



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DE DIÉSTERES
DERIVADOS CINÂMICOS**

Thalisson Firmo Dutra

SAPIENTIA ÆDIFICAT

**João Pessoa – PB – Brasil
Dezembro/2021**



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SÍNTESE E AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DE DIÉSTERES DERIVADOS CINÂMICOS

Thalisson Firmo Dutra*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal da Paraíba como requisito para obtenção do título de Mestre em Química, área de concentração em Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho

Coorientador: Dr. Helivaldo Diogenes da Silva Souza

***Bolsista CAPES**

**João Pessoa – PB – Brasil
Dezembro/2021**

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

D978s Dutra, Thalisson Firmo.

Síntese e avaliação antimicrobiana de diésteres derivados cinâmicos / Thalisson Firmo Dutra. - João Pessoa, 2021.

143 f. : il.

Orientação: Petrônio Filgueiras de Athayde Filho.

Coorientação: Helivaldo Diogenes da Silva Souza.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN.

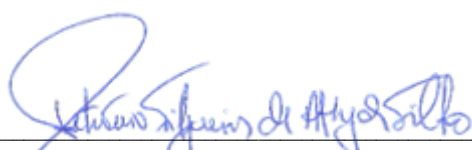
1. Derivados cinâmicos. 2. Diésteres. 3. Atividade antimicrobiana. 4. Relação estrutura-atividade. I. Athayde Filho, Petrônio Filgueiras de. II. Souza, Helivaldo Diogenes da Silva. III. Título.

UFPB/BC

CDU 547.586.5(043)

Síntese e avaliação antimicrobiana de diésteres derivados cinâmicos.

Dissertação de Mestrado apresentada pelo aluno Thalisson Firmo Dutra e aprovada pela banca examinadora em 15 de dezembro de 2021.



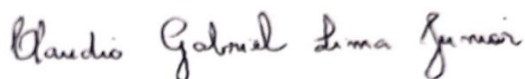
Prof. Dr. Petronio Filgueiras de Athayde Filho
Departamento de Química-UEPB
Orientador/Presidente



Dr. Helivaldo Diogenes da Silva Souza
PPGQ/CCEN/UEPB
Coorientador



Profa. Dra. Gabriela Fehn Fiss
Departamento de Química – CCEN/UEPB
Examinadora Externa



Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior
Departamento de Química – CCEN/UEPB
Examinador Interno

À minha Família e com ela, as melhores memórias vividas,
Dedico.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por cada instante de vida e por todas as bênçãos concedidas a mim e minha família.

Ao meu orientador Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho pela orientação, ensinamentos e confiança por abrir as portas do Laboratório de Pesquisa em Bioenergia e Síntese Orgânica - LPBS para que eu pudesse realizar meu mestrado. Ao meu Coorientador Dr. Helivaldo Diogenes pela orientação, disposição, conselhos, paciência e, principalmente, pela amizade.

Aos amigos feitos durante o curso Ângela, Max, Gabi, Eduardo, Ingrid, Larissa pelos inusitados momentos de diversão na universidade. Em especial, à Annaíres e Barbara, as maiores da inorgânica, por toda amizade e suporte durante toda minha trajetória acadêmica, bem como na vida. Aos amigos do LPBS, Alexandre, Michelle, Isabela, Priscila, Francinara, Min-fu, Rafael. A Emmely e Fernanda pela amizade, compartilhando as angústias e alegrias, pelas infinitas conversas nesse período que tornavam o tempo e os momentos mais leves.

Aos professores da Pós-Graduação, especialmente à área de Química Orgânica, Antônia, Neide, Petrônio e Rodrigo, por toda dedicação nas aulas ministradas, cujos ensinamentos me fizeram crescer enquanto profissional.

À Profa. Dra. Dayse das Neves, Prof. Dr. Cláudio Gabriel e Profa. Dra. Gabriela Fehn por aceitarem participar das bancas de avaliação do meu trabalho de mestrado, e por todas as contribuições e sugestões.

À Profa. Dra. Edeltrudes, Prof. Dr. Valnês e colaboradores pelos ensaios biológicos antimicrobianos. Aos técnicos do Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análises LMCA-UFPB pela realização dos espectros de RMN e espectros de IV.

À UFPB, aos funcionários e aos professores da PPGQ e DQ.

Ao CNPq e CAPES pelo apoio financeiro nas pesquisas ao longo do mestrado.

Gratidão à minha família por me apoiarem nas minhas decisões, mesmo quando não me entendiam, em especial à minha mãe Valdete, à minha tia Valmira e à minha irmã Thamires, por todos os momentos juntos e vividos da forma mais completa possível, onde habitam as melhores memórias da vida.

A todos aqueles que puderam contribuir de alguma forma com uma conversa, um conselho, uma compreensão ou um simples sorriso.

A todos vocês Muito Obrigado!

RESUMO

Título: Síntese e avaliação antimicrobiana de diésteres derivados cinâmicos.

A resistência antimicrobiana é declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das 10 principais ameaças à saúde pública global, causando milhares de mortes por ano. Consequentemente, a busca de novos fármacos faz-se necessário dentre as ações de combate a resistência antimicrobiana. Os derivados cinâmicos se destacam pela simplicidade sintética e amplo potencial de atividades farmacológicas, dentre elas, a atividade antimicrobiana. Nesse sentido, o presente trabalho descreve a síntese de quatro séries de diésteres derivados cinâmicos, 2-alkil-2-oxo-(*E*)-cinamatos de etila, através da junção entre sais de cinamato de potássio com ésteres 2-cloroacetato, e realizados ensaios antimicrobianos *in vitro* avaliando as atividades antibacteriana, antifúngica e antituberculose. Os diésteres foram obtidos com rendimentos entre 71-98% e caracterizados pelas técnicas espectroscópicas de infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio (^1H) e carbono (^{13}C) APT. Os valores de concentração inibitória mínima (CIM) obtidos dos ensaios foram usados para estabelecer relações estrutura-atividade entre tipo de substituintes no anel aromático (R: H, 3- NO_2 , 3,4-OMe e 3-F) e cadeias carbônicas alquílicas (R': metila, etila, propila, isopropila, butila, sec-butila e isobutila) com as atividades de inibição frente aos micro-organismos testados. Os diésteres não substituídos exibiram ampla atividade antibacteriana, com ênfase ao composto 2-etóxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1B) que apresentou a menor CIM ($32\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$) contra *Staphylococcus epidermidis* ATCC-12288 e, atividade antifúngica, para os compostos com cadeias alquílicas pequenas, contra as cepas *Aspergillus flavus* LM-248 e ATCC-13013 ($258\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$). Os diésteres com substituintes nitro e dimetóxi mostraram-se mais seletivos para as cepas *Proteus mirabilis* ATCC-25933 ($1024\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$), *Trichophyton rubrum* ATCC-28188 ($128\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$) e *Aspergillus flavus* LM-248 ($1024\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$). Os diésteres com substituintes flúor exibiram ampla atividade antifúngica com CIM = $1024\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$, porém o aumento da cadeia alquílica os tornam inativos. A atividade antituberculose foi pouco influenciada pelos substituintes no anel aromático, mas todos os compostos ativos frente a *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra com CIM = 250-500 μM possuem cadeias alquílicas de quatro átomos de carbono.

Palavras-chave: Derivados cinâmicos, Diésteres, Atividade antimicrobiana, Relação estrutura-atividade

ABSTRACT

Title: Synthesis and antimicrobial evaluation of cinnamic derivative diesters.

Antimicrobial resistance is declared by the World Health Organization (WHO) as one of the top 10 threats to global public health, causing thousands of deaths each year. Consequently, the search for new drugs is necessary among actions to combat antimicrobial resistance. Cinnamic derivatives stand out for their synthetic simplicity and wide potential for pharmacological activities, including antimicrobial activity. That way, the present work describes the synthesis of four series of diesters cinnamic derivatives, 2-alkyl-2-oxo-(*E*)-ethyl cinnamates, through the junction between potassium cinnamate salts with 2-chloroacetate esters, and in vitro antimicrobial assays were performed, evaluating the antibacterial, antifungal and antituberculosis activities. The diesters were obtained with yields between 71-98% and characterized by infrared (IR), nuclear magnetic resonance (NMR) hydrogen (^1H) and carbon (^{13}C) APT spectroscopic techniques. The minimum inhibitory concentration (MIC) values obtained from the tests were used to establish structure-activity relationships between the type of substituents in the aromatic ring (R: H, 3- NO_2 , 3,4-OMe and 3-F) and carbon chains alkyls (R': methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl and isobutyl) with inhibition activities against the tested microorganisms. Unsubstituted diesters exhibited ample antibacterial activity, with emphasis on Ethyl-2-ethoxy-2-oxo-(*E*)-cinnamate (1B) compound that had lowest MIC ($32\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$) against *Staphylococcus epidermidis* ATCC-12288 and, antifungal activity, for compounds with small alkyl chains, against *Aspergillus flavus* strains LM-248 and ATCC-13013 ($258\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$). Diesters with nitro and dimethoxy substituents were more selective for *Proteus mirabilis* ATCC-25933 ($1024\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$), *Trichophyton rubrum* ATCC-28188 ($128\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$) and *Aspergillus flavus* LM-248 ($1024\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$) strains. Diesters with fluorine substituents exhibited ample antifungal activity with MIC = $1024\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$, but the increase in alkyl chain makes them inactive. The antituberculosis activity was little influenced by the substituents on the aromatic ring, but all active compounds against *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra with MIC = 250-500 μM have alkyl chains of four carbon atoms.

Keywords: Cinnamic derivatives, Diesters, Antimicrobial activity, Structure-activity relationship

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Principais métodos sintéticos de obtenção do ácido cinâmico.....	Erro! Indicador não definido.
Esquema 2 - Mecanismo proposto para adição nucleofílica conjugada em compostos cinâmicos.....	28
Esquema 3 - Reatividade das estruturas e híbrido de ressonância nos compostos cinâmicos.....	28
Esquema 4 - Obtenção de ésteres derivados cinâmicos via cloreto de ácido.....	31
Esquema 5 - Obtenção de ésteres derivados cinâmicos via esterificação de Fisher.....	32
Esquema 6 - Obtenção de ésteres derivados cinâmicos via alquilação.....	32
Esquema 7 - Obtenção de ésteres derivados cinâmicos via reação de Mitsunobu.....	33
Esquema 8 - Obtenção de diésteres derivados cinâmicos via alquilação.....	33
Esquema 9 - Obtenção de ésteres derivados cinâmicos via intermediário anídrico.....	34
Esquema 10 - Esquema dos tipos de hibridização molecular.....	35
Esquema 11 - Retrossíntese para a formação dos diésteres.....	40
Esquema 12 - Reação de obtenção dos sais de cinamatos de potássio (B1-4).....	41
Esquema 13 - Reação de obtenção dos ésteres de 2-cloroacetato (D1-7).....	42
Esquema 14 - Reação de obtenção dos diésteres derivados cinâmicos.....	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química dos fármacos salicina e quinina e seus análogos.....	20
Figura 2 - Gráfico em percentual de medicamentos aprovados para moléculas pequenas no período de 1981 a 2019; n = 1394.....	21
Figura 3 - Gráfico em quantidade de medicamentos aprovados para moléculas pequenas no período de 1981 a 2019; n = 1394.....	22
Figura 4 - Estrutura química dos principais ácidos cinâmicos encontrados na natureza.....	23
Figura 5 - Número de publicações e atividades farmacológicas envolvendo derivados do ácido cinâmico.....	24
Figura 6 - Regiões do ácido cinâmico de constantes modificações estruturais na obtenção derivados sintéticos.....	26
Figura 7 - Estruturas de derivados do ácido cinâmico com atividade antimicrobiana.....	27
Figura 8 - Derivados híbridos de ácidos cinâmicos com o eugenol, ácido quínico e isoianida.....	35
Figura 9 - Relação estrutural dos derivados diésteres cinâmicos 1-4 (A-G).....	39
Figura 10 - Espectros de infravermelho do ácido cinâmico x cinamato de potássio.....	42
Figura 11 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de butila (D5).....	43
Figura 12 - Espectro de RMN ^{13}C APT (126 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de butila (D5).....	44
Figura 13 - Espectros de infravermelho dos compostos cinamato de potássio x 1C ($\text{R}' = \text{Pr}$).....	46
Figura 14 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1C.....	47
Figura 15 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do composto 1C.....	48
Figura 16 - Espectro bidimensional HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 1C.....	49
Figura 17 - Espectros de infravermelho dos compostos 3-nitrocinaamato de potássio x 2A ($\text{R}' = \text{Me}$).....	50
Figura 18 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2A.....	51

Figura 19 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do composto 2A.....	52
Figura 20 - Espectros de infravermelho dos compostos 3,4-dimetoxicinamato de potássio x 3D ($\text{R}' = \text{Me}$).....	53
Figura 21 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3D.	54
Figura 22 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do composto 3D.....	55
Figura 23 - Espectros de infravermelho dos compostos 3-fluorcinamato de potássio x 4G ($\text{R}' = i\text{-Bu}$).	57
Figura 24 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4G.	58
Figura 25 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do composto 4G.....	59
Figura 26 - Relação estrutura e atividade antifúngica do diésteres.....	66
Figura 27 - Relação estrutura e atividade antibacteriana do diésteres.....	67
Figura 28 - Relação estrutura e atividade antituberculose do diésteres.....	68
Figura 29 - Espectro de infravermelho ATR do sal cinamato de potássio (B1).....	95
Figura 30 - Espectro de infravermelho ATR do sal 3-nitrocinamato de potássio (B2).....	95
Figura 31- Espectro de infravermelho ATR do sal 3,4-dimetoxicinamato de potássio (B3).	95
Figura 32 - Espectro de infravermelho ATR do sal 3-fluorcinamato de potássio (B4).....	96
Figura 33 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de metila (D1).	96
Figura 34 - Espectro de RMN ^{13}C APT (126 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de metila (D1).	97
Figura 35 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de etila (D2).	97
Figura 36 - Espectro de RMN ^{13}C APT (126 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de etila (D2).	98
Figura 37 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de propila (D3).	98
Figura 38 - Espectro de RMN ^{13}C APT (126 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de propila (D3).....	99
Figura 39 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de isopropila (D4).....	99
Figura 40 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de isopropila (D4).	100
Figura 41 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de butila (D5).....	100
Figura 42 - Espectro de RMN ^{13}C APT (126 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de butila (D5).	101
Figura 43 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de sec-butila (D6).	101
Figura 44 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de sec-butila (D6).....	102
Figura 45 - Espectro de infravermelho ATR do 2-metóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-cinamato de etila (1A).	102
Figura 46 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-metóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-cinamato de etila (1A).	103
Figura 47 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-metóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-cinamato de etila (1A).	103
Figura 48 - Espectro de infravermelho ATR do 2-etóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-cinamato de etila (1B).....	104
Figura 49 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-etóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-cinamato de etila (1B).	104
Figura 50 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-etóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-cinamato de etila (1B).	105
Figura 51 - Espectro de infravermelho ATR do 2-propóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-cinamato de etila (1C).	105
Figura 52 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-propóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-cinamato de etila (1C).	106
Figura 53 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-propóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-cinamato de etila (1C).	106
Figura 54 - Espectro de infravermelho ATR do 2-isopropóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-cinamato de etila (1D).	107
Figura 55 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-isopropóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-cinamato de etila (1D).	107
Figura 56 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-isopropóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-cinamato de etila (1D).	108

Figura 57 - Espectro de infravermelho ATR do 2-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-cinamato de etila (1E).....	108
Figura 58 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-cinamato de etila (1E).109	109
Figura 59 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-cinamato de etila (1E).....	109
Figura 60 - Espectro de infravermelho ATR do 2-sec-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-cinamato de etila (1F).	110
Figura 61 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-sec-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-cinamato de etila (1F).....	110
Figura 62 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-sec-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-cinamato de etila (1F).....	111
Figura 63 - Espectro de infravermelho ATR do 2-isobutóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-cinamato de etila (1G).	111
Figura 64 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-isobutóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-cinamato de etila (1G).	112
Figura 65 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-isobutóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-cinamato de etila (1G).	112
Figura 66 - Espectro de infravermelho ATR do 2-metóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-nitrocinamato de etila (2A). 113	113
Figura 67 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-metóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-nitrocinamato de etila (2A).	113
Figura 68 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-metóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-nitrocinamato de etila (2A).	114
Figura 69 - Espectro de infravermelho ATR do 2-etóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-nitrocinamato de etila (2B).....	114
Figura 70 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-etóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-nitrocinamato de etila (2B).	115
Figura 71 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-etóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-nitrocinamato de etila (2B).....	115
Figura 72 - Espectro de infravermelho ATR do 2-propóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-nitrocinamato de etila (2C). 116	116
Figura 73 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-propóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-nitrocinamato de etila (2C).	116
Figura 74 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-propóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-nitrocinamato de etila (2C).....	117
Figura 75 - Espectro de infravermelho ATR do 2-isopropóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-nitrocinamato de etila (2D).	117
Figura 76 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-isopropóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-nitrocinamato de etila (2D).	118
Figura 77 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-isopropóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-nitrocinamato de etila (2D).....	118
Figura 78 - Espectro de infravermelho ATR do 2-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-nitrocinamato de etila (2E)... 119	119
Figura 79 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-nitrocinamato de etila (2E).....	119
Figura 80 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-nitrocinamato de etila (2E).....	120
Figura 81 - Espectro de infravermelho ATR do 2-sec-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-nitrocinamato de etila (2F).	120
Figura 82 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-sec-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-nitrocinamato de etila (2F).....	121
Figura 83 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-sec-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-nitrocinamato de etila (2F).	121

Figura 84 - Espectro de infravermelho ATR do 2-isobutóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-nitrocinaurato de etila (2G).	122
Figura 85 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-isobutóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-nitrocinaurato de etila (2G).	122
Figura 86 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-isobutóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-nitrocinaurato de etila (2G).	123
Figura 87 - Espectro de infravermelho ATR do 2-metóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3,4-dimetóxicinaurato de etila (3A).	123
Figura 88 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-metóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3,4-dimetóxicinaurato de etila (3A).	124
Figura 89 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-metóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3,4-dimetóxicinaurato de etila (3A).	124
Figura 90 - Espectro de infravermelho ATR do 2-etóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3,4-dimetóxicinaurato de etila (3B).	125
Figura 91 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-etóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3,4-dimetóxicinaurato de etila (3B).	125
Figura 92 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-etóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3,4-dimetóxicinaurato de etila (3B).	126
Figura 93 - Espectro de infravermelho ATR do 2-propóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3,4-dimetóxicinaurato de etila (3C).	126
Figura 94 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-propóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3,4-dimetóxicinaurato de etila (3C).	127
Figura 95 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-propóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3,4-dimetóxicinaurato de etila (3C).	127
Figura 96 - Espectro de infravermelho ATR do 2-isopropóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3,4-dimetóxicinaurato de etila (3D).	128
Figura 97 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-isopropóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3,4-dimetóxicinaurato de etila (3D).	128
Figura 98 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-isopropóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3,4-dimetóxicinaurato de etila (3D).	129
Figura 99 - Espectro de infravermelho ATR do 2-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3,4-dimetóxicinaurato de etila (3E).	129
Figura 100 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3,4-dimetóxicinaurato de etila (3E).	130
Figura 101 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3,4-dimetóxicinaurato de etila (3E).	130
Figura 102 - Espectro de infravermelho ATR do 2-sec-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3,4-dimetóxicinaurato de etila (3F).	131
Figura 103 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-sec-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3,4-dimetóxicinaurato de etila (3F).	131
Figura 104 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-sec-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3,4-dimetóxicinaurato de etila (3F).	132
Figura 105 - Espectro de infravermelho ATR do 2-isobutóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3,4-dimetóxicinaurato de etila (3G).	132
Figura 106 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-isobutóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3,4-dimetóxicinaurato de etila (3G).	133

Figura 107 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-isobutóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3,4-dimetoxicinamato de etila (3G).....	133
Figura 108 - Espectro de infravermelho ATR do 2-metóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-fluorcinamato de etila (4A).	134
Figura 109 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-metóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-fluorcinamato de etila (4A).	134
Figura 110 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-metóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-fluorcinamato de etila (4A).....	135
Figura 111 - Espectro de infravermelho ATR do 2-etóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-fluorcinamato de etila (4B)...	135
Figura 112 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-etóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-fluorcinamato de etila (4B).	136
Figura 113 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-etóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-fluorcinamato de etila (4B).....	136
Figura 114 - Espectro de infravermelho ATR do 2-propóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-fluorcinamato de etila (4C).	137
Figura 115 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-propóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-fluorcinamato de etila (4C).....	137
Figura 116 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-propóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-fluorcinamato de etila (4C).....	138
Figura 117 - Espectro de infravermelho ATR do 2-isopropóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-fluorcinamato de etila (4D).	138
Figura 118 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-isopropóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-fluorcinamato de etila (4D).	139
Figura 119 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-isopropóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-fluorcinamato de etila (4D).	139
Figura 120 - Espectro de infravermelho ATR do 2-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-fluorcinamato de etila (4E).	140
Figura 121 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-fluorcinamato de etila (4E).....	140
Figura 122 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-fluorcinamato de etila (4E).....	141
Figura 123 - Espectro de infravermelho ATR do 2-sec-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-fluorcinamato de etila (4F).	141
Figura 124 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-sec-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-fluorcinamato de etila (4F).....	142
Figura 125 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-sec-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-fluorcinamato de etila (4F).....	142
Figura 126 - Espectro de infravermelho ATR do 2-sec-butóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-fluorcinamato de etila (4G).	143
Figura 127 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-isobutóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-fluorcinamato de etila (4G).	143
Figura 128 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-isobutóxi-2-oxo-(<i>E</i>)-3-fluorcinamato de etila (4G).....	144

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Rendimentos e ponto de fusão dos compostos diésteres finais (1A-G).	45
--	----

Tabela 2 - Rendimentos e ponto de fusão dos compostos diésteres finais (2A-G).	49
Tabela 3 - Rendimentos e ponto de fusão dos compostos diésteres finais (3A-G).	53
Tabela 4 - Rendimentos e ponto de fusão dos compostos diésteres finais (4A-G).	56
Tabela 5 - Deslocamento químico de ^{13}C em ppm de C-3 para os diésteres.....	59
Tabela 6 - Resultados da avaliação da Concentração Inibitória Mínima – CIM ($\mu\text{g mL}^{-1}$) dos compostos frente a cepas de fungos.	61
Tabela 7 - Resultados da avaliação da Concentração Inibitória Mínima – CIM ($\mu\text{g mL}^{-1}$) dos compostos frente a cepas de bactérias.....	62
Tabela 8 - Resultados da avaliação da Concentração Inibitória Mínima – CIM (μM) dos compostos frente a cepa <i>M. tuberculosis</i> H37Ra.	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

δ	– Deslocamento químico
μg	– Micrograma
μM	– Micromolar
APT	– Teste de Próton Acoplado
ATR	– Refletância Total Atenuada
Alif.	– Alifático
Ar.	– Aromático
Bu	– Butila
CDCl_3	– Clorofórmio deuterado
CIM	– Concentração Inibitória Mínima
CDC	– Centros de Controle e Prevenção de Doenças
CADs	– Derivados do Ácido Cinâmico
Et	– Etila
d	– Dupleto
dd	– Dupleto de dupleto
ddd	– Dupleto de dupleto de dupleto
dt	– Dupleto de tripleto
i-Pr	– Isopropila
i-Bu	– Isobutila
IV	– Espectroscopia na Região do Infravermelho
J	– Constante de acoplamento
m	– Multiplete
MHz	– Mega Hertz
Me	– Metila
NO_2	– Nitro
OMe	– Metoxila
P.F.	– Ponto de fusão
Pr	– Propila
ppm	– Partes por milhão
q	– Quarteto

REA – Relação Estrutura Atividade

RMN ^1H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ^{13}C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

s – Simpleto

s-Bu – Sec-butila

S_N2 – Substituição nucleofílica bimolecular

S_NAc – Substituição nucleofílica acílica

t – Tripleto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
2.1	A influência das estruturas dos produtos naturais	20
2.2	Derivados do ácido cinâmico – DACs	22
2.3	Modificação estrutural do ácido cinâmico através da síntese orgânica.....	25
2.4	Adição conjugada em compostos carbonílicos α,β -insaturados.....	27
2.5	Ésteres derivados cinâmicos.....	30
2.6	Hibridação molecular no desenvolvimento de novos derivados cinâmicos	34
2.7	Relação estrutura-atividade – REA	36
3	OBJETIVOS	38
3.1	Objetivo geral.....	38
3.2	Objetivos específicos.....	38
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
4.1	Planejamento estrutural	39
4.2	Síntese e caracterização dos intermediários sintéticos cinamatos de potássio e ésteres de 2-cloroacetato	41
4.2.1	Cinamatos de potássio	41
4.2.2	Ésteres de 2-cloroacetato.....	42
4.3	Síntese e caracterização dos diésteres derivados cinâmicos.....	44
4.3.1	Diésteres derivados cinâmicos 1A-G	45
4.3.2	Diésteres derivados cinâmicos 2A-G	49
4.3.3	Diésteres derivados cinâmicos 3A-G	52
4.3.4	Diésteres derivados cinâmicos 4A-G	56
4.4	Atividade antimicrobiana dos diésteres derivados cinâmicos	60
4.4.1	Atividade antifúngica	60
4.4.2	Atividade antibacteriana.....	62
4.4.3	Atividade antituberculose.....	63
5	CONCLUSÃO	69
6	PERSPECTIVAS	70
7	METODOLOGIA	71
7.1	Materiais e equipamentos.....	71
7.2	Procedimento de síntese dos intermediários e compostos finais.....	71
7.2.1	Metodologia geral para obtenção dos sais cinamatos de potássio.....	71
7.2.2	Metodologia geral para obtenção dos ésteres 2-cloroacetato	72
7.2.3	Metodologia geral para obtenção dos diésteres derivados cinâmicos	73

7.3	Ensaio biológico.....	84
7.3.1	Atividade antibacteriana e antifúngica	84
7.3.2	Atividade antituberculose.....	85
REFERÊNCIAS		86
ESPECTROS.....		95

1 INTRODUÇÃO

O combate as infecções resistentes causadas por bactérias, parasitas, vírus e fungos é um dos maiores desafios da saúde pública global (FERRI *et al.*, 2017). A resistência antimicrobiana é um fenômeno biológico natural, contudo, ao longo dos anos, diversos fatores (que não se resumem apenas ao uso incorreto e excessivo de antibióticos e outros medicamentos) contribuíram na seleção de cepas resistentes capazes de se multiplicarem na presença de concentrações de antimicrobianos mais altas que doses terapêuticas administradas a indivíduos doentes, como resultado, os tratamentos tornam-se ineficazes, e as infecções, persistentes e até incuráveis (PRESTINACI *et al.*, 2015).

A resistência antimicrobiana, principalmente de bactérias e fungos, não se configura como uma ameaça futura, estima-se que ocorram mais de 700 mil mortes anualmente em todo o mundo, e países de alta e baixa renda são potencialmente afetados, segundo informações divulgadas pelo Sistema Global de Vigilância Antimicrobiana (GLASS, na sigla em inglês). O combate a crescente resistência aos medicamentos antimicrobianos está presente na lista das dez prioridades da Organização Mundial da Saúde (OMS). Caso ações adequadas não forem tomadas imediatamente, é previsto que o número de mortes aumente dramaticamente para 10 milhões por ano até 2050 (O'NEILL, 2014).

A ameaça de “superbactérias” é constantemente evidenciada nos meios de comunicação, em sua maioria gram-negativas, essas capazes causar infecções graves e frequentemente mortais, como infecções da corrente sanguínea e pneumonia, resistentes a múltiplos antibióticos incluindo carbapenemas e cefalosporinas, melhores antibióticos disponíveis para tratamento de bactérias multirresistentes (TACCONELLI, *et al.*, 2018). Outra ameaça que preocupa a comunidade científica são os problemas com a obtenção de medicamentos no combate a doenças fúngicas resistentes, esses são ainda mais agudas, pois de acordo com Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) não há novos agentes antifúngicos relacionados a produtos naturais desde 2006, todos os novos agentes são efetivamente baseados na química antiga do azol, sendo observada resistência antifúngica a tratamentos com fluconazol, cetoconazol além dos fármacos, equinocandinas e anfotericina B (BERMAN; KRYSAN, 2020).

Um ponto crítico no enfrentamento da resistência antimicrobiana é o descompasso no avanço de novas tecnologias de saúde com a velocidade de adaptação dos micro-organismos (ESTRELA, 2018). Corroborando com o fator tempo, o elevado custo de pesquisas e baixo lucro no desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos potentes por laboratórios e

empresas do setor farmacêutico contribuíram na queda do número de novos antibióticos disponíveis no tratamento de doenças infecciosas causadas, principalmente, por bactérias e fungos (SARFRAZ *et al.*, 2020).

Dentre os posicionamentos adotados pelos países no enfrentamento à resistência antimicrobiana, na articulação de ações entre diferentes setores, tem-se o de criar estratégias no desenvolvimento de novos medicamentos. A perspectiva da influência de estruturas de produtos naturais vem se tornando promissor, desempenhando um papel chave no desenvolvimento desses novos medicamentos (NEWMAN; CRAGG, 2007).

A constante busca por novos medicamentos antimicrobianos utilizando moléculas bioativas extraídas da natureza e seu uso como protótipo, permite uma enorme variedade de modelos de fármacos (KOEHN; CARTER, 2005). Esse caminho é viabilizado através da síntese química, ao realizar modificações estruturais no protótipo, alterando propriedades físico-químicas da molécula e sua atividade farmacológica, com o intuito de desenvolver derivados com maior potência e especificidade, que poderão servir de alternativas medicamentosas mais eficazes (BARREIRO, 2009).

O esqueleto cinâmico, estruturado por cadeias carbônicas de porção aromática e alifática (C6-C3) conjugadas por uma insaturação, é um suporte natural cujo *design* estrutural inspira e gera interesse do seu uso como base para novos candidatos antimicrobianos (PAULI; KUBECZKA, 2010). Em particular, os derivados do ácido cinâmico formam um grupo de substâncias com diferentes propriedades farmacológicas e biológicas, exibindo inibição de crescimento de fungos, bactérias e outros micro-organismos, porém pouco se sabe sobre seu mecanismo de ação antimicrobiano. Alguns são encontrados na natureza em várias formas, tais como ácidos, ésteres e amidas, nesse sentido, estudos são realizados para obtenção destes compostos devido à sua versatilidade químico-estrutural e potencial farmacológico (GUZMAN, 2014).

Nessa perspectiva, o presente trabalho teve como finalidade preparar quatro séries de diésteres derivados cinâmicos e avaliar seu potencial antimicrobiano *in vitro*, consequentemente, atribuir uma relação entre a estrutura química e atividade para obter um derivado sintético com melhor perfil antimicrobiano.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

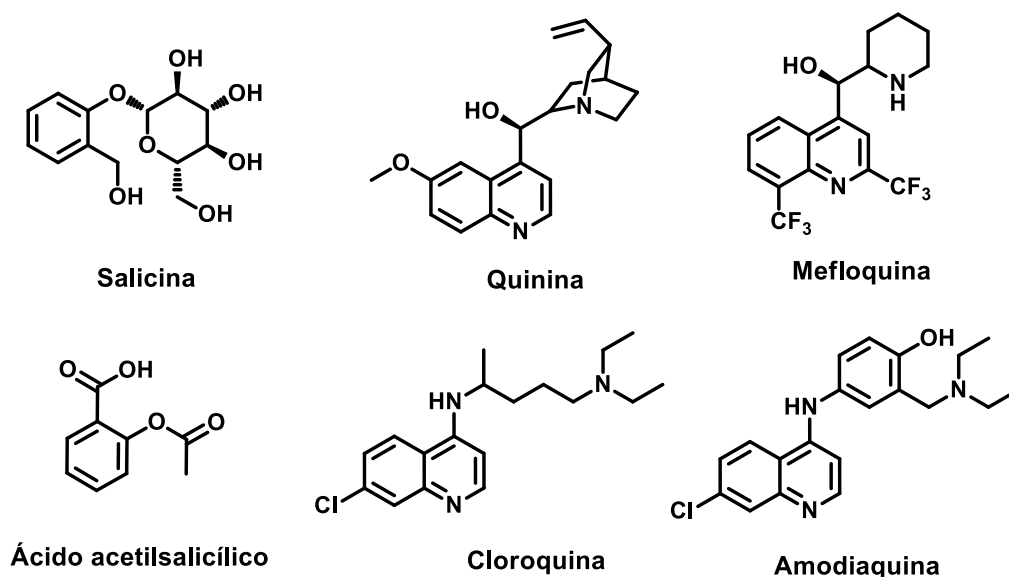
2.1 A influência das estruturas dos produtos naturais

A enorme diversidade química dos produtos naturais advinda de metabólitos secundários de micro-organismos, plantas, insetos e outros seres são importantes fontes na descoberta de fármacos, desempenhando um papel central no cenário de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos (JONH, 2010).

Muitos compostos de origem natural são usados na indústria por interesse em novos mecanismos de ação farmacológica. Em decorrência do crescente avanço científico e tecnológico, em especial nas áreas da biologia e química, possibilitaram o desenvolvimento de metodologias de preparo parcial ou total de produtos naturais e derivados, cada vez mais complexos estruturalmente (VIEGAS *et al.*, 2007).

O ácido acetilsalicílico foi o primeiro fármaco baseado em um produto natural produzido em escala industrial, sintetizado por Felix Hoffmann na empresa Bayer em 1893, sendo inspirado na estrutura da salicina, substância encontrada nas cascas da espécie de salgueiro *Salix alba*. Em 1820, Pelletier e Caventou isolaram o alcaloide quinina, composto bioativo presente na espécie *Cinchona ledgeriana*, serviu de inspiração para síntese de vários antimaláricos com estruturas similares, chamados de antimaláricos quinolínicos como, por exemplo, a cloroquina, mefloquina e amodiaquina, exibidas na figura 1.

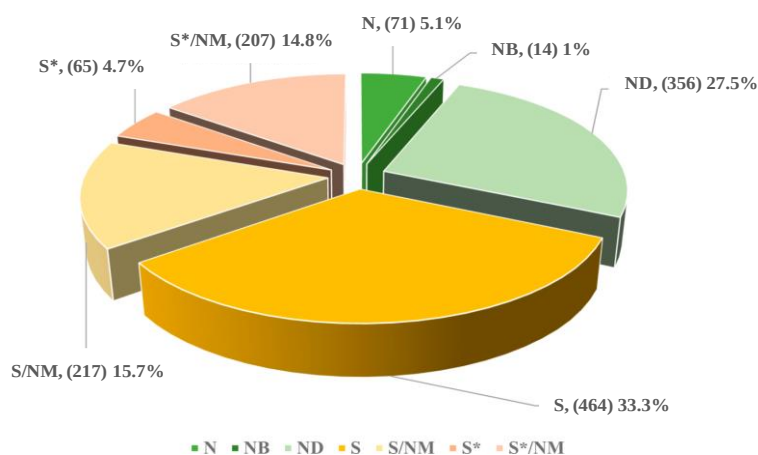
Figura 1 - Estrutura química dos fármacos salicina e quinina e seus análogos.



Modificações estruturais a nível molecular é uma das estratégias empregada por químicos sintéticos para aperfeiçoar e adequar o uso de compostos naturais como fármacos, modificando a potência, a permeabilidade, a solubilidade, entre outros parâmetros (GUZMAN, 2014), almejando a capacidade do fármaco de interagir com numerosos e variados alvos biológicos, culminando em medicamentos importantes no sistema de saúde (RISHTON, 2008; YUAN *et al.*, 2016), medicamentos estes, que podem ser derivados sintéticos ou semissintéticos dessas fontes naturais.

Os autores Newman e Cragg (2020), em seu mais recente artigo de revisão, atualizaram dados sobre o uso produtos naturais como fontes de novos medicamentos nas quase quatro últimas décadas (01/1981 – 09/2019). Dentre os aspectos abordados, destaca-se a aprovação de 1394 moléculas pequenas como agentes terapêuticos no tratamento de várias doenças. O gráfico, apresentado na figura 2, classifica e quantifica as moléculas em: “N”, produto natural sem modificação estrutural; “NB”, mistura definida de produtos naturais botânico; “ND”, derivado de um produto natural e geralmente é uma modificação semissintética; “S”, medicamento totalmente sintético; “S*”, medicamento sintético cujo farmacóforo é /era de um produto natural; e a subcategoria “NM” mímico de produto natural.

Figura 2 - Gráfico em porcentual de medicamentos aprovados para moléculas pequenas no período de 1981 a 2019; n = 1394.

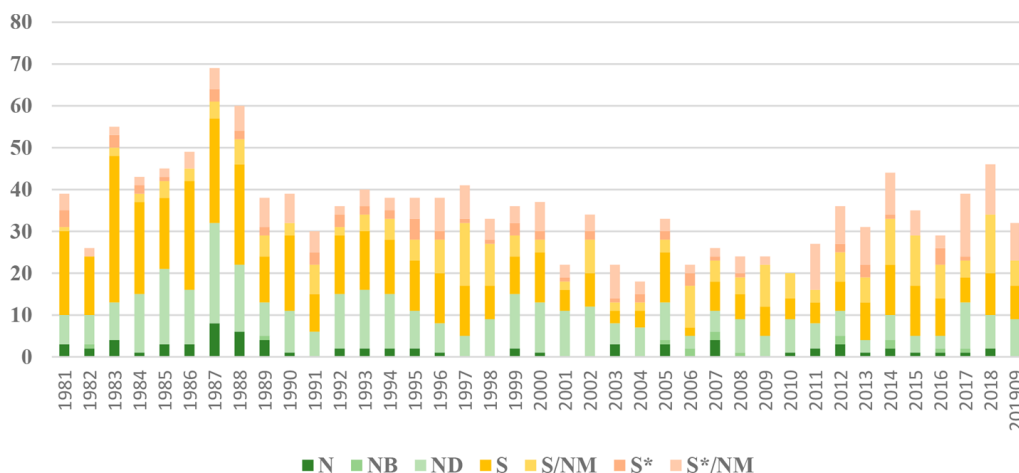


Fonte: Newman e Cragg (2020)

Dados sobre a distribuição destas pequenas moléculas aprovadas para uso terapêutico ao longo dos anos (1981 a 2019) estão dispostos em gráfico, apresentada na figura 3. As barras do gráfico evidenciam que a utilização de produtos naturais, seja de forma direta, ou como inspiração de novas estruturas com variações sintéticas, cuja finalidade de descobrir e

desenvolver uma entidade final medicamentosa, continua presente e atuante no cenário de combate a doenças humanas.

Figura 3 - Gráfico em quantidade de medicamentos aprovados para moléculas pequenas no período de 1981 a 2019; n = 1394.



Fonte: Newman e Cragg (2020)

Nesta perspectiva, é evidenciado que o uso de produtos naturais permanece como um dos melhores meios para alcançar novos agentes/modelos ativos, e ao trabalhar em colaboração com químicos sintéticos, oferecem potencial de descobrir novas estruturas que podem levar a medicamentos eficazes no combate de várias doenças acometidas em humanos (NEWMAN; CRAGG, 2020).

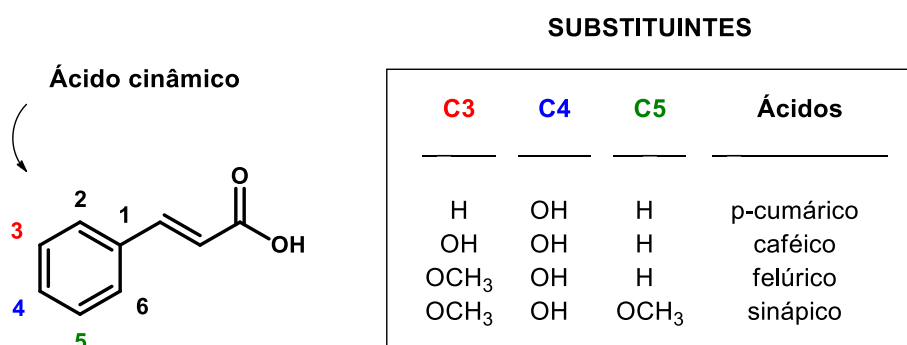
2.2 Derivados do ácido cinâmico – DACs

A classe química dos fenilpropanoides é representada por substâncias com estrutura padrão de carbonos C6 (porção aromática) e C3 (porção alifática). São comuns em diversas espécies do reino vegetal, frequentemente, na forma oxidada, podendo apresentar grupos hidroxílicos e/ou alcoxílicos em sua cadeia alifática ou no anel aromático (PETERSEN *et al.*, 2018), fazendo-se presentes como componentes bioativos em vários extratos de plantas, como a *Cinnamomum cassia* e *Cinnamomum verum* (SINGH *et al.*, 2021).

Pertencente aos fenilpropanoides, o (*E*)-ácido 3-fenilprop-2-enoico, também conhecido como ácido cinâmico, apresenta na porção alifática uma insaturação e um grupo ácido carboxílico, apresentado na figura 4. É um composto natural que ocorre preferencialmente na forma *trans*, biossintetizado na principal rota metabólica das plantas

verdes, a via do ácido chiquímico, responsável pela formação de aminoácidos aromáticos como a fenilalanina. Nessa via ocorre uma catálise enzimática através da L-fenilalanina amônia-liase (PAL), ao favorecer a desaminação do aminoácido L-fenilamina, eliminando uma molécula de amônia para produzir o ácido cinâmico, que sofre outras transformações enzimáticas (VOGT, 2010), como reações de hidroxilação e metilação resultando no ácido *p*-cumárico, ácido cafeico, ácido ferúlico e ácido sinápico (DEWICK, 2009).

Figura 4 - Estrutura química dos principais ácidos cinâmicos encontrados na natureza.

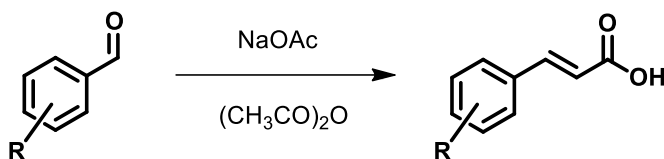


Fonte: adaptado de Dewick (2009)

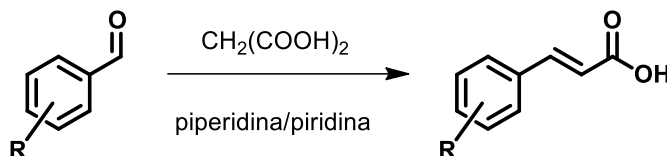
Esses produtos desempenham funções de metabólitos secundários nas plantas, exercendo ações protetoras contra fatores bióticos (ataque de patógenos) e abióticos (condições ambientais de estresse) (SHITAN, 2016). São encontrados em fontes de alimentos como vegetais, grãos, cereais, frutas e etc. principalmente na forma de derivados, por exemplo, éster conjugado com o ácido quínico, conhecidos como ácidos clorogênicos, mas também podem formar ésteres com outros ácidos, açúcares ou lipídeos, amidas ou como glicosídeos (FU et al., 2010; TIAN et al., 2016).

Diferentes métodos sintéticos são usados para a preparação do ácido cinâmico. Dentre as metodologias mais utilizadas destacam-se as reações de Perkin (ROSEN, 1991) e Knoevenagel-Doebner (TIETZA; BEIFUSS, 1991). Na síntese descrita por Perkin, esquema 1A, ocorre uma reação de condensação entre o benzaldeído (aldeído aromático) com o anidrido acético (anidrido ácido) na presença do acetato de sódio (sal alcalino do ácido), que atua como catalisador básico e fornece o ácido cinâmico. Na síntese descrita por Knoevenagel-Doebner, esquema 2B, o ácido malônico, um composto dicarboxílico com hidrogênios metilênicos ativos, sofre condensação com benzaldeído na presença de piridina e piperidina, sucedida normalmente de uma descarboxilação e o ácido cinâmico é formado.

A) Reação de Perkin



B) Reação de Knoevenagel-Doebner

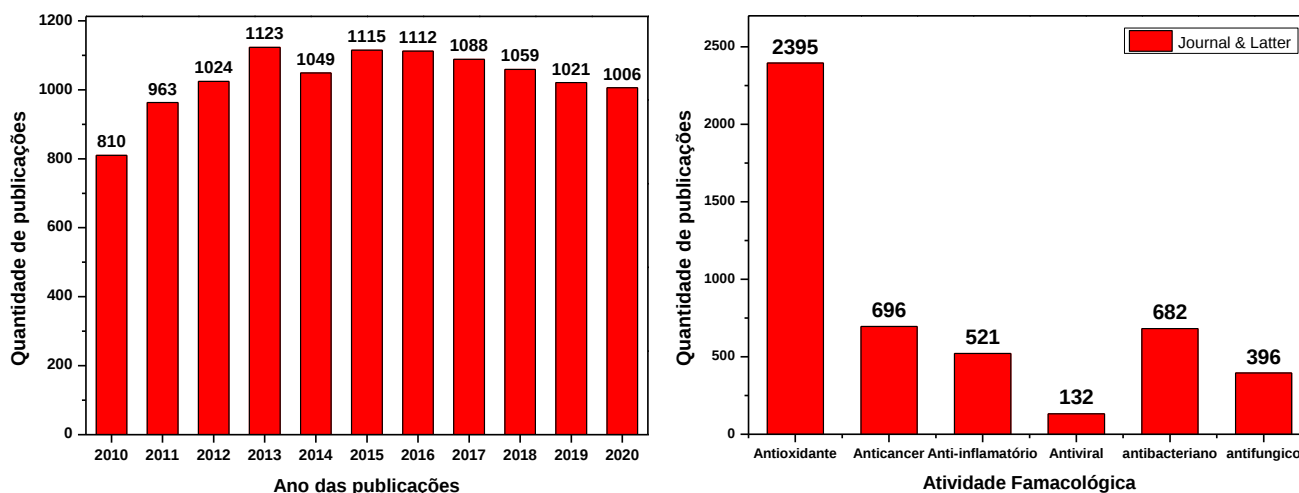


benzaldeído e ácido cinâmico (R =H)

Os ácidos cinâmicos e seus derivados naturais e sintéticos são componentes importantes em corantes, polímeros, cosméticos e perfumes (BRETON *et al.*, 2001; BHATIA *et al.*, 2011), mas se destacam, principalmente, por serem considerados um sistema com componentes vitais na descoberta de medicamentos (EL-SEEDI *et al.*, 2012).

A relevância da estrutura cinâmica no desenvolvimento de novos compostos com potencial atividade biológica, reflete na quantidade de publicações, figura 5, mediante a pesquisa na base de dados SciFinder buscando o termo “Cinnamic acid derivatives”, distribuídos nos gráficos de acordo com os últimos dez anos e tipo de atividade biológica.

Figura 5 - Número de publicações e atividades farmacológicas envolvendo derivados do ácido cinâmico.



Fonte: Elaborado pelo autor

Nesse sentido, tais compostos possuem grande potencial e importância para a química baseada em produtos naturais, pois, associado aos avanços nas metodologias sintéticas, é possível expandir a coleção de moléculas e impulsionar a descoberta de novos candidatos a fármacos. Com evidente interesse na obtenção desses compostos, em função das diferentes propriedades farmacológicas investigadas e atribuídas a essa classe de compostos, as diversas pesquisas relatam uma ampla variedade de ações biológicas, dentre eles atividades antibacteriana (SHARMA, 2011; GUZMAN, 2014; MOHAMED *et al.*, 2020), antifúngica (MARQUES *et al.*, 2010; KOROŠEC *et al.*, 2014; ZHOU *et al.*, 2017), antiprotozoária (CARVALHO *et al.*, 2014; BERNAL; SCHMIDT, 2019), antiviral (GRAVINA *et al.*, 2011; AMANO, *et al.*, 2017), antituberculose (DE *et al.*, 2011; TEIXEIRA *et al.*, 2020), antioxidante (SOVA, 2012; EL-SEEDI *et al.*, 2017), hepatoprotetora (FERNÁNDEZ-MARTÍNEZ, 2007), antidiabética (ADISAKWATTANA, 2017), anti-inflamatória (PONTIKI *et al.*, 2009; LIAO *et al.*, 2012) e anticâncer (KIM *et al.*, 2011; PONTIKI *et al.*, 2014), além para alguns casos, demonstram baixa toxicidade (NIERO; MACHADO-SANTELLI, 2013).

2.3 Modificação estrutural do ácido cinâmico através da síntese orgânica

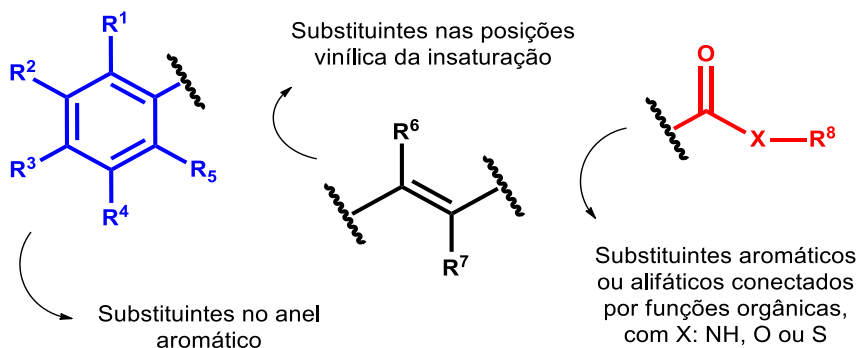
A modificação molecular em estruturas de substâncias bioativas que ocorrem na natureza é uma das principais estratégias para melhorar os efeitos biológicos de interesse, bem como para reduzir eventuais efeitos colaterais. A estrutura cinâmica vem sendo utilizada como inspiração para síntese de novos protótipos de fármacos, permitindo modificações em posições específicas da molécula (KUMAR; PARLE, 2019).

O ácido cinâmico, em particular, exibe um efeito antibacteriano fraco contra a maioria das bactérias gram-negativas e gram-positivas, com valores de CIM superiores a 5,0 mM (CHANG *et al.*, 2001; WEN *et al.*, 2003; OLASUPO *et al.*, 2003; RASGOTE *et al.*, 2008; ALVES *et al.*, 2013), no entanto, verificou-se que o ácido cinâmico é muito mais ativo contra as bactérias causadoras da tuberculose, o *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, com valores de CIM de 270 a 675 μ M (GUZMAN *et al.*, 2014), além de aumentar sinergicamente o efeito de medicamentos antituberculosos (RASGOTE *et al.*, 1998). O ácido cinâmico também demonstra atividade antifúngica com valores de CIM de 1,7 mM contra *Aspergillus terreus* e *Aspergillus flavus*, sendo mais ativo contra *Aspergillus niger* com um valor de MIC de 844 μ M (BISOGNO *et al.*, 2007), contra *Candida albicans*, foi encontrado um valor de CIM de 405 μ M (SCHMIDT *et al.*, 2010).

O derivados do ácido cinâmico, dentre os representantes da classe dos compostos naturais, é um alvo de grande intervenção sintética, pois através de modificações particulares em sua estrutura é possível obter uma vasta gama de compostos, seja na interconversão de grupos funcionais ou inserção de substituintes diretamente em sua estrutura, ou indiretamente, partindo de reagentes mais simples, que resultem em derivados com grupos substituintes de natureza química diversificada, com o uso de metodologias específicas de síntese.

De acordo com o alvo sintético os derivados do ácido cinâmico podem ser divididos em três regiões quimicamente passíveis de modificações estruturais (FONSECA, 2019), apresentado na figura 6. A primeira é a região aromática, possibilitando uma variedade de grupos substituintes ligados diretamente ao anel benzênico, que de acordo com a natureza eletrônica desses substituintes podem causar efeitos significativos de ativação e desativação do anel aromático através de grupos de natureza doadoras e retiradoras de elétrons, a segunda região envolve a modificação dos substituintes da dupla ligação, essa região da insaturação juntamente com a carbonila viabilizam o mecanismo reacional de adição conjugada, a presença de grupos substituintes volumosos, doadores e retiradores influenciam na reatividade da dupla ligação por efeitos estéricos e eletrônicos, aumentam ou diminuindo a seletividade da adição, por fim, a terceira região é a funcionalidade do ácido carboxílico, sua reatividade permite uma versatilidade de reações, dentre essas, interconversão em amidas, ésteres e etc., que exercem papel de conectores com cadeias alifáticas e aromáticas. (PALERMO, 2012; ZHANG *et al.*, 2013; MIELECKI; LESYNG, 2016; THIEMANN *et al.*, 2016; CUAN *et al.*, 2018; GUNIA-KRZYŻAK *et al.*, 2018; GAIKWAD *et al.*, 2019).

Figura 6 - Regiões do ácido cinâmico de constantes modificações estruturais na obtenção derivados sintéticos.



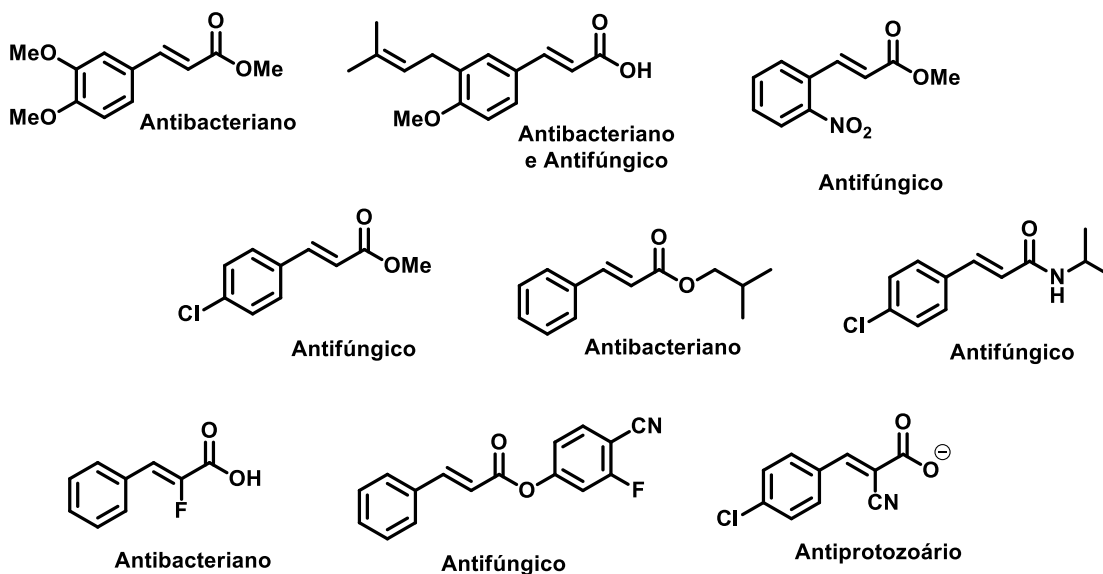
Fonte: Elaborado pelo autor

Os grupos R representam as possíveis substituições químicas que permitem a obtenção dos diferentes tipos de derivados do ácido cinâmico, os substituintes podem conferir

alterações em características físico-químicas, organolépticas, farmacocinéticas, farmacodinâmicas e toxicológicas para a estrutura do fármaco matriz em estudo (THOMAS, 2003). Com isso, o perfil terapêutico de um fármaco é influenciado por sua estrutura química, existindo uma relação entre a estrutura química e a atividade biológica (REA) desempenhada (CECHINEL FILHO; BRESOLIN, 2010), tornando-se possível obter fármacos de diversas classes terapêuticas a partir de um mesmo composto protótipo (AVEDAÑO, 2001).

A combinação das modificações a nível molecular desses compostos cinâmicos contribui para uma melhor compreensão das relações químico-estruturais com as atividades biológicas, que alinhadas ao planejamento racional no uso de uma estratégia sintética orientada pela diversidade estrutural, permitindo a síntese de coleções de compostos com elevada diversidade e complexidade, como as estruturas apresentadas na figura 7, contribuindo na identificação de novos candidatos a protótipos de fármacos com diferentes modos de ação (SANGI, 2016).

Figura 7 - Estruturas de derivados do ácido cinâmico com atividade antimicrobiana.



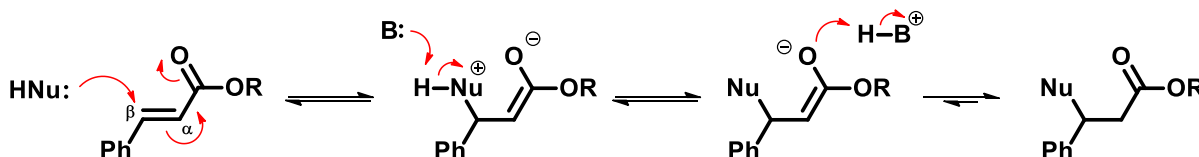
Fonte: Elaborado pelo autor

2.4 Adição conjugada em compostos carbonílicos α,β -insaturados

Os compostos com ligações duplas adjacentes a um grupo carbonila são conhecidos como compostos carbonílicos α,β -insaturados. Os compostos cinâmicos, derivados carbonílicos como aldeídos, cetonas, ácidos, ésteres e amidas são compostos α,β -insaturados. Esse sistema molecular confere à ligação dupla uma maior reatividade em comparação a

alcenos simples, tornando os compostos α,β -insaturados, como os cinâmicos, suscetíveis a reação de adição nucleofílica à ligação dupla, representada no esquema 2, chamada de adição conjugada, contudo, essa reatividade varia de acordo com a natureza dos grupos funcionais substituintes na estrutura.

Esquema 1 - Mecanismo proposto para adição nucleofílica conjugada em compostos cinâmicos.

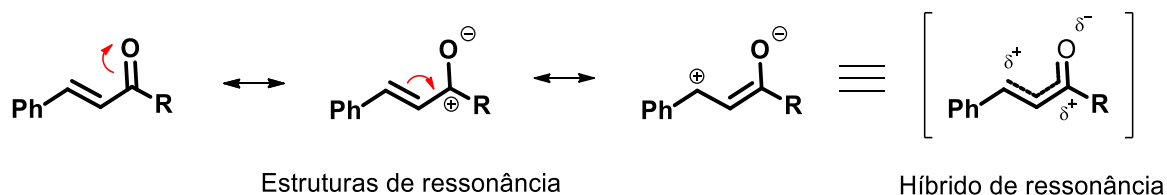


Fonte: adaptado de Clayden (2000)

O ataque nucleofílico ocorre no carbono- β da insaturação, à medida que o nucleófilo é adicionado, torna-se positivamente carregado e, simultaneamente, a densidade eletrônica se desloca para a região da carbonila, formando um intermediário enolato. A etapa seguinte envolve a transferência do próton, podendo ser realizada alternativamente por uma base, uma molécula do solvente ou até por outra molécula do nucleófilo. Quando a densidade eletrônica no átomo de oxigênio do íon enolato retorna, reconstitui a carbonila, e a densidade eletrônica ligação dupla é expelida para o carbono α , que reage instantaneamente com um próton, remanescente do prototropismo (CLAYDEN et al., 2000).

A razão pela qual os compostos carbonílicos α,β -insaturados podem reagir dessa maneira está intimamente associado ao fenômeno de conjugação. A deslocalização dos elétrons sobre os sistemas p conjugados, um do $C = C$ e outro da ligação $C = O$, juntos levam a uma interação estabilizadora, também leva à reatividade modificada, pois as ligações pi não reagem mais como grupos independentes, mas como um sistema único e conjugado, indicado no híbrido de ressonância, representado no esquema 3.

Esquema 2 - Reatividade das estruturas e híbrido de ressonância nos compostos cinâmicos.



Fonte: adaptado de Clayden (2000)

Compostos que possuem reatividade no carbono- β da insaturação são conhecidos como receptores de Michael, logo a adição conjugada recebe o nome de adição de Michael. Essa reação é essencialmente irreversível, cujo produto resultante é termodinamicamente estável, em função das energias envolvidas na quebra e formação de ligações, mas cineticamente desfavorável, dependendo de condições reacionais específicas para superar sua lenta formação. Normalmente, o controle termodinâmico envolve temperaturas mais altas e longos tempos de reação para garantir que mesmo as reações mais lentas tenham chance de ocorrer, e todo o material seja convertido no composto mais estável (CLAYDEN *et al.*, 2000).

A natureza do grupo carbonílico α,β -insaturado também é importante, pois os grupos carbonílicos menos eletrofílicos conduzem a adição conjugada, são aqueles que são conjugados com O ou N (como estão em ésteres e amidas), já grupos carbonílicos mais eletrofílicos, proporcionam adição direta à carbonila (como aldeídos e cetonas). Em relação aos tipos de nucleófilos, a adição conjugada é favorecida quando nucleófilos macios são utilizados, pois o carbono β do composto carbonílico α,β -insaturado possui baixa densidade de carga positiva, isso torna o carbono β um eletrófilo macio e reage bem com nucleófilos macios, como os tióis, de elevada polarizabilidade, enquanto a carbonila do composto α,β -insaturado tem uma alta densidade de carga positiva, e tenderá a reagir com nucleófilos duros (CLAYDEN *et al.*, 2000).

O impedimento estérico também desempenha um papel na adição conjugada, quanto mais substituintes houver no carbono β , menor a probabilidade de um nucleófilo atacar, no entanto, existem muitos exemplos em que os nucleófilos realizam adição conjugada mesmo com o carbono β altamente substituídos (CLAYDEN *et al.*, 2000).

A literatura assegura o potencial de reação conjugada entre compostos carbonílico α,β -insaturado com tióis em condições celulares, no ataque nucleofílico do grupo SH de um resíduo de cisteína ao carbono β . O mecanismo preciso pelo qual esse tipo de reação ocorre não é claro, mas sugerem que demande um meio químico especial ou uma promoção/catálise especial, tendo a obtenção do produto evidenciada pelo desaparecimento de todas as ressonâncias de prótons da insaturação após adição (AVONTO, 2011). Assim, algumas atividades biológicas observadas em compostos carbonílicos α,β -insaturado estão associadas à sua capacidade de formar adutos estáveis com proteínas através de resíduos de cisteína, e que, por ser uma reação irreversível, pode desligar completamente a função da proteína, comprometendo atividades celulares específicas (JACKSON *et al.*, 2017; ELHAGGAR *et al.*, 2019).

Os derivados cinâmicos também podem fornecer adutos com proteínas sob uma seleção criteriosa de catalisadores, promotores e pHs, mas há uma surpreendente falta de informações sobre a reatividade “nativa” e não catalisada desses compostos com tióis (AUTELITANO, 2017).

Nos derivados cinâmicos, a presença de um grupo β -fenil contribui no efeito estérico na reatividade do carbono β na adição de Michael, no entanto, a reatividade é compensada pela presença funções orgânicas que possuem grupos doadores de elétrons ligados a carbonila, grupos esses que favoreçam a estabilização do enolato intermediário por conjugação, como por exemplo, presença de átomos de oxigênio e nitrogênio, em derivados cinâmicos ésteres e amidas, ou um grupo fenil ligado direto à carbonila, como as chalconas, derivados cinâmicos de função cetona (AUTELITANO, 2017).

2.5 Ésteres derivados cinâmicos

Os estudos de relação estrutura-atividade (REA) destacam algumas características padrão responsáveis pela atividade farmacológica em algumas moléculas, é descrito que a presença de cadeias carbônicas no composto protótipo resulta em um produto com maior dimensão e lipossolubilidade, com isso acredita-se que devido ao aumento da lipofilicidade, o produto obtido possa apresentar um aumento na atividade farmacológica por penetrar melhor nas membranas biológicas (JHANWAR *et al.*, 2011). Nesse sentido, a interconversão sintética de ácidos cinâmicos em ésteres permite a inserção de cadeias carbônicas alifáticas ou aromáticas, resultando em derivados com maior caráter lipofílico, de maior afinidade em ambientes orgânicos apolares, assim, a presença dessas cadeias carbônicas ampliam, até certo ponto, a capacidade da substância em atravessar a membrana lipídica dos alvos biológicos.

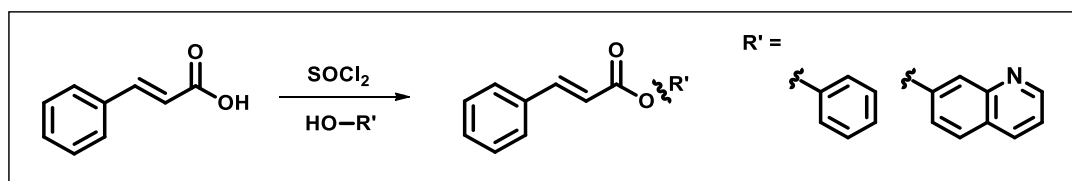
A preparação de derivados ésteres cinâmicos como protótipos a fármacos é uma estratégia que auxilia na seletividade da adição conjugada do sistema α,β -insaturado, pois os ésteres possuem efeito de ressonância entre os pares de elétrons isolados do átomo de oxigênio com a carbonila, assim ésteres cinâmicos são excelentes aceptores de Michael por apresentarem baixa reatividade na região da carbonila, favorecendo assim adições conjugadas na região da α,β -insaturação (COUSINS *et al.*, 2004).

A estratégia de potencializar atividades farmacológicas como, por exemplo, o efeito antimicrobiano fraco do ácido cinâmico frente algumas espécies de bactéria e fungos, através de modificações estruturais é bastante promissor, considerando aspectos de lipossolubilidade e reatividade comoceptor de Michael, a interconversão sintética de ácidos cinâmicos em

ésteres cinamatos, implica em derivados que se destacam por suas atividades biológicas, como no desempenho antimicrobiano (NARASIMHAN *et al.*, 2004).

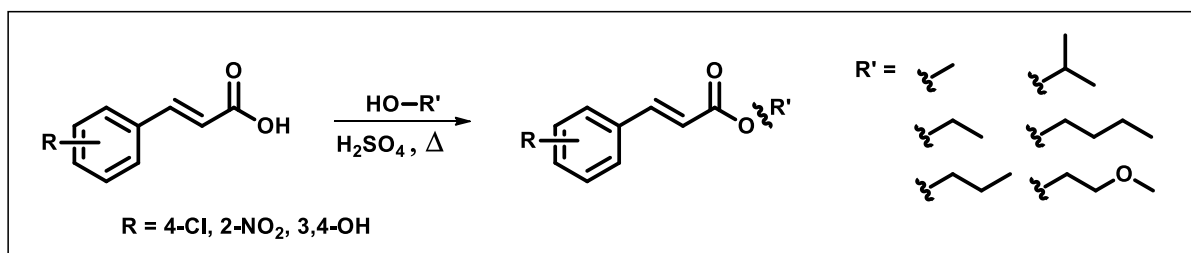
Narasimhan *et al.* (2004) sintetizou uma série de ésteres derivados do ácido cinâmico, representados no esquema 4. A obtenção de derivados com cadeias arilas, usou-se o cloreto de tionila (SOCl_2) na preparação de um cloreto do ácido cinâmico, acoplando com o fenol e 8-hidroxiquinolina. Os tempos das reações foram de 4 horas, com 29% de rendimento para o composto com o substituinte fenil, enquanto para o quinolil, 44% de rendimento. Os compostos foram avaliados contra fungos e bactérias (*Aspergillus niger*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*). O éster com substituinte fenil apresentou melhor perfil antifúngico com faixa de CIM entre 43-61 μM , e CIM entre 203-252 μM para bactérias, enquanto o éster com substituinte quinolil potencializou o perfil antibacteriano com CIM de 164 μM , e CIM entre 50-61 μM para fungos.

Esquema 3 - Obtenção de ésteres derivados cinâmicos via cloreto de ácido.



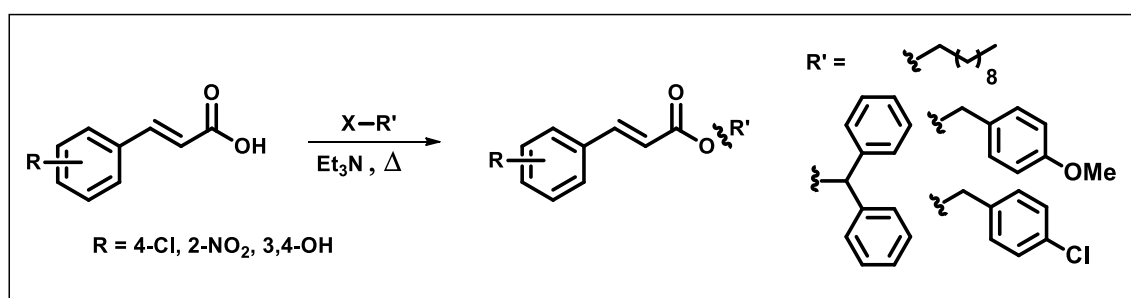
Fonte: Elaborado pelo autor

Silva *et al.* (2019), Araújo (2017) e Nascimento (2017) sintetizaram algumas séries de ésteres derivados do ácido cinâmico com grupos substituintes ligados diretamente ao anel aromático, respectivamente, 4-cloro, 3,4-dihidroxi e 2-nitro, representados no esquema 5, os quais foram obtidos a partir de reações de esterificação de Fisher, uma $\text{S}_{\text{N}}\text{Ac}$ entre o grupo ácido e um álcool de cadeia curta catalisada em meio ácido. Os tempos das reações variaram entre 3-24 horas e seus rendimentos foram de 36-98%. Os compostos foram avaliados contra fungos e bactérias, verificando que os derivados ésteres contendo os substituintes 3,4-dihidroxi demonstraram maior potencial antibacteriano inibindo cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* com faixa de CIM entre 50-200 $\mu\text{g mL}^{-1}$, enquanto os derivados ésteres contendo o substituinte 2-nitro demonstraram maior potencial antifúngico inibindo cepas do gênero *Candida* com CIM na faixa de 128-512 $\mu\text{g mL}^{-1}$, enquanto que os derivados ésteres contendo o substituinte 4-cloro demonstraram baixo ou nenhum potencial antimicrobiano para as cepas nas concentrações testadas.

Esquema 4 - Obtenção de ésteres derivados cinâmicos via esterificação de Fisher.

