



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Síntese, caracterização e avaliação biológica de análogos de
curcumina.**

Maria das Graças Cardoso Tavares

BELÉM – PA
2024

MARIA DAS GRAÇAS CARDOSO TAVARES

Síntese, caracterização e avaliação biológica de análogos de

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Fármacos e Medicamentos, do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Heriberto Rodrigues Bitencourt.

BELÉM – PA
2024

FOLHA DE APROVAÇÃO

Maria das Graças Cardoso Tavares

Síntese, caracterização e avaliação biológica de análogos de

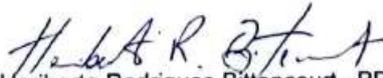
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Fármacos e Medicamentos, do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Belém, 06 de novembro de 2023.

APROVADA () REPROVADA


Prof. Dra. Gilmara de Nazaré Tavares Bastos – UNIFESP (Examinadora)


Prof. Dr. Rafael Rodrigues Lima –PPGCF/UFPA (Examinador)


Prof. Dr. Heriberto Rodrigues Bittencourt– PPGCF/UFPA(Presidente)

DEDICATÓRIA

A Deus pela minha existência e pela benção de ter meus pais na condução de toda a minha construção pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

À minha família que sempre está presente em cada passagem da minha vida, dando apoio e incentivo.

À minha mãe, um exemplo de mulher, pelos ensinamentos durante a vida, como gratidão a Deus e amor ao próximo.

Ao meu pai que honrou o sustento dos filhos, por vezes, com muita dificuldade.

Ao meu orientador Professor, Dr. Heriberto Rodrigues Bitencourt, por sua sabedoria, paciência e oportunidade ímpar dispensados, sem medida. Sou-lhe, eternamente, grata.

À minha coorientadora, professora Dra. Gilmara de Nazareth Tavares Bastos, agradeço a confiança, aconselhamento, disponibilidade, apoio e compartilhamento de saber, os quais foram fundamentais como incentivo para a realização deste trabalho.

Ao professor Dr. Enéas, coordenador da Faculdade de Farmácia/UFGA, por todo direcionamento e apoio frente aos semestres cursados.

Aos professores Ossalin, Alejandro pela contribuição na escrita deste trabalho.

Aos colegas Elio, Gabriela, Deivid, Rayan e Dayane durante as pesquisas, sínteses e testes em camundongos.

A toda equipe técnica dos laboratórios utilizados para os experimentos.

À minha filha Luana pelo carinho, amizade e especial ajuda na pesquisa e construção deste projeto.

Por fim, a todos pelo meritoso incentivo recebido ao longo dos meses que me fizeram chegar até aqui, meu muito obrigada!

“A educação é a arma mais poderosa que você pode usar para mudar o mundo”.

(Nelson Mandela)

RESUMO

TAVARES, M. G. C. Síntese, caracterização e avaliação das atividades antioxidante, *in vitro*, e anti-inflamatória, *in vivo*, de análogos de curcuminas - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Pará, Belém, 2023.

Introdução: A inflamação é uma reação orgânica que pode ser causada por agentes internos ou externos e o tratamento, geralmente, se dá pelo uso de medicamentos anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais. O uso frequente dessa classe, no entanto, tem levado a reações adversas, tolerância e efeitos indesejáveis nos pacientes. Diante desse cenário, o incentivo à produção de compostos com propriedades farmacológicas que representem novas alternativas no tratamento das inflamações vem recebendo atenção de pesquisadores. A *Cúrcuma longa*, um arbusto originário da Índia, tem sido alvo de estudiosos nas últimas décadas por apresentar, comprovadamente, atividades biológicas, como anti-inflamatória, antioxidante, antifúngica etc. **Objetivos:** É objetivo geral deste trabalho a síntese, caracterização e avaliação biológica de análogos de curcumina. Além disso, são objetivos secundários sintetizar análogos de curcuminas, contendo diferentes substituintes; caracterizar as substâncias via RMN¹H; e avaliar as atividades biológicas antioxidante e inflamatória dos compostos sintetizados. **Resultados:** Foram sintetizadas quatro substâncias: (1E,4E)-1,5-Bis(fenil)-penta-1,4-dien-3-ona (DBA; C1), (1E,4E)-1,5-Bis-(2-metóxi-fenil)-penta-1,4-dien-3-ona (C2), (1E,4E)-1,5-Bis-(4-metóxi-fenil)-penta-1,4-dien-3-ona (C3) e (1E,4E)-1,5-Bis-(3,4,5-trimetóxi-fenil)-penta-1,4-dien-3-ona (C4), as quais foram submetidas à caracterização por RMN 1H e determinados o ponto de fusão e rendimento, este, mostrou resultados que variam de 42,74% a 68,15% confirmando a natureza das substâncias como análogos curcuminóides. Em seguida, observou-se que as moléculas C2 e C3 apresentaram ação antioxidante pelo método do DPPH e ação analgésica. Por fim, as substâncias foram testadas em camundongos para avaliação do efeito anti-inflamatório, que, através do método Lamedura induzida por formalina, apontou a presença da atividade biológica nas moléculas testadas.

Palavras-chaves: Açafrão; Derivados; Radicais livres; Dor.

ABSTRACT

TAVARES, M. G. C. Synthesis, characterization and analysis of antioxidant, in vitro and anti-inflammatory, in vivo activities of curcumins similar - Post graduation in Pharmaceutical Sciences Program, Federal University of Pará, Belém, 2023.

Introduction: Inflammation is an organic reaction that can be caused by internal or external agents and treatment generally involves the use of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory medications. The frequent use of this class, however, has led to adverse reactions, tolerance, and undesirable effects in patients. Given this scenario, encouraging the production of compounds with pharmacological properties that represent new alternatives in the treatment of inflammation has been receiving attention from researchers. *Curcuma longa*, a shrub originating from India, has been the target of scholars in recent decades as it has proven biological activities, such as anti-inflammatory, antioxidant, antifungal, etc. **Objectives:** The general objective of this work is the synthesis, characterization, and biological evaluation of curcumin analogs. Furthermore, the secondary objectives are to synthesize curcumin analogs, containing different substituents. characterize substances via ¹H NMR; and evaluate the antioxidant and inflammatory biological activities of the synthesized compounds.

Results: In the end, four substances were synthesized: (1E, 4E)-1,5-Bis(phenyl)-penta-1,4-dien-3-one (DBA; C1), (1E,4E)-1,5-Bis-(2-methoxy-phenyl)-penta-1,4-dien-3-one (C2), (1E,4E)-1,5-Bis-(4-methoxy-phenyl)-penta-1,4-dien-3-one (C3) e (1E,4E)-1,5-Bis-(3,4,5-tri methoxy-phenyl)-penta-1,4-dien-3-one (C4), which were subjected to characterization by ¹H NMR and determined the melting point and yield, which showed results ranging from 42.74% to 68.15%, confirming the nature of the substances as curcuminoid analogs. Next, the antioxidant action of the molecules was evaluated using the DPPH method, the result of which was quantitatively satisfactory for C2 and C3, respectively. Finally, the substances were tested on mice to evaluate the anti-inflammatory effect, which, through the Formalin-induced Licking method, indicated the presence of biological activity in the tested molecules.

Keywords: Saffron; Derivatives; Free Radicals; Pain.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Açafrão-da-terra (<i>Curcuma longa</i>). À esquerda rizomas frescos da planta e, à direita, o pó amarelo obtido após o rizoma ser desidratado e moído.	17
Figura 2	Fórmula estrutural da curcumina. IUPAC: (1E,6E)-1,7-bis (4-hydroxy- 3-methoxyphenyl) -1,6- heptadiene-3,5-diona.	18
Figura 3	Fórmula estrutural ceto-enólica e o equilíbrio químico entre as formas tautômeras.	18
Figura 4	Fórmulas estruturais da dibenzalacetona (I), chalcona (II) e curcumina (III), indicando a semelhança entre os esqueletos carbônicos entre si, que são do tipo, 1,5-diaril, 1,3-diaril e 1,7-diaril, respectivamente.	20
Figura 5	Equação química de obtenção da Dibenzalacetona em meio alcalino e pela via clássica de condensação de Claisen-Schmidt.	21
Figura 6	Análogos derivados da dibenzalacetona encontrados na literatura.	22
Figura 7	Cascata da inflamação e os eventos que ocorrem quando há um trauma tecidual.	23
Figura 8	Condução do estímulo ao SNC, pelas fibras sensoriais primárias A β e A δ (mielinizadas) e C (não mielinizada).	24
Figura 9	Mecanismos de reação antioxidante com radicais livres: transferência de elétron único (SET) e abstração de átomo de hidrogênio (HAT) (Adaptado de LIANG e KITTS, 2014).	25
Figura 10	Mecanismo de reação do DPPH (R:H = captador de radicais antioxidantes; R = radical antioxidante) (Adaptado de LIANG e KITTS, 2014).	26
Figura 11	Teste nociceptivo pela lambida da pata induzida por formalina (NEWBOULD; 1963).	29
Figura 12	Fluxograma simplificado das etapas experimentais desenvolvidas neste estudo	30
Figura 13	Numeração adotada para as atribuições relativas aos hidrogênios no espectro de RMN ¹ H das substâncias sintetizadas.	31
Figura 14	Espectro de RMN ¹ H (400MHz, CDCl ₃) da DBA (C1).	32
Figura 15	Espectro de RMN ¹ H (400MHz, CDCl ₃) da substância C2.	32
Figura 16	Expansão do espectro de RMN ¹ H (400MHz, CDCl ₃) da substância C2.	33
Figura 17	Espectro de RMN ¹ H (400MHz, CDCl ₃) da substância C3.	33
Figura 18	Expansão do espectro de RMN ¹ H (400MHz, CDCl ₃) da substância C3.	34
Figura 19	Espectro de RMN ¹ H (400MHz, CDCl ₃) da substância C4.	34
Figura 20	Teste antinociceptivo em camundongos: Efeito causado pela administração de preparação oleosa com curcuminas, na dose i. p. de	

50 mg/kg. Cada grupo contém 6 animais, sendo o grupo VHC (controle), C2 (Orto-DBA), C3 (Para-DBA) e C4 (3,4,5-Trimetóxi- DBA). Na linha vertical, o tempo de lambadura da pata, em segundos.

35

Figura 21

Capacidade antioxidante em análogos de curcumina.

36

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 01	Atividades biológicas de análogos da curcumina.	18
Tabela 01	Estrutura química das substâncias.	30
Tabela 02	Rendimentos e pontos de fusão das substâncias sintetizadas.	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

µg	Micrograma
AcOEt	Acetato de Etila
AcOH	Ácido acético
cm	Centímetro
EtOH	Etanol
Fig	Figura
g	Grama
g.mol ⁻¹	Grama por mol
h	Hora
I.P	Intra peritoneal
I.PL	Intraplantar
Kg	Quilograma
L	Litro
Lit	Literatura
m	Massa
MeOH	Metanol
mg	Miligrama
Min	Minutos
mL	Mililitro
mol/L	mol/litro
MS	Ministério da Saúde
NaCl	Cloreto de Sódio
NaOH	Hidróxido de Sódio
°C	Graus Celsius
P.f	Ponto de fusão
R	Rendimento
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética nuclear de carbono-13
RMN ¹ H	Ressonância Magnética nuclear de Hidrogênio
S	Segundos
TA.	Temperatura ambiente
UFPA	Universidade Federal do Pará
V.O.	Via oral
Vis.	Visível

LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES

α	Alfa
Å	Angstrom
β	Beta
λ	Comprimento de onda
°C	Graus Celsius
δ	Deslocamento químico em parte por milhão
D	Dubleto
dd	Dubleto duplo
ddd	Duplo duplo dubleto
dl	Dubleto largo
J	Constante de Acoplamento Escalar (Hz)
Kg	Quilograma
g	Grama
°GL	Grau Gay Lussac
h	Hora
Hz	Hertz
μg	Micrograma
μL	Microlitro
μm	Micrômetro
μs	Microsegundos
L	Litro
m	Massa
M	Concentração molar
mL	Mililitro
mM	Milimol
mol/L	mol/litro
min	Minuto
nm	Nanômetro
%	Porcentagem
seg	Segundos
s	Simpleto
sl	Simpleto largo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	GERAL	16
2.2	ESPECÍFICO	16
3	REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1	CURCUMINA	17
3.2	DIBENZALACETONA (DBA)	20
3.3	PROCESSO INFLAMATÓRIO	22
3.3.1	Algesia	23
3.4	ATIVIDADE ANTIOXIDANTE	24
3.4.1	Método do DPPH	26
4	MATERIAIS E MÉTODOS	27
4.1	MATERIAIS	27
4.1.1	Equipamentos utilizados	27
4.1.2	Reagentes e soluções	27
4.1.3	Procedimentos de obtenção das substâncias	27
4.1.3.1	Substância 01: (1E,4E) -1,5-Bis(fenil)-penta-1,4-dien-3-ona	27
4.1.3.2	Substância 02: (1E,4E) -1,5-Bis-(2-metóxi-fenil) -penta-1,4-dien-3-ona	27
4.1.3.3	Substância 03: (1E,4E) -1,5-Bis-(4-metóxi-fenil) -penta-1,4-dien-3-ona	27
4.1.3.4	Substância 04: (1E,4E) -1,5-Bis-(3,4,5-trimetóxi-fenil) -penta-1,4-dien-3-ona	28
4.2	TESTES <i>IN VIVO</i>	28
4.2.1	Teste Nociceptivo (CEUA 6045280422)	28
4.2.1.1	Lambadura de pata induzida por Formalina.	28
4.2.2	Determinação da Capacidade Antioxidante (DPPH)	29
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
5.1	SÍNTESES DOS CURCUMINÓIDES	30
5.2	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA EM CAMUNDONGOS PELO MÉTODO LAMBEDURA INDUZIDA POR FORMALINA	35
5.3	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE PELO MÉTODO DO SEQUESTRO DO RADICAL DPPH	36
6	CONCLUSÃO	38
	REFERÊNCIAS	
	ANEXOS	

1 INTRODUÇÃO

A inflamação ou processo inflamatória é uma reação do organismo frente a uma lesão tecidual que pode ser causada por microrganismos, trauma, agente químico, calor ou qualquer outro fenômeno. Para combater esse processo fisiológico, é comum o uso de substâncias que reduzem os sinais presentes na inflamação, que são o calor, dor, perda da função, rubor e tumor (Volp et al., 2008). As classes medicamentosas que atuam no processo inflamatório são os anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais. O ácido acetilsalicílico (AAS), muito consumido, está entre os primeiros anti-inflamatórios sintetizados no mundo (Néto, 2011).

