

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a) o texto completo desta Tese será disponibilizado somente a partir de 22/09/2025.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

CAMPUS DE BAURU – FACULDADE DE CIÊNCIAS

ANIELE DE MOURA

**NOVOS DERIVADOS DE CURCUMINA E PEG OBTIDOS VIA
MÉTODO MECANOQUÍMICO: INVESTIGAÇÃO, ROTAS VERDES,
CARACTERIZAÇÃO E POTENCIAIS APLICAÇÕES**

Bauru, 2023



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

CAMPUS DE BAURU – FACULDADE DE CIÊNCIAS

**NOVOS DERIVADOS DE CURCUMINA E PEG OBTIDOS VIA
MÉTODO MECANOQUÍMICO: INVESTIGAÇÃO, ROTAS
VERDES, CARACTERIZAÇÃO E POTENCIAIS APLICAÇÕES**



POSMAT

PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS

ANIELE DE MOURA

Tese apresentada como requisito para a obtenção do título de Doutora em Ciência e Tecnologia de Materiais, área de concentração: Química de Materiais, ao programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais – POSMAT, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Campus Bauru, sob orientação do Prof. Dr. Flávio Junior Caires.

Bauru, 2023

De Moura, Aniele

M929n Novos Derivados De Curcumina e PEG Obtidos Via
Método Mecanoquímico: Investigação, Rotas Verdes,
Caracterização e Potenciais Aplicações / Aniele de
Moura, Bauru, 2023.

Total de folhas: 188 f.

Orientador: Flávio Junior Caires;

Tese (Doutorado)-Universidade Estadual Paulista,
Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de
Materiais, Bauru, 2023.

1. Curcuminoides 2. Método mecanoquímico
3. PEGylation 4. espectroscopia 5. Análise
Térmica.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Bauru



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE ANIELE DE MOURA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS - CÂMPUS DE BAURU.

Aos 22 dias do mês de setembro do ano de 2023, às 08:00 horas, no(a) Anfiteatro da Pós-Graduação/ FC, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de ANIELE DE MOURA, intitulada **Novos Derivados De Curcumina E PEG Obtidos Via Método Mecanoquímico: Investigação, Rotas Verdes, Caracterização E Potenciais Aplicações**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. FLAVIO JUNIOR CAIRES (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências - Unesp/Câmpus de Bauru, Prof. Dr. JOSÉ AUGUSTO TEIXEIRA (Participação Presencial) do(a) Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná - IFPR - Paranavaí, Prof. Dr. WILHAN DONIZETE GONÇALVES NUNES (Participação Presencial) do(a) Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo, Campus Ilha Solteira, Prof. Dr. FENELON MARTINHO LIMA PONTES (Participação Presencial) do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências - Unesp/Câmpus de Bauru, Prof. Dr. AROLDO GERALDO MAGDALENA (Participação Presencial) do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências - Unesp/Câmpus de Bauru. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. FLAVIO JUNIOR CAIRES

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à minha família por todo suporte sempre, em especial aos meus pais Antônio e Josinete, que sempre me auxiliaram, independente das minhas escolhas. Agradeço também à minha irmã Annelise, que sempre esteve ao meu lado, sempre me apoiando.

Agradeço ao Ivan, pela parceria e companheirismo, sempre me incentivando a alcançar os meus objetivos.

Agradeço ao Prof. Dr. Flávio Junior Caires, pelo aceite de orientação do doutorado, e pelas oportunidades acadêmicas concedidas ao longo desses 4 anos, bem como ao longo do mestrado.

Agradeço pela amizade, conversas e discussões científicas ou não dos colegas de laboratório, do LATIG de Bauru Carol, Rafael, Raquel e Gabriel, e do Grupo LATQES Ana, Patrícia, Amanda, Laura e Guilherme. Um agradecimento em especial a Carol e Ana, que foram tão presentes e importantes ao longo dessa jornada.

Agradeço aos alunos do Laboratório LSOP de Bauru Lucas, Vitor e Laís, que sempre que preciso auxiliaram com as realizações de análises espectroscópicas. Agradeço também ao supervisor deste Grupo de Pesquisa, o Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho, que sempre foi parceiro do nosso grupo de pesquisas com discussões científicas, e análises.

Agradeço aos membros do departamento de Química que sempre deram suporte ao longo destes 4 anos de doutorado, em especial ao Vágner, Prof. Dr. Gilbert Bannach, Prof. Aroldo Geraldo Magdalena, Prof. Dr. Fenelon Martinho Lima Pontes, Prof. Dr. Daniel Rinaldo e Prof. Dr. Alexandre de Oliveira Legendre.

Agradeço o Prof. Dr. Daniel Rinaldo por dispor o equipamento de HPLC sempre que preciso, ao Prof. Dr. Fenelon Martinho pelos difratogramas de Raios X, e também ao Prof. Dr. Valdecir Ximenes, pelos espectros de absorção de emissão.

Agradeço ao técnico Nivaldo Boralle, do IQ de Araraquara, pelas aulas de RMN, e por todo o suporte sempre que foi preciso para fazer as análises de RMN. Agradeço também a todos os membros da POSMAT da seção de pós-graduação de Bauru, que sempre nos auxiliaram prontamente durante o período do doutorado.

Agradeço ao Prof. Dr. Willian Fernando Zambuzzi e seus alunos Anderson e Guilherme pelos ensaios de citotoxicidade.

Aos antigos amigos, Lari, Dani, Gabi, ainda que em cidades distintas, obrigada por se fazerem presentes na minha vida.

Agradeço também aos órgãos de Fomento CAPES, CNPq, e FAPESP, pelo financiamento da minha bolsa, editais para conserto de equipamentos ou para providenciar/financiar materiais para o laboratório, viabilizando que a pesquisa pudesse de fato ser conduzida.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – com nº de processos 88887.351690/2019-00 e 88887.817521/2023-00. Além disso, a missão de capacitação realizada na University of Limerick – Irlanda, foi realizada com apoio da CAPES, sob nº88887.685596/2022-00.

Por fim, agradeço a todos aqueles que passaram pelo meu caminho na UNESP, e que de alguma forma de ajudaram ou ensinaram algo. Meu crescimento pessoal e profissional é resultado dessas interações, e sou muita grata e orgulhosa dessa trajetória.

...Remember, research is a vehicle fuelled by your imagination.

Dr. Kevin A. Heyes – University of Limerick

RESUMO

As sínteses realizadas pelo método mecanoquímico têm se mostrado vantajosas, pois evitam o uso de grandes quantidades de solventes. Esse aspecto está de acordo com o Princípio 5 da Química Verde, que visa a redução do uso de solventes e reagentes tóxicos nas sínteses. Além disso, muitas sínteses realizadas em estado sólido por meio do método mecanoquímico ocorrem de forma mais rápida, pois não é necessário solubilizar os reagentes. Nesse contexto, esse trabalho fez uso do método mecanoquímico para obter uma série de derivados de curcumina e PEG. Este composto é muito estudado na comunidade científica em função das diversas propriedades biológicas que apresenta. Porém, a curcumina é pouco solúvel em água, o que resulta em baixa bioabsorção no organismo. Dessa forma, a síntese de derivados de curcumina é uma alternativa para potencializar suas propriedades biológicas, e aumentar sua estabilidade físico-química em solução. Esse trabalho reporta a síntese de uma base de Schiff derivada de curcumina-glicina, e seus complexos $[\text{CoL}(\text{OH}_2)_2]\text{H}_2\text{O}$, $[\text{CuL}(\text{OH}_2)]\text{H}_2\text{O}$, $[\text{ZnL}(\text{OH}_2)]\text{H}_2\text{O}$. Como resultado observou-se que a solubilidade dos compostos de coordenação é ligeiramente maior do que a curcumina e seu derivado. Almejando aumentar a solubilidade desses compostos, foram realizadas sínteses do tipo *PEGylation*. Essa abordagem visa funcionar moléculas bioativas, a partir da incorporação de PEG em suas estruturas. Em função disso, foi realizada a síntese mecanoquímica da funcionalização de PEG a partir da reação com anidrido succínico, gerando um PEG-succínico. Essa substância foi útil para realizar as reações de esterificação dos complexos mencionados e do derivado de curcumina-glicina. Estes ésteres apresentaram maiores solubilidades em comparação com os demais compostos. Dessa forma, pode-se sugerir que esta estratégia foi útil no aumento da solubilidade desses derivados. Ressalta-se que nenhuma síntese descrita nesse trabalho ultrapassou uma hora. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por meio de técnicas espectroscópicas (Espectroscopia vibracional na Região do Infravermelho, Ressonância Magnética Nuclear, Espectroscopia eletrônica na região do UV-VIS), técnicas termoanalíticas (Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial Simultâneas, e Calorimetria Exploratória Diferencial). As amostras também foram caracterizadas por Difractometria de Raios X pelo método do pó, o que permitiu inferir as transições de fase que tanto a curcumina, quanto o derivado de curcumina-glicina podem realizar a partir de moagem mecanoquímica ou por aquecimento. Por fim uma breve caracterização acerca da luminescência desses compostos foi realizada, mostrando que com exceção do PEG e PEG-succínico, todos os demais compostos sintetizados são luminescentes.

