

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**FOTOCATÁLISE E SUAS APLICAÇÕES EM REAÇÕES DE
CICLIZAÇÃO OXIDATIVA E TERAPIA FOTÔNICAS**

Thais de Assis Lopes

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE EM QUÍMICA, área de concentração: QUÍMICA ORGÂNICA.

Orientador: Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira

**São Carlos - SP
2019**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Química

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Thais de Assis Lopes, realizada em 06/05/2019:

Prof. Dr. Reber Thiago de Oliveira
UFSCar

Prof. Dr. Rodrigo Luiz Oliveira Rodrigues Cunha
UFABC

Prof. Dr. Timothy John Brocksom
UFSCar

Dedico aos meus familiares e amigos

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pois sem a permissão Dele não chegaria até onde estou e por me dar forças nos momentos mais difíceis.

Ao meu orientador Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira, agradeço por me orientar, por todas as palavras de incentivo, por todos os ensinamentos passados, que fizeram esse projeto ser possível.

À minha mãe e a minha irmã, que sempre fizeram de tudo por mim, nunca deixaram de me apoiar, sempre foram meus pilares de sustentação no qual me dão forças para nunca desistir. Ao meu pai e meu tio Célio, no qual não se fazem mais presentes fisicamente, mas sempre me deram muito assistência e carinho. À Flávia por todo seu carinho, apoio e companheirismo que fizeram a minha jornada ser melhor devido sua companhia.

A todos os amigos que fiz no LQBO, por todos aqueles que passaram pelo meu caminho nesses dois anos, me fizeram ir mais longe e sempre deram suporte em vários momentos, Aline, Amanda, Aloisio, Attilio, Trezegue, Juliana Dantas, Nathalia, Lucas, Hiroshi e em especial ao Pena e a Meire por ter me aguentando pacientemente todo esse tempo.

Aos amigos que sempre estiveram e estão comigo em todos os momentos mesmo com quilômetros de distância em especial Juliana Neves, Filipe Lopes, Nilton Mattos, Carolina Possas e Isabela Siqueira. E as meninas da república da casa do seu zé, Lu e Mari que me fizeram me sentir acolhida e em casa.

À UFSCar, ao Departamento de Química e seu corpo docente e administração pela competência e sua contribuição

Lista de Abreviatura

Abs- Absorção
AU- Ácido úrico
CDCl₃- Clorofórmio deuterado
CH₂Cl₂- Diclorometano
CIS- cruzamento intersistemas
d: dubleto
dd: duplo dubleto
DIC- *N,N'*-Diisopropilcarbodiimida
DMAP- 4-dimetilaminopiridina
DMF- Dimetilformamida
DMSO- Dimetilsulfóxido
EDA: *Electron-Donor-Acceptor*
ERO- Espécies reativas de oxigênio
FosF- fosforescência
Fluores- fluorescência
GRE- grupo retirador de elétrons
δ: deslocamento químico
J: constante de acoplamento
m: multiplete
RMN: ressonância magnética nuclear
PC- fotocatalisador
PDT- terapia fotodinâmica
PS- fotossensibilizador
SET- single eletron transfer
s: singleto largo
t: tripleto
ZnPc- Ftalocianina de zinco

Lista Tabela

Tabela 1- Reações entre a <i>N,N</i> -Dimetilanilina (16) e a <i>N</i> -fenilmaleimida (17).	21
Tabela 2- Reações entre a <i>N,N</i> -dimetilanilina (16) e a <i>N</i> -fenilmaleimida (17), sem fotocalisador.	24
Tabela 3- Reações entre a <i>N,N</i> -Dimetilanilina (16) e a Fumaronitrila (60).	27
Tabela 4- Condições reacionais utilizadas na síntese dos compostos.	54
Tabela 5- Valores dos coeficientes de absorvidade molar dos compostos:	61
Tabela 6- Valores de rendimentos quântico de oxigênio singlete dos compostos:	66
Tabela 7- Valores de rendimentos quânticos de fluorescência dos compostos	71
Tabela 8- Experimento de agregação.	91

Lista de Figuras

Figura 1- Modificações fotoquímica da Santonina.....	9
Figura 2- Exemplo de reação de redução estudada por Ciamician.	9
Figura 3- Diagrama simplificado de Jablonski	11
Figura 4- Luz e moléculas orgânicas.....	12
Figura 5- Complexo EDA	16
Figura 6- Espectro de RMN ¹ H da N-fenilmaleimida (CDCl ₃).....	20
Figura 7- a) reator em batelada 80 W. b) Tubo do tipo “ACE”	21
Figura 9- Esquema da terapia fotodinâmica.....	32
Figura 10- Estrutura molecular da acridina, eosina e hematoporfirina.....	33
Figura 11- Exemplificação do tratamento de PDT.....	34
Figura 12- Diagrama de Jablonski.....	34
Figura 13- Fotossensibilizadores de (A) 1 ^a geração, (B) 2 ^a geração e (C) 3 ^a geração.....	36
Figura 14- Principais constituintes dos curcuminóides.	38
Figura 15- Equilíbrio tautomérico e a Reações de transferência de prótons na curcumina. ⁵⁰	39
Figura 16- Tratamento realizados no IFSC–USP. a) Aplicação do extrato de curcuma. b) Irradiação da luz azul. c) O antes e depois, respectivamente, do tratamento. (Fonte: SILVA, A. P, 2013) ^{51b}	40
Figura 17- Síntese da Curcumina.....	41
Figura 18- Metodologia sintética da curcumina por Oliveira e colaboradores.....	42
Figura 19- A) Arbusto, B) flor, C) fruto e D) semente.....	43
Figura 20- Estrutura da bixina e norbixina.....	43
Figura 21- Biossíntese da bixina ⁶²	44
Figura 22- Síntese híbridos moleculares entre chalconas- imidazolinonas.....	45
Figura 23- Síntese híbridos moleculares entre azida-alcino.	46
Figura 24- Síntese híbridos moleculares entre curcumina- bicalutamida.....	47
Figura 25- Síntese híbridos moleculares entre curcumina- melatonina	47
Figura 26- Síntese híbridos moleculares entre curcumina- resveratrol.....	48
Figura 27- Estrutura dos compostos Dímero e Trímero.....	49
Figura 28- a) Fotos das sementes do urucum, processo de extração e bixina extraída. b) Fluxograma do processo de extração da bixina	50
Figura 29- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃) da bixina.	51
Figura 30- Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) da curcumina, bixina, dímero e trímero, respectivamente	57
Figura 31- Comparação das absorbâncias dos compostos em CH ₂ Cl ₂	57
Figura 32- Esquema do estudo da absorvidade molar.	59
Figura 33- Espectro de absorção no UV-Vis das soluções de Curcumina em diferentes concentrações e o gráfico de ajuste linear dos dados experimentais obtidos.	59
Figura 34- Espectro de absorção no UV-Vis das soluções de bixina em diferentes concentrações os gráficos de ajuste linear dos dados experimentais obtidos.....	60
Figura 35- Espectro de absorção no UV-Vis das soluções de dímero em diferentes concentrações e os gráficos de ajuste linear dos dados experimentais obtidos.....	60
Figura 36- Espectro de absorção no UV-Vis das soluções de trímero em diferentes concentrações e os gráficos de ajuste linear dos dados experimentais obtidos.....	61
Figura 37- Foto-oxidação dos sensores químicos ácido úrico ⁷³	62
Figura 38- Esquema experimental para determinação pelo método indireto	63

Figura 39- Consumo do AU na presença da curcumina durante a irradiação realizada. .64	64
Figura 40- Consumo do AU na presença da bixina durante a irradiação realizada.64	64
Figura 41- Consumo do AU na presença da dímero durante a irradiação realizada.....65	65
Figura 42- Consumo do AU na presença da trímero durante a irradiação realizada.....65	65
Figura 43- Consumo do AU na presença do padrão ZnPc durante a irradiação realizada.66	66
Figura 44- Gráfico de fotodegradação da curcumina, bixina, dímero e trímero em 1500s.67	67
Figura 45- Gráfico normalizado de fotodegradação da curcumina, bixina, dímero, trímero em DMSO.....68	68
Figura 46- Mecanismos de fotodegradação da curcumina por foto-oxidação69	69
Figura 47- Esquema da curcumina diacetilada.....69	69
Figura 48- Gráfico de degradação e gráfico normalizado da curcumina diacetilada em DMSO.....70	70
Figura 49- Gráfico de deslocamento de stokes do trímero em DMSO.....72	72
Figura 50- Exemplo de agregados tipo H e tipo J para um fotossensibilizador de alta conjugação de elétrons π^{80}73	73
Figura 51- Espectro de absorção no UV-Vis da bixina em diferentes concentrações em DMSO e os gráficos de ajuste linear dos dados experimentais obtidos.74	74
Figura 52- Espectro de absorção no UV-Vis do dímero em diferentes concentrações em DMSO e os gráficos de ajuste linear dos dados experimentais obtidos.75	75
Figura 53- Espectro de absorção no UV-Vis do trímero em diferentes concentrações em DMSO e os gráficos de ajuste linear dos dados experimentais obtidos.76	76
Figura 54- Espectro de absorção no UV-Vis da bixina em diferentes concentrações em DMSO e os gráficos de ajuste linear dos dados experimentais obtidos77	77
Figura 55- Espectro de absorção no UV-Vis do dímero em diferentes concentrações em DMSO e os gráficos de ajuste linear dos dados experimentais obtidos.77	77
Figura 56- Espectro de absorção no UV-Vis do trímero em diferentes concentrações em DMSO e os gráficos de ajuste linear dos dados experimentais obtidos.77	77
Figura 57- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1793	93
Figura 58- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1794	94
Figura 59- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1895	95
Figura 60- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1896	96
Figura 61- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 7197	97
Figura 62- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 7198	98
Figura 63- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 7299	99
Figura 64- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 72100	100
Figura 65- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 11101	101
Figura 66- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do composto 11102	102
Figura 67- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 26103	103
Figura 68- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 26104	104
Figura 69- Espectro de RMN de COSY do composto 26105	105
Figura 70- Espectro de RMN de HSQC do composto 26106	106
Figura 71- Espectro de RMN de HMBC do composto 26107	107
Figura 72- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 27108	108
Figura 73- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 27109	109
Figura 74- Espectro de RMN de COSY do composto 27110	110
Figura 75- Espectro de RMN de HMBC do composto 27111	111

Figura 76- Espectro de RMN de HSQC do composto 27	112
Figura 77- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 37	113
Figura 78- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 37	114

Lista de Esquemas

Esquema 1- Tetra-hidroquinolina com atividades biológicas	2
Esquema 2- Reduções de anéis quinolínicos.....	3
Esquema 3- Síntese de tetra-hidroquinolinas catalisadas por ácido de Lewis e cicloadição do tipo aza-Diels-Alder.....	4
Esquema 4- Síntese de (E)-2-aryl-4-(2-fenil-hidrazono)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolinas.....	4
Esquema 5- Reação fotoquímica para síntese de tetra-hidroquinolinas envolvendo 3-metil-1-nitrobenzeno (14) na presença de TiO ₂	5
Esquema 6- Metodologia utilizando <i>N,N</i> -dimetilanilina (16) e <i>N</i> -fenilmaleimida (17) para obtenção de tetra-hidroquinolinas	5
Esquema 7- Modificação do peptídeo por funcionalização C-H.	6
Esquema 8- Síntese de tetra-hidroquinolinas através da estratégia de funcionalização da ligação sp ³ C-H.	7
Esquema 9- Reação sulfonamidas e DIH formando derivados de <i>N</i> -trifluorometanossulfonil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolinas.....	7
Esquema 10- Síntese de tetra-hidroquinolina via ciclização radical utilizando Rosa Bengala como fotocalisador.....	8
Esquema 11- Processos fotofísicos e processos fotoquímicos	10
Esquema 12- Ciclos fotocatalíticos	13
Esquema 13- Síntese de quinolino-5,8-quinonas substituídas por foto-oxigenação	14
Esquema 14- Fotooxidação de benzilaminas secundárias a iminas.....	14
Esquema 15- Dieno 38 Fotooxigenação e Rearranjo de Kornblum-DeLamare.	15
Esquema 16- Fotoarilações mediadas por luz visível e porfirinas.	15
Esquema 17- A alquilação de indóis dirigida pela atividade fotoquímica do complexo EDA	16
Esquema 18- Síntese de índol e oxindol mediado por luz visível via complexo EDA	17
Esquema 19- Condição para obtenção de tetra-hidroquinolinas utilizando olefinas deficientes de elétrons (48) e <i>N</i> -fenilmaleimida (17)	18
Esquema 20- Síntese da <i>N</i> -fenilmaleimida	19
Esquema 21- Condição para obtenção de tetra-hidroquinolinas utilizando <i>N,N</i> -dimetilanilina (16) e <i>N</i> -fenilmaleimida (17) catalisada por TPP.	20
Esquema 22- Metodologia utilizando <i>N,N</i> -dimetilanilina (16) e <i>N</i> -maleimida (17) utilizando clorofila como fotocatalisador para obtenção de tetra-hidroquinolinas.	22
Esquema 23- Mecanismo inicialmente proposto para a reação.	23
Esquema 24- Condição para obtenção de tetra-hidroquinolinas utilizando <i>N,N</i> -dimetilanilina (16) e <i>N</i> -fenilmaleimida (17) via complexo EDA.	24
Esquema 25- Condição para obtenção de tetra-hidroquinolinas utilizando <i>N,N</i> -dimetilanilina (16) e eletrófilos (55) via complexo EDA.....	26
Esquema 26- Condição para obtenção de 2-(metil(phenil)amino)acetonitrila (72) utilizando <i>N,N</i> -dimetilanilina (16) e fumaronitrila (65).....	26
Esquema 27- Esquema da síntese dos compostos dímero e trímero.....	53
Esquema 28- Mecanismo de esterificação de Steglich	54

RESUMO

FOTOCATÁLISE E SUAS APLICAÇÕES EM REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO OXIDATIVA E TERAPIA FOTÔNICAS. No capítulo 1 foram desenvolvidos estudos sobre reações fotocatalisadas por porfirinas e outros fotocatalisadores visando a formação de radicais em sistemas amino-aromáticos para posterior reação de adição à eletrófilos. Mais especificamente, foram estudadas algumas reações de dupla funcionalização C-H pela ciclização oxidativa da *N,N*-dimetilanilina (**16**) com a *N*-fenilmaleimida (**17**) para a obtenção de tetra-hidroquinolinas, tanto por SET (*single electron transfer*) utilizando a meso-tetrafenilporfirina (**TPP**) quanto por complexo EDA (Electron Donor–Acceptor). Para a reação avaliada, o uso do fotocatalisador não teve influência na formação do produto. Sendo assim, prosseguiu-se os experimentos utilizando a *N,N*-dimetilanilina (**16**) e variando diferentes eletrófilos, contudo, não foi possível observar a formação das tetra-hidroquinolinas esperadas. Ao se utilizar o substrato fumaronitrila (**60**) obteve-se um produto de interesse (2-(metil(fenil)amino)acetonitrila) (**72**), vindo de uma reação radicalar da *N,N*-dimetilanilina (**16**) com o fumaronitrila (**65**). Dessa forma, foram realizados experimentos exploratórios de otimização do mesmo, entretanto, não foram obtidos resultados satisfatórios. Com os surgimentos de publicações correlatas na literatura e diante dos muitos insucessos na nossa abordagem de escopo das transformações pretendidas, resolveu-se não mais insistir nestes estudos.

No capítulo 2 as sínteses e estudos fotofísicos de moléculas híbridas entre a curcumina (**6**) e a bixina (**11**) foram realizados visando a produção de algumas novas moléculas fotossensibilizadoras para aplicações em PDT. A curcumina é um composto muito conhecido pelo nosso grupo de pesquisa e sua síntese muito bem estabelecida. A bixina (**11**) foi extraída a partir das sementes do urucum através de uma metodologia estabelecida na literatura, contudo, com algumas adaptações realizadas. Após a obtenção destes materiais de partida de origem natural, foram realizadas as sínteses de moléculas fotossensibilizadoras quiméricas, o dímero (**25**) e o trímero (**26**), sendo o dímero, a união de uma molécula de curcumina (**6**) com uma de bixina (**11**) e o trímero, a união de uma curcumina (**6**) com duas de bixinas (**11**). Após as sínteses e caracterizações destes compostos, foram

realizados estudos de suas propriedades fotofísicas, sendo: estudos de absorvidade molar, rendimento quântico de oxigênio singlete, estudo de fotodegradação, rendimento quântico de fluorescência e agregação. Com os estudos pôde-se perceber que as absorvidades molares dos produtos são maiores do que dos materiais de partida. O rendimento quântico de oxigênio singlete e a fotodegradação os produtos apresentaram propriedades que se assemelham a bixina (**11**). Tanto o dímero (**25**) quanto o trímero (**26**) apresentaram uma baixa fluorescência. O trímero (**26**) exibiu um alto deslocamento de Stokes. Em DMSO os compostos não apresentaram agregação, porém em água os compostos demonstraram ser hidrofóbicos.

ABSTRACT

PHOTOCATALYSIS AND APPLICATIONS IN OXIDATIVE REACTIONS AND PHOTONIC THERAPY. In the chapter 1, studies on photocatalyzed reactions were carried out by porphyrins and other photocatalysts aiming at the formation of radicals in amino aromatic systems for subsequent addition reaction. More specifically, double C-H functionalization reaction were studied by oxidative cyclization of *N,N*-dimethylaniline (**16**) with *N*-phenylmaleimide (**17**) to obtain tetrahydroquinolines, both by SET (single electron transfer) using meso-tetraphenylporphyrin (**TPP**) and Electron Donor-Acceptor (EDA) complex. For the evaluated reaction, the use of the photocatalyst **TPP** presented no influence on the formation of the product. Thus, experiments were additionally performed using *N,N*-dimethylaniline (**16**) and varying different electrophiles, however, it was not possible to observe the formation of the expected tetrahydroquinolines. By using fumaronitrile (**65**) we obtained the (2-(methyl(phenyl)amino)acetonitrile) (**72**), from a radical reaction of *N,N*-dimethylaniline (**16**) with fumaronitrile (**65**). Further, exploratory experiments were performed, but unsuccessfully. Due to the appearance of related publications in the literature, it was decided to no longer insist on these studies.

In the chapter 2 the synthesis and photophysical studies of hybrid molecules between curcumin (**6**) and bixin (**11**) were carried out aiming at the production of some new photosensitizing molecules for PDT applications. Curcumin is a well-known compound with a well-established chemistry in our research group. Thus, bixin (**11**) was extracted from the seeds of annatto by a modified methodology established in the literature. After obtaining these starting materials, the syntheses of chimeric photosensitizing molecules, the dimer (**25**) and the trimer (**26**) were studied. After the syntheses and characterizations of these compounds, studies of their photophysical properties were carried out, namely, studies of molar absorptivity, singlet oxygen quantum yield, photodegradation study, fluorescence quantum yield and aggregation. From these studies it was possible do stablish the molar absorptivity of the products are greater than those of the starting materials. The singlet oxygen quantum yield and the photodegradation were proved to be like bixin (**11**). Both the dimer (**25**) and the trimer (**26**) showed low fluorescence. The trimer (**26**) exhibited a high Stokes shift. In DMSO all the compounds did not present

aggregation, but in water the compounds proved to be hydrophobic. Further PDT applications will be studied in order to evaluate the use of these compounds as photosensitizers in PDT and photodiagnosis.

SUMÁRIO

Capítulo 1

1. Introdução	2
1.1. Tetra-hidroquinolina.....	2
1.1.1. Metodologias de síntese de tetra-hidroquinolinas	3
1.1.2. Síntese Fotoquímica.....	5
1.2. Funcionalização C-H	6
1.3. Fotoquímica	8
1.3.1. Processos fotofísicos	10
2. Objetivos	18
3. Resultados e Discussão.....	19
4. Conclusões	30

Capítulo 2

1. Introdução	32
1.1. Terapia fotodinâmica.....	32
1.2 Histórico	32
1.3 Mecanismos de ação.....	33
1.4. Fotossensibilizadores	35
1.5. Corantes Naturais.....	37
1.5.1. Curcumina.....	37
1.5.2. Bixina.....	42
2. Objetivos	49
2.1. Objetivo Geral	49
2.2. Objetivos Específicos	49
3. Resultados e Discussão.....	50
3.1. Síntese dos fotossensibilizadores	52
3.2. Caracterização fotofísica	58
3.2.1. Estudo da Absortividade Molar	58
3.2.2. Rendimento Quântico de Oxigênio Singlete.....	62
3.2.3. Estudo de Fotodegradação	66
3.2.4. Rendimento Quântico de Fluorescência.....	70
3.2.4.1. Deslocamento de Stokes	71
3.2.5. Agregação.....	73

4. Conclusão e Perspectivas	79
5. Parte experimental.....	80
7. Referência bibliográfica	115

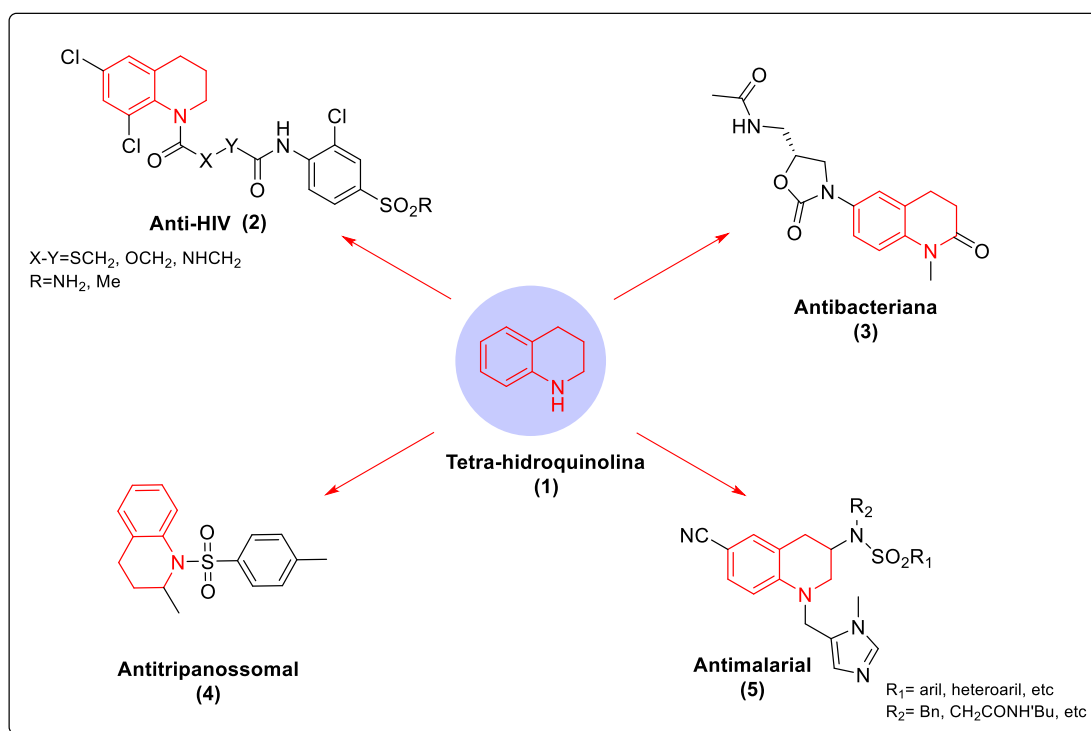
CAPITULO I

1. Introdução

1.1. Tetra-hidroquinolinas

Nas indústrias farmacêuticas e agroquímicas, compostos que tenham estruturas heterocíclicas, principalmente as de nitrogênio, são consideradas importantes porque compreendem cerca de 60% de todas as substâncias com propriedades medicinais.¹

As tetra-hidroquinolinas são estruturas muito comuns em produtos naturais biologicamente ativos e em agentes terapêuticos farmacológicos, tendo um espectro de aplicação diversificado, tais como: capacidade antidepressiva, anti-HIV, antifúngico, antialérgica, antimalárico, antitripanossomal, cardiovascular, antibacteriano, antiúlcera, antifertilidade e entre outras. (Esquema 1)^{1,2,3,4}



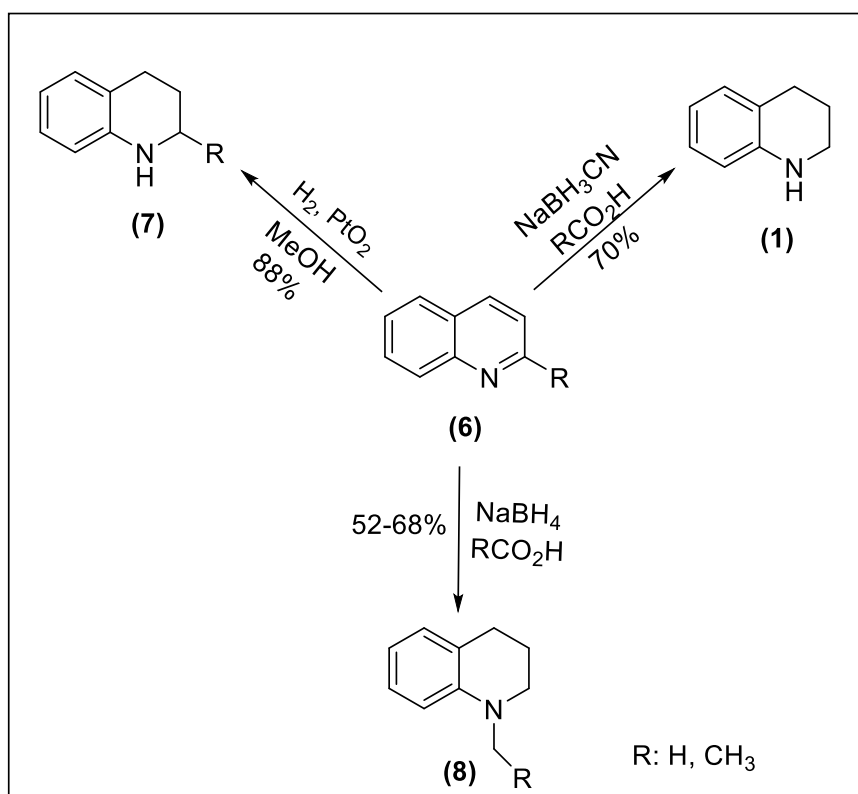
Esquema 1- Tetra-hidroquinolina com atividades biológicas

Devido a ampla aplicação medicinal, as sínteses de derivados de tetra-hidroquinolinas é um campo muito explorado, no qual continuam sendo desenvolvidas novas metodologias para suas sínteses.¹

1.1.1. Metodologias de síntese de tetra-hidroquinolinas

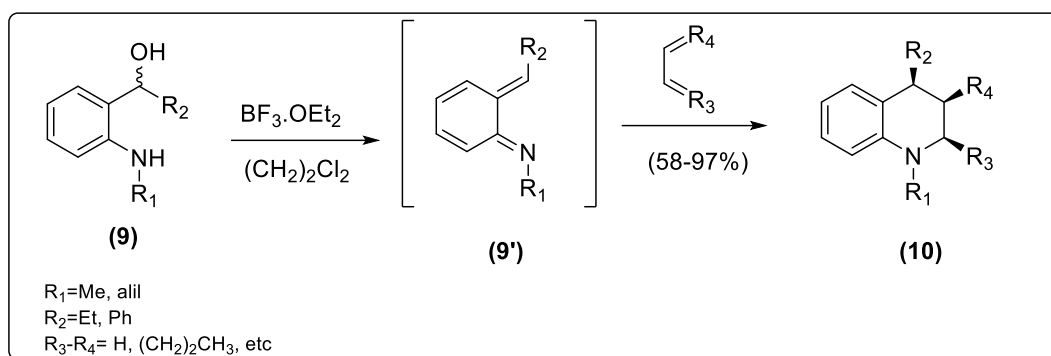
Para a obtenção dos compostos tetra-hidroquinolinas existem várias alternativas de sínteses. Dentre elas, redução, arilação intramolecular, Diels-Alder, reação catalisada por metais, reações catalisadas por ácido Lewis, reações fotoquímicas e entre outras.¹ Neste trabalho serão abordados alguns exemplos de metodologias de sínteses de tetra-hidroquinolinas.

Um das alternativas de síntese mais simples consiste na redução do anel heterocíclico de quinolinas, reportada por pesquisadores como Gribble (1975) e por Nagata (1994).⁵ Gribble (1975) reduziu a quinolina utilizando NaBH_4 e ácidos carboxílicos para produzir N-alkil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolinas (**8**), enquanto o cianoboro-hidreto de sódio e ácidos carboxílicos produz 1,2,3,4-tetra-hidroquinolinas (**1**).⁵ Nagata (1994) realizou uma hidrogenação da 2-metilquinolina com dióxido de platina em metanol sob temperatura ambiente e sob pressão atmosférica obtendo a molécula (**7**). (Esquema 2).^{5b}



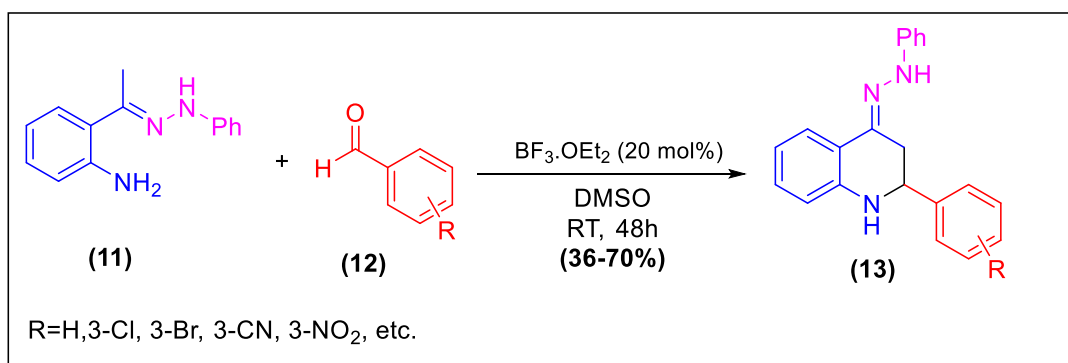
Esquema 2- Reduções de anéis quinolínicos

Para a obtenção de tetra-hidroquinolinas substituídas, Lau (1996) relatou sobre reações catalisadas por um ácido de Lewis por cicloadição de aza-Diels-Alder. Uma variedade de álcoois o-aminobenzílicos (**9**), na presença do ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, resultou nos heterodienos (**9'**), que reagem com os dienófilos fazendo uma reação de cicloadição [4+2] gerando a tetra-hidroquinolina (**10**) com excelentes rendimentos (58-97%) (Esquema 3).⁶



Esquema 3- Síntese de tetra-hidroquinolinas catalisadas por ácido de Lewis e cicloadição do tipo aza-Diels-Alder

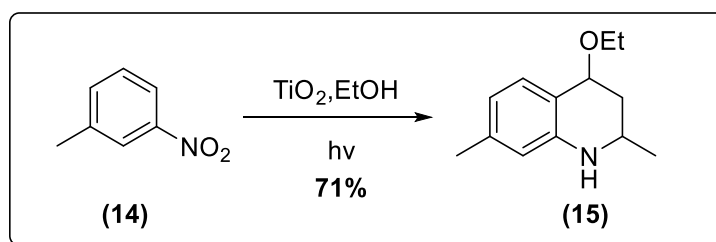
Em 2018, Yadav e colaboradores reportou uma síntese seletiva, livre de metais de transição, desenvolvida por meio da adição intramolecular de hidrazonas empregando o substrato (E)-2-(1-(2-fenil-hidrazono)etil) anilina (**11**) com arilaldeídos sob temperatura ambiente que resultou na formação do produto (E)-2-aryl-4-(2-fenil-hidrazono)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina (**13**) com rendimentos entre 36-70%. (Esquema 4)⁷



Esquema 4- Síntese de (E)-2-aryl-4-(2-fenil-hidrazono)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolinas.

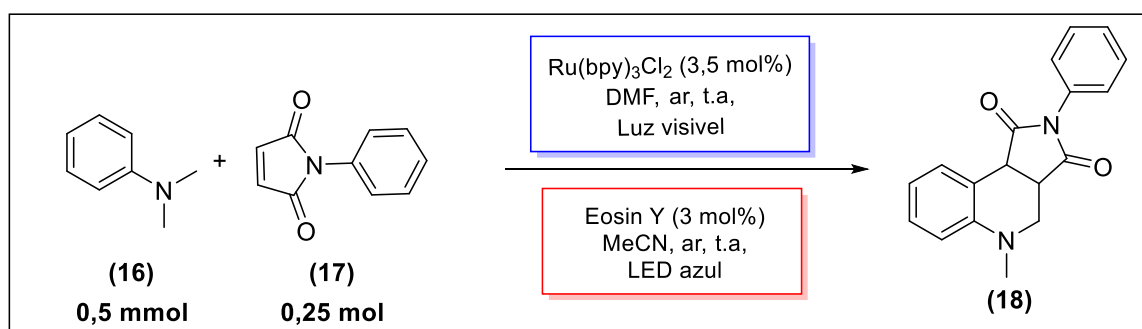
1.1.2. Síntese Fotoquímica

Uma das abordagens fotoquímicas para síntese de tetra-hidroquinolinas envolvendo irradiação de luz UV (350 nm) em etanol e 3-metil-1-nitrobenzeno (**14**) na presença de TiO₂ foi relatada por Park e colaboradores (1995). Nestas condições, o TiO₂ reduz o composto **14** à anilina e a simultânea oxidação do etanol ao acetaldeído. Após algumas etapas adicionais o composto 4-etoxi-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina (**15**) foi obtido com 71% de rendimento. (Esquema 5)⁸



Esquema 5- Reação fotoquímica para síntese de tetra-hidroquinolinas envolvendo 3-metil-1-nitrobenzeno (**14**) na presença de TiO₂.

Algumas reações de ciclização oxidativa de aminas terciárias para obtenção de tetra-hidroquinolinas, a partir de uma dupla funcionalização C-H em um único processo, têm sido reportadas na literatura. Duas metodologias foram desenvolvidas por Bian (2012) e Zhang (2015) a partir de *N,N*-dimetil-anilina (**16**) e *N*-fenilmaleimida (**17**) utilizando luz visível na presença de ar, empregando-se fotocatalisadores de rutênio e a eosina Y, respectivamente. (Esquema 6)⁹

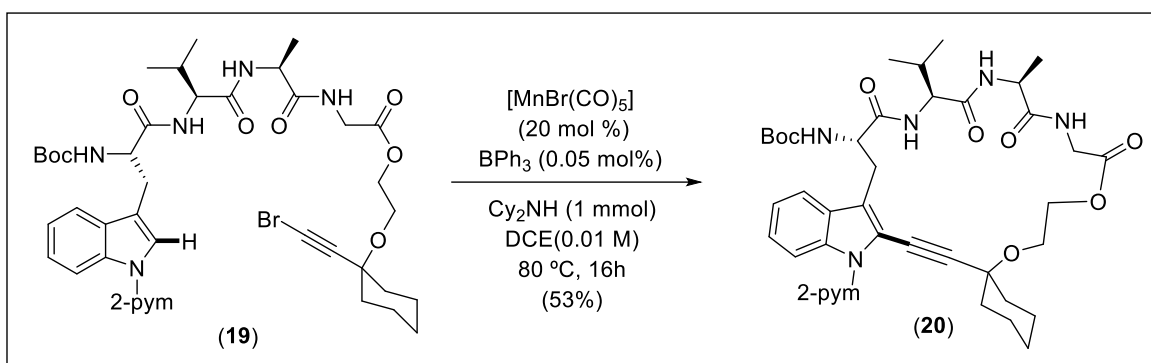


Esquema 6- Metodologia utilizando *N,N*-dimetil-anilina (**16**) e *N*-fenilmaleimida (**17**) para obtenção de tetra-hidroquinolinas

1.2. Funcionalização C-H

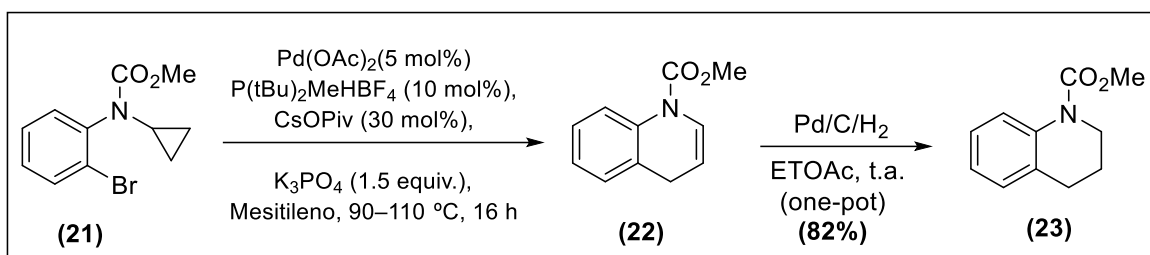
As reações de ativação da ligação C-H podem ser consideradas com funcionalizações de amplo potencial sintético de longa data na química. Essas transformações têm potencial em síntese devido à pouca reatividade desse tipo de ligação.¹⁰

As abordagens iniciais se concentraram no desenvolvimento de métodos para a funcionalização de hidrocarbonetos relativamente simples, contudo, nos últimos anos, as metodologias envolvendo ativações C-H evoluíram até o ponto em que podem ser consideradas como estratégias viáveis para a síntese de muitos alvos complexos.¹⁰ Um exemplo de molécula estruturalmente complexa é o composto **(20)**, sintetizado por Ackermann e colaboradores (2017), tratando-se de uma funcionalização C-H de alcinos catalisados por um complexo de manganês (I) em peptídeos. (Esquema 7)¹¹



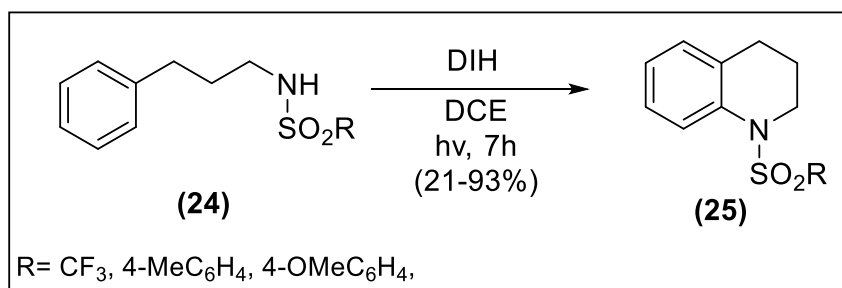
Esquema 7-Modificação do peptídeo por funcionalização C-H.

Fagnou e colaboradores (2011), relataram uma metodologia de preparo de uma série de derivados de tetra-hidroquinolina através de uma funcionalização intramolecular de ligação ciclopropano sp^3 C-H catalisada com paládio (0) e uma redução subsequente. A reação ocorre através de uma clivagem da ligação C-H e da formação da ligação C-C para gerar um intermediário de di-hidroquinolina **(22)** via anel de ciclopropano. (Esquema 8)¹²



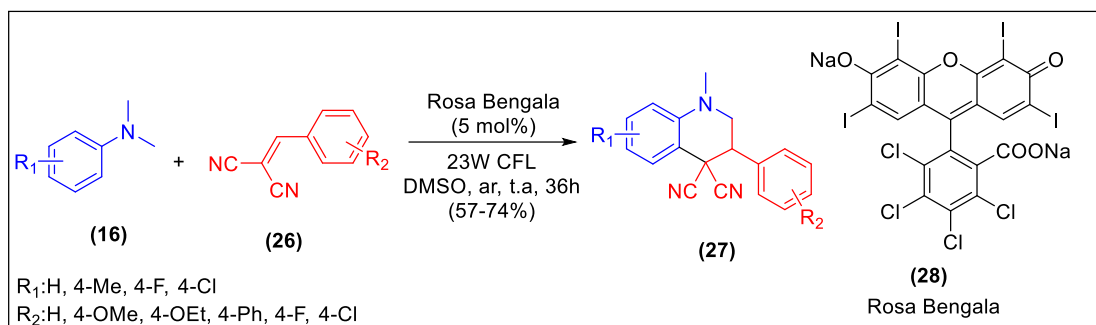
Esquema 8- Síntese de tetrahydroquinolinas através da estratégia de funcionalização da ligação sp^3 C-H.

Os estudos realizados por Togo e colaboradores (2009), mostraram sulfonamidas de aminas primárias (**24**) contendo um anel arila na posição γ reagindo com 1,3-diiodo-5,5-dimetil-hidantoína (DIH) sob a irradiação de uma lâmpada de tungstênio, proporcionando derivados do composto N-trifluorometanossulfonyl-1,2,3,4-tetra-hidroquinolinas (**25**) com bons rendimentos. (Esquema 9)¹³



Esquema 9- Reação sulfonamidas e DIH formando derivados de N-trifluorometanossulfonyl-1,2,3,4-tetra-hidroquinolinas

Em 2017, Guan e colaboradores reportaram o desenvolvimento de uma reação induzida pela luz visível para a síntese de derivados de tetra-hidroquinolinas via ciclicação radical entre os compostos *N,N*-dimetilanilinas (**16**) e 2-benzilidenomalononitrilos (**26**), no qual é feita uma dupla funcionalização C-H. O produto (**27**) foi obtido com rendimento de 57-74% utilizando Rosa Bengala (**28**) como fotocatalisador. (Esquema 10)¹⁴



Esquema 10- Síntese de tetra-hidroquinolina via ciclicização radical utilizando Rosa Bengala como fotocalisador.

Pode-se notar que as reações fotoquímicas têm sido utilizadas para reações de funcionalização C-H e isso ocorre devido a síntese com radicais ter se tornado popular. Radicais e cátions radicais são intermediários ativos e possuem uma gama de propriedades e reatividades, por exemplo, eletrofilicidade, nucleofilicidade e uma variedade de reações de ativação C-H. As principais realizações no campo foram categorizadas de acordo com os tipos representativos de reações, incluindo adições de radical, ciclicações radicalares, reações de acoplamento cruzado radical e acoplamento de cátions radicais com nucleófilos.¹⁵

Com isso a ciclicização radicalar fornece um novo caminho na síntese de um grande número de compostos heterocíclicos, não só as tetra-hidroquinolinas, mas para outros compostos como: cumarinas, furanos, benzofuranos, xantonas, benzotiazóis, indoles, indolinas, oxindoles, quinolinas, isoquinolinas, quinoxalina e fenantridinas.¹⁵

1.3. Fotoquímica

Nos últimos anos, as fontes de energia para a execução de processos reacionais começaram a ser levadas em conta uma vez que o caráter sustentável de um processo pode estar bastante relacionado a este fator. Sendo assim, a luz tornou-se uma fonte de energia ainda mais interessante entre as existentes, uma vez que, cumpre a maioria dos requisitos para as transformações químicas.

A fotoquímica é uma importante área que estuda a interação da luz com a matéria (íons e moléculas) na região ultravioleta (100-400 nm), luz visível (400-750 nm) ou radiação infravermelha (750-2500 nm).¹⁶

Em 1834, Hermarin Trommsdorff relatou uma das primeiras reações fotoquímicas envolvendo o composto orgânico Santonina (**29**) que, ao ser exposto à luz solar, sofreu mudanças em suas propriedades físicas. Este caso despertou o interesse de pesquisadores em investigar os fotoprodutos de Santonina, que foram completamente compreendidos e elucidados nas décadas de 1950 e 1960, sendo os fotoprodutos deste processo lumisantonina (**30**), seu isômero (**31**) e ácido fotoantônico (**32**). (Figura 1)¹⁶

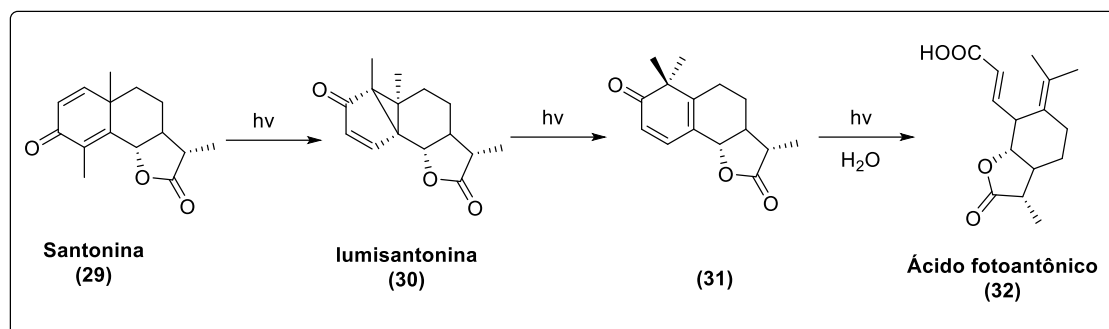


Figura 1- Modificações fotoquímica da Santonina

No início do século XX, Giacomo Ciamician se dedicou a estudos para entender o efeito da luz em reações químicas e compreender se era de fato a luz e não o calor que causavam as reações. Desta forma, a fotoquímica tornou-se uma ciência que a diferenciou da química de reações promovidas por via térmica.¹⁷

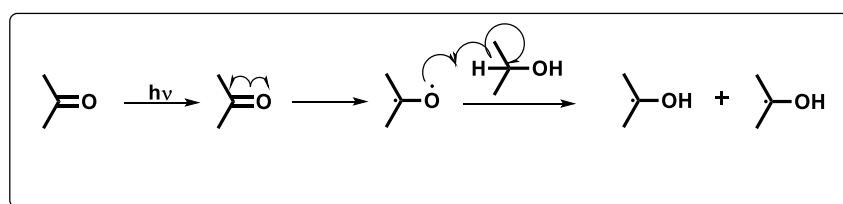


Figura 2- Exemplo de reação de redução estudada por Ciamician.

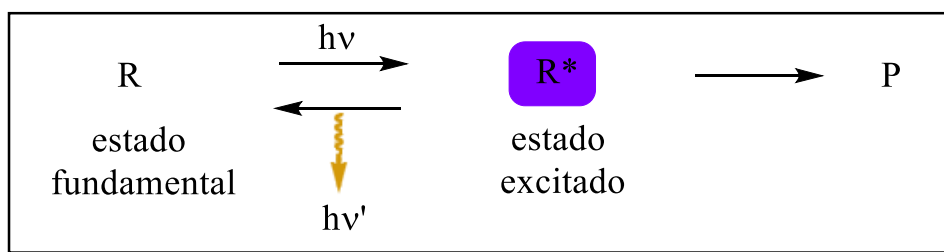
Essas reações desde então passaram a ser rotuladas de reações fotoquímicas e a luz solar passou a ser reconhecida como uma fonte energética limpa, de baixo custo e abundante para química orgânica.¹⁸ Com o avanço dos estudos na área, um passo adiante foi o reconhecimento de que as reações fotoquímicas envolvem estados excitados eletronicamente, "isômeros eletrônicos"

de estados fundamentais que têm reatividades diferentes das moléculas nos estados não excitados. ^{17,18}

1.3.1. Processos fotofísicos e fotoquímicos

O conceito fundamental da fotoquímica foi introduzido pela física moderna, dizendo que a absorção de luz corresponde à captura de um fóton pela molécula, este conceito se aplica tanto para processos fotoquímicos e fotofísicos.

