

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor,
o texto completo desta tese será
disponibilizado somente a partir
de 17/07/2022



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

Carlos Roberto Polaquini

Análogos Monocetônicos de Curcumina:

Planejamento, Síntese e Atividades Antibacteriana e Antifúngica

São José do Rio Preto
2019

Carlos Roberto Polaquini

Análogos Monocetônicos de Curcumina:

Planejamento, Síntese e Atividades Antibacteriana e Antifúngica

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor 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”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Financiadora: FAPESP – Proc: 2014/50880-0
CNPq – Proc: 465440/2014-2
CAPES

Orientador: Prof. Dr. Luis Octávio Regasini
Coorientador: Prof. Dr. Henrique Ferreira

São José do Rio Preto
2019

P762a

Polaquini, Carlos Roberto

Análogos monocetônicos de curcumina : planejamento, síntese e atividades antibacteriana e antifúngica / Carlos Roberto Polaquini. -- São José do Rio Preto, 2020
364 f. : il., tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências
Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto

Orientador: Luis Octávio Regasini

Coorientador: Henrique Ferreira

1. Química farmacêutica. 2. Curcumina. 3. Tuberculose. 4. Cancro (Fitopatologia). 5.
Candidíase. I. Título.

Carlos Roberto Polaquini

Análogos Monocetônicos de Curcumina:

Planejamento, Síntese e Atividades Antibacteriana e Antifúngica

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor 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”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Financiadora: FAPESP – Proc: 2014/50880-0
CNPq – Proc: 465440/2014-2
CAPES

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Luis Octávio Regasini
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto
Orientador

Prof. Dr. Antônio Eduardo Miller Crotti
USP – Câmpus de Ribeirão Preto

Prof. Dr. Carlos Henrique Gomes Martins
UFU – Câmpus de Uberlândia

Prof. Dr. Claudio Viegas Junior
UNIFAL – Câmpus de Alfenas

Profa. Dra. Cristiane Duque
UNESP – Câmpus de Araçatuba

São José do Rio Preto
17 de julho de 2020

“Se Deus te ajudou até aqui, por que Ele te abandonaria agora?”

Leandro Santos

Dedico este trabalho à minha família, especialmente, aos meus pais, Zenilda Paín e Valdecir Polaquiní, à minha irmã, Catiane Polaquiní, aos meus amados sobrinhos, Enzo e Lavínia, e à minha amada avó, Maria Paín.

AGRADECIMENTOS

À **Deus**, por me guiar durante todos os momentos, principalmente, ao longo das tempestades da vida. A esse Deus universal e plural, que reside muito além dos dogmas e crenças da humanidade, muito obrigado!

Aos meus pais, **Zenilda Pain** e **Valdecir Polaquini**, e a minha irmã, **Catiane Polaquini**, pelo amor, pelo carinho, por apoiarem as minhas decisões, pelos ensinamentos sobre a vida e por me segurarem nos momentos mais difíceis. Agradeço por todo o esforço que depositaram na minha formação, por sempre me incentivarem a lutar pelos meus objetivos e por sempre acreditarem em mim. À minha avózinha, **Maria Pain**, por todo carinho e intercessão. Aos meus sobrinhos, **Enzo** e **Lavínia**, por tornarem meus dias mais leves e felizes. Obrigado por tudo!

Ao meu orientador, Prof. Dr. **Luis Regasini**, por todos os ensinamentos. Todas as experiências vividas no decorrer desses 7 anos ficaram como aprendizado. Pela sua história de vida e por tudo o que você conquistou, saiba que eu te admiro.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. **Henrique Ferreira**. Sempre atencioso e prestativo. Agradeço pelo auxílio durante toda a minha pós-graduação.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Agradeço à FAPESP pela concessão da bolsa de pesquisa, sob o processo nº 2014/50880-0, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Agradeço ao CNPq pela concessão da bolsa de pesquisa, sob o processo nº 465440/2014-2, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Aos amigos que passaram pelo Laboratório de Química Verde & Medicinal – LQVM, atual Laboratório de Antibióticos e Quimioterápicos – LAQ. Agradeço, em especial, à Dra. **Mariana Bastos**, Dra. **Ana Nazaré**, Me. **Gabriela Ayusso**, Me. **Beatriz Marques**, Me. **Guilherme Torrezan**, Dra. **Caroline Sprengel**, Dra. **Daiane Anselmo**, Me. **Éder Paganini**, **Matheus Ortolan**, **Isabelle Akemi**, Me. **Laíza Araújo**, Me. **Thaíse Borges** e Me. **Mayara**

Rocha, pela amizade, apoio emocional, discussões científicas, auxílio na execução dos experimentos e, principalmente, por tornarem esses 7 anos tão especiais. Vocês são amigos que levarei para sempre.

À Dra. **Luana Morão**, Me. **Guilherme Dilarri**, Me. **Caio Zamuner**, **Mario Caccalano** e Prof. Dr. **Henrique Ferreira**, membros do Laboratório de Genética de Bactérias, Instituto de Biociências, UNESP/Rio Claro, pelo auxílio nos experimentos contra o fitopatógeno *Xanthomonas citri* subsp *citri*.

À Profa. Dra. **Janaína Sardi** e ao Prof. Dr. **Pedro Rozalen**, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, UNICAMP/Piracicaba, pela execução dos experimentos contra bactérias e fungos de interesse clínico.

À Me. **Débora Leite**, à Dra. **Isabel Silva** e ao Prof. Dr. **Fernando Pavan**, membros do Laboratório de Tuberculose, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP/Araraquara, pela colaboração nos estudos contra *Mycobacterium tuberculosis*.

À Me. **Lúcia Calvaca** e ao Prof. Dr. **Dirk-Jan Scheffers**, University of Groningen - Holanda, pelos estudos bioquímicos.

À Me. **Veridinna Pattini** e à Profa. Dra. **Margarete Almeida**, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, FAMERP/São José do Rio Preto, pelo auxílio nos estudos contra isolados clínicos de *Candida*.

Ao Centro Multiusuário de Inovação Biomolecular, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, UNESP/São José do Rio Preto (FAPESP – Processo nº 2009/53989-4), especialmente, ao Dr. **Fábio Moraes**, pela realização dos experimentos de Ressonância Magnética Nuclear. Ao Laboratório-II de Ressonância Magnética Nuclear, Instituto de Química, UNESP/Araraquara, especialmente, ao Dr. **Nivaldo Borallo** e Dra. **Lucinéia Marconcini**, também pela realização dos experimentos de Ressonância Magnética Nuclear.

Aos meus amigos, **Beatriz Sanches**, **Wendel Martines** (*in memoriam*), **Júnior Bossi**, **Danilo Fernandes**, **Claudemir Cursinho**, **Ed Borin** e **Leandro Santos**. Obrigado por serem minha válvula de escape, me ajudando em todos os momentos.

“Ando devagar
Porque já tive pressa
E levo esse sorriso
Porque já chorei demais
Hoje me sinto mais forte
Mais feliz, quem sabe
Só levo a certeza
De que muito pouco sei
Ou nada sei”

(SATER & TEIXEIRA, 1990)

RESUMO

A curcumina é um dicetônico natural com efeitos antimicrobianos promissores. Contudo, limitações farmacocinéticas e farmacodinâmicas dificultam os seus estudos clínicos. Uma das estratégias para otimizar as suas propriedades negativas é a substituição da β -dicetona pelo grupo monocarbonila, gerando curcuminoides monocetônicos (**MACs**). Nesse contexto, monocetônicos foram planejados, sintetizados e investigados contra bactérias e fungos de importância clínica, e contra uma bactéria de interesse agrônômico. Primeiro, **MACs 1–8** foram sintetizados e avaliados contra bactérias patogênicas humanas. **MAC 4** apresentou atividade potente contra *Mycobacterium tuberculosis* (concentração inibitória mínima (CIM) de 5,6 $\mu\text{mol/L}$). A avaliação citogenotóxica contra células humanas (MRC-5 e A549) demonstraram **MAC 4** como potencialmente seguro (índices de seletividade (IS) de 15,6 e 14,2, respectivamente). Além disso, **MAC 4** foi mais estável do que a curcumina (pH 7,4 e 37 °C) e foi capaz de perturbar o divisomo de *Bacillus subtilis*. Segundo, na busca por curcuminoides com acessibilidade sintética maior, monocetônicos simplificados (**SMACs 1–40**) foram planejados a partir de **MAC 4** e avaliados contra *M. tuberculosis*. **SMACs 30 e 34** (CIM 7,2 e 4,5 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente) apresentaram atividade similar a **MAC 4**, porém eles demonstraram valores de IS maiores (IS 27,2 e 23,3, respectivamente) do que **MAC 4** e também foram ativos contra isolados resistentes de *M. tuberculosis* (3,8 $\mu\text{mol/L} \leq \text{CIM} \leq 81,4 \mu\text{mol/L}$). Terceiro, os efeitos dos **MACs 1–8** e **SMACs 1, 2, 4 e 5** foram avaliados contra o fitopatôgeno *Xanthomonas citri* subsp. *citri*. **MAC 4** foi o curcuminóide mais ativo (CIM 330 $\mu\text{mol/L}$) e ele reduziu a habilidade do *X. citri* induzir lesões de cancro cítrico sobre as folhas de *Citrus sinensis*. **MAC 4** disruptou o divisomo e diminuiu a atividade GTPásica da proteína FtsZ de *X. citri*. Quarto, na busca por curcuminoides mais potentes do que **MAC 4**, monocetônicos (**MACs 9–23**) baseados na estrutura de **MAC 4** foram sintetizados e avaliados contra *X. citri*. **MAC 22** (CIM 135 $\mu\text{mol/L}$) foi cerca de 2,4 vezes mais potente do que **MAC 4** e foi capaz de perturbar a membrana de *X. citri*. Quinto, **MACs 1–8 e 24–34** foram sintetizados e investigados contra fungos do gênero *Candida*. **MAC 8** apresentou atividade anti-*Candida* potente (7,8 $\mu\text{mol/L} \leq \text{CIM} \leq 31,2 \mu\text{mol/L}$), reduziu a adesão de *C. albicans* às células humanas, bem como inibiu o seu biofilme e demonstrou toxicidade baixa no modelo *Galleria mellonella* (DL₅₀ 300 $\mu\text{mol/kg}$). Sexto, na busca por curcuminoides mais potentes do que **MAC 8**, monocetônicos (**MACs 35–48**) baseados na estrutura de **MAC 8** foram sintetizados e avaliados contra *Candida*. **MAC 43** (CIM 15,2, 7,4, 15,2 e 7,4, $\mu\text{mol/L}$, respectivamente) apresentou atividade mais potente do que **MAC 8** contra *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*, e

inibiu o biofilme de *C. albicans*. Em conjunto, os resultados indicaram o potencial antimicrobiano dos monocetônicos, com atividades potentes, bem como potencialmente seguros e estáveis. Além disso, esse trabalho corroborou o potencial da curcumina como uma estrutura privilegiada no planejamento de substâncias bioativas para o tratamento de infecções bacterianas e fúngicas.

Palavras-chave: Curcumina. Simplificação molecular. Tuberculose. Cancro cístico. Candidíase.

ABSTRACT

Curcumin is a natural dicarbonyl with promising antimicrobial effects. However, pharmacokinetic and pharmacodynamic limitations hinder its clinical studies. One of the strategies to overcome its negative properties is the replacement of β -diketone by the monocarbonyl group, providing the monocarbonyl curcuminoids (**MACs**). In this context, monocarbonyl curcuminoids were designed, synthesized and investigated against clinically important bacteria and fungi, and also against a phytopathogenic bacteria. First, **MACs 1–8** were synthesized and evaluated against human pathogenic bacteria. **MAC 4** showed potent activity against *Mycobacterium tuberculosis* (minimum inhibitory concentration (MIC) 5.6 $\mu\text{mol/L}$). Cyto-genotoxic evaluation against human cells (MRC-5 and A549) demonstrated **MAC 4** as potentially safe (selectivity indexes (SI) 15.6 and 14.2, respectively). In addition, it was more stable than curcumin (pH 7.4 and 37 °C), and it disrupted the *Bacillus subtilis* divisome. Second, in the search for curcuminoids with greater synthetic accessibility, simplified monocarbonyl analogs (**SMACs 1–40**) were designed from **MAC 4** framework and evaluated against *M. tuberculosis*. **SMACs 30** and **34** (MIC 7.2 and 4.5 $\mu\text{mol/L}$, respectively) showed similar activity to **MAC 4**, but they showed higher SI values (IS 27.2 and 23.3, respectively) than **MAC 4**, and they were also active against drug-resistant *M. tuberculosis* isolates (3.8 $\mu\text{mol/L} \leq \text{MIC} \leq 81.4 \mu\text{mol/L}$). Third, the **MACs 1–8** and **SMACs 1, 2, 4** and **5** effects were evaluated against *Xanthomonas citri* subsp. *citri*. **MAC 4** was the most active curcuminoid (MIC 330 $\mu\text{mol/L}$), and it was able to reduce the ability of *X. citri* to induce citrus canker lesions on the *Citrus sinensis* leaves. **MAC 4** has the ability to perturb *X. citri* cell division by disrupting the divisome and inhibiting the GTPase activity of FtsZ. Fourth, in the search for curcuminoids more potent than **MAC 4**, monocarbonyl analogs (**MACs 9–23**) based on the **MAC 4** structure were synthesized and evaluated against *X. citri*. **MAC 22** (MIC 135 $\mu\text{mol/L}$) was about 2.4 times more potent than **MAC 4**, and it was able to disturb the *X. citri* membrane. Fifth, **MACs 1–8** and **24–34** were synthesized and investigated against *Candida*. **MAC 8** showed potent anti-*Candida* activity (7.8 $\mu\text{mol/L} \leq \text{MIC} \leq 31.2 \mu\text{mol/L}$), it decreases *C. albicans* cell adhesion and biofilm, and it demonstrated low toxicity in *Galleria mellonella* model (LD₅₀ 300 $\mu\text{mol/kg}$). Sixth, in the search for curcuminoids more potent than **MAC 8**, monocarbonyl analogs (**MACs 35–48**) based on the **MAC 8** structure were synthesized and evaluated against *Candida*. **MAC 43** (MIC 15.2, 7.4, 15.2 and 7.4 $\mu\text{mol/L}$, respectively) showed more potent activity than **MAC 8** against *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* and *C. krusei*, and it inhibited *C. albicans* biofilm. Taken together, the results indicated that monocarbonyl curcuminoids were potent,

safe and stable. In addition, this work confirmed the potential of curcumin as a privileged structure for the design of bioactive compounds for the treatment of bacterial and fungal infections.

Keywords: Curcumin. Molecular simplification. Tuberculosis. Citrus canker. Candidiasis.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I

Figura 1. Simplificação molecular da quinina (1) para a obtenção da mefloquina (2).....	36
Figura 2. Simplificação molecular da morfina (3) para a obtenção da petidina (4).....	36
Figura 3. Simplificação molecular da piperlongumina (5) para a obtenção do análogo 6.....	37
Figura 4. Estrutura de alguns curcuminoides (7–19) isolados dos rizomas de <i>C. longa</i>	37
Figura 5. Tautomerismo ceto-enólico da curcumina: forma cetônica (7a) e forma enólica (7b).....	38
Figura 6. Principais metabólitos da curcumina após as reações de fase I e II do metabolismo.....	41
Figura 7. Principais produtos de degradação (20–25) da curcumina.....	42
Figura 8. Derivados e análogos difenileptanoides (26–28) mais potentes e/ou estáveis do que a curcumina.....	43
Figura 9. Análogos simplificados monocetônicos (29–33) com maior estabilidade química do que a curcumina.....	44
Figura 10. Análogos monocetônicos com atividades antimicobacteriana (34 e 35) e antibacteriana (36 e 37).....	45
Figura 11. Monocetônicos com atividade antifúngica (35, 38 e 39).....	46
Figura 12. Análogos monocetônicos descritos pelo nosso grupo (40–44) com atividades antibacteriana, antimicobacteriana e antitumoral.....	47
Figura 13. Análogo simplificado de curcumina (SCUR) com atividade anti- <i>X. citri</i>	47
Figura 14. Planejamento estrutural dos análogos monocetônicos contra espécies bacterianas de interesse clínico.....	50
Figura 15. Planejamento estrutural dos análogos monocetônicos contra <i>X. citri</i>	52
Figura 16. Planejamento estrutural dos análogos monocetônicos contra espécies fúngicas do gênero <i>Candida</i>	54

CAPÍTULO II

Figure 1. Synthesis of MACs 1–3 and 5–8	59
Figure 2. Synthesis of MAC 4	60
Figure 3. Genotoxic parameters of MAC 4 against A549 cell line measured by tail moment and percentage of DNA in tail using the alkaline comet assay.....	66
Figure 4. Chemical stability of MAC 4 and CUR (pH 7.4 and 37 °C) by monitoring the decrease in their maximum absorbance for 24 h. Data were represented as means ± SEMs and expressed as percentage.....	67
Figure 5. Effects of MAC 4 on the divisome of <i>B. subtilis</i> expressing FtsZ-GFP.....	69
Figure 6. Effects of MAC 4 on the membrane of <i>B. subtilis</i> (strain 168) stained with Live/Dead BacLight kit.....	70

CAPÍTULO III

Figure 1. Synthesis of SMACs 1–30 (series I).....	81
Figure 2. Synthesis of SMACs 31–40 (series II).....	82
Figure 3. Chemical stability of SMACs 30 and 34 (pH 7.4 and 37 °C) by monitoring the decrease in their maximum absorbance for 24 h. Data were represented as means ± SEMs and expressed as percentage.....	94

CAPÍTULO IV

Figure 1. Effects of MAC 4 at ½MIC and MIC (165 and 330 µmol/L, respectively) on the <i>X. citri</i> growth.....	106
Figure 2. Propensity of the development of bacterial resistance towards MAC 4 by <i>X. citri</i>	107
Figure 3. Effect of MAC 4 at ½MIC (165 µmol/L) on the ability of <i>X. citri</i> to induce citrus canker symptoms.....	108
Figure 4. Effects of MAC 4 on the divisome of <i>X. citri</i> expressing ZapA-GFP.....	110
Figure 5. Effects of MAC 4 on the <i>X. citri</i> membrane stained with Live/Dead BacLight kit.....	111

Figure 6. Effects of MAC 4 at MIC and 2×MIC (330 and 660 µmol/L, respectively) on the GTPase activity of FtsZ from <i>X. citri</i>	112
--	-----

CAPÍTULO V

Figure 1. Synthesis of MACs 10–23	121
Figure 2. Effects of MAC 22 at MIC (135 µmol/L) on the <i>X. citri</i> growth.....	125
Figure 3. Effects of MAC 22 on the <i>X. citri</i> membrane stained with Live/Dead BacLight kit.....	127
Figure 4. Percentage of <i>X. citri</i> cells with permeabilized membrane.....	128

CAPÍTULO VI

Figure 1. Synthesis of MACs 24–31	135
Figure 2. Synthesis of MACs 32–34	136
Figure 3. Effects (mean±SD) of MAC 8 at ¼MIC (7.8 µmol/L) on the <i>C. albicans</i> (ATCC 90028) adhesion to (A) human keratinocyte cells (HaCaT) and (B) human gingival fibroblast cells (HGF-1).....	142
Figure 4. Effects (mean±SD) of MAC 8 at MIC and 10×MIC (31.2 and 312 µmol/L, respectively) on the <i>C. albicans</i> (ATCC 90028) biofilm formation (A) and preformed biofilm (B).....	143
Figure 5. Chemical stability of MAC 8 and CUR (pH 7.4 and 37 °C) by monitoring the decrease in their maximum absorbance for 24 h. Data were represented as means ± SEMs and expressed as percentage.....	146
Figure 6. Effects of MAC 8 on <i>G. mellonella</i> survival.....	147

CAPÍTULO VII

Figure 1. Synthesis of MACs 35–48	157
Figure 2. Effects (mean±SD) of MAC 43 at MIC and 10×MIC (15.2 and 152 µmol/L, respectively) on the <i>C. albicans</i> (ATCC 90028) biofilm formation (A) and preformed biofilm (B).....	162

CAPÍTULO VIII

APÊNDICE I

Figure S1. ^1H NMR spectrum of compound 1 (600 MHz; CDCl_3).....	216
Figure S2. ^{13}C NMR spectrum of compound 1 (150 MHz; CDCl_3).....	216
Figure S3. ^1H NMR spectrum of MAC 1 (600 MHz; CDCl_3).....	217
Figure S4. ^{13}C NMR spectrum of MAC 1 (150 MHz; CDCl_3).....	217
Figure S5. ^1H NMR spectrum of MAC 2 (600 MHz; CDCl_3).....	218
Figure S6. ^{13}C NMR spectrum of MAC 2 (150 MHz; CDCl_3).....	218
Figure S7. ^1H NMR spectrum of MAC 3 (600 MHz; CDCl_3).....	219
Figure S8. ^{13}C NMR spectrum of MAC 3 (150 MHz; CDCl_3).....	219
Figure S9. ^1H NMR spectrum of compound 2 (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	220
Figure S10. ^{13}C NMR spectrum of compound 2 (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	220
Figure S11. ^1H NMR spectrum of compound 3 (600 MHz; CDCl_3).....	221
Figure S12. ^{13}C NMR spectrum of compound 3 (150 MHz; CDCl_3).....	221
Figure S13. Mass spectrum of MAC 4	222
Figure S14. ^1H NMR spectrum of MAC 4 (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	223
Figure S15. ^{13}C NMR spectrum of MAC 4 (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	223
Figure S16. ^1H NMR spectrum of MAC 5 (600 MHz; CDCl_3).....	224
Figure S17. ^{13}C NMR spectrum of MAC 5 (150 MHz; CDCl_3).....	224
Figure S18. ^1H NMR spectrum of MAC 6 (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	225
Figure S19. ^{13}C NMR spectrum of MAC 6 (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	225
Figure S20. ^1H NMR spectrum of MAC 7 (600 MHz; CDCl_3).....	226
Figure S21. ^{13}C NMR spectrum of MAC 7 (150 MHz; CDCl_3).....	226
Figure S22. ^1H NMR spectrum of MAC 8 (600 MHz; CDCl_3).....	227
Figure S23. ^{13}C NMR spectrum of MAC 8 (150 MHz; CDCl_3).....	227