ABSTRACT

The syntheses carried out through the mechanochemical method have proven to be advantageous as they request amounts of solvents. This aspect is in agreement with Principle 5 of Green Chemistry, which aims to reduce the utilization of solvents and toxic reagents in chemical syntheses. Furthermore, many syntheses conducted in the solid state via the mechanochemical method occur more rapidly, as there is no need to solubilize the reagents. In this way, this study employed the mechanochemical method to obtain several curcumin and PEG derivatives. Curcumin is extensively studied in the scientific community due to its various biological properties. However, curcumin exhibits low solubility in water, resulting in limited bioabsorption within the organism. Therefore, the synthesis of curcumin derivatives serves as an alternative to enhance its biological properties and physicochemical stability in solution. This work reports the synthesis of a Schiff base derived from curcumin-glycine, as well as its complexes $[\text{CoL}(\text{OH}_2)_2]\text{H}_2\text{O}$, $[\text{CuL}(\text{OH}_2)]\text{H}_2\text{O}$, and $[\text{ZnL}(\text{OH}_2)]\text{H}_2\text{O}$. The results demonstrated that the solubility of the coordination compounds is slightly higher than curcumin and its derivative solubility. To enhance the solubility of these compounds, PEGylation syntheses were performed. This approach aims to modify bioactive molecules by incorporating PEG into their structures. Consequently, mechanochemical synthesis of PEG functionalization was carried out through a reaction with succinic anhydride, resulting in PEG-succinic. This substance was beneficial in esterifying the mentioned complexes and the curcumin-glycine derivative. These esters exhibited greater solubility compared to other compounds. Thus, it can be suggested that this strategy was effective in increasing the solubility of these derivatives. It is worth report that none of the syntheses described in this study exceeded one hour. All the synthesized compounds were characterized using spectroscopic techniques, including Vibrational Spectroscopy in the Infrared Region, Nuclear Magnetic Resonance, and Electronic Spectroscopy in the UV-VIS region, as well as thermoanalytical techniques such as Simultaneous Thermogravimetry and Differential Thermal Analysis, and Differential Exploratory Calorimetry. The samples were also characterized through X-ray Powder Diffraction, allowing to study phase transitions of curcumin and curcumin-glycine derivative via mechanochemical synthesis or by heating. Lastly, a brief luminescence characterization of these compounds was performed, indicating that, with the exception of PEG and PEG-succinic, all the other synthesized compounds exhibit luminescent properties.

Lista de Siglas

AS: Anidrido succínico

BCS: Sistema de Classificação Biofarmacêutica (*Biopharmaceutics Classification System*)

BDMC: Bisdemetóxicurcumina

CCD: Cromatografia em camada delgada

$CDCl_3$: Clorofórmio deuterado

CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

CoL: Complexo de cobalto anidro

CuL: Complexo de cobre anidro

CUR: Curcumina

DCC: N,N'-Diciclohexilcarbodiimida

DCG: Derivado de curcumina-glicina

DCM: Diclorometano

DCU: N,N-Diciclohexilureia

DIES_DCG: Derivado de curcumina-glicina diesterificado

DMAP: 4-Dimetilaminopiridina

DMC: Demetóxicurcumina

DMSO: Dimetilsulfóxido

DRXP: Difractometria de raios X pelo pó

DSC: Calorimetria Exploratória Diferencial

DTA: Análise Térmica Diferencial

PEG: Polietilenoglicol

FDA: Food and Drug Administration

GLI: Glicina

L: Ligante derivado de curcumina-glicina, termo abreviado análogo à DCG, que foi utilizado nos compostos sintetizados no Capítulo 4.

LAG CUR: curcumina moída com alguns microlitros de solvente

LAG DCG: derivado de curcumina-glicina sintetizado com alguns microlitros solvente

LAG: Metodologia *Liquid-Assited-Grinding*, moagem com alguns microlitros de solvente

MIR: Espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho médio

Mn: Massa molar média

MONO_DCG: Derivado de curcumina-glicina monoesterificado

MS: Espectrometria de massas

MTT: brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio

Na₂_DCG: Ligante derivado de curcumina e glicina sódico

NG CUR: Curcumina moída sem solvente

NG DCG: Derivado de curcumina-glicina sintetizado sem solvente

NG: Metodologia *Neat Grinding*, moagem sem solvente

P.A.: Para análise

PEG: Polietilenoglicol

PEG_AS: PEG funcionalizado com anidrido succínico

ppm: Partes por milhão

RMN: ¹³C: Ressonância magnética nuclear de carbono

RMN: ¹H: Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN: Ressonância magnética nuclear

TG: Termogravimetria

THF: Tetraidrofurano

TMD: Taxa máxima de degradação

TOA: Trioctilamina

TTMD: Temperatura associada à taxa máxima de degradação

UV-VIS: Espectroscopia na região do Ultravioleta-Visível

ZnL: Complexo de zinco anidro

LISTA DE SÍMBOLOS

*: exoterma

↑: evento exotérmico

↓: evento endotérmico

°C: graus Celsius

m/z : relação massa/ carga

mL: mililitro

Tp: temperatura de pico

ΔH : entalpia

Δm : variação de massa

δ : deslocamento químico

η : parâmetro eta

μL : microlitro

θ : intervalo de temperatura

ν : estiramento vibracional

: método mecanoquímico

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Publicações que apresentam o termo “Mechanochemistry” no título ou no corpo do texto, de artigos indexados na base de dados Scifinder®, até maio de 2023	1
Figura 2. Comparações entre as sínteses em solução e em estado sólido para o derivado de curcumina sintetizado pelo grupo.....	3

CAPÍTULO 1

Figura 1.1. Fórmula estrutural da curcumina e seus potenciais farmacológicos.	7
Figura 1.2. Dados de junho de 2023, associados à estudos clínicos envolvendo a curcumina de acordo com o site clinicaltrials.gov (a). Publicação de artigos e depósito de patentes nos últimos 10 anos de acordo com a base de dados Scifinder® fazendo uso do termo “Curcumin” (b).....	8
Figura 1.3. Representação de distintas cadeias de PEG/ PEG funcionalizado que podem ser utilizadas nas reações PEGylation.....	9
Figura 1.4. Aparatos usados para realizar sínteses mecanoquímicas: almofariz e pistilo (a), Moinho vibracional de bolas (b), Moinho planetário de bolas (c), e os acessórios usados nos moinhos (d).....	11

CAPÍTULO 2

Figura 2. 1. Fórmula estrutural do PEG.....	20
Figura 2. 2. Sistema de classificação BCS.	22
Figura 2. 3. Exemplos de funcionalizações que podem ser feitas na molécula de PEG.	23
Figura 2. 4. Esquema de síntese do PEG_AS.....	25
Figura 2. 5. MIR PEG, PEG_AS e SA.	27
Figura 2. 6. Espectros de RMN ¹ H do PEG_AS em comparação com PEG e AS.	28
Figura 2. 7. Espectros de RMN ¹ H do sistema PEG_AS moído durante 15, 30, 45 e 60 minutos, sem purificação.....	29
Figura 2. 8. Curvas TG/DTG-DTA do PEG, PEG_AS e AS.	31
Figura 2. 9. Curvas DSC do PEG, PEG_AS e AS.....	33
Figura 2. 10. Difrátogramas de raios X do PEG, PEG_AS e AS.	34
Figura 2. 11. Curva DSC ciclo de aquecimento e resfriamento do PEG e PEG_AS.	35
Figura 2. 12. Valores das Temperaturas de pico de cada evento durante o aquecimento e	

cristalização do PEG e PEG_AS (a), e valores de entalpia de cada evento durante cada ciclo de aquecimento e resfriamento de PEG e PEG_AS (b).	37
Figura 2. 13. Imagens DSC fotovisual do PEG_AS.....	39