Nos processos fotofísicos (excitação), uma molécula (R) pode absorver energia e ter um de seus elétrons presentes nos orbitais de fronteira promovidos de um estado eletrônico de menor energia para outro de maior energia. Nesta situação dizemos que o composto adquire uma configuração eletrônica de maior energia e passa a estar num estado excitado. Este elétron promovido entre os níveis eletrônicos pode então retornar ao seu estado fundamental de energia de forma radiativa ou não radiativa, não se observando nenhuma mudança estrutural. No processo fotoquímico, a molécula (R) absorve a energia através de excitações eletrônicas e no estado excitado (R*) se converte em uma molécula diferente da inicial, um produto (P). (Esquema 11)



Esquema 11- Processos fotofísicos e processos fotoquímicos

Os compostos orgânicos em geral possuem elétrons com spins emparelhados ($\uparrow\downarrow$) no estado fundamental (S_0). Após absorver a energia fornecida pela fonte de luz, um elétron presente em um orbital molecular ocupado de alta energia (HOMO) é promovido a um orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO), resultando em um composto no estado singlete excitado (S_1). Este último, pode perder energia por 3 processos fotofísicos diferentes, por fluorescência onde S_1 retorna ao estado S_0 após a perda de um fóton, e também pela perda não radiativa por relaxação vibracional. Esses decaimentos são rápidos, tendo o tempo de meia vida na ordem de 10^{-9} - 10^{-7} segundos. Outra possibilidade é o cruzamento

intersistemas (CIS), que é o processo onde ocorre um decaimento de energia do elétron excitado com inversão de spin para um nível de energia ainda superior ao estado fundamental passando para o estado tripleto. Nesse ponto, o elétron excitado pode perder a energia por fosforescência retornando ao S_0 , tendo um tempo de meia vida geralmente mais longo da ordem de 10^{-6} - 10^{-3} segundos (Figura 3).¹⁹

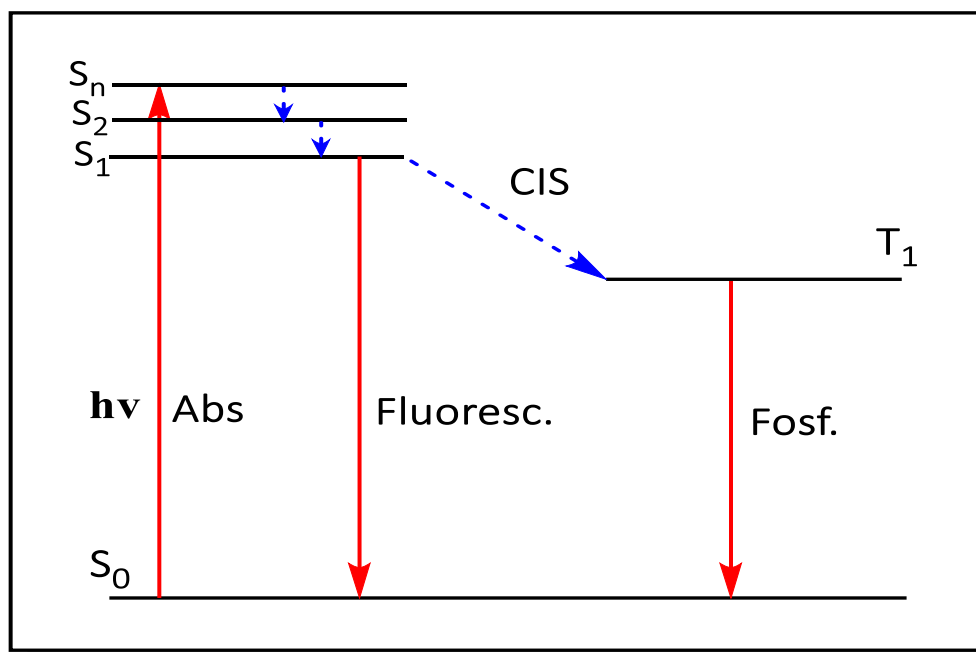


Figura 3- Diagrama simplificado de Jablonski

É importante comentar que o uso da luz visível em reações orgânicas é limitado, visto que as moléculas orgânicas normalmente não absorvem na região visível e, com isso, não se tem a fonte de energia necessária para a quebra das ligações e formação de outras ligações químicas. Podem-se observar na Figura 4 as energias necessárias para a quebra das ligações químicas de alguns compostos.¹⁹

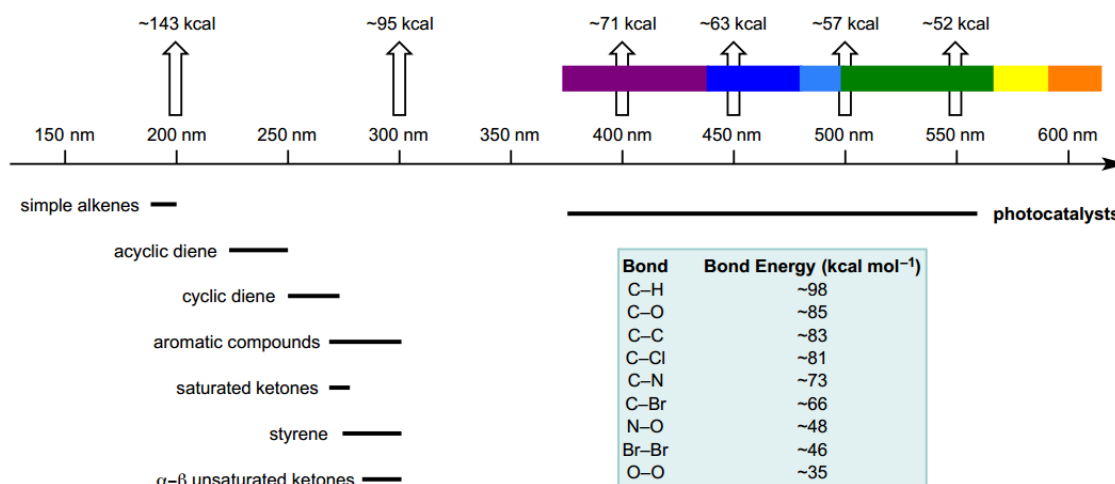


Figura 4- Luz e moléculas orgânicas

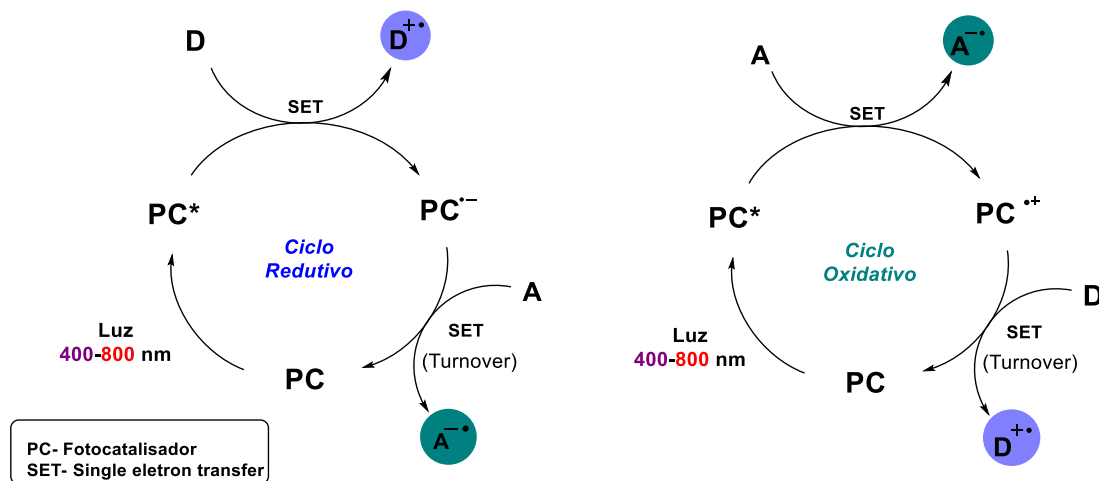
Uma solução para este problema foi a exploração da fotocatalise, usando metais e corantes orgânicos como fotocatalisadores e a investigação de reações fotoquímicas envolvendo complexos de EDA (Electron Donor-Acceptor). Esses processos foram estudados afim de promover as transformações desejadas, no qual moléculas capazes de absorverem luz visível são utilizadas para então proporcionar a quebra e/ou formação das ligações em seus estados excitados, seja por transferência de elétron ou transferência de energia.

1.3.2. Processos Fotocatalíticos

Fotocatalise é um tipo particular de catálise em química onde o principal agente promotor é a luz. Assim, uma reação química que envolva a absorção de luz por uma ou mais espécies de reagentes ou pela adição de substâncias aditivas (fotocatalisadores), pode ser considerada como uma reação fotocatalisada.

Existem vários tipos de processos fotocatalíticos envolvendo desde transferência de energia, formação de radicais por quebra de ligações químicas até formação de cátions ou ânions radicais por transferência de elétrons substrato/fotocatalisador. Com relação a estes dois últimos tipos de fotocatalises temos o ciclo redutivo e o ciclo oxidativo (Esquema 12). No ciclo redutivo, o fotocatalisador (PC) é excitado pela luz visível e, em seguida, um composto doa um elétron ao fotocatalisador (PC). Na sequência do ciclo fotocatalítico o substrato oxidado sofre algumas etapas adicionais de reação e o fotocatalisador reduzido passa por uma oxidação (*turnover*) retornando ao estado fundamental, permitindo

múltiplos ciclos de fotocatalise. No ciclo oxidativo, o fotocatalisador (PC) é excitado pela luz e, no estado excitado, doa um elétron a um substrato. Este substrato foto-reduzido sofre algumas etapas reacionais até se tornar um produto e o fotocatalisador retorna ao ciclo (*turnover*) após sofrer uma redução por uma molécula aditiva ou pelos próprios intermediários avançados do ciclo.²⁰



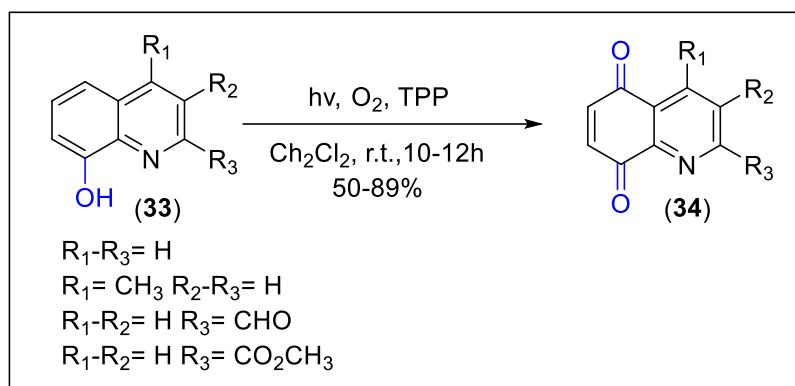
Esquema 12- Ciclos fotocatalíticos

1.3.2.1. Porfirinas

As porfirinas são fotocatalisadores interessantes por serem corantes orgânicos tetrapirrólicos com grande potencial fotocatalítico por vias de transferência de energia, mas também por transferência de elétrons, entretanto, raros são os trabalhos que citam seu potencial para reações SET (*single electron transfer*). Os derivados porfirínicos são compostos que conseguem atuar como agentes redutores ou oxidantes e apresentam potenciais redox e tempos de vida similares a complexos metálicos fotocatalisadores, como por exemplo complexos baseados em Ru e Ir.²¹

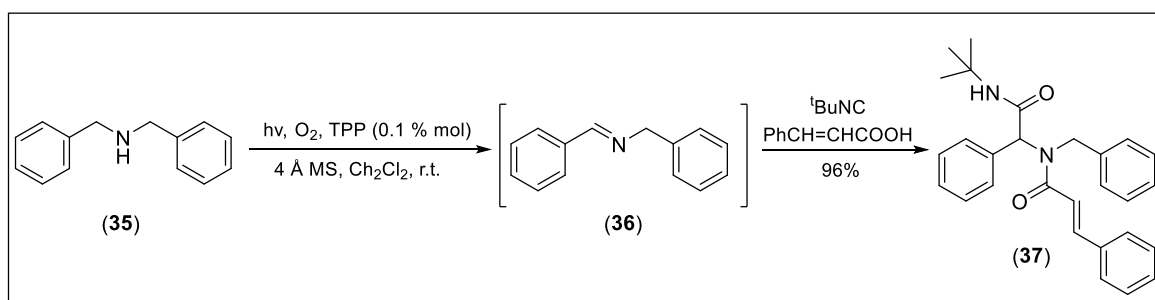
Existem algumas vantagens na utilização das porfirinas como fotocatalisadores em comparação aos complexos de rutênio e irídio, entre elas, a solubilidade em meios orgânicos, o acesso mais fácil a algumas dessas moléculas (síntese ou comercial) e a possível recuperação do composto. As porfirinas se destacam também devido ao seu alto coeficiente de absorção de luz e tem uma alta fotoestabilidade em comparação com outros corantes. Além disso, são interessantes pela sua habilidade de geração de oxigênio singlete, a meso-tetrafenilporfirina (TPP) por exemplo, foi escolhida como um dos fotossensibilizadores mais eficazes para geração de oxigênio singlete.²²

Cossy e Belotti (2001) sintetizaram quinolina-5,8-quinonas substituídas (**34**) usando **TPP** para a foto-oxigenação de 8-hidroxiquinolinas substituídas (**33**) em 50-89% de rendimento (Esquema 13).²²



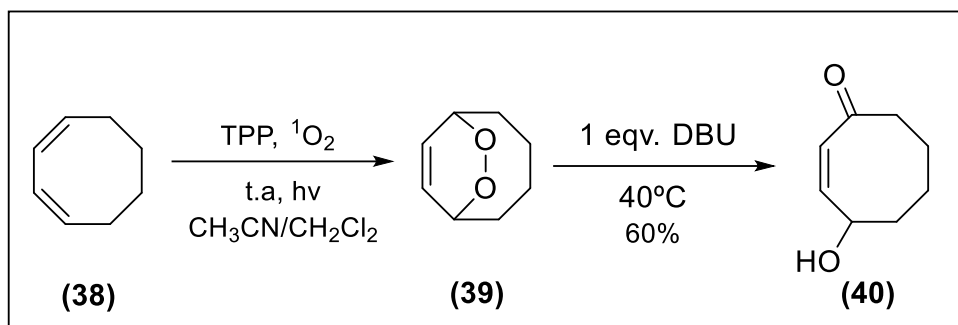
Esquema 13- Síntese de quinolino-5,8-quinonas substituídas por foto-oxigenação

Che e colaboradores relataram a foto-oxidação altamente eficiente de benzilaminas secundárias a iminas em 96% de rendimento usando oxigênio molecular e **TPP** como fotossensibilizador para reações do tipo Ugi oxidativas. (Esquema 14)²³



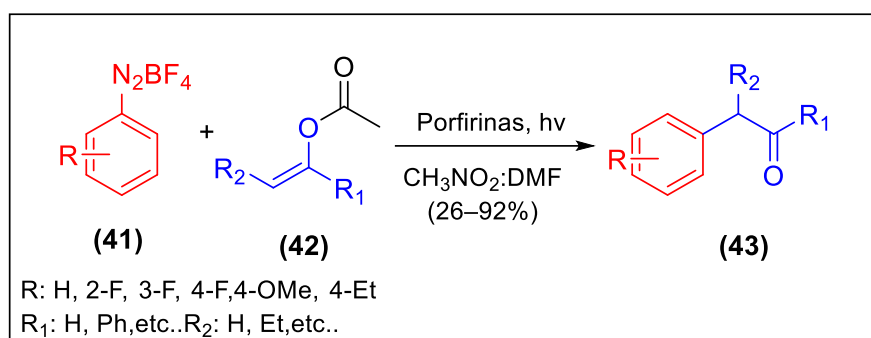
Esquema 14- Fotooxidação de benzilaminas secundárias a iminas.

Em nosso grupo de pesquisas o primeiro trabalho publicado foi em 2018, em que foram estudadas foto-oxidações de vários dienos conjugados usando a meso-tetrafenilporfirina (**TPP**) como fotocatalisador em ambas condições de batelada e em regime de fluxo contínuo. Os endoperoxidos produzidos foram na sequência rearranjados (rearranjo Kornblum-DeLaMare).²⁴



Esquema 15- Dieno **38** Fotooxigenação e Rearranjo de Kornblum-DeLamare.

Um segundo trabalho publicado pelo grupo foi também em 2018, no qual desenvolveu-se uma metodologia de duas etapas, usando diferentes porfirinas como fotocatalisadores para realizar a fotoarilação, tanto em fluxo contínuo quanto em batelada. Neste caso, de enol-acetatos (**42**) sofreram adições de diferentes radicais arila, os quais foram gerados por fotocatalise de porfirinas num processo SET. Neste trabalho houve um grande destaque do potencial das porfirinas como fotocatalisadores SET (*single electron transfer*).²¹



Esquema 16- Fotoarilações mediadas por luz visível e porfirinas.

1.3.3. Complexo EDA

A transferência de elétrons promovida por luz entre moléculas não necessariamente precisa de um fotocatalisador. (Figura 5) A transferência de elétrons pode ser por um composto rico em elétrons, doador D, e um composto pobre em elétrons, receptor A, que rapidamente se combinam para formar um complexo EDA (Electron Donor-Acceptor), sendo uma fraca e reversível esta associação. Estes complexos são geralmente muito sensíveis a variações de temperatura, solvente e concentração.^{20, 25}

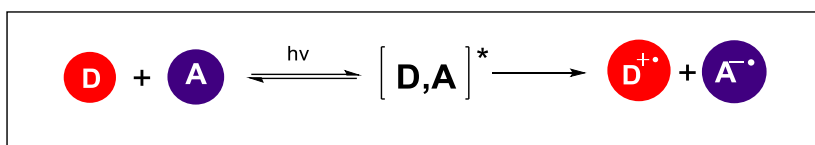
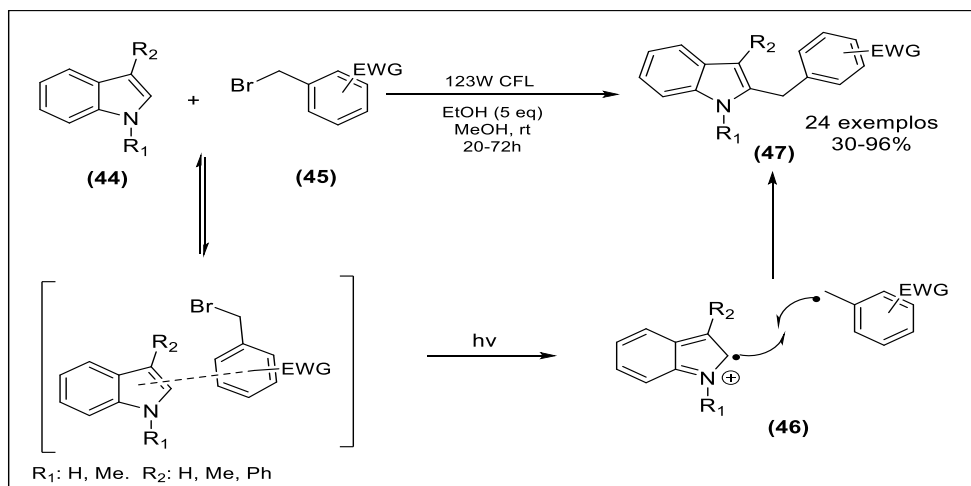


Figura 5- Complexo EDA

Devido a formação desse complexo, existem algumas características observadas, uma delas é uma nova banda de absorção no qual não é observado nos espectros de absorção UV-Vis dos reagentes individualmente. Essa faixa normalmente apresenta um deslocamento batocrômico. Outra característica é a diferente coloração formada na reação.²⁵

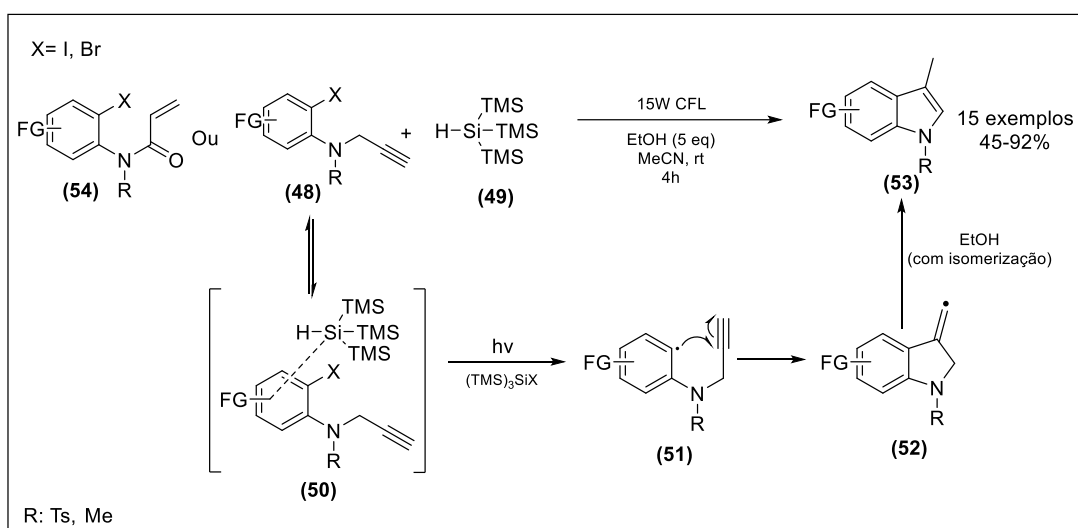
Em síntese orgânica, os complexos EDA ainda tem aplicações limitadas, devido a transferências eletrônicas entre os compostos serem rápidas e reversíveis. No entanto, várias reações processadas via complexos EDA vem se mostrando únicas como, por exemplo, algumas alquilações assimétricas, arilações de compostos aromáticos, dentre outras.²⁶

Uma aplicação relevante de complexos EDA foi divulgada por Melchiorre e seus colaboradores em 2015, através de uma alquilação fotoquímica gerada pela combinação do 1H-indol (**44**) com brometo de benzila (**45**). (Esquema 17) O mecanismo proposto sugere que primeiro há a formação do complexo EDA que sob a irradiação da luz visível é excitada e é induzido uma transferência de elétrons, que gera então um par radical (**46**). Este par radical reage e forma uma nova ligação C-C. Os rendimentos das reações, utilizando-se diferentes substratos, variaram de 30-96%.^{26b}



Esquema 17- A alquilação de indóis dirigida pela atividade fotoquímica do complexo EDA

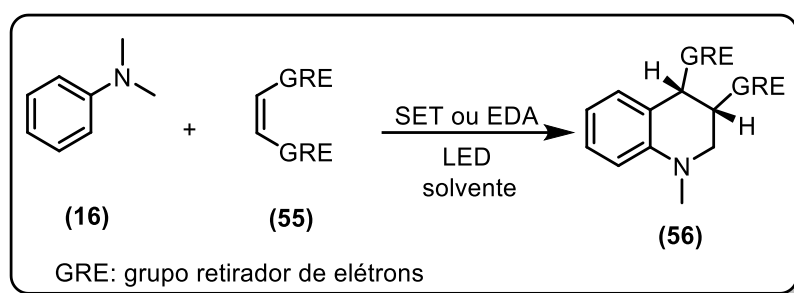
Outra aplicação de reações que envolvem complexos EDA foi relatada por Paixão e colaboradores em 2015, em que foi realizada sínteses de indol e oxindol obtidos pela combinação da anilina funcionalizada (**48**) e tris-(trimetilsilil) silano (**49**) (Esquema 18). No mecanismo proposto, a reação ocorre através do complexo EDA, que sob irradiação de luz visível é excitado e transfere energia para a molécula de tris-(trimetilsilil) silano **49**, no qual sofre uma ruptura homolítica produzindo radicais silil e abstraindo um haleto do substrato **48** (ou **54**), fornecendo o radical aril **49**; o mesmo sofre uma ciclização 5-exo-trig, conduzindo ao intermediário **50**, seguida de uma abstração do hidrogênio a partir de etanol e, por fim, uma isomerização conduz ao correspondente heteroaromático.²⁷



Esquema 18- Síntese de índol e oxindol mediado por luz visível via complexo EDA

2. Objetivos

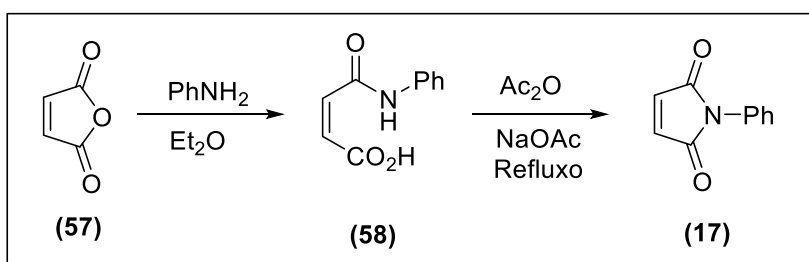
Esta parte do trabalho tem como objetivo estudar reações de ciclização oxidativa fotocatalisadas entre aminas aromáticas e olefinas deficientes de elétrons para obtenção de tetra-hidroquinolinas, através de luz visível (Esquema 19).



Esquema 19- Condição para obtenção de tetra-hidroquinolinas utilizando olefinas deficientes de elétrons (48) e N-fenilmaleimida (17)

3. Resultados e Discussão

Os compostos escolhidos para iniciar a avaliação da síntese de tetra-hidroquinolinas foram *N,N*-dimetilanilina (**16**) e *N*-fenilmaleimida (**17**), sendo **16** encontrado comercialmente e **17** sintetizada. A preparação de **17** foi realizada de acordo com o procedimento descrito por Mitchell²⁸ (Esquema 20). Nessa reação, utilizou-se o anidrido maléico (**57**) que reage com a anilina para a formação do respectivo ácido *N*-fenilmaleâmico (**58**). Este ácido pode ser ciclizado com facilidade, sob aquecimento, através do uso de agentes desidratantes de fácil acesso, como por exemplo, o anidrido acético.



Esquema 20-Síntese da *N*-fenilmaleimida

Após recristalização, o composto **17** foi obtido com o rendimento de 72% e caracterizado por RMN de ¹H. Ao observar o espectro de RMN ¹H, nota-se a presença de um singleto em 6,85 ppm correspondente a dupla ligação do composto e dois multipletos 7,32-7,40 ppm e 7,44-7,5 ppm, referentes aos sinais dos ¹H presentes no anel aromático da molécula.

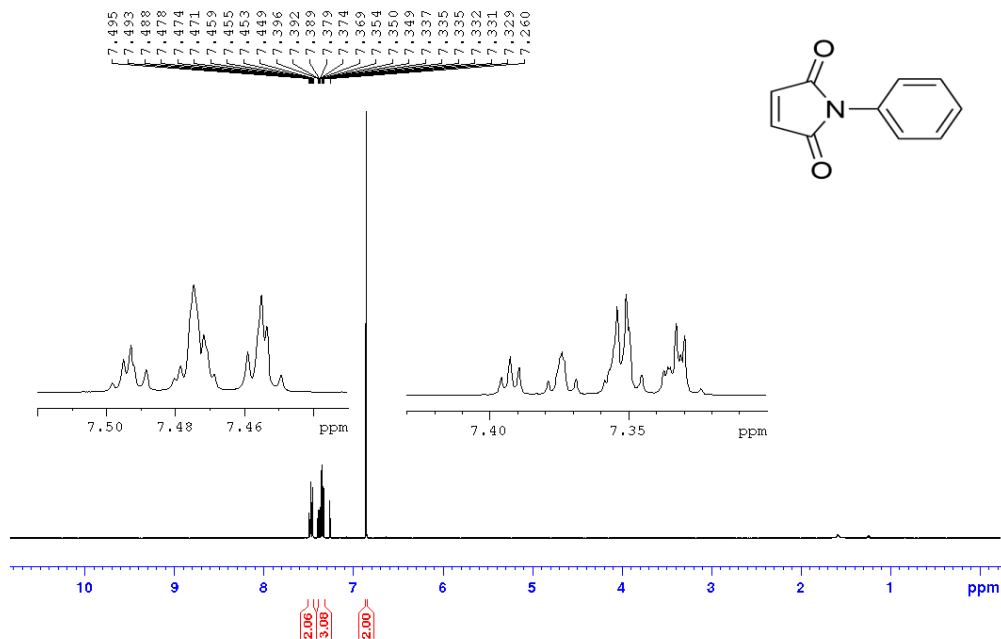
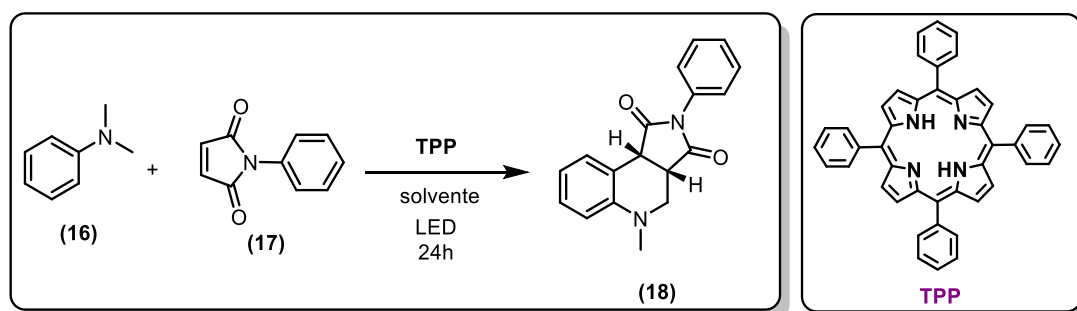


Figura 6- Espectro de RMN ¹H da N-fenilmaleimida (CDCl₃)

Alguns estudos preliminares da reação de ciclização oxidativa desejada foram realizados pelo aluno de iniciação científica Yuri Ferrari Cupertino, utilizando *N,N*-dimetilanilina (**16**) e *N*-fenilmaleimida (**17**) para tentar encontrar uma condição ótima conforme descrito no esquema 2. Dentre as várias condições testadas, selecionamos aquela realizada em um período de 24h, fazendo-se uso do reator de LED branco em batelada com 80W de potência total (Figura 7a). Para a realização dos experimentos utilizou-se um tubo do tipo “ACE” de vidro contendo 3 mL de solvente (Figura 7b). Na Tabela 1 são apresentados os principais resultados obtidos.



Esquema 21- Condição para obtenção de tetra-hidroquinolinas utilizando *N,N*-dimetilanilina (**16**) e *N*-fenilmaleimida (**17**) catalisada por TPP.



Figura 7- a) reator em batelada 80 W. b) Tubo do tipo “ACE”.

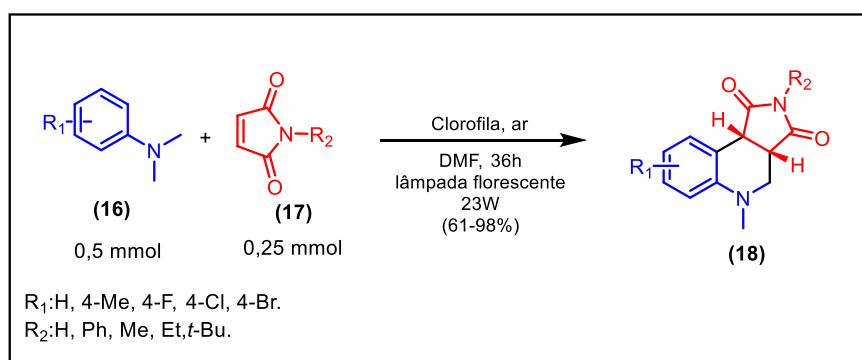
Tabela 1- Reações entre a *N,N*-Dimetilanilina (**16**) e a *N*-fenilmaleimida (**17**).

Entrada	16 (mmol)	17 (mmol)	Solvente	TPP mol%	Presença de O ₂	Rendimento do produto 18 (%)
1	1	0,5	ACN:CH ₂ Cl ₂ 2:1	3	Sim	35
2	1	0,5	DMF:CH ₂ Cl ₂ 2:1	3	Sim	62
3	1	0,5	DMF:CH ₂ Cl ₂ 2:1	5	Sim	63
4	0,5	1	DMF:CH ₂ Cl ₂ 2:1	3	Sim	50
5	5	0,5	DMF:CH ₂ Cl ₂ 2:1	3	Sim	65
6	0,5	5	DMF:CH ₂ Cl ₂ 2:1	3	Sim	63
7	1	0,5	DMF	3	Sim	62
8	1	0,5	DMF	1	Sim	57
9	1	0,5	DMF	3	Não	19

De acordo com a Tabela 1, ao comparar as entradas 1 e 2 foi possível confirmar a importância do solvente nestas reações, sendo o rendimento ao utilizar a mistura de solventes ACN:CH₂Cl₂ (35%) praticamente a metade daquele com

DMF:CH₂Cl₂ (62%). Algumas inversões nas razões dos equivalentes reacionais (entrada 4) ou uso de excessos dos reagentes **16** ou **17** (entradas 5 e 6, respectivamente) não resultaram em mudanças significativas nos rendimentos. O uso de DMF como solvente (entrada 7) manteve praticamente inalterado o rendimento (62%) bem como uso de 3 mol% ou 1 mol% de TPP (entradas 7 e 8) não renderam, novamente, resultados tão diferentes em termos de rendimento (62% vs 57%). A ausência de O₂ no meio reacional, aparentemente, impacta na eficiência da reação sendo que o experimento da entrada 9 rendeu o produto **18** em apenas 19%.

Durante a execução do trabalho houve a publicação no *J.Org. Chem.* **2017**, 82, 1888–1894 e que foi relatado o uso da clorofila como “possível” fotocatalisador SET, utilizando-se os mesmos substratos avaliados neste trabalho (Esquema 22). O surgimento desse trabalho demonstrou que derivados porfirínicos poderiam atuar como fotocatalisadores neste tipo de reação, corroborando com nossa estratégia de conhecer de maneira mais profunda as propriedades destes fotossensibilizadores.²⁹



Esquema 22- Metodologia utilizando *N,N*-dimetilanilina (**16**) e *N*-maleimida (**17**) utilizando clorofila como fotocatalisador para obtenção de tetra-hidroquinolinas.

Como os nossos resultados utilizando **TPP** não apresentaram rendimentos melhores que 63%, resolveu-se investigar a reação de um ponto de vista de mecanismo para que pudéssemos compreender a reação de uma forma mais profunda. Como apresentado na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, no mecanismo fotocatalítico, a **TPP** atuaria em um ciclo redutivo, no qual a anilina (**16**) sofreria oxidação e, a espécie radicalar gerada de tal processo reagiria com o composto **17**, sendo uma reação com mecanismo “stepwise”. O cátion radical

formado na presença de oxigênio, co-oxidante necessário para o turnover da **TPP**, geraria o produto desejado **18**.

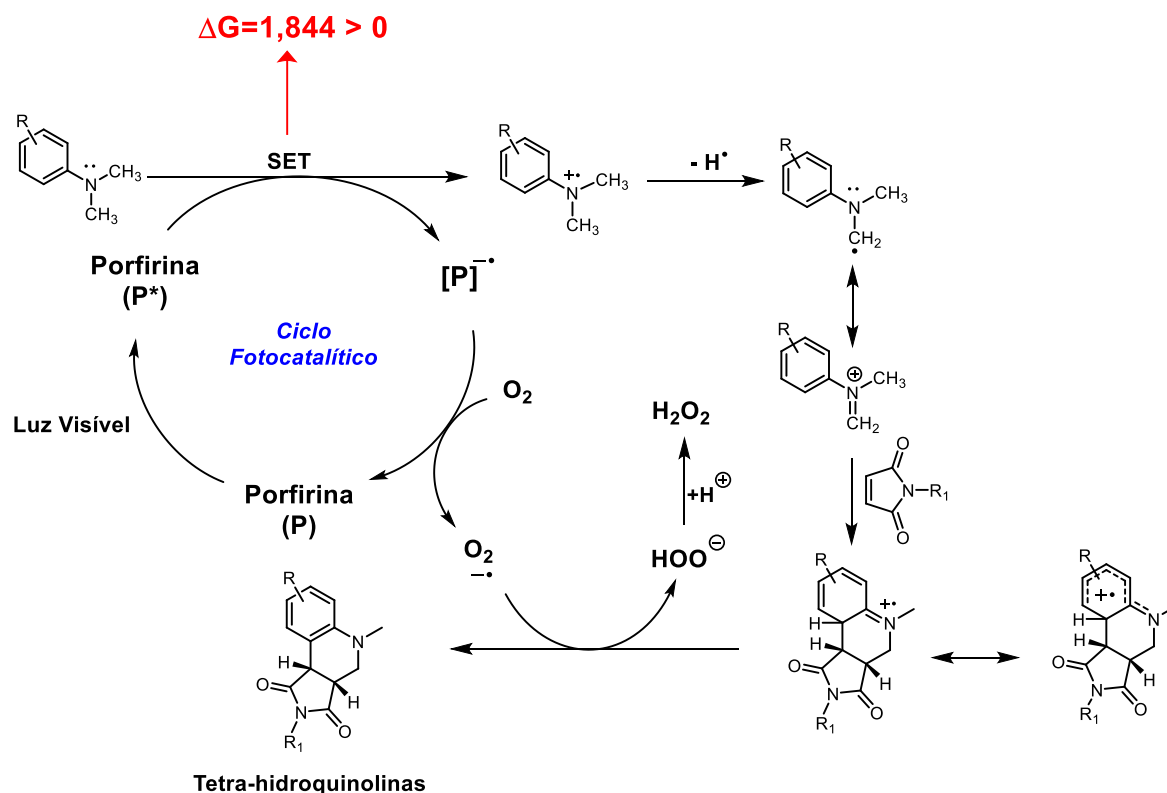
Para melhor compreensão do mecanismo da reação, realizou-se o cálculo de ΔG para a transferência fotoinduzida de um elétron conforme a equação abaixo, em que F corresponde a constante de Faraday ($23,061 \text{ kcal V}^{-1} \text{ mol}^{-1}$):²⁰

$$\Delta G = -F[E_{red}^*(cat^*/cat^{\cdot-}) - E_{ox}(sub^{\cdot+}/sub)] \quad (1)$$

$$\Delta G = -23,061[(0,62) - (0,71)]$$

$$\Delta G = 1,844 > 0$$

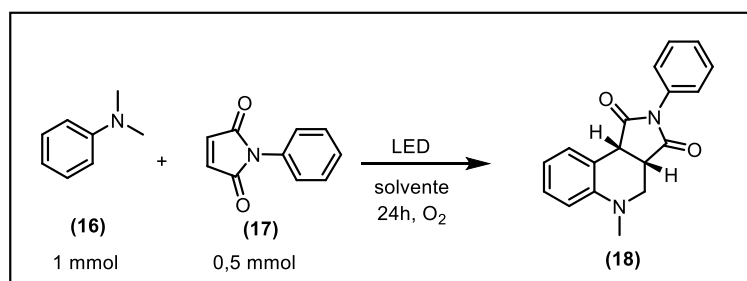
O valor de ΔG para o processo obtido, a partir do cálculo acima, em que se fez o uso dos potenciais tripletes de estado excitado da **TPP** ($E_{ox}^* \text{ tripl}$)³⁰ e da amina **16**²⁵, é maior que zero, indicando que não é uma reação espontânea. Estes cálculos indicaram que a **TPP** não está participando efetivamente do processo fotoquímico. Isto explica os resultados obtidos através do aumento das quantidades em mol% de fotocatalisador **TPP** de 3 mol% (entrada 2, tabela 1) para 5 mol% (entrada 3, tabela 1) e que não refletiu em nenhuma melhoria do rendimento.



Esquema 23- Mecanismo inicialmente proposto para a reação.

Nesse contexto, foram realizados outros experimentos como mostram os dados da tabela 2. Um estudo fundamental que estava faltando na metodologia era o teste da reação na ausência de **TPP**. Para nossa surpresa, quando a reação foi testada em DMF (entrada 1, Tabela 2) na ausência de **TPP**, foi obtido o rendimento de 61%, o qual era compatível com todos os estudos apresentados anteriormente (Tabela 1), excluindo a possibilidade de efeito fotocatalítico da **TPP** como previsto pelo cálculo ΔG ; outro resultado compatível foi obtido também, pelo uso de dioxano (entrada 3, Tabela 2). Estes dois últimos resultados, inclusive, corroboraram com o fato de que os rendimentos dos estudos apresentados na tabela 1 variaram muito pouco com o “loading” de **TPP** e apenas foram alterados pela utilização de diferentes solventes/misturas.

Outro experimento foi realizado (entrada 2, Tabela 2) na ausência de luz, o qual não rendeu o produto esperado. Após isto, concluiu-se que havia um efeito fotocatalítico no processo promovido por luz branca ou azul. Contudo, não pelo efeito SET da **TPP**. Algumas conclusões adicionais puderam ser ainda somadas nesta etapa como a não ocorrência de processo reacional por via térmica e na ausência de luz (entrada 4, Tabela 2), bem como da baixa temperatura na presença de luz (entradas 5 e 7, Tabela 2)



Esquema 24- Condição para obtenção de tetra-hidroquinolinas utilizando *N,N*-dimetilaniлина (16) e *N*-fenilmaleimida (17) via complexo EDA.

Tabela 2- Reações entre a *N,N*-dimetilaniлина (16) e a *N*-fenilmaleimida (17), sem fotocalisador.

Entrada	Solvente	LED	Produto 18 (%)
1	DMF	Branco (80W)	61
2	DMF	-	-
3	Dioxano	Branco (80W)	57
4 ^a	DMF	-	-
5 ^b	DMF	Branco (80W)	29

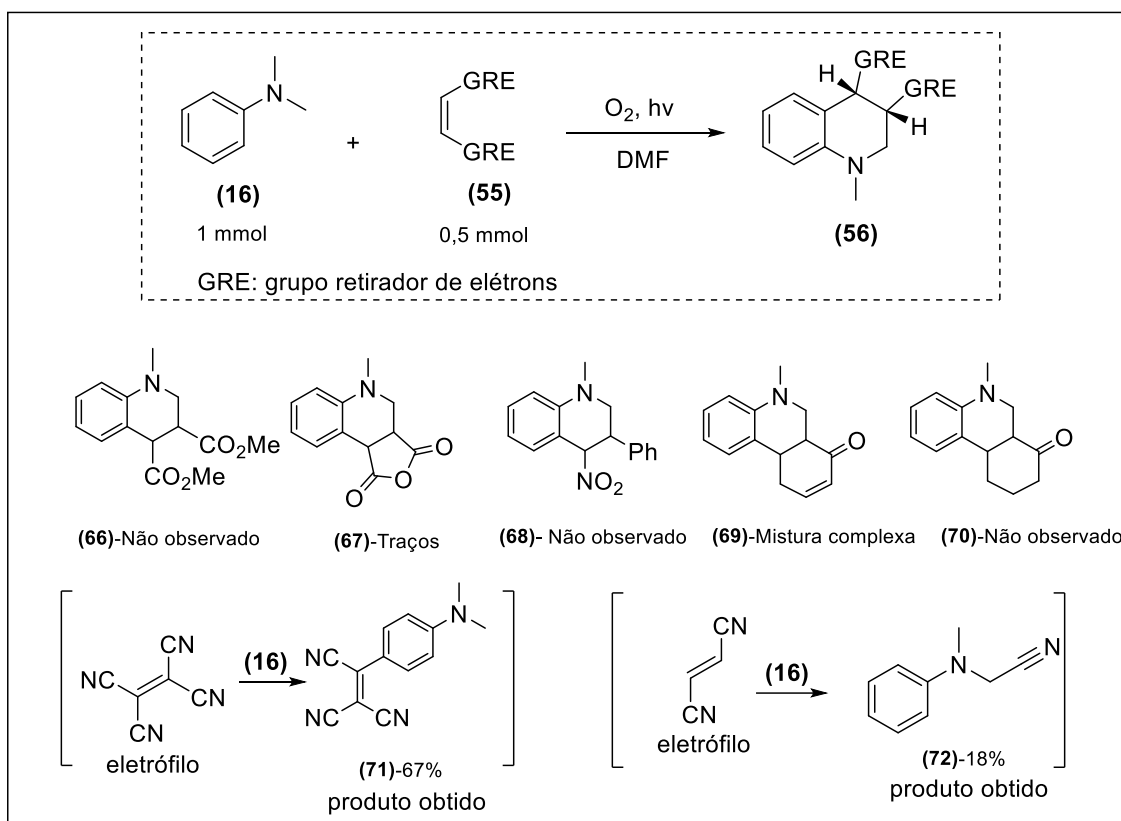
6	DMF	Azul (28W)	43
7 ^b	DMF	Azul (28W)	33

^a Reação térmica 55°C. ^b Reações feitas em baixa temperatura -2°C.

Imediatamente após estas conclusões e devido ao fato de termos um produto reacional com 61% de rendimento, cogitou-se a ocorrência de um complexo EDA (Electron Donor–Acceptor) formado entre a *N,N*-dimetilanilina (**16**) e a *N*-fenilmaleimida (**17**).

De modo positivo, concomitantemente às nossas avaliações sobre a possibilidade de formação de complexo EDA (avaliações espectrofotométricas), em que havíamos detectado a ocorrência do complexo EDA, nos deparamos com uma publicação na revista *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2051-2054 com resultado muito similar aos nossos e revelando a existência, de fato, do complexo EDA.³¹ É evidente que estes resultados somaram comprovação junto aos nossos, contudo, inviabilizaram uma série de esforços futuros já que muitos de nossos avanços acabavam de ser publicados.

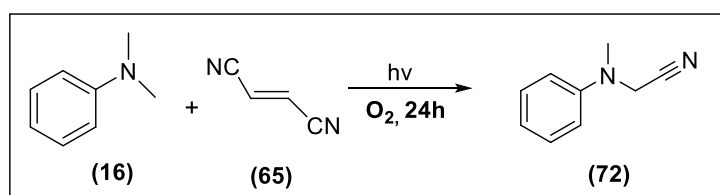
Ainda assim, decidiu-se avaliar alguns outros eletrófilos os quais não haviam sido explorados nem por nós e nem na recente publicação no *Org. Lett.* Prosseguiu-se com os estudos usando: fumarato de dimetilo (**59**), anidrido maleico (**60**), 2-nitro-1-feniletileno (**61**), *p*-benzoquinona (**62**), ciclohex-2-enona (**63**), tetracianoetileno (**64**) e fumaronitrila (**65**), conforme o Esquema 25.



Esquema 25- Condição para obtenção de tetra-hidroquinolinas utilizando *N,N*-dimetilanilina (**16**) e eletrófilos (**55**) via complexo EDA

Entretanto, os eletrófilos testados não renderam resultados promissores e/ou renderam produtos de reação de substituição eletrofílica aromática (**71**) ou de adição radicalar do 2-(metil(phenil)amino)acetonitrila (**72**).

O produto **72** é descrito na literatura como intermediário importante na síntese orgânica. Eles tem sido amplamente utilizado para a síntese de produtos naturais bioativos, α -aminoácidos não naturais, compostos heterocíclico e são obtidos através de processos sintéticos complexos.³² Devido a essa importância, foram realizados experimentos exploratórios de otimização visando o aumento do rendimento dessa reação, conforme é mostrado na Tabela 3



Esquema 26- Condição para obtenção de 2-(metil(phenil)amino)acetonitrila (**72**) utilizando *N,N*-dimetilanilina (**16**) e fumaronitrila (**65**)

Tabela 3- Reações entre a *N,N*-Dimetilanilina (**16**) e a Fumaronitrila (**65**).