APÊNDICE II

Figure S1. ^1H NMR spectrum of SMAC 1 (600 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	250
Figure S2. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 1 (150 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	250
Figure S3. ^1H NMR spectrum of SMAC 3 (600 MHz; CDCl_3).....	251
Figure S4. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 3 (150 MHz; CDCl_3).....	251
Figure S5. ^1H NMR spectrum of SMAC 4 (600 MHz; CDCl_3).....	252
Figure S6. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 4 (150 MHz; CDCl_3).....	252
Figure S7. ^1H NMR spectrum of SMAC 5 (600 MHz; CDCl_3).....	253
Figure S8. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 5 (150 MHz; CDCl_3).....	253
Figure S9. ^1H NMR spectrum of SMAC 6 (600 MHz; CDCl_3).....	254
Figure S10. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 6 (150 MHz; CDCl_3).....	254
Figure S11. ^1H NMR spectrum of SMAC 7 (600 MHz; CDCl_3).....	255
Figure S12. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 7 (150 MHz; CDCl_3).....	255
Figure S13. ^1H NMR spectrum of SMAC 8 (600 MHz; CDCl_3).....	256
Figure S14. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 8 (150 MHz; CDCl_3).....	256
Figure S15. ^1H NMR spectrum of SMAC 9 (600 MHz; CDCl_3).....	257
Figure S16. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 9 (150 MHz; CDCl_3).....	257
Figure S17. ^1H NMR spectrum of SMAC 10 (600 MHz; CDCl_3).....	258
Figure S18. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 10 (150 MHz; CDCl_3).....	258
Figure S19. ^1H NMR spectrum of SMAC 11 (600 MHz; CDCl_3).....	259
Figure S20. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 11 (150 MHz; CDCl_3).....	259
Figure S21. ^1H NMR spectrum of SMAC 12 (600 MHz; CDCl_3).....	260
Figure S22. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 12 (150 MHz; CDCl_3).....	260
Figure S23. ^1H NMR spectrum of SMAC 13 (600 MHz; CDCl_3).....	261
Figure S24. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 13 (150 MHz; CDCl_3).....	261
Figure S25. ^1H NMR spectrum of SMAC 14 (600 MHz; CDCl_3).....	262

Figure S26. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 14 (150 MHz; CDCl_3).....	262
Figure S27. ^1H NMR spectrum of SMAC 15 (600 MHz; CDCl_3).....	263
Figure S28. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 15 (150 MHz; CDCl_3).....	263
Figure S29. ^1H NMR spectrum of SMAC 16 (600 MHz; CDCl_3).....	264
Figure S30. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 16 (150 MHz; CDCl_3).....	264
Figure S31. ^1H NMR spectrum of SMAC 17 (600 MHz; CDCl_3).....	265
Figure S32. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 17 (150 MHz; CDCl_3).....	265
Figure S33. ^1H NMR spectrum of SMAC 18 (600 MHz; CDCl_3).....	266
Figure S34. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 18 (150 MHz; CDCl_3).....	266
Figure S35. ^1H NMR spectrum of SMAC 19 (600 MHz; CDCl_3).....	267
Figure S36. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 19 (150 MHz; CDCl_3).....	267
Figure S37. ^1H NMR spectrum of SMAC 20 (600 MHz; CDCl_3).....	268
Figure S38. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 20 (150 MHz; CDCl_3).....	268
Figure S39. ^1H NMR spectrum of SMAC 21 (600 MHz; CDCl_3).....	269
Figure S40. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 21 (150 MHz; CDCl_3).....	269
Figure S41. ^1H NMR spectrum of SMAC 22 (600 MHz; CDCl_3).....	270
Figure S42. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 22 (150 MHz; CDCl_3).....	270
Figure S43. ^1H NMR spectrum of SMAC 23 (600 MHz; CDCl_3).....	271
Figure S44. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 23 (150 MHz; CDCl_3).....	271
Figure S45. ^1H NMR spectrum of SMAC 24 (600 MHz; CDCl_3).....	272
Figure S46. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 24 (150 MHz; CDCl_3).....	272
Figure S47. ^1H NMR spectrum of SMAC 25 (600 MHz; CDCl_3).....	273
Figure S48. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 25 (150 MHz; CDCl_3).....	273
Figure S49. ^1H NMR spectrum of SMAC 26 (600 MHz; CDCl_3).....	274
Figure S50. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 26 (150 MHz; CDCl_3).....	274
Figure S51. ^1H NMR spectrum of SMAC 27 (600 MHz; CDCl_3).....	275

Figure S52. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 27 (600 MHz; CDCl_3).....	275
Figure S53. ^1H NMR spectrum of SMAC 28 (600 MHz; CDCl_3).....	276
Figure S54. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 28 (150 MHz; CDCl_3).....	276
Figure S55. ^1H NMR spectrum of SMAC 29 (600 MHz; CDCl_3).....	277
Figure S56. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 29 (150 MHz; CDCl_3).....	277
Figure S57. ^1H NMR spectrum of SMAC 30 (600 MHz; CDCl_3).....	278
Figure S58. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 30 (150 MHz; CDCl_3).....	278
Figure S59. ^1H NMR spectrum of SMAC 31 (300 MHz; CDCl_3)	279
Figure S60. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 31 (75 MHz; CDCl_3).....	279
Figure S61. ^1H NMR spectrum of SMAC 32 (600 MHz; CDCl_3).....	280
Figure S62. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 32 (150 MHz; CDCl_3).....	280
Figure S63. ^1H NMR spectrum of SMAC 33 (600 MHz; CDCl_3).....	281
Figure S64. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 33 (150 MHz; CDCl_3).....	281
Figure S65. ^1H NMR spectrum of SMAC 34 (600 MHz; CDCl_3).....	282
Figure S66. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 34 (150 MHz; CDCl_3).....	282
Figure S67. ^1H NMR spectrum of SMAC 35 (600 MHz; CDCl_3).....	283
Figure S68. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 35 (150 MHz; CDCl_3).....	283
Figure S69. ^1H NMR spectrum of SMAC 36 (600 MHz; CDCl_3).....	284
Figure S70. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 36 (150 MHz; CDCl_3).....	284
Figure S71. ^1H NMR spectrum of SMAC 37 (600 MHz; CDCl_3).....	285
Figure S72. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 37 (150 MHz; CDCl_3).....	285
Figure S73. ^1H NMR spectrum of SMAC 38 (600 MHz; CDCl_3).....	286
Figure S74. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 38 (150 MHz; CDCl_3).....	286
Figure S75. ^1H NMR spectrum of SMAC 39 (600 MHz; CDCl_3).....	287
Figure S76. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 39 (150 MHz; CDCl_3).....	287
Figure S77. ^1H NMR spectrum of SMAC 40 (300 MHz; CDCl_3).....	288

Figure S78. ^{13}C NMR spectrum of SMAC 40 (75 MHz; CDCl_3).....	288
---	-----

APÊNDICE III

Figure S1. ^1H NMR spectrum of MAC 10 (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	298
Figure S2. ^{13}C NMR spectrum of MAC 10 (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	298
Figure S3. ^1H NMR spectrum of MAC 11 (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	299
Figure S4. ^{13}C NMR spectrum of MAC 11 (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	299
Figure S5. ^1H NMR spectrum of MAC 12 (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	300
Figure S6. ^{13}C NMR spectrum of MAC 12 (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	300
Figure S7. ^1H NMR spectrum of MAC 13 (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	301
Figure S8. ^{13}C NMR spectrum of MAC 13 (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	301
Figure S9. ^1H NMR spectrum of MAC 14 (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	302
Figure S10. ^{13}C NMR spectrum of MAC 14 (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	302
Figure S11. ^1H NMR spectrum of MAC 15 (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	303
Figure S12. ^{13}C NMR spectrum of MAC 15 (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	303
Figure S13. ^1H NMR spectrum of MAC 16 (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	304
Figure S14. ^{13}C NMR spectrum of MAC 16 (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	304
Figure S15. ^1H NMR spectrum of MAC 17 (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	305
Figure S16. ^{13}C NMR spectrum of MAC 17 (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	305
Figure S17. ^1H NMR spectrum of MAC 18 (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	306
Figure S18. ^{13}C NMR spectrum of MAC 18 (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	306
Figure S19. ^1H NMR spectrum of MAC 19 (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	307
Figure S20. ^{13}C NMR spectrum of MAC 19 (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	307
Figure S21. ^1H NMR spectrum of MAC 20 (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	308
Figure S22. ^{13}C NMR spectrum of MAC 20 (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	308
Figure S23. ^1H NMR spectrum of MAC 21 (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	309

Figure S24. ^{13}C NMR spectrum of MAC 21 (150 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	309
Figure S25. ^1H NMR spectrum of MAC 22 (600 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	310
Figure S26. ^{13}C NMR spectrum of MAC 22 (150 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	310
Figure S27. ^1H NMR spectrum of MAC 23 (600 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	311
Figure S28. ^{13}C NMR spectrum of MAC 23 (150 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	311

APÊNDICE IV

Figure S1. ^1H NMR spectrum of MAC 24 (600 MHz; CDCl_3).....	324
Figure S2. ^{13}C NMR spectrum of MAC 24 (150 MHz; CDCl_3).....	324
Figure S3. ^1H NMR spectrum of MAC 25 (600 MHz; CDCl_3).....	325
Figure S4. ^{13}C NMR spectrum of MAC 25 (150 MHz; CDCl_3).....	325
Figure S5. ^1H NMR spectrum of MAC 26 (600 MHz; CDCl_3).....	326
Figure S6. ^{13}C NMR spectrum of MAC 26 (150 MHz; CDCl_3).....	326
Figure S7. ^1H NMR spectrum of MAC 27 (300 MHz; CDCl_3).....	327
Figure S8. ^{13}C NMR spectrum of MAC 27 (150 MHz; CDCl_3).....	327
Figure S9. ^1H NMR spectrum of MAC 28 (600 MHz; CDCl_3).....	328
Figure S10. ^{13}C NMR spectrum of MAC 28 (150 MHz; CDCl_3).....	328
Figure S11. ^1H NMR spectrum of MAC 29 (600 MHz; CDCl_3).....	329
Figure S12. ^{13}C NMR spectrum of MAC 29 (150 MHz; CDCl_3).....	329
Figure S13. ^1H NMR spectrum of MAC 30 (600 MHz; CDCl_3).....	330
Figure S14. ^{13}C NMR spectrum of MAC 30 (150 MHz; CDCl_3).....	330
Figure S15. ^1H NMR spectrum of MAC 31 (600 MHz; CDCl_3).....	331
Figure S16. ^{13}C NMR spectrum of MAC 31 (150 MHz; CDCl_3).....	331
Figure S17. ^1H NMR spectrum of compound 2a (600 MHz; CDCl_3).....	332
Figure S18. ^{13}C NMR spectrum of compound 2a (150 MHz; CDCl_3).....	332
Figure S19. ^1H NMR spectrum of compound 3a (600 MHz; CDCl_3).....	333

Figure S20. ^1H NMR spectrum of MAC 32 (600 MHz; CDCl_3).....	334
Figure S21. ^{13}C NMR spectrum of MAC 32 (150 MHz; CDCl_3).....	334
Figure S22. ^1H NMR spectrum of compound 2b (600 MHz; CDCl_3).....	335
Figure S23. ^{13}C NMR spectrum of compound 2b (150 MHz; CDCl_3).....	335
Figure S24. ^1H NMR spectrum of compound 3b (600 MHz; CDCl_3).....	336
Figure S25. ^{13}C NMR spectrum of compound 3b (150 MHz; CDCl_3).....	336
Figure S26. ^1H NMR spectrum of MAC 33 (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	337
Figure S27. ^{13}C NMR spectrum of MAC 33 (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	337
Figure S28. ^1H NMR spectrum of compound 2c (600 MHz; CDCl_3).....	338
Figure S29. ^{13}C NMR spectrum of compound 2c (150 MHz; CDCl_3).....	338
Figure S30. ^1H NMR spectrum of compound 3c (600 MHz; CDCl_3).....	339
Figure S31. ^1H NMR spectrum of MAC 34 (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	340
Figure S32. ^{13}C NMR spectrum of MAC 34 (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	340

APÊNDICE V

Figure S1. ^1H NMR spectrum of MAC 35 (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	351
Figure S2. ^{13}C NMR spectrum of MAC 35 (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	351
Figure S3. ^1H NMR spectrum of MAC 36 (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	352
Figure S4. ^{13}C NMR spectrum of MAC 36 (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	352
Figure S5. ^1H NMR spectrum of MAC 37 (600 MHz; CDCl_3).....	353
Figure S6. ^{13}C NMR spectrum of MAC 37 (150 MHz; CDCl_3).....	353
Figure S7. ^1H NMR spectrum of MAC 38 (600 MHz; CDCl_3).....	354
Figure S8. ^{13}C NMR spectrum of MAC 38 (150 MHz; CDCl_3).....	354
Figure S9. ^1H NMR spectrum of MAC 39 (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	355
Figure S10. ^{13}C NMR spectrum of MAC 39 (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	355
Figure S11. ^1H NMR spectrum of MAC 40 (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	356
Figure S12. ^{13}C NMR spectrum of MAC 40 (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	356

Figure S13. ^1H NMR spectrum of MAC 41 (600 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	357
Figure S14. ^{13}C NMR spectrum of MAC 41 (150 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	357
Figure S15. ^1H NMR spectrum of MAC 42 (600 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	358
Figure S16. ^{13}C NMR spectrum of MAC 42 (150 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	358
Figure S17. ^1H NMR spectrum of MAC 43 (600 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	359
Figure S18. ^{13}C NMR spectrum of MAC 43 (150 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	359
Figure S19. ^1H NMR spectrum of MAC 44 (600 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	360
Figure S20. ^{13}C NMR spectrum of MAC 44 (150 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	360
Figure S21. ^1H NMR spectrum of MAC 45 (600 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	361
Figure S22. ^{13}C NMR spectrum of MAC 45 (150 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	361
Figure S23. ^1H NMR spectrum of MAC 46 (600 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	362
Figure S24. ^{13}C NMR spectrum of MAC 46 (150 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	362
Figure S25. ^1H NMR spectrum of MAC 47 (600 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	363
Figure S26. ^{13}C NMR spectrum of MAC 47 (150 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	363
Figure S27. ^1H NMR spectrum of MAC 48 (600 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	364
Figure S28. ^{13}C NMR spectrum of MAC 48 (150 MHz; $\text{DMSO-}d_6$).....	364

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II

Table 1. Antitubercular and antibacterial activities of curcumin (**CUR**), simplified curcumin (**SCUR**) and unsymmetrical monocarbonyl analogs (**MACs 1–8**) expressed as MIC and MBC values in $\mu\text{mol/L}$62

Table 2. Toxicity on human lung cells and selectivity indexes of selected **MACs**.....65

CAPÍTULO III

Table 1. Anti-*M. tuberculosis* H₃₇Rv activity of simplified monocarbonyl curcuminoids of series I (**SMACs 1–30**).....83

Table 2. Anti-*M. tuberculosis* H₃₇Rv activity of simplified monocarbonyl curcuminoids of series II (**SMACs 31–40**).....86

Table 3. ADME and drug-likeness predictions of selected **SMACs**.....91

Table 4. Toxicity on human lung cell line (MRC-5) and selectivity index of selected **SMACs**.....92

Table 5. Anti-*M. tuberculosis* activity of **SMACs 30** and **34** against drug resistant clinical isolates expressed as MIC values in $\mu\text{mol/L}$95

Table 6. Antibacterial activity of **SMACs 30** and **34** against Gram-negative and Gram-positive bacterial species expressed as MIC values in $\mu\text{mol/L}$95

CAPÍTULO IV

Table 1. Anti-*X. citri* activity of monocarbonyl curcuminoids (**MACs 1–8**) at 300 $\mu\text{mol/L}$ expressed as BMI values (%).....103

Table 2. MIC values of **MAC 4** and its simplified analogs (**SMACs 1, 2, 4** and **5**) against *X. citri*.....105

CAPÍTULO V

Table 1. Anti-*X. citri* activity of monocarbonyl curcuminoids of series I (**MACs 9–16**).....123

Table 2. Anti-*X. citri* activity of monocarbonyl curcuminoids of series II (**MACs 17–23**)....124

CAPÍTULO VI

Table 1. Anti- <i>Candida</i> activity of curcumin (CUR), simplified curcumin (SCUR) and unsymmetrical monocarbonyl analogs (MACs 1–8 and 24–34) expressed as MIC and MFC values in $\mu\text{mol/L}$	138
Table 2. Anti- <i>Candida</i> activity of MAC 8 against clinical isolates expressed as MIC values in $\mu\text{mol/L}$	141
Table 3. FICI values and effects of MAC 8 combinations with amphotericin B or fluconazole against <i>C. albicans</i> (ATCC 90028).....	144
Table 4. MIC values ($\mu\text{mol/L}$) of MAC 8 in the absence and presence of ergosterol (100 $\mu\text{mol/L}$) or sorbitol (0.8 $\mu\text{mol/L}$) against <i>C. albicans</i> (ATCC 90028).....	145

CAPÍTULO VII

Table 1. Anti- <i>Candida</i> activity of simplified curcuminoids (SMACs 2 and 4) and monocarbonyl curcuminoids of series I (MACs 35–40) and series II (MACs 41–48) expressed as MIC and MFC values in $\mu\text{mol/L}$	159
Table 2. FICI values and effects of MAC 43 combinations with amphotericin B or fluconazole against <i>C. albicans</i> (ATCC 90028).....	163

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

δ_H : deslocamento químico de hidrogênio

δ_C : deslocamento químico de carbono treze

Ab: *Acinetobacter baumannii*

AMP B: anfotericina B (*amphotericin B*)

ATCC: *American Type Culture Collection*

BBBP: *blood-brain barrier penetration*

BMI: *bacterial metabolism inhibition*

Bs: *Bacillus subtilis*

Ca: *Candida albicans*

CBM (MBC): concentração bactericida mínima (*minimum bactericidal concentration*)

CFU: *colony forming unit*

Cg: *Candida glabrata*

CIM (MIC): concentração inibitória mínima (*minimum inhibitory concentration*)

Ck: *Candida krusei*

Cp: *Candida parapsilosis*

CNS: *central nervous system*

Ct: *Candida tropicalis*

CUR: curcumina (*curcumin*)

d: duplete

dd: duplo duplete

ddd: duplo duplo duplete

Ec: *Escherichia coli*

Ef: *Enterococcus faecalis*

FCZ: fluconazol (*fluconazole*)

FDA: *Food and Drug Administration*

FICI: *fractional inhibitory concentration index*

FtsZ: *filamentous temperature-sensitive protein Z*

GDF: *guanosina difosfato*

GFP: *green fluorescent protein*

GRAS: *generally recognized as safe*

GTP: *guanosine triphosphate*

HBA: *number of hydrogen bond acceptors*

HBD: *number of hydrogen bond donors*

HIB: *human intestinal absorption*

HLB: *huanglongbing*

Hz: *Hertz*

IC₅₀: *concentration required in order to reduce cell viability at 50%*

IMPS: *invalid metabolic panaceas*

IS (SI): *índice de seletividade (selectivity index)*

IP: *propidium iodide*

J: *constante de acoplamento*

Log P: *lipophilicity*

Log S: *water solubility*

MAC: *análogos monocetônicos de curcumina (monocarbonyl analogs of curcumin)*

MDR: *multidrug resistant*

MOM: *grupo protetor metoximetila*

MR: *molar refractivity*

Mt: *Mycobacterium tuberculosis*

MW: *molecular weight*

NA: *number of atoms*

NC: *negative control*

NHA: *number of heteroatoms*

NR: *number of rings*

NROTB: *number of rotatable bonds*

NYG: *nitrogen yeast glicerol*

OD: *optical density*

Pa: *Pseudomonas aeruginosa*

PAINS: *pan-assay interference compounds*

PC: *positive control*

ppm: *parte por milhão*

REMA: *resazurin microtiter assay plate*

RMN (NMR): *ressonância nuclear magnética (nuclear magnetic resonance)*

s: *simpleto*

SAR: *structure-activity relationship*

SARM (MRSA): *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*)

SASM (MSSA): *Staphylococcus aureus* sensível à metilina (*methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*)

SCUR: *curcumina simplificada (simplified curcumin)*

Se: *Salmonella enterica*

SMAC: *análogos monocetônicos simplificados de curcumina (simplified monocarbonyl analogs of curcumin)*

t: *triplete*

TPSA: *topological polar surface area*

VC: *vehicle control*

ZapA: *Z ring associated protein A*

SUMÁRIO

1. CAPÍTULO I: Considerações Iniciais, Revisão Bibliográfica e Objetivos.....	32
1.1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	33
1.2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	35
1.2.1. Simplificação Molecular de Produtos Naturais.....	35
1.2.2. Curcumina e seus Análogos Simplificados Monocetônicos.....	37
1.3. OBJETIVOS.....	48
1.3.1. Objetivo Geral.....	48
1.3.2. Objetivos Específicos dos Capítulos II e III.....	48
1.3.3. Objetivos Específicos dos Capítulos IV e V.....	51
1.3.4. Objetivos Específicos dos Capítulos VI e VII.....	53
 2. CAPÍTULO II: Antibacterial activity of a new unsymmetrical monocarbonyl analog of curcumin (MAC 4) is associated with divisome disruption.....	 55
2.1 INTRODUCTION.....	58
2.2. RESULTS AND DISCUSSION.....	59
2.2.1. Chemistry.....	59
2.2.2. Antitubercular and antibacterial activities.....	60
2.2.3. Assessment of MACs 4, 6 and 8 toxicity on human cells, and determination of the selectivity indexes.....	64
2.2.4. Genotoxic evaluation of MAC 4	65
2.2.5. Evaluation of MAC 4 chemical stability.....	66
2.2.6. Effects of MAC 4 on the divisome of <i>B. subtilis</i>	67
2.2.7. Effects of MAC 4 on the GTPase activity of <i>B. subtilis</i> FtsZ.....	71
2.3. CONCLUSION.....	71
2.4. EXPERIMENTAL.....	72
2.4.1. Chemistry.....	72
2.4.1.1. Material and instruments.....	72
2.4.1.2. Synthesis of SCUR	72
2.4.1.3. Synthesis of MACs 1–3 and 5–8	72
2.4.1.4. Synthesis of MAC 4	73

2.4.2. Antibacterial assay.....	74
2.4.3. Antitubercular assay.....	74
2.4.4. Cytotoxicity assay.....	74
2.4.5. Genotoxicity assay.....	75
2.4.6. Chemical stability assay.....	75
2.4.7. Phase contrast and fluorescence microscopy assays.....	75
2.4.8. Anti-FtsZ assay.....	76

3. CAPÍTULO III: Antimycobacterial activity of simplified monocarbonyl curcuminoids.....	77
3.1. INTRODUCTION.....	80
3.2. RESULTS AND DISCUSSION.....	81
3.2.1. Chemistry.....	81
3.2.2. Anti- <i>M. tuberculosis</i> activity and structure-activity relationship.....	82
3.2.3. ADME and drug-likeness predictions of selected SMACs	88
3.2.4. Assessment of selected SMACs toxicity on human lung cell line, and determination of the selectivity indexes.....	92
3.2.5. Evaluation of SMACs 30 and 34 chemical stability.....	93
3.2.6. Anti- <i>M. tuberculosis</i> activity of SMACs 30 and 34 against drug-resistant clinical isolates.....	94
3.2.7. Evaluation of SMACs 30 and 34 effects against Gram-positive and Gram-negative bacterial species.....	94
3.3. CONCLUSION.....	96
3.4. EXPERIMENTAL.....	96
3.4.1. Chemistry.....	96
3.4.1.1. Material and instruments.....	96
3.4.1.2. Synthesis of SMACs 1–40	96
3.4.2. Antitubercular assay.....	96
3.4.3. Cytotoxicity assay.....	97
3.4.4. Chemical stability assay.....	97
3.4.5. Antibacterial assay.....	97

