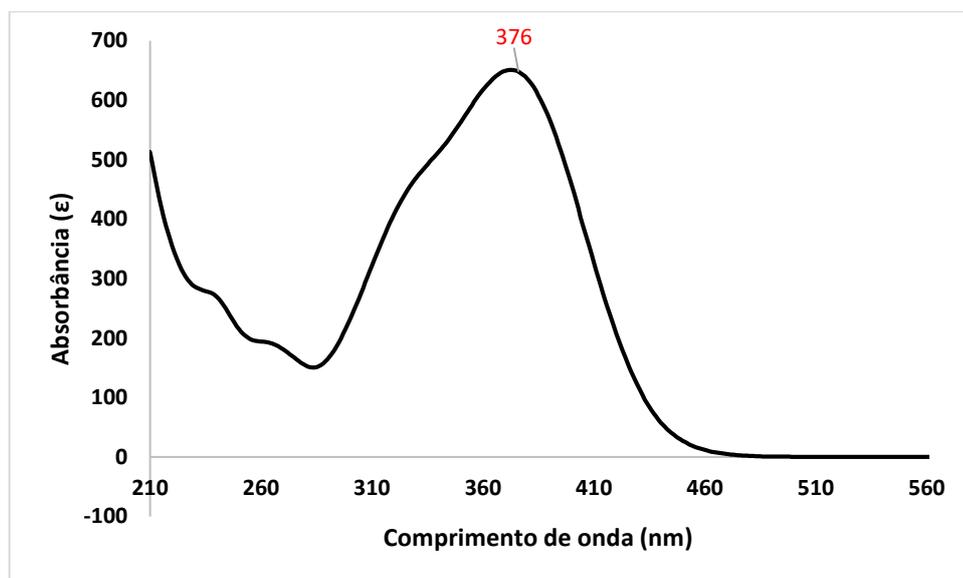
Anexo 3. Comatograma HPLC do composto 13.c**Anexo 3. Espectro UV-Vis do composto 13.c**

Anexo 4 Espectro de RMN de ^1H do composto **13.d** (600 MHz; CDCl_3)

Prof. Luis Octavio, amostra Dinis, DK4Me (5.0 mg) em CDCl_3
25.0 C

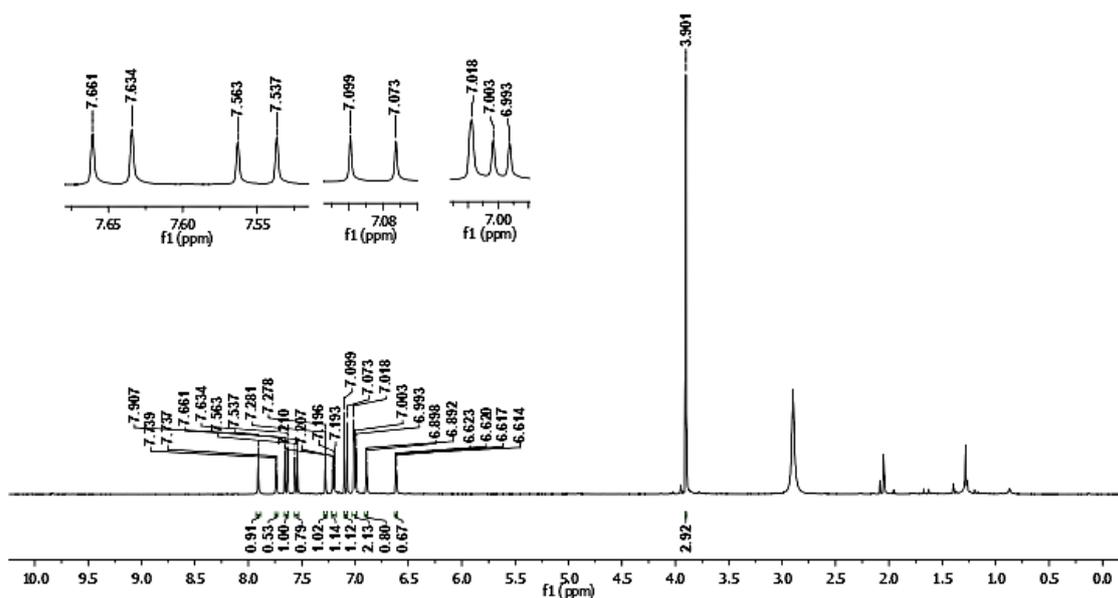
**Anexo 4.** Comatograma HPLC do composto **13.d**

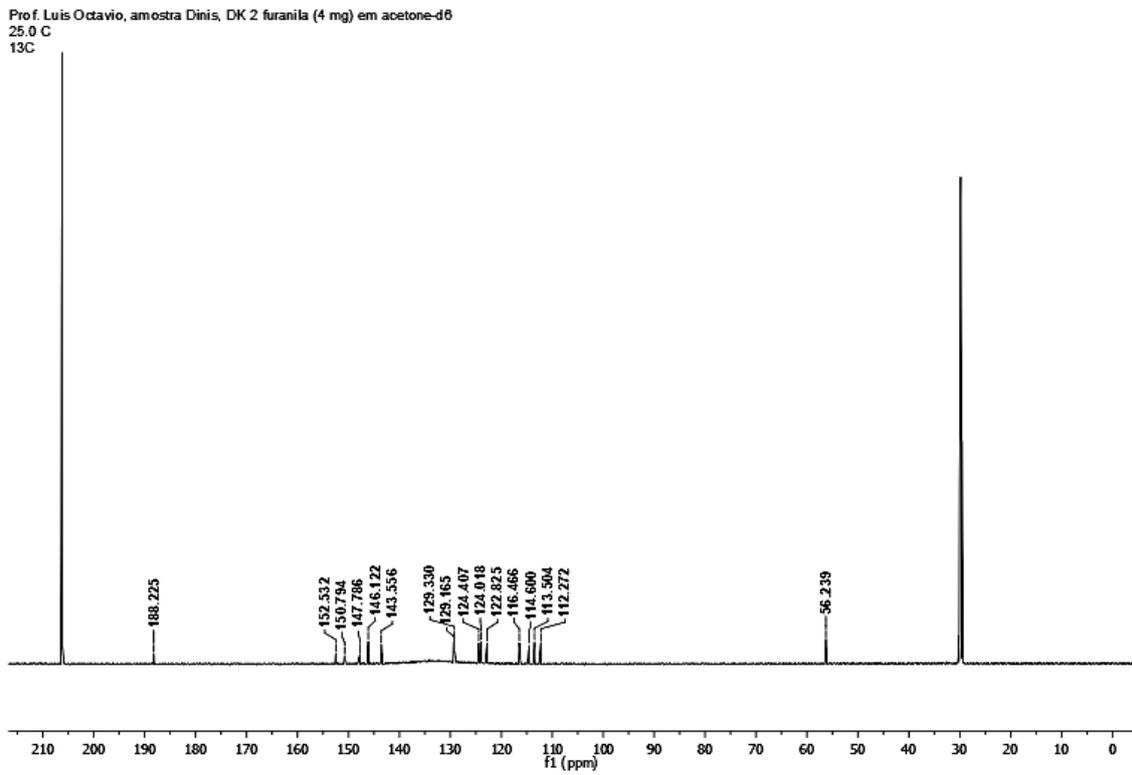
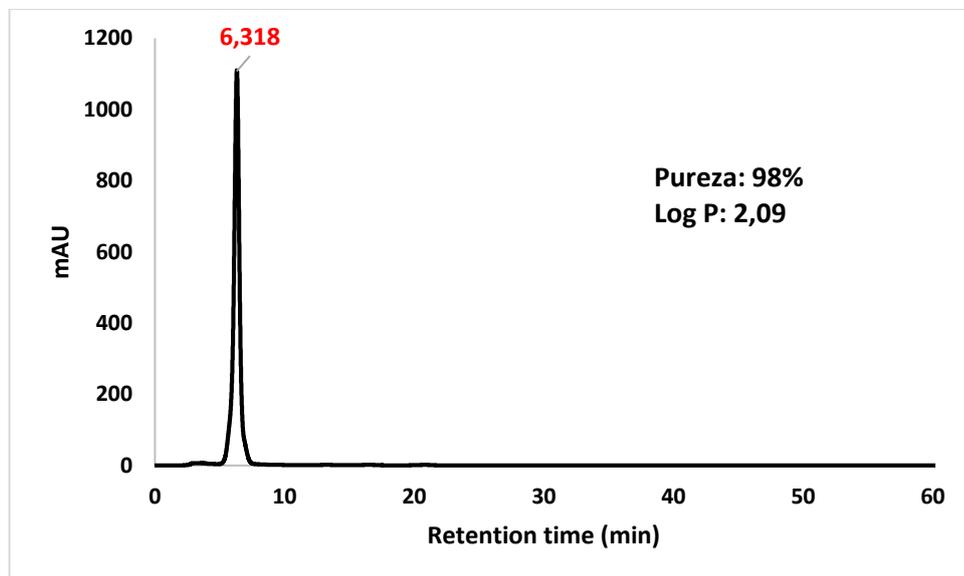
Anexo 4. Espectro de UV-Vis do composto 13.d



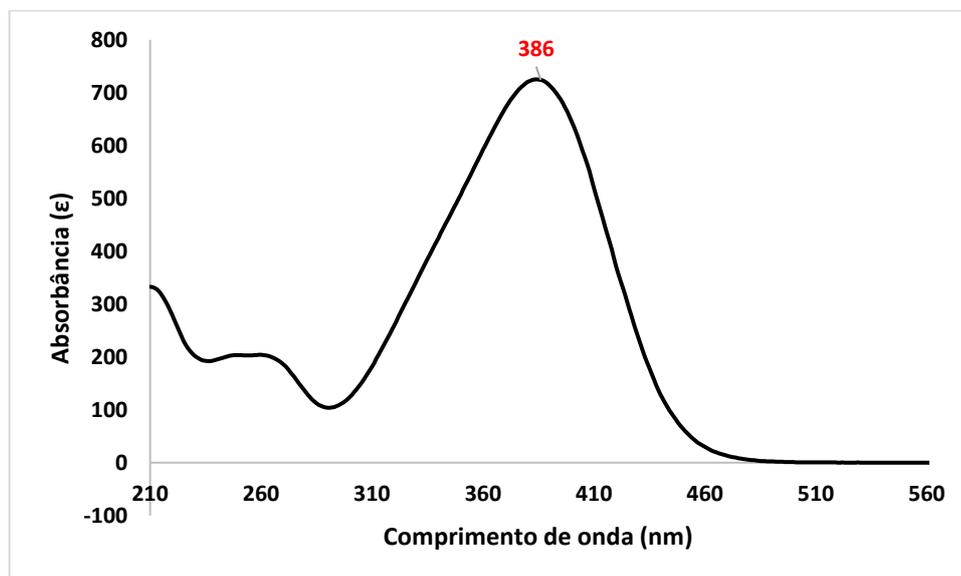
Anexo 05. Espectro de RMN de ^1H do composto 13.e (600 MHz; acetone- d_6)

Prof. Luis Octavio, amostra Dinis, DK 2 furanila (4.0 mg) em acetone- d_6
25.0 C



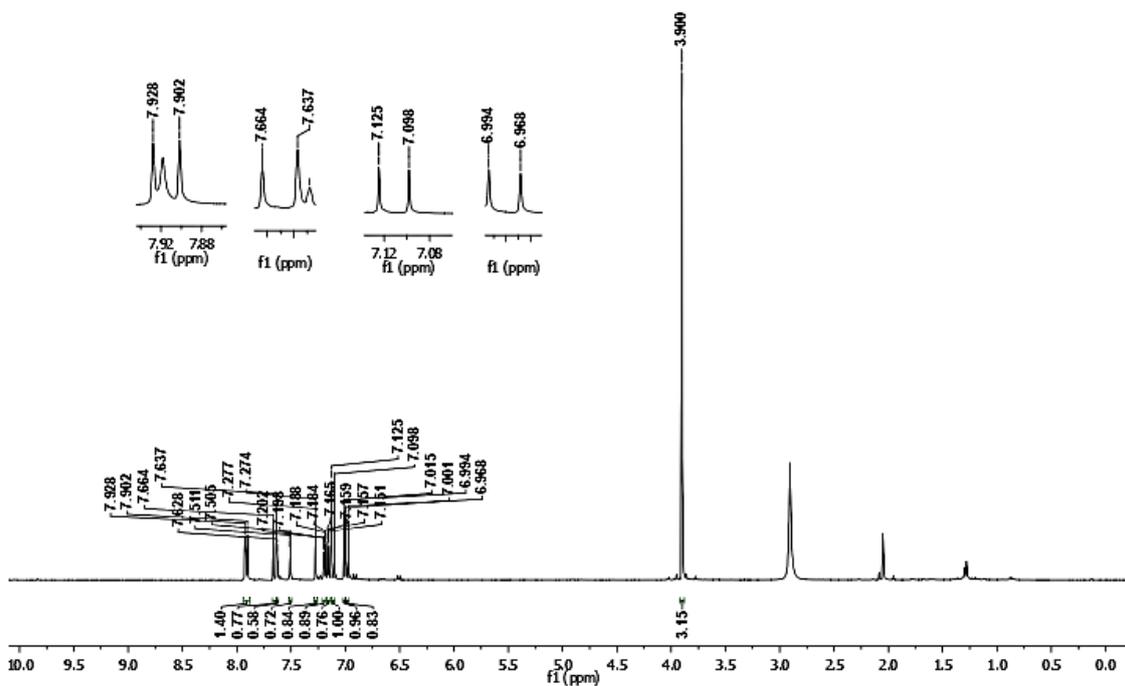
Anexo 05. Espectro de RMN de ^{13}C do curcuminóide **13.e** (150 MHz; acetone- d_6)**Anexo 05** Comatograma HPLC do composto **13.e**

