UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS

TESE DE DOUTORADO

CINAMATOS E TIONOCINAMATOS LARVICIDAS: UMA CONTRIBUIÇÃO AO CONTROLE QUÍMICO DO *Aedes aegypti* L.

MARIANNA OLIVEIRA DE ARAÚJO

João Pessoa
UFPB-2022

MARIANNA OLIVEIRA DE ARAÚJO

CINAMATOS E TIONOCINAMATOS LARVICIDAS: UMA CONTRIBUIÇÃO AO CONTROLE QUÍMICO DO *Aedes aegypti* L.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento às exigências para obtenção do título de Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, área de Concentração: Farmacoquímica.

Orientador: Prof. Dr. Damião Pergentino de Sousa

João Pessoa
UFPB-2022

CINAMATOS E TIONOCINAMATOS LARVICIDAS: UMA CONTRIBUIÇÃO AO CONTROLE QUÍMICO DO *Aedes aegypti* L.

Tese de Doutorado de Marianna Oliveira de Araújo apresentada a banca examinadora

---

Prof. Dr. Damião Pergentino de Sousa
Universidade Federal da Paraíba

Prof. Dr. Sócrates Cabral de Holanda Cavalcanti
Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira
Universidade Federal Rural de Pernambuco

gov.br Documento assinado digitalmente
TAMIRES CARDOSO LIMA DE CARVALHO
Data: 07/11/2022 12:04:12-0300
Verifique em https://verificador.iti.br

Profa. Dra. Tamires Cardoso Lima
Universidade Federal de Sergipe

gov.br Documento assinado digitalmente
MARCUS TULLIUS SCOTTI
Data: 08/11/2022 17:01:23-0300
Verifique em https://verificador.iti.br

Prof. Dr. Marcus Tullius Scotti
Universidade Federal da Paraíba

A663c Araujo, Marianna Oliveira de.
Cinamatos e tionocinamatos larvicidas : uma contribuição ao controle químico do Aedes aegypti L. / Marianna Oliveira de Araujo. - João Pessoa, 2022.
353 f. : il.

Orientação: Damião Pergentino de Sousa.
Tese (Doutorado) - UFPB/CCS.

1. Dengue. 2. Tionoésteres. 3. Derivados cinâmicos. 4. Ésteres. 5. Docking molecular. 6. Ecotoxicidade. 7. Aedes aegypti L. I. Sousa, Damião Pergentino de. II. Título.

UFPB/BC CDU 616.9(043)

Aos meus pais Leônidas e Margareth, às minhas irmãs Andressa e Sabrina, ao meu esposo Anderson e aos meus filhos Arthur e João Pedro por todo amor, apoio e incentivo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por seu amor incondicional, dando força e coragem para enfrentar todos os momentos da minha vida.

A Nossa Senhora, que intercedeu por mim e passa na frente guiando os meus passos.

Aos meus pais, Margareth e Leônidas (*in-memorium*), que me deram a vida, a criação, incentivo à formação, torcem pra me ver sempre feliz.

Às minhas irmãs, Andressa e Sabrina, pelo amor, apoio e por torcer sempre pelo meu sucesso e felicidade.

Ao meu esposo, Anderson, és um parceiro na criação dos nossos filhos, que me incentiva sempre pelos meus sonhos e objetivos.

A toda a minha família e amigos, pelas orações, incentivo e torcida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Damião Pergentino de Sousa, obrigada pela paciência e ensinamentos na área de Farmacoquímica – Química Farmacêutica, minha paixão pela relação da estrutura química e atividade.

Aos colaboradores: Profa. Dra. Fabíola, por ser exemplo de pessoa, profissional e pesquisadora. Yunierkis, excelente profissional na área de quimioinformática.

Ao laboratório de Química Farmacêutica: Susi, Mayara, Anna, Allana Bruna, Allana Rodrigues, Rayane, Ana Júlia, Carlos, Joyce, Lázaro, Marina, Neto, Gisele, Fernando, Jeremias, Alex, Ricardo, Flávio, Elida.

Ao Laboratório de Biotecnologia Aplicada à Parasitas e Vetores/UFPB: Hyago e Louise, por me ajudarem na atividade larvicida.

Ao Laboratório de Multiusuário de Caracterização e Análise/UFPB: Evandro, pelos excelentes espectros de RMN; Laboratório Analítico de Multiusuário/UFPB: Rayane, pelos espectros de infra-vermelho; e os espectros de massa foram obtidos no Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste/UFPE, no Laboratório de Multiusuário de Caracterização e Análise/UFPB e no Centro de Espectrometria de Massas de Biomoléculas/UFRJ.

A Susi que se tornou minha grande amiga e confidente, amava fazer coluna ao seu lado, saiba que nossa amizade perdurará para sempre.

Ao meu quarteto: Susi, Anna e Mayara, que sempre arrasa nos looks, nas montagens das festas, nossos papos fluíam e nos dávamos muito bem, compartilhávamos sempre as mesmas coisas.

A Élida e a Denise, são minhas amigas da UFPB, incentivadores, tornaram-se professoras e excelentes pesquisadoras.
A todos os professores da Graduação e do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, pela ajuda na minha formação acadêmica.

A todos os funcionários e técnicos pela competência e ajuda fundamental pelo bom andamento de nossas pesquisas, principalmente Dona Fátima e Caroline Mangueira.

A minha querida Universidade Federal da Paraíba, na qual realizei toda a minha formação acadêmica.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

Enfim, agradeço a todos que contribuíram direta e indiretamente na execução deste trabalho e que sempre acreditaram e torceram por mim. Muito obrigada a todos.

RESUMO

ARAÚJO, Marianna Oliveira. **Cinamatos e tionocinamatos larvicidas: uma contribuição ao controle químico do *Aedes aegypti* L.** 354 p. Tese de Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – 2022.

Dengue tornou-se um problema de saúde pública, não só no Brasil como no mundo, além de outras arboviroses que o *Aedes aegypti* transmite como Zika, chikungunya e febre amarela. Como alternativa no controle do vetor, temos os produtos naturais, em especial os derivados do ácido cinâmico que são fontes alternativas, renováveis e biodegradáveis. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade larvicida de uma série de derivados do ácido cinâmico sobre as larvas L4 do *Aedes aegypti* L. e realizar análises *in silico* a partir dos dados obtidos. Os ésteres alquílicos e arílicos derivados do ácido cinâmico foram preparados através da esterificação de Fischer, reação com haletos de alquila e arila, e reação de Mitsunobu; enquanto os tionoésteres foram obtidos via reação de tionação. Eles foram caracterizados por IV, RMN de ^{1}H e ^{13}C, e EMAR para os derivados inéditos. Todos os produtos foram submetidos ao ensaio larvicida para determinação da concentração que mata 50% das larvas, a CL_{50}. Obteve-se 32 derivados do ácido cinâmico, com rendimentos variando entre 10,9–90,0%, sendo 7 inéditos na literatura: cinamato de 3,5-dimetil-benzila (**12**), cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila (**13**), cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**), cinamato de 4-isopropil-benzila (**23**), cinamato de 4-hidróxi-3-metóxi-benzila (**28**), tionocinamato de pentila (**31**) e tionocinamato de benzila (**32**). O ensaio larvicida demonstrou que 26 ésteres e 4 tionoésteres apresentaram atividade larvicida. Os cinamatos com substituintes alquílicos, cinamato de isopropila (**4**), cinamato de butila (**6**) e cinamato de pentila (**7**) foram os que exibiram as melhores atividades larvicidas (0,52 mM, 0,21 mM e 0,17 mM, respectivamente); enquanto os arílicos, o resultado mais pronunciado foi para o cinamato de benzila (**21**) (0,55 mM). Em relação aos tionocinamatos, **29** (R = isopropila), **30** (R = butila), **31** (R = pentila) e **32** (R = benzila), todos foram bioativos (0,24 mM, 0,54 mM, 0,37 mM e 0,28 mM, respectivamente). A análise da relação estrutura-atividade evidenciou que a cadeia linear com no máximo 5 carbonos, anel benzila sem substituição e a presença de tiocarbonila na estrutura química influenciaram a atividade larvicida. O resultado do docking molecular do composto mais potente, cinamato de pentila (**7**), e do seu respectivo tionoéster, tionocinamato de pentila (**31**), sugeriu os possíveis alvos biológicos: HDAC2, CCC2, CA e CCC3 para **7**; e CAV, SDH3 e TRYP para o **31**. O QSAR indicou na predição ecotoxicológica baixa toxicidade para os tionocinamatos em relação ao controle.

Palavras-chaves: ésteres, tionoésteres, derivados cinâmicos, dengue, docking, ecotoxicidade.

ABSTRACT

ARAÚJO, Marianna Oliveira. **Larvicidal cinnamates and thionocinnamates: a contribution to the chemical control of *Aedes aegypti* L.** 354 p. Doctoral Thesis on Natural and Synthetic Bioactive Products - Health Sciences Center, Federal University of Paraíba, João Pessoa – 2022.

Dengue has become a public health problem, not only in Brazil but in the world, in addition to other arboviruses that *Aedes aegypti* transmits such as Zika, chikungunya and yellow fever. As an alternative in vector control, we have natural products, in particular cinnamic acid derivatives, which are alternative, renewable and biodegradable sources. Therefore, the aim of this study was to evaluate the larvicidal activity of a series of cinnamic acid derivatives on L4 larvae of *Aedes aegypti* L. and perform *in silico* analyses from the data obtained. Alkyl and aryl esters cinnamic acid derivatives were prepared through Fischer esterification, reaction with alkyl and aryl halides, and Mitsunobu reaction; while thionoesters were obtained via the thionation reaction. They were characterized by IR, ^{1}H and ^{13}C NMR, and EMAR for the unpublished derivatives. All products were submitted to the larvicidal assay to determine the concentration that kills 50% of the larvae, the LC_{50}. Thirty-two cinnamic acid derivatives were obtained, with yields varying between 10.9–90.0%, being 7 unpublished compounds in the literature: 3,5-dimethyl-benzyl cinnamate (**12**), 4-thio-methyltrifluor-benzyl cinnamate (**13**), 3-metiltrifluor-benzyl cinnamate (**14)**, 4-isopropyl-benzyl cinnamate (**23**), 4-hydroxy-3-methoxy-benzyl cinnamate (**28**), pentyl thionocinnamate (**31**) and benzyl thionocinnamate (**32**). The larvicidal assay showed that 26 esters and 4 thionoesters showed larvicidal activity. Cinnamates with alkyl substituents, isopropyl cinnamate (**4**), butyl cinnamate (**6**) and pentyl cinnamate (**7**) showed the best larvicidal activities (0.52 mM, 0.21 mM and 0.17 mM, respectively); while for aryls, the most pronounced result was for the benzyl cinnamate (**21**) (0.55 mM). In relation to thionocinnamates, **29** (R = isopropyl), **30** (R = butyl), **31** (R = pentyl) and **32** (R = benzyl), all were bioactive (0.24 mM, 0.54 mM, 0.37 mM and 0.28 mM, respectively). The analysis of the structure-activity relationship showed that the linear chain with a maximum of 5 carbons, benzyl ring without substitution and the presence of thiocarbonyl in the chemical structure influenced the larvicidal activity. The result of molecular docking of the most potent compound, pentyl cinnamate (**7**), and its respective thionoester, pentyl thionocinnamate (**31**), suggested the possible biological targets: HDAC2, CCC2, CA and CCC3 for **7**; and CAV, SDH3 and TRYP for **31**. The QSAR indicated in the ecotoxicological prediction low toxicity for the thionocinnamates in relation to the control.

Keywords: esters, thionoesters, cinnamic derivatives, dengue, docking, ecotoxicity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa da Organização Mundial de Saúde que apresenta áreas vulneráveis da dengue, Zika e chikungunya em todo o planeta, destacando os países da América Central, América do Sul, África e Ásia.....38

Figura 2. Ciclo Evolutivo do *Ae. aegypti*.....39

Figura 3. Registro dos estados Rio de Janeiro e Roraima, pioneiros da dengue no Brasil. Somente a partir do Rio de Janeiro que começou a aparecer em outros estados brasileiros na década de 80.....45

Figura 4. Notificação dos casos prováveis de dengue no Brasil em 2019 a 2022.....46

Figura 5. Mapa do Brasil, demarcado de 2016-2021, por áreas específicas que ocorrem infecção por febre amarela.....47

Figura 6. Notificação dos casos notificados e confirmados da febre amarela no Brasil, em primatas não humanos e humanos respectivamente, entre julho de 2021 a junho de 2022.....48

Figura 7. Mapa do Brasil com risco de propagação da chikungunya do Iapoque (em azul) e de Feira de Santana (em vermelho) 49

Figura 8. Notificação dos casos prováveis de chikungunya no Brasil em 2019 a 2022.....50

Figura 9. Notificação dos casos prováveis de Zika no Brasil em 2019 a 2022.....51

Figura 10. Distribuição dos casos de Síndrome Congênita associada à infecção pelo vírus Zika no território brasileiro entre 2015 a 2022.....52

Figura 11. Ilustração de exemplos de fármacos e inseticidas utilizados no mercado contendo grupo éster, demonstrando a importância desse grupo funcional na atividade farmacológica e biológica.....60

Figura 12. Metodologia utilizadas para a síntese de ésteres: (A) esterificação de Fischer, (B) reação do cloreto de ácido ou anidrido ou outro éster com álcool, (C) reação de Steglich, D) reação de Mitsunobu e (E) substituição nucleofílica bimolecular com ácido carboxílico e haletos.....61

Figura 13. Mecanismo da reação de esterificação de Fischer.....63

Figura 14. Mecanismo geral da substituição nucleofílica bimolecular.....64

Figura 15. Ciclo Mecanismo da reação de esterificação com haletos alquílicos e arílicos em acetona anidra na presença do reagente trietilamina.....65

Figura 16. Ilustração da reação de Mitsunobu, utilizando Azodicarboxilato de diisopropila (DIAD) e Trifenilfosfina (TPP).....65

Figura 17. Mecanismo da reação de Mitsunobu.....67

Figura 18. Dissociação do Reagente de Lawesson (LR) e Decassulfeto de tetrafósforo (P_4S_{10}) 68

Figura 19. Mecanismo da reação de tionação usando o Reagente de Lawesson.....69

Figura 20. Aplicações do docking molecular na descoberta e desenvolvimento dos fármacos.....71

Figura 21. Estrutura química do ácido cinâmico.....75

Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C e ^{1}H (100/400 MHz, $CDCl_3$) do composto **12** 85

Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C e ^{1}H (100/400 MHz, $CDCl_3$) do composto **22** 86

Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C e ^{1}H (100/400 MHz, $CDCl_3$) do composto **23** 87

Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) do composto **13** 88

Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C-BB (100 MHz, $CDCl_3$) do composto **14** 89

Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C e ^{1}H (100/400 MHz, $CDCl_3$) do composto **28** 90

Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) do composto **31** 91

Figura 29. Espectro de RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) do composto **31** 92

Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) do composto **7** 92

Figura 31. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) do composto **32** 93

Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) do composto **21** 93

Figura 33. Estruturas químicas do ácido cinâmico e seus derivados preparados no presente estudo.....108

Figura 34. Atividade larvicida em diferentes concentrações do ácido cinâmico e seus derivados em mg/mL (mM) sobre as larvas L4 do *Ae. aegypti*, após 24 horas de exposição. CP: controle positivo, CN: controle negativo. * estatisticamente signiticativo em relação ao CN (p<0,05) 118

Figura 35. Predição da energia livre de ligação do composto **7** para seus alvos potenciais. A escala colorida vai do maior (verde) para o menor (vermelho) ΔGs de ligação.....126

Figura 36. Predição dos modos de ligação do composto **7** para CA, HDAC2, CCC2 e CCC3 (à esquerda) e a rede observada de interações com cada alvo ao longo dos 200 MD instantâneos

usados para cálculos de MM-PBSA (à direita). Os receptores Th são representados em cinza e o ligante em ciano. Átomos são coloridos seguindo o esquema: vermelho para oxigênio, azul para nitrogênio e amarelo para enxofre. Apenas resíduos interagindo com o ligante em mais de 50% dos MD instantâneos analisados são marcados. Os íons Zn^{2+} nos sítios ativos de CA e HDAC2 são representados em esferas roxas.....128

Figura 37. Predição da energia livre de ligação do composto **31** para seus alvos potenciais.....136

Figura 38. Predição das posições de ligação do **31** aos receptores CAV (topo), SDH3 (centro) e TRYP (fundo) e os diagramas de interação ligante-receptor. O ligante é desenhado em uma representação de bola e stick ciano, enquanto as proteínas são representadas em tan. Os átomos que não são de carbono são coloridos como: vermelho de oxigênio, amarelo de enxofre e azul de nitrogênio.....138

Figura 39. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de metila (**1**).....161

Figura 40. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de metila (**1**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....162

Figura 41. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de metila (**1**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....162

Figura 42. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de metila (**1**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....163

Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de metila (**1**), ($CDCl_3$, 100 MHz).....163

Figura 44. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de metila (**1**), ($CDCl_3$, 100 MHz).....164

Figura 45. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de etila (**2**).....165

Figura 46. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de etila (**2**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....165

Figura 47. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de etila (**2**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....166

Figura 48. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de etila (**2**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....166

Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de etila (**2**), ($CDCl_3$, 100 MHz).....167

Figura 50. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de etila (**2**), ($CDCl_3$, 100 MHz).....167

Figura 51. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de propila (**3**).....168

Figura 52. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de propila (**3**), ($CDCl_3$, 500 MHz)..... 169

Figura 53. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de propila (**3**), ($CDCl_3$, 500 MHz)..... 169

Figura 54. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de propila (**3**), ($CDCl_3$, 500 MHz)..... 170

Figura 55. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de propila (**3**), ($CDCl_3$, 500 MHz)..... 170

Figura 56. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de propila (**3**), ($CDCl_3$, 125 MHz)..... 171

Figura 57. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de propila (**3**), ($CDCl_3$, 125 MHz)..... 171

Figura 58. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de isopropila (**4**)..... 172

Figura 59. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de isopropila (**4**), ($CDCl_3$, 500 MHz)..... 173

Figura 60. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de isopropila (**4**), ($CDCl_3$, 500 MHz)..... 173

Figura 61. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de isopropila (**4**), ($CDCl_3$, 500 MHz)..... 174

Figura 62. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de isopropila (**4**), ($CDCl_3$, 500 MHz)..... 174

Figura 63. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de isopropila (**4**), ($CDCl_3$, 125 MHz)..... 175

Figura 64. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de isopropila (**4**), ($CDCl_3$, 125 MHz)..... 175

Figura 65. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 2-metóxi-etila (**5**)..... 176

Figura 66. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 2-metóxi-etila (**5**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 177

Figura 67. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 2-metóxi-etila (**5**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 177

Figura 68. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 2-metóxi-etila (**5**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 178

Figura 69. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 2-metóxi-etila (**5**), ($CDCl_3$, 100 MHz).....178

Figura 70. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 2-metóxi-etila (**5**), ($CDCl_3$, 100 MHz).....179

Figura 71. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de butila (**6**).....180

Figura 72. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de butila (**6**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 180

Figura 73. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de butila (**6**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....181

Figura 74. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de butila (**6**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....181

Figura 75. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de butila (**6**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....182

Figura 76. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de butila (**6**), ($CDCl_3$, 100 MHz).....182

Figura 77. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de butila (**6**), ($CDCl_3$, 100 MHz).....183

Figura 78. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de pentila (**7**).....184

Figura 79. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de pentila (**7**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....184

Figura 80. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de pentila (**7**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....185

Figura 81. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de pentila (**7**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....185

Figura 82. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de pentila (**7**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....186

Figura 83. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de pentila (**7**), ($CDCl_3$, 100 MHz).....186

Figura 84. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de isopentila (**8**)..... 187

Figura 85. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de isopentila (**8**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....188

Figura 86. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de isopentila (**8**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 188

Figura 87. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de isopentila (**8**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 189

Figura 88. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de isopentila (**8**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 189

Figura 89. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de isopentila (**8**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 190

Figura 90. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de isopentila (**8**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 190

Figura 91. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de decila (**9**)..... 192

Figura 92. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de decila (**9**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 193

Figura 93. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de decila (**9**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 193

Figura 94. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de decila (**9**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 194

Figura 95. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de decila (**9**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 194

Figura 96. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de decila (**9**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 195

Figura 97. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de decila (**9**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 195

Figura 98. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de decila (**9**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 196

Figura 99. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-cloro-benzila (**10**)..... 197

Figura 100. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-cloro-benzila (**10**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 197

Figura 101. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-cloro-benzila (**10**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 198

Figura 102. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-cloro-benzila (**10**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 198

Figura 103. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-cloro-benzila (**10**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 199

Figura 104. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-cloro-benzila (**10**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 199

Figura 105. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-bromo-benzila (**11**)..... 200

Figura 106. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-bromo-benzila (**11**), ($CDCl_3$, 500 MHz)..... 201

Figura 107. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-bromo-benzila (**11**), ($CDCl_3$, 500 MHz)..... 201

Figura 108. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-bromo-benzila (**11**), ($CDCl_3$, 500 MHz)..... 202

Figura 109. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-bromo-benzila (**11**), ($CDCl_3$, 125 MHz)..... 202

Figura 110. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-bromo-benzila (**11**), ($CDCl_3$, 125 MHz)..... 203

Figura 111. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 3,5-dimetil-benzila (**12**)..... 204

Figura 112. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 3,5-dimetil-benzila (**12**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 204

Figura 113. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 3,5-dimetil-benzila (**12**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 205

Figura 114. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 3,5-dimetil-benzila (**12**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 205

Figura 115. Espectro de massa de alta resolução microTOF-QII de cinamato de 3,5-dimetil-benzila (**12**)..... 206

Figura 116. Expansão do espectro de massa de alta resolução microTOF-QII de cinamato de 3,5-dimetil-benzila (**12**)..... 206

Figura 117. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila (**13**).....207

Figura 118. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila (**13**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....208

Figura 119. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila (**13**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....208

Figura 120. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-tiometiltriflúor -benzila (**13**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....209

Figura 121. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-tiometiltriflúor -benzila (**13**), ($CDCl_3$, 100 MHz).....209

Figura 122. Espectro de RMN ^{13}F de cinamato de 4-tiometiltriflúor -benzila (**13**), ($CDCl_3$, 500 MHz).....210

Figura 123. Espectro de massa de alta resolução FT-ICR de cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila (**13**).....210

Figura 124. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**).....211

Figura 125. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....212

Figura 126. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....212

Figura 127. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....213

Figura 128. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**), ($CDCl_3$, 100 MHz).....213

Figura 129. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-BB de cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**), ($CDCl_3$, 100 MHz).....214

Figura 130. Espectro de RMN ^{13}F de cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**), ($CDCl_3$, 500 MHz).....214

Figura 131. Espectro de massa de alta resolução MALDI-TOF de cinamato de 3-metiltriflúor -benzila (**14**).....215

Figura 132. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 2-metil-naftaleno (**15**).....216

Figura 133. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 2-metil-naftaleno (**15**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....216

Figura 134. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 2-metil-naftaleno (**15**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....217

Figura 135. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 2-metil-naftaleno (**15**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....217

Figura 136. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 2-metil-naftaleno (**15**), ($CDCl_3$, 100 MHz).....218

Figura 137. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 2-metil-naftaleno (**15**), ($CDCl_3$, 100 MHz).....218

Figura 138. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-hidróxi-fenetila (**16**).....219

Figura 139. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-hidróxi-fenetila (**16**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....220

Figura 140. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-hidróxi-fenetila (**16**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....220

Figura 141. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-hidróxi-fenetila (**16**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....221

Figura 142. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-hidróxi-fenetila (**16**), ($CDCl_3$, 100 MHz).....221

Figura 143. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-hidróxi-fenetila (**16**), ($CDCl_3$, 100 MHz).....222

Figura 144. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de hexila (**17**).....224

Figura 145. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de hexila (**17**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....225

Figura 146. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de hexila (**17**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....225

Figura 147. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de hexila (**17**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....226

Figura 148. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de hexila (**17**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 226

Figura 149. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de hexila (**17**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 227

Figura 150. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de hexila (**17**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 227

Figura 151. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de dodecila (**18**)..... 228

Figura 152. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de dodecila (**18**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....229

Figura 153. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de dodecila (**18**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 229

Figura 154. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de dodecila (**18**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 230

Figura 155. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de dodecila (**18**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 230

Figura 156. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de dodecila (**18**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 231

Figura 157. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de dodecila (**18**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 231

Figura 158. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de dodecila (**18**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 232

Figura 159. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de fenetila (**19**).....233

Figura 160. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de fenetila (**19**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....233

Figura 161. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de fenetila (**19**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 234

Figura 162. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de fenetila (**19**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 234

Figura 163. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de fenetila (**19**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 235

Figura 164. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de fenetila (**19**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 235

Figura 165. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-metil-bifenila (**20**).....236

Figura 166. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-metil-bifenila (**20**), ($CDCl_3$, 500 MHz).....237

Figura 167. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-metil-bifenila (**20**), ($CDCl_3$, 500 MHz).....237

Figura 168. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-metil-bifenila (**20**), ($CDCl_3$, 500 MHz).....238

Figura 169. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-metil-bifenila (**20**), ($CDCl_3$, 125 MHz).....238

Figura 170. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-metil-bifenila (**20**), ($CDCl_3$, 125 MHz).....239

Figura 171. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de benzila (**21**).....240

Figura 172. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de benzila (**21**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....240

Figura 173. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de benzila (**21**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....241

Figura 174. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de benzila (**21**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....241

Figura 175. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de benzila (**21**), ($CDCl_3$, 100 MHz).....242

Figura 176. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-metil-benzila (**22**).....243

Figura 177. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-metil-benzila (**22**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....243

Figura 178. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-metil-benzila (**22**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....244

Figura 179. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-metil-benzila (**22**), ($CDCl_3$, 100 MHz).....244

Figura 180. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-isopropil-benzila (**23**).....245

Figura 181. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-isopropil-benzila (**23**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 246

Figura 182. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-isopropil-benzila (**23**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 246

Figura 183. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-isopropil-benzila (**23**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 247

Figura 184. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-isopropil-benzila (**23**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 247

Figura 185. Espectro de massa de alta resolução MALDI-TOF de cinamato de 4-isopropil-benzila (**23**) 248

Figura 186. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-nitro-benzila (**24**)..... 249

Figura 187. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-nitro-benzila (**24**), ($CDCl_3$, 200 MHz)..... 249

Figura 188. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-nitro-benzila (**24**), ($CDCl_3$, 200 MHz)..... 250

Figura 189. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-nitro-benzila (**24**), ($CDCl_3$, 50 MHz)..... 250

Figura 190. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-nitro-benzila (**24**), ($CDCl_3$, 50 MHz)..... 251

Figura 191. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-metóxi-benzila (**25**)..... 252

Figura 192. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-metóxi-benzila (**25**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 252

Figura 193. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-metóxi-benzila (**25**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 253

Figura 194. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-metóxi-benzila (**25**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 253

Figura 195. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-metóxi-benzila (**25**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 254

Figura 196. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-metóxi-benzila (**25**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 254

Figura 197. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 3-metóxi-benzila (**26**)..... 255

Figura 198. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 3-metóxi-benzila (**26**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 256

Figura 199. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 3-metóxi-benzila (**26**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 256

Figura 200. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 3-metóxi-benzila (**26**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 257

Figura 201. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 3-metóxi-benzila (**26**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 257

Figura 202. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 3-metóxi-benzila (**26**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 258

Figura 203. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-hidróxi-benzila (**27**)..... 259

Figura 204. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-hidróxi-benzila (**27**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 259

Figura 205. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-hidróxi-benzila (**27**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 260

Figura 206. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-hidróxi-benzila (**27**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 260

Figura 207. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-hidróxi-benzila (**27**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 261

Figura 208. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-hidróxi-benzila (**27**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 261

Figura 209. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-hidróxi-3-metóxi-benzila (**28**)..... 262

Figura 210. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-hidróxi-3-metóxi-benzila (**28**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 263

Figura 211. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-hidróxi-3-metóxi-benzila (**28**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 263

Figura 212. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-hidróxi-3-metóxi-benzila (**28**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 264

Figura 213. Espectro de massa de alta resolução MALDI-TOF de cinamato de 4-hidróxi-3-metóxi-benzila (**28**)..... 264

Figura 214. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de tionocinamato de isopropila (**29**)..... 266

Figura 215. Espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de isopropila (**29**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 267

Figura 216. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de isopropila (**29**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 267

Figura 217. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de isopropila (**29**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 268

Figura 218. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de isopropila (**29**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 268

Figura 219. Espectro de RMN ^{13}C-APT de tionocinamato de isopropila (**29**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 269

Figura 220. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de tionocinamato de isopropila (**29**), ($CDCl_3$, 100 MHz)..... 269

Figura 221. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de tionocinamato de butila (**30**)..... 270

Figura 222. Espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de butila (**30**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 271

Figura 223. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de butila (**30**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 271

Figura 224. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de butila (**30**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 272

Figura 225. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de butila (**30**), ($CDCl_3$, 400 MHz)..... 272

Figura 226. Espectro de RMN ^{13}C-APT de tionocinamato de butila (**30**), ($CDCl_3$, 100 MHz).....273

Figura 227. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de tionocinamato de butila (**30**), ($CDCl_3$, 100 MHz).....273

Figura 228. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de tionocinamato de pentila (**31**).....274

Figura 229. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de pentila (**31**), ($CDCl_3$, 500 MHz).....275

Figura 230. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de pentila (**31**), ($CDCl_3$, 500 MHz).....275

Figura 231. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de pentila (**31**), ($CDCl_3$, 500 MHz).....276

Figura 232. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de tionocinamato de pentila (**31**), ($CDCl_3$, 125 MHz).....276

Figura 233. Espectro de massa de alta resolução MALDI-TOF de tionocinamato de pentila (**31**).....277

Figura 234. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de tionocinamato de benzila (**32**).....278

Figura 235. Espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de benzila (**32**), ($CDCl_3$, 500 MHz).....278

Figura 236. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de benzila (**32**), ($CDCl_3$, 500 MHz).....279

Figura 237. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de benzila (**32**), ($CDCl_3$, 500 MHz).....279

Figura 238. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de tionocinamato de benzila (**32**), ($CDCl_3$, 125 MHz).....280

Figura 239. Espectro de massa de alta resolução MALDI-TOF tionocinamato de benzila (**32**).....280

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudos de compostos de classe de fenilpropanoides, monoterpênicos e derivados benzênicos que apresentaram atividade larvicida frente ao *Ae. aegypti*.....56

Tabela 2. Ésteres usados como aromas de frutas nas indústrias de alimentos.....58

Tabela 3. Dados da esterificação de Fischer.....76

Tabela 4. Dados da reação com haletos alquílicos e arílicos.....77

Tabela 5. Dados da reação de Mitsunobu.....78

Tabela 6. Dados da reação de tionação.....79

Tabela 7. Assinalamentos de IV dos derivados do ácido cinâmico (**1**–**32**)..... 81

Tabela 8. Assinalamentos de RMN de ^{1}H dos ésteres derivados do ácido cinâmico (**1**–**4**), ($CDCl_3$, 400-500 MHz).....94

Tabela 9. Assinalamentos de RMN de ^{1}H dos ésteres derivados do ácido cinâmico (**5**–**8**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....95

Tabela 10. Assinalamentos de RMN de ^{1}H dos ésteres derivados do ácido cinâmico (**9**–**12**), ($CDCl_3$, 400-500 MHz).....96

Tabela 11. Assinalamentos de RMN de ^{1}H dos ésteres derivados do ácido cinâmico (**13**–**16**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....97

Tabela 12. Assinalamentos de RMN de ^{1}H dos ésteres derivados do ácido cinâmico (**17**–**20**), ($CDCl_3$, 400-500 MHz).....98

Tabela 13. Assinalamentos de RMN de ^{1}H dos ésteres derivados do ácido cinâmico (**21**–**24**), ($CDCl_3$, 200-400 MHz).....99

Taela 14. Assinalamentos de RMN de ^{1}H dos éteres derivados do ácido cinâmico (**25**–**28**), ($CDCl_3$, 400 MHz).....100

Tabela 15. Assinalamentos de RMN de ^{1}H dos tionoésteres derivados do ácido cinâmico (**29**–**32**), ($CDCl_3$, 400-500 MHz).....101

Tabela 16. Assinalamentos de RMN de ^{13}C dos derivados do ácido cinâmico (**1**–**11**), ($CDCl_3$, 100-125 MHz, APT).....102

Tabela 17. Assinalamentos de RMN de ^{13}C dos derivados do ácido cinâmico (**12**–**22**), ($CDCl_3$, 50-100-125 MHz, APT-BB).....103

Tabela 18. Assinalamentos de RMN de ^{13}C dos derivados do ácido cinâmico (**23**–**32**), ($CDCl_3$, 100-125 MHz, APT-BB).....104

Tabela 19. Assinalamento de Espectrometria de Massa de Alta Resolução dos derivados sintéticos inéditos (**12**, **13**, **14**, **23**, **28**, **31** e **32**).....105

Tabela 20. Resultados da avaliação larvicida do ácido cinâmico e seus derivados sobre larvas do *Ae. aegypti*, no estágio L4.....114

Tabela 21. Resultados do docking molecular do composto **7** para seus alvos potenciais.....122

Tabela 22. Predição de energia livre de ligação (última coluna) do composto **7** para seus alvos potenciais e seus componentes. Valores de energia livre são expressos em kcal/mol.....124

Tabela 23. Resultados do docking do composto **31** utilizando os alvos potenciais.....131

Tabela 24. Predição de energia livre de ligação do **31** para seus alvos potenciais de acordo com o método MM-PBSA.....134

Tabela 25. Propriedades da predição ecotoxicológica dos compostos (**Ácido cinâmico**, **9**, **11**–**16**, **19**, **20**, **29**–**32**, **Temefós**) larvicidas testados.....140

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Alvos potenciais do cinamato de pentila (**7**) em *Ae. aegypti*.....152

Quadro 2. Alvos potenciais do tionocinamato de pentila (**31**) em *Ae. aegypti* 156

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Delineamento da etapa química, estudo larvicida e métodos computacionais dos derivados do ácido cinâmico.....74

Esquema 2. Esquema geral da esterificação de Fischer utilizando como material de partida o ácido cinâmico e álcoois..... 75

Esquema 3. Esquema geral de reações utilizando ácido cinâmico e haleto alquílico ou arílico em acetona sob refluxo..... 76

Esquema 4. Esquema geral da reação de Mitsunobu utilizando como material de partida o ácido cinâmico e álcool alifático ou aromático..... 77

Esquema 5. Esquema geral da reação de tionação utilizando o cinamato de melhor perfil larvicida e o reagente de Lawesson.....79

Esquema 6. Esquema geral da estrutura química dos derivados do ácido cinâmico..... 83

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, FÓRMULAS E SÍMBOLOS

AcOEt: Acetato de etila

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APT: Attached Proton Test

***Ae. aegypti*:** *Aedes aegypti* L.

***Ae. albopictus*:** *Aedes. albopictus*

Br: Bromo

CC: Cromatografia em coluna

CCDA: Cromatografia em Camada Delgada Analítica

$CDCl_3$: Clorofórmio

Cl: Cloro

CL_{50}: Concentração Letal Média

CN: Controle Negativo

CP: Controle Positivo

DIAD: Azodicarboxilato de diisopropila

DMSO: Dimetil-sulfóxido

Et_3N: Trietilamina

F: Flúor

H_2SO_4: Ácido sulfúrico

EMAR: Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Hx: Hexano

Hz: Hertz

IV: Infravermelho

J: Constante de acoplamento

Me: Metila

mg: Miligrama

MHz: Megahertz

mL: Mililitro

Na_2SO_4: Sulfato de sódio

NO_2: Nitro

OH: Hidroxila

OMe: Metoxila

P.F.: Ponto de fusão

ppm: Partes por milhão

QSAR: Relação estrutura-atividade quantitativa

RMN ^{13}C: Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze

RMN ^{1}H: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

SAR: Relação estrutura-atividade

t. a.: Temperatura ambiente

THF: Tetrahidrofurano

TPP: Trifenilfosfina

UV: Ultravioleta

µM: Micromolar

δ: Deslocamento químico em ppm

s: Simpleto

sl: Simpleto largo

d: Dupleto

dd: Duplo dupleto

t: Tripleto

q: Quarteto

quint: Quinteto

sex: Sexteto

hep: Septeto

m: Multipleto

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO..... 35

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA..... 38

2.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O MOSQUITO *Ae. aegypti*.....38

2.2. CONTROLE QUÍMICO DOS VETORES.....40

2.3. DOENÇAS TRANSMITIDAS PELO *Ae. aegypti* 43

2.3.1. Dengue.....43

2.3.2. Febre amarela 47

2.3.3. Chikungunya.....49

2.3.4. Zika..... 50

2.4. CONSIDERAÇÕES SOBRE ÁCIDO CINÂMICO E DERIVADOS 52

2.5. CONSIDERAÇÕES SOBRE A QUÍMICA DOS ÉSTERES E TIONOÉSTERES..... 57

2.5.1. Ésteres.....57

2.5.2. Mecanismos de formação de ésteres.....62

2.5.3. Tionoésteres.....67

2.6. DOCKING MOLECULAR..... 69

2.7. QSAR.....71

3. OBJETIVOS.....73

3.1. GERAL.....73

3.2. ESPECÍFICOS.....73

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....74

4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO DESENVOLVIDO..... 74

4.2. ETAPA QUÍMICA..... 75

4.2.1. Etapa de preparação dos derivados do ácido cinâmico.....75

4.2.1.1. Esterificação de Fischer..... 75

4.2.1.2. Reação com haletos alquílicos e arílicos.....76

4.2.1.3. Reação de Mitsunobu.....77

4.2.1.4. Reação de tionação.....78

4.3. IDENTIFFFICAÇÃO ESTRUTURAL DOS DERIVADOS DO ÁCIDO CINÂMICO..... 80

4.3.1. Interpretação dos espectros de infravermelho dos compostos **1**–**32**.....80

4.3.2. Interpretação dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **1**–**32**..... 83

4.3.3. Interpretação dos espectros de massa dos compostos inéditos **12**, **13**, **14**, **23**, **28**, **31** e **32**.....105

4.4. ATIVIDADE LARVICIDA DOS CINAMATOS E TIONOCINAMATOS.....106
4.5. MÉTODOS COMPUTACIONAIS.....122
4.5.1. Resultado do docking molecular do cinamato de pentila (**7**).....122
4.5.2. Resultado do docking molecular do cinamato de pentila (**31**).....131
4.5.3. Resultado do predição ecotoxicológica.....139
5. CONCLUSÃO..... 141
6. PERSPECTATIVAS.....143
7. MATERIAIS E MÉTODOS.....144
7.1. SUBSTÂNCIAS, REAGENTES E OUTROS MATERIAIS UTILIZADOS.....144
7.2. REAÇÕES QUÍMICAS 144
7.3. MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS.....145
7.4. PONTO DE FUSÃO.....145
7.5. MÉTODOS ESPECTROSCÓPICOS..... 145
7.5.1 Infravermelho.....145
7.5.2. Ressonância Magnética Nuclear..... 146
7.5.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução.....146
7.6. ENSAIO LARVICIDA.....147
7.6.1. Espaço e responsáveis para o desenvolvimento do estudo.....147
7.6.2. Obtenção e manutenção dos mosquitos do *Ae. aegypti* 148
7.6.3. Ciclo de vida do *Ae. aegypti*..... 148
7.6.4. Ensaio da atividade larvicida..... 148
7.6.5. Análise estatística.....151
7.7. MÉTODOS COMPUTACIONAIS.....151
7.7.1. Docking molecular do cinamato de pentila (**7**).....151
7.7.1.1. Modelagem molecular.....151
7.7.1.2. Seleção dos compostos.....151
7.7.1.3. Docking molecular.....153
7.7.1.4. Simulação dinâmica molecular e predição da energia livre de ligação..... 154
7.7.2. Docking molecular do tionocinamato de pentila (**31**).....156
7.7.2.1. Seleção dos alvos moleculares.....156
7.7.2.2. Docking molecular.....157
7.7.2.3. Simulação dinâmica molecular e predição da energia livre de ligação..... 157
7.7.3. Predição ecotoxicológica 159

8. PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS DO ÁCIDO CINÂMICO..... 160

8.1. PREPARAÇÃO DOS ÉSTERES **1**–**8**..... 160
8.1.1. Cinamato de metila (**1**).....161
8.1.2. Cinamato de etila (**2**).....164
8.1.3. Cinamato de propila (**3**)..... 168
8.1.4. Cinamato de isopropila (**4**).....172
8.1.5. Cinamato de 2-metóxi-etila (**5**).....176
8.1.6. Cafeato de butila (**6**).....179
8.1.7. Cinamato de pentila (**7**).....183
8.1.8. Cinamato de isopentila (**8**).....187
8.2. PREPARAÇÃO DOS ÉSTERES **9**–**16**..... 191
8.2.1. Cinamato de decila (**9**)..... 192
8.2.2. Cinamato de 4-cloro-benzila (**10**)..... 196
8.2.3. Cinamato de 4-bromo-benzila (**11**).....200
8.2.4. Cinamato de 3,5-dimetil-benzila (**12**).....203
8.2.5. Cinamato de 4-tio-metiltriflúor-benzila (**13**)..... 207
8.2.6. Cinamato de 3-triflúor-metil-benzila (**14**)..... 211
8.2.7. Cinamato de 2-metil-naftaleno (**15**).....215
8.2.8. Cinamato de 4-hidróxi-fenetila (**16**)..... 219
8.3. PREPARAÇÃO DOS ÉSTERES **17**–**28**..... 223
8.3.1. Cinamato de hexila (**17**).....224
8.3.2. Cinamato de dodecila (**18**).....228
8.3.3. Cinamato de fenetila (**19**)..... 232
8.3.4. Cinamato de 4-metil-bifenila (**20**)..... 236
8.3.5. Cinamato de benzila (**21**).....239
8.3.6. Cinamato de 4-metil-benzila (**22**).....242
8.3.7. Cinamato de 4-isopropil-benzila (**23**).....245
8.3.8. Cinamato de 4-nitro-benzila (**24**).....248
8.3.9. Cinamato de 4-metóxi-benzila (**25**) 251
8.3.10. Cinamato de 3-metóxi-benzila (**26**) 255
8.3.11. Cinamato de 4-hidróxi-benzila (**27**) 258
8.3.12. Cinamato de 4-hidróxi-3-metóxi-benzila (**28**).....262
8.4. PREPARAÇÃO DOS TIONOÉSTERES **29**–**32**.....265
8.4.1. Tionocinamato de isopropila (**29**).....266

8.4.2. Tionocinamato de butila (**30**).....270
8.4.3. Tionocinamato de pentila (**31**).....274
8.4.4. Tionocinamato de benzila (**32**).....277
9. REFERÊNCIAS.....281
10. ANEXOS.....327

1. INTRODUÇÃO

Os mosquitos atuam como vetores na propagação de doenças, causando sérios problemas à saúde humana que pode levar ao desenvolvimento de epidemias de difícil erradicação (COETZEE, 2014). As doenças dengue, febre amarela, Zika (MS, 2015) e chikungunya (WHO, 2015) são transmitidas pelo *Aedes aegypti* L., principal vetor das infecções arbovirais em regiões tropicais e subtropicais, sendo o de maior importância epidemiológica (COELHO; DE PAULA; ESPÍNDOLA, 2009; GIBBONS, 2010); no entanto, também podem ser adquiridas pelo *Aedes albopictus*, em menor proporção e em áreas específicas (BRAGA; VALLE, 2007a; SINGHI; KISSOON; BANSAL, 2007). Dessas doenças, a mais prevalente é a dengue, presente nos cinco continentes e tem grande potencial para assumir formas graves e letais (SIMAS et al., 2004; WHO, 2012).

O Brasil em 2015, viveu praticamente uma epidemia de dengue em vários estados, com 1.688.688 de casos; em 2016, os casos da dengue continuam altos com 1.483.623, associado a circulação simultânea da Zika (216.207 casos) e chikungunya (277.882 casos) (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2018a). Em 2020 com a pandemia, essas arboviroses foram subnotificadas, que perdurou no ano seguinte, e em 2022 no primeiro semestre atingiu-se 1.202.948 casos prováveis de dengue, Zika (8.082 casos) e chikungunya (127.924 casos) (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2022). Diante desses dados, o Brasil sofre a possibilidade de ter uma epidemia a qualquer momento, devido aos problemas na saúde pública e sócio-econômicos que o país enfrenta, assim como clima propício para instalação do mosquito.

Estratégias de combate dessas doenças são urgentes. A inexistência de vacinas para a maioria das patologias decorrentes da transmissão do vírus pelo mosquito, falta de medicamentos antivirais específicos são motivos de preocupação pelas autoridades sanitárias do país. Umas das medidas preventivas é o controle do vetor (WHO, 2015) através de inseticidas; entretanto, o uso continuo e indiscriminado desses agentes tem conduzido ao aparecimento de populações de mosquitos resistentes e danos ao meio ambiente (YOUSAF; ZUHARAH, 2015). Resistência tem sido detectada para todas as classes de pesticidas, organofosforados (MAINO; BINNS; UMINA, 2018), piretróides (BRITO et al., 2019), carbamatos (LEE et al., 2015) e organoclorados (KAMGANG et al., 2011). Dessa forma, os impactos nocivos dos inseticidas ocasionam problemas à saúde humana e destruição do sistema biológico natural, como também a seleção de mosquitos resistentes tem impulsionado a busca por métodos alternativos nos programas integrados do controle do vetor devido à reemergência dessas doenças (ANDRIGHETTI et al., 2014).

As pesquisas por produtos naturais e derivados sintéticos, que sejam efetivos na equivalência de propriedades larvicidas para o sucesso da erradicação dos mosquitos e sejam isentos de toxicidade para o meio ambiente tem crescido (NEVES FILHO et al., 2009; SILVA-ALVES et al., 2013; RAMAR; PAULRAJ; IGNACIMUTHU, 2013). Já existem inúmeros trabalhos descrevendo o uso de produtos naturais como agentes larvicidas do *Ae*. *aegypti* (CAVALCANTI et al., 2004; DEKKER et al., 2011; IOSET et al., 2000; KIRAN et al., 2006; SUTTHANONT et al., 2010). Diante disso, faz-se necessário uma pesquisa por novos produtos que apresentem propriedades larvicidas e sejam seguros, eficazes e economicamente viáveis na eliminação dos mosquitos responsáveis por diversas doenças.

Muitos estudos têm sido realizados para o desenvolvimento de métodos de preparação dos fenilpropanóides devido à sua grande variedade de atividades biológicas, tais como a atividade larvicida (HEMATPOOR et al., 2016). Com base no potencial biológico dos derivados fenilpropanóides e, tendo em vista a grande necessidade de um controle mais efetivo sobre os vetores do *Ae. aegypti*, decidiu-se avaliar a atividade larvicida dos derivados do ácido cinâmico.

O ácido cinâmico é um ácido orgânico que ocorre naturalmente nas plantas, apresenta baixa toxicidade e um amplo espectro de atividades biológicas, tais como: antioxidante (SOVA, 2012), anti-diabético (JUNG et al., 2007; SHARMA, 2011); anticolesterolêmico (AUGER et al., 2004), antimicrobiano (KOROŠEC et al., 2014); hepatoproteção (ADISAKWATTANA; MOONSAN; YIBCHOK-ANUN, 2008); antimalárico (WIESNER et al., 2001) e atividade larvicida (CHENG et al., 2009).

Na investigação por novos produtos químicos farmacologicamente ativos, os derivados do ácido cinâmico são compostos com alto potencial de ação biológica. Portanto, no presente trabalho preparou-se uma série de trinta e dois derivados do ácido cinâmico (**1**–**32**) e avaliou-se suas atividades larvicidas frente às larvas L4 do *Ae. aegypti* visando identificar as características estruturais e funcionais que contribuem para essa atividade a fim de obter derivados sintéticos com melhor perfil larvicida.

A relevância desta investigação é valiosa, pois embora existam muitos relatos na literatura demonstrando a atividade larvicida dos fenilpropanoides, poucos correlacionam à Relação Estrutura-Atividade biológica (SAR) dos derivados do ácido cinâmico. Recentemente, França e colaboradores (2021) publicaram um estudo dos derivados do ácido cinâmico frente às larvas do *Ae*. *aegypti* com modificações estruturais no anel benzila do ácido. Neste trabalho analisou-se a atividade larvicida dos cinamatos e tionocinamatos, e verificou-se quanto a variação das cadeias alquílicas, diferenças nos substituintes dos grupos arílicos e mudança das

carbonilas dos ésteres mais bioativos por tiocarbonilas na potencialização da atividade biológica.

Explorou-se no presente estudo o docking molecular, que prediz os possíveis alvos larvicidas do *Ae. aegypti* dos derivados do ácido cinâmico bioativos (SCOTTI et al., 2017). Um outro método computacional foi o QSAR Toolbox, empregado na ecotoxicologia preditiva com objetivo de mensurar o possível impacto toxicológico dos compostos larvicidas testados (SAAVEDRA et al., 2015).

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Considerações gerais sobre o mosquito *Ae. aegypti*

As principais arboviroses no atual cenário epidemiológico brasileiro são a dengue (DENV), chikungunya (CHIKV), Zika (ZIKV) e a febre amarela (YFV) (DONALISIO; FREITAS; ZUBEN, 2017; MARTINS et al., 2010). O arbovírus é derivado da expressão inglesa "*Arthropod-borne viroses*", que caracteriza um vírus que se multiplica em artrópodes e são transmitidos ao hospedeiro vertebrados através da picada do mosquito vetor, causando viremia no hospedeiro (KUNO; CHANG, 2005).

O *Ae. aegypti* pertence à família Culicidae, com mais 3.500 espécies espalhados por todos os continentes de regiões tropicais e subtropicais como África, Ásia, Américas e Oceania, exceto Antártida (DUPONT-ROUZEYROL et al., 2012, BENELLI, 2015), demonstrado na **Figura 1**. Ele é o principal vetor da transmissão das arboviroses mundiais (TAUIL, 2010).

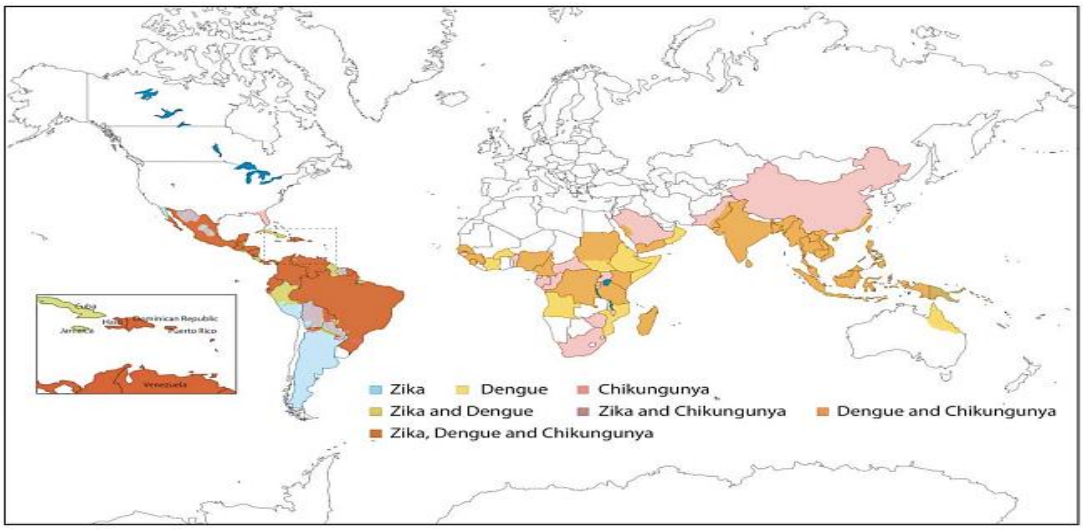


Figura 1. Mapa da Organização Mundial de Saúde que apresenta áreas vulneráveis da dengue, Zika e chikungunya em todo o planeta, destacando os países da América Central, América do Sul, África e Ásia (Adaptado: PATTERSON et al., 2016).

O nome do vetor *Aedes* vem do grego "odioso", e *aegypti* do latim "do Egito", essa nomenclatura taxonômica ficou popularmente conhecido como "mosquito da dengue" originário da África (TEDJOU et al., 2019). Esta espécie mede menos de 1 cm e é facilmente identificada pelas manchas brancas presentes no corpo, cabeça e pernas. O vírus foi disseminado por todo o continente americano pelo próprio homem, denominado viajante virêmico os quais carregam alguns sorotipos e cepas para outras partes do mundo (HUANG et al., 2015), como também pelo transporte dos ovos e das larvas em recipientes

com água e até mesmo do vetor em navios, aviões e veículos terrestres (SCHAFFNER; MATHIS, 2014).

O ciclo evolutivo do *Ae. aegypti* é uma metamorfose completa (holometabolismo) que ocorre em várias etapas: a fase aquática corresponde a etapa do desenvolvimento do ovo, larva (L1, L2, L3 e L4) e pupa; a fase terrestre prevalece a forma adulta do mosquito, visto na **Figura 2** (MURRAY; QUAM; WILDER-SMITH, 2013). O mosquito fêmea são hematófagas, realiza a picada nos humanos preferencialmente nos horários diurnos, adquirindo a proteína sanguínea necessária para o processo de maturação dos seus ovos (SCOTT; TAKKEN, 2012; DELATTE et al., 2010). Da digestão das proteínas sanguíneas, obtemos o ácido glutâmico o qual por meio da descarboxilação converte-se no ácido γ-aminobutírico (GABA), responsável pela replicação do arbovírus através da sinalização GABAérgica nos mosquitos (WU et al., 2019; YU et al., 2019).

Após a digestão, as fêmeas depositam seus ovos em recipiente preferencialmente com água limpa e acondicionados em locais protegidos da luz solar, e aproximadamente 36 horas em condições ideais ocorre o desenvolvimento embrionário atingindo o estágio larvário, que é o período do crescimento e desenvolvimento, e obrigatoriamente necessita da disponibilidade do material orgânico para alcançar a fase da pupa (MADZLAN et al., 2016). É necessária uma temperatura ideal, disponibilidade de alimentos e quantidade de larvas existentes no mesmo criadouro, para que o desenvolvimento do mosquito ocorra de forma eficaz. A pupa não se alimenta e utiliza as reservas energéticas obtidas na fase anterior para atingir a metamorfose completa do inseto que em 48 horas transforma-se na fase adulta reiniciando o ciclo.

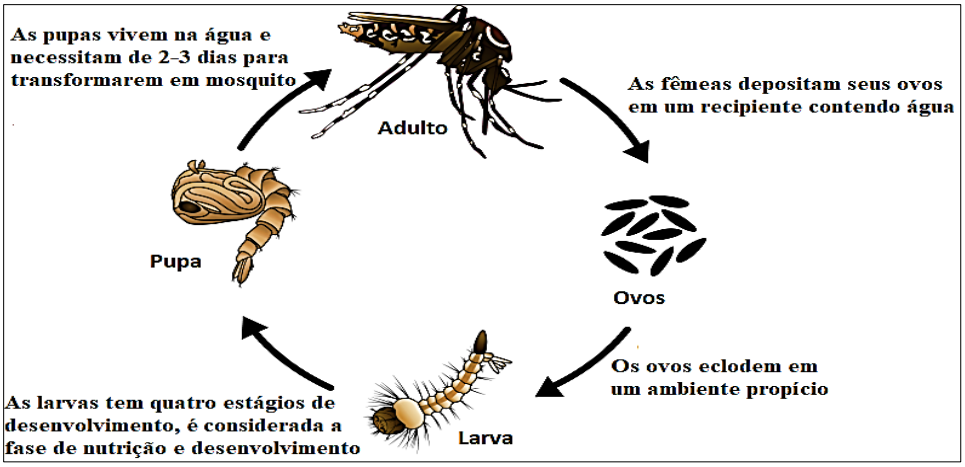


Figura 2. Ciclo Evolutivo do *Ae. aegypti*. Disponível: Centers for Disease Control and Prevention-CDC, 2016. Adaptado: https://www.cdc.gov/zika/pdfs/spanish/MosquitoLifecycle-sp.pdf.

O processo de oviposição ocorre em vários intervalos de tempo, podendo sobreviver em diferentes adversidades do meio, desde resistência à dessecação, dispersão dos ovos e sobrevivência em uma grande quantidade de recipientes (SIMOY; SIMOY; CANZIANI, 2015). A eclosão dos ovos suporta mais de um ano, até 450 dias dessecados, e chegam a eclodir normalmente em um recipiente com água após 30 minutos de imersão (DUPONT-ROUZEYROL et al., 2012).

Além do *Ae. aegypti*, o *Ae. albopictus* atua nos países afro-europeus (BONILAURI et al., 2008) e na Índia continental (KUMARI; KUMAR; CHAUHAN, 2011), relacionado a epidemias na Europa Mediterrânea e África Central como também surtos de dengue na Ásia. É capaz de transmitir o vírus e causar as doenças da dengue (SIVAN et al., 2016), chikungunya (PAUPY et al., 2012) e Zika (KRAEMER et al., 2015), porém é um vetor secundário em zonas rurais e urbanas, semidoméstico e apresenta pouca antropofilia, alimentando-se de diferentes espécies de animais (GOMES et al., 2005), e transmite o arbovírus silvestre gerando 26 arboviroses distintas sob condições de laboratório (MARTINS et al., 2010; UNLU et al., 2011) como febre amarela e encefalite equina venezuelana (LOURENÇO-DE-OLIVEIRA et al., 2004; FERNÁNDEZ; FORATTINI , 2003; PESSOA et al., 2013; GOMES et al., 2008). Está presente no território brasileiro desde 1986 nas 23 unidades federativas, pois se dissipa facilmente através de meio de transporte ocorrendo a oviposição nos pneus (LOURENÇO-DE-OLIVEIRA et al., 2003), mas não ocasionou surtos ou epidemias de doenças provenientes por este vetor no país. O desenvolvimento de ambas as espécies do *Aedes* ocorre na temperatura ideal de 25 °C por apresentarem uma maior eclosão larval (CASTRO JÚNIOR et al., 2013; MOHAMMED; CHADEE, 2011).

2.2. Controle químico dos vetores

O setor sanitário e a saúde pública trabalham em conjunto para diminuir ou extinguir o aumento de epidemias através de estratégias adotadas pelo Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD), instituídos pelo Ministério da Saúde desde 1996 (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 1996). Diante da falta de uma vacina eficiente para todos os tipos de doenças transmitidas pelo *Ae. aegypti*, a exemplo dos vírus chikungunya e Zika, as únicas estratégias adotadas para combater as doenças causadas pelo vetor são eliminação dos criadouros potenciais através de medidas de saneamento básico e tratamento de resíduos sólidos (SVS, 2019; FUNASA, 2012), aplicação de larvicidas em depósitos de água para consumo e uso de inseticidas na nebulização Ultra

Baixo Volume (UBV) ou fumacê para combater as formas adulticidas durante os períodos de transmissão (KONISHI, 2011; GUPTA; REDDY, 2013).

O controle químico consiste em utilizar pesticidas, conhecidos como organosintéticos, divididos em diversas classes: os organoclorados (DDT-diclorodifeniltricloroetano), carbamatos (carbofurano), organofosforados (Temefós, Metil paration) e piretroides (cipermetrina) (CAMPOS; ANDRADE, 2002; LUNA et al., 2004).

Os organoclorados são compostos orgânicos de estruturas cíclicas, que ocorrem substituições de um ou vários átomos de hidrogênio por átomos de cloro, tornando inseticidas altamente lipofílicos e resistentes aos mecanismos de decomposição dos sistemas biológicos (FLORES et al., 2004); atua alterando o balanço de íons no axônio de neurônios que resulta em impulsos nervosos repetitivos culminando numa convulsão, paralisia, contração muscular e até mesmo na morte do inseto (D'AMATO; TORRES; MALM, 2002; DAVIES et al., 2007).

Os piretroides são originários a partir de compostos de origem natural, com isso possuem uma toxicidade menor que as demais classes de pesticidas e também não causa toxicidade nos mamíferos, tornando-os seguros como inseticidas domésticos, agem no sistema nervoso do inseto alterando a função normal do canal de sódio (HEMINGWAY et al., 2004; DOS SANTOS; AREAS; REYES, 2007). Entretanto, já foram publicadas resistência ao *Ae. aegypti* nos estados de São Paulo (MACORIS et al., 2018) e no Ceará (LIMA et al., 2011).

Os carbamatos são sais ou ésteres do ácido carbônico, com substituição dos hidrogênios hidroxílicos e amínicos por átomos, grupos funcionais ou radicais, originando em compostos muito instáveis em condições neutras e alcalinas; atuam em temperatura ambiente como inseticidas e herbicidas, e seu mecanismo de ação é inibir a acetilcolinesterase de forma reversível (WHO, 2006).

Os organofosforados, possuem o mesmo mecanismo de ação que os carbamatos, entretanto inibem de forma irreversível a acetilcolinesterase, através da fosforilação do grupo hidroxila da porção serina da enzima, impossibilitando que a mesma se ligue ao neurotransmissor acetilcolina; dessa forma, o acúmulo de acetilcolina causa uma série de distúrbios neurotóxicos, provocando a morte do inseto (MELO-SANTOS et al., 2010).

O temefós é um inseticida organofosforado mais utilizado contra as larvas dos mosquitos *Ae. aegypti* devido à sua alta eficácia, baixo custo e baixa toxicidade em vertebrados (BRAGA; VALLE, 2007b; SUNDARAVADIVELAN; PADMANABHAN, 2014). O uso do temefós no Brasil iniciou em 1980, mas na década de 90 ocorreram falhas

no controle e detecção de populações de mosquitos resistentes ao temefós e nos anos 2000 o nível de mortalidade do inseticida caiu abaixo de 80% (BRAGA et al., 2004; LIMA et al., 2003), especificamente entre 2010/2011 poucas parte do país foram capazes de atingir a meta de 80% de eficácia do inseticida comprometendo sua acurácia e uma necessidade urgente de identificar inseticidas alternativos para eliminação dos criadouros, sendo interrompido seu uso no Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD) do Ministério de Saúde do Brasil (CHEDIAK et al., 2016). Esta resistência ao temefós no *Ae. aegypti* se deve a mutação de genes interligados a via de detoxificação (MOYES et al., 2017) envolvidos na expressão dos genes metabólicos da carboxilesterase, glutationa-*S*-transferase e oxidases multifuncionais como P_{450} (REYES-SOLIS et al., 2014; SAAVEDRA-RODRIGUES et al., 2014).

O Ministério da Saúde brasileiro promoveu a substituição do temefós por produtos à base de *Bacillus thuringiensis* (Bti), que foram posteriormente substituídos por produtos inibidores do crescimento, como análogos do hormônio juvenil (metopreno, piriproxifen) e inibidores da síntese de quitina (diflubenzuron, triflumuron, novaluron). No entanto, o primeiro atua na inibição de emergência das pupas e dos mosquitos adultos, já o segundo ocasiona a morte das larvas durante a ecdise (LA CORTE et al., 2018). Os reguladores do crescimento de insetos foram a classe de produtos alternativos atualmente utilizados para o controle do *Aedes* dentro do contexto do PNCD.

As espinosinas (espinosade, espinetoram) são inseticidas que podem ser utilizados em rotação para o manejo de resistência. São moléculas com ação inseticida extraídas de uma bactéria do solo chamada *Saccharopolyspora spinosa* pelo processo de fermentação e atuam no Sistema Nervoso Central dos insetos como moduladores alostéricos dos receptores nicotínicos de acetilcolina (SPARK et al., 2020)

Além dos métodos químicos para o controle do vetor, temos o ambiental, genético, mecânico, biológico e as vacinas. O controle ambiental visa reduzir a reprodução e a proliferação do *Ae. aegypti* através da modificação do ambiente, por exemplo esvaziar ou destruir os recipientes de água, realizar a limpeza de possíveis criadouros de vetores, usar tampas nos recipientes, aplicar estratégias de gerenciamento de resíduos, implementar campanhas de limpeza comunitárias e instalar o abastecimento de água encanada (BUHLER et al., 2019).

O método de controle genético utiliza a técnica do DNA recombinante, um exemplo é a infecção artificial com *Wolbachia*, um grupo diversificado de bactérias intracelulares, que produz a esterilidade nos mosquitos, diminuindo a população dos vetores (ALPHEY et al., 2016). O controle mecânico trabalha eliminando as fêmeas do

Ae. aegypti utilizando a técnica do inseto estéril e do inseto incompatível (GUNATHILAKA et al., 2019). O controle biológico desenvolve estratégias sustentáveis de Manejo Integrado de Vetores a fim de reduzir a transmissão de doenças, por exemplo através do uso de predadores, parasitas ou patógenos reduzindo a população dos vetores (THOMAS, 2018).

O método de controle pelas vacinas, segundo Pandey e colaboradores (2019) desenvolveram uma vacina usando proteínas salivares do mosquito *Ae. aegypti* constituída do Flavivírus que engloba as doenças da dengue, Zika e febre amarela. Entretanto, entre todos os métodos de controle do vetor, o mais utilizado é o químico.

2.3. Doenças transmitidas pelo *Ae. aegypti*

2.3.1. Dengue

O vírus da dengue pertence à família Flaviviridae e ao gênero *Flavivirus*, apresenta cinco tipos de sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 e DENV-5. O Brasil apresenta os quatro primeiros sorotipos, enquanto o quinto sorotipo, o DENV-5, foi descoberto na Malásia em 2013 e permanece até os dias atuais neste país, caracterizado por ser um ciclo silvestre diferentemente dos demais que são antropofílicos (VASILAKIS, 2013). Os quatro principais sorotipos compreende três a cinco grupos genéticos (RICO-HESSE, 2010; WHO, 2012), que compartilham sintomas e epidemiologia similares, como também cada um confere imunidade permanente ao seu sorotipo correspondente e imunidade parcial contra os demais (NOGUEIRA, ARAÚJO, SCHATZMAYR, 2007; TEIXEIRA et al., 2009; CAVALCANTI et al., 2010). Dessa forma, o tipo de sorotipo é importante pois ele será essencial na caracterização da doença (GÜNTHER et al., 2007) e também infecções subsequentes com sorotipos diferentes aumenta o risco de formas graves como Dengue severa com complicações da Síndrome do Choque da Dengue e até mesmo a morte (AHMAD et al., 2011; DE ARAÚJO et al., 2009; SHARP et al., 2014).

Em dezembro de 2015, a Anvisa autorizou o registro da vacina Dengvaxia® a ser ofertada na rede privada para a comercialização no Brasil produzida pela empresa francesa Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda; a vacina oferece proteção contra os 4 sorotipos da dengue existentes no Brasil, utilizada em indivíduos com faixa etária de 9-45 anos que vivem em áreas endêmicas e apresenta maior eficácia nos casos mais severos da doença (PORTAL ANVISA, 2015).

O quadro clínico da dengue envolve sintomas como febre que perduram até cinco dias, enxaqueca, dor retro-orbital, fraqueza nos membros inferiores relacionada a

plaquetopenia, perda de apetite, imunidade baixa interligada a leucopenia, vômitos e diarréia moderada, podem aparecer erupções cutâneas (AHMAD et al., 2011; SHARP et al., 2014). As formas graves da dengue são caracterizadas por dor abdominal intensa, vômitos persistentes, sangramento de mucosas e comprometimento de alguns órgãos (BHATT et al, 2013).

A dengue tem a sua distribuição relacionada com as variáveis climáticas, com maior incidência nos meses mais quentes e úmidos (janeiro a maio) associados a estações chuvosas (VIANA; IGINOTTI, 2013), e as temperaturas média mensal acima de 22-24°C são ideais para ampliação da transmissão da doença (HONÓRIO et al., 2009); um outro fator é a prevalência nas regiões urbanas (GUBLER, 2004), pois os fatores socioambientais favorecem a viabilidade dos ovos (FARNESI et al., 2009) como também o desenvolvimento e a proliferação do vetor (COSTA et al., 2016).

No final do século XVIII começaram a surgir as primeiras notificações do vírus da dengue com epidemias quase simultâneas, presentes nos continentes asiático, africano e norte-americano nos anos de 1779–1780 (CLETON et al., 2012); e somente após a Segunda Guerra Mundial a doença expandiu atingindo todo o continente americano (MACIEL; SIQUEIRA JÚNIOR; MARTELLI, 2008).

O *Ae. aegypti* foi introduzido no Brasil em meados no século XIX, proveniente do tráfico de escravos na época da colonização, em 1845. A primeira epidemia iniciou na década de 1980, no estado de Roraima, entretanto o vírus da dengue só foi comprovado laboratorialmente em 1986, quando foram isolados os sorotipos no estado do Rio de Janeiro (RJ), ilustrado na **Figura 3**, e nos últimos 40 anos, que contribuiu para a epidemia e dispersão às 24 unidades federativas do país (TAUIL, 2001; LIMA-CAMARA, 2016; BLITVICH, 2016). Desde então, o Brasil se tornou o país que mais registra casos de dengue na América do Sul segundo a OMS, contabilizando mais de 70% dos casos notificados nas Américas (RODRIGUEZ-BARRAQUER et al., 2011).

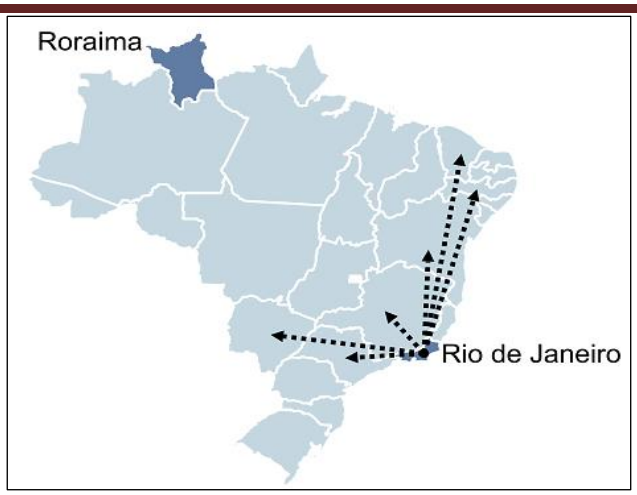


Figura 3. Registro dos estados Rio de Janeiro e Roraima, pioneiros da dengue no Brasil. Somente a partir do Rio de Janeiro que começou a aparecer em outros estados brasileiros na década de 80. Adaptado: MACIEL; SIQUEIRA JÚNIOR; MARTELLI, 2008.

A partir do século XX, o país adotou medidas de combate ao mosquito através de um programa coordenado pela Organização Pan Americana de Saúde (OPAS) interligado com a Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), em consequência do grande número de casos de febre amarela urbana no período de 1923 e também muitos óbitos provocados por esta doença (COSTA et al., 2011; SIQUEIRA JÚNIOR et al., 2005). Com essas medidas houve êxito na erradicação do vetor no país (BRAGA; VALLE, 2007a), que voltou a ser reintroduzido devido a falhas na vigilância epidemiológica, ao grande aumento populacional e o processo de urbanização acelerado aliado ao precário serviço de saneamento básico, o que proporcionou o crescimento do número de criadouros, ampliando assim o ciclo evolutivo do *Ae. aegypti*, como também seleção de populações resistentes ao DDT e a decadência da infra-estrutura de saúde pública (ROMANO et al., 2010; BHATT et al., 2013; WU et al., 2010).

A Organização Mundial de Saúde estima que ocorre entre 300 a 400 milhões de casos de dengue por ano, e existem mais de 100 países que vivem em áreas endêmicas que estão sob o risco de infecção, considerando esta arbovirose a de maior importância do planeta (TAUIL, 2002; GOMEZ-DANTÉS; WILLOQUET, 2009). Uma das grandes preocupações na saúde pública mundial são as notificações dos casos de dengue (DUPONT-ROUZEYROL et al., 2012, BENELLI, 2015; SILVA; MARIANO; SCOPEL, 2007), e o Brasil é um país das Américas onde se concentra milhares de casos relatados anualmente (HALSTEAD, 2006; RAMOS-CASTAÑEDA et al., 2017; RODRIGUEZ-BARRAQUER et al., 2011; SABINO et al., 2015).

Uma epidemia de dengue ocasiona problemas nas áreas da saúde, da economia, da educação, das áreas sociais, e ainda induz o reaparecimento de epidemias recorrentes de dengue mais frequentes e mais severas no país (COSTA et al., 2016). Em 2015, o Brasil vivenciou a maior epidemia já registrada em 1.688.688 casos notificados totalizando 2.4 milhões de casos no continente americano; no ano de 2016, foram protocolados 1.483.623 casos de dengue; todavia em 2017, ocorreu uma redução de 252.054, (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2018a), que é mantida na mesma proporção no ano de 2018, 247.393 casos (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2018b); já em 2019 o Brasil apresentou mais de 1,5 milhões de casos, precisamente 1.544.987 (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2020a), e no continente americano um total de 2.241.974 casos de dengue (OPAS/OMS, 2020). Em 2020, foram notificados 971.136 casos prováveis de dengue no país com taxa de incidência de 462 casos/100 mil habitantes, no primeiro semestre (890.362), com maiores casos que no mesmo período de 2019, entretanto no segundo semestre tivemos uma redução de casos, sendo notificados praticamente 10% do que ocorreu no primeiro semestre (80.774); essa subnotificação das arboviroses são atribuídos a pandemia do coronavírus. (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2020b). Em 2021, com a pandemia do coronavírus foram notificados 534.743 casos prováveis de dengue no país com taxa de incidência de 250,7 casos/100 mil habitantes, que houve uma redução no ano anterior 43,4% dos casos registrados para o mesmo período analisado (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2021). Em 2022, no primeiro semestre ocorreram 1.202.948 casos prováveis de dengue, com taxa de incidência de 563,9 casos/100.000 habitantes, comparado com 2021 ocorreu um aumento de 196,2% e em 2019 houve uma redução 9,5% de casos registrados para o mesmo analisado (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2022a). Observamos na **Figura 4**, a distribuição dos casos prováveis de dengue no Brasil no período de 2019 a 2022.

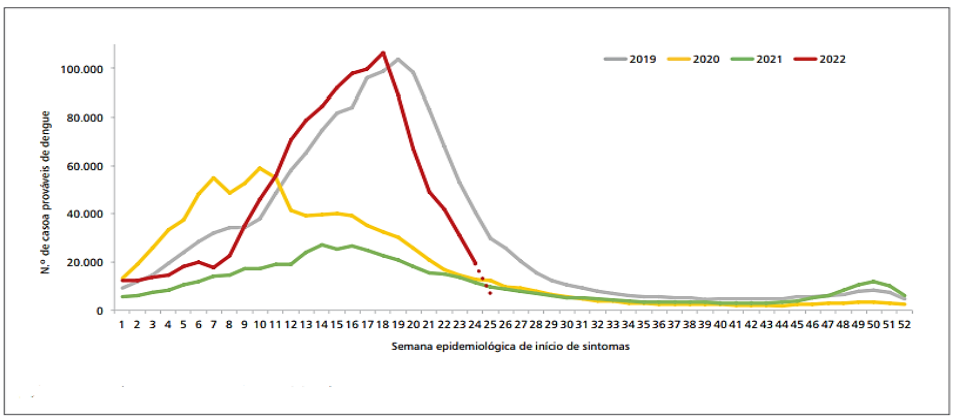


Figura 4. Notificação dos casos prováveis de dengue no Brasil em 2019 a 2022. Adaptado: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2022a.

2.3.2. Febre amarela

A febre amarela urbana é uma doença infecciosa grave causada por um arbovírus do gênero *Flavivirus* e transmitida pela picada do mosquito do gênero *Aedes*. Essa patologia denominou-se por produzir uma febre hemorrágica de origem viral em humanos (VASCONCELOS et al., 2004). Apresenta-se na forma silvestre e urbana a depender dos vetores e hospedeiros vertebrados envolvidos, desde humanos e primatas não-humanos (CAVALCANTE; TAUIL, 2017; MONATH, 2001; VASCONCELOS, 2003). Apesar de ser potencialmente endêmica e apresentar elevada letalidade, já existem vacinas na rede pública do país para sua prevenção, produzida pelo Laboratório Bio-Manguinhos, da Fundação Oswaldo Cruz (Ministério da Saúde), comprovadamente eficaz e que tem sido utilizada nas campanhas públicas de imunização (TAUIL, 2010). No Brasil, o primeiro surto de epidemia da febre amarela ocorreu em 1685, no estado de Pernambuco. Em 1942, o país diminuiu a carga viral após uma campanha maciça de vacinação, e em 1958 aliado aos demais países das Américas investiram na campanha de erradicação do *Ae. aegypti* (COSTA, et al., 2011; HO et al., 2019). Atualmente, a sua forma silvestre se mantém endêmica nas florestas do continente Africano e América do Sul levando a epidemias recorrentes; no Brasil, a região endêmica é considerada a área geográfica onde existe infecção de febre amarela consistente ao longo dos anos como a região Centro-Oeste e Norte, enquanto a zona de transição corresponde a área onde apareceram novos surtos virais documentados recentemente como regiões sudeste e sul, mostrado na **Figura 5**.

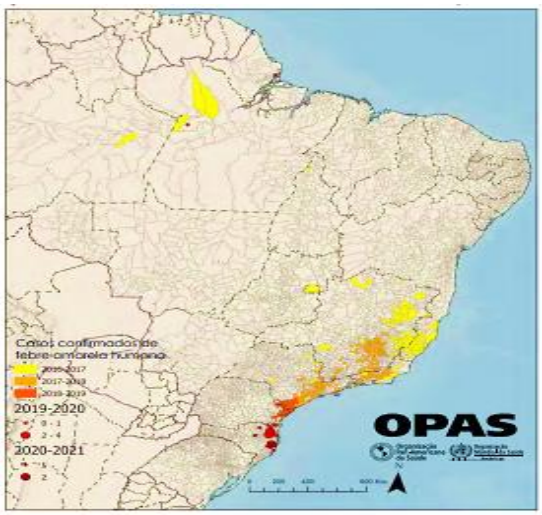


Figura 5. Mapa do Brasil, demarcado de 2016 a 2021, por áreas específicas que ocorrem infecção por febre amarela. Adaptado: OPAS, 2021.

Atualmente, dados oficiais do Ministério da Saúde registraram 3.564 casos notificados, no período de dezembro de 2016 a junho de 2017, o Sistema de Saúde

ampliou as coberturas das vacinas como também a vacinação preventiva, e intensificou a vigilância no período sazonal da doença, nesta época o Brasil passou pelo maior surto da história recente da febre amarela, que culminou em 777 casos confirmados em humanos e 261 óbitos, além da morte de 2.504 primatas não-humanos, nos estados de Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro e São Paulo (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2017); e no período de julho de 2017 a junho de 2018 foram notificados 1.127 casos confirmados e 328 óbitos (taxa de letalidade 29,1%), com prevalência na região Sudeste (CHAVES et al., 2018). Entre julho de 2021 a junho de 2022, foram notificadas 1.267 epizootias suspeitas em primatas não humanos, das quais 26 (2,1%) foram confirmadas por critério laboratorial, e no mesmo período, foram notificados 574 casos humanos suspeitos, dos quais 5 (0,9%) foram confirmados (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2022a) (**Figura 6**).

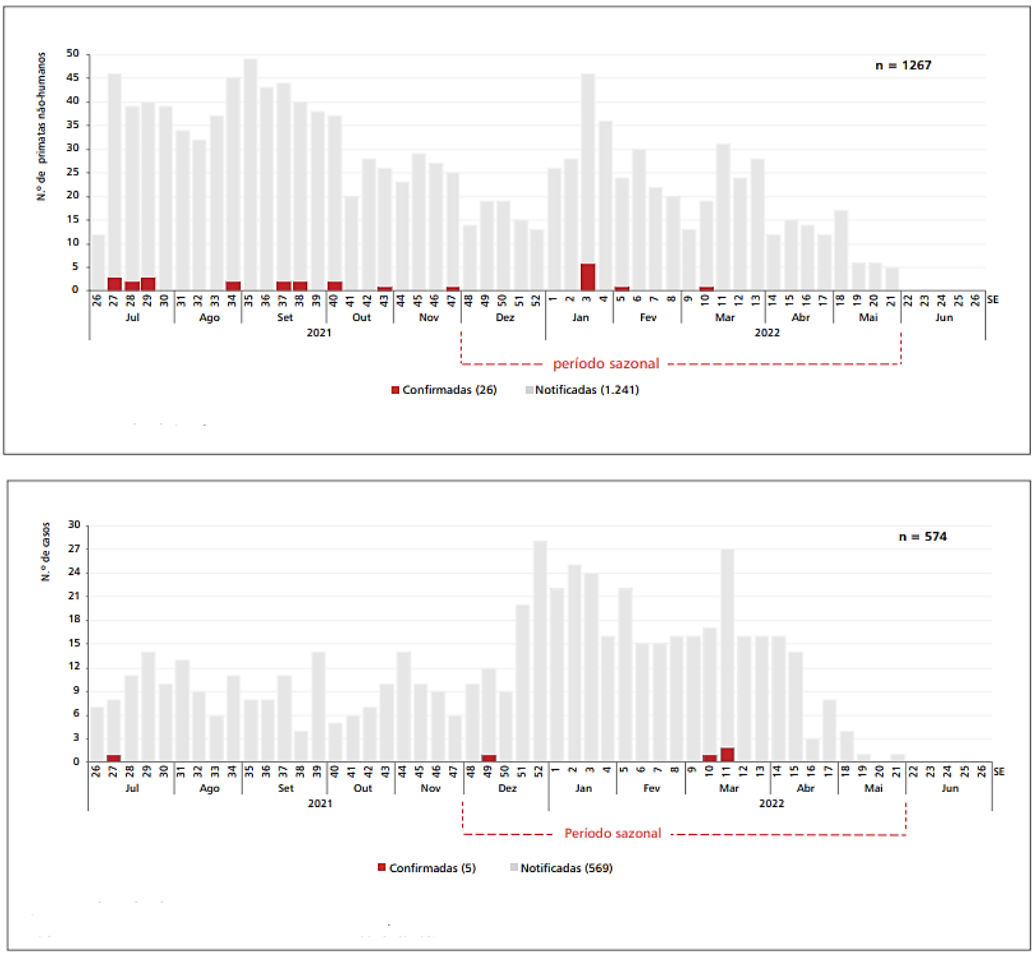


Figura 6. Notificação dos casos notificados e confirmados da febre amarela no Brasil, em primatas não humanos e humanos respectivamente, entre julho de 2021 a junho de 2022. Adaptado: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2022a.

2.3.3. Chikungunya

Além da dengue e da febre amarela que surgiram no tráfico de escravos do continente americano, a chikungunya e a Zika vem se dispersando nas Américas, podendo levar ao endemismo (VASCONCELOS, 2015).

A chikungunya é uma doença infecciosa causada por um vírus da família Togaviridae, do gênero *Alphavirus*. Esta doença causa quadros severos nas articulações que pode perdurar meses e até anos, com manifestações neurológicas, erupções cutâneas bolhosas e miocardite, e ocorre gravidade dos casos principalmente em bebês e idosos (DONALISIO; FREITAS, 2015). A chikungunya surge na década de 50 no continente africano e asiático (WEAVER; FORRESTER, 2015), mas somente em 2013 atingiu os países das Américas (LEPARC-GOFFART et al., 2014). Em 2014, o Ministério da Saúde confirmou o primeiro caso da transmissão autóctone de CHIKV no estado do Amapá, em Oiapoque, o qual faz fronteira com a Guiana Francesa no Norte do país (FARIA et al., 2016a); paralelamente em Feira de Santana, a segunda maior cidade do estado da Bahia, um turista residente da Angola infectado pelo vírus CHIKV visita os parentes num bairro com uma área infestada pelo mosquito do *Ae. aegypti*, o que ocasiona um ambiente favorável para estabelecer uma transmissão local e o aparecimento de muitos casos como febre intensa e dor nas articulações acompanhado de inchaço, diagnosticado com teste sorológico e PCR quantitativo no Instituto Evandro Chagas (TEIXEIRA et al., 2015), mostrado na **Figura 7**.

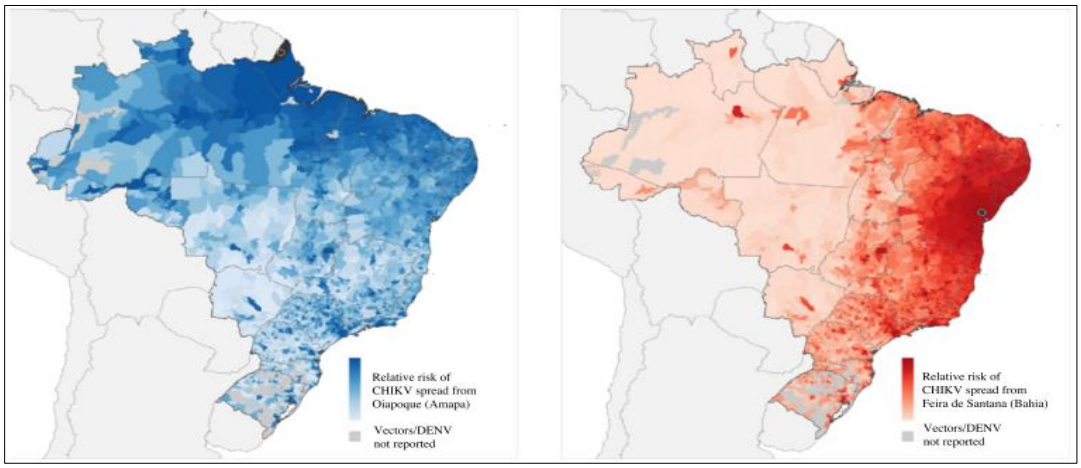


Figura 7. Mapa do Brasil com risco de propagação da chikungunya do Iapoque (em azul) e de Feira de Santana (em vermelho). Adaptado: NUNES et al., 2015a.

Quanto a epidemiologia, em 2015 foram notificados 38.499 casos no Brasil; em 2016, registraram 277.882 casos prováveis da doença com 216 óbitos; em 2017, há uma redução com 185.737 com 173 óbitos confirmados (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO,

2018a); e em 2020, tivemos 78.808 casos prováveis (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2020b). Em 2021 ocorreram 95.852 casos prováveis (taxa de incidência de 44,9 casos por 100 mil habitantes) no país, esse número corresponde ao aumento de 32,6% dos casos em relação ao ano anterior (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2021). No primeiro semestre de 2022 ocorreram 127.924 casos prováveis de chikungunya (taxa de incidência de 60,0 casos por 100 mil habitantes) no Brasil. Comparando com o ano de 2019, houve aumento de 35,4% de casos registrados para o mesmo período analisado, e comparando com o ano de 2021, ocorreu um aumento de 92,7% casos até a respectiva semana correspondente ao primeiro semestre, visto na **Figura 8** (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2022a).

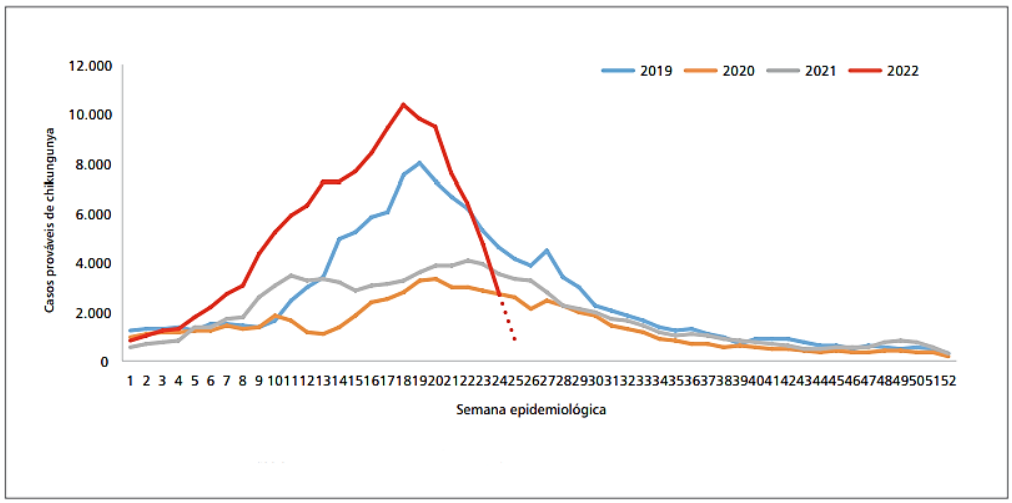


Figura 8. Notificação dos casos prováveis de chikungunya no Brasil em 2019 a 2022. Adaptado: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2022a.

2.3.4. Zika

Um outro vírus que pertence ao gênero *Flavivirus*, da família Flaviviridae, é o Zika vírus (OMS, 2016), que foi introduzido no continente africano na década de 40 (BAUD et al., 2017); no Brasil inicia na Copa do Mundo no período de 2014 (VASCONCELOS, 2015; FARIA et al., 2017), e os primeiros estados a registrar os casos foram Rio Grande do Norte e Bahia (ZANLUCA et al., 2015; CAMPOS et al., 2016). Em 2016, foram notificados no Brasil 216.207 casos, desses foram confirmados 8 óbitos, com maior prevalência na região Nordeste (FARIA et al., 2017); em 2017 os dados caíram para 17.452 casos e 2 óbitos confirmados (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2018a); e em 2020 foram notificados 7.006 casos (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2020b). No primeiro semestre de 2022, ocorreram 8.082 casos prováveis, correspondendo a uma taxa de incidência de 3,7 casos por 100 mil habitantes no país. Em relação a 2019, os dados representam um aumento de 26,5% de casos, e em 2021 (6.143 casos) observa-se um

aumento de 124,5% no número de casos (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2021 e 2022a), demonstrado na **Figura 9**.

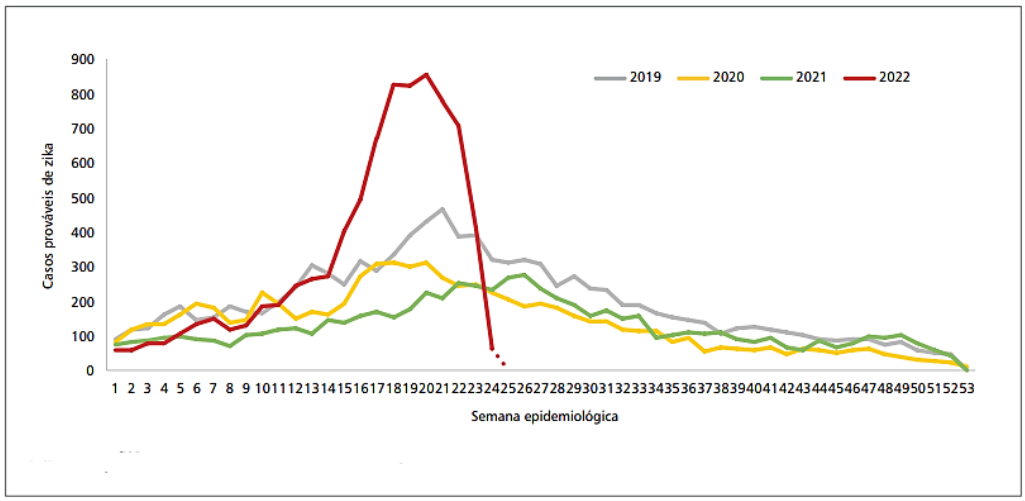


Figura 9. Notificação dos casos prováveis de Zika no Brasil em 2019 a 2022. Adaptado: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2022a.

Embora esta doença apresenta sintomas brandos como febre, dor de cabeça, dor nas articulações, erupções cutâneas e conjuntivite, a Organização Mundial da Saúde declarou o Zika vírus uma emergência internacional de saúde pública (FARIA et al., 2016b), devido a associação do número acentuado de recém-nascidos com microcefalia gerados de mães gestantes infectadas pelo vírus. Essa transmissão vertical ocorreu no nordeste brasileiro protocolados em abril de 2015 a novembro de 2016 (COYNE; LAZEAR, 2016; DE OLIVEIRA et al., 2017; LOWE et al., 2018; TEIXEIRA et al., 2016). Nesse contexto, a infecção pelo Zika vírus têm sido uma grande preocupação para os órgãos de saúde pública. As notificações iniciaram em 2015 através do Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações no Sistema Nervoso Central, e os dados do Ministério da Saúde notificaram 20.874 casos até o final de março de 2022 suspeitos da Síndrome Congênita do Zika vírus (SZC), dos quais 3.707 (17,7%) foram confirmados para alguma infecção congênita. Do total de casos confirmados, 1.852 (49,9%) foram classificados como SCZ (**Figura 10 A**). Em 2022, 419 casos suspeitos foram notificados até o final de março de 2022, a sua maioria recém-nascidos (336; 80%), sendo um caso confirmado para SCZ, nascido em 2016 (**Figura 10 B**). Destaca-se que 76% (321) dos casos notificados em 2022 estão em investigação (**Figura 10 C**), deste 78% (2.778) corresponderam a recém-nascidos (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2022b).

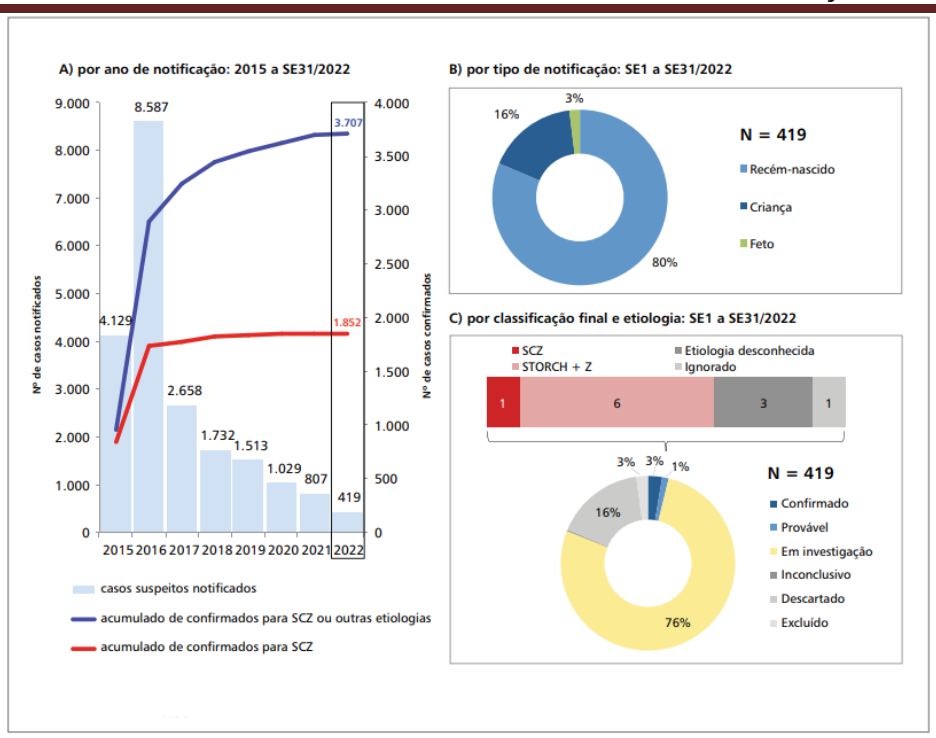


Figura 10. Distribuição dos casos de Síndrome Congênita associada à infecção pelo vírus Zika no território brasileiro entre 2015 a 2022. Adaptado: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2022b.

As crianças nasceram com alterações neurológicas possivelmente relacionados à infecção pelo vírus Zika, e muitos trabalhos foram publicados: Bogoch e colaboradores, em 2016, publicaram que os bebês nascidos com microcefalia foram detectados RNA do Zika vírus no fluido amniótico; Larocca e colaboradores, em 2016, identificaram que a cepa ZIKV atravessa a placenta e induz a microcefalia fetal e outras malformações congênitas em camundongos; Recentemente Giovannoni e colaboradores, em 2020, publicaram um possível candidato a fármaco que foram utilizados nas fêmeas de camundongos em gestação infectadas com o Zika vírus, e conseguiram eliminar 100% da lesão neuronal nos fetos.

2.4. Considerações gerais sobre ácido cinâmico e derivados

Os compostos fenólicos estão presentes em muitos produtos naturais, sendo muito comum derivados do ácido cinâmico, que é caracterizado estruturalmente como um fenilpropanóide não-substituído (C6–C3), denominado ácido *trans*-fenil-3-propenóico (RUWIZHI; ADERIBIGBE, 2020). A presença de um anel benzeno e um espaçador insaturado tornam a molécula com baixa solubilidade em água e tem baixa toxicidade na exposição humana (ANANTHARAJU et al., 2016; DE; BALTAS; BEDOS-BELVAL, 2011; LETIZIA et al., 2005; SOVA, 2012;); neste grupo incluem outros representantes como cinamaldeído, álcool cinamílico, ácido 4-hidroxicinâmico

(ácido *p*-cumárico), ácido 3,4-dihidroxicinâmico (ácido caféico), ácido 4-hidroxi-3-metoxicinâmico (ácido ferúlico) e ácido 4-hidroxi-3,5-dimetoxicinâmico (ácido sinápico) (FONSECA et al., 2019; SHARMA, 2011). É importante ressaltar que esses produtos são onipresentes na natureza e são intermediários muito importantes na via biossintética da maioria dos produtos naturais aromáticos como as vias do chiquimato.

O ácido cinâmico é amplamente difundido nos vegetais de coloração verde pois contém a enzima fenilalanina amônia liase (HYUN et al., 2011; SÁ et al., 2014). Este ácido é proveniente da via biossintética do ácido chiquímico sendo seu precursor a fenilalanina e participa da síntese de metabólitos secundários mais complexos como ligninas, flavonoides e isoflavonoides, taninos, cumarinas e antocianinas, os quais desempenham um papel vital na fisiologia dos vegetais como crescimento, desenvolvimento, reprodução e resistência a doenças (BHULLAR et al., 2014; VERVERIDIS et al., 2007; VOGT, 2010).

O ácido cinâmico e seus derivados é o principal grupo dos fenilpropanóides com distribuição onipresente em frutas, vegetais e bebidas. Esses compostos fenólicos dietéticos estão presentes no café, chá, cacau, nas frutas maçã, pêra, uva e demais cítricas, e nas verduras beterraba, batata, tomate, alcachofra, espinafre, feijão e cereais (ADISAKWATTANA, 2017; GUZMAN, 2014).

O termo cinâmico é derivado do isolamento do composto nas espécies do gênero *Cinnamomum*, como *C. osmophloeum* (CHENG et al., 2004), *C. zeylanicum* Blume (SINGH et al., 2007) e *C. cassia* Blume (OOI et al 2006). Cada espécie exibe sua atividade, por exemplo, *C. zeilanicum* apresenta propriedades aromatizante, carminativa, estimulante e inseticida (WANG; WANG; YANG, 2009). O ácido cinâmico apresenta-se tanto na forma livre como derivado de éster proveniente de álcoois ou haletos, ou na forma de amidas resultante das aminas alifáticas ou aromáticas. Corroborando essa informação, o cinamato de metila está presente nas folhas das espécies de *Cinnamomum* (JANTAN et al., 2005) e nos óleos essenciais da *Zanthoxylum armatum* (TIWARY et al., 2007); o cinamato de etila nas raízes da *Kaempferia galanga* L. (KIM et al., 2008; PANYAKAEW et al., 2017); o cinamato de isopropila na *Kaempferia galanga* L. (OTHMAN et al., 2006); o cinamato de butila na *Mandragora autumnalis* B. (HANUS et al., 2005); o cinamato de pentila encontrado nos óleos essenciais das partes aéreas da *Piper pierrei* C. DC. (LECLERCQ et al., 1997); e o cinamato de benzila nos óleos da *Trachyspermum ammi* L. e *Myroxylon pereira* K. (SEO; PARK; PARK, 2012). Portanto, o objetivo do presente trabalho foi investigar a atividade larvicida do ácido cinâmico e seus derivados (PEPERIDOU et al., 2014).

O grupo dos derivados do ácido cinâmico, seus ésteres, amidas, aldeídos e álcoois, tanto isolados de fontes vegetais como sintetizados, apresentam várias atividades biológicas (PEPERIDOU et al., 2017). O aumento do interesse por este grupo de compostos deve-se à variedade dessas propriedades como antimicrobiana (ANWAR et al., 2018; BISOGNO et al, 2007; CARVALHO et al., 2008; CHIRIAC; TANASA; ONCIU, 2005; HEMAISWARYA; DOBLE, 2010; JITAREANU et al., 2011; KIM et al., 2004; KOROŠEC et al., 2014; NARASIMHAN et al., 2004; NAZ et al., 2006; SCHMIDT et al., 2010; UTCHARIYAKIAT et al., 2016; ZHU et al., 2000), antituberculose (BAIRWA et al., 2010; CHEN et al., 2011; GUZMAN et al., 2014; TEIXEIRA et al., 2020), antiviral (GRAVINA et al., 2011), anticâncer (ANANTHARAJU et al., 2016; DE P; BALTAS; BEDOS-BELVAL, 2011; HEDVATI et al., 2002; DE LIMA et al., 2018; PONTIKI et al., 2014; WANG et al., 2019), anticolesterômica (AUGER et al., 2004; CHEN et al., 2012; LAPEYRE et al., 2005; LEE et al., 2004; LEE et al., 2007; PARK et al., 2003), cardioprotetor (MNAFGUI et al., 2015), antioxidante (CHUNG; SHIN, 2007; FARAH et al., 2008; PRAKASH et al., 2012; SOVA, 2012), antiinflamatória (CHAO et al., 2008; HANCI et al., 2016; MUHAMMAD et al., 2015; SÁ et al., 2014; TAKEDA et al., 2010), hepatoprotetor (ADISAKWATTANA; MOONSAN; YIBCHOK-ANUN, 2008; FERNANDEZ-MARTINEZ et al., 2007; PEREZ-ALVAREZ; BOBADILLA; MURIEL, 2001), anti-diabética (ADISAKWATTANA, 2017; ADISAKWATTANA et al., 2013; ADISAKWATTANA et al., 2004; ADISAKWATTANA et al., 2009; JUNG et al., 2007; PRAKASH et al., 2014; NEOGI et al., 2003; SHARMA, 2011), antimalária (WIESNER et al., 2001), anti-leishmania (RODRIGUES et al., 2019), ansiolítica (YOON et al., 2007), depressora do SNC (YABE et al., 2010), neuroprotetiva (CHANDRA et al., 2019; LAN et al., 2017; SZWAJGIER; BARANOWSKA-WÓJCIK; BOROWIEC, 2017; SZWAJGIER; BOROWIEC; PUSTELNIAK, 2017; ZHANG et al., 2019), além de usos na cosmética (GUNIA-KRZYZAK et al., 2018; LETIZIA et al., 2005; YILMAZ; SOVA; ERGÜN, 2018) e como agente larvicida (CHENG et al., 2004; DIAS; MORAES, 2014; FUJIWARA et al., 2017; JANTAN et al., 2005; SEO; PARK; PARK, 2012).

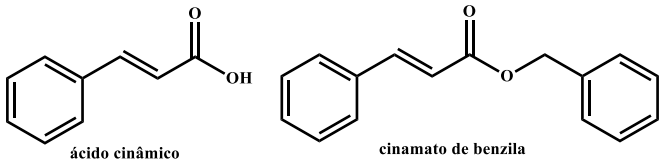
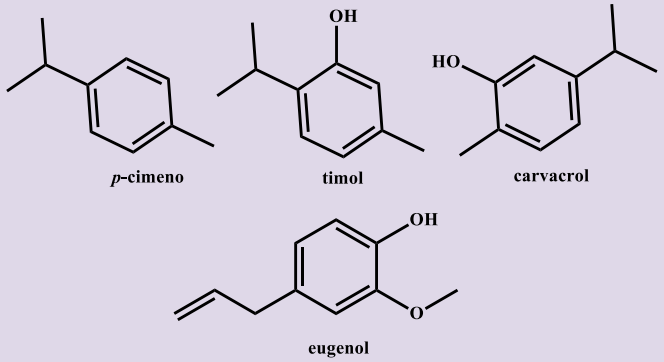
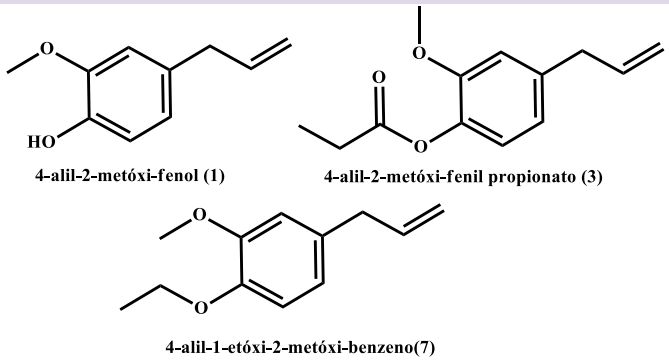
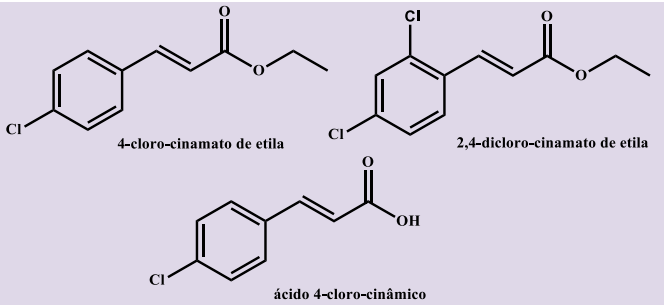
Neste parágrafo temos alguns exemplos de algumas publicações dos derivados da classe de fenilpropanoides, monoterpênicos e derivados benzênicos, de produtos naturais e derivados sintéticos, como agentes larvicidas sobre o *Ae. Aegypti*, ilustrado na **Tabela 1**. Cheng e colaboradores (2004), analisaram as características estruturais das moléculas cinamaldeído, acetato de cinamila, álcool cinamílico, ácido cinâmico e benzenopropanal sobre o potencial larvicida do *Ae. aegypti* isolados dos óleos essenciais das folhas de *Cinnamomum osmophloeum*. Os melhores resultados em CL_{50}, após 24 horas, foram para

o acetato de cinamila na concentração de 33 µg/mL (0,19 mM) e cinamaldeído em 29 µg/mL (0,22 mM). Os dados mostram que o substituinte cinamila é essencial para a atividade biológica. Jantan e colaboradores (2005) determinaram a CL_{50} do cinamato de metila 16,8 µg/mL (0,10 mM) e cinamaldeído, 52,8 µg/mL (0,40 mM), presentes nas folhas das espécies de *Cinnamomum*. Kim e colaboradores (2008) avaliaram a toxicidade do cinamato de etila e o 4-metóxi-cinamato de etila presentes no rizoma de *Kaempferia galangal* L. contra as larvas do *Ae. aegypti*, o resultado mostra que o composto metoxilado é mais tóxico na ordem de 12,3 mg/L (0,06 mM) ao passo que o cinamato de etila em torno de 40 mg/L (0,22 mM), mostrando o diferencial do substituinte metoxila na molécula, que merecem mais estudos como potenciais agentes no controle dos vetores. Panyakaew e colaboradores (2017) investigaram a variação química e a potência dos óleos *Kaempferia* como agentes larvicidas contra *Ae. aegypti*. Os constituintes dos óleos desse gênero foram derivados cinamatos e monoterpênicos, entre eles o 4-metóxi-cinamato de etila e o cinamato de etila considerados compostos dominantes e possíveis contribuintes para atividade larvicida, com CL_{50} de 18,9 mg/L (0,09 mM) para o metoxilado e 39,5 mg/L (0,22 mM) para o cinamato de etila extraídos da *K. galangal*. Fujiwara e colaboradores (2017) analisou a propriedade larvicida do cinamato de metila, 35,4 µg/mL (0,22 mM), e do álcool monoterpênico linalol, 275,2 µg/mL (1,79 mM), presente em repelentes e inseticidas sintéticos, isso esclarece que os derivados ésteres fenilpropanóides são mais ativos e a presença do substituinte metila nos ésteres foi fundamental para melhorar a atividade. Seo e colaboradores (2012) analisou atividade larvicida do ácido cinâmico e cinamato de benzila presente nos óleos essenciais *Trachyspermum ammi* e *Myroxylon pereira* contra *Aedes aegypti*, e determinaram que o composto cinamato de benzila foi o mais bioativo já que matou 100% das larvas em todas as concentrações testadas, de 0,1 a 0,025 mg/mL. Em contrapartida o ácido cinâmico não matou nem todas as larvas na primeira concentração, mostrando que o substituinte benzila conferiu à molécula lipofilicidade, contribuindo para ótima atividade; assim, o aumento de lipofilicidade desempenha um papel fundamental na modulação da atividade larvicida (DIAS; MORAES, 2014). Santos e colaboradores (2010), realizaram um estudo de produtos naturais benzênicos contra as larvas do mosquito do *Ae aegypti*. Os produtos mais tóxicos foram *p*-cimeno 51 ppm (0,38 mM), timol 81 ppm (0,54 mM), carvacrol 69 ppm (0,46 mM) e eugenol 88 ppm (0,55 mM). Barbosa e colaboradores (2012) realizaram um estudo com os derivados sintéticos do eugenol. As melhores atividades larvicidas foram para os compostos 4-alil-2-metóxi-fenol (1), 4-alil-2-metóxi-fenil propionato (3) e 4-alil-1-etóxi-2-metóxi-benzeno (7). Entre eles, verificamos que a substituição do grupo

hidroxila do fenol do eugenol por etoxila (composto 7) demonstrou a melhor potência na ordem de 67,2 ppm (0,35 mM). França e colaboradores (2021) examinaram a atividade larvicida dos derivados do ácido cinâmico, o composto 4-cloro-cinamato de etila (3j) foi o mais potente com 8,3 µg/mL (0,039 mM), enquanto os compostos 2,4-dicloro-cinamato de etila (3n) 23,6 µg/mL (0,096 mM) e ácido 4-cloro-cinâmico (4j) 26,0 µg/mL (0,14 mM) reduziram a potência larvicida, mostrando que a presença de um cloro na posição *para* e o grupo éster com substituinte etila potencializaram o efeito larvicida.

Tabela 1. Estudos de compostos da classe de fenilpropanoides, monoterpênicos e produtos benzênicos que apresentaram atividade larvicida frente ao *Ae. aegypti*.

Publicação	Compostos	CL_{50} / Taxa de Mortalidade das larvas
Cheng et al., 2004	álcool cinamílico; cinamaldeído; acetato de cinamil; ácido cinâmico; benzenopropanal	- Álcool cinamílico: > 50 µg/mL; - Cinaldeído: 29 µg/mL (0,22 mM); - Acetato de cinamila: 33 µg/mL (0,19 mM); - Ácido cinâmico: > 50 µg/mL; - Benzenopropanal: > 50 µg/mL.
Jantan et al., 2005	cinamaldeído; cinamato de metila	- Cinaldeído: 52,8 µg/mL (0,40 mM); - Cinamato de metila: 16,8 µg/mL (0,10 mM).
Kim et al., 2008	cinamato de etila; 4-metóxi-cinamato de etila	- Cinamato de etila: 40 mg/L (0,22 mM); - 4-métoxi-cinamato de etila: 12,3 mg/L (0,06 mM).
Panyakaew et al., 2017	cinamato de etila; 4-metóxi-cinamato de etila	- Cinamato de etila: 39,5 mg/L (0,22 mM); - 4-métoxi-cinamato de etila: 18,9 mg/L (0,09 mM).
Fujiwara et al., 2017	linalol; cinamato de metila	- Linalol: 275,2 µg/mL (1,79 mM); - Cinamato de metila: 35,4 µg/mL (0,22 mM).

Seo; Park; Park, 2012		- Ácido cinâmico: 0,1 mg/mL 92,5% e 0,05 mg/mL 42,5%; - Cinamato de benzila: 0,1-0,025 mg/mL 100% 0,0125 mg/mL 87,5%
Santos et al., 2010		- *p*-Cimeno (5): 51 ppm (0,38 mM); - Thymol (6): 81 ppm (0,54 mM); - Carvacrol (7): 69 ppm (0,46 mM); - Eugenol (8): 88 ppm (0,55 mM).
Barbosa et al., 2012		- 4-alil-2-metóxi-fenol (1): 93,3 ppm (0,57 mM); - 4-alil-2-metóxi-fenil propionato (3): 97,2 ppm (0,44 mM); - 4-alil-1-etóxi-2-metóxi-benzeno (7): 67,2 ppm (0,35 mM).
França et al., 2021		- 4-cloro-cinamato de etila (3j): 8,3 µg/mL (0,039 mM); - 2,4-dicloro-cinamato de etila (3n): 23,6 µg/mL (0,096 mM); - ácido 4-cloro-cinâmico (4j): 26,0 µg/mL (0,14 mM).

2.5. Considerações sobre a química dos ésteres e tionoésteres

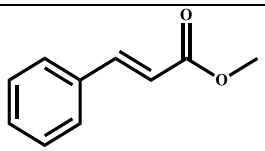
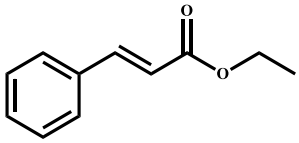
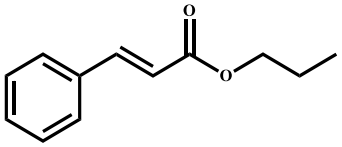
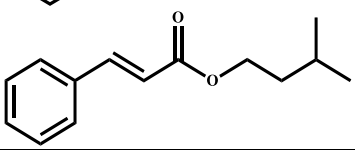
2.5.1. Ésteres

Os ésteres são substâncias orgânicas encontrados na natureza, que possuem um grupo alcoxila ligado a carbonila, apresentam baixa polaridade, ponto de fusão menor que o ácido carboxílico de peso molecular semelhante e seu ponto de ebulição é proporcional ao tamanho da cadeia lateral pertencente a molécula (FATTAHI; AYUBI; RAMAZANI, 2018; FATTAHI et al., 2019).

As propriedades físico-químicas dos ésteres variam de acordo com o peso molecular. Os de baixo peso são líquidos e voláteis com odores agradáveis, muito utilizados na indústria de alimentos e medicamentos; enquanto os de elevado peso molecular são sólidos, pó a cristais, presente nos óleos, manteigas, azeites e ceras. A

seguir demonstraremos alguns exemplos da importância dos ésteres: na constituição dos triglicerídeos através dos ácidos graxos de glicerol (BEHR; GOMES, 2010); nos fosfoésteres, importantes na constituição da molécula do DNA (TSAO; WOOLEY, 2017); os ésteres de nitrato, denominados de nitroglicerina, tem propriedades explosivas (CHAVEZ et al., 2008); os poliésteres utilizados na composição dos plásticos (RUSSEL et al., 2011); os surfactantes, na produção de sabão e detergente (MAURAD et al., 2006); os solventes orgânicos, a exemplo o acetato de etila, comumente utilizado nas extrações químicas (VERGAELEN et al., 2020); os ésteres naturais encontrados nos feromônios (KARTIKA; SHIMIZU; YOSHIMURA, 2015); alguns ésteres apresentam odores perfumados muito utilizado como constituintes de perfumes (YADAV; MUJEEBUR RAHUMAN, 2003), óleos essenciais (BACHEWAR et al., 2009; PEANA et al., 2002), aromas alimentares (ADAMS et al., 2005) e cosméticos (KENG et al., 2009). Na **Tabela 2** contém alguns exemplos de ésteres e seus respectivos aromas que são muito utilizados na indústria de alimentos como flavorizantes.

Tabela 2. Ésteres usados como aromas de frutas nas indústrias de alimentos.

Nome	**Estrutura**	**Aroma**	**Referência**
Cinamato de metila		Morango	STEELE; BOZOR; BOYCE, 2020
Cinamato de etila		Compota	XIANG et al., 2020
Cinamato de propila		Balsâmico	TANG et al., 2021
Cinamato de isoamila		Cacau	QUEIROGA etal., 2019

Os ésteres aparecem como compostos estáveis e são encontrados em grande abundância na natureza como produtos naturais e sintéticos. Atualmente são muito utilizados como medicamentos. O grande marco no desenvolvimento dos fármacos, em 1897, foi a aspirina, denominada ácido acetil-salicílico, em que a adição do grupamento éster a molécula foi o ponto chave para melhorar acidez mantendo as propriedades analgésicas, antipiréticas e inibitória da agregação plaquetária (ARMSTRONG et al., 2011; VIEGAS JÚNIOR; BOLZANI; BARREIRO, 2006). Este pioneiro dos fármacos

sintéticos levou ao surgimento dos analgésicos locais como a benzocaína e procaína, em 1903, pertencente à classe dos ésteres do ácido *para*-aminobenzóico (NODITI et al., 2014); como também o surgimento de novo inibidor plaquetário o clopidogrel e do anticoagulante warfarina sódica, utilizados na prevenção do Infarto Agudo do Miocárdio ou Acidente Vascular Cerebral (IERARDI et al., 2015). Na década de 70, tivemos o primeiro corticóide halogenado de uso tópico para tratamento da asma e rinite, o dipropionato de beclometasona; outro bastante utilizado por via inalatória é o brometo de ipratrópio (ZHANG et al., 2020). O acetato de megestrol é o hormônio da progesterona eficaz no tratamento da menstruação irregular e endometriose (YANG et al., 2020). A santonina, o qual contém como grupamento um éster cíclico, é uma substância extraída de um vegetal cientificamente denominado *Artemisia absinthium*, para combater ao *Ascaris lumbricoides*, causador da verminose lombriga (TARIQ et al., 2009). Os ésteres do ácido fumárico, mais precisamente o fumarato de dimetila, utilizado por mais de 30 anos na terapia da psoríase e somente em 1998 que estava disponível comercialmente (ISMAIL et al., 2014; MEISSNER et al., 2012; THAÇI et al., 2013). Além da presença do grupamento éster em vários fármacos, eles também participam da composição química de muitos produtos, como exemplo dos inseticidas organofosforados (malation) (SELMI et al., 2018) e piretróides (permetrina) (TERHZAZ et al.; 2015). Todos estes fármacos e pesticidas são ilustrados na **Figura 11**.

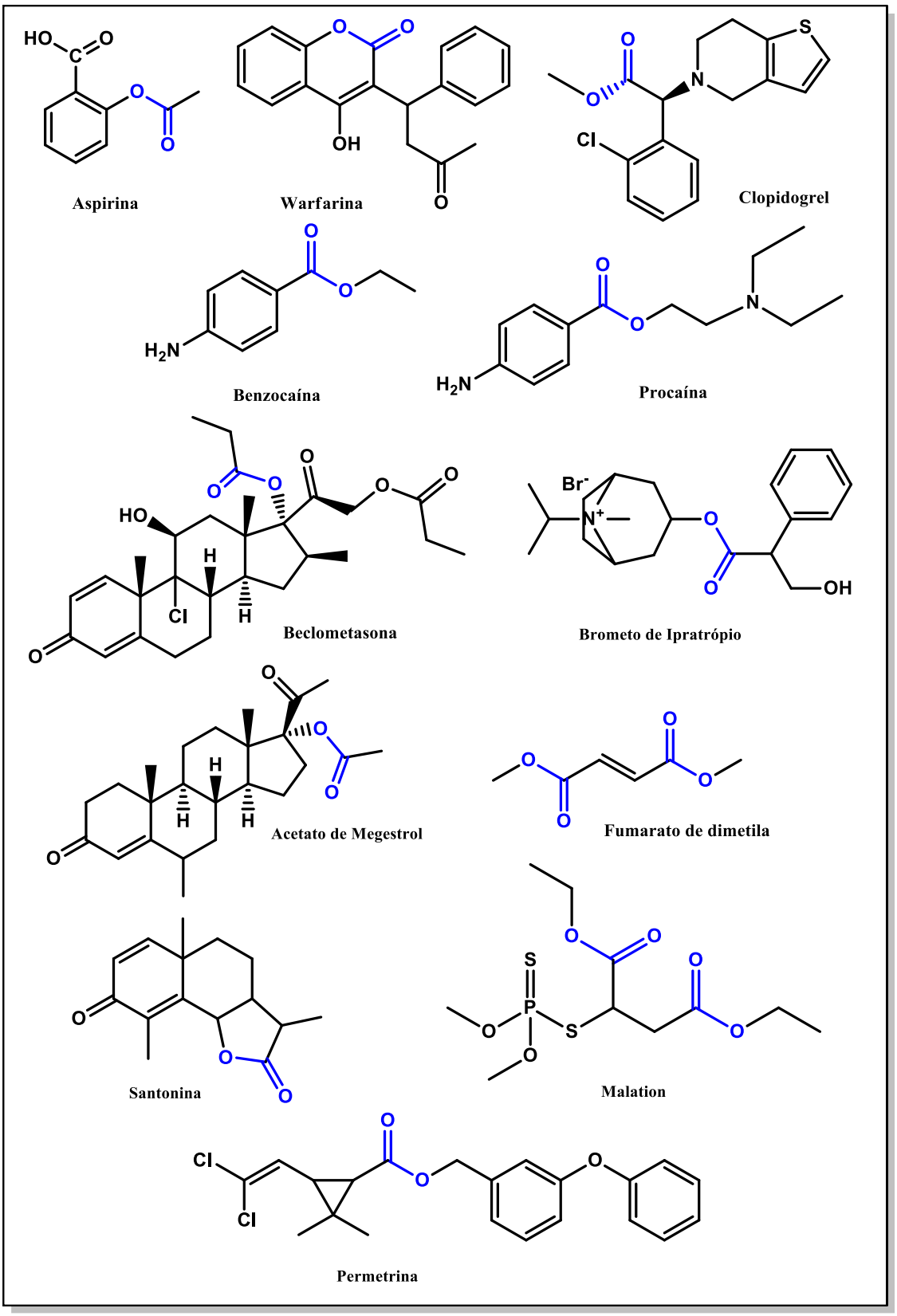


Figura 11. Ilustração de exemplos de fármacos e inseticidas utilizados no mercado contendo grupo éster, demonstrando a importância desse grupo funcional na atividade farmacológica e biológica.

Os ésteres possuem o grupo acilato em sua estrutura e são preparados basicamente da reação do ácido carboxílico com um álcool, conhecida como esterificação de Fischer, vista na **Figura 12**, alínea **A** (ARAÚJO et al., 2021). Pode-se obter o éster por outras reações, por exemplo através do cloreto ácido (MALLAKPOUR; KOWSARI, 2006) ou anidrido na presença de catalisador (PAN; SENGUPTA; WEBSTER, 2011; SOLIMAN et al., 2018) ou de outro éster numa reação denominada transesterificação (BERRIOS et al., 2010), ilustrados na **Figura 12**, alínea **B**. A síntese de ésteres pode ser realizada via reagentes de acoplamento, tais como o *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) e um catalisador o 4-dimetilaminopiridina (DMAP), que resulta na formação do éster e um produto indesejável diciclohexilureia (DCU), conhecida como reação de Steglich (FARSHORI et al., 2010); ou com os agentes de esterificação como trifenilfosfina (TPP) e Azodicarboxilato de diisopropila (DIAD), denominada reação de Mitsunobu (LOPES et al., 2020), seu mecanismo é citado por GILLES e colaboradores, 2015. Outro método que pode ser utilizado, é a substituição nucleofílica do tipo bimolecular com haletos e o ácido carboxílico (ARAÚJO et al., 2019), todas estas reações são visualizadas na **Figura 12**, alíneas **C**, **D** e **E**, respectivamente. No entanto, outras metodologias para formação de ésteres são usadas, citada em Jia e colaboradores, 2018; Liu e colaboradores, 2014; Mahajani e colaboradores, 2019.

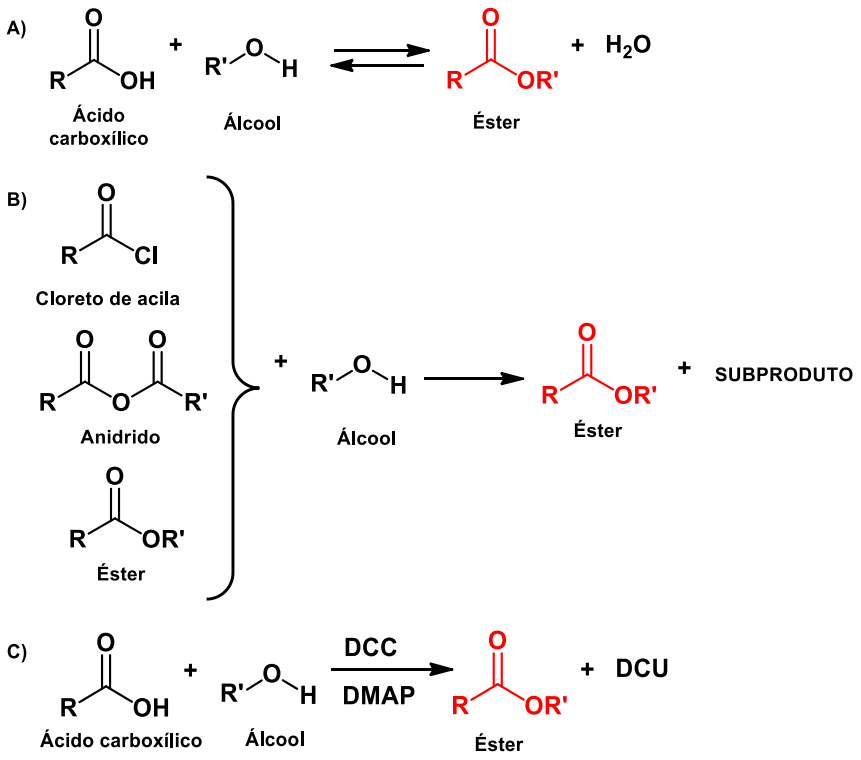
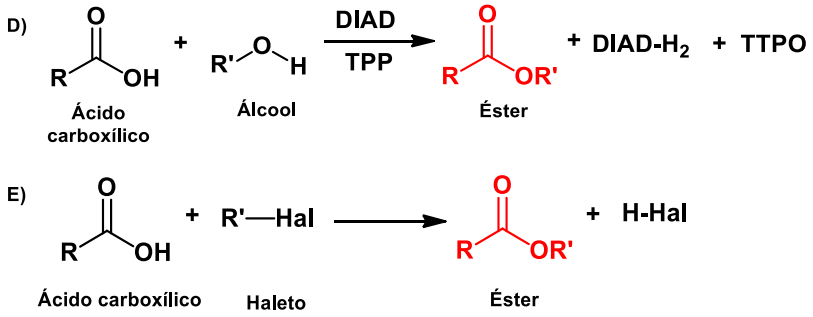


Figura 12. Metodologias utilizadas para a síntese de ésteres: (A) esterificação de Fischer, (B) reação do cloreto de ácido ou anidrido ou outro éster com álcool, (C) reação de Steglich, D) reação de Mitsunobu e (E) substituição nucleofílica bimolecular com ácido carboxílico e haletos.

Figura 12. Continuação.



No presente trabalho, focou-se nas reações da alínea A, D e E. Na reação A, preparou-se ésteres com cadeias alquílicas contendo até 5 átomos de carbono; na reação D, utilizou-se também o ácido cinâmico como material de partida e o álcool, mas os agentes óxido-redutores auxiliam na produção de ésteres com cadeias alquílicas mais longas e arílicos; na reação E, utilizou-se haletos alquílicos e arílicos para formação dos ésteres.

2.5.2. Mecanismos de formação de ésteres

Nas preparações dos ésteres utilizou-se três tipos de reações: esterificação de Fischer, substituição nucleofílica bimolecular com haletos alquílicos e arílicos, e reação de Mitsunobu. Enquanto na preparação dos tionoésteres utilizou-se o reagente de Lawesson.

Os ésteres são oriundos de diversas metodologias, sendo a esterificação de Fischer o principal método para a síntese dos ésteres, descoberta por Emil Fischer e Arthur Speier, em 1895 (FISCHER; SPEIER, 1895), em que é preparada por materiais de partida simples e de baixo custo. É uma reação direta entre o ácido carboxílico e um álcool na presença de um catalisador ácido homogêneo, ácido sulfúrico, ácido iodídrico ou ácido clorídrico, sob condições de aquecimento (PATHIRANAGE et al., 2018). A esterificação é reversível e prossegue lentamente, melhorando com o excesso do reagente ou remoção dos produtos (GANESHPURE; DAS, 2007; SHI; WANG; HUA, 2015). Atualmente, utiliza-se para acelerar a reação a irradiação por micro-ondas através da ativação dos intermediários protonados (KOSHIMA et al., 2016). Uma abordagem alternativa não prejudicial ao ambiente consiste na realização de esterificação substituindo os catalisadores ácidos inorgânicos por ácidos heterogêneos sólidos, como zeólitas, resinas de troca iônica e óxidos de metais mistos, que atuam diminuindo o custo da produção, sendo reutilizáveis e evitam problemas de corrosão ou efeitos de diluição decorrente da formação de água (CARATELLI et al., 2017).

O mecanismo ocorre com base na eletrofilicidade do átomo de carbono da carbonila do ácido e nucleofilicidade do grupo hidroxila do álcool. O catalisador ácido protona o par de elétrons do oxigênio do carbono da carbonila, ficando o oxigênio com três ligações, adquirindo carga positiva, e fica em ressonância com o carbono da carbonila, tornando-o este mais reativo para o ataque nucleofílico do álcool. Em seguida, o par de elétrons do oxigênio do álcool forma uma ligação com o carbono da carbonila do ácido protonado gerando um intermediário tetraédrico, e o par de elétrons da ligação *pi* se desloca para o oxigênio, estabilizando o grupo hidroxila. No terceiro passo, o composto forma um grupo abandonador através do próton tropismo, que é a transferência de um próton de oxigênio para outro originando um segundo intermediário tetraédrico. O resultado é a saída da água, regeneração do próton do catalisador e formação do éster, ilustrado na **Figura 13**, (HERNÁNDEZ-MONTELONGO; GARCÍA-SANDOVAL; AGUILAR-GARNICA, 2015).

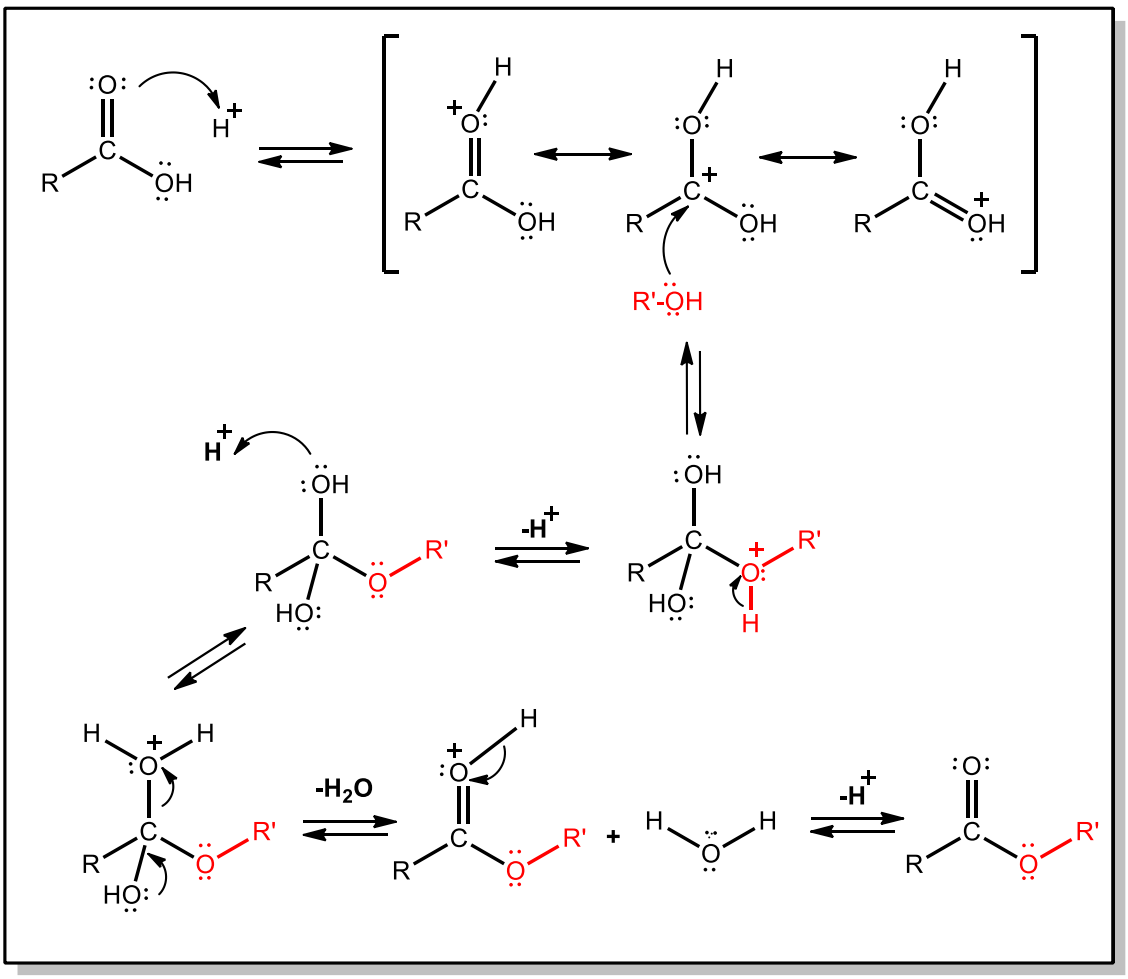


Figura 13. Mecanismo da reação de esterificação de Fischer (Adaptado: VAFAEEZADEH; FATTAHI, 2015).

As reações de substituição nucleofílica envolvem troca de um grupo funcional por outro, sendo o nucleófilo a espécie química que vai substituir o grupo abandonador do eletrófilo. A reação de substituição nucleofílica se divide em dois tipos, unimolecular e bimolecular. A primeira reação ocorre em duas etapas, primeiro a saída do grupo abandonador desencadeia a formação do carbocátion na molécula. Posteriormente, o nucleófilo que é o responsável pela velocidade da reação, doa o par de elétrons para o carbocátion estabilizando o composto. A segunda reação, o nucleófilo ataca o eletrófilo na posição posterior ao grupo abandonador e simultaneamente um grupo de saída é deslocado, esta reação se processa em uma única etapa com formação do estado de transição e as duas espécies químicas estão envolvidas na velocidade da reação (ROSSI; PIERINI; PEÑÉÑORY, 2003; KOLODIAZHNYI; KOLODIAZHNA, 2017). Essas reações ocorrem em organismos vivos nos processos bioquímicos (O'HAGAN; SCHMIDBERGER, 2010) como, por exemplo, biossíntese dos nucleotídeos (OZEIR et al., 2019), replicação de DNA (BEEK et al., 2019) e desintoxicação das células (CHEN et al., 2019; PATSKOVSKY et al., 2006).

A segunda reação de formação de éster utilizada neste projeto foi a substituição nucleofílica bimolecular, que ocorreu nas reações do ácido carboxílico com os haletos alquílicos ou arílicos. A reação se processa em uma única etapa com o ataque do par de elétrons do nucleófilo ao carbono na posição de 180^{o} do eletrófilo. A energia liberada da primeira ligação rompida é utilizada para formação da nova ligação, resultando no intermediário de transição, para então saída do grupo abandonador e formação da ligação com o nucleófilo com inversão de configuração, visto na **Figura 14**, (MATSUBARA; ITO, 2016).

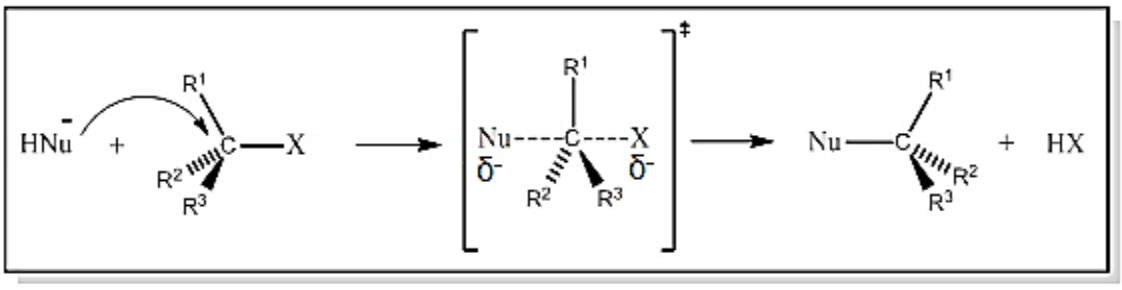


Figura 14. Mecanismo geral da substituição nucleofílica bimolecular (Adaptado: HAMLIN; SWART; BICKELHAUPT, 2018).

Essa metodologia é aplicada na reação de esterificação com haletos, em acetona sob refluxo. O mecanismo inicia com a desprotonação do ácido carboxílico através do

reagente básico trietilamina, tornando-o mais reativo, para então ocorrer a substituição nucleofílica bimolecular com o haleto e a formação do éster (**Figura 15**).

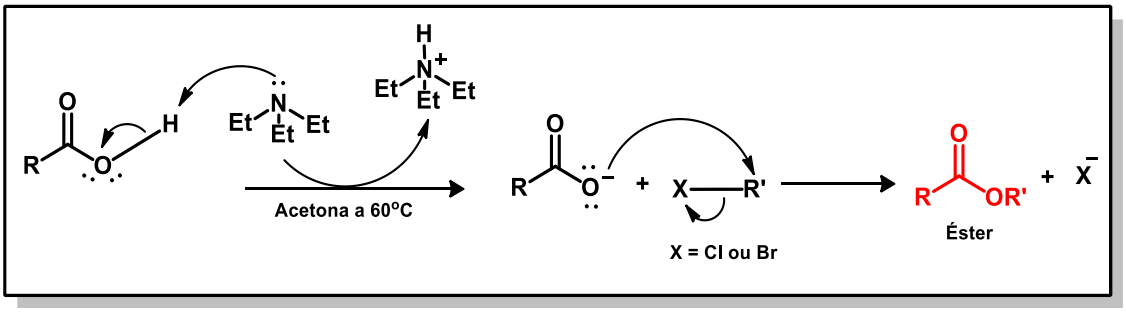


Figura 15. Mecanismo da reação de esterificação com haletos alquílicos e arílicos em acetona anidra na presença do reagente trietilamina (Adaptado: ISENMANN, 2013).

A terceira reação para síntese de ésteres foi a reação de Mitsunobu, que consiste numa condensação-desidratação do ácido com um álcool primário ou secundário na presença de agentes óxido-redutores como trifenilfosfina (TPP) e azodicarboxilato de diisopropila (DIAD) ou azodicarboxilato de dietil (DEAD); o produto desejado é o éster com inversão da configuração estereoquímica do centro do carbono pertencente ao álcool acompanhado dos subprodutos hidrazina diisopropil/dietil azodicarboxilato e o óxido de trifenilfosfina, que são gerados sob condições da reação, mostrados na **Figura 16**. Logo, isolar o produto desejado da mistura reacional envolve separar dois subprodutos além dos reagentes e materiais de partida em excesso/não reagidos (BUT; TOY, 2007; CAMP, ITZSTEIN; JENKINS, 2015).

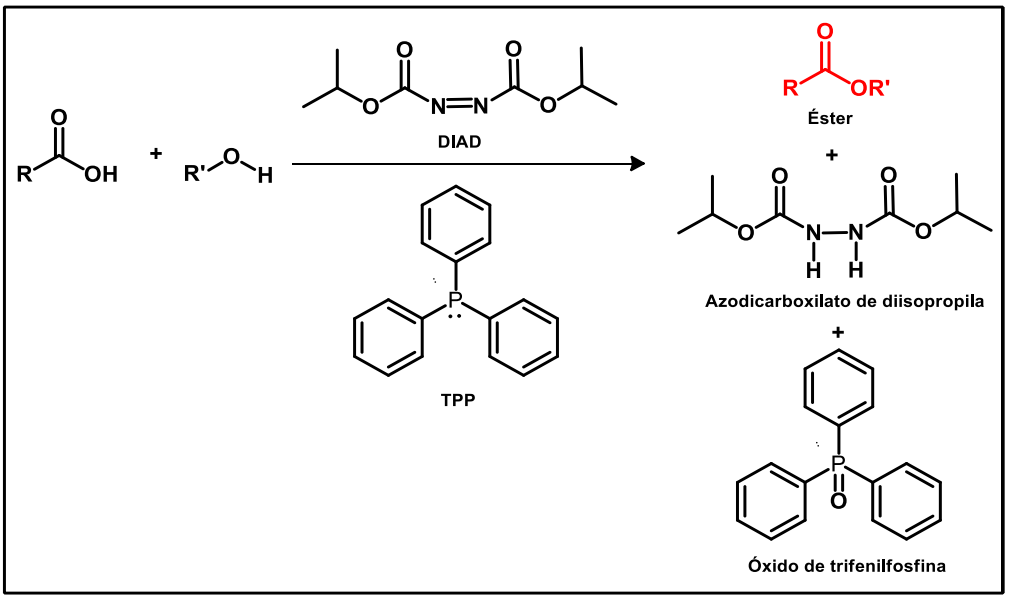


Figura 16. Ilustração da reação de Mitsunobu, utilizando Azodicarboxilato de diisopropila (DIAD) e Trifenilfosfina (TPP), (Adaptado: SWAMY et al., 2009).

O mecanismo resumido na **Figura 17** inicia com a adição nucleofílica do TPP **1** ao átomo de nitrogênio do agente oxidante DIAD **2**, envolvendo o processo da transferência de um único elétron para formação do intermediário reativo de cinco membros, betaína **3** (CAMP; ITZSTEIN; JENKINS, 2015). Na segunda etapa, o **3** desprotona o ácido **4** formando o composto iônico **5** que ao reagir com um equivalente de álcool **6** forma os produtos hidrazina DIAD–H_2 **7** e o sal de alcoxifosfônio **8**.

O composto **8** pode reagir com álcool/ácido e formar dialcoxifosfônio **9**, ou reagir com o carboxilato e gerar aciloxialcoxifosfônio **10,** que por sua vez está em equilíbrio com o sal aciloxifosfônio **11**. Alternativamente, ocorre uma reação de substituição nucleofílica S_N2 com o composto **8** e o carboxilato para formar o produto éster desejado **12** e o óxido de trifenilfosfina TPPO **13**.

A reação de Mitsunobu se processa em um equilíbrio entre um grupo de sal alcoxifosfônio e o sal aciloxifosfônio, dependendo da estereoquímica do álcool, caso não seja estericamente impedido, o sal alcoxifosfônio é favorecido, resultando no deslocamento nucleófilo do TPPO pelo carboxilato e a formação do éster com inversão de configuração do álcool, produto resultante utilizado para a maioria das aplicações da reação de Mitsunobu. Por outro lado, se o grupo for estericamente impedido, o sal aciloxifosfônio é favorecido, e os resultados são formação de éster com retenção da configuração, ou seja, estereoquímica original do álcool e a formação do anidrido através do ataque nucleófilo do íon carboxilato. (AHN; CORREIA; DESHONG, 2002; AHN; DESHONG, 2002).

