



CURCUMINÓIDES COM POTENCIAL ATIVIDADE FARMACOLÓGICA: ANÁLISE *IN SILICO*, SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO

CATARINA ALEXANDRA AIRES HENRIQUES

(Licenciada em Engenharia Química e Biológica)

Trabalho Final de Mestrado para a obtenção do Grau de Mestre em Engenharia Química e Biológica

Orientadores:

Professora Doutora Maria Paula Alves Robalo

Professora Doutora Maria de Fátima Monteiro Martins Minas da Piedade

Júri:

Presidente: Professora Doutora Rita Isabel Dias Pacheco

Vogais:

Professora Doutora Alexandra Maria Moita Antunes

Professora Doutora Maria Paula Alves Robalo

Lisboa

maio de 2021



CURCUMINÓIDES COM POTENCIAL ATIVIDADE FARMACOLÓGICA: ANÁLISE *IN SILICO*, SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO

CATARINA ALEXANDRA AIRES HENRIQUES

(Licenciada em Engenharia Química e Biológica)

Trabalho Final de Mestrado para a obtenção do Grau de Mestre em Engenharia Química e Biológica

Orientadores:

Professora Doutora Maria Paula Alves Robalo

Professora Doutora Maria de Fátima Monteiro Martins Minas da Piedade

Júri:

Presidente: Professora Doutora Rita Isabel Dias Pacheco

Vogais:

Professora Doutora Alexandra Maria Moita Antunes

Professora Doutora Maria Paula Alves Robalo

Lisboa

maio de 2021

Agradecimentos

A dissertação de mestrado aqui descrita resulta de um enorme trabalho e dedicação realizado no Instituto Superior de Engenharia de Lisboa e no Centro de Química Estrutural do Instituto Superior Técnico. Este trabalho não teria sido elaborado sem o apoio e incentivo de diversas pessoas, que passaram pelo meu caminho e às quais quero agradecer genuinamente.

À Prof. Doutora Paula Robalo, na qualidade de orientadora, expresso o meu profundo agradecimento pelos conhecimentos transmitidos, pela presença incansável em todas as etapas boas e menos boas deste trabalho, pelo esforço e acima de tudo, pela paciência demonstrada no decorrer deste percurso. Quero expressar um maior agradecimento por todas as longas conversas que tivemos e nas quais percebi que a minha orientadora era, afinal, uma grande amiga que me transmitiu conhecimentos para a vida.

À Prof. Doutora Fátima Piedade, na qualidade de co-orientadora, agradeço profundamente todos os conhecimentos transmitidos, toda a dedicação, toda a disponibilidade e apoio demonstrados.

À Prof. Doutora Ana Catarina Sousa agradeço todos os conselhos e conhecimentos transmitidos, a sua incansável disponibilidade, a sua amizade e a sua enorme paciência e tempo despendido a marcar os meus RMN.

Aos meus colegas de laboratório agradeço o excelente ambiente em que trabalhei, o apoio que me deram e todos os conselhos. Agradeço em especial à Rafaela Cabral, que me ajudou e me aturou sempre que tinha dúvidas, ao Mohamed Soliman, que foi fundamental na parte final do meu percurso e me ajudou com todos os seus conselhos e, por fim, mas não menos importante, um agradecimento especial à Ana Dias, que me aturou durante os dois confinamentos, que estive lá sempre para me ajudar e, que tinha sempre uma palavra de motivação extra para me dar quer a nível laboratorial como pessoal.

Às minhas afilhadas, Mariana Sousa, Inês Ferreira e Matilde Ribeiro, agradeço todo o apoio, conselhos e conversas que foram fundamentais ao longo deste percurso. Agradeço também à minha madrinha, Ana Lopes, que além de ser um prazer enorme continuar um trabalho realizado por ela, foi um grande pilar ao longo destes anos de trabalho, onde me transmitiu diversos conhecimentos e acima de tudo, me deu enormes conselhos, quer a nível laboratorial, quer a nível pessoal.

À Sara Hussen, agradeço do fundo do meu coração por ter estado sempre lá para me apoiar, por todas as longas conversas que tivemos, por ser a incrível amiga que é e por ter contribuído muito para que eu tenha conseguido terminar este trabalho com sucesso. Ao

Ruben Cunha, à Carina Pinto, à Madalena Sequeira, à Naína Andrade e ao Manuel Verganista, quero agradecer pela excelente amizade que me proporcionaram ao longo destes anos, por todos os nossos momentos de lazer e acima de tudo, por todo o incansável apoio. Aos amigos, que a Associação de Estudantes do ISEL me deu, agradeço todo o apoio e todas as palavras de motivação que me deram.

Aos meus amigos, Beatriz Cunha, Bruno Carapito, Bruno Nogueira, Diogo Soares, Inês Nogueira e Cátia Gonçalves, que agradecer o vosso profundo apoio, amizade e motivação ao longo destes anos.

À minha família, em especial, aos meus avós, pais e irmão, quero agradecer profundamente por todo o apoio incrível que me deram ao longo deste percurso, por nunca terem duvidado de mim, mesmo quando diziam: “Então, mas nunca mais procuras emprego? Tens de despachar a Tese.” e por me aturarem sempre nos momentos de maior pressão. São os melhores do mundo. Ao meu namorado, quero agradecer por toda a paciência que teve comigo neste percurso, pela compreensão e pelo carinho demonstrado.

Por último, quero agradecer a todos, que direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste trabalho.

Resumo

Os curcuminóides são compostos originados a partir de modificações estruturais feitas na estrutura da curcumina. A curcumina está presente no açafrão-da-índia e tem sido alvo de muitos estudos, pois apresenta diversas atividades biológicas, tais como antioxidantes e antidiabéticas, o que se tem vindo a verificar também nos seus análogos. A presente dissertação teve como objetivo a síntese de análogos da curcumina de forma a melhorar o perfil farmacológico apresentado por esta, mais precisamente a sua biodisponibilidade, seletividade, estabilidade e capacidade antidiabética.

Numa primeira abordagem foi realizada uma análise *in silico* de diferentes famílias de análogos da curcumina, bem como estruturas relacionadas, tendo como finalidade perceber a influência das várias modificações estruturais nas propriedades físico-químicas e biológicas dos compostos. Após esta análise foram selecionados os compostos mais promissores para as propriedades em vista evitando, assim, a síntese de compostos com propriedades farmacocinéticas indesejáveis.

Com base na análise *in silico* realizada, sintetizaram-se com sucesso três grupos de compostos: curcuminóides simétricos, monocurcuminóides e compostos com cadeias β -dicetónicas funcionalizadas na posição α . Para o grupo de compostos monocurcuminóides, foi necessário proceder-se à otimização das condições experimentais. A caracterização dos compostos foi realizada através de técnicas espectroscópicas como RMN (^1H , ^{13}C , HSQC), UV-Vis e FT-IR, e ainda através de Difração de Raio-X.

Por fim, a capacidade antioxidante dos compostos foi avaliada de modo a perceber que influência teriam as modificações estruturais feitas nesta propriedade biológica, sendo a curcumina o composto que apresenta maior capacidade antioxidante.

Palavras-chave: curcumina, monocurcuminóides; cadeia β -dicetónica; análise *in silico*; antioxidantes.

Abstract

Curcuminoids are compounds originated from structural modifications on the structure of curcumin. Curcumin is present in turmeric and has been the subject of many studies because it presents several biological activities, such as antioxidants and antidiabetics, which has also been verified in its analogues. The present dissertation's goal is to synthesize curcumin analogues to improve its pharmacological profile, more precisely, its bioavailability, selectivity, stability and antidiabetic capacity.

In a first approach, an *in silico* analysis of different families of curcumin analogues was performed, as well as related structures, in order to perceive the influence of the various structural changes on the physical-chemical and biological properties of the compounds. After this analysis, the most promising compounds for the target properties were selected, thus avoiding the synthesis of compounds with undesirable pharmacokinetic properties.

Based on the *in silico* analysis performed, 3 groups of compounds were successfully synthesized: symmetrical curcuminoids, mono-curcuminoids and compounds with α -functionalized β -dicetonic chains. For the mono-curcuminoid group, the experimental conditions were optimized. The characterization of the compounds was performed by spectroscopic techniques such as NMR (^1H , ^{13}C , HSQC), UV-Vis and FT-IR and through X-ray diffraction.

Finally, the antioxidant capacity of the compounds was evaluated to understand the influence the structural changes on this biological property, with curcumin being the compound with the highest antioxidant capacity.

Keywords: curcumin, mono-curcuminoids; β -diketonic chain; *in silico* analysis; antioxidants.

Lista de Abreviaturas

A

ABTS	ácido 2,2'-azino-bis-(3-etilbenzolina-6-sulfônico)
ADMET	Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade
AP	Proteína Percursora
ASPT	Área de Superfície Polar Topológica
A β	Peptídeo Amilóide

B

BOC	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo (grupo protetor)
-----	---

C

CE	Ceto-enólico
----	--------------

D

d	duplete
DA	Doença de Alzheimer
DCVs	Doenças Cardiovasculares
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido

E

eq.	equivalentes
-----	--------------

F

FDA	Food and Drug Administration
FT-IR	Espetroscopia de infravermelho por transformada de fourier

H

HDL	Lipoproteína de alta densidade
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HSQC	¹ H- ¹³ C Heteronuclear

I

IC50	Metade da concentração inibitória máxima
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6

J

J	Constante de acoplamento
---	--------------------------

L

LDA	Di-isopropilamida de lítio
LDL	Lipoproteína de baixa densidade

M

m	Multiplete
---	------------

N

NF- κ β	Fator de Transcrição Nuclear
----------------------	------------------------------

P

PPAR γ	Proliferador de peroxissoma tipo gama
---------------	---------------------------------------

R

RMN	Espetroscopia de Ressonância Magnética Nuclear
¹ H-RMN	Espetroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de próton

¹³ C-RMN	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de carbono 13
ROS	Espécies reativas de oxigênio

S

s	singuleto
S	Solubilidade

T

THF	Tetrahidrofurano
THQ	1,2,3,4-tetra-hidroquinolina
TLC	Cromatografia de camada fina
TNF- α	Citocina inflamatória

U

UV	Ultravioleta
UV-Vis	Ultravioleta-visível

Símbolos

δ	Desvio químico
ϵ	Coefficiente de Absortividade molar
η	Rendimento
λ	Comprimento de Onda

Índice

Agradecimentos	I
Resumo	III
Abstract	V
Lista de Abreviaturas	VII
Índice de Figuras	XIII
Índice de Tabelas	XVII
1. Introdução	3
1.1. Aplicabilidade da curcumina na saúde	8
1.1.1. Propriedades antioxidantes da curcumina	9
1.1.2. Propriedades anti-inflamatórias da curcumina	11
1.2. Métodos de Síntese de Curcuminóides	14
1.2.1. Síntese de Curcuminóides por métodos convencionais	14
1.2.2. Métodos de Síntese de Curcuminóides por vias alternativas	22
1.3. Análise <i>in silico</i>	26
1.3.1. Molinspiration	27
1.3.2. OSIRIS Property Explorer	28
1.3.3. AdmetSAR	28
2. Resultados e Discussão	33
2.1. Análise <i>in silico</i>	33
2.1.1. Curcuminóides simétricos	36
2.1.2. Substituição da posição central da curcumina	39
2.1.3. Curcuminóides assimétricos	41
2.1.4. Monocurcuminóides	43
2.1.5. Monocurcuminóides substituídos na posição central	48
2.1.6. Funcionalização da posição α da acetilacetona	51
2.1.7. Funcionalização da posição α do acetoacetato de etilo	53

2.1.8.	Conclusões da análise <i>in silico</i>	55
2.2.	Síntese	56
2.2.1.	Síntese de Curcuminóides Simétricos.....	56
2.2.2.	Síntese de Monocurcuminóides	59
2.2.3.	Funcionalização da posição central da cadeia β -dicetónica.....	67
2.2.4.	Síntese de Curcuminóides Tri-substituídos.....	76
2.2.5.	Raio-X de cristal único	79
2.2.6.	Estudo UV-Vis dos compostos.....	81
2.2.7.	Ensaio de Solubilidade.....	87
2.2.8.	Testes antioxidantes da curcumina e derivados.....	88
3.	Conclusões e Perspetivas Futuras	93
4.	Procedimento Experimental	97
4.1.	Considerações Gerais	97
4.1.1.	Difração de Raio-X.....	97
4.2.	Síntese de Curcuminóides Simétricos	98
4.2.1.	Por Aquecimento Convencional.....	98
4.2.2.	Por Aquecimento Micro-ondas	98
4.3.	Síntese de Monocurcuminóides por Aquecimento Convencional	100
4.3.1.	Síntese de Monocurcuminóides partindo da Acetilacetona ⁵⁹	100
4.3.2.	Tentativa de Síntese de Monocurcuminóides partindo do Acetoacetato de Etilo ⁵⁹ 103	
4.4.	Funcionalização da Posição Central da Cadeia β-dicetónica	104
4.4.1.	Partindo da Acetilacetona por Aquecimento Convencional	104
4.4.2.	Partindo da Acetilacetona por Aquecimento Micro-ondas	107
4.4.3.	Partindo do Acetoacetato de Etilo por Aquecimento Convencional.....	107
4.4.4.	Partindo do Acetoacetato de Etilo por Aquecimento Micro-ondas.....	109
4.5.	Síntese de Curcuminóides Tri-substituídos	109

4.5.1.	Partindo da Acetilacetona e seus derivados substituídos por Aquecimento Convencional.....	109
4.5.2.	Partindo da Curcumina por Aquecimento Convencional	112
4.5.3.	Partindo da Curcumina por Aquecimento Micro-ondas	113
4.6.	Difração de Raio-X	114
4.7.	Ensaio de Solubilidade	114
4.8.	Testes Antioxidantes	115
4.8.1.	Otimização das condições experimentais para o método do ABTS	115
4.8.2.	Determinação da capacidade antioxidante pelo método do ABTS	116
	Referências Bibliográficas	121
	Anexos	135

Índice de Figuras

Figura 1 - Os benefícios dos nutracêuticos ⁴	3
Figura 2 - (a) Rizoma e pó da <i>C. longa</i> ; (b) Planta <i>C. longa</i> ^{8,9}	4
Figura 3 - Estrutura química dos curcuminóides mais comuns	4
Figura 4 - Estrutura química do tautomerismo ceto-enólico da curcumina ⁷	5
Figura 5 – Curcumina: Relação entre Estrutura-Atividade e Principais Reações Químicas ^{16,17}	6
Figura 6 - Exemplos de doenças onde a curcumina atua (Adaptado) ³⁷	9
Figura 7 - Formação de radicais na estrutura da curcumina: (A) Formação do radical no grupo metileno principal; (B) Formação do radical fenóxi ⁸	10
Figura 8 - Regiões principais da curcumina ⁵⁴	14
Figura 9 - Síntese de curcuminóides simétricos ⁵⁸	15
Figura 10 - Síntese da dimetóxicurcumina ⁵⁹	15
Figura 11 - Síntese geral para a formação de curcuminóides assimétricos ^{17,60}	16
Figura 12 - Síntese global de curcuminóides mono-substituídos ^{57,59}	16
Figura 13 - Síntese de curcuminóides da forma 4-hidroxi metileno-curcumina ⁶¹	17
Figura 14 - Síntese de curcuminóides com substituição metílica na cadeia β -cetoenólica ⁶²	17
Figura 15 - Síntese de análogos da curcumina do tipo 4-arilideno-curcumina ⁵⁸	17
Figura 16 - Síntese de derivados de benzilideno da curcumina ⁶³	18
Figura 17 - Síntese do composto (3,4,5-trihidrobenzilideno)-6-(3,4,5-trimetóxi fenil)hex-5-eno-2,4-diona ⁶¹	18
Figura 18 – Síntese de curcuminóides simétricos com substituição na cadeia β -cetoenólica ⁵⁵ ..	18
Figura 19 - Síntese de curcuminóides substituídos na posição central estudada por Bayomi ⁶² ..	19
Figura 20 - Substituição da posição central da acetilacetona	19
Figura 21 - Síntese de curcuminóides mono-substituídos com e sem fragmentos β -cetoéster ^{66,67}	20
Figura 22 - Síntese de análogos da curcumina com grupos furfurais ⁵⁷	20
Figura 23 - Síntese geral de curcuminóides da forma 1,5-difenil-1,4-pentadien-3-onas ⁵⁹	21
Figura 24 - Síntese de derivados mono-carbonil-curcumina com diferentes cetonas ⁴⁴	21
Figura 25 - Síntese de análogos de pirazol de curcumina ⁶³	21

Figura 26 - Síntese de curcuminóides assimétricos através de suporte sólido ^{17,69}	22
Figura 27 - Obtenção de derivados isoxazol da curcumina através de mecanoquímica ⁷⁰	23
Figura 28 - Via sintética para a formação de curcuminóides simétricos pelo meio de aquecimento por micro-ondas ⁷³	23
Figura 29 - Síntese com irradiação micro-ondas de análogos da curcumina simétricos ⁷²	24
Figura 30 - Síntese através de micro-ondas de curcuminóides simétricos em fase sólida ⁷⁶	25
Figura 31 - Reação através de micro-ondas para formação de análogos da curcumina com 2-acetilciclohexanonas na posição central ⁷¹	25
Figura 32 - Síntese de análogos da curcumina com ciclopentanonas na posição central com aquecimento por micro-ondas ⁷⁴	26
Figura 33 - Compostos analisados in silico	34
Figura 34 - Curcuminóides di-substituídos	36
Figura 35 - Curcuminóides com o grupo central substituído	39
Figura 36 - Curcuminóides assimétricos di-substituídos	41
Figura 37 - Curcumina + Monocurcuminóides	43
Figura 38 – Monocurcuminóides derivados de β -cetoéster	46
Figura 39 – Monocurcuminóides substituídos na posição central	48
Figura 40 - Acetilacetona e acetilacetona funcionalizada na posição α	51
Figura 41 - Acetoacetato de etilo e acetoacetato de etilo funcionalizado na posição α	54
Figura 42 - Compostos mais promissores com base na análise in silico	55
Figura 43 - Compostos sintetizados	56
Figura 44 - Esquema da síntese de 3 ^{56,57}	56
Figura 45 - Espectro de ¹ H-RMN (MeOD-d ₄ , 400MHz) do composto 3	57
Figura 46 - Esquema reacional para a síntese de curcuminóides simétricos com aquecimento através de micro-ondas	58
Figura 47 - Esquema da síntese geral para a síntese de monocurcuminóides ⁵⁹	59
Figura 48 - Espectro de ¹ H-RMN em MeOD-d ₄ da mistura obtida do composto 23 antes de se otimizarem as condições reacionais	61
Figura 49 - Esquema de síntese dos compostos 28 e 29 ⁵⁹	62
Figura 50 - Espectro de ¹ H-RMN (MeOD-d ₄ , 400MHz) do composto 23	63

Figura 51 - Espectro de ^1H -RMN (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto 24	64
Figura 52 - Espectro de ^{13}C -RMN (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto 23	65
Figura 53 - Espectro de RMN ^{13}C - ^1H HSQC (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto 23	66
Figura 54 - Espectro de FT-IR do composto 23	67
Figura 55 - Esquema de síntese do composto 37 ⁶⁵	67
Figura 56 - Esquema da síntese dos compostos 38-42	68
Figura 57 - Esquema de síntese dos compostos 45 e 46	69
Figura 58 - Espectro de ^1H -RMN (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto 40	69
Figura 59 - Espectro de ^1H -RMN (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto 46	70
Figura 60 - Espectro de ^{13}C -RMN (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto 40	72
Figura 61 - Espectro de ^{13}C -RMN (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto 46	73
Figura 62 - Espectro de RMN ^{13}C - ^1H HSQC (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto 40	74
Figura 63 - Espectro de RMN ^{13}C - ^1H HSQC (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto 46	74
Figura 64 - Espectro de FT-IR do composto 40	75
Figura 65 - Espectro de FT-IR do composto 46	75
Figura 66 - Esquema de síntese do composto 15 ⁶¹	76
Figura 67 -Esquema de síntese dos compostos 15 e 49 ¹¹⁴	76
Figura 68 - Esquema da síntese dos compostos 8 e 9 ^{56,114}	77
Figura 69 - Espectro de ^1H -RMN (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto 8	77
Figura 70 - Esquema geral para a síntese de curcuminóides tri-substituídos.....	78
Figura 71 - Estrutura cristalina do composto 38	79
Figura 72 - Empacotamento cristalino do composto 38 formando cadeias não lineares	79
Figura 73 - Empacotamento cristalino do composto 38 com as cadeias não lineares ligadas por ligações de hidrogénio fracas do tipo C-H...O.....	80
Figura 74 - Estrutura cristalina do composto 42	80
Figura 75 - Cadeia linear gerada no composto 42 , através de ligações de hidrogénio entre o grupo hidroxilo e um dos grupos metoxilo	80
Figura 76 - Duas cadeias adjacentes e coplanares que se formam no composto 42 , por intermédio de ligações de hidrogénio fracas do tipo C-H...O.....	81
Figura 77 - Empacotamento total do composto 42	81

Figura 78 - Estrutura dos curcuminóides simétricos	81
Figura 79 - Espectros de UV-Vis dos compostos 1, 2, 3, 5, 8 e 9 em etanol	82
Figura 80 - Estrutura dos monocurcuminóides.....	83
Figura 81 - Espectros de UV-Vis dos compostos 22, 23 e 24 em etanol	83
Figura 82 - Estrutura dos compostos funcionalizados na posição α da cadeia β -dicetónica	84
Figura 83 - Espectros de UV-Vis dos compostos 38, 40, 42, 45 e 46 em etano.....	84
Figura 84 - Espectros de UV-Vis dos compostos 3, 38 e 45 em etanol	86
Figura 85 - Espectros de UV-Vis dos compostos 2, 3, 5, 22, 23 e 24 em etanol	87
Figura 86 - Resultados de IC50 obtidos para cada composto	89
Figura 87 – Esquema reacional da síntese do composto 3	98
Figura 88 – Esquema reacional da síntese do composto 1	99
Figura 89 – Esquema reacional da síntese de monocurcuminóides	100
Figura 90– Esquema reacional da síntese dos compostos 28 e 29	103
Figura 91 – Esquema reacional da síntese do composto 37	104
Figura 92 – Esquema reacional da síntese dos compostos 38, 40 e 42	104
Figura 93 – Esquema reacional da síntese do composto 38 através de micro-ondas	107
Figura 94 - Esquema reacional da síntese dos compostos 45 e 46	107
Figura 95 – Esquema reacional da tentativa de síntese do composto 46	109
Figura 96 – Esquema reacional da síntese do composto 15 ⁶¹	110
Figura 97 – Esquema da síntese dos compostos 15 e 49	110
Figura 98 - Esquema reacional da síntese do composto 8	111
Figura 99 - Esquema reacional da síntese do composto 9	111
Figura 100 – Esquema reacional da síntese dos compostos 11, 12 e 13	112
Figura 101 – Esquema reacional para a síntese do composto 12	113

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Modificações estruturais na molécula curcumina e respetiva mudança na atividade biológica ⁷	7
Tabela 2 - Toxicidade Oral Aguda segundo a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos ⁹⁸	36
Tabela 3 - Propriedades físico-químicas dos curcuminóides simétricos	37
Tabela 4 - Propriedades biológicas dos curcuminóides simétricos	38
Tabela 5 - Propriedades físico-químicas dos curcuminóides com a posição central substituída.	39
Tabela 6 - Propriedades biológicas dos curcuminóides com a posição central substituída.....	40
Tabela 7 - Propriedades físico-químicas dos curcuminóides assimétricos	42
Tabela 8 - Propriedades biológicas dos curcuminóides assimétricos	42
Tabela 9 - Propriedades físico-químicas dos monocurcuminóides.....	44
Tabela 10 - Propriedades biológicas dos monocurcuminóides.....	45
Tabela 11 - Propriedades físico-químicas dos monocurcuminóides derivados do β -cetoéster ...	47
Tabela 12 - Propriedades biológicas dos monocurcuminóides derivados do β -cetoéster	47
Tabela 13 - Propriedades físico-químicas dos monocurcuminóides substituídos na posição central	48
Tabela 14 - Propriedades biológicas dos monocurcuminóides substituídos na posição central..	50
Tabela 15 - Propriedades físico-químicas dos compostos formados através da funcionalização da posição central da acetilacetona	51
Tabela 16 - Propriedades biológicas dos compostos formados através da funcionalização da posição central da acetilacetona	52
Tabela 17 - Propriedades físico-químicas dos compostos formados através da funcionalização da posição central do acetoacetato de etilo	54
Tabela 18 - Propriedades biológicas dos compostos formados através da funcionalização da posição central do acetoacetato de etilo	54
Tabela 19 - Experiências realizadas para o método 2	58
Tabela 20 – Otimização das condições reacionais para a obtenção de monocurcuminóides partindo da acetilacetona (5mmol)	60
Tabela 21 - Otimização das condições reacionais para a obtenção de monocurcuminóides partindo do acetoacetato de etilo (5mmol)	62

Tabela 22 – ¹ H-RMN dos compostos 22-25	64
Tabela 23 – ¹³ C-RMN dos monocurcuminóides.....	65
Tabela 24 - ¹ H-RMN dos compostos 38, 40 e 42	70
Tabela 25 – ¹ H-RMN dos compostos 45 e 46	71
Tabela 26 – ¹³ C-RMN dos compostos 38, 40 e 42	72
Tabela 27 – ¹³ C-RMN dos compostos 45 e 46	73
Tabela 28 - Distribuição dos tautômeros dos compostos 8 e 9 determinados por ¹ H-RMN	78
Tabela 29 - Dados relativos à absorvância e correspondentes comprimentos de onda dos vários curcuminóides simétricos.....	82
Tabela 30 - Dados relativos à absorvância e correspondentes comprimentos de onda dos vários monocurcuminóides.....	84
Tabela 31 - Dados relativos à absorvância e correspondentes comprimentos de onda dos compostos 38, 40, 42, 45 e 46	85
Tabela 32 - Condições reacionais para o método 1 da síntese do composto 1	99
Tabela 33 – Condições reacionais para o método 2 da síntese do composto 1	99
Tabela 34 - Condições reacionais para a síntese de monocurcuminóides	101
Tabela 35 - Condições para a síntese dos compostos 28 e 29	103
Tabela 36 - Condições para a síntese dos compostos 38, 39 e 40	105
Tabela 37 - Condições para a síntese dos compostos 38, 40 e 42	105
Tabela 38 - Condições para a síntese dos compostos 11, 12 e 13	112
Tabela 39 - Condições para a síntese do composto 12	113
Tabela 40 - Dados cristalográficos para o composto 38 e 42	114
Tabela 41 - Tabela de solubilidades dos compostos sintetizados ¹⁰⁸	115
Tabela 42 - Determinação da quantidade ótima de óxido de manganês	116
Tabela 43 - Determinação do tempo ótimo da reação de oxidação	116
Tabela 44 - Determinação do tempo ótimo de espera	116

Capítulo 1 **Introdução**

1. Introdução

Em 1989, Dr. Stephen De Felice (Presidente da Fundação para a Inovação em Medicina) introduziu o termo “nutracêutico” que deriva dos termos nutrição e farmacêutico (Figura 1). Este termo pode incluir nutrientes isolados, suplementos alimentares, produtos à base de plantas e alimentos processados geneticamente modificados como cereais, sopas e bebidas.¹

Os nutracêuticos ou alimentos funcionais são definidos como alimentos ou parte de alimentos que fornecem benefícios medicinais, abrangendo tanto a prevenção e o tratamento de doenças crônicas, como a nutrição básica. Estes são compostos bioativos e não tóxicos que estão presentes nas plantas, frutas, vegetais e especiarias.^{2,3}

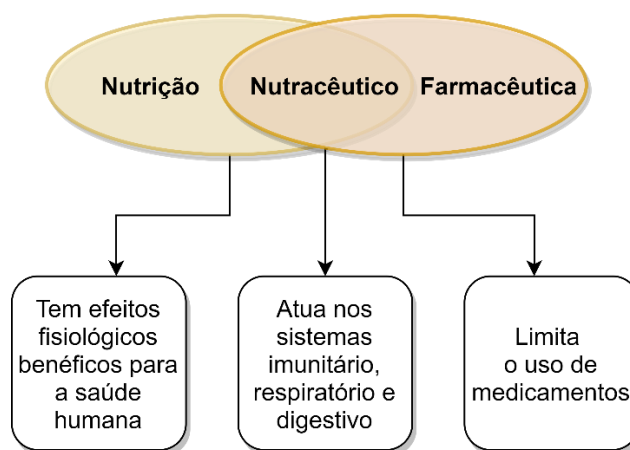


Figura 1 - Os benefícios dos nutracêuticos⁴

A sua aplicação no tratamento e prevenção de doenças é cada vez mais utilizada. Apesar disto, existe ainda muita apreensão quanto à utilização dos nutracêuticos e possíveis efeitos colaterais que possam causar. Contudo, várias investigações mostram que a aplicabilidade dos nutracêuticos é bastante abrangente, sendo que estes atuam como estimuladores de imunidade e ajudam na recuperação de doenças degenerativas. Além disto, aplicam-se também a doenças crônicas – como doenças cardíacas –, no combate à obesidade, e ainda possuem propriedades antidiabéticas e anticancerígenas.¹

As fontes alimentares usadas como nutracêuticos incluem fibras alimentares, probióticos, pré-bióticos, ácidos gordos polinsaturados, antioxidantes, vitaminas, polifenóis e especiarias. Dentro dos polifenóis encontram-se os flavonóides, os glicosinolatos e a curcumina.⁴

A curcumina é um composto fenólico natural que é extraído do rizoma da planta *Curcuma longa*, uma planta herbácea perene (Figura 2) que pertence à família do gengibre (*Zingiberaceae*) e é cultivada, predominantemente, na Índia e no Sudoeste Asiático. Na Ásia,

esta planta é conhecida vulgarmente como açafrão-das-Índias e está presente há mais de 2000 anos neste continente no uso culinário, em cosméticos, corantes de tecidos e fármacos. Atualmente, a curcumina tem vindo a ser utilizada no tratamento de diversas doenças devido às suas propriedades farmacológicas que despertaram interesse nos últimos anos.⁵⁻⁷

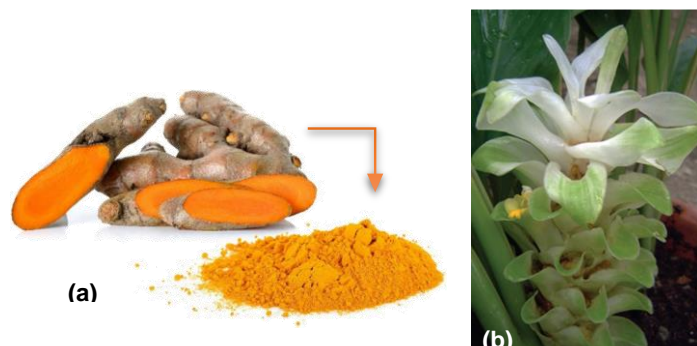


Figura 2 - (a) Rizoma e pó da *C. longa*; (b) Planta *C. longa*^{8,9}

Na medicina tradicional e herbal, o açafrão é das especiarias mais usadas no tratamento de várias doenças, como, por exemplo, a artrite reumatoide, a conjuntivite, as infeções do trato urinário, o cancro da pele ou até mesmo como regulador da menstruação. Na medicina chinesa e Ayurvédica, este é usado há muitos anos e é administrado por várias vias, incluindo tópica, oral e por inalação.^{6,10}

O extrato bruto em pó da *C. longa* é composto por óleos voláteis, fibras, matéria mineral, proteína, gorduras, humidade, carboidratos e cerca de 1 a 6% (p/p) de curcuminóides que são constituídos por (Figura 3): curcumina (60-70%), demetóxicurcumina (20-27%), bisdemetóxicurcumina (10-15%) e outros componentes minoritários. Estes compostos conferem a cor amarela ao açafrão e estão entre os seus derivados bioativos, sendo a curcumina o curcuminóide com melhor atividade biológica e o mais estudado na área da saúde.^{11,12}

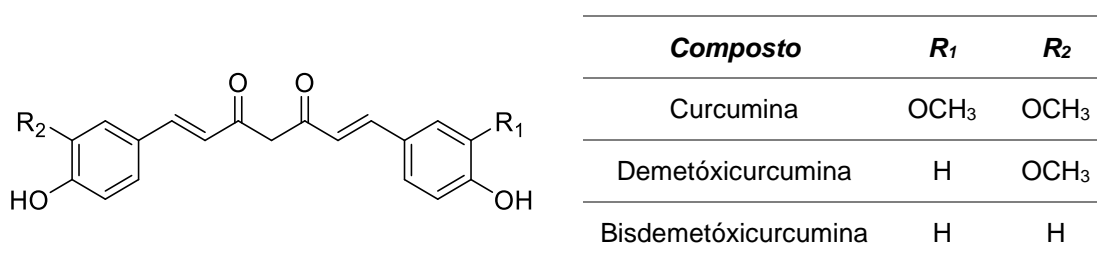


Figura 3 - Estrutura química dos curcuminóides mais comuns

O nome IUPAC da curcumina é (1E,6E)-(1,7-bis(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona) e pode ser também conhecida como diferuloilmetano. Esta molécula de fórmula química C₂₁H₂₀O₆ e peso molecular 368,385 g/mol, tem como principais

características o ponto de fusão entre 179-182°C e a densidade relativa de 0,9348 a 15°C. A curcumina é comercializada em pó cristalino ou agulhas alaranjadas.^{10,13}

Para além destas características, a curcumina possui uma solubilidade variável, sendo praticamente insolúvel em água (11 ng/mL) a pHs menores que 7, mas solúvel em solventes polares, como acetona (7,75 mg/mL), metanol (4,44 mg/mL), etanol (5,6 mg/mL) e 2-butanona (2,17 mg/mL), apresentando maior solubilidade em DMSO (20 mg/mL). Assim sendo, é o solvente mais aconselhado aquando das reações com curcumina. Esta decompõe-se por combustão, formando óxidos de carbono (produtos tóxicos).^{10,14,15}

Em adição, a curcumina apresenta um máximo de absorção a 430 nm em metanol e entre 415-420 nm em acetona. Em condições alcalinas (pH>10), a curcumina é totalmente desprotonada e apresenta um máximo de absorção a 467 nm.^{6,16}

A curcumina tem uma estrutura simples, que foi descoberta há mais de um século, com uma cadeia de sete átomos de carbono contendo uma β -dicetona α,β -insaturada ligada a dois anéis aromáticos substituídos com um grupo fenólico e um grupo metoxilo, possuindo na sua constituição dois protões fenólicos (pKa=10-10,5) e um protão enólico (pKa=8,5). A característica principal desta estrutura é apresentar tautomerismo ceto-enólico, que depende do pH da solução (Figura 4). A forma ceto predomina na fase sólida e em condições ácidas e neutras, ao contrário da forma enólica que existe em condições alcalinas.^{7,15}

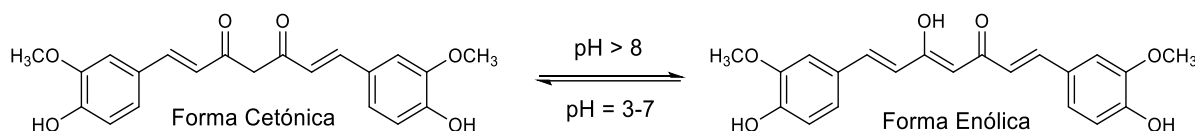


Figura 4 - Estrutura química do tautomerismo ceto-enólico da curcumina⁷

Em meio ácido (pH 3 a 7), a forma ceto da curcumina atua como doadora de protão, devido à presença do átomo de carbono central muito ativo. As ligações C-H deste carbono são muito fracas pelo facto de ocorrer fácil deslocalização dos eletrões não emparelhados dos oxigénios vizinhos. A pH igual a 8, a curcumina atua como doadora de eletrões. Em soluções básicas, superiores a pH 11,7, a solubilidade da curcumina melhora, no entanto, a sua estabilidade diminui, isto porque esta se degrada mais rapidamente devido à formação do anião enolato.^{8,14}

Após a sua extração e purificação, a curcumina é usada como tratamento natural para uma vasta gama de doenças devido às suas propriedades medicinais. A administração da curcumina até 12 gramas por dia não revelou efeitos tóxicos em humanos e foi considerada segura. Os curcuminóides foram considerados farmacologicamente seguros e classificados como seguros para consumo humano pela agência reguladora de alimentos e fármacos FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos da América.^{6,14}

A curcumina possui diversas funcionalidades que lhe permitem interagir com proteínas (alvos moleculares), tais como interações Van der Waals entre os grupos fenilo hidrofóbicos e as proteínas celulares ou através de ligações de hidrogénio entre a proteína celular e os grupos metilenos presentes na cadeia carbonada principal, levando à bio-redução (Figura 5).¹⁷

Vários estudos comprovam que a curcumina tem na sua estrutura grupos que lhe conferem reatividade química variada, tais como hidrólise, degradação, doação de hidrogénio levando à oxidação e adição nucleófila reversível e irreversível (reação de adição de Michael), sendo as últimas duas essenciais para a atividade biológica da curcumina (Figura 5).

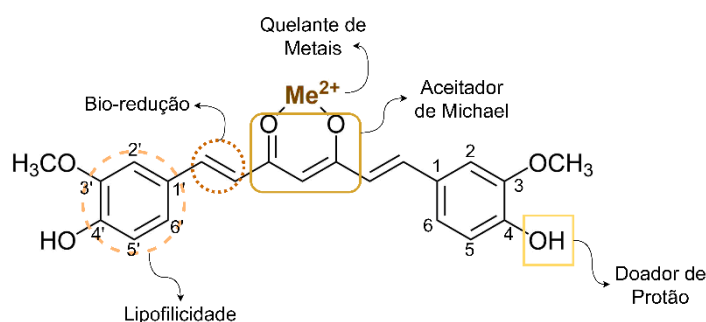


Figura 5 – Curcumina: Relação entre Estrutura-Atividade e Principais Reações Químicas^{16,17}

A curcumina possui a capacidade de atuar como aceitador de Michael devido à presença da β -dicetona α,β -insaturada na cadeia carbonada principal. De entre os aniões que atuam como doadores, encontram-se os grupos -OH e -SH, estando este último presente na glutatona intracelular que, é um nucleófilo muito comum no organismo, e está, entre outras coisas, associada ao tratamento do cancro do cólon. Após vários estudos, a reação de Michael entre a curcumina e a glutatona forma compostos citotóxicos, que atuam nas células cancerígenas do cancro do cólon e, por sua vez, ajudam no seu tratamento, conferindo à curcumina propriedades anticancerígenas.^{7,14,17-19}

A presença da β -dicetona α,β -insaturada e dos grupos metoxila e fenólico determinam a atividade biológica da curcumina. Os grupos OH do anel fenólico (posições 4 e 4') são doadores de eletrões para os radicais livres através de uma reação de oxidação, e conferem à curcumina propriedades antioxidantes reforçada pelos grupos metoxila (posições 3 e 3'). Os anéis fenilo presentes na curcumina contribuem para a sua alta lipofilicidade, isto é, a sua solubilidade é maior em fases lipídicas e praticamente nula em fases aquosas.^{14,17}

É possível efetuar modificações na estrutura da curcumina de modo a variar a sua farmacocinética, e alterar as suas propriedades físico-químicas, variando a sua atividade biológica. A Tabela 1 apresenta algumas das modificações estruturais realizadas na curcumina e as alterações que provocam na atividade biológica.⁷

Tabela 1 - Modificações estruturais na molécula curcumina e respetiva mudança na atividade biológica⁷

Local da modificação	Tipo de modificação	Mudança na atividade biológica
Anéis aromáticos	Esterificação do grupo fenólico com t-lisina	Melhora a atividade de inibição de amilóide ²⁰
	Esterificação dos grupos fenólicos Substituir os anéis fenólicos por um 3-(dietilamino)fenilo e outro por 3-metóxi-fenilo	Melhora a atividade anti tumoral ^{21,22}
Posição C-4 na curcumina	Inserir um grupo (p-tolil)hidrazina	Melhora a atividade antioxidante ²³
	Inserir N-benzilacrilamida ou N-benzilacetamida	Melhora a atividade anti-inflamatória ²⁴
	Inserir uma molécula de talidomida	Melhora a atividade anti proliferativa ²⁵
Cadeia principal com 5 átomos de carbono	Substituir a β -dicetona por um grupo carbonilo	Melhora a atividade antioxidante ²⁶
Cadeia principal com 5 carbonos (com um grupo carbonilo)	Substituir um anel fenólico por um anel nitrobenzeno	
	Substituir os anéis fenólicos por anéis 2-metil-4-(trifluórmethyl)triazol	Melhora a atividade anticancerígena ²⁷
	Substituir os anéis fenólicos por anéis imidazol e piridina	Melhora a atividade anticancerígena ²⁸ Melhora a atividade anti proliferativa ²⁹
	Substituir os anéis fenólicos por anéis 4-(trifluórmethyl)triazol e imidazol ou benzimidazol	
Cadeia principal com 5 átomos de carbono (com um grupo 4-piperidinona)	Inserir 2-flúor ou 4-benzilóxi nos anéis fenilo	Melhora a atividade anticancerígena ³⁰
Cadeia principal com 7 átomos de carbonos	Substituir um grupo carbonilo por um substituinte alquilamino	Melhora a atividade anti proliferativa ^{31,32}
	Substituir a β -dicetona por uma ponte triazol	
Cadeia principal com 7 átomos de carbonos (com ponte pirazol)	Substituir os anéis fenólicos por anéis N,N-dimetilanilina	Melhora a atividade anti-inflamatória ³³

Além das mudanças apresentadas acima, existem outras que se podem realizar na estrutura da curcumina para alterar as suas propriedades biológicas, como a substituição da posição *orto* do anel aromático por um grupo OH ou OCH₃. Esta substituição melhora as propriedades dos curcuminóides, quando comparados com análogos não substituídos.¹⁴

A curcumina, se sofrer alterações específicas na sua constituição, pode melhorar a sua capacidade de atuar numa determinada doença, isto é, se ocorrer a eliminação dos

grupos metoxilo o efeito antituberculoso da molécula melhora, tendo uma ação positiva contra a tuberculose. Para além disso, a mudança dos grupos metoxilo para grupos hidroxilo tem a funcionalidade de aumentar a atividade anti-HIV do curcuminóide. Na parte central da curcumina pode ocorrer ciclização e a introdução de heteroátomos (oxigénio ou azoto), originando compostos com propriedades anticancerígenas e antiangiogénicas melhoradas. Encontrando-se na sua forma enólica, a curcumina tem ainda a capacidade de atuar como quelante, coordenando-se a metais iónicos, permitindo-a atuar significativamente na doença de Alzheimer (DA) e melhorar as suas propriedades anticancerígenas e antiartríticas.^{14,17}

Apesar de todas as vantagens e características da curcumina, a sua utilidade para o tratamento de algumas doenças é um pouco limitada devido à baixa biodisponibilidade e seletividade. A capacidade da curcumina de interagir com diversos alvos moleculares leva a que tenha uma seletividade diminuída.^{5,7}

Através de um estudo foi demonstrado que administrando curcumina por via oral numa dose de 500 mg/kg, apenas 0,06 µg/mL ficavam presentes no sangue, o que indica apenas 1% de biodisponibilidade oral. Daqui decorre que apenas quando são administradas grandes quantidades de curcumina no organismo por via oral é que é possível detetar uma pequena quantidade da mesma, sendo a maior parte excretada na urina e nas fezes.¹⁵

A baixa biodisponibilidade da curcumina deve-se à limitada absorção gastrointestinal, uma vez que a curcumina em pH neutro ou ácido tem uma solubilidade limitada, sendo hidrolisada em condições intestinais (pH=6,8), diminuindo a sua biodisponibilidade e, por conseguinte, tornando a sua absorção ineficaz. Outro fator que contribui para a baixa biodisponibilidade da curcumina é o rápido metabolismo na parede intestinal e no fígado, devido às reações de metabolização que a curcumina sofre no intestino humano, como por exemplo reações de redução ou agregação, que conduzem a uma diminuição da concentração da curcumina e à sua rápida excreção do organismo.¹⁵

Nos últimos anos foram feitos vários esforços para conseguir melhorar o perfil farmacocinético da curcumina tentando aumentar a sua a biodisponibilidade e seletividade. Para contrariar estas desvantagens, tem-se usado como estratégia a síntese de novos derivados e análogos da curcumina de forma a alterar as suas propriedades físico-químicas e biológicas, das quais fazem parte a síntese de curcuminóides assimétricos, a síntese de nanopartículas de curcumina e a incorporação de surfactantes na sua estrutura.^{7,14,34}

1.1. Aplicabilidade da curcumina na saúde

Nestes últimos anos, o efeito terapêutico da curcumina tem vindo a ser cada vez mais estudado, demonstrando a sua eficácia contra o cancro, as doenças autoimunes, metabólicas, neurológicas, cardiovasculares, pulmonares, hepáticas, e uma variedade de

outras doenças inflamatórias (Figura 6). A curcumina, através da sua estrutura polifenólica, atua na prevenção das doenças através da modulação eficaz de vários alvos moleculares ligados à sua patogénese.^{35,36}

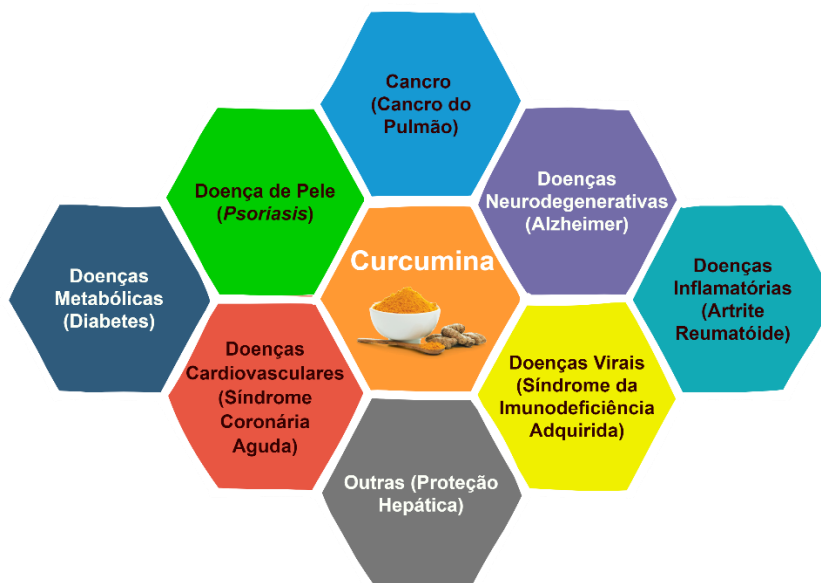


Figura 6 - Exemplos de doenças onde a curcumina atua (Adaptado)³⁷

Pelo meio de diversos estudos foi concluído que a curcumina regula com eficácia diversos alvos moleculares, entre os quais citocinas, enzimas, fatores de transcrição, fatores de crescimento, recetores, moléculas metastáticas e apoptóticas em diferentes fases de desenvolvimento de muitas doenças, principalmente devido às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias – o que não acontece na maioria dos fármacos conhecidos.^{36,37}

1.1.1. Propriedades antioxidantes da curcumina

Como já referido anteriormente, a curcumina tem na sua constituição ligações duplas carbono-carbono, um grupo β -dicetona e anéis aromáticos com grupos hidroxilo e metoxilo em quantidades variáveis que lhe conferem melhores capacidades antioxidantes.³⁸

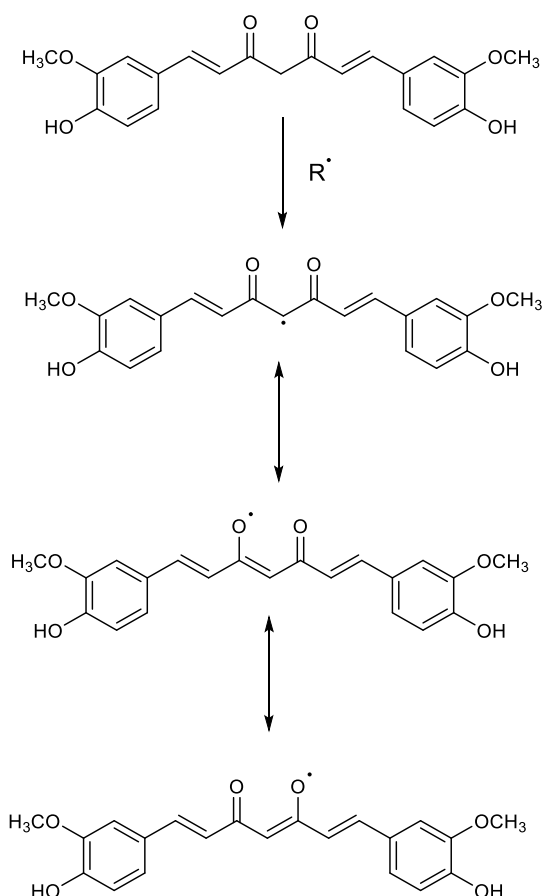
Um antioxidante possui uma capacidade protetora, porque consegue eliminar os radicais livres, isto é, um antioxidante é capaz de converter eficientemente as espécies reativas de oxigénio (ROS) responsáveis pela indução do stress oxidativo em espécies menos reativas.^{38,39}

As espécies reativas de oxigénio originam-se durante a respiração aeróbica das células normais e são as principais responsáveis pela destruição celular associada a doenças crónicas como a diabetes, o cancro, ou as doenças cardiovasculares. As ROS incluem os radicais superóxido ($O_2^{\cdot-}$), radicais hidróxi (OH^{\cdot}) e espécies não radicalares como o peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e o oxigénio (O_2).^{40,41}

As ROS podem iniciar facilmente a peroxidação dos lípidos da membrana celular, levando ao acumular de peróxidos lipídicos e conduzindo à sua degradação. Podem, também, ser capazes de danificar biomoléculas importantes, como ácidos nucleicos ou proteínas, e causar danos no DNA. Deste modo, os antioxidantes desempenham um papel importante na neutralização das ROS, bem como na proteção das células contra danos oxidativos.^{40,41}

A capacidade antioxidante da curcumina está diretamente ligada à presença dos grupos fenólicos, mais precisamente dos hidrogénios fenólicos e também dos hidrogénios do grupo central da β -dicetona. Assim, na estrutura da curcumina pode originar-se um radical no grupo metileno central, pois as ligações nesse carbono são fracas devido à possibilidade de deslocalização com os átomos de oxigénio adjacentes, ou podem originar-se radicais fenóxi devido à dissociação do OH fenólico (Figura 7).⁸ No entanto, vários estudos afirmam que a estabilidade do radical fenóxi é maior do que a do radical carbono, isto é, a energia de dissociação do OH fenólico é mais baixa do que a da ligação CH do CH_2 central, o que indica que o OH fenólico é, em maior parte, o grande responsável pela capacidade antioxidante da curcumina.³⁹

(A)



(B)

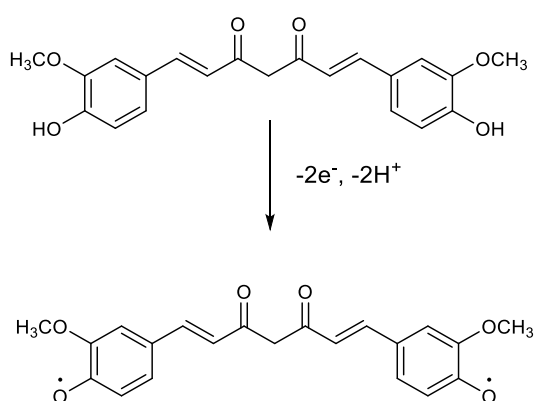


Figura 7 - Formação de radicais na estrutura da curcumina: (A) Formação do radical no grupo metileno principal; (B) Formação do radical fenóxi⁸

A atividade antioxidante dos três curcuminóides mais comuns foi estudada⁴², e esta decresce na seguinte ordem: curcumina > demetóxicurcumina > bisdemetóxicurcumina, sugerindo que a presença dos grupos metoxilo em posição adjacente ao grupos OH é importante para a estabilização do radical fenóxi.⁴²

Sökmen e Khan⁴⁰ e Ak e Gülçin⁴¹ realizaram estudos distintos com base nas propriedades antioxidantes da curcumina e de vários análogos, e ambos perceberam que em geral todos tinham a capacidade de eliminar radicais livres, dependendo da sua concentração. Deste modo, provaram que a curcumina e os seus análogos possuem propriedades antioxidantes. Sökmen e Khan⁴⁰ concluíram ainda que quando o grupo fenólico está nas posições *orto* e/ou *para* dos anéis aromáticos a atividade antioxidante do composto é maior. Isto leva a concluir que a curcumina pode ser usada para retardar a formação de produtos de oxidação tóxica e prolongar a vida útil de produtos farmacêuticos através da sua atividade antioxidante.^{40,41}

A curcumina apresenta potencial como agente neuroprotetor devido à formação dos radicais livres derivados do oxigénio presente na sua estrutura, ou seja, devido às suas propriedades antioxidantes. Juntando a isto, tem vindo a ser utilizada para o tratamento de doenças neurodegenerativas, pois é eficaz nos mecanismos de envelhecimento através da prevenção das alterações nas proteínas celulares causadas pelo envelhecimento.³⁶

Além das propriedades antioxidantes estarem ligadas ao tratamento de doenças neurodegenerativas, também estão associadas ao tratamento do cancro através do controlo dos danos do DNA e da peroxidação lipídica mediada por radicais livres.³⁵

1.1.2. Propriedades anti-inflamatórias da curcumina

As propriedades anti-inflamatórias da curcumina foram validadas em diferentes órgãos, como a pele e o fígado, através da modulação de doenças autoimunes e prevenção de lesões nesses órgãos-tecidos. A inflamação desenvolve-se para responder a estímulos nocivos (agentes patogénicos ou irritantes), fazendo parte dos mecanismos de defesa do corpo e influenciando diretamente as células do sistema imunológico, os vasos sanguíneos e os mediadores moleculares.³⁸

As doenças crónicas, como a diabetes e a artrite, têm associadas a si o stress oxidativo e, por sua vez, os processos patológicos relacionados a essas doenças estão ligados aos processos de inflamação, podendo ser induzidos mutuamente com facilidade. É de salientar que as células inflamatórias libertam espécies reativas no local da inflamação, o que causa o stress oxidativo. Assim, é possível perceber a relação entre a inflamação e o stress oxidativo.⁴³

O desenvolvimento da inflamação no organismo humano tem como mediadoras as

citocinas inflamatórias. Estas podem ser produzidas por linfócitos e macrófagos, bem como pelas células epiteliais. Uma das principais citocinas pró-inflamatórias é a TNF- α , que possui a capacidade de induzir diretamente a resposta inflamatória, estando presente em diversas doenças inflamatórias e também no cancro. Além disto, a TNF- α tem a capacidade de induzir outras citocinas pró-inflamatórias, entre as quais, a Interleucina 1 e 6 (IL-1 e IL-6).^{5,43,44}

A curcumina possui a capacidade de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a TNF- α e a IL-6 em macrófagos e várias células cancerígenas, o que lhe confere propriedades anti-inflamatórias capazes de ajudar no tratamento de diversas doenças inflamatórias, de doenças metabólicas, como a diabetes, ou no tratamento do cancro. Além das citocinas, a curcumina consegue inibir a expressão de outros mediadores inflamatórias, como COX-2 e iNOS.^{10,44,45}

Com a finalidade de perceber quais os grupos funcionais que conferem atividade anti-inflamatória à curcumina realizaram-se vários estudos, dos quais se concluiu o seguinte:

- O grupo fenólico na curcumina é responsável pela atividade anti-inflamatória, dado que a sua acilação e alquilação reduzem drasticamente a atividade anti-inflamatória da curcumina;⁴⁶
- A adição de grupos alquilo e metoxilo nas posições 3 e 5 do anel aromático aumentam a atividade anti-inflamatória da curcumina;⁴⁷
- A substituição do grupo β -dicetona α,β -insaturada por um grupo pirazol aumenta significativamente a atividade anti-inflamatória da curcumina;⁴⁸
- A alteração estrutural do fragmento dicetona para apenas uma cetona, mudando a cadeia central de 7 carbonos para 5, aumenta a atividade anti-inflamatória da curcumina, na medida em que inibe a expressão das citocinas inflamatórias.⁴⁴

Como referido anteriormente, a curcumina apresenta uma excelente atividade contra inúmeras doenças inflamatórias, como a pancreatite, a alergia e a febre. Isto acontece devido à capacidade da curcumina para regular negativamente os marcadores inflamatórios. Já quando se fala em doenças autoimunes, como a psoríase e a diabetes, a curcumina atua através da regulação da sinalização pró-inflamatória.⁴⁵

A cicatrização de feridas na pele pode ser atrasada pela existência de moléculas ROS, infeções bacterianas e inflamação prolongada. Através das ações anti-inflamatórias da curcumina, juntamente com outras das suas capacidades, é possível acelerar o processo de resolução da ferida. Um estudo revelou que a aplicação tópica da curcumina na pele promoveu o crescimento epidérmico e, por sua vez, aumentou a taxa de cicatrização da ferida.³⁸

A curcumina consegue também inibir o fator de transcrição AP-1, fazendo com que a quinase produzida por este, presente em diversos tumores, não seja ativada e, conseqüentemente, os tumores onde a quinase se encontra não se desenvolvam. Posto isto, a curcumina apresenta-se como uma potencial ajuda no tratamento do cancro porque, além de possuir propriedades anti-inflamatórias, tem a capacidade de aumentar a eficácia da radioterapia, levando a uma maior rapidez neste tipo de tratamentos.^{6,36}

O estudo realizado por Zheng *et al.*⁴⁹, concluiu que um derivado monocarbonilo da curcumina apresenta um efeito anti-proliferativo nas células cancerígenas do cólon maior do que a curcumina. Concluíram ainda que, usando 50 mg/kg do análogo monocarbonilo da curcumina e 100 mg/kg de curcumina, apresentavam o mesmo efeito na supressão do crescimento do tumor.³⁶

A curcumina possui também a capacidade de aumentar a ingestão de glicose pelas células, de controlar a hiperglicemia através da baixa regulação da atividade da α -glucosidase e da α -amilase e conseqüentemente, suprimir a resposta inflamatória originária na hiperglicemia. Além disto, este composto tem um grande potencial no tratamento de certas complicações provenientes da diabetes, como a retinopatia diabética, sendo ainda benéfica para os tecidos produtores e responsivos à insulina, como o fígado, o músculo esquelético e os tecidos adiposos.^{36,45,50}

Um estudo feito através da administração de curcumina em ratos, permitiu reduzir o nível médio de glicose no sangue e aumentar a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina após esse tratamento, o que prova o grande potencial da curcumina no tratamento da diabetes.⁵¹

Outras das grandes competências da curcumina é atuar no tratamento das doenças cardiovasculares (DCVs) através da inibição da agregação plaquetária e da resposta inflamatória, da diminuição da LDL (Lipoproteína de baixa densidade) e do aumento da HDL (Lipoproteína de alta densidade). A curcumina é, também, estudada no tratamento de doenças cardiovasculares, como o enfarte do miocárdio.⁴⁵

Para comprovar as propriedades benéficas da curcumina nas DVCs foi realizado um estudo em ratos com sensibilidade ao sal e com doença hipertensiva, do qual se concluiu que com a administração de 50 mg/kg de curcumina os ratos desenvolveram melhorias na função sistólica e na prevenção da insuficiência coronária. Outro estudo, realizado em pacientes com doença arterial coronária demonstrou que a administração de curcumina diminuiu significativamente os níveis de triglicérides sérios e de colesterol LDL.³⁶

Por fim, estudos recentes sugerem ainda que, a curcumina tem um grande potencial terapêutico para a DA. Esta doença tem como causa os depósitos extracelulares do peptídeo

amilóide β ($A\beta$). Os depósitos são originados pelo processo proteolítico sequencial da proteína precursora (AP) através da β -secretase e da γ -secretase. Posto isto, através de vários ensaios concluiu-se que derivados pirazóis e isoxazóis da curcumina têm a capacidade de inibir e modular a atividade metabólica da AP interferindo na γ -secretase e na β -secretase, o que leva à diminuição dos depósitos extracelulares do peptídeo amilóide o que, por sua vez, retarda a deterioração dos neurónios.^{36,52,53}

Dada a sua importância e diversidade de atividades biológicas, têm sido desenvolvidos vários métodos de síntese da curcumina e curcuminóides análogos com o objetivo de estudar como uma determinada modificação afetará as propriedades biológicas do curcuminóide.