Anexo 05 Espectro de UV-Vis do composto 13.e



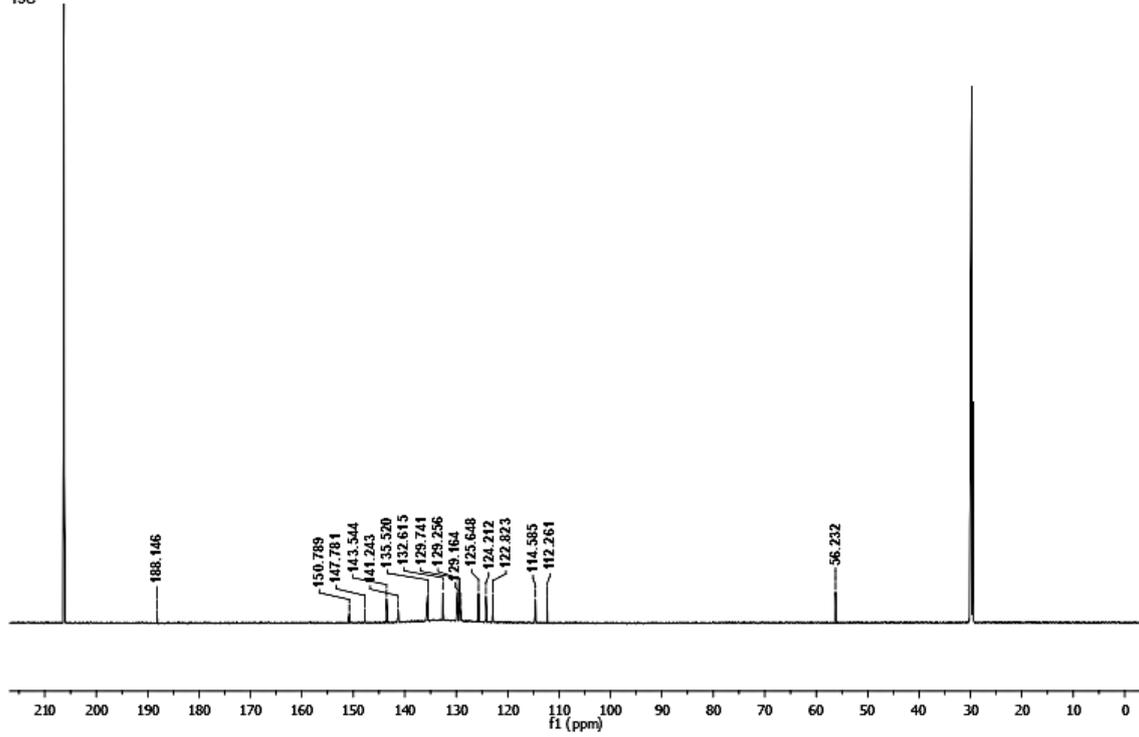
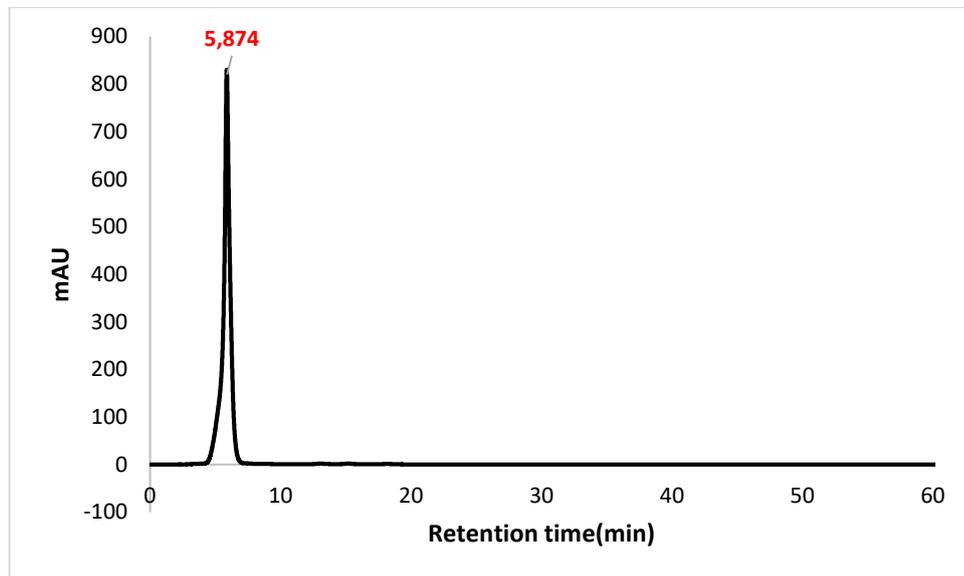
Anexo 06. Espectro de RMN de ^1H do composto 13.f (600 MHz; acetone- d_6)

Prof. Luis Octavio, amostra Dinis, DK2 tiofeno (5.0 mg) em acetone- d_6
25.0 C

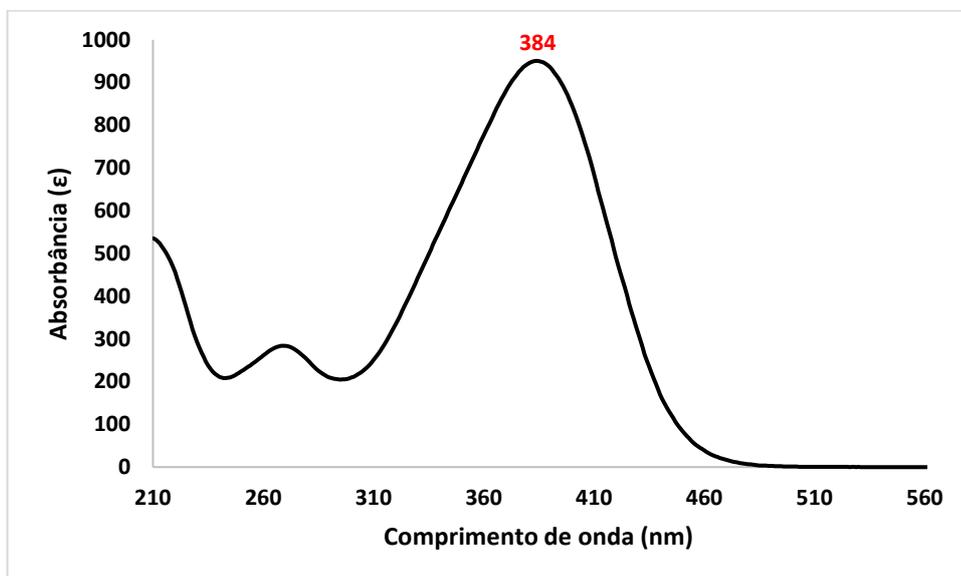


Anexo 06. Espectro de RMN de ^{13}C do curcuminoide **13.f** (150 MHz; acetone- d_6)

Prof. Luis Octavio, amostra Dinis, DK 2 Tiofeno (5 mg) em acetone- d_6
25,0 C
 ^{13}C

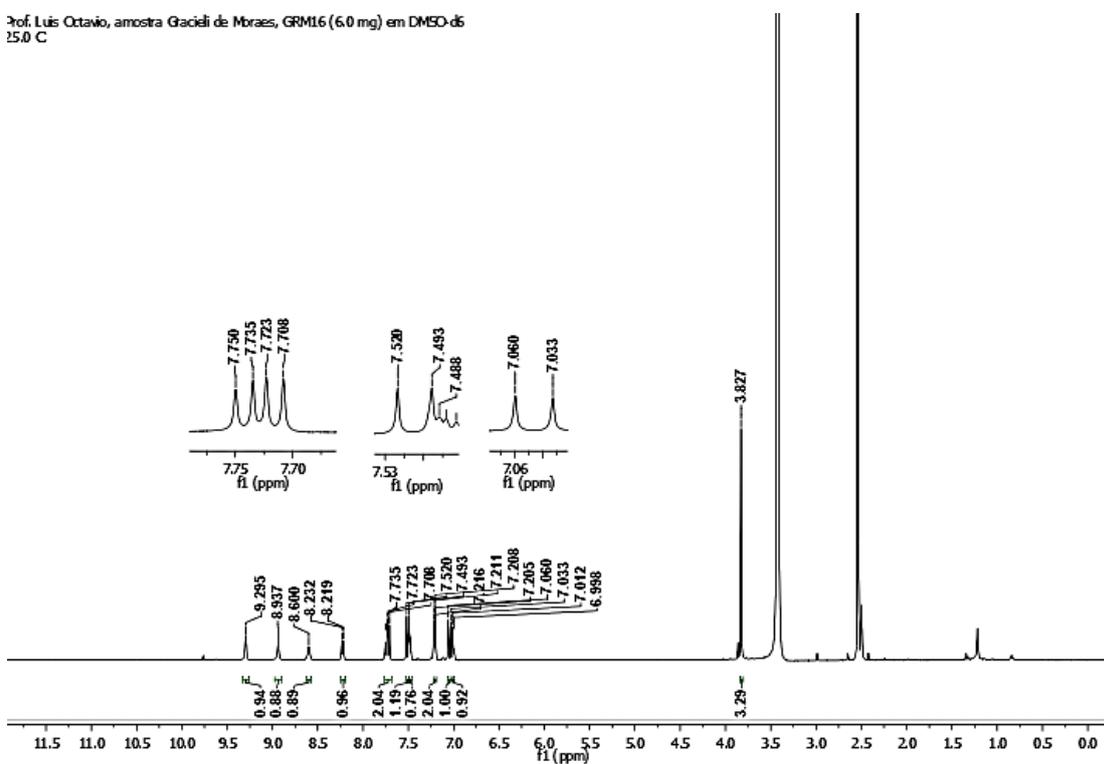
**Anexo 06** Comatograma HPLC do composto **13.f**

Anexo 06 Espectro de UV-Vis do composto 13.f



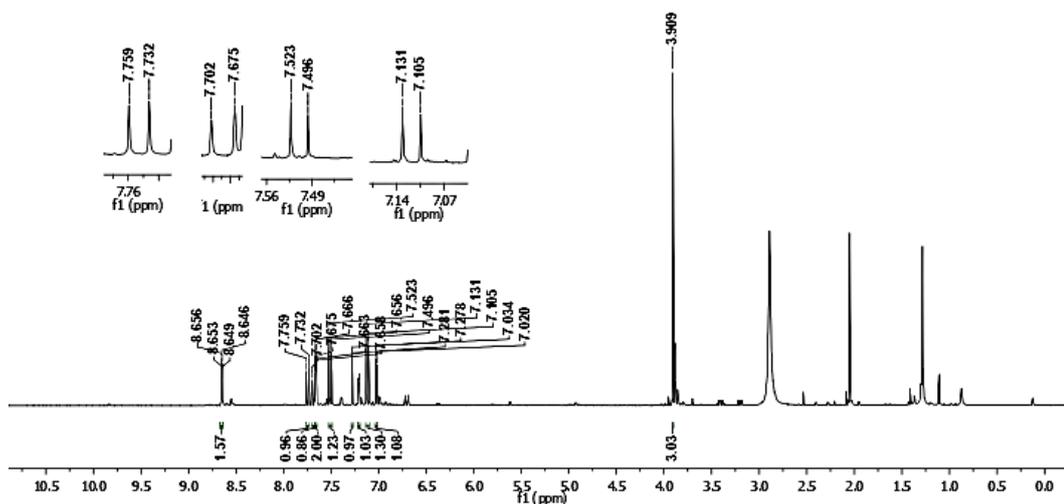
Anexo 07 Espectro de RMN de ^1H do composto 13.g (600 MHz; acetone- d_6)

Prof. Luis Octavio, amostra Giaceli de Moraes, GRM16 (6.0 mg) em $\text{DMSO-}d_6$
25.0 C



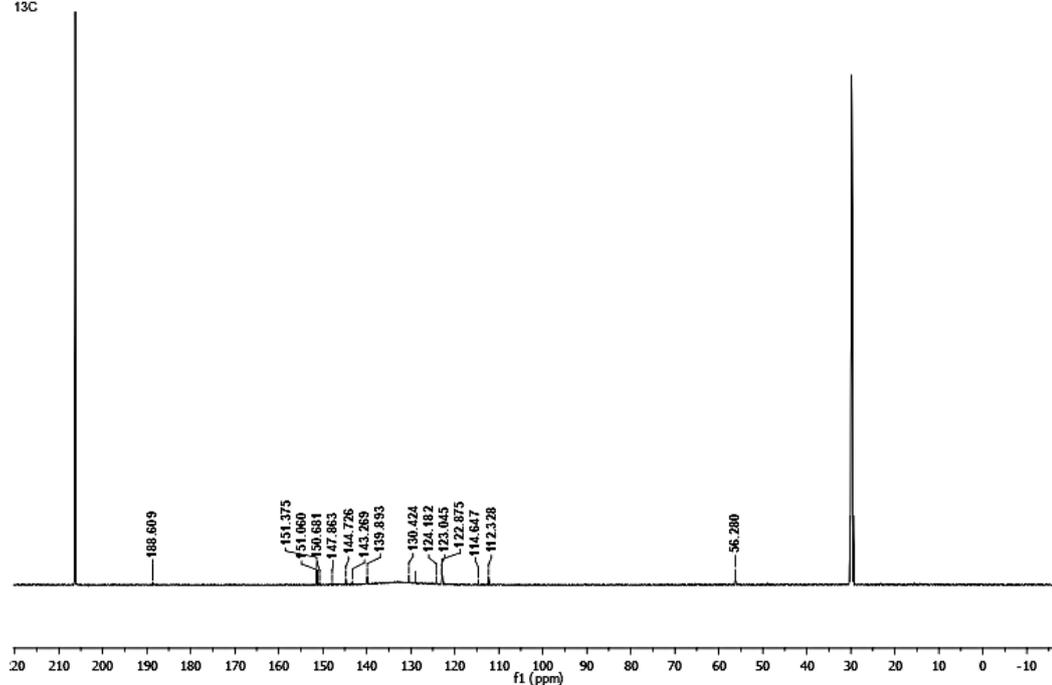
Anexo 08 Espectro de RMN de ^1H do composto **13.h** (600 MHz; acetone- d_6)

Prof. Luis Octavio, amostra Dinis, UK 4 piridina (5.0 mg) em acetone- d_6
25.0 C



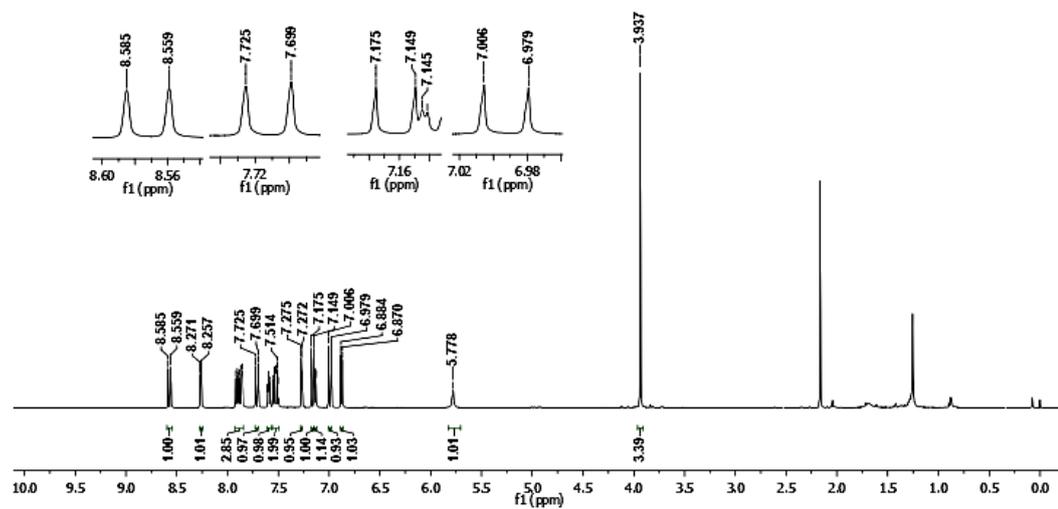
Anexo 08. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13.h** (150 MHz; acetone- d_6)

Prof. Luis Octavio, amostra Dinis, DK 4 piridina (5 mg) em acetone- d_6
25.0 C
13C