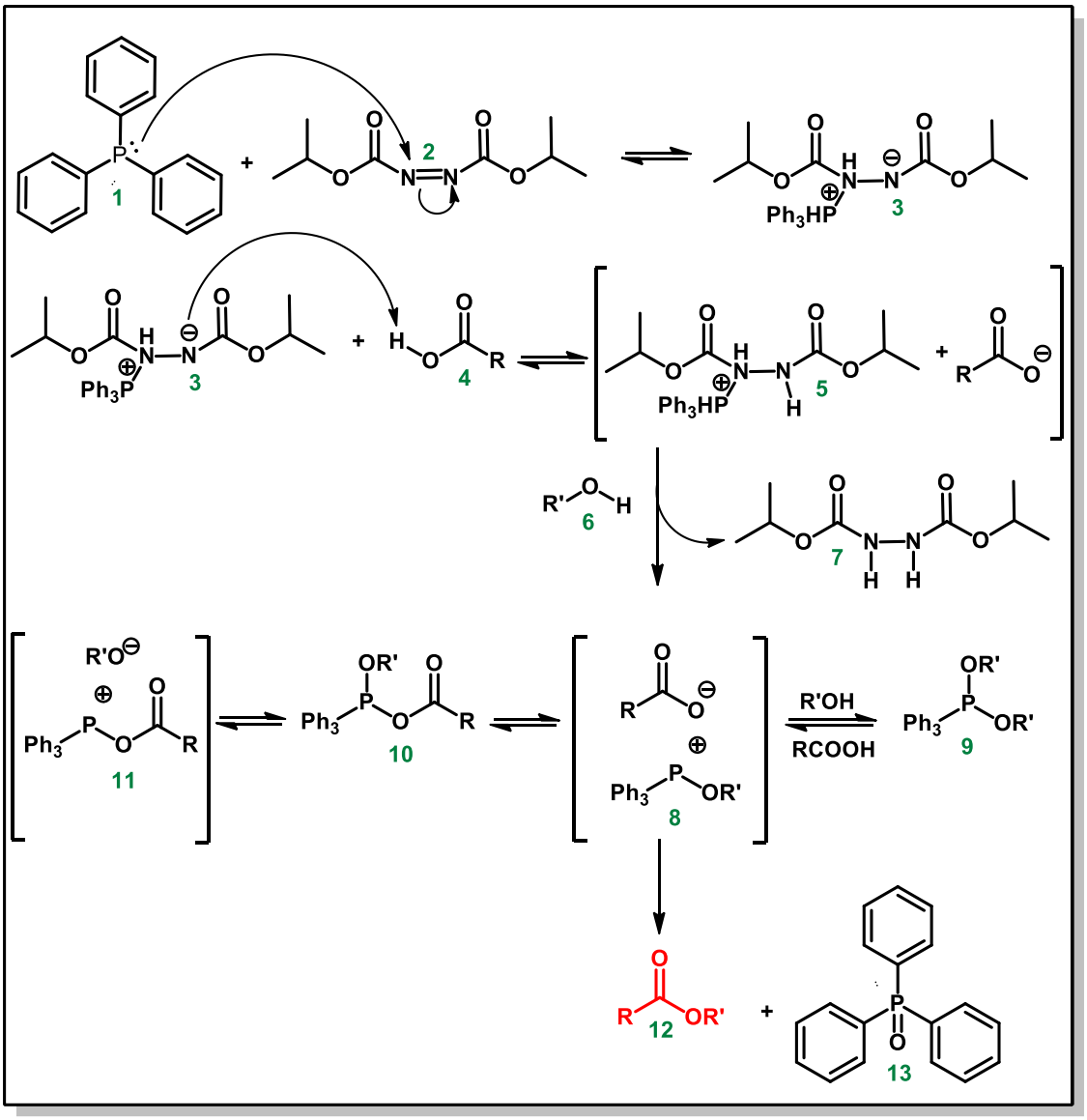


Figura 17. Mecanismo da reação de Mitsunobu (Adaptado: SCHENK; WESTON; ANDERS, 2005).

2.5.3. Tionoésteres

Os tionoésteres são compostos orgânicos derivados dos ésteres e apresentam uma tiocarbonila na sua estrutura química. Para ocorrer a transformação do grupo carbonila em tiocarbonila no éster, é necessário reagentes específicos, como decassulfeto de tetrafósforo (P_4S_{10}) com dioxano em refluxo. Esta metodologia apresenta um longo tempo reacional, rendimentos geralmente baixos e utiliza um excesso de reagente para ocorrer a reação (OZTURK; ERTAS; MERT, 2007). Um outro reagente utilizado é o reagente de Lawesson, denominado 2,4-bis-(*p*-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano 2,4-dissulfeto, é originário da associação P_4S_{10} com anisol ou da reação de fósforo vermelho, enxofre elementar e anisol (JESBERGER; DAVIS; BARNER, 2003). Esse reagente tornou-se o clássico dos reagentes da tionação por resultar em produtos com altos rendimentos e de

fácil preparação, mas devido ao seu alto peso molecular é mais usado em reações de pequenas escalas; ele é utilizado junto com solvente aromático sob aquecimento, a exemplo do tolueno em refluxo (PALENA; MATA, 2005).

O mecanismo de formação das tiocarbonilas ocorre inicialmente com dissociação do reagente respectivo visto na **Figura 18**, que ocorre em temperaturas acima de 110 ^{O}C. No presente estudo utilizou-se o reagente de Lawesson e o mecanismo inicia da seguinte forma: o reagente de Lawesson está em equilíbrio com o ilídeo de ditiofosfina, altamente reativo, **Figura 19**; posteriormente, reage com o grupo carbonila para formar um anel de quatro membros denominado tiaoxafosfetano, e em seguida se decompõe em tiocetonas correspondentes e a formação de um produto termodinamicamente estável devido a ligação P–O ser mais forte que a ligação P–S (LARIKA et al., 2016). Esse produto é o que conduz o mecanismo de ambos os reagentes. A formação dos tiocompostos está interligado a reatividade dos grupos funcionais, sendo os álcoois mais reativos, seguido das amidas, cetonas e por último os ésteres. Dessa forma, os tionoésteres são os compostos mais difíceis de sintetizar devido a baixa reatividade do grupo funcional éster em relação a tionação. Substituintes retiradores de elétrons diminuem a taxa de reação (OZTURK; ERTAS; MERT, 2007).

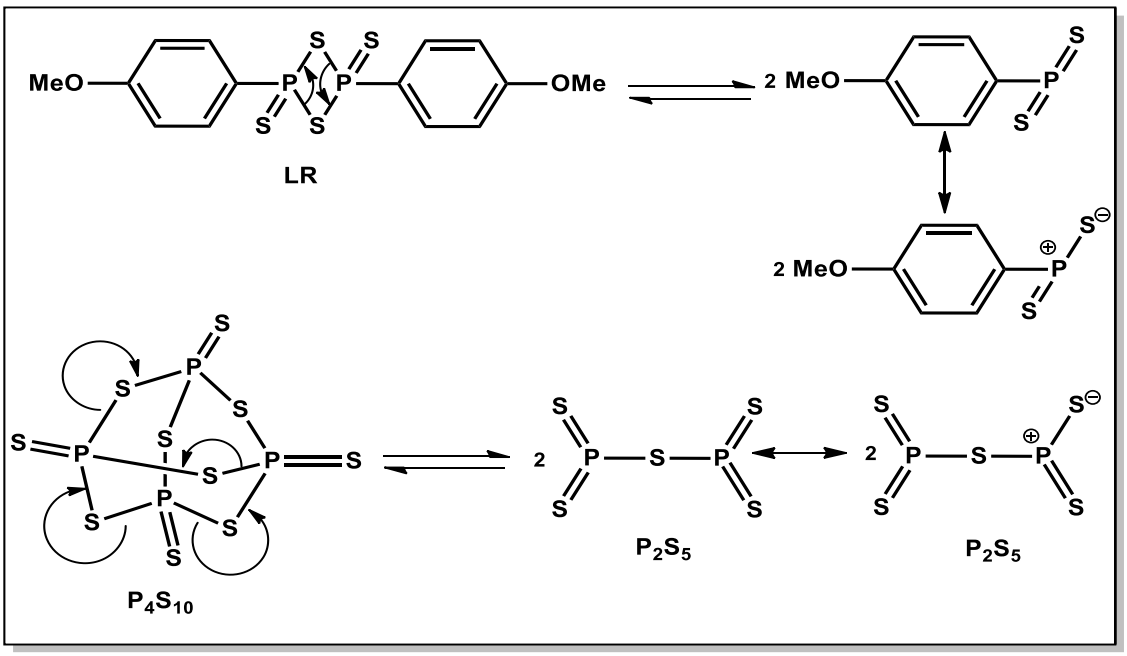


Figura 18. Dissociação do reagente de Lawesson (LR) e Decassulfeto de tetrafósforo (P_4S_{10}) (Adaptado: OZTURK; ERTAS; MERT, 2007).

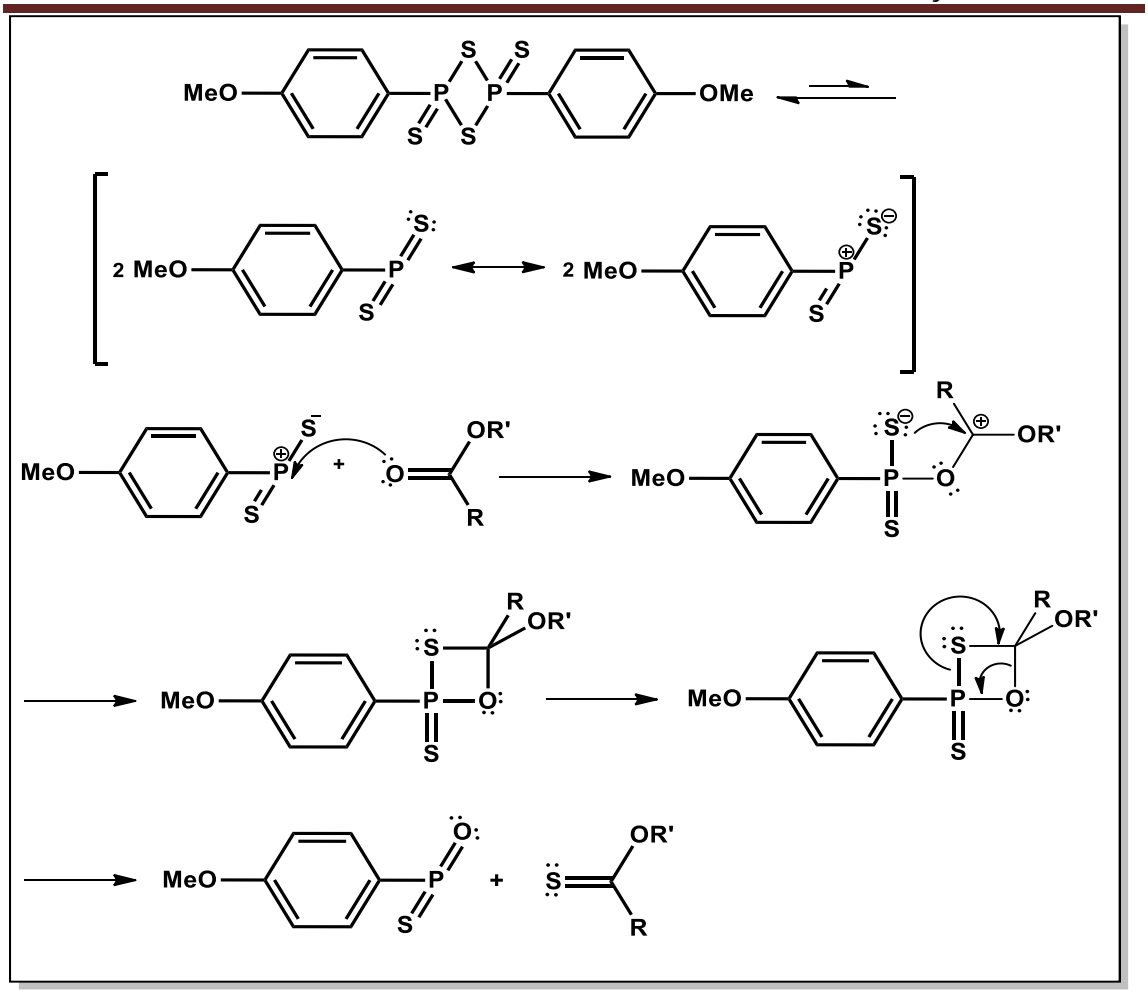


Figura 19. Mecanismo da reação de tionação usando o reagente de Lawesson (Adaptado: JESBERGER; DAVIS; BARNER, 2003).

2.6. Docking molecular

A busca por novos fármacos aliado ao avanço da tecnologia de banco de dados permite à investigação de uma triagem virtual de milhões de compostos em um curto espaço de tempo, utilizando técnicas de bioinformática, modelagem molecular e inteligência artificial com o intuito de desenvolver novos agentes terapêuticos (D'AGOSTINO et al., 2013; JORGENSEN, 2004; KAPETANOVIC, 2008; MACALINO et al., 2015; SONG; LIM; TONG, 2009).

Atualmente, as técnicas de modelagem são classificadas em abordagens baseadas em estrutura e ligantes. Os métodos baseados em estrutura utilizam banco de dados de moléculas estruturais complementares a um determinado alvo tridimensional (KITCHEN et al., 2004). Nesse contexto, o docking molecular é um método *in-silico* baseado em estrutura que prediz as interações entre o ligante e o receptor a nível molecular ou delineamento de relações estrutura-atividade (SAR), permitindo assim a identificação de novos compostos de interesse terapêutico (KITCHEN et al., 2004). Essa

técnica surgiu com analogia ao encaixe chave-fechadura entre o ligante e o receptor biológico, demonstrando ser um meio importante na compreensão das interações dos compostos químicos com seus alvos moleculares e na contribuição da descoberta e desenvolvimento de novos fármacos.

O docking molecular primeiramente prediz a orientação molecular de um ligante dentro de um receptor e, em seguida, estima sua complementaridade por meio de uma função de pontuação (KITCHEN et al., 2004). Assim, estabelece os determinantes estruturais necessários para a ligação eficiente do ligante-receptor e o desenvolvimento de métodos de encaixe mais preciso, permitindo uma melhor correlação dos dados (AMARO et al., 2018; MENG et al., 2011). No entanto, as principais limitações que caracterizam o docking incluem uma amostragem restrita nas conformações da predição da pose de ligação tanto do ligante quanto do receptor; o uso de funções de pontuação aproximadas, os quais algumas vezes fornecem resultados que não se correlacionam com as afinidades de ligações experimentais; assim como, o design de fármacos é limitado a alvos biológicos para os quais as estruturas cristalinas são conhecidas (AIN et al., 2015; COUPEZ; LEWIS, 2006; ELOKELY; DOERKSEN, 2013; GUEDES; PEREIRA; DARDENNE, 2018; PANTSAR; POSO, 2018).

Atualmente, as aplicações do docking são vastas e devem ser usados na colaboração dos programas de software para descoberta de fármacos, como predição de alvos de compostos semelhantes estruturalmente com base na complementaridade ligante-receptor (LEE; LEE; KIM, 2016); além disso, eles podem identificar uma série de alvos para os quais o ligante apresenta também complementaridade, que podem ser responsáveis pela reações adversas inesperadas do medicamento (GRAZIANE et al., 2019); como também na identificação de ligantes que se ligam simultaneamente a múltiplos alvos, muito expressivo na polifarmacologia, no caso são alvos moleculares diferentes envolvidos em uma determinada doença (ANIGHORO; BAJORATH; RASTELLI, 2014); da mesma forma, o docking pode reposionar o ligante na busca de identificar novos alvos terapêuticos de fármacos já comercializados (KINNINGS et al., 2018; PINZI et al., 2019); por outro lado, ele racionaliza a ligação ligante-alvo através da identificação dos determinantes estruturais necessários para essa correlação inclusive faz uma triagem virtual com intuito de identificar compostos que modulam alvos relacionados a doenças e sua otimização (LI et al., 2006; LYU et al., 2019; RAMSAY et al., 2019). Todas essas aplicações são demonstradas na **Figura 20**.

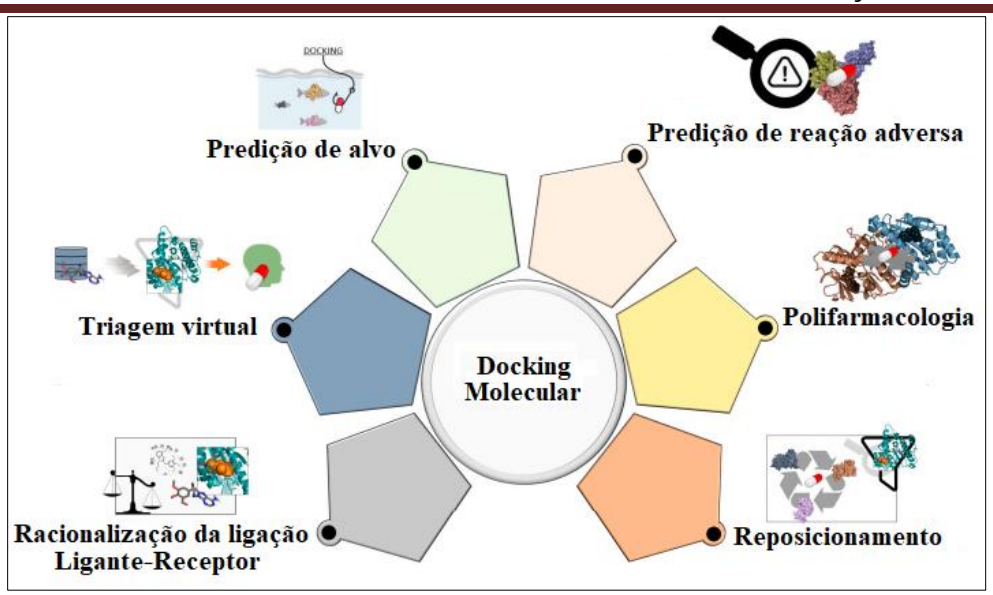


Figura 20. Aplicações do docking molecular na descoberta e desenvolvimento dos fármacos. (Adaptado: PINZI; RASTELLI, 2019).

Neste trabalho utilizamos o software Gold, o qual apresenta comprovação em triagem virtual, otimização e a racionalização, que faz predições do modo de ligação entre ligante-receptor através da flexibilidade da proteína tornando o acoplamento em diferentes conformações no local da ligação no receptor, como também maximiza o desempenho da ligação sob função de pontuação e protocolos de acoplamento personalizáveis tornando um sistema configurável (MERK et al., 2018; SALMAS et al., 2017).

2.7. QSAR

A modelagem quantitativa da relação estrutura-atividade (QSAR) é uma abordagem computacional entre estrutura química do composto e propriedades (farmacodinâmicas ou farmacocinéticas) ou bioatividades mensuradas experimentalmente da molécula química (KUSEVA et al. 2019; MURATOV et al., 2020). É uma técnica muito aplicada na descoberta de fármacos auxiliados por software, e atualmente muitas publicações têm avançado nas áreas tradicionais de QSAR como predição de atividades biológicas e toxicológicas como também parâmetros farmacocinéticos desde absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) dos fármacos, cosméticos ou pesticidas (ALVES et al., 2018; BAN et al., 2017); resultando o QSAR como uma abordagem preditiva mais popular da química medicinal.

A base fundamental do QSAR baseia-se na hipótese de que a atividade exibida por um composto químico é completamente determinada pela sua estrutura molecular (SAAVEDRA et al., 2015). O QSAR utiliza as moléculas codificando-as por descritores

matemáticos (desde hidrofobicidade, parâmetros estéricos e eletrônicos) e os modelos estatísticos multivariados executam a seleção de variáveis e regressão linear múltipla estabelecendo a relação entre esses descritores e a bioatividade molecular (KUTSAROVA et al., 2021). O QSAR clássico é definido por modelos lineares (regressão) derivado de um conjunto pequeno de moléculas que compartilham a mesma atividade biológica; essa técnica prediz as modelagens na potência em função das modificações estruturais, sendo os compostos derivados de uma estrutura central diferenciando-se através dos substituintes (FUJITA; WINKLER, 2016). Por exemplo, a análise detalhada dos descritores moleculares envolvidos nos modelos descreve a dependência da atividade no número e tipo de átomos polares que afetam as propriedades hidrofóbicas/hidrofílicas causando uma influência proeminente nas atividades biológicas (BERNAL; SCHMIDT, 2019).

O modelo QSAR Toolbox é um sistema *in-silico* que fornece informações sobre propriedades toxicológicas, ecotoxicológicas e físico-químicas (MOMBELLI; PANDARDI, 2021). O objetivo desse trabalho foi avaliar o desempenho preditivo através da análise do grau de ecotoxicidade aguda dos compostos larvicidas sobre um conjunto de cinamatos e tionocinamatos sintéticos que são comparados com o inseticida utilizado no mercado, o Temefós, a fim de analisarmos a busca por moléculas larvicidas e com baixa toxicidade no combate ao *Ae. aegypti*. Esses descritores toxicológicos representam a chave molecular importante na predição ecotoxicológica dos análogos larvicidas.

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

Preparar e avaliar a atividade larvicida de uma coleção de cinamatos e tionocinamatos estruturalmente relacionados frente ao *Ae. aegypti*.

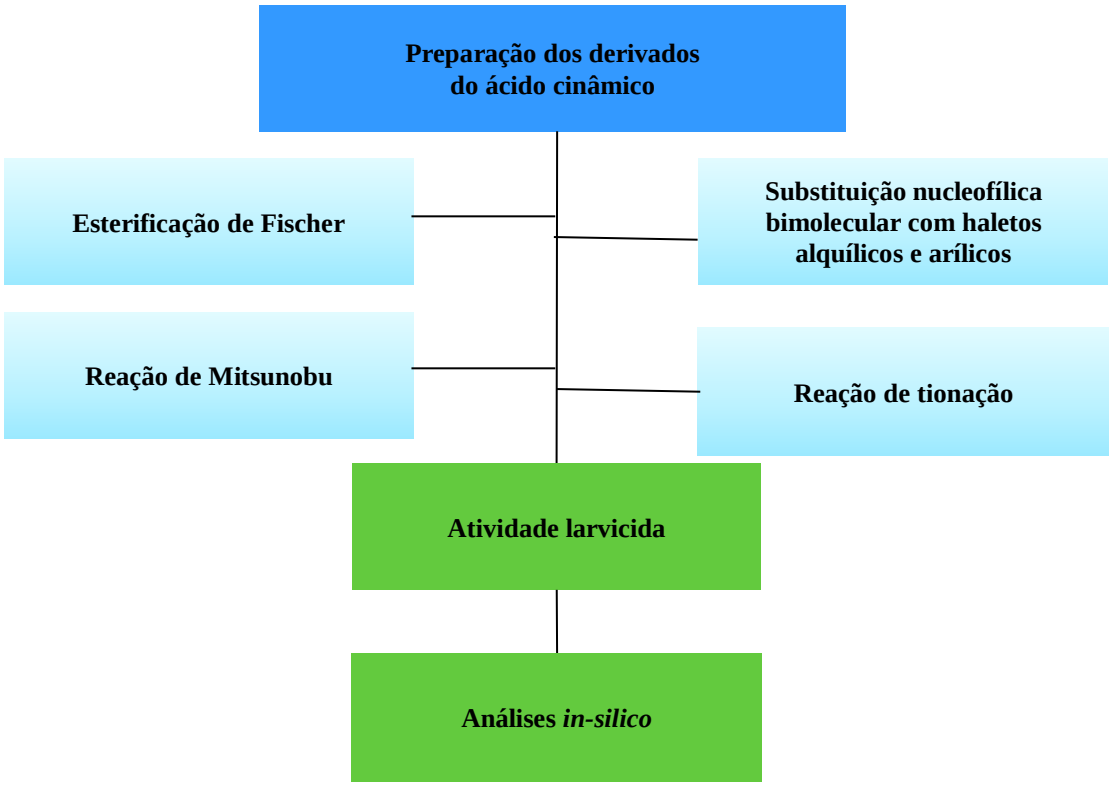
3.2. Específicos

- Preparar cinamatos e tionocinamatos potencialmente bioativos;
- Caracterizar os derivados do ácido cinâmico;
- Explorar o potencial larvicida dos derivados preparados frente às larvas (L4) de *Ae. aegypti*;
-Traçar uma relação estrutura-atividade (SAR) dos compostos avaliados e determinar influência dos grupos substituintes na atividade larvicida dos derivados;
- Realizar uma abordagem de docking molecular dos compostos mais potentes assistida por softwares computacionais dos dados experimentais;
- Fazer uma predição ecotoxicológica dos compostos larvicidas testados sobre algas, peixes e crustáceos;
- Contribuir para o desenvolvimento de novos agentes químicos bioativos em vetores de doenças negligenciadas.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Delineamento do estudo desenvolvido

O estudo desenvolvido na tese de doutorado foi estruturado conforme o **Esquema 1**.



Esquema 1. Delineamento da etapa química, atividade larvicida e métodos computacionais dos derivados do ácido cinâmico.

4.2. Etapa química

4.2.1. Etapa de preparação dos derivados do ácido cinâmico

O ácido cinâmico (**Figura 21**) foi utilizado como material de partida para preparar uma coleção de cinamatos e tionocinamatos, posteriormente testá-los frente às larvas do *Ae. aegypti*.

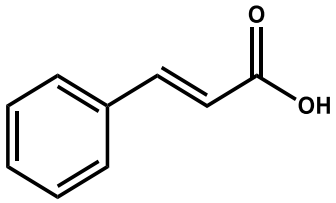
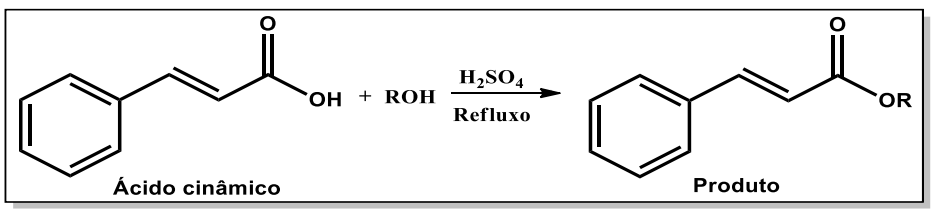


Figura 21. Estrutura química do ácido cinâmico.

Os compostos foram obtidos via quatro tipos de reações: a esterificação de Fischer; substituição nucleofílica bimolecular com haletos alquílicos e arílicos, reação de Mitsunobu e reação de tionação.

4.2.1.1. Esterificação de Fischer

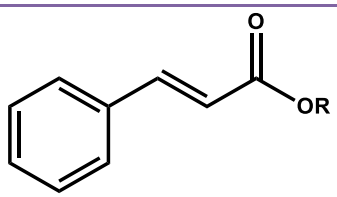
A esterificação de Fischer resultou em oito cinamatos: cinamato de metila (**1**), cinamato de etila (**2**), cinamato de propila (**3**), cinamato de isopropila (**4**), cinamato de 2-metóxi-etila (**5**), cinamato de butila (**6**), cinamato de pentila (**7**) e o cinamato de isopentila (**8**). O tempo reacional foi de 5–24 horas, essa variação foi proporcional a estrutura química dos compostos correspondente ao tamanho da cadeia carbônica, presença do heteroátomo e ramificações nos substituintes; assim quanto maior a cadeia e a presença de ramificação maior o tempo reacional, como também o heteroátomo oxigênio contribuiu para aumentar o tempo da reação na formação dos produtos. Os rendimentos variaram em 50,7–90,0%, sendo o composto **5** o de menor rendimento e o **3** o de maior rendimento (**Esquema 2**; **Tabela 3**).



(**1**) R = CH_3	(**5**) R = $CH_2CH_2OCH_3$
(**2**) R = CH_2CH_3	(**6**) R = $CH_2CH_2CH_2CH_3$
(**3**) R = $CH_2CH_2CH_3$	(**7**) R = $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$
(**4**) R = $CH(CH_3)_2$	(**8**) R = $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$

Esquema 2. Esquema geral da esterificação de Fischer utilizando como material de partida o ácido cinâmico e álcoois.

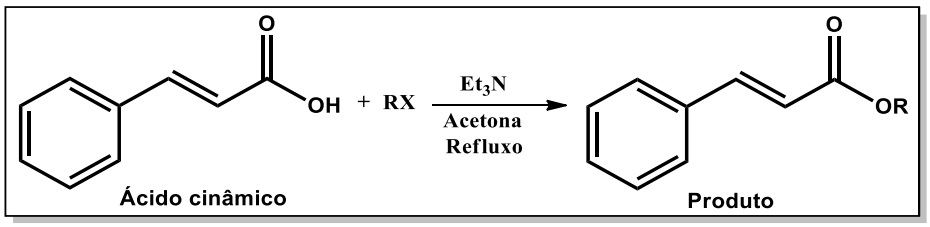
Tabela 3. Dados da esterificação de Fischer.



Composto	R	Fórmula molecular	Massa molar (g/mol)	Faixa de fusão (ºC)	Tempo de reação (h)	Quantidade (mg)	Rendimento (%)
1	CH_3	$C_{10}H_{10}O_2$	162,0681	33,3–34,0	5	222,6	81,3
2	C_2H_5	$C_{11}H_{12}O_2$	176,0837	–	5	252,3	84,9
3	C_3H_7	$C_{12}H_{14}O_2$	190,0994	–	8	144,4	90,0
4	C_3H_7	$C_{12}H_{14}O_2$	190,0994	–	10	138,2	86,1
5	C_3H_7O	$C_{12}H_{14}O_3$	206,0943	–	20	86,2	50,7
6	C_4H_9	$C_{13}H_{16}O_2$	204,1150	–	8	153,8	89,3
7	C_5H_{11}	$C_{14}H_{18}O_2$	218,1307	–	20	126,9	68,9
8	C_5H_{11}	$C_{14}H_{18}O_2$	218,1307	–	24	140,2	76,1

4.2.1.2. Reação com haletos alquílicos e arílicos

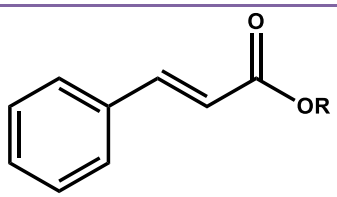
O cinamato de decila (**9**), cinamato de 4-cloro-benzila (**10**), cinamato de 4-bromo-benzila (**11**), cinamato de 3,5-dimetil-benzila (**12**), cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila (**13**), cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**), cinamato de 2-metil-naftaleno (15) e cinamato de 4-hidróxi-fenetila (**16**) foram obtidos pela substituição nucleofílica bimolecular com haletos alquílicos e arílicos, segundo o **Esquema 3**. De acordo com a **Tabela 4**, os produtos foram obtidos com tempo reacional de 24–48 horas. O composto formado com maior tempo reacional foi o **16**. Os rendimentos variaram de 21,4–67,0%, sendo o **16** o de menor rendimento, enquanto o **9** formou-se com maior rendimento. Dentre os oito cinamatos, o **12**, **13** e o **14** são inéditos na literatura.



(**9**) R = $CH_2(CH_2)_7CH_2CH_3$ (**13**) R = $CH_2C_6H_4$-4-SCF_3
(**10**) R = $CH_2C_6H_4$-4-Cl (**14**) R = $CH_2C_6H_4$-3-CF_3
(**11**) R = $CH_2C_6H_4$-4-Br (**15**) R = $CH_2C_{10}H_7$
(**12**) R = $CH_2C_6H_3$-3,5-$(CH_3)_2$ (**16**) R = $CH_2CH_2C_6H_4$-4-OH

Esquema 3. Esquema geral da substituição nucleofílica bimolecular utilizando ácido cinâmico e haleto alquílico ou arílico em acetona sob refluxo.

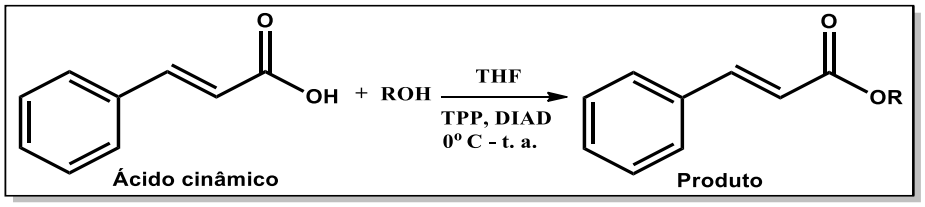
Tabela 4. Dados da reação com haletos alquílicos e arílicos.



Composto	R	Fórmula molecular	Massa molar (g/mol)	Faixa de fusão (ºC)	Tempo de reação (h)	Quantidade (mg)	Rendimento (%)
9	$C_{10}H_{21}$	$C_{19}H_{28}O_2$	288,2089	–	24	260,7	67,0
10	C_7H_6Cl	$C_{16}H_{13}O_2Cl$	272,0604	58,2–59,1	24	243,5	66,2
11	C_7H_6Br	$C_{16}H_{13}O_2Br$	316,0099	77,4–78,2	24	175,0	40,9
12	C_9H_{11}	$C_{18}H_{18}O_2$	266,1307	–	24	170,0	47,3
13	$C_8H_6F_3S$	$C_{17}H_{13}F_3O_2S$	338,0588	56,6–57,4	24	192,0	42,0
14	$C_8H_6F_3$	$C_{17}H_{13}F_3O_2$	306,0868	60,4–61,4	24	235,4	56,9
15	$C_{13}H_9$	$C_{20}H_{16}O_2$	288,1150	50,4–51,4	24	135,0	34,7
16	C_8H_9O	$C_{17}H_{16}O_3$	268,1099	135,5–136,2	48	77,4	21,4

4.2.1.3. Reação de Mitsunobu

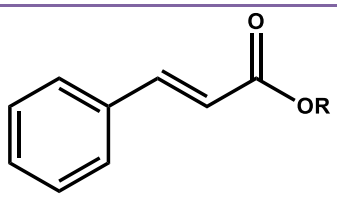
O cinamato de hexila (**17**), cinamato de dodecila (**18**), cinamato de fenetila (**19**), cinamato de 4-metil-bifenila (**20**), cinamato de benzila (**21**), cinamato de 4-metil-benzila (**22**), cinamato de 4-isopropil-benzila (**23**), cinamato de 4-nitro-benzila (**24**), cinamato de 4-metóxi-benzila (**25**), cinamato de 3-metóxi-benzila (**26**), cinamato de 4-hidróxi-benzila (**27**), cinamato de 4-hidróxi-3-metóxi-benzila (**28**), foram preparados via reação de Mitsunobu, **Esquema 4**. De acordo com a **Tabela 5**, os tempos reacionais foram 48–72 horas, os derivados com maiores tempos reacionais foram o **20**, **21** e o **27**, que são compostos arílicos sem substituintes e um derivado com substituinte hidroxila. Os rendimentos variaram entre 10,9–69,2%, sendo o **28** o de menor rendimento e o **18** o de maior rendimento. Os produtos **23** e **28** são inéditos na literatura.



(17) R = $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$
(18) R = $CH_2CH_2(CH_2)_8CH_2CH_3$
(19) R = $CH_2CH_2C_6H_5$
(20) R = $CH_2C_6H_4C_6H_5$
(21) R = $CH_2C_6H_5$
(22) R = $CH_2C_6H_4$-4-CH_3
(23) R = $CH_2C_6H_4$-4-$CH(CH_3)_2$
(24) R = $CH_2C_6H_4$-4-NO_2
(25) R = $CH_2C_6H_4$-4-OCH_3
(26) R = $CH_2C_6H_4$-3-OCH_3
(27) R = $CH_2C_6H_4$-4-OH
(28) R = $CH_2C_6H_3$-3-OCH_3-4-OH

Esquema 4. Esquema geral da reação de Mitsunobu utilizando como material de partida o ácido cinâmico e álcool alifático ou aromático.

Tabela 5. Dados da reação de Mitsunobu.



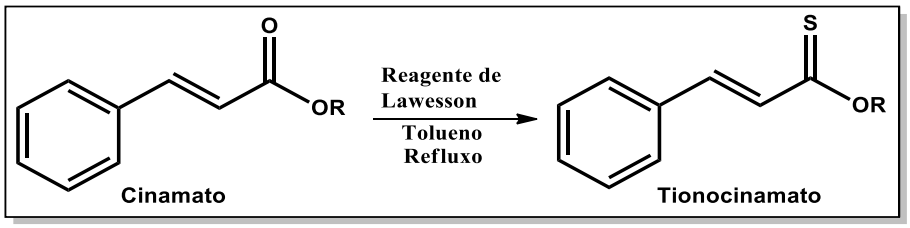
Composto	R	Fórmula molecular	Massa molar (g/mol)	Faixa de fusão (ºC)	Tempo de reação (h)	Quantidade (mg)	Rendimento (%)
17	C_6H_{13}	$C_{15}H_{20}O_2$	232,1463	–	48	90,4	57,7
18	$C_{12}H_{25}$	$C_{21}H_{32}O_2$	316,2402	–	48	147,7	69,2
19	C_8H_9	$C_{17}H_{16}O_2$	252,1150	48,2–49,0	48	60,8	35,7
20	$C_{13}H_{11}$	$C_{22}H_{18}O_3$	314,1307	74,3–75,1	72	60,5	28,3
21	C_7H_7	$C_{16}H_{14}O_2$	238,0994	32,0–32,8	72	85,1	52,9
22	C_8H_9	$C_{17}H_{16}O_2$	252,1150	40,0–40,8	48	108,6	63,8
23	$C_{10}H_{14}$	$C_{19}H_{20}O_2$	280,1463	–	48	99,1	52,4
24	$C_7H_7NO_2$	$C_{16}H_{13}NO_4$	283,0845	115,8–116,6	48	118,6	62,0
25	C_8H_9O	$C_{17}H_{16}O_3$	268,1099	59,0–60,0	48	117,3	64,8
26	C_8H_9O	$C_{17}H_{16}O_3$	268,1099	–	48	75,2	41,5
27	C_7H_8O	$C_{16}H_{14}O_3$	254,0943	102,5–103,4	72	21,8	12,7
28	$C_8H_{11}O_2$	$C_{17}H_{16}O_4$	284,1049	–	48	20,9	10,9

Os cinamatos **1-28** foram preparados por três metodologias distintas, citadas acima: na esterificação de Fischer, preparou-se os ésteres alquílicos até cinco átomos de carbono (**1-8**), pois álcoois de elevado peso molecular causam emulsões, reduz o rendimento devido formação de subprodutos, não sendo favoráveis nesta metodologia química; enquanto a reação de Mitsunobu, partimos também do mesmo material de partida e álcoois alquílicos de cadeia longa e arílicos, resultando em seus respectivos ésteres (**17-28**). Uma alternativa para utilizar apenas uma reação de esterificação envolvendo o ácido carboxílico e o álcool, seria a reação de esterificação catalisada por solventes eutéticos escuros (DES), segundo a metodologia De Gruyter (UNLUR; ARIKAWA; TAKAÇ, 2019), entretanto o laboratório de química farmacêutica da UFPB não possuia esse solvente e isso desencadeou a preparação de uma metodologia de esterificação utilizando álcoois como reagente. Ao passo que, a reação de substituição nucleofílica bimolecular, utilizou o material de partida e os haletos alquílicos e arílicos resultando nos cinamatos (**9-16**).

4.2.1.4. Reação de tionação

O tionocinamato de isopropila (**29**), tionocinamato de butila (**30**)**,** tionocinamato de pentila (**31**) e tionocinamato de benzila (**32**), foram preparados pela reação de tionação, **Esquema 5**. Conforme mostrado na **Tabela 6**, os tempos reacionais foram 48–72 horas,

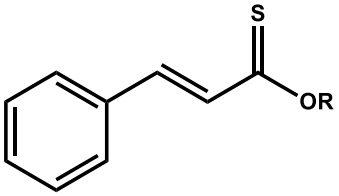
em que o **32** exigiu o maior tempo reacional para formação do produto. Os rendimentos variaram entre 14,6–24,6%, sendo o éster **32** o de menor rendimento e o **31** o de maior rendimento. Ambos esses produtos, **31** e **32**, são inéditos na literatura.



(**29**) R = $CH(CH_3)_2$
(**30**) R = $CH_2CH_2CH_2CH_3$
(**31**) R = $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$
(**32**) R = $CH_2C_6H_5$

Esquema 5. Esquema geral da reação de tionação utilizando o cinamato de melhor perfil larvicida e o reagente de Lawesson.

Tabela 6. Dados da reação de tionação.



Composto	R	Fórmula molecular	Massa molar (g/mol)	Faixa de fusão (ºC)	Tempo de reação (h)	Quantidade (mg)	Rendimento (%)
29	C_3H_7	$C_{12}H_{14}OS$	206,0765	–	48	66,5	23,9
30	C_4H_9	$C_{13}H_{16}OS$	220,0922	–	48	62,0	20,9
31	C_5H_{11}	$C_{14}H_{18}OS$	234,1078	–	48	77,8	24,6
32	C_7H_7	$C_{16}H_{14}OS$	254,0765	–	72	50,0	14,6

4.3. Identificação estrutural dos derivados do ácido cinâmico

A caracterização estrutural dos compostos foi estabelecida através de dados de IV, RMN de ^{1}H e ^{13}C e Espectrometria de Massas.

4.3.1. Interpretação dos espectros de infravermelho dos compostos (1–32)

A análise dos espectros de infravermelho dos derivados do ácido cinâmico foi realizada segundo os dados da literatura de Silverstein e Webster (2007); Pavia e colaboradores (2010). Pode-se evidenciar a presença de grupos funcionais que são importantes para identificação da molécula.

Na análise dos espectros dos diferentes análogos, as estruturas moleculares dos compostos **1**–**32** apresentam o mesmo núcleo fenilpropanóide oriundo do ácido cinâmico, com bandas de absorção na região acima de 3000 cm^{-1} referentes ao estiramento de **C-H** sp^2, para os alcenos é entre 3100–3000 cm^{-1} e os aromáticos 3150–3050 cm^{-1}, juntamente com bandas de absorção de dobramento do anel **C=C** que ocorre aos pares nas regiões de 1600 e 1475 cm^{-1} e sugerem a presença do anel aromático, como também **C=C** de alceno na região de 1680–1600 cm^{-1}; bandas de estiramento **C=O** na faixa de 1750–1730 cm^{-1} características de carbonilas de ésteres, no entanto observamos a diminuição da frequência de absorção da carbonila devido à conjugação da dupla ligação da cadeia lateral α,β-insaturado com o grupo carbonila, resultando um caráter de ligação simples para as ligações duplas, apresentando bandas na faixa de 1719–1688 cm^{-1} observado nos ésteres de **1**–**28**; estiramento **C-O** atribuída a esta ligação no éster e tionoéster que aparecem com duas bandas na faixa de 1300 a 1000 cm^{-1}; e bandas de estiramento **C=S** na faixa de 1200–1050 cm^{-1} representando os tionocinamatos **29**–**32** (KUMAR et al., 2011). Esses resultados são apresentados na **Tabela 7**, **página 81-82**.

Os análogos alquílicos apresentam bandas de estiramento **C-H** de alcano por volta de 3000 cm^{-1}, grupos metilenos com absorção de dobramento em 1465 cm^{-1} e grupos metila em 1375 cm^{-1}.

Nos derivados arílicos, temos a banda de dobramento nas regiões de 900–690 cm^{-1}, e para cada substituinte presente numa determinada posição (*meta* e/ou *para*), analisou uma ou mais bandas característica naquela zona de frequência. Para os substituintes presentes na posição *para*, observamos uma banda forte de vibração de dobramento na região entre 800–850 cm^{-1}; e os substituintes da posição *meta* são evidenciadas três bandas, nas regiões 700–900 cm^{-1}. Em relação à ligação do substituinte com o carbono do anel aromático, para o substituinte cloreto (**Cl-C$_{ANEL}$**) a absorção ocorre entre 1100–1035 cm^{-1}; com o substituinte brometo (**Br-C$_{ANEL}$**) aparece na região

entre 1075–1030 cm^{-1}; já com o substituinte hidroxila (**O-H**) apresenta-se como uma banda larga de estiramento próximo a região de 3400 cm^{-1}, juntamente com o dobramento (**C-O-H**) em 1440–1220 cm^{-1}; e com o nitrocomposto aromático (**N=O**) é representado por dois picos de estiramento em 1550–1490 e 1350–1315 cm^{-1}.

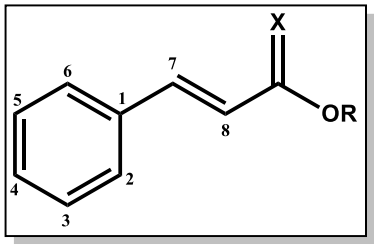
Tabela 7. Assinalamentos de IV dos derivados do ácido cinâmico (**1**–**32**).

-	ν (C-H) sp^2 AROM.	ν (C-H) sp^2 ALCENO	ν (C-H) sp^3	ν (C=O) ÉSTER	ν (C=C) ALCENO	ν (C=C) AROM.	ν (C-O) ÉSTER	ν (C-H) AROM.
1	3067	3036	2945	1717	1638	1578 1454	1315 1171	772
2	3061	3028	2982	1712	1639	1578 1450	1312 1177	768
3	3064	3032	2969	1714	1639	1579 1450	1313 1174	768
4	3063	3030	2981	1710	1639	1579 1450	1309 1176	768
5	3063	3032	2930	1715	1638	1578 1451	1312 1173	768
6	3063	3030	2961	1714	1639	1579 1451	1311 1172	768
7	3065	3032	2959	1714	1639	1579 1450	1311 1171	767
8	3064	3034	2960	1714	1639	1579 1451	1311 1168	767
9	3062	3029	2926	1715	1639	1579 1450	1310 1169	767
10	3065	3024	2963	1710	1639	1594 1446	1312 1163	770
11	3064	3027	2957	1719	1634	1579 1448	1307 1154	768
12	3062	3028	2956	1712	1638	1579 1450	1310 1164	767
13	3060	3033	2952	1709	1638	1580 1452	1315 1183	767
14	3063	3036	2976	1711	1638	1577 1451	1332 1169	772
15	3054	3028	2989	1710	1638	1575 1448	1315 1187	769
16	3064	3030	2963	1693	1634	1577 1446	1312 1170	769
17	3064	3034	2958	1715	1639	1579 1451	1311 1171	768
18	3063	3028	2926	1715	1639	1579 1451	1310 1169	767
19	3066	3030	2976	1710	1638	1577 1451	1314 1173	769
20	3077	3030	2960	1711	1640	1579 1450	1312 1164	763

-	ν (C-H) sp^2 AROM.	ν (C-H) sp^2 ALCENO	ν (C-H) sp^3	ν (C=O) ÉSTER	ν (C=C) ALCENO	ν (C=C) AROM.	ν (C-O) ÉSTER	ν (C-H) AROM.
21	3066	3032	2921	1717	1637	1578 1450	1309 1163	767
22	3051	3027	2922	1704	1640	1574 1448	1310 1187	768
23	3062	3029	2961	1714	1638	1578 1450	1310 1163	767
24	3083	3067	2968	1709	1632	1606 1450	1312 1158	749
25	3051	3035	2957	1702	1643	1610 1452	1249 1176	770
26	3061	3032	2939	1713	1638	1605 1451	1269 1166	768
27	3064	3029	2979	1688	1637	1612 1450	1314 1186	769
28	3063	3028	2934	1710	1638	1605 1452	1279 1165	769

-	ν (C-H) sp^2 AROM.	ν (C-H) sp^2 ALCENO	ν (C-H) sp^3	-	ν (C=S)	ν (C=C) AROM.	ν (C-O) TIONO ÉSTER	ν (C-H) AROM.
29	3062	3032	2979		1262	1577 1450	1308 1187	754
30	3064	3030	2960		1251	1577 1450	1310 1172	752
31	3064	3032	2957		1254	1577 1450	1308 1172	752
32	3060	3030	2924		1260	1573 1449	1306 1163	756

4.3.2. Interpretação dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos 1 a 32



(**1**) X = O, R = CH_3
(**2**) X = O, R = CH_2CH_3
(**3**) X = O, R = $CH_2CH_2CH_3$
(**4**) X = O, R = CH_3CHCH_3
(**5**) X = O, R = $CH_2CH_2OCH_3$
(**6**) X = O, R = $CH_2CH_2CH_2CH_3$
(**7**) X = O, R = $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$
(**8**) X = O, R = $CH_2CH_2CHCH_3CH_3$
(**9**) X = O, R = $CH_2CH_2(CH_2)_6CH_2CH_3$
(**10**) X = O, R = $CH_2C_6H_4$-4-Cl
(**11**) X = O, R = $CH_2C_6H_4$-4-Br
(**12**) X = O, R = $CH_2C_6H_3$-3,5-$(CH_3)_2$
(**13**) X = O, R = $CH_2C_6H_4$-4-SCF_3
(**14**) X = O, R = $CH_2C_6H_4$-3-CF_3
(**15**) X = O, R = $CH_2C_{10}H_7$
(**16**) X = O, R = $CH_2CH_2C_6H_4$-4-OH
(**17**) X = O, R = $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$
(**18**) X = O, R = $CH_2CH_2(CH_2)_8CH_2CH_3$
(**19**) X = O, R = $CH_2CH_2C_6H_5$
(**20**) X = O, R = $CH_2C_6H_4C_6H_5$
(**21**) X = O, R = $CH_2C_6H_5$
(**22**) X = O, R = $CH_2C_6H_4$-4-CH_3
(**23**) X = O, R = $CH_2C_6H_4$-4-$CH(CH_3)_2$
(**24**) X = O, R = $CH_2C_6H_4$-4-NO_2
(**25**) X = O, R = $CH_2C_6H_4$-4-OCH_3
(**26**) X = O, R = $CH_2C_6H_4$-3-OCH_3
(**27**) X = O, R = $CH_2C_6H_4$-4-OH
(**28**) X = O, R = $CH_2C_6H_3$-3-OCH_3-4-OH
(**29**) X = S, R = CH_3CHCH_3
(**30**) X = S, R = $CH_2CH_2CH_2CH_3$
(**31**) X = S, R = $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$
(**32**) X = S, R = $CH_2C_6H_5$

Esquema 6. Esquema geral da estrutura química dos derivados do ácido cinâmico.

A análise dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio e carbono dos derivados do ácido cinâmico foi realizada segundo os dados da literatura de Pavia e colaboradores (2010). Foi evidenciado e caracterizado a presença das estruturas moleculares e a composição química dos derivados do ácido cinâmico.

Conforme mostrado no **Esquema 6**, os espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos derivados do ácido cinâmico apresentam 7 (sete) hidrogênios em comum (**H-2**, **H-3**, **H-4**, **H-5**, **H-6**, **H-7**, **H-8**) sendo 5 (cinco) do anel aromático e 2 (dois) olefínicos da cadeia lateral ligada na posição 1 (um) do anel aromático; como também 9 (nove) carbonos em comum (**C-1**, **C-2**, **C-3**, **C-4**, **C-5**, **C-6**, **C-7**, **C-8**, **C=O**), sendo 6 (seis) do aromáticos e 3 (três) da cadeia lateral com a presença da carbonila do éster, enquanto que os tionoésteres evidencia a presença das tiocarbonilas **C=S**, com descolamento acima de 200 ppm.

Os sinais de hidrogênios obtidos em ($CDCl_3$, 400 MHz), referente ao composto **13**, foram: inicialmente caracterizamos os hidrogênios olefínicos, com dois dubletos em δ 7,76 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H), δ 6,51 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H), atribuídos aos hidrogênios **H-7**

e **H-8**, respectivamente, e a configuração *trans* é confirmada pela constante de acoplamento (*J* = 16,0 Hz); enquanto os hidrogênios aromáticos apresenta dois multipletos δ 7,55–7,53 (*m*, 2H) e δ 7,41–7,39 (*m*, 3H) concedido aos hidrogênios **H-2** e **H-6** para primeiro multipleto, e, **H-3**, **H-4** e **H-5**, para segundo deslocamento, visto na na **Tabela 11**, **página 97**. Os demais hidrogênios dos grupos substituintes apresentam constantes de acoplamento semelhantes que evidenciam o acoplamento que ocorre entre os hidrogênios vizinhos e os sinais dos hidrogênios metilênicos e metílicos das cadeias laterais saturadas, assim como os sinais metínicos dos hidrogênios aromáticos, mostrados nas **Tabelas 8**–**15, Páginas 94**–**101**.

Os dados de RMN ^{13}C, evidenciados na **Tabela 16**–**18**, **Páginas 102**–**104**, apresentam valores de deslocamentos químicos que confirmam também a identidade dos compostos. Para os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C, os sinais obtidos em ($CDCl_3$, 100 MHz), correspondente ao composto **13**, foram: δ 166,70 característico de **C=O** de éster, dois sinais próximos na região δ 128,31 e δ 129,08 atribuídos aos carbonos **C-2** e **C-6**, **C-3** e **C-5**, respectivamente, sinal δ 134,35 (**C-1**), sinal δ 130,67 (**C-4**), sinais δ 145,83 e δ 117,55 concedidos aos carbonos **C-7** e **C-8**, respectivamente, como mostrado na **Tabela 17**, **página 103**. Além desses sinais, também são evidenciados os deslocamentos químicos dos carbonos dos grupos substituintes saturados e aromáticos, confirmando a estrutura de cada composto. A respeito dos tionocinamatos, os compostos **29**–**32** apresentaram valores muito similares do **C-1**, **C-2**, **C-3**, **C-4**, **C-5** e **C-6**, entretanto ocorre um maior deslocamento para os carbonos **C-7**, **C-8** e **C=S**, visto como exemplo do composto **30** na região de 140,40; 129,12 e 210,67 ppm respectivamente, visto na **Tabela 18**, **página 104**.

A atribuição dos sinais correspondentes aos hidrogênios assim como aos carbonos foi efetuada por comparação com dados publicados na literatura para compostos idênticos ou análogos.

Em relação aos espectros aos compostos inéditos na literatura, foram sete: **12**, **13**, **14**, **23**, **28**, **31** e **32**. O cinamato de 3,5-dimetil-benzila (**12**) e o cinamato de 4-isopropil-benzila (**23**), a análise de seus dados espectrais foi embasada segundo os dados do cinamato de 4-metil-benzila (**22**), (GUNTREDDI, VANJARI e SINGH, 2014). No primeiro caso a diferença está na posição 3 e 5 do grupo -metila no anel benzila do **12** evidenciados em 138,37 ppm (**C-3'**, **C-5'**) e 21,55 ppm (**C-8'**) no RMN ^{13}C (**Figura 22**, **Tabela 17**, **página 103**) e δ 2,34 (*s*, 6H, **H-8'**) no RMN ^{1}H (**Figura 22**, **Tabela 10**, **página 96**), enquanto no **22** temos 138,26 ppm (**C-4'**) e 21,41 ppm (**C-8'**) no RMN ^{13}C (**Figura 23**, **Tabela 17**, **página 103**) e δ 2,35 (*s*, 3H, **H-8'**) no RMN ^{1}H (**Figura 23**,

Tabela 13, **página 99**); já o segundo composto, o **23**, a única diferença entre eles é o substituinte -isopropila ligado ao anel benzila na posição 4, nas regiões 149,23 ppm (**C-4'**), 34,01 ppm (**C-8'**) e 24,09 ppm (**C-9'**) no RMN ^{13}C (**Figura 24**, **Tabela 18**, **página 104**) e no RMN ^{1}H (**Figura 24**, **Tabela 13**, **página 99**) nas regiões de δ 2,94 (*sept*, *J* = 7,2 Hz, 1H, **H-8'**) e δ 1,27 (*d*, *J* = 7,2 Hz, 6H, **H-9'**).

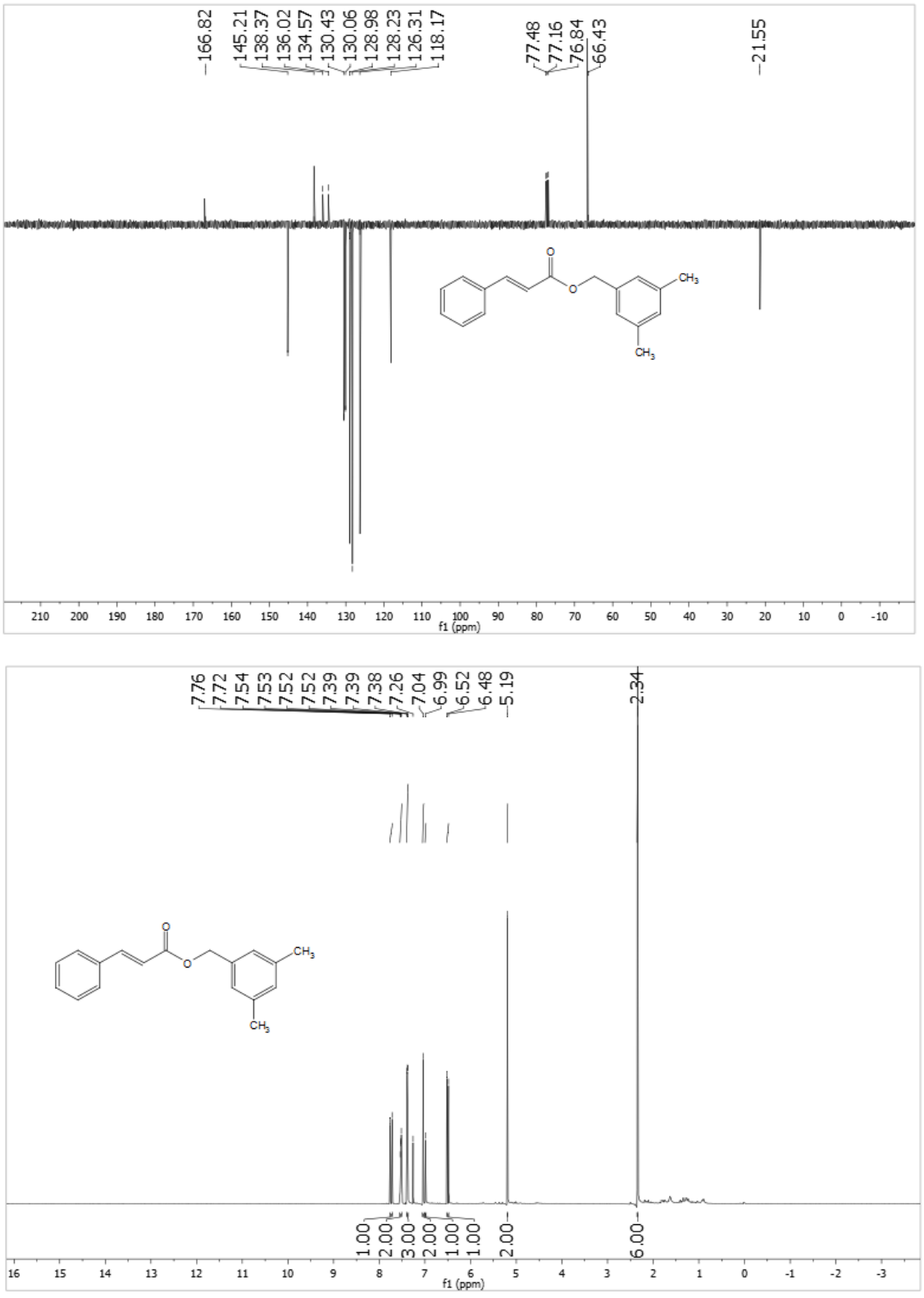


Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C e ^{1}H (100/400 MHz, $CDCl_3$) do composto **12**.

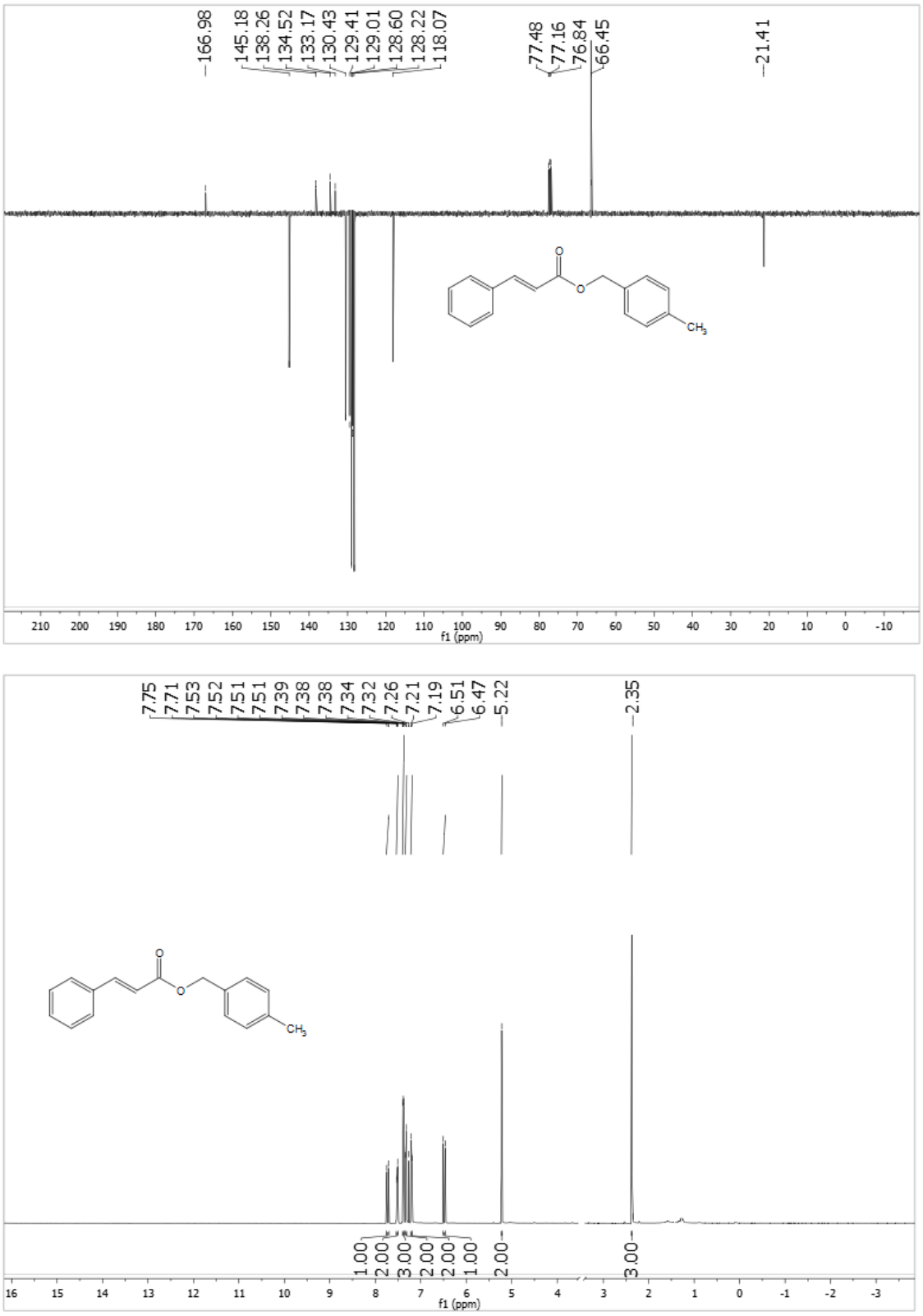


Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C e ^{1}H (100/400 MHz, $CDCl_3$) do composto **22**.

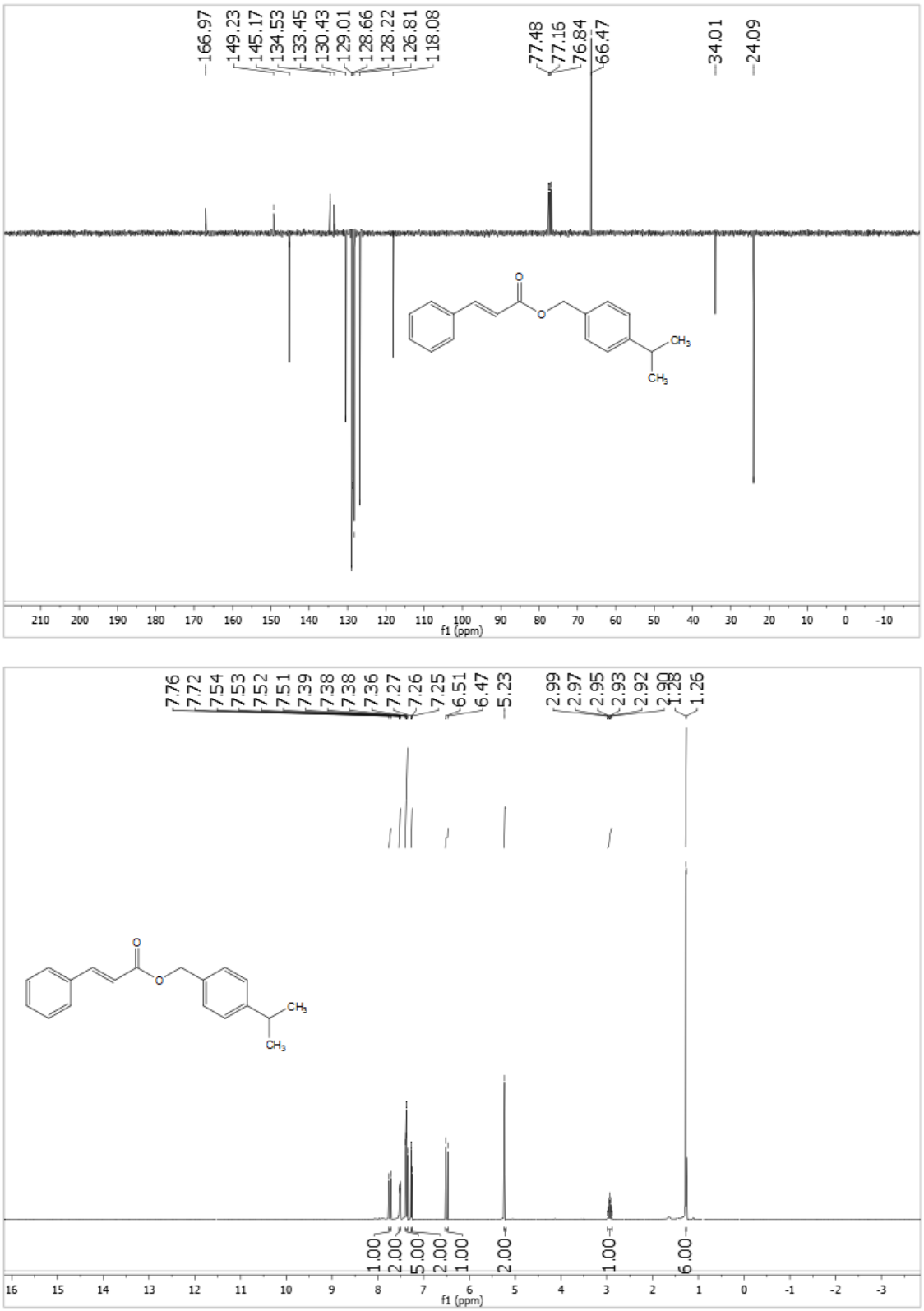


Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C e ^{1}H (100/400 MHz, $CDCl_3$) do composto **23**.

No tocante ao cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila (**13**) e o cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**), seus espectros foram comparados com os compostos que apresentaram o grupamento -tiometiltriflúor (LIU; XU; QING, 2019), considerando a

influência dos deslocamentos químicos em 139,37 ppm (**C-8'**), 136,63 ppm (**C-3'**, **C-5'**) e 131,20 ppm (**C-4'**) no RMN ^{13}C para **13** (**Figura 25**, **Tabela 17**, **página 103**), um ambiente bastante desprotegido devido ao átomo de enxofre ligado diretamente na posição 4' do anel benzila; enquanto o composto **14** tem substituinte -metiltriflúor (WANG et al., 2018; WANG et al., 2014) ligado a posição 3' do anel benzila mostrados em 131,34 ppm (**C-3'**) e 131,02 ppm (**C-8'**) no RMN 2D–Broadband (**Figura 26**, **Tabela 17**, **página 103**).

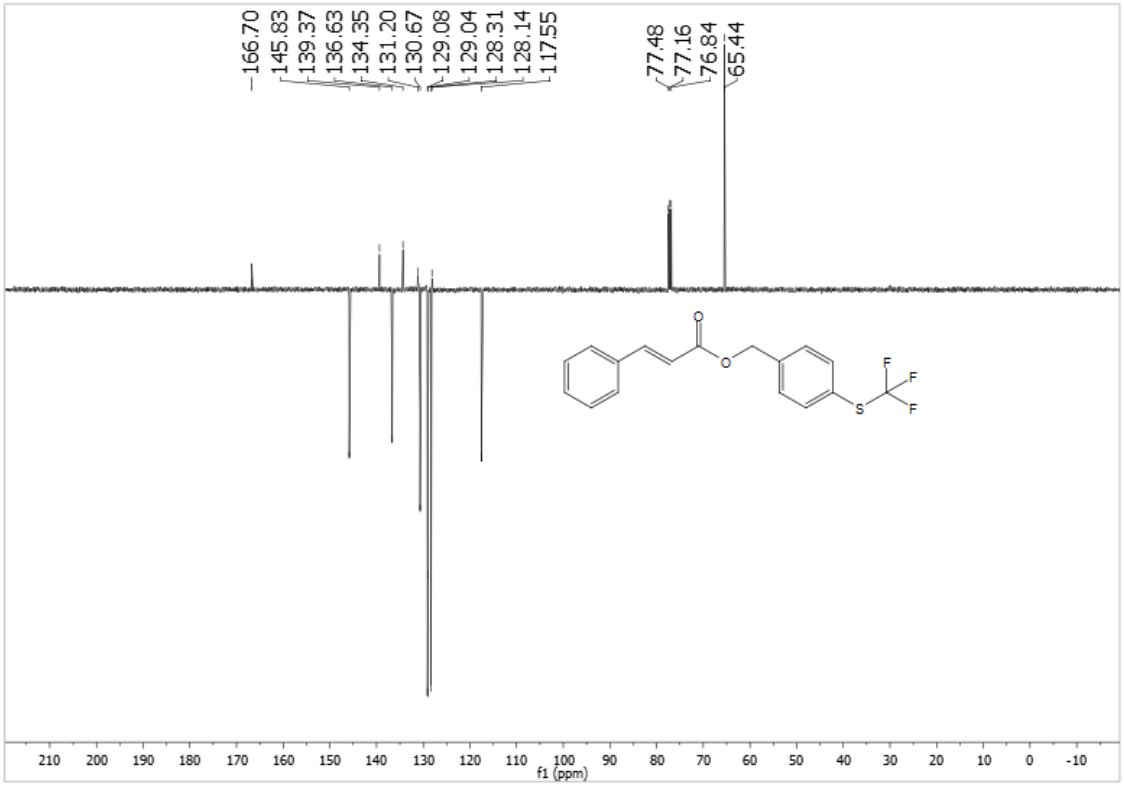


Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) do composto **13**.

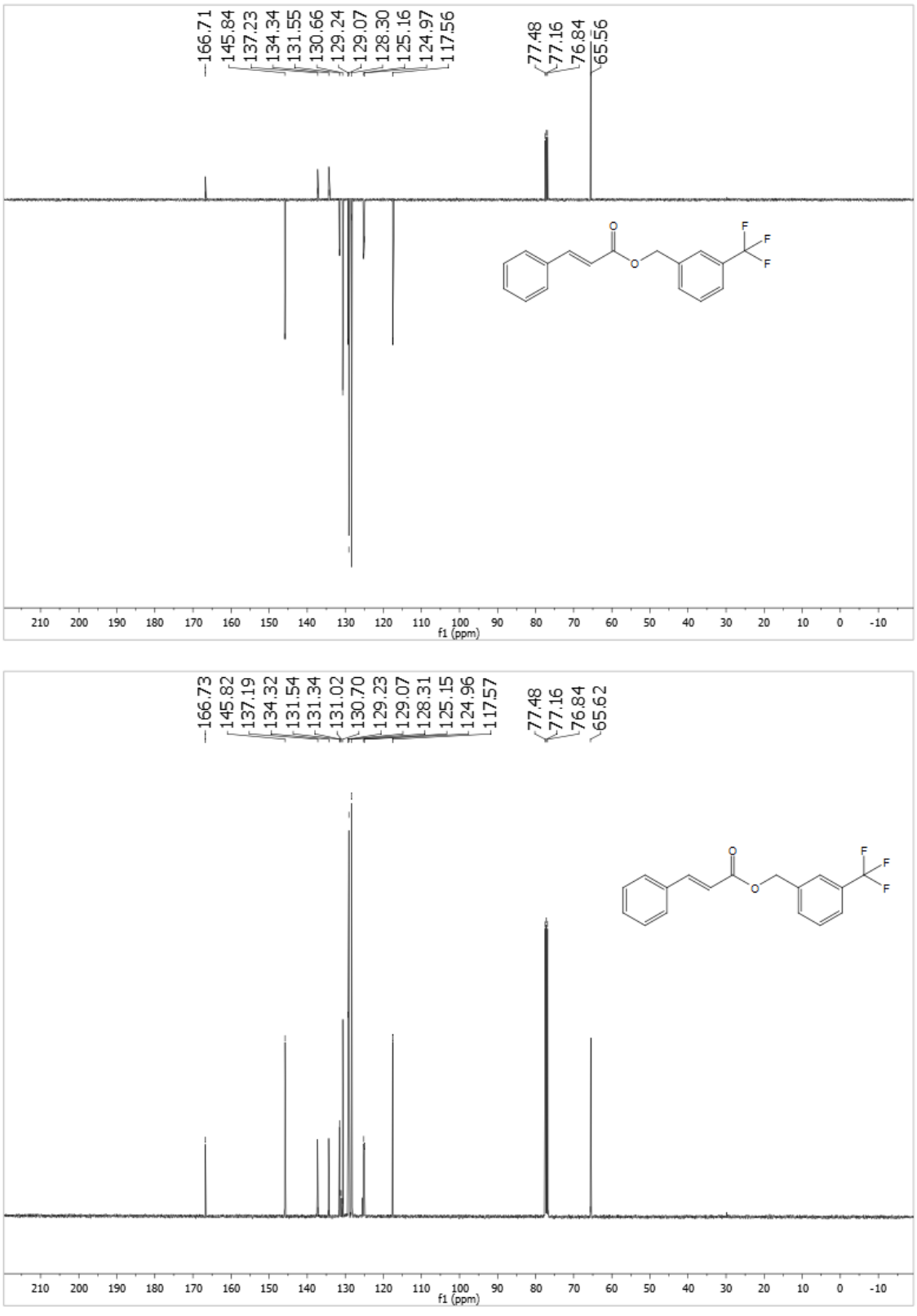


Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C-BB (100 MHz, $CDCl_3$) do composto **14**.

O cinamato de 4-hidróxi-3-metóxi-benzila (**28**) foi baseado segundo o espectro do cinamato de 3,4-dimetóxi-benzila, (LUTJEN et al. 2018), sendo os sinais 146,67 ppm (**C-3'**) e 145,99 ppm (**C-4'**) mais desprotegidos em relação aos demais por estarem

diretamente ligados ao oxigênio, elemento eletronegativo, além do sinal da metila da metoxila em 56,10 ppm (**C-8'**) no RMN ^{13}C (**Figura 27**, **Tabela 18**, **página 104**) ratificado no δ 3,92 (*s*, 3H, **H-8'**) no RMN ^{1}H (**Figura 27**, **Tabela 14**, **página 100**).

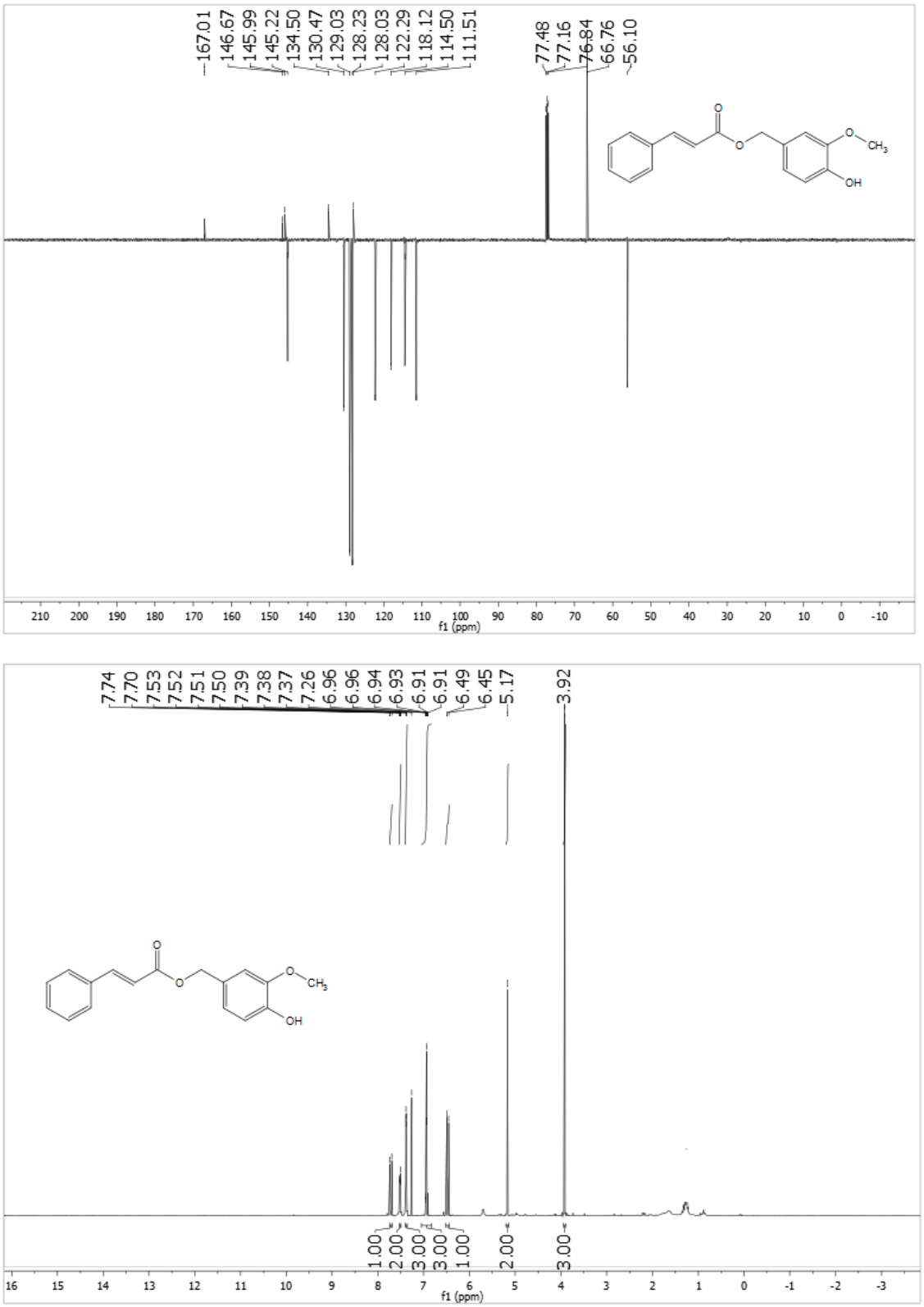


Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C e ^{1}H (100/400 MHz, $CDCl_3$) do composto **28**.

No tionocinamato de pentila (**31**) e o tionocinamato de benzila (**32**), ambos os espectros foram comparados com os dados da literatura de Kumar e colaboradores (2011), em que neste estudo foram sintetizados quatro tionocinamatos, o de etila, propila, isopropila e butila, logo o composto **31** diferencia-se do tionocinamato de butila por um grupo metilênico adicional na cadeia carbônica. Desta forma, observou-se na região de sinais alifáticos o sinal em 14,12 ppm (**C-5'**) no RMN ^{13}C (**Figura 28**, **Tabela 18**, **página 104**, que apresenta os mesmos picos do substituinte pentila do cinamato de pentila (**7**) (**Figura 29**, **Tabela 16**, **página 102**) corroborado no δ 0,95 (*t*, *J* = 7,0 Hz, 3H, **H-5'**) do RMN ^{1}H (**Figura 28**, **Tabela 15**, **página 101**) e também apresenta o pico da tionocarbonila no sinal de 210,64 ppm (**C=S**); enquanto o **32**, apresenta o mesmo pico da tionocarbonila em 210,06 ppm (**C=S**) no RMN ^{13}C (**Figura 30**, **Tabela 18**, **página 104**) e o substituinte anel benzila com os deslocamentos similares do cinamato de benzila (**21**) (**Figura 31**, **Tabela 17**, **página 103**), (LUTJEN et al., 2018). Todas as ampliações desses espectros são ilustradas no tópico **8** dos respectivos espectros.

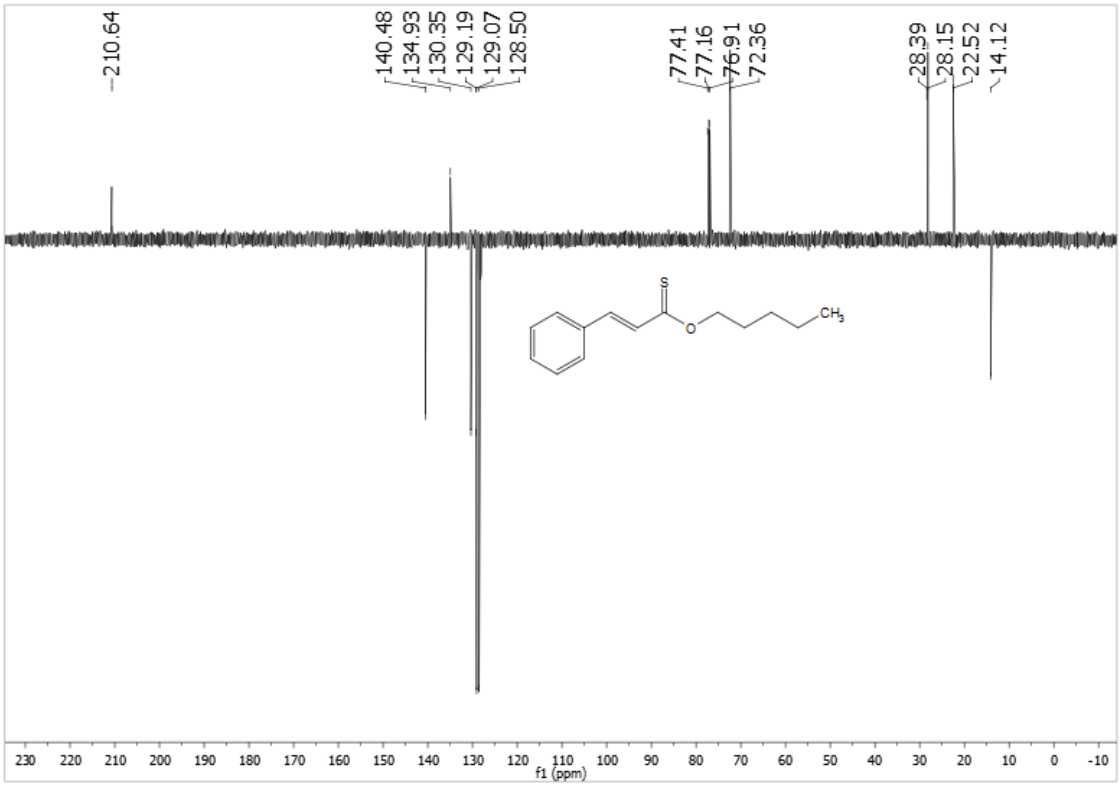


Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) do composto **31**.

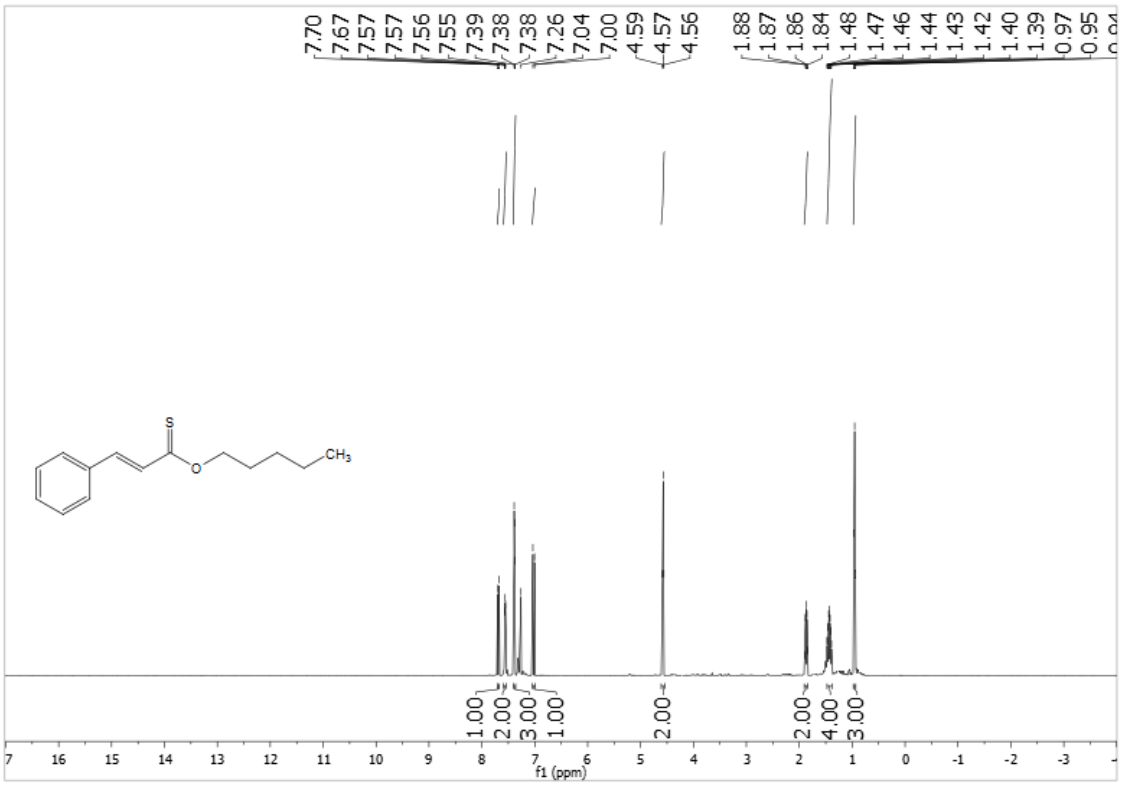


Figura 29. Espectro de RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) do composto **31**.

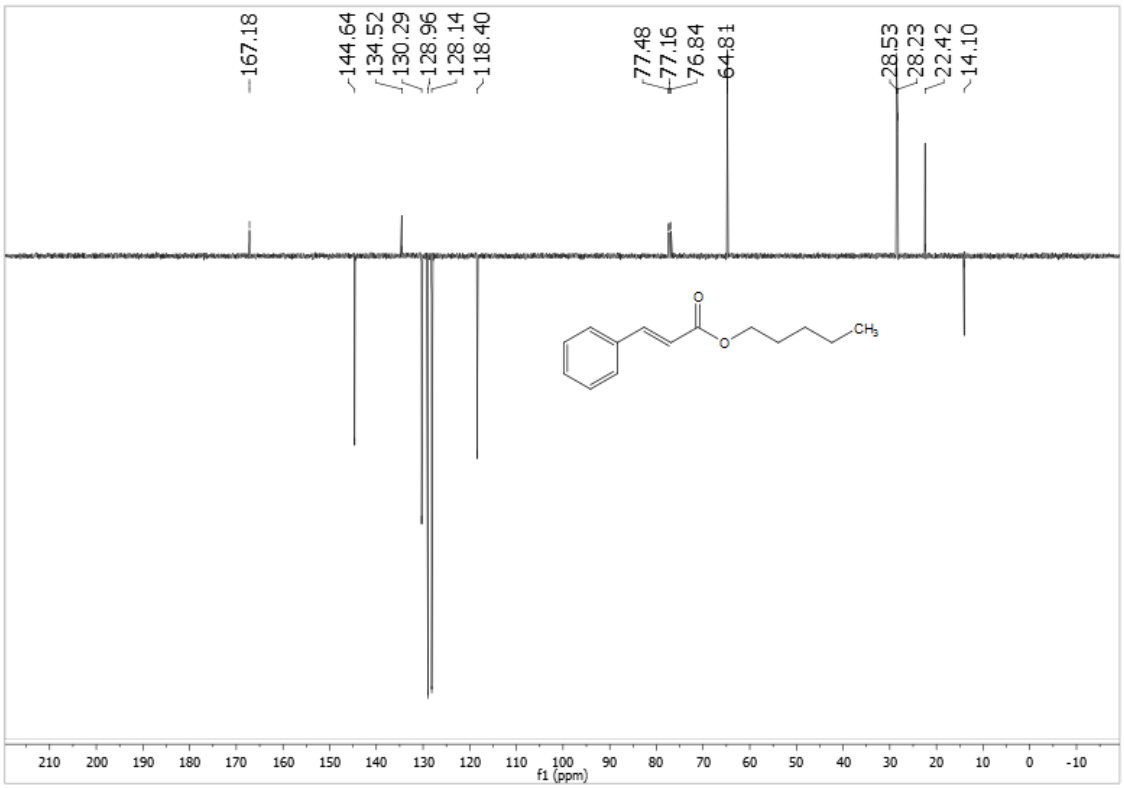


Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) do composto **7**.

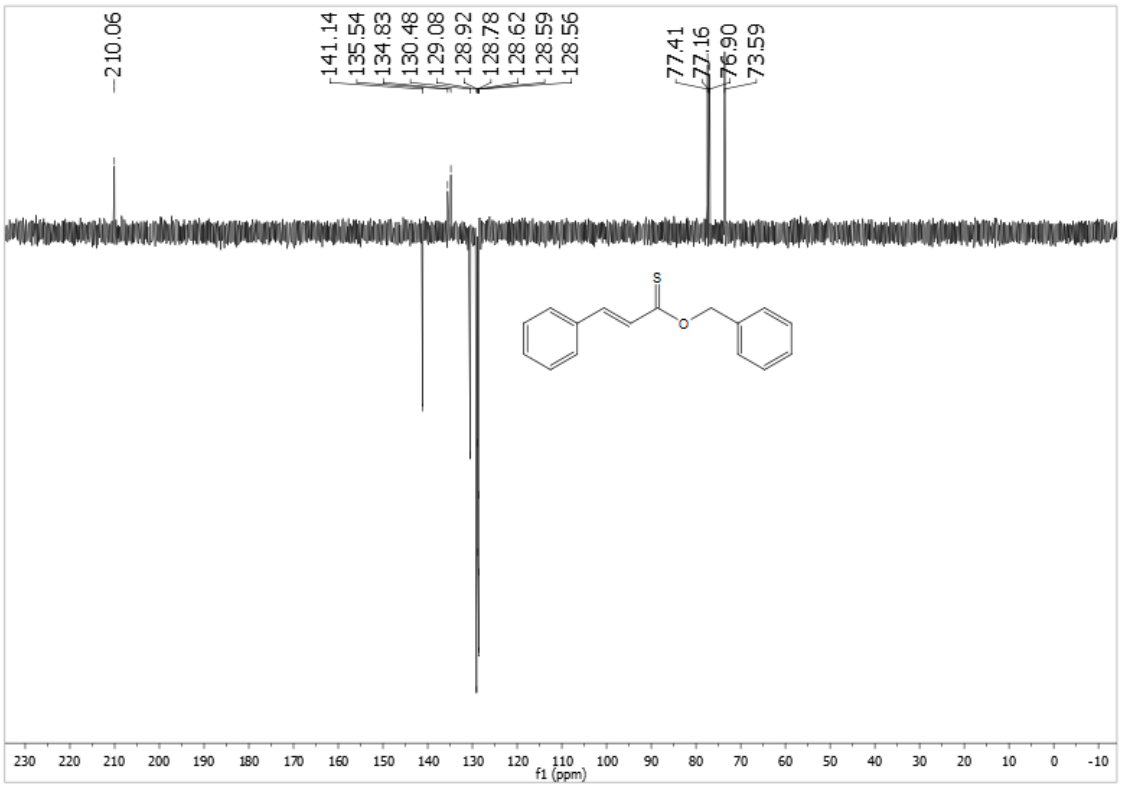


Figura 31. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) do composto **32**

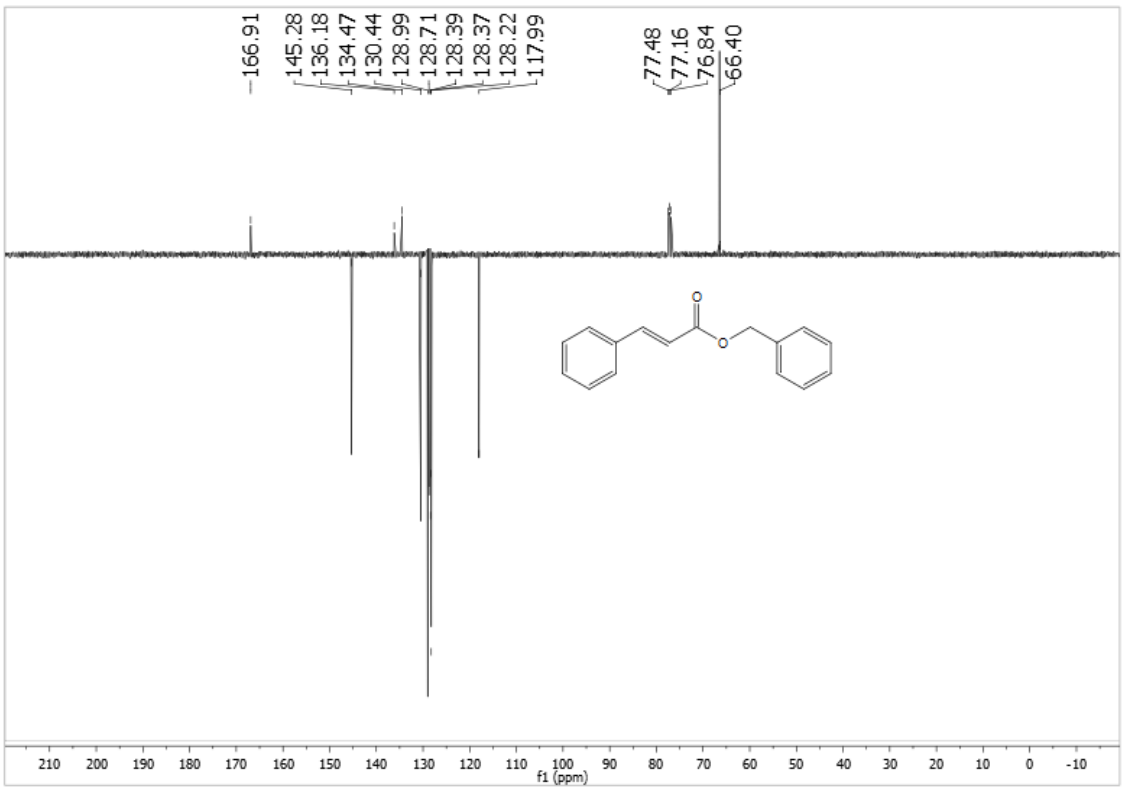


Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) do composto **21**.

Tabela 8. Assinalamentos de RMN de ^{1}H dos ésteres derivados do ácido cinâmico (**1**–**4**), ($CDCl_3$, 400-500 MHz).

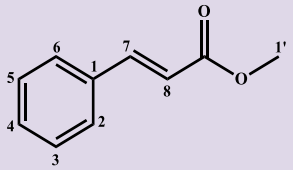
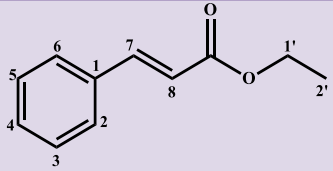
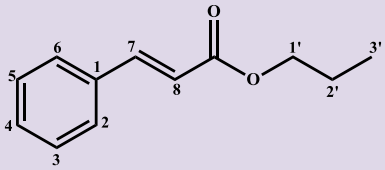
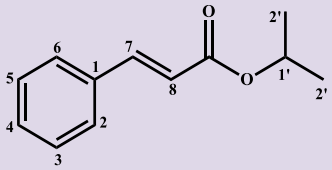
	1	**2**	**3**	**4**
Posição				
	δ_H	**δ_H**	**δ_H**	**δ_H**
1	-	-	-	-
2	7,53 – 7,51 (*m*, 2H)	7,53 – 7,51 (*m*, 2H)	7,53 – 7,51 (*m*, 2H)	7,52 – 7,50 (*m*, 2H)
3	7,39 – 7,37 (*m*, 3H)	7,39 – 7,37 (*m*, 3H)	7,38 – 7,37 (*m*, 3H)	7,37 – 7,36 (*m*, 3H)
4	7,39 – 7,37 (*m*, 3H)	7,39 – 7,37 (*m*, 3H)	7,38 – 7,37 (*m*, 3H)	7,37 – 7,36 (*m*, 3H)
5	7,39 – 7,37 (*m*, 3H)	7,39 – 7,37 (*m*, 3H)	7,38 – 7,37 (*m*, 3H)	7,37 – 7,36 (*m*, 3H)
6	7,53 – 7,51 (*m*, 2H)	7,53 – 7,51 (*m*, 2H)	7,53 – 7,51 (*m*, 2H)	7,52 – 7,50 (*m*, 2H)
7	7,70 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,69 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,69 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,67 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)
8	6,44 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	6,44 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	6,45 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	6,42 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)
C=O	-	-	-	-
1'	3,80 (*s*, 3H)	4,27 (*q*, *J* = 7,2 Hz, 2H)	4,17 (*t*, *J* = 7,0, 2H)	5,14 (*sept*, *J* = 6,0 Hz, 1H)
2'	-	1,34 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 3H)	1,73 (*sex*, *J* = 7,0, 2H)	1,32 (*d*, *J* = 6,0 Hz, 6H)
3'	-	-	1,00 (*t*, *J* = 7,5, 3H)	-

Tabela 9. Assinalamentos de RMN de ^{1}H dos ésteres derivados do ácido cinâmico (**5**–**8**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

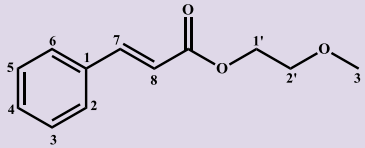
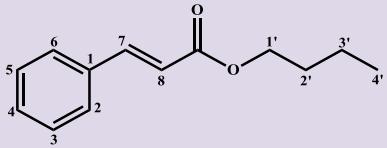
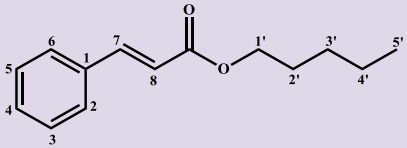
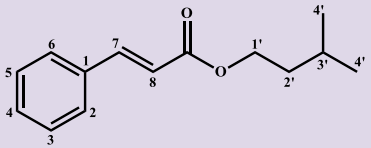
	5	**6**	**7**	**8**
Posição				
	δ_H	**δ_H**	**δ_H**	**δ_H**
1	-	-	-	
2	7,52 – 7,49 (*m*, 2H)	7,54 – 7,51 (*m*, 2H)	7,54 – 7,51 (*m*, 2H)	7,53 – 7,51 (*m*, 2H)
3	7,37 – 7,36 (*m*, 3H)	7,39 – 7,37 (*m*, 3H)	7,38 – 7,37 (*m*, 3H)	7,38 – 7,36 (*m*, 3H)
4	7,37 – 7,36 (*m*, 3H)	7,39 – 7,37 (*m*, 3H)	7,38 – 7,37 (*m*, 3H)	7,38 – 7,36 (*m*, 3H)
5	7,37 – 7,36 (*m*, 3H)	7,39 – 7,37 (*m*, 3H)	7,38 – 7,37 (*m*, 3H)	7,38 – 7,36 (*m*, 3H)
6	7,52 – 7,49 (*m*, 2H)	7,54 – 7,51 (*m*, 2H)	7,54 – 7,51 (*m*, 2H)	7,53 – 7,51 (*m*, 2H)
7	7,71 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,69 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,69 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,68 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)
8	6,48 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	6,44 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	6,44 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	6,44 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)
C=O	-	-	-	-
1’	4,36 (*t*, *J* = 4,8 Hz, 2H)	4,21 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 2H)	4,20 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 2H)	4,24 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 2H)
2’	3,66 (*t*, *J* = 4,8 Hz, 2H)	1,70 (*quint*, *J* = 6,8 Hz, 2H)	1,71 (*quint*, *J* = 6,8 Hz, 2H)	1,60 (*q*, *J* = 6,8 Hz, 2H)
3’	3,41 (*s*, 3H)	1,44 (*sex*, *J* = 7,2 Hz, 2H)	1,41 – 1,36 (*m*, 4H)	1,80 – 1,70 (*m*, 1H)
4’	-	0,97 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 3H)	1,41 – 1,36 (*m*, 4H)	0,96 (*d*, *J* = 6,4 Hz, 6H)
5’	-	-	0,93 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 3H)	-

Tabela 10. Assinalamentos de RMN de ^{1}H dos ésteres derivados do ácido cinâmico (**9**–**12**), ($CDCl_3$, 400-500 MHz).

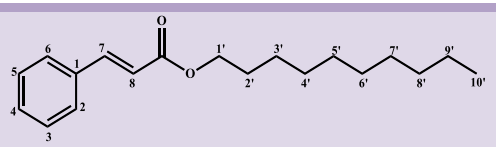
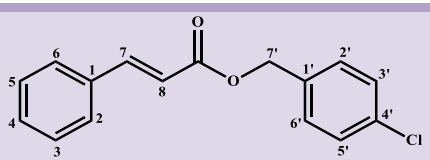
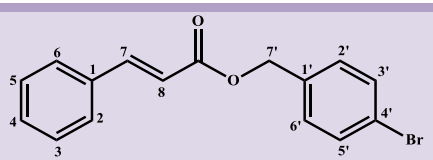
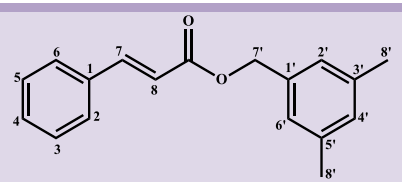
	9	**10**	**11**	**12**
Posição				
	δ_H	**δ_H**	**δ_H**	**δ_H**
1	-	-	-	-
2	7,54 – 7,51 (*m*, 2H)	7,54 – 7,51 (*m*, 2H)	7,52 – 7,50 (*m*, 4H)	7,54 – 7,52 (*m*, 2H)
3	7,39 – 7,37 (*m*, 3H)	7,40 – 7,38 (*m*, 3H)	7,39 – 7,38 (*m*, 3H)	7,39 – 7,38 (*m*, 3H)
4	7,39 – 7,37 (*m*, 3H)	7,40 – 7,38 (*m*, 3H)	7,39 – 7,38 (*m*, 3H)	7,39 – 7,38 (*m*, 3H)
5	7,39 – 7,37 (*m*, 3H)	7,40 – 7,38 (*m*, 3H)	7,39 – 7,38 (*m*, 3H)	7,39 – 7,38 (*m*, 3H)
6	7,54 – 7,51 (*m*, 2H)	7,54 – 7,51 (*m*, 2H)	7,52 – 7,50 (*m*, 4H)	7,54 – 7,52 (*m*, 2H)
7	7,69 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,73 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,73 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,74 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)
8	6,45 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	6,48 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	6,48 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	6,50 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)
C=O	-	-	-	-
1'	4,20 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 2H)	-	-	-
2'	1,70 (*quint*, *J* = 6,8 Hz, 2H)	7,36 (*sl*, 4H)	7,29 (*d*, *J* = 8,5 Hz, 2H)	7,04 (*s*, 2H)
3'	1,28 (*m*, 14H)	7,36 (*sl*, 4H)	7,52 – 7,50 (*m*, 4H)	-
4'	1,28 (*m*, 14H)	-	-	6,99 (*s*, 1H)
5'	1,28 (*m*, 14H)	7,36 (*sl*, 4H)	7,52 – 7,50 (*m*, 4H)	-
6'	1,28 (*m*, 14H)	7,36 (*sl*, 4H)	7,29 (*d*, *J* = 8,5 Hz, 2H)	7,04 (*s*, 1H)
7'	1,28 (*m*, 14H)	5,22 (*s*, 2H)	5,20 (*s*, 2H)	5,19 (*s*, 2H)
8'	1,28 (*m*, 14H)	-	-	2,34 (*s*, 6H)
9'	1,28 (*m*, 14H)	-	-	-
10'	0,88 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 3H)	-	-	-

Tabela 11. Assinalamentos de RMN de ^{1}H dos ésteres derivados do ácido cinâmico (**13**–**16**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

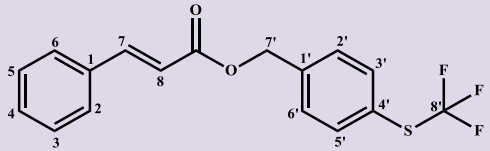
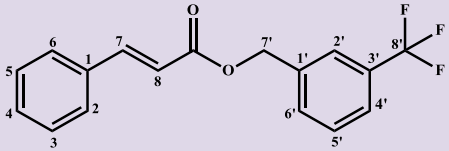
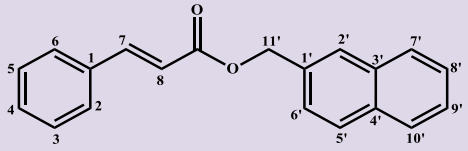
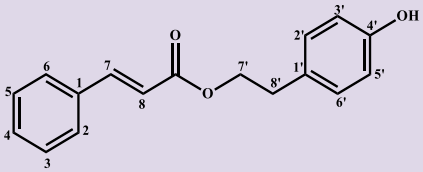
	13	**14**	**15**	**16**
Posição				
	δ_H	**δ_H**	**δ_H**	**δ_H**
1	-	-	-	-
2	7,55 – 7,53 (*m*, 2H)	7,55 – 7,53 (*m*, 2H)	7,55 – 7,50 (*m*, 5H)	7,53 – 7,50 (*m*, 2H)
3	7,41 – 7,39 (*m*, 3H)	7,40 – 7,38 (*m*, 3H)	7,40 – 7,38 (*m*, 3H)	7,39 – 7,38 (*m*, 3H)
4	7,41 – 7,39 (*m*, 3H)	7,40 – 7,38 (*m*, 3H)	7,40 – 7,38 (*m*, 3H)	7,39 – 7,38 (*m*, 3H)
5	7,41 – 7,39 (*m*, 3H)	7,40 – 7,38 (*m*, 3H)	7,40 – 7,38 (*m*, 3H)	7,39 – 7,38 (*m*, 3H)
6	7,55 – 7,53 (*m*, 2H)	7,55 – 7,53 (*m*, 2H)	7,55 – 7,50 (*m*, 5H)	7,53 – 7,50 (*m*, 2H)
7	7,76 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,74 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,77 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,68 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)
8	6,51 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	6,50 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	6,53 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	6,43 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)
C=O	-	-	-	-
1'	-	-	-	-
2'	7,47 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H)	7,68 (*s*, 1H)	7,55 – 7,50 (*m*, 5H)	7,12 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 1H)
3'	7,68 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H)	-	-	6,81 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 1H)
4'	-	7,60 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H)	-	-
5'	7,68 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H)	7,60 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H)	7,55 – 7,50 (*m*, 5H)	6,81 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 1H)
6'	7,47 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H)	7,50 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 1H)	7,55 – 7,50 (*m*, 5H)	7,12 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 1H)
7'	5,29 (*s*, 2H)	5,30 (*s*, 2H)	7,89 – 7,87 (*m*, 4H)	4,39 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 2H)
8'	-	-	7,89 – 7,87 (*m*, 4H)	2,95 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 2H)
9'	-	-	7,89 – 7,87 (*m*, 4H)	-
10'	-	-	7,89 – 7,87 (*m*, 4H)	-
11'	-	-	5,43 (*s*, 2H)	-

Tabela 12. Assinalamentos de RMN de ^{1}H dos ésteres derivados do ácido cinâmico (**17**–**20**), ($CDCl_3$, 400-500 MHz).

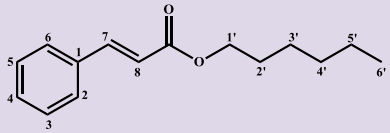
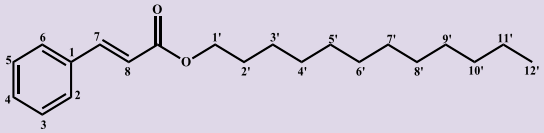
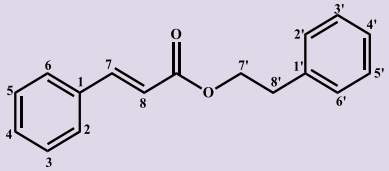
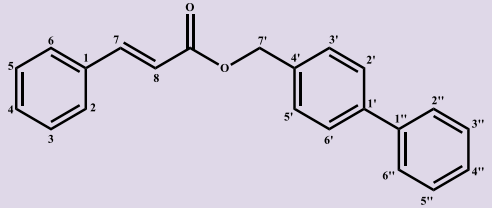
	17	**18**	**19**	**20**
Posição				
	δ_H	**δ_H**	**δ_H**	**δ_H**
1	-	-	-	-
2 e 6	7,54 – 7,52 (*m*, 2H)	7,54 – 7,51 (*m*, 2H)	7,56 – 7,54 (*m*, 2H)	7,55 – 7,53 (*m*, 2H)
3, 4 e 5	7,39 – 7,37 (*m*, 3H)	7,39 – 7,37 (*m*, 3H)	7,42 – 7,41 (*m*, 3H)	7,40 – 7,35 (*m*, 4H)
7	7,69 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,68 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,71 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,77 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)
8	6,45 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	6,44 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	6,46 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	6,52 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)
C=O	-	-	-	-
1'	4,20 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 2H)	4,20 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 2H)	-	-
2'	1,70 (*quint*, *J* = 6,8 Hz, 2H)	1,70 (*quint*, *J* = 6,8 Hz, 2H)	7,36 – 7,28 (*m*, 5H)	7,52 – 7,44 (*m*, 4H)
3'	1,35 – 1,26 (*m*, 6H)	1,26 (*sl*, 18H)	7,36 – 7,28 (*m*, 5H)	7,52 – 7,44 (*m*, 4H)
4'	1,35 – 1,26 (*m*, 6H)	1,26 (*sl*, 18H)	7,36 – 7,28 (*m*, 5H)	-
5'	1,35 – 1,26 (*m*, 6H)	1,26 (*sl*, 18H)	7,36 – 7,28 (*m*, 5H)	7,52 – 7,44 (*m*, 4H)
6'	0,91 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 3H)	1,26 (*sl*, 18H)	7,36 – 7,28 (*m*, 5H)	7,52 – 7,44 (*m*, 4H)
7'	-	1,26 (*sl*, 18H)	4,47 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 2H)	5,31 (*s*, 2H)
8'	-	1,26 (*sl*, 18H)	3,06 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 2H)	-
9'	-	1,26 (*sl*, 18H)	-	-
10'	-	1,26 (*sl*, 18H)	-	-
11'	-	1,26 (*sl*, 18H)	-	-
12'	-	0,88 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 3H)	-	-
2'' e 6''	-	-	-	7,63 – 7,60 (*m*, 4H)
3'' e 5''	-	-	-	7,63 – 7,60 (*m*, 4H)
4''	-	-	-	7,40 – 7,35 (*m*, 4H)

Tabela 13. Assinalamentos de RMN de ^{1}H dos ésteres derivados do ácido cinâmico (**21**–**24**), ($CDCl_3$, 200-400 MHz).

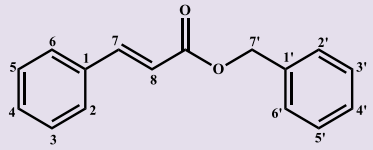
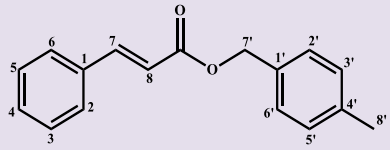
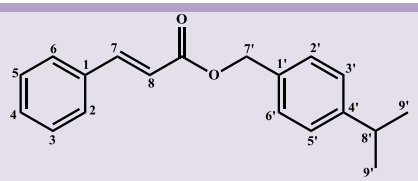
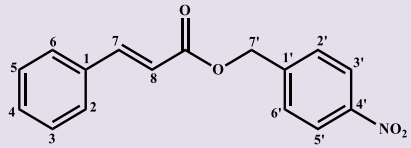
	21	**22**	**23**	**24**
Posição				
	δ_H	**δ_H**	**δ_H**	**δ_H**
1	-	-	-	-
2	7,54 – 7,53 (*m*, 2H)	7,53 – 7,51 (*m*, 2H)	7,54 – 7,51 (*m*, 2H)	7,59 – 7,55 (*m*, 4H)
3	7,43 – 7,38 (*m*, 8H)	7,39 – 7,38 (*m*, 3H)	7,39 – 7,36 (*m*, 5H)	7,41 – 7,40 (*m*, 3H)
4	7,43 – 7,38 (*m*, 8H)	7,39 – 7,38 (*m*, 3H)	7,39 – 7,36 (*m*, 5H)	7,41 – 7,40 (*m*, 3H)
5	7,43 – 7,38 (*m*, 8H)	7,39 – 7,38 (*m*, 3H)	7,39 – 7,36 (*m*, 5H)	7,41 – 7,40 (*m*, 3H)
6	7,54 – 7,53 (*m*, 2H)	7,53 – 7,51 (*m*, 2H)	7,54 – 7,51 (*m*, 2H)	7,59 – 7,55 (*m*, 4H)
7	7,75 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,73 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,74 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,76 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)
8	6,51 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	6,49 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	6,49 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	6,51 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)
C=O	-	-	-	-
1'	-	-	-	-
2'	7,43 – 7,38 (*m*, 8H)	7,20 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H)	7,26 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H)	7,59 – 7,55 (*m*, 4H)
3'	7,43 – 7,38 (*m*, 8H)	7,33 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H)	7,39 – 7,36 (*m*, 5H)	8,24 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H)
4'	7,43 – 7,38 (*m*, 8H)	-	-	-
5'	7,43 – 7,38 (*m*, 8H)	7,33 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H)	7,39 – 7,36 (*m*, 5H)	8,24 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H)
6'	7,43 – 7,38 (*m*, 8H)	7,20 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H)	7,26 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H)	7,59 – 7,55 (*m*, 4H)
7'	5,27 (*s*, 2H)	5,22 (*s*, 2H)	5,23 (*s*, 2H)	5,34 (*s*, 2H)
8'	-	2,35 (*s*, 3H)	2,94 (*sept*, *J* = 7,2 Hz, 1H)	-
9'	-		1,27 (*d*, *J* = 7,2 Hz, 6H)	-

Tabela 14. Assinalamentos de RMN de ^{1}H dos ésteres derivados do ácido cinâmico (**25**–**28**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

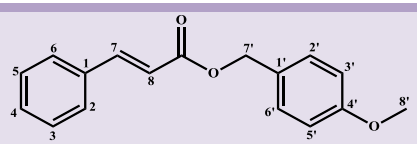
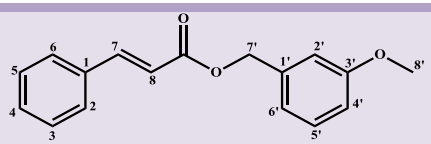
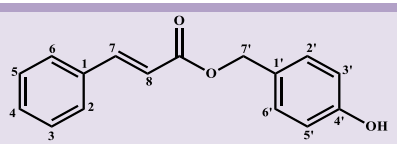
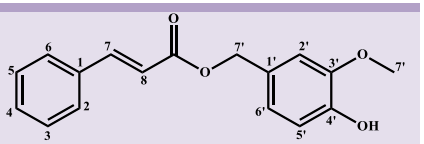
	25	**26**	**27**	**28**
Posição				
	δ_H	**δ_H**	**δ_H**	**δ_H**
1	-	-	-	-
2	7,53 – 7,50 (*m*, 2H)	7,54 – 7,51 (*m*, 2H)	7,51 – 7,49 (*m*, 2H)	7,53 – 7,50 (*m*, 2H)
3	7,39 – 7,36 (*m*, 5H)	7,39 – 7,38 (*m*, 3H)	7,38 - 7,36 (*m*, 3H)	7,39 – 7,37 (*m*, 3H)
4	7,39 – 7,36 (*m*, 5H)	7,39 – 7,38 (*m*, 3H)	7,38 - 7,36 (*m*, 3H)	7,39 – 7,37 (*m*, 3H)
5	7,39 – 7,36 (*m*, 5H)	7,39 – 7,38 (*m*, 3H)	7,38 - 7,36 (*m*, 3H)	7,39 – 7,37 (*m*, 3H)
6	7,53 – 7,50 (*m*, 2H)	7,54 – 7,51 (*m*, 2H)	7,51 – 7,49 (*m*, 2H)	7,53 – 7,50 (*m*, 2H)
7	7,72 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,74 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,71 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,72 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)
8	6,47 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	6,50 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	6,46 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	6,47 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)
C=O	-	-	-	-
1'	-	-	-	-
2'	7,39 – 7,36 (*m*, 5H)	6,97 - 6,96 (*m*, 1H)	7,29 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 2H)	6,96 – 6,91 (*m*, 3H)
3'	6,92 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 2H)	-	6,86 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 2H)	-
4'	-	6,89 (*dd*, *J* = 8,4 Hz, 2,8 Hz, 1H)	-	-
5'	6,92 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H)	7,30 (*t*, *J* = 7,6 Hz, 1H)	6,86 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 2H)	6,96 – 6,91 (*m*, 3H)
6'	7,39 – 7,36 (*m*, 5H)	7,00 (*dd*, *J* = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H)	7,29 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 2H)	6,96 – 6,91 (*m*, 3H)
7'	5,19 (*s*, 2H)	5,23 (*s*, 2H)	5,17 (*s*, 2H)	5,17 (*s*, 2H)
8'	3,82 (*s*, 3H)	3,83 (*s*, 3H)		3,92 (*s*, 3H)

Tabela 15. Assinalamentos de RMN de ^{1}H dos tionoésteres derivados do ácido cinâmico (**29**–**32**), ($CDCl_3$, 400-500 MHz).

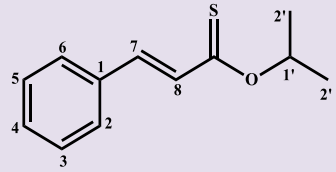
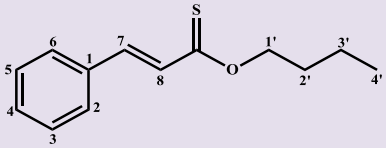
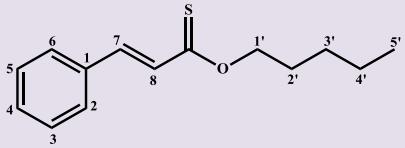
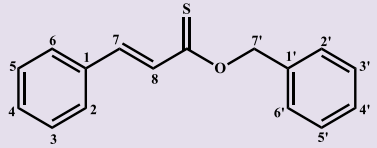
	29	**30**	**31**	**32**
Posição				
	δ_H	**δ_H**	**δ_H**	**δ_H**
1	-	-	-	-
2	7,57 – 7,54 (*m*, 2H)	7,57 – 7,55 (*m*, 2H)	7,57 – 7,55 (*m*, 2H)	7,56 – 7,55 (*m*, 2H)
3	7,38 – 7,37 (*m*, 3H)	7,39 – 7,37 (*m*, 3H)	7,39 – 7,38 (*m*, 3H)	7,47 – 7,36 (*m*, 8H)
4	7,38 – 7,37 (*m*, 3H)	7,39 – 7,37 (*m*, 3H)	7,39 – 7,38 (*m*, 3H)	7,47 – 7,36 (*m*, 8H)
5	7,38 – 7,37 (*m*, 3H)	7,39 – 7,37 (*m*, 3H)	7,39 – 7,38 (*m*, 3H)	7,47 – 7,36 (*m*, 8H)
6	7,57 – 7,54 (*m*, 2H)	7,57 – 7,55 (*m*, 2H)	7,57 – 7,55 (*m*, 2H)	7,56 – 7,55 (*m*, 2H)
7	7,66 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,68 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,69 (*d*, *J* = 15,5 Hz, 1H)	7,74 (*d*, *J* = 15,5 Hz, 1H)
8	6,99 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,02 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,02 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H)	7,08 (*d*, *J* = 15,5 Hz, 1H)
C=O	-	-	-	-
1'	5,77 (*sept*, *J* = 6,0 Hz, 1H)	4,58 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 2H)	4,57 (*t*, *J* = 7,0 Hz, 2H)	-
2'	1,43 (*d*, *J* = 6,0 Hz, 6H)	1,85 (*quint*, *J* = 6,8 Hz, 2H)	1,87 (*quint*, *J* = 7,0 Hz, 2H)	7,47 – 7,36 (*m*, 8H)
3'	-	1,51 (*sex*, *J* = 7,2 Hz, 2H)	1,48 – 1,39 (*m*, 4H)	7,47 – 7,36 (*m*, 8H)
4'	-	1,00 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 3H)	1,48 – 1,39 (*m*, 4H)	7,47 – 7,36 (*m*, 8H)
5'	-	-	0,95 (*t*, *J* = 7,0 Hz, 3H)	7,47 – 7,36 (*m*, 8H)
6'	-	-	-	7,47 – 7,36 (*m*, 8H)
7'	-	-	-	5,63 (*s*, 2H)

Tabela 16. Assinalamentos de RMN de ^{13}C dos derivados do ácido cinâmico (**1**–**11**), ($CDCl_3$, 100-125 MHz, APT).

	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**
	δ_C	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**
1	134,48	134,58	134,55	134,66	134,43	134,60	134,52	134,57	134,61	134,25	134,39
2 e 6	128,16	128,16	128,14	128,10	128,17	128,11	128,14	128,14	128,16	128,25	128,27
3 e 5	128,97	129,03	128,97	128,94	128,95	128,93	128,96	128,97	128,96	128,87	129,05
4	130,40	130,26	130,29	130,21	130,39	130,31	130,29	130,25	130,31	130,56	130,58
7	144,99	144,70	144,64	144,39	145,19	144,66	144,64	144,65	144,66	145,54	145,59
8	117,90	118,35	118,41	118,93	117,87	118,40	118,40	118,30	118,43	117,72	117,75
C=O	167,53	167,11	167,13	166,59	167,01	167,21	167,18	167,17	167,21	166,79	166,76
1'	51,78	60,52	66,17	67,89	70,63	64,46	64,81	63,28	64,81	134,36	135,26
2'	-	14,08	22,30	22,04	63,61	30,88	28,53	37,55	31,98	129,76	130,06
3'	-	-	10,66	-	59,09	19,32	28,23	25,22	29,66	129,03	131,88
4'	-	-	-	-	-	13,86	22,42	22,63	29,66	134,70	122,42
5'	-	-	-	-	-	-	14,10	-	29,43	129,03	131,88
6'	-	-	-	-	-	-	-	-	29,41	129,76	130,06
7'	-	-	-	-	-	-	-	-	28,86	65,52	65,66
8'	-	-	-	-	-	-	-	-	26,06	-	-
9'	-	-	-	-	-	-	-	-	22,80	-	-
10'	-	-	-	-	-	-	-	-	14,18	-	-
11'	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabela 17. Assinalamentos de RMN de ^{13}C dos derivados do ácido cinâmico (**12**–**22**), ($CDCl_3$, 50-100-125 MHz, APT-BB).

	12	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**
	δ_C	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**
1	134,57	134,35	134,34	134,49	134,45	134,62	134,57	134,52	134,51	134,47	134,52
2 e 6	128,23	128,31	128,30	128,26	128,25	128,18	128,13	128,21	128,25	128,22	128,22
3 e 5	128,98	129,08	129,07	129,02	129,01	129,00	128,99	129,01	129,03	128,99	129,01
4	130,43	130,67	130,66	130,49	130,49	130,29	130,27	130,41	130,49	130,44	130,43
7	145,21	145,83	145,84	145,40	145,24	144,67	144,60	144,99	145,38	145,28	145,18
8	118,17	117,55	117,56	118,01	118,06	118,48	118,46	118,18	118,02	117,99	118,07
C=O	166,82	166,70	166,71	166,96	167,37	167,20	167,23	167,02	166,94	166,91	166,98
1’	136,02	128,14	137,23	133,61	129,85	64,90	64,90	138,00	140,84	136,18	133,17
2’	126,31	129,04	125,16	126,44	130,18	31,62	32,05	128,65	128,91	128,37	128,60
3’	138,37	136,63	131,34	133,36	115,57	28,81	29,79	129,06	127,27	128,39	129,41
4’	130,06	131,20	125,01	133,27	154,59	25,76	29,77	126,70	135,20	128,71	138,26
5’	138,37	136,63	129,24	127,52	115,57	22,71	29,72	129,06	127,97	128,39	129,41
6’	126,31	129,04	131,55	128,55	130,18	14,14	29,67	128,65	128,91	128,37	128,60
7’	66,43	65,44	65,56	127,85	65,57	-	29,48	65,15	66,26	66,40	66,45
8’	21,55	139,37	131,02	126,40	34,43	-	29,42	35,32	-	-	21,41
9’	-	-	-	126,08	-	-	28,87	-	-	-	-
10’	-	-	-	128,13	-	-	26,12	-	-	-	-
11’	-	-	-	66,64	-	-	22,84	-	-	-	-
12’	-	-	-	-	-	-	14,31	-	-	-	-
13’	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1’’	-	-	-	-	-	-	-	-	141,41	-	-
2’’	-	-	-	-	-	-	-	-	127,50	-	-
3’’	-	-	-	-	-	-	-	-	128,93	-	-
4’’	-	-	-	-	-	-	-	-	127,57	-	-
5’’	-	-	-	-	-	-	-	-	128,93	-	-
6’’	-	-	-	-	-	-	-	-	127,50	-	-

Tabela 18. Assinalamentos de RMN de ^{13}C dos derivados do ácido cinâmico (**23**–**32**), ($CDCl_3$, 100-125 MHz, APT).

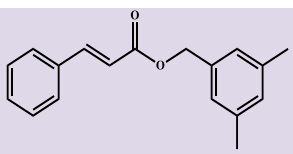
	23	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**	**31**	**32**
	δ_C	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**	**δ_C**
1	134,53	134,16	134,48	134,50	134,44	134,50	134,87	134,77	134,93	134,83
2 e 6	128,22	128,31	128,20	128,26	128,23	128,23	128,49	128,49	128,50	128,56
3 e 5	129,01	129,08	128,99	129,04	129,00	129,03	129,03	129,05	129,07	129,08
4	130,43	130,78	130,42	130,51	130,47	130,47	130,34	130,35	130,35	130,48
7	145,17	146,15	145,13	145,36	145,35	145,22	140,25	140,40	140,48	141,14
8	118,08	117,15	118,12	117,98	118,04	118,12	129,68	129,12	129,19	128,92
C=O	166,97	166,55	167,01	166,82	167,30	167,01	-	-	-	-
C=S	-	-	-	-	-	-	209,68	210,67	210,64	210,06
1'	133,45	143,52	128,25	137,73	127,93	128,03	74,97	72,06	72,36	135,54
2'	128,66	128,47	130,29	113,91	130,47	111,51	21,38	30,42	28,39	128,59
3'	126,81	123,93	114,09	159,92	115,63	146,67	-	19,46	28,15	128,78
4'	149,23	147,78	159,76	113,83	156,29	145,99	-	13,94	22,52	128,62
5'	126,81	123,93	114,09	129,81	115,63	114,50	-	-	14,12	128,78
6'	128,66	128,47	130,29	120,57	130,47	122,29	-	-	-	128,59
7'	66,47	64,91	66,33	66,37	66,46	66,76	-	-	-	73,59
8'	34,01	-	55,42	55,41	-	56,10	-	-	-	-
9'	24,09	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10'	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11'	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12'	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13'	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

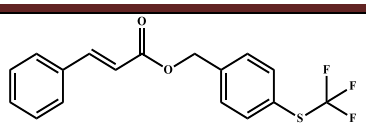
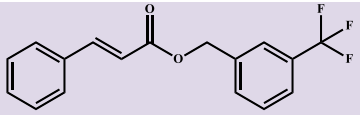
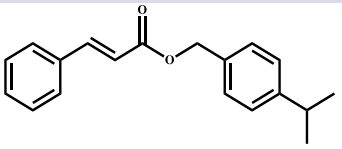
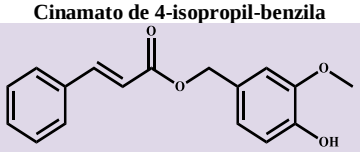
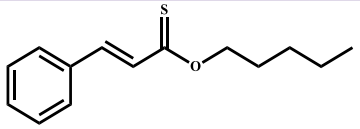
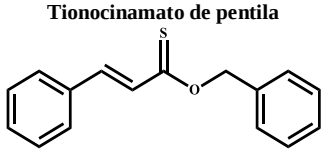
4.3.3. Interpretação dos espectros de massa dos compostos inéditos 12, 13, 14, 23, 28, 31 e 32

A espectrometria de massas detecta e identifica a molécula química por meio da medição da sua massa e a caracterização de sua estrutura química. O princípio desta análise consiste em gerar íons dos compostos por técnicas adequadas. No presente estudo utilizou-se as técnicas MALDI-TOF, FT-ICR e microTOF-QII, nas quais obteve-se os valores da razão massa/carga quali e quantitativamente. Os espectros de massas dos derivados do ácido cinâmico inéditos demonstraram valores das massas com elevada exatidão de 4 casas decimais. Segundo Wei e colaboradores (2014), o espectro de massa dos compostos inéditos deve ser comparado com a massa molecular de referência. Tamburini e colaboradores (2017) considera o espectro válido quando apenas as duas últimas casas decimais do espectro estão com valores próximos das massas calculadas teóricas, e segundo Lyrio e colaboradores (2022) o erro deve ser menor que 5 ppm para FT-ICR e menor que 20 ppm para TOF, os resultados do erro percentual em ppm estão descritos na **Tabela 19**.

Dentre os 32 produtos derivados do ácido cinâmico, sete foram inéditos na literatura, cinamato de 3,5-dimetil-benzila (**12**), cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila (**13**), cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**), cinamato de 4-isopropil-benzila (**23**), cinamato de 4-hidróxi-3-métoxi-benzila (**28**), tionocinamato de pentila (**31**) e tionocinamato de benzila (**32**). Eles foram caracterizados pelo espectrômetro de massas com diferentes técnicas: microTOF-QII para o composto **12**, FT-ICR para **13**, MALDI-TOF para **14**, **23**, **28**, **31** e **32**. Entre os resultados verificamos que a grande maioria dos produtos inéditos obtiveram o pico referente ao aduto de sódio e apenas o **31** reproduziu o pico do íon molecular. Comparando a massa do espectro com massa molar calculada tivemos erro percentual na 1,32-15,3 ppm.

Tabela 19. Assinalamento de Espectrometria de Massa de Alta Resolução dos derivados sintéticos inéditos (**12**, **13**, **14**, **23**, **28**, **31** e **32**).

Composto	Estrutura química	Pico $[M + X]^+$	Massa calculada	Massa do espectro	Erro percentual (ppm)
12	 **Cinamato de 3,5-dimetil-benzila**	$[M+Na]^+$	289,1204	289,1197	2,42

13	 **Cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila**	$[M+Na]^+$	361,0486	361,0478	2,21
14	 **Cinamato de 3-metiltriflúor-benzila**	$[M+Na]^+$	329,0766	329,0777	3,34
23	 **Cinamato de 4-isopropil-benzila**	$[M+Na]^+$	303,1361	303,1365	1,32
28	 **Cinamato de 4-hidróxi-3-metóxi-benzila**	$[M+Na]^+$	307,0947	307,0994	15,3
31	 **Tionocinamato de pentila**	$[M+H]^+$	235,1156	235,1165	3,83
32	 **Tionocinamato de benzila**	$[M+Na]^+$	277,0663	277,0674	3,97

4.4. Atividade larvicida dos cinamatos e tionocinamatos

Diversos estudos têm sido realizados para o isolamento dos derivados do ácido cinâmico devido a sua grande variedade de atividades biológicas, tais como larvicida do *Ae. aegypti* (DIAS; MORAES, 2014; KIM et al., 2008; PANYAKAEW et al., 2017; PAVELA, 2015; TIWARY et al., 2007). Como também há muitas pesquisas com derivados sintéticos que contribuíram para compreensão do efeito larvicida deste composto (BARBOSA et al., 2012; DE SOUSA et al., 2010; LIMA et al., 2014; LIMA et al., 2015; SAMARASEKERA; WEERASINGHE; HEMALAL, 2008; SANTOS et al., 2010; SANTOS et al., 2011).

Dessa forma, no presente estudo de coleção de compostos derivados do ácido cinâmico entre cinamatos e tionocinamatos com diferentes substituintes alquílicos e arílicos, como também o próprio ácido cinâmico (**Figura 33**, **página 108**), foram submetidos ao ensaio larvicida para determinação da concentração que mata 50% das larvas, a CL_{50} expressos em mg/mL (mM), a unidade de molaridade é importante para medir a concentração obtida pela massa molar do composto. Todos as concentrações dos produtos são mostradas na **Tabela 20**, **páginas 114–117**, e na **Figura 34, páginas 118–121** mostramos todas as concentrações realizadas no bioensaio de cada derivado do ácido cinâmico, assim como o controle positivo (CP) e o controle negativo (CN).

O estudo comparativo da avaliação da atividade larvicida dos derivados do ácido cinâmico foi baseado nos resultados da CL_{50} sobre as larvas do quarto estágio do *Ae. aegypti*. Para a análise desses compostos estruturalmente semelhantes, verificou-se os substituintes alquílicos influenciaram ou não a atividade larvicida quanto ao aumento no tamanho da cadeia carbônica, presença de ramificações e heteroátomo; nos derivados arílicos, investigou-se grupos sem substituintes com variações de espaçador e a presença de mais um anel aromático como também analisamos diferentes substituintes no anel benzila e fenetila com grupos doadores ou retiradores de elétrons, em várias posições do anel, o que resultou em alterações significativas na estrutura química dos compostos com diferentes respostas larvicidas. Logo, a determinação da atividade desses derivados pode servir de referência para o desenvolvimento de novos protótipos larvicidas com perfil biológico mais promissor.

A atividade larvicida das substâncias testadas foi estabelecida com base na porcentagem média de mortalidade das larvas após 24 horas, comparando à concentração do CP: maior que 75%, considerado resultado promissor; entre 50%–75%, parcialmente promissor; 25%–50%, fracamente promissor; e menor que 25%, inativo (SANTOS et al., 2012), segundo **Equação 1**, **página 151**.

No estudo do SAR verificou-se que as diferenças entre as estruturas químicas dos derivados influenciaram a atividade larvicida. O CP é uma mistura de piretroides que apresenta concentração em 5,62 mM. Os derivados do ácido cinâmico revelaram que os compostos com substituintes alquílicos foram mais potentes que os arílicos, e com resultados inferiores ao CP.

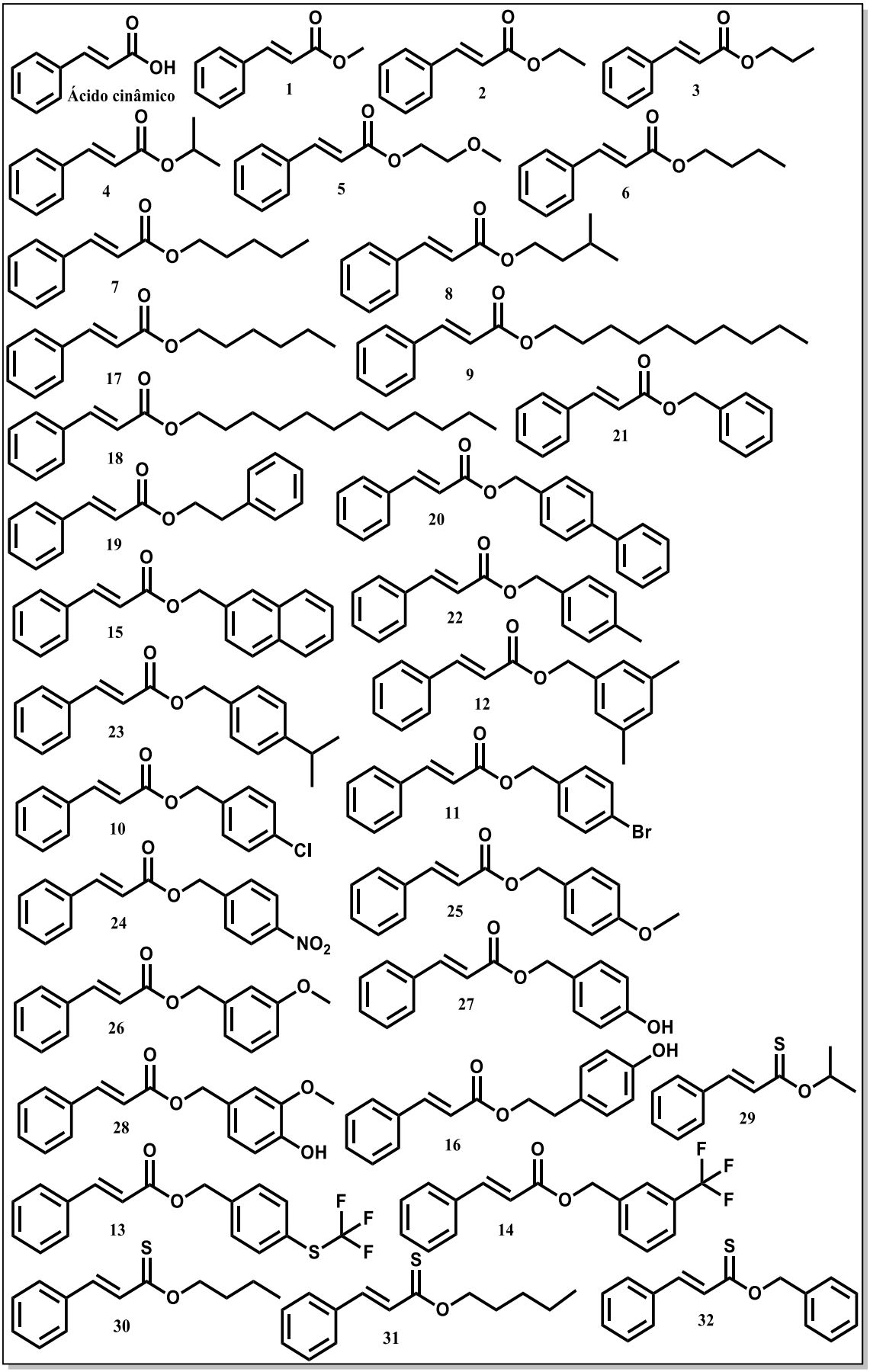


Figura 33. Estruturas químicas do ácido cinâmico e seus derivados preparados no presente estudo.

O material de partida desse estudo, o ácido cinâmico, apresentou **$CL_{50\ (ÁCIDO\ CINÂMICO)}$** de 0,69 mg/mL (4,66 mM) (**Figura 34**, **página 118**), nos mostra que apenas na concentração 1 mg/mL matou 100% das larvas testadas; provavelmente a ausência de grupos substituintes diminui a atividade larvicida.

O cinamato de metila (**1**) apresentou uma **$CL_{50(1)}$** de 0,26 mg/mL (1,60 mM). Jantam e colaboradores (2005) avaliaram atividade larvicida do cinamato de metila em 0,10 mM. Fujiwara e colaboradores (2017) demonstraram a atividade desse mesmo composto na ordem de 0,22 mM, comparando com o resultado do composto **1** provavelmente utilizaram diluentes diferentes, como também as metodologias não foram feitas na mesma fase, no terceiro estágio larvário exige uma maior concentração para fazer os testes, ao passo que as cepas são mais sensíveis.

Dentre os compostos com cadeias alquílicas, houve um aumento significativo na atividade biológica dos derivados do ácido cinâmico ao aumentar a cadeia alquílica. Comparando **1** com o cinamato de etila (**2**) (0,13 mg/mL; 0,74 mM) (**Figura 34, página 118**), ambos os compostos foram testados nas mesmas concentrações 0,01, 0,1, 1,0 mg/mL, mas na concentração 0,1 mg/mL o **2** teve um maior desempenho com 86,7% da mortalidade das larvas, mostrando que a presença de mais um grupo metilênico aumentou o efeito larvicida, corroborando os dados com os da literatura (FRANÇA et al., 2021; M et al. 2008; PANYAKAEW et al., 2017). Confrontando os dados de **2** (0,13 mg/mL; 0,74 mM) com o cinamato de propila (**3**) (0,53 mg/mL; 2,79 mM), a atividade diminuiu em quatro vezes, a **$CL_{50\ (3)}$** na concentração de 1 mg/mL matou a mesma porcentagem que o **2**, mas em 0,1 mg/mL a porcentagem foi diminuída consideravelmente a 23,3%; já quando correlaciono o **3** ao cinamato de isopropila (**4**) (0,098 mg/mL; 0,52 mM), a atividade foi melhorada devido a presença do grupo alquílico mais volumoso. Possível efeito estérico pode ser o responsável pela potencialização da atividade biológica. Na **$CL_{50\ (4)}$** de 1 mg/mL o composto **4** causou 100% da mortalidade das larvas e em 0,1 mg/mL 70%, esses resultados foram bem superiores do que o composto com o substituinte na mesma cadeia carbônica linear (**Figura 34**, **página 118**).

Ao analisar os resultados do cinamato de 2-metóxi-etila (**5**) (0,12 mg/mL; 0,58 mM) e do cinamato de butila (**6**) (0,042 mg/mL; 0,21 mM), observa-se que a presença de um heteroátomo diminui a potência larvicida.

O cinamato de pentila (**7**) (0,036 mg/mL; 0,17 mM) foi o produto que apresentou a melhor atividade entre todos os derivados alquílicos; teoricamente, o aumento da lipofilicidade, ultrapassa a bicamada lipídica com mais facilidade, tornando-o mais potente, potencializando à ação tóxica frente às larvas testadas, exposto na **$CL_{50\ (7)}$**

(**Figura 34**, **página 118**). Ramificando o substituinte alquílico com cinco átomos de carbonos, o cinamato de isopentila (**8**) (0,18 mg/mL; 0,83 mM) apresentou na concentração de 1 mg/mL morte de 100% das larvas testadas e nas demais concentrações 0,025 e 0,05 mg/mL também testadas pelo **7** não teve bons resultados, visto na $\mathbf{CL_{50\ (8)}}$ (**Figura 34**, **página 119**). Aumentando mais um grupo metilênico na cadeia carbônica do substituinte, como cinamato de hexila (**17**) (0,23 mg/mL; 0,99 mM) a atividade é diminuída em aproximadamente 5 vezes em relação ao **7**, sendo a morte das larvas mais expressiva na concentração máxima testada de 1 mg/mL como mostrado na $\mathbf{CL_{50\ (17)}}$ (**Figura 34**, **página 120**).

Para os compostos com cadeia carbônica maior, como cinamato de decila (**9**) (1,06 mg/mL; 3,68 mM) e o cinamato de dodecila (**18**) (1,12 mg/mL; 3,54 mM), exibidos nas $\mathbf{CL_{50\ (9)}}$ e $\mathbf{CL_{50\ (18)}}$ (**Figura 34**, **página 119** e **120**) respectivamente; ambos tiveram resultados acima de 1 mg/mL, porém suas concentrações ainda são inferiores ao CP (5,62 mM). Assim, o aumento no número dos grupos metilênicos resulta em um substituinte com cadeias longas provavelmente será aprisionado os compostos na membrana biológica, não conseguindo ultrapassar a bicamada lipídica. Consequentemente, não conseguem ligar-se ao seu sítio alvo, sendo um composto de baixa potência larvicida.

Logo, diante de todos os cinamatos alquílicos como o próprio ácido cinâmico, variando as cadeias carbônicas de 1 a 12 átomos de carbonos, com presença de ramificações e heteroátomos, todos os compostos tiveram concentrações inferiores ao CP. Os cinamatos foram: cinamato de metila (**1**), cinamato de etila (**2**), cinamato de propila (**3**), cinamato de isopropila (**4**), cinamato de 2-metóxi-etila (**5**), cinamato de butila (**6**), cinamato de pentila (**7**), cinamato de isopentila (**8**), cinamato de hexila (**17**), cinamato de decila (**9**) e cinamato de dodecila (**18**).