1.2. Métodos de Síntese de Curcuminóides

A estrutura molecular da curcumina pode ser dividida em três regiões principais: dois anéis aromáticos substituídos (A e C) ligados por uma β -dicetona conjugada (B), como descrito na Figura 8. Com estas divisões em regiões de interesse específicas e modificáveis, é possível desenvolver vários métodos de síntese diferentes para cada região da molécula e assim, sintetizar vários análogos da curcumina. É de salientar que cada região específica da curcumina pode ser modificada em separado de modo a originar análogos mais eficazes.⁵⁴

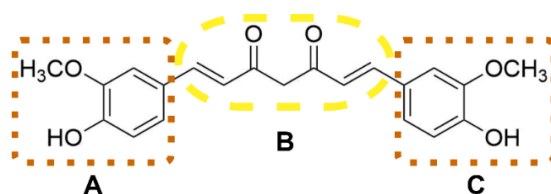


Figura 8 - Regiões principais da curcumina⁵⁴

O perfil farmacológico da curcumina, isto é, a sua biodisponibilidade, a sua seletividade e a sua estabilidade, foi alvo de vários estudos com a finalidade de sintetizar inúmeros curcuminóides com um perfil melhorado. O grupo de compostos designados de curcuminóides podem ser classificados como curcuminóides simétricos, curcuminóides assimétricos e curcuminóides substituídos na posição central.⁵⁵

1.2.1. Síntese de Curcuminóides por métodos convencionais

1.2.1.1. Síntese de Curcuminóides Simétricos

O método de síntese mais usado na preparação de curcuminóides simétricos baseia-se no método de *Pabon*⁵⁶. A reação de dois equivalentes de acetilacetona com anidrido de boro em acetato de etilo forma o complexo (A) (Figura 9) de modo a evitar a reação de *Knoevenagel* indesejada no carbono 3 da acetilacetona. De seguida, ocorre a condensação aldólica da acetilacetona protegida (A) com o aldeído aromático na presença de uma quantidade catalítica de n-butilamina, formando-se o curcuminóide simétrico após a

clivagem do complexo de boro com ácido diluído.⁵⁶⁻⁵⁸

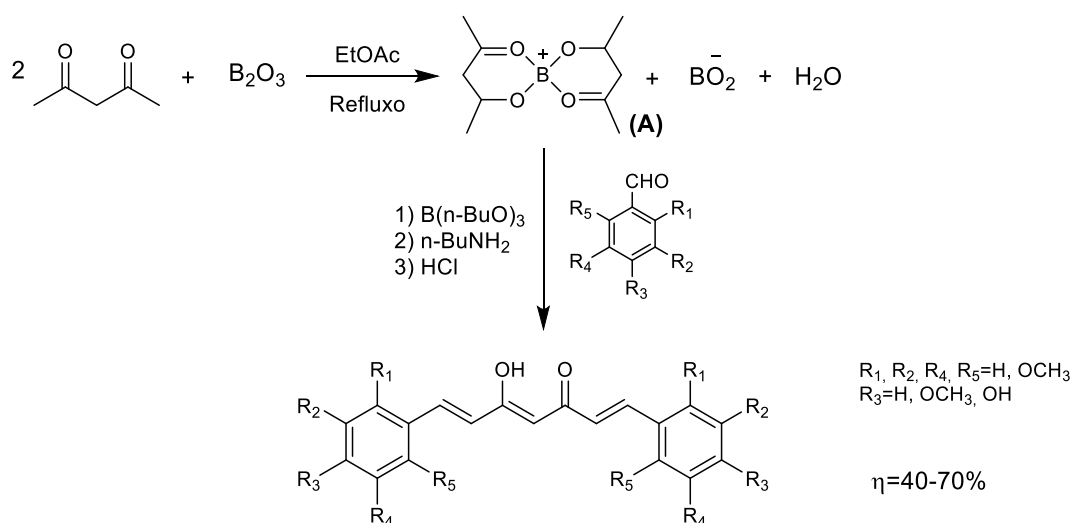


Figura 9 - Síntese de curcuminóides simétricos⁵⁸

A dimetóxicurcumina é um composto simétrico da família da curcumina, que pode ser obtido através de um método de síntese alternativo. Segundo Lin *et al.*⁵⁹, esta reação começa com o tratamento da 3,4-dimetóxicinamona com LDA a -78°C em THF, seguida da adição de 3,4-dimetóxicinamaldeído de forma a originar o produto pretendido, a dimetóxicurcumina (Figura 10). A partir da dimetóxicurcumina, é possível obter o seu análogo saturado, pelo meio de uma hidrogenação, utilizando 10% de Pd/C.

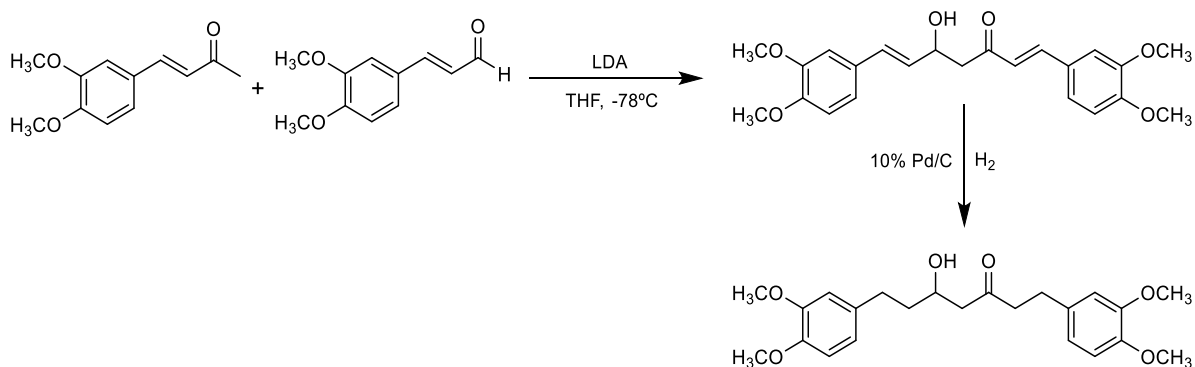


Figura 10 - Síntese da dimetóxicurcumina⁵⁹

1.2.1.2. Síntese de Curcuminóides Assimétricos

Khor *et al.*¹⁷ e Fang *et al.*⁶⁰ sugerem a síntese de curcuminóides assimétricos di-substituídos a partir da acetilacetona (Figura 11). A primeira parte da reação segue o método de Pabon⁵⁶ de seguida, ocorre um segundo passo em que o intermediário complexado formado é sujeito a uma nova condensação aldólica com um diferente aldeído. Por fim, o curcuminóide assimétrico é obtido pela quebra do complexo de boro através de aquecimento com ácido.

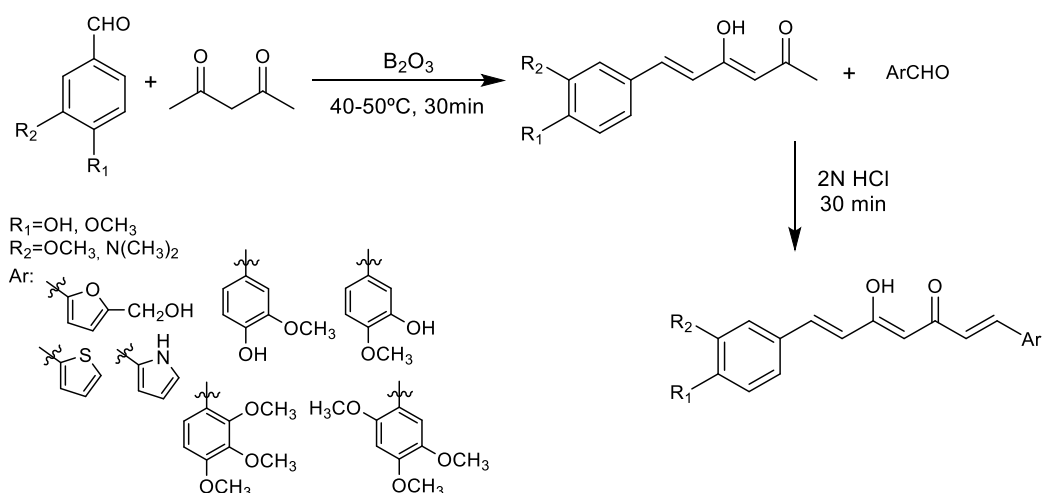


Figura 11 - Síntese geral para a formação de curcuminóides assimétricos^{17,60}

Outro tipo de curcuminóides são os monocurcuminóides, estes são curcuminóides apenas substituídos de um dos lados da molécula (mono-substituídos). A sua síntese é feita através de uma modificação no método de *Pabon* como descrevem *Martichonok et al.*⁵⁷ e *Lin et al.*⁵⁹ (Figura 12).

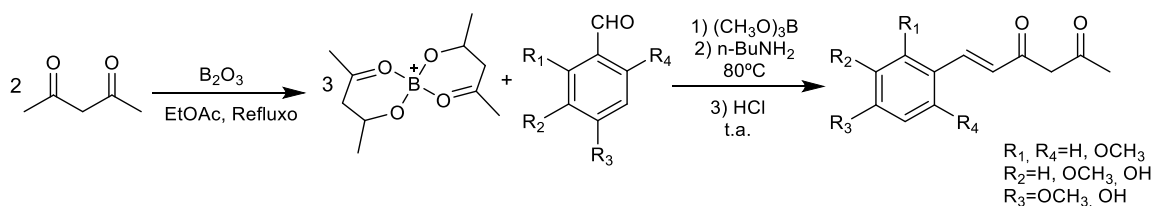


Figura 12 - Síntese global de curcuminóides mono-substituídos^{57,59}

Num primeiro passo ocorre a formação do complexo acetilacetona-óxido de boro, seguido da reação entre esse complexo em excesso e o aldeído aromático adequado numa razão de 3:1, respetivamente. O excesso de complexo é utilizado com a finalidade de ocorrer a condensação aldólica apenas num dos carbonos terminais. Por fim, acidifica-se a solução para ocorrer a clivagem do complexo formando o curcuminóide mono-substituído desejado.^{57,61}

1.2.1.3. Substituição na posição central da cadeia β -dicetónica

1.2.1.3.1. Síntese a partir de curcuminóides simétricos

A partir de um curcuminóide simétrico, é possível introduzir um grupo hidroximetileno na posição central do curcuminóide, segundo descrito por *Qiu et al.*⁶¹, utilizando como reagente, o ortoformiato de trieto [HC(OEt)₃] e como solvente, o anidrido acético (Figura 13).

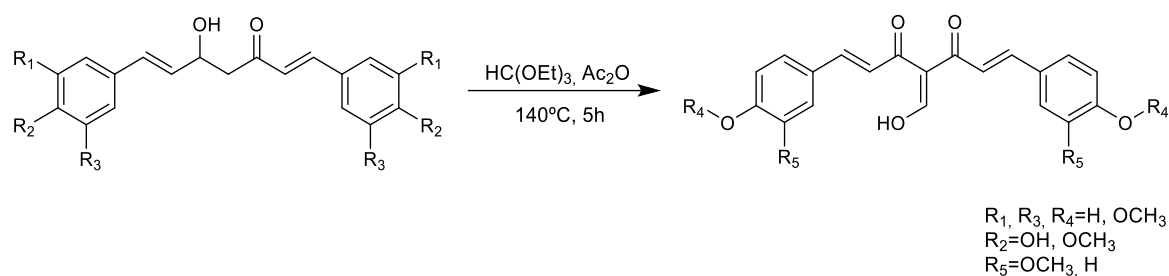


Figura 13 - Síntese de curcuminóides da forma 4-hidroximetileno-curcumina⁶¹

A substituição da posição central da curcumina com grupos alquílicos é obtida por reação com o sulfato de dietilo em acetona, na presença de carbonato de potássio anidro (Figura 14).⁶²

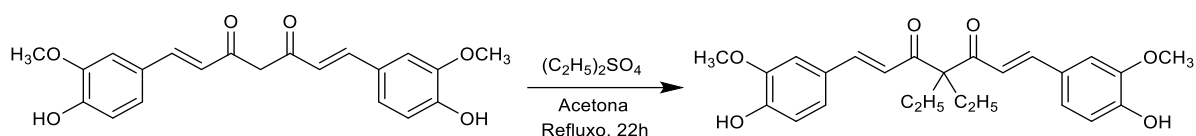


Figura 14 - Síntese de curcuminóides com substituição metílica na cadeia β -cetoenólica⁶²

Segundo um estudo realizado por Zuo *et al.*⁵⁸, uma via de síntese para a criação de análogos de 4-arylideno-curcumina ocorre através do acoplamento de um curcuminóide simétrico com diferentes aldeídos aromáticos em tolueno, na presença de ácido acético e usando a piperidina como catalisador da reação (Figura 15). Os rendimentos para esta síntese situam-se entre 46-90%, dependendo do tipo de curcuminóides e aldeídos usados.

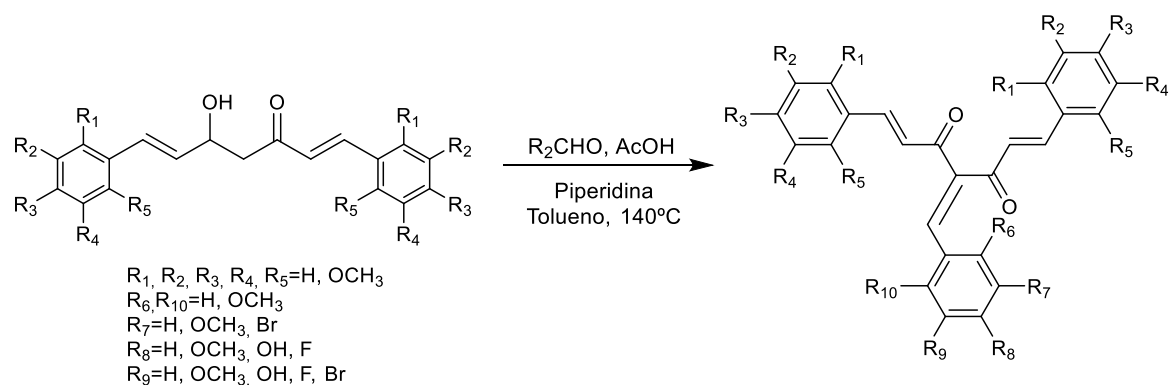


Figura 15 - Síntese de análogos da curcumina do tipo 4-arylideno-curcumina⁵⁸

Os derivados da curcumina substituídos na posição central por grupos benzilideno podem ser obtidos através de outra via de síntese, como a sugerida por Sahu *et al.*^{63,64}. Este tipo de síntese é feita usando curcumina e aldeídos aromáticos substituídos como reagentes, na presença de piridina ou piperidina e metanol a 60-65°C (Figura 16). No método de síntese usando a piperidina, todos os aldeídos aromáticos usados com substituintes aceitadores e/ou doadores de elétrons, quer seja na posição *orto*, *meta* ou *para*, mostraram igual facilidade na formação do produto pretendido, independentemente do tempo da reação e sem influência no seu rendimento.⁶⁴

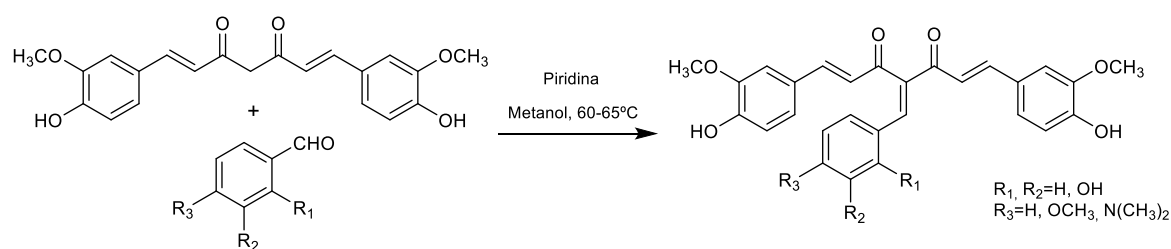


Figura 16 - Síntese de derivados de benzilideno da curcumina⁶³

1.2.1.3.2. Síntese a partir de monocurcuminóide

A partir dos monocurcuminóides conseguem gerar-se novos curcuminóides, segundo Qiu *et al.*⁶¹, através da substituição na posição central do composto mono-substituído (Figura 17). Um exemplo disto é a formação do composto (3,4,5-trimetóxi-benzilideno)-6-(3,4,5-trimetóxi-fenil)hex-5-eno-2,4-diona. A sua síntese é feita pela condensação do aldeído 3,4,5-trimetóxi-benzalaldeído com a 6-(3,4,5-trimetóxi-fenil)hex-5-eno-2,4-diona em DMF ao refluxo.

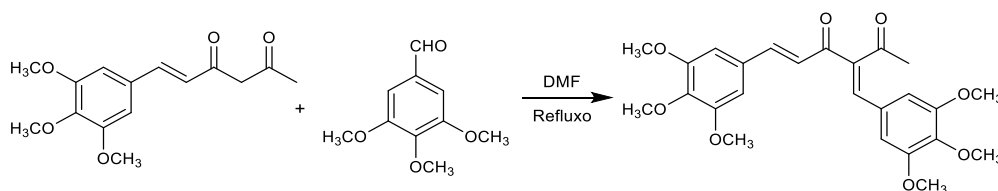


Figura 17 - Síntese do composto (3,4,5-trimetóxi-benzilideno)-6-(3,4,5-trimetóxi-fenil)hex-5-eno-2,4-diona⁶¹

1.2.1.3.3. Síntese a partir da Acetilacetona funcionalizada na posição central

Outra síntese alternativa para a criação de análogos da curcumina é proposta por Ferrari *et al.*⁵⁵. Esta síntese tem por base o 3-acetil-4oxopentanoato de terc-butilo ou o ácido 3-acetil-4oxopentanoico e forma curcuminóides simétricos através da substituição nas posições laterais da cadeia β -cetoenólica. A introdução do grupo éster ou ácido serve para melhorar a estabilidade química em condições fisiológicas (Figura 18).

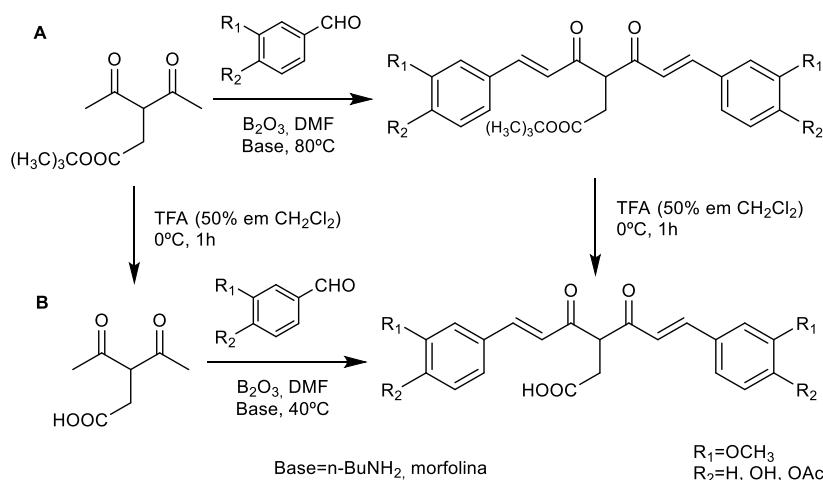


Figura 18 – Síntese de curcuminóides simétricos com substituição na cadeia β -cetoenólica⁵⁵

Comparando as duas sínteses, os rendimentos obtidos pela síntese A são mais

elevados, rondam os 65% num tempo curto de reação 6h, o mesmo acontece para os compostos formados depois da desproteção do grupo BOC.⁵⁵

Bayomi *et al.*⁶² descreveram uma diferente via sintética para a obtenção de análogos da curcumina substituídos na posição central, tendo como base a 3,3-dimetilpentano-2,4-diona (Figura 19). Esta síntese é realizada através da condensação aldólica entre o composto β-dicetónico e diversos aldeídos aromáticos em solução etanólica de hidróxido de sódio. A partir desta abordagem são produzidos diferentes curcuminóides simétricos contendo dois grupos metilo na posição central e com rendimentos médios (40-50%).

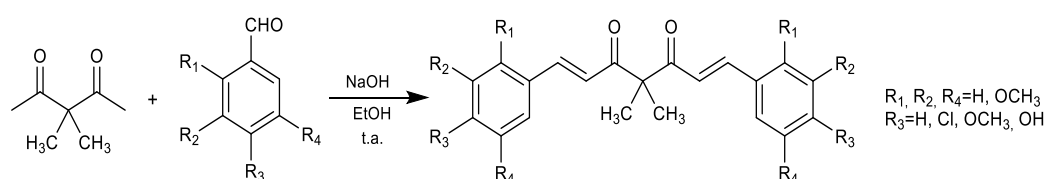


Figura 19 - Síntese de curcuminóides substituídos na posição central estudada por Bayomi⁶²

1.2.1.3.4. Síntese a partir da Acetilacetona

A formação de cadeias β-dicetónicas substituídas na posição central partindo da acetilacetona pode ocorrer através de várias vias de síntese como as indicadas na Figura 20.^{55,57,62,65-68}

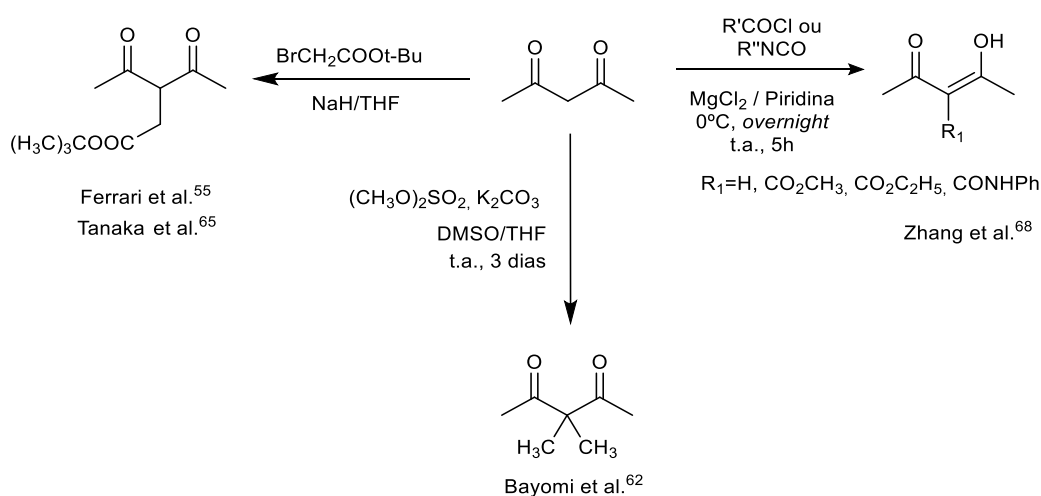


Figura 20 - Substituição da posição central da acetilacetona

Pelo método de síntese proposto por Ferrari *et al.*⁵⁵ e Tanaka *et al.*⁶⁵, a substituição na posição central da acetilacetona por um grupo terc-butilo ocorre através da reação entre a acetilacetona e o bromoacetato de terc-butilo, na presença de NaH e THF (Figura 20). Outra via de síntese para a funcionalização da posição α da acetilacetona é apresentada por Bayomi *et al.*⁶², que sugere a dimetilação da acetilacetona usando sulfato de dimetilo em DMSO e THF como solvente, na presença de carbonato de potássio, formando o composto 3,3-dimetilpentano-2,4-diona (Figura 20).

Segundo Zhang *et al.*⁶⁸, um método alternativo para a substituição da posição α da 2,4-pentadiona começa com a reação desta com o cloroformato de alquilo ou com o isocianato de fenil para que ocorra substituição central por grupos lineares (metóxi carbonilo e etóxi carbonilo) ou por grupos aromáticos (aminofenil), respetivamente (Figura 20). Esta reação possui como solvente, o diclorometano e como catalisador, a piridina. Após esta substituição na posição central, Zhang *et al.*⁶⁸ sugerem que ocorra uma reação com base no método de Pabon⁵⁶ para a formação de curcuminóides simétricos di-substituídos. É de notar que nesta síntese, é possível obter anéis hétero-aromáticos no derivado da curcumina sintetizado, dependendo do aldeído usado na reação.⁶⁸

Stanchev *et al.*⁶⁶ descreveram uma via de síntese alternativa para a funcionalização da posição central da acetilacetona, feita através da reação de Knoevenagel, originando análogos da curcumina na forma 3-arylideno-2,4-pentadionas (Figura 21). A síntese ocorre entre um aldeído aromático e um excesso de acetilacetona, com posterior adição de piperidina e ácido acético glacial. A reação em causa é o oposto do método de Pabon⁵⁶, pois esse método evita que ocorra a reação de Knoevenagel. O método de síntese descrito por Stanchev *et al.*⁶⁷ é, também, utilizado para formar compostos mono-substituídos com fragmentos β -cetoéster na cadeia carbonada principal, a partir do acetoacetato de etilo (Figura 21).⁶⁷

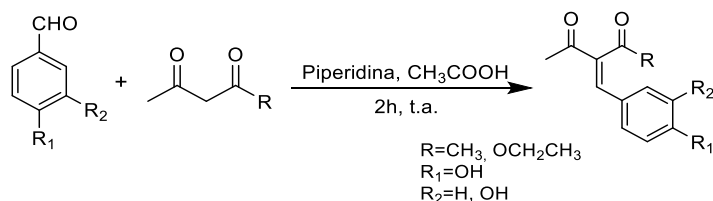


Figura 21 - Síntese de curcuminóides mono-substituídos com e sem fragmentos β -cetoéster^{66,67}

Martichonok *et al.*⁵⁷ descobriram em 2014, que a reação de compostos derivados do furfural com acetilacetona tem por base o método de Pabon⁵⁶ e origina produtos de condensação de Knoevenagel, sendo esta outra via de síntese para a substituição α da 2,4-pentadiona (Figura 22).

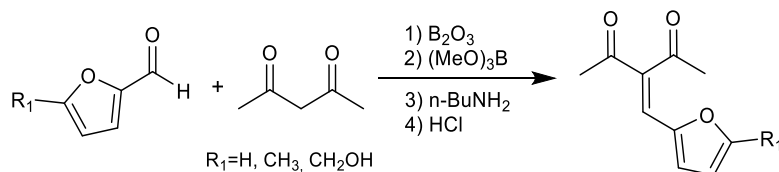


Figura 22 - Síntese de análogos da curcumina com grupos furfurais⁵⁷

1.2.1.4. Modificação da estrutura da cadeia central

A síntese de análogos monocarbonilo tem vindo a desenvolver-se ao longo do anos. Lin *et al.*⁵⁹ propuseram a seguinte via sintética: reação de um equivalente de acetona com

dois equivalentes de benzaldeído substituído, na presença de uma solução de hidróxido de sódio e de uma solução aquosa de 25% de brometo de cetrimónio, para a produção de derivados de 1,5-difenil-1,4-pentadien-3-onas (Figura 23).

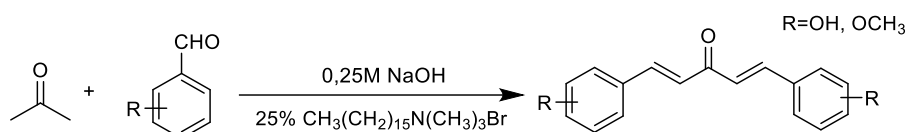


Figura 23 - Síntese geral de curcuminóides da forma 1,5-difenil-1,4-pentadien-3-onas⁵⁹

Outra possível síntese de derivados monocarbonilo da curcumina tem como reagentes a acetona, a ciclopentanona ou a ciclohexanona (Figura 24). As condições experimentais são comuns nestes três tipos de reações. Estas ocorrem com o acoplamento do aldeído aromático apropriado com a cetona em MeOH, numa razão de 2:1, respetivamente, na presença de uma solução alcalina de 20% de hidróxido de sódio à temperatura ambiente.⁴⁴

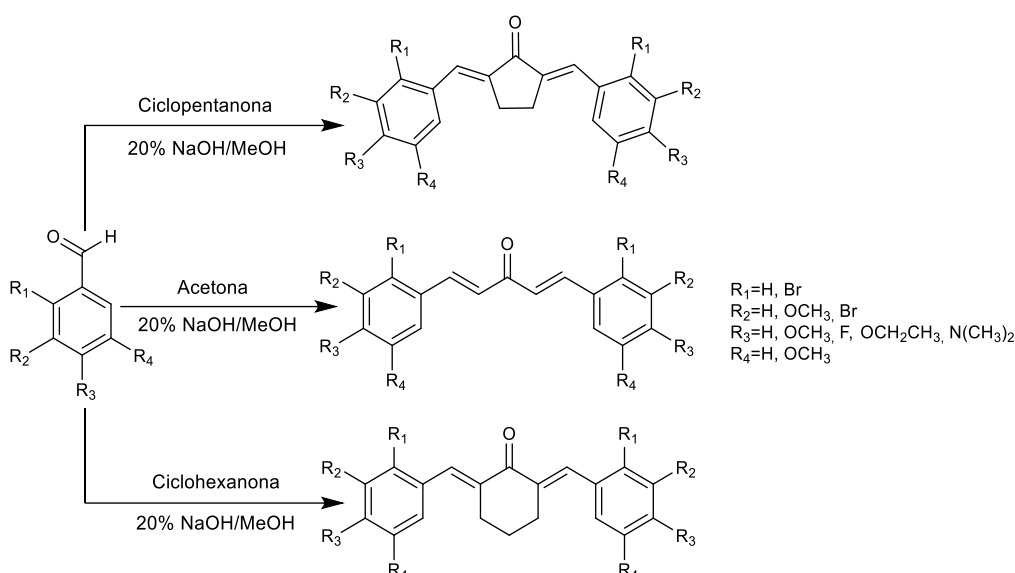


Figura 24 - Síntese de derivados mono-carbonil-curcumina com diferentes cetonas⁴⁴

Segundo Sahu *et al.*⁶³, é possível alterar a cadeia carbonada principal através da introdução de um grupo pirazol na mesma. A via de síntese proposta sugere a reação da curcumina com uma hidrazina apropriada em ácido acético ao refluxo (Figura 25). O que ocorre nesta via de síntese é a troca da β -dicetona α,β -insaturada por um grupo pirazol.

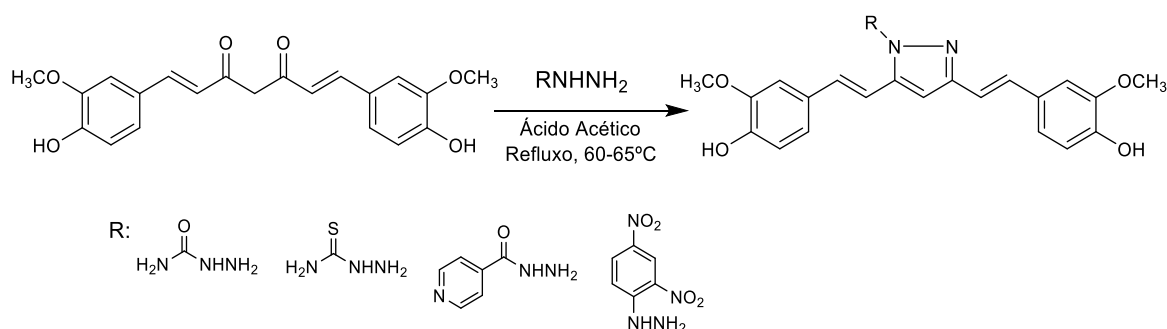


Figura 25 - Síntese de análogos de pirazol de curcumina⁶³

1.2.2. Métodos de Síntese de Curcuminóides por vias alternativas

Shao *et al.*⁶⁹ descreveram um novo método para a formação de curcuminóides assimétricos através de síntese suportada com resinas (Figura 26). Este tipo de síntese é usado na fabricação de fármacos e tem como base a ligação de uma das partes da espécie em estudo à resina, impossibilitando o acesso do reagente a esse local da molécula, evitando reações cruzadas, isto é, o ataque apenas ocorre de um lado da molécula levando a que a reação tenha uma excelente regioseletividade e forme produtos assimétricos.

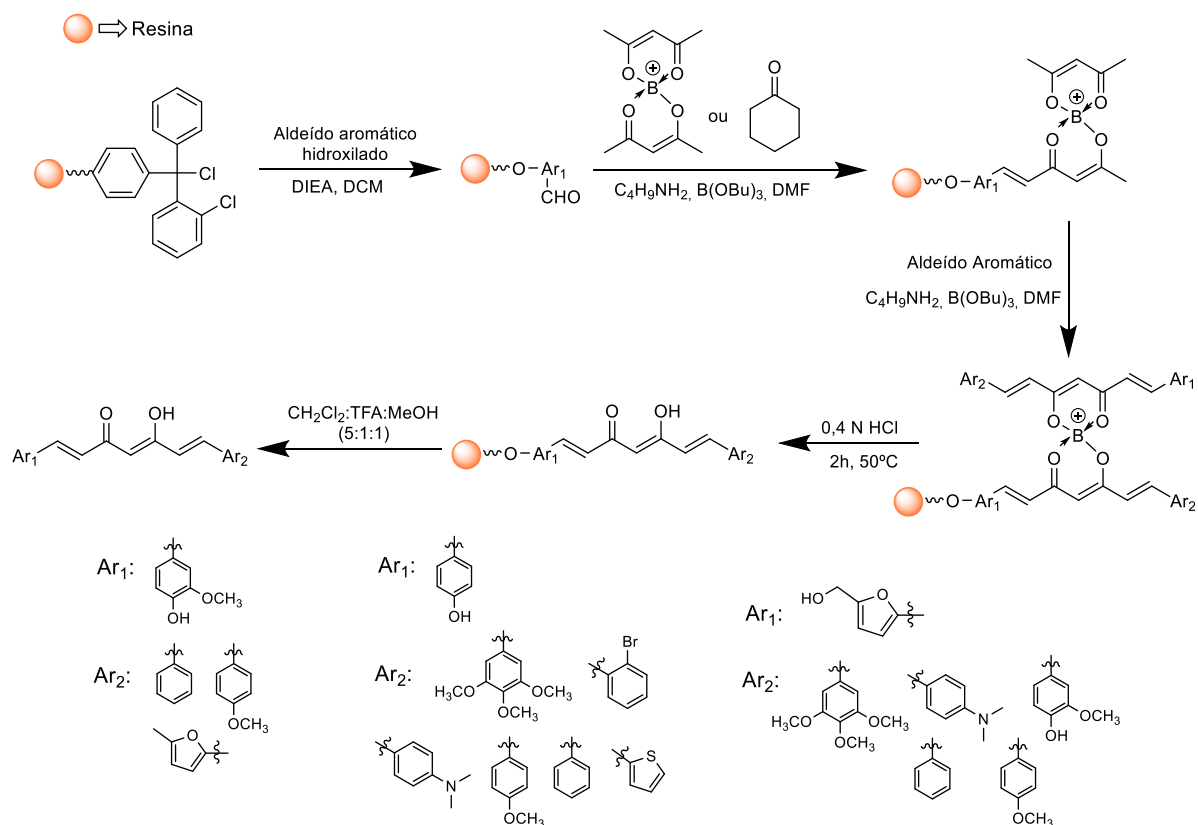


Figura 26 - Síntese de curcuminóides assimétricos através de suporte sólido^{17,69}

A via sintética suportada com resinas começa com a deposição de aldeídos aromáticos na resina, de seguida, ocorre a reação de condensação de *Claisen-Schmidt*, ou seja, dá-se o acoplamento entre a acetilacetona, previamente protegida com o complexo bórico, e o aldeído aromático ligado à resina. Este primeiro passo leva a que só um dos carbonos terminais da 2,4-pentadiona se ligue ao aldeído e o outro fique livre para uma nova condensação aldólica com um diferente aldeído aromático formando curcuminóides assimétricos. O método descrito apresentou altos rendimentos, elevada pureza e não foram necessárias etapas de purificação dos produtos, porque não ocorreram reações cruzadas.^{17,69}

Sherin e Rajasekharan⁷⁰ sugeriram uma nova síntese através de mecanoquímica, uma alternativa verde, cada vez mais usada. A síntese de derivados isoxazol a partir da curcumina começa pela junção do curcuminóide com cloreto de hidroxilamónio e ácido

acético glacial (catalisador), seguida de uma moagem mecânica num almofariz à temperatura ambiente (Figura 27). Os compostos são obtidos na forma de pó com excelentes rendimentos e pureza.

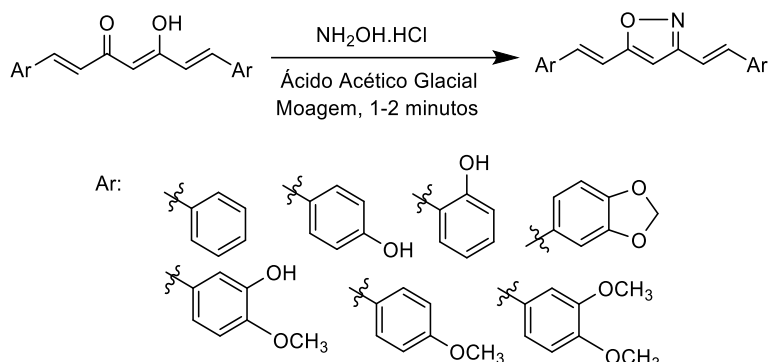


Figura 27 - Obtenção de derivados isoxazol da curcumina através de mecanoquímica⁷⁰

1.2.2.1. Síntese de Curcuminóides por Micro-ondas

O uso de micro-ondas para a síntese de compostos orgânicos é um método verde e sustentável, que está cada vez a ser mais utilizado como método alternativo para a formação de novos análogos da curcumina.^{71,72}

A síntese através de micro-ondas apresenta uma maior vantagem quando comparada com a síntese através do método convencional, isto porque na ativação por micro-ondas a reação é mais rápida, obtêm-se rendimentos mais elevados e as condições reacionais são moderadas. Além disto, o processo de purificação dos compostos é muito mais fácil neste tipo de reação.^{17,72}

Sherin *et al.*⁷³ propuseram uma via sintética de curcuminóides simétricos utilizando como reagentes, a acetilacetona e o aldeído aromático (Figura 28). A estes reagentes é adicionado ácido bórico, uma solução de N,N-dimetilformamida com ácido acético glacial e 1,2,3,4-tetra-hidroquinolina (THQ), como catalisador da reação. Os rendimentos obtidos situam-se entre 61 e 79%.

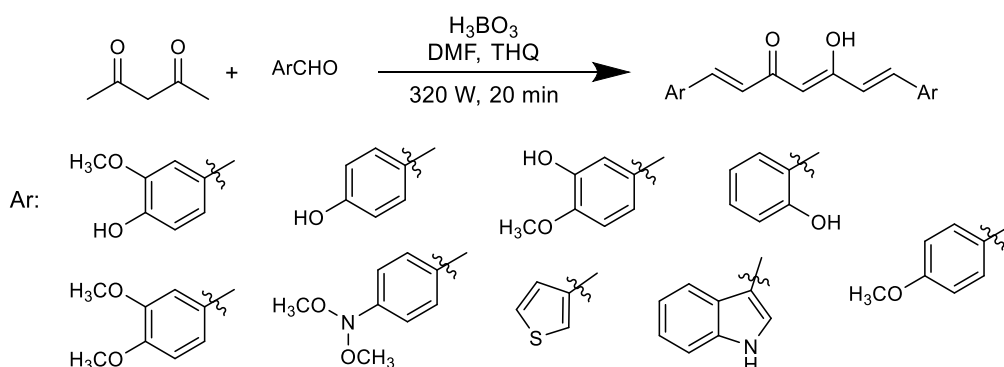


Figura 28 - Via sintética para a formação de curcuminóides simétricos pelo meio de aquecimento por micro-ondas⁷³

Utilizando a radiação de micro-ondas, é possível formar diferentes análogos da curcumina, como curcuminóides simétricos substituídos na posição central com 2-acetilciclohexanonas ou com ciclopentanonas.^{71,74}

Os métodos sintéticos apresentados de seguida possuem uma particularidade: são efetuados sem solvente e com radiação micro-ondas. Esta combinação revelou-se ao longo do anos muito vantajosa.^{71,74,75}

- Redução do tempo de reação devido às elevadas condições de pressão e temperatura, provenientes da radiação micro-ondas;
- Não contendo solvente, as reações são mais seguras para condições de pressão elevadas;
- Os produtos obtidos têm um elevado grau de pureza quando comparados com a síntese por aquecimento convencional e são mais facilmente purificados;
- Ambientalmente mais favorável.

Uma das reações para a formação de novos análogos da curcumina através de irradiação com micro-ondas foi descrita por Elavarasan *et al.*⁷². A reação dá-se com a mistura de um equivalente molar de acetilacetona para dois de aldeído, na presença de óxido de cálcio como catalisador (Figura 29). A mistura é irradiada num reator micro-ondas, sendo sempre monitorizada por TLC. Após a acidificação da solução e a sua purificação são obtidos os produtos pretendidos com elevados rendimentos.⁷²

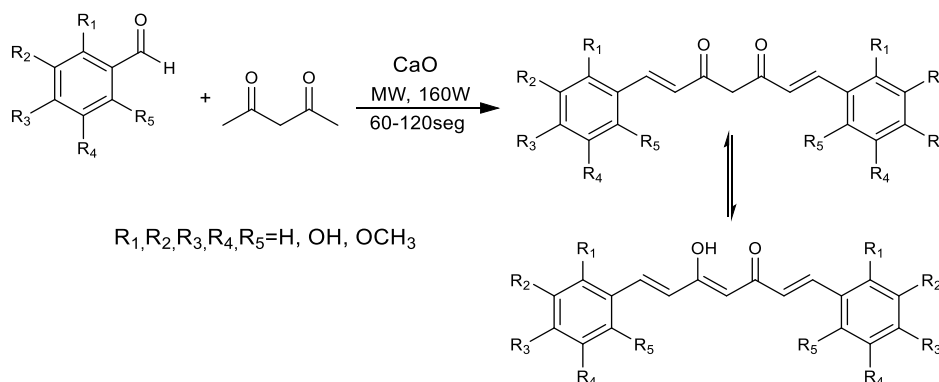


Figura 29 - Síntese com irradiação micro-ondas de análogos da curcumina simétricos⁷²

Outra via de síntese para produção de derivados curcuminóides di-substituídos foi proposta por Pore *et al.*⁷⁶ usando como catalisadores suportes inorgânicos sólidos, entre os quais Alumina (neutra), Sílica gel e Montmorillonite K₁₀ (argila) (Figura 30). Neste método, os compostos orgânicos em reação (reagentes) são adsorvidos na superfície dos catalisadores, superfície que absorve as micro-ondas aumentando a velocidade da reação.

A reação ocorre com a mistura entre a acetilacetona e aldeídos aromáticos mono-substituídos, na presença de ácido bórico e de uma solução de dietilamina:ácido

acético (1:1). A esta mistura é adicionado o catalisador adequado e, de seguida, são irradiadas as micro-ondas com pulso de 10 segundos a 640 MW. Pore *et al.*⁷⁶ concluíram que a alumina é o melhor suporte sólido entre os três estudados, pois apresenta rendimentos mais elevados com um menor tempo de reação.

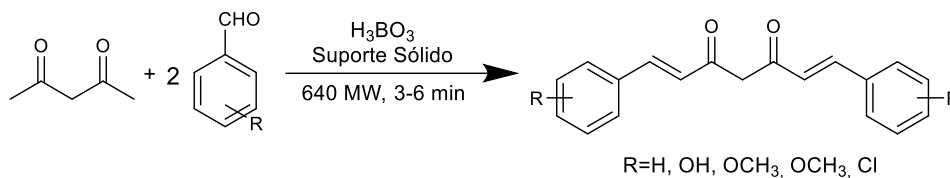


Figura 30 - Síntese através de micro-ondas de curcuminóides simétricos em fase sólida⁷⁶

A reação livre de solvente descrita por Nichols *et al.*⁷¹ inicia-se com a mistura da 2-acetilciclohexanona com o óxido de boro. De seguida, é adicionado o aldeído aromático, a morfolina e o ácido acético. A solução é irradiada durante 1 minuto à máxima potência do micro-ondas (Figura 31). As 2-acetilciclohexanonas apresentam um grupo metilo mais nucleofílico, quando comparadas com a acetilacetona. No entanto, este reagente também é muito propício a sofrer uma clivagem do anel e por isso, neste método é utilizado o óxido de boro com a finalidade de o proteger através de uma complexação. Os rendimentos obtidos são de moderados a excelentes e o isolamento dos produtos na sua forma pura é mais facilitado.⁷¹

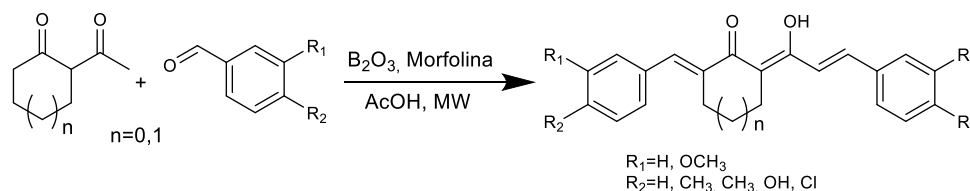


Figura 31 - Reação através de micro-ondas para formação de análogos da curcumina com 2-acetilciclohexanonas na posição central⁷¹

Esmaeili *et al.*⁷⁴ propuseram uma via de síntese para a obtenção de compostos com ciclopentanonas na posição central (Figura 32). A reação ocorre, primeiramente, com a mistura da ciclopentanona, do aldeído aromático e da alumina ácida fora do reator. De seguida, é irradiada durante 30 segundos no reator micro-ondas e depois retirada e agitada fora do reator, isto ocorre até completar o tempo de reação.

Nesta via de síntese foi utilizada alumina ácida como catalisador, pois tem a capacidade de ser reutilizada e é amiga do ambiente (não é tóxica). Além disto, revelou-se bastante eficiente na condensação aldólica cruzada entre ciclopentanonas e diferentes aldeídos aromáticos, com rendimentos bastante elevados, 87-99%.⁷⁴ A reação proposta por Esmaeili *et al.*⁷⁴ apresenta diversas vantagens, entre as quais a eliminação de solventes perigosos (ambientalmente benéfica), os tempos de reação bastante reduzidos e os rendimentos elevados, quando comparada com os métodos de aquecimento tradicionais.

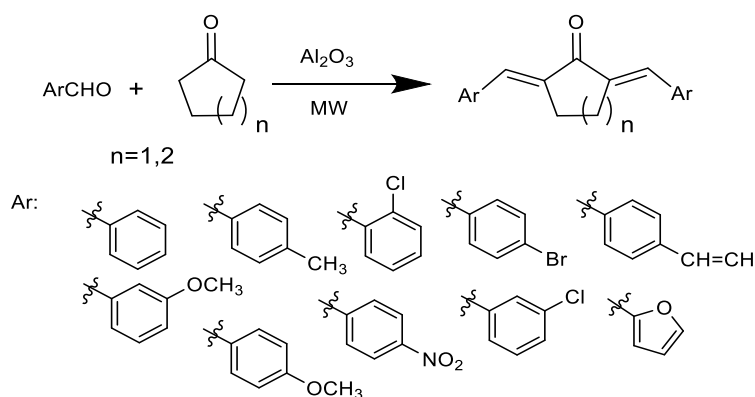


Figura 32 - Síntese de análogos da curcumina com ciclopentanonas na posição central com aquecimento por micro-ondas⁷⁴

1.3. Análise *in silico*

A análise *in silico* consiste na previsão rápida, através de métodos computacionais, do desempenho de diversos compostos com base na sua estrutura. Este método é aplicado na maioria dos casos num estado inicial do processo e, mais precisamente, na síntese de potenciais fármacos, na medida em que permite perceber se o candidato a fármaco a ser sintetizado será viável para a finalidade pretendida, evitando eventuais propriedades farmacocinéticas indesejáveis nesses compostos.^{77,78}

Os métodos computacionais de previsão *in silico* têm como base a previsão das propriedades físico-químicas dos compostos, as suas atividades biológicas potenciais e as propriedades ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade). Além destas, existem as propriedades que estão diretamente relacionadas com as doses e frequências de toma dos potenciais fármacos, tais como a biodisponibilidade, a absorção oral, o volume de distribuição e a penetração através da barreira hematoencefálica. Esta última propriedade pode ser conhecida como permeabilidade e tem por base outros parâmetros, como, por exemplo, a lipofilicidade, a capacidade de estabelecer ligações de hidrogénio, o tamanho molecular e a área de superfície polar topológica (ASPT).^{78,79}

Ao longo dos anos, verificou-se que um dos grandes problemas na síntese de potenciais fármacos tinha como base a sua baixa solubilidade, tornando a solubilidade uma das propriedades mais importantes a ser estudada, porque dela depende a toxicidade e o design do potencial fármaco. Assim, através dos métodos *in silico* consegue prever-se a solubilidade de um determinado composto ou fármaco a fim de se perceber a sua viabilidade na aplicação biológica desejada.^{78,80}

Na análise *in silico* é usado um modelo empírico chamado de Regra dos 5 de Lipinski. Este modelo permite saber se o composto em causa pode ser facilmente desenvolvido como fármaco para ser administrado por via oral através de quatro parâmetros: LogP (coeficiente de partição octanol/água), massa molecular, número de átomos doadores de hidrogénio

(átomos de azoto ou oxigénio com um ou mais átomos de hidrogénio) e número de aceitadores de hidrogénio (átomos de azoto ou oxigénio). Segundo a Regra dos 5 de Lipinski o composto apresenta maior capacidade para se tornar um bom fármaco se se verificarem simultaneamente quatro características: o LogP inferior a 5; o número de doadores de hidrogénio inferior a 5; o número de aceitadores de hidrogénio inferior a 10; a massa molecular do composto inferior a 500 Daltons. O fármaco que completar todos estes parâmetros apresentará uma boa biodisponibilidade oral.⁸¹⁻⁸³

Foram desenvolvidos diversos programas (servidores online) com bases de dados capazes de determinar vários parâmetros físico-químicos, dos quais se destacam o Molinspiration, o OSIRIS Property Explorer e o admetSAR, uma vez que são de livre utilização e disponíveis online.