CAPÍTULO 3

Figura 3.1. Fórmula estrutural da CUR, DMC e BDMC.	45
Figura 3.2. Formas do aminoácido glicina em estado sólido e em solução.	46
Figura 3.3. Fórmulas estruturais das moléculas orgânicas sintetizadas pelo grupo, fazendo uso do método mecanoquímico.....	47
Figura 3.4. Esquema de síntese da curcumina (CUR), Glicina (GLi), e derivado de curcumina-glicina (DCG).	48
Figura 3.5. Espectro de massas no modo negativo do reagente curcumina proveniente da Merck (pureza $\geq 65\%$).	51
Figura 3.6. Composição dos reagentes curcumina de acordo com a procedência/pureza e seus respectivos produtos.	52
Figura 3.7. Espectros de RMN ^1H em CDCl_3 para a DCG moída em diferentes tempos reacionais (a), estrutura da DCG (b) e possíveis intermediários reacionais (c) e (d).	53
Figura 3.8. Espectros de RMN ^1H em CDCl_3 da DCG moída durante 30 minutos.....	54
Figura 3.9. Espectros de MIR da curcumina (CUR), DCG e Glicina (GLI).	55
Figura 3.10. Difratoograma de PXRD da glicina usada neste trabalho (dado experimental) em comparação com os difratogramas teóricas das formas β e γ da glicina.	56
Figura 3.11. Curvas TG/DTG-DTA da CUR, DCG e GLI.	57
Figura 3.12. Curvas DSC da CUR, DCG e GLI.....	59
Figura 3.13. Difratoogramas de raios X da CUR sem moer em comparação com as formas I e II (a) e (b). Curvas DSC ciclo da curcumina: 1ºaquecimento e resfriamento- 25-179°C, 2º aquecimento: 25-200 °C (c). Imagens de DSC fotovisual da curcumina (d).	60
Figura 3.14. Imagens de DSC fotovisual da DCG.	62
Figura 3.15. Difratoogramas de PXRD da DCG sem aquecer e aquecida até 175 °C.	63
Figura 3.16. Escala associada ao parâmetro h para sínteses do tipo NG, LAG, LAMA e solução.	64
Figura 3.17. Espectros de MIR da NG DCG e LAG DCG ampliados nas regiões entre 3800-2900 cm^{-1} (a) e 1750-450 cm^{-1} (b).....	65

Figura 3.18. Difrátogramas da NG DCG e LAG DCG (a) e NG DCG, LAG DCG e NG DCG aquecido (b).	66
Figura 3.19. Jarros ao final das sínteses com as amostras NG DCG (Forma I) e LAG DCG (Forma II) (a), esquema de como cada forma pode ser obtida (b).	67
Figura 3.20. Difrátogramas PXRD da DCG moída com diferentes quantidades de etanol/reagentes (η).	68
Figura 3.21. Difrátogramas de raios X da curcumina sem moer em comparação com os difratogramas da NG CUR e LAG CUR (a). Difrátogramas da NG CUR em comparação com os difratogramas das Formas I e II da curcumina (b). Difrátogramas da LAG CUR em comparação com a Forma I da curcumina (c). Disposição das moléculas de curcumina no retículo cristalino (d).	70
Figura 3.22. Organização das moléculas de curcumina na Forma I (monocristalina).	71
Figura 3.23. Organização das moléculas de curcumina na Forma II (ortorrômbica)	73
Figura 3.24: Difrátogramas de raios X pelo método do pó da CUR sem moer, NG CUR e LAG CUR moídas durante 10, 20 e 30 minutos.	74
Figura 3.25. Estrutura da DCG como espécie A^4 (a), Curva de potenciometria para titulação ácido-base de retorno (b), variação de cor de DCG em função da alteração de pH (c); colorimetria de DCG em função da alteração de pH na presença de azul de bromotimol (d). 75	

CAPÍTULO 4

Figura 4.1. Etapas 1 e 2 de síntese e purificação (dispersão das amostras em tolueno).	85
Figura 4.2. Curvas TG/DTG-DTA dos complexos de cobalto (a), cobre (b) e zinco (c).	86
Figura 4.3. Curvas DSC e imagens de DSC fotovisual do complexo de cobalto (a) e (d), cobre (b) e (e), e zinco (c) e (f).	88
Figura 4.4. Espectros de massas dos complexos de Cobalto (a), cobre (b) e zinco (c).	90
Figura 4.5. Espectros de RMN 1H de DCG e ZnL (complexo anidro) em $CDCl_3$	91
Figura 4.6. Alguns dos possíveis modos de coordenação envolvendo o grupo carboxilato: Monodentado (Estrutura I), Bidentado quelante (Estrutura II) e em Ponte (Estrutura III).	92
Figura 4.7. Espectros MIR do ligante DCG(a), Na_2L (b) e dos complexos de Co(II) (c), Cu(II) (d) e Zn(II) (e).	94
Figura 4.8. Expansão dos espectros MIR dos complexos $[CoL(OH_2)_2]H_2O$ (a), CoL (b), $[CuL(OH_2)]H_2O$ (c), CuL (d) $[ZnL(OH_2)]H_2O$ (e), ZnL (f). Seguido das propostas de fórmula estrutural dos modos de coordenação para cada complexo (g,h) e dos complexos anidros (i). 95	
Figura 4.9. Espectros de absorção (A) e emissão (B) dos complexos hidratados de cobalto (a),	

cobre (b), e zinco (d), e de DCG (d).....	96
---	----

CAPÍTULO 5

Figura 5.1. Esquema de síntese mecanoquímica para MONO_DCG e DIES_DCG.	107
Figura 5.2. Tentativas de síntese para MONO_DCG.	108
Figura 5.3. Espectros MIR para DCG, PEG_AS, MONO_DCG e DIES_DCG.	109
Figura 5.4. Espectro RMN ^1H na região com deslocamento químico entre 4,50-1,50 ppm. .	110
Figura 5.5. Espectro RMN ^1H na região com deslocamento químico entre 8,00-5,50 ppm. .	111
Figura 5.6. Sugestão de mecanismo de síntese para MONO_DCG e DIES_DCG.	112
Figura 5.7. Curvas TG/DTG-DTA de MONO_DCG (a) e DIES_DCG (b).	113
Figura 5.8. Curvas DSC de MONO_DCG e DIES_DCG.	115
Figura 5.9. Imagens de DSC fotovisual de MONO_DCG e DIES_DCG.	116
Figura 5.10. Curvas DSC ciclo realizadas entre -30 a 70 °C durante os ciclos de aquecimento e resfriamento do MONO_DCG.	117
Figura 5.11. Espectros de absorção na região do UV-VIS (a), espectros de emissão excitados em 450 nm (b), e as soluções de PEG, PEG_AS, CUR, DCG, MONO_DCG e DIES_DCG, respectivamente em luz ambiente (c), e sob luz azul (d).	119
Figura 5.12. Ensaio de viabilidade celular por MTT realizados durante 24 e 48h.	121
Figura 5.13. Espectros de RMN ^1H da DCG (a), e dos complexos esterificados de Co(II)(b), Cu(II)(c) e Zn(II)(d), e as estruturas de DCG e dos complexos esterificados.	122
Figura 5.14. Espectros MIR dos complexos esterificados de Co(II)(a), Cu(II)(b) e Zn(II)(c) em comparação com seus respectivos precursores de síntese. Representação das estruturas dos precursores de síntese e produtos (d).	123
Figura 5.15. Curvas TG/DTG-DTA dos complexos de cobalto (a), cobre (b) e zinco (c) esterificados.	125
Figura 5.16. Curvas DSC e imagens de DSC fotovisual, dos complexos de cobalto (a, c), cobre (b, d) e zinco (c, e) esterificados, respectivamente.	127
Figura 5.17. Curvas DSC ciclo dos complexos de cobalto (a), cobre (b) e zinco (c) esterificados, realizados no intervalo de temperatura entre -30-70 °C. Curvas de DSC ciclo do PEG_AS (d).	128
Figura 5.18. Espectros de absorção (A) e emissão com excitação em 420 nm (B) de CoL (a), CuL (b), ZnL (c) em comparação com os espectros dos complexos de cobalto (d), cobre (e), e zinco esterificados (d), bem como suas respectivas soluções na ausência de luz UV (C), e sob	

incidência de luz azul (D).....	130
Figura 5.19. Ensaio de solubilidade para CUR e seus derivados orgânicos e inorgânicos nos tempos de 4h (primeira barra para cada composto) e 72h (segunda barra para cada composto).	131
Figura 5.20. Efeito bola de neve observado para as amostras DIES_DCG e para o complexo de zinco esterificado.....	133

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2

Tabela 2.1. Condições experimentais: método de síntese, tempo, temperatura, catalisador, solvente e rendimento obtidos neste trabalho em comparação com trabalhos publicados na literatura.....	30
Tabela 2.2. Dados de Temperatura de pico (T_p / °C), e entalpia (ΔH / Jg ⁻¹) observados em cada evento apresentado nos ciclos de aquecimento e resfriamento do PEG e PEG_AS.	36

CAPÍTULO 3

Tabela 3.1. Intervalos de temperatura associados a cada etapa de perda de massa (θ), variações de massa (Δm), e temperaturas de pico (T_p).....	58
Tabela 3.2. Valores de absorção no MIR para NG DCG e LAG DCG, e suas respectivas atribuições.....	66