Para os compostos cinamatos arílicos, inicialmente o primeiro composto foi o cinamato de benzila (**21**) (0,13 mg/mL; 0,55 mM); a $\mathbf{CL_{50\ (21)}}$ mostra que as concentrações variaram 0,1–0,5 mg/mL e a porcentagem de morte das larvas foram de 20%–100% (**Figura 34**, **página 120**). Seo e colaboradores (2012) demonstrou que o núcleo estrutural do ácido cinâmico com grupo benzila como substituinte no éster expresso em **21** exibe mais forte atividade larvicida que o ácido cinâmico. Foram realizados testes com compostos arílicos aumentando o espaçador como cinamato de fenetila (**19**) ou com mais de um anel aromático em seu substituinte como o cinamato de 2-metil-naftaleno (**15**) e cinamato de 4-metil-bifenila (**20**), e todos foram comparados com o **21** (0,13 mg/mL; 0,55 mM). O composto **19** apresenta um espaçador maior resultando em menor potência larvicida, em quatro vezes (0,48 mg/mL; 1,90 mM); enquanto o **20** (0,71 mg/mL; 2,26

mM) contém um substituinte difenílico, e a atividade larvicida teve potência próxima ao **19**; ao passo que o **15** possui dois anéis aromáticos fundidos, o que ocasionou a menor atividade biológica (4,69 mg/mL; 16,28 mM) em relação aos demais compostos. Logo, entre os cinamatos derivados arílicos vistos acima, é preferível classes químicas na seguinte ordem: benzila > fenetila > bifenila > naftaleno. Assim, grupos muito volumosos como dois anéis aromáticos e a presença de mais um espaçador não melhorou a atividade larvicida, demonstrando que as concentrações dos compostos **19**, **20** e **21** foram inferiores ao CP, ao passo que a concentração do **15** foi superior ao CP.

Em relação aos compostos arílicos com substituintes, realizamos testes com produtos diferentes e quimicamente semelhantes em diferentes posições do anel. Comparando os compostos com substituintes de anel benzila, o cinamato de 4-metil-benzila (**22**) (3,04 mg/mL; 12,06 mM), o cinamato de 4-isopropil-benzila (**23**) (3,14 mg/mL; 11,21 mM) e o cinamato de 3,5-dimetil-benzila (**12**) (1,0 mg/mL; 3,76 mM). Quanto aos resultados, o substituinte alquílico com ou sem ramificação em diferentes posições do anel aromático, a melhor atividade foi para o substituinte metila em ambas as posições *meta*; enquanto os dois compostos com substituintes na posição *para* a atividade foi consideravelmente menor, expostos na $\mathbf{CL_{50\,(22)}}$, $\mathbf{CL_{50\,(23)}}$ e $\mathbf{CL_{50\,(12)}}$ (**Figura 34**, **página 120** e **119**) respectivamente, em que no primeiro e no segundo composto a mortalidade das larvas foi praticamente a mesma, variando as concentrações em torno de 1–5 mg/mL com morte larvária de aproximadamente 30%-100%, valores acima de CP; no terceiro, testamos numa menor concentração no intervalo de 0,01–1 mg/mL e adquirimos uma melhor atividade, inferior ao CP, o que esclareceu quanto a posição do mesmo substituinte no anel benzila. Logo, possivelmente são preferíveis substituintes alquílicos sem ramificação na posição *meta*.

Outros derivados com baixa atividade larvicida foram cinamato de 4-cloro-benzila (**10**) (0,82 mg/mL; 3,01 mM), cinamato de 4-bromo-benzila (**11**) **(**0,76 mg/mL; 2,40 mM) e cinamato de 4-nitro-benzila (**24**) (3,44 mg/mL; 12,15 mM). Diante deste estudo vemos que os substituintes retiradores de elétrons (-Cl, -Br) na posição *para* do anel foram os compostos com melhores resultados larvicidas, com concentrações inferiores ao CP.

Equiparando os compostos metoxilados derivados do ácido cinâmico, e como tiveram excelentes atividades larvicidas já publicados (KIM et al., 2008; PANYAKAEW et al., 2017), verificamos que cinamato de 3-metóxi-benzila (**26)** (0,22 mg/mL; 0,82 mM) é mais potente que o cinamato de 4-metóxi-benzila (**25**) (11,42 mg/mL; 42,60 mM), relatados na $\mathbf{CL_{50\,(26)}}$ e $\mathbf{CL_{50\,(25)}}$ (**Figura 34**, **página 121**), onde a concentração 1,0 mg/mL

do composto **26** matou 70% das larvas e na concentração máxima testada do **25** apenas em torno de 60%. Portanto, comparando a presença do substituinte metoxila em diferentes posições do anel, a potencialização da atividade larvicida ocorre quando a metoxila está na posição *meta*. Dessa forma, o composto **26** teve uma boa atividade com resultado inferior ao CP e o **25** foi o derivado com a menor atividade larvicida estudada, com resultados bem acima ao CP.

Foram testados também os compostos cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila (**13**) (7,00 mg/mL; 20,71 mM) e o cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**) (4,89 mg/mL; 15,97 mM). A atividade de ambos foi fraca com valores acima ao CP, provavelmente devido os grupos substituintes volumosos, sendo o segundo produto mais expressivo, demonstrando que a posição *meta* é preferível para o mesmo substituinte metiltriflúor (**Figura 34**, **página 119**).

Quanto aos compostos com grupos substituintes polares, como cinamato de 4-hidróxi-benzila (**27**) e cinamato 4-hidróxi-3-metóxi-benzila (**28**), não apresentaram atividade larvicida na concentração máxima testada de 10 mg/mL e não foram testados em várias concentrações como os demais. Segundo Lopez e colaboradores (2005), a presença de grupos hidroxilas na estrutura química da molécula a torna polar impedindo de penetrar na cutícula das larvas não atingindo seu sítio alvo. Recentemente, Santos e colaboradores (2010) realizaram um estudo com derivados estruturalmente semelhantes aos substituintes arílicos utilizados nesta pesquisa, como *p*-cimeno 51 ppm (0,38 mM) similar ao substituinte 4-isopropil-benzila presente no respectivo derivado **23**; o álcool fenol 194 ppm (2,06 mM) semelhante ao substituinte do cinamato de 4-hidróxi-benzila **27**, o mesmo ocorreu com o substituinte 4-hidróxi-3-metóxi-benzila **28** parecido com o guaiacol 177 ppm (1,43 mM). Logo, diante dessa publicação, o substituinte desses derivados arílicos do ácido cinâmico apresentam boa atividade larvicida em relação ao *p*-cimeno, fenol e o guaiacol, enquanto o cinamato respectivo preparado neste projeto manifestou baixa atividade para o **23** e os demais inativos na concentração máxima testada para o **27** e **28**.

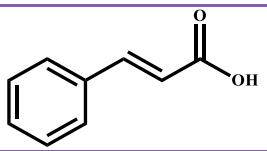
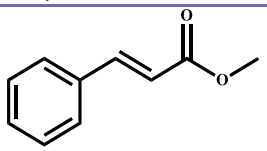
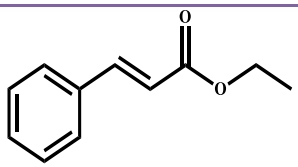
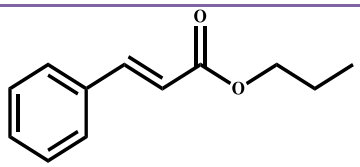
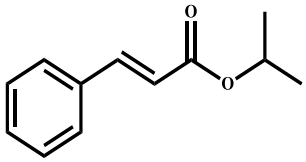
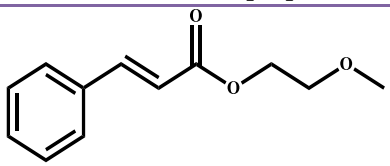
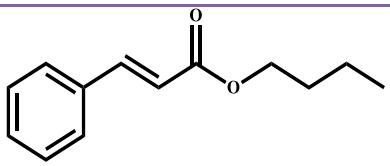
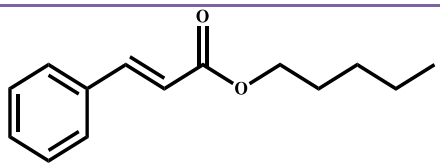
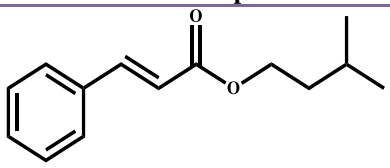
Analisamos também derivados do anel fenetila, como o cinamato de 4-hidróxi-fenetila (**16**), que apresenta um substituinte hidroxila na posição *para* do grupo fenetila, com **CL_{50}** 0,76 mg/mL (2,83 mM). Comparado com o **19** 0,48 mg/mL (1,90 mM), ambos foram testados praticamente no mesmo intervalo de concentração (**Figura 34**, **página 120**), mesmo assim foram concentrações menores do que CP, evidenciando que a presença de um grupo polar na posição *para* diminuiu a atividade larvicida.

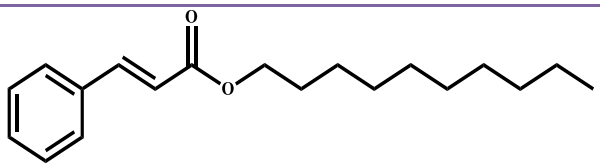
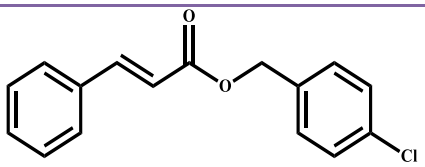
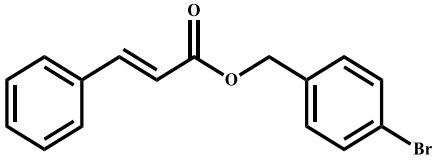
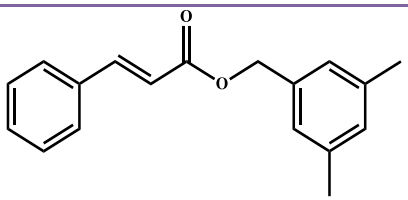
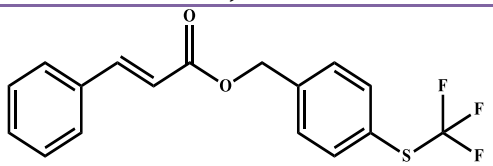
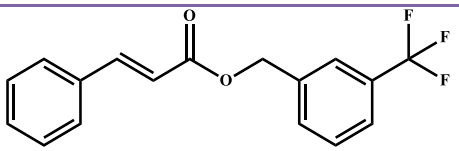
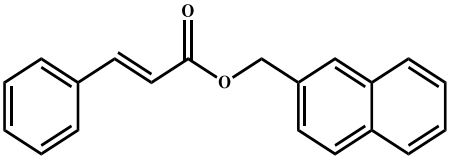
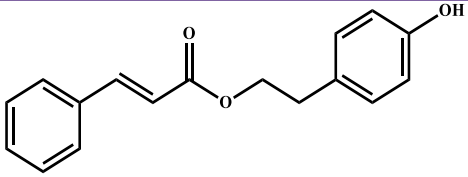
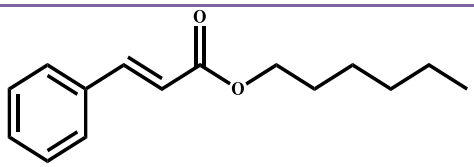
É possível concluir que os derivados arílicos têm baixo potencial larvicida para inibir o estágio larvário em comparação com os alquílicos, exceto o sem substituinte no anel benzílico, **21** (0,13 mg/mL; 0,55 mM). Quanto aos cinamatos que tiveram resultados inferiores ao CP foram: cinamato de 4-cloro-benzila (**10**), cinamato de 4-bromo-benzila (**11**), cinamato de 3,5-dimetil-benzila (**12**), cinamato de 4-hidróxi-fenetila (**16**), cinamato de fenetila (**19**), cinamato de 4-metil-bifenila (**20**), cinamato de benzila (**21**) e cinamato de 3-metóxi-benzila (**26**).

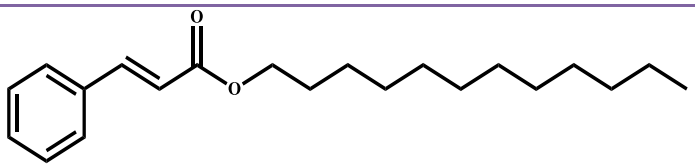
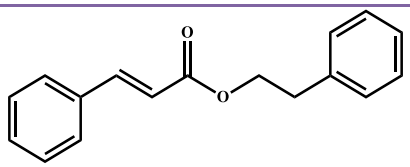
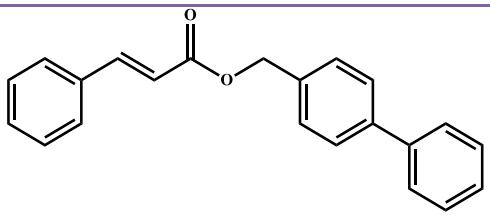
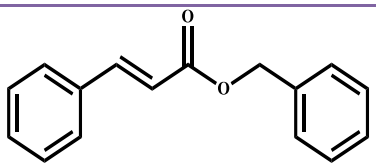
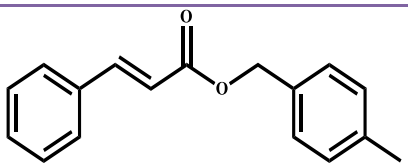
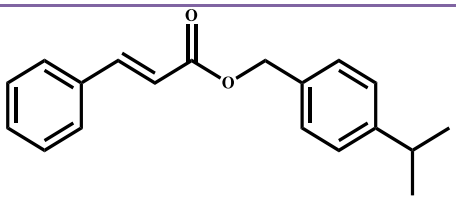
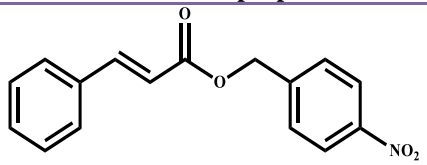
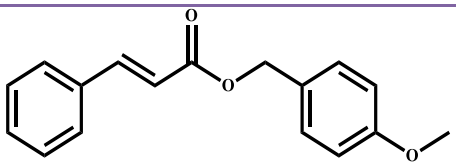
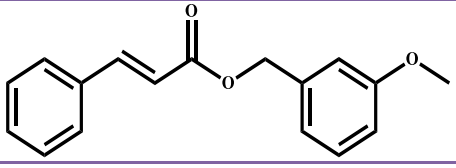
Diante dos resultados obtidos, os melhores cinamatos foram **4**, **6**, **7** e **21**, que são compostos com substituintes alquílicos de cadeia linear curta e ramificada, mediana e arílico sem substituinte. Então selecionamos estes cinamatos com melhor perfil larvicida e preparamos os análogos tionocinamatos, como o tionocinamato de isopropila (**29**), o tionocinamato de butila (**30**), o tionocinamato de pentila (**31**) e o tionocinamato de benzila (**32**). Comparando o **29** (0,057 mg/mL; 0,28 mM) com **4** (0,098 mg/mL; 0,52 mM), mostra que o tionoéster é duas vezes mais potente, como também o composto **32** (0,06 mg/mL; 0,24 mM) comparado com **21** (0,13 mg/mL; 0,55 mM); logo, a substituição da carbonila por tiocarbonila favoreceu a potencialização da atividade larvicida com radicais alquílicos curtos e ramificados, e arílico sem substituinte. Enquanto para os compostos **30** e **31**, os resultados mostram que o cinamato é mais eficaz que o tionocinamato respectivo; o **30** (0,12 mg/mL;0,54 mM) em relação ao **6** (0,042 mg/mL; 0,21 mM), e o **31** (0,087 mg/mL; 0,37 mM) com **7** (0,036 mg/mL;0,17 mM), sendo preferível os ésteres **6** e **7** com cadeias alquílicas medianas na atividade biológica, vistos na **Figura 34**, **página 118** para os ésteres alquílicos, **página 120** para o éster arílico e **página 121** em relação aos tionoésteres. Todas as concentrações dos tionocinamatos foram menores que o CP.

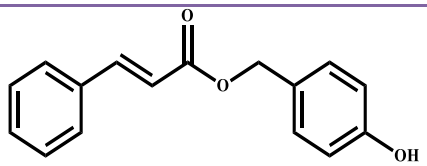
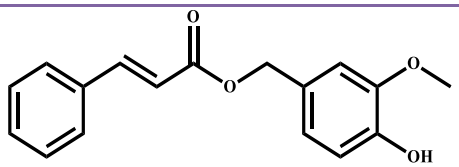
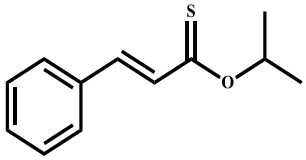
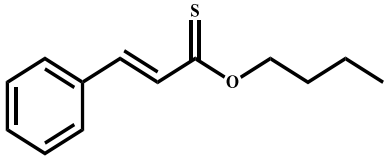
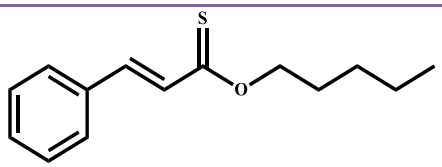
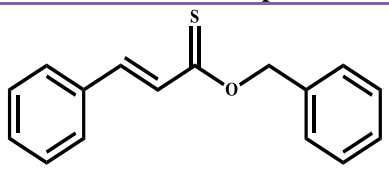
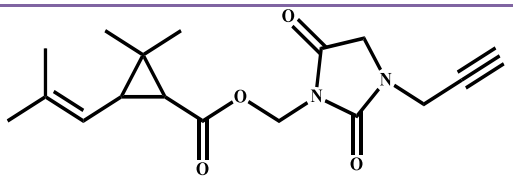
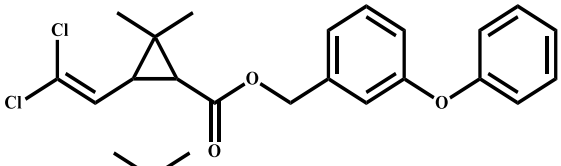
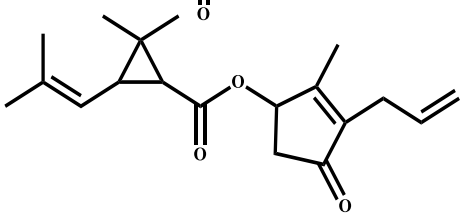
Portanto esse estudo denonstrou que a grande maioria dos derivados cinamatos e tionocinamatos exibem atividade larvicida, mas com baixa potência, devido a altas concentrações utilizadas para matar as larvas do *Ae. aegypti* (mM). Portanto, este trabalho serve de referência para a investigação de novos agentes larvicidas.

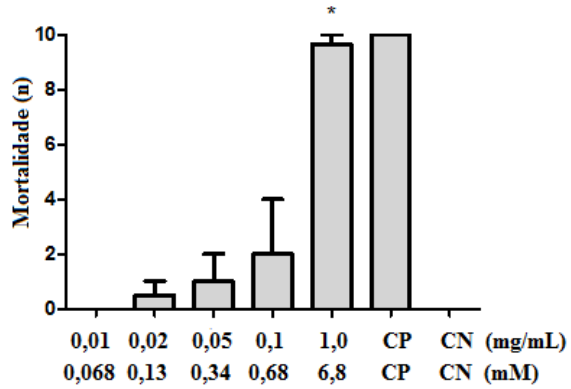
Tabela 20. Resultados da avaliação larvicida do ácido cinâmico e seus derivados sobre larvas do *Ae. aegypti*, no estágio L4.

CL_{50}			
Composto	**mg/mL**	**mM**	**Estruturas**
Ácido cinâmico	0,69	4,66	
1	0,26	1,60	 **Cinamato de metila**
2	0,13	0,74	 **Cinamato de etila**
3	0,53	2,79	 **Cinamato de propila**
4	0,098	0,52	 **Cinamato de isopropila**
5	0,12	0,58	 **Cinamato de 2-metóxi-etila**
6	0,042	0,21	 **Cinamato de butila**
7	0,036	0,17	 **Cinamato de pentila**
8	0,18	0,83	 **Cinamato de isopentila**

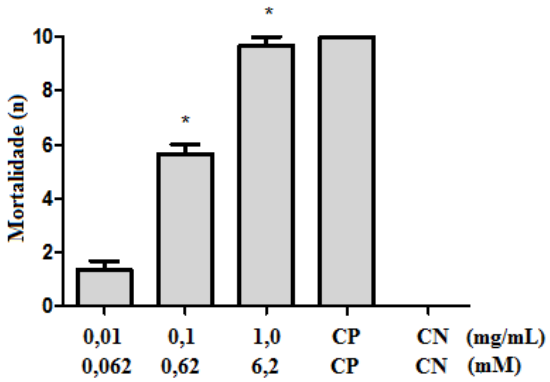
	CL_{50}		
Composto	**mg/mL**	**mM**	**Estruturas**
9	1,06	3,68	 **Cinamato de decila**
10	0,82	3,01	 **Cinamato de 4-cloro-benzila**
11	0,76	2,40	 **Cinamato de 4-bromo-benzila**
12	1,0	3,76	 **Cinamato de 3,5-dimetil-benzila**
13	7,00	20,71	 **Cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila**
14	4,89	15,97	 **Cinamato de 3-metiltriflúor-benzila**
15	4,69	16,28	 **Cinamato de 2-metil-naftaleno**
16	0,76	2,83	 **Cinamato de 4-hidróxi-fenetila**
17	0,23	0,99	 **Cinamato de hexila**

	CL_{50}		
Composto	**mg/mL**	**mM**	**Estruturas**
18	1,12	3,54	 **Cinamato de dodecila**
19	0,48	1,90	 **Cinamato de fenetila**
20	0,71	2,26	 **Cinamato de 4-metil-bifenila**
21	0,13	0,55	 **Cinamato de benzila**
22	3,04	12,06	 **Cinamato de 4-metil-benzila**
23	3,14	11,21	 **Cinamato de 4-isopropil-benzila**
24	3,44	12,15	 **Cinamato de 4-nitro-benzila**
25	11,42	42,60	 **Cinamato de 4-metóxi-benzila**
26	0,22	0,82	

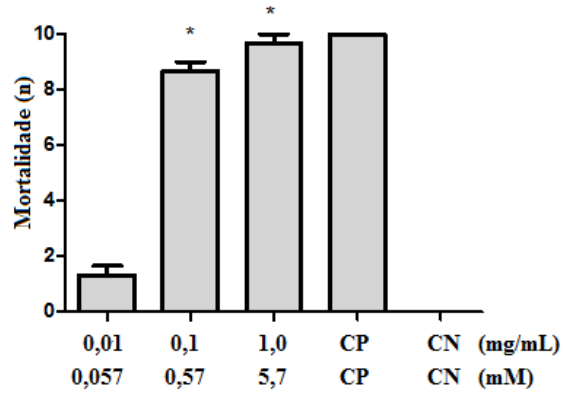
	CL_{50}		
Composto	**mg/mL**	**mM**	**Estruturas**
			Cinamato de 3-metóxi-benzila
27	-	-	 **Cinamato de 4-hidróxi-benzila**
28	-	-	 **Cinamato de 4-hidróxi-3-metóxi-benzila**
29	0,057	0,28	 **Tionocinamato de isopropila**
30	0,12	0,54	 **Tionocinamato de butila**
31	0,087	0,37	 **Tionocinamato de pentila**
32	0,06	0,24	 **Tionocinamato de benzila**
CP	- Imiprotrina 0,02% - Permetrina 0,05% - Esbiotrina 0,1%	5,62	  



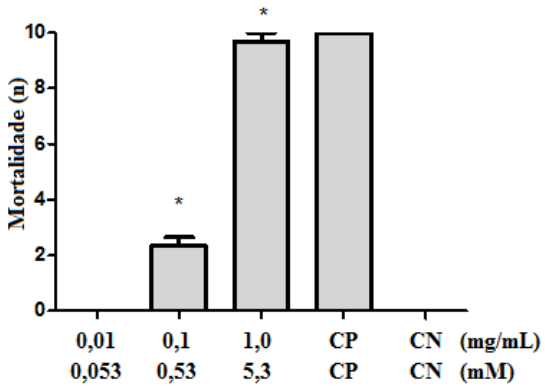
$CL_{50(ÁCIDO\ CINÂMICO)}$ = 0,69 mg/mL ou 4,66 mM



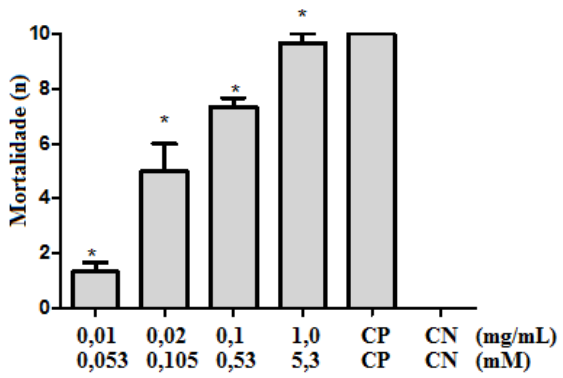
$CL_{50(1)}$ = 0,26 mg/mL ou 1,60 mM



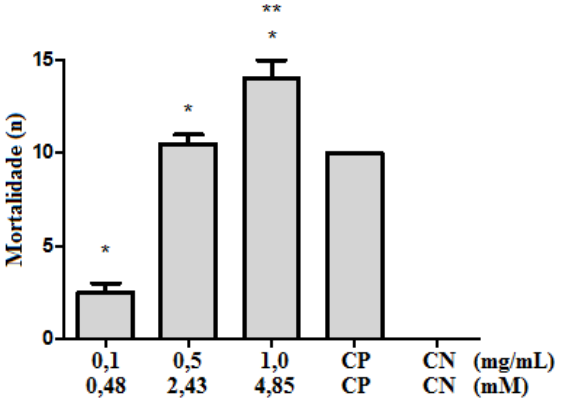
$CL_{50(2)}$ = 0,13 mg/mL ou 0,74 mM



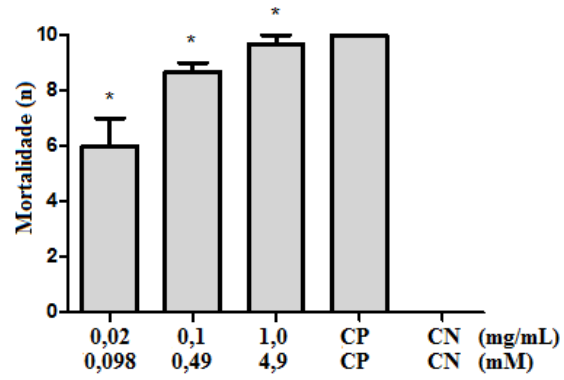
$CL_{50(3)}$ = 0,53 mg/mL ou 2,79 mM



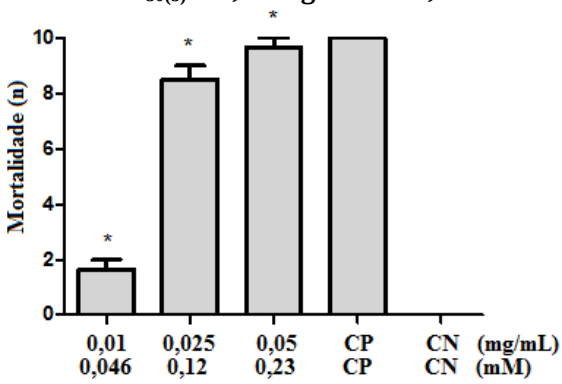
$CL_{50(4)}$ = 0,098 mg/mL ou 0,52 mM



$CL_{50(5)}$ = 0,12 mg/mL ou 0,58 mM



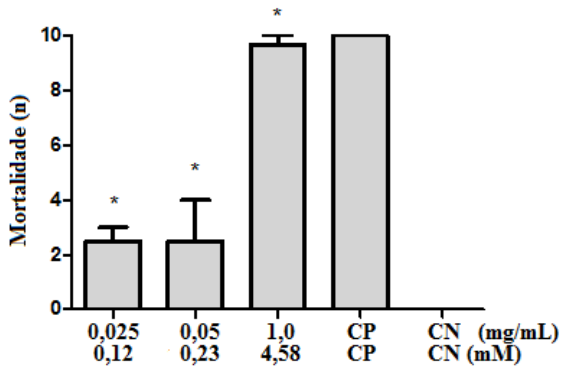
$CL_{50(6)}$ = 0,042 mg/mL ou 0,21 mM



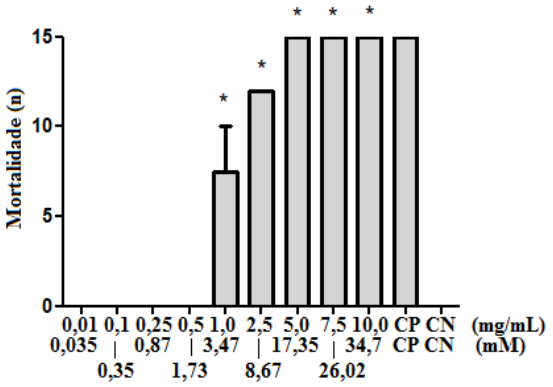
$CL_{50(7)}$ = 0,036 mg/mL ou 0,17 mM

Figura 34. Atividade larvicida em diferentes concentrações do ácido cinâmico e seus derivados em mg/mL (mM) sobre as larvas L4 do *Ae. aegypti*, após 24 horas de exposição. CP: controle positivo, CN: controle negativo. * estatisticamente significativo em relação ao CN ($p< 0,05$).

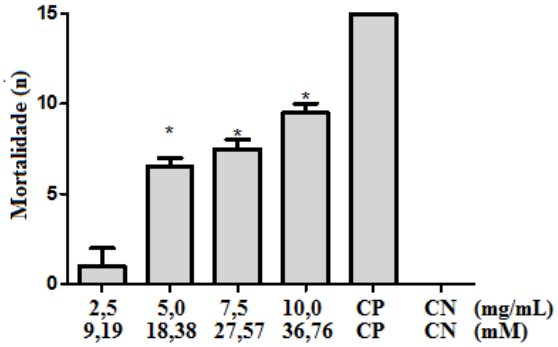
Figura 34. Continuação.



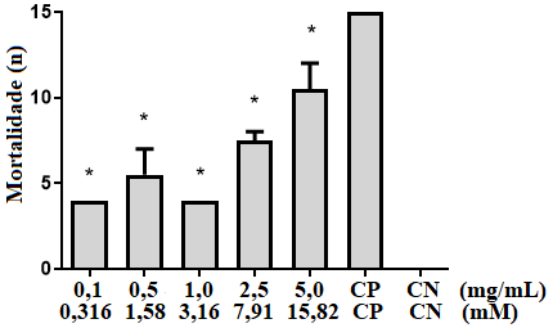
$CL_{50(8)}$ = 0,18 mg/mL ou 0,83 mM



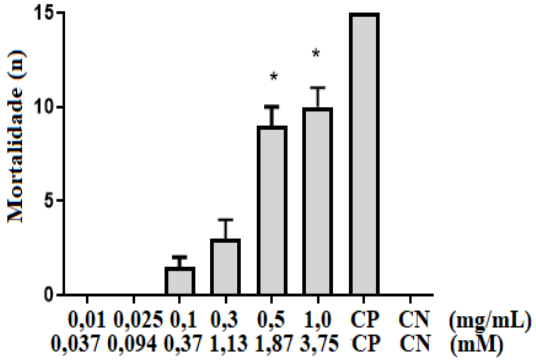
$CL_{50(9)}$ = 1,06 mg/mL ou 3,68 mM



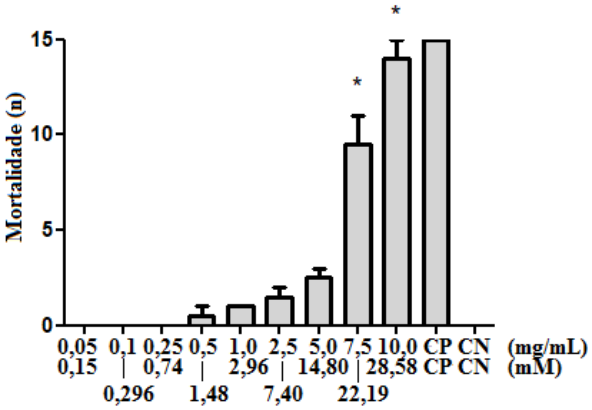
$CL_{50(10)}$ = 0,82 mg/mL ou 3,01 mM



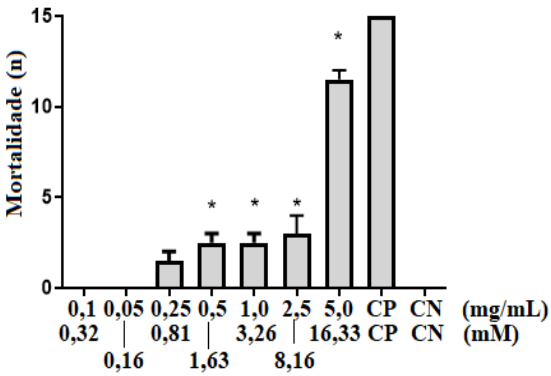
$CL_{50(11)}$ = 0,76 mg/mL ou 2,40 mM



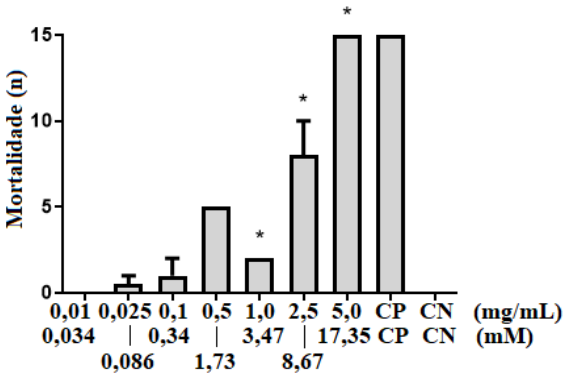
$CL_{50(12)}$ = 1,0 mg/mL ou 3,76 mM



$CL_{50(13)}$ = 7,0 mg/mL ou 20,71 Mm

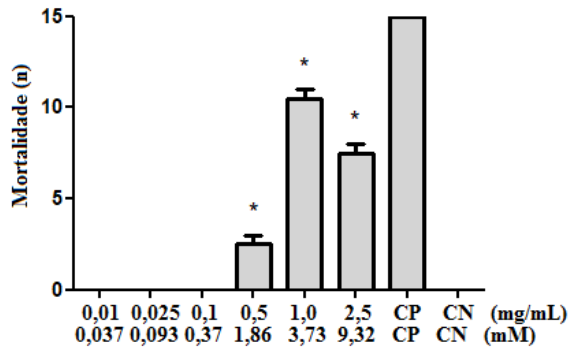


$CL_{50(14)}$ = 4,89 mg/mL ou 15,97 mM

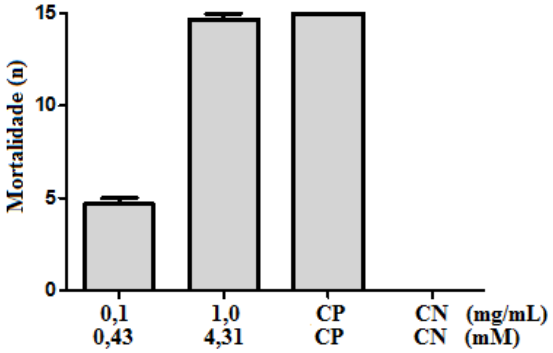


$CL_{50(15)}$ = 4,69 mg/mL ou 16,28 mM

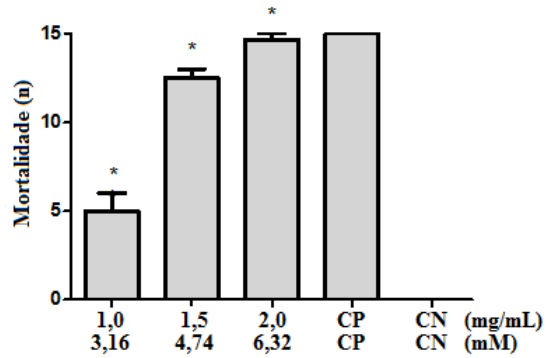
Figura 34. Continuação.



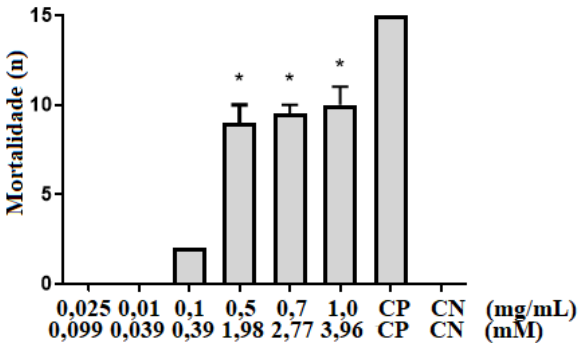
$CL_{50(16)}$ = 0,76 mg/mL ou 2,83 mM



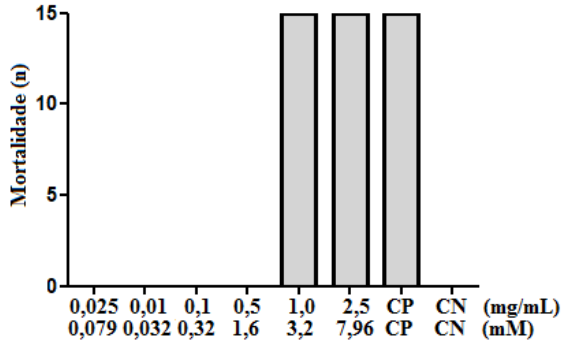
$CL_{50(17)}$ = 0,23 mg/mL ou 0,99 mM



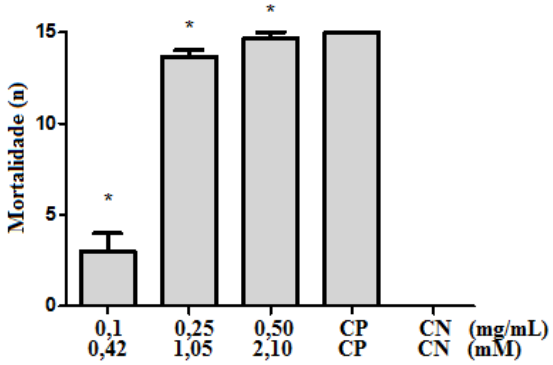
$CL_{50(18)}$ = 1,12 mg/mL ou 3,54 mM



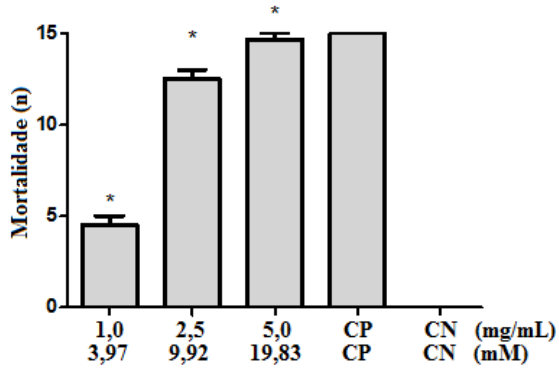
$CL_{50(19)}$ = 0,48 mg/mL ou 1,90 mM



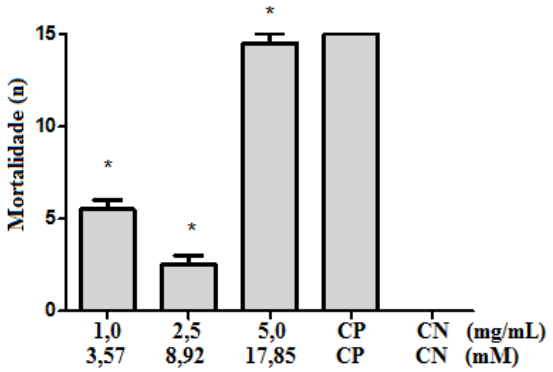
$CL_{50(20)}$ = 0,71 mg/mL ou 2,26 mM



$CL_{50(21)}$ = 0,13 mg/mL ou 0,55 mM

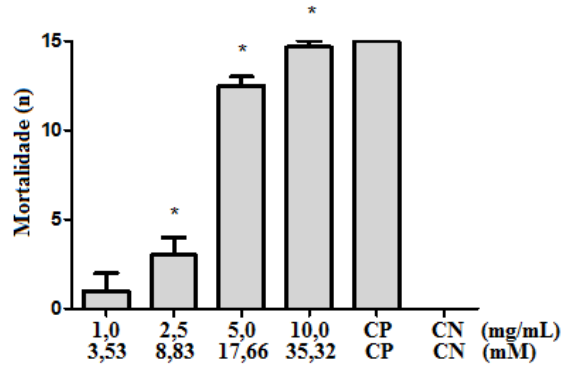


$CL_{50(22)}$ = 3,04 mg/mL ou 12,06 mM

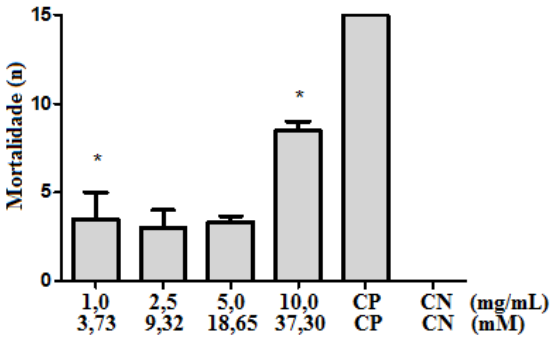


$CL_{50(23)}$ = 3,14 mg/mL ou 11,21 mM

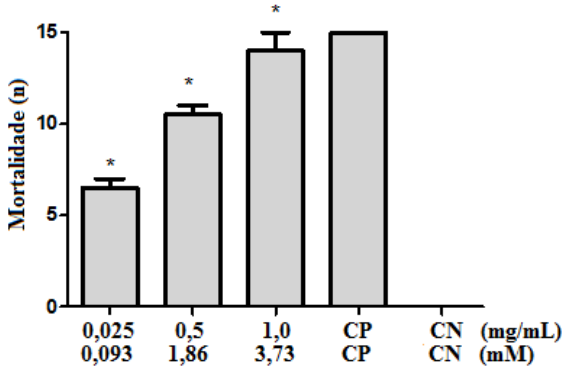
Figura 34. Continuação.



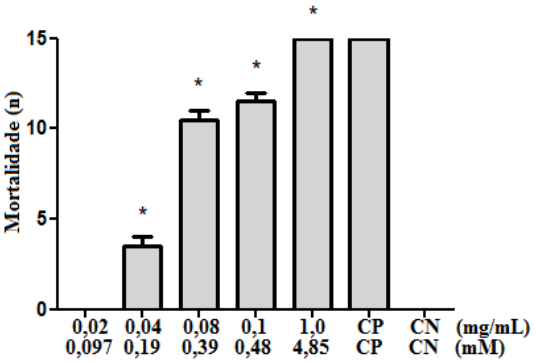
$CL_{50(24)}$ = 3,44 mg/mL ou 12,15 mM



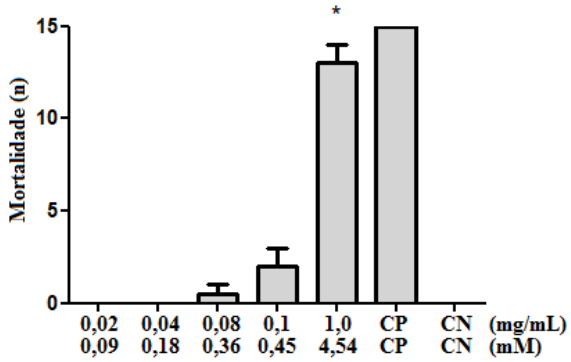
$CL_{50(25)}$ = 11,42 mg/mL ou 42,60 mM



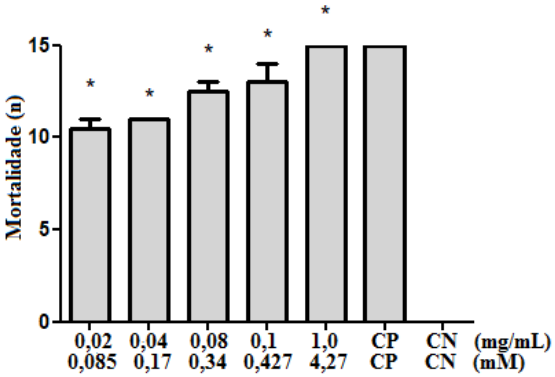
$CL_{50(26)}$ = 0,22 mg/mL ou 0,82 mM



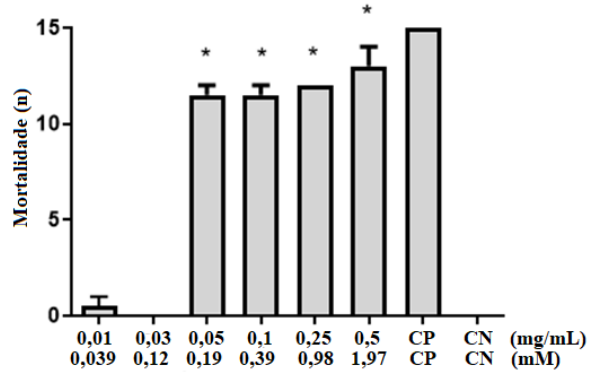
$CL_{50(29)}$ = 0,057 mg/mL ou 0,28 mM



$CL_{50(30)}$ = 0,12 mg/mL ou 0,54 mM



$CL_{50(31)}$ = 0,087 mg/mL ou 0,37 mM



$CL_{50(32)}$ = 0,06 mg/mL ou 0,24 mM

4.5. Métodos computacionais

4.5.1. Resultado do docking molecular do cinamato de pentila (7)

Docking molecular do composto **7** aos 27 receptores listados no **Quadro 1** descrito na seção **MATERIAIS E MÉTODOS**. Os resultados detalhados desta etapa são fornecidos na **Tabela 21**. A inspeção visual prevista do complexo ligante-receptor revela complexos significativos mostrando interações favoráveis ligante-receptor e complementaridade. Isso também é suportado pelas pontuações do docking obtidas. Seguindo o mesmo protocolo de pontuação de consenso usado para selecionar os modos de ligação prováveis do composto **7** aos seus receptores potenciais, pode-se observar que as melhores pontuações de consenso do docking são obtidas para os alvos ACE, LGUL, HDAC2, RAC1 e GSTE2. Por outro lado, os alvos CCC3, GLUR, GSTT1 e AKR6 são os que apresentam as menores pontuações de docking molecular. Também é importante notar que mais de um modo de ligação possível é previsto para 22 das 27 proteínas estudadas, levando a 60 complexos do composto **7**-receptor a serem analisados.

Tabela 21. Resultados do docking molecular do composto **7** para seus alvos potenciais.

Alvo	Conformer	CHEMPLP		GoldScore		ChemScore		ASP		Consensus Z-Score
		Score	Z-Score	Score	Z-Score	Score	Z-Score	Score	Z-Score	
RHO	1	58.90	1.77	33.80	1.49	20.58	1.86	21.71	2.19	1.83
	2	60.45	2.22	29.36	0.35	20.12	1.60	19.45	1.27	1.36
	3	58.63	1.69	33.92	1.52	17.82	0.32	18.23	0.78	1.08
Cdc42	1	55.95	1.12	30.55	0.53	20.55	2.09	25.03	1.82	1.39
	2	57.58	1.66	30.47	0.51	18.40	1.00	23.27	1.26	1.11
RAC	1	64.39	1.82	39.30	1.85	20.91	1.78	22.54	1.55	1.75
	2	60.10	0.78	35.55	0.74	20.07	1.42	22.60	1.57	1.13
RAC1	1	64.31	1.35	38.03	1.20	24.44	2.63	27.91	2.80	1.99
	2	64.50	1.40	39.60	1.55	21.82	1.31	23.21	0.99	1.31
	3	62.32	0.83	40.51	1.76	21.89	1.34	23.61	1.14	1.27
LGUL	1	69.59	3.01	28.25	0.49	33.02	2.77	30.47	1.75	2.01
RHO1	1	60.44	1.90	38.37	2.35	20.55	1.36	19.10	1.17	1.70
	2	56.37	1.23	35.55	1.63	18.01	0.76	20.78	1.49	1.28
	3	57.11	1.35	31.61	0.61	22.01	1.71	19.50	1.25	1.23
CA	1	57.40	1.95	43.35	3.48	20.03	1.30	18.68	-0.73	1.50
	2	53.26	0.90	29.63	0.28	21.65	1.93	29.44	2.33	1.36

	3	58.64	2.27	31.04	0.61	21.26	1.77	21.29	0.02	1.17
AKR1	1	59.43	1.59	35.51	0.92	21.82	1.45	33.55	2.17	1.53
	2	58.53	1.32	37.08	1.32	20.79	0.89	29.64	1.03	1.14
AKR2	1	64.38	1.71	36.58	0.49	21.94	1.41	29.62	1.27	1.22
	2	60.40	0.68	39.87	1.27	21.92	1.41	28.09	0.75	1.03
AKR3	1	55.03	1.49	10.39	0.53	23.22	1.42	33.37	2.12	1.39
	2	52.82	1.05	11.38	0.59	22.37	1.12	32.26	1.75	1.13
AKR4	1	62.93	2.13	2.64	0.36	25.43	1.95	25.47	0.22	1.17
	1	54.97	2.35	30.42	1.12	22.85	2.23	23.56	1.80	1.88
AKR5	2	46.66	0.92	31.07	1.28	19.92	1.37	25.33	2.34	1.48
	3	51.13	1.69	28.61	0.68	22.56	2.14	20.01	0.72	1.31
AKR6	1	52.76	1.67	18.87	0.63	18.64	0.69	25.90	2.32	1.33
	1	54.25	1.57	33.14	1.85	18.90	1.35	31.50	1.91	1.67
HDAC1	2	57.87	2.60	30.91	1.23	17.18	0.36	32.16	2.09	1.57
	3	51.85	0.88	30.17	1.02	19.73	1.83	28.16	0.98	1.18
HDAC2	1	67.83	3.02	33.28	1.53	21.64	1.97	34.36	2.65	2.29
	2	66.26	2.59	40.21	3.52	20.00	0.67	33.13	2.23	2.25
	1	58.20	1.62	33.85	1.91	19.07	0.85	26.92	1.26	1.41
TRXR	2	57.65	1.53	27.63	0.35	20.51	1.25	26.64	1.20	1.08
	3	50.72	0.32	33.48	1.82	18.79	0.77	26.62	1.20	1.03
	1	43.93	1.45	38.20	1.17	9.93	0.41	20.16	1.99	1.25
GLUR	2	44.38	1.55	35.82	0.78	12.64	1.01	16.41	1.35	1.17
	3	42.44	1.09	32.79	0.28	14.03	1.31	18.62	1.72	1.10
CCC3	1	42.91	1.25	31.55	0.86	12.49	0.73	18.77	1.51	1.09
CCC2	1	51.24	2.05	42.66	2.29	15.44	1.10	19.54	1.40	1.71
	2	48.60	1.56	34.18	0.85	16.51	1.51	18.79	1.22	1.29
KCC1A	1	59.45	2.89	37.85	2.71	15.65	-1.46	21.44	0.32	1.11
	2	53.34	1.03	28.62	0.71	21.27	0.82	25.40	1.86	1.11
GSTE2	1	63.42	0.91	36.27	1.53	27.20	1.88	24.47	0.60	1.23
	1	64.51	1.68	30.14	0.06	25.20	1.79	24.30	1.72	1.31
GSTE4	2	63.20	1.31	34.97	1.26	24.36	1.43	22.21	0.92	1.23
	3	64.03	1.55	33.48	0.89	22.31	0.53	22.96	1.21	1.04
GSTD2	1	50.10	1.08	31.62	1.81	19.91	1.64	25.27	2.17	1.68
	2	52.29	2.04	25.51	0.02	20.10	1.75	25.09	2.10	1.48

	3	49.98	1.03	32.08	1.95	20.32	1.87	22.45	1.05	1.47
	4	54.75	3.11	29.78	1.27	18.43	0.84	20.16	0.13	1.34
GSTT1	1	46.82	1.27	37.47	2.55	14.90	0.97	13.96	0.24	1.26
	2	45.26	0.94	31.40	1.22	14.95	0.99	17.65	1.39	1.13
GSTX2	1	64.43	2.54	35.83	0.67	22.83	0.35	27.07	1.11	1.17
	1	55.10	1.41	35.79	1.03	19.27	1.42	22.70	1.26	1.28
GSTT2	2	55.08	1.40	36.45	1.17	18.77	1.13	22.13	1.01	1.18
	3	53.66	0.92	35.78	1.02	18.55	1.00	22.90	1.34	1.07
	1	66.49	2.03	38.42	1.51	27.23	1.26	40.77	1.71	1.63
ACE	2	63.40	1.07	35.51	0.71	26.21	0.69	40.82	1.72	1.05

Devido à complexidade computacional do reconhecimento molecular e à necessidade de algoritmos capazes de processar grandes quantidades de compostos em um tempo razoável, muitos fatores relevantes para esse processo são simplificados ou negligenciados no docking molecular. Também foi demonstrado que a estimativa da energia livre de ligação instantânea de simulações da Dinâmica Molecular durante o pós-processamento de modelos de docking molecular pode levar a uma melhor seleção de alvos moleculares de compostos bioativos (LOPES et al., 2019; TURKEZ et al., 2019). Levando isso em conta, foram realizadas simulações MD e cálculos MM-PBSA para os 60 complexos previstos do composto **7**-receptor, conforme descrito na seção **MATERIAIS E MÉTODOS**. Os resultados detalhados desses cálculos são fornecidos na **Tabela 22**. Os resultados dos cálculos do MM-PBSA estão resumidos na **Figura 35**, **página 126**.

Tabela 22. Predição de energia livre de ligação (última coluna) do composto **7** para seus alvos potenciais e seus componentes. Valores de energia são expressos em kcal/mol.

Alvo	Conformer	Componente MM-PBSA							Δ G TOTAL
		VDWAALS	EEL	EPB	ENPOLAR	EDISPER	DELTA G gas	DELTA G solv	
	1	-29.83	-10.07	23.41	-23.48	36.28	-39.90	36.20	-3.70
RHO	2	-25.21	-4.55	18.20	-20.40	31.68	-29.76	29.47	-0.29
	3	-18.54	-4.42	14.80	-15.28	25.09	-22.97	24.61	1.64
	1	-21.78	-3.06	14.44	-18.36	28.95	-24.84	25.03	0.19
Cdc42	2	-26.98	-7.22	21.43	-21.01	35.15	-34.20	35.57	1.37
	1	-28.43	-10.29	25.03	-23.27	35.58	-38.72	37.34	-1.38
RAC	2	-31.63	-2.24	20.23	-24.42	37.46	-33.88	33.27	-0.61

	1	-28.67	-10.89	28.85	-22.23	35.55	-39.55	42.17	2.62
RAC1	2	-25.52	-5.29	20.96	-20.64	32.56	-30.81	32.88	2.07
	3	-30.26	-10.77	26.13	-24.38	37.11	-41.03	38.85	-2.18
LGUL	1	-24.40	-25.51	35.21	-24.56	39.18	-49.90	49.83	-0.07
	1	-25.42	-6.01	19.92	-20.62	32.41	-31.43	31.71	0.28
RHO1	2	-23.94	-4.63	17.11	-19.43	31.08	-28.57	28.76	0.19
	3	-26.08	-5.48	18.58	-20.67	32.40	-31.56	30.31	-1.25
	1	-31.39	-37.24	35.91	-28.63	43.79	-68.63	51.06	-17.57
CA	2	-35.19	-10.00	26.43	-27.00	41.71	-45.19	41.14	-4.05
	3	-29.70	-38.59	39.81	-27.36	43.77	-68.29	56.22	-12.07
AKR1	1	-32.60	-7.54	22.94	-25.50	40.65	-40.13	38.09	-2.04
	2	-34.44	-11.13	27.87	-26.01	41.34	-45.57	43.21	-2.36
AKR2	1	-25.62	-4.71	20.90	-20.50	35.55	-30.33	35.95	5.62
	2	-27.29	-3.71	16.04	-21.99	36.13	-30.99	30.17	-0.82
AKR3	1	-26.18	-5.66	18.09	-22.71	36.63	-31.84	32.02	0.17
	2	-32.10	-9.72	21.75	-26.18	40.80	-41.82	36.37	-5.45
AKR4	1	-35.96	-8.29	24.18	-28.56	45.11	-44.25	40.74	-3.51
	1	-28.66	-3.77	17.40	-23.05	37.38	-32.44	31.74	-0.70
AKR5	2	-28.63	-6.59	22.85	-22.50	38.13	-35.22	38.48	3.26
	3	-26.62	-5.04	17.17	-21.58	34.92	-31.66	30.51	-1.15
AKR6	1	-31.54	-8.85	19.78	-26.51	41.95	-40.38	35.21	-5.17
	1	-25.06	-2.02	16.86	-19.07	31.83	-27.08	29.63	2.56
HDAC1	2	-32.98	-8.30	31.81	-24.47	40.25	-41.28	47.59	6.31
	3	-32.33	-12.10	26.99	-23.74	38.74	-44.43	41.98	-2.45
HDAC2	1	-28.79	-47.26	47.24	-26.80	43.29	-76.05	63.73	-12.32
	2	-33.84	-4.59	23.46	-24.07	39.96	-38.43	39.35	0.92
	1	-28.27	-3.60	18.81	-22.35	36.89	-31.87	33.35	1.47
TRXR	2	-26.53	-6.41	20.67	-20.50	34.85	-32.94	35.02	2.07
	3	-23.49	-4.74	21.24	-19.13	32.89	-28.24	35.00	6.77
	1	-30.46	-3.63	22.92	-24.00	38.87	-34.09	37.79	3.70
GLUR	2	-34.17	-7.47	25.09	-26.45	43.36	-41.63	42.00	0.37
	3	-37.26	-9.08	35.26	-27.81	44.66	-46.34	52.10	5.76
CCC3	1	-41.84	-8.25	10.76	-28.87	47.67	-50.09	29.56	-20.53
CCC2	1	-9.06	-4.09	75.89	-30.93	47.72	-13.15	92.68	79.53

	2	-44.26	0.76	10.52	-29.36	46.69	-43.50	27.85	-15.64
KCC1A	1	-38.70	38.29	10.86	-27.73	46.16	-0.41	29.29	28.87
	2	-38.64	3.52	10.86	-27.86	46.84	-35.12	29.84	-5.28
GSTE2	1	-24.34	-1.90	13.17	-20.38	33.97	-26.24	26.76	0.52
	1	-30.05	-6.13	20.59	-25.19	40.32	-36.18	35.73	-0.45
GSTE4	2	-31.98	-2.82	15.71	-25.69	41.17	-34.80	31.19	-3.61
	3	-27.34	-0.81	13.45	-22.34	36.93	-28.15	28.05	-0.10
	1	-20.18	-2.36	11.48	-16.94	27.99	-22.55	22.52	-0.02
	2	-17.26	-1.94	9.18	-14.83	24.47	-19.20	18.82	-0.38
GSTD2	3	-19.71	-1.55	8.90	-16.27	26.90	-21.26	19.54	-1.72
	4	-17.93	-0.89	9.04	-14.96	24.69	-18.82	18.76	-0.06
	1	-19.24	-2.73	10.98	-16.64	27.32	-21.97	21.66	-0.31
GSTT1	2	-25.45	-4.02	14.12	-21.37	34.20	-29.46	26.95	-2.51
GSTX2	1	-29.27	-3.04	15.38	-24.22	37.99	-32.31	29.15	-3.16
	1	-29.29	-11.48	23.41	-24.17	36.64	-40.77	35.88	-4.89
GSTT2	2	-27.99	-7.79	20.40	-23.26	36.31	-35.78	33.45	-2.33
	3	-30.40	-8.32	23.34	-25.04	39.16	-38.72	37.46	-1.26
	1	-37.59	-2.92	55.56	-27.91	45.47	-40.51	73.12	32.61
ACE	2	-36.45	-3.73	29.43	-27.15	45.03	-40.17	47.30	7.13

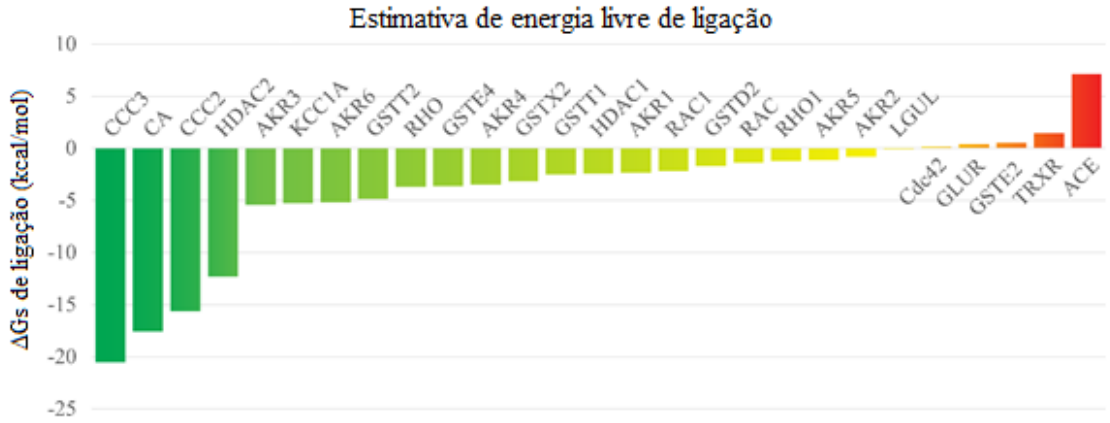


Figura 35. Predição da energia livre de ligação do composto **7** para seus alvos potenciais. A escala colorida vai do maior (verde) para o menor (vermelho) ΔGs de ligação.

As energias livres previstas de ligação mostram que os complexos com ACE, TRXE, GSTE2, GLUR e Cdc42 são inviáveis devido aos seus valores positivos de ΔG. Notavelmente, os receptores ACE e GSTE2 que estavam entre os mais pontuados de acordo com os cálculos de docking molecular são descartados como alvos potenciais do

composto **7** após os cálculos de MM-PBSA. Esses resultados destacam a importância de avaliar complexos moleculares derivados de cálculos de docking com métodos mais precisos, como o MM-PBSA, para a identificação de possíveis alvos para compostos químicos.

Composto **7** é previsto para ter uma afinidade muito baixa para um grupo de proteínas que inclui LGUL, AKR2, AKR5, RHO1, RAC, GSTD2, RAC1. AKR1, HDAC1 e GSTT1 com ΔG previsto de ligação variando de -0,07 a -2,51 kcal / mol. Um terceiro conjunto de alvos formado por GSTX2, AKR4, GSTE4, RHO, GSTT2, AKR6, KCC1A e AKR3 é previsto com ΔGs de ligação baixos a moderados. Curiosamente, esse conjunto é enriquecido com proteínas anotadas com funções de aldo-ceto redutase e glutationa transferase, ambas envolvidas na manutenção do equilíbrio redox na célula. Finalmente, os melhores valores de ΔG previsto de ligação são obtidos para os alvos HDAC2, CCC2, CA e CCC3.

No geral, as energias livres obtidas de ligação apontam para HDAC2, CCC2, CA e CCC3 como os alvos mais prováveis dos derivados de ácido cinâmico aqui estudados. Para obter mais informações sobre o possível mecanismo de ação desses compostos, os complexos previstos do composto **7** com eles foram analisados em detalhes. Na **Figura 36**, **página 128**, estão representados os modos de ligação previstos do composto **7** para HDAC2, CCC2, CA e CCC3, bem como as redes observadas de interações ligante-receptor ao longo dos 200 de MD instantâneos utilizados nos cálculos de MM-PBSA. As poses de ligação representadas na **Figura 36**, **página 128** correspondem aos centróides dos grupos mais populosos derivados do agrupamento dos 200 MD instantâneos usados nos cálculos de MM-PBSA.

Uma característica comum a todos os complexos representados na **Figura 36**, **página 128** é a extensa rede de contatos entre o ligante e os receptores. Entre os alvos mais prováveis do composto **7**, dois são metaloenzimas (CA e HDAC2) e dois são canais de íons (CCC2 e CCC3). Nas duas metaloenzimas, o grupo carbonila do composto aponta para os íons Zn^{2+}, uma interação que produz interações eletrostáticas favoráveis que contribuem positivamente para a estabilidade destes complexos. O complexo do composto **7** com CA é estabilizado principalmente pela interação eletrostática com Zn^{2+}, por Van der Waals e interações hidrofóbicas. Sua fração fenila ocupa uma região principalmente hidrofóbica revestida por W5, Y7, Y66, C67, H97 e T202, enquanto sua cauda pentila se liga a uma zona delimitada por H120, V122, V144, L200, T201, V209 e W211.

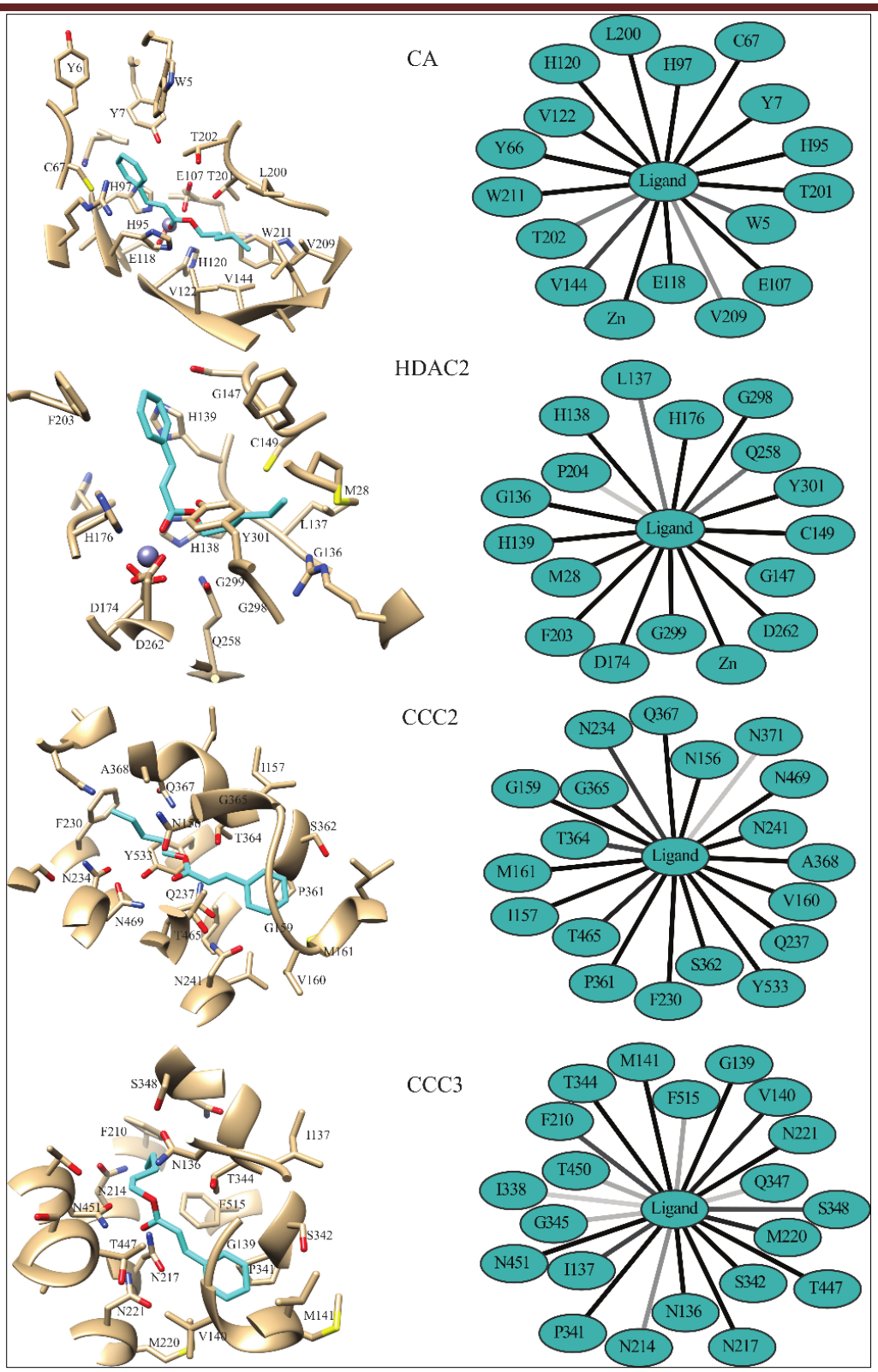


Figura 36. Predição dos modos de ligação do composto **7** para CA, HDAC2, CCC2 e CCC3 (à esquerda) e a rede observada de interações com cada alvo ao longo dos 200 MD instantâneos usados para cálculos de MM-PBSA (à direita). Os receptores Th são representados em cinza e o ligante em ciano. Átomos são coloridos seguindo o esquema: vermelho para oxigênio, azul para nitrogênio e amarelo para enxofre. Apenas resíduos interagindo com o ligante em mais de 50% dos MD instantâneos analisados são marcados. Os íons Zn^{2+} nos sítios ativos de CA e HDAC2 são representados em esferas roxas.

A pose de ligação prevista do ligante para HDAC2 mostra o anel aromático do ligante empilhado entre H139, F203 e P204 na entrada da cavidade de ligação. Por outro lado, a parte alifática do composto **7** se orienta para parte de trás da bolsa receptora e interage com M28, G136, L137, G147, C149, G298, G299 e Y301. Como no complexo com CA, o composto **7** não forma uma ligação de hidrogênio com o receptor e a maioria das interações é do tipo hidrofóbico e *Van der Waals*.

Os modos de ligação previstos do composto **7** aos transportadores de íons CCC2 e CCC3 são muito semelhantes. Em ambos os casos, o anel fenila do ligante se orienta em direção à parte de trás da cavidade de ligação dos íons, enquanto sua fração pentila se dirige para a entrada da bolsa receptora. O desvio médio da raiz quadrada (RMSD) entre as conformações adotadas pelo composto **7** em ambos os receptores é de 2,59 Å. Os modos de ligação altamente similares do ligante a esses canais iônicos podem ser uma consequência da identidade geral de 65% entre seus domínios transmembranares e, especificamente, da identidade de 79% entre os resíduos que interagem diretamente com o composto **7**.

As regiões das cavidades de ligação que acomodam o substituinte fenila do composto **7** são formadas por I157, G159, V160, M161, N241, P361, S362 e T465 em CCC2 e pelos correspondentes resíduos I137, G139, V140, M141, M220, N221, P341, S342 e T447 em CCC3. No outro lado da cavidade, a porção alifática do ligante interage com F230, N234, T364, G365, Q365, Q367, A368, N469 e Y533; e com N136, F210, N214, N217, T344, S348, N451 e F515 em CCC2 e CCC3, respectivamente. Além disso, prevê-se que o composto **7** ligue pontes de hidrogênio às cadeias laterais de N469 e Q237 de CCC2 através de seu grupo carbonila e o oxigênio da cadeia principal, respectivamente. A primeira dessas ligações de hidrogênio é observada em mais de 97% dos MD instantâneos analisados, enquanto o segundo é menos frequente (22% dos instantâneos analisados). Por outro lado, a rede de ligações de hidrogênio prevista para o CCC3 é mais extensa e inclui as cadeias laterais do N217, N451 e N221. Todos esses três resíduos podem servir como doadores de ligação de hidrogênio para o grupo carbonila do composto **7**, enquanto o oxigênio da cadeia principal do ligante pode aceitar uma ligação de hidrogênio de N217. Observa-se que N217, N451 e N221 de CCC3 ligam o hidrogênio ao ligante em 82%, 73% e 42% dos MD instantâneos analisados, respectivamente.

O ΔG de ligação ligeiramente melhor previsto para o CCC3 em comparação com o CCC2, apesar da alta identidade de suas bolsas de ligação, pode ser explicado pelas diferentes redes de ligações de hidrogênio que elas formam com o composto **7**. Essa diferença surge na mutação do N217 (CCC3) para o Q237 (CCC2). Em ambos os

receptores, várias ligações de hidrogênio são formadas entre os resíduos indicando para a cavidade de ligação. Uma delas é formada entre as cadeias laterais de N241 e Q237 do CCC2, mediadas por seus grupos amina e carbonila, respectivamente. A mesma ligação de hidrogênio é observada entre N221 e N217 do CCC3. Notavelmente, essas ligações de hidrogênio são observadas durante todos os 200 MD instantâneos analisados em cada sistema e não são interrompidas pelo ligante. A cadeia lateral da glutamina é um carbono mais longo que o da asparagina, fazendo com que os grupos amina e carboxila da cadeia lateral da glutamina se localizem mais longe do esqueleto protéico do que na asparagina. Isso leva ao movimento da cadeia lateral de N241 em CCC2, puxada pela ligação de hidrogênio com Q237, para uma posição desfavorável da ligação de hidrogênio ao grupo carbonila do composto **7**. Este não é o caso de CCC3, onde a ligação de hidrogênio entre as cadeias laterais dos N221 e N217 correspondentes favorecem a formação de ligações de hidrogênio entre elas e o ligante.

Todos estes resultados sugerem que o mecanismo de ação é inespecífico com múltiplos alvos para o **7**. Esta hipótese é corroborada por relatórios da literatura onde o ácido cinâmico foi avaliado por sua atividade larvicida contra *Ae. aegypti*. Por exemplo, os ΔGs de ligação baixos e moderados previstos para GSTD2, GSTT1, GSTX2, GSTE4 e GSTT2 concordam com a atividade inibitória da glutationa-*s*-transferase produzida pelos resultados do ácido cinâmico relatados por Nobsathian e colaboradores (2018).

Dentre as enzimas avaliadas, postulamos que os principais alvos dos derivados do ácido cinâmico são CA, HDAC2, CCC2 e CCC3.

A atividade da histona desacetilase está relacionada à manutenção da estabilidade dos cromossomos na célula e na expressão de proteínas. No entanto, não encontramos nenhum estudo na literatura científica com foco no efeito larvicida dos inibidores da histona desacetilase. Por outro lado, as anidrases carbônicas têm sido exploradas como alvos dos compostos larvicidas no *Ae. aegypti* (FRANCIS et al., 2017). Especificamente, a CA tem sido proposta para desempenhar um papel importante no metabolismo do bicarbonato, na regulação do pH e no transporte de íons no canal alimentar do *Ae. aegypti* (DIXON; EKERIS; LINSER, 2017). Assim, sua inibição é uma estratégia a ser explorada para o desenvolvimento de compostos larvicidas.

CCC2 e CCC3 foram caracterizados como cotransportadores de cloreto de cátion (CCCs) acoplados a Na^+ e associados ao transporte de íons (KALSI; GILLEN; PIERMARINI, 2019; PIERMARINI et al., 2017). No entanto, os mecanismos exatos pelos quais esse processo ocorre permanecem incertos. Serão necessárias mais investigações para testar a hipótese de que os derivados do ácido cinâmico estudados

possam exercer seu efeito larvicida através do bloqueio de CCC2 e CCC3. No entanto, consideramos que esse mecanismo de ação específico merece atenção adicional em futuros esforços de pesquisa.

4.5.2. Resultado do docking molecular do tionocinamato de pentila (31)

O docking molecular do **31** realizado frente às proteínas listadas no **Quadro 2** foi conduzido conforme descrito na seção **MATERIAIS E MÉTODOS**, levando a 106 complexos ligante-receptor selecionados para análises posteriores. É importante mencionar que para ChOA são dois sítios de ligação e foram explorados durante o docking molecular: o sítio de ligação do ligante e o canal COA. Os resultados completos dos cálculos de acoplamento são fornecidos como Informações de Apoio na **Tabela 23**. De acordo com os scores do docking, os melhores alvos candidatos do **31** são AChE, SDH1 e ChOA, que são os complexos com maior pontuação por alvo. Por outro lado, os alvos menos prováveis do composto sob investigação são TRYP, AKR3 e G3PH.

Tabela 23. Resultados do docking do composto **31** utilizando os alvos potenciais.

Alvo	Pose	PLP[a]	Z_PLP[b]	GS[c]	Z_GS[d]	CS[e]	Z_CS[f]	ASP[g]	Z_ASP[h]	Z-score Agregado
4-ABAT	1	57.76	0.94	28.61	0.93	25.64	1.97	31.59	2.29	1.53
	2	57.51	0.88	33.95	1.23	25.52	1.93	30.06	1.87	1.48
	3	63.09	2.17	35.9	1.33	23.61	1.27	24.97	0.49	1.32
	4	57.85	0.96	12.83	0.07	24.13	1.45	30.43	1.97	1.11
	5	63	2.15	23.17	0.64	22.89	1.02	24.43	0.35	1.04
AChE	1	74.03	2.87	37.22	0.96	29.77	1.04	39.11	1.83	1.68
	2	71.12	2	35.47	0.83	32.18	2.26	36.92	1.1	1.55
	3	68.91	1.34	29.58	0.41	29.9	1.11	39.79	2.06	1.23
	4	67.34	0.87	26.62	0.2	31.57	1.95	36.81	1.06	1.02
AKR1	1	63.64	3.36	10.4	0.9	29.36	3.36	33.14	2.96	2.65
	2	51.5	1.12	13.2	1.06	25.36	1.93	28.48	1.75	1.47
	3	51.71	1.16	15.14	1.17	25.66	2.04	25.61	1	1.34
	4	47.79	0.44	4.6	0.57	24.36	1.58	29.25	1.95	1.13
AKR2	1	66.04	2.75	14.75	0.52	23.88	2.39	29	2.91	2.14
	2	64.56	2.34	16.7	0.63	24.66	2.7	26.65	2.07	1.93
	3	61.19	1.4	33.28	1.56	22.94	2.01	26.5	2.01	1.74
	4	61.82	1.58	37.72	1.8	22.49	1.83	25.6	1.69	1.72
AKR3	1	54.98	1.08	-26.63	0.81	18.53	1.36	23.21	1.2	1.11
AKR4	1	59.29	1.96	-3.4	1.08	24.06	1.29	29.39	2	1.58
	2	59.59	2.03	-4.65	1.01	25.92	1.86	27.35	1.38	1.57
	3	54.72	0.89	-0.81	1.22	24.09	1.3	28.62	1.76	1.29
	4	54.31	0.79	-11.98	0.59	24.33	1.37	27.7	1.48	1.06
AKR5	1	55.36	2.39	22.02	1.35	22.04	2.28	21.06	1.87	1.97
	2	53.92	2.12	28.84	1.84	19.46	1.33	17.24	0.83	1.53
	3	51.47	1.66	18.38	1.09	21.81	2.19	18.58	1.19	1.53
	4	45.79	0.59	9.05	0.41	21.18	1.96	23.66	2.58	1.39

	5	50.98	1.57	14.75	0.82	21.27	2	17.81	0.98	1.34
	6	53.83	2.1	18.3	1.08	20.03	1.54	16.62	0.66	1.34
	7	48.44	1.09	20.64	1.25	17.39	0.57	20.55	1.73	1.16
	1	61.77	3.37	-4.93	0.15	27.94	3.28	23.19	0.87	1.92
	2	56.45	1.9	-2.27	0.3	23.84	1.57	27.44	2.25	1.5
	3	58.33	2.42	-4.5	0.17	23.52	1.43	25.89	1.74	1.44
AKR6	4	61.37	3.26	-24.19	-0.93	27.02	2.9	21.41	0.29	1.38
	5	56.01	1.78	4.35	0.67	22.85	1.15	24.5	1.29	1.22
	6	53.69	1.13	19.09	1.49	23.6	1.47	21.38	0.28	1.09
	7	52.3	0.75	4.95	0.7	23.16	1.28	25.25	1.53	1.07
	8	53.36	1.04	6.3	0.77	24.79	1.96	21.82	0.42	1.05
	1	58.69	1.94	24.87	0.73	29.04	3.03	30.73	3.98	2.42
	2	59.7	2.24	26.45	0.85	26.91	1.84	27.08	2.62	1.89
CAV	3	58.62	1.92	31.31	1.22	25.62	1.12	22.79	1.03	1.32
	4	56.67	1.35	14.74	-0.04	27.15	1.97	25.05	1.87	1.29
	5	55.95	1.14	13.8	-0.11	26.63	1.68	24.76	1.76	1.12
	1	60.84	2.4	31.99	1.38	28.64	1.51	29.26	0.44	1.43
	2	57.5	1.54	26.55	1.01	27.08	1.01	33.2	1.46	1.25
	3	58.76	1.86	24.7	0.88	26.76	0.91	31.99	1.14	1.2
ChOA	4	59.34	2.01	24.72	0.89	28.8	1.57	28.75	0.31	1.19
	5	56.05	1.17	25.18	0.92	26.07	0.69	34.21	1.72	1.12
	6	56.84	1.37	19.87	0.56	26.33	0.77	32.73	1.33	1.01
	1	48.87	2.62	30.4	1.18	22.3	3.14	15.27	1.33	2.07
	2	45.48	1.47	23.58	0.48	23.39	3.74	16.78	2.19	1.97
	3	45.04	1.33	27.08	0.84	21.08	2.47	16	1.74	1.6
	4	43.27	0.73	29.33	1.07	21.85	2.9	14.41	0.84	1.39
	5	48.15	2.37	5.14	-1.39	19.47	1.59	17.31	2.49	1.26
ChOA (COA site)	6	48.1	2.36	26.52	0.78	18.18	0.88	14.56	0.93	1.24
	7	44.89	1.28	30	1.14	20.17	1.97	13.59	0.38	1.19
	8	48.22	2.4	22.01	0.33	18.47	1.04	14.64	0.97	1.18
	9	45.71	1.55	22.71	0.4	18.81	1.23	15.58	1.51	1.17
	10	46.78	1.91	13.6	-0.53	18.6	1.11	16.56	2.06	1.14
	11	46.19	1.71	27.36	0.87	18.18	0.88	14.73	1.02	1.12
	1	56.91	1.61	32.27	1.12	25.61	1.35	30.01	2.18	1.56
	2	57.35	1.74	32.2	1.11	25.91	1.44	27.4	1.55	1.46
EPH1	3	56.79	1.57	23.37	0.55	26.44	1.6	26.94	1.44	1.29
	4	57.86	1.89	27.42	0.81	25.08	1.2	25.29	1.04	1.23
	1	49.64	1.47	20.07	0.89	25.23	1.58	28.57	2.15	1.52
	2	49.42	1.43	24.3	1.07	21.96	1.06	27.26	1.94	1.37
	3	52.05	1.92	29.31	1.29	23.22	1.26	19.72	0.78	1.31
EPH2	4	52.4	1.98	23.49	1.04	22.46	1.14	20.59	0.91	1.27
	5	53.21	2.13	21.92	0.97	20.93	0.89	21.12	0.99	1.25
	6	48.18	1.19	20.8	0.92	22.3	1.11	23.65	1.38	1.15
	1	36.46	2.46	9.32	0.24	9.85	1.46	10.72	2.53	1.67
	2	39.32	3.61	-6.27	0.06	7.65	0.44	9.05	1.84	1.48
G3PH	3	35.38	2.02	13.34	0.29	13.13	3	5.79	0.48	1.45
	4	37.32	2.8	-21.15	-0.12	8.02	0.61	8.87	1.76	1.26
	5	36.68	2.55	12.84	0.28	7.34	0.29	7.92	1.36	1.12

	6	35.07	1.9	-8.09	0.04	6.95	0.11	9.75	2.13	1.04
PHGL	1	44.28	1.56	33.56	1.53	17.11	2.37	18.06	1.37	1.71
	2	54.24	3.76	25.1	0.88	13.27	1.24	16.21	0.92	1.7
	3	47.61	2.29	11.35	-0.18	17.7	2.54	16.9	1.09	1.43
	4	43.29	1.34	-3.01	-1.29	20.8	3.45	20.44	1.96	1.36
	5	47.68	2.31	23.4	0.75	13.3	1.25	16.59	1.01	1.33
	6	47.79	2.33	9.66	-0.31	15.51	1.9	13.59	0.27	1.05
SDH1	1	69.54	3.25	16.38	-0.22	27.82	2.52	31.57	2.87	2.11
	2	66.15	2.19	29.89	0.87	27.24	2.21	29.79	2.24	1.88
	3	68.45	2.91	41.72	1.83	25.79	1.44	26.48	1.07	1.81
	4	66.49	2.29	31.67	1.02	25.44	1.25	27.74	1.52	1.52
	5	61.07	0.59	30.74	0.94	25.9	1.49	28.51	1.79	1.21
	6	60.87	0.53	41.68	1.83	24.74	0.87	27.44	1.41	1.16
SDH2	1	55.91	0.9	14.31	0.54	25.31	2.41	21.21	0.92	1.19
	2	50.83	0.11	21.48	1.04	23.02	1.45	22.84	1.63	1.06
SDH3	1	45.23	1.22	23.1	1.09	17.77	1.7	19.57	2.15	1.54
	2	47.84	2.02	18.69	0.83	15.44	0.91	19.54	2.14	1.48
	3	46.32	1.55	25.62	1.25	17.56	1.63	17.42	1.46	1.47
	4	47.91	2.04	25.09	1.21	12.18	-0.21	19.93	2.26	1.33
	5	44.43	0.97	19.98	0.91	18.1	1.82	16.95	1.31	1.25
	6	44.47	0.98	13.81	0.54	17.34	1.56	17.61	1.52	1.15
	7	43.57	0.7	17.61	0.77	16.76	1.36	18.19	1.71	1.13
THR	1	55.55	2.8	25.51	1.01	20.04	2.2	17.46	1.5	1.88
	2	45.84	0.11	19.9	0.59	19.39	1.8	23.21	4.01	1.63
	3	55.66	2.83	26.61	1.09	18.29	1.14	15.5	0.64	1.43
	4	53.77	2.31	6.24	-0.42	19.89	2.11	16.48	1.07	1.27
	5	50.55	1.41	30.82	1.4	17.85	0.88	16.83	1.22	1.23
	6	44.92	-0.15	25.05	0.98	19.1	1.63	17.87	1.68	1.03
TRYP	1	53.86	2.14	17.03	1.05	16.41	2.33	14.67	1.6	1.78
	2	50.57	0.8	12.68	0.79	14.9	1.35	15.41	1.91	1.21
	3	53.89	2.16	27.55	1.67	13.28	0.29	11.89	0.41	1.13
	4	52.65	1.65	4.73	0.32	14.8	1.28	12.83	0.81	1.02

[a] Score PLP, [b] Score PLP em Escala, [c] Score GoldScore, [d] Score GoldScore em Escala, [e] Score ChemScore, [f] Score ChemScore em Escala, [g] Score ASP, [h] Score ASP em Escala

Ao empregar algoritmos de docking molecular para modelar interações ligante-receptor, as limitações de tais métodos devem ser consideradas. A descrição altamente simplificada das interações moleculares está entre as maiores limitações do docking molecular. Para uma modelagem mais precisa dos complexos ligante-receptor, o docking molecular pode ser aplicado para obter um conjunto inicial de hipóteses de ligação potencial e estas podem ser sujeitas a simulações de MD. Apesar de computacionalmente mais caro do que o acoplamento molecular, as simulações de MD e a previsão de energias livres de ligação a partir de trajetórias de MD têm se mostrado eficazes em discriminar poses de ligação corretas e incorretas (GUTERRES, 2020). Além disso, o refinamento das previsões de docking molecular com métodos baseados em MD foi aplicado com

sucesso na identificação de alvos potenciais de compostos bioativos (WANG et al., 2001; KATSILA et al., 2016). Levando em consideração as vantagens e desvantagens de cada método, as energias livres de ligação para os 106 complexos selecionados a partir dos cálculos de docking molecular foram previstas empregando o protocolo de simulações MD descrito na seção **MATERIAIS E MÉTODOS**.

A previsão das energias livres de ligação para os 106 complexos das simulações MD representou um total de 2,12 μs de tempo de simulação e os resultados deste processo são apresentados na **Tabela 24**. A **Figura 37**, **página 136** resume as energias livres previstas de ligação do **31** aos seus alvos potenciais. Apenas a postura de ligação com a menor (melhor) energia livre de ligação por alvo é representada na **Figura 37**, **página 136**. De acordo com esses resultados, os três alvos mais prováveis do **31** às proteínas do *Ae. aegypti* são CAV, SDH3 e TRYP, com CAV destacado entre todos os receptores explorados. Curiosamente, o SDH1, que pertence à mesma família funcional do SDH3, está classificado em sexto. Com base nos resultados dos cálculos de energia livre de ligação, os modos de ligação previstos do **31** ao CAV, SDH3 e TRYP foram analisados em detalhes.

Tabela 24. Predição da energia livre de ligação do **31** para seus alvos potenciais de acordo com o método MM-PBSA.

Alvo	Conformer	VD WAALS	EEL	EPB	ENPOLAR	EDISPER	ΔG gas	ΔG solv	ΔGTotal
4-ABAT	1	-34.25	-12.61	41.62	-26.67	44.69	-46.86	59.64	12.78
	2	-39.05	-8.52	33.57	-27.27	46.29	-47.56	52.59	5.02
	3	-37.28	-13.33	40.42	-27.46	44.95	-50.61	57.90	7.29
	4	-32.76	-5.12	30.47	-24.67	43.03	-37.87	48.83	10.96
	5	-38.38	-7.71	35.44	-28.22	47.47	-46.09	54.69	8.59
AChE	1	-41.73	-9.28	53.38	-28.96	47.65	-51.01	72.07	21.06
	2	-38.23	-6.08	30.59	-27.61	45.60	-44.31	48.58	4.27
	3	-38.34	7.32	48.85	-27.90	47.45	-31.02	68.40	37.38
	4	-40.82	-2.60	32.36	-28.78	47.31	-43.42	50.89	7.47
AKR1	1	-34.83	-4.10	23.73	-27.32	42.87	-38.94	39.27	0.34
	2	-26.28	-5.28	20.99	-21.79	35.61	-31.56	34.81	3.24
	3	-23.29	-2.78	13.71	-19.65	31.48	-26.07	25.54	-0.54
	4	-27.92	-11.31	24.17	-22.11	37.31	-39.23	39.37	0.14
AKR2	1	-32.67	-7.80	31.51	-24.72	41.75	-40.48	48.53	8.06
	2	-28.68	-2.49	20.23	-22.11	36.33	-31.17	34.46	3.29
	3	-30.22	-4.48	26.53	-23.04	39.28	-34.70	42.78	8.08
	4	-31.97	-3.25	22.49	-24.01	38.78	-35.22	37.25	2.04
AKR3	1	-24.29	-6.46	20.10	-20.84	33.71	-30.74	32.97	2.23
AKR4	1	-31.43	-5.61	20.95	-25.11	38.74	-37.05	34.58	-2.47
	2	-28.83	-7.39	23.86	-25.00	38.20	-36.22	37.06	0.84

	3	-25.50	-5.89	21.16	-21.34	34.92	-31.39	34.75	3.36
	4	-35.26	-12.12	35.11	-27.12	42.98	-47.38	50.96	3.58
	1	-33.34	-3.57	22.24	-25.06	41.45	-36.91	38.63	1.72
	2	-30.80	-7.87	26.14	-23.54	39.32	-38.67	41.92	3.25
	3	-30.09	-6.17	22.91	-24.55	39.58	-36.26	37.94	1.69
AKR5	4	-34.83	-10.99	32.52	-26.62	43.43	-45.82	49.33	3.51
	5	-31.24	-6.91	26.60	-24.34	40.34	-38.15	42.60	4.45
	6	-30.95	-4.74	25.64	-24.08	40.69	-35.69	42.25	6.55
	7	-26.68	-8.53	29.04	-21.28	36.48	-35.21	44.24	9.03
	1	-38.91	-8.61	31.01	-29.29	47.03	-47.52	48.75	1.23
	2	-29.57	-6.01	25.08	-23.69	38.65	-35.58	40.05	4.47
	3	-36.50	-9.17	25.57	-27.73	44.55	-45.68	42.39	-3.29
AKR6	4	-37.60	-8.30	29.53	-28.37	46.41	-45.90	47.58	1.68
	5	-34.62	-8.02	27.38	-27.39	44.00	-42.64	43.99	1.35
	6	-38.49	-6.02	25.62	-28.77	44.70	-44.51	41.54	-2.97
	7	-36.29	-10.16	29.54	-28.05	44.75	-46.45	46.24	-0.20
	8	-35.51	-6.78	27.88	-28.77	45.83	-42.29	44.94	2.65
	1	-31.43	-4.22	0.00	-24.55	43.93	-35.65	19.38	-16.27
	2	-29.55	-4.82	0.00	-23.71	42.71	-34.38	19.00	-15.38
CAV	3	-30.66	-8.30	0.00	-23.47	43.00	-38.95	19.53	-19.42
	4	-28.98	-9.67	0.00	-22.63	41.80	-38.64	19.17	-19.47
	5	-29.12	-6.37	0.00	-23.16	42.35	-35.50	19.19	-16.31
	1	-34.54	-4.76	26.77	-26.24	44.62	-39.30	45.15	5.85
	2	-37.70	-7.65	31.03	-28.23	47.08	-45.35	49.87	4.52
ChOA	3	-36.43	-5.29	26.34	-27.70	45.46	-41.72	44.10	2.38
	4	-36.45	-5.12	24.44	-27.90	45.94	-41.57	42.48	0.92
	5	-34.60	-4.53	22.94	-26.00	44.26	-39.13	41.20	2.07
	6	-37.77	-2.54	25.63	-27.50	46.63	-40.31	44.76	4.45
	1	-32.83	-3.90	25.42	-25.99	42.23	-36.73	41.65	4.92
	2	-35.35	-3.60	25.42	-27.47	44.10	-38.95	42.05	3.10
	3	-30.56	-5.92	24.17	-23.62	39.88	-36.48	40.43	3.95
	4	-35.07	-6.93	28.12	-26.56	44.31	-42.00	45.87	3.86
ChOA	5	-28.92	-7.61	21.81	-23.57	37.96	-36.54	36.20	-0.34
(COA	6	-36.10	-11.24	30.35	-26.57	43.50	-47.34	47.29	-0.06
site)	7	-25.37	-12.65	26.89	-20.73	34.66	-38.02	40.82	2.80
	8	-31.52	-1.62	23.38	-24.68	42.77	-33.13	41.47	8.34
	9	-28.15	-3.00	17.06	-23.35	35.98	-31.14	29.70	-1.44
	10	-33.36	-8.05	27.39	-25.58	41.48	-41.41	43.29	1.88
	11	-31.10	-6.04	23.76	-24.15	39.81	-37.14	39.42	2.28
	1	-37.46	-3.28	34.65	-27.62	47.53	-40.74	54.56	13.82
EPH1	2	-40.55	-7.26	33.23	-28.84	49.96	-47.81	54.35	6.55
	3	-37.75	-6.15	25.14	-28.24	48.12	-43.90	45.02	1.12
	4	-40.96	-8.59	28.70	-28.77	48.04	-49.56	47.97	-1.58
	1	-35.88	-4.22	23.93	-26.97	44.46	-40.10	41.42	1.32
	2	-35.80	-2.71	21.52	-25.97	43.17	-38.51	38.72	0.21
EPH2	3	-30.54	-0.87	12.08	-24.89	40.05	-31.41	27.23	-4.18
	4	-34.01	-1.96	20.26	-26.12	44.02	-35.97	38.17	2.20
	5	-35.83	-4.56	27.90	-26.93	44.12	-40.40	45.09	4.69

	6	-40.72	-6.29	29.72	-27.87	45.68	-47.01	47.53	0.52
	1	-33.62	-3.84	25.29	-24.56	42.15	-37.46	42.89	5.43
	2	-28.68	-7.00	24.56	-20.53	36.74	-35.68	40.78	5.10
	3	-27.06	-10.70	27.01	-20.58	35.70	-37.76	42.13	4.37
G3PH	4	-33.66	-4.60	29.07	-23.99	41.00	-38.25	46.07	7.82
	5	-29.60	-7.24	27.78	-21.88	38.25	-36.83	44.15	7.31
	6	-28.85	-1.20	22.95	-21.68	37.52	-30.05	38.78	8.74
	1	-34.74	-12.54	50.46	-25.50	45.14	-47.28	70.09	22.81
	2	-34.30	-12.34	55.96	-26.77	43.81	-46.64	73.00	26.36
	3	-37.74	-20.08	60.21	-28.01	46.36	-57.82	78.56	20.74
PHGL	4	-34.14	-18.57	71.61	-27.49	46.70	-52.72	90.82	38.10
	5	-31.07	-17.28	53.67	-25.10	43.99	-48.36	72.56	24.20
	6	-40.31	-6.62	47.08	-28.63	45.08	-46.93	63.54	16.61
	1	-37.15	-3.56	25.61	-27.81	43.60	-40.71	41.39	0.68
	2	-40.43	-6.56	27.84	-28.52	45.87	-46.99	45.19	-1.80
	3	-39.53	-12.86	35.59	-27.89	44.55	-52.40	52.25	-0.15
SDH1	4	-40.90	-9.74	32.00	-28.41	44.44	-50.64	48.03	-2.61
	5	-38.04	-8.70	29.78	-27.80	44.38	-46.74	46.36	-0.38
	6	-38.94	-9.81	29.82	-28.09	45.21	-48.75	46.94	-1.81
	1	-24.86	-0.04	14.63	-20.10	32.19	-24.90	26.71	1.81
SDH2	2	-29.79	-8.29	24.63	-22.59	35.78	-38.09	37.83	-0.26
	1	-29.06	-8.80	24.93	-23.81	36.07	-37.86	37.19	-0.66
	2	-32.12	-7.82	26.78	-23.19	37.76	-39.94	41.35	1.41
	3	-32.17	-9.66	28.38	-25.10	39.59	-41.83	42.87	1.04
SDH3	4	-34.04	-3.98	21.39	-25.54	39.54	-38.01	35.39	-2.62
	5	-35.44	-12.57	30.64	-27.10	41.00	-48.01	44.54	-3.46
	6	-34.79	-9.95	33.08	-26.67	41.25	-44.75	47.66	2.91
	7	-29.63	-12.02	24.85	-24.24	35.61	-41.64	36.22	-5.42
	1	-27.29	-12.46	31.94	-22.28	40.45	-39.75	50.11	10.36
	2	-31.86	-8.21	26.75	-25.09	43.34	-40.07	44.99	4.93
THR	3	-29.68	-3.26	21.07	-23.37	42.86	-32.95	40.56	7.61
	4	-31.05	-5.27	23.92	-24.77	42.55	-36.33	41.69	5.36
	5	-34.41	-9.34	31.48	-26.11	43.62	-43.75	49.00	5.24
	6	-27.88	-6.64	20.86	-22.73	39.74	-34.52	37.86	3.34
	1	-32.56	-6.56	21.14	-22.32	35.60	-39.12	34.42	-4.70
TRYP	2	-28.67	-4.65	19.03	-19.11	32.03	-33.32	31.95	-1.37
	3	-31.89	-6.97	23.19	-21.58	36.41	-38.85	38.02	-0.84
	4	-33.58	-3.62	19.82	-22.40	35.99	-37.20	33.41	-3.79

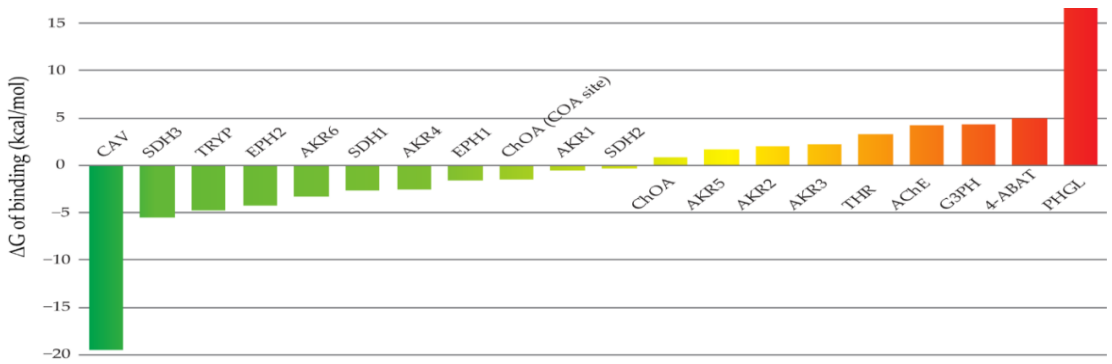


Figura 37. Predição da energia livre de ligação do **31** para seus alvos potenciais.

Os modos de ligação previstos do **31** a CAV, SDH3 e TRYP são apresentados na **Figura 38**, juntamente com os diagramas de interação ligante-receptor. As figuras contendo estruturas moleculares foram geradas com UCSF Chimera (PETTERSEN et al., 2004) e os diagramas de interação com LigPlot+ (LASKOWSKI; SWINDELLS, 2011). As estruturas representadas foram selecionadas como o centróide do maior cluster produzido pelo agrupamento dos instantâneos MD usados para cálculos MM-PBSA. Apenas os resíduos interagindo com o ligante em pelo menos 40% dos instantâneos MD analisados são representados na **Figura 38**. As frequências de interação foram analisadas com Cytoscape (SHANNON et al., 2003) e UCSF Chimera.

Prever a ligação do **31** ao CAV com seu anel fenila orientado para a interface proteína-membrana e a porção pentila apontando para o canal de íons. Sendo o CAV uma proteína de membrana, a cavidade de ligação é principalmente hidrofóbica, um fator que favorece as interações ligante-receptor. Especificamente, o anel fenila do ligante está previsto para se ligar paralelamente à cadeia lateral de Q1096 em uma região também delimitada pelas cadeias laterais de Y1021, V1142, F1145, F1427 e S1430. A análise das trajetórias MD produzidas para este complexo mostram que a cauda pentila do composto é altamente flexível, sugerindo que o anel fenila pode servir como a principal âncora para a ligação do ligante. Além dessas observações, a hidrofobicidade do **31** poderia facilitar sua difusão através da membrana celular para atingir o local de ligação.

A rede prevista de interações ligante-receptor para SDH3 é a maior entre todos os três principais alvos candidatos e é o único complexo previsto onde ligações de hidrogênio são observadas na maioria dos instantâneos MD estudados. Essas ligações de hidrogênio ocorrem entre o átomo de enxofre do ligante (aceitador) e qualquer cadeia lateral de S187 ou a espinha dorsal de G189. Neste complexo o **31** está previsto bloquear o acesso ao cofator NADP, posicionando seu grupo fenila na frente do último. Esta porção também interage com as cadeias laterais de Y138, Y200, M232, M237 e I238. Prevê-se que a porção central do enetioato da molécula sob investigação ocupe uma região revestida por S187, I188, G189, L197 e A201. Por outro lado, a porção pentila do **31** interage principalmente com R192, A194 e F196.

Para TRYP, o composto **31** é predito para se ligar ao anel fenila orientado para o fundo da cavidade de ligação flanqueada por A225, C226, S230, V244, W246 e C250. O resto do composto **31** é principalmente exposto ao solvente, com a porção pentila acomodando-se em um bosque definido por I131, W246 e G247. Quanto aos complexos com CAV e SDH3, a cadeia alifática de cinco carbonos é a porção mais flexível do ligante.

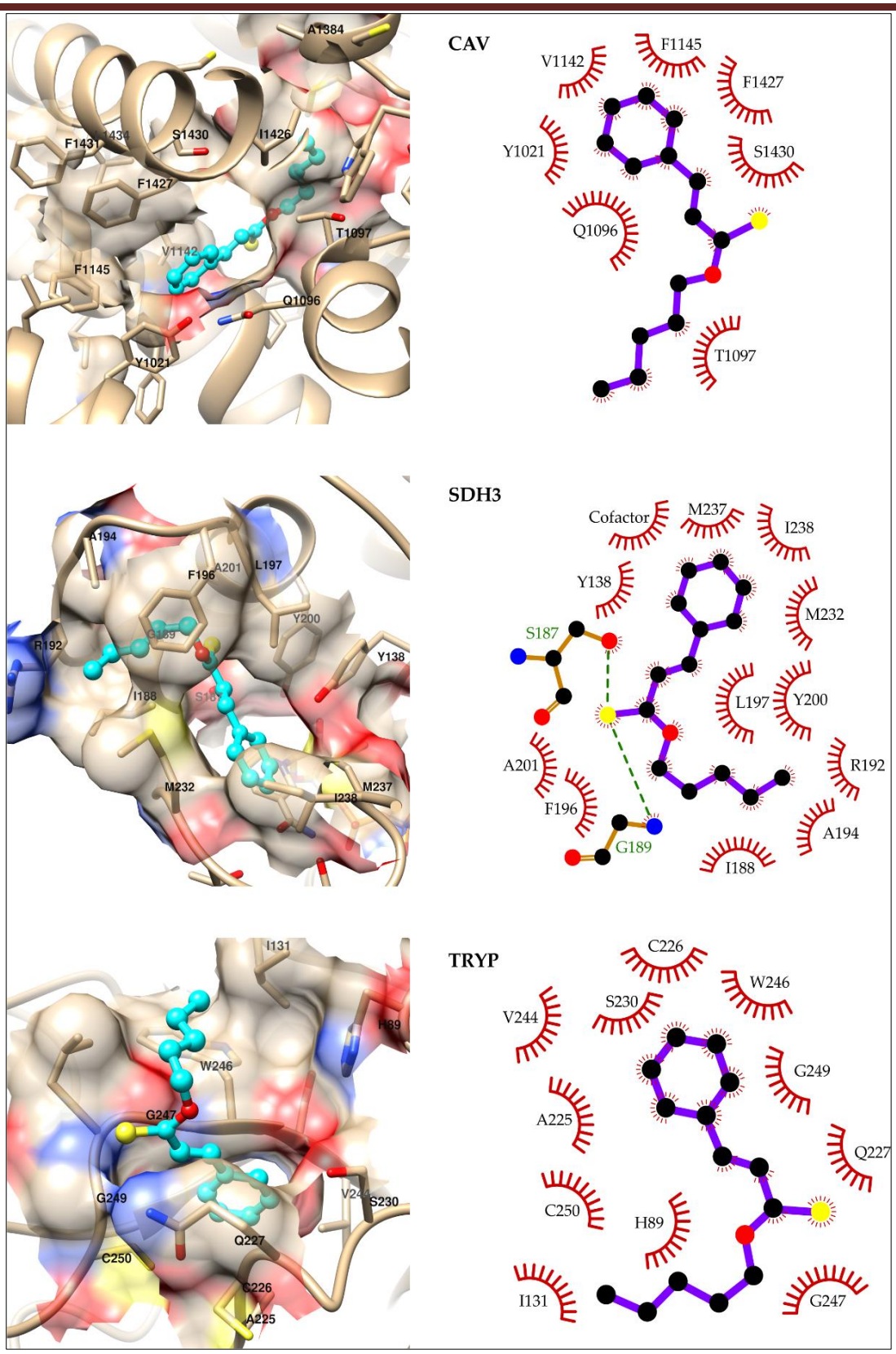


Figura 38. Predição das posições de ligação do **31** aos receptores CAV (topo), SDH3 (centro) e TRYP (fundo) e os diagramas de interação ligante-receptor. O ligante é desenhado em uma representação de bola e stick ciano, enquanto as proteínas são representadas em tan. Os átomos que não são de carbono são coloridos como: vermelho de oxigênio, amarelo de enxofre e azul de nitrogênio.

Nossos resultados sugerem um possível mecanismo de ação larvicida mediado pela ligação do **31** a múltiplos receptores. Entre estes, o alvo mais provável para este composto é um canal de cálcio (CAV). A neurotoxicidade relacionada à interferência de inseticidas nos canais de cálcio foi relatada anteriormente (BRECKENRIDGE et al., 2009; CAO; SHAFER; MURRAY, 2011; SYMINGTON; CLARK, 2005; ZHOU et al., 2013), apoiando a hipótese de que o principal mecanismo de ação do **31** poderia ser mediado por sua ligação a este tipo de canais iônicos. Por outro lado, relatos da literatura forneceram evidências do efeito larvicida de inibidores de tripsina conhecidos (DIAS et al., 2017; ALMEIDA FILHO et al., 2018; PONTUAL et al., 2014). Apesar dos estudos posteriores se concentrarem em inibidores de tripsina peptídica, seus resultados apóiam o uso da tripsina como um alvo para compostos larvicidas. Finalmente, não encontramos informações sobre como direcionar esteróides desidrogenases para o desenvolvimento de compostos larvicidas. No entanto, consideramos que esta classe alvo pode ser objeto de investigações adicionais.

Observou-se diante dos resultados do docking molecular entre cinamato de pentila (**7**) e o tionociunamato de pentila (**31**), por serem isóteros distintos, possivelmente o fator eletronegativo, o volume, a polarizabilidade do átomo do oxigênio e do enxofre influenciaram na busca dos alvos selecionados.

Os resultados da modelagem aqui apresentados fornecem hipóteses para o possível mecanismo larvicida de ação do **31**. Apesar de serem previsões, nossos resultados são úteis para priorizar experimentos futuros com foco na determinação do mecanismo de ação larvicida. Em outras palavras, futuros esforços de pesquisa podem se concentrar na validação dos mecanismos de ação mais prováveis identificados pela abordagem de modelagem e na otimização da atividade larvicida do **31**.

4.5.3. Resultado da predição ecotoxicológica

As predições ecotoxicológicas foram realizadas conforme descrito na seção **MATERIAIS E MÉTODOS**. Essas previsões estão resumidas na **Tabela 25** e os relatórios detalhados de cada composto (**ácido cinâmico**, **9**, **11–16**, **19**, **20**, **29–32, Temefós**) sobre as algas, peixes e crustáceos são fornecidos nos **Anexos**, **tópico 10.2**. O produto químico Temefós (Abate®), um agente larvicida já utilizado no Brasil para o controle de *Ae. aegypti* em campanhas de saúde pública com baixa toxicidade, foi incluído como composto de referência nesses cálculos.

Tabela 25. Propriedades da predição ecotoxicológica dos compostos (**Ácido cinâmico**, **9**, **11–16**, **19**, **20**, **29–32, Temefós**) larvicidas testados.

Composto	Alga		Peixe		Crustáceo
	***R. subcapita*[(a)] EC_{50} (mg/L)**	***D. subspicatus*[(b)] EC_{50} (mg/L)**	***O. mykiss*[(c)] EC_{50} (mg/L)**	***P. promelas*[(d)] EC_{50} (mg/L)**	***D. magna*[(d)] EC_{50} (mg/L)**
Ácido cinâmico	7.25	11.20	1.59	14.84	11.64
Cinamato de decila (**9**)	0.01	0.01	0.01	0.02	0.03
Cinamato de 4-bromo-benzila (**11**)	0.20	0.59	0.05	0.06	0.15
Cinamato de 3,5-dimetil-benzila (**12**)	0.24	0.24	0.06	0.20	0.61
Cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila (**13**)	0.09	0.10	0.01	0.01	0.02
Cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**)	0.29	0.27	0.03	0.04	0.09
Cinamato de 2-metil-naftaleno (**15**)	0.10	0.17	0.02	0.03	0.05
Cinamato de 4-hidróxi-fenetila (**16**)	1.12	1.62	0.73	1.85	0.87
Cinamato de fenetila (**19**)	0.47	0.80	0.09	0.14	0.20
Cinamato de 4-metil-bifenila (**20**)	0.03	0.06	0.01	0.01	0.01
Tionocinamato de isopropila (**29**)	1.43	3.52	0.31	0.79	1.59
Tionocinamato de butila (**30**)	0.63	1.01	0.26	0.71	1.18
Tionocinamato de pentila (**31**)	0.23	0.49	0.14	0.35	0.59
Tionocinamato de benzila (**32**)	0.52	0.40	0.08	0.10	0.15
Temefós	$9.01 \cdot 10^{-5}$	0.14	0.04	$2.54 \cdot 10^{-3}$	$1.53 \cdot 10^{-4}$

[(a)] *Raphidocelis subcapitata*: EC50 estimado para 72h – 96 h do intervalo de tempo. [(b)] *Desmodesmus subspicatus*: EC50 estimado para 72h – 96 h do intervalo de tempo. [(c)] *Oncorhynchus mykiss*: EC50 estimado para 4 – 5 dias do intervalo de tempo. [(d)] *Pimephales promelas*: EC50 estimado para 4 – 5 dias do intervalo de tempo. [(e)] *Daphnia magna*: EC50 estimado para 24 h – 48 h do intervalo de tempo.

De acordo com as predições ecotoxicológicas, o composto menos tóxico é o ácido cinâmico que apresenta os maiores valores de EC_{50} sobre as algas, peixes e crustáceos previstos. Por outro lado, os compostos com melhores potências larvicidas, os tionocinamatos (**29–32**), estão no grupo de produtos químicos com ecotoxicidade média entre os 14 derivados submetidos às simulações. Dentre as espécies, as de peixes são as mais suscetíveis aos compostos larvicidas testados. Os derivados do ácido cinâmico apresentaram baixa toxicidade em relação ao Temefós, produto de referência pouco tóxico (ABE et al., 2014). Para três organismos estudados (algas, peixes e crustáceos), a toxicidade do Temefós excede em até 6 ordens de grandeza a toxicidade dos tionocinamatos que possuem boas potências larvicidas. Em resumo, esses resultados mostram que esses derivados podem levar a bons compostos larvicidas com ecotoxicidade reduzida em relação ao produto químico já utilizado como referência no controle de *Ae. aegypti*.

5. CONCLUSÃO

Fundamentados neste contexto, explorou-se neste estudo os potenciais larvicidas, frente à larva L4 de *Ae. aegypti*, dos derivados do ácido cinâmico, entre cinamatos e tionocinamatos, vislumbrando contribuir para os conhecimentos químico e biológico desta classe de compostos. Os cinamatos preparados foram compostos alquílicos de cadeias curtas, médias e longas, com presença de ramificações e heteroátomos, e os arílicos apresentaram compostos sem substituintes com mais de um anel aromático ou aumento do espaçador, como também compostos com substituintes doadores e retiradores de elétrons nas diferentes posições do anel; enquanto os tionocinamatos foram preparados dos cinamatos com melhores perfis larvicidas, e variaram entre alquílicos curtos e medianos, e arílico sem substituinte.

O ácido cinâmico (0,69 mg/mL; 4,66 mM) foi o material de partida utilizado. Analisou-se comparativamente as estruturas químicas em relação aos resultados biológicos e evidenciou-se a influência dos grupos substituintes dos cinamatos e tionocinamatos sobre os resultados da atividade larvicida e verificou-se que alguns substituintes aumentaram a ação larvicida, tais como compostos alquílicos, cinamato de pentila (**7**) (CL_{50}: 0,036 mg/mL; 0,17 mM), cinamato de butila (**6**) (CL_{50}: 0,042 mg/mL; 0,13 mg/mL; 0,21 mM) e cinamato de isopropila (**4**) (CL_{50}: 0,098 mg/mL; 0,52 mM); arílicos sem substituintes, como cinamato de benzila (**21**) (CL_{50}: 0,13 mg/mL; 0,55mM); e todos os tionocinamatos preparados, tionocinamato de isopropila (**29**) (CL_{50}: 0,057 mg/mL; 0,28 mM), tionocinamato de butila (**30**) (CL_{50}: 0,12 mg/mL; 0,54 mM), tionocinamato de pentila (**31**) (CL_{50}: 0,087 mg/mL; 0,37 mM) e tionocinamato de benzila (**32**) (CL_{50}: 0,06 mg/mL; 0,24 mM).

O cinamato de pentila (**7**) foi o produto com a melhor atividade larvicida estudada entre os derivados do ácido cinâmico, a sua cadeia linear mediana torna a molécula lipofílica e facilita a passagem pela bicamada lipídica para atingir seu sítio alvo, potencializando a atividade larvicida. O tionocinamato de pentila (**31**) apresentou a CL_{50} com um aumento de duas vezes em relação ao seu respectivo cinamato (**7**), sendo preféril o **7** para matar as larvas do *Ae. Aegypti* do que o **31**.

O cinamato de benzila (**21**) foi o derivado arílico que apresentou uma boa atividade. Análise comparativa com os demais compostos, com grupos doadores e retiradores elétrons assim como grupos com mais de um anel aromático ou aumento do espaçador não resultou em aumento da potência larvicida. Entre as posições do anel, a mais expressiva foi a *meta* demonstrada no cinamato de 3-metóxi-benzila (**26**) (CL_{50}: 0,22

mg/mL; 0,82 mM) comparado com outro composto similar com o mesmo substituinte na posição *para*, o cinamato de 4-metóxi-benzila (**25**) (CL_{50}: 11,42 mg/mL; 42,60 mM), que teve a menor atividade larvicida estudada. O tionocinamato de benzila (**32**) apresentou a CL_{50} com a redução da metade em relação ao seu respectivo cinamato (**21**), ou seja, uma menor concentração para matar as larvas do *Ae. aegypti*.

Dentre os métodos computacionais, simulou-se um estudo do docking molecular do composto mais bioativo e do seu respectivo tionoéster, o **7** e o **31** respectivamente. Os alvos mais prováveis desses produtos químicos estudados foram HDAC2, CCC2, CA e CCC3 para **7**, e CAV, SDH3 e TRYP para **31**. O resultado do docking do **7** sugere um mecanismo de ação inespecífico com múltiplos alvos; enquanto o **31**, o alvo mais provável para o mecanismo de ação é a enzima CAV, um canal de cálcio da membrana celular, a sua cavidade de ligação por ser hidrofóbica favorece as interações ligante-receptor e a hidrofobicidade do ligante pode facilitar sua difusão através da membrana celular ao atingir o local de ligação.

Nessa abordagem de bioinformática no tocante aos possíveis alvos dos compostos mais bioativos, observou-se que os alvos do docking molecular foram diferentes para o cinamato de pentila (**7**) e seu respectivo tionoéster, o tionocinamato de pentila (**31**), pois são isósteros distintos.

Na predição ecotoxicológica, verificou-se o potencial toxicológico sobre as algas, peixes e crustáceos. Os tionocinamatos (**29**–**32**) tiveram a ecotoxicidade mediana em relação ao produto de referência Temefós. Logo, esses derivados do ácido cinâmico apresentaram toxicidade reduzida e boa atividade larvicida.

6. PERSPECTIVAS

Os trinta e dois derivados do ácido cinâmico preparados neste estudo são de fácil obtenção, seguros e economicamente viáveis. Alguns apresentaram boa atividade larvicida, em especial o cinamato de pentila (**7**). Conforme a coleção de cinamatos e o tionocinamatos obtidos a partir desta molécula, pode-se preparar compostos com a substituição do material de partida, o ácido cinâmico, utilizando ácidos do grupo fenilpropanoide como ácido *p*-cumárico, ácido caféico, ácido ferúlico, ácido sinápico, entre outros, como também os tionoésteres resultantes. Alternativamente pode-se preparar compostos com outro grupo funcional mantendo a mesmo substituinte pentila e o núcleo oriundo do ácido cinâmico, tais como amida, cetona, éter e tioéter. Os produtos resultantes serão testados em sua potência larvicida.

Dando continuidade a essa pesquisa, pode-se mensurar a atividade biológica em todas as fases do ciclo evolutivo do *Ae. aegypti* (ovo-larva-pulpa-mosquito adulto) do composto mais bioativo e seu respectivo tionoéster, o cinamato de pentila (**7**) e o tionocinamato de pentila (**31**) a fim de ampliar o perfil biológico dessas moléculas.

7. MATERIAIS E MÉTODOS

7.1. Substâncias, reagentes e outros materiais utilizados

A etapa química foi realizada no Laboratório de Química Farmacêutica (LQF) e a etapa biológica no Laboratório de Biotecnologia Aplicada à Parasitas e Vetores (LAPAVET), sob a supervisão da Profa. Dra. Fabíola da Cruz Nunes, ambos da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Todos os reagentes foram obtidos da Sigma Aldrich. Para preparação dos ésteres, foram utilizados 20 álcoois e 8 haletos. Os 28 reagentes foram submetidos a uma reação com o ácido cinâmico. Enquanto os tionocinamatos, utilizou os ésteres de melhor perfil larvicida com o reagente de Lawesson adquirido da Sigma Aldrich. Todos os reagentes foram utilizados com base em estudos prévios (FRANÇA et al., 2021; KUMAR et al., 2011; LUTJEN et al., 2018).

7.2. Reações químicas

A esterificação de Fischer emprega o ácido cinâmico com álcool em excesso, e o ácido sulfúrico (H_2SO_4) como catalisador sob refluxo, monitorado por cromatografia em camada delgada analítica (CCDA), segundo a metodologia de Sanderson e colaboradores (2013). Os álcoois utilizados nas reações foram: metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 1-pentanol, 2-metoxietanol e álcool isoamílico. Totalizando 8 cinamatos (**1**-**8**).

A substituição nucleofílica bimolecular com haletos alquílicos e arílicos consistiu na reação do ácido cinâmico com o haleto, em acetona anidra sob refluxo na presença da base trietilamina (Et_3N), monitorados por CCDA, segundo a metodologia de Boeck e colaboradores (2005) e Li e colaboradores (2012). Os haletos utilizados nas reações foram: 1-bromodecano, cloreto de 4-clorobenzila, brometo de 4-bromobenzila, brometo de 3,5-dimetilbenzila, brometo de 4-triflúor-metiltiobenzila, cloreto de 3-triflúor-metilbenzila, 2-bromometil-naftaleno e brometo de 4-hidroxifenetila. Resultando em 8 cinamatos (**9**-**16**).

Os doze cinamatos **17**–**28**, foram preparados via reação de Mitsunobu, em que o ácido cinâmico e o álcool alifático ou aromático em tetrahidrofurano (THF) a 0^{o} C. Em seguida, após um período sob agitação magnética, trifenilfosfina (TPP) e o azodicarboxilato de diisopropila (DIAD) foram adicionados e a reação é conduzida à temperatura ambiente, monitorados por CCDA, segundo a metodologia de Handique e colaboradores (2013). Os álcoois utilizados nas reações foram: 1-hexanol, dodecanol, álcool fenetílico, bifenil-4-metanol, álcool benzílico, álcool 4-metilbenzila, álcool 4-

isopropilbenzila, álcool 4-nitrobenzila, álcool 4-metoxibenzila, álcool 3-metoxibenzila, álcool 4-hidroxibenzila e álcool 4-hidróxi-3-metoxibenzila.

Os tionocinamatos **29**–**32**, foram preparados pela reação de tionação utilizando os ésteres com melhor perfil larvicida como materiais de partida e o reagente de Lawesson em tolueno, sob refluxo, monitorados por CCDA, segundo a metodologia de Almandil e colaboradores (2019) e Kumar e colaboradores (2011). Os ésteres utilizados nas reações foram: cinamato de isopropila (**4**), cinamato de butila (**6**), cinamato de pentila (**7**) e cinamato de benzila (**21**), obtidos das reações anteriores.

7.3. Métodos cromatográficos

A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia em coluna de adsorção em sílica utilizando como fase estacionária sílica gel 60, ART 7734 da MERCK, de partículas com dimensões entre 0,063–0,200 mm, tendo como suporte colunas de vidro cilíndricas cujas dimensões variam de acordo com a quantidade de amostra a ser cromatografada. Na fase móvel utilizou-se os solventes hexano e acetato de etila (Hex:AcOEt), em misturas binárias com gradiente crescente de polaridade. O acompanhamento reacional foi realizado através de cromatografia em camada delgada analítica (CCDA), em cromatofolhas com sílica gel 60 suportada em placa de alumínio MERCK (com revelador para UV e espessura de 0,2 mm). A visualização ocorreu através do revelador químico: ácido sulfúrico a 5% em álcool etílico, bem como pela exposição das placas à lâmpada de irradiação ultravioleta com comprimento de onda de 254 nm por meio de aparelho Luz Ultravioleta Caution, modelo 230 V ~ 50/60 Hz.

7.4. Ponto de fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho modelo MQAPF–302 (N série 403/18) da Microquímica Equipamento Ltda, com termômetro que afere na faixa de -10 a 310 º C.

7.5. Métodos espectroscópicos

A identificação ou elucidação estrutural dos compostos preparados foi realizada através de métodos espectroscópicos, tais como: Infravermelho, Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono Treze (RMN ^{1}H e ^{13}C, respectivamente) e Espectrometria de Massas de Alta Resolução.

7.5.1. Infravermelho

Os dados espectrais na região do infravermelho (IV) foram obtidos em aparelho Cary 630 FTIR Agilent technologies com uma faixa espectral na região de 4000 – 400

cm^{-1}, do Laboratório Analítico de Multiusuário do Departamento de Ciências Farmacêuticas, do Centro de Ciências da Saúde da UFPB, utilizando de 1,00 mg de amostra em 15,00 mg de KBr, com frequência medida em cm^{-1}.

7.5.2. Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros dos compostos foram identificados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^{1}H) e do Carbono Treze (RMN de ^{13}C). Obteve-se os mesmos por meio de espectrômetro MERCURY-VARIAN (LMCA-Laboratório de Multiusuário de Caracterização e Análise/UFPB) operando a 200 MHz (^{1}H) e 50 MHz (^{13}C), BRUKER-ASCEND (LMCA/UFPB) operando a 400 MHz (^{1}H) e 100 MHz (^{13}C), e VARIAN-RMN-SYSTEM (LMCA/UFPB) operando a 500 MHz (^{1}H) e 125 MHz (^{13}C). O solvente usado na dissolução da amostra foi clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) da MERCK. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (*J*) em Hz. Como referência interna, utilizou-se do próprio solvente as frações não deuteradas, para RMN de ^{1}H (δ_H = 7,26 ppm, simpleto) e para RMN de ^{13}C (δ_C = 77,16 ppm, tripleto). As multiplicidades das bandas de RMN ^{1}H foram indicadas segundo as convenções: *s* (simpleto), *sl* (simpleto largo), *d* (dupleto), *dd* (duplo dupleto) *t* (tripleto), *q* (quarteto), *quint* (quinteto), *sex* (sexteto), *sept* (septeto), *m* (multipleto).

7.5.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Neste trabalho utilizou-se as técnicas MALDI-TOF, FT-ICR e microTOF-QII, para caracterização dos derivados inéditos. As análises foram realizadas em diversas instituições públicas: a MALDI-TOF na UFPE, a FT-ICR na PUC/RJ e a microTOF-QII na UFPB.

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos no Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE). Matrizes e produtos químicos de calibração foram adquiridos da Sigma-Aldrich. Os espectros foram mensurados no espectrômetro de massas Ultraflex II TOF / TOF equipado com um laser de alto desempenho de estado sólido (λ= 355 nm) e um refletor. O sistema é operado pelo pacote de software FlexControl 2,4 (Bruker Daltonics GmbsH, Bremen, Alemanha).

As amostras foram irradiadas com um laser de potência de 20% e medida em forma linear e refletida, em forma de íons positivos e negativos. As amostras foram carregadas numa placa formada de aço para amostra (base de aço MTP 384; Bruker Daltonics GmbsH). Os espectros de massas foram à soma de 100 a 300 disparos de laser

individuais, dependendo das condições da amostra, podendo alcançar resoluções maiores que 100.000 acoplado a MALDI, análise de faixa de varredura não discriminatória.

Outros espectros de massa de alta resolução foram obtidos no Laboratório de Multiusuário de Caracterização e Análise (LMCA) da UFPB. Os espectros foram mensurados no espectrômetro de massas microTOF-QII (*BrukerDaltonics*), com a fonte de ionização do tipo ESI, e a possibilidade de acoplagem direta com o cromatógrafo líquido (HPLC), modelo Prominence LC-20AD (Shimadzu). Possui o analisador do tipo quadrupolo em tandem com o analisador TOF, dispostos de modo ortogonal (acelerador ortogonal e refletor) para gerar espectros de massa com elevada resolução e acurácia, podendo alcançar resoluções de até 10.000 a 50.000, faixa de varredura não discriminatória.

Algumas amostras foram analisadas via espectrometria de massa de alta resolução no Centro de Espectrometria de Massas de Biomoléculas (CEMBIO) da UFRJ. Os espectros foram mensurados no espectrômetro de massas Solarix XR – configuração FT–ICR (*Bruker*), com a fonte de ionização do tipo ESI, operando na faixa de massa espectral de 75 a 1200 m/z, possui altíssima resolução e exatidão de massas podendo alcançar resoluções de 100.000 até 10.000.000 e erro de massas máximo de 2 ppm, faixa de varredura acumula-se 8 varreduras de sinais transitórios no domínio de tempo em conjunto de dados de 4 mega pontos, tempo de acumulação de íons e voltagem do capilar 3,0 kV. As amostras foram solubilizadas em 1 mL de metanol então diluídas 1000x em água:acetonitrila 1:1 e injetadas diretamente no espectrômetro de massas.

7.6. Ensaio larvicida

A análise exploratória da atividade larvicida frente ao *Ae. aegypti* foi demonstrada pela determinação da concentração que mata 100% das larvas, que variou entre 10 mg/mL–1 mg/mL e 1 mg/mL–0,0125 mg/mL, como também a CL_{50}.

7.6.1. Espaço e responsáveis para o desenvolvimento de estudo

A análise exploratória da atividade larvicida frente ao *Ae. aegypti* foi executada nas dependências do Laboratório de Biotecnologia Aplicada a Parasitas e Vetores (LAPAVET), do Departamento de Biologia Celular e Molecular, no Centro de Biotecnologia–Cbiotec/UFPB, com parceria e coordenação da Profª Drª Fabíola da Cruz Nunes, Centro de Biotecnologia da UFPB.

7.6.2. Obtenção e manutenção dos mosquitos *Ae. aegypti*

Os insetos da linhagem Rockefeller João Pessoa (cepa nomeada pelo laboratório LAPAVET para diferenciar as demais cepas pertencentes a Rockefeller) foram obtidos de uma colônia cíclica mantida a mais de sete anos no Laboratóriode de Biotecnologia Aplicada a Parasitas e Vetores–LAPAVET/Cbiotec/UFPB.

As populações da cepa Rockfeller são caracterizadas como uma linhagem padrão de mosquito, suscetível à classe de inseticidas químicos derivados de produtos naturais. Estes são utilizados como referência em estudos de monitoramento de resistência comparados com os mosquitos existentes nas cidades brasileiras (FRANÇA, 2015).

7.6.3. Ciclo de vida do *Ae. aegypti*

O ciclo ocorre dentro de uma câmara climatizada do tipo Biological Oxygen Demand (BOD), sob condições de temperatura controlada de 27 ± 2°C, umidade relativa do ar 75 ± 5% e fotoperíodo de 12 horas de claro e escuro (WHO, 2013; NUNES et al. 2015b). Os ovos são mantidos secos, aderidos em tiras de papel até o uso. Ovos da espécie *Ae*. *aegypti* podem ser mantidos secos no laboratório por cerca de quatro meses, sem perda de viabilidade. A utilização de condições normalizadas de manutenção do ciclo de vida do mosquito para ensaios laboratoriais é essencial para garantir a confiabilidade e reprodutibilidade dos dados (WHO, 2013). Foram utilizados nos experimentos, ovos, larvas do 4 estágio de desenvolvimento (L4), pupas e mosquitos adultos do *Ae. aegypti* (linhagem Rockefeller João Pessoa).

7.6.4. Ensaio da atividade larvicida

Papéis filtros contendo ovos de *Ae. aegypti* foram imersos em um recipiente retangular de polietileno, previamente limpo, com cerca de um litro de água desclorada, a qual acrescentou-se 0,5 g de ração de canina triturada em forma de pó (1 mm) para auxiliar no desenvolvimento das larvas, que se alimentam de constituintes presentes no meio aquático. Após a eclosão, as larvas foram acompanhadas até atingir o quarto estágio de desenvolvimento (L4). São necessários de quatro a cinco dias para que as larvas atinjam o tamanho ideal o que favorece na facilidade de visualização nos ensaios, são também mais resistentes em relação aos estágios mais imaturos de vida do mosquito e na fase L4 inicial não viram pupa em 24 horas (PEREIRA et al., 2014). As larvas não sofreram nenhum tipo de tratamento químico e foram alimentadas com a mesma ração supracitada. A seleção das larvas ocorreu com base no tamanho e características morfológicas.

As larvas foram mantidas em condições climáticas padronizadas, em uma sala com temperatura de 27 ± 2°C, umidade relativa do ar de 80 ± 10 % e fotoperíodo de 12 horas de claro e escuro (WHO, 2013; RODRIGUEZ et al., 2015). A utilização de condições normalizadas de manutenção do ciclo de vida do mosquito para ensaios laboratoriais é essencial para garantir a confiabilidade e reprodutibilidade dos dados (WHO, 2013).

A atividade larvicida dos derivados do ácido cinâmico foi testada nas larvas do mosquito *Ae. aegypti* de acordo com a metodologia descrita pela WHO com adaptações (2005). Quinze larvas saudáveis (L4) do *Ae. aegypti*, foram contadas e transferidas com auxílio de uma pipeta de Pasteur de plástico, para tubos Falcon, com capacidade para 50 mL, contendo volume de 10 mL solução das substâncias testes em diferentes concentrações, para confecção de uma curva dose resposta e determinação da CL_{50}. O **ácido cinâmico** e os cinamatos com cadeia alquílicas até 6 átomos de carbonos como o cinamato de metila (**1**), cinamato de etila (**2**), cinamato de propila (**3**), cinamato de isopropila (**4**), cinamato de 2-metóxi-etila (**5**), cinamato de butila (**6**), cinamato de pentila (**7**), cinamato de isopentila (**8**) e o cinamato de hexila (**17**) foram solubilizados no DMSO (4% v/v), enquanto os demais de cinamatos de cadeias longas e arílicos como cinamato de decila (**9**), cinamato de 4-cloro-benzila (**10**), cinamato de 4-bromo-benzila (**11**), cinamato de 3,5-dimetil-benzila (**12**), cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila (**13**), cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**), cinamato de 2-metil-naftaleno (15), cinamato de 4-hidróxi-fenetila (**16**), cinamato de dodecila (**18**), cinamato de fenetila (**19**), cinamato de 4-metil-bifenila (**20**), cinamato de benzila (**21**), cinamato de 4-metil-benzila (**22**), cinamato de 4-isopropil-benzila (**23**), cinamato de 4-nitro-benzila (**24**), cinamato de 4-metóxi-benzila (**25**), cinamato de 3-metóxi-benzila (**26**), cinamato de 4-hidróxi-benzila (**27**), cinamato de 4-hidróxi-3-metóxi-benzila (**28**), e os tionocinamatos como tionocinamato de isopropila (**29**), tionocinamato de butila (**30**)**,** tionocinamato de pentila (**31**) e o tionocinamato de benzila (**32**), foram solubilizados no Tween_80 (4% v/v), devido a característica estrutural do compostos, para posterior solubilização em água desclorada em quantidade suficiente para obter uma suspensão na concentração pretendida: 10 mg/mL, 7,5 mg/mL, 5 mg/mL, 2,5 mg/mL, 1 mg/mL, 0,1 mg/mL, 0,05 mg/mL, 0,025 mg/mL e 0,0125 mg/mL. As concentrações foram definidas com base na OMS que preconiza os ensaios de 0,1 – 100 ppm, realizando um estudo exploratório com os compostos que podem aumentar ou diminuir a concentração alterando no potencial larvicida.

Os bioensaios seguiram o mesmo padrão para todos os compostos testados, diferindo uns dos outros apenas pela concentração utilizada e agente solubilizante, as quais foram baseadas nas concentrações pré-determinadas pelo ensaio piloto. A mortalidade foi verificada após 24 h. Os experimentos foram realizados em triplicata, totalizando 45 larvas por concentração. A concentração de DMSO e Tween_80 foi escolhida para os ensaios após um teste preliminar para avaliar uma concentração que não fosse tóxica para as larvas do controle, assim como feito em outros estudos (OLIVEIRA et al., 2014; SILVA et al., 2014).

O grupo controle negativo foi dividido em dois grupos, um grupo com água desclorada e DMSO 4% e outro contendo água desclorada e Tween_80 4%, ambos contendo 15 larvas L4. Caso houvesse uma pupação de mais de 10% no controle ou mortalidade acima de 20% no período de 24 horas, o experimento deve ser descartado e deverá ser repetido (TRINDADE, 2012). O controle negativo ideal não deve matar nenhuma larva, muito importante para o cálculo do valor de *p* e verificar que a concentração dos agentes solubilizantes não interfere na taxa de mortalidade das larvas.

O grupo controle positivo foi composto por 15 larvas L4 expostas ao inseticida com composição Imiprotrina 0,02%, Permetrina 0,05% e Esbiotrina 0,1%, correspondente a concentração de 5,62 mM (NUNES et al., 2015b). Esse grupo são inseticidas piretroides naturais obtidos da trituração das flores de algumas plantas da família Asteraceae, gênero *Chrysanthemum*, como também atuam como derivados sintéticos comerciais padrão utilizado para matar mosquito, modificados para melhorar a estabilidade e dissolver melhor na água (DUKE et al., 2010). O controle positivo ideal deve matar todas as larvas com a concentração do inseticida utilizado no bioensaio, seu intuito é comparar com as amostras testadas, verificar se são eficazes quanto a taxa de mortalidade das larvas e garantir o controle de qualidade do experimento.

A mortalidade das larvas foi verificada 24 horas após a exposição aos compostos. As larvas permaneceram em condições ideais de temperatura, umidade relativa e fotoperíodo. Ambos os controles foram realizados em triplicata e a taxa de mortalidade foi verificada após 24 h. Para realizar a contagem, as mesmas foram transferidas para placas de petri, sendo consideradas sem vida quando observada ausência total de movimentos e por meio da estimulação mecânica (pipetas Pasteur). No fim dos experimentos, as larvas vivas foram mortas com solução detergente e descartadas.

A atividade larvicida foi calculada de acordo com a **Equação 1**.

Equação 1: Fórmula para determinar atividade larvicida

$$Porcentagem\ de\ mortalidade\ larval\ = \frac{(\sum Número\ de\ larvas\ mortas)/3}{15}\ x\ 100$$

7.6.5. Análise estatística

A análise estatística e o cálculo da CL_{50} foram realizados utilizando programa GraphPad Prism versão 5.0 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA). O CL_{50} é calculado através da regressão linear logística e o intervalo de confiança (IC) baseado no valor de *p*, sendo os dados de *p* obtidos através da comparação com o controle negativo (CN). Diferenças significativas entre os grupos foram analisadas por ANOVA e pós-teste de Tukey ($p < 0,05$). Todas as concentrações dos compostos obtidas foram do $p<0,05$.

7.7. Métodos computacionais

7.7.1. Docking molecular do cinamato de pentila (7)

7.7.1.1. Modelagem molecular

O fluxo de trabalho geral de modelagem molecular usada nesta tese baseia-se em publicações anteriores (LOPES et al., 2019; TURKEZ et al., 2019). Os potenciais alvos moleculares da série de compostos estudada no *Ae. aegypti* foram identificados através de uma abordagem consensual de busca-alvo computacional. Em seguida, o composto mais ativo da série, o cinamato de pentila (**7**) foi encaixado em seus possíveis alvos para obter complexos do encaixe ligante-receptor. As energias livres de ligação do composto a seus alvos potenciais foram estimadas a partir de simulações de dinâmica molecular. Em seguida, os alvos mais prováveis dos produtos químicos estudados foram selecionados como aqueles que fornecem as menores energias livres de ligação. As figuras contendo estruturas moleculares foram obtidas com o UCSF Chimera (PETTERSEN et al., 2004) e as redes de interações foram visualizadas com o Cytoscape (SHANNON et al., 2003). Caso contrário, os parâmetros para modelagem foram mantidos em seus valores padrão em todos os softwares usados. Todas as etapas de modelagem molecular são descritas em detalhes abaixo.

7.7.1.2. Seleção do composto

O composto **7** foi utilizado como entrada para servidor da web Abordagem do Conjunto de Similaridades (SEA), (KEISER et al., 2007) para identificação de seus possíveis alvos moleculares. A lista de alvos potenciais previstos foi usada como entrada para uma pesquisa do Blast (ALTSCHUL et al., 1997), através de sua implementação na web do NCBI, contra o proteoma *Ae. aegypti* (taxid: 7159) no banco de dados de

Referência de proteínas (refseq_protein). Proteínas do *Ae. aegypti* idênticas em pelo menos 40% a qualquer sequência de consulta e cobertas em pelo menos 80% pelo alinhamento Blast foram selecionadas como alvos potenciais dos compostos estudados neste organismo. Com base em relatos da literatura, 6 tipos de glutationa transferase e as enzimas acetilcolinesterase de *Ae. aegypti* também foram estudados como alvos potenciais dos compostos testados (ENGDAHL et al., 2016; NOBSATHIAN et al., 2018).

Para estudar o potencial mecanismo de ação dos compostos apresentados, estudos de **Modelagem molecular** foram realizados. A lista dos alvos potenciais dos compostos estudados é apresentada no **Quadro 1** e inclui o ID UniProt (BATEMAN, 2019) dos alvos identificados, as descrições das proteínas, os ID do alvo no banco de dados VetorBase (GIRALDO-CALDERON et al., 2015) e o ID atribuído a cada receptor potencial ao longo do restante desta tese. Entre as proteínas listadas no **Quadro 1**, GSTE2, GSTE4, GSTD2, GSTT1, GSTX2, GSTT2 e ACE não foram previstas durante os cálculos computacionais na busca-alvo. Em relação às enzimas glutationa transferase, estas foram incluídas em nosso estudo porque existem evidências sugerindo que o ácido cinâmico pode inibir sua atividade biológica (NOBSATHIAN et al., 2018). A ACE foi incluída pois apesar de não haver evidências apontando sua inibição pelo ácido cinâmico e seus derivados, é o alvo mais amplamente estudado de compostos inseticidas em *Ae. aegypti* (ENGDAHL et al., 2016; KNUTSSON et al., 2017; OTERO et al., 2014).

Quadro 1. Alvos potenciais do cinamato de pentila (**7**) em *Ae. aegypti*.

Alvo[(a)] ***Ae. aegypti***	**Descrição**	**Gene[(b)]** **VetorBase**	**ID**
Q174R0	GTPase Rho	AAEL006786	RHO
Q16YG0	Cdc42 homologa	AAEL008543	Cdc42
Q1DH30	Rac GTPase	AAEL015271	RAC
Q16V02	Ras-relatada proteína Rac1	AAEL009733	RAC1
A0A1S4G1K4	Lactoilglutationa liase	AAEL014393	LGUL
Q16K18	GTPase Rho	AAEL013139	RHO1
Q17BL7	Anidrase carbônica	AAEL004930	CA
Q17DM5	Aldo-ceto redutase	AAEL004088	AKR1
Q17DM8	Aldo-ceto redutase	AAEL004102	AKR2
Q17DM9	Aldo-ceto redutase	AAEL004118	AKR3
Q17DN2	Aldo-ceto redutase	AAEL004086	AKR4
Q17DN0	Aldo-ceto redutase	AAEL004095	AKR5

A0A1S4F6Y1	Aldo-ceto redutase	AAEL004096	AKR6
Q16QZ8	Histona deacetilase	AAEL011117	HDAC1
Q17CF0	Histona deacetilase	AAEL004586	HDAC2
Q17GT4	Tioredoxina redutase	AAEL002886	TRXR
A0A1S4F1W5	Receptor Glutamato, canal ionotrópico 1, 2, 3 (glur5, glur6, glur7)	AAEL002506	GLUR
A0A1S4FNU9	Cotransportador de cloreto-cátion acoplado Na^+	AAEL009886	CCC3
A0A1S4FNN9	Cotransportador de cloreto-cátion acoplado Na^+	AAEL009888	CCC2
H2L215	Cotransportador SLC12-like K, Cl	AAEL019507	KCC1A
Q5PY77	Glutationa transferase	AAEL007951	GSTE2
Q5PY78	Glutationa transferase	AAEL007962	GSTE4
Q17MB0	Glutationa transferase	AAEL026530	GSTD2
Q5PY76	Glutationa transferase	AAEL009017	GSTT1
Q95W09	Glutationa transferase	AAEL010500	GSTX2
Q5PY75	Glutationa transferase	AAEL009016	GSTT2
Q6A2E2	Acetilcolinesterase	AAEL000511	ACE

(a) Nome da entrada UniProt.

(a) ID Gene no banco de dados do VetorBase.