1.3.1. Molinspiration

O Molinspiration baseia-se na comparação da molécula em estudo com outras já conhecidas. Através deste programa, é possível recolher dados online, como o LogP que dá a indicação sobre a hidrofobicidade do composto, isto é, demonstra a natureza hidrofílica/lipofílica da molécula e como esta irá afetar a absorção, bem como a biodisponibilidade do composto em causa. A molécula apresenta boa disponibilidade se o LogP se situar entre 1,56-4,95.⁸³⁻⁸⁵

Outro parâmetro apresentado pelo Molinspiration é a área de superfície polar topológica (ASPT) que indica se o composto em estudo tem boas ou más características no que respeita à absorção intestinal, à biodisponibilidade e à penetração da barreira hematoencefálica. Deste modo, a ASPT está associada às propriedades de transporte do fármaco através das membranas e do cruzamento intestinal. Os compostos que apresentem uma ASPT inferior a 140 Å² possuem uma boa absorção intestinal, ao passo que se o seu valor se situar abaixo de 60 Å² torna maior a probabilidade de atravessar a barreira hematoencefálica.^{83,84,86}

Além dos fatores referidos acima, o Molinspiration permite estudar a bioatividade geral do composto através dos seguintes parâmetros: ligação à proteína G, modulador do canal iónico, inibidor de quinase, inibidor de protéase e inibidor de enzimas em geral. A atividade biológica da molécula em estudo relacionada com determinado parâmetro é determinada pelo valor obtido. Se este valor for inferior a -5 o composto considera-se inativo, para valores entre -5 e 0 considera-se como uma bioatividade moderada, e com valores superiores a 0 considera-se a bioatividade elevada.⁸³

1.3.2. OSIRIS Property Explorer

O OSIRIS Property Explorer é uma ferramenta online que permite definir parâmetros farmacocinéticos, entre os quais a toxicidade, a solubilidade, o *drugscore* e o *druglikeness*. Este programa tem por base, tal como o Molinspiration, a comparação de várias propriedades moleculares e características estruturais da molécula em estudo com fármacos já existentes.^{85,87}

O programa OSIRIS determina a solubilidade (S) de um composto. Este parâmetro tem uma grande importância, pois influencia o perfil de distribuição do potencial fármaco desde o local onde é administrado até à corrente sanguínea. A solubilidade de uma molécula é boa quando apresenta um LogS maior do que -4, e por isso é mais facilmente absorvida pelo corpo humano.⁸⁵

Além da solubilidade, são obtidos resultados codificados por cores que dizem respeito ao risco de toxicidade, relativamente, por exemplo, ao efeito no sistema reprodutivo ou quanto ao potencial cancerígena do composto em causa. A cor verde indica um composto seguro, a cor amarela indica um risco médio de toxicidade e, por fim, a cor vermelha indica um elevado risco de efeitos indesejados (tóxicos). Outro parâmetro obtido através desta ferramenta on-line é o *druglikeness*, que permite aferir se a molécula possui fragmentos semelhantes a fármacos já existentes.^{85,87}

Desta forma, os parâmetros *druglikeness*, LogP, LogS, peso molecular e toxicidade contribuem para a determinação do *drugscore* da molécula em estudo, traduzido num valor útil que, ao ser analisado, permite perceber se o composto em causa poderá, ou não, ser classificado como um potencial fármaco.⁸⁵

1.3.3. AdmetSAR

O admetSAR é um programa disponível online com uma base de dados que relaciona a estrutura da molécula com a sua atividade. Da base de dados deste programa fazem parte milhares de fármacos experimentais e aprovados pela FDA, pesticidas, agentes ambientais e produtos químicos industriais. O programa em causa baseia-se em modelos preditivos que contém as propriedades ADMET para a descoberta de novos fármacos.⁸⁸⁻⁹⁰

Os dados resultantes da análise de uma molécula no admetSAR fornecem informações sobre as propriedades ADMET da molécula em estudo, e ainda se o composto segue a Regra de Lipinski, ou seja, se poderá vir a ser considerado um potencial fármaco. As propriedades associadas ao ADMET são diversas, das quais fazem parte a absorção intestinal humana, a solubilidade, a biodisponibilidade oral, a ligação a proteínas plasmáticas, a mutagenicidade, a toxicidade em vários organismos, a biodegradabilidade e a carcinogenicidade.^{88,89}

O admetSAR tem, assim, a capacidade de ajudar os investigadores a determinar como as modificações estruturais numa molécula vão afetar as potenciais atividades biológicas a ela associadas. Os resultados ADMET obtidos permitem a escolha de determinada modificação estrutural em detrimento de outras. Além de que, neste programa, estão presentes vários dados de ecotoxicidade que ajudam a avaliar o risco ambiental do composto em causa antes de o mesmo ser utilizado.⁹⁰

É o objetivo deste trabalho sintetizar curcuminóides e análogos da curcumina com potencial atividade antidiabética. Para focar o trabalho nesta área foram efetuados estudos *in silico* através dos programas Molinspiration, OSIRIS Property Explorer e admetSAR, com o intuito de otimizar as sínteses a realizar. Estes estudos foram usados para analisar as moléculas a sintetizar e perceber de que forma as várias modificações estruturais podem afetar ou melhorar as propriedades físico-químicas relevantes para a atividade biológica a avaliar.

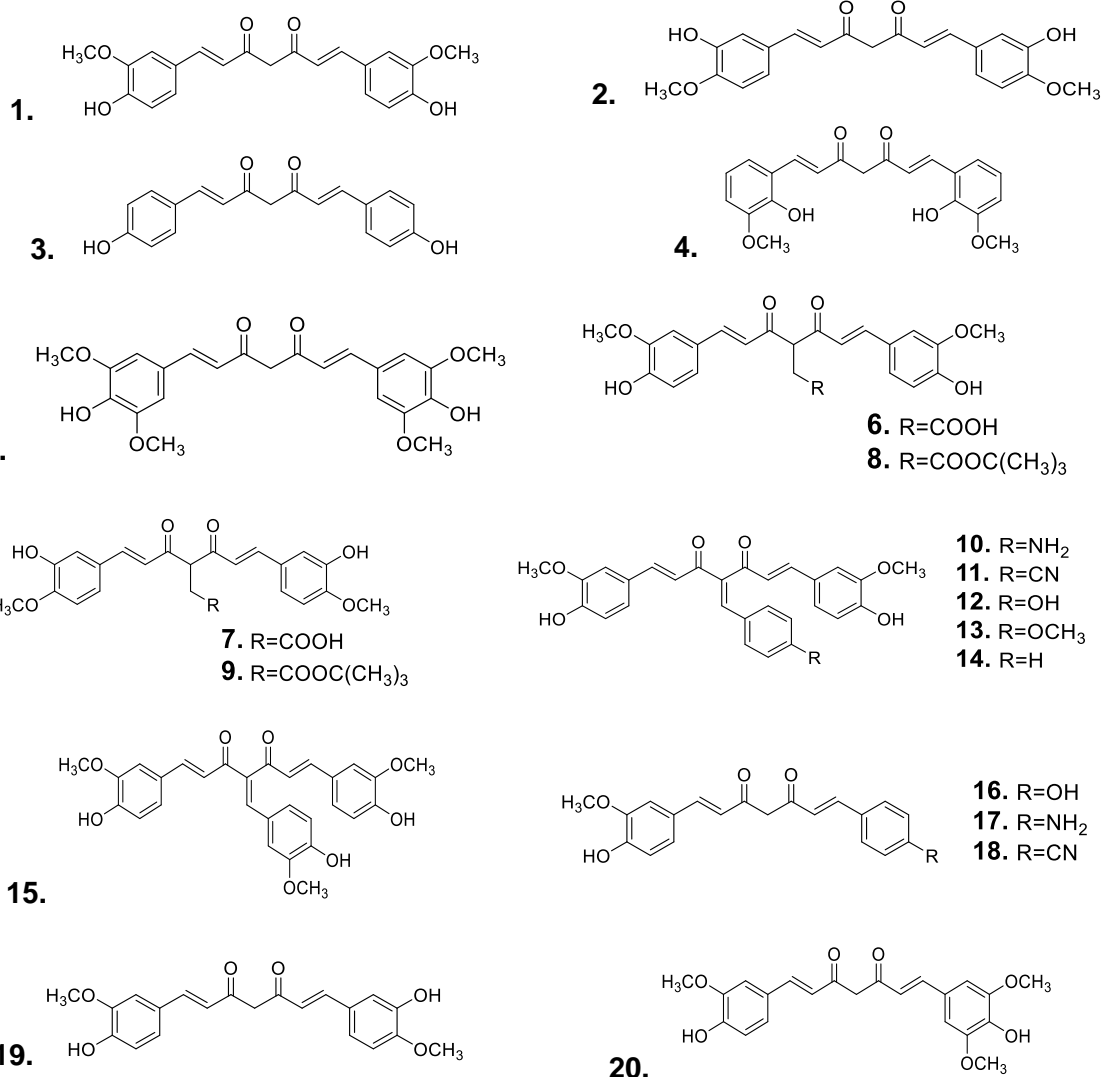
Capítulo 2 **Resultados e Discussão**

2. Resultados e Discussão

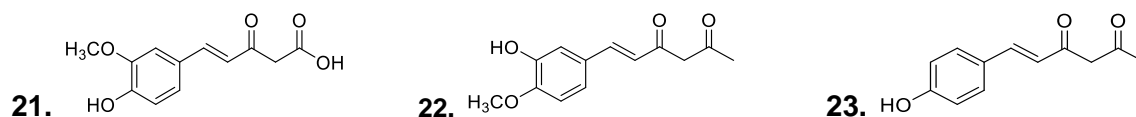
2.1. Análise *in silico*

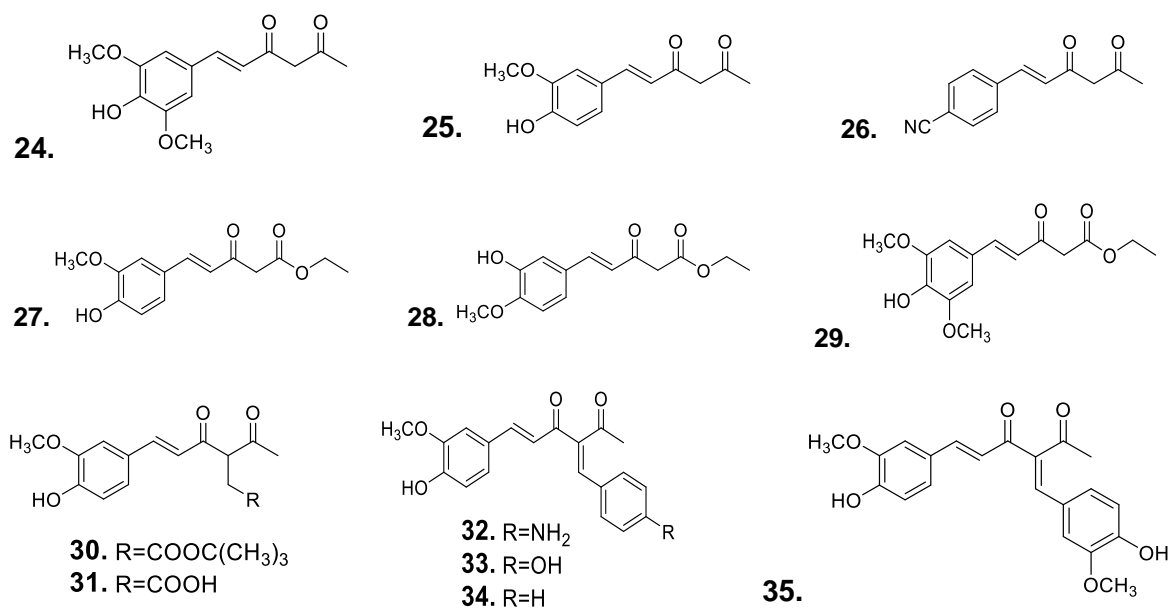
A análise *in silico* realizada permitiu avaliar as propriedades físico-químicas e biológicas de uma série de compostos análogos da curcumina e estruturas relacionadas. Esta análise teve como objetivo perceber a influência da presença de determinados grupos estruturais nessas propriedades (Figura 33). Os compostos foram distribuídos em três grupos: curcuminóides (**1-20**), monocurcuminóides e derivados (**21-35**) e compostos substituídos na posição α da cadeia principal (**36-47**).

Curcuminóides



Monocurcuminóides e Derivados





Compostos substituídos na posição α da cadeia principal

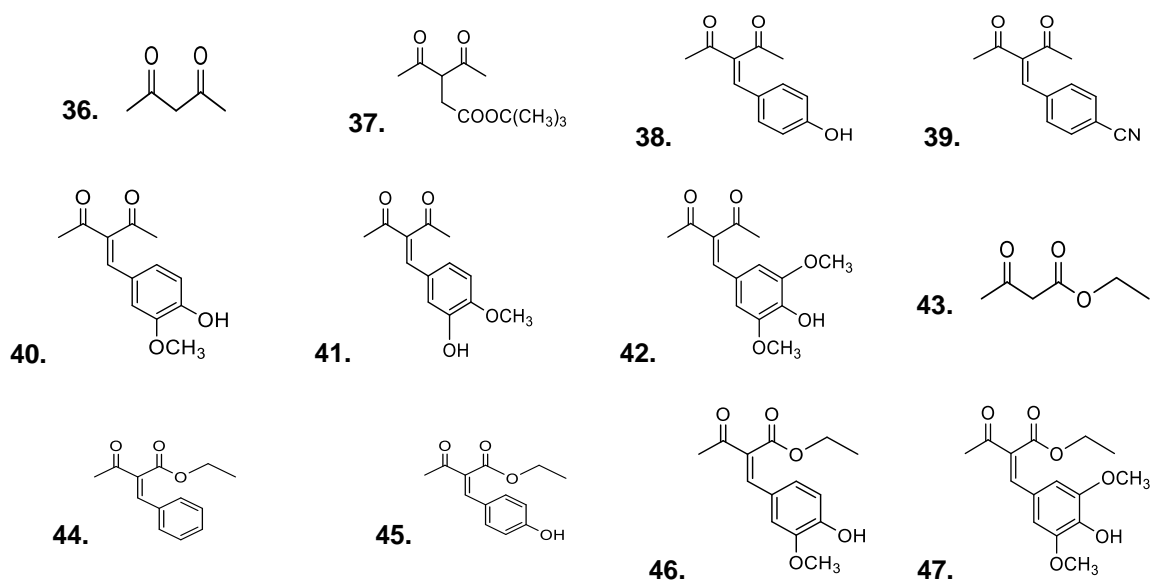


Figura 33 - Compostos analisados *in silico*

Nesta análise foram utilizados os seguintes programas: Molinspiration e OSIRIS Property Explorer (Propriedades Físico-Químicas); admetSAR (Propriedades Biológicas).

O potencial de um composto para ser comercializado como fármaco e, por sua vez, ser administrado por via oral pode ser avaliado através da Regra dos 5 de Lipinski, como já descrito anteriormente. Através do programa Molinspiration, foi possível concluir que todos os compostos analisados cumprem a Regra dos 5 de Lipinski, exceto o composto **15**, o que indica que a maioria dos compostos analisados possui uma boa biodisponibilidade oral.⁸¹

Dentro das propriedades físico-químicas foram analisados o LogP, o LogS e a ASPT, uma vez que estão relacionados com a permeabilidade, lipofilicidade e biodisponibilidade do composto em análise, propriedades importantes na interação do composto com o organismo humano. O LogP é o logaritmo do coeficiente de partição entre o n-octanol e a água, que corresponde à hidrofobicidade do composto. Quando o LogP tem um valor elevado a hidrofobicidade é baixa, levando a uma má absorção/permeação do composto no organismo humano. Foi demonstrado que para ocorrer uma permeabilidade razoável o LogP tem de ser menor que 5.^{91,92}

O LogS traduz a solubilidade do composto em água que, por sua vez, afeta a sua absorção e distribuição no corpo humano. Os compostos devem ter a menor solubilidade possível para que haja uma boa absorção no corpo humano, tendo sido definido que o LogS deve ser superior a -4.⁹¹

Por último, a área de superfície polar topológica (ASPT) está relacionada com a facilidade de permeação do composto nas membranas celulares, isto é, descreve se o composto em causa tem ou não uma boa absorção. Um composto com um valor de ASPT maior que 140 Å² é pouco provável que consiga permear as membranas celulares. Esta propriedade está diretamente ligada à absorção intestinal humana, à biodisponibilidade oral e à possibilidade de a molécula atravessar a barreira hematoencefálica.^{86,92,93}

Quanto às propriedades biológicas, estas podem ser divididas em cinco grupos (Propriedades ADMET), no entanto, no presente estudo pretende-se destacar três desses grupos: Absorção, Distribuição e Toxicidade, pois estes são os que têm maior impacto.⁸⁹

Na Absorção foram estudadas a absorção intestinal humana e a biodisponibilidade oral do composto, o que indica se o composto possui ou não uma boa capacidade de ser absorvido no organismo humano de forma a chegar à circulação sistémica.⁹⁴

Da Distribuição fazem parte a possibilidade da molécula atravessar a barreira hematoencefálica e a capacidade do composto se ligar às proteínas do plasma, dado que estas são importantes na sua captação e distribuição no organismo, esta ligação não deverá ser superior a 95%. Além destas, faz parte a capacidade de inibição da P-glicoproteína, pois esta proteína promove a multirresistência aos fármacos, sendo necessário que seja inibida para que os tratamentos sejam mais eficazes.⁹⁵⁻⁹⁷

Para a Toxicidade foi estudada a toxicidade oral aguda que pode ser dividida em quatro categorias, tendo como cada uma delas uma palavra de sinalização associada (Tabela 2). Para a toxicidade ser mais perceptível a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos associou a estas categorias a dose letal média LD50 ou a concentração letal média LC50, como descrito na Tabela 2.⁹⁸

Para além da toxicidade oral aguda foram consideradas a hepatotoxicidade, que corresponde à toxicidade gerada pelo composto no fígado, e a biodegradação, que representa a capacidade de a substância em estudo ser decomposta por enzimas. A biodegradação é importante ser estudada se o composto apresentar toxicidade, isto é, se a taxa de biodegradação for alta, a concentração do composto será reduzida, o que leva à diminuição do seu efeito tóxico no organismo, contudo, se o composto for persistente no organismo, a toxicidade perdurará durante mais tempo no mesmo.⁹⁹

Tabela 2 - Toxicidade Oral Aguda segundo a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos⁹⁸

Toxicidade Aguda	Categoria I	Categoria II	Categoria III	Categoria IV
Oral (mg/kg)	≤50	>50 ≤500	>500 ≤5000	>5000
Sinalização	Perigo/Veneno	Aviso	Cuidado	-

Tendo em conta a importância da atividade anti-diabética no presente trabalho, analisou-se se os compostos em estudo funcionam como modeladores dos proliferadores de peroxissoma gama, PPAR γ . O PPAR γ é um recetor nuclear ativado por ligação e está relacionado com doenças metabólicas, como a diabetes. Se este recetor for ativado pelo composto, ele tem a capacidade de regular o metabolismo dos lípidos e da glicose presentes no organismo humano. Esta regulação permite melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir o nível de glicose no corpo humano, atuando assim no tratamento da diabetes.^{100,101}

Os compostos analisados foram divididos em grupos, de acordo com as modificações estruturais introduzidas, para que seja mais perceptível quais as consequências de determinada modificação nas propriedades físico-químicas e biológicas do composto.

2.1.1. Curcuminóides simétricos

Partindo da molécula de curcumina (**1**) foram introduzidas várias modificações estruturais nos anéis aromáticos, nomeadamente, a presença (**5**) ou ausência (**3**) de grupos metoxilo e a mudança de posição do grupo fenólico (**2** e **4**), como mostrado na Figura 34, tendo em conta as suas propriedades físico-químicas (Tabela 3) e biológicas (Tabela 4).

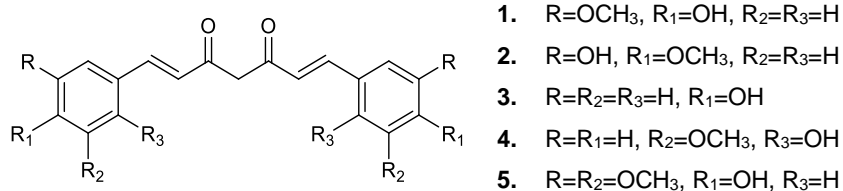


Figura 34 - Curcuminóides di-substituídos

Tabela 3 - Propriedades físico-químicas dos curcuminóides simétricos

Propriedades Físico-Químicas			
Composto	LogP	LogS	ASPT (Å²)
1	2,95	-3,62	93,07
2	2,95	-3,62	93,07
3	3,09	-3,59	74,60
4	2,95	-3,62	93,07
5	2,81	-3,66	111,53

No que diz respeito às propriedades físico-químicas, todos os compostos analisados apresentam valores dentro da gama desejável para serem potenciais fármacos, apresentando um bom balanço entre a permeabilidade e a solubilidade. A presença de grupos metoxilo no anel aromático torna a molécula mais hidrofílica, mas diminui ligeiramente a solubilidade, com o composto 3, contendo apenas um grupo fenólico, a apresentar uma maior solubilidade. A mudança de posição do grupo fenólico não provoca alterações nas propriedades físico-químicas.

Relativamente às propriedades biológicas concluiu-se que a curcumina (**1**), o seu análogo **2** e o composto **5** com dois grupos metoxilo apresentam um perfil ADMET muito semelhante contendo algumas alterações na distribuição e na toxicidade. Quando comparados, o análogo trocado da curcumina (**2**), no geral, apresenta melhores propriedades, como, por exemplo, tem uma elevada probabilidade de ser absorvido até à circulação sistémica (biodisponibilidade oral) e possui uma probabilidade elevada de inibir a P-glicoproteína. É de referir que todos os compostos apresentados possuem uma boa probabilidade de serem ativadores do PPAR γ , indicando que podem ser vantajosos no tratamento da diabetes. Em suma, o composto mais promissor dos curcuminóides simétricos é o análogo trocado da curcumina (**2**).

Tabela 4 - Propriedades biológicas dos curcuminóides simétricos

Propriedades Biológicas									
Composto	Absorção		Distribuição			Toxicidade			Outras
	Absorção Intestinal Humana¹⁰²	Biodisp. Oral¹⁰³	Ligação às proteínas plasmáticas⁹⁷	Inibição da P-glicoproteína¹⁰⁴	Permeação da Barreira Hematoencefálica^{102,105}	Toxicidade Oral Aguda (c)⁹⁸	Hepatotoxicidade¹⁰⁶	Biodegrad.¹⁰⁷	PPARγ¹⁰³
1	+	+	0,832	+	-	III	+	-	+
	0,9770	0,6000	100%	0,5967	0,2466	0,6349	0,7250	0,8000	0,8708
2	+	+	0,821	+	-	III	+	-	+
	0,9770	0,6714	100%	0,7448	0,2466	0,6349	0,6000	0,8000	0,8325
3	+	-	0,505	-	-	III	+	-	+
	0,9737	0,6429	100%	0,8850	0,5271	0,6484	0,8250	0,7500	0,7720
5	+	+	0,96	+	-	III	+	-	+
	0,9770	0,6143	100%	0,6677	0,2466	0,5760	0,7250	0,8500	0,8309

2.1.2. Substituição da posição central da curcumina

A substituição da posição central da cadeia principal da curcumina pode trazer vantagens ou desvantagens para as propriedades físico-químicas e biológicas (Tabelas 5 e 6) dos compostos. Com o intuito de estudar essas modificações foram analisados os seguintes compostos (Figura 35), onde foram introduzidos diferentes grupos substituintes, nomeadamente, cadeias saturadas (**6** e **8**) e cadeias insaturadas, contendo anéis aromáticos substituídos com grupos doadores (**10**, **12**, **13** e **15**) e aceitadores (**11**) de elétrões.

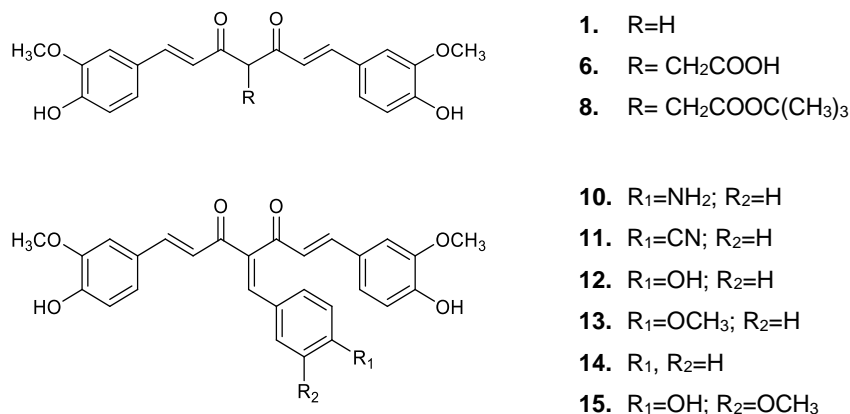


Figura 35 - Curcuminóides com o grupo central substituído

Analisando os compostos em estudo, foi possível perceber através das suas propriedades físico-químicas, que o composto **15** não cumpre a Regra dos 5 de Lipinski devido à sua elevada massa molar (>500 g/mol), não sendo por isso um potencial fármaco para ser administrado por via oral.

Tabela 5 - Propriedades físico-químicas dos curcuminóides com a posição central substituída

Propriedades Físico-Químicas			
Composto	LogP	LogS	ASPT (Å²)
1	2,95	-3,62	93,07
6	2,35	-3,53	130,37
8	3,92	-4,44	119,37
10	4,2	-5,09	119,09
11	4,71	-5,79	116,86
12	4,53	-4,72	113,29
13	4,8	-5,03	102,30
14	4,87	-5,02	93,07
15	4,46	-4,74	122,53

Tabela 6 - Propriedades biológicas dos curcuminóides com a posição central substituída

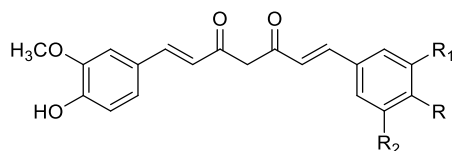
Propriedades Biológicas									
Composto	Absorção		Distribuição			Toxicidade			Outras
	Absorção Intestinal Humana¹⁰²	Biodisp. Oral¹⁰³	Ligação às proteínas plasmáticas⁹⁷	Inibição da P-glicoproteína¹⁰⁴	Permeação da Barreira Hematoencefálica^{102,105}	Toxicidade Oral Aguda (c)⁹⁸	Hepatotoxicidade¹⁰⁶	Biodegrad.¹⁰⁷	PPARγ¹⁰³
1	+	+	0,832	+	-	III	+	-	+
	0,9770	0,6000	100%	0,5967	0,2466	0,6349	0,7250	0,8000	0,8708
6	+	+	0,945	+	-	III	+	-	+
	0,9770	0,5286	100%	0,6088	0,2980	0,6102	0,7000	0,8500	0,6971
12	+	-	0,776	+	+	III	+	-	+
	0,9853	0,6429	100%	0,8072	0,7736	0,4524	0,8750	0,8750	0,8724

A análise das propriedades físico-químicas mostra que todos os compostos têm valores de LogP e ASPT dentro da gama estipulada para uma boa absorção da molécula no organismo. No entanto, a substituição da posição central da cadeia principal provoca um aumento da hidrofobicidade da molécula, sendo este aumento mais acentuado para os substituintes de cadeia insaturada, ficando mesmo alguns deles, como os compostos **13** e **14**, perto do valor limite aceitável. A exceção é observada para o composto **6**, provavelmente devido à presença do grupo COOH. A mesma tendência é observada para a solubilidade dos compostos, com exceção da molécula **6**, a solubilidade diminui drasticamente com a substituição da posição central. Em particular, para a série de compostos (**10-15**), a solubilidade chega a ter valores 100 vezes inferiores e dependentes da natureza dos substituintes do anel aromático. Uma vez que, apenas os compostos **1** e **6** possuem um LogS maior que -4, estes foram selecionados para a análise das suas propriedades ADMET. Além destes, foi também selecionado o composto **12** visto ser o composto substituído na posição central com um anel aromático contendo uma maior solubilidade.

Os perfis ADMET dos três compostos possuem valores aceitáveis, com algumas semelhanças de comportamento, por exemplo, o composto **12**, embora seja mais hepatotóxico e não apresente uma boa biodisponibilidade oral, possui uma boa capacidade de permear a barreira hematoencefálica, assim como uma inibição da P-glicoproteína e interação com a PPAR γ . Já os compostos **1** e **6** apresentam maior probabilidade para uma toxicidade oral aguda de categoria III. Tendo em conta as propriedades ADMET geradas, o composto **6** foi considerado o composto mais promissor por ser aquele que apresenta uma maior solubilidade.

2.1.3. Curcuminóides assimétricos

A troca de um dos grupos laterais do curcuminóide pode provocar efeitos nas propriedades físico-químicas e biológicas dos compostos (Tabelas 7 e 8), tendo-se por isso selecionado um grupo de compostos, que pertencem à família dos curcuminóides di-substituídos assimétricos, para serem estudados (**16-20**) (Figura 36).



1. R=OH; R₁=OCH₃; R₂=H
16. R=OH; R₁,R₂=H
17. R=NH₂; R₁,R₂=H
18. R=CN; R₁,R₂=H
19. R=OCH₃; R₁=OH; R₂=H
20. R=OH; R₁,R₂=OCH₃

Figura 36 - Curcuminóides assimétricos di-substituídos

Tabela 7 - Propriedades físico-químicas dos curcuminóides assimétricos

Propriedades Físico-Químicas			
Composto	LogP	LogS	ASPT (Å²)
1	2,95	-3,62	93,07
16	3,02	-3,6	83,83
17	2,69	-3,98	89,63
18	3,2	-4,67	87,40
19	2,95	-3,62	93,07
20	2,88	-3,64	102,30

Tabela 8 - Propriedades biológicas dos curcuminóides assimétricos

Propriedades Biológicas									
Composto	Absorção		Distribuição			Toxicidade			Outras
	Absorção Intestinal Humana¹⁰²	Biodisp. Oral¹⁰³	Ligação às proteínas plasmáticas⁹⁷	Inibição da P-glicoproteína¹⁰⁴	Permeação da Barreira Hematoencefálica^{102,105}	Toxicidade Oral Aguda (c)⁹⁸	Hepatotoxicidade¹⁰⁶	Biodegrad.¹⁰⁷	PPARγ¹⁰³
1	+	+	0,832	+	-	III	+	-	+
	0,9770	0,6000	100%	0,5967	0,2466	0,6349	0,7250	0,8000	0,8708
16	+	-	0,715	-	-	III	+	-	+
	0,9770	0,6429	100%	0,7265	0,2748	0,6250	0,8000	0,8500	0,8570
19	+	+	0,873	+	-	III	+	-	+
	0,9770	0,5429	100%	0,6351	0,2466	0,6349	0,7750	0,8250	0,8270

De um modo geral, a solubilidade dos compostos não é afetada pela presença de diferentes anéis aromáticos na estrutura, com exceção do composto **18**, onde o valor de LogS é inferior a -4. A presença de diferentes substituintes no anel aromático modifica os valores de LogP, tornando-se os compostos **16** e **18** os mais hidrofóbicos, enquanto os compostos **17** e **20** apresentam maior hidrofiliidade. Compararam-se as propriedades ADMET dos compostos com maior solubilidade (**16** e **19**) e conclui-se que o perfil do composto **19** é muito idêntico ao da curcumina (**1**). Já o composto **16** não apresenta uma boa biodisponibilidade oral nem possui capacidade para inibir a P-glicoproteína, fazendo com que os perfis dos compostos **1** e **19** sejam melhores.

Com isto, é possível perceber que os curcuminóides assimétricos podem ou não ser vantajosos para a otimização das propriedades biológicas dependendo da natureza dos substituintes. Pela análise *in silico*, o composto assimétrico mais promissor é o **19**.

2.1.4. Monocurcuminóides

Com o objetivo de estudar as propriedades físico-químicas e biológicas de derivados monocurcuminóides (Tabelas 9 e 10) optou-se por introduzir dois grupos de compostos. No primeiro grupo (**21**, **22** e **27**), mantém-se inalterado o anel aromático substituído e modifica-se o grupo carbonilo/carboxilo. No segundo grupo de compostos (**22-26**), mantendo-se a cetona como grupo terminal, foram modificados os substituintes do anel aromático (Figura 37).

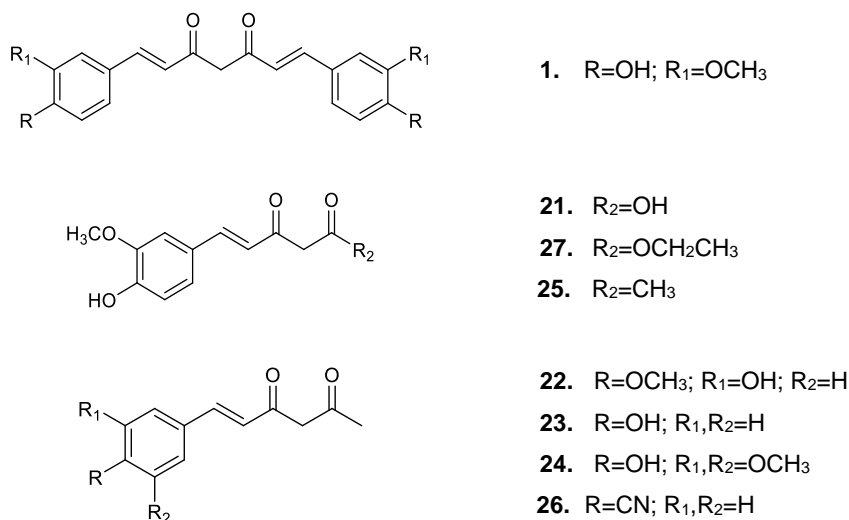


Figura 37 - Curcumina + Monocurcuminóides

Tabela 9 - Propriedades físico-químicas dos monocurcuminóides

<i>Propriedades Físico-Químicas</i>			
Composto	LogP	LogS	ASPT (Å ²)
1	2,95	-3,62	93,07
21	0,91	-1,91	83,83
27	1,75	-2,34	72,84
25	1,59	-2,36	63,60
22	1,59	-2,36	63,60
23	1,66	-2,34	54,37
24	1,52	-2,38	72,84
26	1,84	-3,41	57,93

A análise das propriedades físico-químicas do primeiro grupo de compostos mostra, quando comparados com a curcumina, um acentuado decréscimo na hidrofobicidade dos compostos, particularmente no caso do composto **21** com o grupo carboxilo. Esta tendência é acompanhada, em geral, por um aumento da solubilidade dos compostos e pela diminuição dos valores de ASPT. Todas estas tendências são igualmente encontradas, quando as propriedades físico-químicas do segundo conjunto de compostos **22-25** são comparadas com a curcumina. Assim, no geral, os monocurcuminóides possuem melhores propriedades que a curcumina, isto é, os compostos mono-substituídos lateralmente apresentam melhor potencial para se tornarem fármacos quando comparados com os di-substituídos.

A maior solubilidade do composto com o grupo carboxilo (**21**), assim como as suas propriedades ADMET indicam um melhor perfil biológico, isto porque apresenta a maior probabilidade de ser bem absorvido no organismo, possui uma percentagem aceitável de ligação às proteínas plasmáticas e é ativador do recetor nuclear PPAR γ contribuindo assim, para o tratamento da diabetes. Já os compostos **25** e **27**, embora não sejam ativadores do PPAR γ , apresentam bons valores na permeação da barreira hematoencefálica.

A análise do segundo grupo de compostos mostra que o composto **23** apresenta a maior solubilidade, no entanto, o seu perfil ADMET não é o melhor, quando comparado com os outros compostos em análise, devido à elevada probabilidade de não ser bem absorvido no corpo humano e à sua baixa percentagem de ligação às proteínas plasmáticas.

Tabela 10 - Propriedades biológicas dos monocurcuminóides

Propriedades Biológicas									
Composto	Absorção		Distribuição			Toxicidade			Outras
	Absorção Intestinal Humana¹⁰²	Biodisp. Oral¹⁰³	Ligação às proteínas plasmáticas⁹⁷	Inibição da P-glicoproteína¹⁰⁴	Permeação da Barreira Hematoencefálica^{102,105}	Toxicidade Oral Aguda (c)⁹⁸	Hepatotoxicidade¹⁰⁶	Biodegrad.¹⁰⁷	PPARγ¹⁰³
1	+	+	0,832	+	-	III	+	-	+
	0,9770	0,6000	100%	0,5967	0,2466	0,6349	0,7250	0,8000	0,8708
21	+	+	0,945	-	-	III	+	-	+
	0,9786	0,6143	100%	0,9868	0,2517	0,6161	0,6250	0,7000	0,7215
27	+	+	0,977	-	+	III	+	-	-
	0,9863	0,5429	100%	0,9628	0,9299	0,6704	0,5250	0,7500	0,4842
25	+	-	0,735	-	+	III	+	-	-
	0,9853	0,5000	100%	0,9827	0,9185	0,5460	0,6250	0,7250	0,5281
22	+	+	0,743	-	+	III	+	-	-
	0,9853	0,5571	100%	0,9655	0,9185	0,5460	0,6500	0,7250	0,5114
23	+	-	0,377	-	+	III	+	-	-
	0,9841	0,7429	100%	0,9849	0,7875	0,5128	0,6250	0,7000	0,5731
24	+	+	0,706	+	+	III	+	-	+
	0,9853	0,5429	100%	0,9455	0,9185	0,5244	0,6500	0,7250	0,5779

Os restantes compostos (**22**, **24** e **25**) apresentam perfis semelhantes, exceto no que diz respeito às biodisponibilidades orais, isto porque os compostos **22** e **24** apresentam uma boa probabilidade de serem absorvidos no organismo, já o composto **25** parece não ser absorvido. Todavia, o composto **24** distingue-se dos restantes, porque além de possuir uma elevada probabilidade de inibir a P-glicoproteína também tem uma boa probabilidade de ser ativador da PPAR γ , sendo o mais promissor do segundo grupo de compostos.

Analisando os dois grupos de compostos monocurcuminóides, o composto mais promissor é o **24**, porque tem uma elevada probabilidade de permear a barreira hematoencefálica ao contrário do composto **21**, que era o mais promissor do primeiro grupo, tendo sempre em atenção que estes compostos apresentam hepatotoxicidade.

Outro grupo de monocurcuminóides derivados do β -cetoéster têm na sua constituição um grupo éster numa das posições laterais e na outra um grupo aromático. Neste grupo serão estudadas as propriedades físico-químicas e biológicas (Tabelas 11 e 12) dos compostos **27-29**, mantendo-se a fração β -cetoéster e modificando-se os substituintes do anel aromático (Figura 38).

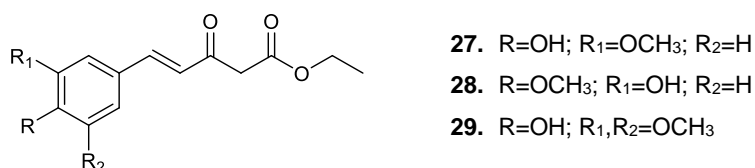


Figura 38 – Monocurcuminóides derivados de β -cetoéster

A análise das propriedades físico-químicas dos compostos monocurcuminóides derivados do β -cetoéster mostram resultados semelhantes aos encontrados na série **22-26**, isto é, os valores de solubilidade dentro da mesma ordem de grandeza, contudo os valores de LogP um pouco mais elevados, mostrando uma maior hidrofobicidade. Os compostos **27** e **28** possuem propriedades físico-químicas idênticas, mostrando que a troca de posição dos grupos OH e OCH₃ não têm qualquer influência nestas propriedades, tal como foi anteriormente discutido na secção 2.1..

No que diz respeito às propriedades ADMET, estes compostos já apresentam algumas diferenças, nomeadamente, na interação com os PPAR γ , onde os compostos **28** e **29** se mostram como ativadores, enquanto que o **27** não. Todos os compostos apresentam uma ligação às proteínas plasmáticas superior a 95%, o que é considerado uma desvantagem, no entanto, o composto **28** é aquele que apresenta um valor menor e, por ser também um ativador da PPAR γ , é provavelmente o composto mais promissor deste grupo de compostos.

Tabela 11 - Propriedades físico-químicas dos monocurcuminóides derivados do β -cetoéster

Propriedades Físico-Químicas			
Composto	LogP	LogS	ASPT (Å²)
27	1,75	-2,34	72,84
28	1,75	-2,34	72,84
29	1,68	-2,36	82,07

Tabela 12 - Propriedades biológicas dos monocurcuminóides derivados do β -cetoéster

Propriedades Biológicas									
Composto	Absorção		Distribuição			Toxicidade			Outras
	Absorção Intestinal Humana¹⁰²	Biodisp. Oral¹⁰³	Ligação às proteínas plasmáticas⁹⁷	Inibição da P-glicoproteína¹⁰⁴	Permeação da Barreira Hematoencefálica^{102,105}	Toxicidade Oral Aguda (c)⁹⁸	Hepatotoxicidade¹⁰⁶	Biodegrad.¹⁰⁷	PPARγ¹⁰³
27	+	+	0,977	-	+	III	+	-	-
	0,9863	0,5429	100%	0,9628	0,9299	0,6704	0,5250	0,7500	0,4842
28	+	+	0,971	-	+	III	+	-	+
	0,9863	0,6143	100%	0,9169	0,9299	0,6704	0,6000	0,7500	0,5709
29	+	+	1,012	-	+	III	+	-	+
	0,9863	0,5571	100%	0,9170	0,9299	0,6655	0,6000	0,7000	0,6086

2.1.5. Monocurcuminóides substituídos na posição central

Os monocurcuminóides estudados no subcapítulo 2.1.4. podem sofrer substituição na posição central e formar curcuminóides di-substituídos numa das posições laterais e na posição central (**30-35**), tal como demonstra a Figura 39, o que poderá afetar as propriedades físico-químicas e biológicas dos compostos (Tabelas 13 e 14).

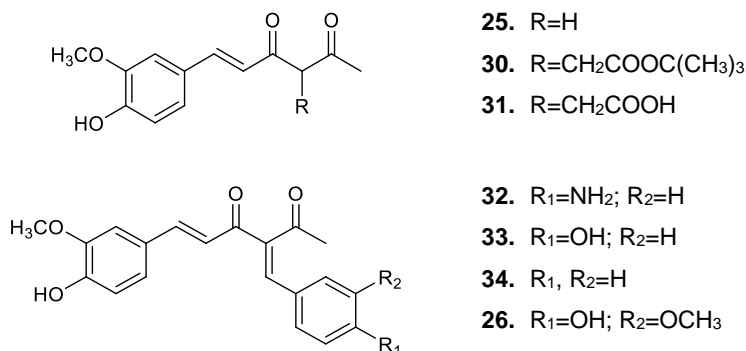


Figura 39 – Monocurcuminóides substituídos na posição central

Tabela 13 - Propriedades físico-químicas dos monocurcuminóides substituídos na posição central

Propriedades Físico-Químicas			
Composto	LogP	LogS	ASPT (Å²)
25	1,59	-2,36	63,60
30	2,56	-3,18	89,91
31	0,99	-2,26	100,90
32	2,84	-3,83	89,63
33	3,17	-3,46	83,83
34	3,52	-3,75	63,60
35	3,1	-3,48	93,07

No que diz respeito às propriedades físico-químicas, todos os compostos analisados possuem valores de LogP e ASPT dentro da gama desejável para uma boa absorção da molécula no organismo. Contudo, a substituição da posição central do monocurcuminóide provoca um aumento da hidrofobicidade da molécula, sendo este mais acentuado para os substituintes de cadeia insaturada (**32-35**). Tal como, na secção 2.1.2., é observada uma exceção para o composto com o grupo COOH como substituinte (**31**). A solubilidade também diminui drasticamente com a substituição da posição central, à exceção da molécula (**31**). Os compostos (**32-35**) apresentam valores de solubilidade próximos do valor limite desejável e dependentes da natureza dos substituintes do anel aromático.

A análise das propriedades ADMET foi centrada nos 4 compostos que apresentam a solubilidade mais elevada, compostos **25**, **30**, **31** e **33**. Os perfis ADMET dos quatro compostos possuem semelhanças no seu comportamento, sendo que a substituição na posição central do monocurcuminóide com cadeias saturadas (**30** e **31**) e cadeias insaturadas (**32-35**) apresentam algumas diferenças. O composto **31** apesar de ser o que apresenta a solubilidade mais elevada, não apresenta uma boa biodisponibilidade oral nem possui uma boa interação com a PPAR γ , tal como acontece com o composto **25**. Por sua vez, os compostos **30** e **33** apresentam uma boa capacidade de interagir com a PPAR γ , o que os diferencia dos restantes.

De um modo geral, a substituição na posição central do monocurcuminóide não influencia as propriedades biológicas da molécula. Uma vez que, o perfil biológico dos compostos **30** e **33** é idêntico e melhor em relação aos outros, concluiu-se que o composto mais promissor é o **30**, pois destes dois é o que apresenta o valor de solubilidade mais baixo.

Tabela 14 - Propriedades biológicas dos monocurcuminóides substituídos na posição central

Propriedades Biológicas									
Composto	Absorção		Distribuição			Toxicidade			Outras
	Absorção Intestinal Humana ¹⁰²	Biodisp. Oral ¹⁰³	Ligação às proteínas plasmáticas ⁹⁷	Inibição da P-glicoproteína ¹⁰⁴	Permeação da Barreira Hematoencefálica ^{102,105}	Toxicidade Oral Aguda (c) ⁹⁸	Hepatotoxicidade ¹⁰⁶	Biodegrad. ¹⁰⁷	PPAR γ ¹⁰³
25	+	-	0,735	-	+	III	+	-	-
	0,9853	0,5000	100%	0,9827	0,9185	0,5460	0,6250	0,7250	0,5281
30	+	-	0,789	-	+	III	+	-	+
	0,9888	0,7000	100%	0,7307	0,9186	0,6269	0,6750	0,8000	0,5731
31	+	-	0,894	-	+	III	+	-	-
	0,9838	0,5143	100%	0,9573	0,8002	0,5667	0,7250	0,8250	0,5937
33	+	-	0,815	-	+	III	+	-	+
	0,9898	0,6286	100%	0,6903	0,7736	0,4524	0,9750	0,8750	0,7163

2.1.6. Funcionalização da posição α da acetilacetona

Partindo da molécula de acetilacetona (**36**) foram introduzidos na posição central grupos substituintes, nomeadamente, cadeias saturadas (**37**) e cadeias insaturadas (**38-42**) (Figura 40), tendo como objetivo a análise das propriedades físico-químicas e biológicas resultantes dessas modificações estruturais (Tabelas 15 e 16).

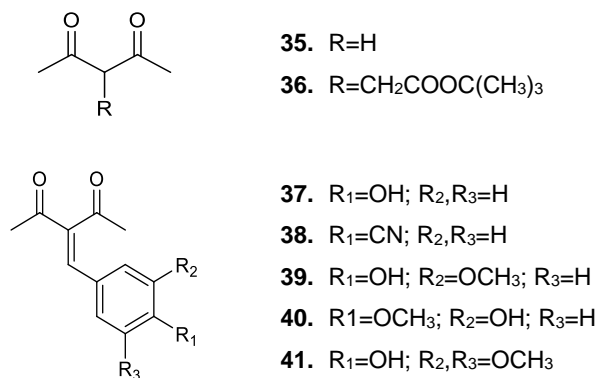


Figura 40 - Acetilacetona e acetilacetona funcionalizada na posição α

Tabela 15 - Propriedades físico-químicas dos compostos formados através da funcionalização da posição central da acetilacetona

<i>Propriedades Físico-Químicas</i>			
Composto	LogP	LogS	ASPT (Å ²)
36	0,23	-1,1	34,14
37	1,2	-1,92	60,45
38	1,81	-2,2	54,37
39	2,0	-3,26	57,93
40	1,74	-2,21	63,60
41	1,74	-2,21	63,60
42	1,67	-2,23	72,84

A análise das propriedades físico-químicas permitiu perceber que todos os compostos apresentam valores de LogP e ASPT dentro da gama desejável para se tornarem potenciais fármacos. No entanto, a substituição da posição central da cadeia principal provoca um aumento da hidrofobicidade da molécula, independentemente da natureza do substituinte, sendo este aumento mais acentuado para os substituintes de cadeia insaturada (**38-42**). O mesmo se observa quanto à solubilidade dos compostos, isto é, a solubilidade diminui drasticamente com a substituição da posição central.

Tabela 16 - Propriedades biológicas dos compostos formados através da funcionalização da posição central da acetilacetona

Propriedades Biológicas									
Composto	Absorção		Distribuição			Toxicidade			Outras
	Absorção Intestinal Humana¹⁰²	Biodisp. Oral¹⁰³	Ligação às proteínas plasmáticas⁹⁷	Inibição da P-glicoproteína¹⁰⁴	Permeação da Barreira Hematoencefálica^{102,105}	Toxicidade Oral Aguda (c)⁹⁸	Hepatotoxicidade¹⁰⁶	Biodegrad.¹⁰⁷	PPARγ¹⁰³
36	+	+	-0,054	-	+	III	-	+	-
	0,9426	0,5286	100%	0,9812	1,000	0,7434	0,7500	1,000	0,9324
37	+	-	0,457	-	+	III	-	-	-
	0,9814	0,7000	100%	0,9586	0,9910	0,7711	0,7500	0,5750	0,6023
38	+	-	0,633	-	-	III	+	-	-
	0,9954	0,6000	100%	0,9612	0,2777	0,6307	0,6500	0,6250	0,7014
40	+	+	0,876	-	+	II	+	-	-
	0,9960	0,6429	100%	0,9573	0,9236	0,4175	0,6250	0,6250	0,6239

Dado que os compostos **36**, **37**, **38**, e **40** apresentam uma solubilidade maior, estes foram selecionados para a análise das suas propriedades biológicas. De um modo geral, os perfis ADMET dos compostos **37**, **38** e **40** possuem valores piores que o composto **36**, por exemplo, o composto **36** além de apresentar uma boa disponibilidade oral, também tem uma boa capacidade de permear a barreira hematoencefálica e possui a capacidade de ser biodegradável. Já o composto **40**, que também se apresenta com uma boa biodisponibilidade oral e uma boa capacidade para permear a barreira hematoencefálica, é hepatotóxico com uma toxicidade oral aguda de categoria II.

Tendo em conta as propriedades ADMET geradas e analisando apenas os compostos que contêm a posição central substituída, é possível concluir que o composto mais promissor é o **37**, no entanto, o composto **38** também se apresenta como um possível promissor devido à sua maior ligação às proteínas plasmáticas, tendo sempre em atenção a sua hepatotoxicidade. Em suma, o composto **40** é o único que não se apresenta como um possível promissor devido à elevada toxicidade geral aguda que apresenta.

2.1.7. Funcionalização da posição α do acetoacetato de etilo

Por último, partindo da molécula de acetoacetato de etilo (**43**) foram realizadas modificações na sua posição central, através da introdução de grupos substituintes, tais como cadeias insaturadas (**44-47**) (Figura 41), tendo como objetivo a análise das vantagens e desvantagens destas modificações estruturais nas propriedades físico-químicas e biológicas destes compostos (Tabelas 17 e 18).

No que se refere às propriedades físico-químicas ocorre a mesma tendência verificada na secção 2.1.6., isto é, a substituição da posição α do acetoacetato de etilo provoca um aumento da hidrofobicidade e uma diminuição na solubilidade dos compostos, sendo o composto **44** aquele que apresenta a maior hidrofobicidade e a menor solubilidade, indicando que quando o anel aromático não possui substituintes as propriedades hidrofobicidade e solubilidade pioram.

Analisando os perfis ADMET dos compostos **43**, **45** e **46**, compostos com maior solubilidade, é possível concluir que a substituição da posição central do acetoacetato de etilo provoca um agravamento na hepatotoxicidade dos compostos **45** e **46**, tal como foi verificado para a substituição da posição central da acetilacetona. Contudo, analisando apenas os compostos substituídos na posição central, o composto mais promissor é o **46**, porque ao contrário do composto **45** apresenta uma boa biodisponibilidade oral.