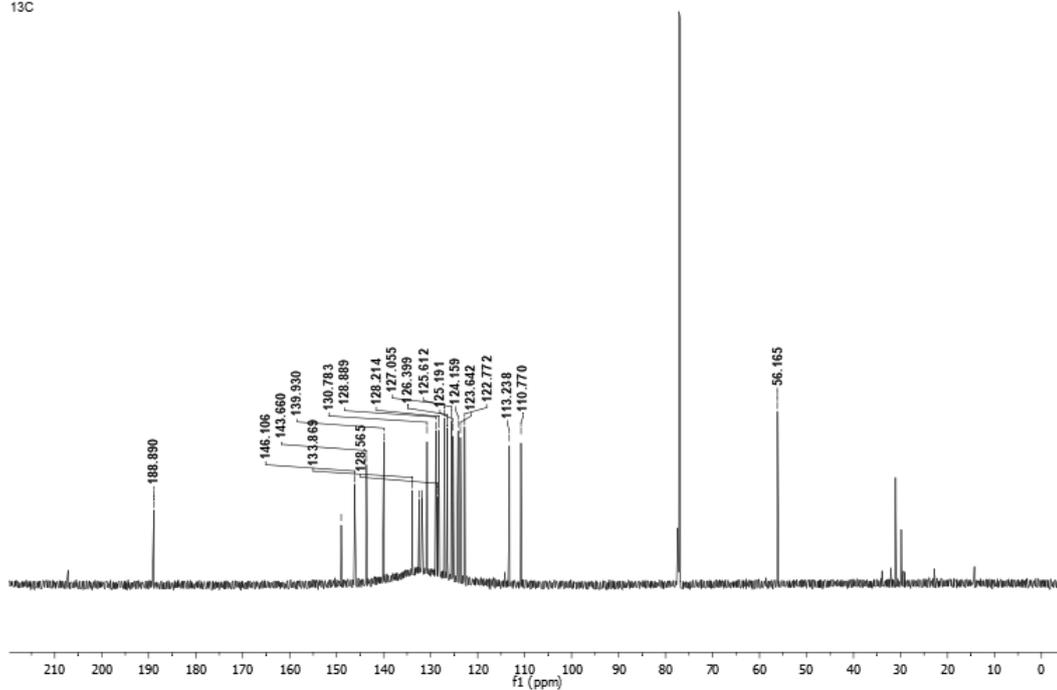
Anexo 09 Espectro de RMN de ^1H do composto **13.i** (600 MHz; CDCl_3)

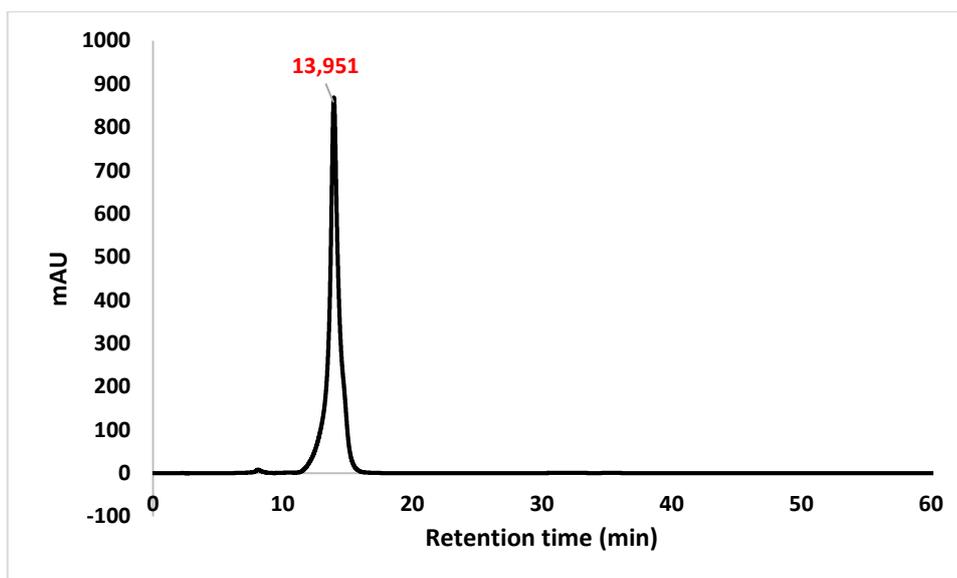
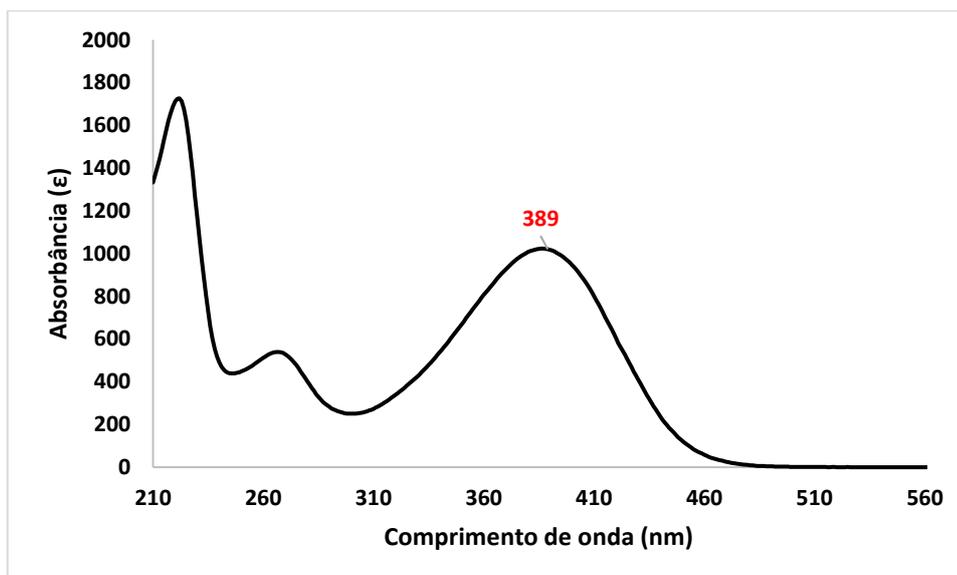
Prof. Luis Octavio, amostra Dinis, DK 1 naftila (5 mg) em CDCl_3
25.0 C



Anexo 09 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13.i** (150 MHz; CDCl_3)

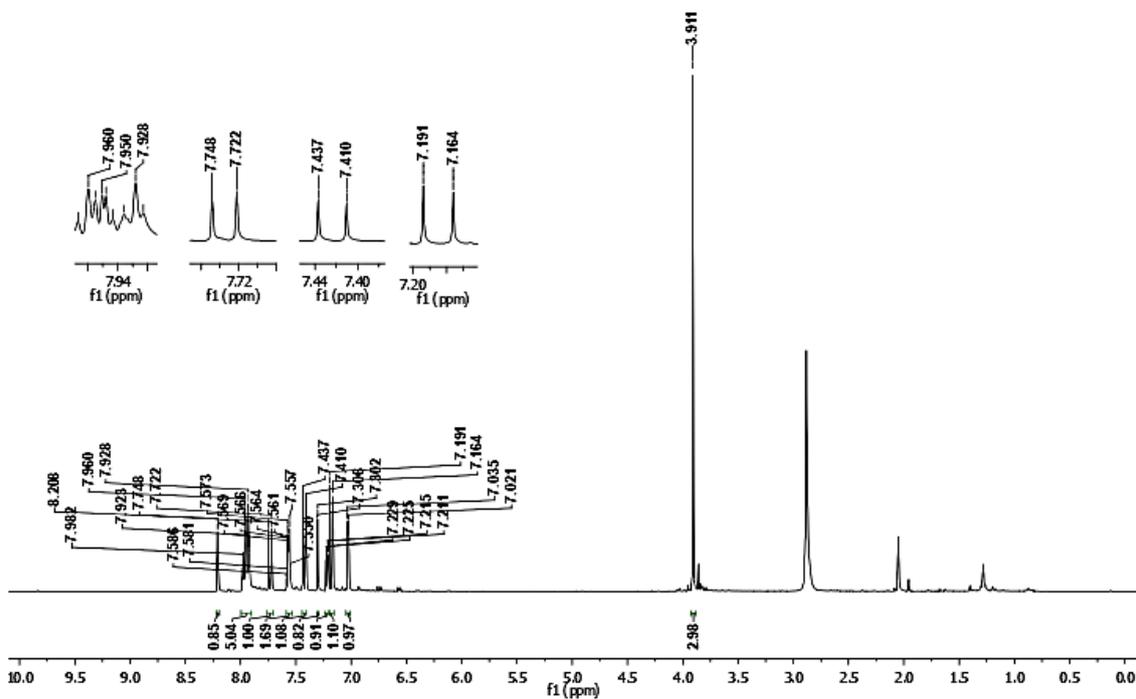
Prof. Luis Octavio, amostra Dinis, DK 1 naftila (5 mg) em CDCl_3
25.0 C
 ^{13}C



Anexo 09 Comatograma HPLC do composto **13.i****Anexo 09** Espectro de UV-Vis do composto **13.i**

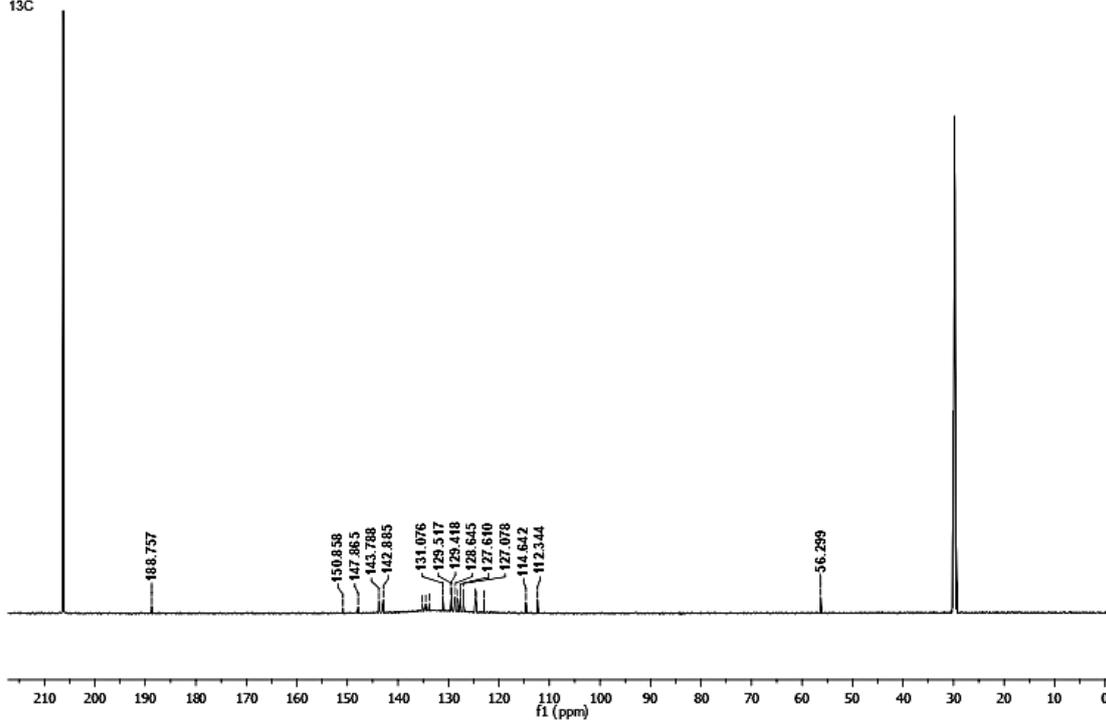
Anexo 10. Espectro de RMN de ^1H do composto **13.j** (600 MHz; acetone- d_6)

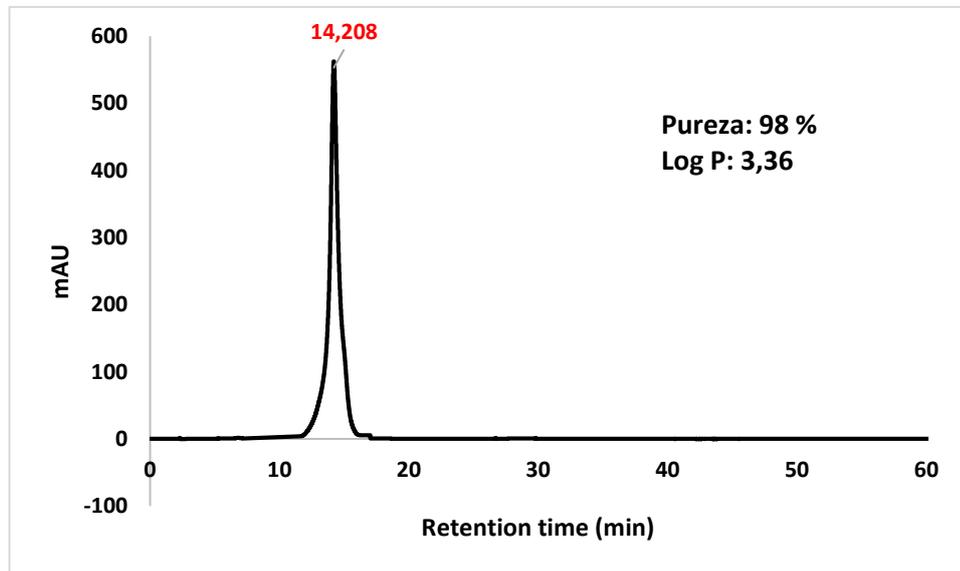
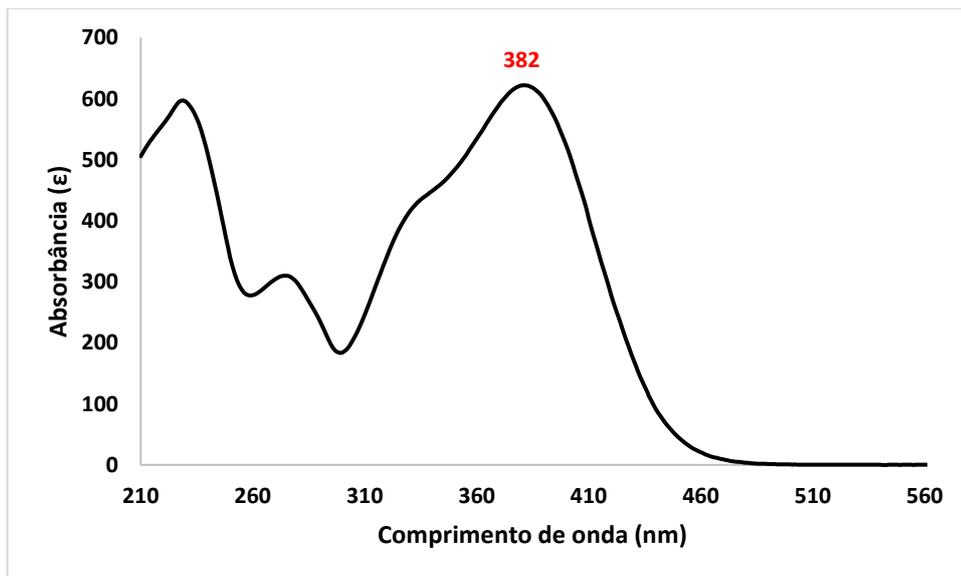
Prof. Luis Octavio, amostra Dinis, DK 2 náfila (5.0 mg) em acetone- d_6
25.0 C