Entrada ^a	16 (mmol)	65 (mmol)	Fotocatalisador	Solvente	LED	Produto 72
1	1	0,5	-	DMF	Branco (80W)	18%
2	0,5	1	-	DMF	Branco (80W)	-
3	1	1	-	DMF	Branco (80W)	4%
4 ^b	1	0,5	-	DMF	Branco (80W)	-
5 ^c	1	0,5	-	DMF	Branco (80W)	-
6	1	0,5	-	Metanol	Branco (80W)	5%
7	1	0,5	-	MeCN	Branco (80W)	-
8	5	0,5	-	DMF	Branco (80W)	-
9	1	0,5	-	DMF	Branco (80W)	5%
10	0,5	0,25	-	DMF	Branco (80W)	21%
11	1	0,5	-	DMF	Azul (28W)	-
12	1	0,5	Riboflavina (5mol%)	DMF	Azul (28W)	-
13	1	0,5	Riboflavina (5mol%)	DMF	Branco (80W)	-
14	1	0,5	Azul de metileno (5mol%)	DMF	Branco (80W)	-

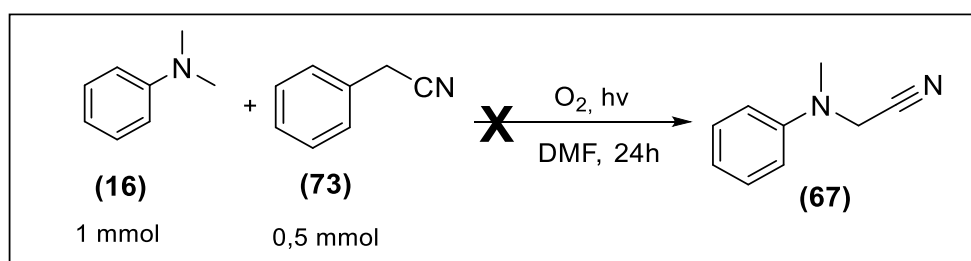
^a As reações foram feitas com 3mL de solvente exceto na entrada 7 que foi feita com 1,5mL. ^b Reação feita com 48h. ^c Reação na ausência de oxigênio.

Nas três primeiras entradas foram avaliadas as proporções dos reagentes, 2:1, 1:2 e 1:1, respectivamente. O melhor rendimento, de 18%, foi obtido para a proporção 2:1 (entrada 1, Tabela 3). A mesma proporção dos reagentes da reação da entrada 1 também foi utilizada em outras duas reações: uma com tempo de 48h (entrada 4, Tabela 3) e outra na ausência de oxigênio (entrada 5, Tabela 3). Ambas não apresentaram produtos. Em seguida, foi avaliado o andamento da reação com dois outros solventes: metanol (Entrada 6, Tabela 3) e acetonitrila (Entrada 7, Tabela 3), mostrando que, dentre os solventes testados, o DMF é o melhor solvente. Na entrada 6, foi colocado um excesso de *N,N*-dimetilanilina de 10 equivalentes e não foi obtido nenhum produto.

Foi avaliada também a influência da concentração dos reagentes no meio reacional. Na entrada 7, foi utilizado a metade do volume de solvente em relação a entrada 8, constituindo um meio concentrado, enquanto que na entrada 8, foram utilizados a metade da quantidade em mmol dos reagentes, na mesma proporção, constituindo um meio diluído. A entrada 8 apresentou rendimento superior a entrada 7 e comparável com a entrada 1 e, por isso, foram mantidas as concentrações dessa entrada. Para avaliar o comportamento da reação sob um novo espectro de luz, foi utilizado led azul, que também não favoreceu a formação do produto.

Por fim, foram utilizados os fotocatalisadores riboflavina, com led branco e azul, e azul de metileno, com led branco, que, mais uma vez, não contribuíram com a formação de produto. Devido a esses resultados, acredita-se que a formação do produto deve passar por um processo de complexo de EDA entre os reagentes que não apresentam coloração quando separados, mas ao entrarem em contato um com outro adquirem coloração amarelo claro.

Devido aos baixos rendimentos obtidos com a fumaronitrila (**65**), utilizou-se outro substrato que continha o grupo nitrila, cianeto de benzila (**68**) (Tabela 4), que também não apresentou a formação de produtos.



Esquema 5- Condição para obtenção de 2-(metil(phenil)amino)acetonitrila (**72**) utilizando *N,N*-dimetilanilina (**16**) e cianeto de benzila (**73**).

Tabela 4: Reações entre a *N,N*-dimetilanilina (**16**) e a cianeto de benzila (**68**).

Entrada	16 (mmol)	73 (mmol)	Fotocatalisador	Solvente	LED	Produto 72(%)
1	1	0,5	-	DMF	Branco (80W)	-
2	1	0,5	Riboflavina (5mol%)	DMF	Azul (28W)	-

Após ter sido explorado diferentes tipos de eletrófilos, realizando experimentos exploratórios de otimização do produto **72** e não ter obtidos

resultados promissores, decidiu-se fazer uma pausa nesse projeto e prosseguir com outro projeto que estava sendo realizado em paralelo.

4. Conclusões

Nesse trabalho foram realizados estudos para síntese de tetra-hidroquinolinas a partir de *N,N*-dimetilanilina (**16**) e *N*-fenilmaleimida (**17**) na presença de luz visível (Led Branco ou Azul). Foi avaliado, primeiramente, o uso da **TPP** como fotocatalisador nessa reação, obtendo 62% como o melhor rendimento. Entretanto, surpreendentemente, ao avaliar a mesma reação sem o uso da **TPP**, obteve-se o resultado similar, desta forma, percebeu-se que a **TPP** não teve influência no rendimento da reação. Com este resultado e principalmente pelo surgimento da publicação no *Org Lett*, **2018** aferiu-se que a reação ocorre por via fotocatalítica através de complexo EDA.

Devido à esta publicação mudou-se o foco do trabalho para exploração de diferentes tipos de eletrófilos junto com a *N,N*-dimetilanilina (**16**) na reação via complexo EDA. Contudo, em nenhum um caso obteve-se a tetra-hidroquinolina esperada, sendo que ao utilizar os substratos tetracianoetileno (**64**) e fumaronitrila (**65**) observou-se a formação de outros compostos com rendimentos significativos, 67% e 18%, respectivamente. Visto que a síntese do produto **72** poderia ser de interesse para atividade biológica, foram realizados experimentos exploratórios de otimização tanto por complexo EDA quanto por fotocatalisadores (riboflavina e azul de metileno), porém não se obteve resultados promissores e, assim, estudos foram descontinuados.

CAPITULO II

1. Introdução

1.1. Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica (PDT) é uma modalidade terapêutica, que vem se destacando cada vez mais devido às suas aplicações distintas, podendo ser usada para diversas áreas como: oncologia, dermatologia, odontologia, estética, oftalmologia, dentre outras.³³ A PDT (Figura 8) consiste da aplicação de um fotossensibilizador (PS), oxigênio e luz que, em conjunto, desenvolvem a ação fotodinâmica com consequentes mortes celulares e de micro-organismos em geral.

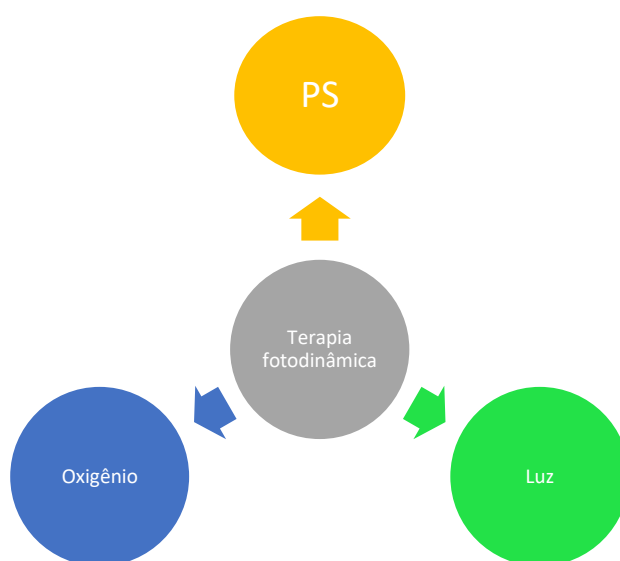


Figura 8- Esquema da terapia fotodinâmica.

1.2 Histórico

Há relatos que civilizações antigas do Egito, da Índia e da China já usavam luz e o corante psoraleno como terapia para tratar alguns tipos de doenças, dentre elas vitiligo e câncer de pele.³⁴ Porém, o primeiro trabalho científico sobre o tema foi em 1900 relatado por Oscar Raab, no qual observou-se a morte de um micro-organismo com a combinação de luz e a presença do corante acridina (Figura 9).^{34, 35,36}

No mesmo ano, J. Prime, um neurologista que tratava seus pacientes com epilepsia usando o corante eosina (Figura 9), percebeu que os mesmos ficavam sensíveis à luz. Em 1903, aprofundando os relatos de J. Primer, o Prof. Hermann

Von Tappeiner continuou os estudos desse efeito usando a eosina e luz solar no tratamento de câncer de pele.^{35,36}

Os estudos de Von Tappeiner foram de grande importância para os primeiros estudos de terapia fotodinâmica, porque ele não só demonstrou a importância do oxigênio no processo, como também nomeou o processo como ação fotodinâmica.^{35,36}

A terapia fotodinâmica (PDT) teve um maior destaque no meio científico em 1978, após a publicação do médico Dr. Thomas J. Dougherty, no qual foram tratados 113 tumores com hematoporfirina (Figura 9). Após esse estudo, o volume de trabalhos sobre a temática aumentou de forma considerável.³⁷

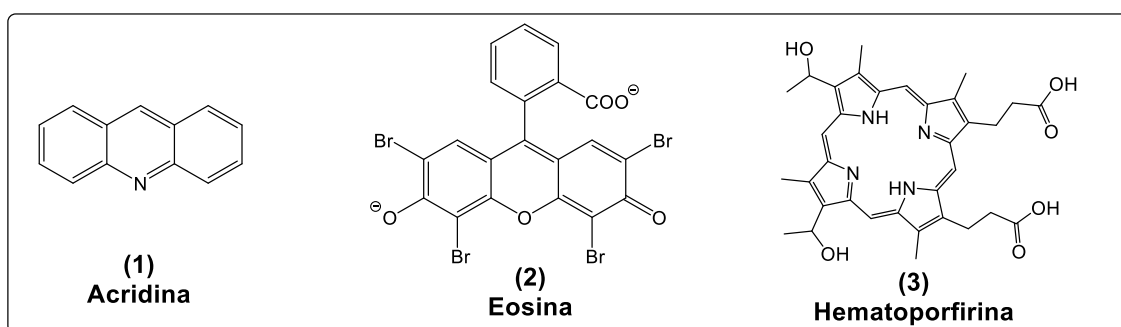


Figura 9- Estrutura molecular da acridina, eosina e hematoporfirina.

1.3 Mecanismos de ação

Considerando as aplicações de PDT em medicina, o paciente portador de uma lesão, em geral, faz o uso de forma sistêmica ou tópica do PS que se concentra especificamente no tecido-alvo a ser tratado. Somente quando a luz estiver focada nesse local, o PS gera espécies reativas de oxigênio (ERO) que desencadeia uma série de reações químicas e bioquímicas no tecido-alvo, levando-o à morte (Figura 10). A PDT possui uma especificidade e seletividade que lhe confere várias vantagens em comparação as terapias convencionais por não terem efeitos colaterais, como vômito, náuseas e muitos outros.³⁸

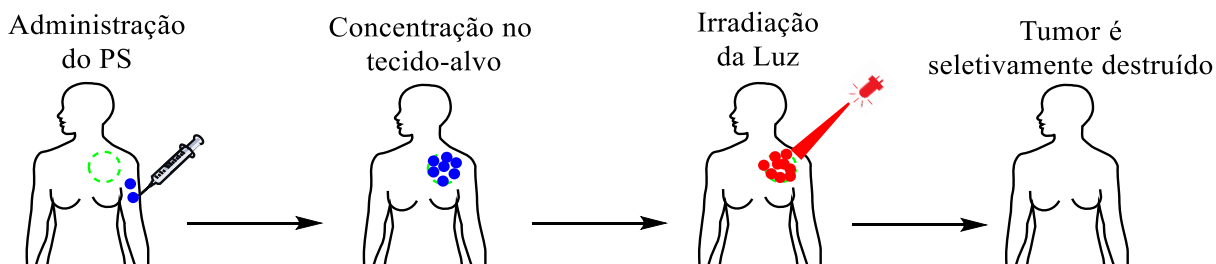


Figura 10-Exemplificação do tratamento de PDT.

A geração de espécies reativas de oxigênio no tratamento por PDT é fundamental, pois os mesmos são os agentes citotóxicos que tem o objetivo de oxidar os substratos biológicos. Existem dois tipos de mecanismos de formação de ERO, Tipo I e Tipo II, sendo exemplificados pelo diagrama de Jablonski (Figura 11).

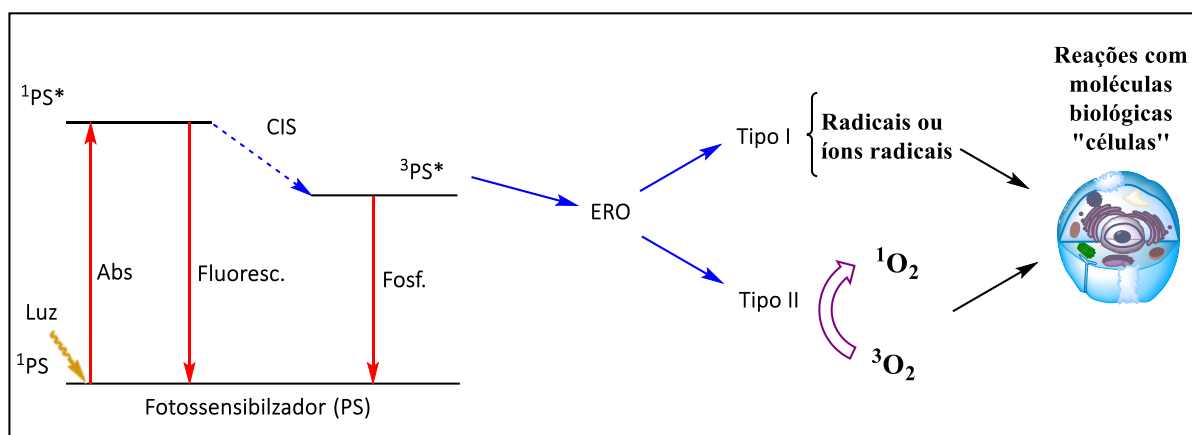


Figura 11-Diagrama de Jablonski

Após absorver a energia fornecida pela fonte de luz, o fotossensibilizador (PS) no seu estado fundamental 1PS é promovido ao estado singlete excitado $^1PS^*$.³⁶ Este último pode perder a energia absorvida por 3 processos fotofísicos diferentes. Uma das possibilidades é a perda de energia por fluorescência, onde $^1PS^*$ retorna ao estado 1PS após a perda de um fóton, e também pela perda não radiativa por relaxação vibracional.³⁸ Outra possibilidade, é o cruzamento inter-sistemas (CIS), que é o processo em que ocorre uma inversão spin eletrônico passando para o estado tripleto. Nesse ponto, pode perder a energia por fosforescência, onde $^3PS^*$ retorna ao estado 1PS ou participar de processo de transferência de energia e ou radicais.^{36,38}

Por conta do tempo de vida do estado tripleto ser considerado relativamente longo, $10^{-3}s$, possibilita a geração de ERO, seja por transferência de elétron

(mecanismo Tipo I) ou por transferência de energia para o oxigênio molecular (mecanismo Tipo II).

No mecanismo Tipo I, o ^3PS doa um elétron para o oxigênio, no qual forma um cátion-radical ($\text{PS}^{\cdot+}$) e o ânion-radical superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$). Após uma reação com uma espécie doadora de elétrons, o $\text{PS}^{\cdot+}$ retorna ao seu estado fundamental ^1PS . Os ânions-radical superóxido podem gerar outros radicais e/ou íons radicalares como: o radical hidropéroxido (HO_2^{\cdot}), íon peróxido (O_2^{2-}), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroxila (OH^{\cdot}), que se tornam responsáveis pela morte celular do tecido-alvo.^{38,39}

No mecanismo Tipo II há uma transferência de energia do $^3\text{PS}^*$ para o oxigênio, cujo estado fundamental é o estado triplete ($^3\text{O}_2$). Neste ponto ocorre emparelhamento dos spins, levando o oxigênio para um estado singlete ($^1\text{O}_2^*$).^{39,40} As ERO's são formadas tanto pelo mecanismo Tipo I quanto pelo mecanismo do Tipo II, sendo que as espécies produzidas no mecanismo Tipo II, oxigênio singlete ($^1\text{O}_2^*$), são as mais importantes no tratamento de PDT, pois ocorrem preferencialmente em meio fisiológico, tornando-se o principal agente citotóxico. Sendo assim, é muito importante a caracterização do PS sobre a sua capacidade de geração de $^1\text{O}_2^*$.³⁹

1.4. Fotossensibilizadores

Um fotossensibilizador ideal deve apresentar um conjunto de propriedades fotoquímicas, fotofísicas e biológicas que, em conjunto, resultem numa melhor atividade fotodinâmica. Dentre as melhores propriedades, destacam-se:⁴¹

- a) Baixa toxicidade na ausência de luz;
- b) Alta afinidade e penetração no tecido doente em detrimento do tecido saudável (seletividade);
- c) Baixa agregação em soluções, preferencialmente aquosas/biológicas;
- d) Ter fotoestabilidade;
- e) Ser solúvel em meios fisiológicos e/ou formulações farmacêuticas disponíveis;
- f) Estar quimicamente puro, possuir rotas sintéticas curtas e alto rendimento;
- g) Farmacocinética favorável, curto tempo de eliminação do fármaco no corpo.

Ao longo das últimas décadas, foram registradas melhorias significativas nas metodologias de síntese e viabilização de novas moléculas com atividades fotossensibilizadoras para serem aplicadas em PDT. Alguns destes PS já estão disponíveis para tratamentos e outros se encontram em condições pré-clínicas de testes.

Os fotossensibilizadores para uso em PDT podem ser divididos em três gerações: primeira, segunda e terceira. O grupo da primeira geração foi de grande importância nos estudos de PDT, pois foi o propulsor usado nos tratamentos iniciais. Porém, esses fotossensibilizadores não possuíam uma estrutura molecular definida, eram constituídos por misturas de mono-oligômeros, o que dificultava entender a dose-resposta, além de exibirem fotossensibilidade prolongada do paciente. Os derivados de hematoporfirina são os principais representantes de FS de 1ª geração, como o Photogem®. (Figura 12A) ⁴²

Com isso, os pesquisadores fizeram sínteses de fotossensibilizadores melhorados que são a segunda geração, as quais possuíam estrutura molecular definida o que possibilita a dose-resposta correta, e o curto tempo da eliminação do fotossensibilizador no corpo. O derivado do tipo clorina comercialmente conhecido com Foscan® é um dos representantes dos fotossensibilizadores de 2ª geração (Figura 12B).⁴²

Os fotossensibilizadores de 3ª geração basicamente reúnem propriedades bem selecionadas dos fotossensibilizadores da 2ª geração com moléculas biologicamente ativas, como anticorpos, nanocarregadores, lipossomas, peptídeos, o que permite um direcionamento seletivo ao tecido-alvo. (Figura 12C) ⁴³

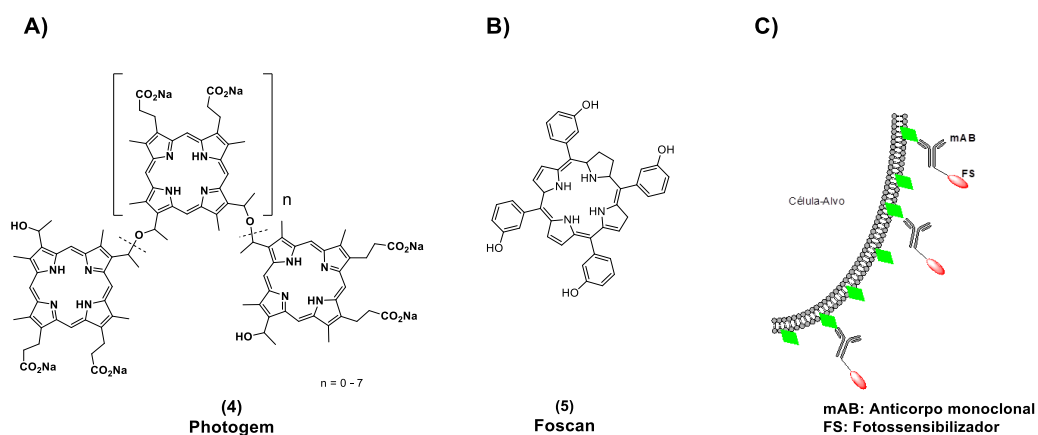


Figura 12- Fotossensibilizadores de (A) 1ª geração, (B) 2ª geração e (C) 3ª geração

1.5. Corantes Naturais

Normalmente os corantes naturais são muito empregados na indústria alimentícia e de bebidas por melhorarem a aparência dos alimentos, além de terem propriedades benéficas à saúde humana, pois possuem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias.⁴⁴

Muitos corantes naturais que são extraídos das folhas, flores, sementes e frutos de plantas, formam a base para medicamentos tradicionais da medicina e foram usados por vários anos pelas civilizações antigas como Índia e China, e até hoje muitos desses extratos são de grande relevância na cultura e medicina tradicional.⁴⁵

Os corantes podem ser classificados em três grupos principais:⁴⁶

- a) Compostos heterocíclicos, como as clorofilas presentes nos vegetais;
- b) Compostos de estruturas isoprenóides, como os carotenóides encontrados em animais e principalmente vegetais;
- c) Compostos heterocíclicos com oxigênio, como os flavonóides que são encontrados somente nos vegetais.

Essas substâncias podem ser extraídas por processos físico-químicos como dissoluções e precipitações, muito aplicado para matérias-primas vegetais. Dentre a grande variedade de corantes naturais presentes nas plantas, o urucum, a curcumina, o carmim, a betalaína e a clorofila são imensamente utilizados. Cabe destacar a curcumina e a bixina que são os corantes utilizados neste trabalho.

1.5.1. Curcumina

O açafrão-da-terra (obtido das raízes de *Curcuma longa*) é um condimento originário da Índia utilizado frequentemente para trazer cor e sabores característicos da culinária indiana. O pó obtido pela moagem dos rizomas possui constituintes bioativos sendo os principais: curcumina, demetoxi-curcumina, bis-demetoxi-curcumina, além de uma mistura de óleos essenciais terpênicos. Os três principais corantes presentes no açafrão são denominados curcuminóides (Figura 13).⁴⁷

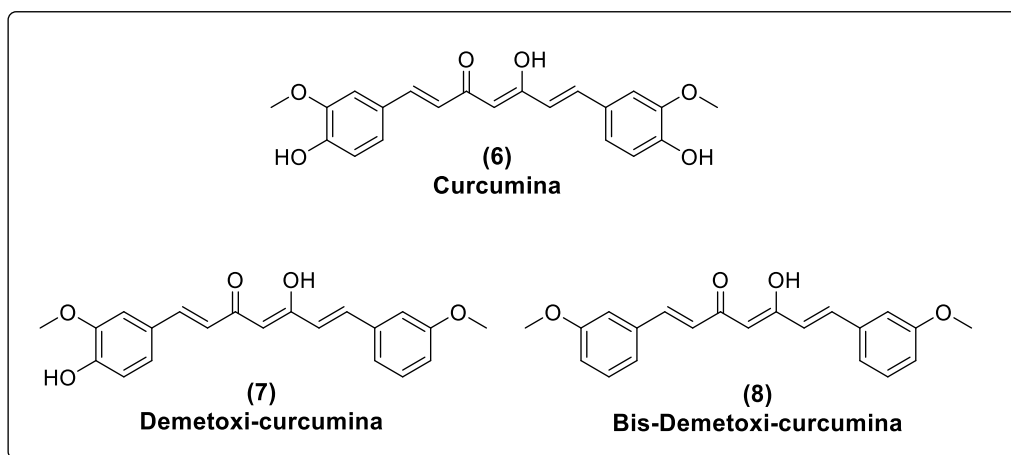


Figura 13- Principais constituintes dos curcuminóides.

Os curcuminóides apresentam várias atividades biológicas como propriedades anti-inflamatórias, antifúngicas, antibacterianas, antitumorais, e também podem ser utilizados como fotossensibilizadores em tratamentos por PDT.⁴⁸

A curcumina representa aproximadamente 2% do peso da rizoma seca do açafrão e entre os curcuminóides é a que está em maior quantidade, podendo representar até 77% da composição do extrato natural, dependendo da planta.⁴⁹ Ela tem a cor amarela se estiver com pH entre 2 a 7 ou vermelha se o pH for maior que 7. Existem em duas formas, enólica ou dicetônica (Figura 14), predominando a forma enólica devido à estabilidade da ligação de hidrogênio interna da estrutura. A sua forma enólica tem uma influência importante na capacidade de eliminação de radicais livres.⁴⁹

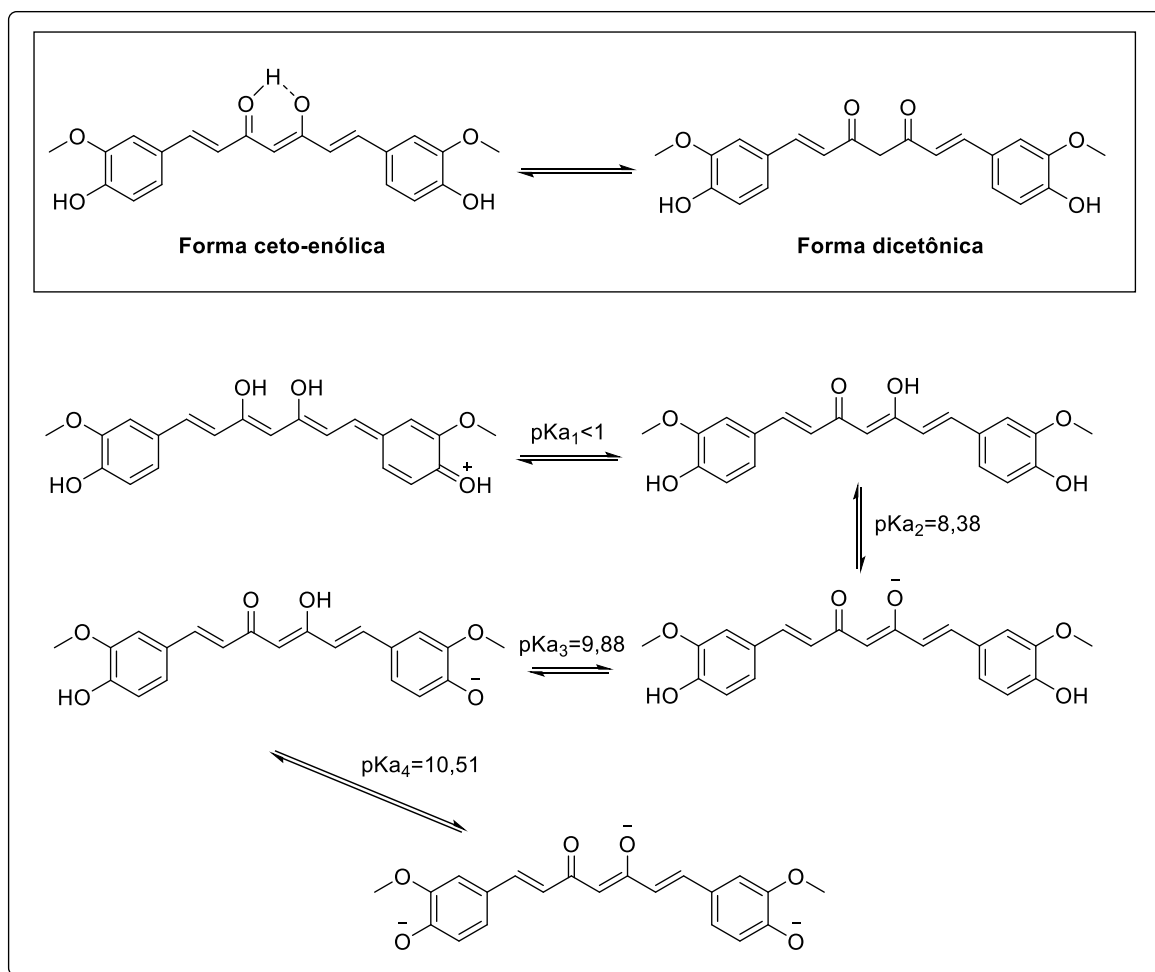


Figura 14- Equilíbrio tautomérico e as Reações de transferência de prótons na curcumina.⁵⁰

A curcumina é bastante solúvel em solventes orgânicos como dimetilsulfóxido (DMSO), diclorometano, acetona, porém é insolúvel em água e em éter etílico.⁴⁹ A curcumina pode ser solúvel em água, se estiver em meio básico, porém, a velocidade de degradação é rápida, diferente da curcumina em meio ácido que é extremamente lenta.⁴⁹

Por possuir um amplo espectro de atividades biológicas, no qual já foram atribuídas, vem sendo despertado o interesse cada vez maior para aplicações da curcumina como fotossensibilizadores. A curcumina apresentou uma série de aplicações fotodinâmicas como, eliminação de larvas de mosquitos da dengue, tratamentos de desinfecção bucal, e onicomicose.^{48e,51}

Alguns destes estudos vêm sendo realizado pelo Centro de Óptica e Fotônica (CEPOF), trabalhando em parceria com nosso grupo de pesquisa, Laboratório de Química e Bioorgânica (LQBO), obtendo-se resultados muito relevantes. Dentre

eles, destaca-se um estudo com 90 pacientes que apresentavam onicomicose em que foi aplicado um gel com extrato de cúrcuma seguido de irradiação de luz azul e, após poucas sessões os resultados já eram bem visíveis, se mostrando muito promissor. (Figura 15) ⁵¹

a)



b)



c)

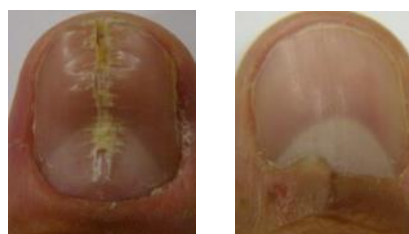


Figura 15-Tratamento realizados no IFSC–USP. a) Aplicação do extrato de curcuma. b) Irradiação da luz azul. c) O antes e depois, respectivamente, do tratamento. (Fonte: SILVA, A. P, 2013)^{51b}

Em 2018 foi realizado pelo mesmo grupo, uma avaliação da atividade fotolarvívica de diferentes formas de curcuminóides, cúrcuma natural, curcumina sintética e curcumina sintética formulada com sacarose, contra a larva do *Aedes aegypti* que é o principal vetor do vírus da dengue, zika e chikungunya. O melhor fotossensibilizador para esta aplicação foi a curcumina sintética, devido a maior mortalidade das larvas, preço razoável e pelo grau de pureza. Os resultados mostraram que a combinação de curcuminóides com a luz solar pode ser uma alternativa promissora para o desenvolvimento de um biolarvívica eficiente, ambientalmente correto e ideal para combater esses surtos de arbovírus em países subdesenvolvidos.⁵²

A curcumina apresenta pontos muito positivos como, por exemplo, possuir atividades fotodinâmicas e uma farmacocinética adequada (eliminação do corpo). Entretanto, a baixa solubilidade no meio fisiológico e sua alta degradação são pontos considerados negativos para determinadas aplicações em PDT que não sejam voltadas a controle de microrganismos ou ambiente.

1.5.1.1. Síntese de Curcumina

Em 1950, Pavolini reportou a primeira síntese de curcumina obtendo um rendimento de 10%, partindo de vanilina, acetilacetona, trióxido de boro sob aquecimento. Em 1964, Pabon aprimorou o procedimento relatado por Pavolini chegando a rendimentos de 71%, utilizando borato de tributilo e *n*-butilamina como base em quantidades catalíticas (Figura 16).⁵³

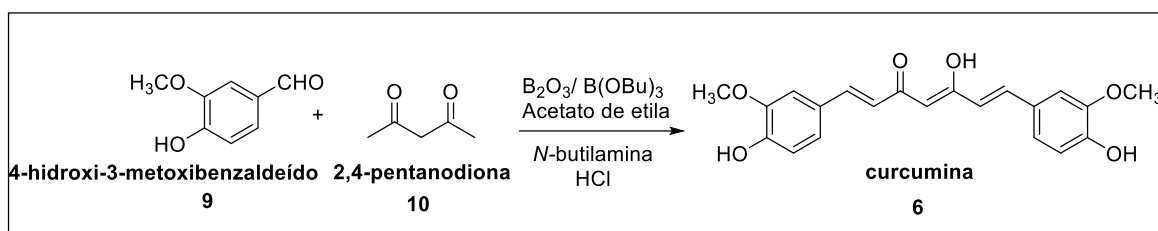


Figura 16- Síntese da Curcumina

Em 2017 nosso laboratório desenvolveu uma metodologia utilizando condições contínuas (síntese de fluxo contínuo end-to-end) e também uma metodologia de integração do processo de fluxo contínuo e em batelada, conseguindo realizar uma síntese na escala multigrama (aprox. 25g/dia) de forma segura e reprodutível. Esta metodologia dá acesso a curcumina pura com total controle de qualidade e escalonamento resolvendo um dos grandes problemas de uso dos extratos naturais os quais são constituídos de misturas dos curcuminóides em proporções variadas a depender das variabilidades genéticas e sazonais destes extratos naturais.⁵⁴

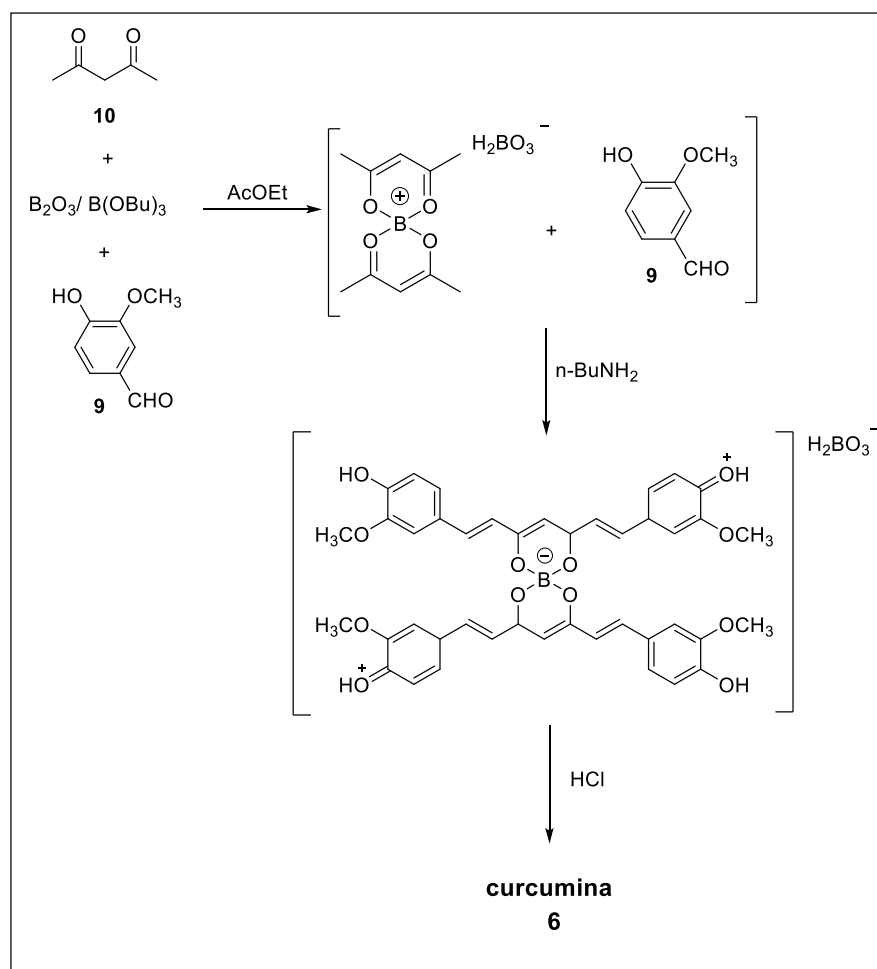


Figura 17- Metodologia sintética da curcumina por Oliveira e colaboradores

1.5.2. Bixina

A bixina é extraída da semente do urucum (*Bixa orellana L.*) que é uma planta tropical (Figura 18), originada na região amazônica, mas também é encontrada em outras regiões da América do Sul, América Central e na África. Os seus maiores produtores são o Brasil, Quênia e Peru.⁵⁵ Seu nome é de origem tupi "uru-ku", com o significado de "vermelho". A bixina é o principal pigmento do urucum correspondendo a 80% dos carotenóides totais.⁵⁶

Esse corante já era muito usado pelos indígenas para pintura corporal, e em razão de não apresentar toxicidade, atualmente, tem sido de grande importância na indústria alimentícia, sendo usado em queijos, manteigas, margarinas, sorvetes, dentre outros.⁵⁷ Na área de cosméticos é usado principalmente na proteção da pele dos raios solares⁵⁸.

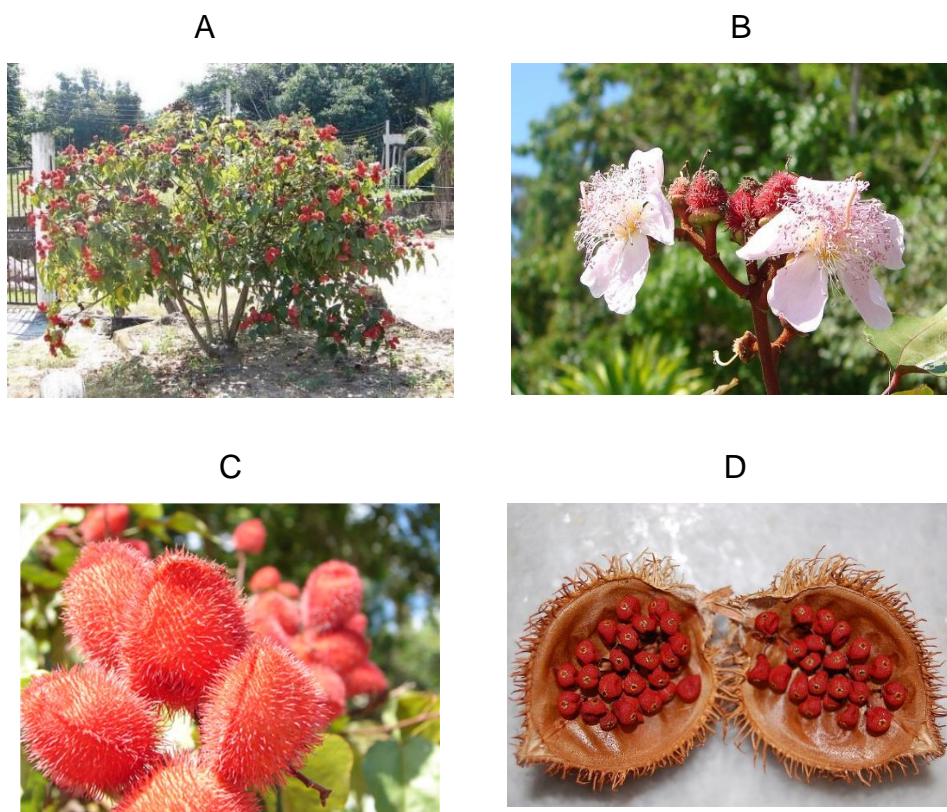


Figura 18- A) Arbusto, B) flor, C) fruto e D) semente

A bixina (Figura 19) é um apocarotenóide (grupo derivado de carotenóides por clivagem oxidativa) contendo 25 carbonos em sua cadeia.⁵⁹ Contém um ácido carboxílico e um éster metílico nas extremidades, sua forma natural é a *cis*, sendo um caso incomum no grupo dos carotenóides, pois normalmente são encontrados na natureza de forma majoritária a configuração *trans*. Na hidrólise do grupo metil éster da bixina, tem-se a norbixina (Figura 19), um ácido dicarboxílico.⁶⁰

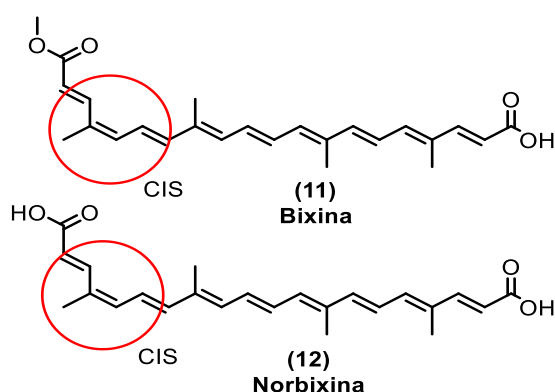


Figura 19- Estrutura da bixina e norbixina

Quanto ao mecanismo de biossíntese da bixina acredita-se que o precursor seja o licopeno, devido ao acúmulo de derivados de licopeno na planta. Nesta

biossíntese, enzimas como as dioxigenases, dehidrogenase e a carboxil metiltransferase participam de uma série de reações a partir do licopeno.⁶¹ (Figura 20)

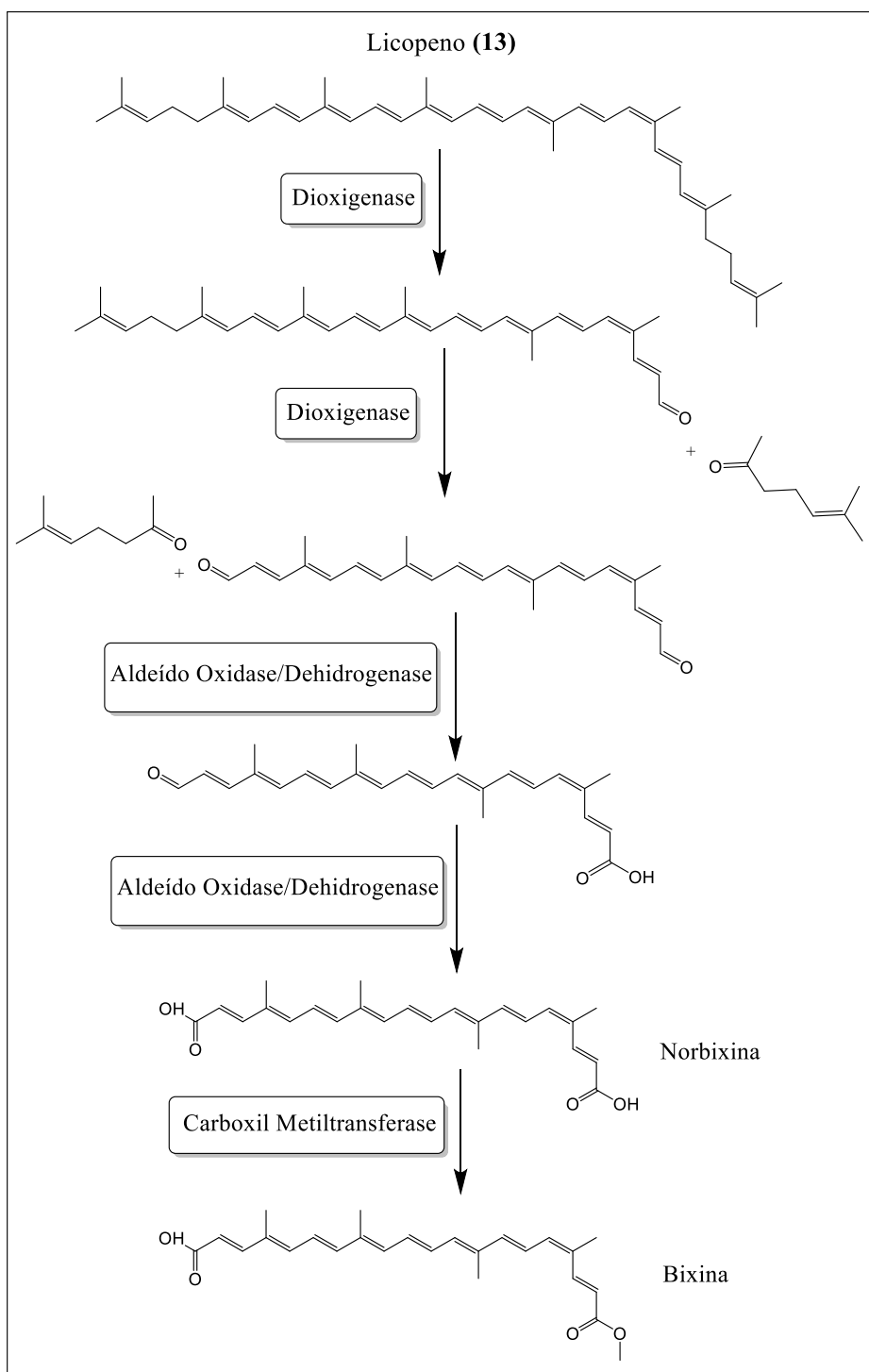


Figura 20- Biossíntese da bixina⁶²

A bixina é um composto no qual apresenta solubilidade na maioria dos solventes orgânicos polares como dimetilsulfóxido (DMSO), diclorometano,

acetona, em que apresenta uma coloração mais alaranjada; em água, sua solubilidade é bastante limitada.

1.6. Quimeras moleculares

Existem estratégias utilizadas na química medicinal para o planejamento e desenvolvimento na formação de novos candidatos a fármacos, e uma delas é a hibridização molecular, que tem como característica apresentar diferentes porções de compostos em uma única molécula podendo apresentar propriedades ampliadas ou até mesmo novas propriedades para o composto sintetizado. Esta estratégia é aplicada por alguns autores utilizando os termos “Quimeras Moleculares”.⁶³

Pode-se citar como exemplo, um artigo publicado em 2002 por Lai e colaboradores (2002), onde é descrito híbridos moleculares entre chalconas-imidazolinonas (Figura 21). Os compostos foram avaliados frente a atividade anti-câncer contra um painel de 53 linhagens de células tumorais humanas derivadas de nove tipos diferentes de câncer: leucemia, pulmão, cólon, SNC, melanoma, ovário, renal, próstata e mama. Os compostos apresentaram uma boa atividade anticancerígena.⁶⁴

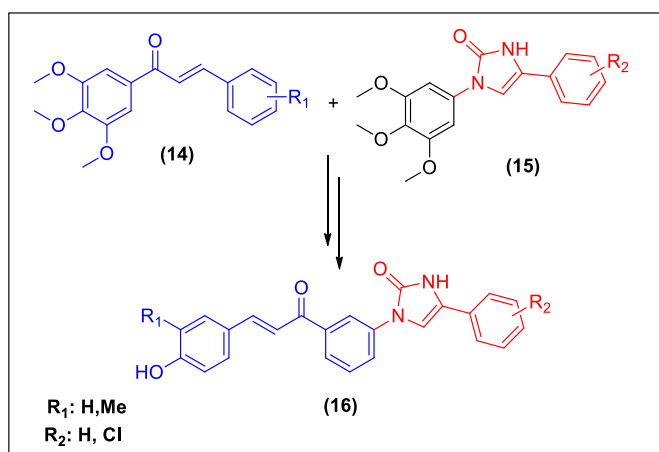


Figura 21- Síntese híbridos moleculares entre chalconas- imidazolinonas

No estudo de Singh e colaboradores (2012), foram realizadas as sínteses de novos híbridos moleculares de isatina ligada ao 1H-1,2,3-triazol via cicloadição 1,3-dipolar de uma azida e um alcino. Esses compostos foram avaliados quanto à citotoxicidade contra quatro linhagens de células tumorais humanas: pulmão,

próstata, leucemia e cólon. Os compostos revelaram ser duas vezes mais potentes que o 5-fluorouracilo contra a linha celular da leucemina.^{64a} (Figura 22)

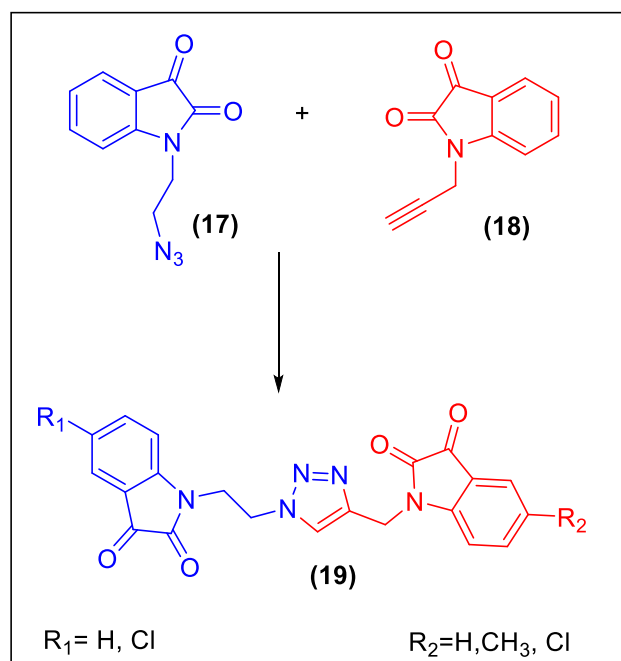


Figura 22- Síntese híbridos moleculares entre azida-alcino.