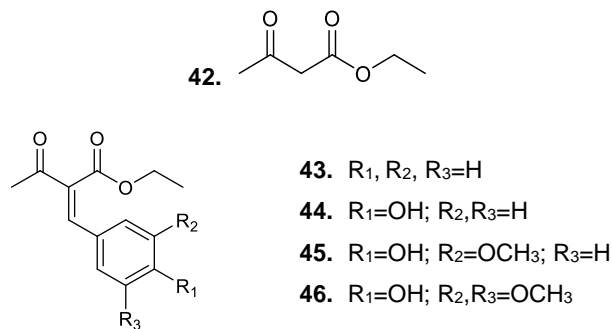


Figura 41 - Acetoacetato de etilo e acetoacetato de etilo funcionalizado na posição α

Tabela 17 - Propriedades físico-químicas dos compostos formados através da funcionalização da posição central do acetoacetato de etilo

Propriedades Físico-Químicas			
Composto	LogP	LogS	ASPT (Å ²)
43	0,39	-1,08	43,38
44	2,32	-2,47	43,38
45	1,97	-2,18	63,60
46	1,9	-2,2	72,84
47	1,83	-2,21	82,07

Tabela 18 - Propriedades biológicas dos compostos formados através da funcionalização da posição central do acetoacetato de etilo

Propriedades Biológicas									
Composto	Absorção		Distribuição			Toxicidade			Outras
	Absorção Intestinal Humana ¹⁰²	Biodisp. Oral ¹⁰³	Ligação às proteínas plasmáticas ⁹⁷	Inibição da P-glicoproteína ¹⁰⁴	Permeação da Barreira Hematoencefálica ^{102,105}	Toxicidade Oral Aguda (c) ⁹⁸	Hepatotoxicidade ¹⁰⁶	Biodegrad. ¹⁰⁷	PPAR γ ¹⁰³
43	+	+	0,102	-	+	III	-	+	-
	0,9579	0,6143	100%	0,9821	0,9953	0,7985	0,6750	0,9750	0,9288
45	+	-	0,761	-	+	III	+	-	-
	0,9960	0,6571	100%	0,9661	0,9011	0,6917	0,5500	0,6000	0,6816
46	+	+	0,933	-	+	III	+	-	-
	0,9962	0,5857	100%	0,9396	0,8948	0,5976	0,5500	0,6000	0,6380

2.1.8. Conclusões da análise *in silico*

Através da análise *in silico* efetuada, baseada em métodos de previsão computacionais, é possível encontrar o conjunto de curcuminóides considerados mais promissores, tendo em conta as suas propriedades físico-químicas e biológicas (Figura 42). Este conjunto é o seguinte:

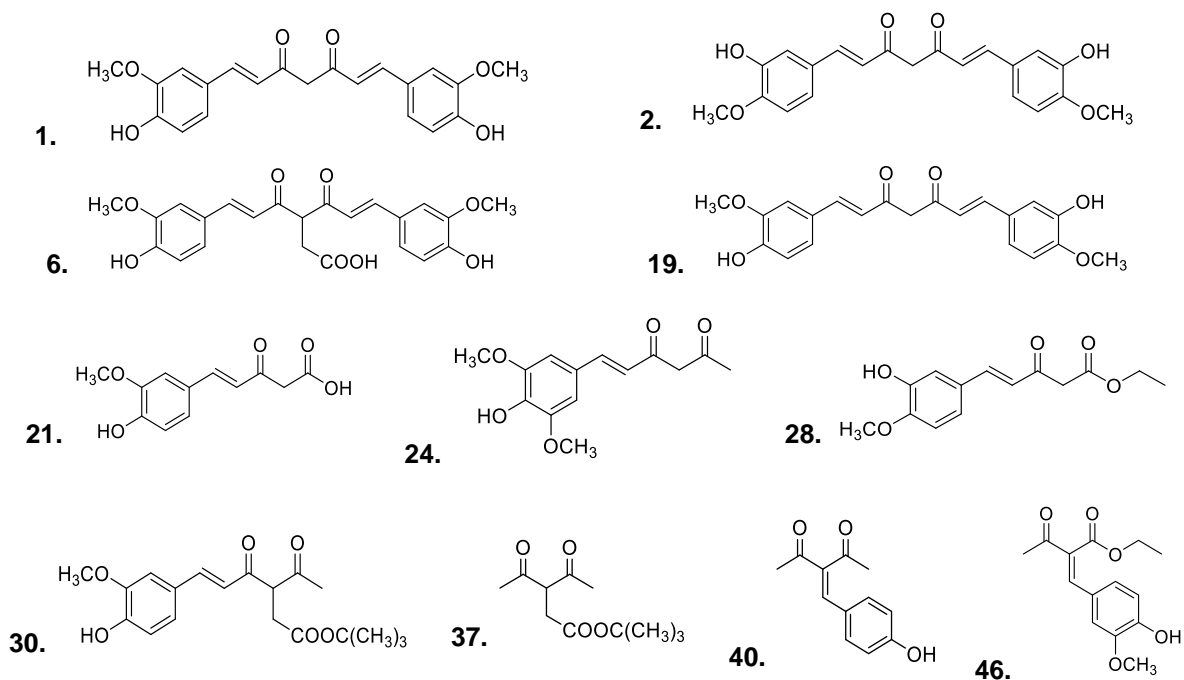


Figura 42 - Compostos mais promissores com base na análise *in silico*

Com base na Figura 42, é possível verificar que a troca de grupos no anel aromático, a substituição da posição α da cadeia principal com cadeias saturadas e a substituição em apenas uma das posições da acetilacetona (monocurcuminóides) revelaram-se as modificações estruturais mais promissoras através da análise *in silico*. Pode ainda concluir-se que os grupos substituintes mais promissores possuem um grupo hidroxilo e pelo menos um grupo metoxilo na sua estrutura.

2.2. Síntese

Com base na análise *in silico* realizada, que direcionou o tipo de modificações estruturais a introduzir, foram sintetizados 13 compostos divididos em 3 grupos: curcuminóides simétricos, monocurcuminóides, compostos funcionalizados na posição α da acetilacetona e do acetoacetato de etilo (Figura 43).

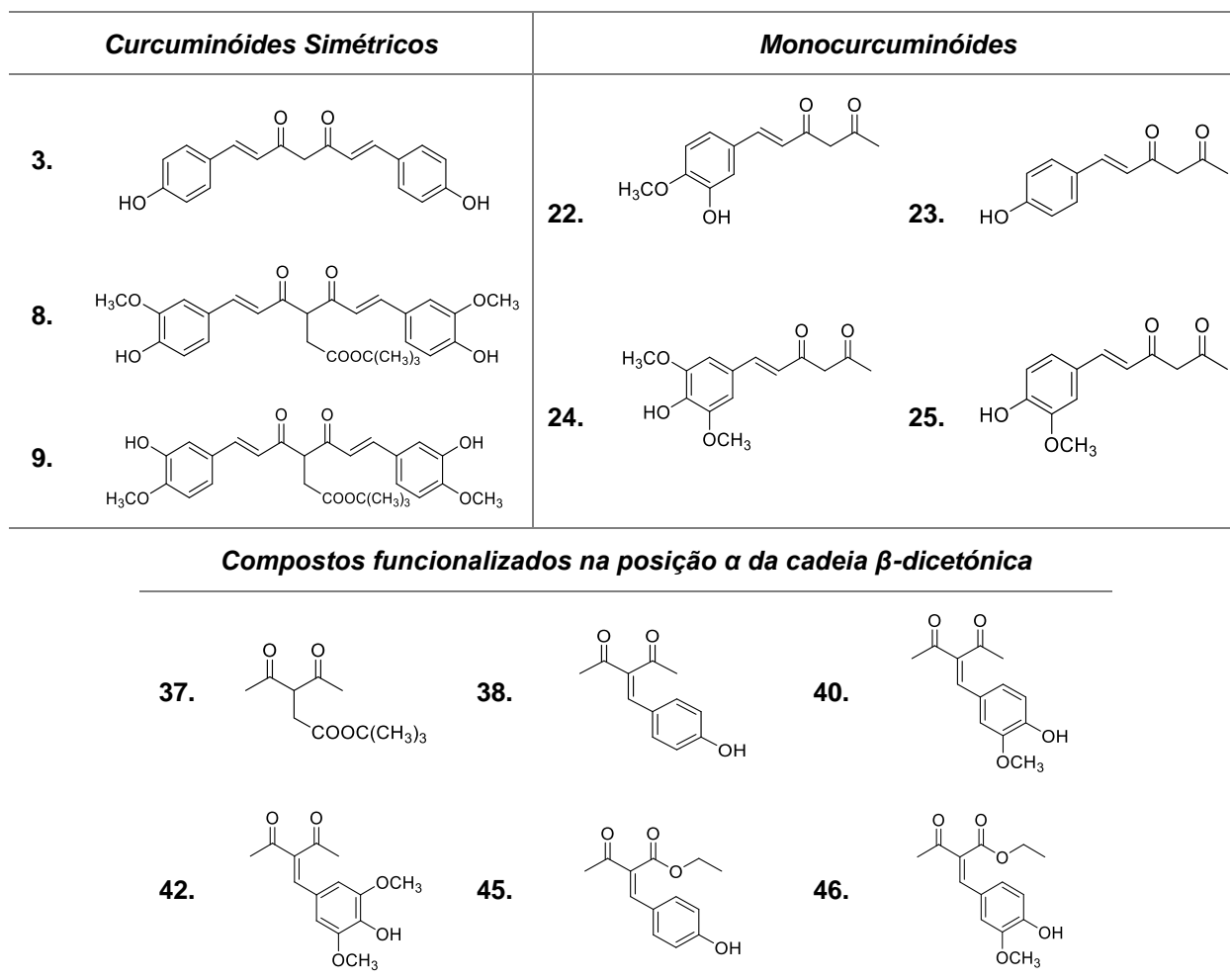


Figura 43 - Compostos sintetizados

2.2.1. Síntese de Curcuminóides Simétricos

Na sequência de trabalho anterior na síntese de curcuminóides simétricos¹⁰⁸ sintetizou-se o composto **3**, de acordo com o proposto por Martichonok *et al.*⁵⁷ e Pabon⁵⁶. Através da condensação aldólica entre a acetilacetona e o p-hidroxibenzaldeído (Figura 44), obteve-se o composto **3** com um rendimento de 81%.

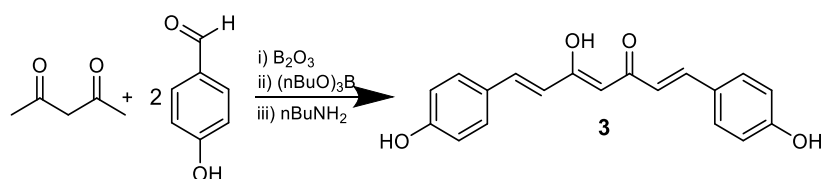


Figura 44 - Esquema da síntese de **3**^{56,57}

Os curcuminóides, de uma forma geral, apresentam equilíbrio entre as formas ceto e enólica, isto é, possuem tautomerismo ceto-enólico devido à presença das β -dicetonas α,β insaturadas na sua cadeia central. Este tautomerismo pode ser avaliado/quantificado através da análise do espectro de $^1\text{H-RMN}$ respectivo (Figura 45), pois cada tautômero apresenta desvios químicos diferentes. Quando o curcuminóide se encontra na forma ceto apresenta um singuleto entre 3-4 ppm referente ao CH_2 central. Por sua vez, quando o composto se encontra na forma enólica o sinal relativo ao CH_2 não existe e passa a existir um singuleto entre 5-6 ppm, que é atribuído ao CH central.^{109,110}

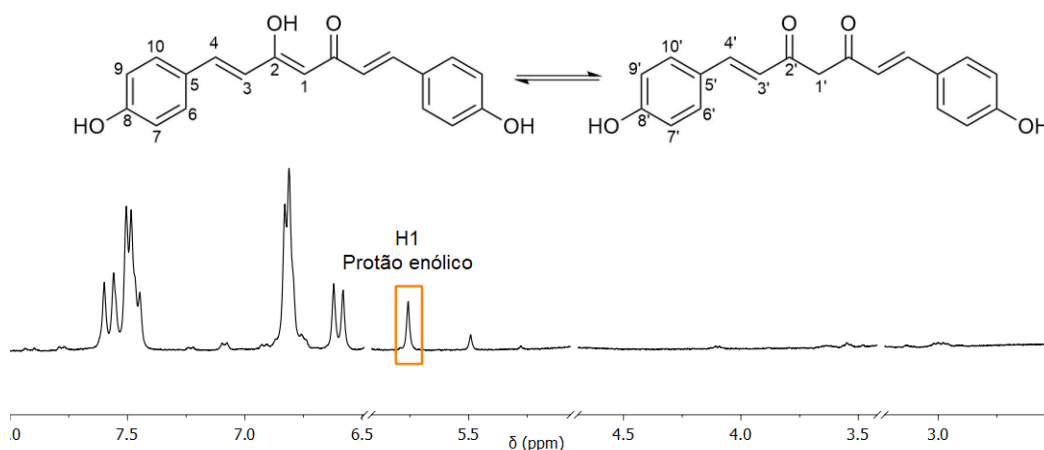


Figura 45 - Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (MeOD-d_4 , 400MHz) do composto 3

Através do espectro de $^1\text{H-RMN}$, é possível concluir que o composto **3** se encontra 100% na forma enólica devido à presença do protão enólico (5,76 ppm) e à ausência do sinal do protão da forma ceto.

A síntese de curcuminóides simétricos recorrendo ao aquecimento convencional está descrita na literatura^{56-59,61} e já foi utilizada no grupo¹⁰⁸ para obter a curcumina e outros derivados curcuminóides. Assim, no presente trabalho optou-se por estudar dois métodos diferentes de síntese de curcuminóides simétricos utilizando o aquecimento por micro-ondas.

O primeiro método utilizado foi apresentado por Nichols *et al.*⁷¹ e tem por base a reação de condensação aldólica de aldeídos aromáticos com β -dicetonas cíclicas. O procedimento realizado tem como reagentes o anidrido bórico e quantidades catalíticas de morfolina e ácido acético sob condições de aquecimento na ausência de solvente. O anidrido bórico, como já referido anteriormente, tem o papel de impedir que ocorra a condensação de *Knoevenagel* no C-3 da 2,4-pentadiona e facilitar as condensações aldólicas no C-1 e C-5 através da formação de um complexo intermediário. A morfolina atua como base permitindo que ocorra a desprotonação dos carbonos 1 e 5 da acetilacetona, enquanto que o ácido acético é usado para promover a clivagem do complexo de boro formado originando a curcumina (**1**) (Figura 46).^{19,71}

Comparando com os métodos de aquecimento convencional, é possível concluir que este método proposto por Nichols *et al.*⁷¹ é mais vantajoso, porque permite a diminuição do tempo de reação de 16h/18h para 1min e a ausência de solvente, sendo então ambientalmente mais favorável. Contudo, após a realização de duas experiências, com tempos de reação de 1min e 15min, mantendo o resto das condições experimentais constantes, concluiu-se, através de análise por TLC, que o produto pretendido se encontra presente, assim como o aldeído, indicando que as reações foram incompletas. Todavia, na reação micro-ondas de 15min formou-se uma pasta laranja, que impediu a agitação no vaso reacional o que inviabilizou a continuação da reação.

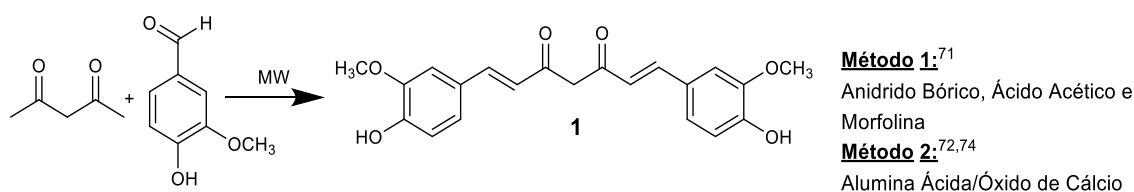


Figura 46 - Esquema reacional para a síntese de curcuminóides simétricos com aquecimento através de micro-ondas

O segundo método utilizado foi descrito por Elavarasan *et al.*⁷² e Esmaeili *et al.*⁷⁴, onde relatam a utilização de catalisadores (Alumina Ácida/Óxido de Cálcio) para favorecer a reação de condensação aldólica entre acetilacetona/cetonas cíclicas e diferentes aldeídos aromáticos, na ausência de solvente sob aquecimento através de micro-ondas. Este método foi aplicado para a síntese da curcumina (1) (Figura 46).

O método 2, tal como o método 1, também se apresenta vantajoso quando comparado com os métodos de aquecimento convencional, porque proporciona o desenvolvimento de rotas ambientalmente melhoradas através da reciclagem dos catalisadores utilizados, da diminuição do tempo da reação e da ausência de solvente. No entanto, após a realização das experiências descritas na Tabela 19, as reações continuaram a ser incompletas, embora se tenha aumentado o tempo e/ou a temperatura da reação.

Tabela 19 - Experiências realizadas para o método 2

Entrada	Catalisador	Temperatura	Tempo de Reação
1	Alumina Ácida	80°C	8min
2	Alumina Ácida	90°C	50min
3	Óxido de Cálcio	80°C	2min
4	Óxido de Cálcio	80°C	30min

Em suma, as reações utilizando um método verde (irradiação por micro-ondas) mostraram-se bastante ineficazes após o aumento do tempo das mesmas, indicando que futuramente se deverá proceder à otimização da potência do micro-ondas ou das quantidades de reagentes utilizadas ou da temperatura da reação, para que se possam obter resultados mais promissores.

2.2.2. Síntese de Monocurcuminóides

Com o objetivo de obter novos curcuminóides procedeu-se à síntese de análogos da curcumina substituídos apenas de um dos lados da cadeia principal (monocurcuminóides). A síntese destes curcuminóides assimétricos foi realizada a partir de 2 materiais de partida diferentes: a acetilacetona e o acetoacetato de etilo. Para a síntese destes dois tipos de monocurcuminóides utilizou-se como base o método proposto por Lin *et al.*⁵⁹ (Figura 47), onde um excesso de acetilacetona é utilizado de modo a promover a substituição em apenas um dos carbonos terminais da cadeia β -dicetónica.

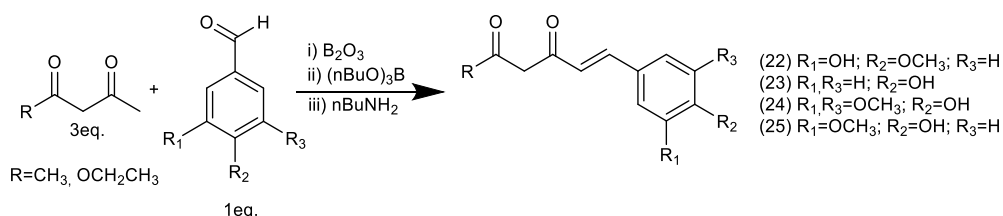


Figura 47 - Esquema da síntese geral para a síntese de monocurcuminóides⁵⁹

A otimização das condições de síntese a partir da acetilacetona, por adição sequencial de anidrido bórico seguida do aldeído e do borato de tributilo e finalmente da n-butilamina foi efetuada para o composto **22**, um dos compostos mono-substituídos mais promissores segundo a análise *in silico*.

A diminuição das quantidades de aldeído, de borato de tributilo, de butilamina e ainda, dos tempos entre a adição dos reagentes e da reação (Tabela 20, entradas 2 a 5) permitiram obter diferentes misturas de monocurcuminóide e curcuminóide, enriquecendo a mistura de produtos na percentagem de monocurcuminóide que aumenta até 84%. Estas modificações permitem a presença de um maior excesso de acetilacetona relativamente ao aldeído e um menor tempo de reação, promovendo assim a substituição de apenas um dos carbonos terminais. Após lavagem do produto com acetato de etilo, obteve-se o monocurcuminóide (**22**), na sua forma enólica com elevada pureza.

Tabela 20 – Otimização das condições reacionais para a obtenção de monocurcuminóides partindo da acetilacetona (5mmol)

<i>Entrada</i>	<i>Composto</i>	<i>Aldeído (mmol)</i>	<i>B₂O₃ (mmol) (tempo)</i>	<i>(nBuO)₃B (mmol) (tempo)</i>	<i>nBuNH₂ (mmol) (tempo)</i>	<i>% Mono:Di</i>
1		1,7	1,2 (45min)	1,7 (45min)	1,7 (2h)	75:25
2		1,5		1,5 (30min)	1,5 (1h)	81:19
3	22	1,3		1,3 (30min)	1,3 (1h)	83:17
4		1	1,2 (30min)	1 (30min)	1 (1h)	84:16
5		0,8		0,8 (30min)	0,8 (1h)	84:16
6		1,7	1,2 (45min)	1,7 (45min)	1,7 (2h)	77:23
7	23	1		1 (30min)	1 (1h)	84:16
8		0,8	1,2 (30min)	0,8 (30min)	0,8 (1h)	85:15
9		1,7	1,2 (45min)	1,7 (45min)	1,7 (2h)	78:22
10	24	0,8	1,2 (30min)	10 (30min)	0,8 (1h)	100:0
11	25	1,7	1,2 (45min)	1,7 (45min)	1,7 (2h)	79:21

Tendo como objetivo perceber se um aldeído diferente teria o mesmo comportamento que a isovanilina, aplicaram-se as condições iniciais (Tabela 20, entrada 6) e finais (Tabela 20, entrada 8) obtidas na otimização de **22** ao composto **23**. Assim, após 2h de reação, obteve-se uma mistura de compostos mono e di-substituídos, que foram identificados a partir da análise ¹H-RMN (Figura 48).

Com base nos sinais atribuídos aos prótons da dupla ligação em posição α relativamente aos grupos carbonilos, foi possível perceber que na mistura dos dois compostos mono e di-substituídos, o composto mono-substituído é maioritário (%mono/di 77:23) (Tabela 20). Nas melhores condições obteve-se uma mistura de compostos mono-substituído

(85%) e di-substituído (15%). O composto **23** foi obtido na forma enólica com um rendimento de 70%.

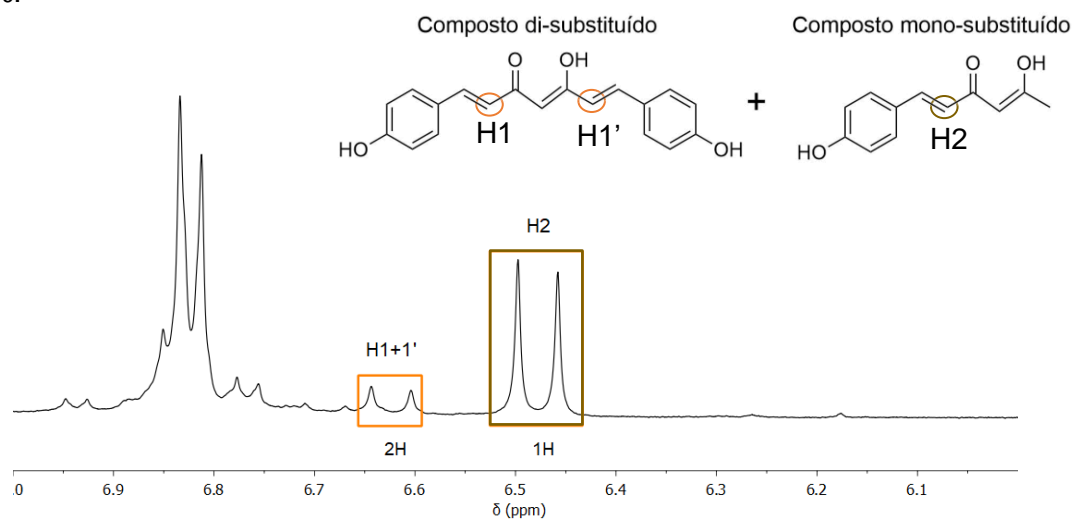


Figura 48 - Espectro de ^1H -RMN em MeOD-d_4 da mistura obtida do composto **23** antes de se otimizar as condições reacionais

Além do composto **22**, o composto **24** é aquele que mais se apresenta como um antidiabético mais promissor segundo a análise *in silico*. As condições de reação originais (Tabela 20, entrada 9) permitiram obter resultados semelhantes aos anteriores, ou seja, 78% de monocurcuminóide e 22% de curcuminóide.

Assim sendo, para o composto **24** optou-se por usar um excesso de borato de tributílo com o objetivo de aumentar a % do monocurcuminóide. O borato de tributílo atua na reação como agente secante, removendo a água formada durante a reação de condensação aldólica e evitando que esta reaja com o complexo de acetilcetona-boro. Assim, torna-se necessário eliminar a água formada de modo a que as condições ótimas estejam reunidas para se obter um rendimento elevado.¹¹¹ De facto, o aumento da quantidade de borato de tributílo (Tabela 20, entrada 10) originou o monocurcuminóide **24** como único produto da reação, mostrando que a otimização da quantidade de borato de tributílo é um fator importante neste tipo de reações. A análise do espectro de ^1H -RMN mostrou que o composto **24** foi obtido na forma enólica pura com um rendimento de 59%.

Concluindo, as condições otimizadas para a síntese de monocurcuminóides parecerem ser um excesso de acetilcetona (6,23 eq.) e de borato de tributílo (12,5 eq.) relativamente ao aldeído e tempos de reação mais curtos. Como os diferentes aldeídos originaram resultados semelhantes, é possível concluir que as condições reacionais ótimas obtidas para o composto **24** devem ser aplicadas aos restantes aldeídos.

Embora o composto **25** não tenha sido obtido nas condições experimentais otimizadas, ele foi purificado a partir da mistura de produtos por cromatografia em coluna.

A síntese de monocurcuminóides partindo do acetoacetato de etilo foi baseada no método descrito por Lin *et al.*⁵⁹, tal como para os monocurcuminóides sintetizados a partir da acetilacetona (Figura 49).

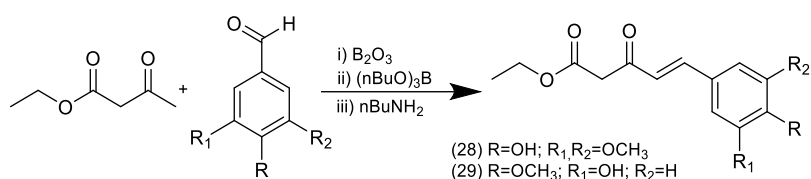


Figura 49 - Esquema de síntese dos compostos **28** e **29**⁵⁹

Partindo do acetoacetato de etilo e das condições descritas na Tabela 21, entrada 1, a adição sequencial de anidrido bórico seguida do seringaldeído e do borato de tributilo e finalmente da n-butilamina permitiu concluir, após 2h de reação e respetiva análise ¹H-RMN, que o composto **28** se formou, todavia, a reação foi incompleta.

Tabela 21 - Otimização das condições reacionais para a obtenção de monocurcuminóides partindo do acetoacetato de etilo (5mmol)

Entrada	Composto	Aldeído (mmol)	B ₂ O ₃ (mmol) (tempo)	(nBuO) ₃ B (mmol) (tempo)	nBuNH ₂ (mmol) (tempo)
1		1,7	1,2 (45 min)	1,7 (45 min)	1,7 (2 h)
2	28	1,2	5 (1 h)	1,2 (45 min)	1,2 (2 h)
3		1,2	5 (3h30)	1,2 (1 h)	1,2 (6 h) + noite sob agitação
4	29	1,2	5 (3h30)	1,2 (1 h)	1,2 (6 h) + noite sob agitação

Assim como para os monocurcuminóides originados a partir da acetilacetona, procedeu-se à otimização das condições de síntese. O aumento das quantidades de anidrido bórico e do tempo entre a adição dos reagentes e da reação (Tabela 21, entradas 2 e 3) originaram uma mistura de produtos complexa, pois a análise por ¹H-RMN mostra uma zona aromática muito complexa, não permitindo identificar a presença do composto **28**.

Tentou-se de seguida, proceder à síntese do composto **29**, mais promissor segundo a análise *in silico*, através das condições descritas na Tabela 21, entrada 4. No entanto, obtiveram-se os mesmos resultados que o composto **28**, isto é, após análise ¹H-RMN o espetro é inconclusivo para a presença do composto **29** devido à complexidade de sinais na zona aromática. Ainda assim, tentou-se recrystalizar os produtos com vários solventes, mas todos sem sucesso.

2.2.2.1. Caracterização estrutural dos monocurcuminóides

❖ ^1H -RMN

Através da caracterização por RMN de próton, foi possível confirmar as estruturas dos monocurcuminóides sintetizados (compostos **22**, **23** e **24**). A Figura 50 mostra o espectro ^1H -RMN do composto **23**, em metanol deuterado (MeOD), representativo do comportamento característico deste tipo de compostos.

Os monocurcuminóides têm na sua constituição uma β -dicetona α,β insaturada, tal como os curcuminóides simétricos, o que lhes confere a capacidade de apresentarem tautomerismo ceto-enólico, isto é, existe o equilíbrio entre a forma enol e a forma ceto. Observando a Figura 50, é possível verificar que o composto **23** se encontra apenas na forma enólica, isto porque o H3 é um singuleto e encontra-se na zona dos desvios químicos, correspondente aos prótons das ligações duplas C=CH. A ausência da forma ceto é confirmada pela ausência de um sinal singuleto com um desvio químico entre 3,5-4 ppm, correspondente ao CH_2 , e outro sinal perto dos 2 ppm, correspondente ao grupo metilo do composto nesta forma.^{109,110}

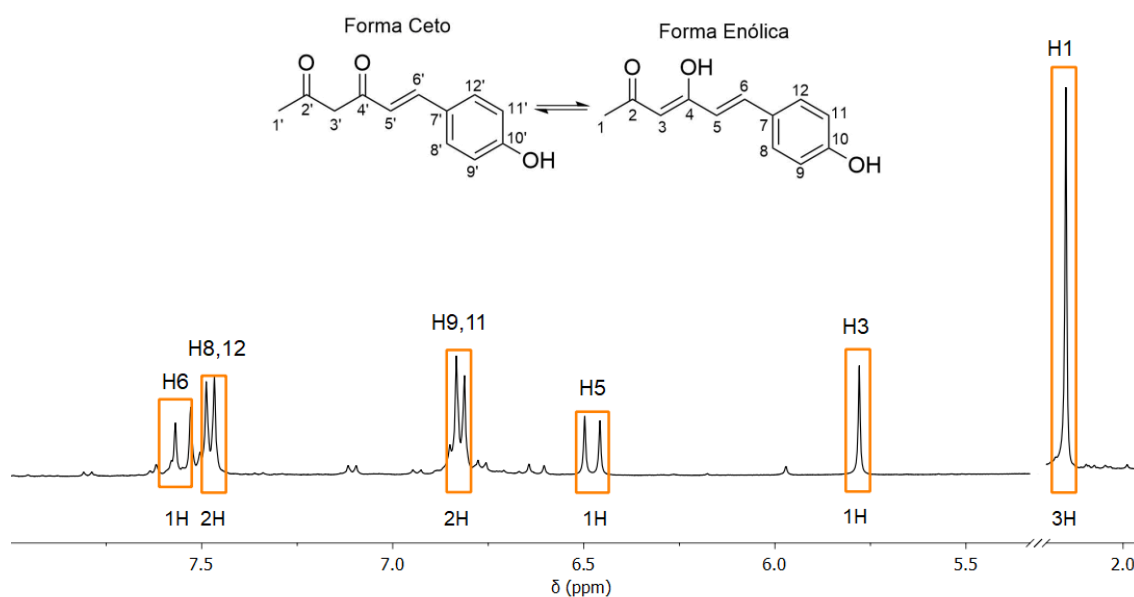


Figura 50 - Espectro de ^1H -RMN (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto **23**

Na Figura 50 pode observar-se o sinal singuleto a 2,15 ppm atribuído aos prótons do grupo metilo, o sinal a 5,78 ppm atribuído ao CH na posição 3, os sinais duplete a 6,52 e 7,55 ppm da dupla ligação nas posições 5 e 6, respetivamente e por fim, os restantes sinais (H8,H12 e H9,H11) referentes aos prótons dos anéis aromáticos a 6,82 e 7,48 ppm, respetivamente.

Os outros monocurcuminóides sintetizados apresentam espectros de próton bastante semelhantes (Tabela 22), (Anexo I).

Tabela 22 – ¹H-RMN dos compostos 22-25

Protão	22 (ppm)	23 (ppm)	24 (ppm)		25 (ppm)
			CE1	CE2	
1	2,14	2,15	2,15	2,24	2,14
3	5,53	5,78	5,79	5,79	5,77
5	6,52	6,52	6,55	6,55	6,49
6	7,55	7,55	7,55	7,55	7,53
8	7,22	7,48	6,94	6,59	7,20
9	-	6,82	-	-	-
11	6,83	6,82	-	-	6,81
12	7,10	7,48	6,94	6,59	7,07
-OCH ₃	3,93	-	3,88	3,83	3,90

Todos os monocurcuminóides sintetizados apresentam-se na forma enólica. No entanto, como são compostos com ligações duplas, é possível apresentarem estruturas de ressonância, o que permite a existência de duas formas enólicas distintas. O composto **24** é o único que se apresenta nestas duas formas, detetáveis no espectro ¹H-RMN (Figura 51), sendo que os restantes se apresentam apenas na forma enólica 1 (CE1).

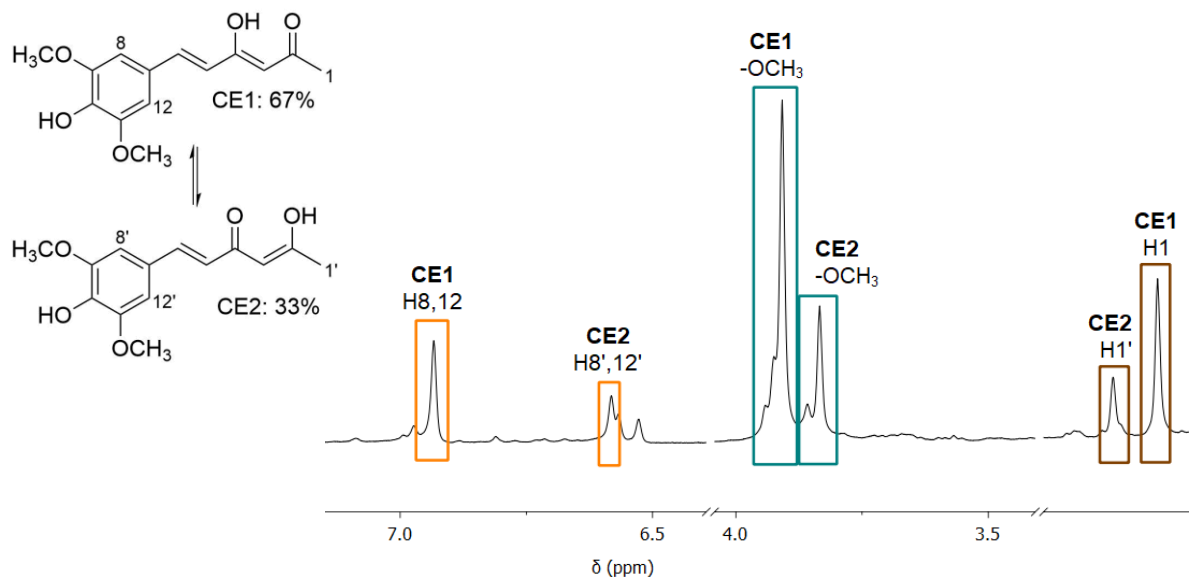


Figura 51 - Espectro de ¹H-RMN (MeOD-d₄, 400MHz) do composto **24**

As duas formas enólicas apresentadas pelo composto **24** podem ser observadas através do espectro ¹H-RMN (Figura 51). Estas distinguem-se através dos grupos metoxilo, metilo (H1-1') e dos prótons aromáticos (H8-8' e H12-12'), isto porque apresentam sinais com desvios químicos diferentes, sendo possível quantificar a proporção de cada forma.

❖ ¹³C-RMN

Com o auxílio dos espectros de RMN de carbono 13, foi possível confirmar a estrutura dos curcuminóides sintetizados. De seguida, é apresentado o espectro de carbono 13 do composto **23** (Figura 52). A análise do espectro de carbono 13 do composto **23** mostra o sinal

do grupo carbonilo, C2, a 198,74 ppm e também do grupo enol, C4, a 179,31 ppm. O sinal a 26,74 ppm é atribuído ao grupo metilo, C1, já os sinais a 120,40 e 141,37 ppm dizem respeito às duplas ligações nas posições 5 e 6, respectivamente e o sinal a 101,31 ppm é atribuído ao CH na posição 3 e por fim, os desvios químicos entre 115 e 165 ppm são referentes aos carbonos aromáticos (C7-C10).

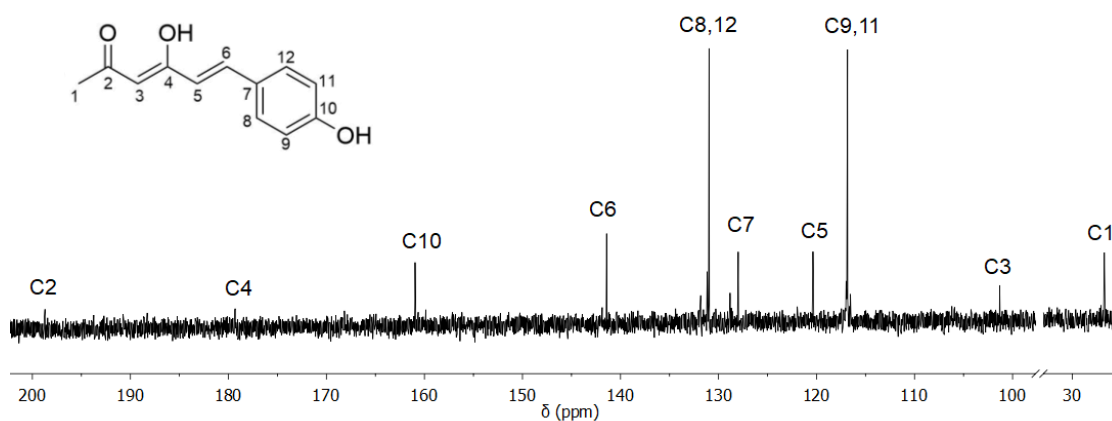


Figura 52 - Espectro de ^{13}C -RMN (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto 23

O espectro apresentado acima é representativo dos outros monocurcuminóides sintetizados, pois apresentam valores semelhantes (Tabela 23), (Anexo II).

Tabela 23 – ^{13}C -RMN dos monocurcuminóides

Carbono	22 (ppm)	23 (ppm)	24 (ppm)	
			CE1	CE2
1	26,77	26,74	26,84	20,64
2	198,79	198,74	199,05	-*
3	-*	101,31	101,48	101,48
4	-*	179,31	178,97	198,97
5	120,63	120,40	121,10	121,10
6	141,64	141,37	141,87	141,87
7	128,60	128,00	127,53	130,75
8	111,60	130,90	106,72	104,99
9	150,27	116,80	149,51	149,51
10	149,47	160,92	139,32	-*
11	123,91	116,80	149,51	149,51
12	116,54	130,92	106,72	104,99
-OCH ₃	56,44	-	56,82	56,79

*Sinal não detetado.

❖ RMN bidimensional-HSQC

Para confirmar a caracterização através de espectroscopia de RMN, procedeu-se à realização do espectro HSQC, que possibilitou estabelecer as correlações ^1H - ^{13}C dos

compostos obtidos, como se observa na figura seguinte. A Figura 53 é representativa dos espectros HSQC de todos os monocurcuminóides sintetizados (Anexo III).

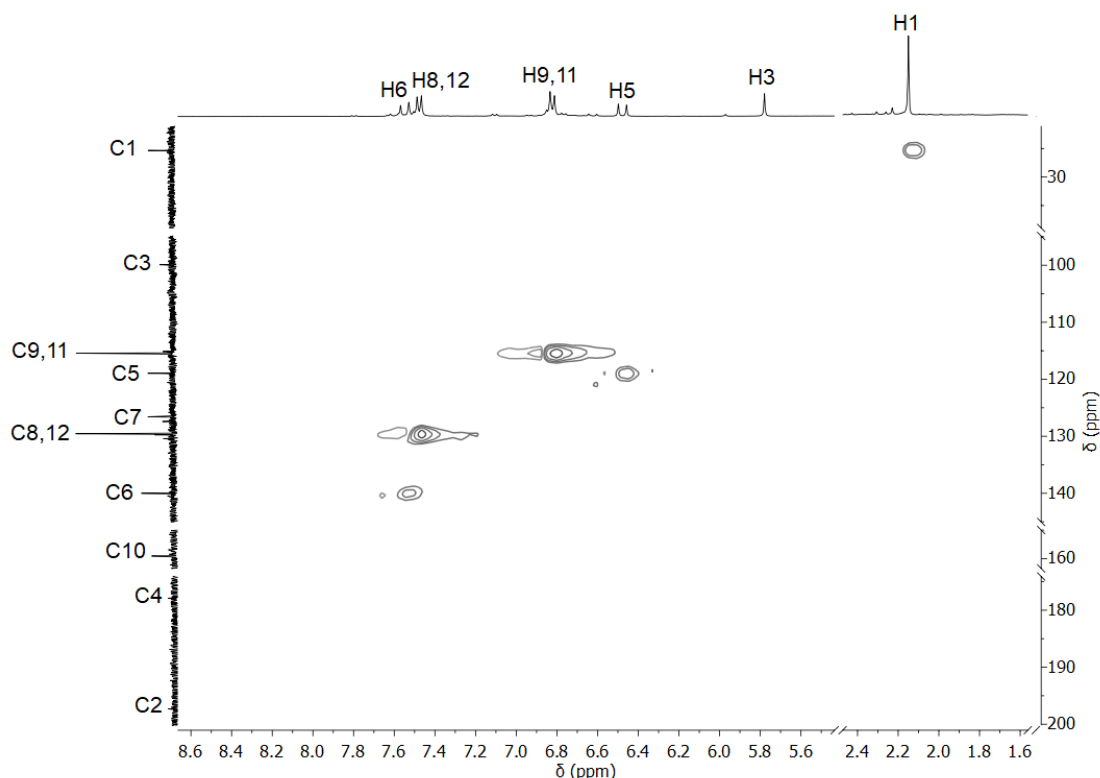


Figura 53 - Espectro de RMN ^{13}C - ^1H HSQC (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto **23**

❖ Análise por FT-IR

O espectro de FT-IR do composto **23** encontra-se na Figura 54, a título de exemplo, onde é possível identificar as bandas características do monocurcuminóide. Na zona $3600\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$ observa-se uma banda muito larga devido à presença dos grupos hidroxilo, juntamente com as bandas das vibrações de alongação das ligações C-H dos carbonos alifáticos e aromáticos presentes no composto **23**. A ausência das bandas na zona $1800\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$, típica dos grupos carbonilo, confirma que o composto se encontra apenas na forma enólica. As bandas a $1629,2\text{ cm}^{-1}$ e $1580,4\text{ cm}^{-1}$ podem ser atribuídas a uma mistura das várias vibrações provenientes das ligações C=O, C=C e C-H do sistema aromático. A banda a $1378,0\text{ cm}^{-1}$ é atribuída aos grupos CO-H e metilo.

Os restantes monocurcuminóides sintetizados apresentam espectros idênticos, exceto o composto **22**, onde a presença de uma banda larga e distinta na zona das ligações C=C e C=O indica que, neste caso, a banda resulta da mistura das contribuições das duas ligações. No Anexo IV estão descritas as bandas características para cada curcuminóide sintetizado.

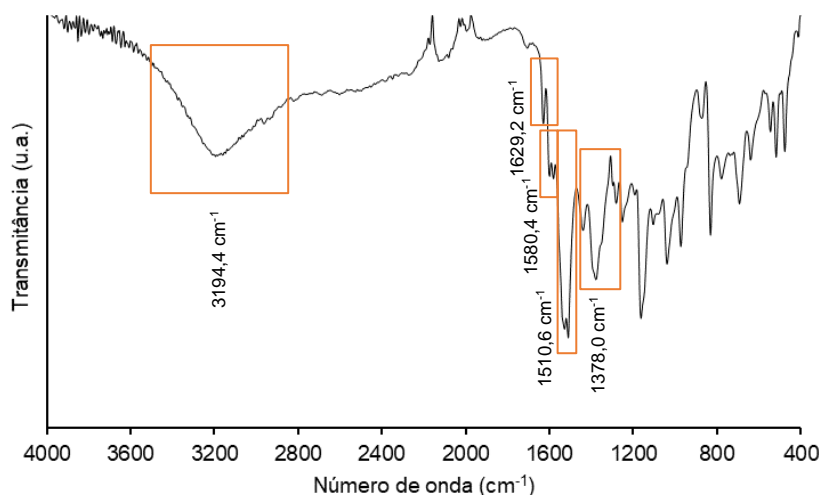


Figura 54 - Espectro de FT-IR do composto **23**

2.2.3. Funcionalização da posição central da cadeia β -dicetônica

Com o objetivo de sintetizar novos compostos possuindo cadeias β -dicetônicas funcionalizadas na sua posição central, procedeu-se à funcionalização da posição α da acetilacetona e do acetoacetato de etilo com grupos saturados e/ou grupos aromáticos. Estas sínteses permitiram originar novos materiais de partida que, posteriormente, foram utilizados na síntese de curcuminóides tri-substituídos (ver secção 2.2.4.1.). Por outro lado, procedeu-se também à funcionalização da posição central da curcumina visto ser constituída por uma cadeia β -dicetônica, com o objetivo de sintetizar novos derivados curcuminóides também eles tri-substituídos (ver secção 2.2.4.2.).

2.2.3.1. Funcionalização da posição α da Acetilacetona

O composto **37** foi sintetizado segundo o procedimento descrito na literatura⁶⁵ (Figura 55) com um rendimento de 70%. O composto foi caracterizado por $^1\text{H-RMN}$ e comparado pelo já descrito na literatura.

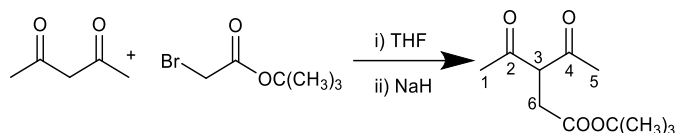


Figura 55 - Esquema de síntese do composto **37**⁶⁵

A funcionalização da posição central da acetilacetona com uma cadeia insaturada foi efetuada através de 2 métodos distintos. Inicialmente, com base no método de Sahu *et al.*⁶⁴ (Figura 56) foi tentada a síntese dos compostos **38** e **39** em metanol utilizando piperidina como base. Após 24h de reação e através de análise $^1\text{H-RMN}$, percebeu-se que o produto desejado não se formou, tendo-se formado o curcuminóide di-substituído.

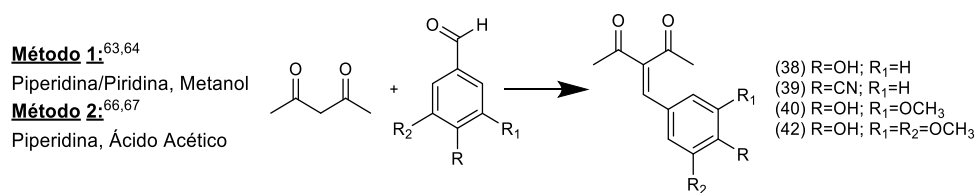


Figura 56 - Esquema da síntese dos compostos 38-42

Procedeu-se à otimização das condições reacionais, onde foram efetuadas várias experiências em que se modificou a base e o tempo de reação, contudo, apenas se formou uma quantidade residual do composto pretendido em todas as tentativas realizadas, continuando o curcuminóide simétrico a ser o produto maioritário.

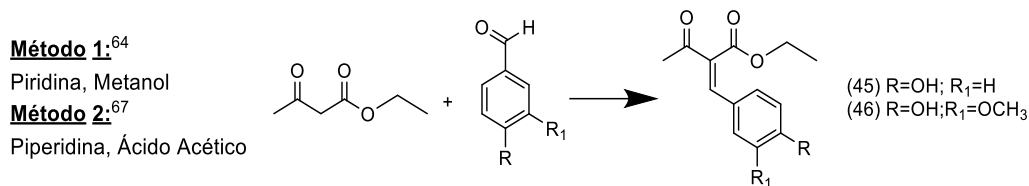
Em suma, é possível concluir que as condições descritas por Sahu *et al.*^{63,64} não são eficazes para a funcionalização da posição α da acetilacetona e o método foi abandonado. Todavia, otimizando as condições experimentais, este pode ser aplicado como método alternativo para a síntese de curcuminóides simétricos, em substituição ao apresentado por Pabon *et al.*⁵⁶, que apresenta a desvantagem da utilização de um maior número de reagentes, bem como passos da reação.

O segundo método utilizado foi descrito por Stanchev *et al.*^{66,67} (Figura 56). Neste segundo método utilizou-se como condições experimentais um excesso de acetilacetona, piperidina e ácido acético, deixando-se a reagir durante 2h. Aplicando este método e com base nos espectros de RMN de próton obtidos, foi possível obter os compostos **38**, **40** e **42**. Estes foram recristalizados em diclorometano, obtendo-se sólidos amarelos cristalinos com rendimentos entre 50%-59%.

A substituição do aquecimento convencional por uma tecnologia mais verde, o micro-ondas, foi testada para o composto **38** utilizando as condições experimentais descritas por Sahu *et al.*^{63,64} e Stanchev *et al.*^{66,67}. Contudo, através da análise ¹H-RMN dos produtos obtidos nos dois métodos, concluiu-se que pelo primeiro método não ocorreu reação e pelo método de Stanchev *et al.*^{66,67} foi obtida uma mistura de compostos mono e di-substituídos.

2.2.3.2. Funcionalização da posição α do Acetoacetato de Etilo

Para a funcionalização da posição α do acetoacetato de etilo utilizaram-se os mesmos métodos que para a acetilacetona. Começou por se aplicar o método descrito por Sahu *et al.*⁶⁴ (Figura 57), tendo como objetivo a síntese do composto **46**, a partir do acetoacetato de etilo e da vanilina, usando como base a piridina. No entanto, através do espectro de ¹H-RMN, concluiu-se que o composto **46** foi obtido em pouca quantidade, em conjunto com uma série de impurezas.

Figura 57 - Esquema de síntese dos compostos **45** e **46**

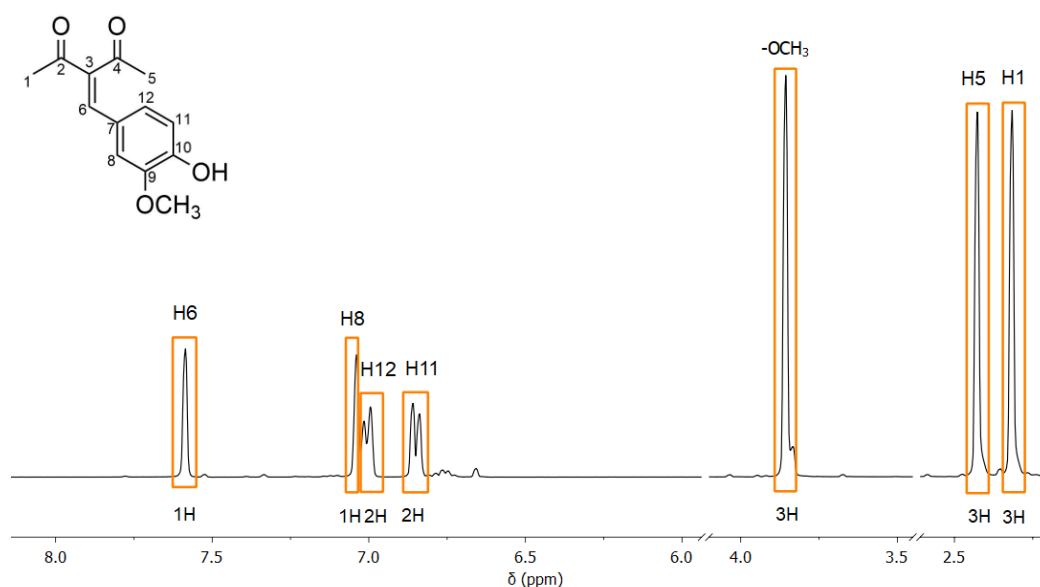
De seguida, foi usado o método proposto por Stanchev *et al.*⁶⁷ (Figura 57) para a síntese dos compostos **45** e **46**, com as condições reacionais usadas para a acetilacetona. Obtiveram-se sólidos cristalinos, após recristalização com isopropanol, com rendimentos de 48% (Composto **45**) e 30% (Composto **46**). Com base nos espetros de ¹H-RMN obtidos para os dois compostos, é possível afirmar que estes foram obtidos com um elevado grau de pureza. Concluindo, tal como para a acetilacetona, o melhor método para a funcionalização da posição central do acetoacetato de etilo é o proposto por Stanchev *et al.*⁶⁷.

Mais uma vez, a substituição do aquecimento convencional por uma tecnologia mais verde, o micro-ondas, foi testada, desta vez para o composto **46**, partindo de um excesso de acetoacetato de etilo e vanilina em etanol, tal como o proposto por HamLin¹¹². Através da análise ¹H-RMN efetuada verificou-se que, a vanilina foi maioritária, contendo apenas uma quantidade residual do composto **46**.

2.2.3.3. Caracterização estrutural dos compostos β-dicetonícos funcionalizados

❖ ¹H-RMN

As estruturas dos compostos **38**, **40** e **42** foram confirmadas pela caracterização por RMN de protão (Anexo I). A Figura 58 apresenta o espetro ¹H-RMN do composto **40**, em metanol deuterado (MeOD).

Figura 58 - Espetro de ¹H-RMN (MeOD-d₄, 400MHz) do composto **40**

Na Figura 58 podem observar-se os sinais singuleto a 2,32 ppm e 2,43 ppm atribuídos aos prótons dos grupos metilo, o sinal a 3,86 ppm atribuído ao grupo metoxilo, o sinal singuleto a 7,59 ppm à dupla ligação na posição 6 e por fim, os restantes sinais (H8, H12 e H11) referentes aos prótons dos anéis aromáticos a 7,04, 7,01 e 6,85 ppm, respetivamente.

Os compostos **38** e **42** apresentam espectros de próton bastante semelhantes ao composto **40** (Tabela 24).

Tabela 24 - ¹H-RMN dos compostos **38**, **40** e **42**

Próton	38 (ppm)	40 (ppm)	42 (ppm)
1	2,30	2,32	2,36
5	2,41	2,43	2,36
6	7,57	7,59	7,58
8	7,34	7,04	6,78
9	6,83	-	-
11	6,83	6,85	-
12	7,34	7,01	6,78
-OCH ₃	-	3,86	3,83

Os compostos **45** e **46** também foram caracterizados por espectroscopia de RMN de próton. A título de exemplo, apresenta-se o espectro ¹H-RMN do composto **46** (Figura 59), em metanol deuterado (MeOD). Na Figura 59 podem observar-se o sinal singuleto a 2,40 ppm atribuído ao próton do grupo metilo, o sinal a 3,85 ppm atribuído ao grupo metoxilo, os sinais a 1,32 e 4,33 ppm referentes ao grupo éster, o sinal singuleto a 7,62 ppm à dupla ligação na posição 7 e por fim, os restantes sinais (H9, H13 e H12) referentes aos prótons dos anéis aromáticos a 7,10, 7,06 e 6,83 ppm, respetivamente.