As drogas não esteroidais, comumente descritas como AINES, atuam inibindo a ciclooxigenase (COX), enzima responsável pela produção de prostaglandina proveniente do ácido araquidônico na inflamação. O uso prolongado ou indiscriminado dessas substâncias pode levar à ocorrência de numerosas reações adversas, que podem gerar desde dor abdominal, úlceras, hemorragias até perfurações gástricas, entre outras. Assim, há a necessidade de mais pesquisas em torno de alternativas medicamentosas que aliviem os efeitos adversos provocados no processo inflamatório (MENEGATTI; FRAGA; BARRETO, 2001).

A dor presente na inflamação é devida à estimulação de nociceptores presentes no local da lesão, o que leva a transmissão de impulsos nervosos pelas fibras C e A-delta até o corno dorsal da medula espinal (Castro et al., 2013). No Brasil, muitos fármacos hoje utilizados para aliviar a dor derivam de plantas. Nesse contexto, a curcumina, um composto de origem natural obtido da *Cúrcuma longa*, substância utilizada largamente na culinária e que possui propriedades farmacológicas específicas, como antioxidante, anti-inflamatória, analgésica, antimalárica, dentre outras, tem servido de referência para a síntese de análogos curcuminóides (TAVARES et al., 2022). Segundo ARAÚJO e LEON (2001), a ação anti-inflamatória da curcumina se deve à hidroxila fenólica, logo, caso se busque uma possível ampliação desse efeito, os hidrogênios do anel aromático poderiam ser substituídos por outros grupos funcionais. (OGLAH e MUSTAFA, 2020).

Um exemplo de análogo da curcumina na literatura é a Dibenzalacetona, muito usada na indústria farmacêutica na produção de protetores solares e cosméticos. Estruturalmente, é uma molécula cujo esqueleto carbônico dá origem a uma classe

de compostos que possuem ação antioxidante, bem como anti-inflamatória (ROSENDE; BORDIS; GARCIA, 2020). Assim, as curcuminas se apresentam como uma importante fonte de obtenção de novos compostos químicos com propriedades biológicas de interesse farmacoterapêutico, pois utilizam uma via de síntese viável que já produziu inúmeros benzaldeídos e acetofenonas comerciais, confirmando, assim, a pluralidade estrutural e possibilidades de síntese orgânica dessa substância (BITENCOURT, 2007).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar, caracterizar e avaliar atividades biológicas de análogos de curcumina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar análogos de curcuminas, contendo diferentes substituintes;
- Caracterizar as substâncias via RMN¹H;
- Avaliar a atividade antioxidante, *in vitro*, dos análogos de curcumina, sintetizados;
- Avaliar a atividade analgésica/anti-inflamatória, *in vivo*, dos análogos de curcumina, sintetizados.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 CURCUMINA

Cúrcuma longa, também conhecida no Brasil como açafrão da Índia, açafrão-da-terra, ou cúrcuma, é um arbusto perene endêmico encontrado na Índia e que apresenta no seu rizoma a curcumina, um composto polifenólico multifuncional. Para fins de uso, esse rizoma é descascado, desidratado e moído, dando origem a um pó de coloração amarela, muito utilizado na culinária ou na medicina tradicional. Quimicamente, o rizoma (Figura 1) é constituído por compostos voláteis naturais (terpenos), e curcuminóides, representados pela curcumina, desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina, substâncias estas responsáveis pela pigmentação amarela e fração não-volátil do rizoma. Destes, a curcumina é o principal componente e responde por 90% dos curcuminóides (SUETH-SANTIAGO et al., 2015).

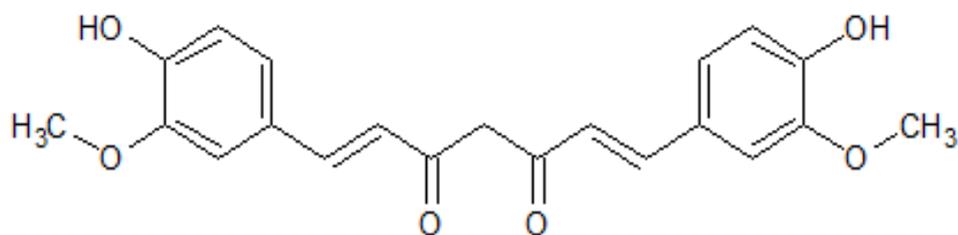
Figura 1: Açafrão-da-terra (*Curcuma longa*). À esquerda rizomas frescos da planta e, à direita, o pó amarelo obtido após o rizoma ser desidratado e moído.



Fonte: A autora, 2023.

Demonstrada por sua fórmula estrutural (Figura 2), a curcumina tem servido de modelo à obtenção de análogos curcuminóides através de modificações em parte da sua molécula que, de acordo com ARAUJO e LEON (2001), apresentam características biológicas, como ação anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana, antifúngica etc.

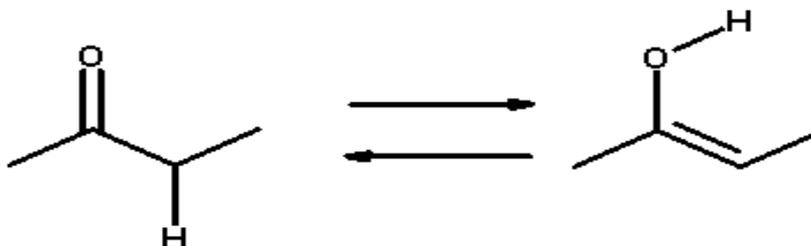
Figura 2: Fórmula estrutural da curcumina. IUPAC: (1E,6E)-1,7-bis (4-hydroxy- 3-methoxyphenyl) - 1,6- heptadiene-3,5-diona.



Fonte: A autora, 2023.

O processo de obtenção de análogos sintéticos de curcumina pode ocorrer por reação de substituição de radicais ou pela modificação das hidroxilas ou de grupos metoxilas, presentes na molécula, levando a uma possível melhoria dos efeitos da substância. Por ser esta um composto polifenólico, possui baixa hidrossolubilidade, se tornando assim, pouco biodisponível. Além, ainda, de apresentar instabilidade química, em virtude da molécula sofrer tautomerismo ceto-enol (figura 3), um equilíbrio químico entre uma forma ceto (uma acetona ou um aldeído) e uma forma enol. As formas ceto e enol são tautômeras uma da outra. (OGLAH E MUSTAFA, 2020).

Figura 3: Fórmula estrutural ceto-enólica e o equilíbrio químico entre as formas tautômeras.



Fonte: A autora (2022).

Em recente revisão bibliográfica sobre curcuminóides (Quadro 1), TAVARES et al., (2022) aponta as inúmeras propriedades biológicas observadas, nas últimas décadas, em análogos derivados das curcuminas, com destaque para as atividades antioxidante e anti-inflamatória, as mais pesquisadas pelos autores.

Quadro 1: Atividades biológicas de análogos da curcumina.

Título	Atividade biológica	Ano	Autores
Synthesis of curcumin analogues as potential antioxidant, cancer	Antioxidante e quimiopreventiva	2004	Youssef et al.

chemopreventive agents			
Anti-oxidant activities of curcumin and related enones	Antioxidante	2005	Weber et al.
Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of curcumin analogues as antioxidant, cyclooxygenase inhibitory and anti-inflammatory agents	Antioxidante, inibidor da ciclooxigenase e anti-inflamatória	2005	Selvam et al.
Synthesis and biological evaluation of aromatic enones related to curcumin	Inibidor da angiogênese e de crescimento de células endoteliais	2005	Robinson et al.
Synthesis and biological analysis of new curcumin analogues bearing an enhanced potential for the medicinal treatment of cancer	Anticancerígena	2006	Ohori et al.
Metabolism and anticancer activity of the curcumin analogue, dimethoxycurcumin	Anticancerígena	2007	Tamvakopoulos et al.
Synthesis and evaluation of curcumin analogues as potential thioredoxin reductase inhibitors	Inibidor da tioredoxina reductase	2008	Qiu et al.
Synthesis and exploration of novel curcumin analogues as anti-malarial agents	Antimalárica	2008	Mishra et al.
Synthesis, crystal structure and anti-inflammatory properties of curcumin analogues	Anti-inflamatória	2009	Liang et al.
Curcumin analogues as possible anti-proliferative & anti-inflammatory agents	Antiproliferativa Anti-inflamatória	2011	Katsori et al.
Synthesis and preliminary evaluation of curcumin analogues as cytotoxic agents	Citotóxica	2011	Zhang et al.
Biological activity, design, synthesis and structure activity relationship of some novel derivatives of curcumin containing sulfonamide	Antibacteriana; Antifúngica, citotóxica e anti-inflamatória	2013	Lal et al.
Synthesis and characterization of ligational behavior of curcumin drug towards some transition metal ions: Chelation effect on their thermal stability and biological activity	Antibacteriana e Antifúngica	2013	Refat
Síntese e avaliação da atividade antimalárica de compostos derivados da curcumina	Antimalárica	2014	Gomes et al.
Anti-inflammatory effects of novel curcumin analogs in experimental acute lung injury	Antioxidante	2015	Zhang et al.
Evaluación de la actividad antiartrítica sobre un modelo murino de una molécula análoga a curcumina	Anti-inflamatória	2017	López et al.
Synthesis and anti-oxidant activity of dibenzalketones	Antioxidante	2017	Raju; Vinod e Mulukuri
Synthesis and evaluation of anti-cancer activities of mono-carbonyl curcumin analogs	Anticancerígena	2018	Zhang et al.
Microwave assisted synthesis of dibenzalacetone derivatives and study of their potential antioxidant activities	Antioxidante	2019	Budiati; Soewandi e Soegianto
Full spectroscopic characterization and cytotoxicity activity of synthetic	Anticancerígena	2021	De Oliveira et al.

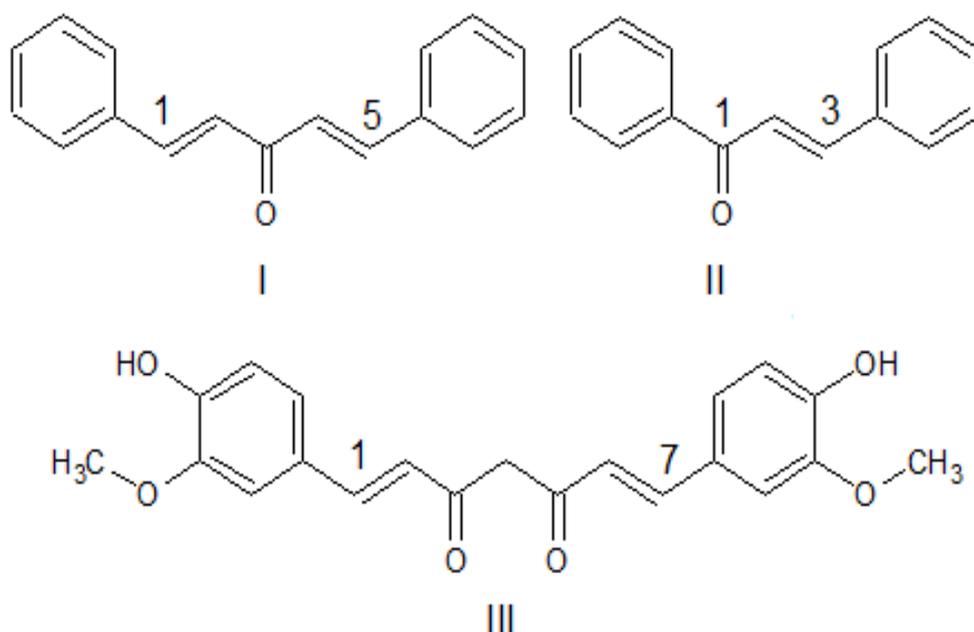
Dibenzalacetone derivatives.			
A avaliação da curcumina e análogos como potenciais inibidores da enzima uréase	Inibidor da uréase	2021	Araujo; Da Silva

Fonte M. G. C. Tavares et al., 2022.

3.2 DIBENZALACETONA (DBA)

Após intensa pesquisa, observou-se que um dos mais conhecidos análogos já sintetizados da curcumina é a Dibenzalacetona, molécula cujo esqueleto carbônico dá origem a uma classe de compostos que, estruturalmente, possuem uma dienona acíclica ligada por grupos arilas em ambas as posições beta. Estas estruturas se assemelham aos curcuminóides (1,7-diaril-heptanos) e às chalconas (1,3-diaril-propanos), por possuírem uma estrutura do tipo 1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona (Figura 4) e, também, por apresentarem ação antioxidante e anti-inflamatória e serem usadas na indústria farmacêutica na produção de protetores solares e cosméticos (NASCIMENTO, 2014).

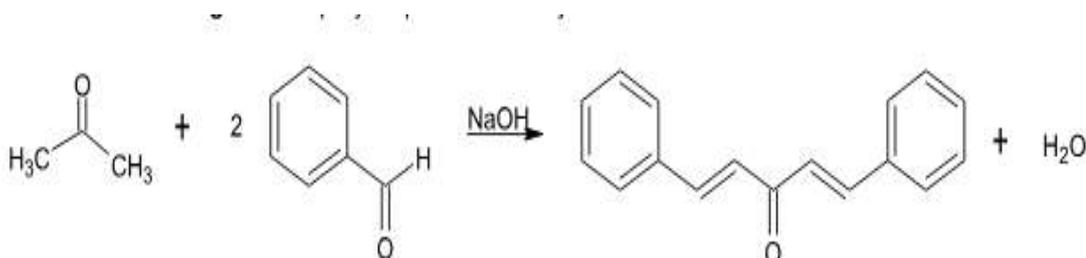
Figura 4: Fórmulas estruturais da dibenzalacetona (I), chalcona (II) e curcumina (III), indicando a semelhança entre os esqueletos carbônicos entre si, que são do tipo, 1,5-diaril, 1,3-diaril e 1,7-diaril, respectivamente.