Fonte: Elaborado pelo autor

Ainda sobre os estudos dos autores citados, foram preparados derivados ésteres com cadeias carbônicas volumosas, os quais foram obtidos e por meio de reações substituição nucleofílica bimolecular, uma S_N2 entre o grupo ácido com um haleto de alquila ou arila, em acetona anidra na presença de trietilamina (Et_3N), representados no esquema 6. Os tempos das reações variaram entre 24-120 horas e seus rendimentos foram de 11-72%. Quando comparados aos potenciais antifúngicos e antibacterianos dos derivados de cadeias carbônicas curtas com base nos valores de CIM, observa-se diminuição e até perda da atividade biológica frente às cepas e concentrações testadas. Os derivados ésteres com os substituintes 3,4-dihidroxi demonstraram queda no potencial antibacteriano inibindo cepas de *Staphylococcus aureus* e *Eschericia coli* com faixa de CIM entre $100\text{-}400\ \mu\text{g mL}^{-1}$, enquanto os derivados ésteres com o substituinte 2-nitro demonstraram queda e perda do potencial antifúngico inibindo algumas cepas do gênero *Candida* com CIM na faixa de $128\text{-}1024\ \mu\text{g mL}^{-1}$.

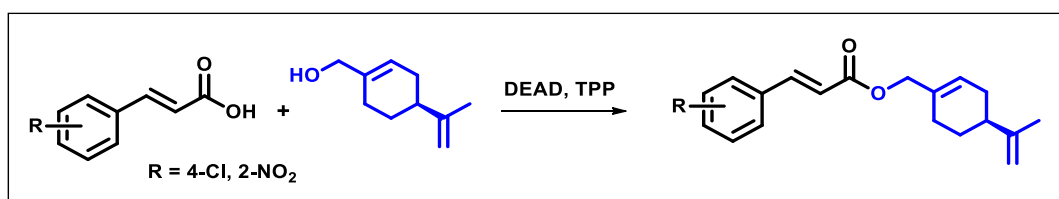
Esquema 5 - Obtenção de ésteres derivados cinâmicos via alquilação.

Fonte: Elaborado pelo autor

Silva *et al.* (2019) e Nascimento (2017), obtiveram análogos de ésteres cinâmicos através de reações de Mitsunobu, que consiste na junção entre o álcool perílico e grupo ácido em tetraidrofurano (THF), na presença de azodicarboxilato de diisopropila (DIAD) e trifenilfosfina (TPP), representados no esquema 7. Os tempos das reações variaram entre 48 horas e 41% de rendimento para o composto com o substituinte 2-nitro, enquanto para o 4-

cloro, 72 horas e 30% de rendimento. Ambos compostos foram avaliados contra fungos e bactérias, verificando que o análogo que demonstrou maior potencial antifúngico inibindo cepas do gênero *Candida* com CIM na faixa de 128-512 $\mu\text{g mL}^{-1}$ foi o composto com substituinte 2-nitro, e 250-500 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para o 4-cloro, entretanto, não apresentaram atividade antibacteriana para as cepas nas concentrações testadas

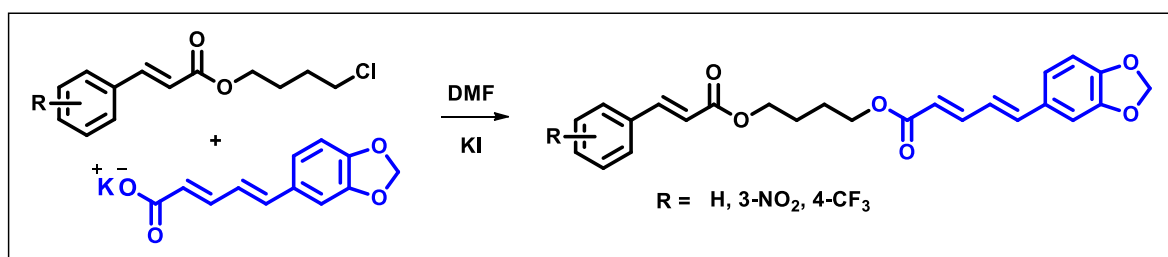
Esquema 6 - Obtenção de ésteres derivados cinâmicos via reação de Mitsunobu.



Fonte: Elaborado pelo autor

Trindade *et al.* (2020) sintetizaram novas moléculas diésteres representados no esquema 8, através da junção de ácidos cinâmicos ao ácido pipérico com espaçamento de quatro carbonos, uma S_N2 entre o grupo carboxilato do sal pipérico e um haleto derivado do éster cinâmico. Os tempos das reações foram de 24 horas e seus rendimentos foram de 55-63%. Os compostos foram avaliados contra fungos e bactérias, mas, apenas cepas do gênero *Candida* e *Aspergillus* foram sensíveis aos compostos, dentre esses o análogo contendo o substituinte 3-nitro no anel aromático exibiu o melhor perfil antifúngico, com CIM na faixa de 256-1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para cepas de *Candida* e 512-1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para cepas de *Aspergillus*.

Esquema 7 - Obtenção de diésteres derivados cinâmicos via alquilação.

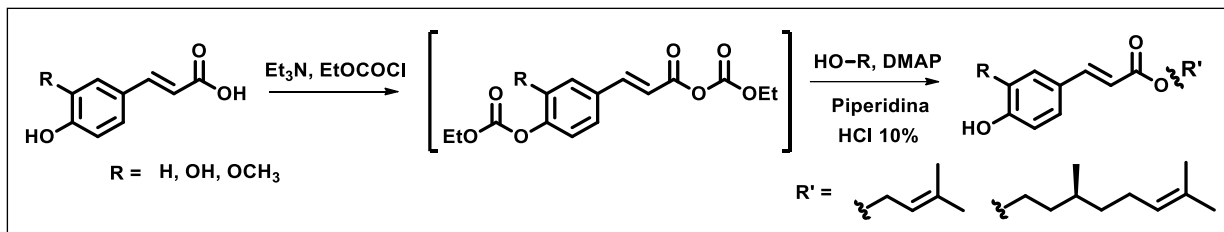


Fonte: Elaborado pelo autor

Oufensou *et al.* (2021) obtiveram derivados ésteres representados no esquema 9, partindo de alguns ácidos cinâmicos substituídos no anel aromático, condicionados a uma reação com cloroformato de etila e trietilamina, ativando o grupo carbonila ao ataque do álcool prenílico, seguido de uma reação de hidrólise ácida. Os tempos das reações variaram entre 6 horas para obtenção do intermediário, e 3 horas na obtenção dos compostos finais,

com rendimentos que variaram entre 37-47%. Dentre os compostos, aquele que exibiu o melhor potencial antifúngico foi o éster sem substituição aromática e com uma cadeia prenílca, inibindo cepas do gênero *Fusarium* com CIM na faixa de 62-512 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Esquema 8 - Obtenção de ésteres derivados cinâmicos via intermediário anídrico.



Fonte: Elaborado pelo autor

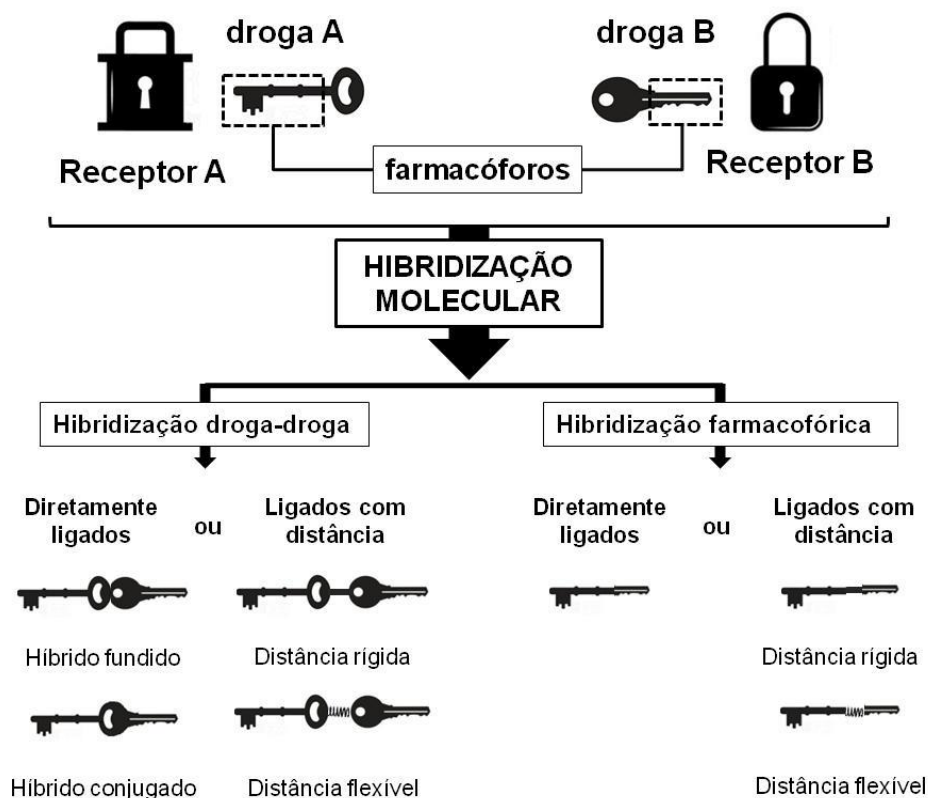
Essa amostragem de moléculas relacionadas a ésteres cinâmicos demonstra alguns dos efeitos significativos de alterações estruturais com a capacidade de exibirem atividades antimicrobianas *in vitro*, frente a espécies de bactérias e fungos. Como os dados de CIM foram extraídos de estudos que utilizam diferentes métodos experimentais, os valores de CIM devem ser interpretados como números relativos, indicando a tendência dos compostos a inibir certos micro-organismos.

2.6 Hibridação molecular no desenvolvimento de novos derivados cinâmicos

A hibridação molecular é uma estratégia bastante explorada na produção de materiais multifuncionais, importantes em áreas afins da Química, Física e Biologia, definida como a junção covalente de dois ou mais fragmentos, que apresentam atividades conhecidas, em uma única estrutura molecular (VIEGAS, 2007).

Na Química Medicinal, a hibridação molecular ocorre através da síntese orgânica, com o propósito de obter uma molécula híbrida com afinidade e eficácia biológica melhorada quando comparado com os fragmentos separados, ou ainda, para contrabalançar os efeitos colaterais conhecidos dos compostos originais, deste modo a hibridação molecular se consolida como um novo conceito em design e desenvolvimento de fármacos para a construção de protótipos que exibam alguma atividade terapêutica (BARREIRO, 2014). Há duas formas principais de unir as moléculas bioativas e obter o híbrido, esquema 10, a união pode ocorrer entre fármacos distintos (hibridação droga-droga) ou entre grupos farmacofóricos de fármacos distintos (hibridação farmacofórica) (NEPALI *et al.*, 2014).

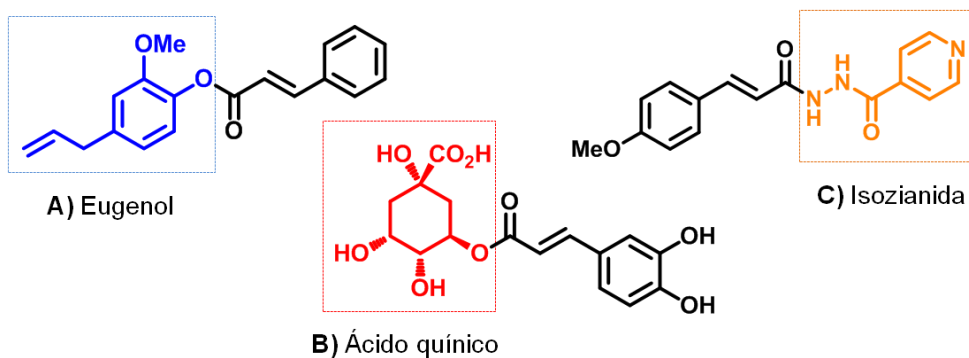
Esquema 9 - Esquema dos tipos de hibridização molecular.



FONTE: adaptado de Nepali et al., 2014.

A potencialização e ampliação de atividades biológicas dos ácidos cinâmicos podem ser realizadas através da hibridização molecular, principalmente, hibridização droga-droga, acoplando ácidos cinâmicos a outras moléculas conhecidas, obtendo-se derivados híbridos com ações terapêuticas específicas em função das substâncias originárias (PEPERIDOU *et al.*, 2014), como exemplo, as moléculas representadas na figura 9.

Figura 8 - Derivados híbridos de ácidos cinâmicos com o eugenol, ácido quínico e isozianida.



Fonte: Elaborado pelo autor

O eugenol é um óleo com efeitos antimicrobianos e antioxidantes promissores, e é também usado com anestésico e antisséptico para o alívio de dores de dente (AWASTHI *et al.*, 2008), seu híbrido conjugado éster, figura 9A, com o ácido cinâmico, tem maior poder na inibição do crescimento de certas cepas em relação ao eugenol, como no caso da bactéria *Streptococcus* (DA SILVA *et al.*, 2018). O ácido quínico é um cicloexanopoliol, metabólito da D-glicose, utilizado como sistemas quirais versáteis para a preparação de medicamentos (CARNAT *et al.*, 2000), seu híbrido conjugado éster, figura 9B, com o ácido cafeico (ácido clorogênico), possui um amplo espectro de atividades biológicas, recebendo destaque na inibição *in vitro* da enzima HIV integrase e inibição específica no complexo enzimático glicose-6-fosfatase (VAN DIJK *et al.*, 2001; REZENDE JUNIOR, *et al.*, 2013). A isoniazida é um antibiótico usado no tratamento da tuberculose, seu híbrido conjugado amida, figura 9C, com o ácido 4-metoxicinâmico, foi o mais ativo entre os análogos, no entanto, um pouco menos ativo do que a própria isoniazida, pois a presença de substituintes maiores na posição 4-O diminuiu a atividade antitubercular (DE *et al.*, 2011).

2.7 Relação estrutura-atividade – REA

A ação terapêutica de fármacos resulta de interações destes com sistemas biológicos e é dependente de fatores relacionados a sua estrutura química. Logo, fármacos que se diferenciam por apenas um átomo ou na disposição deste na molécula, devem exibir diferenças quanto às suas propriedades físico-químicas e, conseqüentemente, quanto à atividade biológica (BARREIRO, 2014). Dentre as propriedades físico-químicas mais visadas para o estabelecimento da atividade biológica de fármacos, citam-se a distribuição eletrônica, a lipofilicidade e a estereoquímica da molécula (HANSCH e LEO, 1995).

O estudo de relação estrutura-atividade (REA) interpreta as semelhanças e variantes estruturais entre os compostos derivados e séries análogas e as suas respectivas atividades biológicas, pois a similaridade química entre os compostos pressupõe atividades farmacológicas similares, entretanto eles se diferenciam pela potência e efeitos colaterais indesejáveis, podendo atuar em sítios alvos diferentes ocasionando uma atividade inesperada. (ECKERT; BAJORATH, 2007; THOMAS, 2003). Logo, a REA determina as pequenas alterações na molécula líder, em sua cadeia carbônica por grupos substituintes em posições definidas (LIMA, 2007), seguida da avaliação de sua atividade biológica, com o intuito de

diminuir a toxicidade e potencializar a ação do fármaco, aumentando a seletividade e a melhora nos perfis farmacocinéticos (TAVARES, 2004).

Na estrutura molecular dos derivados cinâmicos, podemos observar regiões que conferem características no perfil da molécula que influenciam nas propriedades físico-químicas, consequentemente na atividade biológica. O anel aromático com a porção carbonílica α,β -insaturado, fornece aos derivados cinâmicos uma estrutura eletrônica conjugada e coplanar, obtendo um sistema rígido e sensível a efeitos eletrônicos. A influência da conformação mais adequada da molécula envolve o grau de flexibilidade que seja capaz de facilitar o encaixe do análogo ao sítio alvo ou receptor, entretanto a rigidez da estrutura química cinâmica através do sistema α,β -insaturado não permite livre rotação da molécula, sendo necessário a presença de porções que garantam certo grau de liberdade à molécula, como cadeias alifáticas presentes em derivados de ésteres cinâmicos (FRANÇA, 2021). O anel aromático que compõe a estrutura cinâmica concede estabilidade à molécula, porém exerce um efeito estérico, grupo volumoso e apolar, e isto muitas vezes favorece no preenchimento de uma fenda hidrofóbica sem alcançar o sítio alvo, acentuando o caráter lipofílico, mas, a presença de grupos polares no anel aromático permite o balanço de seu perfil de permeabilidade e hidrossolubilidade (THOMAS, 2003).

Como por exemplo, um estudo realizado por Lima *et al.* (2018), onde foi avaliado o efeito antifúngico de 23 ésteres derivados dos ácidos cinâmicos e benzoicos contra três cepas de *Candida albicans* (ATCC-76645, LM-106 e LM-23), e discutiu a relação estrutura-atividade das moléculas, cujo os resultados revelaram que os ésteres derivados cinâmicos, contendo o sistema α,β -insaturado, apresentaram melhor performance antifúngica em comparação aos ésteres derivados benzoicos, além disso, o estudo da REA indicou que a adição de um grupo hidroxila e/ou grupos retiradores de elétrons no anel aromático, são importantes para a ação antifúngica. Portanto, a adequação das estruturas químicas aliadas à sua interação com sítio alvo ou receptor, concede ao fármaco alcançar seu efeito terapêutico desejado, e no estudo de relação estrutura-atividade descrever quais grupos substituintes na molécula influenciam na otimização e seletividade da resposta biológica.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O presente trabalho teve por objetivo sintetizar e caracterizar quatro séries de diésteres derivados cinâmicos, avaliar suas potencialidades como agentes antimicrobianos e estabelecer uma relação estrutura-atividade dos compostos.

3.2 Objetivos específicos

- Obter os compostos intermediários sintéticos de sais de cinamatos e ésteres 2-cloroacetato.
- Obter os diésteres derivados cinâmicos a partir da reação entre os sais de cinamatos com ésteres 2-cloroacetato.
- Avaliar a atividade antibacteriana, antifúngica e antituberculose dos compostos obtidos através de ensaios biológicos *in vitro*.
- Analisar uma relação estrutura-atividade dos diésteres e determinar a influência entre os substituintes no anel aromático e cadeias alquílicas, com a atividade antimicrobiana.

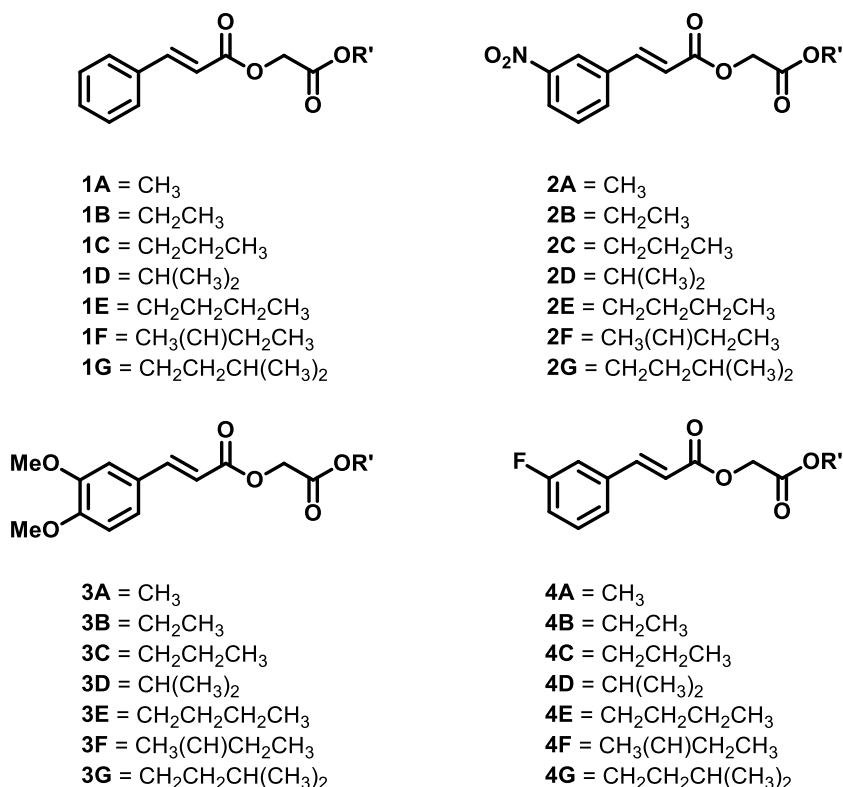
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo são apresentadas as estratégias de síntese empregadas na obtenção das moléculas-alvo, diésteres derivados cinâmico, bem como a discussão da caracterização estrutural, avaliação do potencial biológico e estudo da relação estrutura-atividade.

4.1 Planejamento estrutural

Os derivados diésteres **1-4 (A-G)**, foram obtidos partindo da reação de substituição entre sais de cinamatos de potássio com ésteres de 2-cloroacetatos. Neste trabalho, é apresentado a síntese de vinte e oito moléculas, apresentadas na figura 9, divididas em quatro séries, variando grupos substituintes ligados diretamente no anel aromático e, alterando o tamanho das cadeias alquílicas (R') ramificadas e normais do grupo éster.

Figura 9 - Relação estrutural dos derivados diésteres cinâmicos 1-4 (A-G).



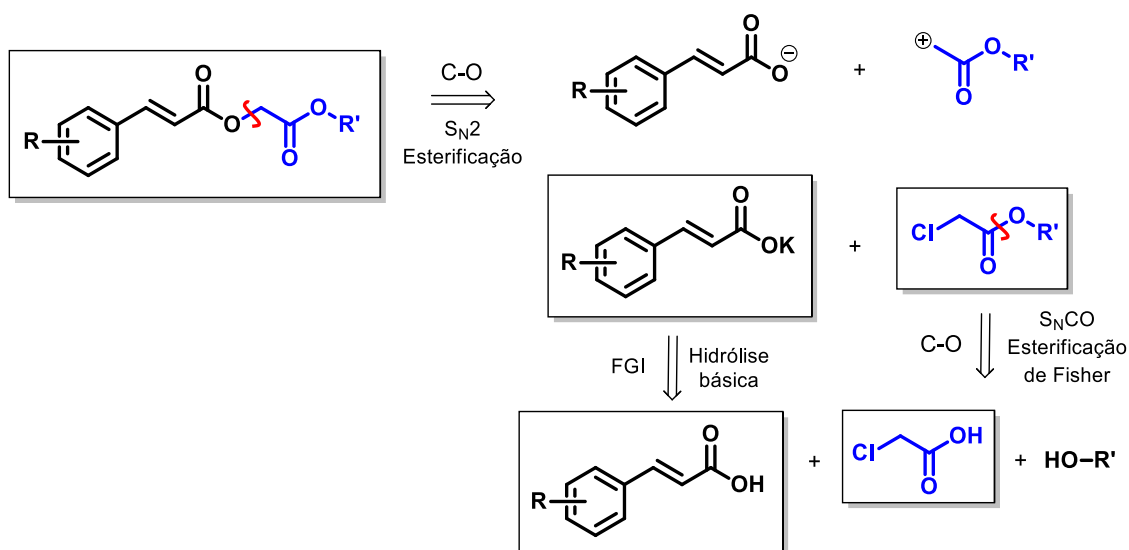
Fonte: Elaborado pelo autor

Os substituintes selecionados para compor as estruturas dos derivados apresentam natureza eletrônicas específicas de grupos eletrorretiradores e/ou eletrodoadores, permitindo avaliar as influências desses grupos em suas respectivas posições de substituição no anel e,

correlacionar com a performance das atividades biológicas. Por exemplo, o substituinte nitro (**2A-G**) tem alto efeito retirador de elétrons, por ressonância e por efeito indutivo, o substituinte metóxi (**3A-G**) possui característica doadora de elétrons por ressonância, efeito que se sobrepõe ao efeito retirador de elétron por efeito indutivo, o substituinte flúor (**4A-G**) possui efeito intermediário eletrorretirador por efeito indutivo e eletrodoador por ressonância.

A junção dos ésteres de 2-cloroacetato à unidade cinâmica foi almejada de modo a inserir substituintes alquílicos nos compostos, com a finalidade de aumentar o caráter lipofílico, alternando o tamanho da cadeia hidrocarbônica entre normais e ramificadas, nesse sentido, avaliar como esses substituintes alquílicos influenciam na atividade biológica.

Esquema 10 - Retrossíntese para a formação dos diésteres.



Fonte: Elaborado pelo autor

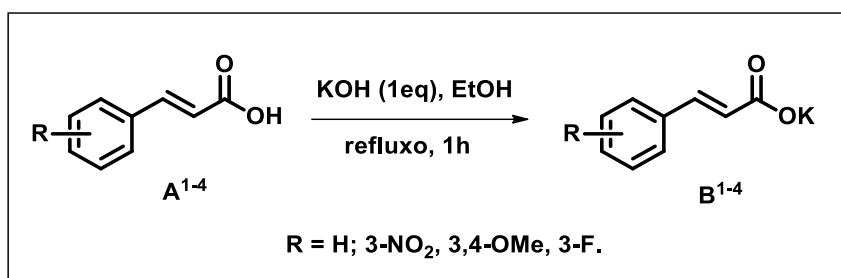
A análise retrossintética, proposta no esquema 11, inicia-se com a desconexão C-O do éster da porção cinâmica, uma desconexão baseada na alquilação da posição alfa à carbonila, entre cinamatos de potássio e ésteres de 2-cloroacetatos, estes por sua vez são intermediários para obtenção dos compostos **1-4 (A-G)**. Os cinamatos de potássio advêm de uma FGI, interconversão do grupo ácido carboxílico em sal orgânico por uma reação de hidrólise básica, enquanto para os ésteres 2-cloroacetatos, as desconexões C-O baseiam-se em reações de esterificação entre ácido cloroacético e álcoois.

4.2 Síntese e caracterização dos intermediários sintéticos cinamatos de potássio e ésteres de 2-cloroacetato

4.2.1 Cinamatos de potássio

A obtenção dos cinamatos de potássio (B1-4) ocorreu através de uma reação ácido-base, na qual foi feita uma alcoólise utilizando hidróxido de potássio em etanol, resultando em um precipitado formado pelo sal orgânico, os cinamatos de potássio apresentados no esquema 12. Essa reação procedeu de forma bastante efetiva, com rendimentos acima de 90%.

Esquema 11 - Reação de obtenção dos sais de cinamatos de potássio (B1-4).

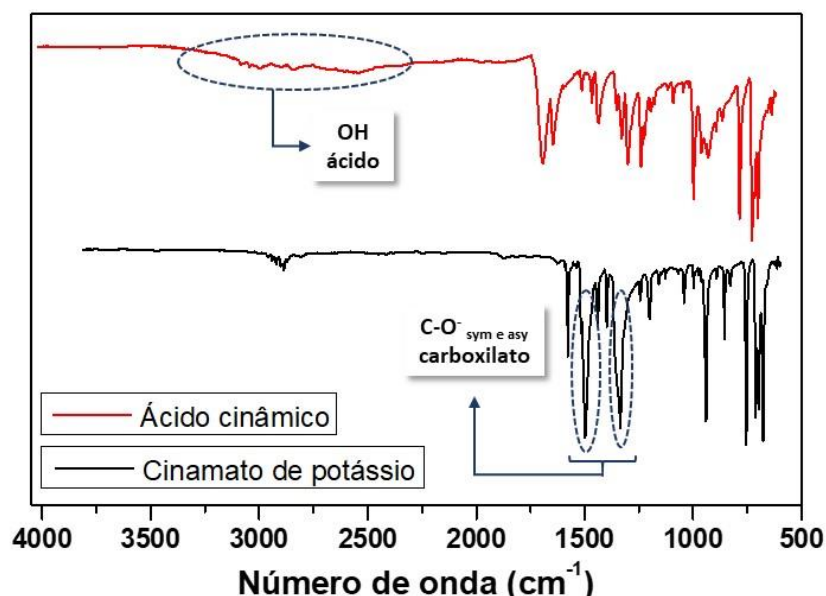


Fonte: Elaborado pelo autor

Os sais orgânicos obtidos foram caracterizados pela técnica de espectroscopia na região do infravermelho (IV). Os espectros de infravermelho foram feitos por técnica de Refletância Total Atenuada (ATR). Os sinais registrados nos espectros indicam a presença de grupos funcionais específicos, assim por comparação entre espectros dos reagentes e produtos, obteve-se informações acerca da efetividade da reação.

Entre a comparação dos espectros de infravermelho do ácido cinâmico e o cinamato de potássio, apresentado na figura 10, os principais indícios que sugerem a conversão dos ácidos cinâmicos a sais de cinamatos, através da reação em meio básico, é o desaparecimento de uma banda larga em $3400\text{--}2400\text{ cm}^{-1}$ característica do estiramento da ligação O-H de ácido carboxílico, juntamente com o aparecimento de duas bandas fortes em 1550 e 1380 cm^{-1} , em função dos estiramentos assimétrico e simétrico da ligação C-O do carboxilato.

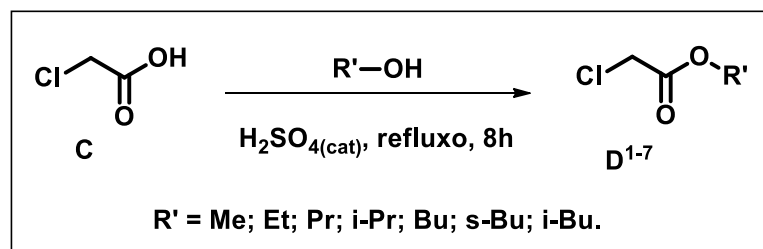
Figura 10 - Espectros de infravermelho do ácido cinâmico x cinamato de potássio.



4.2.2 Ésteres de 2-cloroacetato

Baseada em metodologia descrita na literatura (GUPTA, 2017), a obtenção dos ésteres de 2-cloroacetato ocorreu através da esterificação de Fisher, que consiste na reação de um ácido carboxílico com um álcool na presença de um catalisador ácido mantidos em aquecimento. Deste modo, os compostos foram obtidos com rendimentos que variaram entre 81-94 % pela reação do ácido 2-cloroacético com álcoois de cadeias alquílicas lineares e ramificadas (metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol e isobutanol), catalisada em ácido sulfúrico, representada no esquema 13.

Esquema 12 - Reação de obtenção dos ésteres de 2-cloroacetato (D1-7).



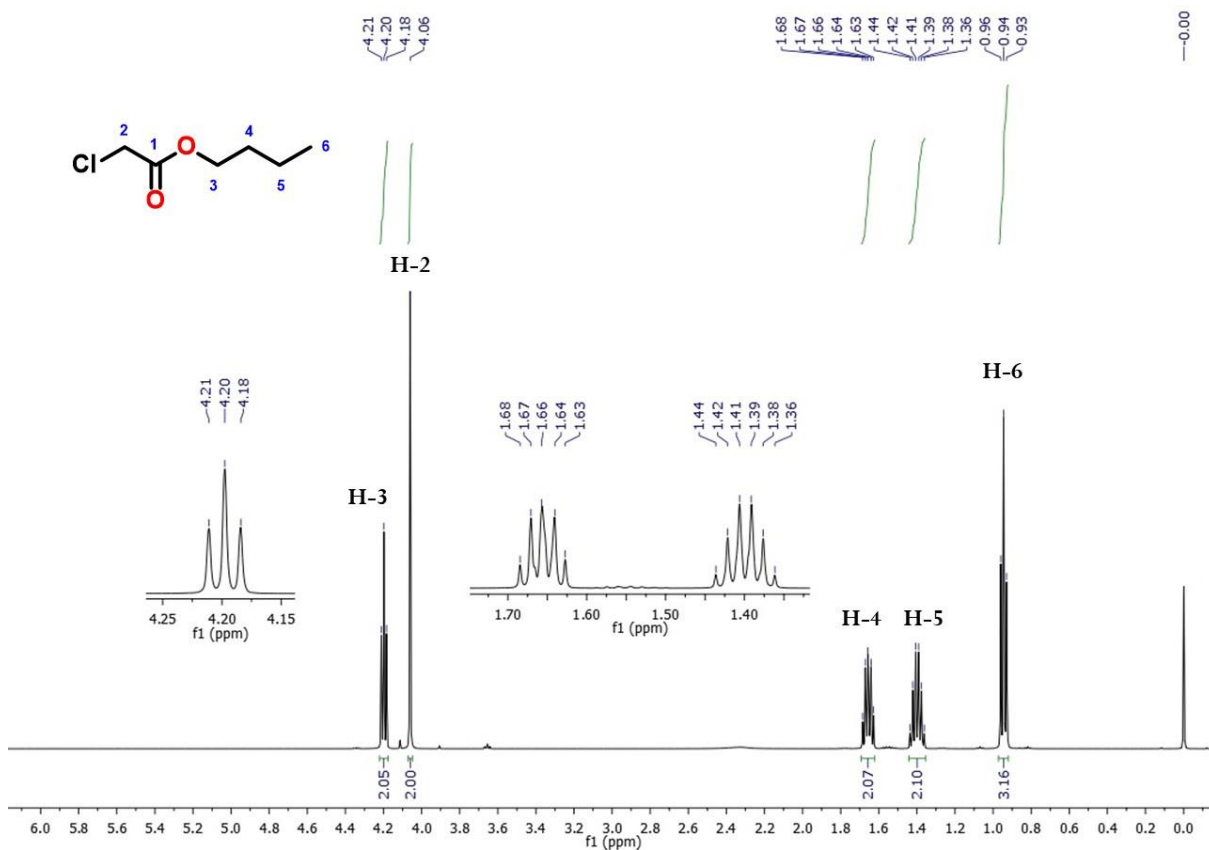
Fonte: Elaborado pelo autor

Os ésteres de 2-cloroacetato sintetizados foram caracterizados pelas técnicas espectroscópicas de infravermelho, RMN de ^1H e ^{13}C . Os espectros de RMN ^1H foram obtidos por prótons acoplado, enquanto o RMN de ^{13}C foram feitos seguindo a técnica de APT (Attached Proton Test), a qual divide os sinais dos carbonos em fases de acordo com o

número de hidrogenação de cada carbono, metilênicos (CH_2) e quaternários (C) estão dispostos para cima, enquanto que os carbonos metínicos (CH) e metílicos (CH_3) estão dispostos para baixo. Como exemplo representativo, temos o espectro de RMN ^1H do 2-cloroacetato de butila, onde foi possível observar todos os sinais e deslocamentos referentes aos hidrogênios na estrutura.

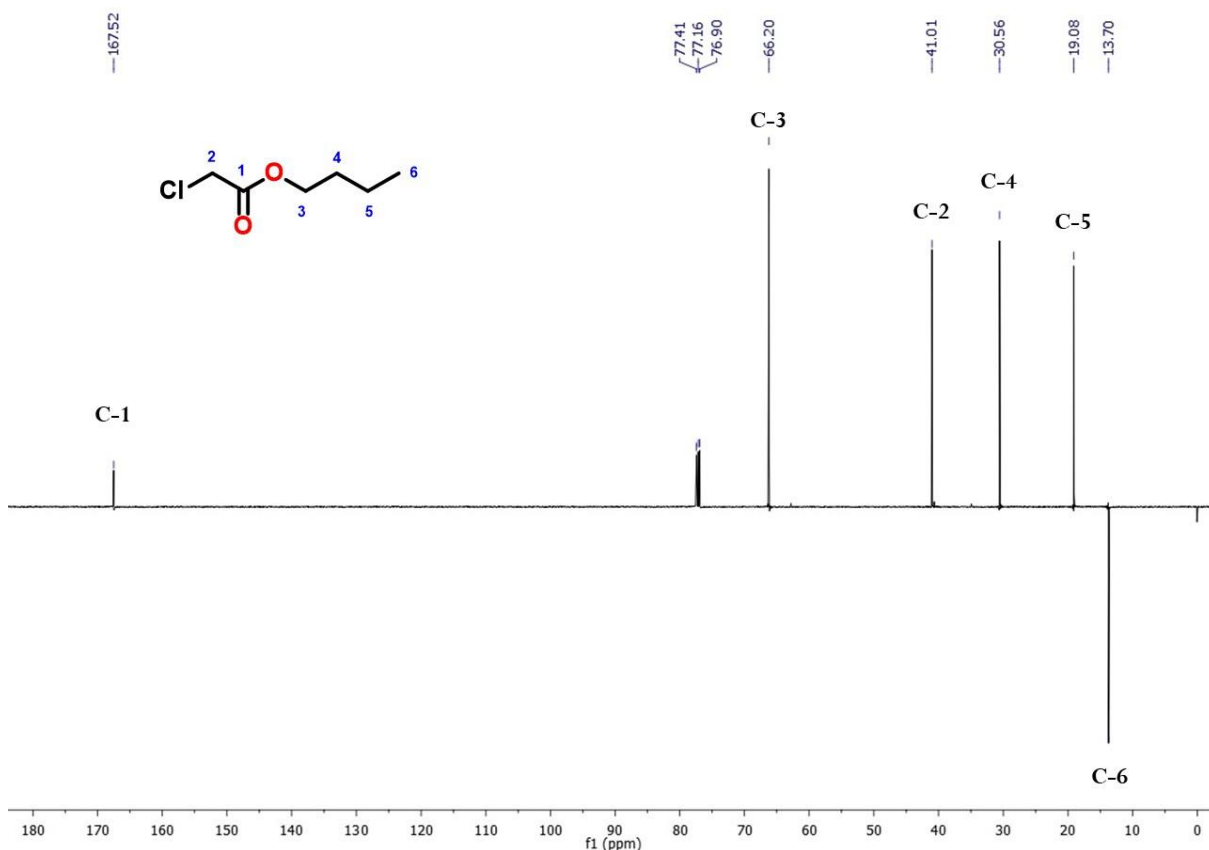
Analizando o espectro de RMN de ^1H do 2-cloroacetato de butila, apresentado na figura 11, observa-se que o sinal mais deslocado é um triplete em 4,20 ppm com $J = 6,7$ Hz referente aos hidrogênios metilênicos **H-3**, enquanto o simpleto na região de 4,06 ppm é o sinal para **H-2**. Em torno de 1,70 - 1,62 ppm observa-se um quinteto referente aos hidrogênios **H-4**, e em 1,45 - 1,35 ppm um sexteto referente aos hidrogênios **H-5**, além de um triplete em 0,94 ppm com $J = 7.4$ Hz referente aos hidrogênios metílicos **H-6**.

Figura 11 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de butila (D5).



Analizando o espectro de RMN de ^{13}C do 2-cloroacetato de butila, apresentado na figura 12, observa-se que o sinal mais deslocado em 167,5 ppm referente ao carbono da carbonila **C-1**, enquanto que em 66,2 ppm verifica-se o sinal do **C-3**. O sinal referente ao **C-2** surge em 41,0 ppm, **C-4** em 30,5 ppm, **C-5** em 19,0 ppm e **C-6** em 13,7 ppm.

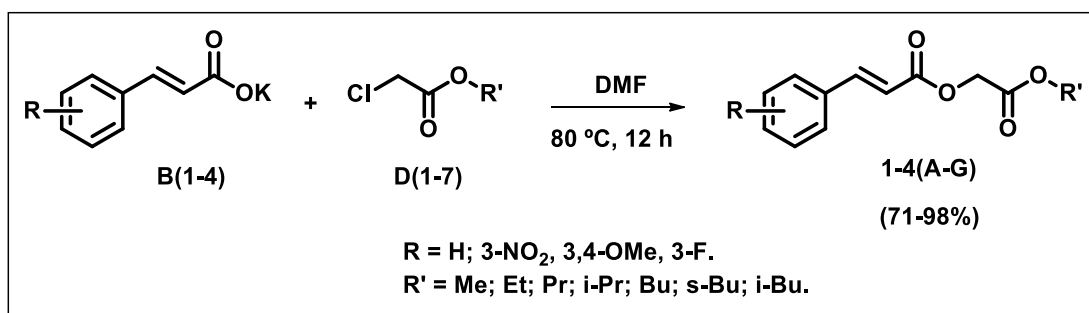
Figura 12 - Espectro de RMN ^{13}C APT (126 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de butila (D5).



4.3 Síntese e caracterização dos diésteres derivados cinâmicos

Foram obtidas 4 séries dos diésteres de derivados cinâmicos, um total de vinte e oito compostos finais, destes apenas três são reportados na literatura, enquanto os demais vinte e cinco são inéditos. A obtenção se procedeu pela reação dos sais de cinamatos de potássio com os ésteres 2-cloroacetato usando como solvente dimetilformamida sob a temperatura de 80 °C durante 12 horas, com rendimentos que variaram entre 71-98%, uma reação de substituição nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$) apresentada no esquema 14.

Esquema 13 - Reação de obtenção dos diésteres derivados cinâmicos.

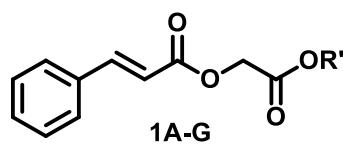


Todos os vinte e oito compostos finais **1-4 (A-G)** foram caracterizados por técnicas de espectroscopia na região do infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio e carbono ^{13}C APT.

4.3.1 Diésteres derivados cinâmicos **1A-G**

Os compostos diésteres derivados do ácido cinâmico (**1A-G**) foram obtidos com rendimentos que variaram entre 71-92%, cujos dados sobre o estado físico e ponto de fusão de todos os compostos estão dispostos na tabela 1.

Tabela 1 - Rendimentos e ponto de fusão dos compostos diésteres finais (1A-G).

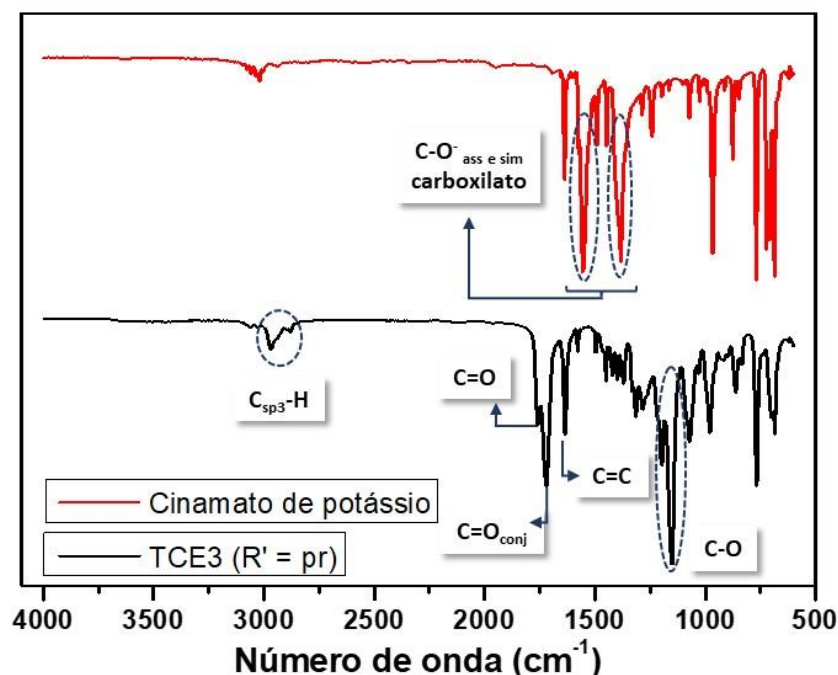
	Composto	R'	%	Aparência	P.F.(°C)	Literatura
	1A	Me	71,2	sólido	45-46	Mao <i>et al.</i> , 2015
	1B	Et	74,7	sólido	36-38	Não relatado
	1C	Pr	83,8	sólido	34-35	Não relatado
	1D	i-Pr	86,1	sólido	54-56	Não relatado
	1E	Bu	92,1	líquido	-	Não relatado
	1F	s-Bu	81,6	líquido	-	Não relatado
	1G	i-Bu	71,3	líquido	-	Não relatado

De maneira representativa, o composto **1C** (R' = Pr) foi selecionado para exemplificar alguns padrões espectroscópicos observados nesta série de compostos (**1A-G**), os quais não apresentam substituintes no anel aromático, somente hidrogênios, distinguindo-se apenas a porção alifática (R').

Através da comparação dos espectros de infravermelho do sal do cinamato de potássio com o composto **1C** (R' = Pr), pode-se observar indícios que a reação procedeu para a formação do produto através da presença e ausência de alguns sinais, esses característicos dos grupos funcionais dos compostos analisados.

Entre a comparação dos espectros de infravermelho do cinamato de potássio e o composto **1C**, apresentado na figura 13, os principais sinais que indicam a obtenção dos diésteres derivados cinâmicos é o desaparecimento das bandas de estiramentos assimétrico e simétrico da ligação C-O do carboxilato em 1550 e 1380 cm^{-1} , além do aparecimento de duas bandas referentes às carbonilas de ésteres. Em menor frequência, o sinal de 1720 cm^{-1} refere-se ao estiramento C=O da porção conjugada a dupla ligação e, com maior frequência, o sinal de 1760 cm^{-1} refere-se ao estiramento C=O da porção alifática.

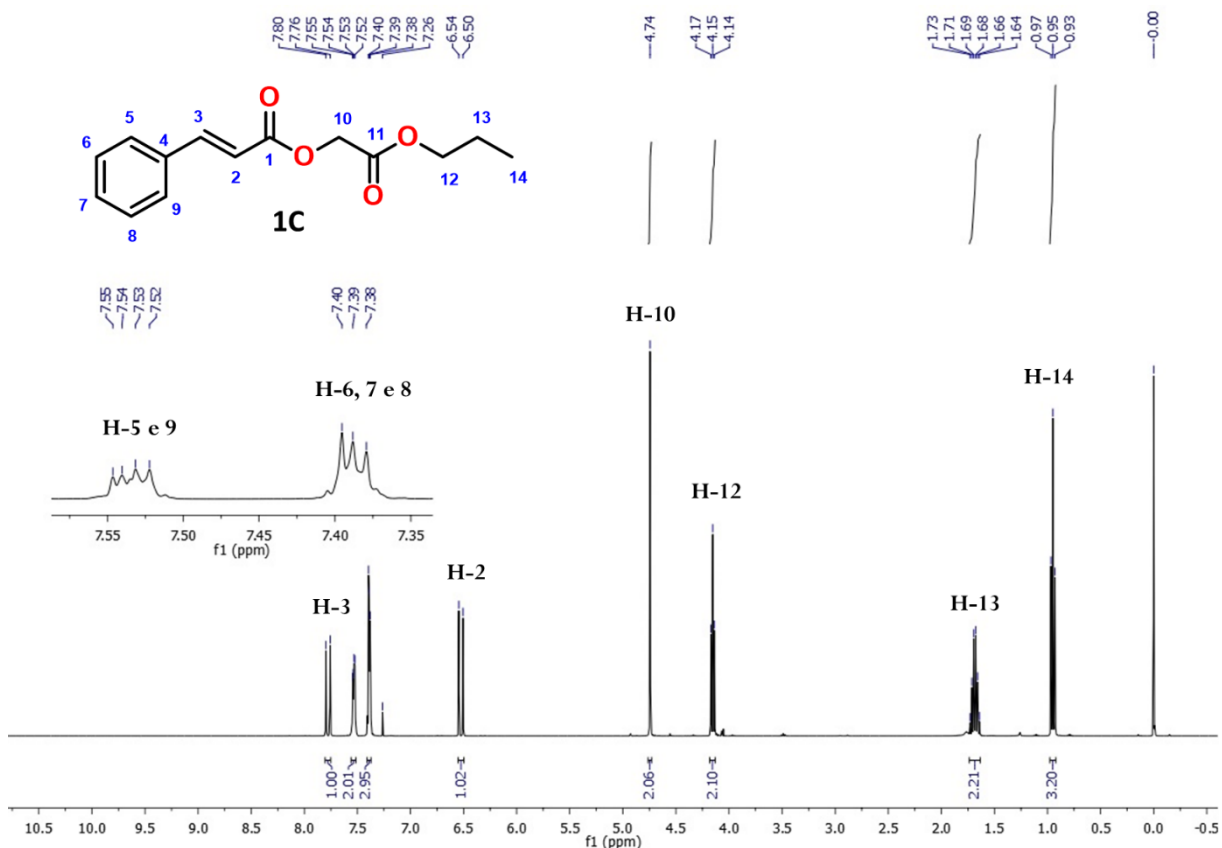
Figura 13 - Espectros de infravermelho dos compostos cinamato de potássio x 1C ($R' = \text{Pr}$).



Outros sinais são observados no espectro que contribuem na identificação estrutural, como os estiramentos $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ para as porções alifáticas que variaram na faixa entre 2990-2870 cm^{-1} . O sinal $\text{C}=\text{C}$ de estiramento da ligação dupla do alceno é observado em 1635 cm^{-1} . O sinal de maior intensidade é do estiramento C-O de éster, observado em 1150 cm^{-1} .

Como exemplo representativo, temos o espectro de RMN ^1H do composto **1C**, onde foi possível observar todos os sinais e deslocamentos referentes aos hidrogênios presentes na estrutura. Analisando o espectro de RMN de ^1H do composto **1C**, apresentado na figura 14, observa-se que o sinal **H-3** apresentou o maior deslocamento, aparecendo na região de 7,78 ppm em forma de duplete com uma constante de acoplamento $J_{\text{trans}} = 16$ Hz, tal deslocamento se justifica por tratar-se do hidrogênio ligado ao carbono- β da insaturação conjugada à carbonila, e **H-2** em 6,52 ppm como duplete com $J_{\text{trans}} = 16$ Hz, indicando que **H-3** e **H-2** se correlacionam em forma trans.

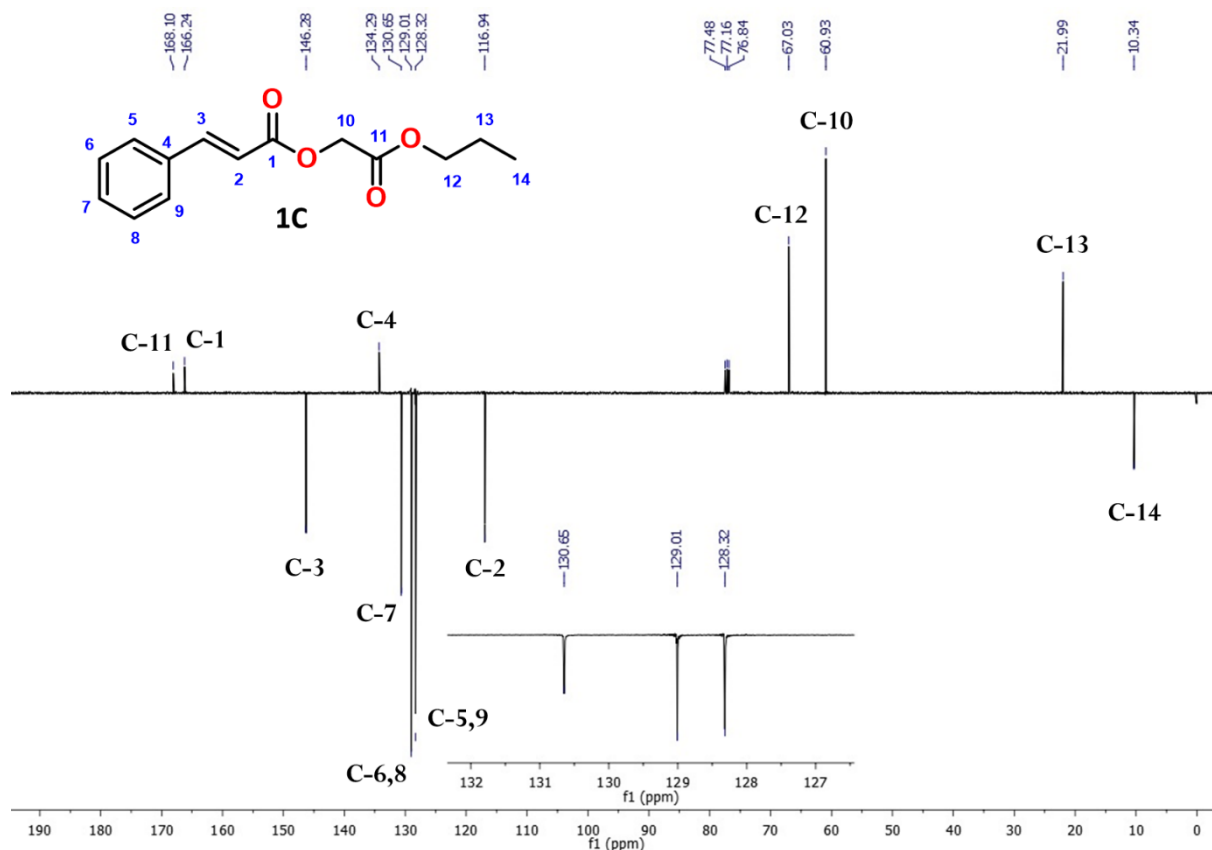
Figura 14 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **1C**.



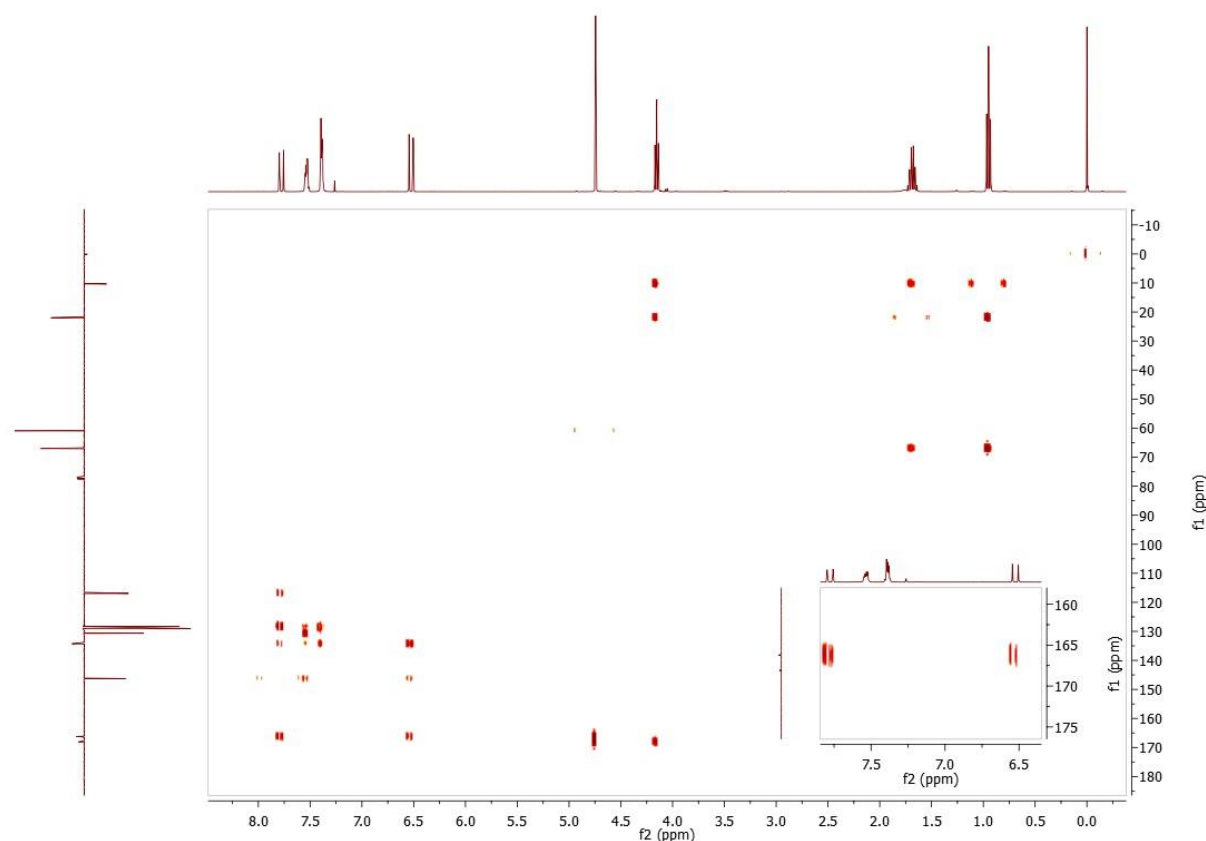
A simetria na porção aromática desses compostos torna alguns sinais de hidrogênios equivalentes e sobrepostos. **H-5** e **H-9** apresentaram equivalência no sinal na forma de um duplo duplete em 7,53 com constantes de acoplamento $J_{\text{orto}} = 6,6$ Hz e $J_{\text{para}} = 3,1$ Hz. Os sinais **H-6**, **H-7** e **H-8** apresentaram-se sobrepostos em forma de multiplete, integrando pra três hidrogênios. Além do simpleto em 4,74 ppm é referente aos hidrogênios metilênicos **H-10**. Na porção alifática, os sinais são observados em uma região menos deslocada, são referentes ao **H-12** com um tripleto em 4,15 ppm, **H-13** com um multiplete em 1,69 ppm e **H-14** com um tripleto em 0,95 ppm.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C APT do composto **1C**, apresentado na figura 15, observa-se que os sinais **C-11** e **C-1** apresentaram o maior deslocamento, aparecendo na região de 168,1 e 166,2 ppm, atribuídos aos sinais das carbonilas. Os sinais dos carbonos da insaturação são **C-3** e **C-2** em 146,3 e 116,9 ppm, os sinais referentes aos carbonos do anel aromático **C-4**, **C-5**, **C-6**, **C-7**, **C-8** e **C-9** aparecem em uma região entre 134,3 – 128,3 ppm, o sinal em **C-10** refere-se ao carbono metilênico. Os sinais dos carbonos da porção alifática são **C-12**, **C-13** e **C-14**, com respectivos deslocamentos em 67,0, 22,0 e 10,3 ppm.

Figura 15 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do composto **1C**.



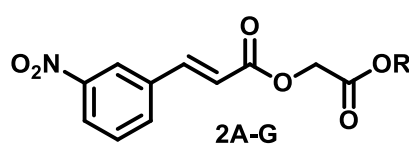
A partir do espectro bidimensional de Heteronuclear Multiple-Bond Correlation (HMBC) do composto **1C**, apresentado figura 16, foi possível atribuir os deslocamentos das carbonilas referentes no composto a partir dos acoplamentos entre ^{13}C e ^1H distante duas e três ligações. Os hidrogênios **H-2** e **H-3** em 6,52 e 7,78 ppm, respectivamente, acopla com o carbono da carbonila **C-1** em 166,24 ppm e para os hidrogênios metilênicos **H-10** em 4,74 ppm ocorre um acoplamento com os carbonos das carbonilas **C-1** e **C-11** em 166,2 e 168,1 ppm, respectivamente.

Figura 16 - Espectro bidimensional HMBC (400 MHz, CDCl₃) do composto 1C.

4.3.2 Diésteres derivados cinâmicos 2A-G

Os compostos diésteres derivados 3-nitrocinâmico (**2A-G**) foram obtidos com rendimentos que variaram entre 80-98%, cujos dados sobre o estado físico e ponto de fusão de todos os compostos estão dispostos na tabela 2.

Tabela 2 - Rendimentos e ponto de fusão dos compostos diésteres finais (2A-G).

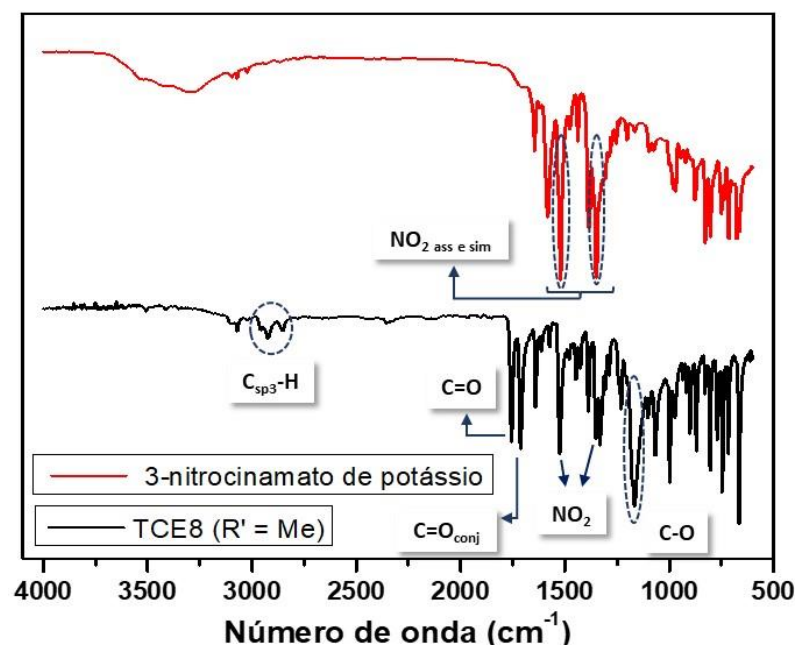
	Composto	R'	%	Aparência	P.F.(°C)	Literatura
	2A	Me	94,7	sólido	92-94	Não relatado
	2B	Et	84,5	sólido	66-67	Selvakumar <i>et al.</i> , 2015
	2C	Pr	91,2	sólido	55-57	Não relatado
	2D	i-Pr	98,6	sólido	86-88	Não relatado
	2E	Bu	95,5	sólido	52-54	Não relatado
	2F	s-Bu	80,4	sólido	56-57	Não relatado
	2G	i-Bu	82,5	sólido	75-76	Não relatado

De maneira representativa, o composto **2A** (R' = Me) foi selecionado pra exemplificar alguns padrões espectroscópicos observados nesta série de compostos (2A-G), os quais

apresentam um substituinte nitro (NO_2) no anel aromático, distinguindo-se apenas a porção alifática (R').

Entre a comparação dos espectros de infravermelho do sal do 3-nitrocinamato de potássio e o composto **2A**, apresentado na figura 17, os principais sinais que caracterizam essa série das demais é a presença dos sinais de estiramento assimétrico e simétrico do grupo NO_2 (nitro) em aproximadamente 1525 e 1350 cm^{-1} , respectivamente.

Figura 17 - Espectros de infravermelho dos compostos 3-nitrocinamato de potássio x **2A** ($\text{R}' = \text{Me}$).

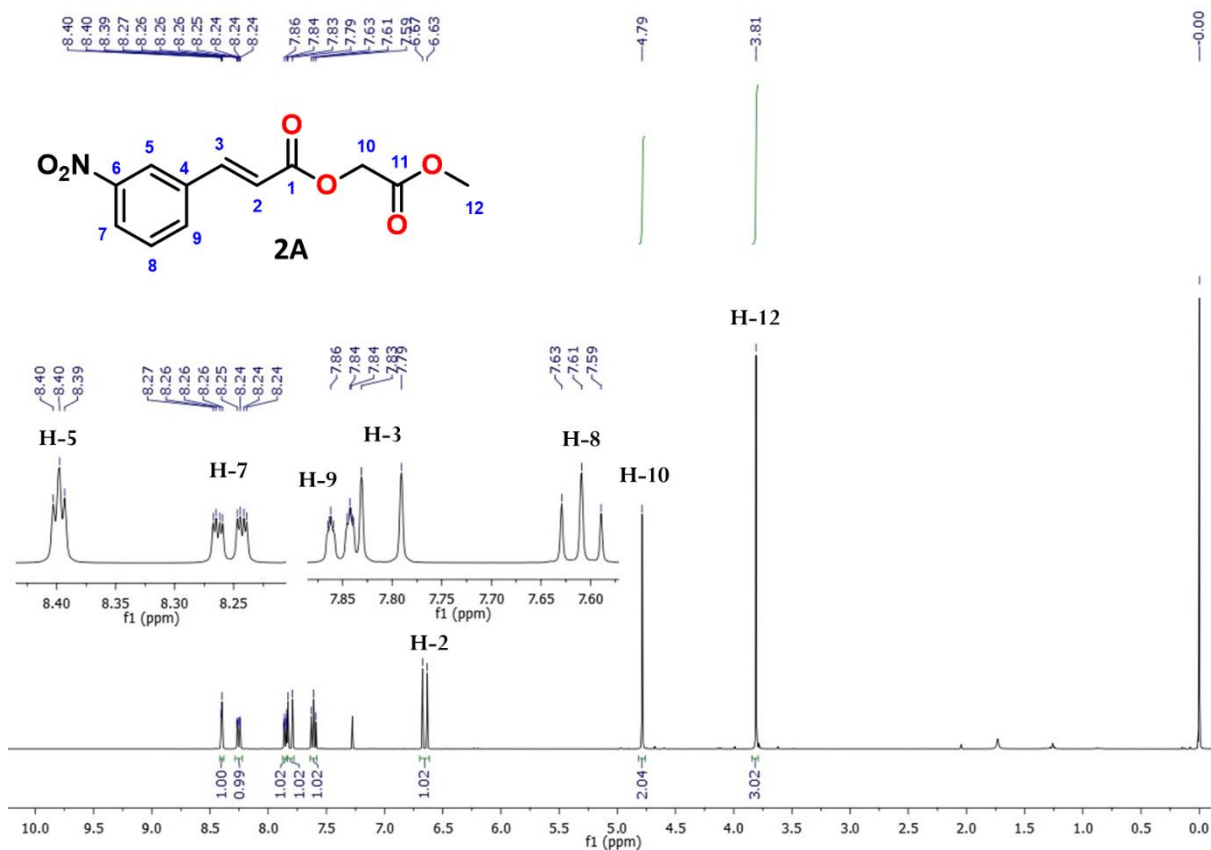


Dentre os sinais que indicam a obtenção dos diésteres derivados 3-nitrocinâmicos é o desaparecimento das bandas de estiramentos assimétrico e simétrico da ligação C-O do carboxilato em 1580 e 1380 cm^{-1} , além do aparecimento de duas bandas referentes às carbonilas de ésteres. Em menor frequência, o sinal de 1715 cm^{-1} refere-se ao estiramento C=O da porção conjugada a dupla ligação e, com maior frequência, o sinal de 1750 cm^{-1} refere-se ao estiramento C=O da porção alifática.

A presença do grupo nitro no anel aromático é responsável por mudanças significativas no acoplamento e deslocamento dos sinais espectroscópicos, garantindo um padrão característico para essa série. É notável a influência do substituinte nitro no anel aromático enquanto forte desativador, substituinte esse com características eletrorretiradora por ressonância e efeito indutivo. Assim, as posições orto e para ao grupo nitro são mais desblindadas pelo efeito indutivo e ressonância, enquanto a posição meta, menos desblindadas.

Como exemplo representativo, temos o espectro de RMN ^1H do composto **2A** ($\text{R}' = \text{Me}$), onde foi possível observar todos os sinais e deslocamentos referentes aos hidrogênios presentes na estrutura. Analisando o espectro de RMN de ^1H do composto **2A**, apresentado na figura 18, observa-se que o sinal **H-5** apresentou o maior deslocamento, aparecendo na região de 8,40 ppm em forma de tripleto com $J = 2$ Hz, o **H-7** aparece na região de 8,25 ppm na forma de ddd com $J = 8,2, 2,2$ e $1,0$ Hz, **H-9** aparece na região de 7,85 ppm na forma de duplete com $J = 7,7$ Hz, o **H-8** na posição meta surge na região menos desblindada para os sinais aromáticos, em 7,85 ppm na forma de tripleto com $J = 8,0$ Hz.

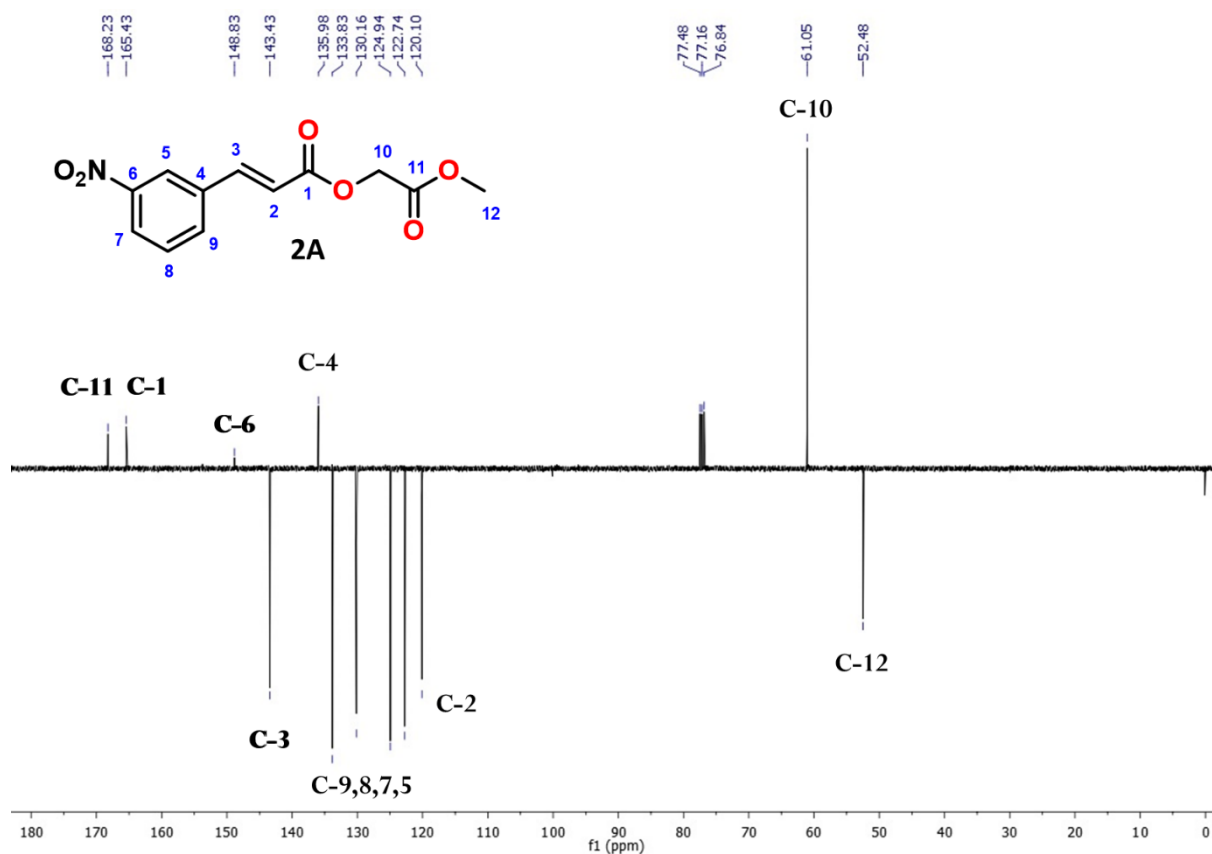
Figura 18 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2A**.