4. CAPÍTULO IV: Catecholic monocarbonyl curcuminoid (MAC 4) interferes with cell division and the ability of <i>Xanthomonas citri</i> subsp. <i>citri</i> to induce citrus canker lesions	98
4.1. INTRODUCTION.....	101
4.2. RESULTS AND DISCUSSION.....	102
4.2.1. Anti- <i>X. citri</i> activity.....	102
4.2.2. Effects of MAC 4 on the <i>X. citri</i> growth.....	105
4.2.3. Evaluation of resistance development to MAC 4	106
4.2.4. Pathogenicity assessment of <i>X. citri</i> pretreated with MAC 4	107
4.2.5. Effects of MAC 4 on the <i>X. citri</i> divisome.....	108
4.2.6. Effects of MAC 4 on the FtsZ GTPase activity of <i>X. citri</i>	112
4.3. CONCLUSION.....	113
4.4. EXPERIMENTAL.....	113
4.4.1. Synthesis of MACs 1–8 and SMACs 1, 2, 4 and 5	113
4.4.2. Anti- <i>X. citri</i> activity assay.....	113
4.4.3. Growth curve assay.....	114
4.4.4. Bacterial resistance induction assay.....	114
4.4.5. Bacterial leaf infiltration assay.....	114
4.4.6. Microscopy assays.....	115
4.4.7. FtsZ GTPase activity assay.....	115
 5. CAPÍTULO V: New unsymmetrical monocarbonyl curcuminoid (MAC 22) disrupts <i>Xanthomonas citri</i> subsp. <i>citri</i> membrane	 116
5.1. INTRODUCTION.....	119
5.2. RESULTS AND DISCUSSION.....	120
5.2.1. Chemistry.....	120
5.2.2. Anti- <i>X. citri</i> activity.....	122
5.2.3. Effects of MAC 22 on the <i>X. citri</i> growth.....	125
5.2.4. Effects of MAC 22 on the <i>X. citri</i> membrane.....	126
5.3. CONCLUSION.....	128
5.4. EXPERIMENTAL.....	128
5.4.1. Chemistry.....	128
5.4.1.1. Material and instruments.....	128
5.4.1.2. Synthesis of MAC 9	128

5.4.1.3. Synthesis of MACs 10–12	129
5.4.1.4. Synthesis of MACs 13–23	129
5.4.2. Anti- <i>X. citri</i> activity assay.....	130
5.4.3. Growth curve assay.....	130
5.4.4. Microscopy assay.....	130

6. CAPÍTULO VI: Unsymmetrical monocarbonyl curcuminoid (**MAC 8**) decreases *Candida albicans* cell adhesion and biofilm.....131

6.1. INTRODUCTION.....	134
6.2. RESULTS AND DISCUSSION.....	135
6.2.1. Chemistry.....	135
6.2.2. Anti- <i>Candida</i> activity.....	136
6.2.3. Anti- <i>Candida</i> activity of MAC 8 against clinical isolates	140
6.2.4. Effects of MAC 8 on the <i>C. albicans</i> adhesion to human cells.....	141
6.2.5. Effects of MAC 8 on the <i>C. albicans</i> biofilm.....	142
6.2.6. Effects of MAC 8 combined with amphotericin B or fluconazole.....	143
6.2.7. Preliminary studies on the MAC 8 action mode against <i>C. albicans</i>	144
6.2.8. Evaluation of MAC 8 chemical stability.....	146
6.2.9. Systemic toxicity of MAC 8 in <i>G. mellonella</i> larvae.....	147
6.3. CONCLUSION.....	148
6.4. EXPERIMENTAL.....	148
6.4.1. Chemistry.....	148
6.4.1.1. Material and instruments.....	148
6.4.1.2. Synthesis of SCUR and MACs 1–8	148
6.4.1.3. Synthesis of MACs 24–31	148
6.4.1.4. Synthesis of MACs 32–34	149
6.4.2. Anti- <i>Candida</i> assay.....	150
6.4.3. Human cell adhesion assay.....	150
6.4.4. Antibiofilm assays.....	151
6.4.5. Checkerboard Assay.....	152
6.4.6. Ergosterol and sorbitol assays.....	152
6.4.7. Chemical stability assay.....	152
6.4.8. Systemic toxicity assay in <i>G. mellonella</i> larvae.....	152

7. CAPÍTULO VII: Antifungal activity of a new unsymmetrical monocarbonyl curcuminoid (MAC 43) results in decreased <i>Candida albicans</i> biofilm	153
7.1. INTRODUCTION	156
7.2. RESULTS AND DISCUSSION	157
7.2.1. Chemistry	157
7.2.2. Anti- <i>Candida</i> activity	158
7.2.3. Effects of MAC 43 on the <i>C. albicans</i> biofilm	161
7.2.4. Effects of MAC 43 combined with amphotericin B or fluconazole	162
7.3. CONCLUSION	163
7.4. EXPERIMENTAL	163
7.4.1. Chemistry	163
7.4.1.1. Material and instruments	163
7.4.1.2. Synthesis of MACs 35 and 36	163
7.4.1.3. Synthesis of MACs 37–48	163
7.4.2. Anti- <i>Candida</i> assay	164
7.4.3. Antibiofilm assay	164
7.4.4. Checkerboard Assay	164
 8. CAPÍTULO VIII: Conclusões Gerais, Referências e Apêndices	165
8.1. CONCLUSÕES GERAIS	166
REFERÊNCIAS	169
APÊNDICE A: Material Suplementar do Capítulo II	208
APÊNDICE B: Material Suplementar do Capítulo III	228
APÊNDICE C: Material Suplementar do Capítulo V	289
APÊNDICE D: Material Suplementar do Capítulo VI	312
APÊNDICE E: Material Suplementar do Capítulo VII	341

1. CAPÍTULO I

Considerações Iniciais, Revisão Bibliográfica e Objetivos

1. CAPÍTULO I: Considerações Iniciais, Revisão Bibliográfica e Objetivos.....	32
1.1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	33
1.2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	35
1.2.1. Simplificação Molecular de Produtos Naturais.....	35
1.2.2. Curcumina e seus Análogos Simplificados Monocetônicos.....	37
1.3. OBJETIVOS.....	48
1.3.1. Objetivo Geral.....	48
1.3.2. Objetivos Específicos dos Capítulos II e III.....	48
1.3.3. Objetivos Específicos dos Capítulos IV e V.....	51
1.3.4. Objetivos Específicos dos Capítulos VI e VII.....	53

1.1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Os produtos naturais são fontes de protótipos para a pesquisa e o desenvolvimento de fármacos e substâncias bioativas. Nesse contexto, o Laboratório de Antibióticos e Quimioterápicos (LAQ) do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas – UNESP/São José do Rio Preto, inspira-se na estrutura de produtos naturais derivados de plantas para o desenvolvimento de novas substâncias bioativas. A curcumina, uma substância dicetônica, foi utilizada nesse trabalho como um protótipo para o planejamento de novos agentes antimicrobianos. Ela é isolada dos rizomas de *Curcuma longa* e apresenta um espectro amplo de atividades biológicas, com destaque para os seus efeitos antibacteriano e antifúngico. Contudo, fatores como instabilidade química e fotoquímica, solubilidade aquosa baixa e biodisponibilidade oral baixa dificultam o seu avanço em estudos farmacêuticos e clínicos. Uma das estratégias utilizadas para superar essas limitações é o planejamento de análogos simplificados monocetônicos. Essa classe de substâncias tem demonstrado parâmetros físico-químicos e farmacocinéticos adequados, além de apresentar atividade biológica superior à curcumina em vários estudos.

Nessa perspectiva, monocetônicos foram planejados, sintetizados e avaliados contra bactérias de interesse clínico, incluindo *Mycobacterium tuberculosis*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* e *Enterococcus faecalis*, e contra uma bactéria de interesse agrônomo, *Xanthomonas citri* subsp. *citri* (*X. citri*). Além disso, os monocetônicos também foram avaliados contra fungos do gênero *Candida*, incluindo as espécies *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*.

A tese foi organizada em oito Capítulos (I–VIII). O **Capítulo I** contém uma revisão bibliográfica para contextualizar a importância da simplificação molecular de produtos naturais no desenvolvimento de fármacos e substâncias bioativas, bem como um levantamento sobre a curcumina, o qual inclui suas atividades e modo de ação contra bactérias e fungos, as limitações que impedem o seu avanço em estudos clínicos e as estratégias utilizadas para otimizar suas propriedades negativas, como o planejamento de análogos monocetônicos. Foram apresentados, no final desse capítulo, o objetivo geral da tese e os objetivos específicos dos Capítulos II–VII.

Os **Capítulos II e III** contêm os manuscritos obtidos a partir dos estudos de monocetônicos contra bactérias de interesse clínico, enquanto os **Capítulos IV e V** abrangem as investigações dos monocetônicos contra o fitopatógeno *X. citri*. Já os **Capítulos VI e VII**

são compostos pelos trabalhos resultantes das avaliações dos análogos monocetônicos contra fungos do gênero *Candida*. Por fim, o **Capítulo VIII** apresenta as conclusões gerais dos estudos com os curcuminoides monocetônicos contra bactérias e fungos, além de conter as referências e apêndices dos Capítulos II, III, V, VI e VII.

1.2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.2.1. Simplificação Molecular de Produtos Naturais

Os produtos naturais, em especial os derivados de plantas, são fontes de protótipos para a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos e substâncias bioativas (BERNARDINI et al., 2018; THOMFORD et al., 2018). Um levantamento sobre as fontes dos fármacos aprovados no período de 1981 a 2019 indicou que mais de 65 % dos antimicrobianos (antibacterianos, antifúngicos, antiparasitários e antivirais) foram originados de produtos naturais e seus derivados, bem como de substâncias sintéticas baseadas em naturais (farmacóforos de produtos naturais), confirmando a importância da pesquisa em Química de Produtos Naturais para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos (NEWMAN & CRAGG, 2020). Essa relevância foi reconhecida recentemente pelo laureamento da pesquisadora Youyou Tu com o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina de 2015. Ela estudou a ação da artemisinina, uma substância isolada da *Artemisia annua*, contra o parasita causador da malária, *Plasmodium falciparum* (SU & MILLER, 2015).

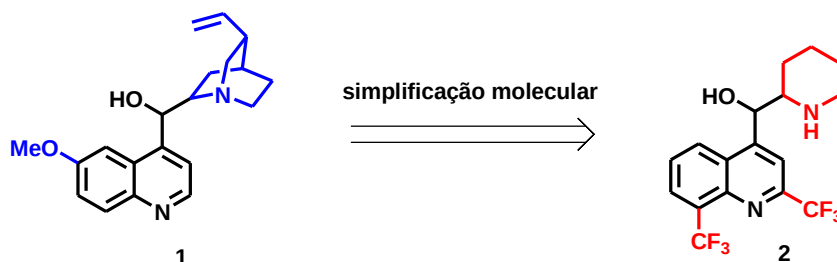
Durante o desenvolvimento de fármacos a partir de substâncias naturais, pode ser necessário a otimização de parâmetros farmacocinéticos, propriedades físico-químicas, estabilidade, toxicidade e potência dos protótipos (BAUER & BRÖNSTRUP, 2014; ATANASOV et al., 2015). Além disso, a complexidade estrutural de alguns produtos naturais dificulta o avanço nas etapas de desenvolvimento, uma vez que a obtenção sintética dessas substâncias pode requerer rotas com muitas etapas (PETERSON & OVERMAN, 2004; ROCHE & PORCO JR, 2011; BUESCHLEB et al., 2016).

Uma das estratégias utilizadas pela Química Medicinal na otimização de produtos naturais é a simplificação molecular (BARREIRO, 2002). Esta visa à remoção de fragmentos estruturais que podem estar relacionados à toxicidade, labilidade, centros estereogênicos ou sítios de metabolização nos protótipos (MAGEDOV et al., 2008; MAGEDOV et al., 2012; LIU et al., 2018a; MORÃO et al., 2019). Essa ferramenta também permite a identificação de subunidades essenciais para a atividade biológica, possibilitando o planejamento de análogos que podem ser sintetizados empregando rotas mais simples (BARREIRO, 2002; MIGUELEZ et al., 2013).

A simplificação, antes empregada empiricamente, hoje é uma das principais ferramentas de planejamento racional na “domesticação” de produtos naturais, visando, sobretudo, a obtenção de substâncias estruturalmente mais simples (BARREIRO, 2002; HE et al., 2017; STEADMAN et al., 2017; LIU et al., 2018b). Um exemplo de sucesso no uso dessa

estratégia é o fármaco mefloquina, que foi obtido por meio da simplificação molecular da quinina (**1**), um alcaloide quinolínico isolado da casca de *Cinchona officinalis* (GRIGG et al., 2016; LILES et al., 2016). O antimalárico mefloquina (**2**) foi obtido a partir da substituição do anel rubânico da quinina pelo piperidínico, estruturalmente mais simples (Figura 1). Além disso, o grupo metoxila foi retirado e inserido dois grupos trifluorometila no anel quinolínico (BARREIRO et al., 2002).

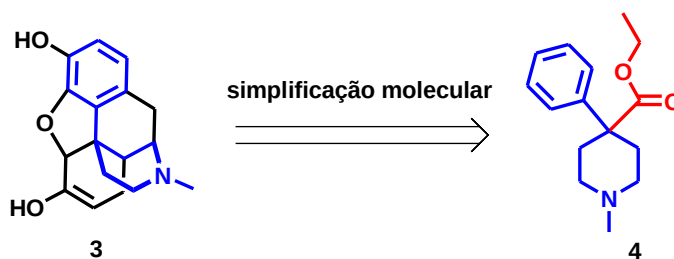
Figura 1. Simplificação molecular da quinina (**1**) para a obtenção da mefloquina (**2**).



Fonte: Elaborado pelo autor

Outro fármaco concebido pela simplificação de uma substância natural foi o analgésico petidina (BURCHELL, COSTER & NORMAN, 2016). Este foi obtido a partir da morfina (**3**), um alcaloide isolado da *Papaver somniferum* (SCHUURMANS et al., 2015). A petidina (**4**) apresenta um anel piperidínico *N*-metilado similar àquele contido na morfina, que é o farmacóforo dos analgésicos opiáceos (Figura 2).

Figura 2. Simplificação molecular da morfina (**3**) para a obtenção da petidina (**4**).

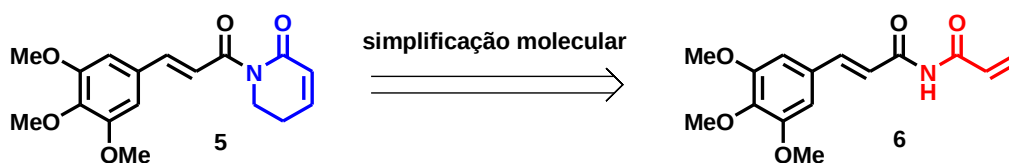


Fonte: Elaborado pelo autor

Além de fármacos, há diversas substâncias bioativas planejadas pela simplificação de produtos naturais (STEADMAN et al, 2017; VALLI et al., 2017; MORÃO et al., 2019). O análogo simplificado **6** foi planejado a partir da abertura do anel piperidônico da piperlongumina (**5**), uma alcalamida isolada de várias espécies de *Piper* (Piperaceae) (Figura 3).

A substância **6** apresentou atividade citotóxica potente contra linhagens celulares de câncer de mama, além de demonstrar seletividade alta (VALLI et al., 2017).

Figura 3. Simplificação molecular da piperlongumina (**5**) para a obtenção do análogo **6** (VALLI et al., 2017).

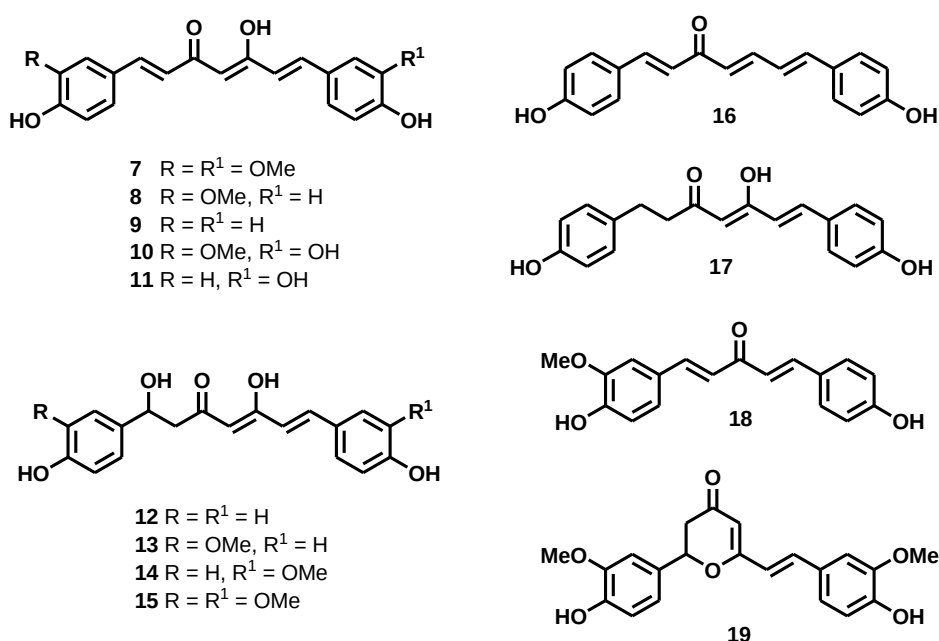


Fonte: Elaborado pelo autor

1.2.2. Curcumina e seus Análogos Simplificados Monocetônicos

O rizoma da *Curcuma longa* (Zingiberaceae), que é conhecido popularmente como açafrão, tumericó ou cúrcuma, tem sido amplamente utilizado como condimento alimentar, pois confere sabor levemente apimentado e coloração amarela intensa (HOSSEINI & HOSSEINZADEH, 2018). Os principais constituintes químicos do rizoma incluem sesquiterpenos oxigenados e curcuminoides (**7–19**) (Figura 4), que são predominantes nas frações volátil e não-volátil, respectivamente (SUETH-SANTIAGO et al., 2015).

Figura 4. Estrutura de alguns curcuminoides (**7–19**) isolados do rizoma de *C. longa* (ANAND et al., 2008; LI et al., 2009).

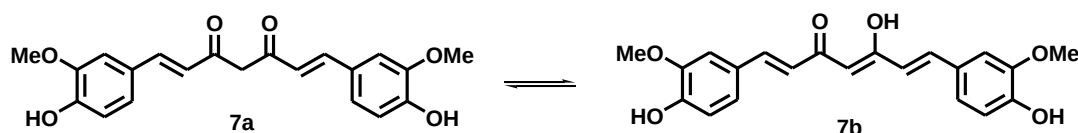


Fonte: Elaborado pelo autor

O rizoma de *C. longa* apresenta diversas propriedades medicinais. Na medicina tradicional indiana e chinesa, esse material vegetal tem sido empregado no tratamento de distúrbios hepáticos, doenças reumáticas e infecções cutâneas (MIQUEL et al., 2002). No Brasil, o fitoterápico Motore[®] é produzido com o extrato seco do rizoma (ACHÉ, 2020). Esse medicamento possui curcuminoides que formam complexos com a fostatidilcolina, o que melhora a sua biodisponibilidade (MIRZAEI et al., 2017). As indicações terapêuticas do Motore[®] incluem o tratamento da osteoartrite e artrite reumatoide, além de apresentar ação anti-inflamatória e antioxidante (ACHÉ, 2020). Estudos correlacionam a polifarmacologia do extrato seco à presença do conjunto de curcuminoides, especialmente, à curcumina (**7**), substância majoritária no rizoma, que equivale, aproximadamente, a 2 % do seu peso seco (JURENKA et al., 2009; PULIDO-MORAN et al., 2016; HEWLINGS & KALMAN, 2017; KOCAADAM & ŞANLIER, 2017).

A curcumina foi isolada primeiramente em 1815 e sua estrutura determinada em 1910 (HESARI et al., 2018). Essa substância é caracterizada por dois anéis guaiacólicos espaçados por uma β -dicetona *bis- α,β'* -insaturada, com um sistema de elétrons π conjugado, que é responsável por sua capacidade de absorver luz visível na região de 408 a 500 nm (KHOR et al., 2019). O fragmento β -dicetônico exibe tautomerismo ceto-enólico (Figura 5). Embora a predominância do tautômero cetônico (**7a**) em soluções ácidas e neutras tenha sido reportada (ANAND et al., 2008), estudos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) utilizando vários solventes (DMSO-*d*₆, D₂O:DMSO-*d*₆ [3:7], CD₃OD, CD₃COOD e CDCl₃) e diferentes valores de pH (3 a 9), indicaram que a forma enólica (**7b**) foi a predominante em todas as condições avaliadas (PAYTON, SANDUSKY & ALWORTH, 2007). O tautômero **7b** prevalece devido à sua estabilidade maior, uma vez que apresenta uma estrutura planar que permite a conjugação entre as nuvens de elétrons π das duas unidades vinil-guaiacólicas (KOLEV et al., 2005; PRIYADARSINI, 2009; JAGANNATHAN, ABRAHAM & PODDAR, 2012).

Figura 5. Tautomerismo ceto-enólico da curcumina: forma cetônica (**7a**) e forma enólica (**7b**).



Fonte: Elaborado pelo autor

A curcumina tem sido reconhecida pelos seus efeitos pleiotrópicos devido à sua capacidade de regular diversas vias de sinalização celular (WANG et al., 2015; LUTHRA & LAL, 2016), resultando em um espectro amplo de atividades biológicas, incluindo antitumoral (DOELLO et al., 2018), anti-inflamatório (TIZABI et al., 2014), antioxidante (MALIK & SINGH, 2017) e antiviral, incluindo potencial ação contra coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (CHEN et al., 2020; ZAHEDIPOUR et al., 2020). Além disso, estudos clínicos reportaram a sua segurança para humanos em doses elevadas (12 g/dia) (LAO et al., 2006; JAMES et al., 2015), sendo classificada como GRAS (*generally recognized as safe*) pela FDA (*Food and Drug Administration*) (FADUS et al., 2017). O grande potencial farmacológico e a toxicidade baixa fazem desse produto natural um esqueleto privilegiado na pesquisa e no desenvolvimento de novos fármacos e substâncias bioativas (DI MARTINO et al., 2016; KUNNUMAKKARA et al., 2017).