Fonte: A autora (2023).

A DBA (Figura 5) é um derivado curcuminóide obtido, em laboratório, a partir da condensação de um equivalente de cetona com dois equivalentes de benzaldeído, em meio alcalino. A síntese ocorre pela via sintética clássica de condensação de Claisen-Schmidt (COSTA, 2005).

Figura 5: Equação química de obtenção da Dibenzalacetona em meio alcalino e pela via clássica de condensação de Claisen-Schmidt.



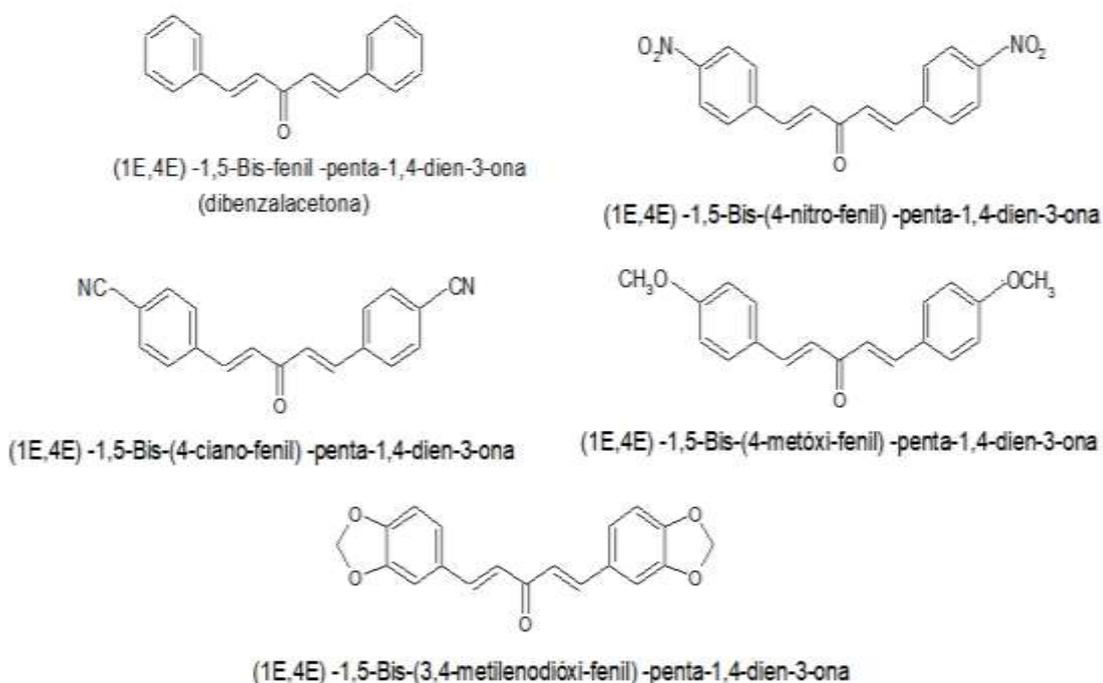
Fonte: Adaptação de Costa, 2005).

Estudos reportam o potencial biológico da DBA nos casos de infecção como a leishmaniose visceral (CHAUHAN et al., 2018), que atualmente é difundida em países em desenvolvimento, e na atividade contra *Trypanosoma cruzi* (AGUILERA, 2013). Essa substância apresenta aplicações observadas na produção de protetores solares e cosméticos por apresentar ação antioxidante, bem como, anti-inflamatória (ROSENDE; BORDIS; GARCIA, 2020).

Tal característica biológica é importante, visto que, o impacto da radiação solar na superfície terrestre tem gerado sérios problemas para a população, devido a exposição excessiva ao calor, o que reflete, cada vez mais, casos de câncer de pele, daí a importância de mais estudos acerca da síntese e a avaliação da eficácia de novos fotoprotetores orgânicos para evitar novos casos de neoplasia maligna ou outras patologias.

NASCIMENTO et al. (2014), por exemplo, conseguiu sintetizar alguns análogos da DBA (Figura 6) com um rendimento de 46,61%, todos os compostos isolados *in vitro* apresentaram boa atividade de inibição de parasitas, sendo bons candidatos a fármacos futuramente e contribuindo com novos compostos químicos com efeito biológico de interesse para a sociedade. A seguir, exemplos de análogos sintetizados a partir da DBA e suas denominações de acordo com a IUPAC.

Figura 6: Análogos derivados da dibenzalacetona, encontrados na literatura.



Fonte: Adaptação de Maguerroski (2009).

3.3 PROCESSO INFLAMATÓRIO

A inflamação é uma resposta tecidual de proteção causada pelo trauma de agentes físico, químico ou biológico. No processo inflamatório, há liberação, ativação ou síntese de substâncias conhecidas como mediadores químicos ou farmacológicos da inflamação, (PINTO, 2015). Essa resposta biológica determina uma série de alterações locais, as quais se manifestam por vasodilatação, aumento do fluxo sanguíneo local e permeabilidade vascular, com extravasamento de líquido plasmático, formação de edema, diapedese de células para o meio extravascular, fagocitose e aumento da viscosidade sanguínea (SOARES, 2009).

Em evento onde ocorra trauma em uma determinada área do organismo, a membrana celular libera fosfolipídios que, sob a ação da enzima fosfolipase A₂, origina o ácido araquidônico. Este, pode ativar a síntese de mediadores químicos, presentes no processo inflamatório, através da vias lipoxigenase (LOX) ou cicloxigenase (COX). A partir dessas vias, uma série de eventos desencadeia o que chamamos de inflamação.

Todo esse processo culmina com uma série de eventos denominados como cascata da coagulação (Figura 7), que significa um conjunto de acontecimentos que

explica, resumidamente, o processo inflamatório, qualquer que seja a natureza do estímulo lesivo.

Figura 7: Cascata da inflamação e os eventos que ocorrem quando há um trauma tecidual.



Fonte: A autora 20223.

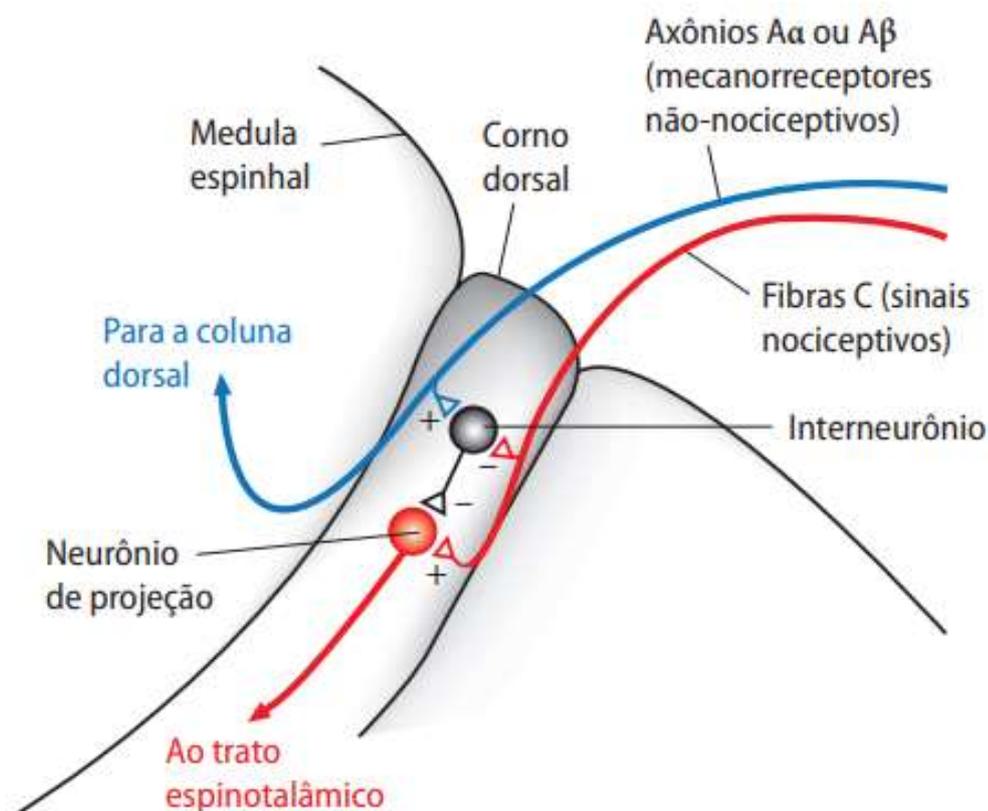
3.3.1 Algesia

Segundo a IASP (Associação Internacional para o Estudo da dor, em inglês), a dor é definida como uma “experiência sensitiva e emocional desagradável associada ou relacionada à lesão real ou potencial dos tecidos (FERNANDES; 2011). Nesse sentido, nociceptores são neurônios que respondem quando há um dano tecidual causado por estímulos químico, mecânico ou térmico, através de sinais aferentes levados ao sistema nervoso central (SNC) por dois tipos de fibras sensoriais primárias: fibras A β (A beta) e A δ (A delta), finas e mielinizadas, e fibras C, finas não mielinizadas (SILVERTHORN; 2017).

De acordo com FARIA (2014), os receptores do tipo A geram dor aguda, rápida, primária ou neurogênica e pode ser sentida 0,1 segundo após o estímulo, que cessa apenas com a sua interrupção. Já a dor lenta, crônica ou inflamatória ocorre quando há estimulação de fibras do tipo C e se apresenta pulsante (ou latejante), em queimação ou nauseante.

A dor é decorrente da ação de elementos químicos liberados pelo tecido lesado ou por agentes, conforme Figura 8.

Figura 8: Condução do estímulo ao SNC, pelas fibras sensoriais primárias A β e A δ (mielinizadas) e C (não mielinizada).

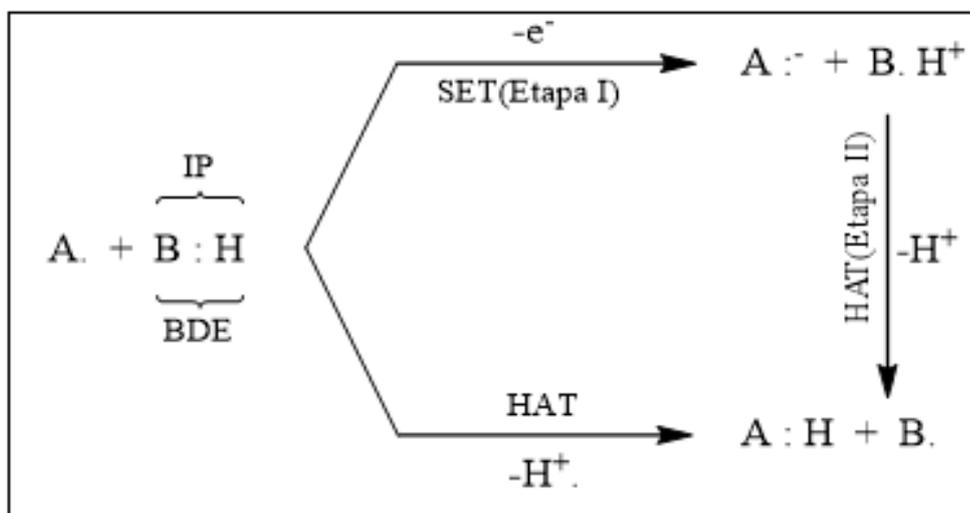


Fonte: Adaptado de Faria, 2014.

3.4 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Antioxidante pode ser definido como: “qualquer substância que, quando presente em baixas concentrações em comparação com um substrato oxidável, retarda ou inibe significativamente a oxidação desse substrato” (SIES, 1993; HALLIWEL e GUTTRIDGE, 1995; HANDELMAN, 2001). Os antioxidantes reagem com os radicais livres por diferentes mecanismos - transferência de átomo de hidrogênio (HAT) ou mecanismo de transferência de elétron único (SET); ou a combinação dos dois mecanismos HAT e SET, conforme mostrado na Figura 9.

Figura 9: Mecanismos de reação antioxidante com radicais livres: transferência de elétron único (SET) e abstração de átomo de hidrogênio (HAT)



Fonte: Adaptado de LIANG e KITTTS, 2014.

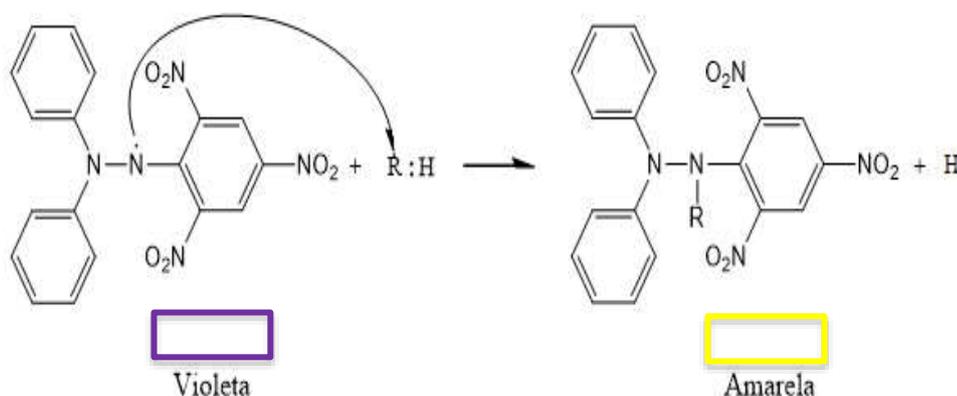
No mecanismo SET, o potencial de ionização (PI) do antioxidante é o fator energético mais importante na avaliação da ação antioxidante. Nos mecanismos HAT, o radical livre remove um átomo de hidrogênio do antioxidante, e o próprio antioxidante se torna um radical. Nesse mecanismo, a entalpia de dissociação de ligação (BDE) é um parâmetro importante na avaliação da ação antioxidante (MADER et al., 2007). Quanto menor o BDE do grupo doador de hidrogênio no potencial antioxidante, mais fácil será a reação de inativação dos radicais livres. A reação HAT é um movimento coordenado de um próton e um elétron em uma única etapa cinética.