Anexo 10. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13.j** (150 MHz; acetone- d_6)

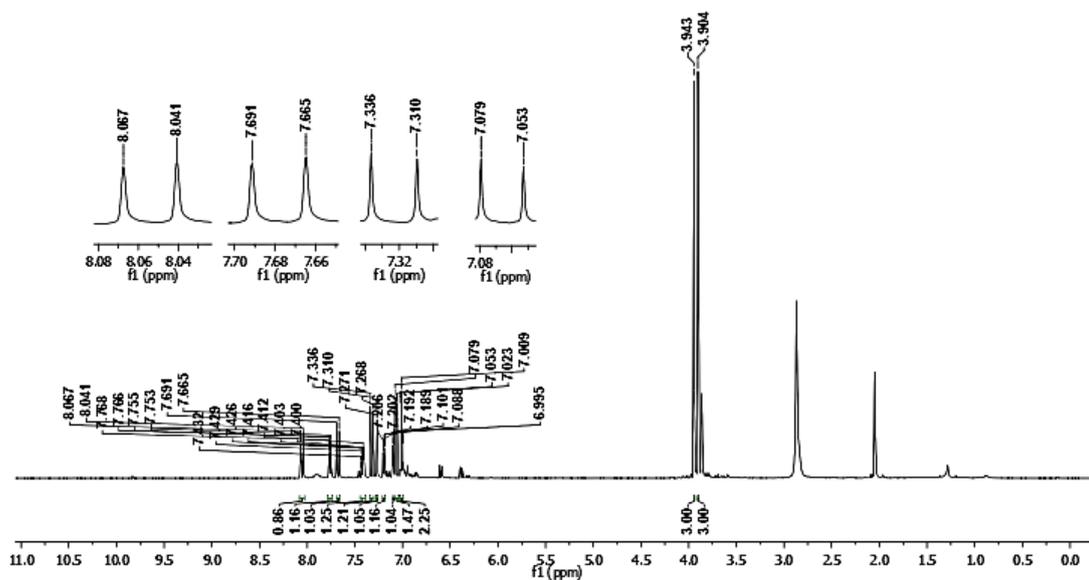
Prof. Luis Octavio, amostra Dinis, DK 2 náfila (5 mg) em acetone- d_6
25.0 C
 ^{13}C



Anexo 10 Comatograma HPLC do composto **13.j****Anexo 10** Espectro de UV-Vis do composto **13.j**

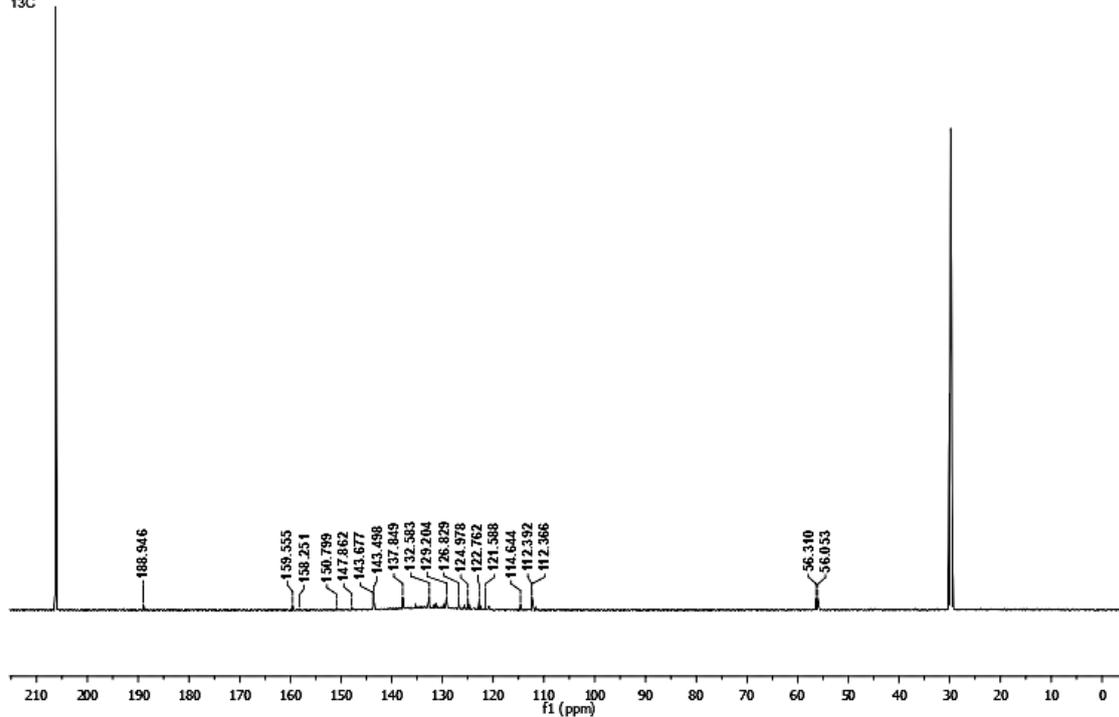
Anexo 11. Espectro de RMN de ^1H do composto **13.k** (600 MHz; acetone- d_6)

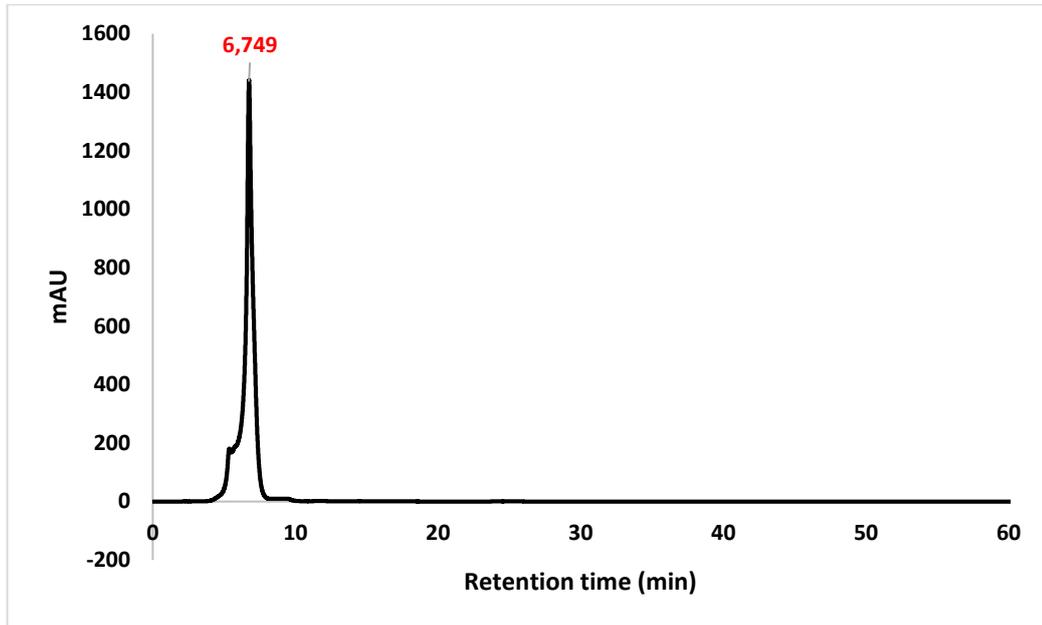
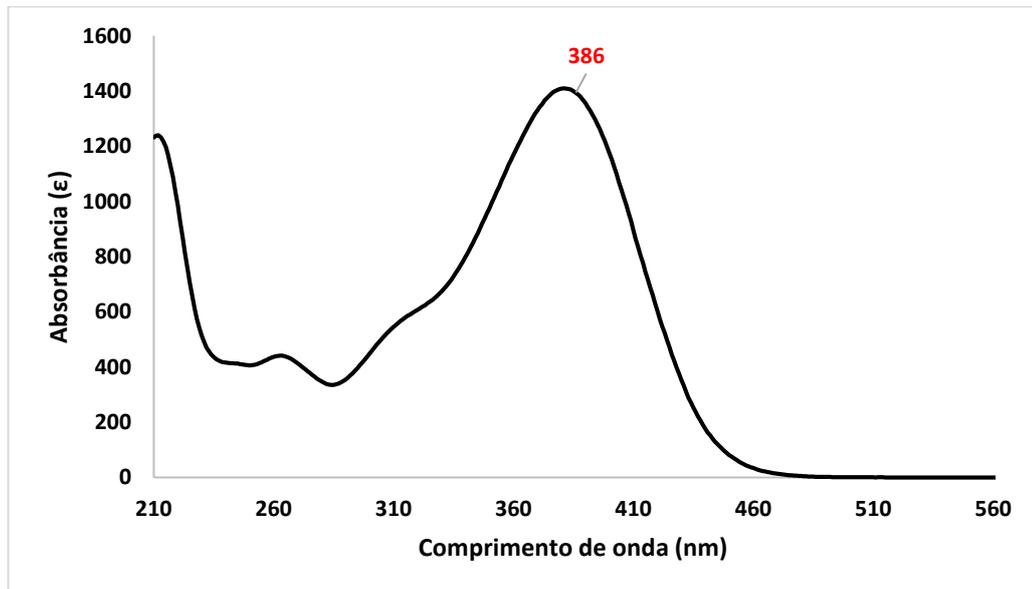
Prof. Luis Octavio, amostra Dinis, DK 2OMe (4.0 mg) em acetone- d_6
25.0 C



Anexo 11. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13.k** (150 MHz; acetone- d_6)

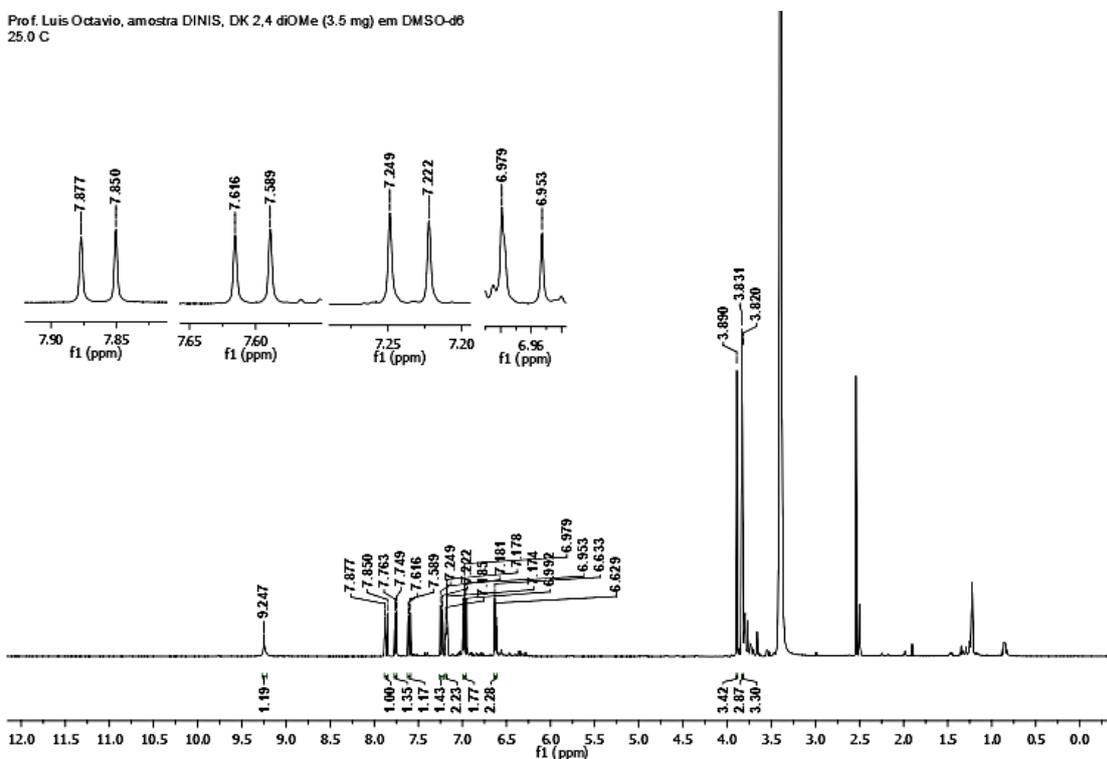
Prof. Luis Octavio, amostra Dinis, DK 2 OMe (4 mg) em acetone- d_6
25.0 C
 ^{13}C



Anexo 11 Comatograma HPLC do composto **13.k****Anexo 11** Espectro de UV-Vis do curcuminóide **13.k**

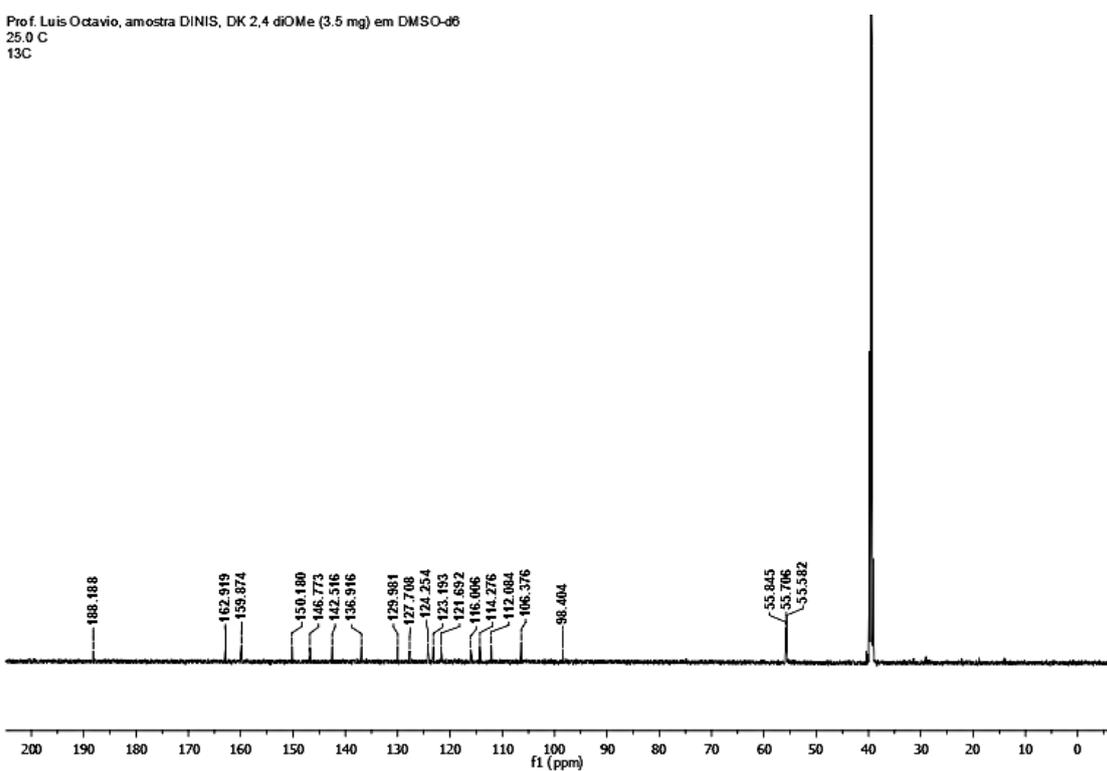
Anexo 12. Espectro de RMN de ^1H do composto **13.1** (600 MHz; DMSO- d_6)