No sistema α,β -insaturado, os sinais dos hidrogênios da ligação dupla **H-3** e **H-2** apresentaram o mesmos desdobramento em forma de duplete com $J = 16$ Hz, indicando que se correlacionam em configuração *trans*. Entretanto os deslocamentos foram distintos, **H-2** aparece na região de 6,65 ppm, enquanto **H-3**, mais desblindado pela natureza eletrofílica do carbono- β , aparece em 7,81 ppm. Os sinais hidrogênios metilênicos **H-10** aparecem na forma de simpleto em 4,79 ppm, e **H-12** do grupo metil aparece em 3,81 ppm como simpleto.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C APT do composto **2A**, apresentado na figura 19, observa-se que os sinais **C-11** e **C-1** apresentaram os maiores deslocamentos, aparecendo na região de 168,2 e 165,4 ppm, atribuídos aos sinais das carbonilas. Nota-se a influência do substituinte nitro no carbono **C-6** com deslocamento de 148,8 ppm, os sinais dos carbonos da insaturação são **C-3** e **C-2**, respectivamente, em 143,4 e 120,1 ppm, os demais sinais referentes aos carbonos do anel aromático **C-4**, **C-5**, **C-7**, **C-8** e **C-9** aparecem em uma região entre 136,0 - 122,7 ppm, o sinal em **C-10** refere-se ao carbono metilênico em 61,1 ppm, além do sinal **C-12** do grupo metil em 52,5 ppm.

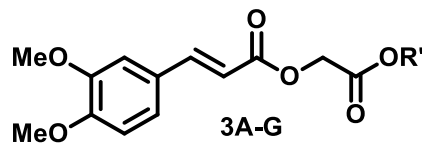
Figura 19 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do composto **2A**.



4.3.3 Diésteres derivados cinâmicos **3A-G**

Os compostos diésteres derivados 3,4-dimetoxicinâmico (**3A-G**) foram obtidos com rendimentos que variaram entre 85-98%, cujos dados sobre o estado físico e ponto de fusão de todos os compostos estão dispostos na tabela 3.

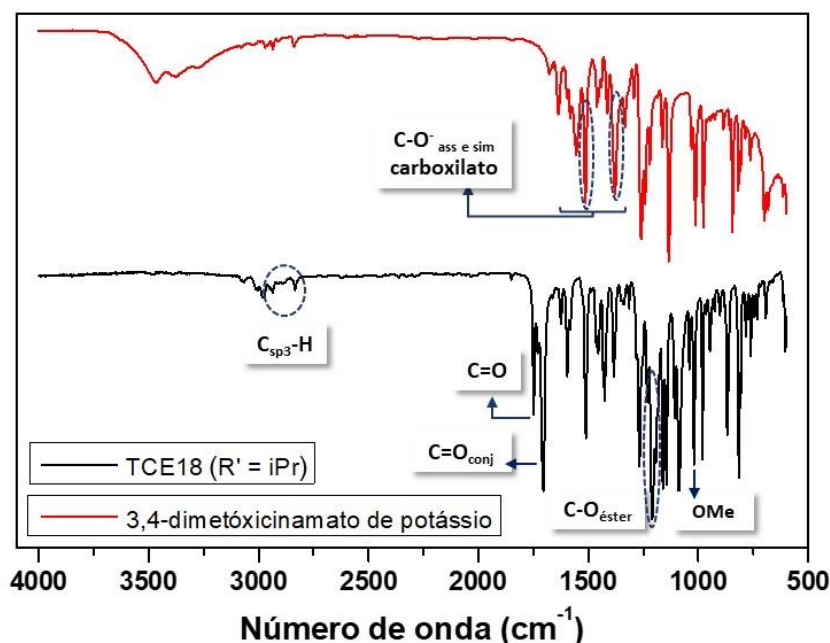
Tabela 3 - Rendimentos e ponto de fusão dos compostos diésteres finais (3A-G).

	Composto	R'	%	Aparência	P.F.(°C)	Literatura
	3A	Me	98,5	sólido	74-75	Lee <i>et al.</i> , 2007
	3B	Et	85,5	sólido	71-73	Não relatado
	3C	Pr	90,4	sólido	65-66	Não relatado
	3D	i-Pr	91,7	sólido	103-104	Não relatado
	3E	Bu	85,6	sólido	78-79	Não relatado
	3F	s-Bu	84,7	sólido	51-52	Não relatado
	3G	i-Bu	85,2	sólido	66-67	Não relatado

De maneira representativa, o composto **3D** (R' = i-Pr) foi selecionado pra exemplificar alguns padrões espectroscópicos observados nesta série de compostos (3A-G), os quais apresentam dois substituintes metoxila (OMe) no anel aromático, distinguindo-se apenas a porção alifática (R').

Entre a comparação dos espectros de infravermelho do sal do 3,4-dimetoxicinamato de potássio e o composto **3D**, apresentado na figura 20, os principais sinais que caracterizam essa série de compostos das demais é a presença do sinal de estiramento simétrico do grupo O-Me (metoxila) em aproximadamente 1020 cm⁻¹.

Figura 20 - Espectros de infravermelho dos compostos 3,4-dimetoxicinamato de potássio x 3D (R' = Me).



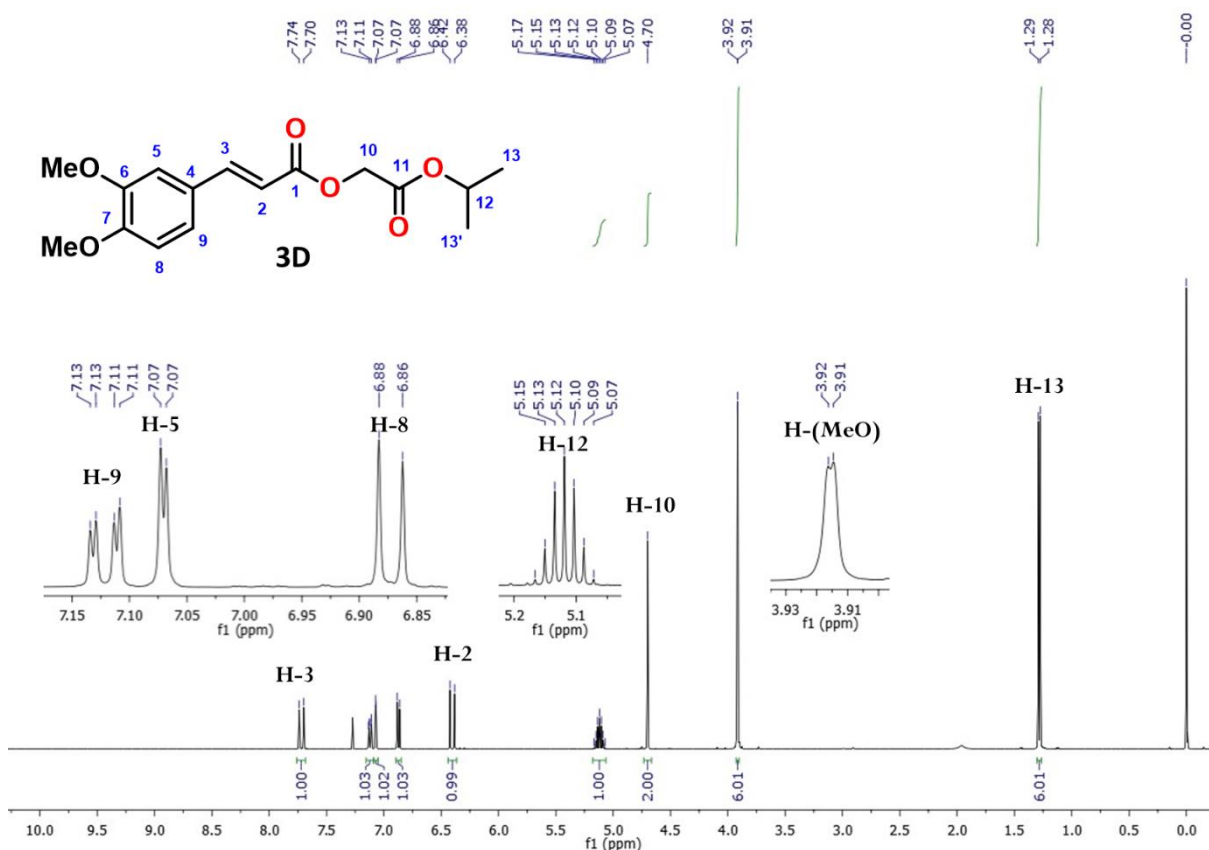
Dentre os demais sinais, a obtenção dos diésteres derivados 3,4-dimetoxicinâmicos é indicada pelo desaparecimento das bandas de estiramentos assimétrico e simétrico da ligação C-O do carboxilato em 1514 e 1380 cm⁻¹, além do aparecimento de duas bandas referentes às

carbonilas de ésteres. Em menor frequência, o sinal de 1700 cm^{-1} refere-se ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ da porção conjugada a dupla ligação e, com maior frequência, o sinal de 1750 cm^{-1} refere-se ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ da porção alifática.

A presença do substituinte metoxila no anel aromático é responsável por mudanças significativas no acoplamento e deslocamento dos sinais espectroscópicos, garantindo um padrão característico para essa série. É notável a influência dos substituintes metóxi no anel aromático enquanto ativadores moderados, substituintes esses com características eletrodadoras por ressonância e eletrorretiradoras por efeito indutivo. Assim, as posições orto e para aos grupos metóxi são mais blindadas pelo efeito de ressonância, enquanto a posição meta, menos blindada.

Como exemplo representativo, temos o espectro de RMN ^1H do composto **3D** ($\text{R}' = i\text{-Pr}$), apresentado na figura 21, na qual foi possível observar que o sinal com o maior deslocamento foi observado para o **H-3** na região de 7,72 ppm como duplete e $J = 16\text{ Hz}$, mais desblindado pela natureza eletrofílica do carbono- β , enquanto **H-2**, hidrogênio ligado ao carbono- α , aparece na região de 6,40 ppm com mesmo acoplamento e multiplicidade, caracterizando os hidrogênios em configuração trans do sistema α,β -insaturado.

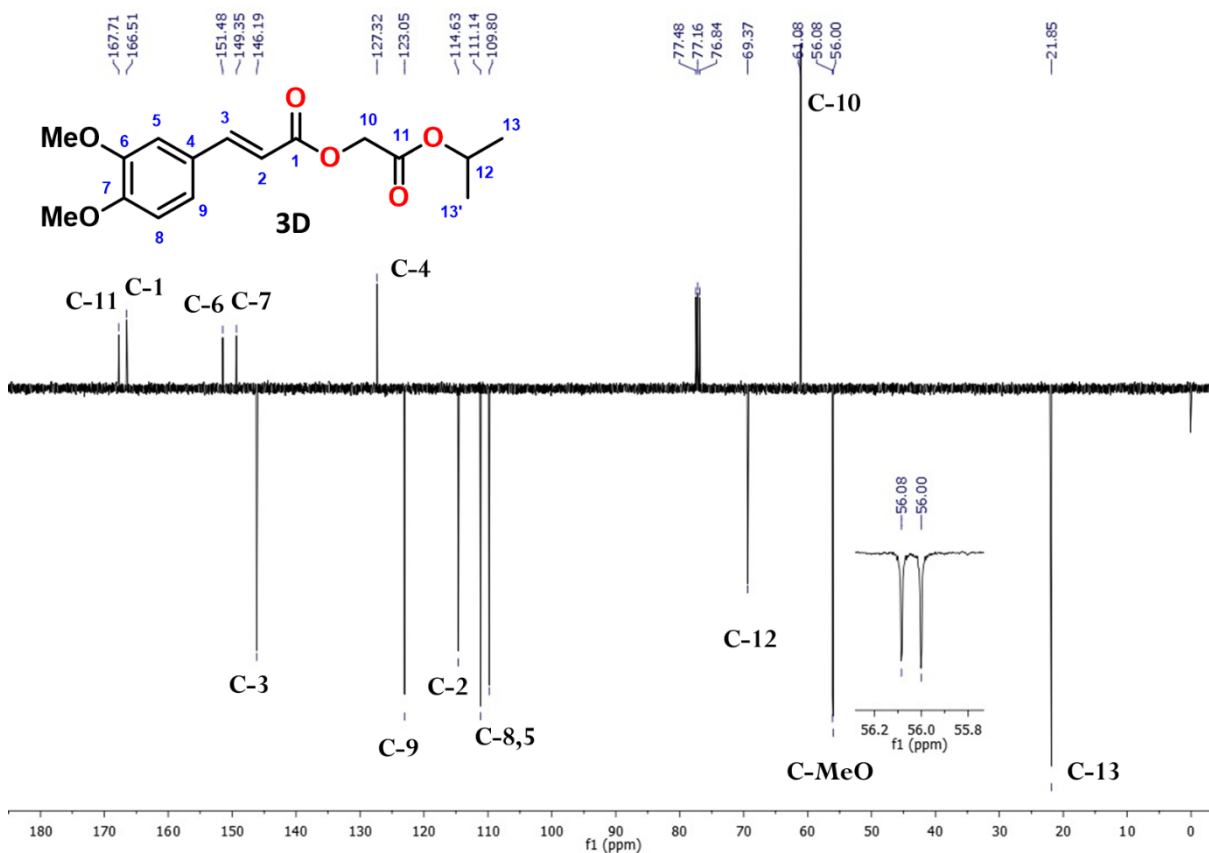
Figura 21 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3D**.



No sistema aromático os sinais surgem em entre as regiões de 6,0 - 7,5 ppm, **H-9** aparece na região de 7,12 ppm em forma de duplo duplete com $J = 8,3$ e 2,0 Hz, **H-5** aparece na região de 7,07 ppm na forma de duplete com $J = 2,0$, **H-8** aparece na região de 6,87 ppm na forma de duplete com $J = 8,3$ Hz. Os hidrogênios metílicos do grupo metóxi **H-MeO** aparecem na região de em 3,92 ppm como simpletos sobrepostos. Os sinais hidrogênios metilênicos **H-10** aparecem na forma de simpleto em 4,70 ppm, **H-12** do grupo isopropil aparece em 5,12 ppm como multipeto e $J = 6,3$ Hz, e **H-13** em 1,28 ppm com duplete.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C APT do composto **3D**, apresentado na figura 22, observa-se que os sinais **C-11** e **C-1** apresentaram os maiores deslocamentos, aparecendo na região de 167,7 e 166,5 ppm, atribuídos aos sinais das carbonilas. Nota-se a influência dos grupos metóxi sobre os carbonos **C-6** e **C-7**, respectivamente com deslocamento de 151,5 e 149,4 ppm, os demais sinais referentes aos carbonos do anel aromático **C-4**, **C-5**, **C-8** e **C-9** aparecem em uma região entre 127,3 - 109,8 ppm, os sinais dos carbonos da insaturação são **C-3** e **C-2**, respectivamente em 146,2 e 114,6 ppm.

Figura 22 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do composto **3D**.

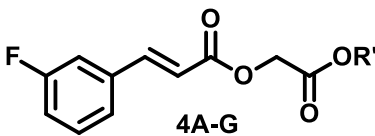


Os sinais **C-MeO**, referentes aos grupos metóxi aparecem em 56,1 e 56,0 ppm. Enquanto os sinais da porção alifática, **C-10** refere-se ao carbono metilênico em 61,1 ppm, além dos sinais **C-12** e **C-13** do grupo isopril, respectivamente em 69, e 21,8 ppm.

4.3.4 Diésteres derivados cinâmicos 4A-G

Os compostos diésteres derivados 3-fluorcinâmico (**4A-G**) foram obtidos com rendimentos que variaram entre 71-96%, cujos dados sobre o estado físico e ponto de fusão de todos os compostos estão dispostos na tabela 4.

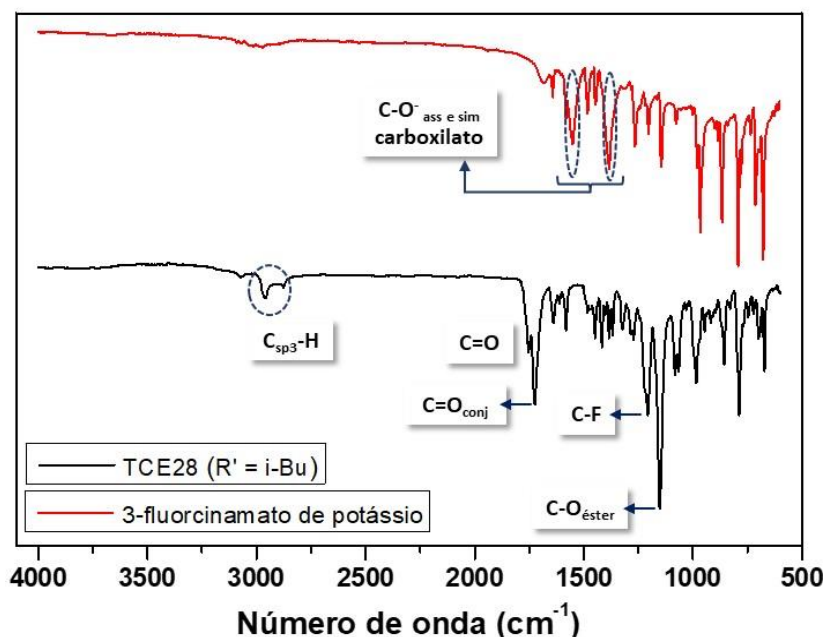
Tabela 4 - Rendimentos e ponto de fusão dos compostos diésteres finais (4A-G).

	Composto	R'	%	Aparência	P.F.(°C)	Literatura
	4A	Me	71,3	sólido	55-56	Não relatado
	4B	Et	76,1	sólido	37-39	Não relatado
	4C	Pr	85,3	líquido	-	Não relatado
	4D	i-Pr	74,5	sólido	44-45	Não relatado
	4E	Bu	96,1	líquido	-	Não relatado
	4F	s-Bu	75,7	líquido	-	Não relatado
	4G	i-Bu	91,2	sólido	55-56	Não relatado

De maneira representativa, o composto **4G** (R' = i-Bu) foi selecionado pra exemplificar alguns padrões espectroscópicos observados nesta série de compostos (4A-G), os quais apresentam um substituinte flúor no anel aromático, distinguindo-se apenas a porção alifática (R').

Entre a comparação dos espectros de infravermelho do sal do 3-fluorcinamato de potássio e o composto **4G**, apresentado na figura 23, os principais sinais que caracterizam essa série de compostos das demais é do estiramento da ligação do átomo de flúor ao anel aromático (F-C_{Ar}) em aproximadamente 1210 cm⁻¹. Dentre os demais sinais, a obtenção dos diésteres derivados 3-fluorcinâmicos é indicada pelo desaparecimento das bandas de estiramentos assimétrico e simétrico da ligação C-O do carboxilato em 1550 e 1380 cm⁻¹. Além do aparecimento de duas bandas referentes às carbonilas de ésteres. Em menor frequência, o sinal de 1700 cm⁻¹ refere-se ao estiramento C=O da porção conjugada a dupla ligação e, com maior frequência, o sinal de 1750 cm⁻¹ refere-se ao estiramento C=O da porção alifática.

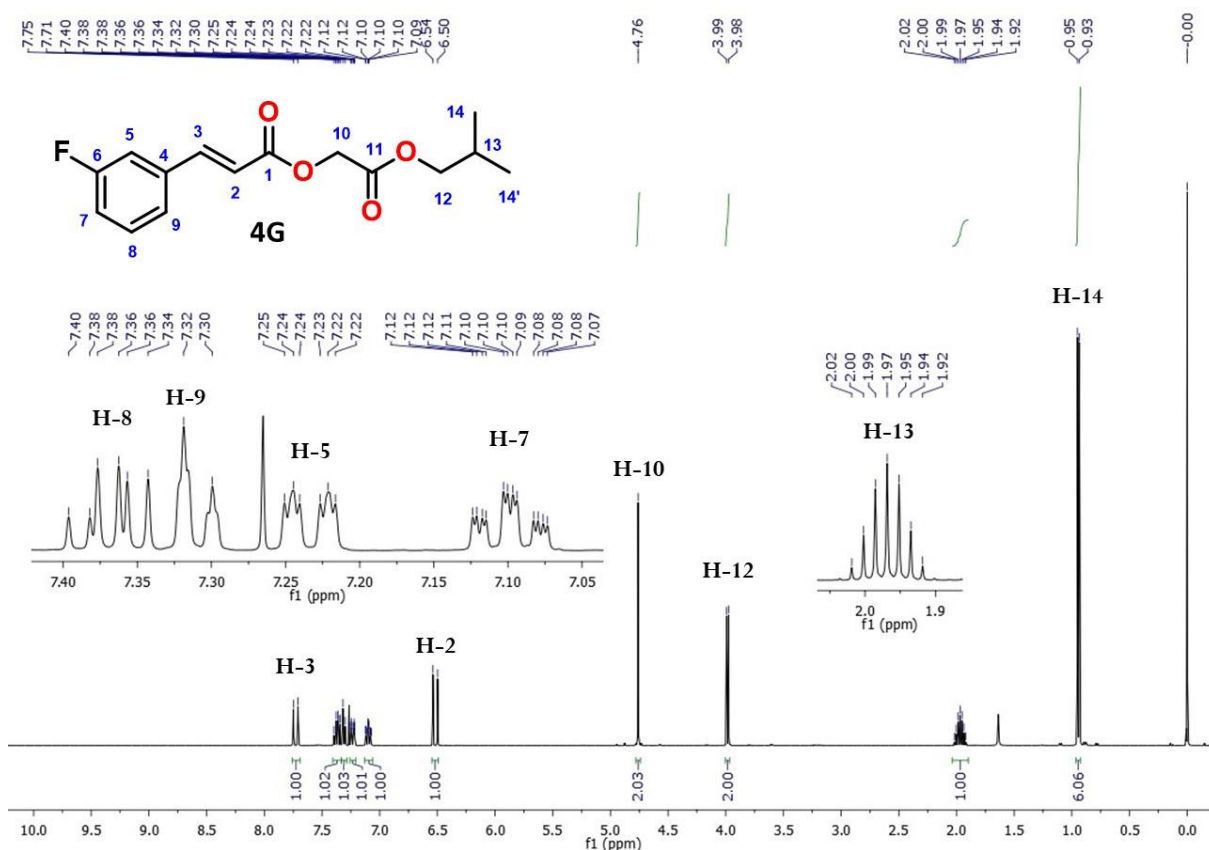
Figura 23 - Espectros de infravermelho dos compostos 3-fluorcinamato de potássio x 4G ($R' = i\text{-Bu}$).



A presença do átomo de flúor no anel aromático é responsável por mudanças significativas no acoplamento e deslocamento dos sinais espectroscópicos, garantindo um padrão característico para essa série, que apresenta acoplamentos heteronuclear de ^1H e ^{13}C com ^{19}F , gerando desdobramentos nos sinais em alguns núcleos da molécula. É notável a influência do átomo de flúor no anel aromático enquanto desativador fraco, substituinte esse com características eletrorretiradoras por efeito indutivo e eletrodoadoras por ressonância. Assim, as posições orto e para ao flúor são as mais blindadas pelo efeito de ressonância, enquanto a posição meta, menos blindada.

Como exemplo representativo, temos o espectro de RMN ^1H do composto **4G** ($R' = i\text{-Bu}$), apresentado na figura 4, na qual foi possível observar que o sinal com o maior deslocamento foi **H-3** na região de 7,73 ppm como duplete e $J = 16$ Hz, mais desblindado pela natureza eletrofílica do carbono- β , enquanto **H-2**, hidrogênio ligado ao carbono- α da insaturação, aparece na região de 6,52 ppm com mesmo acoplamento e multiplicidade de sinal, caracterizando os hidrogênios em configuração trans do sistema α,β -insaturado.

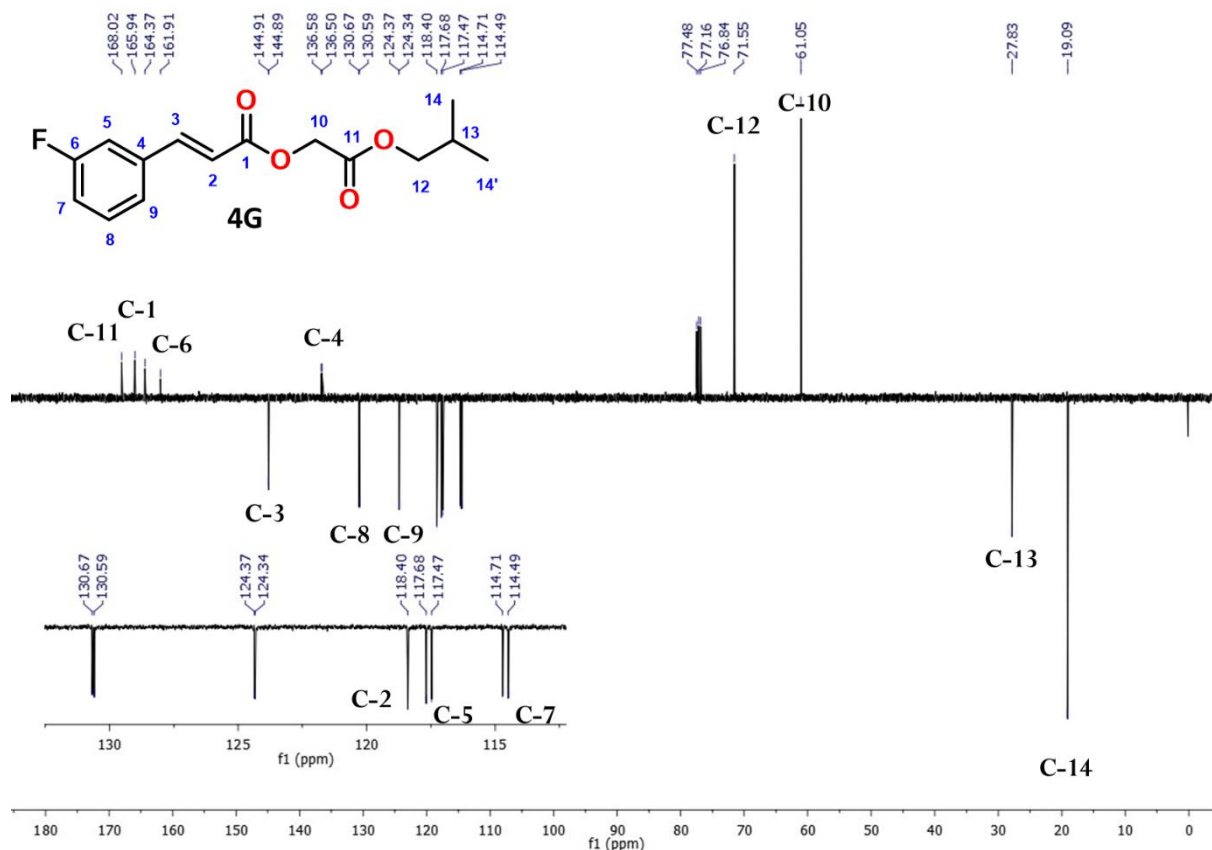
Figura 24 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4G**.



No sistema aromático, o sinal **H-8** aparece na região de 7,37 ppm em forma de triplo duplete com $J = 7,9$ e $5,7$ Hz, **H-9** na região de 7,31 ppm na forma de duplete com $J = 7,7$ Hz, **H-5** na região de 7,23 ppm na forma de duplo triplete, **H-7** na região de 7,10 ppm na forma de tdd com $J = 8,3$, $2,5$ e $1,1$ Hz. Os sinais hidrogênios metilênicos **H-10** aparecem na forma de simpleto em 4,72 ppm, **H-12** do grupo isobutil em 3,98 ppm como duplete com $J = 6,6$ Hz, **H-13** em 1,97 ppm como multiplete, e **H-14** em 0,94 ppm como duplete com $J = 6,7$ Hz.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C APT do composto **4G**, apresentado na figura 25, observa-se que os sinais **C-11** e **C-1** apresentaram os maiores deslocamentos, aparecendo na região de 168,0 e 165,9 ppm, atribuídos aos sinais das carbonilas. Nota-se a influência do átomo de flúor sobre o carbono **C-6** com deslocamento de 163,1 ppm com $J = 247$ Hz, os demais sinais referentes aos carbonos do anel aromático **C-4** ($J = 7,7$ Hz), **C-5** ($J = 21,4$ Hz), **C-7** ($J = 22$ Hz), **C-8** ($J = 8,2$ Hz) e **C-9** ($J = 2,9$ Hz) aparecem em uma região entre 136,5 - 114,6 ppm. Os sinais dos carbonos da insaturação são **C-3** ($J = 2,7$ Hz) e **C-2**, surgem respectivamente em 144,9 e 118,4 ppm. Enquanto os sinais da porção alifática, **C-10** refere-se ao carbono metilênico em 61,1 ppm, além dos sinais **C-12**, **C-13** e **C-14** do grupo isobutil, respectivamente em 71,6, 27,8 e 19,1 ppm.

Figura 25 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do composto 4G.



Nos espectros de RMN ^{13}C APT dos diésteres podemos observar o sinal característico do C-3, que constitui o sistema α,β -insaturado, bem como avaliar as mudanças de valores nos deslocamentos químicos em virtude dos efeitos eletrônicos dos substituintes no anel aromático. Os dados dos deslocamentos estão dispostos na tabela 5.

Tabela 5 - Deslocamento químico de ^{13}C em ppm de C-3 para os diésteres.

compostos	Deslocamento químico do carbono- β (C-3, ppm)			
	R= H	R= 3- NO_2	R= 3,4-OMe	R= 3-F
R'= Met	146,4	143,4	146,4	145,0
R'= Et	146,3	143,3	146,3	144,9
R'= Pr	146,3	143,3	146,3	144,9
R'= i-Pr	146,2	143,3	146,2	144,8
R'= Bu	146,2	143,3	146,2	144,9
R'= s-Bu	146,2	143,3	146,2	144,8
R'= i-Bu	146,4	143,3	146,3	144,9

A série de compostos **2A-G**, com o substituinte nitro (3-NO₂), apresentaram os menores deslocamentos para o sinal **C-3** com aproximadamente 143 ppm, seguida da série dos compostos **4A-G**, com substituinte flúor (3-F) em 144 ppm. Enquanto que as séries **1A-G**, não substituídos, e **3A-G**, com os substituintes dimetóxi (3,4-OMe), apresentaram os sinais **C-3** em torno de 146 ppm. Esse comportamento observado para os valores de deslocamento está relacionado com a capacidade dos substituintes de estabilizar o híbrido de ressonância na forma de enolato, forma essa que torna o **C-3** mais carregado positivamente. Logo os substituintes que conseguem deslocar densidade eletrônica para o sistema α,β -insaturado, como o substituinte dimetóxi, favorecem a deslocalização e estabilização do híbrido enolato, cujo **C-3** está desblindado e surge em 146 ppm, seguido do substituinte flúor que doa densidade eletrônica, porém com o efeito retirador de elétrons diminuiu sua contribuição na estabilização do híbrido enolato, assim **C-3** está mais blindado em 144 ppm, por fim, o substituinte nitro é um grupo fortemente retirador de elétrons, logo não contribui com densidade na estabilização do híbrido enolato, tornando o sinal **C-3** mais blindado em 143 ppm.

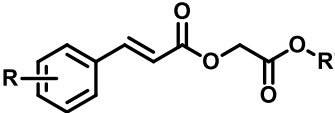
4.4 Atividade antimicrobiana dos diésteres derivados cinâmicos

Os resultados dos ensaios da atividade antibacteriana e antifúngica dos diésteres foram desenvolvidos no laboratório de microbiologia da Universidade Federal da Paraíba, coordenado pela profa. Dra. Edeltrudes de Oliveira Lima. Os resultados dos ensaios da atividade antituberculose dos diésteres foram desenvolvidos no laboratório do Centro de Biotecnologia da Universidade Federal da Paraíba, coordenado pelo prof. Dr. Valnês S. Rodrigues-Junior.

4.4.1 Atividade antifúngica

O estudo preliminar da atividade antifúngica *in vitro* dos compostos foram avaliados pelo método de microdiluição com oito cepas de fungos: *Candida. albicans* ATCC-76485, *C. tropicalis* ATCC-13803, *Trichophyton rubrum* ATCC-28188, *T. rubrum* LM-63, *Microsporum canis* ATCC-36299, *M. canis* LM-12, *Aspergillus flavus* ATCC-13013 e *A. flavus* LM-248, usando Anfotericina B (32 $\mu\text{g mL}^{-1}$) como medicamento padrão. Os resultados da atividade antifúngica contra as cepas testadas estão apresentados na tabela 6.

Tabela 6 - Resultados da avaliação da Concentração Inibitória Mínima – CIM ($\mu\text{g mL}^{-1}$) dos compostos frente a cepas de fungos.

Compostos	Concentração Inibitória Mínima / $\mu\text{g mL}^{-1}$							
	Fungos leveduriformes		Fungos filamentosos					
	<i>C. albicans</i> ATCC - 76485	<i>C. tropicalis</i> ATCC - 13803	<i>T. rubrum</i> ATCC - 28188	<i>T. rubrum</i> LM - 63	<i>M. canis</i> ATCC - 36299	<i>M. canis</i> LM - 12	<i>A. flavus</i> ATCC - 13013	<i>A. flavus</i> LM - 248
								
1A (R=H, R'=Met)	+	+	+	+	+	+	256	256
1B (R=H, R'=Et)	+	+	+	+	+	+	256	256
2B (R=3-NO ₂ , R'=Et)	+	+	1024	+	+	+	+	1024
2D (R=3-NO ₂ , R'=i-Pr)	+	+	128	+	+	+	+	1024
2E (R=3-NO ₂ , R'=Bu)	+	+	128	+	+	+	+	+
2F (R=3-NO ₂ , R'=s-Bu)	+	+	128	+	+	+	+	+
2G (R=3-NO ₂ , R'=i-Bu)	+	+	128	+	+	+	+	+
3A (R=3,4-OMe, R'=Me)	+	+	128	+	+	+	+	1024
3B (R=3,4-OMe, R'=Et)	+	+	128	+	+	+	+	+
3C (R=3,4-OMe, R'=Pr)	+	+	128	+	+	+	+	+
3D (R=3,4-OMe, R'=i-Pr)	+	+	128	+	+	+	+	1024
3E (R=3,4-OMe, R'=Bu)	+	+	128	+	+	+	+	1024
3F (R=3,4-OMe, R'=s-Bu)	+	+	128	+	+	+	+	1024
3G (R=3,4-OMe, R'=i-Bu)	+	+	128	+	+	+	+	1024
4A (R=3-F, R'=Me)	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024
4C (R=3-F, R'=Pr)	1024	1024	+	+	+	+	1024	1024
4D (R=3-F, R'=i-Pr)	1024	1024	1024	1024	+	+	1024	1024
4G (R=3-F, R'=s-Bu)	1024	1024	+	+	+	+	+	+
Anfotericina B	-	-	-	-	-	-	-	-

(+): crescimento do micro-organismo; (-): ausência de crescimento.

De maneira geral, os compostos **1A-B**, **2B**, **2D-G**, **3A-F**, **4A**, **4C-D** e **4G** apresentaram atividade antifúngica com CIM entre 128-1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$, contra ao menos uma das cepas testadas. Enquanto que os demais compostos não apresentaram atividade antifúngica contra as cepas citadas na faixa de concentrações testadas.

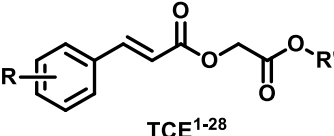
Os compostos **1A** e **1B** apresentaram inibição frente as cepas *A. flavus* LM -248 e ATCC-13013 com CIM = 256 $\mu\text{g mL}^{-1}$. O composto **2B** demonstrou inibição com CIM = 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para *T. rubrum* ATCC-28188 e *A. flavus* LM-248. Os compostos **2E**, **2F**, **2G**, **3B** e **3C** apresentaram inibição frente a cepa *T. rubrum* ATCC-28188 com CIM = 128 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Enquanto que os compostos **2D**, **3A**, **3D**, **3E**, **3F** e **3G** exibiram inibição com CIM = 128 $\mu\text{g mL}^{-1}$ frente a *T. rubrum* ATCC-28188 e, CIM = 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para *A. flavus* LM-248. O composto **4A** inibiu todas as cepas com CIM = 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

4.4.2 Atividade antibacteriana

O estudo preliminar da atividade antibacteriana *in vitro* dos compostos foram avaliados pelo método de microdiluição com seis cepas de bactérias: *Staphylococcus aureus* ATCC-25923, *S. epidermidis* ATCC-12288, *Escherichia coli* ATCC-18739, *Proteus mirabilis* ATCC-25933, *P. aeruginosa* ATCC-9027 e *Bacillus subtilis* ATCC-6633, usando Gentamicina ($64 \mu\text{g mL}^{-1}$) como medicamento padrão. Os resultados da atividade antibacteriana contra as cepas testadas estão apresentados na tabela 7.

Tabela 7 - Resultados da avaliação da Concentração Inibitória Mínima – CIM ($\mu\text{g mL}^{-1}$) dos compostos frente a cepas de bactérias.

Compostos	Concentração Inibitória Mínima / $\mu\text{g mL}^{-1}$					
	Bactérias					
	<i>S. aureus</i> ATCC-25923	<i>S. epidermidis</i> ATCC-12288	<i>P. aeruginosa</i> ATCC-9027	<i>E. coli</i> ATCC-18739	<i>P. mirabilis</i> ATCC-25933	<i>B. subtilis</i> ATCC-6633



TCE¹⁻²⁸

1B (R=H, R'=Et)	64	32	64	128	256	128
1C (R=H, R'=Pr)	1024	1024	1024	1024	+	+
1D (R=H, R'=i-Pr)	1024	1024	1024	1024	1024	1024
1E (R=H, R'=Bu)	64	256	256	256	512	512
1G (R=H, R'=i-Bu)	128	128	128	128	512	512
2B (R=3-NO ₂ , R'=Et)	+	+	+	+	1024	+
2D (R=3-NO ₂ , R'=i-Pr)	+	+	+	+	1024	+
2F (R=3-NO ₂ , R'=s-Bu)	+	+	+	+	1024	+
2G (R=3-NO ₂ , R'=i-Bu)	+	+	+	+	1024	+
3B (R=3,4-OMe, R'=Et)	+	+	+	+	1024	+
3G (R=3,4-OMe, R'=i-Bu)	+	+	+	+	1024	+
Gentamicina	-	-	-	-	-	-

(+): crescimento do micro-organismo; (-): ausência de crescimento.

De maneira geral, os compostos **1B-1F**, **2B**, **2D**, **2F**, **2G**, **3B** e **3G** apresentaram atividade antibacteriana com CIM de 32-1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$, contra ao menos uma das cepas testadas. Enquanto que os demais compostos não apresentaram atividade antibacteriana contra as cepas citadas na faixa de concentrações testadas.

Os compostos **1B**, **1D**, **1E** e **1F**, exibiram atividade inibitória frente a todas seis cepas testadas. Em particular, o composto **1B** apresentou a menor CIM de 32 $\mu\text{g mL}^{-1}$ contra *S. epidermidis* e a maior de CIM de 256 $\mu\text{g mL}^{-1}$ contra *P. mirabilis*. O **1D** apresentou CIM de 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$, já o composto **1E** exibiu CIM entre 64-512 $\mu\text{g mL}^{-1}$, cuja concentração de 64

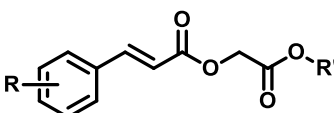
$\mu\text{g mL}^{-1}$ para a cepa de *S. aureus*, já o composto **1F** apresentou CIM variando entre 128-512 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

O composto **1C** apresentou inibição apenas para quatro cepas, todas com a CIM de 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Os demais compostos **2B**, **2D**, **2F**, **2G**, **3B** e **3G** apresentaram atividade apenas para uma cepa de bactéria, *P. mirabilis* ATCC-25933 com CIM de 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

4.4.3 Atividade antituberculose

O estudo preliminar da atividade antituberculose *in vitro* dos compostos foram avaliados pelo método de microdiluição com uma cepa de micobactéria: *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra, usando Isoniazida, Rifampicina e Moxiflaxacina como medicamentos padrões. Os resultados da atividade antituberculose contra a cepa testada estão apresentados na tabela 8.

Tabela 8 - Resultados da avaliação da Concentração Inibitória Mínima – CIM (μM) dos compostos frente a cepa *M. tuberculosis* H37Ra.

Compostos	Concentração Inibitória Mínima / μM
	Micobactéria
 TCE ¹⁻²¹	<i>M. tuberculosis</i> H37Ra
1E (R=H, R'=Bu)	500
2F (R=3-NO ₂ , R'=s-Bu)	500
2G (R=3-NO ₂ , R'=i-Bu)	250
3E (R=3,4-OMe, R'=Bu)	500
3G (R=3,4-OMe, R'=i-Bu)	500
Isoniazida	-
Rifampicina	-
Moxiflaxacina	-

(+): crescimento do micro-organismo; (-): ausência de crescimento.

De maneira geral, os compostos **1E**, **2F**, **3E** e **3G** apresentaram atividade antituberculose com CIM de 500 μM , enquanto que o composto **2G** exibiu o melhor potencial antituberculose, registrando o menor valor de CIM com 250 μM . Os demais compostos não apresentaram atividade frente a cepa *M. tuberculosis* H37Ra nas concentrações testadas.

4.5 Relação estrutura-atividade

A investigação da relação estrutura-atividade dos diésteres derivados cinâmico foi baseada nos resultados da concentração inibitória mínima sobre as cepas dos micro-organismos testados. A obtenção desses compostos com estrutura química semelhantes, que se diferenciam no tamanho da cadeia carbônica alquílica e tipo de substituintes no anel aromático, como doadores ou retiradores de elétrons, podem promover alterações significativas nas propriedades dos compostos, e assim resultar em atividades antimicrobianas distintas. Nesse sentido, os resultados obtidos no presente trabalho podem nortear o desenvolvimento de novos protótipos antimicrobianos com perfil biológico promissor.

Em relação aos ensaios frente as cepas de fungos, os diésteres da série que não possui substituinte no anel aromático (**1A-G**), em particular **1A** e **1B**, respectivamente metila e etila como cadeias alquílicas, apresentaram atividade de inibição com CIM de $256 \mu\text{g mL}^{-1}$ frente apenas as cepas *A. flavus* LM-248 e ATCC-13013, enquanto os demais compostos foram inativos. Assim, podemos sugerir com base no comportamento descrito que cadeias alquílicas curtas, metila e etila, favoreceram a atividade antifúngica, na medida que o aumento das cadeias, ou seja, o aumento da lipofilicidade para os compostos desta série, resulta na inatividade frente ao micro-organismo.

Os diésteres da série com o substituinte nitro no anel aromático (**2A-G**), em particular **2B** de cadeia etila, apresentou CIM = $1024 \mu\text{g mL}^{-1}$ frente a cepa *T. rubrum* ATCC-28188, enquanto que os compostos de **2D-G** com cadeias alquílicas com maior número de carbonos, respectivamente isopropila, butila, sec-butila e isobutila, apresentaram atividade de inibição com CIM de $128 \mu\text{g mL}^{-1}$ frente a mesma cepa, *T. rubrum* ATCC-28188. Assim, para essa série de compostos o aumento da lipofilicidade favorece um acréscimo na atividade de inibição para a cepa *T. rubrum* ATCC-28188. Além dos compostos **2B** e **2D** exibirem atividade de inibição de $1024 \mu\text{g mL}^{-1}$ frente a cepa *A. flavus* LM-248, evidenciando que a inserção do substituinte nitro no anel aromático reduz a atividade antifúngica quando comparado com a CIM de $256 \mu\text{g mL}^{-1}$ para os compostos não substituídos frente a mesma cepa, nesse caso, a atividade antimicrobiana associada ao potencial de redução do grupo nitro (PAULAI et al., 2009), principal mecanismo de ação dos nitrocompostos, foi insatisfatória contra o micro-organismo.

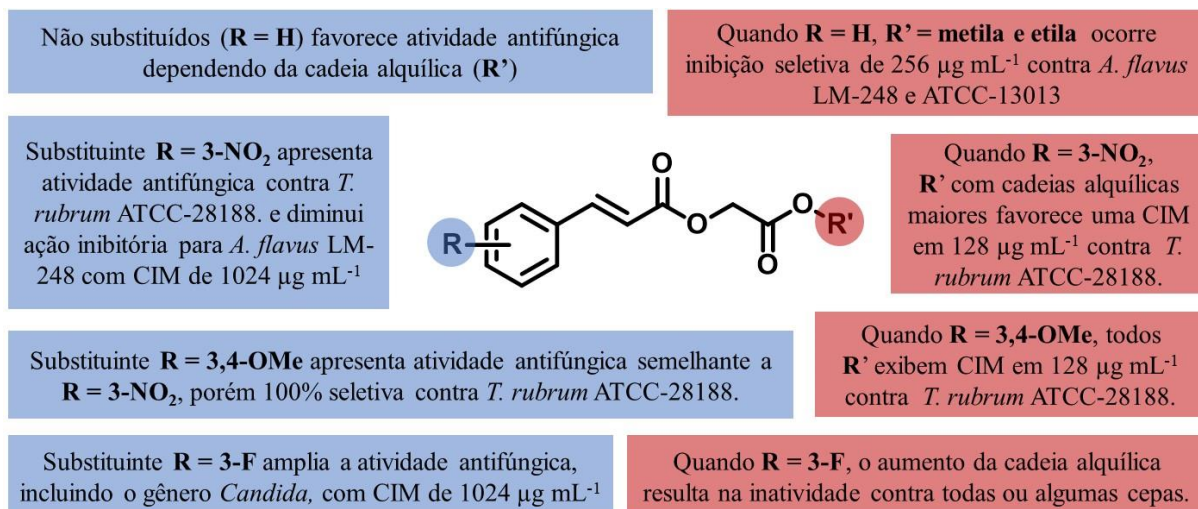
Os compostos diésteres da série com os substituintes dimetóxi (**3A-G**), todos exibiram atividade de inibição frente a cepa *T. rubrum* ATCC-28188 com CIM = $128 \mu\text{g mL}^{-1}$. Assim,

abrange um maior número de compostos com atividade antifúngica em comparação a série de compostos com o substituinte nitro frente a cepa *T. rubrum* ATCC-28188. Além disto, também há o aumento no número de moléculas ativas nessa série contra a cepa *A. flavus* LM-248, em comparação aos compostos com substituinte nitro, de dois compostos para cinco. Nesse sentido, a presença dos substituintes dimetóxi favorece uma maior seletividade para as cepas *T. rubrum* ATCC-28188 e *A. flavus* LM-248.

Os diésteres da série com o substituinte flúor no anel aromático (**4A-G**), em especial **4A** de cadeia metila, apresentou atividade de inibição frente a todas as oito cepas de fungos testadas com CIM de 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Enquanto que os compostos **4C**, **4D** e **4F** com cadeias alquílicas com maior número de carbonos, respectivamente propila, isopropila e sec-butila, apresentaram atividade de inibição para um número reduzido de cepas mantendo a CIM em 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Tornando-se a única série de compostos com atividade de inibição frente a cepas de *C. albicans* ATCC-76485 e *C. tropicalis* ATC-13803. Logo, para essa série de compostos o aumento do número de carbonos nas cadeias alquílicas resulta na inatividade frente todas ou algumas cepas. Assim como, a presença do substituinte flúor comparado ao nitro e dimetóxi proporcionou uma atividade antifúngica mais ampla em relação a quantidade de micro-organismos alvos, como a inibição de fungos leveduriformes do gênero *Candida*.

Diante das mudanças significativas nos valores de CIM em função das mudanças das cadeias alquílicas e tipos de substituintes no anel aromático, a atividade antifúngica para esses compostos foi mais eficaz na presença de cadeias alquílicas com número de carbonos pequenos, como metila e etila, além de possuir um espectro maior de atividade quando apresenta o substituinte flúor, e atividade mais seletiva na inibição de fungos filamentosos para os substituintes nitro e dimetóxi, bem como os compostos não substituídos.

Figura 26 - Relação estrutura e atividade antifúngica do diésteres.



Nesse sentido, a atividade antifúngica é favorecida com a presença de substituintes no anel aromático. O menos eficiente foi a série com o substituinte nitro, um resultado que destoa com os dados relatados na literatura, que ressaltam a relevância substituinte nitro como um grupo farmacofórico na atividade biológica, como a antifúngica. Nascimento (2017), destaca a ampla ação inibitória frente a cepas de fungos do gênero *Cândida* em ensaios *in vitro* para monoésteres derivados 2-nitrocínâmicos, comportamento esse associado ao substituinte nitro. O mais eficiente foi a série com o grupo flúor, com ampla inibição de diferentes cepas, entre fungos leveduriformes e filamentosos, um resultado promissor quando comparado a outros substituintes halogenados, como descrito no trabalho de Silva et al. (2019), relatada ação inibitória frente apenas a cepas de fungos do gênero *Cândida* em ensaios *in vitro* para monoésteres derivados 4-clorocínâmicos.

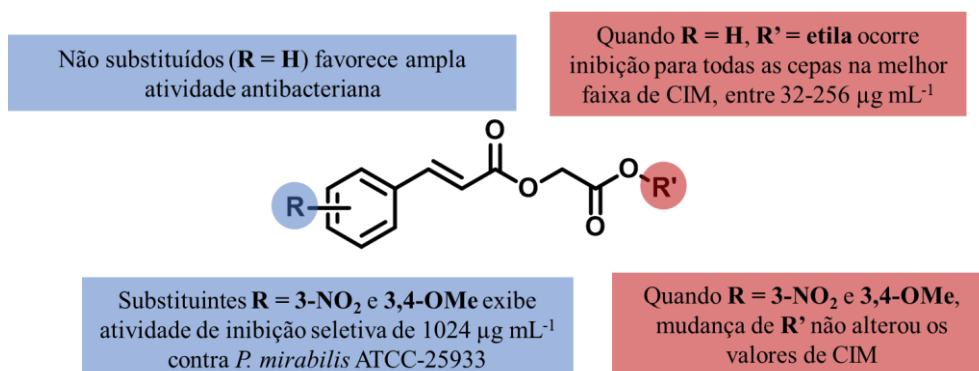
Em relação aos ensaios frente as cepas de bactérias, os diésteres da série que não possui substituinte no anel aromático (**1A-G**), especificamente **1B**, **1E** e **1F** inibiram todas as cepas com os valores de CIM entre 32-512 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Desses, O **1B**, com a cadeia alquílica etila, exibiu os menores valores CIM, como observado em 32 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para *S. epidermidis* ATCC-12228. Os compostos **1E** e **1F**, com cadeias alquílicas formadas por quatro carbonos, respectivamente butila e sec-butila, apresentaram valores de CIM maiores comparados ao **1B** para as mesmas cepas, com CIM entre 64-512 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Enquanto os compostos **1C** e **1D**, com cadeias alquílicas formada por três átomos de carbono, respectivamente propila e isopropila, exibiram CIM = 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para as cepas inibidas. Já os compostos **1A** e **1G** com cadeia metila e isobutila, respectivamente, foram inativas nas concentrações testadas. Assim, para essa série não é possível estabelecer um padrão definido por aumento da cadeia

carbônica, mas os resultados sugerem uma tendência de perda total ou parcial da atividade biológica com o aumento ou diminuição do número de carbonos definidos pela cadeia alquílica etila.

Os diésteres da série com o substituinte nitro no anel aromático (**2A-B**), em particular **2B**, **2D**, **2F** e **2G** com cadeias alquílicas formadas entre dois, três e quatro carbonos, respectivamente em etila, isopropila, sec-butila e isobutila, apresentaram atividade de inibição frente apenas a cepa *P. mirabilis* ATCC-25933 com CIM = 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$. A mesma atividade de inibição para a cepa *P. mirabilis* ATCC-25933 com concentração de 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$ foi observada para os diésteres da série com o substituinte dimetóxi no anel aromático (**3A-G**), necessariamente **3B** e **3G** com cadeias alquílicas formadas de dois e quatro carbonos, respectivamente etila e butila. Dessa forma, as variações no número de carbonos nas cadeias alquílicas para essas duas séries não demonstraram qualquer tendência ou padrão associado a atividade antibacteriana. Entretanto, as alterações dos tipos de substituintes no anel aromático foram significativas quando comparadas por série de compostos em relação a atividade antibacteriana.

É bastante expressiva a quantidade de cepas e valores de concentração inibitória associada a mudança da série de compostos não substituídos para os substituídos com os grupos nitro e dimetóxi, a presença desses substituintes diminui de seis para uma a quantidade de cepas sensíveis aos compostos, e para essa única cepa, a atividade de inibição é observada na maior concentração testada de 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Outra informação obtida entre as comparações entre as diferentes séries, tem-se em comum que os compostos que possuem a cadeia alquílica etila (**1B**, **2B**, **3B**), com dois átomos de carbono, apresentam atividade de inibição contra ao menos uma das cepas testadas para as séries.

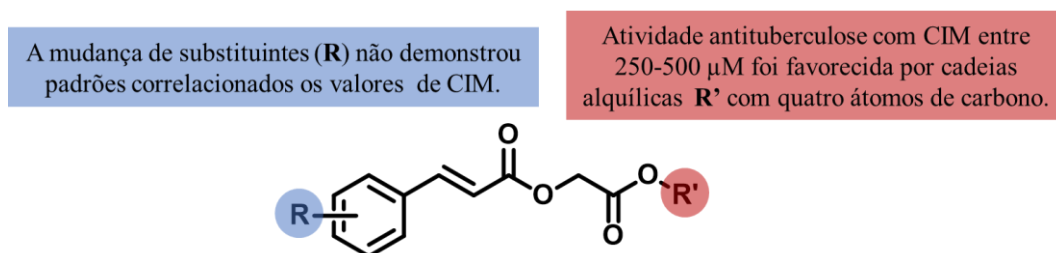
Figura 27 - Relação estrutura e atividade antibacteriana do diésteres.



Nesse sentido, a atividade antibacteriana é favorecida na ausência de substituintes no anel aromático. Nascimento (2017) e Silva et al. (2019) destacam que a presença dos substituintes nitro e cloro não demonstraram atividade inibitória a cepas de bactérias, estando em acordo com os resultados obtidos para os diésteres.

Em relação aos ensaios antituberculose frente a cepa *M. tuberculosis* H37Ra, os diésteres que apresentaram atividade de inibição foram os compostos: **1E**, não substituído e cadeia carbônica butila, **2F** e **2G**, substituinte nitro e cadeia carbônica, respectivamente sec-butila e isobutila, **3E** e **3G**, substituinte dimetóxi e cadeia carbônica, respectivamente butila e isobutila. O menor valor de CIM foi observado para o **2G** com 250 μM , enquanto que os demais compostos apresentaram uma CIM de 500 μM . Nesse sentido, a atividade antituberculose para os compostos não demonstrou relação a um padrão de substituição no anel aromático, mas indicou que as cadeias carbônicas alquílicas constituídas por quatro carbonos favorece a atividade de inibição contra a cepa *M. tuberculosis* H37Ra.

Figura 28 - Relação estrutura e atividade antituberculose do diésteres.



Rasgoti *et al.* (2008) e Guzman (2014) destacam em seus trabalhos que os derivados cinâmicos avaliados contra *Mycobacterium tuberculosis*, que possuíam variação na posição do substituinte hidroxila no anel aromático, o ácido 2-hidroxicinâmico, mostrou-se como o mais ativo com um MIC de 122 μM , enquanto os ácidos 3-hidroxicinâmico e 4-hidroxicinâmico exibiram valor MIC de 366 e 244 μM , respectivamente. Demonstrando valores de CIM com melhores resultados em comparação com o ácido cinâmico com CIM de 675 μM . Comparados aos diésteres que apresentam uma tendência na atividade de inibição para a presença de cadeias constituídas por quatro átomos de carbonos, com CIM entre 250-500 μM , esses resultados demonstram a relevância de modificações estruturais para além de interferências diretas no esqueleto cinâmico, assim, exibindo atividade biológica com base nas cadeias laterais.

5 CONCLUSÃO

Foram sintetizados vinte e oito diésteres derivados cinâmicos, entre 71-98% de rendimento, a partir da reação de acoplamento entre sais de cinamatos de potássio, obtidos da neutralização dos respectivos ácidos (95-97%), com ésteres de 2-cloroacetato, resultantes da esterificação de Fisher do ácido 2-cloroacético com álcoois (81-94%), garantindo a obtenção desses tipos de compostos em etapas sintéticas eficientes e acessíveis. Todas as estruturas químicas dos diésteres foram elucidadas por meio das técnicas espectroscópicas de IV, RMN ^1H e ^{13}C . Os ensaios antimicrobianos demonstraram diferentes atividades de inibição frente aos micro-organismos testados *in vitro*, com variações significativas dos valores de CIM (32-1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e 500-250 μM), e foram utilizados na atribuição da relação estrutura-atividade de acordo com a cadeia carbônica alquílica e tipo de substituinte no anel aromático.

Na avaliação antifúngica, os derivados não substituídos de cadeias alquílicas pequenas (metila e etila) apresentaram atividade de inibição frente as cepas *A. flavus* LM-248 e ATCC-13013. Os derivados com substituintes nitro e dimetóxi ampliaram a atividade de inibição, de modo que a atividade antifúngica do substituinte dimetóxi contra *T. rubrum* ATCC-28188 independe da cadeia alquílica. Enquanto os derivados com substituintes flúor exibiram uma atividade antifúngica mais ampla, inibindo cepas do gênero *Candida*, porém, ocorre diminuição na quantidade de cepas inibidas com o aumento da cadeia alquílica.

Na avaliação antibacteriana, os derivados não substituídos apresentaram atividade de inibição mais ampla por quantidade de cepa, além de registrar os menores valores de CIM. Enquanto que a presença dos substituintes nitro e dimetóxi, torna a atividade antibacteriana seletiva para *P. mirabilis* ATCC-25933.

Por fim, a avaliação antituberculose dos derivados demonstrou que a atividade de inibição contra a cepa *M. tuberculosis* H37Ra é pouco influenciada pelos substituintes, mas todos os compostos ativos apresentam em sua estrutura uma cadeia alquílica composta por quatro átomos de carbono.

6 PERSPECTIVAS

- Aumentar a extensão e ramificação da cadeia alquílica R' para avaliar a influência na lipofilicidade;
- Variar as posições dos substituintes no anel aromático e avaliar sua influência nas CIM;
- Ampliar os tipos de substituintes no anel aromático para averiguar diferentes efeitos estereoeletrônicos;
- Submeter os diésteres a estudos de citotoxicidade e estabilidade em meio aquoso neutro e ácido;
- Testar outras aplicabilidades como Fator de Proteção Solar – FPS.

7 METODOLOGIA

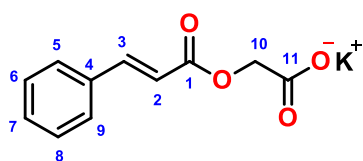
7.1 Materiais e equipamentos

Todas as sínteses para obtenção dos compostos foram realizadas no Laboratório de Pesquisa em Bioenergia e Síntese Orgânica (LPBS – UFPB). Os espectros na região de infravermelho (IV) foram realizados no Laboratório de Combustíveis e Materiais (LACOM – UFPB) utilizando um espectrômetro marca Shimadzu, modelo IR Prestige-21, por técnica ATR (reflexão total atenuada). Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram realizados no LMCA (Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise da UFPB) utilizando o espectrômetro de marca Varian, modelo Mercury (400 MHz e 500 MHz para ^1H e 101 e 126 MHz para ^{13}C). Para a solubilização das amostras foi utilizado o solvente clorofórmio deuterado (CDCl_3) e tetrametilsilano (TMS) para referência interna.

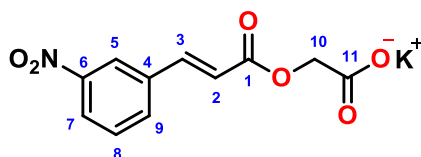
7.2 Procedimento de síntese dos intermediários e compostos finais

7.2.1 Metodologia geral para obtenção dos sais cinamatos de potássio

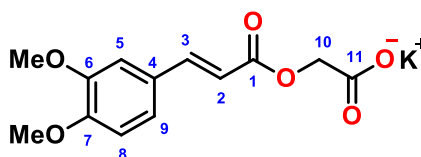
Uma solução etanólica de hidróxido de potássio (22,2 mmol) foi lentamente adicionada a um balão de fundo redondo de 250 mL, contendo uma solução do respectivo ácido cinâmico substituído (22,2 mmol) em etanol. A mistura reacional permaneceu em agitação a 60 °C durante 2 horas. Os sólidos obtidos foram filtrados e secos.



Cinamato de potássio: Rendimento 97,3%. IV(ATR): ν/cm^{-1} 3076, 3020 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 2919 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1637 ($\text{C}=\text{C}$), 1556 e 1382 ($\text{C}-\text{O}^-$).

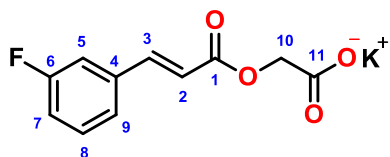


3-nitrocinamato de potássio: Rendimento: 96,4%. IV(ATR): ν/cm^{-1} 3095, 3022 (C-H_{sp^2}), 2883 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1645 ($\text{C}=\text{C}$), 1581 e 1384 ($\text{C}-\text{O}^-$), 1521 e 1350 (NO_2).



3,4-dimetoxicinamato de potássio: Rendimento 96,1%. IV(ATR): ν/cm^{-1} 3080, 3028 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 2839 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1637 ($\text{C}=\text{C}$), 1554 e 1379 ($\text{C}-\text{O}^-$), 1259 e 1134 ($\text{Me}-\text{O}-$).

C_{Ar}).

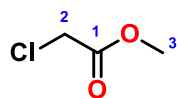


3-fluorocinamato de potássio: Rendimento 95,2 %.

IV(ATR): ν/cm^{-1} 3089, 3018 (C_{sp}²-H), 2981 (C_{sp}³-H), 1639 (C=C), 1550 e 1382 (C-O⁻), 1201 (F-C_{Ar}).

7.2.2 Metodologia geral para obtenção dos ésteres 2-cloroacetato

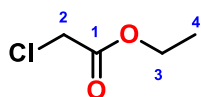
Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foram adicionados ácido 2-cloroacético (106 mmol), o respectivo álcool (30 mL) e ácido sulfúrico concentrado (1 mL). A solução foi mantida sob agitação e refluxo durante 8 horas. Em seguida, o excesso de álcool foi rotaveaporado e o resíduo foi transferido para um funil de separação e submetido à extração em 60 mL de acetato de etila, lavado com solução saturada de NaHCO₃ e solução saturada de NaCl até pH neutro e seco com sulfato de sódio anidro e filtrada. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, obtendo-se os respectivos ésteres 2-cloroacetato.



2-cloroacetato de metila: Rendimento: 91,3%. Líquido transparente. RMN

¹H - (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4,09 (s, 2H, H-2), 3,81 (s, 3H, H-3). RMN

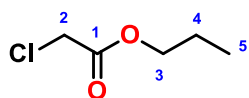
¹³C (126 MHz, CDCl₃, δ ppm): 167,85 (C-1), 53,07 (C-3), 40,72 (C-2).



2-cloroacetato de etila: Rendimento: 94,4%. Líquido transparente. RMN

¹H - (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4,24 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-3), 4,04 (s, 2H,

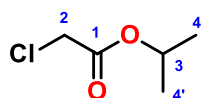
H-2), 1,29 (t, J = 8.4 Hz, 3H, H-4). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃, δ ppm): 167.41 (C-1), 62.37 (C-3), 41.04 (C-2), 14.17 (C-4).



2-cloroacetato de propila: Rendimento: 92,1%. Líquido transparente.

RMN ¹H - (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4,16 (t, J = 6.7 Hz, 2H, H-3), 4,07

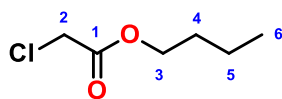
(s, 2H, H-2), 1,76 – 1.65 (m, 2H, H-4), 0,96 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H-5). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃, δ ppm): 167,50 (C-1), 67,85 (C-3), 40,99 (C-2), 21,91 (C-4), 10,29 (C-5).



2-cloroacetato de isopropila: Rendimento: 88,3%. Líquido transparente.

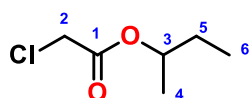
RMN ¹H - (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5,09 (hept, J = 6.3 Hz, 1H, H-3), 4,03

(s, 2H, H-2), 1,29 (d, J = 6.3 Hz, 6H, H-4 e 4'). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃, δ ppm): 166,91 (C-1), 41,30 (C-2), 21,71 (C-4 e 4').

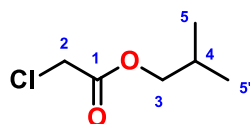


2-cloroacetato de butila: Rendimento: 93,4%. Líquido transparente.

RMN ^1H - (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4,20 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-3), 4,06 (s, 2H, H-2), 1,70 – 1,62 (m, 2H, H-4), 1,45 – 1,35 (m, 2H, H-5), 0,94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-6). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 167,52 (C-1), 66,20 (C-3), 41,01 (C-2), 30,56 (C-4), 19,08 (C-5), 13,70 (C-6).



2-cloroacetato de sec-butila: Rendimento: 86,4%. Líquido transparente. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4,98 – 4,89 (m, 1H, H-3), 4,04 (s, 2H, H-2), 1,70 – 1,54 (m, 2H, H-5), 1,26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-4), 0,92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-6). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 167,15 (C-1), 74,79 (C-3), 41,30 (C-2), 28,75 (C-5), 19,37 (C-4), 9,64 (C-6).

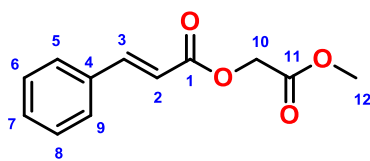


2-cloroacetato de isobutila: Rendimento: 81,8%. Líquido transparente.

RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4,05 (s, 2H, H-2), 3,95 (d, 2H, H-3), 1,96 (m, 1H, H-4), 0,93 (d, 6H, H-5 e H-5'). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 167,5 (C-1), 72,2 (C-3), 41,0 (C-2), 27,7 (C-4), 19,0 (C-5 e 5').

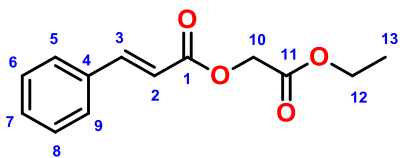
7.2.3 Metodologia geral para obtenção dos diésteres derivados cinâmicos

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foram transferidos 5 mL de dimetilformamida (DMF), e adicionados com equivalência de 1,1:1 os respectivos cinamato de potássio (2,96 mmol) e 2-cloroacetato (2,69 mmol). A mistura foi mantida sob agitação e aquecida a 70 °C durante 12 horas. Após esse período, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e vertida em água gelada. Os compostos que precipitaram foram filtrados a vácuo e recristalizados em etanol/água, enquanto que os compostos que não precipitaram foram submetidos a extração em 40 mL de acetato de etila, lavado com solução saturada de NaHCO_3 e solução saturada de NaCl até pH neutro e seco com sulfato de sódio anidro e filtrada. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, obtendo-se os respectivos diésteres. Os diésteres sólidos foram recristalizados em uma mistura de solventes Etanol:Água (9:1), e alguns dos compostos líquidos purificados por coluna cromatográfica com eleuente AcOEt:Hex (8:2).



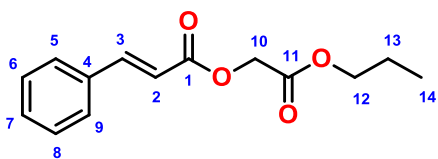
2-metóxi-2-oxo-(E)-cinamato de etila (1A): Rendimento:

71,2%. Sólido branco com p.f. 45-46 °C. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,78 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 7,54 (dd, 6.6, 3.1 Hz, 2H, H-5 e H-9), 7,39 (m, 3H, H-6, H-8 e H-7), 6,52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 4,75 (s, 2H, H-10), 3,79 (s, 3H, H-12). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 168,51 (C-11), 166,25 (C-1), 146,44 (C-3), 134,28 (C-4), 130,71 (C-7), 129,04 (C-6 e C-8), 128,36 (C-5 e C-9), 116,88 (C-2), 60,84 (C-10), 52,37 (C-12). IV (ATR, cm^{-1}): 3061, 3028 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2953 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1761 (C=O), 1716 (C=O_{conj}), 1633 (C=C), 1149 (C-O).



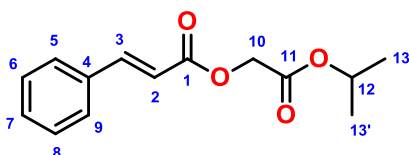
2-etóxi-2-oxo-(E)-cinamato de etila (1B): Rendimento:

74,7%. Sólido branco com p.f. 36-38 °C. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,78 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 7,54 (dd, $J = 6.6$, 3.1 Hz, 2H, H-5 e H-9), 7,39 (m, 3H, H-6, H-8 e H-7), 6,53 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 4,74 (s, 2H, H-10), 4,25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, C-12), 1,30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, C-13). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 168,06 (C-11), 166,28 (C-1), 146,35 (C-3), 134,32 (C-4), 130,69 (C-7), 129,05 (C-6 e C-8), 128,36 (C-5 e C-9), 116,97 (C-2), 61,56 (C-12), 61,00 (C-10), 14,24 (C-13). IV (ATR, cm^{-1}): 3061, 3028 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2983, 2947 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1757 (C=O), 1718 (C=O_{conj}), 1635 (C=C), 1151 (C-O).



2-propóxi-2-oxo-(E)-cinamato de etila (1C):

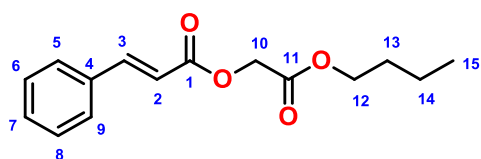
Rendimento: 83,8%. Sólido branco com p.f. 34-35 °C. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,78 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 7,54 (dd, $J = 6.6$, 3.0 Hz, 2H, H-5 e H-9), 7,39 (m, 3H, H-6, H-8 e H-7), 6,52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 4,74 (s, 2H, H-10), 4,15 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-12), 1,69 (m, 2H, H-13), 0,95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-14). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 168,10 (C-11), 166,24 (C-1), 146,28 (C-3), 134,29 (C-4), 130,65 (C-7), 129,01 (C-6 e C-8), 128,32 (C-5 e C-9), 116,94 (C-2), 67,03 (C-12), 60,93 (C-10), 21,99 (C-13), 10,34 (C-14). IV (ATR, cm^{-1}): 3062, 3028 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2968, 2879 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1759 (C=O), 1720 (C=O_{conj}), 1635 (C=C), 1149 (C-O).