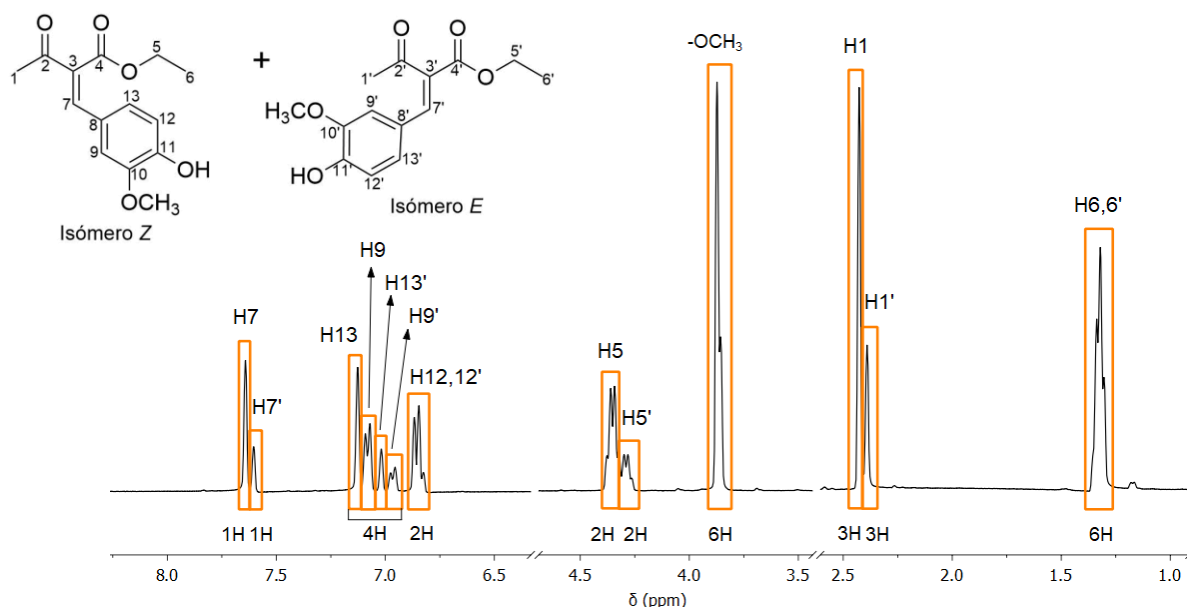


Figura 59 - Espectro de ¹H-RMN (MeOD-d₄, 400MHz) do composto **46**

Através espectro do composto **46**, é possível ainda concluir que este apresenta isomeria geométrica, mais precisamente isomeria *E,Z*. Isto ocorre porque o composto possui na sua constituição uma dupla ligação, C3-C7, com diferentes arranjos dos substituintes. A diferenciação entre os dois isômeros *E,Z* é feita pela posição dos grupos com maior prioridade, se estes se encontrarem do mesmo lado da ligação dupla, temos o isômero *Z* e se estiverem em lados opostos, o isômero *E*. Assim sendo, o grupo éster e o grupo aromático, (grupos com maior prioridade no composto **46**) definem ambos os isômeros, como representado na Figura 59.

Com base no espectro de $^1\text{H-RMN}$, pode quantificar-se a percentagem de cada isômero, resultando numa proporção isômero *Z/E*: 72%:28% (ou numa razão *Z/E* de 2,6:1), indicando que a reação foi estereosseletiva, obtendo-se como produto maioritário o isômero *Z* e uma pequena quantidade do isômero *E*. Este comportamento foi também observado para o composto **45**, obtendo-se também a mesma proporção de isômero *Z*/isômero *E*.

Na Tabela 25 encontram-se os desvios químicos dos prótons do composto **45** para os dois isômeros presentes, sendo muito semelhantes ao composto **46** (Anexo I).

Tabela 25 – $^1\text{H-RMN}$ dos compostos **45** e **46**

Protão	45 (ppm)		46 (ppm)	
	Isômero <i>Z</i>	Isômero <i>E</i>	Isômero <i>Z</i>	Isômero <i>E</i>
1	2,42	2,38	2,40	2,37
5	4,32	4,26	4,33	4,27
6	1,29	1,29	1,32	1,32
7	7,61	7,57	7,62	7,58
9	7,39	7,29	7,10	6,99
10	6,82	6,82	-	-
12	6,82	6,82	6,83	6,81
13	7,39	7,29	7,06	6,94
-OCH₃	-	-	3,85	3,83

❖ $^{13}\text{C-RMN}$

Através do espectro de $^{13}\text{C-RMN}$, foi possível confirmar a estrutura dos compostos sintetizados. A Figura 60 apresenta, como exemplo, o espectro de RMN de carbono 13 do composto **40**.

A análise do espectro de carbono 13 do composto **40** (Figura 60) mostra os sinais dos grupos carbonilo, C2 e C4, a 197,81 e 207,48 ppm, respetivamente, e também os sinais a 139,77 e 141,00 ppm referentes à dupla ligação nas posições 3 e 6. Os sinais a 30,33 e 24,68 ppm são atribuídos aos grupos metilo, C1 e C5, respetivamente, o sinal a 54,72 ppm

ao grupo metoxilo e por fim, os desvios químicos entre 110 e 150 ppm são referentes aos carbonos aromáticos (C7-C12).

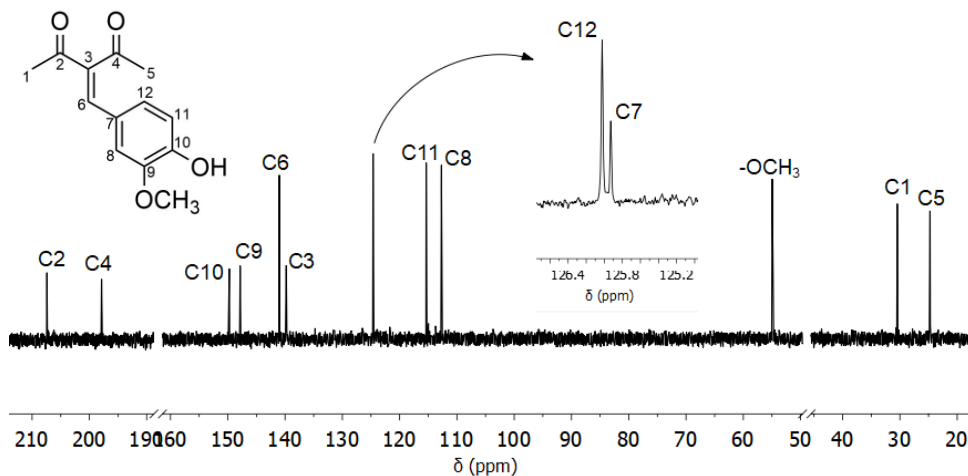


Figura 60 - Espectro de ^{13}C -RMN (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto **40**

A Figura 60 refere-se ao espectro de RMN de carbono 13 do composto **40**, no entanto, este é representativo dos outros compostos sintetizados, pois apresentam valores semelhantes (Tabela 26), (Anexo II).

Tabela 26 – ^{13}C -RMN dos compostos **38**, **40** e **42**

Carbono	38 (ppm)	40 (ppm)	42 (ppm)
1	31,74	31,85	32,01**
2	208,62	208,80	-*
3	140,93	141,18	140,19
4	199,30	199,26	-*
5	26,12	26,12	26,07**
6	142,20	142,39	142,59
7	125,42	125,93	124,83
8	133,39	114,08	108,90
9	117,00	149,23	149,43
10	161,80	151,12	141,51
11	117,00	116,75	149,43
12	133,39	126,02	108,90
-OCH₃	-	56,34	56,75

*Sinal não detetado; **Sinal detetado no RMN bidimensional.

A estrutura dos compostos **45** e **46** foi confirmada com base no espectro de ^{13}C -RMN de cada composto. O espectro do composto **46** encontra-se apresentado de seguida (Figura 61).

Com base no espectro da Figura 46, é possível confirmar a existência da isomeria geométrica, porque cada isômero apresenta um desvio químico diferente para o mesmo carbono. A atribuição da razão *Z/E* foi confirmada pelos sinais dos grupos carbonilo e carboxilo, de acordo com De Paula *et al.*¹¹³. A análise do espectro de carbono do composto **46**

mostra os sinais dos grupos carbonilo, C2 e C4, a 197,70 e 170,16 ppm, respetivamente, os sinais a 133,19 e 143,61 ppm referentes à dupla ligação nas posições 3 e 7 e ainda, os sinais atribuídos ao grupo éster, C5 e C6, a 62,76 e 14,30 ppm, respetivamente. O sinal a 25,99 ppm é atribuído ao grupo metilo, o sinal a 56,39 ppm ao grupo metoxilo e por fim, o desvio químico entre 110 e 155 ppm é referente aos carbonos aromáticos (C8-C13).

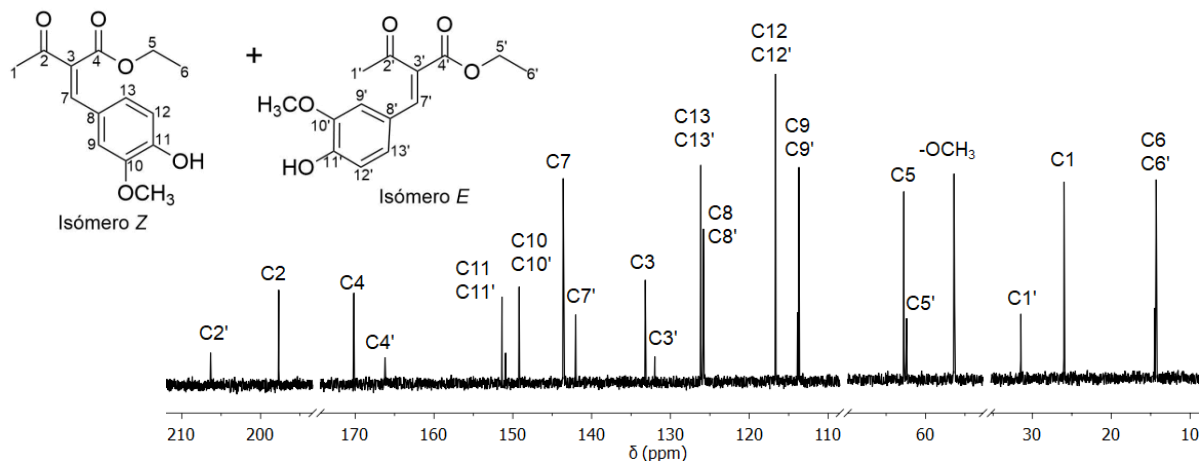


Figura 61 - Espectro de ^{13}C -RMN (MeOD-d_4 , 400MHz) do composto **46**

O composto **45** apresenta valores de desvios químicos idênticos ao do composto **46**, para os dois isômeros, como se pode observar pela Tabela 27 (Anexo II).

Tabela 27 – ^{13}C -RMN dos compostos **45** e **46**

Carbono	45 (ppm)		46 (ppm)	
	Isómero Z	Isómero E	Isómero Z	Isómero E
1	26,00	31,36	25,99	31,47
2	197,68	206,13	197,70	206,33
3	133,01	133,01	133,19	131,98
4	170,08	161,99	170,16	166,21
5	62,70	62,38	62,76	62,40
6	14,23	14,48	14,30	14,48
7	143,41	141,81	143,61	142,01
8	125,38	125,38	125,82	125,82
9	133,24	133,16	113,70	113,88
10	116,91	116,91	149,19	149,16
11	161,99	161,58	151,37	150,91
12	116,91	116,91	116,65	116,65
13	133,24	133,16	126,15	125,80
-OCH ₃	-	-	56,39	56,32

❖ RMN bidimensional-HSQC

Confirmou-se a caracterização por espectroscopia de RMN com o espectro HSQC, que possibilitou estabelecer as correlações ^1H - ^{13}C dos compostos obtidos após funcionalização da cadeia β -dicetónica, como se observa nas figuras seguintes. A Figura 62 diz respeito ao

espectro de HSQC do composto **40**, representativo dos compostos **38** e **42** (Anexo III). Já a Figura 63 é referente ao espectro de HSQC do composto **46**, representativo do composto **45** (Anexo III).

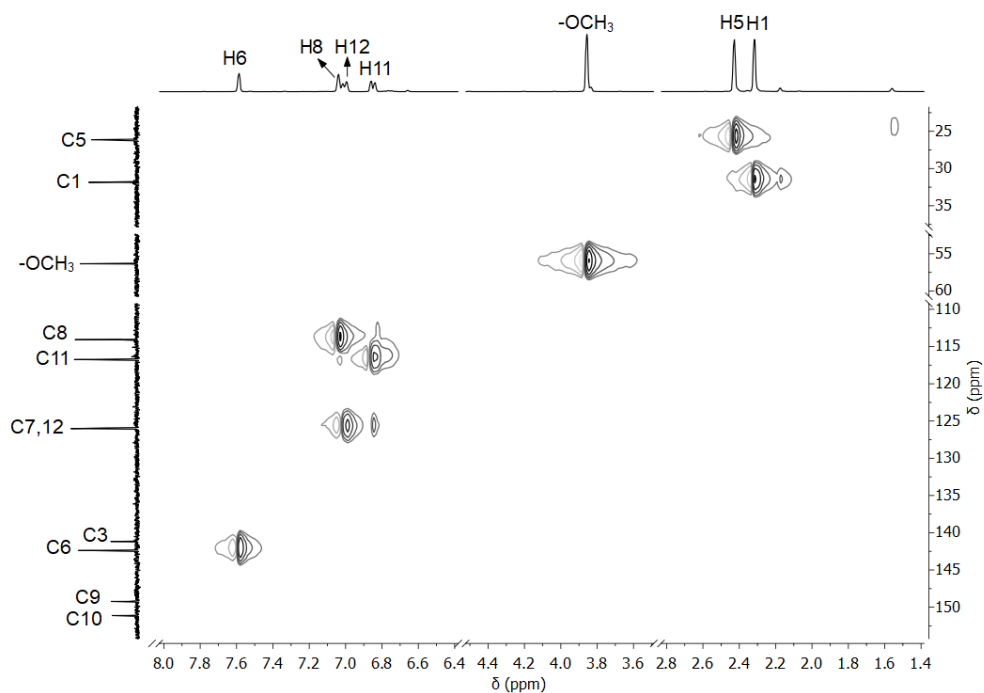


Figura 62 - Espectro de RMN ^{13}C - ^1H HSQC (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto **40**

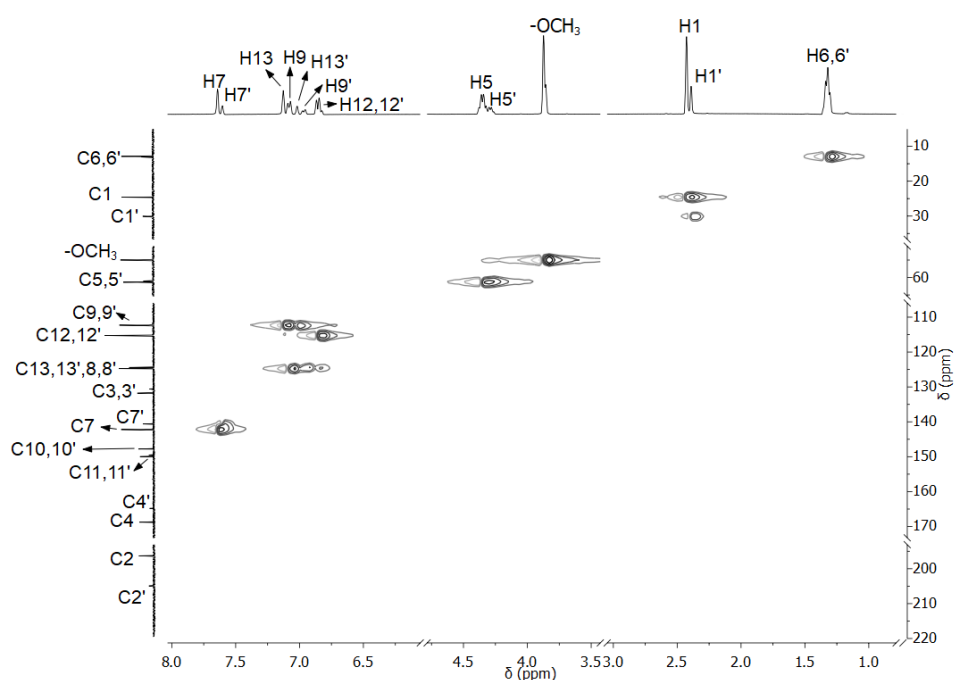


Figura 63 - Espectro de RMN ^{13}C - ^1H HSQC (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto **46**

❖ Análise por FT-IR

A Figura 64 representa o espectro FT-IR do composto **40**, sendo que os dos outros compostos sintetizados são muito semelhantes. A partir deste espectro, é possível observar

as bandas características do grupo OH a $3365,1\text{ cm}^{-1}$, das vibrações de alongação C-H dos carbonos aromáticos a $3006,5\text{ cm}^{-1}$ e dos carbonos alifáticos a $2947,6\text{ cm}^{-1}$, respetivamente, e a banda do grupo metoxilo a $2851,4\text{ cm}^{-1}$. Na zona $1512\text{--}1693\text{ cm}^{-1}$ observam-se quatro bandas intensas e estreitas atribuídas às ligações C=O e C=C. A zona $1200\text{--}1400\text{ cm}^{-1}$ apresenta várias bandas que resultam da mistura de vibrações associadas às ligações C=C, C-H, C-O e O-H presentes na molécula.

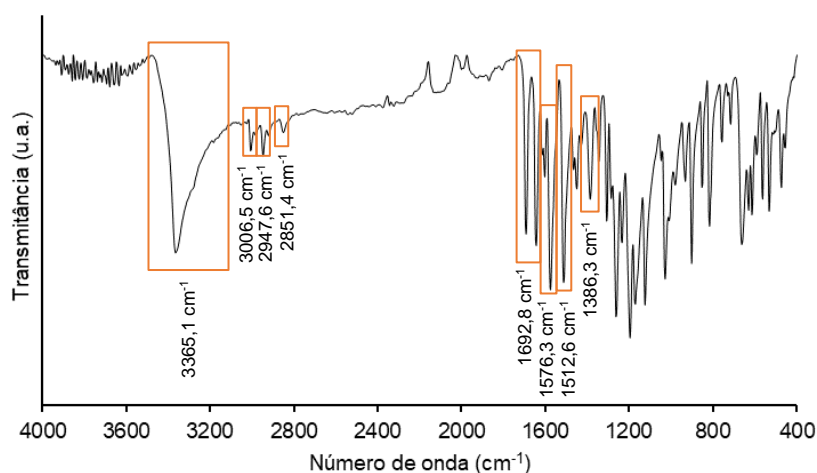


Figura 64 - Espectro de FT-IR do composto **40**

Como já dito anteriormente, os outros dois compostos possuem espectros idênticos, as suas bandas características estão apresentadas no Anexo IV. É importante referir que, embora pela análise de RMN não tenha sido possível detetar os carbonilos no composto **42**, o seu espectro de FT-IR confirma a sua existência.

O espectro FT-IR do composto **46** encontra-se na Figura 65, este é muito semelhante ao espectro do composto **45** (Anexo IV).

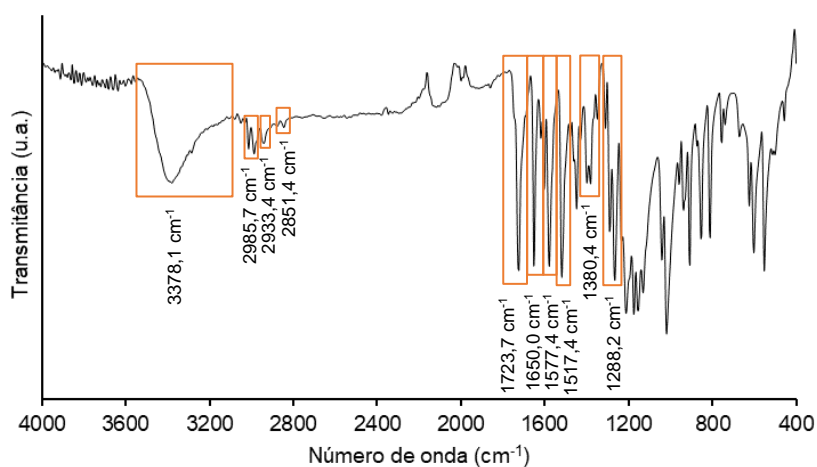


Figura 65 - Espectro de FT-IR do composto **46**

Através do espectro acima, é possível afirmar que a banda do grupo álcool está presente a $3378,1\text{ cm}^{-1}$, a banda das vibrações de alongação das ligações C-H dos carbonos

aromáticos encontra-se a $2985,7\text{ cm}^{-1}$, a dos carbonos alifáticos a $2933,4\text{ cm}^{-1}$ e a banda característica do grupo metoxilo a $2851,4\text{ cm}^{-1}$. O grupo carbonilo encontra-se representado na banda a $1649,9\text{ cm}^{-1}$, enquanto a banda característica da ligação C=O do éster está a $1723,7\text{ cm}^{-1}$. As bandas características das vibrações das ligações C=C surgem a $1577,4$ e $1517,4\text{ cm}^{-1}$. Na zona $1000\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$ surgem várias bandas que resultam da mistura de vibrações associadas às ligações C=C, C-H, C-O e O-H presentes na molécula, para além das bandas referentes ao grupo metilo e à ligação C-O do grupo éster.

2.2.4. Síntese de Curcuminóides Tri-substituídos

As tentativas de síntese de curcuminóides tri-substituídos foram efetuadas a partir de materiais de partida diferentes, tais como acetilacetona, acetilacetona substituída ou curcumina.

2.2.4.1. Partindo da acetilacetona e seus derivados substituídos

Utilizando como material de partida a acetilacetona e segundo o método apresentado por Qiu *et al.*⁶¹, tentou-se sintetizar o composto **15**, tendo como reagentes um excesso de vanilina, piridina e ácido acético (Figura 66). Porém, através da análise do espectro de $^1\text{H-RMN}$ concluiu-se que apenas se formou curcumina como produto da reação.

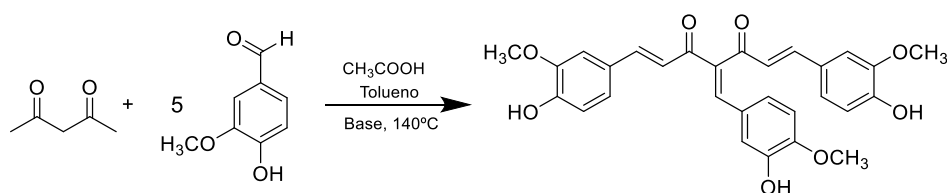


Figura 66 - Esquema de síntese do composto **15**⁶¹

Tentou-se uma segunda via de síntese para a obtenção de curcuminóides tri-substituídos (Compostos **15** e **49**) partindo da acetilacetona substituída na posição central (Composto **40**) e baseada no método descrito por Qiu *et al.*¹¹⁴ (Figura 67).

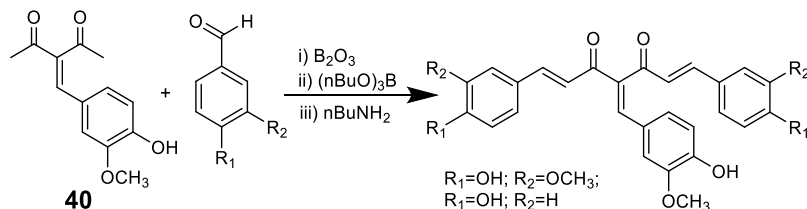


Figura 67 -Esquema de síntese dos compostos **15** e **49**¹¹⁴

A análise do espectro de RMN de protão obtido permite concluir que a reação foi bastante incompleta, uma vez que, o composto **40** é maioritário. Formou-se também uma quantidade residual de monocurcuminóide substituído, indicando que só ocorreu a substituição num dos lados do composto **40**.

Na sequência de trabalho já realizado na síntese de curcuminóides tri-substituídos¹⁰⁸, efetuou-se a síntese dos compostos **8** e **9**, tal como o método proposto por Qiu *et al.*¹¹⁴ e Pabon⁵⁶. A síntese foi realizada através de uma reação de condensação entre o composto **37** e o aldeído, numa proporção de 1:1,2 para o composto **8** e 1:2 para o composto **9** (Figura 68), tendo-se obtido rendimentos de 19% e 38%, respetivamente.^{56,57}

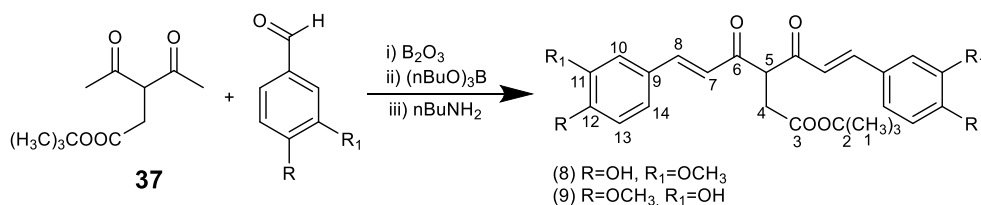


Figura 68 - Esquema da síntese dos compostos **8** e **9**^{56,114}

Com base nos espectros de ¹H-RMN, foi possível identificar os compostos **8** e **9** na sua forma pura e ainda, perceber que estes em solução apresentam tautomeria ceto-enólica, característica das β-dicetonas α,β insaturadas, como já dito anteriormente, sendo possível observar a presença das duas formas no espectro de ¹H-RMN (Figura 69).^{110,115}

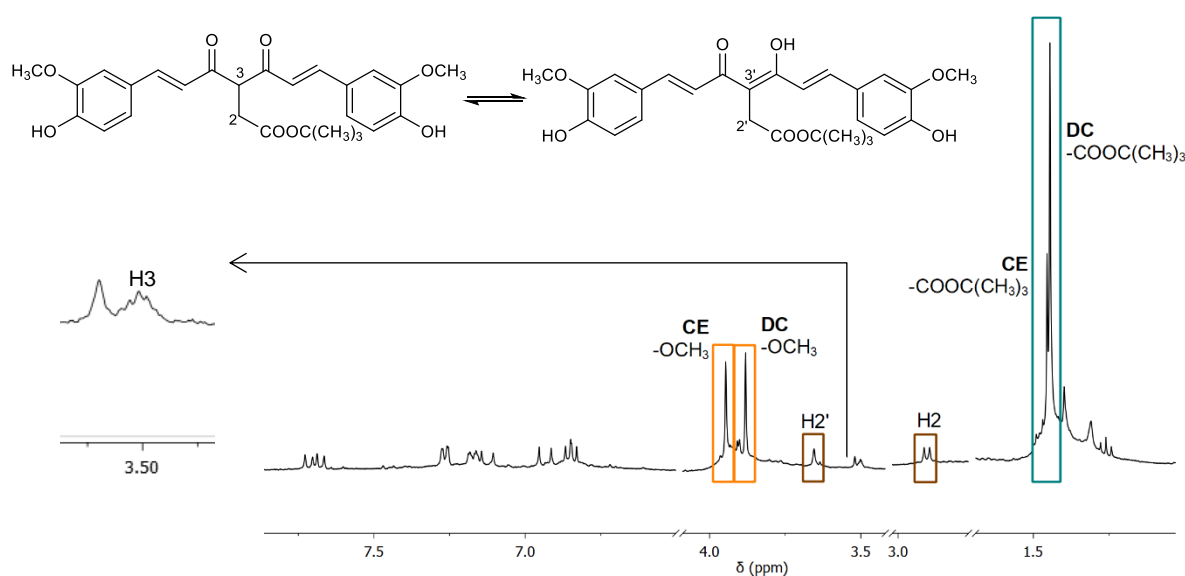


Figura 69 - Espectro de ¹H-RMN (MeOD-d₄, 400MHz) do composto **8**

Observando a Figura 69, é possível verificar que quando o composto **8** se encontra na forma enólica o protão H2' é um singuleto, pois o protão central (H3') não existe, enquanto que na forma ceto o protão H2 é um duplete. Além disso, a existência deste equilíbrio é também confirmada através dos sinais do grupo metoxilo e do grupo *terc*-butilo, isto porque para cada forma apresenta desvios químicos diferentes, como se pode observar no Figura 69. A quantificação das duas formas do composto pode ser obtida através do espectro de ¹H-RMN. Os dois compostos sintetizados, **8** e **9**, apresentam-se nas duas formas e as suas distribuições para cada tautómero encontram-se na Tabela 28.

Tabela 28 - Distribuição dos tautômeros dos compostos **8** e **9** determinados por ¹H-RMN

Composto	Forma ceto (%)	Forma enólica (%)
8	58	42
9	76	24

2.2.4.2. Partindo da Curcumina

A síntese de curcuminóides tri-substituídos pode ser feita através da substituição da posição central da curcumina. Para se sintetizarem este tipo de compostos a partir da curcumina foram utilizados 3 métodos distintos:

1. Piridina/piperidina, metanol, 14h ou 24h, 65°C proposto por Sahu *et al.*⁶⁴;
2. Piridina, ácido acético, tolueno, 16h, 140°C descrito por Qiu *et al.*⁶¹;
3. Piperidina, ácido acético, 4h, t.a. apresentado por Stanchev *et al.*⁶⁶.

Foram ainda utilizados três aldeídos, como indicado na Figura 70.

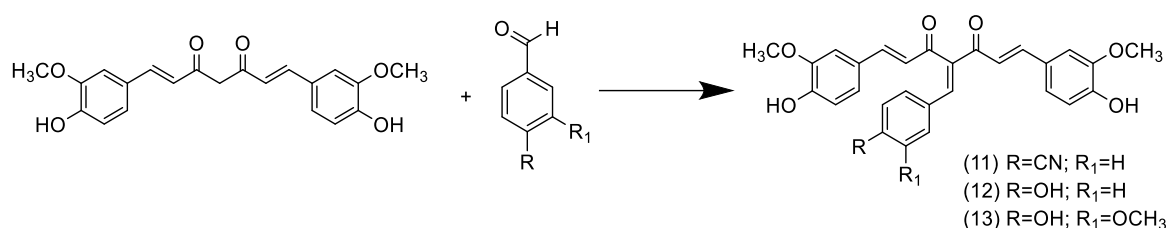


Figura 70 - Esquema geral para a síntese de curcuminóides tri-substituídos

Nenhum dos métodos utilizados permitiu a síntese dos compostos pretendidos, apesar de para o método 1 terem sido testadas diferentes quantidades de base e de solvente. Os métodos 2 e 3 apenas permitiram a recuperação da curcumina, indicando que não ocorreu reação. O método 1 permitiu obter apenas quantidades vestigiais dos produtos pretendidos.

Como as sínteses de curcuminóides tri-substituídos através de aquecimento convencional não foram eficazes, tentou-se realizar a síntese dos mesmos assistida por micro-ondas. Usando a síntese do composto **12** como modelo foram usados dois métodos diferentes baseados no descrito por Sahu *et al.*⁶⁴, variando a proporção de curcumina:aldeído utilizados e diferentes bases. Contudo, após análise dos produtos obtidos através de TLC e ¹H-RMN conclui-se que não ocorreu reação em ambos os métodos.

2.2.5. Raio-X de cristal único

No decurso das recristalizações efetuadas, foi possível obter cristais adequados para a determinação das suas estruturas cristalinas, utilizando a técnica de caracterização de raio-X de cristal único.

❖ Composto 38

Através da difração de raios-X de cristal único, foi possível obter a estrutura molecular do composto **38** (Figura 71), este composto define-se pela funcionalização da posição α da acetilacetona com um grupo fenol. O grupo fenol é planar e faz um ângulo de 56° com o plano formado pelo resto da molécula. O composto **38** apresenta uma estrutura monoclinica com um grupo espacial P21/c.

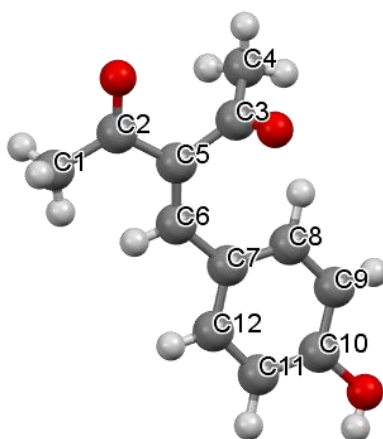


Figura 71 - Estrutura cristalina do composto **38**

A análise do empacotamento do composto **38** mostra que esta molécula forma cadeias infinitas não lineares ao longo do plano (0 4 0) (Figura 72). Estas cadeias são geradas pela ligação de hidrogénio entre o hidrogénio do hidroxilo (átomo doador) e o oxigénio (átomo aceitador) de um dos carbonilos ($d_{\text{O-H}\dots\text{O}}=1.98(6)$ Å) e reforçada por uma ligação de hidrogénio mais fraca do tipo C–H...O ($d_{\text{C-H}\dots\text{O}}=2.49(4)$ Å) (ver Figura 73).

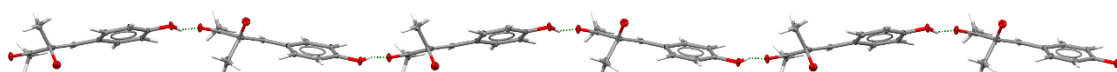


Figura 72 - Empacotamento cristalino do composto **38** formando cadeias não lineares

Duas ligações de hidrogénio fracas e do tipo C–H...O ($d_{\text{C-H}\dots\text{O}}=2.50(7)$ Å, $d_{\text{C-H}\dots\text{O}}=2.51(4)$ Å) ligam as cadeias não lineares ao longo de b . Estas interações são formadas através do oxigénio do outro grupo carbonilo e um dos hidrogénios do grupo metilo que é reforçada pela ligação entre um dos hidrogénios do anel fenilo que se liga ao mesmo átomo de oxigénio.

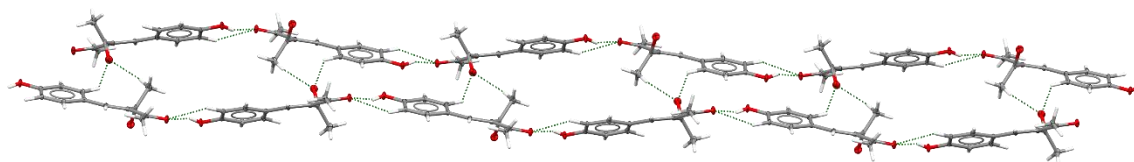


Figura 73 - Empacotamento cristalino do composto **38** com as cadeias não lineares ligadas por ligações de hidrogénio fracas do tipo C-H...O

❖ Composto 42

A estrutura do composto **42** (Figura 74) também foi obtida a partir da técnica de Raio-X de cristal único. Tal como o composto **38**, resulta da funcionalização da posição α da acetilacetona, no entanto, neste caso com um grupo fenol substituído nas duas posições *orto* por grupos metoxilo. A parte da molécula constituída pelo fenol e os dois grupos metoxilo estão no mesmo plano e forma um ângulo de 53° com o plano formado pelo resto da molécula. A estrutura cristalina do composto **42** é do tipo triclinica com um grupo espacial P-1.

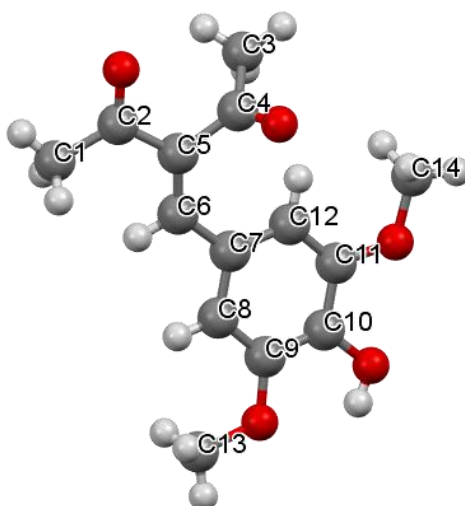


Figura 74 - Estrutura cristalina do composto **42**

No composto **42** as ligações de hidrogénio existentes são tal como no composto anterior entre o oxigénio do hidroxilo e o oxigénio de um dos grupos carbonilo ($d_{O-H...O}=2.038(17)$ Å) (Figura 75). Estas ligações formam também cadeias infinitas lineares que se propagam ao longo do plano [5 3 -3].

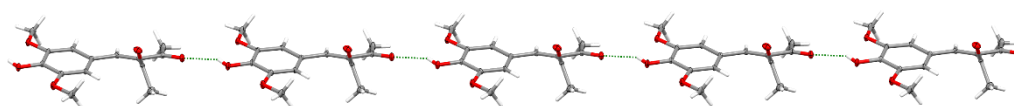


Figura 75 - Cadeia linear gerada no composto **42**, através de ligações de hidrogénio entre o grupo hidroxilo e um dos grupos metoxilo

Duas destas cadeias antiparalelas ligam-se por uma ligação de hidrogénio fraca entre um hidrogénio de um grupo metoxilo e um oxigénio do outro grupo metoxilo ($d_{C-H...O}=2.561(19)$ Å) no mesmo plano, como se vê na Figura 76. Esta ligação entre cadeias é ainda reforçada

por uma ligação de hidrogénio entre um hidrogénio do grupo metoxilo e o oxigénio do grupo hidroxilo ($d_{C-H...O}=2.499(17)$ Å).

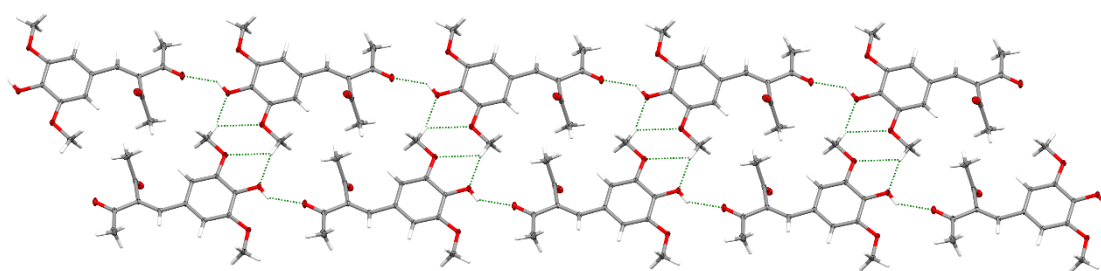


Figura 76 - Duas cadeias adjacentes e coplanares que se formam no composto **42**, por intermédio de ligações de hidrogénio fracas do tipo C-H...O

O empacotamento cristalino total é concluído por interações do tipo C-H...O e $\pi... \pi$, respetivamente $d_{C-H...O}=2.62(3)$ Å e $d_{\pi... \pi}=3.33$ Å, que ligam as cadeias perpendicularmente ao plano em que estão as cadeias lineares (Figura 77).

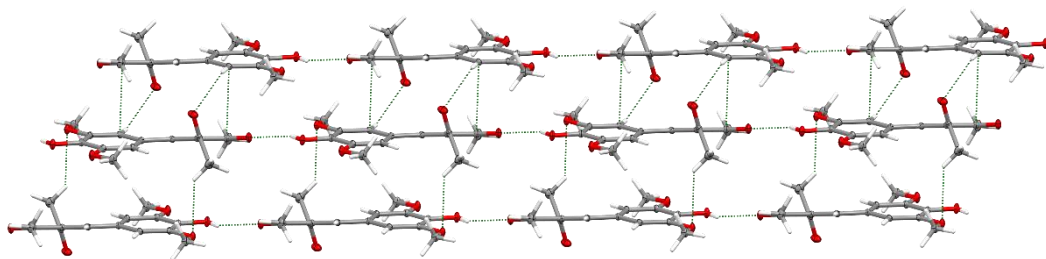


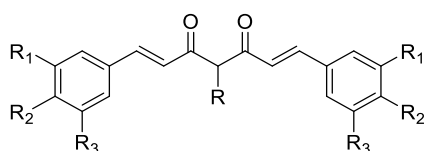
Figura 77 - Empacotamento total do composto **42**

2.2.6. Estudo UV-Vis dos compostos

Com o objetivo de estudar o comportamento dos vários tipos de compostos na zona do UV-Visível, foram realizados espetros em etanol (gama de concentrações: 2×10^{-5} - 4×10^{-5} M) na zona de comprimentos de onda de 200-800 nm.

❖ Curcuminóides simétricos

O estudo comparativo feito para o grupo de compostos simétricos (**1-3**, **5**, **8** e **9**) (Figura 78) encontra-se apresentado na Figura 79, e os dados relativos às absortividades molares e correspondentes comprimentos de onda encontram-se resumidos na Tabela 29.



- (1) $R_1=OCH_3$, $R_2=OH$, $R,R_3=H$;
- (2) $R_1=OH$, $R_2=OCH_3$, $R,R_3=H$;
- (3) $R,R_1,R_3=H$, $R_2=OH$;
- (5) $R_1,R_3=OCH_3$, $R_2=OH$, $R=H$;
- (8) $R_1=OCH_3$, $R_2=OH$, $R_3=H$, $R=CH_2COOC(CH_3)_3$;
- (9) $R_1=OH$, $R_2=OCH_3$, $R_3=H$, $R=CH_2COOC(CH_3)_3$.

Figura 78 - Estrutura dos curcuminóides simétricos

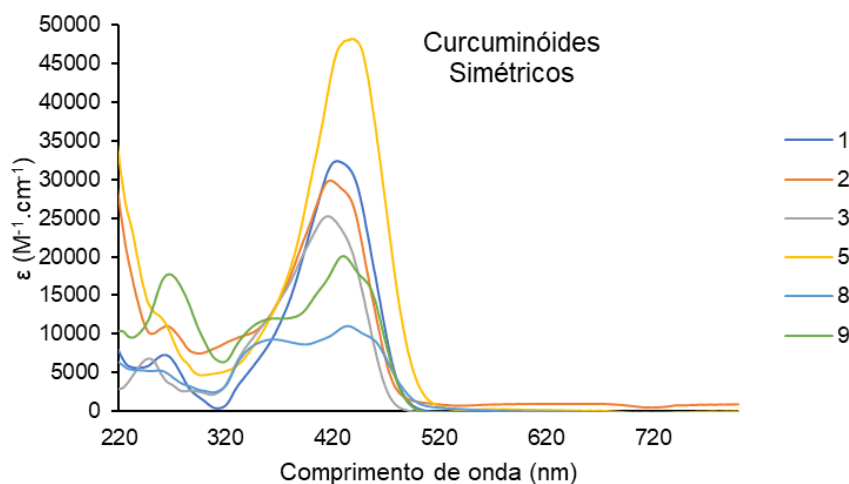


Figura 79 - Espectros de UV-Vis dos compostos 1, 2, 3, 5, 8 e 9 em etanol

Tabela 29 - Dados relativos à absorvância e correspondentes comprimentos de onda dos vários curcuminóides simétricos

Composto	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)
1	263	7285
	424	32425
2	265	11070
	417	29860
3	249	6890
	338	Ombro
	415	25265
5	271	Ombro
	438	48115
8	264	Ombro
	356	9130
	434	11030
	464	Ombro
9	268	17670
	359	11845
	430	20000
	455	Ombro

Analisando a Figura 79 e a Tabela 29, é possível verificar que todos os curcuminóides simétricos apresentam um comportamento geral muito semelhante com o aparecimento de duas bandas, uma de menor intensidade na região do UV (250-270 nm) e outra mais intensa na zona do visível (415-440 nm). As modificações na estrutura dos curcuminóides não provocam, de uma forma geral, alterações na banda do UV. Todavia, o mesmo não acontece para a banda no Visível onde diferentes intensidades são observadas. A banda do visível apresenta uma assimetria de forma, que se torna mais definida quando há substituição na posição α com o aparecimento de uma nova banda.

Comparando o comportamento de todos os curcuminóides simétricos, é possível concluir que quando existe a troca de posição entre o grupo hidroxilo e o grupo metoxilo no

anel aromático (**1** vs **2**), ocorre um deslocamento hipsocrômico da banda de maior comprimento de onda e uma diminuição do coeficiente de absorvidade molar.

A introdução de grupos metoxilo no anel aromático (**3** vs **1** vs **5**) provoca um deslocamento batocrômico da banda do visível acompanhado de um aumento da sua intensidade. Por outro lado, a substituição da posição α da cadeia central do curcuminóide com a introdução de um grupo *terc*-butilo (**1** vs **8** e **2** vs **9**) leva a um aumento do comprimento de onda máximo e a uma descida significativa no coeficiente de absorvidade molar.

❖ Monocurcuminóides

O estudo feito para o grupo de compostos mono-substituídos lateralmente (**22-24**) (Figura 80) encontra-se apresentado na Figura 81, e os dados relativos aos coeficientes de absorvidade molar e correspondentes comprimentos de onda encontram-se resumidos na Tabela 30.

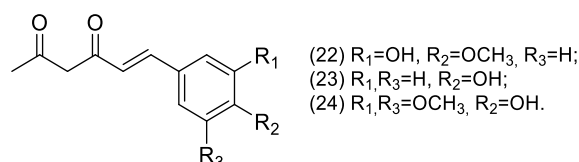


Figura 80 - Estrutura dos monocurcuminóides

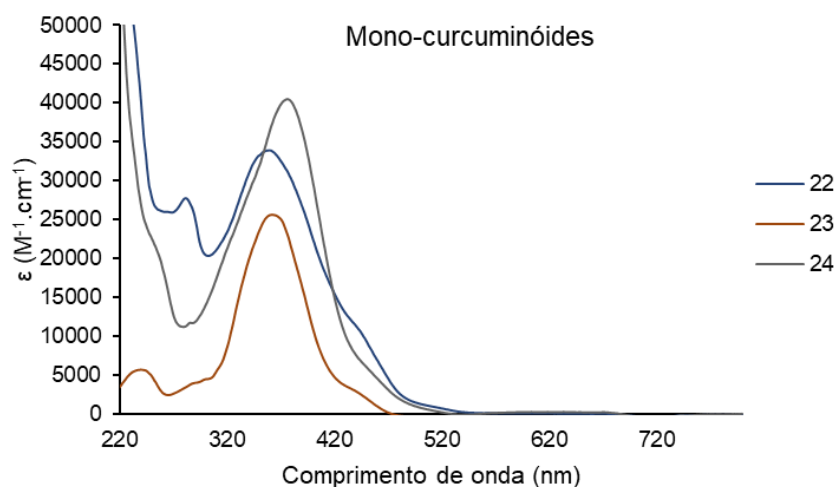


Figura 81 - Espectros de UV-Vis dos compostos **22**, **23** e **24** em etanol

Observando a Figura 81 e a Tabela 30, conclui-se que todos os monocurcuminóides apresentam um comportamento geral muito semelhante com o aparecimento de duas bandas na região do UV, uma de menor intensidade (240-290 nm) e outra de maior intensidade (350-380 nm). As modificações na estrutura dos monocurcuminóides provocam a alteração das intensidades das bandas.

Tabela 30 - Dados relativos à absorvância e correspondentes comprimentos de onda dos vários monocurcuminóides

Composto	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)
22	281	27820
	359	33975
	452	Ombro
23	240	5750
	362	25650
	446	Ombro
24	261	Ombro
	378	40390

A introdução de grupos metoxilo no anel aromático (**23** vs **22** vs **24**) provoca um deslocamento batocrômico da banda de maior comprimento de onda acompanhado de um aumento da intensidade das bandas, o mesmo foi verificado para os curcuminóides simétricos.

❖ **Funcionalização da posição α da cadeia β -dicetônica**

O estudo feito para o grupo de compostos com posição α da cadeia β -dicetônica funcionalizada (**38**, **40**, **42**, **45** e **46**) (Figura 82) encontra-se apresentado na Figura 83, e os dados relativos aos coeficientes de absorvidade molar e correspondentes comprimentos de onda encontram-se resumidos na Tabela 31.

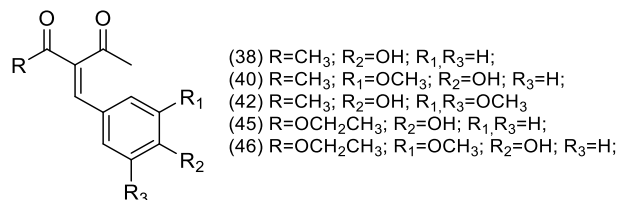


Figura 82 - Estrutura dos compostos funcionalizados na posição α da cadeia β -dicetônica

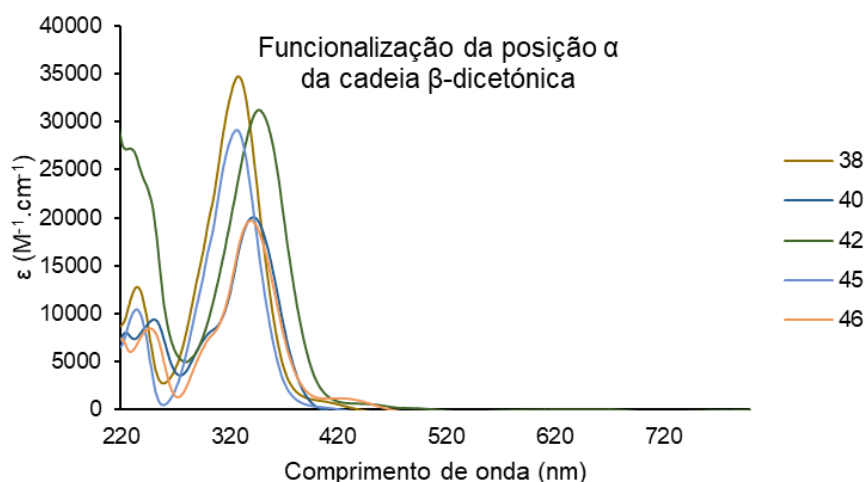


Figura 83 - Espectros de UV-Vis dos compostos **38**, **40**, **42**, **45** e **46** em etano

Analisando a Figura 83 e a Tabela 31, é possível verificar que todos os compostos apresentam um comportamento geral muito semelhante com o aparecimento de duas bandas

na região do UV, uma de menor intensidade (235-250 nm) e outra mais intensa (325-350 nm). A modificação da cadeia carbonada principal (introdução de um grupo éster) provoca de uma forma geral alteração na banda do UV, isto é, os compostos **40** vs **46** e **38** vs **45**, que apresentam o mesmo substituinte, possuem comprimentos de onda máximo muito idênticos, no entanto, os coeficientes de absorvidade molar variam, sendo maiores para os compostos sem o grupo éster.

Tabela 31 - Dados relativos à absorvância e correspondentes comprimentos de onda dos compostos **38**, **40**, **42**, **45** e **46**

Composto	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)
38	235	12785
	328	34700
40	251	9390
	296	Ombro
	342	20000
42	249	21420
	347	31260
45	235	10455
	327	29180
46	247	8475
	296	Ombro
	340	19740

As modificações na estrutura dos compostos obtidos através da funcionalização da posição central da acetilacetona (**38** vs **40** vs **42**) são a introdução de grupos metoxilo no anel aromático. Esta alteração provoca um desvio batocrômico da banda de maior comprimento de onda, no entanto, o coeficiente de absorvidade maior pertence ao composto que apenas possui o grupo hidroxilo no anel aromático e o menor ao composto com apenas um grupo metoxilo.

Por outro lado, os compostos **45** e **46** são formados a partir da funcionalização da posição α do acetoacetato de etilo e, mais uma vez, o que os diferencia é a introdução de um grupo metoxilo no anel aromático (**46**). Esta modificação provoca um deslocamento batocrômico do comprimento de onda máximo acompanhado com uma diminuição da intensidade das bandas.

❖ Compostos com o grupo hidroxilo

O estudo feito para o grupo de compostos com o grupo hidroxilo como substituinte (**3**, **23**, **38** e **45**) encontra-se apresentado na Figura 84.

Analisando a Figura 84, é possível verificar que os compostos com o grupo hidroxilo como substituinte apresentam duas bandas na região do UV, situando-se a de maior

intensidade na zona 325-365 nm, à exceção do composto **3**, que apresenta a banda mais intensa na zona do visível.

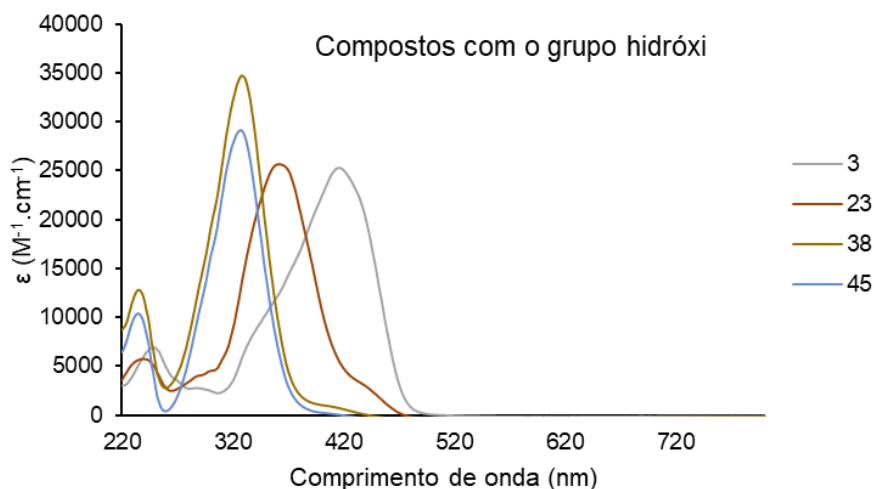


Figura 84 - Espectros de UV-Vis dos compostos **3**, **38** e **45** em etanol

Observando o comportamento dos compostos estudados, concluiu-se que quando se introduz um segundo grupo aromático na cadeia β -dicetónica (**23** vs **3**) ocorre um deslocamento batocrómico da banda de maior comprimento de onda, mantendo-se a intensidade da banda praticamente constante. Por outro lado, quando a substituição na cadeia β -dicetónica passa da posição lateral para a posição central (**23** vs **38**) ocorre um deslocamento hipsocrómico da banda de maior comprimento de onda acompanhado de um aumento do coeficiente de absorvidade molar.

Além disto, a introdução de um grupo éster na cadeia β -dicetónica (**38** vs **45**) provoca uma diminuição na intensidade da banda, ficando mais semelhante à dos compostos **3** e **23**, contudo, o comprimento de onda máximo mantém-se. Concluindo, a posição onde o grupo hidroxilo se encontra no composto influencia o seu comportamento na zona do UV-Vis. É de referir ainda que quanto mais grupos hidroxilo o composto possui (Composto **3**), maior é o seu valor de comprimento de onda máximo e menor o coeficiente de absorção molar.