Prof. Luis Octavio, amostra DINIS, DK 2,4 diOMe (3.5 mg) em DMSO- d_6
25.0 C



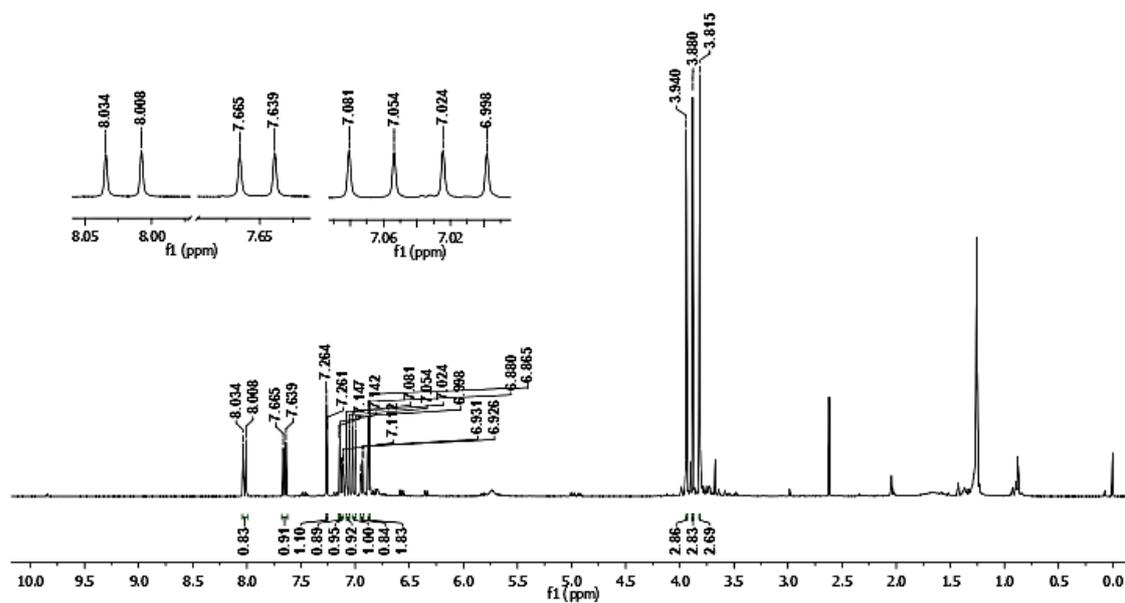
Anexo 12. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13.1** (150 MHz; DMSO- d_6)

Prof. Luis Octavio, amostra DINIS, DK 2,4 diOMe (3.5 mg) em DMSO- d_6
25.0 C
13C



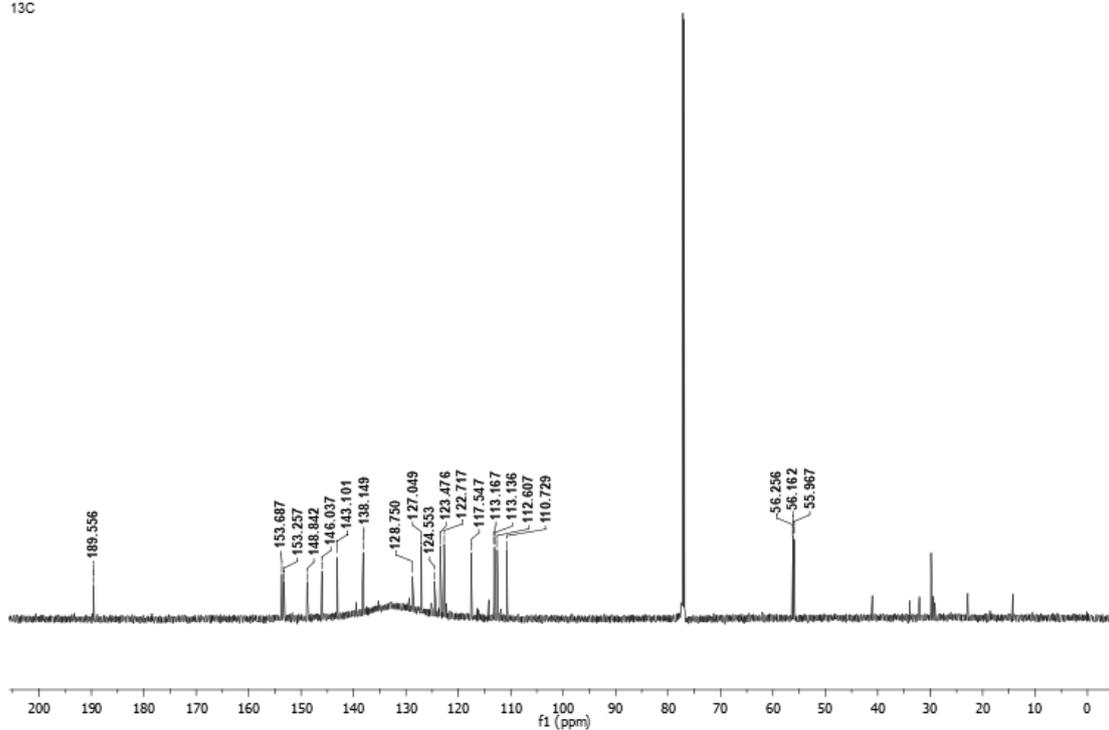
Anexo 13. Espectro de RMN de ^1H do composto **13.m** (600 MHz; CDCl_3)

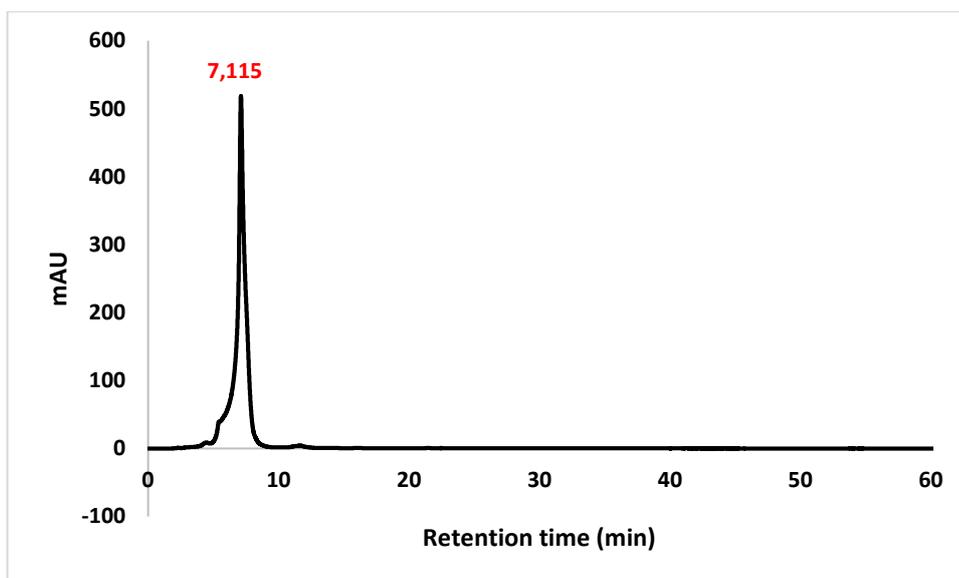
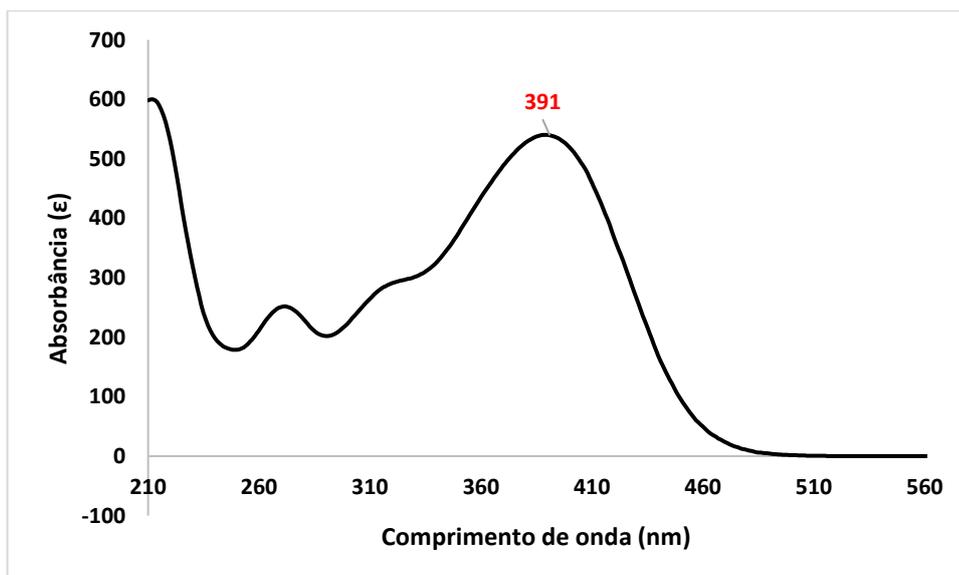
Prof. Luis Octavio, amostra Dinis, DK 2,5 diOMe (4.0 mg) em CDCl_3
25.0 C



Anexo 13. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13.m** (150 MHz; CDCl_3)

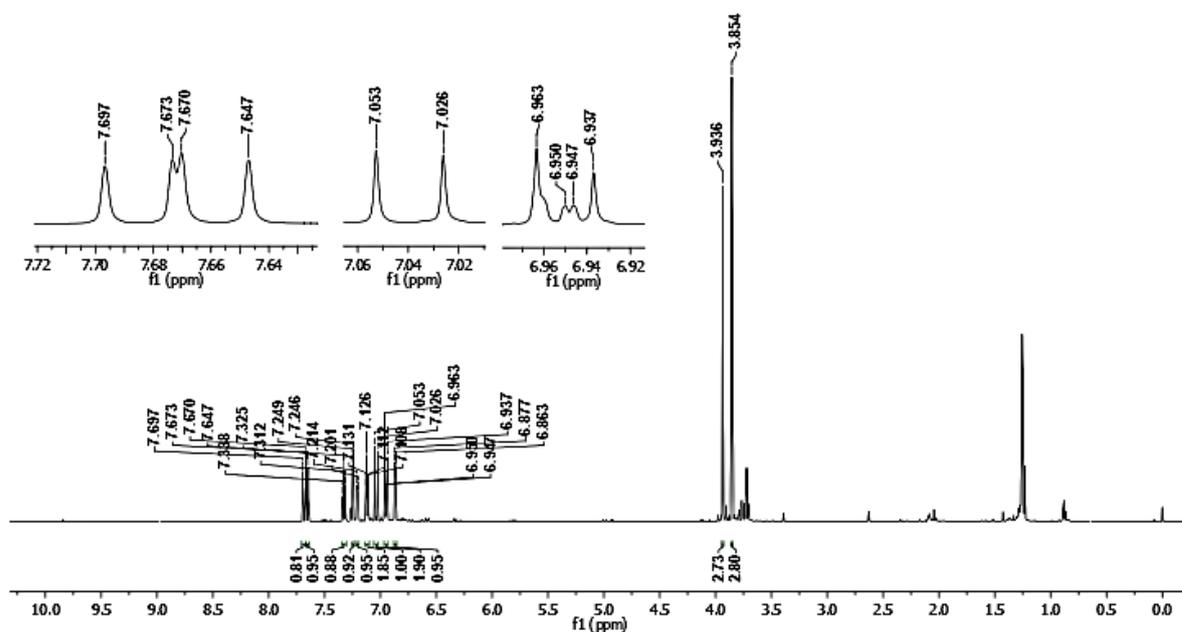
Prof. Luis Octavio, amostra Dinis, DK 2,5 diOMe (4 mg) em CDCl_3
25.0 C
13C



Anexo 13 Comatograma HPLC do composto **13.m****Anexo 13** Espectro de UV-Vis do composto **13.m**

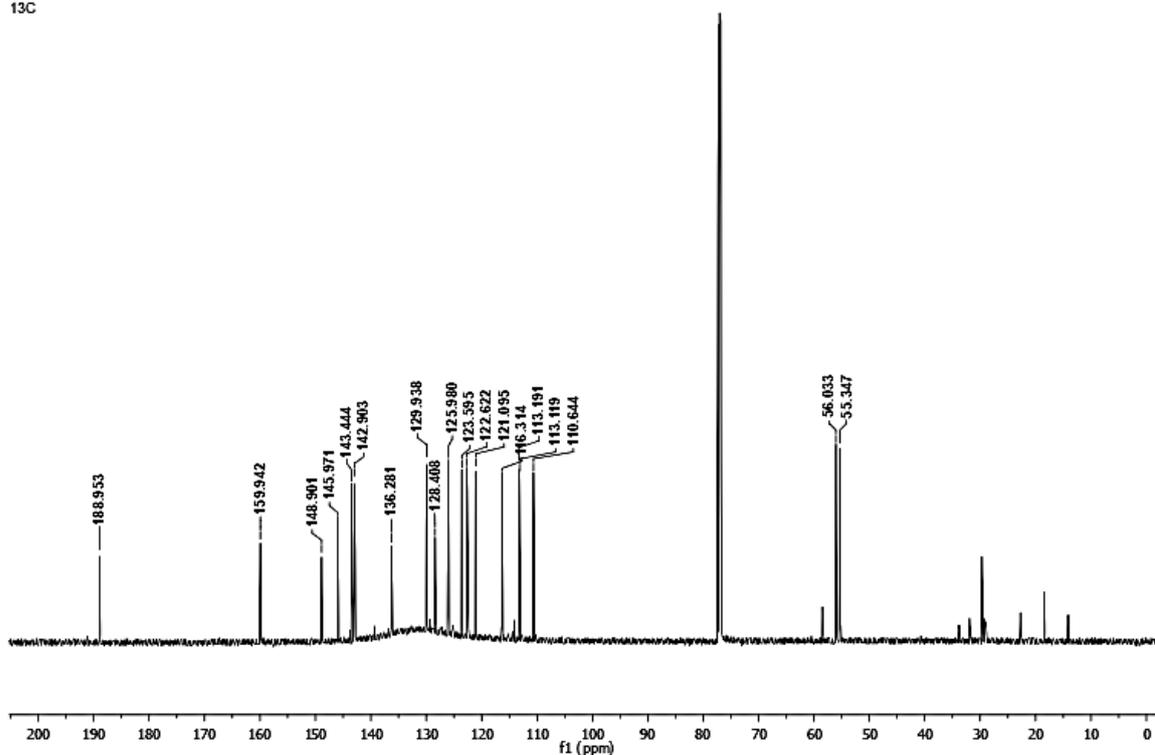
Anexo 14. Espectro de RMN de ^1H do composto **13.n** (600 MHz; CDCl_3)