CAPÍTULO 4

Tabela 4.1. Testes de síntese para obtenção do complexo de cobre.	84
Tabela 4.2. Taxa Máxima de Degradação (TMD), e suas respectivas Temperaturas máximas de degradação (TTMD) associadas à degradação dos complexos.	88
Tabela 4.3. Atribuições de estiramento vibracionais de COO ⁻ e C=N para DCG, DCG sódico e seus complexos.....	95

CAPÍTULO 5

Tabela 5.1. Intervalos de temperatura (θ °C), perdas de massa (Δm) e temperatura do pico (TP) observados em cada etapa nas curvas TG/DTG-DTA.....	114
Tabela 5.2. Dados de Temperatura de pico (T_p / °C), e entalpia (ΔH / Jg ⁻¹) observados em cada evento apresentado nos ciclos de aquecimento e resfriamento de MONO_DCG.	118
Tabela 5.3. Dados de Temperatura de pico (T_p / °C), e entalpia (ΔH / Jg ⁻¹) observados em cada evento apresentado nos ciclos de aquecimento e resfriamento dos complexos esterificados, em comparação com PEG_AS.	129

APÊNDICE

FIGURAS

Figura A3.1. Cromatograma de DCG.....	140
Figura A3.2. Imagens resultantes do teste qualitativo realizado no equipamento de ponto de fusão. Imagens em 25 °C (a), 240 °C (b) e 260 °C(c).	140
Figura A3.3. Difrátogramas da glicina, glicina aquecida até 212°C e da γ -glicina.....	141
Figura A3.4. Imagens DSC fotovisual da GLI.	142
Figura A3.5. Espectros de RMN ¹ H de NG DCG e LAG DCG.	142
Figura A4. 1. Difrátogramas dos óxidos obtidos ao final das curvas TG-DTA.	143
Figura A4. 2. Difrátogramas dos compostos de coordenação antes (A) e após o aquecimento (B).	144
Figura A4. 3. Espectros MIR do complexo de cobalto hidratado e anidro.....	145
Figura A4. 4. Espectros MIR do complexo de cobre hidratado e anidro.	146
Figura A4. 5. Espectros MIR do complexo de zinco hidratado e anidro.....	147
Figura A5. 1. Expansão dos espectros de RMN ¹ H de MONO_DCG e DIES_DCG.....	148
Figura A5. 2. Espectros de RMN ¹ H de MONO_DCG e DIES_DCG completos.....	148
Figura A5. 3. Curvas TG/DTG-DTA do complexo de zinco esterificado (a), mistura física de zinco(b), e do PEG_AS	150
Figura A5. 4. Difrátograma da amostra MONO_DCG.	149
Figura A5. 5. Difrátograma da amostra DIES_DCG.....	149
Figura A5. 6. Difrátogramas dos complexos esterificados de Co(II) (a), Cu(II) (b) e Zn(II) (c).	152

Figura A5.7. Espectros MIR da CUR antes do ensaio de solubilidade, e após o ensaio de solubilidade conduzido durante 4h e 72h.	153
Figura A5.8. Espectros MIR da DCG antes do ensaio de solubilidade (a) e após o ensaio de solubilidade conduzido durante 4h(b) e 72h.)	154
Figura A5.9. Espectros MIR de MONO_DCG antes do ensaio de solubilidade, e após o ensaio de solubilidade conduzido durante 4h e 72h.	155
Figura A5.10. Espectros MIR de DIES_DCG antes do ensaio de solubilidade (a) e após o ensaio de solubilidade conduzido durante 4h(b) e 72h.)	156
Figura A5.11. Espectros MIR do $[\text{Co}(\text{OH}_2)_2]\text{H}_2\text{O}$ antes do ensaio de solubilidade, e após o ensaio de solubilidade conduzido durante 4h e 72h.	157
Figura A5.12. Espectros MIR do $[\text{Cu}(\text{OH}_2)]\text{H}_2\text{O}$ antes do ensaio de solubilidade, e após o ensaio de solubilidade conduzido durante 4h e 72h.	158
Figura A5.13. Espectros MIR do $[\text{Zn}(\text{OH}_2)]\text{H}_2\text{O}$ antes do ensaio de solubilidade, e após o ensaio de solubilidade conduzido durante 4h e 72h.	159
Figura A5.14. Espectros MIR do complexo de cobalto esterificado antes do ensaio de solubilidade, e após o ensaio de solubilidade conduzido durante 4h e 72h.....	160
Figura A5.15. Espectros MIR do complexo de cobre esterificado antes do ensaio de solubilidade, e após o ensaio de solubilidade conduzido durante 4h e 72h.....	161
Figura A5.16. Espectros MIR do complexo de zinco esterificado antes do ensaio de solubilidade, e após o ensaio de solubilidade conduzido durante 4h e 72h.....	162

TABELAS

Tabela A2. 1. Dados de Temperatura de pico (T_p), entalpia (ΔH) do PEG, obtidos a partir das curvas DCS nos ciclos de resfriamentos e aquecimento, realizados em triplicata.	138
Tabela A2. 2. Dados de Temperatura de pico (T_p), entalpia (ΔH) do PEG_AS, obtidos a partir das curvas DCS nos ciclos de resfriamentos e aquecimento, realizados em triplicata.....	139
Tabela A5. 1. Resultados dos valores médios de solubilidade mg/mL e desvio padrão.....	163

Sumário

PRODUÇÃO CIENTÍFICA– ARTIGOS	XXIII
MOTIVAÇÃO, E ESTRUTURA DA TESE	1
Referências	5
CAPÍTULO 1 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E OBJETIVOS.....	7
1.1 A curcumina e seus derivados.....	7
1.2 Incorporação do PEG em moléculas bioativas – PEGylation.	9
1.3 O método mecanoquímico.....	10
1.4 A mecanoquímica e a Química Verde.....	13
1.5 Objetivos da tese.....	15
1.6 Referências	15
CAPÍTULO 2- SÍNTESE MECANOQUÍMICA E CARACTERIZAÇÃO DO PEG-SUCCÍNICO.....	20
2.1 Introdução.....	20
2.2 Materiais e Métodos	24
2.2.1 Materiais	24
2.2.2 Síntese mecanoquímica do PEG- succínico (PEG_AS).....	24
2.2.3 Caracterização	25
2.3 Resultados e Discussões	26
2.3.1 Caracterização espectroscópica e estudo de condição de síntese.	26
2.3.2 Caracterização termoanalítica.....	31
2.3.3 Titulação ácido-base para determinação de grupos ácido carboxílico livres.....	39
2.4. Conclusões.....	40
2.5 Referências	41
CAPÍTULO 3- SÍNTESE MECANOQUÍMICA E CARACTERIZAÇÃO DE UMA BASE DE SCHIFF CURCUMÍNICA	45
3.1 Introdução.....	45
3.2 Materiais e Métodos	48

3.2.1 Materiais	48
3.2.2 Síntese mecanoquímica do derivado de curcumina-glicina (DCG).	48
3.2.3 Sínteses Neat Grinding (NG) e Liquid-Assisted-Grinding (LAG) para avaliação de direcionamento do polimorfismo de DCG e CUR em sínteses realizadas em estado-sólido.	49
3.2.4 Equipamentos	50
3.4.1.1 Espectrometria de Massas (MS)	50
3.2.4.2 Titulação de retorno	50
3.2.4.3 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)	50
3.2.4.4 Testes qualitativos realizados no aparelho digital de ponto de fusão	51
3.3 Resultados e Discussões	51
3.3.1 A pureza do reagente curcumina pode afetar nos produtos de síntese?	51
3.3.2 Estudos de condição de síntese e caracterização espectroscópica.	53
3.3.3 Caracterização termoanalítica.	56
3.3.4 Fatores que influenciam na síntese mecanoquímica de DCG.	63
3.3.4.2 Efeito da quantidade de solvente na moagem de LAG DCG.	67
3.3.4.2 A influência do método mecanoquímico no polimorfismo da curcumina, e consequentemente na síntese de DCG.	69
3.3.6 Uso da DCG como indicador em titulações ácido-base.	75
3.4 Conclusões.	76
3.5 Referências	77
CAPÍTULO 4 – SÍNTESE MECANOQUÍMICA E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE Co(II), Cu(II) E Zn(II) COM O DERIVADO DE CURCUMINA-GLICINA.	82
4.1 Introdução	82
4.2 Materiais e Métodos	83
4.2.2 Otimizações de síntese dos compostos de coordenação.	83
4.2.3 Síntese dos compostos de coordenação com o sal acetato dos metais de Co(II), Cu(II) e Zn(II).	84

