

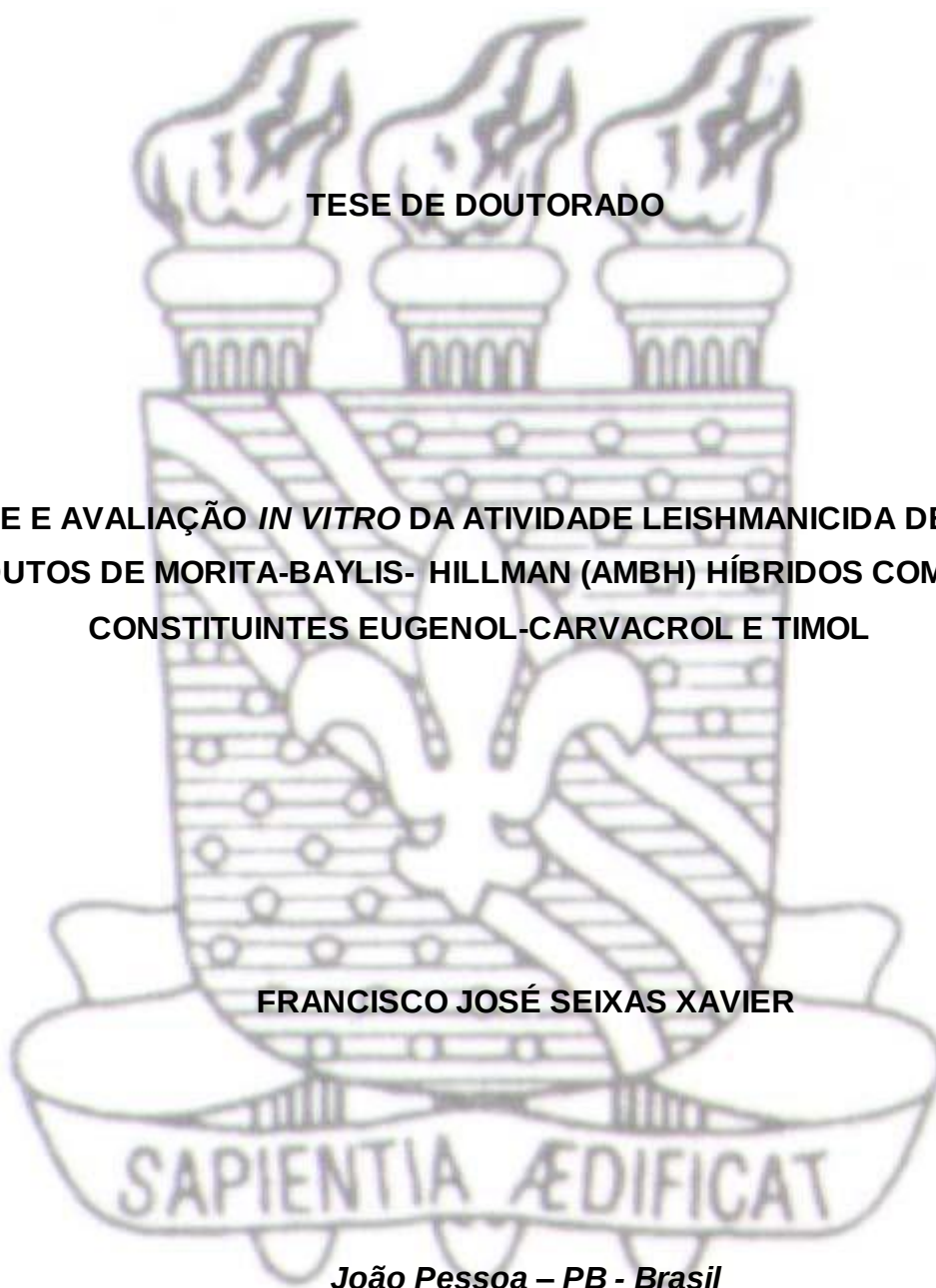


UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO *IN VITRO* DA ATIVIDADE LEISHMANICIDA DE NOVOS
ADUTOS DE MORITA-BAYLIS- HILLMAN (AMBH) HÍBRIDOS COM OS
CONSTITUINTES EUGENOL-CARVACROL E TIMOL**

FRANCISCO JOSÉ SEIXAS XAVIER



João Pessoa – PB - Brasil

Agosto /2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



TESE DE DOUTORADO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO *IN VITRO* DA ATIVIDADE LEISHMANICIDA DE NOVOS
ADUTOS DE MORITA-BAYLIS- HILLMAN (AMBH) HÍBRIDOS COM OS
CONSTITUINTES EUGENOL-CARVACROL E TIMOL**

Francisco José Seixas Xavier*

**Tese de Doutorado apresentada
como requisito para obtenção do
título de Doutor em Química pela
Universidade Federal da Paraíba.**

Orientador: Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos

Coorientador: Fábio Pedrosa Lins Silva

***Bolsista (CAPES)**

João Pessoa – PB - Brasil

Agosto /2017

X3a Xavier, Francisco José Seixas.

Síntese e avaliação *in vitro* da atividade leishmanicida de novos adutos de morita-baylis- hillman (ambh) híbridos com os constituintes eugenol-carvacrol e timol / Francisco José Seixas Xavier. - João Pessoa, 2017.

194 f.

Orientador: Prof. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos.

Coorientador: Prof. Fábio Pedrosa Lins Silva.

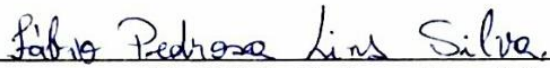
Tese (Doutorado) – UFPB/CCEN

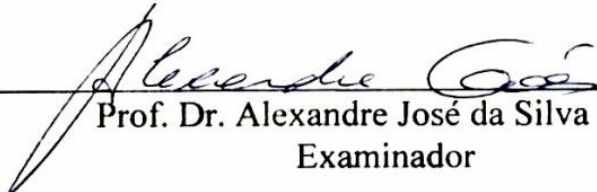
1. Hibridização molecular. 2. Moléculas bioativas. 3. Atividade leishmanicida. I. Título.

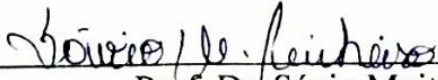
Síntese e avaliação in vitro da atividade leishmanicida, de novos adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH) híbridos com os constituintes Eugenol-Carvacrol e Timol.

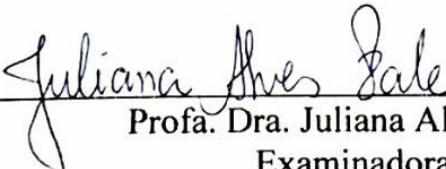
Tese de Doutorado apresentada pelo aluno Francisco José Seixas Xavier e aprovada pela banca examinadora em 24 de agosto de 2017.

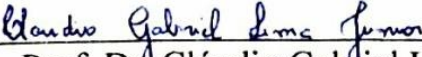

Prof. Dr. Mário Luiz Almeida de Araújo Vasconcellos
Orientador/Presidente


Dr. Fábio Pedrosa Lins Silva
2º. Orientador


Prof. Dr. Alexandre José da Silva Góes
Examinador


Prof. Dr. Sávio Moita Pinheiro
Examinador


Profª. Dra. Juliana Alves Vale
Examinadora


Prof. Dr. Cláudio Gabriel Lima Júnior
Examinador

Dedico este trabalho primeiramente aos meus filhos “Rebeca Seixas” e “Miguel Seixas”; aos meus pais Francisco Xavier e Rosália Seixas pelo esforço, dedicação e amor dados em todos os momentos; as minhas irmãs Rogéria Seixas, Marcionila Seixas e Roseane Seixas, ao meu irmão Aldo Seixas, a minha amada esposa Milena Melo e a todos agradeço pelo apoio e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Foram muitos, os que me ajudaram a concluir este trabalho, por isso ficam aqui os meus sinceros agradecimentos:

Aos meus filhos, por me darem a energia necessária para seguir adiante, buscando sempre o melhor para eles, de forma honesta e merecedora.

Do fundo do meu coração aos meus pais Rosália Seixas e Francisco Xavier pela confiança, força, dedicação, compreensão e amor incondicional que me foi dado durante toda a minha caminhada. Agradeço por eles terem me mostrado os verdadeiros valores da vida e que tudo pode ser conquistado através dos estudos, sem esse apoio tudo teria sido mais difícil.

Aos meus irmãos por todo seu incentivo, apoio e carinho durante as nossas valiosas conversas.

Ao meu orientador (Mário Vasconcellos) e coorientador (Fábio Pedrosa), pela amizade, confiança e credibilidade depositados em minha pessoa. Agradeço a eles por todos os seus ensinamentos, preocupações e pelas suas disposições diante de todas as minhas limitações.

Aos meus grandes amigos de laboratório pelas conversas, divertimentos e principalmente pela amizade, que de muitas formas me incentivaram e ajudaram para que fosse possível a concretização deste trabalho: Prof: Cláudio, Profa: Juliana, Profa: Gabriela, Profa: Dayse, Everton, João Paulo, Guilherme, Ramon, Saulo, Suervy, Wagner, Elizeu, Thaysa, Rhuan, Jackson, Renan e Sandro.

As professoras Márcia Rosa e Tatjana Keesen juntamente com suas equipes, pela valiosa parceria e colaboração nos estudos relacionados à Leishmania.

Ao amigo e técnico Vicente pela realização das análises de Ressonância Magnética Nuclear, e ao Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise (LMCA) por tornar possível a realização dos mesmos.

Ao Laboratório de Cromatografia e Espectrometria de Massas (LaCEM), Instituto de Química, da Universidade Federal de Goiás (UFG)/ Prof. Dr. Felipe Terra Martins

A UFPB e a CAPES pela bolsa concedida.

E a todos aqueles que, de maneira direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho.

"Se as pessoas são boas só por temerem o castigo e almejarem uma recompensa, então realmente somos um grupo muito desprezível."

(Albert Einstein)

RESUMO

A hibridização molecular é uma importante estratégia da química medicinal para preparação de moléculas bioativas. Ela se baseia na união de características estruturais e biológicas entre duas classes de moléculas bioativas diferentes, para formar uma nova molécula com maior potencial biológico. Nesse trabalho, apresentamos a síntese de trinta e três novos híbridos moleculares a partir da classe de moléculas bioativas (Adutos de Morita-Baylis-Hillman) e os constituintes renováveis eugenol, carvacrol e timol. Em sequência apresentamos avaliações biológicas *in vitro* frente a células promastigotas de *Leishmania amazonensis*. Os híbridos foram sintetizados em duas etapas sintéticas, iniciando pela síntese e otimização dos acrilatos a partir dos constituintes eugenol, carvacrol e timol, utilizando (Cloreto de oxalila/DMF em CH₂Cl₂ e rota experimental utilizando DCC/DMAP em CH₂Cl₂ como melhor metodologia sintética, 68-76% isolados). Em seguida foram realizadas as reações de Morita-Baylis-Hillman entre cada acrilato com os respectivos aldeídos: benzaldeído; *o,m,p* nitrobenzaldeídos; α,β -naftaldeídos; *p*-F, *p*-Cl, *p*-Bromo benzaldeídos; *p*-metoxibenzaldeído e 2,5-dimetoxibenzaldeído, onde todos os compostos foram obtidos em rendimentos moderados e bons (53-92%). A otimização experimental utilizou como aditivo fenólico o próprio eugenol, os resultados mostraram que a adição de 20mol% de eugenol na reação envolvendo o acrilato derivado do eugenol e o *orto*-nitro benzaldeído, conduziu a um aumento no rendimento da reação em torno de 10% quando comparado com o rendimento da reação sem aditivo. Os estudos espectroscópicos, incluindo os espectros de massas, confirmaram as estruturas químicas de todos os compostos sintetizados. Os ensaios *in vitro* em formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* mostraram que todos os híbridos *orto*, *meta* e *para* nitro substituídos foram muito mais ativos quando comparados com as atividades do eugenol, carvacrol e timol isolados, bem como os correspondentes AMBH convencionais, evidenciando o sucesso do emprego da técnica de hibridação molecular. Cabe destacar que o híbrido derivado do eugenol que contém o grupo nitro na posição *orto*, apresentou a melhor atividade leishmanicida ($CI_{50} = 4,71\mu M$) e completa ausência de toxicidade em células sanguíneas ($CH_{50} > 400,0\mu M$; $IS_{cv} > 84,92 = CH_{50}/CI_{50}$) sendo também menos tóxico que o fármaco de referência Anfotericina B ($IS_{cv}=22,34\mu M$).

Palavras-chave: Hibridização molecular, Adutos de Morita-Baylis-Hillman, eugenol, carvacrol, timol, *Leishmania amazonensis*

ABSTRACT

Molecular hybridization is an important strategy in Medical Chemistry for the preparation of bioactive molecules. It is based on the junction of structural and biological features between two classes of different bioactive molecules, to form a new molecule with greater biological potential. In this study, we present the synthesis of thirty-three new molecular hybrids derived from Morita-Baylis-Hillman Adducts (MBHA) and the renewable constituents eugenol, carvacrol and thymol. In addition, we present *in vitro* biological evaluations against *Leishmania amazonensis* promastigote cells. The hybrids were synthesized in two synthetic steps, starting from the optimization and synthesis of the acrylates from the constituents eugenol, carvacrol and thymol, using (Oxalyl chloride/DMF in CH₂Cl₂ and experimental route using DCC/DMAP in CH₂Cl₂ as the best synthetic methodology, **68-76%** isolated). Then the reactions of MBH between each acrylate were made with the respective aldehydes: benzaldehyde; *o*, *m*, *p* nitrobenzaldehydes; α,β -naphthaldehydes; *p*-F, *p*-Cl, *p*-bromo benzaldehydes; *p*-methoxybenzaldehyde and 2,5-dimethoxybenzaldehyde where all compounds were obtained in moderate and good yields (**53-92%**). The experimental optimization used eugenol as a phenolic additive, and the results showed that the addition of 20 mol% of eugenol in the reaction involving acrylate derived from eugenol and *ortho*-nitro benzaldehyde increases the reaction yield by 10% when compared to the reaction without additive. Spectroscopic studies, including mass spectra, have confirmed the chemical structures of all synthesized compounds. The *in vitro* assays in promastigote forms of *Leishmania amazonensis* showed that all *ortho*, *meta* and *p*- nitro substituted hybrids were much more active when compared to the activities of eugenol, carvacrol and thymol itself, as well as the corresponding conventional MBHA, evidencing the success of the use of the molecular hybridization approach. It should be noted that the eugenol-derived hybrid containing the *nitro* group in the *ortho* position showed the best leishmanicidal activity (**IC₅₀ = 4.71 μ M**) and complete absence of toxicity in red blood cells (**CH₅₀ > 400.0 μ M**; **SIcv > 84.92 = CH₅₀/IC₅₀**) being also less toxic than the reference drug Amphotericin B (**SIcv = 22.34 μ M**).

Keywords: Molecular hybridization, Morita-Baylis-Hillman adducts, eugenol, carvacrol, thymol, *Leishmania amazonensis*

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 - Híbridos moleculares: Ligados diretamente ou via espaçador químico	22
Figura 2.2 – Energias teóricas para formação do complexo ativado durante a etapa de prototropismo para diferentes aditivos próticos para RMBH.....	27
Figura 2.3 – AMBH mais ativos em <i>Leishmania amazonensis</i> por DE SOUZA e colaboradores	28
Figura 2.4 - AMBH bioavaliados em <i>L. amazonensis</i> e <i>chagasi</i>	29
Figura 2.5 - Ligação de hidrogênio intramolecular (LHI)	29
Figura 2.6 - AMBH, aumento da lipofilicidade e o seu bioisómero	30
Figura 2.7 - Hibridização entre o salicilato de metila e um AMBH	30
Figura 2.8 – Atividade leishmanicida do AMBH (29) e dos seus enantiômeros (29a e 29b).....	31
Figura 2.9 - AMBH mais ativo em <i>L. donovani</i>	32
Figura 2.10 - Classificação e origem biossintética dos OE	33
Figura 2.11 - Os principais países produtores de cravo do mundo	35
Figura 2.12 - Estrutura química e as principais espécies vegetais que sintetizam eugenol, em seus óleos essenciais ^[43]	36
Figura 2.13 - Principais fungos e bactérias que o eugenol (16) se mostrou ativo ^[47]	39

Figura 2.14 - Estruturas químicas dos isômeros timol – carvacrol (óleo essencial de orégano) extraídos principalmente das plantas <i>Origanum vulgare</i> e <i>Thymus vulgaris</i>	42
Figura 2.15 - Derivados do carvacrol com atividade antifúngica em <i>Candida albicans</i>	45
Figura 2.16 - Estabilização de radicais fenoxil	46
Figura 4.1 - Hibridização Molecular entre Constituintes essenciais/AMBH	51
Figura 4.2 – Análise retrossintética dos HM propostos nessa tese	52
Figura 5.1 – Espectro de IV (KBr) do acrilato derivado do timol, (65)	57
Figura 5.2 – Espectro de RMN ¹ H (200Hz) do acrilato derivado do timol, (65)	58
Figura 5.3 – Espectro de RMN ¹³ C (200Hz) do acrilato derivado do timol, (65)	59
Figura 5.4 – Espectro de massas (MS-TOF) do acrilato derivado do timol, (65)	59
Figura 5.5 – Espectro de IV do híbrido derivado do eugenol, (68)	66
Figura 5.6 – Espectro de RMN ¹ H do híbrido derivado do eugenol, (68)	66
Figura 5.7 – Espectro de RMN ¹³ C do híbrido derivado do eugenol, (68)	67
Figura 5.8 – Espectro de Massas do híbrido derivado do eugenol, (68)	67
Figura 5.9 – Espectro de IV do híbrido derivado do carvacrol, (80)	68
Figura 5.10 – Espectro de RMN ¹ H do híbrido derivado do carvacrol, (80)	69
Figura 5.11 – Espectro de RMN ¹³ C do híbrido derivado do carvacrol, (80).....	69
Figura 5.12 – Espectro de Massas do híbrido derivado do carvacrol, (80)	70

Figura 5.13 – Espectro de IV do híbrido derivado do timol, (96).....	70
Figura 5.14 – Espectro de RMN ^1H do híbrido derivado do timol, (96)	71
Figura 5.15 – Espectro de RMN ^{13}C do híbrido derivado do timol, (96)	72
Figura 5.16 – Espectro de Massas do híbrido derivado do timol, (96).....	72
Figura 5.17 - Compostos testados nos ensaios biológicos em <i>Leishmania amazonensis</i>	73
Figura 5.18 - Mínimos conformacionais em meio aquoso dos híbridos orto (66) e para (68) - NO_2 obtidos por M062X // 6-31 + G (d, p)	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 – Otimização na síntese dos acrilatos 63 -65	55
Tabela 5.2 - Otimização e síntese dos híbridos 66 – 98 derivados do eugenol via RMBH.	60
Tabela 5.3 - Otimização e síntese dos híbridos 77 – 88 derivados do carvacrol via RMBH.	61
Tabela 5.4 - Otimização e síntese dos híbridos 88 – 98 derivados do timol via RMBH.....	62
Tabela 5.5 - Atividades leishmanicidas contra células promastigotas de <i>Leishmania Amazonensis</i> , valores de CI_{50} (μM), concentração inibitória, CH_{50} (μM), concentração hemolítica e ISCV índice de seletividade em células vermelhas, do inglês, “red blood”	74

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 2.1 - Híbrido molecular oxadiazol-fenil-hidrazona	22
Esquema 2.2 – Hibridização entre tiazolidinas / pirazóis	23
Esquema 2.3 - Hibridização entre o salicilato de metila / AMBH	23
Esquema 2.4 – Hibridização entre um tetra-hidropirano / AMBH	24
Esquema 2.5 - Hibridização molecular entre o Naproxeno / eugenol	24
Esquema 2.6 - Esquema geral da reação de Morita-Baylis-Hillman	25
Esquema 2.7 – Proposta mecanística para a reação de Morita-Baylis-Hillman.....	26
Esquema 2.8 - Bio-resolução dos AMBH acetilados mediada pela enzima CALB ...	31
Esquema 2.9 – Utilização do eugenol (16) na síntese do produto natural Hidroxitirosol (48)	37
Esquema 2.10 - Eugenol na síntese de um polímero bioativo	37
Esquema 2.11 - Eugenol na síntese de heterolignanas-like.....	38
Esquema 2.12 – Derivados do timol com potencial atividade leishmanicida	44
Esquema 2.13 - Derivados do carvacrol e timol com atividade antioxidante	46
Esquema 5.1 - Proposta de mecanismo empregando DCC/DMAP	56
Esquema 5.2 - Proposta de mecanismo para RMBH via MCQUADE	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

IBAI - Iodeto de tetra-n-butilamônio.

SNAr- Substituição Nucleofílica Aromática.

AIBN - Azobisisobutironitrila.

BF₃OEt₂ - Trifluoreto de Boro Dietil Eterato.

IAVs - Vírus da Influenza A

IL - Interleucina.

IV - Intravenosa.

CI₅₀ - Concentração Inibitória (50% do crescimento de uma população).

HSV-1- Vírus da Herpes tipo 1.

DPPH - 1,1-difenil-2-picrilhidrazil.

GEA - Grupos Elétron Atratores.

DABCO - 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano

REA - Relação Estrutura Atividade.

LHI - Ligação de Hidrogênio Intramolecular.

IS - Índice de Seletividade.

CALB - Enzima Lipase (*Candida antarctica*).

e.e.- Excesso Enantiomérico.

IS - Índice de Seletividade.

CCDA - Cromatografia de Camada Delgada Analítica.

DCC - Diciclohexilcarbodiimida.

DMAP - 4-(dimetil)aminopiridina.

DCM - Diclorometano.

DHU - N,N-dicicloexiluréia.

MS-TOF: Espectrometria de massas por tempo de voo.

CIM - Concentração Inibitória Mínima.

E_{máx} - Efeito máximo.

CH₅₀- Concentração Hemolítica (50% de mortes de uma população).

IS_{cv} - Índice de Seletividade em Células Vermelhas.

Å - Angström.

MTT - 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-brometo de tetrazolium.

DSS - Dodecil Sulfato de Sódio.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	21
2.1. HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR (HM): DEFINIÇÃO E APLICAÇÕES RECENTES.....	21
2.2. REAÇÃO DE MORITA BAYLIS HILLMAN (RMBH)	25
2.3. ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN (AMBH) COM ATIVIDADE LEISHMANICIDA	27
2.4. ÓLEOS ESSENCIAIS (OE)	32
2.4.1 Eugenol.....	35
2.4.1.1 Principais atividades biológicas do eugenol.....	39
2.4.2 Timol e carvacrol	41
2.4.2.1 Principais atividades biológicas do timol e carvacrol	43
3. OBJETIVOS	49
3.1. OBJETIVOS GERAIS	49
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	49
4. ESTRATÉGIAS	51
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	55
5.1. SÍNTESES DOS ACCEPTORES DE MICHAEL (63 - 65)	55
5.2. SÍNTESE DOS ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN DERIVADOS DO EUGENOL	60

5.3. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LEISHMANICIDA (<i>LEISHMANIA AMAZONENSIS</i>).....	73
6. CONCLUSÃO	78
7. PARTE EXPERIMENTAL	80
7.1. MATERIAIS E MÉTODOS	80
7.2. PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO DE ESTERIFICAÇÃO ENTRE O ÁCIDO ACRÍLICO E OS CONSTITUINTES ESSENCIAIS, SÍNTESE DOS ACRILATOS (63, 64 e 65).....	81
7.3. PROCEDIMENTO GERAL PARA AS REAÇÕES DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN.....	85
7.4. REALIZAÇÃO DOS ENSAIOS <i>IN VITRO</i> DA ATIVIDADE EM CÉLULAS PROMASTIGOTAS DE <i>LEISHMANIA AMAZONENSIS</i>	111
Referências.....	113
Espectros	126
<i>Anexos</i>	194

Capítulo 1:

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A hibridização molecular (HM) é uma estratégia clássica bastante disseminada em Química Medicinal, tendo como característica crucial a união estrutural e biológica de duas classes de compostos bioativos diferentes, formando uma nova molécula (híbrido molecular) com maior potencial biológico ^[1]. Uma HM bastante eficiente foi a síntese do fármaco analgésico Benorilato. A hibridização molecular ocorreu entre os analgésicos paracetamol e o ácido acetilsalicílico, onde o Benorilato se mostrou mais ativo e menos tóxico ao organismo do que seus precursores ^[2]. Canutto e colaboradores, (2017), reportaram eficientemente a síntese de híbridos moleculares entre Adultos de Morita-Baylis-Hilman (AMBH) (atividade leishmanicida) e tetra-hidropiranos (atividade analgésica/anti-inflamatória). A potencial atividade biológica dos híbridos sintetizados pode ter sido consequência da atuação dualística dos mesmos, atuado como analgésico, devido ao processo inflamatório causado na célula, pela ação do parasita, e como leishmanicida causando a morte do parasita ^[3].

Como se sabe, a leishmaniose é uma doença parasitária (*Trypanosomatidae*), o qual utiliza como meio intermediário de disseminação um mosquito conhecido popularmente como “Mosquito Palha” (*Psychodidae*). Essa doença além de ser uma zoonose, atinge países de clima tropical e, na maioria dos casos, subdesenvolvidos com uma poluição com baixo poder aquisitivo. Esse fato, limita o interesse das indústrias farmacêuticas no tocante ao desenvolvimento de novas drogas, classificando a leishmaniose como uma doença negligenciada ^[4].

Ao longo dos últimos dez anos, através de uma classe de compostos racêmicos, os Adultos de Morita-Baylis-Hilman (AMBH), que apresentam além de outras vantagens, grande potencial antiparasitário, nossa linha de pesquisa vem contribuindo e proporcionando avanços, no desenvolvimento sistemático de novas estratégias sintéticas e descoberta de novos candidatos a fármacos que auxiliem o tratamento e cura da leishmaniose ^[1, 5, 6].

De forma racional, ao analisarmos na literatura o potencial biológico dos constituintes essenciais renováveis, eugenol, carvacrol e timol, verificou-se que os mesmos apresentavam potencial antiparasitário/analgésico e antifúngico, sendo esta última atividade biológica, norteadora do uso de fármacos antifúngicos no tratamento da leishmaniose graças às similaridades do metabolismo de esteróides

de ambos os agentes patológicos [7, 8, 9]. Diante do potencial biológico pertencente a essas duas classes de moléculas bioativas, e utilizando-se da estratégia de hibridização molecular, o projeto de pesquisa a ser desenvolvido possibilitará a síntese de 33 novos AMBH híbridos moleculares que possam reunir basicamente essas duas características previamente planejadas e que os mesmos possam atuar como candidatos a fármacos no tratamento da leishmaniose.

Capítulo 2:

Fundamentação

Teórica

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

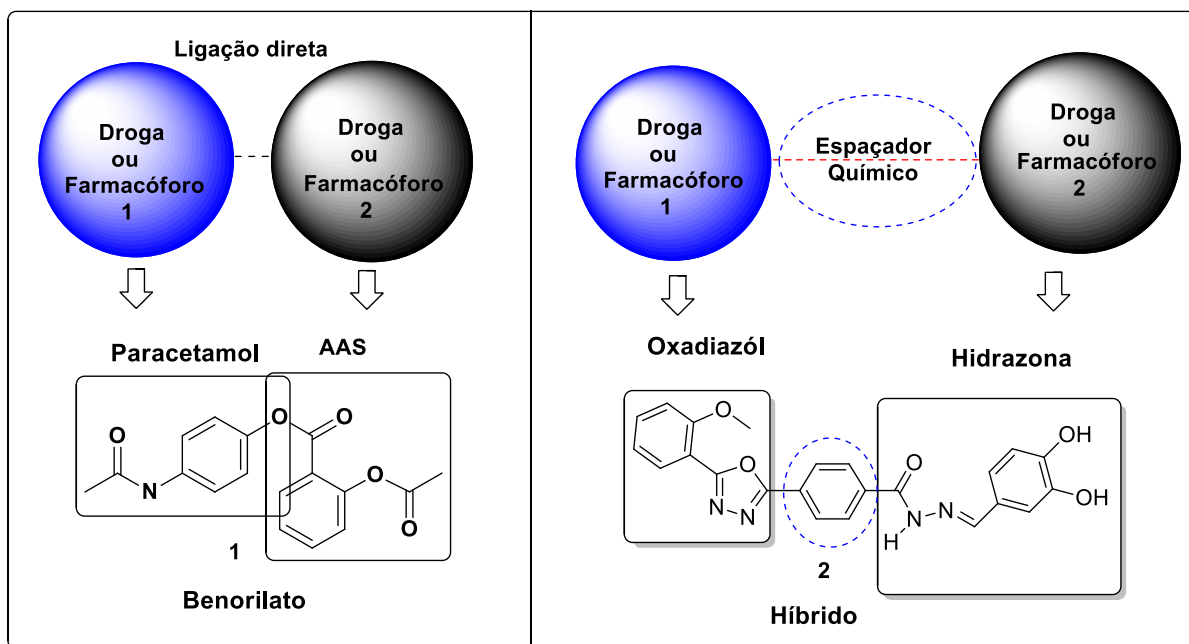
2.1. HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR (HM): DEFINIÇÃO E APLICAÇÕES RECENTES

A hibridização molecular é uma estratégia recente em Química Medicinal que consiste na união de características estruturais entre duas substâncias bioativas diferentes para formar um novo composto bioativo, através de uma ligação química covalente. Ao utilizá-la, espera-se obter basicamente três efeitos principais: sinergismo farmacológico, ação farmacológica dupla ou regulação de efeitos colaterais ^[1].

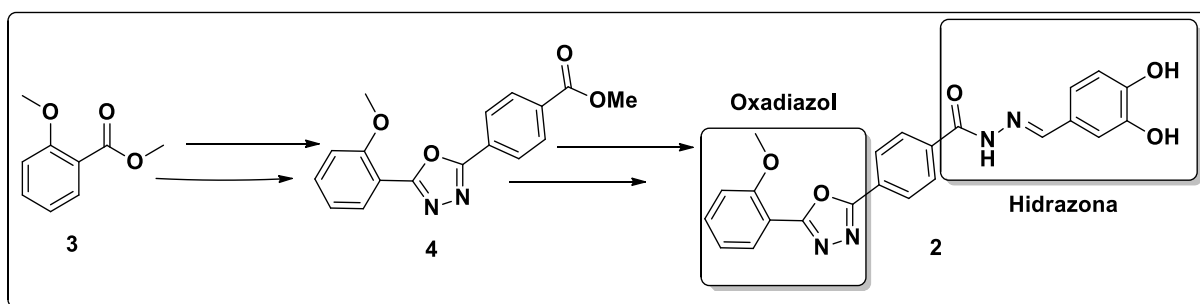
Um híbrido que apresentará sinergismo farmacológico (potencializará o efeito biológico através de duas vias diferentes) ocorre quando a união é feita entre duas substâncias ou grupos farmacofóricos que apresentam a mesma atividade biológica, porém, alvos bioquímicos diferentes. Já no híbrido com ação farmacológica dupla (Simbiose) ocorre quando a união é feita entre substâncias ou grupos farmacofóricos com atividades biológicas diferentes, mas que atuam simultaneamente no sentido de combater as causas e efeitos da doença.

Por fim, a regulação de efeitos colaterais através do híbrido ocorre quando se une substâncias, ou grupos farmacofóricos em que um deles irá combater os efeitos colaterais indesejados provocados pela ação do outro, seja dos grupos farmacofóricos, seja das moléculas formadores do híbrido ^[1,10].

A união entre as substâncias ou grupos farmacofóricos para formar um híbrido molecular, pode ocorrer de duas maneiras possíveis: diretamente ou por meio de um espaçador químico. Um bom exemplo de hibridação do tipo ligação direta foi a síntese do Benorilato (**1**), um fármaco anti-inflamatório, analgésico e antipirético, sintetizado através da reação química de acetilação entre o paracetamol (analgésico e antipirético) e o cloreto do ácido acetilsalicílico (anti-inflamatório, analgésico e antipirético) (Figura 2.1) ^[2].

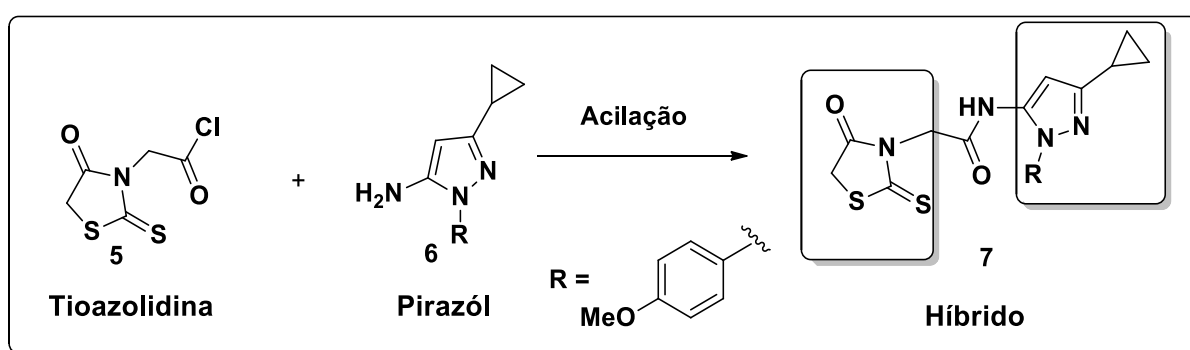
Figura 2.1 - Híbridos moleculares: Ligados diretamente ou via espaçador químico

Os resultados biológicos surpreenderam os pesquisadores, pois o Benorilato se mostrou mais ativo e menos tóxico do que ambos os fármacos de origem (sinergismo). Muhammad e colaboradores, (2017), reportaram a síntese de novos híbridos moleculares oxadiazóis-fenil-hidrazonas (**2**), (Esquema 2.1), com potencial atividade leishmanicida. O planejamento utilizado por eles consistiu no leque de atividades parasitárias entre essas duas classes de moléculas por se tratarem de estruturas privilegiadas. Os resultados biológicos em células promastigotas de *Leishmania major* mostraram que o composto **2** apresentou atividade sete vezes maior ($CI_{50} = 0,95 \pm 0,01 \mu M$) que a droga padrão pentamidina ($CI_{50} = 7,02 \pm 0,09 \mu M$). A síntese total desse híbrido envolveu cinco etapas ^[11] (Esquema 2.1).

Esquema 2.1 - Híbrido molecular oxadiazol-fenil-hidrazona

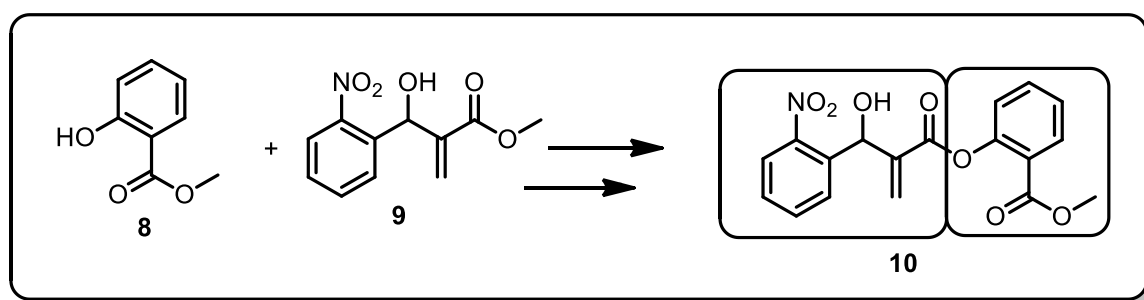
Dmytro e colaboradores ^[12], publicaram uma revisão sobre a síntese e a atividade biológica de duas classes de compostos, as tiozolidinas (**5**) e pirazóis (**6**). Incluindo a síntese do híbrido molecular (**7**), um potente antitumoral ^[13], entre essas duas classes de moléculas. Estas substâncias foram patenteadas por apresentarem diversos efeitos farmacológicos, dentre eles, a capacidade de inibir enzimas, tais como a enzima tirosina fosfatase que atua na regulação da divisão, diferenciação, desenvolvimento e morte celular (Esquema 2.2).

Esquema 2.2 – Hibridização entre tiozolidinas / pirazóis



Barbosa e colaboradores ^[14] reportaram uma hibridização molecular, bastante eficiente, envolvendo a síntese de uma “Chalcona like” (**10**), que apresentou forte atividade leishmanicida. A hibridização ocorreu entre o salicilato de metila (**8**), um produto natural, e o aduto de Morita-Baylis-Hilman (AMBH) **9**. Nas bioavaliações em células promastigotas de *Leishmania amazonensis* e *Leishmania chagasi*, o híbrido molecular **10** apresentou CI_{50} de 7,65 μM e 10,10 μM , respectivamente, 6 a 8 vezes maior do que o AMBH (**9**) e 26 a 30 vezes maior do que o precursor salicilato de metila (**8**) (Esquema 2.3).

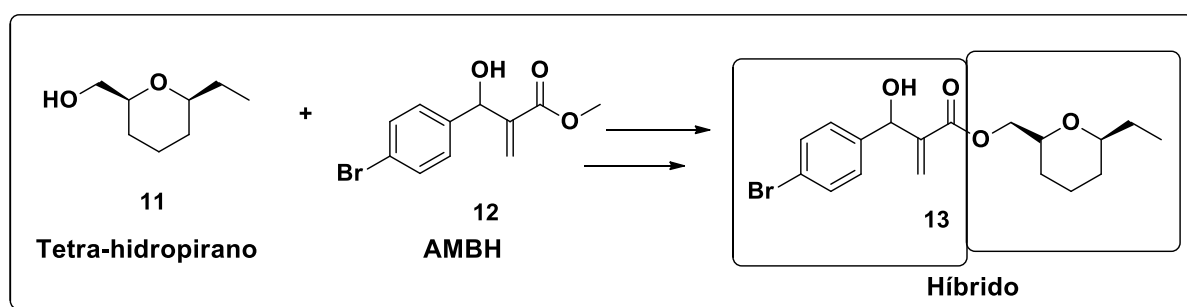
Esquema 2.3 - Hibridização entre o salicilato de metila / AMBH



A síntese do híbrido **10** foi planejada a partir do grande potencial antiparasitário exibido pela classe de moléculas privilegiadas AMBH e do efeito analgésico do salicilato de metila, que poderia amenizar no tratamento doloroso em pacientes com leishmania. Raciocínio semelhante, e forte atividade leishmanicida comprovada, em células promastigotas de *Leishmania donovani*, foi reportado recentemente por Canuto e colaboradores ^[3], através da síntese de um híbrido molecular (**13**) a partir de um tetra-hidropirano (analgésico - anti-inflamatório) (**11**) e um aduto de Morita-Baylis-Hillman (leishmanicida) (**12**) (Esquema 2.4).

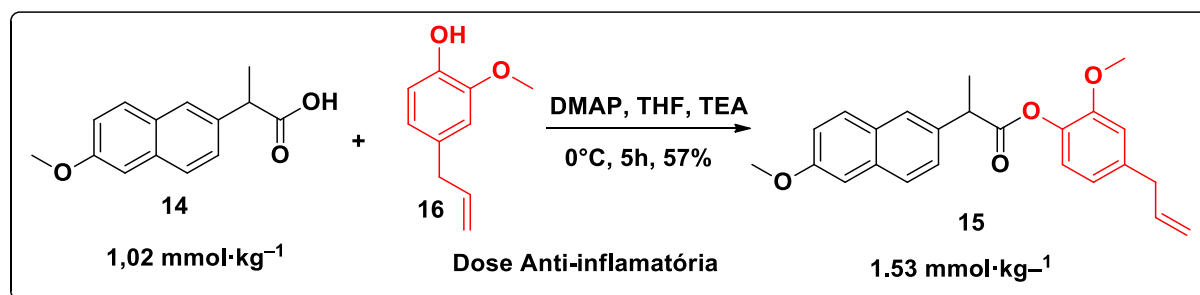
O híbrido molecular **13** apresentou forte atividade leishmanicida ($CI_{50} = 5.81 \pm 19.90 \mu M$) e alta taxa de seletividade em glóbulos vermelhos ($IS_{CV} > 180,19$), em comparação com a alta toxicidade do fármaco padrão Anfotericina B ($IS_{CV} = 33,05$) ^[3].

Esquema 2.4 – Hibridização entre um tetra-hidropirano / AMBH



Na tentativa de obter um composto que apresentasse efeitos colaterais gastrointestinais menos agressivos do que o Naproxeno (**14**) (anti-inflamatório), Liang di e colaboradores ^[15], escolheram o constituinte eugenol (analgésico - antiparasitário) (**16**) como molécula precursora para síntese de um híbrido molecular (**15**), juntamente com o naproxeno (Esquema 2.5).

Esquema 2.5 - Hibridização molecular entre o Naproxeno / eugenol



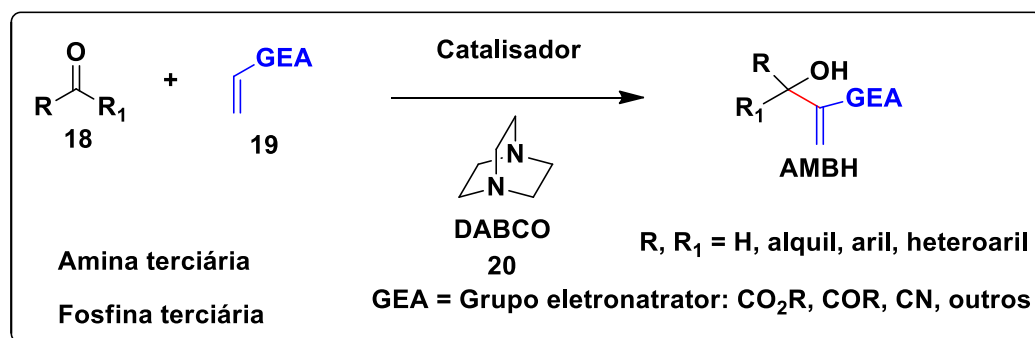
Nos ensaios biológicos, a atividade anti-inflamatória ($1,53 \text{ mmol.kg}^{-1}$ (**15**)) foi maior que a do naproxeno (**14**) ($1,02 \text{ mmol.kg}^{-1}$) e os resultados da atividade ulcerogênica indicam que o híbrido pode diminuir significativamente a irritação após administração oral ^[15]. Após pesquisa bibliográfica, não foi possível encontrar híbridos com os constituintes timol e carvacrol. O planejamento de híbridos moleculares é uma ferramenta que tem sido utilizada com sucesso em Química Medicinal, na preparação de moléculas bioativas, como antitumoral, antimicrobiano, antifúngico, antiviral, antiparasitário e diversas outras patologias ^[12].

2.2. REAÇÃO DE MORITA BAYLIS HILLMAN (RMBH)

Entre as diversas reações da Química Orgânica que levam a formação da ligação carbono-carbono, a reação de Morita-Baylis-Hillman (RMBH) tem se mostrado uma opção interessante ^[16]. A metodologia sintética proporciona a síntese de pequenas moléculas polifuncionalizadas com perfis biológicos promissores ^[6]. Os estudos relacionados a RMBH apresentaram avanços significativos ao longo dos anos, no desenvolvimento de estudos mecanísticos ^[17], desenvolvimento de catalisadores ^[18], rotas sintéticas enantioseletivas ^[19] entre outros.

Entre algumas de suas vantagens sintéticas, a utilização de água como solvente ou até mesmo a ausência de solvente (mecanoquímica) ^[20] podem ser citadas. Além disso, completa economia de átomos e recuperação do catalisador ^[21] são outras vantagens da RMBH. Ela consiste em inserir alcenos com grupos eletrôn- atratores (GEA) (**19**), em centros eletrofílicos de aldeídos, cetonas ou iminas (**18**), na presença de orgânicocatalisadores, tais como fosfinas (**20**) ou aminas terciárias (Esquema 2.6) ^[22, 23].

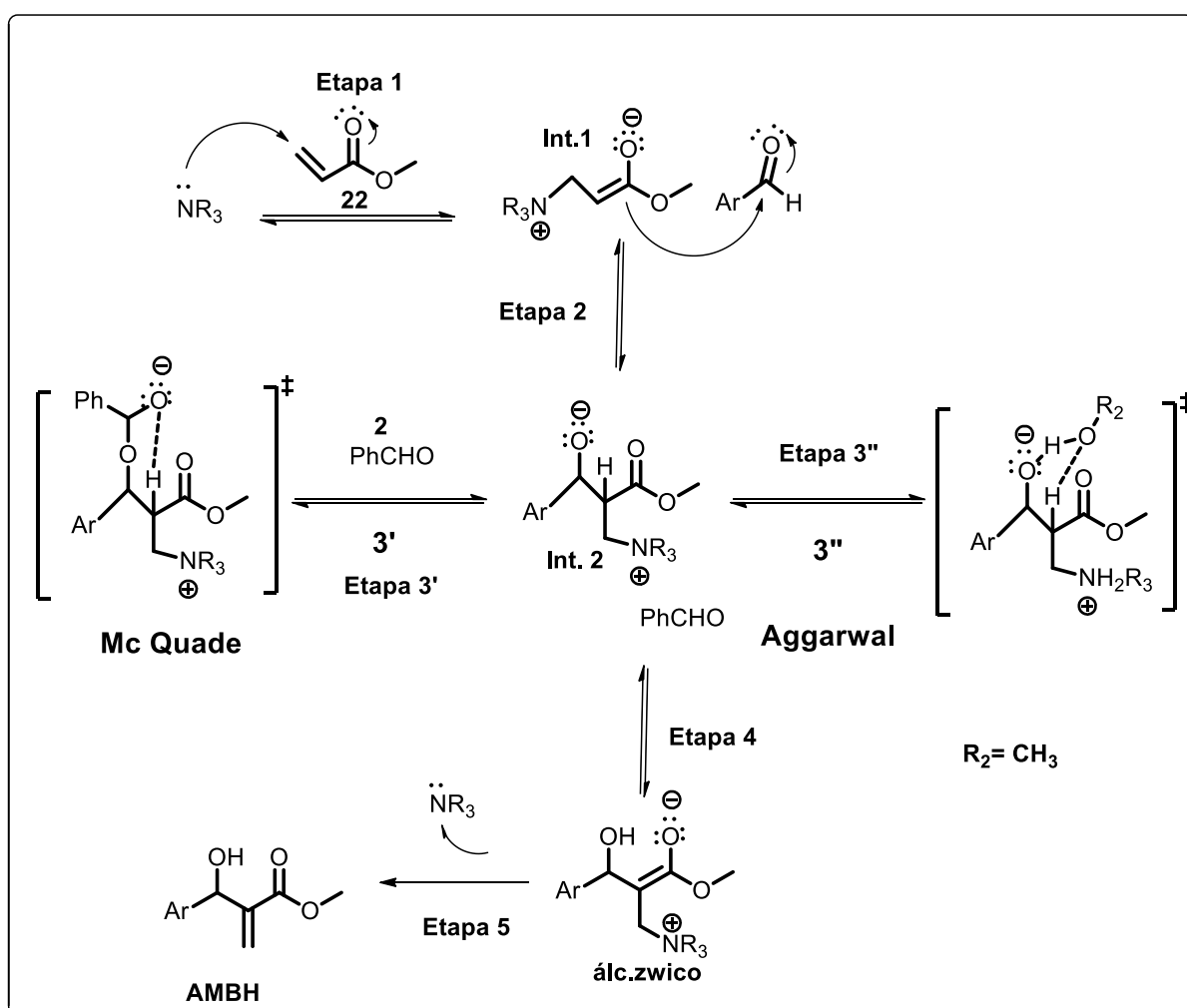
Esquema 2.6 - Esquema geral da reação de Morita-Baylis-Hillman



A proposta de mecanismo para a reação de Morita-Baylis-Hillman está representada no Esquema 2.7. Na Etapa 1, propõe-se uma adição de Michael do catalisador ao alceno ativado (**22**) (aceptor de Michael), gerando um primeiro intermediário zwitteriônico (**Int.1**). A Etapa 2, consiste na proposta de uma adição aldólica ao aldeído, gerando um segundo intermediário zwitteriônico (**Int. 2**).

A próxima etapa (Etapa 3' ou Etapa 3'') envolve uma transferência de próton intramolecular formando o intermediário proposto por McQuade (2005) ou o proposto por Aggarwal (2007). A (Etapa 4), consiste na formação do álcool zwitterionico (**álc.zwico**) graças ao prototropismo, a (Etapa 5), consiste numa proposta de eliminação do catalisador ao ciclo catalítico gerando o produto (**AMBH**) [21, 24].

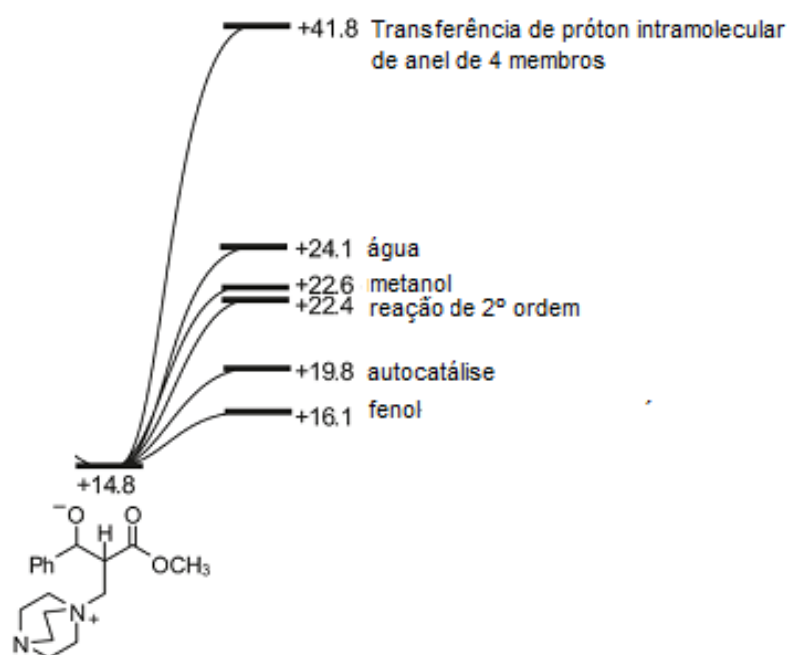
Esquema 2.7 – Proposta mecanística para a reação de Morita-Baylis-Hillman



Fonte: Esquema adaptado de LIMA-JUNIOR e VASCONCELLOS (2012)

Cantillo e Kappe, (2010) propuseram uma forma de aumentar a cinética da RMBH em meio aprótico, com o uso de aditivos fenólicos, mostrando uma diminuição significativa na barreira de energia calculada, 16,1 kcal mol⁻¹, para ocorrência do prototropismo ^[25] (Figura 2.2).

Figura 2.2 – Energias teóricas para formação do complexo ativado durante a etapa de prototropismo para diferentes aditivos próticos para RMBH



Fonte: Figura adaptada de CANTILLO E KAPPE (2010)

Importante ressaltar que o mecanismo para RMBH é bastante controverso, os pesquisadores ainda não chegaram a um mesmo denominador comum ^[17, 19]. Nos últimos anos, os adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH) vêm sendo sintetizados em excelentes rendimentos, com grande potencial biológico e sendo usado em inúmeras aplicações.

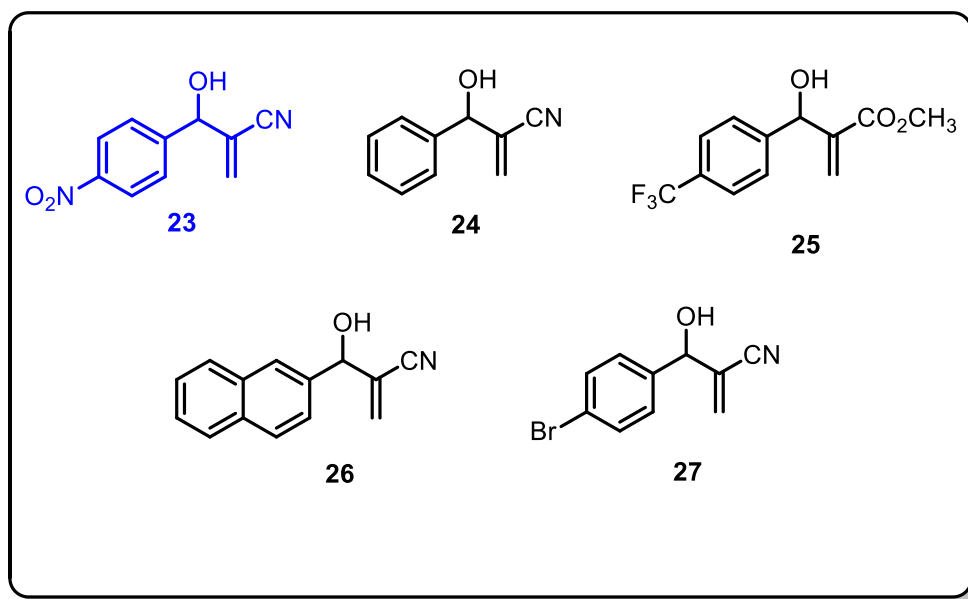
2.3. ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN (AMBH) COM ATIVIDADE LEISHMANICIDA

Os AMBH podem ser considerados uma classe de moléculas bioativas, polifuncionalizadas e de baixo peso molecular. Analisando a literatura constatou-se

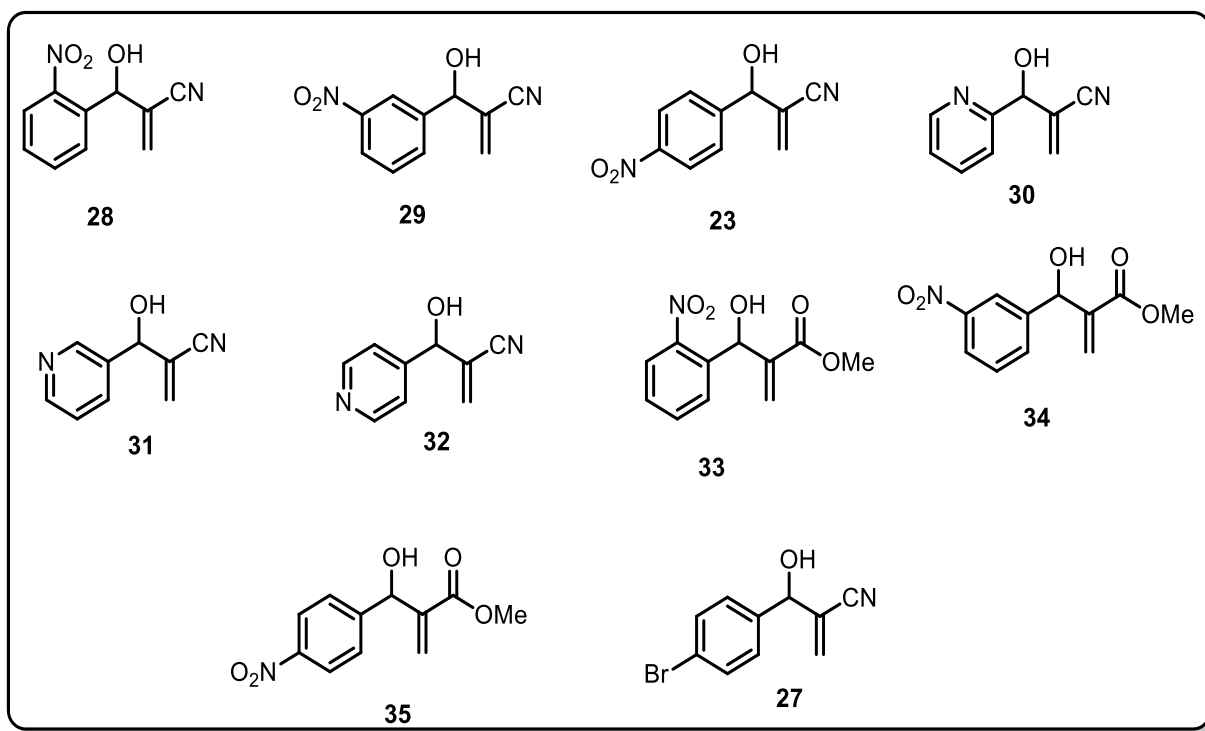
importantes avaliações biológicas desses compostos em: malária, esquistossomose, câncer, bactérias, fungos, herbicidas, doença de Chagas e leishmaniose [5, 6].

De Souza e colaboradores, 2007, relataram pela primeira vez a atividade de 15 AMBH contra as formas promastigota e amastigota de *Leishmania amazonensis*. Os AMBH (**23** - **37**) foram os mais promissores, onde o composto (**23**) mostrou-se o mais ativo da série congênere (CI_{50} de 7,9 μ M) (Figura 2.3) [26].

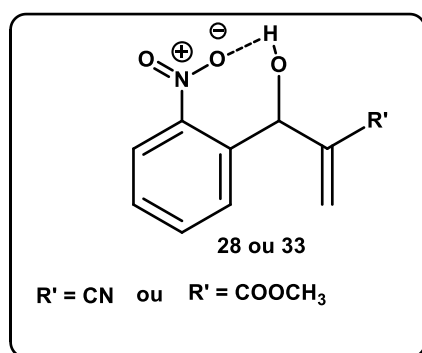
Figura 2.3 – AMBH mais ativos em *Leishmania amazonensis* por DE SOUZA e colaboradores



Lima-Junior e colaboradores, 2010, relataram a avaliação biológica *in vitro* de vários AMBH (**28** - **35**) contra as formas promastigota de *Leishmania amazonensis* e *Leishmania chagasi*, dessa vez variando e comparando o GEA dos AMBH através da Relação Estrutura-Atividade (REA) (Figura 2.4). Apesar de os adutos testados tirem forte atividade leishmanicida, aqueles que continham o grupo nitrila (**23** - **28**) foram mais ativos que os equivalentes com a porção éster [27].

Figura 2.4 - AMBH bioavaliados em *L. amazonensis* e *chagasi*

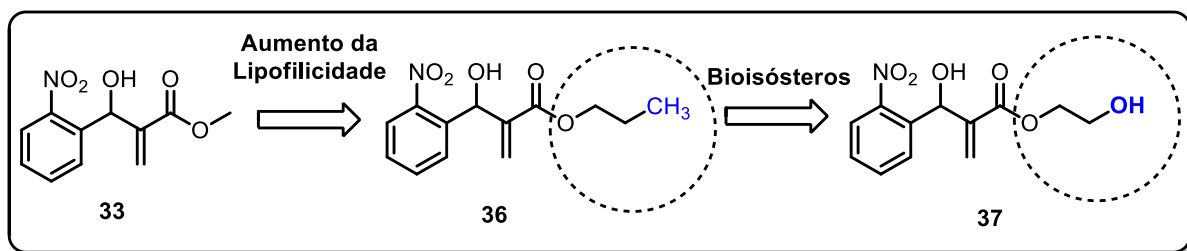
O aduto nitrilado e com a porção nitro na posição *orto* (**28**) apresentou atividade semelhante ao seu análogo éster (**33**). A explicação para esse fato foi através da proposta de formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular (LHI) entre o grupo nitro da posição *orto* do anel aromático e a hidroxila comprovada através de cálculos teóricos M06-2x^[27] (Figura 2.5).

Figura 2.5 - Ligação de hidrogênio intramolecular (LHI)

Visando novas bioavaliações em células promastigota de *Leishmania amazonensis*, Silva e colaboradores (2011), publicaram a síntese de 16 AMBH inéditos, divididos em duas séries congêneres: a primeira, partindo de aldeídos

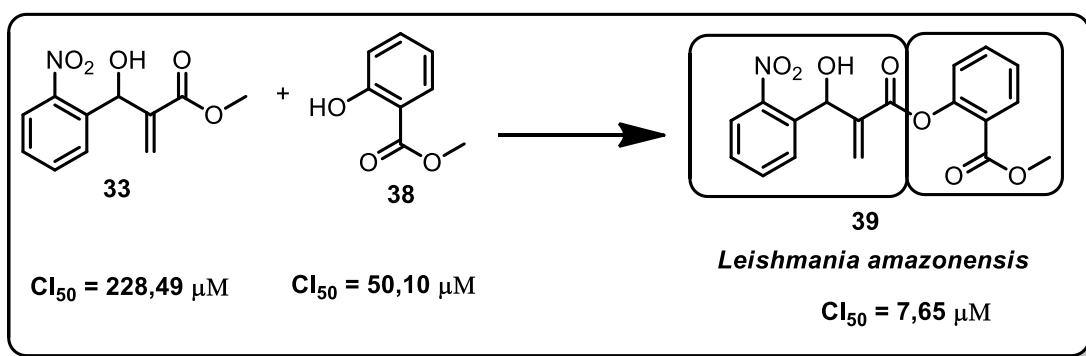
aromáticos substituídos e o acrilato de propila, com o objetivo de aumentar a lipofilicidade, e a segunda série foi baseada na técnica de bioisosterismo clássico. A Figura 2.6 exemplifica a partir do AMBH **33**, o aumento da lipofilicidade de **36** e seu bioisóstero (**37**)^[28].

Figura 2.6 - AMBH, aumento da lipofilicidade e o seu bioisóstero



Embora não tenha sido encontrado nenhuma relação entre lipofilicidade e bioisosterismo com a atividade leishmanicida, os adutos com grupo nitro na posição *orto* ao anel aromático se mostraram novamente mais ativos frente às formas promastigota de *Leishmania amazonenses*^[28]. No mesmo ano de 2011, Barbosa e colaboradores realizaram a síntese de um híbrido molecular (**39**) entre o salicilato de metila (**38**) e um AMBH (**33**), os testes biológicos foram realizados em células promastigotas de *Leishmania amazonensis* e *Leishmania chagassi*^[14] (Figura 2.7).

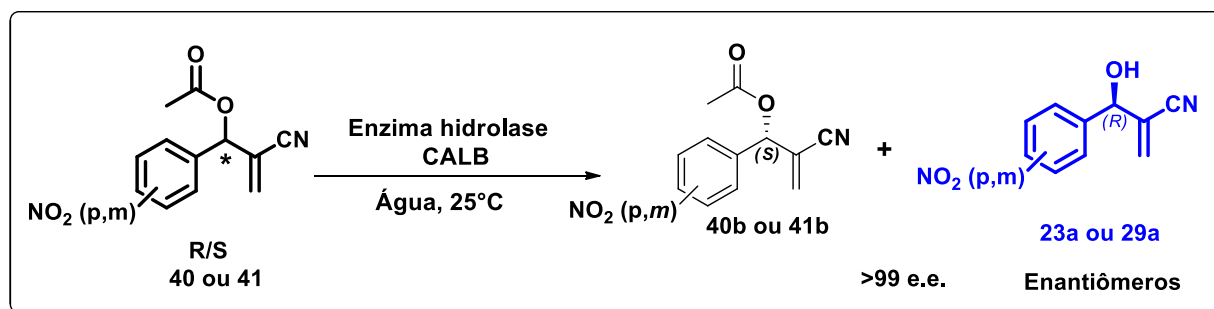
Figura 2.7 - Hibridização entre o salicilato de metila e um AMBH



O híbrido molecular (**39**) apresentou Cl_{50} de 7,65 μM muito mais ativo que o salicilato de metila (**38**) e o AMBH **33**, o melhor resultado encontrado, até então, pelo nosso grupo de pesquisa. No ano de 2014, Xavier e colaboradores conseguiram separar os enantiômeros dos AMBH **23** e **29**. Para isso, fizeram a bio-resolução

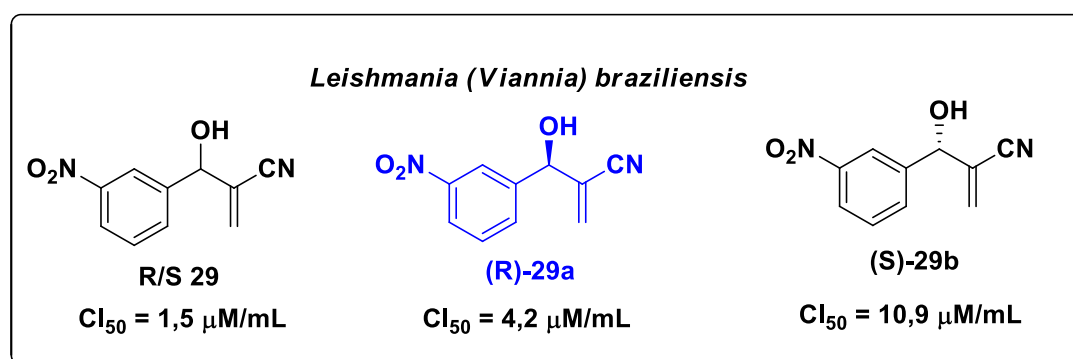
cinética dos respectivos AMBH acetilado **40** ou **41**, utilizando a enzima Lipase CALB (*Candida antarctica*) os autores obtiveram elevados excessos enantioméricos (>99 e.e.)^[29] (Esquema 2.8).

Esquema 2.8 - Bio-resolução dos AMBH acetilados mediada pela enzima CALB



Ainda nesse trabalho, determinou-se a configuração absoluta dos enantiômeros **23a** e **29a** através da técnica de Mosher, além das respectivas rotações ópticas. O teste biológico inédito na literatura, ocorreu entre a mistura racêmica (**R/S- 29**) e os enantiômeros (**R- 29a**) e (**S-29b**) frente as formas promastigota de *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Foi comprovado nos testes que a mistura racêmica foi mais ativa do que os enantiômeros separados (**R-29a** e **S-29b**) e que ambos os compostos foram mais citotóxicos ao parasita do que as células sadias^[29] (Figura 2.8).

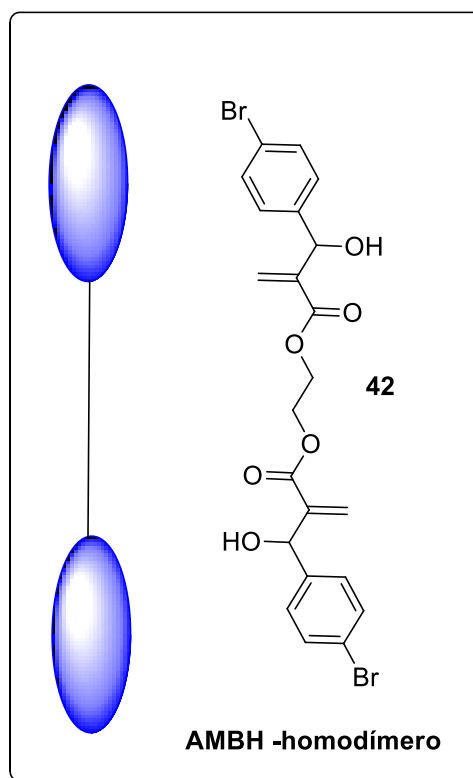
Figura 2.8 – Atividade leishmanicida do AMBH (**29**) e dos seus enantiômeros (**29a** e **29b**)



Da Silva e colaboradores, recentemente publicaram a síntese e avaliação biológica de um AMBH (**42**) em células promastigotas de *Leishmania donovani*, que demonstrou-se mais ativo (0,50 µM) que o próprio fármaco de referência,

Anfotericina B[®], (0,62 μ M), e menos tóxico em células vermelhas do sangue (>400,00) que o mesmo fármaco padrão, Anfotericina B (18,73). Utilizou-se a técnica de drogas gêmeas (síntese de Homodímeros), Figura 2.9 ^[30].

Figura 2.9 - AMBH mais ativo em *L. donovani*



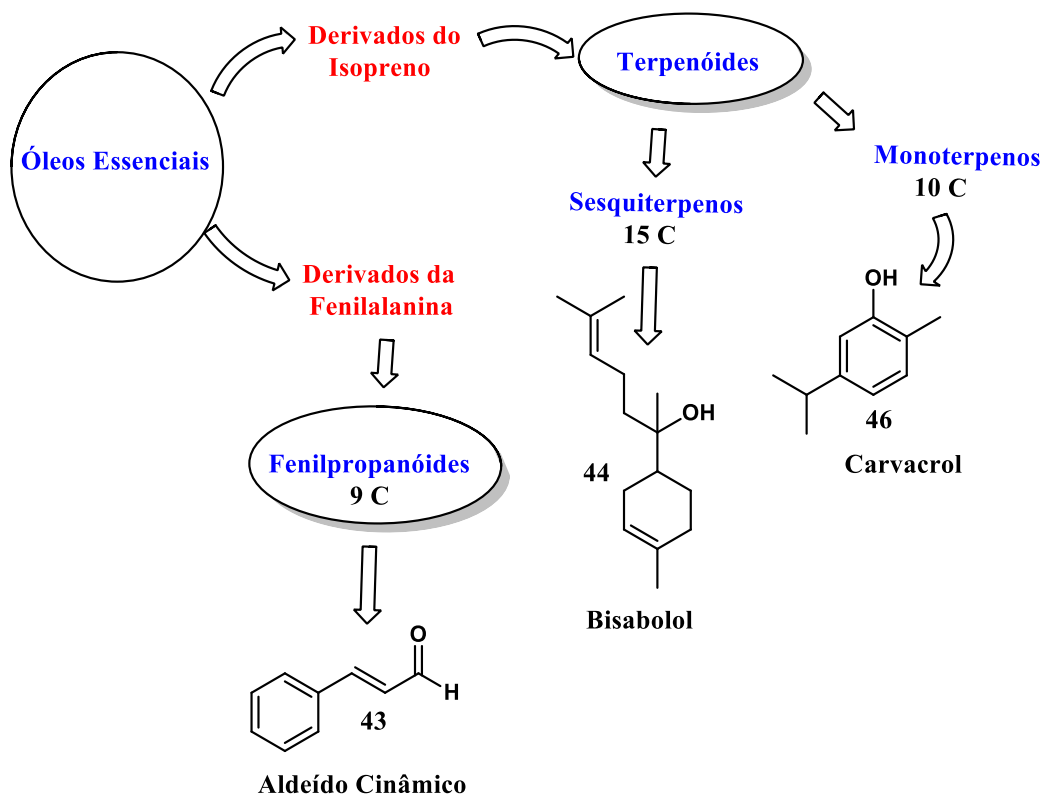
Fonte: Figura adaptada de DA SILVA e colaboradores, 2016.

2.4. ÓLEOS ESSENCIAIS (OE)

Os óleos essenciais (OE) são substâncias obtidas por destilação em água ou vapor a partir de materiais naturais desidratados, por destilação ou extração por arraste, sendo separadas da fase aquosa por polaridade ^[31]. Os óleos essenciais são extraídos de partes de plantas, obtendo-se na maioria das vezes uma mistura complexa de substâncias orgânicas em diferentes concentrações. Em suas estruturas químicas são encontrados diversos grupos funcionais que vão desde hidrocarbonetos simples, substâncias aromáticas até compostos oxigenados polifuncionais ^[32].

A Figura 2.10 abaixo mostra a classificação e origem biossintética de alguns constituintes essenciais.

Figura 2.10 - Classificação e origem biossintética dos OE



Fonte: SIMÕES et al, Farmacognosia: da Planta ao medicamento

A biossíntese desses compostos, através das plantas, classifica-os em dois grupos: os terpenóides (**44** e **46**) e os fenilpropanóides (**43**), suas biossínteses são completamente diferentes, sendo os terpenóides são derivados de unidades de isopreno (5 átomos de carbonos – 5C). A junção de duas ou três unidades de isopreno na biossíntese, gera um monoterpeno (10C) e um sesquiterpeno (15C), respectivamente. Polímeros maiores podem ser obtidos, um diterpeno (20C), triterpeno com (30C), tetraterpenos ou carotenóides (40C) e quantidades maiores são denominados de politerpenos ^[33].

A biossíntese dos derivados fenilpropanóides utiliza como molécula precursora o aminoácido fenilalanina. Seus óleos essenciais são caracterizados por apresentarem em suas estruturas químicas, um substituinte fenil ligado a uma

cadeia carbônica contendo três átomos de carbono, o que gera um núcleo central com 9 átomos de carbono ^[34].

Nas plantas, acredita-se que a função dos óleos essenciais dentre outras, é no processo de polinização (reprodução), bactericida, fungicida, inseticida e antiviral (defesa) e graças aos potentes sabores e aromas, evita-se ser menos comestíveis para os herbívoros ^[35]. Fica praticamente impossível agrupar todos os estudos biológicos realizados com todos os óleos essenciais brutos ou isolados (constituintes), onde os estudos geralmente são feitos usando grupos de plantas, uma visão geral sobre a química e as principais atividades biológicas dos óleos essenciais derivados de algumas espécies *Ocimum* (Manjeriço) foi descrito por Pandey e colaboradores, (2014) e Singh e colaboradores (2012) ^[36, 37].

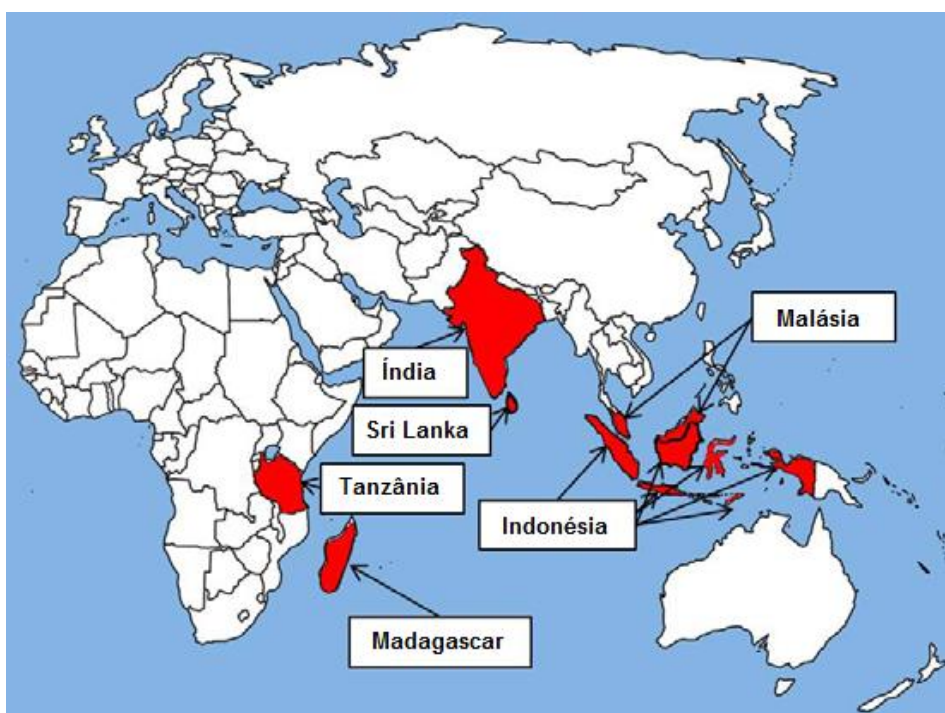
É interessante notar que as plantas não utilizam os óleos essenciais (metabólicos secundários) para função nutritiva. Diante da grande diversidade de plantas, e aproveitando-se da função biológica exercida pelos óleos essenciais, diversos estudos químicos e biológicos foram realizados pelo homem, identificando e realizando testes biológicos, no mundo todo (fitoquímica), além de desenvolver produtos e materiais para indústrias de cosméticos e alimentos ^[38, 39]. O emprego e utilização de óleos essenciais é feito tanto pelos homens quanto pelos animais, desde sempre. A expressão: “A formiga sabe a folha que corta”, vem do fato de que algumas espécies de formigas utilizam partes de plantas específicas, principalmente as folhas, para proliferação de fungos, os quais servem de alimento. Aves de rapina esterilizam seus ninhos com algumas variedades de plantas, o processo inverso feito pelas formigas ^[40].

No Brasil, até hoje os pesquisadores estudam os diversos tipos de extratos naturais utilizados pelos índios, comprovando na maioria das vezes suas eficácias biológicas. Ainda no Brasil, o potencial de extração e utilização dos óleos essenciais é grande, graças à sua biodiversidade, tanto na flora terrestre como também na flora marinha ^[41]. É fato dizer que toda espécie vegetal produz óleos essenciais. Diante dessa informação, os estudos nessa área devem avançar ainda mais, pela descoberta de novas estruturas químicas, composição e aplicação dos óleos essenciais. Nos próximos tópicos, concentraremos nossos estudos nos constituintes essenciais eugenol, carvacrol e timol, bem como suas atividades biológicas.

2.4.1. Eugenol

O eugenol (**16**) é obtido relativamente em maior rendimento e mais facilmente do Cravo da Índia (*Eugenia caryophyllata*), aproximadamente 80% em massa, sendo comercializado ao preço de US\$ 5,0 por cada quilograma, em alto grau de pureza, 100,0 g custa R\$ 239,00 reais (*Sigma Aldrich*)^[7]. Os principais países produtores de “Cravo” do mundo estão representados na Figura 2.11 abaixo^[42].

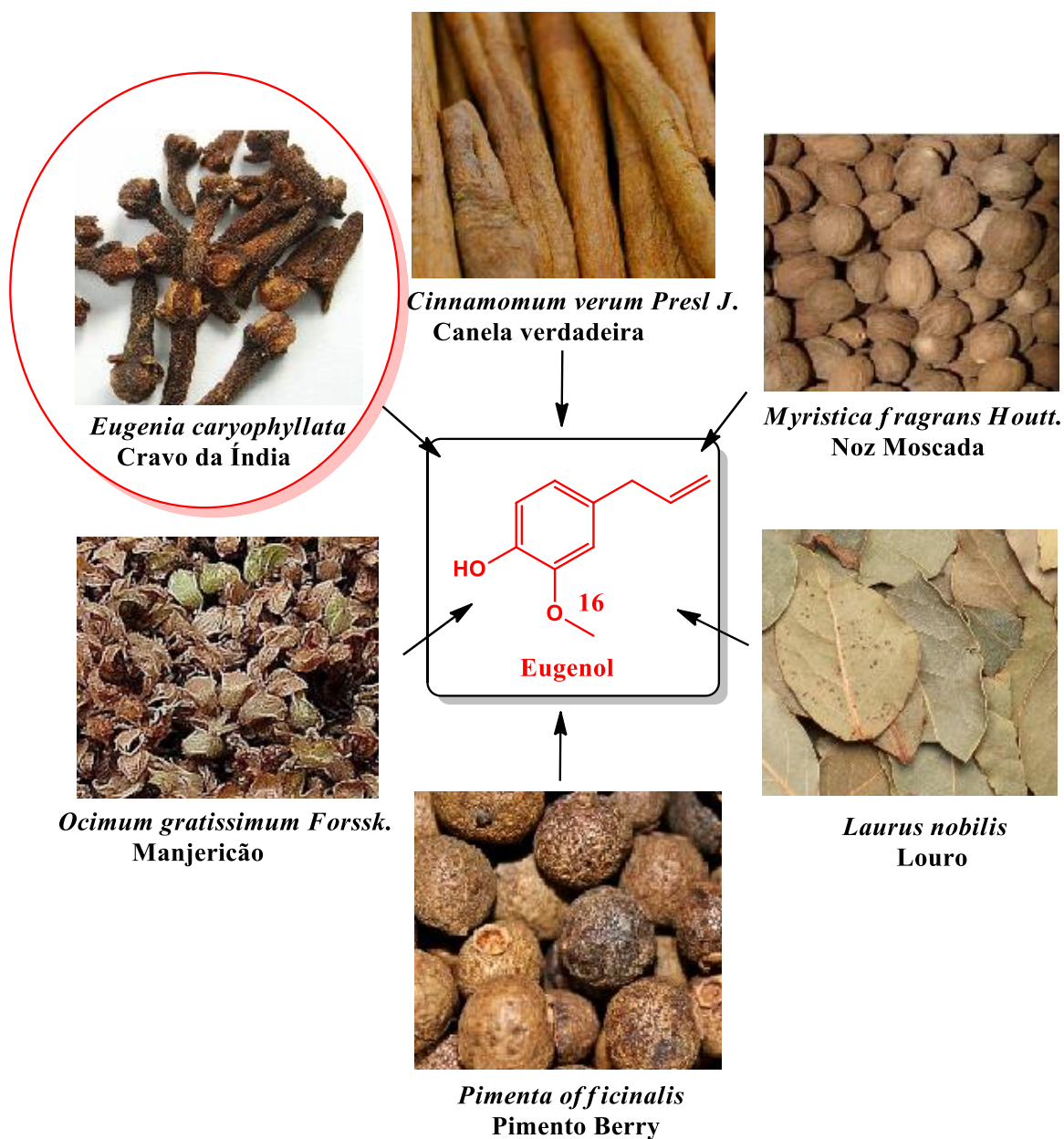
Figura 2.11 - Os principais países produtores de cravo do mundo



Fonte: Adaptado de Kamatou e Viljoen, 2012.

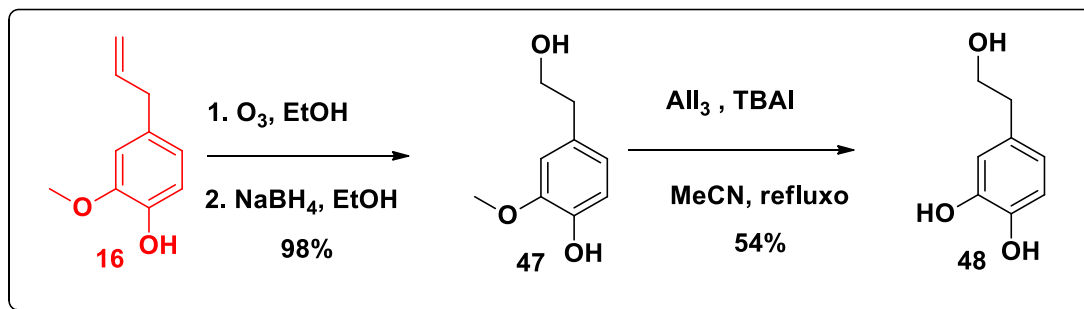
Estruturalmente e pela classificação biossintética, o eugenol ($C_{10}H_{12}O_2$) - 1,4-alil-2-metoxifenol (**16**) é um fenilpropanóide e está presente nos extratos de várias espécies de plantas^[42] (Figura 2.12). Três grupos funcionais químicos importantes estão presentes na molécula do eugenol: Fenol – Éter (Guaiacol) e um alceno terminal (Figura 2.12). O eugenol (**16**) é utilizado na fabricação de produtos cosméticos, aromatizante em uísque, sorvetes, produtos de panificação e doce, antissépticos bucais, produtos farmacêuticos e odontológicos o que torna o eugenol bastante versátil.