A curcumina já foi descrita pelas suas várias atividades biológicas e também de sua limitação, a baixa solubilidade. Com o intuito de melhorar essa limitação, foi desenvolvida uma estratégia denominada moléculas híbridas com a combinação de curcumina com estruturas de diferentes produtos naturais ou componentes em uma única molécula. A conjugação das moléculas pode aumentar a seletividade, as atividades e propriedades biológicas, com particular ênfase na melhoria da eficácia da curcumina para futuros tratamentos clínicos.

Em 2012 foi publicado um estudo por Lee e colaboradores, reportando híbridos moleculares entre a curcumina (**6**) e bicalutamida (**20**). A bicalutamida (**20**) é um medicamento que inibe a proliferação de células de câncer de próstata e o intuito do estudo era de diminuir seus efeitos colaterais (Figura 23). A molécula (**21**) demonstrou efeitos antiproliferativos mais potentes do que o medicamento testado isoladamente e inibiram a formação de pseudópode baseados em actina, o que é altamente envolvido na migração celular e na metástase tumoral.⁶⁵

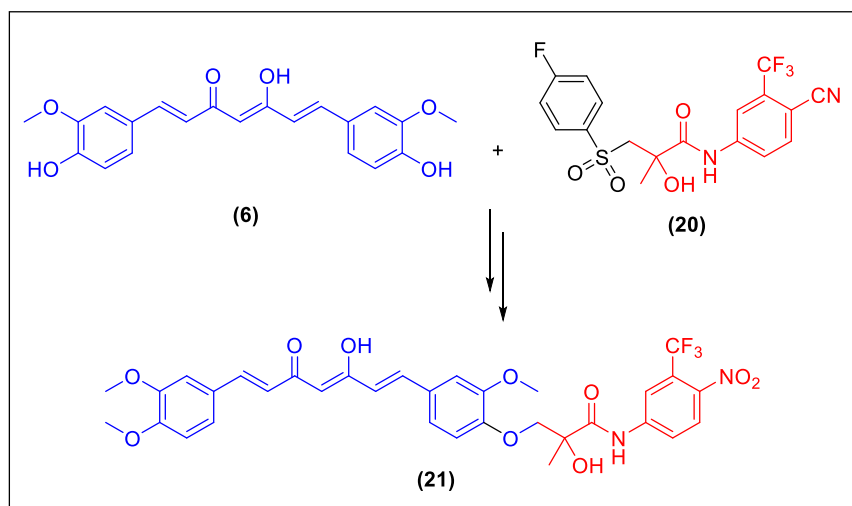


Figura 23- Síntese híbridos moleculares entre curcumina- bicalutamida

De modo a melhorar o tratamento da doença de Alzheimer, Zhang e seus colaboradores sintetizaram e caracterizaram biologicamente compostos híbridos de curcumina (6) e melatonina (22), que são dois produtos naturais. A melatonina (22) é o principal produto secretório da glândula pineal e desempenha um papel essencial na regulação dos ritmos circadianos. Foi relatado que o híbrido molecular (23), nas faixas de concentração nanomolar, mostrou efeitos neuroprotetores significativos que se correlacionam com seu potencial antioxidante e suas interações com os oligômeros A β dentro da mitocôndria, mas não exibiram agregação. (Figura 24)⁶⁵

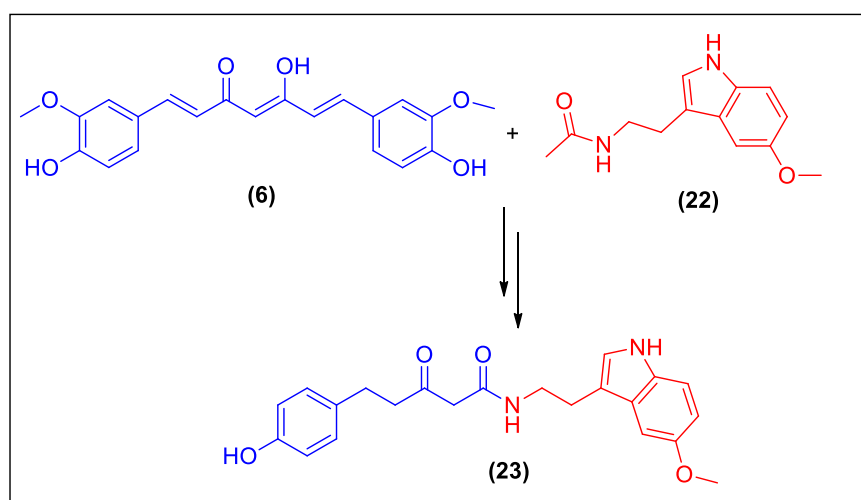


Figura 24- Síntese híbridos moleculares entre curcumina- melatonina

Em 2018, Viegas e colaboradores relataram a síntese de compostos híbridos entre a curcumina (6) e o resveratrol (24), que são compostos naturais com

atividade antitumoral, usando a função hidrazona como espaçadora. Foi realizada a avaliação dos potenciais citotóxicos em três linhagens de células tumorais: mama, pulmão e fígado. O híbrido de acilidrazona curcumina-resveratrol (**25**) foi identificado como um agente multialvo antitumoral promissor, com uma estrutura inovadora. O composto modula as proteínas quinases que fazem a progressão da mitose no câncer de mama, levando a parada do ciclo celular no início das mitoses e, posteriormente, a apoptose.(Figura 25)⁶⁶

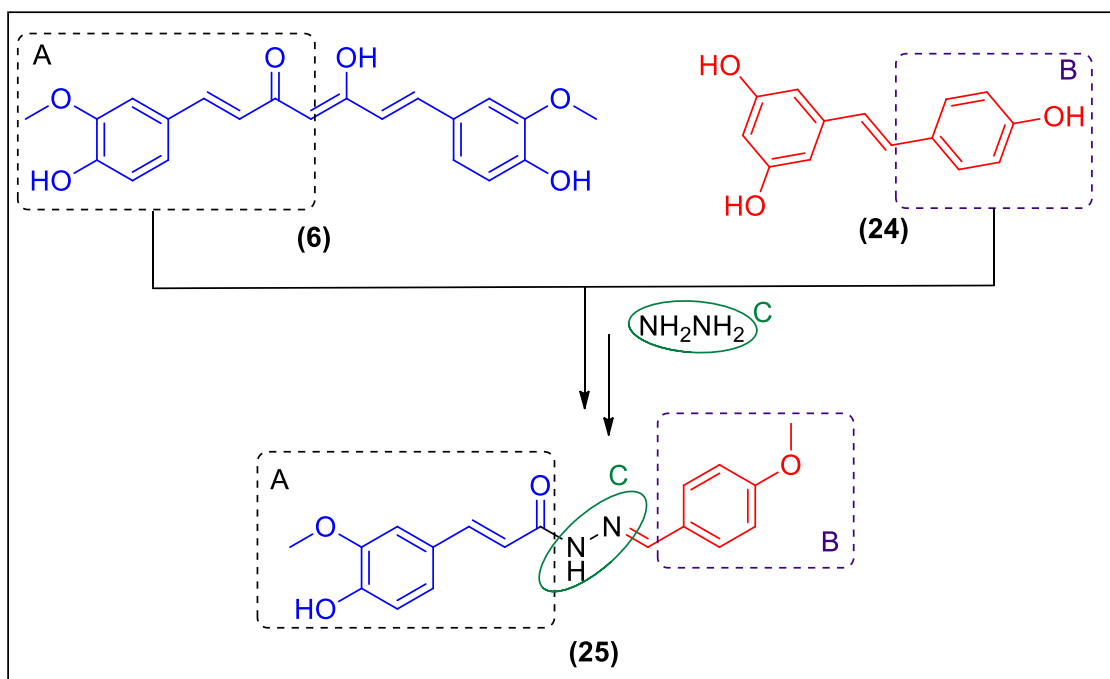


Figura 25- Síntese híbridos moleculares entre curcumina- resveratrol.

Os avanços recentes mostram que os híbridos moleculares podem levar a descoberta de novos medicamentos. Os produtos naturais desempenham um papel fundamental neste campo, pois mostram grande potencial farmacológico.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Os objetivos desta parte do trabalho estão concentrados na síntese de híbridos moleculares “moléculas fotossensibilizadoras quiméricas” que tem como característica apresentar diferentes porções de compostos naturais em uma única molécula. Dessa forma, pretende-se realizar a junção dos produtos naturais bixina e curcumina, obtendo estruturas inéditas, seja na forma de dímero ou trímero, que possam ter propriedades mais interessantes do que as mesmas de forma isoladas para aplicações em PDT.

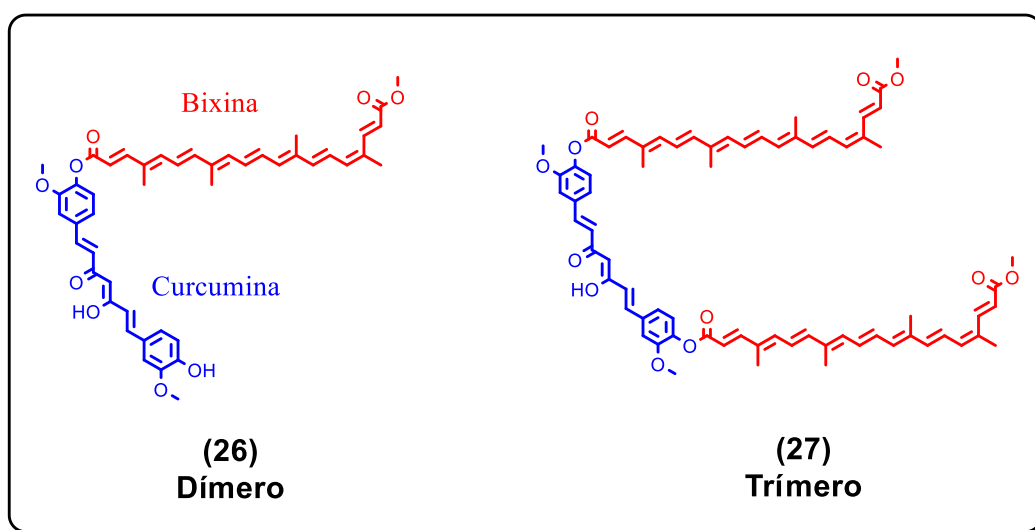


Figura 26- Estrutura dos compostos Dímero e Trímero

2.2. Objetivos Específicos

- Extrair a bixina a partir do urucum;
- Sintetizar novos fotossensibilizadores, dímero e trímero, a partir da bixina (11) e da curcumina (6);
- Estudar as propriedades fotofísicas dos compostos sintetizados: absorvidade molar, rendimento quântico de oxigênio singlete, fotodegradação, rendimento quântico de fluorescência e agregação.

3. Resultados e Discussão

Antes de dar início à síntese das moléculas híbridas de curcumina e bixina, para posterior análise fotofísica, primeiramente, foi necessário a extração da bixina (11) a partir de sementes do urucum.

A extração da bixina foi baseado em um procedimento encontrado na literatura.⁶⁷ Entretanto, ao tentar reproduzir o processo descrito, não foi possível obter bons resultados, uma vez que impurezas eram extraídas junto com a bixina. Dessa forma, algumas adaptações foram feitas para obter a bixina de forma mais pura. Os detalhes experimentais de extração encontram-se na parte experimental e o fluxograma geral das etapas envolvidas estão representados na Figura 27

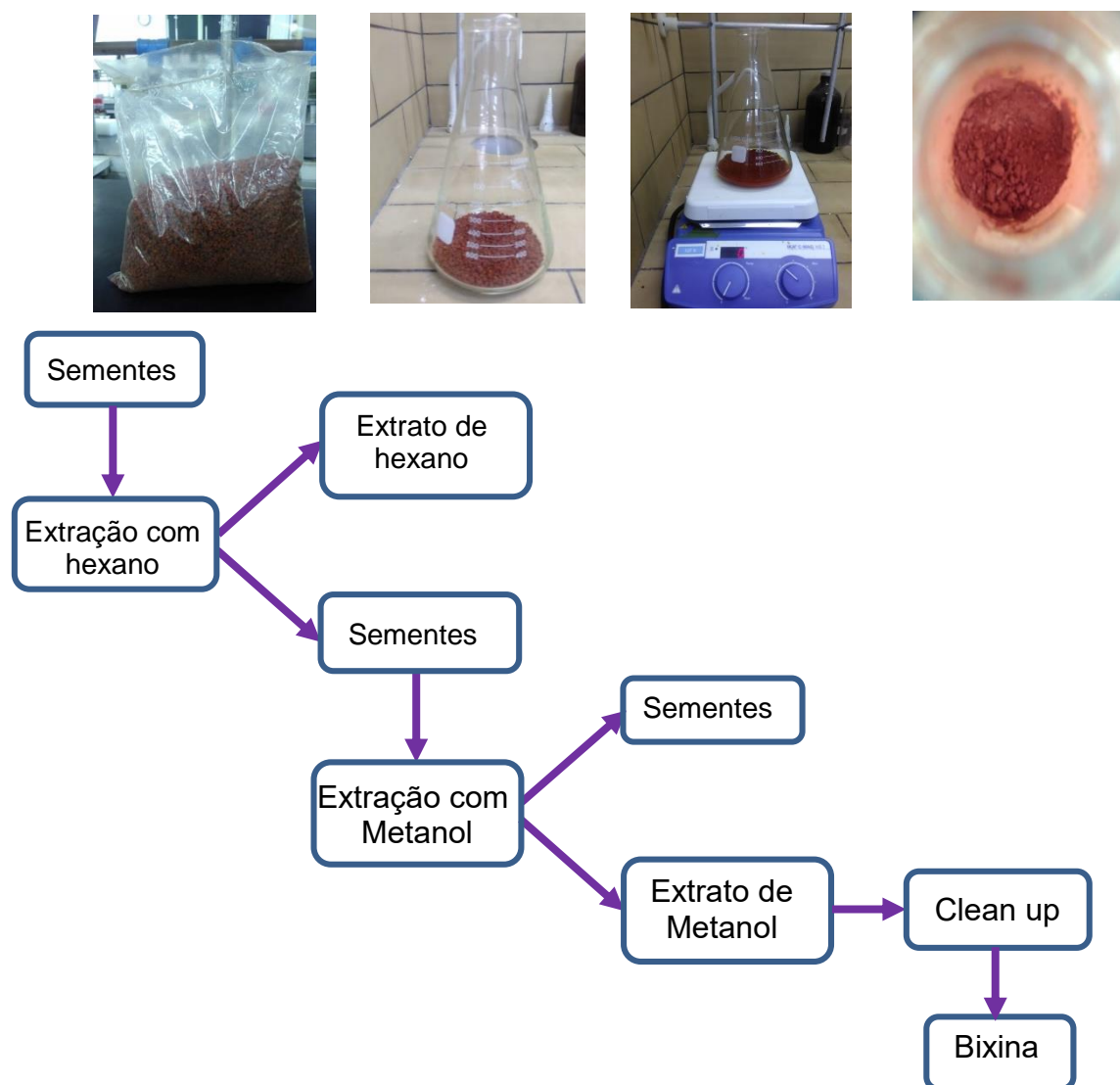


Figura 27- a) Fotos das sementes do urucum, processo de extração e bixina extraída. b) Fluxograma do processo de extração da bixina

O rendimento (R) da extração (em percentual) é dado pela relação entre a quantidade de bixina (**11**) em pó produzida ao final da extração e a quantidade de sementes utilizadas (Equação 1)

$$\text{Rendimento} = \frac{\text{Peso do sólido}}{\text{peso das sementes}} \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{Rendimento} = \frac{0,5 \text{ g}}{100 \text{ g}} \times 100\%$$

$$\text{Rendimento} = 0,5\%$$

Para a caracterização do composto, foi analisado seu ponto de fusão, 198°C, o qual corresponde com o que é descrito na literatura⁶⁸, e foi analisado também seu espectro de RMN. Na extração da bixina a partir do urucum, tem-se que os produtos principais a serem extraídos são a bixina, de nosso interesse, e a norbixina (correspondente ácido dicarboxílico da bixina). Ao observar o espectro de RMN ¹H da bixina, nota-se a presença de um singlete em 3,81 ppm da metila do éster, indicando que o produto extraído era realmente a bixina e não a norbixina.(Figura 28)

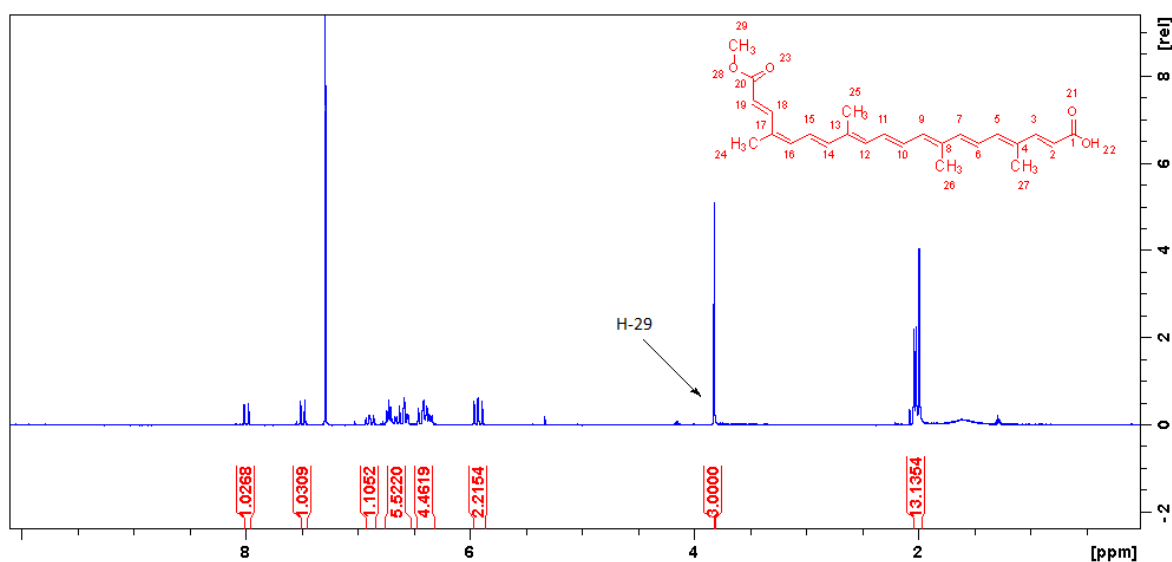


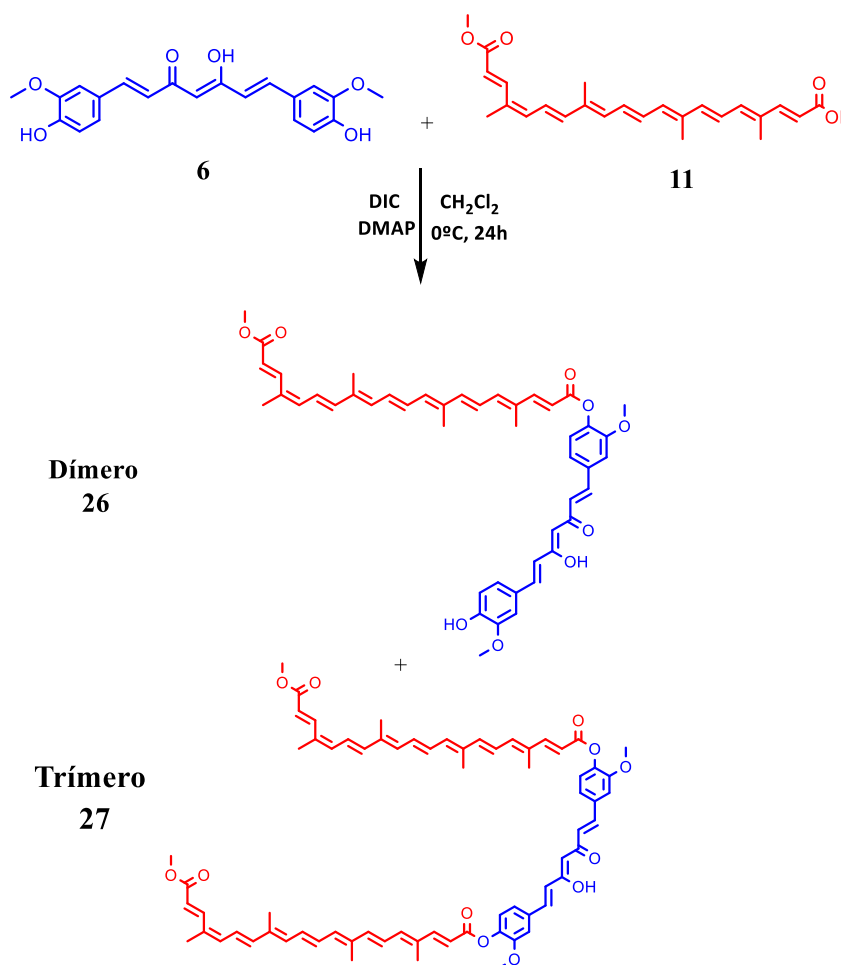
Figura 28- Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) da bixina.

3.1. Síntese dos fotossensibilizadores

Após a obtenção da bixina, a próxima etapa consistiu na síntese da curcumina através de um processo bem estabelecido no nosso grupo de pesquisa, conforme mencionado na introdução.

Uma vez obtida a curcumina e a bixina, iniciaram-se os estudos para a síntese das moléculas híbridas. A abordagem sintética utilizada foi a metodologia de esterificação de Steglich, muito bem estabelecida na literatura, sendo muito utilizada, por exemplo, na síntese de peptídeos pois possibilita empregar nucleófilos volumosos, condições brandas de reação e pela maior aplicabilidade em reações em larga-escala.⁶⁹

A reação de Steglich foi realizada de acordo com o procedimento descrito por Hirano⁷⁰ (Esquema 27). Nessa reação utilizou-se *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) (**28**) como reagente de acoplamento, e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (**31**) como catalisador.

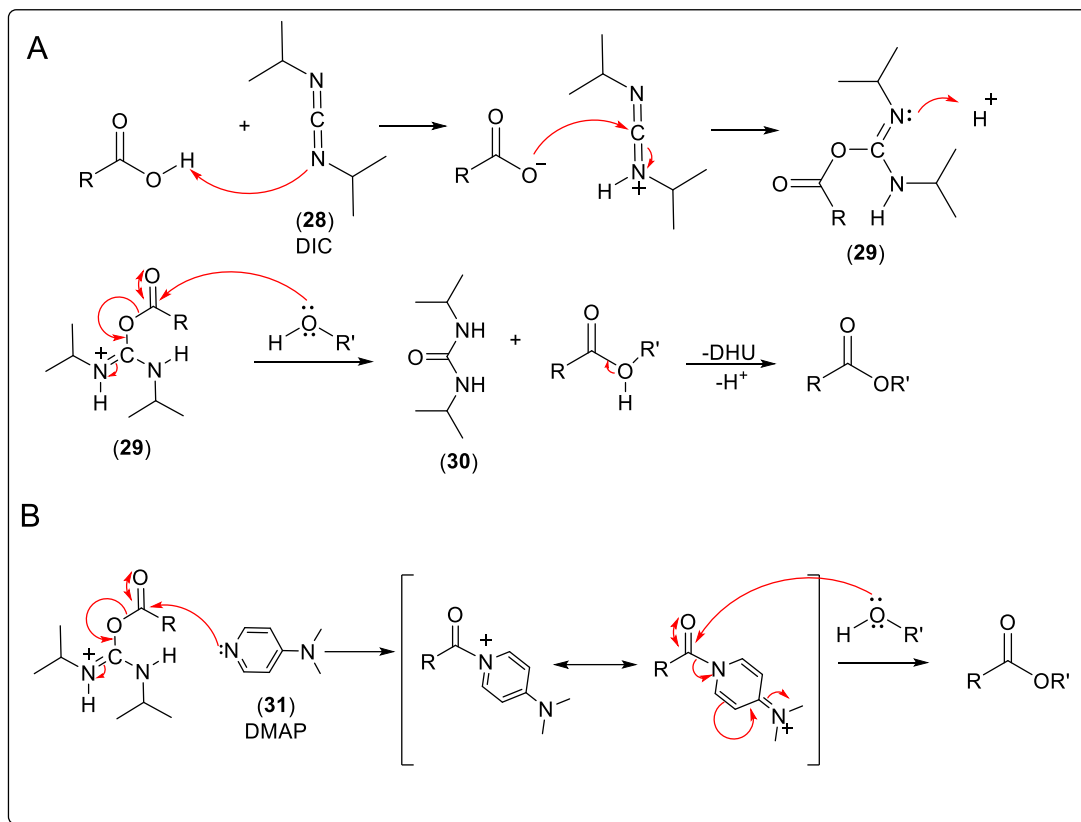


Esquema 27- Esquema da síntese dos compostos dímero e trímico.

A primeira etapa do mecanismo (Esquema 28) consiste na desprotonação da bixina (11) por um dos nitrogênios do DIC (28) formando um carboxilato. O carboxilato ataca o carbono eletrofílico do DIC (28) que está com um nitrogênio carregado positivamente. O ataque ao carbono do DIC (28) dá origem ao intermediário O-acil-isouréia (29), que novamente é protonado. O álcool pode agora adicionar ao ácido carboxílico ativado para formar a N-acil-isouréia (30) e o éster.

É importante ressaltar que quando a esterificação é lenta existe a possibilidade de um rearranjo 1,3 do intermediário O-acil-isouréia (29) resultando na N-acil-isouréia (30), impossibilitando de reagir com o álcool não se obtendo o produto desejado ou obtendo com baixo rendimento (Esquema 28A). Sendo assim, o uso de DMAP (31) é muito importante, pois sua ação catalisadora impede esta reação paralela, pois esta base substitui o grupo O-acil-uréia como grupo abandonador, formando a nova espécie acilante. Esta nova espécie, que não é passível de rearranjo, será posteriormente atacada pelo fenol da curcumina

(Esquema 28B). Essa reação conduzirá a dois novos compostos que denominamos de dímero e trímero.



Esquema 28- Mecanismo de esterificação de Steglich

Obteve-se dois produtos sólidos e ambos com a coloração vermelho-escuro: o dímero com 38% e o trímero com 28% de rendimento isolado por cromatografia. Após esse primeiro experimento, teve-se como objetivo estudar diferentes condições reacionais que favorecem a obtenção majoritária do Dímero ou do Trímero. As condições testadas encontram-se apresentadas na Tabela 4:

Tabela 4- Condições reacionais utilizadas na síntese dos compostos.

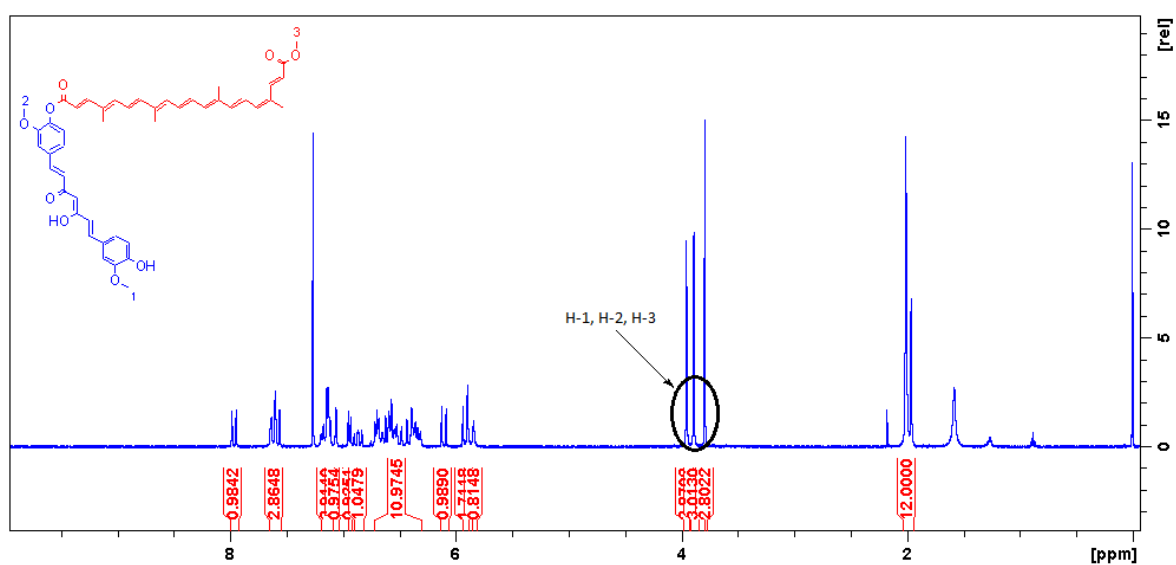
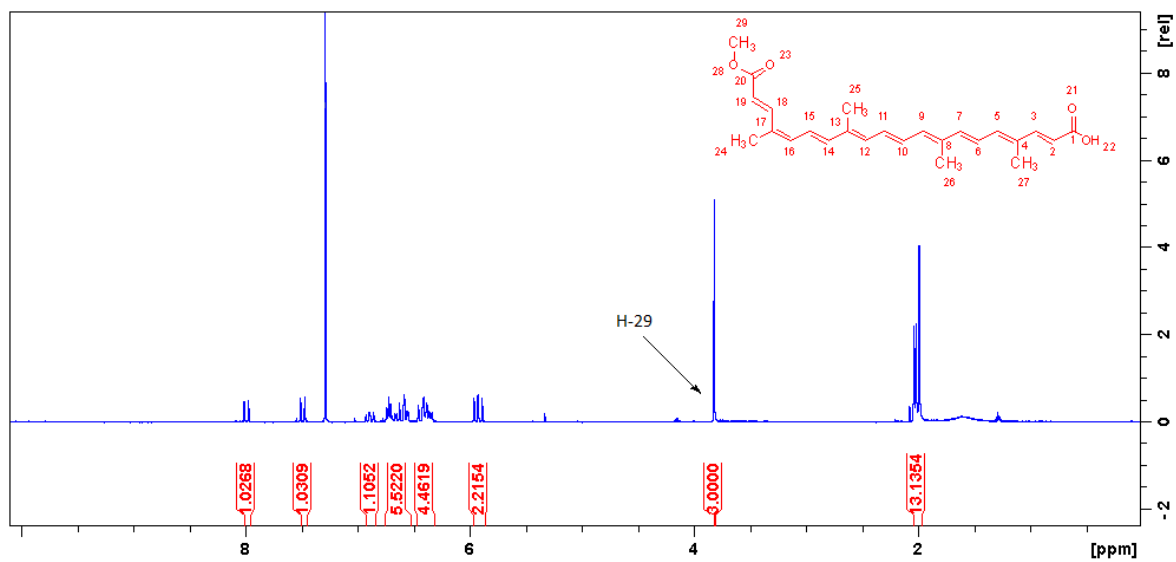
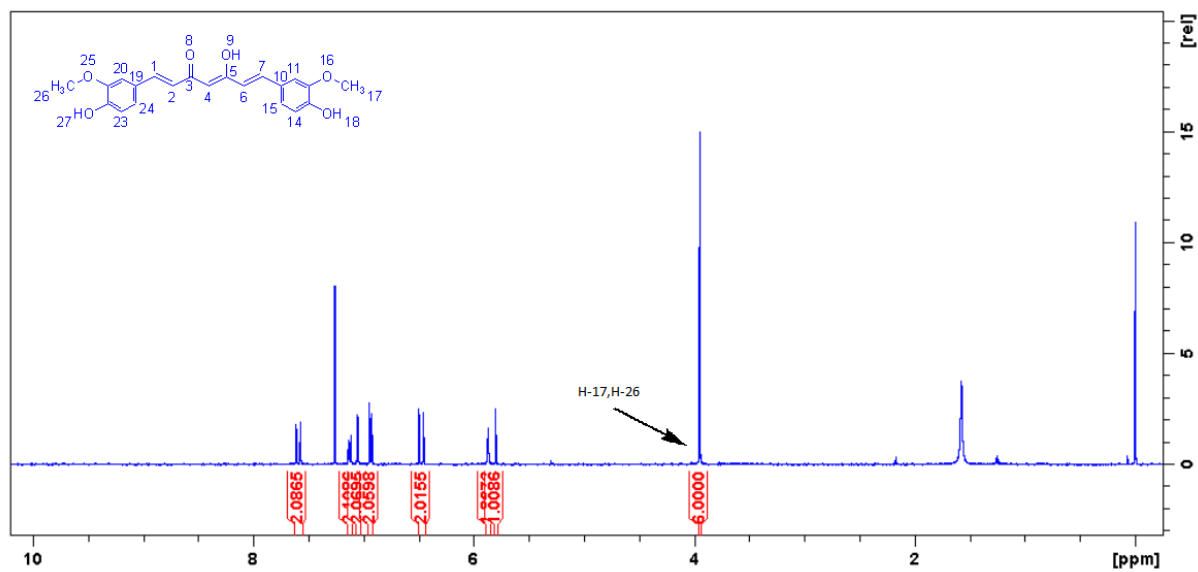
Entrada	11 (mmol)	6 (mmol)	28 (mmol)	Solvente	Rendimento dímero(26)	Rendimento trímero(27)
1	0,2	0,6	0,3	CH ₂ Cl ₂	38%	28%
2*	0,2	0,6	0,3	CH ₂ Cl ₂	46%	16%
3*	0,2	0,6	0,3	THF	32%	12%
4*	0,1	0,05	0,075	CH ₂ Cl ₂	27%	28%
5*	0,15	0,05	0,175	CH ₂ Cl ₂	-	47%

*Reações anídras com atmosfera de argônio.

Analisando-se a tabela 4, comparando-se a entrada 2 com a entrada 1, percebe-se um aumento do rendimento do composto dímero de 38% para 46%, devido à condição anidra, onde usou-se diclorometano seco e atmosfera de argônio. Na entrada 3 mudou-se o solvente para THF, condição anidra também; porém, a troca do solvente não melhorou o rendimento dos compostos. Na entrada 4, diferente das outras entradas, a curcumina foi o reagente limitante e por não ter tido um excesso do DIC obteve-se resultado bem semelhante entre o dímero (**26**) e trímero (**27**), de 27% e 28%, respectivamente.

Na entrada 5, um experimento com o intuito de obter majoritariamente o trímero, aumentou-se os equivalentes da bixina em relação a curcumina e colocou-se excesso do DIC em relação a bixina, obtendo-se somente o composto trímero com 47% de rendimento. Este rendimento mediano ocorreu, possivelmente, devido a reação levar 24 horas e a curcumina ter uma alta degradação em meio básico, como nessa reação a curcumina é o material de partida limitante há uma dificuldade de uma melhoria deste rendimento.

Os compostos **13** e **14** foram caracterizados por análise de RMN ^1H e ^{13}C . No espectro de RMN ^1H da curcumina (**6**), por ser uma molécula simétrica, pôde-se observar apenas um singlete em 3,88 ppm das metilas do éter, enquanto que, no espectro da bixina (**11**) pôde-se observar um singlete em 3,81 ppm da metila do éster. Ao analisar o espectro de RMN ^1H do dímero (**26**) pôde-se observar 3 singletos (3,78 ppm, 3,89 ppm e 3,95 ppm) sendo dois desses sinais vindos das metilas do éter da curcumina (**6**), pois a mesma perde a simetria, e um sinal da metila do éster da bixina (**11**). Já o trímero (**27**), por ser uma molécula simétrica, observaram-se dois singletos (3,78 ppm e 3,88 ppm), sendo um desses sinais vindo das metilas do éter da curcumina (**6**) e o outro sinal das metilas do éster da bixina (**11**) (Figura 29). Esses sinais foram determinantes para atribuir as estruturas. Os demais sinais esperados foram todos observados e atribuídos conforme apresentado na sessão de espectros.



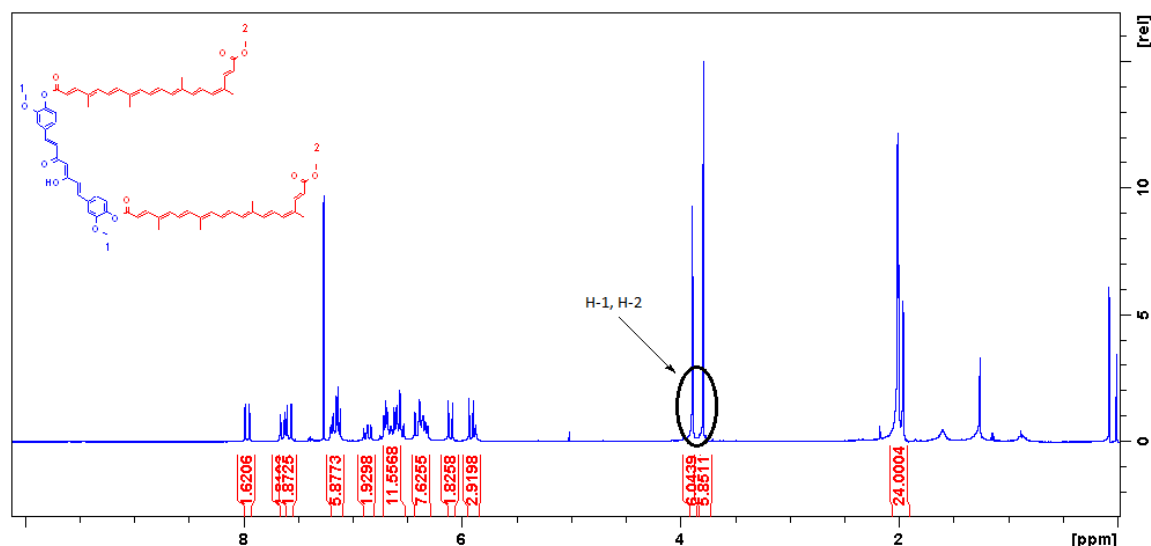


Figura 29- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da curcumina, bixina, dímero e trímero, respectivamente

Todas as estruturas, curcumina, bixina, dímero e trímero foram analisadas e comparadas por absorção UV-Vis. Observou-se que tanto os espectros do dímero quanto do trímero tiveram comportamentos similares, sendo eles diferentes do espectro da curcumina, apresentando deslocamentos batocrômicos. Em relação a bixina os espectros de absorção são mais parecidos e com pequeno deslocamento das bandas dos compostos, de 470 nm para 474 nm e 499 nm para 505 nm (Figura 30).

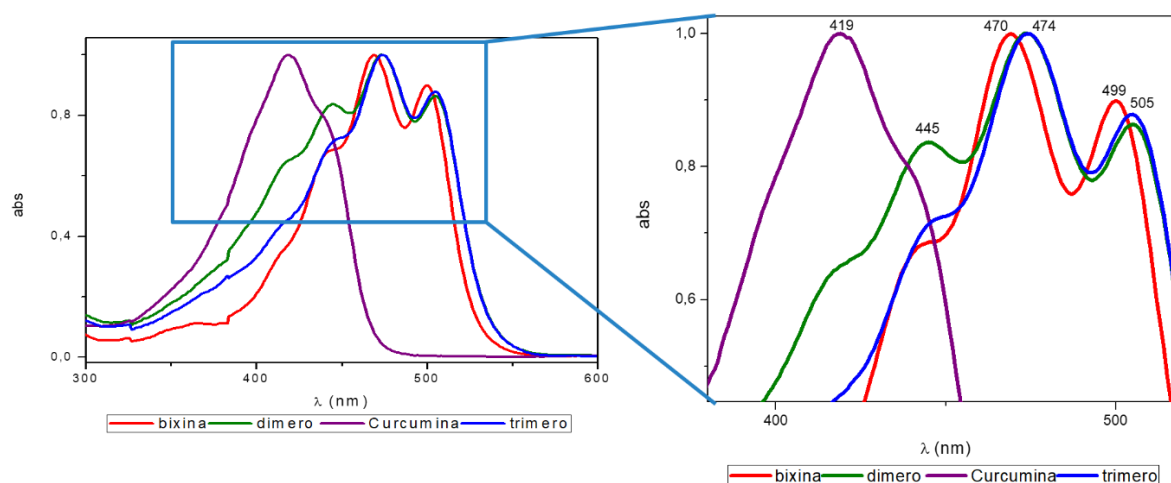


Figura 30- Comparação das absorbâncias dos compostos em CH_2Cl_2

Com os compostos devidamente isolados e caracterizados, prosseguiu-se nos estudos das propriedades fotofísicas, sendo eles, estudos de absorvidade molar, rendimento quântico de oxigênio singleto, estudo de fotodegradação,

rendimento quântico de fluorescência e a agregação. Todos esses estudos foram feitos também com os materiais de partida, a fim de uma melhor comparação entre eles.

3.2. Caracterização fotofísica

3.2.1. Estudo da Absortividade Molar

O estudo de absortividade molar é importante para determinação do ϵ : (coeficiente de absortividade molar). Quanto maior o valor do ϵ , menor precisará ser a concentração do fotossensibilizador em um paciente, diminuindo o risco de toxicidade.

A absortividade molar é a medida que determina a capacidade que um mol de uma substância é capaz de absorver a luz em um determinado comprimento de onda. Pode-se dizer que é uma propriedade específica das substâncias e, portanto, é utilizada em comparações entre substâncias. Assim, segundo a Lei de Lambert-Beer, tem-se a seguinte fórmula:

$$A = \epsilon bc \quad (2)$$

Onde,

A: Absorbância;

ϵ : coeficiente de absortividade molar ($L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$);

b: caminho ótico (cm);

c: concentração do fotossensibilizador (mol L^{-1}).

Assim, para realizar as análises, preparou-se uma solução mãe para cada um dos compostos em um balão volumétrico de 10 mL em DMSO. A partir das soluções mãe foram preparadas 5 amostras em uma faixa de 0,2-0,8 de absorbância (Figura 31). As medidas foram realizadas usando o espectrofotômetro UV-Vis. As análises dos 4 compostos foram feitas em DMSO e todas as medidas foram feitas em triplicatas.

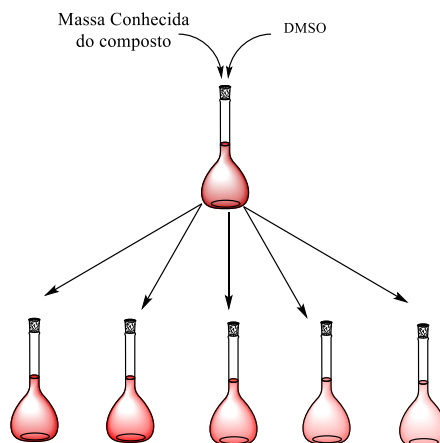


Figura 31- Esquema do estudo da absorvidade molar.

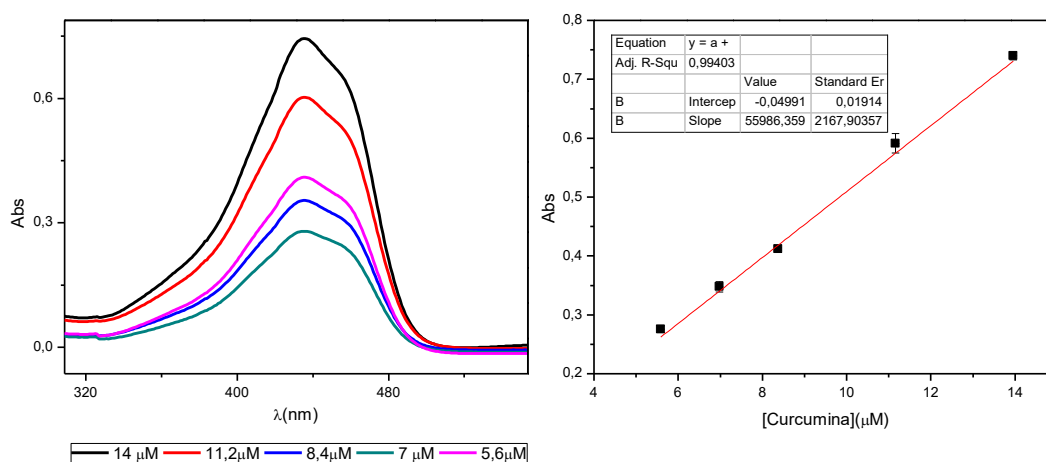


Figura 32- Espectro de absorção no UV-Vis das soluções de Curcumina em diferentes concentrações e o gráfico de ajuste linear dos dados experimentais obtidos.

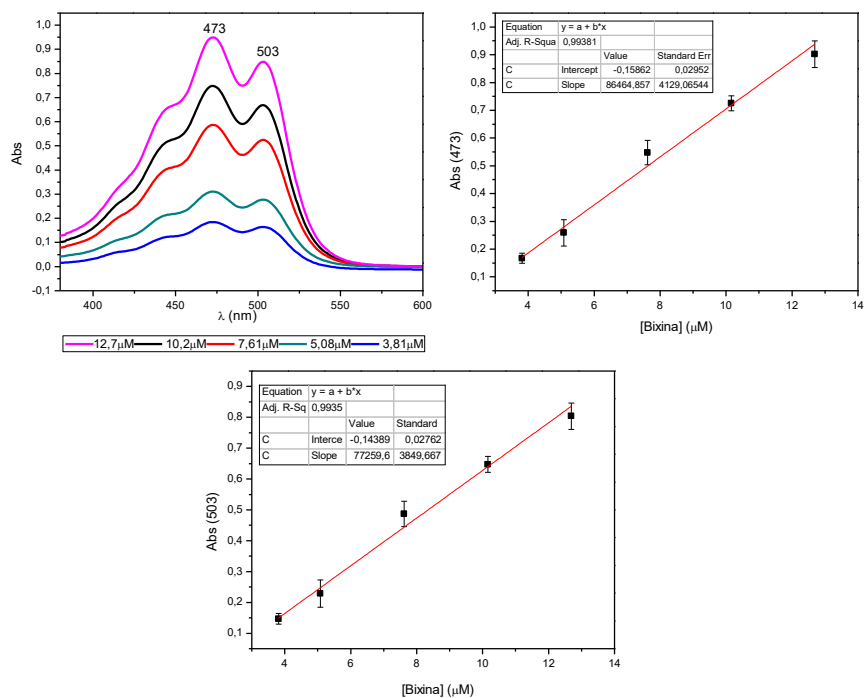


Figura 33- Espectro de absorção no UV-Vis das soluções de bixina em diferentes concentrações os gráficos de ajuste linear dos dados experimentais obtidos.