4.2.4. Espectroscopia na região do Ultravioleta-visível (UV-VIS) e Espectroscopia de Fluorescência.....	85
4.3 Resultados e Discussões	86
4.3.1 Caracterização termoanalítica.....	86
4.3.2 Caracterização espectroscópica.	90
4.3.3 Propriedades fotofísicas.....	96
4.4 Conclusões.....	97
4.5 Referências	98
CAPÍTULO 5 – USO DO MÉTODO MECANOQUÍMICO PARA A REAÇÃO DE ESTERIFICAÇÃO DE DCG E DOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO A PARTIR DA REAÇÃO COM PEG-SUCCÍNICO.	102
5.1 Introdução.....	102
5.2 Materiais e métodos.....	103
5.2.1 Materiais	103
5.2.2 Síntese Mecanoquímica.....	103
5.2.2.1 Síntese dos ésteres derivados de DCG.	103
5.2.2.1.1 Síntese Mecanoquímica de MONO_DCG.	103
5.2.2.1.2 Síntese Mecanoquímica de DIES_DCG.....	104
5.2.2.2 Síntese dos ésteres derivados dos compostos de coordenação.	104
5.2.3 Equipamentos	104
5.2.3.1 Espectroscopia na região do Ultravioleta-visível (UV-VIS) e Espectroscopia de Fluorescência.....	105
5.2.4 Ensaios de solubilidade por gravimetria.....	105
5.2.5 Estudo de viabilidade celular por ensaio MTT.	106
5.3 Resultados e Discussões	106
5.3.1 Resultados e Discussões – Ésteres derivados do derivado de Curcumina e Glicina (DCG).	106
5.3.1.1 Estudos de condição de síntese e caracterização espectroscópica dos ésteres	

MONO_DCG e DIES_DCG.	106
5.3.1.2 Caracterização termoanalítica.....	113
5.3.1.3 Caracterização fotofísica de MONO_DCG e DIES_DCG em comparação com seus precursores de síntese.	118
5.3.1.4 Ensaio de viabilidade celular por MTT.	120
5.3.2 Resultados e Discussões – Esterificação dos compostos de coordenação.....	121
5.3.2.1 Caracterização espectroscópica dos ésteres derivados de compostos de coordenação.	121
5.3.2.2 Caracterização termoanalítica dos ésteres derivados de compostos de coordenação.	124
5.3.2.3 Caracterização fotofísica dos ésteres derivados de compostos de coordenação.	129
5.3.2.4 Ensaios de solubilidade por gravimetria.....	130
5.3.2.4 – Efeito bola de neve na síntese de DIES-DCG, e dos complexos de cobre e zinco esterificados.	132
5.4 Conclusões.....	133
5.5 Referências	134
APÊNDICE	138

PRODUÇÃO CIENTÍFICA– ARTIGOS

Artigos publicados durante o Doutorado

Abaixo estão descritos todos os artigos publicados no período do doutorado, sendo estes vinculados ou não (parcerias) a este trabalho.

1. FERREIRA, LAURA TEÓFILO; MANNOCHIO-RUSSO, HELENA; ISQUIBOLA, GUILHERME; FERNANDES, RICHARD PEROSA; **DE MOURA, ANIELE**; DA SILVA BOLZANI, VANDERLAN; CAIRES, FLÁVIO JUNIOR.
Thermal and degradation study of candesartan under pyrolysis and oxidizing conditions. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*. p. 106058, 2023.
2. GAGLIERI, CAROLINE ; ALARCON, RAFAEL ; **DE MOURA, ANIELE** ; MAGRI, RAQUEL ; RINALDO, DANIEL ; BANNACH, GILBERT
Effect of Isomerization and Copolymerization of Itaconic Anhydride During the Synthesis of Renewable Monomers Using Vegetable Oils. *Journal of the Brazilian Chemical Society*., v.34, p.600-613, 2023.
3. **MOURA, A.** ; GAGLIERI, CAROLINE ; TERCIOTTI, L. O. ; RINALDO, D.; CAIRES, F. J.
Mechanochemical method: a powerful tool to obtain poly (ethylene glycol) functionalized structures and curcumin analogues. *New Journal of Chemistry*. v.47, p. 9392-9400, 2023.
4. **DE MOURA, ANIELE**; BENEDITO JUNIOR, J.; CARVALHO, A. C. S.; CAIRES, F. J.
Green synthesis of a Schiff base ligand and its Co(II), Cu(II) and Zn(II) complexes: Thermoanalytical and Spectroscopic studies. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*., v.147, p. 11093–11106, 2022.
5. GAGLIERI, CAROLINE ; **DE MOURA, ANIELE** ; ALARCON, RAFAEL T. ; MAGRI, RAQUEL ; BANNACH, GILBERT
Thermal behavior of some cyclic anhydrides: an important characterization for synthesis in the polymer field. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*., v.147, p. 9095–9106 online -, 2022.
6. GAGLIERI, CAROLINE; ALARCON, RAFAEL T.; **DE MOURA, ANIELE**; BANNACH, GILBERT
Vegetable oils as monomeric and polymeric materials: A graphical review. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*., v.5, p.100343 -10345, 2022.
7. **MOURA, ANIELE**; GAGLIERI, CAROLINE; ALARCON, RAFAEL TURRA; FERREIRA, LAURA TEÓFILO; VECCHI, RAFAEL; SANCHES, MARIANA LIESSA ROVIS; OLIVEIRA, RODRIGO CARDOSO; VENTURINI, JAMES; SILVA FILHO, LUIZ CARLOS; JUNIOR CAIRES, FLÁVIO
A New Curcuminoids-Coumarin Derivative: Mechanochemical Synthesis, Characterization and Evaluation of Its In Vitro Cytotoxicity and Antimicrobial Properties. *Chemistry Select*., v.6, p.11352 - 11361, 2021.

8. GAGLIERI, CAROLINE; ALARCON, RAFAEL; **DE MOURA, ANIELE**; MAGRI, RAQUEL; DA SILVA-FILHO, LUIZ; BANNACH, GILBERT
Green and Efficient Modification of Grape Seed Oil to Synthesize Renewable Monomers. *Journal of the Brazilian Chemical Society.*, v.11, p. 2120-2131, 2021.
9. FERREIRA, PATRÍCIA OSÓRIO; **DE MOURA, ANIELE**; DE ALMEIDA, AMANDA COSMO; DOS SANTOS, ÉVERTON CARVALHO; KOGAWA, ANA CAROLINA; CAIRES, FLÁVIO JUNIOR
Mechanochemical synthesis, thermoanalytical study and characterization of new multicomponent solid forms of norfloxacin with saccharin. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.*, v.147 p. 1985–1997, 2022.
10. DE GODOI MACHADO, RAFAEL; GAGLIERI, CAROLINE; ALARCON, RAFAEL TURRA; **DE MOURA, ANIELE**; DE ALMEIDA, AMANDA COSMO; CAIRES, FLÁVIO; IONASHIRO, MASSAO
Cobalt selenate pentahydrate: Thermal decomposition intermediates and their properties dependence on temperature changes. *Thermochimica Acta.*, v.689, p.178615 -178622, 2020.
11. **MOURA, A.**; GAGLIERI, C.; SILVA FILHO, Luiz Carlos da; CAIRES, F. J.
Mechanochemical synthesis, characterization and thermoanalytical study of a new curcumin derivative. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.*, v.689, p. 178615, 2020.
12. GAGLIERI, CAROLINE; ALARCON, RAFAEL T.; **DE MOURA, ANIELE**; CAIRES, FLÁVIO J.
Nickel selenate: a deep and efficient characterization. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.* v.139, p. 1707–1715- , 2019.

Artigos Publicados durante o Mestrado:

1. GAGLIERI, C.; ALARCON, R. T.; **MOURA, A.**; MENDES, R. A.; CAIRES, F. J.
Is Thermogravimetry an efficient alternative to gas chromatography in degree of biodiesel conversion? *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.* v.135, p. 2591–2597, 2018.
2. NUNES, WILHAN DONIZETE GONÇALVES; DO NASCIMENTO, ANDRÉ LUIZ CARNEIRO SOARES; **MOURA, ANIELE**; GAGLIERI, CAROLINE; VALLIM, GABRIEL BRUNELLI; NASCIMENTO, LUIZ CARLOS; MENDES, RONI ANTÔNIO; IONASHIRO, MASSAO; CAIRES, FLÁVIO JUNIOR
Thermal, spectroscopic and antimicrobial activity characterization of some norfloxacin complexes. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.* v.133, p. 1673, 2018.
3. **MOURA, A.**; GAGLIERI, C.; ALARCON, R. T.; FERREIRA, P. O.; MAGDALENA, A. G.; BANNACH, G.
Non-isothermal kinetic study of andiroba and babassu oils. *Brazilian Journal of Thermal Analysis.*, v.6, p.1-6, 2017.