Figura 2.12 - Estrutura química e as principais espécies vegetais que sintetizam eugenol, em seus óleos essenciais ^[43]



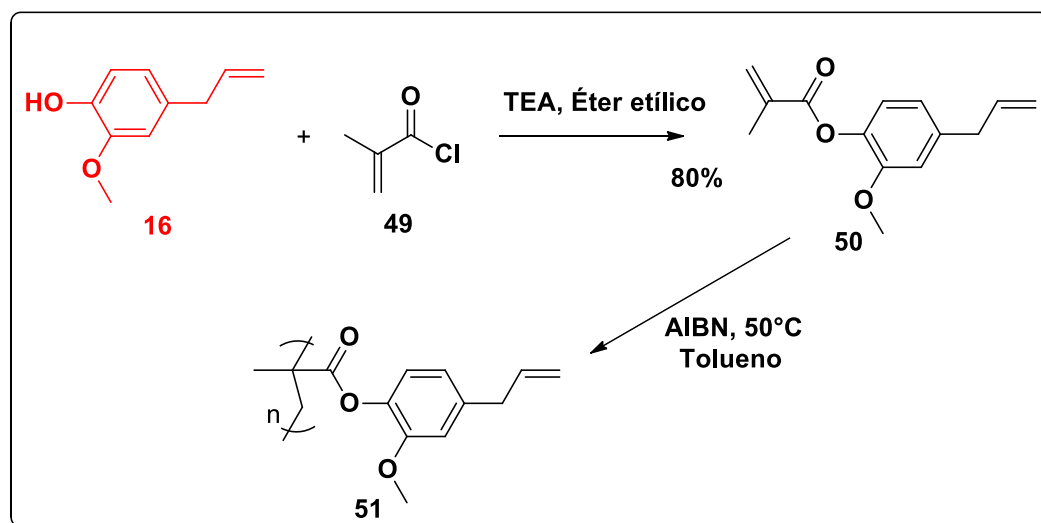
Fonte: Próprio autor

É notável o uso do eugenol (**16**) seus análogos e derivados como material de partida para síntese de compostos bioativos o hidroxitirosol (**48**) é um potente antioxidante natural extraído da azeitona. Deffieux e colaboradores (2014) reportaram a síntese total a partir do eugenol, comercialmente disponível, utilizando reagentes baratos num processo de duas etapas (Esquema 2.9) ^[44].

Esquema 2.9 – Utilização do eugenol (**16**) na síntese do produto natural Hidroxitirosol (**48**)

A primeira etapa de síntese foi uma ozonólise redutora, na qual o eugenol (**16**) sofre uma clivagem da ligação dupla alílica, gerando um aldeído como intermediário que é imediatamente reduzido pelo boro-hidreto de sódio em metanol, ao respectivo álcool homovanilílico (**47**), que na etapa final de síntese sofre uma desmetilação, onde foi usado o iodeto de alumínio (ácido de Lewis), iodeto de tetra-N-butilamônio (TBAI) como catalisador e acetonitrila em refluxo, formando o produto desejado (**48**).

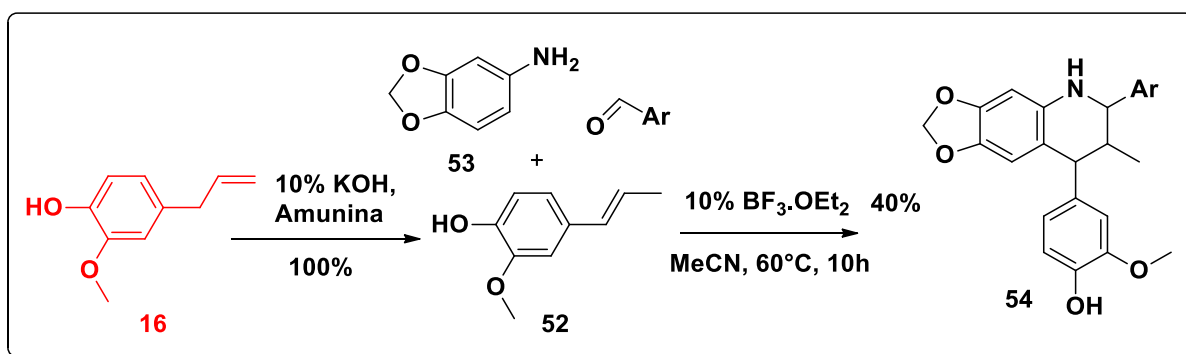
Rojo e colaboradores (2006) sintetizaram um polímero (**51**) a partir do eugenol (**16**), para aplicações em cimentos ortopédicos e dentários ^[45]. A etapa inicial de síntese foi uma reação de esterificação do eugenol, usando cloreto de metacrilóila (**49**) para formar seu respectivo acrilato (**50**), que em seguida foi utilizado como monômero na etapa de polimerização (Esquema 2.10).

Esquema 2.10 - Eugenol na síntese de um polímero bioativo

Na etapa de polimerização, utilizou-se como iniciador de radical azobisisobutironitrila (AIBN) e tolueno. O polímero sintetizado apresentou alto peso molecular e grande estabilidade térmica, evidenciado através de análises térmicas. Copolímeros foram obtidos a baixa conversão. Finalmente, estudos em cultura celular revelaram que o polímero obtido não liberou quaisquer eluentes tóxicos e possibilitou uma boa proliferação celular, indicando que o polímero derivado do eugenol é potencialmente bom candidato para cimentos ortopédicos^[45].

Arenas e colaboradores, 2011, reportaram a síntese de “heterolignanas-like” (**54**) utilizando pela primeira vez o eugenol (**16**) como matéria prima renovável. Essa classe de compostos heterocíclicos apresenta uma ampla gama de atividades biológicas, tais como: antimalarial, antitumoral, antioxidantes etc. Uma das sínteses propostas nesse artigo está descrita no esquema 2.11 abaixo^[46].

Esquema 2.11 - Eugenol na síntese de heterolignanas-like



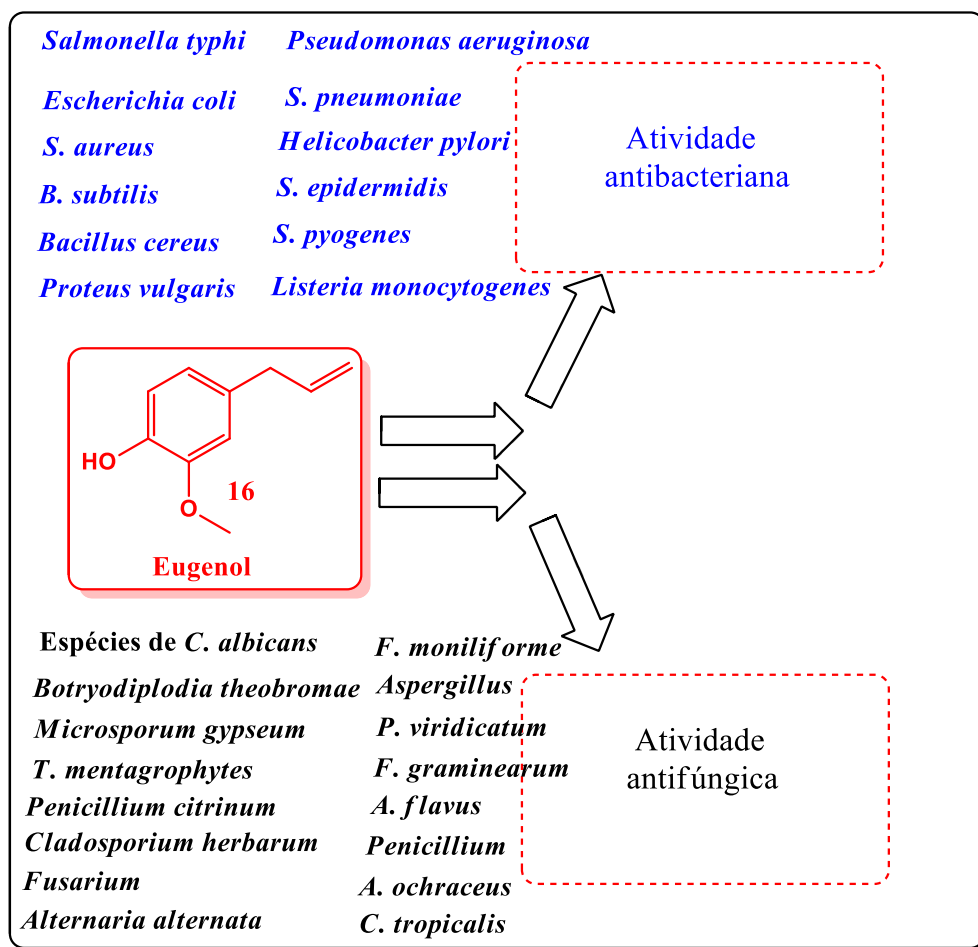
A primeira etapa de síntese envolveu a isomerização do eugenol. Para isso, utilizou-se alumina modificada com KOH (10%) como base sólida, a fim de dar o isoeugenol (**52**). A etapa final da síntese (reação de Povarov) envolveu a participação de uma amina primária (**53**) e um aldeído como centro eletrofílico, sendo catalisada pelo ácido de Lewis, trifluoreto de boro dietil eterato $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. O produto foi obtido na sua forma racêmica, em rendimento moderado. (Esquema 2.11)

O eugenol sem dúvida alguma é um composto bioativo natural bastante importante, e seus derivados podem gerar substâncias com elevado potencial terapêutico^[42].

2.4.1.1. Principais atividades biológicas do eugenol

A molécula do eugenol (**16**) mostrou-se bastante promissora nos testes contra vários tipos de bactérias (Figura 2.13). O que mostra efetivamente a função antibacteriana dos óleos essenciais utilizados pelas plantas.

Figura 2.13 - Principais fungos e bactérias que o eugenol (**16**) se mostrou ativo^[47]



Um estudo realizado por Singh e colaboradores (2007) verificou que para um intervalo de concentração (1000 – 2000 ppm) contra o crescimento das cepas de *Bacillus cereus*, *B. subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* e *Pseudomonas aeruginosa*, o eugenol (**16**) se mostrou bastante promissor, embora quando comparado com a ampicilina 1,0 mg/mL (padrão positivo), mostrou-se menos eficiente^[47]. O resultado não diminui a importância do eugenol (**16**) como molécula ativa, pois as bactérias desenvolvem resistência às drogas, o que se faz necessário o descobrimento de novas moléculas ativas para esse fim. Diversos

estudos confirmam a atividade antibacteriana do eugenol contra vários agentes patogênicos, tais como *E. coli*, *B. cereus*, *Helicobacter pylori*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *S. pyogenes*, entre outros (Figura 2.13) [48, 49, 50, 51].

O mecanismo de ação do eugenol ocorre em nível de membrana plasmática, juntamente com a inativação de enzimas e ou, no material genético celular. É possível que parte do efeito antimicrobiano do eugenol esteja relacionado com a sua natureza fenólica [52].

Nos testes realizados em fungos a lista é ainda mais extensa. O eugenol mostrou-se ainda mais potente do que alguns antimicrobianos sintéticos, contra as espécies de *Aspergillus*, *Alternaria alternata*, *Botryodiplodia theobromae*, *Cladosporium herbarum* e *Colletotrichum gloeosporioides* [53]. CHAMI e colaboradores, 2004, através de estudo realizado *in vivo* na região vaginal de fêmeas de ratos (candidíase), mostrou que após um período de 10 dias de tratamento com eugenol, ocorreu uma redução de 98,9 % do número de colônias de *C. albicans* [54].

Ahmad e colaboradores, 2010, em estudos que avaliaram o sinergismo entre as moléculas de eugenol/isoeugenol/fluconazol (medicamento) contra cepas resistentes ao medicamento, mostraram uma combinação perfeita e ativa contra *C. albicans*. O estudo mostrou ainda que o isoeugenol é indispensável na mistura testada, para manter a atividade [55]. Vários outros estudos têm confirmado a atividade antifúngica do eugenol contra organismos patógenos, como *A. ochraceus*, *F. graminearum*, *F. moniliforme*, *Penicillium citrinum*, *P. viridicatum*, *Tricophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *C. tropicalis* e *C. krusei* (Figura 2.13) [42].

É vasto o número de estudos que avaliaram os efeitos biológicos do eugenol (16), tanto na sua forma pura, como na forma de extratos vegetais de algumas espécies de plantas ou combinado com drogas comerciais (sinergismos) [56]. O eugenol é bastante conhecido como analgésico local e, no passado, era utilizado para aliviar dores de dentes colocando um cravo sob o local afetado. Aproveitando-se desse efeito analgésico um estudo realizado por Lahlou e colaboradores (2004) demonstrou que o eugenol produziu efeitos antinociceptivos, administrados via oral em concentrações de 1-10 mg/kg, em ratos [57].

Quanto a atividade antiparasitária, estudos *in vitro* mostraram que o eugenol foi ativo como anti-giardial, tripanossomicida, leishmanicida, e antimalárial, sendo

essa última em maior concentração ^[56]. Em relação a atividade antiviral, o eugenol inibiu significativamente a replicação do vírus da Influenza A (IAVs) que atinge no mundo todo populações de aves, porcos e seres humanos ^[58]. No câncer de cólon (intestino grosso), um dos tipos de câncer mais incidentes no mundo, o eugenol sozinho, diminuiu a viabilidade celular de 84% das células cancerígenas ^[59].

Nas concentrações de (50, 100 µg / mL) inibiu a produção da proteína interleucina (IL) que em altos níveis desencadeia processos inflamatórios tais como artrite reumatoide, malignidades invasivas, infecções virais e bacterianas, mal de Alzheimer e insuficiência cardíaca congestiva, demonstrando sua atividade anti-inflamatória ^[60]. Também apresentou efeitos cardiovasculares da via intravenosa (IV) em ratos, em concentrações de (1 a 10 mg / kg), induziu a hipotensão e bradicardia imediata, sendo considerada uma substância vaso dilatadora ^[57]. Apresentou ainda, atividade antioxidante (combate os radicais livres) em extratos *O. gratissimum* testados, mostrando ser um dos constituintes mais potente do óleo essencial, inclusive ainda mais ativo que o ácido ascórbico que é um antioxidante potente ^[61].

2.4.2. Timol e carvacrol

As moléculas do timol (**15**) (5-metil-2-isopropilfenol) e carvacrol (**46**) (2-metil-5-isopropilfenol) são isômeros constitucionais de posição, cuja fórmula molecular é $C_{10}H_{14}O$ (150 g/mol). Ambas as moléculas pertencem a classe orgânica aromática dos fenóis. Observando as estruturas químicas desses compostos, percebe-se que a diferença está na posição do grupo *orto* a hidroxila: no timol, temos o substituinte isopropil, enquanto que no carvacrol, temos um substituinte metil.

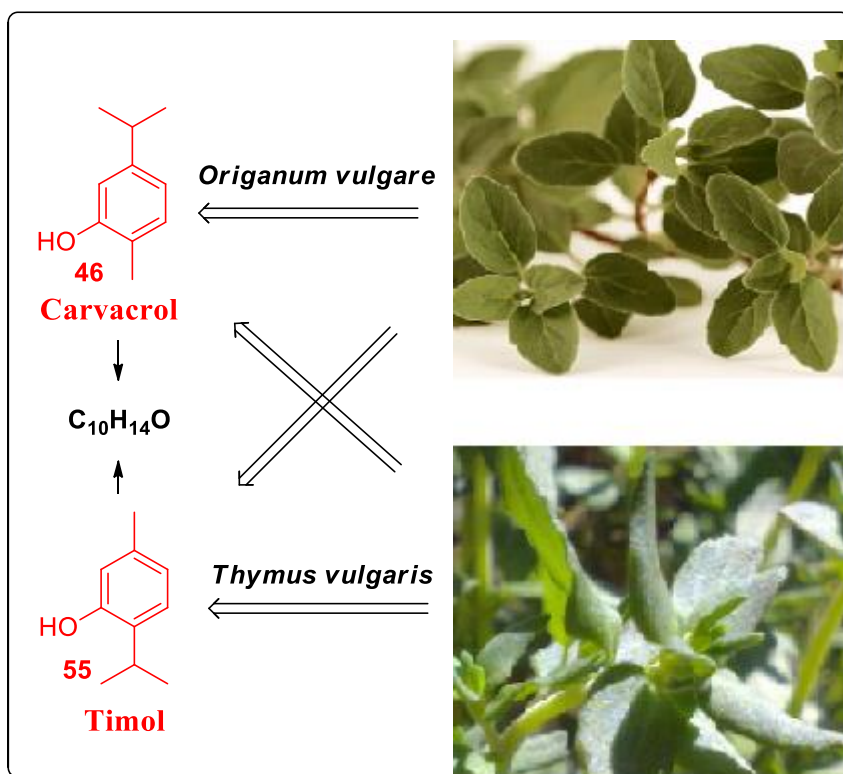
À temperatura ambiente, o carvacrol se apresenta na forma de um líquido oleoso incolor, com densidade de 0,975g/mL possuindo um aroma agradável de orégano. Já o timol na sua forma pura é um sólido cristalino branco, cujo ponto de fusão é de 52°C. Com relação a solubilidade em água, ambas as moléculas apresentam alguma solubilidade, por outro lado, são bastante solúveis em solventes orgânicos como acetato de etila e diclorometano ^[62].

Uma breve pesquisa em empresas que comercializam o óleo essencial de orégano, cujos principais constituintes são carvacrol-timol, o preço por 1,0 litro do produto, custa em torno de R\$ 80,0 reais, o que é relativamente baixo diante do leque de aplicações e usos principalmente em indústrias alimentícias. Em alto grau

de pureza, cada isômero é comercializado ao preço de R\$ 207,00 (100,0 g de carvacrol), e 216,00 (100,0 g de timol) na *Sigma Aldrich*.

Várias espécies de plantas sintetizam o carvacrol e o timol. Na Figura 2.14, temos as espécies vegetais *Origanum vulgare* e *Thymus vulgaris* que apresentam em termos de constituintes, maiores quantidades de carvacrol e timol, respectivamente ^[63].

Figura 2.14 - Estruturas químicas dos isômeros timol – carvacrol (óleo essencial de orégano) extraídos principalmente das plantas *Origanum vulgare* e *Thymus vulgaris*



Fonte: Próprio autor

O carvacrol e o timol encontram-se entre os constituintes de óleos essenciais mais estudados. Diferentemente da molécula do eugenol, o timol e o carvacrol são metabólitos aromáticos secundários, originários da biossíntese do γ -terpineno e do α -pineno, sendo classificados como terpenóides ^[63].

2.4.2.1. Principais atividades biológicas do timol e carvacrol

Por se tratarem de dois constituintes aromáticos bastante presentes nos extratos de diversas espécies de plantas, o carvacrol e o timol são muito estudados em termos de bioatividades, tanto nas suas formas puras, quanto na forma de extratos. As atividades revelam as propriedades antioxidantes, inibição de bactérias e fungos, antiviral, antiparasitária, anticâncer, antidiabética, efeitos anti-inflamatórios, analgésicos, antialérgicos e outras bioavaliações [64, 65, 66]. Abordaremos na sequência as referências mais importantes e alguns dos resultados mais relevantes.

Um estudo para avaliar a atividade antioxidante e conseqüentemente, a conservação de sementes de girassol tostadas usadas como lanche, testou uma mistura que continha como componentes carvacrol e timol. O resultado mostrou que a mistura foi uma boa alternativa para substituir antioxidantes sintéticos para preservar a qualidade das sementes de girassol torradas [67]. Pirbalouti e colaboradores, 2011, realizaram um estudo para determinar variações da atividade antibacteriana (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus* e *Escherichia coli*), do timol e carvacrol em diferentes populações de *Thymus daenensis*. Os resultados mostraram que existia uma relação linear entre teor de timol nas amostras de extratos e aumento na atividade antibacteriana [68].

Ahmad e colaboradores, 2011, realizaram um estudo fungicida (*Candida albicans*) com carvacrol e timol e sugeriu que ambos os compostos poderiam servir como terapia alternativa para o tratamento com Fluconazol na prevenção de candidíase em humano [69]. Uma atividade antiviral bastante acentuada do carvacrol e timol (IC₅₀ de 7 µM) contra o vírus da herpes tipo 1 (HSV-1) foi confirmada por LAI e colaboradores (2012). Esse vírus possui bastante incidência sobre a população, causa infecções genitais e orofaciais. O estudo sugeriu aplicação tópica destes compostos como tratamento alternativo [70]. Farias-Júnior e colaboradores (2012) realizaram um importante estudo *in vitro* (*Leishmania chagasi*). Através dos resultados biológicos foi possível concluir que carvacrol e timol contidos no óleo essencial de *Lippia sidoides* apresentou valores de CI₅₀ de 58,4 e 74,1 µg / ml, respectivamente, o que demonstra uma forte atividade leishmanicida desses compostos [71].

Em relação aos efeitos anti-inflamatórios vale destacar uma revisão publicada em 2013 por pesquisadores da Universidade Federal da Paraíba em conjunto com a

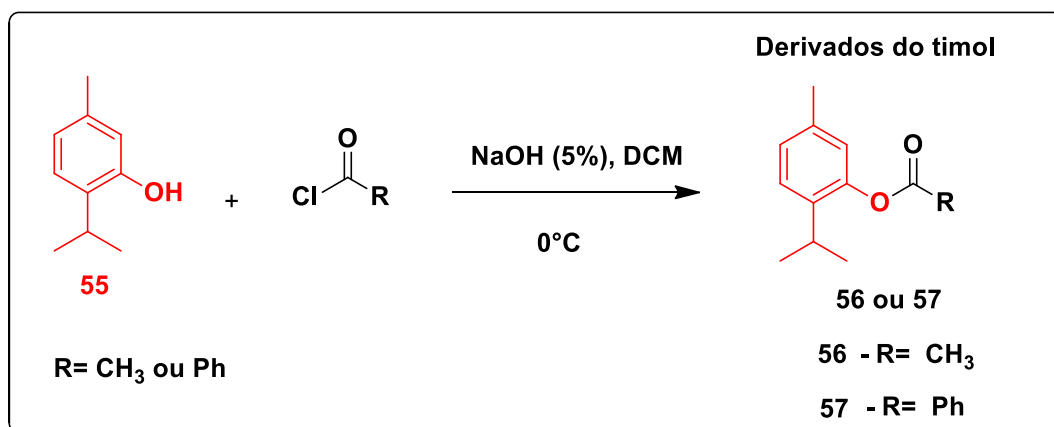
Universidade Federal de Sergipe, intitulada como “*A Review on Anti-Inflammatory Activity of Monoterpenes*”. Nesse artigo, são apresentados diversos estudos, incluindo as moléculas de timol e carvacrol e seus efeitos anti-inflamatórios confirmados ^[72]. Em relação a atividade anticâncer, o timol mostrou uma citotoxicidade moderada, em células de melanoma B16-F10, com um valor de CI_{50} de 400 μM (60,09 $\mu g / mL$) ^[73].

Um estudo de morte celular cancerígena de mama (MDAMB231) com a molécula de carvacrol revelou valores de CI_{50} de 100 μM , sugerindo que carvacrol pode ser uma molécula antitumoral contra células de câncer de mama metastático ^[74].

Com relação aos derivados químicos do timol e do carvacrol, por se tratarem de isômeros de posição, as modificações estruturais encontradas são bastante semelhantes e na maioria das vezes, são feitas a partir do grupo funcional fenólico. Morais e colaboradores (2014) reportaram a síntese de alguns derivados químicos do timol com potencial atividade leishmanicida ^[75] (Esquema 2.12).

Neste trabalho, foram sintetizados a partir do timol, um derivado acetil e um benzoil (**56** e **57**), sendo realizados testes *in vitro* e *in vivo* em células promastigotas e amastigotas de *Leishmania Chagassi*.

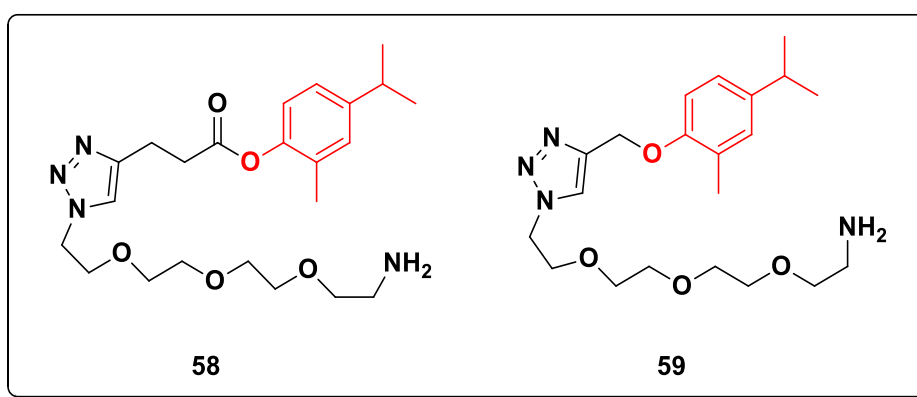
Esquema 2.12 – Derivados do timol com potencial atividade leishmanicida



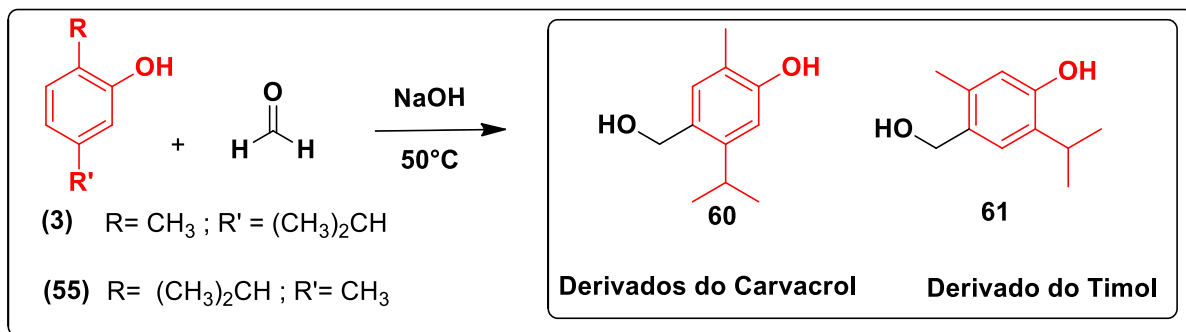
Os derivados foram obtidos utilizando os respectivos cloretos de acetila e benzoila em solução aquosa de NaOH 5%. Os resultados biológicos mostraram que ambos os derivados foram ativos tanto em células promastigotas quanto em células amastigotas de *Leishmania Chagasi*. Nos testes *in vivo* o benzoil-timol (**57**)

foi o que apresentou maior atividade inibitória ($8,67 \pm 0,28 \mu\text{g/mL}$). Já nos testes *in vitro*, o derivado acetil se mostrou mais ativo do que o timol e o fármaco de controle positivo Anfotericina B. Os dados sugerem que estes derivados são candidatos promissores para o desenvolvimento de novas drogas contra leishmaniasis [75]. Recentemente Gharbi e colaboradores (2015) publicou dois derivados do carvacrol (**58** e **59**) (Figura 2.15), os quais merecem destaque especial por ter apresentado atividade antifúngica (*Candida albicans*) [76].

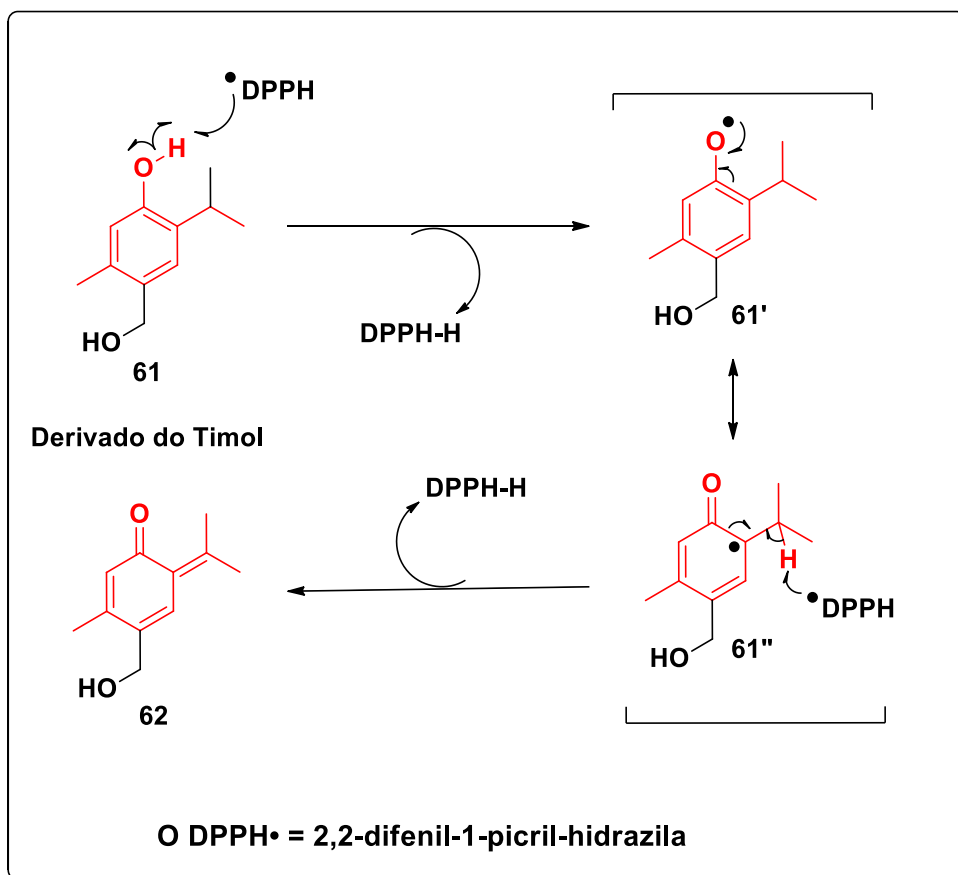
Figura 2.15 - Derivados do carvacrol com atividade antifúngica em *Candida albicans*



Os derivados formados através de ligações ésteres e éteres, substituídos na porção fenólica, possuem fundamental importância na imobilização de enzimas. O estudo mostrou que os compostos terpênicos imobilizados covalentemente (**58** e **59**), podem ser utilizados para desenhar superfícies de mecanismos de ação de moléculas antimicrobianas, nesse caso na espécie *Candida albicans* [76]. É notável a função antioxidante de compostos naturais fenólicos. Porém, eles apresentam baixa solubilidade em água, o que necessita de altas concentrações para alcançar o efeito terapêutico [77]. Pensando nisso, Mastelic e colaboradores, 2008, sintetizaram um derivado do carvacrol (**60**) e um do timol (**61**), com maior polaridade e solubilidade em água do que seus constituintes essenciais (Esquema 2.13). [78]

Esquema 2.13 - Derivados do carvacrol e timol com atividade antioxidante

Um grupo hidroximetil foi introduzido aos constituintes essenciais que também teria a função de proporcionar maior estabilidade aos radicais fenoxil (**61'** e **61''**), gerados na cadeia de reação, cessando reações em cadeia de peroxidação (**62**) (Figura 2.16).

Figura 2.16 - Estabilização de radicais fenoxil

Os derivados foram avaliados e se mostraram notavelmente melhores antioxidantes do que a vitamina C ^[77]. O derivado do Timol foi notavelmente melhor antioxidante em comparação com o derivado do carvacrol ^[78]. As moléculas do carvacrol e timol estão em constante modificações estruturais devido ao leque de possibilidades existentes. Essa informação reforça o caráter investigativo e infinito do conhecimento científico, onde a química orgânica e suas transformações desempenham papel de fundamental importância.

Capítulo 3:

Objetivos

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVOS GERAIS

Este trabalho tem como objetivo sintetizar novos Adutos de Morita-Baylis-Hillman híbridos, a partir dos constituintes eugenol, carvacrol e timol, bem como a investigação biológica *in vitro* em células promastigotas de *Leishmania Amazonensis*.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Neste trabalho de tese objetivamos especificamente:

- ✓ Sintetizar e otimizar experimental de três aceptores de Michael derivados dos constituintes renováveis: eugenol, carvacrol e timol;
- ✓ Sintetizar e otimizar experimental de três séries de AMBH híbridos, a partir de matérias primas renováveis, de fácil aquisição e baixa toxicidade;
- ✓ Bioavaliar *in vitro* os compostos contra as formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* e obter seus índices de seletividade *in vitro*;

Capítulo 4:

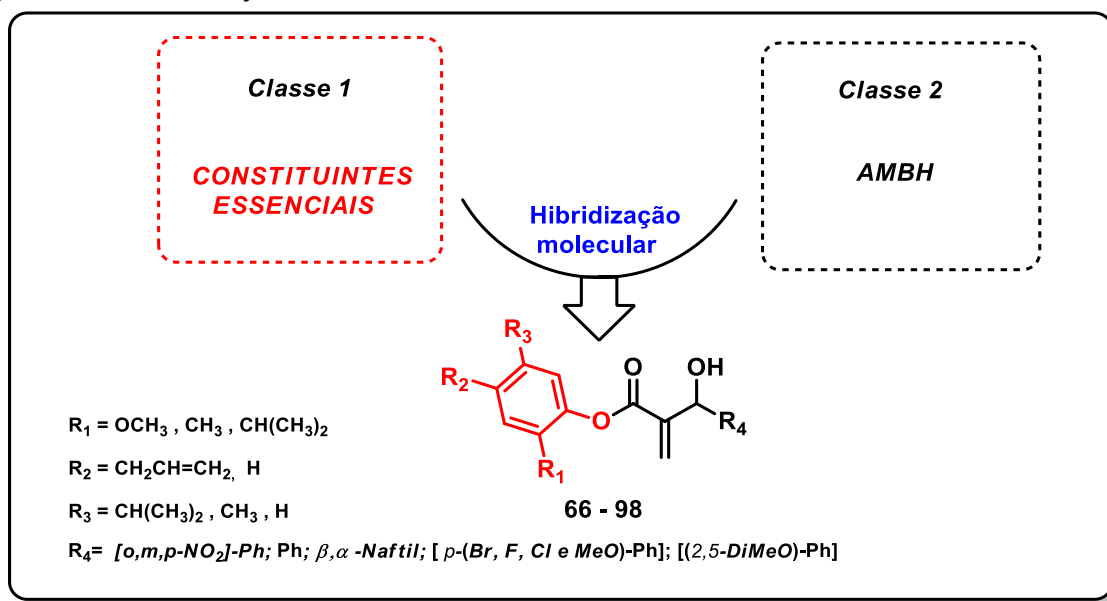
Estratégias

4. ESTRATÉGIAS

A concepção da ideia contida nessa tese de doutorado, reside no fato de que componentes celulares, tais como as prostaglandinas, atuam de certa forma, protegendo o ciclo do parasita causador da leishmaniose, aumentando a infectividade do parasita no hospedeiro. Sendo assim, inibidores de prostaglandinas (atividade analgésica opióide dos constituintes eugenol, carvacrol e timol ^[79]) poderiam interferir diretamente nesse processo, combatendo de forma mais efetiva a leishmaniose ^[3, 80].

Outra característica importante desses constituintes essenciais são suas notáveis atividades antifúngicas, visto que, existem semelhanças importantes no metabolismo de esteróides entre fungos e *Leishmania*, sendo utilizadas como fármacos antifúngicos (anfotericina B, pentamidina, miltesofine) no tratamento das leishmanioses ^[9]. Justifica-se, então o nosso interesse na descoberta de novos adutos Morita-Baylis-Hillman ativos em leishmania e por se tratarem de uma classe de moléculas bioativas e com vários relatos na literatura ^[5, 6], apresentamos aqui, a síntese de 33 novos híbridos moleculares entre essas duas classes de compostos bioativos (Figura 4.1).

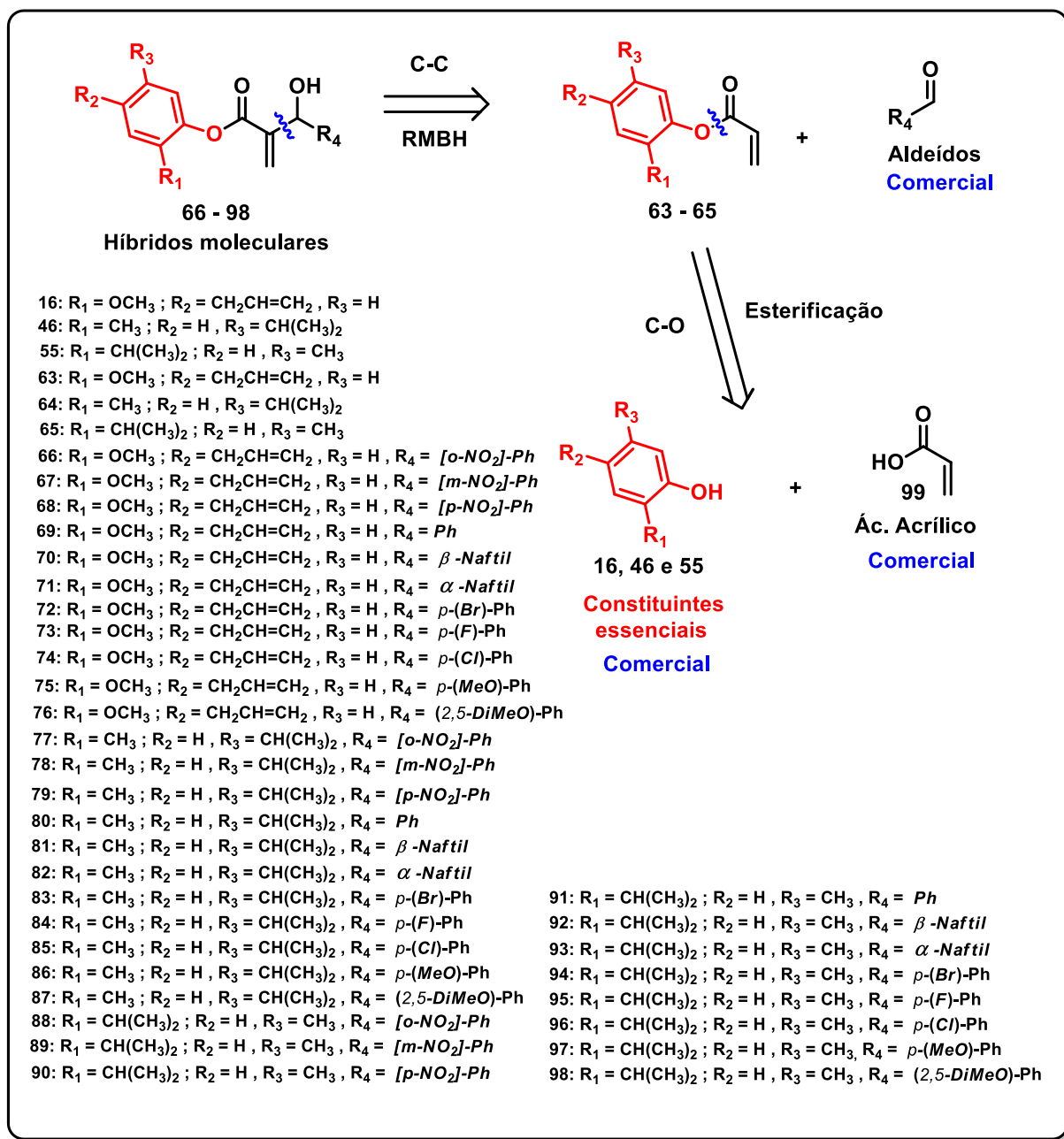
Figura 4.1 - Hibridização Molecular entre Constituintes essenciais/AMBH



Nossa metodologia está baseada na experiência do grupo com a reação de RMBH, que vem contribuindo de forma significativa na descoberta de possíveis

candidatos a fármacos que possam levar a cura da leishmaniose. A estratégia sintética para a obtenção dos híbridos moleculares predefinidos, será discutida a partir da análise retrossintética dos compostos híbridos (66 - 98) representados na Figura 4.2 a seguir. Os híbridos sofrerão sucessivas desconectividades até que se chegue em materiais de partidas disponíveis comercialmente.

Figura 4.2 – Análise retrossintética dos HM propostos nessa tese



A primeira desconexão nos híbridos (66 - 98) nos mostra a necessidade da formação de uma ligação C-C, que em termos sintéticos pode ser feito através da

RMBH, que envolve o acoplamento de aldeídos, como centro eletrofílicos, e aceptores de Michael (**63** - **65**) sob catálise nucleofílica ^[5]. Por sua vez, os aceptores de Michael podem sofrer uma desconexão na ligação C-O, indicando que os mesmos podem ser obtidos a partir do ácido acrílico e os respectivos constituintes essenciais eugenol (**16**), carvacrol (**46**) e timol (**55**), ambos comerciais (Figura 4.2).

Portanto, da análise retrosintética, podemos concluir que todos os híbridos predefinidos podem ser obtidos em duas etapas sintéticas:

- Reação de esterificação entre os constituintes essenciais e o ácido acrílico, gerando os aceptores de Michael;
- Reação de Morita-Baylis-Hillman entre os aceptores de Michael e aldeídos substituídos, sob organocatálise;

Capítulo 5:

*Resultados e
discussão*

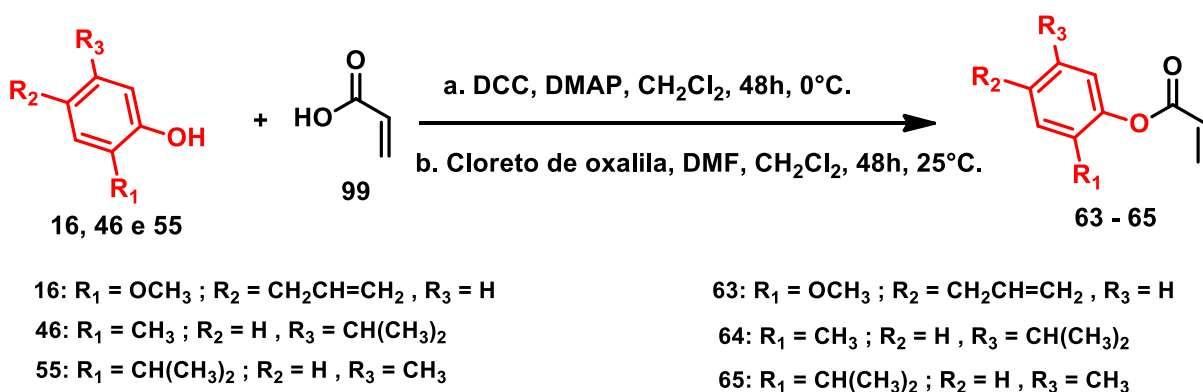
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção, são apresentados os avanços e as dificuldades encontradas em cada etapa sintética desenvolvida neste trabalho, juntamente com os resultados da atividade Leishmanicida (*Leishmania amazonensis*).

5.1. SÍNTESES DOS ACCEPTORES DE MICHAEL (63 - 65)

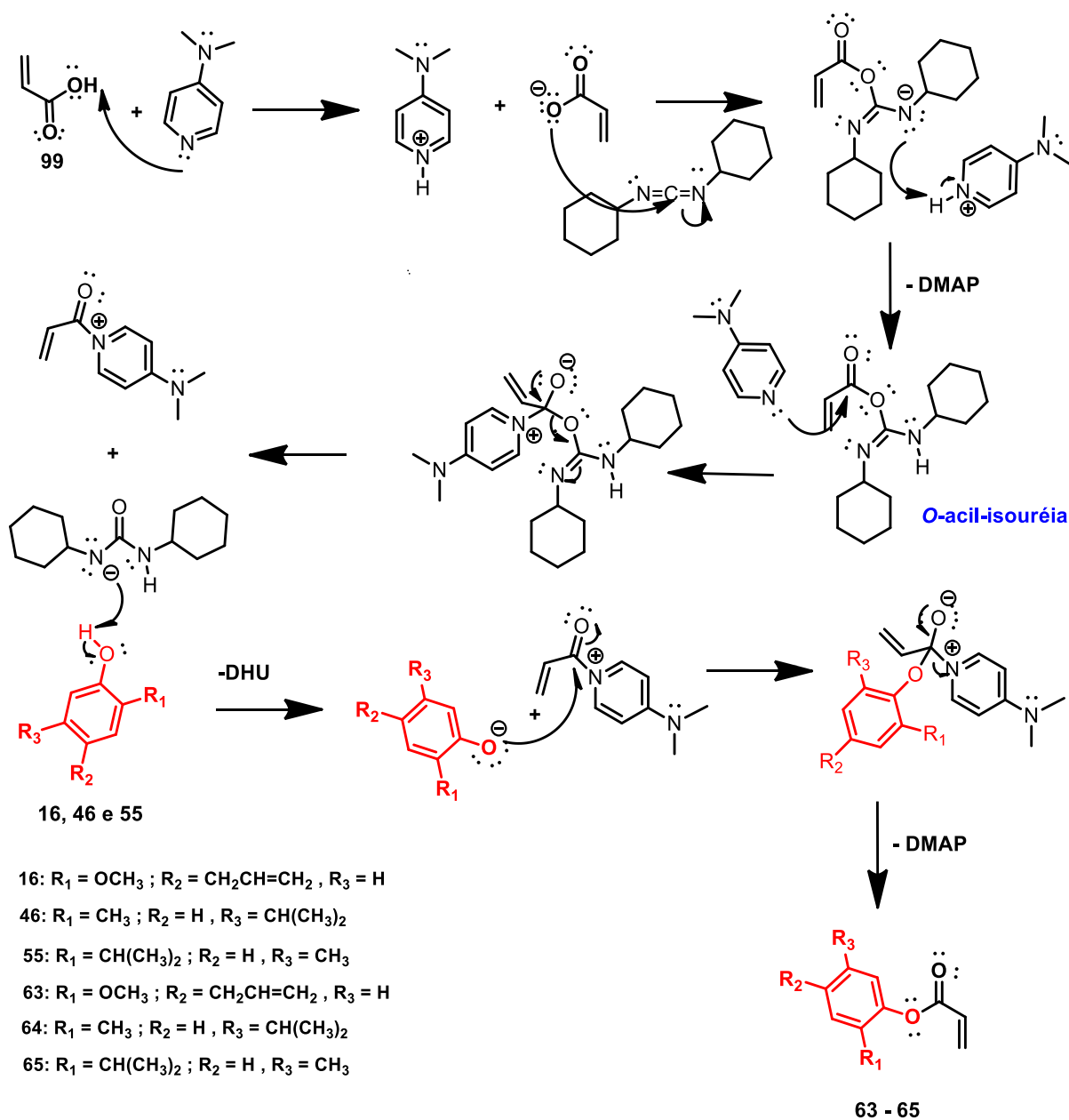
A melhor metodologia utilizada na síntese dos acrilatos **63** – **65** empregou DCC/DMAP. A reação ocorreu entre os constituintes eugenol (**16**), carvacrol (**46**) e timol (**55**) e o ácido acrílico (**99**), empregando reações de esterificação. Outra metodologia testada empregou cloreto de oxalila/DMF, porém em menores rendimentos. A tabela 5.1 apresenta a otimização das sínteses na obtenção dos respectivos acrilatos ^[29].

Tabela 5.1 – Otimização na síntese dos acrilatos **63 - 65**



Entrada	Constituintes	Ácido acrílico	Produto	Rendimento
1 ^a	Eugenol 1,0 equiv.	1,2 equiv.	63	68%
2 ^b	Eugenol 1,0 equiv.	1 equiv.	63	62%
3 ^a	Carvacrol 1,0 equiv.	1,2 equiv.	64	76%
4 ^a	Timol 1,0 equiv.	1,2 equiv.	65	73%

O emprego de DCC/DMAP permite a esterificação sob condições brandas sem emprego de grandes excessos de um dos reagentes. O mecanismo proposto para formação dos aceptores de Michael é mostrado no Esquema 5.1 abaixo.

Esquema 5.1 - Proposta de mecanismo empregando DCC/DMAP

O DCC apresenta um carbono bastante eletrofílico, ligado a dois átomos de nitrogênio através de ligações duplas que sofre um ataque nucleofílico do carboxilato formado através da desprotonação do ácido acrílico pelo DMAP. O resultado deste ataque nucleofílico é a formação do intermediário *o*-acyl-isouréia. O DMAP, catalisador nucleofílico, ataca o intermediário *o*-acyl-isouréia formando um intermediário tetraédrico carregado.

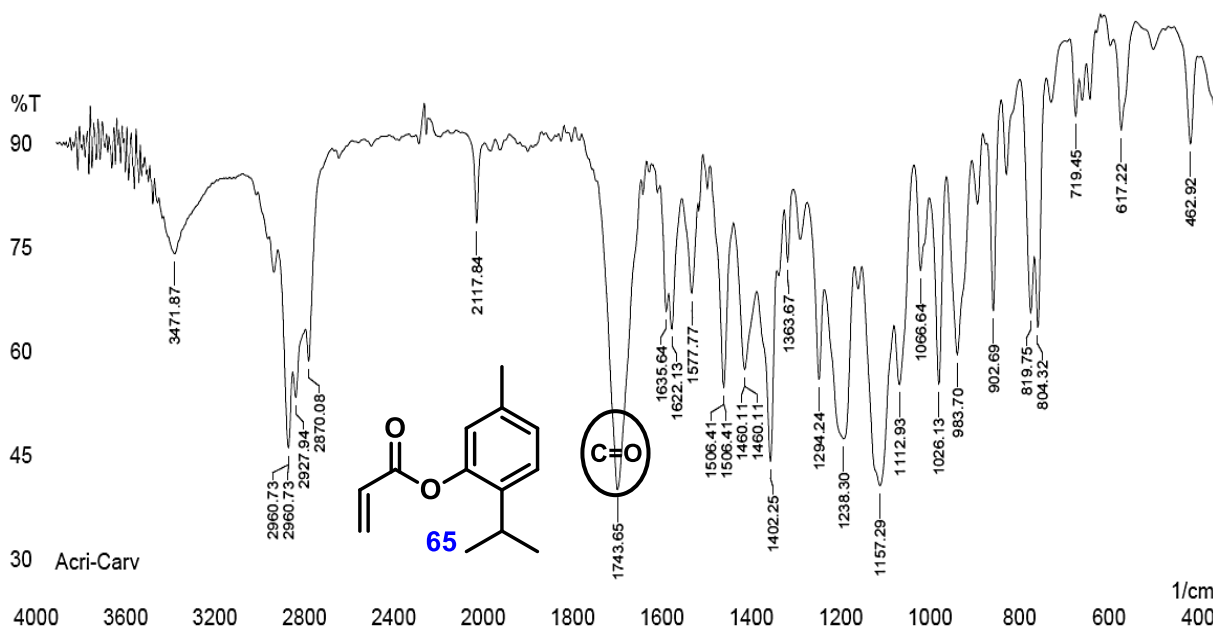
O reestabelecimento da carbonila se dá através da eliminação de *N,N*-dicicloexiluréia (DHU) e formação de uma espécie acilante carregada, muito reativa. Assim, a hidroxila fenólica (**16**, **46** ou **55**) ataca a espécie acilante formando um

intermediário tetraédrico carregado, que elimina DMAP para restabelecimento da carbonila, formando os respectivos acrilatos (**63**, **64** e **65**)^[82] (Esquema 5.1).

Todas as reações foram acompanhadas pela técnica de cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) por um tempo total de 48 horas. Após extração e purificação, utilizando cromatografia em coluna usando sílica gel como fase fixa, e uma mistura 10% acetato de etila/hexano, como fase móvel, os produtos obtidos por estas reações em temperatura ambiente, se apresentaram como líquidos incolores e pouco viscosos em temperaturas abaixo de 0°C.

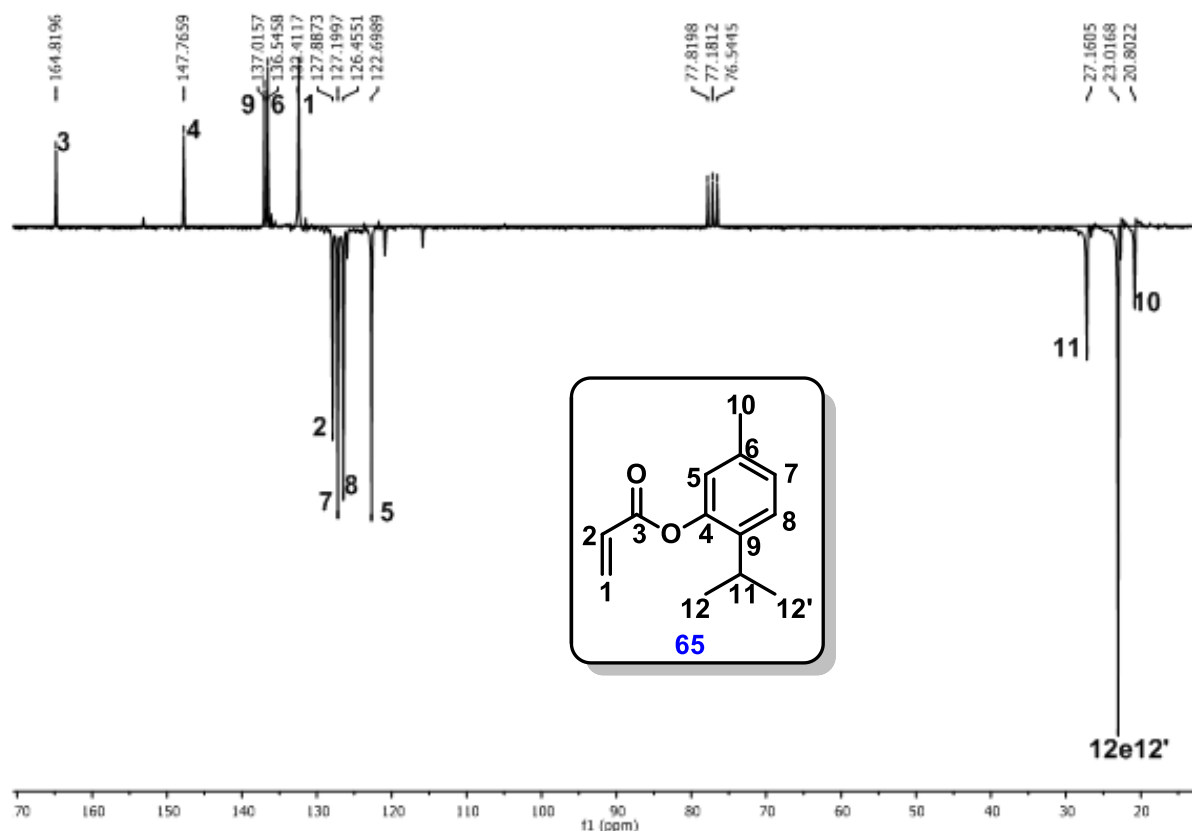
O acrilato derivado do eugenol se mostrou sólido em temperaturas abaixo de 0°C. O acrilato derivado do timol apresentou menor polaridade que os demais. Os acrilatos **63** e **65** são inéditos, suas identificações estruturais se deram através da avaliação dos espectros de Infravermelho (IV), RMN ¹H, RMN ¹³C e por espectrometria de massas. Os principais dados espectroscópicos destes compostos serão discutidos a seguir. A Figura 5.1 abaixo representa o espectro de IV do acrilato derivado do timol (**65**).

Figura 5.1 – Espectro de IV (KBr) do acrilato derivado do timol, (**65**)



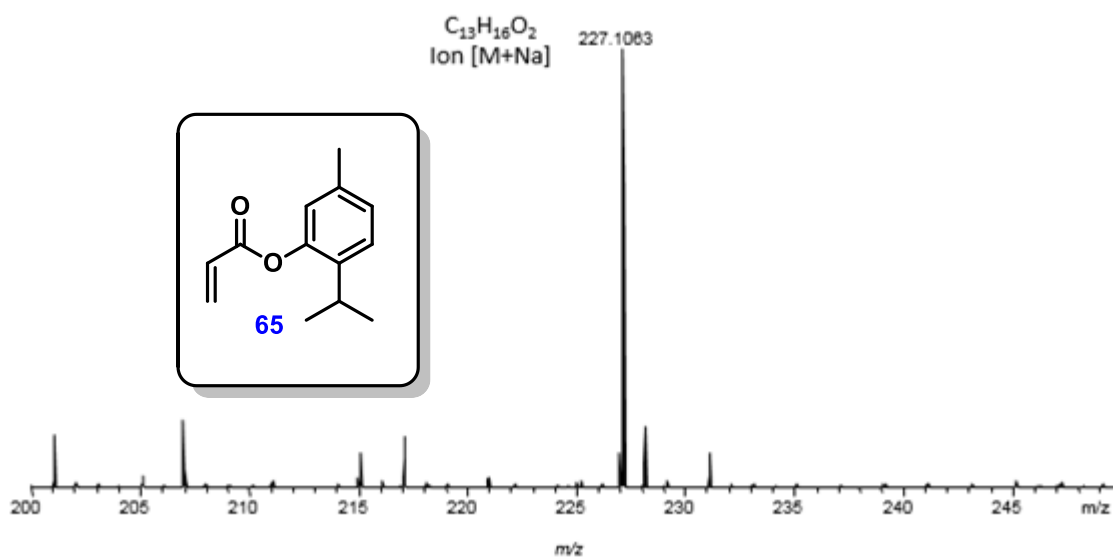
De forma geral, nesse espectro de infravermelho, foi possível observar o desaparecimento das bandas largas na faixa de 3400 e 3200 cm⁻¹ atribuídas ao estiramento da ligação O-H, dos fenóis, utilizados como materiais de partida e o aparecimento da banda central de carbonila de ésteres, C=O, em 1743 cm⁻¹.

Figura 5.3 – Espectro de RMN¹³C (200Hz) do acrilato derivado do timol, (**65**)



Finalizando a elucidação da estrutura química desse composto, Figura 5.4, registrou-se um espectro de massas (MS-TOF), nele foi possível detectar o íon molecular, o mesmo padrão espectroscópico foi observado para os demais acrilatos.

Figura 5.4 – Espectro de massas (MS-TOF) do acrilato derivado do timol, (**65**)



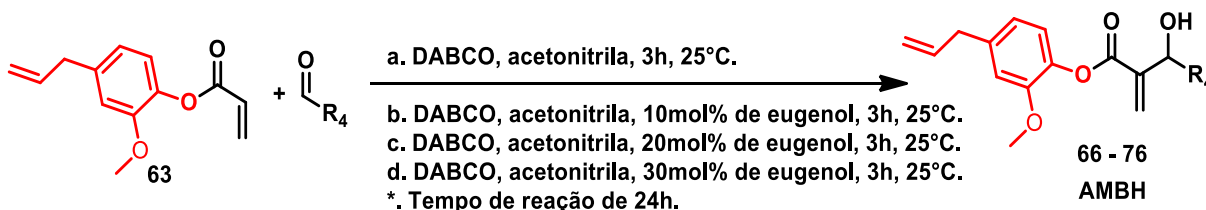
5.2. SÍNTESE DOS ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN DERIVADOS DO EUGENOL

Uma vez obtidos os acrilatos, a segunda etapa foi realizar as reações de Morita-Baylis-Hillman (RMBH). Sabe-se que não existe um protocolo experimental geral para as RMBH, apesar de serem reações bastante versáteis, diversos fatores experimentais influenciam nos seus rendimentos, tais como diferentes tipos de: eletrófilos, solventes, catalisadores, olefinas desativadas eletronicamente, temperatura, formas de agitação, entre outros.

Apesar da experiência do nosso grupo de pesquisa, onde também se utilizou substratos fenólicos, e descobriu-se que a melhor condição experimental foi utilizando DABCO como catalisador acetonitrila como solvente, a temperatura ambiente ^[14], foi realizado para síntese dos híbridos propostos, uma otimização experimental através da adição de aditivos fenólicos (próprio eugenol) na reação, visto que, segundo a teoria, aditivos fenólicos facilitariam o prototropismo durante a etapa controladora da RMBH, acelerando os tempos reacionais e obtendo melhores rendimentos ^[25].

A Tabela 5.2 abaixo trás os rendimentos dos compostos obtidos, assim como as respectivas condições experimentais utilizadas para todos os híbridos (**66** - **76**) derivados do constituinte essencial eugenol.

Tabela 5.2 - Otimização e síntese dos híbridos **66** – **98** derivados do eugenol via RMBH

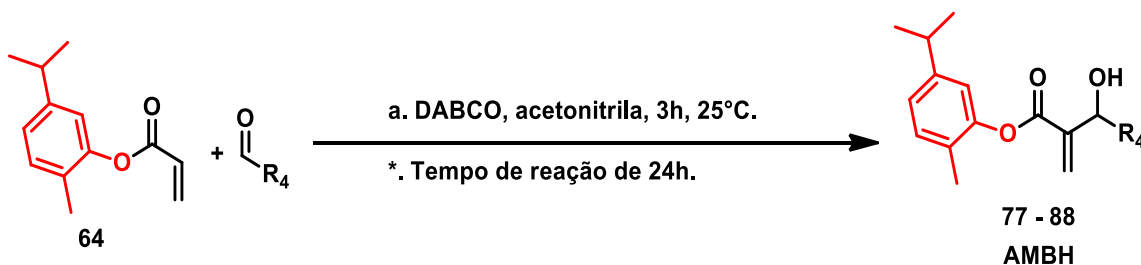


Entrada	Acrilato/ 1,0 equiv.	Aldeído/ 1,2 equiv. Substituinte R ₄	AMBH	Rend. (%)
1 ^a	63	o-nitro-benzaldeído	66	75%
1 ^b	63	o-nitro-benzaldeído	66	63%
1 ^c	63	o-nitro-benzaldeído	66	78%

Continuação da Tabela 5.2

1 ^d	63	<i>o</i> -nitro-benzaldeído	66	77%
2 ^a	63	<i>m</i> -nitro-benzaldeído	67	71%
3 ^a	63	<i>p</i> -nitro-benzaldeído	68	78%
4 ^{a*}	63	Benzaldeído	69	70%
5 ^{a*}	63	β - naftil	70	68%
6 ^{a*}	63	α - naftil	71	73%
7 ^{a*}	63	<i>p</i> -Br-benzaldeído	72	68%
8 ^{a*}	63	<i>p</i> -F-benzaldeído	73	71%
9 ^{a*}	63	<i>p</i> -Cl-benzaldeído	74	71%
10 ^{a*}	63	<i>p</i> -metoxi-benzaldeído	75	62%
11 ^{a*}	63	2,5-Dimetoxi-benzaldeído	76	67%

A Tabela 5.3 abaixo trás os rendimentos dos compostos obtidos, assim como as respectivas condições experimentais utilizadas para todos os híbridos (**77 - 88**) derivados do constituinte essencial carvacrol.

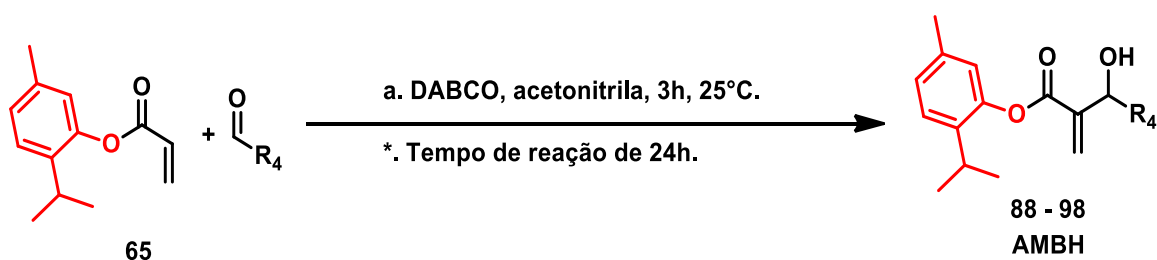
Tabela 5.3 - Otimização e síntese dos híbridos **77 – 88** derivados do carvacrol via RMBH

Entrada	Acrilato/ 1,0 equiv.	Aldeído/ 1,2 equiv. Substituinte R ₄	AMBH	Rend. (%)
12 ^a	64	<i>o</i> -nitro-benzaldeído	77	72%
13 ^a	64	<i>m</i> -nitro-benzaldeído	78	63%
14 ^a	64	<i>p</i> -nitro-benzaldeído	79	92%
15 ^{a*}	64	Benzaldeído	80	78%
16 ^{a*}	64	β - naftil	81	78%
17 ^{a*}	64	α – naftil	82	71%
18 ^{a*}	64	<i>p</i> -Br-benzaldeído	83	83%
19 ^{a*}	64	<i>p</i> -F-benzaldeído	84	77%

Continuação da Tabela 5.3

20 ^{a*}	64	<i>p</i> -Cl-benzaldeído	85	85%
21 ^{a*}	64	<i>p</i> -metoxi-benzaldeído	86	60%
22 ^{a*}	64	2,5-Dimetoxi-benzaldeído	87	65%

A Tabela 5.4 abaixo trás os rendimentos dos compostos obtidos, assim como as respectivas condições experimentais utilizadas para todos os híbridos (**88 - 98**) derivados do constituinte essencial timol.

Tabela 5.4 - Otimização e síntese dos híbridos **88 – 98** derivados do timol via RMBH

Entrada	Acrilato/ 1,0 equiv.	Aldeído/ 1,2 equiv. Substituinte R ₄	AMB H	Rend. (%)
22 ^a	65	<i>o</i> -nitro-benzaldeído	88	58%
23 ^a	65	<i>m</i> -nitro-benzaldeído	89	73%
24 ^a	65	<i>p</i> -nitro-benzaldeído	90	80%
25 ^{a*}	65	Benzaldeído	91	80%
26 ^{a*}	65	β - naftil	92	71%
27 ^{a*}	65	α – naftil	93	67%
28 ^{a*}	65	<i>p</i> -Br-benzaldeído	94	77%
39 ^{a*}	65	<i>p</i> -F-benzaldeído	95	70%
30 ^{a*}	65	<i>p</i> -Cl-benzaldeído	96	75%
31 ^{a*}	65	<i>p</i> -metoxi-benzaldeído	97	62%
32 ^{a*}	65	2,5-Dimetoxi-benzaldeído	98	73%

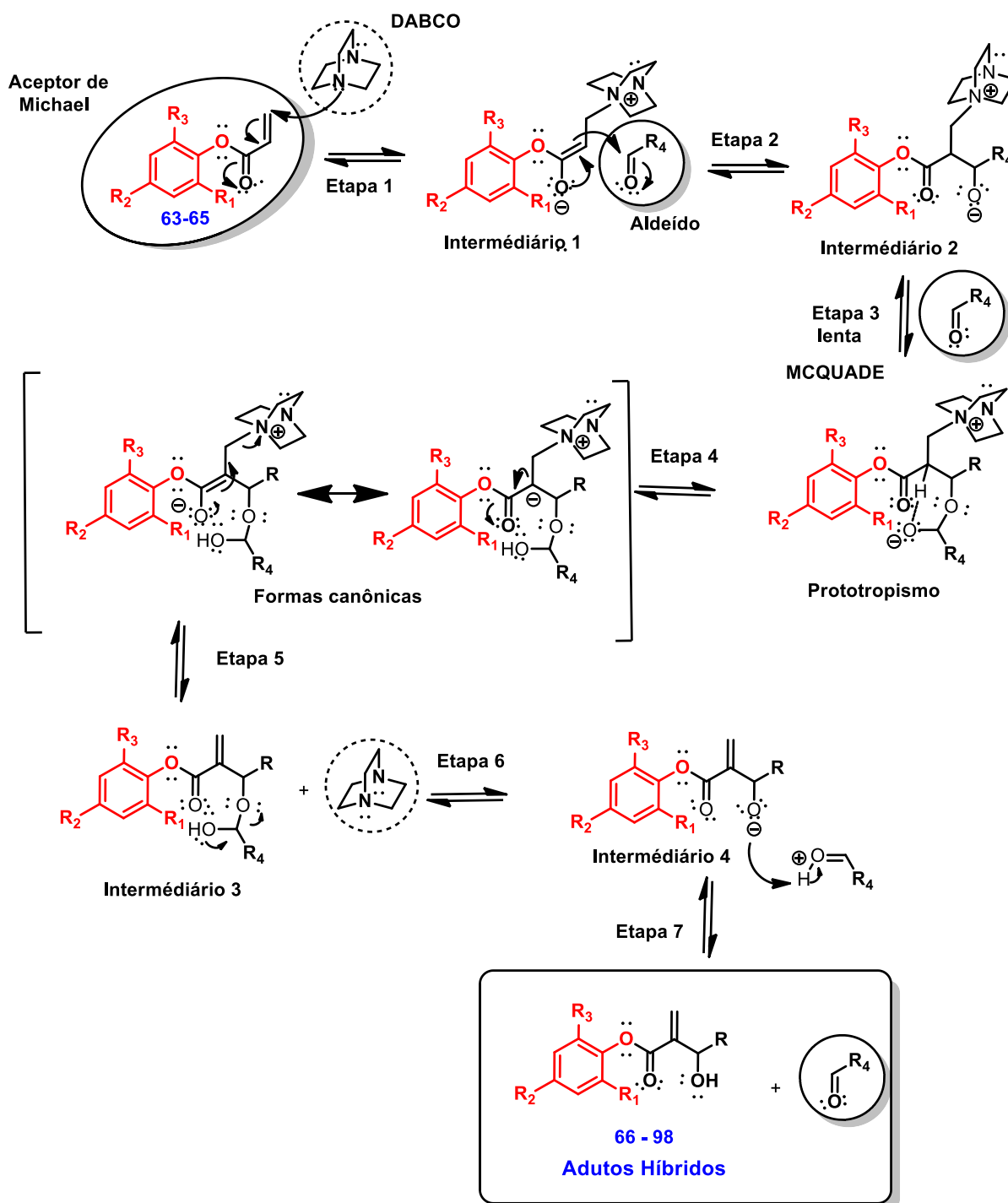
Todas as reações foram acompanhadas por CCDA, os AMBH foram mais polares que o acrilato e os próprios aldeídos, os tempos reacionais, para formação dos produtos, seguiram dois padrões diferentes, devido à alta reatividade dos *orto*, *meta* e *para* nitro benzaldeídos.

As reações se processaram em um tempo total de 3 horas, porém, foi observado a formação de co-produtos, bastante polares, um indício de ocorrência de reações de polimerização. Para os demais aldeídos, o tempo total foi de 24 horas. As reações foram bem limpas, sem a presença de co-produtos. De maneira geral, após purificação cromatográfica. Os compostos apresentaram de moderados a bons rendimentos e estão listados nas Tabelas 5.2, 5.3 e 5.4.

Na tabela 5.2 podemos destacar a otimização experimental para as sínteses dos respectivos AMBH híbridos. Utilizou-se quatro condições experimentais diferentes (a, b, c e d), ambas utilizando acetonitrila como solvente e DABCO como catalisador a temperatura ambiente (Rota experimental otimizada em trabalhos anteriores ^[25]). Porém, nas condições experimentais (b, c e d) foi incluído a adição de eugenol 10, 20 e 30mol%, respectivamente, como aditivo fenólico, visto que, segundo a teoria, durante o prototropismo (etapa lenta) da reação de MBH, aditivos fenólicos facilitariam o carregamento de hidrogênio aumentando significativamente a velocidade da reação, conseqüentemente melhores rendimentos reacionais.

A otimização utilizou sempre o acrilato derivado do eugenol (**63**) e o-nitro-benzaldeído. Os resultados experimentais mostraram que na quantidade de 10mol% de aditivo (eugenol) ocorreu um decréscimo no rendimento em torno de 10%, porém, nas quantidades de 20mol% e 30mol%, o rendimento aumentou na ordem de 3% e 5%, respectivamente. Os resultados sugerem que a adição de aditivos fenólicos, para essa reação, melhorou o rendimento reacional como previsto pela teoria.

Algumas propostas mecanísticas têm sido descritas para explicar a formação dos AMBH. A reação pode ser realizada tanto em meio prótico, que não foi o nosso caso, quanto em meio aprótico. No caso desse trabalho, utilizou-se um solvente polar aprótico (acetonitrila), onde o mecanismo difere em partes quando se utiliza um solvente polar prótico. Vejamos a seguir, no Esquema 5.2 a proposta mecanística para a formação dos AMBH híbridos obtidos nessa tese de doutorado.

Esquema 5.2 - Proposta de mecanismo para RBMH via MCQUADE
 $R_1 = \text{OCH}_3, \text{CH}_3, \text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 $R_3 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}_3, \text{H}$
 $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, \text{H}$
 $R_4 = [o,m,p\text{-NO}_2]\text{-Ph}; \text{Ph}; \beta,\alpha\text{-Naftil}; [p\text{-(Br, F, Cl e MeO)-Ph}]; [(2,5\text{-DiMeO)-Ph}]$

Na **etapa 1** da reação, é proposto que ocorra uma adição 1-4 de Michael do DABCO ao acrilato (aceptor de Michael), gerando o **intermediário 1**, zwitteriônico. É proposto que na **etapa 2** uma condensação aldólica entre uma molécula de aldeído e o **intermediário 1**, formando o **intermediário 2**, também zwitteriônico, as **etapas 1**

e **2** ocorrem tanto em meio prótico, quanto em meio aprótico, o mecanismo ganha propostas diferentes na **etapa 3**, que é justamente o prototropismo.

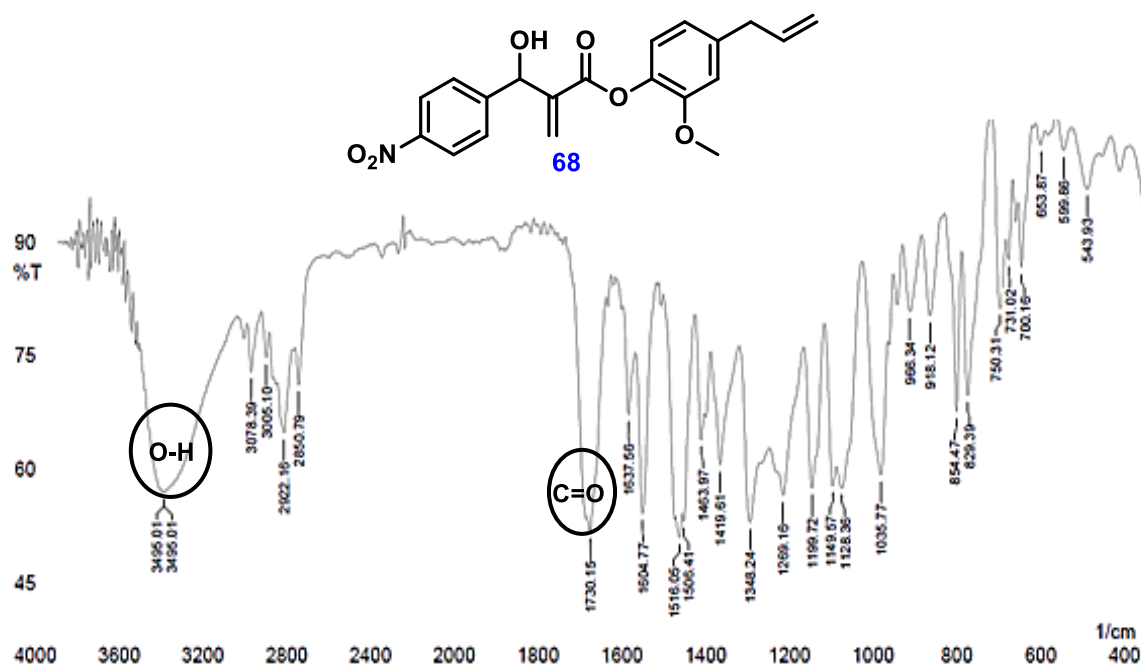
Segundo a proposta de Aggarwal ^[24], o prototropismo é realizado ou acelerado pela ação de um solvente prótico, ou adição de substâncias hidroxiladas. Já segundo a proposta de Mcquade ^[24], o prototropismo é tarefa a ser realizada por uma segunda molécula de aldeído, levando a formação de um hemiacetal. Como nosso meio reacional é aprótico o mecanismo segue a proposta de Mcquade, a próxima etapa (**etapa 4**), consiste em se propôr a migração do próton, em seguida, na **etapa 5** podemos observar que a proposta é a eliminação do catalizador, via E1cb, representado pelas formas canônicas no Esquema 5.2, formando o **intermediário 3**.

As etapas subsequentes, **etapas 6 e 7**, não são descritas por Mcquade ou por qualquer outro estudo, a fim de finalizar a proposta mecanística e se chegar nos AMBH, proponho duas possíveis etapas, na **etapa 6**, proponho uma segunda eliminação consecutiva do mecanismo, o que leva a formação do **intermediário 4**, a força motriz seria a capacidade do oxigênio (átomo eletronegativo) de comportar a carga negativa, o balanço de cargas positivas e negativas foi mantido, a etapa terminal, **etapa 7**, seria uma proposta ácido-base, consistindo numa etapa de desprotonação do cátion carbonílico, restaurando uma molécula de aldeído e gerando os AMBH.

Todos os híbridos sintetizados são inéditos e a identificação destes compostos foi realizada através da avaliação dos espectros de IV, RMN ¹H, RMN ¹³C e por espectrometria de Massas. Apresentamos a seguir a descrição dos espectros de pelo menos um exemplo das três séries congêneres de moléculas sintetizadas. Iniciamos nossa descrição pelo híbrido derivado do eugenol (**68**).

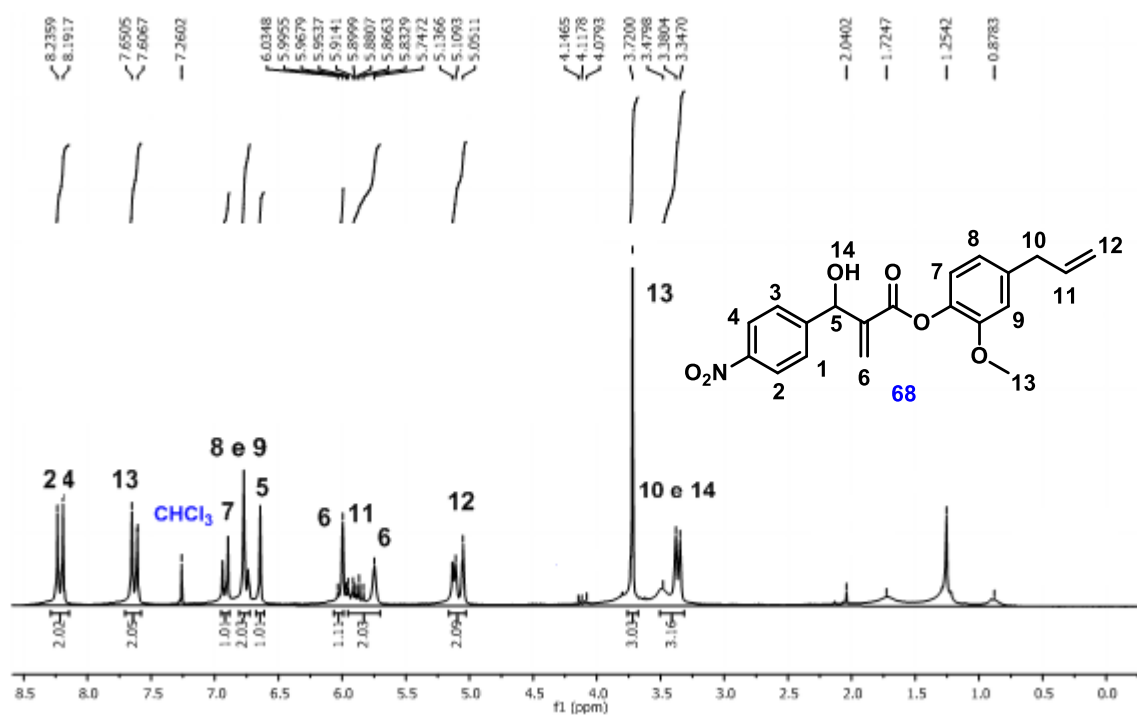
De forma geral, no espectro de infravermelho do híbrido sintetizado, foi possível observar uma banda larga, na faixa de 3500 e 3200 cm⁻¹ atribuída ao estiramento da ligação O-H, bem como a presença da banda de estiramento da carbonila C=O, 1730,15 cm⁻¹, ambos os sinais bastante característicos da estrutura química proposta (Figura 5.5).