A reação SET é imitada pela transferência de um único elétron do nucleófilo para o substrato, produzindo um radical, intermediário cujo destino pode então estar envolvido em qualquer número de eventos. Nos mecanismos SET, o antioxidante fornece um elétron para o radical livre e ele próprio se torna um cátion radical. Nesse mecanismo, o potencial de ionização do antioxidante é o fator energético mais importante na avaliação da ação antioxidante. Quanto menor o potencial de ionização, mais fácil é a abstração de elétrons. É muito difícil distinguir entre as reações HAT e SET. Na maioria das situações, essas duas reações ocorrem simultaneamente, e o mecanismo da reação é determinado pela estrutura e solubilidade do antioxidante, o coeficiente de partição e a polaridade do solvente (SHALABY & SHANAB, 2013).

3.4.1 Método do DPPH

O método foi desenvolvido por Blois (1958) com o objetivo de determinar a atividade antioxidante usando a cisteína como modelo. O método consiste em avaliar a atividade sequestradora do radical livre DPPH (Figura 10), de coloração violeta que absorve a um comprimento de onda de 515 nm, por ação de um antioxidante (AH) ou uma espécie radicalar (R^\bullet), o DPPH é reduzido formando difenil-picril-hidrazina, de coloração amarela (BRAND-WILLIAMS et al., 1995).

Figura 10: Mecanismo de reação do DPPH ($R:H$ = captador de radicais antioxidantes; R = radical antioxidante).



Fonte: Adaptado de LIANG e KITTTS, 2014.

Uma das críticas em relação à estrutura do DPPH• é a possibilidade de ocorrer impedimento estérico para a ação de certos antioxidantes. O impedimento estérico se refere à dificuldade de acesso de uma molécula a um determinado sítio de reação devido à presença de grupos volumosos em sua estrutura. Alguns antioxidantes possuem grupos funcionais volumosos ou estão estericamente impedidos devido à sua estrutura tridimensional complexa. Essa característica pode dificultar a interação desses antioxidantes com o radical DPPH• e, conseqüentemente, reduzir sua eficácia na neutralização do radical (HUANG et al., 2005).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

4.1.1 Equipamentos utilizados

Espectrômetro de ressonância magnética nuclear Bruker DX-400 (Programa de Pós-Graduação em Química/ UFPA); Medidor de Ponto de Fusão (GEHAKA, Modelo: PF-1000); Chapa Agitadora com aquecimento (Marca: QUIMIS); Espectrofotômetro; Vórtex; Balança analítica; Estufa.

4.1.2 Reagentes e soluções

Hidróxido de sódio (NaOH) 10%; etanol (EtOH); metanol (MeOH); acetato de etila (AcOEt); acetonas, Benzaldeídos e, H₂O destilada estéril;

Os reagentes utilizados foram das marcas Aldrich, Vetec ou Nuclear, todos PA.

4.1.3 Procedimentos de obtenção das substâncias

4.1.3.1 Substância 01: (1E,4E) -1,5-Bis(fenil)-penta-1,4-dien-3-ona

Em frasco Erlenmeyer de 250 mL, mantido em banho de gelo, foram adicionados 1,5 mL de acetona, 4,3 mL de benzaldeído, 20 mL de metanol e 10 mL de NaOH 10%. A mostra reacional foi colocada em agitação magnética por 4h, a t.a. Após esse período, foi deixada à geladeira até a produção de material sólido, o qual foi filtrado e recristalizado em metanol (WEBER e cols., 2005).

4.1.3.2 Substância 02: (1E,4E) -1,5-Bis-(2-metóxi-fenil) -penta-1,4-dien-3-ona

Em frasco Erlenmeyer de 250 mL, mantido em banho de gelo, foram adicionados 1,5 mL de acetona, 5 mL de orto-metóxi-benzaldeído, 20 mL de metanol e 10 mL de NaOH 10%. A mostra reacional foi colocada em agitação magnética por 4h, à t.a. Após esse período, foi deixada à geladeira até a produção de material sólido amarelo (ADAMS et al., 2004; WEBER et al., 2005; BITENCOURT et al., 2020).

4.1.3.3 Substância 03: (1E,4E) -1,5-Bis-(4-metóxi-fenil) -penta-1,4-dien-3-ona

Em frasco Erlenmeyer de 250 mL, mantido em banho de gelo, foram adicionados 1,5 mL de acetona, 5 mL de para-metóxi-benzaldeído, 20 mL de metanol e 10 mL de NaOH 10%. A mostra reacional foi colocada em agitação magnética por

4h, à t.a. Após esse período, foi deixada à geladeira por 24h, até a produção de um material sólido (WEBER et al., 2005).

4.1.3.4 Substância 04: (1E,4E) -1,5-Bis-(3,4,5-trimetóxi-fenil) -penta-1,4-dien-3-ona

Em frasco Erlenmeyer de 250 mL, mantido em banho de gelo, foram adicionados 1,5 mL de acetona, 7,83g de 3,4,5-trimetóxi-fenil-benzaldeído, 20 mL de metanol e 10 mL de NaOH 10%. A mostra reacional foi colocada em agitação magnética por 4h, à t.a. Após esse período, foi deixada à geladeira por 24h, até a produção de um material sólido (FRANCO et al., 2012).

4.2 TESTES IN VIVO

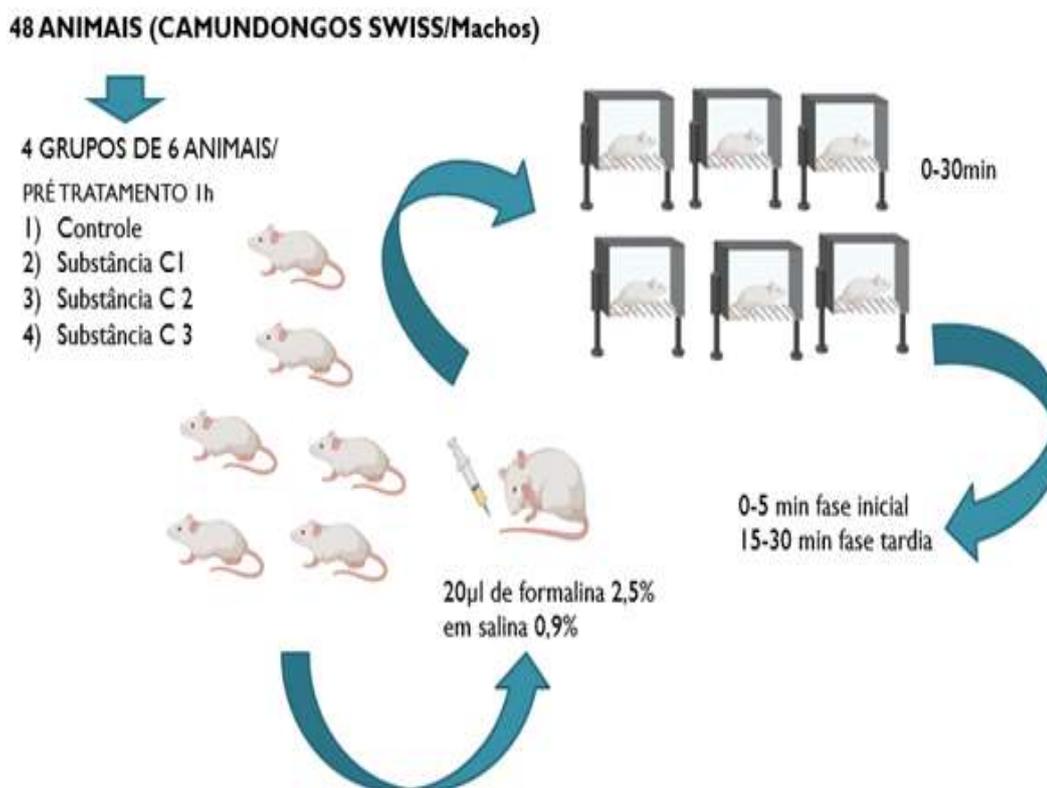
4.2.1 Teste Nociceptivo

4.2.1.1 Lambida de pata induzida por Formalina.

O método, descrito por NEWBOULD (1963), utilizou 48 camundongos heterogênicos suíços, machos, com 2 a 3 meses de idade, pesando em média 35 gramas e cedidos pelo Biotério da SACPA - Instituto Evandro Chagas, Belém/PA. Desses, foram criados 4 grupos com 6 animais, cada. Inicialmente, o procedimento foi feito utilizando 20µl de solução de formalina a 2,5% (formaldeído a 95%) que foram injetados na região intraplantar (i.pl.) da pata traseira do camundongo.

Após a administração de formalina, cada animal foi imediatamente colocado individualmente em gaiola de plexiglass (33 cm x 23 cm x 21,5 cm) e observados a partir de 0 a 30 minutos. A quantidade de tempo gasto do animal lambendo ou mordendo a pata traseira foi cronometrada e considerada como indicativo de nocicepção. A resposta nociceptiva da fase inicial atingiu o pico em até 5 min após a injeção de formalina, e após 15 a 30 min da administração atingiu a fase tardia, representando as respostas de dor tônica e inflamatória, respectivamente. No experimento, os animais foram pré-tratados com preparações de curcuminóides (50 mg / kg) ou óleo de oliva (10 mg / kg), que foi usado como controle, ambos 1 hora antes. Os animais de controle receberam o mesmo volume de veículo (óleo de oliva, 10 mL / kg, i.p.) usado para diluir o fármaco (Figura 11). O projeto foi aprovado pelo comitê de ética de animais da UFPA (CEUA/UFPA), número 6045280422.

Figura 11: Teste nociceptivo pela lambida da pata induzida por formalina (NEWBOULD; 1963).



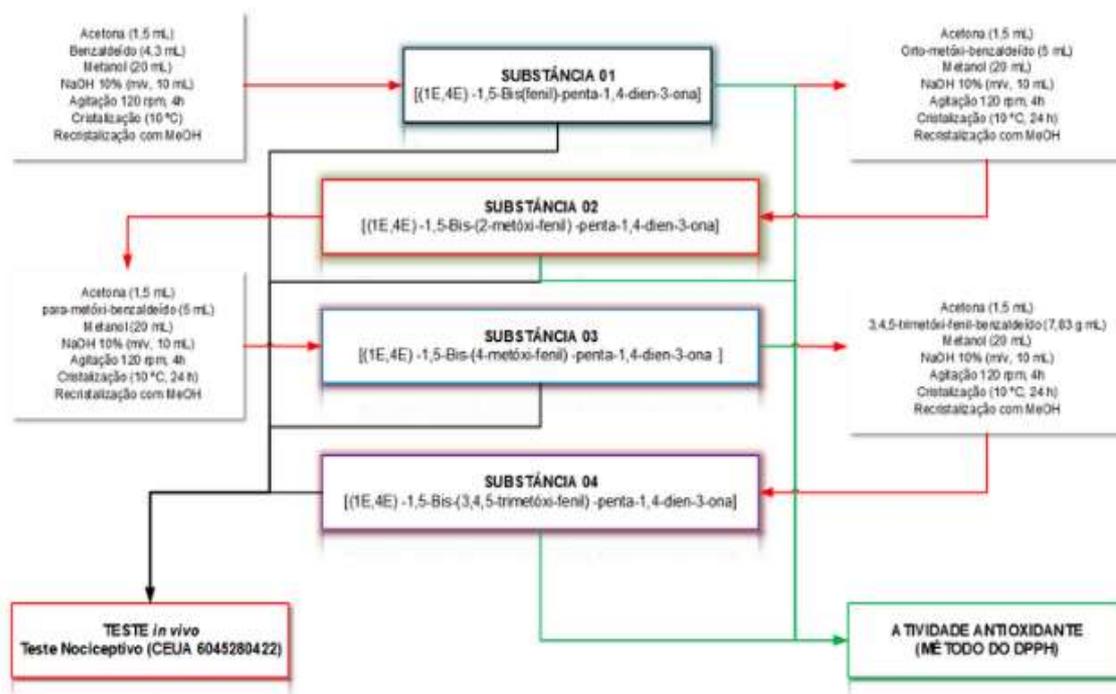
Fonte: A autora, 2023.

4.2.2 Determinação da Capacidade Antioxidante (DPPH)

A determinação da capacidade antioxidante foi realizada pelo método DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil) (BRAND-WILLIAMS et al., 1995). A solução estoque de DPPH (60 µM) foi preparada a partir da dissolução de 1,2 mg de DPPH (Sigma-Aldrich) em 50 mL de metanol (grau HPLC). A solução foi preparada no dia da análise e armazenada em frasco de vidro âmbar. As soluções das substâncias 1, 2, 3 e 4 foram preparadas em metanol na de 100 mg.L⁻¹.

A determinação da atividade antioxidante foi realizada, mediante a construção da curva padrão de DPPH nas concentrações de 10 a 60 µM. A leitura das diluições foi realizada em um espectrofotômetro digital (THERMO SCIENTIFIC, Modelo Genesys 10S UV-Vis) a 515 nm. A prova em branco foi feita com 2,0 mL de metanol e 0,5 mL de DPPH. Todas as análises foram realizadas em triplicatas (Figura 12).

Figura 12: Fluxograma simplificado das etapas experimentais desenvolvidas neste estudo.



5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SÍNTESES DOS CURCUMINÓIDES

Sintetizou-se quatro substâncias (C1, C2, C3 e C4), conforme citado anteriormente nos procedimentos experimentais e suas estruturas químicas básicas citadas na Tabela 1. Para todas as substâncias foram realizadas análises de RMN¹H e obtenção do Ponto de Fusão.

Tabela 1 - Estrutura química das substâncias.

	R1	R2	R3	R4
C1	H	H	H	H
C2	OCH3	H	H	H
C3	H	H	OCH3	H
C4	H	OCH3	OCH3	OCH3

Fonte. A autora, 2023.

As substâncias apresentaram rendimentos variando entre 36,11 e 68,15%. Os pontos de fusão obtidos experimentalmente apresentaram-se menores em algumas unidades em °C quando comparados aos dados da literatura, talvez essa divergência seja devido ao uso do solvente ser diferente do citado pela literatura (Tabela 2).