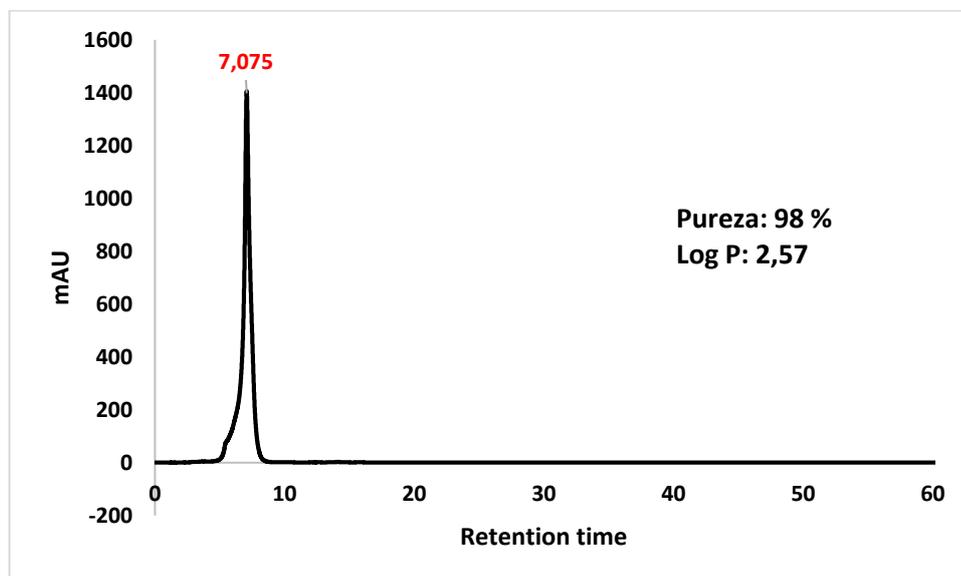
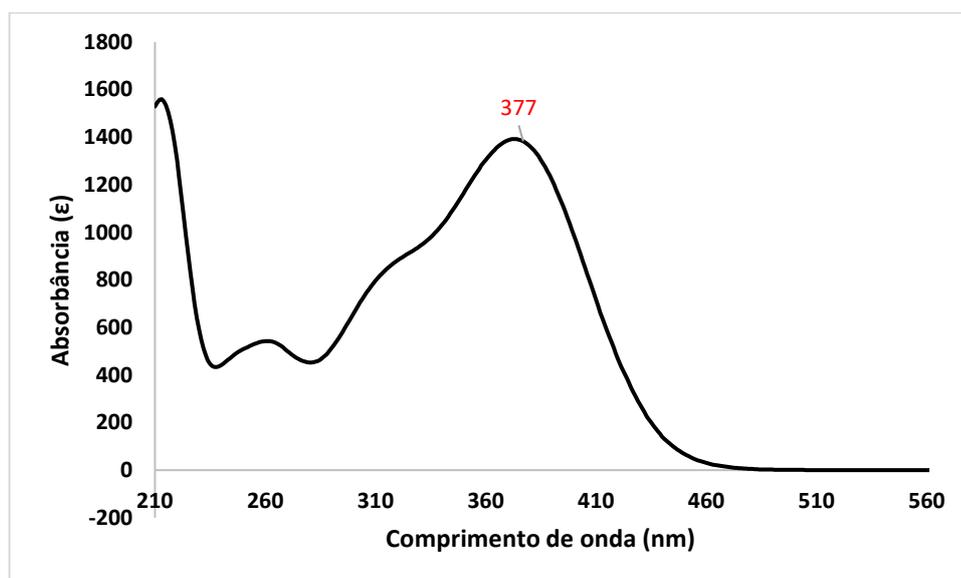
Prof. Luis Octavio, amostra Dinis, DK 3 OMe (4.0 mg) em CDCl_3
25.0 C

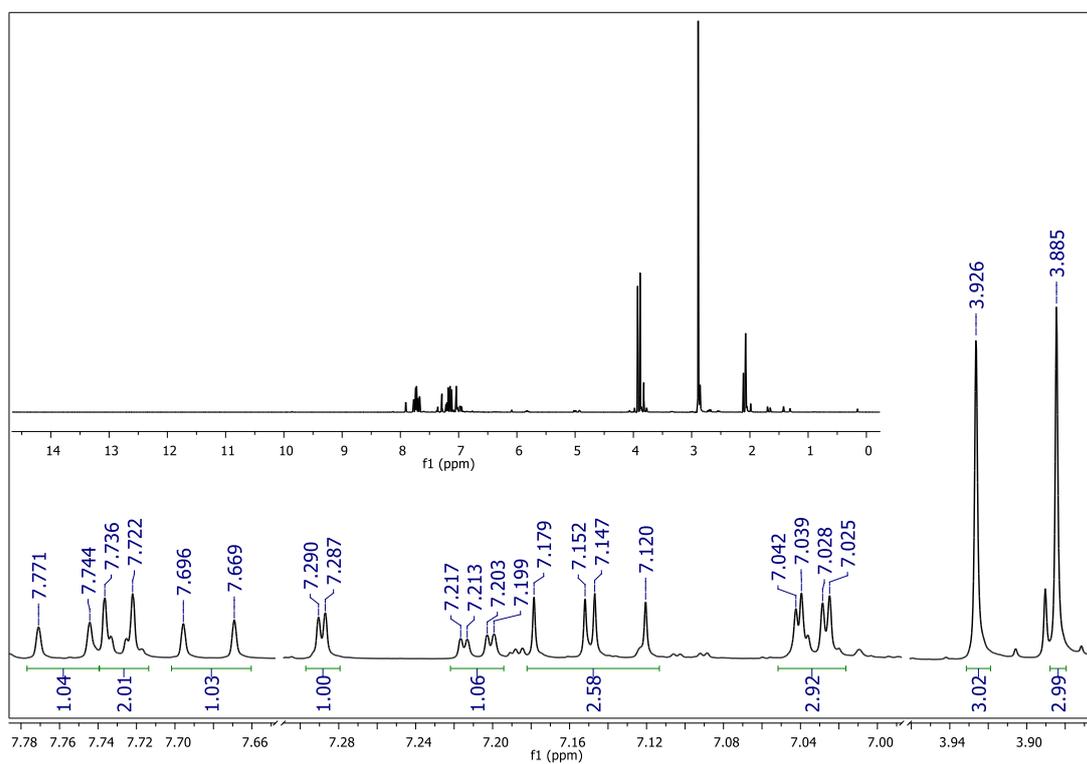
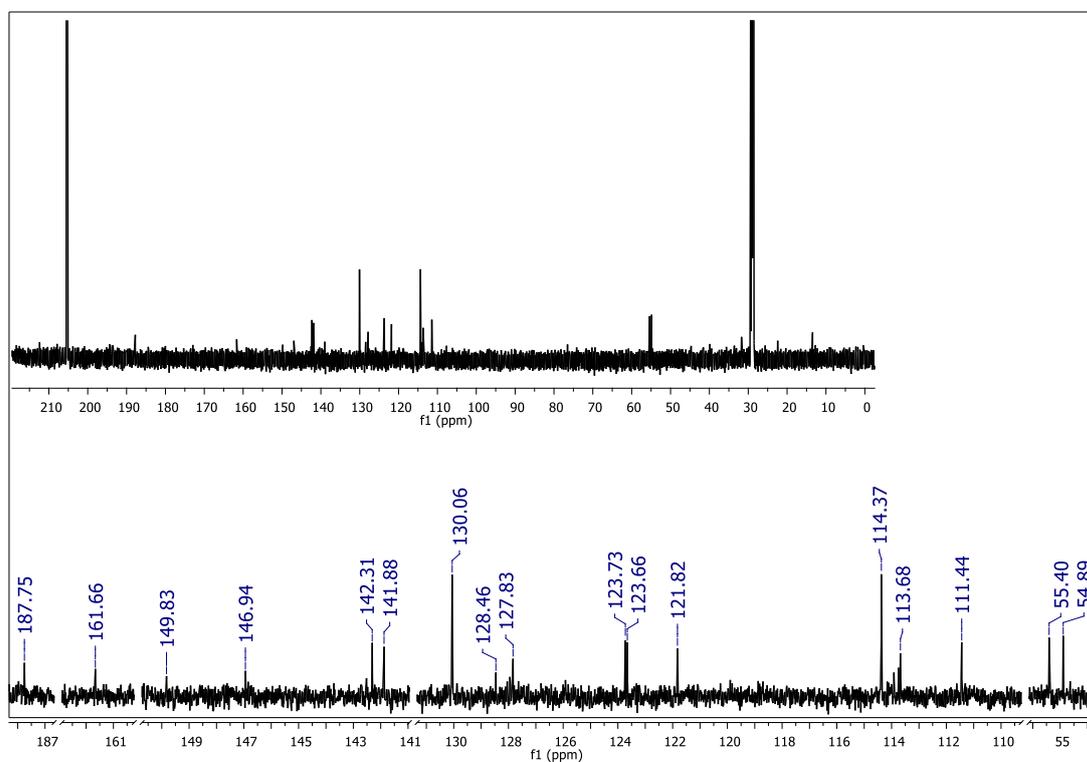


Anexo 14. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13.n** (150 MHz; CDCl_3)

Prof. Luis Octavio, amostra Dinis, DK 3 OMe (4 mg) em CDCl_3
25.0 C
 ^{13}C

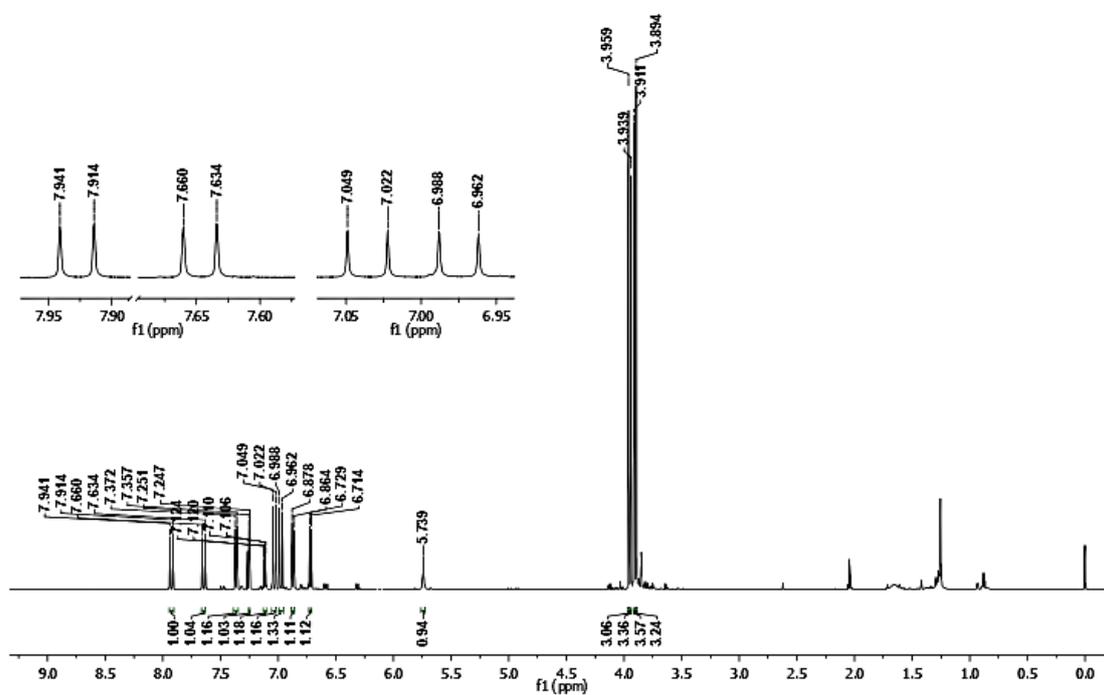


Anexo 14 Comatograma HPLC do composto **13.n****Anexo 14** Espectro de UV-Vis do composto **13.n**

Anexo 15. Espectro de RMN de ^1H do composto **13.o** (600 MHz; CDCl_3)**Anexo 15.** Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13 o** (150 MHz; CDCl_3)

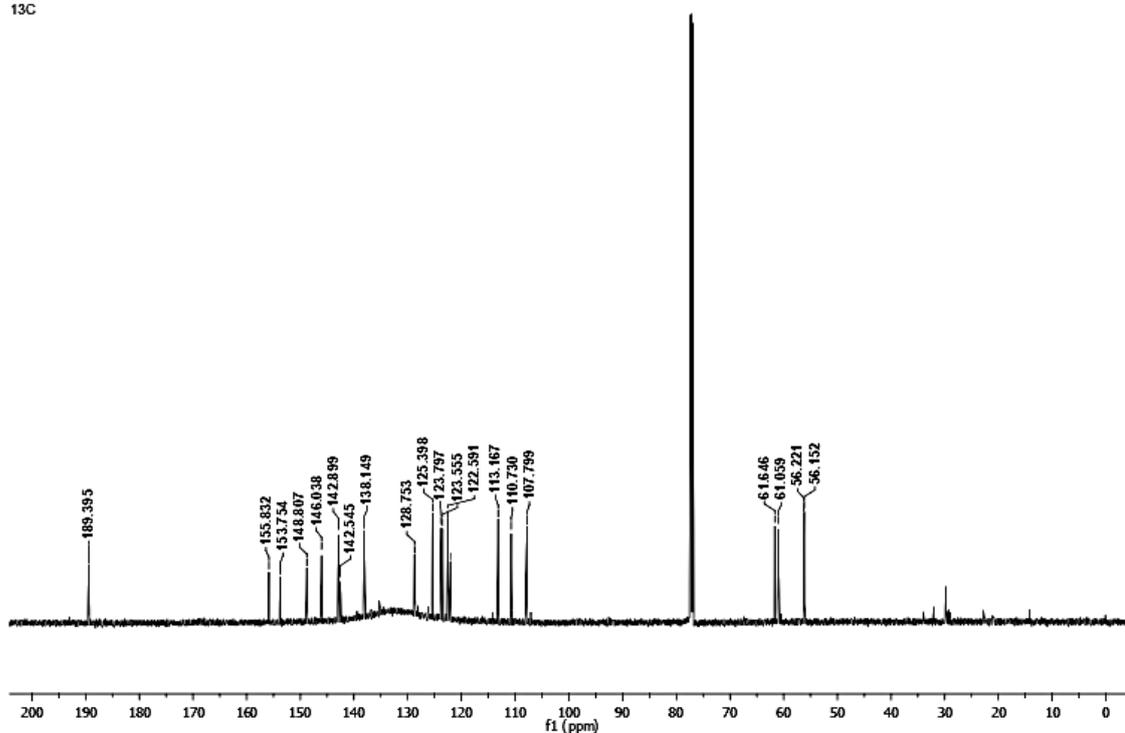
Anexo 16. Espectro de RMN de ^1H do composto **13.p** (600 MHz; CDCl_3)