Figura 5.5 – Espectro de IV (KBr) do híbrido derivado do eugenol, (**68**)



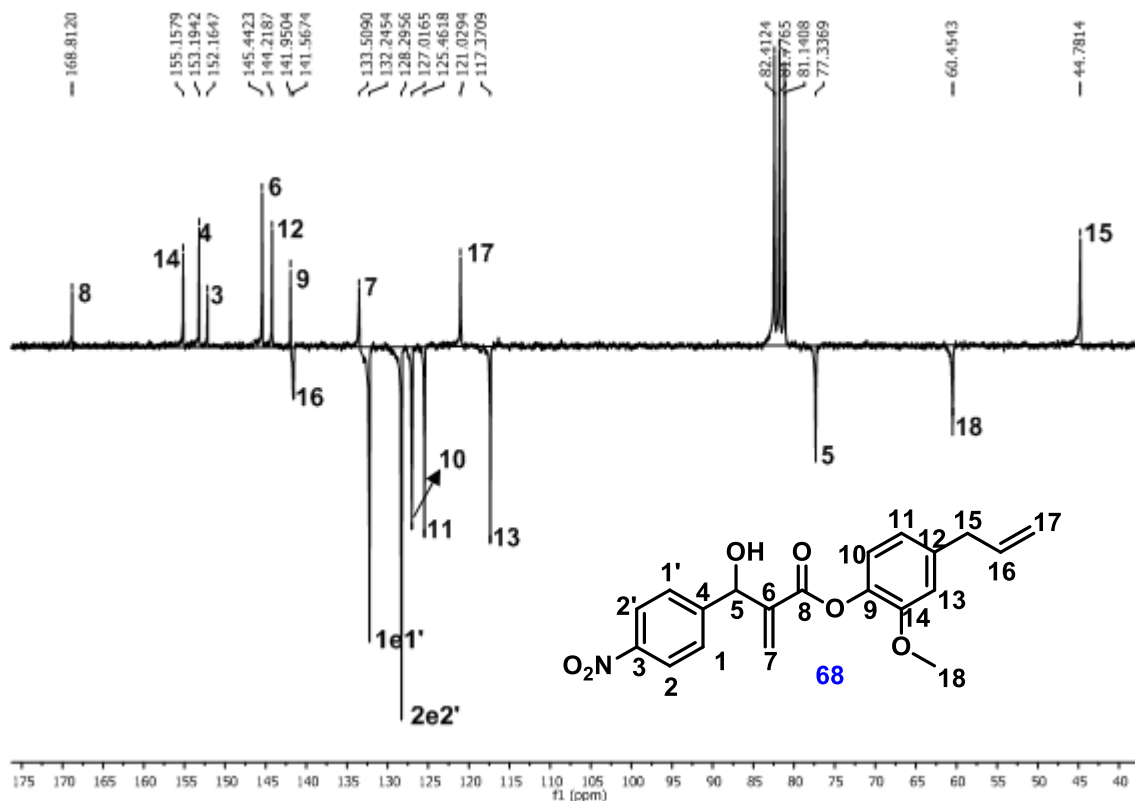
No espectro de RMN ^1H foi possível observar além da presença dos dubletos referentes aos hidrogênios aromáticos, os sinais dos hidrogênios vinílicos e a presença do hidrogênio carbinólico, característico de um AMBH (Figura 5.6).

Figura 5.6 – Espectro de RMN ^1H (200Hz) do híbrido derivado do eugenol, (**68**)



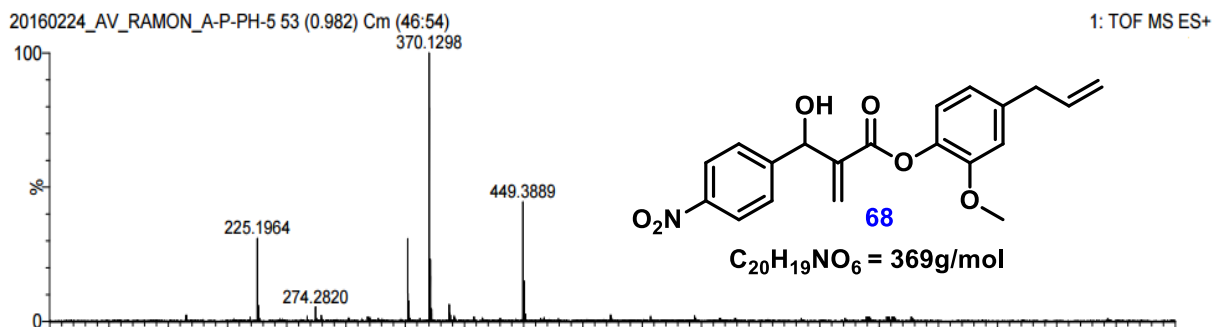
Foi possível observar também os sinais referentes à parte alílica proveniente do eugenol, bem como os hidrogênios da metoxila. No espectro de RMN ^{13}C , foi possível observar a presença do sinal característico da carbonila, em campo baixo, Figura 5.7.

Figura 5.7 – Espectro de RMN ^{13}C (200Hz) do híbrido derivado do eugenol, (68)



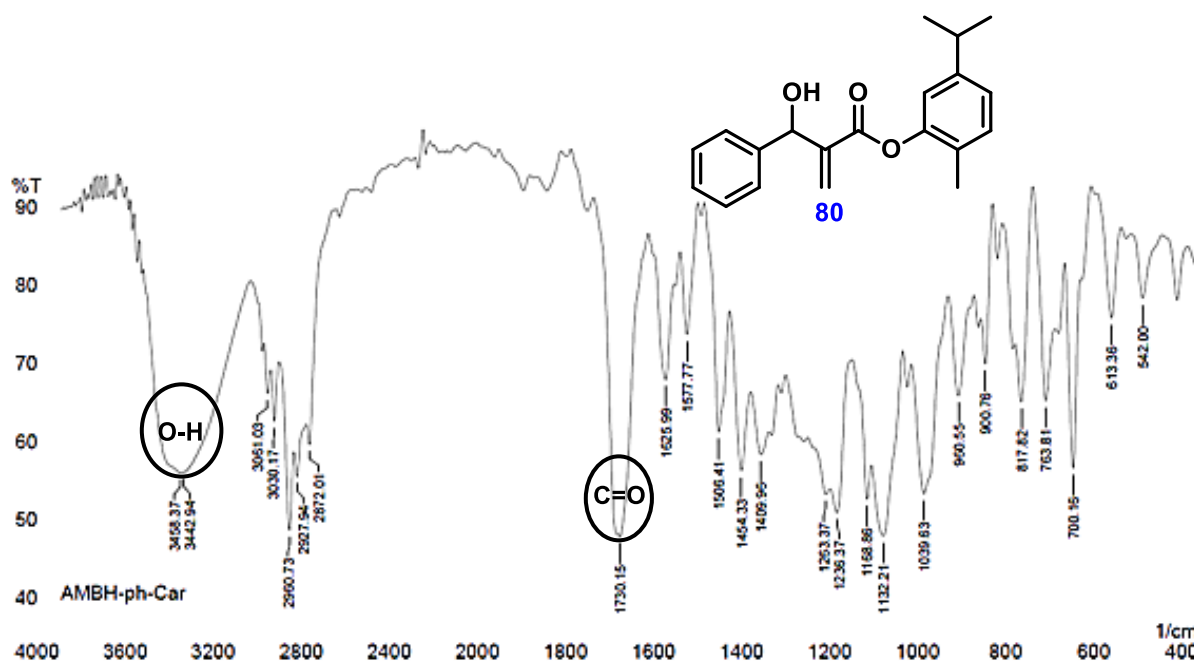
Para essa mesma molécula foi registrado o espectro de massas, no qual foi possível observar a detecção do íon molecular (Figura 5.8).

Figura 5.8 – Espectro de massas do híbrido derivado do eugenol, (68)



Para os demais híbridos da série do eugenol foi possível observar o mesmo padrão espectrocópico e todos os compostos foram elucidados em termos de estrutura química. A caracterização dos híbridos moleculares derivados dos constituintes carvacrol e timol seguiu as mesmas técnicas de caracterizações apresentadas no exemplo acima. A seguir, os espectros para o híbrido molecular (**80**) derivado do carvacrol. Iniciando pelo espectro de IV foi possível observar uma banda larga, na faixa de 3600 e 3200 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação O-H, bem como a presença da banda de estiramento da carbonila C=O, 1730,15 cm^{-1} , ambos os sinais bastante característicos para estrutura química proposta (Figura 5.9).

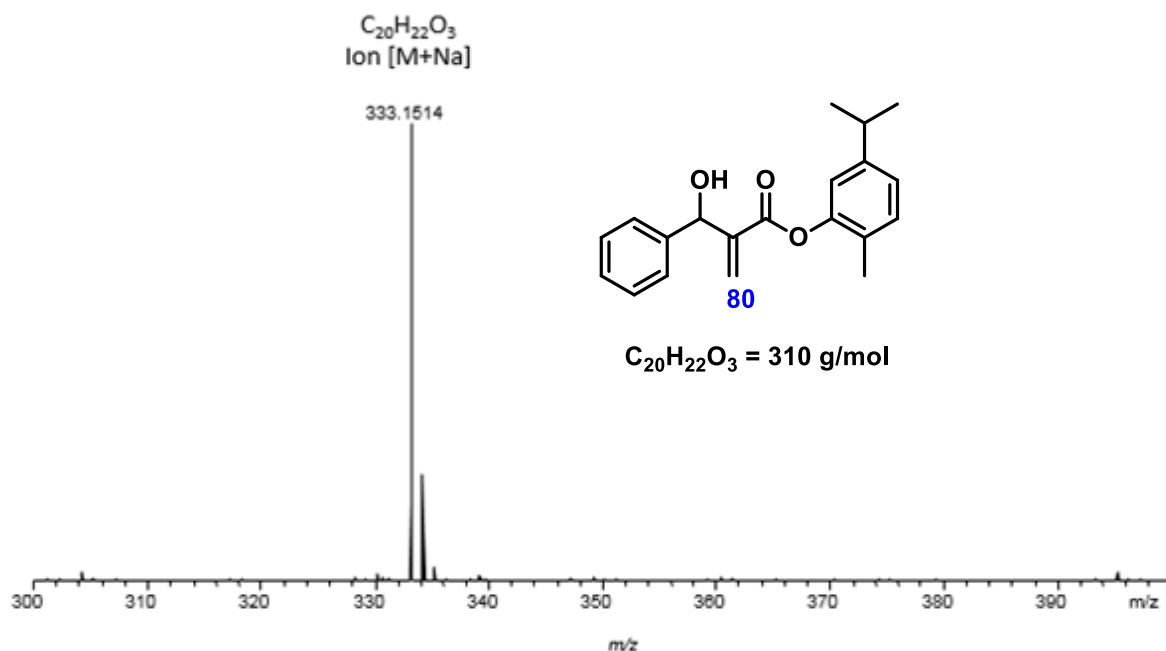
Figura 5.9 – Espectro de IV (KBr) do híbrido derivado do carvacrol, (**80**)



No espectro de RMN¹H para o mesmo composto, foi possível observar os sinais mais desblindados referente aos hidrogênios aromáticos, além dos sinais referentes aos hidrogênios vinílicos e o singlete largo referente ao hidrogênio da hidroxila que caracterizam um AMBH. Os sinais bastante característicos do grupo isopropil, também foi observado, incluindo o hepteto referente ao hidrogênio C-H, proveniente do constituinte essencial, carvacrol (Figura 5.10).

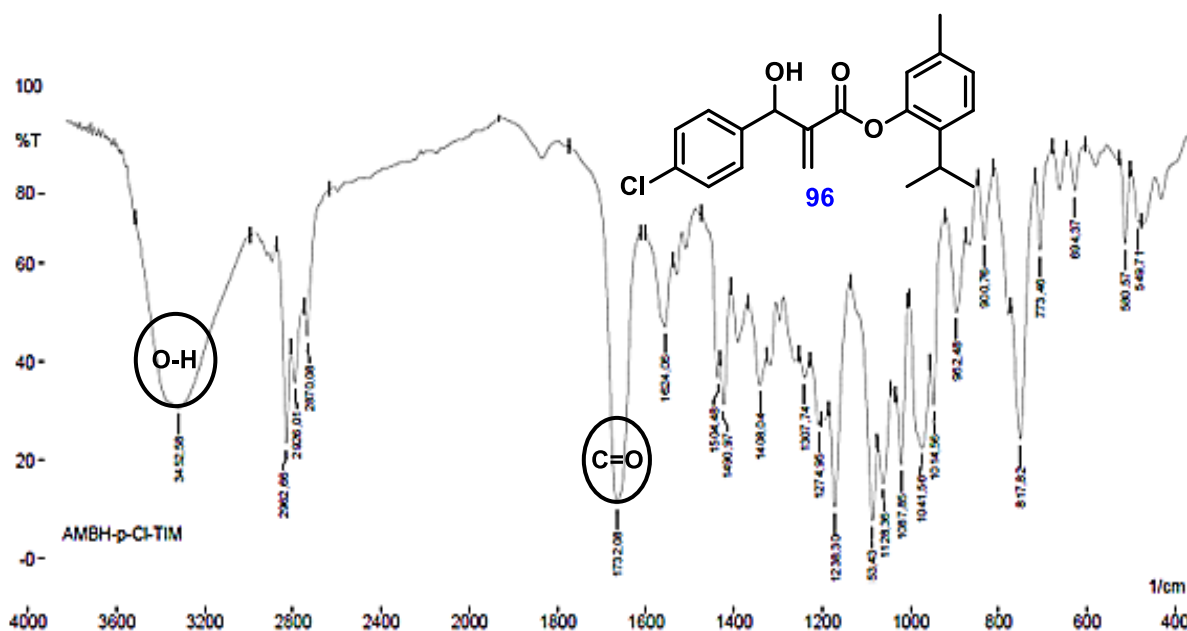
Finalizando a caracterização foi registrado o espectro de massas, para a respectiva molécula, no qual foi possível observar a detecção do íon molecular. (Figura 5.12)

Figura 5.12 – Espectro de massas do híbrido derivado do carvacrol, (**80**)



Finalizando as caracterizações das três séries de compostos sintetizados, a seguir estão listados os espectros de um híbrido molecular derivado do constituinte timol. A Figura 5.13 abaixo, mostra o espectro de IV para o composto **96**.

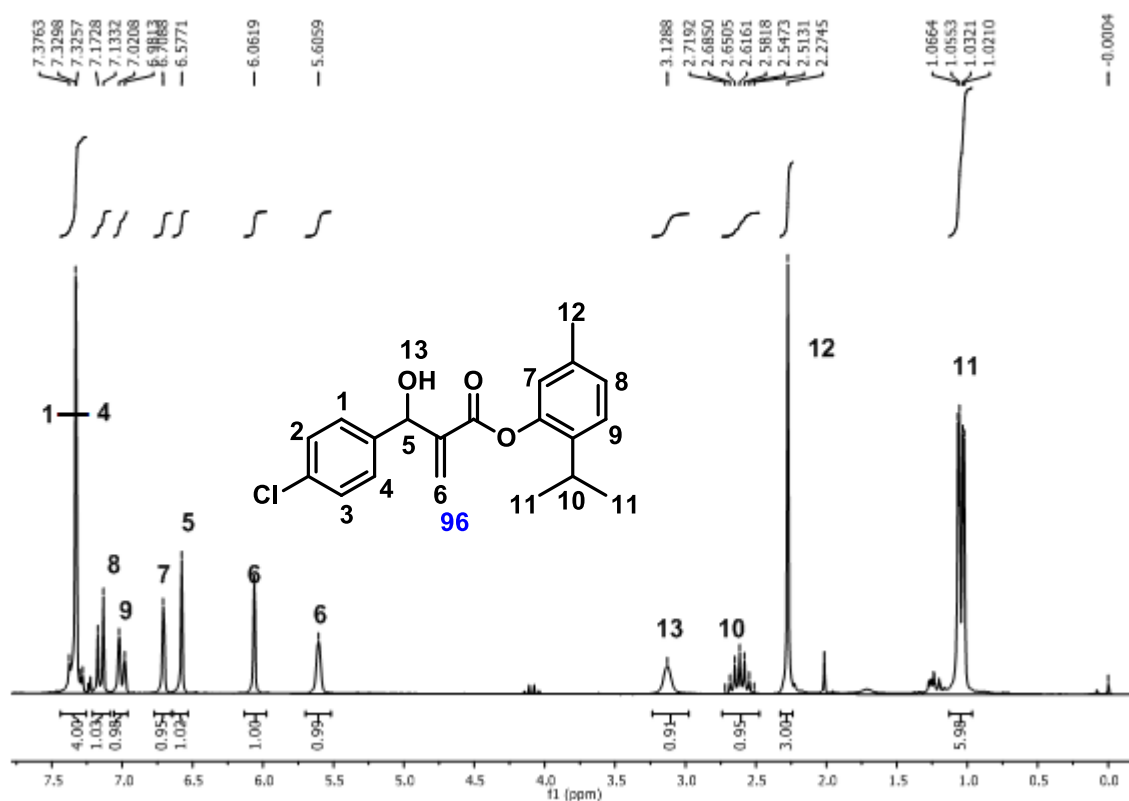
Figura 5.13 – Espectro de IV (KBr) do híbrido derivado do timol, (**96**)



Da análise do espectro de IV foi possível observar uma banda larga, na faixa de 3600 e 3200 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação O-H, bem como a presença da banda de estiramento da carbonila C=O, 1732,06 cm^{-1} , ambos os sinais bastante característicos para estrutura química para o híbrido proposto (Figura 5.13).

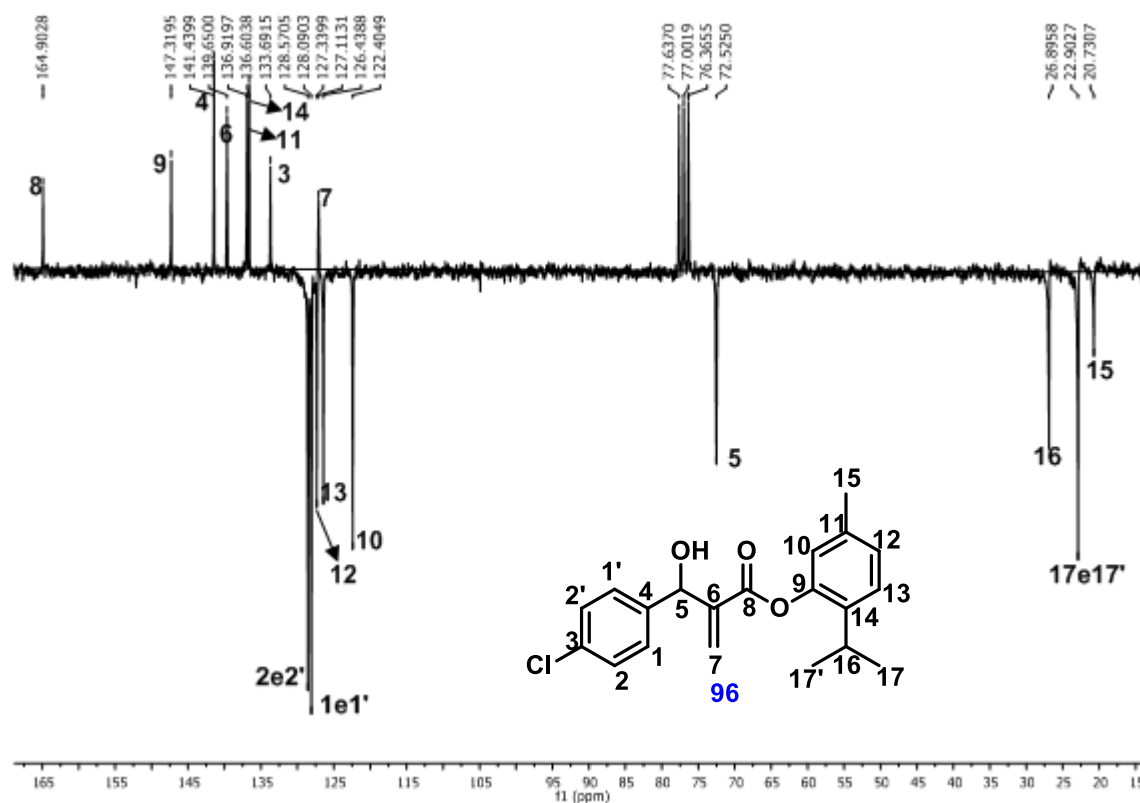
O espectro de RMN¹H para o mesmo composto, foi possível observar os sinais mais desblindados referente aos hidrogênios aromáticos, além dos sinais referentes aos hidrogênios vinílicos e o singlete largo referente ao hidrogênio da hidroxila que caracterizam um AMBH. Os sinais bastante característicos do grupo isopropil, também foi observado, incluindo o hepteto referente ao hidrogênio C-H, proveniente do constituinte essencial, timol (Figura 5.14).

Figura 5.14 – Espectro de RMN ¹H (200Hz) do híbrido derivado do timol, (96)



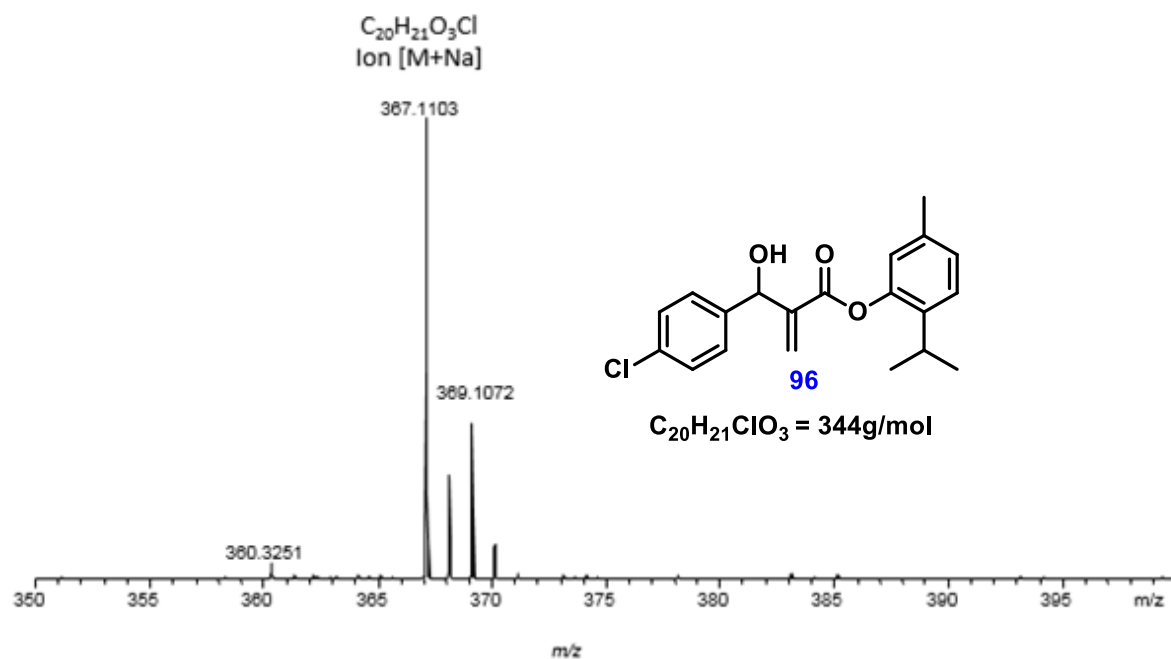
O espectro de RMN¹³C para o híbrido proposto foi bastante elucidativo nele foi possível observar a presença do sinal característico da carbonila, em campo baixo além dos sinais referentes as metilas, ambas provenientes do grupo isopropil do timol (Figura 5.15).

Figura 5.15 – Espectro de RMN¹³C (200Hz) do híbrido derivado do timol, (**96**)



Finalizando a caracterização do híbrido sintetizado foi registrado o espectro de massas, nele pode-se observar a fragmentação referente ao íon molecular, utilizando como contra íon, o cátion de sódio (Figura 5.16).

Figura 5.16 – Espectro de massas do híbrido derivado do timol, (**96**)

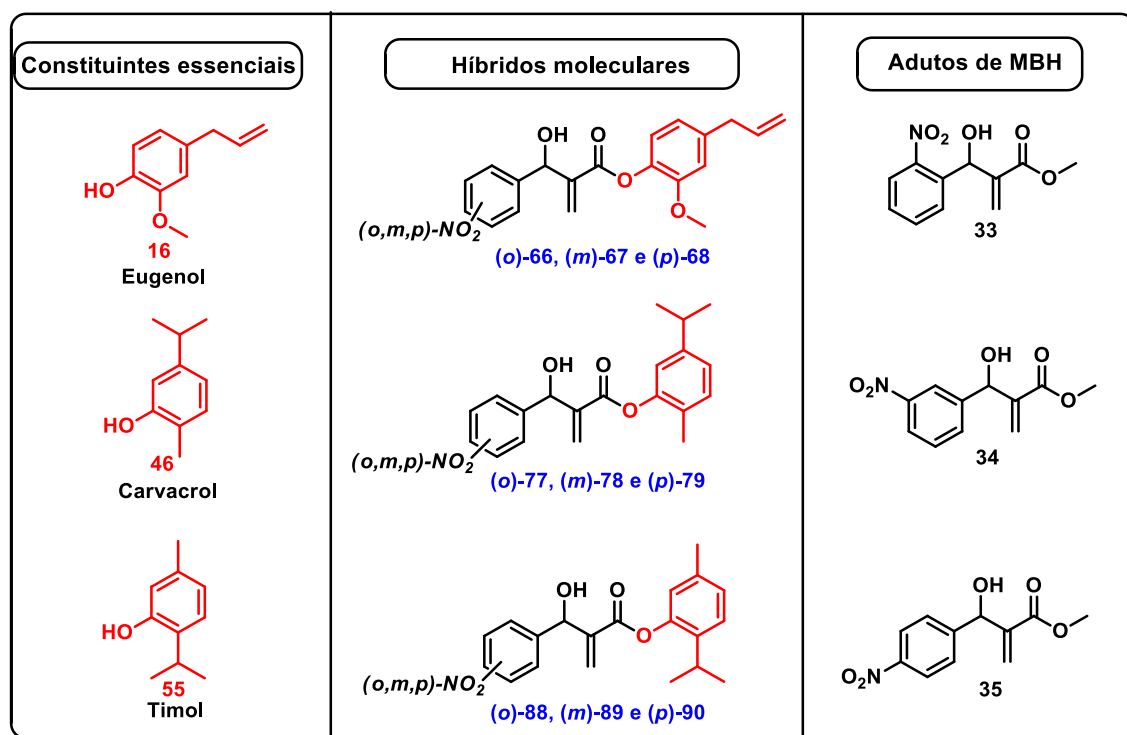


Foi registrado os espectros para todos os outros compostos da série do timol. As análises dos sinais foram bastante promissoras, apontando todas as estruturas químicas pré-definidas. De forma geral, por se tratarem de isômeros de posição, o comportamento espectroscópico dos híbridos derivados do carvacrol e timol foi bastante semelhante. Os resultados de síntese e caracterização de todos os compostos propostos nesta tese foram bastante proveitosos, obtendo-se bastante êxito na preparação sintética desses compostos inéditos. Importante mencionar que todos os compostos sintetizados se mostraram bastante estáveis após purificação e armazenamento.

5.3. AVALIAÇÃO DA ATVIDADE LEISHMANICIDA (*LEISHMANIA AMAZONENSIS*)

Após todas as moléculas propostas terem sido sintetizadas e caracterizadas, os passos seguintes foram as análises biológicas em células promastigotes de *Leishmania amazonensis*. Para os testes biológicos foram escolhidos os híbridos *orto*, *meta* e *para* nitro substituídos das três séries sintetizadas, bem como os constituintes essenciais puros e os AMBH não híbridos. (Figura 5.17)

Figura 5.17 - Compostos testados nos ensaios biológicos em *Leishmania amazonensis*



A escolha dos AMBH nitrados para os testes biológicos, consistiu no fato de que em trabalhos anteriores outros AMBH nitrados apresentaram notável atividade biológica em detrimento de outros substituintes ^[27]. Os resultados biológicos, bem como o índice de seletividade em células vermelhas do sangue, estão apresentadas na Tabela 5.5.

Tabela 5.5 - Atividades leishmanicidas contra células promastigotas de *Leishmania Amazonensis*, valores de CI_{50} (μM), concentração inibitória, CH_{50} (μM), concentração hemolítica e IS_{CV} índice de seletividade em células vermelhas, do inglês, “red blood”

Entrada	Compostos	CI_{50} (μM)	CH_{50} (μM)	IS_{CV}
1	16	$77,15 \pm 1,77$	>400	>5,18
2	66	$4,71 \pm 0,24$	>400	>84,92
3	67	$8,75 \pm 0,44$	>400	>38,13
4	68	$10,49 \pm 0,52$	>400	>45,71
5	46	$138,11 \pm 6,91$	-	-
6	77	$13,60 \pm 0,68$	-	-
7	78	$22,30 \pm 1,12$	-	-
8	79	$18,08 \pm 0,90$	-	-
9	55	$115,12 \pm 5,77$	-	-
10	88	$5,91 \pm 0,30$	-	-
11	89	$10,56 \pm 0,53$	-	-
12	90	$11,40 \pm 0,57$	-	-
13	33	$12,06 \pm 0,60$	>400	>33,16
14	34	$22,38 \pm 1,12$	>400	>17,87
15	35	$15,77 \pm 0,79$	>400	>25,36
16	Glucantime	$1633,49 \pm 437,29$	1175,02	>1,39
17	Anfotericina B	$0,52 \pm 0,03$	11,61	>22,34

Podemos observar na Tabela 5.5 que o eugenol **16**, Entrada 1) exibe maior atividade leishmanicida do que os outros constituintes essenciais, carvacrol (**46**, entrada 5) e timol (**55**, entrada 9). Todos os híbridos derivados do eugenol

(compostos **66** - **68**, entradas 2 - 4), carvacrol (**77** - **79**, entradas 6-8) e timol (**88** - **90**, entradas 10-12) exibiram maiores atividades leishmanicidas do que os correspondentes constituintes essenciais e os AMBH convencionais (**33** - **35**, entradas 13-15).

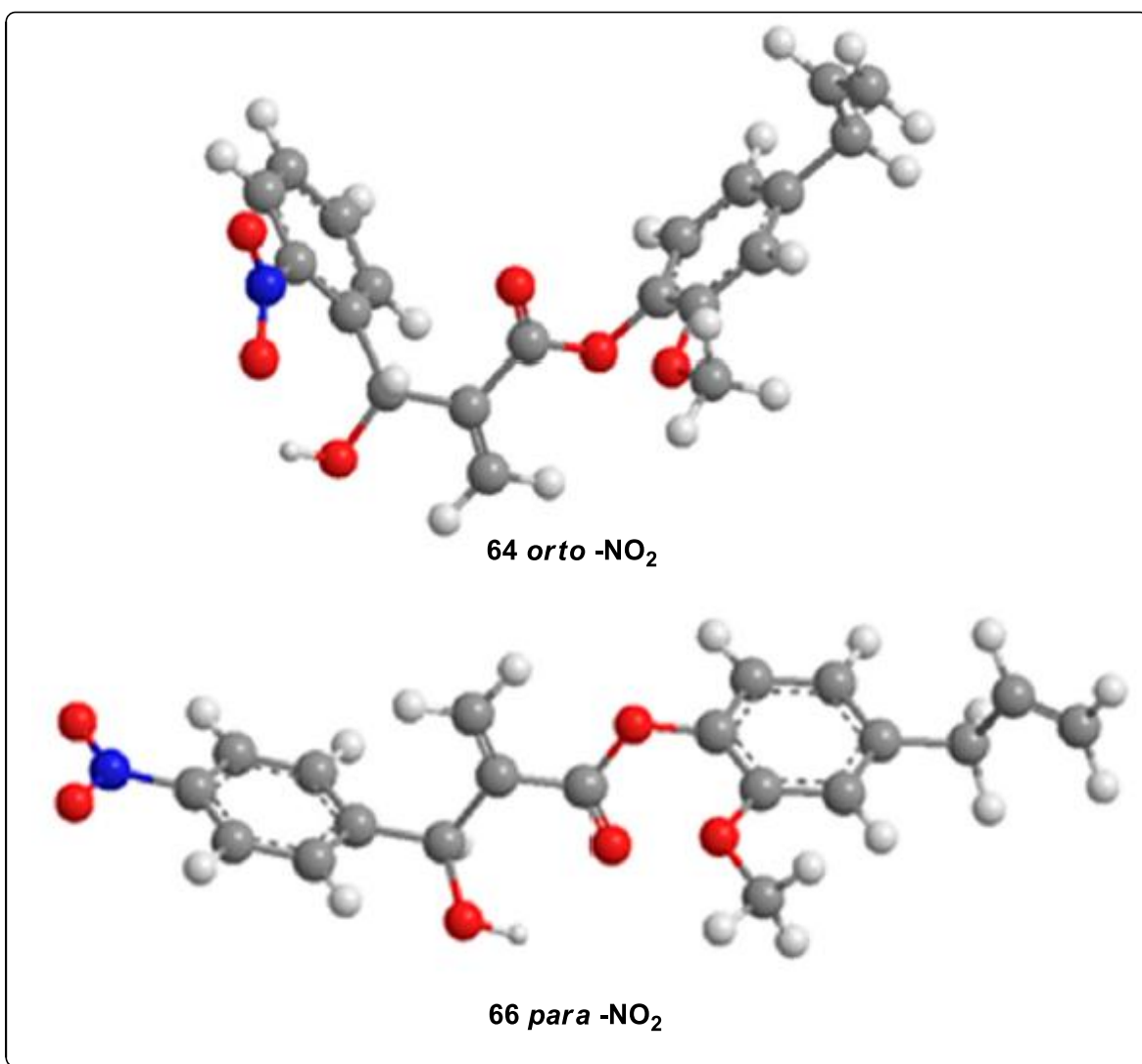
Os híbridos derivados do eugenol (compostos **66** - **68**, entradas 2-4) apresentaram valores CI_{50} inferiores (são mais ativos) aos das outras séries. Todos os híbridos se mostram mais seletivos em células vermelhas do sangue do que o fármaco de referência (Anfotericina B, entrada **17**). Outro dado importante mostrado na Tabela 5.3, e que está de acordo com o histórico de dados obtidos pelo nosso grupo de pesquisa, indica que os AMBH orto -nitro, são sempre mais bioativos contra as formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* do que os seus correspondentes regioisômeros *meta* e *para* - nitro ^[6].

Vários fármacos nitro-aromáticos são utilizados como agentes antiparasitários, a atividade biológica dos compostos nitro está ligada a uma redução do grupo nitro que gera radicais ou intermediários mais reduzidos ^[81].

Atualmente, o mecanismo exato de ação de AMBH contra alvos de *Leishmania* não é conhecido. Propor um mecanismo biológico de ação para estes novos híbridos NO_2 -Ar e elucidar as razões para a maior bioatividade dos isômeros *orto* nitro em comparação com os regioisômeros *meta* e *para* não é tarefa fácil. Nesse sentido, foi determinado através de cálculos teóricos, os mínimos conformacionais para os regioisômeros *orto* e *para* - NO_2 (**66** e **68**) derivados do eugenol, por serem os mais ativos frente aos testes biológicos realizados. Foi feita simulações em solução aquosa desses compostos e as conformações mais estáveis estão representadas na Figura 5.18.

Estudos anteriores com outros AMBH, mostraram que o desvio diédrico da porção NO_2 em AMBH o-nitro com o anel aromático é causado pelo Ligação de hidrogênio intramolecular (LHI) do agrupamento de sete membros (HO --- O-N-O, $IHB = 2.104$ (Å) ^[82].

Figura 5.18 - Mínimos conformacionais em meio aquoso dos híbridos *orto* (**66**) e *para* (**68**) - NO₂ obtidos por M062X // 6-31 + G (d, p)



Esses dados são aceitos como a razão por trás da facilidade da redução biológica dos compostos *orto* nitro relacionados com a sua maior atividade leishmanicida. Nossos cálculos, (Figura 5.18), mostraram que no híbrido-p-NO₂, o grupo nitro é quase coplanar com um anel aromático (ângulo diedro NO₂ - Ar = 1,7 °), que é muito diferente da observação do híbrido-o-NO₂ (ângulo diedro NO₂ - Ar = 31,0 °). Assim, os intermediários radicais do *orto* - AMBH poderia apresentar tempo de vida mais elevada do que intermediários radicais do *para* - AMBH no citoplasmático médio, aumentando a clivagem da membrana nuclear de protozoários, por esse motivo apresentando maior atividade biológica do que seu regioisômero ^[81].

Capítulo 6:

Conclusão

6. CONCLUSÃO

Conseguimos eficientemente a síntese de três aceptores de Michael, derivados do eugenol, carvacrol e timol utilizando DCC/DMAP em CH_2Cl_2 , como melhor rota sintética, em rendimentos moderados e bons (**68-76%**). As reações de Morita-Baylis-Hillman possibilitaram a síntese de três séries congêneres e inéditas de híbridos moleculares, a partir de matéria prima renovável (eugenol, carvacrol e timol), utilizando cada acrilato com os respectivos aldeídos: benzaldeído; *o,m,p* nitrobenzaldeídos; α e β - naftaldeídos; *p*-F, *p*-Cl, *p*-Bromobenzaldeídos; *p*-metoxibenzaldeído; 2,5dimetoxibenzaldeído, todos os compostos foram obtidos em rendimentos moderados e bons (**53-92%**).

Estudos de otimização experimental mostrou que a adição de aditivos fenólicos (eugenol) na concentração de 20mol%, leva a melhores rendimentos experimentais, o que é evidenciado em estudos teóricos. Todas as estruturas químicas desses compostos foram confirmadas através de estudos espectroscópicos.

Nos testes biológicos, *in vitro*, em células promastigotas de *Leishmania amazonensis*, mostraram que todos os híbridos *orto*, *meta* e *para* nitro substituídos foram muito mais ativos quando comparados com as atividades do eugenol, carvacrol e timol, bem como os correspondentes AMBH não híbridos. Os híbridos *orto* nitro se mostraram sempre mais ativos que os seus regioisômeros *meta* e *para* nitro.

Cabendo destacar que o híbrido derivado do eugenol que contém o grupo nitro na posição *orto*, apresentou a melhor atividade leishmanicida ($\text{CI}_{50} = 4,71\mu\text{M}$) e completa ausência de toxicidade em células sanguíneas ($\text{CH}_{50} > 400,0\mu\text{M}$; $\text{IScv} > 84,92 = \text{CH}_{50}/\text{CI}_{50}$). Além disso, este híbrido foi menos tóxico do que o fármaco de referência, a anfotericina B® ($\text{IScv}=22,34$). Estudos conformacionais por M062X // 6-31 + G (d, p) mostraram que talvez a LHI seja responsável pela maior atividade biológica do híbrido *orto*-nitro substituído, quando comparado com o seu regioisômero *para*-nitro.

Capítulo 7:

Parte Experimental

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1. MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os reagentes utilizados nas sínteses foram adquiridos comercialmente, o óleo essencial eugenol, o óleo essencial timol-(ISO FAR), o óleo essencial carvacrol - (SIGMA-ALDRICH), os aldeídos - (ACROS), o ácido acrílico-(SIGMA-ALDRICH), o DCC - diciclocarboimida-(SIGMA-ALDRICH), o DMAP – dimetilaminopiridina - (ACROS), o DABCO- 1,4-diazobiciclo[2,2,2]octano-(ACROS). Os solventes todos continham excelente grau de pureza e foram utilizados com prévia purificação. Todas as reações bem como os produtos formados foram acompanhadas pela técnica de cromatografia de camada delgada analítica (CCDA), onde foi utilizado cromatofolhas de alumínio da marca Macherey-Nagel, suportadas em Gel de Sílica 60 (fase estacionária), contendo indicador de fluorescência a 254nm, e uma mistura de Acetato de Etila 3/7 Hexano como fase móvel, sendo irradiadas em câmera de ultravioleta.

A purificação dos produtos foi feita utilizando a técnica de cromatografia em coluna do tipo *flash*, utilizando gel de sílica (fase estacionária) da marca ACROS, apresentando uma granulometria de 0.035 - 0.070 mm, e uma mistura de acetato de etila / hexano, como fase móvel. Durante o processo de purificação, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e temperatura controlada em evaporador rotatório.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) ¹H e ¹³C foram registrados usando Varian Mercury Spectra AC 20 espectrômetro (200 MHz para ¹H, 50 MHz para ¹³C). Os deslocamentos químicos foram referidos em relação ao tetrametilsilano interno (0,00 ppm δ) para ¹H e CDCl₃ (ppm δ 77,0) para ¹³C. Os desdobramentos químicos referentes a cada acoplamento dos hidrogênios foram expressos da seguinte forma: singleto (s), singleto largo (sl), dubleto (d), tripleto (t), sexteto (sex), Hepteto (hept) duplo dubleto (dd), duplo duplo dubleto (ddd) e multipletto (m). Os deslocamentos químicos (δ) foram medidos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As multiplicidades dos sinais dos carbonos foram observadas pelo uso da técnica de APT, onde são colocados em fase “para cima” carbonos quaternários e metilênicos e em fase “para baixo” carbonos metínicos e metílicos.

Os espectros de Infravermelho (FT-IR) foram registrados num espectrofotômetro Shimadzu modelo IRPrestige-21 em pastilhas de KBr. Análise por espectrometria de massa foi realizada em cromatografia em fase gasosa espectrometria de massa (CG-MS), (SHIMADZU GCMS-QP2010).

Os espectros de massa (Injeção Direta Meio ácido), foram obtidos utilizando o espectrômetro Q-ToF quadrupolo/ortogonal (Waters, Milford, MA) em modo positivo, e a ionização por electrospray (ESI) foi realizada utilizando 3500 V, com temperatura da fonte de 80 °C e voltagem do cone de 30 V. As moléculas foram analisadas na concentração de 50µM, em 50% metanol e 0.1% de ácido fórmico, injetadas por 1 minuto a 2 µL/min.

Os espectros de massa (Injeção Direta Meio Básico) foram obtidos utilizando o espectrômetro Q-ToF quadrupolo/ortogonal (Waters, Milford, MA) em modo negativo, e a ionização por electrospray (ESI) foi realizada utilizando 2500 V, com temperatura da fonte de 80 °C e voltagem de cone 20 V. As moléculas foram analisadas na concentração de 50µM, em 50% metanol e 100 mM de bicarbonato de amônio, injetadas por 1 minuto a 2 µL/min.

A aquisição dos dados e controle do instrumento foi conduzida no programa MassLynx (Versão 4.1, Waters). Os espectros de massas foram adquiridos com amplitude de 50-1000 razão massa/carga (m/z), usando intervalos de 1 segundo por scan aplicados durante todo tempo de aquisição. A acurácia das medidas foi garantida utilizando para calibração o sistema Q-ToF LockSpray™ (Waters, Milford, MA).

7.2. PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO DE ESTERIFICAÇÃO ENTRE O ÁCIDO ACRÍLICO E OS CONSTITUINTES ESSENCIAIS, SÍNTESE DOS ACRILATOS (63, 64 e 65)

✓ Procedimento a: Empregando DCC/DMAP;

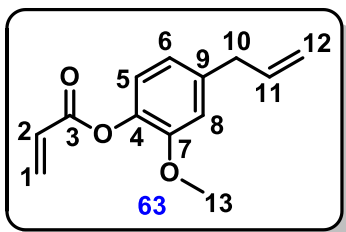
Em um balão de 125 mL, foi adicionado com o auxílio de pipetas de Pasteur (1,0 mmol) do respectivo constituinte essencial, 0,735 g de ácido acrílico (1,2 mmol) e 2,0 mL de diclorometano seco. Após completa homogeneização sob-banho de gelo e agitação magnética, adicionou-se (1,0 mmol) de DCC e logo em seguida (0,2 mmol) de DMAP. A reação foi acompanhada por CCDA em um tempo total de 48

horas. No isolamento, foi feito uma filtração simples direto em um funil de decantação para remoção da ureia formada facilitando o processo de lavagem com água destilada (30,0 mL x 2) e extração com diclorometano. Após a extração, a fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 anidro e concentrada em rota evaporador sob pressão reduzida. Em seguida, foi feito uma purificação em coluna cromatográfica contendo 30,0 g de sílica gel flash previamente empacotada, utilizando inicialmente 100,0 mL de hexano, seguida de uma mistura entre acetato de etila/hexano (30%) como eluente (300,0 mL). As frações foram reunidas, e a obtenção do produto foi efetuada pela evaporação dos solventes em evaporador rotatório. Os produtos esperados (**63**, **64** ou **65**) se mostraram óleos incolor, pouco viscoso. Os rendimentos das reações (68% - 76%) devido a formação de um subproduto que está em processo de caracterização.

✓ **Procedimento b: Empregando Cloreto de Oxalila/DMF;**

A um balão contendo ácido acrílico (1,5 mmol) e diclorometano seco (2 mL) a 0 °C sob agitação foi adicionado lentamente através de um funil de adição sob atmosfera de argônio o cloreto de oxalila (1,5 mmol) seguido de DMF (3 gotas) e diclorometano seco (1 mL). Após agitação por 30 min, retirou-se o banho de gelo a mistura alcançou a temperatura ambiente. Após 3 horas nesta temperatura, foi adicionado eugenol (1,0 mmol) seguido de trietilamina (1,5 mmol) e diclorometano seco (2 mL). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 16 horas. Após confirmação da conversão nos produtos (**63**) por CCDA, o solvente foi evaporado e uma solução saturada de bicarbonato de sódio (15 ml) foi adicionada a mistura resultante. Em seguida, a mistura foi extraída com diclorometano (2x 15 ml). A fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Por fim, a mistura foi purificada por cromatografia flash usando gel de sílica e uma mistura hexano (15%)/acetato de etila (20%). Após recolhimento das frações, obteve-se os rendimentos (48%) do respectivo acrilato.

Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil, (63).



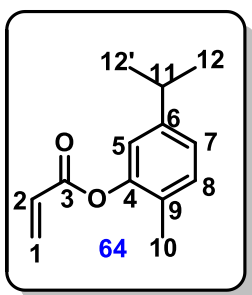
RENDIMENTO: 68%

RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 6,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H-Ar); 6,84 – 6,73 (m, 2H, H-Ar); 6,60 (dd, J = 17,3, 1,6 Hz, 1H, CH₂=CH); 6,33 (dd, J = 17,3, 10,3 Hz, 1H, CH₂=CH); 6,06 – 5,84 (m, 2H, CH=CH₂); 5,17 – 5,03 (m, 2H, CH₂=CH); 3,79 (s, 3H, CH₃OPh); 3,37 (d, J = 6,7 Hz, 2H, CH₂Ph).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,28 (C₃); 150,91 (C₇); 139,07 (C₉); 137,67 (C₄); 137,04 (C₁); 132,46 (C₁₀); 127,64 (C₂); 122,50 (C₅); 120,68 (C₆); 116,18 (C₁₂); 112,75 (C₈); 55,81 (C₁₃); 40,10 (C₁₁).

IV (cm⁻¹): 1745 (C=O, estiramento); 1637 (C=C, dos grupos acrílico e vinil); 1602 (C=C, estiramento de anel aromático); 1035 cm⁻¹ (C-O-C, estiramento simétrico do grupamento metoxila).

Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil, (64).



RENDIMENTO: 76%

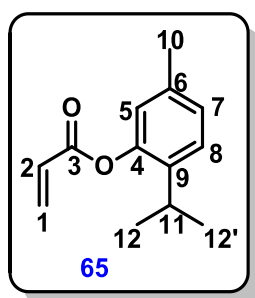
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 2H, H-Ar); 6,69 (s, 1H, H-Ar); 6,57 (dd, J = 17,2, 1,4 Hz, 1H, CH₂=CH); 6,33 (dd, J = 17,3, 10,3 Hz, 1H, CH=CH₂); 5,97 (d, J = 10,3 Hz, 1H, CH₂=CH); 2,98 – 2,75 (m, 1H, HC-(CH₃)₂); 2,13 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,41 (C₃); 149,12 (C₆); 148,10 (C₄); 132,43 (C₁); 130,93 (C₈); 127,86 (C₂); 127,23 (C₉); 124,24 (C₇); 119,73 (C₅); 33,60, (C₁₁); 23,95 (C_{12e12'}); 15,80 (C₁₀).

IV (cm⁻¹): 1743 (C=O, estiramento); 1635 (C=C, dos grupos acrílico e vinil); 1622 (C=C, estiramento de anel aromático).

MS-TOF: [íon M⁺Na [C₁₃H₁₆O₂] = 227,1063 m/z.

Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil, (65).



RENDIMENTO: 73%

RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,08 (d, *J* = 7,4, Hz, 2H, H-Ar); 6,69 (s, 1H, H-Ar); 6,57 (dd, *J* = 17,2, 1,4 Hz, 1H, CH₂=CH); 6,33 (dd, *J* = 17,3, 10,3 Hz, 1H, CH=CH₂); 5,97 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H, CH₂=CH); 2,98 – 2,75 (m, 1H, HC-(CH₃)₂); 2,13 (s, 3H, H₃C-Ph), 1,23 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,41 (C₃); 149,12 (C₆); 148,10 (C₄); 132,43 (C₁); 130,93 (C₈); 127,86 (C₂); 127,23 (C₉); 124,24 (C₇); 119,73 (C₅); 33,60, (C₁₁); 23,95 (C_{12e12'}); 15,80 (C₁₀).

IV (cm⁻¹): 1743 (C=O, estiramento); 1622 (C=C, estiramento de anel aromático).

MS-TOF: [íon M⁺Na [C₁₃H₁₆O₂] = 227,1058 m/z.

7.3. PROCEDIMENTO GERAL PARA AS REAÇÕES DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN.

✓ Procedimento a: DABCO/Acetonitrila

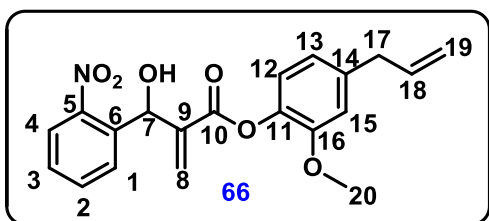
Em um balão de 25,0 mL, foi adicionado com o auxílio de uma pipeta de Pasteur (0,5 mmol) dos respectivos acrilatos (**63**, **64** ou **65**) e (0,6 mmol) dos respectivos aldeídos, em seguida com o auxílio de uma pipeta graduada adicionou-se 1,0 mL de acetonitrila, após alguns segundos de homogeneização, foi adicionado (0,5 mmol) de DABCO. As misturas reacionais foram postas em agitação magnética a temperatura ambiente e acompanhadas por CCDA em um tempo total de 3 horas para os aldeídos nitro-substituídos e 24 horas para os demais aldeídos. Para isolar os produtos desejados e purifica-los, adicionaram-se ao balão de reação 6,0 g de sílica e 10,0 mL de acetonitrila, formando dispersões homogêneas sólidas que foram adicionadas, com o auxílio de um funil simples a uma coluna cromatográfica contendo 30,0 g de sílica gel flash previamente empacotada. Foi utilizado como eluente uma mistura entre acetato de etila/hexano 10 % (300,0 mL), as frações foram reunidas e levadas ao evaporador rotatório. Os respectivos produtos (**66** - **98**) foram obtidos com rendimentos entre (53 – 92%). Todos se apresentaram fisicamente na forma de óleos viscosos e amarelados a temperatura ambiente.

✓ Procedimento b,c e d: Aditivo fenólico – DABCO/Acetonitrila/eugenol

Em um balão de 25,0 mL, foi adicionado com o auxílio de uma pipeta de Pasteur (0,5 mmol) do acrilato derivado do eugenol (**63**), (10 mols%, ou 20 mols% ou 30 mols%) de eugenol (aditivo fenólico) e (0,6 mmol) do *orto*-nitro-benzaldeído, em seguida com o auxílio de uma pipeta graduada adicionou-se 1,0 mL de acetonitrila, após alguns segundos de homogeneização, foi adicionado 0,056 g (0,5 mmol) de DABCO. A mistura reacional foi posta em agitação magnética a temperatura ambiente e acompanhadas por CCDA em um tempo total de 3 horas. Para o isolamento e purificação do produto desejado, adicionou-se ao balão de reação 6,0 g de sílica e 10,0 mL de acetonitrila, formando uma dispersão homogêneas sólida que foi adicionada, com o auxílio de um funil simples a uma coluna cromatográfica contendo 30,0 g de sílica gel flash previamente empacotada. Foi utilizado como

eluente uma mistura entre Acetato de Etila/Hexano 10 % (300,0 mL), as frações foram reunidas e levadas ao evaporador rotatório. O respectivo produto (**66**) foi obtido com rendimentos de (63% (b), 78% (c) e 77 % (d)), o produto purificado se comportou como um óleo viscoso amarelado a temperatura ambiente.

Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(2 nitrofenil)metil), (**66**).



RENDIMENTO: 75%

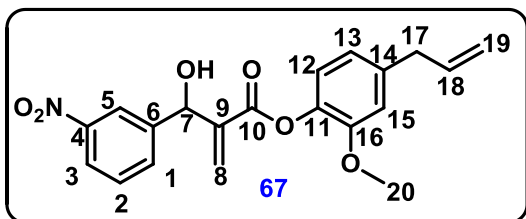
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,96 – 8,06 (m, 1H, H-Ar); 7,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-Ar); 7,67 (d, *J* = 7,8, 4,6 Hz, 1H, H-Ar); 7,50 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H, H-Ar); 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-Ar); 6,79 – 6,70 (m, 2H, H-Ar); 6,61 (s, 1H, H-C-OH); 6,31 (s, 1H, CH₂=C); 6,05 – 5,81 (m, 2H, CH=CH₂ e CH₂=C); 5,16 – 5,01 (m, 2H, CH₂=CH); 3,73 (s, 4H, CH₃OPh e HO-C); 3,36 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H, CH₂Ph).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,12 (C₁₀); 150,52 (C₁₆); 148,32 (C₅); 140,25 (C₉); 139,21 (C₁₄); 137,43 (C₆); 136,92 (C₁₈); 135,99 (C₁₁); 133,50 (C₂); 129,09 (C₃); 128,72 (C₁); 128,06 (C₈); 124,67 (C₄); 122,34 (C₁₂); 120,65 (C₁₃); 116,18 (C₁₉); 112,61 (C₁₅); 67,88 (C₇); 55,72 (C₂₀); 40,04 (C₁₇).

IV (cm⁻¹): 3458 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1737 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1637 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1604 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1527 e 1348 cm⁻¹ (Deformação axial assimétrica e simétrica de NO₂), 1033 cm⁻¹ (C-O-C, estiramento simétrico do grupamento metoxila).

MS-TOF: [Íon M⁺H [C₂₀H₁₉NO₆] = 370,1298 m/z.

Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(3 nitrofenil)metil), (67).



RENDIMENTO: 71%

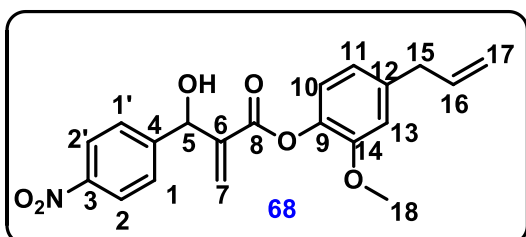
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 8,33 (s, 1H, H-Ar); 8,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H, H-Ar); 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H-Ar); 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H, H-Ar); 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H, H-Ar); 6,75 (d, J = 6,7 Hz, 2H, H-Ar); 6,66 (s, 1H, H-C-OH); 6,03 (s, 1H, CH₂=C); 5,75 – 5,95 (m, 2H, CH=CH₂ e CH₂=C); 5,14 – 5,04 (m, 2H, CH₂=CH); 3,72 (s, 3H, CH₃OPh); 3,36 (d, J = 6,7 Hz, 3H, CH₂Ph e HO-C).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,84 (C₁₀); 151,22 (C₁₆); 149,09 (C₄); 144,23 (C₆); 141,43 (C₉); 140,21 (C₁₄); 138,02 (C₁₁); 137,63 (C₁₈); 133,62 (C₁); 130,09 (C₂); 129,58 (C₈); 123,55 (C₅); 123,06 (C₃); 122,45 (C₁₂); 121,48 (C₁₃); 117,02 (C₁₉); 113,40 (C₁₅); 73,35 (C₇); 56,53 (C₂₀); 40,83 (C₁₇).

IV (cm⁻¹): 3450 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1735 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1637 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1602 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1531 e 1350 cm⁻¹ (Deformação axial assimétrica e simétrica de NO₂), 1035 cm⁻¹ (C-O-C, estiramento simétrico do grupamento Metoxila).

MS-TOF: [Íon M⁺H [C₂₀H₁₉NO₆] = 370,1390 m/z.

Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(4 nitrofenil)metil), (68).



RENDIMENTO: 78%

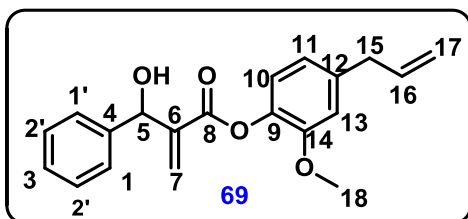
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 8,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-Ar); 7,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-Ar); 6,95 – 6,89 (m, 1H, H-Ar); 6,81 – 6,73 (m, 2H, H-Ar); 6,64 (s, 1H, H-C-OH); 6,02 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, CH₂=C); 5,96 – 5,70 (m, 2H, CH=CH₂ e CH₂=C); 5,16 – 5,03 (m, 2H, CH₂=CH); 3,72 (s, 3H, CH₃OPh); 3,40 (t, $J = 13,3$ Hz, 3H, CH₂Ph e HO-C).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 168,81 (C₈); 155,16 (C₁₄); 153,19 (C₄); 152,16 (C₃); 145,44 (C₆); 144,22 (C₁₂); 141,95 (C₉); 141,56 (C₁₆); 133,51 (C₇); 132,24 (C_{1e1'}); 128,29 (C_{2e2'}); 127,01 (C₁₀); 125,46 (C₁₁); 121,03 (C₁₇); 117,37 (C₁₃); 77,33 (C₅); 60,45 (C₁₈); 44,78 (C₁₅).

IV (cm⁻¹): 3450 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1735 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1637 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1602 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1531 e 1350 cm⁻¹ (Deformação axial assimétrica e simétrica de NO₂), 1035 cm⁻¹ (C-O-C, estiramento simétrico do grupamento Metoxila).

MS-TOF: [Íon M⁺H [C₂₀H₁₉NO₆] = 370,1298 m/z.

Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(fenil)metil), (69).



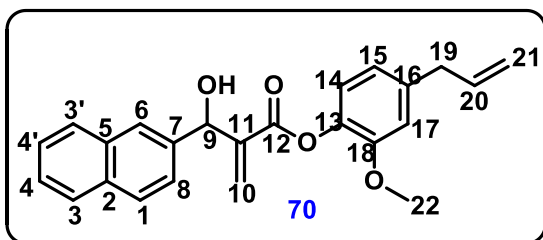
RENDIMENTO: 70%

RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,50 – 7,29 (m, 5H, H-Ar); 6,94 – 6,86 (m, 1H, H-Ar); 6,81 – 6,70 (m, 2H, H-Ar); 6,58 (s, 1H, H-C-OH); 6,05 – 5,83 (m, 2H, CH₂=C e CH=CH₂); 5,68 (s, 1H, CH₂=C); 5,17 – 5,00 (m, 2H, CH₂=CH); 3,72 (s, 3H, CH₃OPh); 3,36 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H, CH₂Ph); 3,18 (s, 1H, HO-C).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,51 (C₈); 150,65 (C₁₄); 141,68 (C₄); 141,02 (C₁₂); 139,16 (C₆); 137,51 (C₉); 136,95 (C₁₆); 128,39 (C_{1e1'}); 127,82 (C₃); 127,66 (C₇); 126,75 (C_{1e1'}); 122,39 (C₁₀); 120,65 (C₁₁); 116,08 (C₁₇); 112,66 (C₁₃); 73,24 (C₅); 55,72 (C₁₈); 40,06 (C₁₅).

IV (cm⁻¹): 3454 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1737 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1635 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1602 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1033 cm⁻¹ (C-O-C, estiramento simétrico do grupamento Metoxila).

Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil), (70).



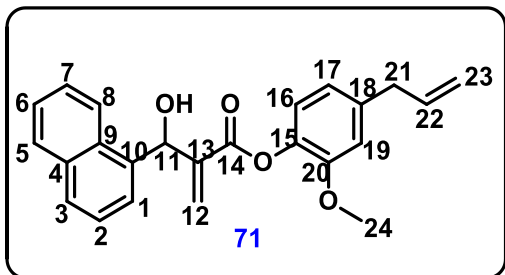
RENDIMENTO: 68%

RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,95 – 7,75 (m, 4H, H-Ar); 7,58 – 7,38 (m, 3H, H-Ar); 6,94 – 6,83 (m, 1H, H-Ar); 6,72 (m, 2H, H-Ar); 6,61 (s, 1H, H-C-OH); 6,03 – 5,79 (m, 3H, CH₂=C e CH=CH₂); 5,14 – 5,00 (m, 2H, CH₂=CH); 3,63 (s, 3H, CH₃OPh); 3,33 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₂Ph e HO-C).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,57 (C₁₂); 150,62 (C₁₈); 141,63 (C₁₆); 139,18 (C₁₁); 138,35 (C₇); 137,48 (C₁₃); 136,99 (C₂₀); 133,23 (C₅); 133,03 (C₂); 128,13 (C₈); 127,63 (C₁₀); 126,11 (C₁); 126,03 125,74 (C_{3e3'}); 124,74 (C_{4e4'}); 122,40 (C₁₄); 120,63 (C₁₅); 116,18 (C₂₁); 112,61 (C₁₇); 73,32 (C₉); 55,65 (C₂₂); 40,06 (C₁₉).

IV (cm⁻¹): 3454 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1735 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1637 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1602 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1033 cm⁻¹ (C-O-C, estiramento simétrico do grupamento Metoxila).

Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(naftalen-1-il)metil), (71).



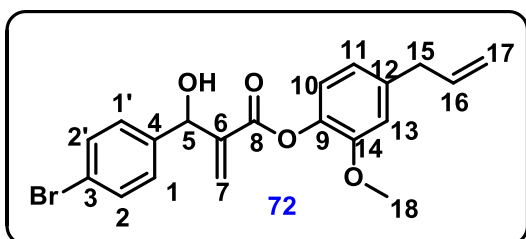
RENDIMENTO: 73%

RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 8,26 – 7,34 (m, 7H, H-Ar); 7,05 – 6,66 (m, 3H, H-Ar); 6,57 (s, 1H, H-C-OH); 6,48 (s, 1H, CH₂=C); 6,07 – 5,80 (m, 1H, CH=CH₂); 5,70 (s, 1H, CH₂=C); 5,11 (dd, J = 10,7, 6,4 Hz, 2H, CH₂=CH); 3,73 (s, 3H, CH₃OPh); 3,38 (t, J = 9.7 Hz, 3H, CH₂Ph e HO-C).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 165,67 (C₁₄); 151,38 (C₂₀); 142,28 (C₁₃); 139,87 (C₁₈); 138,37 (C₁₅); 137,68 (C₂₂); 136,96 (C₁₀); 134,49 (C₉); 131,56 (C₄); 129,43 (C₁₂); 129,32 (C₆); 126,90 (C₅); 126,31 126,07 (C₃); 125,38 (C₂); 124,61 (C₇); 123,18 (C₁); 121,40 (C₈); 121,33 (C₁₆); 116,90 (C₁₇); 113,39 (C₂₃); 70,11 (C₁₉); 56,52 (C₁₁); 40,76 (C₂₄);

IV (cm⁻¹): 3469 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1735 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1637 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1602 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1033 cm⁻¹ (C-O-C, estiramento simétrico do grupamento Metoxila).

Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-((4-bromofenil) (hidroxi)metil), (72).



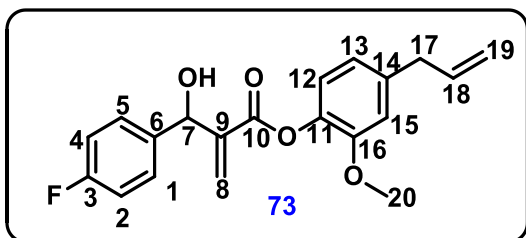
RENDIMENTO: 68%

RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,58 – 7,40 (m, 2H, H-Ar); 7,27 (dd, J = 7,6, 8,0 Hz, 2H, H-Ar); 7,00 – 6,64 (m, 3H, H-Ar); 6,57 (s, 1H, H-C-OH); 6,06 – 5,80 (m, 2H, CH₂=C e CH=CH₂); 5,61 (s, 1H, CH₂=C); 5,18 – 4,99 (m, 2H, CH₂=CH); 3,70 (s, 3H, CH₃OPh); 3,36 (d, J = 6,7 Hz, 3H, CH₂Ph e HO-C).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,34 (C₈); 150,56 (C₁₄); 141,32 (C₄); 140,17 (C₃); 139,29 (C₆); 137,39 (C₁₂); 136,93 (C₁₆); 131,46 (C_{1e1'}); 128,54 (C_{2e2'}); 127,85 (C₉); 122,37 (C₁₀); 121,73 (C₇); 120,69 (C₁₁); 116,25 (C₁₇); 112,65 (C₁₃); 72,64 (C₅); 55,73 (C₁₈); 40,07 (C₁₅).

IV (cm⁻¹): 3450 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1735 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1637 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1602 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1035 cm⁻¹ (C-O-C, estiramento simétrico do grupamento Metoxila); 1126 cm⁻¹ (C-Br).

Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-((4-fluorfenil)(hidroxi)metil), (73).



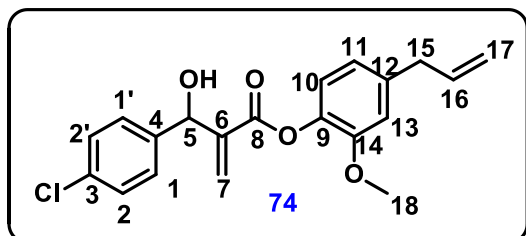
RENDIMENTO: 71%

RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,39 (dd, J = 8,3, 5,6 Hz, 2H, H-Ar); 7,03 (t, J = 8,7 Hz, 2H, H-Ar); 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-Ar); 6,74 (d, J = 7,0 Hz, 2H, H-Ar); 6,56 (s, 1H, H-C-OH); 6,13 – 5,79 (m, 2H, CH₂=C e CH=CH₂); 5,64 (s, 1H, CH₂=C); 5,20 – 4,98 (m, 2H, CH₂=CH); 3,70 (s, 3H, CH₃OPh); 3,35 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH₂Ph e HO-C).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 162,27 (C_F); 161,89 (C₁₀); 157,38 (C₃); 148,09 (C₁₆); 139,13 (C₆); 136,75 (C₉); 134,94 (C₁₄); 134,51 (C₁₁); 134,27 (C₁₈); 126,13 (C₅); 125,97 (C₁); 125,01 (C₉); 119,85 (C₁₂); 118,17 (C₁₃); 113,71 (C₁₉); 112,90 (C₄); 112,47 (C₂); 110,16 (C₁₅); 69,97 (C₇); 53,19 (C₂₀); 37,54 (C₁₇).

IV (cm⁻¹): 3487 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1734 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1637 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1602 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1035 cm⁻¹ (C-O-C, estiramento simétrico do grupamento Metoxila); 1128 cm⁻¹(C-F).

Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-((4-clorofenil) (hidroxi)metil), (74).



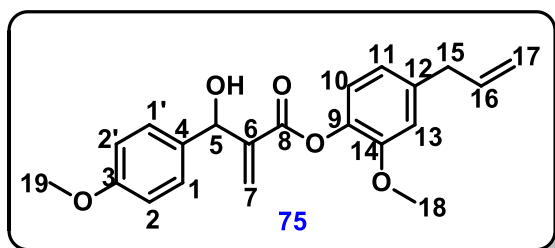
RENDIMENTO: 71%

RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,57 – 7,26 (m, 4H, H-Ar); 7,00 – 6,67 (m, 3H, H-Ar); 6,57 (s, 1H, H-C-OH); 6,12 – 5,77 (m, 2H, CH₂=C e CH=CH₂); 5,63 (s, 1H, CH₂=C); 5,21 – 4,96 (m, 2H, CH₂=CH); 3,71 (s, 3H, CH₃OPh), 3,32 (t, J = 12,8 Hz, 3H, CH₂Ph e HO-C).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 161,83 (C₈); 148,04 (C₁₄); 138,85 (C₄); 137,10 (C₃); 136,77 (C₆); 134,87 (C₁₂); 134,40 (C₁₆); 131,03 (C₉); 125,99 (C_{1e1'}); 125,66 (C_{2e2'}); 125,30 (C₇); 119,84 (C₁₀); 118,16 (C₁₁); 113,71 (C₁₇); 110,12 (C₁₃); 70,11 (C₅); 53,23 (C₁₈); 37,55 (C₁₅).

IV (cm⁻¹): 3495 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1734 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1637 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1602 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1035 cm⁻¹ (C-O-C, estiramento simétrico do grupamento Metoxila); 1128 cm⁻¹(C-Cl).

Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-((4-metoxifenil)(hidroxi)metil), (75).



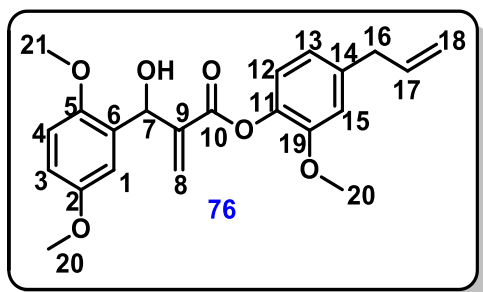
RENDIMENTO: 62%

RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,57 – 7,26 (m, 4H, H-Ar); 7,00 – 6,67 (m, 3H, H-Ar); 6,57 (s, 1H, H-C-OH); 6,12 – 5,77 (m, 2H, CH₂=C e CH=CH₂); 5,63 (s, 1H, CH₂=C); 5,21 – 4,96 (m, 2H, CH₂=CH); 3,71 (s, 3H, CH₃OPh), 3,32 (t, J = 12,8 Hz, 3H, CH₂Ph e HO-C).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,54 (C₈); 159,21 (C₃); 150,69 (C₁₄); 141,94 (C₆); 139,13 (C₁₂); 137,56 (C₄); 136,98 (C₁₆); 133,28 (C₉); 128,10 (C_{1e1'}); 127,14 (C₇); 122,43 (C₁₀); 120,50 (C₁₁); 116,17 (C₁₇); 113,76 (C_{2e2'}); 112,68 (C₁₃); 72,71 (C₅); 55,78 (C₁₉); 55,27 (C₁₈); 40,06 (C₁₅).

IV (cm⁻¹): 3476 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1735 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1635 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1606 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1033 cm⁻¹ (C-O-C, estiramento simétrico do grupamento Metoxila).

Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-((2,5-dimetoxifenil) (hidroxi)metil), (76).



RENDIMENTO: 67%

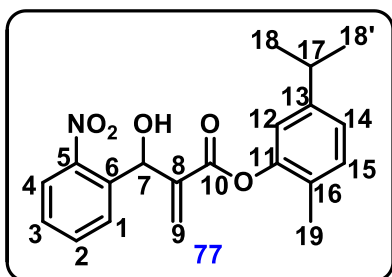
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,08 – 6,88 (m, 2H, H-Ar); 6,85 – 6,68 (m, 4H, H-Ar); 6,54 (s, 1H, H-C-OH); 6,08 – 5,78 (m, 3H, CH=CH₂ e CH₂=C); 5,17 – 5,01 (m, 2H, CH₂=CH); 4,03 – 3,61 (m, 10H, CH₃OPh e HO-C); 3,36 (d, J = 6,6 Hz, 2H, CH₂Ph).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 162,22 (C₁₀); 151,17 (C₂); 148,38 (C₅); 148,25 (C₁₉); 138,42 (C₉); 136,53 (C₁₄); 135,16 (C₁₁); 134,49 (C₁₇); 127,52 (C₈);

124,79 (C₆); 119,97 (C₁₂); 118,12 (C₃); 113,63 (C₁₈); 111,18 (C₁₅); 111,05 (C₄); 110,15 (C₃); 109,20 (C₁); 65,64 (C₇); 53,50 (C₂₁); 53,21 (C₂₀); 37,55 (C₁₆).

IV (cm⁻¹): 3500 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1737 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1637 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1602 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1033 cm⁻¹ (C-O-C, estiramento simétrico do grupamento Metoxila).

Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(2 nitrofenil)metil), (77).



RENDIMENTO: 72%

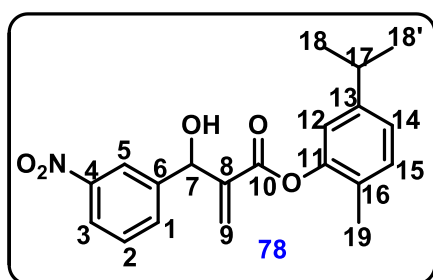
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,87 (dd, *J* = 7,1, 7,5 Hz, 2H, H-Ar); 7,62 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-Ar); 7,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-Ar); 7,03 (dd, *J* = 7,6, 7,8 Hz, 2H, H-Ar); 6,81 (s, 1H, H-Ar); 6,58 (s, 1H, H-C-OH); 6,30 (s, 1H, CH₂=C); 5,86 (s, 1H, CH₂=C); 3,82 (s, 1H, HO-C); 2,99 – 2,67 (m, 1H, HC-(CH₃)₂); 1,96 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,36 (C₁₀); 148,92 (C₁₁); 148,12 (C₅); 140,83 (C₁₃); 136,39 (C₈); 133,61 (C₂); 130,93 (C₁₅); 128,96 (C₃); 128,79 (C₁); 127,70 (C₆); 127,66 (C₉); 127,18 (C₁₆); 124,78 (C₄); 124,32 (C₁₄); 119,61 (C₁₂); 67,54 (C₇); 33,53 (C₁₇); 23,89 (C_{18e18}); 15,55 (C₁₉).

IV (cm⁻¹): 3489 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1734 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1624 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1527 e 1348 cm⁻¹ (Deformação axial assimétrica e simétrica de NO₂).

MS-TOF: [íon M⁺Na [C₂₀H₂₁NO₅] = 378,1374 m/z.

Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(3 nitrofenil)metil), (78).



RENDIMENTO: 63%

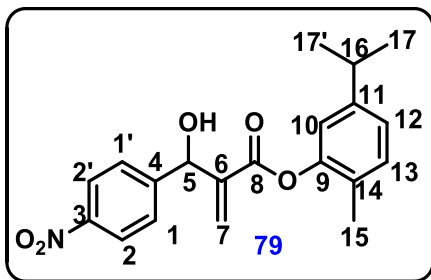
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 8,30 (s, 1H, H-Ar); 8,15 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H, H-Ar); 7,79 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-Ar); 7,53 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-Ar); 7,06 (dd, *J* = 7,2, 7,8 Hz, 2H, H-Ar); 6,79 (s, 1H, H-Ar); 6,68 (s, 1H, H-C-OH); 6,13 (s, 1H, CH₂=C); 5,74 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H, CH₂=C); 3,36 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, HO-C), 2,97 – 2,71 (m, 1H, HC-(CH₃)₂); 1,95 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,29 (C₁₀); 148,69 (C₁₁); 148,29 (C₄); 143,56 (C₁₃); 140,81 (C₆); 132,90 (C₁); 131,01 (C₂); 129,44 (C₁₅); 128,36 (C₈); 128,28 (C₉); 126,99 (C₁₆); 124,51 (C₅); 122,89 (C₃); 121,65 (C₁₄); 119,49 (C₁₂); 72,17 (C₇); 33,51 (C₁₇); 23,87 (C_{18e18'}); 15,60 (C₁₉).

IV (cm⁻¹): 3450 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1735 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1637 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1602 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1531 e 1350 cm⁻¹ (Deformação axial assimétrica e simétrica de NO₂).

MS-TOF: [íon M⁺Na [C₂₀H₂₁NO₅] = 378,1355 m/z.

Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 nitrofenil)metil), (79).



RENDIMENTO: 92%

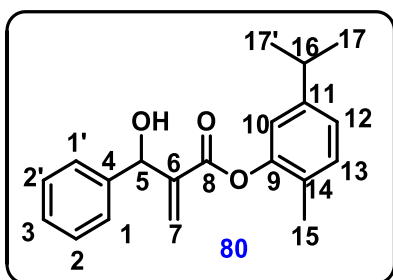
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H-Ar); 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 2H, H-Ar); 7,06 (dd, J = 7,4, 7,8 Hz, 2H, H-Ar); 6,78 (d, J = 1,2 Hz, 1H, H-Ar); 6,67 (s, 1H, H-C-OH); 6,12 (s, 1H, CH₂=C); 5,75 (d, J = 4,8 Hz, 1H, CH₂=C); 3,50 (d, J = 4,9 Hz, 1H, HO-C); 2,85 (hept, J = 6,8 Hz, 1H, HC-(CH₃)₂); 1,95 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,24 (C₈); 148,63 (C₄); 148,27 (C₉); 147,48 (C₃); 140,93 (C₁₁); 131,01 (C₁₃); 128,23 (C₆); 128,16 (C₇); 127,56 (C_{2e2'}); 126,95 (C₁₄); 124,49 (C₁₂); 123,63 (C_{1e1'}); 119,46 (C₁₀); 72,36 (C₅); 33,50 (C₁₆); 23,85 (C_{17e17'}); 15,57 (C₁₅).

IV (cm⁻¹): 3510 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1728 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1624 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1606 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1521 e 1348 cm⁻¹ (Deformação axial assimétrica e simétrica de NO₂).

MS-TOF: [Íon M⁺Na [C₂₀H₂₁NO₅] = 378,1361 m/z.

Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(fenil)metil), (80).



RENDIMENTO: 78%

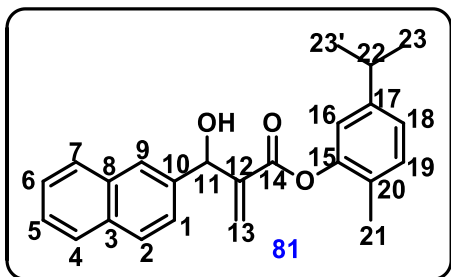
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,45 – 7,28 (m, 5H, H-Ar); 7,01 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 2H, H-Ar); 6,74 (d, J = 1,1 Hz, 1H, H-Ar); 6,57 (s, 1H, H-C-OH); 6,05 (s, 1H, CH₂=C); 5,64 (s, 1H, CH₂=C); 2,82 (dt, J = 13,8, 6,9 Hz, 2H, HO-C e HC-(CH₃)₂); 1,88 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 162,11 (C₈); 146,40 (C₉); 145,61 (C₁₁); 139,29 (C₄); 138,72 (C₆); 128,43 (C₃); 126,04 (C_{2e2'}); 125,52 (C₁₃); 124,75 (C₇); 124,55 (C₁₄); 124,36 (C_{1e1'}); 121,81 (C₁₂); 117,11 (C₁₀); 70,64 (C₅); 31,03 (C₁₆); 21,41 (C_{17e17'}); 13,03 (C₁₅).

IV (cm⁻¹): 3458 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1730 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1625 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1500 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático).

MS-TOF: [Íon M⁺Na [C₂₀H₂₂O₃] = 333,1514 m/z.

Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(naftalen-2-il) metil), (81).



RENDIMENTO: 78%

RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,92 – 7,74 (m, 4H, H-Ar); 7,47 (dd, J = 7,0, 6,7 Hz, 3H, H-Ar); 7,00 (dd, J = 8,8, 7,8 Hz, 2H, H-Ar); 6,71 (s, 1H, H-Ar); 6,62 (s, 1H, H-C-OH); 6,08 (s, 1H, CH₂=C); 5,82 (s, 1H, CH₂=C); 3,24 (s, 1H, HO-C); 2,79 (dt, J = 13,8, 6,9 Hz, 1H, HC-(CH₃)₂); 1,87 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

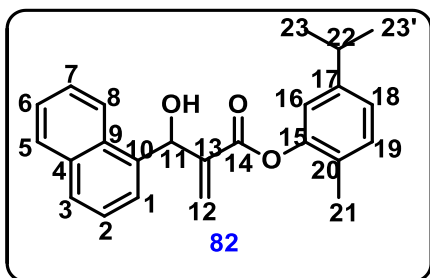
RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,71 (C₁₄); 148,91 (C₁₅); 148,14 (C₁₇); 141,77 (C₁₂); 138,57 (C₁₀); 133,27 (C₈); 133,12 (C₃); 130,93 (C₁₉); 128,36 (C₁);

128,15 (C₄); 127,70 (C₇); 127,42 (C₁₃); 127,23 (C₂₀); 126,25 (C₉); 126,16 (C₂); 125,88 (C₆); 124,69 (C₅); 124,33 (C₁₈); 119,62 (C₁₆); 73,28 (C₁₁); 33,51 (C₂₂); 23,88 (C_{23e23'}); 15,61 (C₂₁).

IV (cm⁻¹): 3450 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1734 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1624 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1506 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático).

MS-TOF: [Íon M⁺Na [C₂₄H₂₄O₃] = 383,1632 m/z.

Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(naftalen-1-il) metil), (82).



RENDIMENTO: 71%

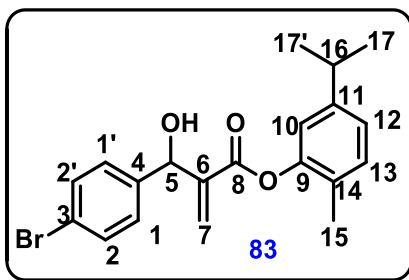
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,88 – 7,74 (m, 4H, H-Ar); 7,47 (m, 3H, H-Ar); 7,00 (dd, *J* = 8,2, 7,8 Hz, 2H, H-Ar); 6,71 (s, 1H, H-Ar); 6,62 (s, 1H, H-C-OH); 6,08 (s, 1H, CH₂=C); 5,82 (s, 1H, CH₂=C); 3,24 (s, 1H, HO-C); 2,79 (dt, *J* = 13,8, 6,9 Hz, 1H, HC-(CH₃)₂); 1,87 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 165,07 (C₁₄); 148,98 (C₁₅); 148,12 (C₁₇); 141,74 (C₁₃); 136,43 (C₁₀); 133,89 (C₄); 130,93 (C₁₉); 130,75 (C₅); 128,82 (C₁₂); 128,21 (C₉); 128,09 (C₂₀); 127,20 (C₃); 126,38 (C₇); 125,75 (C₂); 125,38 (C₆); 124,63 (C₁); 124,29 (C₈); 123,70 (C₁₈); 119,64 (C₁₆); 69,30 (C₁₁); 33,54 (C₂₂); 23,90 (C_{23e23'}); 15,62 (C₂₁).

IV (cm⁻¹): 3440 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1734 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1625 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1508 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático).

MS-TOF: [Íon M⁺Na [C₂₄H₂₄O₃] = 383,1652 m/z.

Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 bromofenil)metil), (83).