7.7.1.3. Docking molecular

A estrutura tridimensional inicial do composto **7** foi obtida com o Ômega da OpenEye (HAWKINS et al., 2020) e cargas atômicas parciais foram adicionadas a ela com o Molcharge (OpenEye, 2020). Para docking molecular, a estrutura do GSTE2 (código 5FT3) foi obtida no Protein Data Bank (BERMAN et al., 2000). O restante das proteínas do *Ae. aegypti* avaliadas não tinham estrutura tridimensional resolvida e modelos de homologia foram construídos para elas usando o servidor da web SWISS-MODEL (WATERHOUSE et al., 2018). Qualquer cofator cataliticamente relevante foi adicionado aos modelos dos receptores antes do docking molecular. Além disso, a ligação do composto **7** foi avaliada apenas no local de ligação ao receptor do glutamato GLUR.
Os cálculos de docking prosseguiram com o programa Gold (JONES et al., 1997) conforme descrito anteriormente (LOPES et al., 2019; TURKEZ et al., 2019). Resumidamente, o composto **7** foi encaixado nos receptores selecionados usando a função de pontuação CHEMPL para encaixe primário. A eficiência de pesquisa do Gold foi ajustada para 200% e foram previstas 30 conformações diferentes de ligantes para cada alvo. As poses de ligação dos ligantes obtidas foram recuperadas com as funções de

pontuação ASP, ChemScore e GoldScore do Gold. Os modos de ligação obtidos foram classificados em ordem decrescente de acordo com a pontuação de consenso definida pela **Equação 2**:

$$Z_i = \frac{\sum_j \frac{S_{i,j} - \underline{S_j}}{std(S_j)}}{4} \qquad \textbf{(Equação 2),}$$

onde $S_{i,j}$ é a pontuação da pose *i* de acordo com a função de pontuação *j* e $\underline{S_j}$ e $std(S_j)$ representam a média da função de pontuação *j* e seu desvio padrão, respectivamente. Durante o docking molecular, as cadeias laterais dos aminoácidos que apontam diretamente para a cavidade de ligação foram consideradas flexíveis. Qualquer pose prevista do composto **7** com uma pontuação de consenso maior que 1 foi selecionada para análises posteriores.

7.7.1.4. Simulação dinâmica molecular e predição da energia livre de ligação

Simulações de dinâmica molecular (MD) e a estimativa das energias livres de ligação foram realizadas com AMBER 2018 (CASE et al., 2018). Os campos de força Amber ff14SB, lipid17 e gaff foram utilizados para proteínas, lipídios e resíduos não aminoacídicos, respectivamente. Todas as simulações MD prosseguiram em solvente explícito.

Os complexos do composto **7**-receptor foram divididos em duas classes para simulações de MD. O primeiro grupo consistiu em proteínas solúveis em água e o segundo grupo foi formado por receptores de membrana. A classe posterior incluiu as proteínas CCC2, CCC3 e KCC1A, enquanto o restante dos alvos formou o primeiro grupo. Os complexos contendo proteínas solúveis foram parametrizados com a ferramenta colher de Amber. Esses sistemas foram encerrados em caixas de octaedro truncadas, solvatadas com moléculas de água TIP3P e quaisquer cargas em excesso foram neutralizadas pela adição de íons Cl^- ou Na^+. Interações eletrostáticas de longo alcance foram tratadas com o método Malha de Partículas Ewald (PME) em todas as etapas da simulação MD. Os sistemas solvatados foram submetidos a um protocolo de minimização de energia em duas etapas, a primeira consistiu em 500 etapas do método de descida mais íngreme, seguidas por 500 ciclos de gradiente conjugado em volume constante. Interações eletrostáticas de longo alcance foram tratadas com o método de Partículas Ewald (PME) em todas as etapas de simulação MD. Durante este estágio, todos os átomos, exceto o solvente e os contra-íons, foram restringidos com uma constante de força de 500 kcal/mol.$Å^2$ e o limite de distância da PME foi definido como 12 Å.

A segunda parte da minimização de energia também ocorreu em volume constante e incluiu 1500 interações do método de descida mais íngreme e 1000 ciclos de gradiente conjugado, sem restrições e com um ponto de corte de 10 Å no PME. Posteriormente, os sistemas minimizados de energia foram gradualmente aquecidos de 0 K a 300 K por 20 ps com um intervalo de tempo de 2 fs, mantendo todos os átomos, exceto o solvente e os contra-íons, com uma constante de força de 10 kcal/mol.$Å^2$. A partir desta etapa, o ponto de corte da distância no PME foi fixado em 10 Å, todas as ligações envolvendo átomos de hidrogênio foram restringidas com o algoritmo SHAKE e a temperatura foi controlada usando um termostato Langevin com uma frequência de colisão de 1,0 ps^{-1}.

Em seguida, os sistemas foram equilibrados por 100 ps usando um intervalo de tempo de 2 fs a pressão constante e temperatura constante. Nesta etapa, a pressão foi ajustada para 1 bar e controlada com escala de posição isotrópica, ajustando o tempo de relaxamento para 2 ps. A temperatura foi ajustada para 300 K. O último instantâneo do processo de equilíbrio foi usado como entrada para 20 execuções de produção MD. Cada um deles durou 2 ns e foi inicializado com velocidades para permitir uma melhor amostragem do complexo espaço conformacional.

Os complexos do composto **7** com as proteínas da membrana foram preparados com o servidor CHARMM–GUI (JO et al., 2008; LEE et al., 2016). Esses complexos foram integrados em uma membrana de bicamada contendo 50 moléculas de 1-palmitoil-2-oleoilfosfatidilcolina (POPC), 50 1-palmitoil-2-oleoilfosfatidiletanolamina (POPE) e 25 moléculas de colesterol (CHL) de cada lado. Os sistemas foram fechados em caixas retangulares que foram posteriormente solvatadas com moléculas de água TIP3P e neutralizadas pela adição de contra-íons K^+ e Cl^-. Os sistemas solvatados foram então minimizados em energia, aquecidos e equilibrados em Amber usando os arquivos de entrada fornecidos pelo CHARMM–GUI. As execuções de produção foram realizadas quanto às proteínas solúveis.

As energias livres de ligação do composto **7** a todos os receptores foram estimadas com o método MM–PBSA, conforme implementado em Amber (LEE et al., 2016). Instantâneos MD para cálculos de MM-PBSA foram extraídos das simulações de 40 ns de cada alvo a cada 200 ps. Isso levou a 200 instantâneos fossem selecionados para o cálculo de energia livre de ligação em cada complexo. A força iônica para esses cálculos foi ajustada em 0,100 mM. As proteínas de membrana foram tratadas sob o modelo de membrana implícito de MMPBSA pela constante dielétrica da membrana definida como 4.

7.7.2. Docking molecular do tionocinamato de pentila (31)

7.7.2.1. Seleção dos alvos moleculares

Os alvos moleculares foram identificados seguindo a abordagem de busca de alvo baseada em homologia descrita em nossas publicações anteriores (LOPES et al., 2020; ARAÚJO et al., 2021). Alvos potenciais do tionocinamato de pentila (**31**) foram previstos com o servidor da Web Similarity Ensemble Approach (SEA) (KEISER et al., 2007). Os alvos previstos foram usados como uma consulta para uma pesquisa Blast (ALTSCHUL et al., 1997) contra o proteoma de *Ae. aegypti* (taxid: 7159) no banco de dados de proteínas de referência (refseq_protein). Proteínas de *Ae. aegypti* que compartilham pelo menos 40% de identidade com aquelas identificadas como alvos potenciais do **31** e cobertas pelo alinhamento de Blast em pelo menos 70% foram selecionadas para estudos de modelagem com base na estrutura.

A lista dos potenciais alvos moleculares do **31** em *Ae. aegypti* foram identificados pela abordagem da busca alvo baseada em homologia e estão listados no **Quadro 2**. É interessante que o conjunto identificado de alvos potenciais é enriquecido com proteínas anotadas com as atividades de redutase e desidrogenase. Além destes, os alvos potenciais também incluem o alvo larvicida bem caracterizado a acetilcolinesterase, as hidrolases, a acetil e aminotransferases, uma fosfolipase, tripsina e um canal de cálcio.

Quadro 2. Alvos potenciais do tionocinamato de pentila (**31)** em *Ae. aegypti*.

Acesso UniProt	Alvo ID[(a)]	Descrição
UPI000B77AC23	4-ABAT	4-aminobutirato aminotransferase
Q6A2E2	AChE	Acetilcolinesterase
Q17DM5	AKR1	Aldo-ceto redutase
Q17DM8	AKR2	Aldo-ceto redutase
Q17DN2	AKR3	Aldo-ceto redutase
Q17DM9	AKR4	Aldo-ceto redutase
Q17DN0	AKR5	Aldo-ceto redutase
A0A1S4F6Y1	AKR6	Aldo-ceto redutase
A0A6I8TUG2	CAV	Canal de cálcio dependente de voltagem tipo A
A0A6I8TKW3	ChOA	Colina O-acetiltransferase
Q16QD6	EPH1	Epóxido hidrolase
Q16QD7	EPH2	Epóxido hidrolase
J9HYM2	G3PH	Gliceraldeído-3-fosfato deidrogenase
A0A1S4F7L8	PHLG	Fosfolipase C Gama
A0A6I8TJP2	SDH1	Esteróide deidrogenase
A0A6I8TIE6	SDH2	Esteróide deidrogenase
A0A6I8TRS9	SDH3	Esteróide deidrogenase
Q17GT5	THR	Tiredoxina redutase
Q0IF85	TRYP	Tripsina

(a) Identificação dos alvos ao longo da tese

7.7.2.2. Docking molecular

Um total de 10 conformações tridimensionais do **31** foram geradas com Ômega da OpenEye (OMEGA, 2021; HAWKINS et al., 2010) e cargas atômicas parciais foram adicionadas a elas com MolCharge (QUACPAC, 2021). Nenhum dos alvos potenciais previstos do **31** ao *Ae. aegypti* tinha estruturas disponíveis no banco de dados Protein Data Bank (PDB), portanto, modelos de homologia foram produzidos para todos eles com o servidor SwissModel (BIENERT et al., 2017). Vários modelos de homologia foram obtidos para cada alvo e, entre eles, aquele com a pontuação QMEAN mais alta foi selecionado para modelagem.

Todas as conformações de ligante foram acopladas a cada alvo potencial com Gold (JONES et al., 1997), conforme descrito em outro lugar (PEREZ-CASTILLO et al., 2020; LOPES et al 2019). Em resumo, átomos de hidrogênio foram adicionados ao receptor de proteína e o bolso de ligação ao ligante foi definido a partir dos ligantes de referência presentes nos modelos de homologia. A pontuação primária prosseguiu com a função de pontuação ChemPLP definindo o parâmetro de eficiência de pesquisa em 200% e 30 modos de ligação, foram previstos para cada conformação de ligante. As soluções de docking primárias foram redefinidas com as funções GoldScore, ChemScore e ASP scoring de Gold. Os valores de pontuação foram transformados em pontuações Z conforme descrito anteriormente (PEREZ-CASTILLO et al., 2020; LOPES et al.; 2019) e a pontuação Z agregada foi calculada como a pontuação média transformada em todas as funções de pontuação. A escala e agregação dos valores de pontuação foi realizada através das 300 conformações de ligante produzidas pelo protocolo de docking.

Qualquer pose de ligação prevista com pontuação Z superior a 1 foi selecionada para análises posteriores. Elas foram inspecionadas visualmente e as poses duplicadas ou muito semelhantes foram removidas, mantendo apenas a pose com pontuação mais alta entre o conjunto de duplicatas. Os complexos ligante-receptor previstos resultantes desta etapa de filtragem foram selecionados para cálculos adicionais usando uma abordagem mais rigorosa que envolve simulações de dinâmica molecular e a estimativa das energias livres de ligação a partir dessas simulações.

7.7.2.3. Simulação da dinâmica molecular e predição da energia livre de ligação

Simulações de dinâmica molecular (MD) procederam como em nossos relatórios anteriores (ARAÚJO et al., 2021; LOPES et al., 2019) com Amber 20 (CASE et al., 2021). Os campos de força ff19SB, gaff2 e lipid17 foram empregados para parametrizar proteínas, **31** e lipídios, respectivamente. Todas as simulações ocorreram em solvente

explícito. Parametrizações âmbar de cofatores foram obtidas na página do Bryce Group (http://amber.manchester.ac.uk/), exceto para o cofator Fe2S2 presente no 4-ABAT cujos parâmetros foram definidos na literatura (DAWSON et al., 2016; CARVALHO; TEIXEIRA; RAMOS, 2013). Todas as simulações foram realizadas seguindo o mesmo protocolo, exceto para a proteína de membrana CAV.

Os complexos contendo proteínas solúveis foram encerrados em caixas de octaedro e solvatados com moléculas de água OPC. O excesso de carga nos sistemas solvatados foi neutralizado pela adição de contra-íons Na^+ ou Cl^-. Antes das rodadas de produção, os sistemas foram minimizados em termos de energia, aquecidos de 0 K a 300 K e equilibrados conforme descrito anteriormente (ARAÚJO et al., 2021; LOPES et al., 2019). Cinco execuções de produção diferentes, cada uma com duração de 4 ns, foram realizadas para cada complexo. As velocidades atômicas iniciais foram inicializadas aleatoriamente antes de iniciar cada execução de produção para mostrar vários estados conformacionais de um complexo.

Os sistemas contendo a proteína de membrana CAV foram parametrizados com o servidor CHARM–GUI (LEE et al., 2016; WU et al., 2014). Os complexos **31**-CAV foram incorporados em uma membrana de bicamada contendo, em cada lado, 240 moléculas de 1-Palmotoil-2-oleoilglicero-3-fosfocolina (POPC), 240 moléculas de 1-Palmitoil-2-oleoilfosfatidiletanolamina (POPE) e 120 moléculas de Colesterol (CHL). O excesso de carga foi neutralizado pela adição de KCl na concentração de 0,15 M. As etapas de minimização de energia, aquecimento e equilíbrio para esses complexos foram realizadas de acordo com os arquivos de configuração fornecidos pelo servidor CHARM–GUI. As corridas de produção para os sistemas contendo membrana foram realizadas como para os complexos solúveis.

O método MM-PBSA conforme implementado no script MMPBSA.py de Amber 20 foi selecionado para a previsão das energias livres de ligação do **31** aos seus alvos potenciais. A energia livre de ligação para um complexo foi calculada a partir de 100 MD instantâneos extraídos uniformemente de todas as execuções de produção e cobrindo o intervalo de simulação de 1ns–4ns. A força iônica para cálculos de MM–PBSA foi definida como 0,15 mM e parâmetros de solvente implícitos padrão foram empregados. No caso dos sistemas contendo membrana, um modelo de membrana dielétrica heterogênea implícita (memopt = 3) foi empregado, enquanto a constante dielétrica do soluto foi definida como 2. A espessura da membrana implícita foi definida como a distância média entre os átomos N31 de os lipídios, e seu centro foi definido como a coordenada Z média do mesmo conjunto de átomos. Tanto a espessura da membrana

quanto seu centro foram definidos a partir de todos os MD instantâneos ao longo do tempo de simulação de MD de 20 ns total.

7.7.3. Predição ecotoxicológica

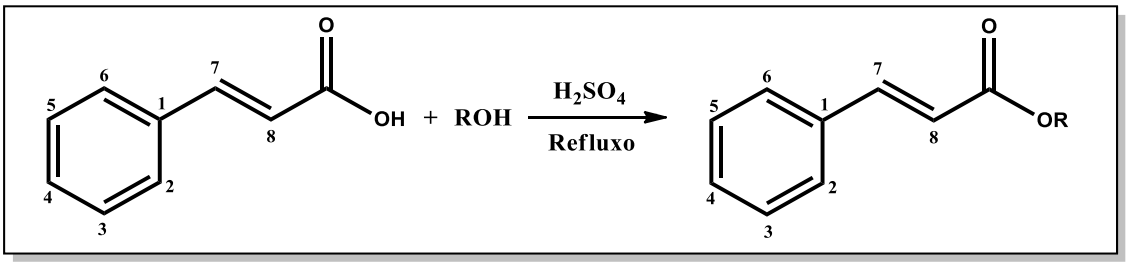
A ecotoxicidade dos derivados sintéticos selecionados foi prevista com o software **QSAR Toolbox** usando um fluxo de trabalho implementado em casa (DIMITROV et al., 2016; SCHULTZ et al., 2018). A ecotoxicidade foi predita para as algas *Raphidocelis subcapitata* e *Desmodesmus subspicatus*, os peixes *Oncorhynchus mykiss* e *Pimephales promelas*, e o crustáceo *Daphnia magna*.

Os compostos foram selecionados com base nos que não estão publicados no primeiro artigo. Inclusive, a grande maioria são inéditos (**12**, **13**, **14**, **31** e **32**) e todos os tionocinamatos (**29**-**32**) estão presentes. Os compostos utilizados foram: **ácido cinâmico**, cinamato de decila (**9**), cinamato de 4-bromo-benzila (**11**), cinamato de 3,5-dimetil-benzila (**12**), cinamato de 4-tiometiltriflúor–benzila (**13**), cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**), cinamato de 2-metil-naftaleno (**15**), cinamato de 4-hiróxi-fenetila (**16**), cinamato de fenetila (**19**), cinamato de 4-metil-bifenila (**20**), tionocinamato de isopropila (**29**), tionocinamato de butila (**30**), tiocinamato de pentila (**31**), tionocinamato de benzila (**32**) e **Temefós**. O fluxo de trabalho inicia a predição do derivado sobre o alvo (algas, peixes e crustáceos) desejado e a seleção quatro perfis: Classificação de Toxicidade Aquática Aguda por Verhaar (Modificado), Toxicidade Aquática Aguda MOA por OASIS, Classificação de Toxicidade Aquática por ECOSAR e Novas Categorias Químicas US-EPA. Para cada perfil obtido, ele foi usado para definir a categoria correspondente considerando a todos bancos de dados dentro do subconjunto de Informações Ecotoxicológicas do **QSAR Toolbox**.

A técnica de análise de tendência foi utilizada para prever as propriedades ecxicológicas dos compostos **ácido cinâmico**, **9**, **11–16**, **19**, **20**, **29–32** e **Temefós**. Os modelos de predição obtidos foram posteriormente processados para manter apenas os análogos compartilhando pelo menos 30% de similaridade com o **Temefós** e para remover aqueles com solubilidade em água menor do que seus alvos (algas, peixes e crustáceos). A similaridade química foi medida com a distância de Yule sobre o espaço dos descritores de Fragmentos de Átomos Centrais. O fluxo de trabalho desenvolvido produz, para um endpoint, várias predições para um único composto devido à interação por meio de quatro perfis. Dentre essas predições, a do modelo com maior valor de R^2 foi aceita como a final.

8. PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS DO ÁCIDO CINÂMICO

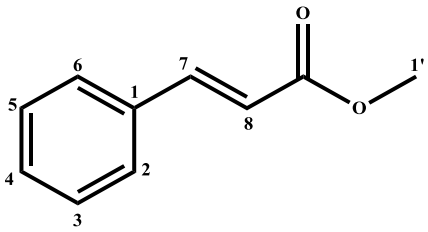
8.1. Preparação dos ésteres 1–8



Composto	R	Nome do composto	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)
1	CH_3	Cinamato de metila	5 horas	81,3 %
2	C_2H_5	Cinamato de etila	5 horas	84,9 %
3	C_3H_7	Cinamato de propila	8 horas	90,0 %
4	C_3H_7	Cinamato de isopropila	10 horas	86,1 %
5	C_3H_7O	Cinamato de 2-metóxi-etila	20 horas	50,7 %
6	C_4H_9	Cinamato de butila	8 horas	89,3 %
7	C_5H_{11}	Cinamato de pentila	20 horas	68,9 %
8	C_5H_{11}	Cinamato de isopentila	24 horas	76,1 %

Em um balão de 100 mL, o ácido cinâmico (0,125 g; 0,84 mmol) e 25 mL do álcool alifático foram adicionados. À solução foi adicionada 0,4 mL de ácido sulfúrico (H_2SO_4) concentrado, gota-a-gota. O balão foi acoplado a um condensador de refluxo e colocado em um banho de óleo. A mistura reacional foi aquecida sob refluxo, com agitação magnética, durante cerca de 5–24 horas, monitorados por CCDA. Após a reação, o solvente foi parcialmente evaporado sob pressão reduzida até cerca da metade do volume. A solução obtida foi transferida para um funil de separação, adicionado 20 mL de água destilada e extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). As fases orgânicas resultantes foram reunidas, neutralizada com bicarbonato de sódio a 5% (3 x 5 mL), lavadas com água destilada (10 mL), e secos com sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi evaporado em evaporador rotativo. O resíduo foi então purificado por meio de uma coluna cromatográfica em sílica gel 60, utilizando como eluentes o hexano e o acetato de etila, em gradiente crescente de polaridade. (SANDERSON et al., 2013).

8.1.1. Cinamato de metila (1)



Sólido amarelo; rendimento 81,3% (222,6 mg; 1,37 mmol); P.F.: 33,3-34,0 ºC; TLC (95:5 hexano/acetado de etila), R_f = 0,44. IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3067 (C-H sp^2 AROMÁTICO), 3036 (C-H sp^2 ALCENO), 2945 (C-H sp^3), 1717 (C=O ÉSTER), 1638 (C=C ALCENO), 1578 e 1454 (C=C AROMÁTICO), 1315 e 1171 (C-O ÉSTER), 772 (C-H AROMÁTICO), (NARASIMHAN et al., 2004); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,70 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,53 – 7,51 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,39 – 7,37 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 6,44 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 3,80 (*s*, 3H, H-1'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 167,53 (C=O); 144,99 (C-7); 134,48 (C-1); 130,40 (C-4); 128,97 (C-3, C-5); 128,16 (C-2, C-6); 117,90 (C-8); 51,78 (C-1'), (LUTJEN et al., 2018; IRANPOOR et al., 2016).

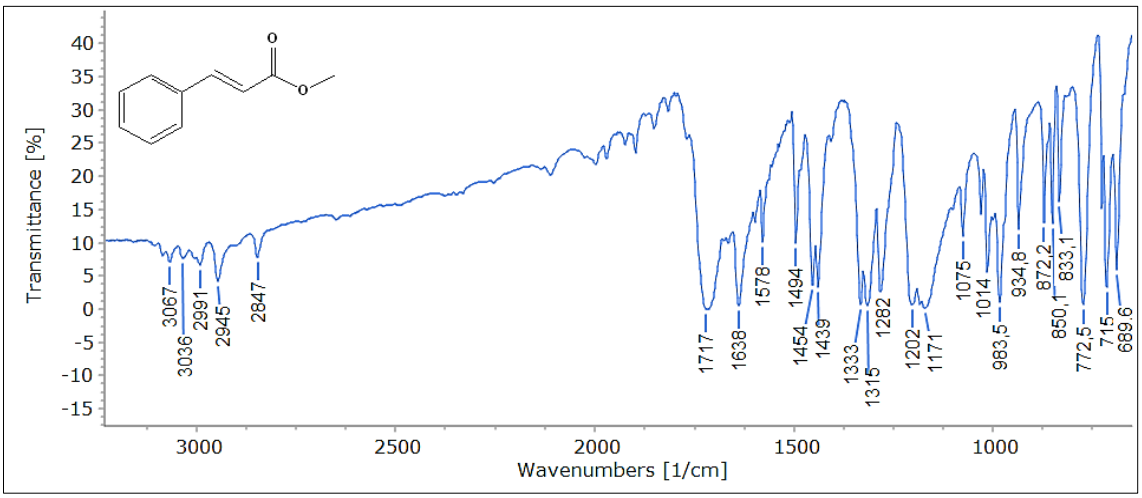


Figura 39. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de metila (**1**).

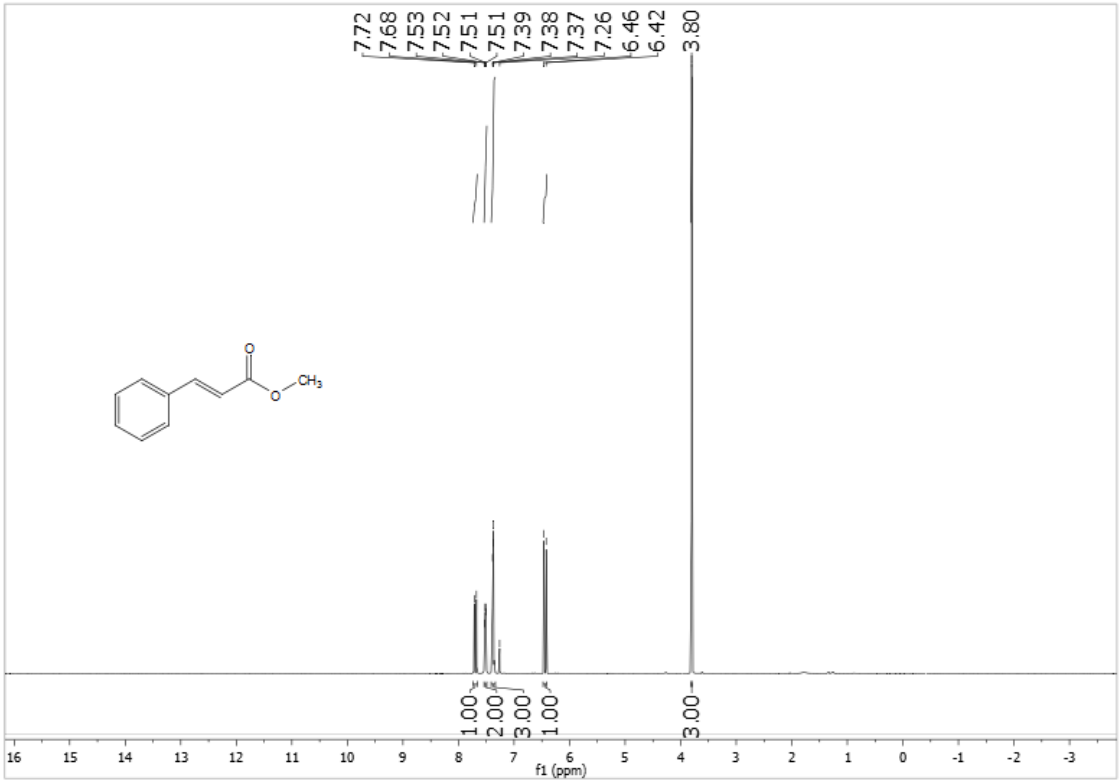


Figura 40. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de metila (**1**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

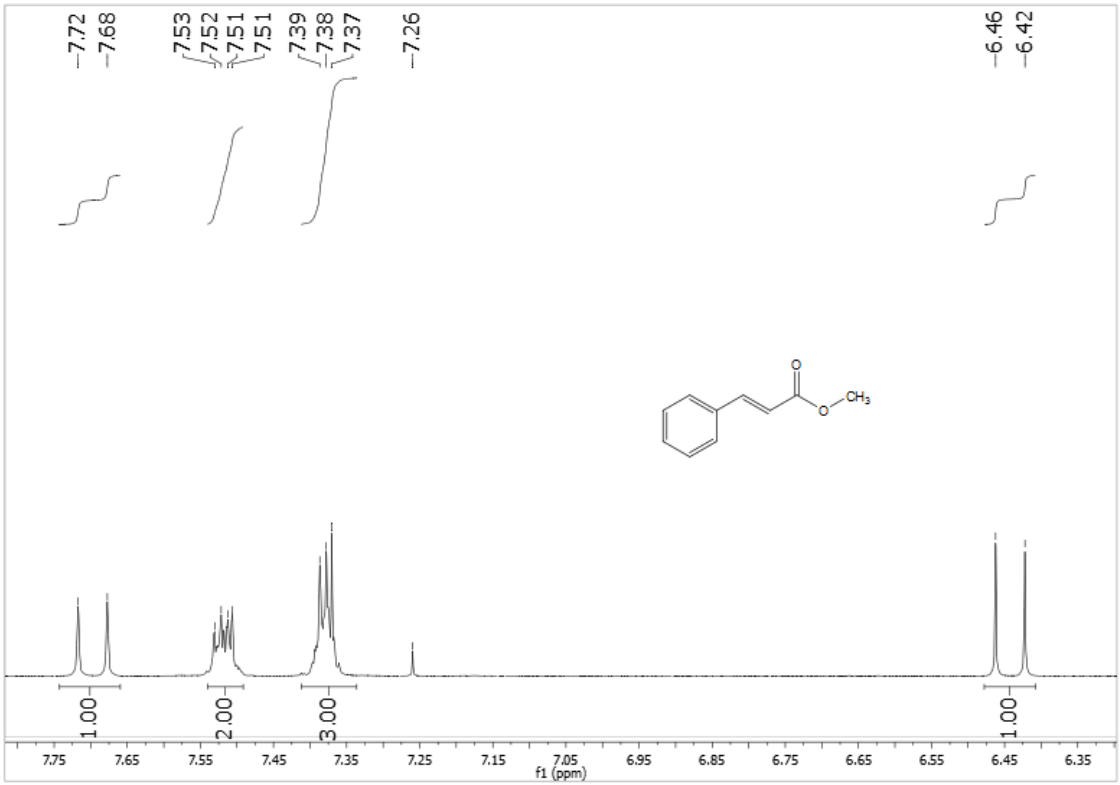


Figura 41. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de metila (**1**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

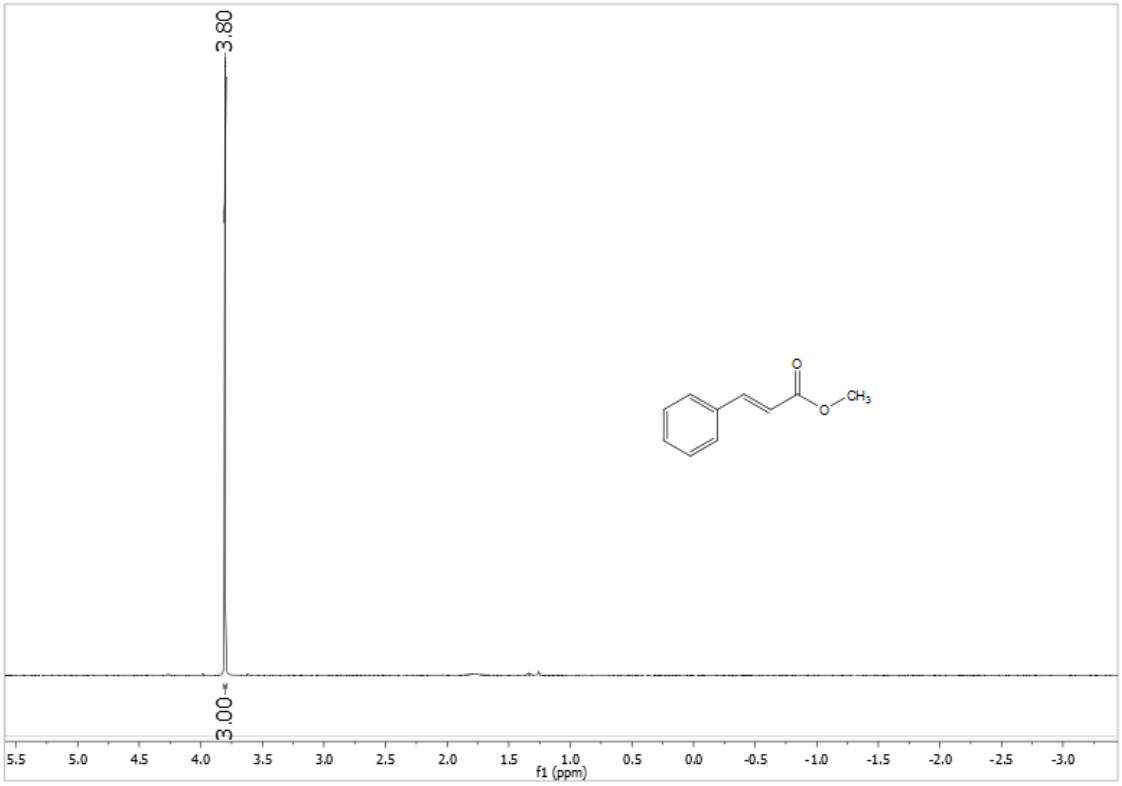


Figura 42. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de metila (**1**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de metila (**1**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

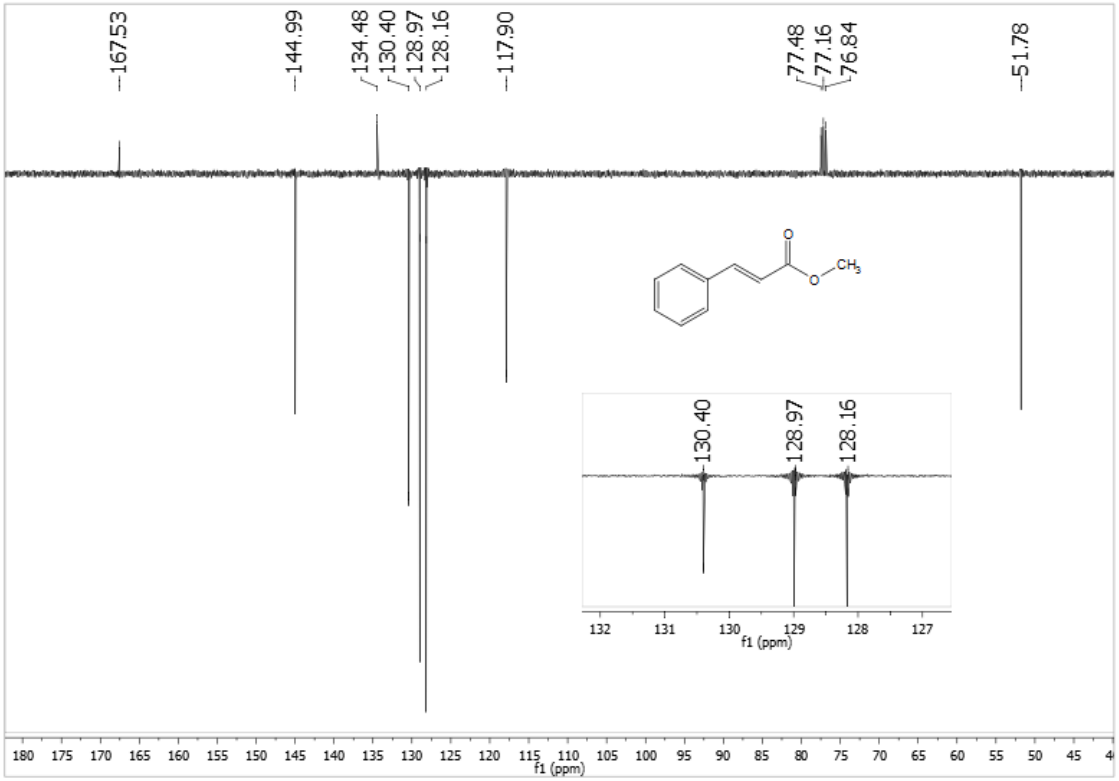
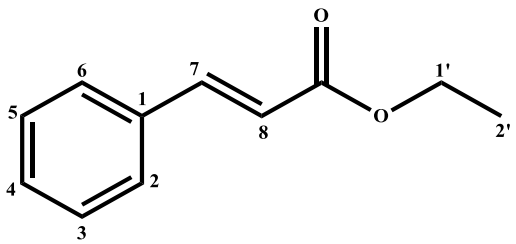


Figura 44. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de metila (**1**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

8.1.2. Cinamato de etila (2)



Óleo amarelo; rendimento 84,9% (252,3 mg; 1,43 mmol); TLC (95:5 hexano/acetado de etila), R_f = 0,46. IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3061 (C-H sp^2 AROMÁTICO), 3028 (C-H sp^2 ALCENO), 2982 (C-H sp^3), 1712 (C=O ÉSTER), 1639 (C=C ALCENO), 1578 e 1450 (C=C AROMÁTICO), 1312 e 1177 (C-O ÉSTER), 768 (C-H AROMÁTICO), (NARASIMHAN et al., 2004); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,69 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,53 – 7,51 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,39 – 7,37 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 6,44 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 4,27 (*q*, *J* = 7,2 Hz, 2H, H-1'); 1,34 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 3H, H-2'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 167,11 (C=O); 144,70 (C-7); 134,58 (C-1); 130,26 (C-4); 129,03 (C-3, C-5); 128,16 (C-2, C-6); 118,35 (C-8); 60,52 (C-1'); 14,08 (C-2'), (CHOI et al., 2006; IRANPOOR et al., 2016; JAKOVETIĆ et al, 2013; LUTJEN et al., 2018).

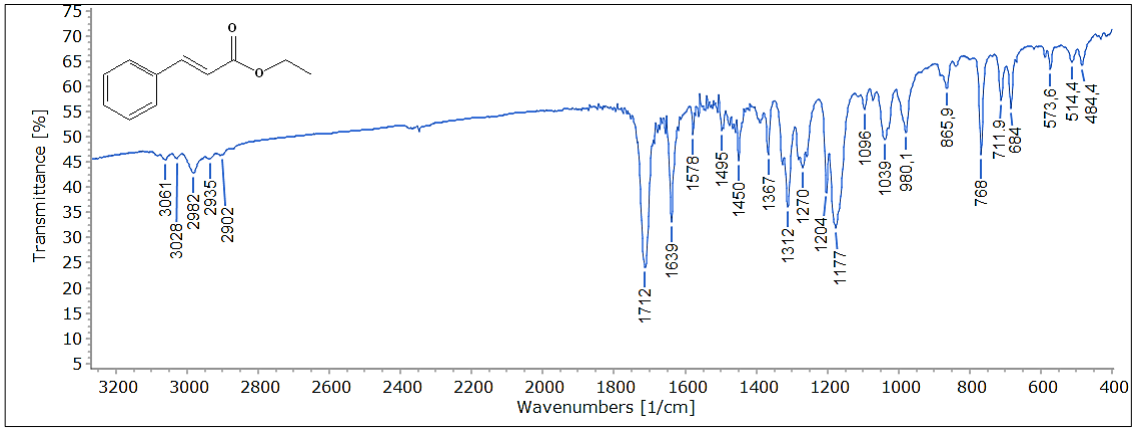


Figura 45. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de etila (**2**).

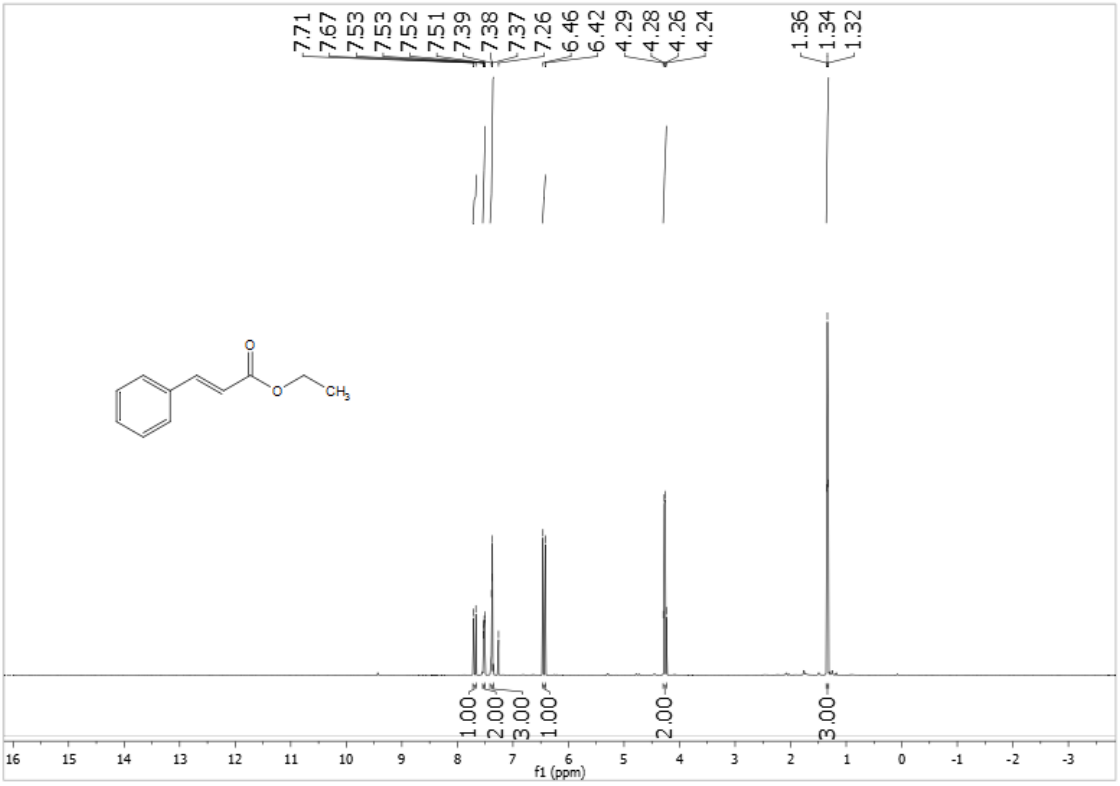


Figura 46. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de etila (**2**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

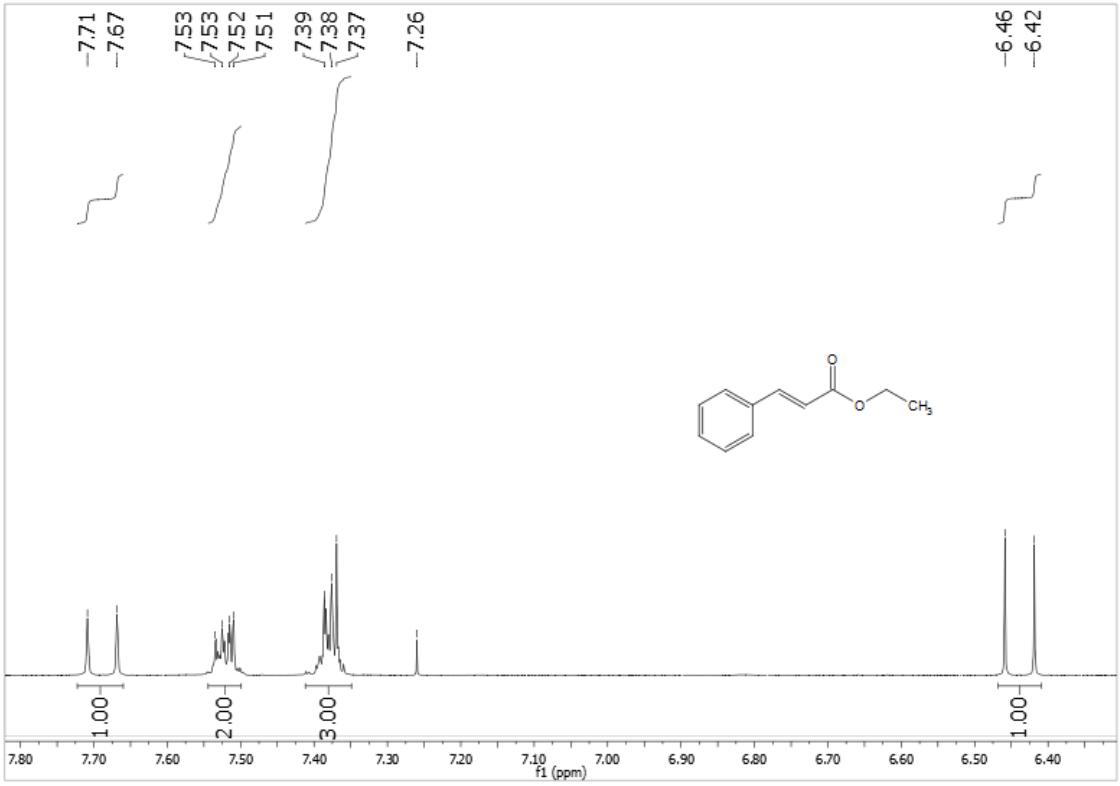


Figura 47. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de etila (**2**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

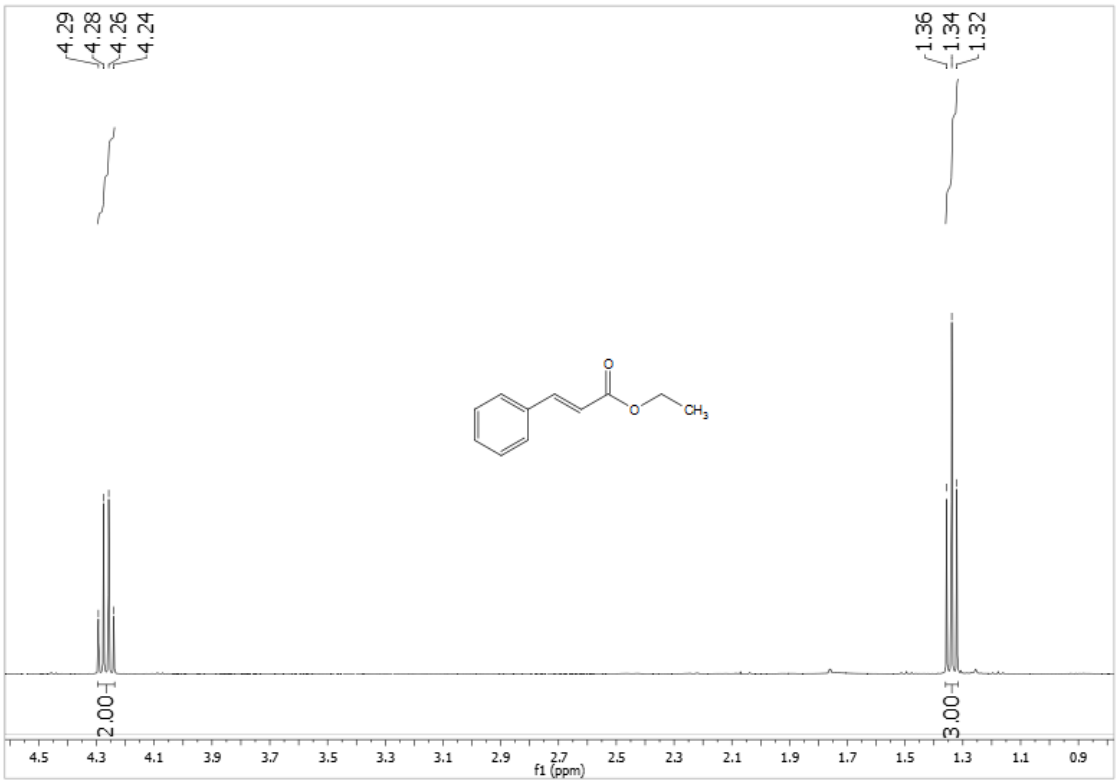


Figura 48. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de etila (**2**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

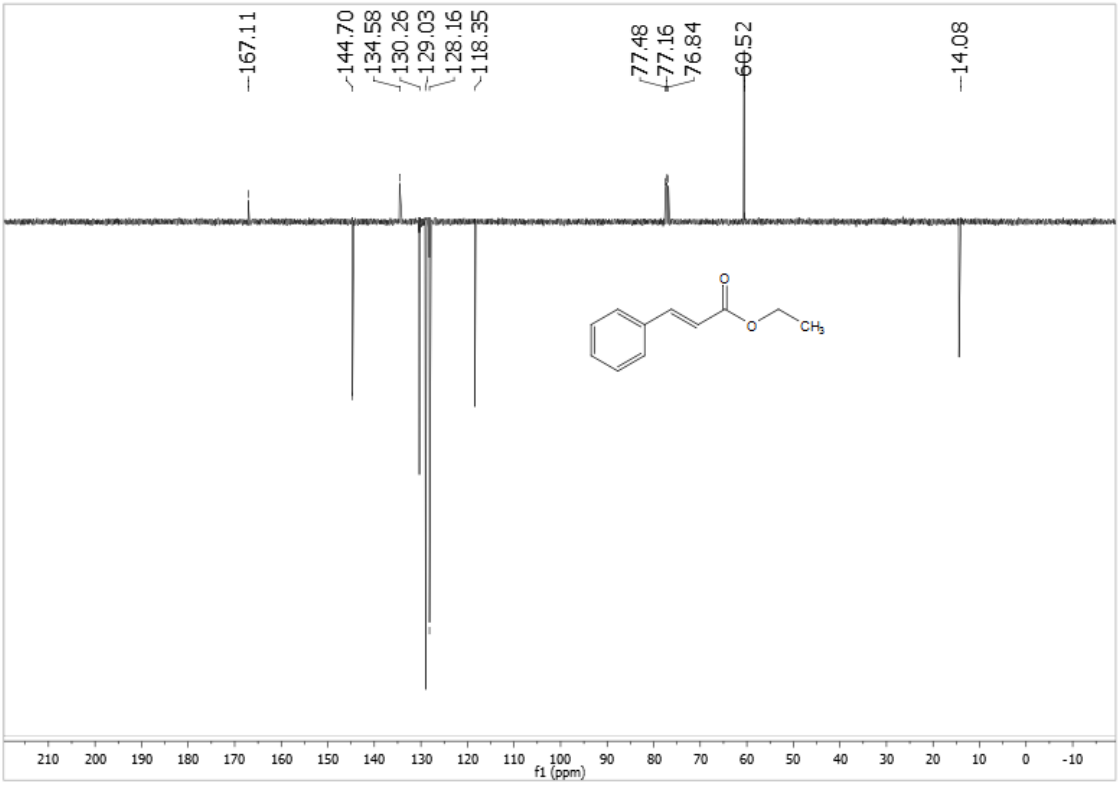


Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de etila (**2**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

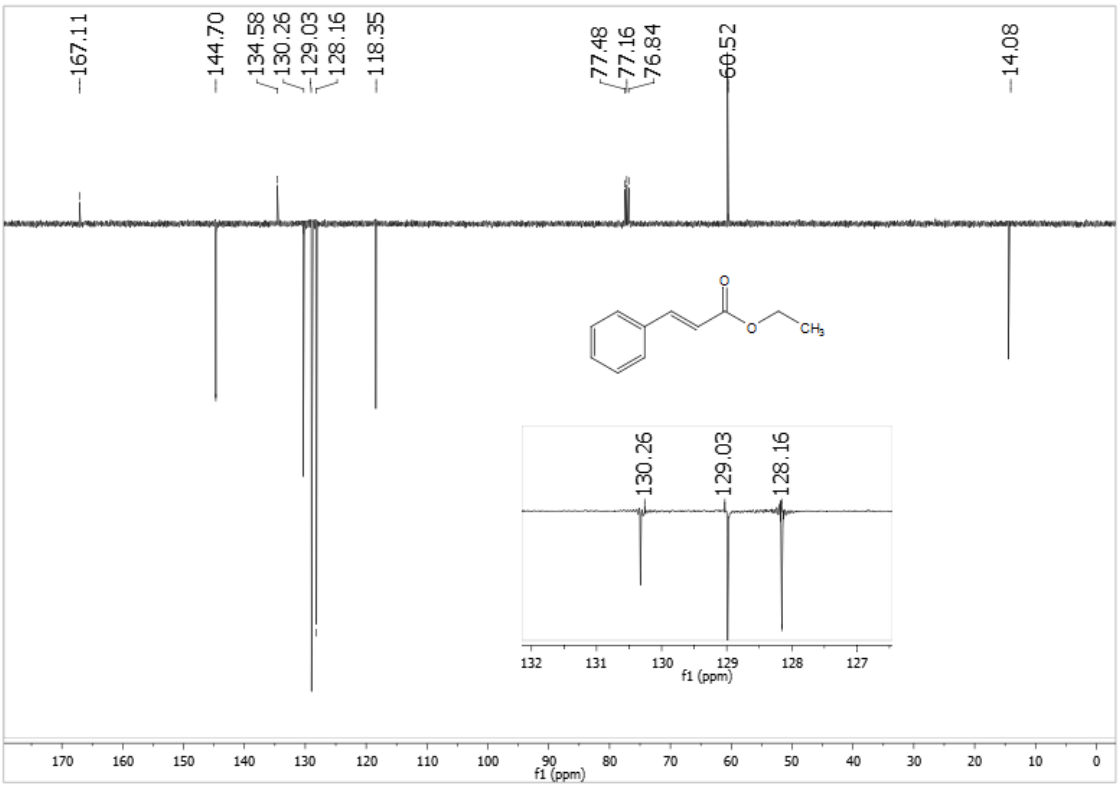
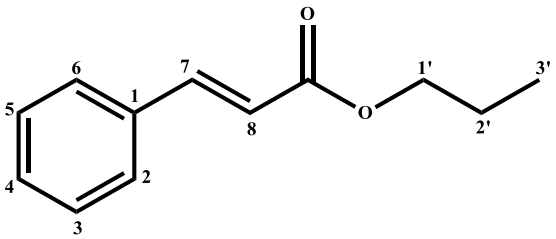


Figura 50. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de etila (**2**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

8.1.3. Cinamato de propila (3)



Óleo amarelo; rendimento 90,0% (144,4 mg; 0,76 mmol); TLC (95:5 hexano/acetado de etila), R_f = 0,50. IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3064 (C-H $sp^2_{AROMÁTICO}$), 3032 (C-H sp^2_{ALCENO}), 2969 (C-H sp^3), 1714 ($C{=}O_{ÉSTER}$), 1639 ($C{=}C_{ALCENO}$), 1579 e 1450 ($C{=}C_{AROMÁTICO}$), 1313 e 1174 ($C\text{-}O_{ÉSTER}$), 768 ($C\text{-}H_{AROMÁTICO}$), (NARASIMHAN et al., 2004); RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,69 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,53 – 7,51 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,38 – 7,37 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 6,45 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 4,17 (*t*, *J* = 7,0 Hz, 2H, H-1'); 1,73 (*sex*, *J* = 7,0 Hz, 2H, H-2'); 1,00 (*t*, *J* = 7,5 Hz, 3H, H-3'); RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): 167,13 (C=O); 144,64 (C-7); 134,55 (C-1); 130,29 (C-4); 128,97 (C-3, C-5); 128,14 (C-2, C-6); 118,41 (C-8); 66,17 (C-1'); 22,30 (C-2'); 10,66 (C-3'), (LUTJEN et al., 2018).

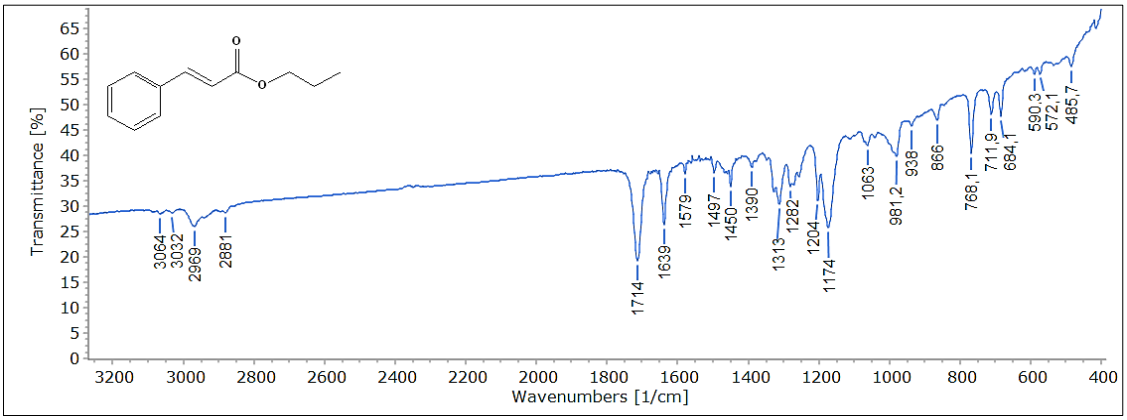


Figura 51. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de propila (**3**).

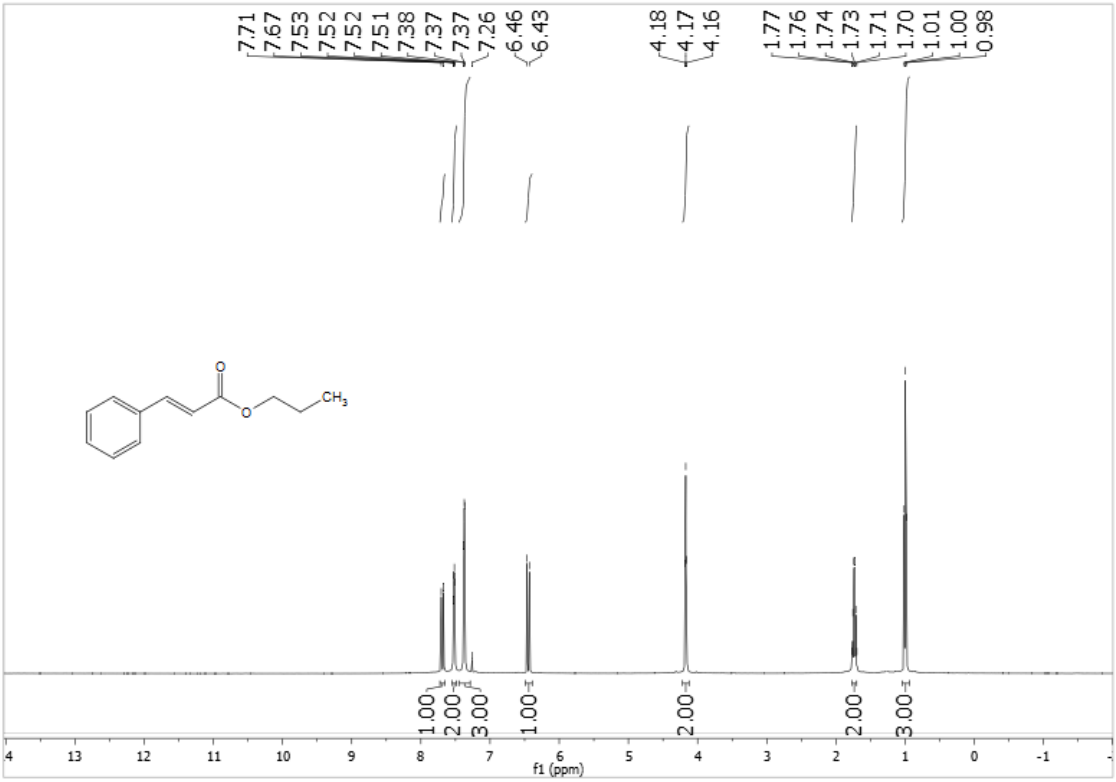


Figura 52. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de propila (**3**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

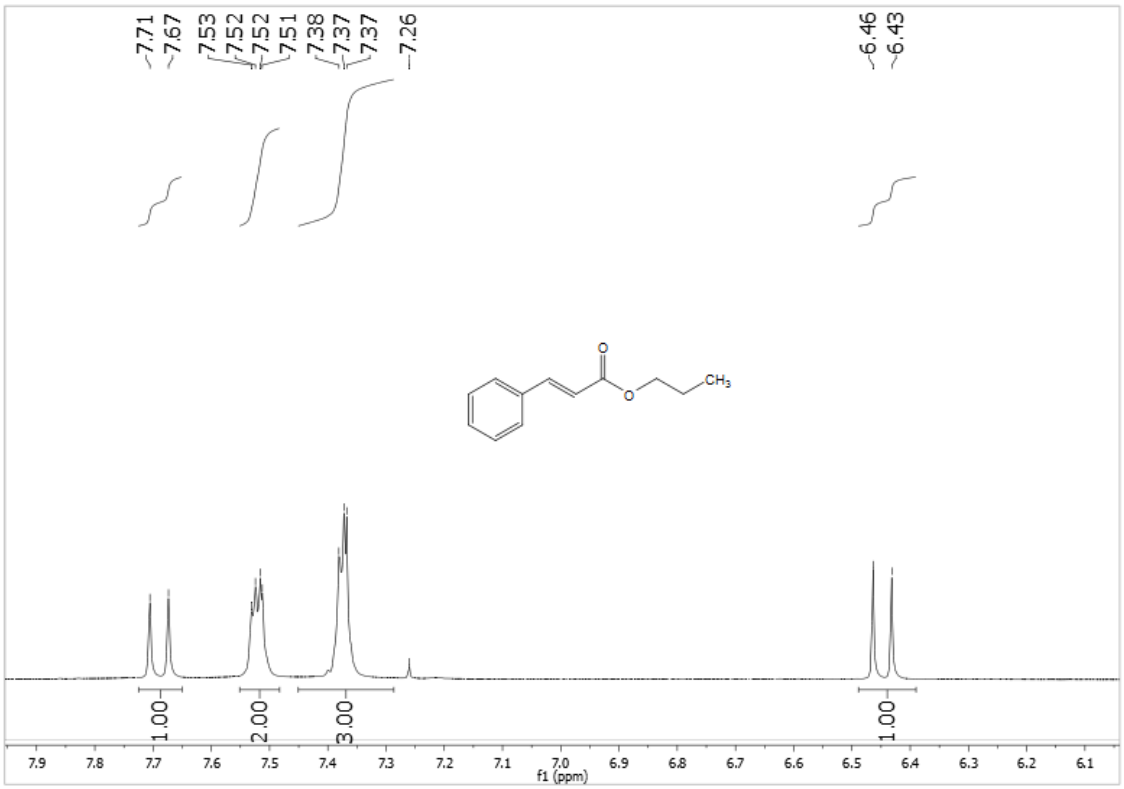


Figura 53. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de propila (**3**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

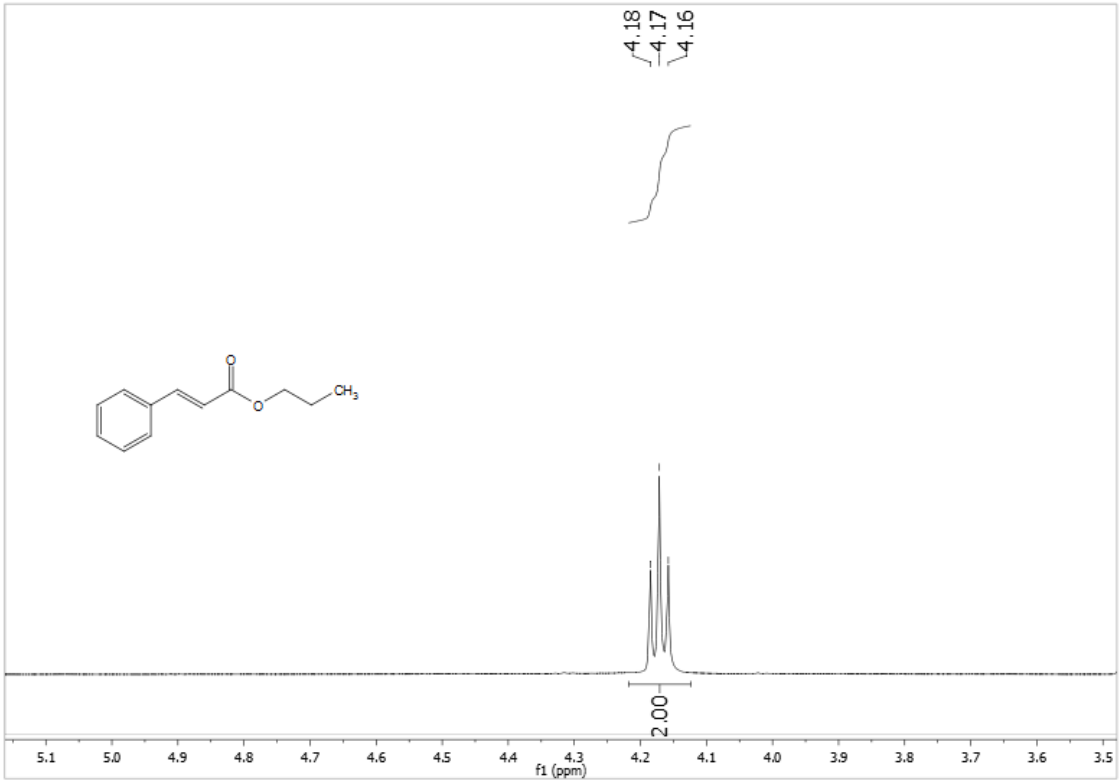


Figura 54. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de propila (**3**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

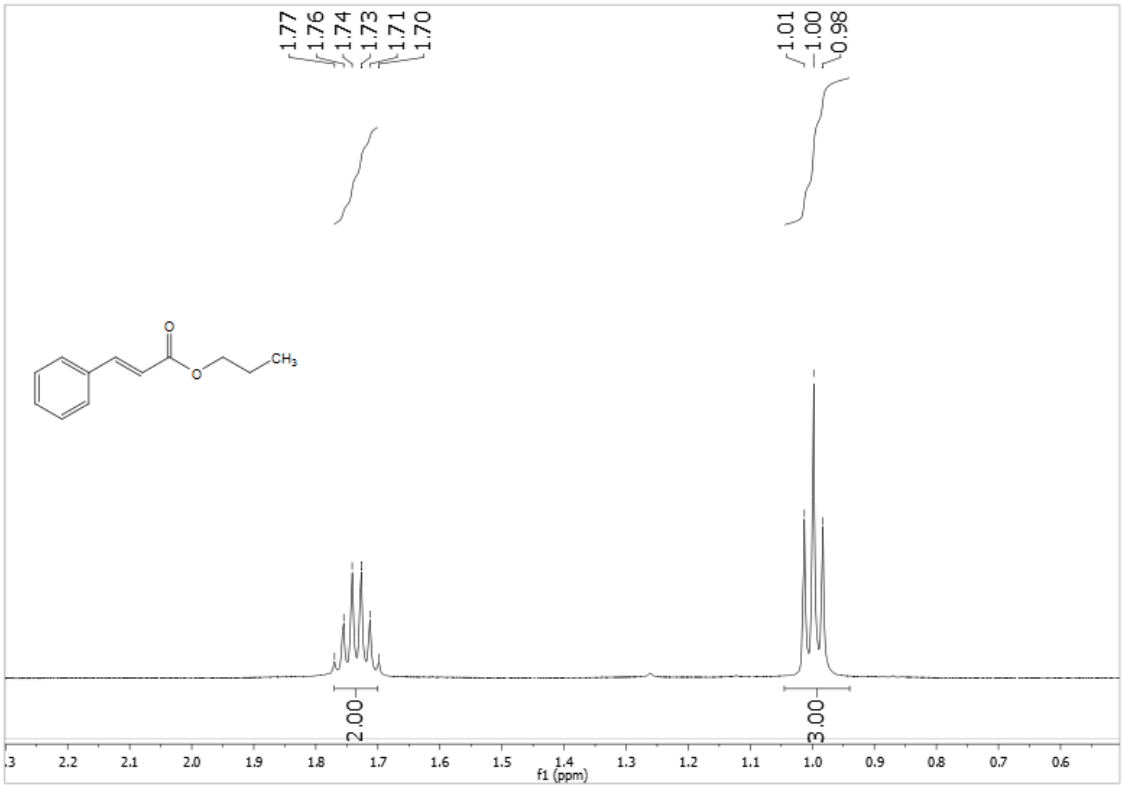


Figura 55. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de propila (**3**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

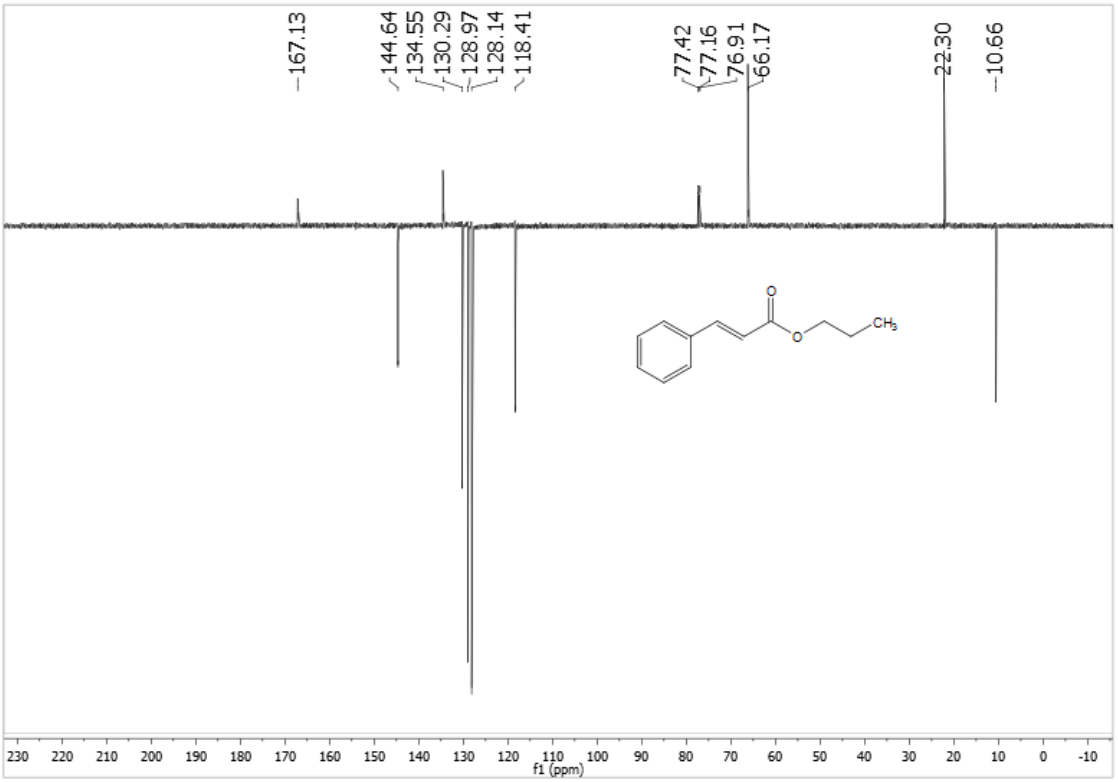


Figura 56. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de propila (**3**), ($CDCl_3$, 125 MHz).

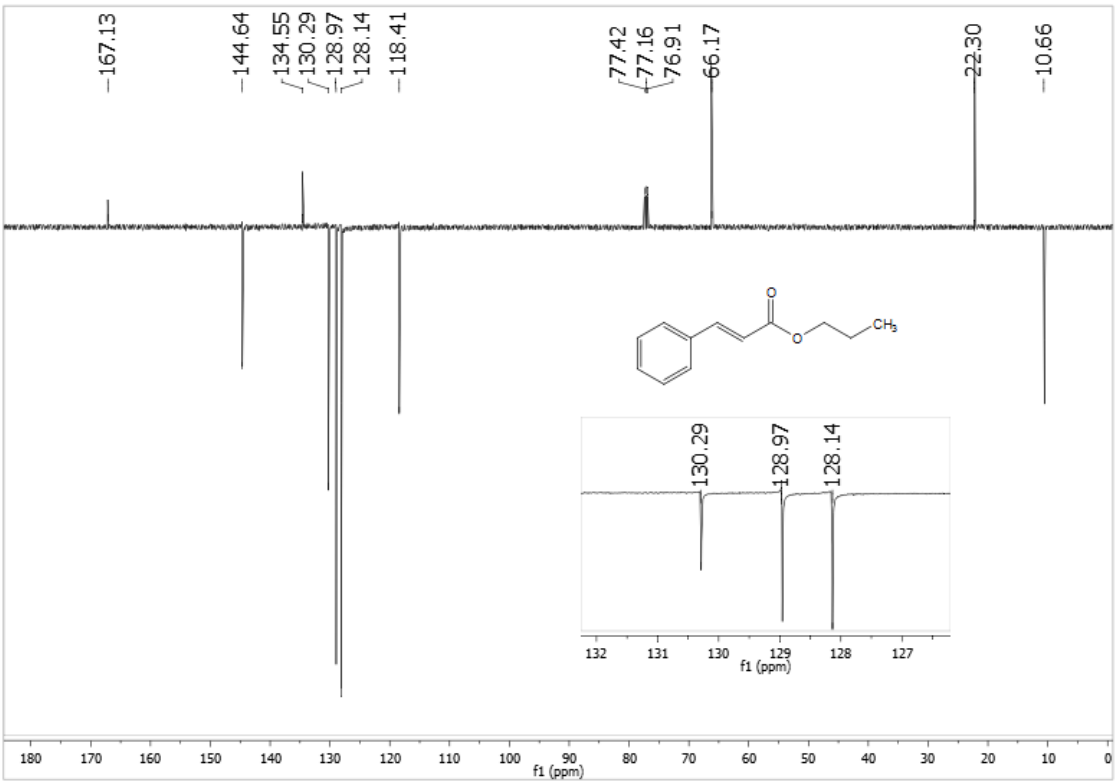
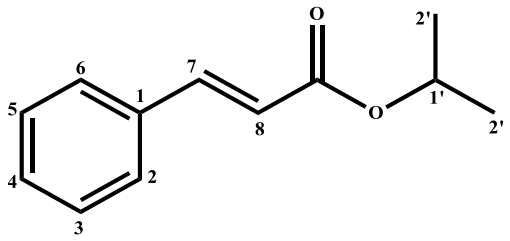


Figura 57. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de propila (**3**), ($CDCl_3$, 125 MHz).

8.1.4. Cinamato de isopropila (4)



Óleo amarelo; rendimento 86,1% (138,2 mg; 0,73 mmol); TLC (95:5 hexano/acetado de etila), R_f = 0,50. IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3063 (C-H $sp^2_{AROMÁTICO}$), 3030 (C-H sp^2_{ALCENO}), 2981 (C-H sp^3), 1710 ($C{=}O_{ÉSTER}$), 1639 ($C{=}C_{ALCENO}$), 1579 e 1450 ($C{=}C_{AROMÁTICO}$), 1309 e 1176 ($C\text{-}O_{ÉSTER}$), 768 ($C\text{-}H_{AROMÁTICO}$), (NARASIMHAN et al., 2004); RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,67 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,52 – 7,50 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,37 – 7,36 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 6,42 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 5,14 (*hep*, *J* = 6,0 Hz, 1H, H-1'); 1,32 (*d*, *J* = 6,0 Hz, 6H, H-2'). RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): 166,59 (C=O); 144,39 (C-7); 134,66 (C-1); 130,21 (C-4); 128,94 (C-3, C-5); 128,10 (C-2, C-6); 118,93 (C-8); 67,89 (C-1'); 22,04 (C-2'), (IRANPOOR et al., 2016; LUTJEN et al., 2018).

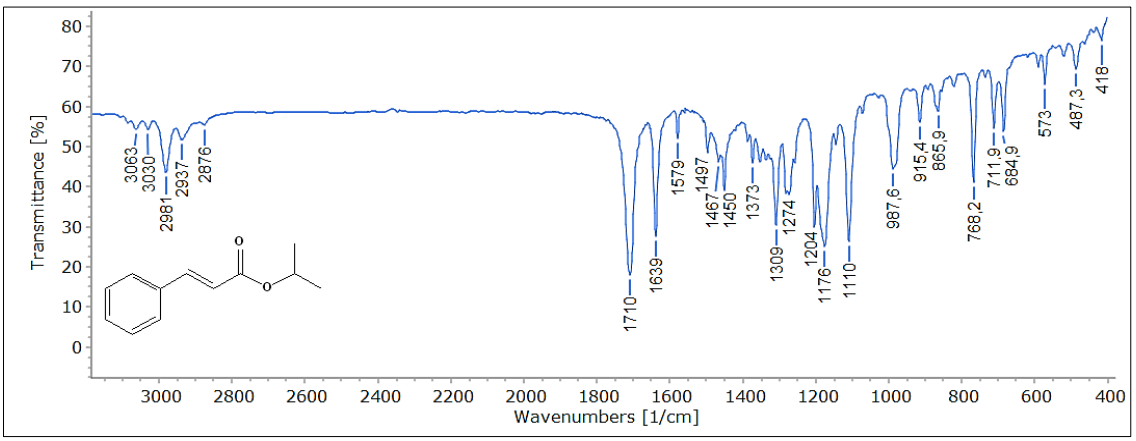


Figura 58. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de isopropila (**4**).

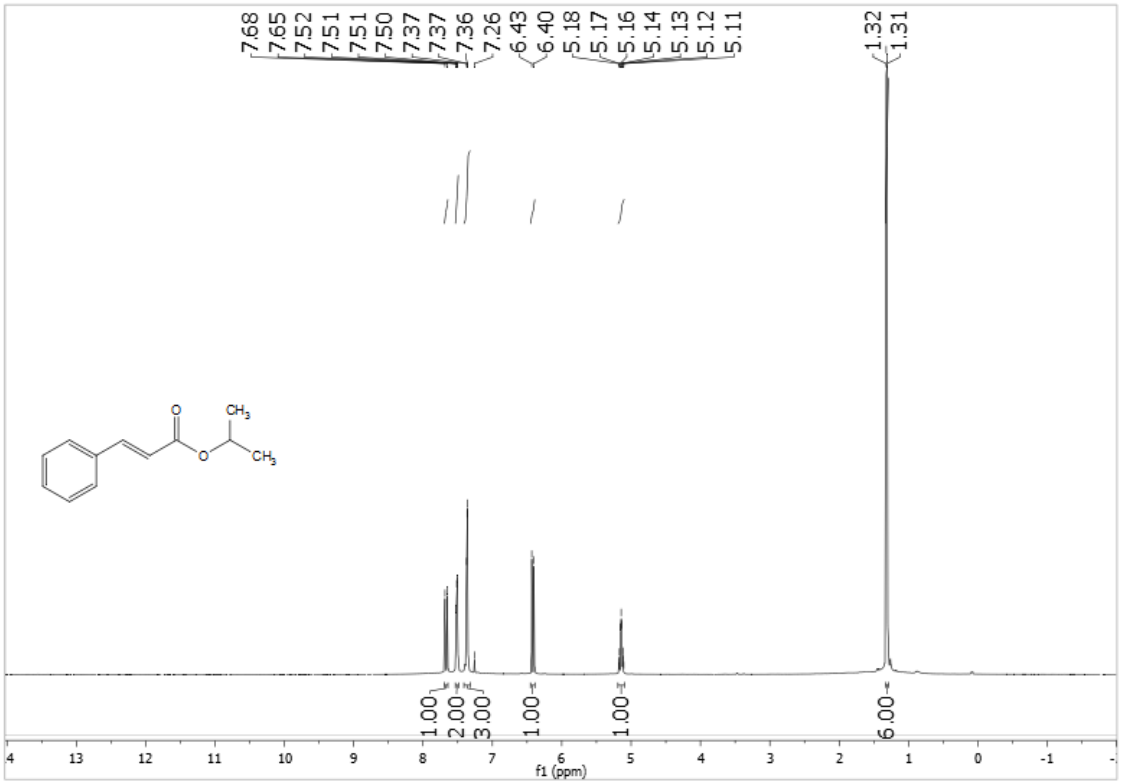


Figura 59. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de isopropila (**4**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

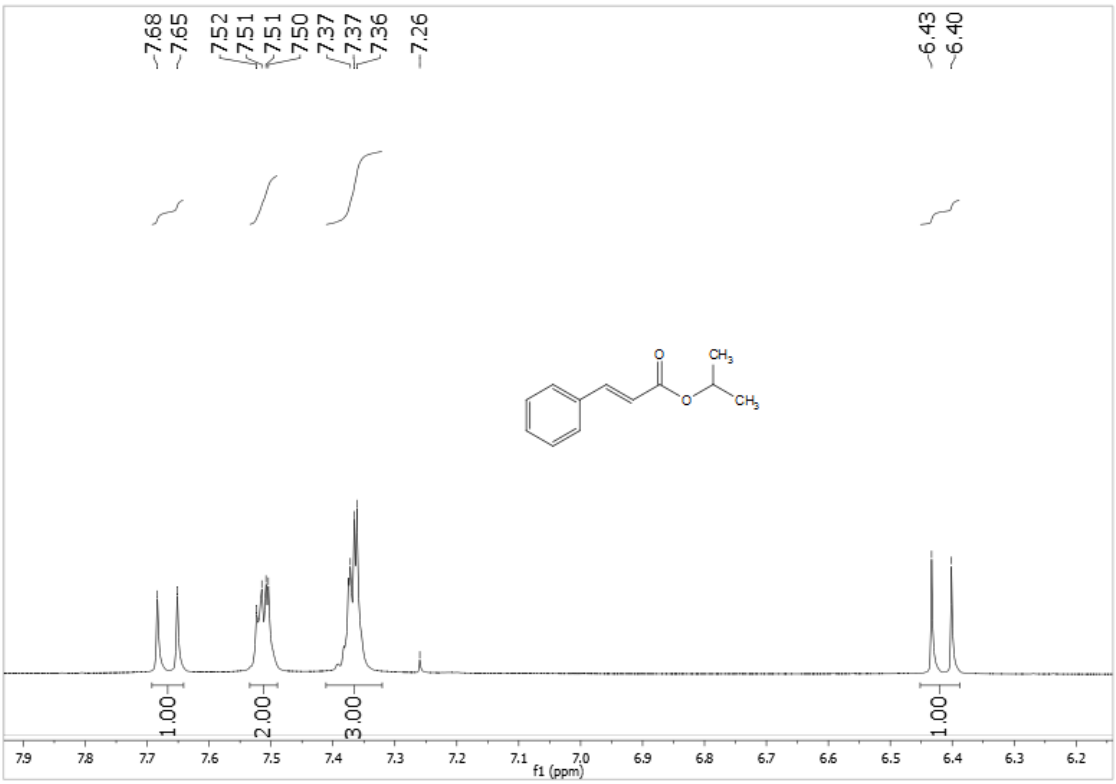


Figura 60. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de isopropila (**4**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

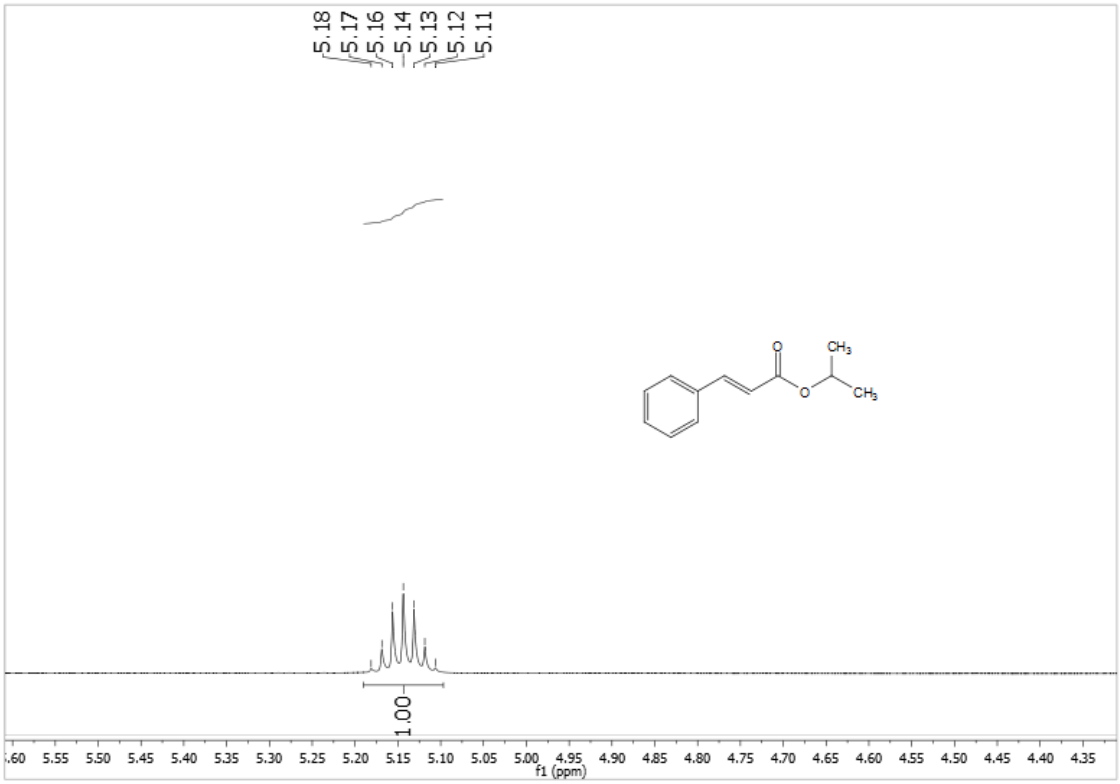


Figura 61. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de isopropila (**4**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

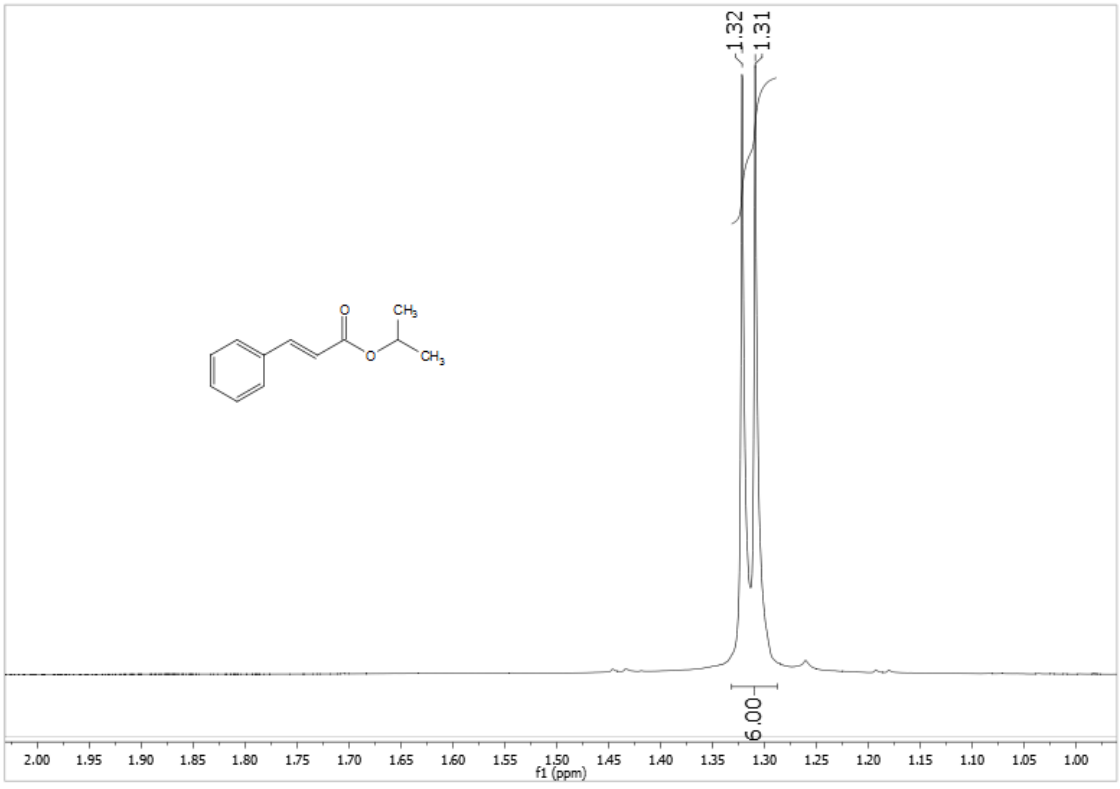


Figura 62. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de isopropila (**4**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

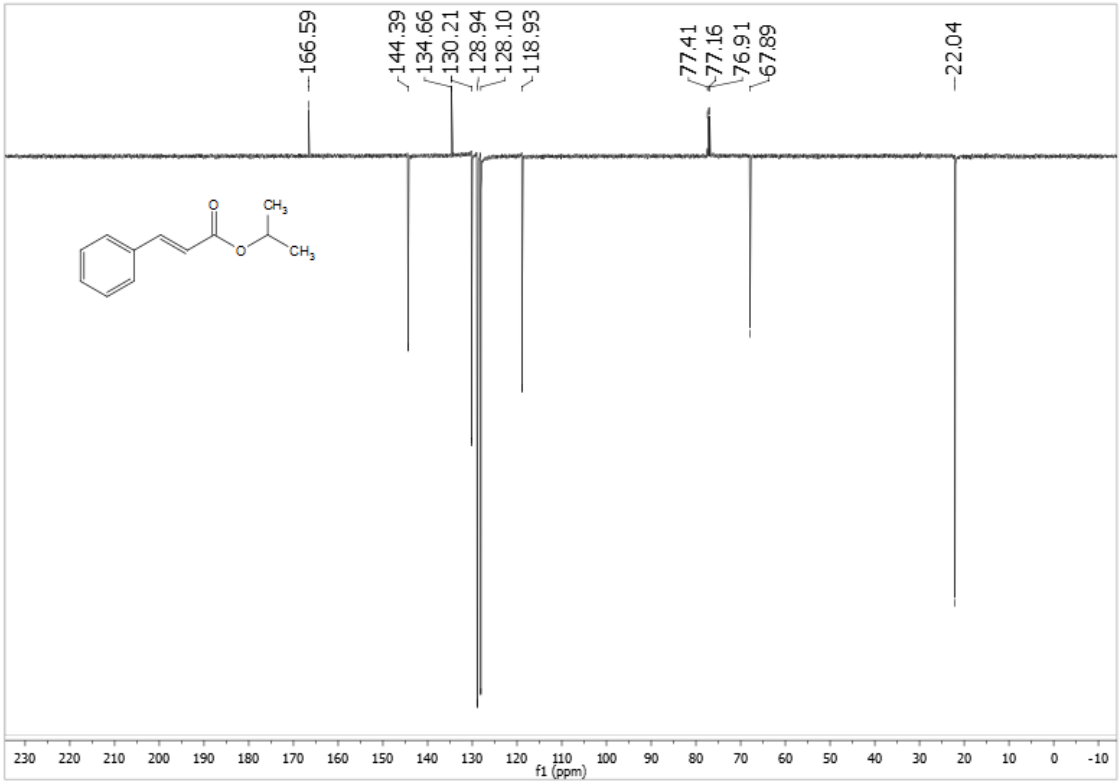


Figura 63. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de isopropila (**4**), ($CDCl_3$, 125 MHz).

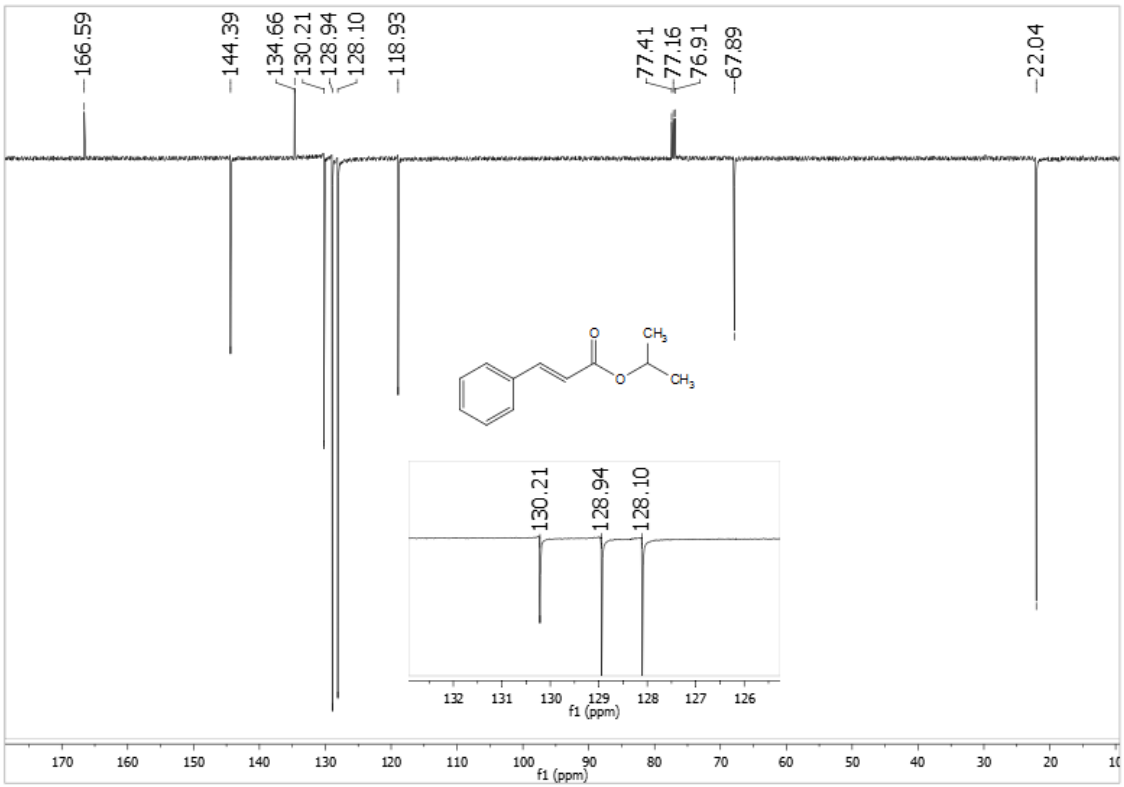
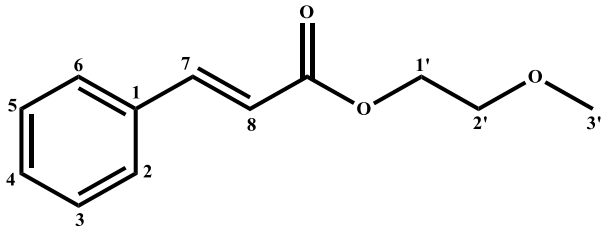


Figura 64. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de isopropila (**4**), ($CDCl_3$, 125 MHz).

8.1.5. Cinamato de 2-metóxi-etila (5)



Óleo amarelo; rendimento 50,7% (86,2 mg; 0,42 mmol); TLC (8:2 hexano/acetado de etila), R_f = 0,48. IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3063 (C-H $sp^2_{AROMÁTICO}$), 3032 (C-H sp^2_{ALCENO}), 2930 (C-H sp^3), 1715 (C=$O_{ÉSTER}$), 1638 (C=C_{ALCENO}), 1578 e 1451 (C=$C_{AROMÁTICO}$), 1312 e 1173 (C-$O_{ÉSTER}$), 768 (C-$H_{AROMÁTICO}$); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,71 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,52 – 7,49 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,37 – 7,36 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 6,48 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 4,36 (*t*, *J* = 4,8 Hz, 2H, H-1'); 3,66 (*t*, *J* = 4,8 Hz, 2H, H-2'); 3,41 (*s*, 3H, H-3'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 167,01 (C=O); 145,19 (C-7); 134,43 (C-1); 130,39 (C-4); 128,95 (C-3, C-5); 128,17 (C-2, C-6); 117,87 (C-8); 70,63 (C-1'); 63,61 (C-2'); 59,09 (C-3'), (IRANPOOR et al., 2016).

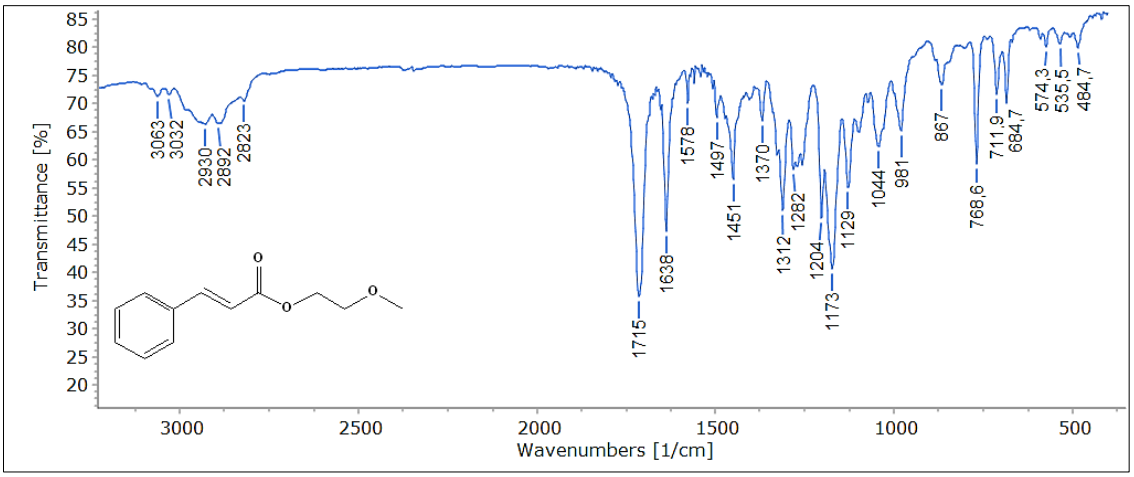


Figura 65. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 2-metóxi-etila (**5**).

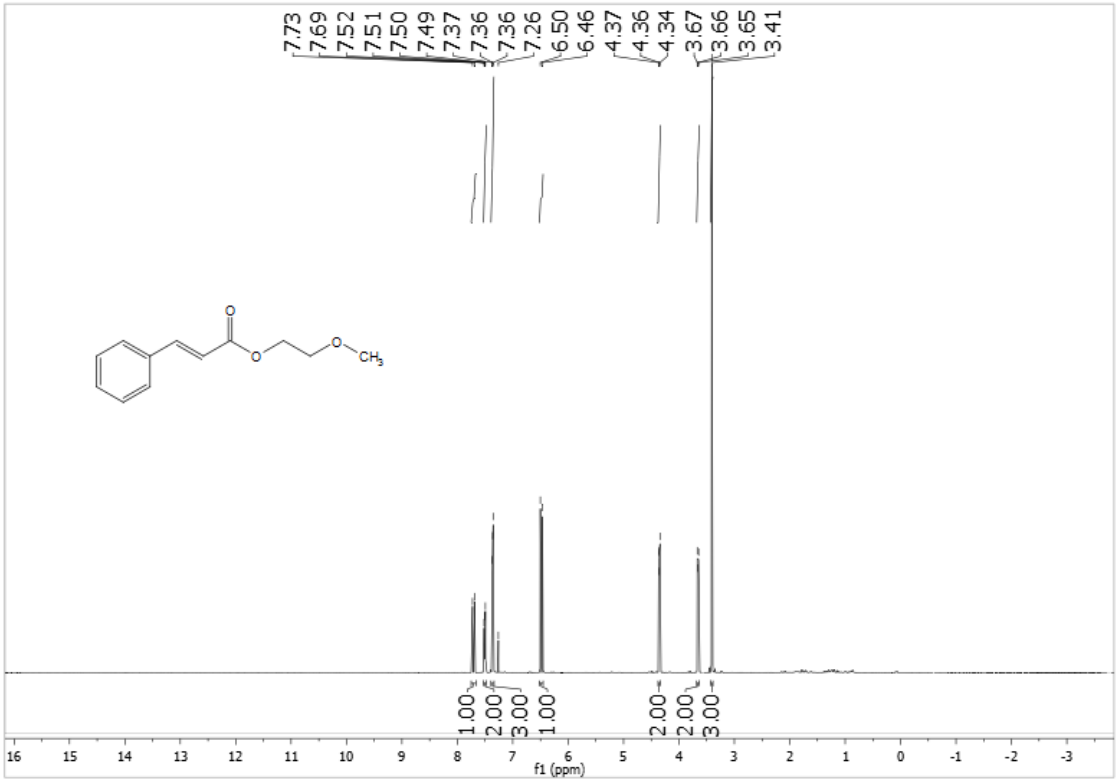


Figura 66. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 2-metóxi-etila (**5**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

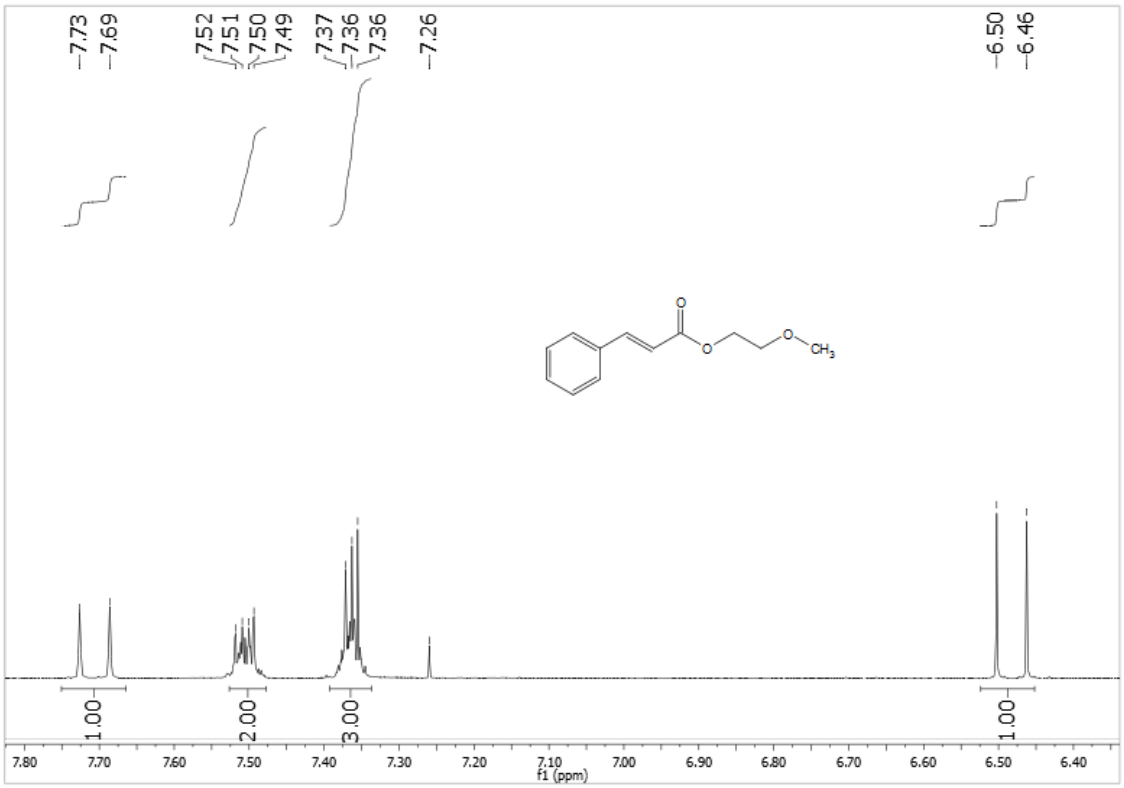


Figura 67. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 2-metóxi-etila (**5**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

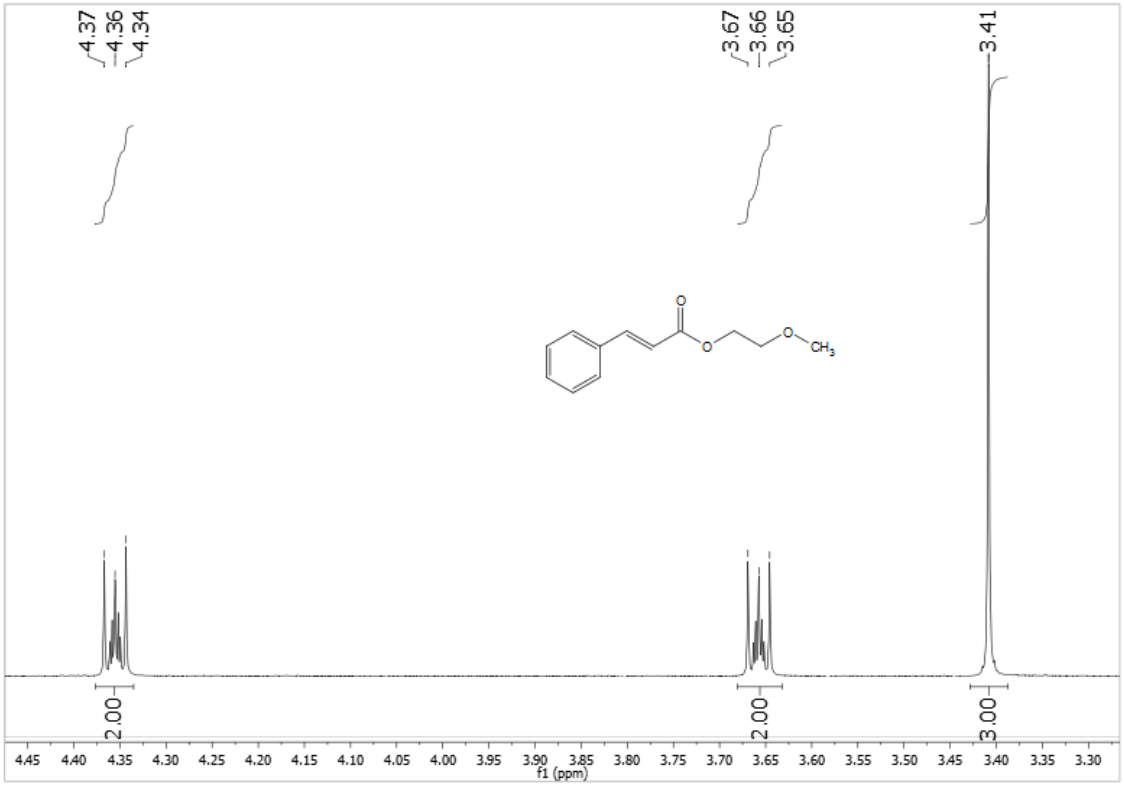


Figura 68. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 2-metóxi-etila (**5**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

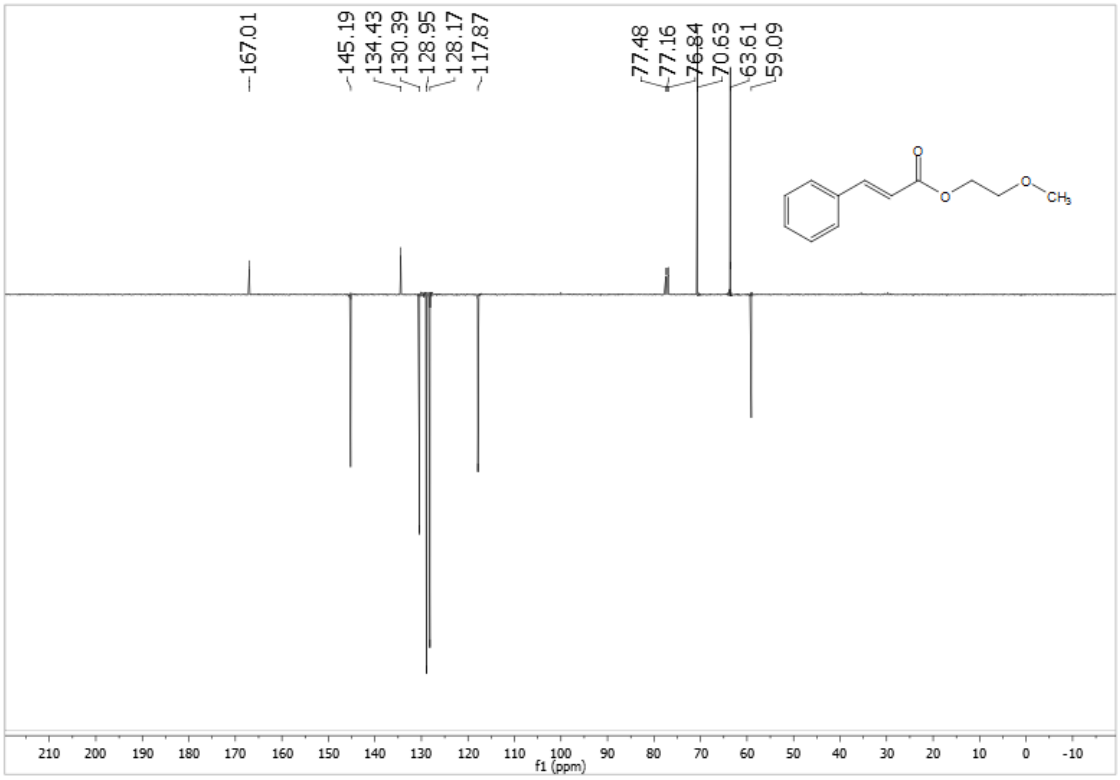


Figura 69. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 2-metóxi-etila (**5**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

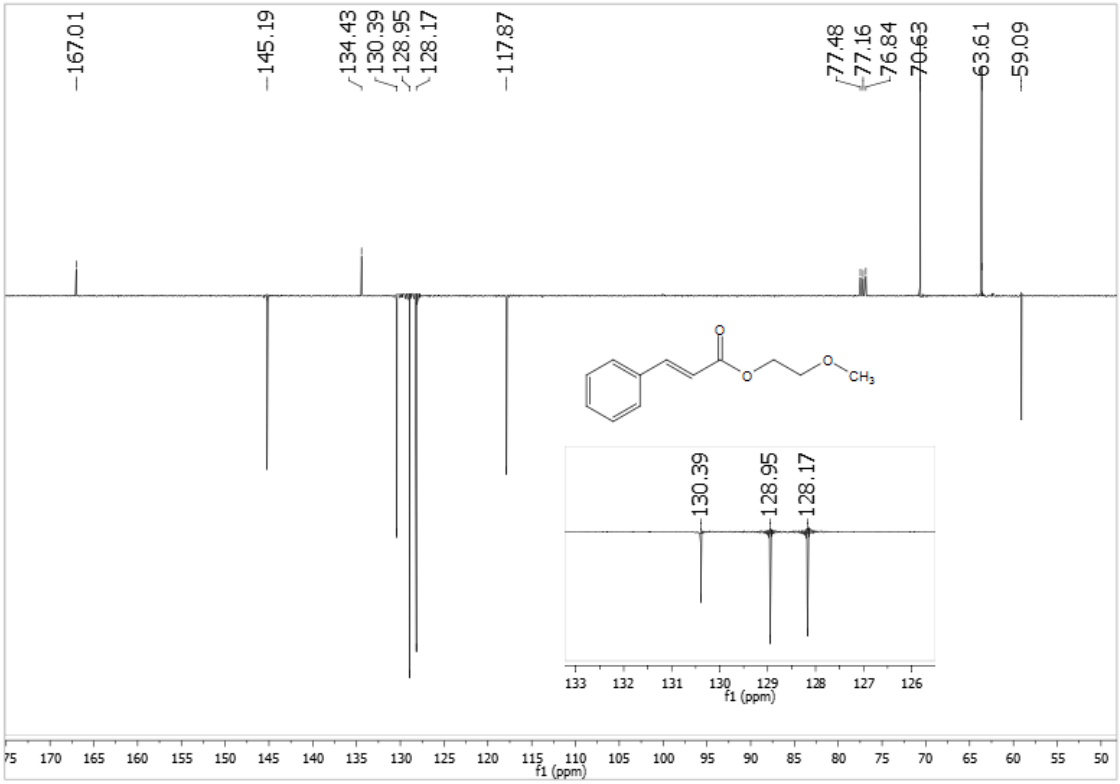
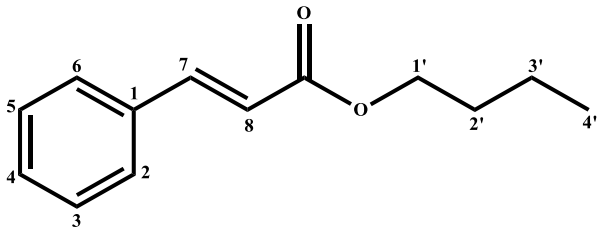


Figura 70. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 2-metóxi-etila (**5**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

8.1.6. Cinamato de butila (6)



Óleo amarelo; rendimento 89,3% (153,8 mg; 0,75 mmol); TLC (95:5 hexano/acetado de etila), R_f = 0,58. IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3063 (C-H $sp^2_{AROMÁTICO}$), 3030 (C-H sp^2_{ALCENO}), 2961 (C-H sp^3), 1714 (C=$O_{ÉSTER}$), 1639 (C=C_{ALCENO}), 1579 e 1451 (C=$C_{AROMÁTICO}$), 1311 e 1172 (C-$O_{ÉSTER}$), 768 (C-$H_{AROMÁTICO}$), (NARASIMHAN et al., 2004); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,69 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,54 – 7,51 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,39 – 7,37 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 6,44 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 4,21 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 2H, H-1'); 1,70 (*quint*, *J* = 6,8 Hz, 2H, H-2'); 1,44 (*sex*, *J* = 7,2 Hz 2H, H-3'); 0,97 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 3H, H-4'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 167,21 (C=O); 144,66 (C-7); 134,60 (C-1); 130,31 (C-4); 128,93 (C-3, C-5); 128,11 (C-2, C-6); 118,40 (C-8); 64,46 (C-1'); 30,88 (C-2'); 19,32 (C-3'); 13,86 (C-4'), (JAKOVETIĆ et al, 2013).

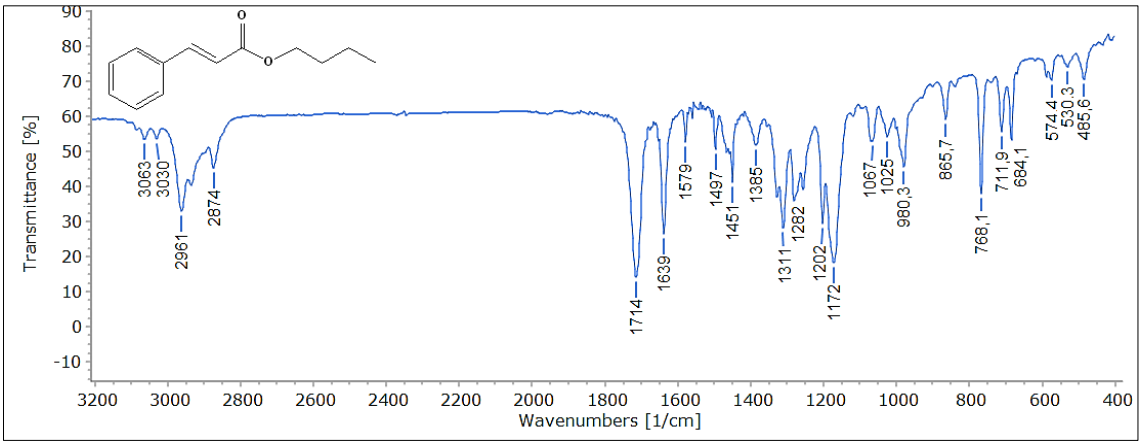


Figura 71. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de butila (**6)**.

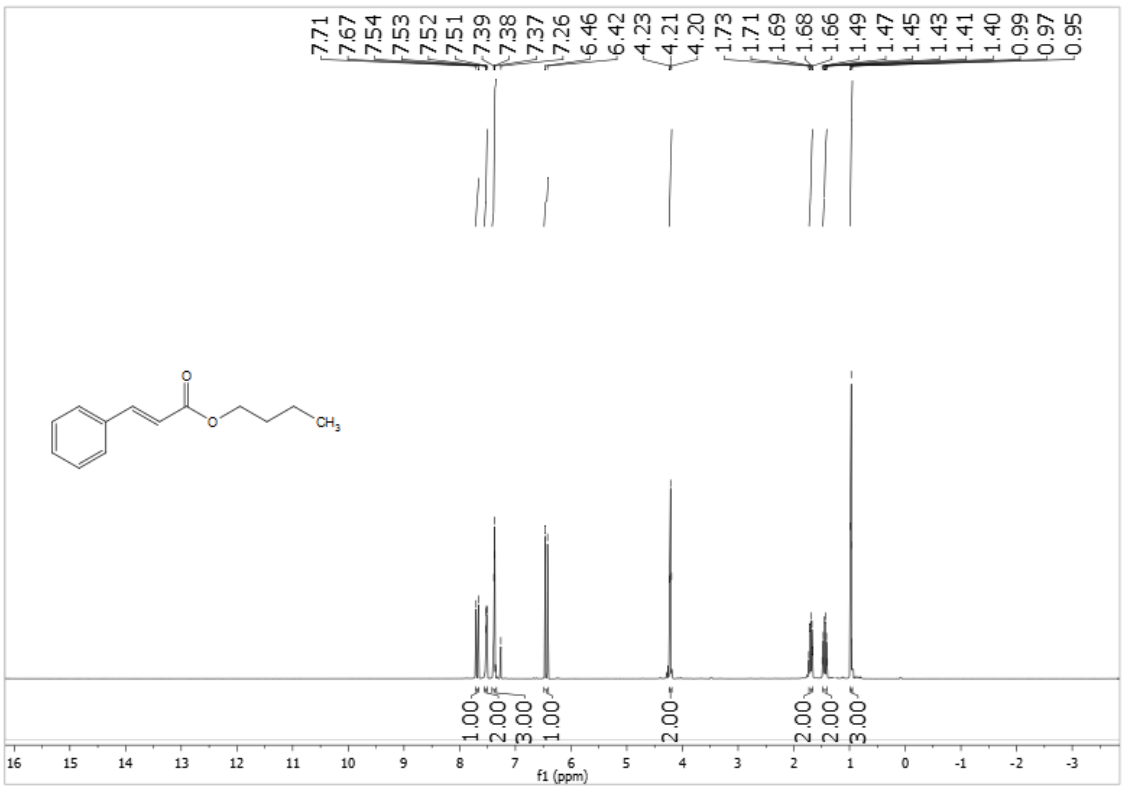


Figura 72. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de butila (**6**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

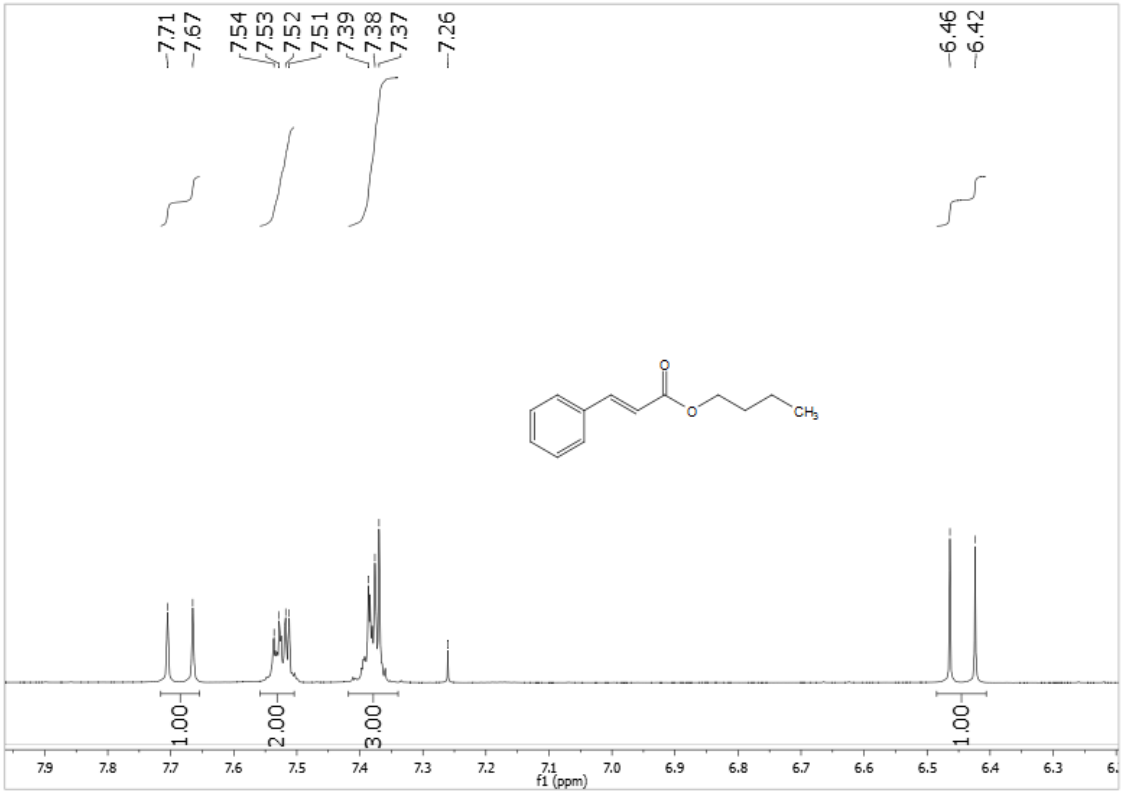


Figura 73. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de butila (**6**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

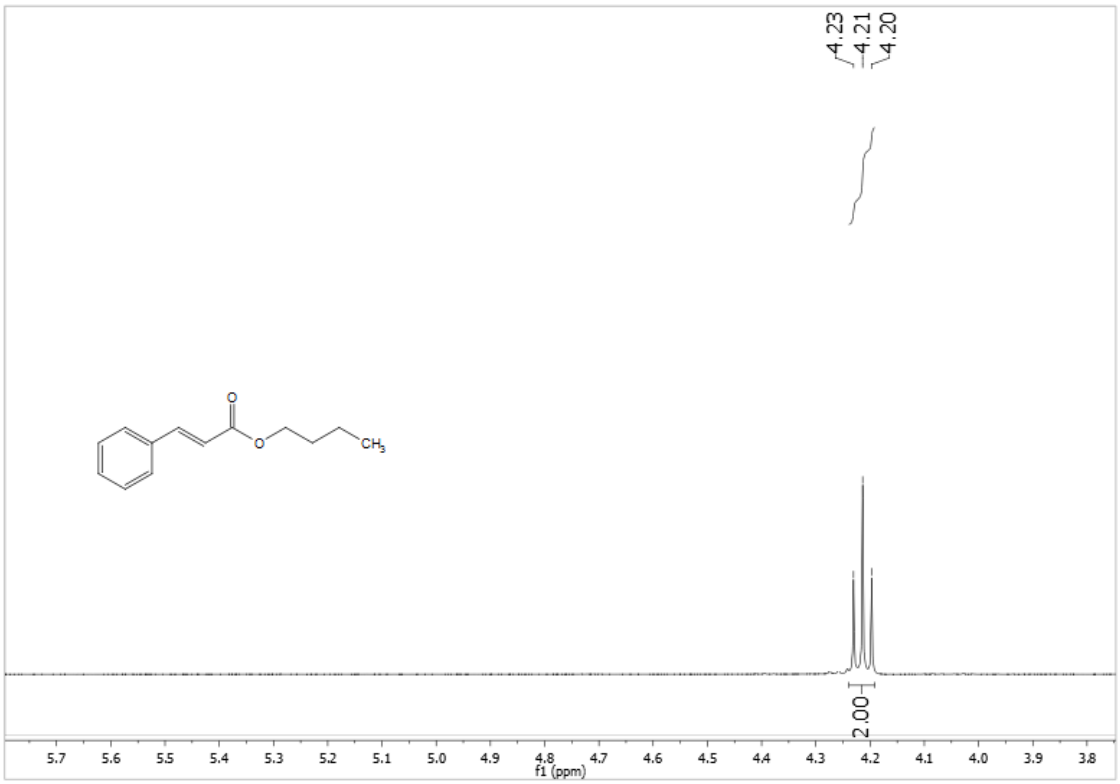


Figura 74. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de butila (**6**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

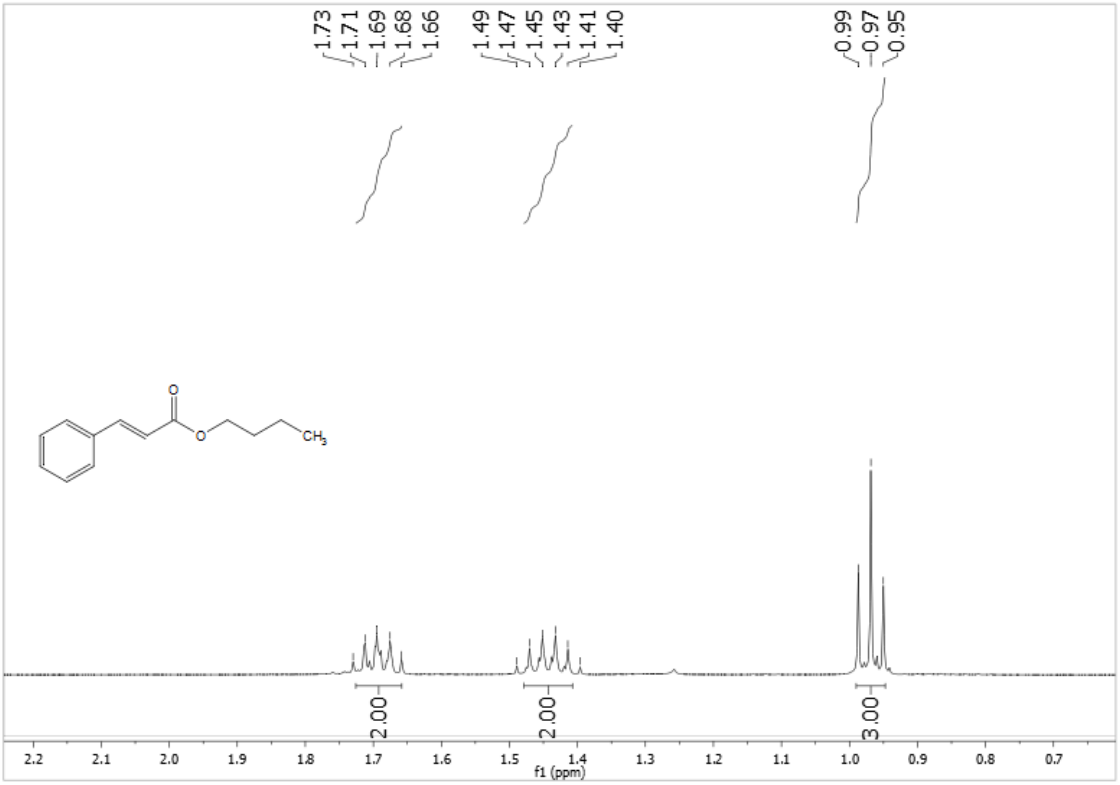


Figura 75. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de butila (**6**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

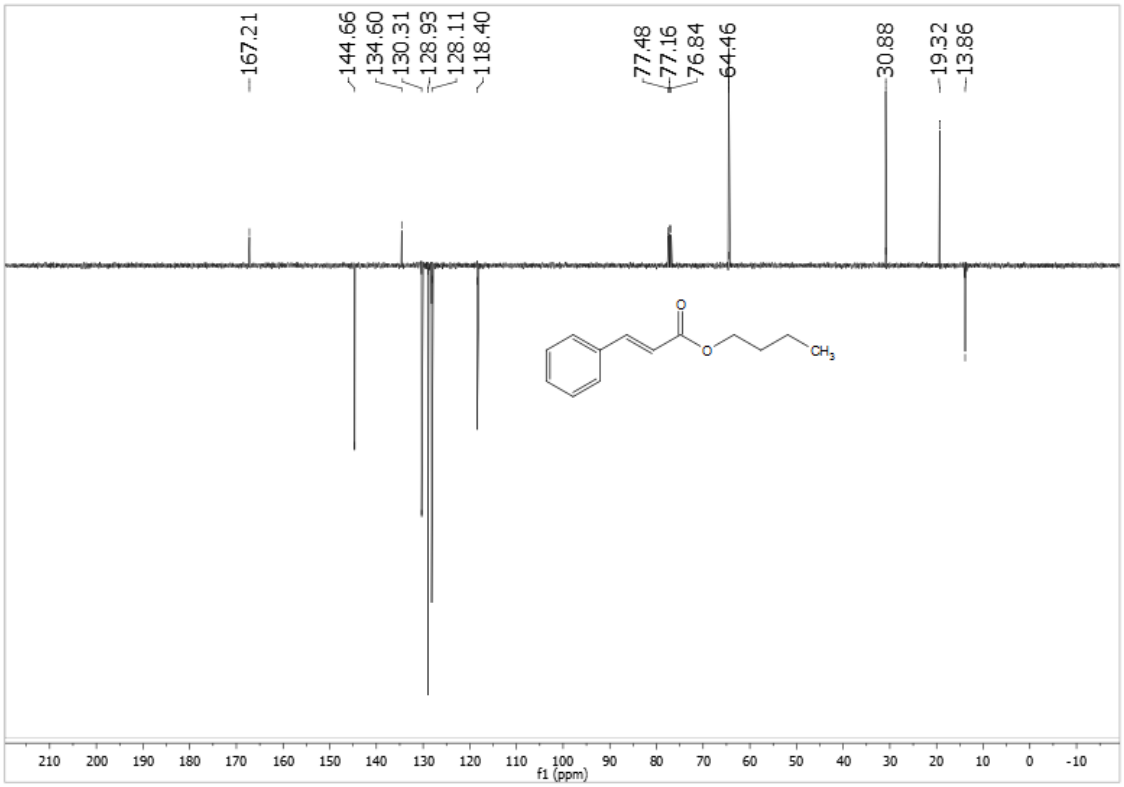


Figura 76. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de butila (**6**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

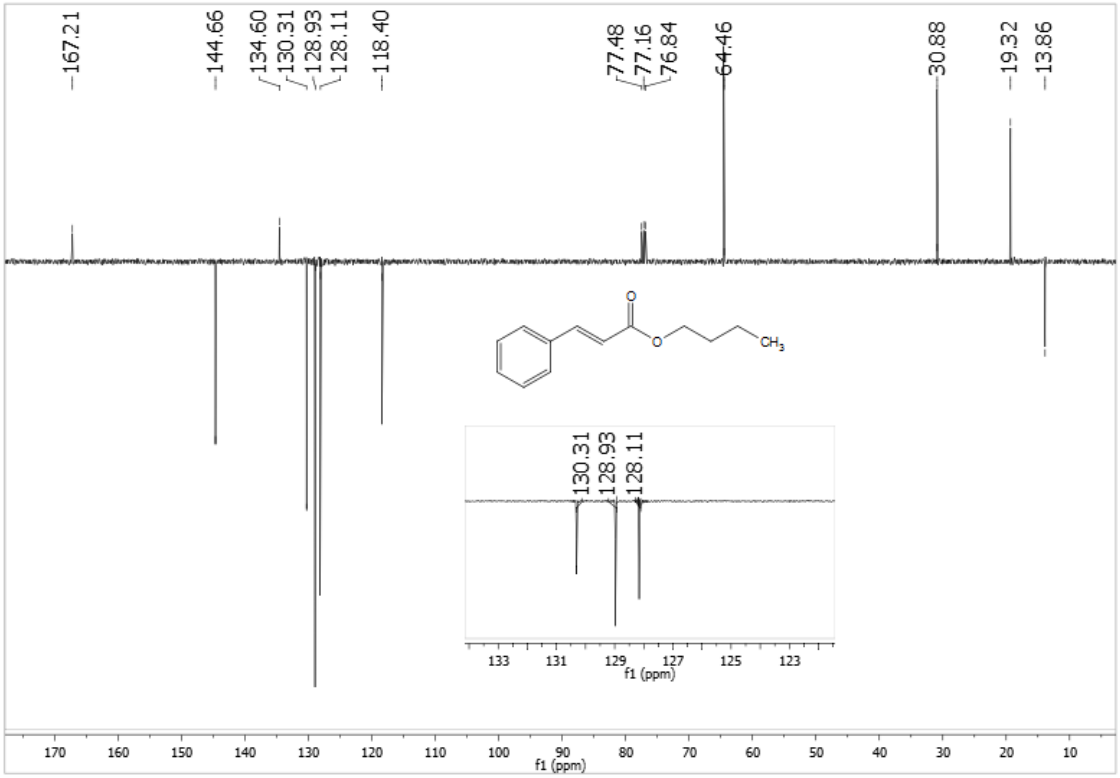
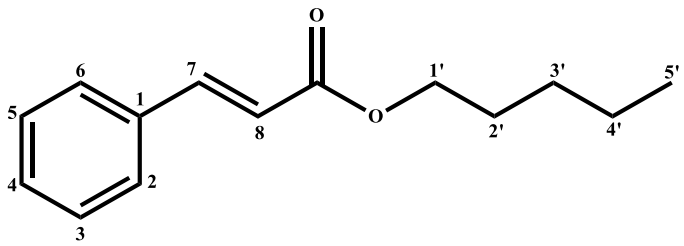


Figura 77. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de butila (**6**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

8.1.7. Cinamato de pentila (7)



Óleo amarelo; rendimento 68,9% (126,9 mg; 0,58 mmol); TLC (95:5 hexano/acetado de etila), R_f = 0,58. IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3065 (C-H sp^2 AROMÁTICO), 3032 (C-H sp^2 ALCENO), 2959 (C-H sp^3), 1714 (C=O ÉSTER), 1639 (C=C ALCENO), 1579 e 1450 (C=C AROMÁTICO), 1311 e 1171 (C-O ÉSTER), 767 (C-H AROMÁTICO); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,69 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,54 – 7,51 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,38 – 7,37 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 6,44 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 4,20 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 2H, H-1'); 1,71 (*quint*, *J* = 6,8 Hz, 2H, H-2'); 1,41 – 1,36 (*m*, 4H, H-3', H-4'); 0,93 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 3H, H-5'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 167,18 (C=O); 144,64 (C-7); 134,52 (C-1); 130,29 (C-4); 128,96 (C-3, C-5); 128,14 (C-2, C-6); 118,40 (C-8); 64,81 (C-1'); 28,53 (C-2'); 28,23 (C-3'); 22,42 (C-4'); 14,10 (C-5'), (IRANPOOR et al., 2016).

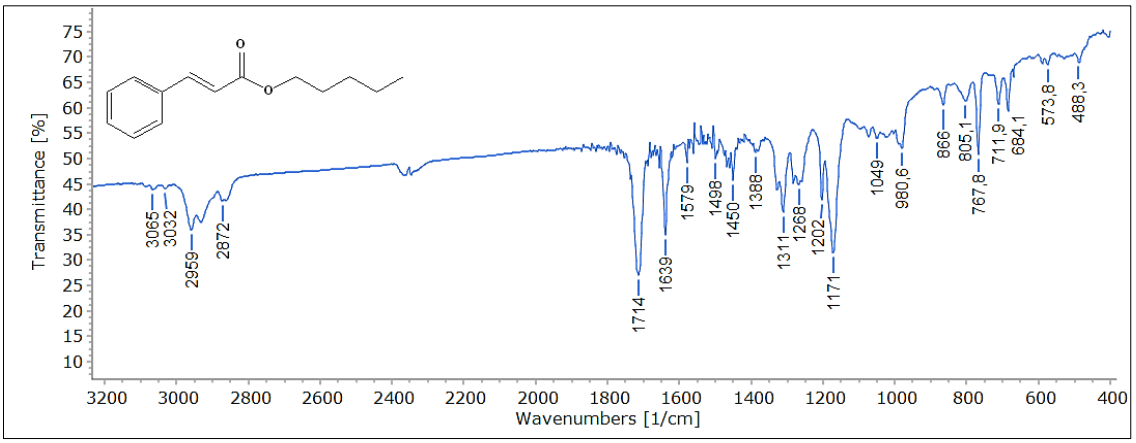


Figura 78. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de pentila (**7**).

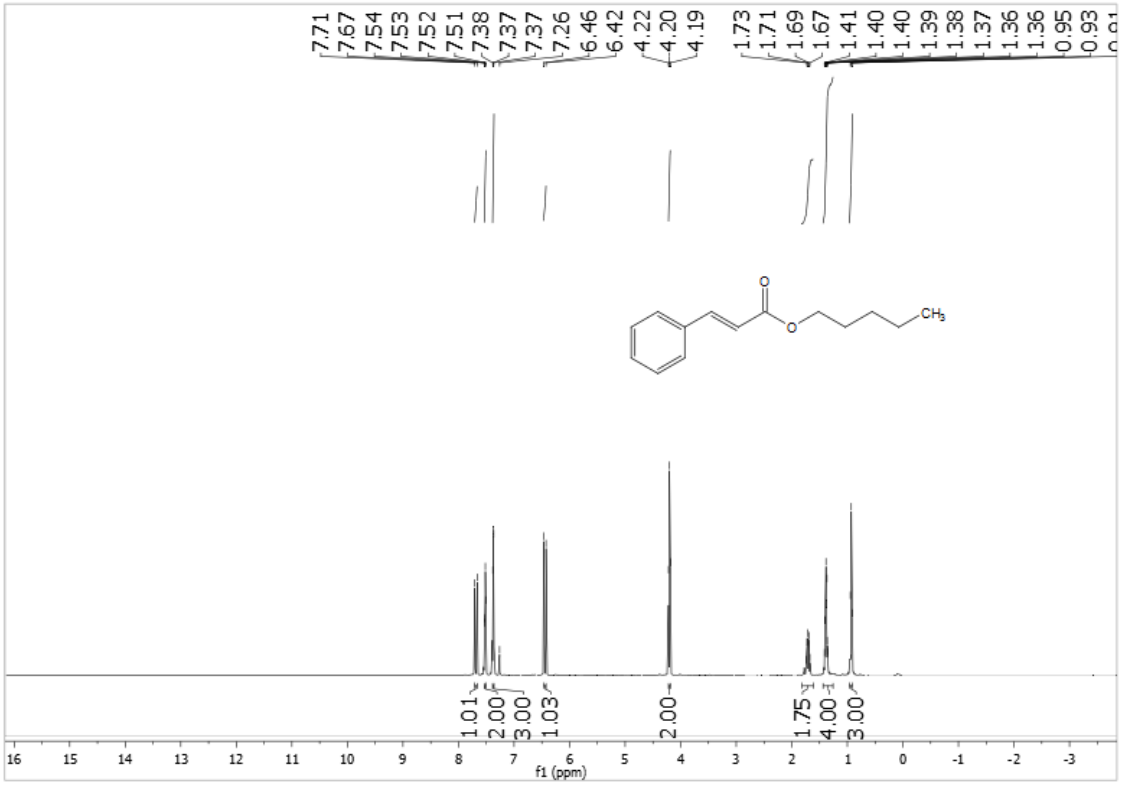


Figura 79. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de pentila (**7**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

Figura 80. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de pentila (**7**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

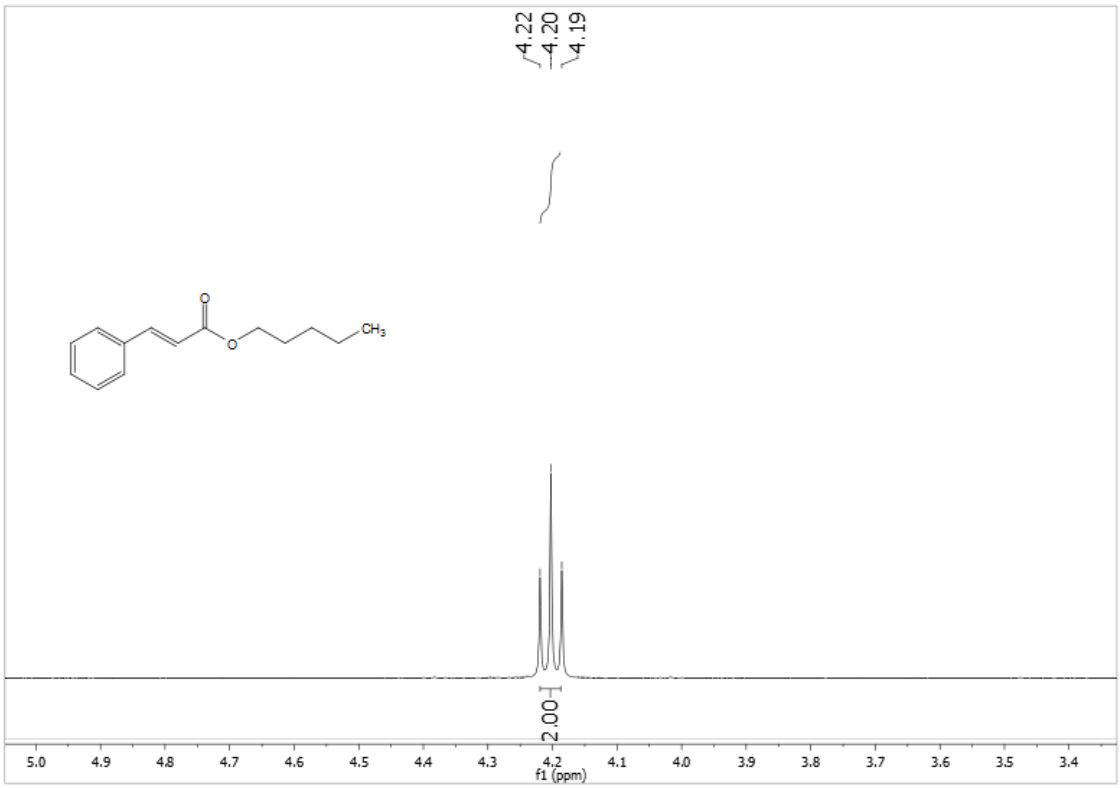


Figura 81. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de pentila (**7**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

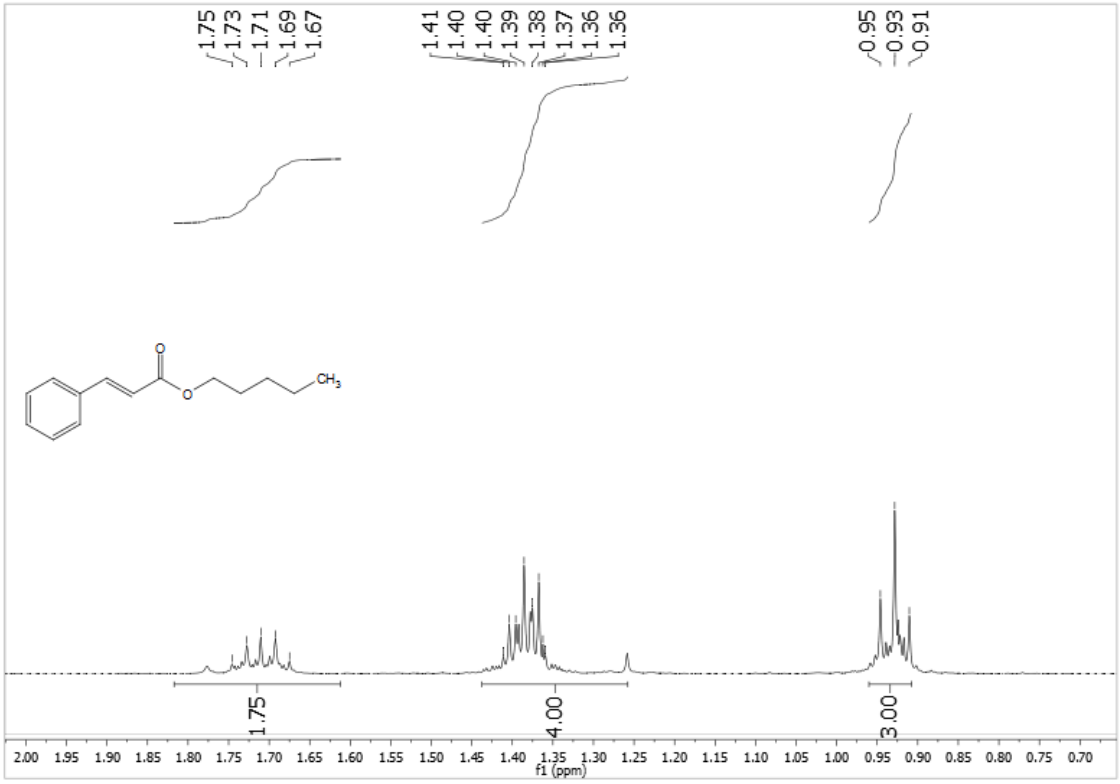


Figura 82. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de pentila (**7**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

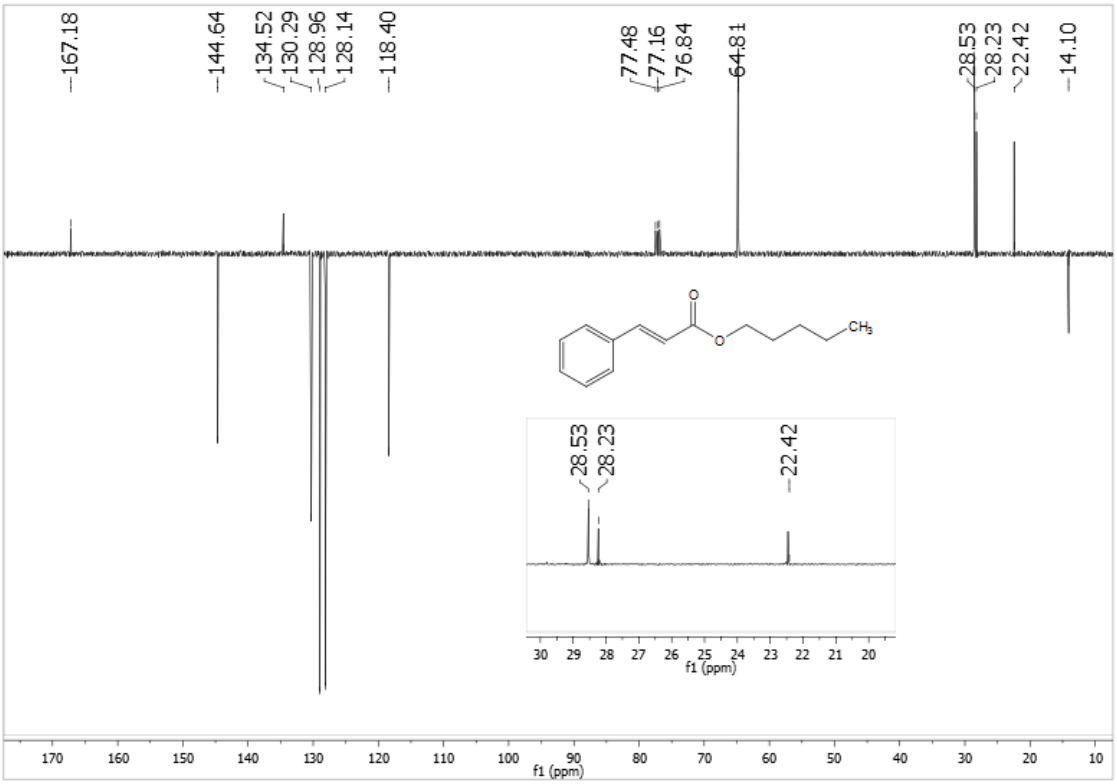
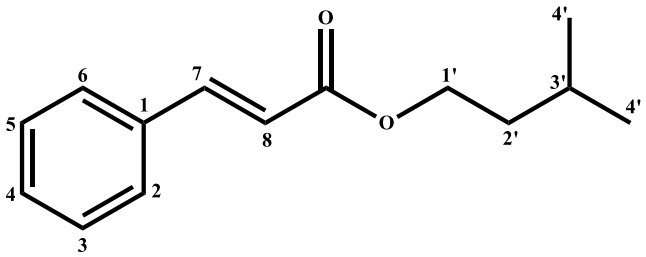


Figura 83. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de pentila (**7**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

8.1.8. Cinamato de isopentila (8)



Óleo amarelo; rendimento 76,1% (140,2 mg; 0,64 mmol); TLC (95:5 hexano/acetado de etila), R_f = 0,58. IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3064 (C-H $sp^2_{AROMÁTICO}$), 3034 (C-H sp^2_{ALCENO}), 2960 (C-H sp^3), 1714 ($C{=}O_{ÉSTER}$), 1639 ($C{=}C_{ALCENO}$), 1579 e 1451 ($C{=}C_{AROMÁTICO}$), 1311 e 1168 ($C\text{-}O_{ÉSTER}$), 767 ($C\text{-}H_{AROMÁTICO}$); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,68 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,53 – 7,51 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,38 – 7,36 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 6,44 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 4,24 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 2H, H-1'); 1,80 – 1,70 (*m*, 1H, H-3'); 1,60 (*q*, *J* = 6,8 Hz, 2H, H-2'); 0,96 (*d*, *J* = 6,4 Hz, 6H, H-4'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 167,17 (C=O); 144,65 (C-7); 134,57 (C-1); 130,25 (C-4); 128,97 (C-3, C-5); 128,14 (C-2, C-6); 118,30 (C-8); 63,28 (C-1'); 37,55 (C-2'); 25,22 (C-3'); 22,63 (C-4'), (LUTJEN et al., 2018).