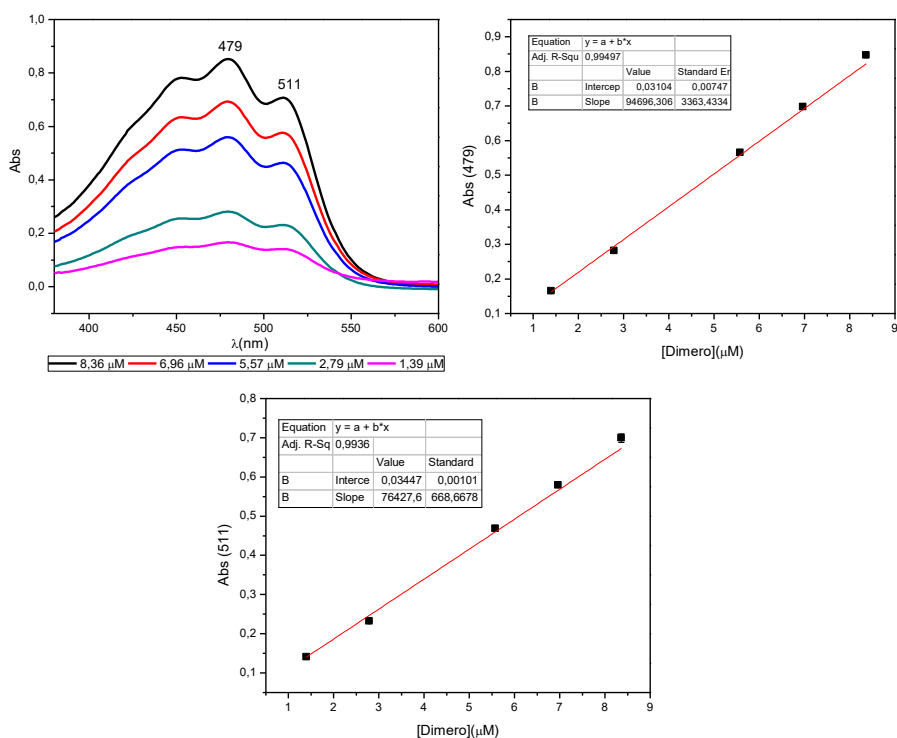


Figura 34- Espectro de absorção no UV-Vis das soluções de dímero em diferentes concentrações e os gráficos de ajuste linear dos dados experimentais obtidos.

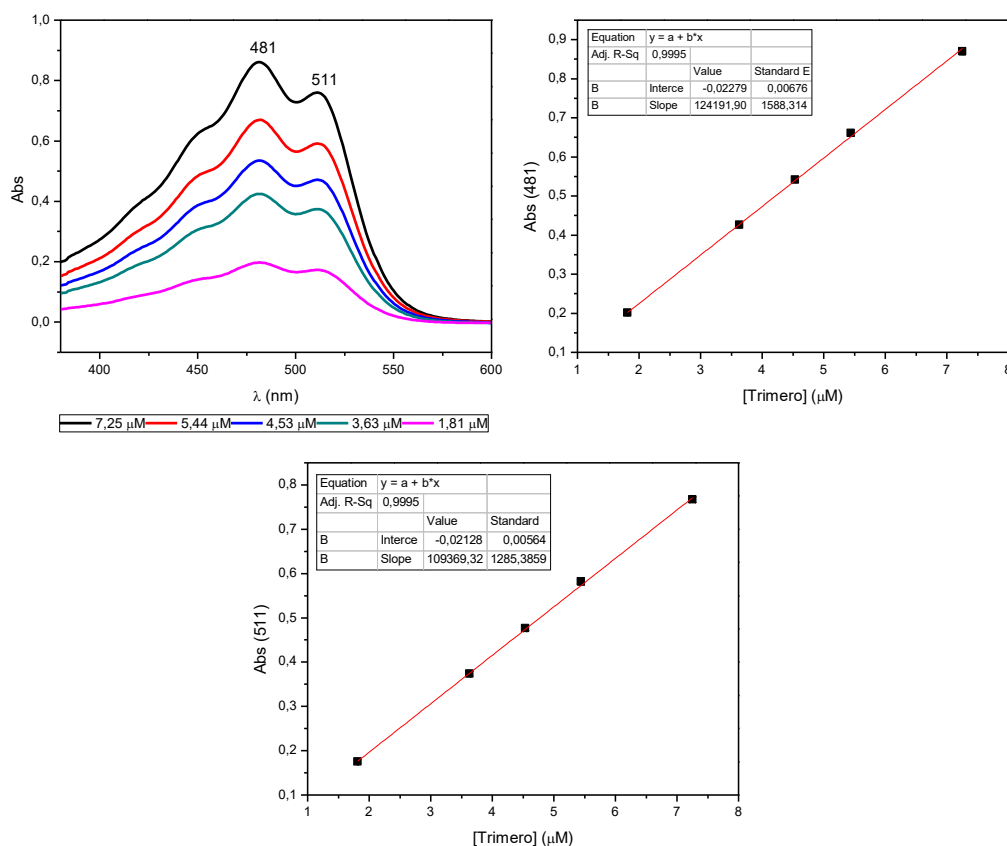


Figura 35- Espectro de absorção no UV-Vis das soluções de trímero em diferentes concentrações e os gráficos de ajuste linear dos dados experimentais obtidos.

Os dados obtidos foram analisados em função de suas concentrações que estão nos gráficos. A dependência linear da absorção em função da concentração, como referido pela Lei de Lambert-Beer, foi confirmada pela linearidade de cada gráfico, e os coeficientes de absorvidade molar foram obtidos a partir dos coeficientes angulares da reta de cada gráfico, apresentado pela Tabela 5.

Tabela 5- Valores dos coeficientes de absorvidade molar dos compostos:

Compostos	ϵ_1	Log ϵ_1	ϵ_2	Log ϵ_2
	(L mol ⁻¹ cm ⁻¹)		(L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	
Curcumina	5,60x10 ⁴ (436nm)	4,7	-	-
Bixina	8,65 x10 ⁴ (473nm)	4,9	7,72 x10 ⁴ (503nm)	4,9
Dímero	9,47 x10 ⁴ (479nm)	5	7,64 x10 ⁴ (511nm)	4,9
Trímero	12,4 x10 ⁴ (481nm)	5,1	10,9 x10 ⁴ (511nm)	5

Como mostrado na tabela, o composto dímero e o trímero aumentaram seus coeficientes de absorvidade molar em relação aos seus materiais de partida. Esse resultado é promissor, visto que possuir um alto coeficiente de absorvidade molar é uma propriedade importante para o uso de compostos em terapia fotodinâmica.

3.2.2. Rendimento Quântico de Oxigênio Singlete

O rendimento quântico formação de oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$) avalia a capacidade que o fotossensibilizador tem de produzir oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$). Ter um elevado rendimento quântico é importante, pois é indício que é um bom fotossensibilizador.

Existem duas maneiras para a determinação de oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$): pelo método direto e pelo método indireto. No método direto, o fotossensibilizador é excitado por um laser, gerando assim a produção de oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$), que é detectado pela fosforescência do oxigênio singlete em 1270 nm. Apesar de ser um método bastante preciso é oneroso, pois precisa de equipamentos específicos⁷¹ O método indireto, entretanto, é feito usando uma molécula orgânica que pode ser chamada de sensor. O sensor reage rapidamente com o oxigênio singlete formado e o decaimento de sua concentração pode ser facilmente monitorado por medidas feitas no espectrofotômetro UV-Vis.

O ácido úrico pode ser utilizado como sensor⁷² (Figura 36) no método indireto. Ele apresenta uma banda de absorção característica em 291 nm que permite acompanhar o andamento da reação com o oxigênio singlete a partir do decaimento dessa banda. Este foi o método empregado nas medidas efetuadas com os compostos.

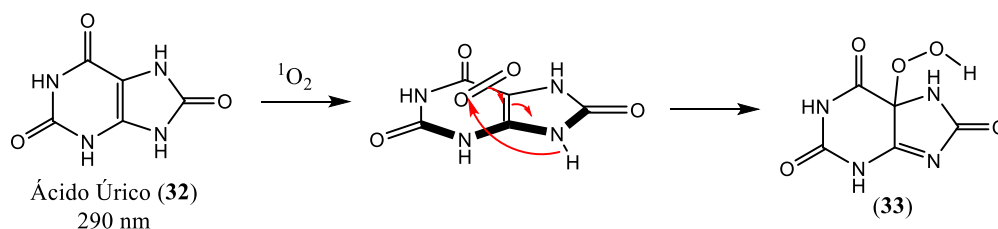


Figura 36- Foto-oxidação dos sensores químicos ácido úrico⁷³

O rendimento quântico de oxigênio singlete pode ser calculado a partir da equação 3.

$$\phi_{\Delta}^{FS} = \phi_{\Delta}^0 \frac{k_M^{FS}}{k_M^0} \int_{411}^{516} \frac{Abs_{(\lambda)}^0 E_{(\lambda)}}{Abs_{(\lambda)}^{FS} E_{(\lambda)}} d\lambda \quad (3)$$

onde,

$\phi_{\Delta}^{FS}, \phi_{\Delta}^0$: rendimento quântico de oxigênio singlete do FS e padrão, respectivamente;

$Abs_{(\lambda)}^{FS}, Abs_{(\lambda)}^0$: absorção do FS e padrão entre λ_1 e λ_2 , respectivamente;

$E_{(\lambda)}$: emissão da fonte de luz entre os comprimentos de onda λ_1 e λ_2 ;

k_M^{FS}, k_M^0 : constante de degradação do sensor para FS e padrão, respectivamente;

k_d^{FS}, k_d^0 : constante de degradação do FS e padrão, respectivamente;

t : tempo de irradiação;

As medidas foram realizadas em DMSO, tanto para o padrão quanto para os compostos, no qual sabe-se que o ZnPc apresenta ϕ_{Δ}^0 igual a 0,67.⁷⁴

As medidas foram realizadas misturando soluções anteriormente preparadas de ácido úrico e dos compostos em uma cubeta, sendo após irradiado por um led azul e sob agitação constante (Figura 37). As concentrações dos compostos possuíam a mesma intensidade de absorção, máximo de 0,2 em seu comprimento de onda de absorção máximo. A concentração do ácido úrico, para uma absorção de aproximadamente 0,8 em seu comprimento de onda de absorção máximo.

Com o espectrofotômetro UV-Vis as medidas foram feitas em intervalos de tempo regulares de 60s, sendo feita cinco medidas de 0s-300s, para se observar o decréscimo da banda de absorção do ácido úrico (290nm). As medidas foram realizadas tanto com os compostos quanto com o padrão ftalocianina de zinco (ZnPc) e todas as medidas foram feitas em triplicatas. O rendimento quântico de oxigênio singlete foram calculados pelas equações 3.

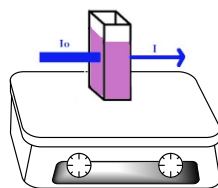


Figura 37- Esquema experimental para determinação pelo método indireto

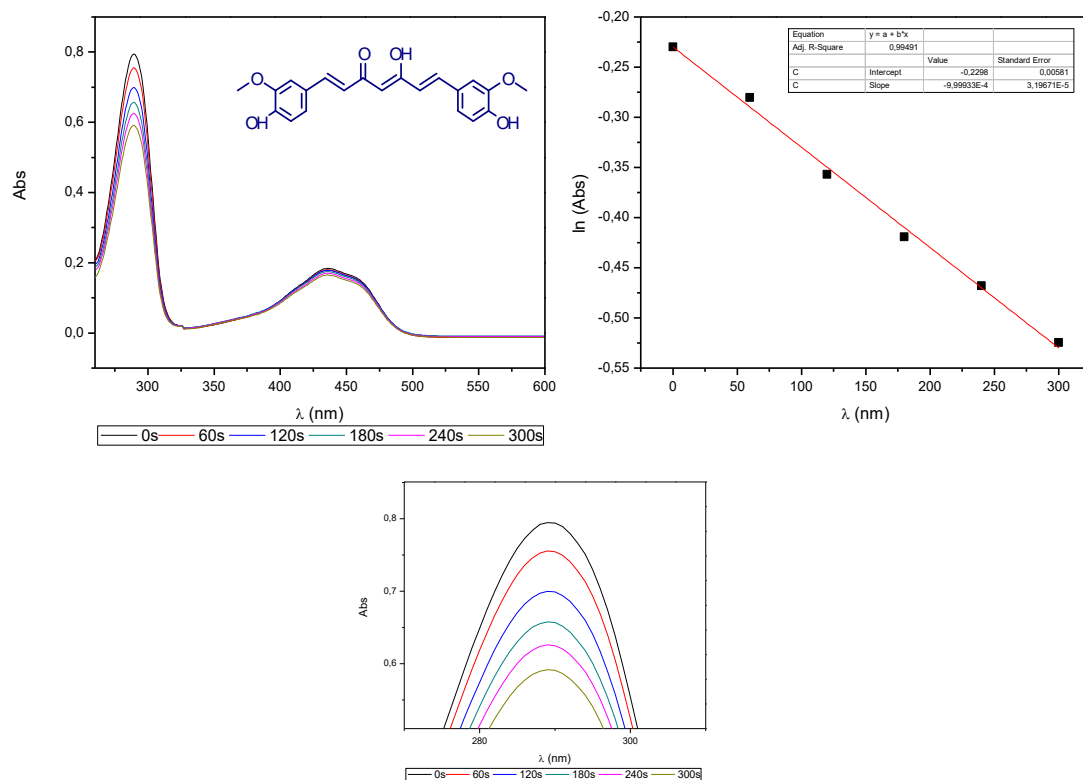


Figura 38- Consumo do AU na presença da curcumina durante a irradiação realizada.

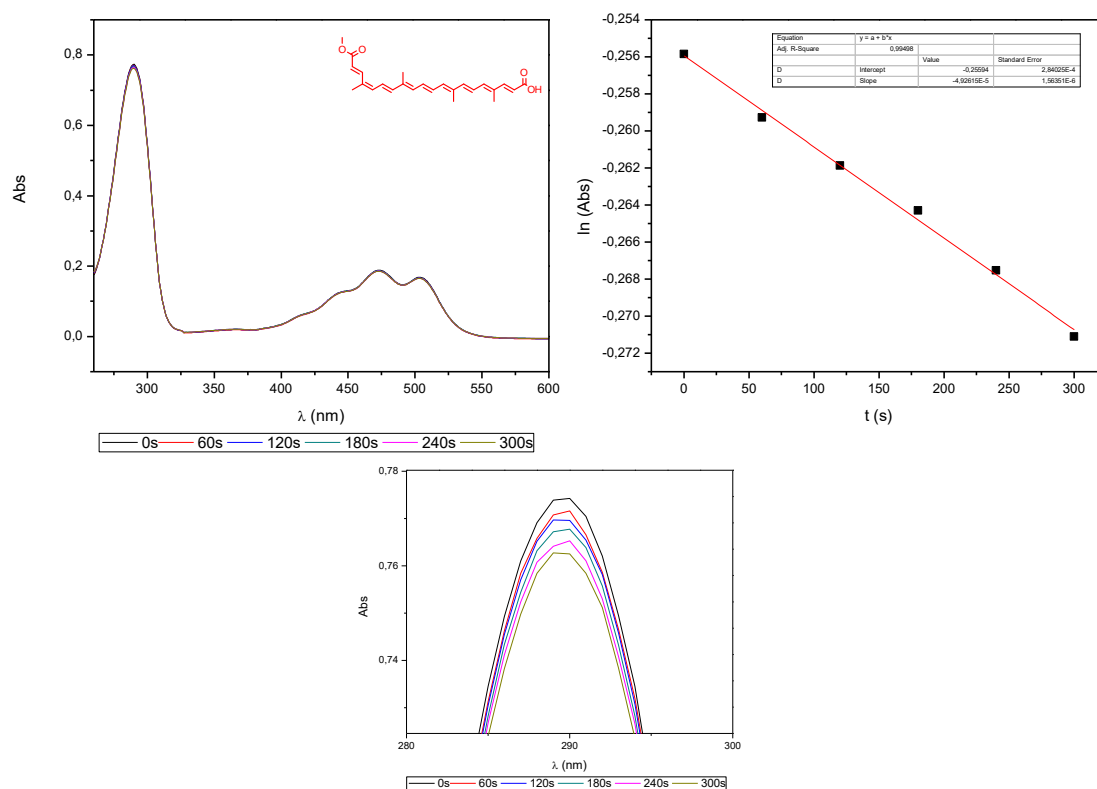


Figura 39- Consumo do AU na presença da bixina durante a irradiação realizada.

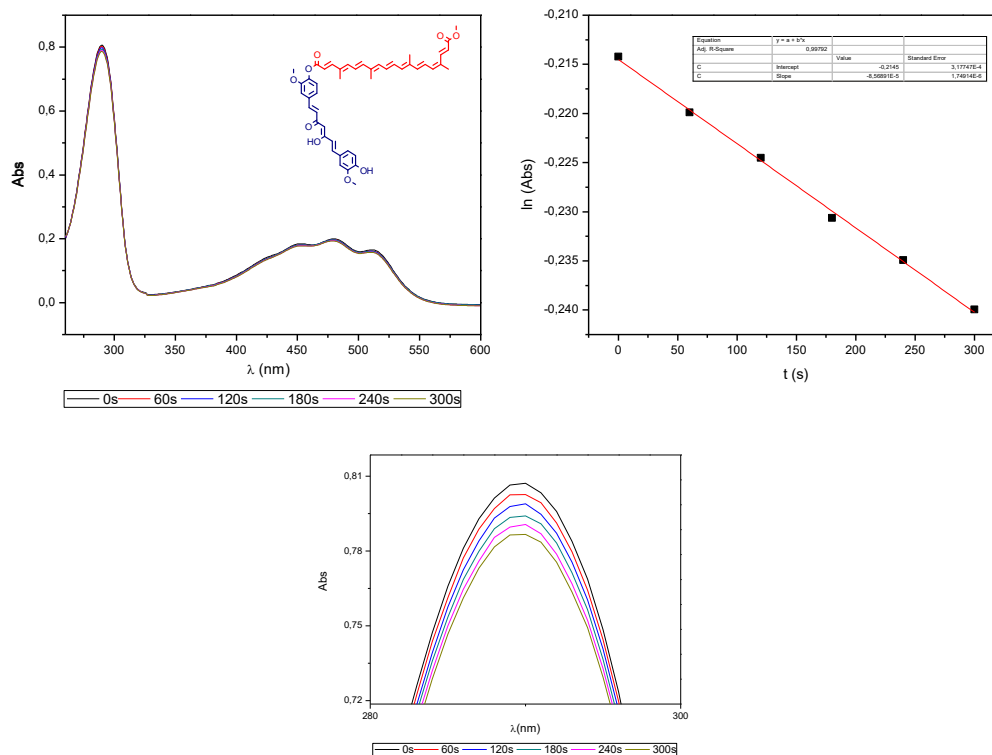


Figura 40- Consumo do AU na presença da dímero durante a irradiação realizada.

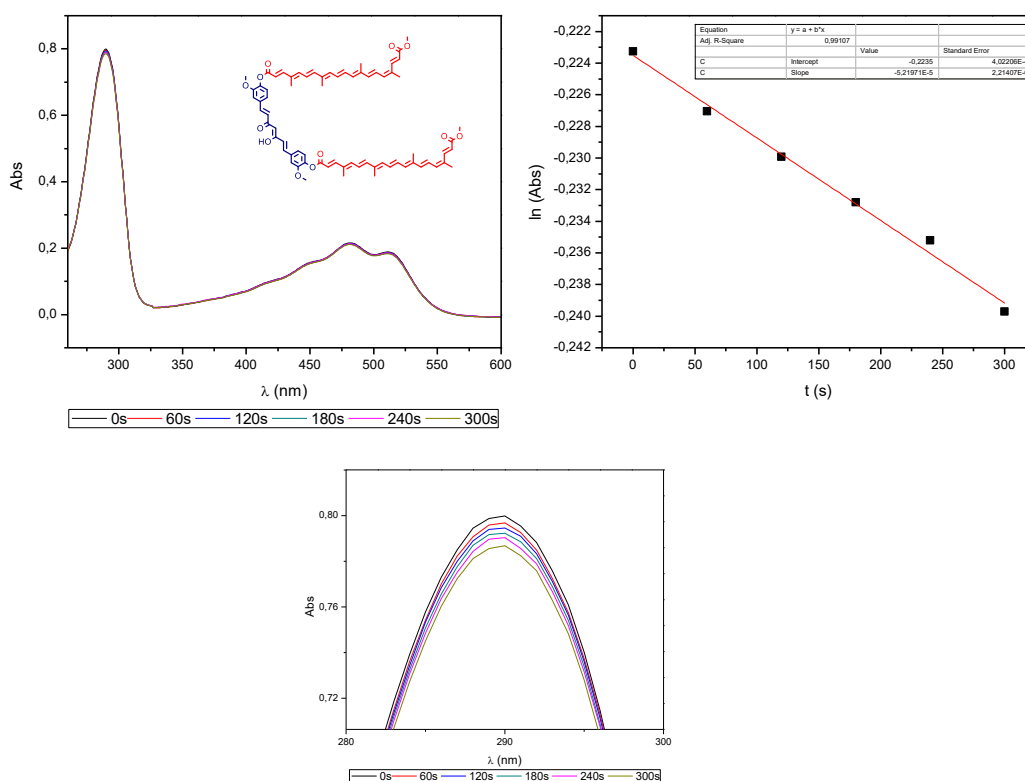


Figura 41- Consumo do AU na presença da trímero durante a irradiação realizada.

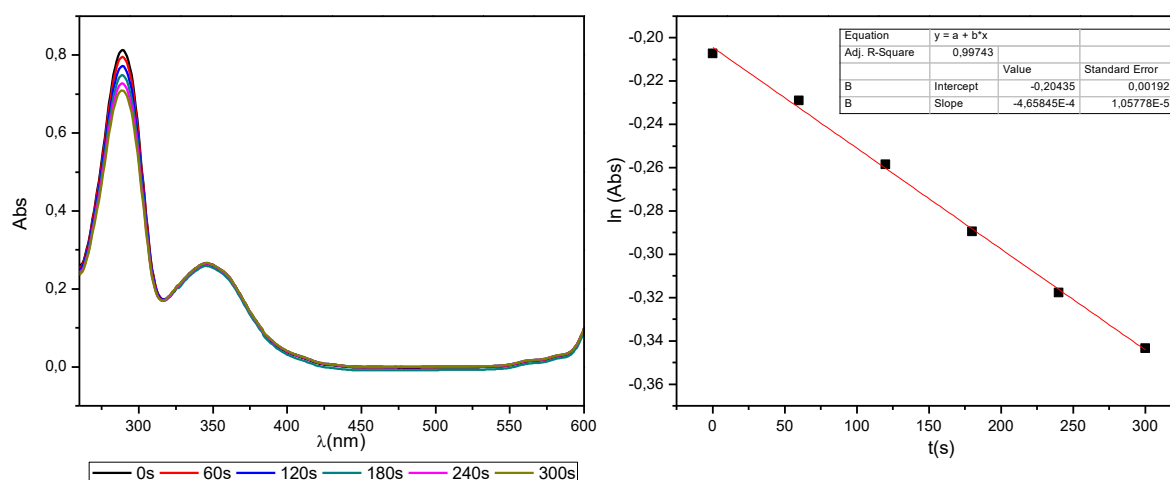


Figura 42- Consumo do AU na presença do padrão ZnPc durante a irradiação realizada.

Com os coeficientes angulares obtidos pelas retas, realizou-se os cálculos utilizando a equação 3 e obteve-se os valores de rendimentos quântico de oxigênio singlete dos compostos mostrados na Tabela 6. Trata-se de valores baixos, e percebe-se que o composto dímero e o trímero seguem a tendência das propriedades da bixina, apresentando então um rendimento menor do que o da curcumina.

Tabela 6- Valores de rendimentos quântico de oxigênio singlete dos compostos:

Compostos	Constante	Rend. Quânt. de Oxigênio Singlete
Curcumina	$9,99 \times 10^{-4}$	1,3%
Bixina	$4,93 \times 10^{-5}$	0,06%
Dímero	$6,57 \times 10^{-5}$	0,09%
Trímero	$5,22 \times 10^{-5}$	0,06%

3.2.3. Estudo de Fotodegradação

A fotodegradação (photobleaching) é o estudo que avalia a estabilidade de um fotossensibilizador. Para ele ser considerado eficiente precisa ser estável. Este estudo consiste na degradação do fotossensibilizador, que reage com o oxigênio

singlete, o qual é gerado pelo mesmo, quando exposto à luz por um período de tempo.

O experimento foi realizado com soluções dos compostos com absorvância menor que 0,8 em uma cubeta de quartzo, sendo após irradiado o led azul, o mesmo usado no estudo de oxigênio singlete e sob agitação constante. Todavia, neste estudo o tempo de irradiação foi elevado para 300s, sendo feitas medidas de 0-1500s. As medidas foram realizadas com o espectrofotômetro UV-Vis para observar o decréscimo da banda de absorção dos compostos. Todas as medidas foram feitas em triplicatas. O experimento foi realizado sem fontes de luz externas.

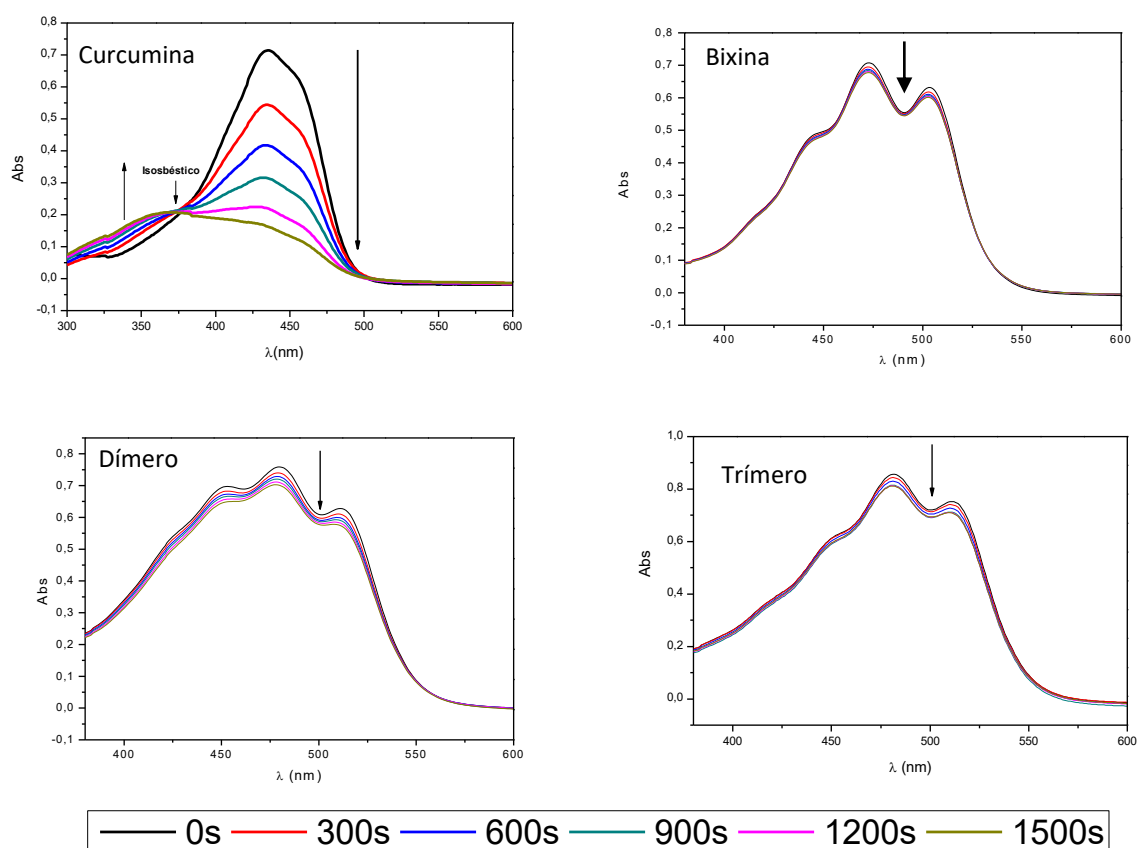


Figura 43- Gráfico de fotodegradação da curcumina, bixina, dímero e trímero em 1500s.

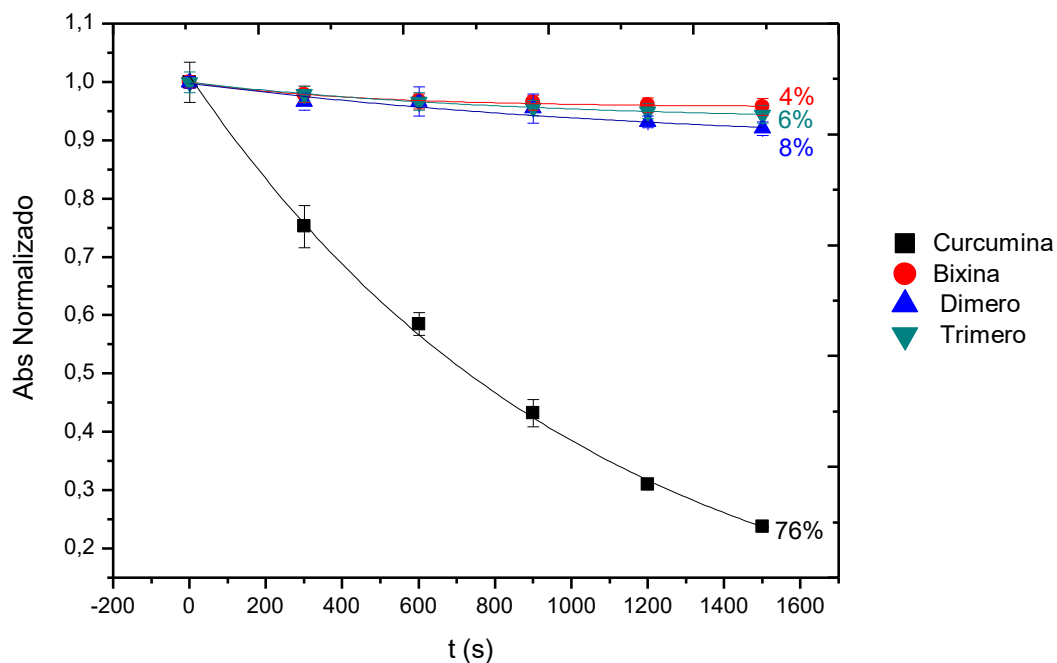


Figura 44- Gráfico normalizado de fotodegradação da curcumina, bixina, dímero, trímero em DMSO

Na Figura 43 conseguimos visualizar a diferença de degradação dos compostos com os decréscimos das bandas. Percebe-se que a curcumina degrada mais do que os outros compostos, apresentando inclusive um ponto isobéptico, onde a absorvância de duas espécies de compostos são as mesmas, calculando uma degradação de 76%, enquanto a bixina degrada 4%. Com isso pôde-se perceber uma tendência dos compostos dímero e trímero terem estabilidade maior que a curcumina, apresentando propriedades mais semelhantes com a bixina, pois o dímero degradou 8% e o trímero degradou 6%.

Estudos de mecanismo da degradação da curcumina demonstraram que o derivado foto-oxidado era a biciclo-pentadiona (**36**), e não a vanilina e o ácido ferúlico que eram esperados ⁷⁵(Figura 45).

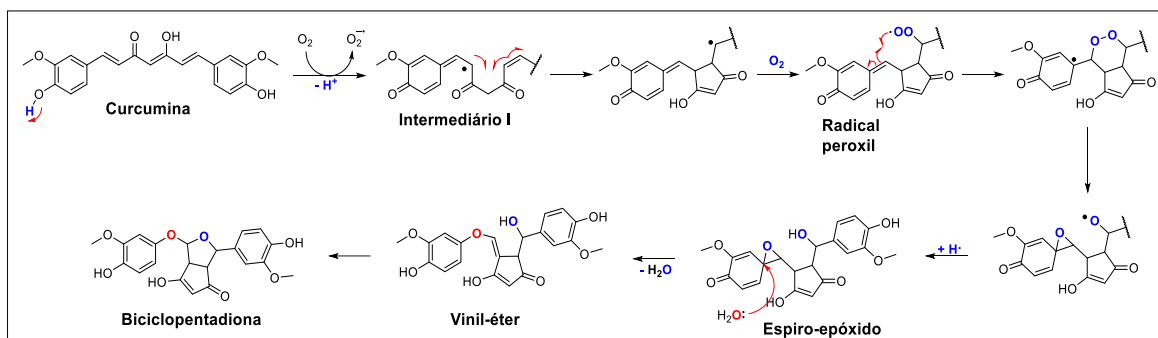


Figura 45- Mecanismos de fotodegradação da curcumina por foto-oxidação

Com este estudo, percebeu-se que o grupo fenol da curcumina faz com que a mesma degrade mais rápido. Como os compostos dímero e trímero apresentam o grupo fenol substituído pelo grupo éster, surgiu um questionamento se a maior estabilidade dos produtos foi devido as propriedades da bixina ou devido a essa troca de grupos funcionais.

Diante disso, foi realizado a síntese de uma curcumina diacetilada (**37**) (Figura 46), com o propósito de fazer o estudo de fotodegradação da mesma para entendermos melhor a questão da fotodegradação. O experimento de degradação foi realizado de forma idêntica ao já descrito, a fim de comparar os resultados.

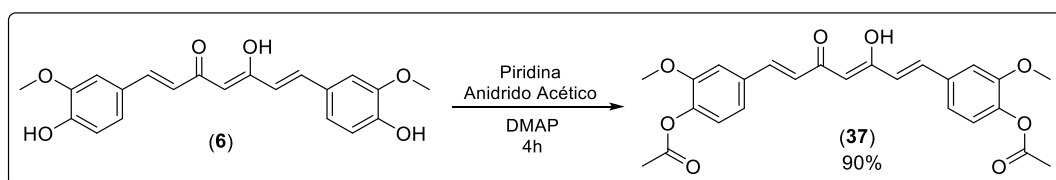


Figura 46- Esquema da curcumina diacetilada

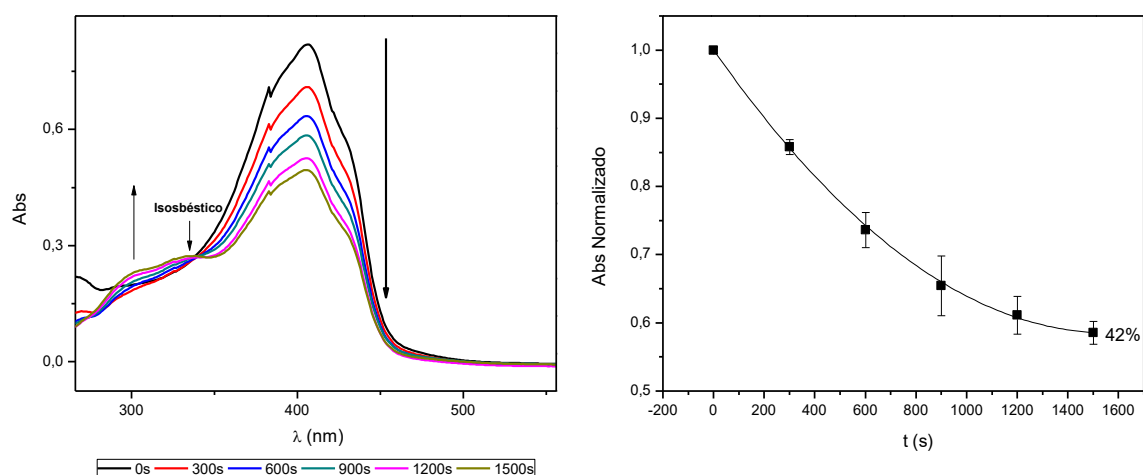


Figura 47- Gráfico de degradação e gráfico normalizado da curcumina diacetilada em DMSO

Como pode ser observado na Figura 47, conseguimos visualizar o decréscimo das bandas da curcumina diacetilada que apresenta um ponto isosbético, sendo calculado em 42% de degradação, podendo observar que a curcumina acetilada degrada menos do que a curcumina sem o grupo acetil (76% de degradação). Sendo assim, demonstrou-se que a curcumina acetilada apresenta menor degradação, mas não justifica a grande estabilidade que foi atingida pelo dímero e trímero, sendo, portanto, atribuída à nova estrutura das quimeras.

3.2.4. Rendimento Quântico de Fluorescência

O rendimento quântico de fluorescência pode ser entendido como a razão do número emitido de fótons sobre o número absorvido de fótons por um determinado composto.

O estudo o rendimento quântico de fluorescência (Φ_F) foi realizado pelo método padrão secundário, que é um método comparativo entre o composto desejado e um composto com a fluorescência já conhecida chamado de padrão. As absorbâncias dos compostos foram medidas para ficar abaixo de 0,1 para que seja evitado a reabsorção.

O rendimento quântico é então calculado pela equação 4:

$$\Phi_F = \Phi_F^{Std} \frac{F \cdot A_{Std}}{F_{Std} \cdot A} \quad (4)$$

Onde;

Φ_F^{Std} = rendimento quântico de fluorescência do padrão (ZnPc - 0,2)⁷⁶

F e F_{std} = áreas abaixo da curva de emissão do composto e do padrão respectivamente;

A e A_{std} = absorvância do composto e do padrão respectivamente.

Obtendo os espectros de emissão calculou-se os rendimentos quânticos de fluorescência dos composto (Tabela 7):

Tabela 7- Valores de rendimentos quânticos de fluorescência dos compostos

Compostos	Rend. Quânt. de Fluorescência (Excitação)
Curcumina	6%(440nm)
Bixina	0,8%(450nm)
Dímero	3,7%(450nm)
Trímero	0,6%(450nm)

Os resultados são bem condizentes com a teoria. A curcumina é a que tem a estrutura molecular mais rígida e a que tem a maior fluorescência dos quatro compostos, obtendo um rendimento quântico de fluorescência de 6%. Isso ocorre devido à restrição da liberdade vibracional, diminuindo a perda de energia na forma não-radiativa. A bixina e o trímero por serem moléculas pouco rígidas, apresentam baixa fluorescência, 0,8% e 0,6% respectivamente, pois perdem energia na forma não-radiativa. E o dímero por ter em sua estrutura uma curcumina e apenas uma bixina, mostra uma rigidez maior que a bixina e o trímero, porém menor que a curcumina, apresentando um rendimento quântico de fluorescência de 3,7%.

3.2.4.1. Deslocamento de Stokes

A fluorescência é o fenômeno que já foi mencionado anteriormente. Observou-se a emissão de fluorescência após a excitação da molécula por um fóton e o retorno ao seu estado fundamental. No estado excitado, há possíveis perdas pelo processo não-radiativas, devido as transições entre estados

vibracionais. Possibilitando então que os espectros de absorção e emissão sejam distinguidos, e a diferença entre esses espectros é chamada de deslocamento de Stokes.

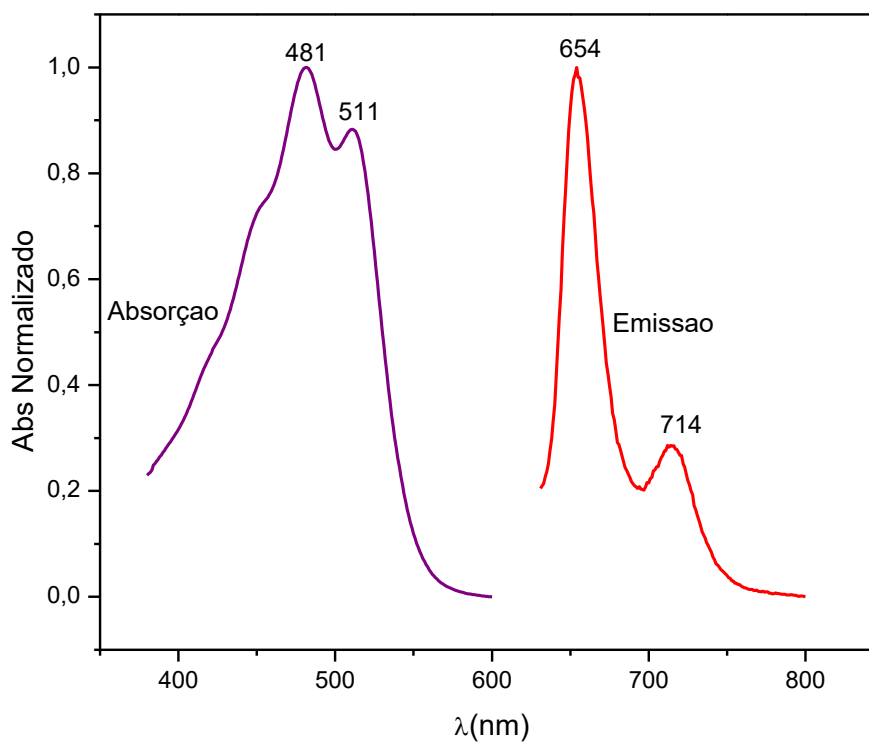


Figura 48- Gráfico de deslocamento de Stokes do trímero em DMSO

O trímero foi o único composto que apresentou um grande deslocamento de Stokes, que normalmente é acima de 80 nm, e contém duas bandas de deslocamentos, como pode-se ver no espectro da Figura 48. O primeiro deslocamento de Stokes é de 173 nm, que é a diferença entre a banda 481 nm até a banda 654 nm e o segundo deslocamento de Stokes é de 203 nm, que é a diferença entre a banda 511 nm até a banda de 714 nm.

Este resultado é relevante, pois moléculas que sejam corantes com alto deslocamento de Stokes e com uma alta fotoestabilidade são muito importantes para aplicações biológicas, por exemplo, para imagens celulares.⁷⁷ Outra aplicação que pode ser interessante é a terapia fototérmica (PTT). Esta terapia tem a abordagem de causar danos térmicos na região de interesse, como em um tumor através da utilização de um laser para aquecer os agentes de contraste introduzidos no tecido-alvo, funcionando independentemente do nível de oxigênio no tecido.⁷⁸

3.2.5. Agregação

A agregação é um fenômeno indesejável, pois é um processo no qual uma única molécula, no caso um monômero associa-se com outras moléculas transformando-se em dímeros ou em complexos de maior ordem, o que é desvantajoso devido a redução das propriedades fotofísicas do fotossensibilizador, como o oxigênio singlete e a fluorescência e, assim, reduzindo também a atividade fotodinâmica.

Este fenômeno ocorre devido à conjugação de elétrons π que favorecem as interações π - π intermoleculares, a interação π -stacking. Existem duas formas diferentes de agregados, os agregados do tipo J e os agregados tipo H (Figura 49). Os tipos de agregados podem ser diferenciados por terem características espectroscópicas distintas, o que resulta em um deslocamento das bandas de absorção. O agregado tipo H tem um deslocamento da banda para comprimentos menores (deslocamento hipsocrômico) e o tipo J desloca-se para comprimentos de ondas maiores (deslocamento batocrômico).⁷⁹ Esse deslocamento ocorre devido à orientação relativa dos momentos de dipolo induzido entre os monômeros. A formação de agregados depende fortemente da estrutura do composto, do solvente e da concentração.

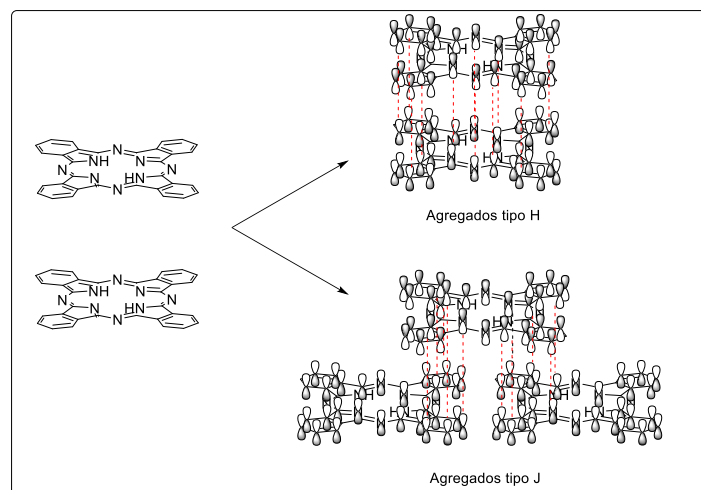


Figura 49- Exemplo de agregados tipo H e tipo J para um fotossensibilizador de alta conjugação de elétrons π ⁸⁰

A fim de avaliar a agregação dos compostos, foram feitos dois experimentos. No primeiro experimento, preparou-se uma solução mais concentrada dos

compostos em DMSO e realizou-se uma medida usando o espectrofotômetro UV-Vis. Após a realização da medida era feita uma diluição da concentração que estava na cubeta, foram feitas 4 diluições no total.

No segundo experimento preparou-se uma solução mais concentrada dos compostos. Em uma cubeta, pipetava-se uma alíquota da solução concentrada e de DMSO. Realizou-se uma medida usando o espectrofotômetro UV-Vis e a absorção tinha que estar por volta de 0,6. Esse estudo consistiu em adicionar água destilada na solução concentrada com determinadas quantidades e a concentração de DMSO variou de 100 a 10% para fazer as medidas. O experimento foi realizado conforme a Tabela 8 da parte experimental.

No primeiro experimento obteve-se os seguintes gráficos:

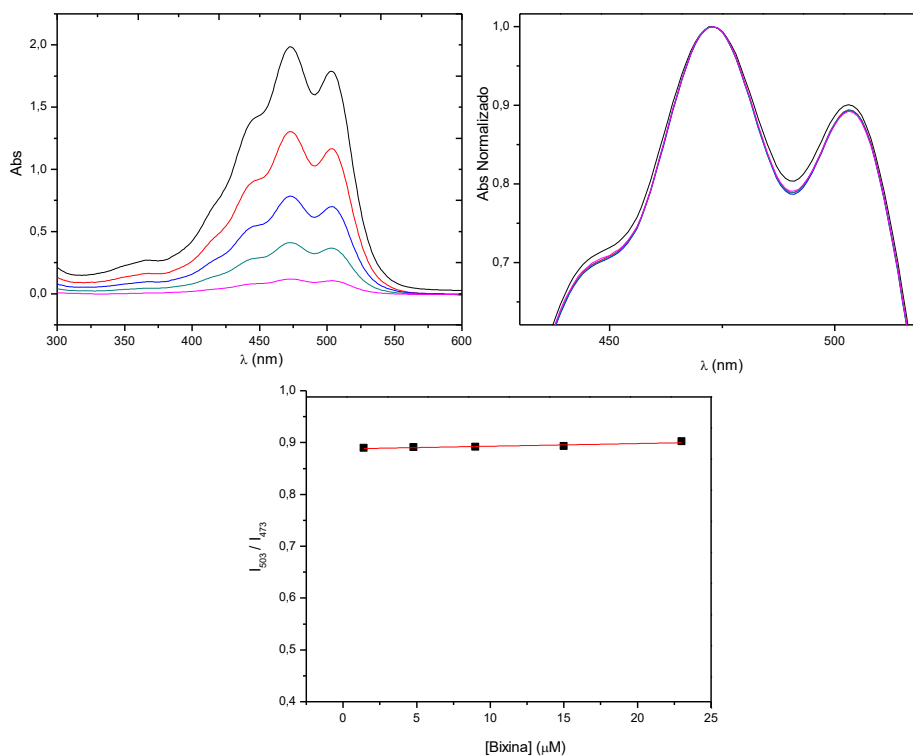


Figura 50- Espectro de absorção no UV-Vis da bixina em diferentes concentrações em DMSO e os gráficos de ajuste linear dos dados experimentais obtidos.

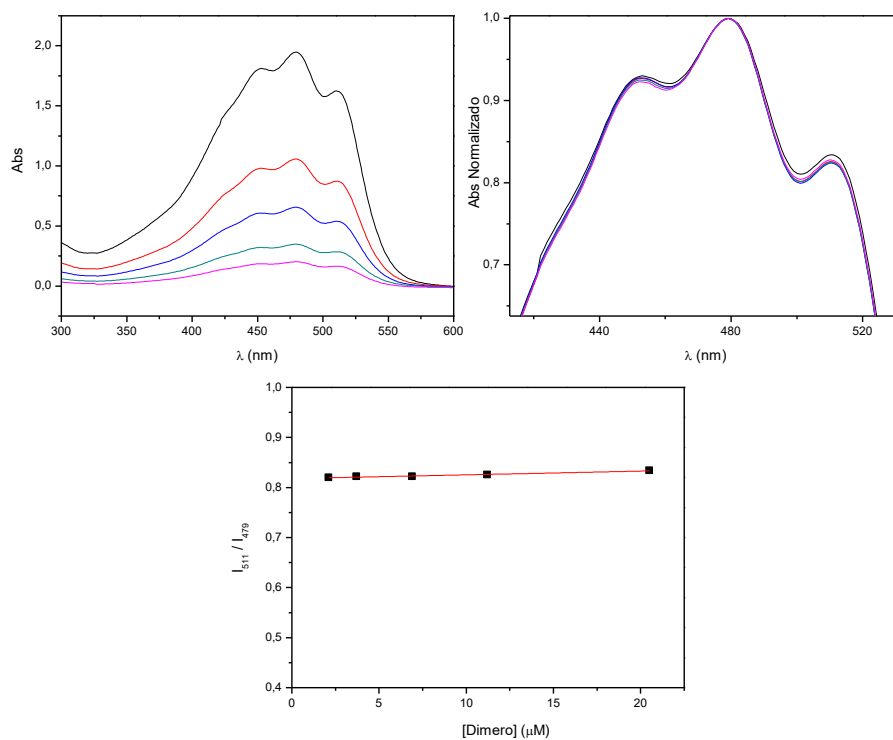


Figura 51- Espectro de absorção no UV-Vis do dímero em diferentes concentrações em DMSO e os gráficos de ajuste linear dos dados experimentais obtidos.