Dentre as atividades biológicas, a ação antimicrobiana da curcumina se destaca, sobretudo contra bactérias (MOGHADAMTOUSI et al., 2014). Vários estudos *in vitro* descreveram o seu espectro abrangente contra espécies Gram-positivas, Gram-negativas e micobacterianas (MOGHADAMTOUSI et al., 2014; MARINI et al., 2018). Além disso, investigações *in vivo* têm comprovado os seus efeitos, corroborando o potencial da curcumina como um agente antibacteriano promissor. De e colaboradores relataram que uma dose diária de 25 mg/kg desse produto natural ao longo 7 dias eliminou a bactéria *Helicobacter pylori* do estômago de camundongos doentes (DE et al., 2009). Já a administração subcutânea de curcumina (100 mg/kg) a cada 8 h durante 3 dias diminuiu a mortalidade de ratos infectados com cepas de *Staphylococcus aureus* sensível e resistente à meticilina (SASM e SARM, respectivamente) (WANG et al., 2016).

O modo de ação da curcumina tem sido relatado como uma combinação entre a inibição da divisão celular (RAI et al., 2008) e a ruptura da membrana citoplasmática (TYAGI et al., 2015). A capacidade de afetar a divisão celular foi correlacionada com a sua habilidade de inibir a montagem dos protofilamentos e aumentar a atividade GTPásica da proteína FtsZ (*filamentous temperature-sensitive protein Z*) (RAI et al., 2008). O curcumina também foi capaz de se ligar a essa proteína, alterando a sua estrutura secundária (RAI et al., 2008; KAUR et al., 2010). Já a ação sobre a membrana foi atribuída a sua anfipatia e lipofilia alta, características que permitem a sua inserção entre as bicamadas lipídicas, aumentando a permeabilidade e causando danos às biomembranas (VARSHNEY et al., 2013; TYAGI et al., 2015).

A curcumina também apresentou atividade contra gêneros fúngicos leveduriformes e filamentosos que causam infecções em humanos, como *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Trichophyton* e *Microsporum* (MARTINS et al., 2008; BRASCH et al., 2017). Khan e colaboradores demonstraram o efeito da curcumina contra espécies de *Candida* sensíveis e resistentes ao fluconazol, apresentando valores de CIM (concentração inibitória mínima) entre 250–650 µg/mL (KHAN et al., 2012). Além disso, a curcumina (200 µg/mL) reduziu a atividade metabólica do biofilme pré-formado de *C. albicans* (ALALWAN et al., 2017), apresentou efeito sinérgico com o voriconazol contra espécies de *Aspergillus* (PASRIJA & KUNDU, 2018), e reduziu a viabilidade do biofilme de *C. dubliniensis* quando utilizada como agente fotossensibilizante (20 µmol/L) na terapia fotodinâmica (SANITÁ et al., 2018).

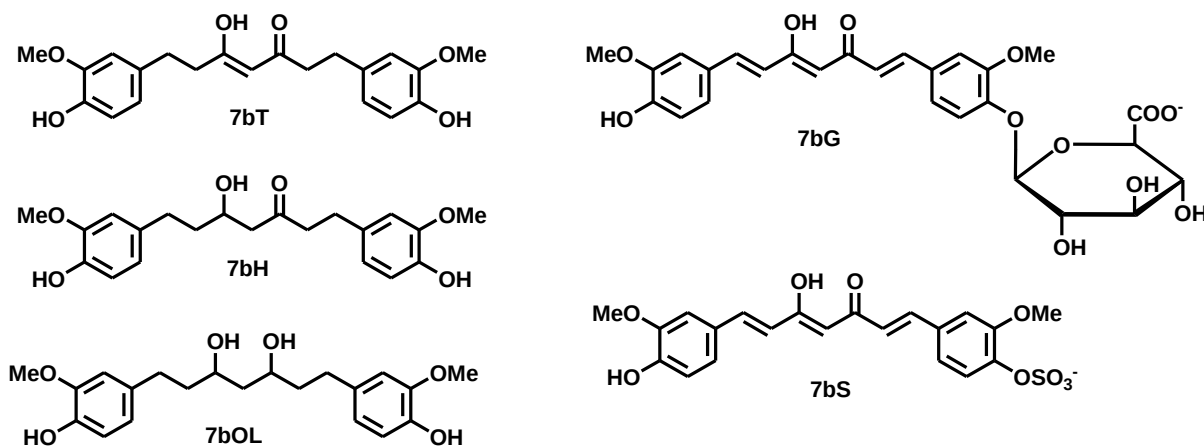
Fernandes e colaboradores reportaram em um estudo pré-clínico que a aplicação da curcumina incorporada em um creme vaginal (0,01%, m/m) foi capaz de reduzir o número de ratas infectadas com *C. albicans* após 6 dias de tratamento. Os resultados também mostraram que a formulação foi estável, e a análise histológica demonstrou que as células do epitélio vaginal não foram danificadas pelo tratamento, corroborando que o creme vaginal contendo curcumina pode ser considerado um antifúngico eficaz e potencialmente seguro no tratamento da candidíase vulvovaginal (FERNANDES et al., 2018).

As investigações sobre o modo de ação desse curcuminoide contra fungos vêm descrevendo uma ação multialvos, incluindo (i) a indução de apoptose pela geração de espécies reativas de oxigênio (SHARMA et al., 2010), (ii) aumento na permeabilidade e dissipação do potencial da membrana citoplasmática (LEE & LEE, 2014), (iii) efeito sobre a biossíntese do ergosterol por meio da inibição da esterol- $\Delta^{5,6}$ -desaturase (ERG3) (SHARMA et al., 2012), e (iv) a interferência na biossíntese e integridade da parede celular (KUMAR et al., 2014).

Embora a curcumina seja um agente antibacteriano e antifúngico promissor, fatores como a sua solubilidade em água baixa e má absorção, dificultam o avanço dos estudos farmacêuticos e clínicos (ANAND et al., 2007; NELSON et al., 2017; TODEN & GOEL, 2017). Além disso, esse curcuminoide sofre metabolismo de primeira passagem no fígado, contribuindo, sobremaneira, para a sua eliminação sistêmica rápida e, consequentemente, biodisponibilidade oral baixa (SHARMA, GESCHER & STEWARD, 2005). De acordo com Siviero e colaboradores, os metabólitos reduzidos da curcumina foram os principais após as reações de fase I, entre eles a tetrahidrocurcumina (**7bT**), hexahidrocurcumina (**7bH**) e o hexahidrocurcuminol (**7bOL**), os quais, incluindo a curcumina, foram facilmente conjugados

com glicuronídeo (**7bG**) ou sulfato (**7bS**) nas reações de fase II do metabolismo (Figura 6) (SIVIERO et al., 2015).

Figura 6. Principais metabólitos da curcumina após as reações de fase I e II do metabolismo (ASAI & MIYAZAWA, 2000; ANAND et al., 2007).

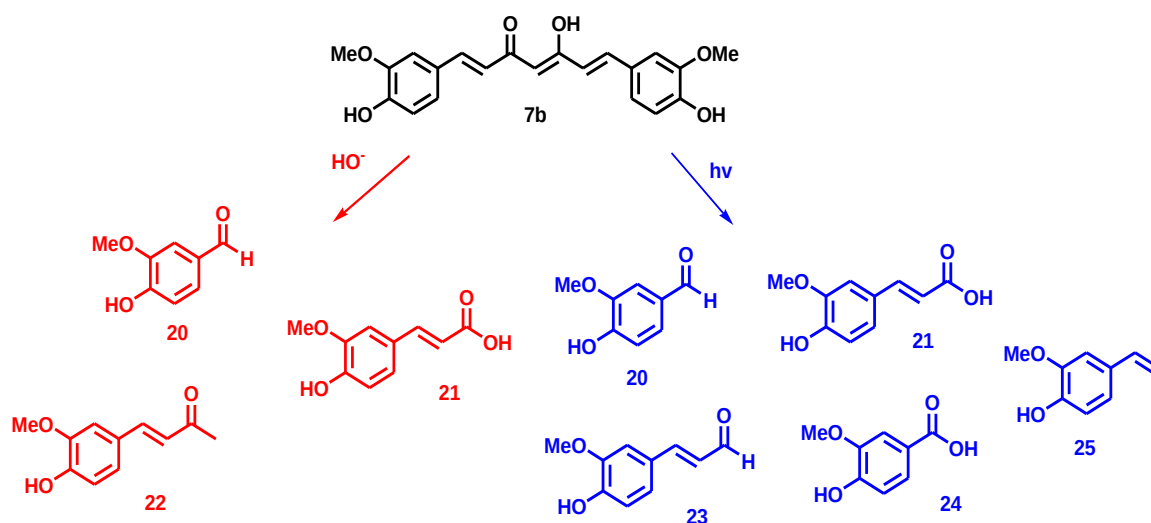


Fonte: Elaborado pelo autor

Outros fatores que limitam o uso farmacêutico da curcumina são as suas instabilidades química e fotoquímica (KHARAT et al., 2017). Embora seja relativamente mais estável em meio ácido (GRIESSER et al., 2011), ela é degradada rapidamente em soluções alcalinas (NELSON et al., 2017). O nosso grupo demonstrou que em soluções tamponadas de pH 5,0 e 7,4 (37 °C), a concentração de curcumina foi reduzida cerca de 52 e 63 %, respectivamente, após 24 h de monitoramento (POLAQUINI et al., 2019). Wang e colaboradores descreveram que os principais produtos de degradação desse curcuminoide sob condição alcalina (pH 7,2 e 37 °C) foram a vanilina (**20**), ácido ferúlico (**21**) e a desidrozingerona (**22**) (Figura 7) (WANG et al., 1997).

Já a cinética e a abundância relativa dos produtos gerados pela sua fotodegradação foram dependentes da temperatura e dos solventes utilizados na extração, cristalização e armazenamento, quando em solução. As principais substâncias formadas nesse processo foram **20**, **21**, aldeído ferúlico (**23**), ácido vanílico (**24**) e 4-vinil-guaiacol (**25**) (Figura 7) (HEGER et al., 2014; CASTILLO et al., 2015). Algumas revisões atribuem os efeitos pleiotropicos da curcumina ao conjunto de substâncias formadas durante o seu metabolismo ou oriundas da sua degradação (HEGER et al., 2014; NELSON et al., 2017).

Figura 7. Principais produtos de degradação (**20–25**) da curcumina (HEGER et al., 2014; NELSON et al., 2017).



Fonte: Elaborado pelo autor

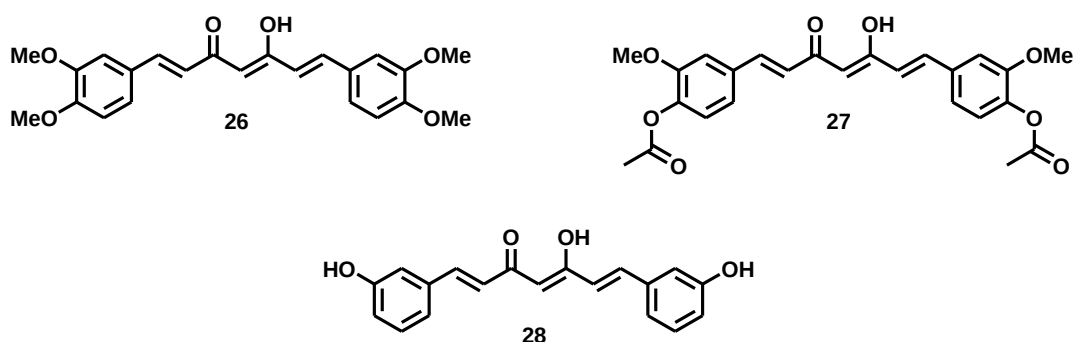
Estratégias vêm sendo empregadas para otimizar a potência, solubilidade em água, biodisponibilidade oral e a estabilidade da curcumina, como o seu encapsulamento em lipossomas, micelas e nanoemulsões (HUSSAIN et al., 2017; ARTIGA-ARTIGAS, LANJARI-PÉREZ & MARTÍN-BELLOSO, 2018). Esses carreadores melhoram a estabilidade, solubilidade aquosa, absorção e segurança (MAHRAN et al., 2017). Outra abordagem é o uso do curcuminoide com adjuvantes (MOORTHY & KATHIRESAN, 2013; MAHRAN et al., 2017), como a quercetina, resveratrol ou a piperina. Esta inibe a glicuronidação em células hepáticas e intestinais, aumentando a biodisponibilidade oral da curcumina (SHOBA et al., 1998; SRINIVASAN, 2007). Sharma e colaboradores mostraram que ratos infectados com *C. albicans* apresentaram uma redução maior na carga fúngica com o tratamento oral combinado de curcumina (100 mg/kg) e piperina (20 mg/kg) do que apenas com a administração intraperitoneal do curcuminoide (100 mg/kg) (SHARMA et al., 2010).

Além das estratégias citadas anteriormente, o planejamento de derivados e análogos sintéticos tem sido investigado extensamente para otimizar parâmetros que limitam o uso da curcumina (BADAVATH et al., 2015; JORDAN et al., 2018; RAMYA et al., 2018). Estudos têm reportado o aumento na potência antitumoral e na estabilidade metabólica da curcumina pela *O*-metilação das suas hidroxilas *p*-fenólicas (**26**) (Figura 8) (TAMVAKOPOULOS et al., 2007; PATWARDHAN et al., 2011; TEYMOURI et al., 2018). Motivados pelos resultados das pesquisas com o análogo **26**, bem como pelas investigações que descreveram a potencialização

de substâncias fenólicas a partir da sua acetilação (BEAUMONT et al., 2003), o nosso grupo vem estudando a ação antibacteriana do derivado diacetilcurcumina (**27**) (Figura 8). Nós descrevemos que essa substância foi mais potente do que a curcumina contra células planctônicas de *Streptococcus mutans*, SASM e SARM. Além disso, o derivado apresentou ação equivalente à vancomicina contra os biofilmes de SASM e SARM, reduziu significativamente o biofilme de *S. mutans* quando empregado como agente fotossensibilizante na terapia fotodinâmica, e ele demonstrou toxicidade baixa contra células de fibroblastos humano e larvas de *Galleria mellonella* (SARDI et al., 2017a; SANCHES et al., 2019).

Nós também identificamos que o análogo 3,3'-dihidroxicurcumina (**28**) (Figura 8) foi mais estável do que a curcumina em soluções tamponadas de pH 5,0 e 7,4 (37 °C), além de apresentar potência superior ao produto natural contra *Enterococcus faecalis*, *S. aureus* e *Mycobacterium tuberculosis*, sem exibir citogenotoxicidade significativa contra células humanas (POLAQUINI et al., 2019). Em conjunto, nossos resultados anteriores corroboram a hipótese de que a retirada do grupo *p*-hidroxila da curcumina, bem como a sua *O*-metilação ou *O*-acetilação resultam em substâncias mais potentes e/ou estáveis do que o curcuminoide natural.

Figura 8. Derivados e análogos difenileptanoides (**26–28**) mais potentes e/ou estáveis do que a curcumina (SARDI et al., 2017a; TEYMOURI et al., 2018; POLAQUINI et al., 2019).



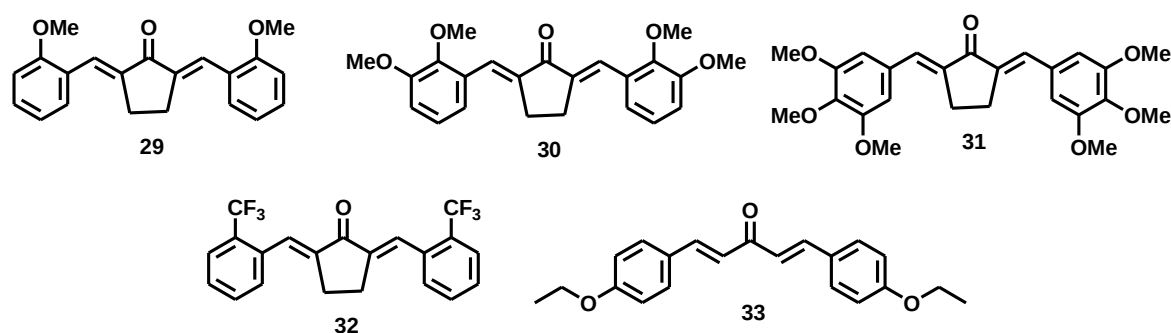
Fonte: Elaborado pelo autor

Ainda que alguns derivados ou análogos contendo o fragmento β -dicetônico, o qual é chamado de “coração da curcumina” (SHETTY et al., 2015), tenham demonstrado vantagens em relação ao protótipo natural, muitos estudos *in vitro* e *in vivo* relacionam essa subunidade à instabilidade química e metabólica da curcumina (ZHAO, LIU & LIANG, 2013; SHETTY et al., 2015). A β -dicetona é instável em pH $\geq 6,5$, sendo hidrolisada rapidamente (HEGER et al., 2014). Além disso, estudos *in vivo* reportaram que essa porção é um substrato específico de

várias enzimas aldo-ceto redutases (ROSEMOND et al., 2004; GROGAN et al., 2005). A subunidade β -dicetona também confere à curcumina características relacionadas a PAINS (*pan-assay interference compounds*) e IMPS (*invalid metabolic panaceas*), como a quelação de metais e a degradação rápida (BAELL et al., 2016; GLASER & HOLZGRABE, 2016; NELSON et al., 2017). Essas denominações são atribuídas a protótipos que apresentam um desempenho baixo como substâncias líderes, uma vez que suas atividades em vários ensaios biológicos podem estar relacionadas à interferência no método de análise, não pela interação específica com um alvo (NELSON et al., 2017).

Vários estudos reportaram que análogos simplificados monocetônicos, os quais são planejados pela substituição da porção β -dicetona pelo grupo monocarbonila, foram mais estáveis *in vitro* e apresentaram parâmetros farmacocinéticos melhores do que a curcumina (ZHAO, LIU & LIANG, 2013; SHETTY et al., 2015). Liang e colaboradores monitoraram durante 75 h a estabilidade química de análogos monocetônicos em solução alcalina (pH 7,4 e 37 °C). Os vinte análogos avaliados foram mais estáveis do que a curcumina, com destaque para as substâncias **29–33** (Figura 9), que apresentaram um decaimento em relação à concentração inicial menor do que 20 %, enquanto o curcuminóide natural reduziu 64 % (LIANG et al., 2009).

Figura 9. Análogos simplificados monocetônicos (**29–33**) mais estáveis do que a curcumina (LIANG et al., 2009).

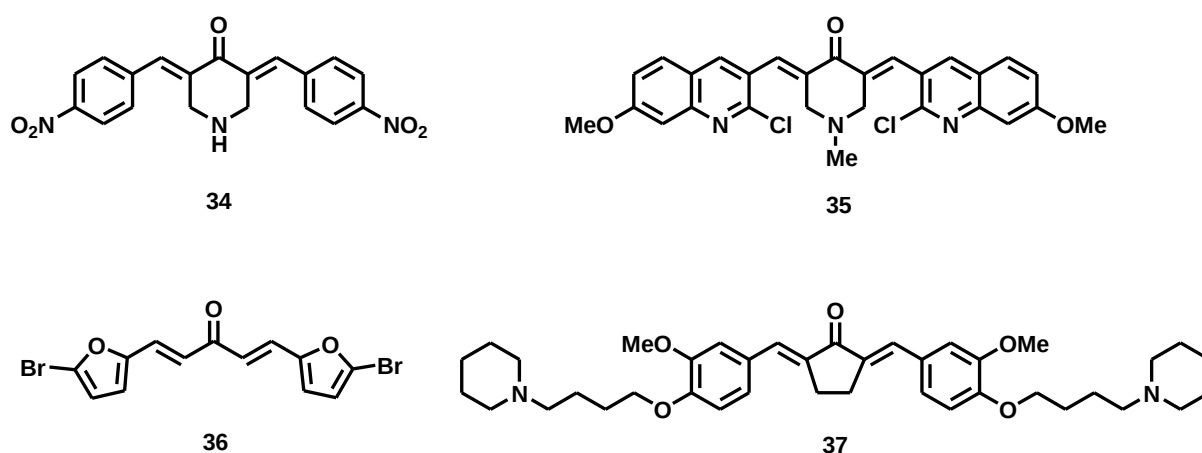


Fonte: Elaborado pelo autor

Além de apresentarem propriedades físico-químicas e parâmetros farmacocinéticos adequados, os análogos monocetônicos também demonstraram efeitos antibacterianos promissores. Os estudos descritos até o momento foram concentrados em monocetônicos simétricos. Investigações têm reportado a atividade antimicobacterina de análogos monocetônicos simétricos derivados da piperidona contra *M. tuberculosis*, *M. bovis* e *M.*

marinum (DAS et al., 2008; BALDWIN et al., 2015; SUBHEDAR et al., 2017; DESHMUKH et al., 2019). Por outro lado, os efeitos de monocetônicos simétricos derivados da acetona, ciclopentanona e ciclohexanona têm sido mais descritos contra espécies bacterianas Gram-positivas e Gram-negativas, tal como *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. mutans*, *Enterobacter cloacae* and *E. coli* (LIANG et al., 2008a; LIANG et al., 2008b; ŞEKER et al., 2018; VIEIRA et al., 2018; KUMAR et al., 2019; KUMAR et al., 2020). A Figura 10 sumarizou as estruturas dos monocetônicos com atividades antimicobacteriana (**34** e **35**) e antibacteriana (**36** e **37**) mais promissoras.

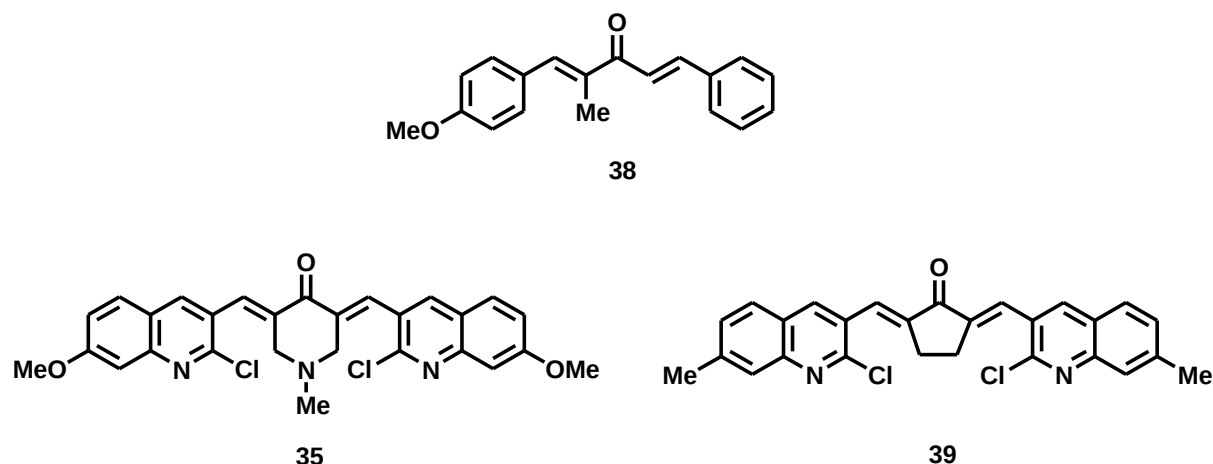
Figura 10. Análogos monocetônicos com atividades antimicobacteriana (**34** e **35**) e antibacteriana (**36** e **37**) (DAS et al., 2008; LIANG et al., 2008b; SUBHEDAR et al., 2017; KUMAR et al., 2019).