❖ Curcuminóides Simétricos vs Monocurcuminóides

O estudo comparativo entre os curcuminóides simétricos e os assimétricos (**2** vs **22**, **3** vs **23**, **5** vs **24**) encontra-se apresentado na Figura 85.

Observando a Figura 85, é possível verificar que de uma forma geral as bandas mais intensas dos curcuminóides simétricos aparecem na zona do visível (415-440 nm) e as bandas mais intensas dos monocurcuminóides na região do UV (350-380 nm).

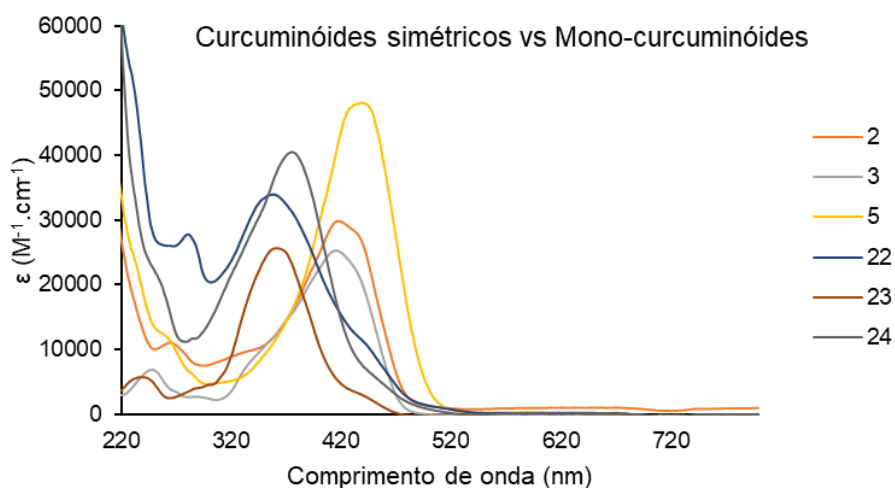


Figura 85 - Espectros de UV-Vis dos compostos 2, 3, 5, 22, 23 e 24 em etanol

Analisando os compostos conforme o seu substituinte, ou seja, **2** vs **22**, **3** vs **23** e **5** vs **24** verifica-se que apresentam, de um modo geral, intensidades de bandas semelhantes, contudo, comprimentos de onda máximos diferentes. É ainda possível concluir que a introdução de grupos metoxilo, tanto nos curcuminóides simétricos como nos monocurcuminóides, provoca um aumento no coeficiente de absorvidade molar do composto.

Em suma, os compostos que possuem o mesmo substituinte, sejam mono ou di-substituídos, apresentam comportamentos idênticos na região do UV-Visível, apesar de os comprimentos de onda máximo onde absorvem serem diferentes.

2.2.7. Ensaios de Solubilidade

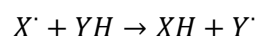
Foi necessário proceder-se à realização de testes de solubilidade aos compostos, com a finalidade de se perceber se estes derivados de curcuminóides/compostos com a posição central funcionalizada poderão no futuro ser utilizados como fármacos, tendo por base o grande potencial da curcumina como antidiabético. Foram feitos ensaios de solubilidade em água e vários solventes orgânicos (acetona, acetato de etilo, clorofórmio, diclorometano e etanol) e testes de solubilidade em soro fisiológico para os compostos **1**, **3**, **8**, **9** e **22-24**.

A realização dos ensaios de solubilidade em diferentes solventes orgânicos permitiu concluir que todos os compostos são solúveis em etanol e acetona. Todos os compostos analisados são solúveis em clorofórmio, exceto o composto **3** que é insolúvel. Os compostos **1**, **2**, **22**, **23** e **24** são parcialmente solúveis em acetato de etilo e os compostos **2** e **3** são parcialmente solúveis em diclorometano. Os restantes compostos são solúveis em acetato de etilo e diclorometano. No entanto, quando se efetuaram os ensaios de solubilidade em água, os compostos **38**, **40**, **42**, **45** e **46** mostraram-se solúveis e todos os restantes

compostos insolúveis. A solubilidade em soro fisiológico foi testada para os compostos **1**, **3**, **8**, **9**, **22**, **23** e **24**, que apresentaram solubilidades inferiores a $5,0 \times 10^{-3}$ M.

2.2.8. Testes antioxidantes da curcumina e derivados

A curcumina e os seus derivados têm a capacidade de possuir diversas atividades farmacológicas, entre elas, a capacidade antioxidante. Esta capacidade pode ser avaliada através da atividade que o composto possui para eliminar radicais livres, consumindo-os. A reação do consumo do radical livre estável (X^{\bullet}) por antioxidantes doadores de hidrogénio (YH) tem a seguinte forma:



A eficiência da reação está relacionada com a capacidade dos compostos estudados (YH) eliminarem os radicais livres, o que se traduz numa diminuição da concentração de X^{\bullet} . Esta capacidade de eliminação dos radicais livres pode ser medida colorimetricamente num determinado comprimento de onda, visto que a eliminação do radical livre por parte do YH provoca uma diminuição da intensidade da cor da solução do radical livre.⁶²

Neste estudo foi utilizado um método de eliminação de radicais livres otimizado com o radical catiónico derivado do ABTS (ácido 2,2'-azino-bis-(3-etilbenzolina-6-sulfónico), previamente ativado com óxido de manganês. A absorvância do radical $ABTS^{\bullet+}$ na zona do visível ocorre a 734 nm e, uma vez que, a capacidade antioxidante está relacionada com o desaparecimento da cor da solução, a consequência será uma diminuição na absorvância, permitindo calcular a percentagem de inibição de radicais livres do composto:^{41,62}

$$\% \text{ Inibição} = \frac{A_{(ABTS^{\bullet+})} - A_{(Composto)}}{A_{(ABTS^{\bullet+})}} \times 100 \quad (I)$$

As condições do método do ABTS foram otimizadas tendo em conta a quantidade de óxido de manganês utilizada, o tempo da reação de oxidação e o tempo de espera até à medição da absorvância do composto. A otimização permitiu concluir que as condições ótimas são 100mg de óxido de manganês, 30min de tempo de reação de oxidação do MnO_2 e 10min de espera até à medição da absorvância do composto.

Foram determinados os IC50 de vários curcuminóides e para isto foram realizados vários ensaios para cada composto com diferentes concentrações de modo a ser obtida uma reta de calibração, que permitiu o cálculo da quantidade de composto necessária para eliminar 50% do radicais livres presentes na solução (Figura 86).^{41,116}

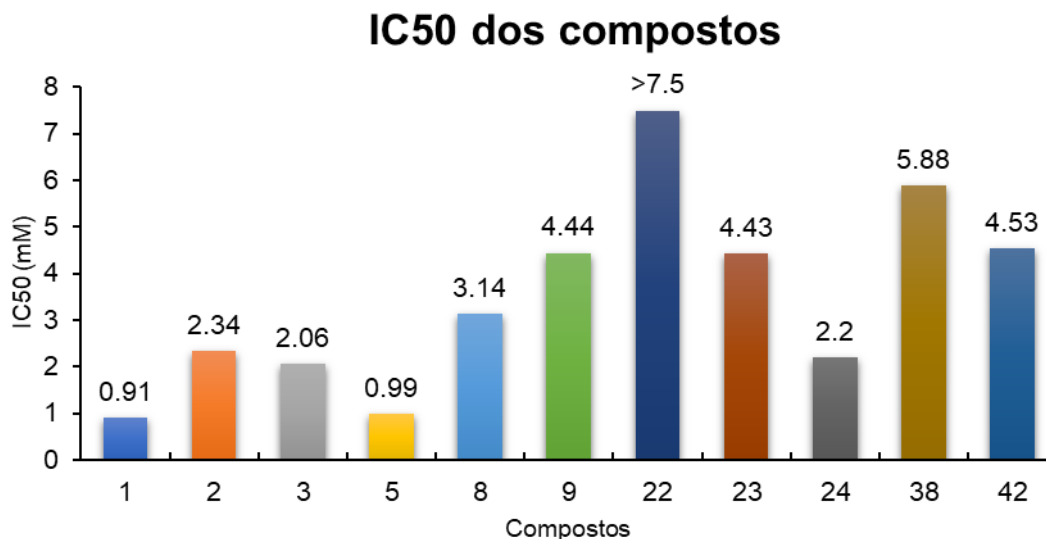


Figura 86 - Resultados de IC50 obtidos para cada composto

Através dos resultados, verifica-se que os compostos **1** e **5** são aqueles que apresentam uma maior capacidade antioxidante, provavelmente, porque apresentam o grupo hidroxilo em posição *para* e grupos metoxilo em posição *meta*, o que permite a ativação do grupo OH e uma melhor deslocalização eletrônica ao longo da molécula.

O composto **45** apresentou uma percentagem de inibição de 4% para uma concentração de 35 mM, sendo que por isso o seu IC50 não foi calculado, no entanto, este seria muito maior que os restantes compostos o que indica que o grupo éster presente na cadeia carbonada principal diminui a capacidade antioxidante do composto, isto quando comparado com o composto **38** (igual grupo substituinte).

Observando a família de compostos di-substituídos (Compostos **1**, **2**, **3** e **5**), verificou-se que estes, em geral, são aqueles que apresentam melhores capacidades antioxidantes e quando são substituídos na posição central por um grupo *terc*-butilo (Compostos **8** e **9**) o seu IC50 aumenta, o que significa que a sua capacidade antioxidante diminui. Já a família de compostos monocurcuminóides (Compostos **22**, **23** e **24**) possuem um intervalo de valores de IC50 maior que os compostos di-substituídos, sendo que o composto **22** apresenta um IC50 maior que 7,5 mM o que pode ser devido ao grupo hidroxilo não se encontrar na posição *para*. Enquanto que o composto **24** apresenta um IC50 muito promissor, comparável aos obtidos para a família dos curcuminóides simétricos. O composto **22** apresentou uma percentagem de inibição de 21% para uma concentração de 7,5mM e por isso o seu IC50 não foi determinado.

Por fim, os compostos **38** e **42**, representativos do grupo de compostos substituídos na posição α a partir da acetilacetona, apresentam IC50 maiores que os outros dois grupos de compostos quando comparados por grupos substituintes, sendo o composto **42** aquele

que apresenta um IC50 menor (4,53 mM), indicando, mais uma vez, que a presença de dois grupos metoxilo e um grupo hidroxilo confere ao composto capacidade para eliminar radicais livres.

Em suma, os curcuminóides di-substituídos simétricos são aqueles que melhor capacidade possuem para inibir radicais livres, juntamente com o composto **24** (monocurcuminóide). É possível ainda concluir que a presença de grupo(s) metoxilo na posição *meta* e um grupo hidroxilo na posição *para* confere maior atividade antioxidante ao composto, o que se verifica em todos os grupos de compostos estudados.

Capítulo 3 **Conclusões e** **Perspetivas Futuras**

3. Conclusões e Perspetivas Futuras

A presente dissertação teve como principal objetivo a síntese de curcuminóides com potencial atividade farmacológica originados de modificações estruturais da curcumina. Numa primeira fase foi realizada uma análise *in silico*, com a finalidade de estudar as propriedades físico-químicas e biológicas de várias famílias de compostos relacionadas com a curcumina. Esta análise possibilitou a delimitação de famílias de compostos/compostos, que possuem as características estruturais mais promissoras do ponto de vista da atividade biológica, com mais ênfase na atividade antidiabética, o que permitiu realizar a síntese de uma forma mais focada e direcionada para estes compostos.

Foram sintetizados 13 compostos provenientes de três famílias de compostos diferentes: curcuminóides simétricos (3), monocurcuminóides (4) e compostos com cadeias β -dicetónicas funcionalizadas (6). Todos estes compostos foram caracterizados por RMN (^1H , ^{13}C e HSQC), FT-IR, UV-Vis e ponto de fusão, exceto o composto **25** que apenas foi caracterizado por ^1H -RMN. Os compostos **38** e **42** foram ainda caracterizados por raio-X de cristal único. Os métodos de síntese destes compostos tiveram como base o aquecimento convencional, no entanto, a síntese através de métodos mais verdes, como o micro-ondas, foi tentada, mas sem sucesso, o que indica que futuramente se deverá apostar na otimização de métodos de síntese através de micro-ondas.

Inicialmente, a síntese de monocurcuminóides originou mistura de compostos mono e di-substituídos, o que levou a que fosse realizada uma otimização das condições reacionais com a finalidade de apenas ser obtido o composto mono-substituído.

Os compostos com a cadeia β -dicetónica funcionalizada na posição central foram obtidos a partir de dois materiais de partida diferentes: a acetilacetona e o acetoacetato de etilo com condições experimentais idênticas. Através de análise por espectroscopia de RMN, foi possível concluir que os compostos **45** e **46** provenientes do acetoacetato de etilo apresentavam isomeria *E/Z*, tendo esta sido quantificada também através de ^1H -RMN, em que para ambos os compostos resultou numa percentagem de 72% para o isómero *Z* e 28% para o isómero *E*.

Tentou-se sintetizar curcuminóides tri-substituídos a partir da acetilacetona, dos seus derivados e da curcumina. No entanto, apenas foi conseguida a síntese dos compostos **8** e **9** provenientes da substituição central da acetilacetona com o grupo *tert*-butilo (grupo linear). A síntese de curcuminóides tri-substituídos com um grupo aromático na posição α não se mostrou eficaz, porque em nenhuma das tentativas realizadas se conseguiu obter o produto pretendido.

De entre todos os monocurcuminóides e curcuminóides simétricos, foi possível verificar através da análise $^1\text{H-RMN}$ que estes apresentam equilíbrio ceto-enólico, sendo que os compostos **8** e **9** são aqueles que se apresentam nas duas formas, os restantes compostos apenas se apresentam na forma enólica.

Com base no estudo feito através do UV-Vis, é possível concluir que apenas os compostos di-substituídos apresentam a banda de maior intensidade na região do visível. Em termos do número de substituintes no anel aromático, quanto maior a substituição maior será o seu comprimento de onda máximo e menor será o seu coeficiente de absorção molar.

Foram realizados ainda testes antioxidantes para os compostos sintetizados e comparados com outros curcuminóides. A partir destes testes, foi possível verificar que, o composto com a melhor capacidade antioxidante é a curcumina (**1**) ($\text{IC}_{50}=0,91 \text{ mM}$) e aquele que apresenta a menor capacidade antioxidante é o **45** ($\text{IC}_{50}>35 \text{ mM}$), possivelmente devido à sua fração β -cetoéster. Tiraram-se, também, as conclusões de que a presença de um grupo hidroxilo na posição *para* e grupo(s) metoxilo na posição *meta* proporcionam uma melhor capacidade antioxidante ao composto, sendo os compostos **1**, **2**, **5** e **24** um bom exemplo disso.

O trabalho realizado abre perspetivas para sintetizar novas famílias de compostos a partir de alguns dos compostos sintetizados, como a introdução de um grupo na posição α dos monocurcuminóides ou a síntese de curcuminóides tri-substituídos a partir dos compostos funcionalizados na posição central. Outra perspetiva futura poderá ser a síntese dos compostos promissores segundo a análise *in silico*, e para os quais não foram desenvolvidas vias de síntese, tais como os compostos assimétricos e os monocurcuminóides com uma fração β -cetoéster. Por fim, seria importante investir na otimização das condições de síntese dos compostos por métodos mais verdes, como, por exemplo, a síntese através de micro-ondas.

Capítulo 4 **Procedimento** **Experimental**

4. Procedimento Experimental

4.1. Considerações Gerais

Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho estavam classificados como p.a. quanto ao seu grau de pureza e foram provenientes da Panreac, Scharlau, Sigma, Aldrich, Acrôs Organics, Fisher Scientific, Absolve e Alfa Aesar.

As reações assistidas por micro-ondas foram realizadas num micro-ondas de síntese Discover SP da CEM.

A cromatografia em camada fina foi realizada em placas de sílicas Gel 60 F₂₅₄ da Merck, que apresentavam uma espessura de 0,2 nm, e foram observadas aos comprimentos de onda de 254 nm e 356 nm (luz ultravioleta). Na cromatografia em coluna efetuada para a purificação/isolamento dos produtos pretendidos utilizou-se sílica gel 60 (Scharlau) como fase estacionária. Os solventes utilizados são referidos na experiência.

Os pontos de fusão foram determinados num aparelho de pontos de fusão Barnstead Electrothermal IA9100.

Para a realização dos espectros de ressonância magnética nuclear ¹H-RMN (protão), ¹³C-RMN (carbono) e 2D foram utilizados os espectrofotômetros Bruker 300 MHz e 400 MHz, com o software Topsis 2.3. A preparação das amostras foi efetuada com solventes deuterados (CD₃OD e CDCl₃) à temperatura ambiente. As constantes de acoplamento (J) são expressas em Hertz (Hz) e os desvios químicos (δ) em partes por milhão (ppm), quanto às multiplicidades, estas são expressas, de acordo com a nomenclatura: s-singuleto, d-duplete, t-triplete, dt-duplo triplete, q-quadruplete, dq-duplo quadruplete e m-multiplete.

Os espectros de ultravioleta-visível foram obtidos num espectrofotómetro Agilent Technologies Cary 60 UV-Vis. A gama de comprimentos de onda foi entre 200-800 nm e os solventes utilizados foram metanol e etanol com um intervalo de concentrações entre 2x10⁻⁵ e 4x10⁻⁵ M.

Os espectros de infravermelho foram realizados no espectrofotómetro Agilent Cary 630 FTIR com ATR (reflexão total atenuada). O software utilizado foi o MicroLab.

4.1.1. Difração de Raio-X

Os cristais, que eram adequados para o estudo por raios-X de cristal único, foram montados no cryloop juntamente com óleo protetor Fomblin. Os dados foram recolhidos num difratómetro Bruker AXS-KAPPA APEX II com radiação de grafite-monocromada (MoK_α, λ=0,71073Å) a 150K. O gerador de raios-X operou a 50kV e 30mA e os dados de raio-X foram recolhidos pelo programa APEX2. Todos os dados foram corrigidos dos efeitos de Lorentzian,

polarização e absorção usando os programas SADABS e SAINT. A resolução das estruturas foi feita por métodos diretos com o programa SHELXTL da Bruker e refinadas pelo método de mínimos quadrados em F^2 pelo programa SHELXL97 inserido na plataforma WINGX-versão 2014. Os parâmetros de temperatura dos átomos não-hidrogênio foram refinados anisotropicamente, enquanto que os hidrogênios foram colocados em posições calculadas nas estruturas e refinados isotropicamente. As figuras foram realizadas com o programa Mercury 2020.2.0.

4.2. Síntese de Curcuminóides Simétricos

4.2.1. Por Aquecimento Convencional

4.2.1.1. Síntese do Composto 3^{56,57}

Agitou-se uma solução de acetilacetona (1 mmol) e B_2O_3 (1,2 mmol, 1,2 eq.) em acetato de etilo (1,5 mL) durante 30min a 40°C. De seguida, adicionou-se 4 mmol de borato de tributilo e deixou-se em agitação, novamente, durante 30min a 40°C. A esta solução adicionou-se o p-hidroxibenzaldeído (2 mmol, 2 eq.) e uma solução de butilamina (0,4 mmol em 0,5 mL de acetato de etilo) gota-a-gota, em 2 vezes, com um intervalo de 15 minutos. A solução ficou durante a noite em agitação a 40°C.

No final, adicionou-se uma solução de HCl 5M (8 mL) e água. Deixou-se em agitação durante 15min num banho de gelo. O sólido vermelho precipitado foi filtrado, dissolvido em acetato de etilo e após evaporação do solvente, obteve-se um resíduo oleoso que foi lavado com hexano, obtendo-se um sólido vermelho vivo. (0,2511 g, η =81%)

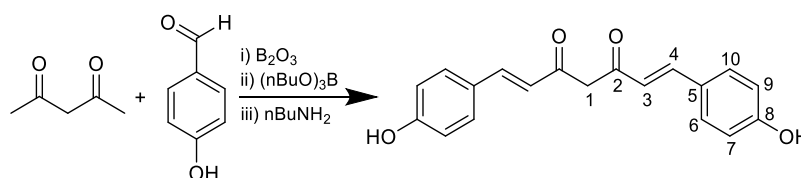


Figura 87 – Esquema reacional da síntese do composto 3

1H RMN (CD_3OD-d_4 , 400 MHz), δ (ppm): CE (100%): 5,98 (s, 1H, H-1, CH); 6,63 (d, 2H, H-3, $J=16Hz$, $\underline{H}C=CH$); 6,84 (d, 4H, H-7 e H-9, $J=8Hz$, Ar); 7,52 (d, 4H, H-6 e H-10, $J=8Hz$, Ar); 7,60 (d, 2H, H-4, $J=16Hz$, $\underline{H}C=CH$).

4.2.2. Por Aquecimento Micro-ondas

4.2.2.1. Tentativas de Síntese do Composto 1

Num reator de 10 mL misturou-se a acetilacetona (1 mmol), vanilina (2 mmol, 2 eq.) e reagentes/catalisador, tendo-se programado várias condições, de acordo com o método utilizado.

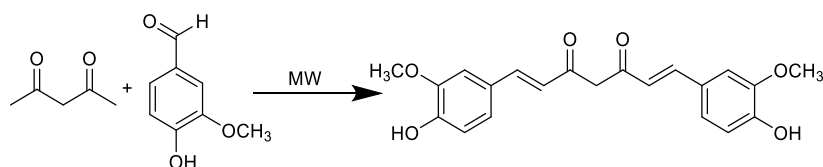


Figura 88 – Esquema reacional da síntese do composto 1

Método 1:⁷²

Para o método 1 foram utilizadas as condições experimentais descritas na Tabela 32. Após a reação, resultou uma pasta laranja oleosa, que através de análise por TLC se concluiu ser uma mistura de vanilina e curcumina, indicando que a reação foi muito incompleta.

Tabela 32 - Condições reacionais para o método 1 da síntese do composto 1

Entrada	Reagentes/Catalisador	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Power (W)
1	Óxido de Boro (m=0,35 g); Ácido Acético (m=0,029 mL); Morfolina (m=0,030 mL)	2min	100°C	200 W
2	Óxido de Boro (m=0,35 g); Ácido Acético (m=0,029 mL); Morfolina (m=0,030 mL)	15min	100°C	200 W

Método 2:^{71,74}

O método 2 tem como condições reacionais as descritas na Tabela 33. Para as reações realizadas com o óxido de cálcio como catalisador, após o término da mesma, deixou-se o sólido obtido em agitação com uma mistura etanol:água (1:1) durante 4h. Após filtração e secagem do solvente, obteve-se um resíduo rosa escuro. Quanto às reações utilizando alumina ácida como catalisador, após sua realização, diluiu-se o sólido obtido em 30 mL de metanol e o solvente foi seco no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo vermelho. Através da espectroscopia de ¹H-RMN, concluiu-se que todas as reações foram incompletas, sendo o aldeído o produto maioritário.

Tabela 33 – Condições reacionais para o método 2 da síntese do composto 1

Entrada	Reagentes/Catalisador	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Power (W)
1	Óxido de Cálcio (m=20 mg)	2	80	150
2	Óxido de Cálcio (m=20 mg)	30	80	150
3	Alumina Ácida (m=4 g)	8	80	200
4	Alumina Ácida (m=4 g)	50	90	200

4.3. Síntese de Monocurcuminóides por Aquecimento Convencional

4.3.1. Síntese de Monocurcuminóides partindo da Acetilacetona⁵⁹

Adicionou-se num balão de 2 tubuladuras, 10 mL de acetato de etilo, acetilacetona (5 mmol) e anidrido bórico nas quantidades indicadas na Tabela 34. Deixou-se em agitação a 70°C e com um tempo variável de reação. De seguida, foram adicionados o borato de tributilo e o aldeído. A reação foi deixada, novamente, a 70°C e durante um tempo variável de reação (Tabela 34). Após o aumento da temperatura para 85°C, adicionou-se gota-a-gota uma solução de butilamina em acetato de etilo (2 mL). Aumentou-se a temperatura para 100°C e ficou em agitação com um tempo variável de reação, de acordo com a Tabela 34.

Quando a reação acabou, adicionou-se gota-a-gota uma solução de HCl 1M (2,5 mL). Ficou em agitação durante 45 minutos a 50°C. Extraiu-se a solução com acetato de etilo (3x20 mL), secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e filtrou-se a mesma. Por fim, levou-se a fase orgânica ao evaporador rotativo e lavou-se o óleo obtido com hexano, resultando num sólido.

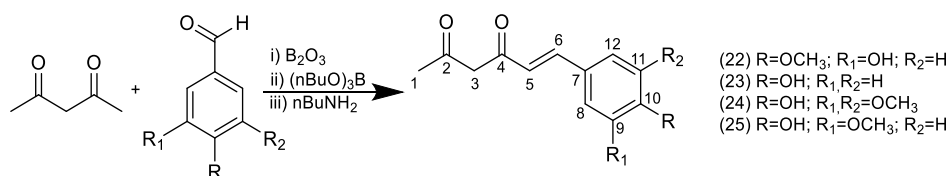


Figura 89 – Esquema reacional da síntese de monocurcuminóides

❖ Composto 22

O sólido obtido foi lavado com acetato de etilo, obtendo-se um resíduo laranja. (m=119,9 mg; η=64%)

¹H-RMN (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz), δ (ppm): C.E. (100%): 2,14 (s, 3H, H-1, CH₃); 5,53 (s, 1H, H-3, HOC=CH); 6,52 (d, 1H, H-5, J=16Hz, HC=CH); 6,83 (d, 1H, H-11, J= 8Hz, Ar); 7,10 (d, 1H, H-12, J=8Hz, Ar); 7,22 (s, 1H, H-8, Ar), 7,55 (d, 1H, H-6, J=16Hz, HC=CH); 3,93 (s, 3H, -OCH₃).

¹³C-RMN (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz), δ (ppm): 25,37 (C-1), 102,94 (C-3), 110,15 (C-8), 115,09 (C-11), 119,19 (C-5), 122,48 (C-12), 126,93 (C-7), 140,24 (C-6), 148,00 (C-10), 148,90 (C-9), 55,01 (-OCH₃).

IV: ν_{máx} (cm⁻¹): 546, 636, 710, 883, 1192, 1419, 2105, 2260, 2360, 3198.

UV-VIS (etanol): (281 nm, 27820 M⁻¹.cm⁻¹), (359 nm, 33975 M⁻¹.cm⁻¹), (452 nm, ombro).

Ponto de fusão: [154,1°C-155,0°C].

Tabela 34 - Condições reacionais para a síntese de monocurcuminóides

<i>Entrada</i>	<i>Composto</i>	<i>Aldeído (mmol)</i>	<i>B₂O₃ (mmol) (tempo)</i>	<i>(nBuO)₃B (mmol) (tempo)</i>	<i>nBuNH₂ (mmol) (tempo)</i>	<i>% Mono:Di</i>
1		1,7	1,2 (45min)	1,7 (45min)	1,7 (2h)	75:25
2		1,5		1,5 (30min)	1,5 (1h)	81:19
3	22	1,3		1,3 (30min)	1,3 (1h)	83:17
4		1	1,2 (30min)	1 (30min)	1 (1h)	84:16
5		0,8		0,8 (30min)	0,8 (1h)	84:16
6		1,7	1,2 (45min)	1,7 (45min)	1,7 (2h)	77:23
7	23	1		1 (30min)	1 (1h)	84:16
8		0,8	1,2 (30min)	0,8 (30min)	0,8 (1h)	85:15
9		1,7	1,2 (45min)	1,7 (45min)	1,7 (2h)	78:22
10	24	0,8	1,2 (30min)	10 (30min)	0,8 (1h)	100:0
11	25	1,7	1,2 (45min)	1,7 (45min)	1,7 (2h)	79:21

❖ Composto 23

O sólido obtido foi lavado com acetato de etilo, obtendo-se um resíduo laranja vivo. (m=142,3 mg; η=70%)

¹H-RMN (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz), δ (ppm): CE (100%): 2,15 (s, 3H, H-1, CH₃); 5,78 (s, 1H, H-3, HOC=CH); 6,52 (d, 1H, H-5, J= 16Hz, HC=CH); 6,82 (d, 2H, H-9 e H-11, J=8Hz, Ar); 7,48 (d, 2H, H-8 e H-12, J=8Hz, Ar); 7,55 (d, 1H, H-6, J=16Hz, HC=CH).

¹³C-RMN (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz), δ (ppm): 25,13 (C-1), 99,90 (C-3), 115,43 (C-9 e C-11), 118,94 (C-5), 126,43 (C-7), 129,56 (C-8 e C-12), 140,00 (C-6), 159,55 (C-10), 177,86 (C-2), 197,24 (C-4).

IV: $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 477, 518, 546, 640, 693, 779, 831, 872, 973, 1039, 1105, 1163, 1252, 1281, 1378, 1440, 1511, 1629, 2127, 3194, 3645, 3834, 3850, 3899.

UV-VIS (etanol): (240 nm, $5750 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), (362 nm, $25650 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), (446 nm, ombro).

Ponto de fusão: [122,3°C-123,5°C].

❖ Composto 24

O sólido obtido foi lavado com acetato de etilo, obtendo-se um resíduo vermelho vivo. (m=264,1mg; η =59%)

^1H -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz), δ (ppm): CE1 (67%): 2,16 (s, 3H, H-1, CH_3); 5,79 (s, 1H, H-3, $\text{HOC}=\underline{\text{CH}}$); 6,55 (d, 1H, H-5, $J=16 \text{ Hz}$, $\underline{\text{H}}\text{C}=\text{CH}$); 6,94 (s, 2H, H-8 e H-12, Ar); 7,55 (d, 1H, H-6, $J=16 \text{ Hz}$, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}$); 3,88 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$).

C.E.2 (33%): 2,24 (s, 3H, H-1', CH_3); 5,79 (s, 1H, H-3', $\text{HOC}=\underline{\text{C}}\text{H}$); 6,55 (d, 1H, H-5', $J=16 \text{ Hz}$, $\underline{\text{H}}\text{C}=\text{CH}$); 6,59 (s, 2H, H-8' e H-12', Ar); 7,55 (d, 1H, H-6', $J=16 \text{ Hz}$, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}$); 3,83 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$).

^{13}C -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz), δ (ppm): CE1 (67%): 25,22 (C-1), 103,58 (C-3), 105,17 (C-8 e C-12), 119,48 (C-5), 125,88 (C-7), 137,70 (C-10), 140,48 (C-6), 147,94 (C-9 e C-11), 177,37 (C-2), 189,95 (C-4), 55,18 ($-\text{OCH}_3$).

C.E.2 (33%): 19,57 (C-1'), 103,58 (C-3'), 105,94 (C-8' e C-12'), 119,48 (C-5'), 129,77 (C-7'), 137,70 (C-10'), 140,48 (C-6'), 147,94 (C-9' e C-11'), 165,33 (C-4'), 197,63 (C-2'), 55,18 ($-\text{OCH}_3$).

IV: $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 472, 526, 616, 708, 789, 835, 871, 948, 973, 1054, 1108, 1152, 1214, 1299, 1379, 1422, 1451, 1506, 1541, 1600, 1625, 2122, 2935, 3200.

UV-VIS (etanol): (261 nm, ombro), (378 nm, $40390 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

Ponto de fusão: [192,3°C-193,1°C].

❖ Composto 25

A análise por espectroscopia de ^1H -RMN do resíduo sólido mostrou a presença de uma mistura de produtos, tais como o produto mono-substituído (produto pretendido), o produto di-substituído, aldeído e impurezas relacionadas com os solventes utilizados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (Hexano/Acetato de Etilo 3:7), tendo-se recolhido o produto impuro de cor laranja acastanhado. (m=133,1 mg; 17%)

^1H -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 300 MHz), δ (ppm): C.E. (100%): 2,14 (s, 3H, H-1, CH_3); 5,77 (s, 1H, H-3); 6,49 (d, 1H, H-5, $J=16 \text{ Hz}$, $\underline{\text{H}}\text{C}=\text{CH}$); 6,81 (d, 1H, H-11, $J=8 \text{ Hz}$); 7,07 (d, 1H, H-12, $J=8 \text{ Hz}$, Ar); 7,19 (s, 1H, H-8, Ar); 7,53 (d, 1H, H-6, $J=16 \text{ Hz}$, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}$); 3,90 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$).

4.3.2. Tentativa de Síntese de Monocurcuminóides partindo do Acetoacetato de Etilo⁵⁹

Adicionou-se num balão de 2 tubuladuras, 10 mL de acetato de etilo, acetoacetato de etilo (5 mmol) e anidrido bórico nas quantidades indicadas na Tabela 35. Deixou-se em agitação a 70°C e com um tempo variável de reação. De seguida, foram adicionados o borato de tributilo e o aldeído. A reação foi deixada durante um tempo variável de reação (Tabela 35) a 70°C. Depois aumentou-se a temperatura para 85°C e adicionou-se gota-a-gota uma solução de butilamina em acetato de etilo (2 mL). Aumentou-se a temperatura para 100°C e ficou em agitação com um tempo variável de reação, de acordo com a Tabela 35.

Quando a reação acabou, adicionou-se gota-a-gota uma solução de HCl 1M (2,5 mL). Ficou em agitação durante 45 minutos a 50°C. Extraiu-se a solução com acetato de etilo (3x20 mL), secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e filtrou-se a mesma. Por fim, evaporou-se o solvente e obteve-se um óleo, que foi lavado com hexano, resultando num resíduo sólido. A análise do espectro de ¹H-RMN mostrou uma mistura de produtos, no entanto, não foi possível identificar a presença do composto dado à complexidade de sinais na zona aromática. Várias tentativas de recristalização foram efetuadas com o conjunto de solventes: acetato de etilo:hexano, acetato de etilo:diclorometano, acetona:éter e clorofórmio:hexano, sem sucesso.

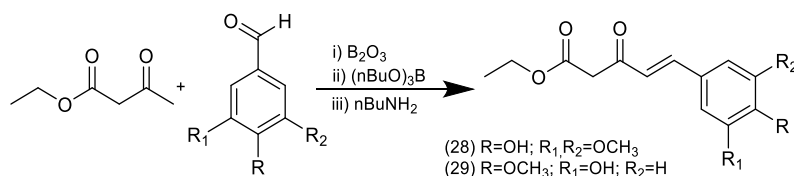


Figura 90– Esquema reacional da síntese dos compostos 28 e 29

Tabela 35 - Condições para a síntese dos compostos 28 e 29

Entrada	Composto	Aldeído (mmol)	B ₂ O ₃ (mmol) (tempo)	(nBuO) ₃ B (mmol) (tempo)	nBuNH ₂ (mmol) (tempo)
1		1,7	1,2 (45 min)	1,7 (45 min)	1,7 (2 h)
2	28	1,2	5 (1 h)	1,2 (45 min)	1,2 (2 h)
3		1,2	5 (3h30)	1,2 (1 h)	1,2 (6 h) + noite sob agitação
4	29	1,2	5 (3h30)	1,2 (1 h)	1,2 (6 h) + noite sob agitação

4.4. Funcionalização da Posição Central da Cadeia β -dicetônica

4.4.1. Partindo da Acetilacetona por Aquecimento Convencional

4.4.1.1. Síntese do Composto 37⁶⁵

Preparou-se uma solução de acetilacetona (10 mmol, 1 mL) em THF (2 mL) e adicionou-se gota-a-gota a uma suspensão de NaH (12 mmol, 1,2 eq.) em THF (14 mL) a 0°C. Deixou-se em agitação durante 1h, adicionou-se, de seguida, uma solução de bromoacetato de *terc*-butilo (10 mmol, 1 eq.) em THF (6 mL) gota-a-gota. A reação ficou em agitação durante 24h à temperatura ambiente.

De seguida, adicionou-se gota-a-gota uma solução de NH₄Cl até perfazer um volume total de 10 mL. Posteriormente, extraiu-se com diclorometano (3x15 mL), secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente, obtendo-se um óleo amarelo pálido com cristais. (m=1,49 g; η =70%)

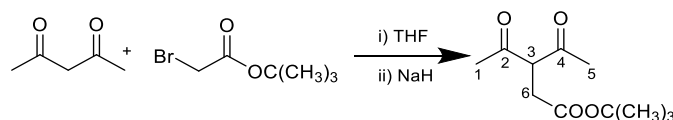


Figura 91 – Esquema reacional da síntese do composto 37

¹H-RMN (CD₃OD-*d*₄, 300 MHz), δ (ppm): DC (71%): 2,25 (s, 6H, H-1 e H-5, CH₃); 2,76 (s, 2H, H-6, CH₂); 4,21 (t, 1H, H-3, J=9Hz, CH); 1,43 (s, 9H, CH₃-*t*-Bu).

CE (29%): 2,13 (s, 6H, H-1 e H-5, CH₃); 3,06 (s, 2H, H-6, CH₂); 1,47 (s, 9H, CH₃-*t*-Bu).

4.4.1.2. Síntese dos Compostos 38, 40 e 42

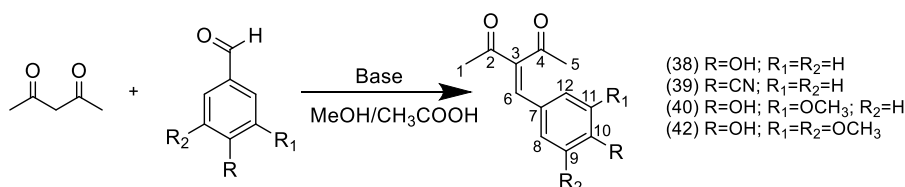


Figura 92 – Esquema reacional da síntese dos compostos 38, 40 e 42

Método 1:⁶⁴

Com base no método de *Sahu et al.*⁶⁴, num balão de 2 tubuladuras foi adicionada a acetilacetona e o aldeído, na razão de 1:1. De seguida, adicionou-se o metanol e a base (piridina/piperidina) e deixou-se a reagir a 65°C, com refluxo, de acordo com o tempo descrito na Tabela 36. No final, à mistura reacional foi adicionada água destilada fria e o balão foi deixado em banho de gelo durante 10 minutos.

Após o tratamento da mistura reacional, concluiu-se com base na análise ¹H-RMN efetuada, que o produto maioritário de todas as tentativas de síntese foi o curcuminóide

simétrico juntamente com os reagentes, sendo que em algumas delas se obteve o produto pretendido, mas em quantidades residuais.

Tabela 36 - Condições para a síntese dos compostos 38, 39 e 40

Composto	Acetilacetona (mmol)	Aldeído (mmol)	MeOH (mL)	Base (mL)	Tempo (h)
38	1	1	4	Piridina (0,2)	24
				Piperidina (0,2)	
39	5	5	20	Piperidina (1)	24
	1	1	4	Piperidina (0,2)	14
40	5	5	20	Piperidina (1)	14

Método 2:^{66,67}

Num balão de fundo redondo foram adicionados o aldeído, a acetilacetona, a piperidina e por fim, o ácido acético (Tabela 37). Deixou-se a mistura reacional em agitação durante 2h à temperatura ambiente. Após o término da reação, adicionou-se água destilada e ocorreu a precipitação de um sólido. No final, o sólido obtido foi recristalizado em diclorometano.

Tabela 37 - Condições para a síntese dos compostos 38, 40 e 42

Composto	Acetilacetona (mol)	Aldeído (mol)	Piperidina	Ácido Acético	Tempo
40	0,05	0,03	2,964mL (1eq.)	2,288mL (1,33eq.)	2h
38	0,005	0,003	296μL (1eq.)	229μL (1,33eq.)	2h
42					

❖ Composto 38 (m=0,3598 g; η=59%)

¹H-RMN (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz), δ (ppm): 2,30 (s, 3H, H-1, CH₃); 2,41 (s, 3H, H-5, CH₃); 6,83 (d, 2H, H-9 e H-11, J=8Hz, Ar); 7,34 (d, 2H, H-8 e H-12, J=8Hz, Ar); 7,57 (s, 1H, H-6, C=CH).

¹³C-RMN (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz), δ (ppm): 24,72 (C-5), 30,35 (C-1), 115,61 (C-9 e C-11), 124,03 (C-7), 132,00 (C-8 e C-12), 139,54 (C-3), 140,80 (C-6), 160,41 (C-10), 197,91 (C-2), 207,23 (C-4).

IV: $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 482, 506, 523, 545, 560, 626, 684, 801, 836, 901, 974, 1008, 1046, 1115, 1168, 1224, 1261, 1279, 1311, 1350, 1395, 1509, 1395, 1509, 1572, 1598, 1627, 1699, 1911, 2139, 3313.

UV-VIS (etanol): (235 nm, 12785 $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), (328 nm, 34700 $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$).

Ponto de fusão: [129,5°C-130,3°C].

❖ Composto 40 (m=3,7834 g; η =54%)

^1H -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz), δ (ppm): 2,32 (s, 3H, H-1, CH_3); 2,43 (s, 3H, H-5, CH_3); 6,85 (d, 1H, H-11, $J=12\text{Hz}$, Ar); 7,01 (d, 1H, H-12, $J=8\text{Hz}$, Ar); 7,04 (s, 1H, H-8, Ar); 7,59 (s, 1H, H-6, $\text{C}=\underline{\text{CH}}$), 3,86 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$).

^{13}C -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz), δ (ppm): 24,68 (C-5), 30,33 (C-1), 112,54 (C-8), 115,40 (C-11), 124,54 (C-7), 124,64 (C-8), 139,77 (C-3), 141,00 (C-6), 147,82 (C-9), 149,73 (C-10), 197,81 (C-2), 207,48 (C-4), 54,72 ($-\text{OCH}_3$).

IV: $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 474, 532, 564, 614, 631, 662, 717, 758, 817, 852, 902, 933, 1029, 1125, 1172, 1196, 1235, 1262, 1307, 1345, 1386, 1451, 1513, 1576, 1604, 1645, 1693, 1870, 2123, 2948, 3006, 3365, 3636, 3680, 3859.

UV-VIS (etanol): (251 nm, 9390 $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), (296 nm, ombro), (342 nm, 20000 $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$).

Ponto de fusão: [137,8°C-138,5°C].

❖ Composto 42 (m=0,3930 g; η =50%)

^1H -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz), δ (ppm): CE (100%): 2,36 (d, 6H, H-1, CH_3); 6,78 (s, 2H, H-8 e H-12, Ar); 7,58 (s, 1H, H-6, $\text{C}=\underline{\text{CH}}$); 3,83 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$).

^{13}C -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz), δ (ppm): 24,44 (C-5), 30,79 (C-1), 107,43 (C-8 e C-12), 123,32 (C-7), 138,75 (C-3), 140,03 (C-10), 141,01 (C-6), 147,94 (C-9 e C-11), 55,18 ($-\text{OCH}_3$).

IV: $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 474, 503, 532, 617, 732, 814, 836, 900, 976, 1025, 1109, 1157, 1206, 1243, 1262, 1291, 1326, 1346, 1393, 1460, 1510, 1583, 1602, 1642, 1696, 1924, 2001, 2119, 2836, 2937, 3001, 3373, 3634, 3655, 3754, 3808, 3825, 3858.

UV-VIS (etanol): (249 nm, 21420 $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), (347 nm, 31260 $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$).

Ponto de fusão: [122,1°C-122,9°C].

4.4.2. Partindo da Acetilacetona por Aquecimento Micro-ondas

4.4.2.1. Tentativa de Síntese do Composto 38

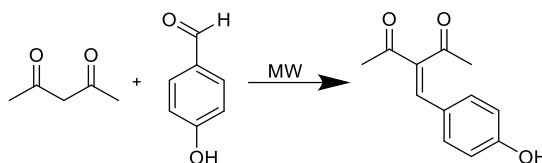


Figura 93 – Esquema reacional da síntese do composto 38 através de micro-ondas

Método 1:⁶⁴

Adicionou-se a acetilacetona (0,3 mmol, 0,031 mL) e o *p*-hidroxibenzaldeído (0,3 mmol, 1 eq.) num reator de 10 mL. De seguida, foi adicionado metanol (2 mL) e piridina (0,1 mL). A mistura reacional foi levada, durante 20 minutos, ao reator micro-ondas a 110°C e 150 W. Após a reação, analisou-se a mistura reacional por espectroscopia de ¹H-RMN, na qual se verificou que o produto era apenas aldeído.

Método 2:^{66,67}

Num reator de 35 mL foram adicionados o *p*-hidroxibenzaldeído (1 mmol, 0,1222 g) e a acetilacetona (1,5 mmol, 1,5 eq.), juntamente com o ácido acético (2,29 mL) e a piperidina (2,96 mL). Programaram-se as seguintes condições: 30seg, 80°C e 150 W. Após a reação, realizou-se uma análise ¹H-RMN e aferiu-se que se obteve uma mistura de produtos, tanto di-substituído como mono-substituído lateralmente.

4.4.3. Partindo do Acetoacetato de Etilo por Aquecimento Convencional

4.4.3.1. Síntese dos Compostos 45 e 46

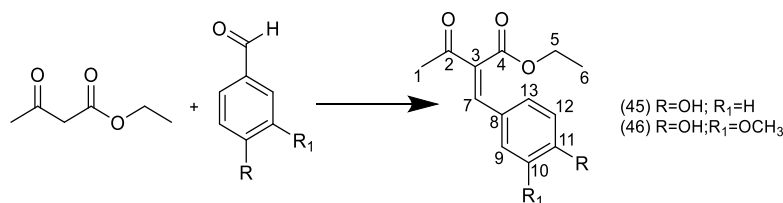


Figura 94 - Esquema reacional da síntese dos compostos 45 e 46

Método 1:⁶⁴

Num balão de 2 tubuladuras foi adicionado o acetoacetato de etilo (5 mmol, 0,64 mL) e a vanilina (5 mmol, 1 eq.). De seguida, adicionou-se metanol (20 mL) e piperidina (1 mL) e deixou-se a reagir a 65°C, com refluxo, durante 14h. Extraiu-se a mistura reacional com acetato de etilo (3x15 mL), posteriormente, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi evaporado, obtendo-se um óleo laranja, que foi lavado com hexano, resultando um sólido laranja. Através de análise ¹H-RMN, concluiu-se que o produto pretendido foi obtido, mas encontrava-se muito impuro.

Método 2:⁶⁷

Num balão de fundo redondo foi adicionado o aldeído (*p*-hidróxibenzaldeído/vanilina, 0,003 mol, 1 eq.) e a acetoacetato de etilo (0,003 mol, 0,383 mL). Posteriormente, adicionou-se piperidina (0,003 mol) e ácido acético (0,004 mol). Deixou-se a reagir durante 2 horas à temperatura ambiente. No final da reação, adicionou-se 15 mL de água, tendo ocorrido a precipitação de um sólido amarelo, que foi filtrado e recristalizado com isopropanol, obtendo-se um sólido amarelo claro cristalino.

❖ Composto 45 (m=366,9 mg; η =48%)

¹H-RMN (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz), δ (ppm): Isómero *Z* (72%): 1,32 (t, 3H, H-6, CH₃); 2,42 (s, 3H, H-1, CH₃); 4,35 (m, 2H, H-5, CH₂); 6,84 (d, 1H, H-10 e H-12, J=8Hz, Ar); 7,42 (d, 1H, H-9 e H-13, J=8Hz, Ar); 7,64 (s, 1H, H-7, C=CH).

Isómero *E* (28%): 1,32 (t, 3H, H-6', CH₃); 2,38 (s, 3H, H-1', CH₃); 4,28 (m, 2H, H-5', CH₂); 6,82 (d, 1H, H-10' e H-12', J=8Hz, Ar); 7,32 (d, 1H, H-9' e H-13', J=8Hz, Ar); 7,60 (s, 1H, H-7', C=CH).

¹³C-RMN (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz), δ (ppm): Isómero *Z* (72%): 12,83 (C-6), 24,61 (C-1), 61,30 (C-5), 115,51 (C-10 e C-12), 123,90 (C-8), 131,61 (C-3), 131,84 (C-9 e C-13), 142,01 (C-7), 160,59 (C-11), 168,68 (C-4), 196,28 (C-2).

Isómero *E* (28%): 13,08 (C-6'), 29,96 (C-1'), 60,98 (C-5'), 115,51 (C-10' e C-12'), 123,90 (C-8'), 130,40 (C-3'), 131,76 (C-9' e C-13'), 140,41 (C-7'), 160,18 (C-11'), 164,83 (C-4'), 204,74 (C-2').

IV: $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 499, 526, 543, 592, 686, 797, 818, 843, 909, 953, 1043, 1110, 1171, 1201, 1260, 1279, 1316, 1355, 1386, 1509, 1573, 1596, 1640, 1728, 2129, 2988, 3326.

UV-VIS (etanol): (235 nm, 10455 M⁻¹.cm⁻¹); (327 nm, 29180 M⁻¹.cm⁻¹).

Ponto de fusão:[147,8°C-148,4°C].

❖ Composto 46 (m=233 mg; η =30%)

¹H-RMN (CD₃OD-*d*₄, 400 MHz), δ (ppm): Isómero *Z* (71%): 1,32 (t, 3H, H-6, CH₃); 2,43 (s, 3H, H-1, CH₃); 4,35 (m, 2H, H-5, CH₂); 6,86 (d, 1H, H-12, J=8Hz, Ar); 7,08 (d, 1H, H-13, J=8Hz, Ar); 7,13 (s, 1H, H-9, Ar); 7,65 (s, 1H, H-7, C=CH); 3,87 (s, 3H, -OCH₃).

Isómero *E* (29%): 1,32 (t, 3H, H-6', CH₃); 2,39 (s, 3H, H-1', CH₃); 4,29 (m, 2H, H-5', CH₂); 6,83 (d, 1H, H-12', J=8Hz, Ar); 6,97 (d, 1H, H-13', J=8Hz, Ar); 7,02 (s, 1H, H-9', Ar); 7,61 (s, 1H, H-7', C=CH); 3,86 (s, 3H, -OCH₃).

^{13}C -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz), δ (ppm): Isómero *Z* (71%): 12,90 (C-6), 24,59 (C-1), 61,30 (C-5), 112,30 (C-13), 115,26 (C-12), 124,42 (C-9), 124,75 (C-8), 131,79 (C-3), 142,21 (C-7), 147,79 (C-10), 149,97 (C-11), 168,76 (C-4), 196,30 (C-2), 54,99 (-OCH₃).

Isómero *E* (29%): 13,08 (C-6'), 30,07 (C-1'), 61,00 (C-5'), 112,48 (C-13'), 115,26 (C-12'), 124,40 (C-9'), 124,75 (C-8'), 130,58 (C-3'), 140,62 (C-7'), 147,76 (C-10'), 149,51 (C-11'), 164,81 (C-4'), 204,93 (C-2'), 54,92 (-OCH₃).

IV: $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 551, 601, 623, 754, 810, 852, 907, 937, 1017, 1039, 1154, 1173, 1210, 1265, 1288, 1309, 1380, 1447, 1517, 1577, 1601, 1650, 1724, 2115, 2986, 3378.

UV-VIS (etanol): (247 nm, 8475 $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), (296 nm, ombro); (340 nm, 19740 $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$).

Ponto de fusão: [112,2°C-113°C]

4.4.4. Partindo do Acetoacetato de Etilo por Aquecimento Micro-ondas

4.4.4.1. Tentativa de Síntese do Composto 46¹¹²

Num reator de 10 mL, adicionou-se a uma solução de vanilina (2,5 mmol, 0,3804 g) em etanol (2,6 mL), acetoacetato de etilo (12,5 mmol, 5eq.). De seguida, a mistura reacional foi levada, durante 40 minutos, ao reator micro-ondas a 110°C e 150 W. Após o término da reação, o solvente foi evaporado, obtendo-se um pó branco amarelado. Através da análise ^1H -RMN, concluiu-se que o produto era constituído na sua maioria por vanilina e continha um pequeno resíduo do produto pretendido.

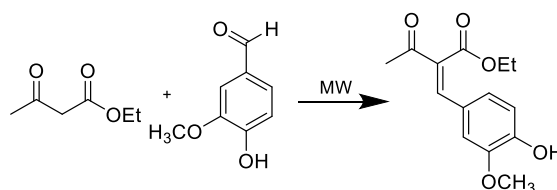


Figura 95 – Esquema reacional da tentativa de síntese do composto 46

4.5. Síntese de Curcuminóides Tri-substituídos

4.5.1. Partindo da Acetilacetona e seus derivados substituídos por Aquecimento Convencional

4.5.1.1. Tentativa de Síntese do Composto 15⁶¹

Num balão de 3 tubuladuras foi adicionada a acetilacetona (1 mmol, 0,11 mL) e a vanilina (5 mmol, 5 eq.) em tolueno (40 mL). De seguida, adicionaram-se a piridina (0,1 mmol) e o ácido acético (0,16 mmol). Agitou-se a mistura reacional à temperatura de 140°C durante 24h. Após o término da reação, a mistura reacional foi lavada com água (3x25 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado, resultando um

sólido laranja oleoso. Através da análise de $^1\text{H-RMN}$, percebeu-se que o produto formado era uma mistura de curcumina com vanilina.

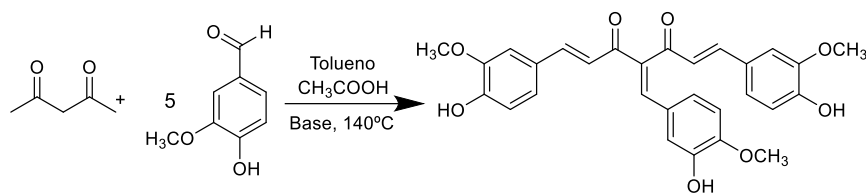


Figura 96 – Esquema reacional da síntese do composto **15**⁶¹

4.5.1.2. Tentativa de Síntese dos Compostos **15** e **49**^{56,114}

Num balão de fundo redondo, adicionou-se a uma solução do composto **40** (1 mmol, 0,2343 g) em acetato de etilo (3 mL), anidrido bórico (1 mmol, 1 eq.) e deixou-se em agitação durante 30 minutos a 40°C. Adicionou-se borato de tributilo (4 mmol, 4 eq.) e reagiu por mais 30 minutos a 40°C. De seguida, adicionou-se o aldeído (vanilina/*p*-hidroxibenzaldeído, 2 mmol, 2 eq.) e uma solução de butilamina (4 mmol, 4 eq.) em acetato de etilo (0,5 mL). A adição da solução de butilamina foi feita em 2 vezes gota-a-gota com um intervalo de 15 minutos entre elas. Deixou-se em agitação durante a noite a 40°C.