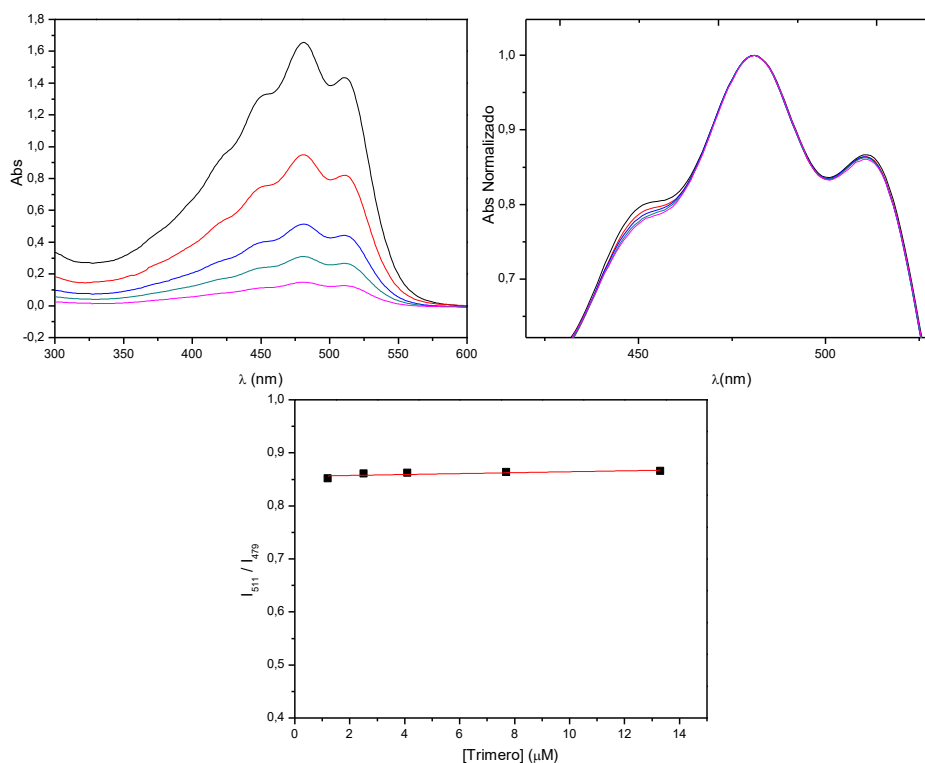


Figura 52- Espectro de absorção no UV-Vis do trímero em diferentes concentrações em DMSO e os gráficos de ajuste linear dos dados experimentais obtidos.

O primeiro gráfico consiste em um dos espectros de absorção dos compostos da mais concentrada para a menos concentrada. O segundo gráfico é obtido pela normalização destas absorções no intuito de visualmente perceber algum tipo de deslocamento das bandas. O terceiro gráfico é uma reta, onde mostra a razão de intensidade dos máximos versus a concentração dos compostos. Pelo gráfico dos três compostos, pôde-se perceber que não houve formação de agregado em DMSO. Não houve deslocamento das bandas de absorção dos compostos independente da sua concentração.

No segundo experimento obteve-se os seguintes gráficos:

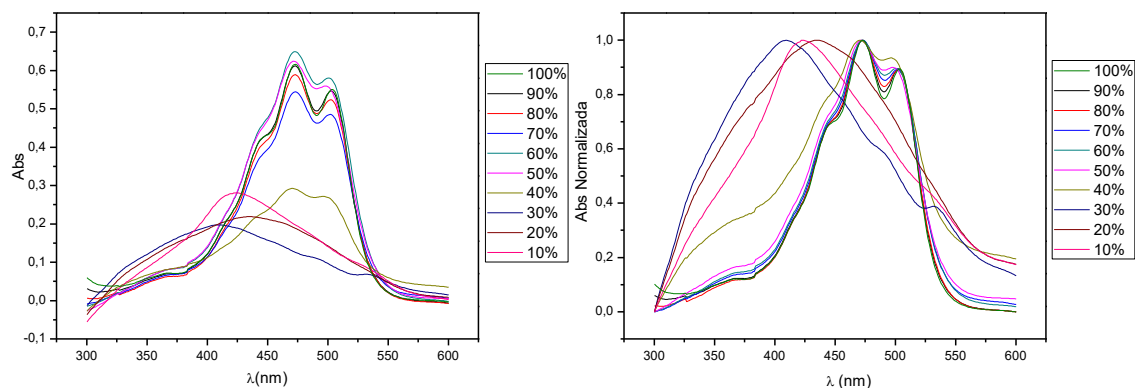


Figura 53- Espectro de absorção no UV-Vis da bixina em diferentes concentrações em DMSO e os gráficos de ajuste linear dos dados experimentais obtidos

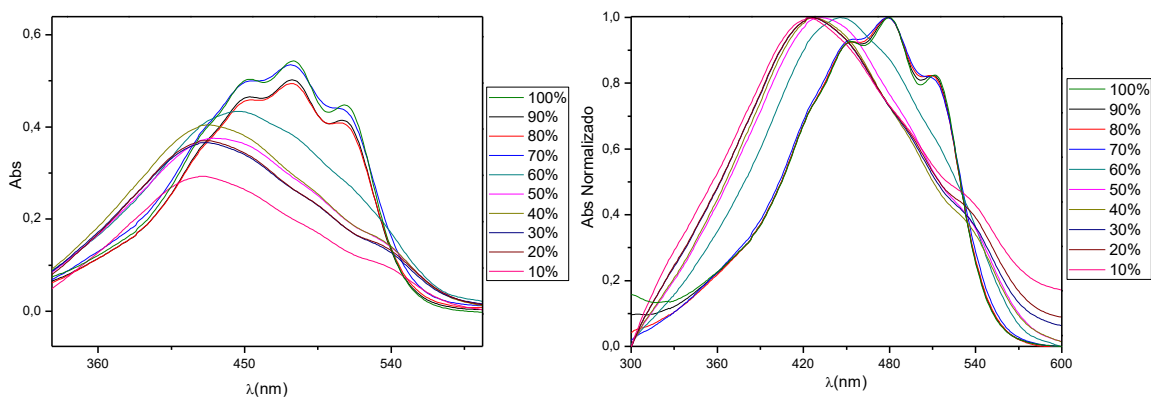


Figura 54- Espectro de absorção no UV-Vis do dímero em diferentes concentrações em DMSO e os gráficos de ajuste linear dos dados experimentais obtidos.

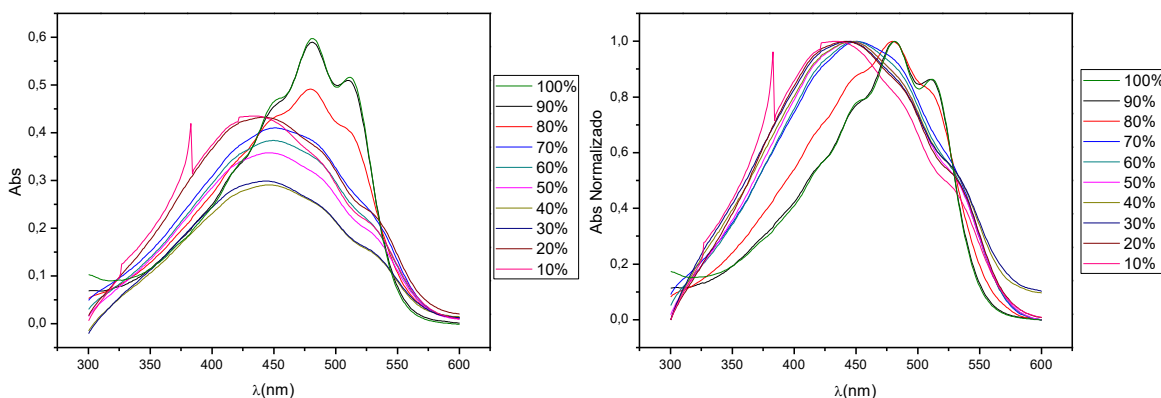


Figura 55- Espectro de absorção no UV-Vis do trímero em diferentes concentrações em DMSO e os gráficos de ajuste linear dos dados experimentais obtidos.

A redução de DMSO e o aumento da água destilada na solução provocou inicialmente uma diminuição das bandas dos compostos e após, foi observado o surgimento de uma nova banda em um comprimento de onda menor. Esse comportamento é característico de agregado tipo H. No gráfico da bixina (Figura 53) pôde-se perceber que só houve uma mudança significativa quando chegou em 40% de DMSO pelo surgimento de uma banda deslocada para o azul. O mesmo pôde-se perceber com o composto dímero (Figura 54) e trímero (Figura 55), porém, essa mudança para eles foi de 60% e 70% de DMSO, respectivamente, o que demonstra a forte característica hidrofóbica dos compostos.

4. Conclusão e Perspectivas

A partir do urucum, a bixina (**11**) foi satisfatoriamente extraída, isolada e caracterizada com 0,5% de rendimento, obtendo-se uma quantidade suficiente para dar sequência ao trabalho.

A reação de esterificação de Steglich mostrou-se favorável às condições estabelecidas, onde conseguimos promover a esterificação entre a bixina e a curcumina formando dois compostos inéditos, que chamamos de dímero (**26**) e trímero (**27**). A partir da otimização realizada foi possível favorecer a formação de um composto frente ao outro. Para a obtenção do dímero (**26**), na melhor condição, obteve-se 46% de rendimento, enquanto que para o trímero (**27**), obteve-se 47% de rendimento.

Quanto aos estudos das propriedades fotofísicas dos compostos sintetizados, os coeficientes de absorvidade molar, foram maiores do que os precursores e dentre os compostos, o trímero contém o maior ϵ . Os compostos mostraram ter um baixo rendimento quântico de oxigênio singlete e alta estabilidade na presença de luz, apresentando uma baixa fotodegradação, sendo um resultado interessante uma vez que a fotodegradação da curcumina é muito mais rápida. Os compostos têm uma baixa fluorescência e o trímero (**26**) exibe um alto deslocamento de Stokes. Em DMSO os compostos não apresentaram agregação, porém em água os compostos demonstraram ser hidrofóbicos.

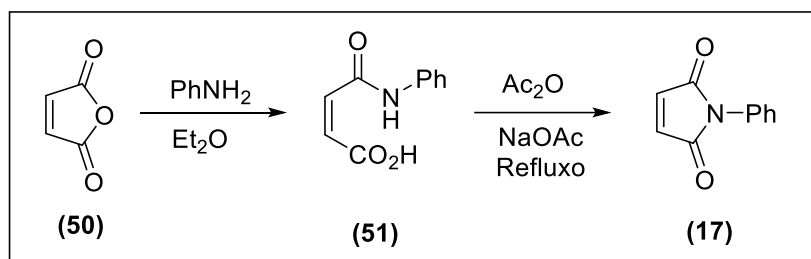
Têm-se como perspectivas futuras realizar estudos de PDT de modo avaliar a viabilidade do uso destes compostos como potenciais fotossensibilizadores *in vitro* e/ou *in vivo*.

5. Parte experimental

Os reagentes foram utilizados na sua maioria da forma como foram adquiridos diretamente das empresas Aldrich®. Para concentrar as soluções orgânicas foram utilizados evaporadores da marca Büchi. Os solventes e reagentes comerciais foram convenientemente purificados conforme métodos usuais. As cromatografias em coluna foram realizadas utilizando sílica-gel Aldrich® (70–230 mesh) para a maioria dos compostos. As cromatografias em camada delgada (TLC) foram realizadas utilizando folhas de alumínio impregnadas com sílica-gel Merck 60 F254 (1 mm). As análises de espectroscopia de correlação (^1H – ^{13}C) (RMN–2D) foram realizadas no espectrômetro tipo Brüker Avance 400, de acordo com a necessidade durante a atribuição dos compostos. Foram utilizadas técnicas como ^1H – ^1H COSY, ^1H – ^{13}C HSQC, ^1H – ^{13}C HMBC.

Os espectros de UV-Vis foram adquiridos em um espectrofotômetro Perkin Elmer Lambda 25 utilizando cubetas de quartzo de 1 cm de caminho ótico. Os espectros de emissão de fluorescência foram adquiridos em um espectrofluorímetro Shimadzu RF-5301PC utilizando cubetas de quartzo de 1 cm de caminho ótico.

5.1. Obtenção da N-fenilmaleimida (17)



A solução de 49 g (0,5 mol) de anidrido maleico em 500mL de éter etílico e adicionou-se lentamente 45mL (0,5 mol) de anilina. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e então a resfriou num banho de gelo. O sólido amarelo claro obtido foi filtrado. O intermediário **51** foi posto para reagir com 19 g (0,18 mol) de acetato de sódio anidro em 196 ml (2 mol) de anidrido acético destilado. A mistura reacional foi agitada a 90°C por 2 horas. Após este período, a reação foi finalizada adicionando-se gelo a mistura reacional (500 mL) e então a mesma foi filtrada com 500mL de água gelada e hexano. O produto foi **17** obtido na forma de cristais agulhas amarelas com 72% de rendimento global.²⁸

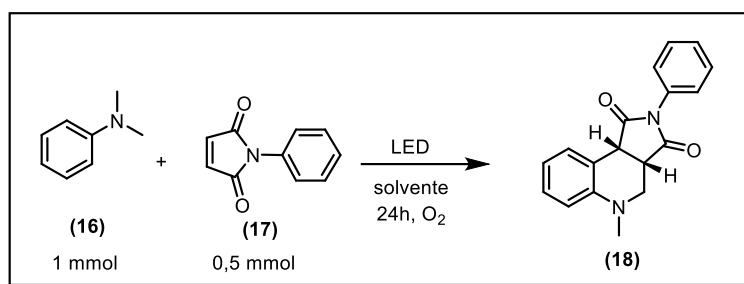
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ(ppm) ⁸¹: 7.45-7.49 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 3H), 6.85 (s, 2H,).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ(ppm): 169.5; 134.2; 131.2; 129.1; 127.9; 126.0.

I.R (vmax., KBr, cm⁻¹): 1707, 1507, 1453, 1145, 1071, 831, 756, 696.

Mp: 162-163 °C

5.2. Obtenção Tetra-hidroquinolina (18)



Em um tubo “ACE” adicionou-se 87 mg (0,5 mmol) *N*-fenilmaleimida (17), 130 μ L (1 mmol) de *N,N*-dimetilanilina (16) e 3 mL DMF. Ao adicionar-se o de *N,N*-dimetilanilina (16) a solução ficou amarela claro. Purgou-se oxigênio na solução por 20 minutos. A reação ficou por 24h, sob agitação constante em um reator de luz branca em batelada de 80W. O composto 18 foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel usando como eluente Hexano: Acetato de etila (9,5:0,5), fornecendo um sólido amarelo como produto com 61% (88 mg; 0,30 mmol) de rendimento.

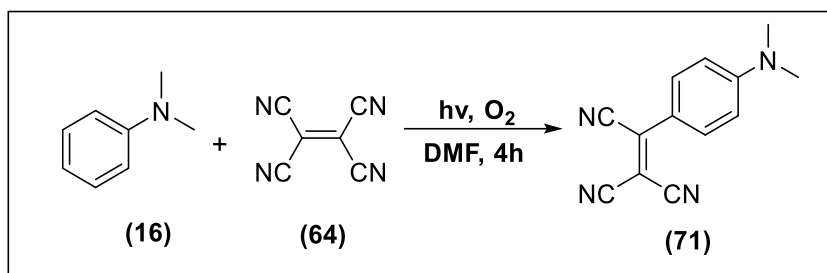
RMN de 1H ($CDCl_3$, 400MHz) δ (ppm): 7.52 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.32-7.45(m, 3H), 7.15-7.29 (m, 3H), 6.90 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 11.5, 2.7$ Hz, 1H), 3.49-3.55 (m, 1H), 3.11 (dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 1H), 2.83 (s, 3H).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100MHz) δ (ppm): δ 177.7, 175.7, 148.5, 132.0, 130.3, 129.6, 129.0, 128.7, 128.5, 126.3, 122.4, 119.6, 118.5, 112.5, 50.6, 43.5, 42.1, 39.4.

I.R ($\nu_{max.}$, KBr, cm^{-1}): 1708, 1598, 1497, 1392, 1197, 1180.

M.p: 196–197 $^{\circ}C$

5.3. Obtenção do 2-(4-(dimetilamino)fenil)eteno-1,1,2-tricarbonitrila (71)



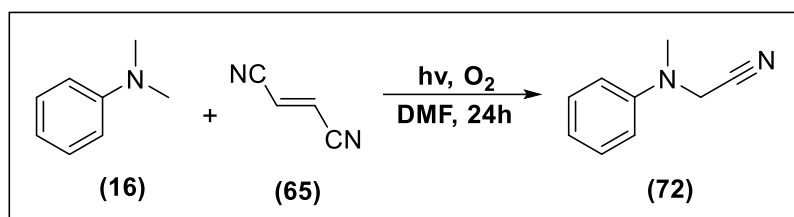
Em um tubo “ACE” adicionou-se 64 mg (0,5 mmol) tetracianoetileno (**64**), 130 μ L (1 mmol) de *N,N*-dimetilanilina (**16**) e 3 mL DMF. Ao adicionar-se o de *N,N*-dimetilanilina (**16**) a solução ficou vermelha. Purgou-se oxigênio na solução por 20 minutos. A reação ficou por 4h, sob agitação constante em um reator de luz branca em batelada de 80W. O composto **71** foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel usando como eluente Hexano: Acetato de etila (9,5:0,5), fornecendo um sólido vermelho como produto com 67% (69 mg; 0,31 mmol) de rendimento.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.03 – 8.11 (m, 2H), 6.72 – 6.79 (m, 2H), 3.23 (s, 6H);

RMN de ¹³C: (100MHz, CDCl₃) δ (ppm):154.9, 137.4, 132.9, 117.4, 114.4, 114.0, 113.7, 112.2, 40.4.

M.p: 173-175°C

5.4. Obtenção do 2-(metil(fenil)amino)acetonitrila (72)



Em um tubo “ACE” adicionou-se 19,5 mg (0,25 mmol) de fumaronitrila (**65**), 65 μ L (0,5 mmol) de *N,N*-dimetilanilina (**16**) e 3 mL DMF. Ao adicionar-se o de *N,N*-dimetilanilina (**16**) a solução ficou amarelo bem claro. Purgou-se oxigênio na solução por 20 minutos. A reação ficou por 24h, sob agitação constante em um reator de luz branca em batelada de 80W. O composto **72** foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel usando como eluente Hexano: Acetato de etila (9,5:0,5), fornecendo um sólido amarelo como produto com 21% (15 mg; 0,1 mmol) de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm)⁸²: 7.36 – 7.29 (m, 2H), 6.96 – 6.90 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.01 (s, 3H)

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm) : 147.7, 129.4, 120.2, 115.4, 114.9, 42.3, 39.2.

I.R (ν_{max} , KBr, cm^{-1}): 3092, 2902, 2322, 1600, 1575, 1500, 1424, 1356, 1330, 1228, 1200, 1034, 925, 877, 752.

5.5. Extração da Bixina (11)

Sendo assim, foram feitas algumas modificações a fim de obter a bixina (11) com um maior grau de pureza e com um bom rendimento. Primeiramente, em um erlenmeyer pesou-se numa balança 100g de sementes do urucum. Adicionou-se 100 mL de hexano, o deixando sob agitação constante por 30 minutos e em seguida foi realizado sua filtragem a vácuo. Esse processo foi feito duas vezes para a retirar os agentes interferentes.

Com as sementes obtidas na etapa anterior, lavou-se duas vezes com 100 mL de metanol sob agitação constante por 30 minutos. Após, concentrou-se o extrato de metanol em um balão de 100 mL.

Em seguida, foi feito uma etapa de clean up e cristalização. No balão onde produto estava concentrado, adicionou-se 30 mL de diclorometano e filtrou-se. Concentrou-se o diclorometano em um outro balão e depois de concentrado se adicionou 30 mL de acetona e lentamente adicionou-se 30 mL de hexano. O balão ficou no refrigerador por 24h. Após, foi realizada a filtragem a vácuo, obtendo um sólido vermelho, com a massa de 0,5 g.

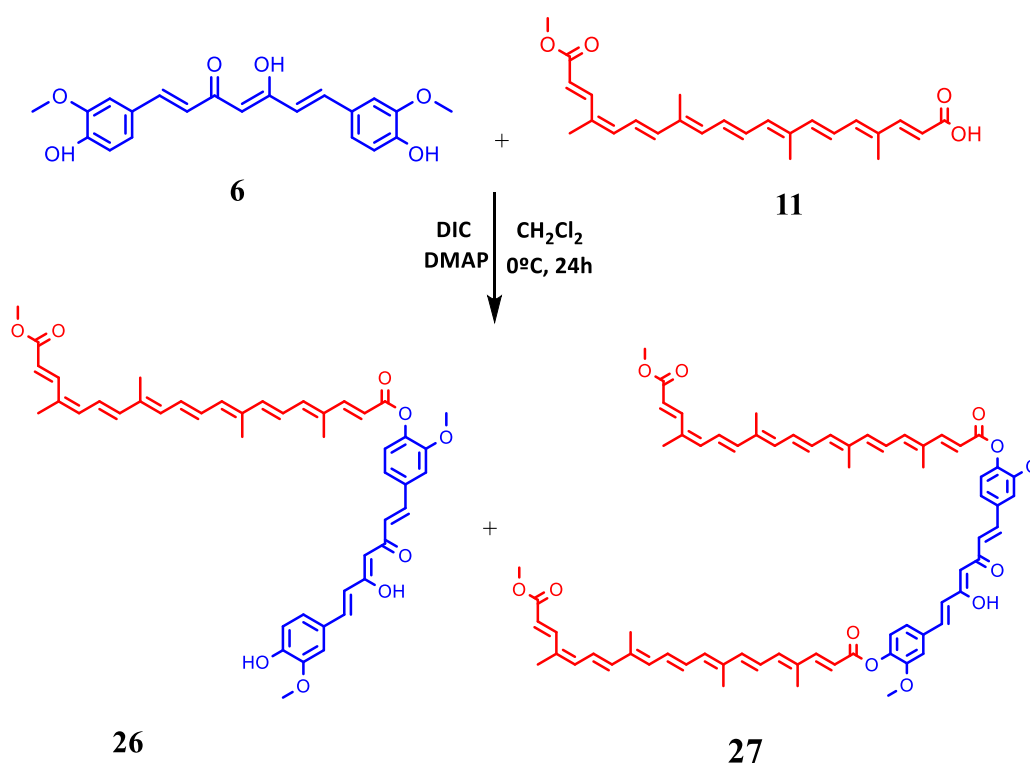
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 7.89 (d, J=15,5 Hz, 1H), 7.27 (d, J=15,5 Hz, 1H), 6.39-6.92 (m, 10H), 5.94 (d, J=15,5 Hz, 1H), 5.80 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.85-2.02 (m, 12H).

RMN de ^{13}C : (100MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) =168.2, 167.2, 148.5, 141.8, 140.9, 140.3, 139.4, 138.4, 137.1, 137.0, 135.0, 134.9, 133.8, 131.8, 131.6, 131.5, 125.1, 123.5, 118.0, 117.6, 51.7, 20.3, 13.0, 12,9, 12.8.

I.R (ν_{max} , KBr, cm^{-1}):3439, 3184, 2980, 1717, 1614, 1425, 1379, 1288, 1254, 1159, 1134, 1009, 964, 833.

Mp=196-198°C

5.6. Obtenção do dímero (26)



Em um balão de 5 mL adicionou-se 78,9 mg (0,2 mmol) de bixina (**11**), 221,03 mg (0,6 mmol) de curcumina (**6**) e DMAP. Sob atmosfera de argônio adicionou-se 4 mL de diclorometano seco. O sistema foi resfriado por um banho de gelo e adicionou-se 47 μ L (0,3 mmol) de DIC. A reação ficou por 24h, sob agitação constante. O composto **26** e **27** foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel usando como eluente Tolueno: Acetato de etila (9,5:0,5), fornecendo o produto **26** um sólido vermelho escuro como produto com 46% (69 mg; 0,09 mmol) de rendimento e produto **27** um sólido vermelho escuro como produto com 16% (17 mg; 0,015 mmol) de rendimento.

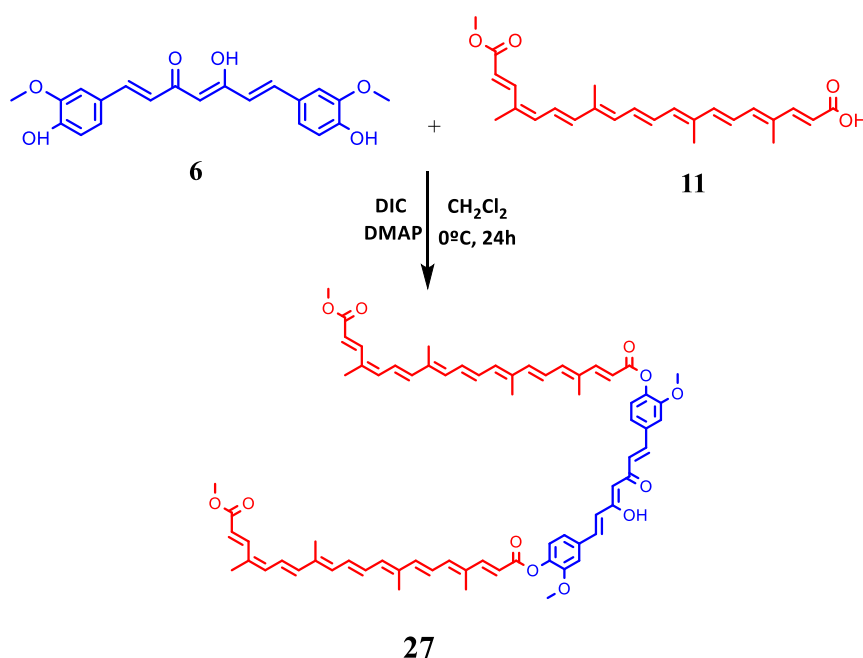
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)= 7.95 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-4), 7.63 (d, J=15.8 Hz, 1H, H-33), 7.57 (d, J=15.5 Hz, 1H, H-23), 7.18 (dd, J=8 Hz, J= 1.2 Hz, 2H, H-29), 7.14 (d, J=1.2 Hz, 2H, H-31), 7.12 (d, J=8 Hz, 2H, H-28), 7.06 (s, 1H, H-39), 6.94 (d, J= 8Hz, 1H, H-38), 6.86 (dd, J=14,8 Hz, J= 11.8 Hz, 1H H-8), 6.30-6.72 (m, 11H, H-7, H-9, H-10, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-18, H-19, H-20), 6.10 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-24), 5.91 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-3), 5.83 (s, 1H, H-36), 3.95 (s, 3H, H-40), 3.88 (s, 3H, H-26), 3.78 (s, 3H, H-1), 1.90-2.06 (m, 12H, H-6, H-11, H-17, H-22).

RMN de ^{13}C : (100MHz, CDCl_3) δ (ppm) =183.3 (C-35), 180.9 (C-37), 166.9 (C-2), 164.2 (C-25), 150.6 (C-30), 150.1 (C-23),146.9,145.8, 141.4, 140.4, 140.0, 139.6, 139.4 (C-4), 139.3, 138.5, 136.9, 136.1, 135.5, 134.3, 133.2, 132.8 (C-21), 132.3, 130.5 (C-5), 130.4, 129.7, 126.5, 123.1, 123.0, 122.3, 122.0, 120.7, 116.5 (C-3), 113.8(C-38), 113.4 (C-24), 110.4, 108.6 (C-39), 100.5 (C-36), 54.9 (C-26, C-40), 50.5(C-1), 28.6, 19.2 (C-6), 11,9, 11,7, 11.6 (C-22).

I.R (ν_{max} ., KBr, cm^{-1}):3447, 2916, 1719, 1593, 1560, 1510, 1458, 1437, 1271, 1204, 1123, 1032, 968, 847.

Mp= 104-106°C

5.7. Obtenção do trímico (27)



Em um balão de 5 mL adicionou-se 18,4 mg (0,05 mmol) de curcumina, 59,2 mg (0,15 mmol) de curcumina e 2 mg (0,027 mmol) de DMAP. Sob atmosfera de argônio adicionou-se 1,5 mL de diclorometano seco. O sistema foi resfriado por um banho de gelo e adicionou-se 27 μ L (0,175 mmol) de DIC. O composto **27** foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel usando como eluente Tolueno: Acetato de etila (9,5:0,5), fornecendo um sólido vermelho escuro como produto com 47% (69 mg; 0,09 mmol) de rendimento.

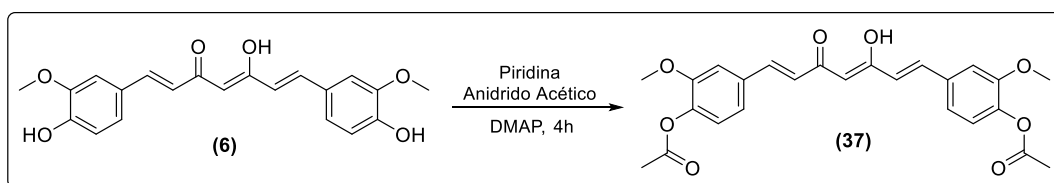
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.95 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-4), 7.63 (d, J=15.8 Hz, 2H, H-33), 7.57 (d, J=15.5 Hz, 2H, H-23), 7.18 (dd, J=8 Hz, J= 1.2 Hz, 2H, H-29), 7.14 (d, J=1.2 Hz, 2H, H-31), 7.12 (d, J=8 Hz, 2H, H-28), 6.86 (dd, J=14,8 Hz, J= 11.8 Hz, 2H H-8), 6.28-6.73 (m, 20H, H-7, H-9, H-10, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-18, H-19, H-20), 6.09 (d, J=15,5 Hz, 2H, H-24), 5.80-6.00 (m, 3H, H-3. H-36), 3.88 (s, 6H, H-26), 3.78 (s, 6H, H-1), 1.90-2.06 (m, 24H, H-6, H-11, H-17, H-22).

RMN de ¹³C: (100MHz, CDCl₃) δ (ppm) =182.1 (C-35, C-37), 166.9 (C-2), 164.2 (C-25), 150.6 (C-30), 150.1 (C-23), 141.4, 140.6, 139.6, 139.3 (C-4), 139.0, 136.9, 136.1, 135.5, 134.2, 133.1, 132.7 (C-21), 130.6 (C-5), 130.4, 129.6, 123.2, 122.4, 122.3, 120.1, 116.5 (C-3), 113.4 (C-24), 110.4, 100.7 (C-36), 54.9 (C-26), 50.5(C-1), 28.6, 19.2 (C-6), 11,9, 11,7, 11.6 (C-22).

I.R ($\nu_{\text{max.}}$, KBr, cm^{-1}): 3416, 2916, 1719, 1609, 1560, 1508, 1437, 1269, 1119, 1032, 1007, 962, 839.

Mp=97-98°C

5.8. Obtenção da curcumina diacetilada (37)



Em um balão de 5 mL adicionou-se 100 mg (0,27mmol) de curcumina e 7 mg (0,054 mmol) de DMAP. Sob atmosfera de argônio adicionou-se 0,2 mL (2,48 mmol) piridina. O sistema foi resfriado por um banho de gelo e adicionou-se 0,15 mL (0,54 mmol) anidrido acético. O meio reacional alterou a coloração de vermelho para incolor e gradativamente alterou para amarelo. O composto **37** foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel usando como eluente diclorometano, fornecendo um sólido amarelo como produto com 90% (111,2 mg; 0,24 mmol) de rendimento.^{48e}

RMN de ¹H ^{48e}(400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)= 7.65 (d, J=15,5 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.33 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7.16 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7.00 (d, J= 15,5 Hz, 2H), 3.85 (s, 6H), 2.27 (s, 6H).

RMN de ¹³C: (100MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 183.1, 168.4, 151.1, 140.8, 139.8, 133.6, 124.5, 123.3, 121.3, 111.9, 101.7, 55.9, 20.3;

I.R (ν_{max.}, KBr, cm⁻¹): 1757, 1629, 1595, 1510, 1458, 1413, 1370, 1299, 1200, 1029.

5.9. Agregação

A fim de avaliar a agregação dos compostos, foram feitos dois experimentos. No primeiro experimento, preparou-se uma solução mais concentrada dos compostos de até 2 de absorbância com DMSO e realizou-se uma medida usando o espectrofotômetro UV-Vis e uma cubeta de quartzo de 1 cm de caminho óptico. Após retirou-se 1,5 mL da amostra da cubeta, pipetou-se 1,5 mL de DMSO na cubeta e mediu-se novamente. Esse procedimento foi feito 4 vezes.

No segundo experimento, preparou-se uma solução mais concentrada dos compostos. Em uma cubeta de quartzo pipetou-se uma alíquota de 50 μL da solução concentrada e 2950 μL de DMSO. Realizou-se uma medida usando o espectrofotômetro UV-Vis e a absorção tinha que estar por volta de 0,6. Esse estudo consistiu em adicionar água destilada na solução concentrada com determinadas quantidades e a concentração de DMSO variou de 100 a 10% para fazer as medidas. O experimento foi realizado conforme a Tabela 5.

Tabela 8- Experimento de agregação

	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%
Compostos (μL)	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
DMSO (μL)	2950	2650	2350	2050	1750	1450	1150	850	550	250
Água (μL)	-	300	600	900	1200	1500	1800	2100	2400	2700

6. Sessão de Espectros

Nesta seção serão apresentados os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos deste trabalho. Também serão incluídas algumas tabelas de atribuição contendo dados obtidos pelas técnicas de correlação COSY, HSQC, HMBC.