RENDIMENTO: 83%

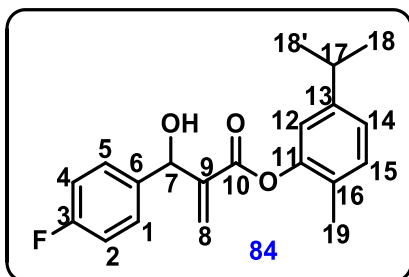
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H-Ar); 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H-Ar); 7,03 (d, J = 7,9, 2H, H-Ar); 6,75 (s, 1H, H-Ar); 6,59 (s, 1H, H-C-OH); 6,05 (s, 1H, CH₂=C); 5,60 (s, 1H, CH₂=C); 3,30 (s, 1H, HO-C); 2,84 (dt, J = 13,8, 6,9 Hz, 1H, HC-(CH₃)₂); 1,92 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,48 (C₈); 148,81 (C₉); 148,20 (C₁₁); 141,43 (C₄); 140,32 (C₆); 131,60 (C_{2e2'}); 130,98 (C₁₃); 128,58 (C_{1e1'}); 127,37 (C₇); 127,13 (C₁₄); 124,40 (C₁₂); 121,91 (C₃); 119,56 (C₁₀); 72,51 (C₅); 33,53 (C₁₆); 23,91 (C_{17e17'}); 15,60 (C₁₅).

IV (cm⁻¹): 3197 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1737 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1625 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1591 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1147 cm⁻¹ (C-Br).

MS-TOF: [Íon M⁺Na [C₂₀H₂₁BrO₃] = 411,0619 e 413,0600 m/z.

Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 fluorenil)metil), (84).



RENDIMENTO: 77%

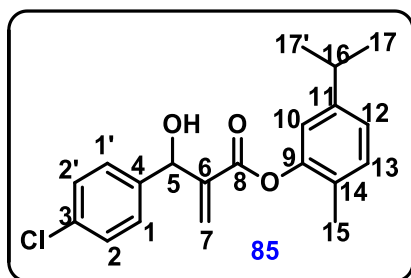
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,39 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 2H, H-Ar); 7,16 – 6,94 (m, 4H, H-Ar); 6,75 (s, 1H, H-Ar); 6,59 (s, 1H, H-C-OH); 6,06 (s, 1H, CH₂=C); 5,64 (s, 1H, CH₂=C); 3,35 – 2,69 (m, 2H, HO-C e HC-(CH₃)₂); 1,91 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,89 (C_F); 164,52 (C₁₀); 160,00 (C₃); 148,82 (C₁₁); 148,18 (C₁₃); 141,70 (C₆); 137,05 (C₉); 136,99 (C₈); 130,95 (C₁₅); 128,67 (C₅); 128,51 (C₁); 127,14 (C₁₆); 124,37 (C₁₄); 119,55 (C₁₂); 115,57 (C₂); 115,14 (C₄); 72,51 (C₇); 33,52 (C₁₇); 23,88 (C_{18e18'}); 15,52 (C₁₉).

IV (cm⁻¹): 3456 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1739 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1624 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1602 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1147 cm⁻¹ (C-F).

MS-TOF: [íon M⁺Na [C₂₀H₂₁FO₃] = 351,1427 m/z.

Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 clorofenil)metil), (85).



RENDIMENTO: 85%

RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,37 – 7,19 (m, 4H, H-Ar); 7,14 – 6,94 (m, 2H, H-Ar); 6,75 (s, 1H, H-Ar); 6,59 (s, 1H, H-C-OH); 6,05 (s, 1H, CH₂=C); 5,62 (s, 1H, CH₂=C); 3,21 (s, 1H, HO-C); 2,95 – 2,72 (m, 1H, HC-(CH₃)₂); 1,92 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

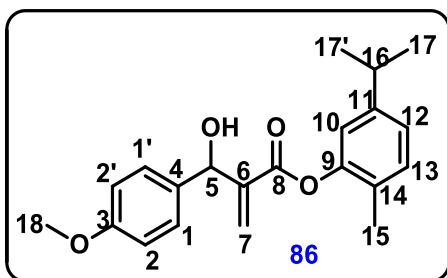
RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,49 (C₈); 148,81 (C₉); 148,20 (C₁₁); 141,49 (C₄); 139,77 (C₆); 133,76 (C₇); 130,97 (C₁₃); 128,65 (C_{2e2'}); 128,22 (C_{1e1'});

127,35 (C₁₄); 127,13 (C₃); 124,40 (C₁₂); 119,55 (C₁₀); 72,52 (C₅); 33,53 (C₁₆); 23,89 (C_{17e17'}); 15,57 (C₁₅).

IV (cm⁻¹): 3197 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1737 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1631 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1597 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1147 cm⁻¹ (C-Cl).

MS-TOF: [Íon M⁺Na [C₂₀H₂₁FO₃] = 367,1084 m/z.

Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 metoxifenil)metil), (86).



RENDIMENTO: 60%

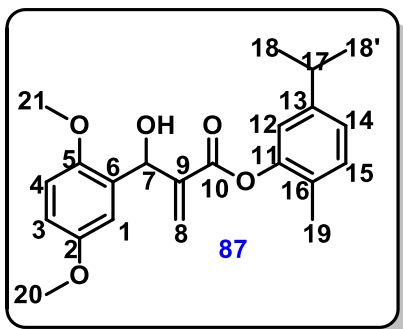
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H, H-Ar); 7,13 – 6,73 (m, 5H, H-Ar); 6,58 (s, 1H, H-C-OH); 6,07 (s, 1H, CH₂=C); 5,64 (s, 1H, CH₂=C); 3,80 (s, 3H, H₃CO-Ph); 3,03 – 2,59 (m, 2H, HO-C e HC-(CH₃)₂); 1,92 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,63 (C₈); 159,37 (C₉); 148,88 (C₁₁); 148,09 (C₆); 141,94 (C₄); 133,35 (C₁₃); 130,88 (C_{1e1'}); 128,12 (C₇); 127,21 (C₁₄); 126,70 (C₁₂); 124,26 (C₁₀); 119,60 (C_{2e2'}); 113,90 (C₅); 72,77 (C₁₈); 33,51 (C₁₆); 23,88 (C_{17e17'}); 15,59 (C₁₅).

IV (cm⁻¹): 3462 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1735 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1610 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1585 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1033 cm⁻¹ (C-O-C, estiramento simétrico do grupamento Metoxila).

MS-TOF: [Íon M⁺Na [C₂₁H₂₄O₄] = 363,1577 m/z.

Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(2,5-dimetoxifenil)metil), (87).



RENDIMENTO: 78%

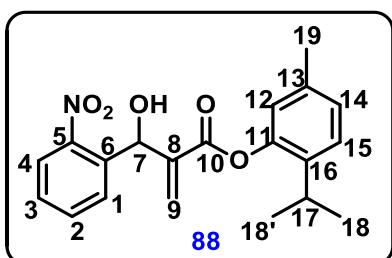
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,17 – 6,97 (m, 3H, H-Ar); 6,83 (s, 3H, H-Ar); 6,58 (s, 1H, H-C-OH); 5,96 (s, 2H, CH₂=C); 3,78 (d, J = 7,0 Hz, 6H, H₃CO-Ph); 3,49 (s, 1H, HO-C); 2,96 - 2,76 (m, 1H, HC-(CH₃)₂); 2,02 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,88 (C₁₀); 153,75 (C₂); 150,96 (C₅); 149,05 (C₁₁); 148,06 (C₉); 141,21 (C₁₆); 130,88 (C₁₄); 130,14 (C₁₃); 127,27 (C₈); 126,96 (C₆); 124,21 (C₁₅); 119,68 (C₁₂); 113,74 (C_{4e3}); 113,69 (C₁); 111,89 (C₇); 68,19 (C₂₁); 56,01 (C₂₀); 55,77 33,54 (C₁₇); 23,90 (C_{18e18'}); 15,62 (C₁₉).

IV (cm⁻¹): 3475 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1735 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1622 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1589 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1041 cm⁻¹ (C-O-C, estiramento simétrico do grupamento Metoxila).

MS-TOF: [Íon M⁺Na [C₂₂H₂₆O₅] = 393,1678 m/z.

Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(2 nitrofenil)metil), (88).



RENDIMENTO: 58%

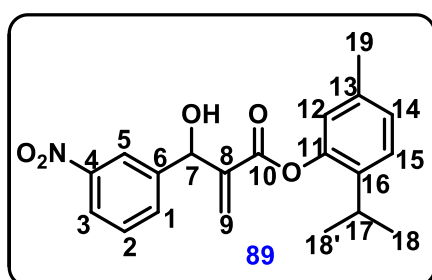
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,87 (dd, J = 7,1, 7,8 Hz, 2H, H-Ar); 7,62 (t, J = 7,5 Hz, 1H, H-Ar); 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H, H-Ar); 7,03 (dd, J = 8,6, 7,8 Hz, 2H, H-Ar); 6,81 (s, 1H, H-Ar); 6,58 (s, 1H, H-C-OH); 6,30 (s, 1H, CH₂=C); 5,86 (s, 1H, CH₂=C); 3,82 (s, 1H, HO-C); 2,99 – 2,67 (m, 1H, HC-(CH₃)₂); 1,96 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,40 (C₁₀); 148,92 (C₁₁); 148,12 (C₅); 140,83 (C₁₃); 136,39 (C₈); 133,61 (C₂); 130,93 (C₁₅); 128,96 (C₃); 128,79 (C₁); 127,70 (C₆); 127,66 (C₉); 127,18 (C₁₆); 124,78 (C₄); 124,32 (C₁₄); 119,61 (C₁₂); 67,54 (C₇); 33,53 (C₁₇); 23,89 (C_{18e18'}); 15,55 (C₁₉).

IV (cm⁻¹): 3450 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1732 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1620 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1527 e 1348 cm⁻¹ (Deformação axial assimétrica e simétrica de NO₂).

MS-TOF: [íon M⁺Na [C₂₀H₂₁NO₅] = 378,1447 m/z.

Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(3 nitrofenil)metil), (**89**).



RENDIMENTO: 73%

RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 8,30 (s, 1H, H-Ar); 8,15 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H, H-Ar); 7,79 (d, J = 7,7 Hz, 1H, H-Ar); 7,53 (t, J = 7,9 Hz, 1H, H-Ar); 7,06 (dd, J = 8,2, 7,8 Hz, 2H, H-Ar); 6,79 (s, 1H, H-Ar); 6,68 (s, 1H, H-C-OH); 6,13 (s, 1H, CH₂=C);

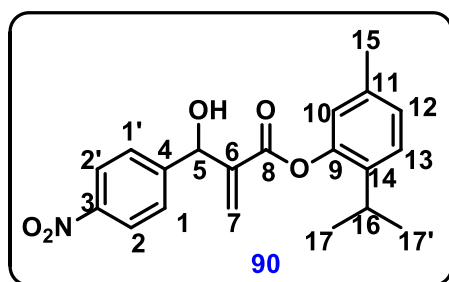
5,74 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$); 3,36 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, HO-C), 2,97 – 2,71 (m, 1H, $\text{HC}-(\text{CH}_3)_2$); 1,95 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{Ph}$); 1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2-\text{CH}$).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,30 (C₁₀); 148,69 (C₁₁); 148,29 (C₄); 143,56 (C₁₃); 140,81 (C₆); 132,90 (C₁); 131,01 (C₂); 129,44 (C₁₅); 128,36 (C₈); 128,28 (C₉); 126,99 (C₁₆); 124,51 (C₅); 122,89 (C₃); 121,65 (C₁₄); 119,49 (C₁₂); 72,17 (C₇); 33,51 (C₁₇); 23,87 (C_{18e18}); 15,60 (C₁₉).

IV (cm⁻¹): 3493 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1730 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1622 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1531 e 1350 cm⁻¹ (Deformação axial assimétrica e simétrica de NO₂).

MS-TOF: [Íon M⁺Na [C₂₀H₂₁NO₅] = 378,1329 m/z.

Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 nitrofenil)metil), (90).



RENDIMENTO: 80%

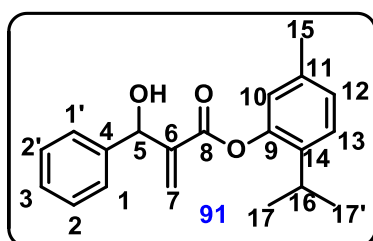
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 8,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-Ar); 7,63 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-Ar); 7,06 (dd, $J = 7,4, 7,8$ Hz, 2H, H-Ar); 6,78 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H-Ar); 6,67 (s, 1H, H-C-OH); 6,12 (s, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$); 5,75 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$); 3,50 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H, HO-C); 2,85 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H, $\text{HC}-(\text{CH}_3)_2$); 1,95 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{Ph}$); 1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2-\text{CH}$).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,24 (C₈); 148,63 (C₄); 148,27 (C₉); 147,48 (C₃); 140,93 (C₁₁); 131,01 (C₁₃); 128,23 (C₆); 128,16 (C₇); 127,56 (C_{2e2'}); 126,95 (C₁₄); 124,49 (C₁₂); 123,63 (C_{1e1'}); 119,46 (C₁₀); 72,36 (C₅); 33,50 (C₁₆); 23,85 (C_{17e17'}); 15,57 (C₁₅).

IV (cm⁻¹): 3485 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1732 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1606 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1523 e 1348 cm⁻¹ (Deformação axial assimétrica e simétrica de NO₂).

MS-TOF: [Íon M⁺Na [C₂₀H₂₁NO₅] = 378,1330 m/z.

Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(fenil)metil), (91).



RENDIMENTO: 80%

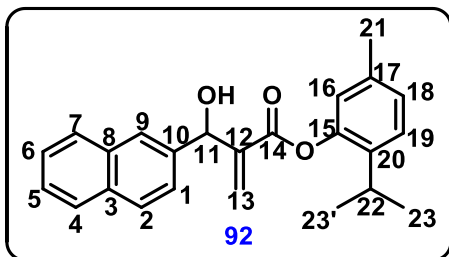
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,45 – 7,28 (m, 5H, H-Ar); 7,01 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, H-Ar); 6,74 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H, H-Ar); 6,57 (s, 1H, H-C-OH); 6,05 (s, 1H, CH₂=C); 5,64 (s, 1H, CH₂=C); 2,82 (dt, *J* = 13,8, 6,9 Hz, 2H, HO-C e HC-(CH₃)₂); 1,88 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 162,13 (C₈); 146,40 (C₉); 145,61 (C₁₁); 139,29 (C₄); 138,72 (C₆); 128,43 (C₃); 126,04 (C_{2e2'}); 125,52 (C₁₃); 124,75 (C₇); 124,55 (C₁₄); 124,36 (C_{1e1'}); 121,81 (C₁₂); 117,11 (C₁₀); 70,64 (C₅); 31,03 (C₁₆); 21,41 (C_{17e17'}); 13,03 (C₁₅).

IV (cm⁻¹): 3458 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1730 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1625 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1500 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático).

MS-TOF: [Íon M⁺Na [C₂₀H₂₂O₃] = 333,1491 m/z.

Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(naftalen-2-il) metil), (92).



RENDIMENTO: 71%

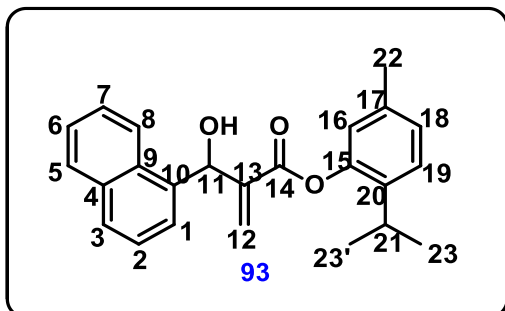
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,92 – 7,74 (m, 4H, H-Ar); 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 3H, H-Ar); 7,00 (d, J = 7,8 Hz, 2H, H-Ar); 6,71 (s, 1H, H-Ar); 6,62 (s, 1H, H-C-OH); 6,08 (s, 1H, CH₂=C); 5,82 (s, 1H, CH₂=C); 3,24 (s, 1H, HO-C); 2,79 (dt, J = 13,8, 6,9 Hz, 1H, HC-(CH₃)₂); 1,87 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,71 (C₁₄); 148,91 (C₁₅); 148,14 (C₁₇); 141,77 (C₁₂); 138,57 (C₁₀); 133,27 (C₈); 133,12 (C₃); 130,93 (C₁₉); 128,36 (C₁); 128,15 (C₄); 127,70 (C₇); 127,42 (C₁₃); 127,23 (C₂₀); 126,25 (C₉); 126,16 (C₂); 125,88 (C₆); 124,69 (C₅); 124,33 (C₁₈); 119,62 (C₁₆); 73,28 (C₁₁); 33,51 (C₂₂); 23,88 (C_{23e23'}); 15,61 (C₂₁).

IV (cm⁻¹): 3450 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1734 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1624 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1506 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático).

MS-TOF: [íon M⁺Na [C₂₄H₂₄O₃] = 383,1645 m/z.

Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(naftalen-1-il) metil), (93).



RENDIMENTO: 67%

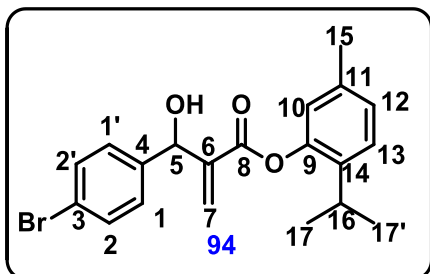
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,88 – 7,74 (m, 4H, H-Ar); 7,47 (m, 3H, H-Ar); 7,00 (d, J = 7,8 Hz, 2H, H-Ar); 6,71 (s, 1H, H-Ar); 6,62 (s, 1H, H-C-OH); 6,08 (s, 1H, CH₂=C); 5,82 (s, 1H, CH₂=C); 3,24 (s, 1H, HO-C); 2,79 (dt, J = 13,8, 6,9 Hz, 1H, HC-(CH₃)₂); 1,87 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 165,07 (C₁₄); 148,98 (C₁₅); 148,12 (C₁₇); 141,74 (C₁₃); 136,43 (C₁₀); 133,89 (C₄); 130,93 (C₁₉); 130,75 (C₅); 128,82 (C₁₂); 128,21 (C₉); 128,09 (C₂₀); 127,20 (C₃); 126,38 (C₇); 125,75 (C₂); 125,38 (C₆); 124,63 (C₁); 124,29 (C₈); 123,70 (C₁₈); 119,64 (C₁₆); 69,30 (C₁₁); 33,54 (C₂₂); 23,90 (C_{23e23'}); 15,62 (C₂₁).

IV (cm⁻¹): 3439 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1734 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1625 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1508 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático).

MS-TOF: [Ion M⁺Na [C₂₄H₂₄O₃] = 383,1656 m/z.

Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 bromofenil)metil), (94).



RENDIMENTO: 77%

RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H-Ar); 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H-Ar); 7,03 (d, J = 7,9, 2H, H-Ar); 6,75 (s, 1H, H-Ar); 6,59 (s, 1H, H-C-OH); 6,05 (s, 1H, CH₂=C); 5,60 (s, 1H, CH₂=C); 3,30 (s, 1H, HO-C); 2,84 (dt, J = 13,8, 6,9 Hz, 1H, HC-(CH₃)₂); 1,92 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

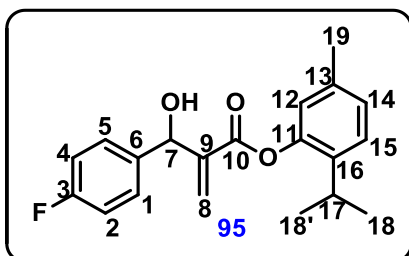
RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,48 (C₈); 148,81 (C₉); 148,20 (C₁₁); 141,43 (C₄); 140,32 (C₆); 131,60 (C_{2e2'}); 130,98 (C₁₃); 128,58 (C_{1e1'}); 127,37 (C₇);

127,13 (C₁₄); 124,40 (C₁₂); 121,91 (C₃); 119,56 (C₁₀); 72,51 (C₅); 33,53 (C₁₆); 23,91 (C_{17e17'}); 15,60 (C₁₅).

IV (cm⁻¹): 3197 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1737 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1625 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1591 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1147 cm⁻¹ (C-Br).

MS-TOF: [Íon M⁺Na [C₂₀H₂₁BrO₃] = 411,0592 e 413,0573 m/z.

Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 fluorfenil)metil), (95).



RENDIMENTO: 70%

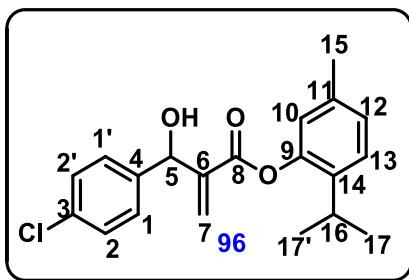
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,39 (dd, *J* = 8,6, 5,4 Hz, 2H, H-Ar); 7,16 – 6,94 (m, 4H, H-Ar); 6,75 (s, 1H, H-Ar); 6,59 (s, 1H, H-C-OH); 6,06 (s, 1H, CH₂=C); 5,64 (s, 1H, CH₂=C); 3,35 – 2,69 (m, 2H, HO-C e HC-(CH₃)₂); 1,91 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,90 (C_F); 164,52 (C₁₀); 160,00 (C₃); 148,82 (C₁₁); 148,18 (C₁₃); 141,70 (C₆); 137,05 (C₉); 136,99 (C₈); 130,95 (C₁₅); 128,67 (C₅); 128,51 (C₁); 127,14 (C₁₆); 124,37 (C₁₄); 119,55 (C₁₂); 115,57 (C₂); 115,14 (C₄); 72,51 (C₇); 33,52 (C₁₇); 23,88 (C_{18e18'}); 15,52 (C₁₉).

IV (cm⁻¹): 3456 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1739 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1624 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1602 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1147 cm⁻¹ (C-F).

MS-TOF: [Íon M⁺Na [C₂₀H₂₁FO₃] = 351,1398 m/z.

Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 clorofenil)metil), (96).



RENDIMENTO: 75%

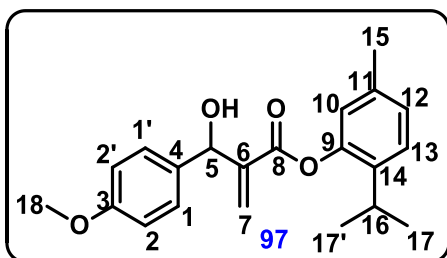
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,37 – 7,19 (m, 4H, H-Ar); 7,14 – 6,94 (m, 2H, H-Ar); 6,75 (s, 1H, H-Ar); 6,59 (s, 1H, H-C-OH); 6,05 (s, 1H, CH₂=C); 5,62 (s, 1H, CH₂=C); 3,21 (s, 1H, HO-C); 2,95 – 2,72 (m, 1H, HC-(CH₃)₂); 1,92 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,49 (C₈); 148,81 (C₉); 148,20 (C₁₁); 141,49 (C₄); 139,77 (C₆); 133,76 (C₇); 130,97 (C₁₃); 128,65 (C_{2e2'}); 128,22 (C_{1e1'}); 127,35 (C₁₄); 127,13 (C₃); 124,40 (C₁₂); 119,55 (C₁₀); 72,52 (C₅); 33,53 (C₁₆); 23,89 (C_{17e17'}); 15,57 (C₁₅).

IV (cm⁻¹): 3196 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1737 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1631 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1597 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1147 cm⁻¹ (C-Cl).

MS-TOF: [Íon M⁺Na [C₂₀H₂₁ClO₃] = 367,1103 m/z.

Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 metoxifenil)metil), (97).



RENDIMENTO: 62%

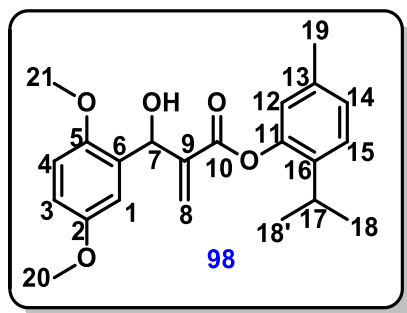
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,35 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-Ar); 7,13 – 6,73 (m, 5H, H-Ar); 6,58 (s, 1H, H-C-OH); 6,07 (s, 1H, CH₂=C); 5,64 (s, 1H, CH₂=C); 3,80 (s, 3H, H₃CO-Ph); 3,03 – 2,59 (m, 2H, HO-C e HC-(CH₃)₂); 1,92 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,20 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,62 (C₈); 159,37 (C₉); 148,88 (C₁₁); 148,09 (C₆); 141,94 (C₄); 133,35 (C₁₃); 130,88 (C_{1e1'}); 128,12 (C₇); 127,21 (C₁₄); 126,70 (C₁₂); 124,26 (C₁₀); 119,60 (C_{2e2'}); 113,90 (C₅); 72,77 (C₁₈); 33,51 (C₁₆); 23,88 (C_{17e17'}); 15,59 (C₁₅).

IV (cm⁻¹): 3462 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1735 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1610 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1585 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1033 cm⁻¹ (C-O-C, estiramento simétrico do grupamento Metoxila).

MS-TOF: [Ion M⁺Na [C₂₁H₂₄O₄] = 363,1599 m/z.

Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(2,5dimetoxifenil)metil), (98).



RENDIMENTO: 73%

RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 7,17 – 6,97 (m, 3H, H-Ar); 6,83 (s, 3H, H-Ar); 6,58 (s, 1H, H-C-OH); 5,96 (s, 2H, CH₂=C); 3,78 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H, H₃CO-Ph); 3,49 (s, 1H, HO-C); 2,96 - 2,76 (m, 1H, HC-(CH₃)₂); 2,02 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H, (CH₃)₂-CH).

RMN¹³C-APT (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 164,90 (C₁₀); 153,75 (C₂); 150,96 (C₅); 149,05 (C₁₁); 148,06 (C₉); 141,21 (C₁₆); 130,88 (C₁₄); 130,14 (C₁₃); 127,27 (C₈); 126,96 (C₆); 124,21 (C₁₅); 119,68 (C₁₂); 113,74 (C_{4e3}); 113,69 (C₁); 111,89 (C₇); 68,19 (C₂₁); 56,01 (C₂₀); 55,77 33,54 (C₁₇); 23,90 (C_{18e18'}); 15,62 (C₁₉).

IV (cm⁻¹): 3475 cm⁻¹ (O-H, estiramento); 1735 cm⁻¹ (C=O, estiramento); 1622 cm⁻¹ (C=C, do grupo vinil); 1589 cm⁻¹ (C=C, estiramento de anel aromático); 1041 cm⁻¹ (C-O-C, estiramento simétrico do grupamento Metoxila).

MS-TOF: [Íon M⁺Na [C₂₂H₂₆O₅] = 393,1699 m/z.

7.4. REALIZAÇÃO DOS ENSAIOS *IN VITRO* DA ATIVIDADE EM CÉLULAS PROMASTIGOTAS DE *LEISHMANIA AMAZONENSIS*

A avaliação comparativa da atividade leishmanicida dos adutos sintetizados, foi realizada em placas de 96 poços. Para avaliação da atividade leishmanicida utilizou-se *Leishmania amazonensis* (IFLA/BR/67/PH8), foram utilizadas formas celulares que estavam em fase logarítmica de crescimento (1x10⁶ células/mL). Os parasitos foram inoculados em meio Schneider completo contendo diferentes concentrações dos adutos derivados da reação de Baylis-Hilman e incubados a 25°C por 72 horas. Após incubação, inoculou-se 10 µL de 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-brometo de tetrazolium (MTT) na concentração de 5mg/mL e, passado quatro horas, acrescentou-se 50 µL de dodecil sulfato de sódio (DSS) na concentração de 10 mM.

Após vinte quatro horas, fez-se a leitura das placas na Leitora de microplacas por absorbância utilizando o comprimento de onda de 545 nm. A determinação da concentração que inibe 50% do crescimento dos parasitas (C₅₀) foi determinada utilizando o Programa SPSS 8.0 para Windows.

Referências

REFERÊNCIAS

- [1] – ARAÚJO, C. R. M.; FILHO, C. A. L.; SANTOS, V. L. A.; MAIA, G. L. A.; GONSALVES, A. A. Desenvolvimento de fármacos por hibridação molecular: uma aula prática de química medicinal usando comprimidos de paracetamol e sulfadiazina e a ferramenta virtual, **Química Nova**, v. 38, p. 868-873, 2015.
- [2] – PAVELKA, A.; SUSTA, A.; VOJTISEK, O.; BREMOVA, A.; Tri Klinicke Pokusys Benorylatem- Esterem Kyseliny Acetylsalicylove a Paracetamolu: Three clinical tests with benorilate (paracetamol acetylsalicylate). **Fysiatricky a Revmatologicky Vestnik**, v. 51, p. 321-328, 1973.
- [3] – SOUSA, S.; JULIANA, R.; KEESEN, T.; SILVA, E.; DE ASSIS, P.; DE OLIVEIRA, J.; CAPIM, S.; XAVIER, F.; MARINHO, B.; SILVA, F.; LIMA-JUNIOR, C.; VASCONCELLOS, M. Synthesis of 16 New Hybrids from Tetrahydropyrans Derivatives and Morita-Baylis-Hillman Adducts: In Vitro Screening against *Leishmania donovani*. **Molecules** (Basel. Online), v. 22, p. 207, 2017.
- [4] - COIMBRA, E.S., ANTINARELLI, L. M. R., SILVA, N. P., SOUZA, I. O., MEINEL, R. S., ROCHA, M. N., SOURES, R. P. P., SILVA, A. D. Quinoline derivatives: Synthesis, leishmanicidal activity and involvement of mitochondrial oxidative stress as mechanism of action. **Chemico-Biological Interactions**. v. 260, p.50-57, 2016.
- [5] - SANTOS, M. S., COELHO, F., LIMA-JÚNIOR, C. G., VASCONCELLOS, M. A. A. The Morita-Baylis-Hillman Reaction: Advances and Contributions from Brazilian Chemistry. **Current Organic Synthesis**. v.12, p. 830 – 852, 2015.
- [6] – LIMA-JUNIOR, C.G.; VASCONCELLOS, M.L.A.A. Morita-Baylis-Hillman adductus: Biological activities and potentialities to the discovery of new cheaper drugs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, p. 3954-3971, 2012.
- [7] – KAUFMAN, T. S. The Multiple Faces of Eugenol. A Versatile Starting Material and Building Block for Organic and Bio-Organic Synthesis and a Convenient

Precursor Toward Bio-Based Fine Chemicals. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.26, p.1055-1085, 2015.

[8] – FARIAS-JUNIOR, A. P.; RIOS, M. C.; MOURA, T. A.; ALMEIDA, R. P.; ALVES, P. B.; BLANK, A. F.; FERNANDES, R. P. M.; SCHER, R. Leishmanicidal activity of carvacrol-rich essential oil from *Lippia sidoides*. **Journal of Biological Research**, v. 45, p. 399–402, 2012.

[9] a) - MORAIS, S. M.; VILA-NOVA, N. S.; BEVILAQUA, C. M. L.; RONDON, F. C.; LOBO, C. H.; MOURA, A. A. A. N.; SALES, A. D.; RODRIGUES, A. P. R.; FIGUEREIDO, J. R.; CAMPELLO, C. C.; WILSON, M. E.; ANDRADE JR, H. F. Thymol and eugenol derivatives as potential antileishmanial agentes. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.22, p. 6250–6255, 2014. b) - MISHRA, J.; SAXENA, A.; SINGH, S.; Chemotherapy of Leishmaniasis: Past, Present and Future, **Current Medicinal Chemistry**, v.14, p.1153, 2007.

[10] - 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 Medicinal Chemistry**, v. 77, p. 422, 2014.

[11] – MUHAMMAD, T.; NOR HADIANI, I.; SYAHRUL, I.; EL HASSANE, A.; MANIKANDAN, S.; WAQAS, J.; MUHAMMAD, A.; SYED, M. K.; FAZAL, R.; KHALID, M. Khan.; MOHD, I. A. Synthesis and molecular modelling studies of phenyl linked oxadiazole-phenylhydrazine hybrids as potent antileishmanial agents. **European Journal of Medicinal**, v.126, p. 1021 e 1033, 2017.

[12] –HAVRYLYUK, D.; ROMAN, O.; LESYK, R. Synthetic approaches, structure activity relationship and biological applications for pharmacologically attractive pyrazole/pyrazolineethiazolidine-based hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 113, p. 145 – 166, 2016.

[13] - CHANDRAPPA, S.; CHANDRU, H.; SHARADA, A.C.; VINAYA, K.; KUMAR, C.S.A.; THIMMEGOWDA, N.R.; NAGEGOWDA, P.; KUMAR, M.K.; RANGAPPA, K.S. Synthesis and in vivo anticancer and antiangiogenic effects of novel

thioxothiazolidin-4-one derivatives against transplantable mouse tumor, **Medicinal Chemistry Research**, v. 19, p. 236-249, 2010.

[14] - BARBOSA, T. P.; SOUSA, S. C.; AMORIM, M. F.; RODRIGUES, Y. K. S.; ASSIS, P. A. C.; CALDAS, J. P. A.; OLIVEIRA, M. R.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. (2011). Design, synthesis and antileishmanial in vitro activity of new series of chalcones-like compounds: a molecular hybridization approach. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v.19, p. 4250–4256, 2011.

[15] – LIANG, D.; YANG, X. H.; SUN, W.; WANG, W.; YANG, J. Z.; LIU, Y. Y.; WANG G. S. Synthesis, Crystal Structure and Biological Activities of Naproxen-eugenol Ester. **Chemical Research in Chinese Universities**, v. 29, p. 245—248, 2013.

[16] – BAYLIS, A.B.; HILLMAN, M.E.D. Acrylic compounds, German Patent (Celanese Corp.) DE 2,155,113, **Chemistry Abstract**, v. 77, p. 34174, 1972.

[17] – PLATA, R. E.; SINGLETON, D. A. A Case Study of the Mechanism of Alcohol-Mediated Morita Baylis–Hillman Reactions. The Importance of Experimental Observations. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, p. 3811–3826, 2015.

[18] – MANSILLA, J.; SAÁ, J. M., Enantioselective, Organocatalytic Morita-Baylis-Hillman and Aza-Morita-Baylis-Hillman Reactions: Stereochemical Issues. **Molecules**, v. 15, p. 709-734, 2010.

[19] - BARCELOS, R.C.; ZEOLY, L.; RODRIGUES JR, M.T.; FERREIRA, B.R.V.; EBERLIN, M.N.; COELHO, F. Morita-Baylis-Hillman as building blocks of heterocycles: a simple approach to 4-substituted pyrazolones and mechanism investigation via ESI-MS(/MS). **Monatshefte für Chemie**, v. 146, p. 3-10, 2015.

[20] - MACK, J.; SHUMBA, M. Rate enhancement of the Morita–Baylis–Hillman reaction through mechanochemistry. **Green Chemistry**. v.9, p. 328-330, 2007.

[21] - SANTOS, M. S., COELHO, F., LIMA-JÚNIOR, C. G., VASCONCELLOS, M. A. A. The Morita-Baylis-Hillman Reaction: Advances and Contributions from Brazilian Chemistry. **Current Organic Synthesis**. v.12, p. 830 – 852, 2015.

[22] – MORITA, K.; SUZUKI, Z.; HIROSE, H. A tertiary phosphine-catalyzed reaction of acrylic compounds with aldehydes. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 41, p. 2815-2815, 1968.

[23] – BAYLIS, A.B.; HILLMAN, M.E.D. Acrylic compounds, German Patent (Celanese Corp.) DE 2,155,113, **Chemistry Abstract**, v. 77, p. 34174, 1972.

[24] – a) MCQUADE, D. T., PRICE, K. E., BROADWATER, S. J., WALKER, B. J., A new interpretation of the Baylis Hillman mechanism, *Journal Organic Chemistry*, v. 70, p. 3980-3987, 2005. b) ROBIETTE, R.; AGGARWAL, V.K.; HARVEY, J.N. Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction: a computational investigation. **Journal of the American Chemical Society**, v.129, p.15513-15525, 2007.

[25] CANTILLO, D.; KAPPE, O., A Unified Mechanistic View on the Morita-Baylis-Hilman Reaction: Computational and Experimental Investigations, **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, p.24, 2010.

[26] – DE SOUZA, R. O. M. A.; PEREIRA, V.L.P.; MUZITANO, M.F.; FALCÃO, C.A.B.; BERGMANN, B.R.; FILHO, E.B.A.; VASCONCELLOS, M.L.A.A. High selective Leishmanicidal activity of 3-hydroxy-2-methylene-3-(4-bromophenyl)propanenitrile and analogous compounds. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, p. 99 -102, 2007.

[27] - LIMA-JUNIOR, C.G.; ASSIS, PRISCILA A.C.; SILVA, F.P.L.; SOUSA, SUERVY C.O.; ANDRADE, N.G.; BARBOSA, T.P.;NERIS, P.N.;SEGUNDO, L.V.G.; ANJOS, I.C.; CARVALHO, G.A.U.; ROCHA, G.B.; OLIVEIRA, M.R.; VASCONCELLOS, M.L.A.A. Efficient synthesis of 16 aromatic Morita-Baylis-Hillman adducts: Biological evaluation on *Leishmania amazonensis* and *Leishmania chagasi*. **Bioorganic Chemistry**, v. 38, p. 279-284, 2010.

[28] - SILVA, F.P.L.; ASSIS, P.A.C.; JUNIOR, C.G.L.; ANDRADE, N. G.; CUNHA, S.M.D.; OLIVEIRA, M.R.; VASCONCELLOS, M.L.A.A.: Synthesis, evaluation against *Leishmania amazonensis* and cytotoxicity assays in macrophages of sixteen new congeners Morita-Baylis-Hillman adducts. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.46, p. 4295-4301, 2011.

[29] - XAVIER, F.J.S.; NETO, J.S.S.; NÉRIS, P.L.N.; OLIVEIRA, M.R.; VALE, J.A.; VASCONCELLOS, M.L.A.A. Kinetic resolution of leishmanicidal meta and para (+)-2-[hydroxy(nitrophenyl)methyl]acrylonitrile catalyzed by CALB: in vitro evaluations of separated meta (R), (S) and (R/S) adducts. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v.108, p. 7-12, 2014.

[30] - DA SILVA, W. A.; RODRIGUES, D. C.; DE OLIVEIRA, R. G.; MENDES, R. K. S.; OLEGÁRIO, T. R.; ROCHA, J. C.; KEESSEN, T. S. L.; LIMA-JUNIOR, C. G.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. Synthesis and activity of novel homodimers of Morita-Baylis-Hillman adducts against *Leishmania donovani*: A twin drug approach. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, p. 4523-4526, 2016.

[31] - SCHNAUBELT. K. Essential oil therapy according to traditional Chinese medical concepts. **The International Journal of Aromatherapy**. v. 15, p. 98–105, 2005.

[32] – YUE, L. B. S.; JIAO, Z. Z. J.; SUN, H. X.; JIN, T. Y.; XIANG, L. A New Tricyclic Alkaloid from *Portulaca oleracea* L. **Helvetica Chimica Acta**, V. 98, p. 961- 966, 2015.

[33] - Estrutura-base dos óleos essenciais e terpenóides. Disponível em: <<http://www.oleosessenciais.org/quimica-dos-oleos-essenciais-e-numero-cas/>>, acesso em 01/12/2016.

[34] – PERES, L. E. P. Metabolismo Secundário. Piracicaba – São Paulo: **Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz**. ESALQ/USP, p. 1-10, 2004.

- [35] - MARTINS, E.R.; CASTRO, D.M.; CASTELLANE, D.C.; DIAS, J.E. Plantas Medicinais. Viçosa: **UFV**, 2000.
- [36] - PANDEY, A. K.; SINGH, P.; TRIPATHI, N. N. Chemistry and bioactivities of essential oils of some Ocimum species: an overview. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 4, p. 682 – 694, 2014.
- [37] - SINGH, E.; SHARMA, E.; DWIVEDI, J.; SHARMA, S. Diversified potentials of Ocimum sanctum Linn (Tulsi): An exhaustive survey. **Journal of Natural Product and Plant Resources**, v. 2, p. 39-48, 2012.
- [38] – LANGEVELD, W. T.; VELDHUIZEN, E. J.A.; BURT, S. A. Synergy between essential oil components and antibiotics: a review. **Critical Reviews Microbiology**, v. 40, p. 76 - 94, 2014.
- [39] - BUSATTA, C. Caracterização Química e Atividade Antimicrobiana in vitro e em Alimentos dos Extratos de Orégano e Manjerona. 93f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Alimentos) – **Departamento de Ciências Agrárias, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai das Missões**. Erechim, 2006.
- [40] - BIOMIST. Breve história das fragrâncias. Disponível em: < <http://mkt-edu.blogspot.com.br/2007/11/marketing-sensorial.html>>, acesso em 02/12/2016.
- [41] – MAIA, J. G. S.; ZOGHBI, M. G. B.; ANDRADE, E. H. A.; Plantas Aromáticas na Amazônia e seus Óleos Essenciais, Belém: Museu Paraense Emílio Goeldi. **Química Nova**, v. 32, p. 595-622, 2001.
- [42] - KAMATOU, I. V.; VILJOEN, A. M. Eugenol—From the Remote Maluku Islands to the International Market Place: A Review of a Remarkable and Versatile Molecule. **Molecules**, v. 17, p. 6953-6981, 2012.
- [44] - DEFFIEUX, D.; GOSSART, P.; QUIDEAU, S. Facile and sustainable synthesis of the natural antioxidant hydroxytyrosol, *Tetrahedron Letters*, v. 55, p. 2455, 2014.

- [45] - ROJO, L.; VAZQUEZ, B.; PARRA, J.; BRAVO, A. L.; DEB, S.; ROMAN, J. S. From Natural Products to Polymeric Derivatives of "Eugenol": A New Approach for Preparation of Dental Composites and Orthopedic Bone Cements **Biomacromolecules**, v. 7, p. 2751-2761, 2006.
- [46] - ARENAS, D. R. M.; RUÍZ, F. A. R.; KOUZNETSOV, V. V. Highly diastereoselective synthesis of new heterolignan-like 6,7-methylenedioxy-tetrahydroquinolines using the clove bud essential oil as raw material. **Tetrahedron Letters**, v. 52, p.1388 – 1391, 2011.
- [47] - SINGH, G.; MAURYA, S.; DELAMPASONA, M. P.; CATALAN, C. A. N. A comparison of chemical, anti-oxidant and antimicrobial studies of cinnamon leaf and bark volatile oils, oleoresins and their constituents. **Food and Chemical Toxicology**, v. 45, p. 1650 –1661, 2007.
- [48] - ALI, S. M.; KHAN, A. A.; MUSADDIG, M.; AHMED, K. S.; POLASA, H.; RAO, L. V.; HABIBULLAH, C. M.; SECHI, L. A. AHMED, N. Antimicrobial activities of eugenol and cinnamaldehyde against the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 4, p. 20–24, 2005.
- [49] - VAN ZYL, R. L.; SEATLHOLO, S. T.; VAN VUUREN, S. F.; VILJOEN, A. M. The biological activities of 20 nature identical essential oil constituents. **Journal of Essential Oil Research**, v. 18, p. 129–133, 2006.
- [50] - LEITE, A. M.; LIMA, E. D. O.; DE DOUSA, E. L.; DINIZ, M. D. F. F. M.; TRAJANO, V. N.; MEDEIROS, I. A. Inhibitory effect of β -pinene, α -pinene and eugenol on the growth of potential infectious endocarditis causing Gram-positive bacteria. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 43, p. 121–126, 2007.
- [51] - EL-ABED, S.; HOUARI, A.; LATRACHE, H.; REMMAL, A.; KORAICHI, S. L. In vitro activity of four common essential oil components against biofilm-producing *Pseudomonas aeruginosa*. **Research Journal of Microbiology**, v. 6, p. 394–401, 2011.

[52] – BOAVENTURA, A. O., CASTRO, A. H. F., MENDES-COSTA, M. C., SILVEIRA, I. A. Avaliação das atividades antifúngicas e antibacterianas do cravo-da-índia (*syzygium aromaticum* L.), I seminário de iniciação científica do programa de bolsas pibic/cnpq, **Universidade Estadual de Minas Gerais**, Minas Gerais, 2006.

[53] - KUMAR, A.; SHUKLA, R.; SINGH, P.; DUBEY, N. K. Biodeterioration of some herbal raw materials by storage fungi and aflatoxin and assessment of *Cymbopogon flexuosus* essential oil and its components as antifungal. **International Biodeterioration & Biodegradation**, v. 63, p. 712 –716, 2009.

[54] - CHAMI, F.; CHAMI, N.; BENNIS, S.; TRUILLAS, J.; REMMAL, A. Evaluation of carvacrol and eugenol as prophylaxis and treatment of vaginal candidiasis in an immunosuppressed rat model. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 54, p. 909 –914, 2004.

[55] - AHMAD, A.; KHAN, A.; KHAN, L.A.; MANZOOR, N. In vitro synergy of eugenol and methyleugenol with fluconazole against clinical *Candida* isolates. **Journal of Medical Microbiology**, v. 59, p. 1178–1184, 2010.

[56] – RAJA, M. R. C.; SRINIVASAN, V.; SELVARAJ, S.; MAHAPATRA, S. K. Versatile and Synergistic Potential of Eugenol: A Review. **Pharmaceutica Analytica Acta**, v.6, p. 1-6, 2015.

[57] - LAHLOU, S.; INTERAMINENSE, L. F. L.; MAGALHÃES, P. J. C.; CARDOSO, J. H. L.; DUARTE, G. P. Cardiovascular Effects of Eugenol, a Phenolic Compound Present in Many Plant Essential Oils, in Normotensive Rats. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 43, p. 251- 257, 2004.

[58] - DAI, J. P.; ZHAO, X. F.; ZENG, J.; WAN, Q. Y.; YANG, J. C.; LI, W. Z.; CHEN, X. X.; WANG, G. F.; LI, K. S. Drug screening for autophagy inhibitors based on the dissociation of Beclin1-Bcl2 complex using BiFC technique and mechanism of eugenol on anti-influenza A virus activity. **PLoS One**, v. 8, p. 61026, 2013.

- [59] - JAGANATHAN, S. K.; MAZUMDAR, A.; MONDHE, D.; MANDAL, M. Apoptotic effect of eugenol in human colon cancer cell lines. **Cell Biology International**, v. 35, p. 607–615, 2011.
- [60] - BACHIEGA, T. F.; DE SOUSA, J. P. B.; BASTOS, J. K.; SFROCIN, J. M. Clove and eugenol in noncytotoxic concentrations exert immunomodulatory/anti-inflammatory action on cytokine production by murine macrophages. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, v. 64, p. 610–616, 2012.
- [61] - MAHAPATRA, S. K.; ROY, S. Phytopharmacological approach of free radical scavenging and anti-oxidative potential of eugenol and *Ocimum gratissimum* Linn. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, 7S1, S391-397, 2014.
- [62] - ALMEIDA, R. R. Mecanismos de ação dos monoterpenos aromáticos: timol e carvacrol. 22f. Monografia (Curso de Química) – Coordenadoria do curso de Química, **Universidade Federal de São João del-Rei**. São João del-Rei, 2015.
- [63] - Nostro, A.; Papalia, T.; Antimicrobial Activity of Carvacrol: Current Progress and Future Prospectives. **Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery**. v. 7, p. 28-35, 2012.
- [64] - HYLDGAARD, M., MYGIND, T., MEYER, R. L. Essential oils in food preservation: mode of action, synergies, and interactions with food matrix components. **Frontiers in Microbiology**. v. 3, p. 1-24, 2012.
- [65] – FRIEDMAN, M. Chemistry and Multibeneficial Bioactivities of Carvacrol (4-Isopropyl-2-methylphenol), a Component of Essential Oils Produced by Aromatic Plants and Spices. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, p. 7652–7670, 2014.
- [66] - ALAGAWANY, M.; El-Hack, M. E. A.; FARAG, M. R.; TIWARI, R.; DHAMA, K. Biological Effects and Modes of Action of Carvacrol in Animal and Poultry Production and Health - A Review. **Advances in Animal and Veterinary Sciences**, v.3, p. 73–84, 2015.

- [67] - QUIROGA, P. R.; ASENSIO, C. M.; NEPOTE, V. Antioxidant effects of the monoterpenes carvacrol, thymol and sabinene hydrate on chemical and sensory stability of roasted sunflower seeds. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v.95, p. 471–479, 2015.
- [68] – PIRBALOUTI, A. G.; RAHIMMALEK, M.; MALEKPOOR, F.; KARIMI, A. Variation in antibacterial activity, thymol and carvacrol contents of wild populations of *Thymus daenensis* subsp. *daenensis* Celak. **Plant Omics Journal**, v. 4, p. 209-214, 2011.
- [69] – AHMAD, A.; KHAN, A.; AKHTAR, F.; YOUSUF, S.; XESS, I.; KHAN, L. A.; MANZOOR, N. Fungicidal activity of thymol and carvacrol by disrupting ergosterol biosynthesis and membrane integrity against *Candida*. **European Journal of Clinical Microbiology**, v. 30, p. 41–50, 2011.
- [70] – LAI, W. L.; CHUANG, H. S.; LEE, M. H.; WEI, C. L.; LIN, C. F.; TSAI, Y. C. Inhibition of herpes simplex virus type 1 by thymol-related monoterpenoids. **Planta med**, v. 78, p.1636–1638, 2012.
- [71] – FARIAS-JUNIOR, A. P.; RIOS, M. C.; MOURA, T. A.; ALMEIDA, R. P.; ALVES, P. B.; BLANK, A. F.; FERNANDES, R. P. M.; SCHER, R. Leishmanicidal activity of carvacrol-rich essential oil from *Lippia sidoides*. **Journal of Biological Research**, v. 45, p. 399–402, 2012.
- [72] - SA, R. C. S.; ANDRADE, L. N.; DE SOUSA, D. P. A review on anti-inflammatory activity of monoterpenes. **Molecules**, v.18, p. 1227–1254, 2013.
- [73] - Hiroki SATOOKA, H.; KUBO, I. Effects of Thymol on B16-F10 Melanoma Cells. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 60, p. 2746–2752, 2012.
- [74] - ARUNASREE, K. M. Anti-proliferative effects of carvacrol on a human metastatic breast cancer cell line, MDA-MB 231. **Phytomedicine**, v.17, p. 581–588, 2010.

[75] - MORAIS, S. M.; VILA-NOVA, N. S.; BEVILAQUA, C. M. L.; RONDON, F. C.; LOBO, C. H.; MOURA, A. A. A. N.; SALES, A. D.; RODRIGUES, A. P. R.; FIGUEREIDO, J. R.; CAMPELLO, C. C.; WILSON, M. E.; ANDRADE JR, H. F. Thymol and eugenol derivatives as potential antileishmanial agentes. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.22, p. 6250–6255, 2014.

[76] – GHARBI, A.; LEGIGAN, T.; HUMBLLOT, V.; PAPOT, S.; BERJEAUD, J. M. Surface functionalization by covalent immobilization of an innovative carvacrol derivative to avoid fungal biofilm formation, **AMB Express**, v. 5, p.9, 2015.

[77] - TORRES DE PNEDO, A.; PENALVER, P.; MORALES, J. C. Synthesis and evaluation of new phenolic-based antioxidants: structure-activity relationship. **Journal Food Chemistry**, v. 103, p. 55–61, 2007.

[78] – MASTELIC, J.; JERKOVIC, I.; BLAZEVIC, I.; BLAZ, M. P.; BOROVIC, S.; BACE, I. I.; SMRECKI, V.; ZARKOVIC, N.; KOSTIC, K. B.; TOPIC, D. V.; MÜLLER, N. Comparative Study on the Antioxidant and Biological Activities of Carvacrol, Thymol, and Eugenol Derivatives, **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, p. 3989–3996, 2008.

[79] - MAHMOUD B.; HEDAYATOLLAH S.; MAEDEH M.; NAJMEH S.; MAHMOUD R – K. A review study on analgesic applications of Iranian medicinal plants, **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v.7, p. 43-53, 2014.

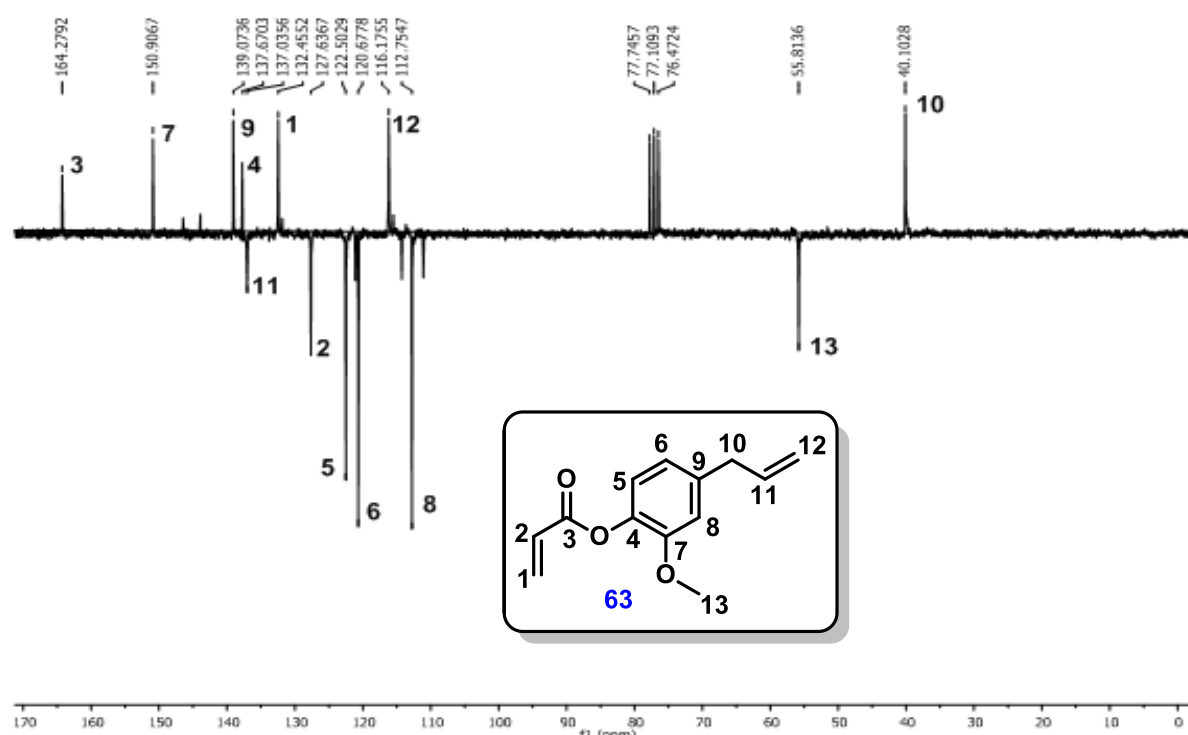
[80] – SUTTERWALA, F.S.; NOEL, G.J.; CLYNES, R. & MOSSER, D.M. Selective suppression of interleukin-12 induction after macrophage receptor ligation, **The Journal of Experimental Medicine**, v.185, p. 1977-1985, 1997.

[81] – XAVIER, F. J. S.; RODRIGUES, K. A. F.; OLIVEIRA, R. G.; LIMA - JUNIOR, C. G.; ROCHA, J. C.; KEESSEN, T. S. L.; OLIVEIRA, M. R.; SILVA, F. P. L.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. Synthesis and In Vitro Anti Leishmania amazonensis biological Screening of Morita-Baylis-Hillman Adducts prepared from Eugenol, Thymol and Carvacrol. **Molecules**, v. 21. p. 1483, 2016.

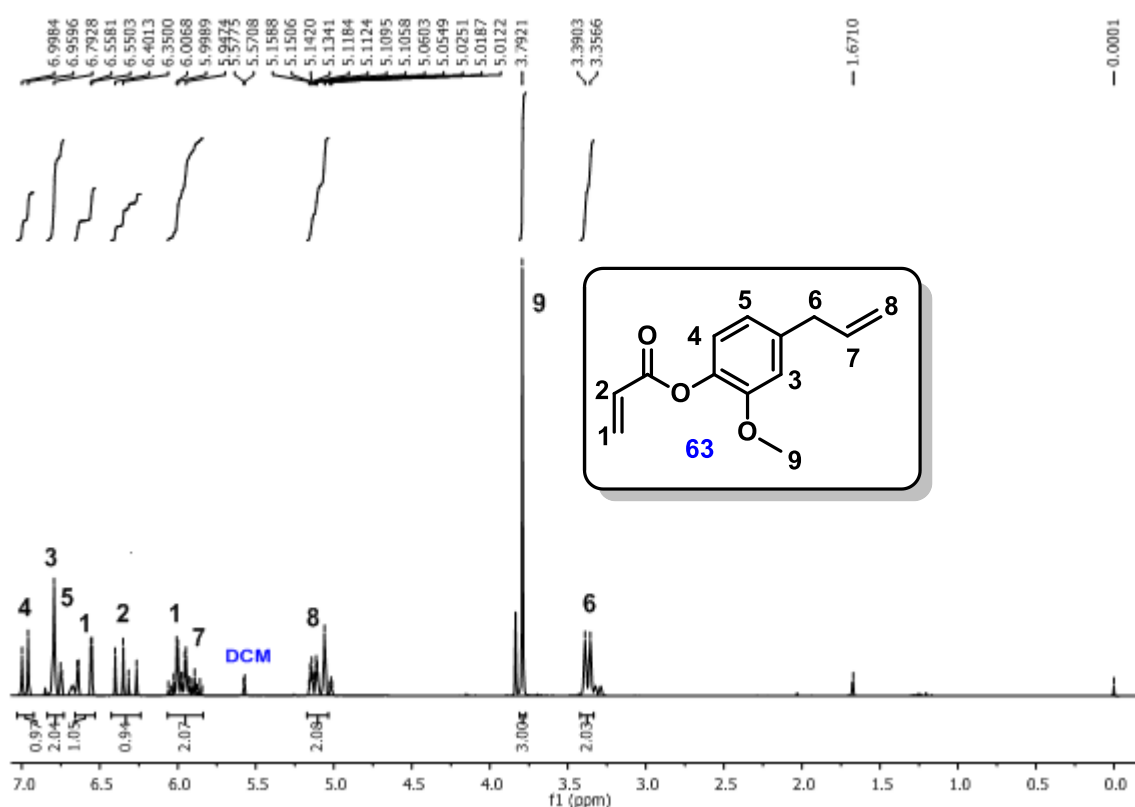
[82] – FILHO, E. B. A.; VENTURA, E.; DO MONTE, S. A.; OLIVEIRA, B. G.; LIMA-JUNIOR, C. G.; ROCHA, G. B.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. Synthesis and conformational study of a new class of highly bioactive compounds. **Chemistry Physics Letters**, v. 449, p. 336–340, 2007.

Espectros

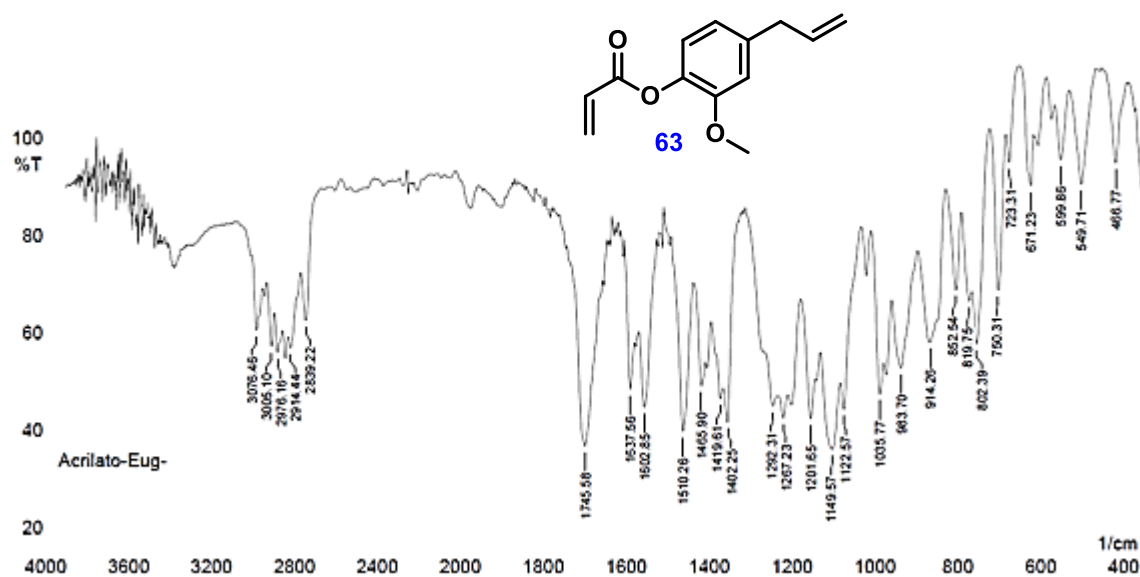
ESPECTROS



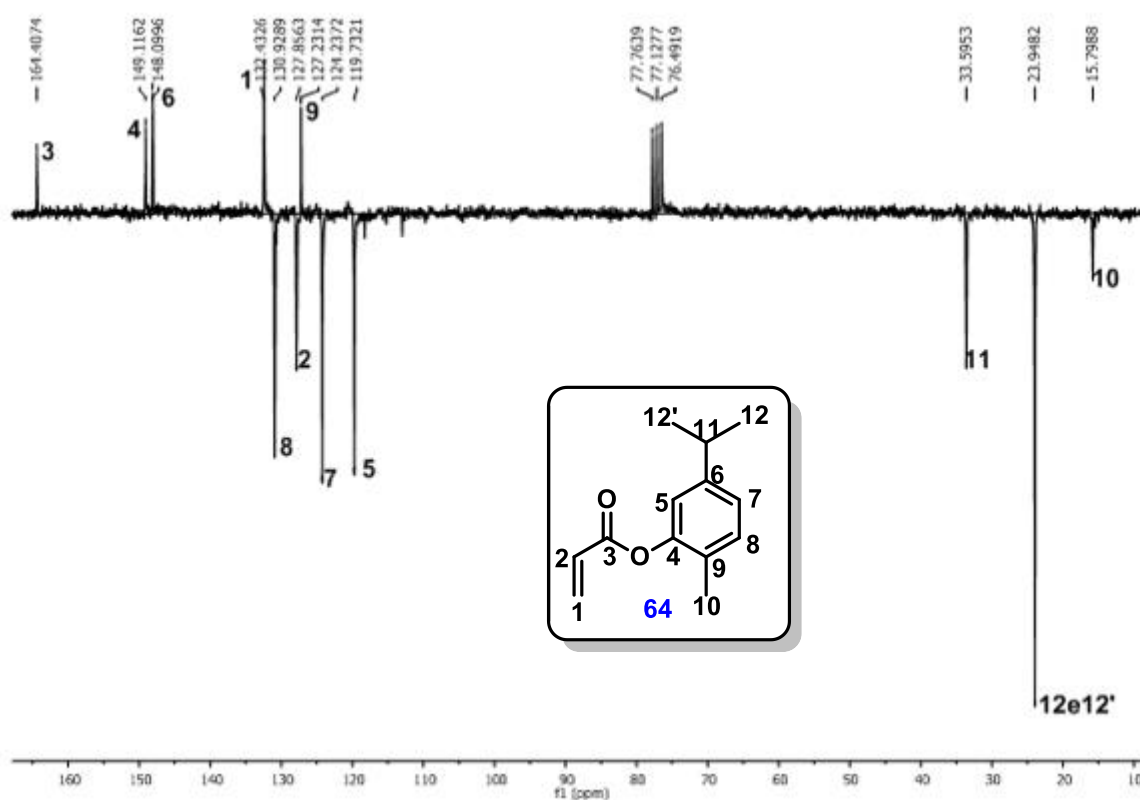
Espectro 1: Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do Acrilato de 4-aliil-2-metoxifenil, (63).



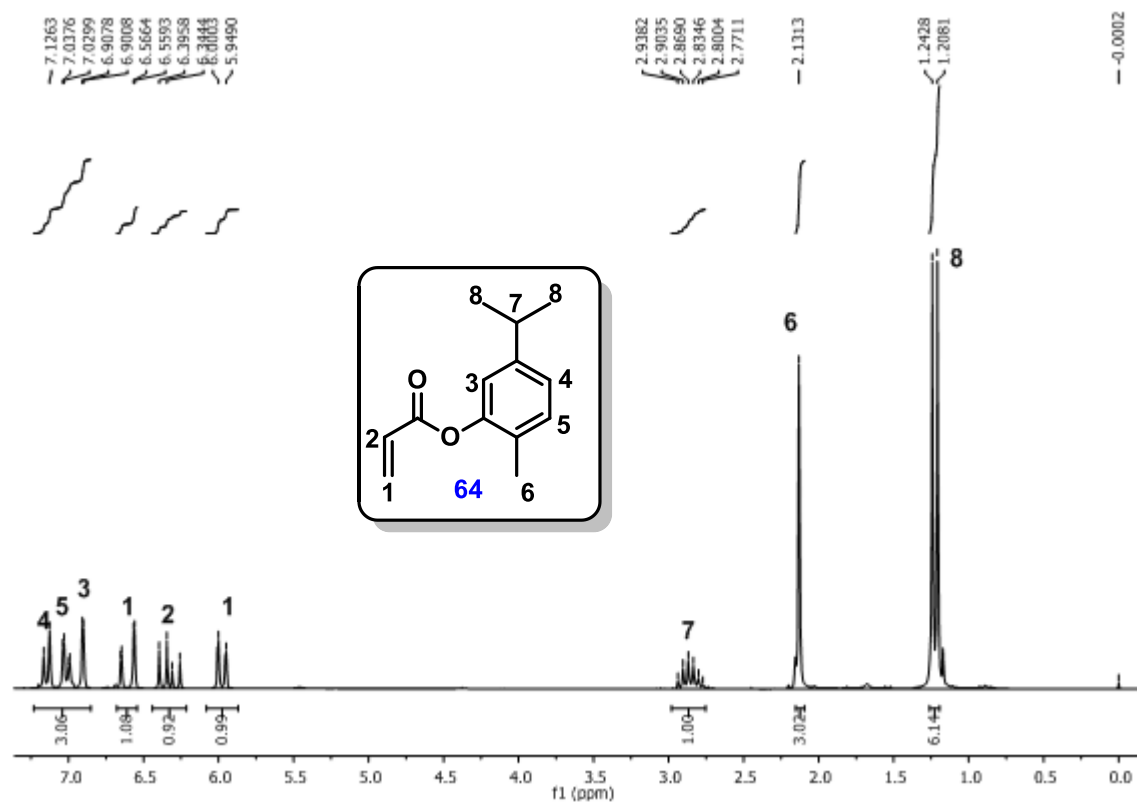
Espectro 2: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do Acrilato de 4-aliil-2-metoxifenil, (63).



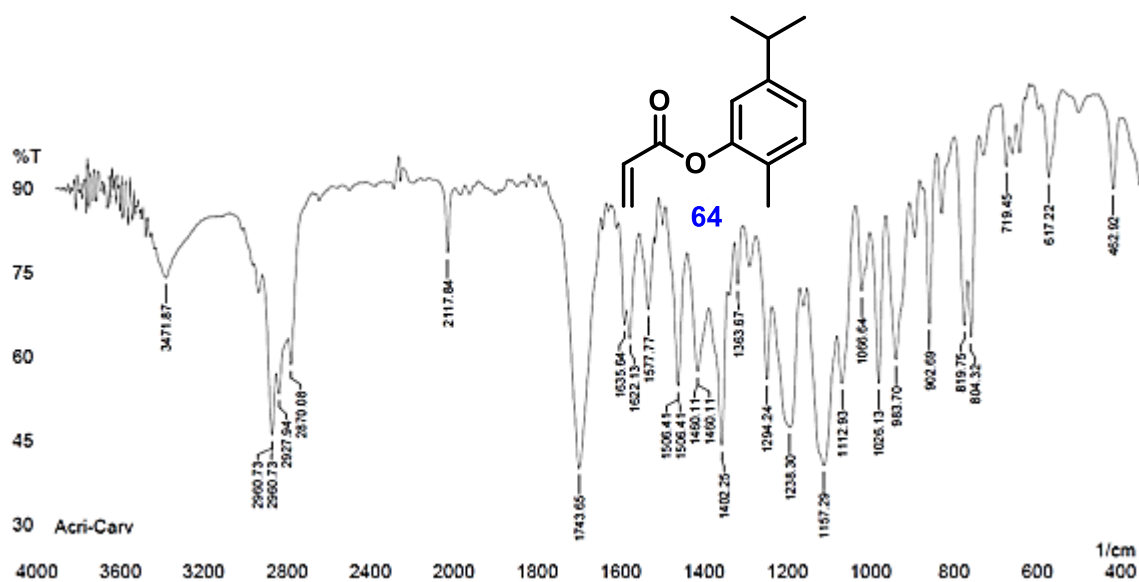
Espectro 3: Espectro de Infravermelho do Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil, (63).



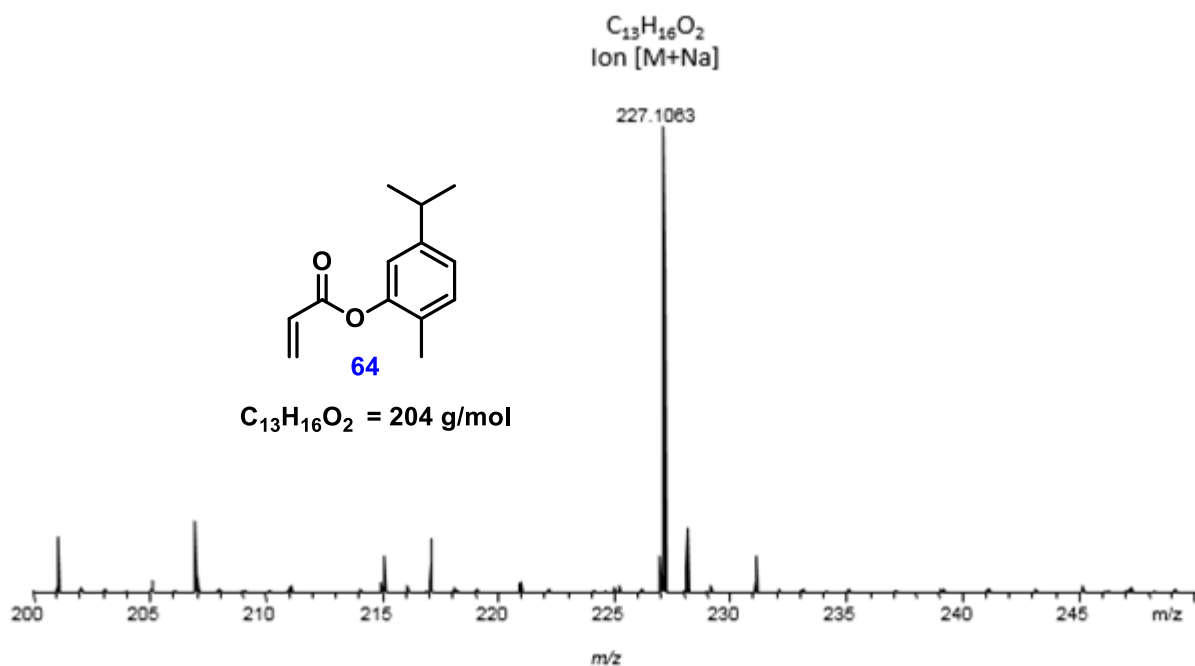
Espectro 4: Espectro de RMN ¹³C-APT (CDCl₃, 50MHz) do acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil, (64).



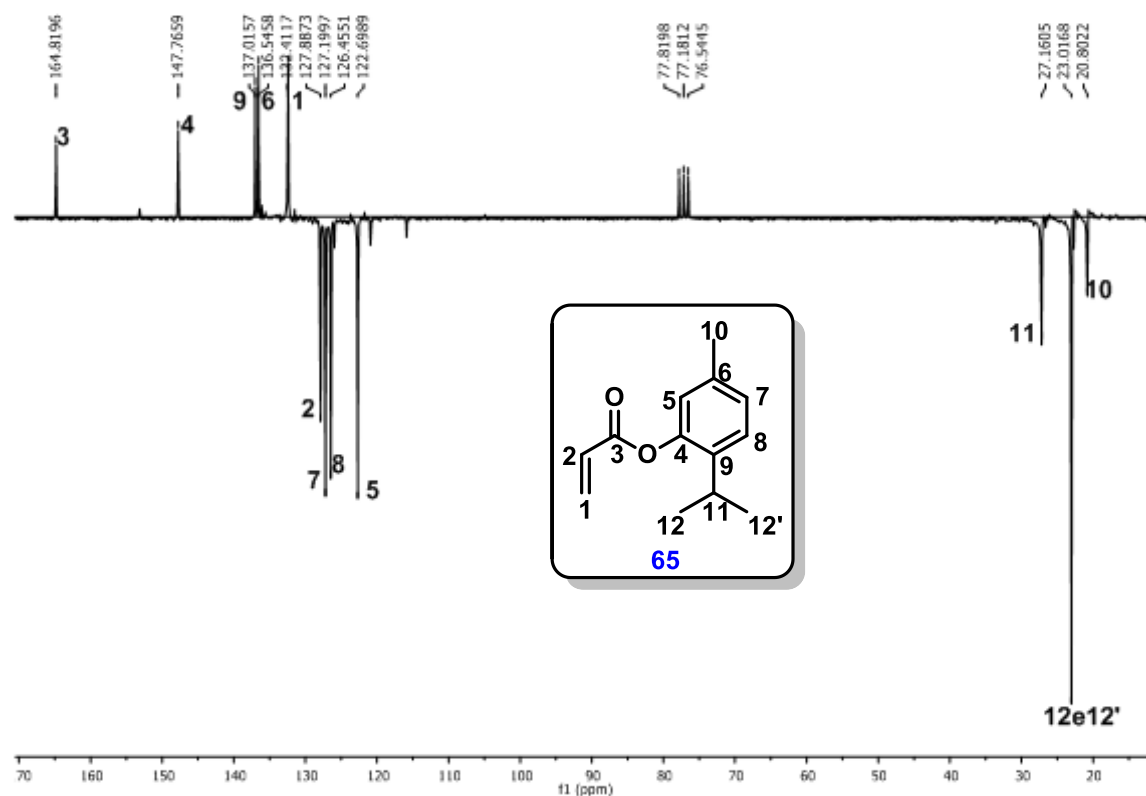
Espectro 5: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil, (64).



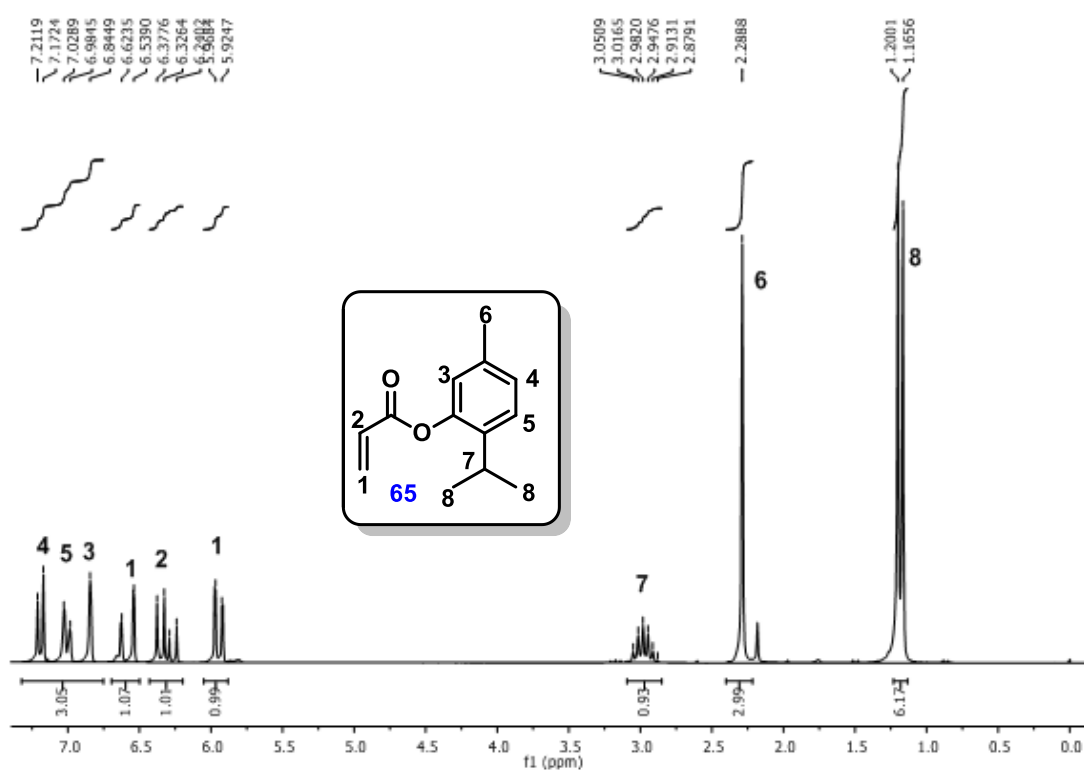
Espectro 6: Espectro de Infravermelho do acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil, (64).



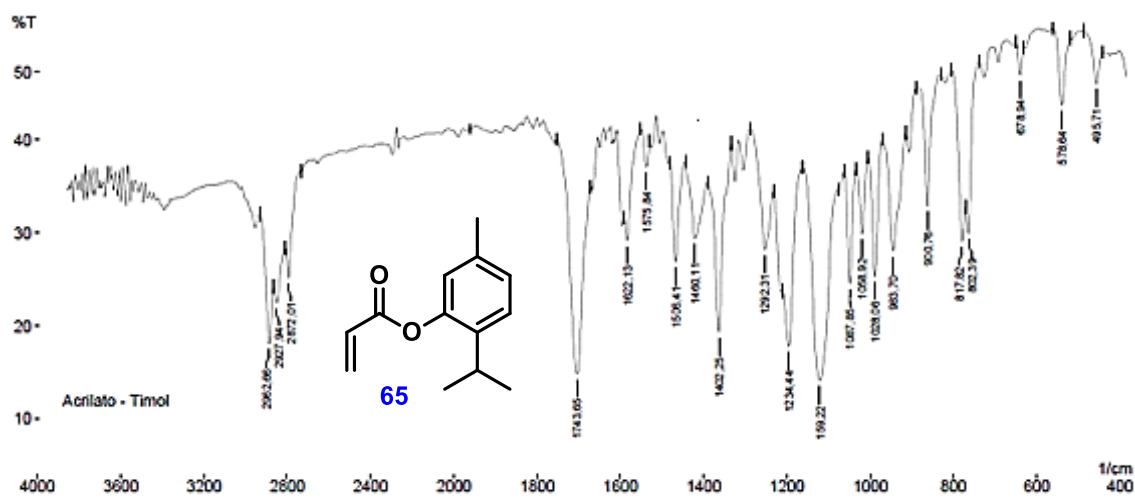
Espectro 7: Espectro de Massas do acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil, (**64**).



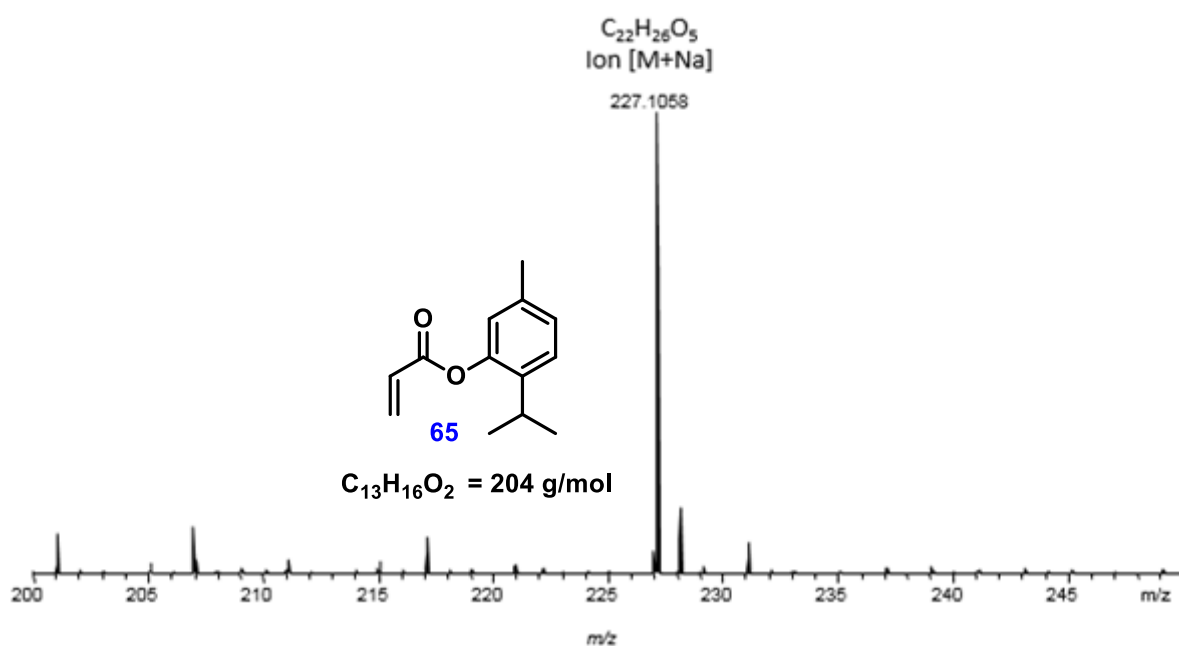
Espectro 8: Espectro de RMN ^{13}C -APT ($CDCl_3$, 50MHz) do acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil, (**65**).