Fonte: Elaborado pelo autor

Diferente dos estudos contra bactérias, os efeitos de monocetônicos contra fungos têm sido pouco explorados. Há apenas alguns trabalhos que descreveram a atividade antifúngica de análogos monocetônicos de curcumina (DIN et al., 2017; NAGARGOJE et al., 2019). Din e colaboradores investigaram a atividade de monocetônicos assimétricos derivados da acetona contra as espécies *C. albicans* e *C. krusei*. O monocetônico **38** (Figura 11) foi o mais potente, com valor de CIM de 62,5 µg/mL (DIN et al., 2017). Nagargoje e coautores avaliaram o potencial antifúngico de monocetônicos simétricos contra *C. albicans*, *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus flavus*, *A. niger* e *Cryptococcus neoformans*. As substâncias mais potentes (**35** e **39**) (Figura 11) apresentaram valores de CIM variando de 6,2 a 25 µg/mL (NAGARGOJE et al., 2019).

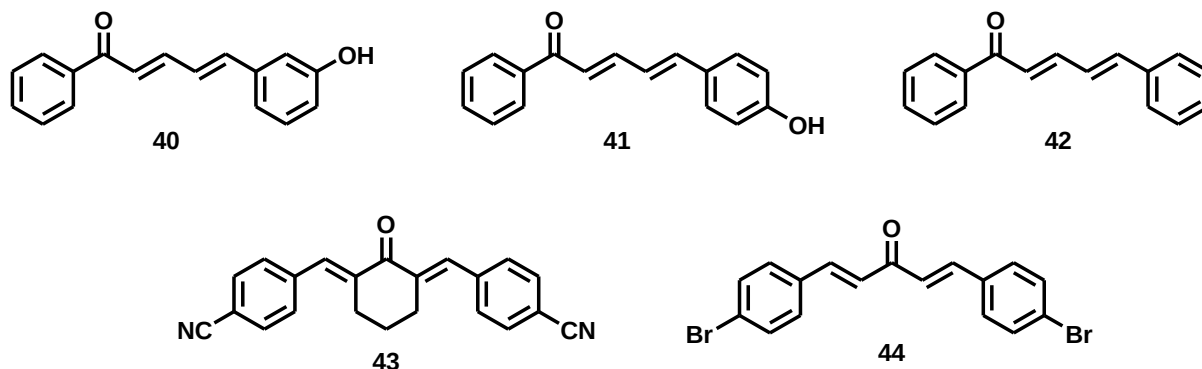
Figura 11. Monocetônicos com atividade antifúngica (**35**, **38** e **39**) (DIN et al., 2017; NAGARGOJE et al., 2019).



Fonte: Elaborado pelo autor

O nosso grupo vem estudando as atividades antibacteriana, antimicobacteriana e antitumoral de análogos monocetônicos (**40–44**) (Figura 12) (POLAQUINI et al., 2017; LIMA et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2018; SILVA et al., 2018; MORÃO et al., 2019). As substâncias monocetônicas assimétricas **40** e **41** inibiram a atividade metabólica de *S. aureus*, *S. mutans* e *S. sanguinis* (CIM 77,9 a 156 $\mu\text{mol/L}$), enquanto **42** apresentou atividade contra *M. tuberculosis* (CIM 57,2 $\mu\text{mol/L}$) (POLAQUINI et al., 2017). O monocetônico cíclico simétrico **43** induziu apoptose, diminuiu a migração e reduziu a invasão das células de câncer gástrico HGC-27 pela inibição da expressão e da atividade da metaloproteinase de matriz 2 (SILVA et al., 2018). Em investigação posterior, nós também demonstramos a atividade de **43** contra as linhagens de osteossarcoma humano U2OS, MG-63 e Saos-2 pelo aumento dos níveis da p53 e redução da Sp1, as quais são proteínas relacionadas à indução de apoptose (LIMA et al., 2018). Já o análogo monocetônico simétrico *p*-bromado **44** induziu à morte células de carcinoma cervical CasKi pelo aumento na atividade das caspases 3 e 7 (OLIVEIRA et al., 2018).

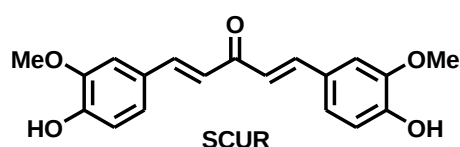
Figura 12. Análogos monocetônicos descritos pelo nosso grupo (40–44) com atividades antibacteriana, antimicobacteriana e antitumoral (POLAQUINI et al., 2017; LIMA et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2018; SILVA et al., 2018).



Fonte: Elaborado pelo autor

Nós também descrevemos a atividade antibacteriana do análogo simplificado de curcumina **SCUR** (Figura 12) contra o fitopatógeno *Xanthomonas citri* subsp. *citri* (*X. citri*) (MORÃO et al., 2019), que é o agente etiológico do cancro cítrico Asiático, uma doença que acomete plantações citrícolas (DAS, 2003). A substância **SCUR** demonstrou atividade anti-*X. citri* superior à curcumina. Além disso, investigações sobre o seu modo de ação indicaram a sua capacidade de perturbar a membrana citoplasmática de *Bacillus subtilis* (MORÃO et al., 2019). Essa substância também apresentou parâmetros farmacocinéticos melhores do que a curcumina, corroborando o seu potencial como um análogo de curcumina promissor na pesquisa de novas substâncias bioativas (LIANG et al., 2009).

Figura 13. Análogo simplificado de curcumina (**SCUR**) com atividade anti-*X. citri* (MORÃO et al., 2019).



Fonte: Elaborado pelo autor

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. Objetivo Geral

Planejar, sintetizar e avaliar o potencial de análogos monocetônicos de curcumina contra espécies bacterianas e fúngicas de importância clínica, além de investigar os seus efeitos contra uma bactéria de interesse agrônômico.

1.3.2. Objetivos Específicos dos Capítulos II e III

- A. Sintetizar, purificar e identificar uma série de análogos monocetônicos difenilpentanoides (**MACs 1–8**) baseados na estrutura da curcumina (Figura 14);
- B. Avaliar a atividade antibacteriana da curcumina e seus análogos monocetônicos (**SCUR** e **MACs 1–8**) contra *M. tuberculosis*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus*, *S. epidermidis* e *E. faecalis*;
- C. Avaliar a toxicidade dos monocetônicos mais potentes (**MACs 4, 6 e 8**) contra as linhagens celulares de pulmão humano MRC-5 e A549 e determinar os seus índices de seletividade;
- D. Investigar a genotoxicidade do monocetônico mais seletivo (**MAC 4**) contra a linhagem celular A549;
- E. Avaliar a estabilidade química de **MAC 4** (pH 7,4 e 37 °C);
- F. Analisar os efeitos de **MAC 4** sobre o divisomo de *B. subtilis*;
- G. Estudar os efeitos de **MAC 4** sobre a atividade GTPásica da proteína FtsZ de *B. subtilis*;
- H. Sintetizar, purificar e identificar uma série de análogos monocetônicos arilbutanoides (**SMACs 1–40**) baseados na estrutura de **MAC 4** (Figura 14);
- I. Avaliar a atividade antimicobacteriana dos monocetônicos arilbutanoides (**SMACs 1–40**) contra *M. tuberculosis* H₃₇Rv;

J. Investigar *in silico* as propriedades farmacocinéticas e de *drug-likeness* dos monocetônicos mais potentes (**SMACs 3, 4, 9–11, 13, 15, 18, 19, 21–26, 29, 30, 34–36, 38 e 39**);

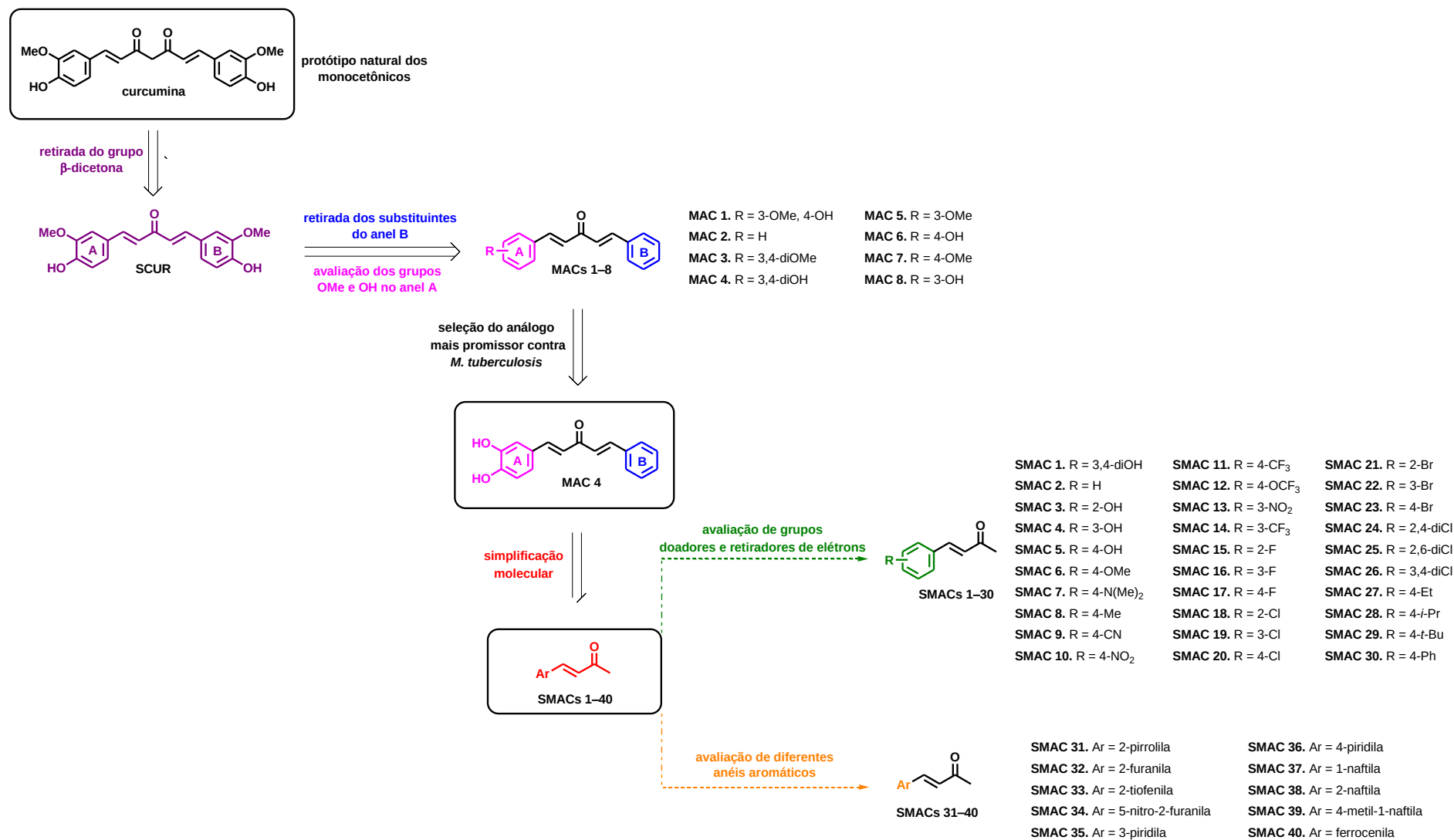
K. Avaliar a toxicidade dos monocetônicos mais potentes (**SMACs 3, 4, 9–11, 13, 15, 18, 19, 21–26, 29, 30, 34–36, 38 e 39**) contra a linhagem celular de pulmão humano MRC-5 e determinar os seus índices de seletividade;

L. Analisar a estabilidade química dos monocetônicos mais seletivos (**SMACs 30 e 34**) (pH 7,4 e 37 °C);

M. Investigar a atividade de **SMACs 30 e 34** contra isolados clínicos de *M. tuberculosis* com resistência à múltiplos fármacos (cepas MDR);

N. Estudar os efeitos de **SMACs 30 e 34** contra espécies bacterianas Gram-negativas e Gram-positivas, incluindo *P. aeruginosa*, *S. enterica*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *E. faecalis* e *B. subtilis*.

Figura 14. Planejamento estrutural dos análogos monocetônicos contra espécies bacterianas de interesse clínico.

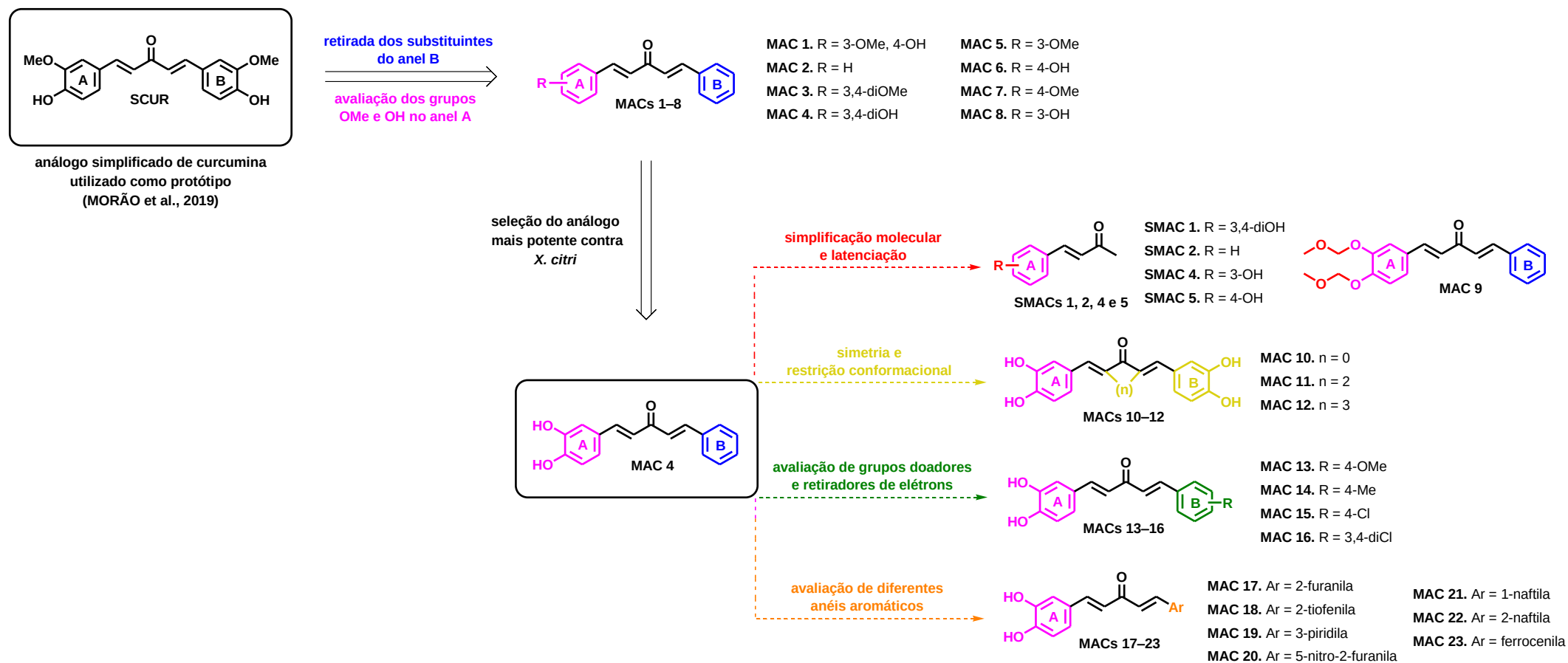


Fonte: Elaborado pelo autor

1.3.3. Objetivos Específicos dos Capítulos IV e V

- A.** Avaliar a atividade anti-*X. citri* dos análogos monocetônicos difenilpentanoides (**MACs 1–8**) e fenilbutanoides (**SMACs 1, 2, 4 e 5**) (Figura 15);
- B.** Investigar os efeitos do monocetônico mais potente (**MAC 4**) sobre o crescimento de *X. citri*;
- C.** Analisar a capacidade de *X. citri* desenvolver resistência ao monocetônico **MAC 4**;
- D.** Investigar a capacidade de *X. citri* pré-exposta ao monocetônico **MAC 4** desenvolver os sintomas de cancro cítrico sobre as folhas de *Citrus sinensis*;
- E.** Analisar os efeitos de **MAC 4** sobre o divisomo de *X. citri*;
- F.** Estudar os efeitos de **MAC 4** sobre a atividade GTPásica da proteína FtsZ de *X. citri*;
- G.** Sintetizar, purificar e identificar uma série de análogos monocetônicos diarilpentanoides (**MACs 9–23**) baseados na estrutura de **MAC 4** (Figura 15);
- H.** Avaliar a atividade anti-*X. citri* dos análogos monocetônicos diarilpentanoides (**MACs 9–23**);
- I.** Investigar os efeitos do monocetônico mais potente (**MAC 22**) sobre o crescimento de *X. citri*;
- J.** Analisar os efeitos de **MAC 22** sobre a membrana de *X. citri*.

Figura 15. Planejamento estrutural dos análogos monocetônicos contra *X. citri*.

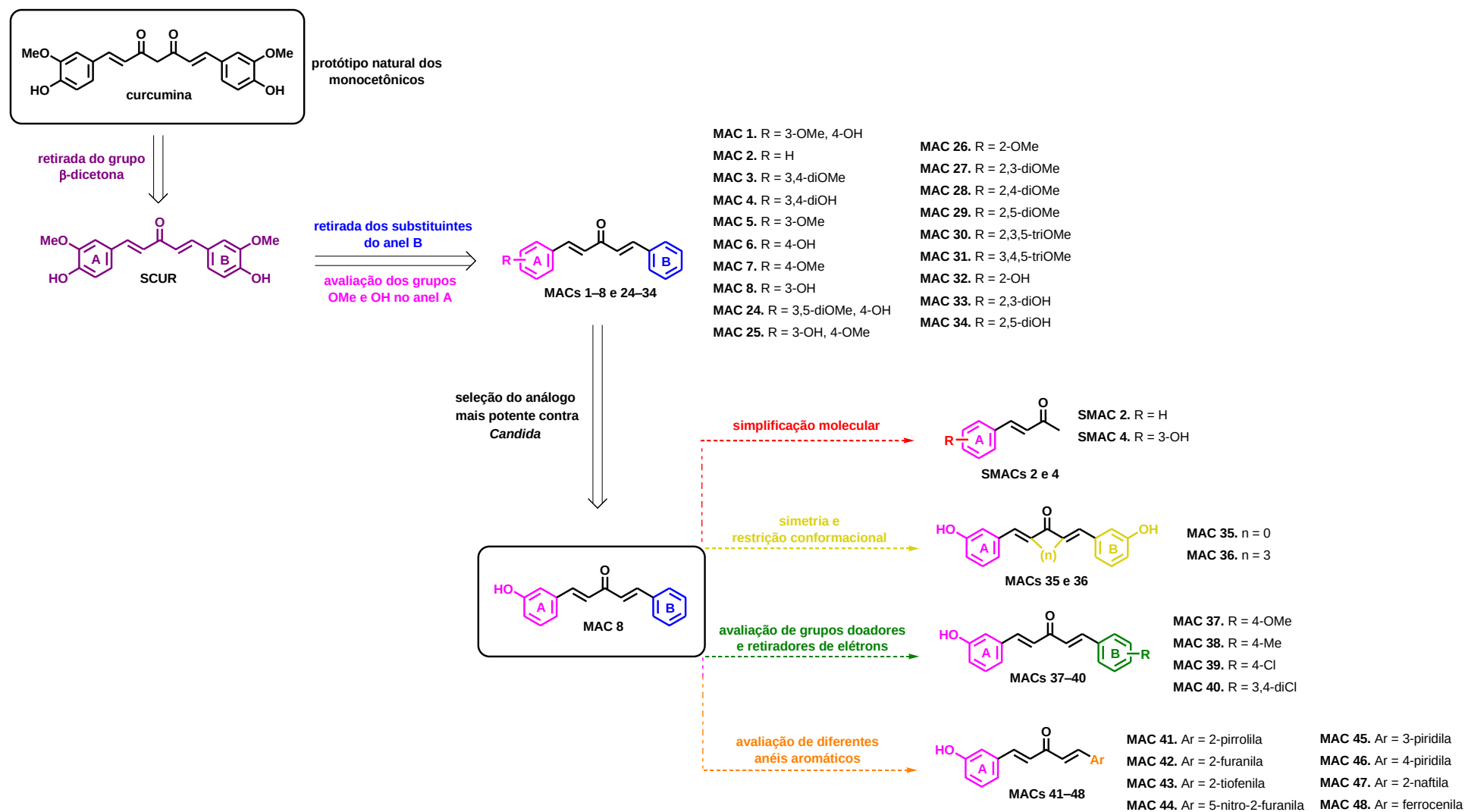


Fonte: Elaborado pelo autor

1.3.4. Objetivos Específicos dos Capítulos VI e VII

- A. Sintetizar, purificar e identificar uma série de análogos monocetônicos difenilpentanoides (**MACs 24–34**) baseados na estrutura da curcumina (Figura 16);
- B. Avaliar a atividade antifúngica da curcumina e seus análogos monocetônicos (**SCUR**, **MACs 1–8** e **24–34**) contra *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*;
- C. Investigar a atividade antifúngica do monocetônico mais potente (**MAC 8**) contra isolados clínicos de *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*;
- D. Analisar os efeitos de **MAC 8** sobre a adesão de *C. albicans* às células humanas de queratinócito (HaCaT) e fibroblasto gengival (HGF-1);
- E. Avaliar os efeitos de **MAC 8** sobre os biofilmes em formação e pré-formado de *C. albicans*;
- F. Estudar os efeitos das combinações de **MAC 8** com os fármacos antifúngicos anfotericina B e fluconazol contra *C. albicans*;
- G. Investigar os efeitos de **MAC 8** sobre a membrana e a parede celular de *C. albicans*;
- H. Avaliar a estabilidade química de **MAC 8** (pH 7,4 e 37 °C);
- I. Avaliar a toxicidade sistêmica de **MAC 8** em larvas de *Galleria mellonella*;
- J. Sintetizar, purificar e identificar uma série de análogos monocetônicos diarilpentanoides (**MACs 35–48**) baseados na estrutura de **MAC 8** (Figura 16);
- K. Avaliar a atividade antifúngica dos monocetônicos (**MACs 35–48** e **SMACs 2 e 4**) contra *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*;
- L. Avaliar os efeitos do monocetônico mais potente (**MAC 43**) sobre os biofilmes em formação e pré-formado de *C. albicans*;
- M. Estudar os efeitos das combinações de **MAC 43** com os fármacos antifúngicos anfotericina B e fluconazol contra *C. albicans*.