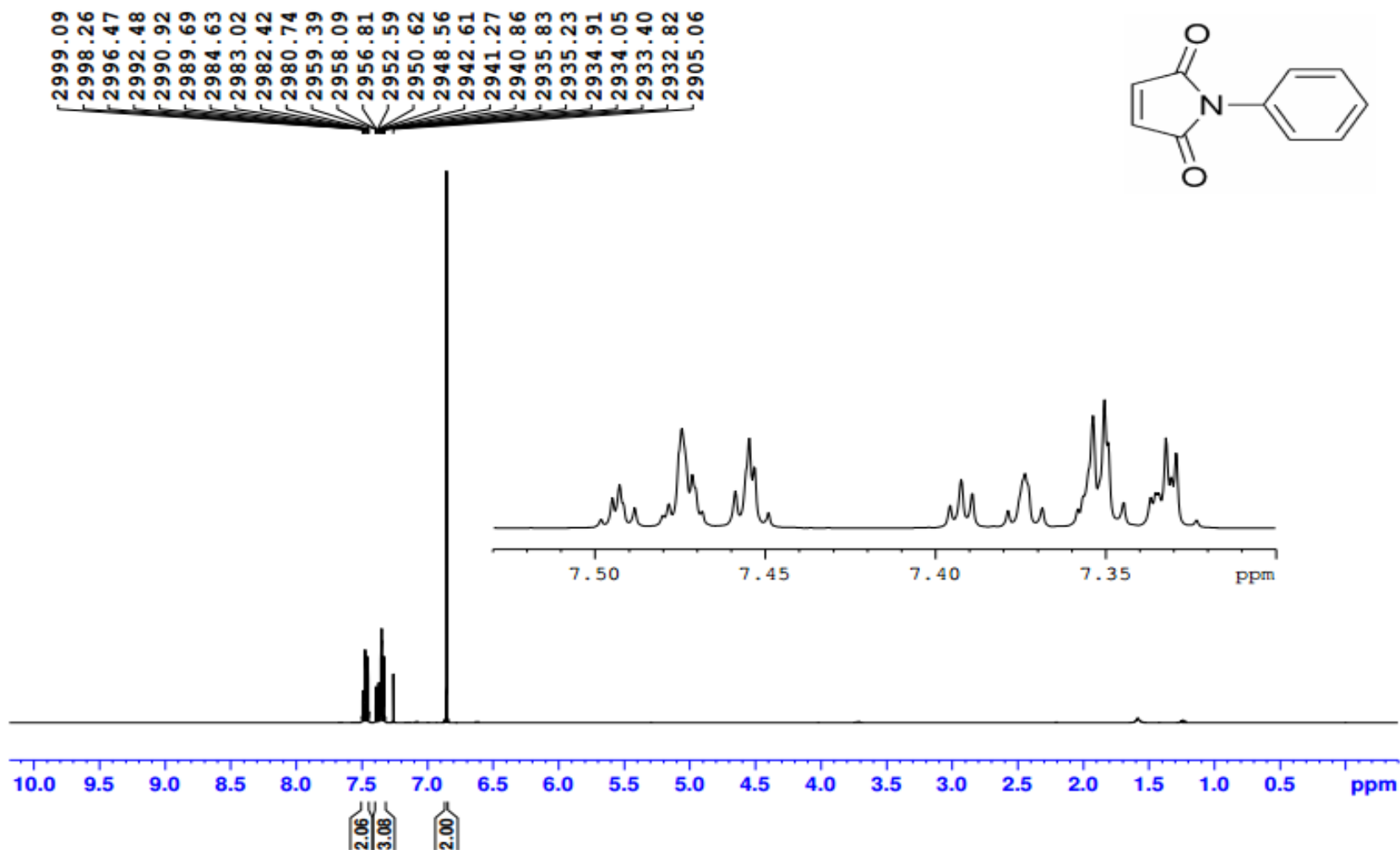


Figura 56- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 17

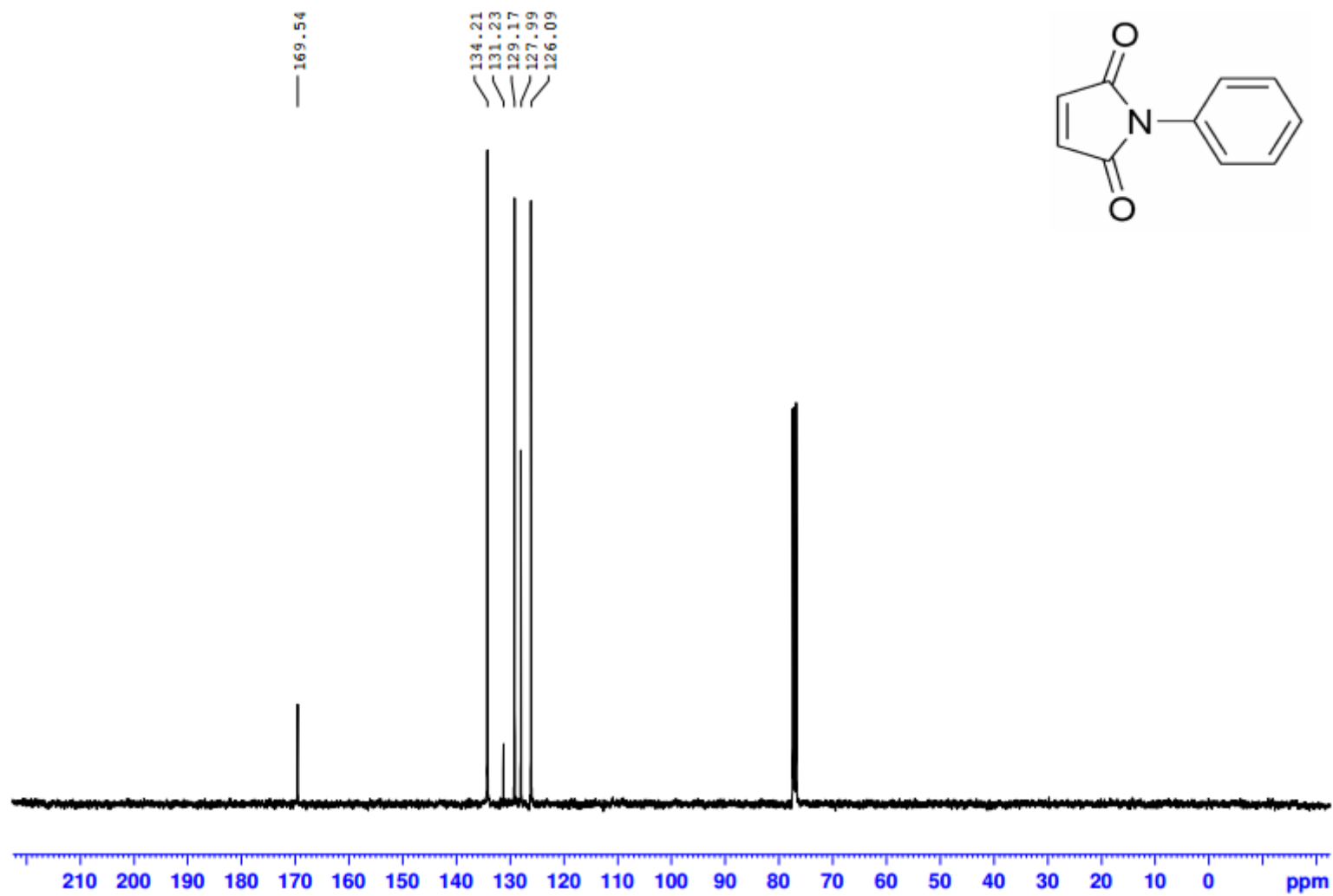


Figura 57- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **17**

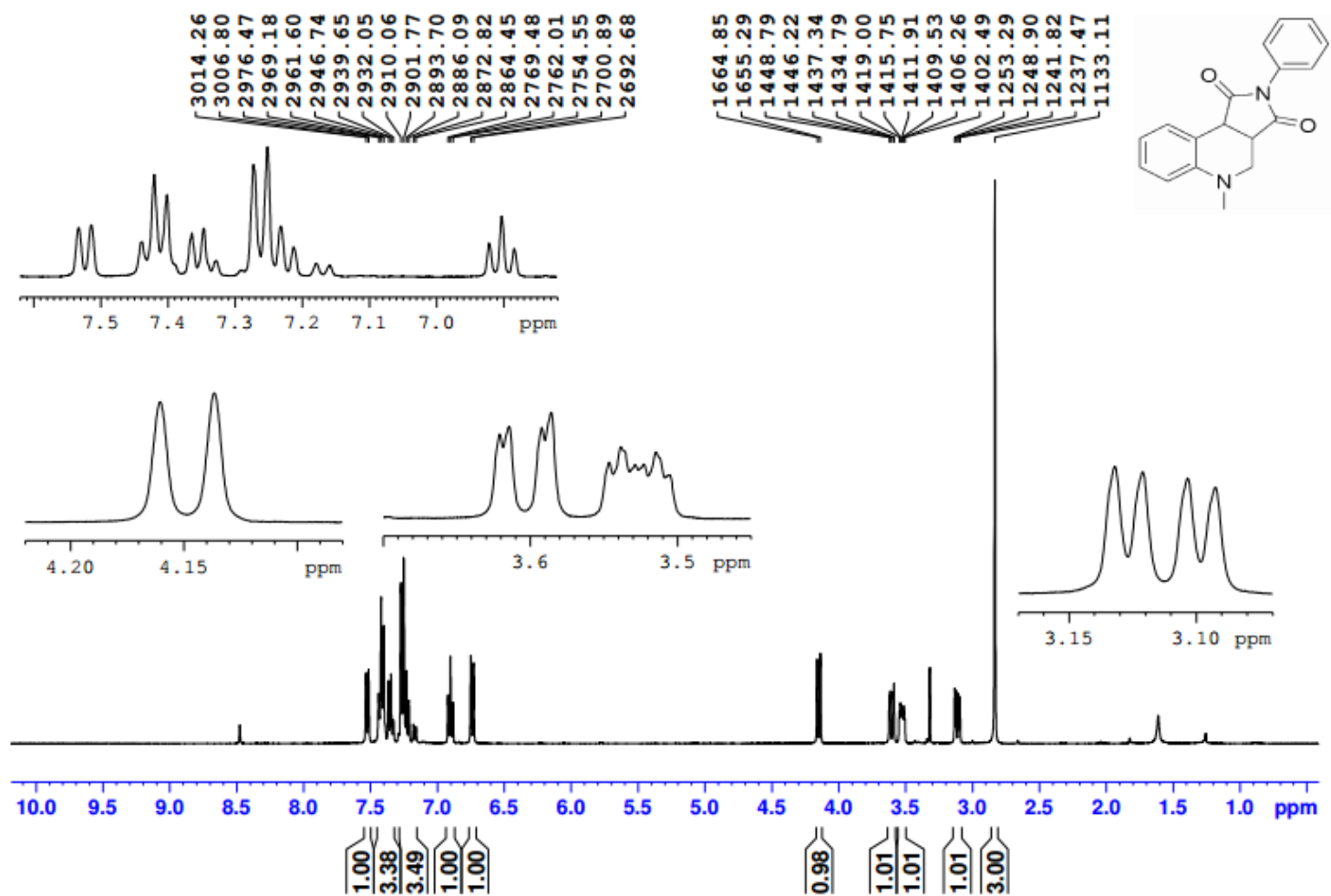


Figura 58- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **18**

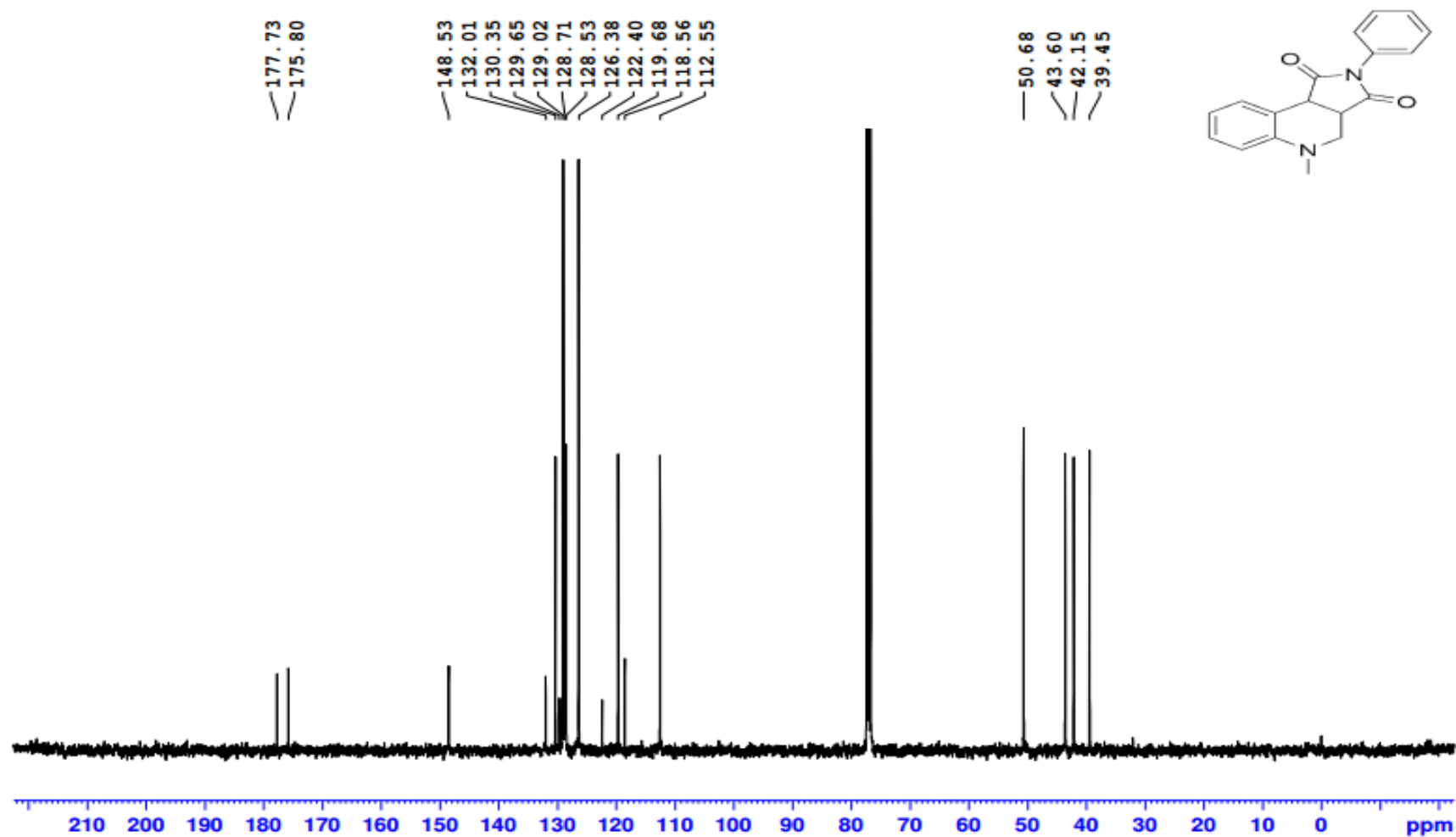


Figura 59- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **18**

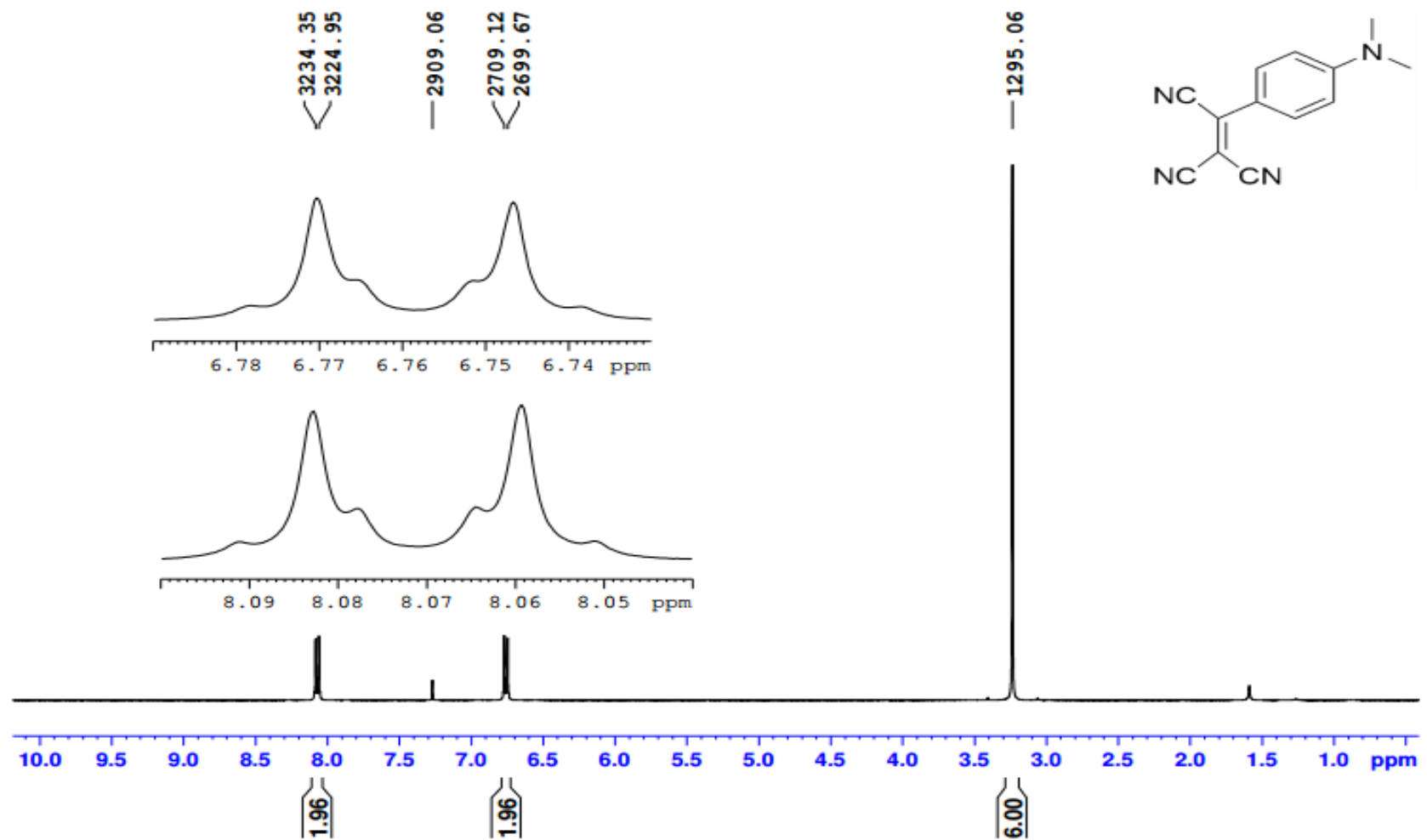


Figura 60- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 71

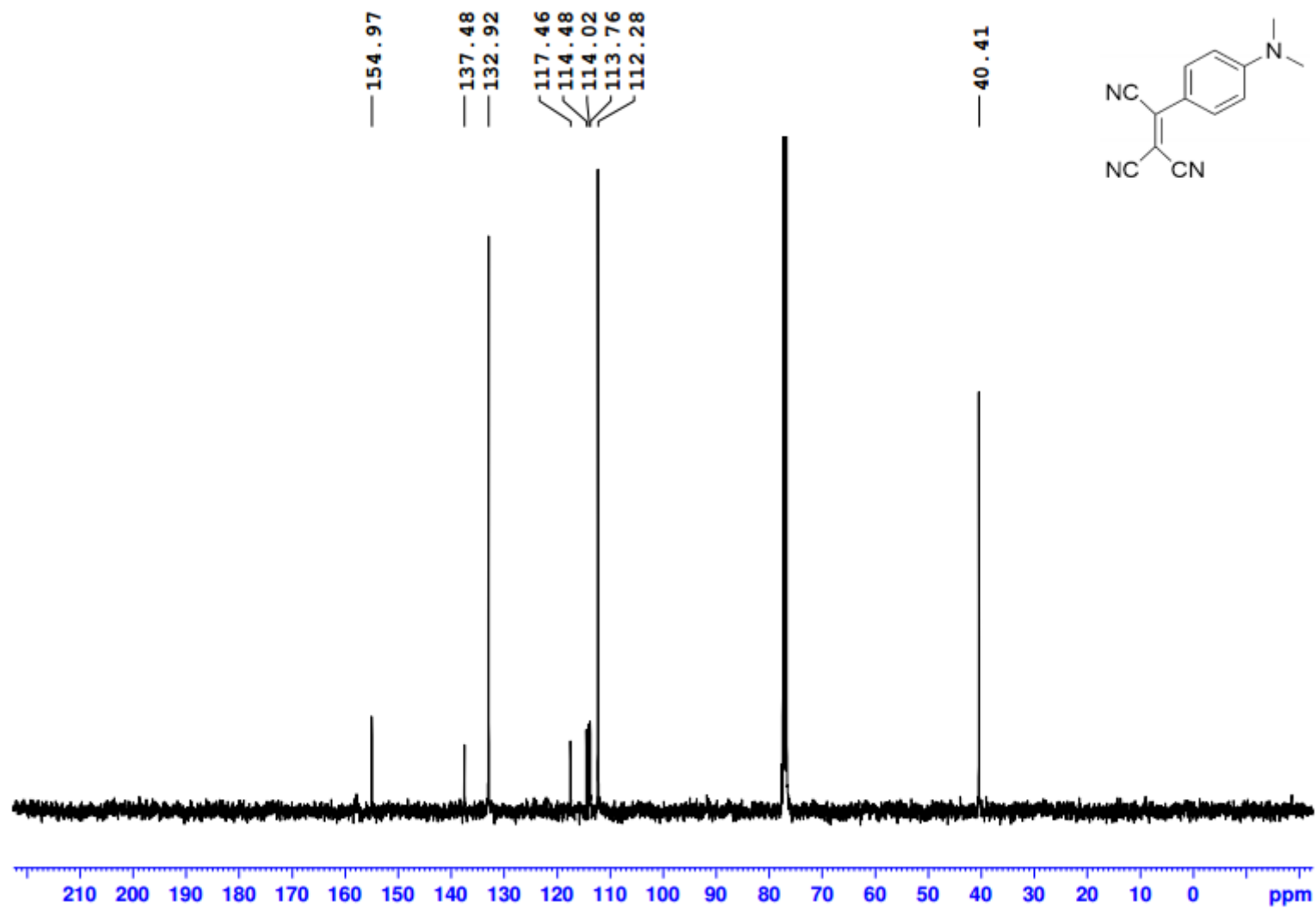


Figura 61- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 71

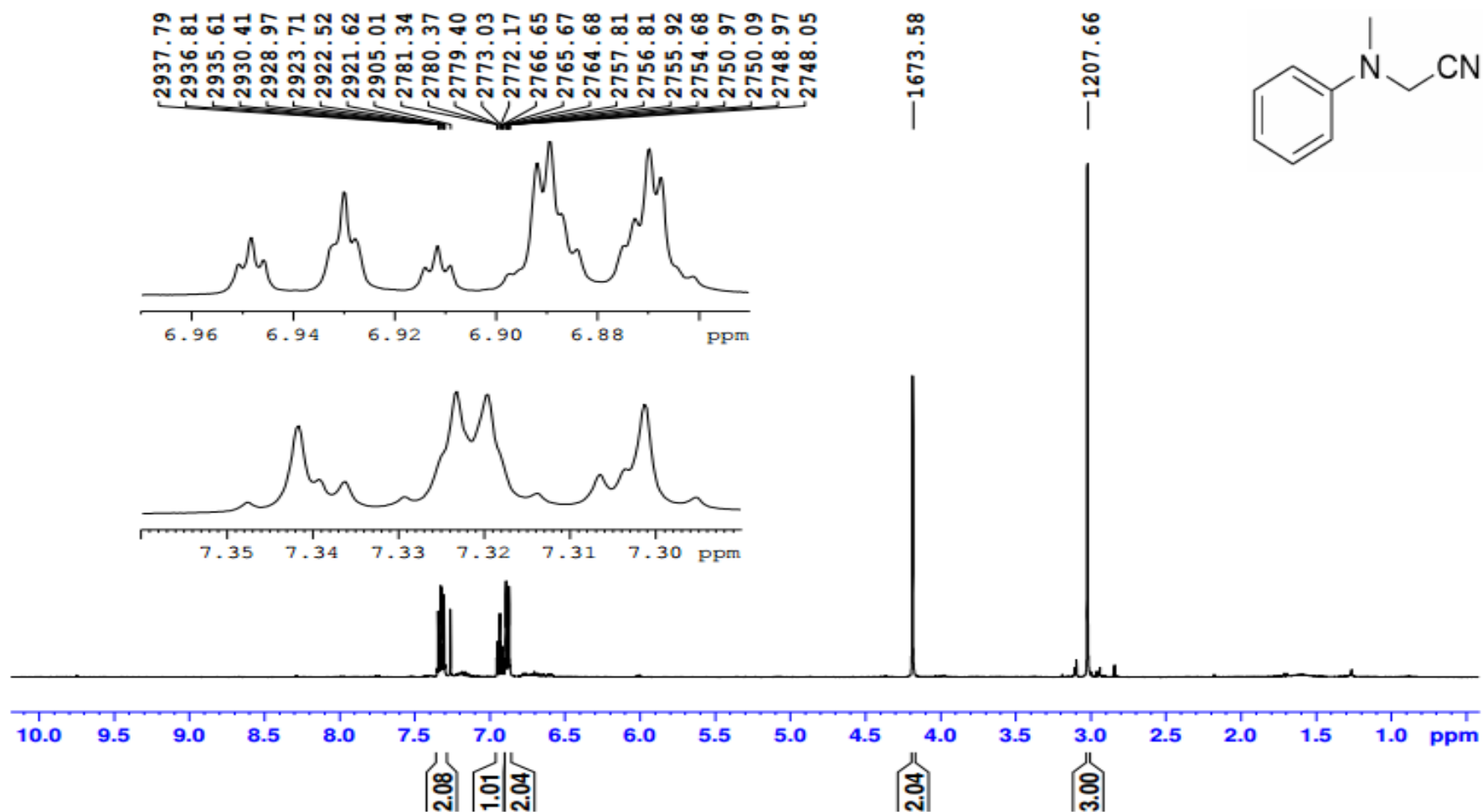


Figura 62- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **72**

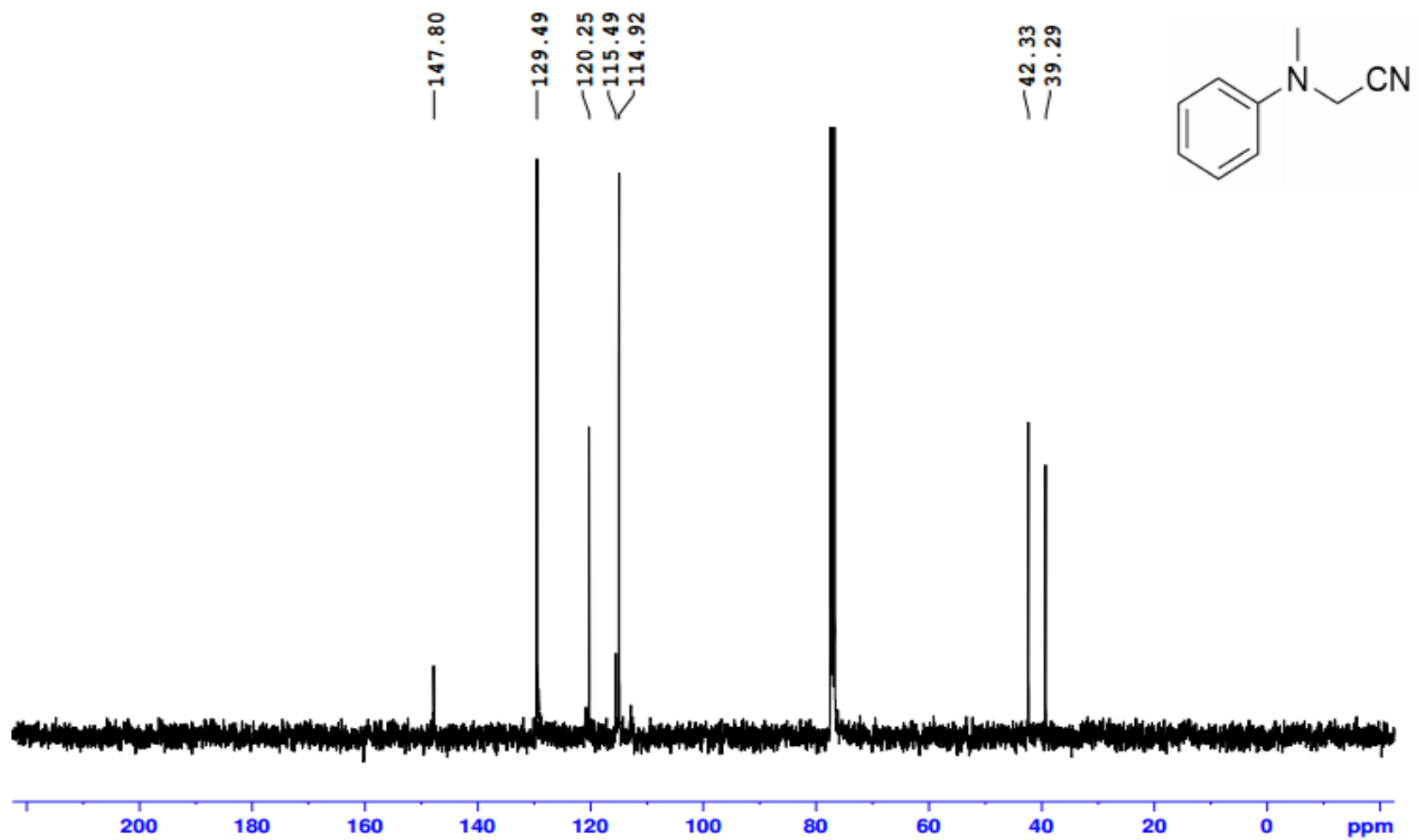


Figura 63-Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 72

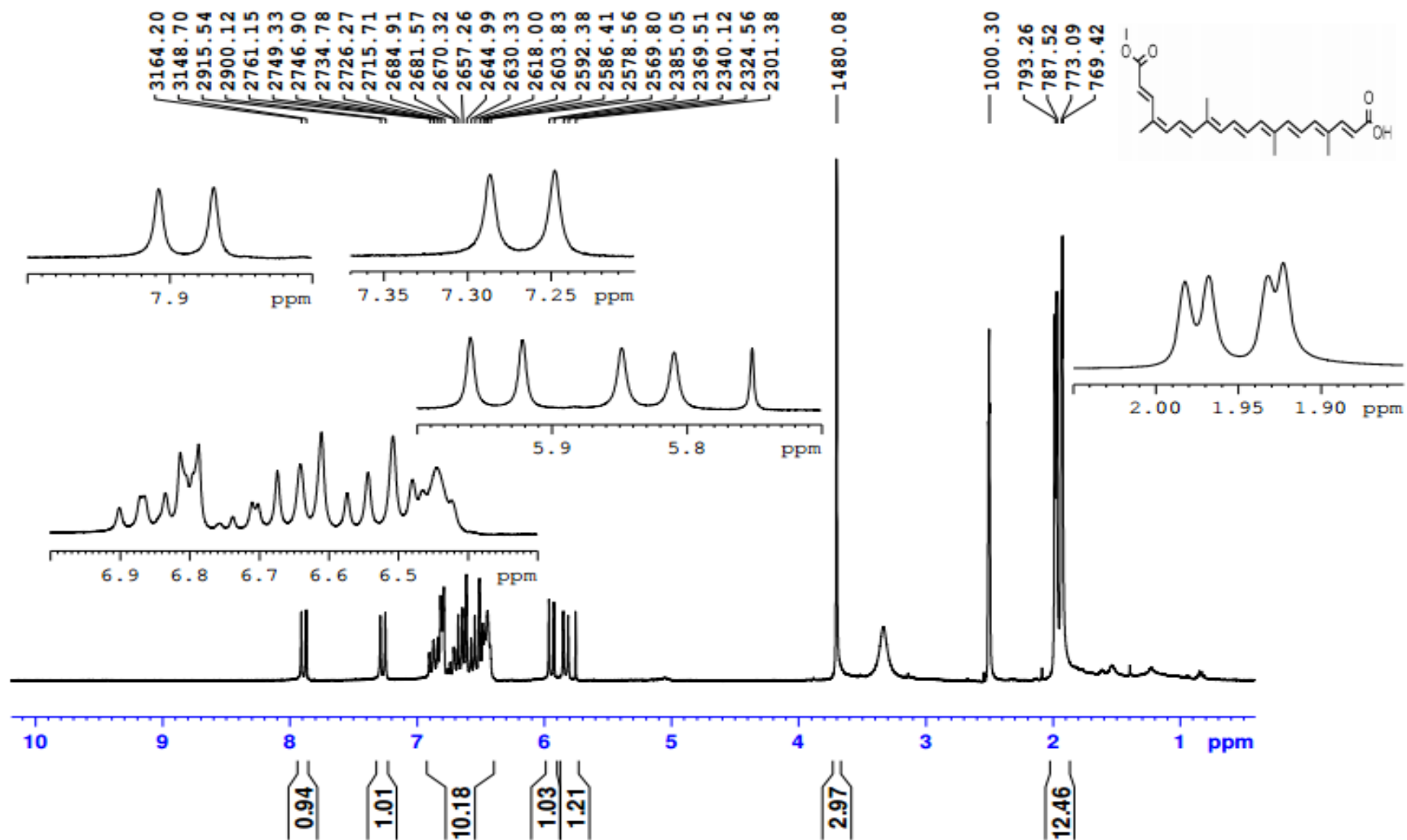


Figura 64- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 11

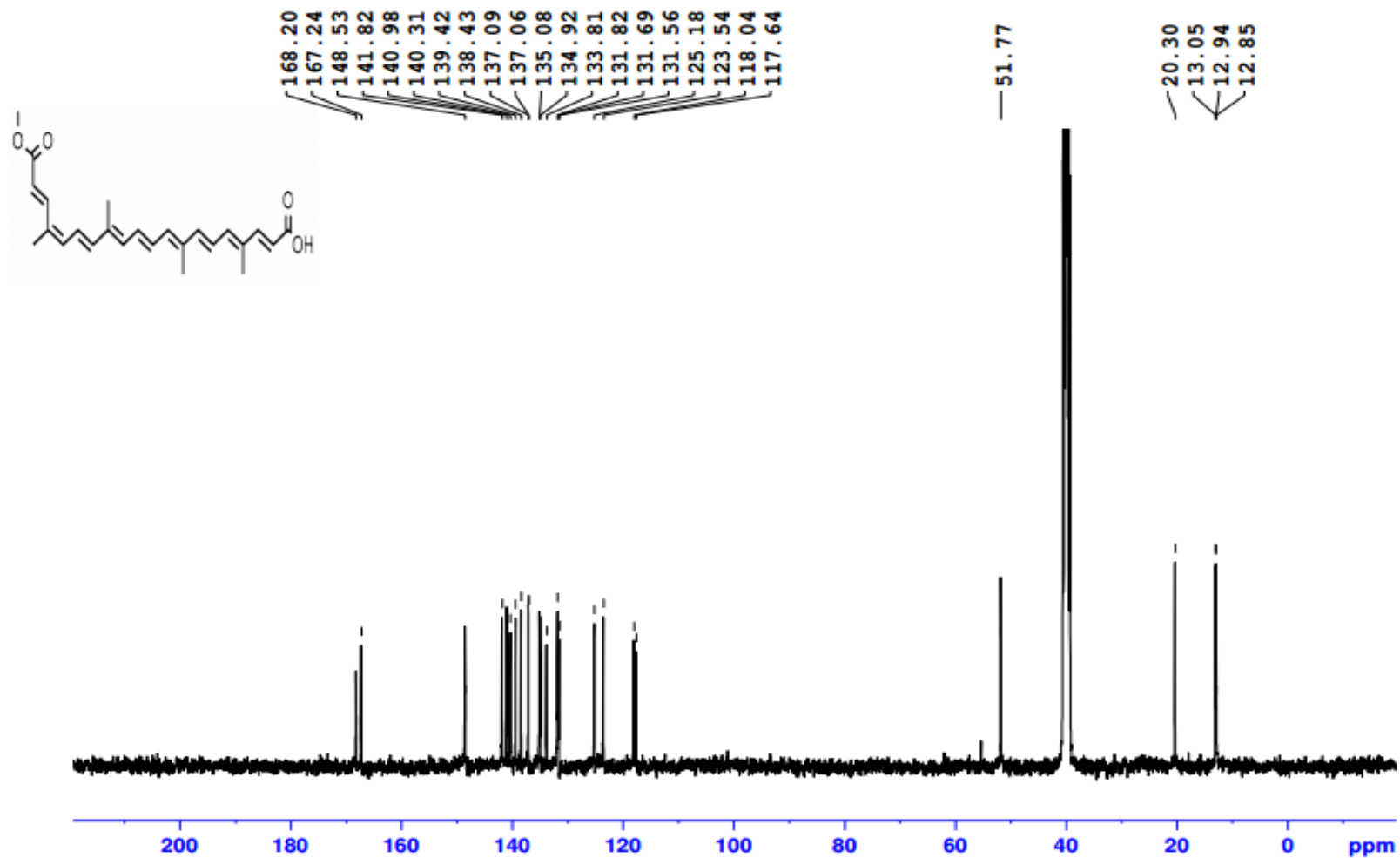


Figura 65- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do composto 11

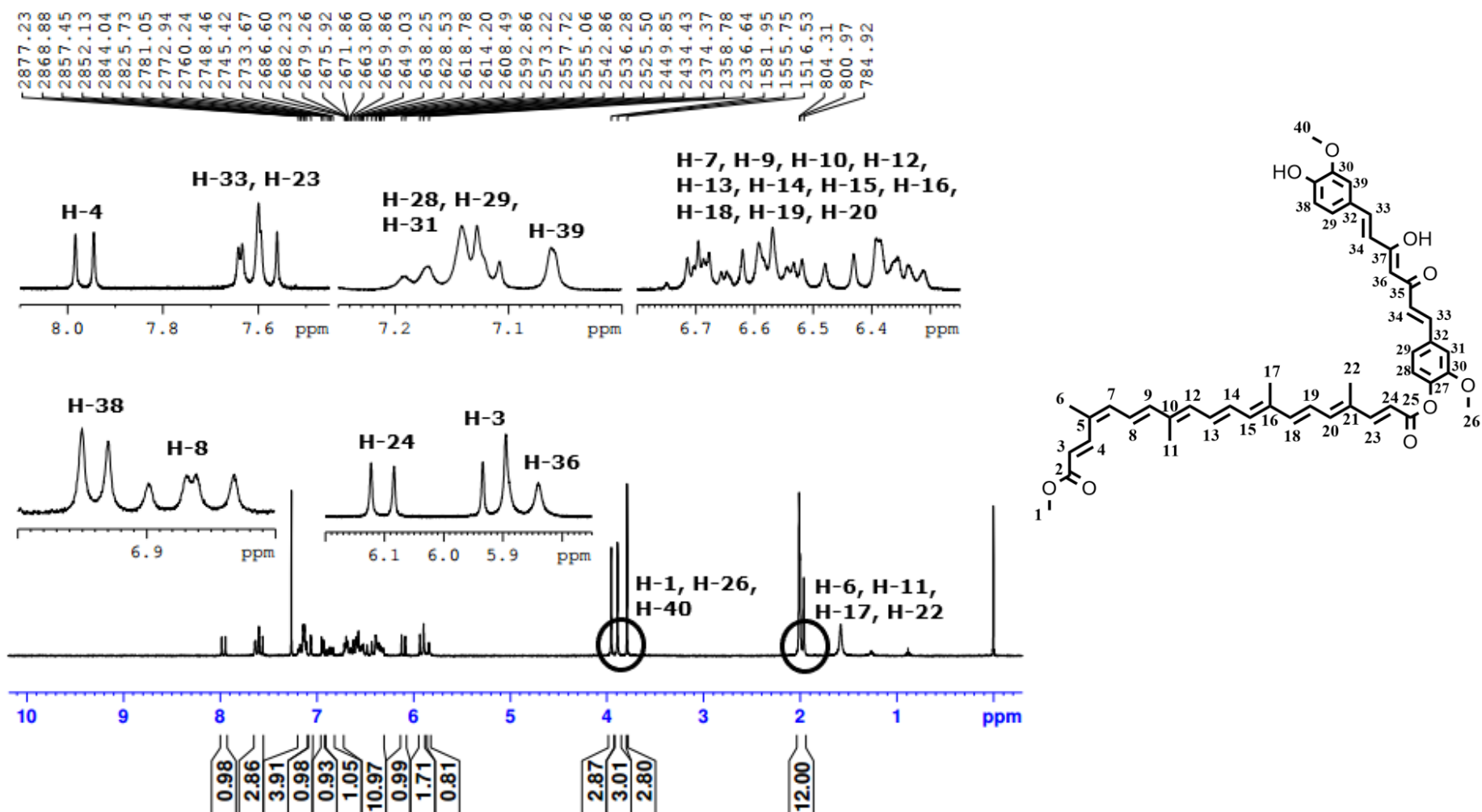


Figura 66- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **26**

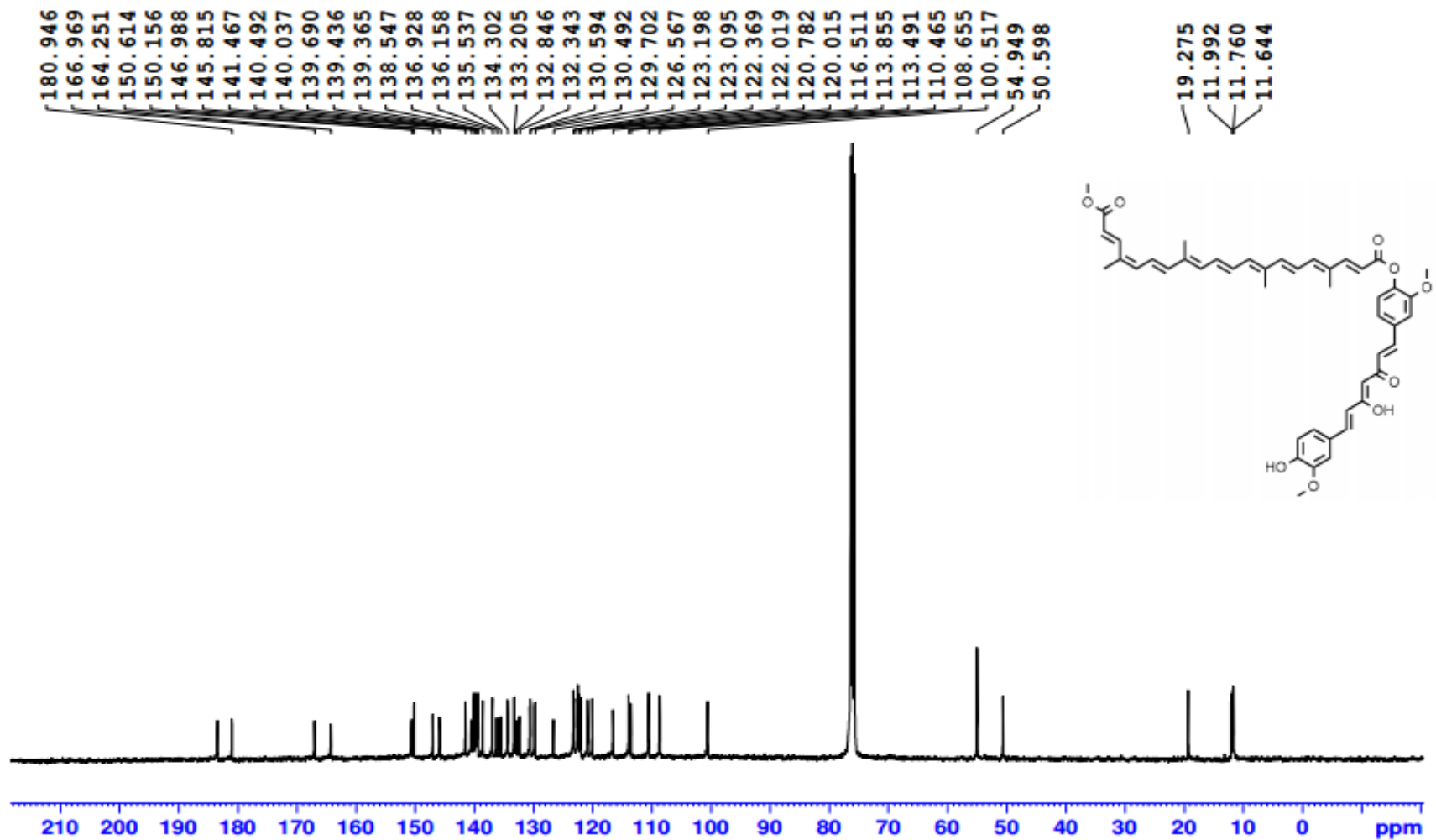


Figura 67- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 26

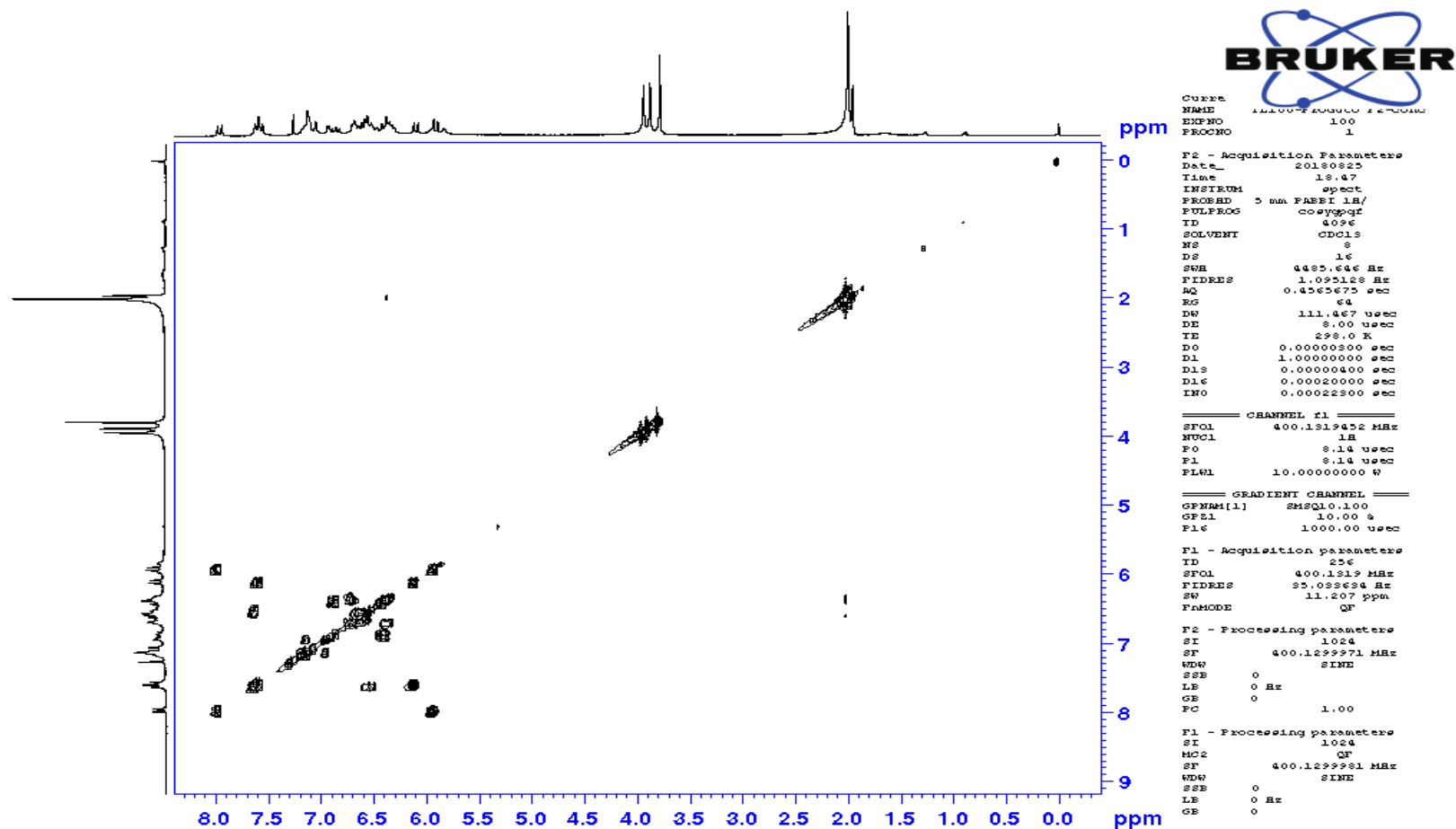


Figura 68-Espectro de RMN de COSY do composto 26

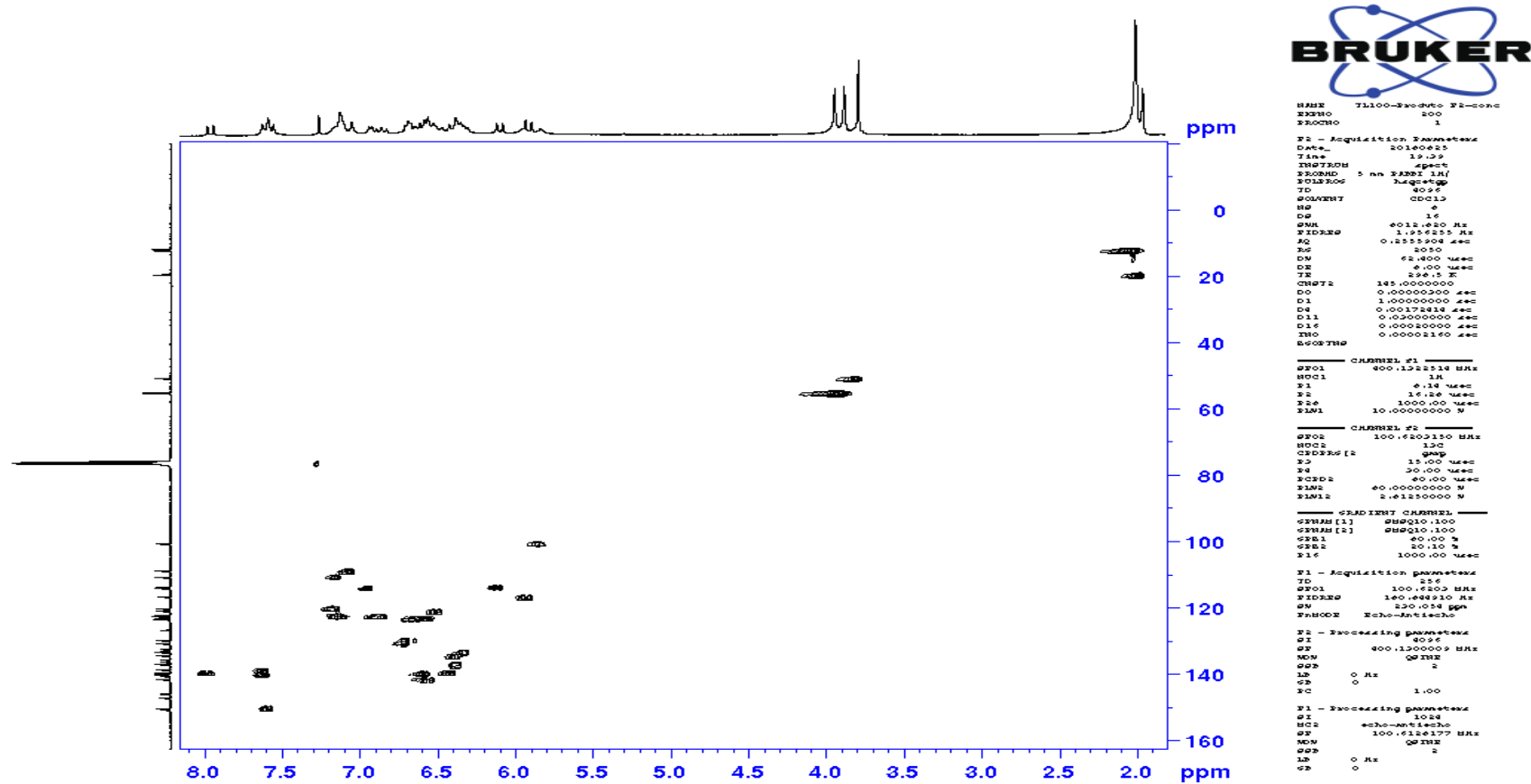


Figura 69- Espectro de RMN de HSQC do composto 26

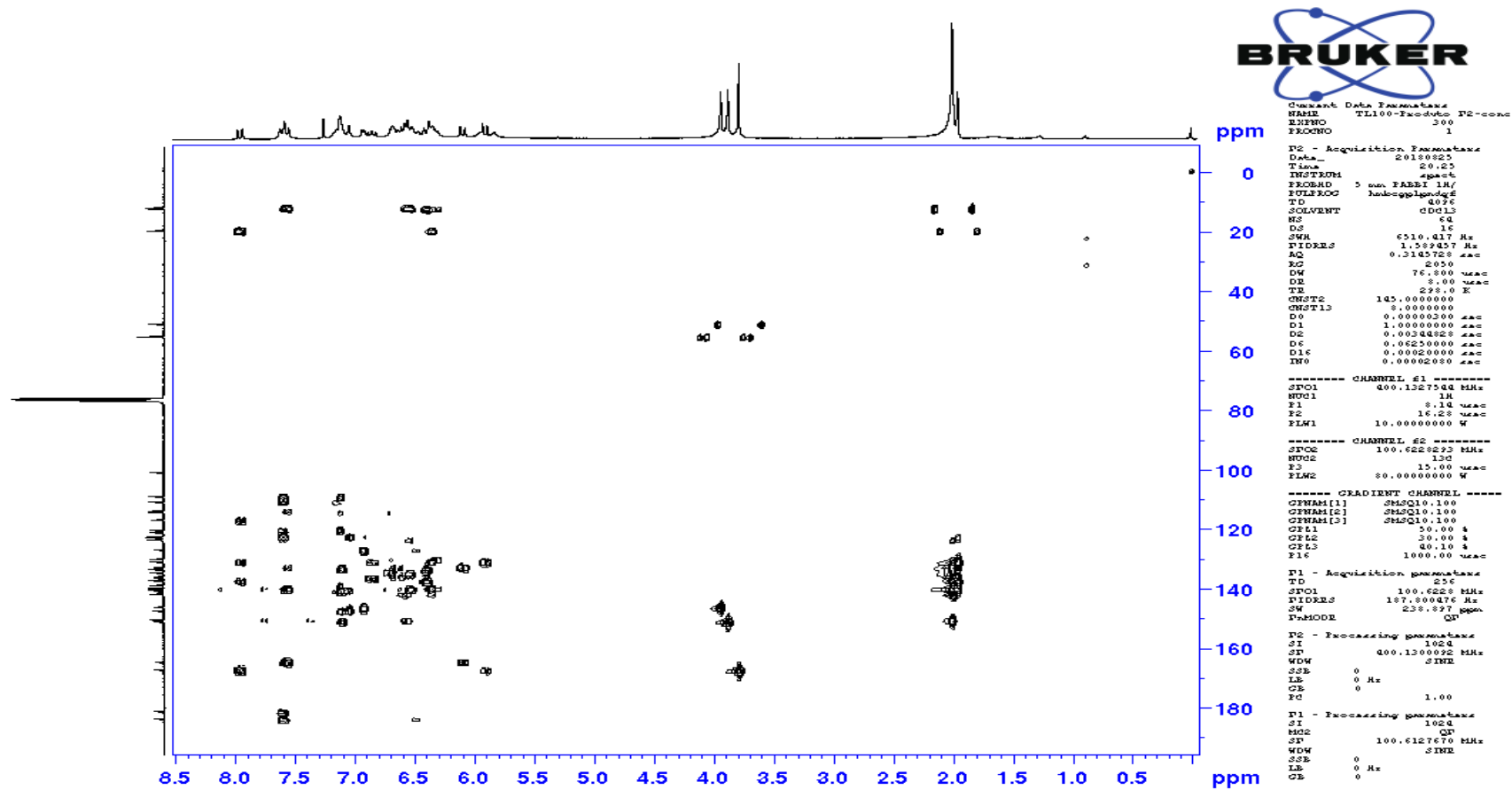


Figura 70-Espectro de RMN de HMBC do composto 26

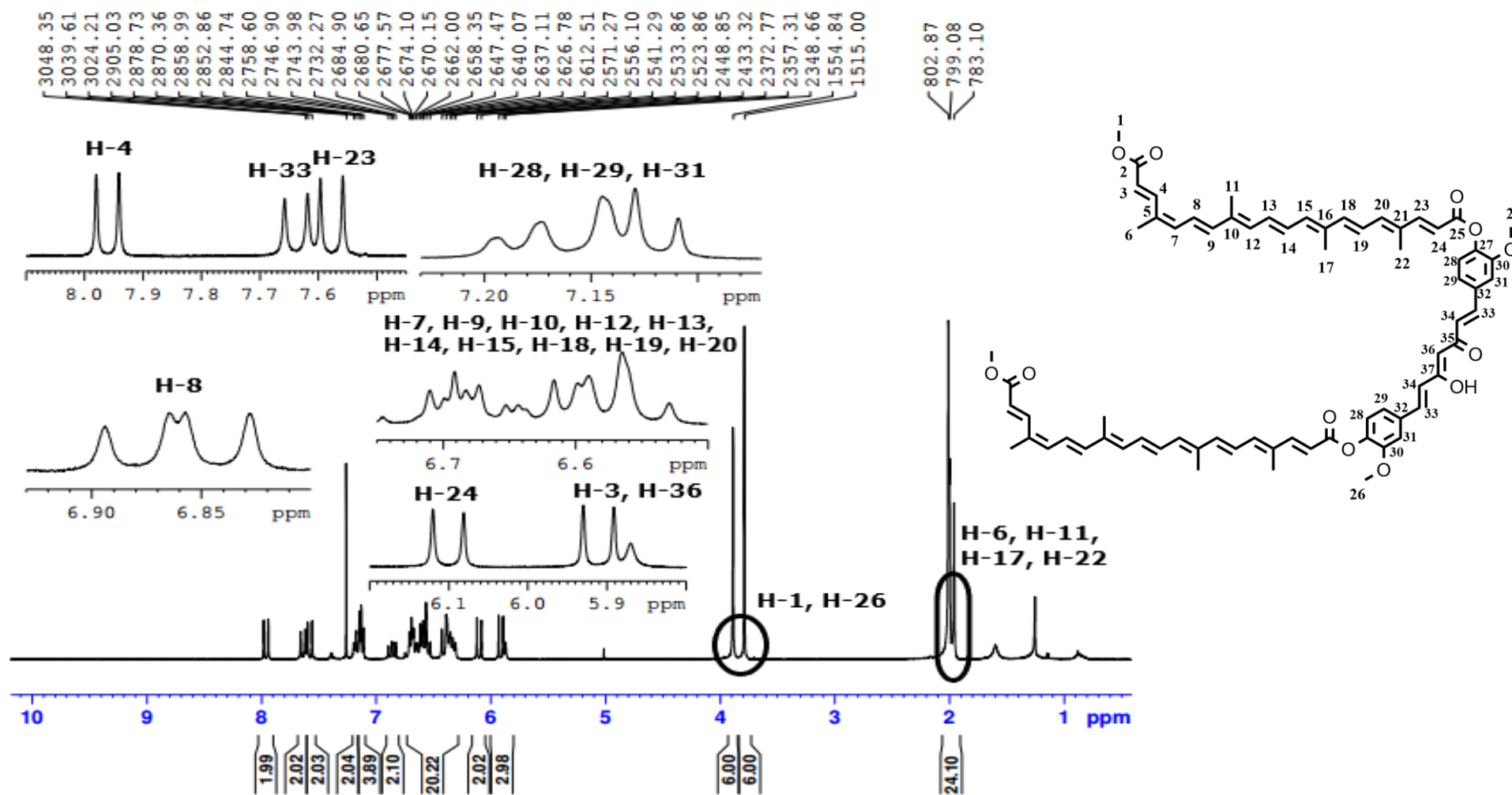
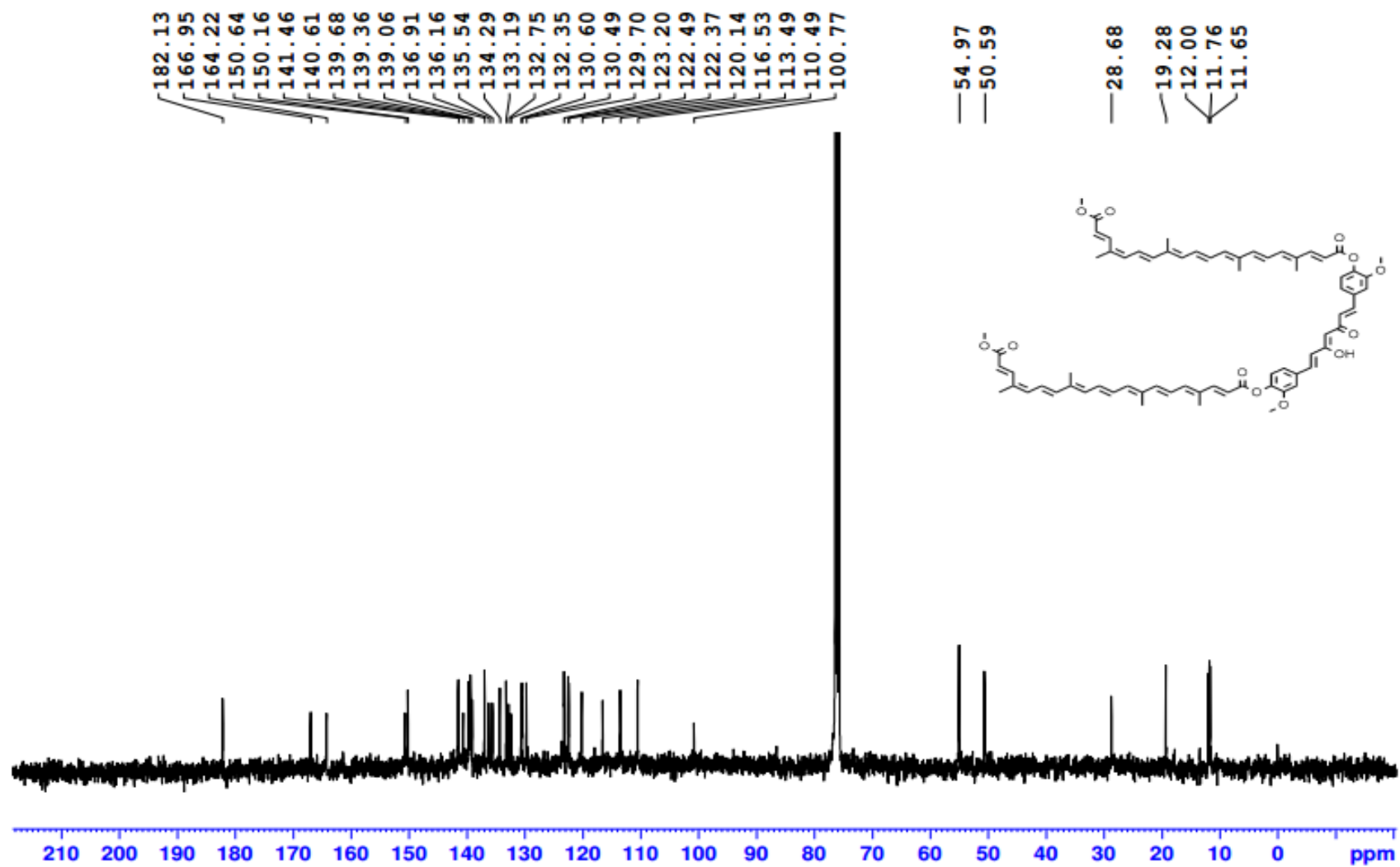