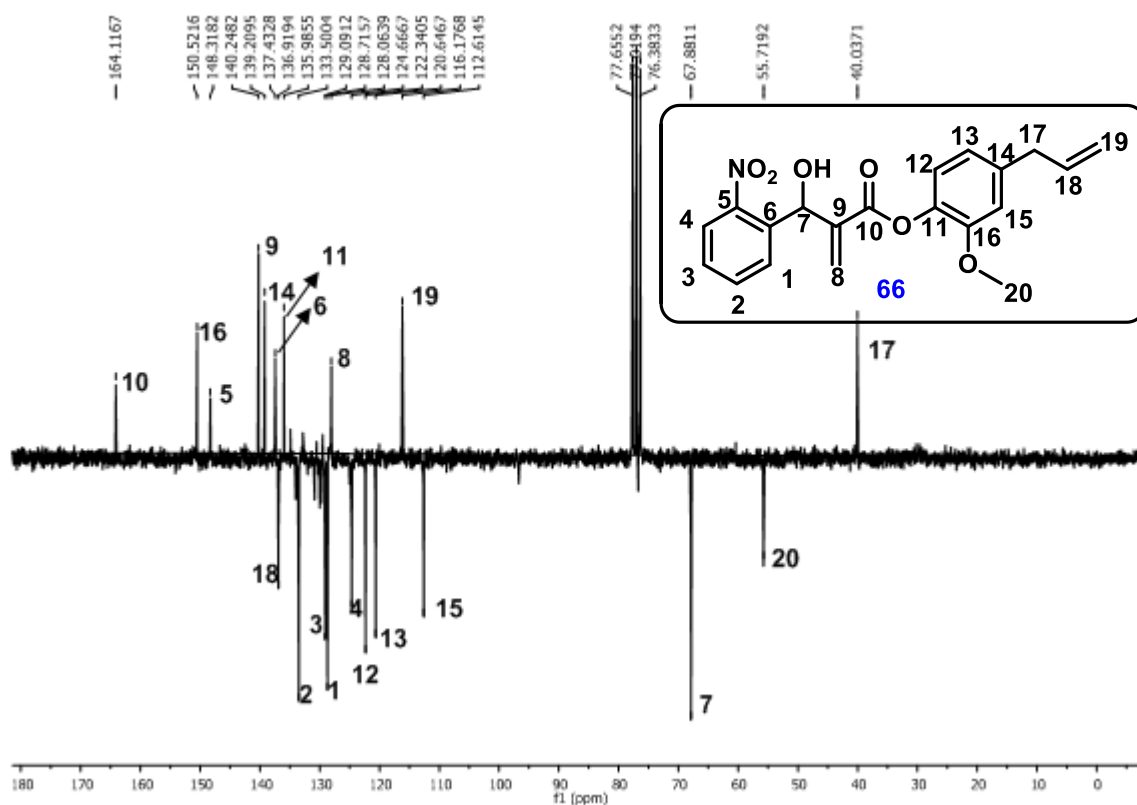
Espectro 9: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil, (65).



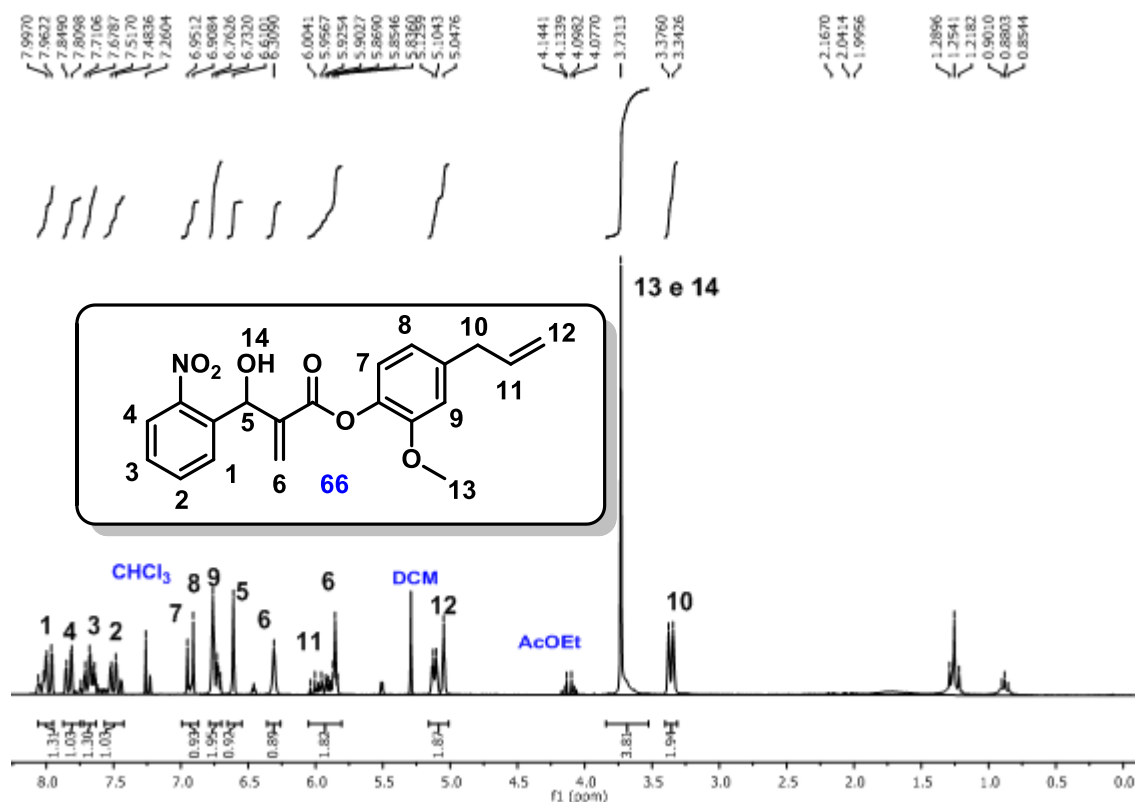
Espectro 10: Espectro de Infravermelho do acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil, (65).



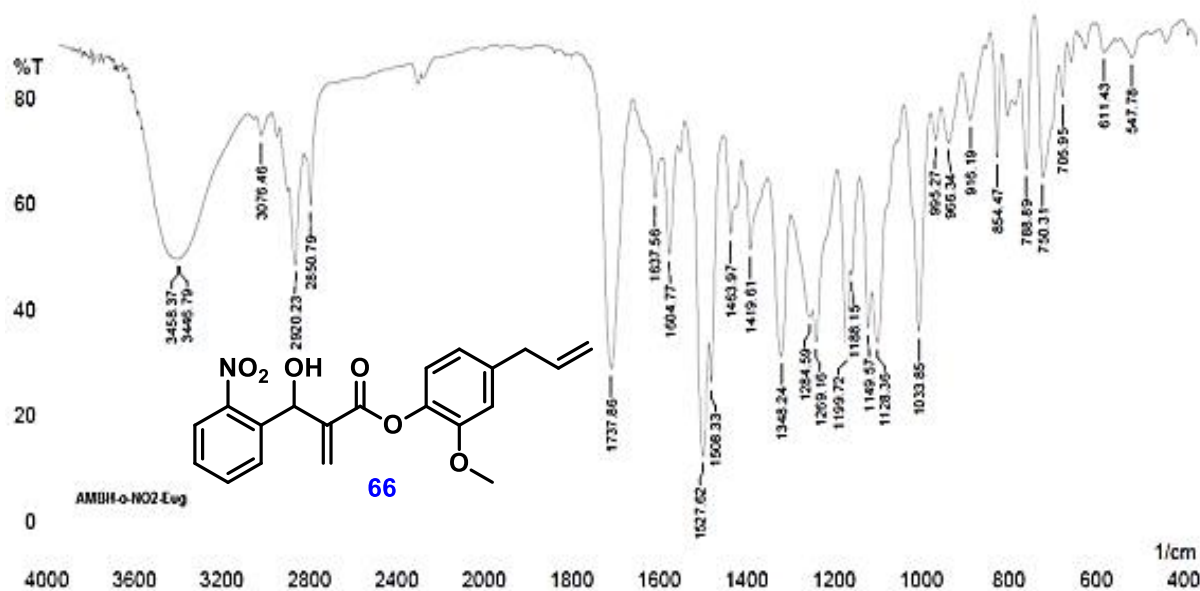
Espectro 11: Espectro de Massas do acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil, (65).



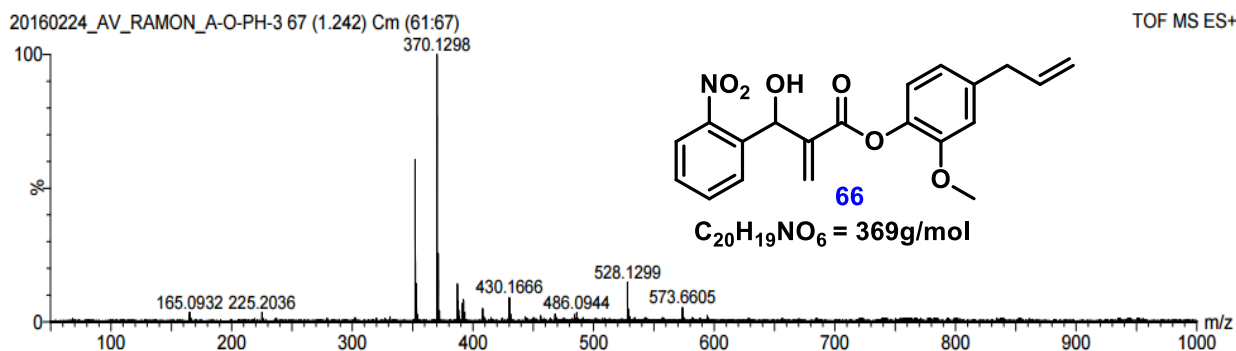
Espectro 12: Espectro de RMN ^{13}C -APT ($CDCl_3$, 50MHz) do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(2 nitrofenil)metil), (66).



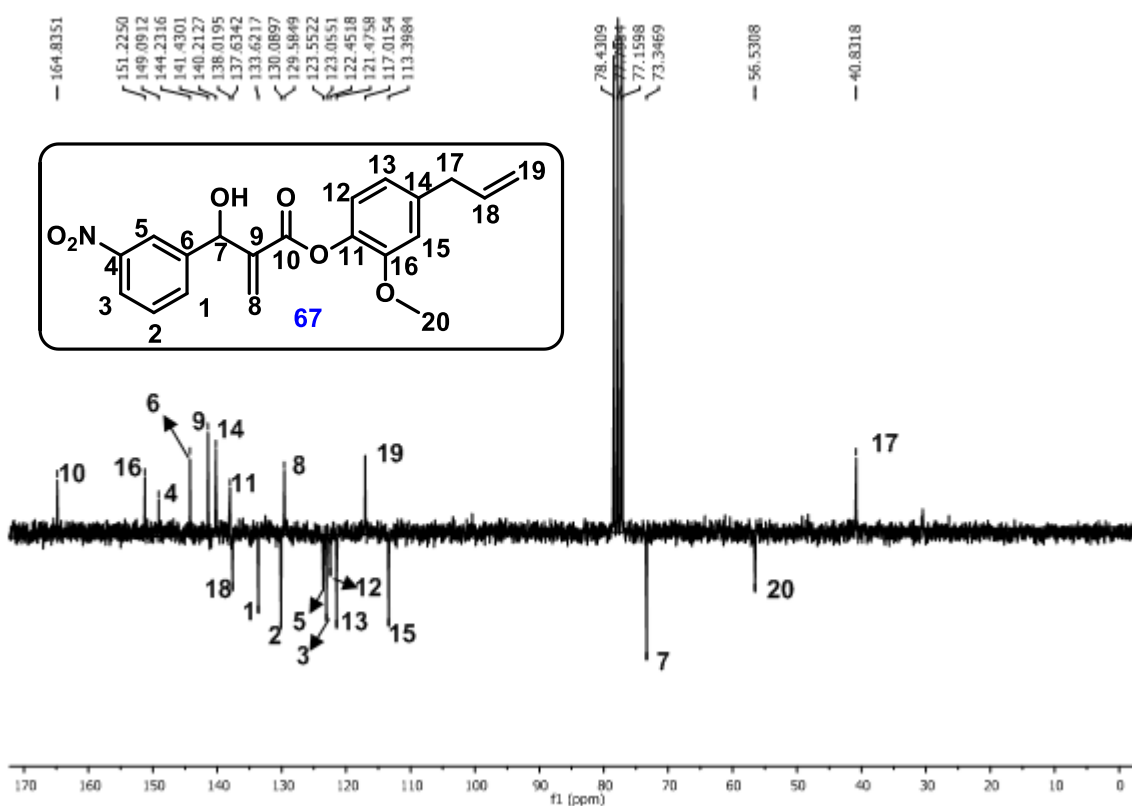
Espectro 13: Espectro de RMN ¹H(CDCl₃, 200MHz) do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(2 nitrofenil)metil), (**66**).



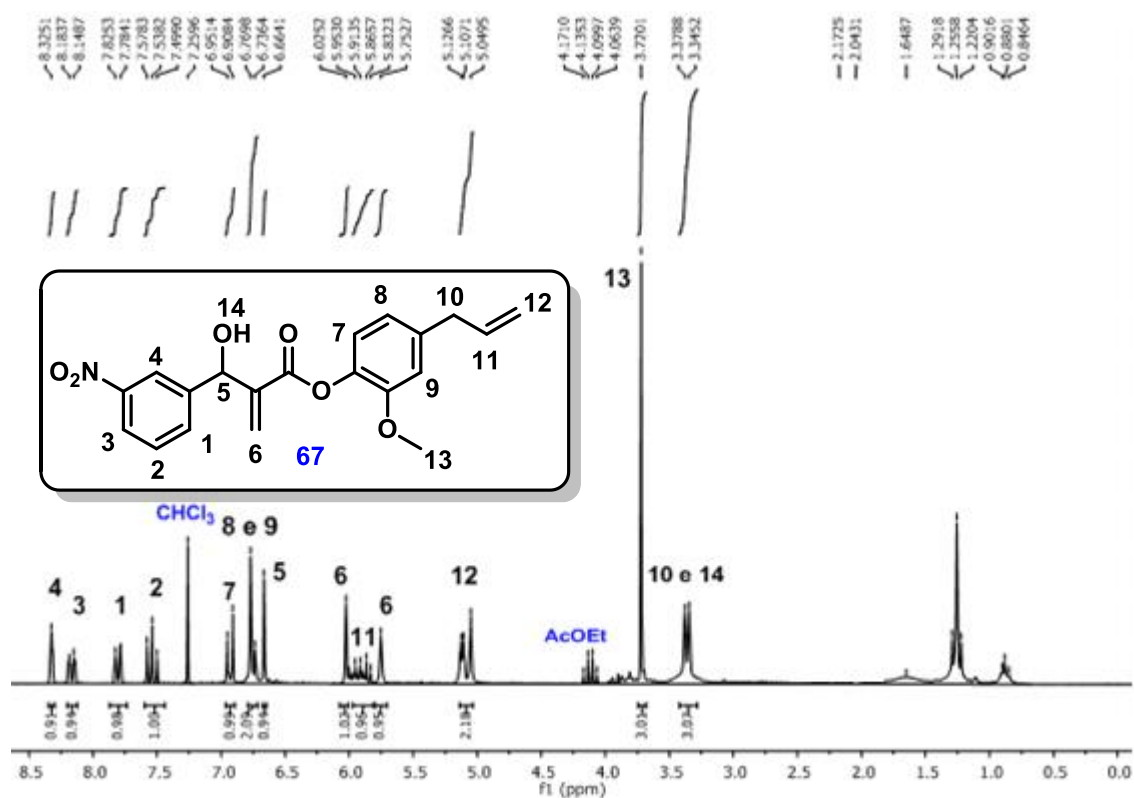
Espectro 14: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(2 nitrofenil)metil), (**66**).



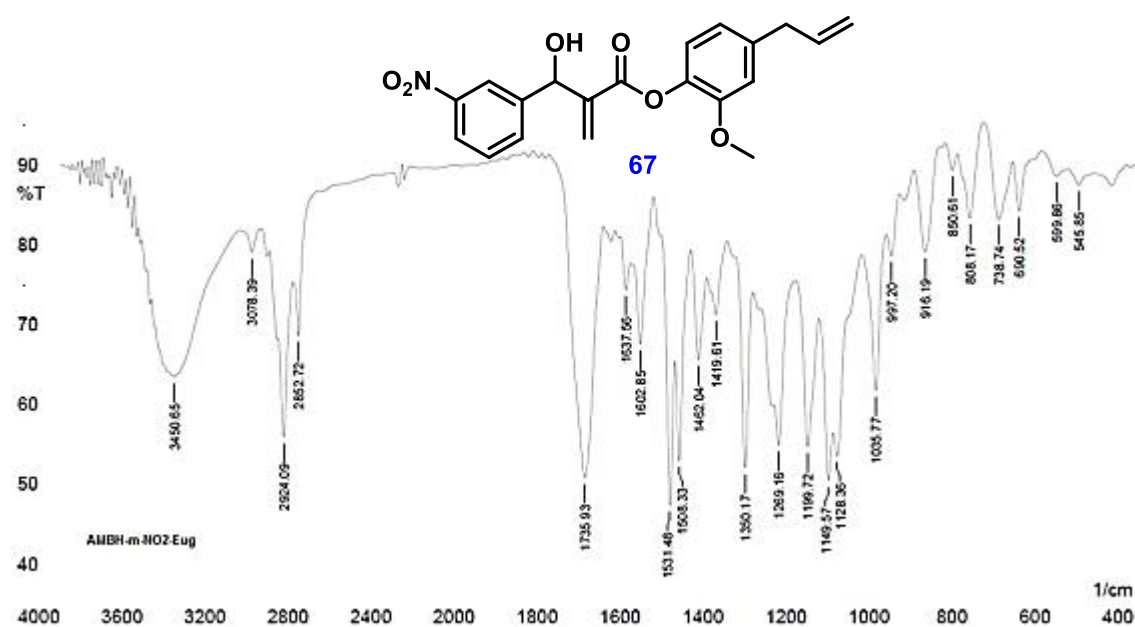
Espectro 15: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(2 nitrofenil)metil), (**66**).



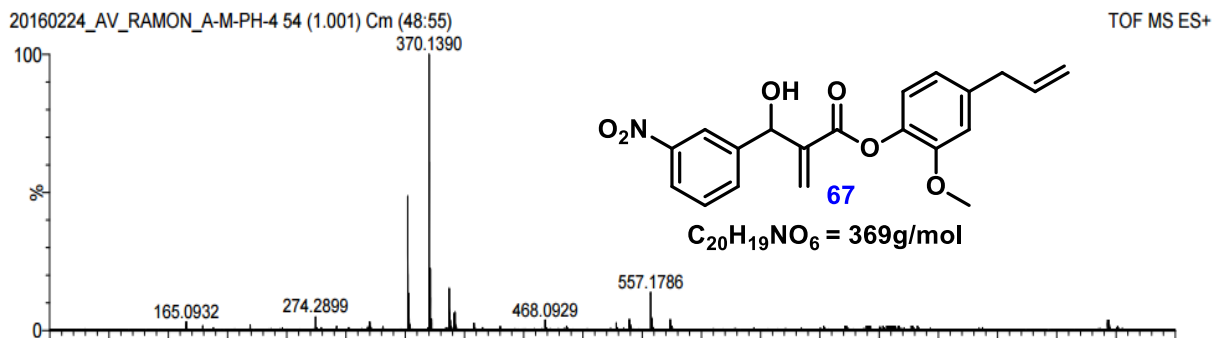
Espectro 16: Espectro de RMN ¹³C-APT (CDCl₃, 50MHz) do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(3 nitrofenil)metil), (**67**).



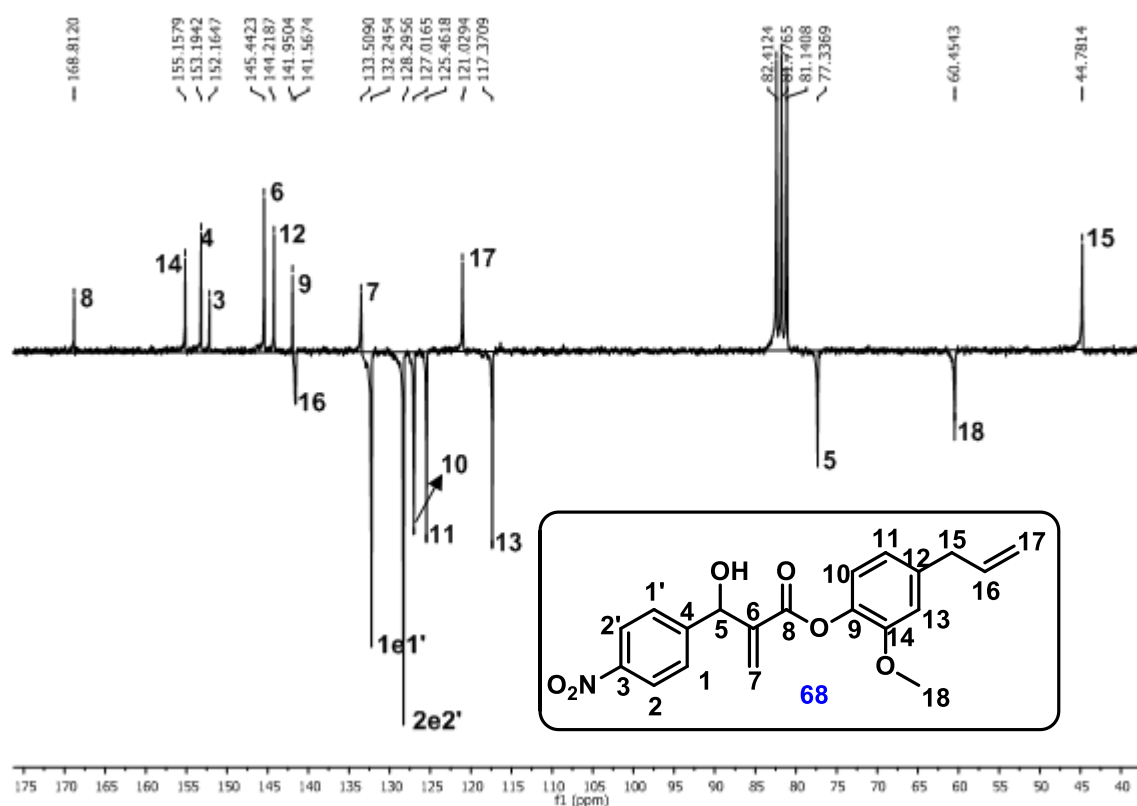
Espectro 17: Espectro de RMN ¹H(CDCl₃, 200MHz) do AMBH - Acrilato de 4-aliil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(3 nitrofenil)metil), (67).



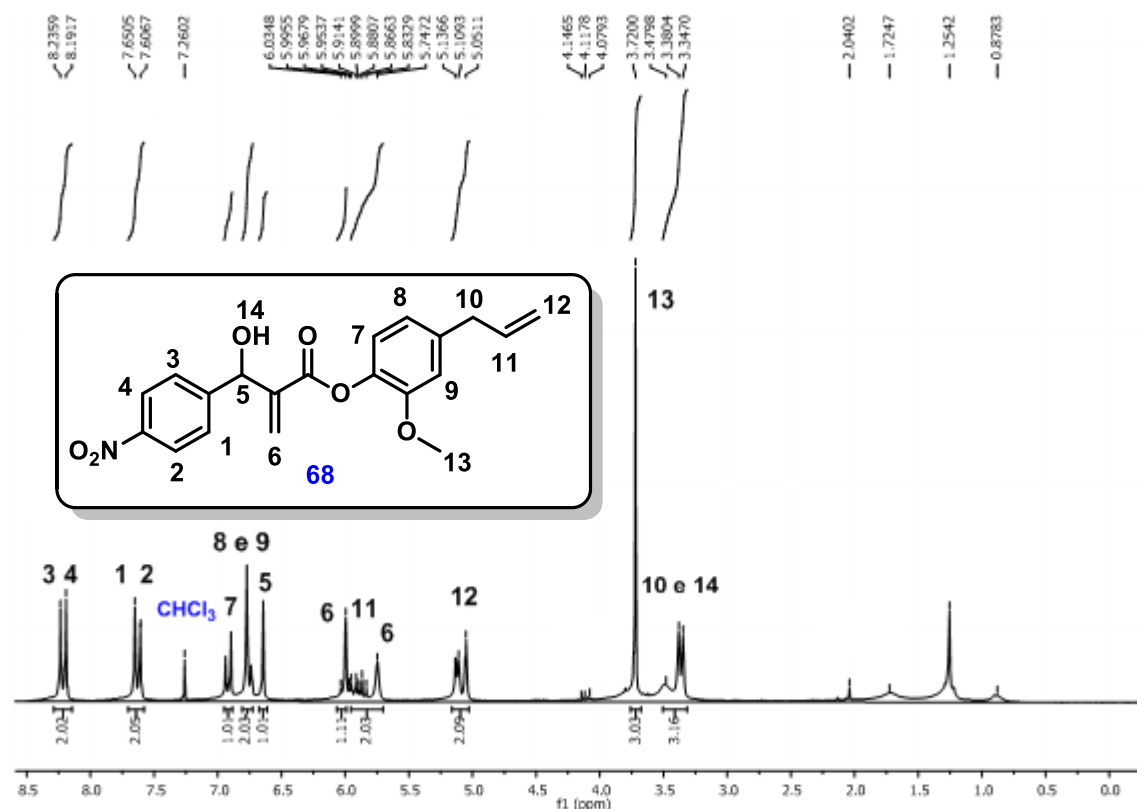
Espectro 18: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 4-aliil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(3 nitrofenil)metil), (67).



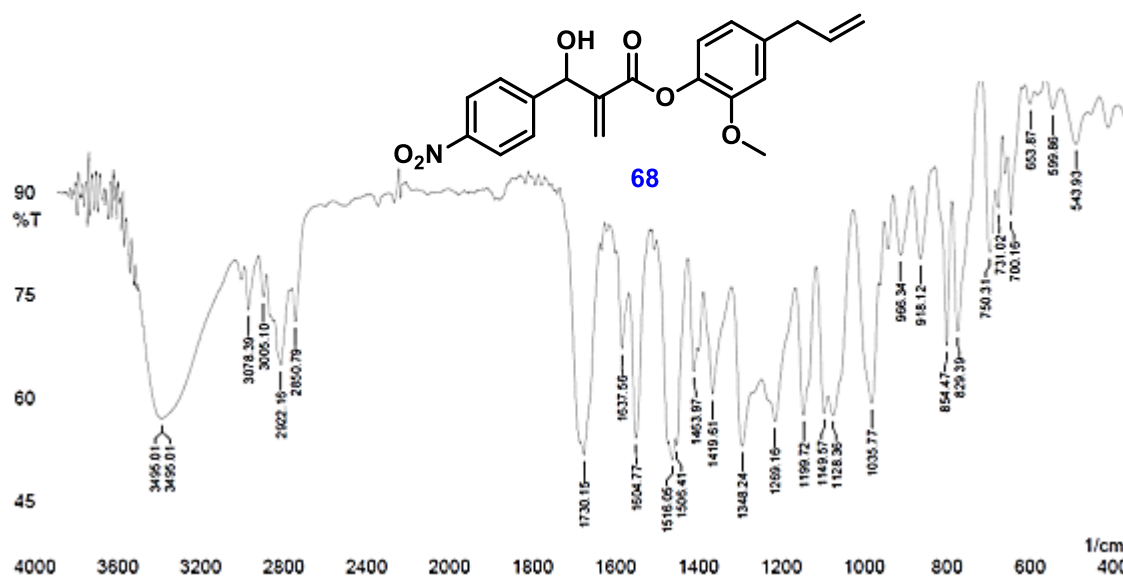
Espectro 19: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(3 nitrofenil)metil), (**67**).



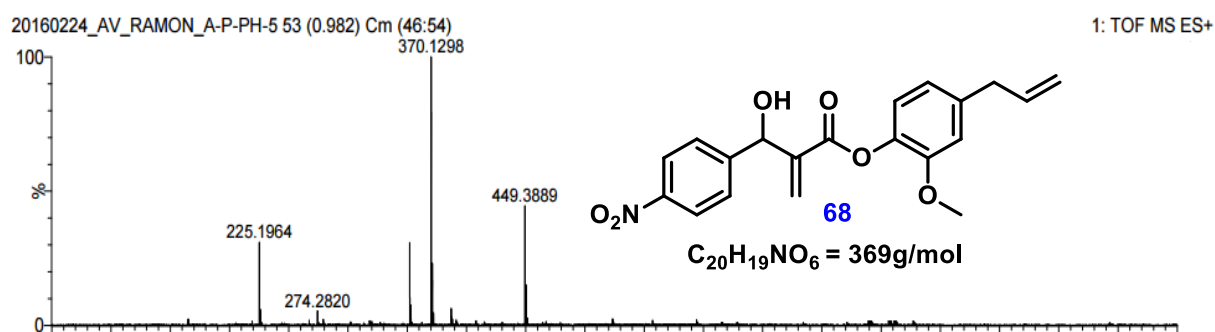
Espectro 20: Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(4 nitrofenil)metil), (**68**).



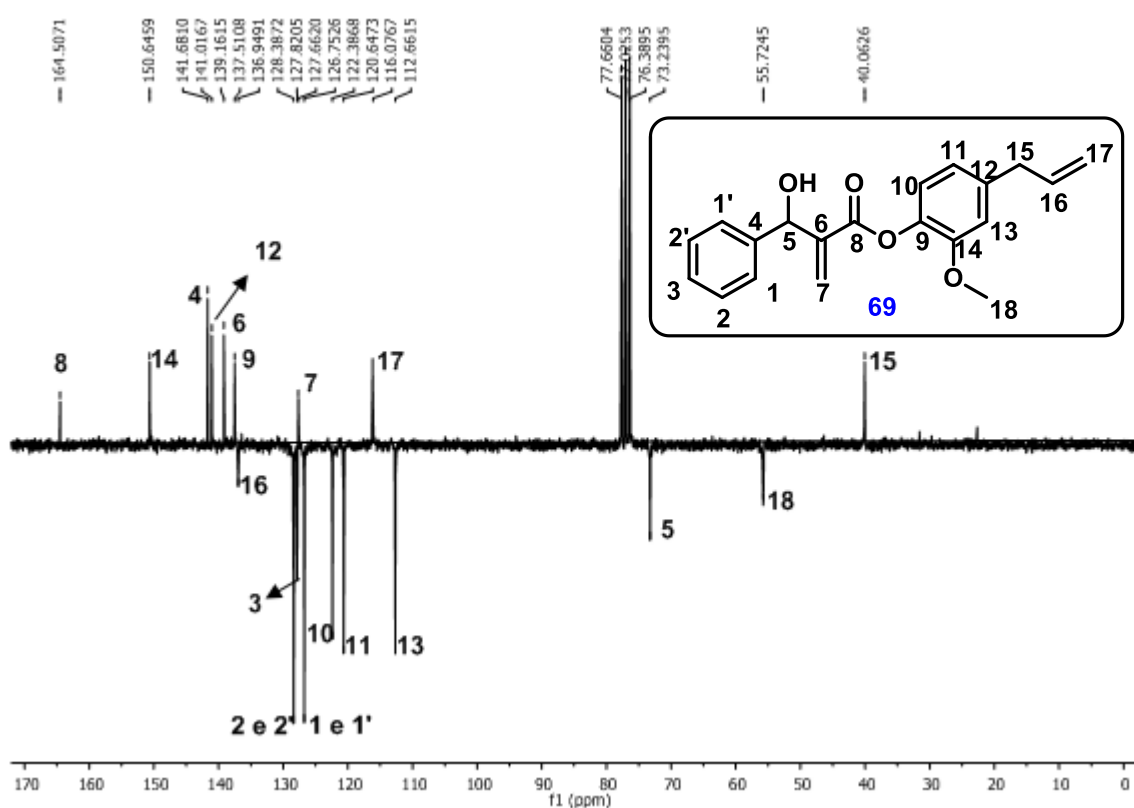
Espectro 21: Espectro de RMN ¹H(CDCl₃, 200MHz) do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(4 nitrofenil)metil), (**68**).



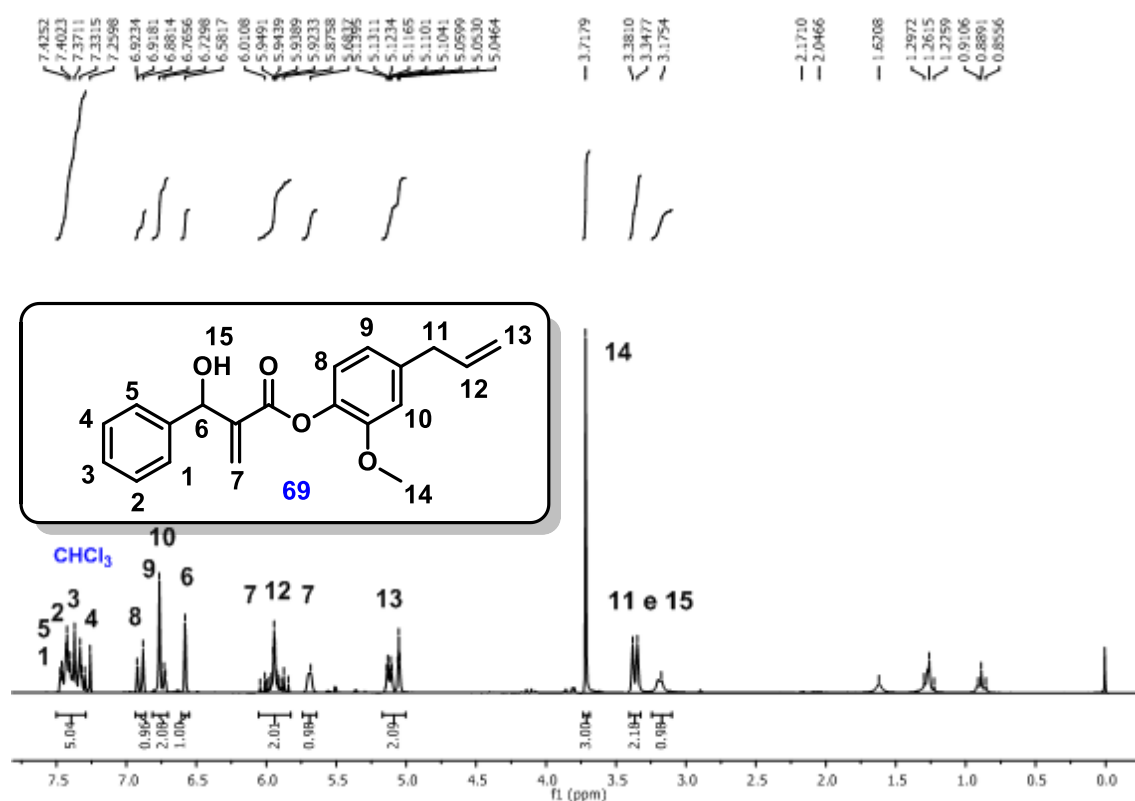
Espectro 22: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(4 nitrofenil)metil), (**68**).



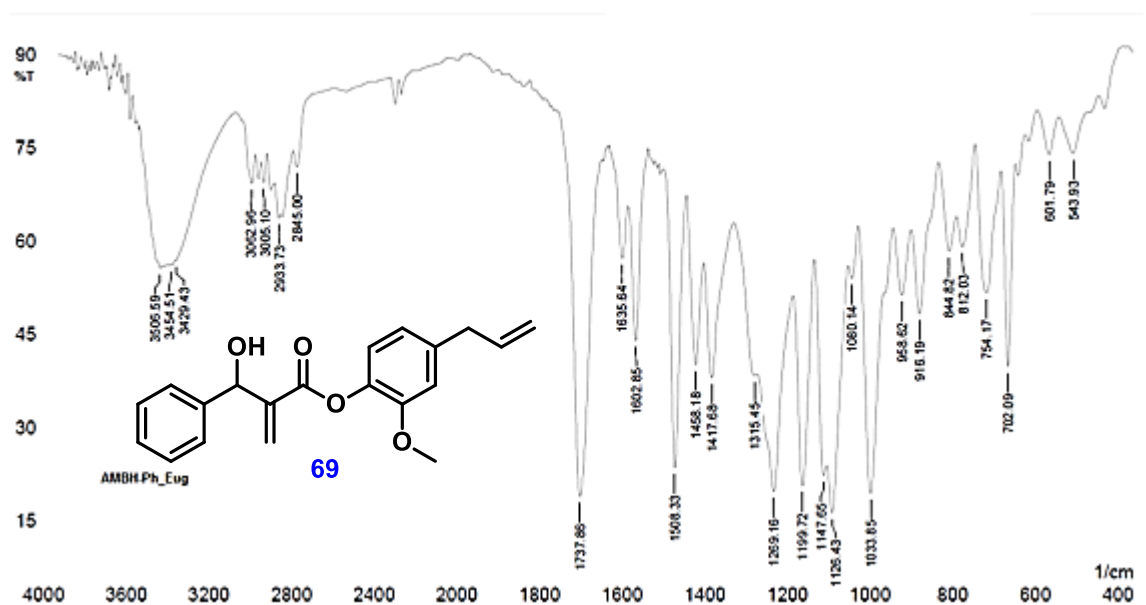
Espectro 23: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxil(4 nitrofenil)metil), (**68**).



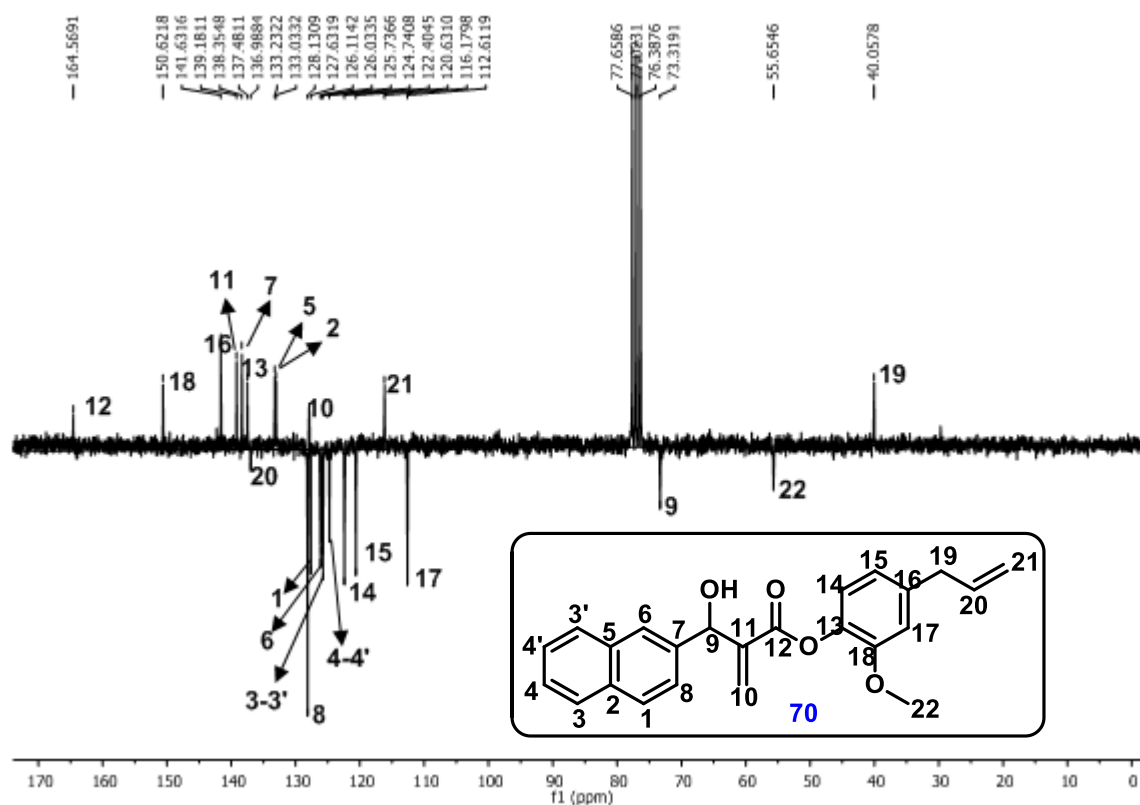
Espectro 24: Espectro de RMN ^{13}C -APT(CDCl_3 , 50MHz) do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxil(fenil)metil), (**69**).



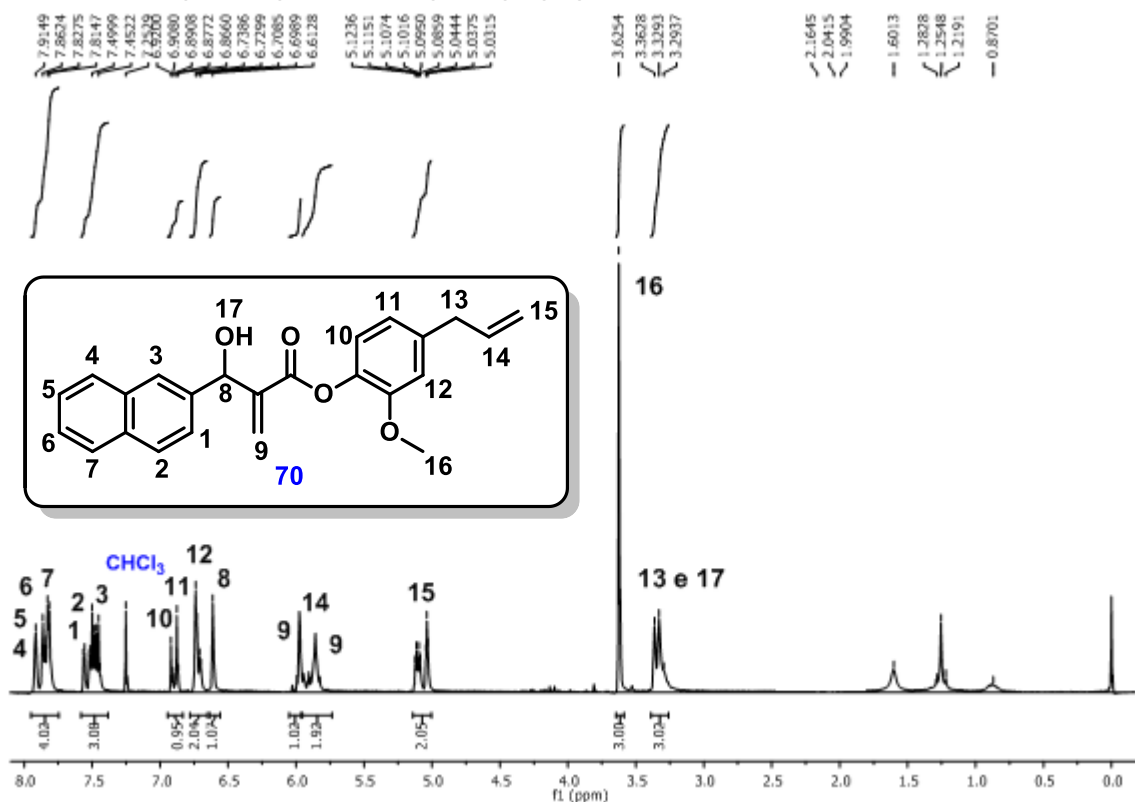
Espectro 25: Espectro de RMN ¹H(CDCl₃, 200MHz) do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(fenil)metil), (**69**).



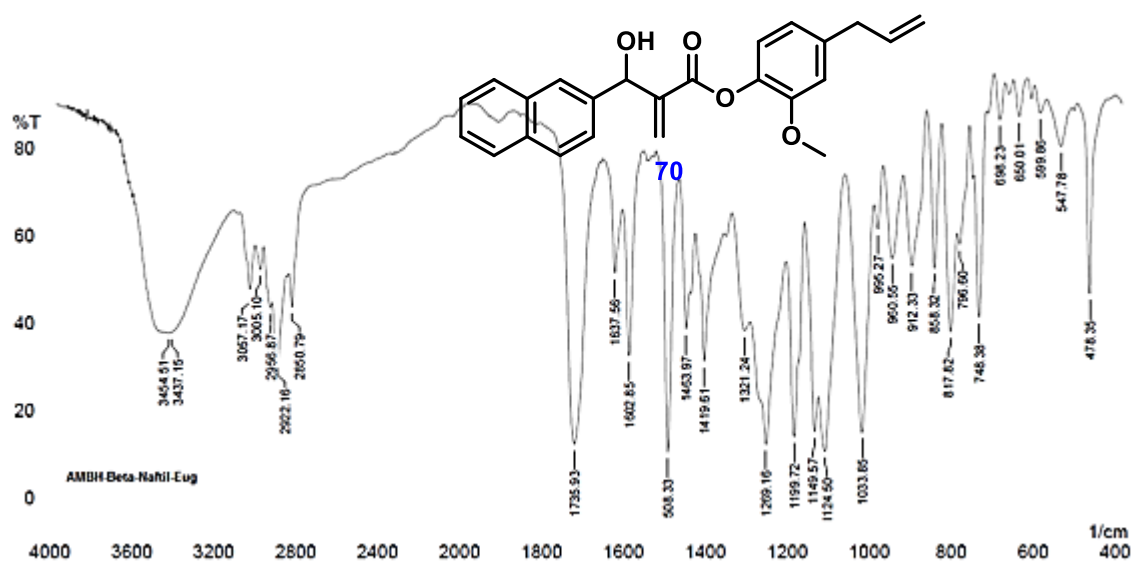
Espectro 26: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(fenil)metil), (**69**).



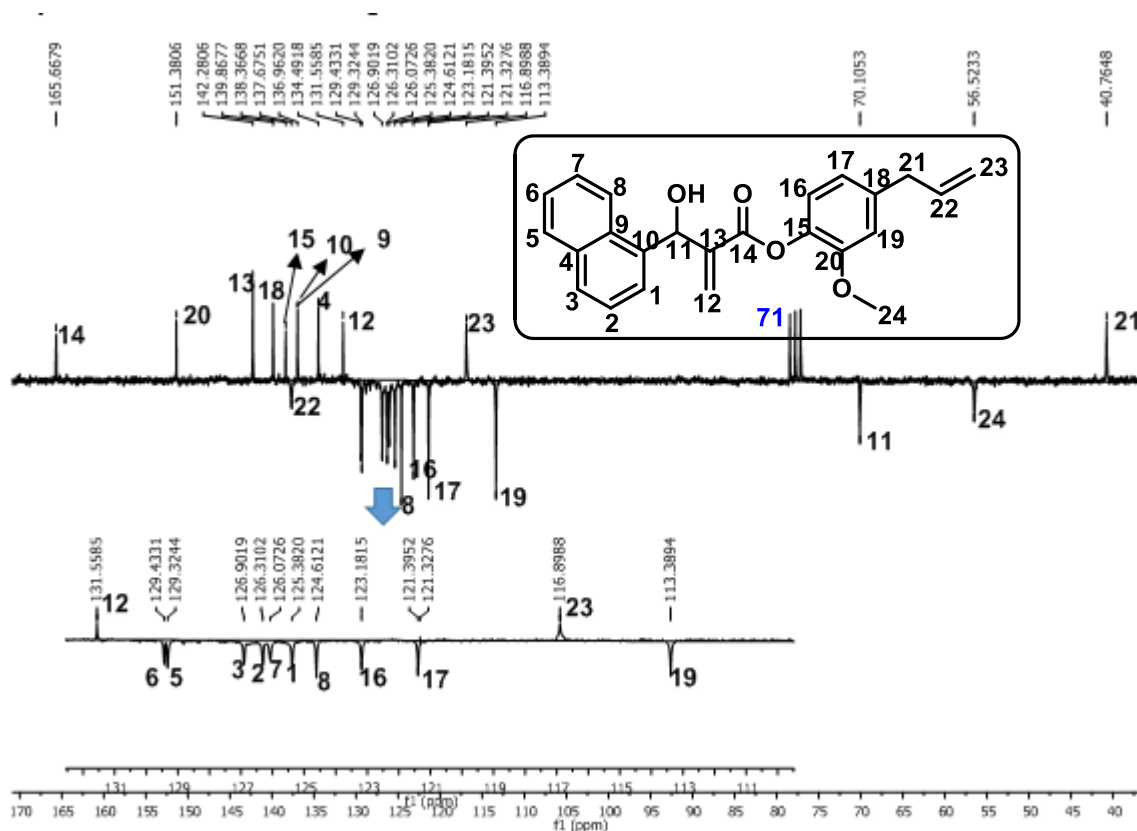
Espectro 27: Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil), (70).



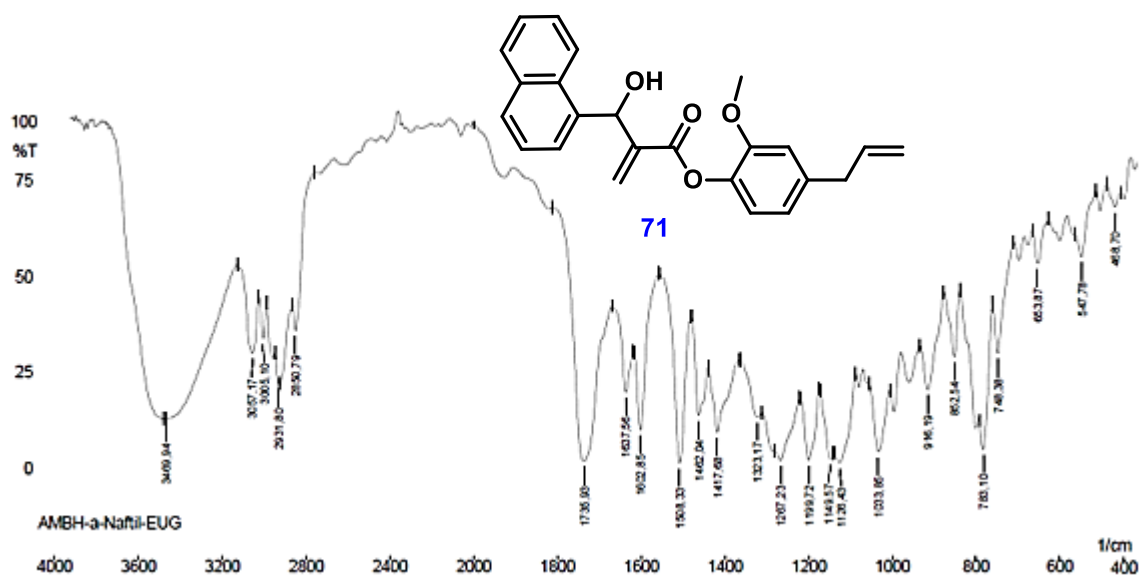
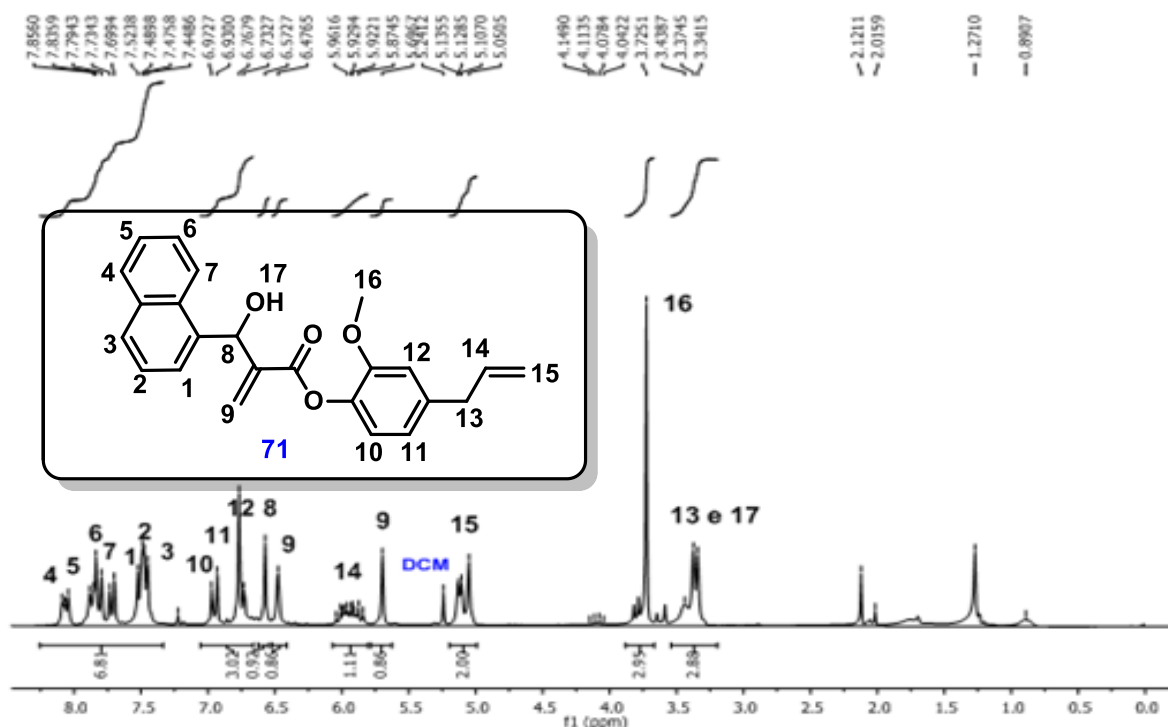
Espectro 28: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil), (70).

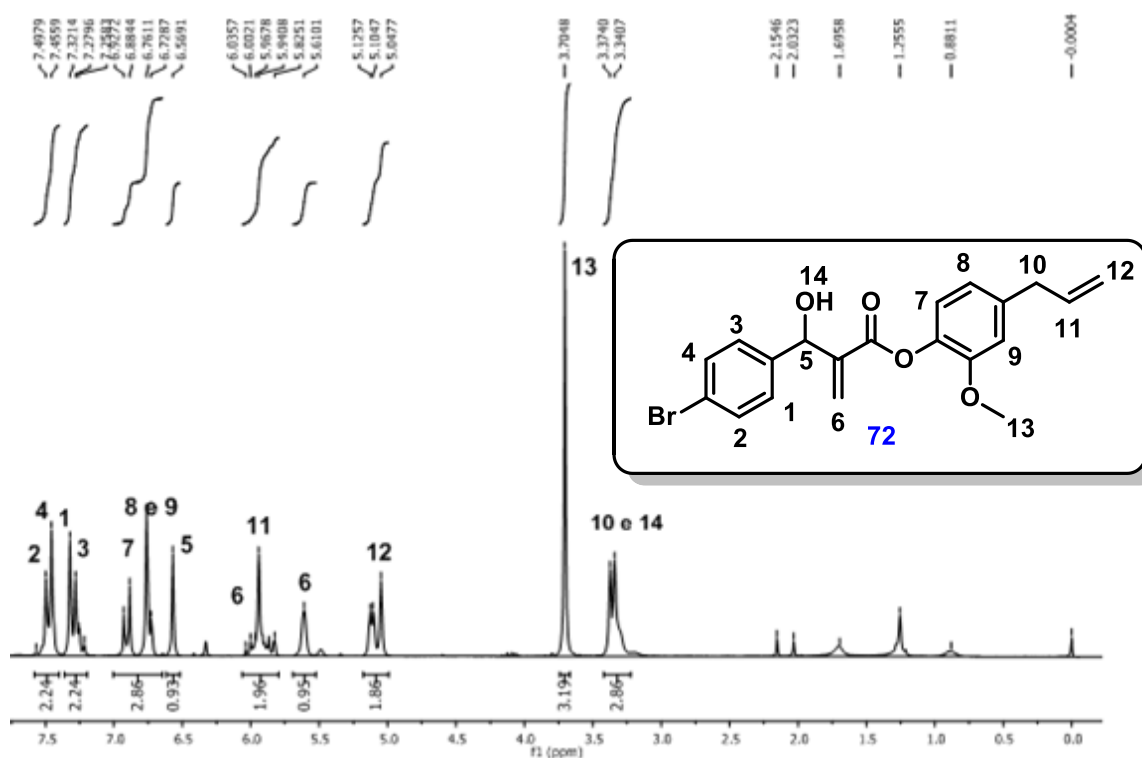
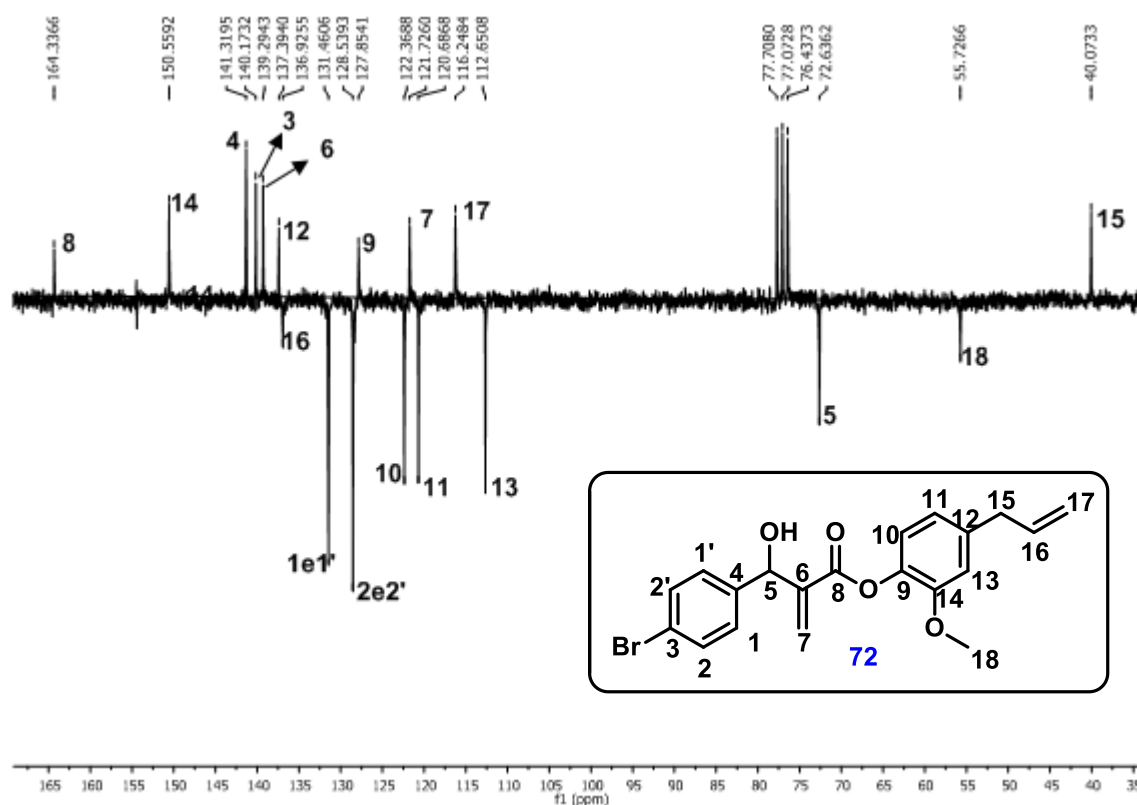


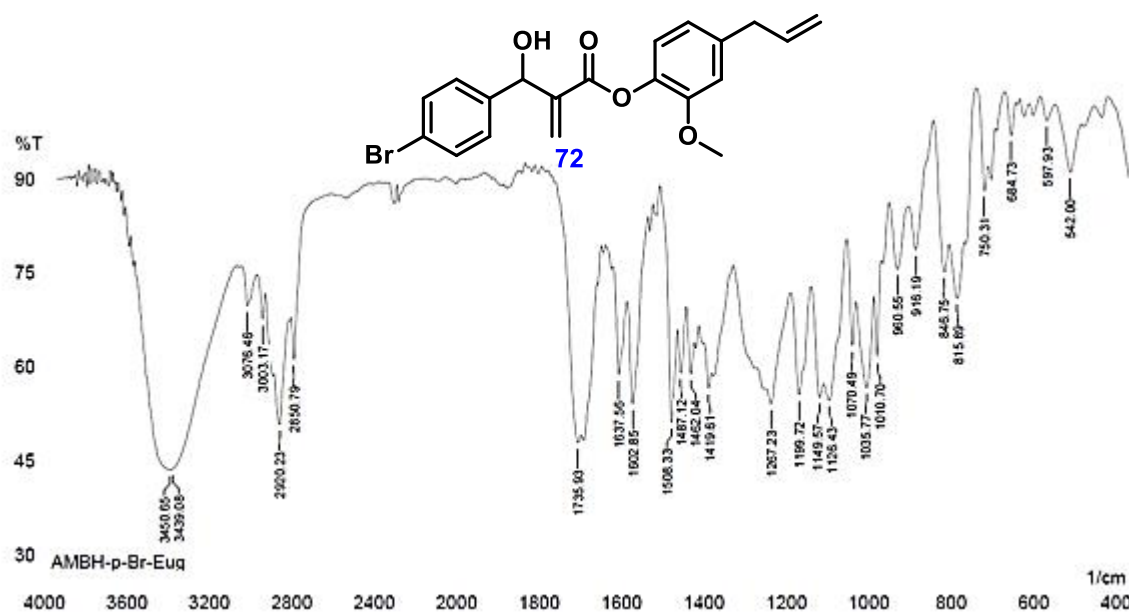
Espectro 29: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil), (70).



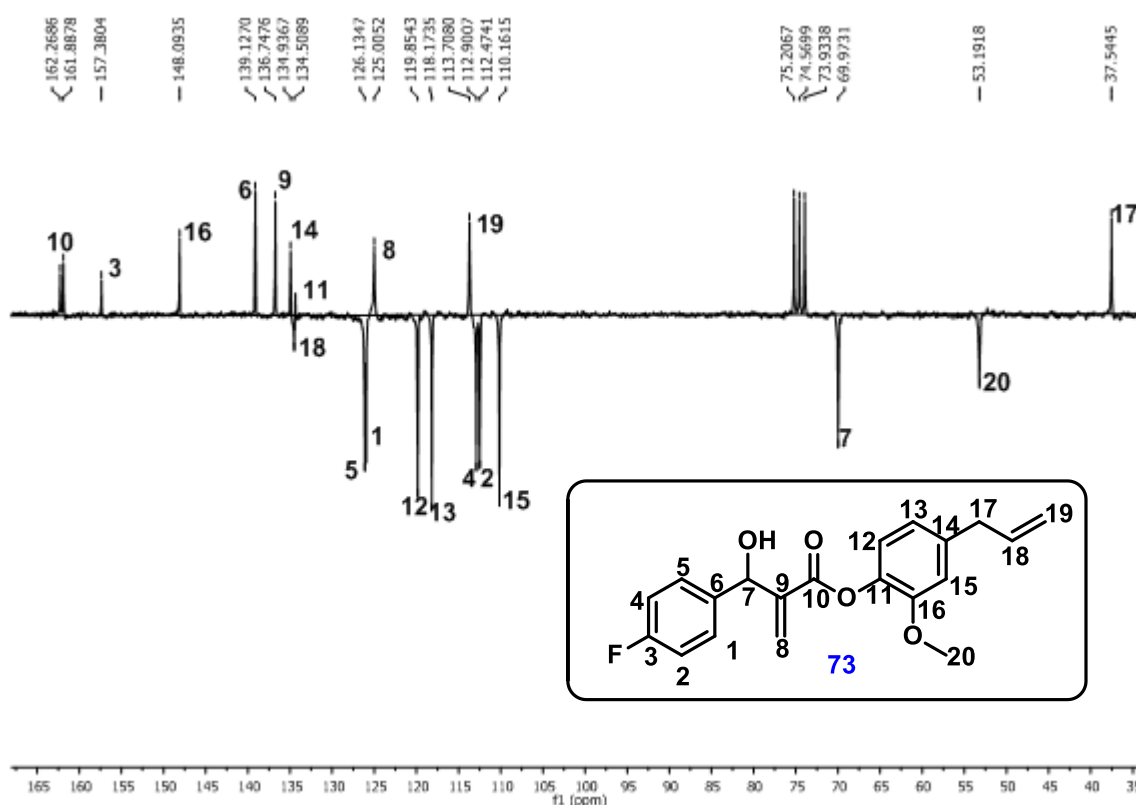
Espectro 30: Espectro de RMN ¹³C-APT(CDCl₃, 50MHz) do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-(hidroxi(naftalen-1-il)metil), (71).



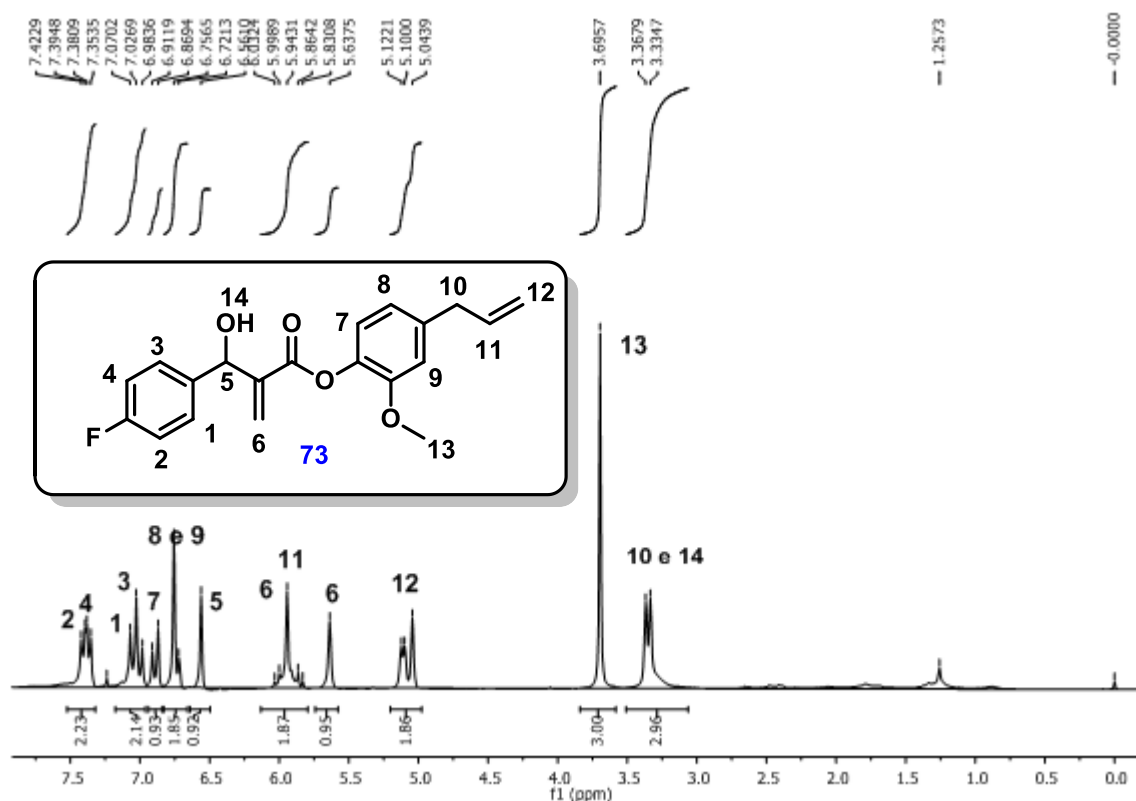




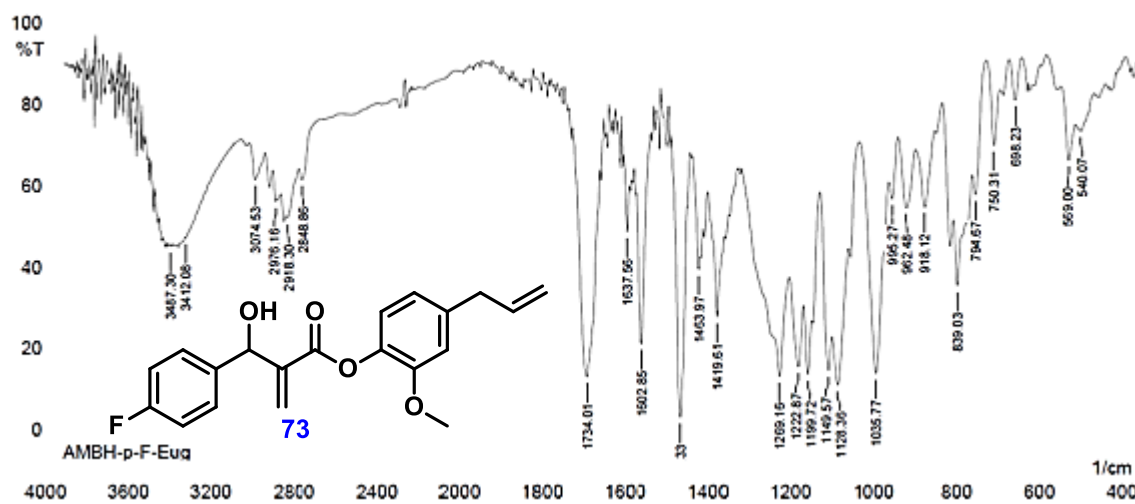
Espectro 35: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil), (72).



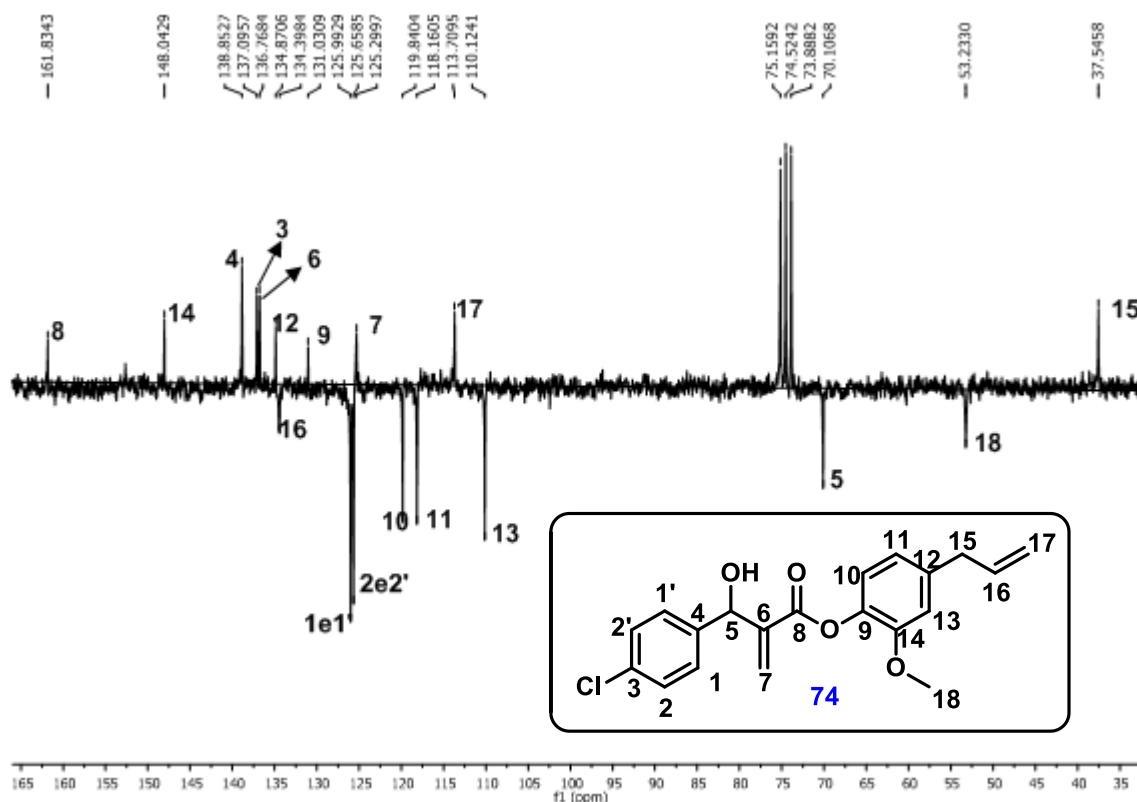
Espectro 36: Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-((4-fluorfenil)(hidroxi)metil), (73).



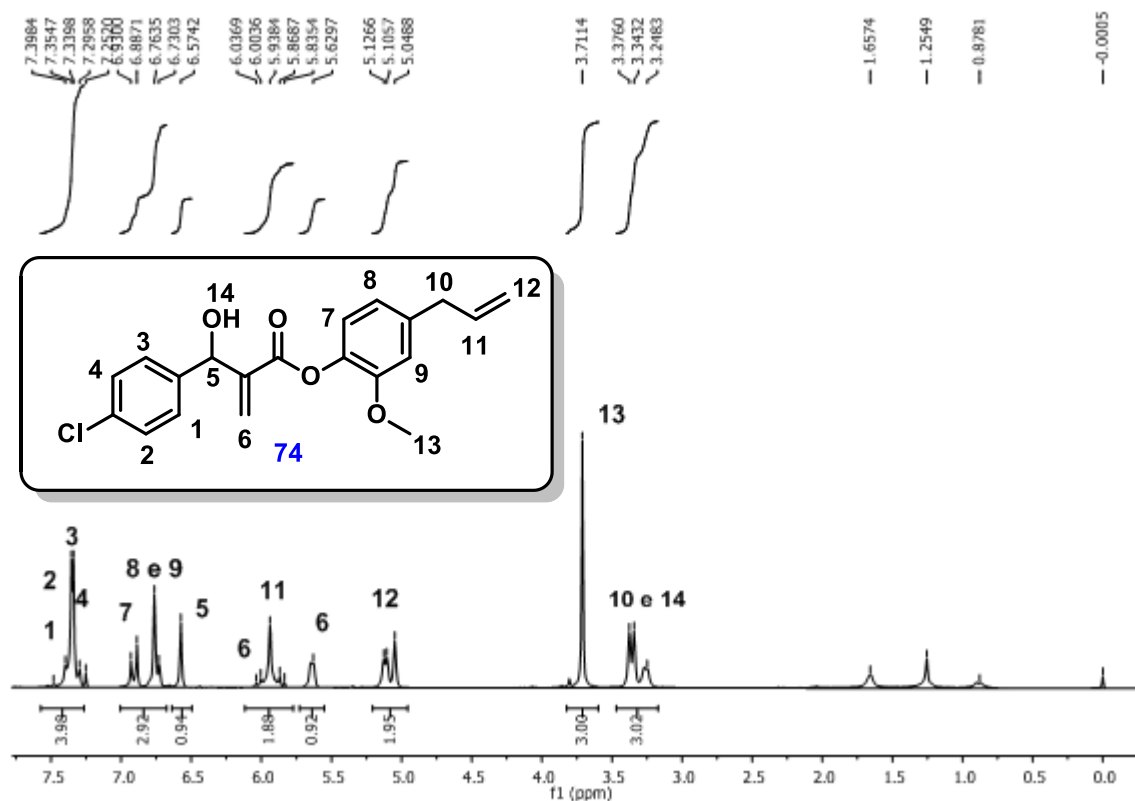
Espectro 37: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-((4-fluorfenil)(hidroxi)metil), (**73**).



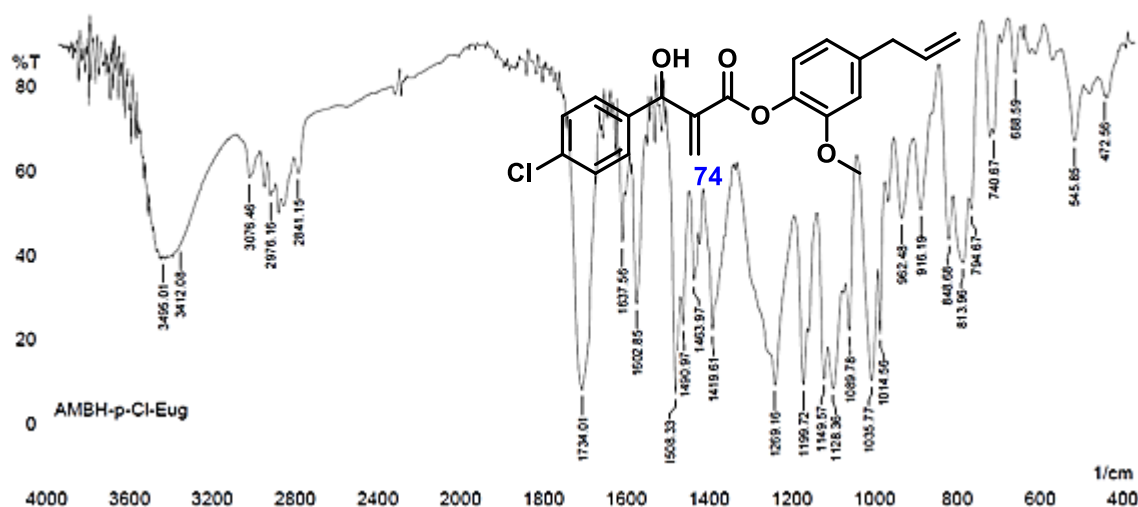
Espectro 38: Espectro Infravermelho do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-((4-fluorfenil)(hidroxi)metil), (**73**).



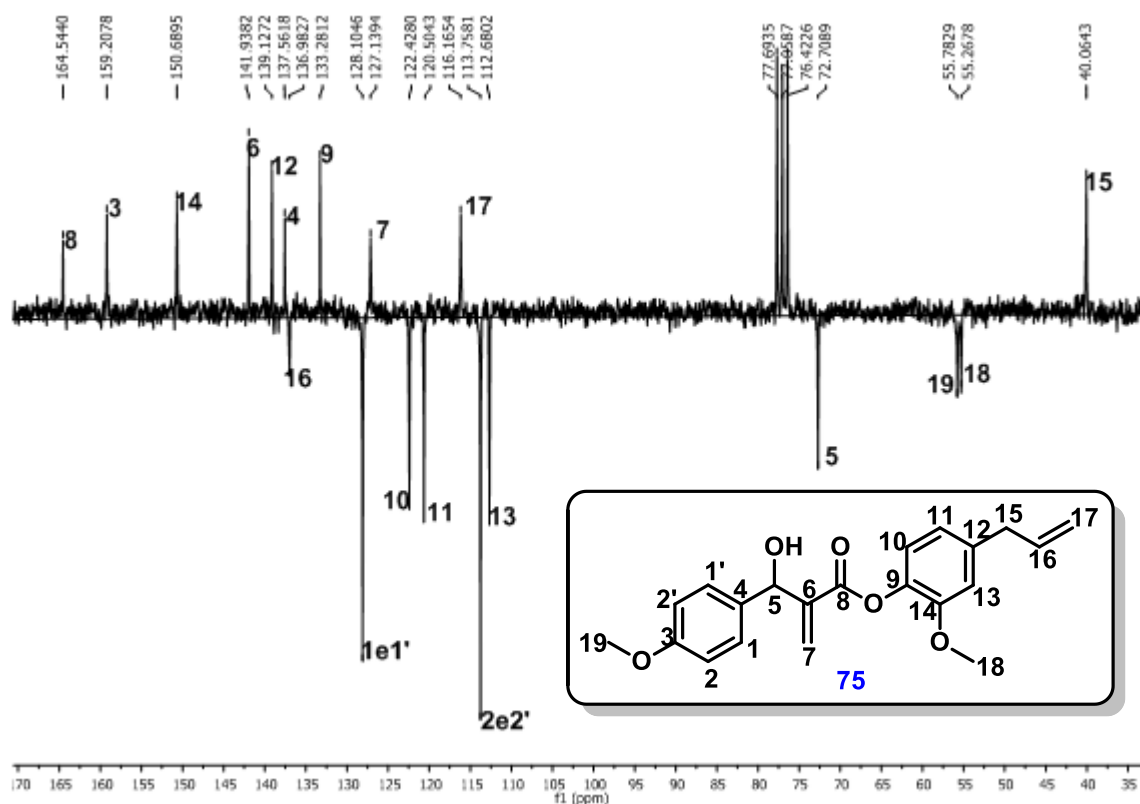
Espectro 39: Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-((4-clorofenil)(hidroxi)metil), (74).



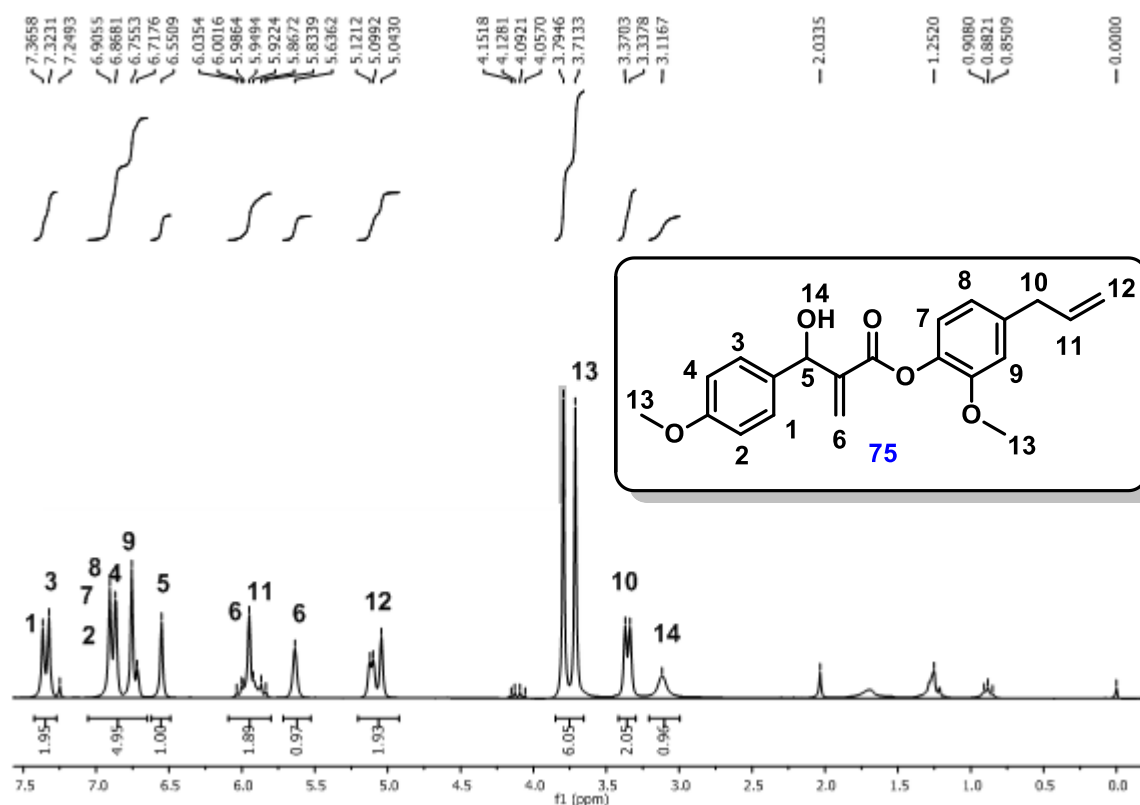
Espectro 40: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-((4-clorofenil)(hidroxi)metil), (74).