2-isopropóxi-2-oxo-(E)-cinamato de etila (1D):

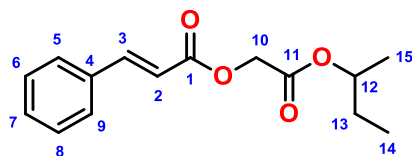
Rendimento: 86,1%. Sólido branco com p.f. 54-56 °C.

RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,78 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 7,53 (dd, $J = 6.6$, 3.0 Hz, 2H, H-5 e H-9), 7,39 (m, 3H, H-6, H-8 e H-7), 6,53 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 5,12 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-12), 4,70 (s, 2H, H-10), 1,28 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, H-13 e H-13'). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 167,56 (C-11), 166,26 (C-1), 146,23 (C-3), 134,33 (C-4), 130,64 (C-7), 129,02 (C-6 e C-8), 128,33 (C-5 e C-9), 117,02 (C-2), 69,38 (C-12), 61,16 (C-10), 21,83 (C-13 e C-13'). IV (ATR, cm^{-1}): 3061, 3028 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2985, 2933 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1757 (C=O), 1714 (C=O_{conj}), 1635 (C=C), 1157 (C-O).



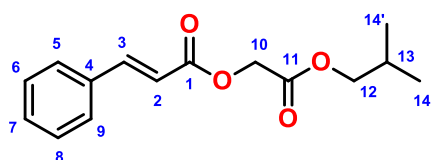
2-butóxi-2-oxo-(E)-cinamato de etila (1E):

Rendimento: 92,1%. Líquido viscoso incolor. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,77 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 7,53 (dd, $J = 6.6$, 3.1 Hz, 2H, H-5 e H-9), 7,38 (m, 3H, H-6, H-8 e H-7), 6,52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 4,73 (s, 2H, H-10), 4,19 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-11), 1,64 (m, 2H, H-13), 1,38 (m, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-14), 0,93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-15). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 168,07 (C-11), 166,21 (C-1), 146,25 (C-3), 134,27 (C-4), 130,63 (C-7), 128,99 (C-6 e C-8), 128,29 (C-5 e C-9), 116,93 (C-2), 65,32 (C-12), 60,92 (C-10), 30,60 (C-13), 19,08 (C-14), 13,69 (C-15). IV (ATR, cm^{-1}): 3061, 3028 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2958, 2873 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1759 (C=O), 1720 (C=O_{conj}), 1635 (C=C), 1151 (C-O).



2-sec-butóxi-2-oxo-(E)-cinamato de etila (1F):

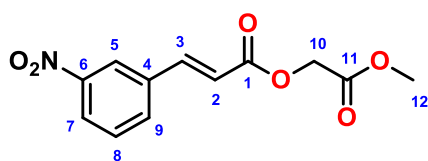
Rendimento: 81,6%. Líquido viscoso incolor. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,77 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 7,53 (dd, $J = 6.6$, 3.1 Hz, 2H, H-5 e H-9), 7,38 (m, 3H, H-6, H-8 e H-7), 6,52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 4,96 (m, 1H, H-12), 4,71 (s, 2H, H-10), 1,60 (m, 2H, H-13), 1,25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-15), 0,91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-14). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 167,70 (C-11), 166,24 (C-1), 146,18 (C-3), 134,31 (C-4), 130,62 (C-7), 129,00 (C-6 e C-8), 128,30 (C-5 e C-9), 117,00 (C-2), 73,85 (C-12), 61,11 (C-10), 28,80 (C-13), 19,43 (C-15), 9,62 (C-14). IV (ATR, cm^{-1}): 3061, 3028 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2976, 2939 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1753 (C=O), 1720 (C=O_{conj}), 1635 (C=C), 1151 (C-O).



2-isobutóxi-2-oxo-(E)-cinamato de etila (1G):

Rendimento: 71,3%. Líquido viscoso incolor. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,78 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-3),

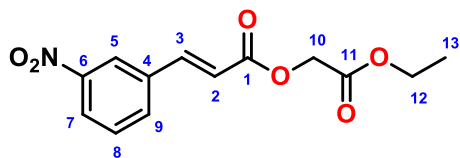
7,54 (dd, $J = 6.6, 3.1$ Hz, 2H, H-5 e H-9), 7,40 (m, 3H, H-6, H-8 e H-7), 6,53 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 4,76 (s, 2H, H-10), 3,98 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-12), 1,97 (m, 1H, H-13), 0,94 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, H-14 e H-14'). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 168,15 (C-11), 166,31 (C-1), 146,36 (C-3), 134,32 (C-4), 130,71 (C-7), 129,06 (C-6 e C-8), 128,37 (C-5 e C-9), 116,96 (C-2), 71,49 (C-12), 60,97 (C-10), 27,83 (C-13), 19,09 (C-14 e C-14'). IV (ATR, cm^{-1}): 3062, 3028 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2960, 2873 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1759 (C=O), 1720 (C=O_{conj}), 1635 (C=C), 1151 (C-O).



2-metóxi-2-oxo-(E)-3-nitrocinnamato de etila (2A):

Rendimento: 94,4%. Sólido branco com p.f. 92-94 °C.

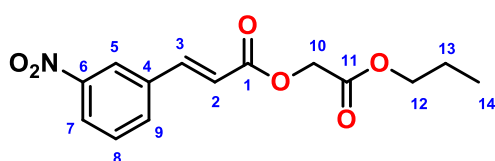
RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8,40 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-5), 8,25 (ddd, $J = 8.2, 2.2, 1.0$ Hz, 1H, H-7), 7,85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 7,81 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-3), 7,61 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-8), 6,65 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 4,79 (s, 2H, H-10), 3,81 (s, 3H, H-12). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 168,23 (C-11), 165,43 (C-1), 148,83 (C-6), 143,43 (C-3), 135,98 (C-4), 133,83 (C-9), 130,16 (C-8), 124,94 (C-7), 122,74 (C-5), 120,10 (C-2), 61,05 (C-10), 52,48 (C-12). IV (ATR, cm^{-1}): 3070 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2954, 2824 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1755 (C=O), 1712 (C=O_{conj}), 1641 (C=C), 1525 e 1352 (N-O), 1165 (C-O).



2-etóxi-2-oxo-(E)-3-nitrocinnamato de etila (2B):

Rendimento: 84,5%. Sólido branco com p.f. 66-67 °C.

RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8,40 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-5), 8,25 (ddd, $J = 8.2, 2.2, 1.0$ Hz, 1H, H-7), 7,85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 7,81 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-3), 7,61 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-8), 6,66 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 4,77 (s, 2H, H-10), 4,27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-12), 1,31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-13). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 167,78 (C-11), 165,47 (C-1), 148,84 (C-6), 143,35 (C-3), 136,02 (C-4), 133,83 (C-9), 130,16 (C-8), 124,93 (C-7), 122,75 (C-5), 120,19 (C-2), 61,71 (C-12), 61,21 (C-10), 14,25 (C-13). IV (ATR, cm^{-1}): 3074 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2987 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1735 (C=O), 1716 (C=O_{conj}), 1639 (C=C), 1531 e 1350 (N-O), 1161 (C-O).

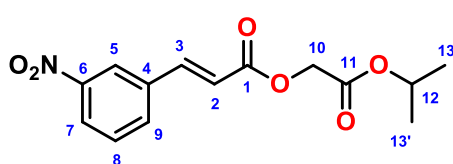


2-propóxi-2-oxo-(E)-3-nitrocinnamato de etila (2C):

Rendimento: 91,2%. Sólido branco com p.f. 55-57 °C.

RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8,40 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-5), 8,25 (ddd, $J = 8.2, 2.2, 0.9$ Hz,

1H, H-7), 7,85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 7,81 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-3), 7,61 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-8), 6,66 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 4,78 (s, 2H, H-10), 4,17 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-12), 1,70 (m, 2H, H-13), 0,96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-14). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 167,86 (C-11), 165,47 (C-1), 148,84 (C-6), 143,34 (C-3), 136,02 (C-4), 133,82 (C-9), 130,16 (C-8), 124,92 (C-7), 122,75 (C-5), 120,20 (C-2), 67,21 (C-12), 61,19 (C-10), 22,02 (C-13), 10,38 (C-14). IV (ATR, cm^{-1}): 3078 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2933, 2954 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1749 (C=O), 1720 (C=O_{conj}), 1643 (C=C), 1523 e 1344 (N-O), 1163 (C-O).

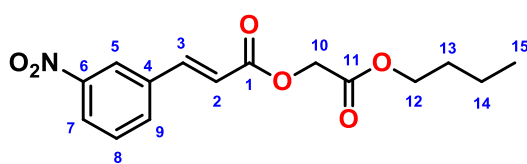


2-isopropóxi-2-oxo-(E)-3-nitrocinnamato de etila (2D):

Rendimento: 98,6%. Sólido branco com p.f. 86-88 °C.

RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8,40 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-5), 8,25 (ddd, $J = 8.2, 2.1, 0.7$ Hz, 1H, H-7),

7,85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-9), 7,81 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-3), 7,60 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-8), 6,66 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 5,13 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-12), 4,73 (s, 2H, H-10), 1,29 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, H-13 e H-13'). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 167,31 (C-11), 165,48 (C-1), 148,84 (C-6), 143,27 (C-3), 136,05 (C-4), 133,82 (C-9), 130,16 (C-8), 124,91 (C-7), 122,75 (C-5), 120,26 (C-2), 69,61 (C-12), 61,40 (C-10), 21,86 (C-13 e C-13'). IV (ATR, cm^{-1}): 3076 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2953, 2987 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1734 (C=O), 1718 (C=O_{conj}), 1643 (C=C), 1523 e 1350 (N-O), 1159 (C-O).



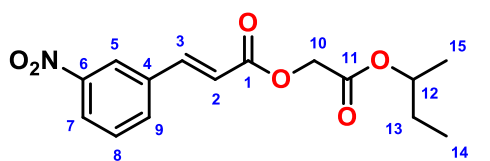
2-butóxi-2-oxo-(E)-3-nitrocinnamato de etila (2E):

Rendimento: 95,5%. Sólido branco com p.f. 52-54 °C.

RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm):

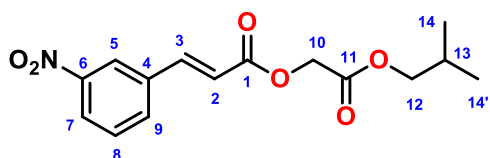
8,40 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-5), 8,25 (ddd, $J = 8.2,$

2.2, 1.0 Hz, 1H, H-7), 7,85 (dd, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 7,81 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-3), 7,61 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-8), 6,65 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 4,77 (s, 2H, H-10), 4,21 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-12), 1,66 (m, 2H, H-13), 1,39 (m, 2H, H-14), 0,94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, C-15). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 167,86 (C-11), 165,46 (C-1), 148,83 (C-6), 143,32 (C-3), 136,02 (C-4), 133,81 (C-9), 130,16 (C-8), 124,91 (C-7), 122,73 (C-5), 120,19 (C-2), 65,52 (C-12), 61,19 (C-10), 30,63 (C-13), 19,12 (C-14), 13,75 (C-15). IV (ATR, cm^{-1}): 3076 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2954, 2970 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1739 (C=O), 1718 (C=O_{conj}), 1641 (C=C), 1525 e 1350 (N-O), 1159 (C-O).



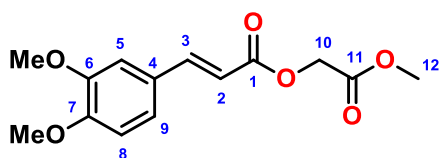
2-sec-butóxi-2-oxo-(E)-3-nitrocinamato de etila

(2F): Rendimento: 80,4%. Sólido branco com p.f. 56-57 °C. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8,40 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-5), 8,25 (ddd, $J = 8.2, 2.2, 1.0$ Hz, 1H, H-7), 7,85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 7,81 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H-3), 7,60 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-8), 6,66 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 4,97 (m, 1H, H-12), 4,74 (s, 2H, H-10), 1,61 (m, 2H, H-13), 1,26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-15), 0,92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-14). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 167,49 (C-11), 165,50 (C-1), 148,86 (C-6), 143,28 (C-3), 136,07 (C-4), 133,83 (C-9), 130,17 (C-8), 124,92 (C-7), 122,76 (C-5), 120,28 (C-2), 74,14 (C-12), 61,39 (C-10), 28,86 (C-13), 19,50 (C-15), 9,70 (C-14). IV (ATR, cm^{-1}): 3086 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2939, 2976 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1753 (C=O), 1712 (C=O_{conj}), 1637 (C=C), 1529 e 1350 (N-O), 1163 (C-O).



2-isobutóxi-2-oxo-(E)-3-nitrocinamato de etila

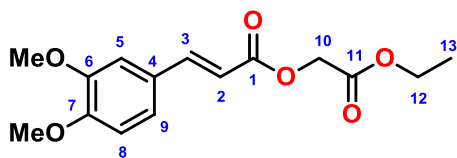
(2G): Rendimento: 82,5%. Sólido branco com p.f. 75-76 °C. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8,40 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-5), 8,25 (ddd, $J = 8.2, 2.1, 0.8$ Hz, 1H, H-7), 7,85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-9), 7,81 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-3), 6,65 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 4,78 (s, 2H, H-10), 3,99 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-12), 1,98 (m, 1H, H-13), 0,95 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, H-14 e H-14'). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 167,83 (C-11), 165,45 (C-1), 148,87 (C-6), 143,32 (C-3), 136,04 (C-4), 133,80 (C-9), 130,15 (C-8), 124,91 (C-7), 122,74 (C-5), 120,22 (C-2), 71,59 (C-12), 61,17 (C-10), 27,83 (C-13), 19,07 (C-14 e C-14'). IV (ATR, cm^{-1}): 3072 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2960, 2897 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1743 (C=O), 1718 (C=O_{conj}), 1643 (C=C), 1523 e 1352 (N-O), 1157 (C-O).



2-metóxi-2-oxo-(E)-3,4-dimetoxicinamato de etila

(3A): Rendimento: 98,5%. Sólido branco com p.f. 74-75 °C. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,72 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-3), 7,12 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, H-9), 7,07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-5), 6,87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-8), 6,40 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-2), 4,75 (s, 2H, H-10), 3,92 (s, 6H, OMe), 3,79 (s, 3H, H-12). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 168,64 (C-11), 166,47 (C-1), 151,52 (C-6), 149,3 (C-7), 146,38 (C-3), 127,25 (C-4), 123,09 (C-9), 114,45 (C-2), 111,14 (C-8), 109,80 (C-5), 60,75 (C-10), 56,08 (OMe), 56,00

(OMe), 52,37 (C-12). IV (ATR, cm^{-1}): 3078, 3016 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2999, 2956 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1755 (C=O), 1701 (C=O_{conj}), 1625 (C=C), 1020 (O-Me).

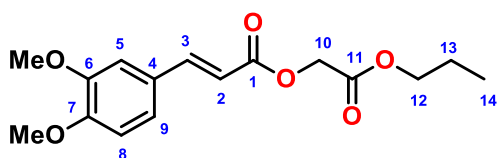


2-etóxi-2-oxo-(E)-3,4-dimetoxicinamato de etila (3B):

Rendimento: 85,5%. Sólido branco com p.f. 71-73 °C.

RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,72 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H-3), 7,12 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H, H-9), 7,07

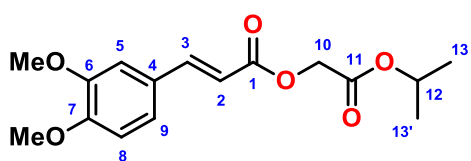
(d, J = 2.0 Hz, 1H, H-5), 6,87 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-8), 6,40 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H-2), 4,73 (s, 2H, H-10), 4,26 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-12), 3,92 (s, 6H, OMe), 1,30 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-13). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 168,18 (C-11), 166,49 (C-1), 151,50 (C-6), 149,35 (C-7), 146,27 (C-3), 127,29 (C-4), 123,07 (C-9), 114,55 (C-2), 111,14 (C-8), 109,80 (C-5), 61,54 (C-12), 60,89 (C-10), 56,08 (OMe), 56,00 (OMe), 14,24 (C-13). IV (ATR, cm^{-1}): 3068, 3007 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2976, 2939 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1757 (C=O), 1703 (C=O_{conj}), 1626 (C=C), 1018 (O-Me).



2-propóxi-2-oxo-(E)-3,4-dimetoxicinamato de

etila (3C): Rendimento: 90,4%. Sólido branco com p.f. 65-66 °C. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,73 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H-3), 7,13 (dd, J =

8.3, 2.0 Hz, 1H, H-9), 7,08 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-5), 6,88 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-8), 6,41 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H-2), 4,75 (s, 2H, H-10), 4,16 (t, J = 6.7 Hz, 2H, H-12), 3,92 (s, 6H, OMe), 1,70 (m, 2H, H-13), 0,96 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-14). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 168,25 (C-11), 166,49 (C-1), 151,49 (C-6), 149,34 (C-7), 146,25 (C-3), 127,28 (C-4), 123,05 (C-9), 114,55 (C-2), 111,13 (C-8), 109,79 (C-5), 67,04 (C-12), 60,86 (C-10), 56,07 (OMe), 55,99 (OMe), 22,00 (C-13), 10,37 (C-14). IV (ATR, cm^{-1}): 3066, 3014 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2970, 2935 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1755 (C=O), 1705 (C=O_{conj}), 1624 (C=C), 1020 (O-Me).



2-isopropóxi-2-oxo-(E)-3,4-dimetoxicinamato de

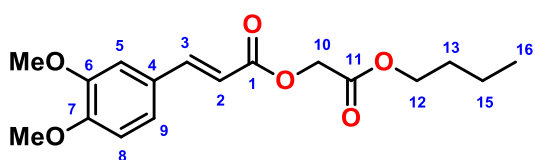
etila (3D): Rendimento: 91,7%. Sólido branco com p.f.

103-104 °C. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm):

7,72 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H-3), 7,12 (dd, J = 8.3, 2.0

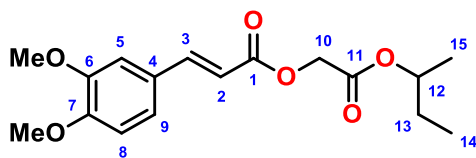
Hz, 1H, H-9), 7,07 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-5), 6,87 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-8), 6,40 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H-2), 5,12 (hept, J = 6.3 Hz, 1H, H-12), 4,70 (s, 2H, H-10), 3,92 (s, 6H, OMe), 1,28

(d, $J = 6.3$ Hz, 6H, H-13 e H-13'). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 167,71 (C-11), 166,51 (C-1), 151,48 (C-6), 149,35 (C-7), 146,19 (C-3), 127,32 (C-4), 123,05 (C-9), 114,63 (C-2), 111,14 (C-8), 109,80 (C-5), 69,37 (C-12), 61,08 (C-10), 56,08 (OMe), 56,00 (OMe), 21,85 (C-13 e C-13'). IV (ATR, cm^{-1}): 3068, 3003 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2981, 2935 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1749 (C=O), 1691 (C=O_{conj}), 1624 (C=C), 1020 (O-Me).



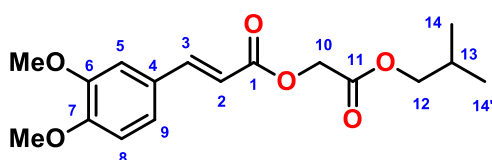
2-butóxi-2-oxo-(E)-3,4-dimetoxicinamato de etila (3E): Rendimento: 85,6%. Sólido branco com p.f. 78-79 °C. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,12 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, H-9), 7,07

(d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-5), 6,87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-8), 6,40 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-2), 4,74 (s, 2H, H-10), 4,20 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-12), 3,92 (s, 6H, OMe), 1,65 (m, 2H, H-13), 1,39 (m, 2H, H-14), 0,94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-15). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 168,26 (C-11), 166,49 (C-1), 151,50 (C-6), 149,35 (C-7), 146,25 (C-3), 127,30 (C-4), 123,06 (C-9), 114,56 (C-2), 111,14 (C-8), 109,80 (C-5), 65,37 (C-12), 60,88 (C-10), 56,08 (OMe), 56,00 (OMe), 30,64 (C-13), 19,12 (C-14), 13,76 (C-15). IV (ATR, cm^{-1}): 3064, 3032 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2960, 2927 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1749 (C=O), 1691 (C=O_{conj}), 1625 (C=C), 1016 (O-Me).



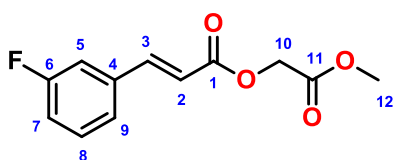
2-sec-butóxi-2-oxo-(E)-3,4-dimetoxicinamato de etila (3F): Rendimento: 84,7%. Sólido branco com p.f. 51-52 °C. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,72 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, 3-H), 7,12 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz,

1H, 9-H), 7,07 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-5), 6,87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-8), 6,40 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-2), 4,96 (m, 1H, H-12), 4,71 (s, 2H, H-10), 3,92 (s, 6H, OMe), 1,59 (m, 2H, H-13), 1,25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-15), 0,91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-14). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 167,88 (C-11), 166,52 (C-1), 151,48 (C-6), 149,36 (C-7), 146,18 (C-3), 127,33 (C-4), 123,05 (C-9), 114,65 (C-2), 111,15 (C-8), 109,81 (C-5), 73,88 (C-12), 61,06 (C-10), 56,09 (OMe), 56,01 (OMe), 28,84 (C-13), 19,48 (C-15), 9,68 (C-14). IV (ATR, cm^{-1}): 3066, 3010 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2970, 2939 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1745 (C=O), 1705 (C=O_{conj}), 1624 (C=C), 1018 (O-Me).



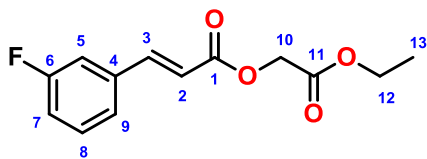
2-isobutóxi-2-oxo-(E)-3,4-dimetoxicinamato de etila (3G): Rendimento: 85,2%. Sólido branco com p.f. 66-67 °C. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm):

7,72 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-3), 7,12 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, H-9), 7,07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-5), 6,87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-8), 6,40 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-2), 4,75 (s, 2H, H-10), 3,98 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-12), 3,92 (s, 6H, OMe), 1,97 (m, 1H, H-13), 0,94 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, H-14 e H-14'). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 168,25 (C-11), 166,51 (C-1), 151,51 (C-6), 149,36 (C-7), 146,26 (C-3), 127,30 (C-4), 123,07 (C-9), 114,57 (C-2), 111,15 (C-8), 109,81 (C-5), 71,45 (C-12), 60,86 (C-10), 56,09 (OMe), 56,01 (OMe), 27,81 (C-13), 19,08 (C-14 e C-14'). IV (ATR, cm^{-1}): 3066, 3016 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2951, 2912 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1753 (C=O), 1703 (C=O_{conj}), 1625 (C=C), 1020 (O-Me).



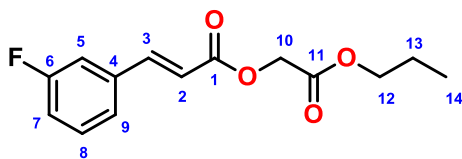
2-metóxi-2-oxo-(E)-3-fluorocinamato de etila (4A):

Rendimento: 71,3%. Sólido branco com p.f. 55-56 °C. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,73 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 7,37 (td, $J = 7.9, 5.7$ Hz, 1H, H-8), 7,31 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 7,23 (m, 1H, H-5), 7,10 (tdd, $J = 8.3, 2.5, 1.1$ Hz, 1H, H-7), 6,52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 4,76 (s, 2H, H-10), 3,80 (s, 3H, H-12). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 168,41 (C-11), 165,91 (C-1), 163,13 (d, $J = 247.0$ Hz, C-6), 145,00 (d, $J = 2.7$ Hz, C-3), 136,50 (d, $J = 7.7$ Hz, C-4), 130,63 (d, $J = 8.2$ Hz, C-8), 124,36 (d, $J = 2.9$ Hz, C-9), 118,31 (C-2), 117,60 (d, $J = 21.4$ Hz, C-5), 114,60 (d, $J = 22.0$ Hz, C-7), 60,93 (C-10), 52,44 (C-12). IV (ATR, cm^{-1}): 3076 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2960 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1747 (C=O), 1716 (C=O_{conj}), 1637 (C=C), 1234 (C-F), 1153 (C-O).



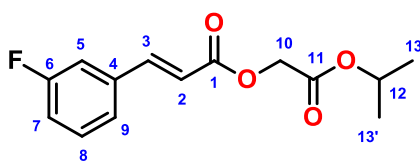
2-etóxi-2-oxo-(E)-3-fluorocinamato de etila (4B):

Rendimento: 76,1%. Sólido branco com p.f. 37-39 °C. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,73 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 7,37 (td, $J = 7.9, 5.7$ Hz, 1H, H-8), 7,31 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 7,23 (m, 1H, H-5), 7,10 (tdd, $J = 8.3, 2.5, 1.1$ Hz, 1H, H-7), 6,52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 4,74 (s, 2H, H-10), 4,26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-12), 1,30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-13). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 167,95 (C-11), 165,93 (C-1), 163,13 (d, $J = 247.0$ Hz, C-6), 144,90 (d, $J = 2.7$ Hz, C-3), 136,53 (d, $J = 7.8$ Hz, C-4), 130,63 (d, $J = 8.3$ Hz, C-8), 124,35 (d, $J = 2.9$ Hz, C-9), 118,39 (C-2), 117,57 (d, $J = 21.4$ Hz, C-5), 114,59 (d, $J = 22.0$ Hz, C-7), 61,64 (C-12), 61,09 (C-10), 14,25 (C-13). IV (ATR, cm^{-1}): 3064 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2995 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1743 (C=O), 1718 (C=O_{conj}), 1639 (C=C), 1224 (C-F), 1145 (C-O).



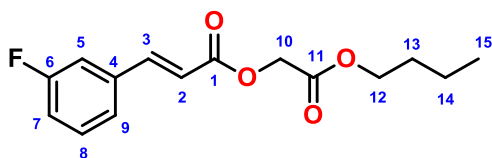
2-propóxi-2-oxo-(E)-3-fluorcinamato de etila (4C):

Rendimento: 85,3%. Líquido viscoso incolor. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,73 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 7,37 (td, $J = 7.9, 5.7$ Hz, 1H, H-8), 7,31 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 7,23 (m, 1H, H-5), 7,10 (tdd, $J = 8.3, 2.5, 1.1$ Hz, 1H, H-7), 6,52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 4,75 (s, 2H, H-10), 4,16 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-12), 1,69 (m, 3H, H-13), 0,95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-14). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 168,04 (C-11), 165,94 (C-1), 163,14 (d, $J = 247.0$ Hz, C-6), 144,90 (d, $J = 2.7$ Hz, C-3), 136,54 (d, $J = 7.7$ Hz, C-4), 130,63 (d, $J = 8.2$ Hz, C-8), 124,35 (d, $J = 2.9$ Hz, C-9), 118,40 (C-2), 117,57 (d, $J = 21.5$ Hz, C-5), 114,60 (d, $J = 22.0$ Hz, C-7), 67,15 (C-12), 61,07 (C-10), 22,03 (C-13), 10,39 (C-14). IV (ATR, cm^{-1}): 3068 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2968 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1759 (C=O), 1724 (C=O_{conj}), 1639 (C=C), 1213 (C-F), 1153 (C-O).



2-isopropóxi-2-oxo-(E)-3-fluorcinamato de etila (4D):

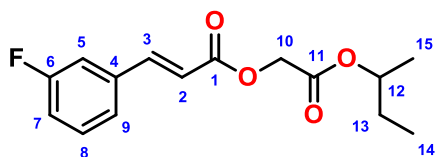
Rendimento: 74,5%. Sólido branco com p.f. 44-45 °C. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,73 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 7,37 (td, $J = 7.9, 5.7$ Hz, 1H, H-8), 7,31 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 7,23 (m, 1H, H-5), 7,10 (tdd, $J = 8.3, 2.5, 1.1$ Hz, 1H, H-7), 6,52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 5,12 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-12), 4,71 (s, 2H, H-10), 1,28 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, H-13 e H-13'). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 167,49 (C-11), 165,95 (C-1), 163,14 (d, $J = 246.9$ Hz, C-6), 144,83 (d, $J = 2.7$ Hz, C-3), 136,56 (d, $J = 7.7$ Hz, C-4), 130,62 (d, $J = 8.3$ Hz, C-8), 124,34 (d, $J = 2.9$ Hz, C-9), 118,46 (C-2), 117,55 (d, $J = 21.4$ Hz, C-5), 114,59 (d, $J = 22.0$ Hz, C-7), 69,52 (C-12), 61,28 (C-10), 21,87 (C-13 e C-13'). IV (ATR, cm^{-1}): 3064 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2987 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1732 (C=O), 1720 (C=O_{conj}), 1639 (C=C), 1226 (C-F), 1145 (C-O).



2-butóxi-2-oxo-(E)-3-fluorcinamato de etila (4E):

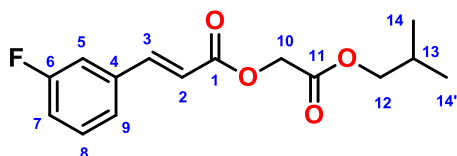
Rendimento: 96,1%. Líquido viscoso incolor. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,73 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 7,37 (td, $J = 7.9, 5.7$ Hz, 1H, H-8), 7,31 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 7,23 (m, 1H, H-5), 7,10 (tdd, $J = 8.3, 2.5, 1.1$ Hz, 1H, H-7), 6,52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 4,74 (s, 2H, H-10), 4,20 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-12), 1,65 (m, 2H, H-13), 1,39 (m, 2H, H-14), 0,94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-15). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm):

168,04 (C-11), 165,94 (C-1), 163,13 (d, $J = 247.0$ Hz, C-6), 144,89 (d, $J = 2.7$ Hz, C-3), 136,54 (d, $J = 7.7$ Hz, C-4), 130,63 (d, $J = 8.3$ Hz, C-8), 124,34 (d, $J = 2.9$ Hz, C-9), 118,40 (C-2), 117,57 (d, $J = 21.4$ Hz, C-5), 114,59 (d, $J = 22.0$ Hz, C-7), 65,47 (C-12), 61,07 (C-10), 30,65 (C-13), 19,14 (C-14), 13,77 (C-15). IV (ATR, cm^{-1}): 3070 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2960 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1759 (C=O), 1724 (C=O_{conj}), 1639 (C=C), 1211 (C-F), 1155 (C-O).



2-sec-butóxi-2-oxo-(E)-3-fluorocinamato de etila (4F):

Rendimento: 75,7%. Líquido viscoso incolor. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,73 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 7,37 (td, $J = 7.9, 5.7$ Hz, 1H, H-8), 7,31 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 7,23 (m, 1H, H-5), 7,10 (tdd, $J = 8.3, 2.5, 1.1$ Hz, 1H, H-7), 6,52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 4,96 (m, 1H, H-12), 4,72 (s, 2H, H-10), 1,61 (m, 2H, H-13), 1,25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-15), 0,91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-14). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 167,65 (C-11), 165,95 (C-1), 163,14 (d, $J = 246.9$ Hz, C-6), 144,81 (d, $J = 2.7$ Hz, C-3), 136,56 (d, $J = 7.7$ Hz, C-4), 130,62 (d, $J = 8.3$ Hz, C-8), 124,34 (d, $J = 2.9$ Hz, C-9), 118,47 (C-2), 117,55 (d, $J = 21.4$ Hz, C-5), 114,59 (d, $J = 22.0$ Hz, C-7), 74,02 (C-12), 61,25 (C-10), 28,86 (C-13), 19,49 (C-15), 9,69 (C-14). IV (ATR, cm^{-1}): 3072 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2976 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1751 (C=O), 1726 (C=O_{conj}), 1639 (C=C), 1217 (C-F), 1157 (C-O).



2-isobutóxi-2-oxo-(E)-3-fluorocinamato de etila (4G):

Rendimento: 91,2%. Sólido branco com p.f. 55-56 °C. RMN ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,73 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 7,37 (td, $J = 7.9, 5.7$ Hz, 1H, H-8), 7,31 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 7,23 (m, 1H, H-5), 7,10 (tdd, $J = 8.3, 2.5, 1.1$ Hz, 1H, H-7), 6,52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 4,76 (s, 2H, H-10), 3,98 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-12), 1,97 (m, 1H, H-13), 0,94 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, H-14 e H-14'). RMN ^{13}C - (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 168,02 (C-11), 165,94 (C-1), 163,14 (d, $J = 247.0$ Hz, C-6), 144,90 (d, $J = 2.7$ Hz, C-3), 136,54 (d, $J = 7.7$ Hz, C-4), 130,63 (d, $J = 8.2$ Hz, C-8), 124,35 (d, $J = 2.9$ Hz, C-9), 118,40 (C-2), 117,58 (d, $J = 21.4$ Hz, C-5), 114,60 (d, $J = 22.0$ Hz, C-7), 71,55 (C-12), 61,05 (C-10), 27,83 (C-13), 19,09 (C-14 e C-14'). IV (ATR, cm^{-1}): 3072 ($\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$), 2958 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$), 1753 (C=O), 1724 (C=O_{conj}), 1637 (C=C), 1207 (C-F), 1151 (C-O).

7.3 Ensaios biológicos

7.3.1 Atividade antibacteriana e antifúngica

Os ensaios da atividade antibacteriana e antifúngica dos diésteres foram desenvolvidos no laboratório de microbiologia da Universidade Federal da Paraíba, coordenado pela profa. Dra. Edeltrudes de Oliveira Lima, realizados conforme os protocolos de Cleeland e Squires (1991), Eloff (1998) e CLSI (2008) utilizando as seguintes cepas:

Bactérias: *Staphylococcus aureus* ATCC-25923, *S. epidermidis* ATCC-12288 *Escherichia coli* ATCC-18739, *Proteus mirabilis* ATCC-25933, *Bacillus subtilis* ATCC-6633 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-9027.

Fungos: *Candida albicans* ATCC-76485, *C. tropicalis* ATCC-13803, *Trichophyton rubrum* ATCC-28188, *T. rubrum* LM-63, *Microsporum canis* ATCC-36299, *M. canis* LM-12, *Aspergillus flavus* ATCC -13013 e *A. flavus* LM-248.

A determinação da CIM das amostras sobre cepas bacterianas e fúngicas foram realizadas através da técnica de microdiluição em caldo, com placa para cultura de células contendo 96 poços com fundo em “U”. Os meios de cultura utilizados nos ensaios para avaliação da atividade biológica foram Brain Heart Infusion (BHI), Agar Sabouraud Dextrose (ASD). E por meio de uma diluição seriada a uma razão de dois, foram obtidas concentrações de 1024 até 2 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Paralelamente, para comprovação da viabilidade das cepas, meio de cultura, para comprovação da esterilidade e controle negativo com antimicrobianos: gentamicina (64 $\mu\text{g mL}^{-1}$) para inibição das bactérias e anfotericina B (32 $\mu\text{g mL}^{-1}$) para inibição dos fungos. As placas preparadas foram assepticamente fechadas e submetidas à incubação numa temperatura de $35 \pm 2^\circ\text{C}$ por 24 - 48 horas para os ensaios com bactérias e leveduras, enquanto que para fungos filamentosos houve incubação na temperatura de 28°C , por cinco a sete dias. A CIM para cada composto foi definida como a menor concentração capaz de inibir visualmente o crescimento microbiano e/ou verificado pela permanência da coloração do corante indicador resazurina, azul= morte e rosa= viável. O composto foi considerado ativo quando inibiu, pelo menos, 50% dos micro-organismos utilizados nos ensaios de atividade biológica (CLEELAND; SQUIRES, 1991; HAFIDH *et al.*, 2011).

7.3.2 Atividade antituberculose

Os ensaios de atividade antimicrobiana dos diésteres frente à cepa *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra foram desenvolvidos no laboratório do Centro de Biotecnologia da Universidade Federal da Paraíba, coordenado pelo prof. Dr. Valnês S. Rodrigues-Junior, conforme os protocolos de Muradás (2018) e Taneja & Tyagi (2007).

A determinação da CIM das amostras sobre cepas micobacterianas foram realizadas através da técnica de microdiluição em caldo, meio Middlebrook 7H9 + ADC + DMSO 2.5%. E através de uma diluição seriada a uma razão de dois, foram obtidas concentrações a partir de 500 µM. Paralelamente, para comprovação da viabilidade das cepas, meio de cultura e usadas como controle positivo: rifampicina (0,03 µM), isoniazida (3,8 µM) e Moxiflaxacina (0,19 µM) para inibição da micobactéria. As placas preparadas foram assepticamente fechadas e submetidas à incubação numa temperatura de 37°C por 7 dias. A CIM para cada composto foi definida como a menor concentração capaz de inibir visualmente o crescimento microbiano e/ou verificado pela permanência da coloração do corante indicador resazurina, azul: morte e rosa: viável. O composto foi considerado ativo quando inibiu, pelo menos, 50% dos micro-organismos utilizados nos ensaios de atividade biológica (CLEELAND; SQUIRES, 1991; HAFIDH *et al.*, 2011).

REFERÊNCIAS

- ADISAKWATTANA, S. Cinnamic acid and its derivatives: Mechanisms for prevention and management of diabetes and its complications. **Nutrients**, v. 9, n. 2, p. 163, 2017.
- ALVES, M. J. *et al.* Antimicrobial activity of phenolic compounds identified in wild mushrooms, SAR analysis and docking studies. **Journal of applied microbiology**, v. 115, n. 2, p. 346-357, 2013.
- AMANO, R. *et al.* Cinnamic acid derivatives inhibit hepatitis C virus replication via the induction of oxidative stress. **Antiviral research**, v. 145, p. 123-130, 2017.
- ARAÚJO, M. O. Preparação de derivados do ácido caféico e avaliação das suas atividades antimicrobianas. 2017.
- AUTELITANO, A. *et al.* The reaction of cinnamaldehyde and cinnam (o) yl derivatives with thiols. **Acta pharmaceutica sinica B**, v. 7, n. 4, p. 523-526, 2017.
- AVEDAÑO, C.L. **Introducción a la química farmacéutica**, 2 ed. Madri: Mc Graw-Hill, 2001.
- AVONTO, C. *et al.* An NMR spectroscopic method to identify and classify thiol-trapping agents: revival of Michael acceptors for drug discovery?. **Angewandte chemie international edition**, v. 50, n. 2, p. 467-471, 2011.
- AWASTHI, P. K., DIXIT, S. C., DIXIT, N., SINHA, A. K. Eugenol derivatives as future potential drugs. **Journal of pharmacy research**, v. 1, n. 2, p. 216, 2008.
- BARREIRO, E. J. A química medicinal e o paradigma do composto protótipo. **Revista virtual de química**, v. 1, n. 1, p. 26-34, 2009.
- BARREIRO, E. J., FRAGA, C. A. M. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. 3º Ed, Artmed Editora, 2014.
- BERMAN, J., KRYSAN, D. J. Drug resistance and tolerance in fungi. **Nature reviews microbiology**, p. 1-13, 2020.
- BERNAL, F. A., SCHMIDT, T. J. A Comprehensive QSAR Study on Antileishmanial and Antitrypanosomal Cinnamate Ester Analogues. **Molecules**, v. 24, n. 23, p. 4358, 2019.
- BHATIA, S. P. *et al.* Fragrance material review on 3-phenylpropyl cinnamate. **Food and chemical toxicology**, v. 49, p. S252-S255, 2011.

BISOGNO, F. *et al.* Structure– antifungal activity relationship of cinnamic acid derivatives. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 55, n. 26, p. 10635-10640, 2007.

BRETON, L., GIRERD, F., RENAULT, B. **Use of cinnamic acid or of at least one of its derivatives in a cosmetic composition**. U.S. Patent n. 6,660,283, 9 dez. 2003.

CARNAT, A. *et al.* Major dicaffeoylquinic acids from *Artemisia vulgaris*. **Fitoterapia**, v. 71, n. 5, p. 587-589, 2000.

CARVALHO, S. A. *et al.* Antiprotozoal activity of (E)-cinnamic N-acylhydrazone derivatives. **Molecules**, v. 19, n. 12, p. 20374-20381, 2014.

CECHINEL, V. F., BRESOLIN, T.M.B. **Fármacos e medicamentos: uma abordagem multidisciplinar**, São Paulo: Santos, 2010.

CHANG, S.-T., CHEN, P.-F., CHANG, S.-C. Antibacterial activity of leaf essential oils and their constituents from *Cinnamomum osmophloeum*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 77, n. 1, p. 123-127, 2001.

CHEN, Y. L. *et al.* Transformation of cinnamic acid from trans-to cis-form raises a notable bactericidal and synergistic activity against multiple-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 43, n. 3, p. 188-194, 2011.

CLAYDEN, J., GREEVERS, N., WARREN, S., WOTHERS, P. **Organic chemistry**, Oxford University Press, v.2, p. 233 - 240, 2000.

CLEELAND, R., SQUIRES, E. Evaluation of new antimicrobials “*in vitro*” and in experimental animal infections. In: LORIAN, V. M. D. **Antibiotics in laboratory medicine**. Williams & Wilkins, p. 739-788, 1991.

CLINICAL LABORATORY STANDARDS INSTITUTE^a. **Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts**. Approved standard M27-A3. Pennsylvania, United States of America: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.

COUSINS, G., FALSHAW, A., HOBERG, J. O. Inositols as chiral templates: 1, 4-conjugate addition to tethered cinnamic esters. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 2, n. 16, p. 2272-2274, 2004.

CUAN, Y. *et al.* Anticonvulsant Activity of Halogen-Substituted Cinnamic Acid Derivatives and Their Effects on Glycosylation of PTZ-Induced Chronic Epilepsy in Mice. **Molecules**, v. 23, n. 1, p. 76, 2018.

DA SILVA, F. F. M. *et al.* Eugenol derivatives: synthesis, characterization, and evaluation of antibacterial and antioxidant activities. **Chemistry central journal**, v. 12, n. 1, p. 34, 2018.

DE, P. *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of new cinnamic derivatives as antituberculosis agents. **Journal of medicinal chemistry**, v. 54, n. 5, p. 1449-1461, 2011.

DEWICK, P. M. **Medicinal natural products: A Biosynthetic Approach**. 3rd ed. Reino Unido: John Wiley and Sons, 2009.

ECKERT, H., BAJORATH, J. Molecular similarity analysis in virtual screening: foundations, limitations and novel approaches. **Drug discovery today**, v. 12, n. 5-6, p. 225-233, 2007.

ELHAGGAR, Radwan S. *et al.* Discovery, optimization, and cellular activities of 2-(aroylamino) cinnamamide derivatives against colon cancer. **BioRxiv**, 2019.

ELOFF, J. N. A sensitive and quick microplatemethod to determine the Minimal Inhibitory Concentration of plant extracts for bacteria. **Planta Medica**, v. 64, n. 8, p. 711-713, 1998.

EL-SEEDI, H. R. *et al.* Biosynthesis, natural sources, dietary intake, pharmacokinetic properties, and biological activities of hydroxycinnamic acids. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 60, n. 44, p. 10877-10895, 2012.

EL-SEEDI, H. R. *et al.* Hydroxycinnamic Acids: Natural sources, biosynthesis, possible biological activities, and roles in Islamic Medicine. In: **Studies in natural products chemistry**. Elsevier, 2018. p. 269-292.

ESTRELA, T. S. Resistência antimicrobiana: enfoque multilateral e resposta brasileira. **Brasil, Ministério da Saúde, Assessoria de Assuntos Internacionais de Saúde. Saúde e Política Externa**, v. 20, p. 1998-2018, 2018.

FERNÁNDEZ-MARTÍNEZ, E. *et al.* Trans-3-phenyl-2-propenoic acid (cinnamic acid) derivatives: structure-activity relationship as hepatoprotective agents. **Medicinal chemistry**, v. 3, n. 5, p. 475-479, 2007.

FERRI, M., RANUCCI, E., ROMAGNOLI, P., GIACCONE, V. Antimicrobial resistance: a global emerging threat to public health systems. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 57, n. 13, p. 2857-2876, 2017.

FONSECA, A. C. *et al.* Cinnamic acid derivatives as promising building blocks for advanced polymers: synthesis, properties and applications. **Polymer chemistry**, v. 10, n. 14, p. 1696-1723, 2019.

FRANÇA, S. B. *et al.* Synthesis, applications and Structure-Activity Relationship (SAR) of cinnamic acid derivatives: a review. **Research, society and development**, v. 10, n. 1, p. e28010111691-e28010111691, 2021.

FU, J. *et al.* Synthesis, structure and structure–activity relationship analysis of caffeic acid amides as potential antimicrobials. **European journal of medicinal chemistry**, v. 45, n. 6, p. 2638-2643, 2010.

GAIKWAD, N., NANDURI, S., MADHAVI, Y. V. Cinnamamide: An insight into the pharmacological advances and structure–activity relationships. **European journal of medicinal chemistry**, v. 181, p. 111561, 2019.

GRAVINA, H. D. *et al.* In vitro assessment of the antiviral potential of trans-cinnamic acid, quercetin and morin against equid herpesvirus 1. **Research in veterinary science**, v. 91, n. 3, p. e158-e162, 2011.

GUNIA-KRZYŻAK, A. *et al.* Cinnamic acid derivatives in cosmetics: current use and future prospects. **International journal of cosmetic science**, v. 40, n. 4, p. 356-366, 2018.

GUPTA, R., KUMAR, P., NARASIMHAN, B. Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR studies of monochloroacetic acid derivatives. **Arabian journal of chemistry**, v. 10, p. S909-S920, 2017.

GUZMAN, J. D. Natural cinnamic acids, synthetic derivatives and hybrids with antimicrobial activity. **Molecules**, v. 19, n. 12, p. 19292-19349, 2014.

GUZMAN, J. D. *et al.* 2-Hydroxy-substituted cinnamic acids and acetanilides are selective growth inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*. **MedChemComm**, v. 5, n. 1, p. 47-50, 2014.

GUZMAN, J. D. *et al.* Antitubercular specific activity of ibuprofen and the other 2-arylpropanoic acids using the HT-SPOTi whole-cell phenotypic assay. **BMJ open**, v. 3, n. 6, p. e002672, 2013.

HAFIDH, R. R., ABDULAMIR, A. S., VERN, L. S., BAKAR, F. A., ABAS, F., JAHANSHIRI, F. SEKAWI, Z. Inhibition of growth of highly resistant bacterial and fungal pathogens by a natural product. **The open microbiology journal**, v. 5, p. 98-106, 2011.

HANSCH, C., LEO, A., HOEKMAN, D. Exploring QSAR: hydrophobic, electronic and steric constants. American Chemical Society, 1995.

JACKSON, P. A. *et al.* Covalent modifiers: A chemical perspective on the reactivity of α , β -unsaturated carbonyls with thiols via hetero-Michael addition reactions. **Journal of medicinal chemistry**, v. 60, n. 3, p. 839-885, 2017.

- JHANWAR, B. *et al.* QSAR-Hansch analysis and related approaches in drug design. **Pharmacologyonline**, v. 1, p. 306-344, 2011.
- JOHN, J. E. Natural products as lead-structures: a role for biotechnology. **Drug discovery today**, v. 15, n. 11-12, p. 409-410, 2010.
- JUNIOR, C. O. R. *et al.* Synthesis and HIV-1 inhibitory activities of dicaffeoyl and digalloyl esters of quinic acid derivatives. **Current medicinal chemistry**, v. 20, n. 5, p. 724-733, 2013.
- KIM, H. *et al.* Ferulic acid protects against carbon tetrachloride-induced liver injury in mice. **Toxicology**, v. 282, n. 3, p. 104-111, 2011.
- KOEHN, F. E., CARTER, G. T. The evolving role of natural products in drug discovery. **Nature reviews Drug discovery**, v. 4, n. 3, p. 206-220, 2005.
- KOROŠEC, B. *et al.* Antifungal activity of cinnamic acid derivatives involves inhibition of benzoate 4-hydroxylase (CYP 53). **Journal of applied microbiology**, v. 116, n. 4, p. 955-966, 2014.
- KUMAR, N., PARLE, A. Cinnamic acid derivatives: An ERA. **Pharma innovation journal**, v. 8, n. 5, p. 580-595, 2019.
- LEE, S. U. *et al.* Caffeoylglycolic and caffeoylamino acid derivatives, halfmers of L-chicoric acid, as new HIV-1 integrase inhibitors. **European journal of medicinal chemistry**, v. 42, n. 10, p. 1309-1315, 2007.
- LIAO, J. *et al.* Anti-inflammatory activities of Cinnamomum cassia constituents in vitro and in vivo. **Evidence-based complementary and alternative medicine**, v. 2012, 2012.
- LIMA, L. M. Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira. **Química Nova**, v. 30, p. 1456-1468, 2007.
- LIMA, T. C. *et al.* Antifungal activity of cinnamic acid and benzoic acid esters against Candida albicans strains. **Natural product research**, v. 32, n. 5, p. 572-575, 2018.
- MAO, J. *et al.* Temperature-controlled NaI-mediated α -oxybenzoylation or oxyacylation-decarboxylation reactions of dimethyl malonate with carboxylic acids. **Catalysis Communications**, v. 70, p. 62-65, 2015.
- MARQUES, J. V. *et al.* Antifungal activity of natural and synthetic amides from Piper species. **Journal of the brazilian chemical society**, v. 21, n. 10, p. 1807-1813, 2010.

MIELECKI, M.; LESYNG, B. Cinnamic acid derivatives as inhibitors of oncogenic protein kinases—structure, mechanisms and biomedical effects. **Current medicinal chemistry**, v. 23, n. 10, p. 954-982, 2016.

MOHAMED, A. E., ABDUR, R., MM, S. A. Cinnamon bark as antibacterial agent: A mini-review. **GSC Biological and pharmaceutical sciences**, v. 10, n. 1, p. 103-108, 2020.

MURADÁS, T. C. *et al.* Pre-clinical evaluation of quinoxaline-derived chalcones in tuberculosis. **PloS one**, v. 13, n. 8, p. e0202568, 2018

NARASIMHAN, B., BELSARE, D., PHARANDE, D., MOURYA, V. Esters, amides and substituted derivatives of cinnamic acid: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations. **European journal of medicinal chemistry**, v. 39, n. 10, p. 827-834, 2004.

NASCIMENTO, L. G. D. Preparação de ésteres nitrocinâmicos e avaliação da sua atividade antimicrobiana. 2017.

NEPALI, K., SHARMA, S., SHARMA, M., BEDI, P. M. S., DHAR, K. L. Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids. **European journal of medicinal chemistry**, v. 77, p. 422-487, 2014.

NEWMAN, D. J., CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. **Journal of natural products**, v. 70, n. 3, p. 461-477, 2007.

NEWMAN, D. J., CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of natural products**, v. 83, n. 3, p. 770-803, 2020.

NIERO, E. L. DE O.; MACHADO-SANTELLI, G. Cinnamic acid induces apoptotic cell death and cytoskeleton disruption in human melanoma cells. **Journal of experimental & clinical cancer research**, v. 32, n. 1, p. 31, 2013.

OLASUPO, N. A., FITZGERALD, D. J., GASSON, M. J., NARBAD, A. Activity of natural antimicrobial compounds against *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. **Letters in applied microbiology**, v. 37, n. 6, p. 448-451, 2003.

O'NEILL, J. Review on antimicrobial resistance: tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. **Review on antimicrobial resistance: tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations**. 2016.

OUFENSOU, S. *et al.* Prenylated Trans-Cinnamic Esters and Ethers against Clinical *Fusarium* spp.: Repositioning of Natural Compounds in Antimicrobial Discovery. **Molecules**, v. 26, n. 3, p. 658, 2021.

PALERMO, V. *et al.* Simple halogen-free synthesis of aryl cinnamates using Mo-keggin heteropoly acids as catalyst. **Pure and applied chemistry**, v. 84, n. 3, p. 529-540, 2012.

PAULAI, F. R., SERRANO, S. H. P., TAVARES, L. C. Aspectos mecanísticos da bioatividade e toxicidade de nitrocompostos. **Química Nova**, v. 32, p. 1013-1020, 2009.

PAULI, A., KUBECZKA, K. Antimicrobial properties of volatile phenylpropanes. **Natural product communications**, v. 5, n. 9, p. 1934578X1000500910, 2010.

PEPERIDOU, A. *et al.* Multitarget molecular hybrids of cinnamic acids. **Molecules**, v. 19, n. 12, p. 20197-20226, 2014

PETERSEN, M., HANS, J., MATERN, U. Biosynthesis of Phenylpropanoids and Related Compounds. **Annual plant reviews volume 40: biochemistry of plant secondary metabolism**, p. 182-257, 2018.

PONTIKI, E. *et al.* Novel cinnamic acid derivatives as antioxidant and anticancer agents: Design, synthesis and modeling studies. **Molecules**, v. 19, n. 7, p. 9655-9674, 2014.

PONTIKI, E., HADJIPAVLOU-LITINA, D., GEROMICHALOS, G., PAPAGEORGIOU, A. Anticancer Activity and Quantitative-Structure Activity Relationship (QSAR) Studies of a Series of Antioxidant/Anti-Inflammatory Aryl-Acetic and Hydroxamic Acids. **Chemical biology & drug design**, v. 74, n. 3, p. 266-275, 2009.

PRESTINACI, F., PEZZOTTI, P., PANTOSTI, A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. **Pathogens and global health**, v. 109, n. 7, p. 309-318, 2015.

RASTOGI, N., DOMADIA, P., SHETTY, S., DASGUPTA, D. Screening of natural phenolic compounds for potential to inhibit bacterial cell division protein FtsZ. **Indian journal of experimental biology**, v. 46, p. 783-787, 2008.

RASTOGI, N., GOH, K. S., HORGAN, L., BARROW, W. W. Synergistic activities of antituberculous drugs with cerulenin and trans-cinnamic acid against Mycobacterium tuberculosis. **FEMS immunology & medical microbiology**, v. 21, n. 2, p. 149-157, 1998.

RISHTON, G. M. Natural products as a robust source of new drugs and drug leads: past successes and present day issues. **The american journal of cardiology**, v. 101, p. 43-49, 2008.

ROSEN, T. The Perkin reaction. In **Comprehensive organic synthesis**; Trost, BM and Fleming I: Pergamon Press: Oxford, New York, Seoul, Tokyo. 2:399-400, 1991.

SANGI, D. P. Estratégias de síntese na descoberta de fármacos: o emprego da síntese orientada pela diversidade estrutural. **Química nova**, v. 39, p. 995-1006, 2016.

SARFRAZ, I. *et al.* Global and Temporal Trends in the Use of Antibiotics and Spread of Antimicrobial Resistance. In: **Antibiotics and antimicrobial resistance genes**. Springer, Cham, 2020. p. 81-94.

SELVAKUMAR, Kodirajan; LINGAM, Kandapalam Arun Prasath; VARMA, Rama Varma Luxmi. Development of a mild and efficient protocol for the protection and O-alkylation of allyl alcohols. **RSC Advances**, v. 4, n. 69, p. 36538-36543, 2014.

SCHMIDT, E. *et al.* Antimicrobial activities of single aroma compounds. **Natural product communications**, v. 5, n. 9, p. 11365–1368, 2010.

SHARMA, P. Cinnamic acid derivatives: a new chapter of various pharmacological activities. **Journal of chemical and pharmaceutical research**, v. 3, n. 2, p. 403-423, 2011.

SHITAN, N. Secondary metabolites in plants: transport and self-tolerance mechanisms. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, v. 80, n. 7, p. 1283-1293, 2016.

SILVA, R. H. N. *et al.* Antimicrobial Activity of 4-Chlorocinnamic Acid Derivatives. **BioMed research international**, v. 2019, 2019.

SINGH, N. *et al.* Phytochemical and pharmacological review of Cinnamomum verum J. Presl-a versatile spice used in food and nutrition. **Food chemistry**, v. 338, p. 127773, 2021.

SOVA, M. Antioxidant and antimicrobial activities of cinnamic acid derivatives. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 12, n. 8, p. 749-767, 2012.

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

TANEJA, N. K., TYAGI, J. S. Resazurin reduction assays for screening of anti-tubercular compounds against dormant and actively growing Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis BCG and Mycobacterium smegmatis. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 60, n. 2, p. 288-293, 2007.

TAVARES, L. C. QSAR: A abordagem de Hansch. **Química nova**, v. 27, n. 4, p. 631- 639, 2004.

TEIXEIRA, C. *et al.* Cinnamic Derivatives as Antitubercular Agents: Characterization by Quantitative Structure–Activity Relationship Studies. **Molecules**, v. 25, n. 3, p. 456, 2020.

THIEMANN, T. *et al.* Facile, direct reaction of benzaldehydes to 3-arylprop-2-enoic acids and 3-arylprop-2-ynoic acids in aqueous medium. **International journal of organic chemistry**, v. 6, n. 2, p. 126-141, 2016.

THOMAS, G. **Química medicinal: uma introdução**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

TIAN, Y. Naturally occurring cinnamic acid sugar ester derivatives. **Molecules**, v. 21, n. 10, p. 1402, 2016.

TIETZA, L.F., BEIFUSS, U. The Knoevenagel Reaction. In **Comprehensive organic synthesis**; Trost, B. M.; Fleming, I.; Pergamon Press: Oxford, New York, Seoul, Tokyo. 2:356-257, 1991.

TRINDADE, E. O. *et al.* Synthesis, in silico Study and Antimicrobial Activity of New Piperine Derivatives Containing Substituted δ -Esters. **Journal of the brazilian chemical society**, v. 31, n. 12, p. 2590-2602, 2020.

VAN DIJK, T. H. *et al.* Acute inhibition of hepatic glucose-6-phosphatase does not affect gluconeogenesis but directs gluconeogenic flux toward glycogen in fasted rats. **The journal of biological chemistry**, v. 276, n. 28, p. 25727-25735, 2001.

VIEGAS-JUNIOR, C. *et al.* Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. **Current medicinal chemistry**, v.14 p., 1829-1852, 2007.

VOGT, T. Phenylpropanoid biosynthesis. **Molecular plant**, v. 3, n. 1, p. 2-20, 2010.

WEN, A., DELAQUIS, P., STANICH, K., TOIVONEN, P. Antilisterial activity of selected phenolic acids. **Food microbiology**, v. 20, n. 3, p. 305-311, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.* **Antimicrobial resistance: global report on surveillance**. World Health Organization, 2014.

YUAN, H. *et al.* The traditional medicine and modern medicine from natural products. **Molecules**, v. 21, n. 5, p. 559, 2016.

ZHANG, M. *et al.* Synthesis, structure, and biological assay of cinnamic amides as potential EGFR kinase inhibitors. **Medicinal chemistry research**, v. 22, n. 2, p. 986-994, 2013.

ZHOU, K. *et al.* Bioactivity and structure-activity relationship of cinnamic acid esters and their derivatives as potential antifungal agents for plant protection. **PLoS One**, v. 12, n. 4, 2017.

ESPECTROS

Figura 29 - Espectro de infravermelho ATR do sal cinamato de potássio (B1).

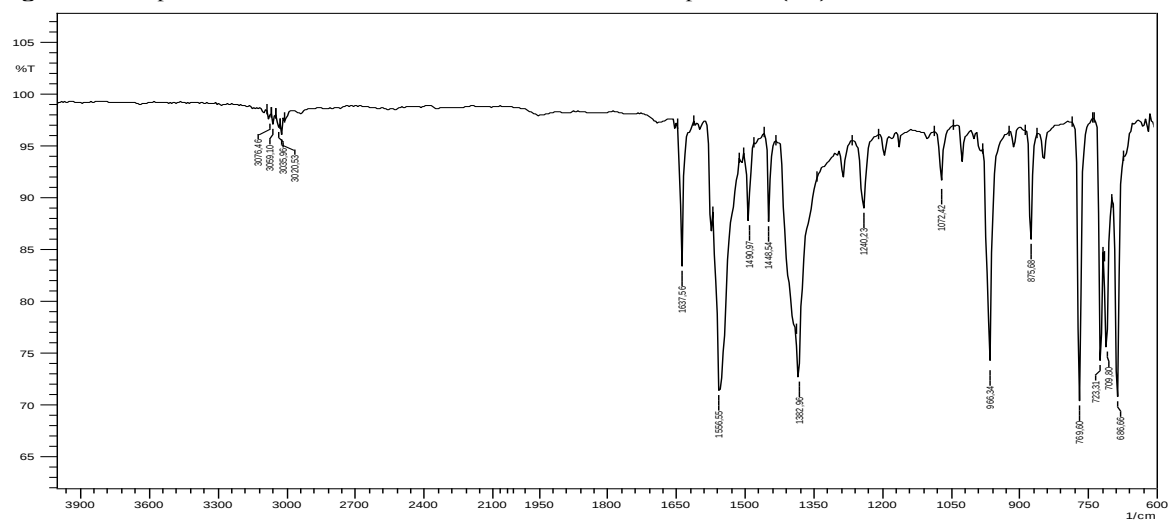


Figura 30 - Espectro de infravermelho ATR do sal 3-nitrocinnamato de potássio (B2).

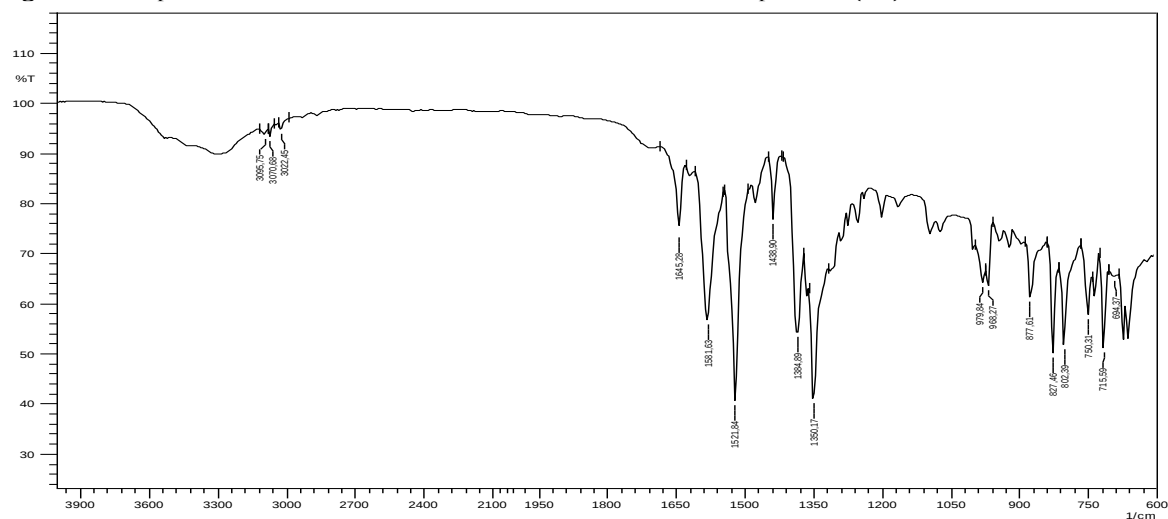


Figura 31 - Espectro de infravermelho ATR do sal 3,4-dimetoxicinnamato de potássio (B3).

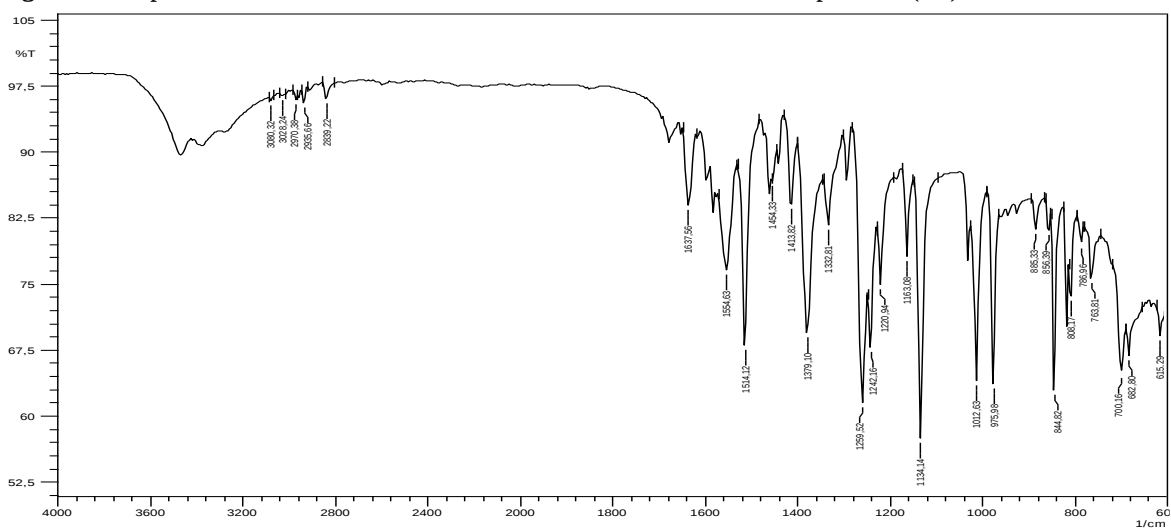


Figura 32 - Espectro de infravermelho ATR do sal 3-fluorcinamato de potássio (B4).

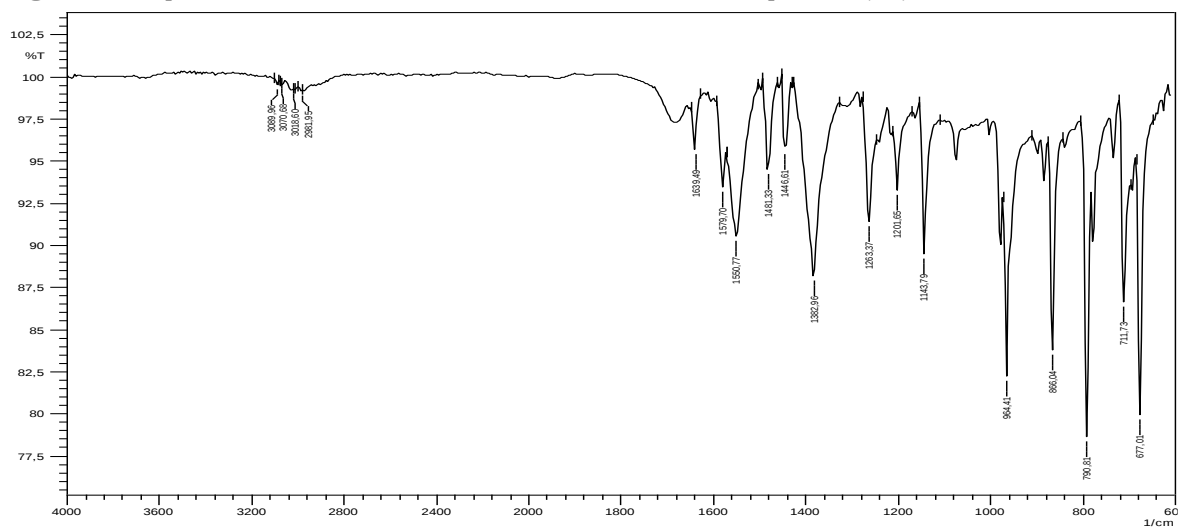


Figura 33 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de metila (D1).

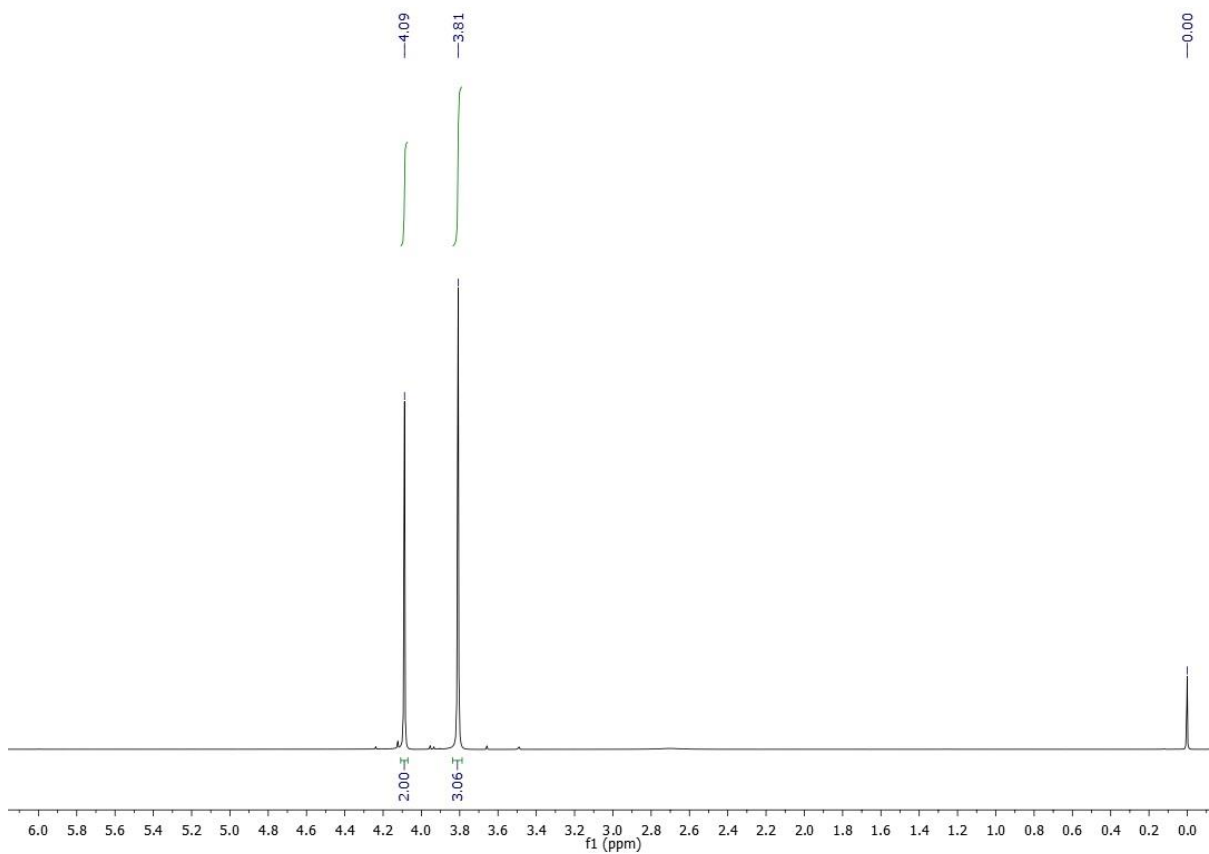


Figura 34 - Espectro de RMN ^{13}C APT (126 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de metila (D1).