MOTIVAÇÃO, E ESTRUTURA DA TESE

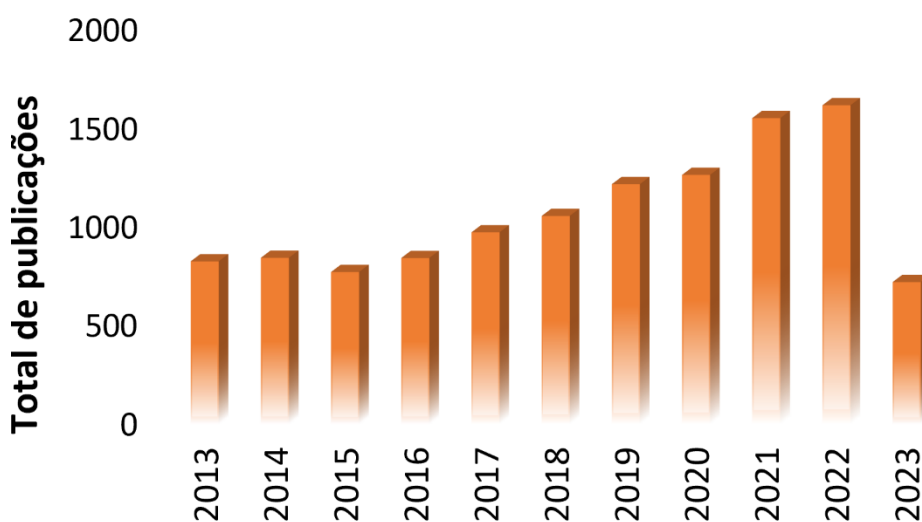
A maior parte das sínteses químicas são conduzidas em solução, que, embora bem conhecidas e viáveis tanto em escala laboratorial quanto industrial, apresentam algumas desvantagens, tais como: diferença de solubilidade entre os reagentes de partida, o que dificulta a escolha do solvente, necessidade de tratar o solvente descartado após a síntese, dentre outros.

Nesse sentido, a mecanoquímica é uma abordagem viável para a realização de reações químicas para a obtenção de uma ampla variedade de compostos orgânicos e inorgânicos, nas quais as reações não são conduzidas em solução.^{1,2}

Nessa metodologia, a reação é realizada a partir da moagem dos reagentes. As sínteses são conduzidas no estado físico original do reagente de partida, e quando o uso de solventes é necessário, eles são utilizados em pequenas quantidades insuficientes para solubilizar os reagentes (normalmente microlitros).^{1-4,6} Por esse motivo, a maioria dos trabalhos não considera essas substâncias como solventes, utilizando-se ao invés disso, o termo "líquido".^{1-4,6}

A Figura 1 apresenta o total de publicações que apresentam o termo "*Mechanochemistry*" no título ou no corpo do texto de artigos indexados na base de dados Scifinder® nos últimos dez anos.⁵ O crescente número de publicações acerca desse assunto demonstra o interesse acentuado sobre o mesmo.

Figura 1. Publicações que apresentam o termo "*Mechanochemistry*" no título ou no corpo do texto, de artigos indexados na base de dados Scifinder, até maio de 2023.



Fonte: Da autora.

O uso de solventes é crucial no cotidiano, principalmente em laboratórios químicos. Assim como reagentes químicos, seu uso, armazenamento e descarte deve ser realizado de forma adequada para evitar problemas prejudiciais à saúde e ao meio ambiente.^{2,6} Esse processo

tende a gerar um custo financeiro para os laboratórios, bem como aumentar o risco ao ambiente devido a necessidade de armazenamento temporário.^{2,6} Nesse sentido, a utilização do método mecanoquímico oferece alternativas viáveis a estes problemas.

Além disso, a redução no uso de solventes em reações executadas pelo método mecanoquímico comumente resultam também em processos com maiores valores de conversão e rendimento do que as sínteses realizadas em solução.^{2,6} Tal fato pode ser associado a não existência da competição dos choques entre moléculas reagentes e dentre estas com as moléculas do solvente; logo, a eficiência sintética tende a ser maior.^{2,6}

Um exemplo para esses casos são os fulerenos, que não são solúveis na maioria dos solventes orgânicos, o que torna difícil encontrar um solvente comum para todos os reagentes de partida nas sínteses desses compostos.^{7,8} No entanto, reações mecanoquímicas envolvendo a obtenção e funcionalização de fulerenos, são descritas na literatura, nas quais as sínteses tendem a ser mais rápidas e mais facilmente conduzidas, uma vez que não há necessidade de solubilizar os reagentes.^{7,8 1,2}

Este grupo de pesquisa frequentemente utiliza o método mecanoquímico para obter novas formas sólidas, como cocristais, eutéticos, misturas físicas e co-amorfos.^{9,10} Essas formas sólidas são o resultado de diferentes interações intermoleculares em sistemas multicomponentes.^{11,12} Uma vez que se trata de um processo físico, em que nenhuma nova substância química é formada, o resultado das moagens para este fim gera novas formas no estado sólido, as quais são amplamente visadas no ramo da engenharia de cristais.¹¹⁻¹³

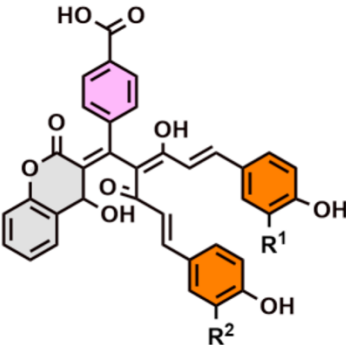
Além disso, o grupo também trabalha com a obtenção de novos compostos a partir de reações químicas, e desde 2017, a curcumina tem sido objeto de estudo neste laboratório. Isso se deve as diversas propriedades biológicas e fotofísicas que essa molécula apresenta.^{14,15} Os primeiros trabalhos envolvendo este composto visavam a obtenção de derivados de curcumina via reações multicomponentes.

Dentre as sucessivas tentativas de obter derivados curcumínicos por meio destas reações, foram encontrados diversos obstáculos quando as sínteses realizadas em solução. Por exemplo, geralmente, era necessário que a reação procedesse por mais de 48 horas para que algum produto fosse obtido.

Além disso, era obtido uma mistura de produtos reacionais, as quais eram resultado de reações paralelas que ocorriam no meio reacional. Como resultado, após a purificação, era obtido um produto com baixo rendimento reacional (< 20%) e o processo sintético com baixa seletividade.

Na tentativa de contornar esses problemas, e tendo em vista a experiência do grupo com o uso do método mecanoquímico, inicialmente realizou-se um teste de síntese para conduzir essa reação no estado sólido. Posteriormente, as condições de síntese foram otimizadas até a obtenção do produto desejado. A Figura 2 sumariza os principais avanços em relação à mesma síntese realizada em solução.

Figura 2. Comparações entre as sínteses em solução e em estado sólido para o derivado de curcumina sintetizado pelo grupo.



 <u>Síntese em solução</u>	 <u>Síntese em estado sólido</u>
✗ Mais de 48h de síntese;	✓ 1h de síntese;
✗ Rendimento reacional <20%;	✓ Rendimento reacional 98%;
✗ Reações paralelas;	✓ Reação mais seletiva;
✗ Necessário o uso de catalisador;	✓ Reação conduzida sem o uso catalisador;
✗ Purificação feita com coluna cromatográfica.	✓ Não houve necessidade de purificação;
	✓ Uso de 30μL de etanol nas sínteses.

Fonte: Da autora.

Um dos principais destaques do uso do método mecanoquímico na síntese desses derivados curcuminicos, foi redução do tempo de reação, obtendo o produto desejado em apenas 1 hora. Desde então, o grupo expandiu o escopo de uso dessa metodologia, que atualmente abrange a síntese e caracterização de diferentes substâncias e formas sólidas.¹⁶

Um ponto importante a ser ressaltado, é que o método mecanoquímico, nesses casos, reduz o uso de solventes em comparação com as sínteses realizadas em solução, tornando-o um método mais “verde”.¹⁻⁴ Isso não implica necessariamente que nenhum solvente será utilizado, especialmente durante os processos de purificação. O destaque está na redução do uso desses

solventes em diferentes tipos de reações, e não necessariamente na eliminação total dos mesmos.

Assim, este trabalho abordará as sínteses em estado sólido de distintas moléculas derivadas de curcumina e PEG, assim como a caracterização de cada composto. É importante destacar que os derivados curcumínicos a serem estudados são inéditos. O objetivo principal deste trabalho é avaliar a eficácia do método mecanoquímico na obtenção de compostos com diversas aplicações, além de identificar possíveis desafios encontrados nestas rotas sintéticas.