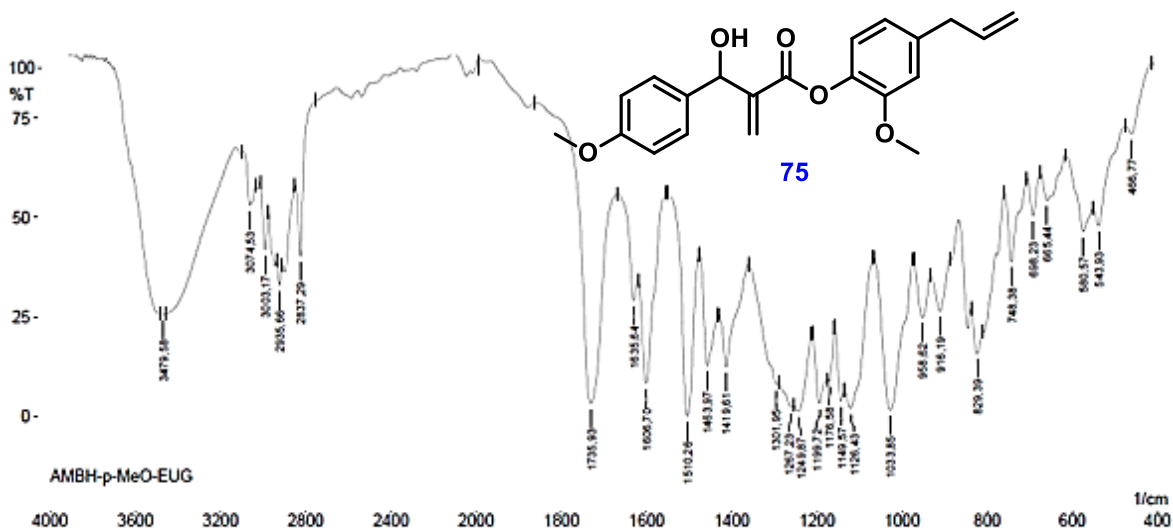
Espectro 41: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-((4-clorofenil)(hidroxi)metil), (**74**).



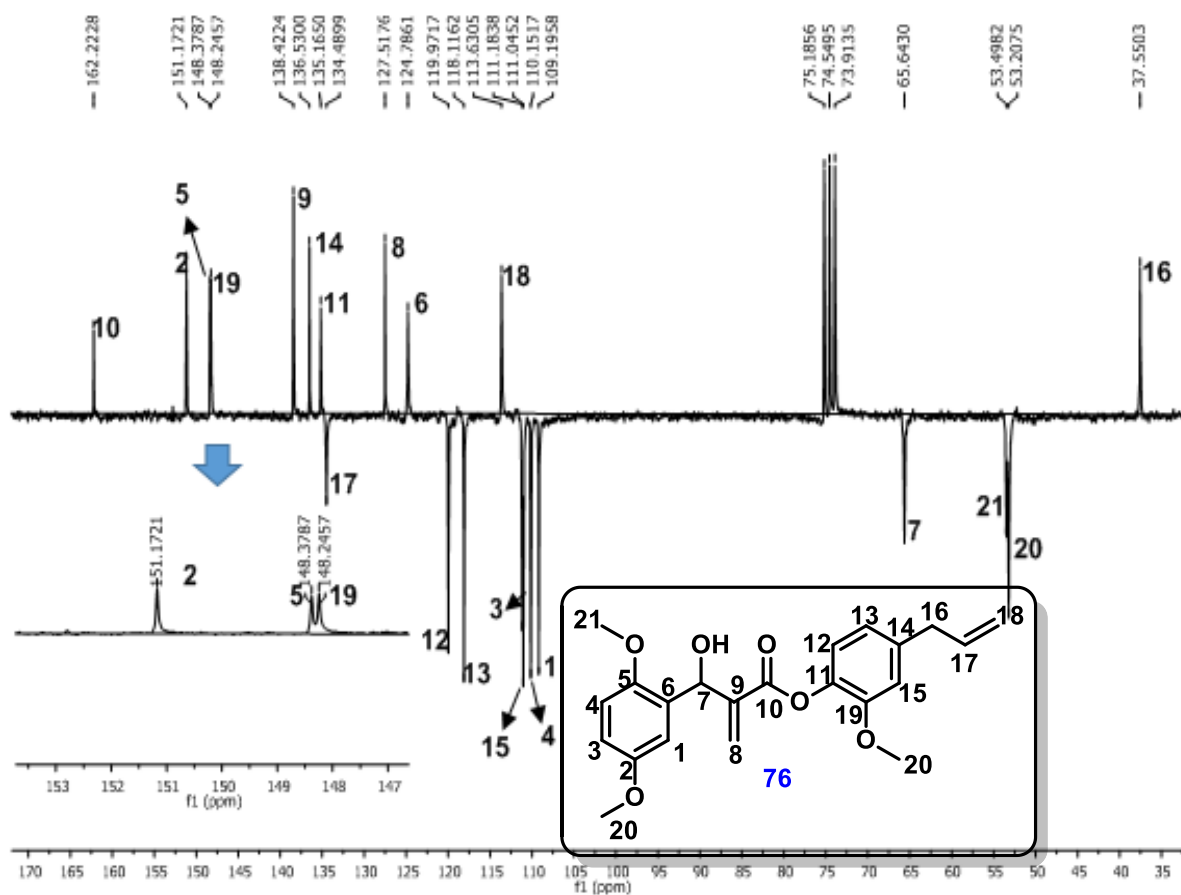
Espectro 42: Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-((4-metoxifenil)(hidroxi)metil), (**75**).



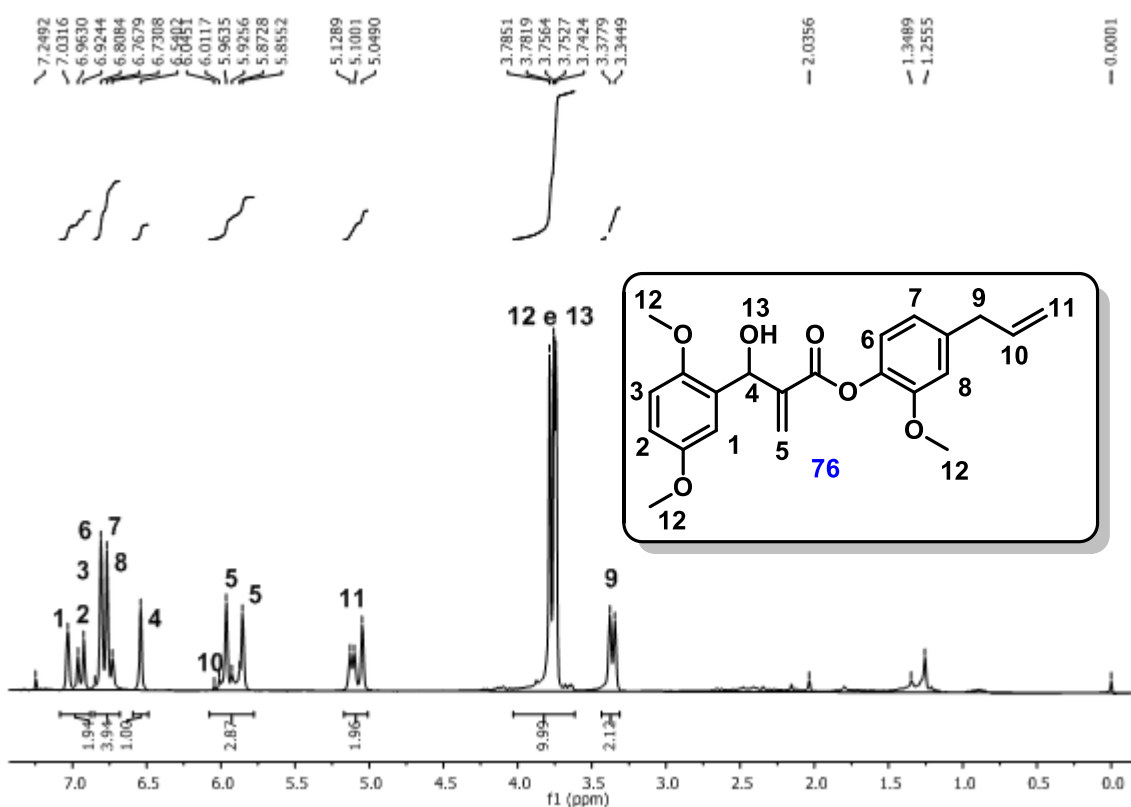
Espectro 43: Espectro de RMN ¹H(CDCl₃, 200MHz) do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-((4-metoxifenil)(hidroxi)metil), (**75**).



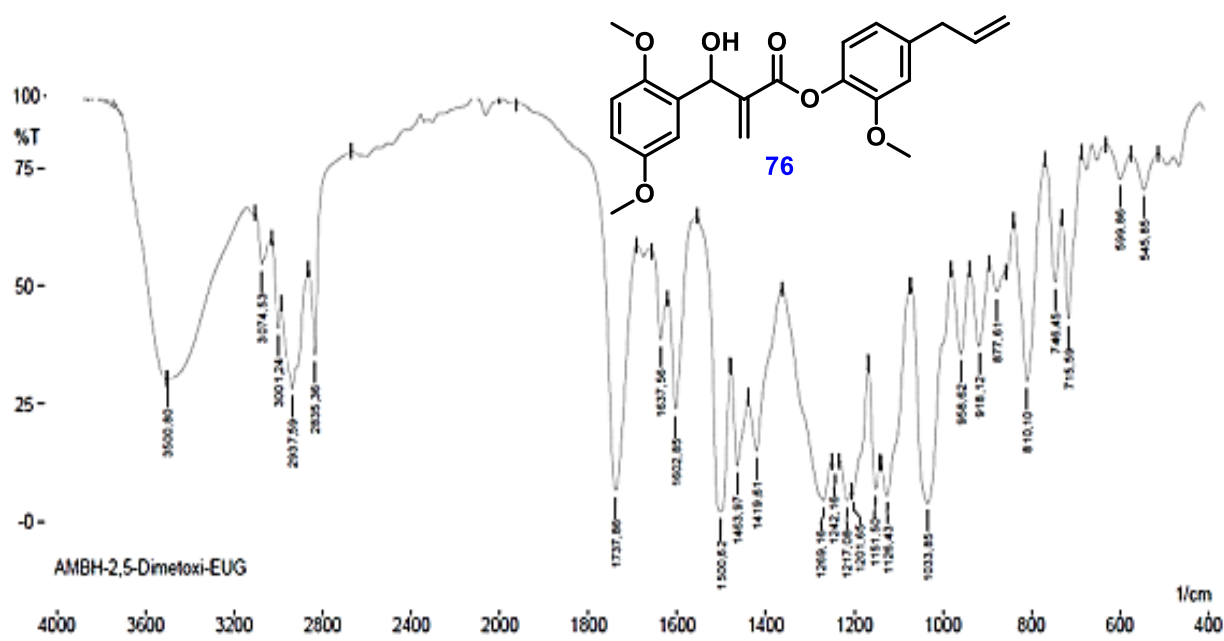
Espectro 44: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-((4-metoxifenil)(hidroxi)metil), (**75**).



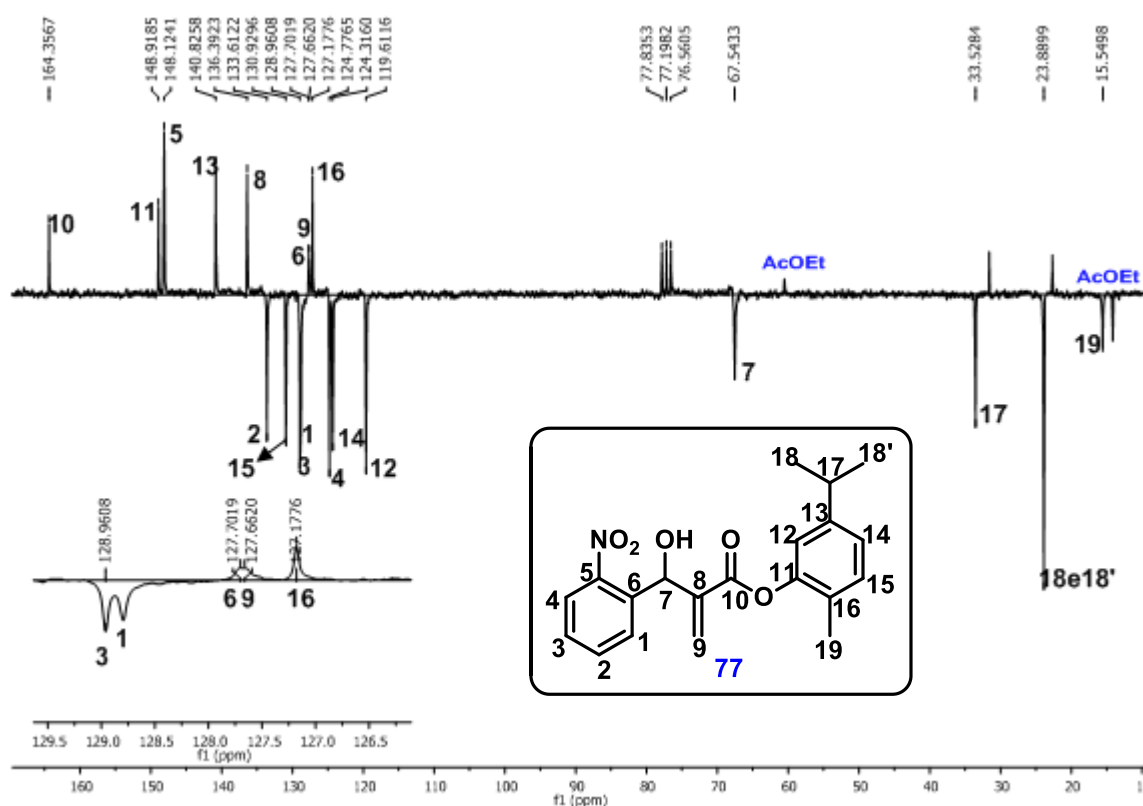
Espectro 45: Espectro de RMN ^{13}C -APT(CDCl_3 , 50MHz) do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-((2,5-dimetoxifenil)(hidroxi)metil), (76).



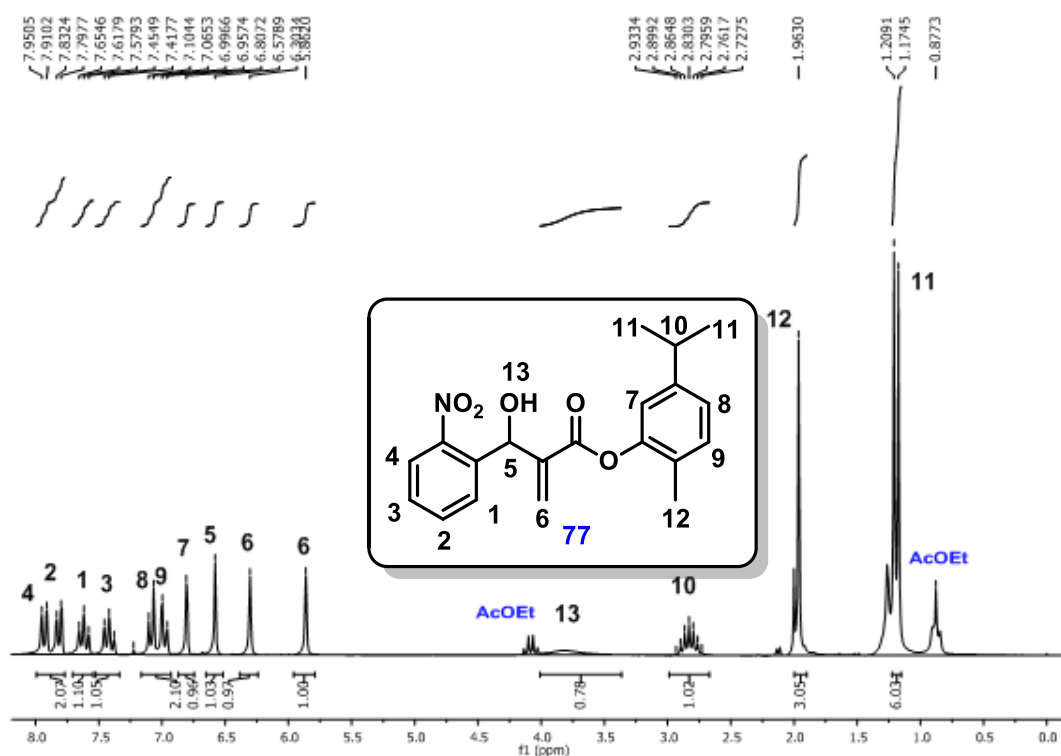
Espectro 46: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do AMBH - Acrilato de 4-alil-2-metoxifenil 2-((2,5-dimetoxifenil)(hidroxi)metil), (76).



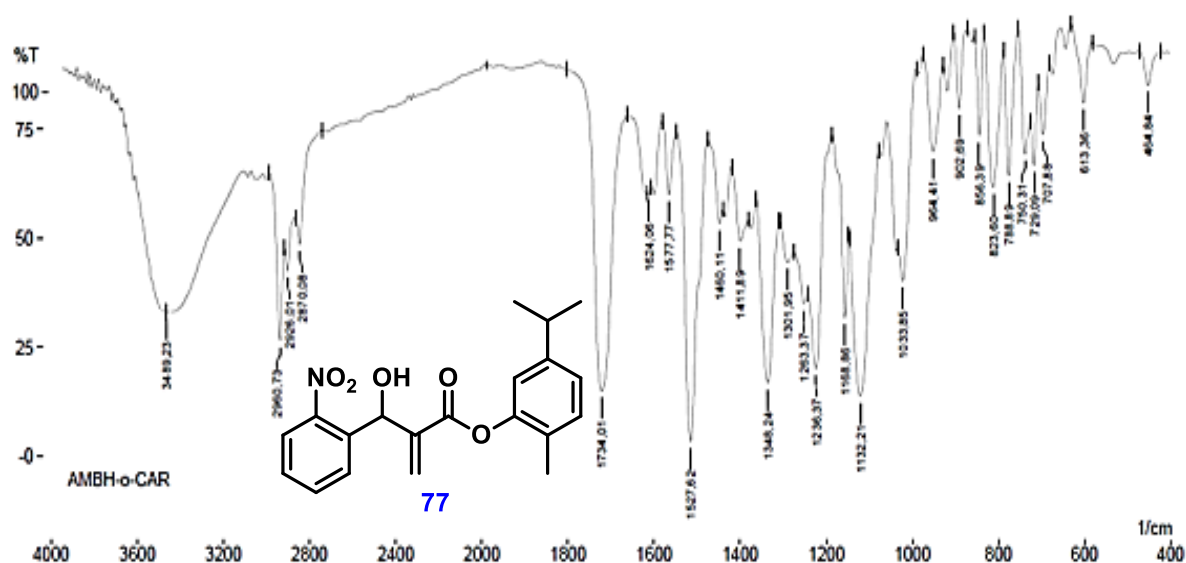
Espectro 47: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 4-aliil-2-metoxifenil 2-((2,5-dimetoxifenil)(hidroxi)metil), (76).



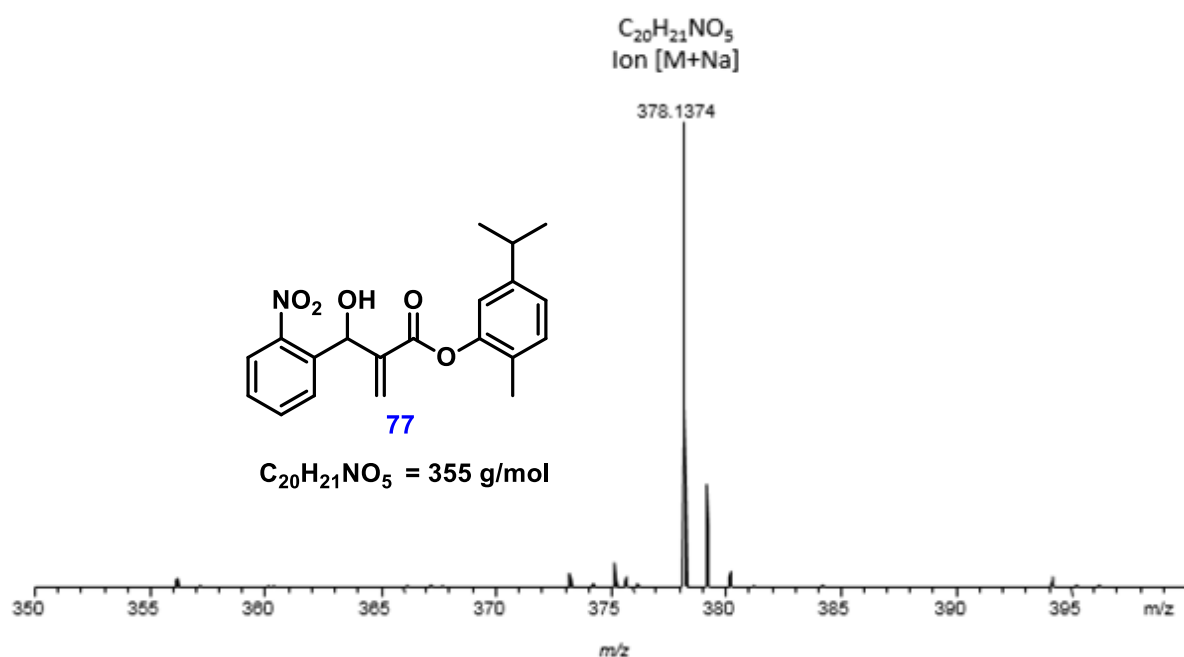
Espectro 48: Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(2 nitrofenil)metil), (77).



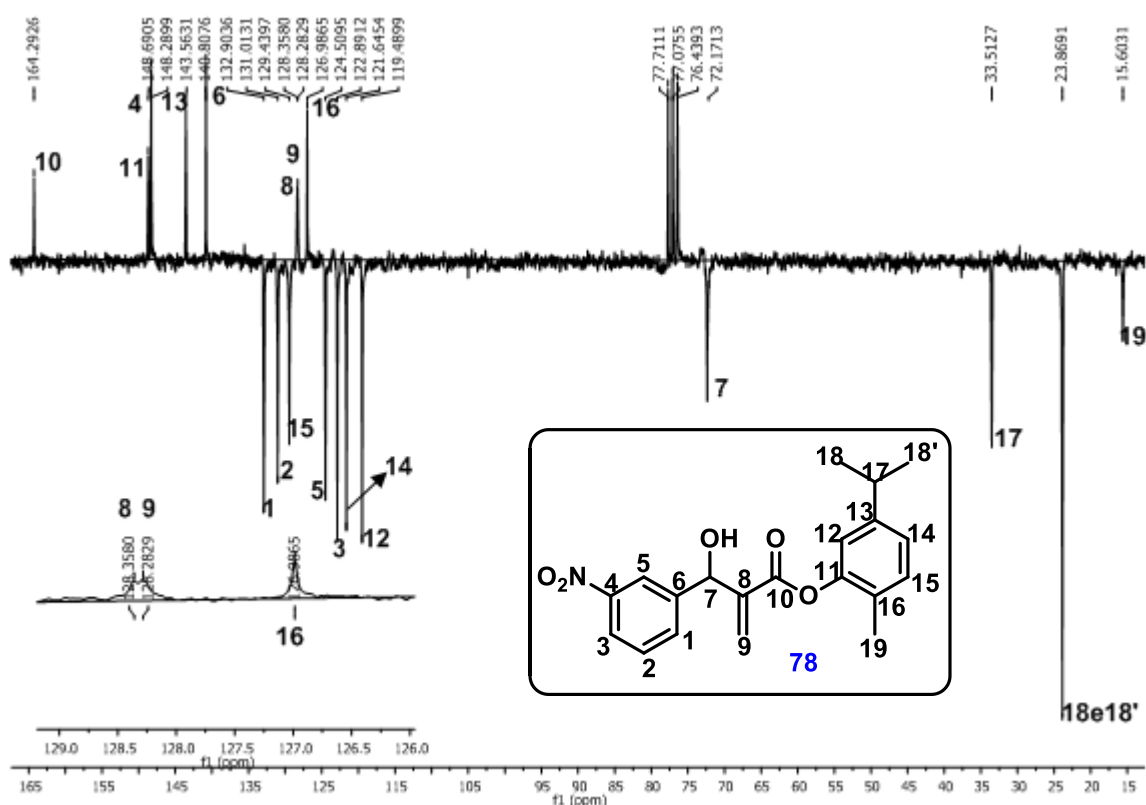
Espectro 49: Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 200MHz) do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(2 nitrofenil)metil), (77).



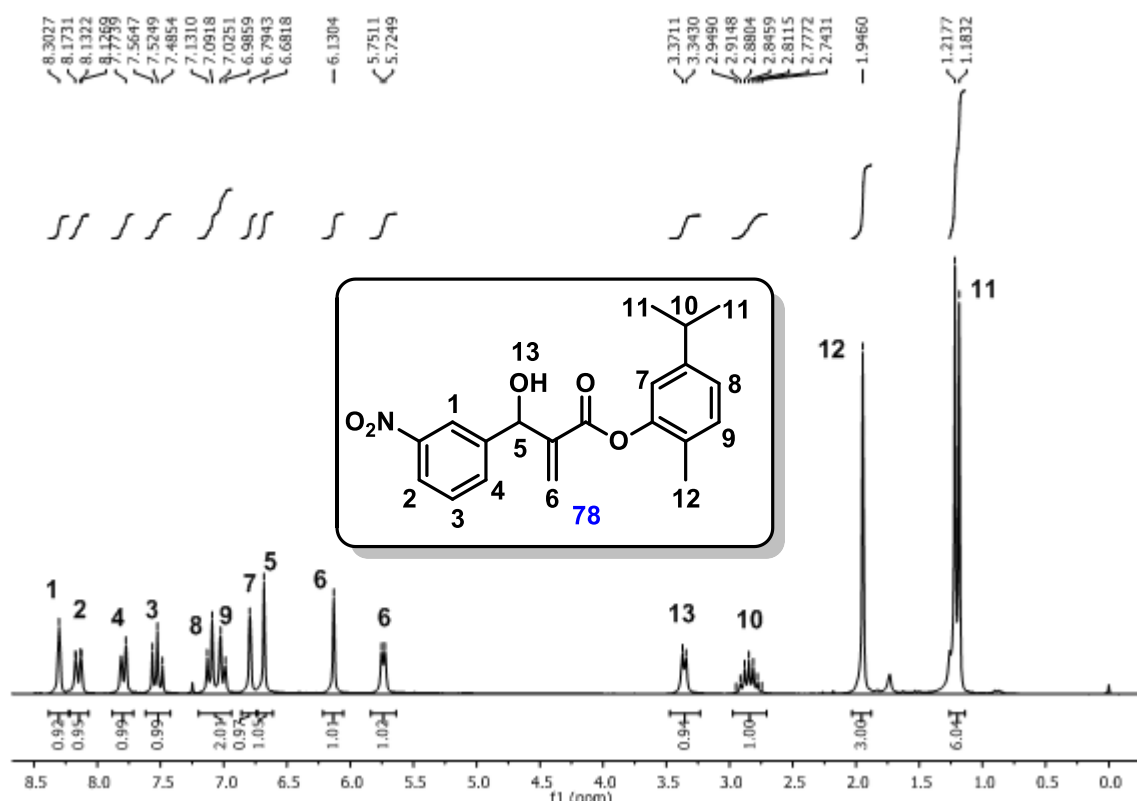
Espectro 50: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(2 nitrofenil)metil), (77).



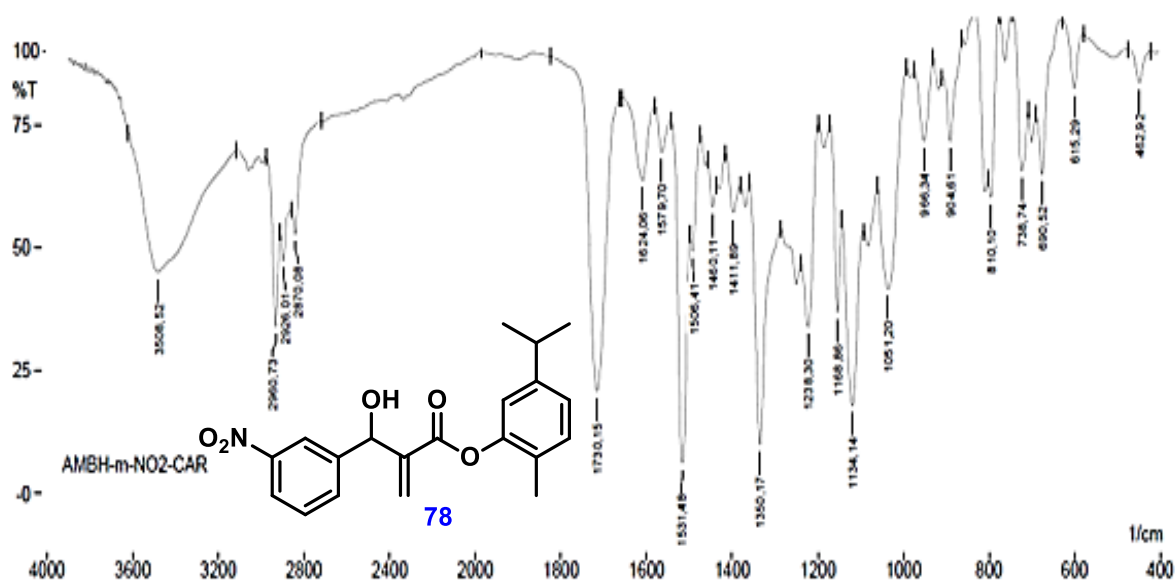
Espectro 51: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(2 nitrofenil)metil), (77).



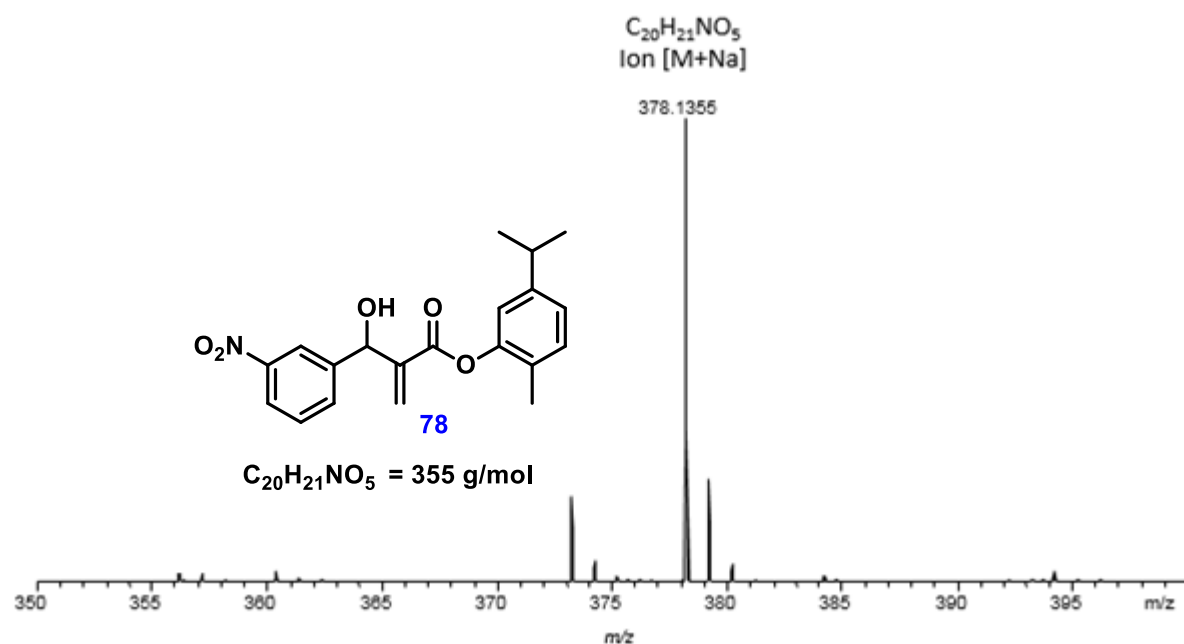
Espectro 52: Espectro de RMN ^{13}C -APT ($CDCl_3$, 50MHz) do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(3 nitrofenil)metil), (78).



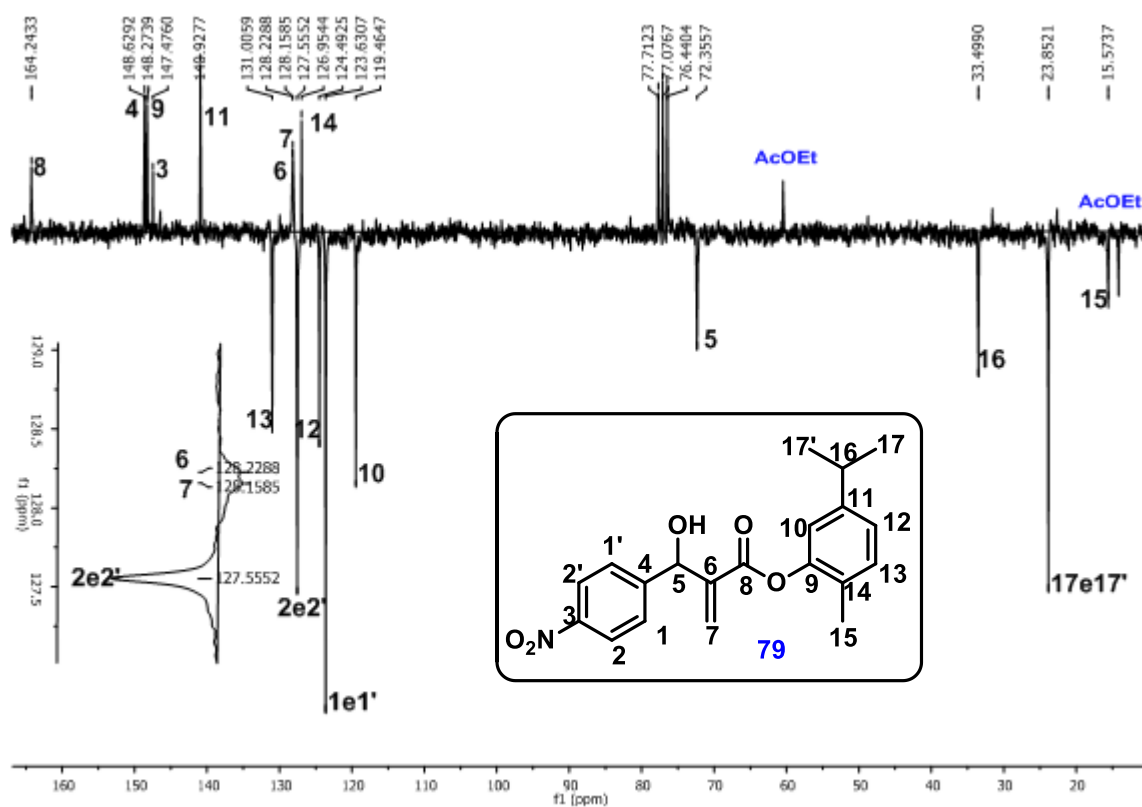
Espectro 53: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(3 nitrofenil)metil), (78).



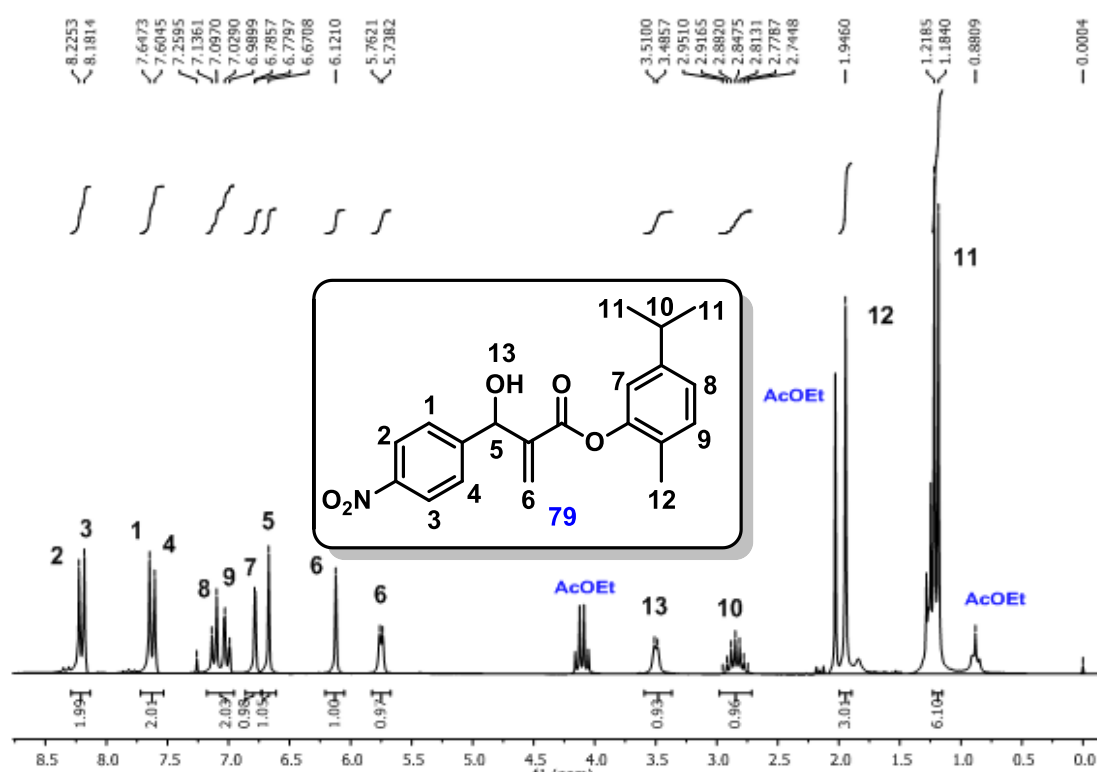
Espectro 54: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(3 nitrofenil)metil), (78).



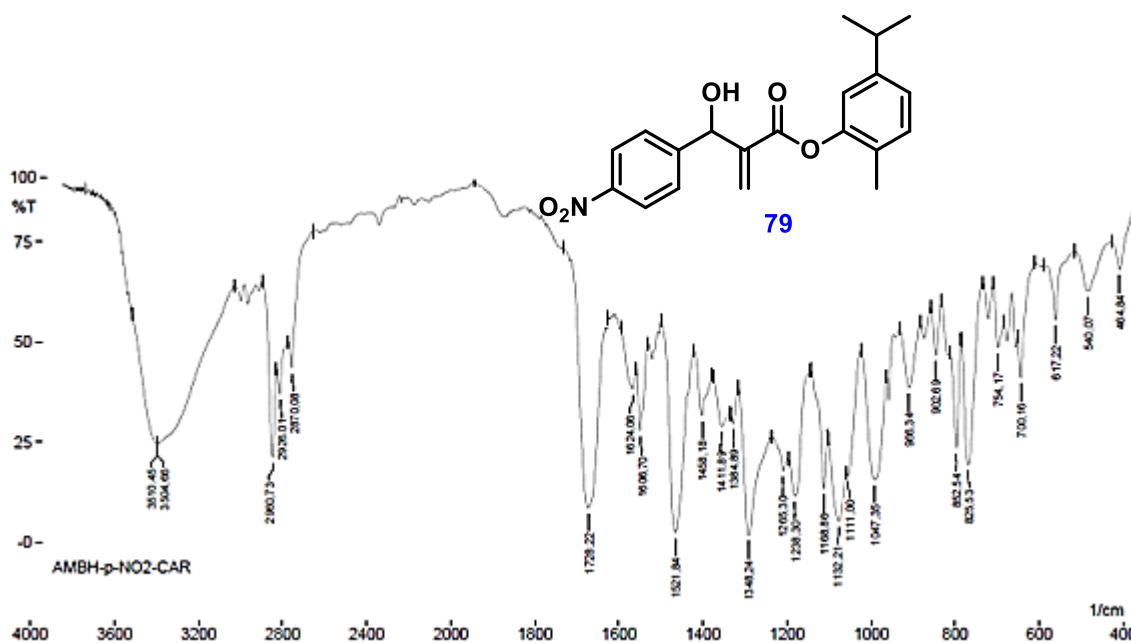
Espectro 55: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(3 nitrofenil)metil), (**78**).



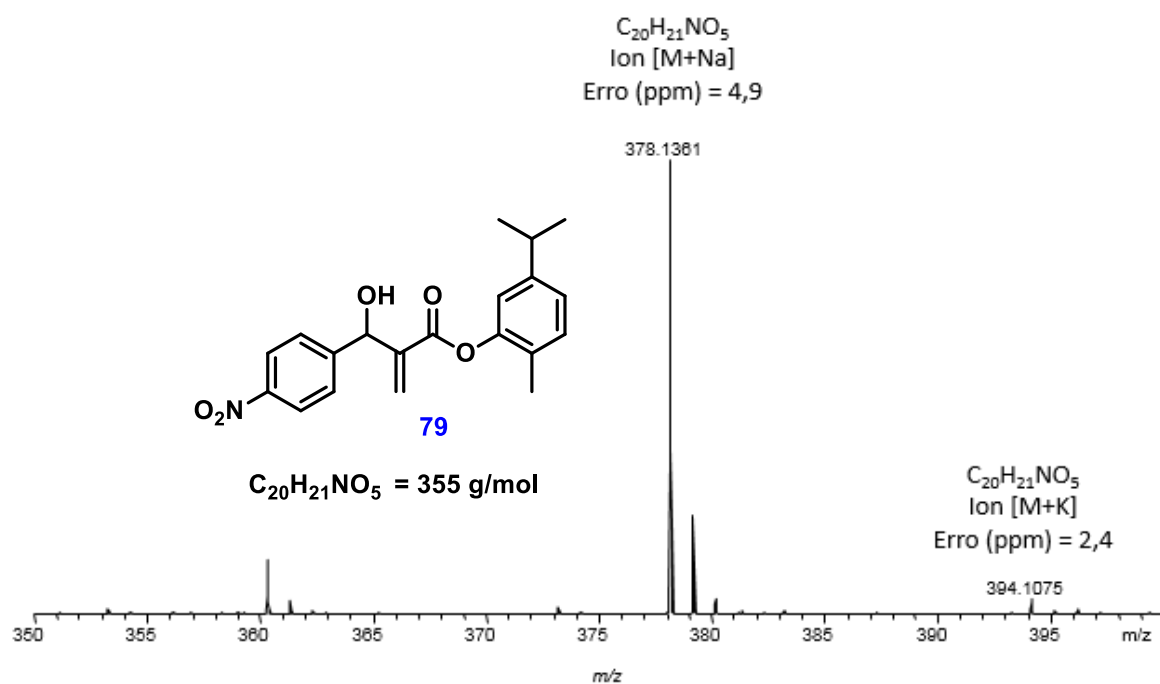
Espectro 56: Espectro de RMN ^{13}C -APT($CDCl_3$, 50MHz) do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 nitrofenil)metil), (**79**).



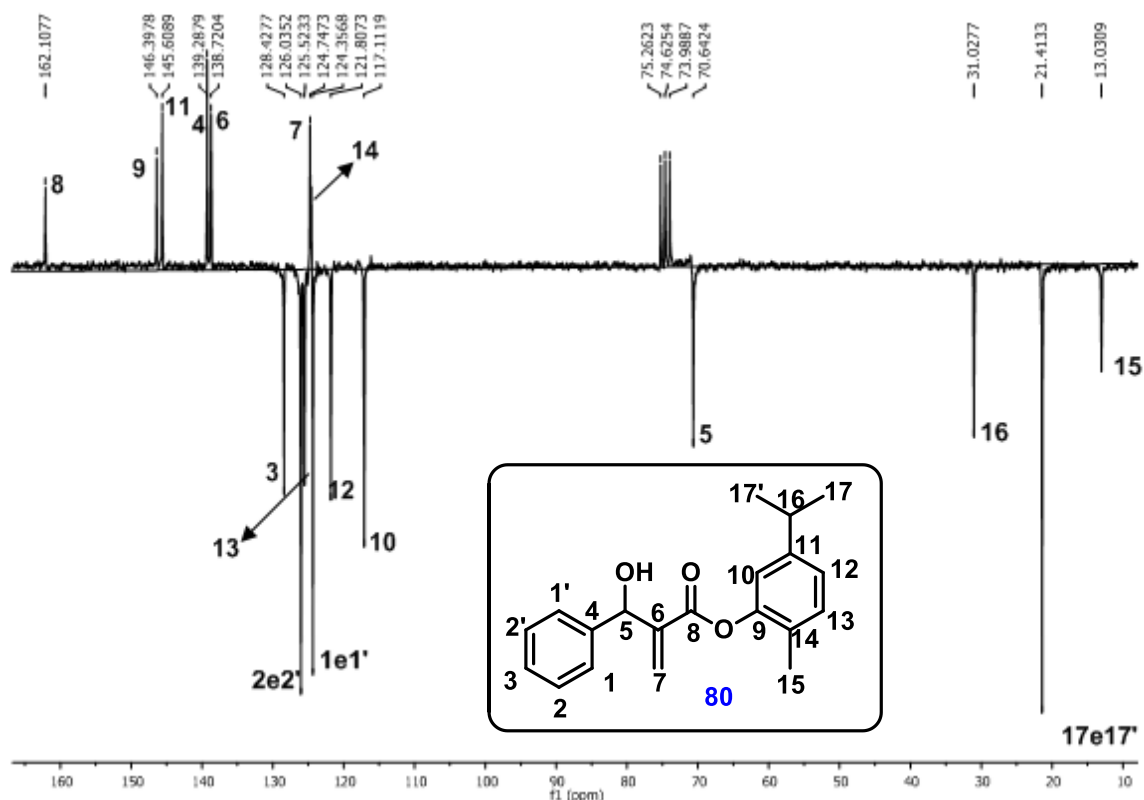
Espectro 57: Espectro de RMN ¹H(CDCl₃, 200MHz) do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 nitrofenil)metil), (79).



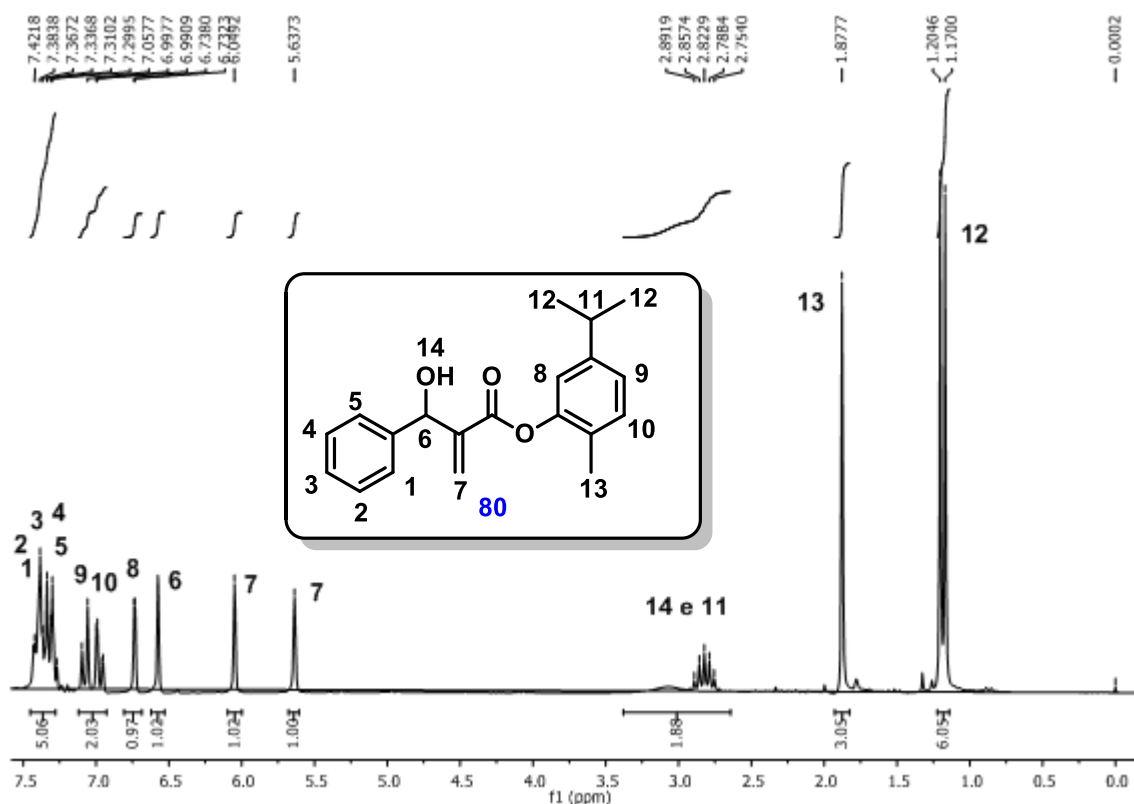
Espectro 58: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 nitrofenil)metil), (79).



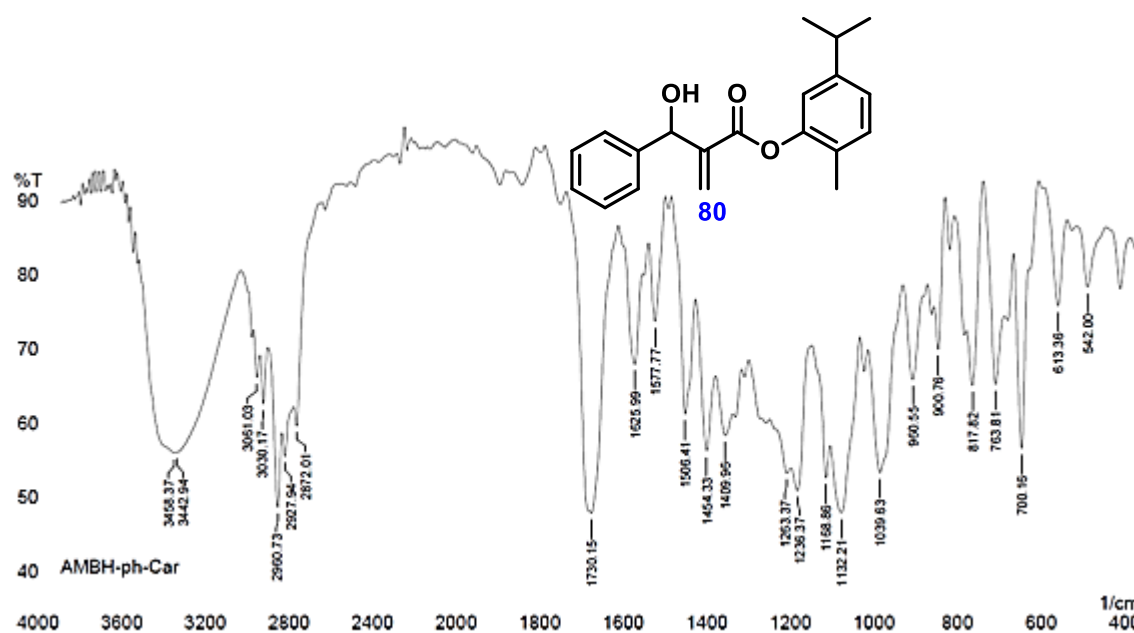
Espectro 59: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 nitrofenil)metil), (79).



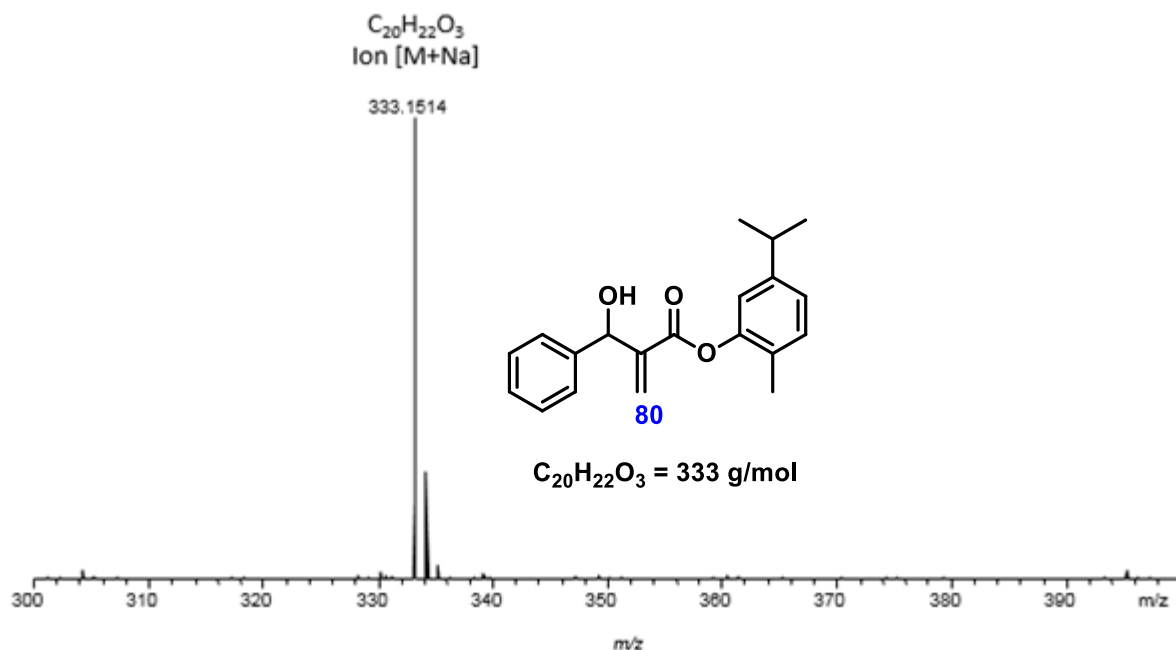
Espectro 60: Espectro de RMN ^{13}C -APT ($CDCl_3$, 50MHz) do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(fenil)metil), (80).



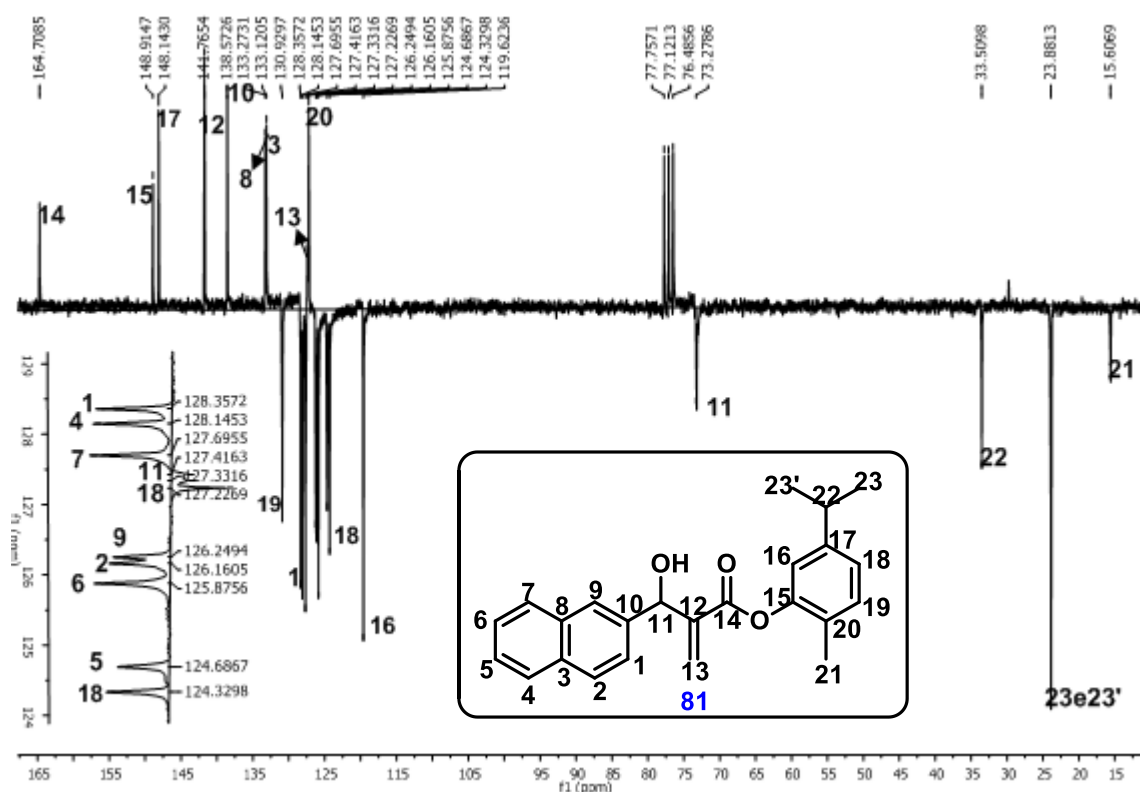
Espectro 61: Espectro de RMN ¹H(CDCl₃, 200MHz) do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(fenil)metil), (**80**).



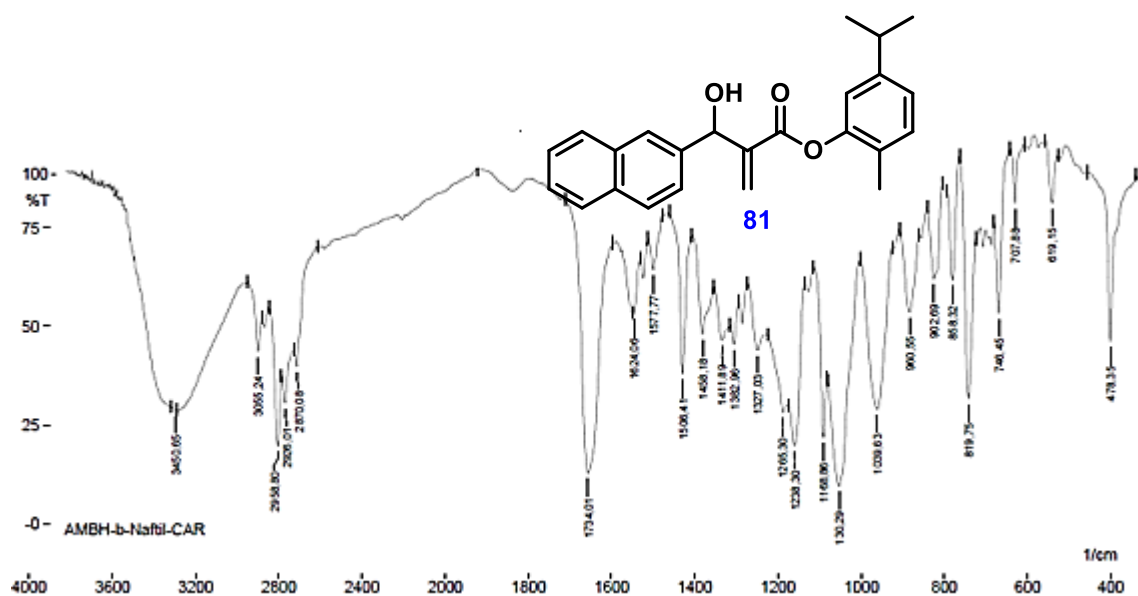
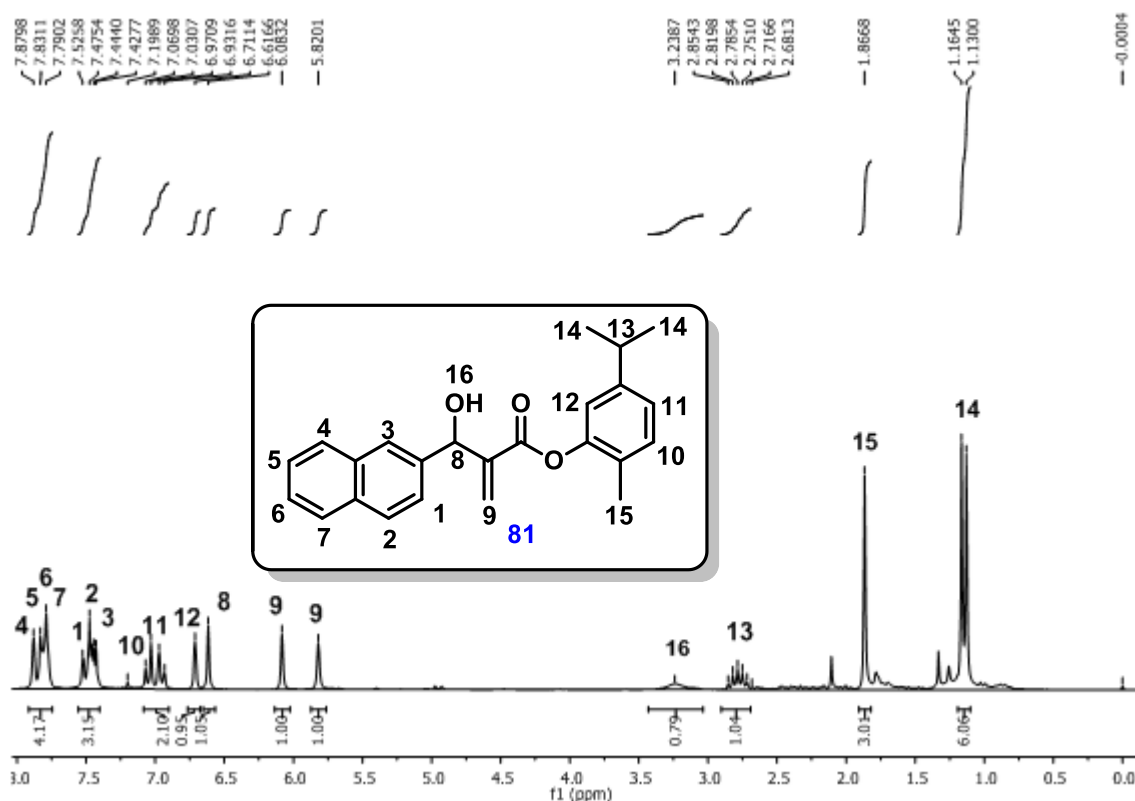
Espectro 62: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(fenil)metil), (**80**).

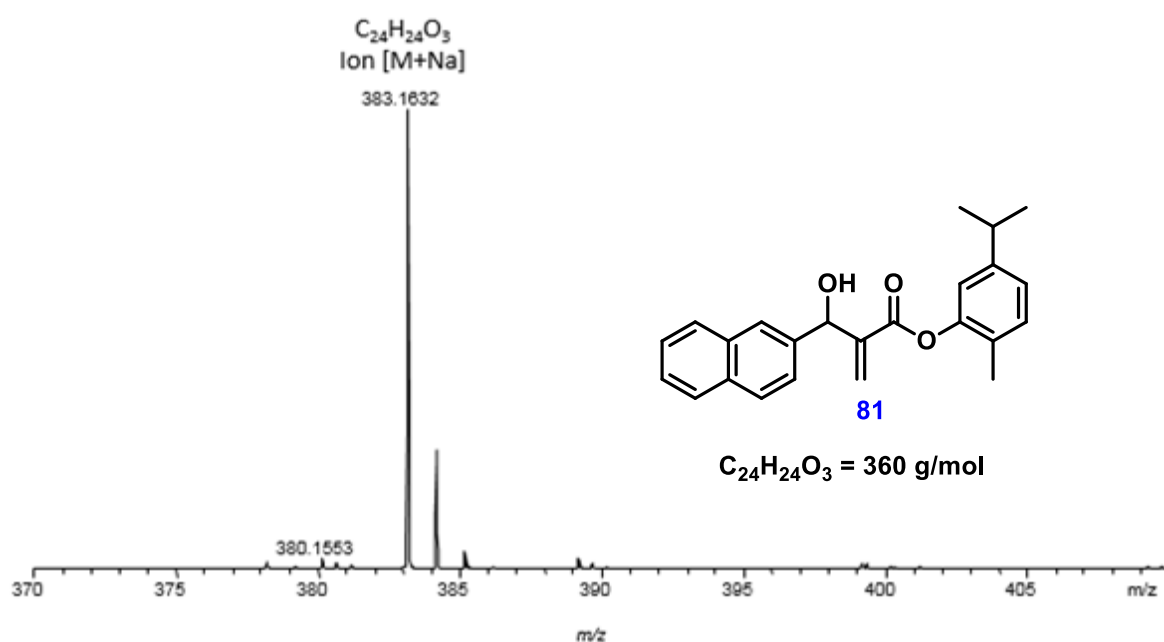


Espectro 63: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(fenil)metil), (**80**).

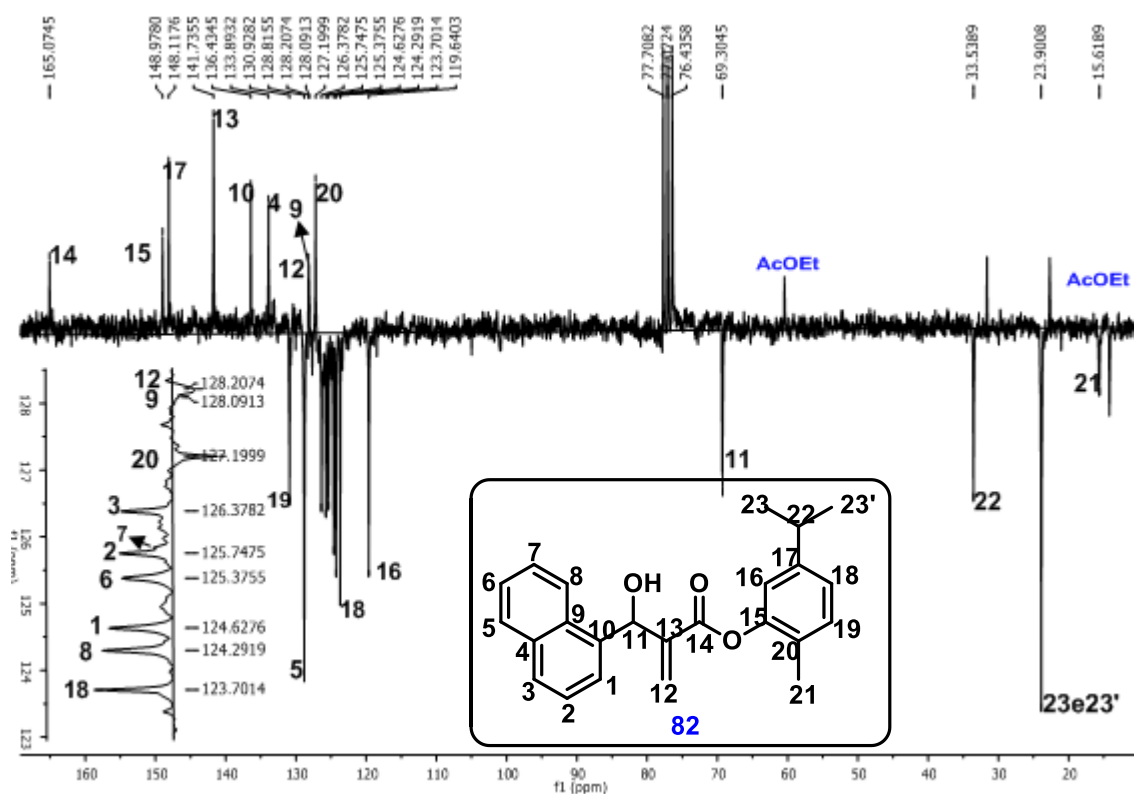


Espectro 64: Espectro de RMN ^{13}C -APT ($CDCl_3$, 50MHz) do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(naftalen-2-il) metil), (**81**).

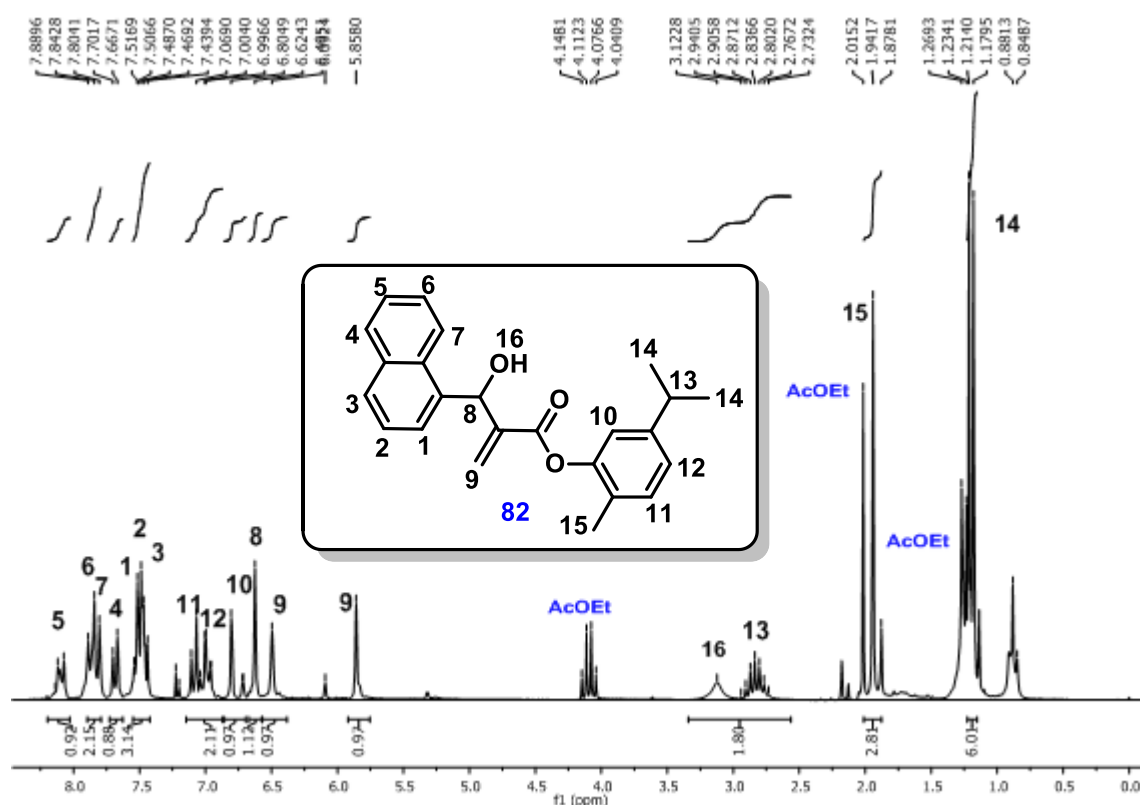




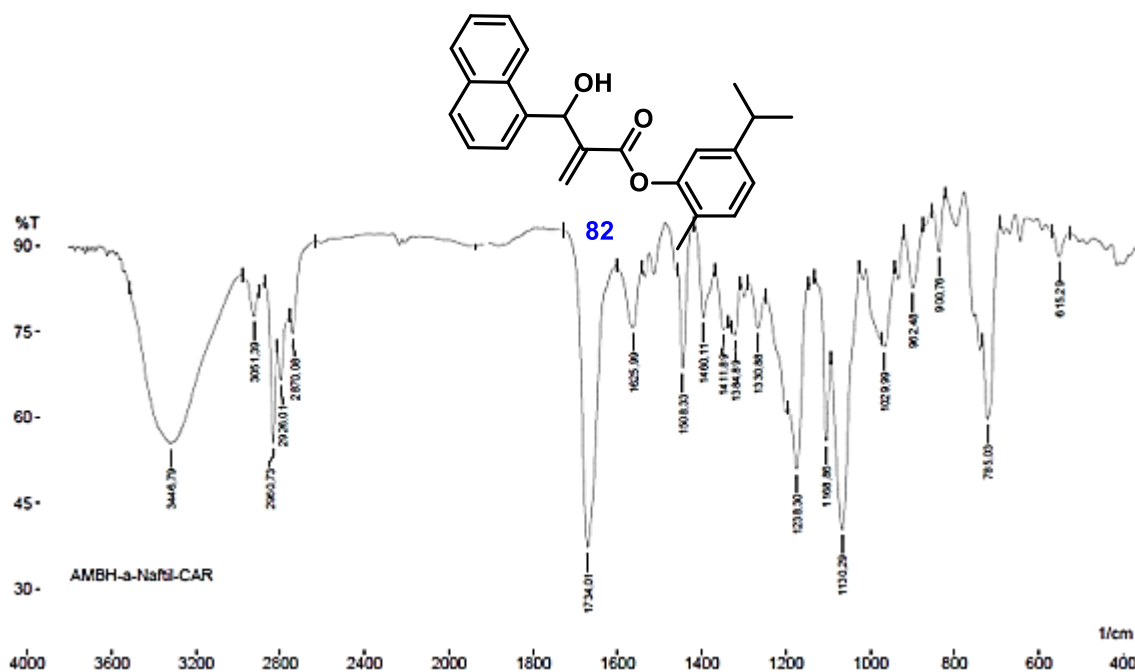
Espectro 67: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(naftalen-2-il) metil), (**81**).



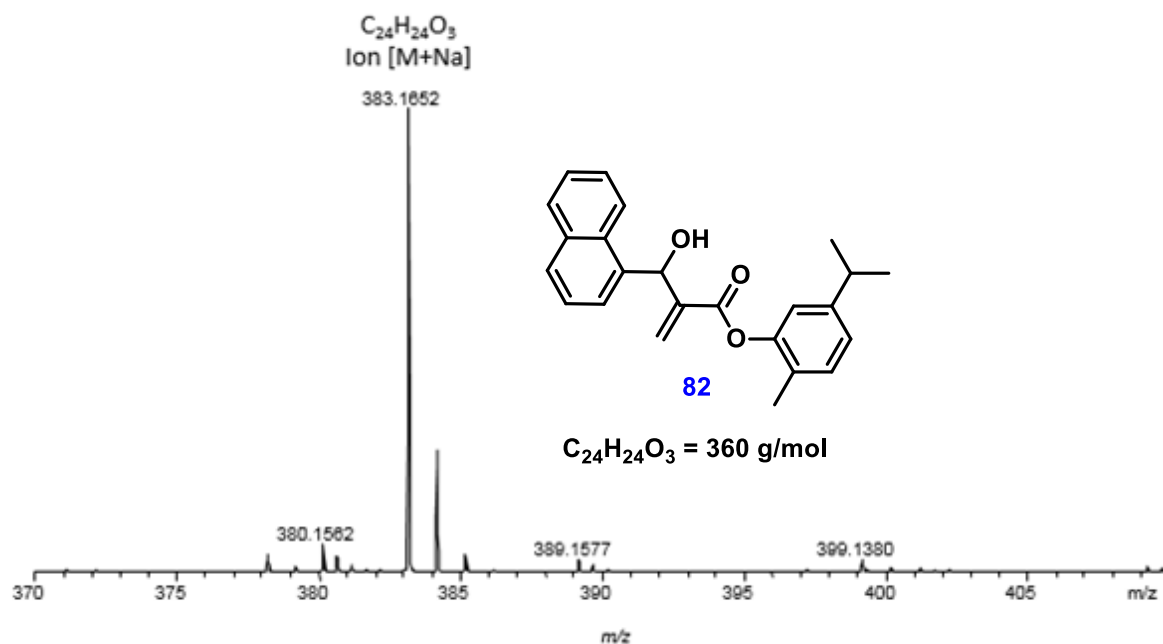
Espectro 68: Espectro de RMN ^{13}C -APT ($CDCl_3$, 50MHz) do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(naftalen-1-il) metil), (**82**).



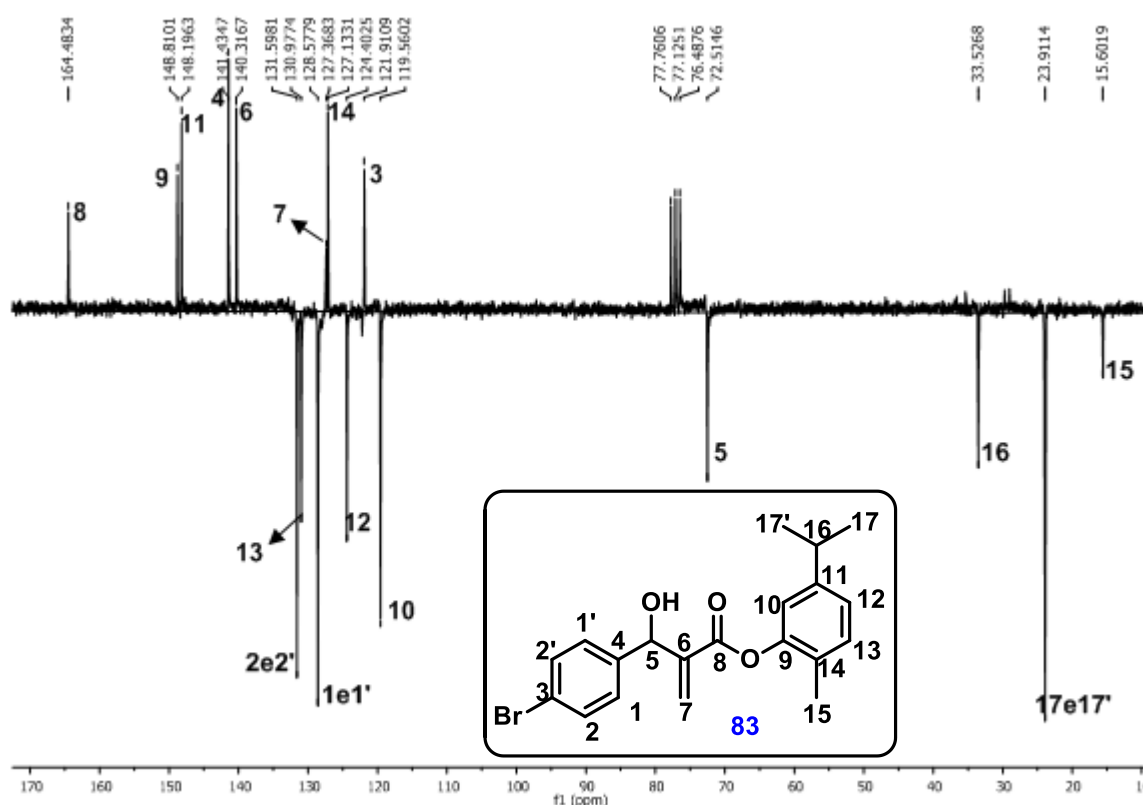
Espectro 69: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(naftalen-1-il) metil), (82).



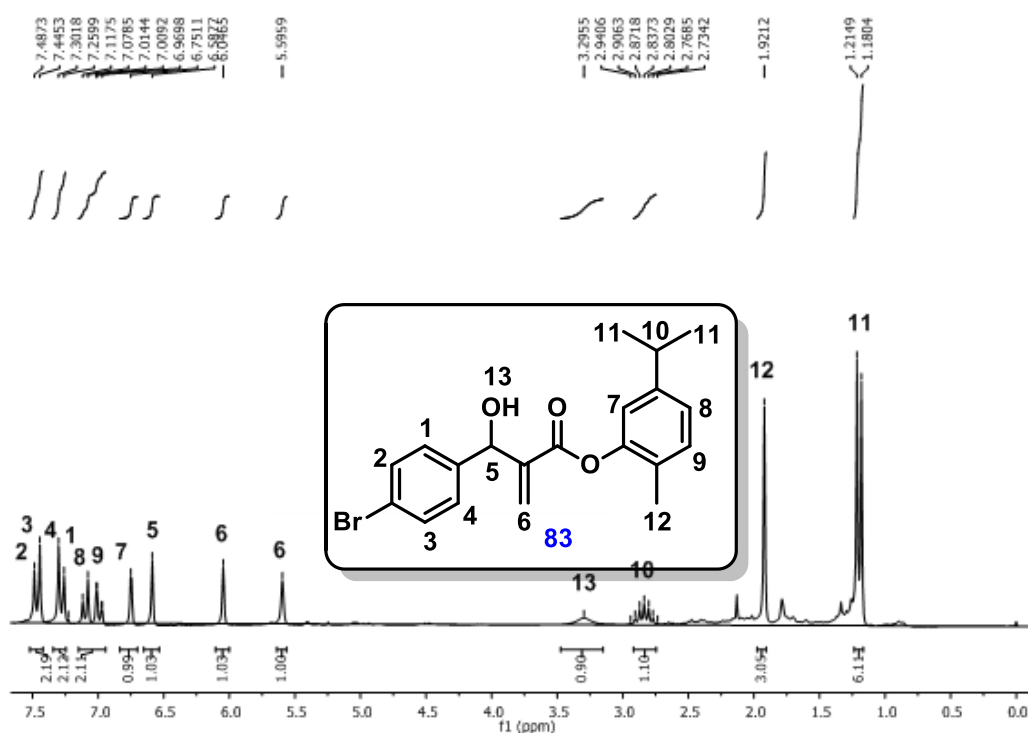
Espectro 70: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(naftalen-1-il) metil), (82).