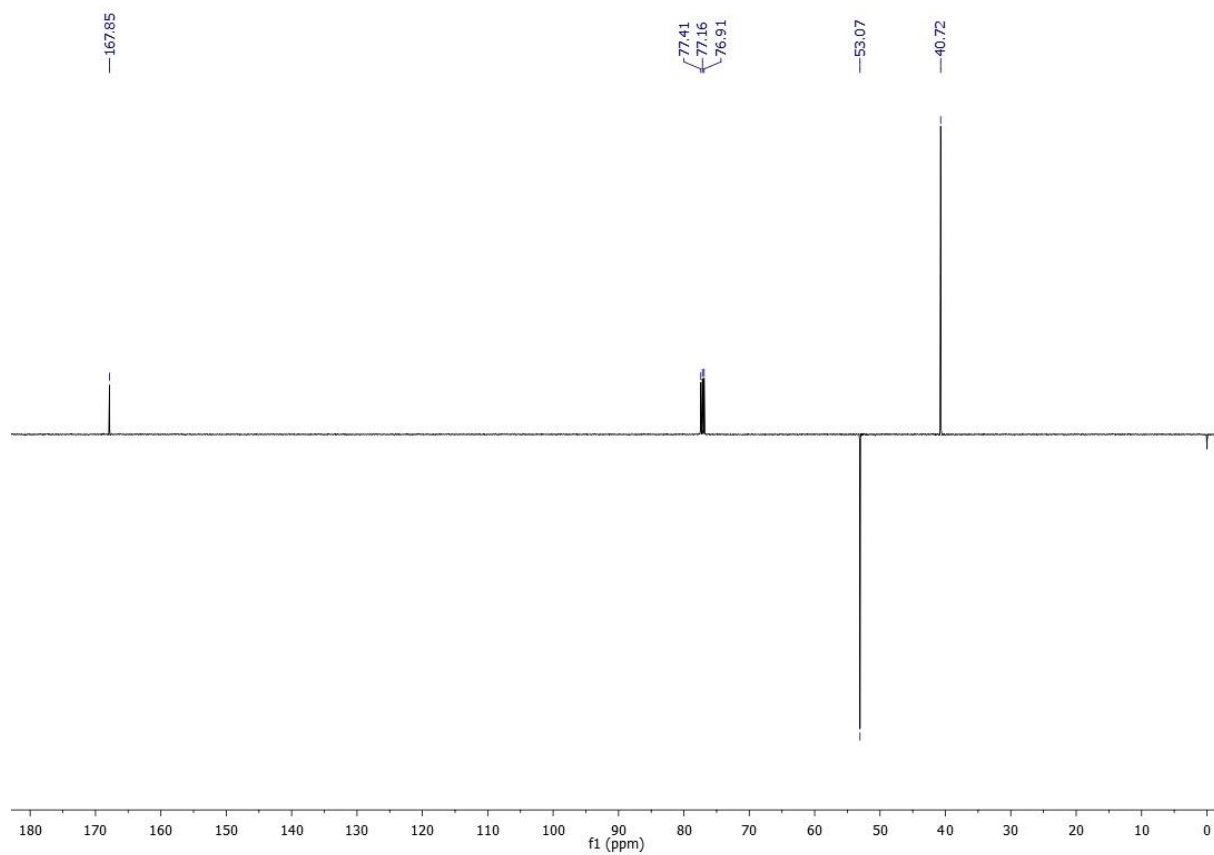


Figura 35 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de etila (D2).

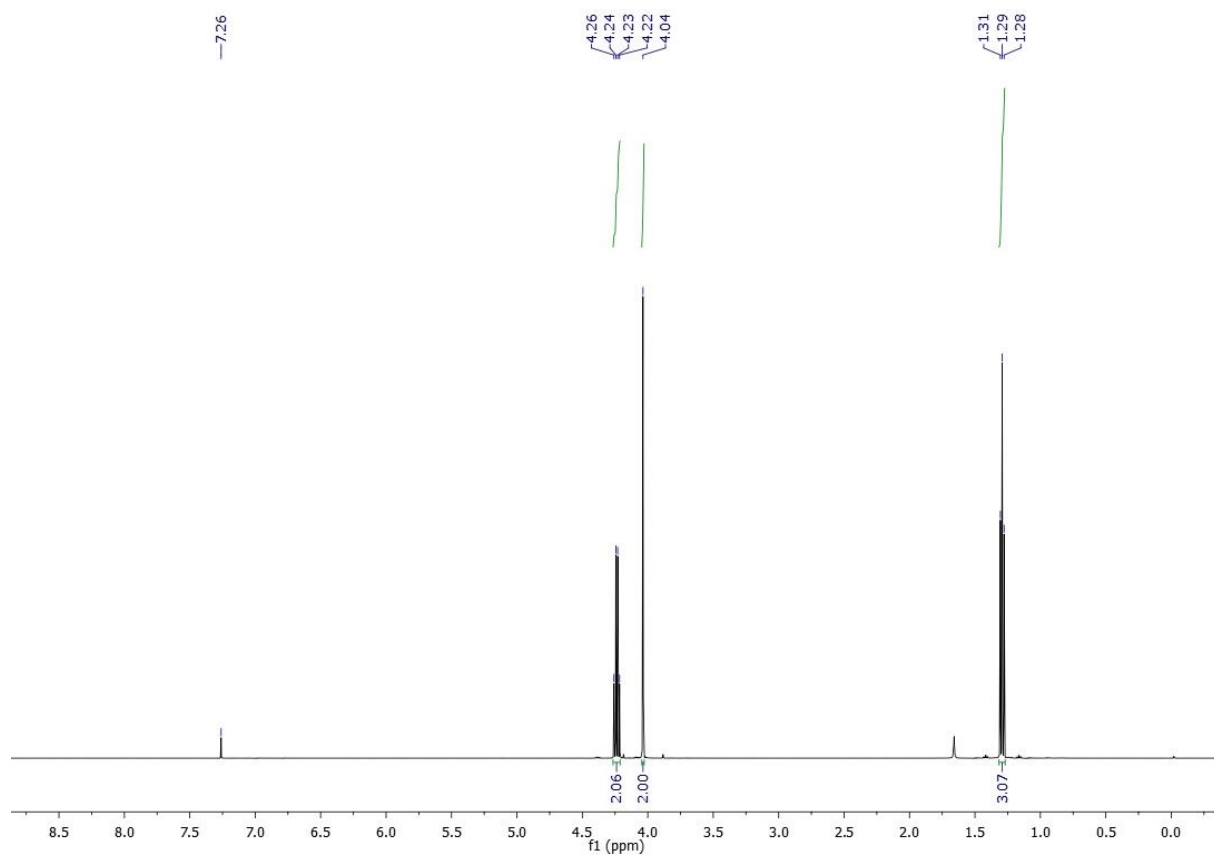


Figura 36 - Espectro de RMN ^{13}C APT (126 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de etila (D2).

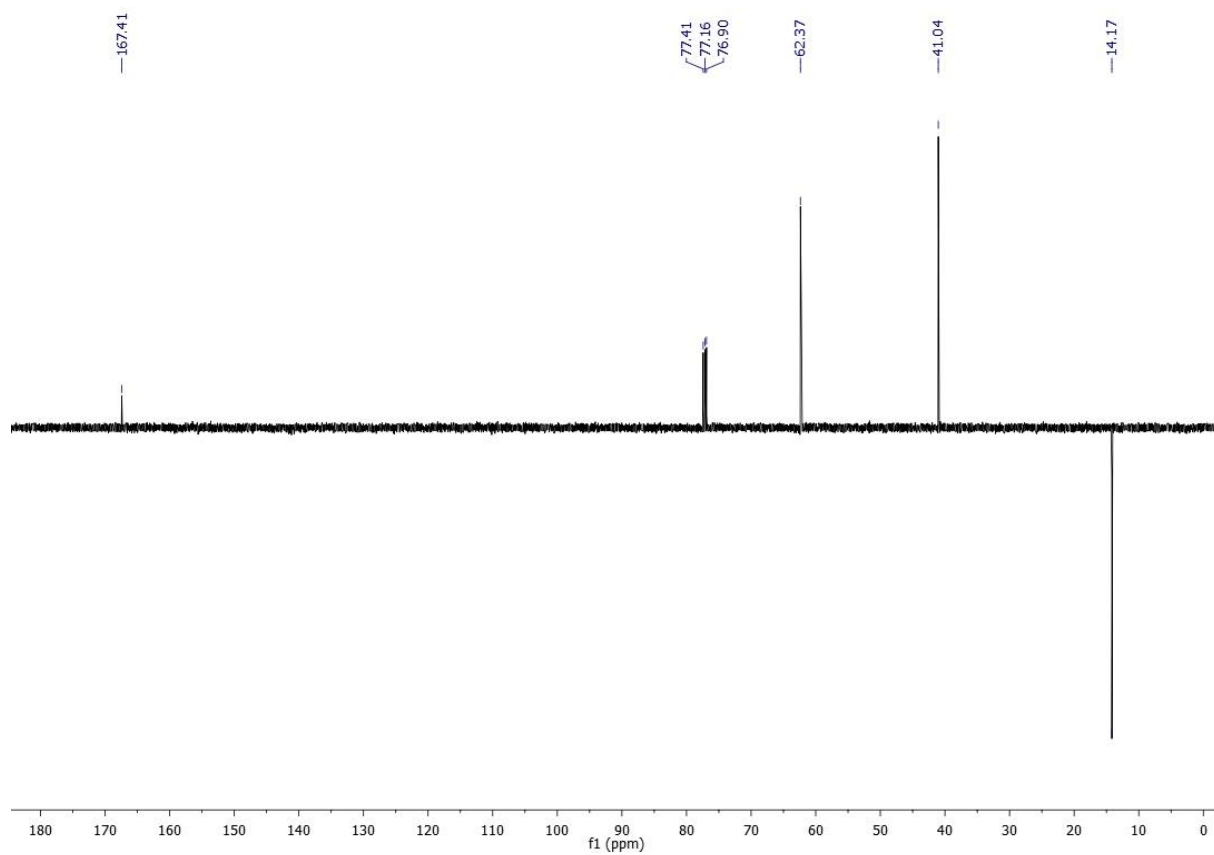


Figura 37 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de propila (D3).

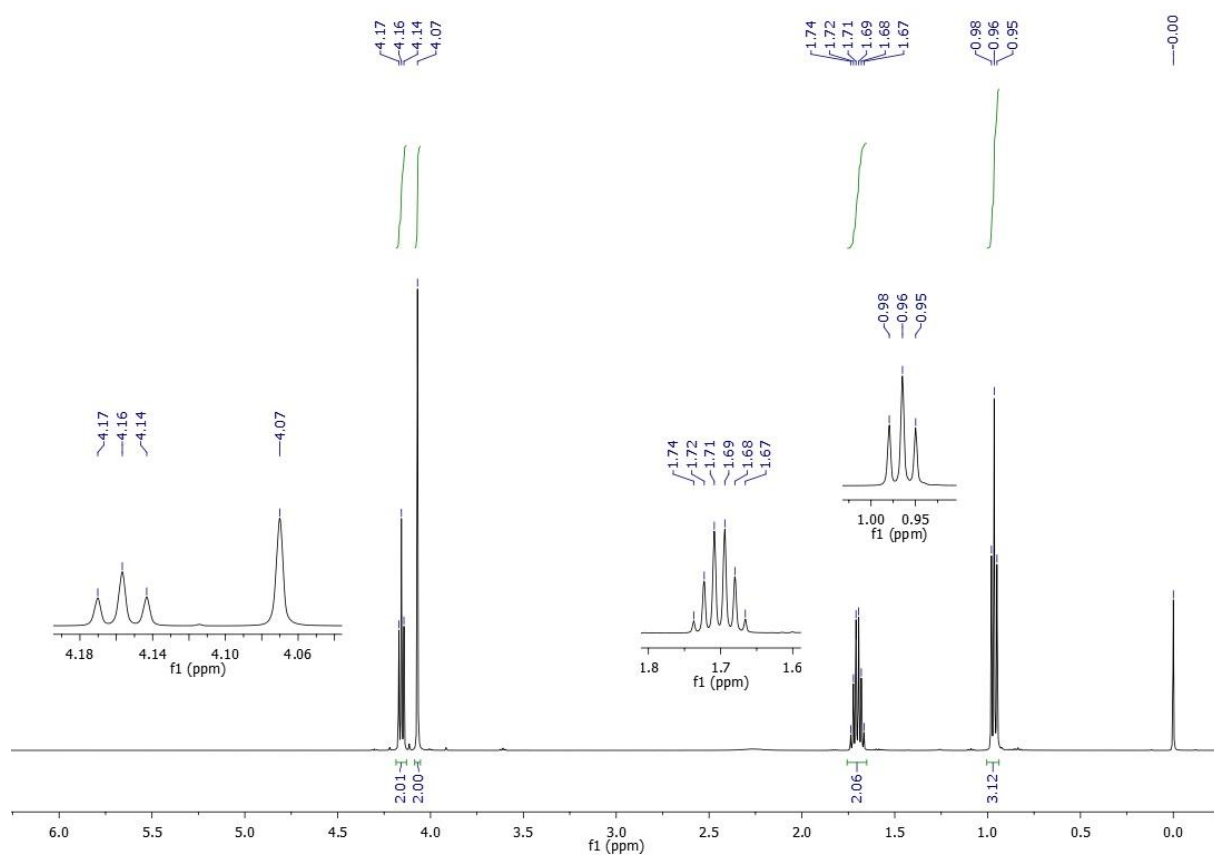


Figura 38 - Espectro de RMN ^{13}C APT (126 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de propila (D3).

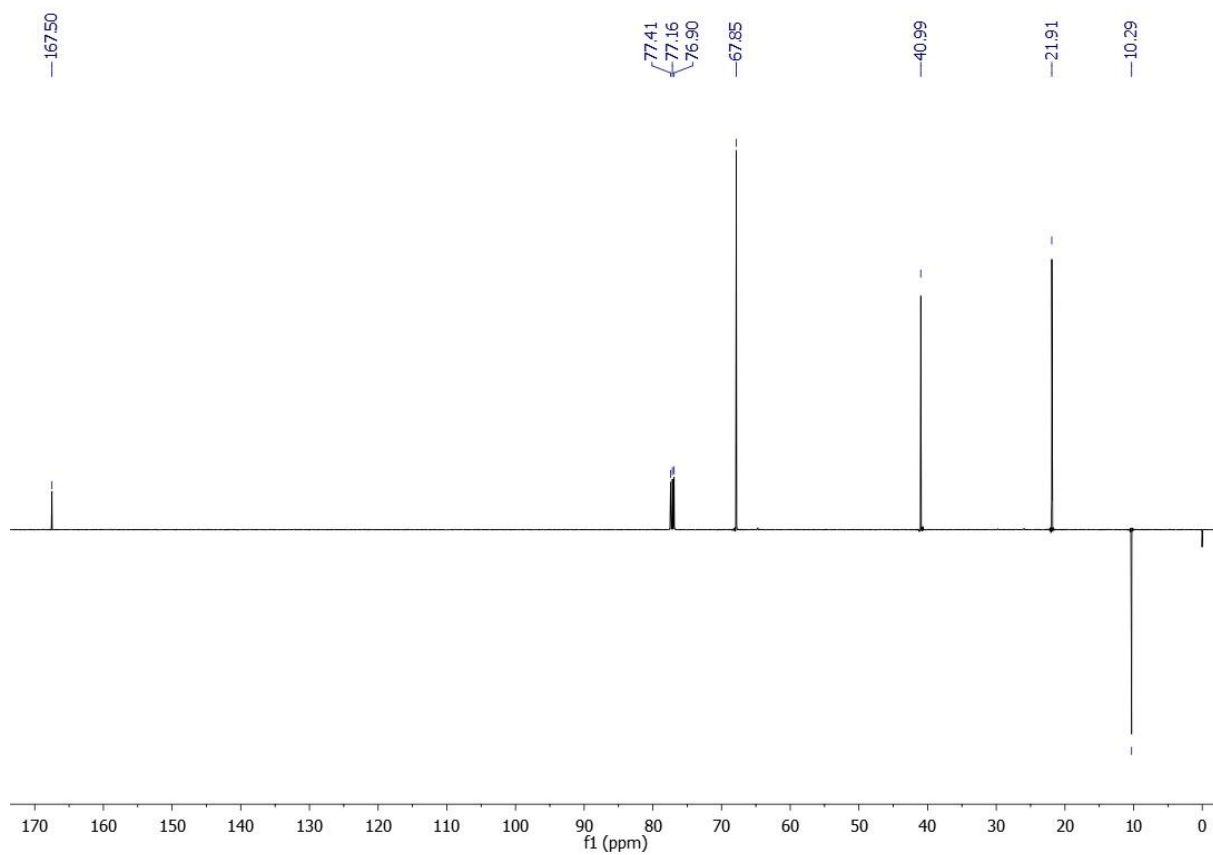


Figura 39 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de isopropila (D4).

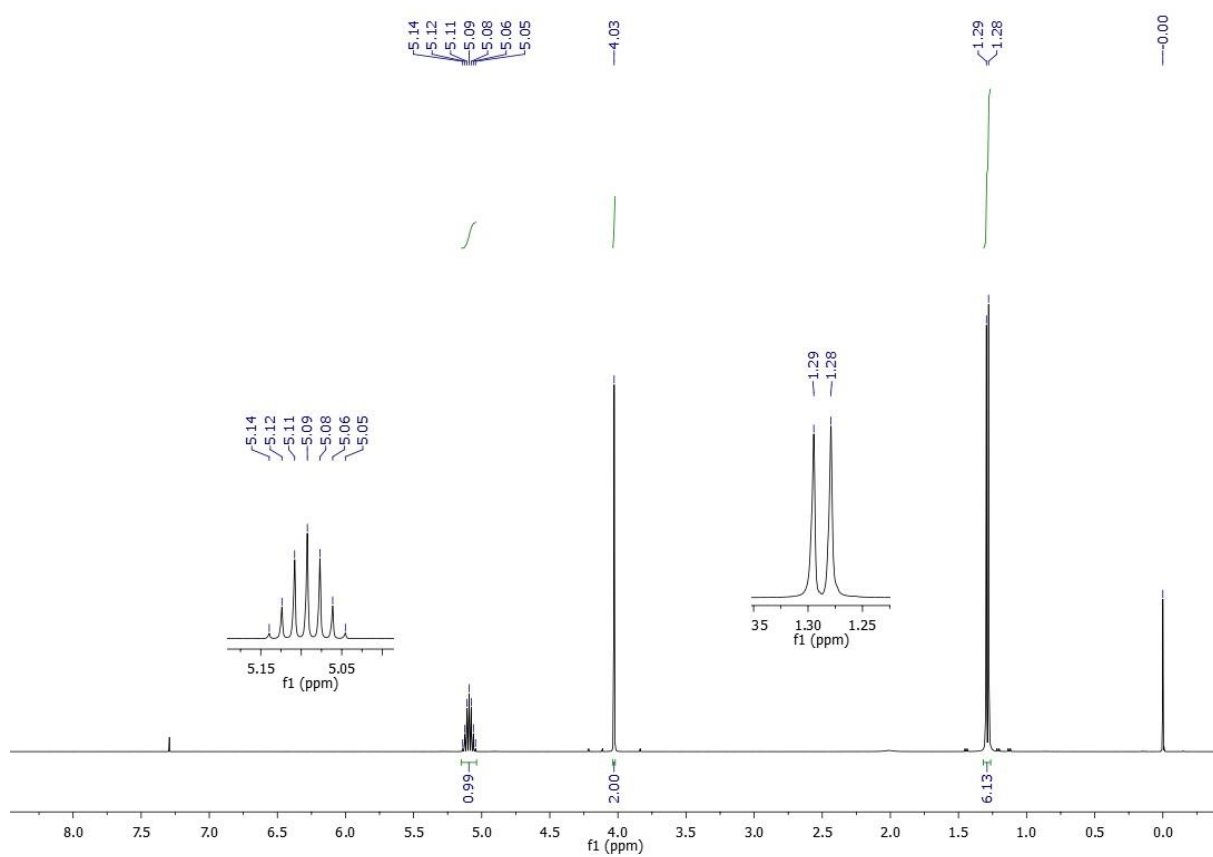


Figura 40 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de isopropila (D4).

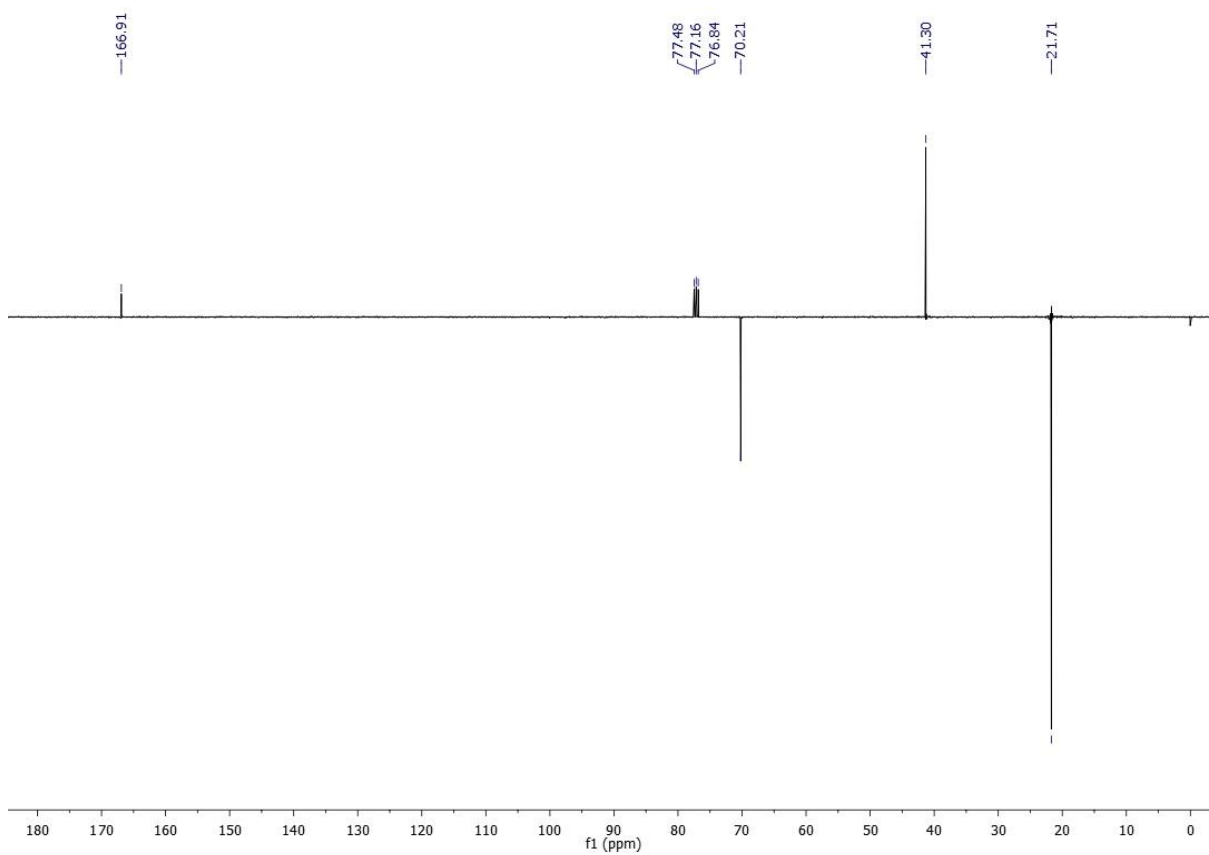


Figura 41 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de butila (D5).

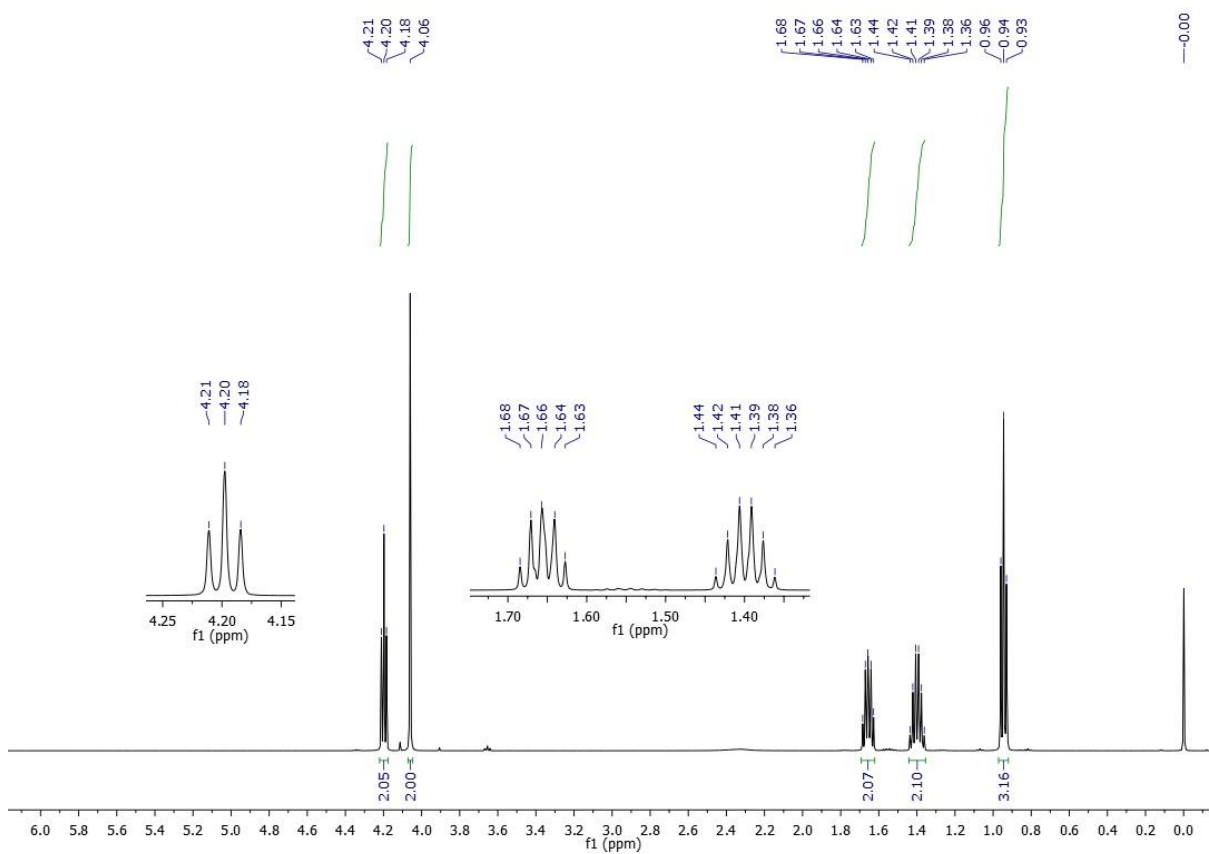


Figura 42 - Espectro de RMN ^{13}C APT (126 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de butila (D5).

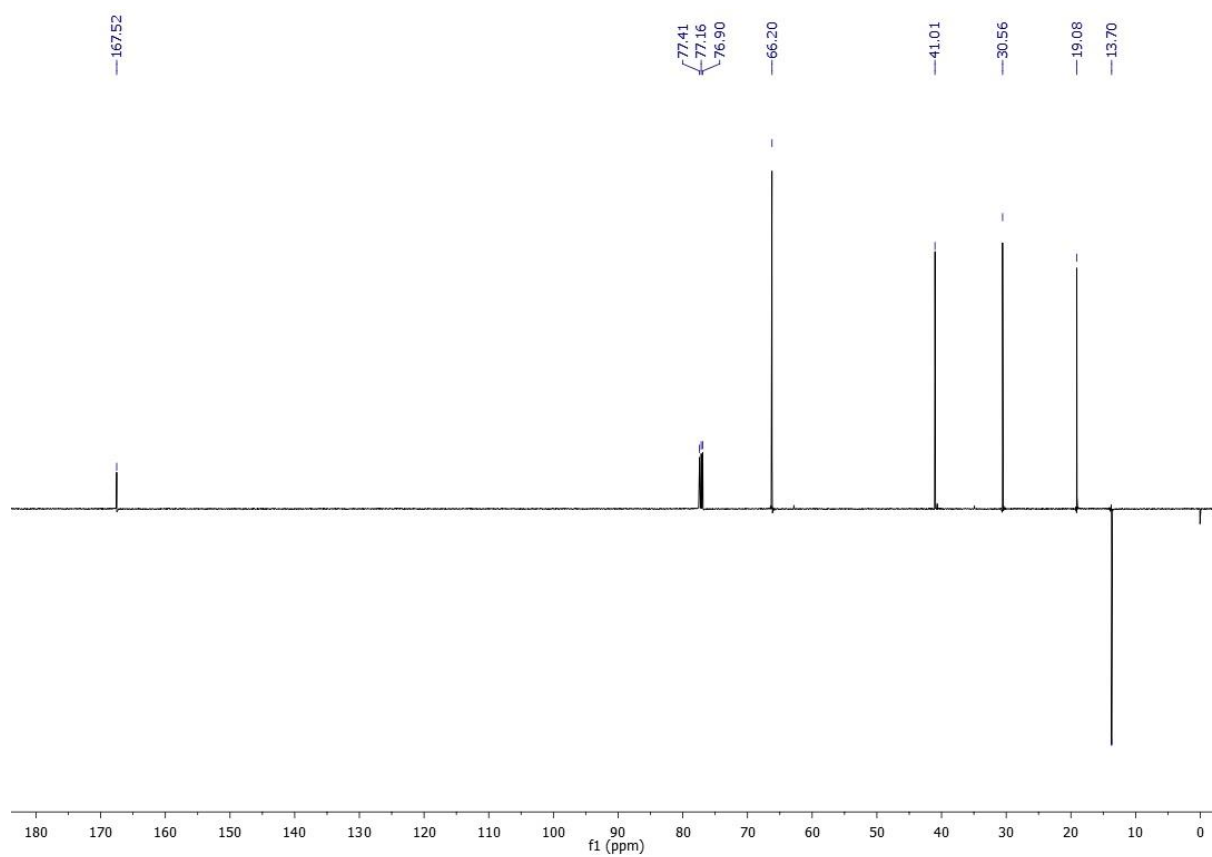


Figura 43 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de sec-butila (D6).

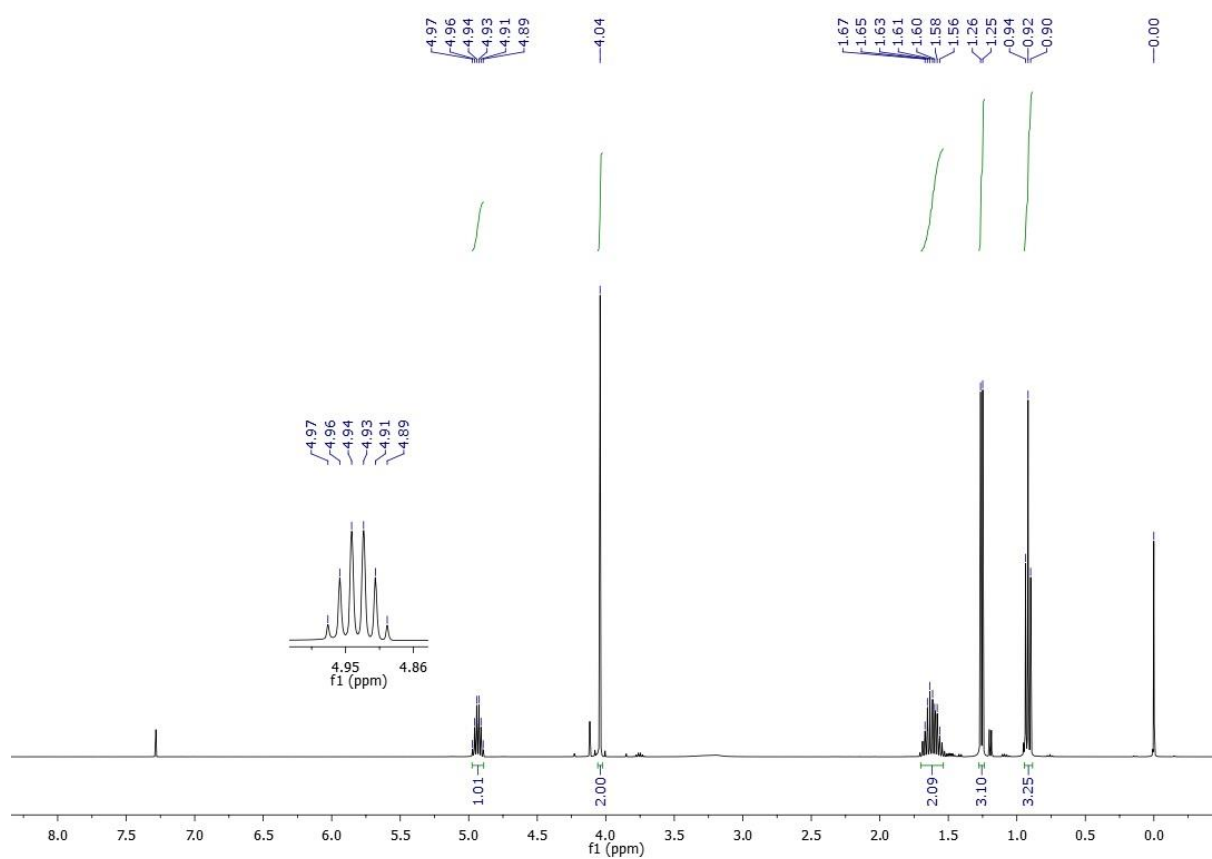


Figura 44 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de sec-butila (D6).

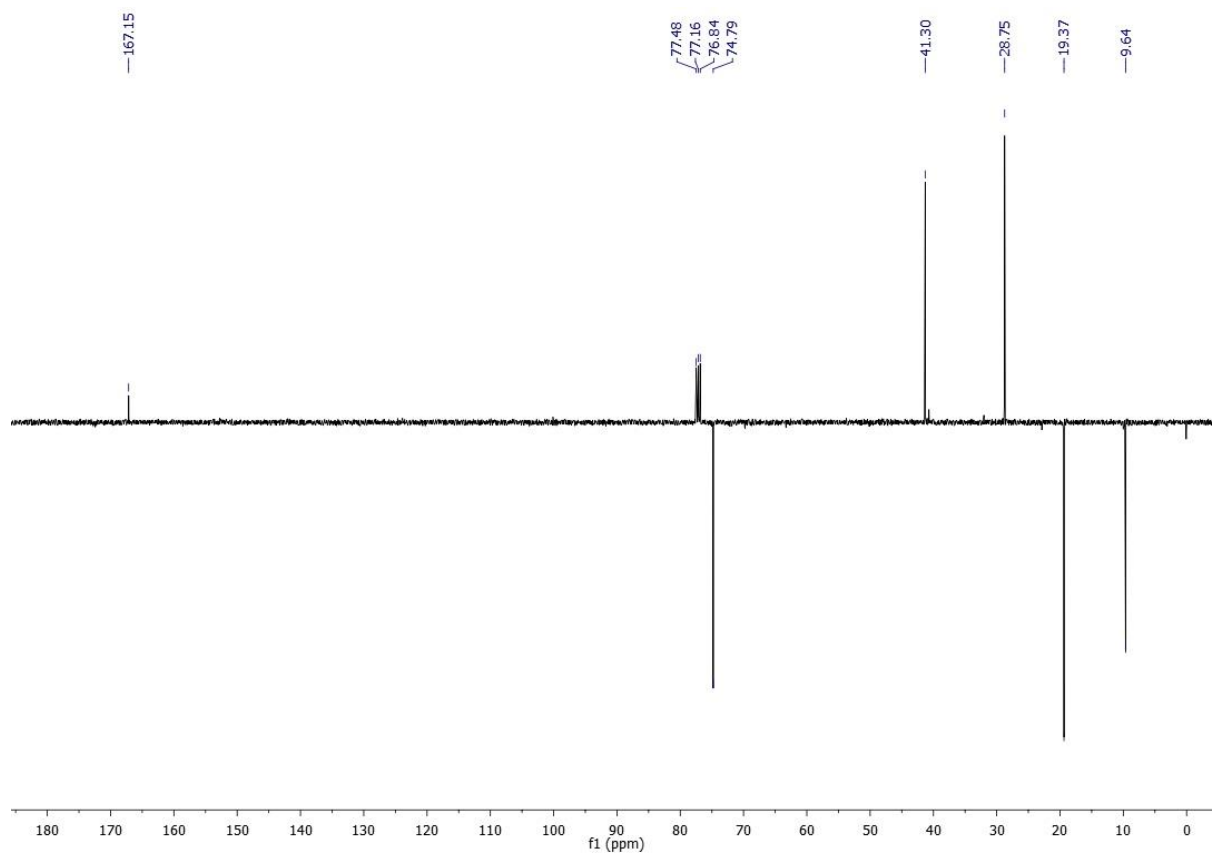


Figura 45 - Espectro de infravermelho ATR do 2-metóxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1A).

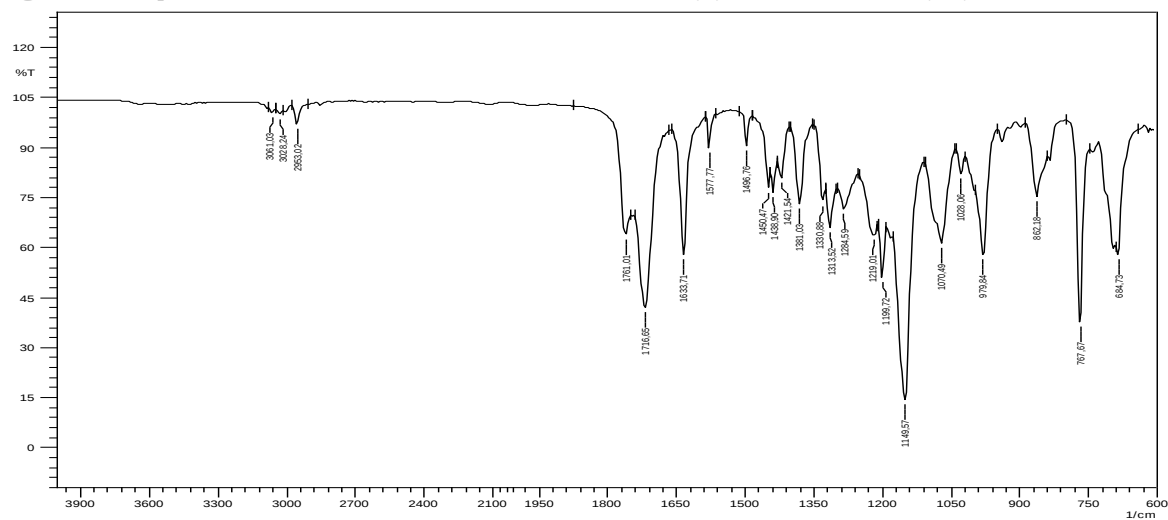


Figura 46 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-metóxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1A).

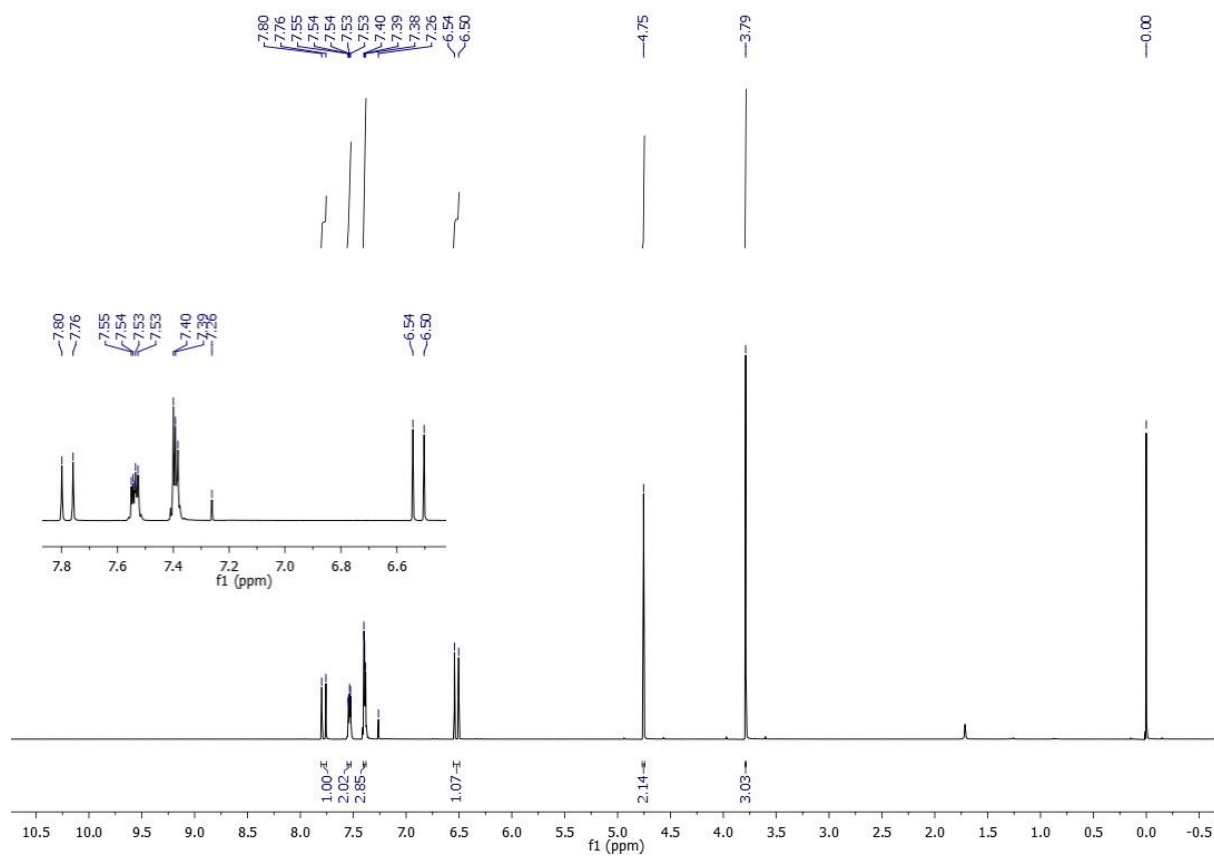


Figura 47 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-metóxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1A).

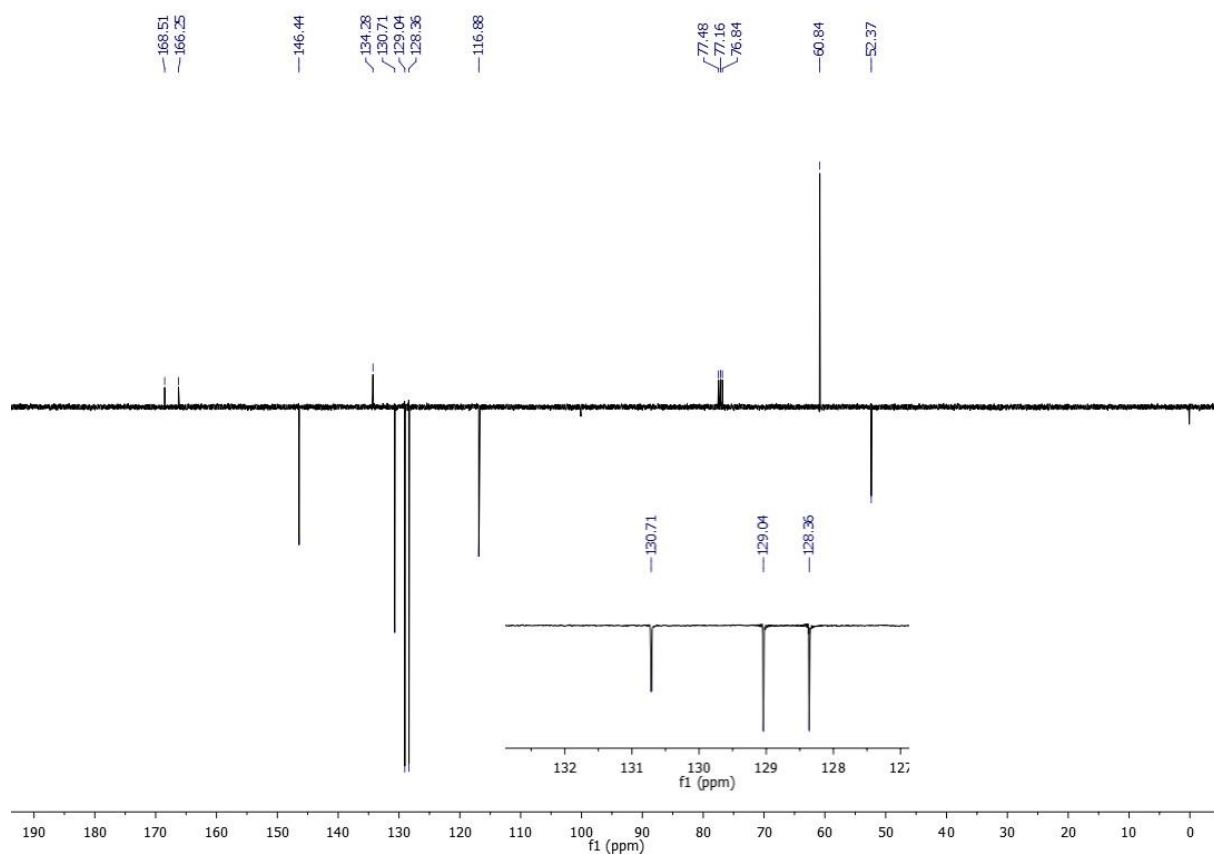


Figura 48 - Espectro de infravermelho ATR do 2-etóxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1B).

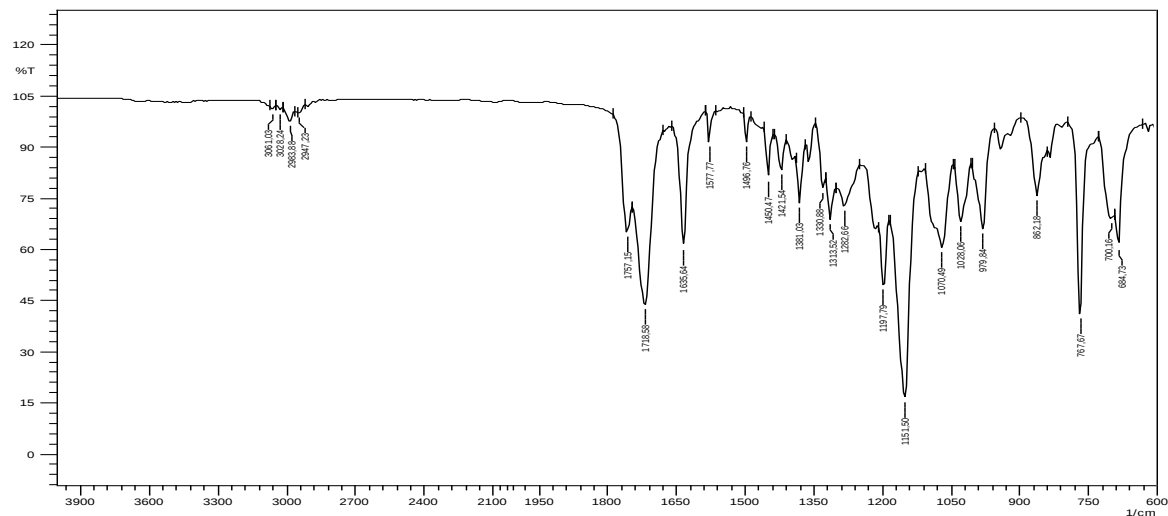


Figura 49 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-etóxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1B).

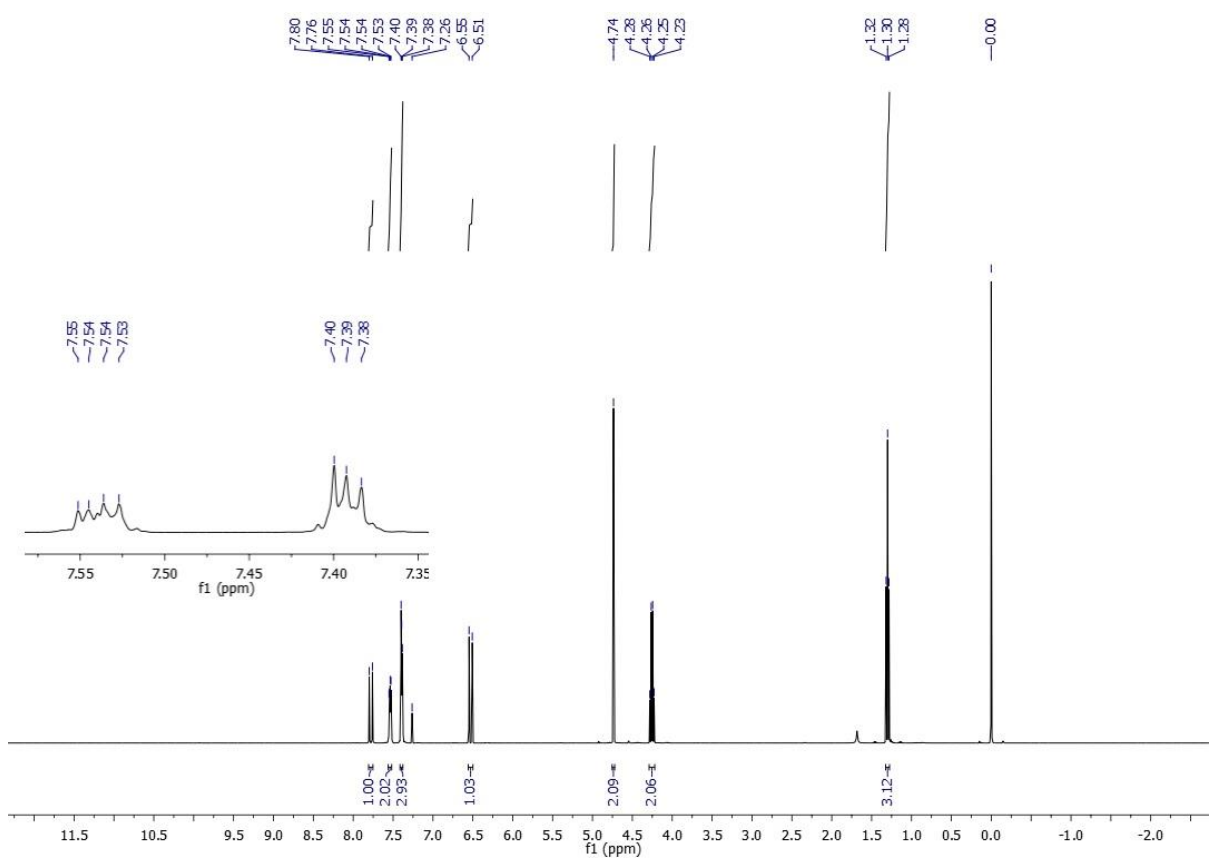


Figura 50 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-etóxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1B).

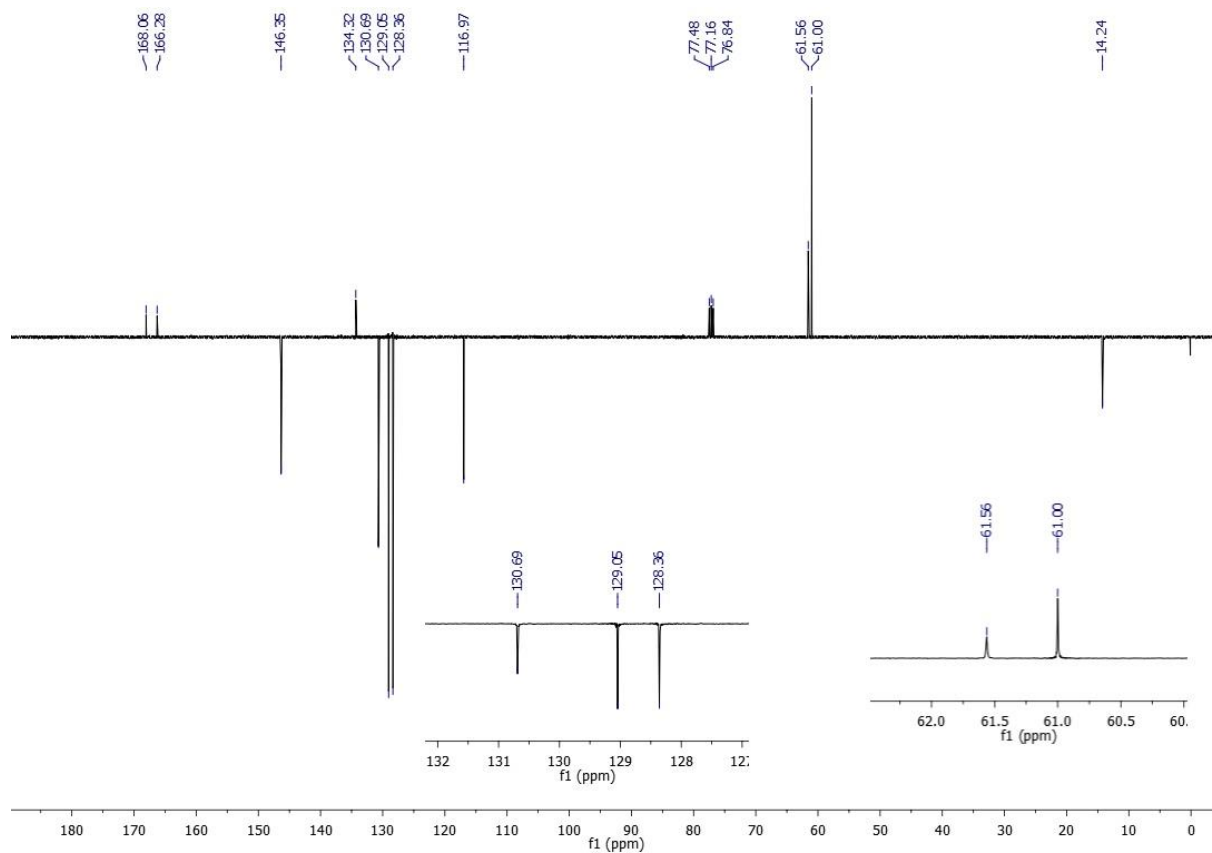


Figura 51 - Espectro de infravermelho ATR do 2-propóxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1C).

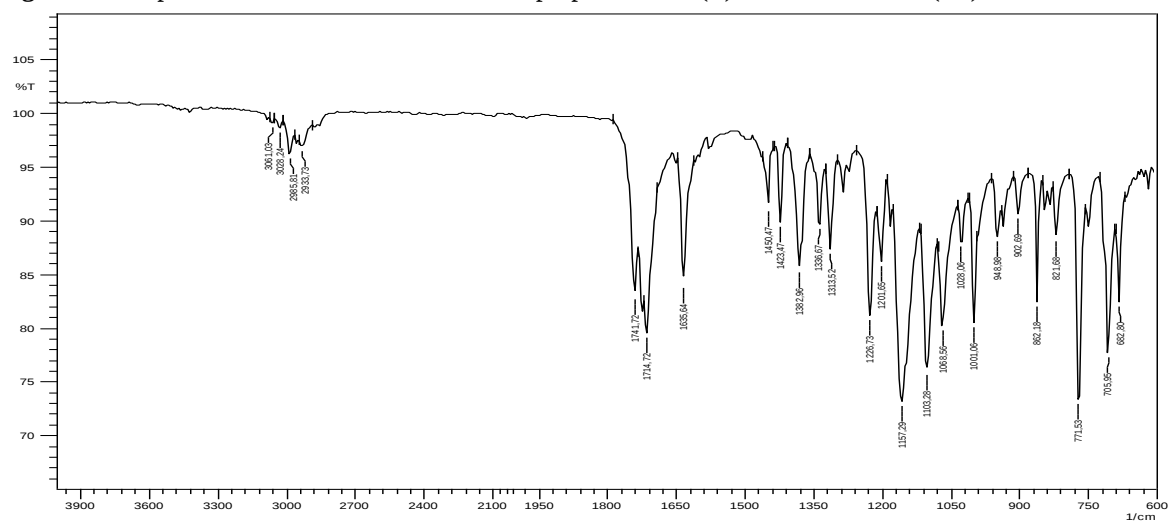


Figura 52 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-propóxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1C).

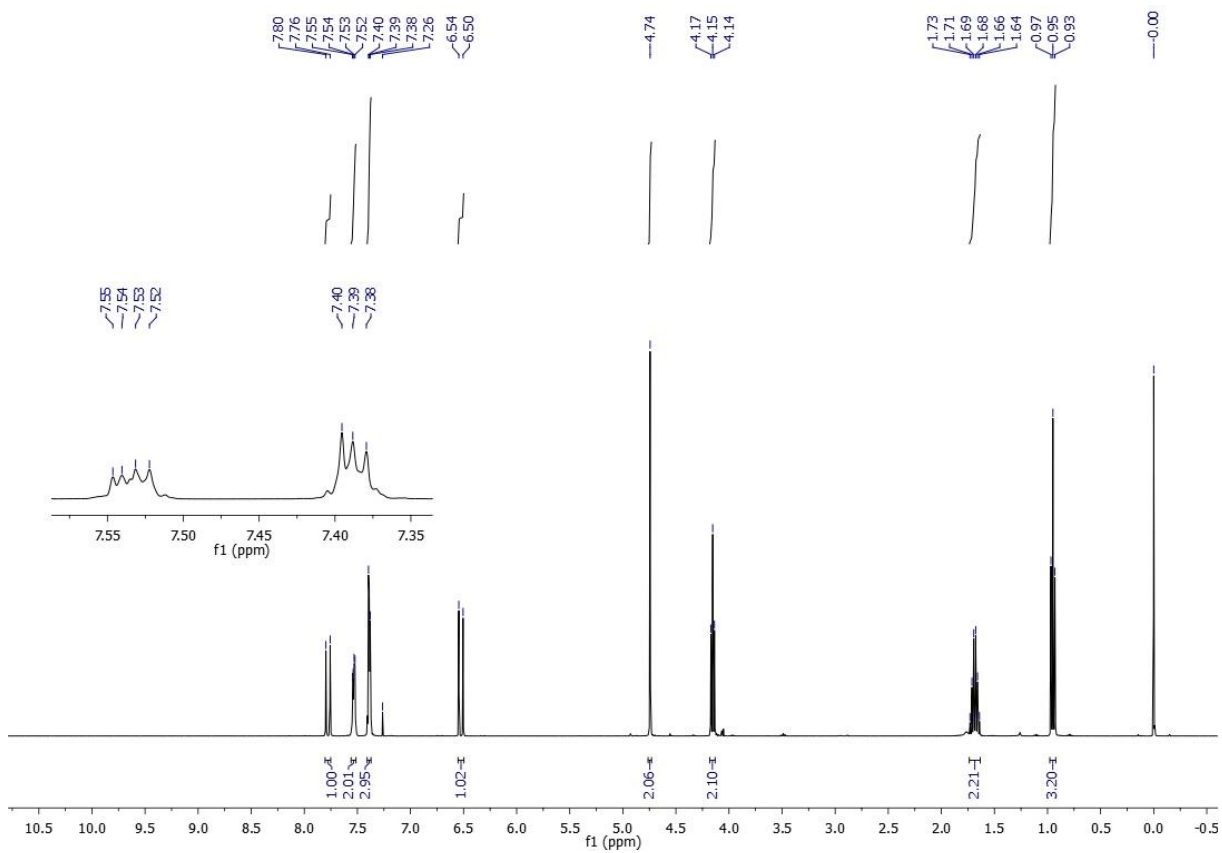


Figura 53 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-propóxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1C).

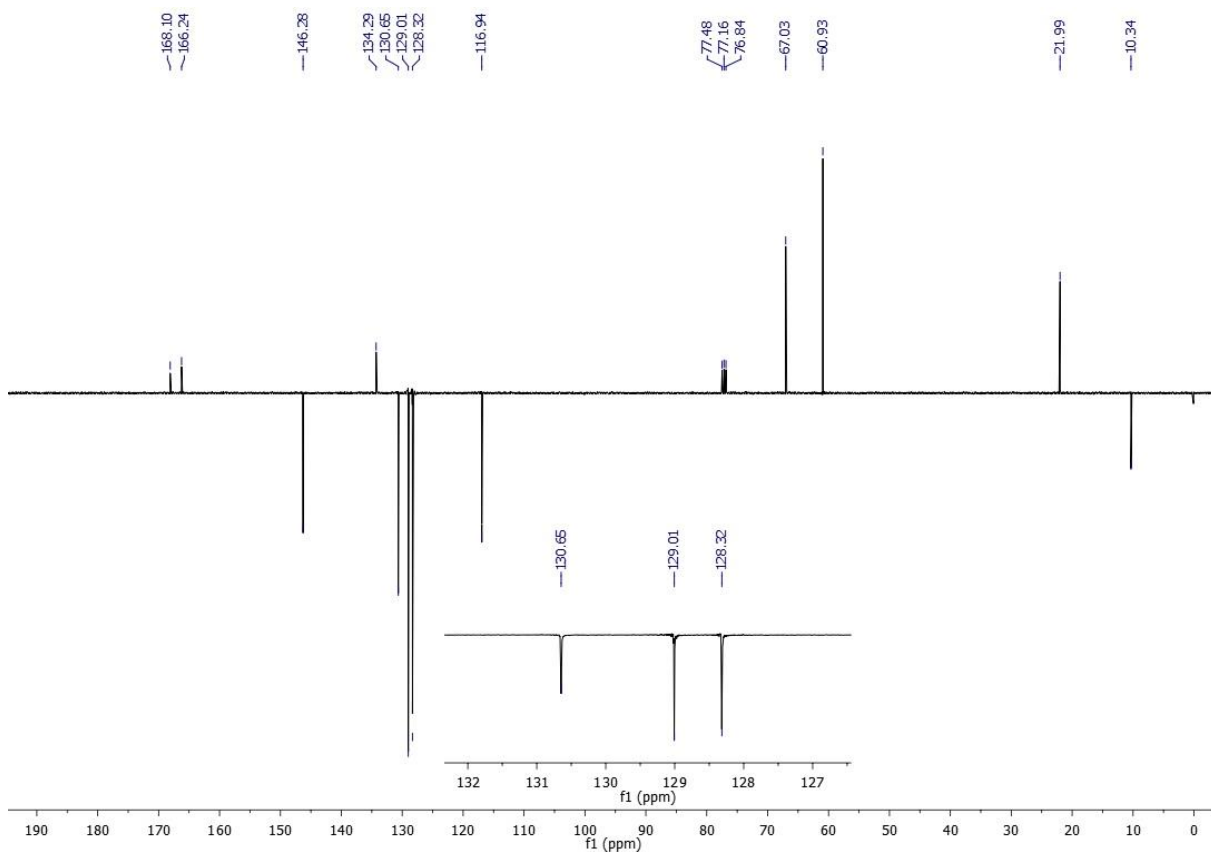


Figura 54 - Espectro de infravermelho ATR do 2-isopropóxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1D).

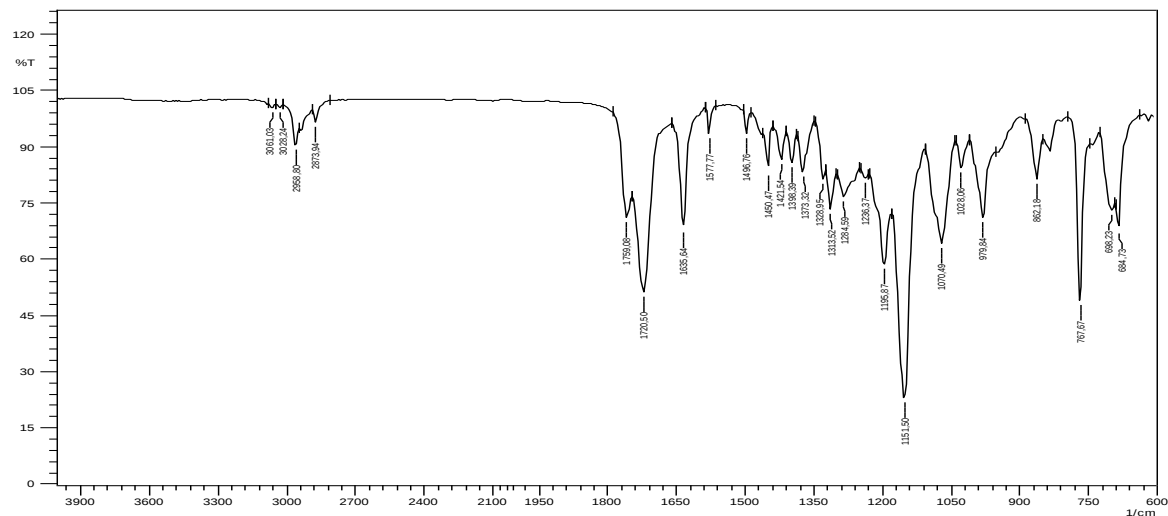


Figura 55 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-isopropóxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1D).

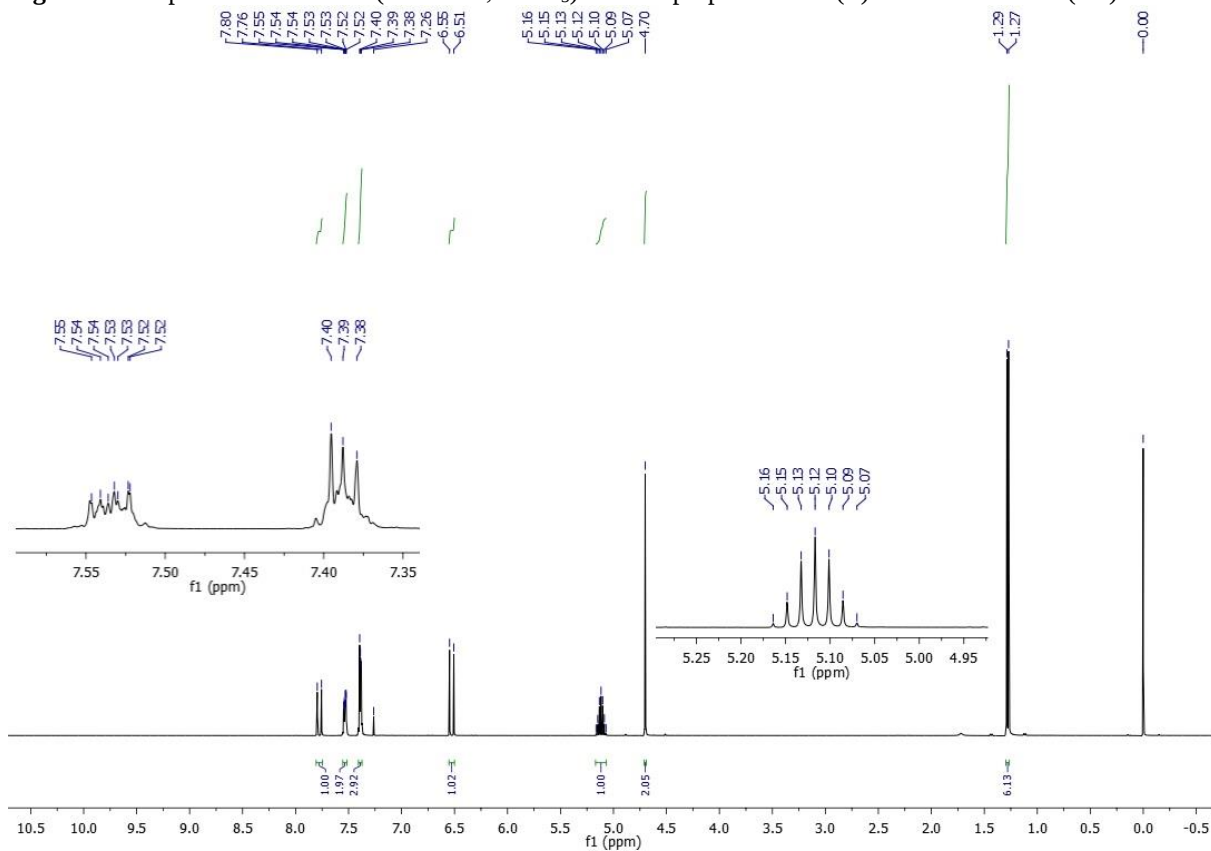


Figura 56 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-isopropóxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1D).

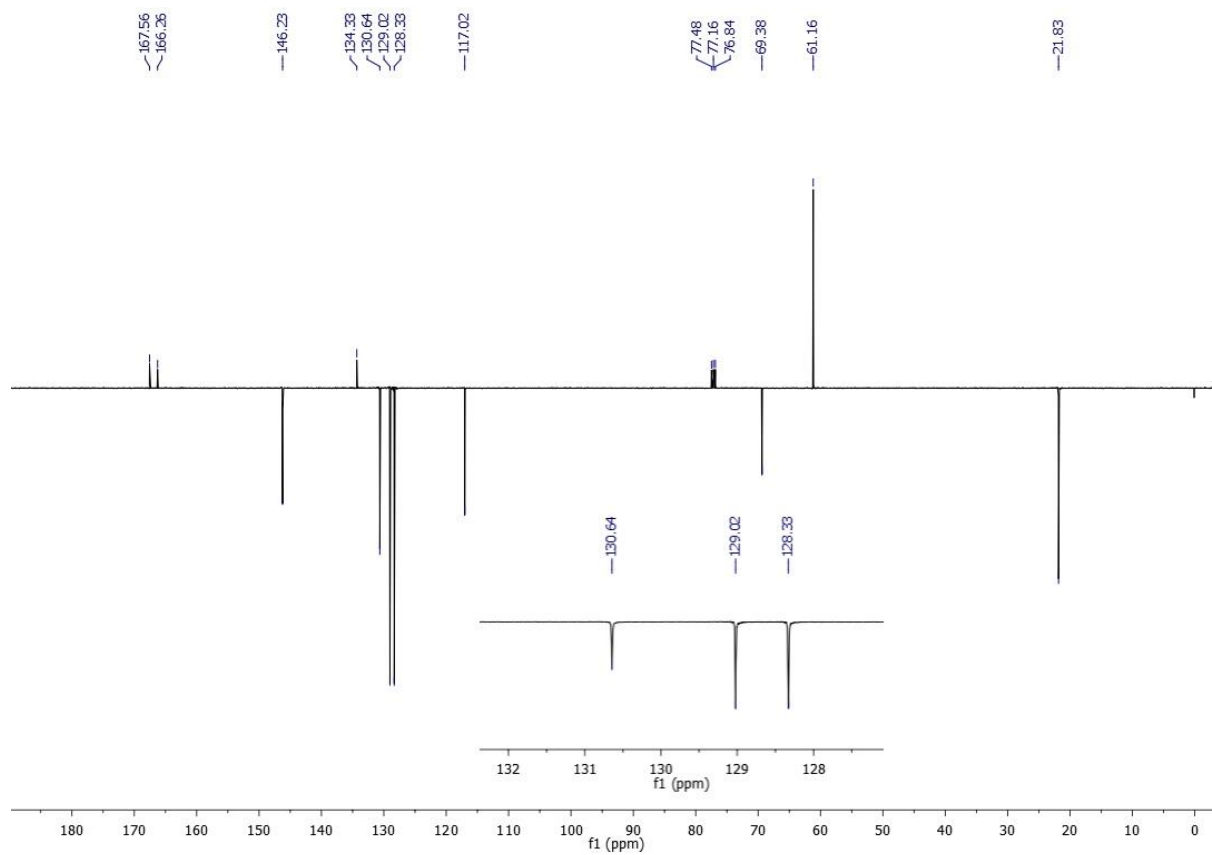


Figura 57 - Espectro de infravermelho ATR do 2-butoxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1E).