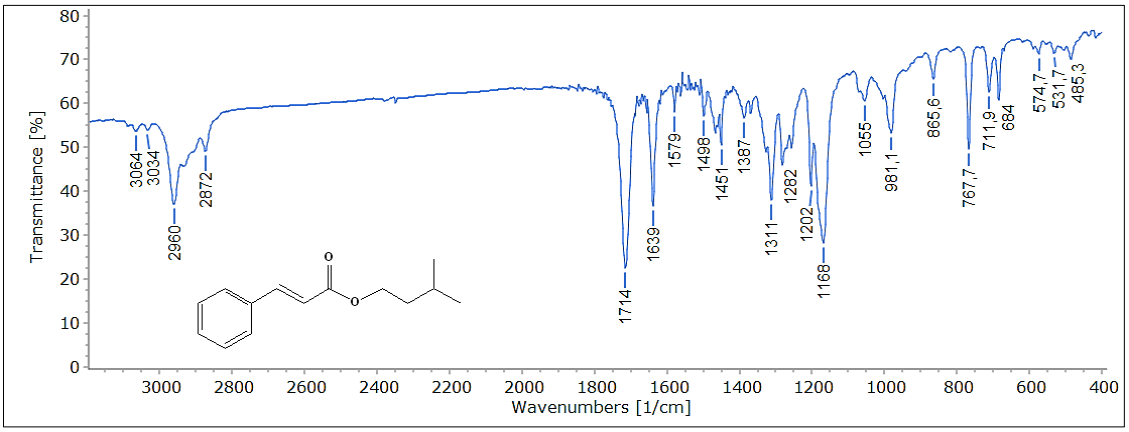


Figura 84. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de isopentila (**8**).

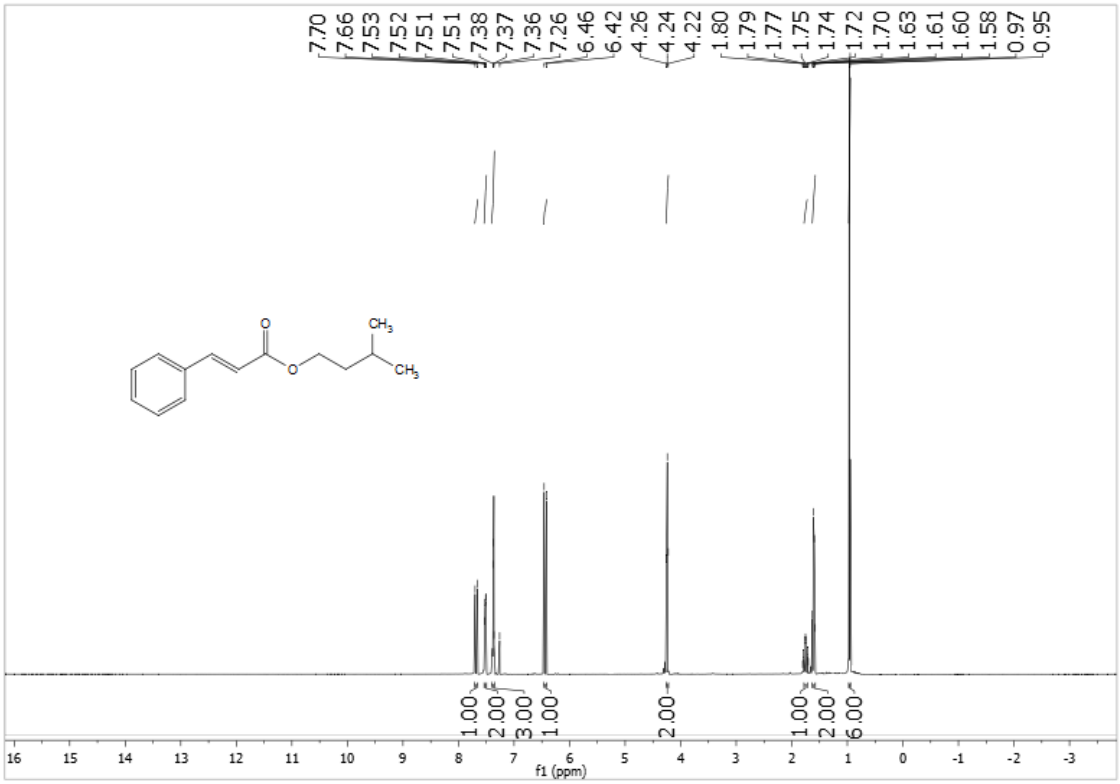


Figura 85. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de isopentila (**8**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

Figura 86. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de isopentila (**8**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

Figura 87. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de isopentila (**8**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

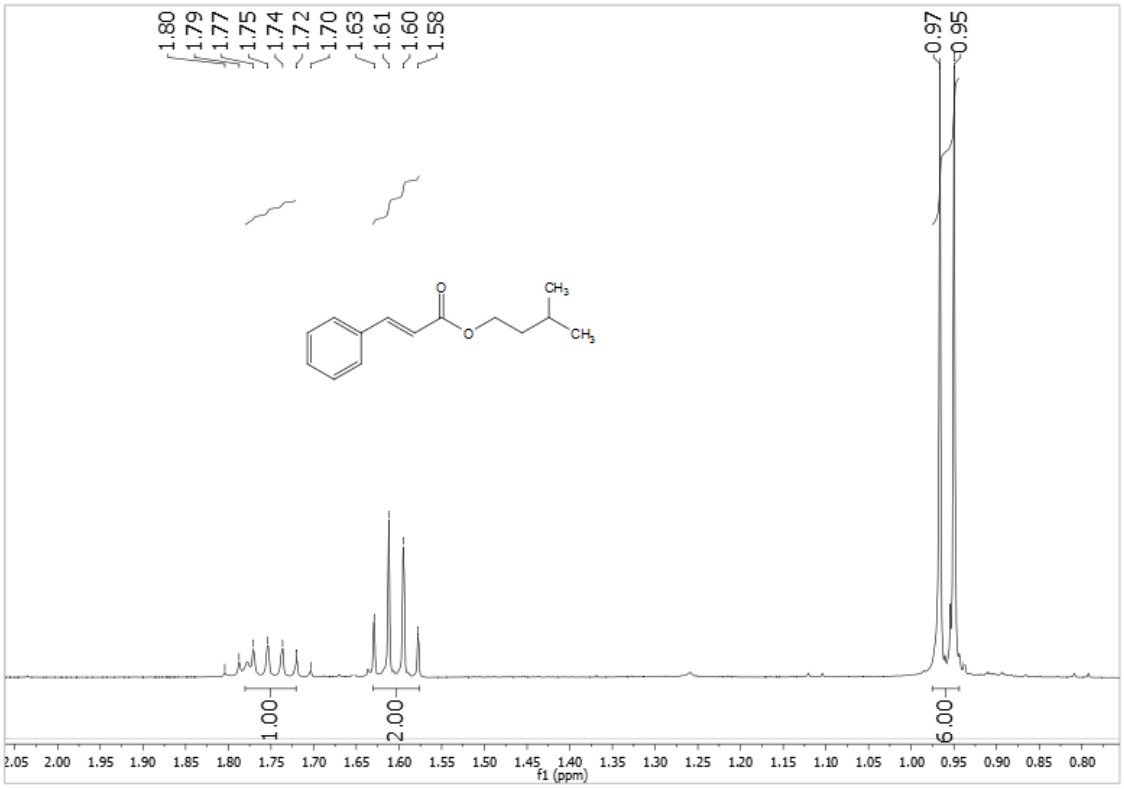


Figura 88. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de isopentila (**8**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

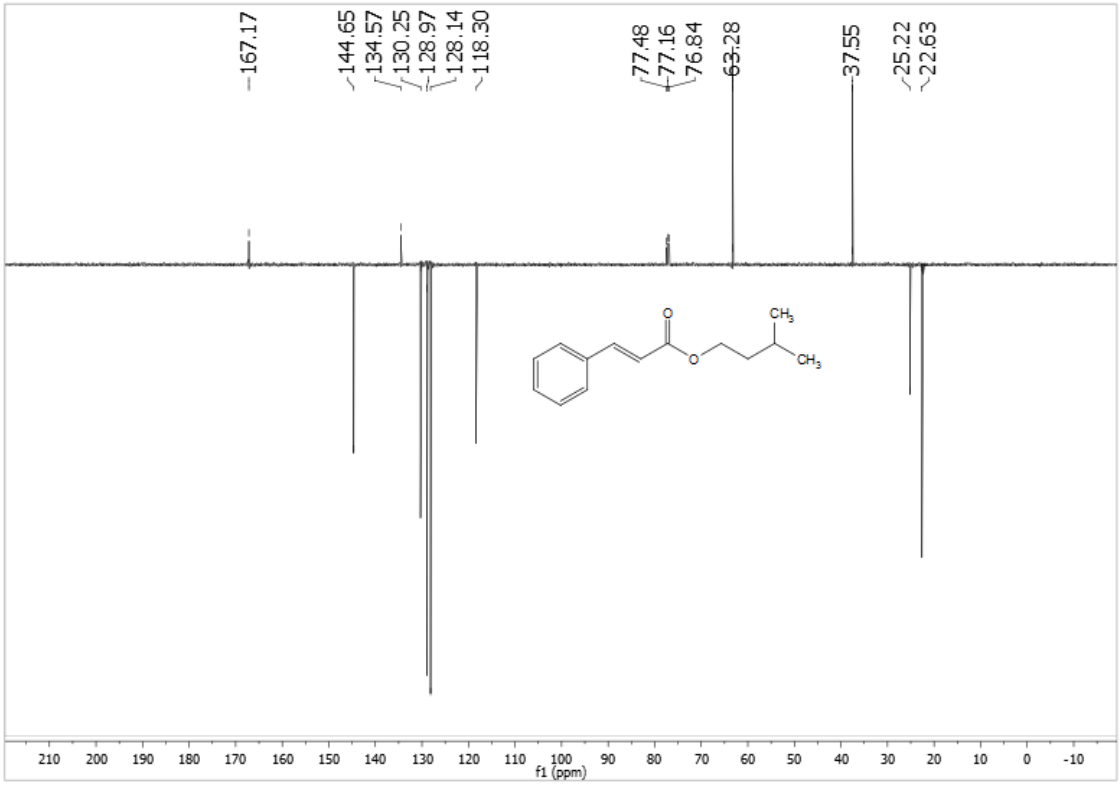


Figura 89. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de isopentila (**8**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

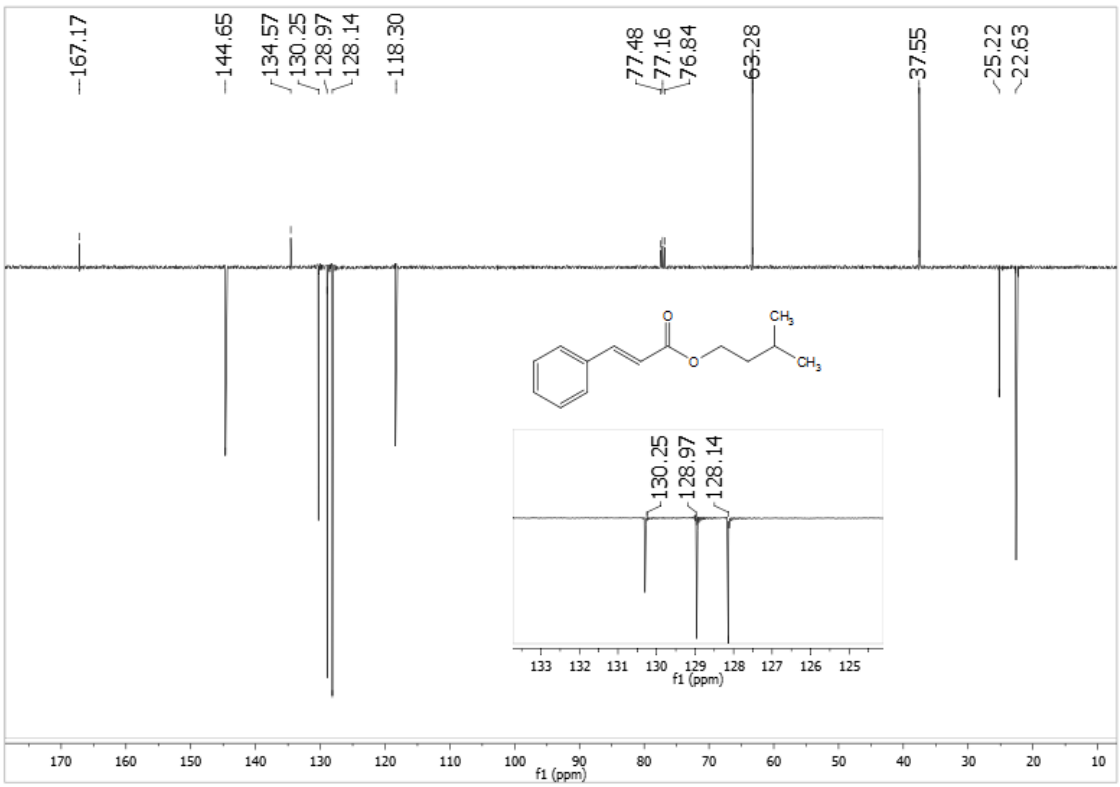
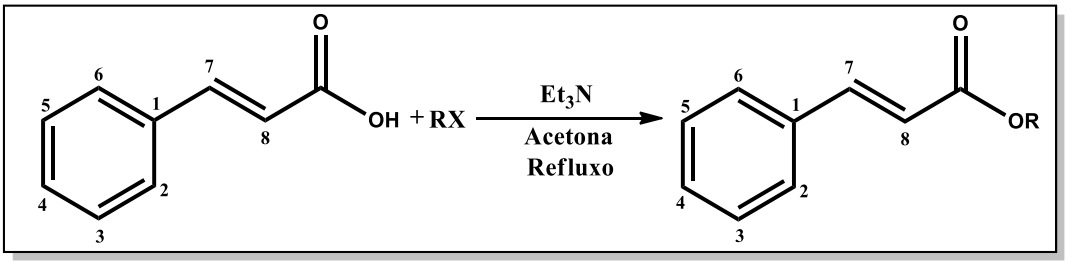


Figura 90. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de isopentila (**8**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

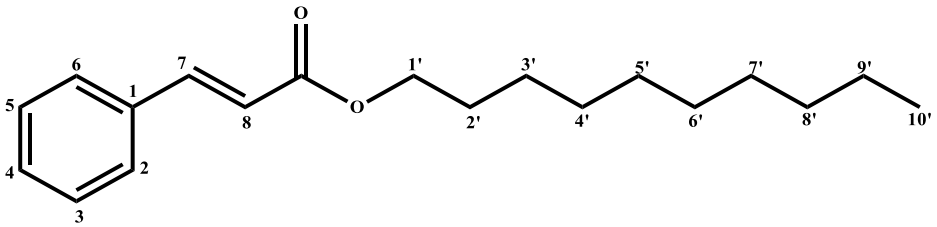
8.2. Preparação dos ésteres 9–16



Composto	R	Nome do composto	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)
9	$C_{10}H_{21}$	Cinamato de decila	24 horas	67,0 %
10	C_7H_6Cl	Cinamato de 4-cloro-benzila	24 horas	66,2 %
11	C_7H_6Br	Cinamato de 4-bromo-benzila	24 horas	40,9 %
12	C_9H_{11}	Cinamato de 3,5-dimetil-benzila	24 horas	47,3 %
13	$C_8H_6F_3S$	Cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila	24 horas	42,0 %
14	$C_8H_6F_3$	Cinamato de 3-metiltriflúor-benzila	24 horas	56,9 %
15	$C_{13}H_9$	Cinamato de 2-metil-naftaleno	24 horas	34,7 %
16	C_8H_9O	Cinamato de 4-hidróxi-fenetila	48 horas	21,4 %

Em um balão de 100 mL, o ácido cinâmico (0,2 g; 1,35 mmol), foi dissolvido em 16,4 mL de acetona anidra. À solução foi adicionada 0,75 mL de trietilamina (5,4 mmol) e o haleto (1,39 mmol). O balão foi acoplado a um condensador de refluxo e colocado em um banho de óleo. A mistura reacional foi aquecida sob refluxo com agitação magnética, durante cerca de 24–48 horas, até o consumo do material de partida, monitorados por CCDA. Com a formação do produto, o solvente foi parcialmente evaporado sob pressão reduzida. A solução obtida foi transferida para um funil de separação. No funil, adicionou-se 20 mL de água destilada e fez a extração com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas resultantes foram reunidas, lavadas com água destilada (3 x 10 mL), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada todo o solvente com auxílio da pressão reduzida. O resíduo foi então purificado por meio de uma coluna cromatográfica em sílica gel 60, utilizando como eluentes o hexano e o acetato de etila, em gradiente crescente de polaridade (BOECK et al., 2005; LI et al., 2012).

8.2.1. Cinamato de decila (9)



Óleo incolor; rendimento 67,0% (260,7 mg; 0,90 mmol); TLC (95:5 hexano/acetado de etila), R_f = 0,62. IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3062 (C-H sp^2 AROMÁTICO), 3029 (C-H sp^2 ALCENO), 2926 (C-H sp^3), 1715 (C=O ÉSTER), 1639 (C=C ALCENO), 1579 e 1450 (C=C AROMÁTICO), 1310 e 1169 (C-O ÉSTER), 767 (C-H AROMÁTICO); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,69 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,54 – 7,51 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,39 – 7,37 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 6,45 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 4,20 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 2H, H-1'); 1,71 (*quint*, *J* = 6,8 Hz, 2H, H-2'); 1,28 (*m*, 14H, H-3', H-4', H-5', H-6', H-7', H-8', H-9'); 0,88 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 3H, H-10'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 167,21 (C=O); 144,66 (C-7); 134,61 (C-1); 130,31 (C-4); 128,96 (C-3, C-5); 128,16 (C-2, C-6); 118,43 (C-8); 64,81 (C-1'); 31,98 (C-2'); 29,66 (C-3'); 29,66 (C-4'); 29,43 (C-5'); 29,41 (C-6'); 28,86 (C-7'); 26,06 (C-8'); 22,80 (C-9'); 14,18 (C-10'), (IRANPOOR et al., 2016).

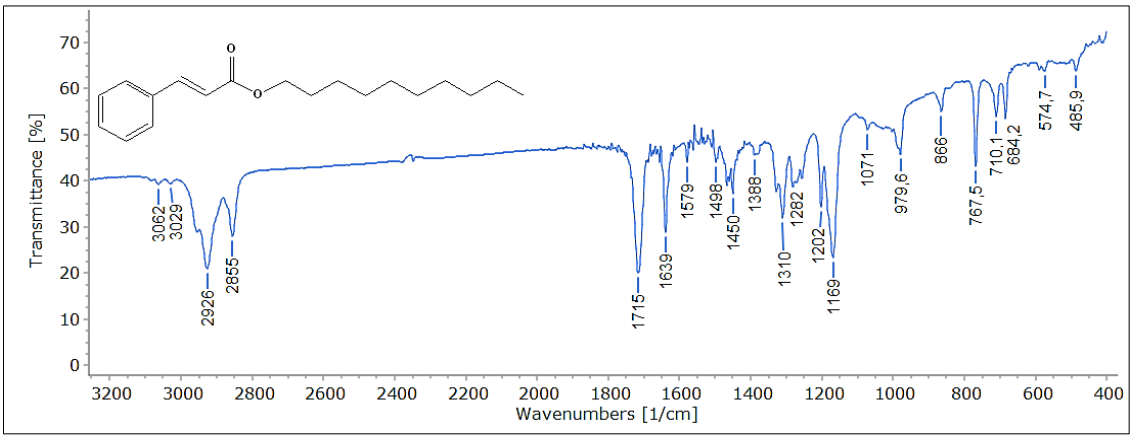


Figura 91. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de decila (**9**).

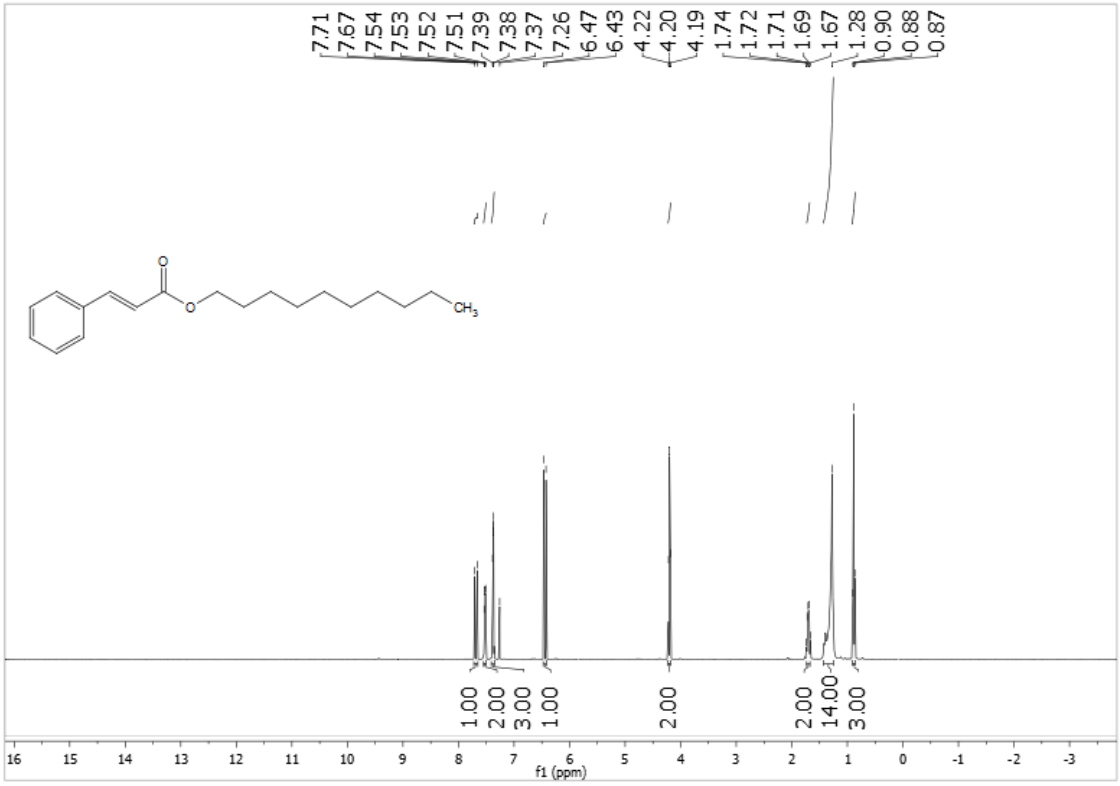


Figura 92. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de decila (**9**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

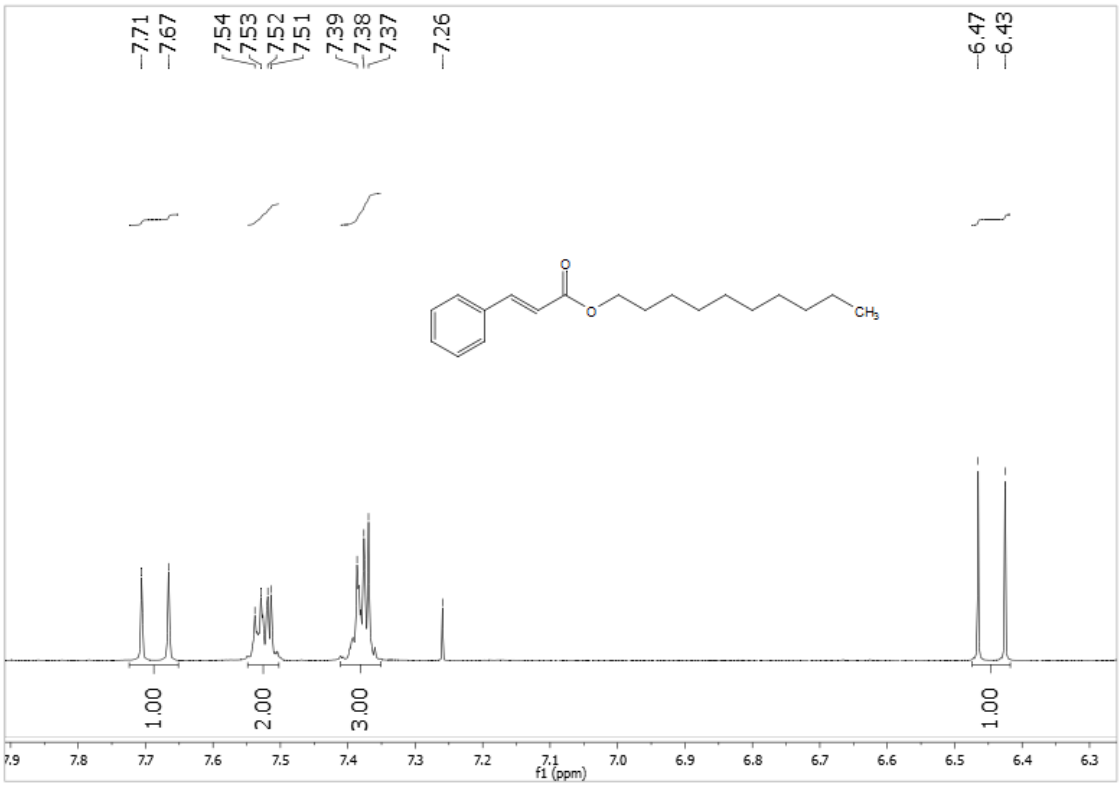


Figura 93. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de decila (**9**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

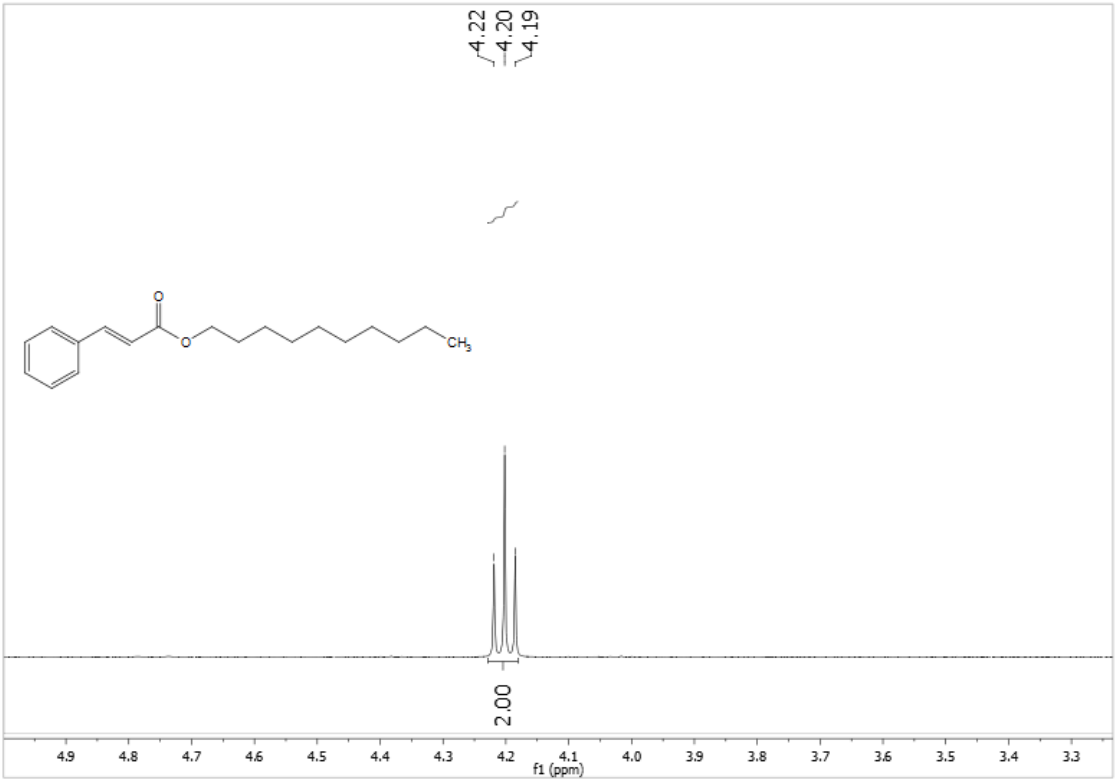


Figura 94. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de decila (**9**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

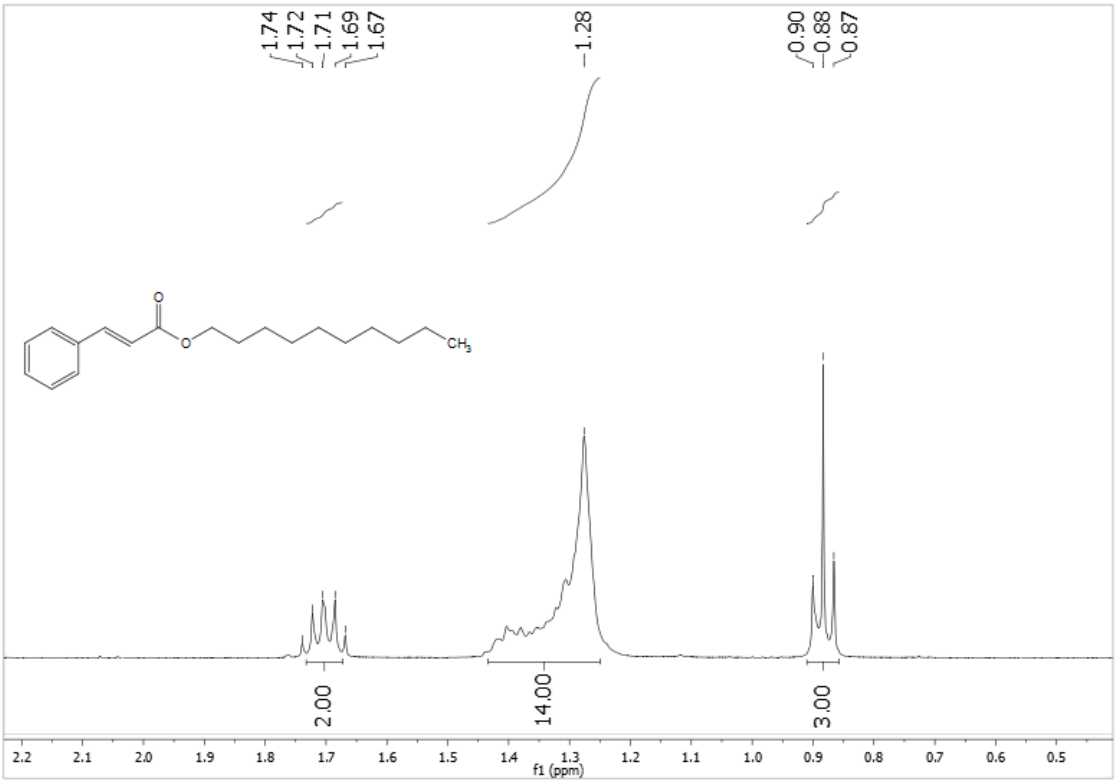


Figura 95. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de decila (**9**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

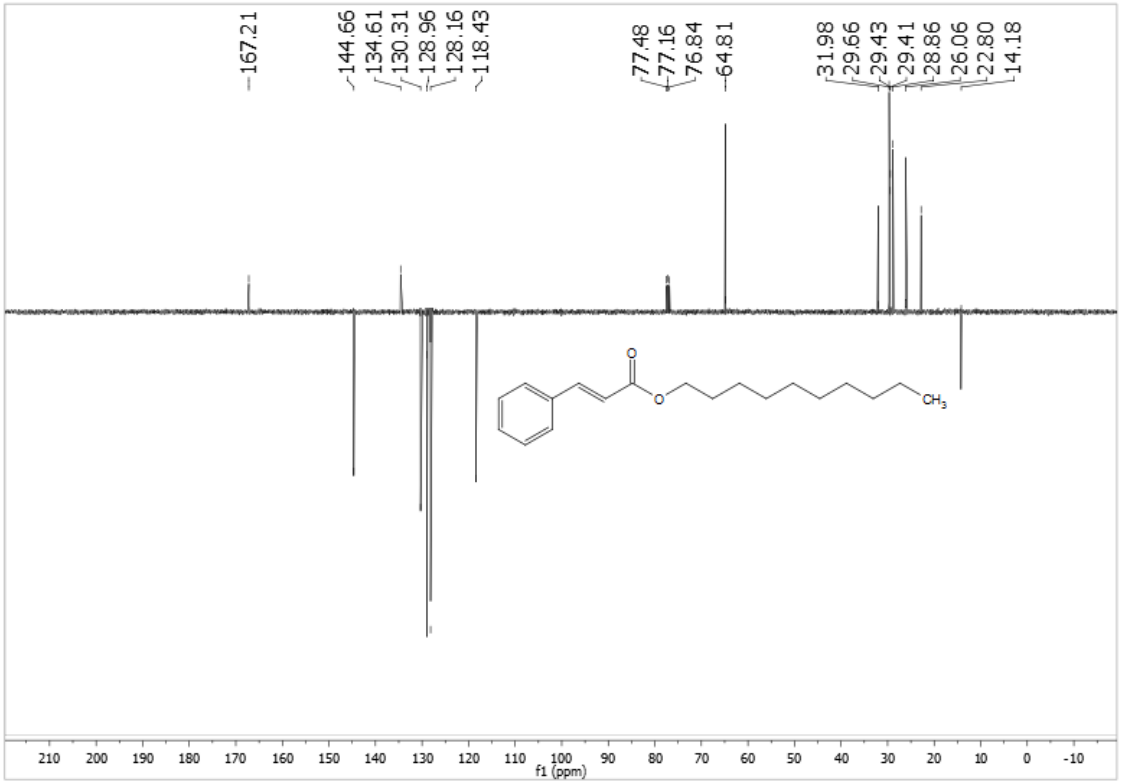


Figura 96. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de decila (**9**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

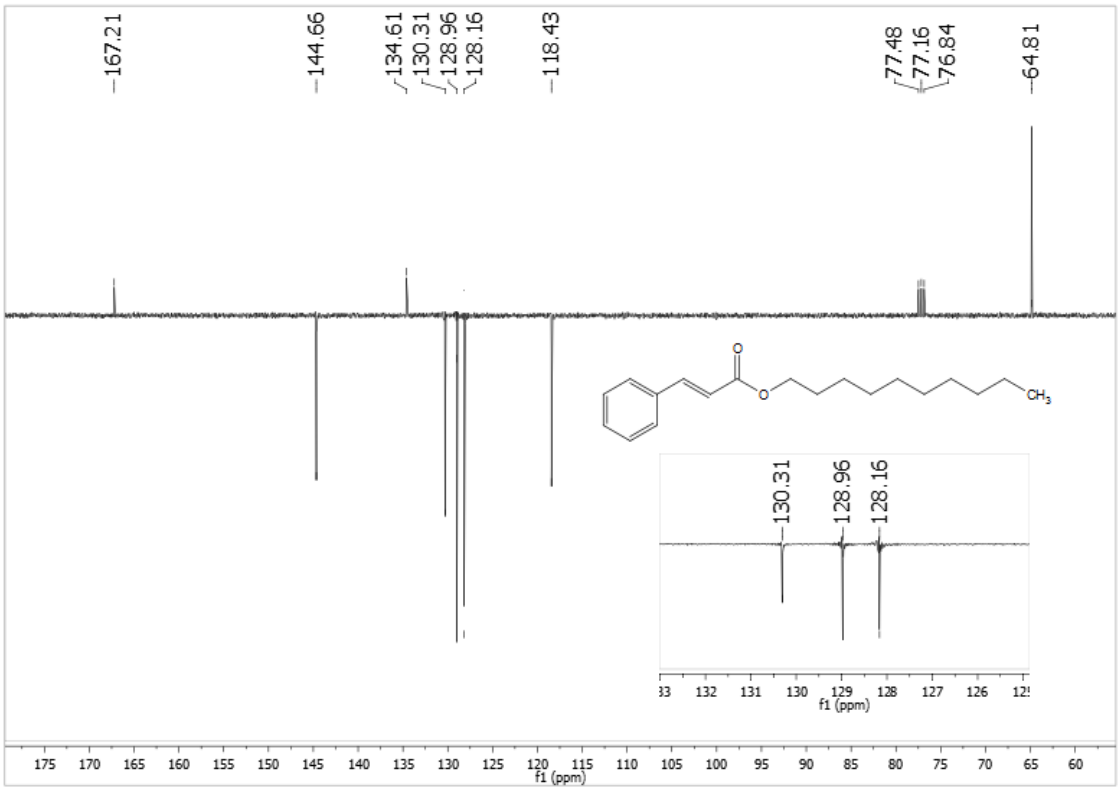


Figura 97. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de decila (**9**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

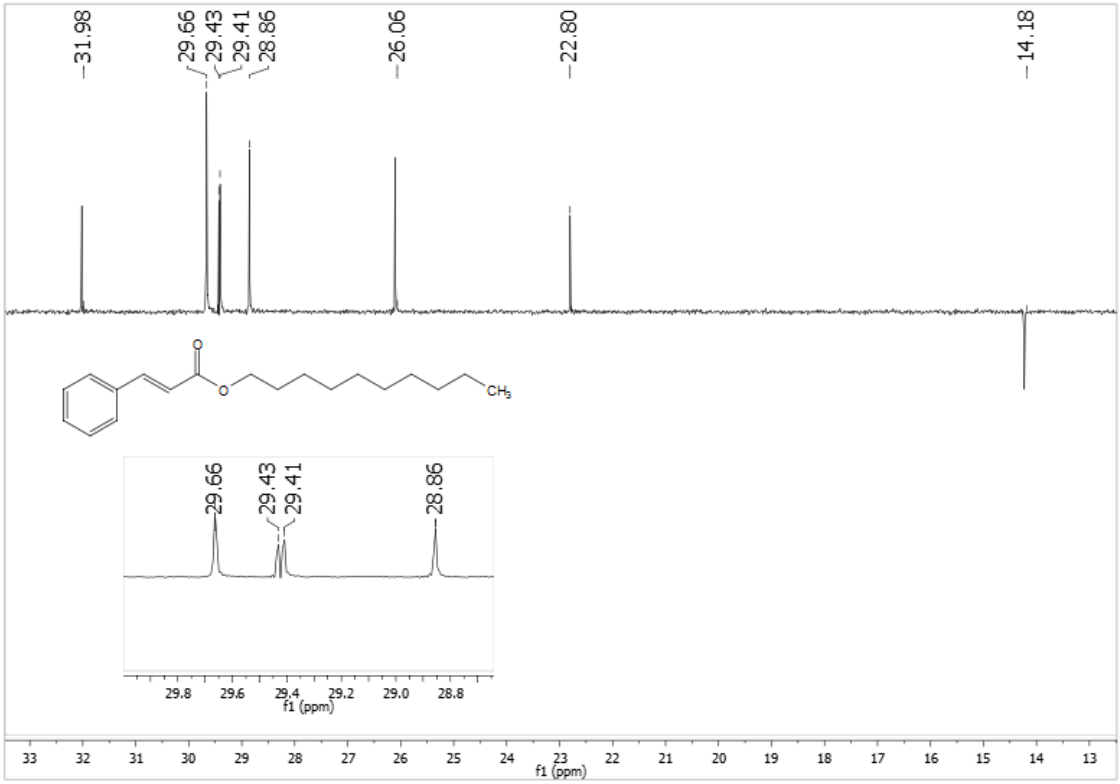
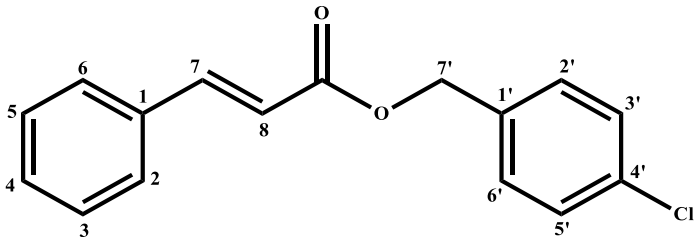


Figura 98. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de decila (**9**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

8.2.2. Cinamato de 4-cloro-benzila (10)



Sólido branco; rendimento 66,2% (243,5 mg; 0,90 mmol); TLC (9:1 hexano/acetado de etila), R_f = 0,52. P.F.: 58,2-59,1 ºC; IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3065 (C-H sp^2 AROMÁTICO), 3024 (C-H sp^2 ALCENO), 2963 (C-H sp^3), 1710 (C=O ÉSTER), 1639 (C=C ALCENO), 1594 e 1446 (C=C AROMÁTICO), 1312 e 1163 (C-O ÉSTER), 1012 (C-Cl), 801 (*para-substituído*), 770 (C-H AROMÁTICO); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,73 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,54 – 7,51 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,40 - 7,38 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 7,36 (*sl*, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'); 6,48 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 5,22 (*s*, 2H, H-7'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 166,79 (C=O); 145,54 (C-7); 134,70 (C-4'); 134,36 (C-1'); 134,25 (C-1);130,56 (C-4); 129,76 (C-2', C-6'); 129,03 (C-3', C-5'); 128,87 (C-3, C-5); 128,25 (C-2, C-6); 117,72 (C-8); 65,52 (C-7'), (IRANPOOR et al., 2016; LUTJEN et al., 2018).

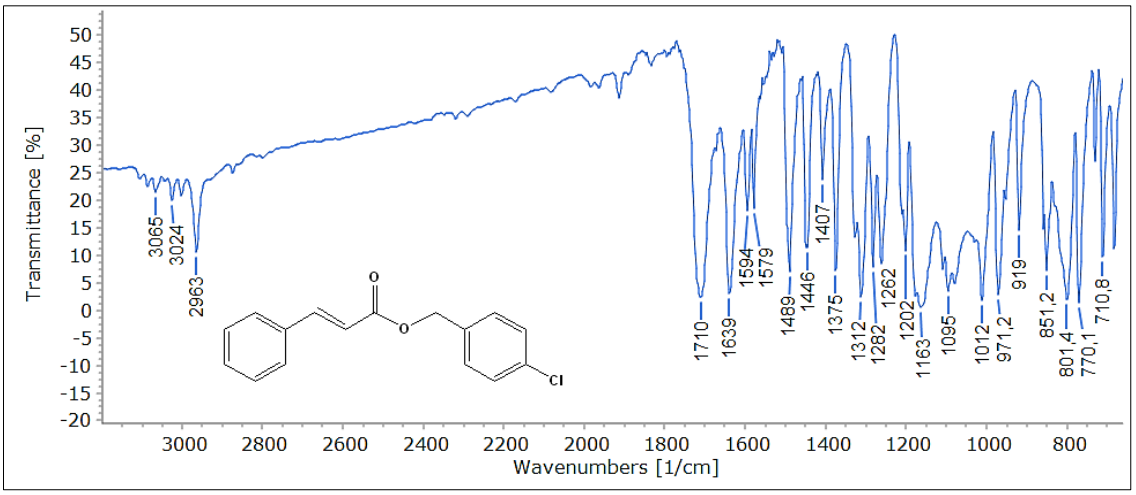


Figura 99. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-cloro-benzila (**10**).

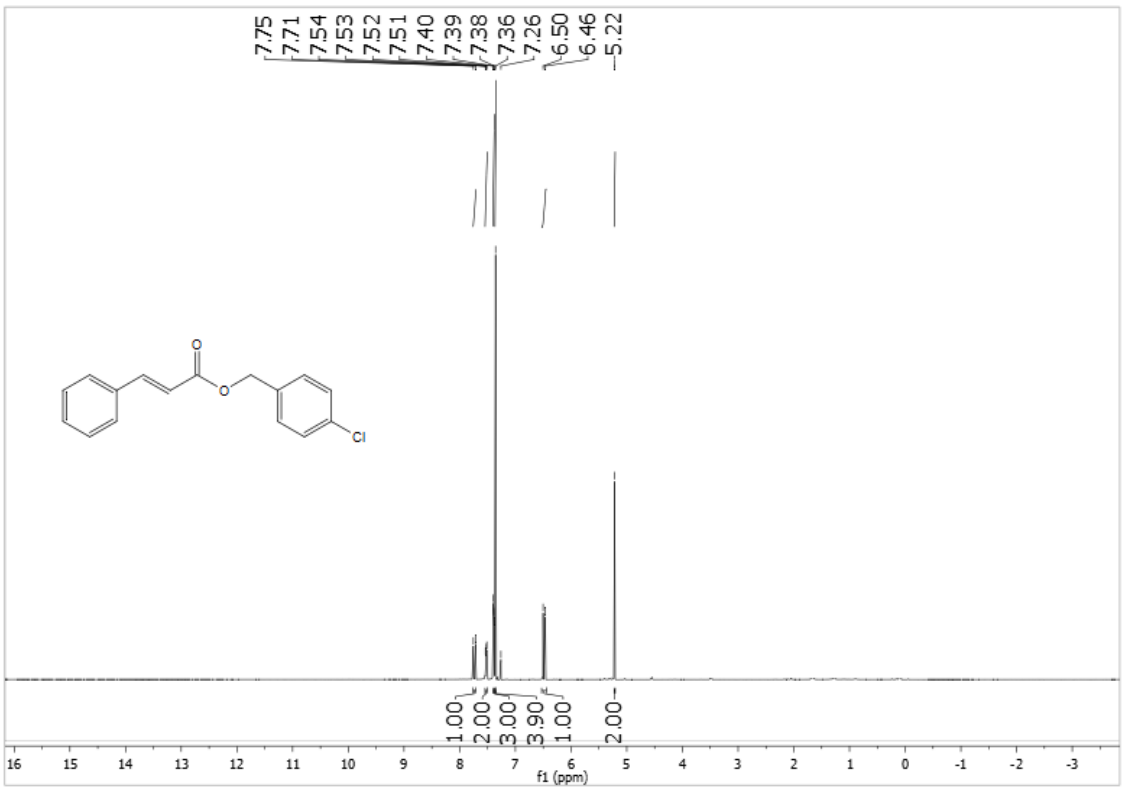


Figura 100. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-cloro-benzila (**10**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

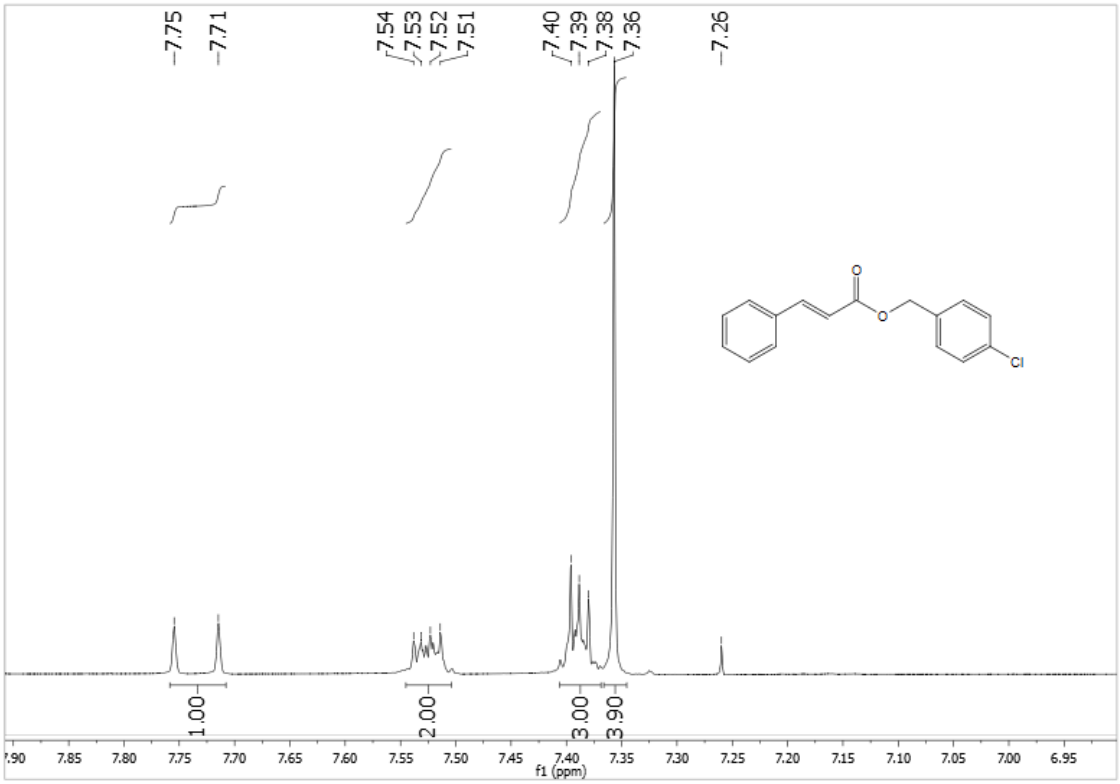


Figura 101. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-cloro-benzila (**10**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

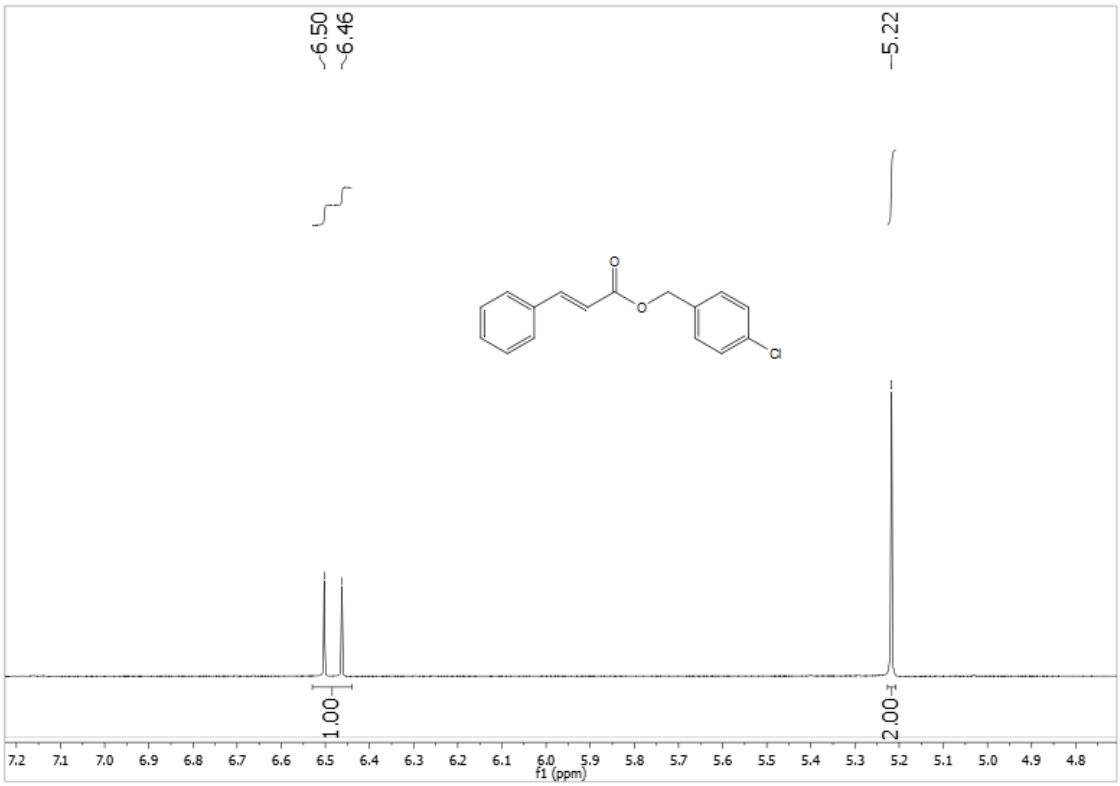


Figura 102. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-cloro-benzila (**10**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

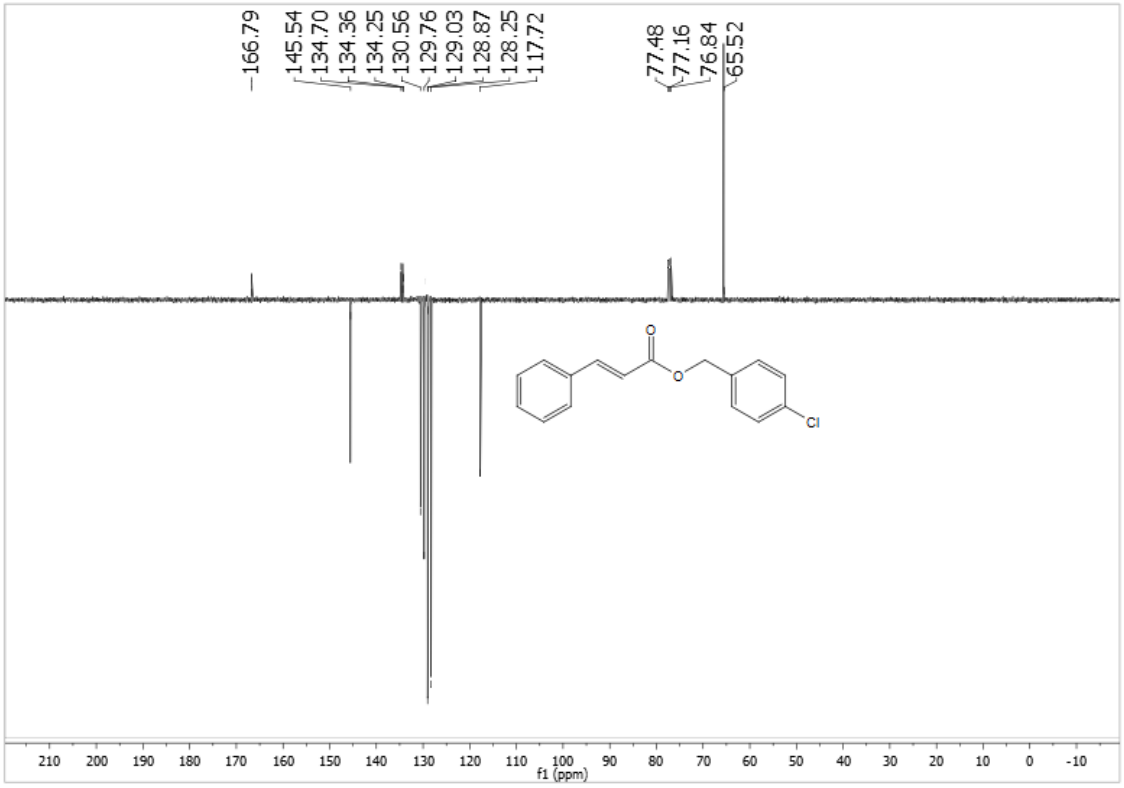


Figura 103. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-cloro-benzila (**10**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

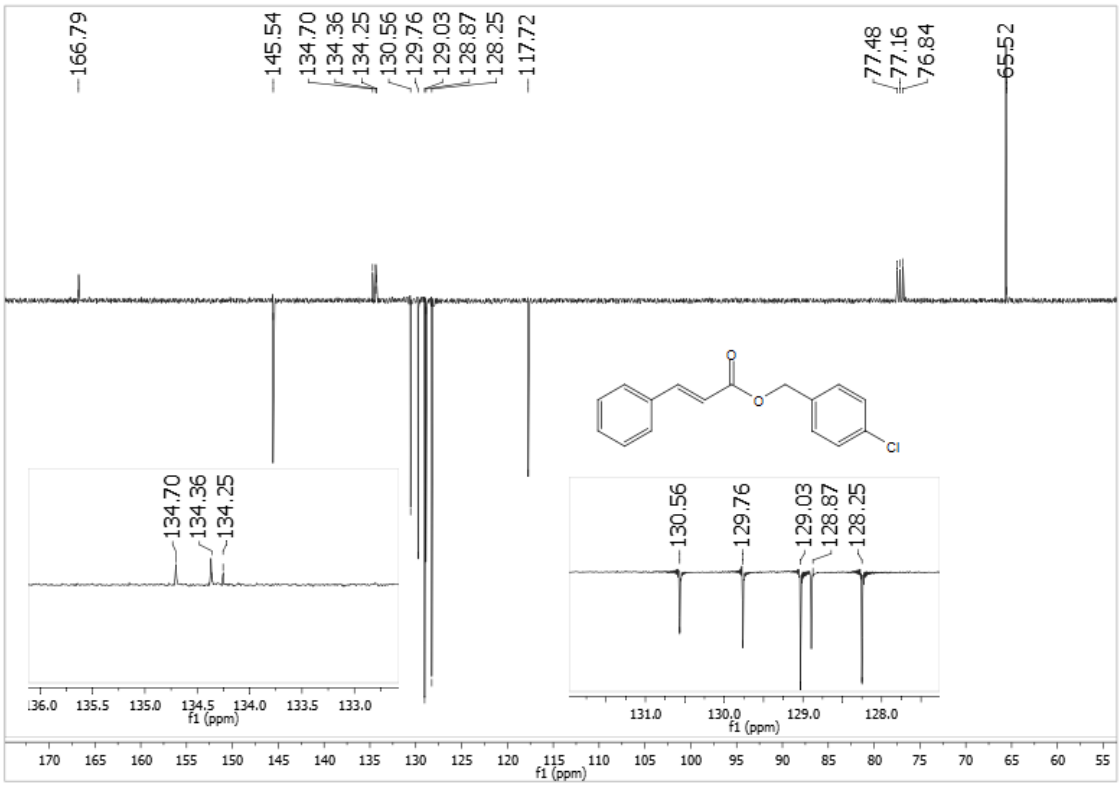
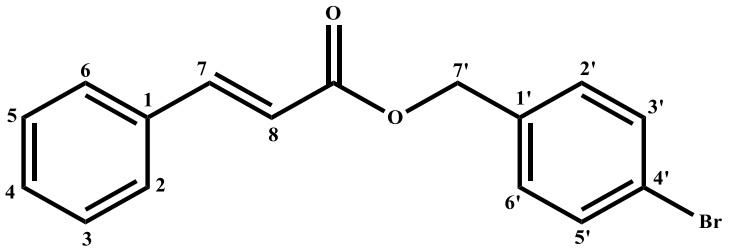


Figura 104. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-cloro-benzila (**10**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

8.2.3. Cinamato de 4-bromo-benzila (11)



Sólido branco; rendimento 40,9% (175,0 mg; 0,55 mmol); TLC (9:1 hexano/acetado de etila), R_f = 0,52. P.F.: 77,4-78,2 ºC; IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3064 (C-H sp^2 AROMÁTICO), 3027 (C-H sp^2 ALCENO), 2957 (C-H sp^3), 1719 (C=O ÉSTER), 1634 (C=C ALCENO), 1579 e 1448 (C=C AROMÁTICO), 1307 e 1154 (C-O ÉSTER), 1070 (C-Br), 844 (*para-substituído*), 768 (C-H AROMÁTICO); RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,73 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,52 – 7,50 (*m*, 4H, H-2, H-6, H-3', H-5'); 7,39 - 7,38 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 7,29 (*d*, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-2', H-6'); 6,48 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 5,20 (*s*, 2H, H-7'); RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): 166,76 (C=O); 145,59 (C-7); 135,26 (C-1'); 134,39 (C-1); 131,88 (C-3', C-5'); 130,58 (C-4); 130,06 (C-2', C-6'); 129,05 (C-3, C-5); 128,27 (C-2, C-6); 122,42 (C-4');117,75 (C-8); 65,66 (C-7'), (LUTJEN et al., 2018).

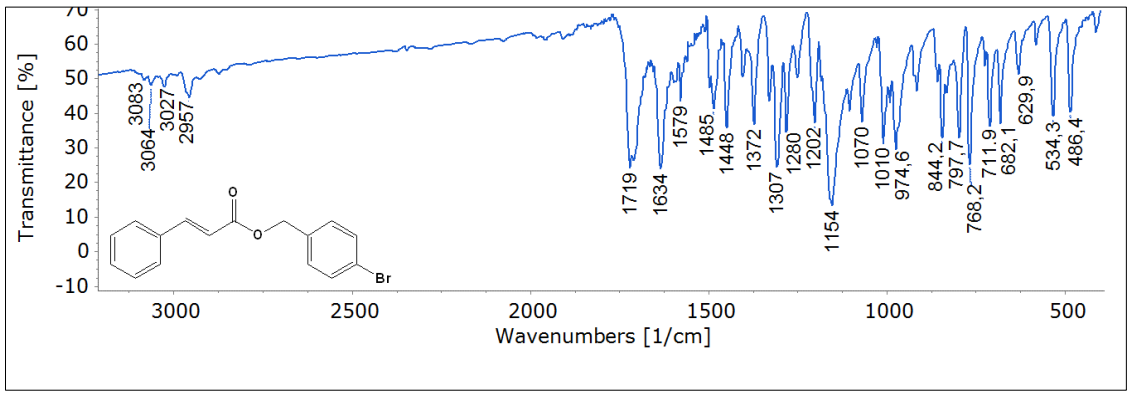


Figura 105. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-bromo-benzila (**11**).

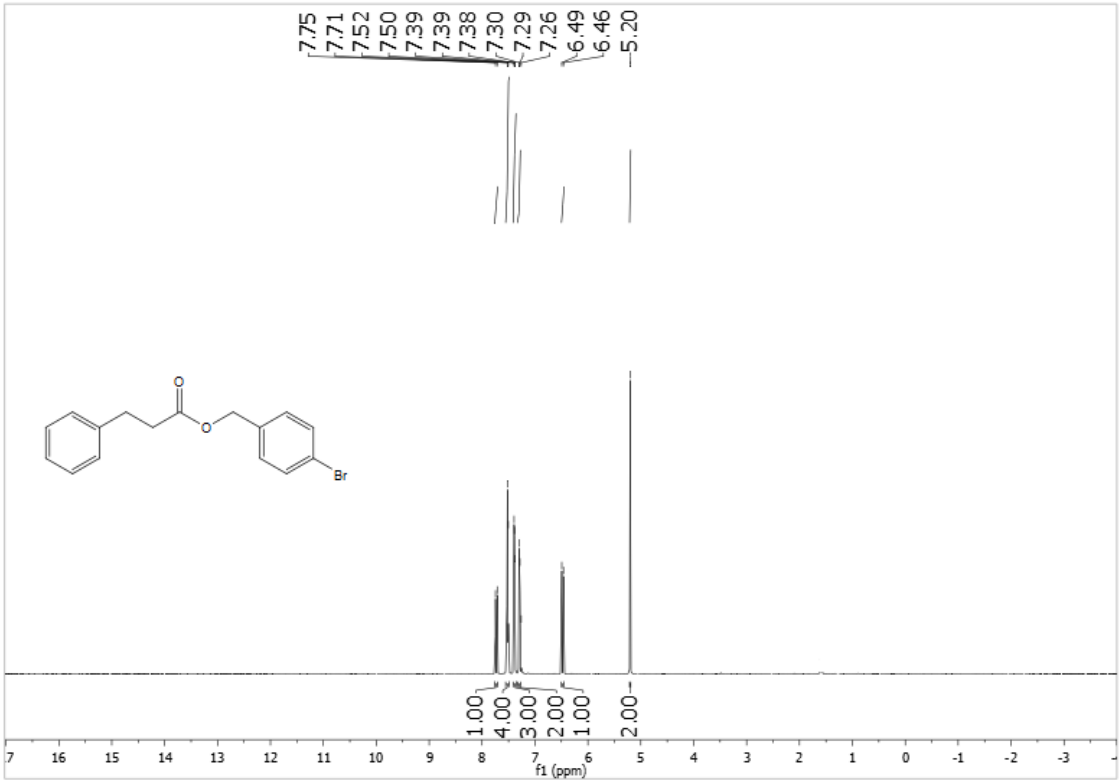


Figura 106. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-bromo-benzila (**11**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

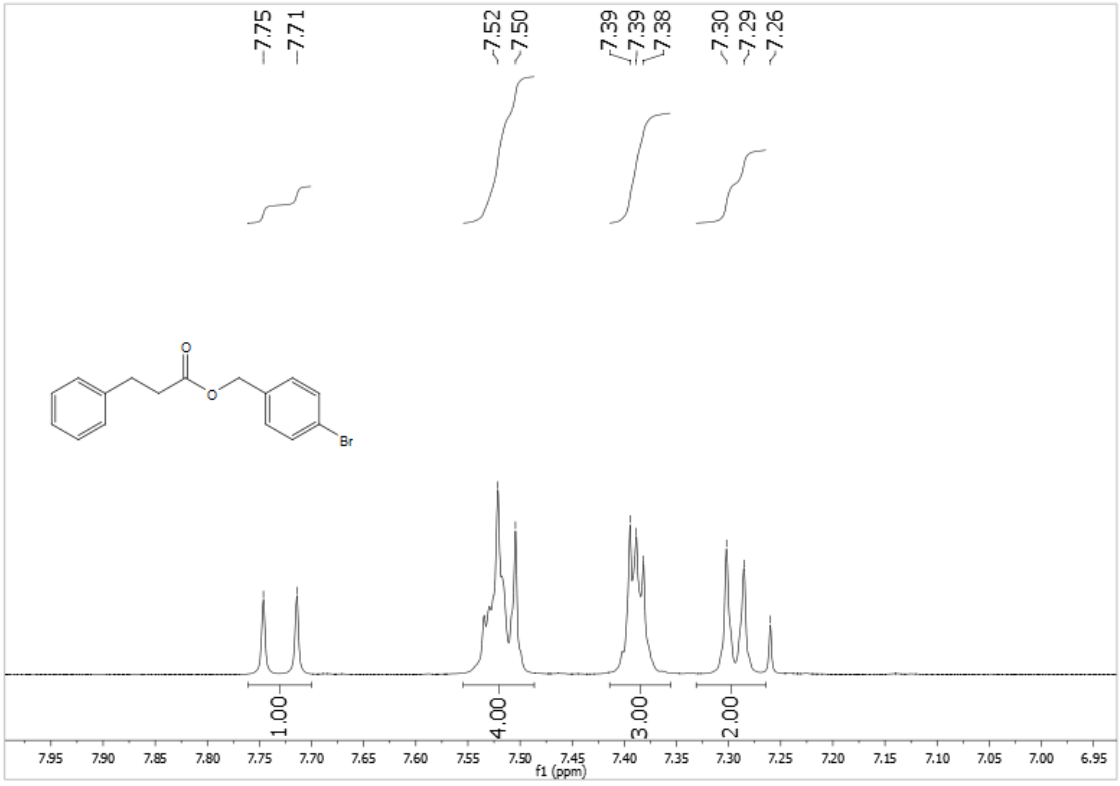


Figura 107. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-bromo-benzila (**11**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

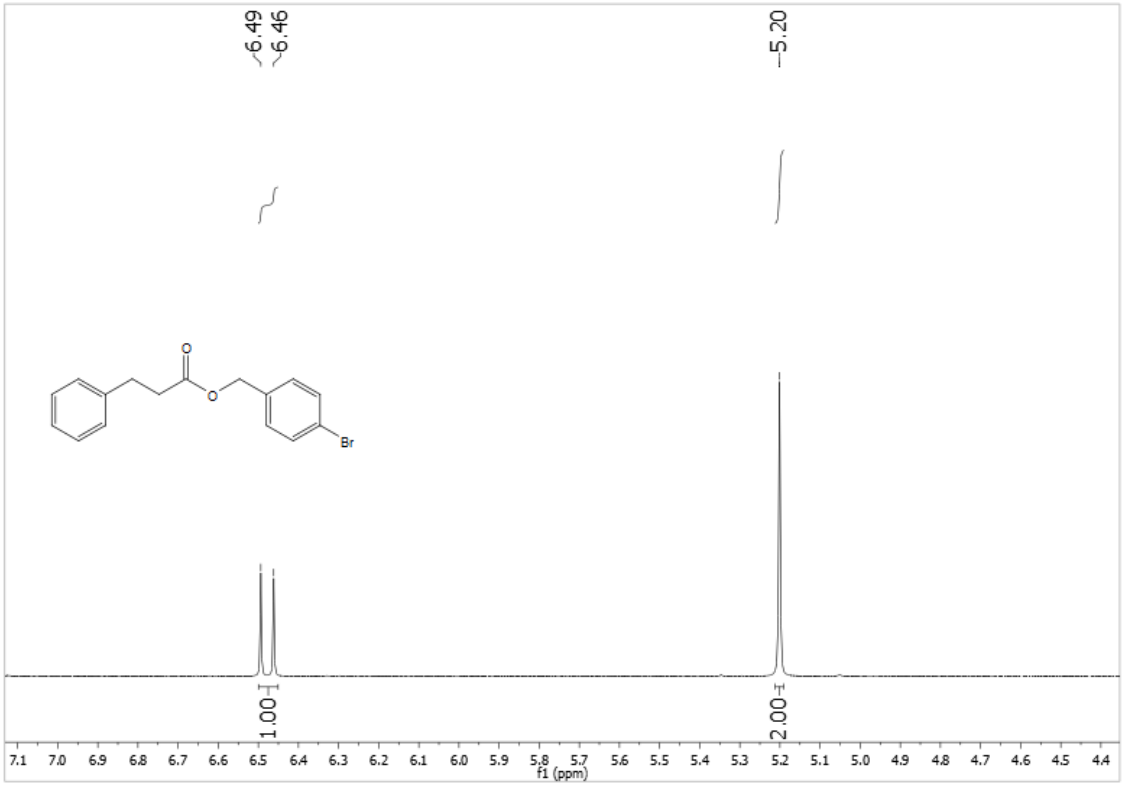


Figura 108. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-bromo-benzila (**11**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

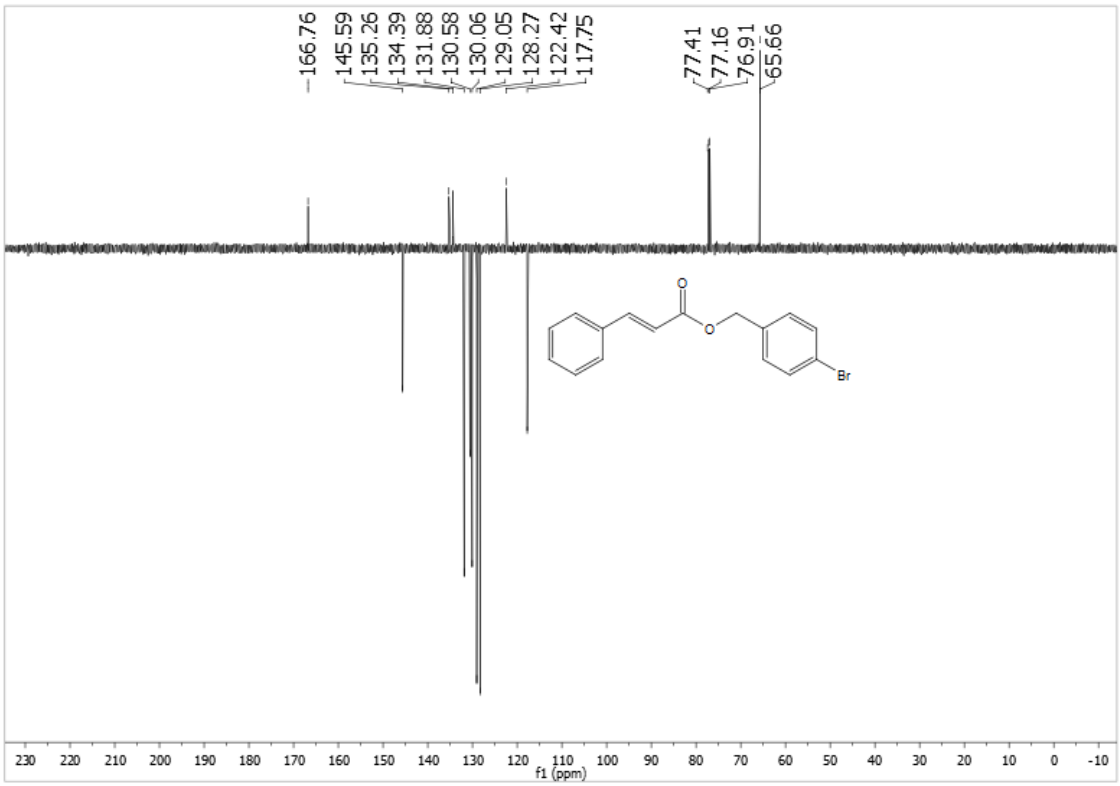


Figura 109. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-bromo-benzila (**11**), ($CDCl_3$, 125 MHz).

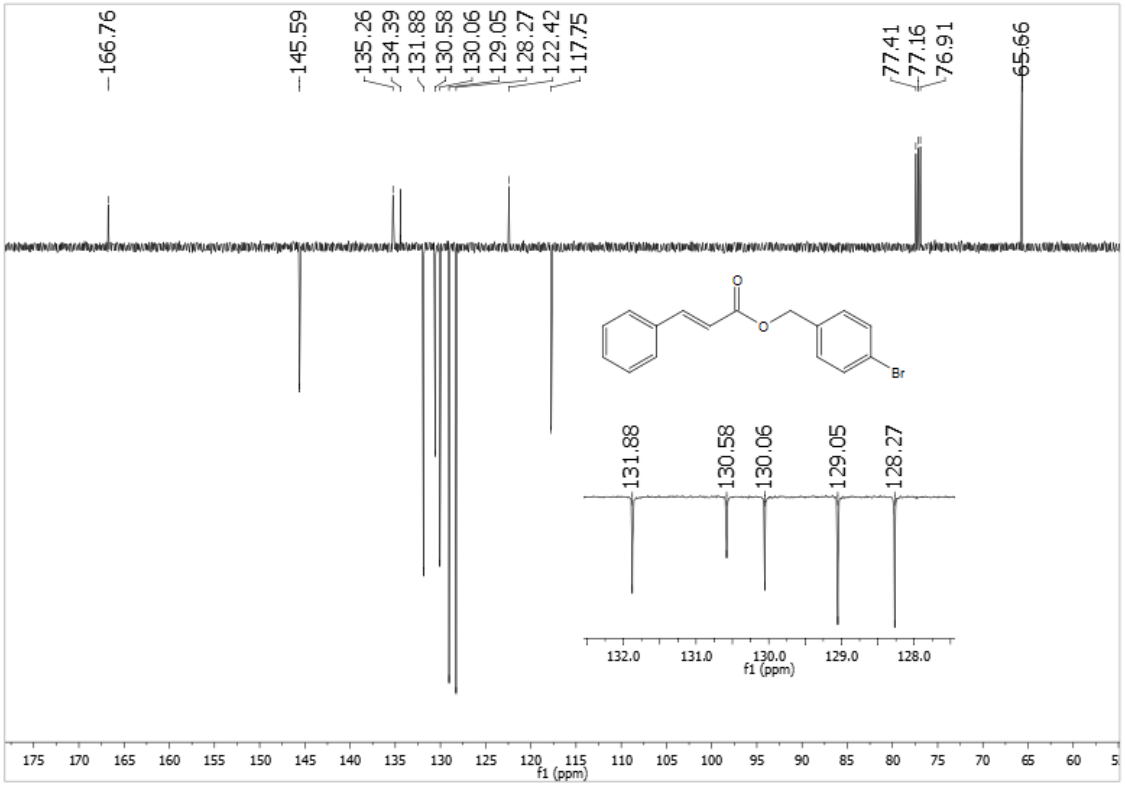
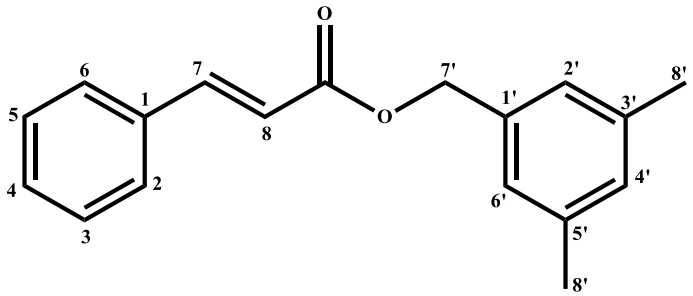


Figura 110. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-bromo-benzila (**11**), ($CDCl_3$, 125 MHz).

8.2.4. Cinamato de 3,5-dimetil-benzila (12)



Óleo incolor; rendimento 47,3% (170,0 mg; 0,64 mmol); TLC (9:1 hexano/acetado de etila), R_f = 0,56. IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3062 (C-H sp^2 AROMÁTICO), 3028 (C-H sp^2 ALCENO), 2956 (C-H sp^3), 1712 (C=O ÉSTER), 1638 (C=C ALCENO), 1579 e 1450 (C=C AROMÁTICO), 1310 e 1164 (C-O ÉSTER), 842 e 684 (*dimeta-substituído*), 767 (C-H AROMÁTICO); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,74 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,54 – 7,52 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,39 - 7,38 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 7,04 (*s*, 2H, H-2', H-6'); 6,99 (*s*, 1H, H-4'); 6,50 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 5,19 (*s*, 2H, H-7'); 2,34 (*s*, 6H, H-8'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 166,82 (C=O); 145,21 (C-7); 138,37 (C-3', C-5'); 136,02 (C-1'); 134,57 (C-1); 130,43 (C-4); 130,06 (C-4'); 128,98 (C-3, C-5); 128,23 (C-2, C-6); 126,31 (C-2', C-6');

118,17 (C-8); 66,43 (C-7'); 21,55 (C-8'). EMAR (microTOF-QII) calculado para $C_{16}H_{18}O_2$ $[M+Na]^+$: 289,1204; encontrada 289,1197.

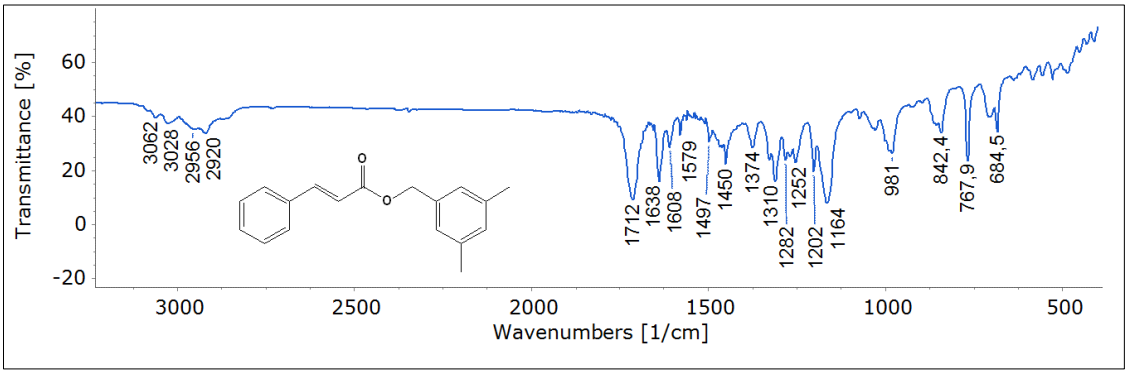


Figura 111. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 3,5-dimetil-benzila (**12**).

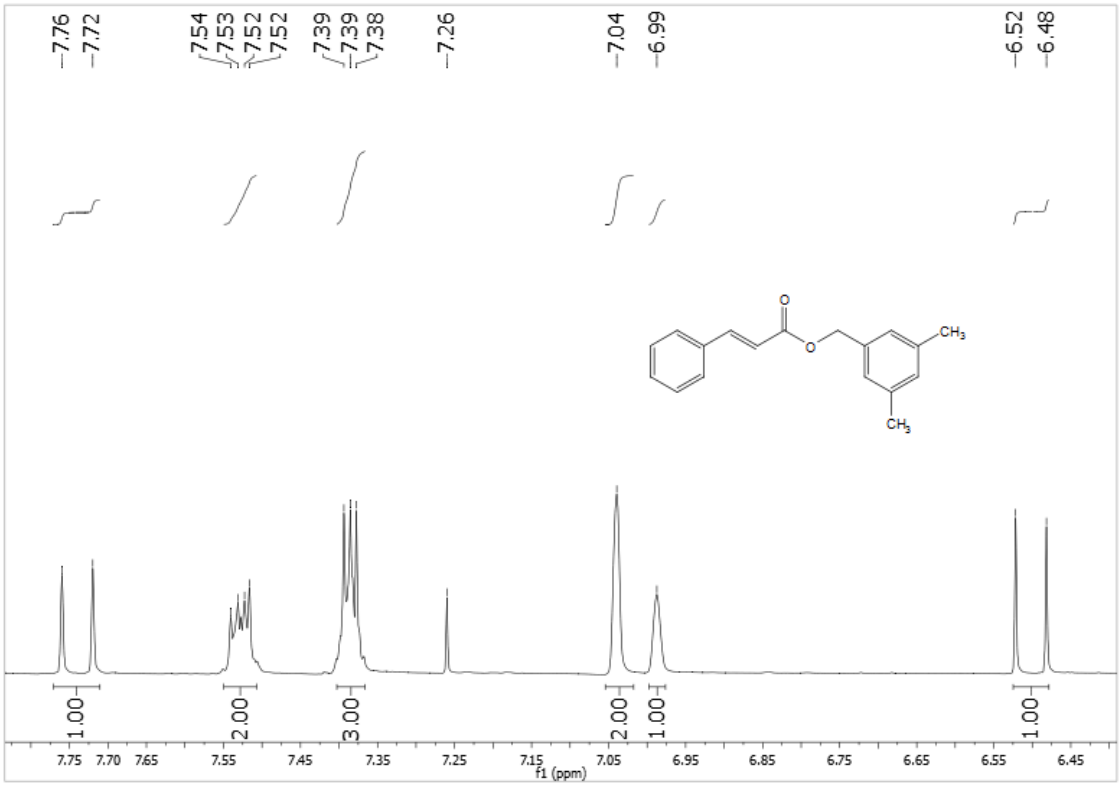


Figura 112. Expansão do espectro de RMN ^1H de cinamato de 3,5-dimetil-benzila (**12**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

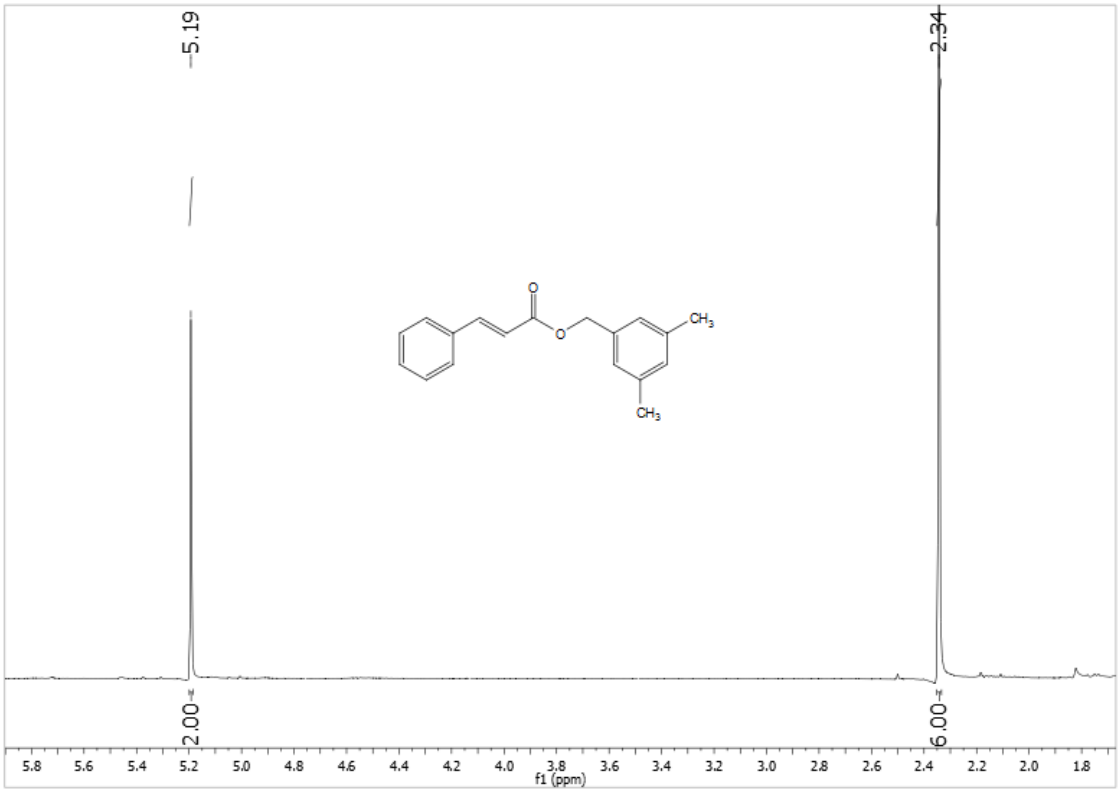


Figura 113. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 3,5-dimetil-benzila (**12**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

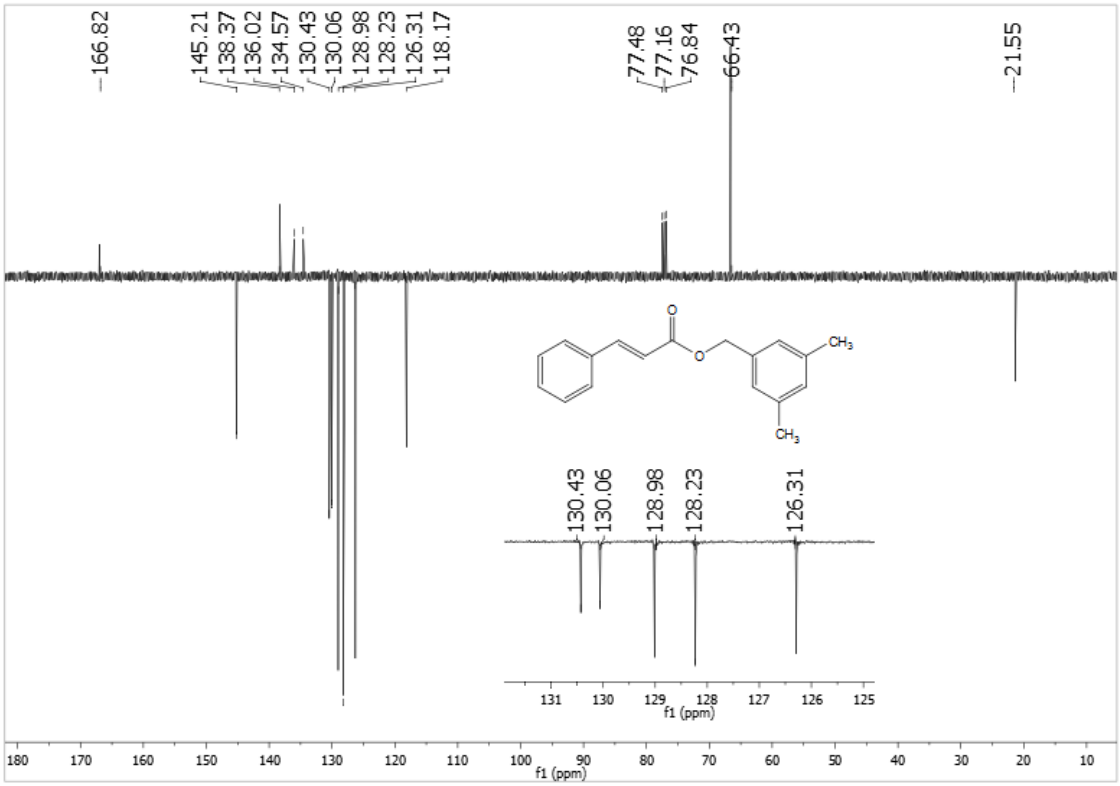


Figura 114. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 3,5-dimetil-benzila (**12**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

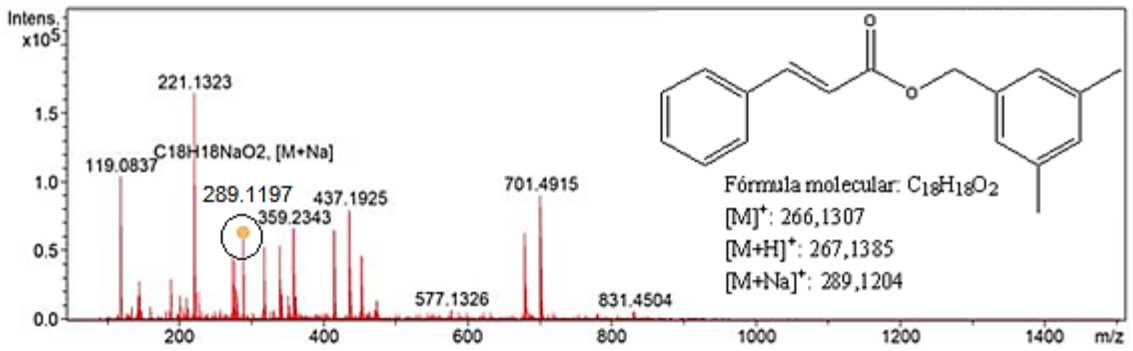


Figura 115. Espectro de massa de alta resolução microTOF-QII de cinamato de 3,5-dibimetil-benzila (**12**).

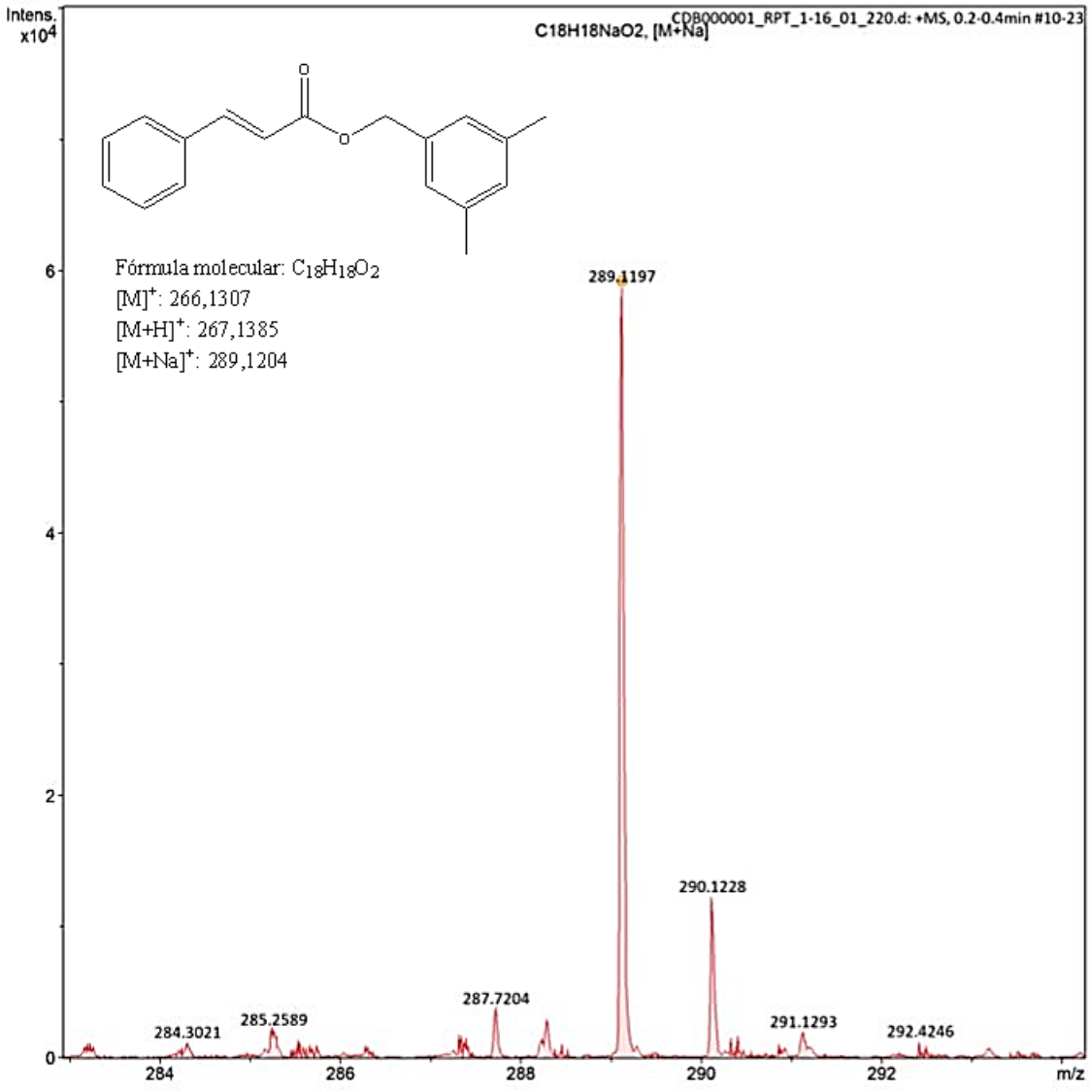
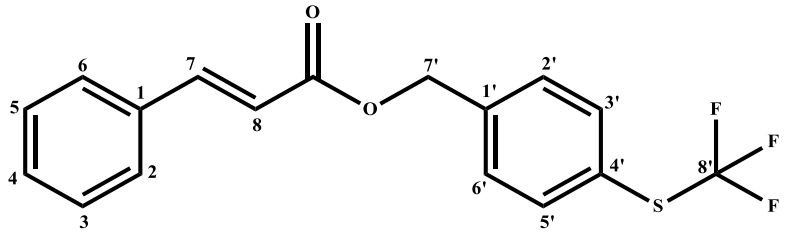


Figura 116. Expansão do espectro de massa de alta resolução microTOF-QII de cinamato de 3,5-dibimetil-benzila (**12**).

8.2.5. Cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila (13)



Sólido branco; rendimento 42,0% (192,0 mg; 0,57 mmol); TLC (9:1 hexano/acetado de etila), R_f = 0,52. P.F.: 56,6-57,4 ºC; IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3060 (C-H $sp^2_{AROMÁTICO}$), 3030 (C-H sp^2_{ALCENO}), 2952 (C-H sp^3), 1709 ($C{=}O_{ÉSTER}$), 1638 ($C{=}C_{ALCENO}$), 1580 e 1452 ($C{=}C_{AROMÁTICO}$), 1315 e 1183 ($C{-}O_{ÉSTER}$), 1118 (C-F), 820 (*para-substituído*), 767 ($C{-}H_{AROMÁTICO}$); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,76 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,68 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,55 – 7,53 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,47 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,41 - 7,39 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 6,51 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 5,29 (*s*, 2H, H-7'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 166,70 (C=O); 145,83 (C-7); 139,37 (C-8'); 136,63 (C-3', C-5'); 134,35 (C-1); 131,20 (C-4'); 130,67 (C-4); 129,08 (C-3, C-5); 129,04 (C-2', C-6'); 128,31 (C-2, C-6); 128,14 (C-1'); 117,55 (C-8); 65,44 (C-7'). RMN de ^{19}F (500 MHz, $CDCl_3$): -42,62 (*s*, 3F). EMAR (FT-ICR) calculado para $C_{17}H_{13}F_3O_2S$ $[M+Na]^+$: 361,0486; encontrada 361, 0478.

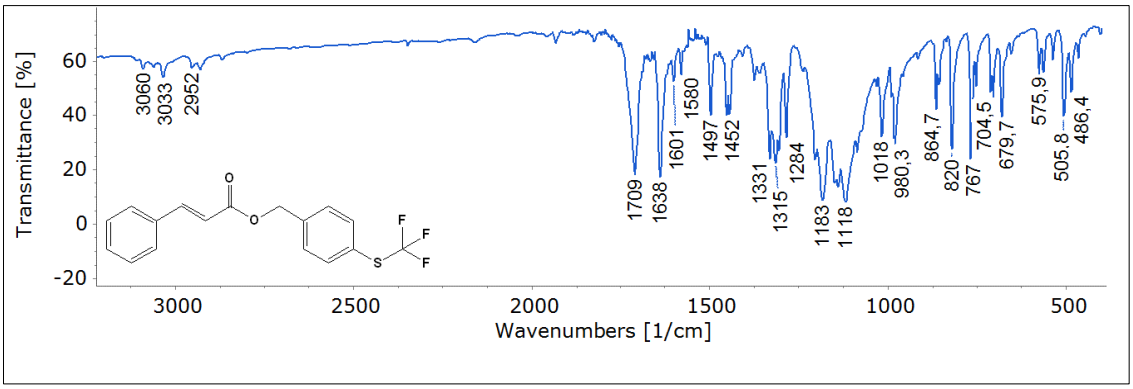


Figura 117. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila (**13**).

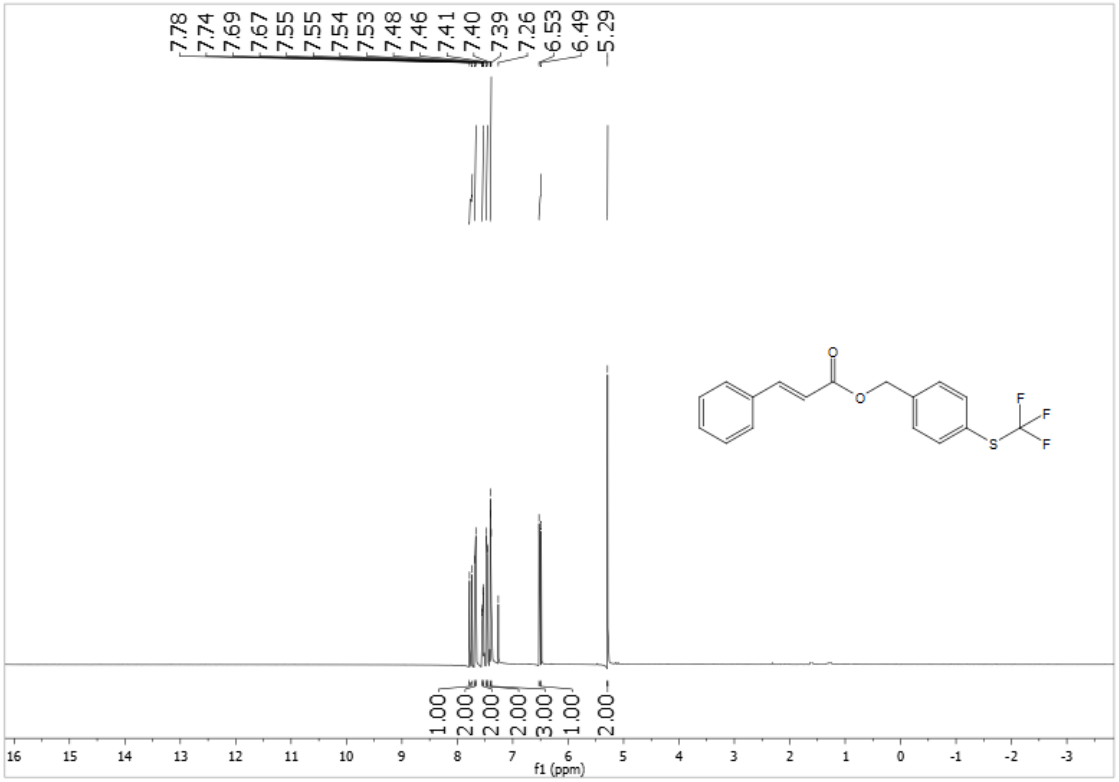


Figura 118. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila (**13**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

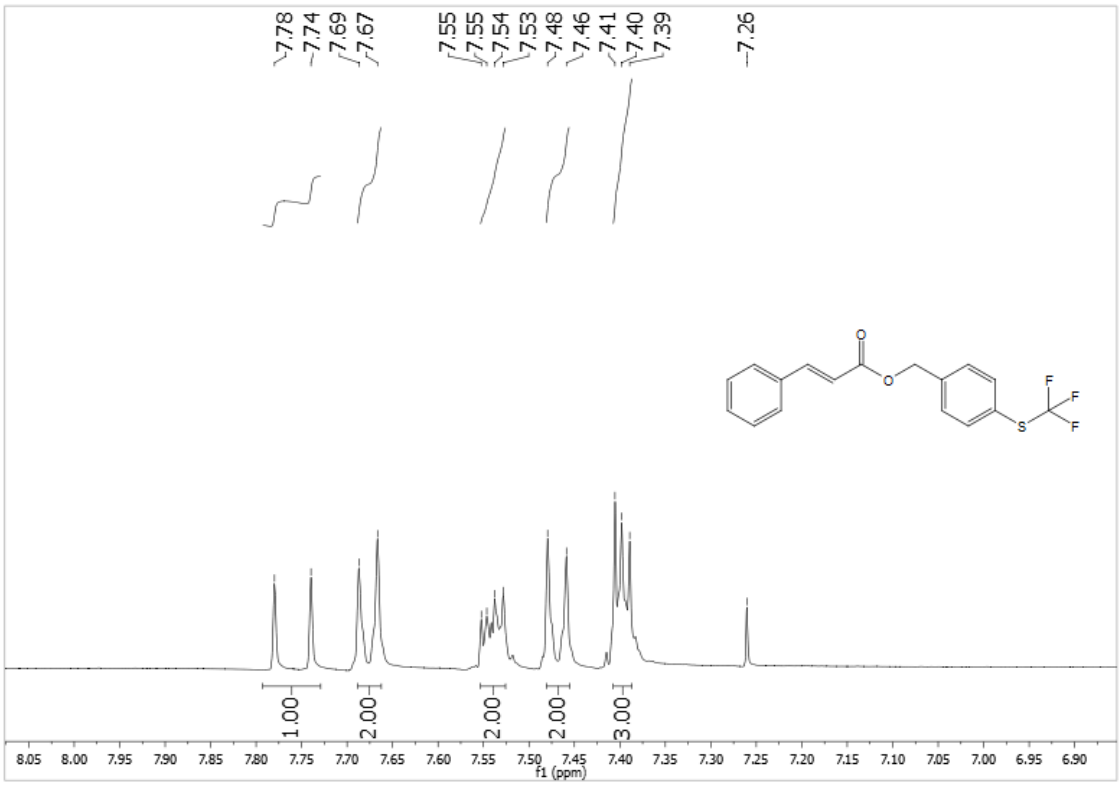


Figura 119. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila (**13**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

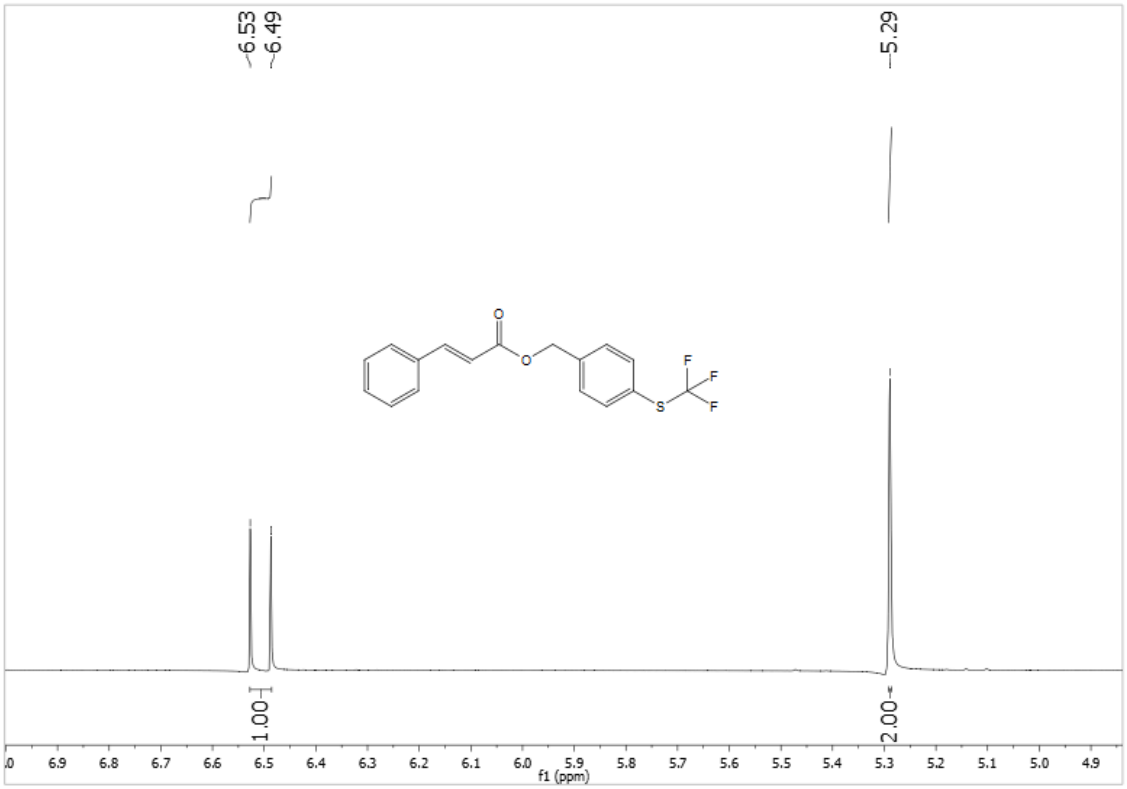


Figura 120. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila (**13**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

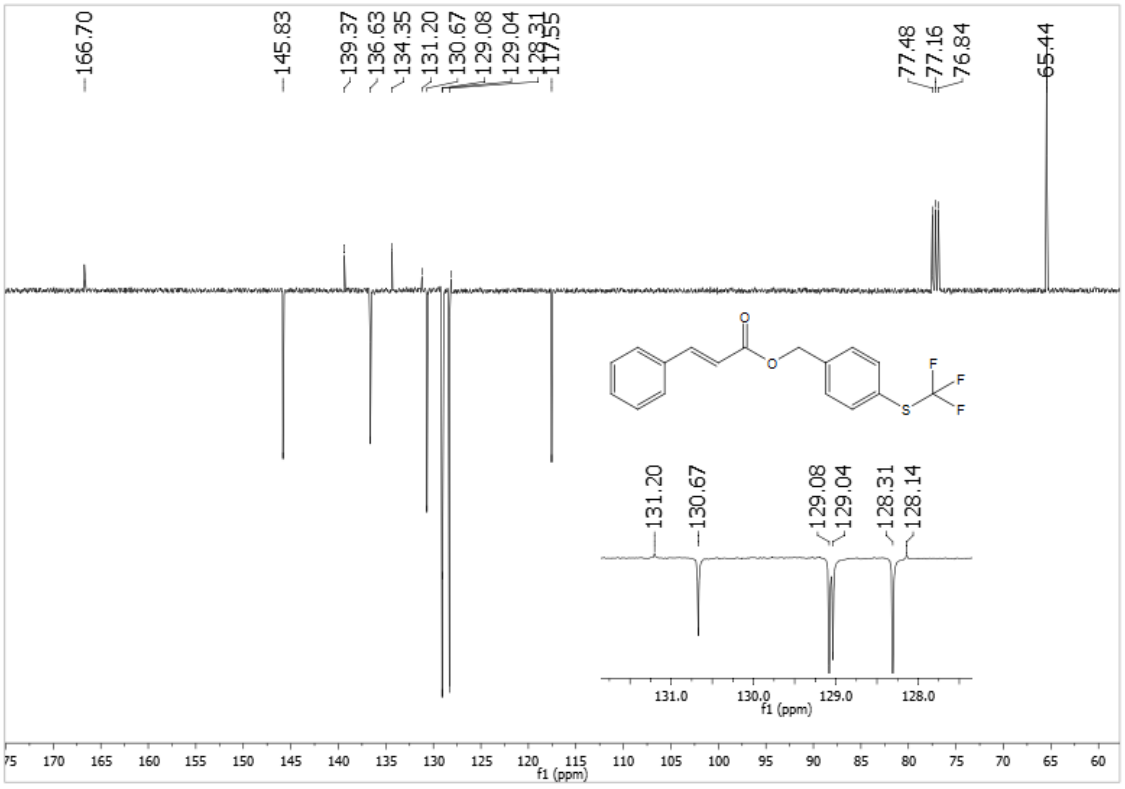


Figura 121. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila (**13**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

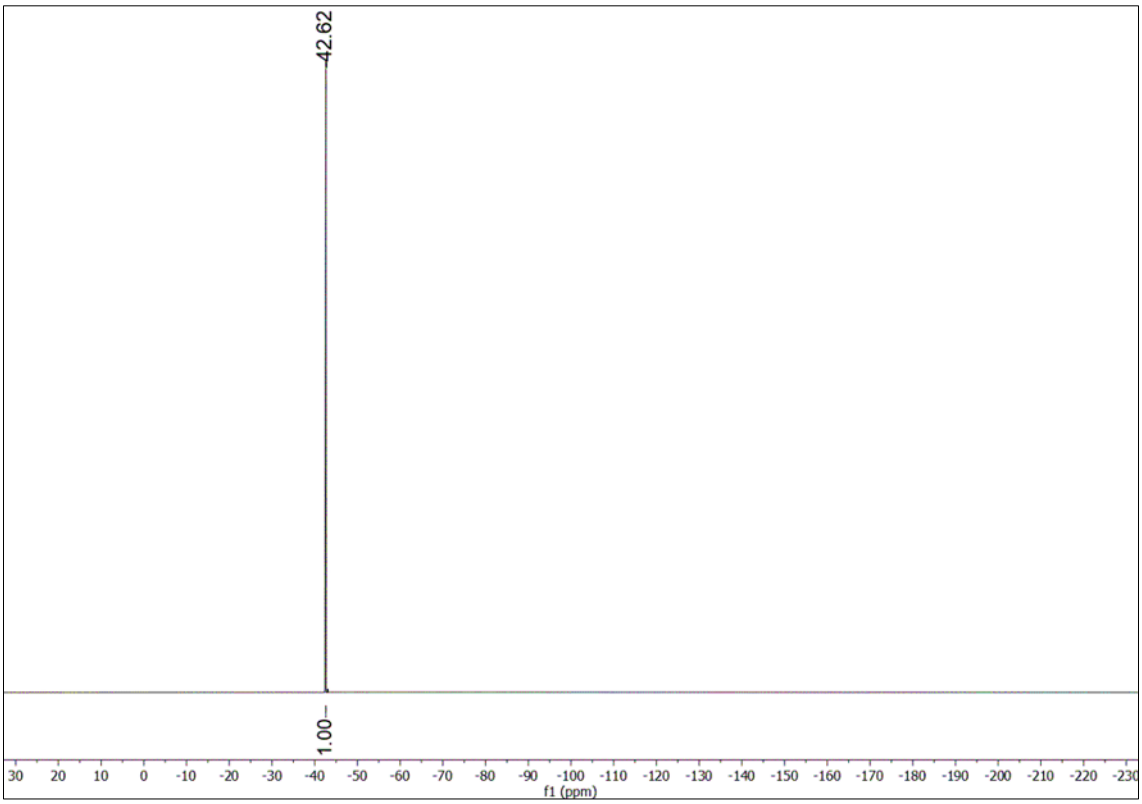


Figura 122. Espectro de RMN ^{19}F de cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila (**13**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

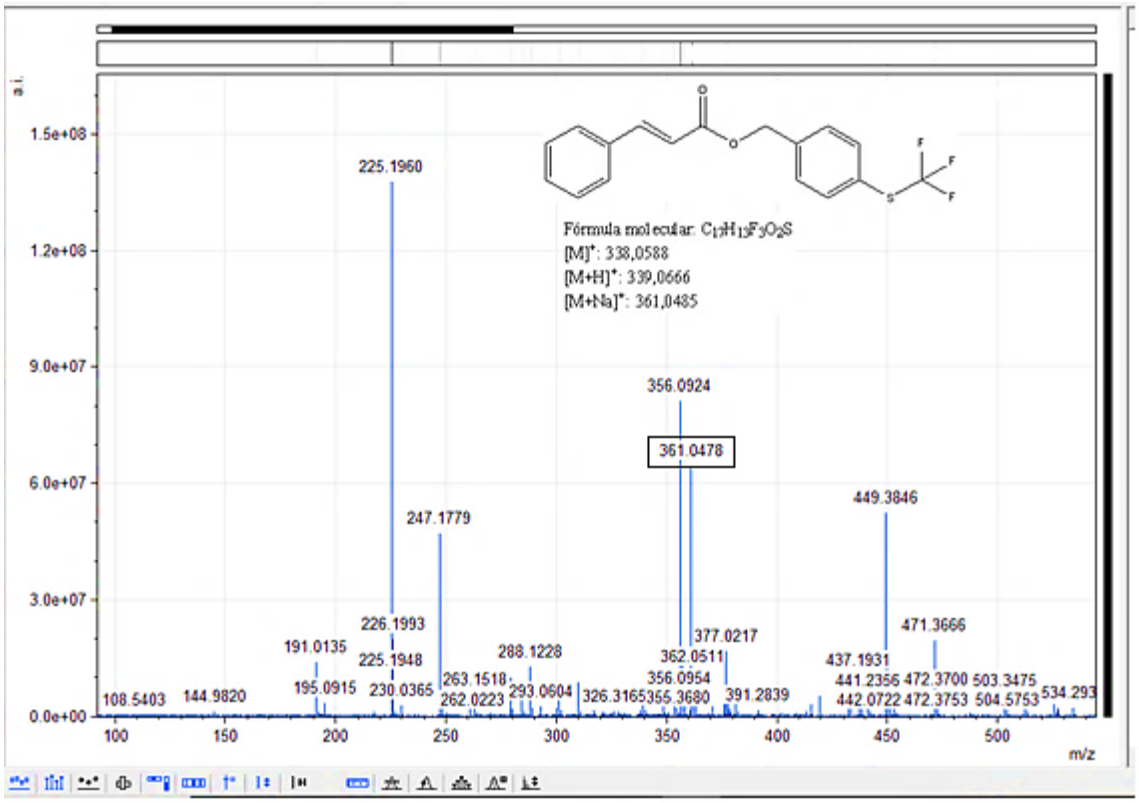
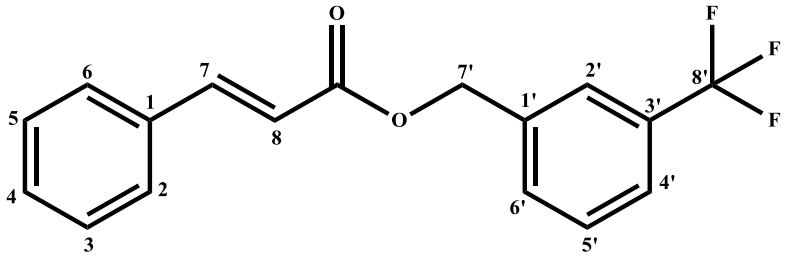


Figura 123. Espectro de massa de alta resolução FT-ICR de cinamato de 4-tiometiltriflúor-benzila (**13**).

8.2.6. Cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (14)



Sólido branco; rendimento 56,9% (235,4 mg; 0,77 mmol); TLC (9:1 hexano/acetado de etila), R_f = 0,50. P.F.: 60,4-61,4 ºC; IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3063 (C-H $sp^2_{AROMÁTICO}$), 3036 (C-H sp^2_{ALCENO}), 2976 (C-H sp^3), 1711 ($C{=}O_{ÉSTER}$), 1638 ($C{=}C_{ALCENO}$), 1577 e 1451 ($C{=}C_{AROMÁTICO}$), 1332 e 1169 ($C\text{-}O_{ÉSTER}$), 1112 (C-F), 808, 772 e 704 (*meta-substituído*), 772 ($C\text{-}H_{AROMÁTICO}$); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,74 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,68 (*s*, 1H, H-2'); 7,60 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H, H-4', H-5'); 7,55 – 7,53 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,50 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-6'); 7,40 - 7,38 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 6,50 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 5,30 (*s*, 2H, H-7'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 166,71 (C=O); 145,84 (C-7); 137,23 (C-1'); 134,34 (C-1); 131,55 (C-6'); 131,34 (C-3'); 131,02 (*d*, $J_{C\text{-}F}$ = 32,0 Hz, C-8'-F); 130,66 (C-4); 129,24 (C-5'); 129,07 (C-3, C-5); 128,30 (C-2, C-6); 125,16 (C-2'); 125,01 (C-4'); 117,56 (C-8); 65,56 (C-7'). RMN de ^{19}F (500 MHz, $CDCl_3$): -62,64 (*s*, 3F). EMAR (MALDI) calculado para $C_{17}H_{13}F_3O2$ $[M+Na]^+$: 329,0766; encontrada 329, 0777.

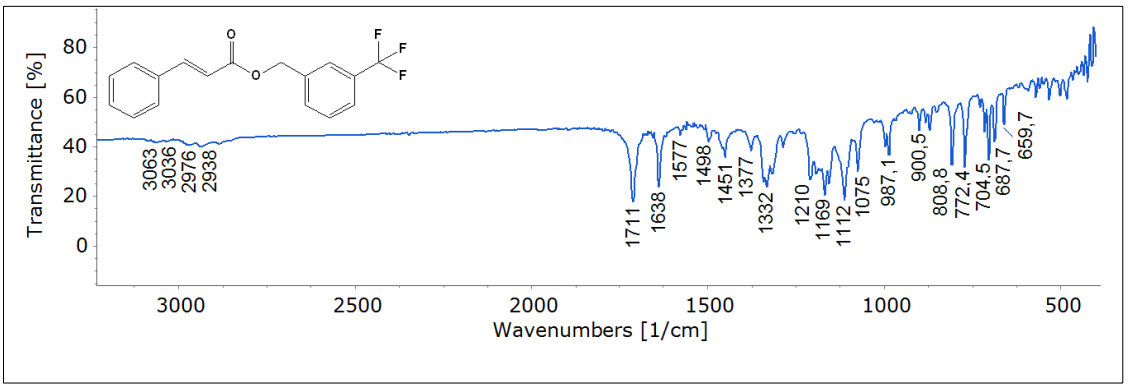


Figura 124. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**).

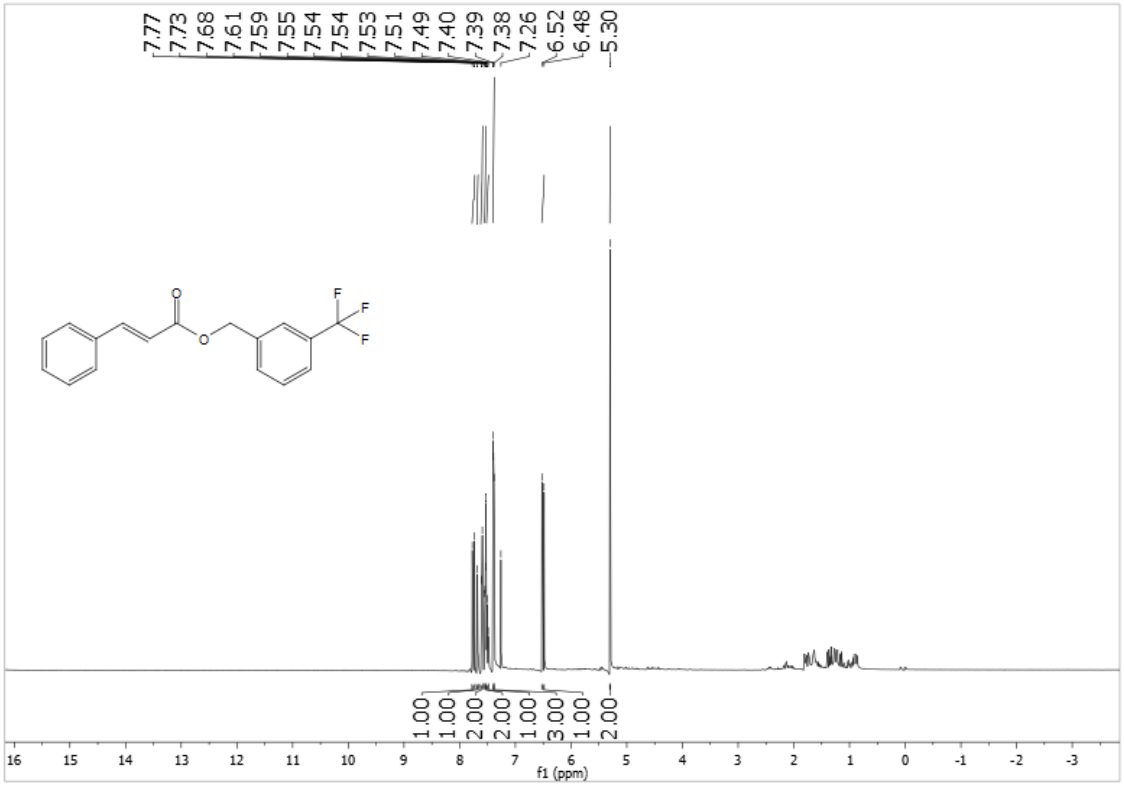


Figura 125. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

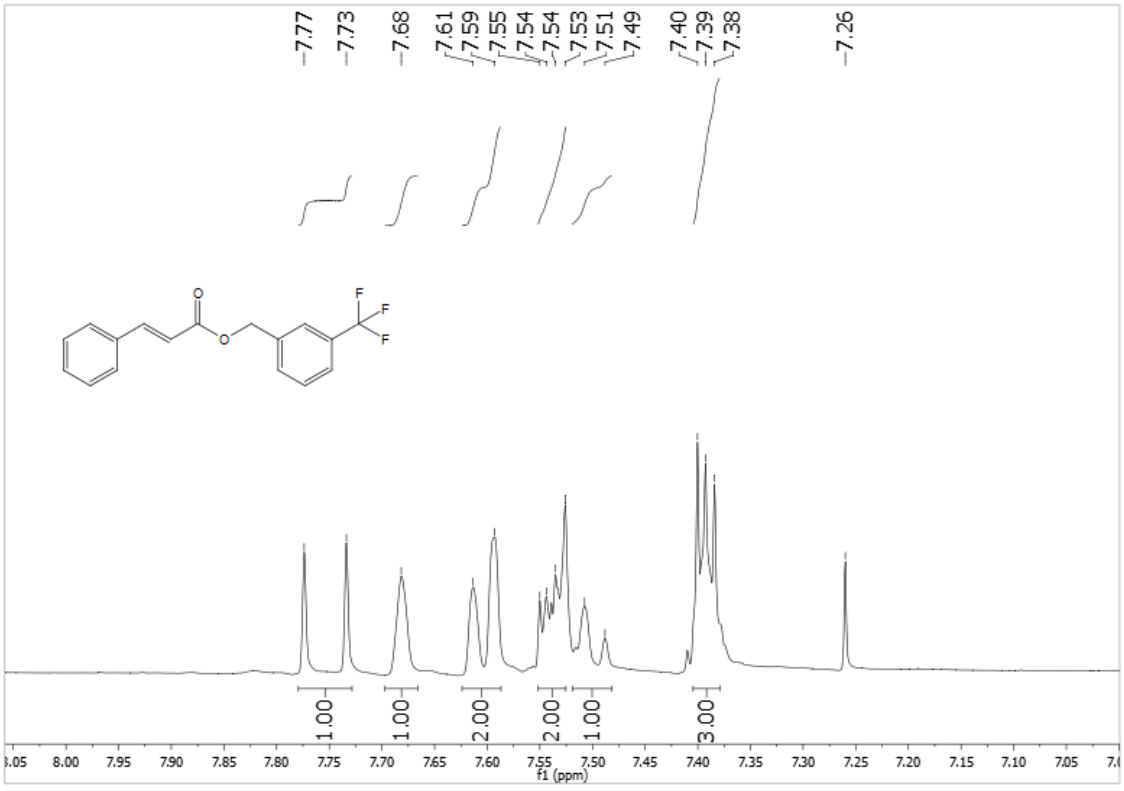


Figura 126. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

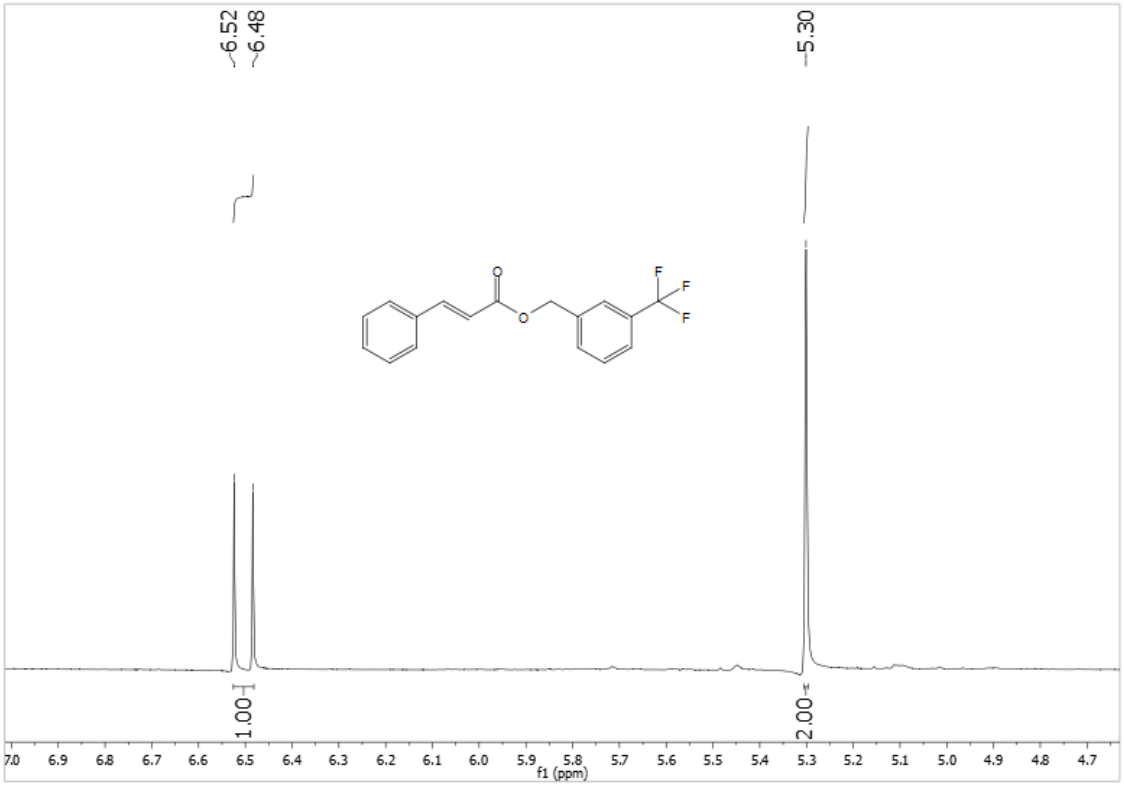


Figura 127. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

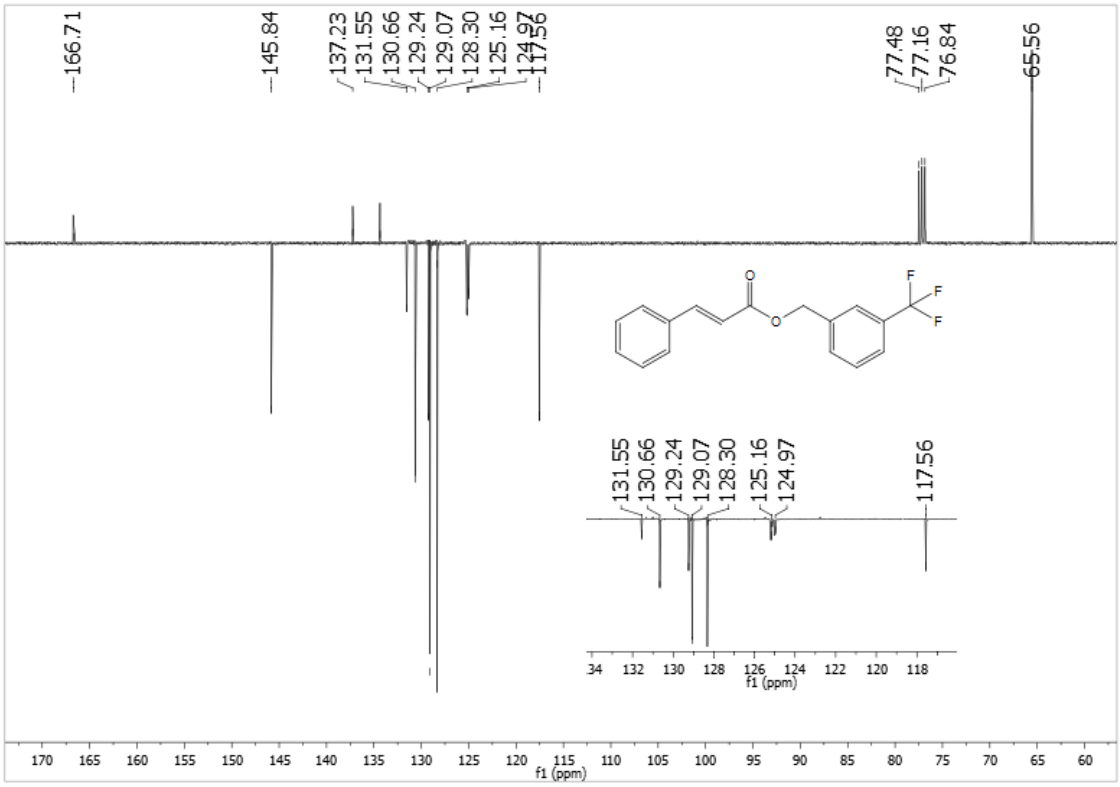


Figura 128. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

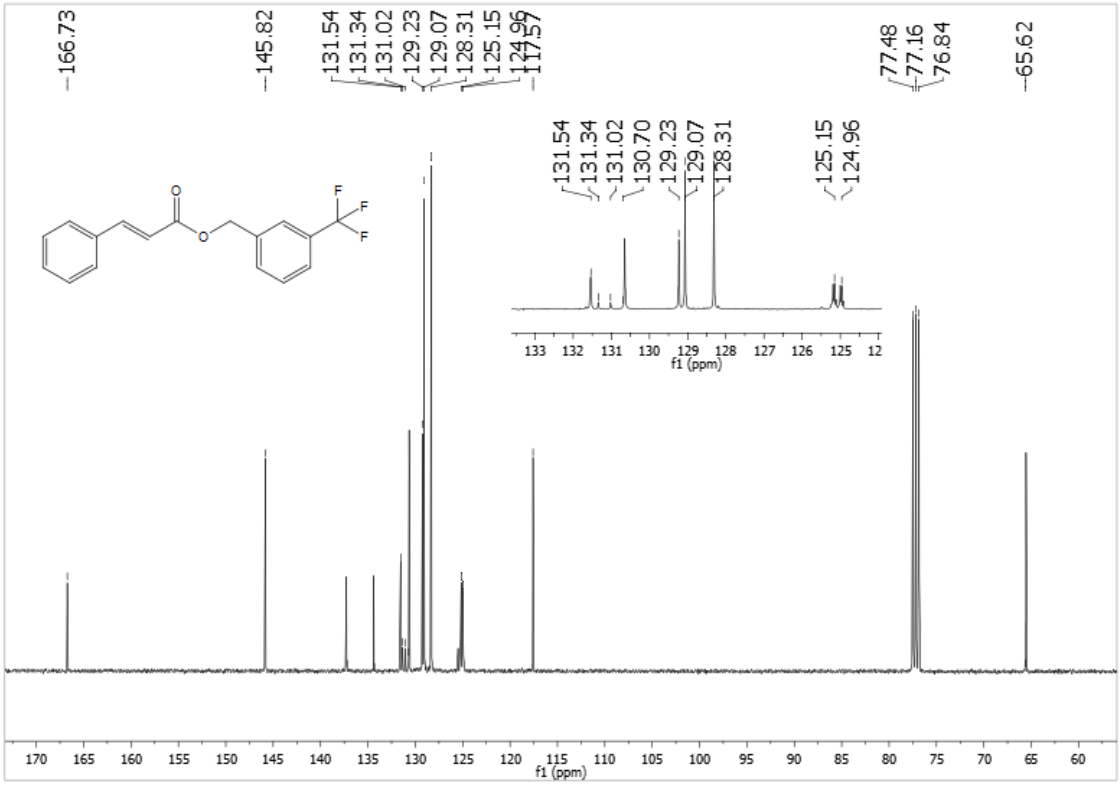


Figura 129. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-BB de cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

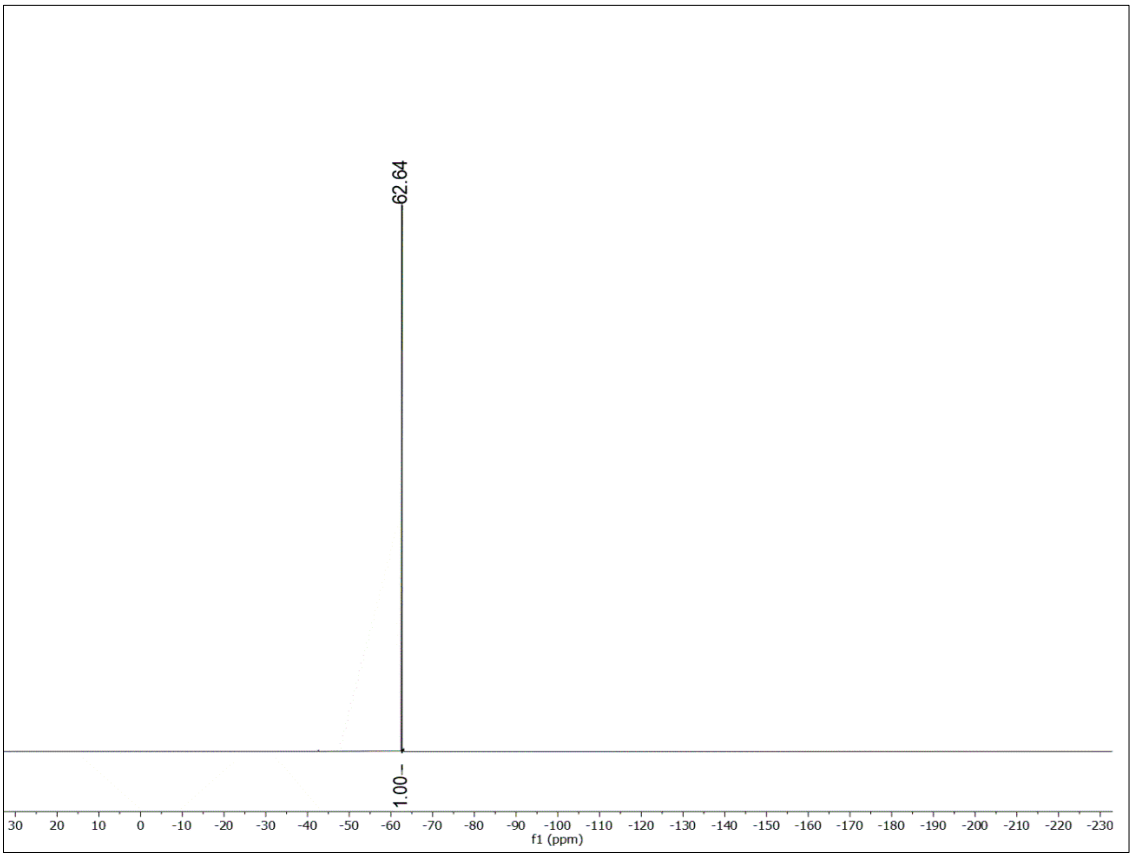


Figura 130. Espectro de RMN ^{19}F de cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

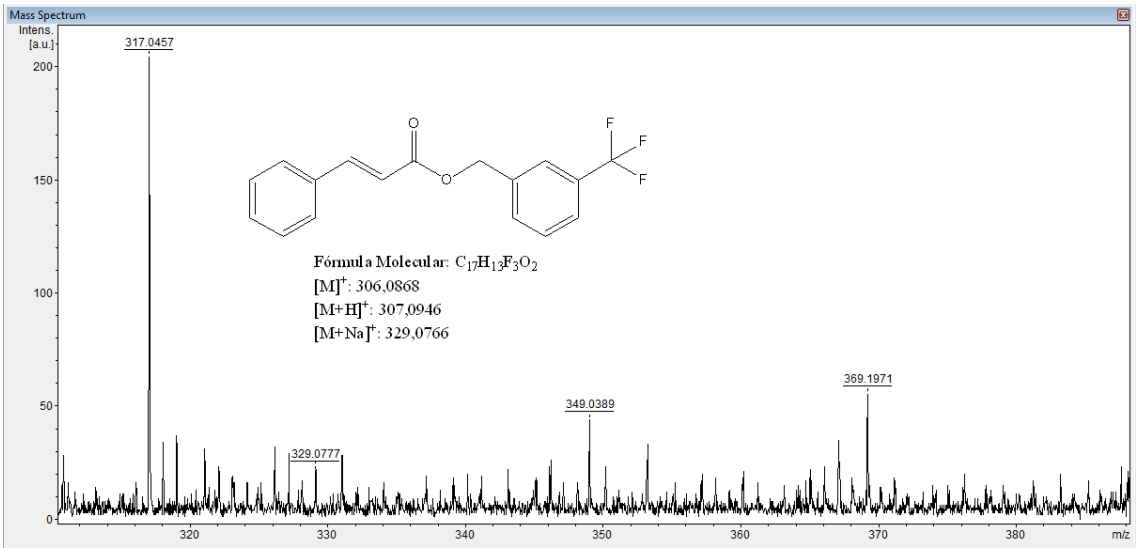
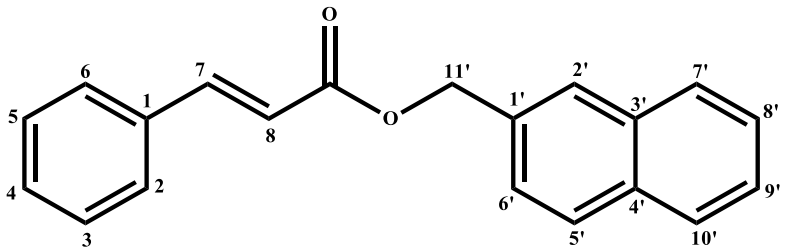


Figura 131. Espectro de massa de alta resolução MALDI-TOF de cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (**14**).

8.2.7. Cinamato de 2-metil-naftaleno (15)



Sólido branco; rendimento 34,7% (135,0 mg; 0,47 mmol); TLC (9:1 hexano/acetado de etila), R_f = 0,44. P.F.: 50,4-51,4 ºC; IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3054 (C-H sp^2 AROMÁTICO), 3028 (C-H sp^2 ALCENO), 2989 (C-H sp^3), 1710 (C=O ÉSTER), 1638 (C=C ALCENO), 1575 e 1448 (C=C AROMÁTICO), 1315 e 1187 (C-O ÉSTER), 769 (C-H AROMÁTICO); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,89 – 7,87 (*m*, 4H, H-7', H-8', H-9', H-10'); 7,77 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,55 – 7,50 (*m*, 5H, H-2, H-6, H-2', H-5', H-6'); 7,40 - 7,38 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 6,53 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 5,43 (*s*, 2H, H-11'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 166,96 (C=O); 145,40 (C-7); 134,49 (C-1); 133,61 (C-1'); 133,36 (C-3'); 133,27 (C-4'); 130,49 (C-4); 129,02 (C-3, C-5); 128,55 (C-6'); 128,26 (C-2, C-6); 128,13 (C-10'); 127,85 (C-7'); 127,52 (C-5'); 126,44 (C-2'); 126,40 (C-8'); 126,08 (C-9'); 118,01 (C-8); 66,64 (C-11'), (LUTJEN et al., 2018).

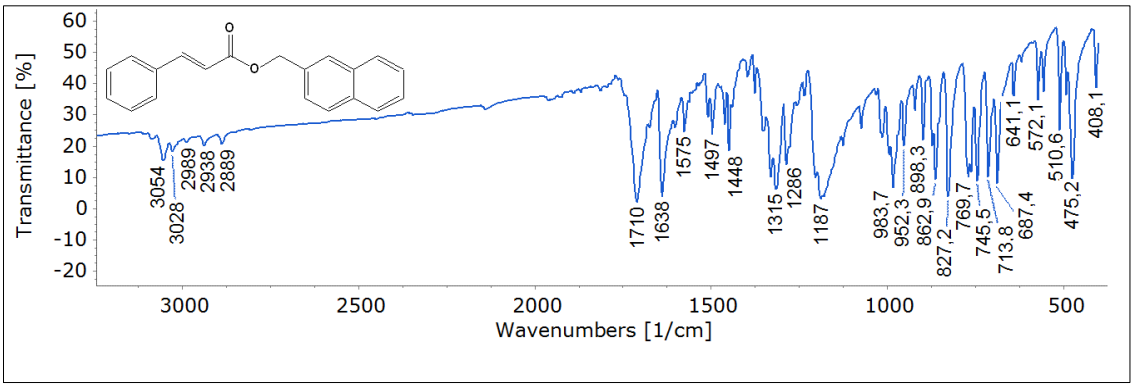


Figura 132. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 2-metil-naftaleno (**15**).