Com o intuito de facilitar a compreensão do leitor e aprofundar a discussão dos dados, a tese está organizada em capítulos. Cada capítulo desta tese aborda as sínteses e a caracterização de compostos específicos. Essa estrutura permitirá uma apresentação mais clara e organizada dos resultados obtidos para cada composto, além de facilitar a comparação entre as diferentes sínteses realizadas.

O **Capítulo 1** aborda o método mecanoquímico e explora as razões pelas quais as sínteses em estado sólido têm sido amplamente relatadas na obtenção de substâncias existentes (como sínteses inéditas) e novos compostos orgânicos e inorgânicos. Além disso, é realizada uma breve revisão sobre a curcumina e seus derivados, destacando-se as reações de *PEGylation* como uma abordagem viável para melhorar a solubilidade de compostos com baixa solubilidade.

O **Capítulo 2** descreve o estudo da síntese mecanoquímica do PEG-succínico, incluindo sua caracterização e a dos reagentes utilizados.

No **Capítulo 3** é apresentada a síntese mecanoquímica e caracterização de uma nova base de Schiff derivada de curcumina com glicina. São abordados também os fatores que influenciam na síntese desse composto, os quais podem resultar em diferentes polimorfos. Por fim, é sugerida uma possível aplicação para o derivado de curcumina-glicina como indicador de pH colorimétrico em titulações de retorno.

O **Capítulo 4** apresenta a síntese e caracterização de compostos de coordenação envolvendo o derivado de glicina-curcumina apresentado no Capítulo 3. Além disso, discute-se como as estabilidades térmicas e as propriedades fotofísicas são alteradas em função da natureza de cada centro metálico.

No **Capítulo 5** são apresentados os resultados da funcionalização dos compostos sintetizados nos **Capítulos 3 e 4**, por meio da reação com o PEG-succínico (apresentado no **Capítulo 1**). A funcionalização ocorre por meio da reação de esterificação entre o grupo ácido carboxílico do PEG-succínico e OH fenólico da parte curcumínica dos demais composto. São

detalhadas as metodologias de síntese em estado sólido para cada composto funcionalizado, além da caracterização dos mesmos. Também é realizada uma análise quanto à viabilidade de reprodução dessas sínteses. Por fim, são apresentados os resultados do ensaio de solubilidade gravimétrico de cada composto, discutindo-se assim, esta propriedade alterada após a funcionalização de DCG e dos complexos de Co(II), Cu(II) e Zn(II).

Referências

1. BOLDYREVA, Elena. Mechanochemistry of inorganic and organic systems: what is similar, what is different? **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 18, p. 7719, 2013.
2. DO, Jean-Louis; FRIŠČIĆ, Tomislav. Mechanochemistry: A Force of Synthesis. **ACS Central Science**, v. 3, n. 1, p. 13–19, 2016.
3. ACHAR, Tapas Kumar; BOSE, Anima; MAL, Prasenjit. Mechanochemical synthesis of small organic molecules. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 13, p. 1907–1931, 2017.
4. LIU, Xingang; LI, Yijun; ZENG, Li; *et al.* A Review on Mechanochemistry: Approaching Advanced Energy Materials with Greener Force. **Advanced Materials**, v. 5, p. 2108327, 2022.
5. Base de dados Scifinder: <https://scifinder.cas.org/>. Acesso em 30 de maio para consultar as publicações que mencionam o termo “*Mechanochemistry*”.
6. ARDILA-FIERRO, Karen J.; HERNÁNDEZ, José G. Sustainability Assessment of Mechanochemistry Using the Twelve Principles of Green Chemistry. **ChemSusChem**, v. 14, p. 2145–2162, 2021.
7. WANG, Guan-Wu. Fullerene Mechanochemistry: Serendipitous Discovery of Dumb-Bell-Shaped C₁₂₀ and beyond. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 39, n. 7, p. 1797–1803, 2021.
8. ZHU, San-E; LI, Fei; WANG, Guan-Wu. Mechanochemistry of fullerenes and related materials. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 18, p. 7535, 2013.
9. FERREIRA, Patricia Osorio; DE ALMEIDA, Amanda Cosmo; DOS SANTOS, Éverton Carvalho; *et al.* A norfloxacin-nicotinic acid cocrystal: Mechanochemical synthesis, thermal and structural characterization and solubility assays. **Thermochimica Acta**, v. 694, p. 178782, 2020.
10. FERNANDES, Richard; FERREIRA, André; ANA MARIA CARVALHO; *et al.* Mechanochemical synthesis, characterization, and thermal behavior of meloxicam cocrystals with salicylic acid, fumaric acid, and malic acid. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry volume**, v. 138, n. 1, p. 765–777, 2019.

11. KARIMI-JAFARI, Maryam; PADRELA, Luis; WALKER, Gavin M.; *et al.* Creating Cocrystals: A Review of Pharmaceutical Cocrystal Preparation Routes and Applications. **Crystal Growth & Design**, v. 18, n. 10, p. 6370–6387, 2018.
12. GUO, Minshan; SUN, Xiaojie; CHEN, Jiahui; *et al.* Pharmaceutical cocrystals: A review of preparations, physicochemical properties and applications. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 11, p. 2537–2564, 2021.
13. HASA, Dritan ; JONES, William. Screening for new pharmaceutical solid forms using mechanochemistry: A practical guide. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 117, p. 147–161, 2017.
14. HUSSAIN, Zahid; THU, Hnin Ei; AMJAD, Muhammad Wahab; *et al.* Exploring recent developments to improve antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial efficacy of curcumin: A review of new trends and future perspectives. **Materials Science and Engineering: C**, v. 77, p. 1316–1326, 2017.
15. SALEHI, Bahare; STOJANOVIĆ-RADIĆ, Zorica; MATEJIĆ, Jelena; *et al.* The therapeutic potential of curcumin: A review of clinical trials. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 163, p. 527–545, 2019.
16. MOURA, Aniele *et al.*, A New Curcuminoids-Coumarin Derivative: Mechanochemical Synthesis, Characterization and Evaluation of Its In Vitro Cytotoxicity and Antimicrobial Properties, **ChemistrySelect**, v. 6, n. 41, p. 11352–11361, 2021.
17. GÓRNICKA, Julia *et al.*, Methods to Improve the Solubility of Curcumin from Turmeric, **Life**, v. 13, n. 1, p. 207–219, 2023.
18. ALCONCEL, Steevens N. S.; BAAS, Arnold S.; MAYNARD, Heather D. FDA-approved poly(ethylene glycol)–protein conjugate drugs. **Polymer Chemistry**, v. 2, n. 7, p. 1442–1448, 2011.

Figura 5.20. Efeito bola de neve observado para as amostras DIES_DCG e para o complexo de zinco esterificado.



Fonte: Da autora.

5.4 Conclusões

A partir dos resultados obtidos, pode-se concluir que o método mecanoquímico pode ser utilizada como uma metodologia alternativa para as tradicionais sínteses realizadas em solução, para obter-se ésteres a partir de reações de esterificação de Steglich. Ressalta-se que nenhuma síntese apresentada nesse capítulo ultrapassou 1 hora.

Os resultados das técnicas espectroscópicas de RMN ^1H e MIR confirmaram a obtenção de cada composto proposto monoesterificado e/ou diesterificado.

Os resultados de TG/DTG-DTA mostraram que os compostos esterificados apresentam seu comportamento térmico muito semelhante ao do PEG_AS

As curvas DSC mostraram que os valores de temperatura de fusão dos produtos são próximos das temperaturas de fusão de PEG e PEG_AS. Além disso, quando os compostos esterificados são submetidos às análises de DSC ciclo, durante os ciclos de resfriamento são observados eventos de cristalização, seguido de eventos de fusão durante os ciclos de aquecimento.

Os testes preliminares de viabilidade celular realizado para CUR, DCG, PEG_AS, MONO_DCG, e DIES_DCG, mostraram que para concentrações trabalhadas até 200 μ M, não resultam em morte celular.

Os ensaios de solubilidade mostraram que ésteres apresentaram maior solubilidade aquosa do que seus respectivos precursores de síntese, confirmando que as reações de *PEGylation* são eficientes para este viés.

Esse dado, aliado à baixa citotoxicidade destes derivados de curcumina mostram que a abordagem trabalhada foi eficaz. Estudos posteriores, para avaliar a atividade biológica dos mesmos serão úteis para estudar como estas propriedades variam em cada composto.

Os ensaios de absorção e luminescência na região do UV-VIS mostraram que os valores máximos de absorção para cada composto apresentado neste capítulo tendem a variar entre 415-425 nm, e que todos os compostos sintetizados nesse capítulo são luminescentes.

Por fim, o efeito bola de neve, observado nas sínteses de MONO_DCG, e dos complexos de cobre e zinco esterificados, comprometeram um pouco o rendimento reacional. Nesse sentido, demais investigações devem ser realizadas para otimizar estas condições de síntese e obter-se rendimentos superiores aos observados nesse trabalho.