Acidificou-se a solução com uma solução de HCl 5M (8 mL) e água, deixou-se em agitação durante 15 minutos num banho de gelo. Ocorreu a precipitação de um sólido, que foi filtrado e dissolvido em acetato de etilo. O solvente foi evaporado e obteve-se um óleo, que foi lavado com hexano, sendo obtido um sólido laranja. Recristalizou-se em diclorometano. Após análise $^1\text{H-RMN}$, concluiu-se que o sólido recristalizado era na sua maioria o composto **40** e continha uma pequena quantidade do monocurcuminóide substituído na posição central, isto é, a reação foi muito incompleta.

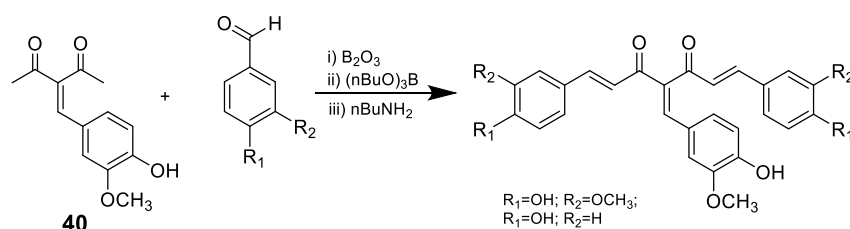


Figura 97 – Esquema da síntese dos compostos **15** e **49**

4.5.1.3. Síntese do Composto **8**^{56,114}

Num balão de fundo redondo, adicionou-se o composto **37** (1 mmol, 0,2140 g) e anidrido bórico (1 mmol, 1 eq.) em DMF (1,5 mL). Deixou-se a reagir durante 30 minutos a 80°C. De seguida, adicionou-se borato de tributilo (3,8 mmol, 3,8 eq.) à mistura reacional e ficou por mais 30 minutos a reagir a 80°C. Posteriormente, adicionou-se a vanilina (1,2 mmol, 1,2 eq.) e uma solução de butilamina (0,4 mmol em 0,5 mL de DMF) gota-a-gota, em 2 vezes, com um intervalo de 15 minutos. A reação ficou em agitação durante 4h a 80°C.

Acidificou-se com uma solução de HCl 0,5M (8 mL) e água, deixou-se em agitação durante 15 minutos num banho de gelo. Ocorreu a precipitação de um sólido vermelho, que foi filtrado e dissolvido em acetona. O solvente foi evaporado, obtendo-se um sólido vermelho vivo. (m=90,3mg; η =19%)

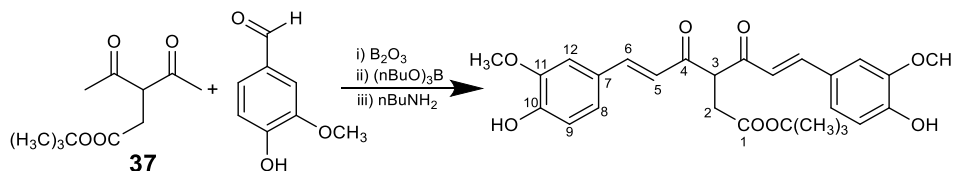


Figura 98 - Esquema reacional da síntese do composto 8

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CD}_3\text{OD-}d_4$, 400 MHz), δ (ppm): D.C. (58%): 2,90 (d, 2H, H-2, $J=4\text{Hz}$, CH_2); 3,50 (t, 1H, H-3, CH); 6,86 (d, 2H, H-9, $J=8\text{Hz}$, Ar); 6,93 (d, 2H, H-5, $J=12\text{Hz}$, $\text{HC}=\text{CH}$); 7,17 (d, 2H, H-8, $J=8\text{Hz}$, Ar); 7,26 (s, 2H, H-12, Ar); 7,71 (d, 2H, H-6, $J=12\text{Hz}$, $\text{HC}=\text{CH}$); 1,46 ($-\text{COO}(\text{CH}_3)_3$); 3,88 ($-\text{OCH}_3$).

C.E. (42%): 3,66 (s, 2H, H-2, CH_2); 6,84 (d, 2H, H-9, $J=--\text{Hz}$, Ar); 7,13 (d, 2H, H-5, $J=12\text{Hz}$, $\text{HC}=\text{CH}$); 7,17 (d, 2H, H-8, $J=8\text{Hz}$, Ar); 7,27 (s, 2H, H-12, Ar); 7,68 (d, 2H, H-6, $J=12\text{Hz}$, $\text{HC}=\text{CH}$); 1,45 ($-\text{COO}(\text{CH}_3)_3$); 3,94 ($-\text{OCH}_3$).

4.5.1.4. Síntese do Composto 9^{56,114}

Adicionou-se uma solução do composto 37 (2 mmol, 0,4285 g) em acetato de etilo (5 mL) e anidrido bórico (2 mmol, 1 eq.), num balão de fundo redondo. Deixou-se a reagir durante 30 minutos a 40°C. De seguida, adicionou-se borato de tributilo (4 mmol, 2 eq.) à mistura reacional e ficou por mais 30 minutos a reagir a 40°C. Adicionou-se isovanilina (4 mmol, 2 eq.) e uma solução de butilamina (0,8 mmol em 0,5 mL de acetato de etilo) gota-a-gota. A reação ficou em agitação durante 12h a 40°C.

Acidificou-se a mistura reacional com uma solução de HCl 0,5M (8 mL) e água. De seguida, extraiu-se a mistura reacional com acetato de etilo (3x15 mL) e a fase orgânica foi deixada num banho de gelo, em agitação, durante 20min. Ocorreu a precipitação de um sólido, filtrou-se a solução e obteve-se um sólido vermelho vivo. (m=366,8 mg; η =38%)

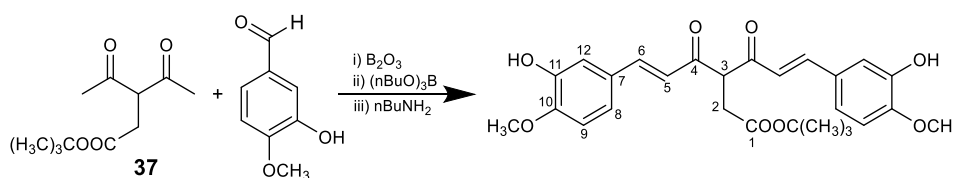


Figura 99 - Esquema reacional da síntese do composto 9

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CD}_3\text{OD-}d_4$, 400 MHz), δ (ppm): D.C. (24%): 2,88 (s, 2H, H-2, CH_2); 3,56 (t, 1H, H-3, CH); 6,85 (d, 2H, H-5, $J=12\text{Hz}$, $\text{HC}=\text{CH}$); 6,99 (d, 2H, H-8, $J=6\text{Hz}$, Ar); 7,08 (s, 2H, H-12, Ar);

7,14 (d, 2H, H-9, J=6Hz, Ar); 7,62 (d, 2H, H-6, J=12Hz, $\underline{\text{H}}\text{C}=\text{CH}$); 1,44 (-COO(CH₃)₃); 3,91 (-OCH₃).

C.E. (76%): 3,60 (s, 2H, H-2, CH₂); 6,99 (d, 2H, H-8, J=6Hz, Ar); 7,14 (d, 2H, H-9, J=6Hz, Ar); 7,17 (s, 2H, H-12, Ar); 7,68 (d, 2H, H-5, J=12Hz, $\text{HC}=\underline{\text{C}}\text{H}$); 7,68 (d, 2H, H-6, J=12Hz, $\underline{\text{H}}\text{C}=\text{CH}$); 1,47 (-COO(CH₃)₃); 3,93 (-OCH₃).

4.5.2. Partindo da Curcumina por Aquecimento Convencional

4.5.2.1. Tentativas de Síntese dos Compostos 11, 12 e 13

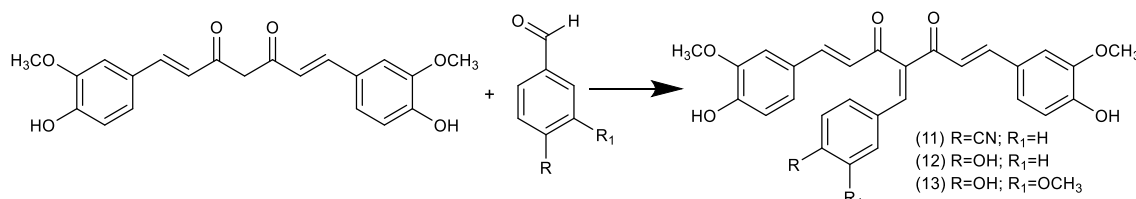


Figura 100 – Esquema reacional da síntese dos compostos 11, 12 e 13

Método 1:⁶⁴

Num balão de 2 tubuladuras, adicionou-se curcumina (1 mmol, 0,3684 g) e aldeído (1 mmol, 1 eq.) em metanol e a base (piridina/piperidina), consoante o descrito na Tabela 38. A reação foi deixada ao refluxo durante 14h ou 24h a 65°C.

No final, à mistura reacional foi adicionada água destilada gelada e o balão foi deixado em banho de gelo durante 10 minutos. Após esse tempo, observou-se a precipitação de um sólido, o qual foi filtrado sob vácuo, lavado com etanol e seco, resultando num resíduo laranja. Recorrendo à análise de espectroscopia de protão, foi possível perceber que os resíduos obtidos continham na sua maioria o aldeído e uma pequena quantidade do produto pretendido, indicando que as reações foram muito incompletas.

Tabela 38 - Condições para a síntese dos compostos 11, 12 e 13

Composto	Volume MeOH	Base	Tempo
(11)	20 mL	Piperidina (1 mL)	14h
	4 mL	Piridina (0,2 mL)	
(12)	4 mL	Piridina (0,2 mL)	24h
(13)	20 mL	Piperidina (2 mL)	14h
	4 mL	Piridina (0,2 mL)	

Método 2:⁶¹

Seguindo o procedimento descrito por Qiu *et al.*⁶¹, num balão de 3 tubuladuras foi adicionada a curcumina (1 mmol, 0,3684 g) e a vanilina (2 mmol, 2 eq.) em 50 mL de tolueno.

Após a adição da piridina (0,05 mmol) e do ácido acético (0,08 mmol), a reação ocorreu durante 16h a 140°C sob agitação.

A mistura reacional foi lavada com água (2x50 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e após evaporação do solvente, obteve-se um sólido laranja oleoso, que foi lavado com hexano, obtendo-se um sólido vermelho. Após análise ¹H-RMN, concluiu-se que apenas estavam presentes a curcumina e o aldeído, isto é, não ocorreu reação.

Método 3:^{66,67}

Num balão de fundo redondo foi adicionada a curcumina (1 mmol, 0,3684 g) e o *p*-hidroxibenzaldeído (1 mmol, 1 eq.). Posteriormente, adicionou-se a piridina (0,03 mol) e o ácido acético (0,04 mol). Deixou-se a reagir durante 4 horas à temperatura ambiente.

Após término da reação, adicionou-se 10 mL de água destilada e 10 mL de éter dietílico. Depois de uma semana no frigorífico, observou-se a formação de um sólido laranja. Esse sólido foi analisado por TLC (acetato de etilo:hexano (5:5)), da qual se concluiu que era apenas curcumina, indicando que a reação não se realizou.

4.5.3. Partindo da Curcumina por Aquecimento Micro-ondas

4.5.3.1. Tentativa de Síntese do Composto 12⁶⁴

Num reator de 10mL foram colocados a curcumina (0,3 mmol, 0,1110 g) e o *p*-hidroxibenzaldeído (0,3 mmol, 1 eq.). De seguida, o solvente e a base (piridina) foram adicionados. Programaram-se as condições descritas na Tabela 39 para cada método. Após a reação, analisou-se a mistura reacional através de TLC (acetato de etilo:hexano (5:5)) e ¹H-RMN, das quais se concluiu que em ambos os métodos não ocorreu reação.

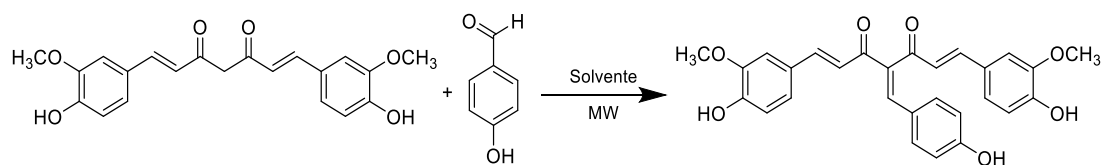


Figura 101 – Esquema reacional para a síntese do composto 12

Tabela 39 - Condições para a síntese do composto 12

Método	Aldeído	Solvente + Base	Power (W)	Temp. (°C)	Tempo (min)
1	0,3mmol	Piridina (1,1mL)	150	110	38
	(eq.=1)	MeOH (2mL)			
2	0,6mmol	EtOH (1mL)	100	110	30
	(eq.=2)	Piridina (1mL)			

4.6. Difração de Raio-X

Após ter sido efetuada a difração de raio-X dos compostos **38** e **42**, foram obtidos os seguintes dados cristalográficos para cada composto (Tabela 40).

Tabela 40 - Dados cristalográficos para o composto **38** e **42**

Composto	38	42
Fórmula Empírica	C ₁₂ H ₁₂ O ₃	C ₁₄ H ₁₆ O ₅
Massa Molecular	204,22	264,27
Sistema de Cristal, Grupo Espacial	Monoclínico, P2 ₁ /c	Triclínico, P-1
Parâmetros da célula unitária	a=9,9046Å α=90°	a=8,6714Å α=107,7°
	b=7,2138Å β=108,7°	b=9,3184Å β=112°
	c=15,2765Å γ=90°	c=9,8332Å γ=100,2°
Volume	1034,09(15)Å ³	662,97(8)Å ³
Z, densidade calculada	4, 1,312 Mg/m ³	2, 1,324Mg/m ³
Coefficiente de absorção	0,094 mm ⁻¹	0,101mm ⁻¹
Gama de θ da recolha de dados	2,815 a 26,760°	3,544 a 26,423°
Índices hkl	-12<=h<=12, -6<=k<=9, -19<=l<=16	-10<=h<=9, -10<=k<=11, -12<=l<=12
Recolha de dados até θ = 25,242°	77,3%	99,1%
Reflexões recolhida/únicas	3915/1747 [R(int)=0.0645]	9043/2694 [R(int)=0.0257]
Reflexões/Restrições/Parâmetros	1747/0/160	2694/0/236
R finais [I>2σ(I)]	R1=0,0636, wR2=0,1726	R1=0,0327, wR2=0,0921
R (todos os dados)	R1=0,1165, wR2=0,1726	R1=0,0374, wR2=0,0947

4.7. Ensaio de Solubilidade

A solubilidade dos compostos sintetizados foi analisada em diferentes solventes: água e solventes orgânicos. Os resultados encontram-se apresentados na Tabela 41, sendo que I corresponde a Insolúvel, S a solúvel e PS a parcialmente solúvel.

Para o soro fisiológico realizaram-se testes de solubilidade, em que se tentou dissolver 2 mg dos compostos **1**, **3**, **8**, **9**, **22**, **23** e **24** num volume máximo de 30mL.

Tabela 41 - Tabela de solubilidades dos compostos sintetizados¹⁰⁸

Composto	Água (100mL)	Acetona	Acetato de Etilo	Clorofórmio	Diclorometano	Etanol
1	I	S	PS	S	S	S
2	I	S	PS	S	PS	S
3	I	S	S	I	PS	S
5	I	S	S	S	S	S
8	I	S	S	S	S	S
9	I	S	S	S	S	S
23	I	S	PS	S	S	S
24	I	S	PS	S	S	S
25	I	S	PS	S	S	S
38	S	S	S	S	S	S
40	S	S	S	S	S	S
42	S	S	S	S	S	S
45	S	S	S	S	S	S
46	S	S	S	S	S	S

4.8. Testes Antioxidantes

4.8.1. Otimização das condições experimentais para o método do ABTS

A realização dos testes que determinam a capacidade antioxidante dos compostos foi feita através do método do ABTS, tendo este sido otimizado. Primeiramente, começou por se testar qual a quantidade de óxido de manganês necessária para a reação de oxidação do ABTS, sendo que a absorvância esperada era, aproximadamente, 0,700.¹¹⁷ Após o teste de diferentes quantidades (Tabela 42) concluiu-se que 100 mg é a quantidade ótima para o valor de absorvância desejado.

Após fixada a quantidade de óxido de manganês a utilizar, testou-se o tempo da reação do óxido de manganês com a solução de ABTS (reação de oxidação) de modo a produzir a espécie corada (Tabela 43). O tempo ótimo para a reação de oxidação do ABTS é 30min.

Tabela 42 - Determinação da quantidade ótima de óxido de manganês

Ensaio	m (MnO ₂) (mg)	Abs ABTS (t=10min)
1	50	0,395
2	75	0,590
3	100	0,709
4	125	0,811
5	150	0,871

Tabela 43 - Determinação do tempo ótimo da reação de oxidação

Ensaio	Tempo de Reação de Oxidação (min)	Abs ABTS (t=10min)
1	5	0,671
2	10	0,709
3	30	0,816
4	60	0,914

Por fim, foi otimizado o tempo de espera quando é adicionada a solução do composto à solução de ABTS oxidada, por observação do decréscimo do valor da absorvância ao comprimento de onda adequado (Tabela 44). Uma vez que, o valor da absorvância não varia significativamente com o aumento do tempo de espera foi escolhido o tempo de 10min para os testes antioxidantes.

Tabela 44 - Determinação do tempo ótimo de espera

Ensaio	Tempo de Espera (min)	Abs ABTS (t=10min)
1	0	0,706
2	10	0,709
3	30	0,716

4.8.2. Determinação da capacidade antioxidante pelo método do ABTS

O cálculo da atividade antioxidante por eliminação de radicais livres (valores de IC₅₀) para os compostos sintetizados foi efetuado através do seguinte procedimento. Preparou-se uma solução de ABTS 1,82mM (50,2 mg em 50 mL de solução de tampão fosfato pH=7, 20 mM) e retirou-se 2 mL desta solução para um tubo de ensaio, ao qual se adicionou

3 mL da solução de tampão fosfato e 100 mg de MnO₂. Deixou-se em agitação durante 30min. Após esse tempo, centrifugou-se a solução para retirar o oxidante.

A um comprimento de onda de 734 nm no espectrofotômetro, mediu-se a absorvância da solução de ABTS^{•+} (3 mL). Por fim, 20 µL da solução do composto em estudo são adicionados à vez, a 3 mL da solução de ABTS^{•+} e são medidas as absorvâncias aquando da adição (t=0min) e passados 10 minutos da adição (t=10min). Os ensaios foram realizados em triplicado para os compostos sintetizados. A percentagem de inibição foi calculada pela seguinte expressão:

$$\% \text{ Inibição} = \frac{A_{(ABTS^{•+})} - A_{(Composto)}}{A_{(ABTS^{•+})}} \times 100 \quad (I)$$

Onde, A_(ABTS^{•+}) corresponde à absorvância medida da solução de ABTS oxidada e A_(Composto) à absorvância após 0min ou 10min, após a adição do composto.

O cálculo do IC₅₀ para cada composto é efetuado a partir de soluções de diferentes concentrações em metanol. A gama de concentrações é variável, pois depende da capacidade antioxidante de cada composto. As absorvâncias medidas para cada composto encontram-se descritas no Anexo V.

Referências Bibliográficas

Referências Bibliográficas

1. Dudeja P, Gupta RK. Chapter 40 - Nutraceuticals. Em: *Food Safety in the 21st Century*. Elsevier Inc.; 2017:491–496.
2. Bansode PA, Patil P V, Birajdar AR, Somasundaram I, Bachute MT, Rashinkar GS. Anticancer, Antioxidant and Antiangiogenic Activities of Nanoparticles of Bioactive Dietary Nutraceuticals. *ChemistrySelect*. 2019;4:13792–13796.
3. Lee S. *Chapter 4 - Strategic Design of Delivery Systems for Nutraceuticals*. (Oprea AE, Grumezescu AM, eds.). Elsevier Inc.; 2017.
4. Verma G, Mishra M. A review on nutraceuticals: Classification and its role in various disease. *Int J Pharm Ter*. 2016;7:152–160.
5. Chainoglou E, Hadjipavlou-Litina D. Curcumin analogues and derivatives with anti-proliferative and anti-inflammatory activity: Structural characteristics and molecular targets. *Expert Opin Drug Discov*. 2019;14:821–842.
6. Perrone D, Ardito F, Giannatempo G, Dioguardi M, Troiano G, Lo Russo L, De Lillo A, Laino L, Lo Muzio L. Biological and therapeutic activities, and anticancer properties of curcumin (Review). *Exp Ther Med*. 2015;10:1615–1623.
7. Nouredin SA, El-Shishtawy RM, Al-Footy KO. Curcumin analogues and their hybrid molecules as multifunctional drugs. *Eur J Med Chem*. 2019;182:111631.
8. Stanić Z. Curcumin, a Compound from Natural Sources, a True Scientific Challenge – A Review. *Plant Foods Hum Nutr*. 2017;72:1–12.
9. Iriti M, Vitalini S, Fico G, Faoro F. Neuroprotective herbs and foods from different traditional medicines and diets. *Molecules*. 2010;15:3517–3555.
10. Salehi B, Stojanović-Radić Z, Matejić J, Sharifi-Rad M, Anil Kumar N V., Martins N, Sharifi-Rad J. The therapeutic potential of curcumin: A review of clinical trials. *Eur J Med Chem*. 2019;163:527–545.
11. Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *J Med Chem*. 2017;60:1620–1637.
12. Singletary K. Turmeric: Potential Health Benefits. *Nutr Today*. 2020;55:45–56.
13. Cas MD, Ghidoni R. Dietary curcumin: Correlation between Bioavailability and Health Potential. *Nutrients*. 2019;11:2147.
14. Jankun J, Wyganowska-Swiatkowska M, Dettlaff K, JelinSka A, Surdacka A, Watróbska-Swietlikowska D, Skrzypczak-Jankun E. Determining whether curcumin

- degradation/condensation is actually bioactivation (Review). *Int J Mol Med*. 2016;37:1151–1158.
15. Ma Z, Wang N, He H, Tang X. Pharmaceutical strategies of improving oral systemic bioavailability of curcumin for clinical application. *J Control Release*. 2019;316:359–380.
 16. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical and Analytical Aspects. *Molecules*. 2019;24:2930.
 17. Khor PY, Mohd Aluwi MFF, Rullah K, Lam KW. Insights on the synthesis of asymmetric curcumin derivatives and their biological activities. *Eur J Med Chem*. 2019;183:111704.
 18. Nabavi SF, Daglia M, Moghaddam AH, Habtemariam S, Nabavi SM. Curcumin and Liver Disease : from Chemistry to Medicine. 2014;13:62–77.
 19. Priyadarsini KI. The chemistry of curcumin: From extraction to therapeutic agent. *Molecules*. 2014;19:20091–20112.
 20. Wang S, Peng X, Cui L, Li T, Yu B, Ma G, Ba X. Synthesis of water-soluble curcumin derivatives and their inhibition on lysozyme amyloid fibrillation. *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc*. 2018;190:89–95.
 21. Hsieh MT, Chang LC, Hung HY, Lin HY, Shih MH, Tsai CH, Kuo SC, Lee KH. New bis(hydroxymethyl) alkanooate curcuminoid derivatives exhibit activity against triple-negative breast cancer in vitro and in vivo. *Eur J Med Chem*. 2017;131:141–151.
 22. Zhang L, Zong H, Lu H, Gong J, Ma F. Discovery of novel anti-tumor curcumin analogues from the optimization of curcumin scaffold. *Med Chem Res*. 2017;26:2468–2476.
 23. Emam DR, Alhajoj AM, Elattar KM, Kheder NA, Fadda AA. Synthesis and evaluation of curcuminoid analogues as antioxidant and antibacterial agents. *Molecules*. 2017;22:971.
 24. Zhang L, Chen Q, Hou G, Zhao W, Hou Y. Hydroxyl-substituted double Schiff-base condensed 4-piperidone/cyclohexanones as potential anticancer agents with biological evaluation. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2019;34:264–271.
 25. Liu K, Zhang D, Chojnacki J, Du Y, Fu H, Grant S, Zhang S. Design and biological characterization of hybrid compounds of curcumin and thalidomide for multiple myeloma. *Org Biomol Chem*. 2013;11:4757–4763.
 26. Li Q, Chen J, Luo S, Xu J, Huang Q, Liu T. Synthesis and assessment of the antioxidant and antitumor properties of asymmetric curcumin analogues. *Eur J Med Chem*.

- 2015;93:461–469.
27. Zhang J, Feng Z, Wang C, Zhou H, Liu W, Kanchana K, Dai X, Zou P, Gu J, Cai L, Liang G. Curcumin derivative WZ35 efficiently suppresses colon cancer progression through inducing ROS production and ER stress-dependent apoptosis. *Am J Cancer Res.* 2017;7:275–288.
 28. Wang R, Chen C, Zhang X, Zhang C, Zhong Q, Chen G, Zhang Q, Zheng S, Wang G, Chen QH. Structure-Activity Relationship and Pharmacokinetic Studies of 1,5-Diheteroaryl-penta-1,4-dien-3-ones: A Class of Promising Curcumin-Based Anticancer Agents. *J Med Chem.* 2015;58:4713–4726.
 29. Zhang X, Guo S, Chen C, Perez GR, Zhang C, Patanapongpibul M, Subrahmanyam N, Wang R, Keith J, Chen G, Dong Y, Zhang Q, Zhong Q, Zheng S, Wang G, Chen QH. Asymmetric 1,5-diaryl-penta-1,4-dien-3-ones: Antiproliferative activity in prostate epithelial cell models and pharmacokinetic studies. *Eur J Med Chem.* 2017;137:263–279.
 30. Qudjani E, Iman M, Davood A, F. Ramandi M, Shafiee A. Design and Synthesis of Curcumin-Like Diarylpentanoid Analogues as Potential Anticancer Agents. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2016;11:342–351.
 31. Caprioglio D, Torretta S, Ferrari M, Travelli C, Grolla AA, Condorelli F, Genazzani AA, Minassi A. Triazole-curcuminoids: A new class of derivatives for «tuning» curcumin bioactivities? *Bioorganic Med Chem.* 2016;24:140–152.
 32. De Vreese R, Grootaert C, D'hoore S, Theppawong A, Van Damme S, Van Bogaert M, Van Camp J, D'hooghe M. Synthesis of novel curcuminoids accommodating a central β -enaminone motif and their impact on cell growth and oxidative stress. *Eur J Med Chem.* 2016;123:727–736.
 33. Banuppriya G, Sribalan R, Padmini V, Shanmugaiah V. Biological evaluation and molecular docking studies of new curcuminoid derivatives: Synthesis and characterization. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2016;26:1655–1659.
 34. Chainoglou E, Hadjipavlou-Litina D. Curcumin in Health and Diseases: Alzheimer's Disease and Curcumin Analogues, Derivatives, and Hybrids. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1975.
 35. Rahmani AH, Alsahli MA, Aly SM, Khan MA, Aldebasi YH. Role of Curcumin in Disease Prevention and Treatment. *Adv Biomed Res.* 2018;7:38–50.
 36. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*),

- and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57:2889–2895.
37. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, Monisha J, Roy NK, Prasad S, Aggarwal BB. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *Br J Pharmacol.* 2017;174:1325–1348.
 38. Panahi Y, Fazlollahzadeh O, Atkin SL, Majeed M, Butler AE, Johnston TP, Sahebkar A. Evidence of curcumin and curcumin analogue effects in skin diseases: A narrative review. *J Cell Physiol.* 2019;234:1165–1178.
 39. Priyadarsini IK. Chemical and Structural Features Influencing the Biological Activity of Curcumin. *Curr Pharm Des.* 2013;19:2093–2100.
 40. Sökmen M, Akram Khan M. The antioxidant activity of some curcuminoids and chalcones. *Inflammopharmacology.* 2016;24:81–86.
 41. Ak T, Gülçin I. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chem Biol Interact.* 2008;174:27–37.
 42. Kalaycıoğlu Z, Gazioğlu I, Erim FB. Comparison of antioxidant, anticholinesterase, and antidiabetic activities of three curcuminoids isolated from *Curcuma longa* L. *Nat Prod Res.* 2017;31:2914–2917.
 43. Hewlings S, Kalman D. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods.* 2017;6:92.
 44. Liang G, Li X, Chen L, Yang S, Wu X, Studer E, Gurley E, Hylemon PB, Ye F, Li Y, Zhou H. Synthesis and anti-inflammatory activities of mono-carbonyl analogues of curcumin. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2008;18:1525–1529.
 45. Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. CURCUMIN: THE INDIAN SOLID GOLD. Em: *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease.* Vol 595. Springer US; 2007:1–75.
 46. Anand P, Thomas SG, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Sung B, Tharakan ST, Misra K, Priyadarsini IK, Rajasekharan KN, Aggarwal BB. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. *Biochem Pharmacol.* 2008;76:1590–1611.
 47. Nurfina AN, Reksohadiprodjo MS, Timmerman H, Jenie UA, Sugiyanto D, Van Der Goot H. Synthesis of some symmetrical curcumin derivatives and their antiinflammatory activity. *Eur J Med Chem.* 1997;32:321–328.
 48. Selvam C, Jachak SM, Thilagavathi R, Chakraborti AK. Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of curcumin analogues as antioxidant,

- cyclooxygenase inhibitory and anti-inflammatory agents. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2005;15:1793–1797.
49. Zheng A, Li H, Wang X, Feng Z, Xu J, Cao K, Zhou B, Wu J, Liu J. Anticancer Effect of a Curcumin Derivative B63: ROS Production and Mitochondrial Dysfunction. *Curr Cancer Drug Targets*. 2014;14:156–166.
50. Xu XY, Meng X, Li S, Gan RY, Li Y, Li H Bin. Bioactivity, Health Benefits, and Related Molecular Mechanisms of Curcumin: Current Progress, Challenges, and Perspectives. *Nutrients*. 2018;10:1553.
51. Oliveira S, Monteiro T, Henriques L, Asperçada L, Ribeiro CF, Seiça F, Cruz T, Piedade F, Robalo MP, Matafome P, Silva S. Development of a curcumin derivative with hypoglycemic properties: Impact on oxidative stress and endothelial function in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2019;49:125.
52. Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Curcumin and Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16:285–297.
53. Narlawar R, Pickhardt M, Leuchtenberger S, Baumann K, Krause S, Dyrks T, Weggen S, Mandelkow E, Schmidt B. Curcumin-derived pyrazoles and isoxazoles: Swiss army knives or blunt tools for Alzheimer's disease? *ChemMedChem*. 2008;3:165–172.
54. Robinson TP, Hubbard IV RB, Ehlers TJ, Arbiser JL, Goldsmith DJ, Bowen JP. Synthesis and biological evaluation of aromatic enones related to curcumin. *Bioorganic Med Chem*. 2005;13:4007–4013.
55. Ferrari E, Pignedoli F, Imbriano C, Marverti G, Basile V, Venturi E, Saladini M. Newly synthesized curcumin derivatives: Crosstalk between Chemico-physical Properties and Biological Activity. *J Med Chem*. 2011;54:8066–8077.
56. Pabon HJJ. A synthesis of curcumin and related compounds. *Recl des Trav Chim des Pays-Bas*. 1964;83:379–386.
57. Martichonok V V, Chiang PK, Dornbush PJ, Land KM. On Regioselectivity of Aldol Condensation of Aromatic Aldehydes with Borate Complex of Acetylacetone. *Synth Commun*. 2014;44:1245–1250.
58. Zuo Y, Huang J, Zhou B, Wang S, Shao W, Zhu C, Lin L, Wen G, Wang H, Du J, Bu X. Synthesis, cytotoxicity of new 4-arylidene curcumin analogues and their multi-functions in inhibition of both NF- κ B and Akt signalling. *Eur J Med Chem*. 2012;55:346–357.
59. Lin L, Shi Q, Nyarko AK, Bastow KF, Wu CC, Su CY, Shih CCY, Lee KH. Antitumor agents. 250. Design and synthesis of new curcumin analogues as potential anti-

- prostate cancer agents. *J Med Chem.* 2006;49:3963–3972.
60. Fang X, Fang L, Gou S, Cheng L. Design and synthesis of dimethylaminomethyl-substituted curcumin derivatives/analogues: Potent antitumor and antioxidant activity, improved stability and aqueous solubility compared with curcumin. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2013;23:1297–1301.
61. Qiu X, Du Y, Lou B, Zuo Y, Shao W, Huo Y, Huang J, Yu Y, Zhou B, Du J, Fu H, Bu X. Synthesis and identification of new 4-arylidene curcumin analogues as potential anticancer agents targeting nuclear factor- κ B signaling pathway. *J Med Chem.* 2010;53:8260–8273.
62. Bayomi SM, El-Kashef HA, El-Ashmawy MB, Nasr MNA, El-Sherbeny MA, Badria FA, Abou-Zeid LA, Ghaly MA, Abdel-Aziz NI. Synthesis and biological evaluation of new curcumin derivatives as antioxidant and antitumor agents. *Med Chem Res.* 2013;22:1147–1162.
63. Sahu PK, Sahu PK, Gupta SK, Thavaselvam D, Agarwal DD. Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of 4H-pyrimido[2,1-b] benzothiazole, pyrazole and benzyldiene derivatives of curcumin. *Eur J Med Chem.* 2012;54:366–378.
64. Sahu PK, Sahu PK, Sahu PL, Agarwal DD. Structure activity relationship, cytotoxicity and evaluation of antioxidant activity of curcumin derivatives. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2016;26:1342–1347.
65. Tanaka M, Imai M, Fujio M, Sakamoto E, Takahashi M, Eto-kato Y, Wu XM, Funakoshi K, Sakai K, Suemune H. Concurrent Induction of Two Chiral Centers from Symmetrical Rh-Catalyzed Asymmetric Cyclizations. *J Org Chem.* 2000;65:5806–5816.
66. Stanchev S, Jensen F, Manolov I. Synthesis and DFT Study of the Spectral Behavior of New 4-Hydroxycoumarins. *Int J Quantum Chem.* 2008;108:1340–1351.
67. Stanchev S, Jensen F, Hinkov A, Atanasov V, Genova-Kalou P, Argirova R, Manolov I. Synthesis and Inhibiting Activity of Some 4-Hydroxycoumarin Derivatives on HIV-1 Protease. *ISRN Pharm.* 2011;2011:1–9.
68. Zhang Y, Gu Y, Lee H-M, Hambardjieva E, Vrankova K, M. Golub L, Johnson F. Design, Synthesis and Biological Activity of New Polyenolic Inhibitors of Matrix Metalloproteinases: A Focus on Chemically-Modified Curcumins. *Curr Med Chem.* 2012;19:4348–4358.
69. Shao WY, Cao YN, Yu ZW, Pan WJ, Qiu X, Bu XZ, An LK, Huang ZS, Gu LQ, Chan ASC. Facile preparation of new unsymmetrical curcumin derivatives by solid-phase

- synthesis strategy. *Tetrahedron Lett.* 2006;47:4085–4089.
70. Sherin DR, Rajasekharan KN. Curcuminoid-derived 3,5-bis(styryl)isoxazoles - Mechanochemical synthesis and antioxidant activity. *J Chem Sci.* 2016;128:1315–1319.
 71. Nichols CE, Youssef D, Harris RG, Jha A. Microwave-assisted synthesis of curcumin analogs. *Arkivoc.* 2006;2006:64–72.
 72. Elavarasan S, Bhakiaraj D, Chellakili B, Elavarasan T, Gopalakrishnan M. One pot synthesis, structural and spectral analysis of some symmetrical curcumin analogues catalyzed by calcium oxide under microwave irradiation. *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc.* 2012;97:717–721.
 73. Sherin DR, Thomas SG, Rajasekharan KN. Mechanochemical synthesis of 2,2-difluoro-4, 6-bis(β -styryl)-1,3,2-dioxaborines and their use in cyanide ion sensing. *Heterocycl Commun.* 2015;21:381–385.
 74. Esmaeili AA, Tabas MS, Nasser MA, Kazemi F. Solvent-free crossed aldol condensation of cyclic ketones with aromatic aldehydes assisted by microwave irradiation. *Monatshefte fur Chemie.* 2005;136:571–576.
 75. Loupy A. Solvent-free microwave organic synthesis as an efficient procedure for green chemistry. *Comptes Rendus Chim.* 2004;7:103–112.
 76. Pore D, Alli R, Prabhakar ASC, Alavala RR, Kulandaivelu U, Boyapati S. Solid-Phase Microwave Assisted Synthesis of Curcumin Analogs. *Lett Org Chem.* 2012;9:447–450.
 77. Amberg A. In *Silico Methods*. Ed: Vogel G, Maas J, Hock F, Mayer D, eds. *Drug Discovery and Evaluation: Safety and Pharmacokinetic Assays, Second Edition*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013:1273–1296.
 78. Chandrasekaran B, Abed SN, Al-Attaqchi O, Kuche K, Tekade RK. Computer-Aided Prediction of Pharmacokinetic (ADMET) Properties. Ed: Tekade RK, ed. *Dosage Form Design Parameters*. Vol 2. Elsevier Inc.; 2018:731–755.
 79. Yang Y, Zhao Y, Yu A, Sun D, Yu LX. Oral drug absorption: Evaluation and prediction. Ed: Qiu Y, Chen Y, Zhang G, Yu L, Mantri R, eds. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*. 2.^a ed. Academic Press; 2017:331–354.
 80. Hewitt M, Cronin MTD, Enoch SJ, Madden JC, Roberts DW, Dearden JC. In silico prediction of aqueous solubility: The solubility challenge. *J Chem Inf Model.* 2009;49:2572–2587.
 81. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational

- approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;46:3–26.
82. Hutter MC. In Silico of Drug Properties. *Curr Med Chem.* 2009;16:189–202.
83. Chandra Mohan A, Geetha S, Gajalakshmi R, Divya SR, Dhanarajan MS. Determination of Molecular Property, Bioactivity Score and Binding Energy of the Phytochemical Compounds Present in *Cassia Auriculata* by Molinspiration and DFT Method. *Texila Int J Basic Med Sci.* 2017;2:8–22.
84. Jarrahpour A, Fathi J, Mimouni M, Hadda T Ben, Sheikh J, Chohan Z, Parvez A. Petra, Osiris and Molinspiration (POM) together as a successful support in drug design: Antibacterial activity and biopharmaceutical characterization of some azo Schiff bases. *Med Chem Res.* 2012;21:1984–1990.
85. Polkam N, Ramaswamy VR, Rayam P, Allaka TR, Anantaraju HS, Dharmarajan S, Perumal Y, Gandamalla D, Yellu NR, Balasubramanian S, Anireddy JS. Synthesis, molecular properties prediction and anticancer, antioxidant evaluation of new edaravone derivatives. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2016;26:2562–2568.
86. Da Silva MM, Comin M, Duarte TS, Foglio MA, De Carvalho JE, Do Carmo Vieira M, Formagio ASN. Synthesis, antiproliferative activity and molecular properties predictions of galloyl derivatives. *Molecules.* 2015;20:5360–5373.
87. Husain A, Ahmad A, Khan SA, Asif M, Bhutani R, Al-Abbasi FA. Synthesis, molecular properties, toxicity and biological evaluation of some new substituted imidazolidine derivatives in search of potent anti-inflammatory agents. *Saudi Pharm J.* 2016;24:104–114.
88. Moon A, Khan D, Gajbhiye P, Jariya M. Insilico prediction of toxicity of ligands utilizing admetsar. *Int J Pharma Bio Sci.* 2017;8:674–677.
89. Cheng F, Li W, Zhou Y, Shen J, Wu Z, Liu G, Lee PW, Tang Y. AdmetSAR: A comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. *J Chem Inf Model.* 2012;52:3099–3105.
90. Yang H, Lou C, Sun L, Li J, Cai Y, Wang Z, Li W, Liu G, Tang Y. AdmetSAR 2.0: Web-service for prediction and optimization of chemical ADMET properties. *Bioinformatics.* 2019;35:1067–1069.
91. Molecular Properties Prediction - Osiris Property Explorer. Acedido Novembro 12, 2020. <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
92. Molinspiration Cheminformatics. Acedido Novembro 12, 2020.

- <https://www.molinspiration.com/>
93. Pajouhesh H, Lenz GR. Medicinal Chemical Properties of Successful Central Nervous System Drugs. *J Am Soc Exp Neurother*. 2005;2:541–553.
 94. Hou T, Wang J, Li Y. ADME Evaluation in Drug Discovery. 8. The Prediction of Human Intestinal Absorption by a Support Vector Machine. *J Chem Inf Model*. 2007;47:2408–2415.
 95. Wang NN, Deng ZK, Huang C, Dong J, Zhu MF, Yao ZJ, Chen AF, Lu AP, Mi Q, Cao D-S. ADME properties evaluation in drug discovery: Prediction of plasma protein binding using NSGA-II combining PLS and consensus modeling. *Chemom Intell Lab Syst*. 2017;170:84–95.
 96. Chen L, Li Y, Zhao Q, Peng H, Hou T. ADME evaluation in drug discovery. 10. Predictions of P-glycoprotein inhibitors using recursive partitioning and naive bayesian classification techniques. *Mol Pharm*. 2011;8:889–900.
 97. Distribution and plasma protein binding | Cambridge MedChem Consulting. Published 2019. Acedido Dezembro 8, 2020. <https://www.cambridgemedchemconsulting.com/resources/ADME/distribution.html>
 98. Li X, Chen L, Cheng F, Wu Z, Bian H, Xu C, Li W, Liu G, Shen X, Tang Y. In Silico Prediction of Chemical Acute Oral Toxicity Using Multi-Classification Methods. *J Chem Inf Model*. 2014;54:1061–1069.
 99. Jørgensen SE. Biodegradation. Em: *Encyclopedia of Ecology*. 2.^a ed. Elsevier B.V.; 2008:366–367.
 100. Singh S, Mohanty A. In silico identification of potential drug compound against Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma by virtual screening and toxicity studies for the treatment of Diabetic Nephropathy. *J Biomol Struct Dyn*. 2017;36:1776–1787.
 101. Janani C, Ranjitha Kumari BD. PPAR gamma gene - A review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2015;9:46–50.
 102. Shen J, Cheng F, Xu Y, Li W, Tang Y. Estimation of ADME properties with substructure pattern recognition. *J Chem Inf Model*. 2010;50:1034–1041.
 103. Yang H, Tang Y. About | admetSAR. Acedido Dezembro 12, 2020. <http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar2/about/>
 104. Chen L, Li Y, Zhao Q, Peng H, Hou T. ADME evaluation in drug discovery. 10. Predictions of P-glycoprotein inhibitors using recursive partitioning and naive bayesian

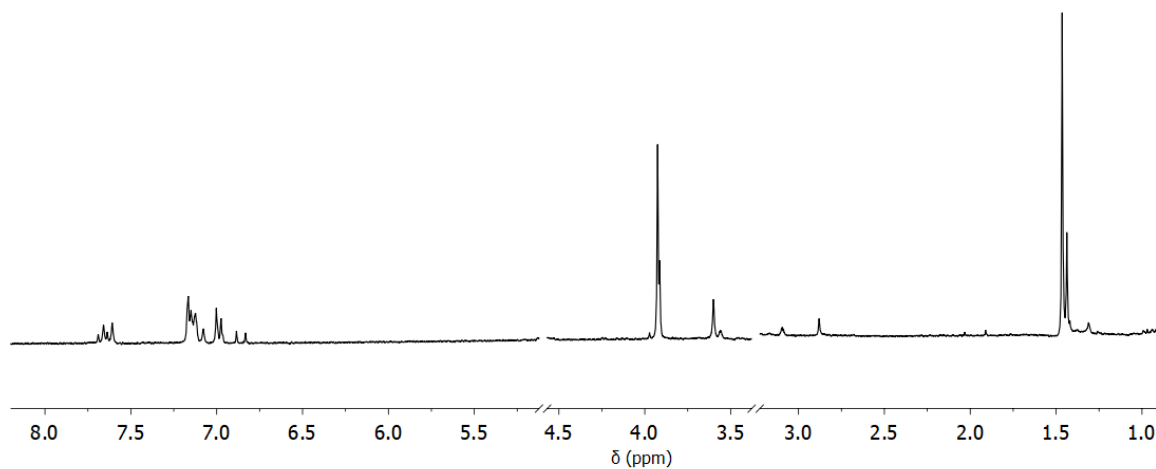
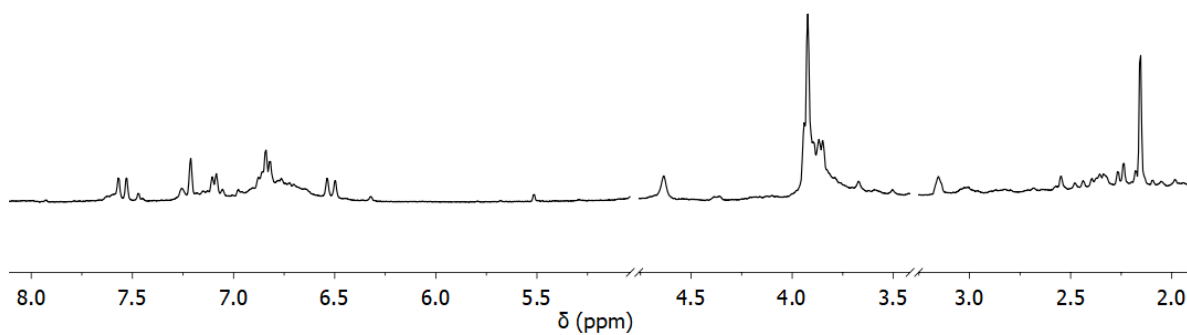
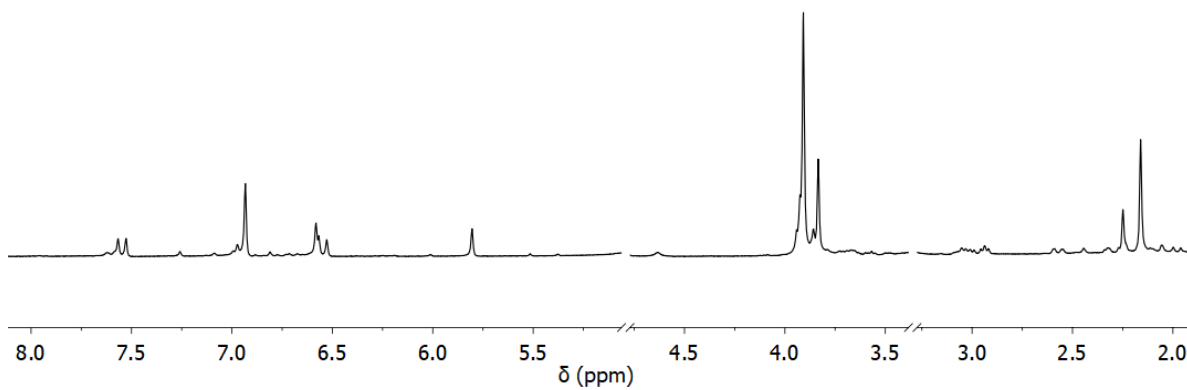
- classification techniques. *Mol Pharm.* 2011;8:889–900.
105. Wang Z, Yang H, Wu Z, Wang T, Li W, Tang Y, Liu G. In Silico Prediction of Blood–Brain Barrier Permeability of Compounds by Machine Learning and Resampling Methods. *ChemMedChem.* 2018;13:2189–2201.
106. He S, Ye T, Wang R, Zhang C, Zhang X, Sun G, Sun X. An in silico model for predicting drug-induced hepatotoxicity. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1897.
107. Cheng F, Ikenaga Y, Zhou Y, Yu Y, Li W, Shen J, Du Z, Chen L, Xu C, Liu G, Lee PW, Tang Y. In silico assessment of chemical biodegradability. *J Chem Inf Model.* 2012;52:655–669.
108. Lopes A, Robalo MP, Piedade MF. *Síntese de novos análogos de curcumina com potenciais atividades biológicas.* Instituto Superior de Engenharia de Lisboa; 2018.
109. Tsukahara T, Nagaoka K, Morikawa K, Mawatari K, Kitamori T. Keto-Enol Tautomeric Equilibrium of Acetylacetone Solution Confined in Extended Nanospaces. *J Phys Chem B.* 2015;119:14750–14755.
110. Manbeck KA, Boaz NC, Bair NC, Sanders AMS, Marsh AL. Substituent effects on keto-enol equilibria using NMR spectroscopy. *J Chem Educ.* 2011;88:1444–1445.
111. Wichitnithad W, Nimmannit U, Wacharasindhu S, Rojsitthisak P. Synthesis, characterization and biological evaluation of succinate prodrugs of curcuminoids for colon cancer treatment. *Molecules.* 2011;16:1888–1900.
112. Hamlin TA. *Development of New Synthetic Methods, Mechanistic Elucidation of Novel Organic Reactions Using Quantum Calculations, and Harnessing the Power of Continuous Flow Technologies.*; 2015.
113. De Paula BRS, Zampieri DS, Zukerman-Schpector J, Tiekink ERT, Rodrigues JAR, Moran PJS. Knoevenagel condensation of aromatic aldehydes with ethyl 4-Chloro-3-oxobutanoate in ionic liquids. *J Braz Chem Soc.* 2012;23:825–830.
114. Qiu X, Liu Z, Shao WY, Liu X, Jing DP, Yu YJ, An LK, Huang SL, Bu XZ, Huang ZS, Gu LQ. Synthesis and evaluation of curcumin analogues as potential thioredoxin reductase inhibitors. *Bioorganic Med Chem.* 2008;16:8035–8041.
115. Ferrari E, Saladini M, Pignedoli F, Spagnolo F, Benassi R. Solvent effect on keto-enol tautomerism in a new β -diketone: A comparison between experimental data and different theoretical approaches. *New J Chem.* 2011;35:2840–2847.
116. Li Q, Chen J, Luo S, Xu J, Huang Q, Liu T. Synthesis and assessment of the antioxidant and antitumor properties of asymmetric curcumin analogues. *Eur J Med Chem.*

2015;93:461–469.

117. Floegel A, Kim DO, Chung SJ, Koo SI, Chun OK. Comparison of ABTS/DPPH assays to measure antioxidant capacity in popular antioxidant-rich US foods. *J Food Compos Anal.* 2011;24:1043–1048.