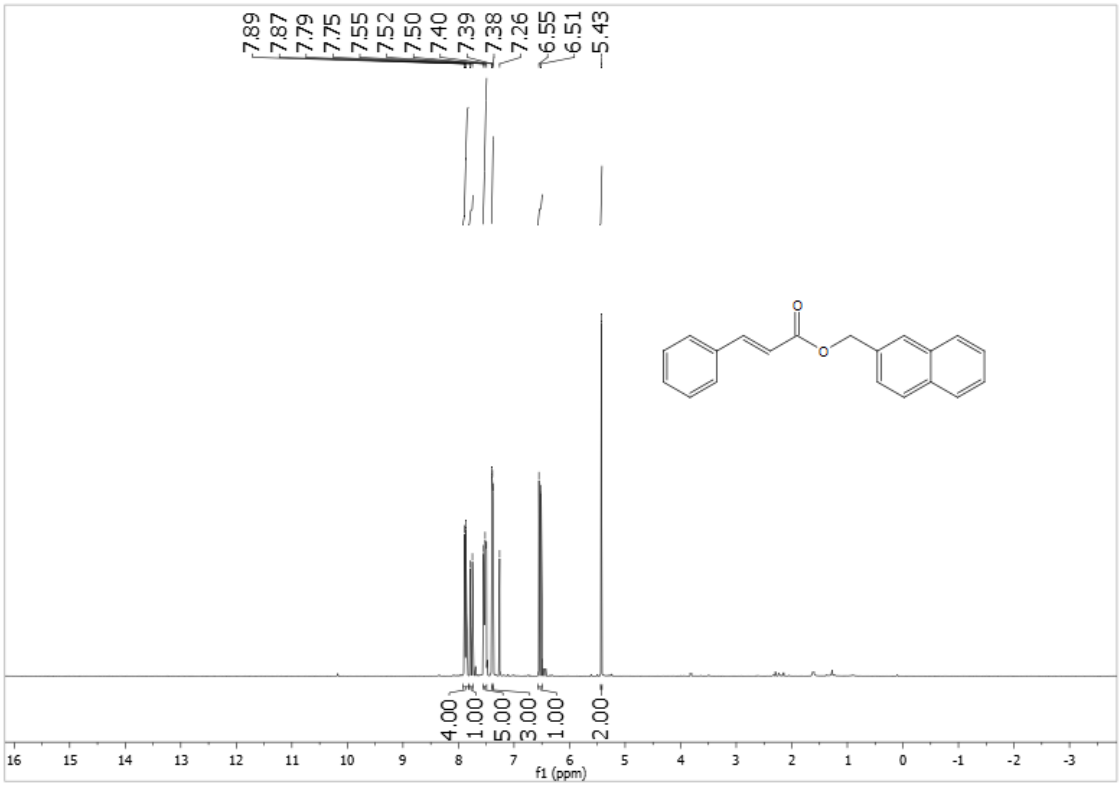


Figura 133. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 2-metil-naftaleno (**15**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

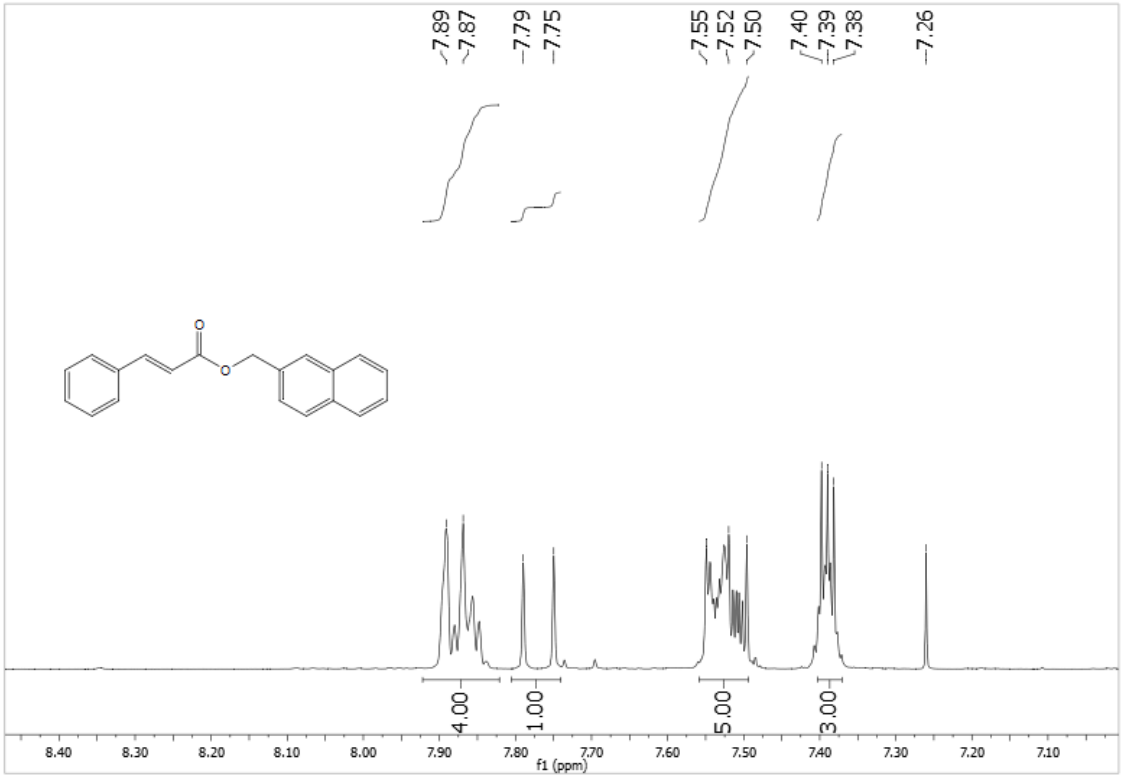


Figura 134. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 2-metil-naftaleno (**15**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

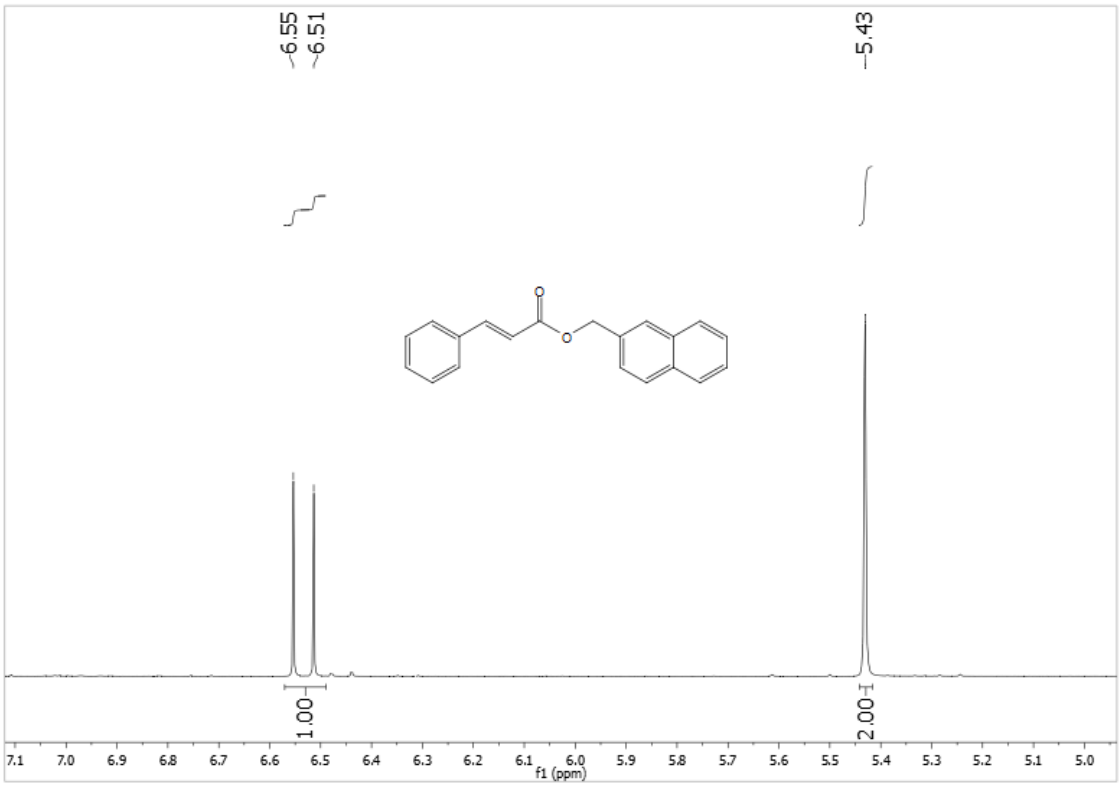


Figura 135. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 2-metil-naftaleno (**15**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

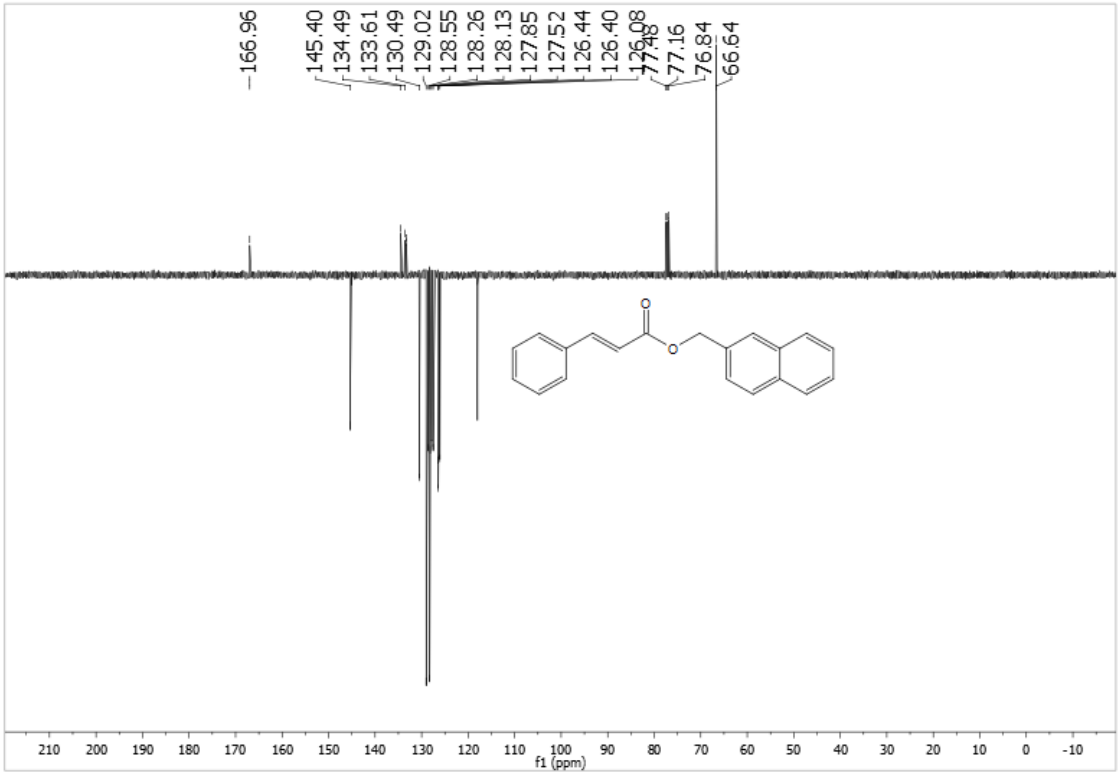


Figura 136. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 2-metil-naftaleno (**15**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

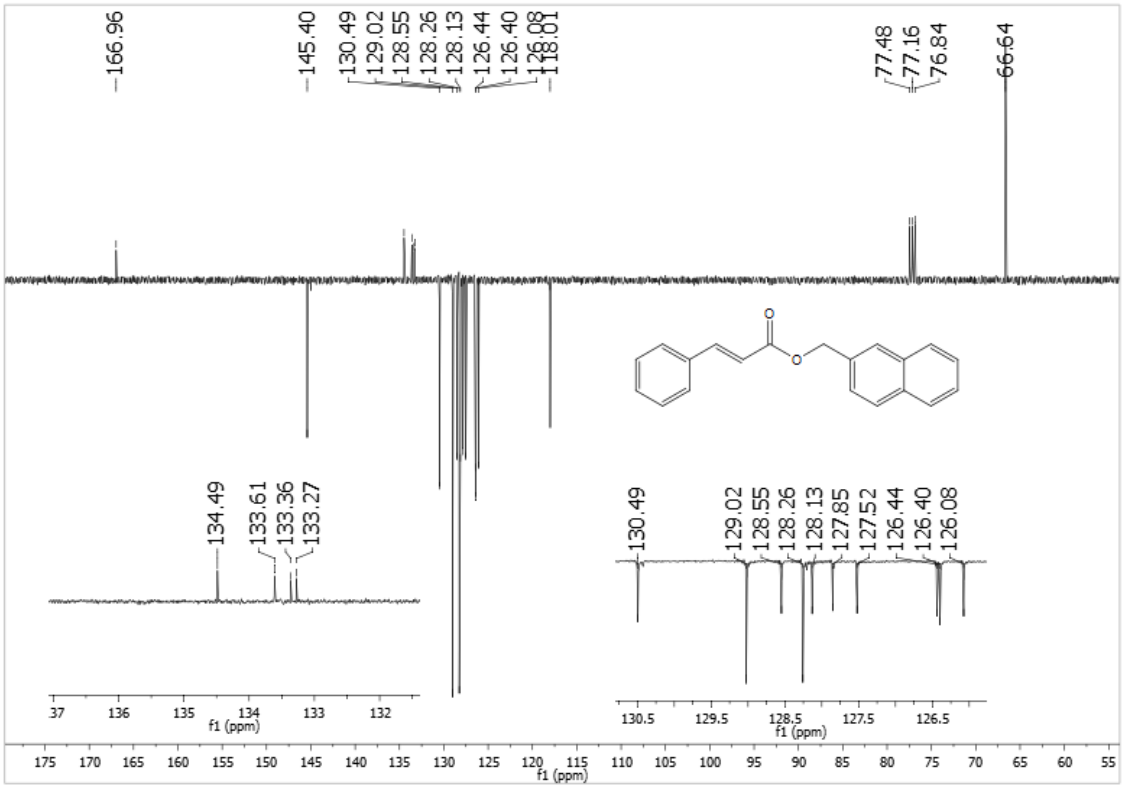
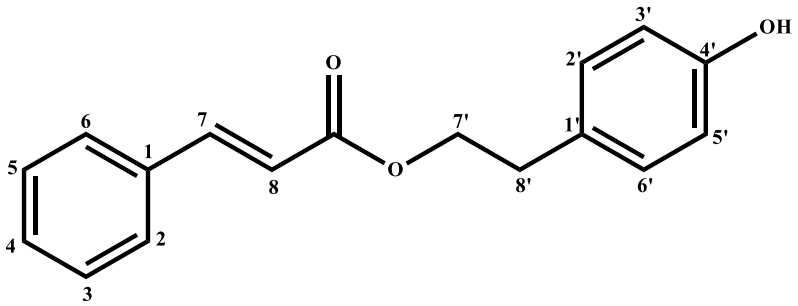


Figura 137. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 2-metil-naftaleno (**15**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

8.2.8. Cinamato de 4-hidróxi-fenetila (16)



Sólido branco; rendimento 21,4% (77,4 mg; 0,29 mmol); TLC (7:3 hexano/acetado de etila), R_f = 0,42. P.F.: 135,5-136,2 ºC; IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3437 (C-OH), 3064 (C-H sp^2 AROMÁTICO), 3030 (C-H sp^2 ALCENO), 2963 (C-H sp^3), 1693 (C=O ÉSTER), 1634 (C=C ALCENO), 1577 e 1446 (C=C AROMÁTICO), 1312 e 1170 (C-O ÉSTER), 831 (*para-substituído*), 769 (C-H AROMÁTICO); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,68 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,53 – 7,50 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,39 - 7,38 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 7,12 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-2', H-6'); 6,81 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-3', H-5'); 6,43 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 4,39 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 2H, H-7'); 2,95 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 2H, H-8'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 167,37 (C=O); 154,59 (C-4'); 145,24 (C-7); 134,45 (C-1); 130,49 (C-4); 130,18 (C-2', C-6'); 129,85 (C-1'); 129,01 (C-3, C-5); 128,25 (C-2, C-6); 118,06 (C-8); 115,57 (C-3', C-5'); 65,57 (C-7'); 34,43 (C-8'), (TAKAO et al., 2017).

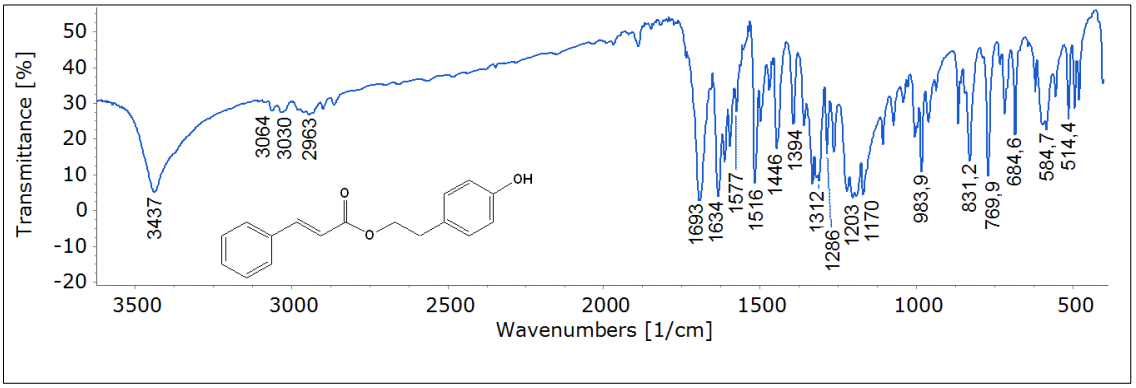


Figura 138. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-hidróxi-fenetila (**16**).

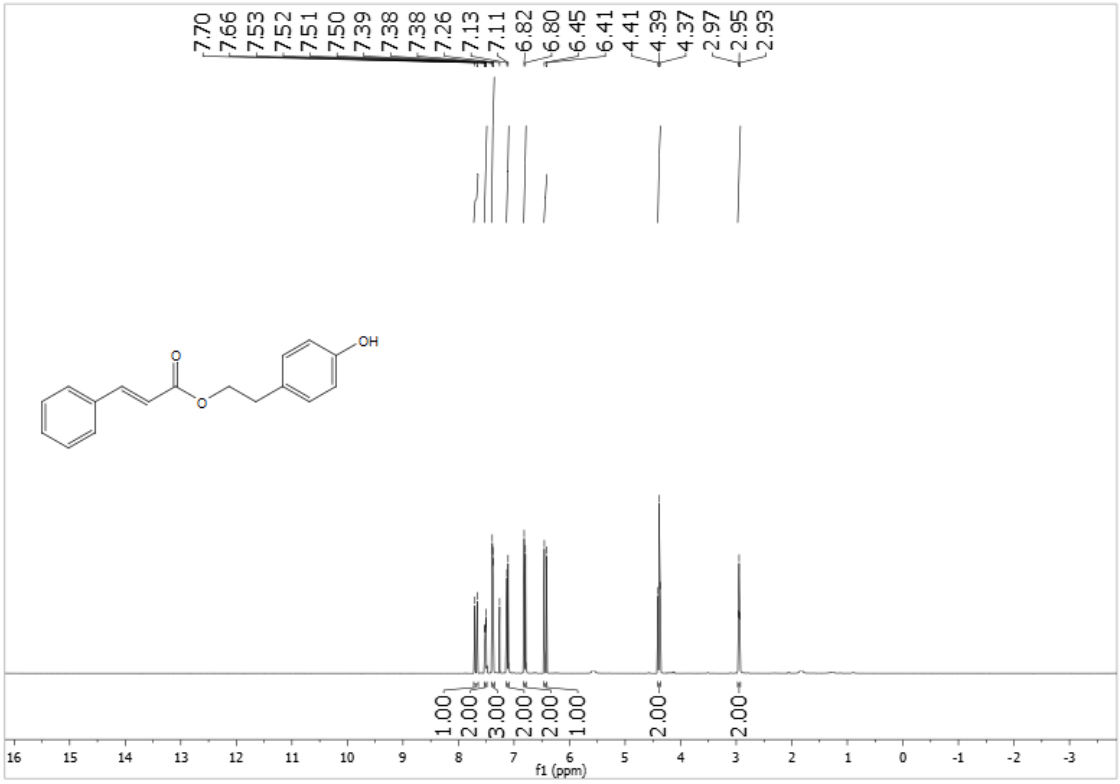


Figura 139. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-hidróxi-fenetila (**16**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

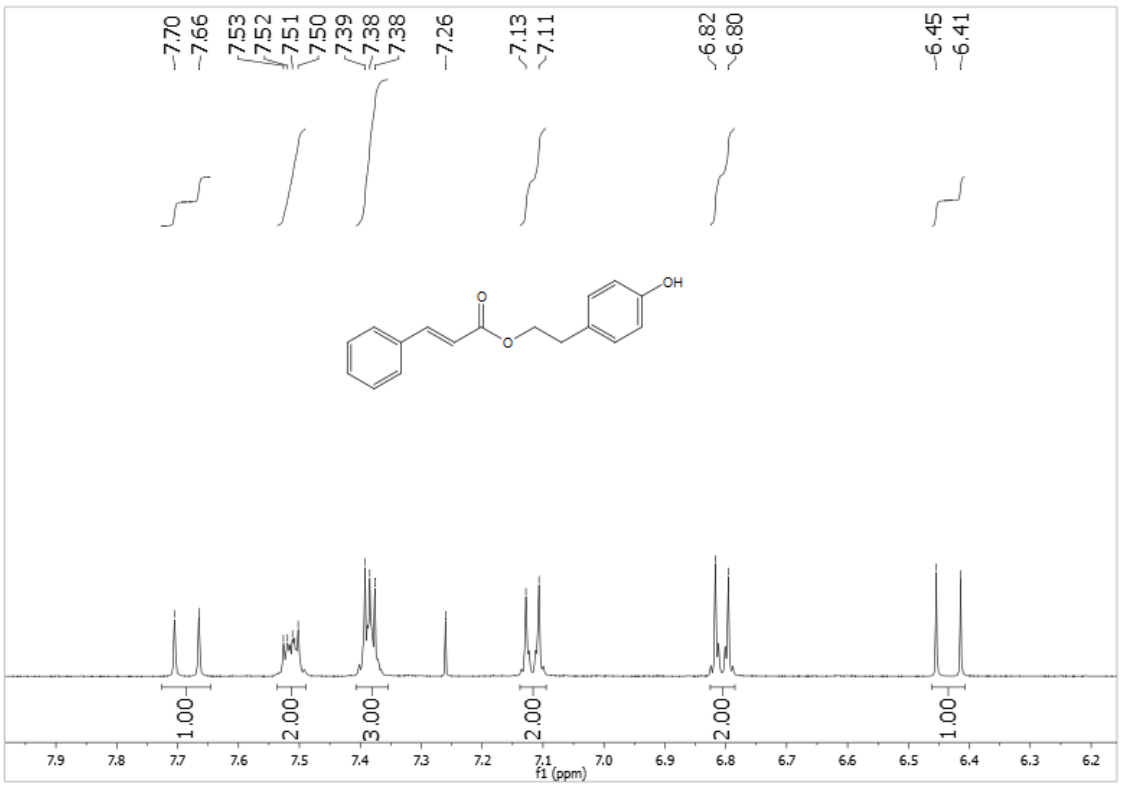


Figura 140. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-hidróxi-fenetila (**16**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

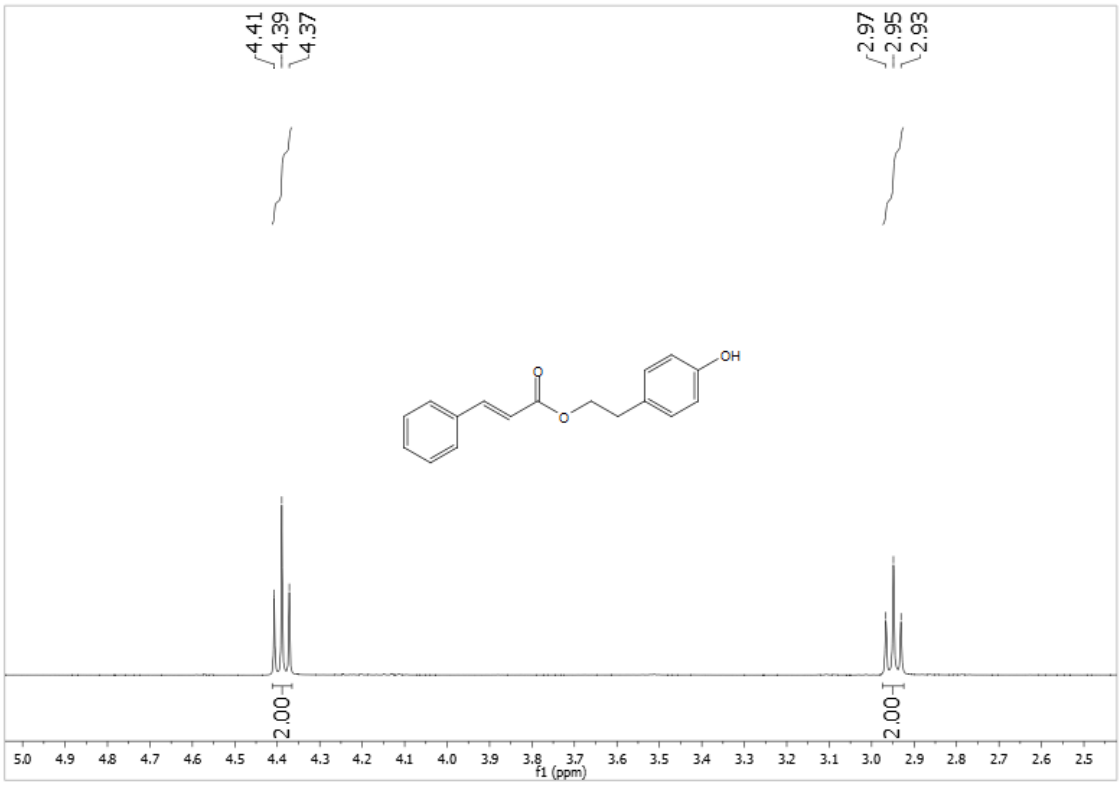


Figura 141. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-hidróxi-fenetila (**16**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

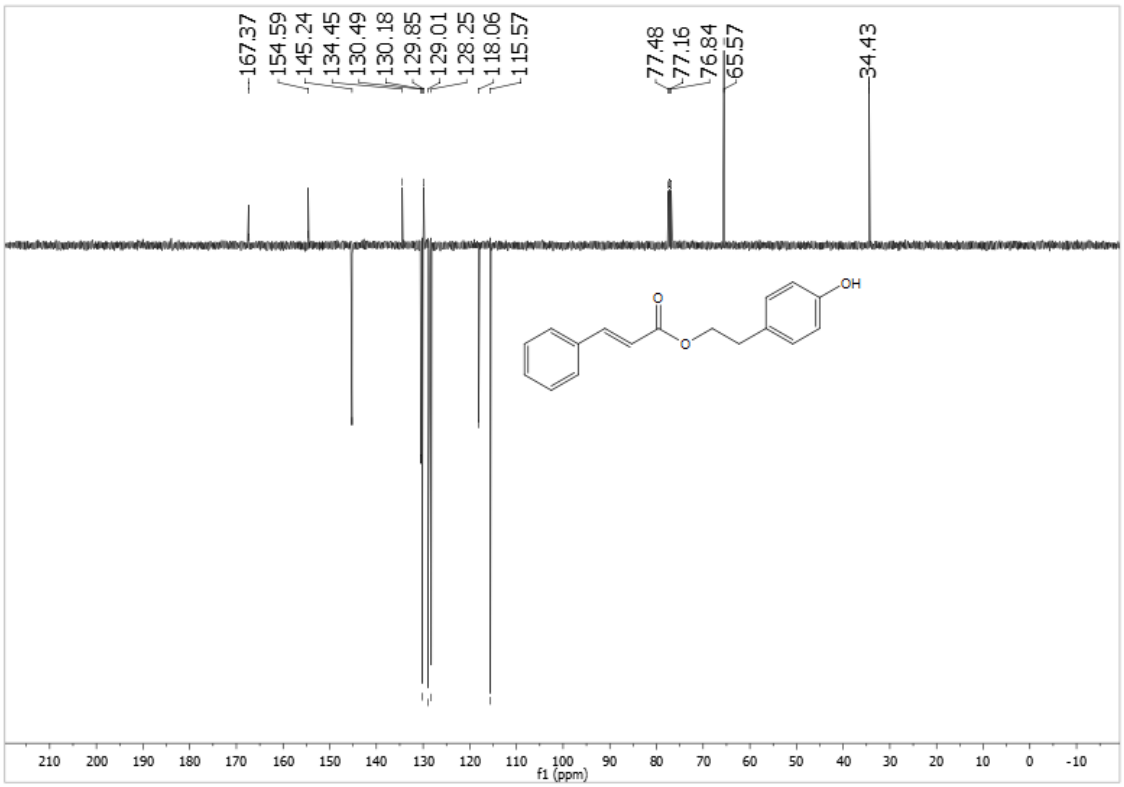
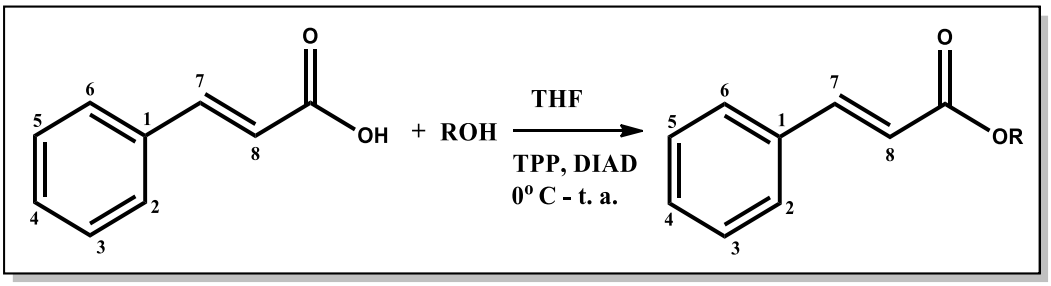


Figura 142. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-hidróxi-fenetila (**16**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

Figura 143. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-hidróxi-fenetila (**16**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

8.3. Preparação dos ésteres 17–28

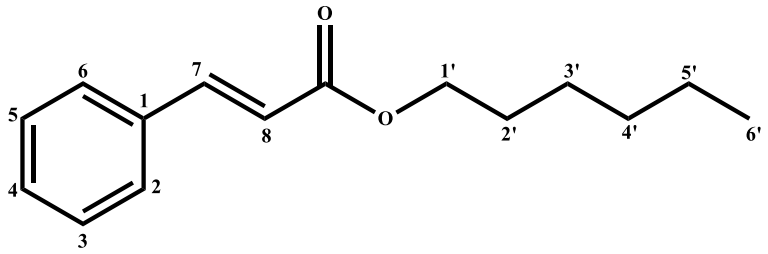


Composto	R	Nome do composto	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)
17	C_6H_{13}	Cinamato de hexila	48 horas	57,7 %
18	$C_{12}H_{25}$	Cinamato de dodecila	48 horas	69,2 %
19	C_8H_9	Cinamato de fenetila	48 horas	35,7 %
20	$C_{13}H_{11}$	Cinamato de 4-metil-bifenila	72 horas	28,3 %
21	C_7H_7	Cinamato de benzila	72 horas	52,9 %
22	C_8H_9	Cinamato de 4-metil-benzila	48 horas	63,8 %
23	$C_{10}H_{14}$	Cinamato de 4-isopropil-benzila	48 horas	52,4 %
24	$C_7H_7NO_2$	Cinamato de 4-nitro-benzila	48 horas	62,0 %
25	C_8H_9O	Cinamato de 4-metóxi-benzila	48 horas	64,8 %
26	C_8H_9O	Cinamato de 3-metóxi-benzila	48 horas	41,5 %
27	C_7H_8O	Cinamato de 4-hidróxi-benzila	72 horas	12,7 %
28	$C_8H_{11}O_2$	Cinamato de 4-hidróxi-3-metóxi-benzila	48 horas	10,9 %

Em um balão de 10 mL, o ácido cinâmico (0,1 g; 0,68 mmol) e o álcool (0,68 mmol) foram adicionados com 1,85 mL tetrahidrofurano (THF). A mistura reacional ficou sob agitação magnética, à temperatura de 0º C, durante cerca de 30 minutos. Após esse período, adicionou-se os agentes de esterificação azodicarboxilato de diisopropila - DIAD (0,13 mL; 0,68 mmol) e trifenilfosfina - TPP (0,18 g; 0,68 mmol), mantendo a agitação, até a temperatura ambiente e por mais 48–72 horas, monitorados por CCDA. Em seguida, o solvente foi parcialmente evaporado em um rotaevaporador para dar início a extração. A solução obtida foi transferida para um funil de separação. Adicionou-se 10 mL de água destilada e fez a extração com 3 x 10 mL de acetato de etila. As fases orgânicas resultantes foram reunidas, neutralizada com 3 x 10 mL da solução de bicarbonato de sódio saturado, lavada com a solução de cloreto de sódio saturado, seca

com sulfato de sódio anidro, filtrada, e o solvente foi evaporado. O produto foi isolado em coluna cromatográfica em sílica gel 60, utilizando como eluentes hexano e acetato de etila em gradiente crescente de polaridade. (HANDIQUE et al., 2013).

8.3.1. Cinamato de hexila (17)



Óleo amarelo; rendimento 57,7% (90,4 mg; 0,39 mmol); TLC (95:5 hexano/acetado de etila). R_f = 0,60. IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3064 (C-H $sp^2_{AROMÁTICO}$), 3034 (C-H sp^2_{ALCENO}), 2958 (C-H sp^3), 1715 (C=O$_{ÉSTER}$), 1639 (C=C$_{ALCENO}$), 1579 e 1451 (C=C$_{AROMÁTICO}$), 1311 e 1171 (C-O$_{ÉSTER}$), 768 (C-H$_{AROMÁTICO}$); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,69 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,54 – 7,52 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,39 – 7,37 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 6,45 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 4,20 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 2H, H-1'); 1,70 (*quint*, *J* = 6,8 Hz, 2H, H-2'); 1,35 – 1,33 (*m*, 6H, H-3', H-4', H-5'); 0,91 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 3H, H-6'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 167,20 (C=O); 144,67 (C-7); 134,62 (C-1); 130,29 (C-4); 129,00 (C-3, C-5); 128,18 (C-2, C-6); 118,48 (C-8); 64,90 (C-1'); 31,62 (C-2'); 28,81 (C-3'); 25,76 (C-4'); 22,71 (C-5'); 14,14 (C-6'), (LUTJEN et al., 2018).

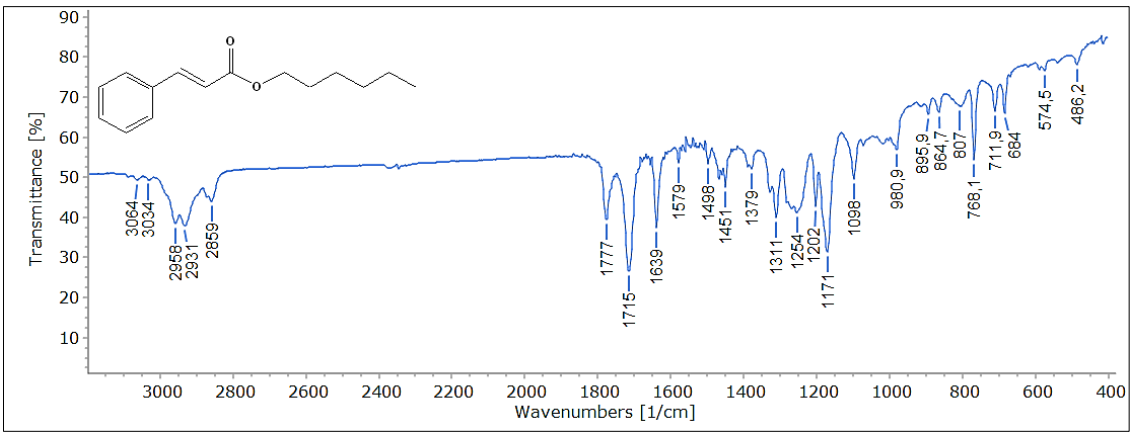


Figura 144. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de hexila (**17**).

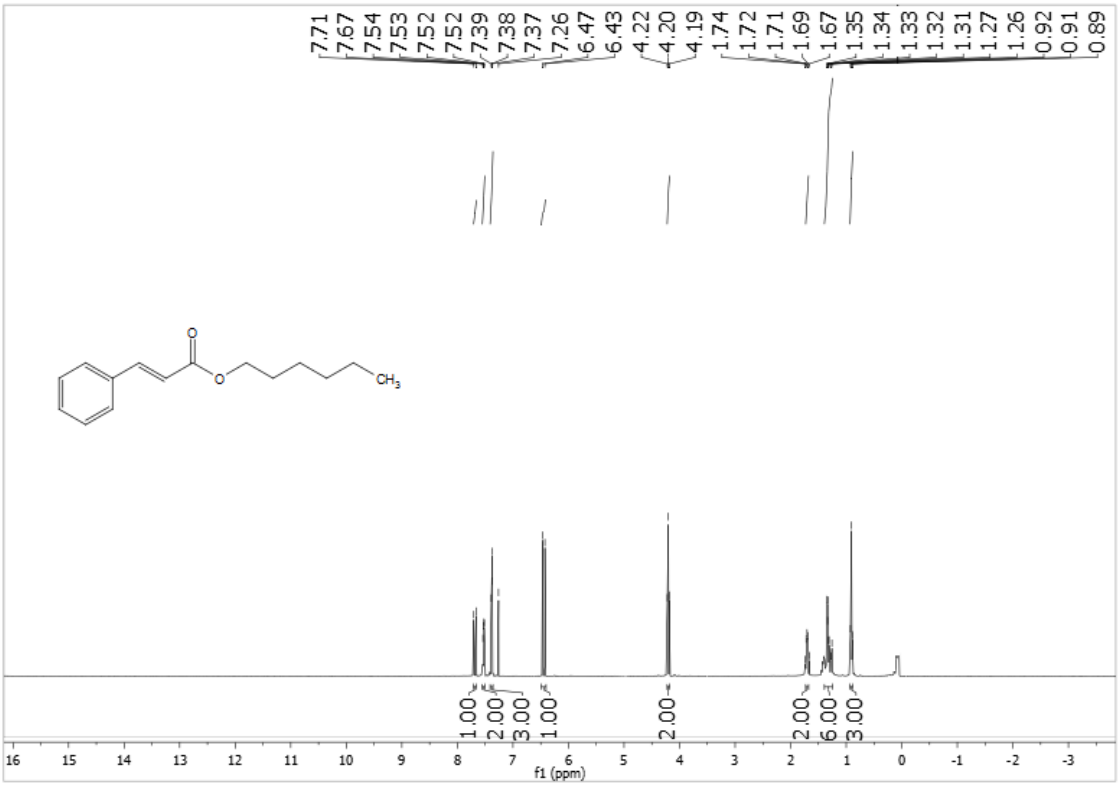


Figura 145. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de hexila (**17**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

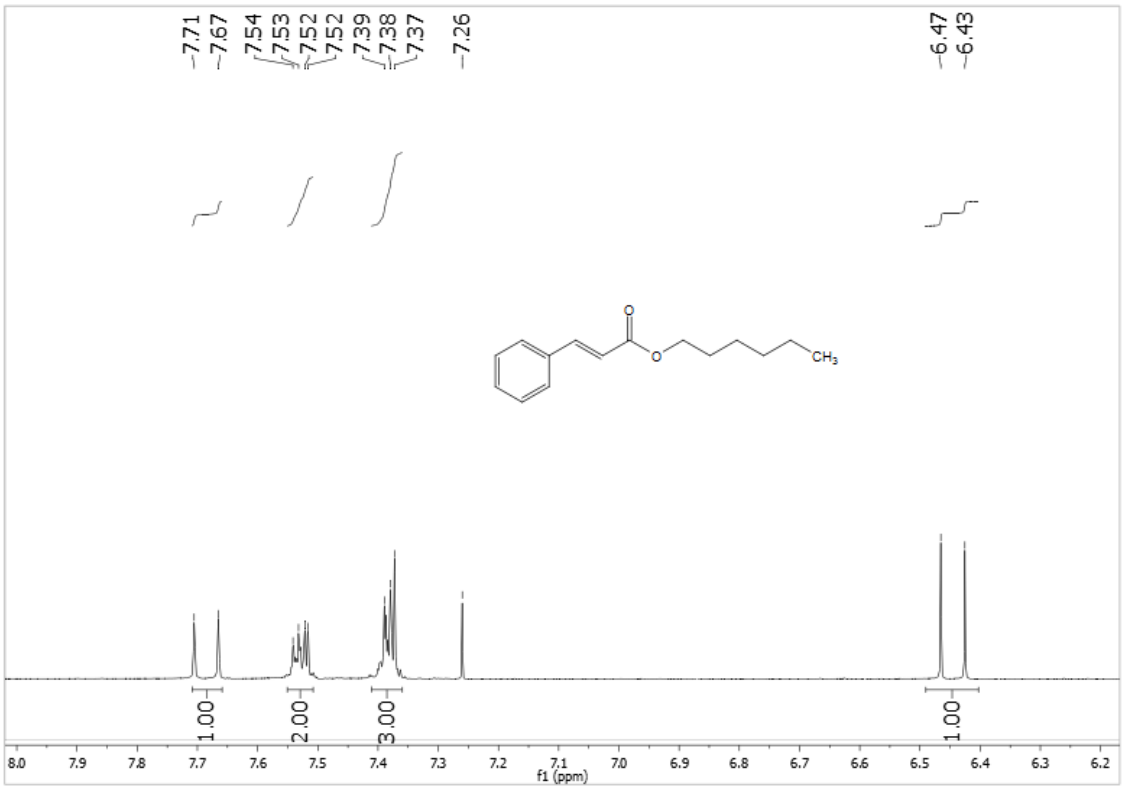


Figura 146. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de hexila (**17**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

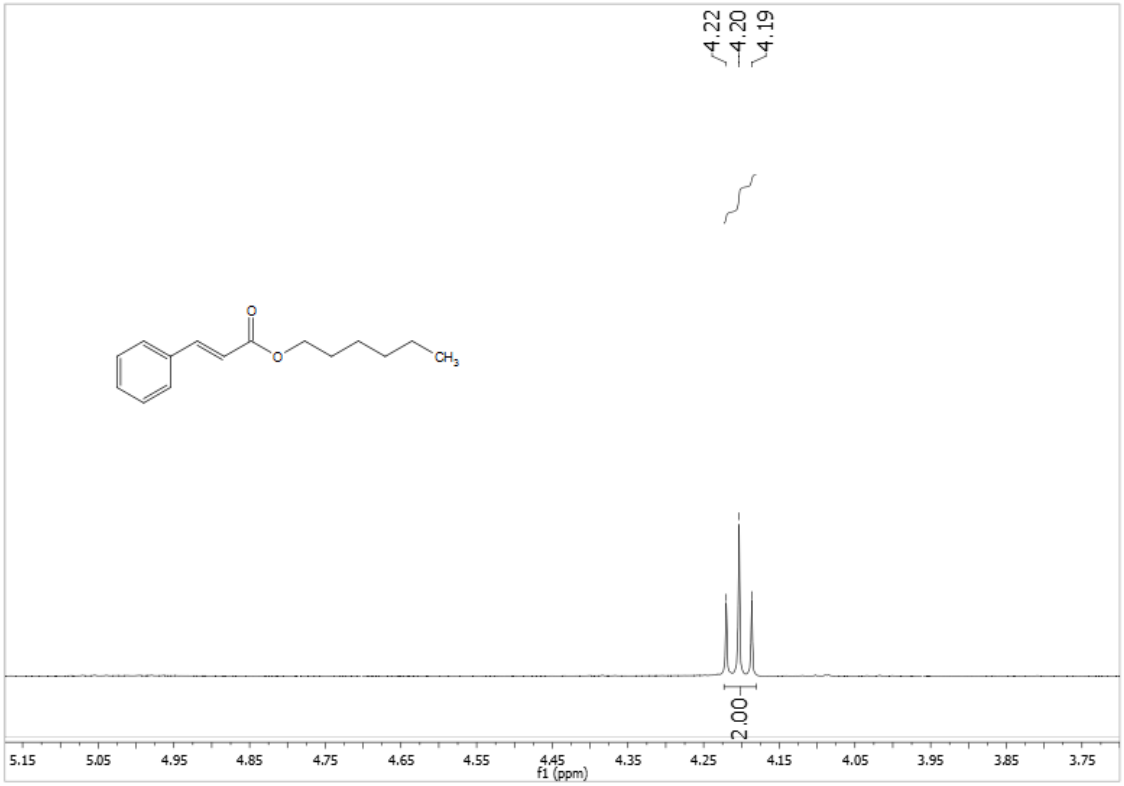


Figura 147. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de hexila (**17**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

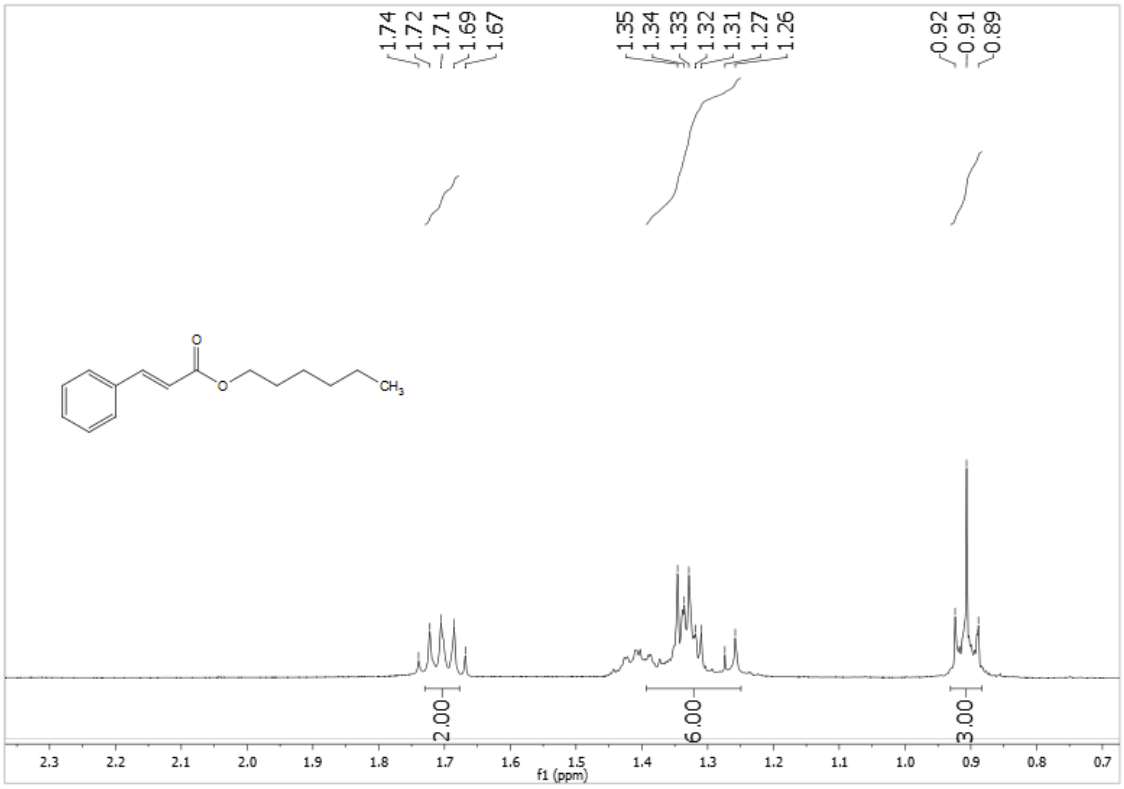


Figura 148. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de hexila (**17**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

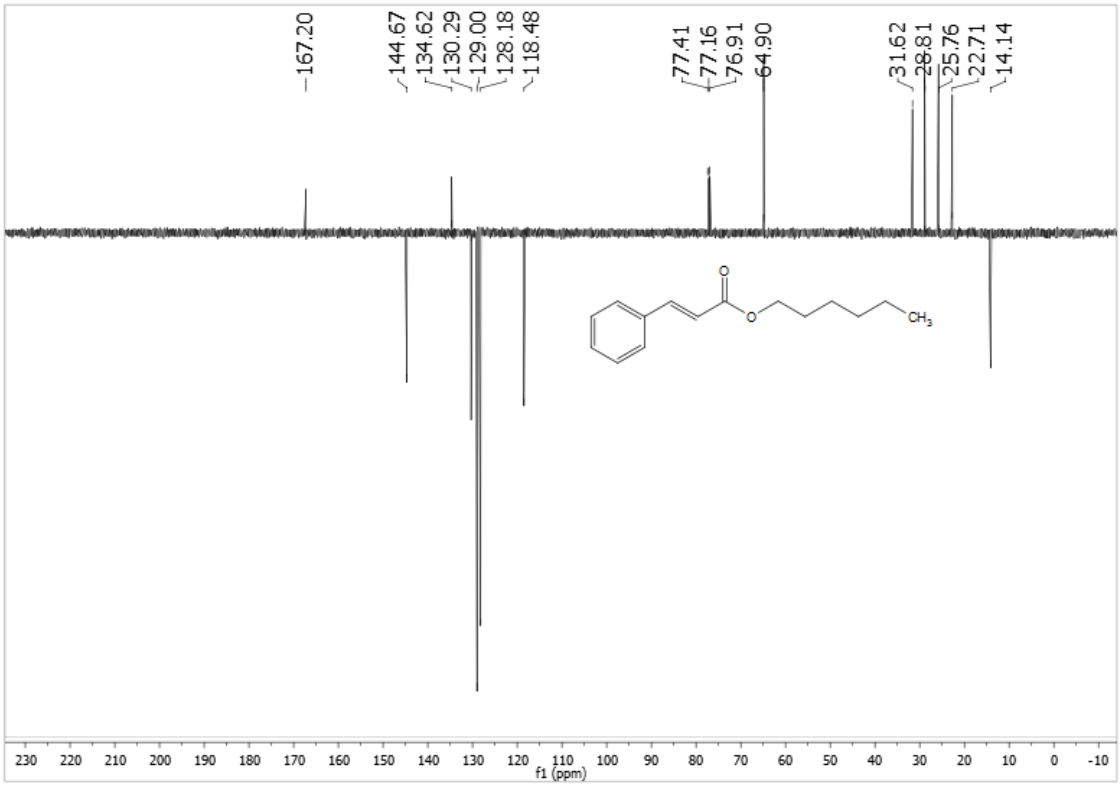


Figura 149. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de hexila (**17**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

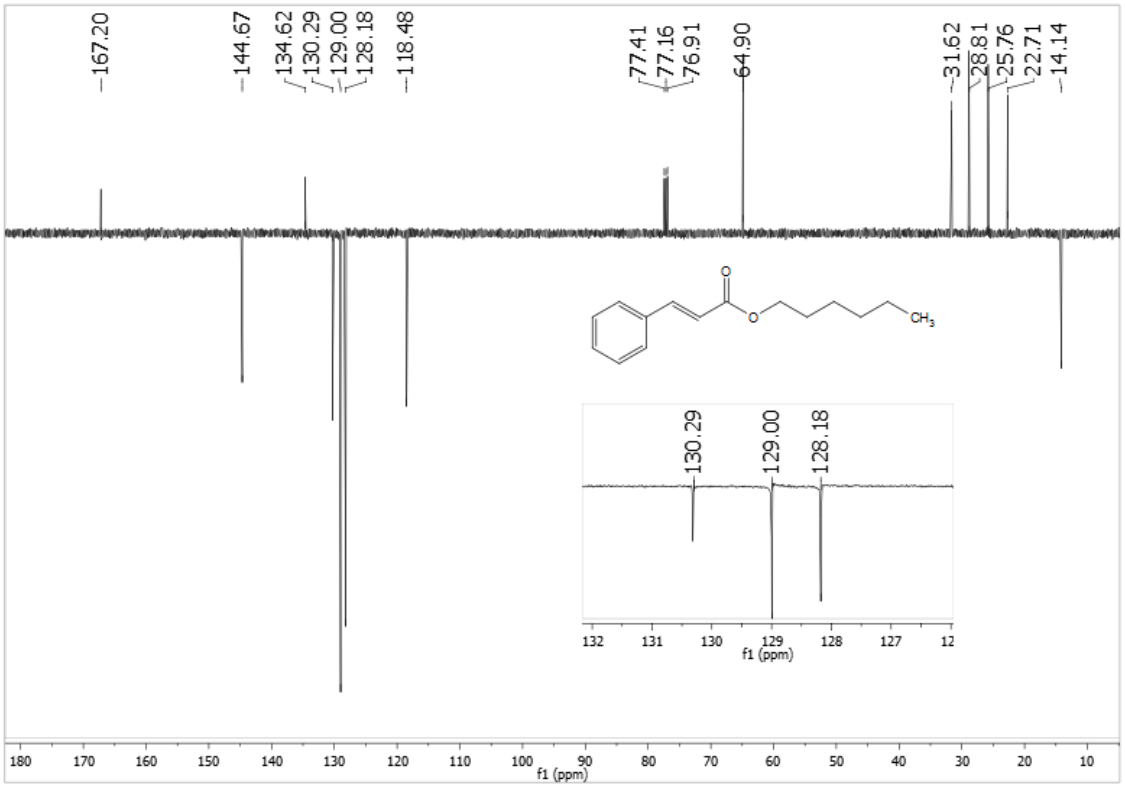
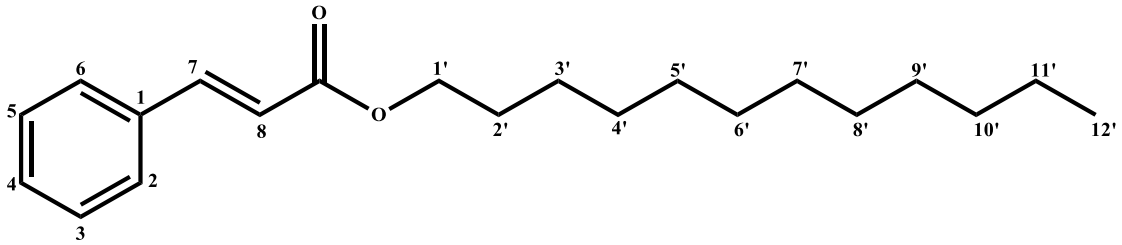


Figura 150. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de hexila (**17**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

8.3.2. Cinamato de dodecila (18)



Óleo amarelo; rendimento 69,2% (147,7 mg; 0,47 mmol); TLC (95:5 hexano/acetado de etila), R_f = 0,66. IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3063 (C-H $sp^2_{AROMÁTICO}$), 3028 (C-H sp^2_{ALCENO}), 2926 (C-H sp^3), 1715 (C=$O_{ÉSTER}$), 1639 (C=C_{ALCENO}), 1579 e 1451 (C=$C_{AROMÁTICO}$), 1310 e 1169 (C-$O_{ÉSTER}$), 767 (C-$H_{AROMÁTICO}$); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,68 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,54 – 7,51 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,39 – 7,37 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 6,44 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 4,20 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 2H, H-1'); 1,70 (*quint*, *J* = 6,8 Hz, 2H, H-2'); 1,26 (*sl*, 18H, H-3', H-4', H-5', H-6', H-7', H-8', H-9', H-10', H-11'); 0,88 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 3H, H-12'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 167,23 (C=O); 144,60 (C-7); 134,57 (C-1); 130,27 (C-4); 128,99 (C-3, C-5); 128,13 (C-2, C-6); 118,46 (C-8); 64,90 (C-1'); 32,05 (C-2'); 29,79 (C-3'); 29,77 (C-4'); 29,72 (C-5'); 29,67 (C-6'); 29,48 (C-7'); 29,42 (C-8'); 28,87 (C-9'); 26,12 (C-10'); 22,84 (C-11'); 14,31 (C-12'), (IRANPOOR et al., 2016).

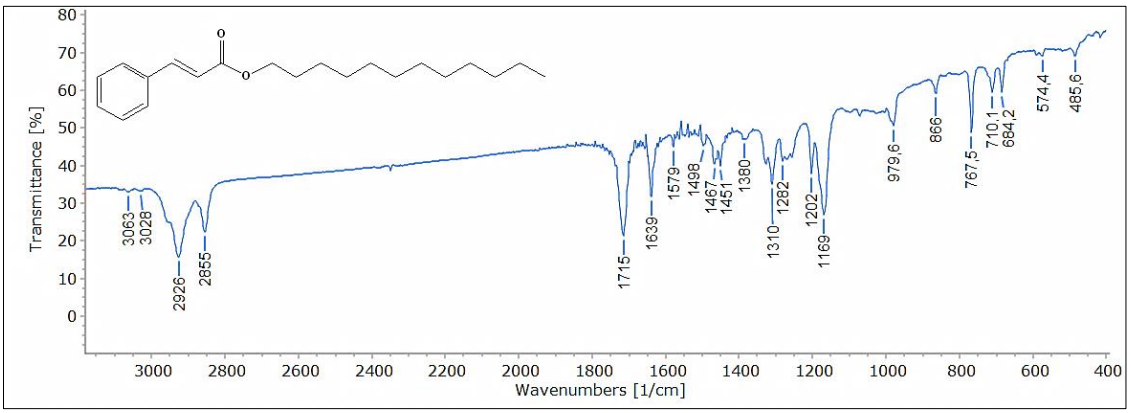


Figura 151. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de dodecila (**18**).

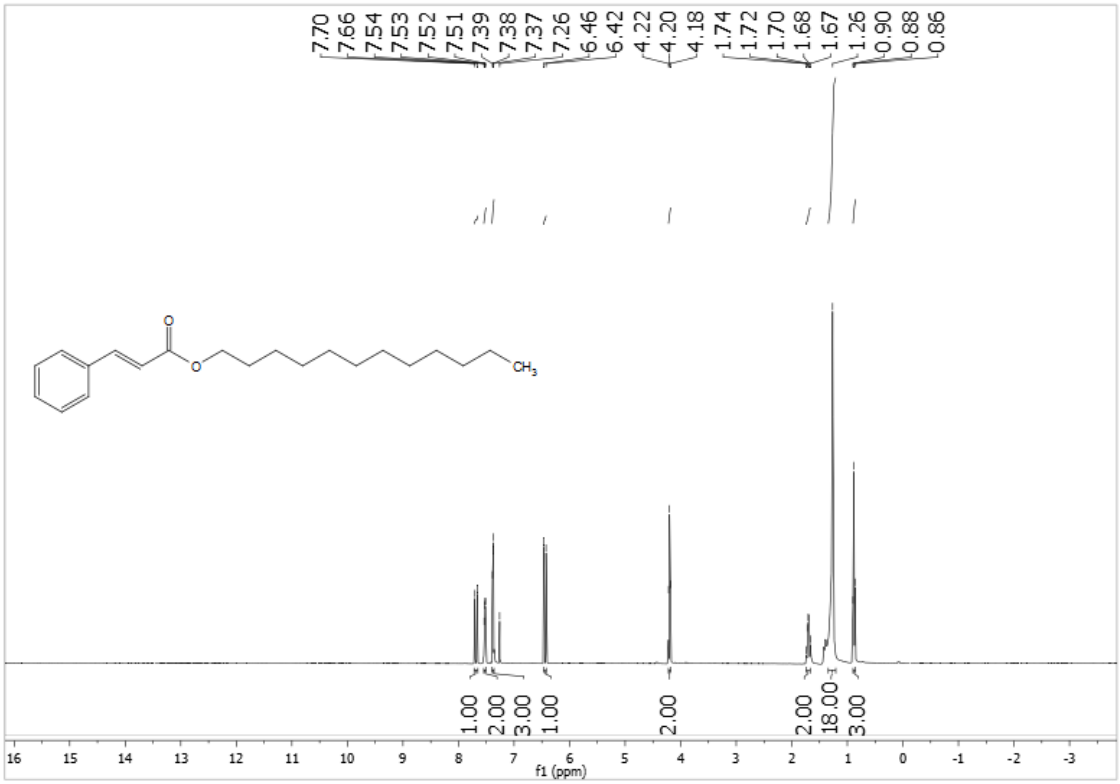


Figura 152. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de dodecila (**18**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

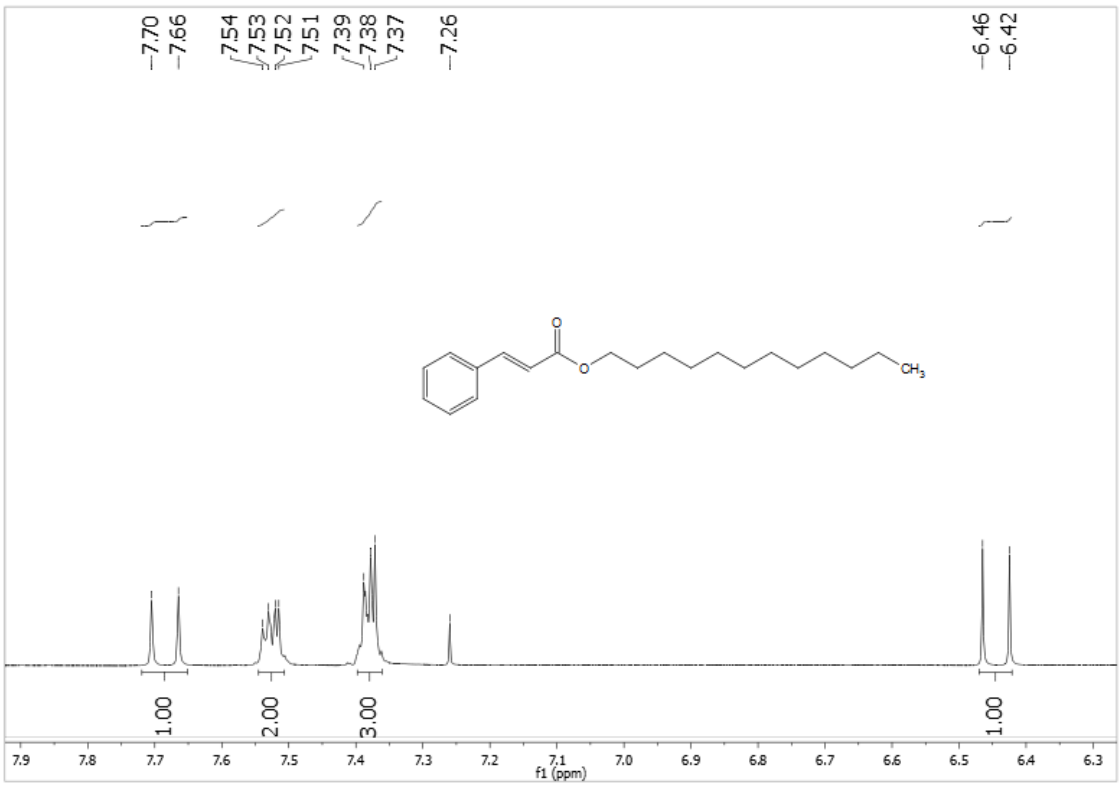


Figura 153. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de dodecila (**18**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

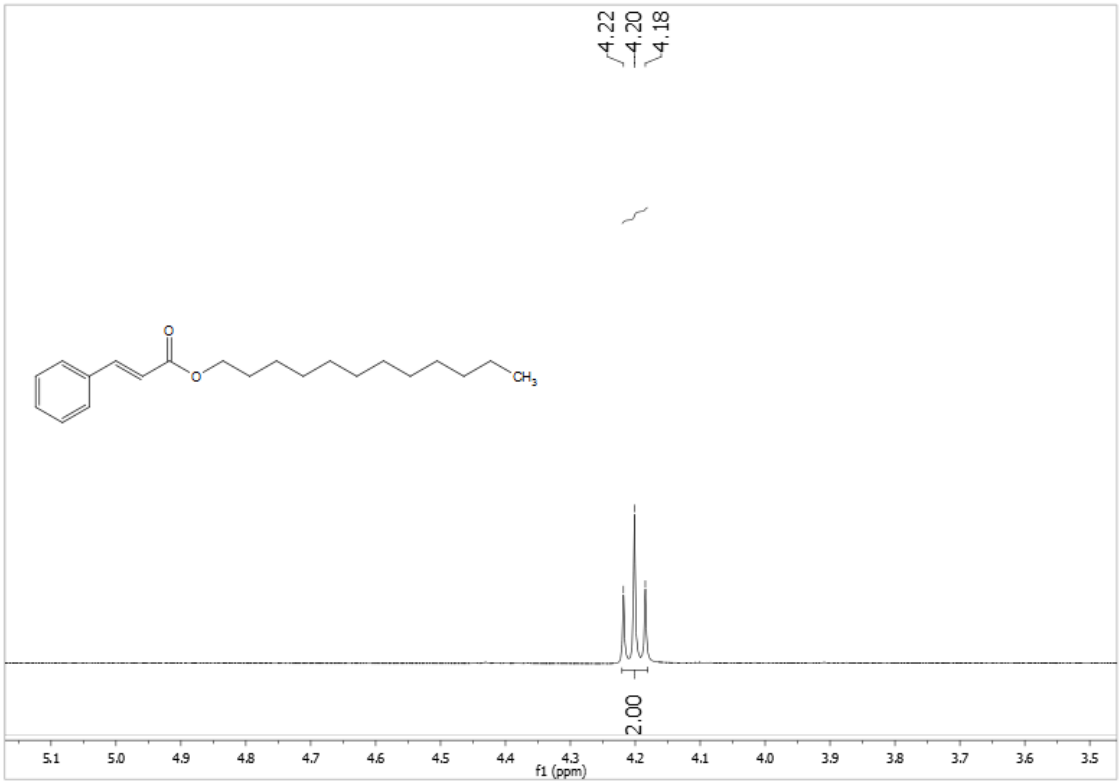


Figura 154. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de dodecila (**18**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

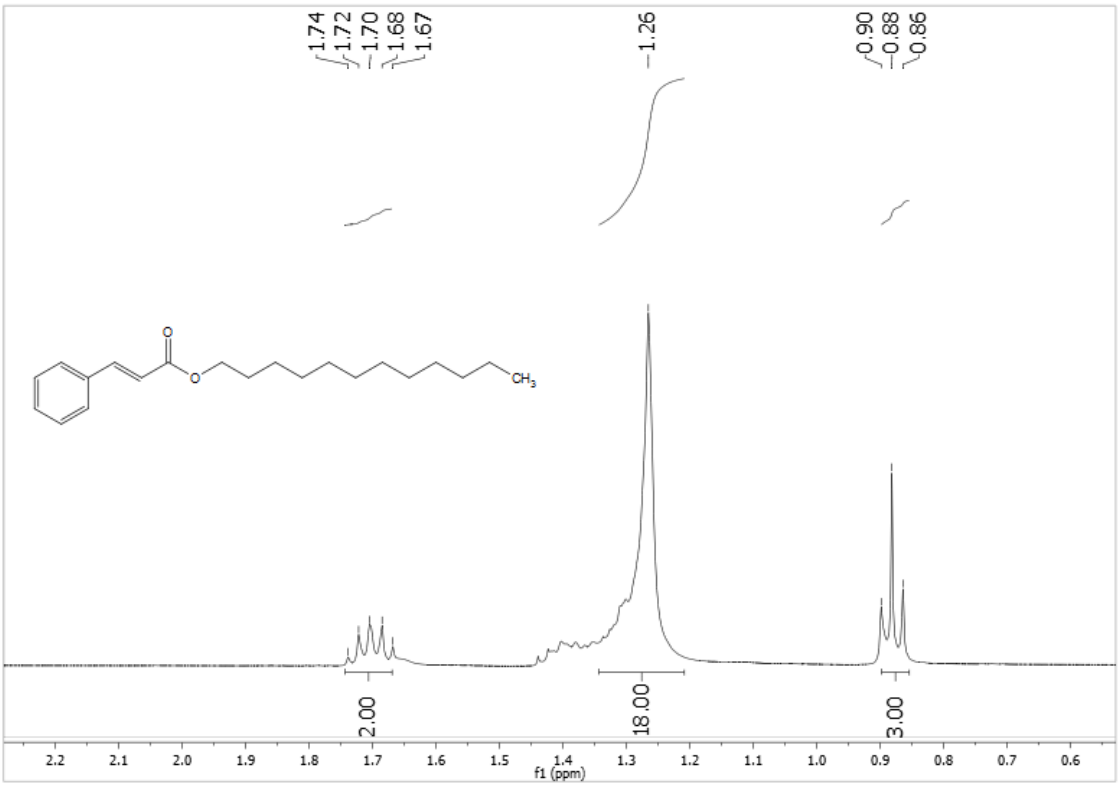


Figura 155. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de dodecila (**18**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

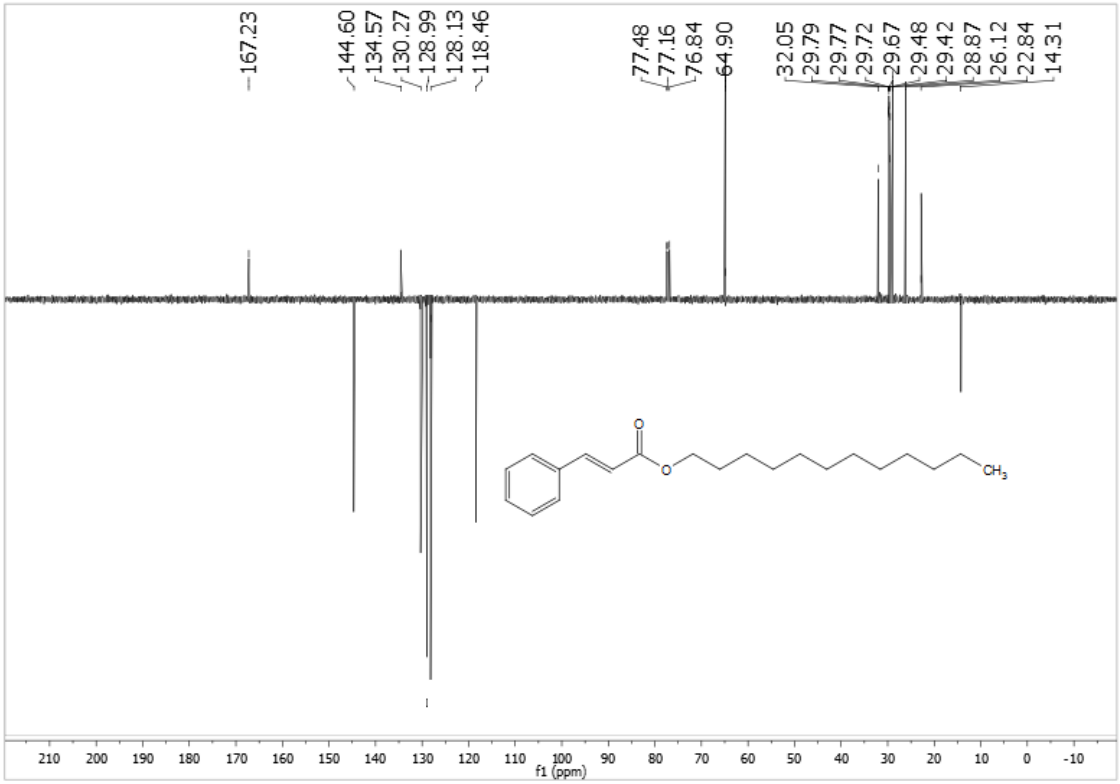


Figura 156. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de dodecila (**18**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

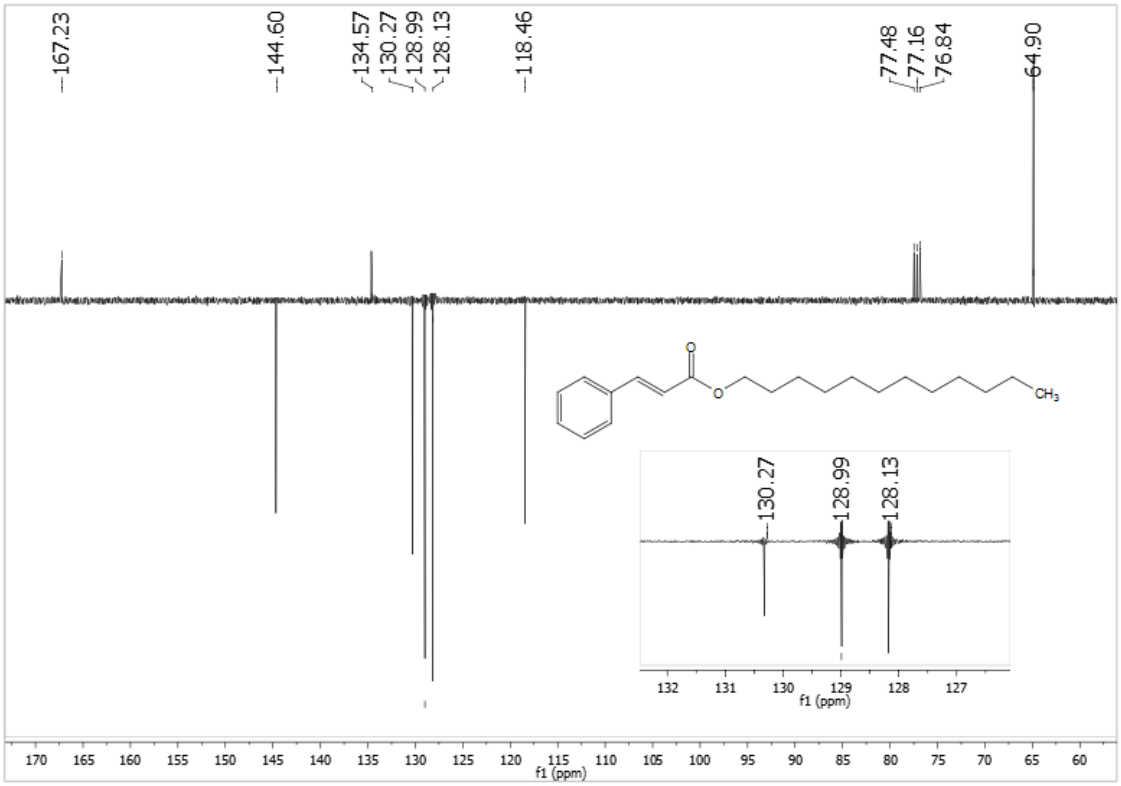


Figura 157. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de dodecila (**18**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

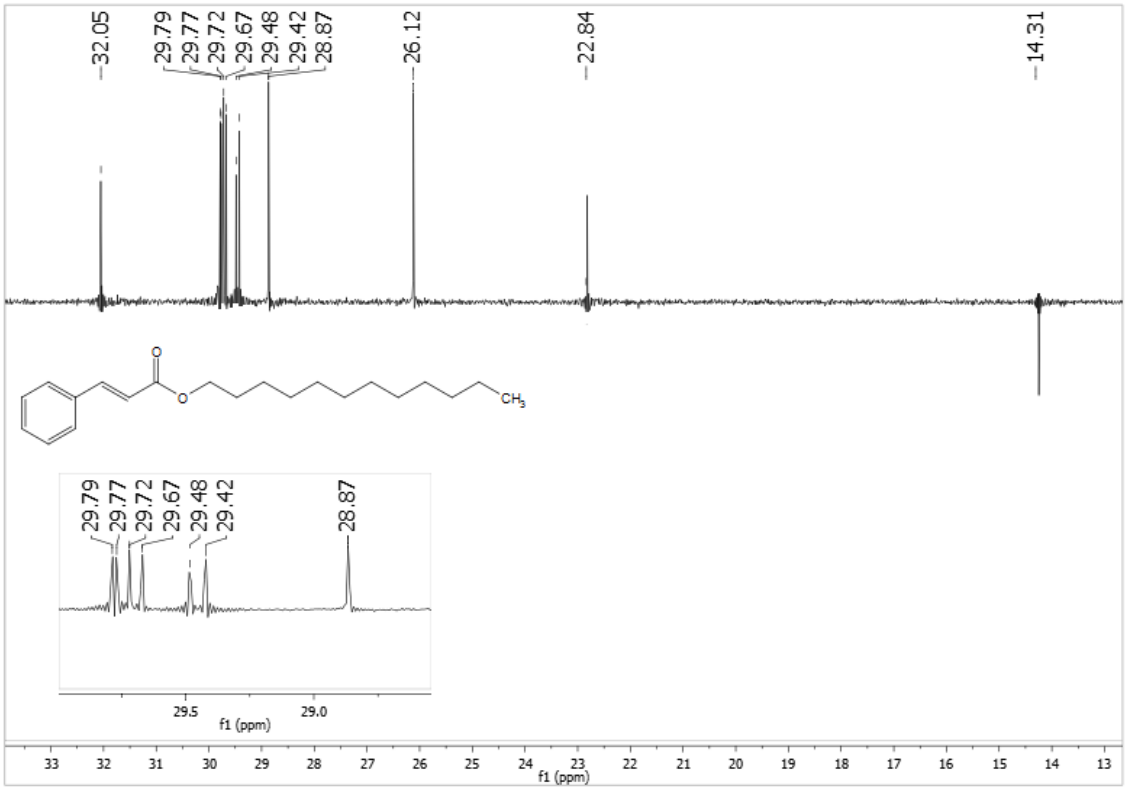
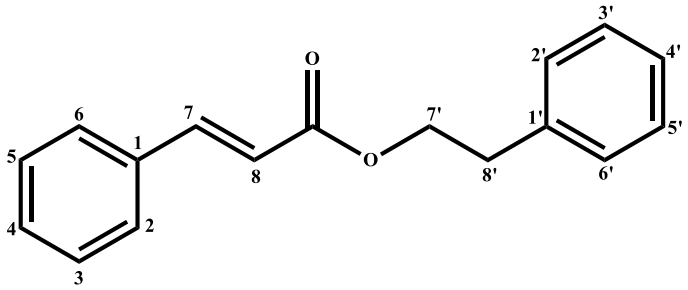


Figura 158. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de dodecila (**18**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

8.3.3. Cinamato de fenetila (19)



Sólido branco; rendimento 35,7% (60,8 mg; 0,24 mmol); TLC (9:1 hexano/acetado de etila), R_f = 0,52. P.F.: 48,2-49,0 ºC; IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3066 (C-H sp^2$_{AROMÁTICO}$), 3030 (C-H sp^2$_{ALCENO}$), 2976 (C-H sp^3), 1710 (C=O$_{ÉSTER}$), 1638 (C=C$_{ALCENO}$), 1577 e 1451 (C=C$_{AROMÁTICO}$), 1314 e 1173 (C-O$_{ÉSTER}$), 769 (C-H$_{AROMÁTICO}$); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,71 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,56 – 7,54 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,42 – 7,41 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 7,36 – 7,28 (*m*, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'); 6,46 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 4,47 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 2H, H-7'); 3,06 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 2H, H-8'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 167,02 (C=O); 144,99 (C-7); 138,00 (C-1'); 134,52 (C-1); 130,41 (C-4); 129,06 (C-3', C-5'); 129,01 (C-3, C-5); 128,65 (C-2', C-6'); 128,21 (C-2, C-6); 126,70 (C-4'); 118,18 (C-8); 65,15 (C-7'); 35,32 (C-8'), (TAKAO et al., 2017).

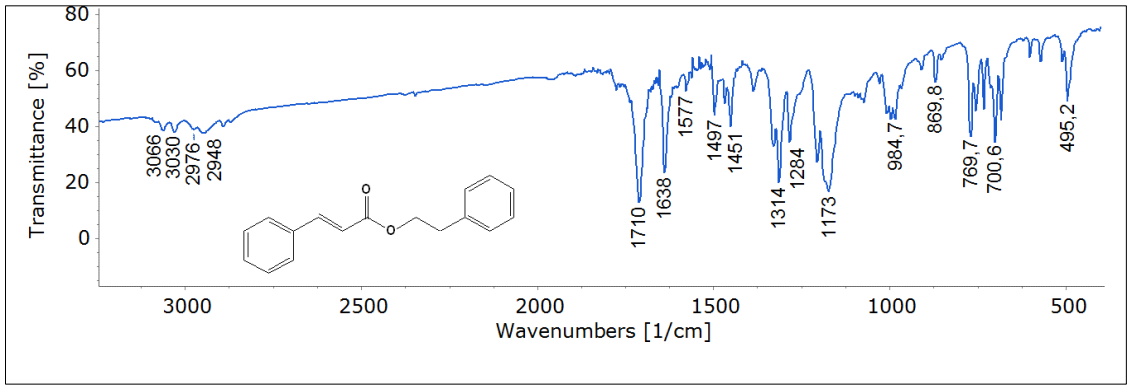


Figura 159. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de fenetila (**19**).

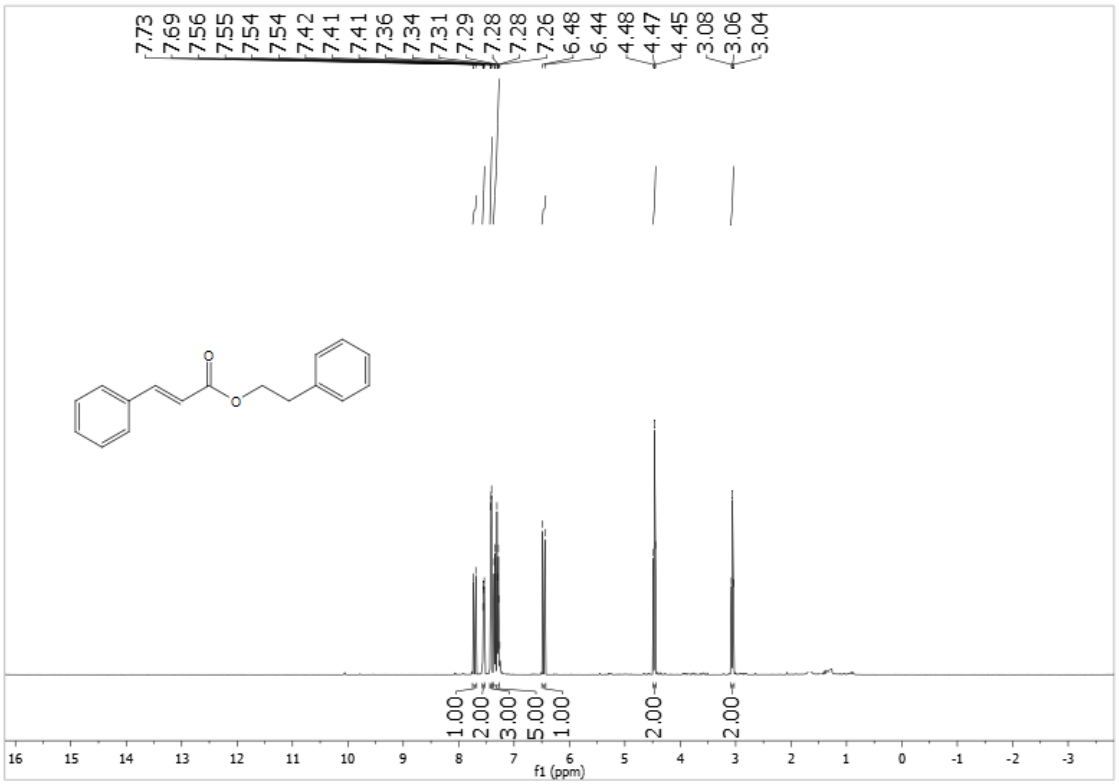


Figura 160. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de fenetila (**19**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

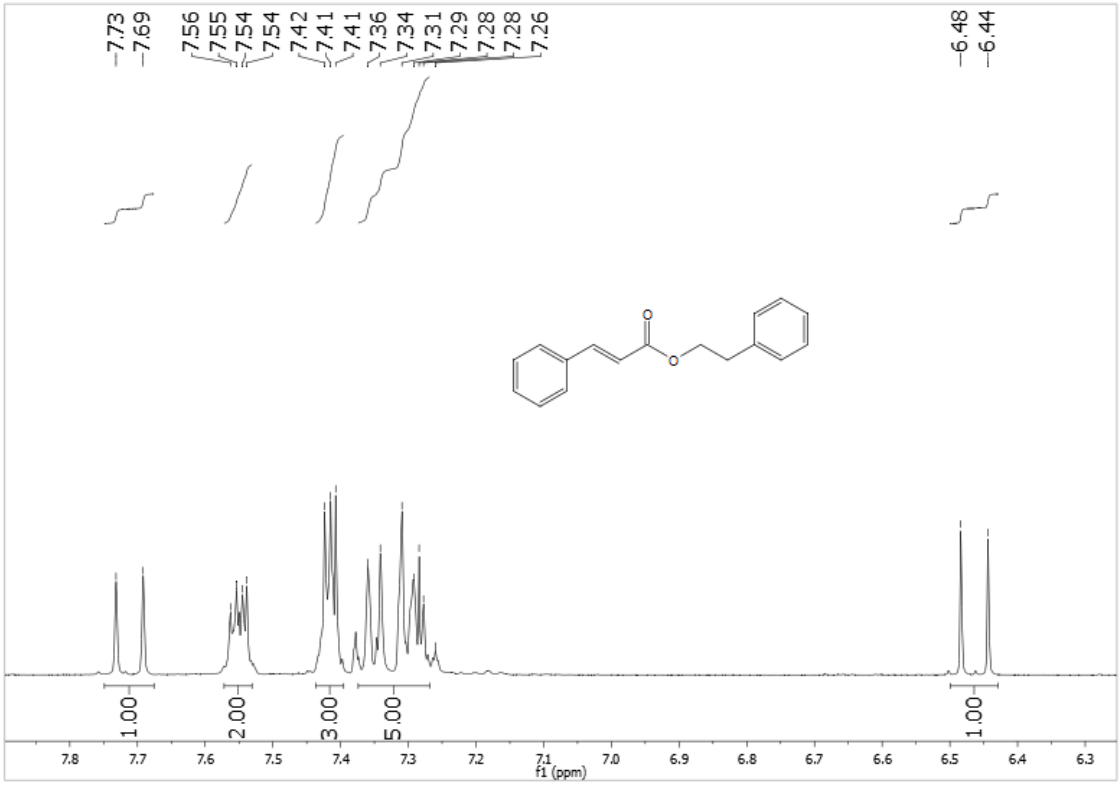


Figura 161. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de fenetila (**19**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

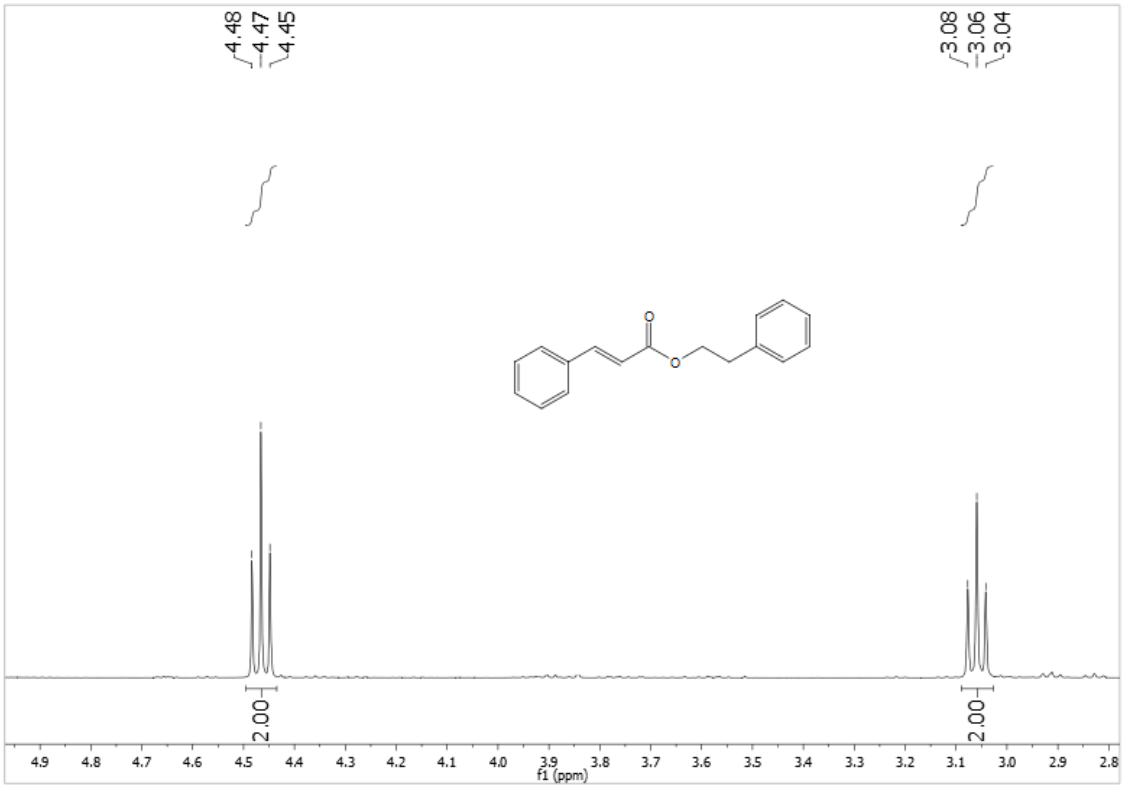


Figura 162. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de fenetila (**19**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

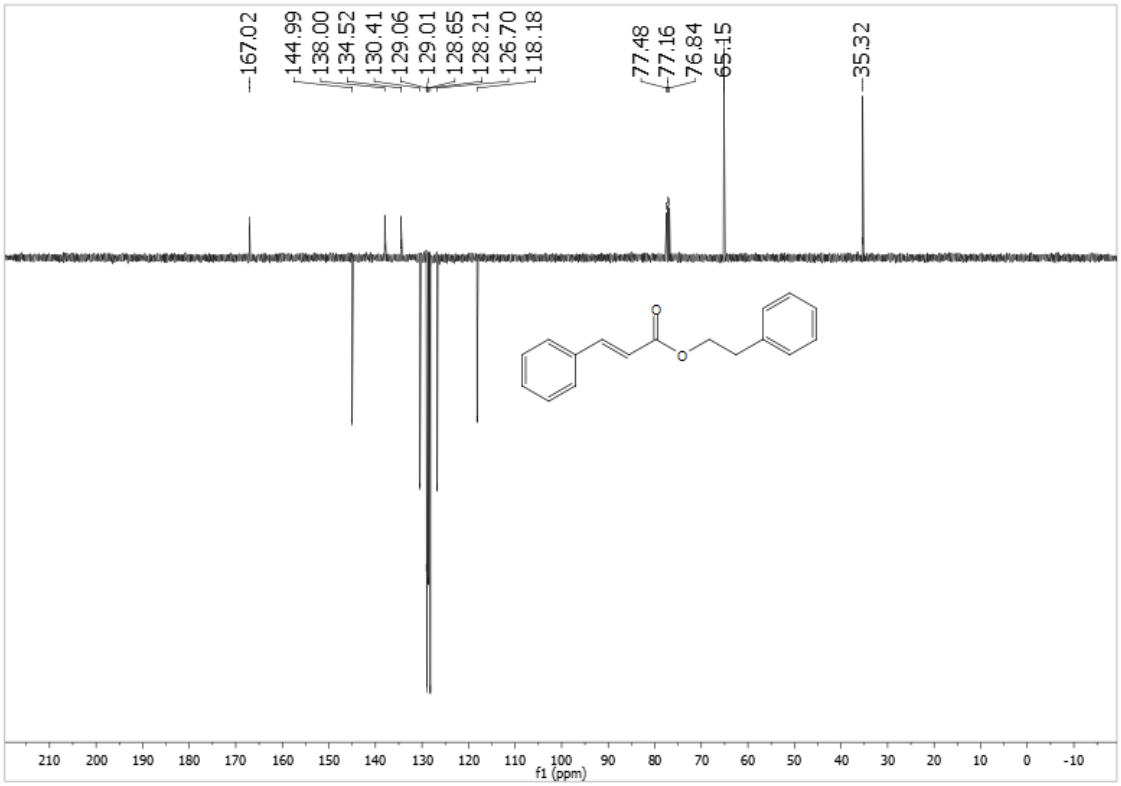


Figura 163. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de fenetila (**19**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

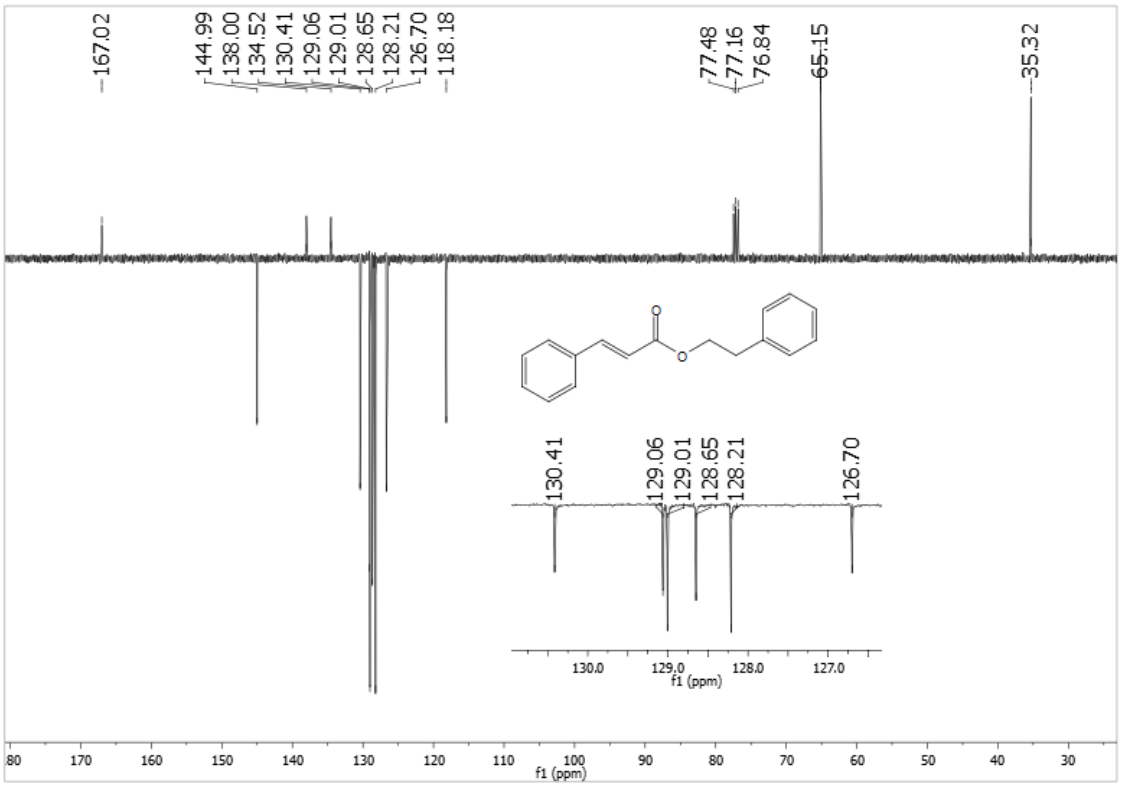
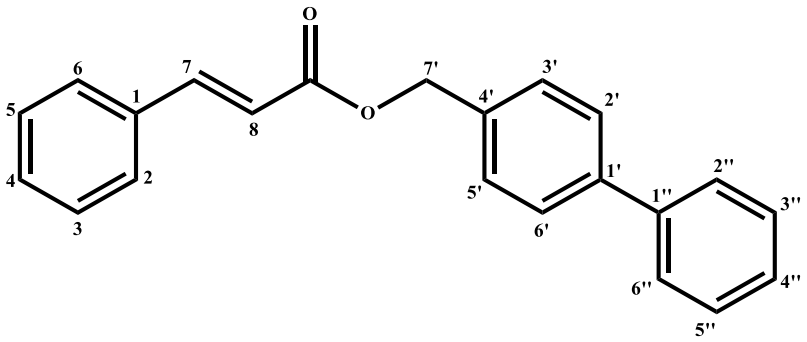


Figura 164. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de fenetila (**19**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

8.3.4. Cinamato de 4-metil-bifenila (20)



Sólido branco; rendimento 28,3% (60,5 mg; 0,19 mmol); TLC (9:1 hexano/acetado de etila), R_f = 0,46. P.F.: 74,3-75,1 ºC; IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3077 (C-H sp^2 AROMÁTICO), 3030 (C-H sp^2 ALCENO), 2960 (C-H sp^3), 1711 (C=O ÉSTER), 1640 (C=C ALCENO), 1579 e 1450 (C=C AROMÁTICO), 1312 e 1164 (C-O ÉSTER), 763 (C-H AROMÁTICO); RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,77 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,63 – 7,60 (*m*, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''); 7,55 – 7,53 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,52 – 7,44 (*m*, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'); 7,40 – 7,35 (*m*, 4H, H-3, H-4, H-5, H-4''); 6,52 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 5,31 (*s*, 2H, H-7'); RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): 166,94 (C=O); 145,38 (C-7); 141,41 (C-1''); 140,84 (C-1'); 135,20 (C-4'); 134,51 (C-1); 130,49 (C-4); 129,03 (C-3, C-5); 128,93 (C-3'', C-5''); 128,91 (C-2', C-6'); 128,25 (C-2, C-6); 127,57 (C-4''); 127,50 (C-2'', C-6''); 127,27 (C-3', C-5'); 118,02 (C-8); 66,26 (C-7'), (IRANPOOR et al., 2016).

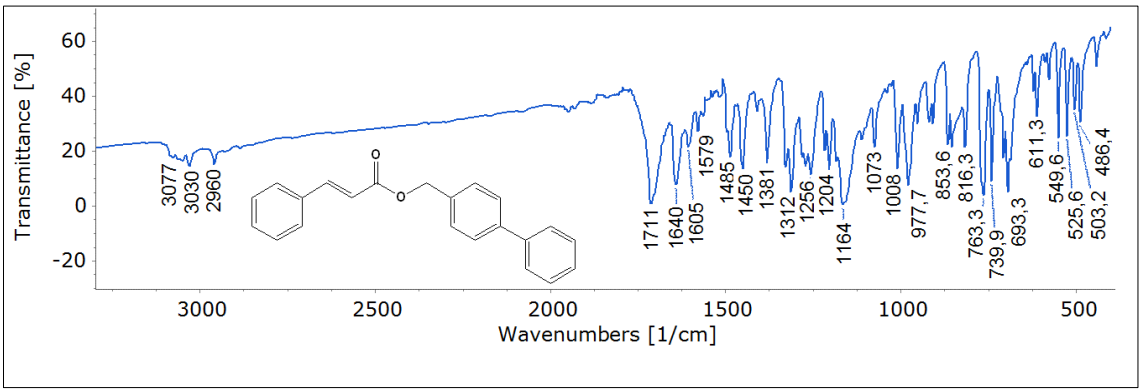


Figura 165. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-metil-bifenila (**20**).

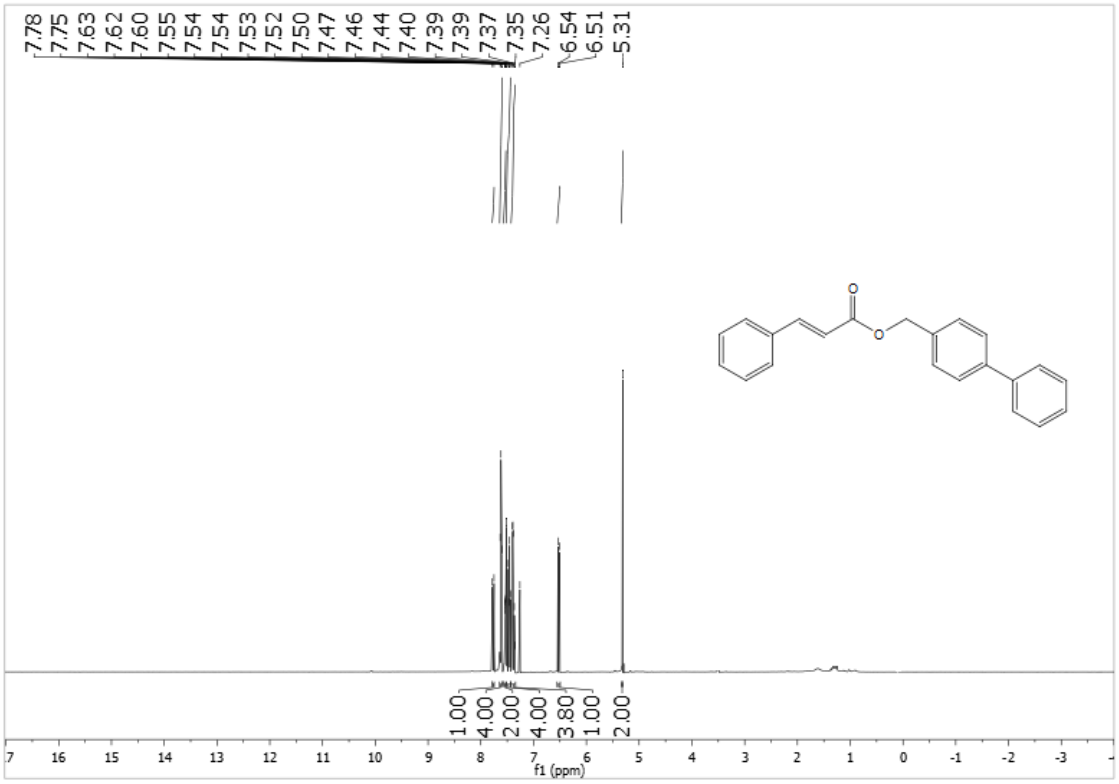


Figura 166. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-metil-bifenila (**20**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

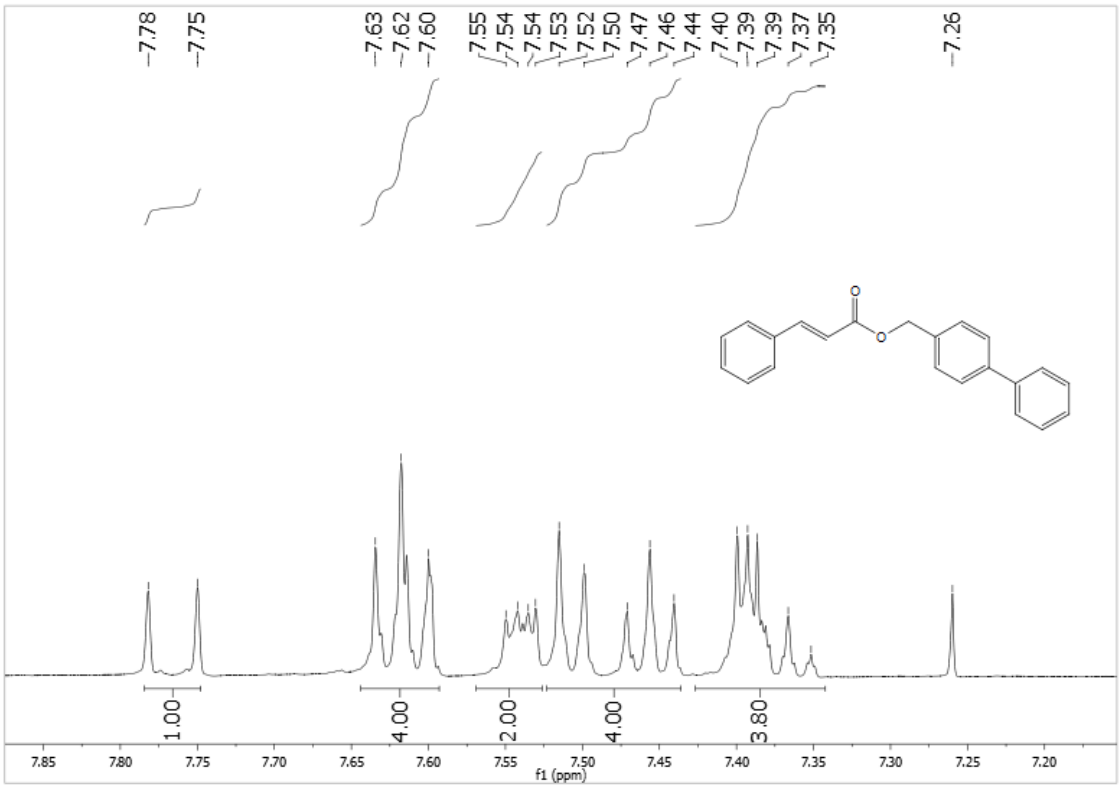


Figura 167. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-metil-bifenila (**20**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

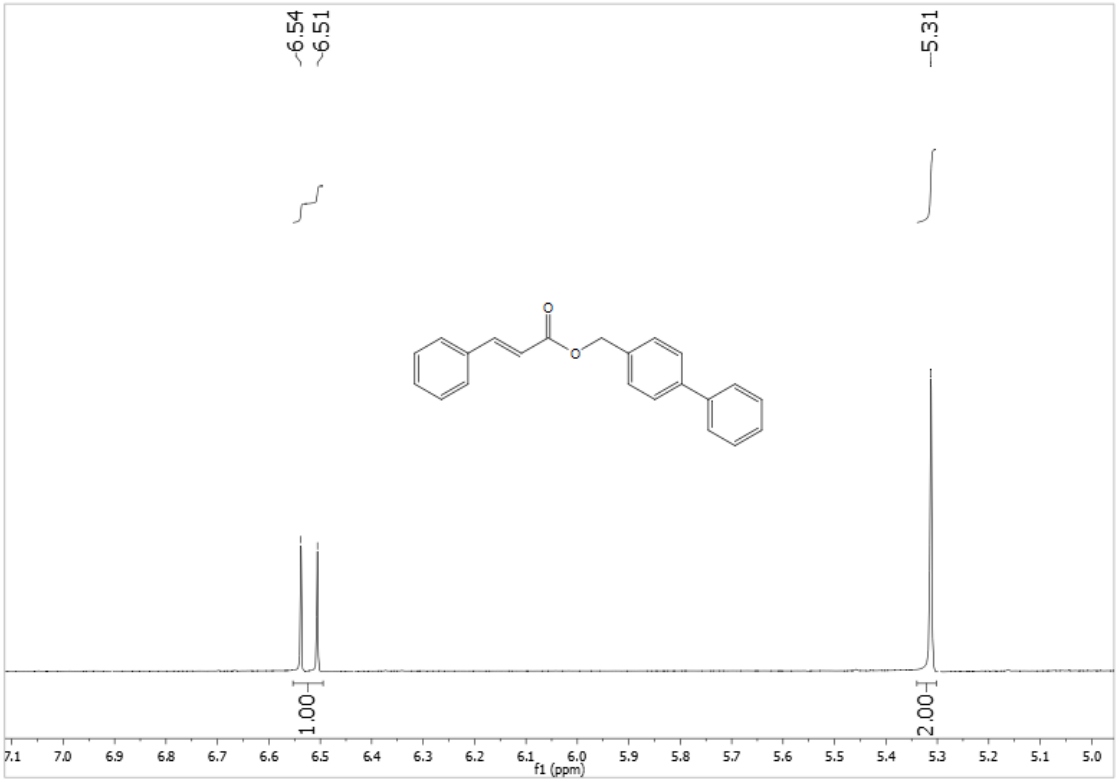


Figura 168. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-metil-bifenila (**20**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

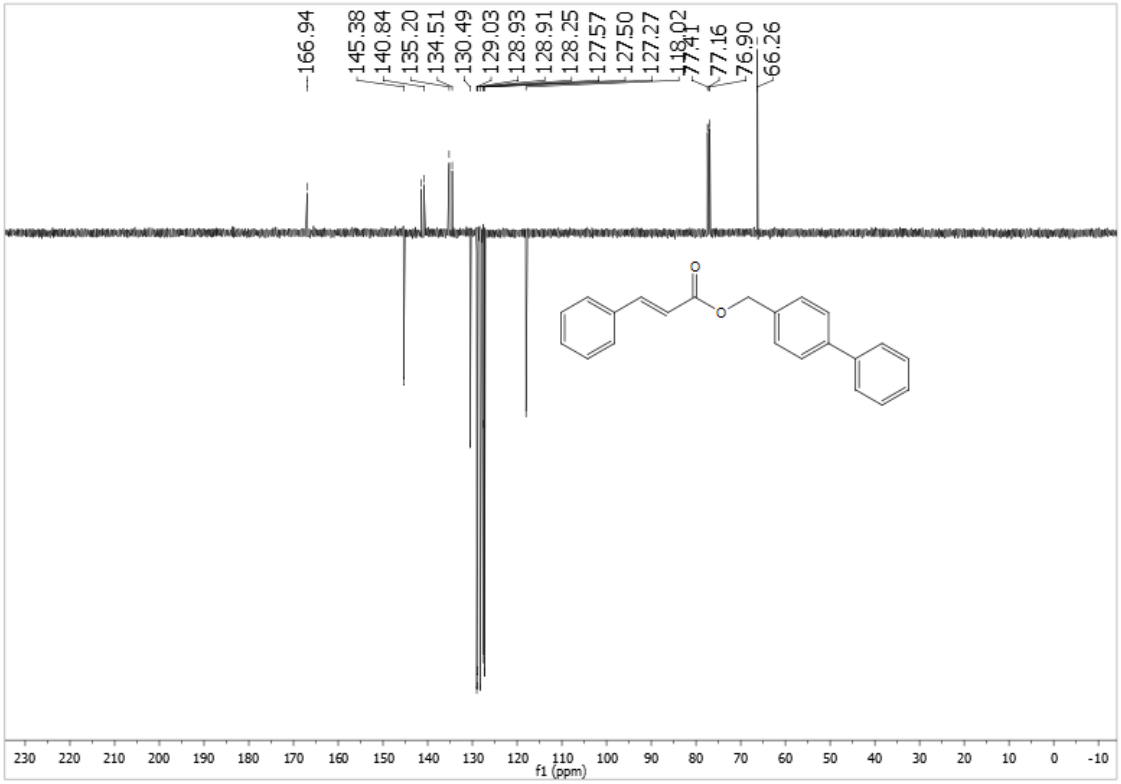


Figura 169. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-metil-bifenila (**20**), ($CDCl_3$, 125 MHz).

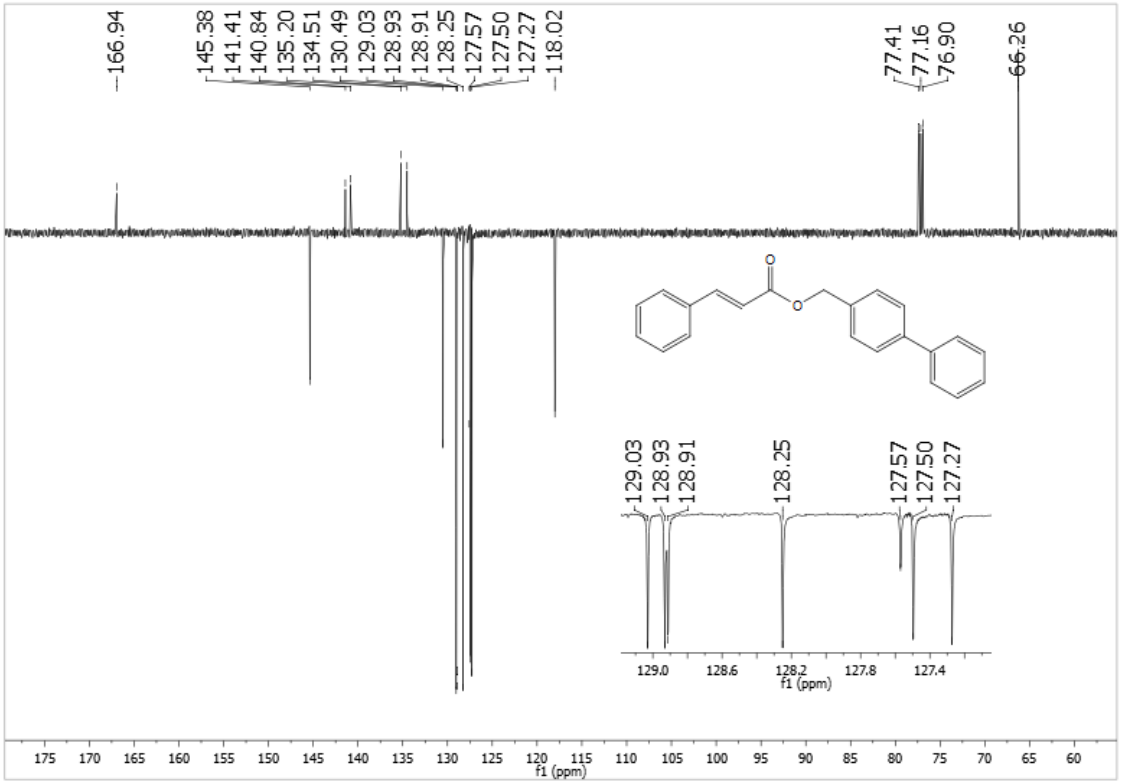
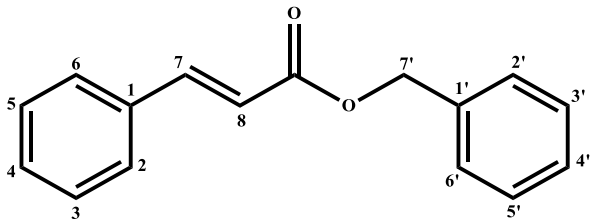


Figura 170. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-metil-bifenila (**20**), ($CDCl_3$, 125 MHz).

8.3.5. Cinamato de benzila (21)



Sólido branco; rendimento 52,9% (85,1 mg; 0,36 mmol); TLC (9:1 hexano/acetado de etila), R_f = 0,56. P.F.: 32,0-32,8 ºC; IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3066 (C-H sp^2 AROMÁTICO), 3032 (C-H sp^2 ALCENO), 2921 (C-H sp^3), 1717 (C=O ÉSTER), 1637 (C=C ALCENO), 1578 e 1450 (C=C AROMÁTICO), 1309 e 1163 (C-O ÉSTER), 767 (C-H AROMÁTICO), (NARASIMHAN et al., 2004); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,75 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,54 – 7,53 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,43 - 7,38 (*m*, 8H, H-3, H-4, H-5, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'); 6,51 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 5,27 (*s*, 2H, H-7'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 166,91 (C=O); 145,28 (C-7); 136,18 (C-1'); 134,47 (C-1); 130,44 (C-4); 128,99 (C-3, C-5); 128,71 (C-4'); 128,39 (C-3', C-5'); 128,37 (C-2', C-6'); 128,22 (C-2, C-6); 117,99 (C-8); 66,40 (C-7'), (FUJITA et al., 2018; IRANPOOR et al., 2016; LUTJEN et al., 2018; SOVA et al., 2006).

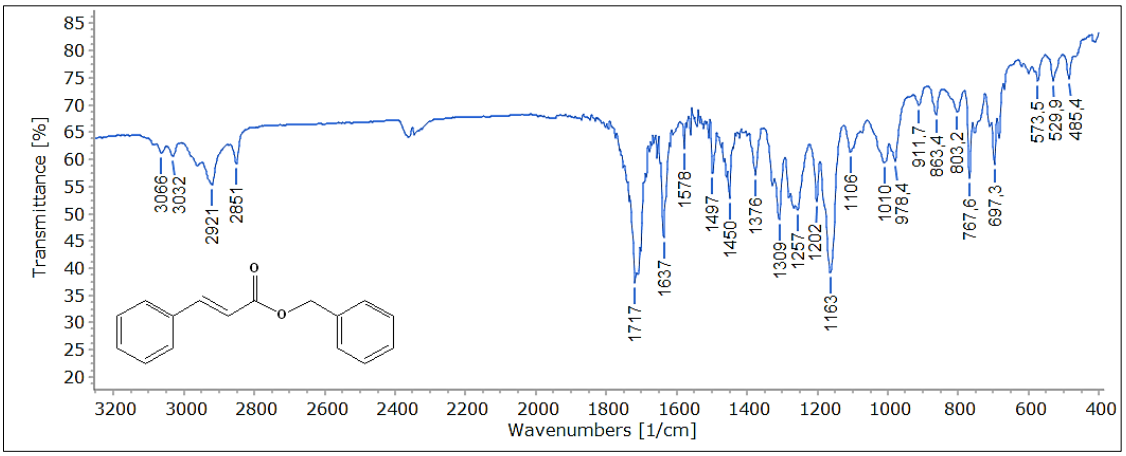


Figura 171. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de benzila (**21**).

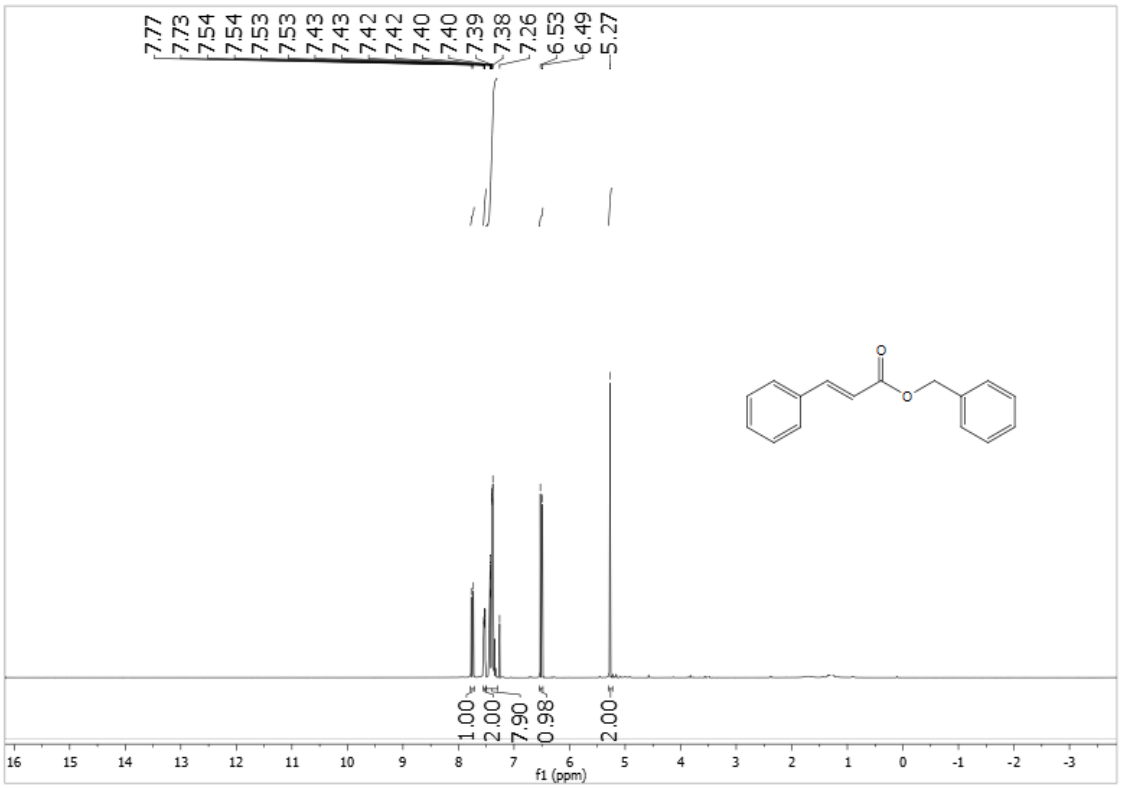


Figura 172. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de benzila (**21**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

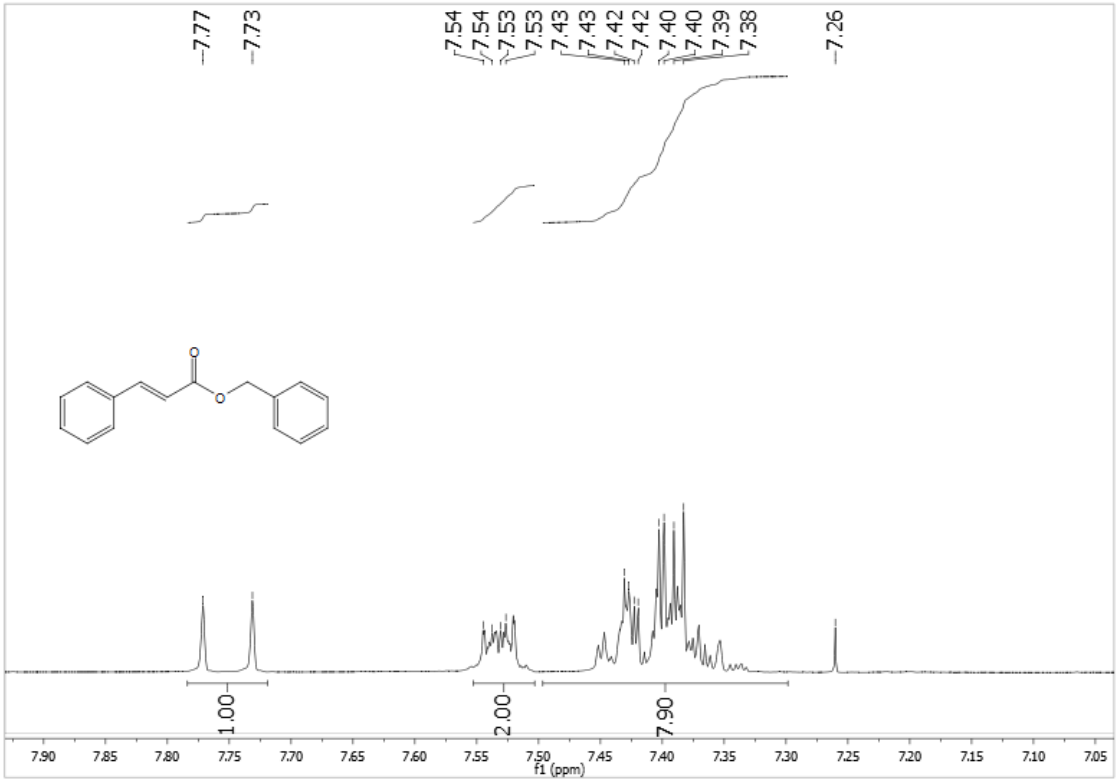


Figura 173. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de benzila (**21**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

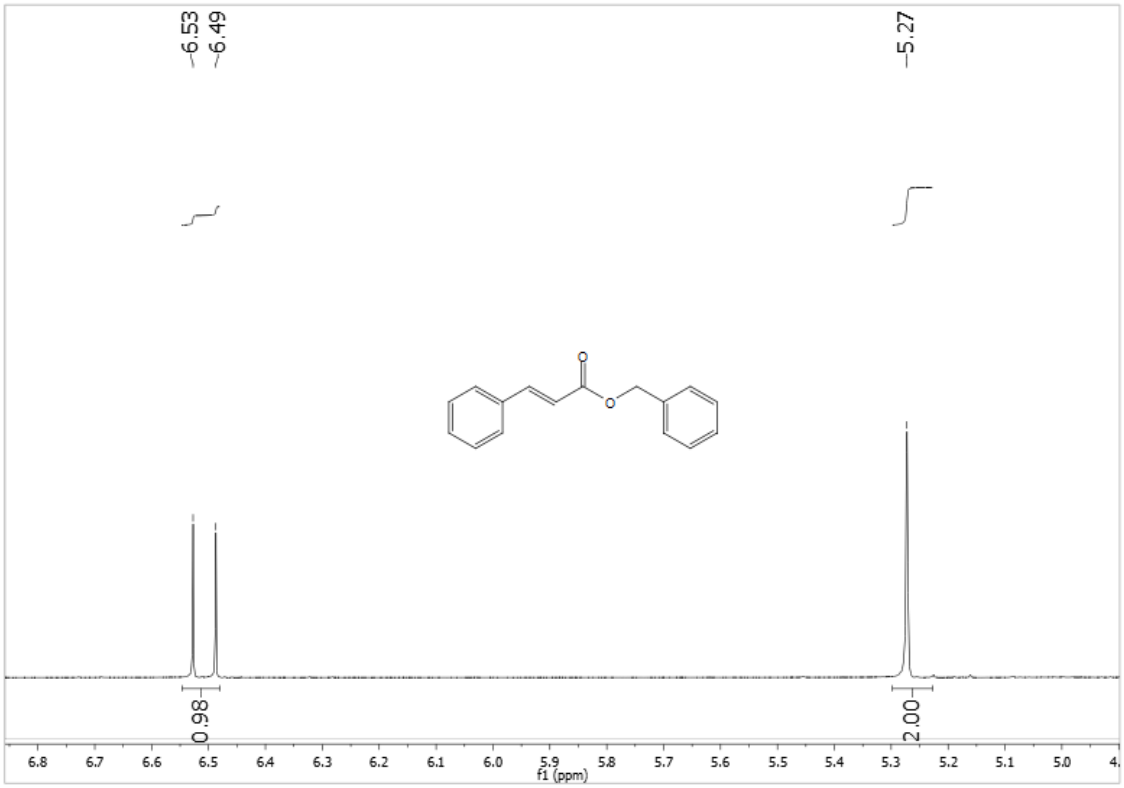


Figura 174. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de benzila (**21**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

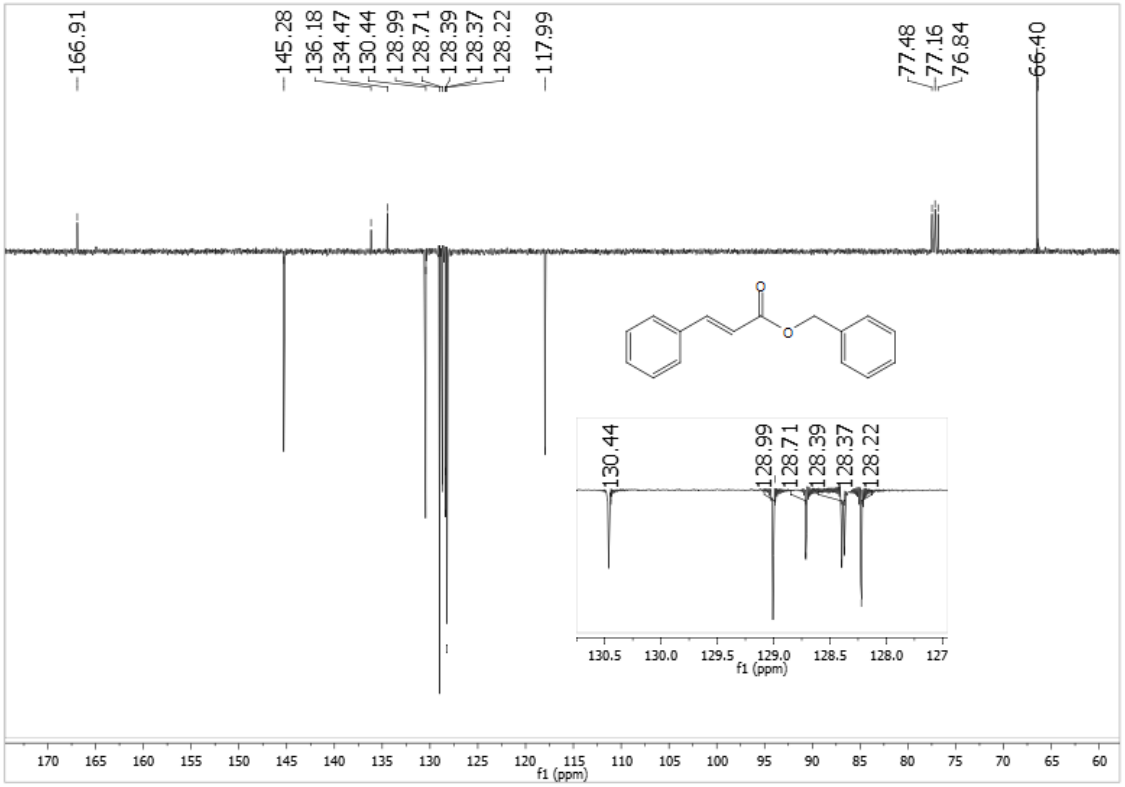
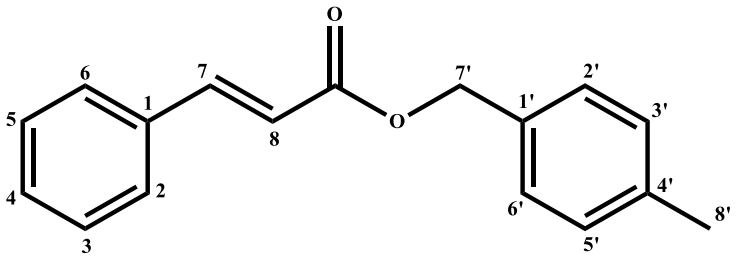


Figura 175. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de benzila (**21**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

8.3.6. Cinamato de 4-metil-benzila (22)



Sólido branco; rendimento 63,8% (108,6 mg; 0,43 mmol); TLC (9:1 hexano/acetado de etila), R_f = 0,54. P.F.: 40,0-40,8 ºC; IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3051 (C-H $sp^2_{AROMÁTICO}$), 3027 (C-H sp^2_{ALCENO}), 2922 (C-H sp^3), 1704 ($C{=}O_{ÉSTER}$), 1640 ($C{=}C_{ALCENO}$), 1574 e 1448 ($C{=}C_{AROMÁTICO}$), 1310 e 1187 ($C{-}O_{ÉSTER}$), 803 (*para*-substituído), 768 ($C{-}H_{AROMÁTICO}$); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,73 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,53 – 7,51 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,39 - 7,38 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 7,33 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,20 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H, H-2', H-6'); 6,48 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 5,22 (*s*, 2H, H-7'); 2,35 (*s*, 3H, H-8'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 166,98 (C=O); 145,18 (C-7); 138,26 (C-4'); 134,52 (C-1); 133,17 (C-1'); 130,43 (C-4); 129,41 (C-3', C-5'); 129,01 (C-3, C-5); 128,60 (C-2', C-6'); 128,22 (C-2, C-6); 118,07 (C-8); 66,45 (C-7'); 21,41 (C-8'), (GUNTREDDI, VANJARI e SINGH, 2014).

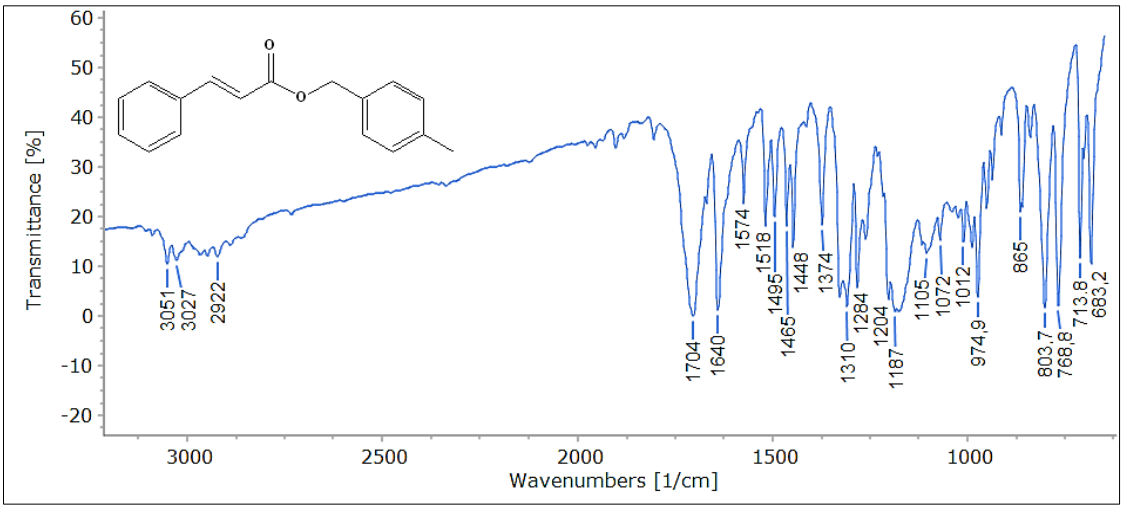


Figura 176. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-metil-benzila (**22**).

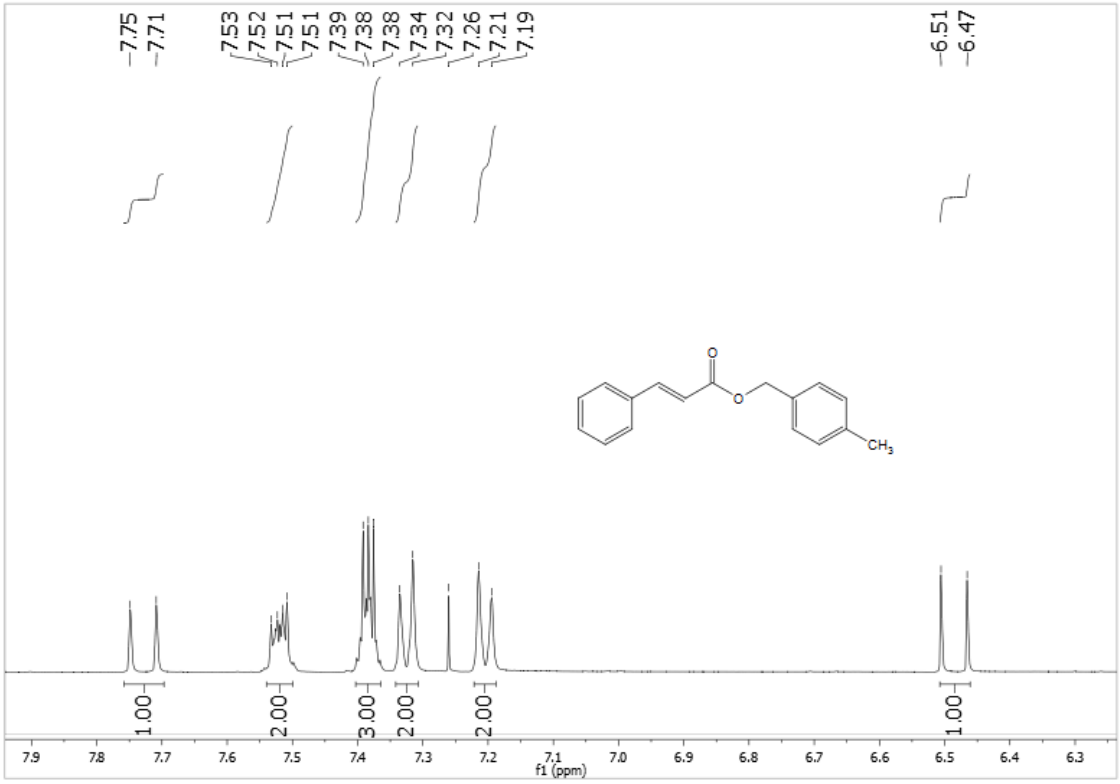


Figura 177. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-metil-benzila (**22**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

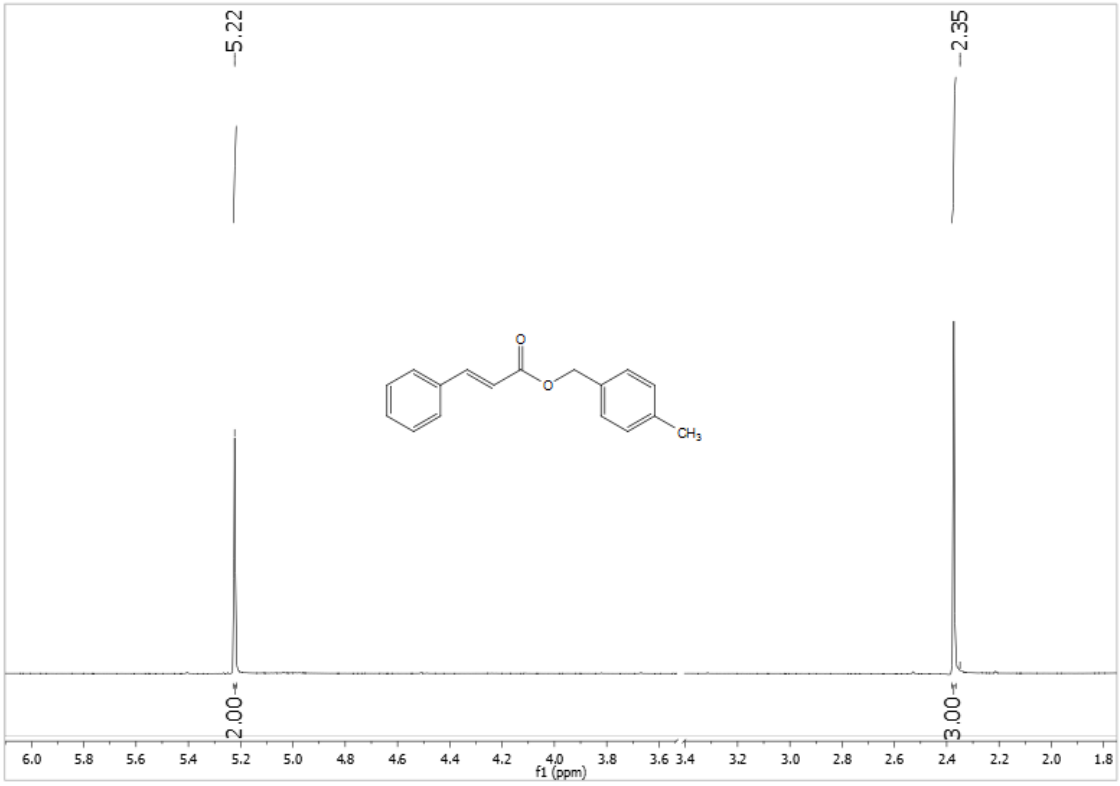


Figura 178. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-metil-benzila (**22**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

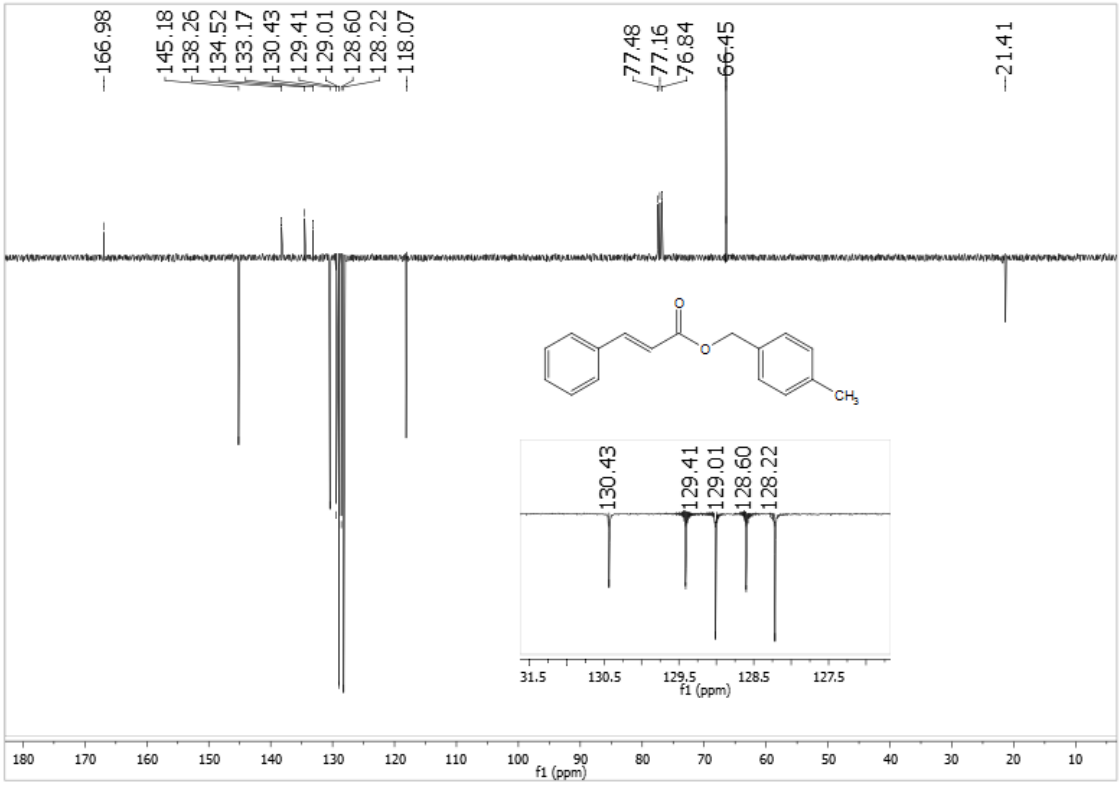
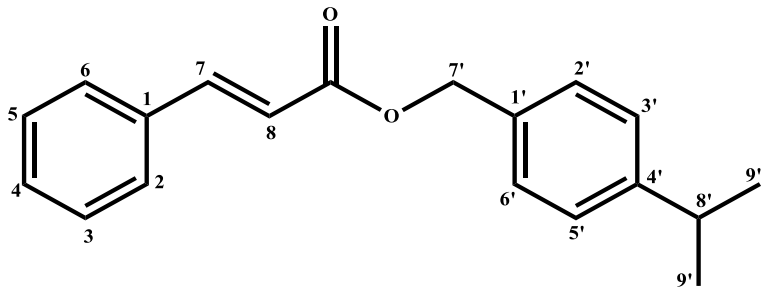


Figura 179. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-metil-benzila (**22**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

8.3.7. Cinamato de 4-isopropil-benzila (23)



Óleo amarelo; rendimento 52,4% (99,1 mg; 0,35 mmol); TLC (9:1 hexano/acetado de etila), R_f = 0,56. IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3062 (C-H sp^2 AROMÁTICO), 3029 (C-H sp^2 ALCENO), 2961 (C-H sp^3), 1714 (C=O ÉSTER), 1638 (C=C ALCENO), 1578 e 1450 (C=C AROMÁTICO), 1310 e 1163 (C-O ÉSTER), 819 (*para*-substituído), 767 (C-H AROMÁTICO); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,74 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,54 – 7,51 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,39 - 7,36 (*m*, 5H, H-3, H-4, H-5, H-3', H-5'); 7,26 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H, H-2', H-6'); 6,49 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 5,23 (*s*, 2H, H-7'); 2,94 (*sept*, *J* = 7,2 Hz, 1H, H-8'); 1,27 (*d*, *J* = 7,2 Hz, 6H, H-9'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 166,97 (C=O); 149,23 (C-4'); 145,17 (C-7); 134,53 (C-1); 133,45 (C-1'); 130,43 (C-4); 129,01 (C-3, C-5); 128,66 (C-2', C-6'); 128,22 (C-2, C-6); 126,81 (C-3', C-5'); 118,08 (C-8); 66,47 (C-7'); 34,01 (C-8'); 24,09 (C-9'). EMAR (MALDI) calculado para $C_{19}H_{20}O_2$ $[M+Na]^+$: 303,1355; encontrada 303,1365.

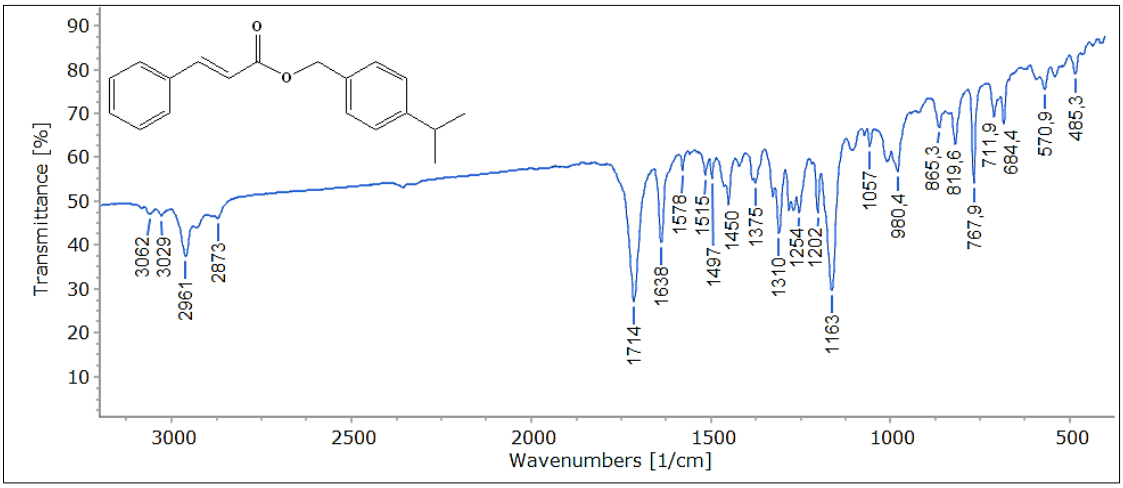


Figura 180. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-isopropil-benzila (**23**).