5.5 Referências

1. LI, Wenjun; Zhan Peng, CLERCQ, E. LOU, H. Current drug research on PEGylation with small molecular agents. *Progress in Polymer Science*. v.38, p.421-444, 2013.
2. SANTOS, J. H. P. M. ; TORRES-OBREQUE, K. M. et al. Protein PEGylation for the design of biobetters: from reaction to purification processes. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. v.54, online, 2018.
3. MARIN, V.; HOLDER, E.; MEIER, M. A. R.; HOOGENBOOM, R.; SCHUBERT, U. S. A Mixed Ruthenium Polypyridyl Complex Containing a PEG-Bipyridine Macroligand. *Macromolecular Rapid Communication*, v.25, p. 793–798, 2004.

4. PASUT, G; GUIOTTO, A; VERONESE, FM. Protein, peptide and non-peptide drug PEGylation for therapeutic application. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 14, n. 6, p. 859–894, 2004.
5. VERONESE, Francesco M.; PASUT, Gianfranco. PEGylation, successful approach to drug delivery. **Drug Discovery Today**, v. 10, n. 21, p. 1451–1458, 2005.
6. SANCHEZ ARMENGOL, Eva; UNTERWEGER, Alexander; LAFFLEUR, Flavia. PEGylated drug delivery systems in the pharmaceutical field: past, present and future perspective. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 48, n. 4, p. 129–139, 2022.
7. CAHN, Devorah; DUNCAN, Gregg A. High-Density Branched PEGylation for Nanoparticle Drug Delivery. **Cellular and Molecular Bioengineering**, v. 15, n. 5, p. 355–366, 2022.
8. S, Özer; KM, Khizantsyan. The Usage of PEG in Drug Delivery Systems- A Mini Review. **Polymer Science: Peer Review Journal**, v. 3, n. 4, p. 1–4, 2022.
9. MURPHY, Caitlin J.; TANG, Huadong; VAN KIRK, Edward A.; *et al.* Reproductive effects of a pegylated curcumin. **Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)**, v. 34, n. 1, p. 120–124, 2012.
10. YAKUB, Guldjan; NEVENA MANOLOVA; RASHKOV, Iliya B; *et al.* Pegylated Curcumin Derivative: Water-Soluble Conjugates with Antitumor and Antibacterial Activity. **ACS Omega**, v. 7, n. 41, p. 36403–36414, 2022.
11. SANTONOCITO, Debora; SARPIETRO, Maria Grazia; CARBONE, Claudia; *et al.* Curcumin Containing PEGylated Solid Lipid Nanoparticles for Systemic Administration: A Preliminary Study. **Molecules**, v. 25, n. 13, p. 2991, 2020.
12. LAZEWSKI, Dawid; KUCINSKA, Malgorzata; POTAPSKIY, Edward; *et al.* Enhanced Cytotoxic Activity of PEGylated Curcumin Derivatives: Synthesis, Structure–Activity Evaluation, and Biological Activity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 2, p. 1467, 2023.
13. YUN SUK HUH ; ELURI PAVITRA ; GANJI PURNACHANDRA NAGARAJU; *et al.* Imaging and curcumin delivery in pancreatic cancer cell lines using PEGylated α -Gd₂(MoO₄)₃mesoporous particles. **Dalton Transactions**, v. 43, n. 8, p. 3330–3338, 2014.
14. XUAN, Mingjun; SCHUMACHER, Christian; BOLM, Carsten; *et al.* The Mechanochemical Synthesis and Activation of Carbon-Rich π -Conjugated Materials. **Advanced Science**, v. 9, n. 19, p. 2105497–2105497, 2022.
15. MOURA, Aniele de; GAGLIERI, Caroline; TERCIOTTI, Luiz Octavio; *et al.* Mechanochemical method: a powerful tool to obtain ω -poly(ethylene glycol)-functionalized structures and curcumin analogues. **New Journal of Chemistry**, v. 47, p. 9392–9400, 2023.

16. SEO, Tamae; KUBOTA, Koji; ITO, Hajime. Mechanochemistry-Directed Ligand Design: Development of a High-Performance Phosphine Ligand for Palladium-Catalyzed Mechanochemical Organoboron Cross-Coupling. **Journal of the American Chemical Society**, v. 145, n. 12, p. 6823–6837, 2023.
17. QURESHI, Adeeba; VYAS, Jigar; UPADHYAY, U. Determination of solubility by gravimetric method: A brief review. **National Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 2, n. 1, 2022.
18. GILLES, Vitor; VIEIRA, Mariana A.; LACERDA JR., Valdemar; *et al.* A New, Simple and Efficient Method of Steglich Esterification of Juglone with Long-Chain Fatty Acids: Synthesis of a New Class of Non-Polymeric Wax Deposition Inhibitors for Crude Oil. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 2014.
19. JORDAN, Andrew; WHYMARK, Kyran D.; SYDENHAM, Jack; *et al.* A solvent-reagent selection guide for Steglich-type esterification of carboxylic acids. **Green Chemistry**, v. 23, n. 17, p. 6405–6413, 2021.
20. PAVIA, Donald L; LAMPMAN, Gary M; KRIZ, George S; *et al.* **Introdução à espectroscopia**. São Paulo: Cengage Learning, 4^aed, p.150-250, 2010.
21. RUBIO, Noelia; MEI, Kuo-Ching; KLIPPSTEIN, Rebecca; *et al.* Solvent-Free Click-Mechanochemistry for the Preparation of Cancer Cell Targeting Graphene Oxide. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 7, n. 34, p. 18920–18923, 2015.
22. PRIYADARSINI, K. Indira. Photophysics, photochemistry and photobiology of curcumin: Studies from organic solutions, bio-mimetics and living cells. **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews**, v. 10, n. 2, p. 81–95, 2009.
23. KHOPDE, Sujata M. ; INDIRA PRIYADARSINI, K. ; PALIT*, Dipak K. ; *et al.* Effect of Solvent on the Excited-state Photophysical Properties of Curcumin¶. **Photochemistry and Photobiology**, v. 72, n. 5, p. 625, 2000.
24. KARPENKO, Iuliia A; MAYEUL COLLOT; RICHERT, Ludovic; *et al.* Fluorogenic Squaraine Dimers with Polarity-Sensitive Folding As Bright Far-Red Probes for Background-Free Bioimaging. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, n. 1, p. 405–412, 2015.
25. CHIU, Yu-Chieh; BREY, Eric M; PEREZ-LUNA, Victor H. A Study of the Intrinsic Autofluorescence of Poly (ethylene glycol)-co-(L -Lactic acid) Diacrylate. **Journal of Fluorescence**, v. 22, n. 3, p. 907–913, 2012.
26. JENIFER, Josphine; UPPUTURI, Ravi Theaj Prakash. In vitro release mechanism and cytotoxic behavior of curcumin loaded casein nanoparticles. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, 2022.

27. KHOSROPANAH, Mohammad Hossein; DINARVAND, Amin; NEZHADHOSSEINI, Afsaneh; *et al.* Analysis of the Antiproliferative Effects of Curcumin and Nanocurcumin in MDA-MB231 as a Breast Cancer Cell Line. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research : IJPR**, v. 15, n. 1, p. 231–239, 2016.
28. BOLDYREVA, Elena V. Non-ambient Conditions in the Investigation and Manufacturing of Drug Forms. *Current Pharmaceutical Design*, v. 22, 2016.
29. FÉLIX, Gautier ; FABRÈGUE, Nicolas ; LEROY, César ; *et al.* Induction-heated ball-milling: a promising asset for mechanochemical reactions. *ChemRxiv*, 2022.
30. CARTA, Maria; JAMES, Stuart L. ; DELOGU, Francesco. Phenomenological Inferences on the Kinetics of a Mechanically Activated Knoevenagel Condensation: Understanding the “Snowball” Kinetic Effect in Ball Milling. **Molecules**, v. 24, n. 19, p. 3600, 2019.
31. HUTCHINGS, Benjamin P.; CRAWFORD, Deborah E.; GAO, Lei; *et al.* Feedback Kinetics in Mechanochemistry: The Importance of Cohesive States. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 56, n. 48, p. 15252–15256, 2017.
32. FÉLIX, Gautier ; FABRÈGUE, Nicolas ; LEROY, César ; *et al.* **Induction-heated ball-milling: a promising asset for mechanochemical reactions.** 2023. Disponível em: <https://chemrxiv.org/engage/apigateway/chemrxiv/assets/orp/resource/item/636528d3ac45c7bf9fa56eef/original/induction-heated-ball-milling-a-promising-asset-for-mechanochemical-reactions.pdf>.