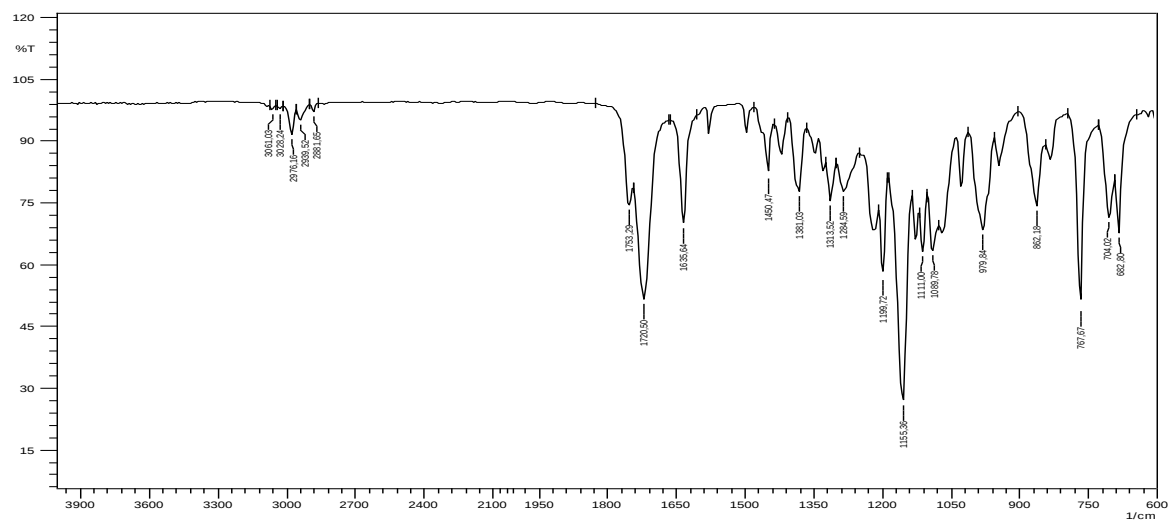


Figura 58 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-butoxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1E).

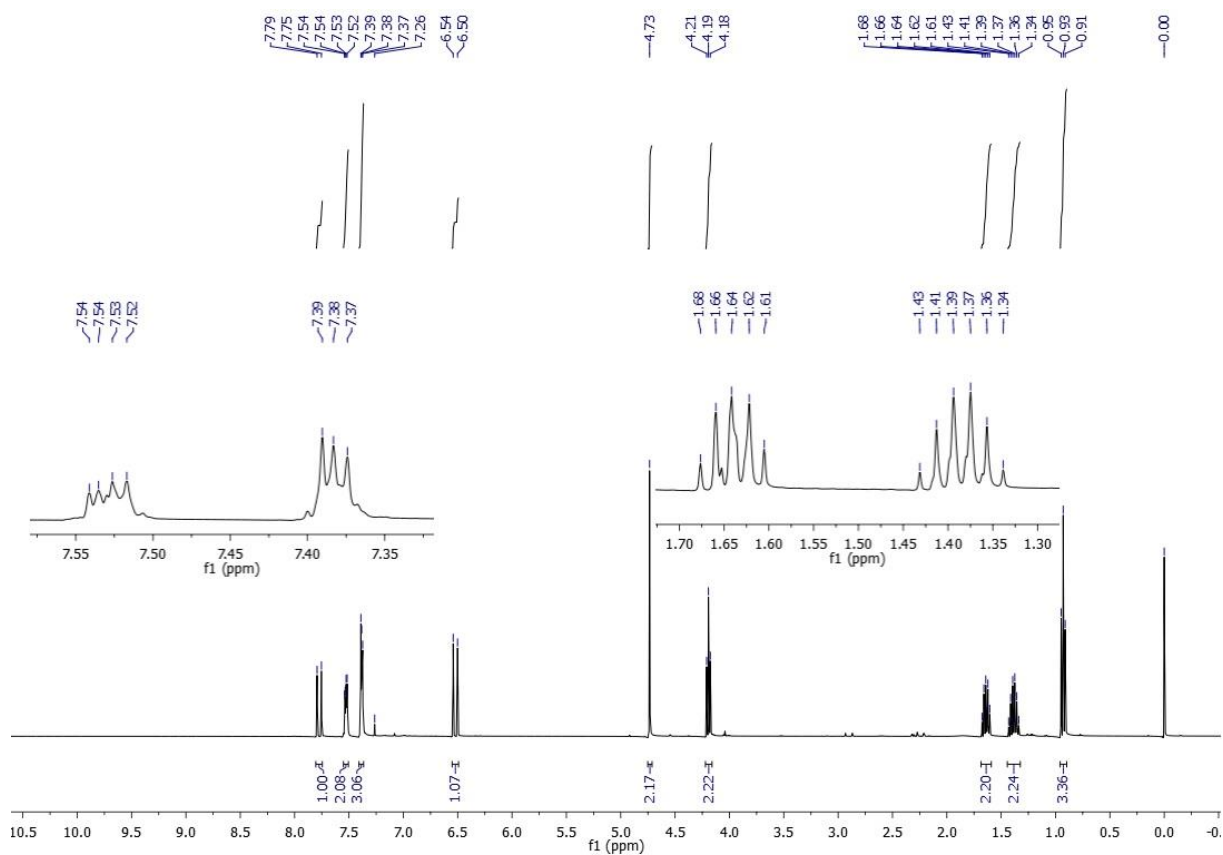


Figura 59 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-butoxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1E).

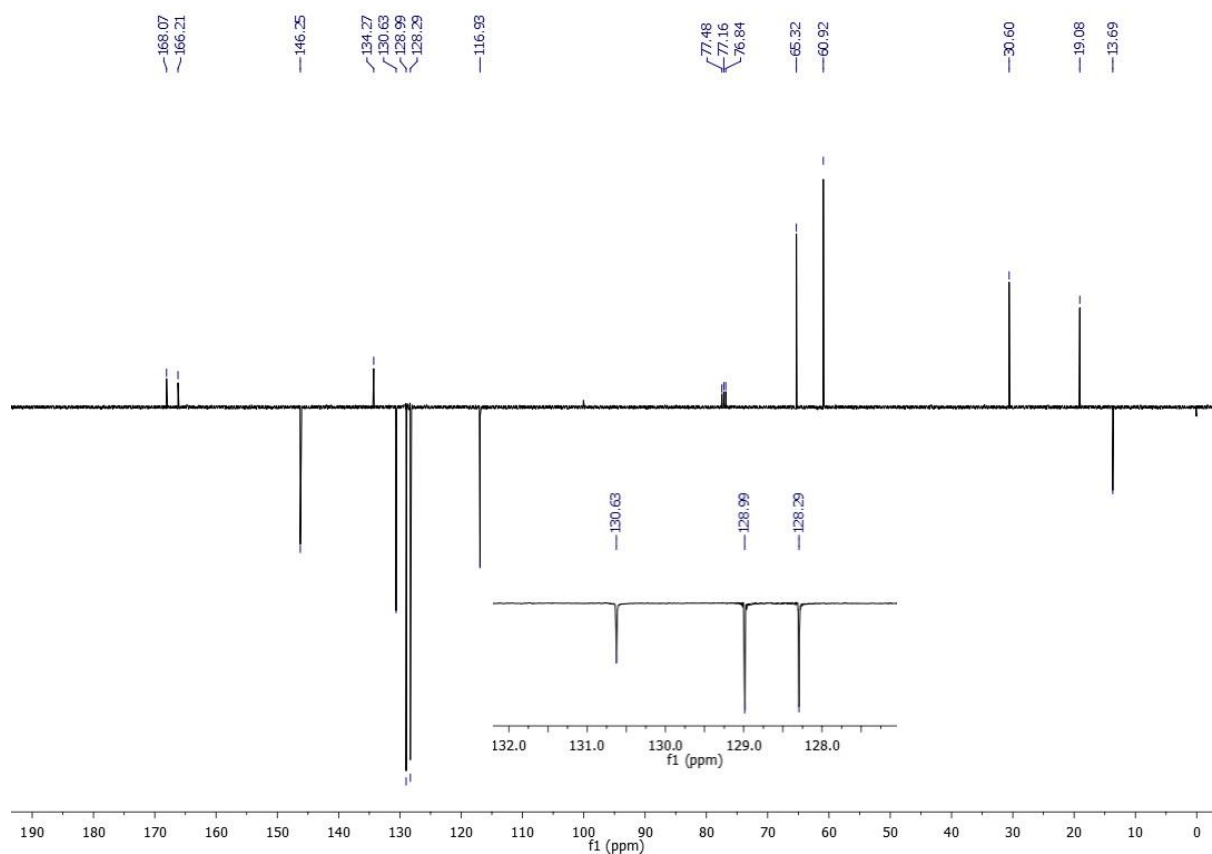


Figura 60 - Espectro de infravermelho ATR do 2-sec-butóxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1F).

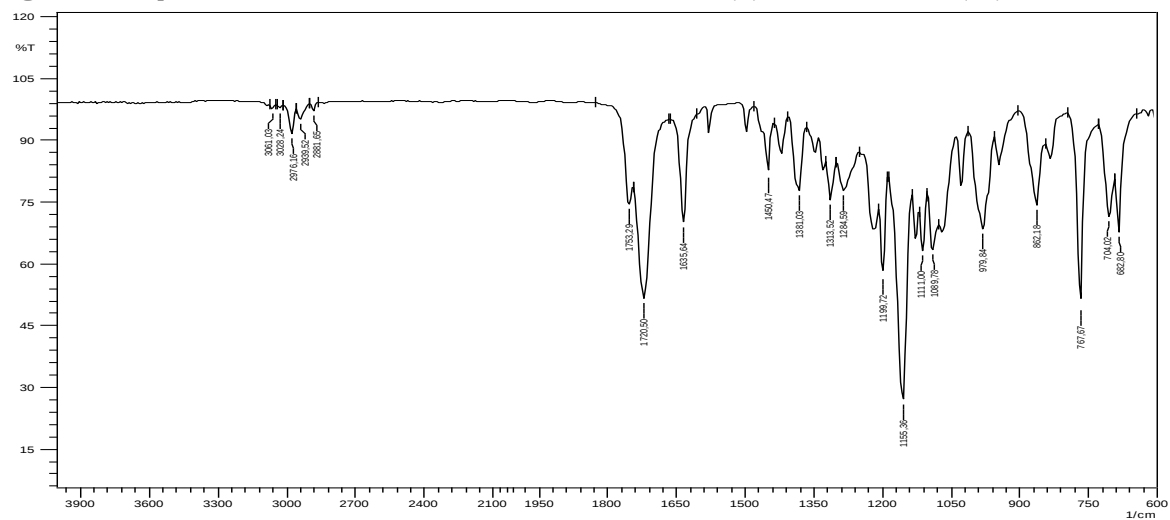


Figura 61 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-sec-butóxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1F).

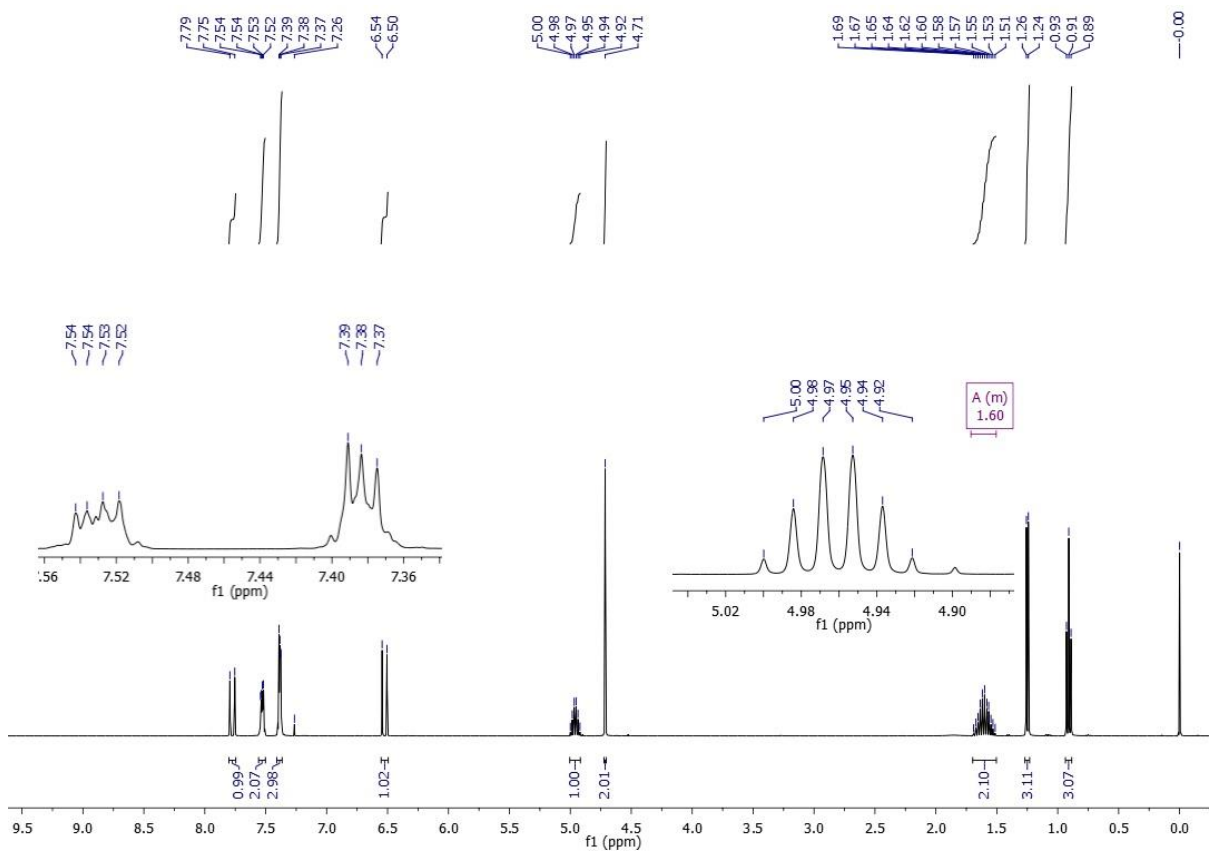


Figura 62 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-sec-butóxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1F).

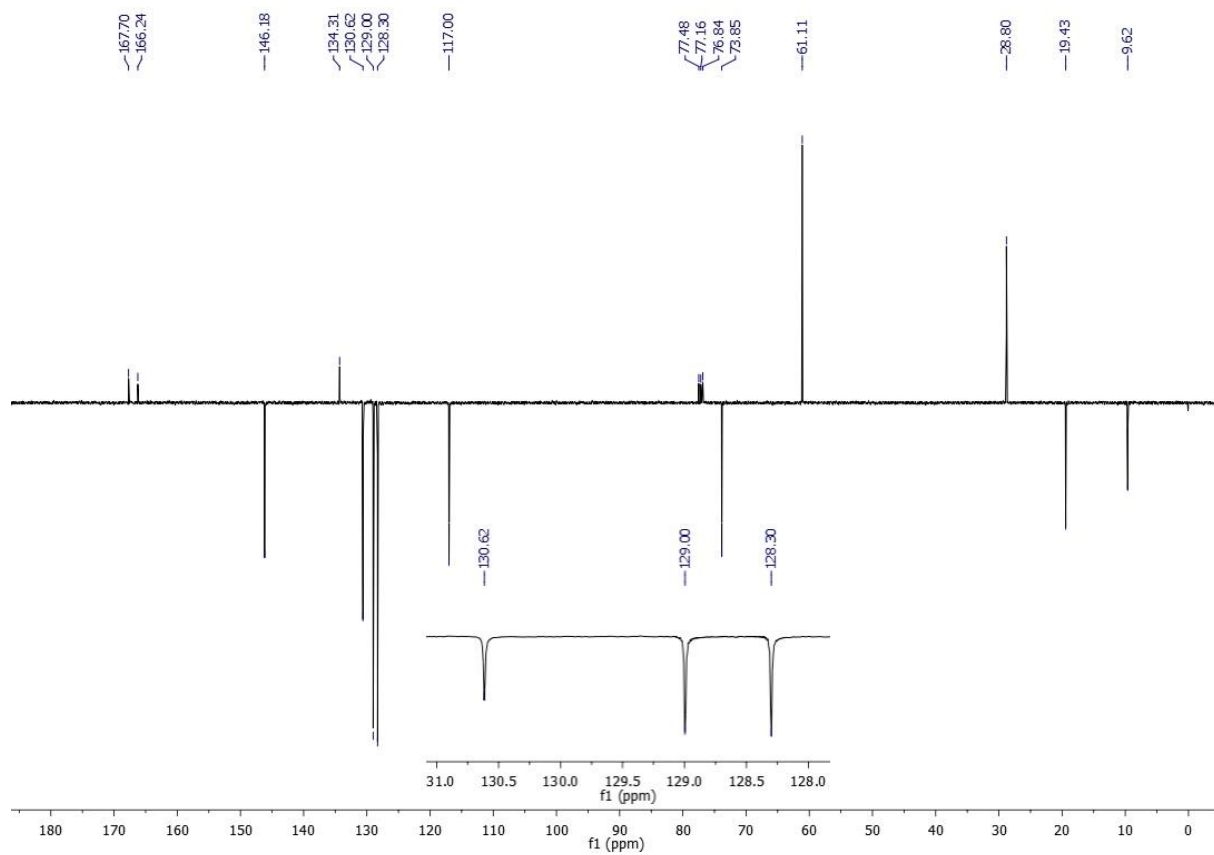


Figura 63 - Espectro de infravermelho ATR do 2-isobutóxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1G).

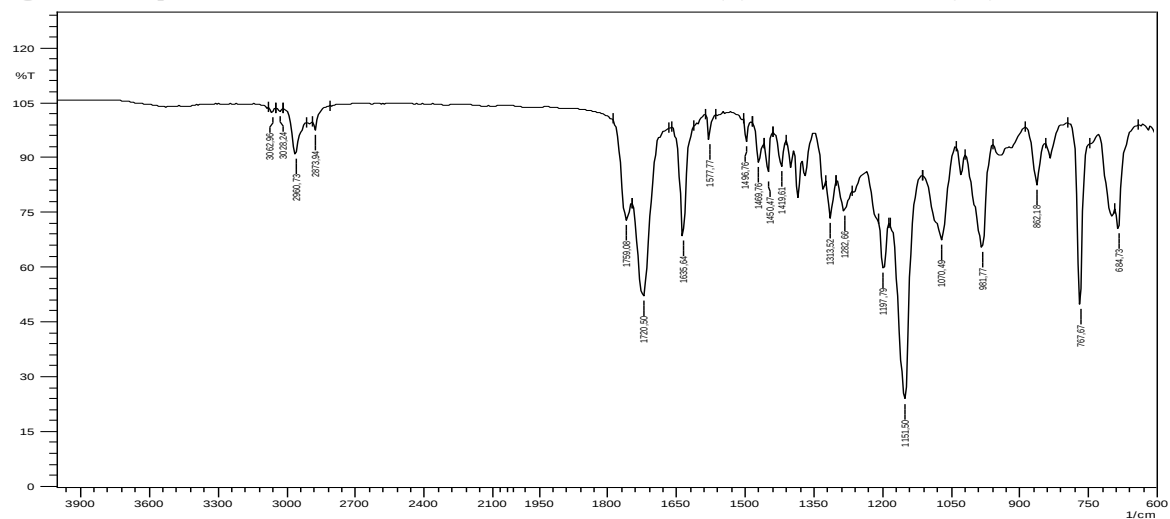


Figura 64 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-isobutóxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1G).

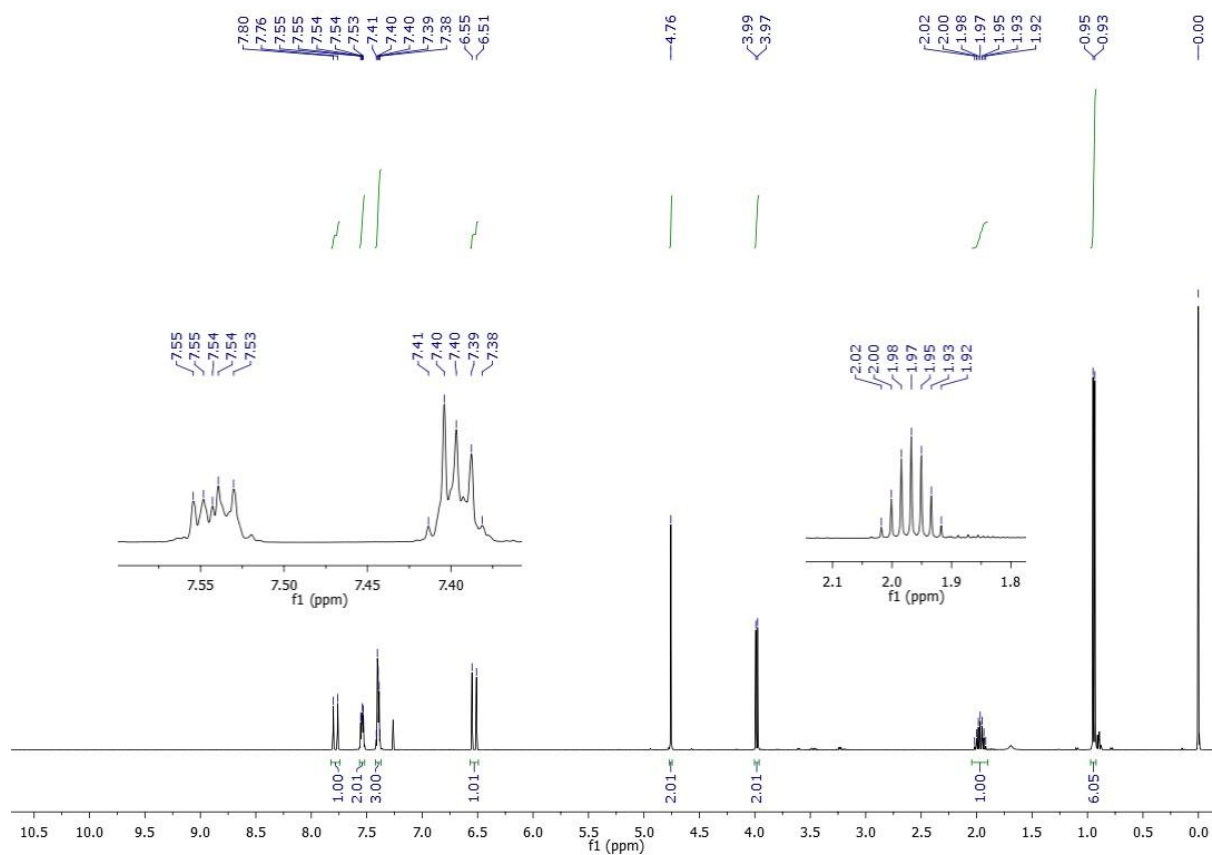


Figura 65 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-isobutóxi-2-oxo-(*E*)-cinamato de etila (1G).

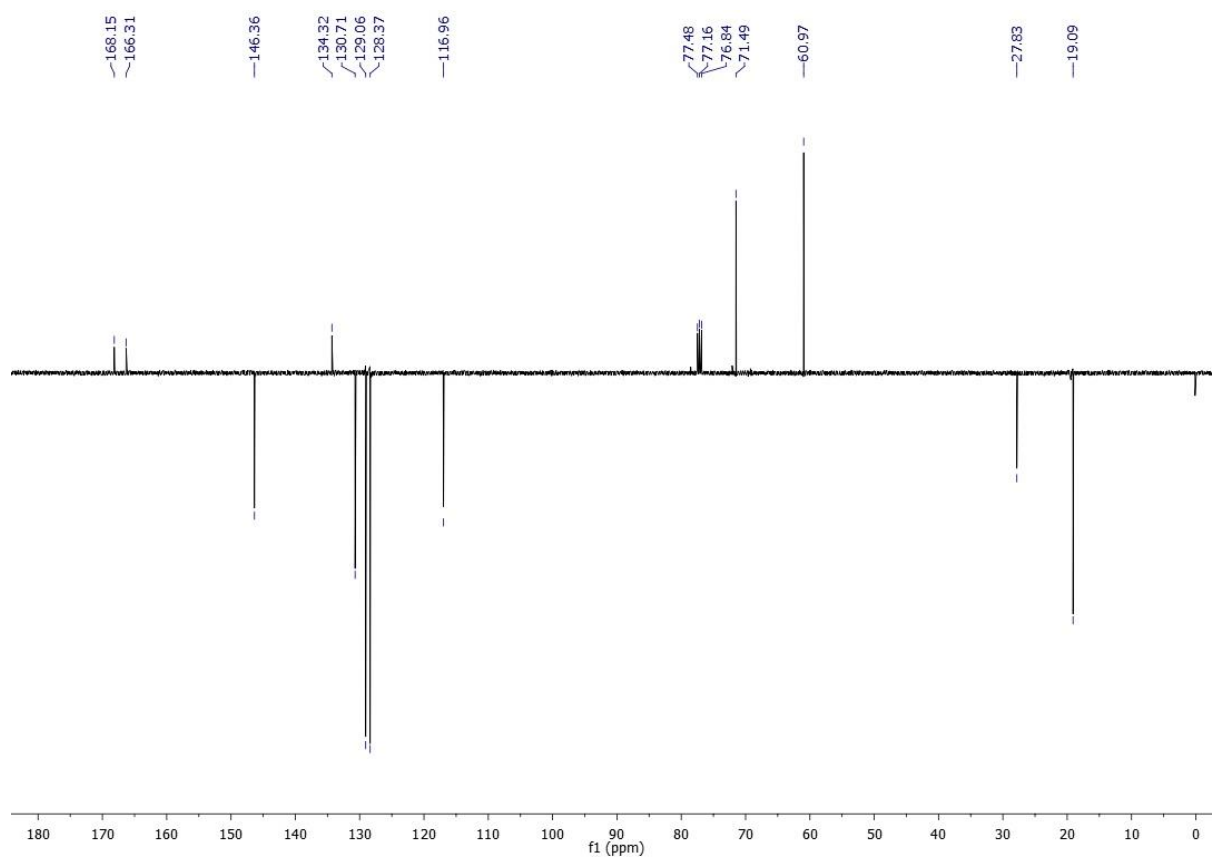


Figura 66 - Espectro de infravermelho ATR do 2-metóxi-2-oxo-(*E*)-3-nitrocínato de etila (2A).

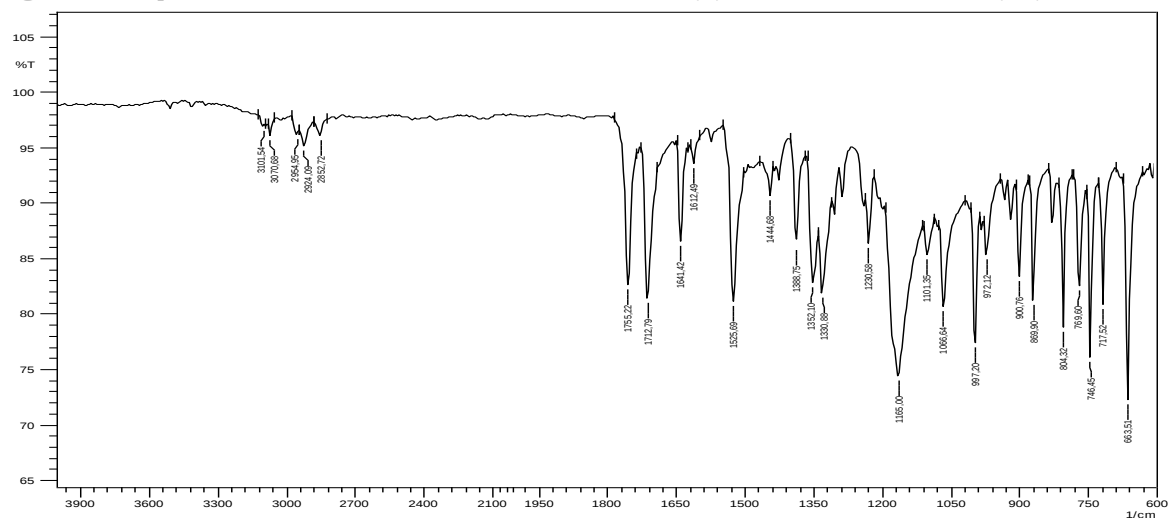


Figura 67 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-metóxi-2-oxo-(*E*)-3-nitrocínato de etila (2A).

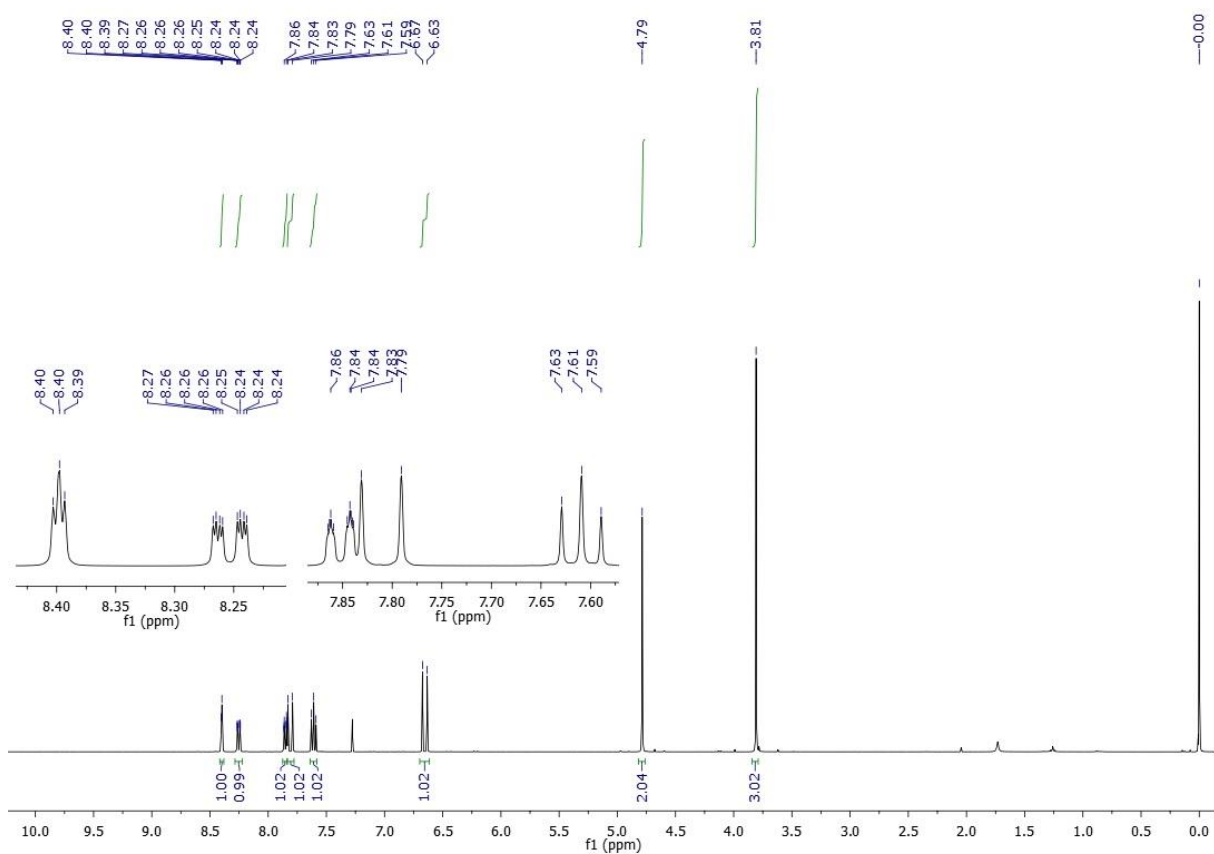


Figura 68 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-metóxi-2-oxo-(*E*)-3-nitrocinamato de etila (2A).

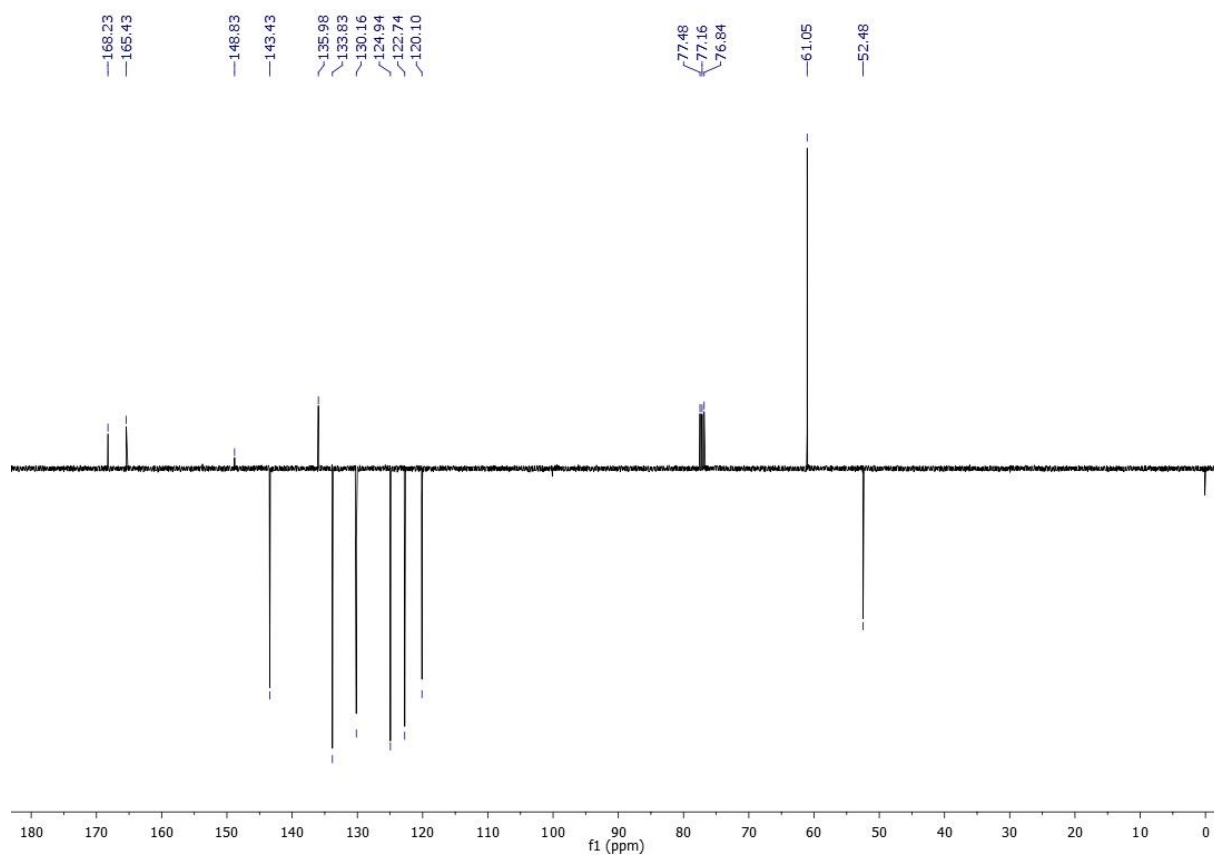


Figura 69 - Espectro de infravermelho ATR do 2-etóxi-2-oxo-(*E*)-3-nitrocinamato de etila (2B).

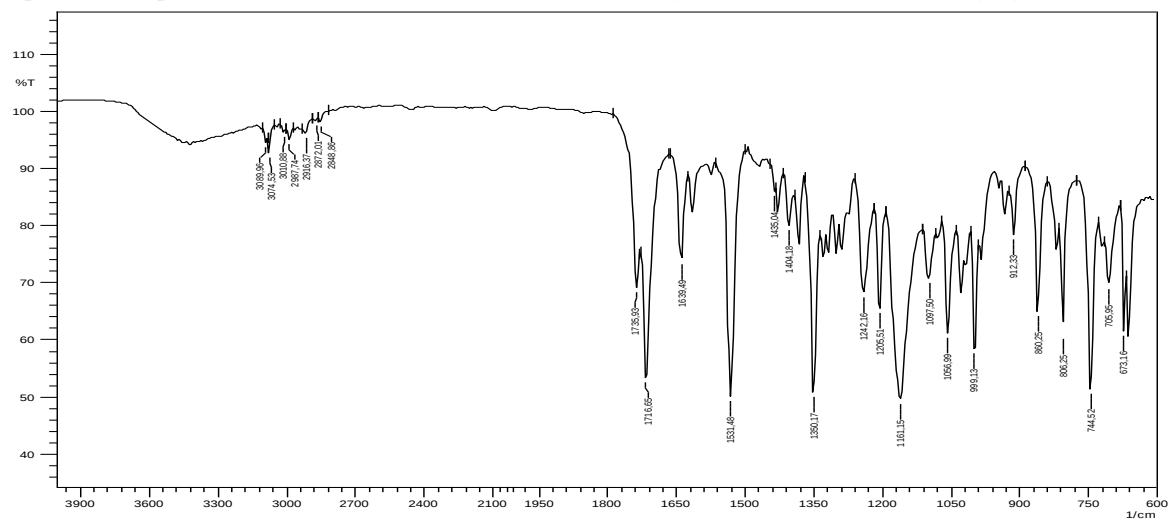


Figura 70 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-etóxi-2-oxo-(*E*)-3-nitrocinamato de etila (2B).

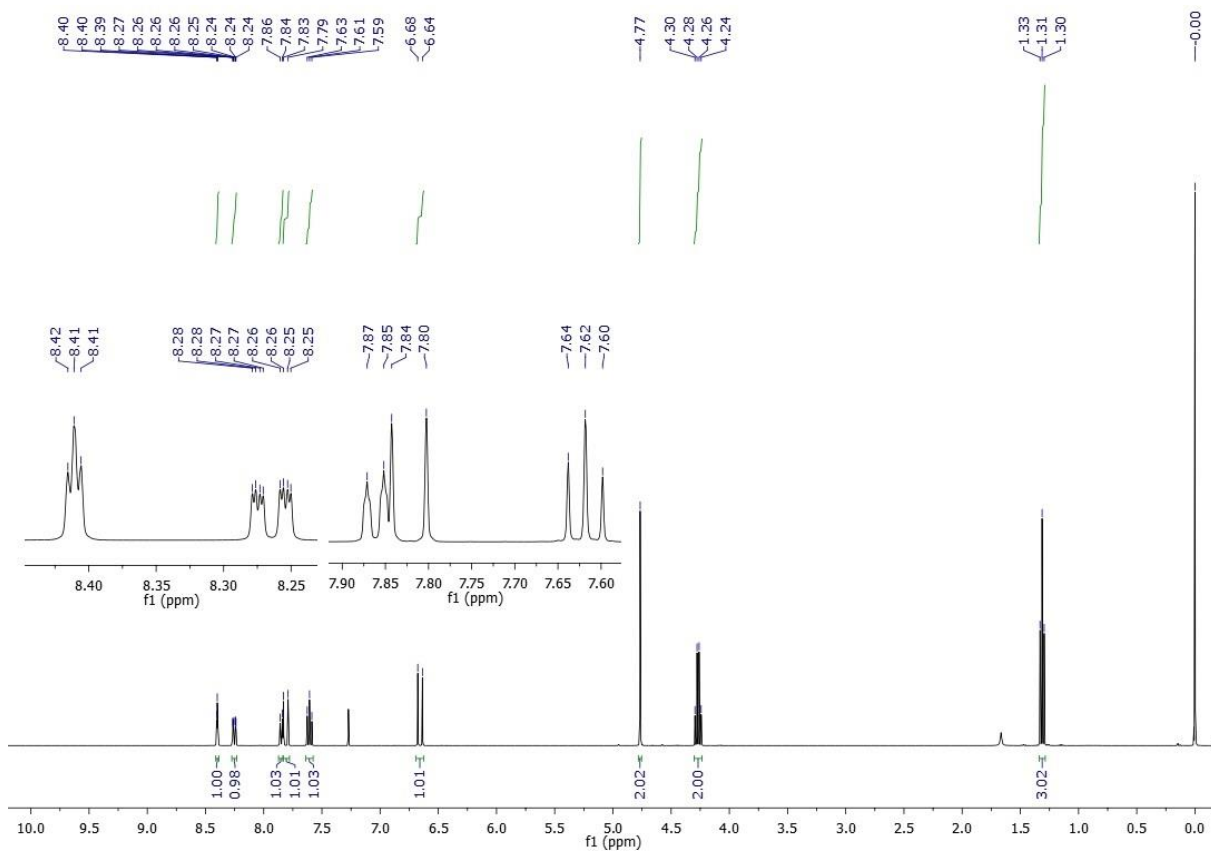


Figura 71 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-etóxi-2-oxo-(*E*)-3-nitrocinamato de etila (2B).

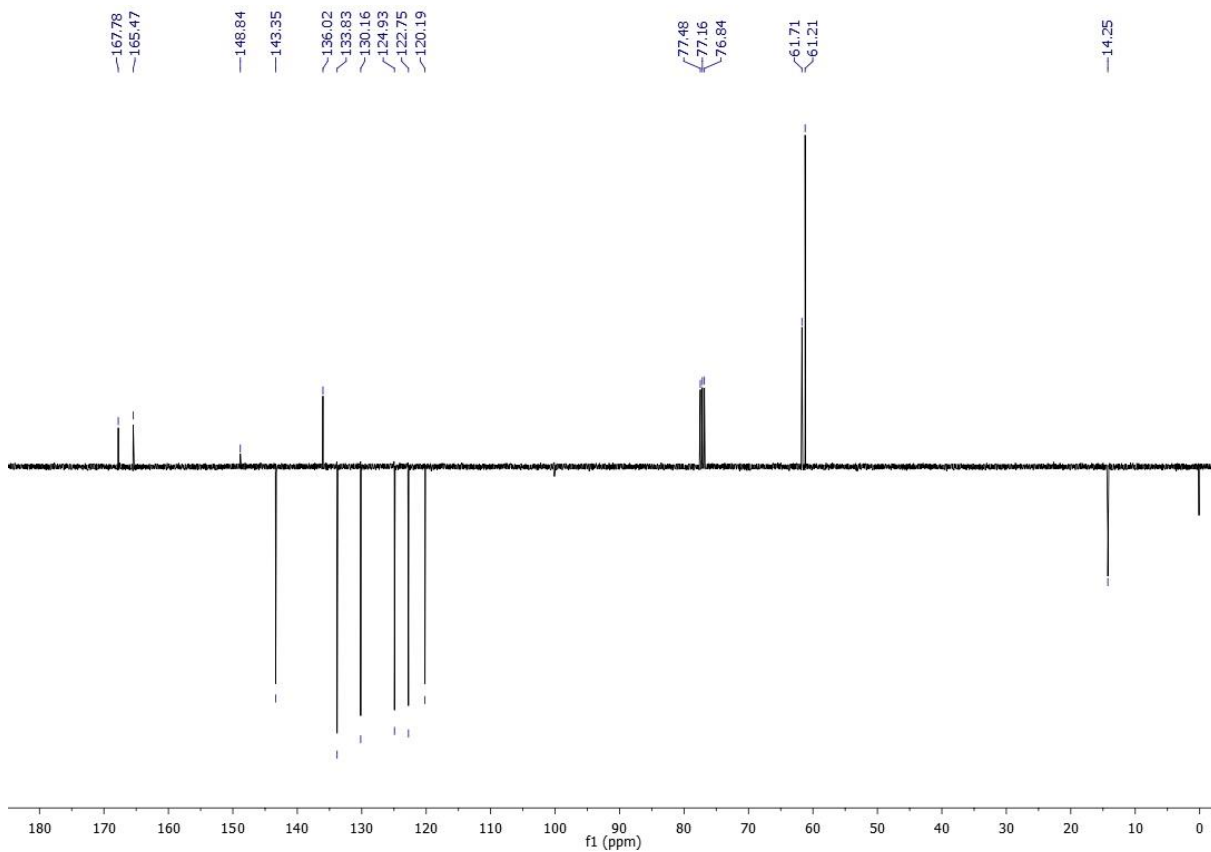


Figura 72 - Espectro de infravermelho ATR do 2-propóxi-2-oxo-(*E*)-3-nitrocinamato de etila (2C).

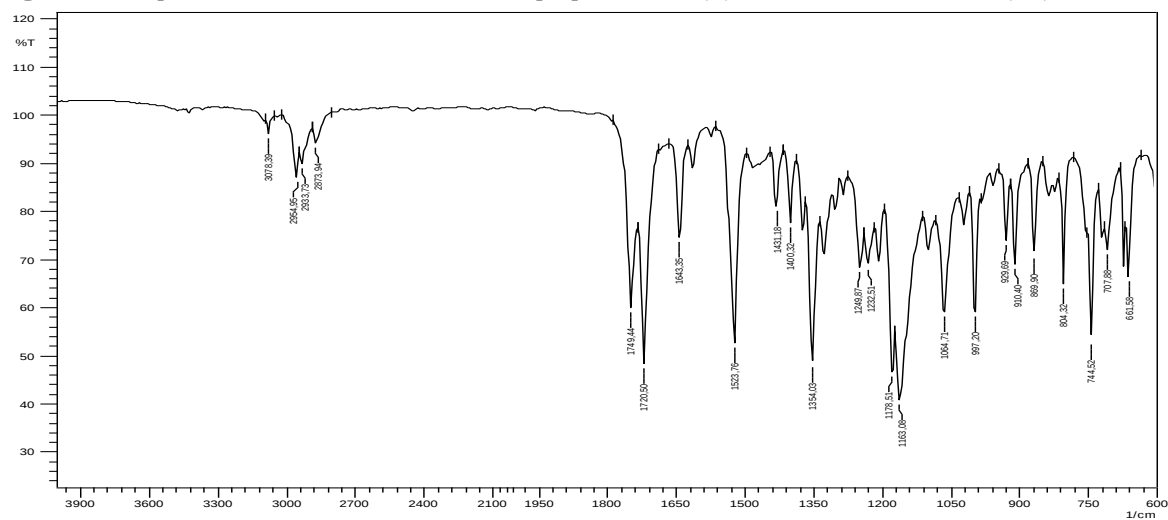


Figura 73 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-propóxi-2-oxo-(*E*)-3-nitrocinamato de etila (2C).

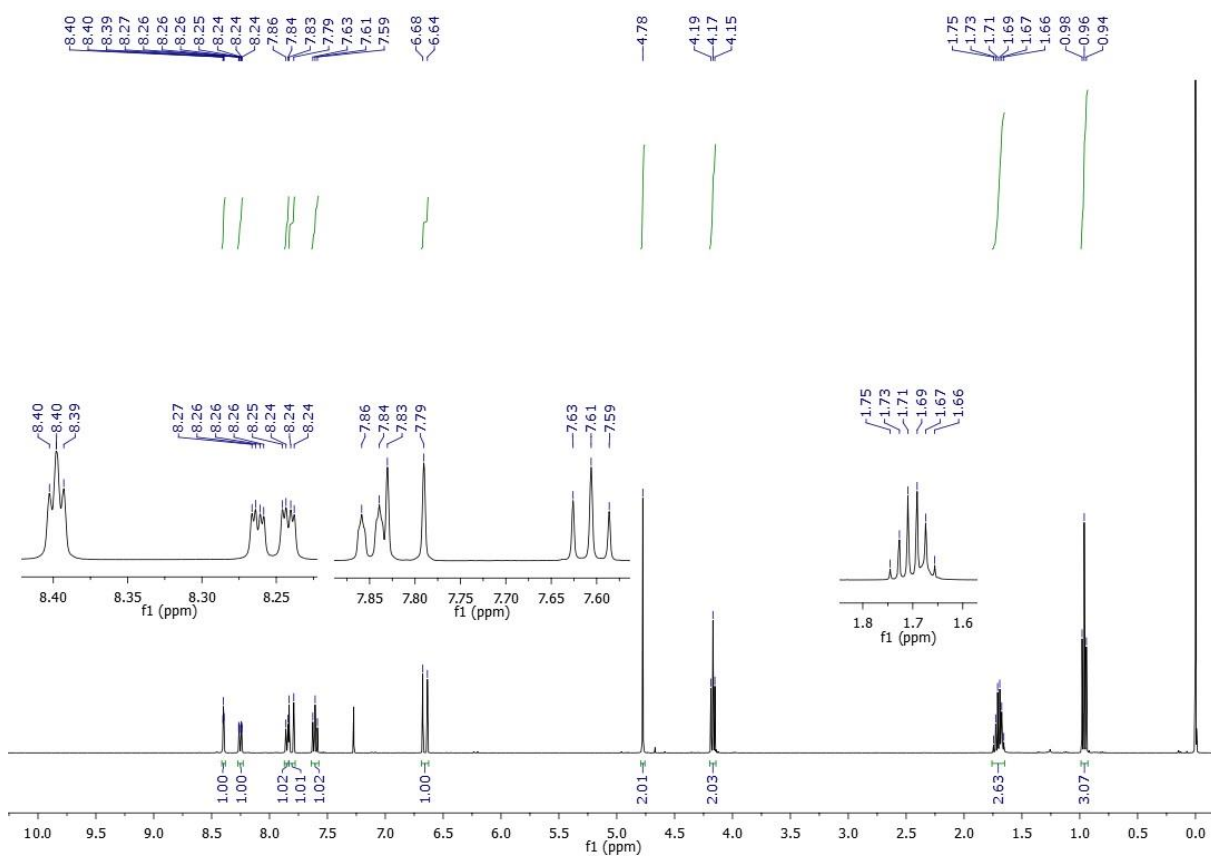


Figura 74 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-propóxi-2-oxo-(*E*)-3-nitrocinaamato de etila (2C).

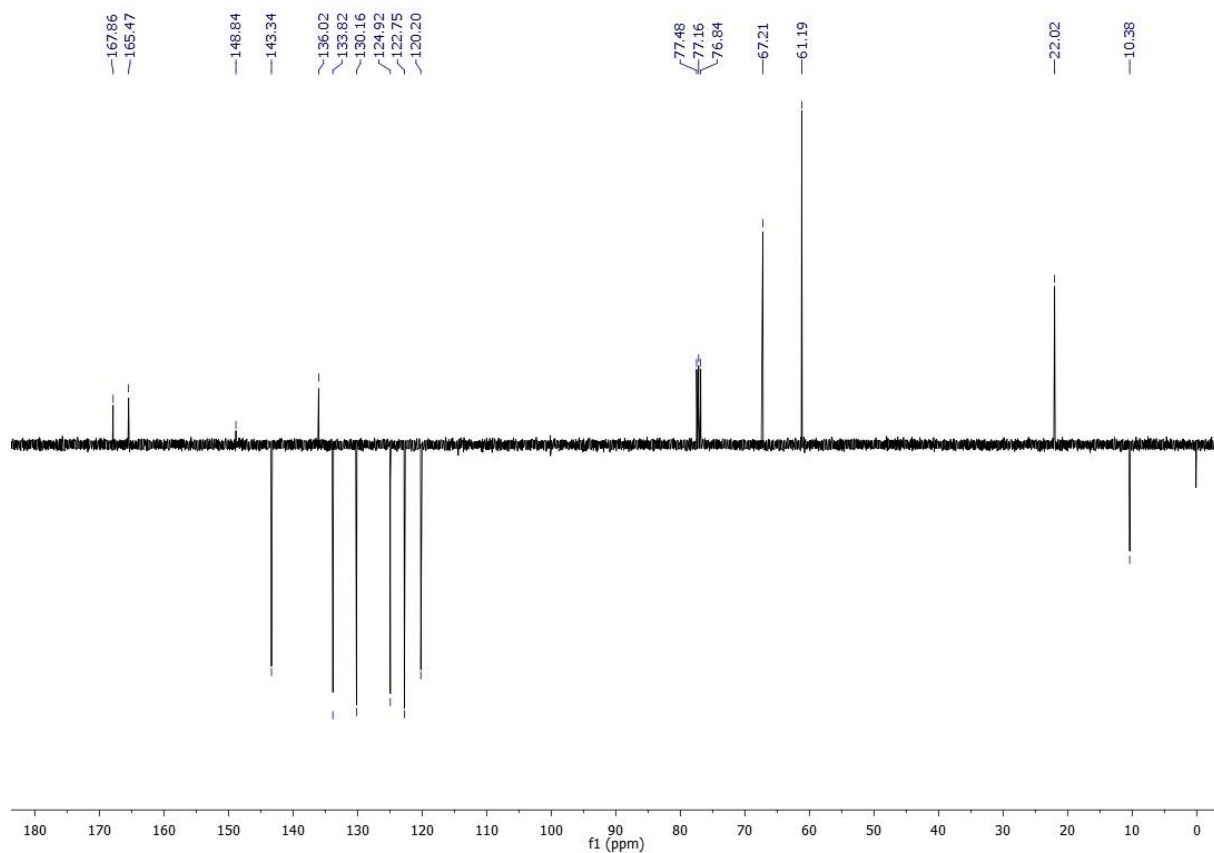


Figura 75 - Espectro de infravermelho ATR do 2-isopropóxi-2-oxo-(*E*)-3-nitrocinaamato de etila (2D).

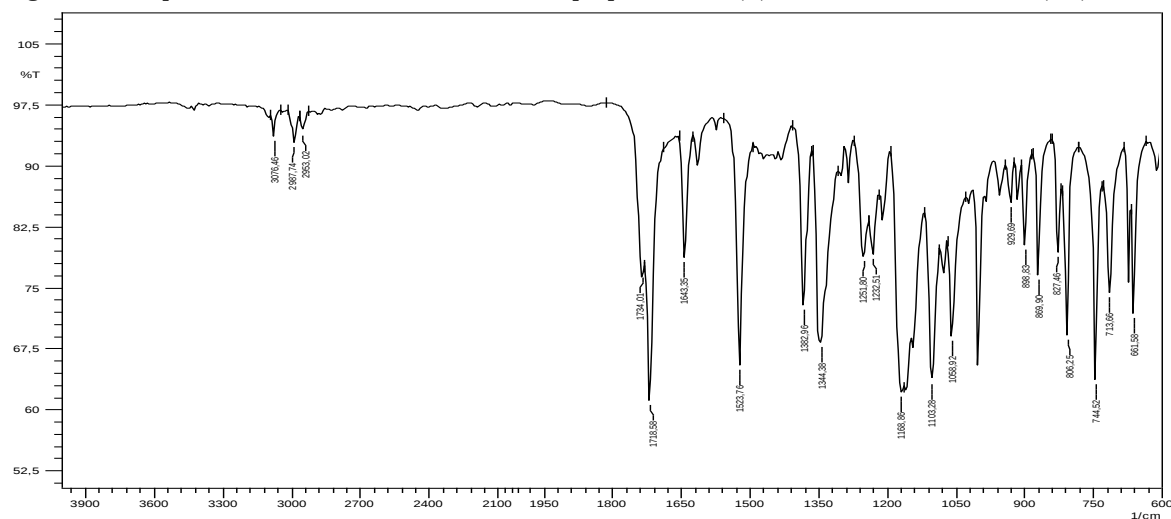


Figura 76 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-isopropóxi-2-oxo-(*E*)-3-nitrocinamato de etila (2D).

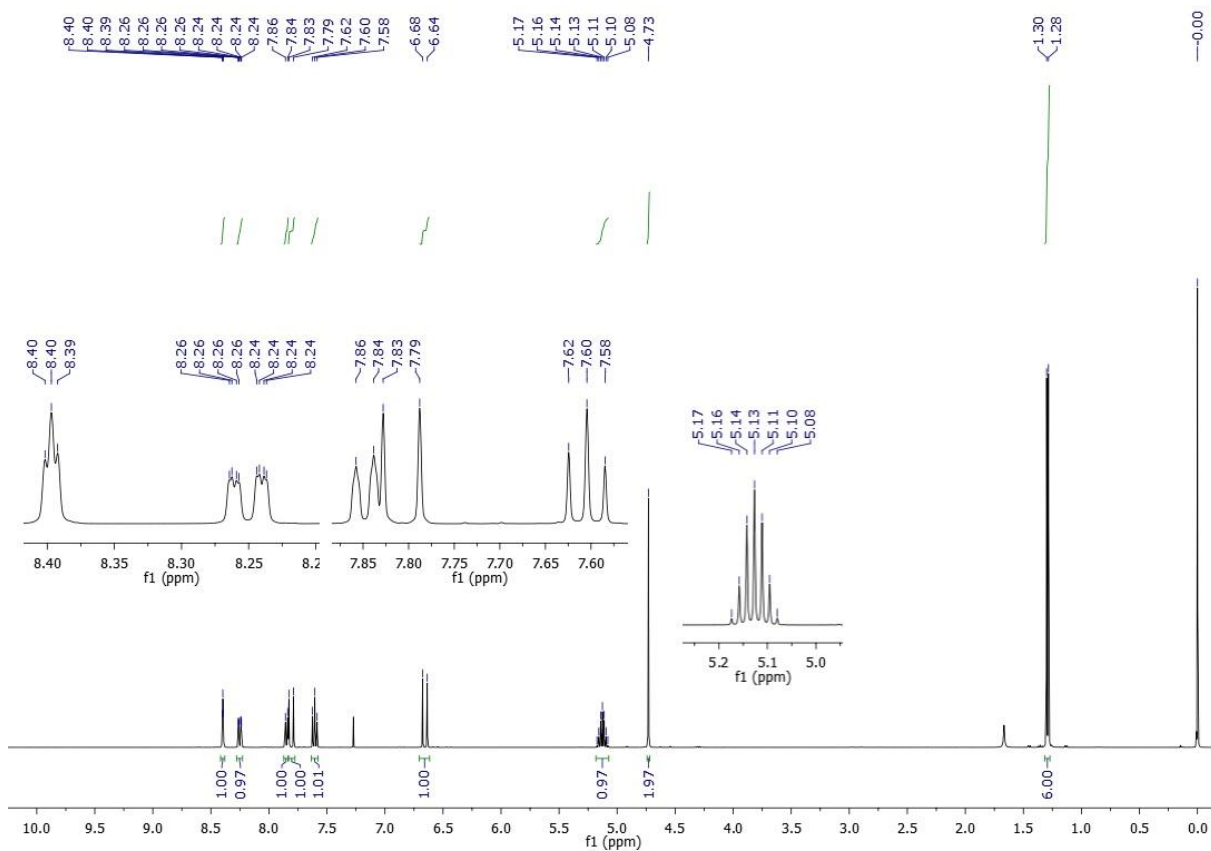


Figura 77 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-isopropóxi-2-oxo-(*E*)-3-nitrocinamato de etila (2D).

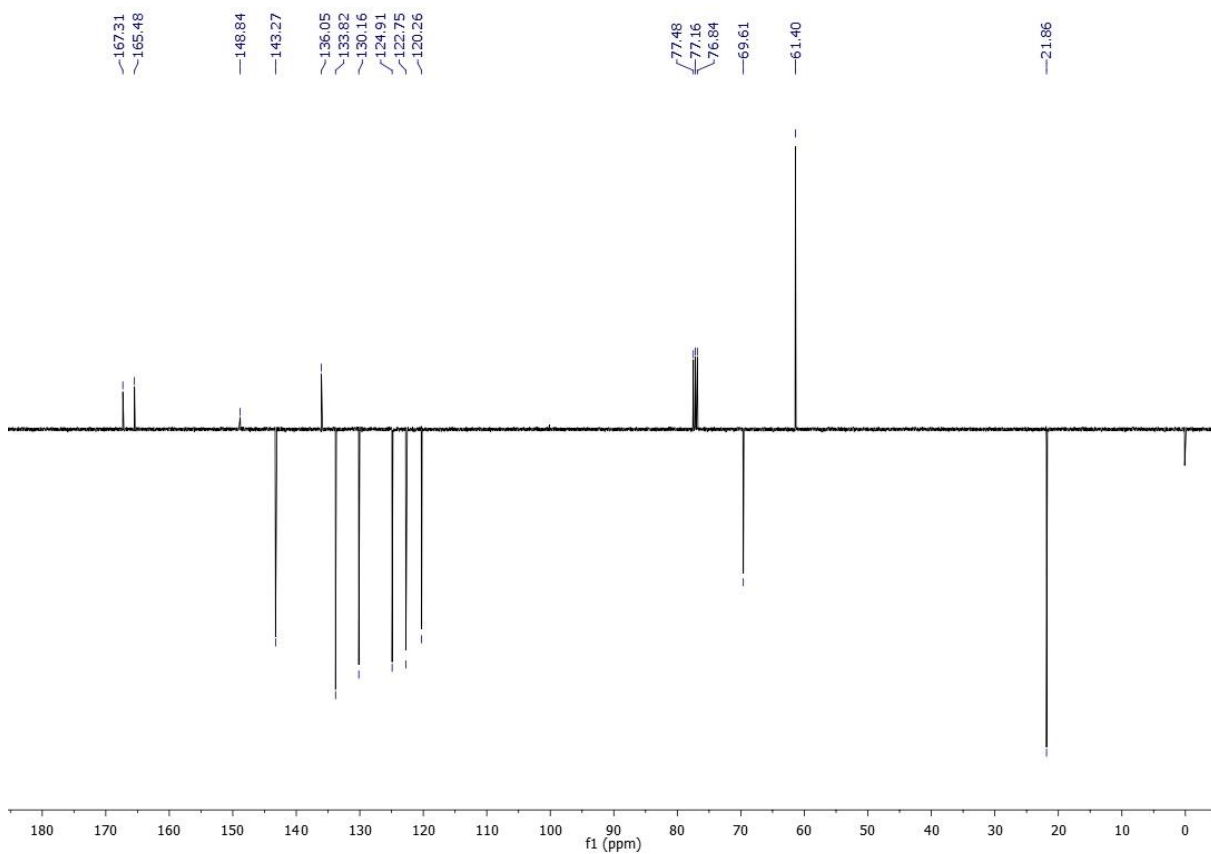


Figura 78 - Espectro de infravermelho ATR do 2-butóxi-2-oxo-(*E*)-3-nitrocinnamato de etila (2E).

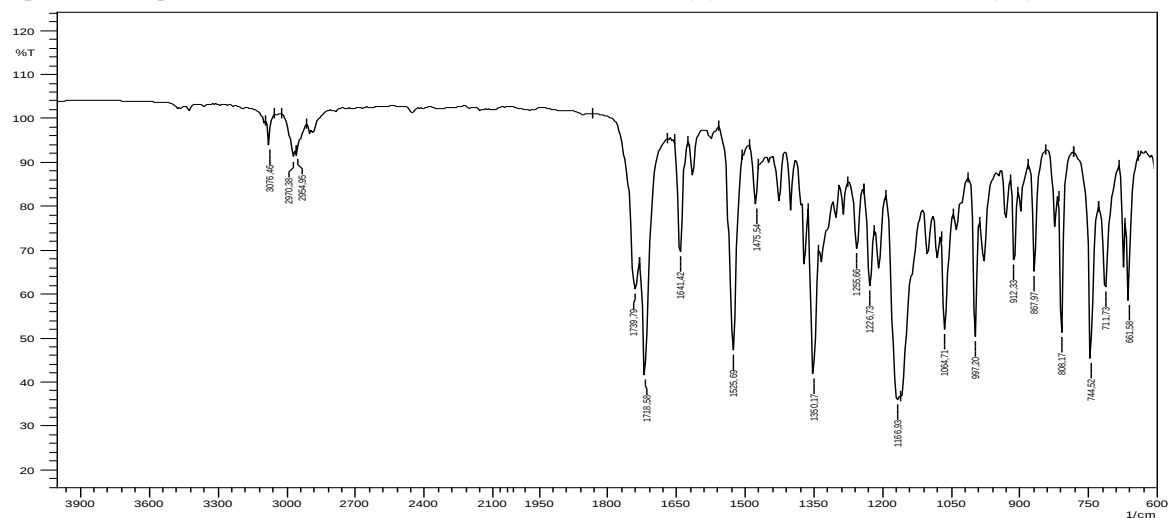


Figura 79 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-butóxi-2-oxo-(*E*)-3-nitrocinnamato de etila (2E).

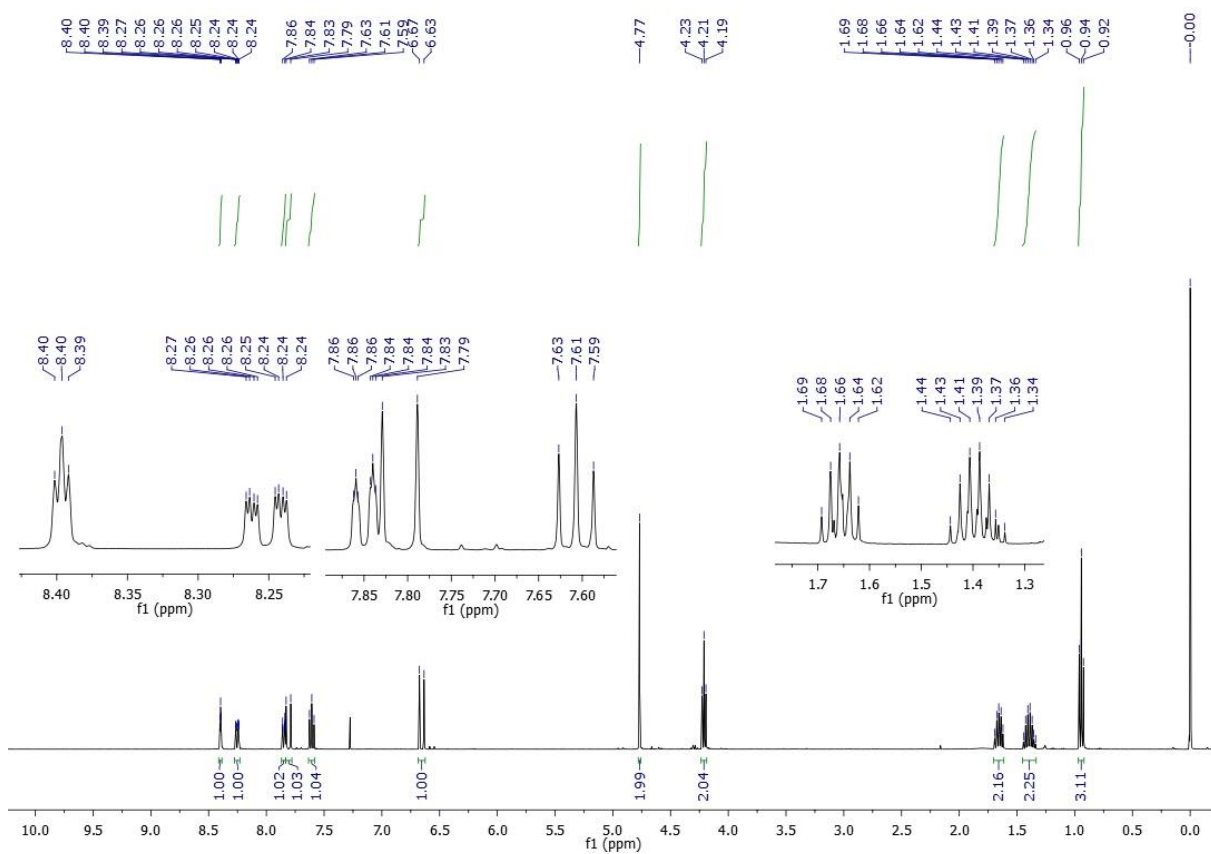


Figura 80 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-butóxi-2-oxo-(*E*)-3-nitrocinaurato de etila (2E).