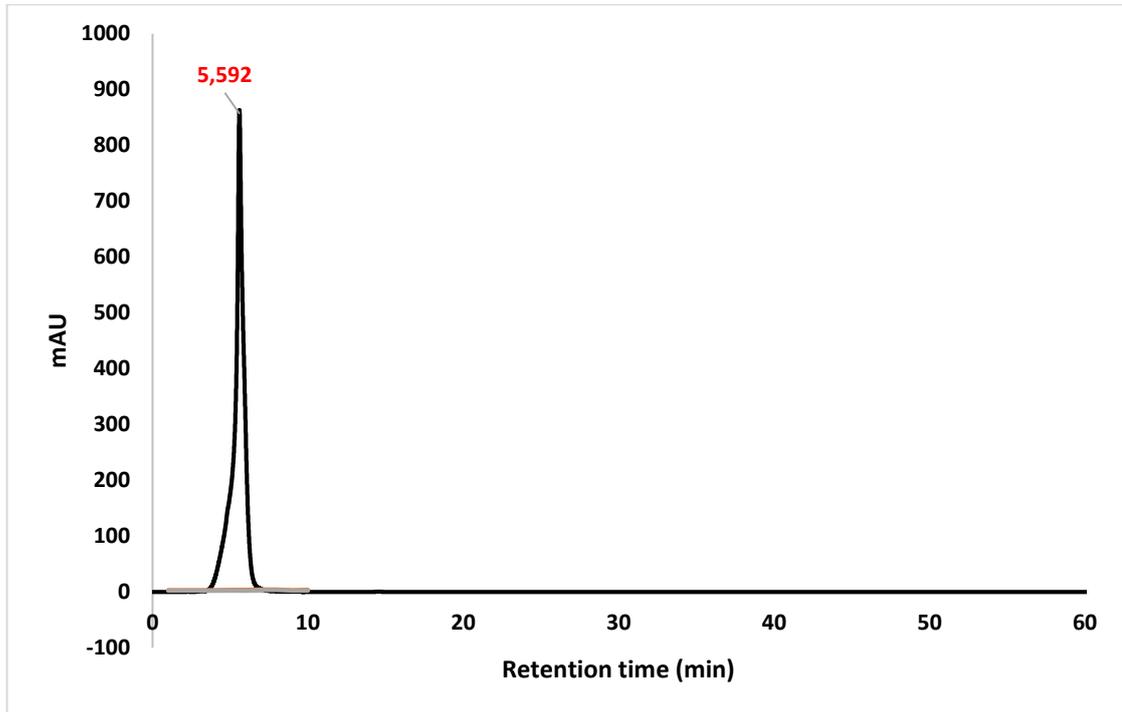
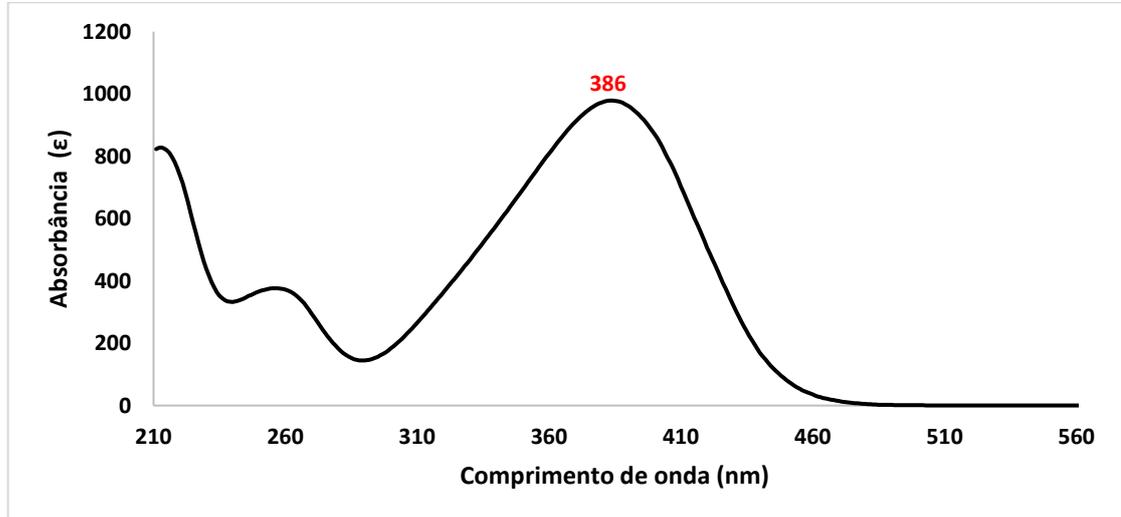
Prof. Luis Octavio, amostra Dinis, DK 2,3,4 T.OMe (4.0 mg) em CDCl_3
25.0 C



Anexo 16. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13.p** (150 MHz; CDCl_3)

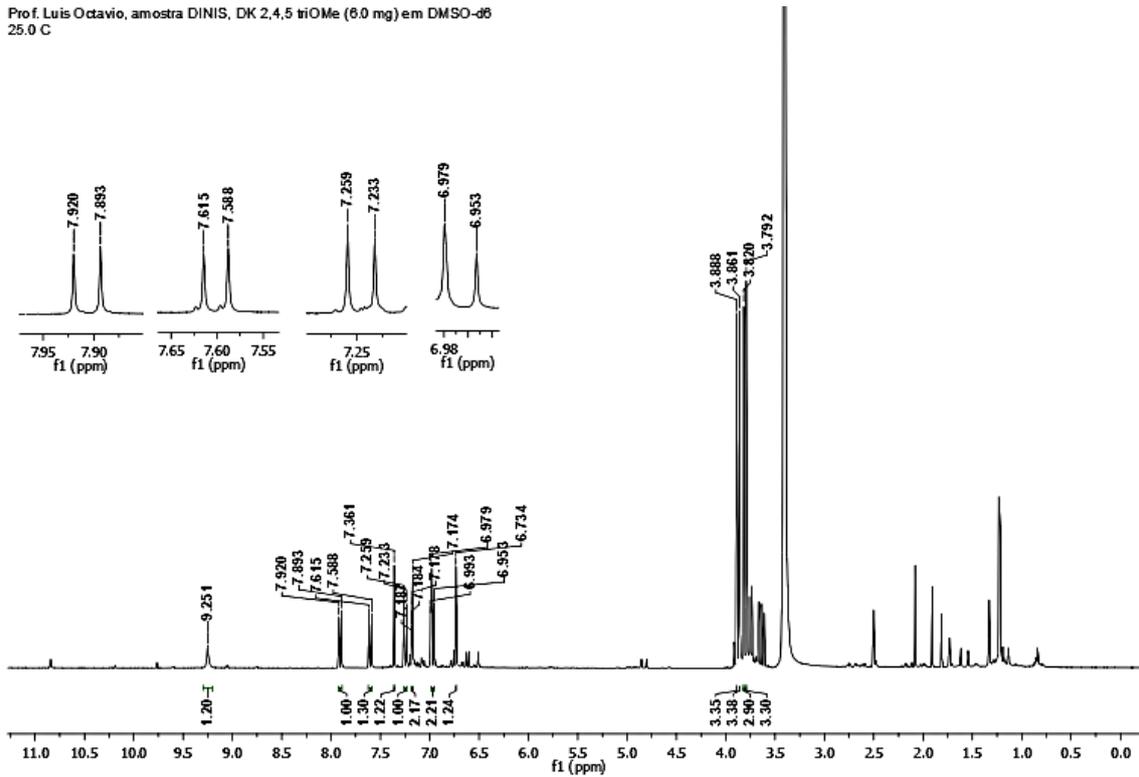
Prof. Luis Octavio, amostra Dinis, DK 2,3,4 T.OMe (4 mg) em CDCl_3
25.0 C
13C



Anexo 16 Comatograma HPLC do curcuminoide **13.p****Anexo 16** Espectro de UV-Vis do curcuminoide **13.p**

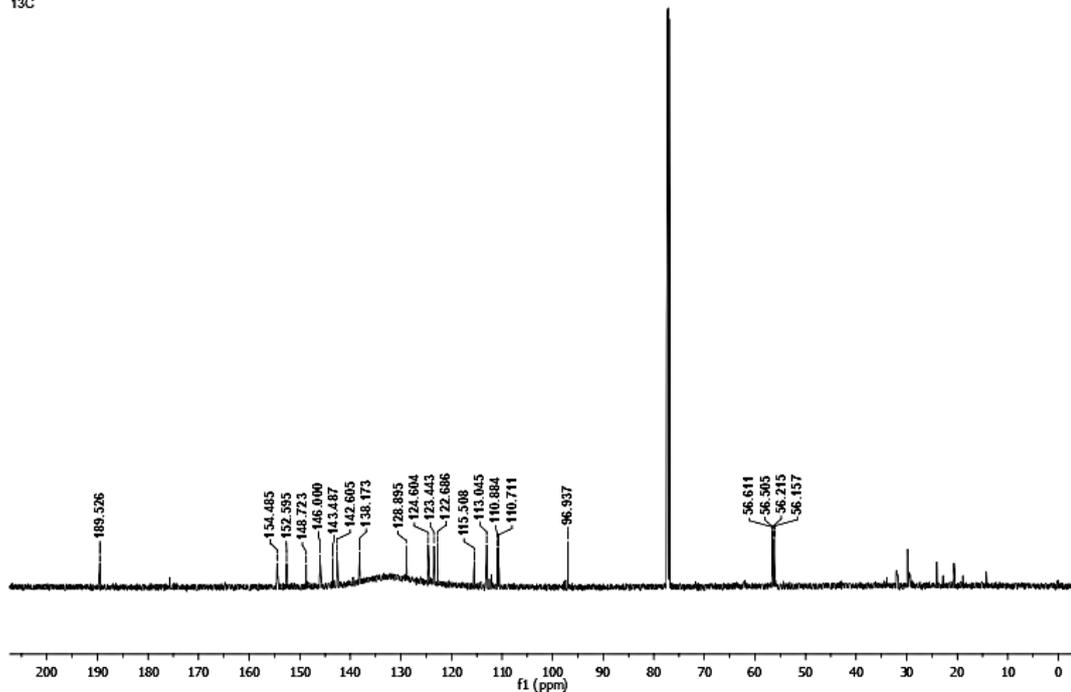
Anexo 17. Espectro de RMN de ^1H do curcuminóide **13.q** (600 MHz; DMSO-d_6)

Prof. Luis Octavio, amostra DINIS, DK 2,4,5 triOMe (6.0 mg) em DMSO-d_6
25.0 C



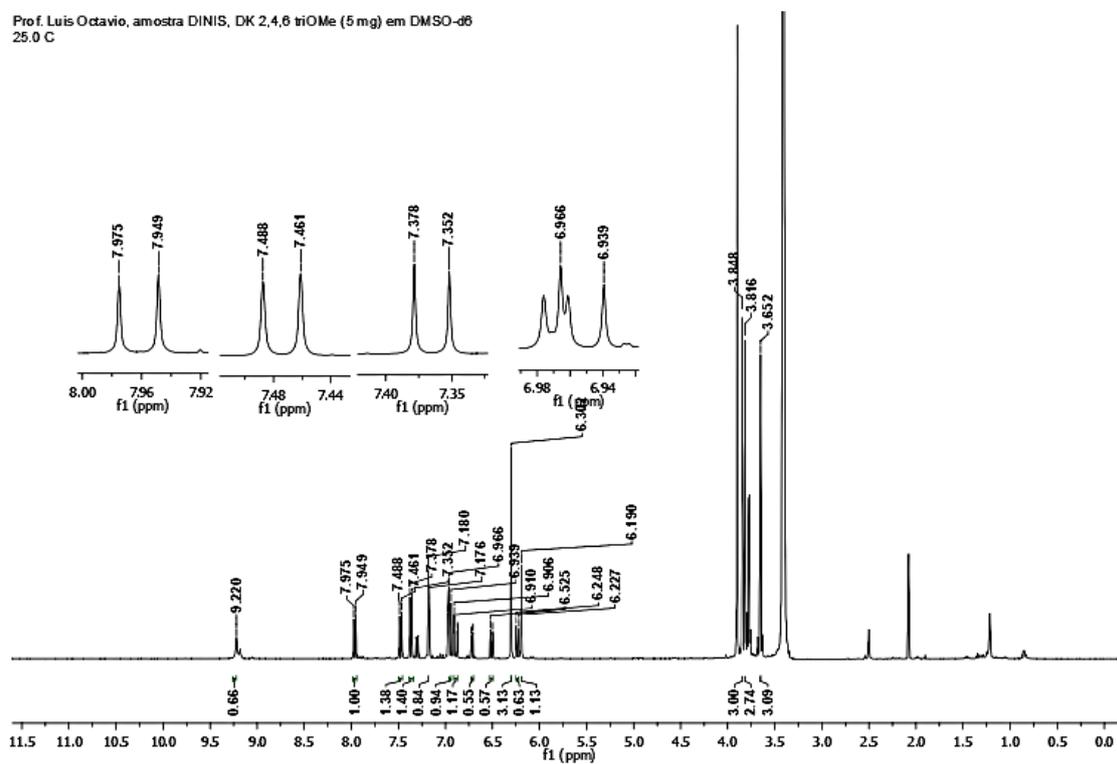
Anexo 17 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13.q** (150 MHz; DMSO-d_6)

Prof. Luis Octavio, amostra Dinis, DK 2,4,5 T.OMe (5 mg) em CDCl_3
25.0 C
 ^{13}C



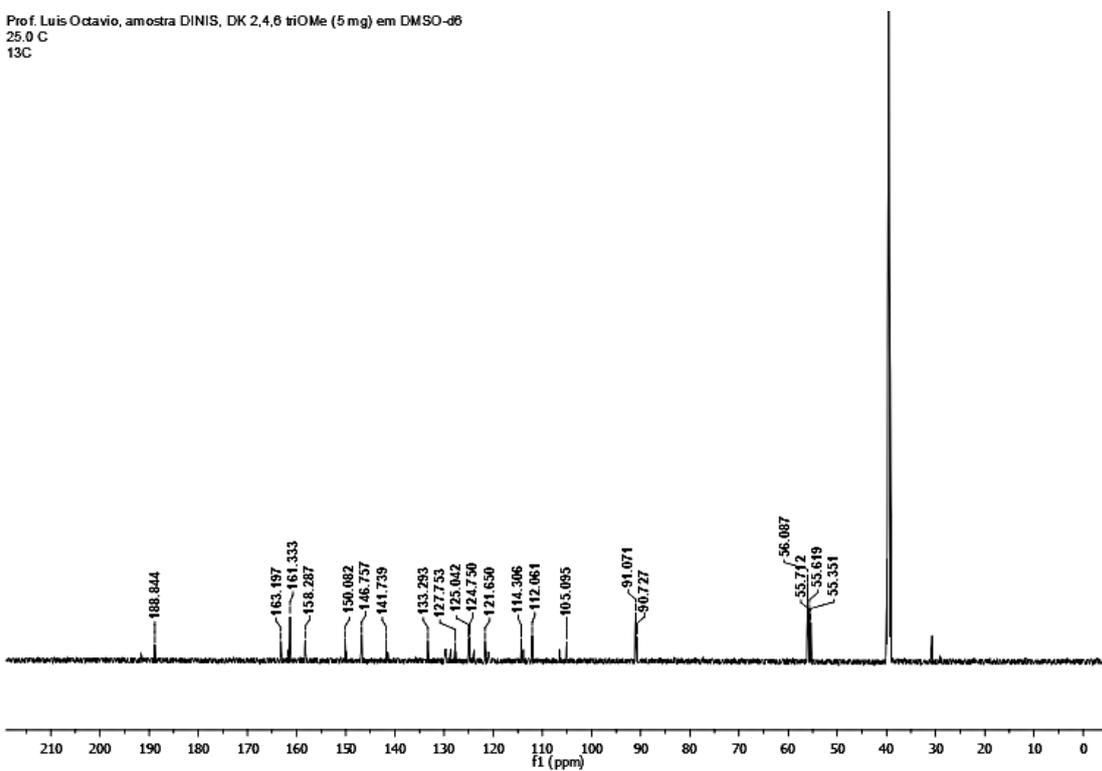
Anexo 18. Espectro de RMN de ^1H do composto **13.r** (600 MHz; DMSO- d_6)