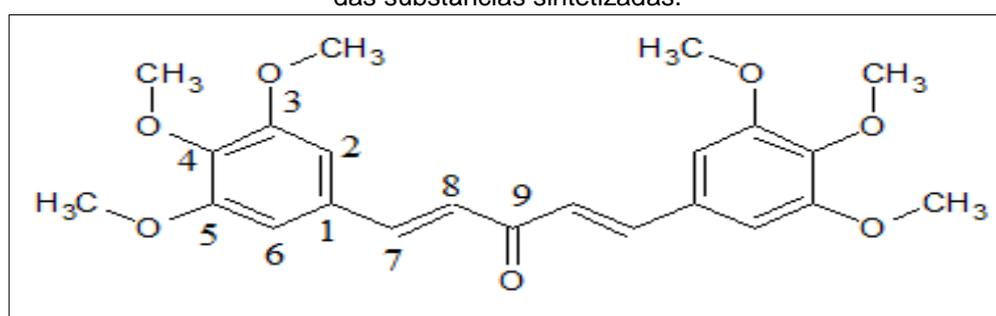
Tabela 2 - Rendimentos e pontos de fusão das substâncias sintetizadas.

Substâncias	Rendimento (%)	P.F. (°C) Experimental	P.F. (°C) Literatura	Massa molar g/mol
C1	42,74	115	112	234
C2	36,11	131	123	294
C3	61,34	134	130	294
C4	68,15	119	130	414

Fonte. Autoria própria, 2023.

A numeração adotada para as atribuições dos sinais relativos dos hidrogênios nos espectros de RMN¹H das substâncias, encontra-se proposta na figura 13, uma vez que possui os mesmos substituintes, ocorre a superposição dos sinais, sendo desnecessário numerar toda a molécula.

Figura 13 - Numeração adotada para as atribuições relativas aos hidrogênios no espectro de RMN¹H das substâncias sintetizadas.

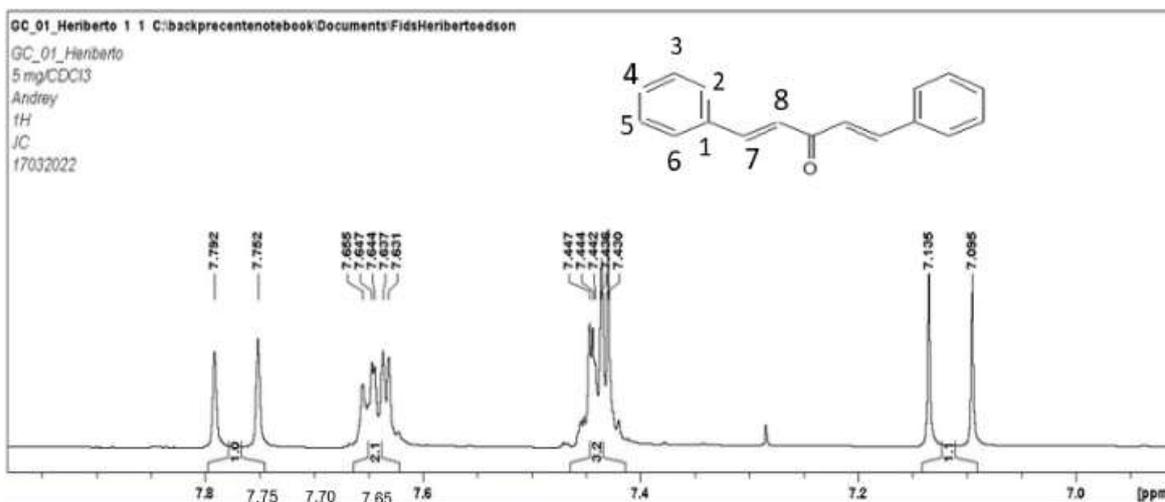


Fonte: A autora, 2023.

Para essas substâncias nos espectros de RMN¹H (400MHz; CDCl₃) (Fig. 14 a Fig. 19) foram identificados os sinais relativos aos hidrogênios H-8 e H-7 como um duplete do tipo AB, com constante de acoplamento de J~16Hz caracterizando a conformação trans das estruturas. Também, os sinais relativos aos hidrogênios aromáticos e aqueles relativos aos hidrogênios das metoxilas.

Para a substância 01 (Figura 14), observam-se os sinais relativos aos hidrogênios H-2 e 6 como um multipletto centrado em δ 7,64 (área de 2H), H-3, 5 e 4 um multipletto centrado em δ 7,44 (área 3H), H-7 em δ 7,77 e H-8 em δ 7,11 com $J=16,4\text{Hz}$ (área de 1H cada).

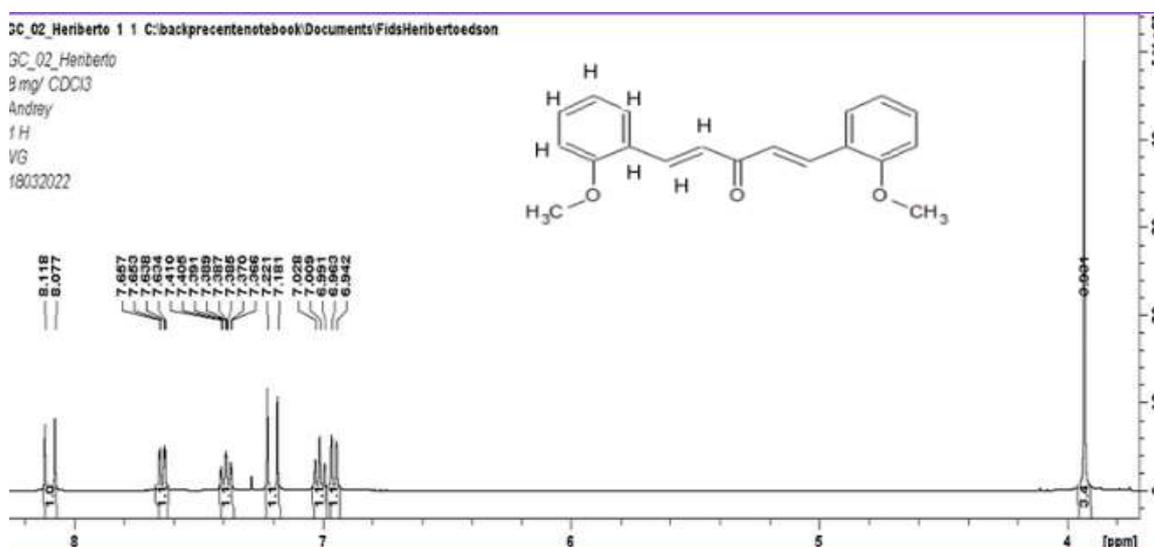
Figura 14: Espectro de RMN¹H (400MHz, CDCl₃) da DBA (C1).



Fonte: A autora, 2023.

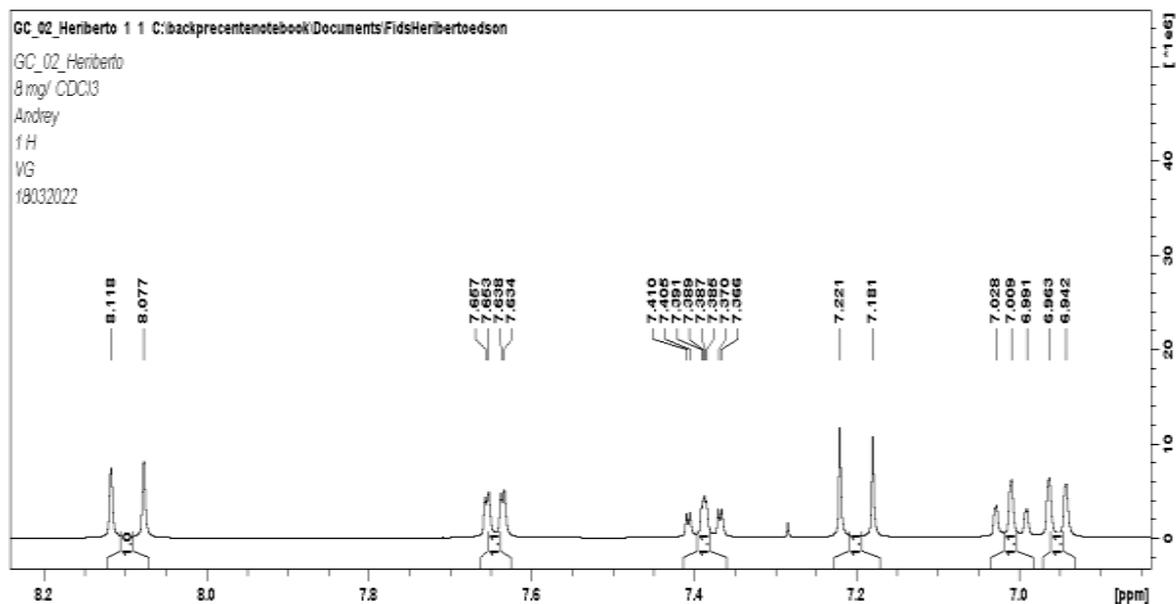
Para a substância 02 (Figura 15 e 16), observam-se os sinais relativos aos hidrogênios da metoxila na posição meta, como um singletto em δ 3,93 (área de 3H), H-3 em δ 6,95 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$); H-4 em δ 7,38 (m, 1H); H-5 em δ 7,01 (t, 1H) e H-6 em δ 7,64 (m, 1H), H-7 em δ 8,09 e H-8 em δ 7,20 com $J=16,4\text{Hz}$ (área de 1H cada).

Figura 15: Espectro de RMN¹H (400MHz, CDCl₃) da substância C2.



Fonte: A autora, 2023.

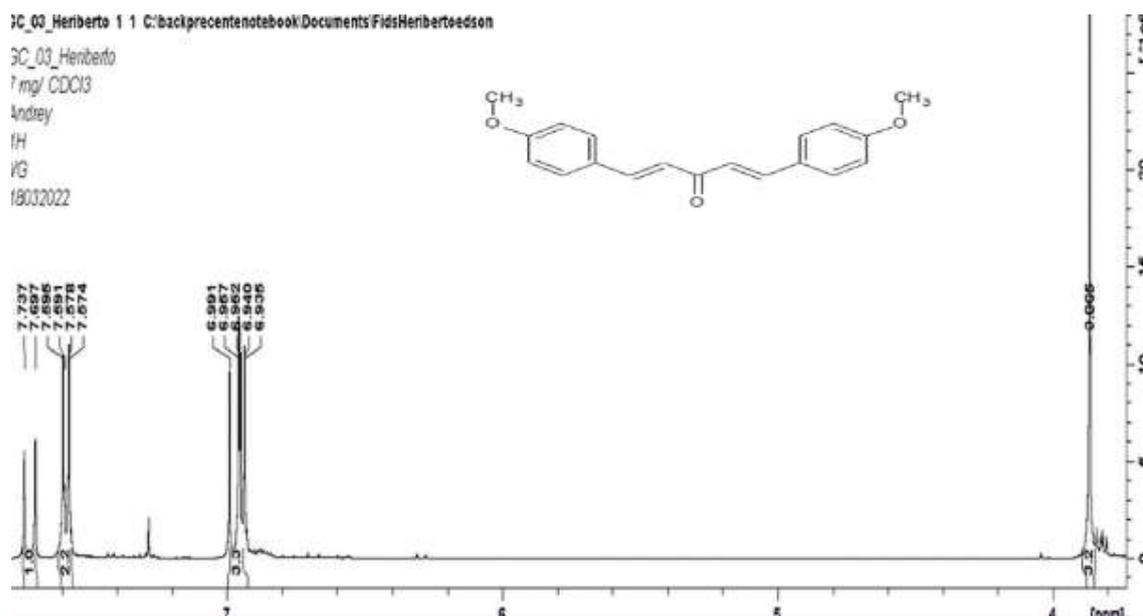
Figura 16: Expansão do espectro de RMN¹H (400MHz, CDCl₃) da substância C2.



Fonte: A autora, 2023.

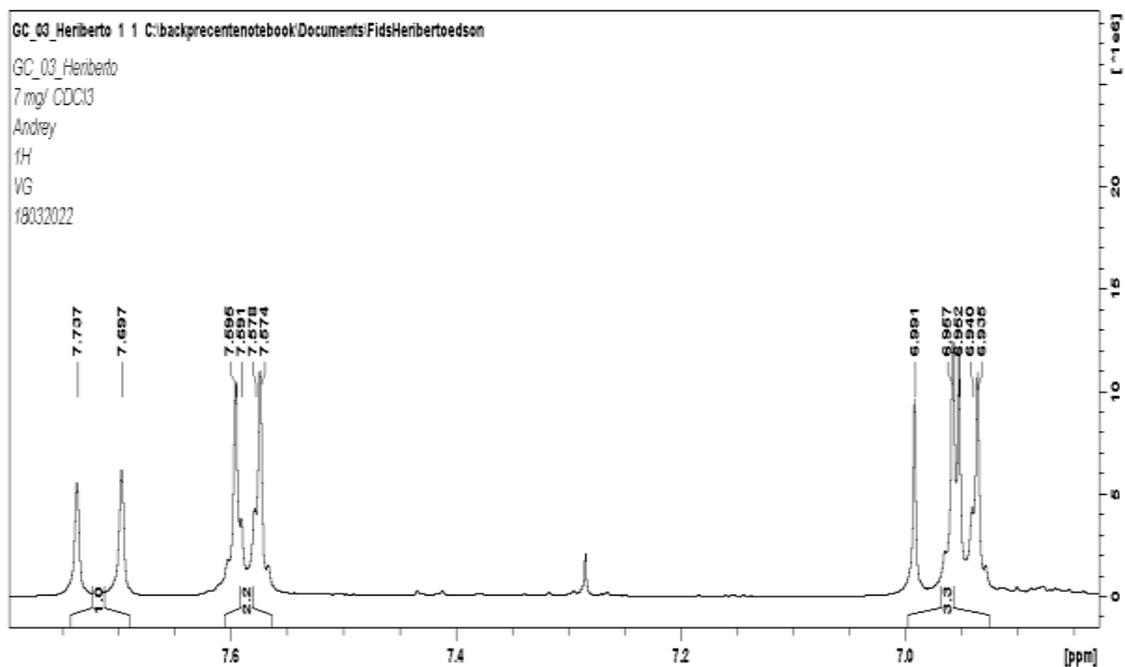
Para a substância 03 (Figura 17 e 18), observam-se os sinais relativos aos hidrogênios da metoxila na posição para, como um singlete em δ 3,86 (área de 3H), H-3 e 5 centrado em δ 6,94 (sistema AA'BB'; 2H); H-2 e 6 centrado em δ 7,58 (sistema AA'BB'; 2H); H-7 em δ 6,977 (d, 1H, J=16Hz) e H-8 em δ 7,71 (d, 1H, J=16Hz).