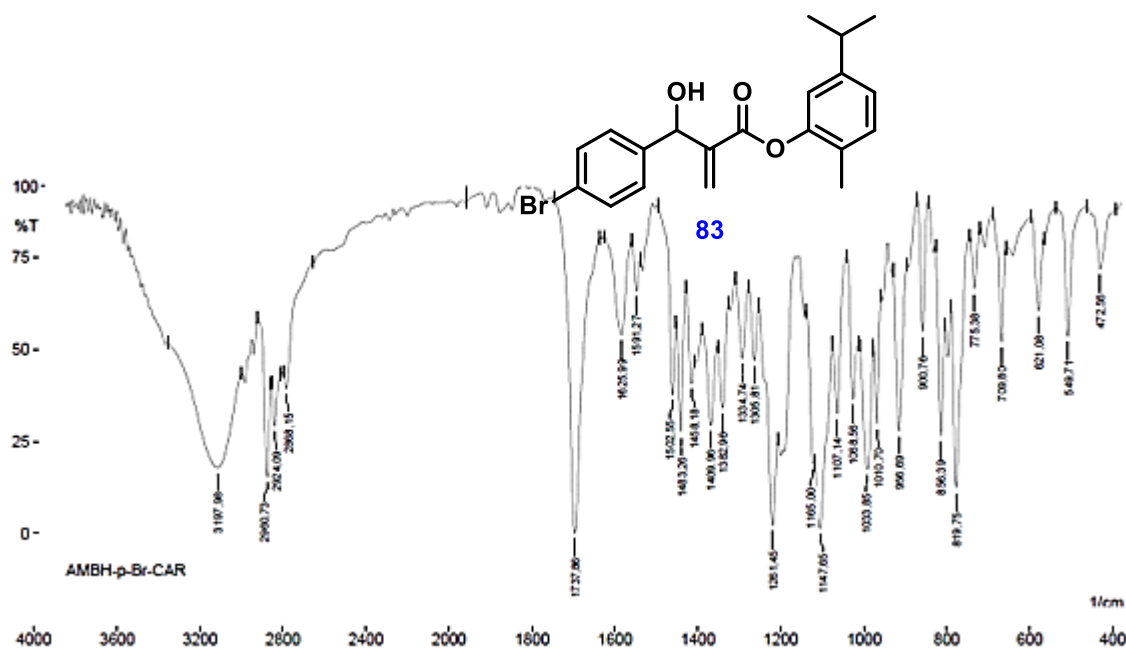
Espectro 71: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(naftalen-1-il) metil), (**82**).



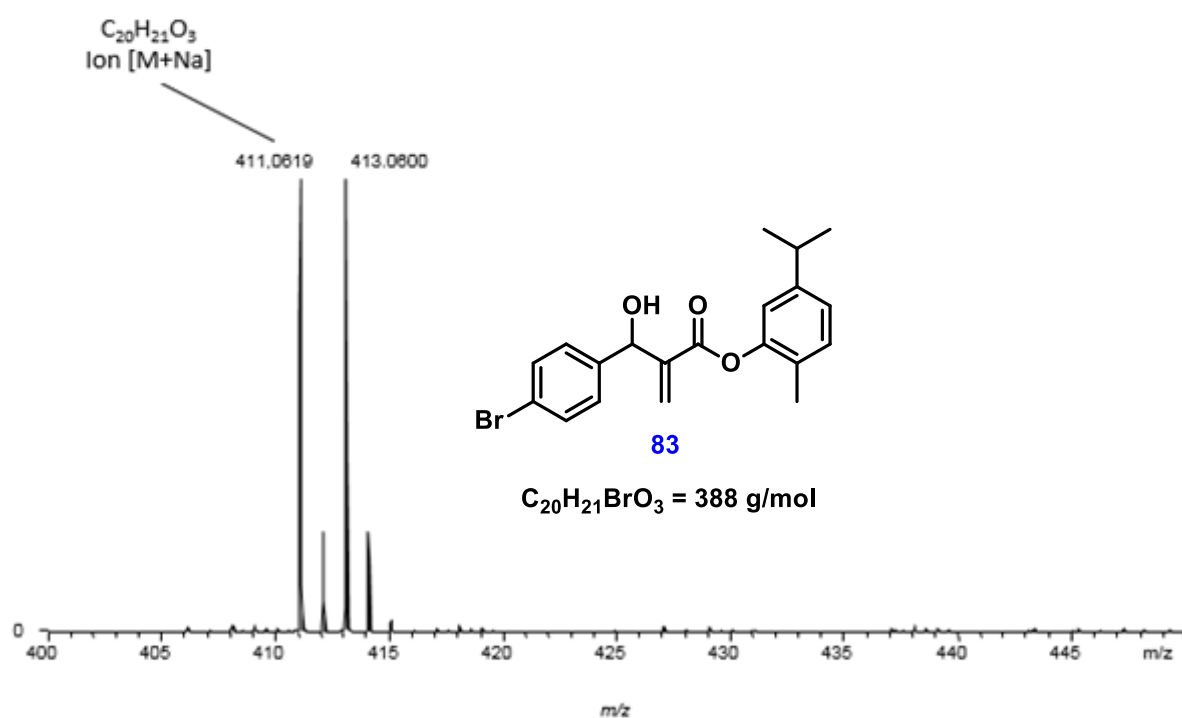
Espectro 72: Espectro de RMN ^{13}C -APT ($CDCl_3$, 50MHz) do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 bromofenil)metil), (**83**).



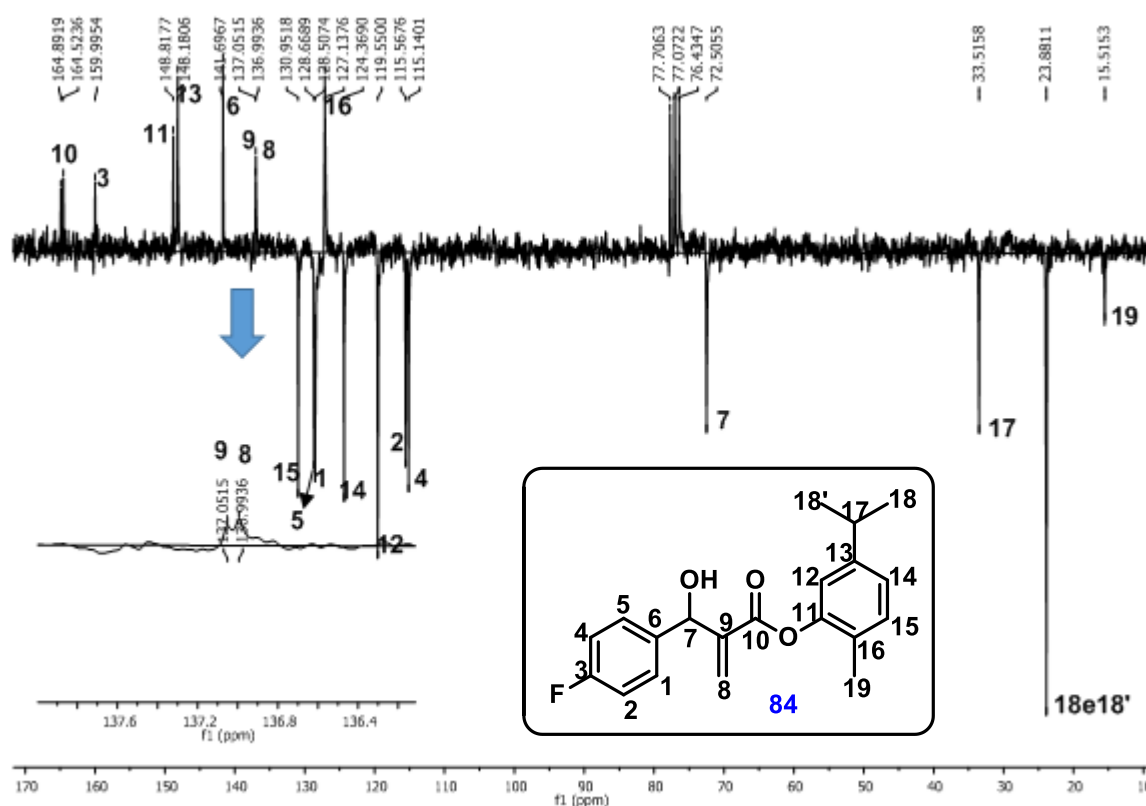
Espectro 73: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 bromofenil)metil), (**83**).



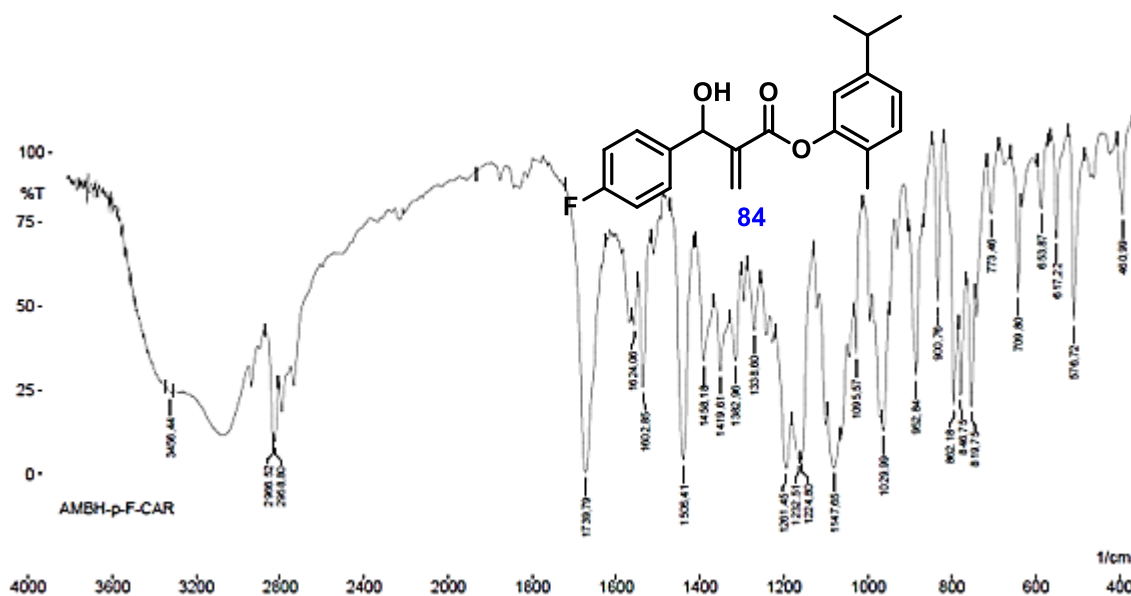
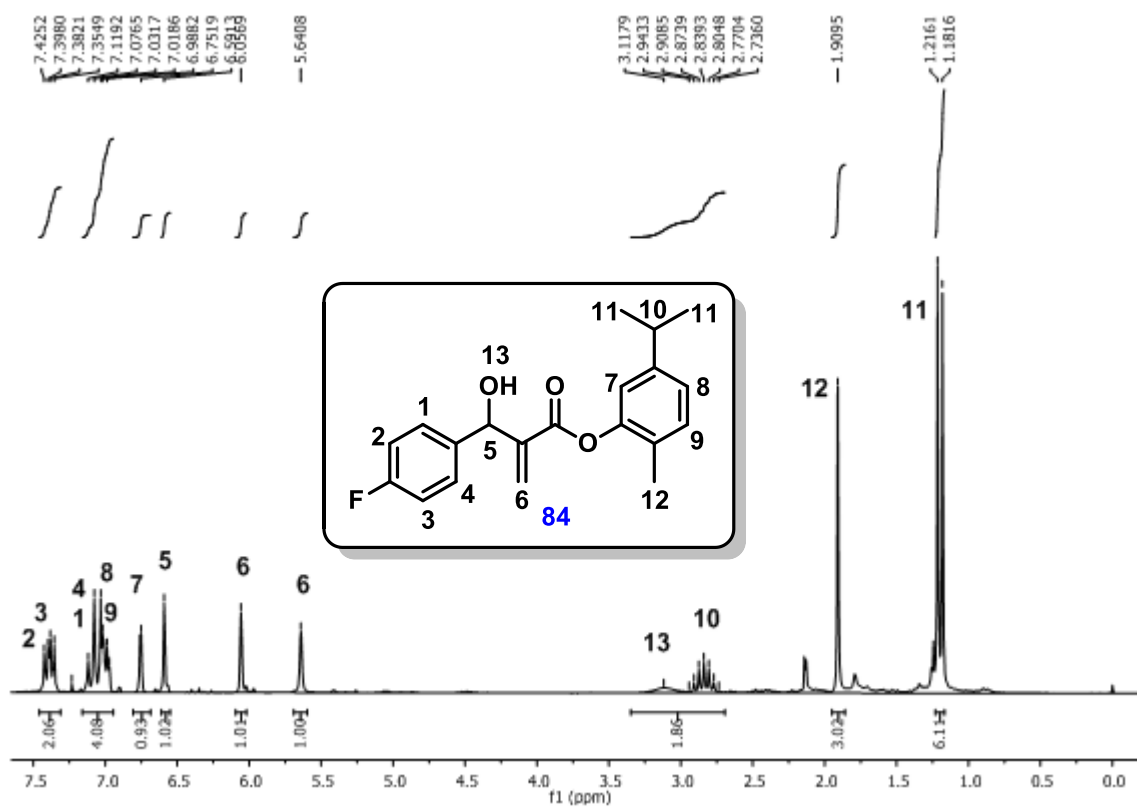
Espectro 74: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 bromofenil)metil), (**83**).

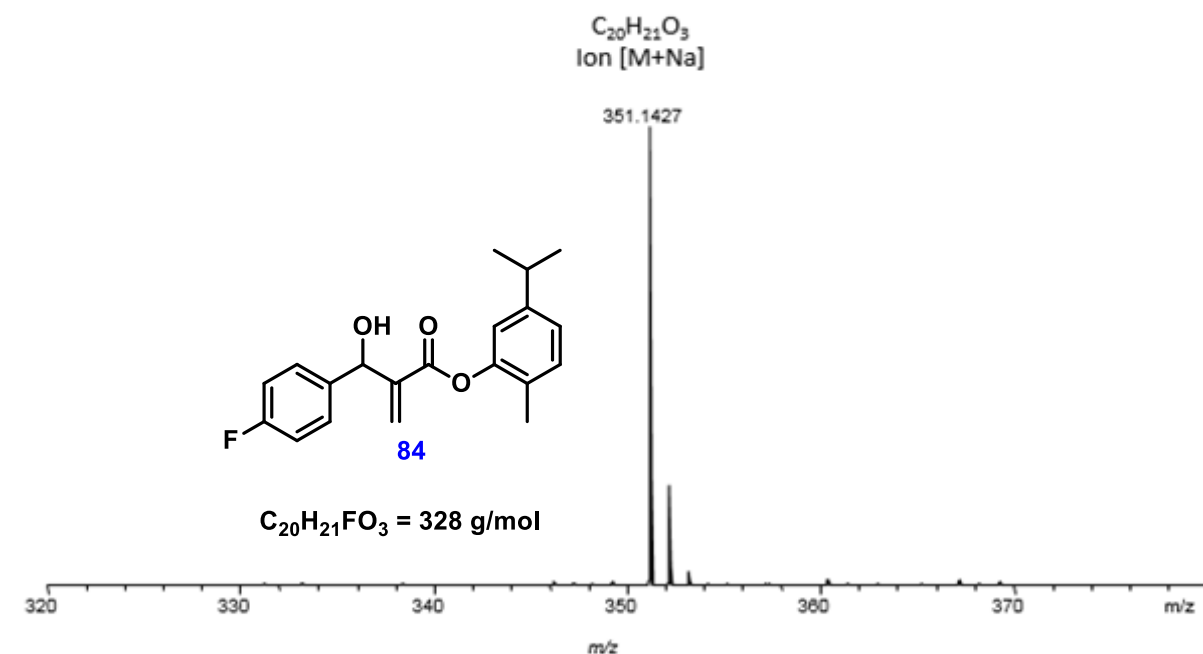


Espectro 75: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 bromofenil)metil), (**83**).

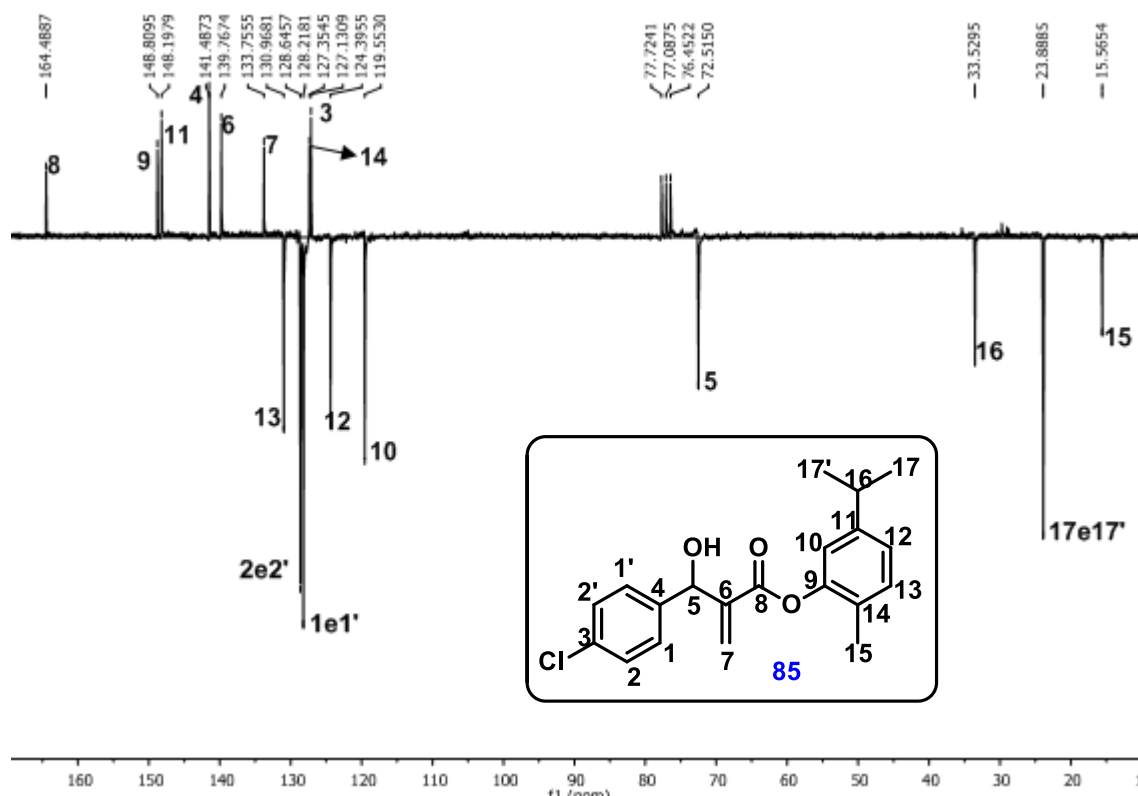


Espectro 76: Espectro de RMN ^{13}C -APT ($CDCl_3$, 50MHz) do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 fluoro fenil)metil), (**84**).

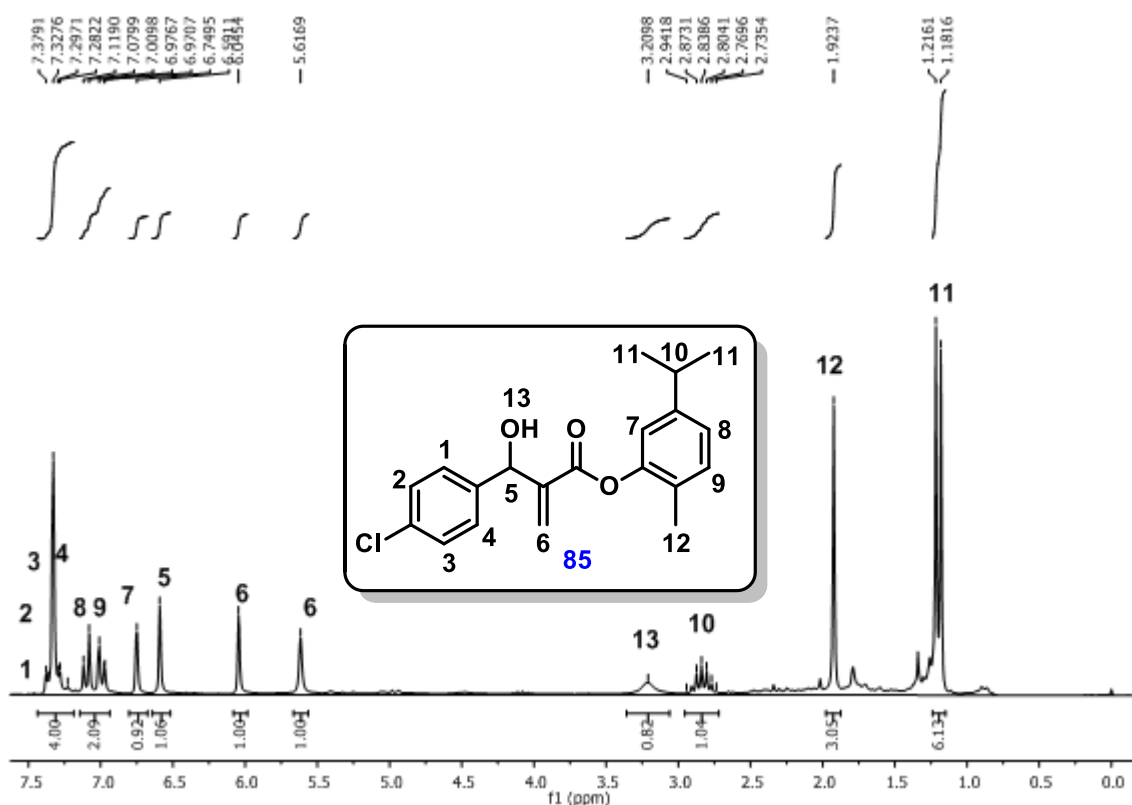




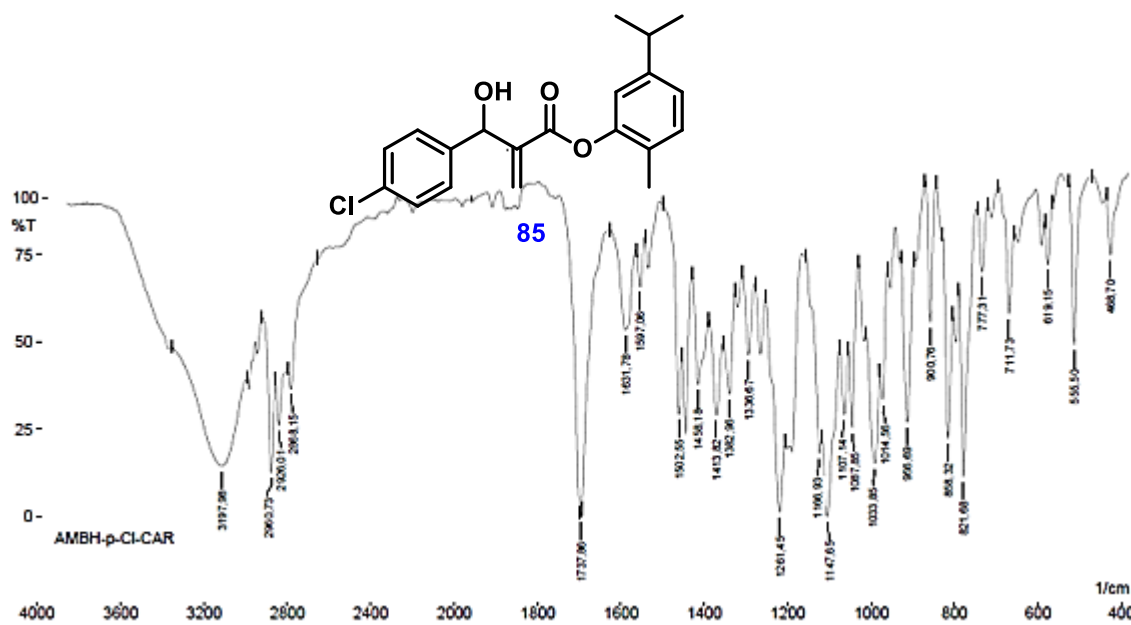
Espectro 79: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 fluorfenil)metil), (84).



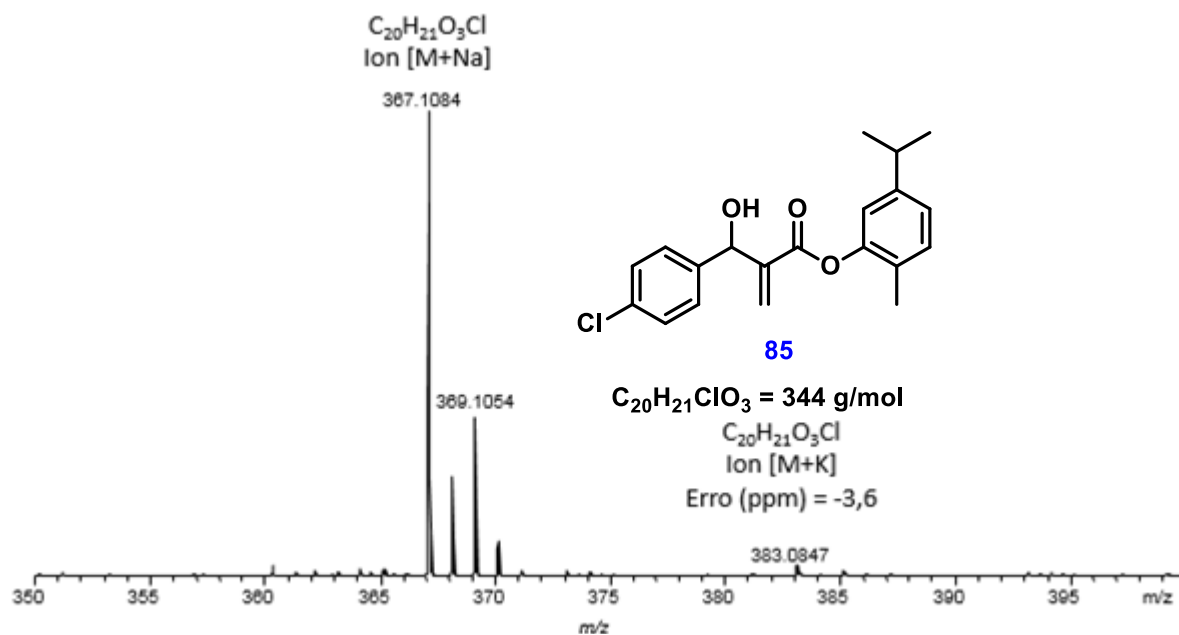
Espectro 80: Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl₃, 50MHz) do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 clorofenil)metil), (**85**).



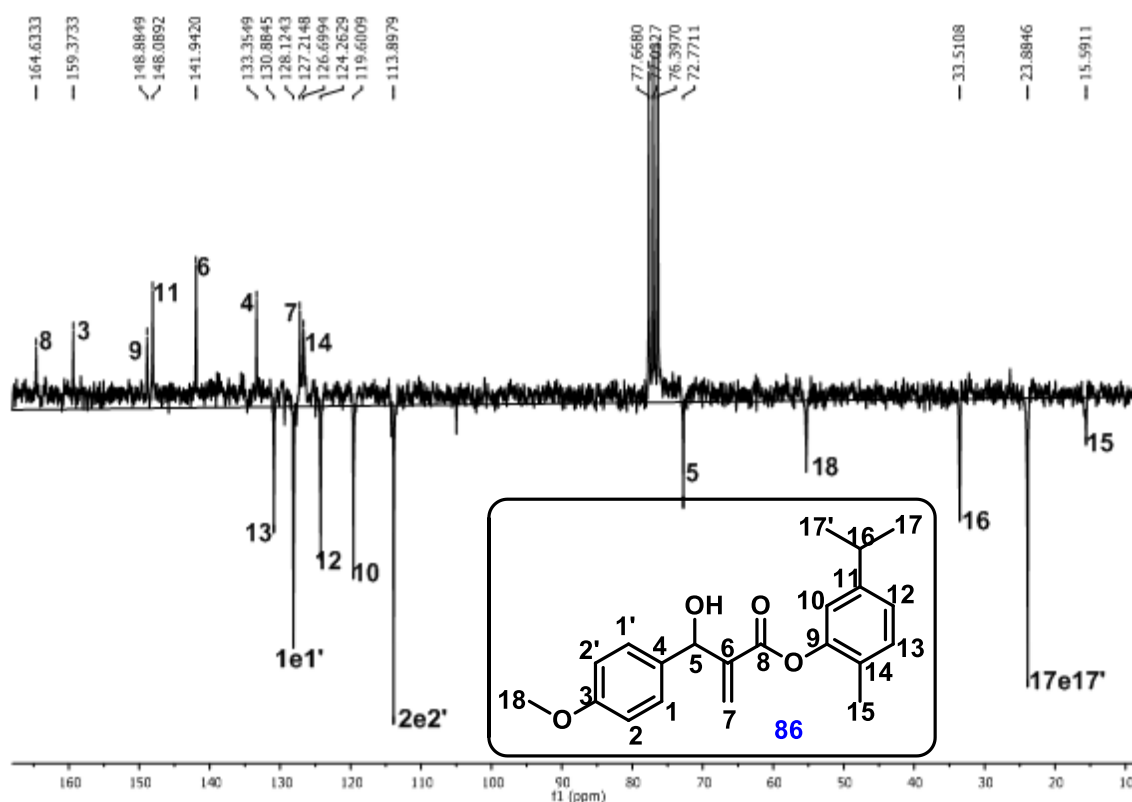
Espectro 81: Espectro de RMN ¹H(CDCl₃, 200MHz) AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 clorofenil)metil), (85).



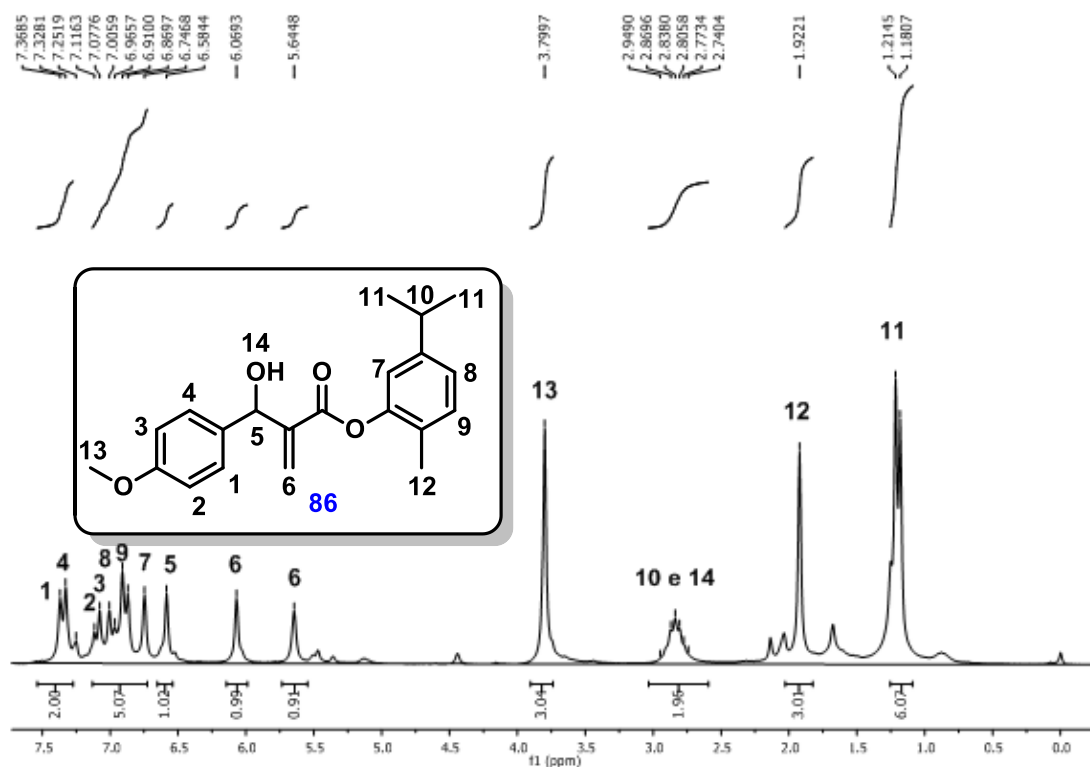
Espectro 82: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 clorofenil)metil), (85).



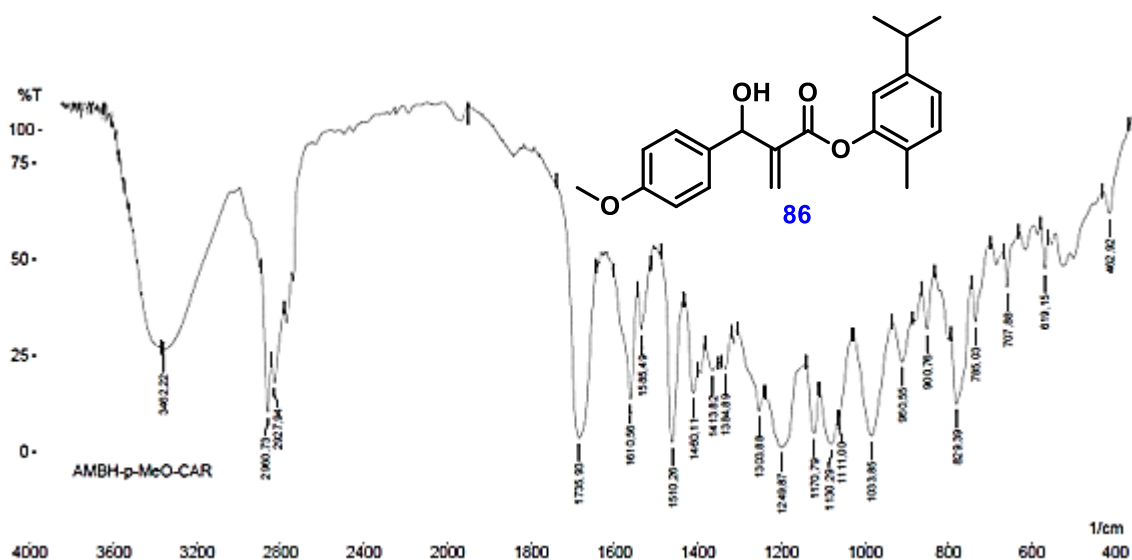
Espectro 83: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 clorofenil)metil), (**85**).



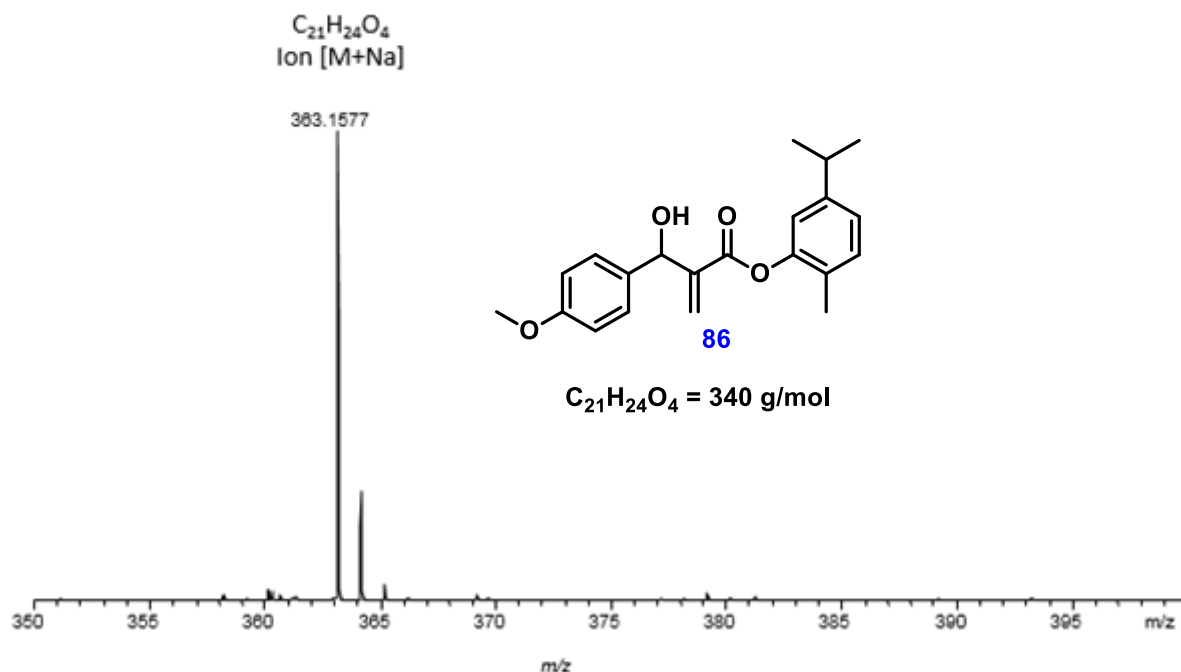
Espectro 84: Espectro de RMN ^{13}C -APT ($CDCl_3$, 50MHz) AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 metoxifenil)metil), (**86**).



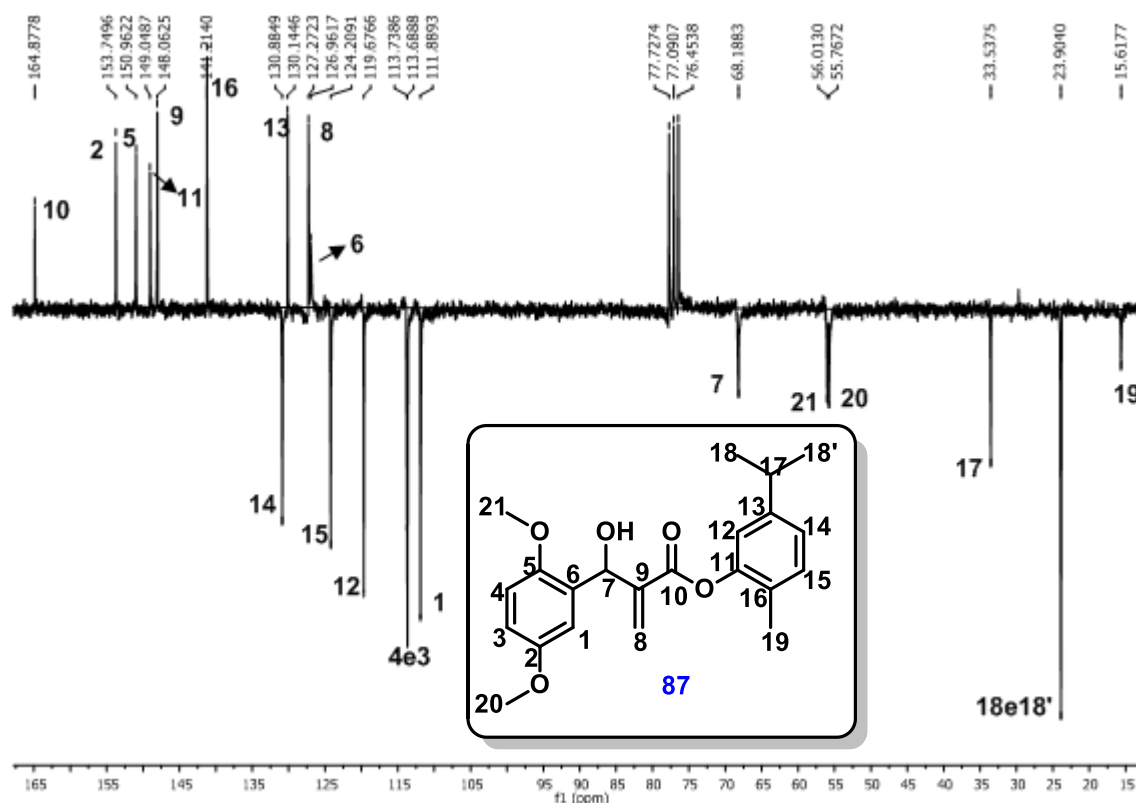
Espectro 85: Espectro de RMN ¹H(CDCl₃, 200 MHz) do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 metoxifenil)metil), (**86**).



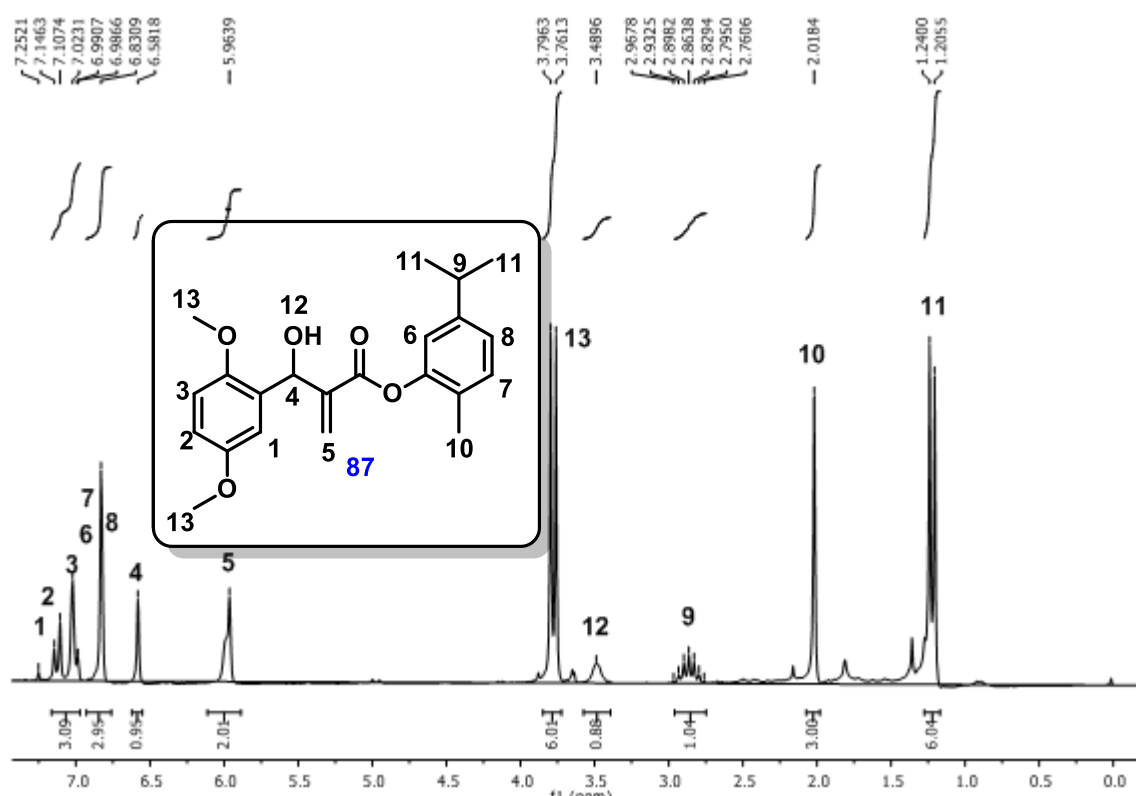
Espectro 86: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 metoxifenil)metil), (**86**).



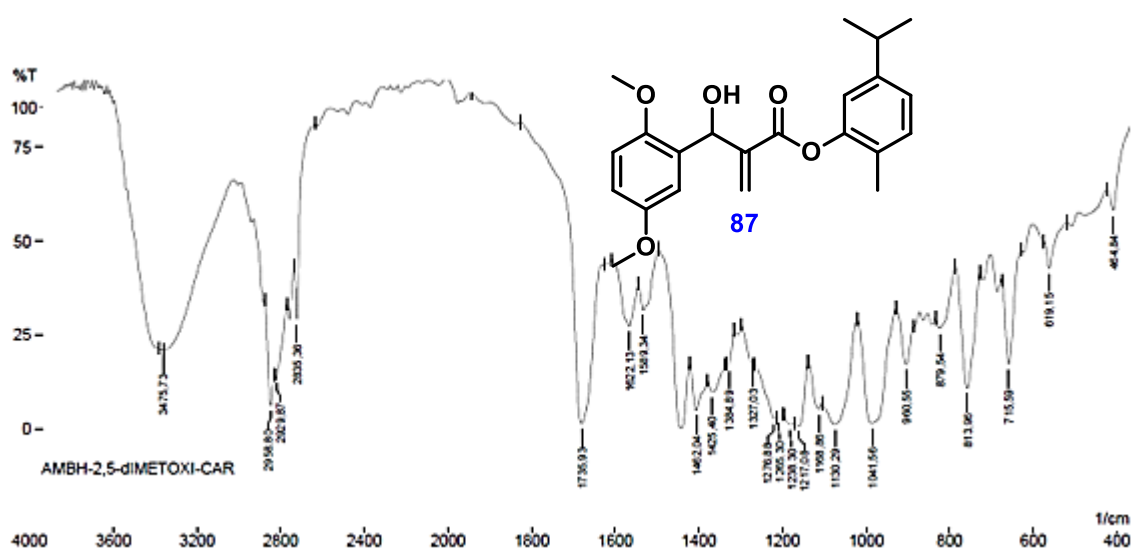
Espectro 87: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(4 metoxifenil)metil), (**86**).



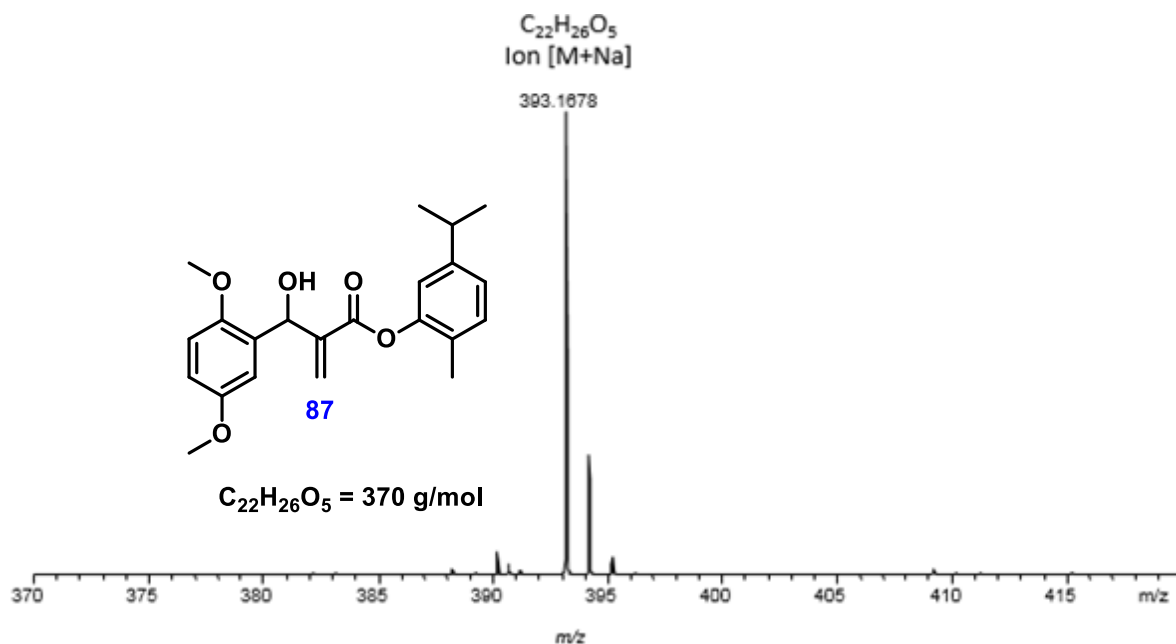
Espectro 88: Espectro de RMN ^{13}C -APT ($CDCl_3$, 50MHz) do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(2,5-dimetoxifenil)metil), (**87**).



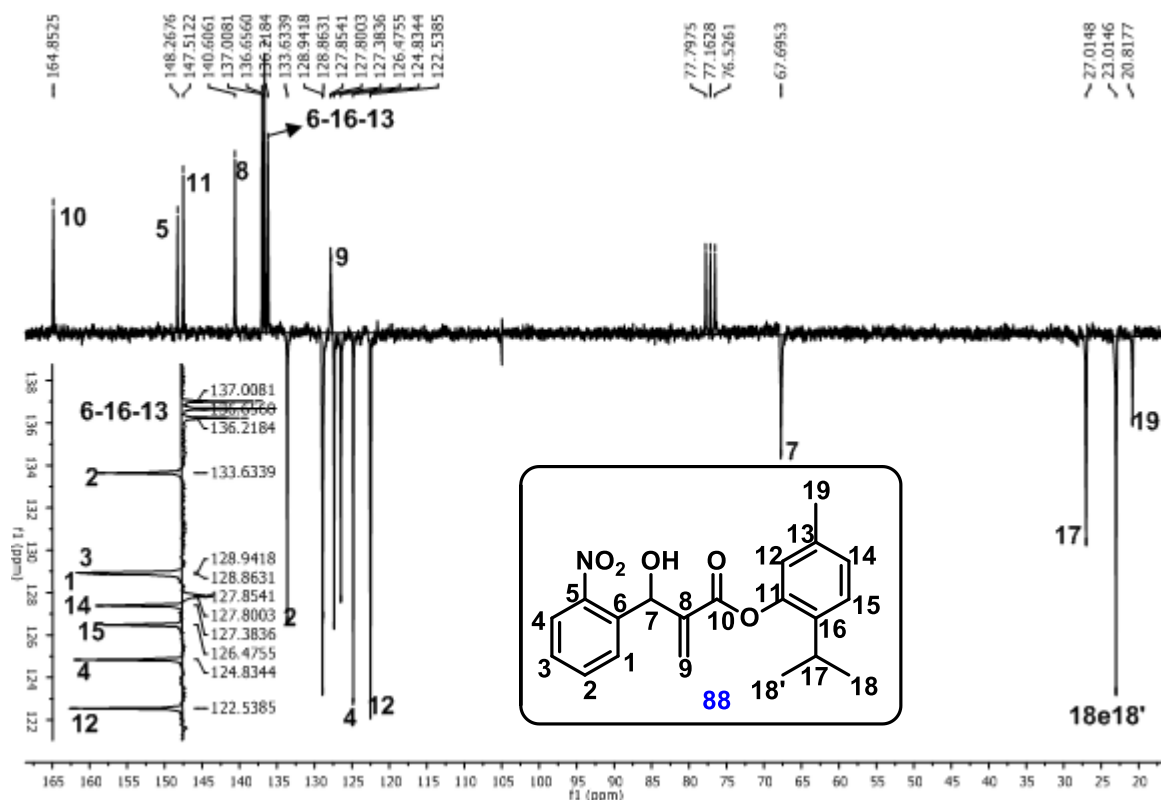
Espectro 89: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(2,5-dimetoxifenil)metil), (**87**).



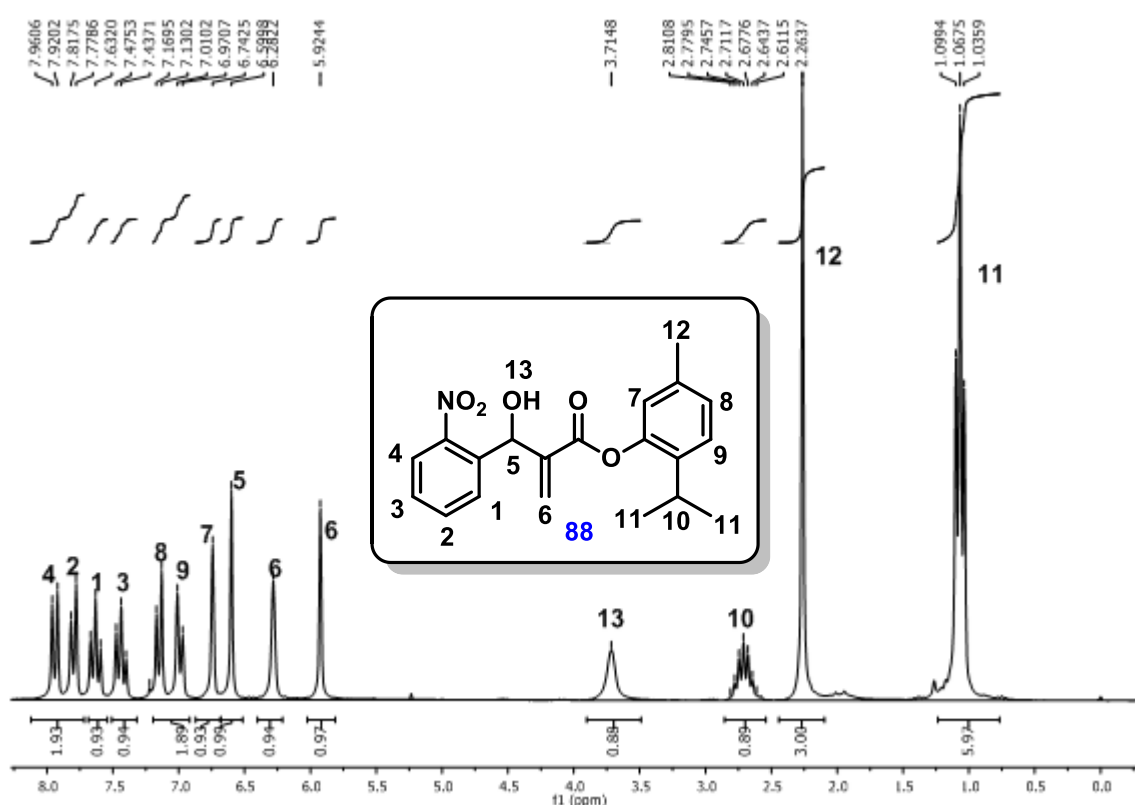
Espectro 90: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(2,5-dimetoxifenil)metil), (**87**).



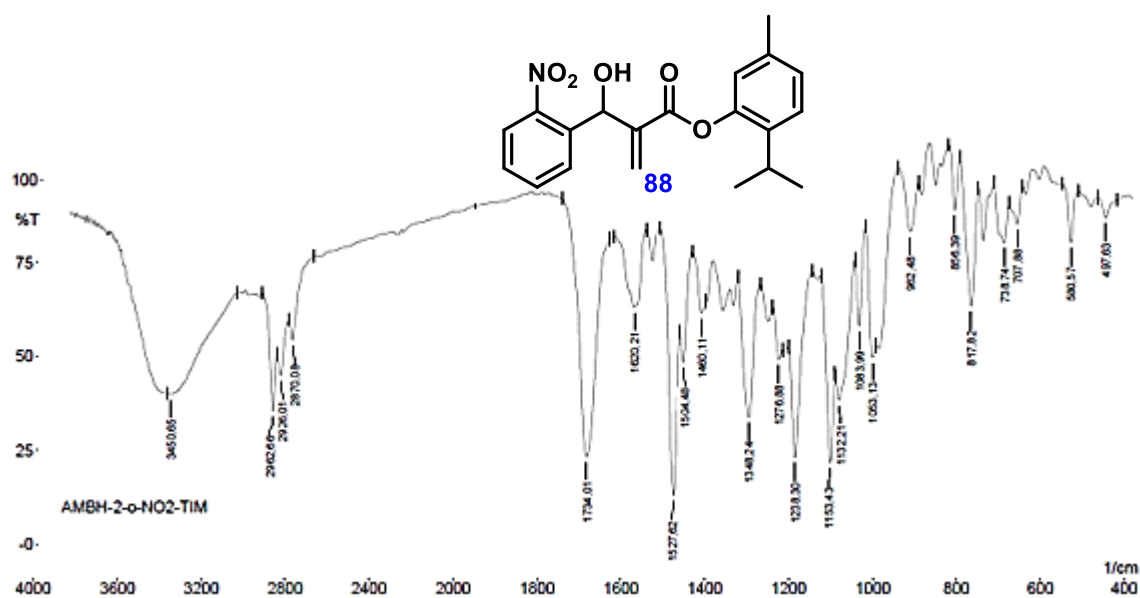
Espectro 91: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 5-isopropil-2-metilfenil 2-(hidroxi(2,5-dimetoxifenil)metil), (**87**).



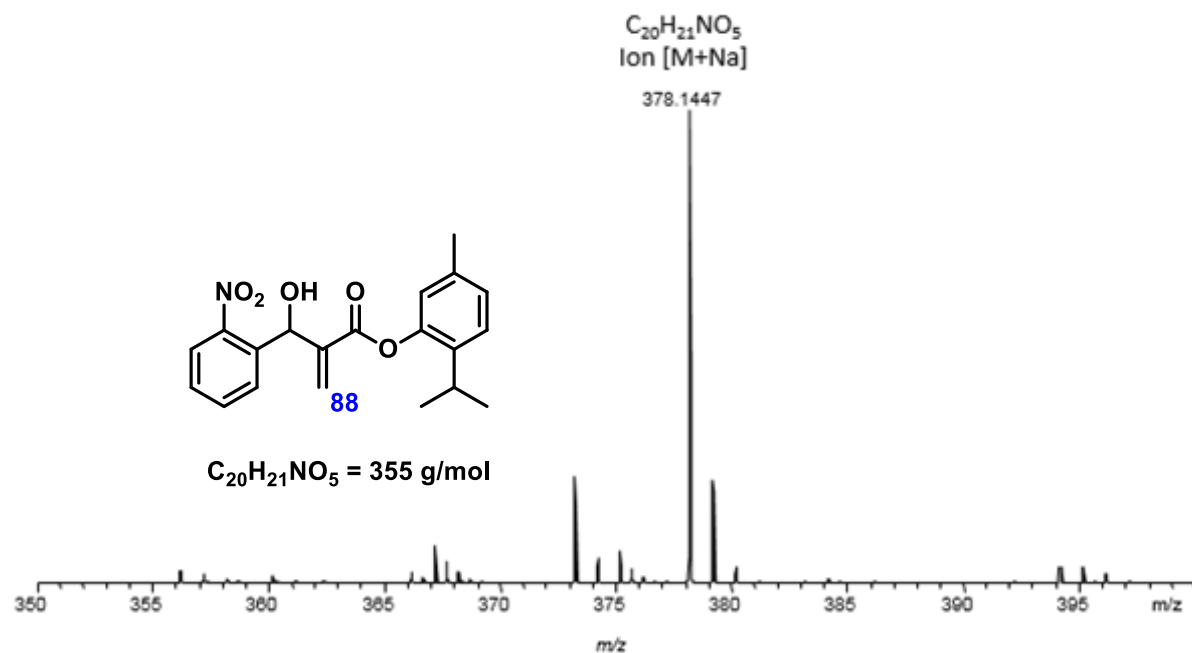
Espectro 92: Espectro de RMN ^{13}C -APT ($CDCl_3$, 50MHz) do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(2 nitrofenil)metil), (**88**).



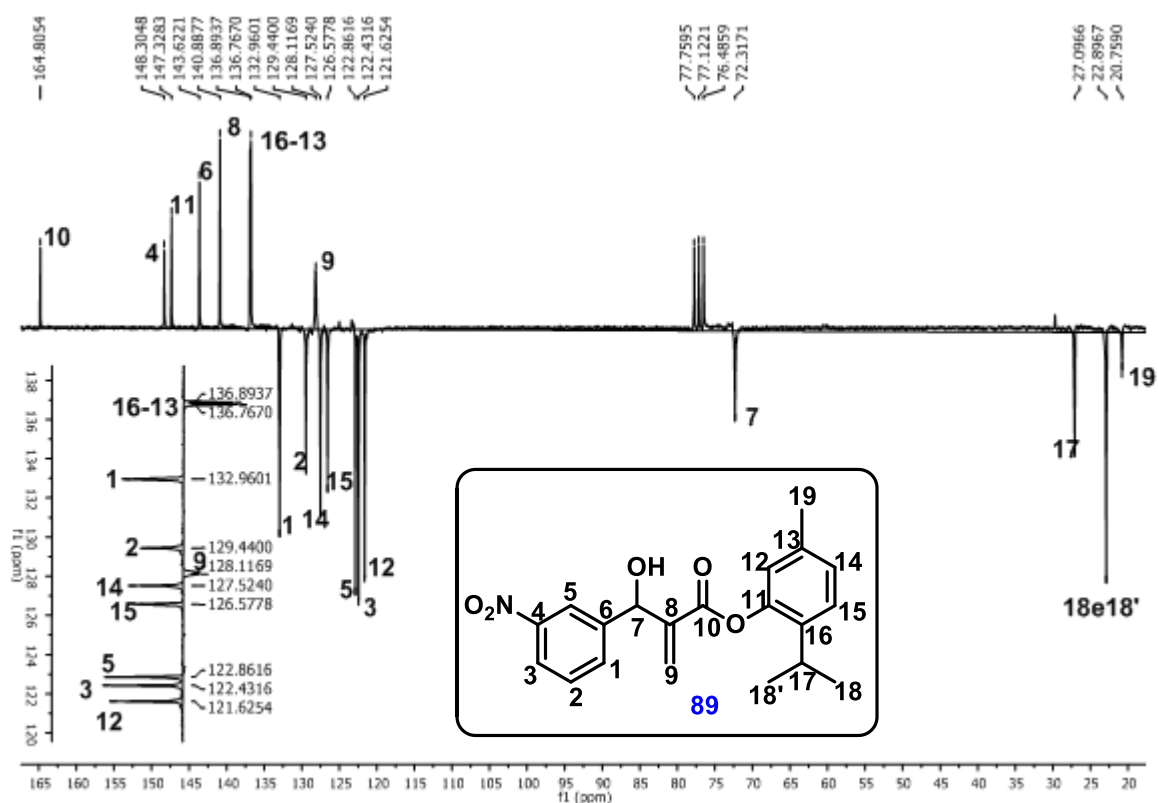
Espectro 93: Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(2 nitrofenil)metil), (88).



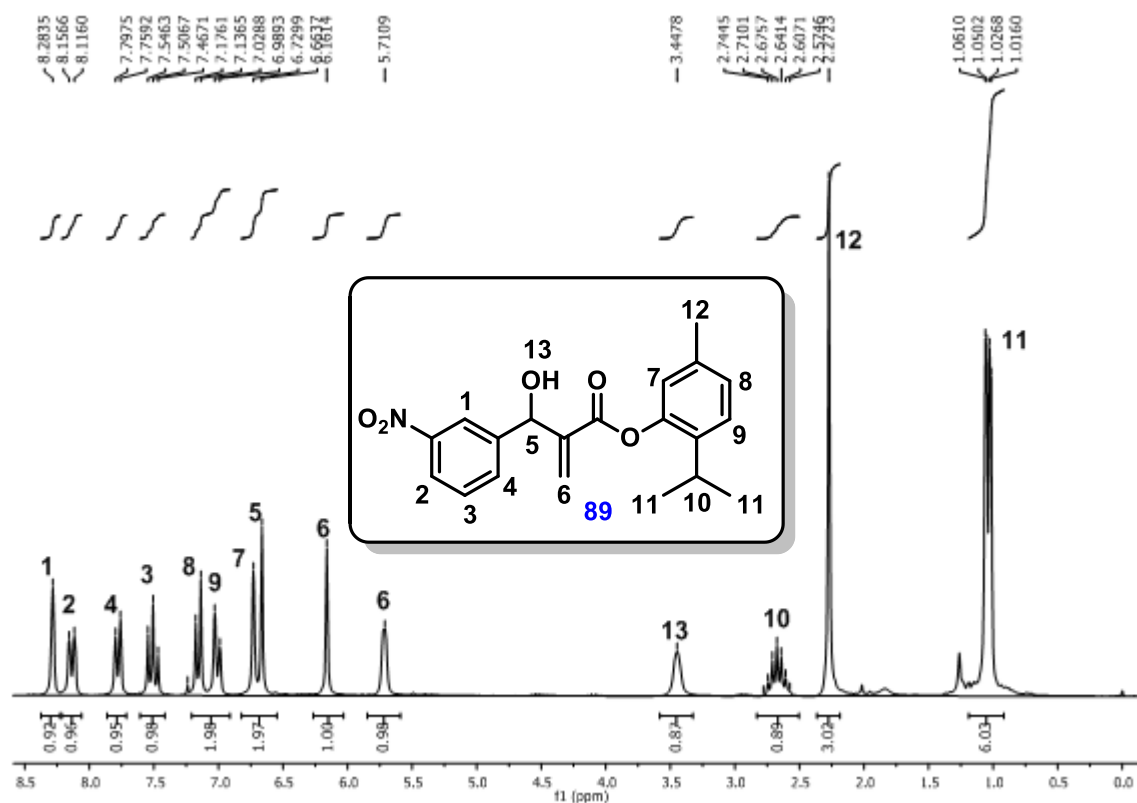
Espectro 94: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(2 nitrofenil)metil), (88).



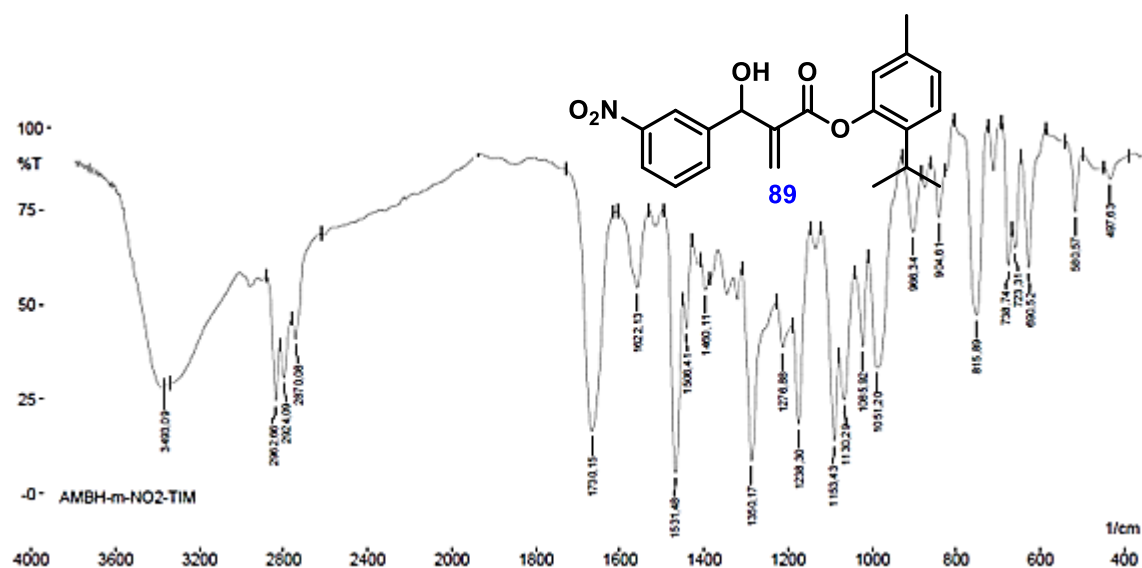
Espectro 95: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(2 nitrofenil)metil), (**88**).



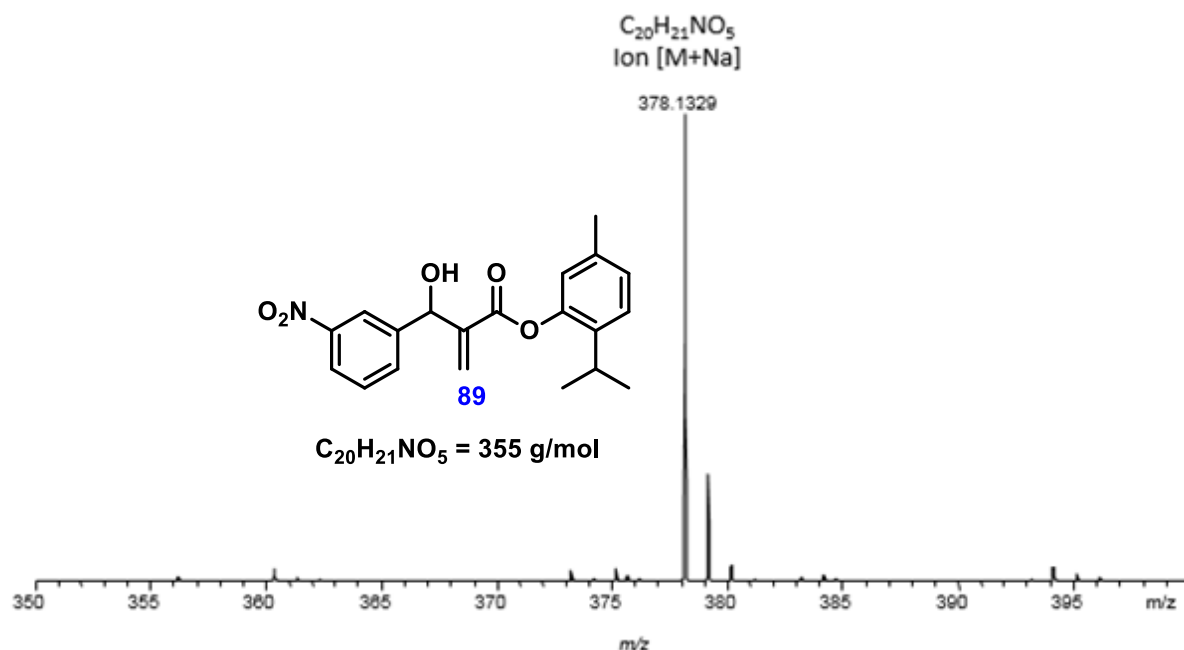
Espectro 96: Espectro de RMN ^{13}C -APT ($CDCl_3$, 50MHz) do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(3 nitrofenil)metil), (**89**).



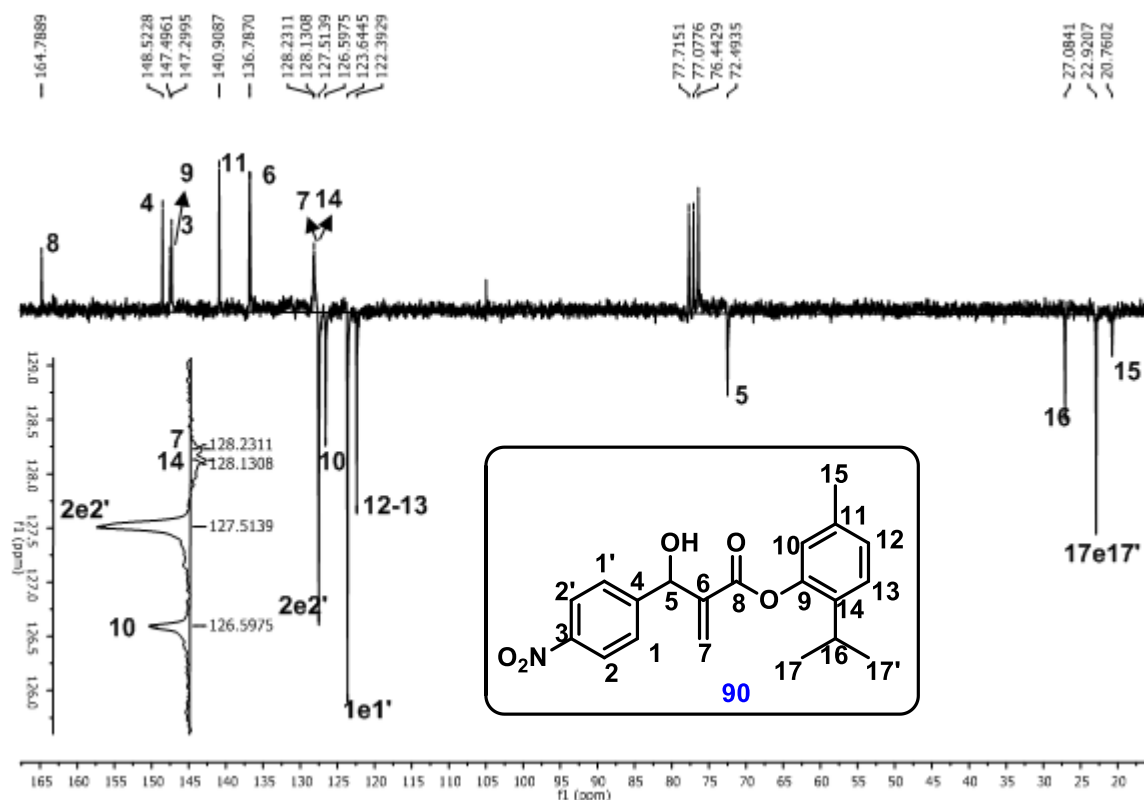
Espectro 97: Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(3 nitrofenil)metil), (89).



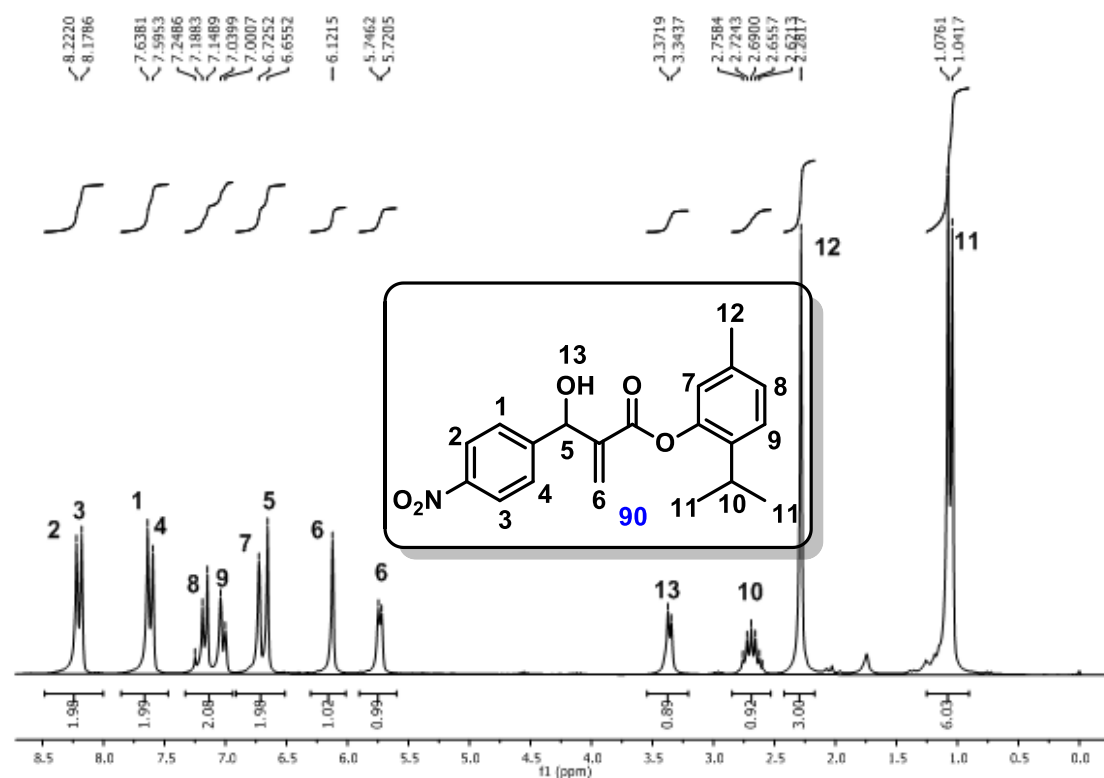
Espectro 98: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(3 nitrofenil)metil), (89).



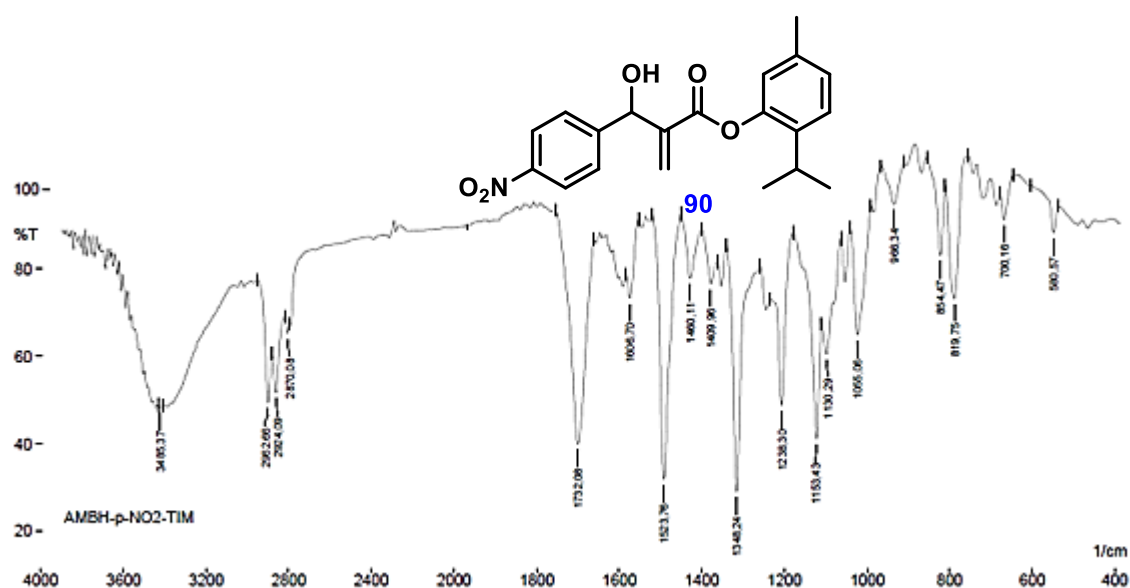
Espectro 99: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(3 nitrofenil)metil), (**89**).



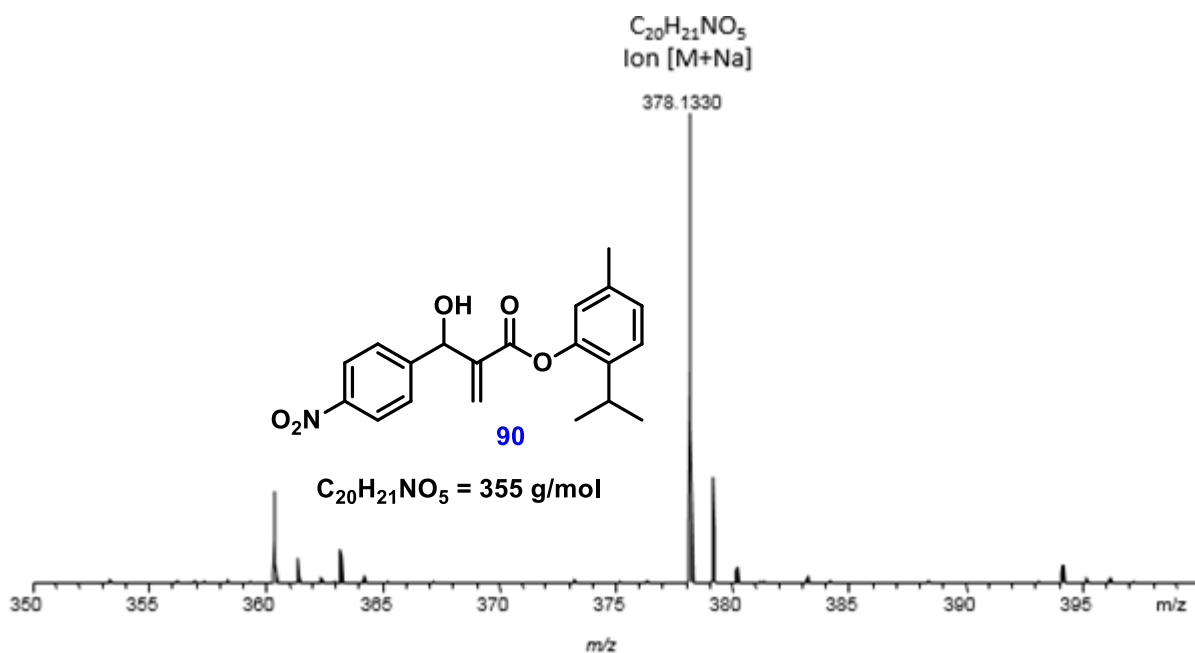
Espectro 100: Espectro de RMN ^{13}C -APT ($CDCl_3$, 50MHz) do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 nitrofenil)metil), (**90**).



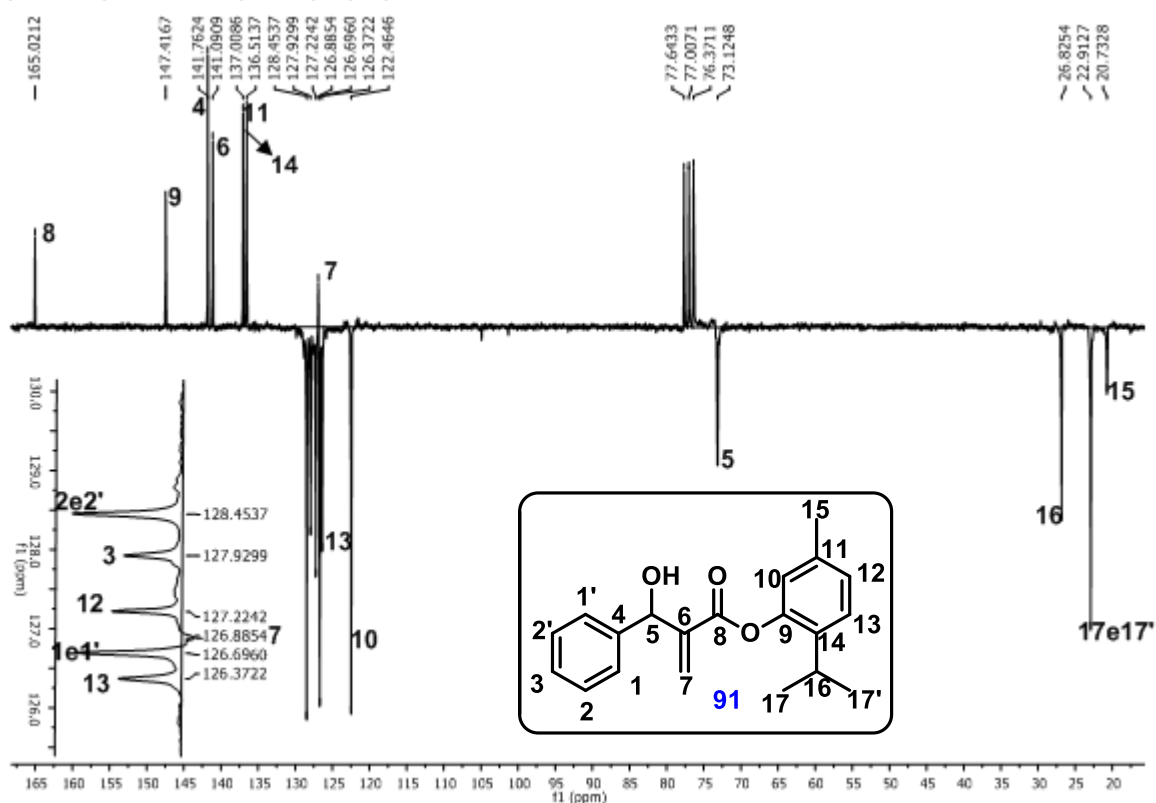
Espectro 101: Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 nitrofenil)metil), (90).