Prof. Luis Octavio, amostra DINIS, DK 2,4,6 triOMe (5 mg) em DMSO- d_6
25.0 C



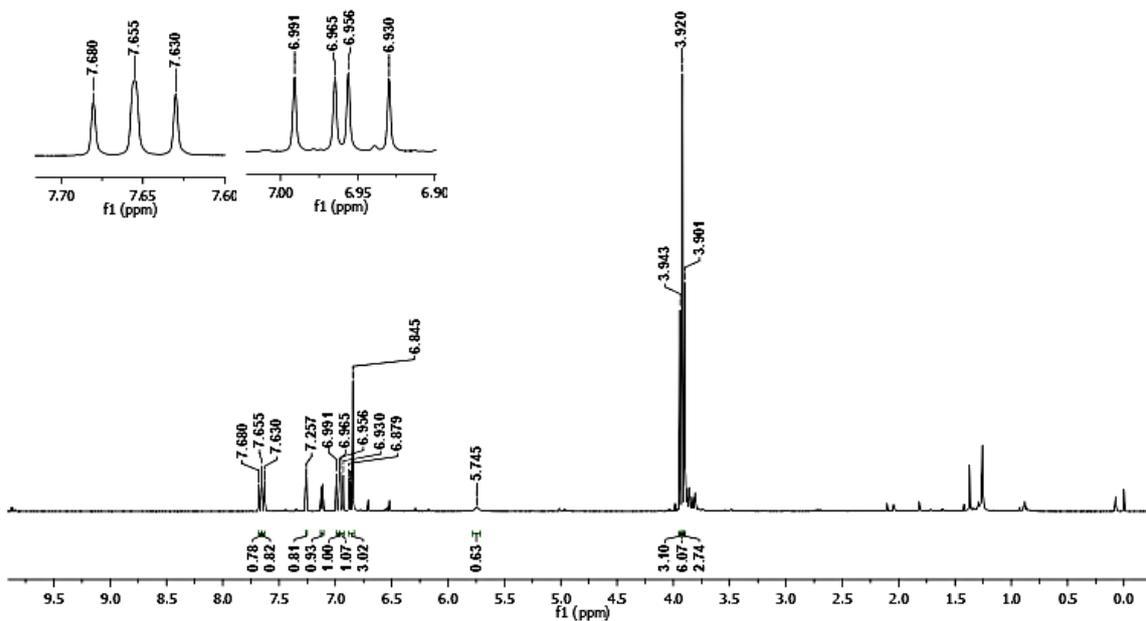
Anexo 18. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13.r** (150 MHz; DMSO- d_6)

Prof. Luis Octavio, amostra DINIS, DK 2,4,6 triOMe (5 mg) em DMSO- d_6
25.0 C
 ^{13}C



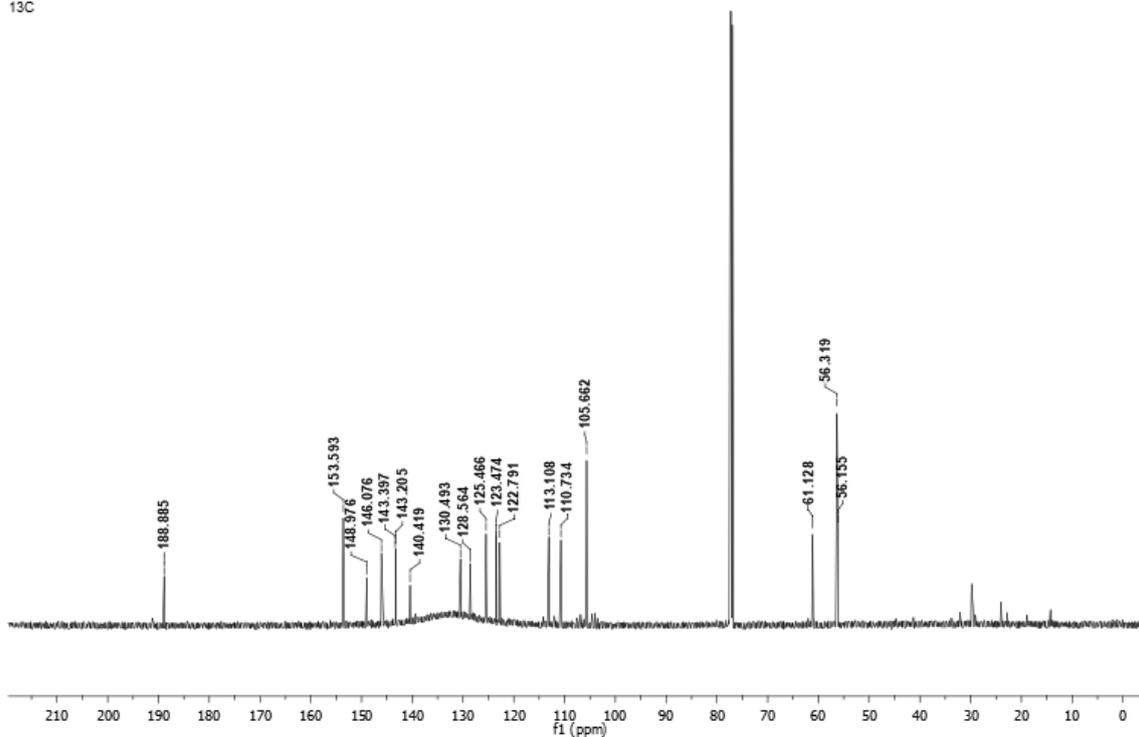
Anexo 19. Espectro de RMN de ^1H do composto **13.s** (600 MHz; CDCl_3)

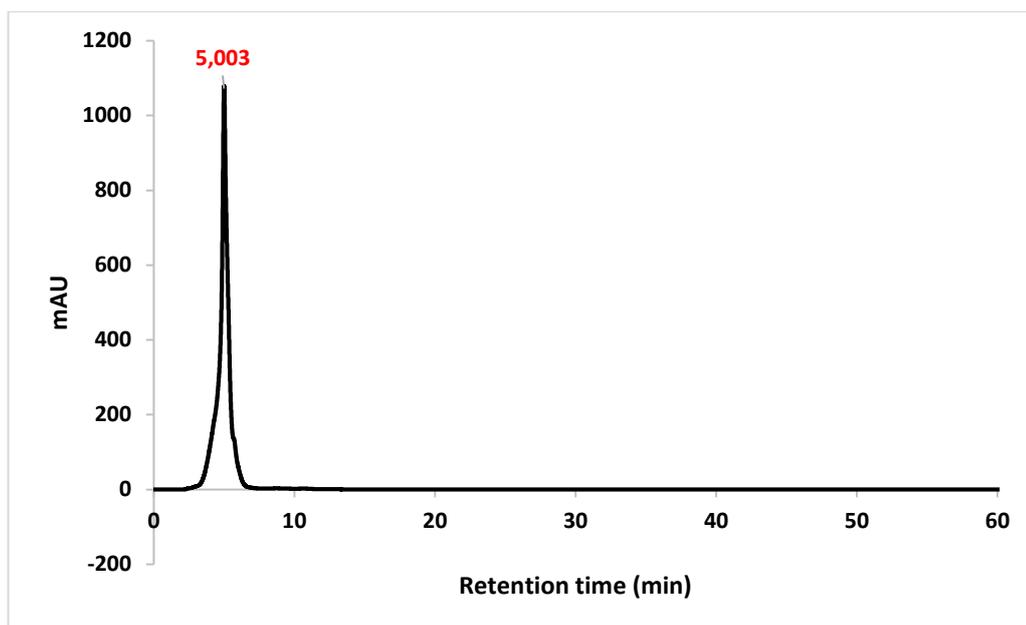
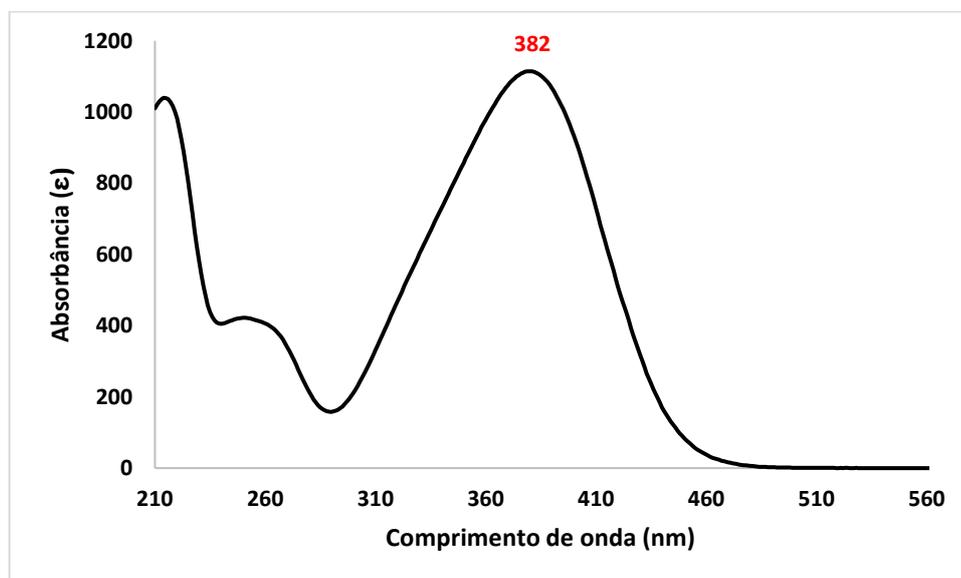
Prof. Luis Octavio, amostra Dinis, DK 3,4,5 TriOMe (5.0 mg) em CDCl_3
25.0 C



Anexo 19. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13.s** (150 MHz; CDCl_3)

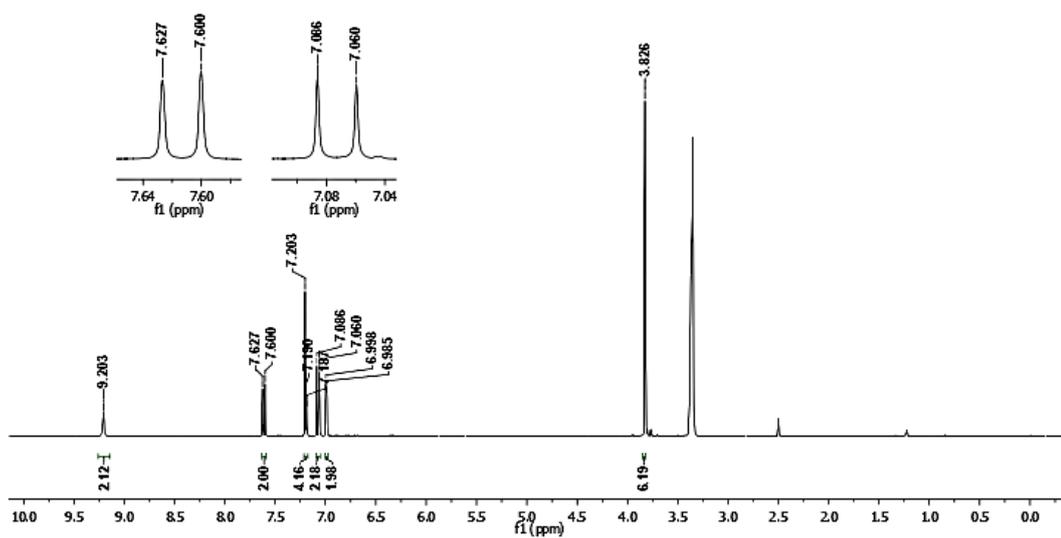
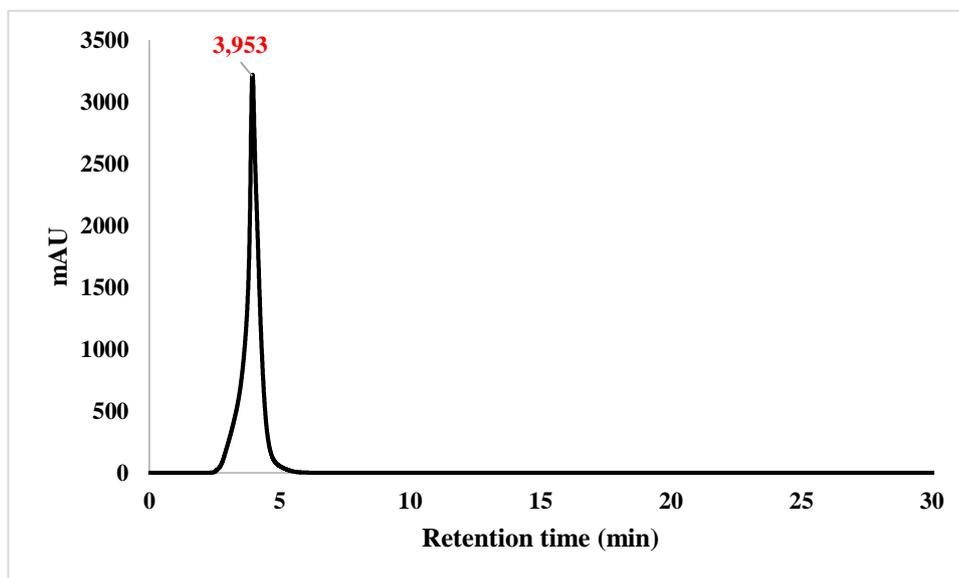
Prof. Luis Octavio, amostra Dinis, DK 3,4,5TriOMe (4 mg) em CDCl_3
25.0 C
13C



Anexo 19. Comatograma HPLC do composto **13.s****Anexo 19** Espectro UV-Vis do composto **13.s**

Anexo 20. Espectro de RMN de ^1H do composto **13.t** (600 MHz; DMSO-d_6)

Prof. Luís Octávio, amostra Cinis, DK 3CH, 40Me (5 mg) em DMSO-d_6
25.0 C

**Anexo 20.** Comatograma HPLC do composto **13.t**

Anexo 20. Espectro de UV-Vis do composto **13.t**