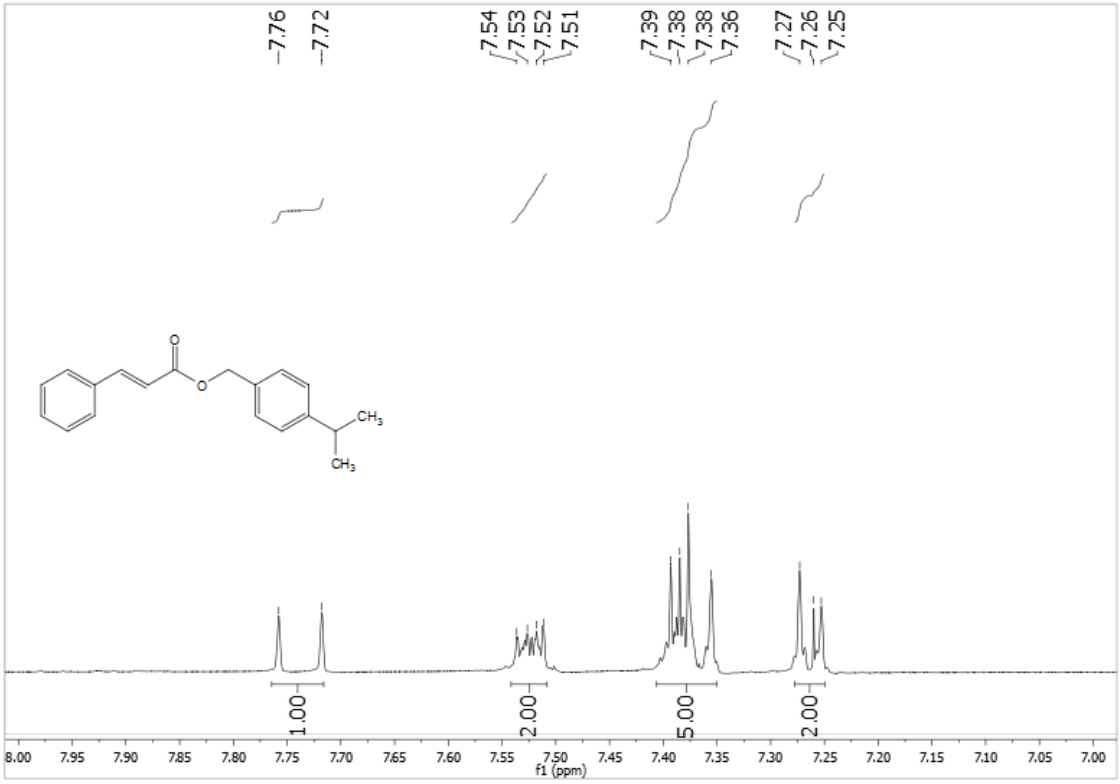


Figura 181. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-isopropil-benzila (**23**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

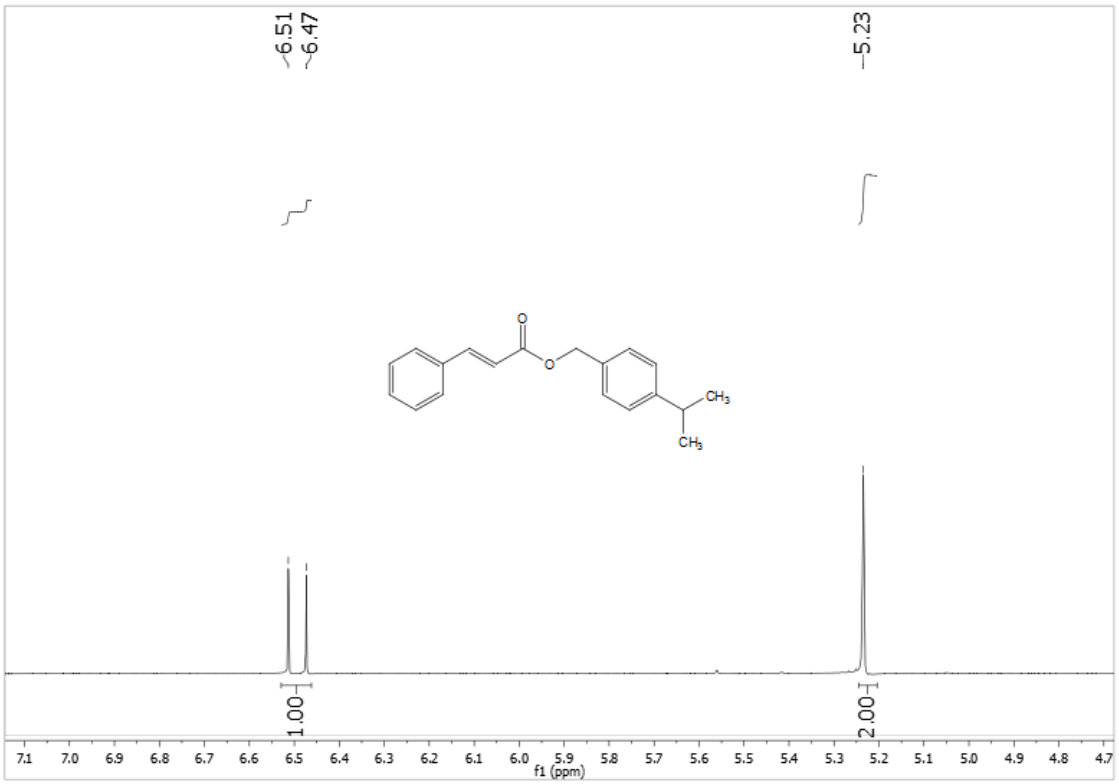


Figura 182. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-isopropil-benzila (**23**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

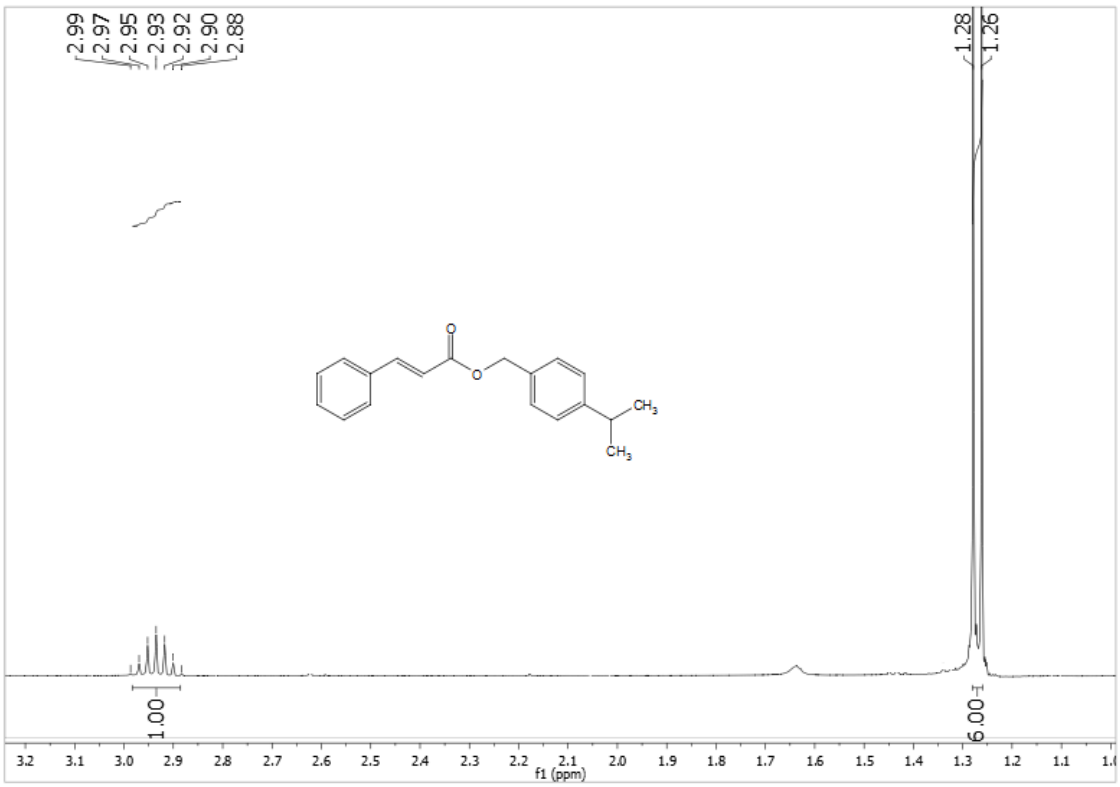


Figura 183. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-isopropil-benzila (**23**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

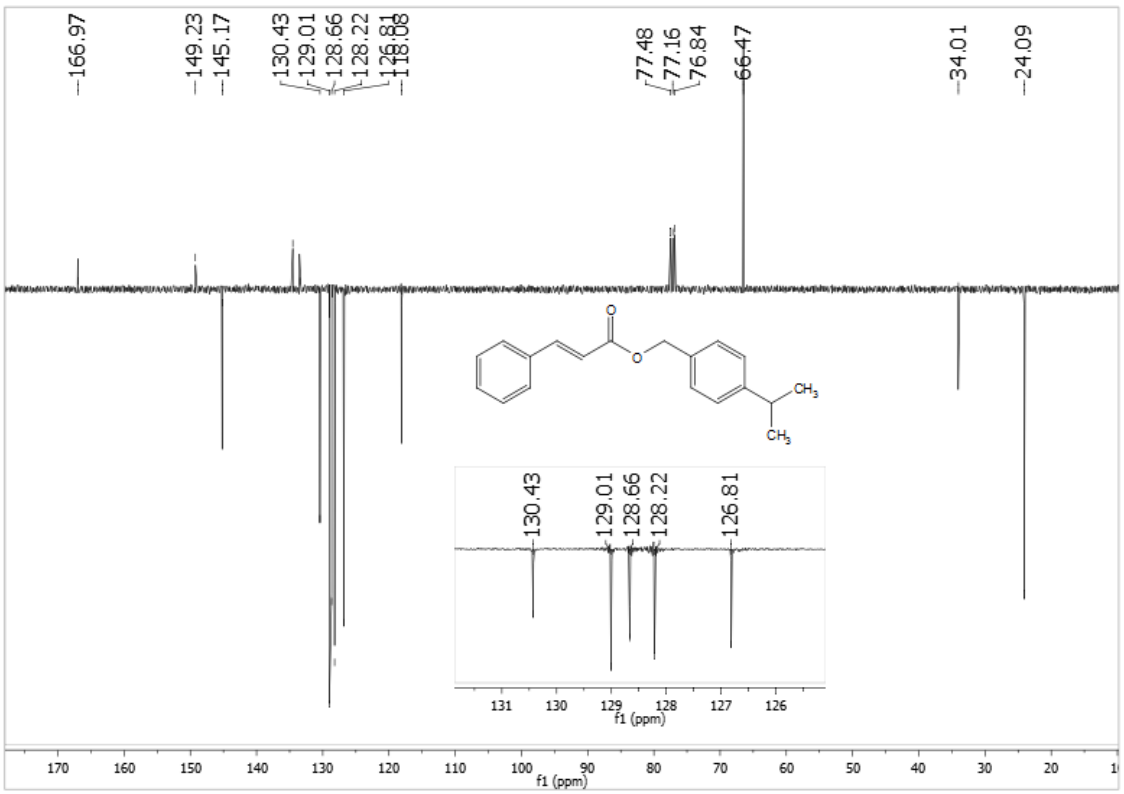


Figura 184. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-isopropil-benzila (**23**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

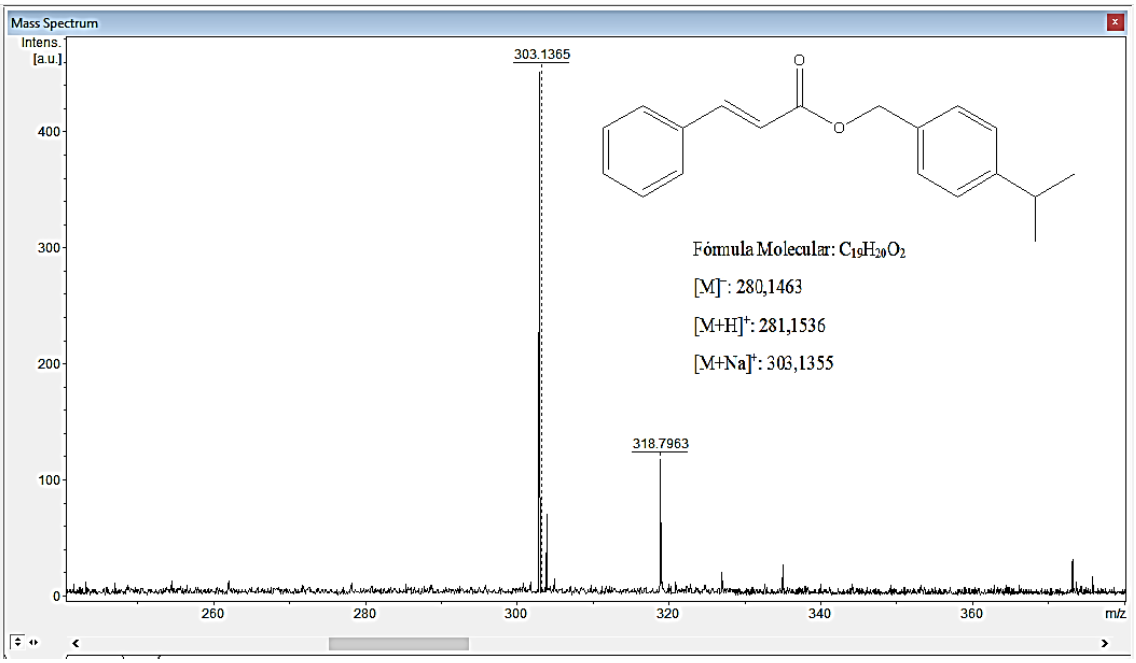
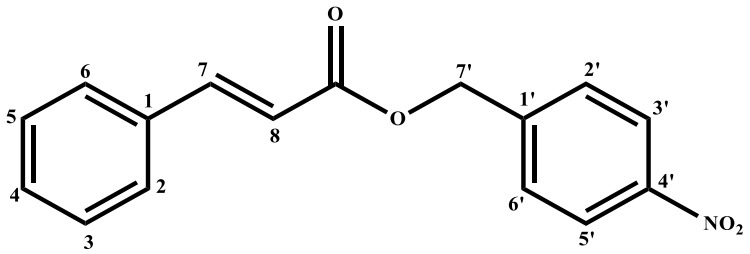


Figura 185. Espectro de massa de alta resolução MALDI-TOF de cinamato de 4-isopropil-benzila (**23**).

8.3.8. Cinamato de 4-nitro-benzila (24)



Sólido branco; rendimento 62,0% (118,6 mg; 0,42 mmol); TLC (8:2 hexano/acetado de etila), R_f = 0,56. P.F.: 115,8-116,6 ºC, IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3083 (C-H $sp^2_{AROMÁTICO}$), 3067 (C-H sp^2_{ALCENO}), 2968 (C-H sp^3), 1709 ($C{=}O_{ÉSTER}$), 1632 ($C{=}C_{ALCENO}$), 1606 e 1450 ($C{=}C_{AROMÁTICO}$), 1517 e 1345 ($C\text{-}N_{AROMÁTICO}$), 1312 e 1158 ($C\text{-}O_{ÉSTER}$), 859 (*para*-substituído), 749 ($C\text{-}H_{AROMÁTICO}$); RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$): 8,24 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,76 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,59 – 7,55 (*m*, 4H, H-2, H-6, H-2', H-6'); 7,41 - 7,40 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 6,51 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 5,34 (*s*, 2H, H-7'); RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 166,55 (C=O); 147,78 (C-4'); 146,15 (C-7); 143,52 (C-1'); 134,16 (C-1); 130,78 (C-4); 129,08 (C-3, C-5); 128,47 (C-2', C-6'); 128,31 (C-2, C-6); 123,93 (C-3', C-5'); 117,15 (C-8); 64,91 (C-7'), (FUJITA et al., 2018).

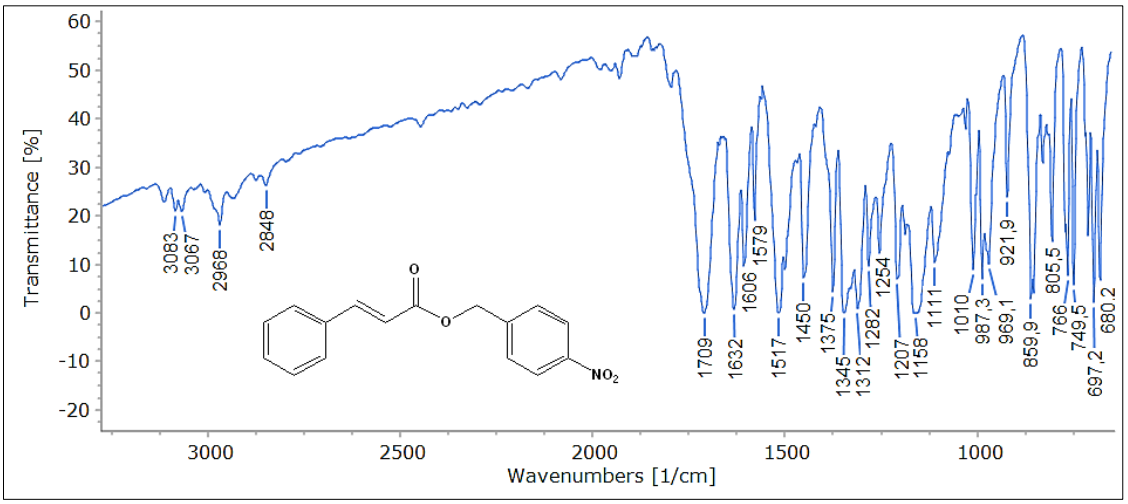


Figura 186. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-nitro-benzila (**24**).

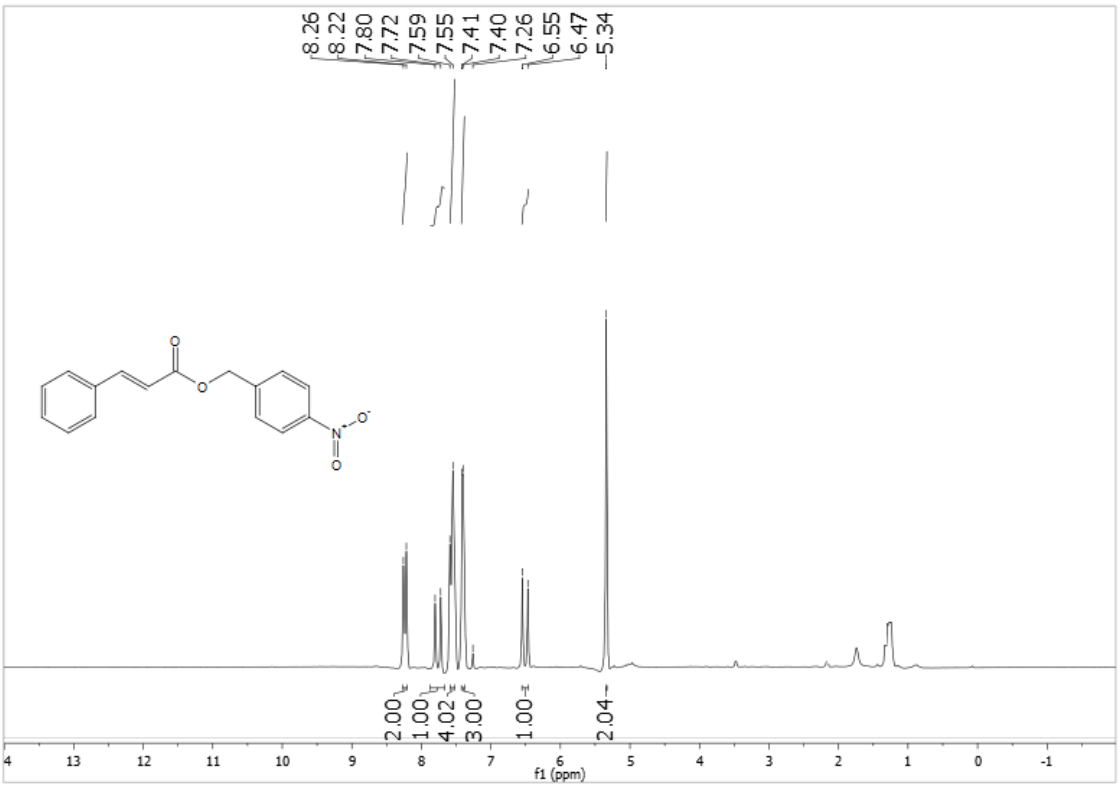


Figura 187. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-nitro-benzila (**24**), ($CDCl_3$, 200 MHz).

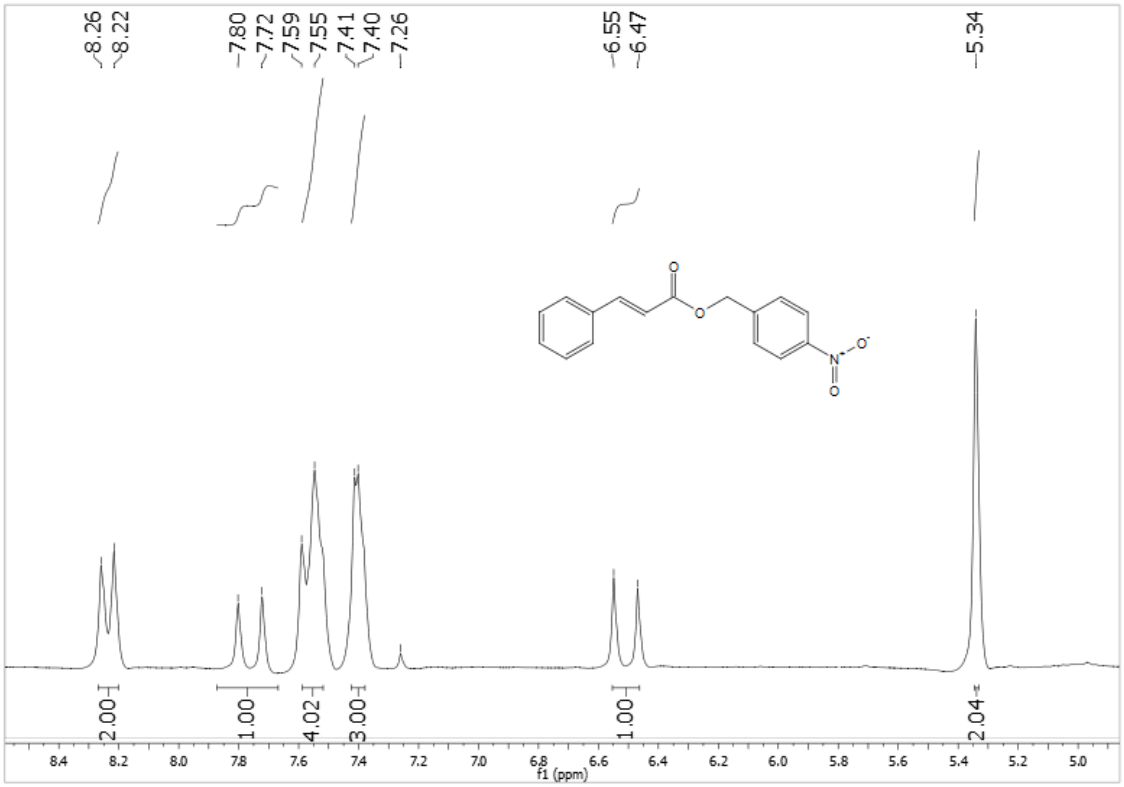


Figura 188. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-nitro-benzila (**24**), ($CDCl_3$, 200 MHz).

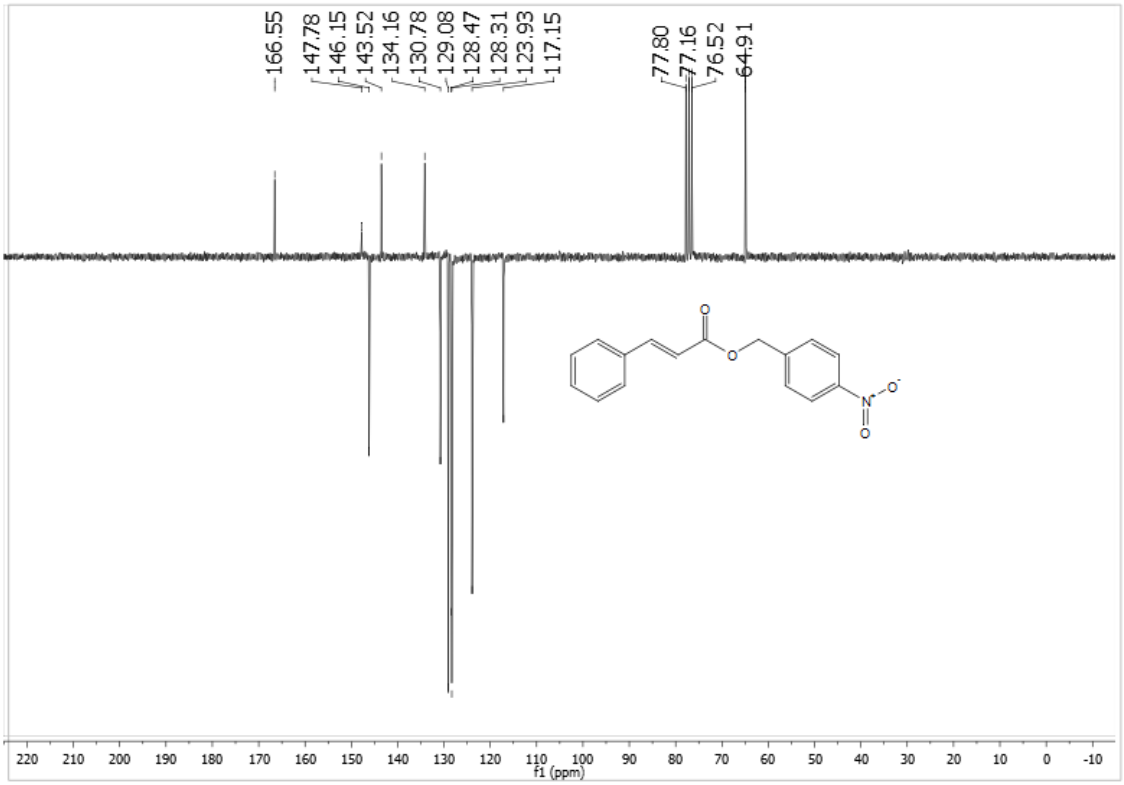


Figura 189. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-nitro-benzila (**24**), ($CDCl_3$, 50 MHz).

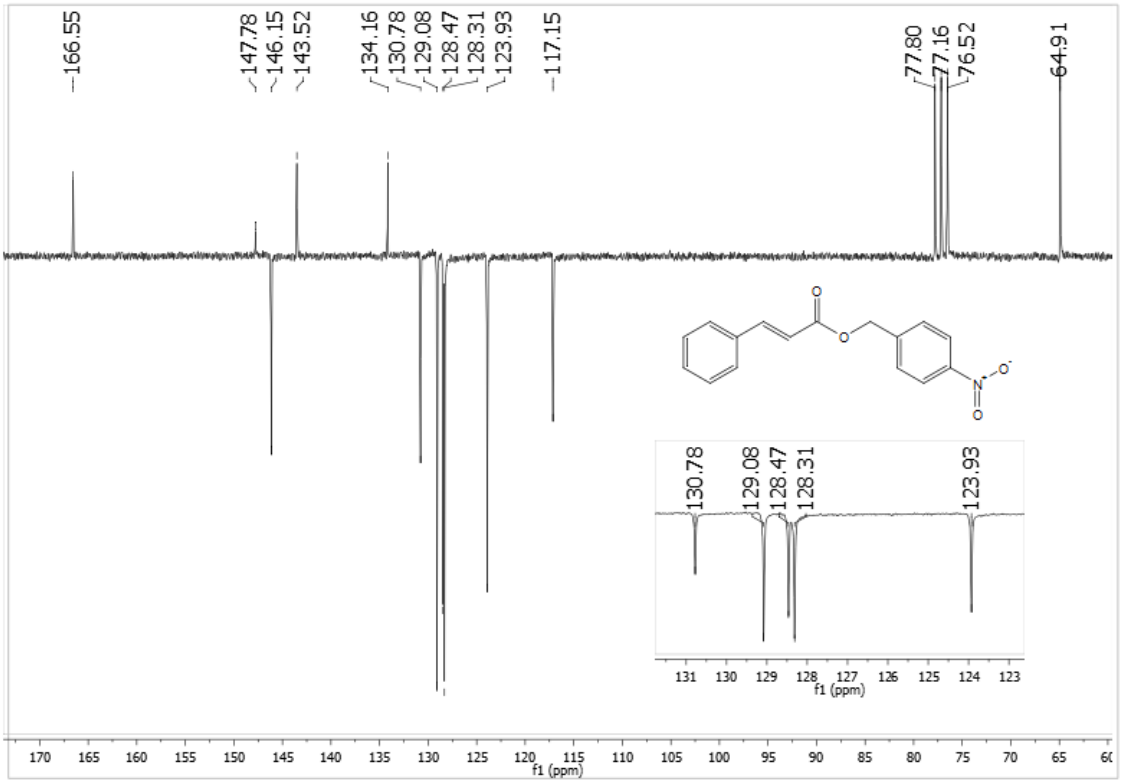
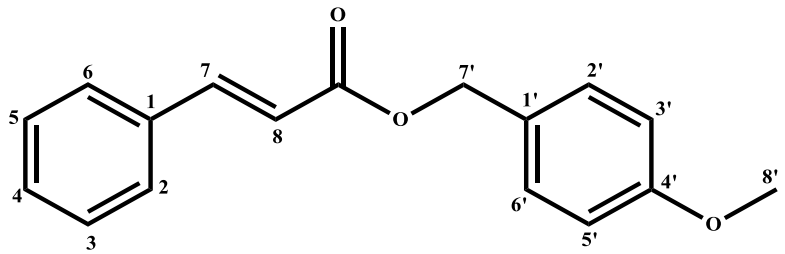


Figura 190. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-nitro-benzila (**24**), ($CDCl_3$, 50 MHz).

8.3.9. Cinamato de 4-metóxi-benzila (25)



Sólido branco; rendimento 64,8% (117,3 mg; 0,44 mmol); TLC (9:1 hexano/acetado de etila), R_f = 0,40. P.F.: 59,0-60,0 ºC; IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3051 (C-H sp^2 AROMÁTICO), 3035 (C-H sp^2 ALCENO), 2957 (C-H sp^3), 1702 (C=O ÉSTER), 1643 (C=C ALCENO), 1610 e 1452 (C=C AROMÁTICO), 1249 e 1176 (C-O ÉSTER), 825 (*para*-substituído), 770 (C-H AROMÁTICO); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,72 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,53 – 7,50 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,39 - 7,36 (*m*, 5H, H-3, H-4, H-5, H-2', H-6'); 6,92 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H, H-3', H-5'); 6,47 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 5,19 (*s*, 2H, H-7'); 3,82 (*s*, 3H, H-8'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 167,01 (C=O); 159,76 (C-4'); 145,13 (C-7); 134,48 (C-1); 130,42 (C-4); 130,29 (C-2', C-6'); 128,99 (C-3, C-5); 128,25 (C-1'); 128,20 (C-2, C-6); 118,12 (C-8); 114,09 (C-3', C-5'); 66,33 (C-7'); 55,42 (C-8'), (LUTJEN et al., 2018).

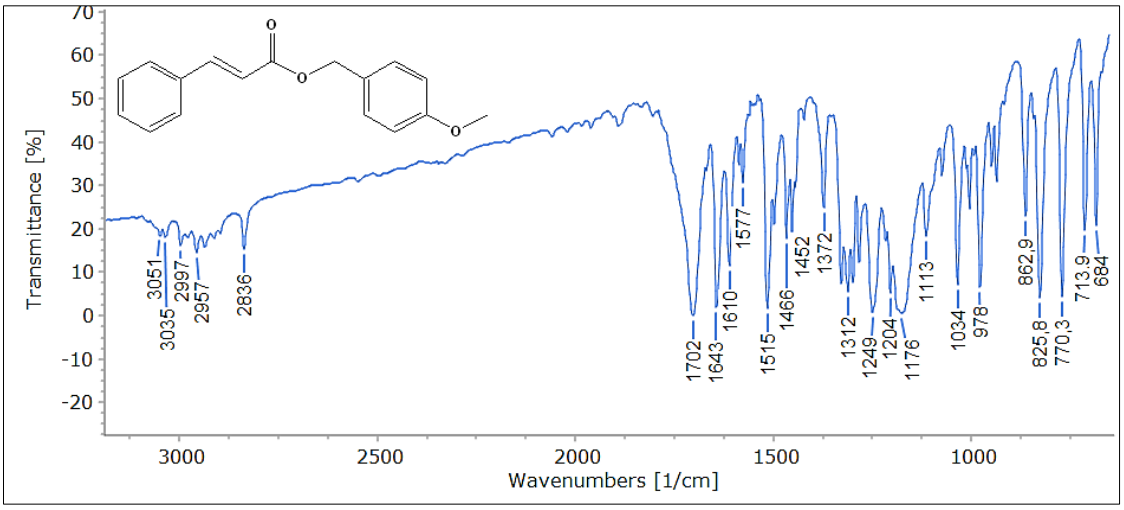


Figura 191. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-metóxi-benzila (**25**).

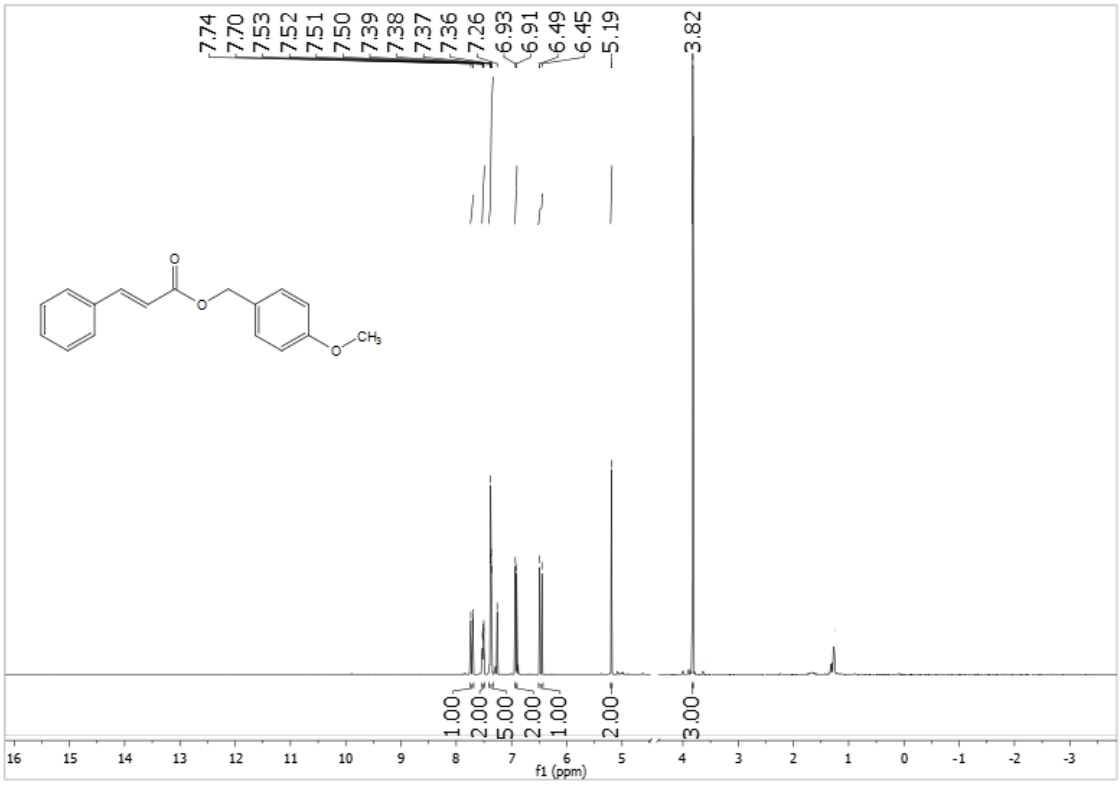


Figura 192. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-metóxi-benzila (**25**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

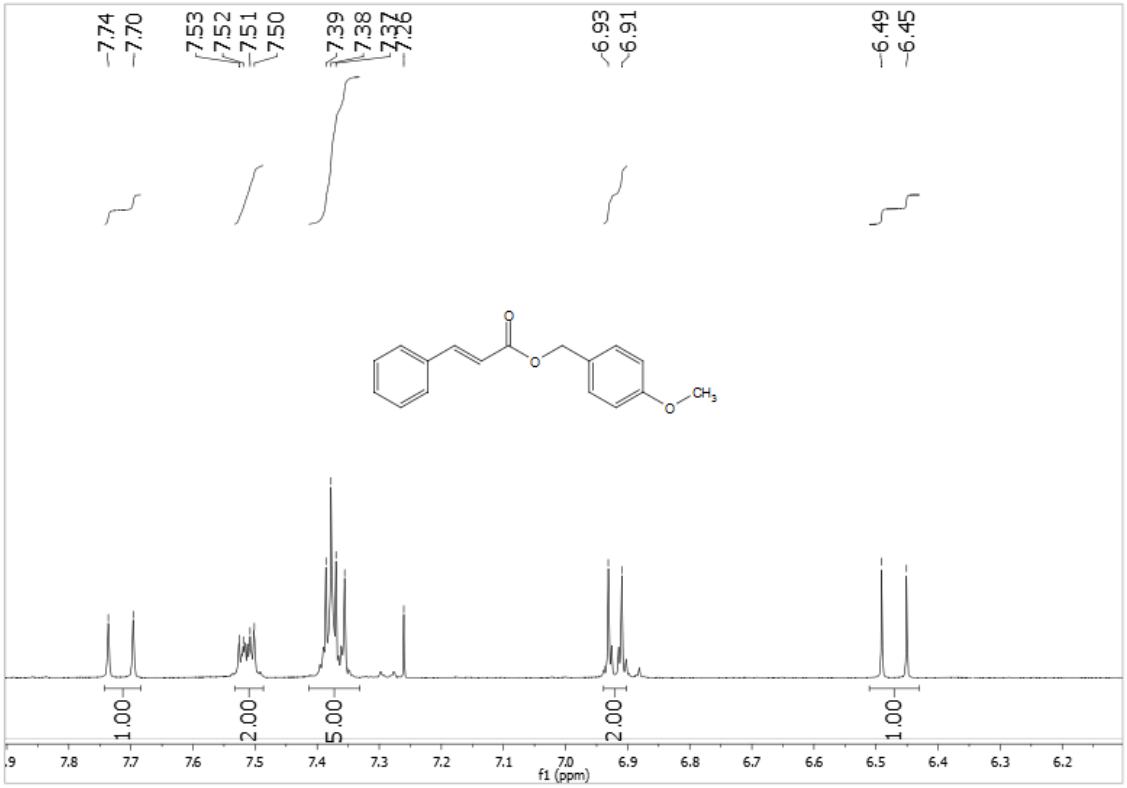


Figura 193. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-metóxi-benzila (**25**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

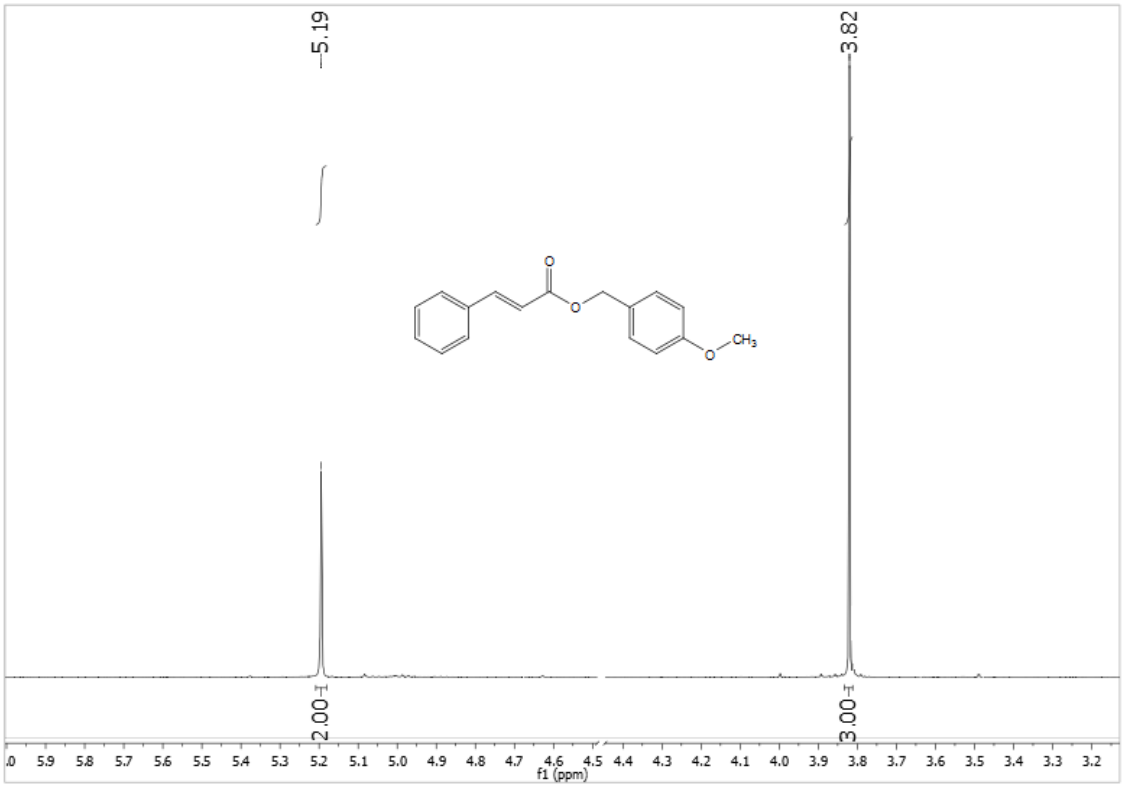


Figura 194. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-metóxi-benzila (**25**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

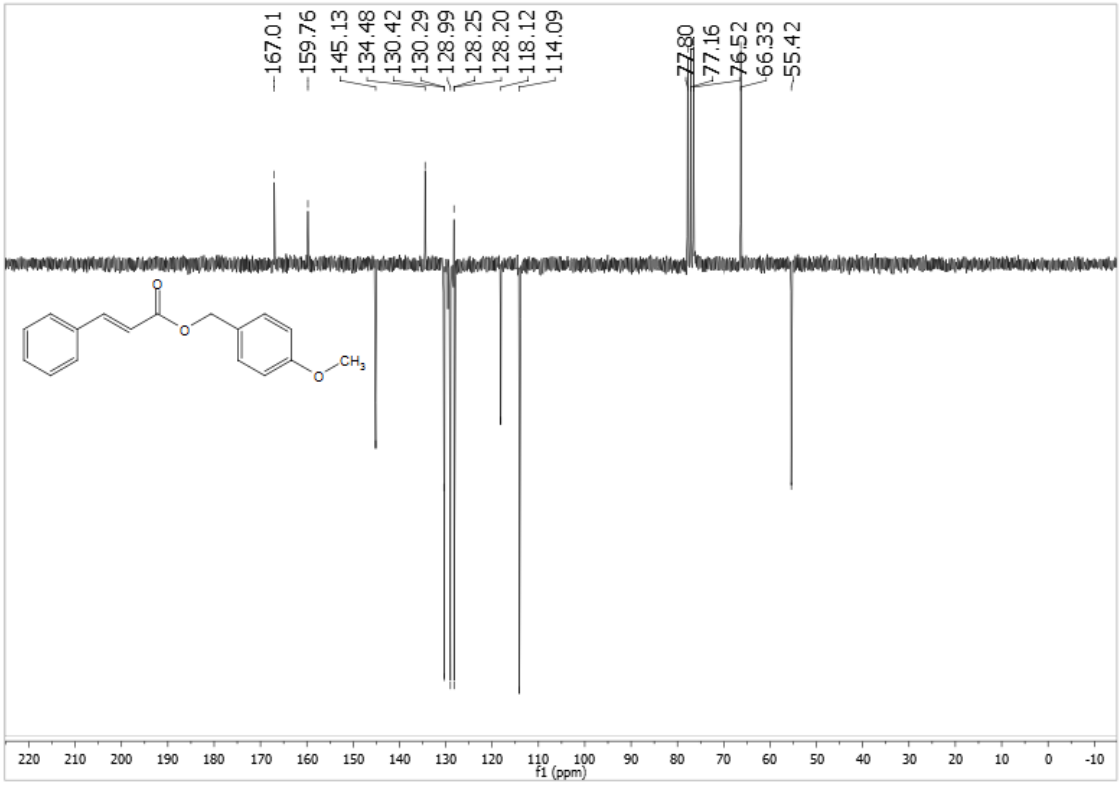


Figura 195. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-metóxi-benzila (**25**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

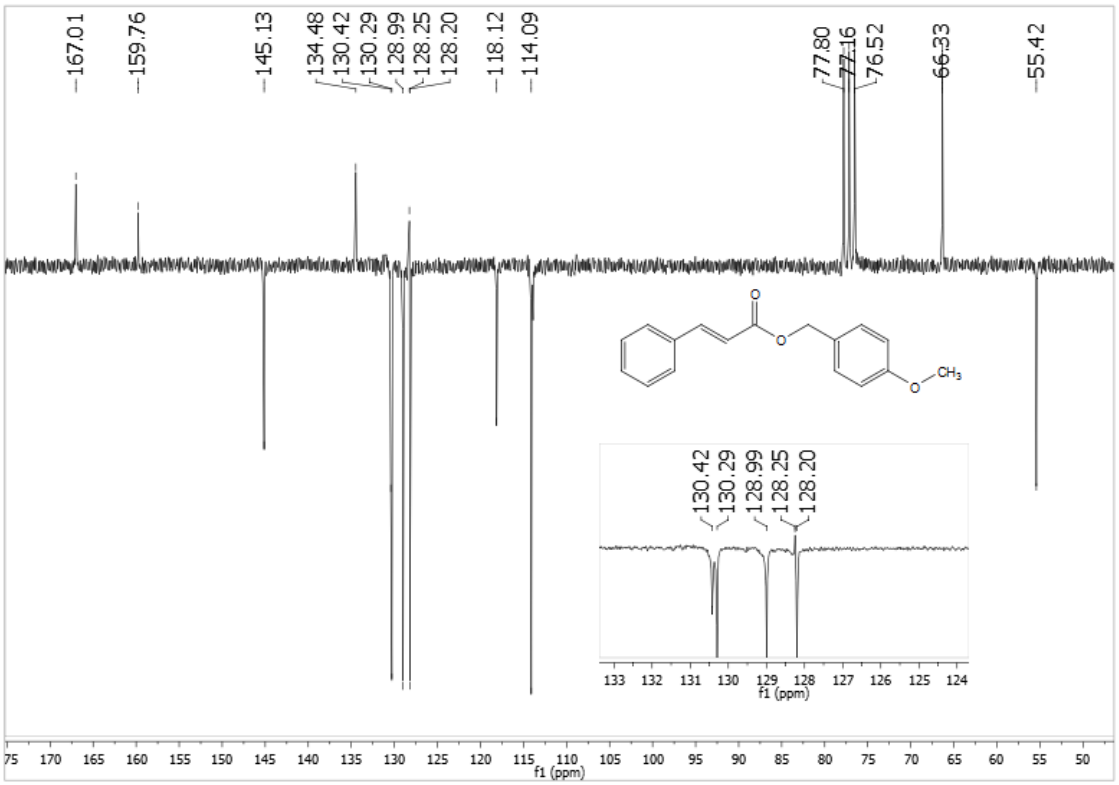
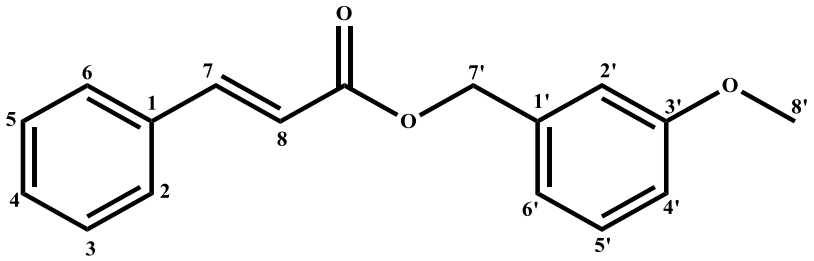


Figura 196. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-metóxi-benzila (**25**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

8.3.10. Cinamato de 3-metóxi-benzila (26)



Óleo amarelo; rendimento 41,5% (75,2 mg; 0,28 mmol); TLC (9:1 hexano/acetado de etila), R_f = 0,40. IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3061 (C-H $sp^2_{AROMÁTICO}$), 3032 (C-H sp^2_{ALCENO}), 2939 (C-H sp^3), 1713 (C=O), 1638 ($C=C_{ALCENO}$) 1605 e 1451 ($C=C_{AROMÁTICO}$), 1269 e 1166 ($C\text{-}O_{ÉSTER}$), 865, 768 e 685 (*meta*-substituído), 768 ($C\text{-}H_{AROMÁTICO}$); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,74 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,54 – 7,51 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,39 - 7,38 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 7,30 (*t*, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-5'); 7,00 (*dd*, *J* = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H, H-6'); 6,97-6,96 (*m*, 1H, H-2'); 6,89 (*dd*, *J* = 8,4 Hz, 2,8 Hz, 1H, H-4'); 6,50 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 5,23 (*s*, 2H, H-7'); 3,83 (*s*, 3H, H-8'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 166,82 (C=O); 159,92 (C-3'); 145,36 (C-7); 137,73 (C-1'); 134,50 (C-1); 130,51 (C-4); 129,81 (C-5'); 129,04 (C-3, C-5); 128,26 (C-2, C-6); 120,57 (C-6'); 117,98 (C-8); 113,91 (C-2'); 113,83 (C-4'); 66,37 (C-7'); 55,41 (C-8'), (LUTJEN et al., 2018).

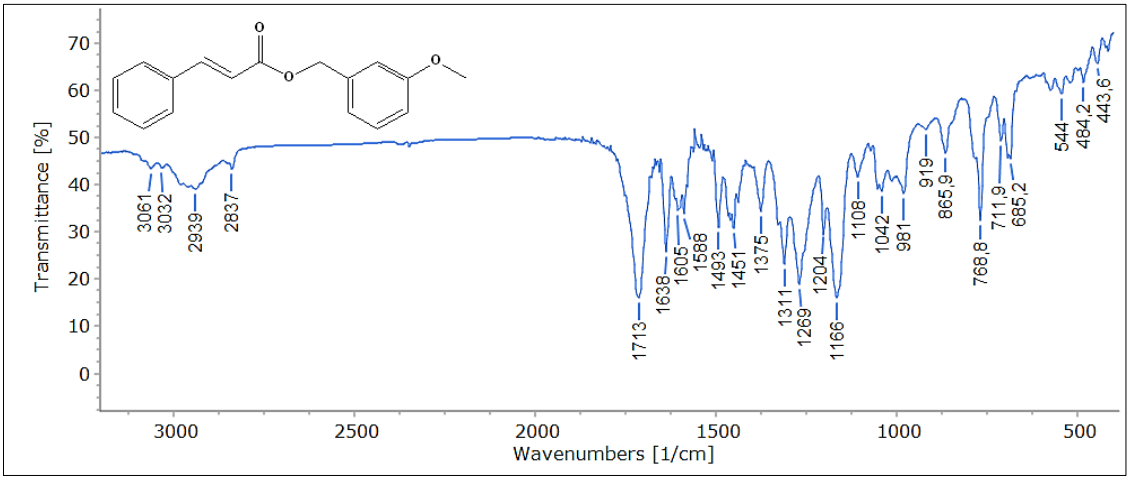


Figura 197. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 3-metóxi-benzila (**26**).

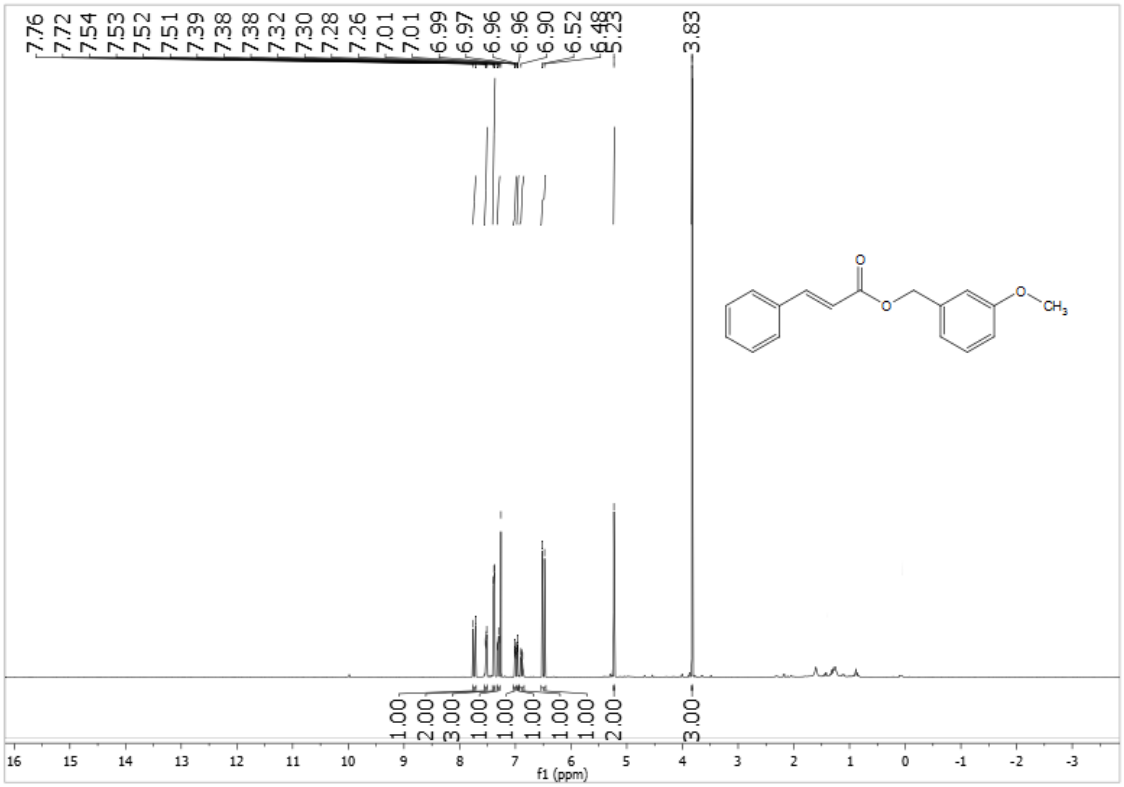


Figura 198. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 3-metóxi-benzila (**26**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

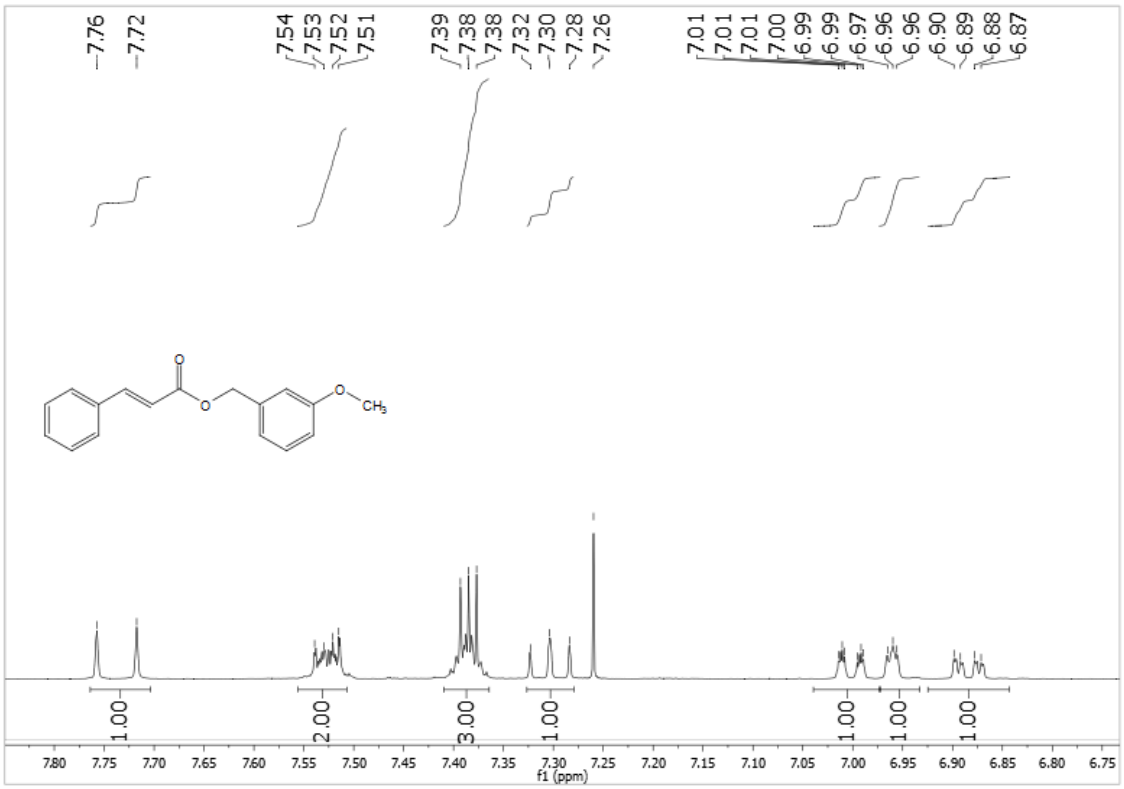


Figura 199. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 3-metóxi-benzila (**26**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

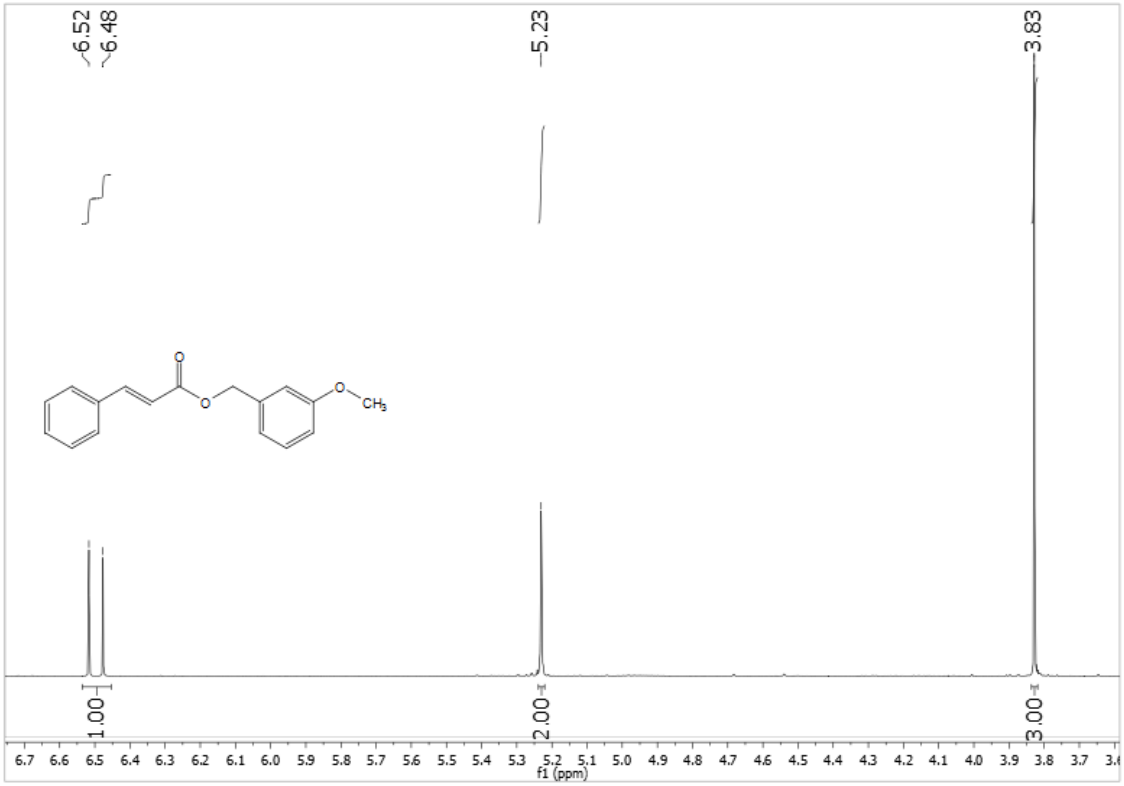


Figura 200. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 3-metóxi-benzila (**26**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

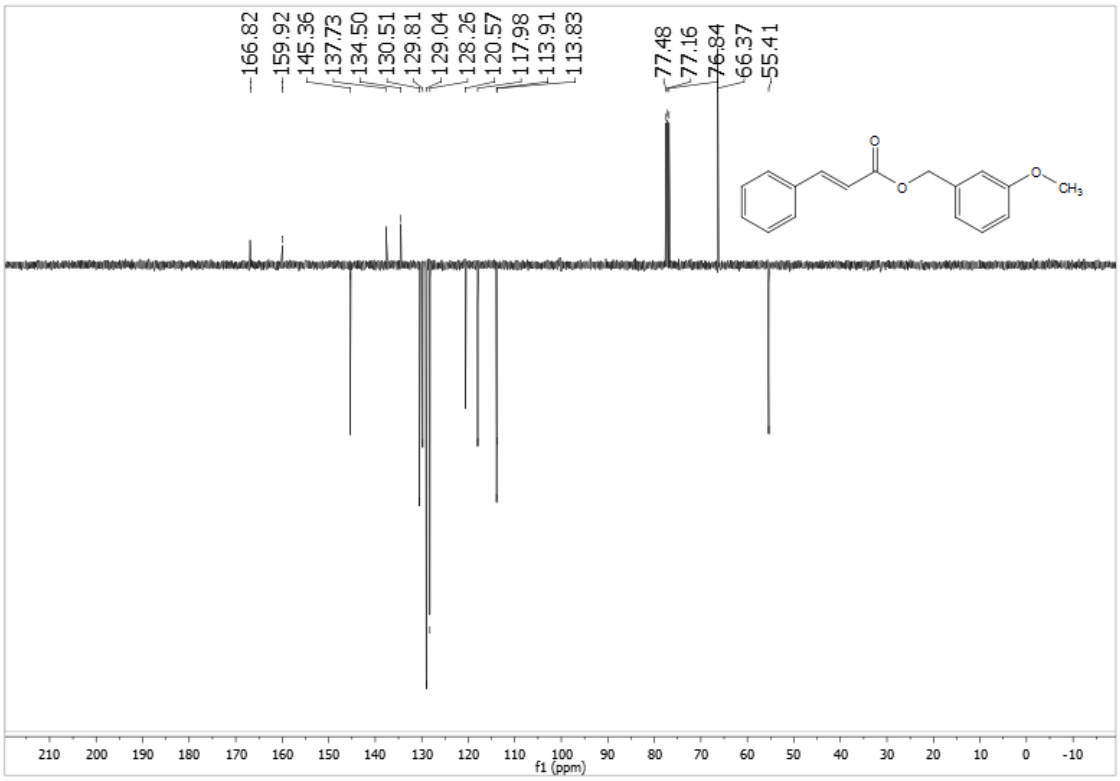


Figura 201. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 3-metóxi-benzila (**26**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

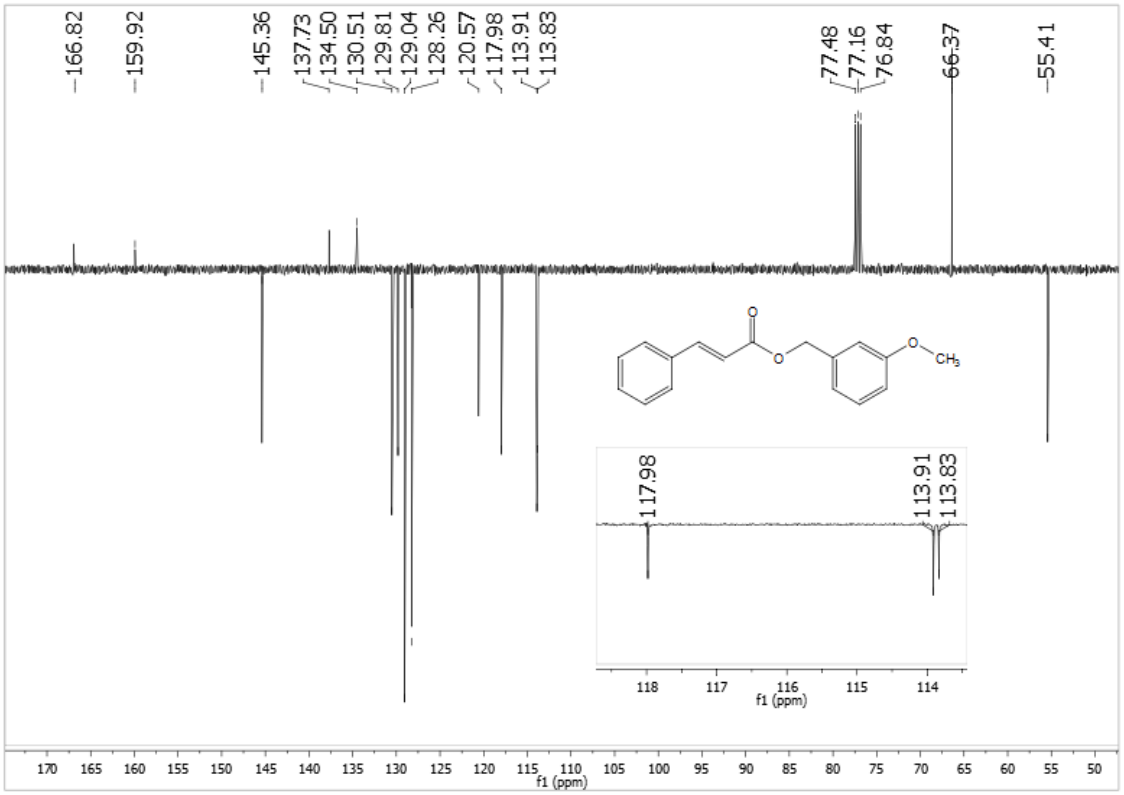
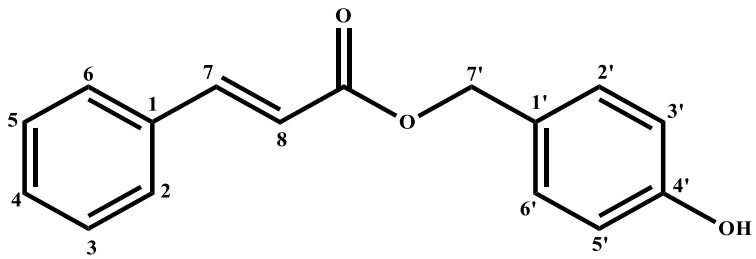


Figura 202. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 3-metóxi-benzila (**26**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

8.3.11. Cinamato de 4-hidróxi-benzila (27)



Sólido branco; rendimento 31,1% (95,0 mg; 0,37 mmol); TLC (8:2 hexano/acetado de etila), R_f = 0,62. P.F.: 102,5-103,4 ºC; IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3407 (C-OH), 3064 (C-H $sp^2_{AROMÁTICO}$), 3029 (C-H sp^2_{ALCENO}), 2979 (C-H sp^3), 1688 ($C{=}O_{ÉSTER}$), 1637 ($C{=}C_{ALCENO}$), 1612 e 1450 ($C{=}C_{AROMÁTICO}$), 1314 e 1186 ($C\text{-}O_{ÉSTER}$), 823 (*para*-substituído), 769 ($C\text{-}H_{AROMÁTICO}$); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,71 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,51 – 7,49 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,38 - 7,36 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5) 7,29 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-2', H-6'); 6,86 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-3', H-5'); 6,46 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 5,17 (*s*, 2H, H-7'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 167,30 (C=O); 156,29 (C-4'); 145,35 (C-7); 134,44 (C-1); 130,47 (C-4, C-2', C-6'); 129,00 (C-3, C-5); 128,23 (C-2, C-6); 127,93 (C-1'); 118,04 (C-8); 115,63 (C-3', C-5'); 66,46 (C-7'), (KHATKAR et al., 2017).

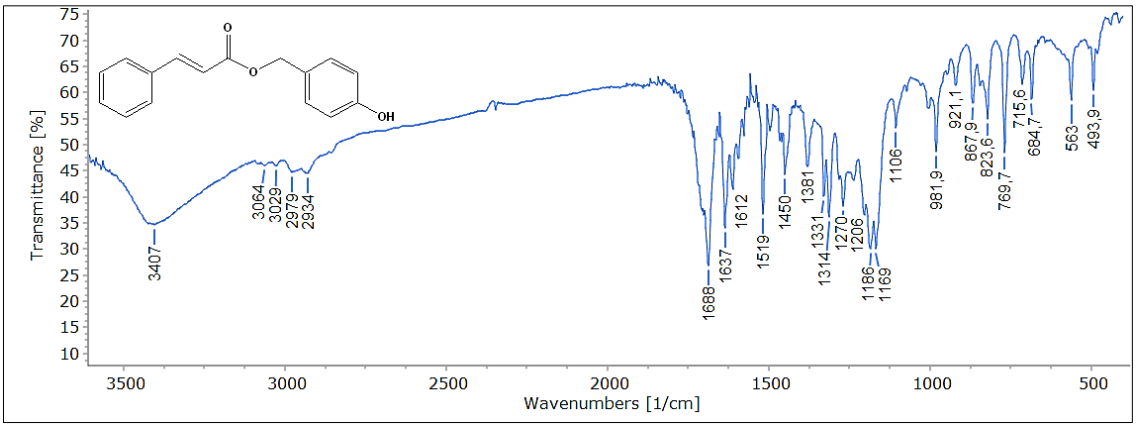


Figura 203. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-hidróxi-benzila (**27**).

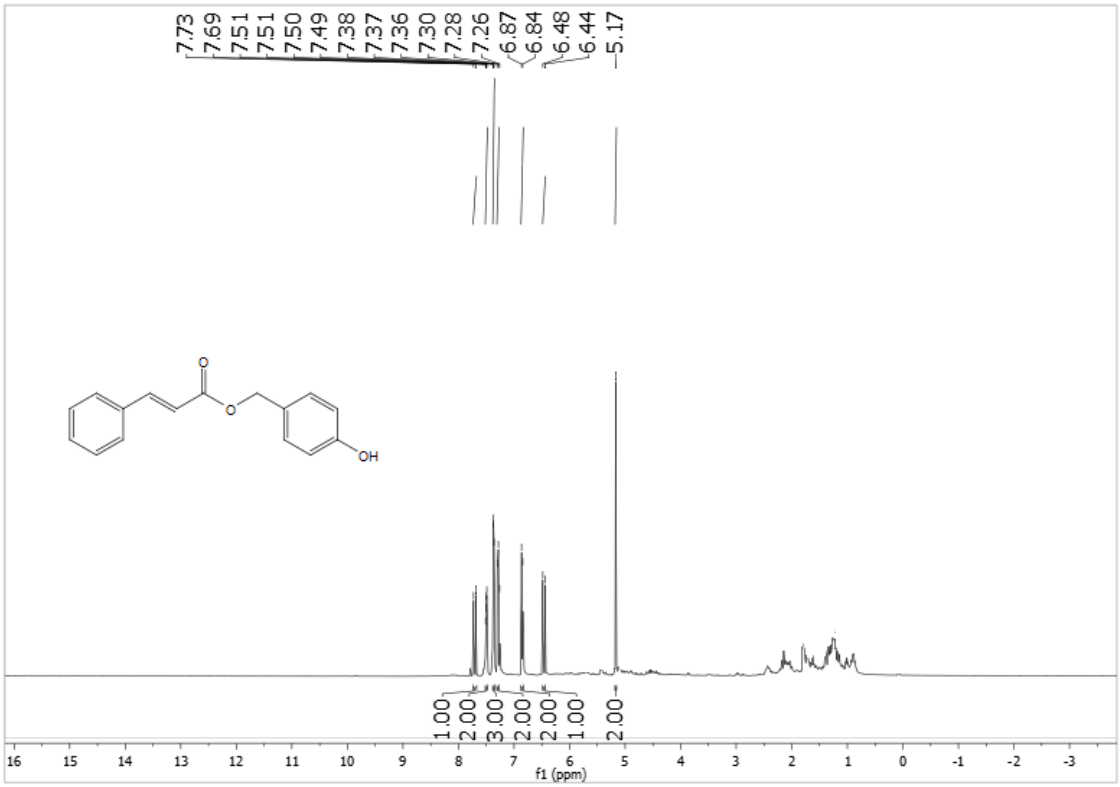


Figura 204. Espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-hidróxi-benzila (**27**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

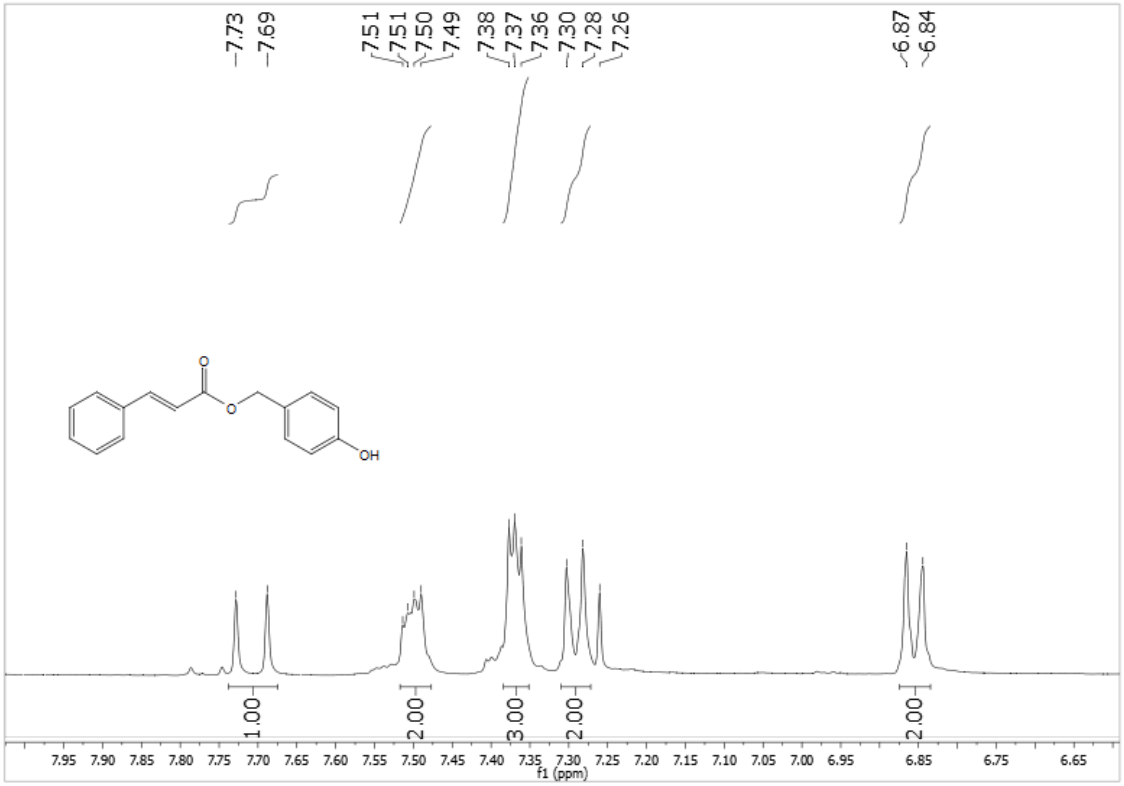


Figura 205. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-hidróxi-benzila (**27**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

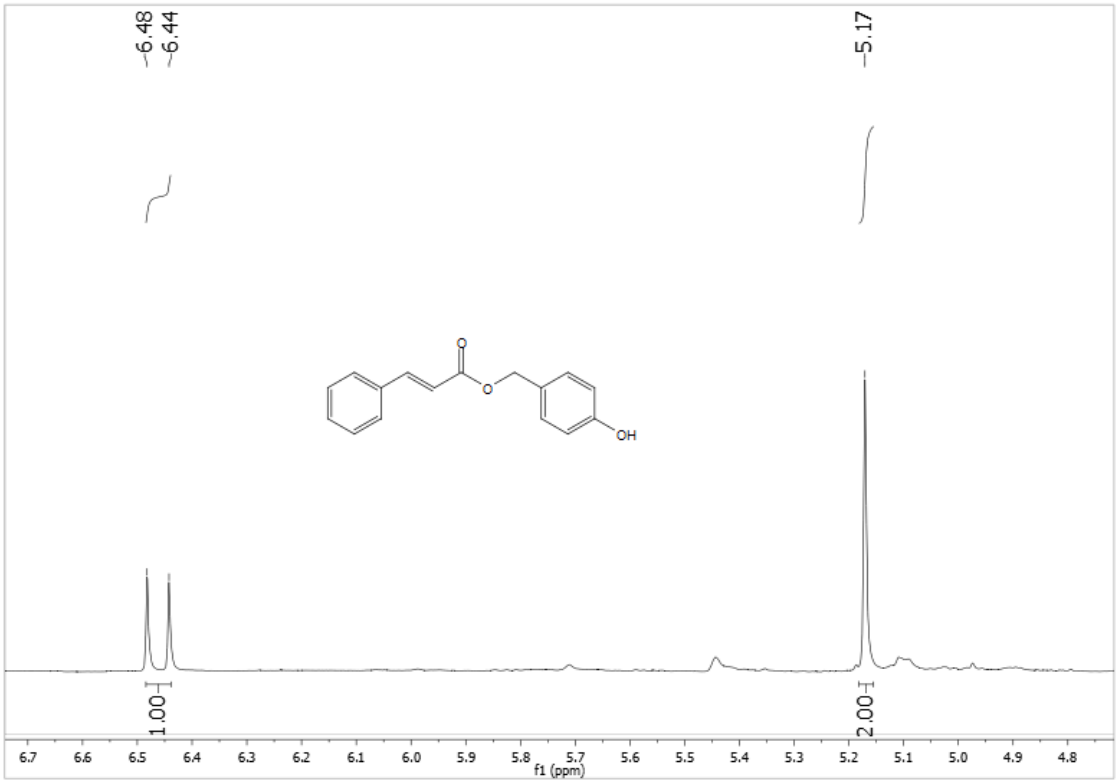


Figura 206. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-hidróxi-benzila (**27**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

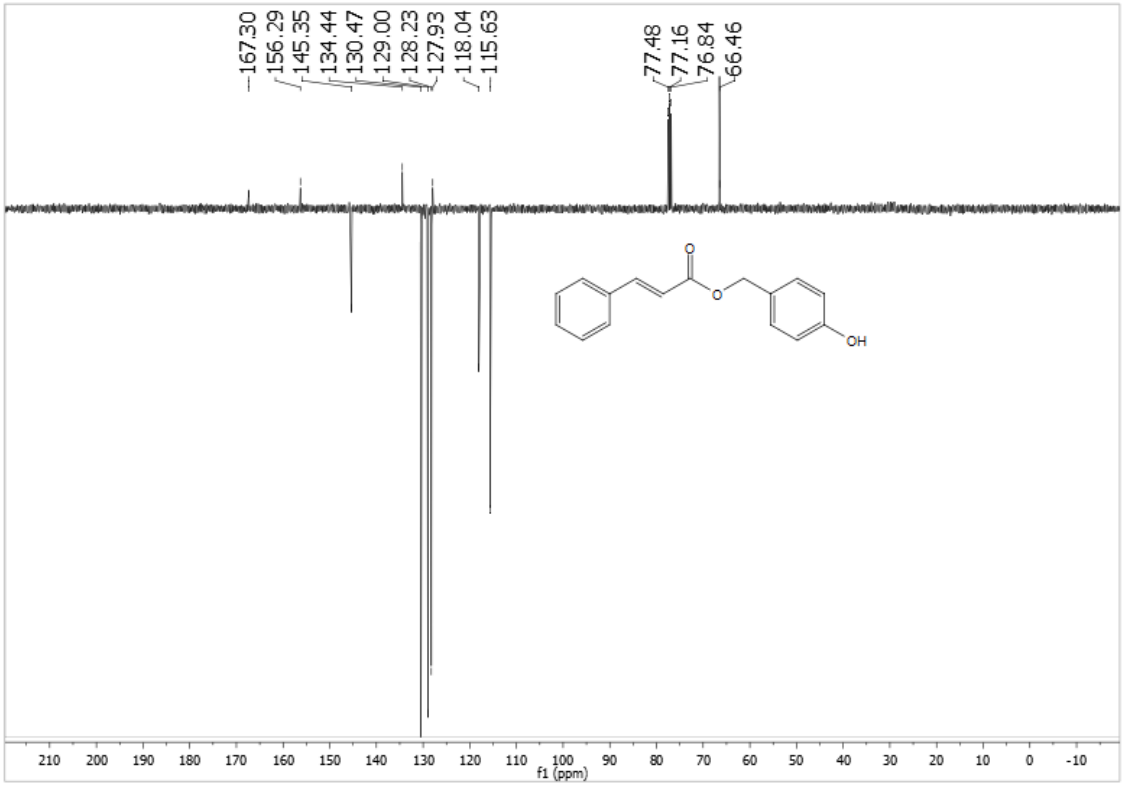


Figura 207. Espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-hidróxi-benzila (**27**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

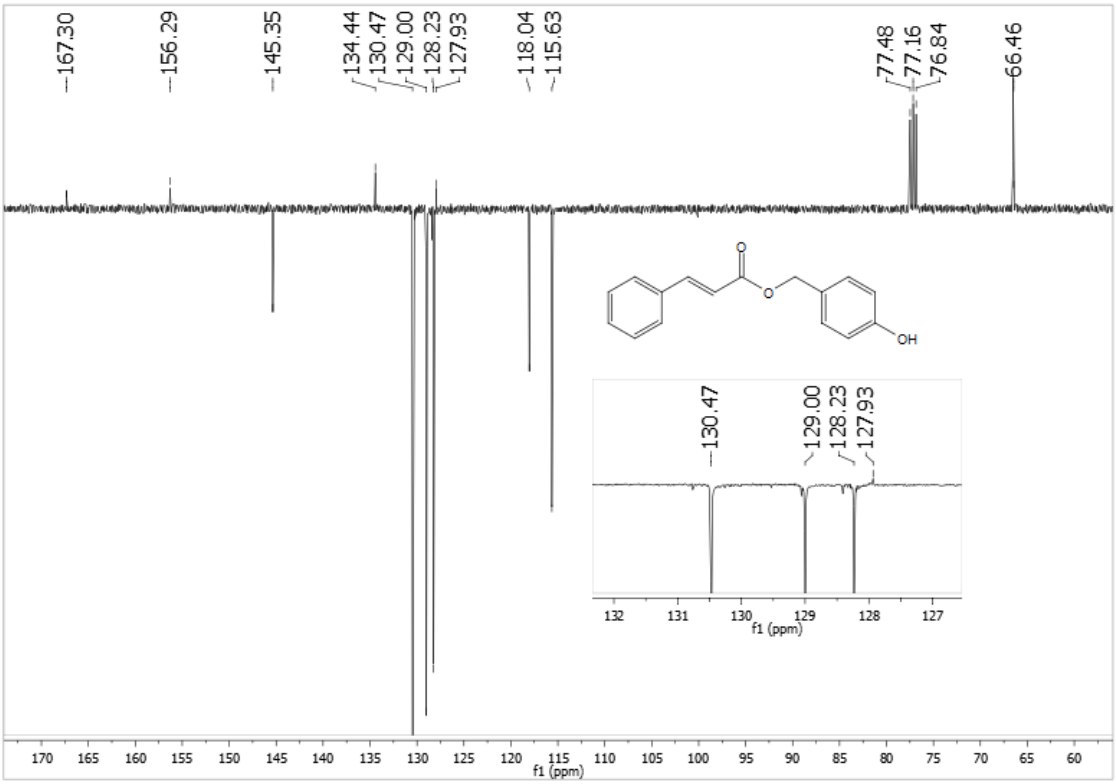
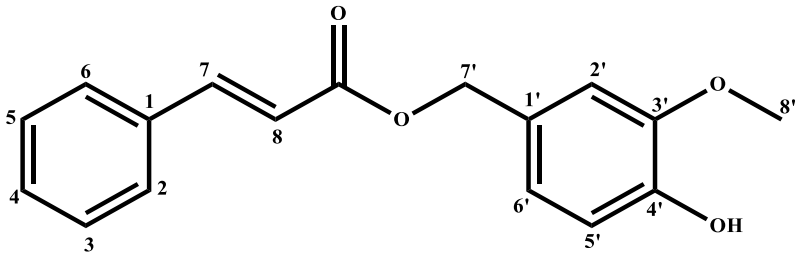


Figura 208. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-hidróxi-benzila (**27**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

8.3.12. Cinamato de 4-hidróxi-3-metóxi-benzila (28)



Óleo amarelo; rendimento 22,4% (68,5 mg; 0,24 mmol); TLC (8:2 hexano/acetado de etila), R_f = 0,52. IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3410 (C-OH), 3063 (C-H $sp^2_{AROMÁTICO}$), 3028 (C-H sp^2_{ALCENO}), 2934 (C-H sp^3), 1710 ($C{=}O_{ÉSTER}$), 1638 ($C{=}C_{ALCENO}$), 1605 e 1452 ($C{=}C_{AROMÁTICO}$), 1279 e 1165 ($C\text{-}O_{ÉSTER}$), 769 ($C\text{-}H_{AROMÁTICO}$); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,72 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,53 – 7,50 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,39 - 7,37 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5) 6,96 – 6,91 (*m*, 3H, H-2', H-5', H-6'); 6,47 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 5,17 (*s*, 2H, H-7'); 3,92 (*s*, 3H, H-8'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 167,01 (C=O); 146,67 (C-3'); 145,99 (C-4'); 145,22 (C-7); 134,50 (C-1); 130,47 (C-4); 129,03 (C-3, C-5); 128,23 (C-2, C-6); 128,03 (C-1'); 122,29 (C-6'); 118,12 (C-8); 114,50 (C-5'); 111,51 (C-2'); 66,76 (C-7'); 56,10 (C-8'). EMAR (MALDI) calculado para $C_{17}H_{16}O_4$ $[M+Na]^+$: 307,0947; encontrada 307,0994.

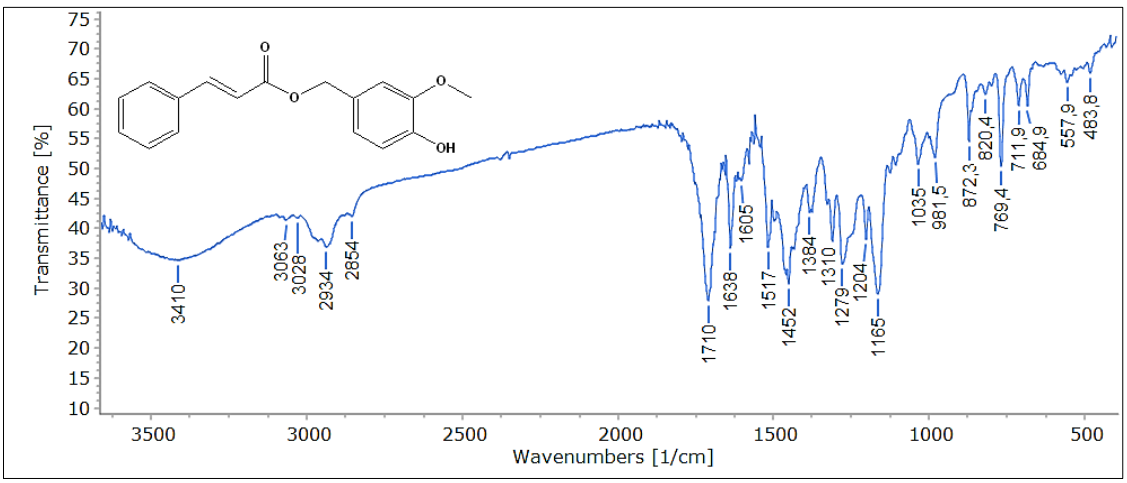


Figura 209. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de cinamato de 4-hidróxi-3-metóxi-benzila (**28**).

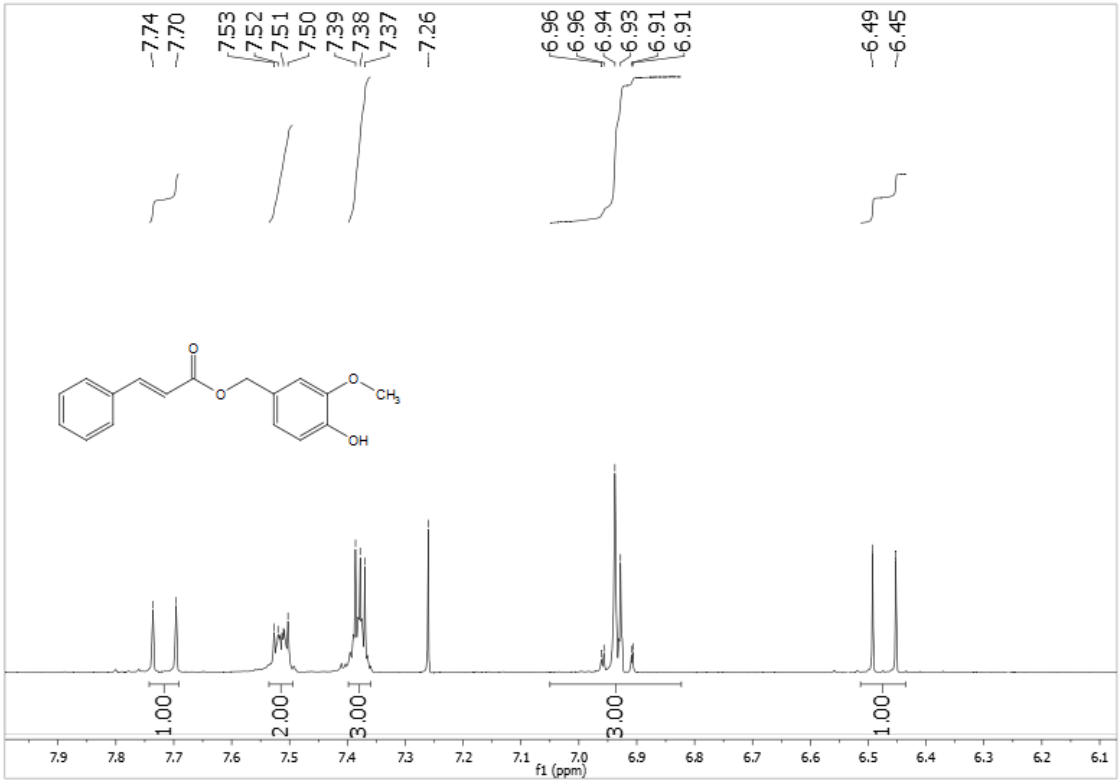


Figura 210. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-hidróxi-3-metóxi-benzila (**28**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

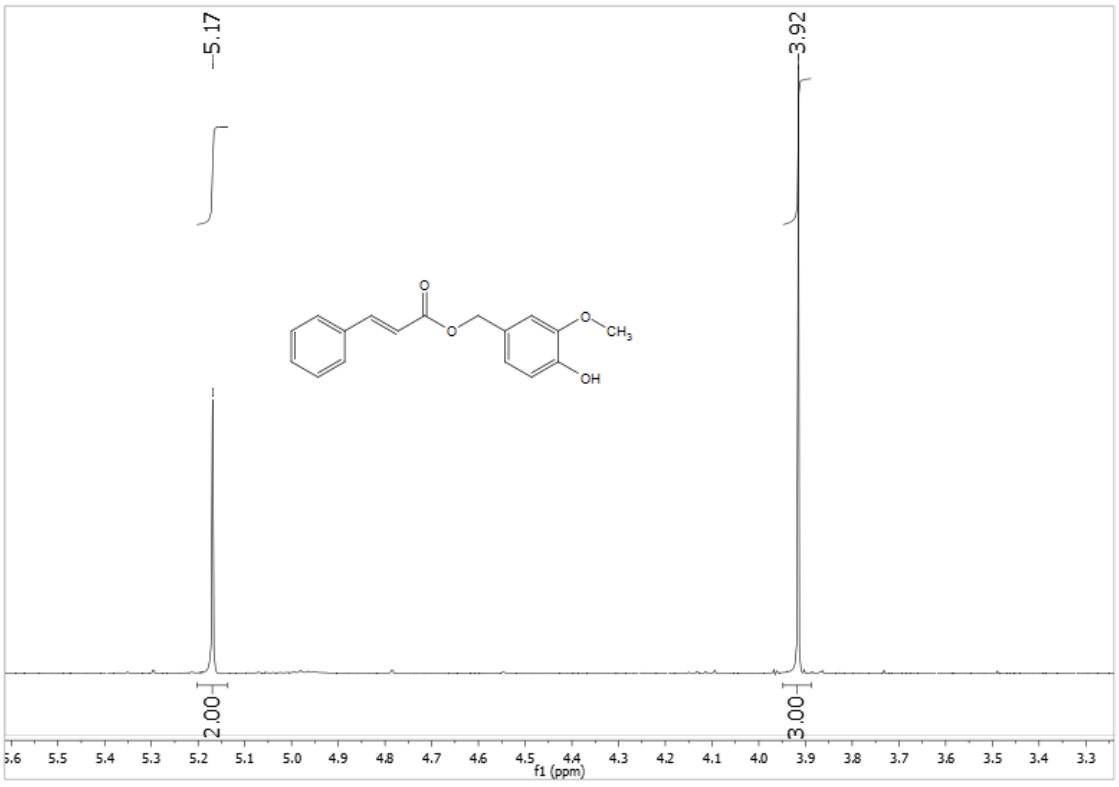


Figura 211. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de cinamato de 4-hidróxi-3-metóxi-benzila (**28**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

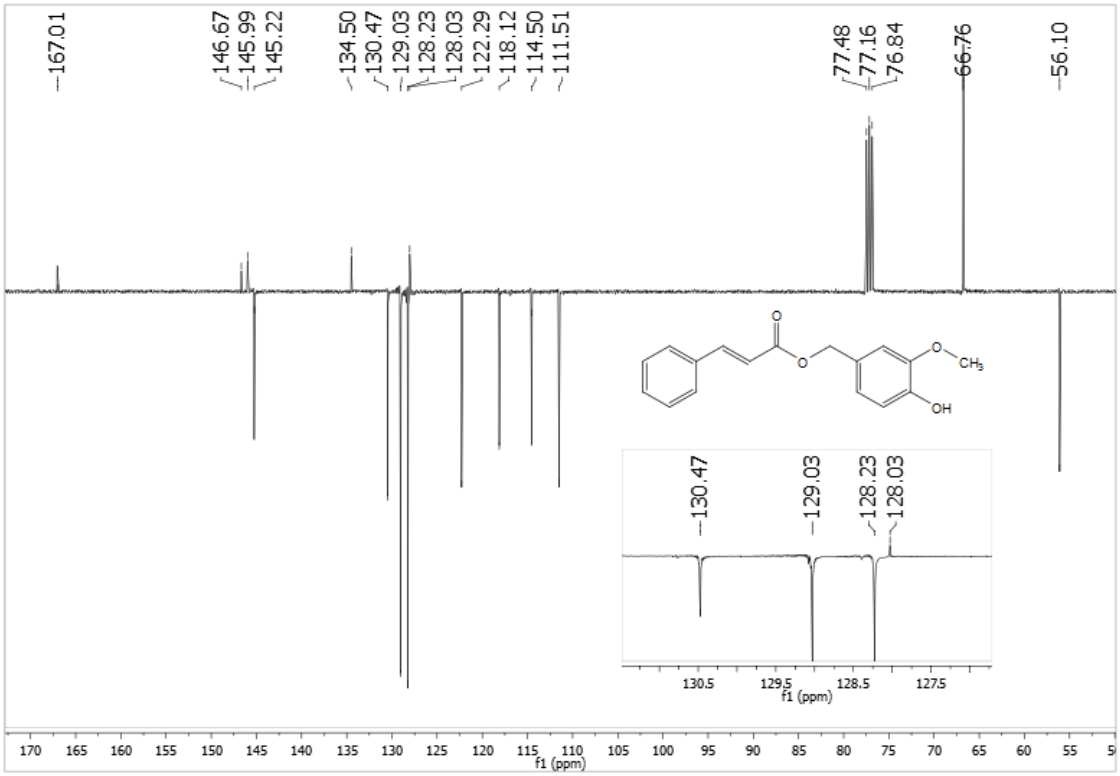


Figura 212. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de cinamato de 4-hidróxi-3-metóxi-benzila (**28**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

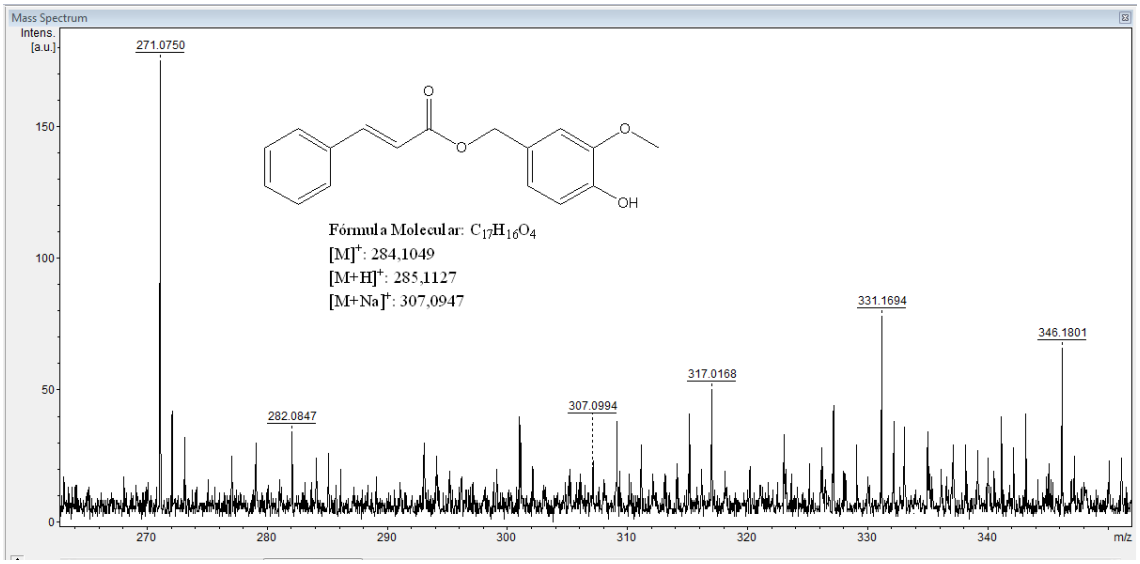
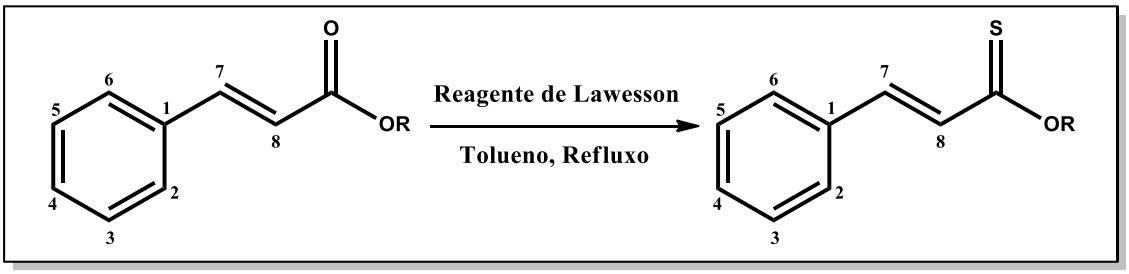


Figura 213. Espectro de massa de alta resolução MALDI-TOF de cinamato de 4-hidróxi-3-metóxi-benzila (**28**).

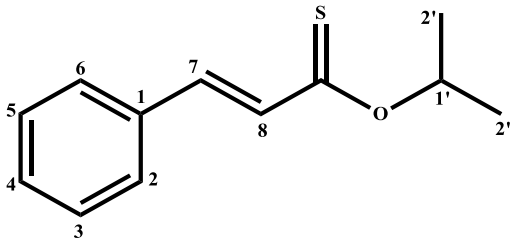
8.4. Preparação dos tionoésteres 29–32



Composto	R	Nome do composto	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)
29	C_3H_7	Tionocinamato de isopropila	48 horas	23,9 %
30	C_4H_9	Tionocinamato de butila	48 horas	20,9 %
31	C_5H_{11}	Tionocinamato de pentila	48 horas	24,6 %
32	C_7H_7	Tionocinamato de benzila	72 horas	14,6 %

Em um balão de 50 mL, o éster de melhor perfil larvicida (0,2 g) e o reagente de Lawesson (3,0 equivalentes) foram dissolvidos com 10 mL de tolueno. O balão foi acoplado a um condensador de refluxo e colocado em um banho de óleo. A mistura reacional foi aquecida sob refluxo com agitação magnética durante cerca de 48–72 horas, até o consumo do material de partida, monitorados por CCDA. Em seguida, o balão foi resfriado a 0^{O} C por uma hora. Logo após, o solvente foi parcialmente evaporado em um rotaevaporador. A solução obtida foi transferida para um funil de separação. No funil, à solução foi adicionada 10 mL de água destilada e extraída 3 x 10 mL de diclorometano. As fases orgânicas resultantes foram reunidas, lavada 3 x 10 mL de água destilada, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada, e evaporada com auxílio da pressão reduzida. O produto foi isolado em coluna cromatográfica em sílica gel 60, utilizando como eluente hexano. (KUMAR et al., 2011; ALMANDIL et al 2019).

8.4.1. Tionocinamato de isopropila (29)



Óleo laranja; rendimento 23,9% (66,5 mg; 0,32 mmol); TLC (hexano), R_f = 0,48. IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3062 (C-H $sp^2_{AROMÁTICO}$), 3032 (C-H sp^2_{ALCENO}), 2979 (C-H sp^3), 1262 (C=S), 1577 e 1450 ($C=C_{AROMÁTICO}$), 1308 e 1187 (C-O), 754 ($C-H_{AROMÁTICO}$); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,66 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,57 – 7,54 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,38 – 7,37 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 6,99 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 5,77 (*sept*, *J* = 6,0 Hz, 1H, H-1'); 1,43 (*d*, *J* = 6,0 Hz, 6H, H-2'). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 209,68 (C=S); 140,25 (C-7); 134,87 (C-1); 130,34 (C-4); 129,68 (C-8); 129,03 (C-3, C-5); 128,49 (C-2, C-6); 74,97 (C-1'); 21,38 (C-2'), (IRANPOOR et al., 2016; KUMAR et al., 2011; LUTJEN et al., 2018).

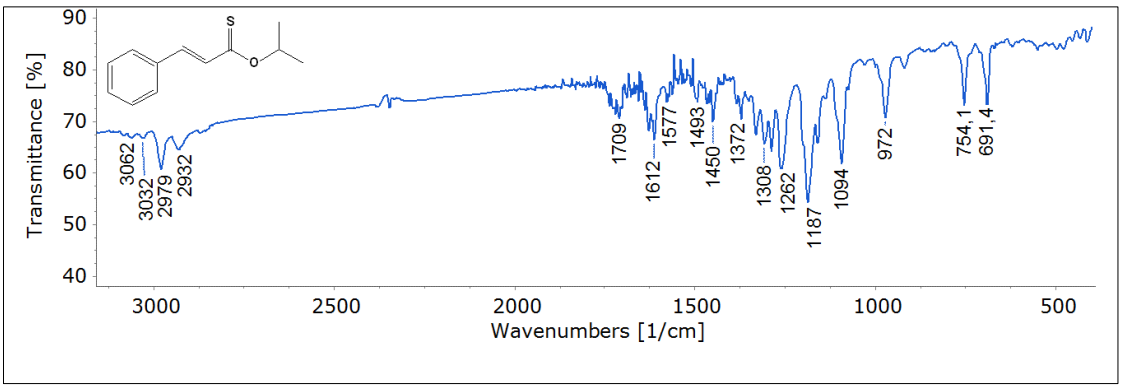


Figura 214. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de tionocinamato de isopropila (**30**).

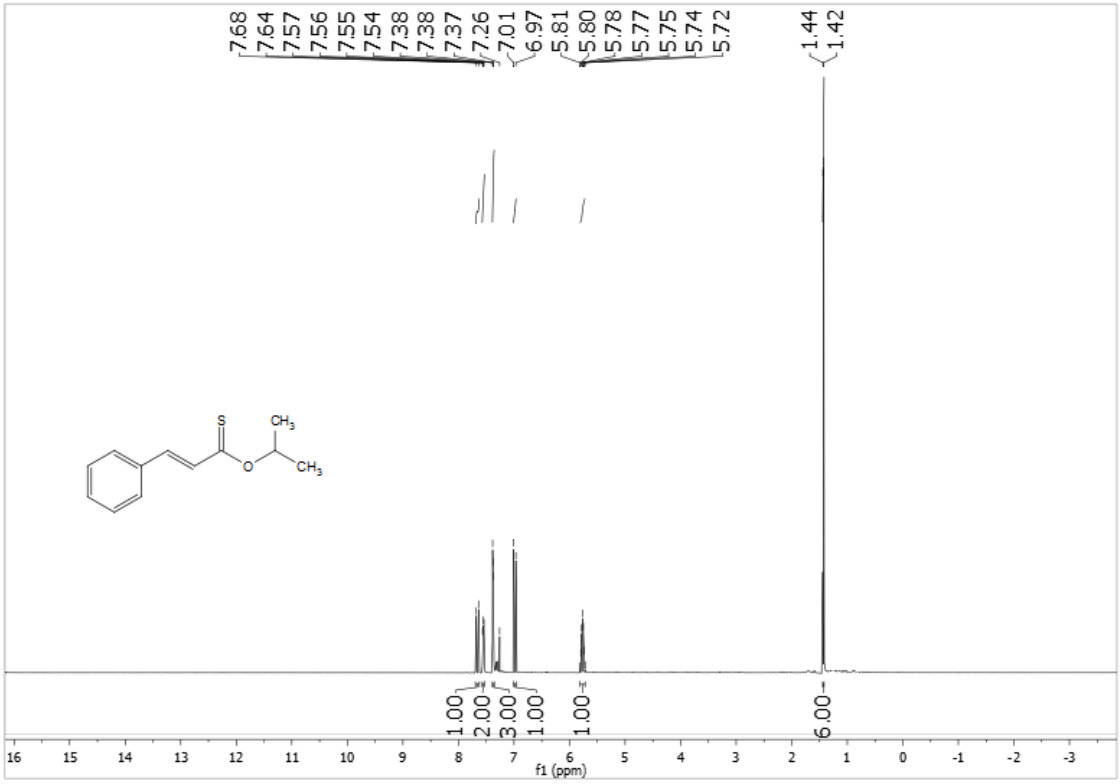


Figura 215. Espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de isopropila (**30**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

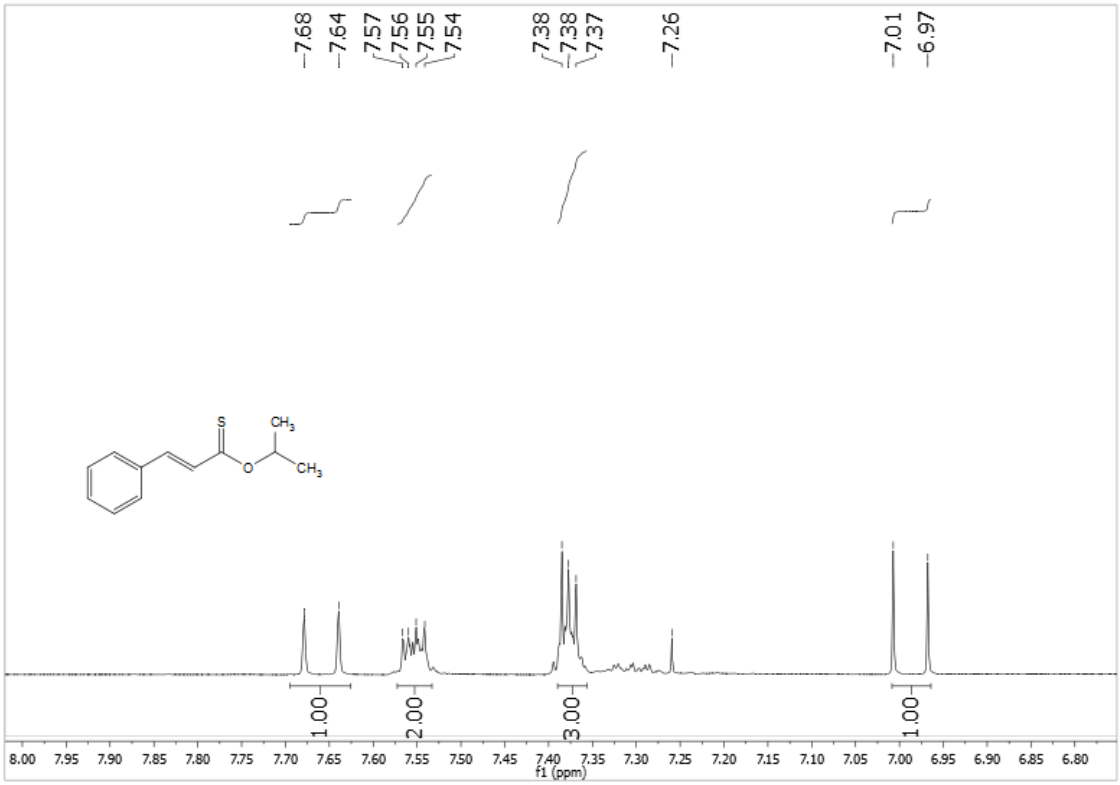


Figura 216. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de isopropila (**30**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

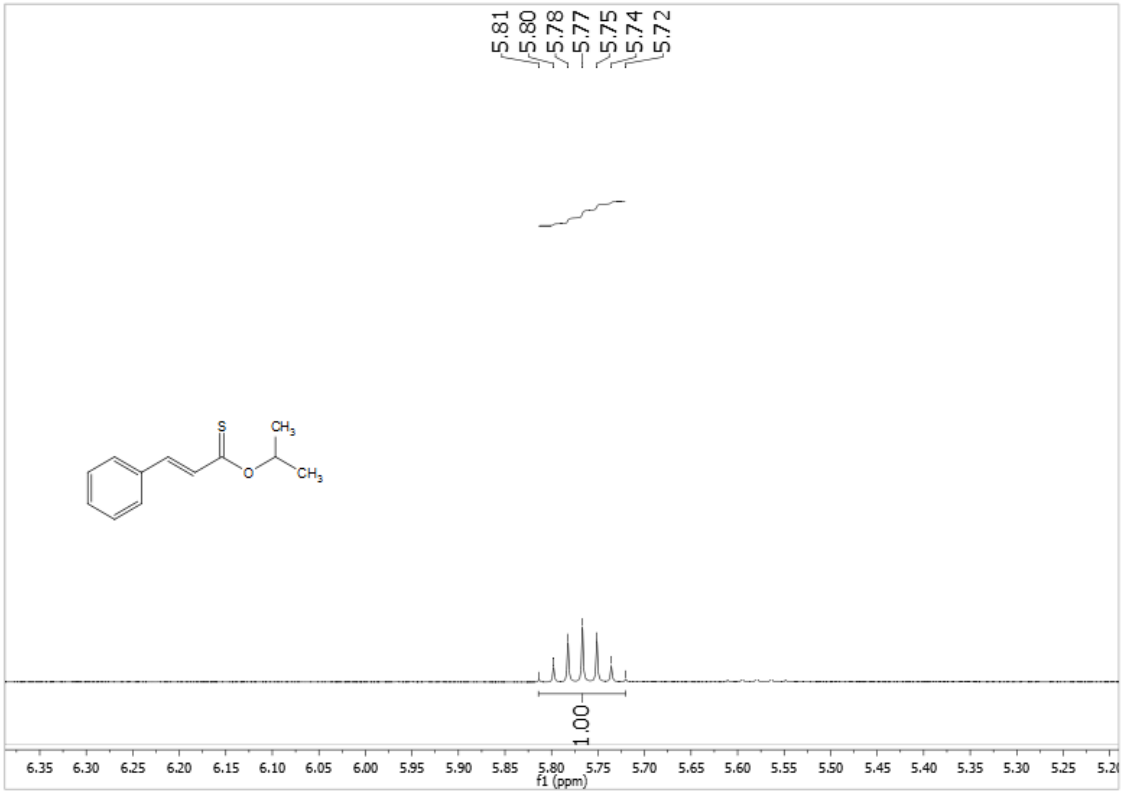


Figura 217. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de isopropila (**30**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

Figura 218. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de isopropila (**30**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

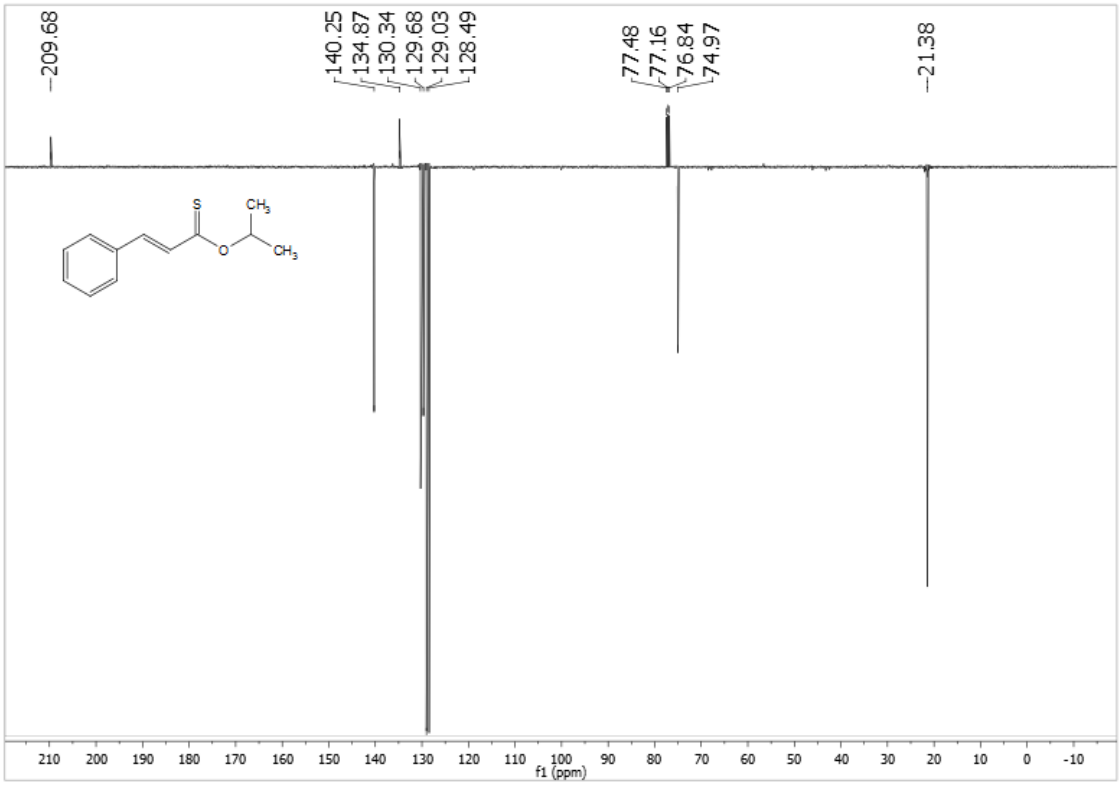


Figura 219. Espectro de RMN ^{13}C-APT de tionocinamato de isopropila (**30**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

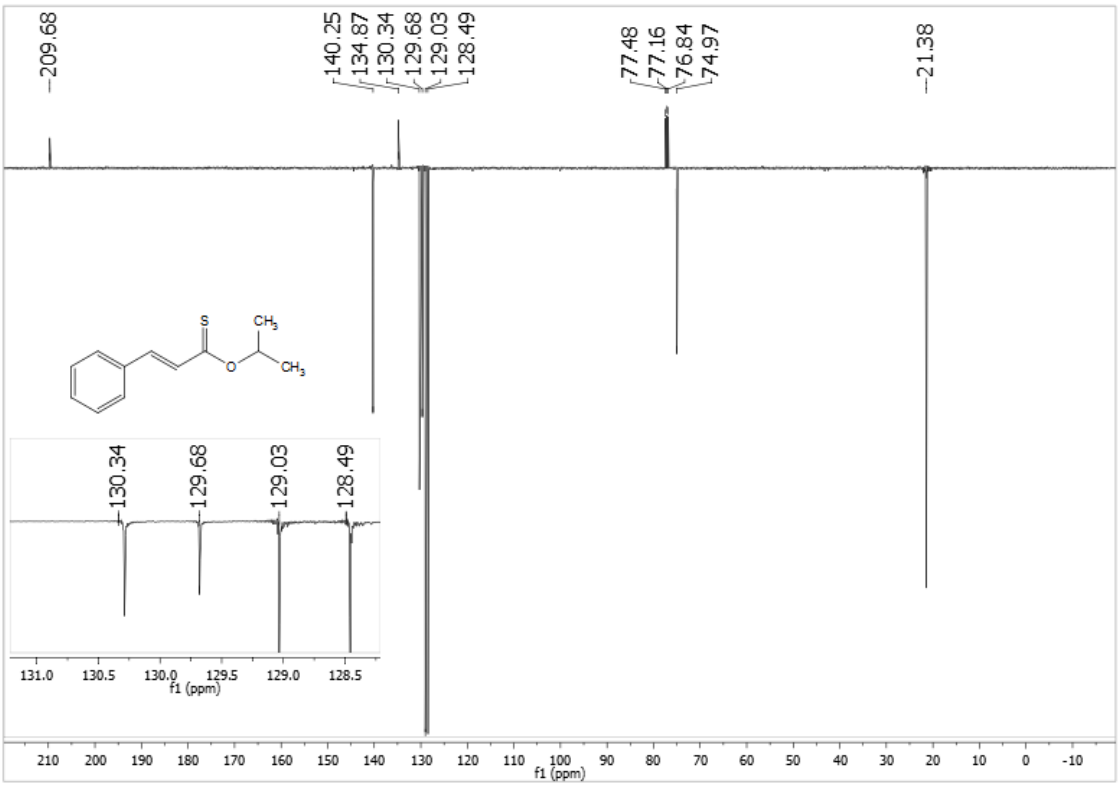
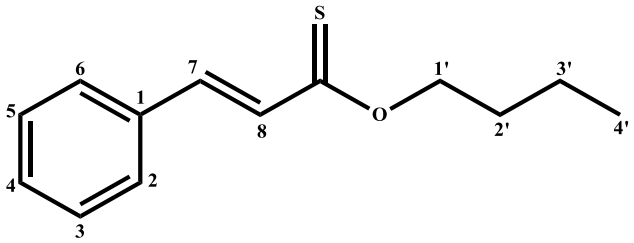


Figura 220. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de tionocinamato de isopropila (**30**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

8.4.2. Tionocinamato de butila (30)



Óleo laranja; rendimento 20,9% (62,0 mg; 0,28 mmol); TLC (hexano), R_f = 0,48. IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3064 (C-H $sp^2_{AROMÁTICO}$), 3030 (C-H sp^2_{ALCENO}), 2960 (C-H sp^3), 1251 (C=S), 1577 e 1450 ($C=C_{AROMÁTICO}$), 1310 e 1173 (C-O), 752 ($C-H_{AROMÁTICO}$); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,68 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-7); 7,57 – 7,55 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,39 – 7,37 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 7,02 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 4,58 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 2H, H-1'); 1,85 (*quint*, *J* = 6,8 Hz, 2H, H-2'); 1,51 (*sex*, *J* = 7,2 Hz 2H, H-3'); 1,00 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 3H, H-4'); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 210,67 (C=S); 140,40 (C-7); 134,77 (C-1); 130,35 (C-4); 129,12 (C-3, C-5); 129,05 (C-8); 128,49 (C-2, C-6); 72,06 (C-1'); 30,42 (C-2'); 19,46 (C-3'); 13,94 (C-4'), (JAKOVETIĆ et al, 2013; KUMAR et al., 2011).

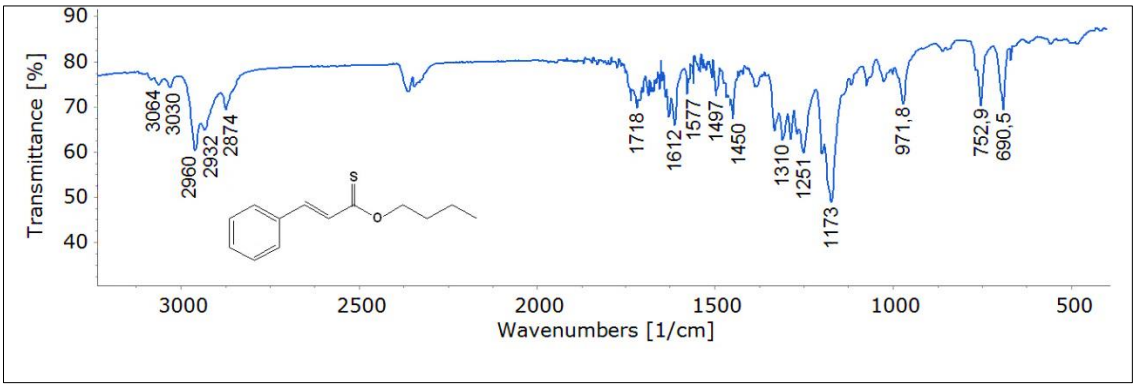


Figura 221. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de tionocinamato de butila (**31**).

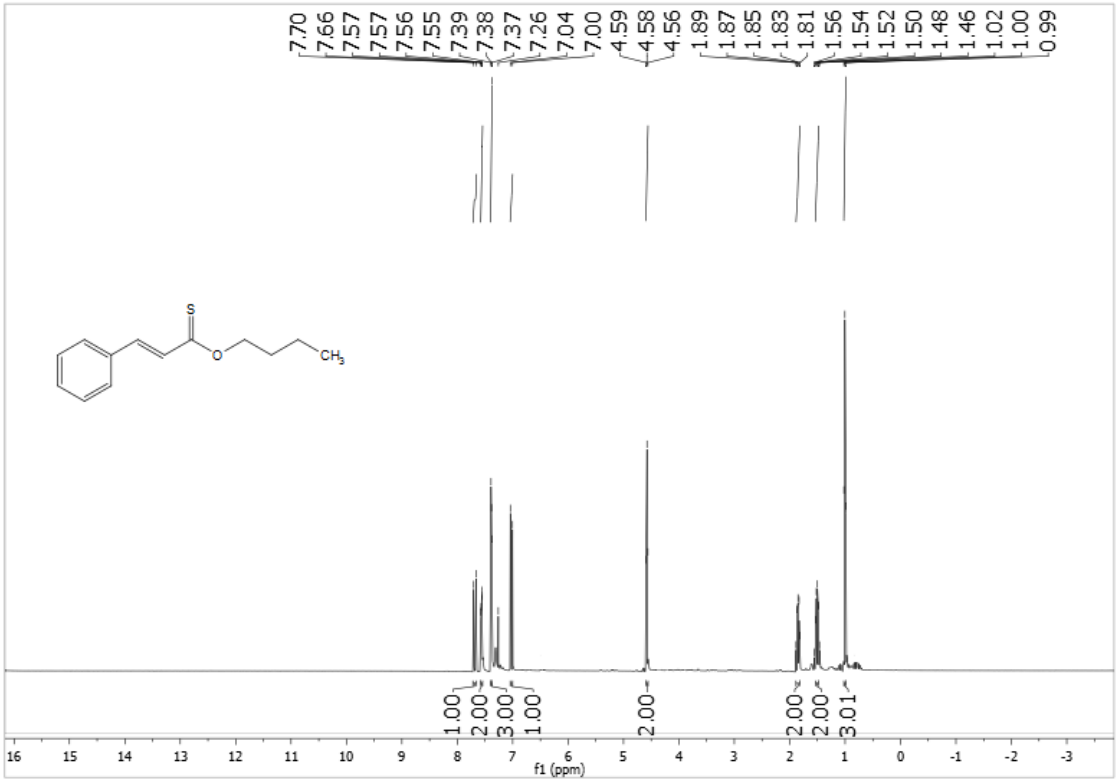


Figura 222. Espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de butila (**31**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

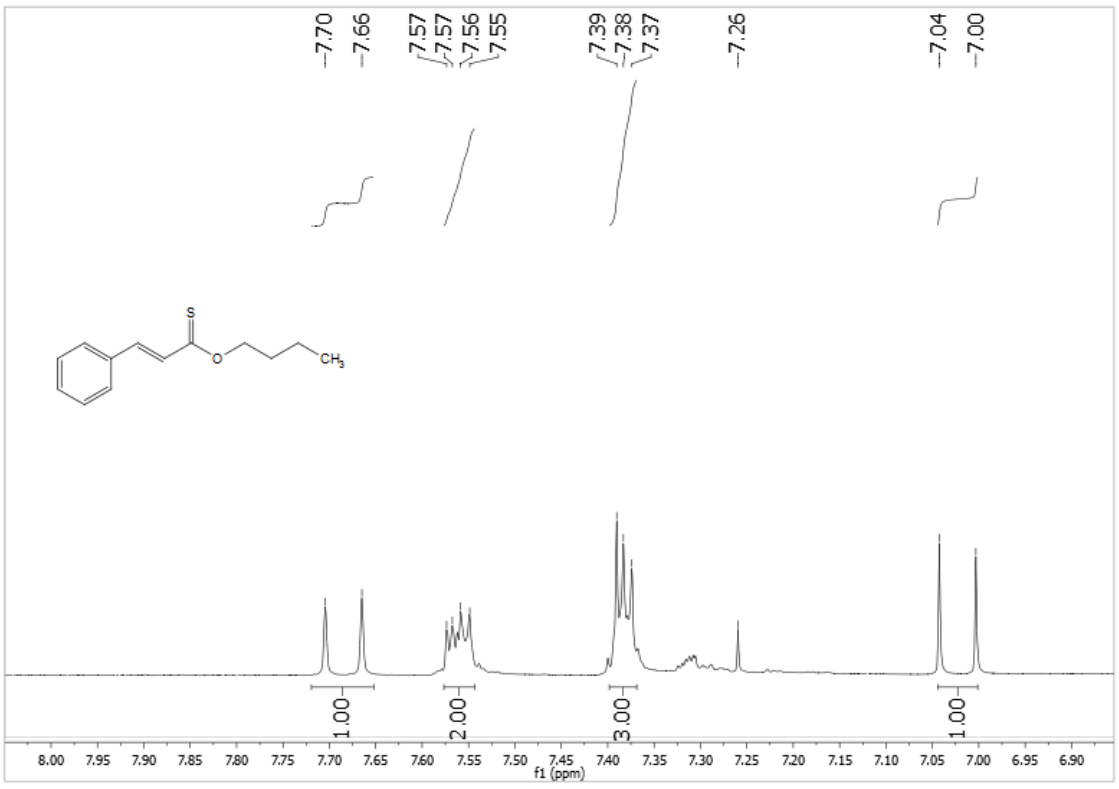


Figura 223. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de butila (**31**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

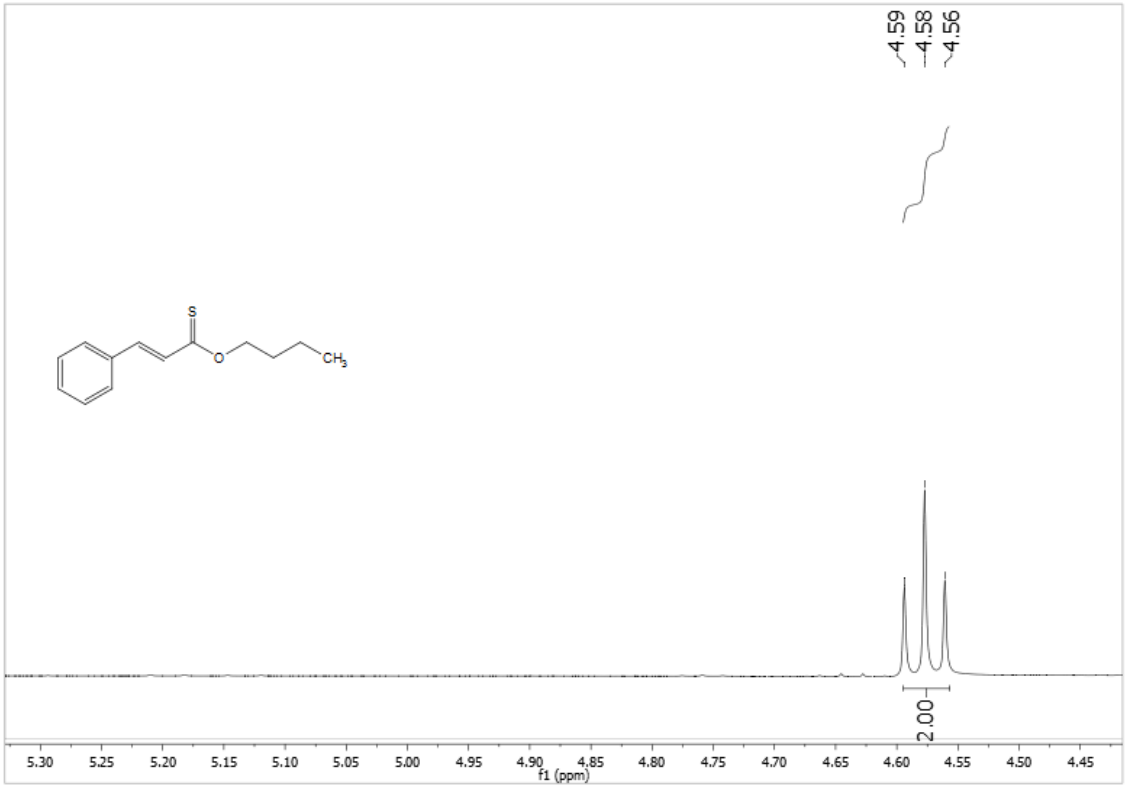


Figura 224. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de butila (**31**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

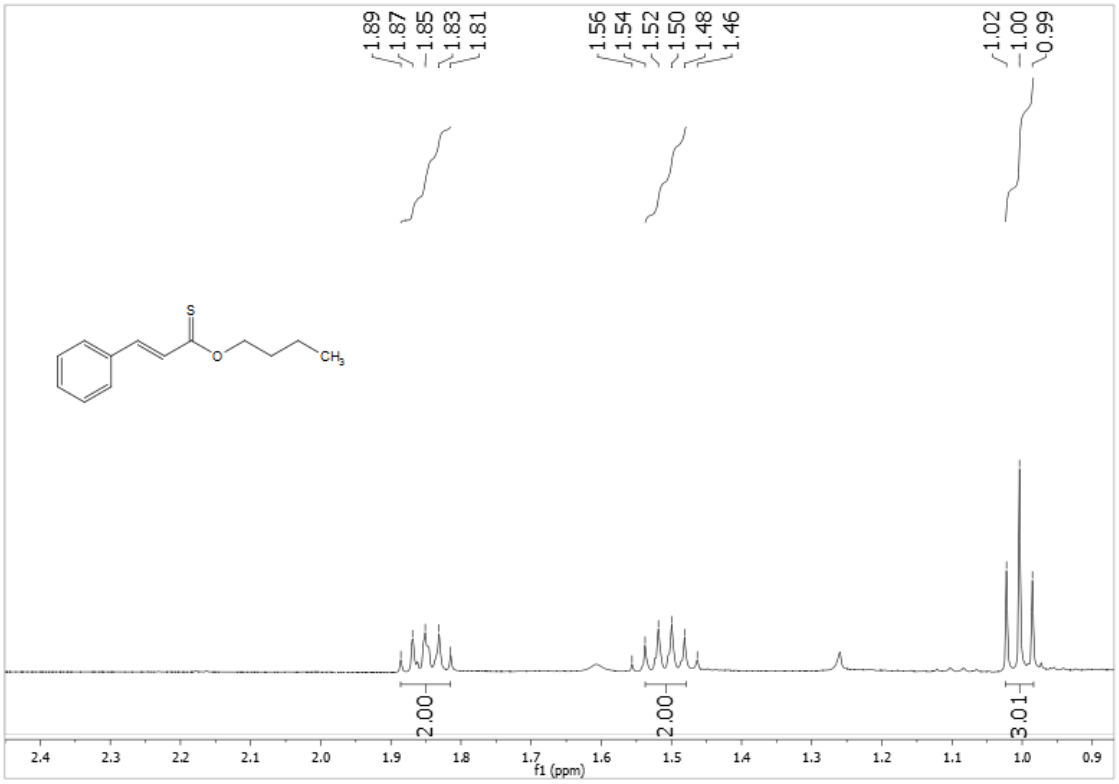


Figura 225. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de butila (**31**), ($CDCl_3$, 400 MHz).

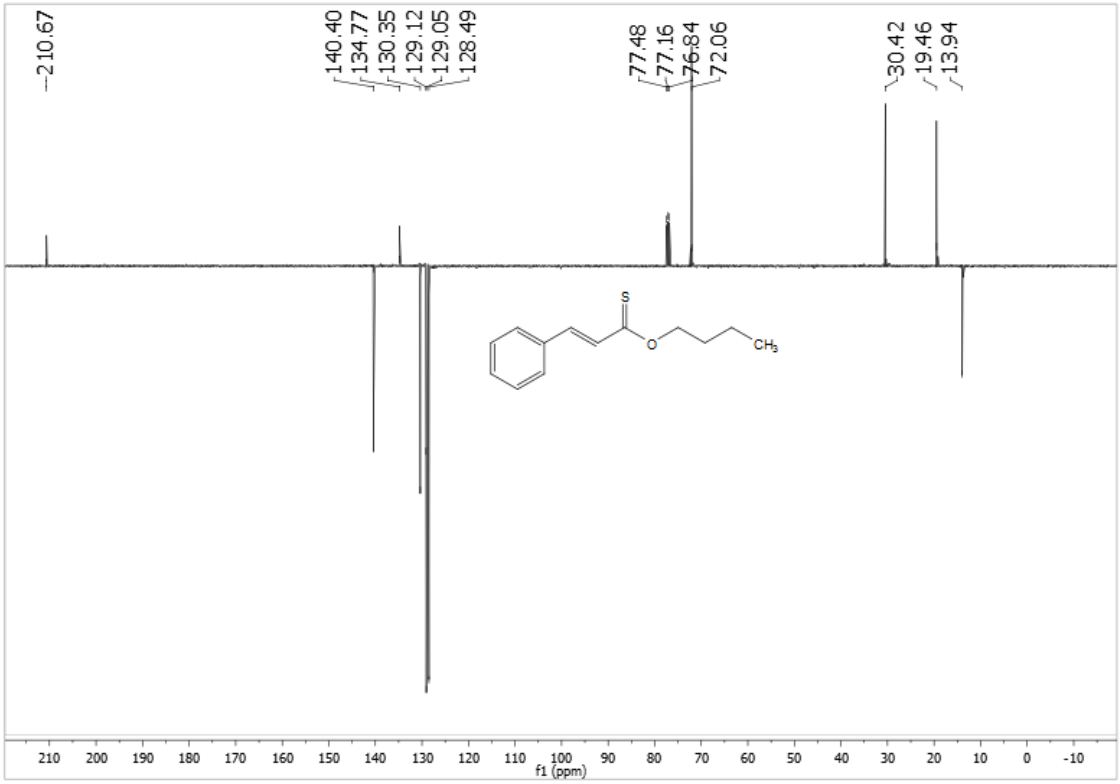


Figura 226. Espectro de RMN ^{13}C-APT de tionocinamato de butila (**31**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

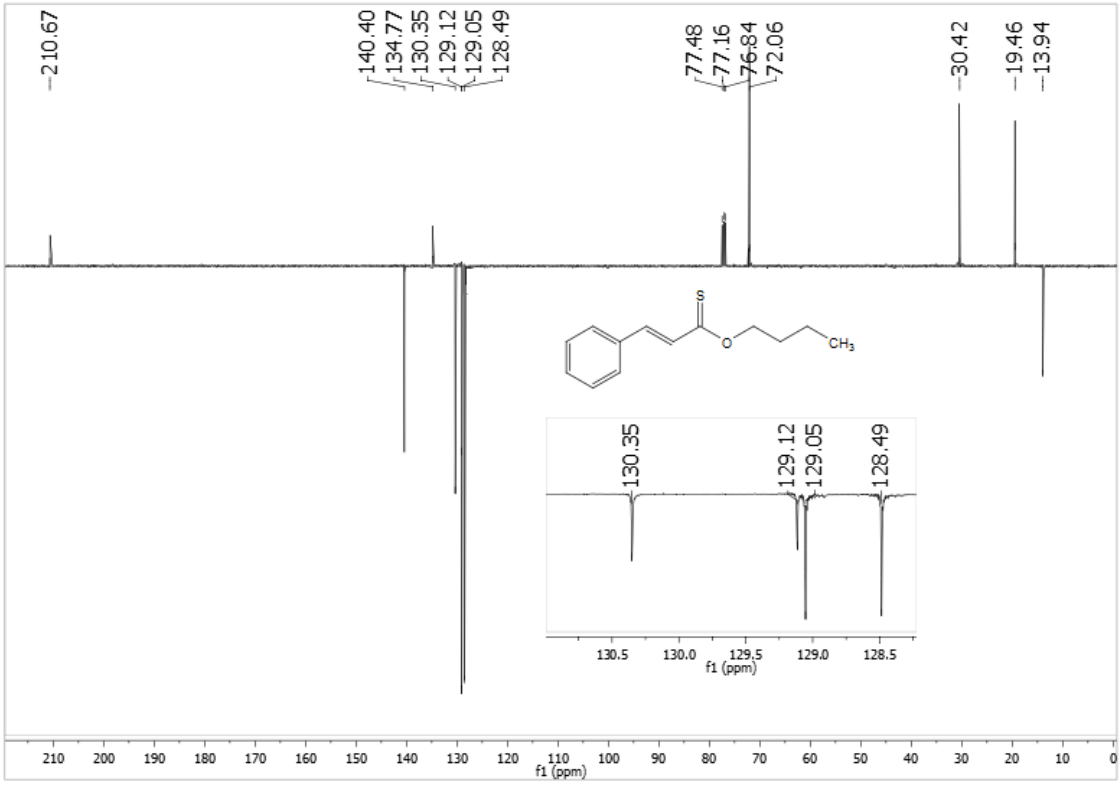
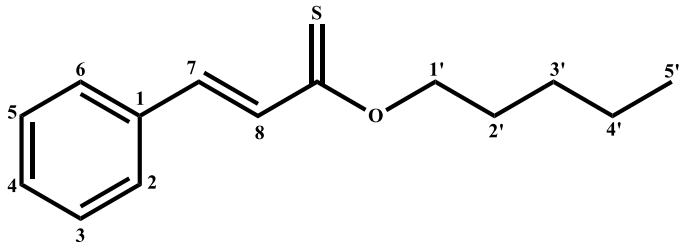


Figura 227. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de tionocinamato de butila (**31**), ($CDCl_3$, 100 MHz).

8.4.3. Tionocinamato de pentila (31)



Óleo laranja; rendimento 24,6% (77,8 mg; 0,33 mmol); TLC (hexano), R_f = 0,52. IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3064 (C-H $sp^2_{AROMÁTICO}$), 3032 (C-H sp^2_{ALCENO}), 2957 (C-H sp^3), 1254 (C=S), 1577 e 1450 ($C{=}C_{AROMÁTICO}$), 1308 e 1172 (C-O), 752 ($C\text{-}H_{AROMÁTICO}$); RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,69 (*d*, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-7); 7,57 – 7,55 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,39 – 7,38 (*m*, 3H, H-3, H-4, H-5); 7,02 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8); 4,57 (*t*, *J* = 7,0 Hz, 2H, H-1'); 1,87 (*quint*, *J* = 7,0 Hz, 2H, H-2'); 1,48 – 1,39 (*m*, 4H, H-3', H-4'); 0,95 (*t*, *J* = 7,0 Hz, 3H, H-5'); RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): 210,64 (C=S); 140,48 (C-7); 134,93 (C-1); 130,35 (C-4); 129,19 (C-8); 129,07 (C-3, C-5); 128,50 (C-2, C-6); 72,36 (C-1'); 28,39 (C-2'); 28,15 (C-3'); 22,52 (C-4'); 14,12 (C-5'). EMAR (MALDI) calculado para $C_{14}H_{18}OS$ $[M+H]^+$: 235,1156; encontrada 235,1165.

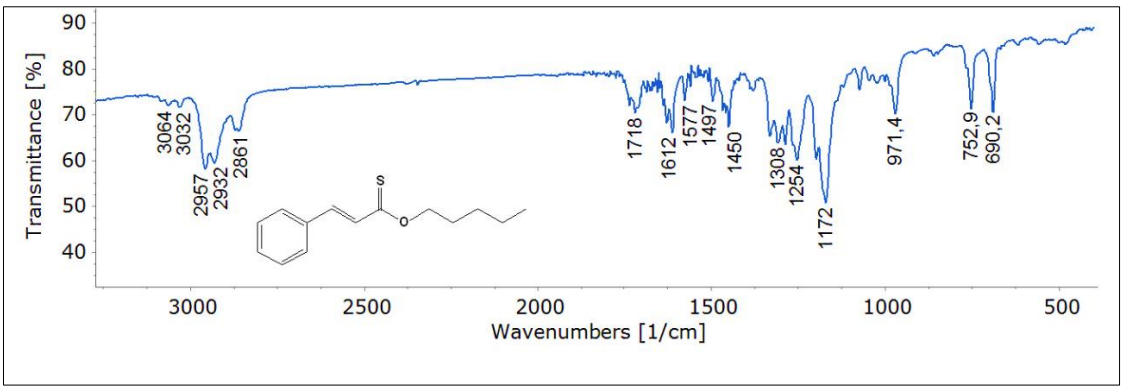


Figura 228. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de tionocinamato de pentila (**32**).