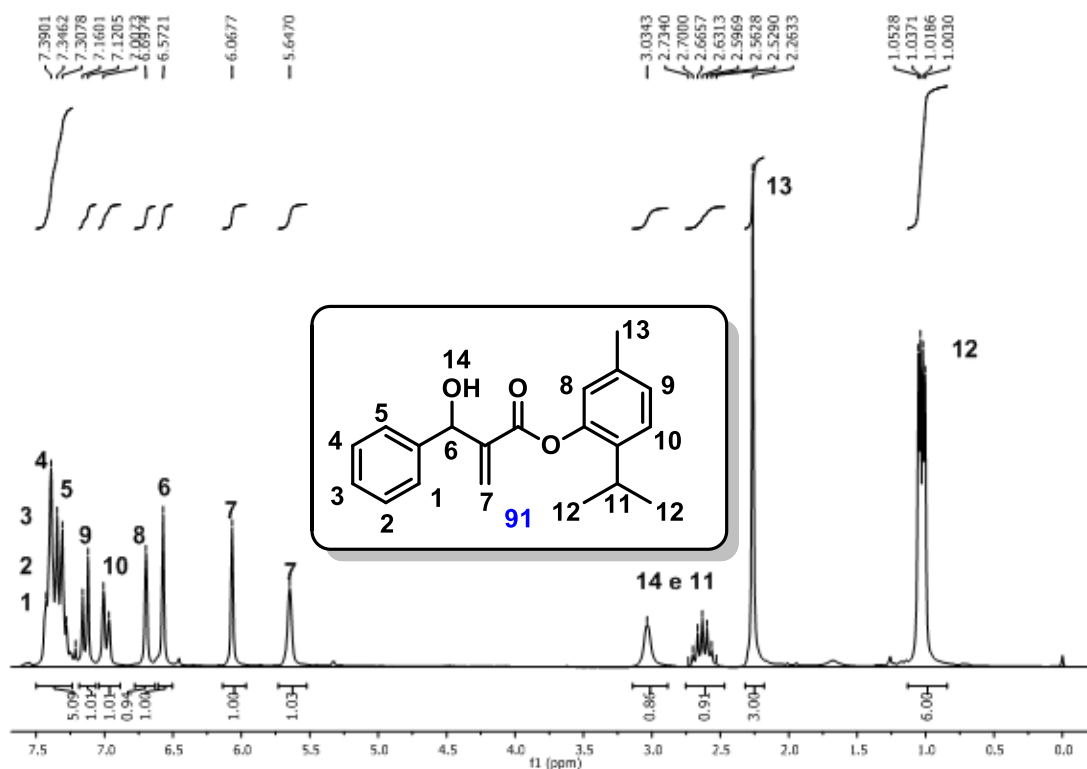
Espectro 102: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 nitrofenil)metil), (90).



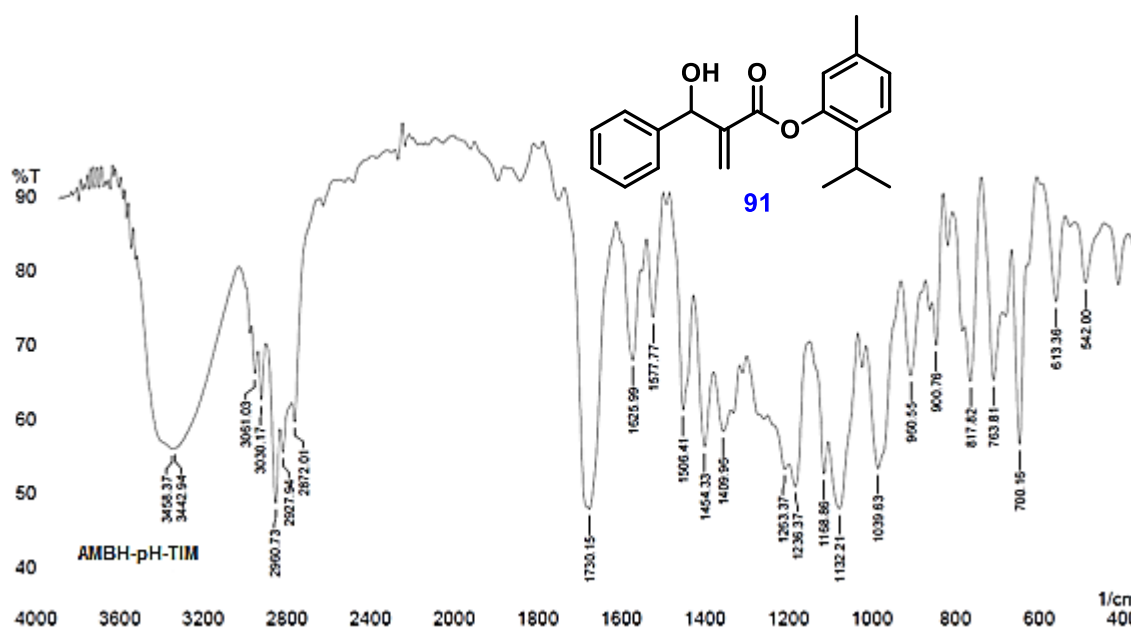
Espectro 103: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 nitrofenil)metil), (**90**).



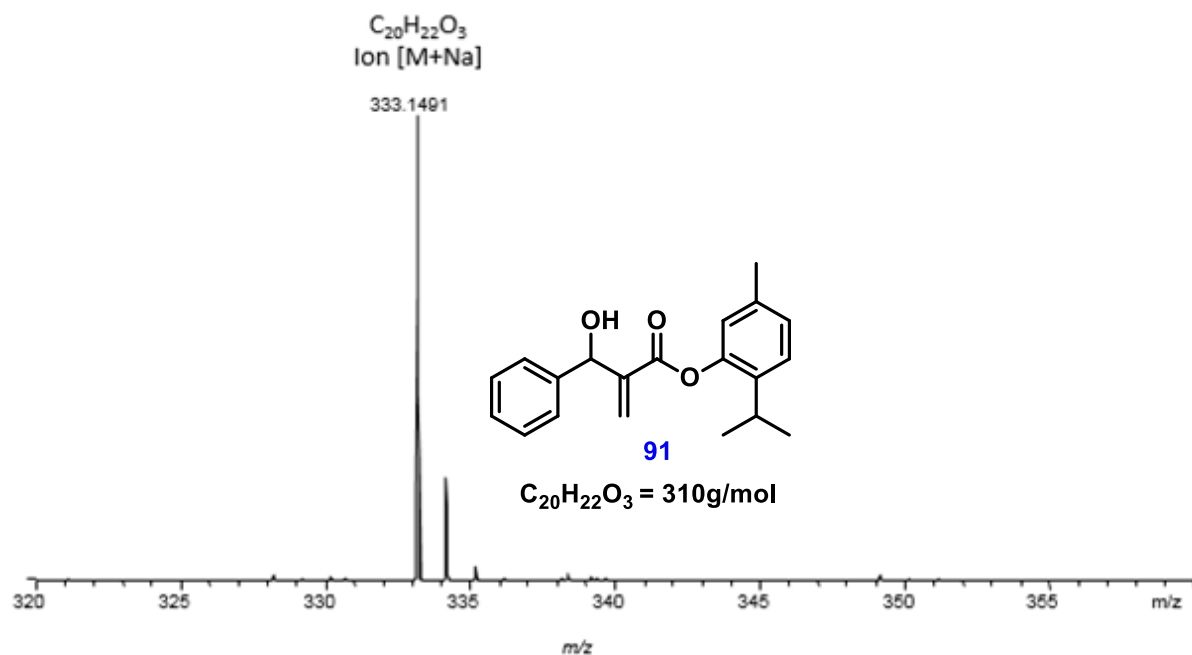
Espectro 104: Espectro de RMN ^{13}C -APT($CDCl_3$, 50MHz) do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(fenil)metil), (**91**).



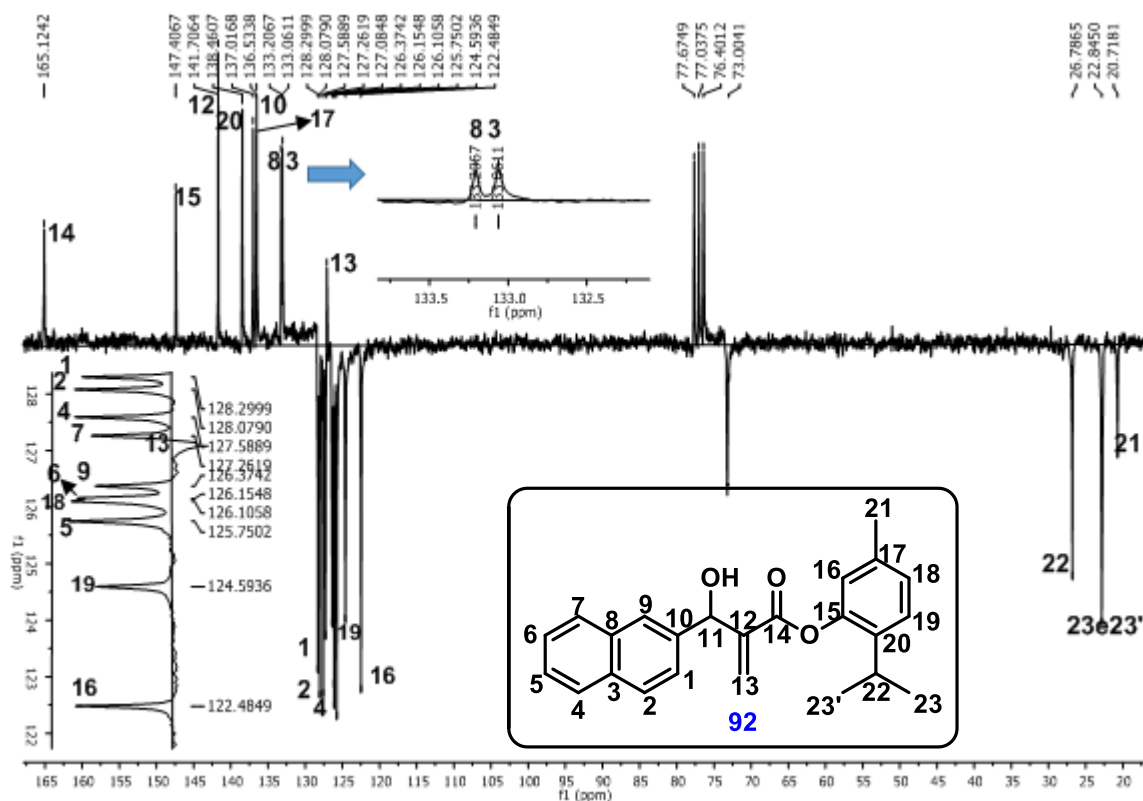
Espectro 105: Espectro de RMN ¹H(CDCl₃, 200MHz) do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(fenil)metil), (**91**).



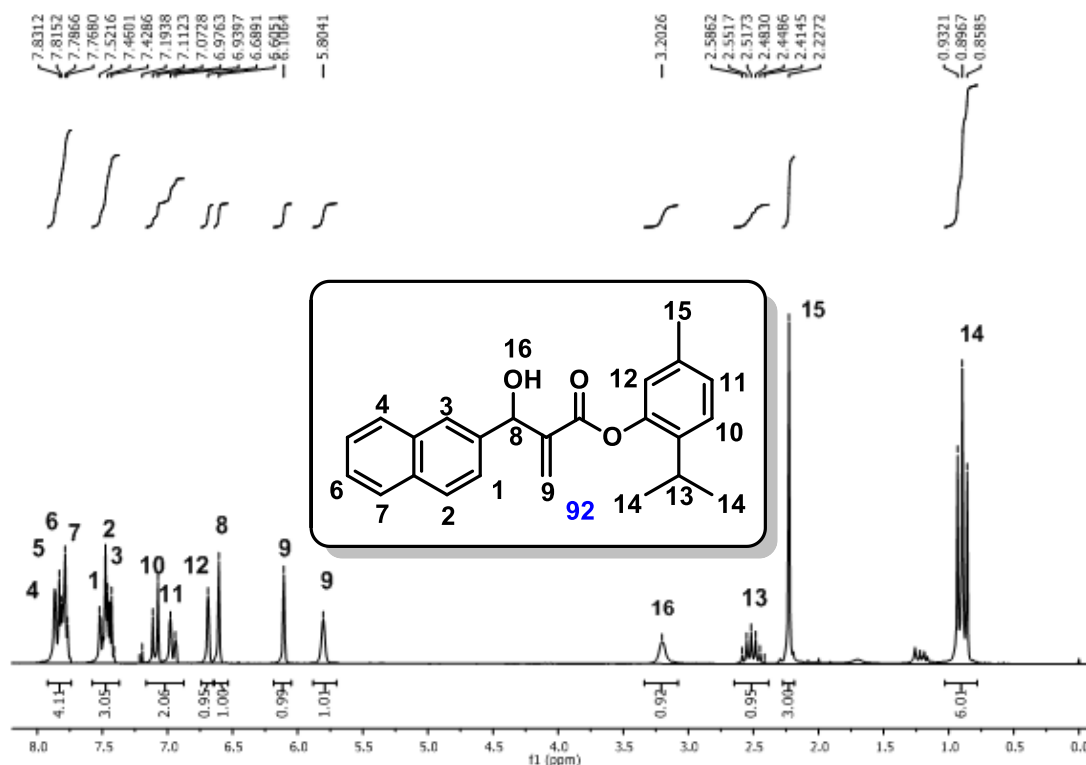
Espectro 106: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(fenil)metil), (**91**).



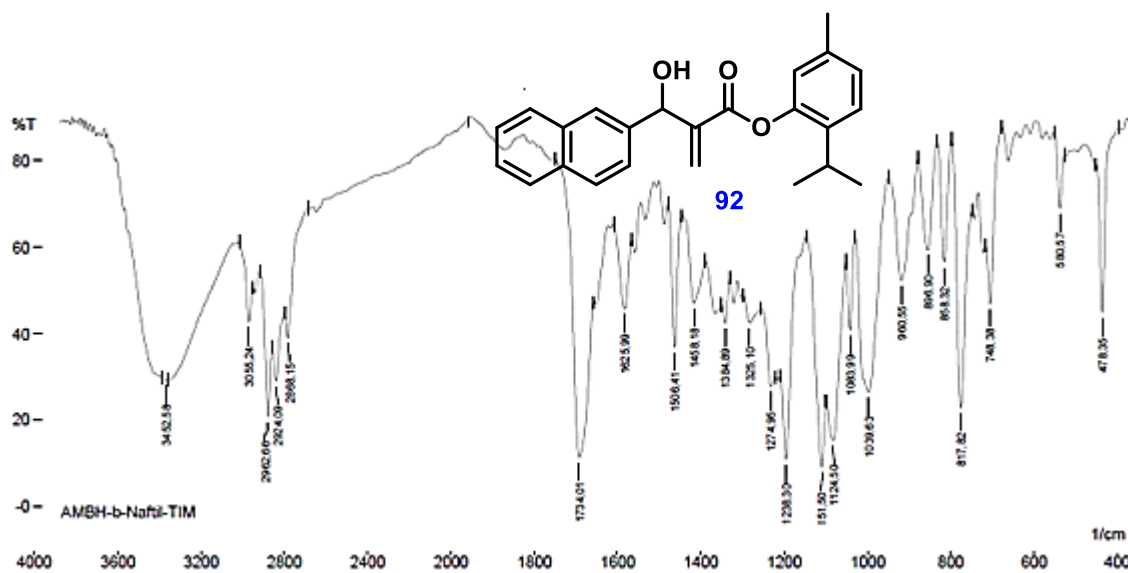
Espectro 107: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(fenil)metil), (91).



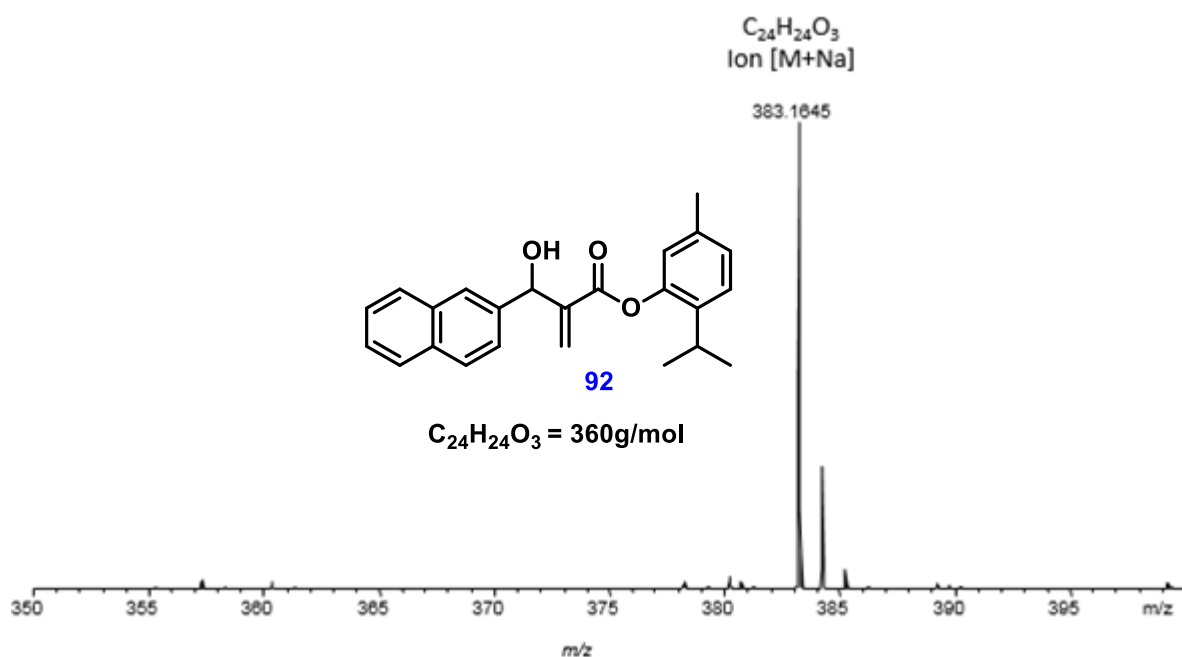
Espectro 108: Espectro de RMN ^{13}C -APT ($CDCl_3$, 50MHz) do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(naftalen-2-il) metil), (92).



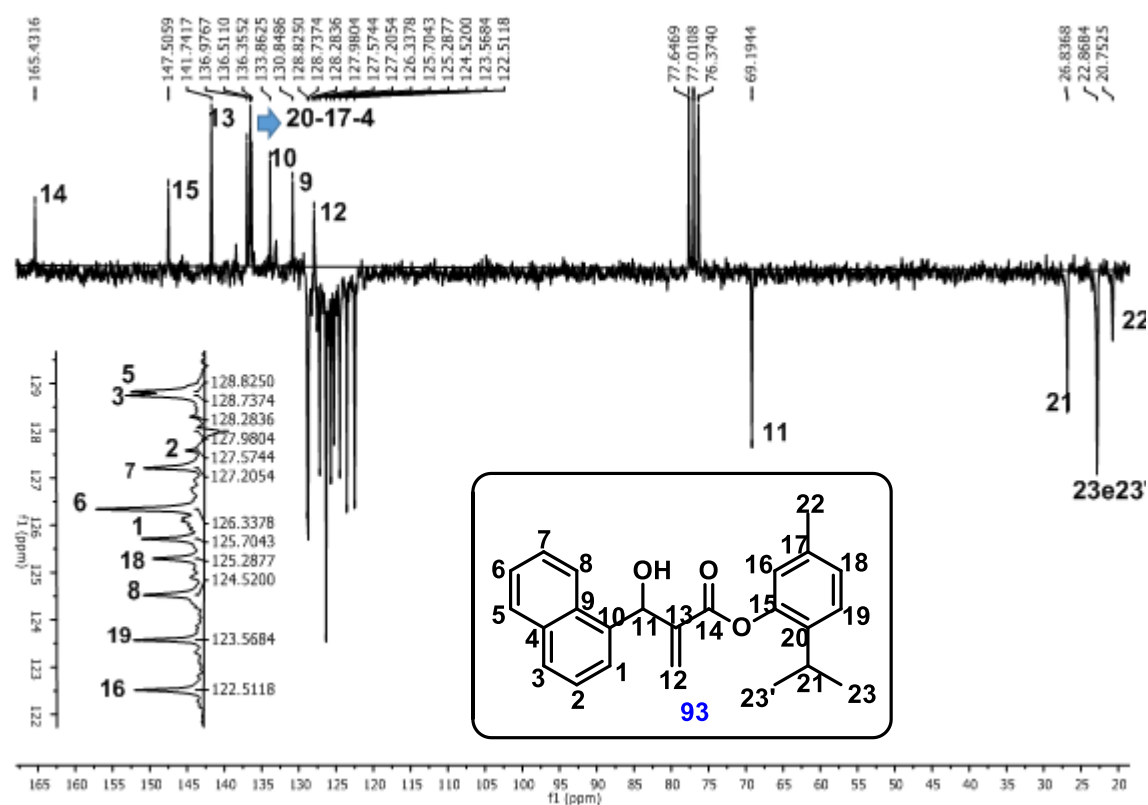
Espectro 109: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(naftalen-2-il) metil), (92).



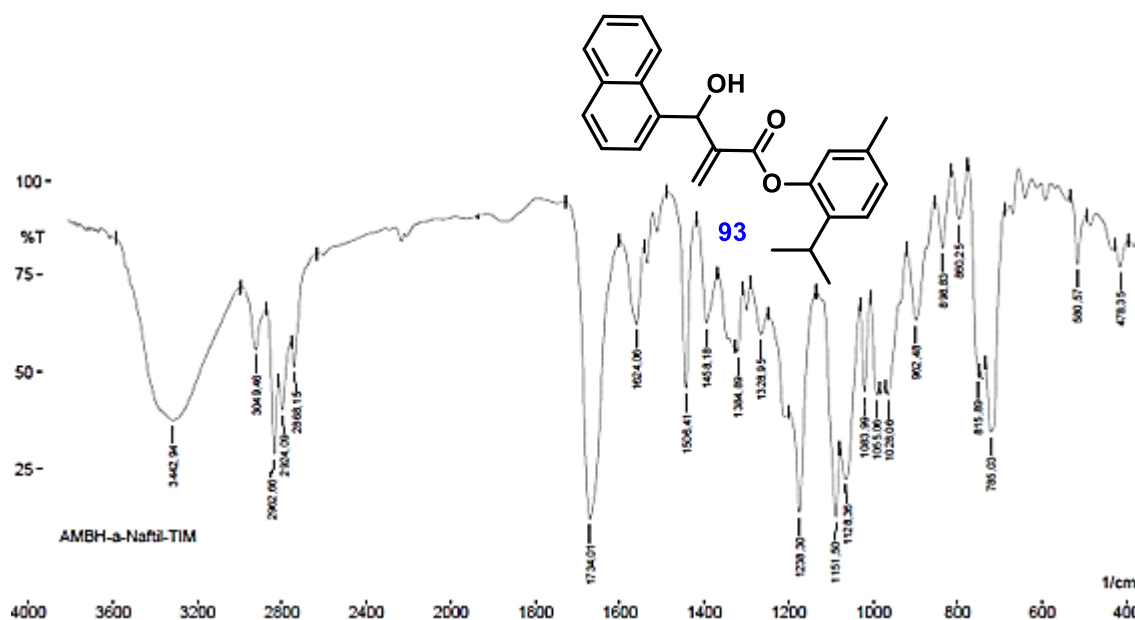
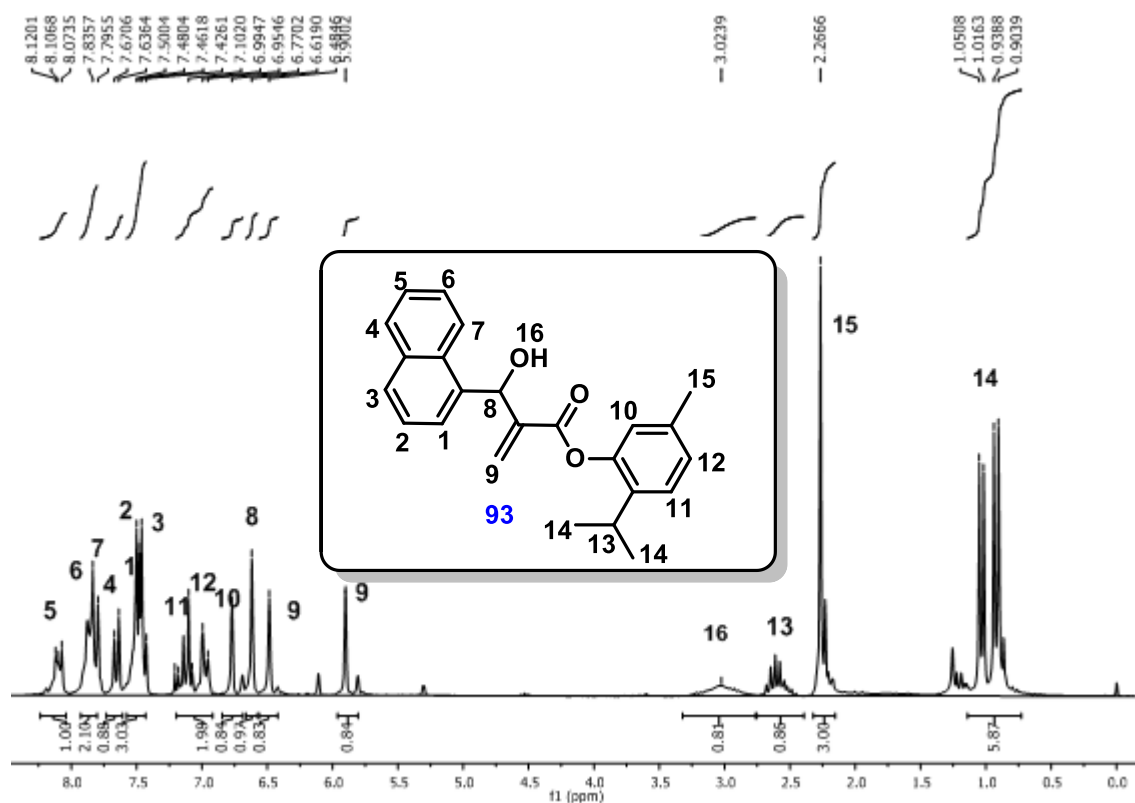
Espectro 110: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(naftalen-2-il) metil), (92).

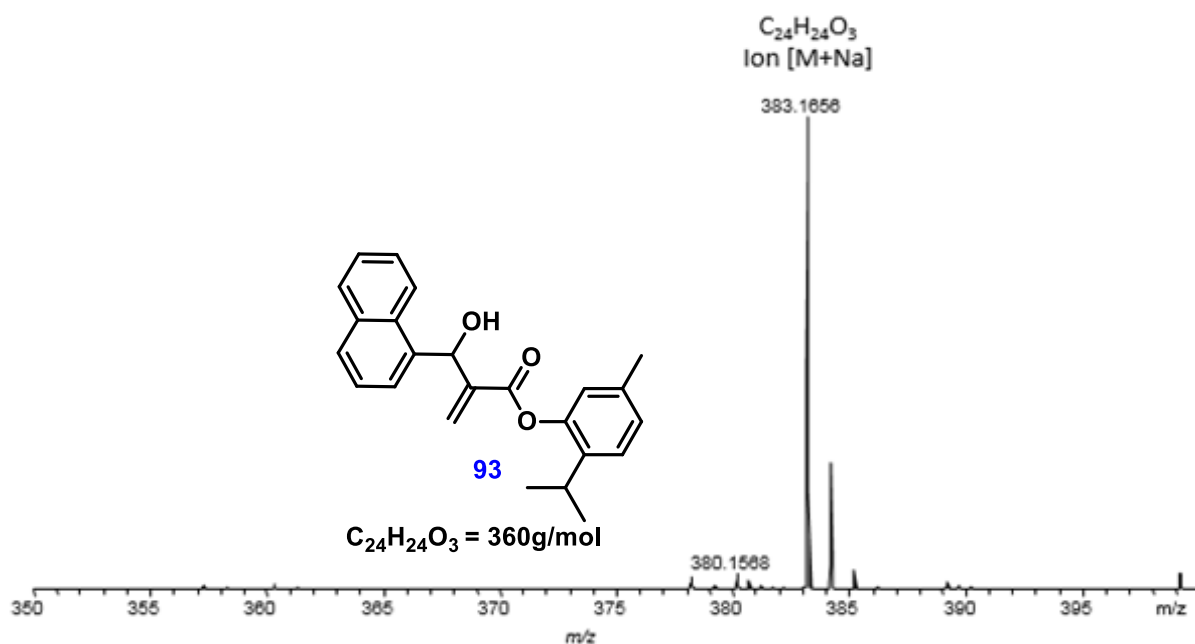


Espectro 111: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(naftalen-2-il) metil), (**92**).

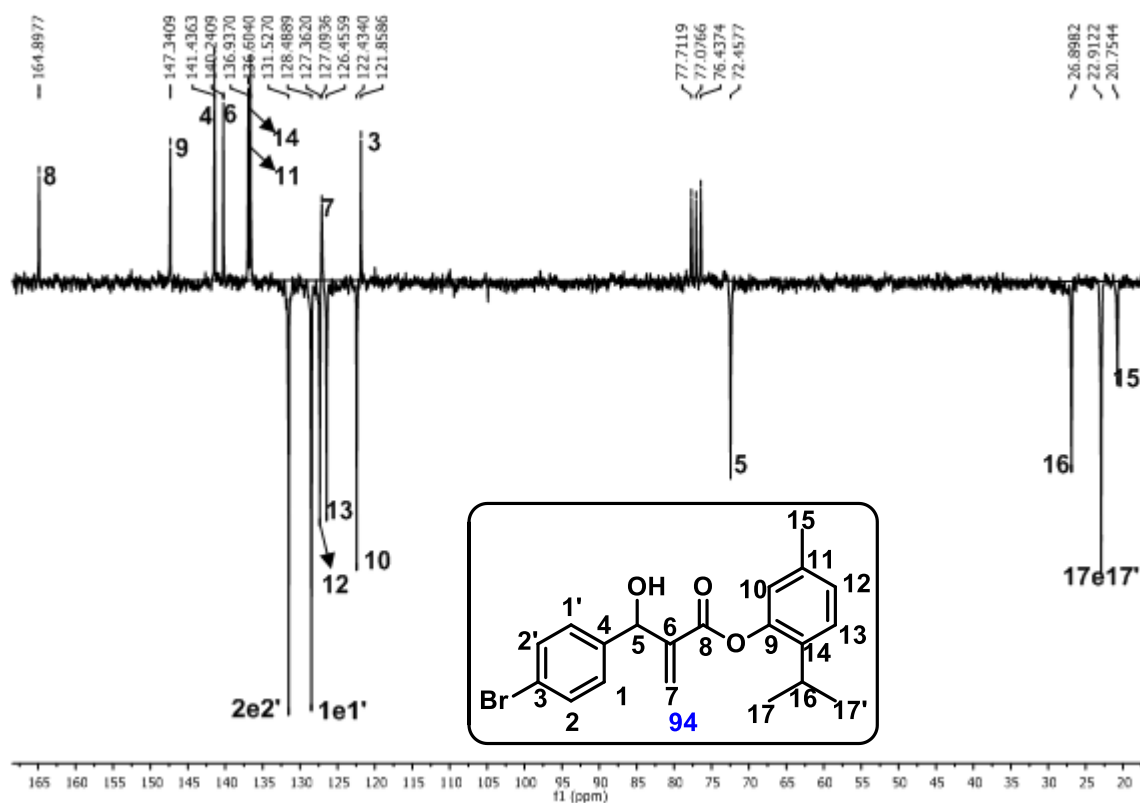


Espectro 112: Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(naftalen-1-il) metil), (**93**).

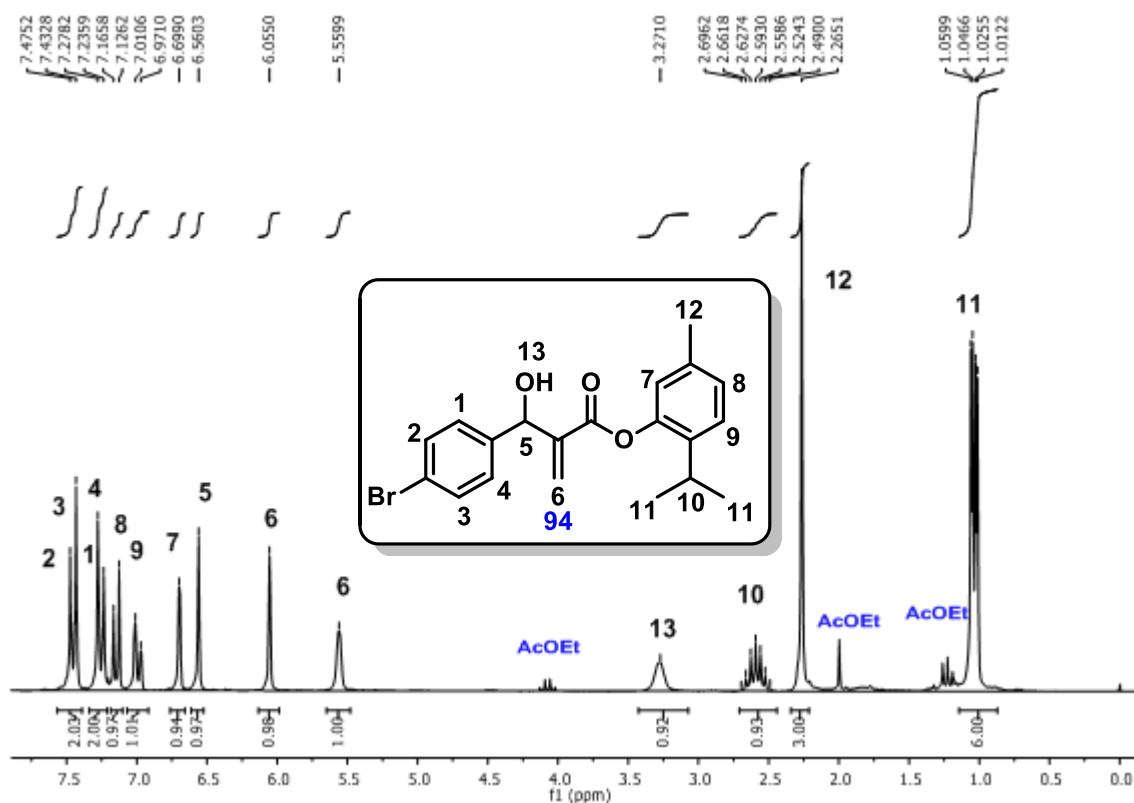




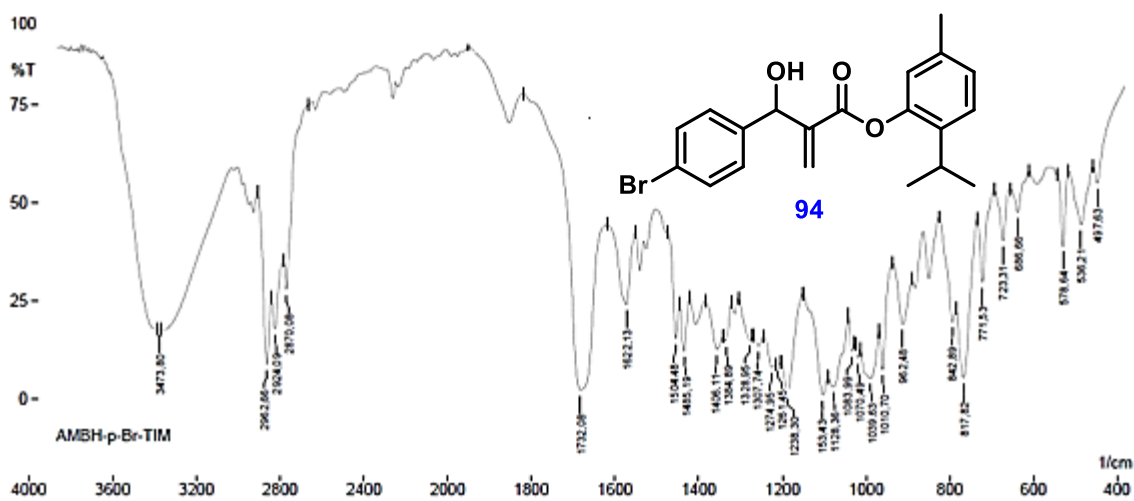
Espectro 115: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(naftalen-1-il) metil), (**93**).



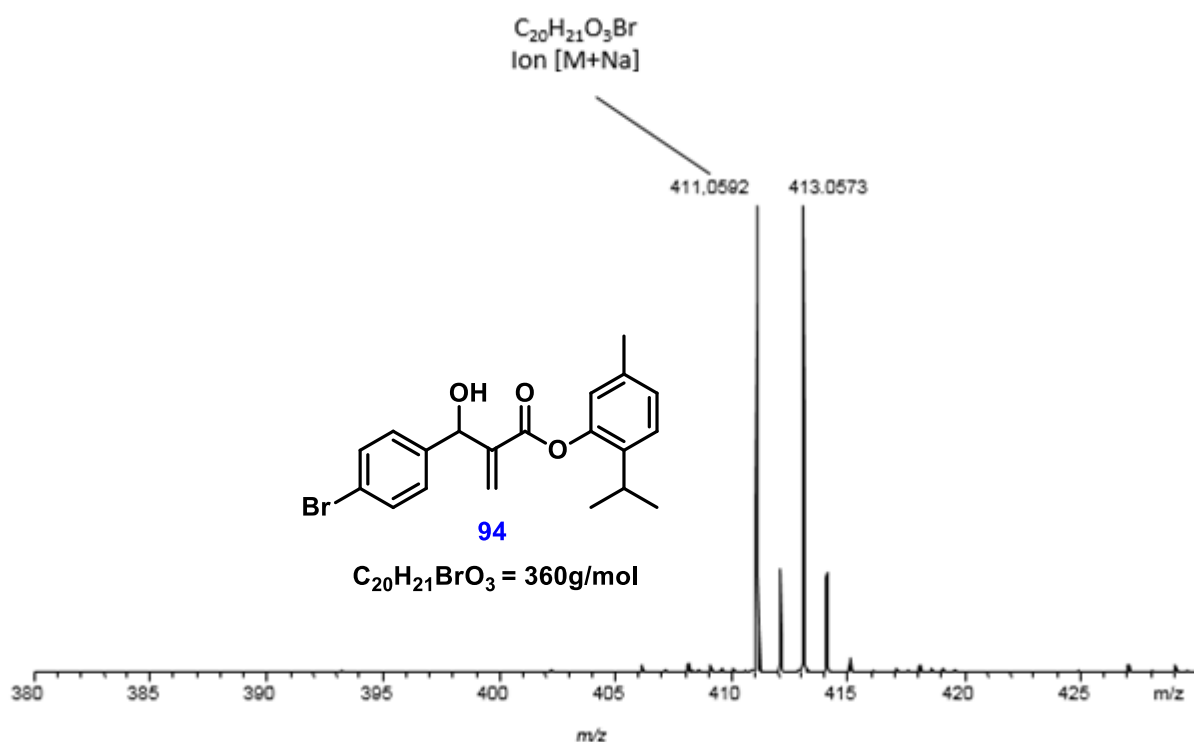
Espectro 116: Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 bromofenil)metil), (**94**).



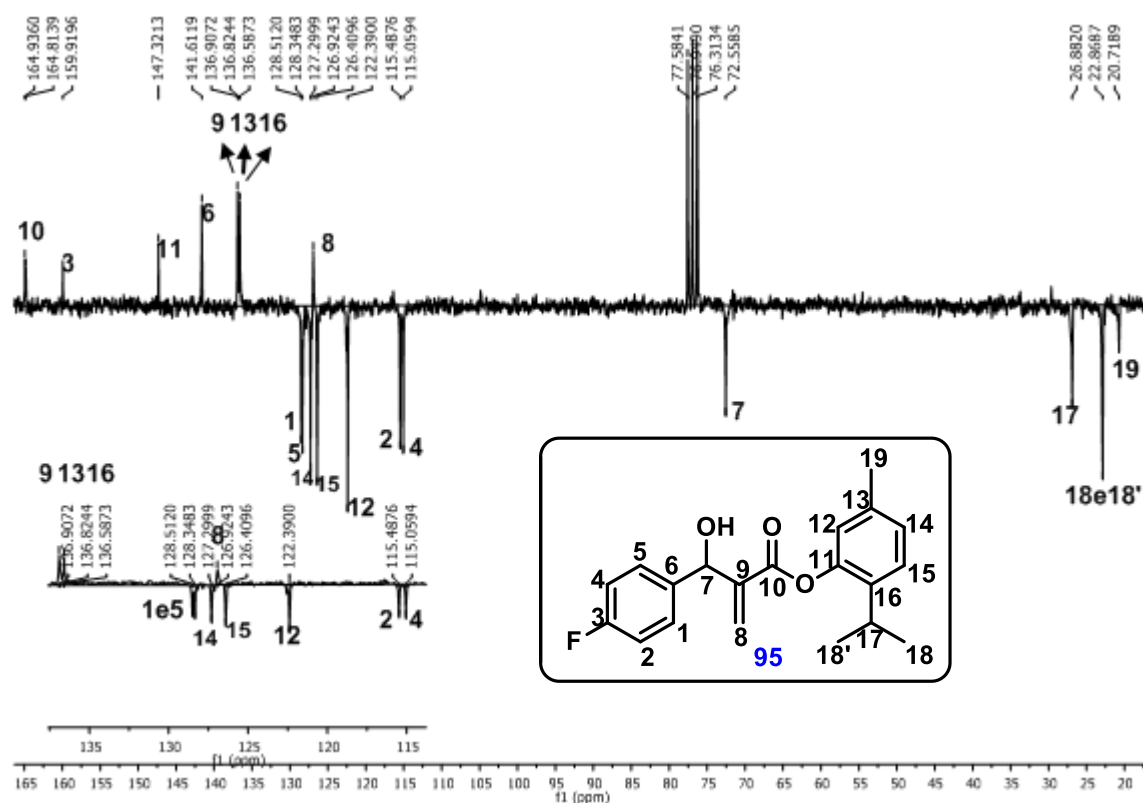
Espectro 117: Espectro de RMN ¹H(CDCl₃, 200MHz) do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 bromofenil)metil), (**94**).



Espectro 118: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 bromofenil)metil), (**94**).



Espectro 119: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 bromofenil)metil), (**94**).

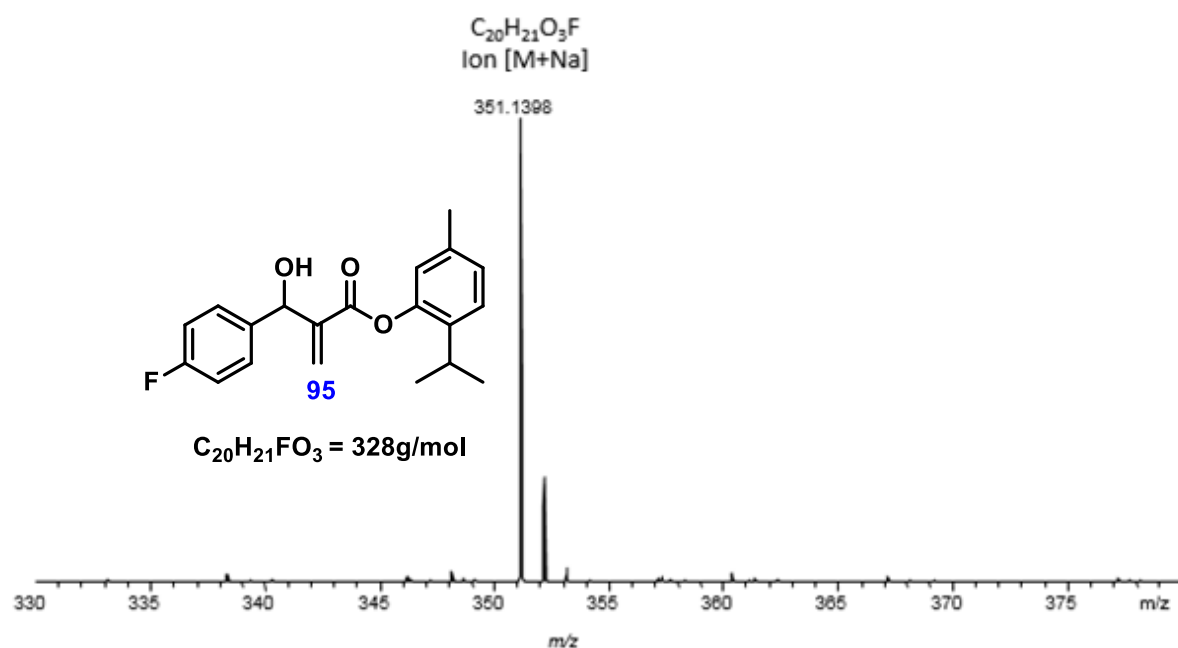


Espectro 120: Espectro de RMN ^{13}C -APT ($CDCl_3$, 50MHz) do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 fluorfenil)metil), (**95**).

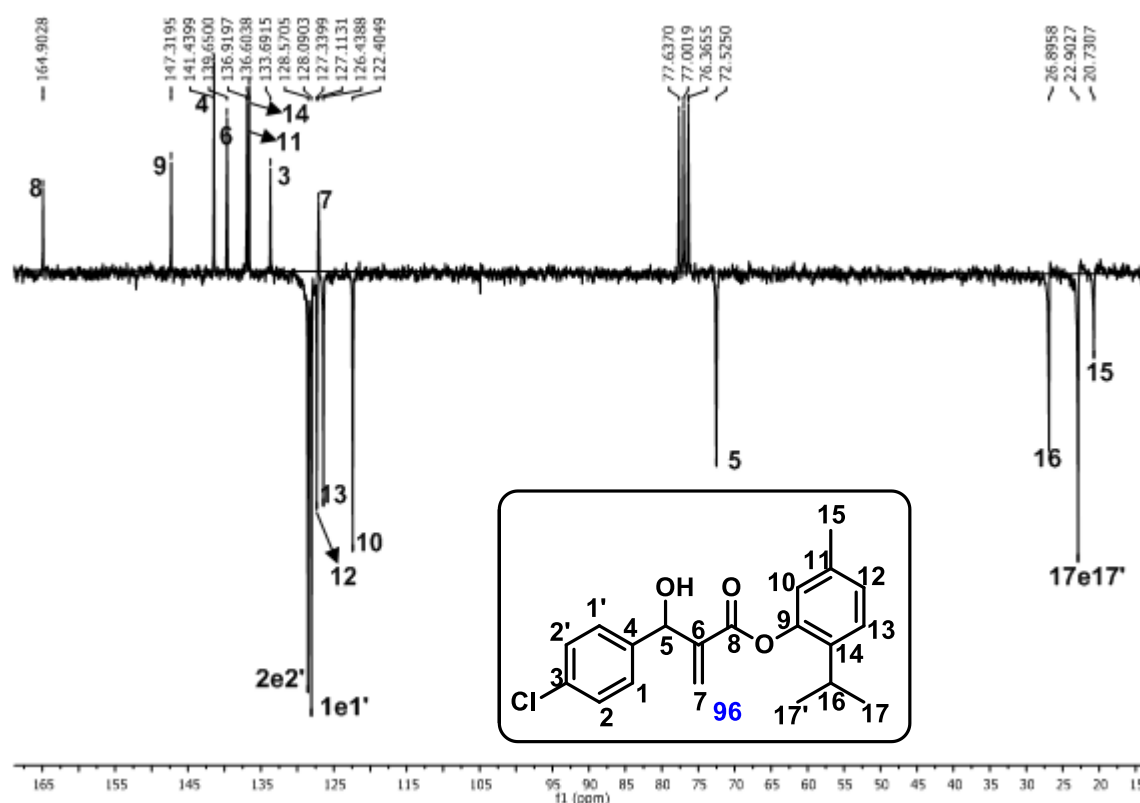
IR spectrum of compound 95 (AMBH-p-F-TIM). The x-axis represents wavenumber in 1/cm, ranging from 4000 to 400. The y-axis represents transmittance (%T), ranging from 0 to 100. The spectrum shows characteristic absorption bands for the compound, including a broad O-H stretch around 3400 cm⁻¹, C-H stretches near 2900 cm⁻¹, a strong C=O carbonyl stretch at 1734.01 cm⁻¹, and various aromatic and fingerprint region peaks. The chemical structure of 95 is shown as an inset.

Wavenumber (1/cm)
3452.59
2984.59
2930.01
2870.08
1734.01
1508.33
1456.19
1404.18
1274.95
1236.37
1151.43
1128.36
1085.92
1037.70
992.40
900.76
837.11
817.82
769.00
707.89
666.44
580.57
536.21

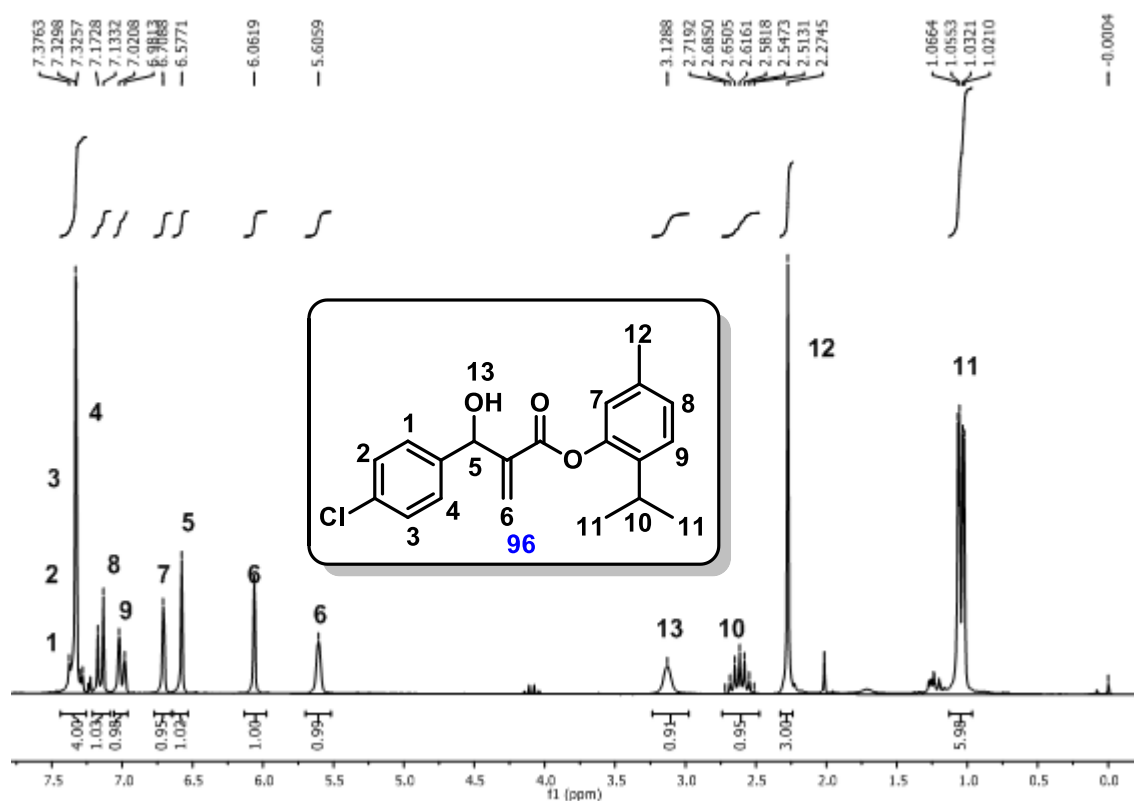
Espectro 122: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 fluórfenil)metil), (95).



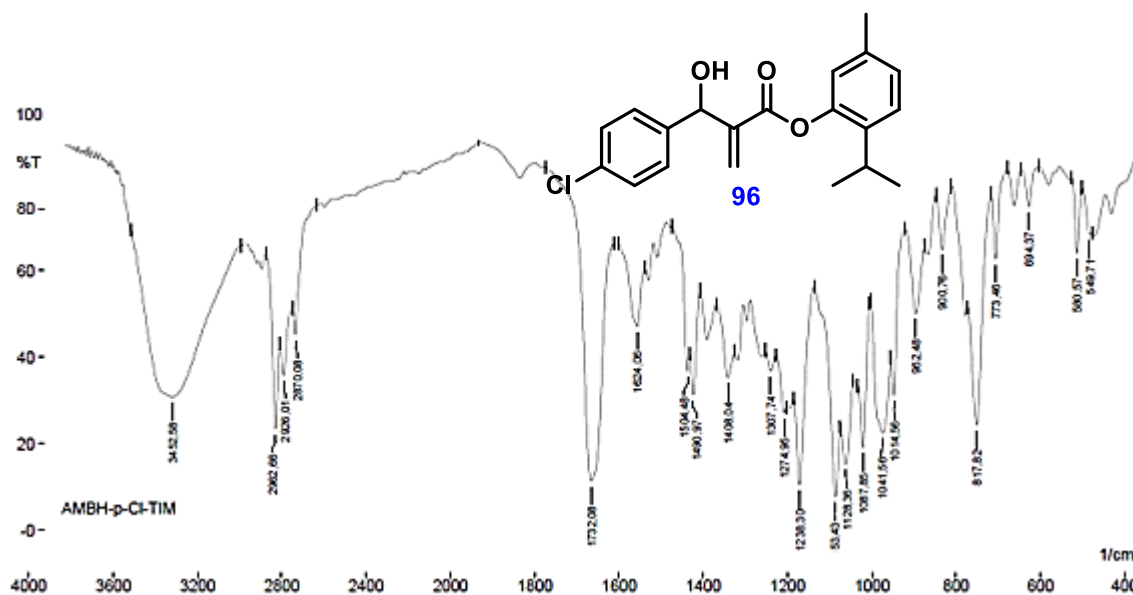
Espectro 123: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 fluorfenil)metil), (**95**).



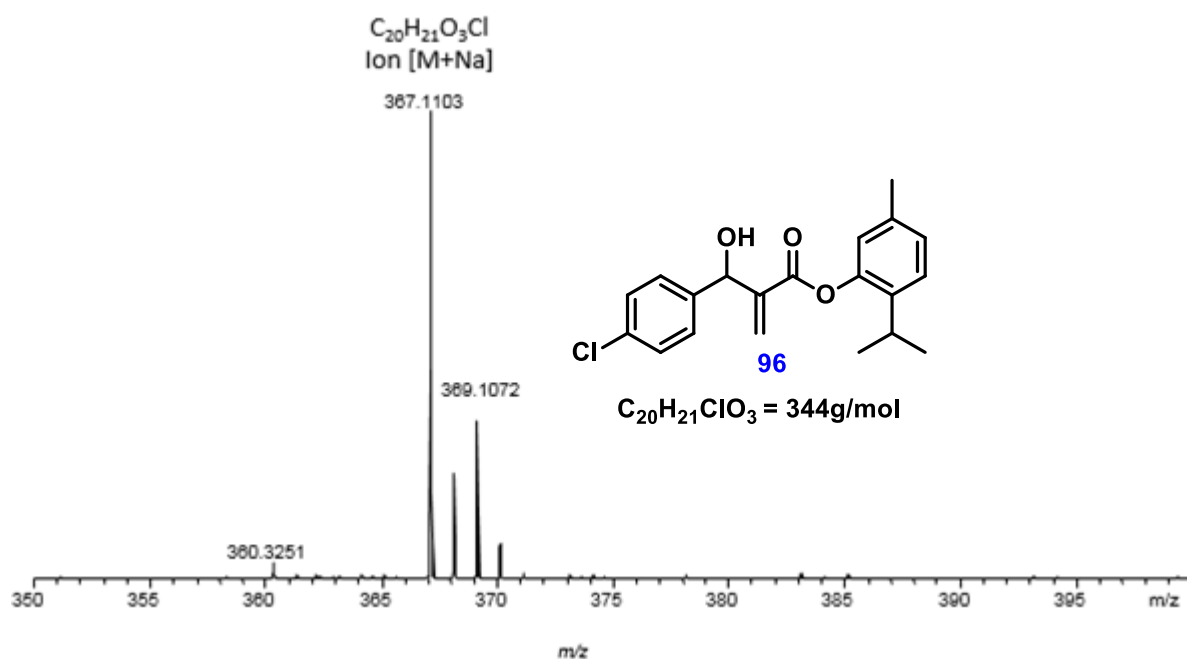
Espectro 124: Espectro de RMN ^{13}C -APT ($CDCl_3$, 50MHz) do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 clorofenil)metil), (**96**).



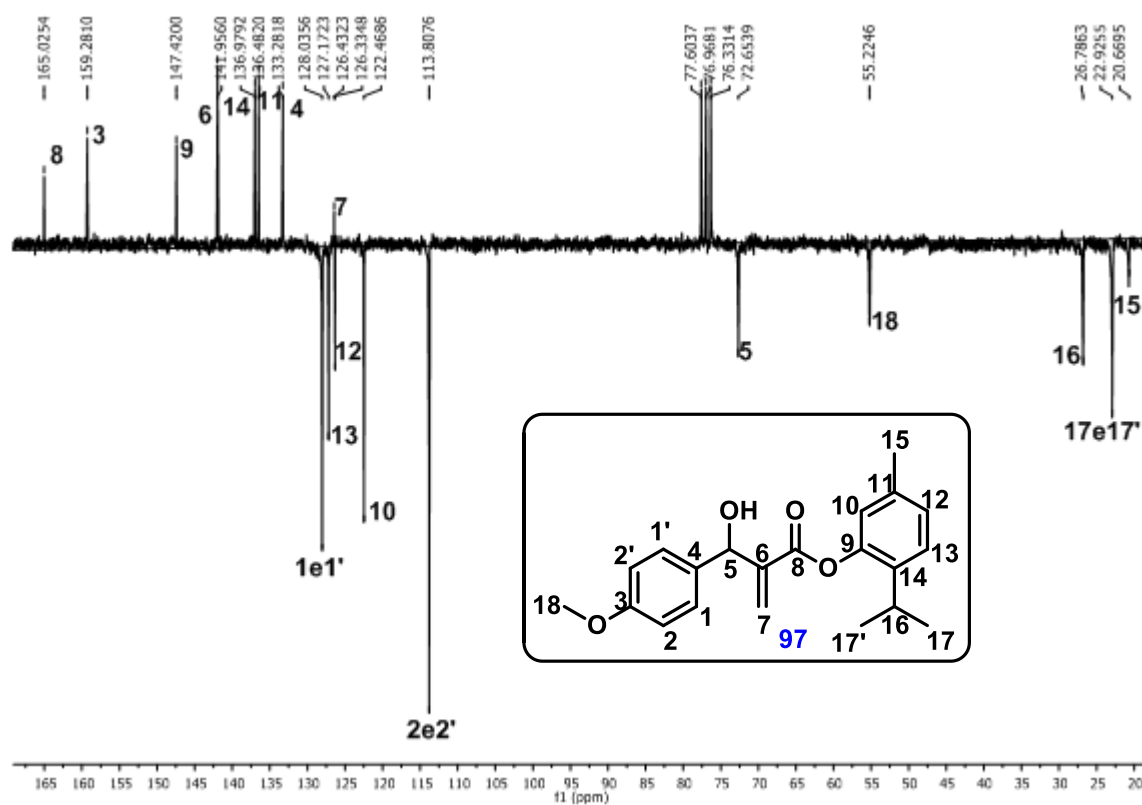
Espectro 125: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 clorofenil)metil), (96).



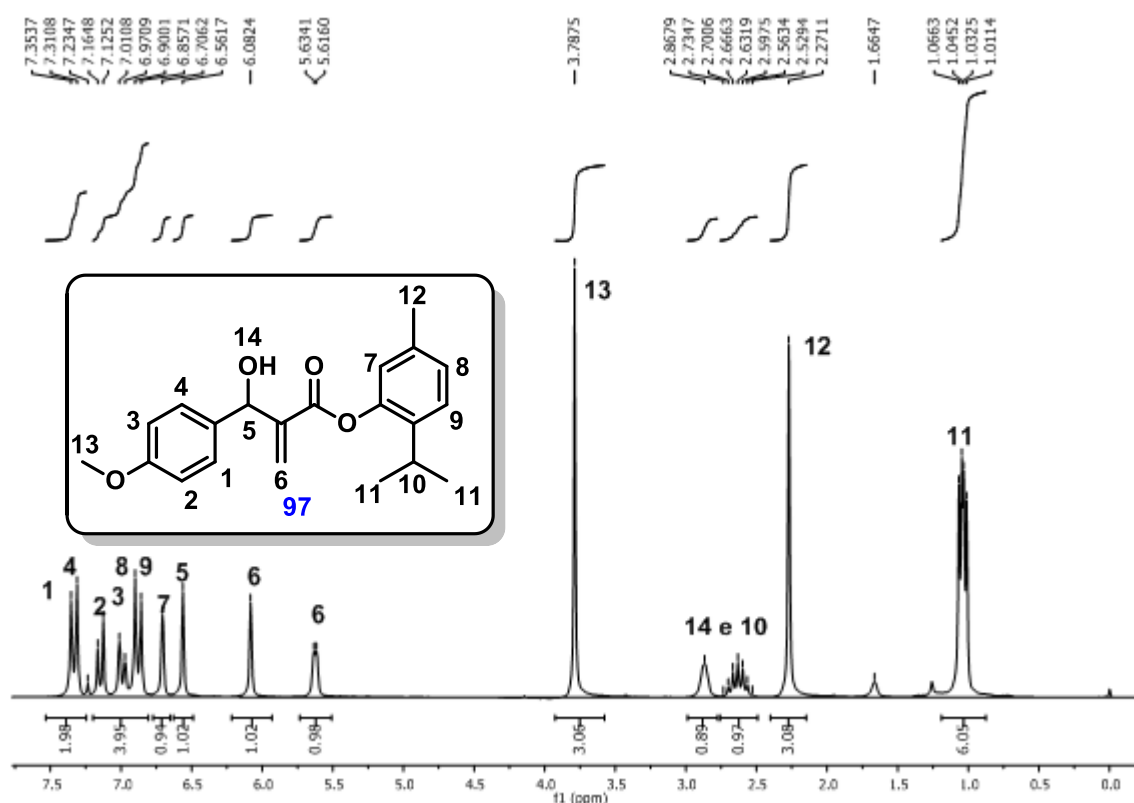
Espectro 126: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 clorofenil)metil), (96).



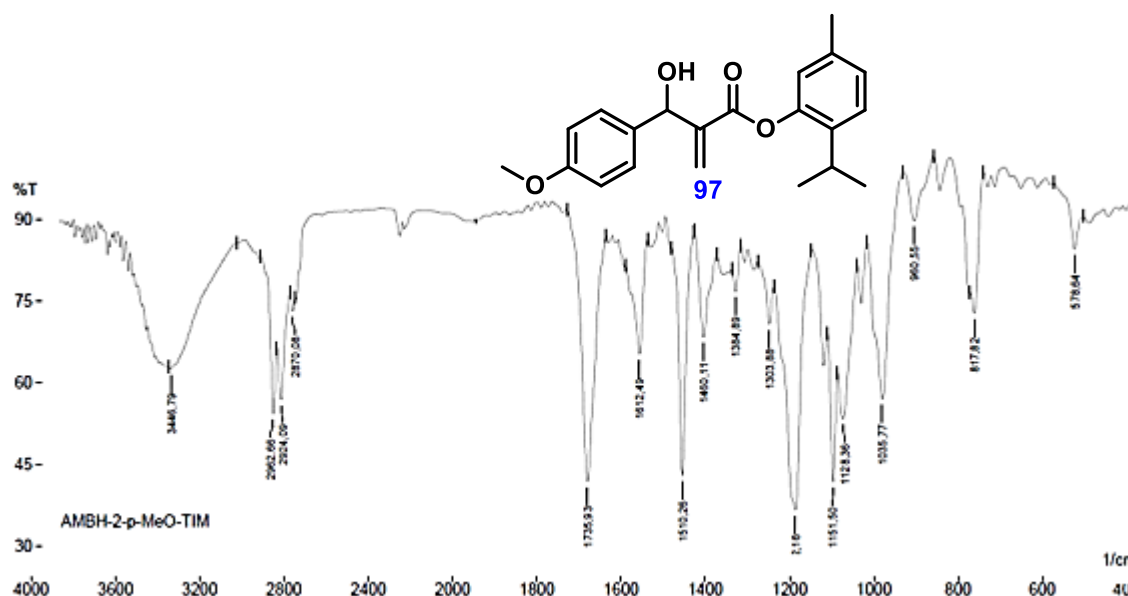
Espectro 127: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 clorofenil)metil), (**96**).



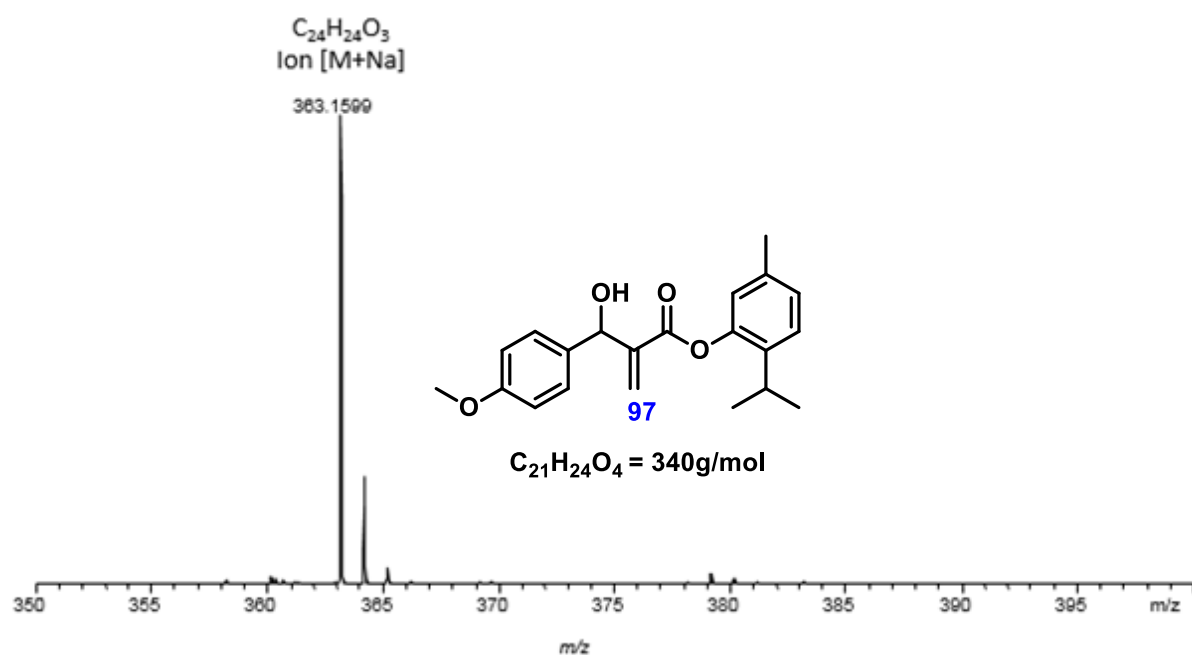
Espectro 128: Espectro de RMN ^{13}C -APT ($CDCl_3$, 50MHz) do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 metoxifenil)metil), (**97**).



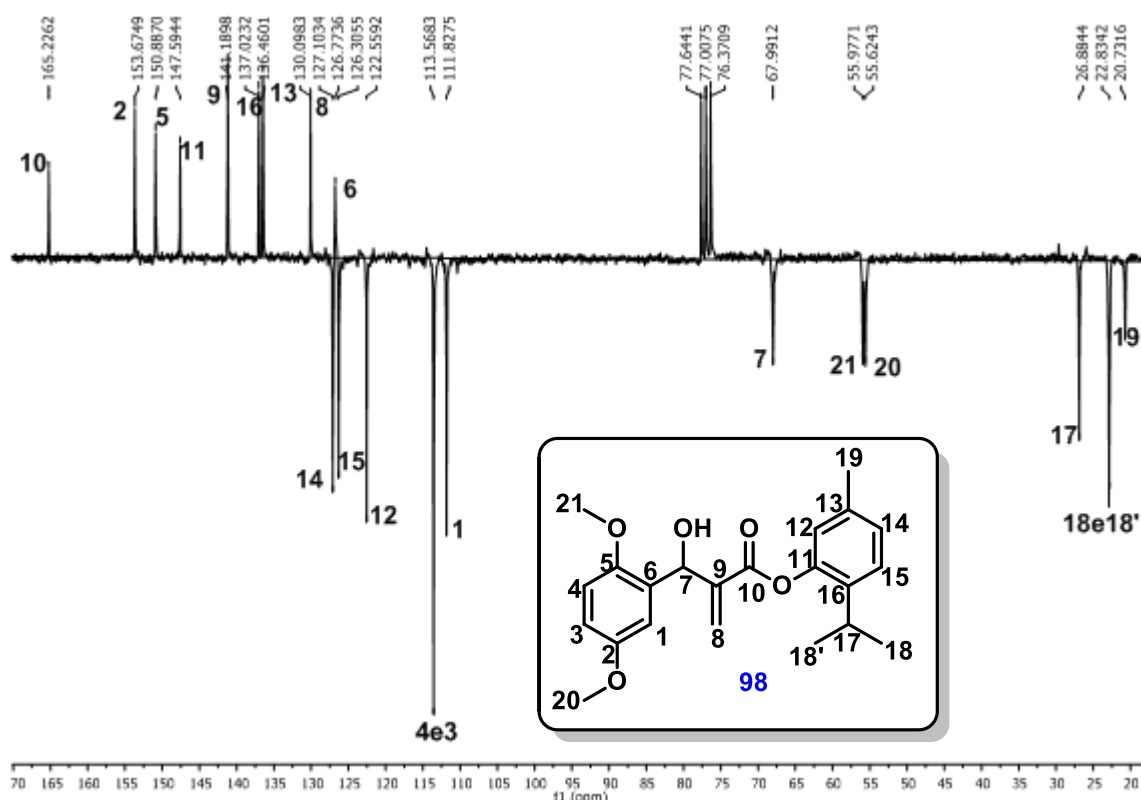
Espectro 129: Espectro de RMN ¹H(CDCl₃, 200MHz) do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 metoxifenil)metil), (97).



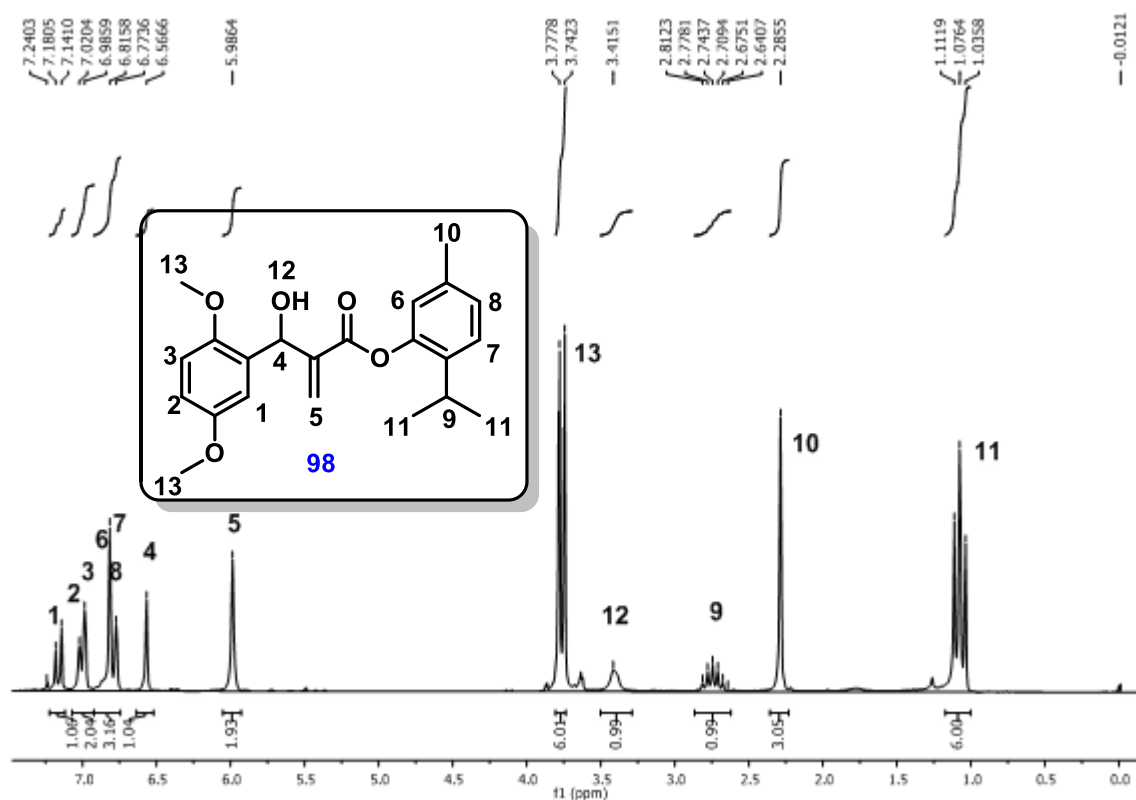
Espectro 130: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 metoxifenil)metil), (97).



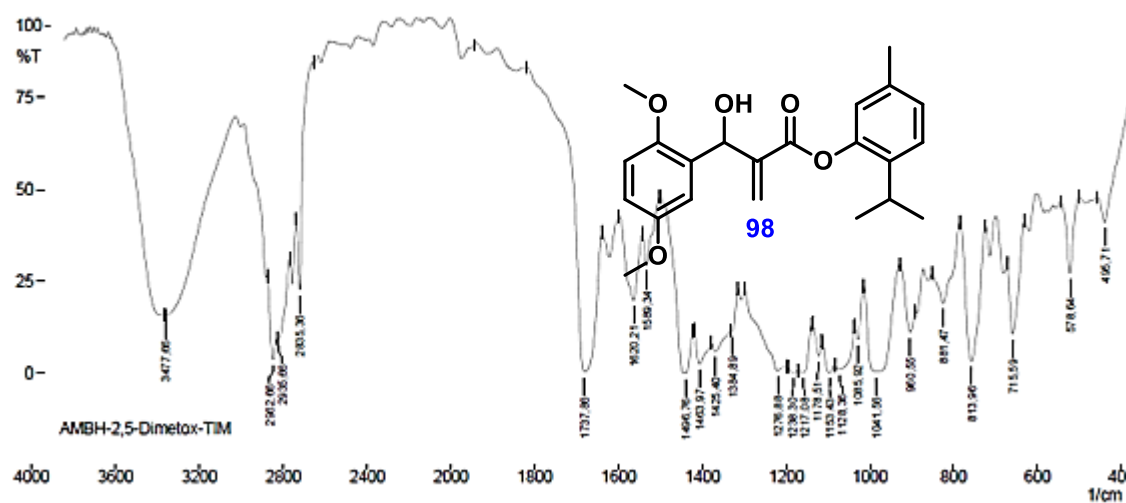
Espectro 131: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(4 metoxifenil)metil), (**97**).



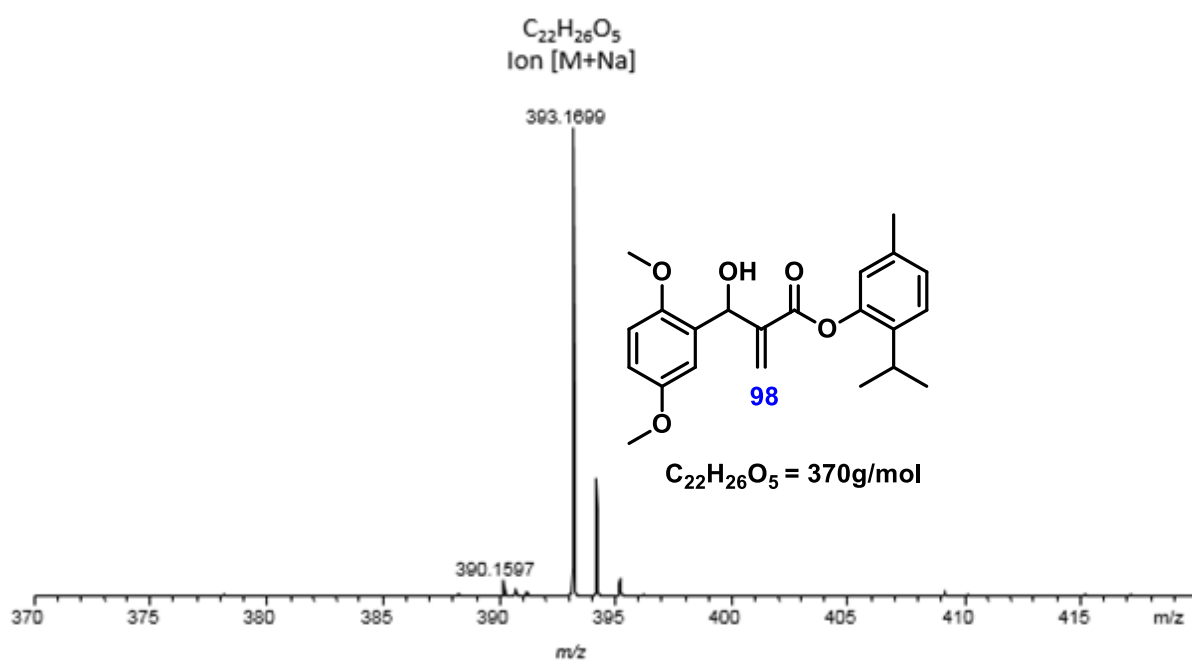
Espectro 132: Espectro de RMN ^{13}C -APT ($CDCl_3$, 50MHz) do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(2,5dimetoxifenil)metil), (**98**).



Espectro 133: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(2,5dimetoxifenil)metil), (**98**).



Espectro 134: Espectro de Infravermelho do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(2,5dimetoxifenil)metil), (**98**).



Espectro 135: Espectro de Massas do AMBH - Acrilato de 2-isopropil-5-metilfenil 2-(hidroxi(2,5dimetoxifenil)metil), (**98**).

ANEXOS

Artigo Publicado no Doutorado



molecules



Article

Synthesis and In Vitro Anti *Leishmania amazonensis* Biological Screening of Morita-Baylis-Hillman Adducts Prepared from Eugenol, Thymol and Carvacrol

Francisco José Seixas Xavier ¹, Klinger Antonio da Franca Rodrigues ²,
Ramon Guerra de Oliveira ¹, Claudio Gabriel Lima Junior ¹, Juliana da Câmara Rocha ³,
Tatjana Souza Lima Keesen ³, Marcia Rosa de Oliveira ², Fábio Pedrosa Lins Silva ^{1,4}
and Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos ^{1,4}

¹ Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal da Paraíba (LASOM-PPB), Departamento de Química, Universidade Federal da Paraíba, Campus I, João Pessoa, Paraíba CEP 58059-900, Brazil; seixas@hotmai.com (F.J.S.X.); ramonoliveirajp@gmail.com (R.G.d.O.); claudio@quimica.ufpb.br (C.G.L.J.)

² Programa de Pós-graduação em Biologia Molecular and Departamento de Biologia Molecular, Centro de Ciências Exatas and da Natureza, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba CEP 58059-900, Brazil; klinger.antonio@gmail.com (K.A.d.F.R.); mrosajp@gmail.com (M.R.d.O.)

³ Departamento de Biotecnologia, Universidade Federal da Paraíba, Campus I, João Pessoa, Paraíba CEP 58059-900, Brazil; ju_jurocha@hotmail.com (J.d.C.R.); tat.keesen@cbiotec.ufpb.br (T.S.L.K.)

* Correspondence: pedrosalinsilva@gmail.com (F.P.L.S.); milaav@quimica.ufpb.br (M.L.A.d.A.V.); Tel.: +55-083-3216-7589 (F.P.L.S. & M.L.A.d.A.V.)

Academic Editor: Diego Muñoz-Torres

Received: 11 October 2016; Accepted: 1 November 2016; Published: 8 November 2016

Abstract: Leishmaniasis represents a series of severe neglected tropical diseases caused by protozoa of the genus *Leishmania* and is widely distributed around the world. Here, we present the syntheses of Morita-Baylis-Hillman adducts (MBHAs) prepared from eugenol, thymol and carvacrol, and their bioevaluation against promastigotes of *Leishmania amazonensis*. The new MBHAs are prepared in two steps from essential oils in moderate to good yields and present IC₅₀ values in the range of 22.30–471 µM. Moreover, the selectivity index to the most potent compound is very high (SI_{rb} > 84.92), far better than that of Glucantime[®] (SI_{rb} 1.39) and amphotericin B (SI_{rb} = 22.34). Conformational analysis were carried out at the M062X//6-31+G(d,p) level of theory to corroborate a hypothesis about the nitroaromatic bioreduction mechanism.

Keywords: Morita-Baylis-Hillman adducts; *Leishmania amazonensis*; eugenol; thymol; carvacrol

1. Introduction

Leishmaniasis is considered a set of neglected tropical diseases (NTD) caused by protozoa of the genus *Leishmania* and is widely distributed around the world [1]. These diseases are classified into three clinical forms: visceral leishmaniasis (VL), cutaneous leishmaniasis (CL) and mucocutaneous leishmaniasis (MCL). The most abundant species in the Americas, which causes general disfigurement of the face (MCL) and leads to patients withdrawing from social life, are *Leishmania braziliensis* and *Leishmania amazonensis* [2]. Approximately 500,000 new cases of VL are registered each year and are responsible for the deaths of thousands of people. Six countries, one of which is Brazil, account for 90% of deaths related to the disease. The World Health Organization (WHO) estimates that approximately one billion people live in areas at risk, and the 0.9–1.3 million new cases are responsible for the deaths of approximately 30,000 people annually [3]. *Leishmania* spp. is distributed by sandflies, which inject infective promastigotes into the skin of mammalian hosts during a blood meal. To date, there is no leishmaniasis vaccine for humans [4]. Few drug treatment options are available, which are