Anexos

Anexos

Anexo I: Espectros de ^1H -RMNFigura I.1 - Espectro ^1H -RMN (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto 9Figura I.2 - Espectro ^1H -RMN (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto 22Figura I.3 - Espectro ^1H -RMN (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto 24

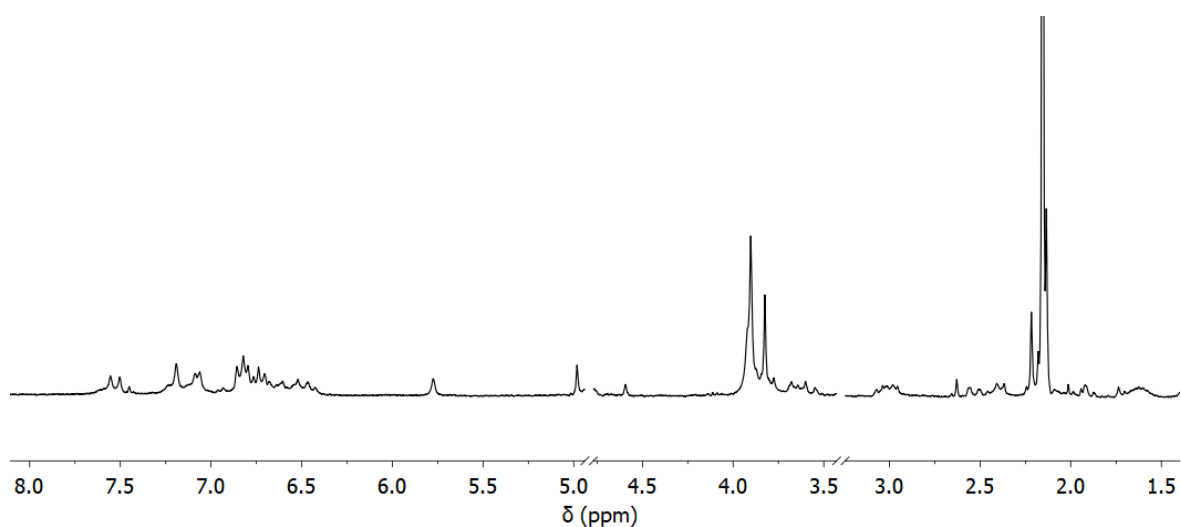


Figura I.4 - Espetro ^1H -RMN (MeOD- d_4 , 300MHz) do composto **25**

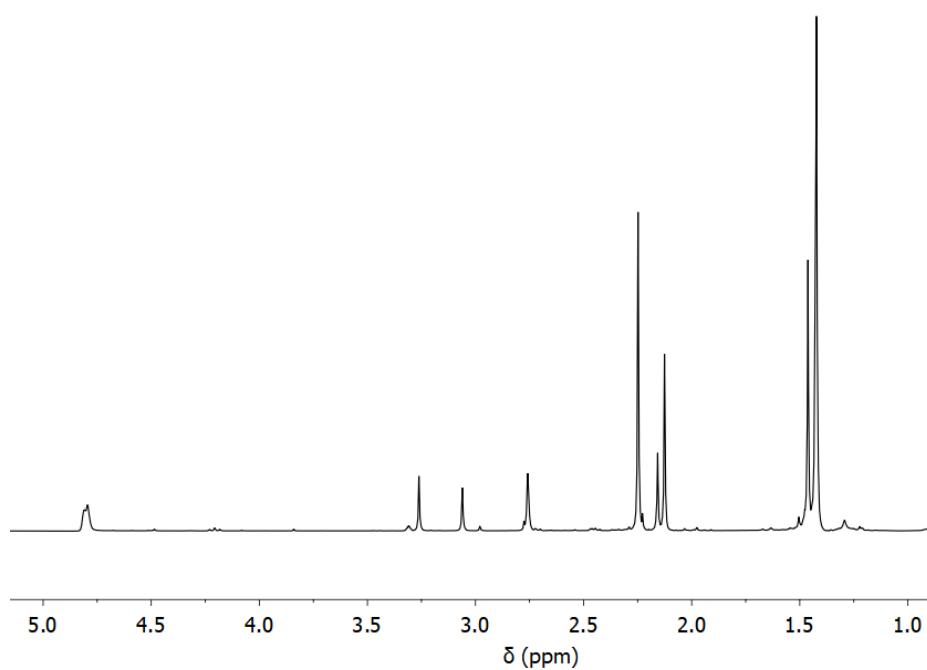


Figura I.5 - Espetro ^1H -RMN (MeOD- d_4 , 300MHz) do composto **37**

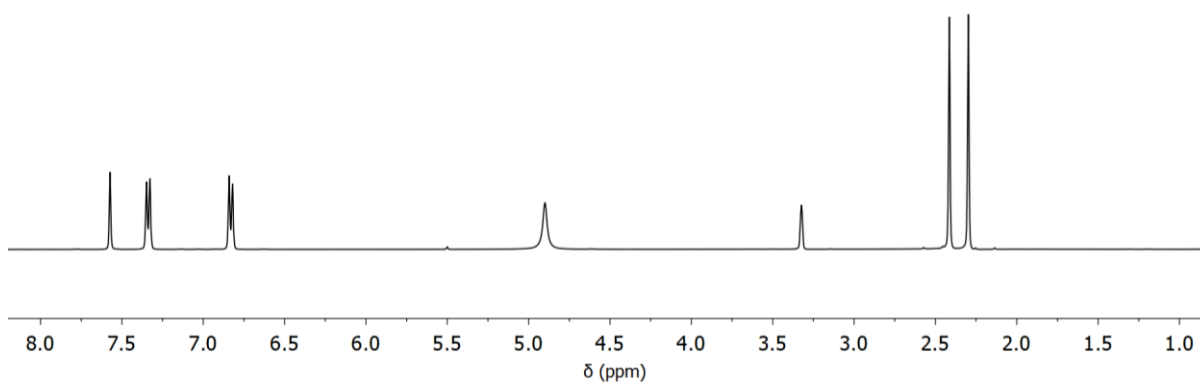


Figura I.6 - Espetro ^1H -RMN (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto **38**

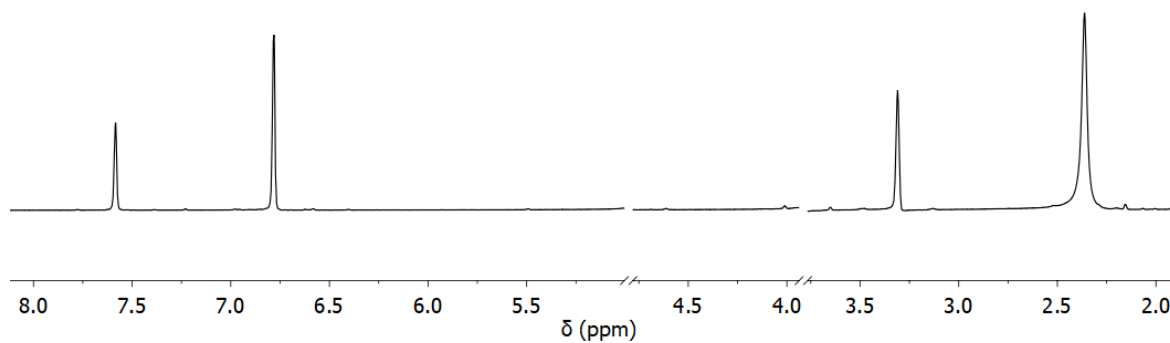


Figura I.7 - Espetro ¹H-RMN (MeOD-d₄, 400MHz) do composto 42

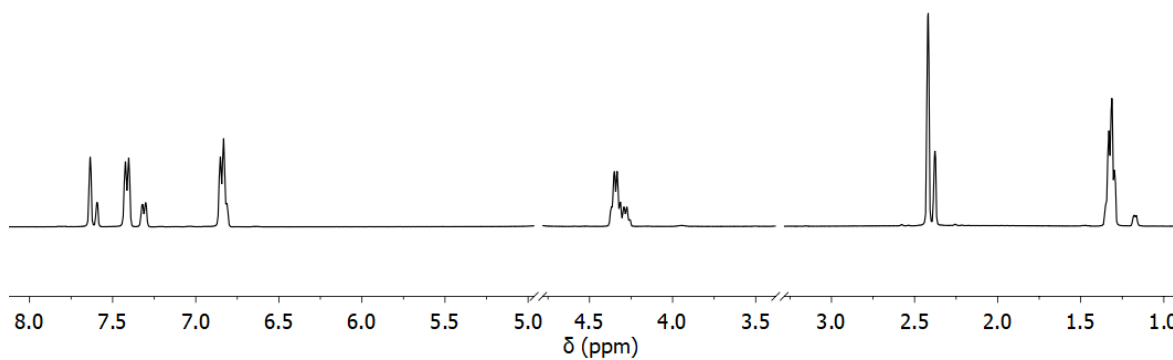


Figura I.8 - Espetro ¹H-RMN (MeOD-d₄, 400MHz) do composto 45

Anexo II: Espetros de ¹³C-RMN

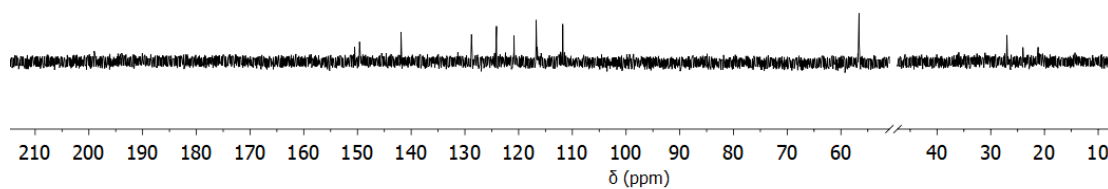


Figura II.1 - Espetro ¹³C-RMN (MeOD-d₄, 400MHz) do composto 22

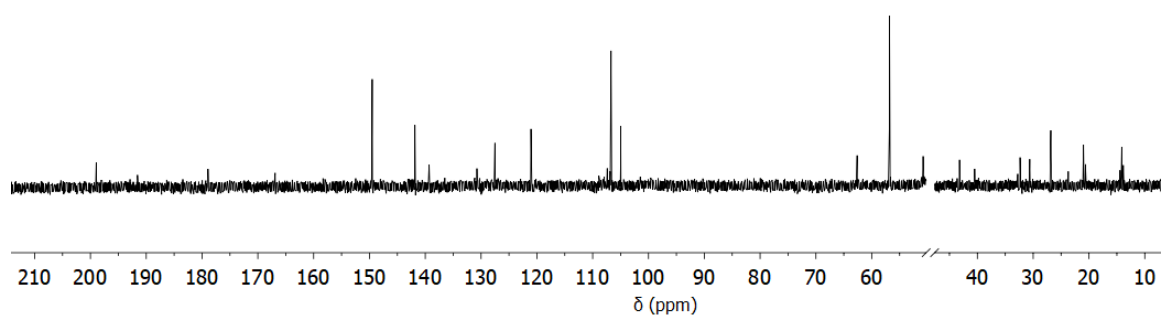


Figura II.2 - Espetro ¹³C-RMN (MeOD-d₄, 400MHz) do composto 24

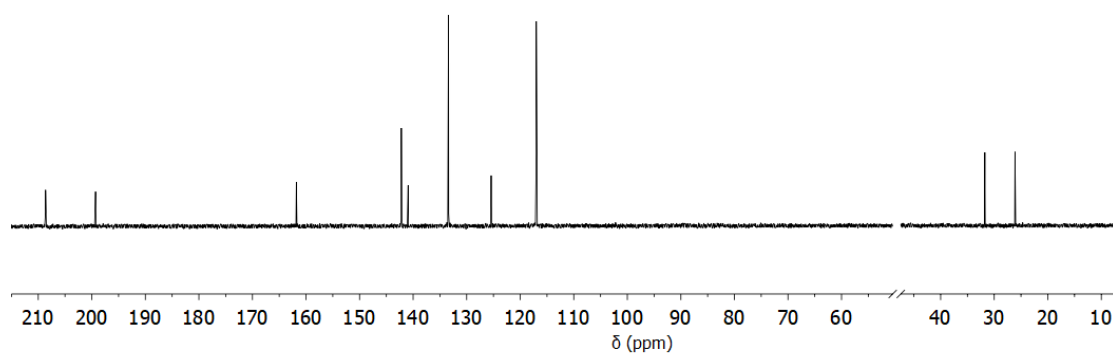


Figura II.3 - Espetro ¹³C-RMN (MeOD-d₄, 400MHz) do composto 38

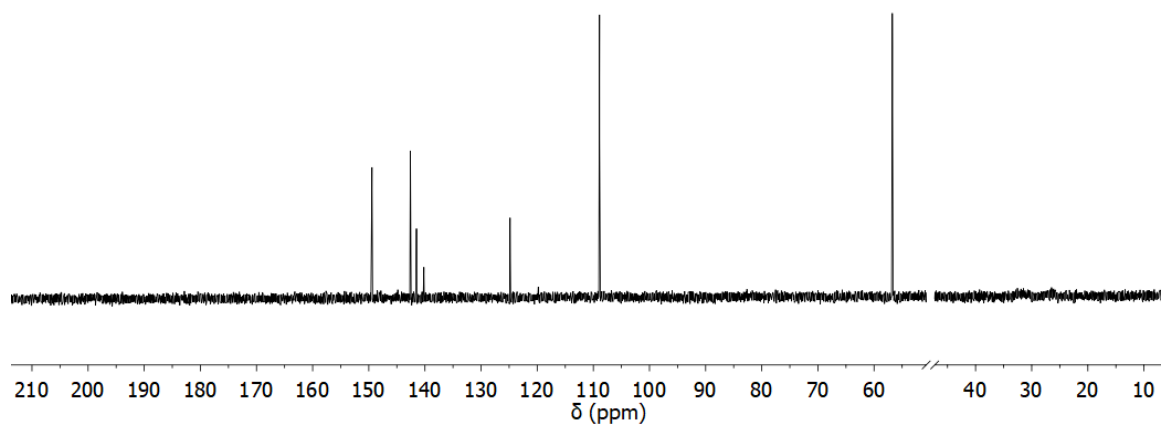


Figura II.4 - Espetro ¹³C-RMN (MeOD-d₄, 400MHz) do composto 42

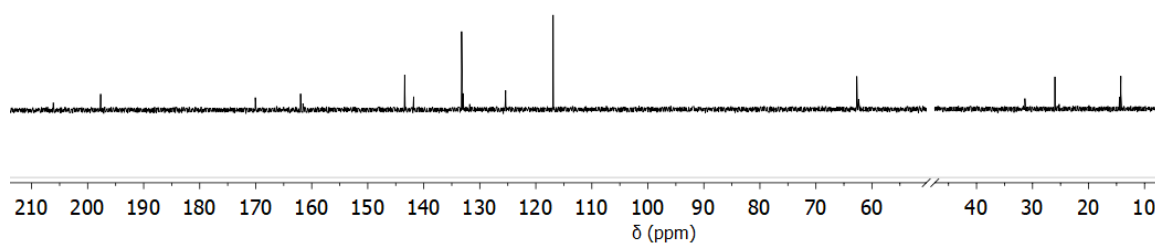


Figura II.5 - Espectro ^{13}C -RMN (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto **45**

Anexo III: Espectros de HSQC

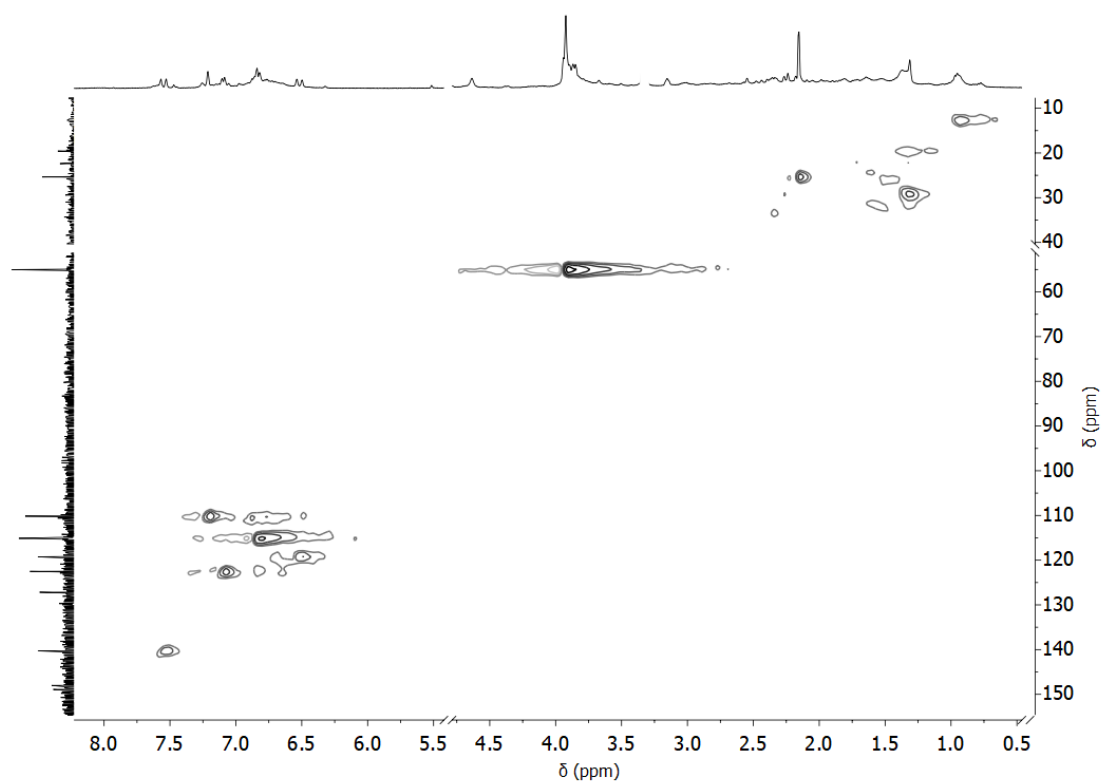


Figura III.1 - Espectro HSQC (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto **22**

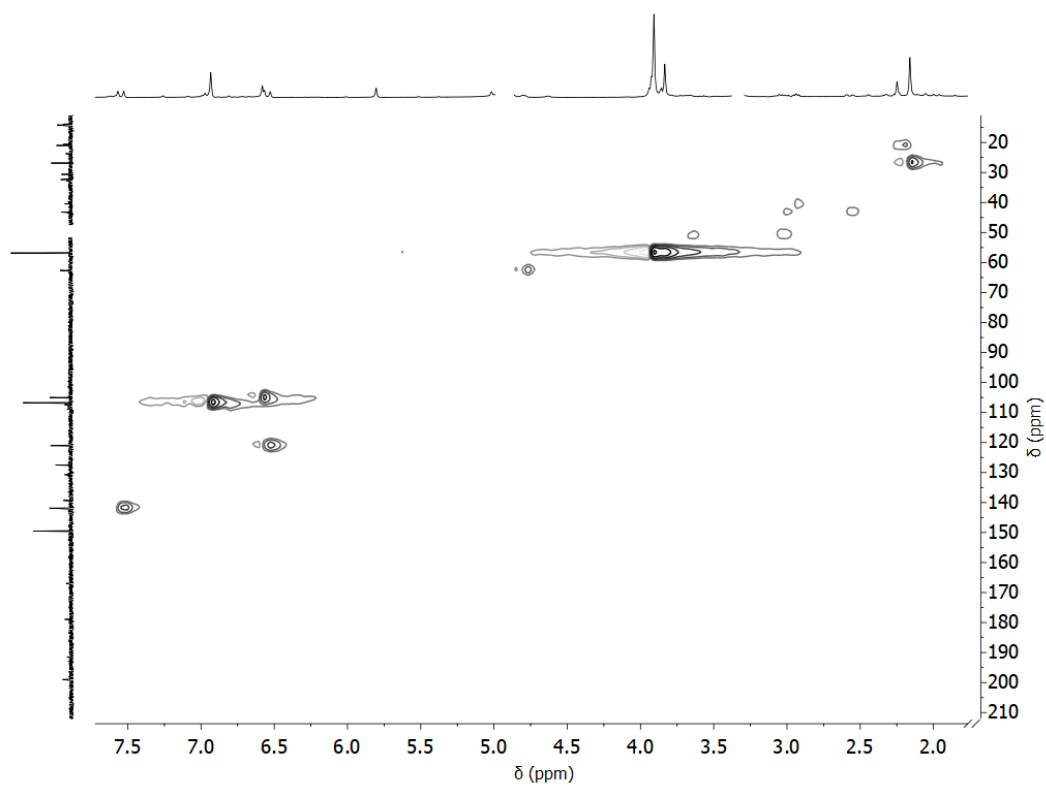


Figura III.2 - Espectro HSQC (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto **24**

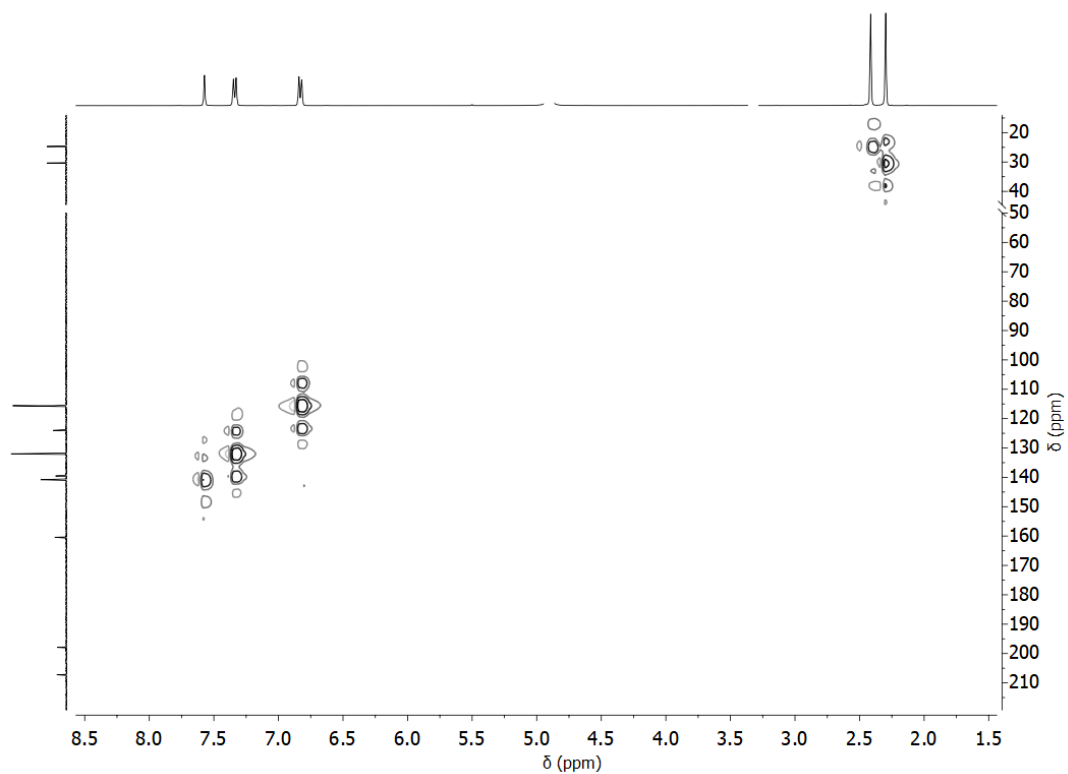


Figura III.3 - Espectro HSQC (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto **38**

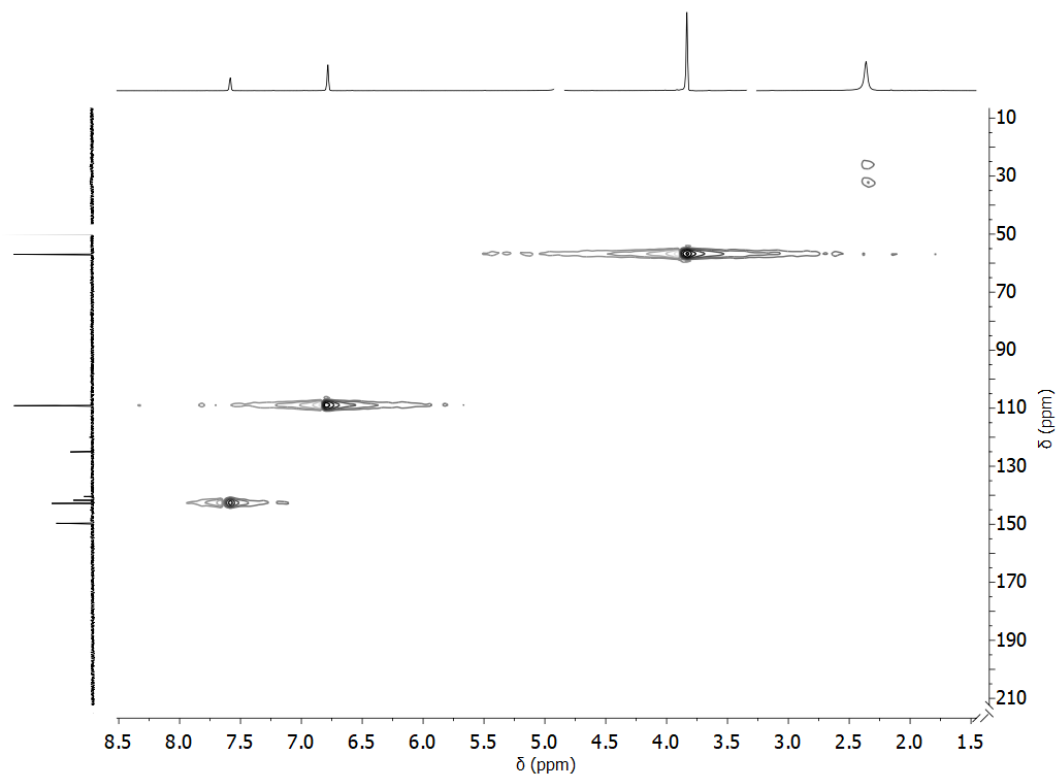


Figura III.4 - Espectro HSQC (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto **42**

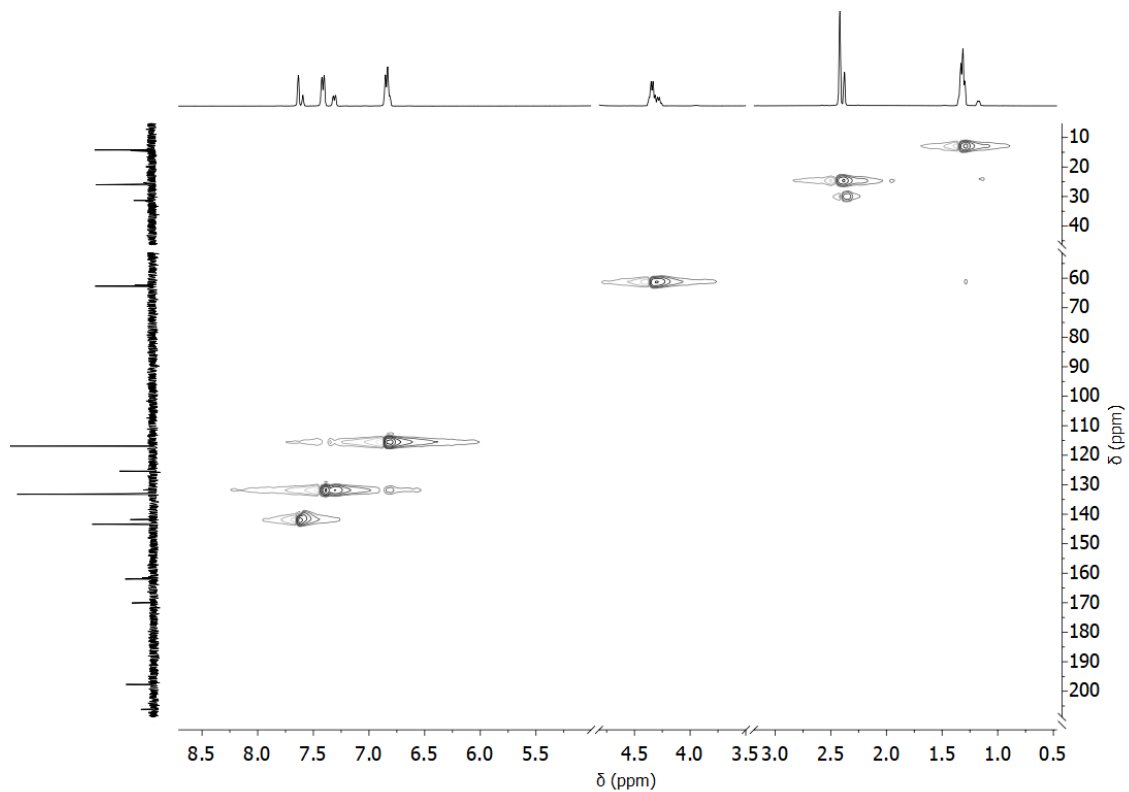
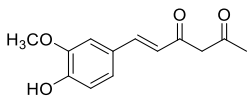
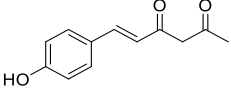
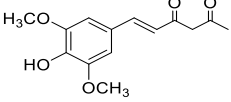


Figura III.5 - Espectro HSQC (MeOD- d_4 , 400MHz) do composto **45**

Anexo IV: Espectros de FT-IR

❖ Monocurcuminóides

Tabela IV.1 - Caracterização dos monocurcuminóides por FT-IR

Composto	Atribuição	Bandas no IV (cm ⁻¹)	
22 	C-H (Alifáticos)	-	
	-C=C-	-	
	C=O	-	
	-OCH ₃	-	
	-C=C- (Aromático)	1408,93	
	-CH ₃	-	
	-OH	3198,06	
	-C-H (Aromático)	-	
	23 	C-H (Alifáticos)	2963,23
		-C=C-	1580,39
C=O		1629,18	
-C=C- (Aromático)		1510,63	
-CH ₃		1378,00	
-OH		3183,15	
-C-H (Aromático)		2963,23	
24 	C-H (Alifáticos)	2925,96	
	-C=C-	1543,12	
	C=O	1600,03	
	-OCH ₃	2840,23	
	-C=C- (Aromático)	1505,84	
	-CH ₃	1379,12	
	-OH	3201,78	
	-C-H (Aromático)	2963,23	

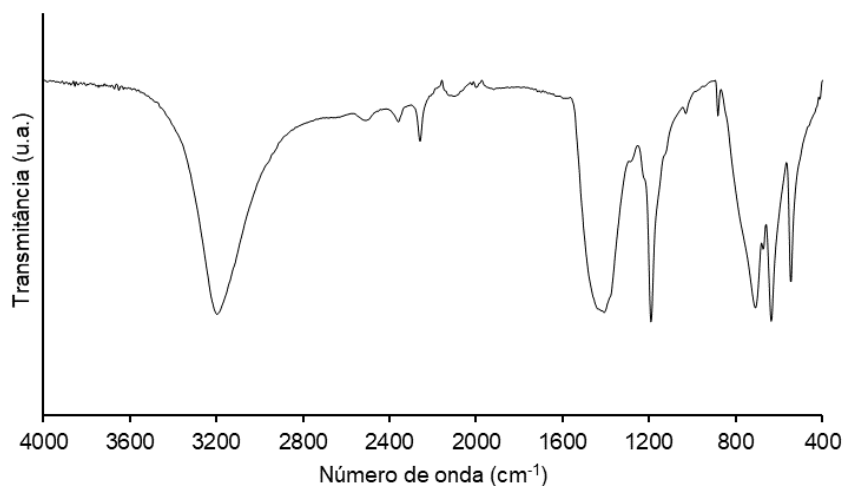


Figura IV.1 - Espectro FT-IR do composto 22

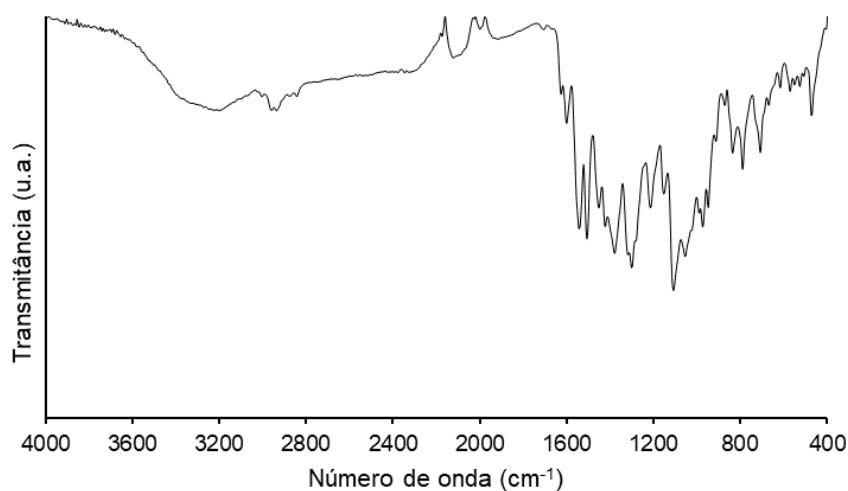


Figura IV.2 - Espectro FT-IR do composto 24

❖ Compostos β -dicetônicos funcionalizados

Tabela IV.2 - Caracterização dos compostos 38, 40 e 42 por FT-IR

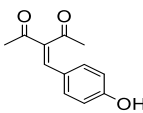
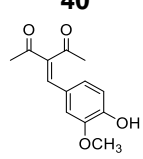
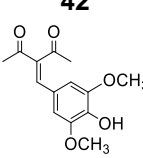
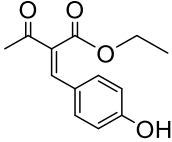
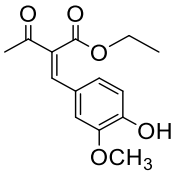
Composto	Atribuição	Bandas no IV (cm ⁻¹)
38 	C-H (Alifáticos)	-
	-C=C-	1572,30
	C=O	1699,18
	-C=C- (Aromático)	1508,97
	-CH ₃	1394,83
	-OH	3313,06
	-C-H (Aromático)	3000,51
40 	C-H (Alifáticos)	2947,63
	-C=C-	1576,25
	C=O	1692,76
	-OCH ₃	2851,41
	-C=C- (Aromático)	1512,55
	-CH ₃	1386,26
	-OH	3365,10
-C-H (Aromático)	3006,48	
42 	C-H (Alifáticos)	2937,14
	-C=C-	1584,12
	C=O	1695,94
	-OCH ₃	2836,50
	-C=C- (Aromático)	1509,57
	-CH ₃	1394,02
	-OH	3373,24
-C-H (Aromático)	3000,51	

Tabela IV.3 -Caracterização dos compostos 45 e 46 por FT-IR

Composto	Atribuição	Bandas no IV (cm ⁻¹)
45 	C-H (Alifáticos)	2937,14
	-C=C-	1572,50
	C=O	1639,73
	C=O (éster)	1729,48
	C-O (éster)	1279,19
	-C=C- (Aromático)	1508,91
	-CH ₃	1385,98
	-OH	3325,65
	-C-H (Aromático)	2988,26
	C-H (Alifáticos)	2933,41
46 	C-H (Alifáticos)	2933,41
	-C=C-	1577,35
	C=O	1649,92
	C=O (éster)	1723,68
	C-O (éster)	1288,18
	-OCH ₃	2851,41
	-C=C- (Aromático)	1517,38
	-CH ₃	1380,36
	-OH	3378,11
	-C-H (Aromático)	2985,69

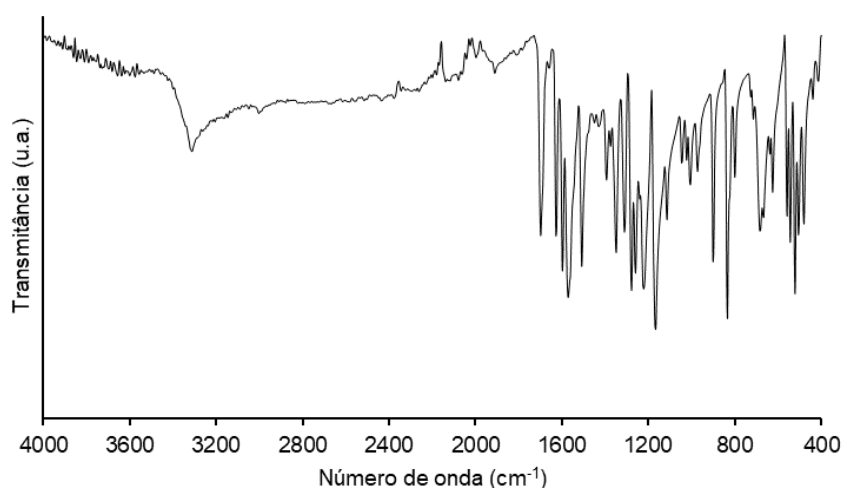


Figura IV.3 -Espectro FT-IR do composto 38

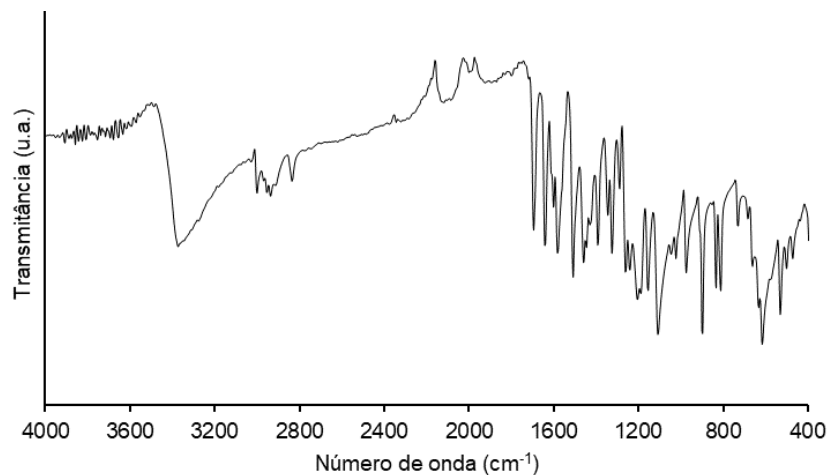


Figura IV.4 - Espectro FT-IR do composto 42

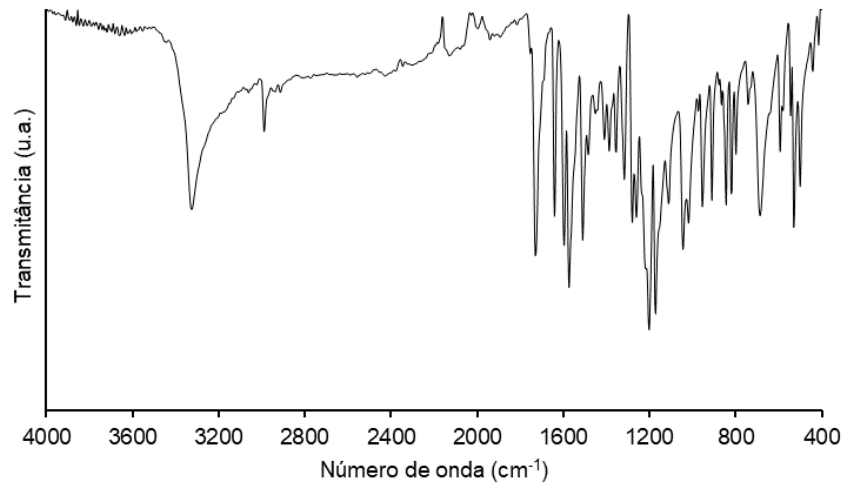


Figura IV.5 -Espectro FT-IR do composto 45

Anexo V: Dados dos Testes Antioxidantes

Tabela V.1 -Absorvâncias medidas para o composto 1

[Composto 1, mM]	Abs _(ABTS^{•+})	Abs _{(Composto) (t=10min)}	% inibição (t=10min)
2,37	0,704	0,027	96,16
1,35	0,736	0,266	63,86
0,54	0,693	0,423	38,96
0,14	0,744	0,556	25,27

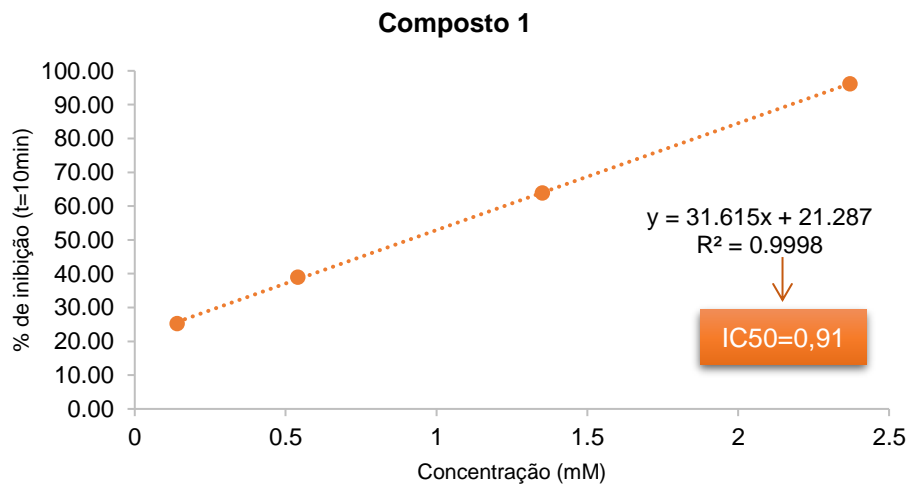
Figura V.1 - Reta de calibração para o cálculo do IC₅₀ do composto 1

Tabela V.2 -Absorvâncias medidas para o composto 2

[Composto 2, mM]	Abs _(ABTS^{•+})	Abs _{(Composto) (t=10min)}	% inibição (t=10min)
2,70	0,609	0,265	56,49
1,35	0,780	0,531	31,92
0,54	0,662	0,540	18,43
0,14	0,673	0,598	11,14

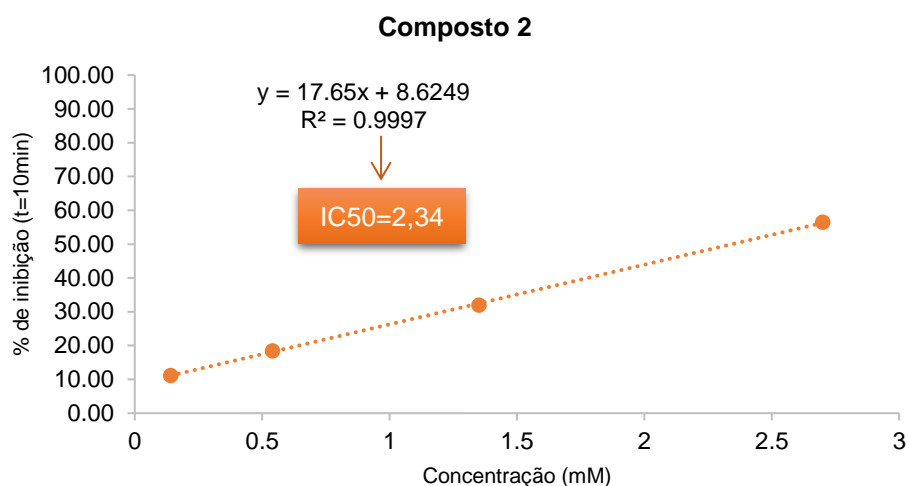


Figura V.2 - Reta de calibração para o cálculo do IC₅₀ do composto 2

Tabela V.3 - Absorvâncias medidas para o composto 3

[Composto 3, mM]	Abs _(ABTS^{•+})	Abs _(Composto) (t=10min)	% inibição (t=10min)
3,50	0,4914	0,1154	76,53
2,70	0,5125	0,1878	63,37
1,35	0,4836	0,2873	40,59
0,54	0,5135	0,4290	16,47

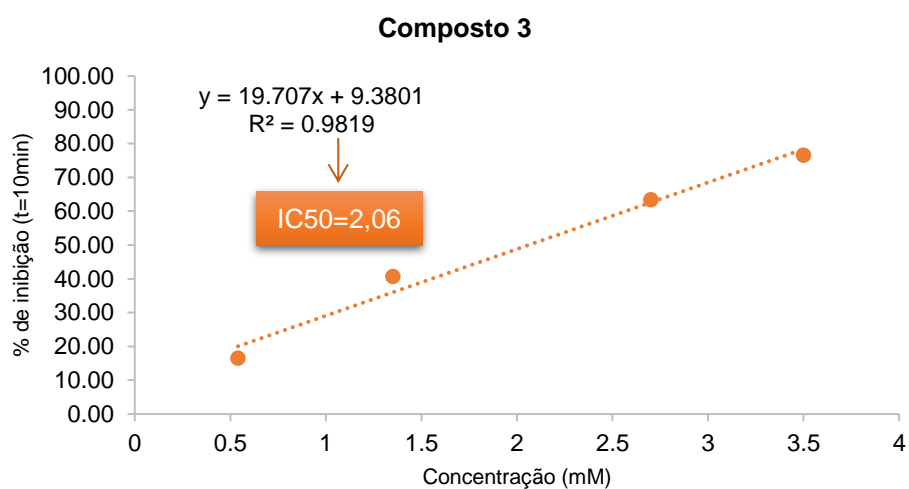


Figura V.3 - Reta de calibração para o cálculo do IC₅₀ do composto 3

Tabela V.4 - Absorvâncias medidas para o composto 5

[Composto 5, mM]	Abs _(ABTS^{•+})	Abs _(Composto) (t=10min)	% inibição (t=10min)
2,37	0,726	0	100,00
1,35	0,747	0,298	60,11
0,54	0,674	0,422	37,39
0,14	0,683	0,557	18,45

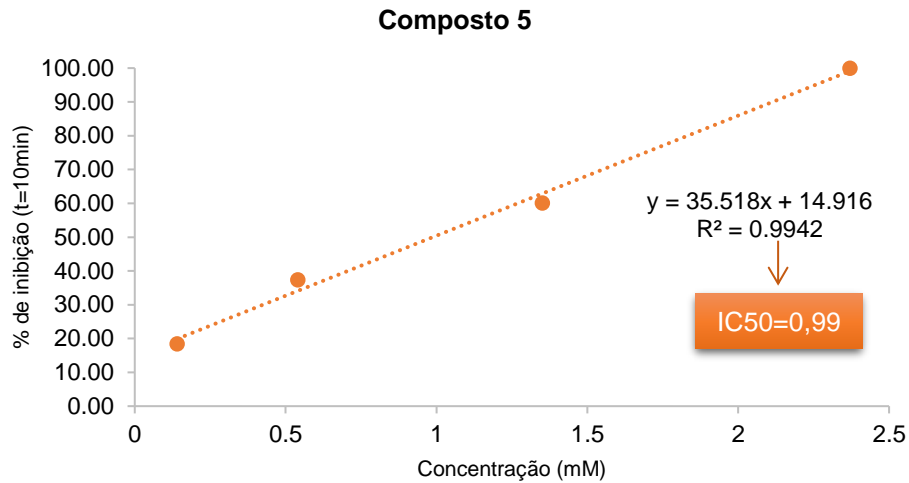


Figura V.4 - Reta de calibração para o cálculo do IC₅₀ do composto 5

Tabela V.5 - Absorvâncias medidas para o composto 8

[Composto 8, mM]	Abs _(ABTS^{•+})	Abs _(Composto) (t=10min)	% inibição (t=10min)
5,00	0,756	0,195	74,21
3,50	0,895	0,427	52,29
1,05	0,742	0,548	26,15
0,11	0,691	0,610	11,72

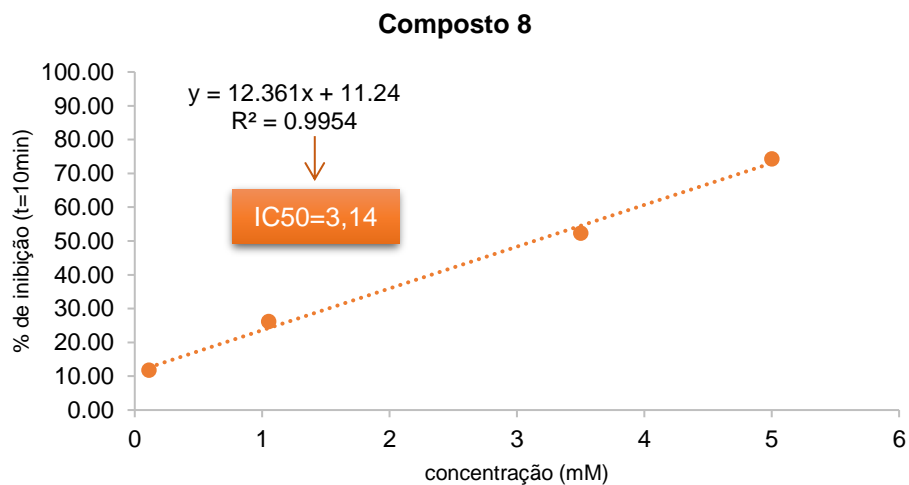


Figura V.5 - Reta de calibração para o cálculo do IC₅₀ do composto 8

Tabela V.6 - Absorvâncias medidas para o composto 9

[Composto 9, mM]	Abs _(ABTS^{•+})	Abs _(Composto) (t=10min)	% inibição (t=10min)
5,00	0,654	0,285	56,42
3,50	0,871	0,529	39,27
1,05	0,806	0,640	20,60
0,11	0,796	0,711	10,68

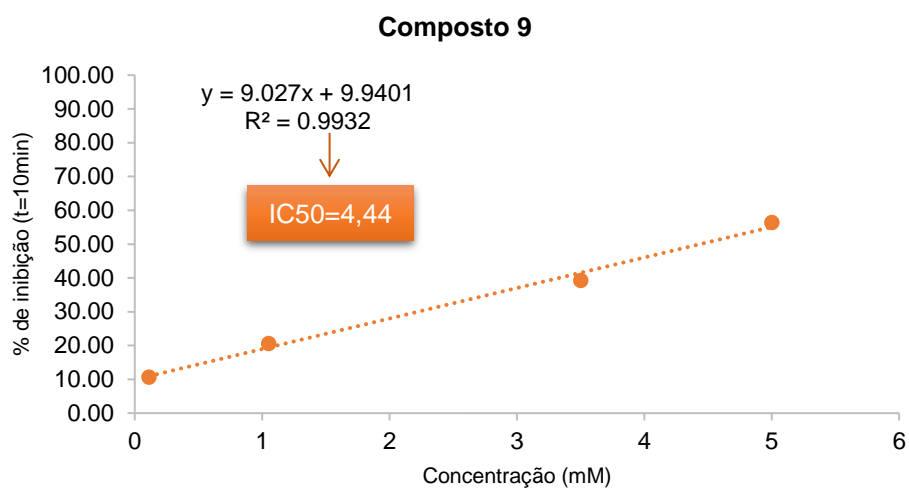


Figura V.6 - Retas de calibração para o cálculo do IC₅₀ do composto 9

Tabela V.7 - Absorvâncias medidas para o composto 22

[Composto 22, mM]	Abs _(ABTS^{•+})	Abs _(Composto) (t=10min)	% inibição (t=10min)
7,50	0,5930	0,4666	21,31

Tabela V.8 - Absorvâncias medidas para o composto 23

[Composto 23, mM]	Abs _(ABTS^{•+})	Abs _(Composto) (t=10min)	% inibição (t=10min)
7,50	0,4758	0,1025	78,52
5,00	0,5309	0,2248	58,17
2,70	0,4846	0,3300	32,77
1,35	0,4739	0,3840	19,01

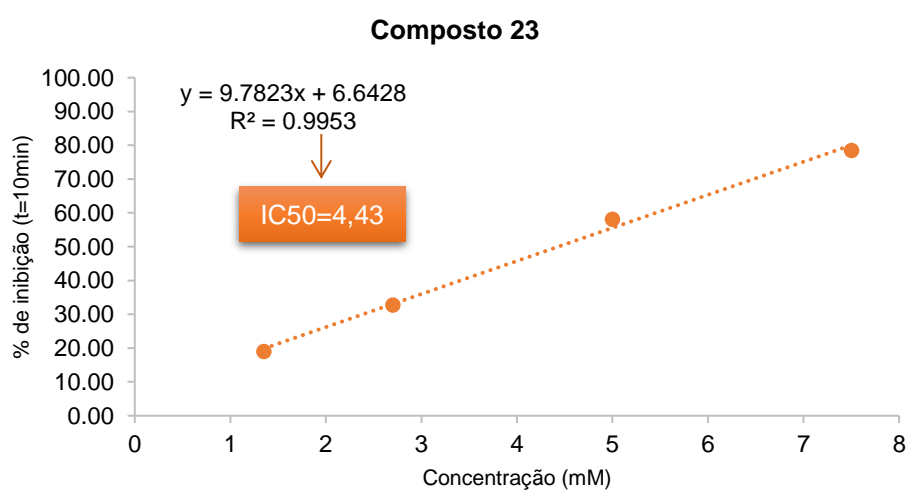


Figura V.7 - Retas de calibração para o cálculo do IC₅₀ do composto 23

Tabela V.9 - Absorvâncias medidas para o composto 24

[Composto 24, mM]	Abs _(ABTS^{•+})	Abs _(Composto) (t=10min)	% inibição (t=10min)
7,50	0,5421	0,1077	80,13
5,00	0,7146	0,2467	65,48
3,50	0,6832	0,2565	54,36
1,35	0,5503	0,3612	47,13

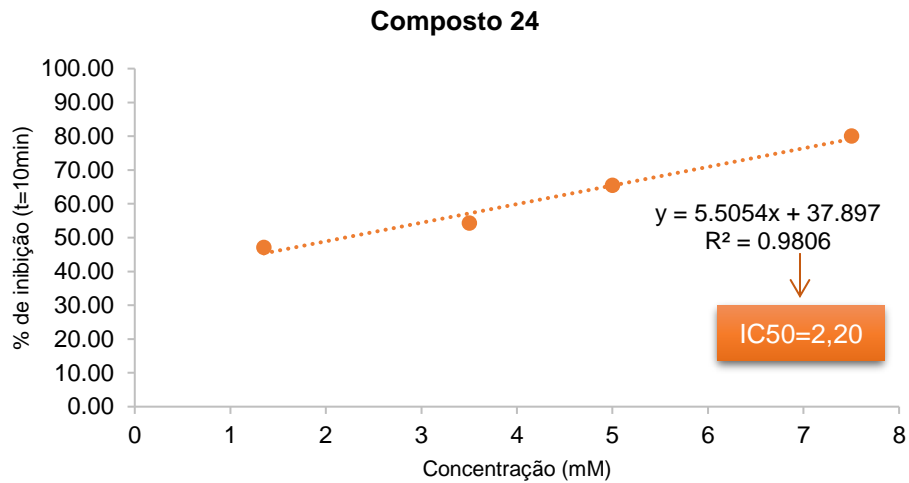
Figura V.8 - Retas de calibração para o cálculo do IC₅₀ do composto 24

Tabela V.10 - Absorvâncias medidas para o composto 38

[Composto 38, mM]	Abs _(ABTS^{•+})	Abs _(Composto) (t=10min)	% inibição (t=10min)
10,00	0,5818	0,1440	75,24
7,50	0,4774	0,1836	61,54
5,00	0,5276	0,2831	46,34
2,00	0,5823	0,4470	23,23

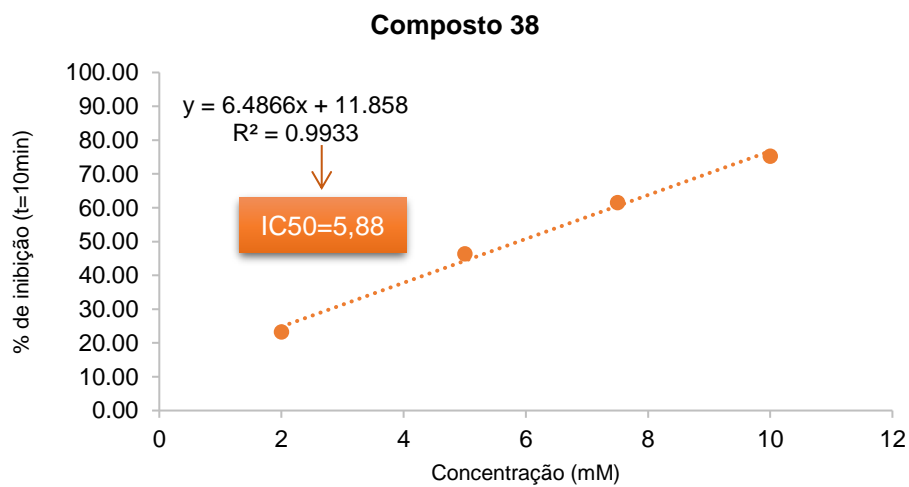
Figura V.9 - Retas de calibração para o cálculo do IC₅₀ do composto 38

Tabela V.11 - Absorvâncias medidas para o composto 42

[Composto 42, mM]	Abs _(ABTS^{•+})	Abs _{(Composto) (t=10min)}	% inibição (t=10min)
7,50	0,5662	0,1681	70,31
3,50	0,7127	0,3999	43,89
2,70	0,5303	0,3243	38,84
1,35	0,5472	0,4090	25,26

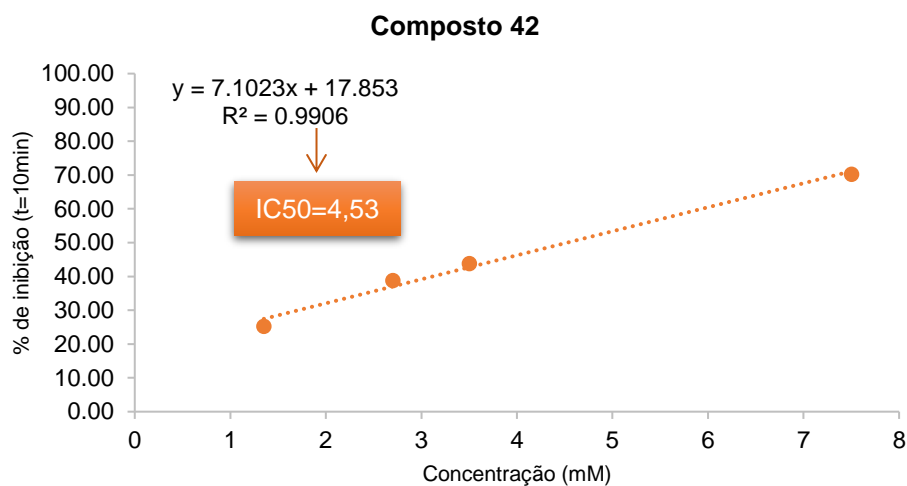


Figura V.10 - Reta de calibração para o cálculo do IC50 do composto 42

Tabela V.12 - Absorvâncias medidas para o composto 45

[Composto 45, mM]	Abs _(ABTS^{•+})	Abs _{(Composto) (t=10min)}	% inibição (t=10min)
35,00	0,5462	0,5236	3,85