Figura 17: Espectro de RMN¹H (400MHz, CDCl₃) da substância C3.



Fonte: A autora, 2023.

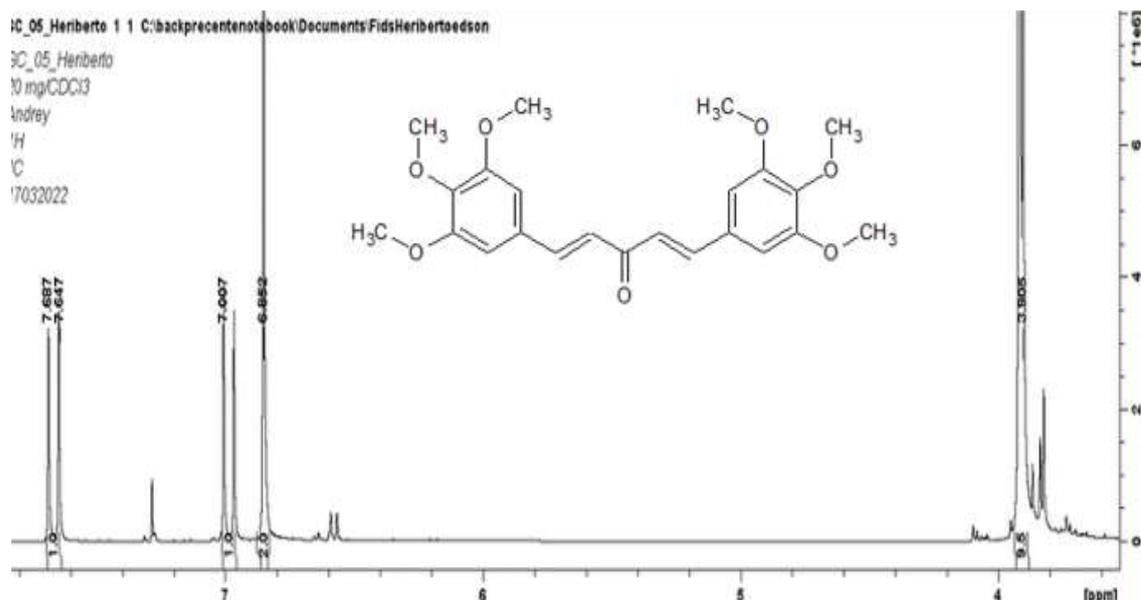
Figura 18: Expansão do espectro de RMN¹H (400MHz, CDCl₃) da substância C3.



Fonte: A autora, 2023.

Para a substância 04 (Figura 19), observam-se os sinais relativos aos hidrogênios das três metoxilas centrado em δ 3,90 (área de 9H), H-2 e 6 como um singlete em δ 6,85 (2H); H-7 em δ 6,98 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$) e H-8 em δ 7,66 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$).

Figura 19: Espectro de RMN¹H (400MHz, CDCl₃) da substância C4.

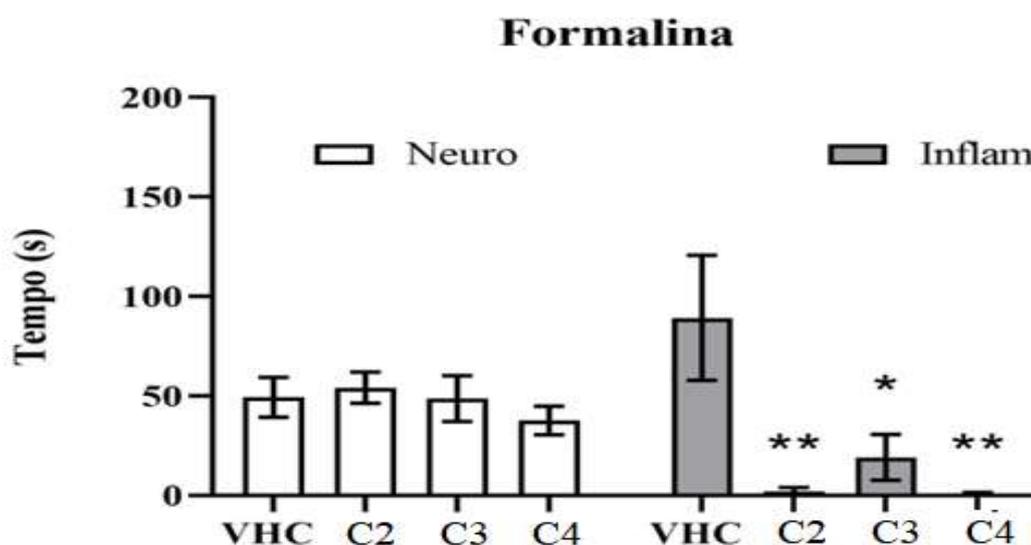


Fonte: A autora, 2023.

5.2 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA EM CAMUNDONGOS PELO MÉTODO LAMBDA INDUZIDA POR FORMALINA.

O teste utilizou 4 grupos com 6 animais, cada. Em virtude da lipossolubilidade das curcuminas e análogos (SUETH-SANTIAGO et al., 2015), os animais do grupo controle receberam 0,2ml de óleo de oliva para cada 40g do animal, os demais grupos, receberam as substâncias sintetizadas C1, C2 e C3, as quais foram dissolvidas em óleo de oliva (PARRILLA et al., 2015). Passado o tempo de 1h, os animais receberam 50mg/Kg de formalina 2,5%, em seguida, foram transportados para gaiola e, imediatamente, iniciou-se os testes com formalina 2,5% (Figura 20).

Figura 20: Teste antinociceptivo em camundongos: Efeito causado pela administração de preparação oleosa com curcuminas, na dose i. p. de 50 mg/kg. Cada grupo contém 6 animais, sendo o grupo VHC (controle), C2 (Orto-DBA), C3 (Para-DBA) e C4 (3,4,5-Trimetóxi- DBA). Na linha vertical, o tempo de lambertura da pata, em segundos.



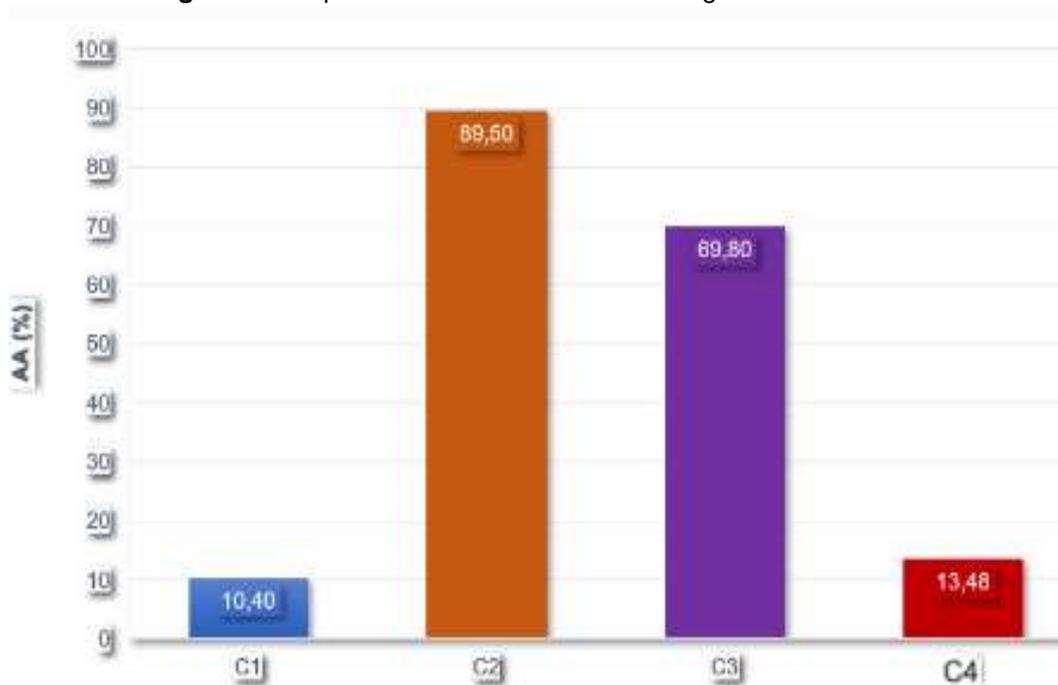
Fonte: A autora, 2023.

Foi verificado que a curcumina exerce ação anti-inflamatória e efeitos inibidores do crescimento em células HaCaT tratadas com TNF- α , pela inibição das vias das citocinas pró-inflamatórias NF- κ B e MAPK (CHO; LEE; KIM, 2007), entretanto, possui limitações devido a suas desvantagens, como instabilidade, baixa biodisponibilidade e baixo metabolismo. Resultados de LIANG et al (2009) indicaram que a metoxila na posição 3 desempenha um papel importante na bioatividade, e que o anel de seis membros contendo ligante de análogos monocarbonilado melhora a inibição inflamatória.

KATSORI et al. (2011) relatou a existência de estreita relação entre câncer e inflamação crônica. Seguindo essa temática, investigou a ação anti-inflamatória de análogos de curcumina, comparando com a indometacina (controle), em camundongos e, assim, concluiu haver a inibição do processo inflamatório, sendo que, em alguns compostos, o efeito foi bem mais observado sobre a via da lipooxigenase (LOX). Em investigação sobre inflamação na artrite reumatoide e utilizando a fenilbutazona como controle, LÓPES et al. (2017) registrou o efeito significativo anti-inflamatório de molécula análoga a curcumina (Diacetilcurcumina), em ratos machos. Em vista do que foi apresentado, as substâncias sintetizadas mostraram ter atividade analgésica. O experimento realizado neste trabalho demonstra que, embora não tenha ocorrido resposta analgésica na dor neurológica, verificou-se uma ação sobre a dor inflamatória, principalmente com as substâncias C2 e C4. Sendo que a metoxila na posição 4 desempenha um papel importante na bioatividade.

5.3 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE PELO MÉTODO DO SEQUESTRO DO RADICAL DPPH.

WEBER et al (2005), analisando uma série de derivados de curcuminas fenólicas, verificaram que o orto-substituído, tem atividade antioxidante menor do que o para-substituído e que nos derivados não substituídos essa atividade diminui. O resultado do ensaio pelo método do DPPH para a avaliação da atividade antioxidante (Figura 21), mostrou que as substâncias 02 e 03 apresentaram uma maior atividade antioxidante (89,50 e 69,80% de inibição), que a partir desses resultados, pode-se inferir que a metoxila na posição *orto* (substância 02) favorece mais a atividade antioxidante do que em posição *para* (substância 03), enquanto a ausência de substituinte na molécula (substância 01) diminui bastante a atividade antioxidante (10,40% de inibição), bem como o aumento da quantidade de metoxilas, quando aumenta de uma metoxila para três metoxilas (substância 04) em cada anel aromático.

Figura 21: Capacidade antioxidante em análogos de curcumina.

Fonte: A autora, 2023.

6 CONCLUSÃO

As pesquisas em torno dos curcuminóides e seus análogos têm sido muito discutidas pela comunidade acadêmica, especialmente, acerca dos seus benefícios biológicos como tratamento alternativo frente a diversas patologias. A via clássica da reação de condensação de Claisen-Schmidt é viável para a síntese dos compostos o que faz com que a obtenção laboratorial dos produtos ocorra de forma satisfatória. O teste antioxidativo avaliado, *in vitro*, mostrou a importância desse efeito das curcuminas frente a quantidade de publicações em torno dessa variável. Por fim, a constatação da atividade anti-inflamatória é um parâmetro que mostra a necessidade de continuar com os estudos e que novas e mais pesquisas sejam estimuladas sobre as curcuminas e seus análogos que contribuem, comprovadamente, com muitas atividades biológicas de interesse clínico para a sociedade.

REFERÊNCIAS

AGUILERA, E. **Síntesis y evaluación biológica de productos activos frente a *Trypanosoma cruzi* com capacidad de inhibición de TcTIM.** Tesina de grado, Grupo de Química Medicinal-Laboratorio de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Montevideo-Uruguay, 2013.

ARAUJO, C. A. C.; LEON, L. L. Atividades Biológicas da Curcuma Longa L. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 96, p. 723 - 728, 2001.

BITENCOURT, H. R.; MARINHO, A. M DO R.; FEITOSA; A. DE O.; PINHEIRO, J. C.; MENDONÇA, J. T. C.; ROMERO, O. A. S.; FARIAS, R. A. F.; RODRIGUES, S. M. S. Síntese de Análogo da Curcumina: (1E,4E) -1,5-Bis-(2-metóxi-fenil) -penta-1,4-dien-3-ona. **Braz. Ap. Sci. Rev**, v. 4, n. 3, p. 2021-2029, 2020.

BITENCOURT, H. R.; SANTOS, L. D. S.; SOUZA FILHO, A. P. D. S. Atividade alelopática de chalcona sintética, de seus precursores e de cetonas e aldeídos relacionados. **Planta daninha**, v. 25, p. 747 - 753, 2007.

BRAND-WILLIAMS, W., CUVELIER, M. E., & BERSET, C. L. W. T. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food science and Technology*, 28(1), 25-30.

CASTRO, R. J. A. D., LEAL, P. C., & SAKATA, R. K. (2013). Tratamento da dor em queimados. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 63, 154-158.