Figura 16. Planejamento estrutural dos análogos monocetônicos contra espécies fúngicas do gênero *Candida*.



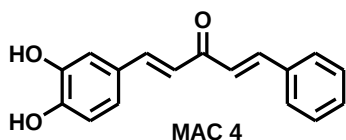
Fonte: Elaborado pelo autor

8.1. CONCLUSÕES GERAIS

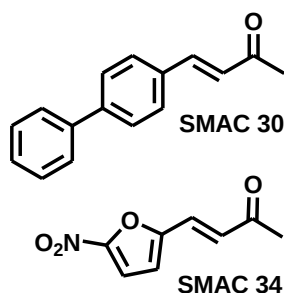
Esse trabalho utilizou a curcumina como protótipo para o planejamento de análogos monocetônicos, os quais foram desenhados pela permutação da subunidade β -dicetona pelo fragmento monocarbonila. Foram descritas as sínteses de 110 substâncias, entre intermediários (22) e substâncias-alvo (88), sendo 48 inéditas. As substâncias-alvo, curcuminoides monocetônicos (**MACs 1–48**) e curcuminoides monocetônicos simplificados (**SMACs 1–40**), foram preparadas por meio de reações de condensação aldólica entre aldeídos e cetonas, sobre catálise básica ou ácida. Contudo, para a obtenção de alguns análogos hidroxilados foi necessária a proteção da hidroxila fenólica com o grupo protetor MOM, devido às dificuldades que esse substituinte impôs à síntese pelo metodologia convencional.

As avaliações dos monocetônicos **MACs 1–8** contra bactérias de importância clínica revelaram os efeitos promissores de **MAC 4**, uma substância inédita na literatura, contra *M. tuberculosis*. As investigações demonstraram que **MAC 4** foi potencialmente seguro e estável. Além disso, o seu modo de ação envolveu a divisão celular bacteriana, um alvo inovador para o desenvolvimento de novos agentes antibacterianos. Contudo, a síntese de **MAC 4** requereu quatro etapas reacionais. Na busca por substâncias com acessibilidade sintética maior, os monocetônicos simplificados **SMACs 1–40** foram planejados a partir da estrutura de **MAC 4**. As avaliações demonstraram que os monocetônicos **SMACs 30** e **34**, que foram preparados em apenas uma etapa reacional, apresentaram atividade similar ao análogo **MAC 4** contra *M. tuberculosis*. Entretanto, os dois monocetônicos simplificados apresentaram índices de seletividade maiores e foram quimicamente mais estáveis do que **MAC 4**. Além disso, **SMACs 30** e **34** foram ativos contra isolados clínicos de *M. tuberculosis* com resistência à múltiplos fármacos.

Curcuminoides monocetônicos com efeitos promissores contra *M. tuberculosis*



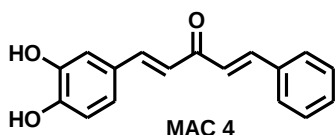
- ✓ CIM = 5,6 $\mu\text{mol/L}$
- ✓ IS = 15,6 e 14,2 (linhagens celulares MRC-5 e A549, respectivamente)
- ✓ Não demonstrou efeitos genotóxicos contra a linhagem A549
- ✓ Quimicamente mais estável do que a curcumina
- ✓ Desestrutou o septo divisional de *B. subtilis*



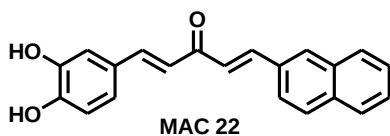
- ✓ Obtenção em apenas uma etapa reacional
- ✓ CIM = 7,2 e 4,5 $\mu\text{mol/L}$ (**SMACs 30** e **34**, respectivamente)
- ✓ IS = 27,2 e 23,3 para a linhagem MRC-5 (**SMACs 30** e **34**, respectivamente)
- ✓ Quimicamente mais estáveis do que **MAC 4**
- ✓ Ativos contra cepas MDR de *M. tuberculosis* ($3,8 \mu\text{mol/L} \leq \text{CIM} \leq 81,4 \mu\text{mol/L}$)

As investigações dos monacetônicos **MACs 1–8** e **SMACs 1, 2, 4 e 5** contra a bactéria fitopatogênica *X. citri* também revelaram os efeitos promissores de **MAC 4**. Esse curcuminóide foi capaz de reduzir a habilidade de *X. citri* induzir lesões de cancro cítrico sobre as folhas de *Citrus sinensis*. Além disso, as investigações sobre o seu modo de ação indicou a sua capacidade de afetar a divisão celular de *X. citri*, perturbando o septo divisional e inibindo a atividade GTPásica da proteína FtsZ. Entretanto, a potência de **MAC 4** contra *X. citri* foi moderada. Na busca por substâncias com atividade maior, os monacetônicos **MACs 9–23** foram planejados a partir da estrutura de **MAC 4**. O curcuminóide **MAC 22**, uma substância inédita na literatura, apresentou potência cerca de 2,4 vezes maior do que **MAC 4**. As investigações demonstraram que modo de ação de **MAC 22** envolveu a perturbação da membrana de *X. citri*.

Curcuminóides monacetônicos com efeitos promissores contra *X. citri*



- ✓ CIM e CBM = 330 e 375 µmol/L, respectivamente
- ✓ *X. citri* não desenvolveu resistência
- ✓ Reduziu a patogenicidade *in planta*
- ✓ Desestrutou o septo divisional de *X. citri*
- ✓ Inibiu a atividade GTPásica da proteína FtsZ

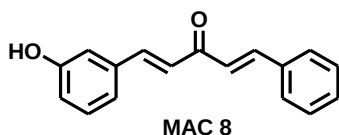


- ✓ CIM e CBM = 135 e 316 µmol/L, respectivamente
- ✓ Mais potente do que **MAC 4**
- ✓ Inibiu a fase exponencial do crescimento de *X. citri*
- ✓ Pertubou a membrana de *X. citri*

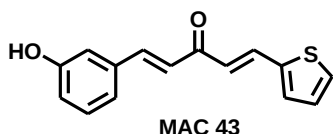
Fonte: Elaborado pelo autor

As avaliações dos monacetônicos **MACs 1–8** e **24–34** contra fungos do gênero *Candida* revelaram os efeitos promissores de **MAC 8**. Esse curcuminóide apresentou espectro largo e atividade potente contra *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*. Além disso, **MAC 8** inibiu a adesão celular e o biofilme de *C. albicans*, e apresentou toxicidade sistêmica baixa no modelo *G. mellonella*. Na busca por novos análogos, os monacetônicos **MACs 35–48** foram planejados a partir da estrutura de **MAC 8**. O curcuminóide **MAC 43**, uma substância inédita na literatura, apresentou atividade mais potente do que **MAC 8** contra *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*. Além disso, **MAC 43** foi capaz de inibir o biofilme de *C. albicans* e apresentar efeitos sinérgicos quando associado com os fármacos anfotericina B e fluconazol.

Curcuminoides monocetônicos com efeitos promissores contra espécies de *Candida*



- ✓ $7,8 \mu\text{mol/L} \leq \text{CIM} \leq 31,2 \mu\text{mol/L}$
- ✓ $15,6 \mu\text{mol/L} \leq \text{CBM} \leq 62,3 \mu\text{mol/L}$
- ✓ Reduziu a adesão de *C. albicans* às células humanas
- ✓ Inibiu o biofilme de *C. albicans*
- ✓ Quimicamente mais estável do que a curcumina
- ✓ Toxicidade sistêmica baixa em *G. mellonella*



- ✓ $7,4 \mu\text{mol/L} \leq \text{CIM} \leq 15,2 \mu\text{mol/L}$
- ✓ $15,2 \mu\text{mol/L} \leq \text{CBM} \leq 30,4 \mu\text{mol/L}$
- ✓ Mais potente do que **MAC 8** contra *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*
- ✓ Inibiu o biofilme de *C. albicans*
- ✓ Sinergismo com anfotericina B e fluconazol

Fonte: Elaborado pelo autor

Em conclusão, esse trabalho corroborou a relevância da curcumina como uma estrutura privilegiada para o desenvolvimento de substâncias potencialmente bioativas. Os seus análogos monocetônicos demonstraram efeitos antibacterianos e antifúngicos potentes, além de serem potencialmente seguros e estáveis. Esse estudo também trouxe luz às relações estrutura-atividade de curcuminoides monocetônicos, fornecendo caminhos para o desenvolvimento de novos análogos bioativos para o tratamento de infecções bacterianas e fúngicas.

REFERÊNCIAS

ACHÉ, Disponível em: <<https://www.ache.com.br/produtos/ache-sob-prescricao/motore-445/>> Acesso em: 14 fev. 2020.

ADAMS, D. W.; ERRINGTON, J. Bacterial cell division: Assembly, maintenance and disassembly of the Z ring. **Nature Reviews Microbiology**, v. 7, n. 9, p. 642–653, 2009.

ADREES, M. et al. The effect of excess copper on growth and physiology of important food crops: A review. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 22, n. 11, p. 8148–8162, 2015.

AHLSTEN, N.; MARTÍN-MATUTE, B. Ir-catalysed formation of C–F bonds. From allylic alcohols to α -fluoroketones. **Chemical Communications**, v. 47, n. 29, p. 8331–8333, 2011.

AKEREY, B. et al. *In vitro* efficacy of nisin Z against *Candida albicans* adhesion and transition following contact with normal human gingival cells. **Journal of Applied Microbiology**, v. 107, n. 4, p. 1298–1307, 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.

ALI, J. et al. Revisiting the general solubility equation: *in silico* prediction of aqueous solubility incorporating the effect of topographical polar surface area. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 52, n. 2, p. 420–428, 2012.

ALVAREZ, S. et al. Citrus greening disease (Huanglongbing) in Florida: Economic impact, management and the potential for biological control. **Agricultural Research**, v. 5, n. 2, p. 109–118, 2016.

ANAND, P. et al. Bioavailability of curcumin: Problems and promises. **Molecular Pharmaceutics**, v. 4, n. 6, p. 807–818, 2007.

ANAND, P. et al. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. **Biochemical Pharmacology**, v. 76, n. 11, p. 1590–1611, 2008.

ARSHAD, L. et al. An overview of structure–activity relationship studies of curcumin analogs as antioxidant and anti-inflammatory agents. **Future Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 6, p. 605–626, 2017.

ARTIGA-ARTIGAS, M.; LANJARI-PÉREZ, Y.; MARTÍN-BELLOSO, O. Curcumin-loaded nanoemulsions stability as affected by the nature and concentration of surfactant. **Food Chemistry**, v. 266, p. 466–474, 2018.

ASAI, A.; MIYAZAWA, T. Occurrence of orally administered curcuminoid as glucuronide and glucuronide/sulfate conjugates in rat plasma. **Life Sciences**, v. 67, n. 23, p. 2785–2793, 2000.

ASBECK, E. C.; CLEMONS, K. V.; STEVENS, D. A. *Candida parapsilosis*: a review of its epidemiology, pathogenesis, clinical aspects, typing and antimicrobial susceptibility. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 35, n. 4, p. 283–309, 2009.

ASSIS, R. A. B. et al. Identification and analysis of seven effector protein families with different adaptive and evolutionary histories in plant-associated members of the Xanthomonadaceae. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–17, 2017.

ATANASOV, A. G. et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. **Biotechnology Advances**, v. 33, n. 8, p. 1582–1614, 2015.

AYUSSO, G. M. **Síntese e avaliação de análogos monocetônicos de curcumina como potenciais agentes contra a tuberculose**. 2019. 171 f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia) – Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, São José do Rio Preto, 2019.

AZQUETA, A.; COLLINS, A. R. The essential comet assay: a comprehensive guide to measuring DNA damage and repair. **Archives of Toxicology**, v. 87, n. 6, p. 949–968, 2013.

BADAVATH, V. N. et al. Monoamine oxidase inhibitory activity of novel pyrazoline analogues: Curcumin based design and synthesis. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 7, n. 1, p. 56–61, 2015.

BAELL, J. B. Feeling nature's PAINS: Natural products, natural product drugs, and pan assay interference compounds (PAINS). **Journal of Natural Products**, v. 79, n. 3, p. 616–628, 2016.

BALDWIN, P. R. et al. Monocarbonyl analogs of curcumin inhibit growth of antibiotic sensitive and resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 92, p. 693–699, 2015.

BARCAROLO, M. V. et al. Proteome changes and physiological adaptations of the phytopathogen *Xanthomonas citri* subsp. *citri* under salt stress and their implications for virulence. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 95, n. 6, p. fiz081, 2019.

BARREIRO, E. J. Estratégia de simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: A descoberta de novo agente cardioativo. **Química Nova**, v. 25, n. 6B, p. 1172–1180, 2002.

BASSETTI, M. et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. **Intensive Care Medicine**, v. 41, n. 9, p. 1601–1610, 2015.

BAUER, A.; BRÖNSTRUP, M. Industrial natural product chemistry for drug discovery and development. **Natural Product Reports**, v. 31, n. 1, p. 35–60, 2014.

BEAUMONT, K. et al. Design of ester prodrugs to enhance oral absorption of poorly permeable compounds: Challenges to the discovery scientist. **Current Drug Metabolism**, v. 4, n. 6, p. 461–485, 2003.

BEHLAU, F. et al. Molecular characterization of copper resistance genes from *Xanthomonas citri* subsp. *citri* and *Xanthomonas alfalfae* subsp. *citrumelonis*. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 77, n. 12, p. 4089–4096, 2011.

BEHLAU, F. et al. Evidence for acquisition of copper resistance genes from different sources in citrus-associated xanthomonads. **Phytopathology**, v. 103, n. 5, p. 409–418, 2013.

BELL, L. C. K.; NOURSADEGHI, M. Pathogenesis of HIV-1 and *Mycobacterium tuberculosis* co-infection. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 2, p. 80–90, 2018.

BELLMANN, R.; SMUSZKIEWICZ, P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. **Infection**, v. 45, n. 6, p. 737–779, 2017.

BERGSTRÖM, C. A. S.; LARSSON, P. Computational prediction of drug solubility in water-based systems: qualitative and quantitative approaches used in the current drug discovery and development setting. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 540, n. 1–2, p. 185–193, 2018.

BERNARDINI, S. et al. Natural products for human health: An historical overview of the drug discovery approaches. **Natural Product Research**, v. 32, n. 16, p. 1926–1950, 2018.

BLESSY, M. et al. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs - A review. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 4, n. 3, p. 159–165, 2014.

BLOEMBERG, G. V.; GAGNEUX, S.; BÖTTGER, E. C. Acquired resistance to bedaquiline and delamanid in therapy for tuberculosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 20, p. 1986–1988, 2015.

BONGOMIN, F. et al. A systematic review of fluconazole resistance in clinical isolates of *Cryptococcus* species. **Mycoses**, v. 61, n. 5, p. 290–297, 2018.

BRASCH, J. et al. Inhibition of dermatophytes by photodynamic treatment with curcumin. **Medical Mycology**, v. 55, n. 7, p. 754–762, 2017.

BROWN, G. D. et al. Hidden killers: human fungal infections. **Science Translational Medicine**, v. 4, n. 165, p. 165rv13, 2012.

BUESCHLEB, M. et al. Synthetic strategies toward natural products containing contiguous stereogenic quaternary carbon atoms. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 55, n. 13, p. 4156–4186, 2016.

BURCHELL, T.; COSTER, S.; NORMAN, I. The effect of intrapartum pethidine on breastfeeding: A scoping review. **Evidence Based Midwifery**, v. 14, p. 49–56, 2016.

CAMPANIÇO, A.; MOREIRA, R.; LOPES, F. Drug discovery in tuberculosis. New drug targets and antimycobacterial agents. **European journal of Medicinal Chemistry**, v. 150, p. 525–545, 2018.

CARUGATI, M. et al. Challenges in the diagnosis and management of bacterial lung infections in solid organ recipients: a narrative review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 4, p. 1221, 2020.

CASTILLO, M. L. R. et al. Stabilization of curcumin against photodegradation by encapsulation in gamma-cyclodextrin: A study based on chromatographic and spectroscopic (Raman and UV–visible) data. **Vibrational Spectroscopy**, v. 81, p. 106–111, 2015.

CENENS, W. et al. Bactericidal type IV secretion system homeostasis in *Xanthomonas citri*. **Plos Pathogens**, v. 16, n. 5, p. e1008561, 2020.

CHEN, G. F. et al. Improved ultrasound-induced synthesis of 1,5-diaryl-1,4-pentadien-3-ones. **Chemistry Journal on Internet**, v. 6, n. 1, p. 7–10, 2004.

CHEN, F. et al. Synthesis and biological activity of the novel indanedione anticoagulant rodenticides containing fluorine. **Bioengineered**, v. 8, n. 1, p. 92–98, 2017.

CHEN, J. L.; STEELE, T. W. J.; STUCKEY, D. C. Metabolic reduction of resazurin; location within the cell for cytotoxicity assays. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 115, n. 2, p. 351–358, 2018.

CHEN, L. et al. A novel combination of vitamin C, curcumin and glycyrrhizic acid potentially regulates immune and inflammatory response associated with coronavirus infections: a perspective from system biology analysis. **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 1193, 2020.

CHENG, C. et al. Synthesis and neuroprotective evaluation of (*E*)-3,4-dihydroxystyryl *p*-substituted-phenethyl ketone derivatives against inflammatory and oxidative injury. **Medicinal Chemistry Research**, v. 25, n. 8, p. 1678–1685, 2016.

CHIMNI, S. S.; MAHAJAN, D. Electron deficiency of aldehydes controls the pyrrolidine catalyzed direct cross-aldol reaction of aromatic/heterocyclic aldehydes and ketones in water. **Tetrahedron**, v. 61, n. 21, p. 5019–5025, 2005.

CIESIELSKI, F. et al. Recognition of membrane sterols by polyene antifungals amphotericin B and natamycin, a ¹³C MAS NMR study. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 4, p. 57, 2016.

CLSI, Reference Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard, 9th edn, M07-A9. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, p. 79, 2012.

DA SILVA, A. C. R. et al. Comparison of the genomes of two *Xanthomonas* pathogens with differing host specificities. **Nature**, v. 417, n. 6887, p. 459–463, 2002.

DAI, F. et al. Insights into the importance for designing curcumin-inspired anticancer agents by a prooxidant strategy: The case of diarylpentanoids. **Free Radical Biology and Medicine**, v.85, p. 127–137, 2015.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 7, p. 42717, 2017.

DAS, A. K. Citrus canker – A review. **Journal of Applied Horticulture**, v. 5, n. 1, p. 52–60, 2003.

DAS, U. et al. *N*-Aroyl-3,5-*bis*(benzylidene)-4-piperidones: A novel class of antimycobacterial agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 7, p. 3602–3607, 2008.

DE, R. et al. Antimicrobial activity of curcumin against *Helicobacter pylori* isolates from India and during infections in mice. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 4, p. 1592–1597, 2009.

DECK, L. M. et al. Activation of anti-oxidant Nrf2 signaling by enone analogues of curcumin. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 143, p. 854–865, 2018.

DESHMUKH, T. R. et al. Synthesis of 1,2,3-triazole incorporated monocarbonyl curcumin analogues as potent antitubercular, antifungal and antioxidant agents. **Chemistry & Biology Interface**, v. 9, n. 1, p. 59–70, 2019.

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.

DIMMOCK, J. R. et al. Synthesis and cytotoxic evaluation of some styryl ketones and related compounds. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 30, n. 3, p. 209–217, 1995.

DIN, Z. U. et al. Crystal structures, *in-silico* study and anti-microbial potential of synthetic monocarbonyl curcuminoids. **Journal of Molecular Structure**, v. 1144, p. 529–534, 2017.

DOELLO, K. et al. Latest *in vitro* and *in vivo* assay, clinical trials and patents in cancer treatment using curcumin: A literature review. **Nutrition and Cancer**, v. 70, n. 4, p. 569–578, 2018.

DOERN, C. D. When does 2 plus 2 equal 5? A review of antimicrobial synergy testing. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 52, n. 12, p. 4124–4128, 2014.

DOVIGO, L. N. et al. Susceptibility of clinical isolates of *Candida* to photodynamic effects of curcumin. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 43, n. 9, p. 927–934, 2011.

DUAN, S. et al. Functional characterization of the citrus canker susceptibility gene *CsLOB1*. **Molecular Plant Pathology**, v. 19, n. 8, p. 1908–1916, 2018.

DUNGER, G. et al. Xanthan is not essential for pathogenicity in citrus canker but contributes to *Xanthomonas* epiphytic survival. **Archives of Microbiology**, v. 188, n. 2, p. 127–135, 2007.

EGAN, W. J.; MERZ, K. M.; BALDWIN, J. J. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 21, p. 3867–3877, 2000.

ERICKSON, H. P.; ANDERSON, D. E.; OSAWA, M. FtsZ in bacterial cytokinesis: Cytoskeleton and force generator all in one. **Microbiology Molecular Biology Reviews**, v. 74, n. 4, p. 504–528, 2010.

ERMAKOVA, E.; ZUEV, Y. Effect of ergosterol on the fungal membrane properties. All-atom and coarse-grained molecular dynamics study. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 209, p. 45–53, 2017.

ESPOSITO, S.; BIANCHINI, S.; BLASI, F. Bedaquiline and delamanid in tuberculosis. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 16, n. 15, p. 2319–2330, 2015.

ESWARA, P. J.; RAMAMURTHI, K. S. Bacterial cell division: nonmodels poised to take the spotlight. **Annual Review of Microbiology**, v. 71, p. 393–411, 2017.

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.

FALZON, D. et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. **European Respiratory Journal**, v. 49, n. 3, 2017.

FAN, J. et al. Accumulation and availability of copper in citrus grove soils as affected by fungicide application. **Journal of Soils and Sediments**, v. 11, n. 4, p. 639–648, 2011.

REFERENCE, C. M. et al. Recent advances in the understanding of *Xanthomonas citri* ssp. *citri* pathogenesis and citrus canker disease management. **Molecular Plant Pathology**, v. 19, n. 6, p. 1302–1318, 2018.

FERNANDES, G. F. S. et al. Current advances in antitubercular drug discovery: Potent prototypes and new targets. **Current Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 27, p. 3133–3161, 2015.

FERNANDES, G. F. S. et al. Design, synthesis, and characterization of *N*-oxide-containing heterocycles with *in vivo* sterilizing antitubercular activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 20, p. 8647–8660, 2017.

FERNANDES, L. et al. Formulation, stability study, and pre-clinical evaluation of a vaginal cream containing curcumin in a rat model of vulvovaginal candidiasis. **Mycoses**, v. 61, n. 10, p. 723–730, 2018.

FISHER, M. C. et al. Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. **Science**, v. 360, n. 6390, p. 739–742, 2018.