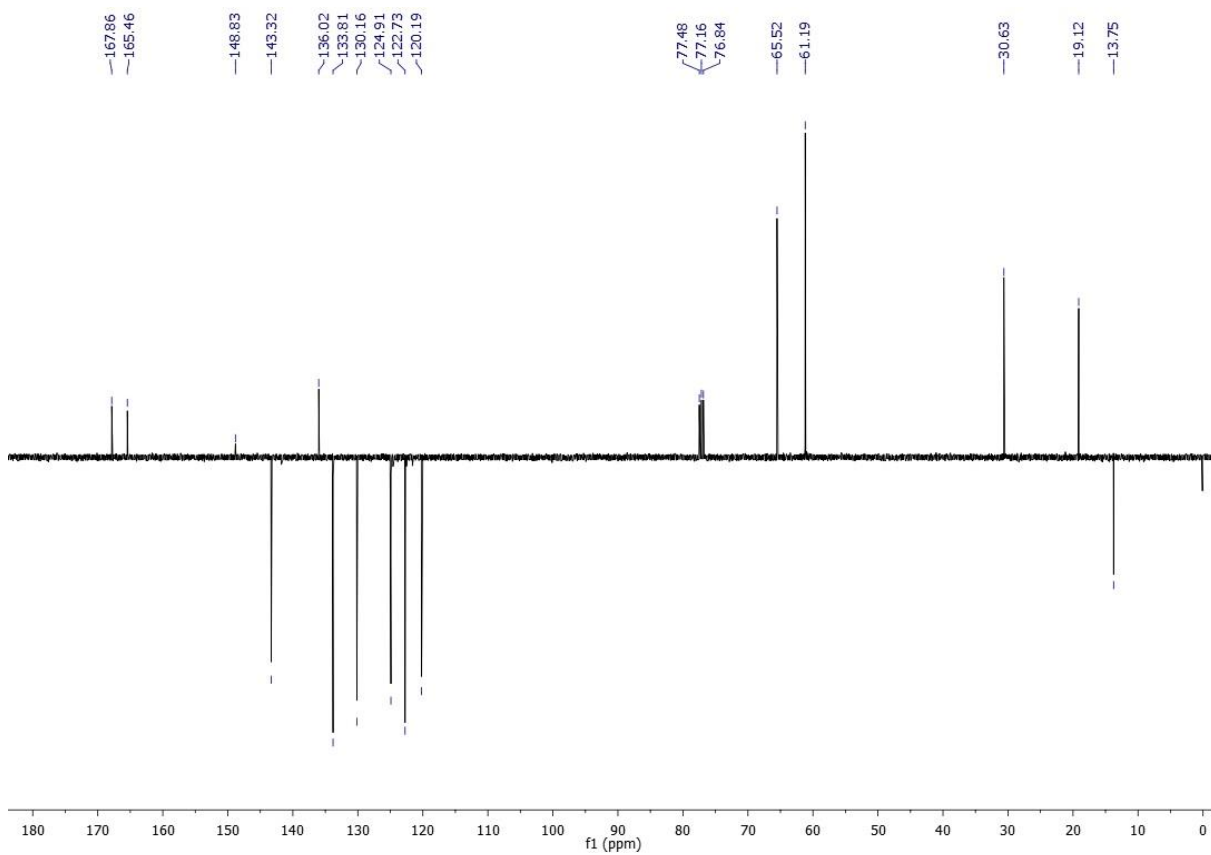


Figura 81 - Espectro de infravermelho ATR do 2-sec-butóxi-2-oxo-(*E*)-3-nitrocinaurato de etila (2F).

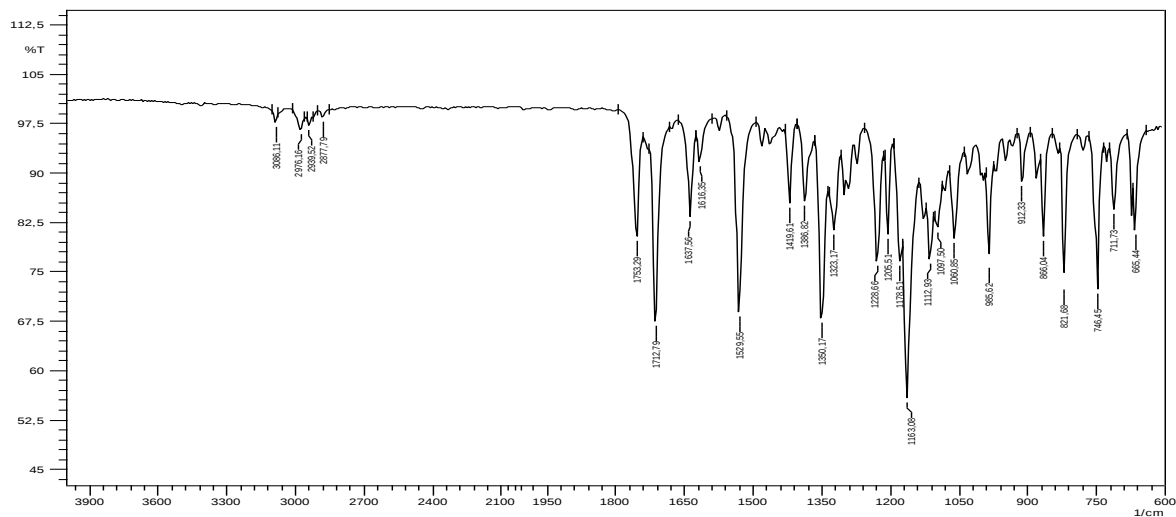


Figura 82 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-sec-butóxi-2-oxo-(*E*)-3-nitrocinamato de etila (2F).

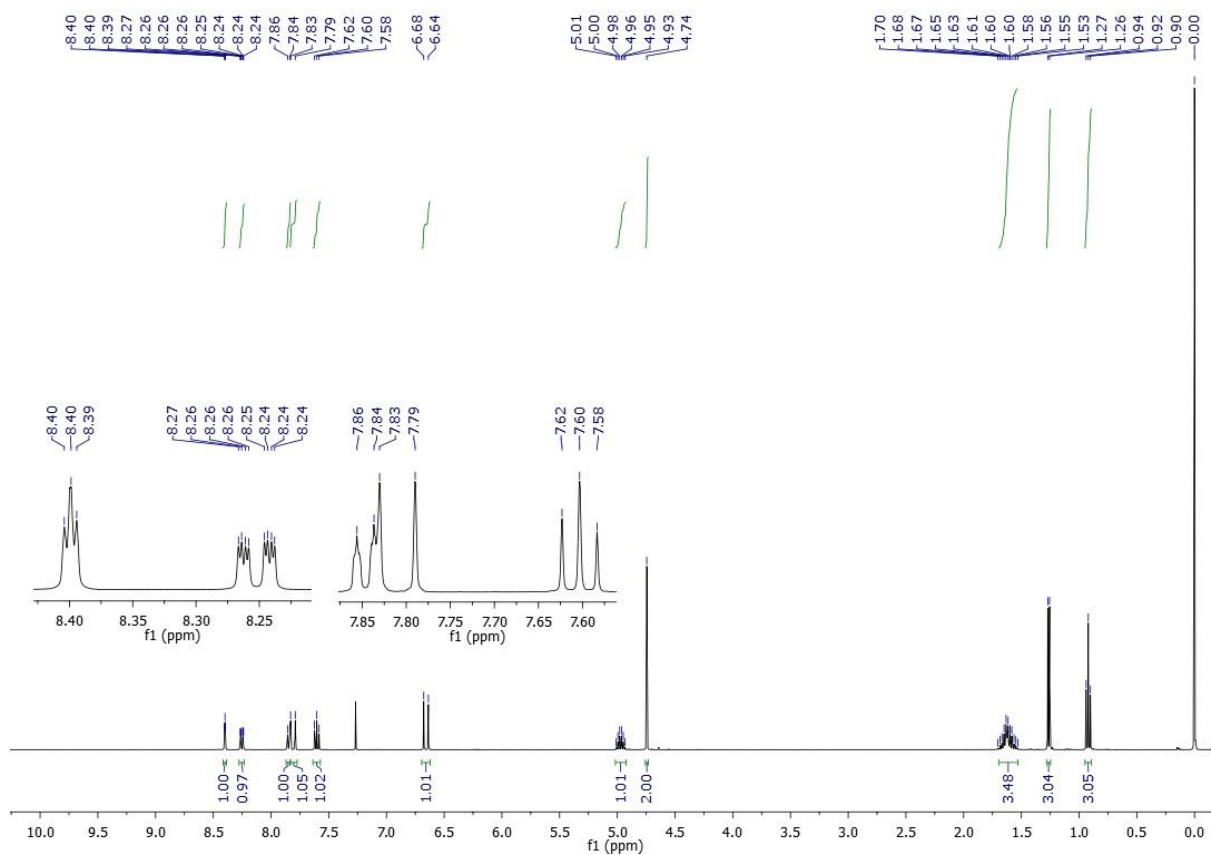


Figura 83 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-sec-butóxi-2-oxo-(*E*)-3-nitrocinamato de etila (2F).

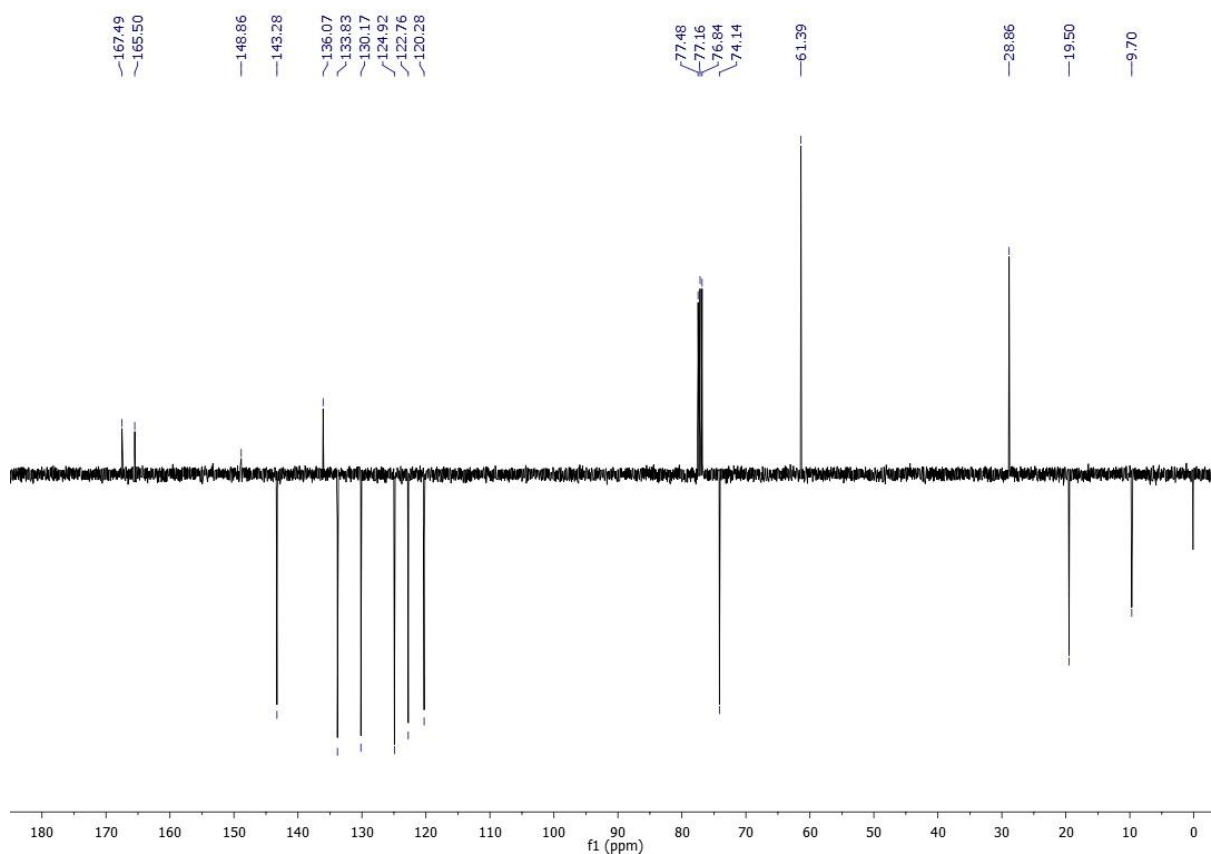


Figura 84 - Espectro de infravermelho ATR do 2-isobutóxi-2-oxo-(*E*)-3-nitrocinnamato de etila (2G).

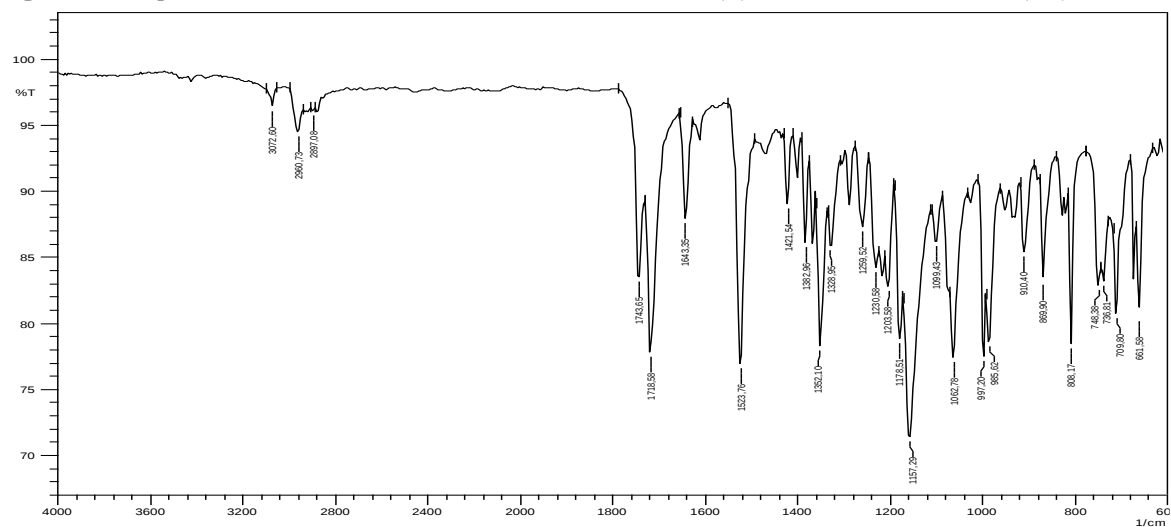


Figura 85 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-isobutóxi-2-oxo-(*E*)-3-nitrocinnamato de etila (2G).

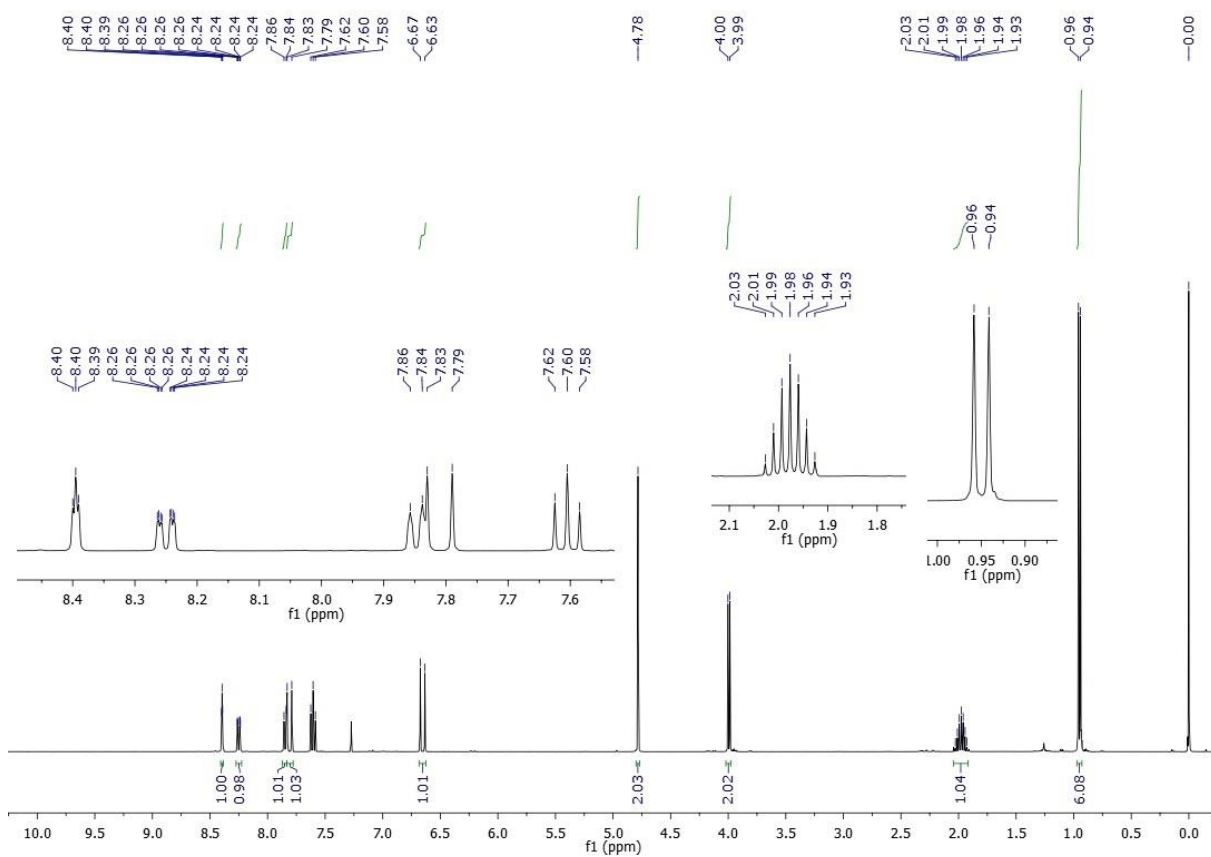


Figura 86 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-isobutóxi-2-oxo-(*E*)-3-nitrocinaurato de etila (2G).

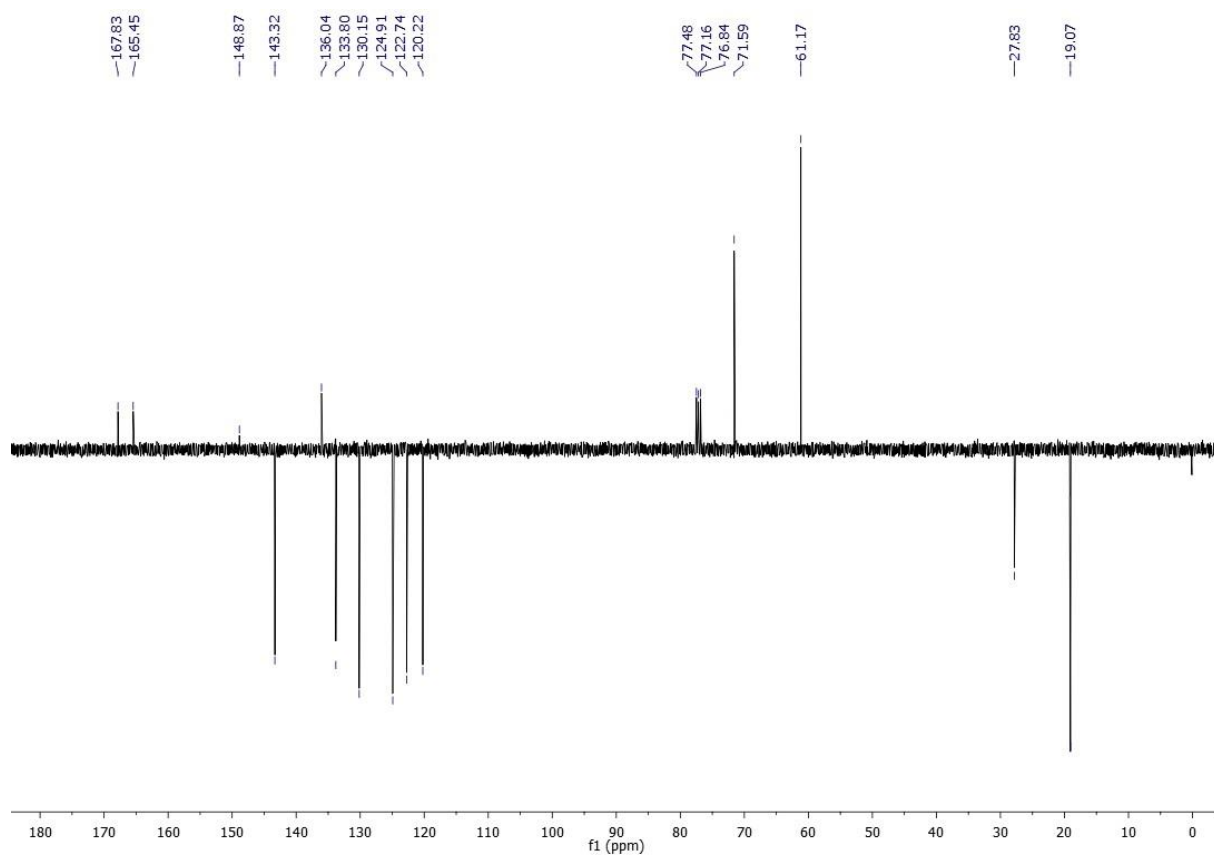


Figura 87 - Espectro de infravermelho ATR do 2-metóxi-2-oxo-(*E*)-3,4-dimetóxicinaurato de etila (3A).

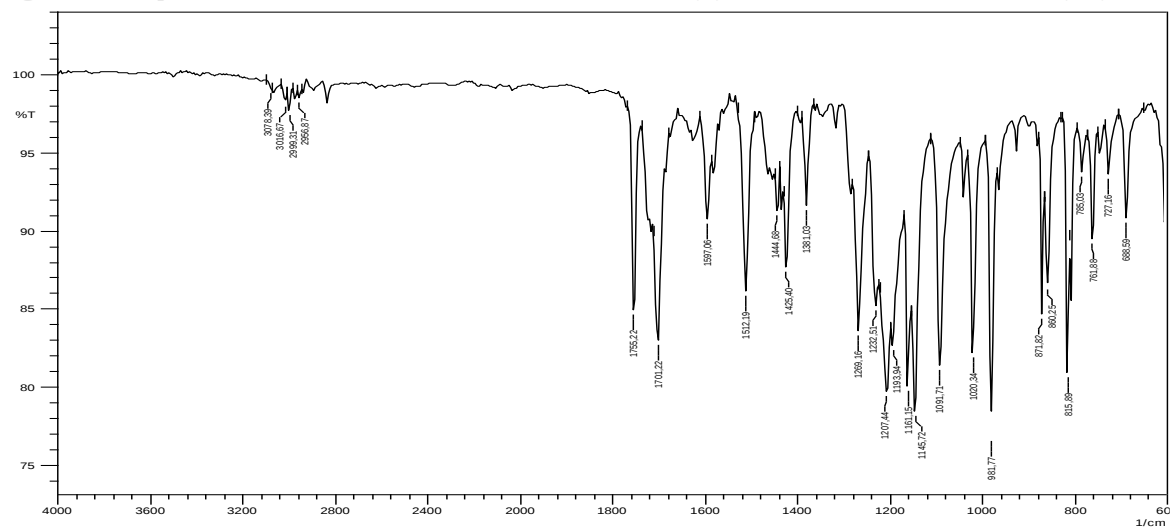


Figura 88 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-metóxi-2-oxo-(*E*)-3,4-dimetoxicinamato de etila (3A).

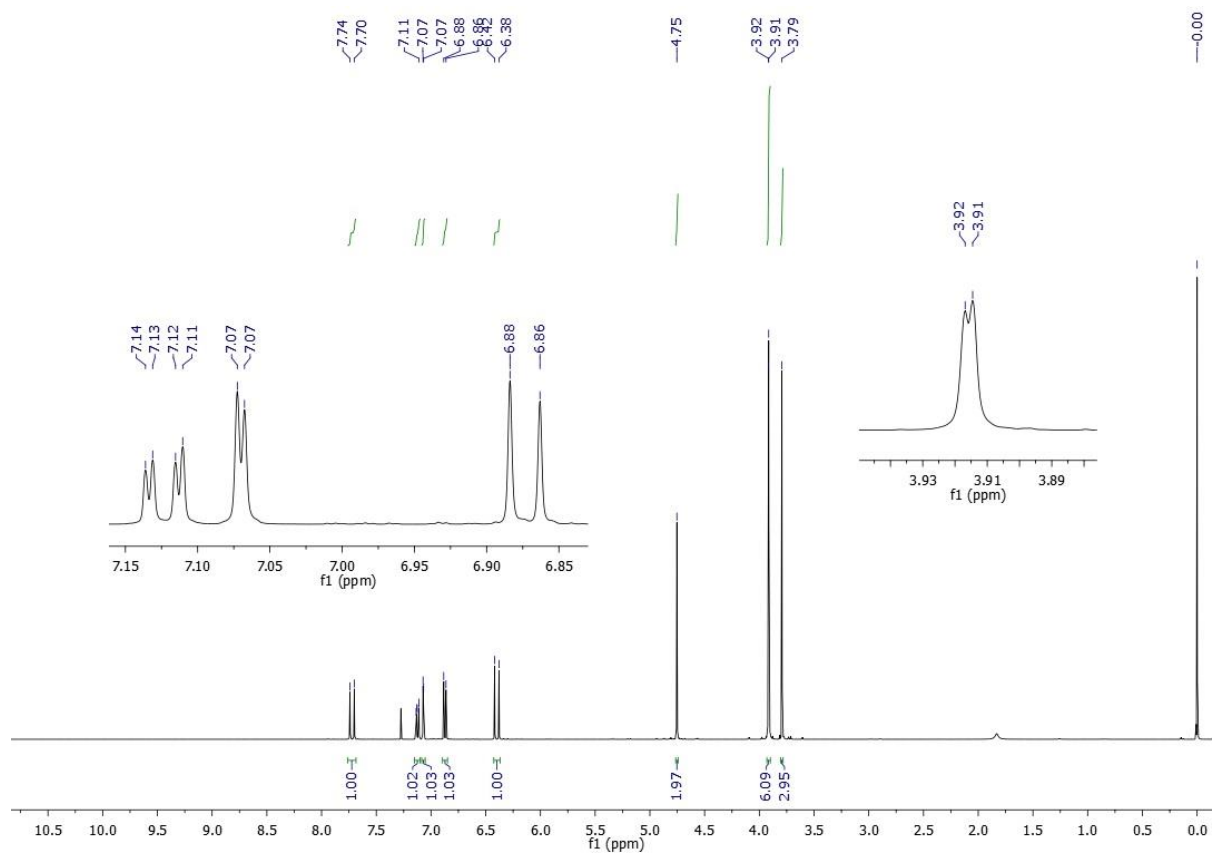


Figura 89 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-metóxi-2-oxo-(*E*)-3,4-dimetoxicinamato de etila (3A).

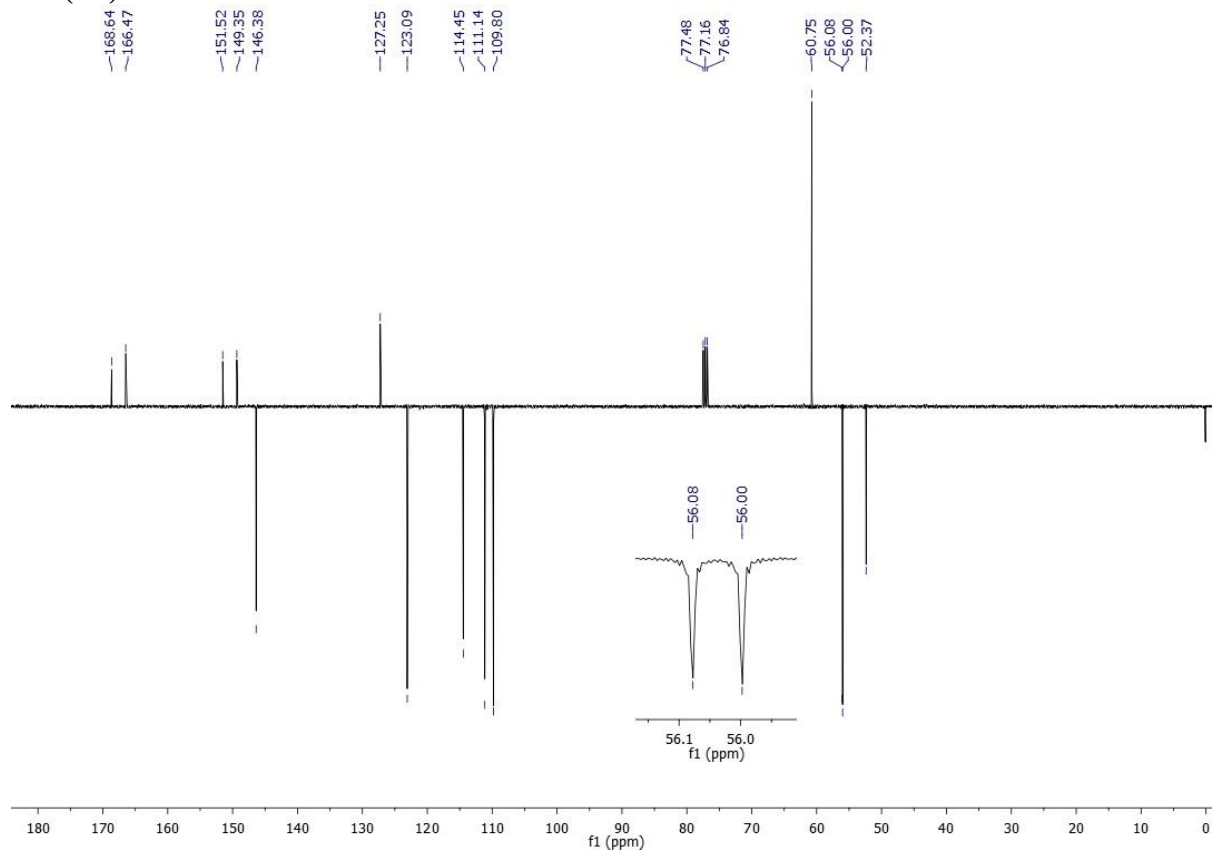


Figura 90 - Espectro de infravermelho ATR do 2-etóxi-2-oxo-(*E*)-3,4-dimetóxicinamato de etila (3B).

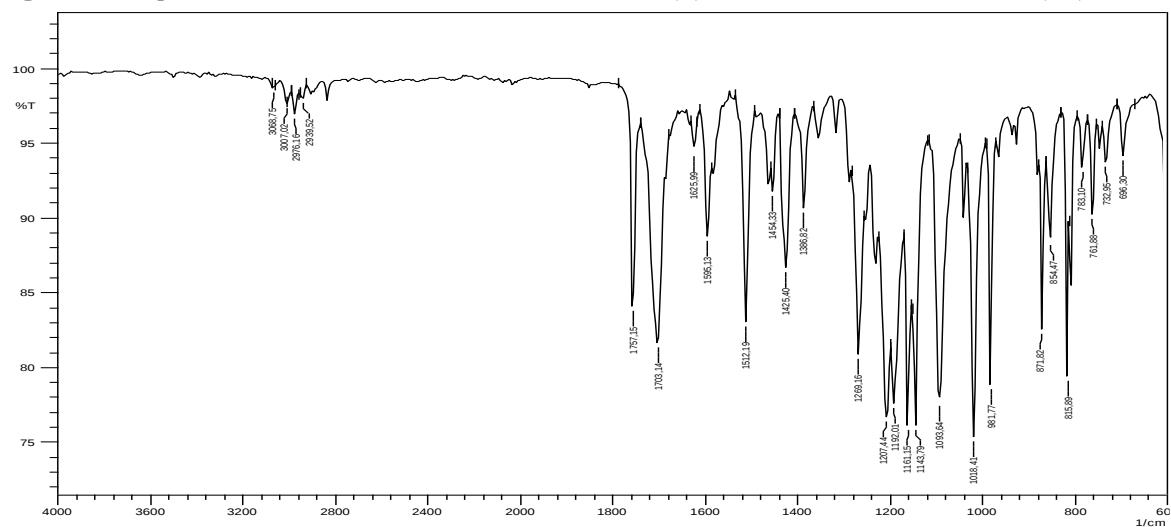


Figura 91 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-etóxi-2-oxo-(*E*)-3,4-dimetóxicinamato de etila (3B).

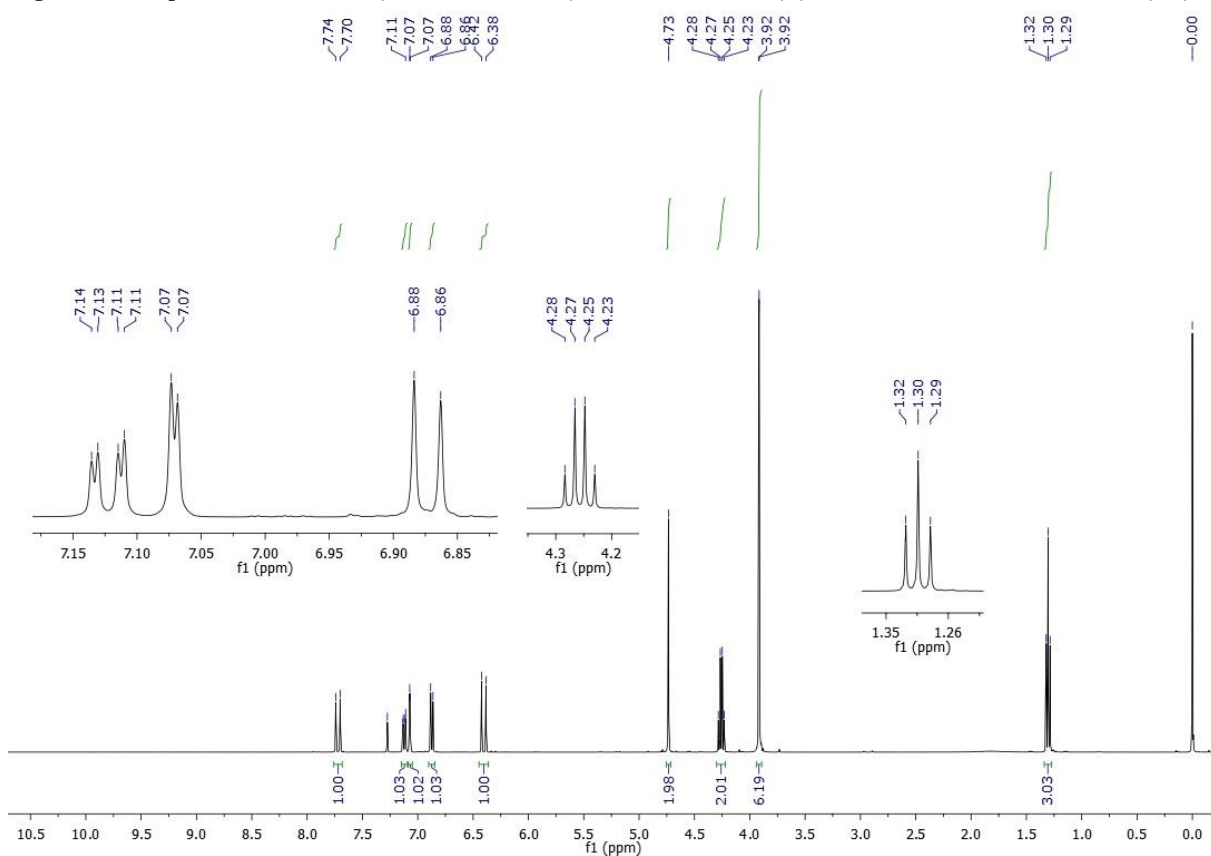


Figura 92 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-etóxi-2-oxo-(*E*)-3,4-dimetoxicinamato de etila (3B).

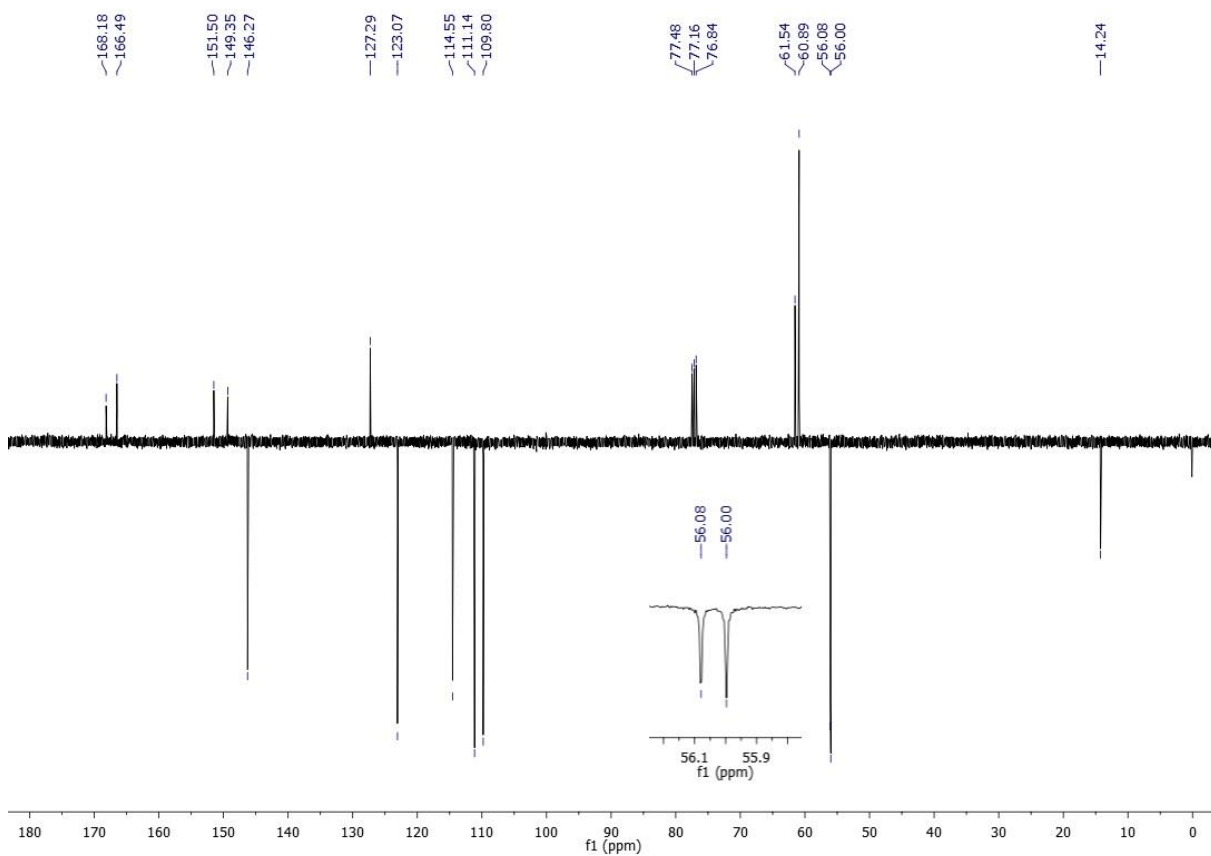


Figura 93 - Espectro de infravermelho ATR do 2-propóxi-2-oxo-(*E*)-3,4-dimetoxicinamato de etila (3C).

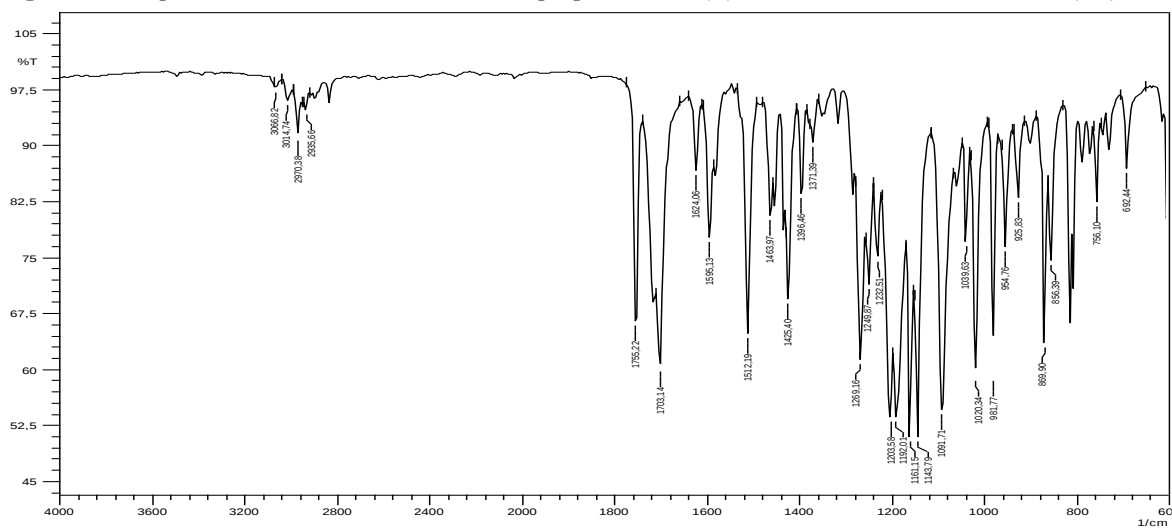


Figura 94 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-propóxi-2-oxo-(*E*)-3,4-dimetoxicinamato de etila (3C).

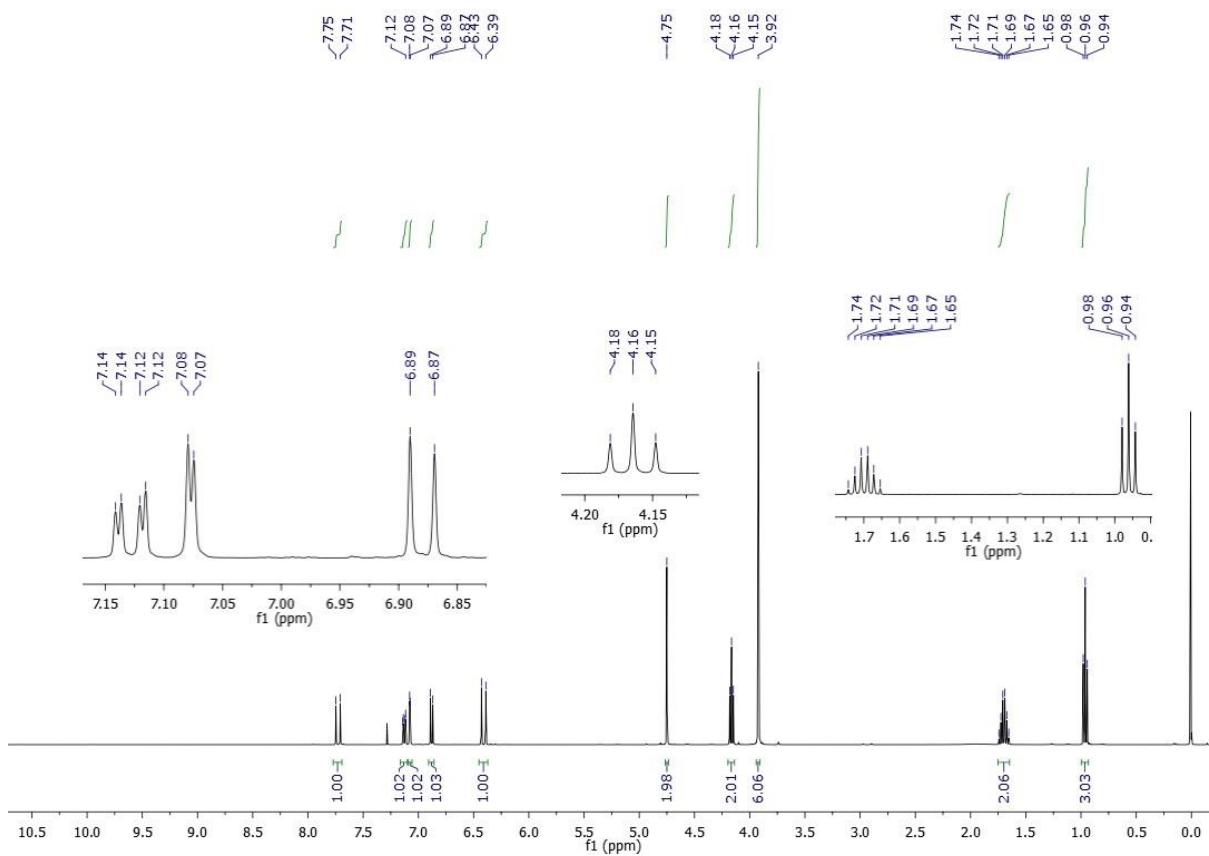


Figura 95 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-propóxi-2-oxo-(*E*)-3,4-dimetoxicinamato de etila (3C).

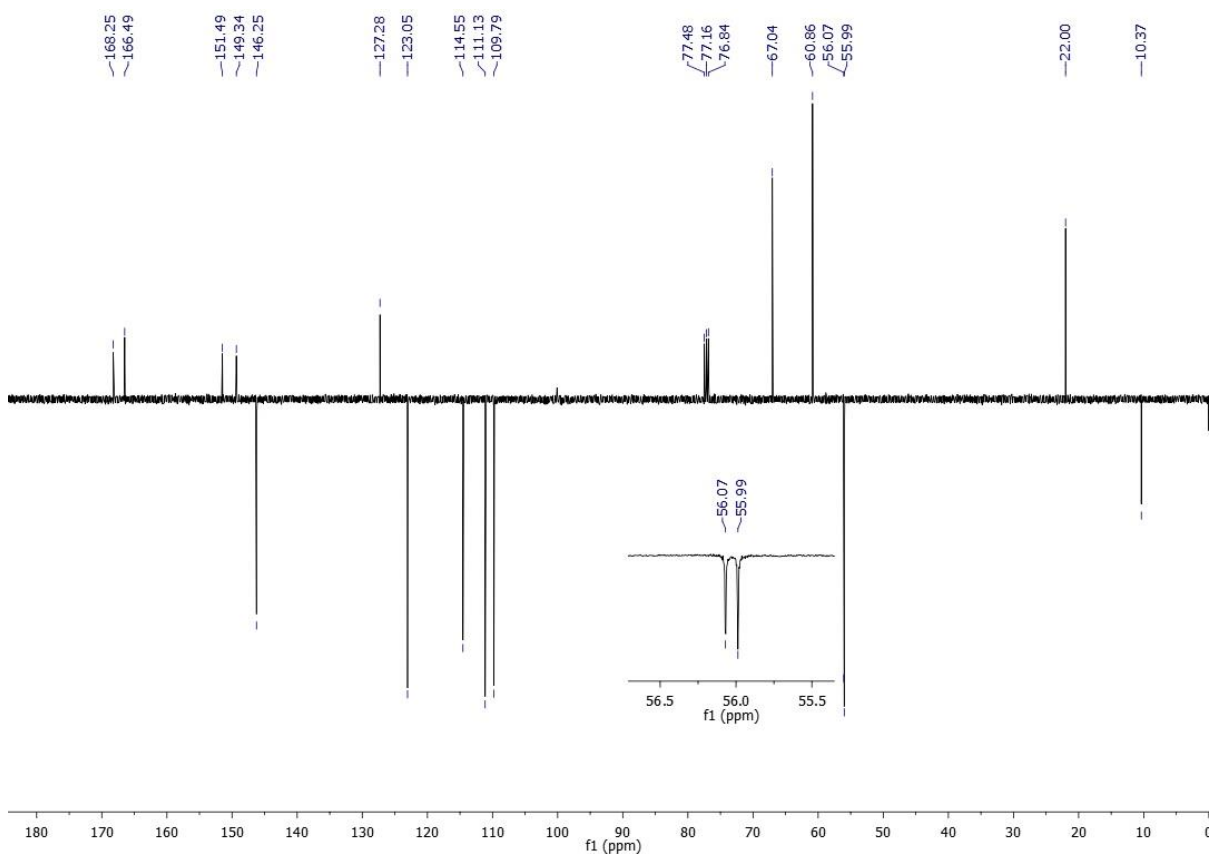


Figura 96 - Espectro de infravermelho ATR do 2-isopropóxi-2-oxo-(*E*)-3,4-dimetóxicinamato de etila (3D).

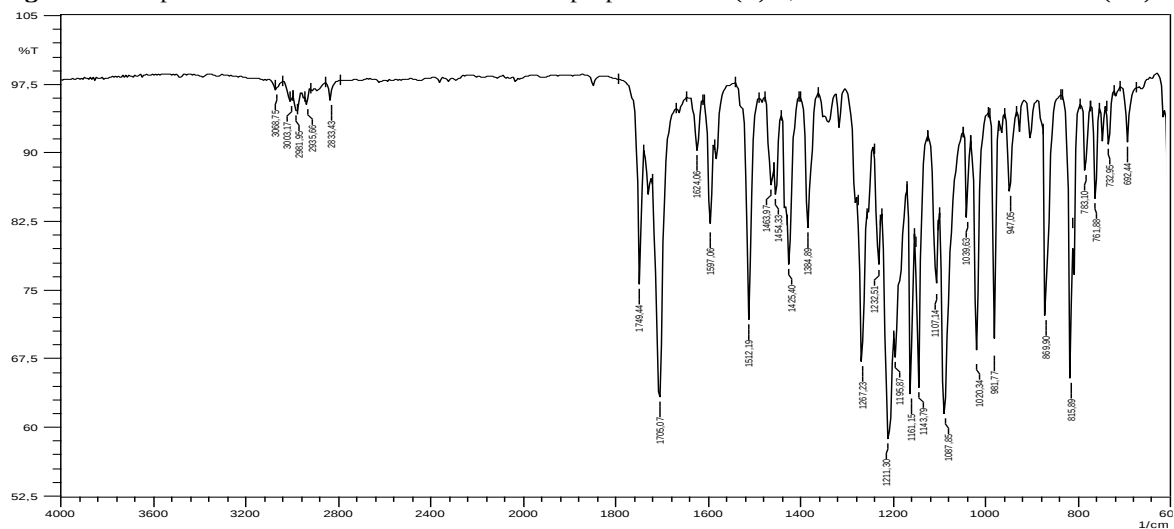


Figura 97 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-isopropóxi-2-oxo-(*E*)-3,4-dimetóxicinamato de etila (3D).

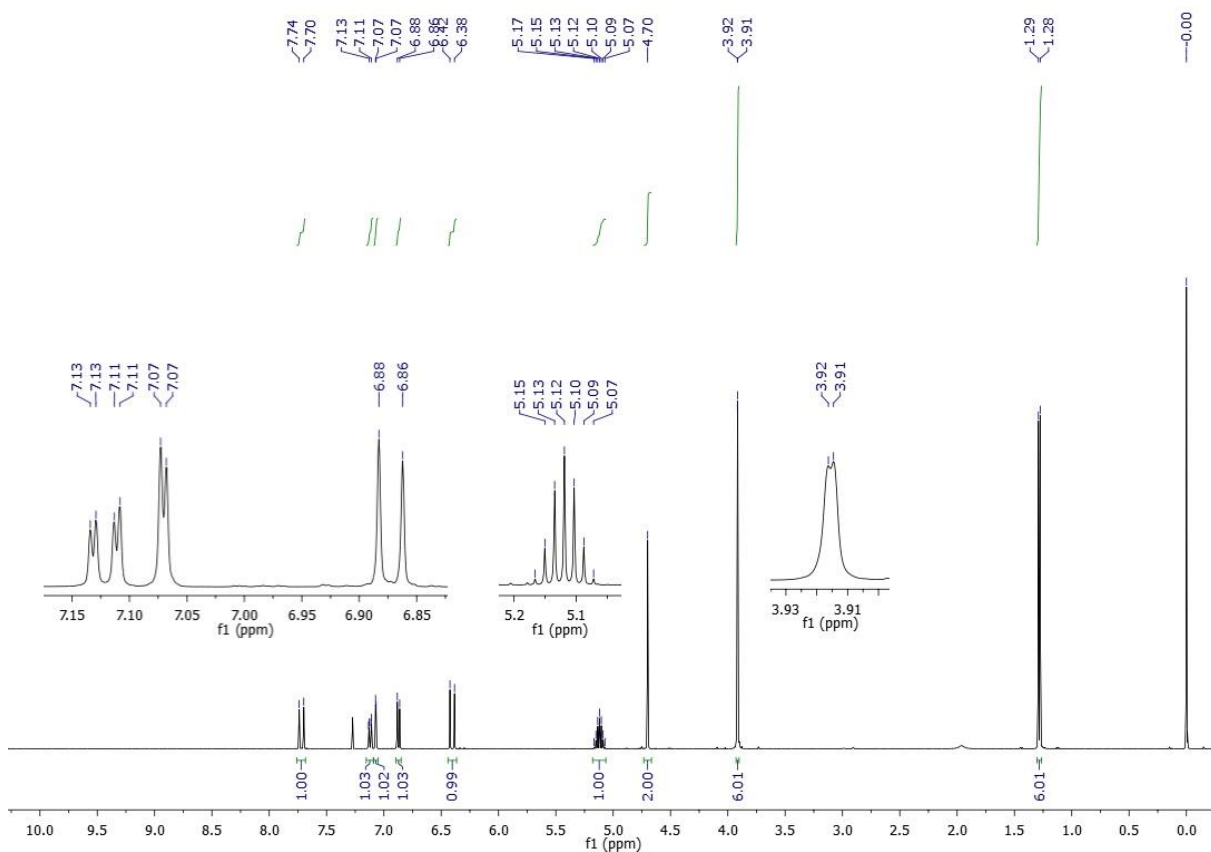


Figura 98 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-isopropóxi-2-oxo-(*E*)-3,4-dimetoxicinamato de etila (3D).

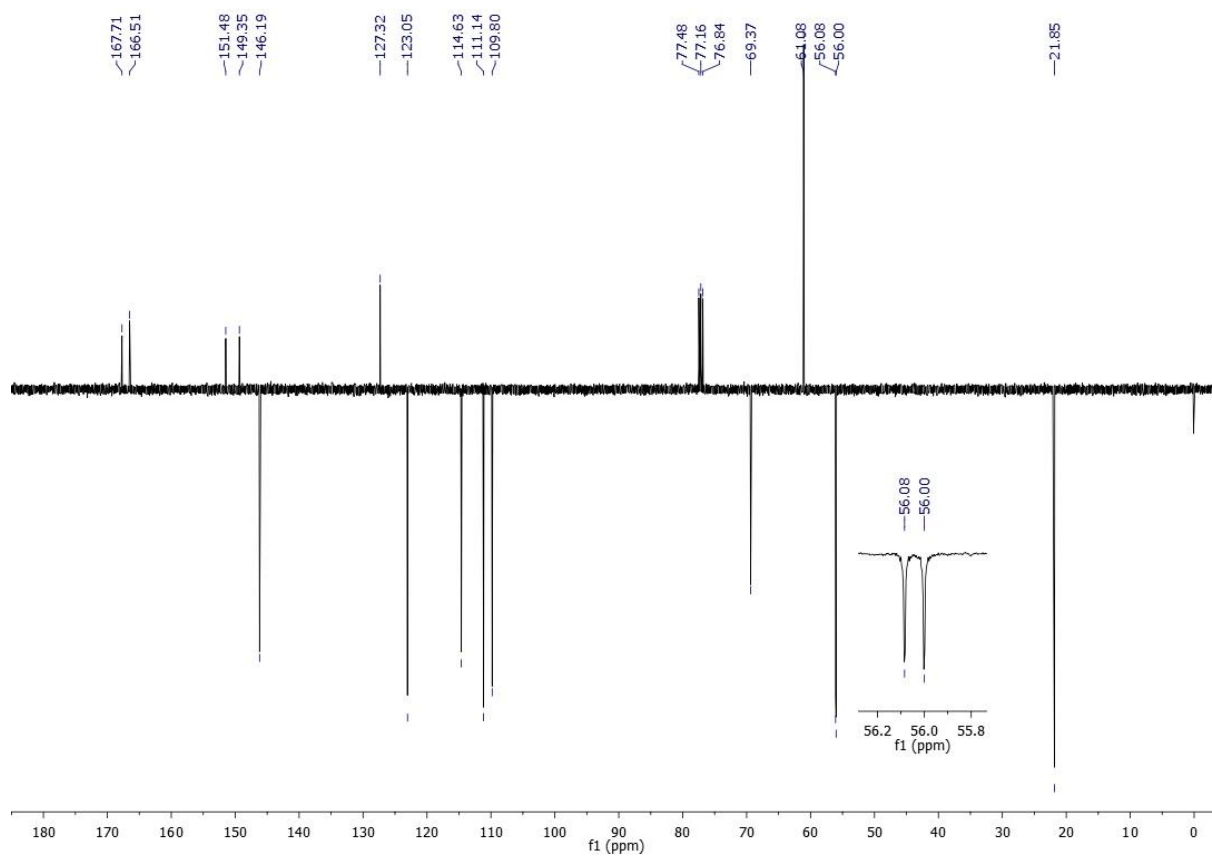


Figura 99 - Espectro de infravermelho ATR do 2-butoxi-2-oxo-(*E*)-3,4-dimetóxicinamato de etila (3E).

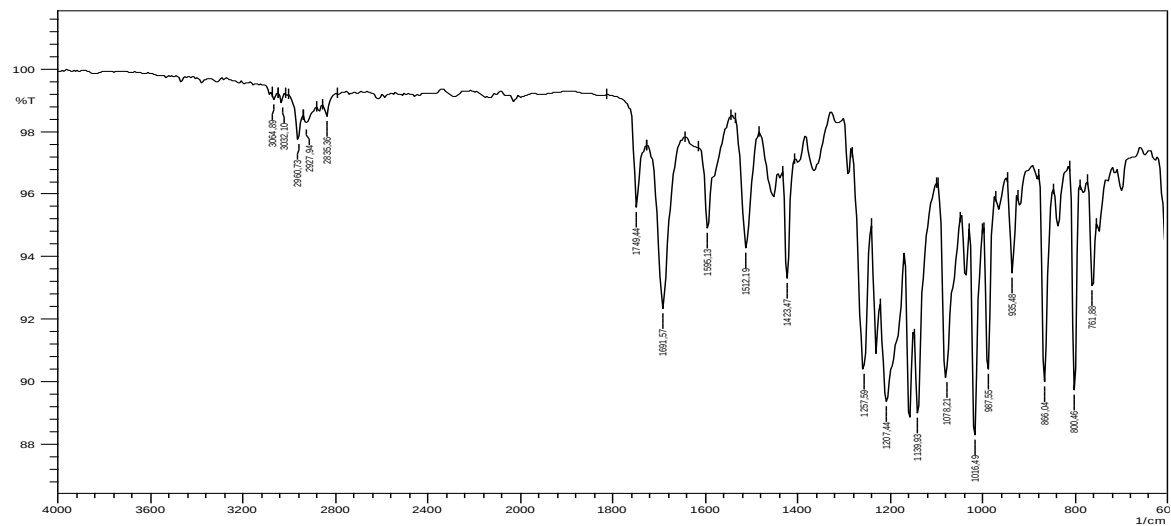


Figura 100 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-butoxi-2-oxo-(*E*)-3,4-dimetoxicinamato de etila (3E).

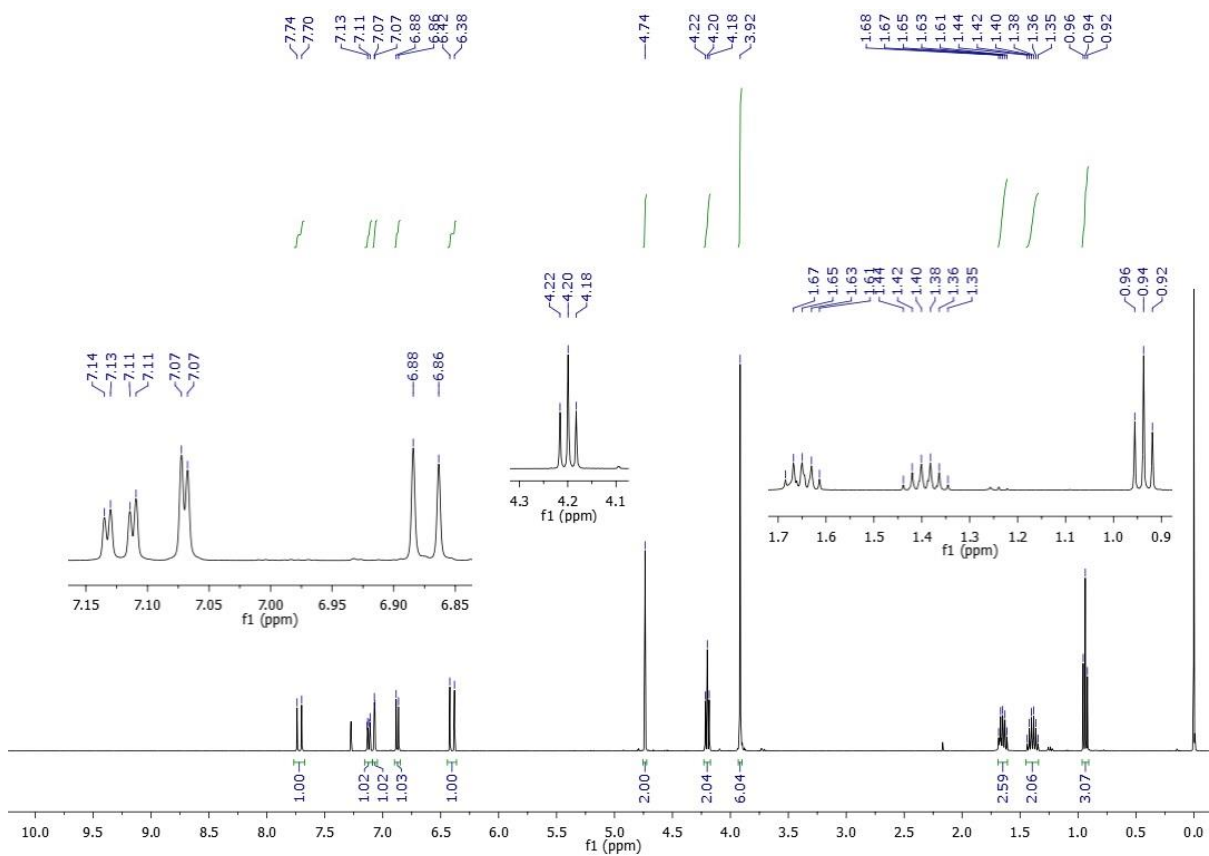


Figura 101 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-butoxi-2-oxo-(*E*)-3,4-dimetoxicinamato de etila (3E).

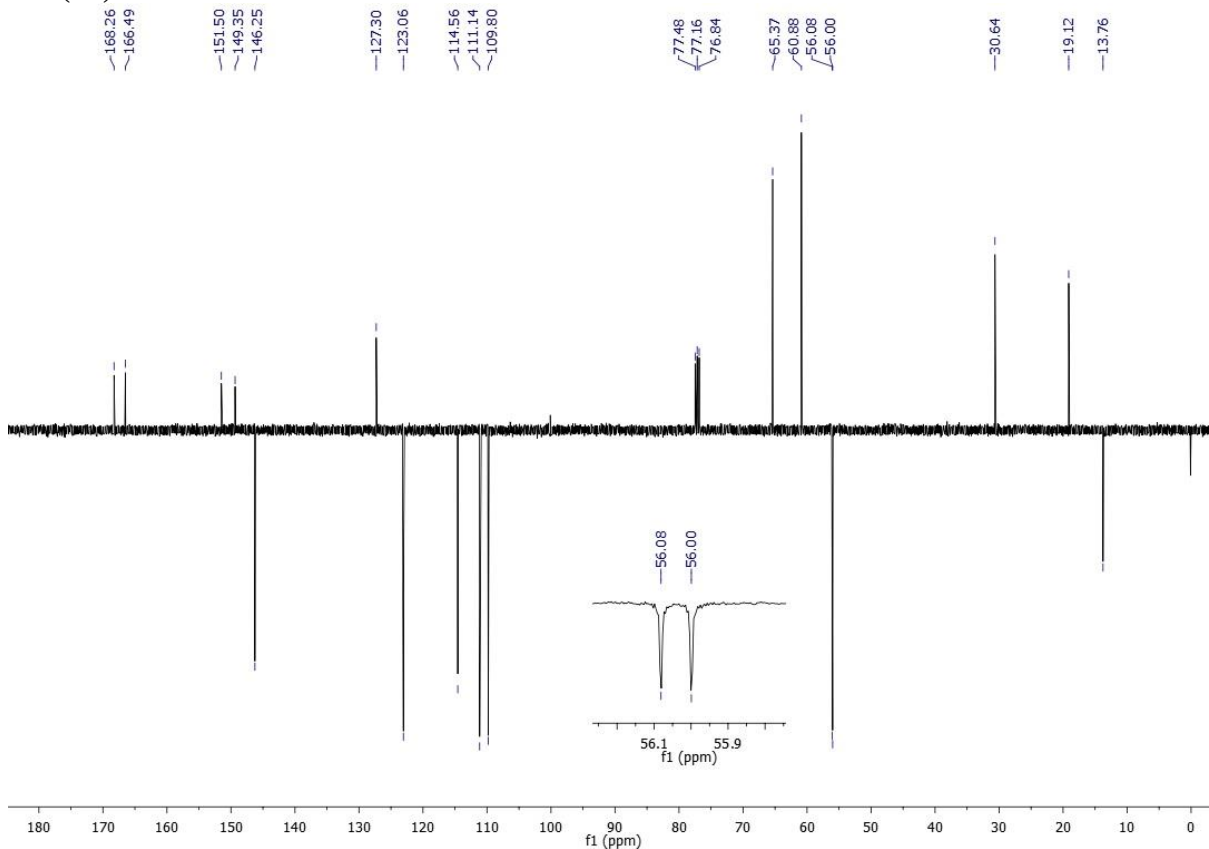


Figura 102 - Espectro de infravermelho ATR do 2-sec-butoxi-2-oxo-(*E*)-3,4-dimetóxicinamato de etila (3F).

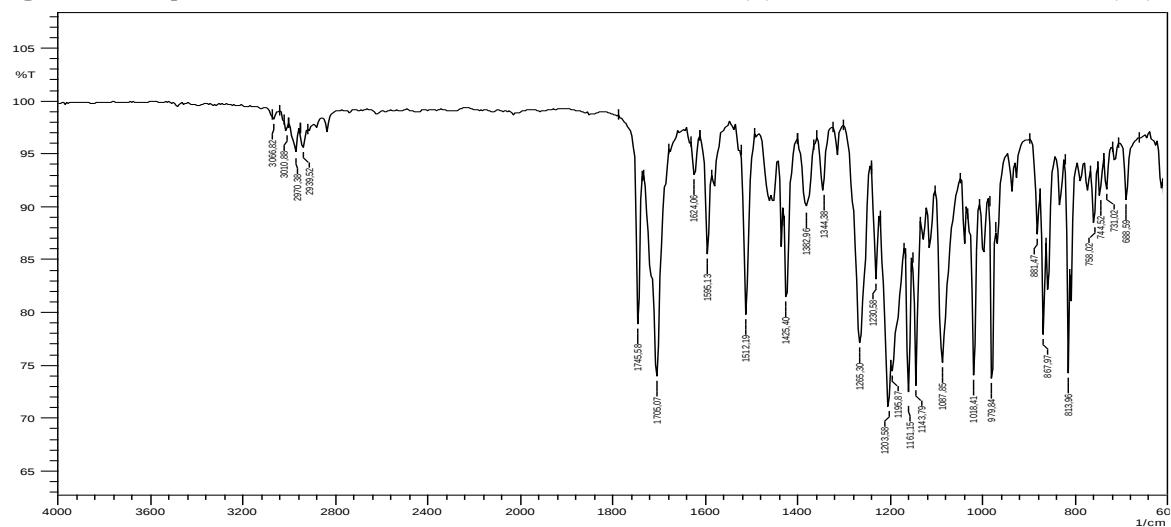


Figura 103 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-sec-butoxi-2-oxo-(*E*)-3,4-dimetóxicinamato de etila (3F).

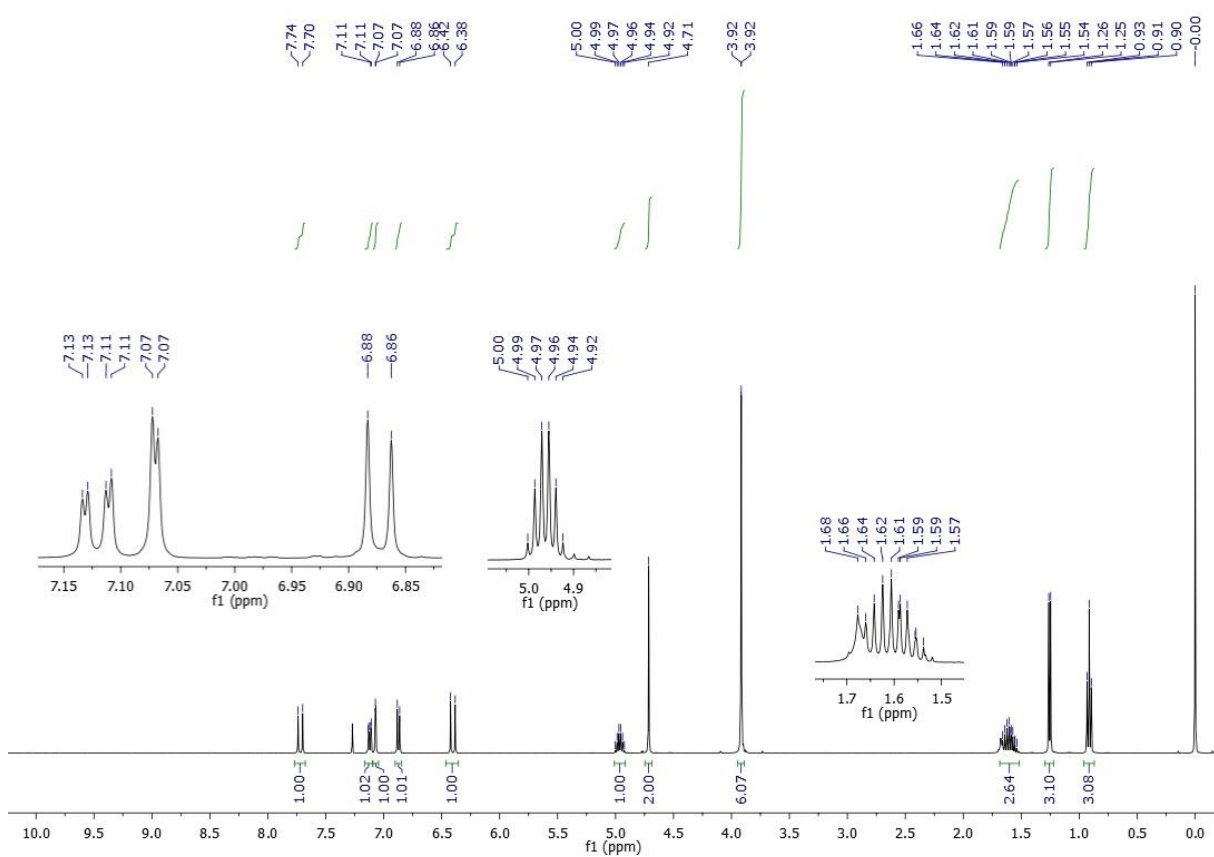


Figura 104 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-sec-butóxi-2-oxo-(*E*)-3,4-dimetoxicinamato de etila (3F).