CHAUHAN, I. S., RAO, G. S., SHANKAR, J., CHAUHAN, L. K. S., KAPADIA, G. J., & SINGH, N. (2018). Chemoprevention of Leishmaniasis: In-vitro antiparasitic activity of dibenzalacetone, a synthetic curcumin analog leads to apoptotic cell death in *Leishmania donovani*. *Parasitology international*, 67(5), 627-636.

CHO, J-W.; LEE K.-S.; KIM, C.-W. Curcumin attenuates the expression of IL-1 β , IL-6, and TNF- α as well as cyclin E in TNF- α -treated HaCaT cells; NF- κ B and MAPKs as

potential upstream targets. **International Journal Of Molecular Medicine**. v. 19, p. 469 - 474, 2007.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Cloreto de sódio e Losartana lideram ranking dos princípios ativos mais vendidos em 2022**. Disponível em: <<https://site.cff.org.br/noticia/Noticias-gerais/11/08/2023/cloreto-de-sodio-e-losartana-lideram-ranking-dos-principios-ativos-mais-vendidos-em-2022>>. Acesso em: 21 de out. de 2023.

COSTA, P. *et al.*, **Substâncias carboniladas e derivados**. Bookman, p. 68-69, Porto Alegre, 2005.

FARIA, M. S.; GASPAROTTO, O. C.; LEITE, L. D, PINTO, C. M. H.; *Fisiologia Humana*. 1. ed. e 1. reimp. – Florianópolis, 2014.

FERNANDES, B. H. P., & de Godoy Gomes, C. R. (2011). Mecanismos e aspectos anatômicos da dor. *Saúde e Pesquisa*, 4(2).

FERNANDES, A. R. A. **Hipersensibilidade a aines nas crianças**. 2020. 58 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina). Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, 2020.

FRANCO, L. L.; ALMEIDA, M. V. de; SILVA, L. F. R.; VIEIRA, P. P. R.; POHLIT A. M.; VALLE, M. S. Synthesis and Antimalarial Activity of Dihydroperoxides and Tetraoxanes Conjugated with Bis(benzyl)acetone Derivatives. **Chem. Biol. Drug. Des.**, v.79, p. 790 – 797, 2012.

HALL, J. E.; HALL, M. E. **Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica**. 14. edição. Rio de Janeiro: Editora Gen. 1120 p., 2021.

HALLIWELL B, GUTTERIDGE JMC. *Free radicals in biology and medicine*, 2nd ed. Oxford, UK: Oxford University Press, 1989:543pp.

HANDELMAN, G. J. The evolving role of carotenoids in human biochemistry. *Nutrition*, v. 17, n. 10, p. 818-822, 2001.

HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; MOLINOFF, P. B.; RUDDON, R. W.; GILMAN, A. G. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 5a. ed. McGraw-Hill, p. 1793, 1996.

HUANG, D. J., HSIEN-JUNG, C., CHUN-DER, L. I. N., & YAW-HUEI, L. I. N. (2005). Antioxidant and antiproliferative activities of water spinach (*Ipomoea aquatica* Forsk) constituents. *Botanical Bulletin of Academia Sinica*, 46.

KATSORI, A. M.; CHATZOPOULOU, M.; DIMAS, K.; KONTOGIORGIS, C.; PATSILINAKOS, A.; TRANGAS, T.; HADJIPAVLOU-LITINA, D. Análogos da curcumina como possíveis agentes anti-proliferativos e anti-inflamatórios. **Revista Europeia de Química Medicinal**, v. 46, n. 7, p. 2722 - 2735, 2011.

LIANG, G.; YANG, S.; ZHOU, H.; SHAO, L.; HUANG, K.; XIAO, J.; LI, X. Síntese, estrutura cristalina e propriedades anti-inflamatórias de análogos da curcumina. **Revista Europeia de Química Medicinal**, v. 44, n. 2, p. 915 - 919, 2009.

LÓPEZ, M. I. C.; MARTÍNEZ, C. E.; GUTIÉRREZ, S. L. G.; ÁLVAREZ, M. A. D.; VALDIVIA, A. T.; HABIB, R. G. E. Evaluación de la actividad antiartrítica sobre un modelo murino de una molécula análoga a curcumina. **Jóvenes en La Ciencia**, v. 3, n. 2, p. 863 - 867, 2017.

MADER P., HAHN D., DUBOIS D., GUNST L., ALFOLDI T., BERGMANN H., OEHME M., AMADÒ R., SCHNEIDER H., GRAF U., VELIMIROV A., Fließbach A. and Niggli U. 2007. Wheat quality in organic and conventional farming: results of 21 year field experiment. *J. Sci. Food Agric.* 87:1826.

MENEGATTI, R.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J. A importância da síntese de fármacos. **Cadernos temáticos de química nova na escola**, v. 3, p.1 - 7, 2001.

NASCIMENTO, L. F. do; DOS SANTOS, E. P.; DE AGUIAR, A. P. Fotoprotetores orgânicos: Pesquisa, inovação e a importância da síntese orgânica. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 2, p. 190 - 223, 2014.

NÉTO, R. P. DA S. (2011). Cronologia do tratamento medicamentoso da crise migranosa. *Headache*, 2(4), 187-93.

NEWBOULD, BB (1963). Quimioterapia da artrite induzida em ratos por adjuvante micobacteriano. **Jornal britânico de farmacologia e quimioterapia** , 21 (1), 127-136

OGLAH, M. K.; MUSTAFA, Y. F. Curcumin analogs: synthesis and biological activities. **Medicinal Chemistry Research**, v. 29, n. 3, p. 479 - 486, 2020.

PARRILLA, A., E. Y OTROS, 2015. Taninos hidrolizables; bioquímica, aspectos nutricionales y analíticos y efectos en la salud. *Nutrición hospitalaria*, 31(1), pp. 55-66.

PINTO, W. DE J. Fisiologia da Algesia, uma revisão. **Journal of Amazon Health Science (Revista de Ciências da Saúde na Amazônia)**, v. 1, n. 2, p. 1 - 23, 2015.

RODRIGUES, A. DE S., DE OLIVEIRA, D. R., LIMA, C. L. S., HOLANDA, M. O., BARBOZA, A. A. A., DO VALE CANABRAVA, N., ... & LIRA, S. M. (2020). Efeitos benéficos do uso da curcuma longa L., no tratamento oncológico: Uma revisão. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(3), 6579-6591.

ROSENDE, M. E. G.; BORDILS, J. I. B.; GARCÍA, E. C. Condensación aldólica mixta: síntesis de la dibenzalacetona. In: **Organic chemistry: laboratory manual**. Psylicom Distribuciones Editoriales. p. 155 - 161, 2020.

SHALABY, E. A., & SHANAB, S. M. (2013). Antioxidant compounds, assays of determination and mode of action. *African journal of pharmacy and pharmacology*, 7(10), 528-539.

SIES, H. Strategies of antioxidant defence: review. *European Journal of Biochemistry*, Cambridge, v. 215, no. 2, p. 213-219, 1993.

SILVERTHORN, D. U. (2017). **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. Artmed editora.

SOARES, A. L. (2009). *Instilação nasal de LPS ou suco gástrico como fator exacerbador da inflamação pulmonar ocasionada pela isquemia e reperfusão intestinal em camundongos* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).

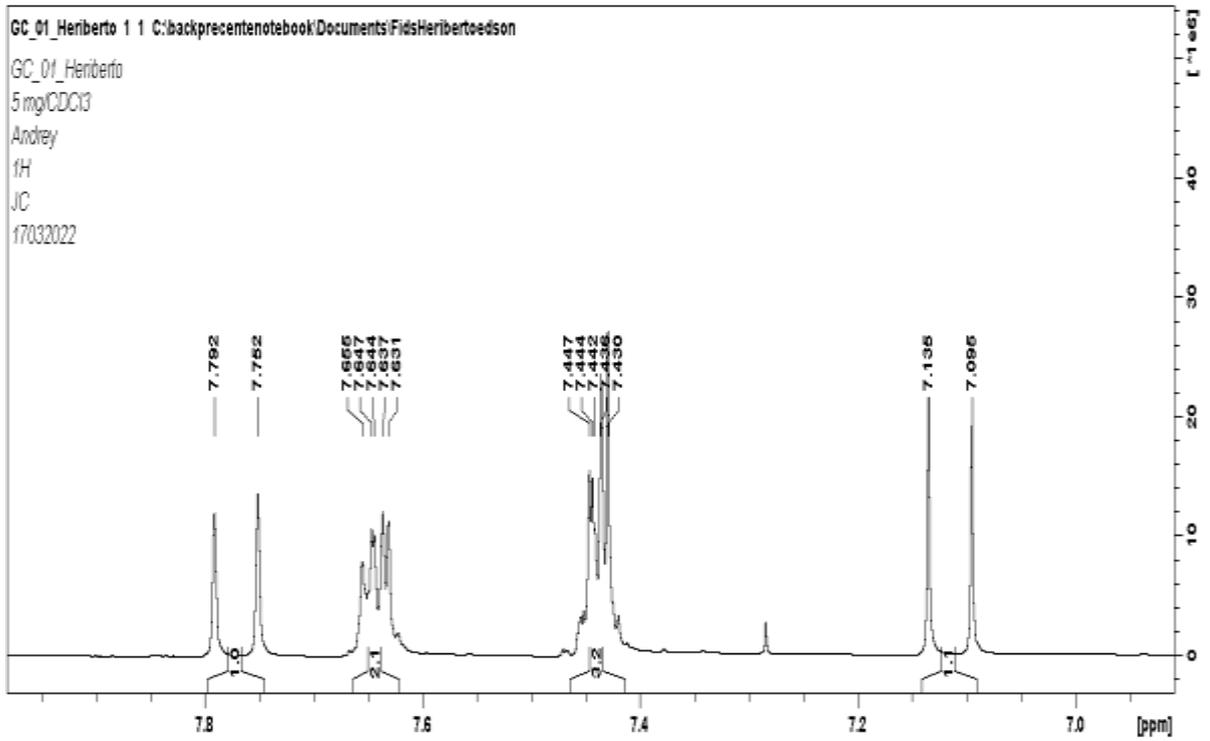
SUETH-SANTIAGO, V., MENDES-SILVA, G. P., DECOTÉ-RICARDO, D., & LIMA, M. E. F. D. (2015). Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: introspecções sobre química e atividades biológicas. *Química Nova*, 38, 538-552.

TAVARES, M. G. C.; MONTEIRO, R. F. M.; PINHEIRO, J. C.; ALMEIDA, O.; BASTOS, G. N. T.; BITENCOURT, H. R. As principais atividades de curcuminóides: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 13, 2022.

WEBER, W. M.; HUNSAKER, L. A.; ABCOUWER, S. F.; DECK, L. M.; JAGT, D. L. V. Anti-oxidant activities of curcumin and related enones. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 13, p. 3811 - 3820, 2005.

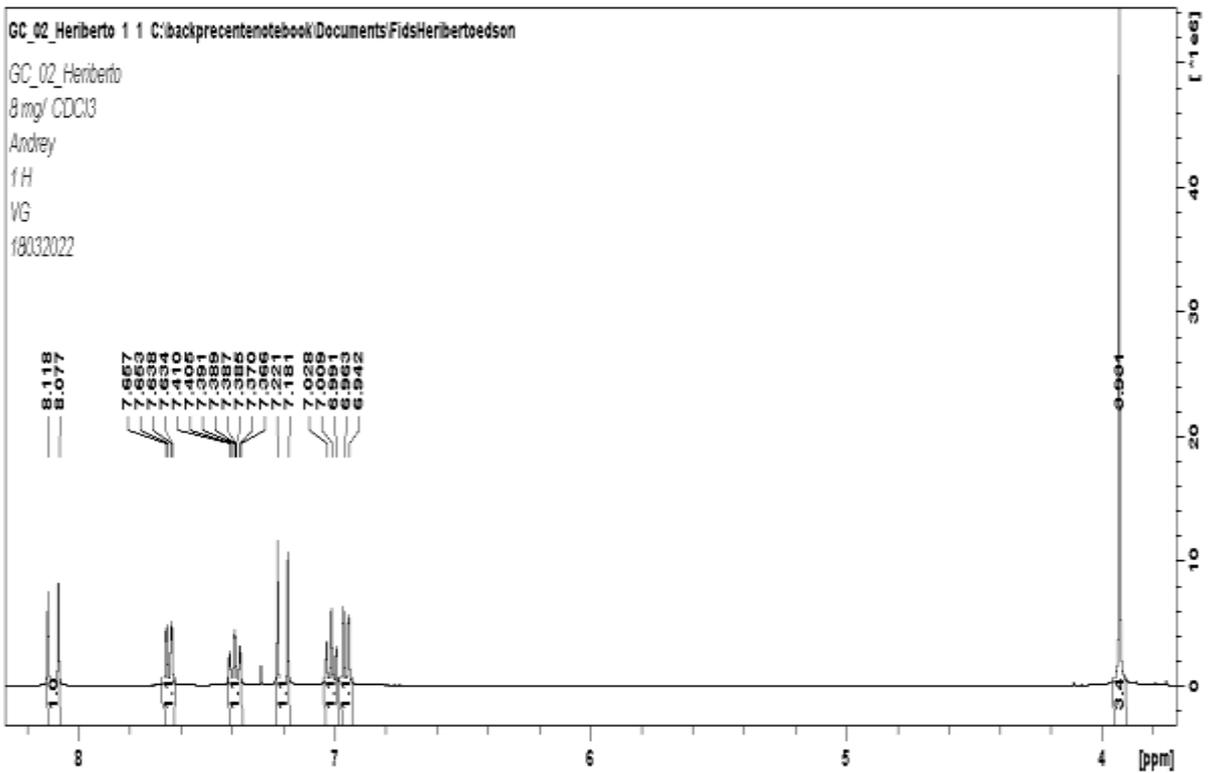
ANEXOS

Espectro de RMN¹H (400MHz, CDCl₃) da DBA (C1).