FROST, D. J. et al. A whole-cell *Candida albicans* assay for the detection of inhibitors towards fungal cell wall synthesis and assembly. **The Journal of Antibiotics**, v. 48, n. 4, p. 306–310, 1995.

FUJIMORI, M. et al. Specific interactions between mycobacterial FtsZ protein and curcumin derivatives: Molecular docking and *ab initio* molecular simulations. **Chemical Physics Letters**, v. 692, p. 166-173, 2018.

GANDOMKAR, S. et al. Biocatalytic enantioselective oxidation of *sec*-allylic alcohols with flavin-dependent oxidases. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 361, n. 22, p. 5264–5271, 2019.

GARCIA-RUBIO, R. et al. The fungal cell wall: *Candida*, *Cryptococcus*, and *Aspergillus* species. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 2993, 2020.

GHOSE, A. K.; VISWANADHAN, V. N.; WENDOLOSKI, J. J. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 1, n. 1, p. 55–68, 1999.

GLADKOWSKI, W. et al. Chiral δ -iodo- γ -lactones derived from cuminaldehyde, 2, 5-dimethylbenzaldehyde and piperonal: Chemoenzymatic synthesis and antiproliferative activity. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 27, n. 6, p. 227–237, 2016.

GLASER, J.; HOLZGRABE, U. Focus on PAINS: False friends in the quest for selective anti-protozoal lead structures from Nature? **MedChemComm**, v. 7, n. 2, p. 214–223, 2016.

GOCHEZ, A. M. et al. Pacbio sequencing of copper-tolerant *Xanthomonas citri* reveals presence of a chimeric plasmid structure and provides insights into reassortment and shuffling of transcription activator-like effectors among *X. citri* strains. **BMC Genomics**, v. 19, n. 1, p. 16, 2018.

GOCHEZ, A. M. et al. Panorama of citrus canker in the United States. **Tropical Plant Pathology**, 2020.

GONÇALVES-ZULIANI, A. M. O. et al. Evaluation of resistance to asiatic citrus canker among selections of Pêra sweet orange (*Citrus sinensis*). **Plant Disease**, v. 100, n. 10, p. 1994–2000, 2016.

GOTTWALD, T. R.; GRAHAM, J. H.; SCHUBERT, T. S. Citrus canker: The pathogen and its impact. **Plant Health Progress**, v. 3, n. 1, p. 32, 2002.

GRIESSER, M. et al. Autoxidative and cyclooxygenase-2 catalyzed transformation of the dietary chemopreventive agent curcumin. **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 2, p. 1114–1124, 2011.

GRIGG, M. J. et al. Efficacy of artesunate-mefloquine for chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria in Malaysia: An open-label, randomized, controlled trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 11, p. 1403–1411, 2016.

GROGAN, G. Emergent mechanistic diversity of enzyme-catalysed β -diketone cleavage. **Biochemical Journal**, v. 388, n. 3, p. 721–730, 2005.

GROUNDWATER, P. W. et al. A carbocyclic curcumin inhibits proliferation of Gram-positive bacteria by targeting FtsZ. **Biochemistry**, v. 56, n. 3, p. 514–524, 2017.

GUERRA, F. Q. S. et al. Evaluation of antifungal activity and mode of action of new coumarin derivative, 7-hydroxy-6-nitro-2h-1-benzopyran-2-one, against *Aspergillus* spp. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, p. 1–8, 2015.

GULATI, M.; NOBILE, C. J. *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. **Microbes and Infection**, v. 18, n. 5, p. 310–321, 2016.

GUNASEKARANA, V.; RAJ, G. V.; CHAND, P. A comprehensive review on clinical applications of comet assay. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 9, n. 3, p. GE01–05, 2015.

GUNJIMA, K. et al. 3,4-dihydroxybenzalacetone protects against Parkinson's disease-related neurotoxin 6-OHDA through Akt/Nrf2/glutathione pathway. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 115, n. 1, p. 151–160, 2014.

GYAWALI, R.; IBRAHIM, S. A. Natural products as antimicrobial agents. **Food Control**, v. 46, p. 412–429, 2014.

HARTMAN, T. et al. Agronomic factors associated with bacterial leaf streak development caused by *Xanthomonas vasicola* pv. *vasculorum* in corn. **Phytopathology**, v. 10, n. 6, p. 1132–1138, 2020.

HE, Y. et al. Synthesis of β -fluoroenones and their reductive rearrangement in aqueous media. **Tetrahedron**, v. 69, n. 41, p. 8818-8823, 2013.

HE, C. et al. Structural simplification of bedaquiline: The discovery of 3-(4-(*N,N*-dimethylaminomethyl)phenyl)quinoline-derived antitubercular lead compounds. **ChemMedChem**, v. 12, n. 2, p. 106–119, 2017.

HEGER, M. et al. The molecular basis for the pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin and its metabolites in relation to cancer. **Pharmacological Reviews**, v. 66, n. 1, p. 222–307, 2014.

HENRY, E. J. et al. Ferrocenyl chalcone derivatives as possible antimicrobial agents. **The Journal of Antibiotics**, v. 73, n. 5, p. 299–308, 2020.

HERZOG, I. M.; FRIDMAN, M. Design and synthesis of membrane-targeting antibiotics: from peptides-to aminosugar-based antimicrobial cationic amphiphiles. **MedChemComm**, v. 5, n. 8, p. 1014–1026, 2014.

HESARI, A. et al. Effects of curcumin on NF- κ B, AP-1, and Wnt/ β -catenin signaling pathway in hepatitis B virus infection. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 116, n. 10, p. 7898–7904, 2018.

HEWLINGS, S.; KALMAN, D. Curcumin: A review of its effects on human health. **Foods**, v. 6, n. 10, p. 92, 2017.

HÖFS, S.; MOGAVERO, S.; HUBE, B. Interaction of *Candida albicans* with host cells: virulence factors, host defense, escape strategies, and the microbiota. **Journal of Microbiology**, v. 54, n. 3, p. 149–169, 2016.

HONORIO, K. M.; MODA, T. L.; ANDRICOPULO, A. D. Pharmacokinetic properties and *in silico* ADME modeling in drug discovery. **Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 2, p. 163–176, 2013.

HOSSEINI, A.; HOSSEINZADEH, H. Antidotal or protective effects of *Curcuma longa* (turmeric) and its active ingredient, curcumin, against natural and chemical toxicities: A review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 99, p. 411–421, 2018.

HOTSUMI, M. et al. Design, synthesis, and evaluation of a water soluble C5-monoketone type curcumin analogue as a potent amyloid β aggregation inhibitor. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 29, n. 16, p. 2157–2161, 2019.

HURLEY, K. A. et al. Targeting the bacterial division protein FtsZ. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, n. 15, p. 6975–6998, 2016.

HUSSAIN, Z. et al. Nanoencapsulation, an efficient and promising approach to maximize wound healing efficacy of curcumin: A review of new trends and state-of-the-art. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 150, p. 223–241, 2017.

JAFARI, A. A.; GHADAMI, M. Efficient synthesis of α,β -unsaturated ketones with *trans*-selective Horner–Wadsworth–Emmons reaction in water. **Environmental Chemistry Letters**, v. 14, n. 2, p. 223–228, 2016.

JAGANNATHAN, R.; ABRAHAM, P. M.; PODDAR, P. Temperature-dependent spectroscopic evidences of curcumin in aqueous medium: A mechanistic study of its solubility and stability. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 116, n. 50, p. 14533–14540, 2012.

JAMES, M. I. et al. Curcumin inhibits cancer stem cell phenotypes in *ex vivo* models of colorectal liver metastases, and is clinically safe and tolerable in combination with FOLFOX chemotherapy. **Cancer Letters**, v. 364, n. 2, p. 135–141, 2015.

JIA, C. Y. et al. A drug-likeness toolbox facilitates ADMET study in drug discovery. **Drug Discovery Today**, v. 25, n. 1, p. 248–258, 2020.

JIANG, Y. et al. Synthesis and biological evaluation of unsymmetrical curcumin analogues as tyrosinase inhibitors. **Molecules**, v. 18, n. 4, p. 3948–3961, 2013.

JORDAN, B. C. et al. Synthesis, evaluation of cytotoxic properties of promising curcumin analogues and investigation of possible molecular mechanisms. **Chemical Biology & Drug design**, v. 91, n. 1, p. 332–337, 2018.

JURENKA, J. S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: A review of preclinical and clinical research. **Alternative Medicine Review**, v. 14, n. 2, p. 141–153, 2009.

KAUR, S. et al. Probing the binding site of curcumin in *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* FtsZ – A structural insight to unveil antibacterial activity of curcumin. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 9, p. 4209–4214, 2010.

KAVANAGH, K.; SHEEHAN, G. The use of *Galleria mellonella* larvae to identify novel antimicrobial agents against fungal species of medical interest. **Journal of Fungi**, v. 4, n. 3, p. 113, 2018.

KHAN, N. et al. Anticandidal activity of curcumin and methyl cinnamaldehyde. **Fitoterapia**, v. 83, n. 3, p. 434–440, 2012.

KHARAT, M. et al. Physical and chemical stability of curcumin in aqueous solutions and emulsions: Impact of pH, temperature, and molecular environment. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 65, n. 8, p. 1525–1532, 2017.

KHOR, P. Y. et al. Insights on the synthesis of asymmetric curcumin derivatives and their biological activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, p. 111704, 2019.

KIM, B. T. et al. Synthesis of dihydroxylated chalcone derivatives with diverse substitution patterns and their radical scavenging ability toward DPPH free radicals. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 29, n. 6, p. 1125–1130, 2008.

KIM, H. J. et al. Synthesis of 4-(2-amino)ethoxy-3',4'-dihydroxychalcones and their antioxidant and cytotoxic effects on human tumor cells. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 36, n. 5, p. 1335–1339, 2015.

KOCAADAM, B.; ŞANLIER, N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 57, n. 13, p. 2889–2895, 2017.

KOCH, A.; COX, H.; MIZRAHI, V. Drug-resistant tuberculosis: challenges and opportunities for diagnosis and treatment. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 42, p. 7–15, 2018.

KOŁACZKOWSKA, A.; KOŁACZKOWSKI, M. Drug resistance mechanisms and their regulation in non-*albicans* *Candida* species. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n. 6, p. 1438–1450, 2016.

KOLEV, T. M. et al. DFT and experimental studies of the structure and vibrational spectra of curcumin. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 102, n. 6, p. 1069–1079, 2005.

KOH, J. J. et al. Amphiphilic xanthenes as a potent chemical entity of anti-mycobacterial agents with membrane-targeting properties. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 123, p. 684–703, 2016.

KOPACZ, M. M. et al. Purification and characterization of FtsZ from the citrus canker pathogen *Xanthomonas citri* subsp. *citri*. **MicrobiologyOpen**, v. 8, n. 5, p. e00706, 2019.

KOSOWSKA-SHICK, K. et al. Activity of telavancin against staphylococci and enterococci determined by MIC and resistance selection studies. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 53, n. 10, p. 4217–4224, 2009.

KRETSCHMER, S.; SCHWILLE, P. Pattern formation on membranes and its role in bacterial cell division. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 38, p. 52–59, 2016.

KRÓL, E.; SCHEFFERS, D. J.. FtsZ polymerization assays: simple protocols and considerations. **Journal of Visualized Experiments**, n. 81, p. e50844, 2013.

KRÓL, E. et al. Antibacterial activity of alkyl gallates is a combination of direct targeting of FtsZ and permeabilization of bacterial membranes. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, p. 390, 2015.

KUMAR, A. et al. Curcumin targets cell wall integrity via calcineurin-mediated signaling in *Candida albicans*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 1, p. 167–175, 2014.

KUMAR, P. et al. Monocarbonyl curcuminoids with improved stability as antibacterial agents against *Staphylococcus aureus* and their mechanistic studies. **ACS Omega**, v. 4, n. 1, p. 675–687, 2019.

KUMAR, P. et al. Synthesis of novel monocarbonyl curcuminoids, evaluation of their efficacy against MRSA, including *ex vivo* infection model and their mechanistic studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 195, p. 112276, 2020.

KUNAL, K. et al. Mechanistic insight into the effect of BT-benzo-29 on the Z-ring in *Bacillus subtilis*. **IUBMB Life**, p. 1–13, 2020.

KUNNUMAKKARA, A. B. et al. Curcumin, the golden nutraceutical: Multitargeting for multiple chronic diseases. **British Journal of Pharmacology**, v. 174, n. 11, p. 1325–1348, 2017.

LAM, K. W. et al. Synthesis and evaluation of DPPH and anti-inflammatory activities of 2,6-bisbenzylidenecyclohexanone and pyrazoline derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, n. 3, p. 333–344, 2012.

LANZA, F. E. et al. Characteristics of citrus canker lesions associated with premature drop of sweet orange fruit. **Phytopathology**, v. 109, n. 1, p. 44–51, 2018.

LAO, C. D. et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 6, n. 1, p. 10, 2006.

LAO, Z.; ZHANG, H.; TOY, P. H. Reductive halogenation reactions: selective synthesis of unsymmetrical α -haloketones. **Organic Letters**, v. 21, n. 20, p. 8149–8152, 2019.

LAVRUSHIN, V. F. et al. Halochromism of methoxy derivatives of unsaturated-ketones and alcohols. **Zhurnal Obshchei Khimii**, v. 42, n. 5, p. 1096, 1972.

LEE, W.; LEE, D. G. An antifungal mechanism of curcumin lies in membrane-targeted action within *Candida albicans*. **IUBMB life**, v. 66, n. 11, p. 780–785, 2014.

LEITE, M. C. A. et al. Evaluation of antifungal activity and mechanism of action of citral against *Candida albicans*. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, p. 1–9, 2014.

LEITE, M. C. A. et al. Investigating the antifungal activity and mechanism(s) of geraniol against *Candida albicans* strains. **Medical Mycology**, v. 53, n. 3, p. 275–284, 2015.

LEONG, S. W. et al. Synthesis and biological evaluation of asymmetrical diarylpentanoids as antiinflammatory, anti- α -glucosidase, and antioxidant agents. **Medicinal Chemistry Research**, v. 28, n. 11, p. 2002–2009, 2019.

LEUNG, P. S. W.; TENG, Y.; TOY, P. H. Chromatography-free Wittig reactions using a bifunctional polymeric reagent. **Organic Letters**, v. 12, n. 21, p. 4996–4999, 2010.

LI, W. et al. Structure elucidation and NMR assignments for curcuminoids from the rhizomes of *Curcuma longa*. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 47, n. 10, p. 902–908, 2009.

LIANG, G. et al. Synthesis, structure, and bioevaluation of 2,5-bis(arylmethenyl) cyclopentanones. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 10, n. 10, p. 957–965, 2008a.

LIANG, G. et al. Synthesis and anti-bacterial properties of mono-carbonyl analogues of curcumin. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 56, n. 2, p. 162–167, 2008b.

LIANG, G. 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.

LILES, N. W. et al. Diversity and severity of adverse reactions to quinine: A systematic review. **American Journal of Hematology**, v. 91, n. 5, p. 461–466, 2016.

LIMA, L. M.; BARREIRO, E. J. Bioisosterism: a useful strategy for molecular modification and drug design. **Current Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 1, p. 23–49, 2005.

LIMA, C. S. et al. Anti-*Candida* and anti-*Cryptococcus* evaluation of 15 non-alkaloidal compounds from *Pterogyne nitens*. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 6, n. 10, p. 841–845, 2016.

LIMA, F. 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.

LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 23, n. 1–3, p. 3–25, 1997.

LIU, N. et al. Discovery of simplified sampangine derivatives as novel fungal biofilm inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 143, p. 1510–1523, 2018a.

LIU, J. et al. Novel 5-methyl-2-phenylphenanthridium derivatives as FtsZ-targeting antibacterial agents from structural simplification of natural product sanguinarine. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 28, n. 10, p. 1825–1831, 2018b.

LIU, Y. et al. Synthesis of novel ferrocenyl Mannich bases and their antibacterial activities. **Journal of Molecular Structure**, v. 1157, p. 482–485, 2018c.

LIU, Y. et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. **MedRxiv**, 2020.

ŁUKOWSKA-CHOJNACKA, E. et al. Synthesis of tetrazole derivatives bearing pyrrolidine scaffold and evaluation of their antifungal activity against *Candida albicans*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 164, p. 106–120, 2019.

LUTHRA, P. M.; LAL, N. Prospective of curcumin, a pleiotropic signalling molecule from *Curcuma longa* in the treatment of glioblastoma. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 109, p. 23–35, 2016.

MA, X. L.; CHEN, C.; YANG, J. Predictive model of blood-brain barrier penetration of organic compounds. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 26, n. 4, p. 500–512, 2005.

MAGEDOV, I. V. et al. Structural simplification of bioactive natural products with multicomponent synthesis. 2. Antiproliferative and antitubulin activities of pyrano[3,2-*c*]pyridones and pyrano[3,2-*c*]quinolones. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, n. 8, p. 2561–2570, 2008.

MAGEDOV, I. V. et al. Structural simplification of bioactive natural products with multicomponent synthesis. 4. 4*H*-pyrano-[2,3-*b*]naphthoquinones with anticancer activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 16, p. 5195–5198, 2012.

MAGILL, S. S. et al. Changes in prevalence of health care–associated infections in US hospitals. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 18, p. 1732–1744, 2018.

MAGUENE, G. M. et al. Synthesis and antimycobacterial activity of a series of ferrocenyl derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 1, p. 31–38, 2011.

MAHRAN, R. I. et al. Bringing curcumin to the clinic in cancer prevention: A review of strategies to enhance bioavailability and efficacy. *The AAPS Journal*, v. 19, n. 1, p. 54–81, 2017.

MALIK, P.; SINGH, M. Study of curcumin antioxidant activities in robust oil–water nanoemulsions. **New Journal of Chemistry**, v. 41, n. 21, p. 12506–12519, 2017.

MARCHESE, A. et al. Antimicrobial activity of eugenol and essential oils containing eugenol: A mechanistic viewpoint. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 43, n. 6, p. 668–689, 2017

MARINI, E. et al. Curcumin, an antibiotic resistance breaker against a multiresistant clinical isolate of *Mycobacterium abscessus*. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 3, p. 488–495, 2018.

MARQUES, B. C. et al. Methoxychalcones: effect of methoxyl group toward antifungal, antibacterial and antiproliferative activities. **Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 1, 2019a.

MARQUES, B. C. **Atividade antibacteriana de híbridos curcumina-cinamaldeído contra células planctônicas e biofilmes de MSSA e MRSA**. 2019. 165 f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia) – Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, São José do Rio Preto, 2019b.

MARTINS, C. V. B. et al. Curcumin as a promising antifungal of clinical interest. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 63, n. 2, p. 337–339, 2008.

MARTINS, P. M. et al. Subcellular localization of proteins labeled with GFP in *Xanthomonas citri* ssp. *citri*: targeting the division septum. **FEMS Microbiology Letters**, v. 310, n. 1, p. 76–83, 2010.

MARTINS, N. et al. Candidiasis: predisposing factors, prevention, diagnosis and alternative treatment. **Mycopathologia**, v. 177, p. 223–240, 2014.

MCCONVILLE, M. et al. Regioselective Heck vinylation of electron-rich olefins with vinyl halides: is the neutral pathway in operation?. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 7, p. 2692–2698, 2009.

MEHTA, Y. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care unit setting of India: a review of clinical burden, patterns of prevalence, preventive measures, and future strategies. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 24, n. 1, p. 55–62, 2020.

MERIGO, E. et al. Effect of different wavelengths and dyes on *Candida albicans*: *in vivo* study using *Galleria mellonella* as an experimental model. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 18, p. 34–38, 2017.

MIGUELEZ, J. et al. Simplification of antitumoral phenanthroindolizidine alkaloids: Short synthesis of cytotoxic indolizidinone and pyrrolidine analogs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 66, p. 540–554, 2013.

MIRZAEI, H. et al. Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 85, p. 102–112, 2017.

MIQUEL, J. et al. The curcuma antioxidants: Pharmacological effects and prospects for future clinical use. A review. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 34, n. 1, p. 37–46, 2002.

MIYATA, M. et al. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from Brazil: phenotypic and genotypic methods. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 65, n. 6, p. 456–459, 2011.

MODRZEWSKA, B.; KURNATOWSKI, P. Adherence of *Candida* sp. to host tissues and cells as one of its pathogenicity features. **Annals of Parasitology**, v. 61, n. 1, p. 3–9, 2015.

MOGHADAMTOUSI, S. et al. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1–12, 2014.

MOHAJERI, M.; SAHEBKAR, A. Protective effects of curcumin against doxorubicin-induced toxicity and resistance: A review. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 122, p. 30–51, 2018.

MOLINSPIRATION CHEMINFORMATICS. Available online: www.molinspiration.com (accessed on 17 May 2020).

MOORTHY, C.; KATHIRESAN, K. Curcumin–Piperine/Curcumin–Quercetin/Curcumin–Silibinin dual drug-loaded nanoparticulate combination therapy: A novel approach to target and treat multidrug-resistant cancers. **Journal of Medical Hypotheses and Ideas**, v. 7, n. 1, p. 15–20, 2013.

MORÃO, L. G. et al. A simplified curcumin targets the membrane of *Bacillus subtilis*. **MicrobiologyOpen**, v. 8, n. 4, p. e00683, 2019.

MOTOHASHI, N. et al. Structure–activity relationship in potentially anti-tumor promoting benzalacetone derivatives, as assayed by the Epstein–Barr virus early antigen activation. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 464, n. 2, p. 247–254, 2000.

MOTOHASHI, N. et al. Antioxidant effects of hydroxybenzalacetones on peroxynitrite-induced lipid peroxidation in red blood cell membrane ghost and SOS response in *Salmonella typhimurium* TA4107/pSK1002. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 53, n. 8, p. 1003–1005, 2005.

MOULE, M. G.; CIRILLO, J. D. *Mycobacterium tuberculosis* dissemination plays a critical role in pathogenesis. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, p. 65, 2020.

MUADCHEINGKA, T.; TANTIVITAYAKUL, P. Distribution of *Candida albicans* and non-*albicans Candida* species in oral candidiasis patients: correlation between cell surface hydrophobicity and biofilm forming activities. **Archives of Oral Biology**, v. 60, n. 6, p. 894–901, 2015.

MUEGGE, I.; HEALD, S. L.; BRITTELLI, D. Simple selection criteria for drug-like chemical matter. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 12, p. 1841–1846, 2001.

MULANI, M. S. et al. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 539, 2019.

MUSSO, L. et al. Investigation on the ZBG-functionality of phenyl-4-yl-acrylohydroxamic acid derivatives as histone deacetylase inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, n. 20, p. 4457–4460, 2015.

NAGARGOJE, A. A. et al. Quinoline based monocarbonyl curcumin analogues as potential antifungal and antioxidant agents: synthesis, bioevaluation and molecular docking study. **Chemistry & Biodiversity**, v. 17, n. 2, p. e1900624, 2019.