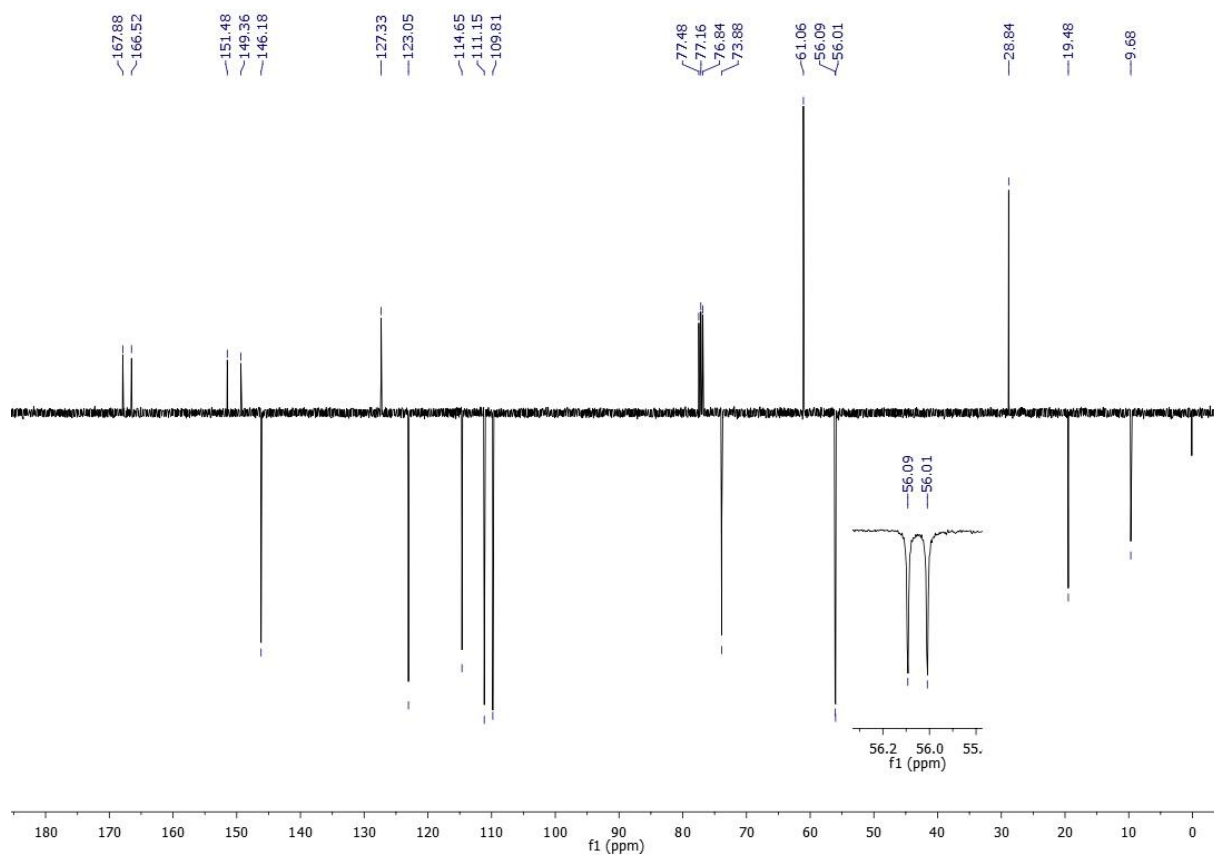


Figura 105 - Espectro de infravermelho ATR do 2-isobutóxi-2-oxo-(*E*)-3,4-dimetoxicinamato de etila (3G).

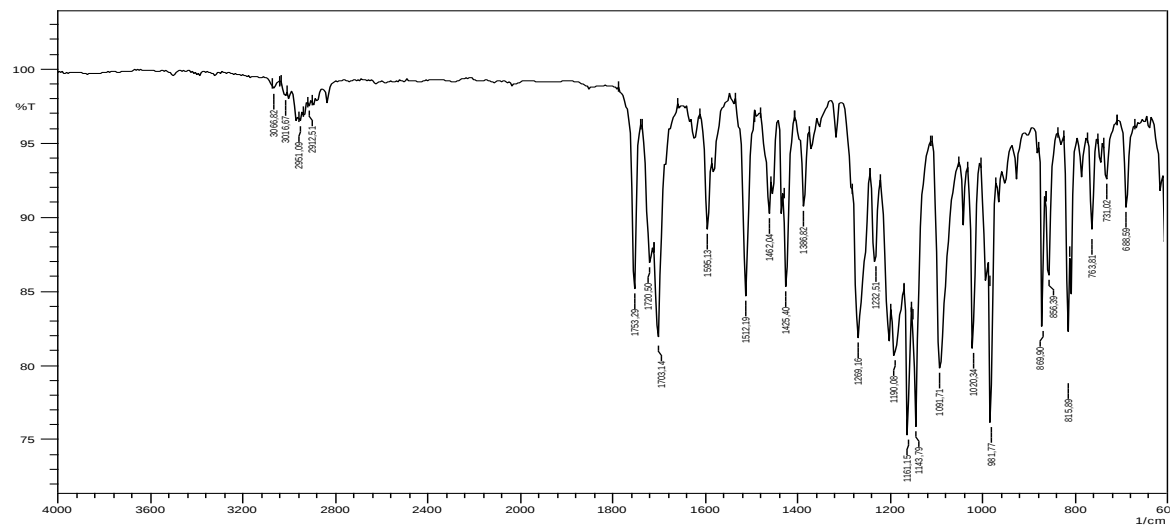


Figura 106 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-isobutóxi-2-oxo-(*E*)-3,4-dimetoxicinamato de etila (3G).

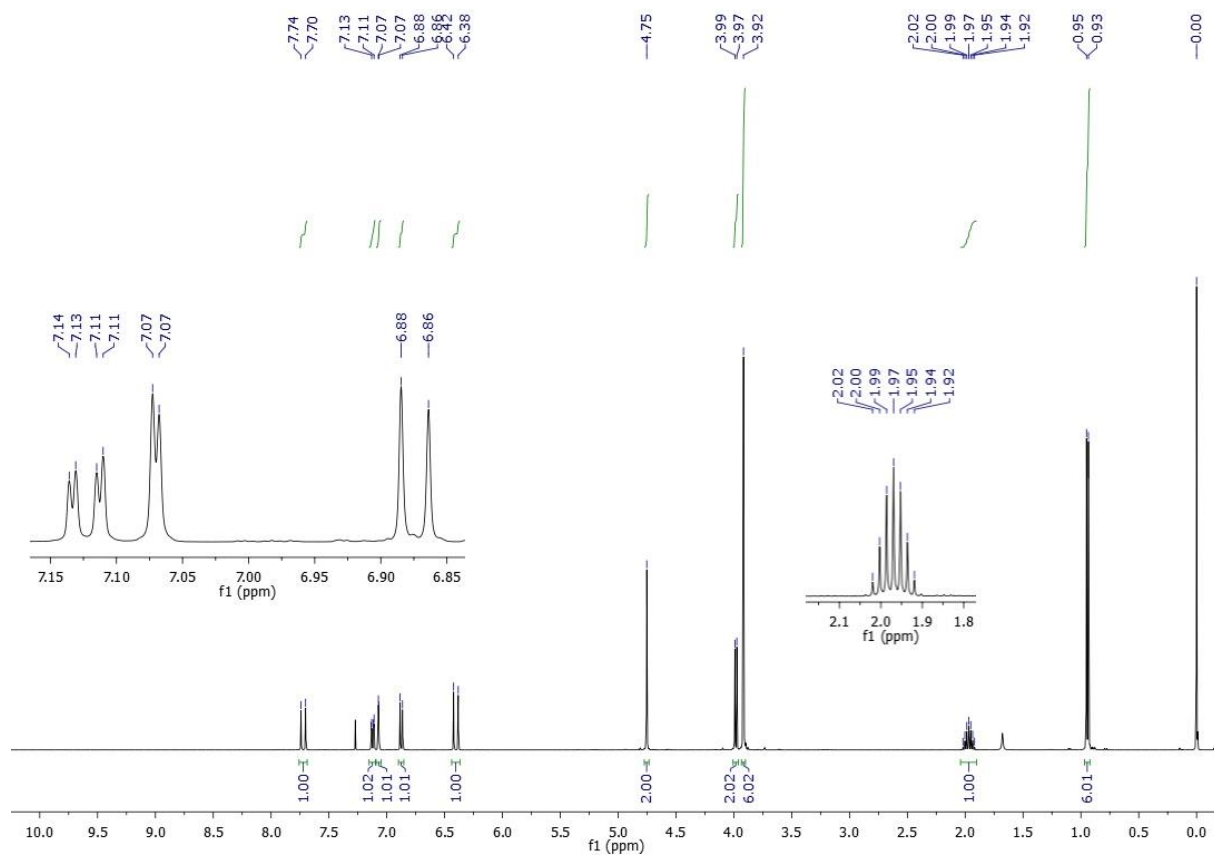


Figura 107 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-isobutóxi-2-oxo-(*E*)-3,4-dimetoxicinamato de etila (3G).

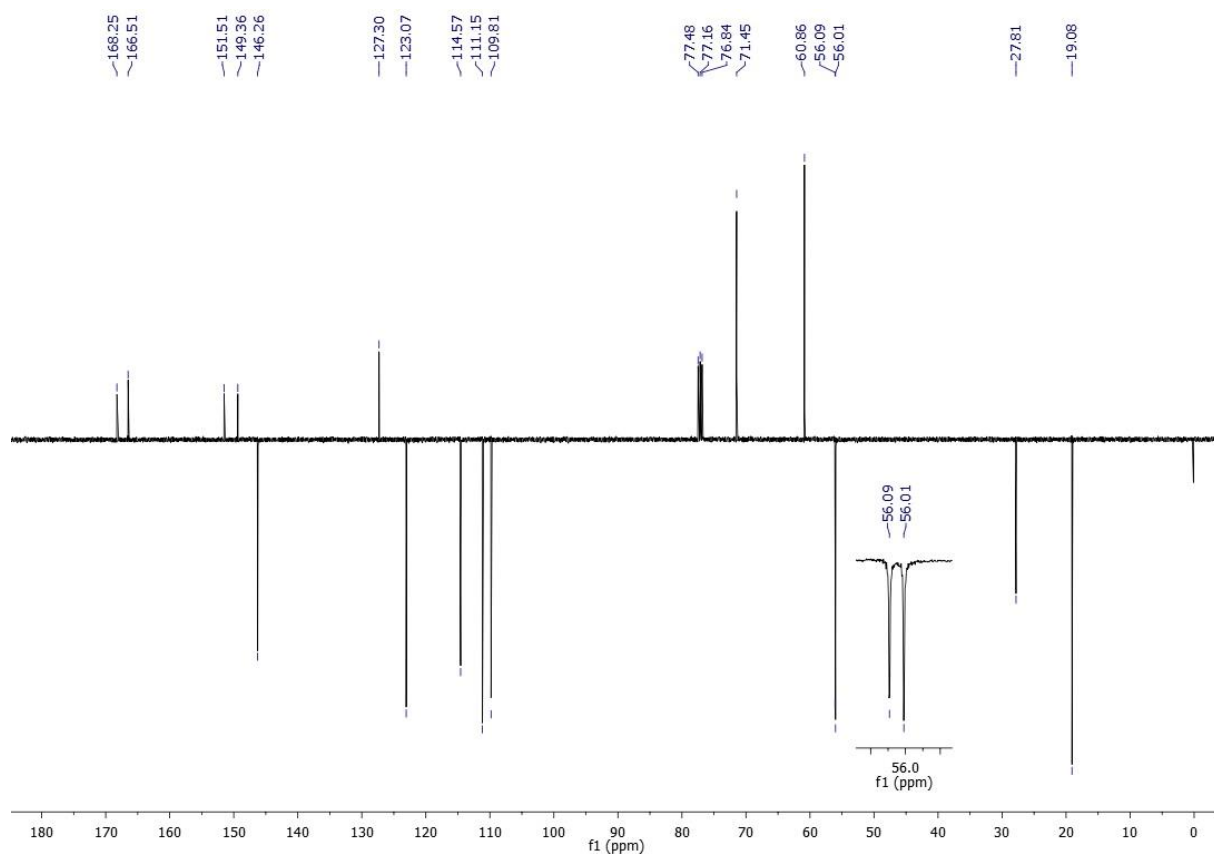


Figura 108 - Espectro de infravermelho ATR do 2-metóxi-2-oxo-(*E*)-3-fluorcinamato de etila (4A).

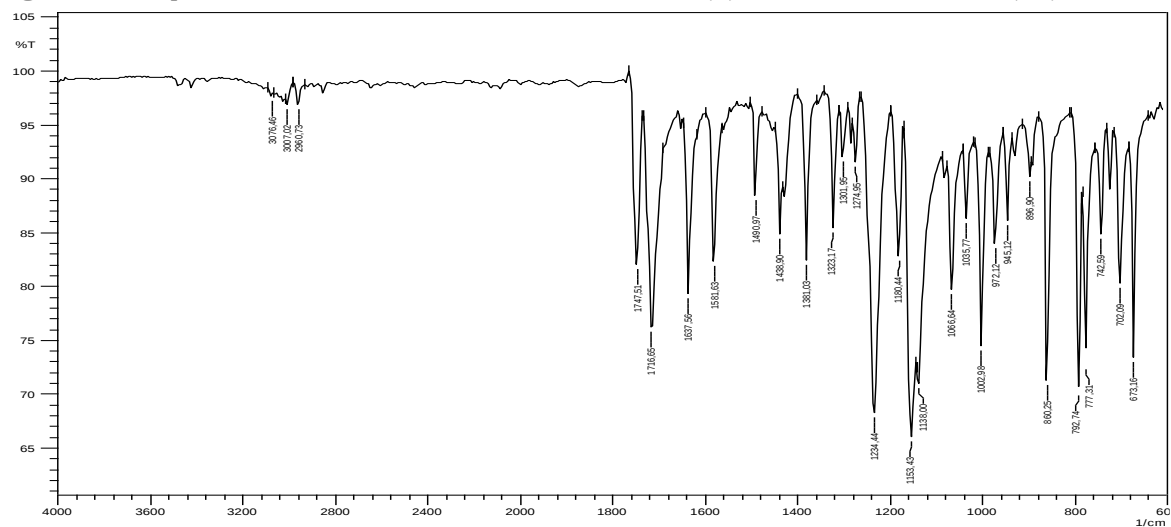


Figura 109 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-metóxi-2-oxo-(*E*)-3-fluorcinamato de etila (4A).

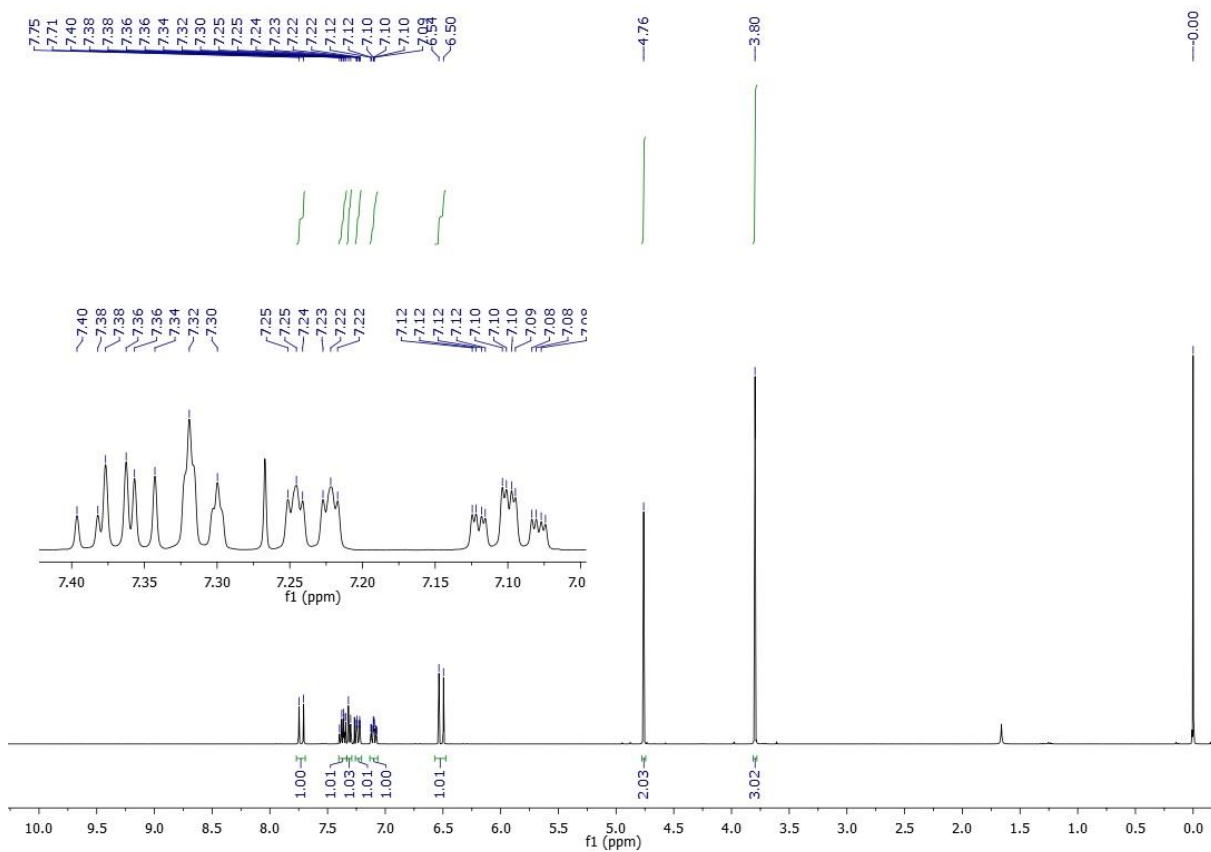


Figura 110 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-metóxi-2-oxo-(*E*)-3-fluorocinamato de etila (4A).

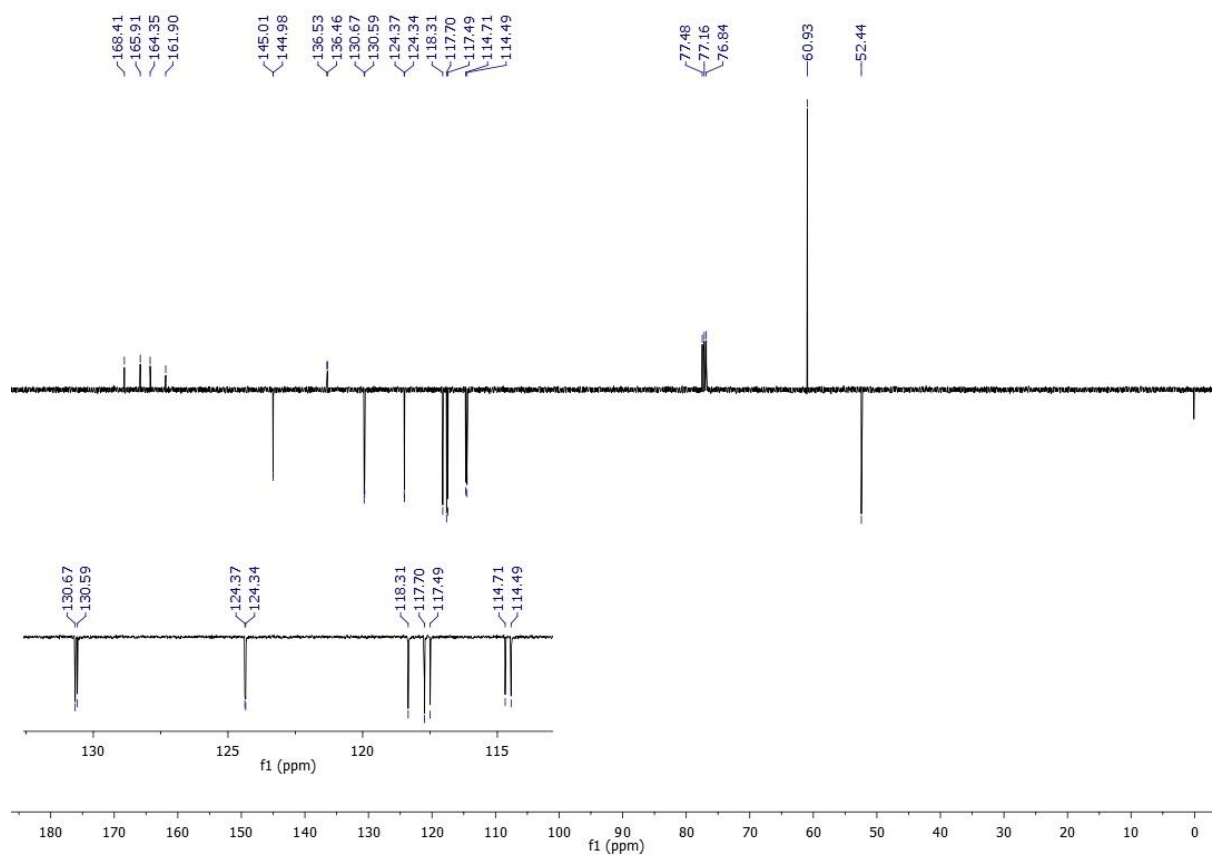


Figura 111 - Espectro de infravermelho ATR do 2-etóxi-2-oxo-(*E*)-3-fluorocinamato de etila (4B).

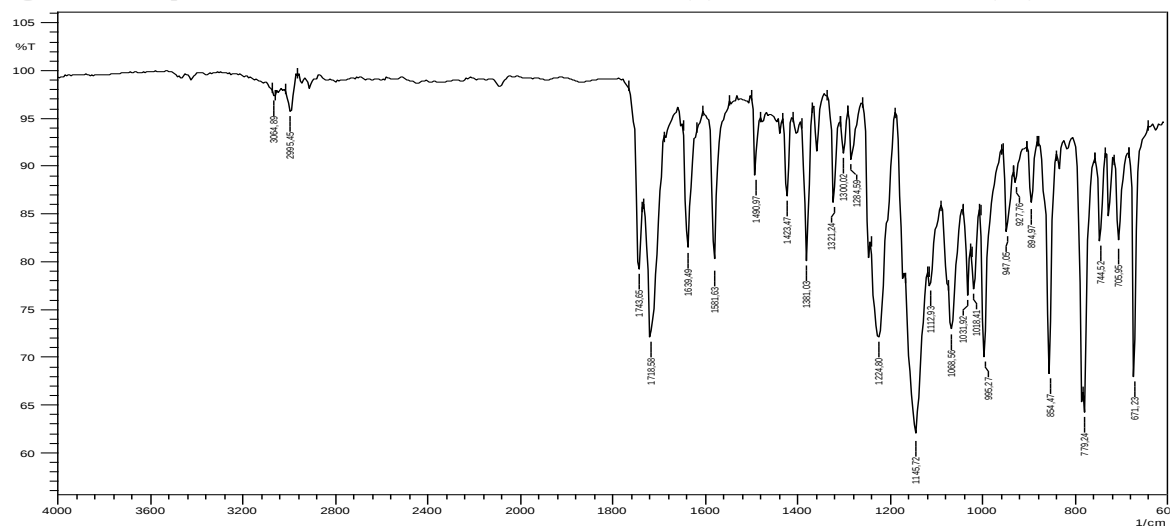


Figura 112 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-etóxi-2-oxo-(*E*)-3-fluorocinamato de etila (4B).

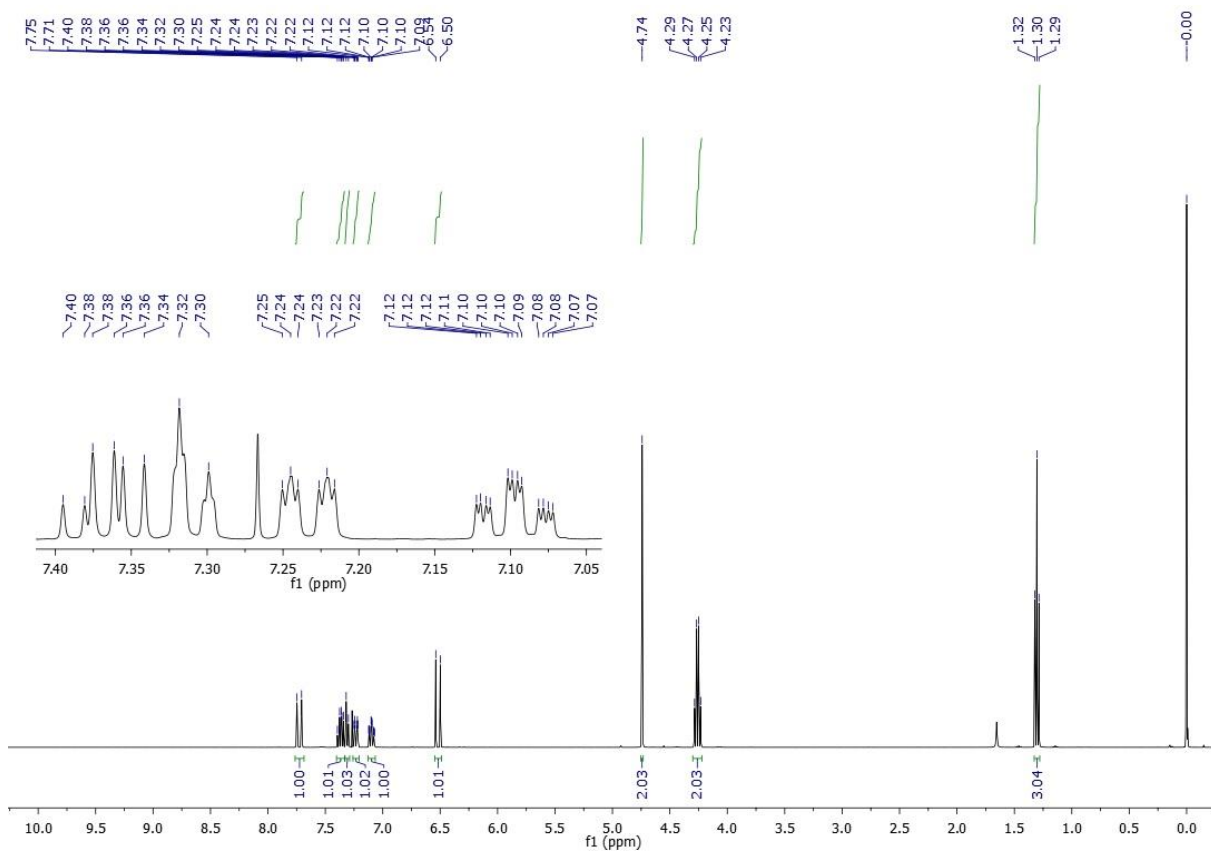


Figura 113 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-etóxi-2-oxo-(*E*)-3-fluorocinamato de etila (4B).

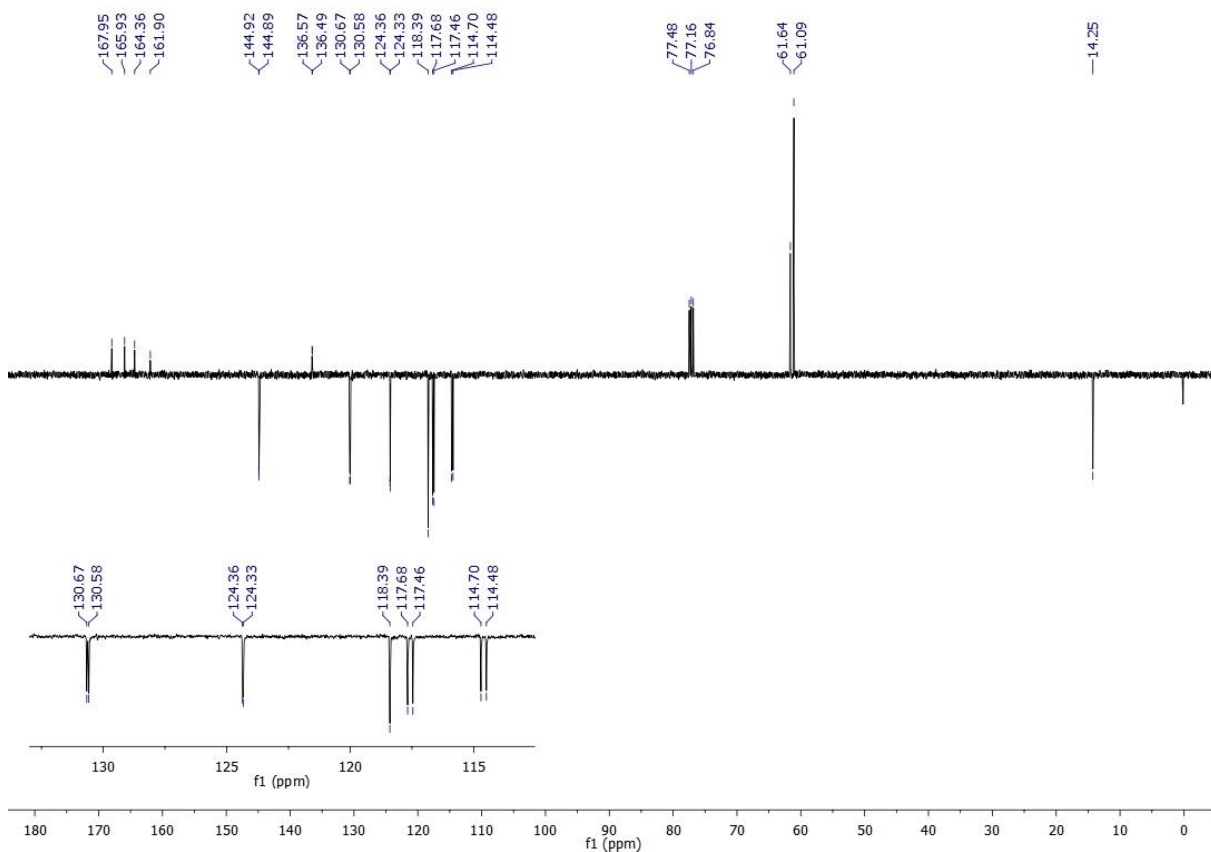


Figura 114 - Espectro de infravermelho ATR do 2-propóxi-2-oxo-(*E*)-3-fluorocinamato de etila (4C).

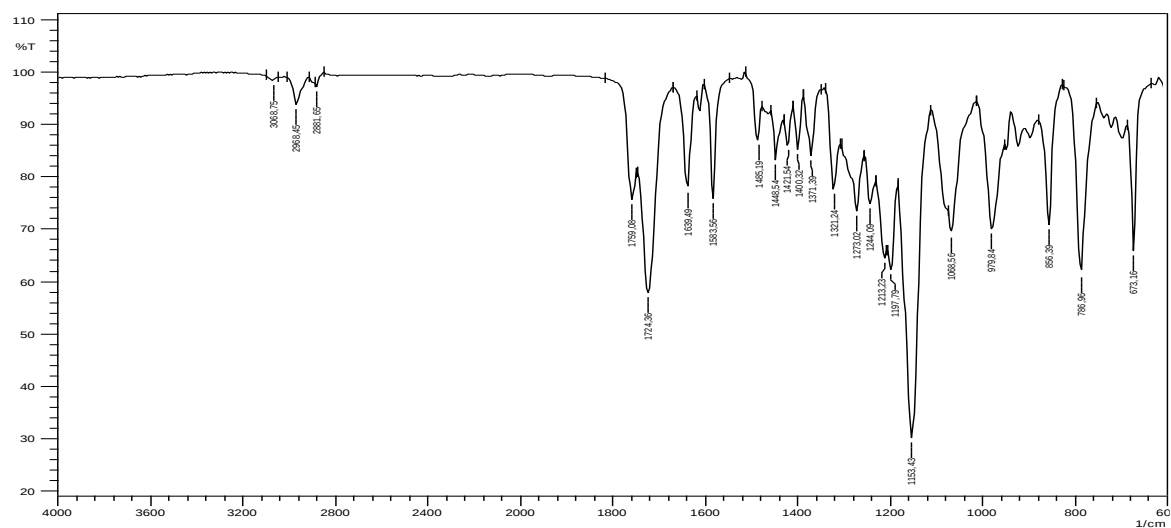


Figura 115 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-propóxi-2-oxo-(*E*)-3-fluorocinamato de etila (4C).

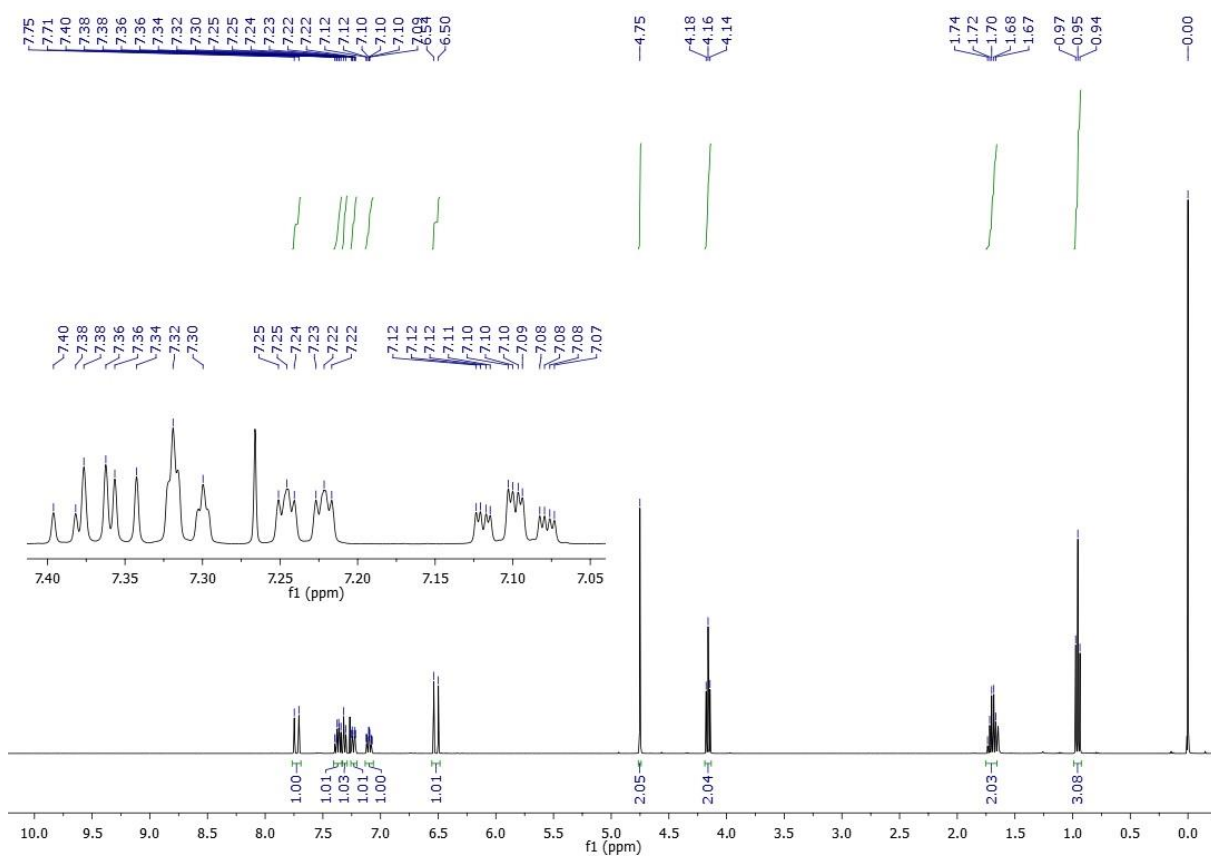


Figura 116 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-propóxi-2-oxo-(*E*)-3-fluorocinamato de etila (4C).

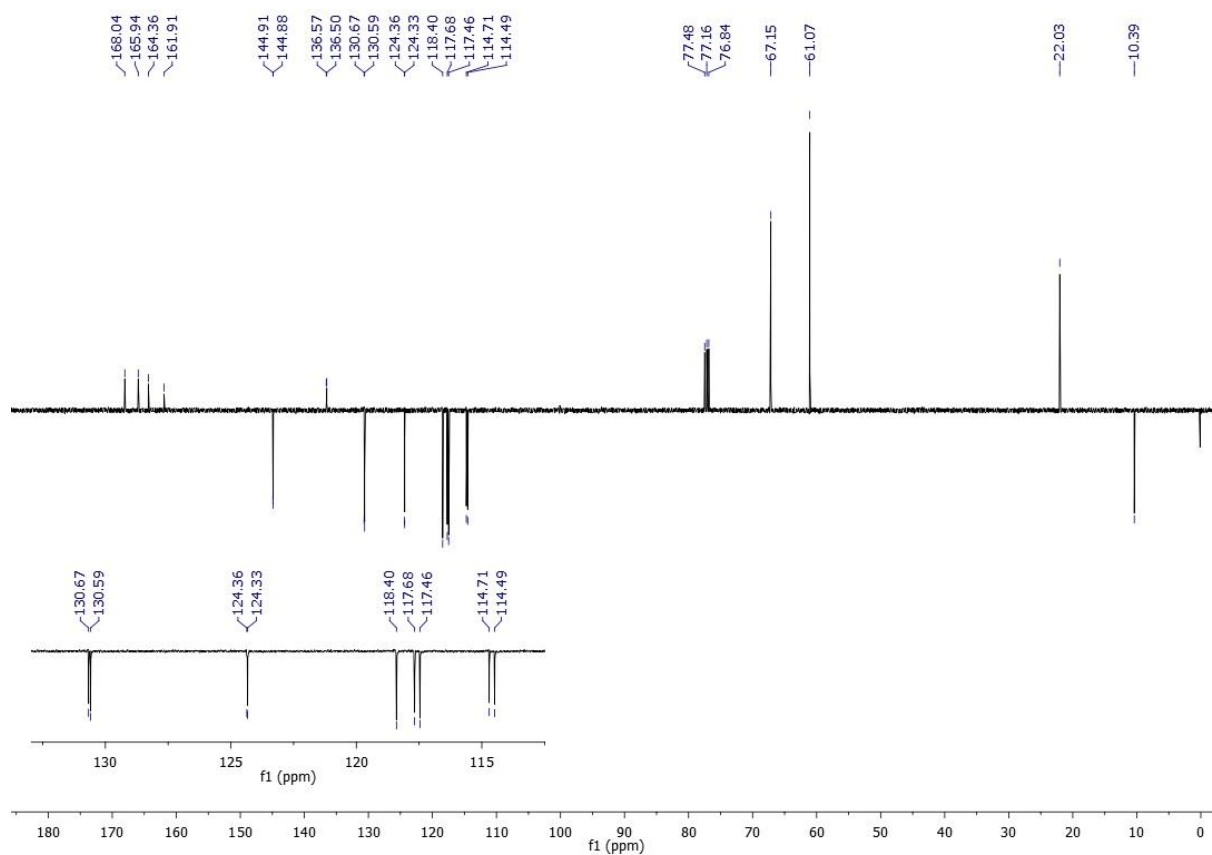


Figura 117 - Espectro de infravermelho ATR do 2-isopropóxi-2-oxo-(*E*)-3-fluorocinamato de etila (4D).

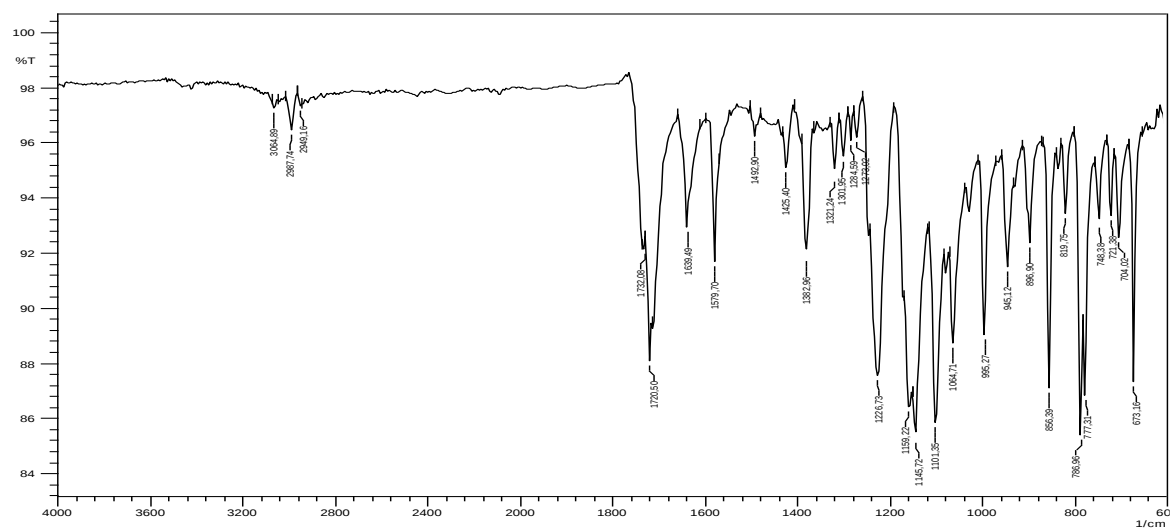


Figura 118 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-isopropóxi-2-oxo-(*E*)-3-fluorcinamato de etila (4D).

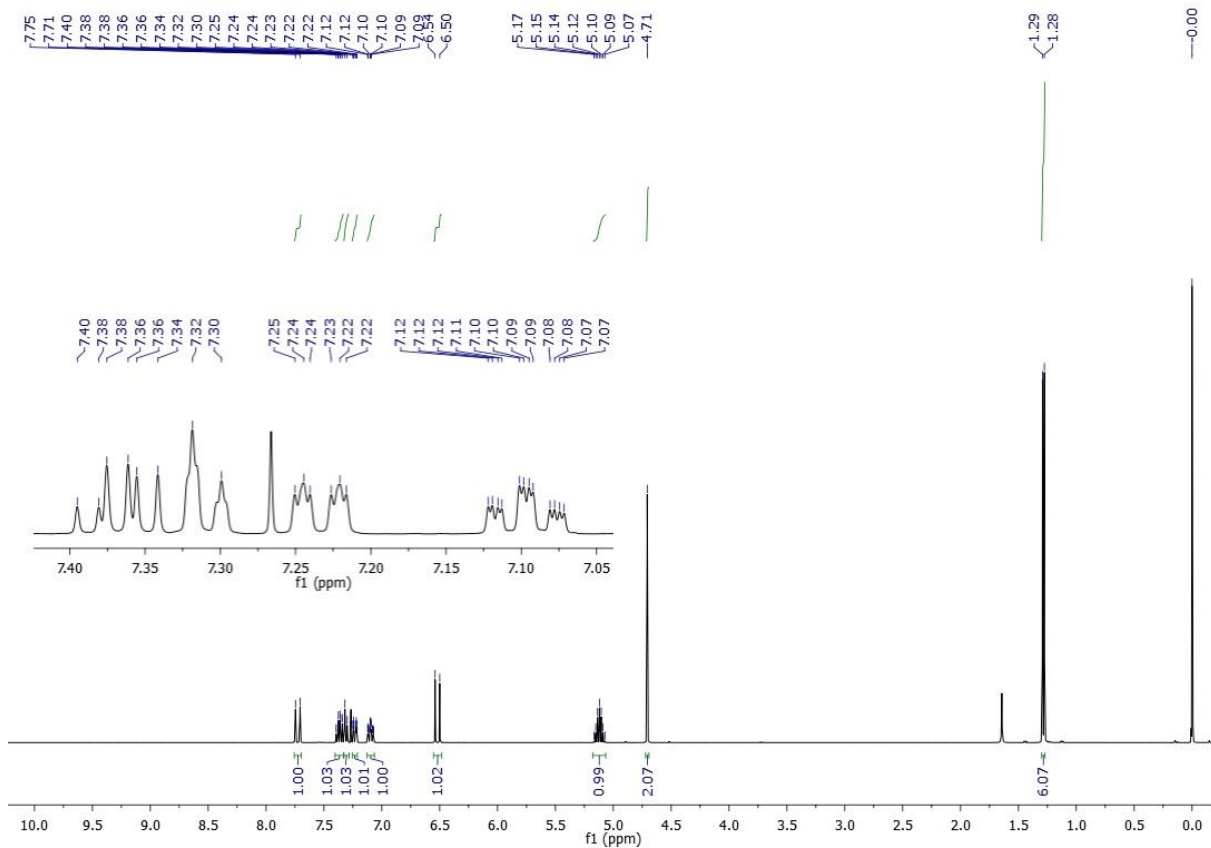


Figura 119 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-isopropóxi-2-oxo-(*E*)-3-fluorcinamato de etila (4D).

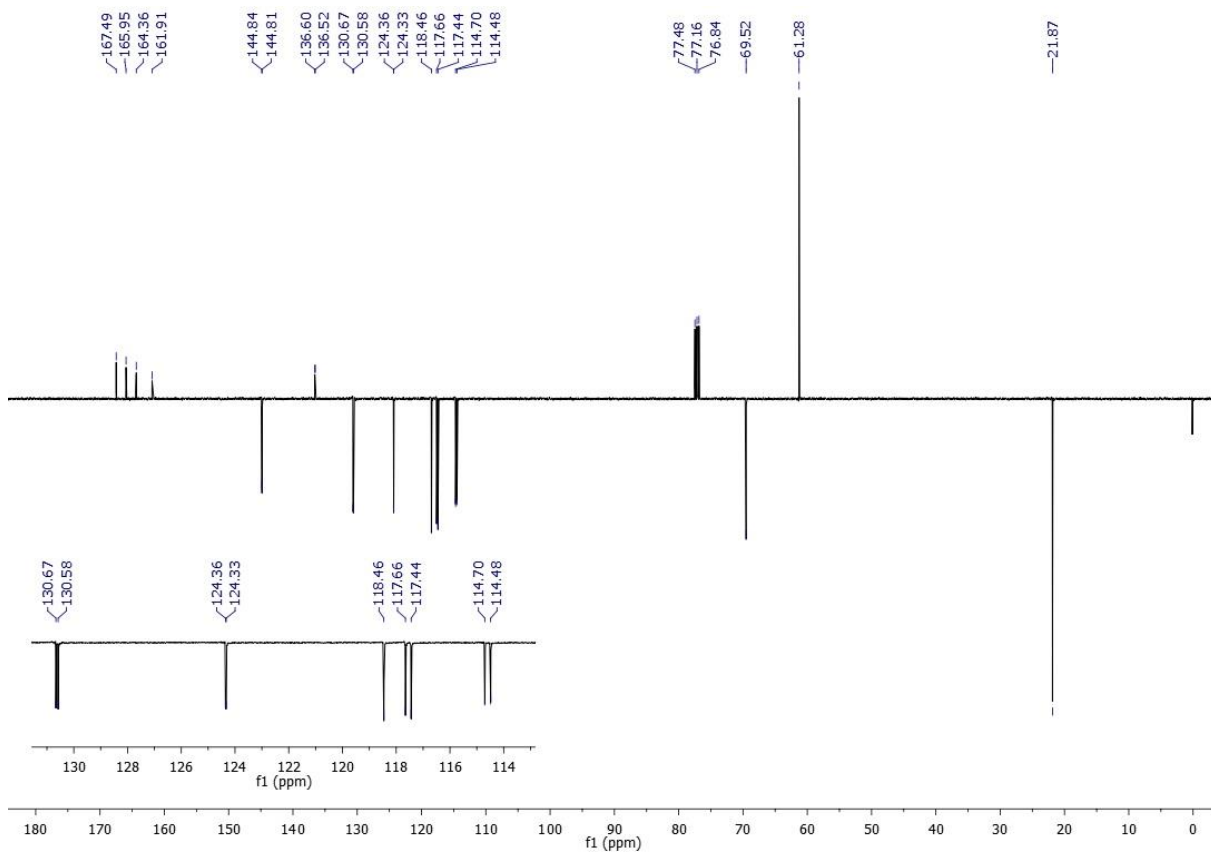


Figura 120 - Espectro de infravermelho ATR do 2-butoxi-2-oxo-(*E*)-3-fluorcinamato de etila (4E).

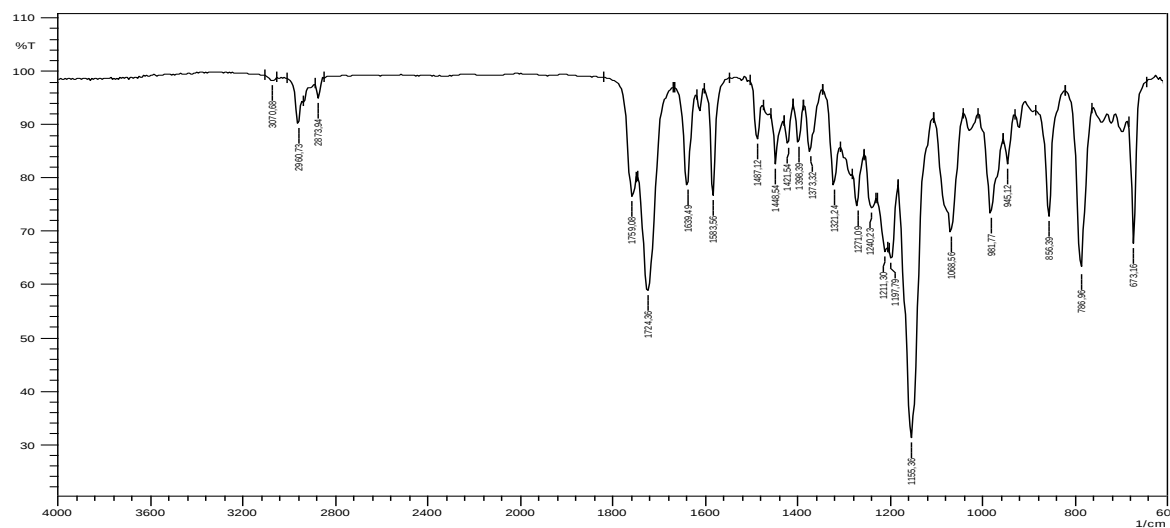


Figura 121 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-butoxi-2-oxo-(*E*)-3-fluorcinamato de etila (4E).

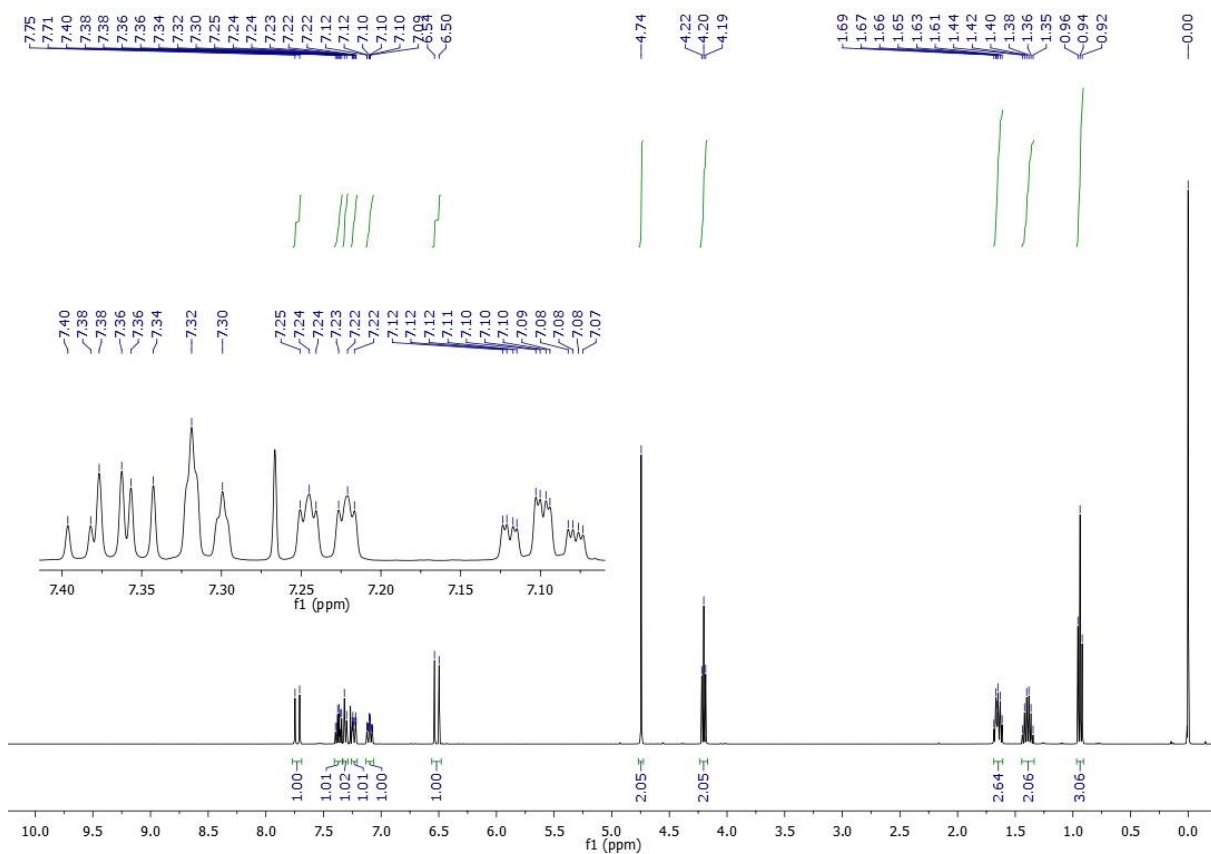


Figura 122 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-butóxi-2-oxo-(*E*)-3-fluorcinamato de etila (4E).

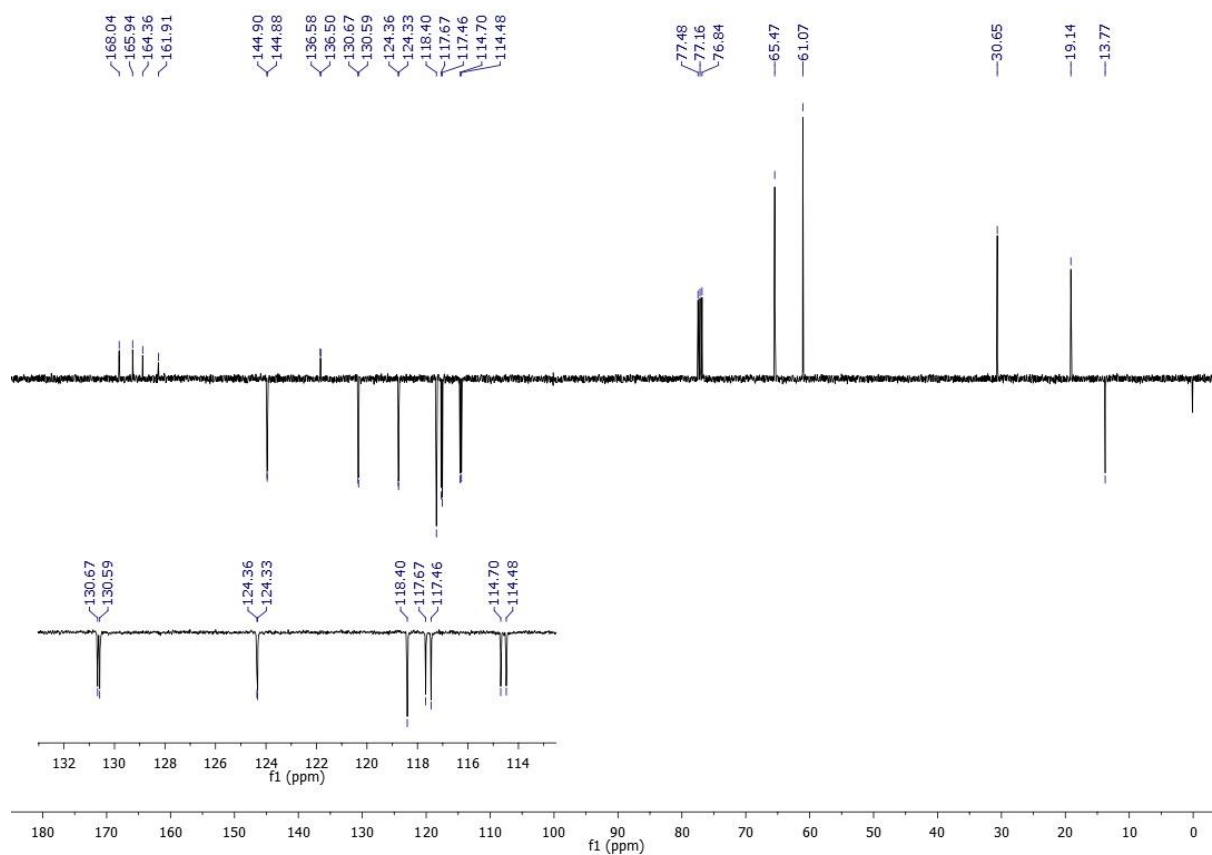


Figura 123 - Espectro de infravermelho ATR do 2-sec-butóxi-2-oxo-(*E*)-3-fluorcinamato de etila (4F).

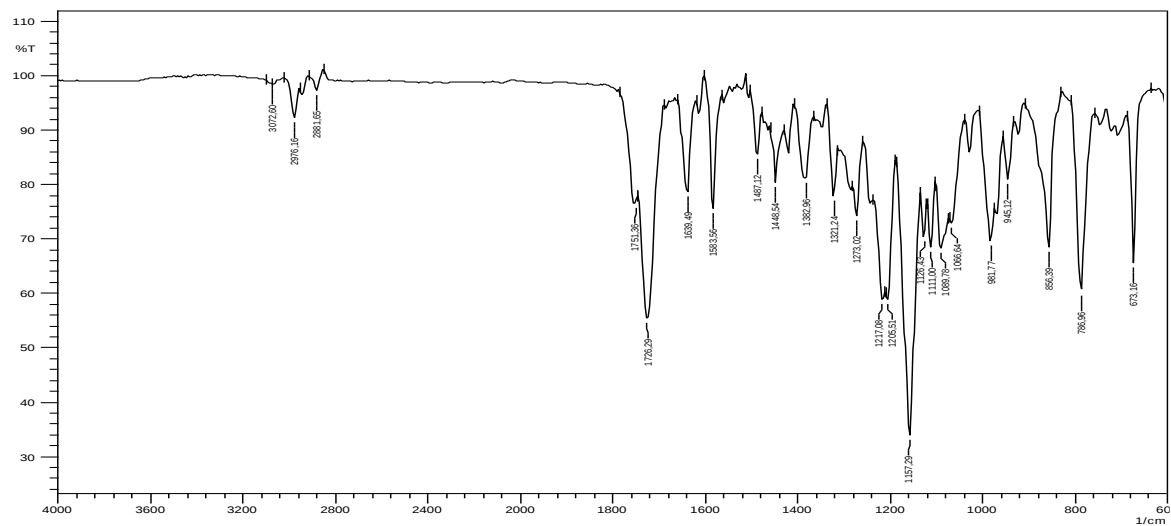


Figura 124 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-sec-butoxi-2-oxo-(*E*)-3-fluorocinamato de etila (4F).

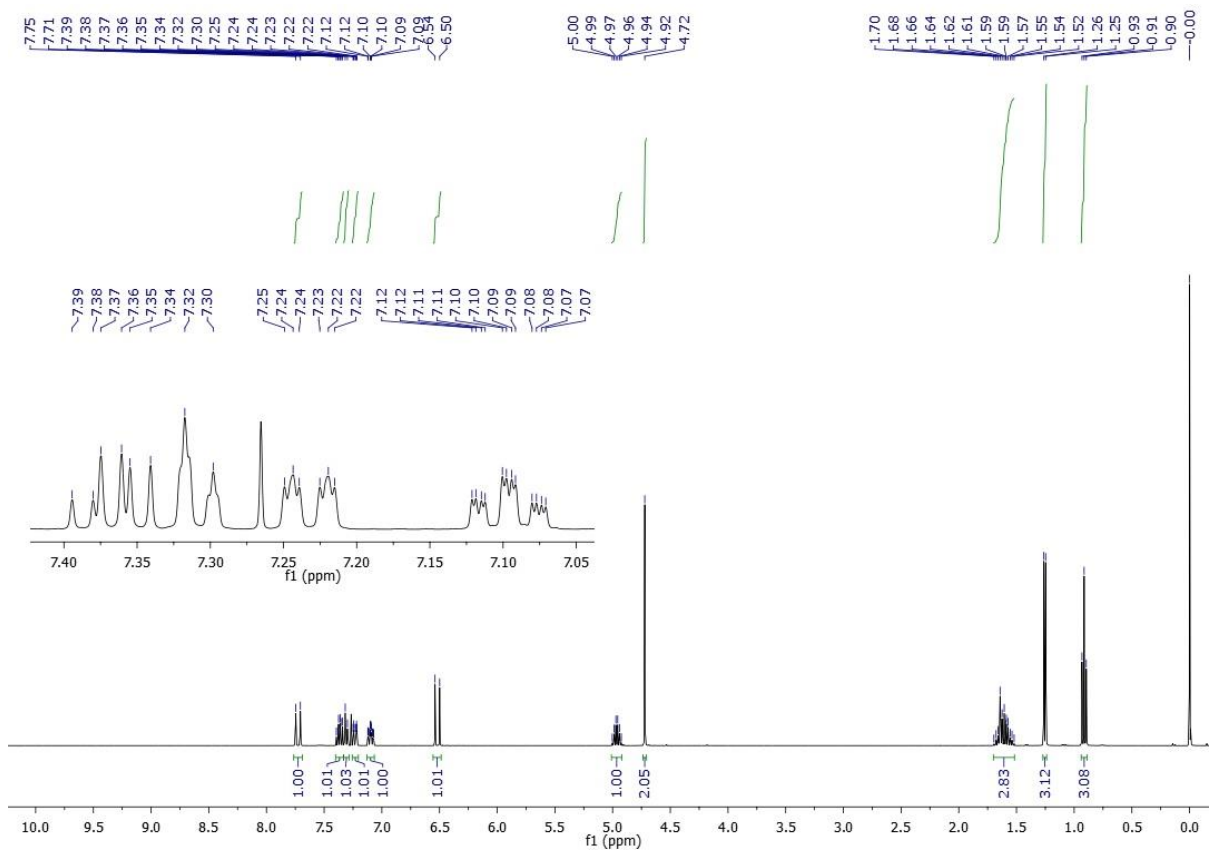


Figura 125 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-sec-butoxi-2-oxo-(*E*)-3-fluorocinamato de etila (4F).

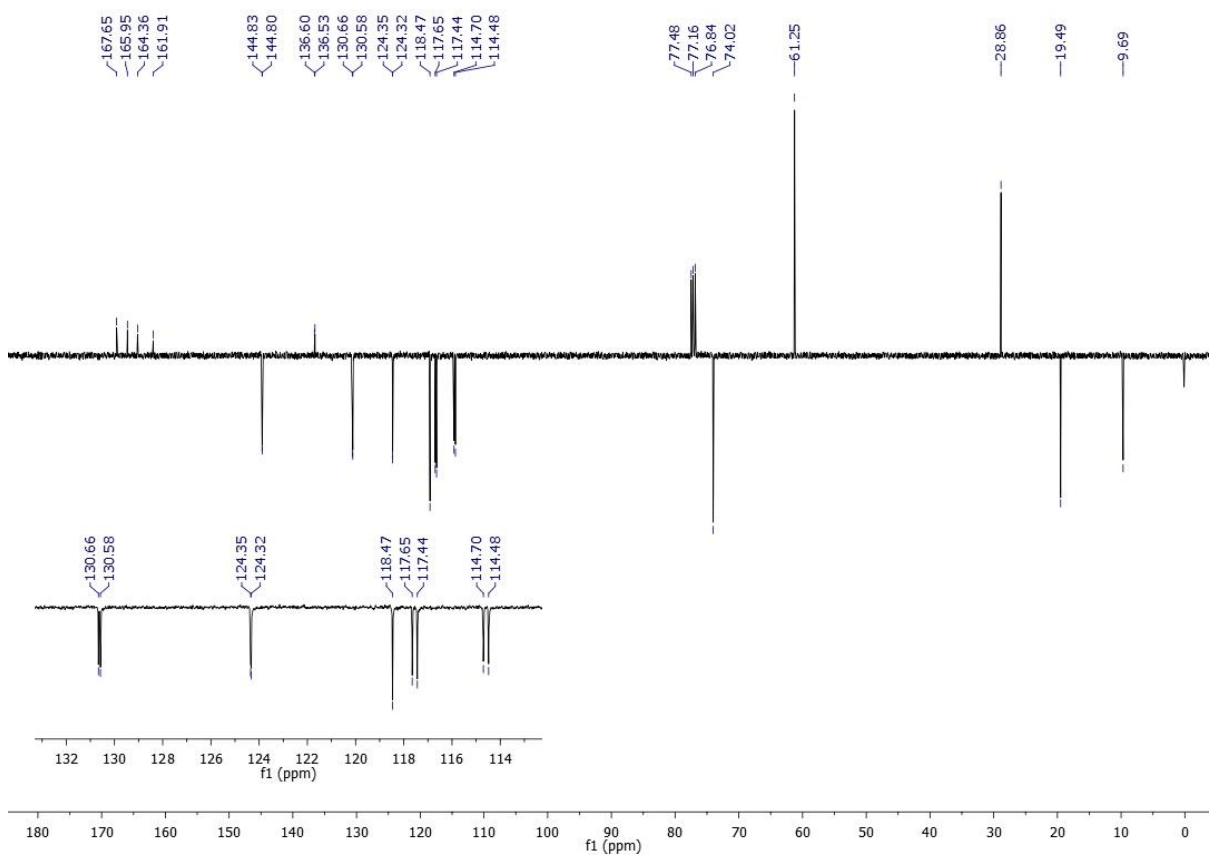


Figura 126 - Espectro de infravermelho ATR do 2-sec-butoxi-2-oxo-(*E*)-3-fluorocinamato de etila (4G).

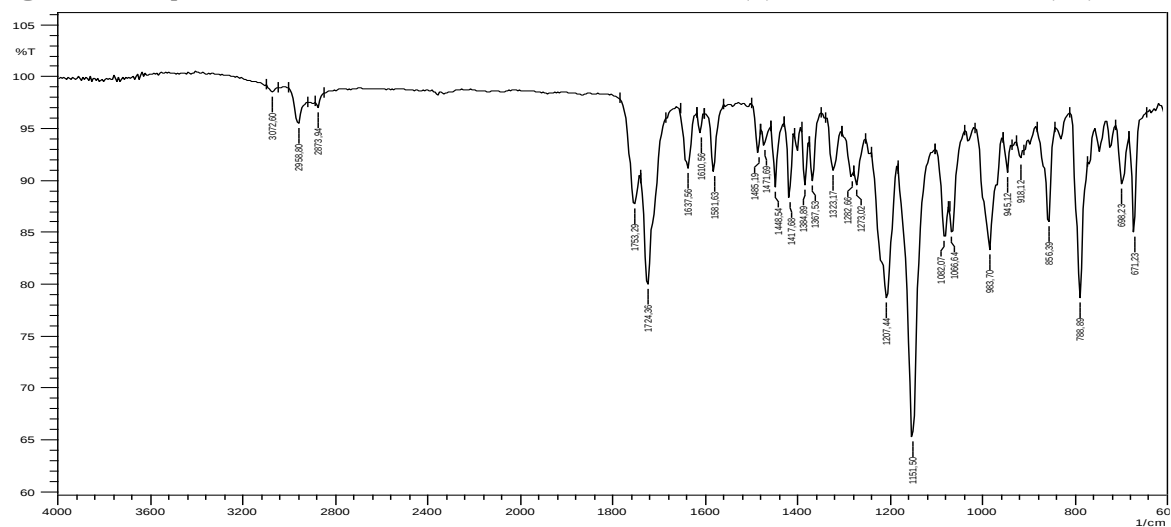


Figura 127 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-isobutoxi-2-oxo-(*E*)-3-fluorocinamato de etila (4G).

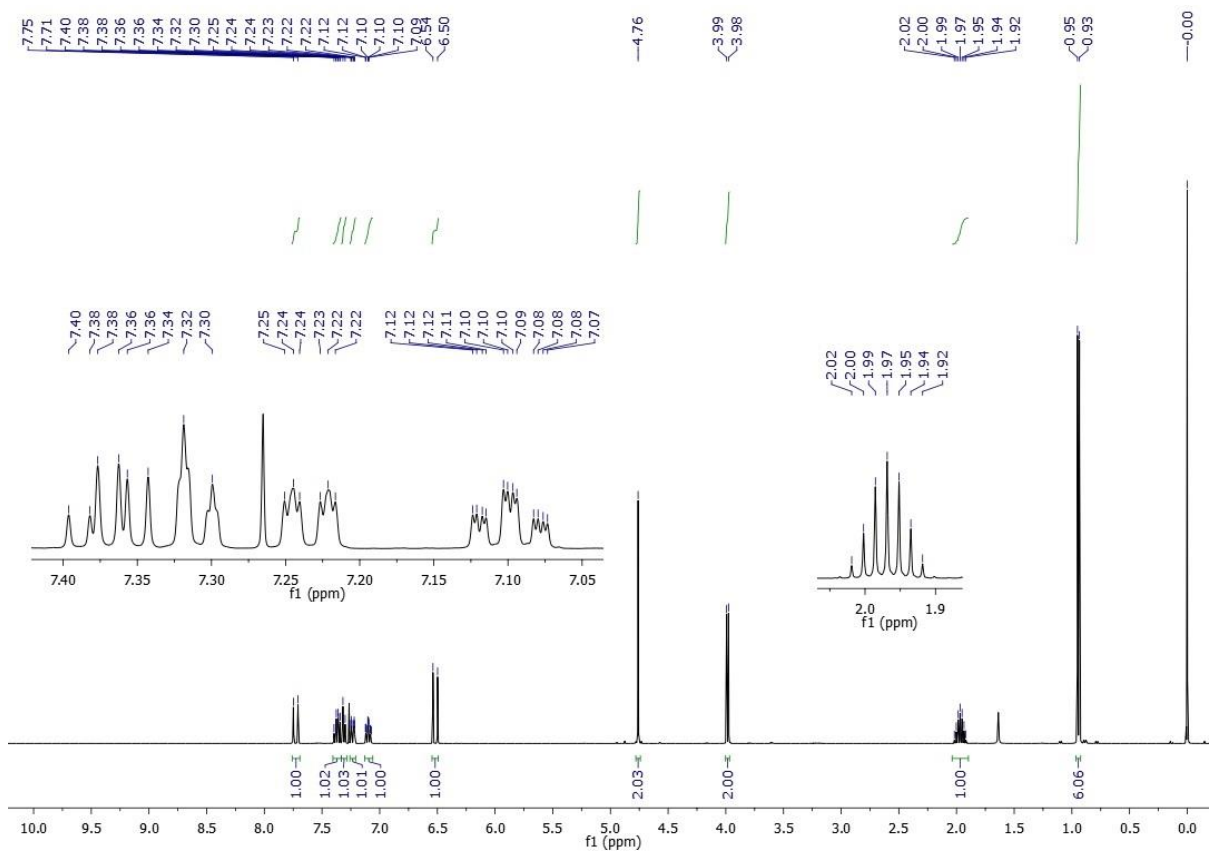


Figura 128 - Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do 2-isobutóxi-2-oxo-(*E*)-3-fluorocinamato de etila (4G).