Figura 71- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 27



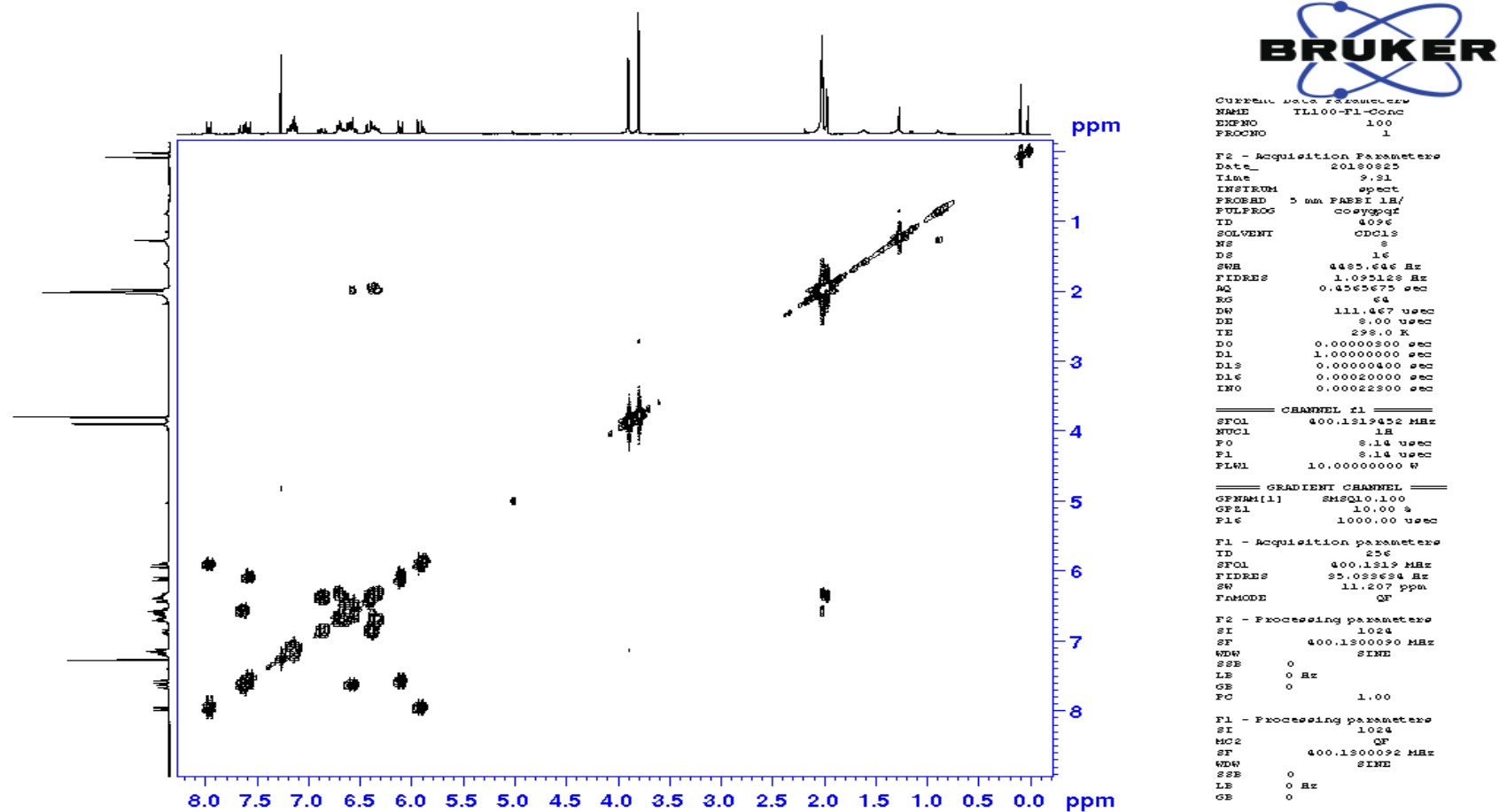


Figura 73-Espectro de RMN de COSY do composto 27

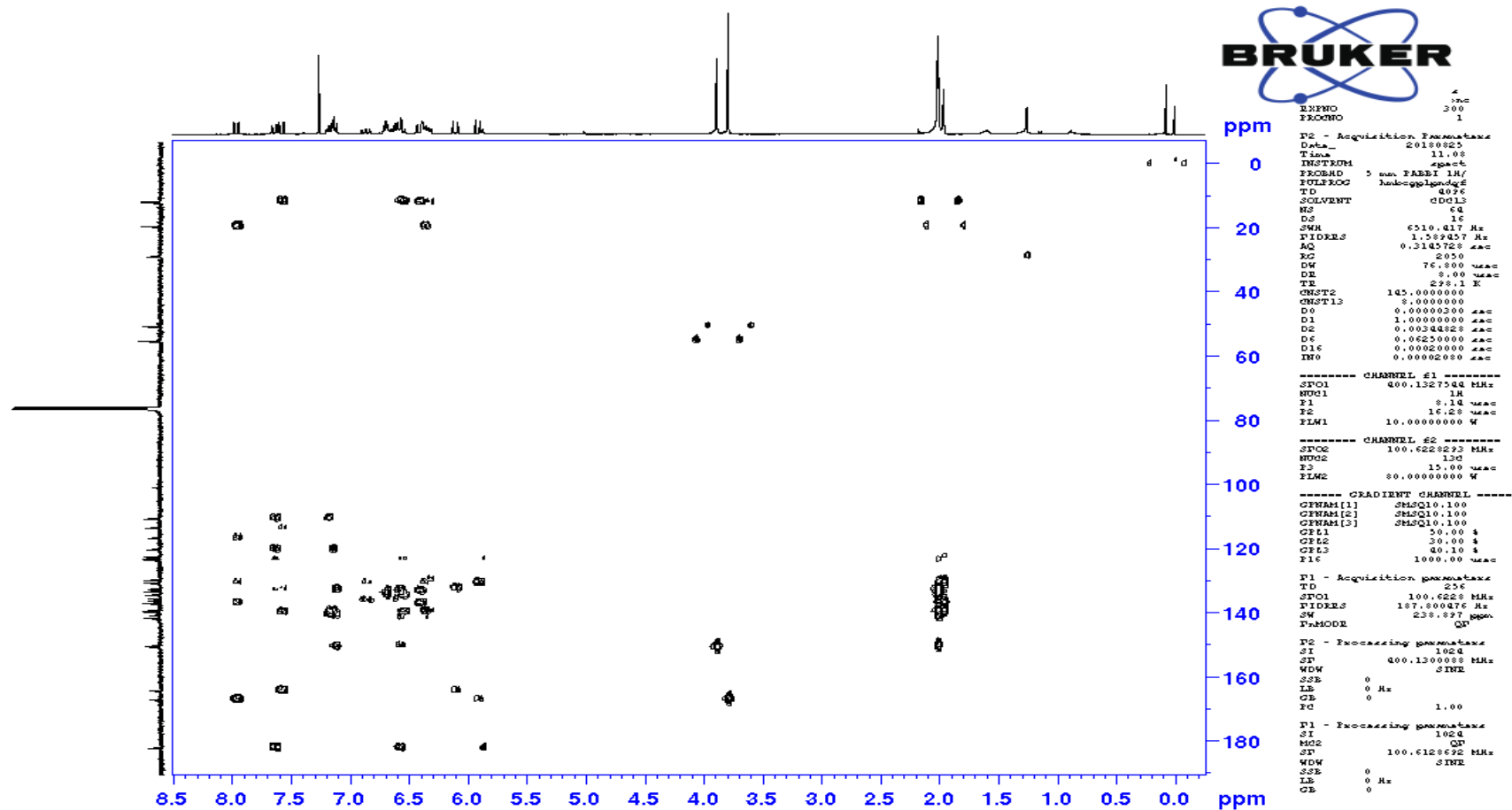


Figura 74-Espectro de RMN de HMBC do composto 27

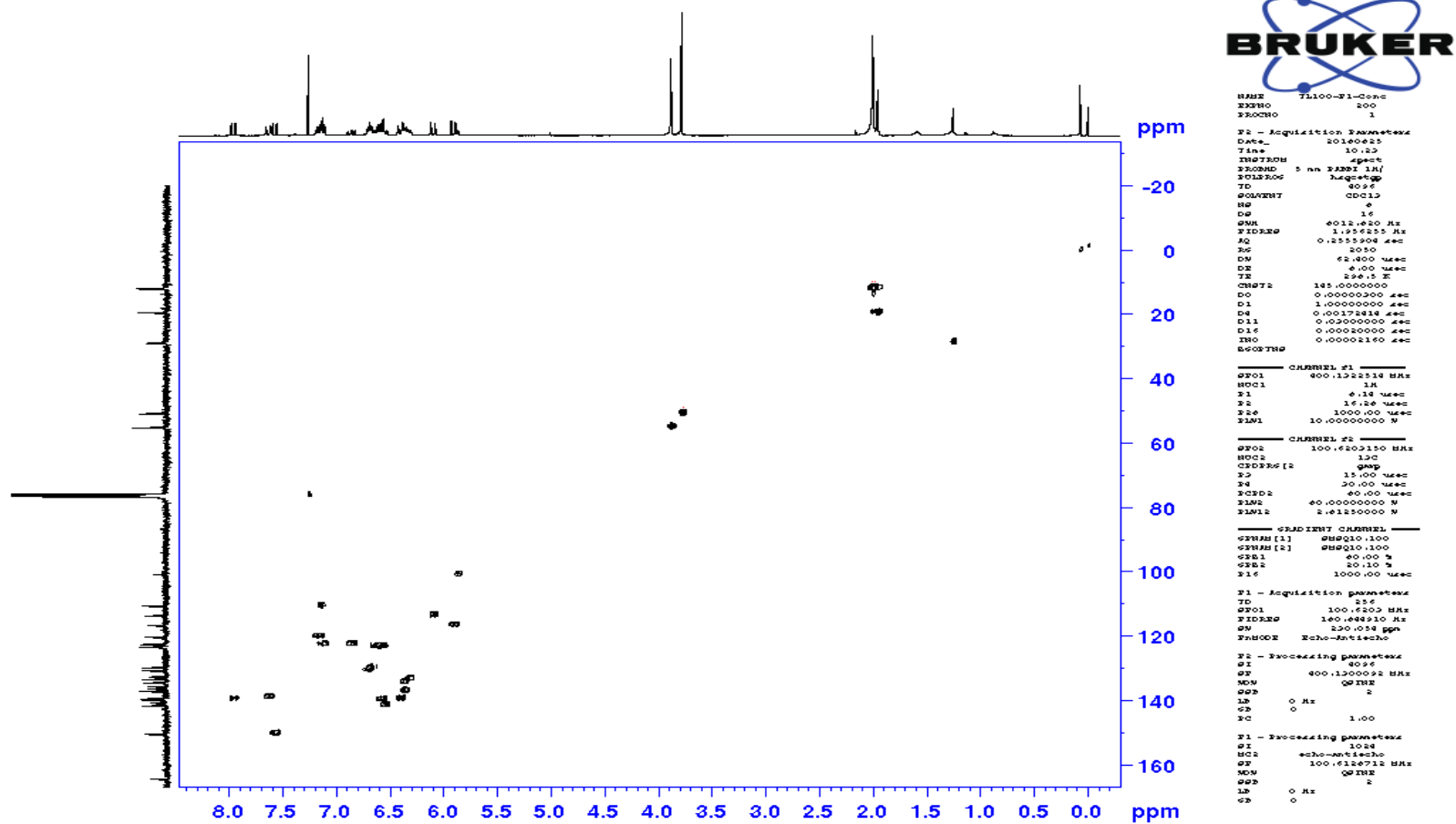


Figura 75- Espectro de RMN de HSQC do composto 27

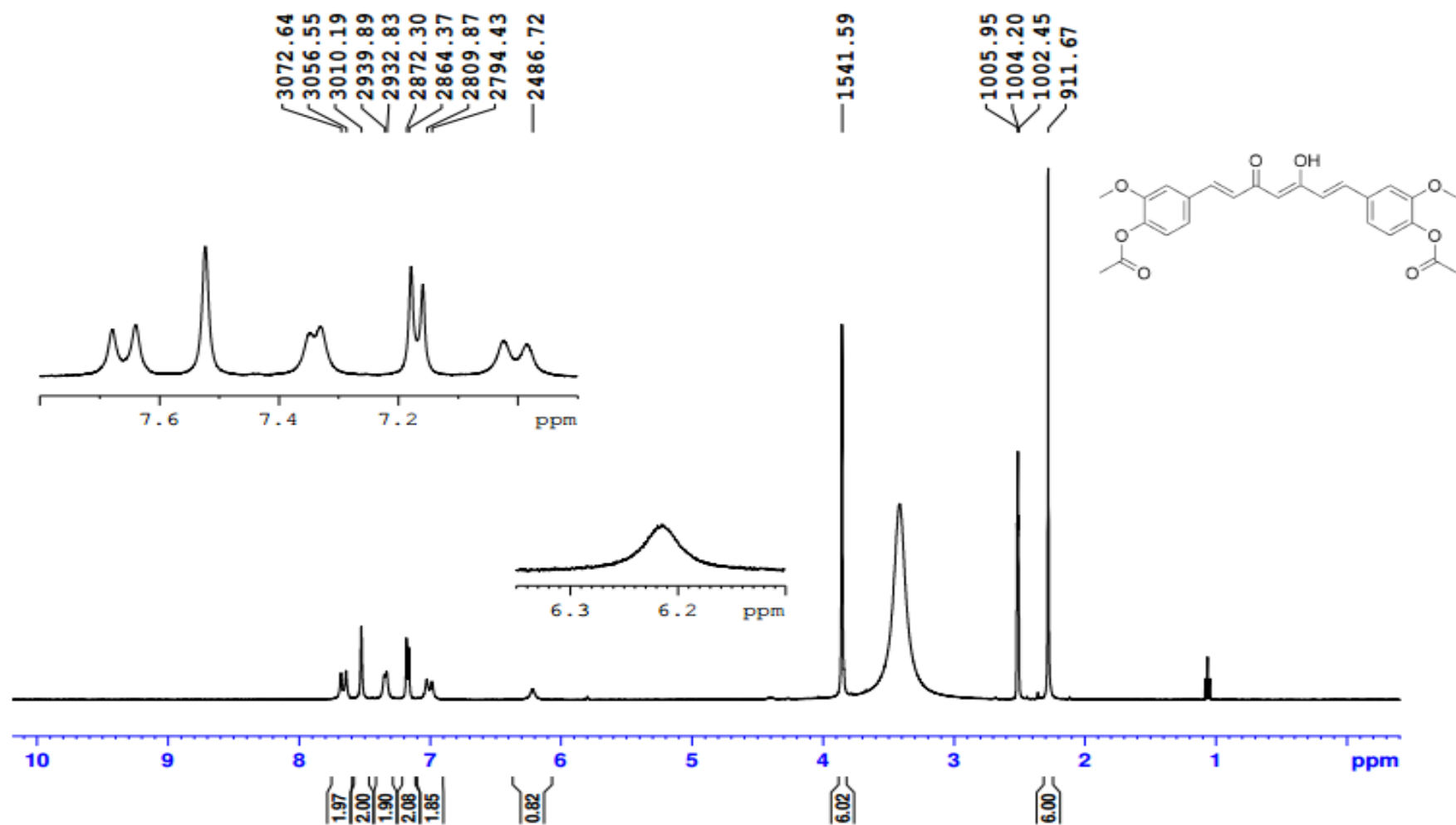


Figura 76- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 37

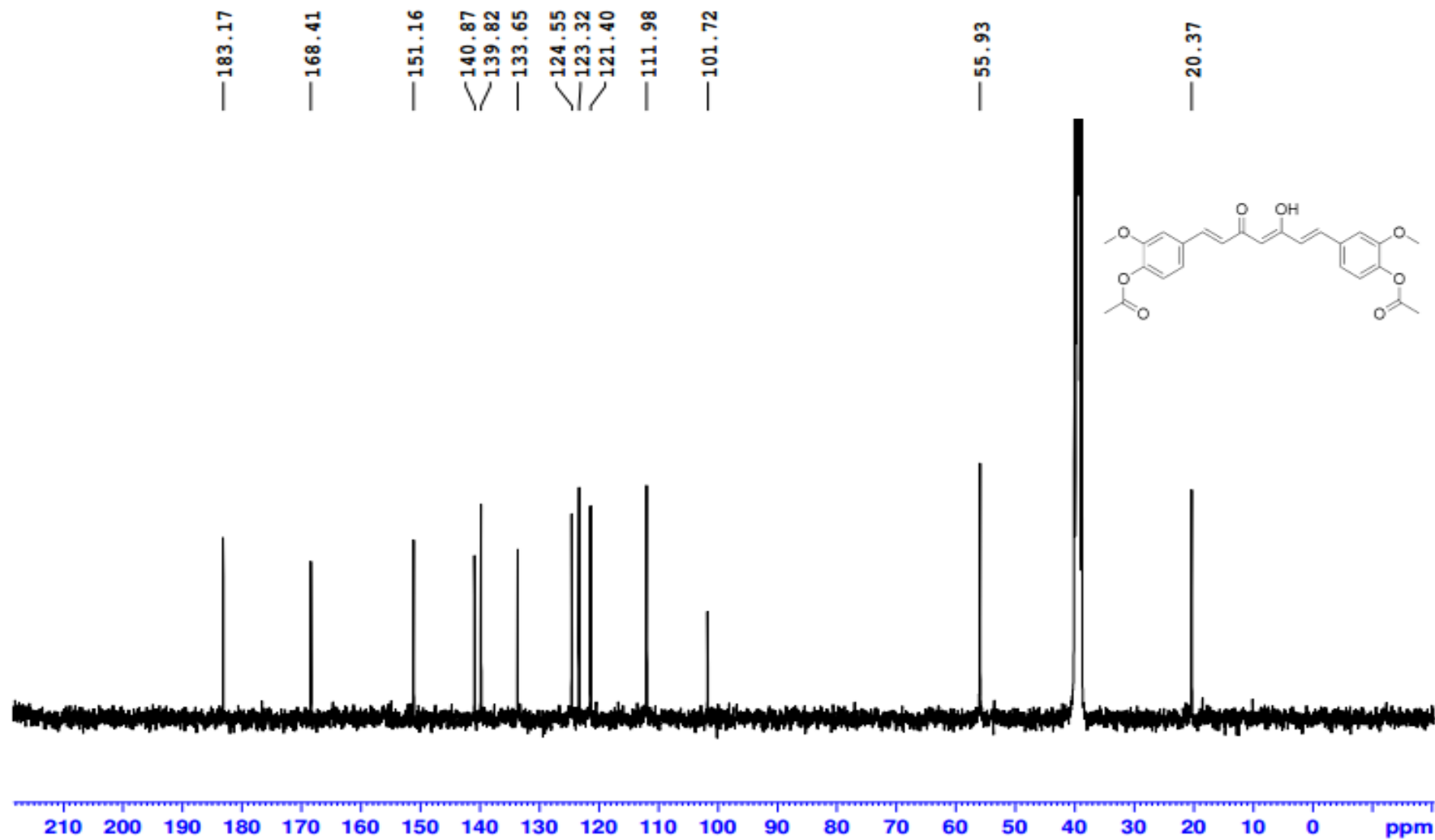


Figura 77- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do composto 37

7. Referência bibliográfica

1. SRIDHARAN, V., SURYAVANSHI, P. A., MENÉNDEZ, J. C. Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 11, p. 7157-7259, 2011.
2. KATRITZKY, A. R., RACHWAL, S., RACHWAL, B. Recent progress in the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines. **Tetrahedron**, v. 52, n. 48, p. 15031-15070, 1996.
3. RAMACHARY, D. B., SHRUTHI, K. S. Asymmetric synthesis of tetrahydroquinolines through supramolecular organocatalysis. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 12, n. 25, p. 4300-4304, 2014.
4. UCHIDA, M., CHIHIRO, M., MORITA, S., YAMASHITA, H., YAMASAKI, K., KANBE, T., YABUUCHI, Y., NAKAGAWA, K. **Synthesis and antiulcer activity of 4-substituted 8-[(2-benzimidazolyl)sulfinylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline and related compounds**. 1990. 1575-1586
5. (a) W. GRIBBLE, G. Sodium borohydride in carboxylic acid media: a phenomenal reduction system. **Chemical Society Reviews**, v. 27, n. 6, p. 395-404, 1998; (b) NAGATA, R., TANNO, N., KODO, T., AE, N., YAMAGUCHI, H., NISHIMURA, T., ANTOKU, F., TATSUNO, T., KATO, T. Tricyclic Quinoxalinediones: 5,6-Dihydro-1H-pyrrolo[1,2,3-de]quinoxaline-2,3-diones and 6,7-Dihydro-1H,5H-pyrido[1,2,3-de]quinoxaline-2,3-diones as Potent Antagonists for the Glycine Binding Site of the NMDA Receptor. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 37, n. 23, p. 3956-3968, 1994.
6. CAILLÉ, A. S., TRIMBLE, L., BERTHELETTE, C., LAU, C. K. ortho-Quinone Methide Imine: Generation and Diels-Alder Reaction at Room Temperature. **Synlett**, v. 1996, n. 07, p. 669-671, 1996.
7. MAURYA, R. K., PATEL, O. P. S., ANAND, D., YADAV, P. P. Substrate selective synthesis of indole, tetrahydroquinoline and quinoline derivatives via intramolecular addition of hydrazones and imines. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 5, n. 7, p. 1170-1175, 2018.
8. PARK, K. H., JOO, H. S., KIM, S. W., PARK, M. S., SHIN, P. S., JUN, K., AHN, K. I. Novel photocatalytic product from m-nitrocinnamic acid and alcohol mediated by TiO₂. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 6, p. 1145-1148, 1999.
9. (a) JU, X., LI, D., LI, W., YU, W., BIAN, F. The Reaction of Tertiary Anilines with Maleimides under Visible Light Redox Catalysis. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 354, n. 18, p. 3561-3567, 2012; (b) LIANG, Z. X., S.; TIAN, W.; ZHANG, R.; . Eosin Y-catalyzed visible-light-mediated aerobic oxidative cyclization of N,N-dimethylanilines with maleimides. **Beilstein J. Org. Chem**, v. 11, p. 425-430, 2015.
10. (a) DAVIES, H. M. L., MORTON, D. Recent Advances in C-H Functionalization. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 2, p. 343-350, 2016; (b) THANSANDOTE, P., LAUTENS, M. Construction of Nitrogen-Containing Heterocycles by C-H Bond Functionalization. **Chemistry – A European Journal**, v. 15, n. 24, p. 5874-5883, 2009.
11. RUAN, Z., SAUERMAN, N., MANONI, E., ACKERMANN, L. Manganese-Catalyzed C-H Alkynylation: Expedient Peptide Synthesis and Modification. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 56, n. 12, p. 3172-3176, 2017.
12. ROUSSEAU, S., LIEGAULT, B., FAGNOU, K. **Palladium(0)-Catalyzed Cyclopropane C-H Bond Functionalization: Synthesis of Quinoline and Tetrahydroquinoline Derivatives**. 2012. 244-248
13. MORODA, A., FURUYAMA, S., TOGO, H. Facile Preparation of 3,4-Dihydro-2,1-benzothiazine 2,2-Dioxides and Related Reaction with 1,3-Diiodo-5,5-dimethylhydantoin under Photochemical Conditions. **Synlett**, v. 2009, n. 08, p. 1336-1340, 2009.
14. XIN, J.-R., GUO, J.-T., VIGLIATURO, D., HE, Y.-H., GUAN, Z. Metal-free visible light driven synthesis of tetrahydroquinoline derivatives utilizing Rose Bengal. **Tetrahedron**, v. 73, n. 31, p. 4627-4633, 2017.

15. YU, J.-T., PAN, C. Radical C–H functionalization to construct heterocyclic compounds. **Chemical Communications**, v. 52, n. 11, p. 2220-2236, 2016.
16. ROTH, H. D. The Beginnings of Organic Photochemistry. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 28, n. 9, p. 1193-1207, 1989.
17. RAVELLI, D., DONDI, D., FAGNONI, M., ALBINI, A. Photocatalysis. A multi-faceted concept for green chemistry. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 7, p. 1999-2011, 2009.
18. WANG, C.-S., DIXNEUF, P. H., SOULÉ, J.-F. Photoredox Catalysis for Building C–C Bonds from C(sp²)–H Bonds. **Chemical Reviews**, v. 118, n. 16, p. 7532-7585, 2018.
19. NAU, W. Modern Molecular Photochemistry of Organic Molecules. by N. J. Turro, V. Ramamurthy, J. C. Scaiano. **ChemPhysChem**, v. 12, n. 13, p. 2496-2497, 2011.
20. ROMERO, N. A., NICEWICZ, D. A. Organic Photoredox Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 17, p. 10075-10166, 2016.
21. DE SOUZA, A. A. N., SILVA, N. S., MÜLLER, A. V., POLO, A. S., BROCKSOM, T. J., DE OLIVEIRA, K. T. Porphyrins as Photoredox Catalysts in Csp²–H Arylations: Batch and Continuous Flow Approaches. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 24, p. 15077-15086, 2018.
22. BARONA-CASTAÑO, J. C., CARMONA-VARGAS, C. C., BROCKSOM, T. J., DE OLIVEIRA, K. T. Porphyrins as Catalysts in Scalable Organic Reactions. **Molecules**, v. 21, n. 3, p. 310, 2016.
23. JIANG, G., CHEN, J., HUANG, J.-S., CHE, C.-M. Highly Efficient Oxidation of Amines to Imines by Singlet Oxygen and Its Application in Ugi-Type Reactions. **Organic Letters**, v. 11, n. 20, p. 4568-4571, 2009.
24. DE SOUZA, J. M., BROCKSOM, T. J., MCQUADE, D. T., DE OLIVEIRA, K. T. Continuous Endoperoxidation of Conjugated Dienes and Subsequent Rearrangements Leading to C–H Oxidized Synthons. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 15, p. 7574-7585, 2018.
25. LIMA, C. G. S., DE M. LIMA, T., DUARTE, M., JURBERG, I. D., PAIXÃO, M. W. Organic Synthesis Enabled by Light-Irradiation of EDA Complexes: Theoretical Background and Synthetic Applications. **ACS Catalysis**, v. 6, n. 3, p. 1389-1407, 2016.
26. (a) ARCEO, E., JURBERG, I. D., ÁLVAREZ-FERNÁNDEZ, A., MELCHIORRE, P. Photochemical activity of a key donor–acceptor complex can drive stereoselective catalytic α -alkylation of aldehydes. **Nature Chemistry**, v. 5, p. 750, 2013; (b) KANDUKURI, S. R., BAHAMONDE, A., CHATTERJEE, I., JURBERG, I. D., ESCUDERO-ADÁN, E. C., MELCHIORRE, P. X-Ray Characterization of an Electron Donor–Acceptor Complex that Drives the Photochemical Alkylation of Indoles. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, n. 5, p. 1485-1489, 2015.
27. DA SILVA, G. P., ALI, A., DA SILVA, R. C., JIANG, H., PAIXÃO, M. W. Tris(trimethylsilyl)silane and visible-light irradiation: a new metal- and additive-free photochemical process for the synthesis of indoles and oxindoles. **Chemical Communications**, v. 51, n. 82, p. 15110-15113, 2015.
28. M. P. CAVA, A. A. D., K. MUTH, AND M. J. MITCHELL. N-phenylmaleimide. **Org. Synth.**, v. 41, p. 93, 1961.
29. GUO, J.-T., YANG, D.-C., GUAN, Z., HE, Y.-H. Chlorophyll-Catalyzed Visible-Light-Mediated Synthesis of Tetrahydroquinolines from N,N-Dimethylanilines and Maleimides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 4, p. 1888-1894, 2017.
30. ODA, N., TSUJI, K., ICHIMURA, A. Voltammetric Measurements of Redox Potentials of Photo-Excited Species. **Analytical Sciences/Supplements**, v. 17, p. i375-i378, 2002.
31. HSU, C.-W., SUNDÉN, H. α -Aminoalkyl Radical Addition to Maleimides via Electron Donor–Acceptor Complexes. **Organic Letters**, v. 20, n. 7, p. 2051-2054, 2018.
32. VERMA, S., NASIR BAIG, R. B., HAN, C., NADAGOUDA, M. N., VARMA, R. S. Magnetic graphitic carbon nitride: its application in the C–H activation of amines. **Chemical Communications**, v. 51, n. 85, p. 15554-15557, 2015.
33. (a) BABILAS, P., SCHREML, S., LANDTHALER, M., SZEIMIES, R.-M. Photodynamic therapy in dermatology: state-of-the-art. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, v. 26, n. 3, p. 118-132, 2010; (b) KARRER, S., KOHL, E., FEISE, K., HIEPE-WEGENER, D.,

- LISCHNER, S., PHILIPP-DORMSTON, W., PODDA, M., PRAGER, W., WALKER, T., SZEIMIES, R.-M. Photodynamic therapy for skin rejuvenation: review and summary of the literature – results of a consensus conference of an expert group for aesthetic photodynamic therapy. **JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 11, n. 2, p. 137-148, 2013;
- (c) NEWMAN, D. K. Photodynamic therapy: current role in the treatment of chorioretinal conditions. **Eye (London, England)**, v. 30, n. 2, p. 202-210, 2016.
34. DOLMANS, D. E. J. G. J., FUKUMURA, D., JAIN, R. K. Photodynamic therapy for cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 3, p. 380, 2003.
35. GOLD, M. H. **History of Photodynamic Therapy**. Springer, New York, NY: 2011.
36. KLEBER THIAGO DE OLIVEIRA, J. M. D. S., NICHOLAS ROBERTO DA SILVA GOBO, FRANCISCO FÁVARO DE ASSIS, TIMOTHY JOHN BROCKSOM. Conceitos Fundamentais e Aplicações de Fotosensibilizadores do Tipo Porfirinas, Clorinas e Ftalocianinas em Terapias Fotônicas **Rev. Virtual Quim.**, v. 7, n. 1, p. 310-335, 2015.
37. DOUGHERTY, T. J., KAUFMAN, J. E., GOLDFARB, A., WEISHAUP, K. R., BOYLE, D., MITTLEMAN, A. Photoradiation Therapy for the Treatment of Malignant Tumors. **Cancer Research**, v. 38, n. 8, p. 2628, 1978.
38. BACELLAR, O. I., TSUBONE, M. T., PAVANI, C., BAPTISTA, S. M. Photodynamic Efficiency: From Molecular Photochemistry to Cell Death. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 9, 2015.
39. BAPTISTA, M. S., CADET, J., DI MASCIIO, P., GHOGARE, A. A., GREER, A., HAMBLIN, M. R., LORENTE, C., NUNEZ, S. C., RIBEIRO, M. S., THOMAS, A. H., VIGNONI, M., YOSHIMURA, T. M. Type I and Type II Photosensitized Oxidation Reactions: Guidelines and Mechanistic Pathways. **Photochemistry and Photobiology**, v. 93, n. 4, p. 912-919, 2017.
40. JEONG, H.-G., CHOI, M.-S. Design and Properties of Porphyrin-based Singlet Oxygen Generator. **Israel Journal of Chemistry**, v. 56, n. 2-3, p. 110-118, 2016.
41. ROBERTSON, C. A., EVANS, D. H., ABRAHAMSE, H. Photodynamic therapy (PDT): A short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 96, n. 1, p. 1-8, 2009.
42. KUDINOVA, N. V., BEREZOV, T. T. Photodynamic therapy of cancer: Search for ideal photosensitizer. **Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry**, v. 4, n. 1, p. 95-103, 2010.
43. JANKUN, J. **Protein-based nanotechnology: Antibody conjugated with photosensitizer in targeted anticancer photoimmunotherapy**. 2011. 949-953
44. CONSTANT, P. B. L., STRINGHETA, P. C., SANDI, D. CORANTES ALIMENTÍCIOS. **Boletim do Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos; Vol 20, No 2 (2002)**, 2002.
45. NEWMAN, D. J., CRAGG, G. M., SNADER, K. M. The influence of natural products upon drug discovery. **Natural Product Reports**, v. 17, n. 3, p. 215-234, 2000.
46. BOBBIO, F. O. B., P. A. **Introdução a química de alimentos**. São Paulo: Livraria Varela: 1992. 223
47. LI, R., XIANG, C., YE, M., LI, H.-F., ZHANG, X., GUO, D.-A. Qualitative and quantitative analysis of curcuminoids in herbal medicines derived from Curcuma species. **Food Chemistry**, v. 126, n. 4, p. 1890-1895, 2011.
48. (a) ANAND, P., THOMAS, S. G., KUNNUMAKKARA, A. B., SUNDARAM, C., HARIKUMAR, K. B., SUNG, B., THARAKAN, S. T., MISRA, K., PRIYADARSINI, I. K., RAJASEKHARAN, K. N., AGGARWAL, B. B. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. **Biochemical Pharmacology**, v. 76, n. 11, p. 1590-1611, 2008; (b) DOVIGO, L. N., PAVARINA, A. C., VERGANI, C. E., CARMELLO, J. C., DE SOUZA COSTA, C. A., BRUNETTI, I. L., BAGNATO, V. S. Curcumin-mediated photodynamic inactivation of *Candida albicans* in a murine model of oral candidiasis. **Medical Mycology**, v. 51, n. 3, p. 243-251, 2013; (c) HANDLER, N., JAEGER, W., PUSCHACHER, H., LEISSER, K., ERKER, T. Synthesis of Novel Curcumin Analogues and Their Evaluation as Selective Cyclooxygenase-1 (COX-1) Inhibitors. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 55, n. 1, p. 64-71, 2007; (d)

- JAYAPRAKASHA, G. K., NEGI, P. S., ANANDHARAMAKRISHNAN, C., SAKARIAH, K. K. Chemical composition of turmeric oil--a byproduct from turmeric oleoresin industry and its inhibitory activity against different fungi. *Zeitschrift fur Naturforschung. C, Journal of biosciences*, v. 56, n. 1-2, p. 40-44, 2001; (e) SAGNOU, M., MITSOPOULOU, K. P., KOLIOPOULOS, G., PELECANOU, M., COULADOUROU, E. A., MICHAELAKIS, A. Evaluation of naturally occurring curcuminoids and related compounds against mosquito larvae. *Acta Tropica*, v. 123, n. 3, p. 190-195, 2012; (f) WEBER, W. M., HUNSAKER, L. A., ABCOUWER, S. F., DECK, L. M., VANDER JAGT, D. L. Anti-oxidant activities of curcumin and related enones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 13, n. 11, p. 3811-3820, 2005.
49. GOEL, A., KUNNUMAKKARA, A. B., AGGARWAL, B. B. Curcumin as "Curecumin": From kitchen to clinic. *Biochemical Pharmacology*, v. 75, n. 4, p. 787-809, 2008.
 50. SUETH-SANTIAGO, V., MENDES-SILVA, G. P., DECOTÉ-RICARDO, D., LIMA, M. E. F. D. CURCUMINA, O PÓ DOURADO DO AÇAFRÃO-DA-TERRA: INTROSPECÇÕES SOBRE QUÍMICA E ATIVIDADES BIOLÓGICAS. *Química Nova*, v. 38, p. 538-552, 2015.
 51. (a) JAVED, F., SAMARANAYAKE, L. P., ROMANOS, G. E. Treatment of oral fungal infections using antimicrobial photodynamic therapy: a systematic review of currently available evidence. *Photochemical & Photobiological Sciences*, v. 13, n. 5, p. 726-734, 2014; (b) SILVA, A. P. Inativação Dos Micro-Organismos Causadores Da Onicomicose Por Terapia Fotodinâmica - Estudo in Vitro E Clínico. *Universidade de São Paulo*, 2013.
 52. DE SOUZA, L. M., INADA, N. M., VENTURINI, F. P., CARMONA-VARGAS, C. C., PRATAVIEIRA, S., DE OLIVEIRA, K. T., KURACHI, C., BAGNATO, V. S. Photolarvicidal effect of curcuminoids from *Curcuma longa* Linn. against *Aedes aegypti* larvae. *Journal of Asia-Pacific Entomology*, v. 22, n. 1, p. 151-158, 2019.
 53. PABON, H. J. J. A synthesis of curcumin and related compounds. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, v. 83, n. 4, p. 379-386, 1964.
 54. CARMONA-VARGAS, C. C., DE C. ALVES, L., BROCKSOM, T. J., DE OLIVEIRA, K. T. Combining batch and continuous flow setups in the end-to-end synthesis of naturally occurring curcuminoids. *Reaction Chemistry & Engineering*, v. 2, n. 3, p. 366-374, 2017.
 55. COSTA, C. L. S. D., CHAVES, M. H. Extração de pigmentos das sementes de *Bixa orellana* L.: uma alternativa para disciplinas experimentais de química orgânica. *Química Nova*, v. 28, p. 149-152, 2005.
 56. GARCIA, C. E. R., BOLOGNESI, V. J., DIAS, J. D. F. G., MIGUEL, O. G., COSTA, C. K. Carotenoides bixina e norbixina extraídos do urucum (*Bixa orellana* L.) como antioxidantes em produtos cárneos. *Ciência Rural*, v. 42, p. 1510-1517, 2012.
 57. BARBOSA-FILHO, J. M., SILVA-FILHO, R. N. D., LIRA, B. F., MACÊDO, R. O., SILVA, M. S. D., CHAVES, M. C. D. O., SOUZA, M. D. F. V. D., DA-CUNHA, E. V. L., ATHAYDE-FILHO, P. F. D. Teor de bixina em quatro variedades de *Bixa orellana* L. cultivadas na Paraíba. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 7-8, p. 41-47, 1998.
 58. SILVA, M. L. A. D. EXTRAÇÃO DE CORANTES DE URUCUM (*Bixa orellana* L.) UTILIZANDO SISTEMA DE RECIRCULAÇÃO DE SOLVENTES **UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ** 2006
 59. HOU, X., RIVERS, J., LEÓN, P., MCQUINN, R. P., POGSON, B. J. Synthesis and Function of Apocarotenoid Signals in Plants. *Trends in Plant Science*, v. 21, n. 9, p. 792-803, 2016.
 60. EVANS, W. C. **Trease and Evans Pharmacognosy**. London: Bailliere Tindall, 1992.
 61. BOUVIER, F., SUIRE, C., MUTTERER, J., CAMARA, B. Oxidative Remodeling of Chromoplast Carotenoids. *The Plant Cell*, v. 15, n. 1, p. 47, 2003.
 62. JAKO, C., COUTU, C., ROEWER, I., REED, D., E PELCHER, L., COVELLO, P. **Probing carotenoid biosynthesis in developing seed coats of *Bixa orellana* (Bixaceae) through expressed sequence tag analysis**. 2002. 141-145
 63. CORO, J., RODRÍGUEZ, H., RIVERA, D. G., SUÁREZ, M., MOLERO, D., HERRANZ, M. Á., MARTÍNEZ-ÁLVAREZ, R., FILIPPONE, S., MARTÍN, N. Functional Chimeras: New Bingle-Hirsch-Type Steroid-Fullerene Hybrids. *European Journal of Organic Chemistry*, v. 2009, n. 28, p. 4810-4817, 2009.

64. (a) NEPALI, K., SHARMA, S., SHARMA, M., BEDI, P. M. S., DHAR, K. L. Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 77, p. 422-487, 2014; (b) LAI, Z., YANG, T., KIM, Y. B., SIELECKI, T. M., DIAMOND, M. A., STRACK, P., ROLFE, M., CALIGIURI, M., BENFIELD, P. A., AUGER, K. R., COPELAND, R. A. Differentiation of Hdm2-mediated p53 ubiquitination and Hdm2 autoubiquitination activity by small molecular weight inhibitors. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99, n. 23, p. 14734, 2002.
65. TEITEN, M.-H., DICATO, M., DIEDERICH, M. Hybrid Curcumin Compounds: A New Strategy for Cancer Treatment. **Molecules**, v. 19, n. 12, p. 20839, 2014.
66. DE FREITAS SILVA, M., COELHO, L. F., GUIRELLI, I. M., PEREIRA, R. M., FERREIRA-SILVA, G. Á., GRARAVELLI, G. Y., HORVATH, R. D. O., CAIXETA, E. S., IONTA, M., VIEGAS, C. Synthetic resveratrol-curcumin hybrid derivative inhibits mitosis progression in estrogen positive MCF-7 breast cancer cells. **Toxicology in Vitro**, v. 50, p. 75-85, 2018.
67. RIOS, A., MERCADANTE, A. **Otimização das condições para obtenção de padrão de bixin e das etapas de extração e saponificação para quantificação de bixina em "snaks" extrusados por HPLC.** 2008.
68. LIDE, D. R. **CRC Handbook of Chemistry and Physics.** Boca Raton. Florida CRC Press Ins: 1995. 3-142
69. (a) TSAKOS, M., SCHAFFERT, E. S., CLEMENT, L. L., VILLADSEN, N. L., POULSEN, T. B. Ester coupling reactions – an enduring challenge in the chemical synthesis of bioactive natural products. **Natural Product Reports**, v. 32, n. 4, p. 605-632, 2015; (b) NISHIKIDO, J. O. A. J. **Esterification: Methods, Reactions, and Applications.** Alemanha: 2010.
70. TROST, B. M., HIRANO, K. Dinuclear Zinc Catalyzed Asymmetric Spirannulation Reaction: An Umpolung Strategy for Formation of α -Alkylated- α -Hydroxyoxindoles. **Organic Letters**, v. 14, n. 10, p. 2446-2449, 2012.
71. (a) BONACIN, J. A., ENGELMANN, F. B. M., SEVERINO, D., TOMA, H. E., BAPTISTA, M. S. Singlet oxygen quantum yields (ϕ_d) in water using beetroot extract and an array of LEDs. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, p. 31-36, 2009; (b) GEROLA, A., SEMENSATO, J., PELLOSI, D., BATISTELA, V., RIBEIRO RABELLO, B., HIOKA, N., CAETANO, W. **Chemical determination of singlet oxygen from photosensitizers illuminated with LED: New calculation methodology considering the influence of photobleaching.** 2012. 14–21
72. FRACALOSSO, C., NAGATA, J. Y., PELLOSI, D. S., TERADA, R. S. S., HIOKA, N., BAESSO, M. L., SATO, F., ROSALEN, P. L., CAETANO, W., FUJIMAKI, M. Singlet oxygen production by combining erythrosine and halogen light for photodynamic inactivation of *Streptococcus mutans*. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 15, p. 127-132, 2016.
73. MATSUURA, T., SAITO, I. Photoinduced reactions—XXI: Photosensitized oxygenation of N-unsubstituted hydroxypurines. **Tetrahedron**, v. 24, n. 22, p. 6609-6614, 1968.
74. MAREE, M. D., KUZNETSOVA, N., NYOKONG, T. **Silicon octaphenoxypthalocyanines: Photostability and singlet oxygen quantum yields.** 2001. 117-125
75. SCHNEIDER, C., GORDON, O. N., EDWARDS, R. L., LUIS, P. B. Degradation of Curcumin: From Mechanism to Biological Implications. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 35, p. 7606-7614, 2015.
76. OGUNSIPE, A., MAREE, D., NYOKONG, T. Solvent effects on the photochemical and fluorescence properties of zinc phthalocyanine derivatives. **Journal of Molecular Structure**, v. 650, n. 1, p. 131-140, 2003.
77. GAO, Z., HAO, Y., ZHENG, M., CHEN, Y. A fluorescent dye with large Stokes shift and high stability: synthesis and application to live cell imaging. **RSC Advances**, v. 7, n. 13, p. 7604-7609, 2017.
78. SHAKIBA, M., CHEN, J., ZHENG, G. 24 - Porphyrin nanoparticles in photomedicine. In: Hamblin, M. R. and Avci, P. (Ed.). **Applications of Nanoscience in Photomedicine.** Oxford: Chandos Publishing, 2015. p.511-526. ISBN 978-1-907568-67-1.

79. EISFELD, A., BRIGGS, J. S. The J- and H-bands of organic dye aggregates. **Chemical Physics**, v. 324, n. 2, p. 376-384, 2006.
80. KADISH, K. M. S., K. M.; GUILARD, R. . The Porphyrin Handbook. . v. 11, n.
81. HUANG, L., ZHAO, J. C60-Bodipy dyad triplet photosensitizers as organic photocatalysts for photocatalytic tandem oxidation/[3+2] cycloaddition reactions to prepare pyrrolo[2,1-a]isoquinoline. **Chemical Communications**, v. 49, n. 36, p. 3751-3753, 2013.
82. WANG, H., SHAO, Y., ZHENG, H., WANG, H., CHENG, J., WAN, X. Cyanoacetic Acid as a Masked Electrophile: Transition-Metal-Free Cyanomethylation of Amines and Carboxylic Acids. **Chemistry – A European Journal**, v. 21, n. 50, p. 18333-18337, 2015.