NAGLIK, J. R.; RICHARDSON, J. P.; MOYES, D. L. *Candida albicans* pathogenicity and epithelial immunity. **PLoS Pathogens**, v. 10, n. 8, p. e1004257, 2014.

NAIK, N.; KUMAR, H. V.; SWETHA, S. 1,5-diphenylpenta-1,4 dien-3-ones: A novel class of free radical scavengers. **Bulgarian Chemical Communications**, v. 43, n. 3, p. 460–464, 2011.

NAKAGAWA, Y. et al. The structure of the bimolecular complex between amphotericin B and ergosterol in membranes is stabilized by face-to-face van der Waals interaction with their rigid cyclic cores. **Biochemistry**, v. 55, n. 24, p. 3392–3402, 2016.

NANI, B. D. et al. Anti-inflammatory and anti-*Candida* effects of Brazilian organic propolis, a promising source of bioactive molecules and functional food. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 68, n. 10, p. 2861–2871, 2020.

NAZARÉ, A. C. et al. Design of antibacterial agents: Alkyl dihydroxybenzoates against *Xanthomonas citri* subsp. *citri*. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 10, p. 3050, 2018.

NEELOFAR, K. et al. Curcumin as a promising anticandidal of clinical interest. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 57, n. 3, p. 204–210, 2011.

NELSON, K. M. et al. The essential medicinal chemistry of curcumin: miniperspective. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 5, p. 1620–1637, 2017.

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, n. 3, p. 770–803, 2020.

NOBILE, C. J.; JOHNSON, A. D. *Candida albicans* biofilms and human disease. **Annual Review of Microbiology**, v. 69, p. 71–92, 2015.

NORDQVIST, A. et al. Synthesis of functionalized cinnamaldehyde derivatives by an oxidative Heck reaction and their use as starting materials for preparation of *Mycobacterium tuberculosis* 1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate reductoisomerase inhibitors. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 21, p. 8986–8998, 2011.

NOUREDDIN, S. A.; EL-SHISHTAWY, R. M.; AL-FOOTY, K. O. Curcumin analogues and their hybrid molecules as multifunctional drugs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 182, n. 15, p. 111631, 2019.

NTAMBO, M. S. et al. Identification and characterization of *Xanthomonas albilineans* causing sugarcane leaf scald in China using multilocus sequence analysis. **Plant Pathology**, v. 68, n. 2, p. 269–277, 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.

OLIVEIRA, A. B. B. et al. Cytotoxicity and antitumoral activity by apoptosis induction of AC13: A brominated curcumin analogue. **Pharmacognosy Magazine**, v. 14, n. 58, p. 611–626, 2018.

ORME, I. et al. Search for new drugs for treatment of tuberculosis. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 45, n. 7, p. 1943–1946, 2001.

OZ, T. et al. Strength of selection pressure is an important parameter contributing to the complexity of antibiotic resistance evolution. **Molecular Biology and Evolution**, v. 31, n. 9, p. 2387–2401, 2014.

PAMMI, M. et al. *Candida parapsilosis* is a significant neonatal pathogen: a systematic review and meta-analysis. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 32, n. 5, p. e206–e216, 2013.

PAN, G. F. et al. Synthesis of enones and enals via dehydrogenation of saturated ketones and aldehydes. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 360, n. 24, p. 4774–4783, 2018.

PALOMINO, J. C. et al. Resazurin microtiter assay plate: simple and inexpensive method for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 8, p. 2720–2722, 2002.

PASRIJA, R.; KUNDU, D. Interaction of curcumin with azoles and polyenes against *Aspergillus* infections. **Research Journal of Life Sciences, Bioinformatics, Pharmaceutical and Chemical Sciences**, v. 4, n. 4, 271–279, 2018.

PATIVADA, T. et al. Benzylideneacetone derivatives inhibit osteoclastogenesis and activate osteoblastogenesis independently based on specific structure–activity relationship. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 62, n. 13, p. 6063–6082, 2019.

PATWARDHAN, R. S. et al. Dimethoxycurcumin, a metabolically stable analogue of curcumin, exhibits anti-inflammatory activities in murine and human lymphocytes. **Biochemical Pharmacology**, v. 82, n. 6, p. 642–657, 2011.

PAYTON, F.; SANDUSKY, P.; ALWORTH, W. L. NMR study of the solution structure of curcumin. **Journal of Natural Products**, v. 70, n. 2, p. 143–146, 2007.

PERNIN, A. et al. Ferulic acid and eugenol have different abilities to maintain their inhibitory activity against *Listeria monocytogenes* in emulsified systems. **Frontiers Microbiology**, v. 10, p. 137, 2019.

PETERSON, E. A.; OVERMAN, L. E. Contiguous stereogenic quaternary carbons: A daunting challenge in natural products synthesis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 33, p. 11943–11948, 2004.

PISOSCHI, A. M. et al. An overview of natural antimicrobials role in food. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 143, p. 922–935, 2018.

POLADURA, B. et al. General metal-free Baeyer–Villiger-type synthesis of vinyl acetates. **Organic Letters**, v. 15, n. 11, p. 2810–2813, 2013.

POLAQUINI, C. R. **Síntese e citotoxicidade de curcuminoides e híbridos curcumina-cinamaldeído**. 2016. 114 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, São José do Rio Preto, 2019.

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

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

PREADMET. Available online: www.preadmet.bmdrc.kr (accessed on 19 May 2020).

PRICE, J. R. et al. Nitrofurantoin vs other prophylactic agents in reducing recurrent urinary tract infections in adult women: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 215, n. 5, p. 548–560, 2016.

PRIYADARSINI, K. I. 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.

PULIDO-MORAN, M. et al. Curcumin and health. **Molecules**, v. 21, n. 3, p. 264, 2016.

QUIBOD, I. L. et al. The green revolution shaped the population structure of the rice pathogen *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*. **The ISME Journal**, v. 14, n. 2, p. 492–505, 2020.

RAI, D. et al. Curcumin inhibits FtsZ assembly: An attractive mechanism for its antibacterial activity. **Biochemical Journal**, v. 410, n. 1, p. 147–155, 2008.

RAMAGE, G. et al. Characteristics of biofilm formation by *Candida albicans*. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 18, n. 4, p. 163–170, 2001.

RAMYA, P. V. S. et al. Synthesis and biological evaluation of curcumin inspired imidazo[1,2-*a*]pyridine analogues as tubulin polymerization inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 143, p. 216–231, 2018.

RAUTIO, J. et al. Prodrugs: design and clinical applications. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 7, n. 3, p. 255–270, 2008.

RAUTIO, J. et al. The expanding role of prodrugs in contemporary drug design and development. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 17, n. 8, p. 559, 2018.

RAVIMOHAN, S. et al. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. **European Respiratory Review**, v. 27, n. 147, 2018.

RAYAR, A.; VEITÍA, M. S. I.; FERROUD, C. An efficient and selective microwave-assisted Claisen-Schmidt reaction for the synthesis of functionalized benzalacetones. **SpringerPlus**, v. 4, n. 221, p. 1–5, 2015.

REDDY, K. R. et al. L-Proline-catalyzed asymmetric direct aldol reaction of heteroaromatic aldehydes and acetone: improvement of catalytic efficiency in ionic liquid bmim [BF₄]. **Synthetic Communications**, v. 37, n. 24, p. 4301–4307, 2007.

RICHARD, D. et al. Complete genome sequences of six copper-resistant *Xanthomonas citri* pv. *citri* strains causing Asiatic citrus canker, obtained using long-read technology. **Genome Announcements**, v. 5, n. 12, p. e00010-17, 2017.

RIGOTTI, T.; MAS-BALLESTÉ, R.; ALEMÁN, J. Enantioselective aminocatalytic [2 + 2] cycloaddition through visible light excitation. **ACS Catalysis**, v. 10, n. 9, p. 5335–5346, 2020.

ROCHE, S. P.; PORCO JR, J. A. Dearomatization strategies in the synthesis of complex natural products. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 18, p. 4068–4093, 2011.

RODRIGUES, C. F.; SILVA, S.; HENRIQUES, M. *Candida glabrata*: a review of its features and resistance. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 33, n. 5, p. 673–688, 2014.

RODRIGUES, M. L. The multifunctional fungal ergosterol. **MBio**, v. 9, n. 5, p. e01755-18, 2018.

ROSEMOND, M. J. C. et al. Enzymology of a carbonyl reduction clearance pathway for the HIV integrase inhibitor, S-1360: Role of human liver cytosolic aldo-keto reductases. **Chemico-Biological Interactions**, v. 147, n. 2, p. 129–139, 2004.

SAGATOVA, A. A. et al. Structural insights into binding of the antifungal drug fluconazole to *Saccharomyces cerevisiae* lanosterol 14 α -demethylase. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 8, p. 4982–4989, 2015.

SALEM, M. A. et al. One-pot synthesis and molecular docking of some new spiropyranindol-2-one derivatives as immunomodulatory agents and *in vitro* antimicrobial potential with DNA gyrase inhibitor. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 188, p. 111977, 2020.

SANCHES, C. V. G. et al. Diacetylcurcumin: a new photosensitizer for antimicrobial photodynamic therapy in *Streptococcus mutans* biofilms. **Biofouling**, v. 35, n. 3, p. 340–349, 2019.

SANITÁ, P. V. et al. Curcumin-mediated anti-microbial photodynamic therapy against *Candida dubliniensis* biofilms. **Lasers in Medical Science**, v. 33, n. 4, p. 709–717, 2018.

SANTAJIT, S; INDRAWATTANA, N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. **BioMed Research International**, v. 2016, p.1–8, 2016.

SARDI, J. C. O. et al. Synthesis, antifungal activity of caffeic acid derivative esters, and their synergism with fluconazole and nystatin against *Candida* spp. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 86, n. 4, p. 387–391, 2016.

SARDI, J. C. O. et al. Antibacterial activity of diacetylcurcumin against *Staphylococcus aureus* results in decreased biofilm and cellular adhesion. **Journal of Medical Microbiology**, v. 66, n. 6, p. 816–824, 2017a.

SARDI, J. C. O. et al. Unexplored endemic fruit species from Brazil: antibiofilm properties, insights into mode of action, and systemic toxicity of four *Eugenia* spp. **Microbial Pathogenesis**, v. 105, p. 280–287, 2017b.

SATER. A.; TEIXEIRA, R. **Tocando em frente**, 1990.

SAVIETTO, A. et al. Antibacterial activity of monoacetylated alkyl gallates against *Xanthomonas citri* subsp. *citri*. **Archives of Microbiology**, v. 200, n. 6, p. 929–937, 2018.

SCHALLER, M. A. et al. Central nervous system tuberculosis. **Clinical Neuroradiology**, v. 29, n. 1, p. 3–18, 2019.

SCHUURMANS, J. et al. Neonatal morphine in extremely and very preterm neonates: Its effect on the developing brain – A review. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 28, n. 2, p. 222–228, 2015.

SCIFINDER. Available online: <http://scifinder.cas.org> (accessed on 29 April 2020).

ŞEKER, M. G. et al. Synthesis and antimicrobial effects of cyclotriphosphazenes containing monocarbonyl curcumin analogs. **Marmara Pharmaceutical Journal**, v. 22, n. 4, p. 536–546, 2018.

SENA-VÉLEZ, M. et al. Presence of extracellular DNA during biofilm formation by *Xanthomonas citri* subsp. *citri* strains with different host range. **PLoS One**, v. 11, n. 6, p. e0156695, 2016.

SGRO, G. G. et al. Bacteria-killing type IV secretion systems. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 1078, 2019.

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, M. 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.

SHARMA, M. et al. Lipidome analysis reveals antifungal polyphenol curcumin affects membrane lipid homeostasis. **Frontiers in Bioscience (Elite Edition)**, v. 4, p. 1195–1209, 2012.

SHEN, T. et al. A curcumin derivative that inhibits vinyl carbamate-induced lung carcinogenesis via activation of the Nrf2 protective response. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 23, n. 8, p. 651–664, 2015.

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

SHOBA, G. et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. **Planta Medica**, v. 64, p. 353–356, 1998.

SIDORYK, K. et al. Synthesis and antioxidant activity of caffeic acid derivatives. **Molecules**, v. 23, n. 9, p. 2199, 2018.

SILVA, S. et al. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 36, n. 2, p. 288–305, 2012.

SILVA, I. C. et al. Antibacterial activity of alkyl gallates against *Xanthomonas citri* subsp. *citri*. **Journal of Bacteriology**, v. 195, n. 1, p. 85–94, 2013.

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.

SILVA, G. et al. Curcumin analog CH-5 suppresses the proliferation, migration, and invasion of the human gastric cancer cell line HGC-27. **Molecules**, v. 23, n. 2, p. 279, 2018.

SINGH, R. N. et al. Antimicrobial activity, structural evaluation and vibrational (FT-IR and FT-Raman) study of pyrrole containing vinyl derivatives. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 154, p. 47–57, 2016.

SINGH, A. et al. Synthesis and antimycobacterial evaluation of piperazyl-alkyl-ether linked 7-chloroquinoline-chalcone/ferrocenyl chalcone conjugates. **ChemistrySelect**, v. 3, n. 29, p. 8511–8513, 2018.

SINGULANI, J. L. et al. Activity of gallic acid and its ester derivatives in *Caenorhabditis elegans* and zebrafish (*Danio rerio*) models. **Future Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 16, p. 1863–1872, 2017.

SITKIN, A. I.; KLIMENKO, V. I. Nitration of some 3-(2-furyl)-2-propenones with dinitrogen tetraoxide. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 41, n. 3, p. 423–428, 2005.

SIVIERO, A. et al. Curcumin, a golden spice with a low bioavailability. **Journal of Herbal Medicine**, v. 5, n. 2, p. 57–70, 2015.

SMITH, M. N. et al. Systematic review of the clinical utility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal screening for MRSA pneumonia. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 53, n. 6, p. 627–638, 2019.

SOBEL, J. D.; AKINS, R. A. The role of resistance in *Candida* infections: Epidemiology and treatment. In: **Antimicrobial Drug Resistance**. Springer, Cham, 2017. p. 1075–1097.

SONG, J. C.; STEVENS, D. A. Caspofungin: pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical uses and treatment outcomes. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 42, n. 5, p. 813–846, 2016.

SONG, X. et al. Dehydrozingerone inspired discovery of potential broad-spectrum fungicidal agents as ergosterol biosynthesis inhibitors. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 67, n. 41, p. 11354–11363, 2019.

SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T. R. A. Drugs against tuberculose: Past, present and future. **Química Nova**, v. 28, n. 4, p. 678–682, 2005.

SOUZA, D. P. et al. Bacterial killing via a type IV secretion system. **Nature Communications**, v. 6, p. 6453, 2015.

SRINIVASAN, K. Black pepper and its pungent principle-piperine: A review of diverse physiological effects. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 47, n. 8, p. 735–748, 2007.

STAMATIADES, G. A. et al. Fungal infections in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. **Mycoses**, v. 61, n. 6, p. 366–376, 2018.

STANISZEWSKA, M. et al. New 1,5 and 2,5-disubstituted tetrazoles-dependent activity towards surface barrier of *Candida albicans*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 145, p. 124–139, 2018.

STANISZEWSKA, M. Virulence Factors in *Candida* species. **Current Protein & Peptide Science**, v. 21, n. 3, p. 313–323, 2020.

STEADMAN, V. A. et al. Discovery of potent cyclophilin inhibitors based on the structural simplification of sanglifehrin A. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 3, p. 1000–1017, 2017.

STERN, T. et al. A selective and benign synthesis of functionalized benzalacetones via Mizoroki–Heck reaction using aryldiazonium salts. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 352, n. 11–12, p. 1983–1992, 2010.

STRAHL, H.; HAMOEN, L. W. Membrane potential is important for bacterial cell division. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 27, p. 12281–12286, 2010.

SU, X. Z.; MILLER, L. H. The discovery of artemisinin and the Nobel Prize in Physiology or Medicine. **Science China Life Sciences**, v. 58, n. 11, p. 1175–1179, 2015.

SUN, L. M.; ZHANG, C. L.; LI, P. Characterization, antibiofilm, and mechanism of action of novel PEG-stabilized lipid nanoparticles loaded with terpinen-4-ol. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 60, n. 24, p. 6150–6156, 2012.

SUBHEDAR, D. D. et al. Quinolidene based monocarbonyl curcumin analogues as promising antimycobacterial agents: Synthesis and molecular docking study. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 27, n. 4, p. 922–928, 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.

SUN, N. et al. Rational design of berberine-based FtsZ inhibitors with broad-spectrum antibacterial activity. **PLoS One**, v. 9, n. 5, p. e97514, 2014.

SUN, Z. et al. Synergistic antibacterial mechanism of the *Lactobacillus crispatus* surface layer protein and nisin on *Staphylococcus saprophyticus*. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–12, 2017.

SWISSADME. Available online: www.swissadme.ch (accessed on 19 May 2020).

TACCONELLI, E. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 3, p. 318–327, 2018.

TAMVAKOPOULOS, C. et al. Metabolism and anticancer activity of the curcumin analogue, dimethoxycurcumin. **Clinical Cancer Research**, v. 13, n. 4, p. 1269–1277, 2007.

TAN, K. L. et al. Synthesis and evaluation of *bisbenzylidenedioxotetrahydrothioprano*nes as activators of endoplasmic reticulum (ER) stress signaling pathways and apoptotic cell death in acute promyelocytic leukemic cells. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 14, p. 5904–5918, 2014.

TANEMURA, K. Silica gel-mediated self-aldol reactions of highly volatile aldehydes under organic solvent-free conditions without reflux condenser. **Tetrahedron Letters**, v. 60, n. 29, p. 1924–1928, 2019.

TEYMOURI, M. et al. Biological and pharmacological evaluation of dimethoxycurcumin: A metabolically stable curcumin analogue with a promising therapeutic potential. **Journal of Cellular Physiology**, v. 233, n. 1, p. 124–140, 2018.

THOMFORD, N. et al. Natural products for drug discovery in the 21st century: Innovations for novel drug discovery. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 6, p. 1578, 2018.

TICE, R. R. et al. Single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 35, n. 3, p. 206–221, 2000.

TIZABI, Y. et al. Relevance of the anti-inflammatory properties of curcumin in neurodegenerative diseases and depression. **Molecules**, v. 19, n. 12, p. 20864–20879, 2014.

TODEN, S.; GOEL, A. The holy grail of curcumin and its efficacy in various diseases: Is bioavailability truly a big concern?. **Journal of Restorative Medicine**, v. 6, n. 1, p. 27–36, 2017.

TORREZAN, G. S. et al. Use of glycerol, waste glycerol from biodiesel production and other protic solvents in bioactive α,β -unsaturated ketones synthesis. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 16, p. 100250, 2020.

TÓTH, R. et al. *Candida parapsilosis*: from genes to the bedside. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 32, n. 2, p. e00111-18, 2019.

TYAGI, P. et al. Bactericidal activity of curcumin I is associated with damaging of bacterial membrane. **PloS One**, v. 10, n. 3, p. e0121313, 2015.

VALLI, M. et al. Synthetic analogue of the natural product piperlongumine as a potent inhibitor of breast cancer cell line migration. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, n. 3, p. 475–484, 2017.

VARELA, M. T. et al. Evaluation of the antitrypanosoma activity and SAR study of novel LINS03 derivatives. **Bioorganic Chemistry**, v. 89, p. 102996, 2019.

VARSHNEY, G. K. et al. Effect of curcumin on the diffusion kinetics of a hemicyanine dye, LDS-698, across a lipid bilayer probed by second harmonic spectroscopy. **Langmuir**, v. 29, n. 9, p. 2912–2918, 2013.

VASS, M.; HRUSKA, K.; FRANEK, M. Nitrofurantoin antibiotics: a review on the application, prohibition and residual analysis. **Veterinarni Medicina**, v. 53, n. 9, p. 469–500, 2008.

VEBER, D. F. et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 12, p. 2615–2623, 2002.

VERMA, S. K.; THAREJA, S. Structure based comprehensive modelling, spatial fingerprints mapping and ADME screening of curcumin analogues as novel ALR2 inhibitors. **PloS One**, v. 12, n. 4, p. e0175318, 2017.

VIEIRA, T. M. et al. Antimicrobial activity of monoketone curcuminoids against cariogenic bacteria. **Chemistry & Biodiversity**, v. 15, n. 8, p. e1800216, 2018.

VIODÉ, C. et al. Enzymatic reduction studies of nitroheterocycles. **Biochemical Pharmacology**, v. 57, n. 5, p. 549–557, 1999.

WANG, Y. J. et al. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 15, n. 12, p. 1867–1876, 1997.

WANG, Z. et al. Tuning the architecture of polymeric conjugate to mediate intracellular delivery of pleiotropic curcumin. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 90, p. 53–62, 2015.

WANG, J. et al. Curcumin protects mice from *Staphylococcus aureus* pneumonia by interfering with the self-assembly process of α -hemolysin. **Scientific Reports**, v. 6, p. 28254, 2016.

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.

WANG, Z. S. et al. Diarylpentadienone derivatives (curcumin analogues): Synthesis and anti-inflammatory activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 8, p. 1803–1807, 2017.

WANG, W. et al. Enantioselective Michael addition of malonates to α,β -unsaturated ketones catalyzed by 1,2-diphenylethanediamine. **RSC Advances**, v. 8, n. 73, p. 41699–41704, 2018.

WEBER, W. M. et al. Anti-oxidant activities of curcumin and related enones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 11, p. 3811–3820, 2005.

WHALEY, S. G. et al. Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-*albicans Candida* species. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, p. 2173, 2017.

WHO, World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019. Geneva, 2019.

WIJMA, Rixt A. et al. Optimizing dosing of nitrofurantoin from a PK/PD point of view: What do we need to know?. **Drug Resistance Updates**, v. 43, p. 1–9, 2019.

WU, S. et al. Tackling fungal resistance by biofilm inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 6, p. 2193–2211, 2017.

XIA, X.; TOY, P. H. Polyethyleneimine-supported triphenylphosphine and its use as a highly loaded bifunctional polymeric reagent in chromatography-free one-pot Wittig reactions. **Synlett**, v. 26, n. 12, p. 1737–1743, 2015.

XU, J. et al. The structure and function of the global citrus rhizosphere microbiome. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p. 1–10, 2018.

YAMAGAMI, C.; MOTOHASHI, N. Quantitative structure–activity relationships of antimutagenic benzalacetones and 1,1,1-trifluoro-4-phenyl-3-buten-2-ones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 37, n. 2, p. 127–133, 2002.

YAMAKOSHI, H. et al. Structure–activity relationship of C5-curcuminoids and synthesis of their molecular probes thereof. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 3, p. 1083–1092, 2010.

YAN, T. et al. Facile creation of 3-substituted-3-hydroxy-2-oxindoles by arginine-catalyzed aldol reactions of α,β -unsaturated ketones with isatins. **Molecules**, v. 18, n. 12, p. 14505–14518, 2013.