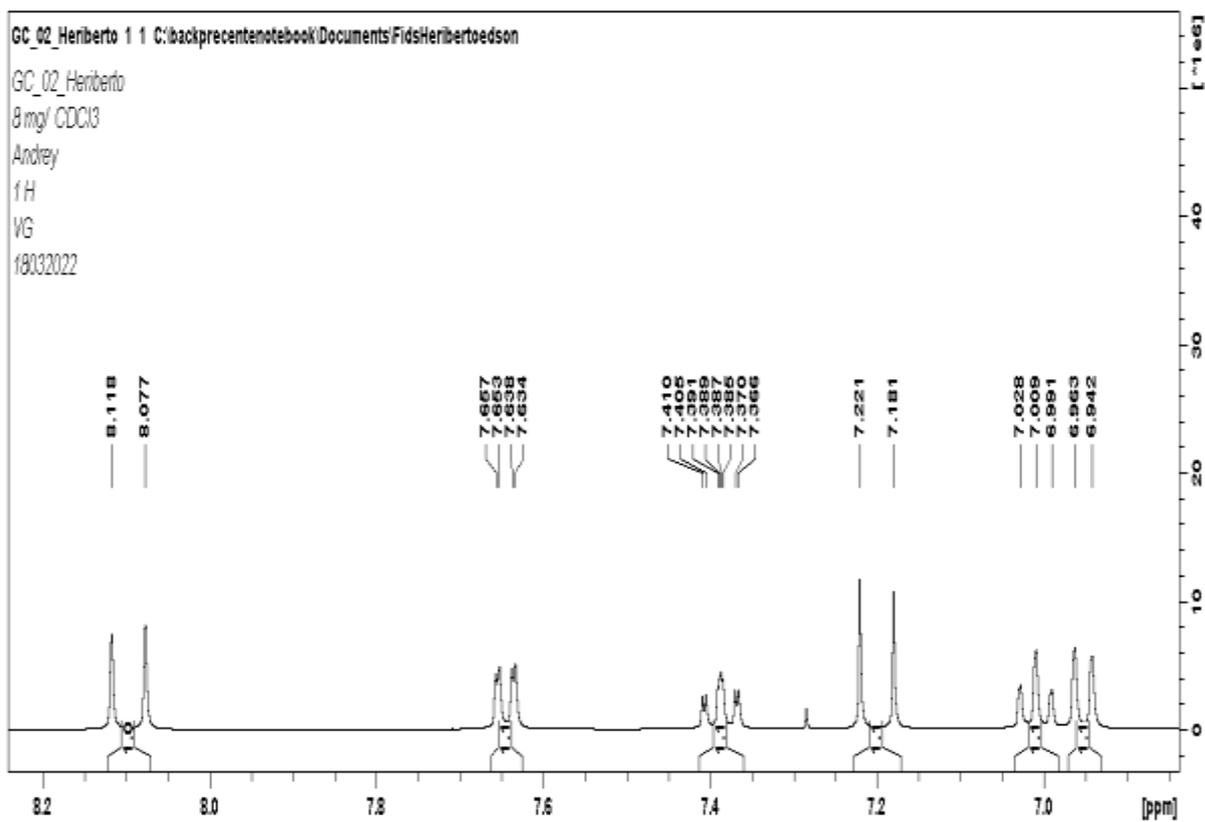
Fonte: A autora, 2023.

Espectro de RMN¹H (400MHz, CDCl₃) da substância C2.



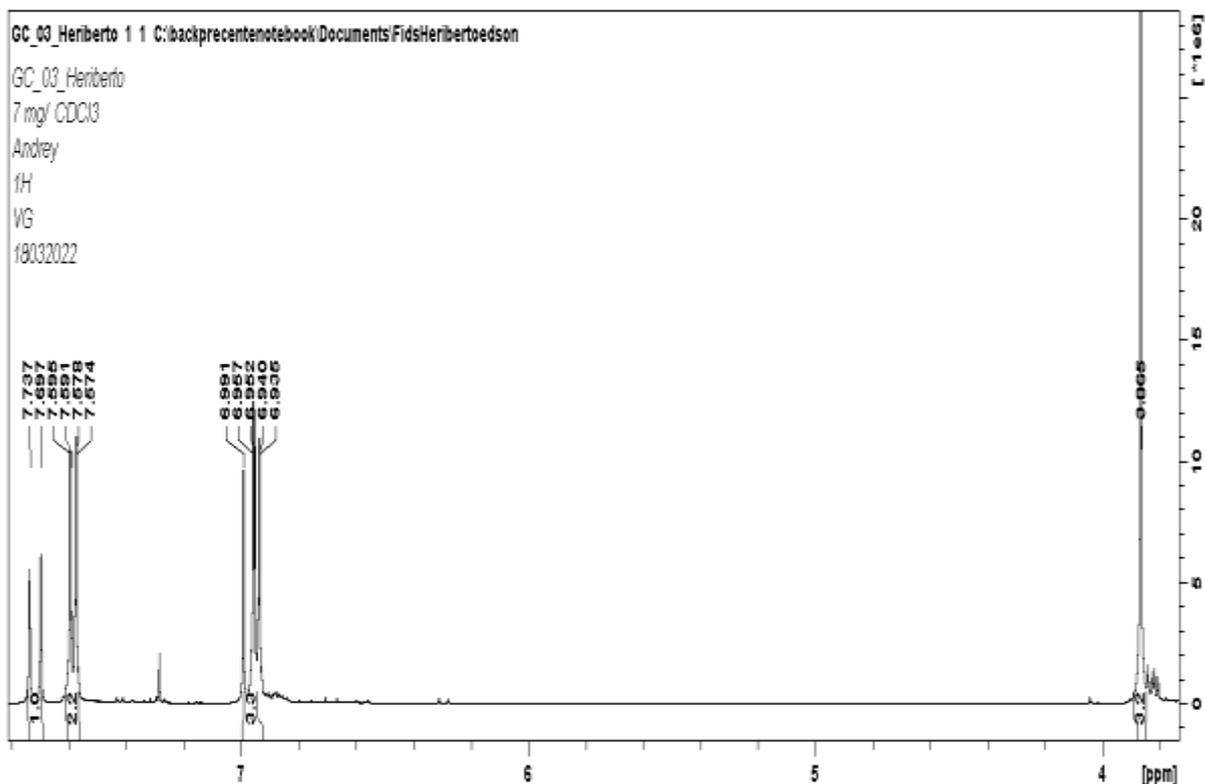
Fonte: A autora, 2023.

Expansão do espectro de RMN¹H (400MHz, CDCl₃) da substância C2.



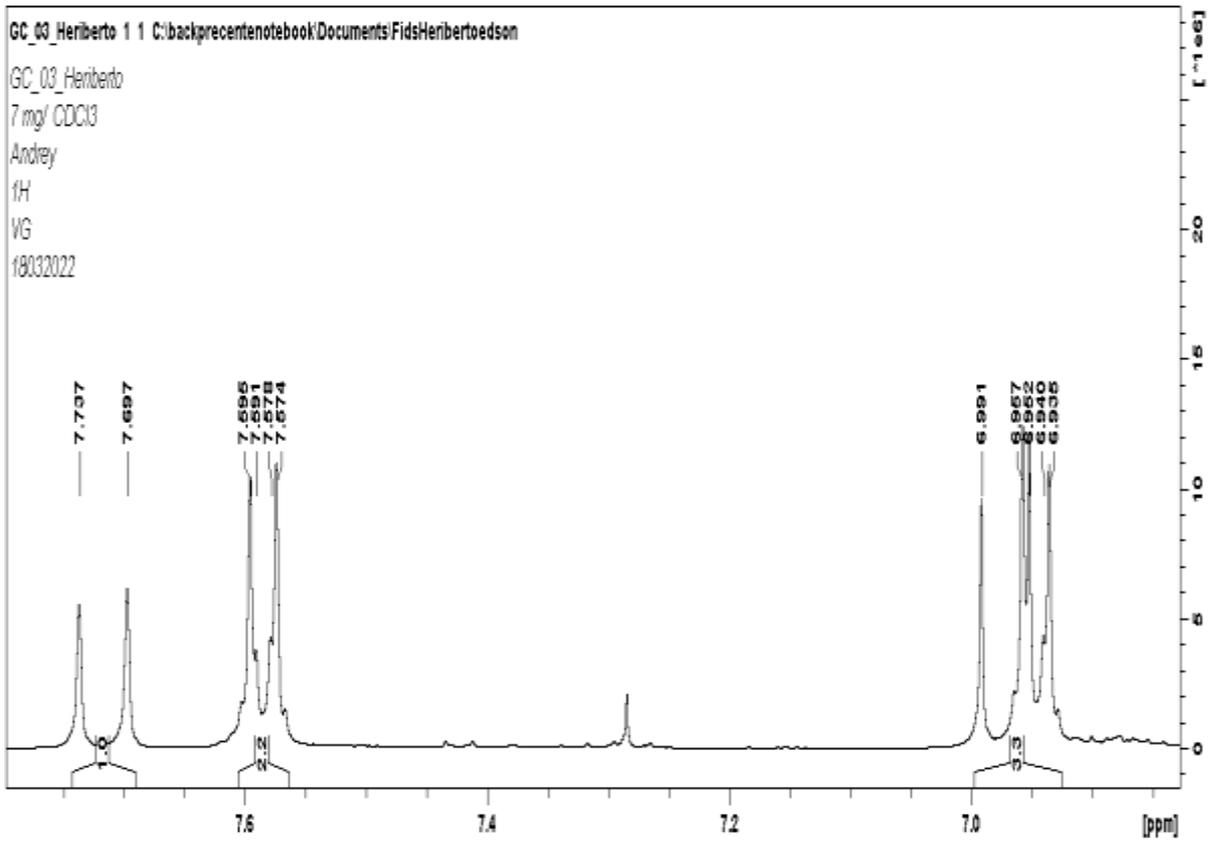
Fonte: A autora, 2023.

Espectro de RMN¹H (400MHz, CDCl₃) da substância C3.



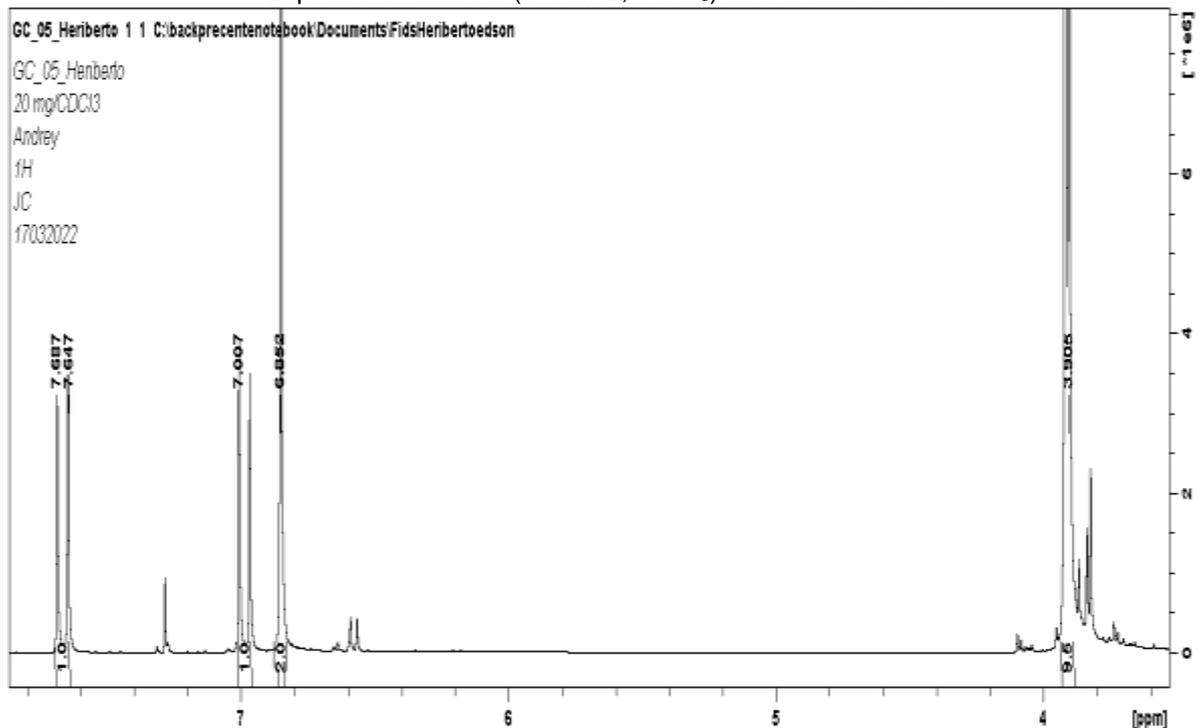
Fonte: A autora, 2023.

Expansão do espectro de RMN¹H (400MHz, CDCl₃) da substância C3.



Fonte: A autora, 2023.

Espectro de RMN¹H (400MHz, CDCl₃) da substância C4.



Fonte: A autora, 2023.



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Investigação da atividade analgésica de Chalconas", protocolada sob o CEUA nº 6045280422 (ID 001989), sob a responsabilidade de **Gilmara de Nazareth Tavares Bastos e equipe; Rayan Fidel Martins Monteiro; Maria das Graças Cardoso Tavares** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Pará (CEUA/UFPA) na reunião de 04/08/2022.

We certify that the proposal "Investigation of analgesic activity of Chalconas", utilizing 48 Heterogeneous mice (48 males), protocol number CEUA 6045280422 (ID 001989), under the responsibility of **Gilmara de Nazareth Tavares Bastos and team; Rayan Fidel Martins Monteiro; Maria das Graças Cardoso Tavares** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Para (CEUA/UFPA) in the meeting of 08/04/2022.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **07/2022** a **07/2023**

Área: **Instituto de Ciências Biológicas**

Origem: **Biotério da SACPA - Instituto Evandro Chagas**

Espécie: **Camundongos heterogênicos**

sexo: **Machos**

idade: **2 a 3 meses**

N: **48**

Linhagem: **Suiço**

Peso: **20 a 50 g**

Local do experimento: **Laboratório de Neuroinflamação**

Belém, 05 de agosto de 2022

Prof. Dra. Barbarella de Matos Macchi
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal do Pará

Prof. Dra. Maria Vivina Barros Monteiro
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal do Pará