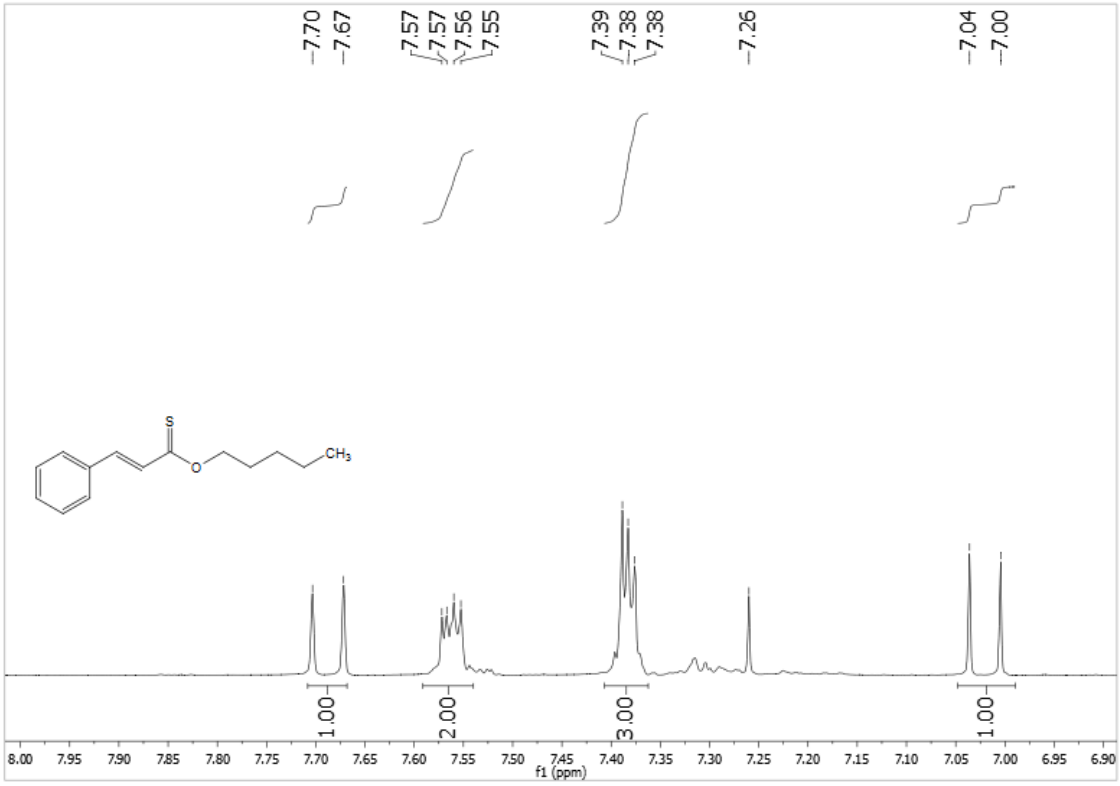


Figura 229. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de pentila (**32**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

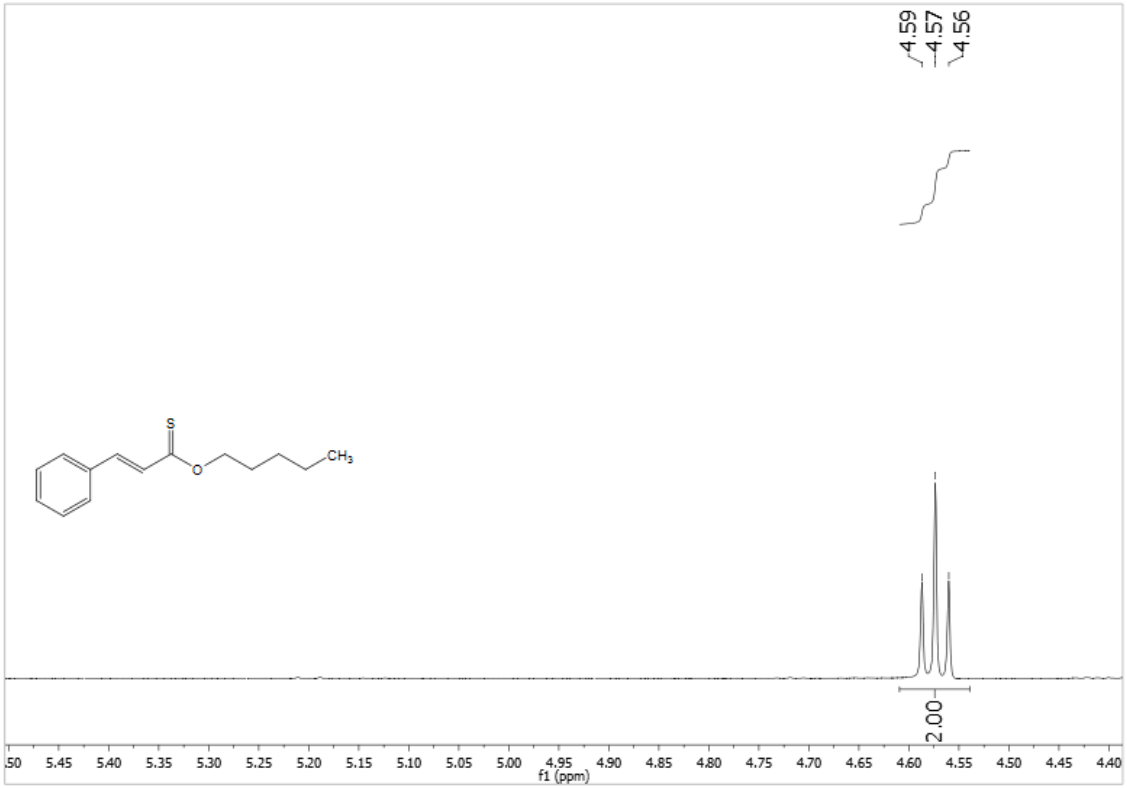


Figura 230. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de pentila (**32**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

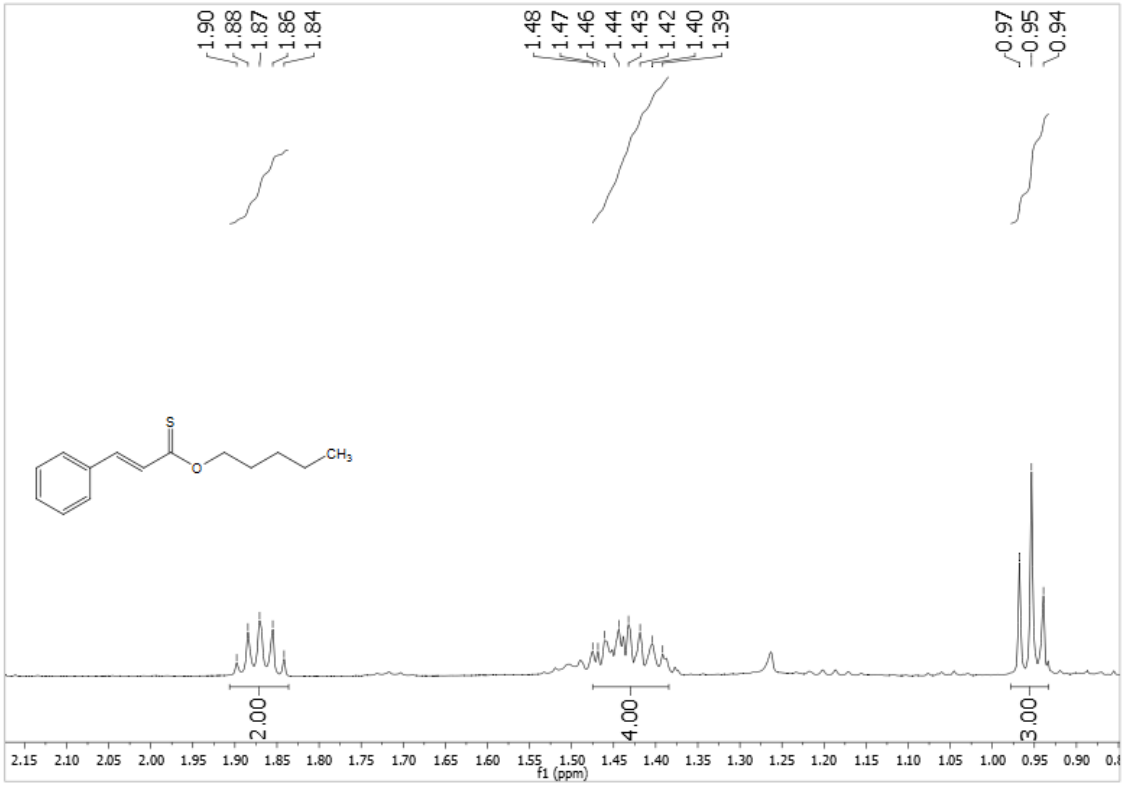


Figura 231. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de pentila (**32**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

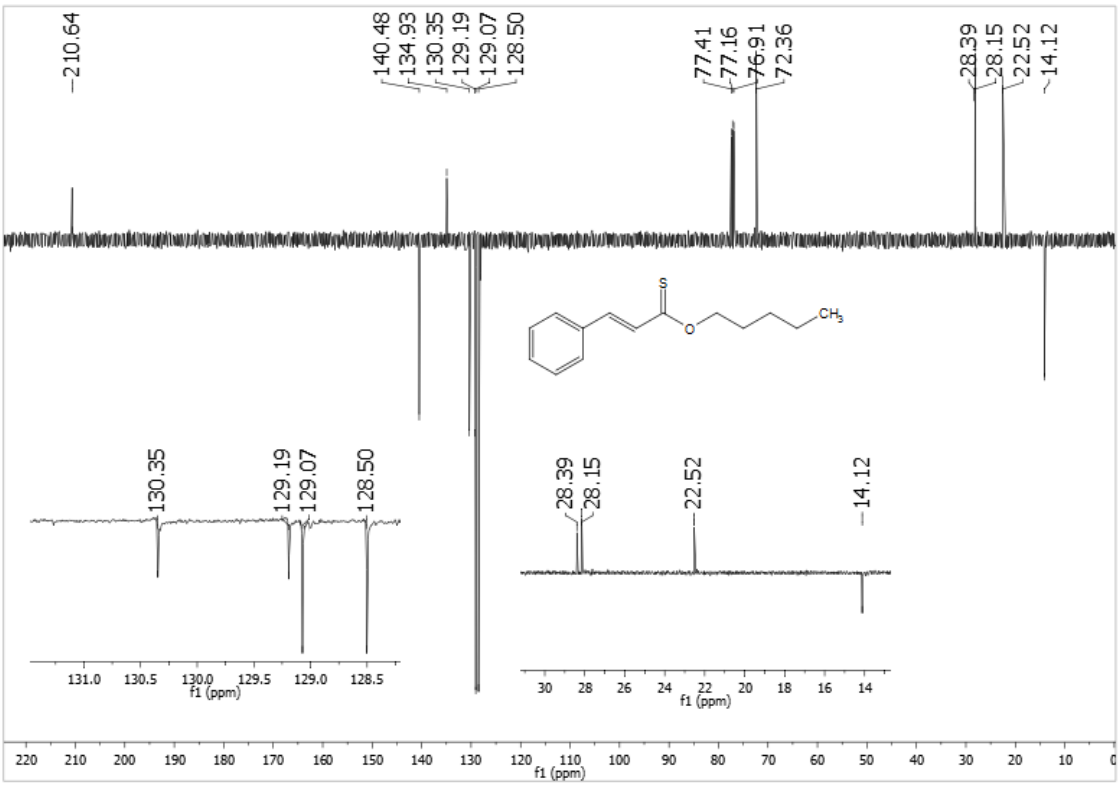


Figura 232. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de tionocinamato de pentila (**32**), ($CDCl_3$, 125 MHz).

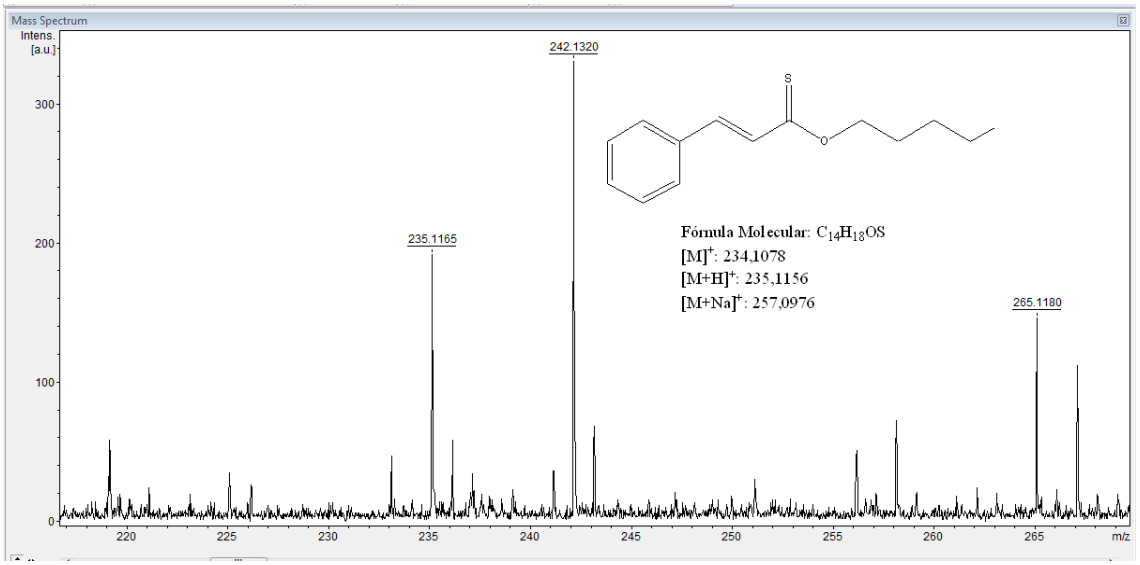
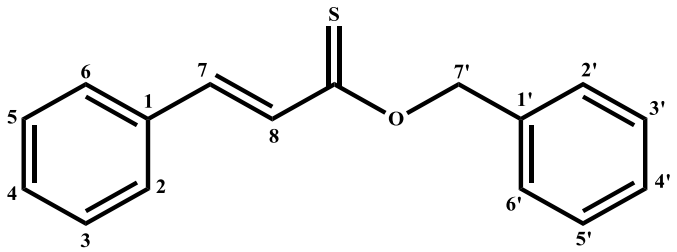


Figura 233. Espectro de massa de alta resolução MALDI-TOF de tionocinamato de pentila (**32**).

8.4.4. Tionocinamato de benzila (32)



Óleo laranja; rendimento 14,6% (50 mg; 0,20 mmol); TLC (hexano), R_f = 0,50. IV υmax (KBr, cm^{-1}): 3060 (C-H $sp^2_{AROMÁTICO}$), 3030 (C-H sp^2_{ALCENO}), 2924 (C-H sp^3), 1260 (C=S), 1573 e 1449 ($C{=}C_{AROMÁTICO}$), 1306 e 1163 (C-O), 756 ($C\text{-}H_{AROMÁTICO}$); RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,74 (*d*, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-7); 7,56 – 7,55 (*m*, 2H, H-2, H-6); 7,47 - 7,36 (*m*, 8H, H-3, H-4, H-5, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'); 7,08 (*d*, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-8); 5,63 (*s*, 2H, H-7'); RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): 210,06 (C=S); 141,14 (C-7); 135,54 (C-1'); 134,83 (C-1); 130,48 (C-4); 129,08 (C-3, C-5); 128,92 (C-8); 128,78 (C-3', C-5'); 128,62 (C-4'); 128,59 (C-2', C-6'); 128,56 (C-2, C-6); 73,59 (C-7'). EMAR (MALDI) calculado para $C_{16}H_{14}OS$ $[M+Na]^+$: 277,0663; encontrada 277,0674.

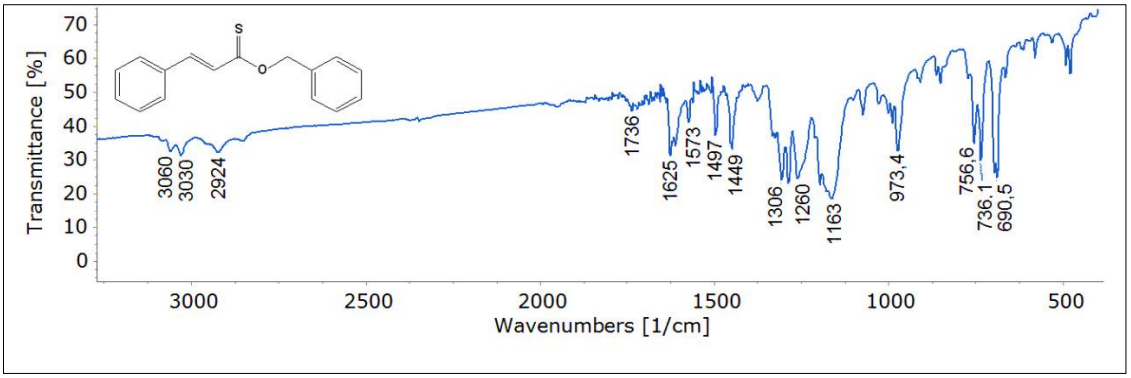


Figura 234. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de tionocinamato de benzila (**33**).

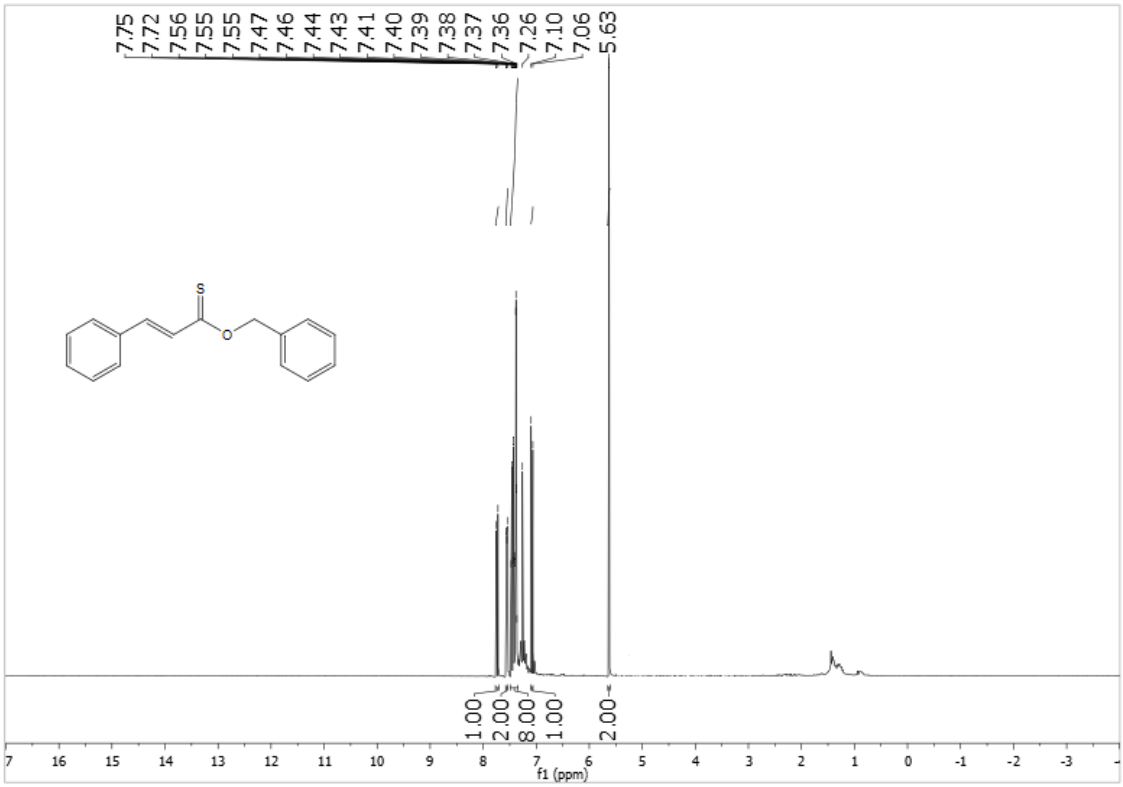


Figura 235. Espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de benzila (**33**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

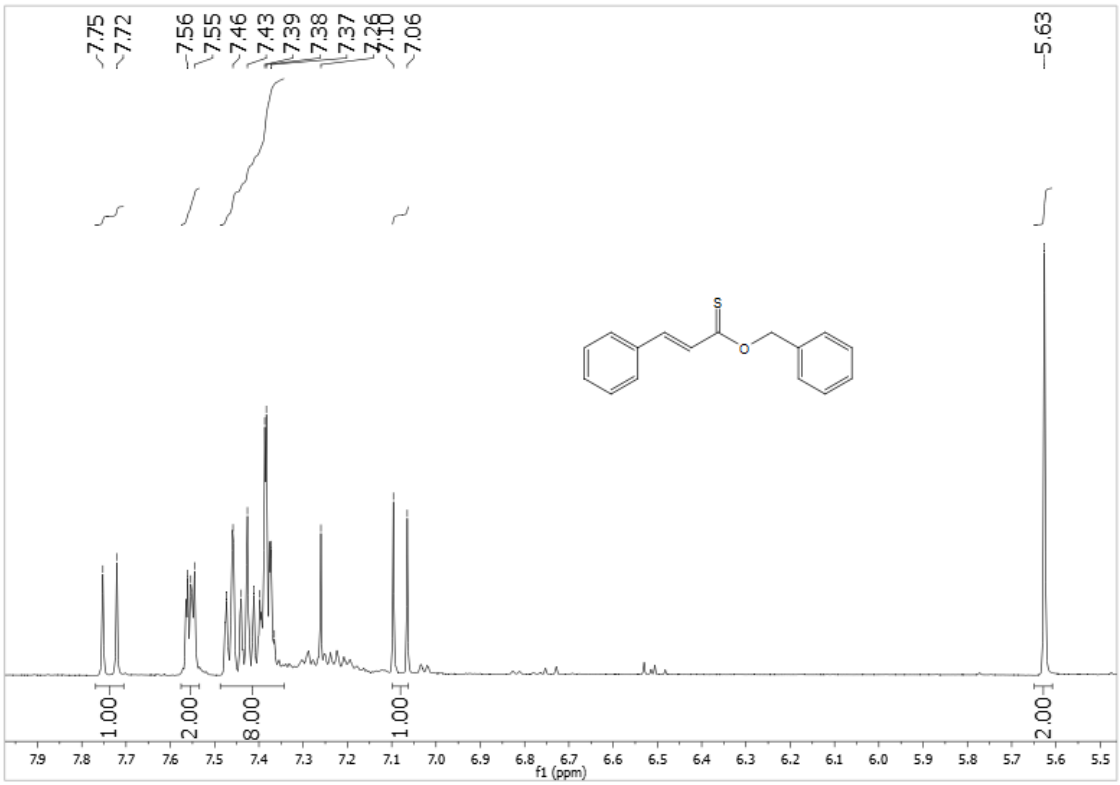


Figura 236. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de benzila (**33**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

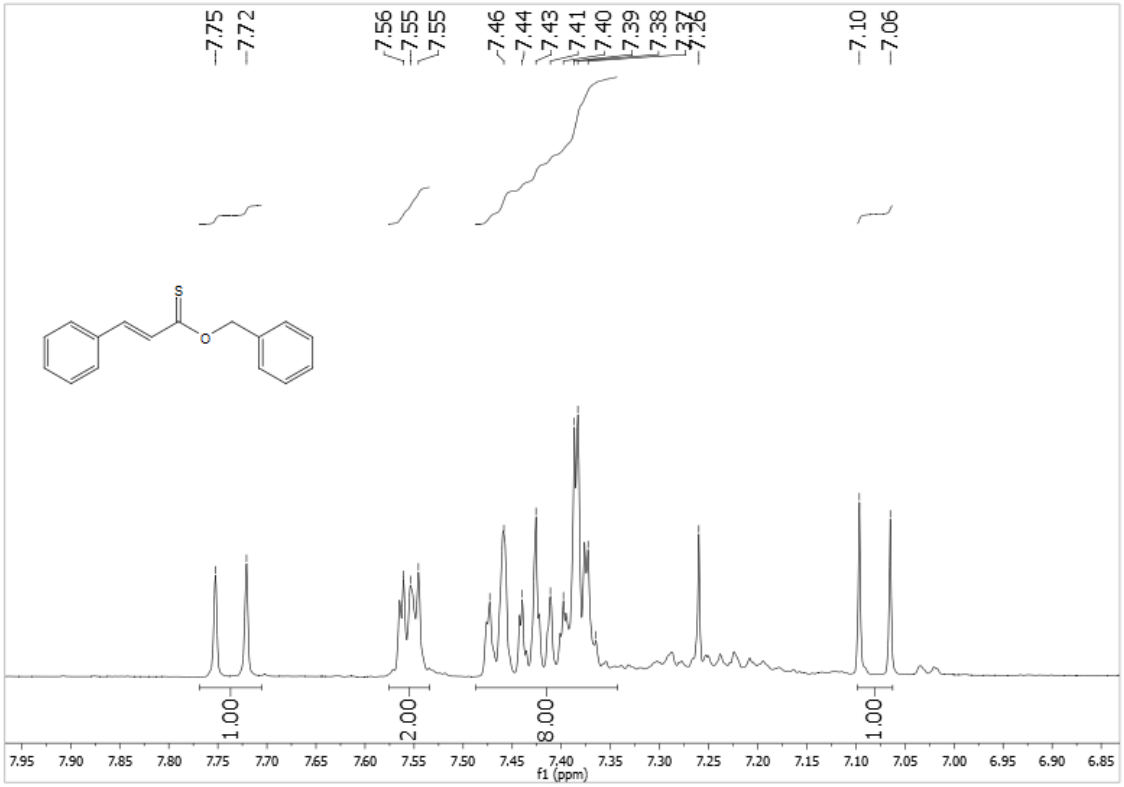


Figura 237. Expansão do espectro de RMN ^{1}H de tionocinamato de benzila (**33**), ($CDCl_3$, 500 MHz).

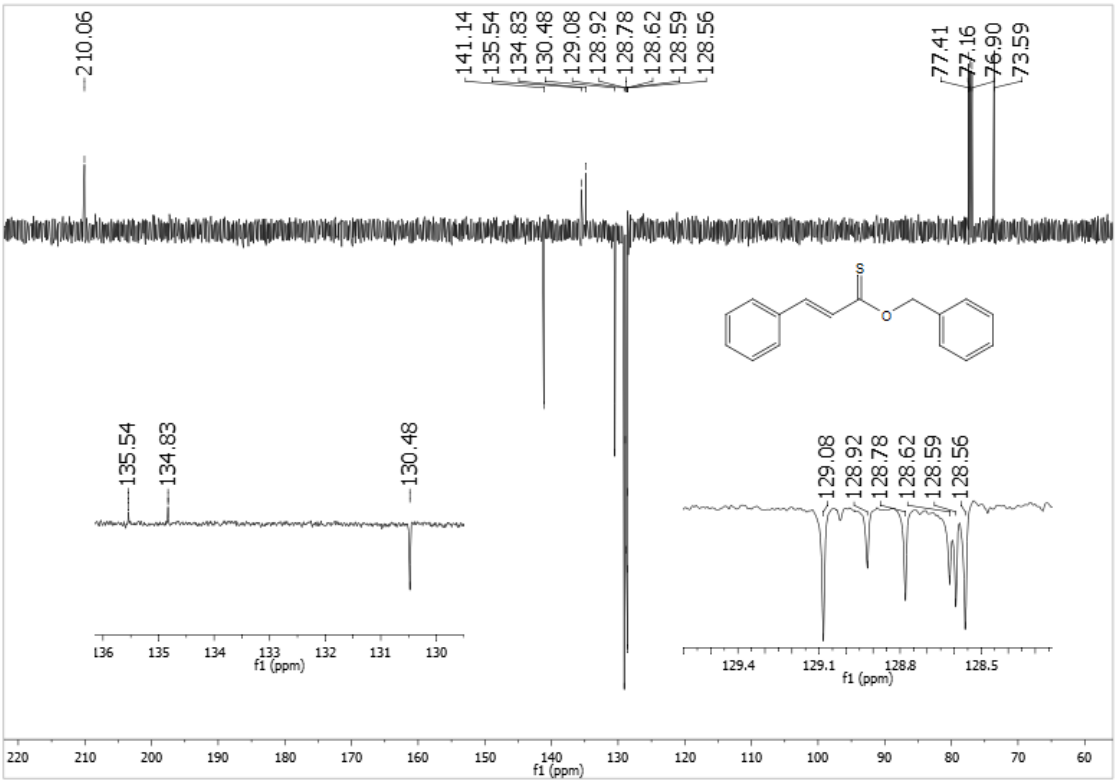


Figura 238. Expansão do espectro de RMN ^{13}C-APT de tionocinamato de benzila (**33**), ($CDCl_3$, 125 MHz).

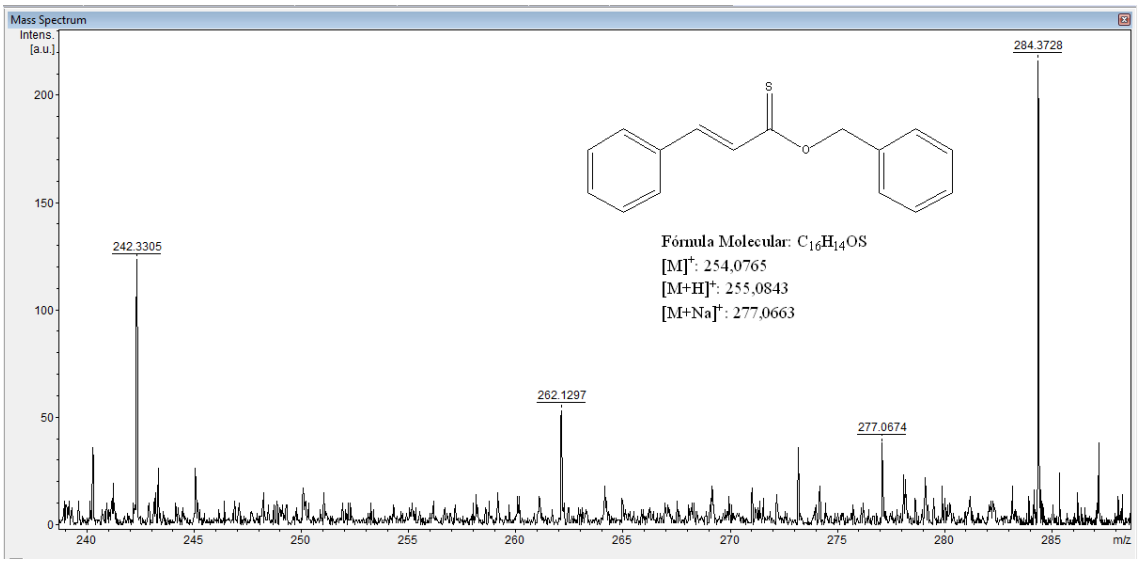


Figura 239. Espectro de massa de alta resolução MALDI-TOF de tionocinamato de benzila (**33**).

9. REFERÊNCIAS

ABE, F. R.; COLEONE, A. C.; MACHADO, A. A.; MACHADO-NETO, J. G. ECOTOXICITY AND ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT OF LARVICIDES USED IN THE CONTROL OF *Aedes aegypti* TO *Daphnia magna* (CRUSTACEA, CLADOCERA). **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues**, v. 77, n. 1-3, p. 37-45, 2014.

ADAMS, T. B.; COHEN, S. M.; DOULL, J.; FERON, V. J.; GOODMAN, J. I.; MARNETT, L. J.; MUNRO, I. C.; PORTOGHESE, P. S.; SMITH, R. L.; WADDELL, W. J.; WAGNER, B. M. The FEMA GRAS assessment of phenethyl alcohol, aldehyde, acid, and related acetals and esters used as flavor ingredients. **Food and Chemical Toxicology**, v. 43, p. 1179–1206, 2005.

ADISAKWATTANA, S. Cinnamic Acid and Its Derivatives: Mechanisms for Prevention and Management of Diabetes and Its Complications. **Nutrients**, v. 9, n. 2, 163, 2017.

ADISAKWATTANA, S.; MOONSAN, P.; YIBCHOK-ANUN, S. Insulin-Releasing Properties of a Series of Cinnamic Acid Derivatives in Vitro and in Vivo. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 17, p. 7838-7844, 2008.

ADISAKWATTANA, S.; PONGSUWAN, J.; WUNGCHAROEN, C.; YIBCHOK-ANUN, S. In Vitro Effects of Cinnamic Acid Derivatives on Protein Tyrosine Phosphatase 1B. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 5, p. 1067–1072, 2013.

ADISAKWATTANA, S.; SOOKKONGWAREE, K.; ROENGSUMRAN, S.; PETSOM, A.; NGAMROJNAVANICH, N.; CHAVASIRI, W.; DEESAMER, S.; YIBCHOK-ANUN, S. Structure–activity relationships of trans-cinnamic acid derivatives on α-glucosidase inhibition. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, p. 2893–2896, 2004.

ADISAKWATTANA, S.; CHANTARASINLAPIN, P.; THAMMARAT, H.; YIBCHOK-ANUN, S. A series of cinnamic acid derivatives and their inhibitory activity on intestinal α-glucosidase. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 5, p. 1194–1200, 2009.

AHMAD, N.; FAZAL, H.; AYAZ, M.; ABBASI, B. H.; MOHAMMAD, I.; FAZAL, L. Dengue fever treatment with *Carica papaya* leaves extracts. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 1, n. 4, p. 330-333, 2011.

AHN, C.; CORREIA, R.; DESHONG, P. Mechanistic study of the Mitsunobu reaction. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 6, p. 1751-1753, 2002.

AHN, C.; DESHONG, P. An approach to the stereoselective synthesis of *syn* – and *anti*-1,3-diol derivatives. Retention of configuration in the Mitsunobu reaction. **The Journal of Organic Chemistry**, n. 67, v. 6, p. 1754-1759, 2002.

AIN, Q. U.; ALEKSANDROVA, A.; ROESSLER, F. D.; BALLESTER, P. J. Machine-learning scoring functions to improve structure-based binding affinity prediction and virtual screening. **Wiley Interdisciplinary Reviews. Computacional Molecular Science**, v. 5, n. 6, p. 405–424, 2015.

ALMANDIL, N. B.; TAHA, M.; GOLLAPALLI, M.; RAHIM, F.; IBRAHIM, M.; MOSADDIK, A.; ANOUAR, E. H. Indole bearing thiadiazole analogs: synthesis, β‑glucuronidase inhibition and molecular docking study. **BMC Chemistry**, v. 13, n. 1, pp. 14, 2019.

ALMEIDA FILHO, L. C.; TABOSA, P. M.; HISSA, D. C.; VASCONCELOS, I. M.; CARVALHO, A. F. First insights into insecticidal activity against *Aedes aegypti* and partial biochemical characterization of a novel low molecular mass chymotrypsin-trypsin inhibitor purified from Lonchocarpus sericeus seeds. **Pest Management Science**, v. 74, n. 6, p. 1362–1373, 2018.

ALPHEY, L.; MCKEMEY, A.; NIMMO, D.; OVIEDO, M. N.; LACROIX, R.; MATZEN, K.; BEECH, C. A2 GENETIC CONTROL OF *AEDES* MOSQUITOES. **Global Health Impacts of Vector-Borne Diseases: Workshop Summary**, Washington (DC): National Academies Press (US), 2016.

ALTSCHUL, S. F.; MADDEN, T. L.; SCHÄFFER, A. A.; ZHANG, J.; ZHANG, Z.; MILLER, W.; LIPMAN, D. J. Gapped BLAST and PSI-BLAST: A New Generation of Protein Database Search Programs. **Nucleic Acids Research**, v. 25, n. 17, p. 3389–3402, 1997.

ALVES, V. M.; MURATOV, E. N.; ZAKHAROV, A.; MURATOV, N. N.; ANDRADE, C. H.; TROPSHA, A. Chemical toxicity prediction for major classes of industrial chemicals: Is it possible to develop universal models covering cosmetics, drugs, and pesticides? **Food and Chemical Toxicology**, v. 112, p. 526-534, 2018.

AMARO, R. E.; BAUDRY, J.; CHODERA, J.; DEMIR, Ö.; MCCAMMON, J. A.; MIAO, Y.; SMITH, J. C. Ensemble Docking in Drug Discovery. **Biophysical Journal**, v. 114, n. 10, p. 2271–2278, 2018.

ANANTHARAJU, P. G.; GOWDA, P. C.; VIMALAMBIKE, M. G.; MADHUNAPANTULA, S. V. An overview on the role of dietary phenolics for the treatment of cancers. **Nutrition Journal**, v. 15, n. 99, 2016.

ANDRIGHETTI, M. S.; NACHTIGALL, G. R.; DE QUEIROZ, S. C. N.; FERRACINI, V. L.; AYUB, M. A. Z. Biodegradação de glifosato pela microbiota de solos cultivados com macieira. **Revista Brasileira de Ciência do Solo**, v. 38, n. 5, p. 1643-1653, 2014.

ANIGHORO, A.; BAJORATH, J.; RASTELLI, G. Polypharmacology: Challenges and opportunities in drug discovery. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 19, p. 7874–7887, 2014.

ANWAR, A.; SIDDIQUI, R.; SHAH, M. R.; KHAN, N. A. Gold Nanoparticle-Conjugated Cinnamic Acid Exhibits Antiacanthamoebic and Antibacterial Properties. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62, n. 9, 2018.

ARAÚJO, M. O.; PESSOA, H. L. F.; LIRA, A. B.; CASTILLO, Y. P.; DE SOUSA D. P. Synthesis, Antibacterial Evaluation, and QSAR of Caffeic Acid Derivatives. **Journal of Chemistry**, v. 2019, n. 4, p. 1-9, 2019.

ARAÚJO, M. O.; PÉREZ-CASTILLO, Y.; OLIVEIRA, L. H. G.; NUNES, F. C.; DE SOUSA, D. P. Larvicidal Activity of Cinnamic Acid Derivatives: Investigating Alternative Products for *Aedes aegypti* L. Control. **Molecules**, v. 26, n. 61, p. 1-21, 2021.

ARMSTRONG, P. C. J.; LEADBEATER, P. D.; CHAN, M. V.; KIRKBY, N. S.; JAKUBOWSKI, J. A.; MITCHELL, J. A.; W A R N E R, T. D. In the presence of strong $P2Y_{12}$ receptor blockade, aspirin provides little additional inhibition of platelet aggregation. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 9, n. 3, p. 552–561, 2011.

AUGER, C.; LAURENT, N.; LAURENT, C.; BESANÇON, P.; CAPORICCIO, B.; TEISSÉDRE, P. L.; ROUANET, J.–M. Hydroxycinnamic acids do not prevent aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic golden Syrian hamsters. **Life Scienses**, v. 74, n. 19, p. 2365–2377, 2004.

BACHEWAR, N. P.; THAWANI, V. R.; MALI, S. N.; GHARPURE, K. J.; SHINGADE, V. P.; DAKHALE, G. N. Comparison of safety, efficacy, and cost effectiveness of benzyl benzoate, permethrin, and ivermectin in patients of scabies. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 41, n. 1, p. 09-14, 2009.

BAIRWA, R.; KAKWANI, M.; TAWARI, N. R.; LALCHANDANI, J.; RAY, M. K.; RAJAN, M. G. R.; DEGANI, M. S. Novel molecular hybrids of cinnamic acids and guanylhydrazones as potential antitubercular agentes. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 5, p. 1623-1625, 2010.

BAN, F.; DALAL, K.; LI, H.; LEBLANC, E.; RENNIE, P. S.; CHERKASOV, A. Best Practices of Computer-Aided Drug Discovery: Lessons Learned from the Development of a Preclinical Candidate for Prostate Cancer with a New Mechanism of Action. **Journal of chemical information and modeling**, v. 57, n. 5, p. 1018-1028, 2017.

BARBOSA, J. D. F.; SILVA, V. B.; ALVES, P. B.; GUMINA, G.; SANTOS, R. L. C.; SOUSA, D. P.; CAVALCANTI, S. C. H. Structure–activity relationships of eugenol derivatives against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) larvae. **Pest Management Science**, v. 68, n. 11, p. 1478-1483, 2012.

BATEMAN, A. UniProt: a worldwide hub of protein knowledge. **Nucleic Acids Research**, v. 47, n. D1, p. D506–D515, 2019.

BAUD, D.; GUBLER, D. J.; SCHAUB, B.; LANTERI, M. C.; MUSSO, D. An update on Zika virus infection. **The Lancet**, v. 390, p. 2099-2109, 2017.

BEEK, B. V.; BOCHOVE, M. A. V.; HAMLIN, T. A.; BICKELHAUPT, F. M. Nucleophilic substitution at di- and triphosphates: leaving group ability of phosphate versus diphosphate. **Electronic Structure**, v.1: 024001, 2019.

BEHR, A.; GOMES, J. P. The refinement of renewable resources: New important derivatives of fatty acids and glycerol. **European Journal of Lipid Science and Technology**, v. 112, n.1, p. 31–50, 2010.

BENELLI, G. Research in mosquito control: current challenges for a brighter future. **Parasitology Research**, v. 114, n. 8, p. 2801-2805, 2015.

BERMAN, H. M.; WESTBROOK, J.; FENG, Z.; GILLILAND, G.; BHAT, T. N.; WEISSIG, H.; SHINDYALOV, I. N.; BOURNE, P. E. The Protein Data Bank. **Nucleic Acids Research**, v. 28, n. 1, p. 235–242, 2000.

BERNAL, F. A.; SCHMIDT, T. J. A Comprehensive QSAR Study on Antileishmanial and Antitrypanosomal Cinnamate Ester Analogues. **Molecules**, v. 24: 4358, 2019.

BERRIOS, M.; MARTÍN, M. A.; CHICA, A. F.; MARTÍN, A. Study of esterification and transesterification in biodiesel production from used frying oils in a closed system. **Chemical Engineering Journal**, v. 160, n. 2, p. 473–479, 2010.

BHATT, S.; GETHING, P. W.; BRADY O. J.; MESSINA, J. P.; FARLOW, A. W.; MOYES, C. L.; DRAKE, J. M.; BROWNSTEIN, J. S.; HOEN, A. G.; SANKOH, O.; MYERS, M. F.; GEORGE, D. B.; JAENISCH, T.; WINT, G. R. W.; SIMMONS, C. P.; SCOTT, T. W.; FARRAR, J. J.; HAY, S. I. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, p. 504–507, 2013.

BHULLAR, K. S.; LASSALLE-CLAUX, G.; TOUAIBIA, M.; RUPASINGHE, H. P. V. Antihypertensive effect of caffeic acid and its analogs through dual renin–angiotensin–aldosterone system inhibition. **European Journal of Pharmacology**, v.730, p. 125–132, 2014.

BIENERT, S.; WATERHOUSE, A.; DE BEER, T. A. P.; TAURIELLO, G.; STUDER, G.; BORDOLI, L.; SCHWEDE, T. The SWISS-MODEL Repository-new features and functionality. **Nucleic Acids Research**, v. 45, n. D1, p. D313–D319, 2017.

BISOGNO, F.; MASCOTI, L.; SANCHEZ, C.; GARIBOTTO, F.; GIANNINI, F.; KURINA-SANZ, M.; ENRIZ, R. Structure–antifungal activity relationship of cinnamic acid derivatives. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 55, n. 26, p. 10635–10640, 2007.

BLITVICH, B. Arboviruses: Molecular Biology, Evolution and Control. **The American Jounal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 95, n. 2, p. 488–489, 2016.

BOECK, P.; SÁ, M. M.; DE SOUZA, B. S.; CERCENÁ, R.; ESCALANTE, A. M.; ZACHINO, S. A.; CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R. A. A simple synthesis of kaurenoic esters and other derivatives and evaluation of their antifungal activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 16, n. 6B, p. 1360-1366, 2005.

BOGOCH, I. I.; BRADY, O. J.; KRAEMER, M. U. G.; GERMAN, M.; CREATORE, M. I.; KULKARNI, M. A.; BROWNSTEIN, J. S.; MEKARU, S. R.; HAY, S. I.; GROOT, E.; WATTS, A.; KHAN, K. Anticipating the international spread of Zika virus from Brazil. **The Lancet**, v. 387, n. 10016, p. 335-336, 2016.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, ISSN 2358-9450. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, v. 48, n. 28, p. 1-22, 2017.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, ISSN 2358-9450. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, v. 49, n. 2, p. 1-13, 2018a.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, ISSN 2358-9450. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, v. 59, n. 49, p. 1-14, 2018b.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 25. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, v. 53, n. 25, p. 1-10, 2022a.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 35. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, v. 53, n. 35, p. 1-14, 2022b. Situação epidemiológica da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika: Brasil, 2015 a 2022, até a SE 31.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 48. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, v. 02, n. 51, p. 1-16, 2020a.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 48. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, v. 51, n. 48, p. 1-15, 2020b.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 48. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, v. 52, n. 48, p. 1-17, 2021.

BONILAURI, P.; BELLINI, R.; CALZOLARI, M.; ANGELINI, R.; VENTURI, L.; FALLACARA, F.; CORDIOLI, P.; ANGELINI, P.; VENTURELLI, C.; MERIALDI, G.; DOTTORI, M. Chikungunya virus in *Aedes albopictus* Italy. **Emerging Infectious Diseases**, v. 14, n.5, p. 852-854, 2008.

BRAGA, I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 16, p. 113-118, 2007a.

BRAGA, I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 16, n. 4, p. 279-293, 2007b.

BRAGA, I. A.; LIMA, J. B. P.; SOARES, S. S.; VALLE, D. *Aedes aegypti* Resistance to Temephos during 2001 in Several Municipalities in the States of Rio de Janeiro, Sergipe, and Alagoas, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 2, p. 199-203, 2004.

BRECKENRIDGE, C. B.; HOLDEN, L.; STURGESS, N.; WEINER, M.; SHEETS, L.; SARGENT, D.; SODERLUND, D. M.; CHOI, J. -S.; SYMINGTON, S.; CLARK, J. M.; BURR, S.; RAY, D. Evidence for a separate mechanism of toxicity for the Type I and the Type II pyrethroid insecticides. **NeuroToxicology**, v. 30, n. 1, p. S17–S31, 2009.

BRITO, L. G.; BARBIERI, F. S.; ROCHA, R. B.; SANTOS, A. P. L.; SILVA, R. R. RIBEIRO, E. S.; GUERRERO, F.; FOIL, L.; OLIVEIRA, M. C. S. Pyrethroid and organophosphate pesticide resistance in field populations of horn fly in Brazil. **Medical and Veterinary Entomology**, v. 33, n. 1, p. 121-130, 2019.

BUHLER, C.; WINKLER, V.; RUNGE-RANZINGER, S.; BOYCE, R.; HORSTICK, O. Environmental methods for dengue vector control – A systematic review and meta-analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 7, e0007420, 2019.

BUT, T. Y.; TOY, P. H. The Mitsunobu reaction: origin, mechanism, improvements, and applications. **Chemistry, an Asian Journal**, v. 2, n. 11, p. 1340-1355, 2007.

CAMP, D.; ITZSTEIN, M. V.; JENKINS, I. D. The mechanism of the first step of the Mitsunobu reaction. **Tetrahedron**, v. 71, n. 30, p. 4946-4948, 2015.

CAMPOS, J.; ANDRADE, C. F. S. Resistência a inseticidas em populações de *Simulium* (Diptera, Simuliidae). **Caderno de Saúde Pública**, v. 18, n. 3, p. 661-671, 2002.

CAMPOS, G. C.; SARDIA, S. I.; SARNO, M.; BRITES, C. Zika virus infection, a new public health challenge. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.20, n.3, 2016.

CAO, Z.; SHAFER, T. J.; MURRAY, T. F. Mechanisms of Pyrethroid Insecticide-Induced Stimulation of Calcium Influx in Neocortical Neurons. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 336, n. 1, p. 197–205, 2011.

CARVALHO, S. A.; DA SILVA, E. F.; DE SOUZA, M. V. N.; LOURENÇO, M. C. S.; VICENTE, F. R. Synthesis and antimycobacterial evaluation of new trans-cinnamic acid hydrazide derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, n. 2, p. 538–541, 2008.

CARVALHO, A. T. P.; TEIXEIRA, A. F. S.; RAMOS, M. J. Parameters for molecular dynamics simulations of iron-sulfur proteins. **Journal of Computational Chemistry**, v. 34, n. 18, p. 1540–1548, 2013.

CASE, D. A.; BEN-SHALOM, I. Y.; BROZELL, S. R.; CERUTTI, D. S.; CHEATHAM, T. E.; CRUZEIRO, V. W. D.; DARDEN, T. A.; DUKE, R. E.; GHOREISHI, D.; GILSON, M. K.; GOHLKE, H.; GOETZ, A. W.; GREENE, D.; HARRIS, R.; HOMEYER, N.; IZADI, S.; KO-VALENKO, A.; KURTZMAN, T.; LEE, T. S.; LEGRAND, S.; LI, P.; LIN, C.; LIU, J.; LUCHKO, T.; LUO, R.; MERMELSTEIN, D. J.; MERZ, K. M.; MIAO, Y.; MONARD, G.; NGUYEN, C.; NGUYEN, H.; OMELYAN, I.; ONUFRIEV, A.; PAN, F.; QI, R.; ROE, D. R.; ROIT-BERG, A.; SAGUI, C.; SCHOTT-VERDUGO, S.; SHEN, J.; SIMMERLING, C. L.; SMITH, J.; SALOMON-FERRER, R.; SWAILS, J.; WALKER, R. C.; WANG, J.; WEI, H.; WOLF, R. M.; WU, X.; XIAO, L.; YORK, D. M.; KOLLMAN, P. A. **AMBER 2018**, University of California: San Francisco, CA, USA, 2018.

CASE, D. A.; BEN-SHALOM, I. Y.; BROZELL, S. R.; CERUTTI, D. S.; CHEATHAM, T. E.; CRUZEIRO, V. W. D.; DARDEN, T. A.; DUKE, R. E.; GHOREISHI, D.; GILSON, M. K.; GOHLKE, H.; GOETZ, A. W.; GREENE, D.; HARRIS, R.; HOMEYER, N.; IZADI, S.; KO-VALENKO, A.; KURTZMAN, T.; LEE, T. S.; LEGRAND, S.; LI, P.; LIN, C.; LIU, J.; LUCHKO, T.; LUO, R.; MERMELSTEIN, D. J.; MERZ, K. M.; MIAO, Y.; MONARD, G.; NGUYEN, C.; NGUYEN, H.; OMELYAN, I.; ONUFRIEV, A.; PAN, F.; QI, R.; ROE, D. R.; ROIT-BERG, A.; SAGUI, C.; SCHOTT-VERDUGO, S.; SHEN, J.; SIMMERLING, C. L.; SMITH, J.; SALOMON-FERRER, R.; SWAILS, J.; WALKER, R. C.; WANG, J.; WEI, H.; WOLF, R. M.; WU, X.; XIAO, L.; YORK, D. M.; KOLLMAN, P. A. **AMBER 2021**, University of California: San Francisco, CA, USA, 2021.

CASTRO JÚNIOR, F. P.; MARTINS, W. F. S.; LUCENA FILHO, M. L.; ALMEIDA, R. P.; BESERRA, E. B. Ciclos de vida comparados do *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae) do Semiárido da Paraíba. **Iheringia, Série Zoologia**, v.103, n. 3, 2013.

CARATELLI, C.; HAJEK, J.; CIRUJANO, F. G.; WAROQUIER, M.; XAMENA, F. X. L. I.; SPEYBROECK, V. V. Nature of active sites on UiO-66 and beneficial influence of water in the catalysis of Fischer esterification. **Journal of Catalysis**, v. 352, p. 401–414, 2017.

CAVALCANTE, K. R. L. J.; TAIUL, P. L. Risco de reintrodução da febre amarela urbana no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 3, p. 617-620, 2017.

CAVALCANTI, E. S. B.; DE MORAIS, S. M.; LIMA, M. A. A.; SANTANA, E. W. P. Larvicidal Activity of Essential Oils from Brazilian Plants against *Aedes aegypti* L. **Memorias do Instituto Oswald Cruz**, v. 99, n. 5, p. 541-544, 2004.

CAVALCANTI, L. P. G.; COELHO, I. C. B.; VILAR, D. C. L. F.; HOLANDA, S. G. S.; ESCÓSSIA, K. N. F.; SOUZA-SANTOS, R. Clinical and epidemiological characterization of dengue hemorrhagic fever cases in northeastern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 4, p. 355-358, 2010.

CHANDRA, S.; ROY, A.; JANA, M.; PAHAN, K. Cinnamic Acid Activates PPARα to Stimulate Lysosomal Biogenesis and Lower Amyloid Plaque Pathology in an Alzheimer's Disease Mouse Model. **Neurobiology of Disease**, v. 124, p. 379–395, 2019.

CHAO, L. K.; HUA, K. F.; HSU, H. Y.; CHENG, S. S.; LIN, I. F.; CHEN, C. J.; CHEN, S. T.; CHANG, S. T. Cinnamaldehyde inhibits pro-inflammatory cytokines secretion from monocytes/macrophages through suppression of intracellular signaling. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 1, p. 220–231, 2008.

CHAVES, T. S. S.; ORDUNA, T.; LEPETIC, A.; MACCHI, A.; VERBANAZ, S.; RISQUEZ, A.; PERRET, C.; ECHAZARRETA, S.; RODRÍGUEZ-MORALES, A. J.; LLOVERAS, S. C. Yellow fever in Brazil: Epidemiological aspects and implications for travelers. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 23, p. 1-3, 2018.

CHAVEZ, D. E.; HISKEY, M. A.; NAUD, D. L.; PARRISH, D. Synthesis of an Energetic Nitrate Ester. **Angewandte Chemie**, v. 120, n. 43, p. 8431-8433, 2008.

CHEDIAK, M.; PIMENTA JUNIOR, F. G.; COELHO, G. E.; BRAGA, I. A.; LIMA, J. B. P.; CAVALCANTE, K.R. L. J.; DE SOUSA, L. C.; MELO-SANTOS, M. A. V.; MACORIS, M. L. G.; DE ARAÚJO, A. P.; AYRES, C. F. J.; ANDRIGHETTI, M. T. M.; GOMES, R. G. A.; CAMPOS, K. B.; GUEDES, R. N. C. Spatial and temporal country-

wide survey of temephos resistance in Brazilian populations of *Aedes aegypti*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 111, n. 5, p. 311-321, 2016.

CHEN, J.; YU, Y.; GAO, J.; YANG, S. UDP-glucose Dehydrogenase: The First-step Oxidation Is an NAD^+-dependent Bimolecular Nucleophilic Substitution Reaction (S_N2). **International Journal of Biological Sciences**, v. 15, n. 2, p. 341-350, 2019.

CHEN, Y. L.; HUANG, S. T.; SUN, F. M.; CHIANG, Y. L.; CHIANG, C. J.; TSAI, C. M.; WENG, C. J. 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.

CHEN, Y. Y.; LEE, M. H.; HSU, C. C.; WEI, C. L.; TSAI, Y. C. Methyl cinnamate inhibits adipocyte differentiation via activation of the CaMKK2-AMPK pathway in 3T3-L1 preadipocytes. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 60, n. 4, p. 955-963, 2012.

CHENG, S. S.; CHUA, M. T.; CHANG, E. H.; HUANG, C. G.; CHEN, W. J.; CHANG, S. T. Variations in insecticidal activity and chemical compositions of leaf essential oils from *Cryptomeria japonica* at different ages. **Bioresource Technology**, v. 100, n. 1, p. 465-470, 2009.

CHENG, S.-S.; LIU, J.-Y.; TSAI, K.-H.; CHEN, W.-J.; CHANG, S.-T. Chemical Composition and Mosquito Larvicidal Activity of Essential Oils from Leaves of Different *Cinnamomum osmophloeum* Provenances. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 14, p. 4395-4400, 2004.

CHOI, I.-H.; PARK, J.-Y.; SHIN, S.-C.; PARK, I.-K. Nematicidal activity of medicinal plant extracts and two cinnamates isolated from *Kaempferia galanga* L. (Proh Hom) against the pine wood nematode, *Bursaphelenchus xylophilus*. **Nematology**, v. 8, n. 3, p. 359 -365, 2006.

CHUNG, H. S.; SHIN, J. C. Characterization of antioxidant alkaloids and phenolic acids from anthocyanin-pigmented rice (*Oryza sativa cv. Heugjinjubyeo*). **Food Chemistry**, v. 104, n. 4, p. 1670-1677, 2007.

CLETON N.; KOOPMANS M.; REIMERINK J.; GODEKE G.J.; REUSKEN C. Come fly with me: review of clinically important arboviruses for global travelers. **Journal of Clinical Virology**, v. 55, n. 3, p. 191-203, 2012.

COELHO, A. A. M.; DE PAULA, J. E.; ESPÍNDOLA, L. S. Atividade larvicida de extratos vegetais sobre *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae), em condições de laboratório. **BioAssay**, v. 4, n.3, 2009.

COETZEE, M. How important are Dipteran vectors of disease in Africa?. **Transactions of the Royal Society of the Tropical Medicine and Hygiene**, v. 108, n. 4, p. 179-180, 2014.

COUPEZ, B.; LEWIS, R. A. Docking and scoring–theoretically easy, practically impossible? **Current Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 25, p. 2995–3003, 2006.

COSTA, A. R.; SANTANA, C. M.; SILVA, V. L.; PINHEIRO, J. A. F.; MARQUES, M. M. M.; FERREIRA, P. M. P. Análise do controle vetorial da dengue no sertão piauiense entre 2007 e 2011. **Caderno de Saúde Coletiva**, v. 24, n. 3, p. 275-281, 2016.

COSTA, Z. G. A.; ROMANO, A. P. M.; ELKHOURY, A. N. M.; FLANNERY, B. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 2, n. 1, p. 11-26, 2011.

COYNE, C. B.; LAZEAR, H. M. Zika virus — reigniting the TORCH. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, p. 707–715, 2016.

M. A Novel Approach in Cinnamic Acid Synthesis: Direct Synthesis of Cinnamic Acids from Aromatic Aldehydes and Aliphatic

Carboxylic Acids in the Presence of Boron Tribromide. **Molecules**, v. 10, p. 481–487, 2005.

D'AMATO, C.; TORRES, J. P. M.; MALM, O. DDT (dicloro difenil tricloroetano): toxicidade e contaminação ambiental - uma revisão. **Química Nova**, v. 25, n. 6a, p. 995-1002, 2002.

D'AGOSTINO, D.; CLEMANTIS, A.; QUARATI, A.; CESINI, D.; CHIAPPORI, F.; MILANESI, L.; MERELLI, I. Cloud Infrastructures for In Silico Drug Discovery: Economic and Practical Aspects. **Biomed Research International**, v. 2013, n. 33, 138012.

DAVIES, T. G.; FIELD, L. M.; USHERWOOD, P. N.; WILLIAMSON, M. S. DDT, pyrethrins, pyrethroids and insect sodium channels. **IUBMB Life**, v. 59, n. 3, p. 151–162, 2007.

DAWSON, W. K.; JOSO, R.; TERADA, T.; SHIMIZU, K. Electron Transport in a Dioxygenase-Ferredoxin Complex: Long Range Charge Coupling between the Rieske and Non-Heme Iron Center. **PLoS One**, v. 11, n. 9, e0162031, 2016.

DE ARAÚJOA, J. M. G.; SCHATZMAYR, H. G.; DE FILIPPIS, A. M. B.; DOS SANTOS, F. B.; CARDOSO, M. A.; BRITTO, C.; COELHO, J. M. C. O.; NOGUEIRA, R. M. R. A retrospective survey of dengue virus infection in fatal cases from an epidemic in Brazil. **Journal of Virological Methods**, v. 155, n. 1, p. 34-38, 2009.

DE LIMA, G. D. A.; RODRIGUES, M. P.; DE MENDES, T. A. O.; MOREIRA, G. A.; SIQUEIRA, R. P.; DA SILVA, A. M.; VAZ, B. G.; FIETTO, J. L. R.; BRESSAN, G. C.; MACHADO-NEVES, M. Synthesis and Antimetastatic Activity Evaluation of Cinnamic Acid Derivatives Containing 1,2,3-Triazolic Portions. Toxicology In Vitro: an International Journal published in Association with BIBRA, v. 53, p. 1–9, 2018.

DE, P.; BALTAS, M.; BEDOS-BELVAL, F. Cinnamic acid derivatives as anticancer agents-a review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 11, p. 1672–1703, 2011.

DE OLIVEIRA, W. K.; DE FRANÇA, G. V. A.; CARMO, E. H.; DUNCAN, B. B.; KUCHENBECKER, R. S.; SCHMIDT, M. I. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. **The Lancet**, v. 390, n. 10097, p. 861-870, 2017.

DE SOUSA, D. P.; VIEIRA, Y. W.; ULIANA, M. P.; MELO, M. A.; BROCKSOM, T. J.; CAVALCANTI, S. C. H. Larvicidal activity of *para*-Benzoquinones. **Parasitology Research**, v. 107, n. 3, p. 741-745, 2010.

DEKKER, T.; IGNELL, R.; GHEBRU, M.; GLINWOOD, R.; HOPKINS, R.; Identification of mosquito repellent odours from *Ocimum forskolei*. **Parasites & Vectors 4**, v. 183, 2011.

DELATTE, H.; DESVARS, A.; BOUETARD, A.; BORD, S.; GIMONNEAU, G.; VOURC'H, G.; FONTENILLE, D. Blood-feeding behavior of *Aedes albopictus*, a vector of Chikungunya on La Reunion. **Vector Borne Zoonotic Diseases**, v. 10, n. 3, p. 249–258, 2010.

DIAS, C. N.; MORAES, D. F. C. Essential oils and their compounds as *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae) larvicides: review. **Parasitology Research**, v. 113, n. 2, p. 565-592, 2014.

DIAS, L. P.; OLIVEIRA, J. T. A.; ROCHA-BEZERRA, L. C. B.; SOUSA, D. O. B.; COSTA, H. P. S.; ARAUJO, N. M. S.; CARVALHO, A. F. U.; TABOSA, P. M. S.; MONTEIRO-MOREIRA, A. C. O.; LOBO, M. D. P.; MORENO, F. B. M. B.; ROCHA, B. A. M.; LOPES, J. L. S.; BELTRAMINI, L. M.; VASCONCELOS, I. M. A trypsin inhibitor purified from *Cassia leiandra* seeds has insecticidal activity against *Aedes aegypti*. **Process Biochemistry**, v. 57, p. 228–238, 2017.

DIMITROV, S. D.; DIDERICH, R.; SOBANSKI, T.; PAVLOV, T. S.; CHANKOV, G. V.; CHAPKANOV, A. S.; KARAKOLEV, Y. H.; TEMELKOV, S. G.; VASILEV, R. A.; GEROVA, K. D.; KUSEVA, C. D.; TODOROVA, N. D.; MEHMED, A. M.; RASENBERG, M.; MEKENYAN, O. G. QSAR Toolbox – workflow and major functionalities. **SAR and QSAR in Environmental Research**, v. 27, n. 3, p. 203–219, 2016.

DIXON, D. P.; EKERIS, L. V.; LINSER, P. J. Characterization of Carbonic Anhydrase 9 in the Alimentary Canal of *Aedes aegypti* and Its Relationship to Homologous Mosquito Carbonic Anhydrases. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 14, n. 2, pp. 213, 2017.

DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R. R.; ZUBEN, A. P. B. V. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, n. 30, 2017.

DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R. R. Chikungunya no Brasil: um desafio emergente. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, n. 1, p. 283-285, 2015.

DOS SANTOS, M. A. T.; AREAS, M. A.; REYES, F. G. PIRETRÓIDES – UMA VISÃO GERAL. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 18, n. 3, p. 339-349, 2007.

DUKE, S. O.; CANTRELL, C. L.; MEEPAGALA, K. M.; WEDGE, D. E.; TABANCA, N.; SCHRADER, K. K. Natural Toxins for Use in Pest Management. **Toxins**, v. 2, n. 8, p. 1943-1962, 2010.

DUPONT-ROUZEYROL, M. D.; CARO, V.; GUILLAUMONT, L.; VAZEILLE, M.; D'ORTENZIO, E.; THIBERGE, J. M.; BAROUX, N.; GOURINAT, A.-C.; GRANDADAM, M.; FAILLOUX, A.-B. Chikungunya virus and mosquito vector *Aedes aegypti* in New Caledonia (South Pacific Region). **Vector Borne Zoonotic Diseases**, v. 12, n. 12, p. 1036–1041, 2012.

ELOKELY, K. M.; DOERKSEN, R. J. Docking challenge: Protein sampling and molecular docking performance. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 53, n. 8, p. 1934–1945, 2013.

ENGDAHL, C.; KNUTSSON, S.; EKSTRÖM, F.; LINUSSON, A. Discovery of Selective Inhibitors Targeting Acetylcholinesterase 1 from Disease-Transmitting Mosquitoes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, n. 20, p. 9409−9421, 2016.

FARAH, A.; MONTEIRO, M.; DONANGELO, C. M.; LAFAY, S. Chlorogenic acids from green coffee extract are high bioavailable in humans. **The Journal of Nutrition**, v. 138, n. 12, p. 2309-2315, 2008.

FARIA, N. R.; QUICK, J.; CLARO, I. M.; THÉZÉ, J.; DE JESUS, J. G.; GIOVANETTI, M.; KRAEMER, M. U. G.; HILL, S. C.; BLACK, A.; DA COSTA, A. C.; FRANCO, L. C.; SILVA, S. P.; WU, C. -H.; RAGHWANI, J.; CAUCHEMEZ, S.; DU PLESSIS, L.; VEROTTI, M. P.; DE OLIVEIRA,W. K.; CARMO, E. H.; COELHO, G. E.; SANTELLI, A. C. F. S.; VINHAL, L. C.; HENRIQUES, C. M.; SIMPSON, J. T.; LOOSE, M.; ANDERSEN, K. G.; GRUBAUGH, N. D.; SOMASEKAR, S.; CHIU, C. Y.; MUÑOZ-MEDINA, J. E.; GONZALEZ-BONILLA, C. R.; ARIAS, C. F.; LEWIS-XIMENEZ, L. L.; BAYLIS, S. A.; CHIEPPE, A. O.; AGUIAR, S. F.; FERNANDES, C. A.; LEMOS, P. S.; NASCIMENTO, B. L. S.; MONTEIRO, H. A. O.; SIQUEIRA, I. C.; DE QUEIROZ, M. G.; DE SOUZA,T. R.; BEZERRA, J. F.; LEMOS, M. R.; PEREIRA, G. F.; LOUDAL, D.; MOURA, L. C.; DHALIA, R.; FRANÇA, R. F.; MAGALHÃES, T.; MARQUES JÚNIOR, E. T.; JAENISCH, T.; WALLAU, G. L.; DE LIMA, M. C.; NASCIMENTO, V.; DE CERQUEIRA, E. M.; DE LIMA, M. M.; MASCARENHAS, D. L.; MOURA NETO, J. P.; LEVIN, A. S.; TOZETTO-MENDOZA, T. R.; FONSECA, S. N.; MENDES-CORREA, M. C.; MILAGRES, F. P.; SEGURADO, A.; HOLMES, E. C.; RAMBAUT, A.; BEDFORD, T.; NUNES, M. R. T.; SABINO, E. C.; ALCANTARA, L. C. J.; LOMAN, N. J.; PYBUS, O. G. Establishment and cryptic transmission of Zika virus in Brazil and the Americas. **Nature**, v. 546, n. 7658, p. 406-410, 2017.

FARIA, N. R.; LOURENÇO, J.; DE CERQUEIRA, E. M.; DE LIMA, M. M.; PYBUS, O.; ALCANTARA, L. C. Epidemiology of Chikungunya Virus in Bahia, Brazil, 2014-2015. **PLoS Currents**, PMC4747681, 2016a.

FARIA, N. R.; SABINO, E. C.; NUNES, M. R. T.; ALCANTARA, L. C.; LOMAN, N. J.; PYBUS, O. G. Mobile real-time surveillance of Zika virus in Brazil. **Genome Medicine**, v. 8, n. 97, 2016b.

FARNESI, L. C.; MARTINS, A. J.; VALLE, D.; REZENDE, G. L. Embryonic development of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae): influence of different constant temperatures. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 1, p. 124-126, 2009.

FARSHORI, N. N.; BANDAY, M. R.; ZAHOOR, Z.; RAUF, A. DCC/DMAP mediated esterification of hydroxy and non-hydroxy olefinic fatty acids with b-sitosterol: In vitro antimicrobial activity. **Chinese Chemistry Letters**, v. 21, n. 6, p. 646-650, 2010.

FATTAHI, N.; AYUBI, M.; RAMAZANI, A. Amidation and esterification of carboxylic acids with amines and phenols by N,N'-diisopropylcarbodiimide: A new approach for amide and ester bond formation in water. Tetrahedron, v. 74, p. 4351-4356, 2018.

FATTAHI, N.; TRIANTAFYLLIDIS, K.; LUQUE, R.; RAMAZANI, A. Zeolite-Based Catalysts: A Valuable Approach toward Ester Bond Formation. Catalysts, v. 9, n. 758, 10.3390, 2019.

FERNÁNDEZ, Z.; FORATTINI, O. P. Sobrevivência de populações de Aedes albopictus: idade fisiológica e história reprodutiva. **Revista de Saúde Pública**, v. 37, n. 3, p. 285-291, 2003.

FERNANDEZ-MARTINEZ, E.; BOBADILLA, R. A.; MORALES-RIOS, M. S.; MURIEL, P.; PEREZ-ALVAREZ, V. M. Trans-3-phenyl-2-propenoic acid (cinnamic acid) derivatives: structure-activity relationship as hepatoprotective agentes. **Medicinal Chemistry**, v. 3, n. 5, p. 475-479, 2007.

FISCHER, E.; SPEIER, A. Darstellung der Ester. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 28, n. 3, p. 3252-3258, 1895.

FLORES, A. V.; RIBEIRO, J. N.; NEVES, A. The Royal Society of Chemistry 20xxDE QUEIROZ, E. L. R. Organoclorados: um problema de saúde pública. **Ambiente e Sociedade**, v. 7, n. 2, p. 111-125, 2004.

FONSECA, A. C.; LIMA, M. S.; SOUSA, A. F.; SILVESTRE, A. J.; COELHO, J. F. J.; SERRA, A. C. Cinnamic acid derivatives as promising building blocks for advanced polymers: synthesis, properties and applications. **Polymer Chemistry**, v. 10, p. 1696-1723, 2019.

FRANÇA, L. P. Avaliação da atividade larvicida de extratos e óleo essencial de Piper capitarianum Yunck, 1966 (Piperaceae) sobre Aedes aegypti Linnaeus, 1762 e Anopheles sp (Culicidae) em laboratório. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal do Amazonas. Manaus-AM, 2015.

FRANÇA, S. B.; DE LIMA, L. C. B.; CUNHA, C. R. S.; ANUNCIAÇÃO, D. S.; DA SILVA-JÚNIOR, E. F.; BARROS, M. E. S. B.; LIMA, D. J. P. L. Larvicidal activity and in silico studies of cinnamic acid derivatives against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 18, 116299, 2021.

FRANCIS, S. A. M.; TAYLOR-WELLS, J.; GROSS, A. D.; BLOOMQUIST, J. R. Toxicity and Physiological Actions of Carbonic Anhydrase Inhibitors to *Aedes aegypti* and *Drosophila melanogaster*. **Insects**, v. 8, n. 2, 2017.

FUJITA, H.; KAKUYAMA, S.; FUKUYOSHI, S.; HAYAKAWA, N.; ODA, A.; KUNISHIMA, M. Triazine-Based Cationic Leaving Group: Synergistic Driving Forces for Rapid Formation of Carbocation Species. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 8, p. 4568-4580, 2018.

FUJITA, T.; WINKLER, D. A. Understanding the Roles of the "Two QSARs". **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 56, n. 2, p. 269-274, 2016.

FUJIWARA, G. M.; ANNIES, V.; DE OLIVEIRA, C. F.; LARA, R. A.; GABRIEL, M. M.; BETIM, F. C. M.; NADAL, J. M.; FARAGO, P. V.; DIAS, J. F. G.; MIGUEL, O. G.; MIGUEL, M. D.; MARQUES, F. A.; ZANIN, S. M. W. Evaluation of larvicidal activity and ecotoxicity of linalool, methyl cinnamate and methyl cinnamate/linalool in combination against *Aedes aegypti*. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 139, p. 238-244, 2017.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE – FUNASA, Dengue Manual para Pessoal de Combate ao Vetor – **Manual de Normas Técnicas**, Brasília, Abril de 2012.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). Plano diretor de erradicação do *Aedes aegypti* do Brasil. Brasília, 1996.

GANESHPURE, P. A.; DAS, J. APPLICATION OF HIGH-MELTING PYRIDINIUM SALTS AS IONIC LIQUID CATALYSTS AND MEDIA FOR FISCHER ESTERIFICATION. **Reaction Kinetics and Catalysis Letters**, v. 92, n. 1, p. 69−74, 2007.

GARCIA, C. C.; QUINTANA, F. J. AHR is a Zika virus host factor and a candidate target for antiviral therapy. **Nature Neuroscience**, 2020.

GIBBONS, R. V. Dengue conundrums. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 36, n. 1, p. S36-S9, 2010.

GILLES, V.; VIEIRA, M. A.; LACERDA JÚNIOR, V.; CASTRO, E. V. R.; SANTOS, R. B.; ORESTES, E.; CARNEIRO, J. W. M.; GRECO, S. J. A New, Simple and Efficient Method of Steglich Esterification of Juglone with Long‐Chain Fatty Acids: Synthesis of a New Class of Non-Polymeric Wax Deposition Inhibitors for Crude Oil. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 26, n. 1, p. 74-83, 2015.

GIOVANNONI, F.; BOSCH, I.; POLONIO, C. M.; TORTI, M. F.; WHEELER, M. A.; LI, Z.; ROMORINI, L.; VARELA, M. S. R.; ROTHHAMMER, V.; BARROSO, A.; TJON, E. C.; SANMARCO, L. M.; TAKENAKA, M. C.; MODARESI, S. M. S.; GUTIÉRREZ-VÁZQUEZ, C.; ZANLUQUI, N. G.; DOS SANTOS, N. B.; MUNHOZ, C. D.; WANG, Z.; DAMONTE, E. B.; SHERR, D.; GEHRKE, L.; PERON, J. P. S.; GARCIA, C. C.; QUINTANA, F. J. AHR is a Zika virus host factor and a candidate target for antiviral therapy. **Nature Neuroscience**, v. 23, n. 8, p. 939-951, 2020.

GIRALDO-CALDERON, G. I.; EMRICH, S. J.; MACCALLUM, R. M.; MASLEN, G.; DIALYNAS, E.; TOPALIS, P.; HO, N.; GESING, S.; MADEY, G.; COLLINS, F. H.;

LAWSON, D. VectorBase: an updated bioinformatics resource for invertebrate vectors and other organisms related with human diseases. **Nucleic Acids Research**, v. 43, n. D1, p. D707–D713, 2015.

GRAVINA, H. D.; TAFURI, N. F.; JUNIOR, A. S.; FIETTO, J. L. R.; OLIVEIRA, T. T.; DIAZ, M. A. N.; ALMEIDA, M. R. 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.

GRAZIANI, D.; CALIGARI, S.; CALLEGARI, E.; DE TOMA, C.; LONGHI, M.; FRIGERIO, F.; DILERNIA, R.; MENEGON, S.; PINZI, L.; PIRONA, L.; TAZZARI, V.; VALSECCHI, A. E.; VISTOLI, G.; RASTELLI, G.; RIVA, C. Evaluation of amides, carbamates, sulfonamides, and ureas of 4-Prop-2-ynylidenecycloalkylamine as potent, selective, and bioavailable negative allosteric modulators of metabotropic glutamate receptor 5. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 62, p. 1246–1273, 2019.

GOMES, A. C.; SOUZA, J. M. P.; BERGAMASCHI, D. P.; SANTOS, J. L. F.; ANDRADE, V. R.; LEITE, O. F.; RANGEL, O.; DE SOUZA, S. S. L.; GUIMARÃES, N. S. N.; DE LIMA, V. L. C. Atividade antropofílica de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* em área sob controle e vigilância. ***Revista de Saúde Pública***, v. 39, n. 2, p. 206-210, 2005.

GOMES, A. C.; TORRES, M. A.; GUTIERREZ, M. F.; LEMOS, F. L.; LIMA, M. L.; MARTINS, J. F.; COSTA, Z. G. Registro de *Aedes albopictus* em áreas epizoóticas de febre amarela das Regiões Sudeste e Sul do Brasil (Diptera:Culicidae). **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 17, n. 1, p. 71-76, 2008.

GOMEZ-DANTES, H. WILLOQUET, J. R. Dengue in the Americas: challenges for prevention and control. **Caderno de Saúde Pública**, v. 25, n.1, p. S19-S31, 2009.

GUBLER, D. J. The changing epidemiology of yellow fever and dengue, 1900 to 2003: full circle?. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 27, n. 5, p. 319-330, 2004.

GUEDES, I. A.; PEREIRA, F. S. S.; DARDENNE, L. E. Empirical scoring functions for structure-based virtual screening: Applications, critical aspects, and challenges. **Frontier in Pharmacology**, v. 9, 1089, 2018.

GUNATHILAKA, N.; RANATHUNGE, T.; UDAYANGA, L.; WIJEGUNAWARDENA, A.; GILLES, J. R. L.; ABEYEWICKREME, W. Use of mechanical and behavioural methods to eliminate female *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* for sterile insect technique and incompatible insect technique applications. **Parasites & Vectors**, n. 12, n. 148, 2019.

GUNIA-KRZYZAK, A.; SŁOCZYNSKA, K.; POPIOŁ, J.; KOCZURKIEWICZ, P.; MARONA, H.; PEZKALA, E. Cinnamic acid derivatives in cosmetics: current use and future prospects. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 40, p. 356–366, 2018.

GUNTREDDI, T.; VANJARI, R.; SINGH, K. N. Direct conversion of methylarenes into dithiocarbamates, thioamides and benzyl esters. **Tetrahedron**, v. 70, n. 25, p. 3887-3892, 2014.

GÜNTHER, J.; MARTÍNEZ-MUÑOZ, J. P.; PÉREZ-ISHIWARA, D. G.; SALAS-BENITO, J. Evidence of vertical transmission of dengue virus in two endemic localities in the state of Oaxaca, Mexico. **Intervirology**, v. 50, n. 5, p. 347-352, 2007.

GUPTA, B.; REDDY, B. P. N. Fight against dengue in India: progresses and challenges. **Parasitology Research**, v. 112, n. 4, p. 1367-1378, 2013.

GUTERRES, H.; IM, W. Improving Protein-Ligand Docking Results with High-Throughput Molecular Dynamics Simulations. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 60, n. 4, p. 2189–2198, 2020.

GUZMAN, J. D. Natural Cinnamic Acids, Synthetic Derivatives and Hybrids with Antimicrobial Activity. **Molecules**, v. 19, p. 19292-19349, 2014.

GUZMAN, J. D.; MORTAZAVI, P. N.; MUNSHI, T.; EVANGELOPOULOS, D.; MCHUGH, T. D.; GIBBONS, S.; MALKINSON, J.; BHAKTA, S. 2-Hydroxy-substituted cinnamic acids and acetanilides are selective growth inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*. **MedChemComm**, v. 5, n. 1, p. 47–50, 2014.

HALSTEAD, S. B. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ?. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 20, n. 6, p. 407-415, 2006.

HAMLIN, T. A.; SWART, M.; BICKELHAUPT, F. M. Nucleophilic Substitution (S_N2): Dependence on Nucleophile, Leaving Group, Central Atom, Substituents, and Solvent. **ChemPhysChem**, v. 19, p. 1315– 1330, 2018.

HANCI, D,; ALTUN, H.; CETINKAYA, E. A.; MULUK, N. B.; CENGIZ, B. P.; CINGI, C. Cinnamaldehyde is an effective anti-inflammatory agent for treatment of allergic rhinitis in a rat model. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 84, p. 81–87, 2016.

HANDIQUE, J. G.; MAHANTA, D.; DEVI, A.; BORUAH, M. P. Synthesis and Electrochemical Behavior of Some Dendritic Polyphenols as Antioxidants. **Letters in Organic Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 53-59, 2013.

HANUS, L. O.; REZANKA, T.; SPÍZEK, J.; DEMBITSKY, V. M. Substances isolated from *Mandragora* species. **Phytochemistry**, v. 66, p. 2408-2417, 2005.

HAWKINS, P. C. D.; SKILLMAN, A. G.; WARREN, G. L.; ELLINGSON, B. A.; STAHL, M. T. OMEGA. Santa Fe, NM: OpenEye Scientific Software. Avaliado em: http://www.eyesopen.com (acessado: Maio, 2020).

HAWKINS, P. C. D.; SKILLMAN, A. G.; WARREN, G. L.; ELLINGSON, B. A.; STAHL, M. T. Conformer Generation with OMEGA: Algorithm and Validation Using High Quality Structures from the Protein Databank and Cambridge Structural Database. **Jounal of Chemical Information and Modeling**, v. 50, n. 4, p. 572–584, 2010.

HEDVATI, L.; NUDELMAN, A.; FALB, E.; KRAIZ, B.; ZHUK, R.; SPRECHER, M. Cinnamic Acid Derived Oxazolinium Ions as Novel Cytotoxic Agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 37, n. 7, p. 607-616, 2002.

HEMAISWARYA, S.; DOBLE, M. Synergistic interaction of phenylpropanoids with antibiotics against bacteria. **Journal of Medical Microbiology**, v. 59, n. 12, p. 1469–1476, 2010.

HEMATPOOR, A.; LIEW, S. Y.; CHONG, W. L.; AZIRUN, M. S.; LEE, V. S.; AWANG, K. Inhibition and Larvicidal Activity of Phenylpropanoids from *Piper sarmentosum* on Acetylcholinesterase against Mosquito Vectors and Their Binding Mode of Interaction. PLOS ONE, v. 11, n. 5, e0155265, 2016.

HEMINGWAY, J.; MCCARROLL, L.; HAWKES, N. J.; RANSON, H. The Molecular Basis of Insecticide Resistance in Mosquitoes. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, v. 34, n. 7, p. 653-65, 2004.

HERNÁNDEZ-MONTELONGO, R.; GARCÍA-SANDOVAL, J. P.; AGUILAR-GARNICA, E. On the non-ideal behavior of the homogeneous esterification reaction: a kinetic model based on activity coefficients. **Reaction Kinetics, Mechanism and Catalysis**, v. 115, n. 2, p. 401-419, 2015.

HO, Y.-L.; JOELSONS, D.; LEITE, G. F.C.; MALBOUISSON, L. M. S.; SONG, A. T. W.; PERONDI, B.; ANDRADE, L. C.; PINTO, L. F.; D'ALBUQUERQUE, L. A. C.; SEGURADO, A. A. C. Severe yellow fever in Brazil: clinical characteristics and management. **Journal of Travel Medicine**, v. 26, n. 5, p. 1–7, 2019.

HONÓRIO, N. A.; CODEÇO, C. T.; ALVES, F. C.; MAGALHÃES, M. A. F. M.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. Temporal distribution of *Aedes aegypti* in different districts of Rio de Janeiro, Brazil, measured by two types of traps. **Journal of Medical Entomology**, v. 46, n. 5, p. 1001-1014, 2009.

HUANG, L.; LUO, X.; SHAO, J.; YAN, H.; QIU, Y.; KE, P.; ZHENG, W.; XU, B.; LI, W.; SUN, D.; CAO, D.; CHEN, C.; ZHUO, F.; LIN, X.; TANG, F.; BAO, B.; ZHOU,

Y.; ZHANG, X.; LI, H.; LI, J.; WAN, D.; YANG, L.; CHEN, Y.; ZHONG, Q.; GU, X.; LIU, J.; HUANG, L.; XIE, R.; LI, X.; XU, Y.; LUO, Z.; LIAO, M.; WANG, H.; SUN, L.; LI, H.; LAU, G. W.; DUAN, C. Epidemiology and characteristics of the dengue outbreak in Guangdong, Southern China, in 2014. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 35, n. 2, p. 269-272, 2015.

HYUN, M. W.; YUN, Y. H.; KIM, J. Y.; KIM, S. H. Fungal and plant phenylalanine ammonia-lyase. **Mycobiology**, v. 39, n. 4, p. 257–265, 2011.

IERARDI, A. M.; FLORIDI, C.; PELLEGRINO, C.; PETRILLO, M.; PINTO, A.; IADEVITO, I.; GOLIA, E.; PERILLO, A.; GRASSI, R.; ROTONDO, A.; CARAFIELLO, G. Role of percutaneous transcatheter embolization (PTE) in the treatment of spontaneous bleeding associated with anticoagulant therapy. **Radiologia Médica**, v. 120, n. 1, p. 149-157, 2015.

IOSET, J.-R.; MARSTON, A.; GUPTA, M. P.; HOSTETTMANN, K. Antifungal and Larvicidal Compounds from the Root Bark of *Cordia alliodora*. **Journal of Natural Products**, v. 63, n. 3, p. 424-426, 2000.

IRANPOOR, N.; FIROUZABADI, H.; RIAZI, A., PEDROOD, K. Regioselective hydrocarbonylation of phenylacetylene to α,β- unsaturatedesters and thioesters with $Fe(CO)_5$ and $Mo(CO)_6$. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 822, p. 67-73, 2016.

ISENMANN, A. F. **Princípios da Síntese Orgânica**. 2. ed. Minas Gerais: Edição do autor, 2013.

ISMAIL, N.; COLLINS, P.; ROGERS, S.; KIRBY, B.; LALLY, A. Drug survival of fumaric acid esters for psoriasis: a retrospective study. **British Journal of Dermatology**, v. 171, n. 2, p. 397-402, 2014.

JAKOVETIĆ, S. M.; JUGOVIĆ, B. Z.; GVOZDENOVIĆ, M. M.; BEZBRADICA, D. I.; ANTOV, M. G.; MIJIN, D. Z.; KNEŽEVIĆ-JUGOVIĆ, Z. D. Synthesis of Aliphatic Esters of Cinnamic Acid as Potential Lipophilic Antioxidants Catalyzed by Lipase B from *Candida Antarctica*. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 170, n. 7, p. 1560-1573, 2013.

JANTAN, I. B.; YALVEMA, M. F.; AHMAD, N. W.; JAMAL, J. A. Insecticidal Activities of the Leaf Oils of Eight *Cinnamomum* species Against *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. **Pharmaceutical Biology,** v. 43, n. 6, p. 526–532, 2005.

JESBERGER, M.; DAVIS, T. P.; BARNER, L. Applications of Lawesson's Reagent in Organic and Organometallic Syntheses. **Synthesis**, v. 13, p. 1929-1958, 2003.

JIA, M.; JIANG, L.; NIU, F.; ZHANG, Y.; SUN, X. A novel and highly efficient esterification process using triphenylphosphine oxide with oxalyl chloride. **Royal Society Open Science**, v. 5, n. 2, 2018.

JITAREANU, A.; TATARINGA, G.; ZBANCIOC, A. M.; TUCHILUS, C.; STANESCU, U. Antimicrobial activity of some cinnamic acid derivatives. **Revista Medico-Chirurgicala a Societatti de Medici si Naturalisti din Iasi**, v. 115, n. 3, p. 965–971, 2011.

JO, S.; KIM, T.; IYER, V. G.; IM, W. CHARMM-GUI: A Web-Based Graphical User Interface for CHARMM. **Journal of Computacional Chemistry**, v. 29, n. 11, p. 1859-1865, 2008.

JONES, G.; WILLETT, P.; GLEN, R. C.; LEACH, A. R.; TAYLOR, R. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. **Journal of Molecular Biology**, v. 267, n. 3, p. 727–748, 1997.

JORGENSEN, W. L. The Many Roles of Computation in Drug Discovery. **Science**, v. 303, n. 5665, p. 1813–1818, 2004.

JUNG, E. H.; KIM, S. R.; HWANG, I. K.; HA, T. Y. Hypoglycemic Effects of a Phenolic Acid Fraction of Rice Bran and Ferulic Acid in C57BL/KsJ-*db*/*db*Mice. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 55, n. 24, p. 9800–9804, 2007.

KALSI, M.; GILLEN, C.; PIERMARINI, P. M. Heterologous Expression of *Aedes aegypti* Cation Chloride Cotransporter 2 (aeCCC2) in *Xenopus laevis* Oocytes Induces an Enigmatic Na+/Li+ Conductance. **Insects**, v. 10, n. 3, pp. 71, 2019.

KAMGANG, B.; MARCOMBE, S.; CHANDRE, F.; NTCHOUTPOUEN, E.; NWANE, P.; ETANG, J.; CORBEL, V.; PAUPY, C. Insecticide susceptibility of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Central Africa. **Parasites & Vectors**, v. 4, n. 1, p. 79, 2011.

KAPETANOVIC, I. M. Computer-aided drug discovery and development (CADDD): In silico-chemico-biological approach. **Chemical-Biological Interactions**, v. 171, n. 2, p. 165–176, 2008.

KARTIKA, T.; SHIMIZU, N.; YOSHIMURA, T. Identification of Esters as Novel Aggregation Pheromone Components Produced by the Male Powder-Post Beetle, Lyctus africanus Lesne (Coleoptera: Lyctinae). **PLoS One**, v. 10, n. 11, 2015.

KATSILA, T.; SPYROULIAS, G. A.; PATRINOS, G. P.; MATSOUKAS, M. -T. Computational approaches in target identification and drug discovery. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 14, p. 177–184, 2016.

KEISER, M. J.; ROTH, B. L.; ARMBRUSTER, B. N.; ERNSBERGER, P.; IRWIN, J. J.; SHOICHET, B. K. Relating protein pharmacology by ligand chemistry. **Nature Biotechnology**, v. 25, n. 2, p. 197–206, 2007.

KENG, P. S.; BASRI, M.; ZAKARIA, M. R. S.; ABDUL RAHMAN, M. B.; ARIFF, A. B.; ABDUL RAHMAN, R. N. Z.; SALLEH, A. B. Newly synthesized palm esters for cosmetics industry. **Industrial Crops and Products**, v. 29, p. 37–44, 2009.

KHATKAR, A.; NANDA, A.; KUMAR, P.; NARASIMHAN, B. Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR studies of *p*-coumaric acid derivatives. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, n. 2, p. S3804-S3815, 2017.

KIM, N.-J.; BYUN, S.-G.; CHO, J.-E.; CHUNG, K.; AHN, Y.-J. Larvicidal activity of *Kaempferia galangal* rhizome phenylpropanoids towards three mosquito species. **Pest Management Sciense**, v. 64, n. 8, p. 857–862, 2008.

KIM, J. H.; CAMPBELL, B. C.; MAHOMEY, N. E.; CHAN, K. L.; MOLYNEUX, R. J. Identification of phenolics for control of *Aspergillus flavus* using *Saccharomyces cerevisiae* in a model target-gene bioassay. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 26, p. 7814–7821, 2004.

KINNINGS, S. L.; LIU, N.; BUCHMEIER, N.; TONGE, P. J.; XIE, L.; BOURNE, P. E. Drug discovery using chemical systems biology: Repositioning the safe medicine Comtan to treat multi-drug and extensively drug resistant tuberculosis. **PLoS Computational Biology**, v. 5, n. 7, e1000423, 2009.

KIRAN, S. R.; BHAVANI, K.; DEVI, P. S.; RAO, B. R. R.; REDDY, K. J. Composition and larvicidal activity of leaves and stem essential oils of *Chloroxylon swietenia* DC against *Aedes aegypti* and *Anopheles stephensi*. **Bioresource Technology**, n. 97, n. 18, p. 2481–2484, 2006.

KITCHEN, D. B.; DECORNEZ, H.; FURR, J. R.; BAJORATH, J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. Nature Reviews Drug Discovery, v. 3, n. 11, p. 935–949, 2004.

KNUTSSON, S.; KINDAHL, T.; ENGDAHL, C.; NIKJOO, D.; FORSGREN, N.; KITUR, S.; EKSTRÖM, F.; KAMAU, L.; LINUSSON, A. N-Aryl-N'-ethyleneaminothioureas effectively inhibit acetylcholinesterase 1 from disease-transmitting mosquitoes. **European Journal of Medical Chemistry**, v. 134, p. 415-427, 2017.

KOLODIAZHNYI, O. I.; KOLODIAZHNA, A. Nucleophilic substitution at phosphorus: stereochemistry and mechanisms. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 28, n. 12, p. 1651-1674, 2017.

KONISHI, E. Issues related to recent dengue vaccine development. **Tropical Medicine and Health**, v. 39, n. 4, p. 63-71, 2011.

KOROŠEC, B.; SOVA, M.; TURK, S.; KRAŠEVEC, N.; NOVAK, M.; LAH, L.; STOJAN, J.; PODOBNIK, B.; BERNE, S.; ZUPANEC, N. Antifungal activity of cinnamic acid derivatives involves inhibition of benzoate 4-hydroxylase (CYP53). **Journal of Applied Microbiology**, v. 116, n.4, p. 955–966, 2014.

KOSHIMA, H.; MIYAZAKI, K.; ISHII, S.; ASAHI, T. Microwave Effect on Fischer Esterification. **Chemistry Letters**, v. 45, n. 5, p. 505–507, 2016.

KRAEMER, M. U. G.; SINKA, M. E.; DUDA, K. A.; MYLNE, A. Q. N.; SHEARER, F. M.; BARKER, C. M.; MOORE, C. G.; CARVALHO, R. G.; COELHO, G. E.; BORTEL, W. M.; HENDRICKX, V. G.; SCHAFFNER, F.; ELYAZAR, I. R. F.; TENG, H.-J.; BRADY, O. J.; MESSINA, J. P.; PIGOTT, D. M.; SCOTT, T. W.; SMITH, D. L.; WINT, G. R. W.; GOLDING, N.; HAY, S. I. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. **Elife**, v. 4, p. e08347, 2015.

KUMAR, S.; SINGH, B. K.; ARYA, P.; MALHOTRA, S.; THIMMULAPPA, R.; PRASAD, A. K.; DER EYCKEN, E. V.; OLSEN, C. E.; DEPASS, A. L.; BISWAL, S.; PARMAR, V. S.; GHOSH, B. Novel natural product-based cinnamates and their thio and thiono analogs as potent inhibitors of cell adhesion molecules on human endothelial cells. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 5498-5511, 2011.

KUMARI, R.; KUMAR, K.; CHAUHAN, L. S. First dengue virus detection in *Aedes albopictus* from Delhi, India: its breeding ecology and role in dengue transmission. **Tropical Medicine & International Health**, v. 16, 949-954, 2011.

KUNO, G.; CHANG, G.-J. J. Biological transmission of arboviruses: reexamination of and new insights into components, mechanisms, and unique traits as well as their evolutionary trends. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 18, n. 4, p. 608-637, 2005.

KUSEVA, C.; SCHULTZ T. W.; YORDANOVA D.; IVANOVA, H.; TANKOVA, K.; PAVLOV, T.; CHAPANOV, A.; CHANKOV, G.; GEORGIEV, M.; GISSI, A.; SOBANSKI, T. MEKENYAN, O. G. Category consistency in the OECD QSAR Toolbox: Assessment and reporting tool to justify read-across. **Computational Toxicology**, v. 11, p. 65-71, 2019.

KUTSAROVA, S.; MEHMED, A.; CHERKEZOVA, D.; STOEVA, S.; GEORGIEV, M.; PETKOV, T.; CHAPKANOV, A.; SCHULTZ, T. W.; MEKENYAN, O. G. Automated read-across workflow for predicting acute oral toxicity: I. The decision scheme in the QSAR toolbox. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 125: 105015, 2021.

LA CORTE, R.; MELO, V. A. D.; DOLABELLA, S. S.; MARTEIS, L. S. Variation in temephos resistance in field populations of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in the State of Sergipe, Northeast Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 3, p. 284-290, 2018.

LAN, J. S.; HOU, J. W.; LIU, Y.; DING, Y.; ZHANG, Y.; LI, L.; ZHANG, T. Design, Synthesis and Evaluation of Novel Cinnamic Acid Derivatives Bearing N-Benzyl Pyridinium Moiety as Multifunctional Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 32, n. 1, p. 776–788, 2017.

LAPEYRE, C.; DELOMENÈDE, M.; BEDOS-BELVAL, F.; DURAN, H.; NÈGRE-SALVAYRE, A.; BALTAS, M. Design, synthesis, and evaluation of pharmacological properties of cinnamic derivatives as antiatherogenic agents. **Journal Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 26, p. 8115–8124, 2005.

LARIKA, F. A,; SAEED, A.; MUQADAR, U.; EL-SEEDIB, H.; FAISALA, M.; CHANNARA, P. A.; MEHFOOZA, H. The Role of Lawesson's Reagent in the Total Synthesis of Macrocyclic Natural Products. **Journal Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 197, n. 5, 2016.

LAROCCA, R. A.; ABBINK, P.; PERON, J. P. S.; ZANOTTO, P. M. A.; IAMPIETRO, M. J.; BADAMCHI-ZADEH, A.; BOYD, M.; NG'ANG'A, D.; KIRILOVA, M.; NITYANANDAM, R.; MERCADO, N. B.; LI, Z.; MOSELEY, E. T.; BRICAULT, C. A.; BORDUCCHI, E. N.; GIGLIO, P. B.; JETTON, D.; NEUBAUER, G.; NKOLOLA, J. P.; MAXFIELD, L. F.; BARRERA, R. A. L.; JARMAN, R. G.; ECKELS, K. H.; MICHAEL, N. L.; THOMAS, S. J.; BAROUCH, D. H. Vaccine protection against Zika virus from Brazil. **Nature**, v. 536, n. 7617, p. 474-478, 2016.

LASKOWSKI, R. A.; SWINDELLS, M. B. LigPlot+: multiple ligand-protein interaction diagrams for drug discovery. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 51, n. 10, p. 2778–2786, 2011.

LECLERCQ, P. A.; VAN GENDEREN, M. H. P.; THANH, L.; KHIÊN, P. V.; DŨNG, N. X. Composition of the Essential Oil from the Aerial Parts of *Piper pierrei* C. DC. from Vietnam. **Journal of Essential Oil Research**, v. 9, p. 721-724, 1997.

LEE, J.; CHENG, X.; SWAILS, J. M.; YEOM, M. S.; EASTMAN, P. K.; LEMKUL, J. A.; WEI, S.; BUCKNER, J.; JEONG, J. C.; QI, Y.; JO, S.; PANDE, V. S.; CASE, D. A.; BROOKS, C. L.; MACKERELL JR, A. D.; KLAUDA, J. B.; IM, W. CHARMM-GUI Input Generator for NAMD, GROMACS, AMBER, OpenMM, and CHARMM/OpenMM Simulations Using the CHARMM36 Additive Force Field. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 12, n. 1, p. 405-413, 2016.

LEE, S.; HAN, J. M.; KIM, H.; KIM, E.; JEONG, T. S.; LEE, W. S.; CHO, K. H. Synthesis of cinnamic acid derivatives and their inhibitory effects on LDL-oxidation, acyl-CoA:cholesterol acyltransferase-1 and -2 activity, and decrease of HDL-particle size. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 18, p. 4677-4681, 2004.

LEE, S. H.; KIM, Y. H.; KWON, D. H.; CHA, D. J.; KIM, J. H. Mutation and duplication of arthropod acetylcholinesterase: Implications for pesticide resistance and tolerance. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 120, p. 118-124, 2015.

LEE, A.; LEE, K.; KIM, D. Using reverse docking for target identification and its applications for drug discovery. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 11, n. 7, p. 707–715, 2016.

LEE, M. K.; PARK, Y. B.; MOON, S. S.; BOK, S. H.; KIM, D. J.; HA, T. Y.; JEONG, T. S.; JEONG, K. S.; CHOI, M. S. Hypocholesterolemic and antioxidant properties of 3-(4-hydroxyl)propanoic acid derivatives in high-cholesterol fed rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 170, n. 1, p. 9-19, 2007.

LEPARC-GOFFART, I.; NOUGAIREDE, A.; CASSADOU, S.; PRAT, C.; DE LAMBALLERIE, X. **The Lancet**, v. 383, n. 9916, pp. 514, 2014.

LETIZIA, C. S.; COCCHIARA, J.; LAPCZYNSKI, A.; LALKO, J.; API, A. M. Fragrance material review on cinnamyl alcohol. **Food and Chemical Toxicology**, v. 43, n. 6, p. 925–943, 2005.

LI, H.; GAO, Z.; KANG, L.; ZHANG, H.; YANG, K.; YU, K.; LUO, X.; ZHU, W.; CHEN, K.; SHEN, J.; et al. TarFisDock: a web server for identifying drug targets with docking approach. **Nucleic Acids Research**, v. 34, p. W219–W224, 2006.

LI, W.; LI, N.; TANG, Y.; LI, B.; LIU, L.; ZHANG, X.; FU, H.; DUAN, J-A. Biological activity evaluation and structure–activity relationships analysis of ferulic acid and caffeic acid derivatives for anticancer. **Bioorganic & Medical Chemistry Letters**, v. 22, n. 19, p. 6085–6088, 2012.

LIMA-CAMARA, T. N. Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. 36, 2016.

LIMA, J. B. P.; DA-CUNHA, M. P.; DA SILVA, R. C.; GALARDO, A. K. R.; SOARES, S. S.; BRAGA, I. A.; RAMOS, R. P.; VALLE, D. RESISTANCE OF *AEDES AEGYPTI* TO ORGANOPHOSPHATES IN SEVERAL MUNICIPALITIES IN THE STATE OF RIO DE JANEIRO AND ESPÍRITO SANTO, BRAZIL. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 68, n. 3, p. 329–333, 2003.

LIMA, T. C.; DA SILVA, T. K. M.; SILVA, F. L.; BARBOSA-FILHO, J. M.; MARQUES, M. O. M.; SANTOS, R. L. C.; CAVALCANTI, S. C. H.; DE SOUSA, D. P. Larvicidal activity of *Mentha* x *villosa* Hudson essential oil, rotundifolone and derivatives. **Chemosphere**, v. 104, p. 37-43, 2014.

LIMA, E. P.; PAIVA, M. H. S.; DE ARAÚJO, A. P.; DA SILVA, É. V. G.; DA SILVA, U. M.; DE OLIVEIRA, L. N.; SANTANA, A. E. G.; BARBOSA, C. N.; DE PAIVA NETO, C. C.; OF GOULART, M.; WILDING, C. S.; AYRES, C. F. J.; SANTOS, M. A. V. M. Insecticide resistance in *Aedes aegypti* populations from Ceará, Brazil. l. **Parasites & Vectors 4**, 2011, v. 5, n. 1, p. 1-12, 2011.

LIMA, T. C.; SANTOS, S. R. L.; ULIANA, M. P.; SANTOS, R. L. C.; BROCKSOM, T. J.; CAVALCANTI, S. C. H.; DE SOUSA, D. P. Oxime derivatives with larvicidal activity against *Aedes aegypti* L. **Parasitology Research**, v. 114, n. 8, p. 2883-2891, 2015.

LIU, J.; SHAO, C.; ZHANG, Y.; SHI, G.; PAN, S. Copper-catalyzed highly efficient ester formation from carboxylic acids/esters and formates†. **Organic & Biomolecular Chemistry**, n. 12, n. 17, p. 2637-2640, 2014.

LIU, Y-L.; XU, X-H.; QING, F-L. Regioselective dehydroxytrifluoromethylthiolation of allylic and propargylic alcohols with $AgSCF_3$. **Tetrahedron Letters**, n. 60, n. 14, p. 953-956, 2019.

LOPES, S. P.; CASTILLO, Y. P.; MONTEIRO, M. L.; DE MENEZES, R. R. P. P. B.; ALMEIDA, R. N.; MARTINS, A. M. C.; DE SOUSA, D. P. Trypanocidal Mechanism of Action and *in silico* Studies of *p*-Coumaric Acid Derivatives. **International Journal of Molecular Scienses**, v. 20, n. 23, 5916, 2019.

LOPES, S. P.; YEPES, L. M.; PÉREZ-CASTILLO, Y.; ROBLEDO, S. M.; DE SOUSA, D. P. Alkyl and Aryl Derivatives Based on *p*-Coumaric Acid Modification and Inhibitory Action against *Leishmania braziliensis* and *Plasmodium falciparum*. **Molecules**, v. 25, n. 14, pp. 3178, 2020.

LOPEZ, O., FERNANDEZ-BOLANOS, J.G., GIL, M.V. New trends in pest control: the search for greener insecticides. **Green Chemistry**, v. 7, n. 6, p. 431–442, 2005.

LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R.; CASTRO, M. G.; BRAKS, M. A. H.; LOUNIBOS, L. P. The invasion of urban forest by dengue vectors in Rio de Janeiro. **Journal of Vector Ecology**, v. 29, n. 1, p. 94-100, 2004.

LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R.; VAZEILLE, M.; FILIPPIS, A. M. B.; FAILLOUX, A. B. Large genetic differentiation and low variation in vector competence for dengue and yellow fever viruses of *Aedes albopictus* from Brazil, the United States, and the Cayman Islands. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 69, n. 1, p. 105-114, 2003.

LOWE, R.; BARCELLOS, C.; BRASIL, P.; CRUZ, O. G.; HONÓRIO, N. A.; KUPER, H.; CARVALHO, M. S. The Zika Virus Epidemic in Brazil: From Discovery to Future Implications. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 96, 2018.

LUTJEN, A. B.; QUIRK, M. A.; BARBERA, A. M.; KOLONKO, E. M. Synthesis of (*E*)-cinnamyl ester derivatives via a greener Steglich esterification. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 19, p. 5291-5298, 2018.

LUNA, J. E. D.; MARTINS, M. F.; DOS ANJOS, A. F.; KUWABARA, E. F.; NAVARRO-SILVA, M. A. Susceptibilidade de *Aedes aegypti* aos inseticidas temephos e cipermetrina, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, n. 38, n. 6, p. 842-843, 2004.

LYRIO, M. V.V.; FEU, A. E.; MOTTA, L. C.; FIGUEROA, L. P. R.; BOASQUEVISQUE, L.; PINTO, R. T.; ROSA, A. C. L.; DE ARANTES, H. T. L.; BOTTOCIM, R. R. T.; FONSECA, V. R.; SANTOS, N. A.; LACERA JUNIOR, V.; CASTRO, E. V. R.; ROMÃO, W. COMPARING THE PERFORMANCE OF TWO MASS ANALYZERS (FT-ICR MS & LTQ MS): AN EXPERIMENTAL CLASS ON ANALYSIS OF ORGANIC COMPOUNDS. **Química Nova**, v. 45, n. 4, p. 455-465, 2022.

LYU, J.; WANG, S.; BALIUS, T. E.; SINGH, I.; LEVIT, A.; MOROZ, Y. S.; O'MEARA, M. J.; CHE, T.; ALGAA, E.; TOLMACHOVA, K.; TOLMACHEV, A. A.; SHOICHET, B. K.; ROTH, B. L.; IRWIN, J. J. Ultra-large library docking for discovering new chemotypes. **Nature**, v. 566, n. 7743, p. 224–229, 2019.

MACALINO, S. J. Y.; GOSU, V.; HONG, S.; CHOI, S. Role of computer-aided drug design in modern drug discovery. **Archives of Pharmacal Research**, v. 38, n. 9, p. 1686–1701, 2015.

MACIEL, I. J.; SIQUEIRA JÚNIOR, J. B.; MARTELLI, C. M. T. Epidemiologia e desafios no controle do dengue. **Revista de Patologia Tropical**, v. 37, n. 2, p. 111-130, 2008.

MACORIS, M. L.; MARTINS, A. J.; ANDRIGHETTI, M. T. M.; LIMA, J. B. P.; VALLE, D. Pyrethroid resistance persists after ten years without usage against *Aedes aegypti* in governmental campaigns: Lessons from São Paulo State, Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 3, p. 1-18, 2018.

MADZLAN, F.; DOM, N. C.; TIONG, C. S.; ZAKARIA, N. Breeding Characteristics of *Aedes* Mosquitoes in Dengue Risk Area. **Procedia - Social and Behavioral Sciences**, v. 234, p. 164 – 172, 2016.

MAHAJANI, N. S.; MEADOR, R. I. L.; SMITH, T. J.; CANARELLI, S. E.; ADHIKARI, A. A.; SHAH, J. P.; RUSSO, C. M.; WALLACH, D. R.; HOWARD, K. T.; MILLIMACI, A. M.; CHISHOLM, J. D. Ester Formation via Symbiotic Activation Utilizing Trichloroacetimidate Electrophiles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 12, p. 7871−7882, 2019.

MAINO, J. L.; BINNS, M.; UMINA, P. No longer a west-side story – pesticide resistance discovered in the eastern range of a major Australian crop pest, Halotydeus destructor (Acari: Penthaleidae). **Crop & Pasture Science**, v. 69, n. 2, p. 216–221, 2018.

MALLAKPOUR, S.; KOWSARI, E. Preparation and characterization of new thermally stable and optically active poly(ester-imide)s by direct polycondensation with thionyl chloride in pyridine. Polymers for Advanced Technologies, v. 17, n. 3, p. 174-179, 2006.

MARTINS, V. E. P.; DE ALENCAR, C. H. M.; FACÓ, P. E. G.; DUTRA, R. F.; ALVES, C. R.; PONTES, R. J. S.; GUEDES, M. I. F. Distribuição espacial e características dos criadouros de *Aedes albopictus* e *Aedes aegypti* em Fortaleza, Estado do Ceará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 1, p. 73-77, 2010.

MATSUBARA, T.; ITO, T. Quantum mechanical and molecular dynamics studies of the reaction mechanism of the nucleophilic substitution at the si atom. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 120, n. 7, p. 2636-2646, 2016.

MAURAD, Z. A.; GHAZALI, R.; SIWAYANAN, P.; ISMAIL, Z.; AHMAD, S. Alpha-Sulfonated Methyl Ester as an Active Ingredient in Palm-Based Powder Detergents. **Journal of Surfactants and Detergents**, v. 9, n. 2, p. 161-167, 2006.

MEISSNER, M.; VALESKY, E. M.; KIPPENBERGER, S.; KAUFMANN, R. Dimethyl fumarate – only an anti-psoriatic medication? **JDDG: Journal Der Deutschen Dermtologischen Gesellschaft**, v. 10, n. 11, p. 793-801, 2012.

MELO-SANTOS, M. A. V.; VARJAL-MELO, J. J. M.; ARAÚJO, A. P.; GOMES, T. C. S.; PAIVA, M. H. S.; REGIS, L. N.; FURTADO, A. F.; MAGALHÃES, T.; MACORIS, M. L. G.; ANDRIGHETTI, M. T. M.; AYRES, C. F. J. Resistance to the organophosphate temephos: Mechanisms, evolution and reversion in an Aedes aegypti laboratory strain from Brazil. **Acta Tropica**, v. 113, n. 2, p. 180-189, 2010.

MENG, X. Y.; ZHANG, H. X.; MEZEI, M.; CUI, M. Molecular docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. **Current Computer-Aided Drug Design**, v. 7, n. 2, p. 146–157, 2011.

MERK, D.; GRISONI, F.; FRIEDRICH, L.; GELZINYTE, E.; SCHNEIDER, G. Computer-Assisted Discovery of Retinoid X Receptor Modulating Natural Products and Isofunctional Mimetics. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61, n. 12, p. 5442-5447, 2018.

MNAFGUI, K.; DERBALI, A.; SAYADI, S.; GHARSALLAH, N.; ELFEKI, A.S.; ALLOUCHE, N. Anti-obesity and cardioprotective effects of cinnamic acid in high fat diet- induced obese rats. **Journal of Food Science and Technology**, v. 52, n. 7, p. 4369–4377, 2015.

MOHAMMED, A.; CHADEE, D. D. Effects of different temperature regimens on the development of *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) mosquitoes. **Acta Tropica**, v. 119, n. 1, p. 38-43. 2011.

MOMBELLI, E.; PANDARD, P. Evaluation of the OECD QSAR toolbox automatic workflow for the prediction of the acute toxicity of organic chemicals to fathead minnow. **Regulatory and Toxicology and Pharmacology**, v. 122: 104893, 2021

MONATH, T. P. Yellow fever: an update. **Lancet Infectious Diseases**, v. 1, n. 1, p. 11-20, 2001.

MOYES, C. L.; VONTAS, J.; MARTINS, A. J.; NG, L. C.; KOOU, S. Y.; DUSFOUR, I.; RAGHAVENDRA, K.; PINTO, J.; CORBEL, V.; DAVID, J.-P.; WEETMAN, D. Contemporary status of insecticide resistance in the major *Aedes* vectors of arboviruses infecting humans. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 7, p. 1-20, 2017.

MS, 2015. A febre do zika virus. Ministério da Saúde, Avaliado em: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal (acessado: dezembro, 2018).

MUHAMMAD, J. S.; ZAIDI, S. F.; SHAHARYAR, S.; REFAAT, A.; USMANGHANI, K.; SAIKI, I.; SUGIYAMA, T. Anti-inflammatory effect of cinnamaldehyde in

Helicobacter pylori induced gastric inflammation. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 38, n. 1, p. 109–115, 2015.

MURATOV, E. N.; BAJORATH, J.; SHERIDAN, R. P.; TETKO, I. V.; FILIMONOV, D.; POROIKOV, V.; OPREA, T. I.; BASKIN, I. I.; VARNEK, A.; ROITBERG, A.; ISAYEV, O.; CURTALOLO, S.; FOURCHES, D.; COHEN, Y.; ASPURU-GUZIK, A.; WINKLER, D. A.; AGRAFIOTIS, D.; CHERKASOV, A.; TROPSHA, A. QSAR without borders. The Royal Society of Chemistry, v. 29: 3525, 2020.

MURRAY, N. E. A.; QUAM, M. B.; WILDER-SMITH, A. Epidemiology of dengue: past, present, and future prospects. **Clinical Epidemiology**, v. 5, p. 299-309, 2013.

NARASIMHAN, B.; BELSARE, D.; PHARANDE, D.; MOURYA, V.; DHAKE, A. 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.

NAZ, S.; AHMAD, S.; RASOOL, S. A.; SAYEED, S. A.; SIDDIQI, R. Antibacterial activity directed isolation of compounds from *Onosma hispidum*. **Microbiological Research**, v. 161, n. 1, p. 43–48, 2006.

NEOGI, P.; LAKNER, F. J.; MEDICHERLA, S.; CHENG, J.; DEY, D.; GOWRI, M.; NAG, B.; SHARMA, S. D.; PICKFORD, L, B.; GROSS, C. Synthesis and structure-activity relationship studies of cinnamic acid-based novel thiazolidinedione antihyperglycemic agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 18, 4059-4067, 2003.

NEVES FILHO, R. A. W.; SILVA, C. A.; SILVA, C. S. B.; BRUSTEIN, V. P.; NAVARRO, D. M. A. F.; SANTOS, F. A. B.; ALVES, L. C.; CAVALCANTI, M. G. S.; SRIVASTAVA, R. M.; CARNEIRO-DA-CUNH, M. G. Improved Microwave-Mediated Synthesis of 3-(3-Aryl-1,2,4-oxadiazol-5- yl)propionic Acids and Their Larvicidal and Fungal Growth Inhibitory Properties. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 57, n. 8, p. 819-825, 2009.

NOBSATHIAN, S.; BULLANGPOTI, V.; KUMRUNGSEE, N.; WONGSA, N.; RUTTANAKUM, D. Larvicidal efect of compounds isolated from *Maerua siamensis* (Capparidaceae) against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) larvae. **Chemical and Biological Technologies in Agriculture**, v. 5, n. 8, 2018.

NODITI, G.; LEDETI, I.; SIMU, G.; SUTA, M.-L.; ONETIU, D.; FULIAS, A. Microwave - assisted Synthesis of Local Anaesthetic Procaine from Benzocaine. **Revista Chimie (Bucharest)**, v. 65, n. 1, p. 65-67, 2014.

NOGUEIRA, R. M. R.; DE ARAÚJO, J. M. G.; SCHATZMAYR, H. G. Dengue viruses in Brazil, 1986-2006. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 22, p. 358-363, 2007.

NUNES, M. R. T.; FARIA, N. R.; DE VASCONCELOS, J. M.; GOLDING, N.; KRAEMER, M. U. G.; DE OLIVEIRA, L. F.; AZEVEDO, R. S. S.; DA SILVA, D. E. A.; DA SILVA, E. V. P.; DA SILVA, S. P.; CARVALHO, V. L.; COELHO, G. E.; CRUZ, A. C. R.; RODRIGUES, S. G.; VIANEZ JR, J. L. S. G.; NUNES, B. T. D.; CARDOSO, J. F.; TESH, R. B.; HAY, S. I.; PYBUS, O. G.; VASCONCELOS, P. F. C. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. **BMC Medicine**, v. 13, n. 102, p. 1-10, 2015a.

NUNES, F.C.; LEITE, J.A.; OLIVEIRA, L.H.G.; SOUSA, P.A.P.S.; MENEZES, M.C.; MORAES, J.P.S.; MASCARENHAS, S.R.; BRAGA, V.A. The larvicidal activity of Agave sisalana against L4 larvae of Aedes aegypti is mediated by internal necrosis and inhibition of nitric oxide production. **Parasitology Research**, v. 114, n.2, p. 543-549, 2015b.

O'HAGAN, D.; SCHMIDBERGER, J. W. Enzymes that catalyse S_N2 reaction mechanisms†. **Natural Product Reports**, v. 27, p. 900–918, 2010.

OLIVEIRA, G. P.; SILVA, S. L. C.; GUALBERTO, S. A.; CRUZ, R. C. D.; CARVALHO, K. S. Atividade larvicida do extrato etanólico da raiz de *Croton linearifolius* sobre *Aedes aegypti*. **ENCICLOPÉDIA BIOSFERA**, **Centro Científico Conhecer**, v. 10, n. 18, p. 442–448, 2014.

OMEGA. OpenEye Scientific Software, Santa Fe, NM. http://www.eyesopen.com (acessado: Outubro, 2021).

OOI, L. S. M.; LI, Y.; KAM, S. L.; WANG, H.; WONG, E. Y. L.; OOI, V. E. C. Antimicrobial activities of cinnamon oil and cinnamaldehyde from the Chinese medicinal herb *Cinnamomum cassia Blume*. **The American Journal of Chinese Medicinal**, v. 34, n. 3, p. 511–522, 2006.

OPAS, 2021. Atualização epidemiológica febre amarela. Organização Pan-Americana da Saúde, Avaliado em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55180/EpiUpdate6out2021_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y (acessado: junho, 2021).

OpenEye Scientific Software. QUACPAC. SANTA FE, NM: OpenEye Scientific Software; Avaliado em: http://www.eyesopen.com (acessado: maio, 2020).

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Casos de dengue nas Américas ultrapassam 3 milhões em 2019. Disponível em:

http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6108:casos-de-dengue-nas-americas-ultrapassam-3-milhoes-em-2019&Itemid=812. Acesso em Agosto, 2020.

OTERO, A. L. C.; MÉNDEZ, L. Y. V.; DUQUE, L. J. E.; KOUZNETSOV, V. V. Design, synthesis, acetylcholinesterase inhibition and larvicidal activity of girgensohnine analogs on *Aedes aegypti*, vector of dengue fever. **European Journal of Medical Chemistry**, v. 78, p. 392-400, 2014.

OTHMAN, R.; IBRAHIM, H.; MOHD, M. A.; MUSTAFA, M. R.; AWANG, K. Bioassay-guided isolation of a vasorelaxant active compound from *Kaempferia galanga* L. **Phytomedicine**, v. 13, n. 1-2, p. 61-66, 2006.

OZEIR, M.; HUYET, J.; BURGEVIN, M.-C.; PINSON, B.; CHESNEY, F.; REMY, J.-M.; SIDDIQI, A. R.; LUPOLI, R.; PINON, G.; SAINT-MARC, C.; GIBERT, J.-F.; MORALES, R.; CEBALLOS-PICOT, I.; BAROUKI, R.; DAIGNAN-FORNIER, B.; OLIVIER-BANDINI, A.; AUGÉ, F.; NIOCHE, P. Structural basis for substrate selectivity and nucleophilic substitution mechanisms in human adenine phosphoribosyltransferase catalyzed reaction. **Journal of Biological Chemistry**, v. 294, n. 32, p. 11980-11991, 2019.

OZTURK, T.; ERTAS, E.; MERT, O. Use of Lawesson's Reagent in Organic Syntheses. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 11, p. 5210-5278, 2007.

PALENA; A. A. P.; MATA, E. G. Thionation of bicyclic ß-lactam compounds by Lawesson's reagent. **Archive for Organic Chemistry**, v. 12, p. 282-294, 2005.

PAN, X.; SENGUPTA, P.; WEBSTER, D. C. High Biobased Content Epoxy-Anhydride Thermosets from Epoxidized Sucrose Esters of Fatty Acids. **Biomacromolecules**, v. 12, n. 6, p. 2416-2428, 2011

PANDEY, R. K.; DAHIYA, S.; MAHITA, J.; SOWDHAMINI, R.; PRAJAPATI, V. K. Vaccination and immunization strategies to design *Aedes aegypti* salivary protein based subunit vaccine tackling Flavivirus infection. International Journal of Biological Macromolecules, v. 122, p. 1203-1211, 2019.

PANTSAR, T.; POSO, A. Binding affinity via docking: fact and fiction. **Molecules**, v. 23, n. 8, 1899, 2018.

PANYAKAEW, J.; SOOKKHEE, S.; ROTARAYANONT, S.; KITTIWACHANA, S.; WANGKARN, S.; MUNGKORNASAWAKUL, P. Chemical Variation and Potential of *Kaempferia* Oils as Larvicide Against *Aedes aegypti*. **Journal of Essential Oil Bearing Plants**, v. 20, n. 4, p. 1044-1056, 2017.

PARK, E. J.; LEE, S.; JEONG, T. S.; BOK, S. H.; LEE, M. K.; PARK, Y. B.; CHOI, M. S. Effect of 3,4-di(OH)-cinnamate synthetic derivative on plasma and hepatic cholesterol level and antioxidant enzyme activities in high cholesterol-fed rats. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 18, n. 5, p. 279-287, 2003.

PATHIRANAGE, A. L.; MARTIN, L. J.; OSBORNE, M.; MEAKER, K. Esterification, Purification and Identification of Cinnamic Acid Esters. **Journal of Laboratory Chemical Education**, v. 6, n. 5, p. 156-158, 2018.

PATSKOVSKY, Y.; PATSKOVSKA, L.; ALMO, S. C.; LISTOWSKY, I. Transition State Model and Mechanism of Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions Catalyzed by Human Glutathione S-Transferase M1a-1a†. **Biochemistry**, v. 45, p. 3852-3862, 2006.

PATTERSON, J.; SAMMON, M.; GARG; M. Dengue, Zika and Chikungunya: Emerging Arboviruses in the New World. **Western Journal of Emergency Medicine**, v. 17, n. 6, p. 671-679, 2016.

PAUPY, C.; KASSA, F.; CARON, M.; NKOGHEÂ, D.; LEROY, E. M. A chikungunya outbreak associated with the vector *Aedes albopictus* in remote villages of gabon. **Vector Borne and Zoonotic Diseases**, v.12, p.167-169, 2012.

PAVELA, R.; Essential oils for the development of eco-friendly mosquito larvicides:A review. **Industrial Crops and Products**, n. 76, p. 174–187, 2015.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**. Tradução da 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PEANA, A. T.; D'AQUILA, P. S.; PANIN, F.; SERRA, G.; PIPPIA, P.; MORETTI, M. D. L. Anti-inflammatory activity of linalool and linalyl acetate constituents of essential oils. **Phytomedicine**, v. 9, n. 8, p. 721-726, 2002.

PEPERIDOU, A.; KAPOUKRANIDOU, D.; KONTOGIORGIS, C.; HADJIPAVLOU-LITINA, D. Multitarget Molecular Hybrids of Cinnamic Acids. **Molecules**, v. 19, p. 20197-20226, 2014.

PEPERIDOU, A.; PONTIKI, E.; HADJIPAVLOU-LITINA, D.; VOULGARI, E.; AVGOUSTAKIS, K. Multifunctional Cinnamic Acid Derivatives. **Molecules**, v. 22, n. 8, 1247, 2017.

PEREIRA, A. I. S.; PEREIRA, A. G. S.; LOPES SOBRINHO, O. P.; CANTANHEDE, E. K. P.; SIQUEIRA, L. F. S. Antimicrobial activity in fighting mosquito larvae *Aedes aegypti*: Homogenization of essential oils of linalool and eugenol. **Educación Química**, v. 25, n. 4, p. 446-449, 2014.

PEREZ-ALVAREZ, V.; BOBADILLA, R. A.; MURIEL, P. Structure-hepatoprotective activity relationship of 3,4-dihydroxycinnamic acid (caffeic acid) derivatives. **Journal of Applied Toxicology**, v. 21, n. 6, p. 527-531, 2001.

PEREZ-CASTILLO, Y.; LIMA, T. C.; FERREIRA, A. R.; SILVA, C. R.; CAMPOS, R. S.; NETO, J. B. A.; MAGALHÃES, H. I. F.; CAVALCANTI, B. C.; JÚNIOR, H. V. N.; DE SOUSA, D. P. Bioactivity and Molecular Docking Studies of Derivatives from Cinnamic and Benzoic Acids. **BioMed Research International**, v. e6345429, n. 2020, 2020.

PESSOA, V. E. M.; SILVEIRA, D. A.; CAVALCANTE, I. L. R.; FLORINDO, M. I. G. *Aedes albopictus* no Brasil: aspectos ecológicos e riscos de transmissão da dengue. **Entompotropica**, v. 28, n. 2, p. 75-86, 2013.

PETTERSEN, E. F.; GODDARD, T. D.; HUANG, C. C.; COUCH, G. S.; GREENBLATT, D. M.; MENG, E. C.; FERRIN, T. E. UCSF Chimera--a Visualization System for Exploratory Research and Analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 25, n. 13, p. 1605–1612, 2004.

PIERMARINI, P. M.; AKUMA, D. C.; CROW, J. C.; JAMIL, T. L.; KERKHOFF, W. G.; VIEL, K. C. M. F.; GILLEN, C. M. Differential expression of putative sodium-dependent cation-chloride cotransporters in *Aedes aegypti*. **Comparative Biochemistry and Physiology, Part A**, v. 214, p. 40-49, 2017.

PINZI, L.; LHERBET, C.; BALTAS, M.; PELLATI, F.; RASTELLI, G. In silico repositioning of cannabigerol as a novel inhibitor of the enoyl acyl carrier protein (ACP) reductase. **Molecules**, v. 24, n. 14, 2567, 2019.

PINZI, L.; RASTELLI, G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, 4331, 2019.

PORTAL ANVISA, 2015 - Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+-noticias+anos/2015/anvisa+registra+primeira+vacina+contra+dengue+no+brasil > Acesso em julho de 2019.

PRAKASH, S.; MAJI, D.; SAMANTA, S.; SINHA, R.K. Design, Synthesis and Antidiabetic, Cardiomyopathy Studies of Cinnamic Acid-Amino Acid Hybrid Analogs. **Medicinal Chemistry**, v. 4, n. 2, p. 345-350, 2014.

PRAKASH, B.; SINGH, P.; MISHRA, P. K.; DUBEY, N. K. Safety assessment of *Zanthoxylum alatum* Roxb. essential oil, its antifungal, antiaflatoxin, antioxidant activity

and efficacy as antimicrobial in preservation of *Piper nigrum* L. fruits. **International Journal of Food Microbiology**, v. 153, n. 1-2, p. 183-191, 2012.

PONTIKI, E.; HADJIPAVLOU-LITINA, D.; LITINAS, K.; GEROMICHALOS, G. Novel Cinnamic Acid Derivatives as Antioxidant and Anticancer Agents: Design, Synthesis and Modeling Studies. **Molecules**, v. 19, n. 7, p. 9655-9674, 2014.

PONTUAL, E. V.; SANTOS, N. D. L.; DE MOURA, M. C.; COELHO, L. C. B. B.; NAVARRO, D. M. A. F.; NAPOLEÃO, T. H.; PAIVA, P. M. G. Trypsin inhibitor from *Moringa oleifera* flowers interferes with survival and development of *Aedes aegypti* larvae and kills bacteria inhabitant of larvae midgut. **Parasitology Research**, v. 113, n. 2, p. 727–733, 2014.

QUACPAC. OpenEye Scientific Software, Santa Fe, NM. http://www.eyesopen.com (acessado: Outubro, 2021).

QUEIROGA, R. C. R. E.; NETA, M. T. S. L.; SANDES, R. D. D.; NARAIN, N.; GALVÃO, M. S.; MARUGA, M. S.; COSTA, R. G. An Insight in Key Volatile Compounds in Goat Milk Based on their Odor Active Values. **Journal of Food Science and Nutrition Research**, 2019.

RAMAR, M.; PAULRAJ, M. G.; M.; IGNACIMUTHU, S. Preliminary screening of plant essential oils against larvae of *Culex quinquefasciatus* Say (Diptera: Culicidae). **African Journal of Biotechnology**, v. 12, n. 46, 2013.

RAMOS-CASTAÑEDA, J.; DOS SANTOS, F. B.; MARTÕÂNEZ-VEJA, R.; DE ARAUJO, J. M. G.; JOINT, G.; SARTI, E. Dengue in Latin America: Systematic Review of Molecular Epidemiological Trends. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 1, e0005224, 2017.

RAMSAY, R. R.; POPOVIC-NIKOLIC, M. R.; NIKOLIC, K.; ULIASSI, E.; BOLOGNESI, M. L. A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases. Clinical and Translational Medicine, v. 7, n. 3, p. 1-14, 2018.

REYES-SOLIS, G. C.; SAAVEDRA-RODRIGUEZ, K.; SUAREZ, A. F.; BLACK IV, W. C. QTL Mapping of Genome Regions Controlling Temephos Resistance in Larvae of the Mosquito *Aedes aegypti*. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 10, e3177, 2014.

RICO-HESSE, R. Dengue virus virulence and transmission determinants. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, v. 338, p. 45-55, 2010.

RODRIGUES, M. P.; TOMAZ, D. C.; DE SOUZA, L. A.; ONOFRE, T. S.; DE MENEZES, W. A.; ALMEIDA-SILVA, J.; SUAREZ-FONTES, A. M.; DE ALMEIDA,

M. R.; DA SILVA, A. M.; BRESSAN, G. C.; VANNIER-SANTOS, M. A.; FIETTO, J. L. R.; TEIXEIRA, R. R. Synthesis of Cinnamic Acid Derivatives and Leishmanicidal Activity against Leishmania Braziliensis. European Journal of Medicinal Chemistry, v. 183, p. 1–14, 2019.

RODRIGUEZ, S.D.; DRAKE, L.L.; PRICE, D.P; HAMMOND, J.I.; HANSEN, I.A. The Efficacy of Some Commercially Available Insect Repellents for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). **Journal of Insect Science**. v. 15, n. 1, p. 1-5, 2015.

RODRIGUEZ-BARRAQUER, I.; CORDEIRO, M. T.; BRAGA, C.; DE SOUZA, W. V.; MARQUES, E. T.; CUMMINGS, D. A. From re-emergence to hyperendemicity: the natural history of the dengue epidemic in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 1, p. e935, 2011.

ROMANO, C. M.; DE MATOS, A. M.; ARAÚJO, E. S. A.; VILLAS-BOAS, L. S.; DA SILVA, W. C.; OLIVEIRA, O. M. N. P. F.; CARVALHO, K. I.; DE SOUZA, A. C. M.; RODRIGUES, C. L.; LEVI, J. E.; KALLAS, E. G.; PANNUTI, C. S. Characterization of Dengue Virus Type 2: New Insights on the 2010 Brazilian Epidemic. **PLoSNE**, v. 5, n. 7, p. e11811, 2010.

ROSSI, R. A.; PIERINI, A. B.; PEÑÉÑORY, A. B. Nucleophilic substitution reactions by electron transfer. **American Chemical Society**, v. 103, n. 1, p. 71-167, 2003.

RUSSELL, J. R.; HUANG, J.; ANAND, P.; KUCERA, K.; SANDOVAL, A. G.; DANTZLER, K. W.; HICKMAN, D.; JEE, J.; KIMOVEC, F. M.; KOPPSTEIN, D.; MARKS, D. H.; MITTERMILLER, P. A.; NÚÑEZ, S. J.; SANTIAGO, M.; TOWNES, M. A.; VISHNEVETSKY, M.; WILLIAMS, N. E.; VARGAS, M. P. N.; BOULANGER, L.-A.; BASCOM-SLACK, C.; STROBEL, S. A. Biodegradation of Polyester Polyurethane by Endophytic Fungi. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 77, n. 17, p. 6076–6084, 2011.

RUWIZHI, N.; ADERIBIGBE, B. A. Cinnamic Acid Derivatives and Their Biological Efficacy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 16, 5712, 2020.

SÁ, R. C. S.; ANDRADE, L. N.; DE OLIVEIRA, R. R. B.; DE SOUSA, D. P. A review on anti-inflammatory activity of phenylpropanoids found in essential oils. **Molecules**, v. 19, n. 2, p. 1459-1480, 2014.

SAAVEDRA, L. M.; RUIZ, D.; ROMANELLI, G. P.; DUCHOWICZ, P. R. Quantitative Structure–Antifungal Activity Relationships for cinnamate derivatives. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 122, p. 521-527, 2015.

SAAVEDRA-RODRIGUEZ, K.; STRODE, C.; FLORES, A. E.; GARCIA-LUNA, S.; REYES-SOLIS, G.; RANSON, H.; HEMINGWAY, J.; BLACK IV, W. C. Differential transcription profiles in *Aedes aegypti* detoxification genes after temephos selection. **Insect Molecular Biology**, v. 23, n. 2, p. 199-215, 2014.

SABINO, E. C.; LOUREIRO, P.; LOPES, M. E.; CAPUANI, L.; MCCLURE, C.; CHOWDHURY, D.; DI-LORENZO-OLIVEIRA, C.; OLIVEIRA, L. C.; LINNEN, J. M.; LEE, T.-H.; GONÇALEZ, T.; BRAMBILLA, D.; KLEINMAN, S.; BUSCH, M. P.; CUSTER, B. Transfusion-Transmitted Dengue and Associated Clinical Symptoms During the 2012 Epidemic in Brazil. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 213, n. 5, p. 694-702, 2015.

SALMAS, R. E.; SEEMAN, P.; AKSOYDAN, B.; EROL, I.; KANTARCIOGLU, I.; STEIN, M.; YURTSEVER, M. DURDAGI, S. Analysis of the Glutamate Agonist LY404,039 Binding to Nonstatic Dopamine Receptor D2 Dimer Structures and Consensus Docking. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 8, n. 6, p. 1404-1415, 2017.

SAMARASEKERA, R.; WEERASINGHE, I. S.; HEMALAL, K. D. P. Insecticidal activity of menthol derivatives against mosquitoes. **Pest Management Science**, v. 64, n. 3, p. 290-295, 2008.

SANDERSON, J. T.; CLABAULT, H.; PATTON, C.; LASSALLE-CLAUX, G.; JEAN-FRANÇOIS, J.; PARÉ, A. F.; HÉBERT, M. J.; SURETTE, M. E.; TOUAIBIA, M. Antiproliferative, antiandrogenic and cytotoxic effects of novel caffeic acid derivatives in LNCaP human androgen-dependent prostate cancer cells. **Bioorganic & Medical Chemistry**, v. 21, n. 22, p. 7182–7193, 2013.

SANTOS, E. A.; CARVALHO, C. M.; COSTA, A. L. S.; CONCEIÇÃO, A. S.; MOURA, F. B. P.; SANTANA, A. E. G. Bioactivity Evaluation of Plant Extracts Used in Indigenous Medicine against the Snail, *Biomphalaria glabrata*, and the Larvae of *Aedes aegypti*. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 1, n. 1, p. 1-9, 2012.

SANTOS, S. R. L.; MELO, M. A.; CARDOSO, A. V.; SANTOS, R. L. C.; DE SOUSA, D. P.; CAVALCANTI, S. C. H. Structure–activity relationships of larvicidal monoterpenes and derivatives against *Aedes aegypti* Linn. **Chemosphere**, v. 84, n. 1, p. 150-153, 2011.

SANTOS, S. R. L.; SILVA, V. B.; MELO, M. A.; BARBOSA, J. D. F.; SANTOS, R. L. C.; DE SOUSA, D. P.; CAVALCANTI, S. C. H. Toxic Effects on and Structure-Toxicity

Relationships of Phenylpropanoids, Terpenes, and Related Compounds in *Aedes aegypti* Larvae. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v. 10, n. 10, p. 1049-1054, 2010.

SCHAFFNER, F.; MATHIS, A. Dengue and dengue vectors in the WHO European region: past, present, and scenarios for the future. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 12, p. 1271–1280, 2014.

SCHENK, S.; WESTON, J.; ANDERS, E. Density functional investigation of the Mitsunobu reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 36, p. 12566-12576, 2005.

SCHMIDT, E.; BAIL, S.; FRIEDL, S.M.; JIROVETZ, L.; BUCHBAUER, G.; WANNER, J.; DENKOVA, Z.; SLAVCHEV, A.; STOYANOVA, A.; GEISSLER, M. Antimicrobial activities of single aroma compounds. **Natural Product Communications**, v. 5, n. 9, p. 1365–1368, 2010.

SCOTT, T. W.; TAKKEN, W. Feeding strategies of anthropophilic mosquitoes result in increased risk of pathogen transmission. **Trends in Parasitology**, v. 28, n. 3, p. 114–121, 2012.

SCOTTI, L.; MENDONÇA JÚNIOR, F. J. B.; ISHIKI, H. M.; RIBEIRO, F. F.; SIGLA, R. K.; BARBOSA FILHO, J. M.; DA SILVA, M. S.; SCOTTI, M. T. Docking Studies for Multi-Target Drugs. **Current Drug Targets**, v. 18, n. 5, p. 592-604, 2017.

SCHULTZ, T. W.; DIDERICH, R.; KUSEVA, C. D.; MEKENYAN, O. G. The OECD QSAR Toolbox Starts Its Second Decade. In: Nicolotti O, editor. **Computational Toxicology: Methods and Protocols**. New York, NY: Springer; 2018. pp. 55–77.

SECRETÁRIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE (SVS). Aspectos Clínicos da Infecção pelo Vírus da Dengue. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/kitdengue/aspectosclinicos/livreto_aspectosclinicos.pdf>. Acesso em agosto de 2019.

SELMI, S.; RTIBI, K.; GRAMI, D.; SEBAI, H.; MARZOUKI, L. Malathion, an organophosphate insecticide, provokes metabolic, histopathologic and molecular disorders in liver and kidney in prepubertal male mice. **Toxicology Report**s, v. 5, p. 189-195, 2018.

SEO, S.-M.; PARK, H.-M.; PARK, I.-K. Larvicidal Activity of Ajowan (*Trachyspermum ammi*) and Peru Balsam (*Myroxylon pereira*) Oils and Blends of Their Constituents against Mosquito, *Aedes aegypti*, Acute Toxicity on Water Flea, *Daphnia magna*, and Aqueous Residue. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 60, n. 23, p. 5909-5914, 2012.

SHANNON, P.; MARKIEL, A.; OZIER, O.; BALIGA, N. S.; WANG, J. T.; RAMAGE, D.; AMIN, N.; SCHWIKOWSKI, B.; IDEKER, T. Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks. **Genome Research**, v. 13, n.11, p. 2498-2504, 2003.

SHARMA, P. Cinnamic acid derivatives: a new chapter of various pharmacological activities. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 3, n. 2, 403–423, 2011.

SHARP, T. M.; MACKAY, A. J.; SANTIAGO, G. A.; HUNSPERGER, E.; NILLES, E. J.; PEREZ-PADILLA, J.; TIKOMAIDRAUBUTA, K. S.; COLON, C.; AMADOR, M.; CHEN, T.-H.; LALITA, P.; MUÑOZ-JORDÁN, J. L.; BARRERA, R.; LANGIDRIK, J.; TOMASHEK, K. M. Characteristics of a Dengue Outbreak in a Remote Pacific Island Chain – Republic of the Marshall Islands, 2011–2012. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, e108445, 2014.

SHI, H.; WANG, Y.; HUA, R. Acid-catalyzed carboxylic acid esterification and ester hydrolysis mechanism: acylium ion as a sharing active intermediate via a spontaneous trimolecular reaction based on density functional theory calculation and supported by electrospray ionization-massespectrometry. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 17, n. 45, p. 30279-30291, 2015.

SILVA, S. L. C.; GUALBERTO, S. A.; CARVALHO, K. S.; FRIES, D. D. Avaliação da atividade larvicida de extratos obtidos do caule de Croton linearifolius Mull. Arg. (Euphorbiaceae) sobre larvas de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae). **Biotemas**, v. 27, n.2, p. 79-85, 2014.

SILVA, J. S.; MARIANO, Z. F.; SCOPEL, I. Influência do clima urbano na proliferação do mosquito *Aedes aegypti* em Jataí (GO) na perspectiva da geografia médica. **Revista Hygeia**, v. 2, n. 5, p. 33-49, 2007.

SILVA-ALVES, C. B. D.; ANJOS, J. V.; CAVALCANTE, N. N. M.; SANTOS, K. N. G.; NAVARRO, M. A. F. D.; SRIVASTAVA, R. M. Larvicidal isoxazoles: synthesis and their effective susceptibility towards *Aedes aegypti* larvae. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 4, p. 940–947, 2013.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7. ed. São Paulo: LTC Livros Técnicos e Científicos, 2007.

SIMAS, N. K.; LIMA, E. C.; CONCEIÇÃO, S. R.; KUSTER, R. M. DE OLIVEIRA FILHO, A. M. PRODUTOS NATURAIS PARA O CONTROLE DA TRANSMISSÃO DA DENGUE – ATIVIDADE LARVICIDA DE *Myroxylon balsamum* (ÓLEO

VERMELHO) E DE TERPENÓIDES E FENILPROPANÓIDES. **Química Nova**, v. 27, n. 1, p. 46-49, 2004.

SIMMONS, C. P.; FARRAR, J. J.; CHAU, N. V. V.; WILLS, B. Dengue. **The New England Journal of Medicine**, v. 366, p. 1423-1432, 2012.

SIMOY, M. I.; SIMOY, M. V.; CANZIANI, G. A. The effect of temperature on the population dynamics of *Aedes aegypti*. **Ecological Modelling**, v. 314, p. 100-110, 2015.

SINGH, G.; MAURYA, S.; DELAMPASONA, M. P.; CATALAN, C. A. A comparison of chemical, antioxidant and antimicrobial studies of cinnamon leaf and bark volatile oils, oleoresins and their constituents. **Food and Chemical Toxicology**, v. 45, n. 9, p. 1650–1661, 2007.

SINGHI, S.; KISSOON, N.; BANSAL, A. Dengue e dengue hemorrágico: aspectos do manejo na unidade de terapia intensiva. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 2, p. S22-S35, 2007.

SIQUEIRA JÚNIOR, J. B.; MARTELLI, C. M. T.; COELHO, G. E.; SIMPLÍCIO, A. C. R.; HATCH, D. L. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981–2002. **Emerging Infectious Diseases**, v. 11, n. 1, p. 48-53, 2005.

SIVAN, A.; SHRIRAM, A. N.; SUGUNAN, A. P.; ANWESH, M.; MURUGANANDAM, N.; KARTIK, C.; VIJAYACHARI, P. Natural transmission of dengue virus serotype 3 by *Aedes albopictus* (Skuse) during an outbreak in Havelock Island: Entomological characteristics. **Acta Tropica**, v.156, p.122-129, 2016.

SOLIMAN, E. A.; ELKATORY, M. R.; HASHEMB, A. I.; IBRAHIM, H. S. Synthesis and performance of maleic anhydride copolymers with alkyl linoleate or tetra-esters as pour point depressants for waxy crude oil. Fuel, v. 211, p. 535-547, 2018.

SONG, C. M.; LIM, S. J.; TONG, J. C. Recent advances in computer-aided drug design. **Briefing in Bioinformatics**, v. 10, n. 5, p. 579–591, 2009.

SOVA, M.; PERDIH, A.; KOTNIK, M.; KRISTAN, K.; RIZNER, T. L.; SOLMAJER, T.; GOBEC, S. Flavonoids and cinnamic acid esters as inhibitors of fungal 17b-hydroxysteroid dehydrogenase: A synthesis, QSAR and modelling study. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.14, n. 22, p. 7404 – 7418, 2006.

SOVA, M. Antioxidant and Antimicrobial Activities of Cinnamic Acid Derivatives. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v.12, n. 8, p. 749 – 767, 2012.

SPARK, T. C.; CROUSE, G. D.; BENKO, Z.; DEMETER, D.; GIAMPIETRO, N. C.; LAMBERT, W.; BROWN, A. V. The spinosyns, spinosad, spinetoram, and synthetic spinosyn mimics - discovery, exploration, and evolution of a natural product chemistry

and the impact of computational tools. Pest Management Science, v. 77, n. 8, p. 3637-3649, 2020.

STEELE, J. H.; BOZOR, M. X.; BOYCE, G. R. Transmutation of Scent: An Evaluation of the Synthesis of Methyl Cinnamate, a Commercial Fragrance, via a Fischer Esterification for the Second-Year Organic Laboratory. **Journal of Chemical Education**, 2020.

SUNDARAVADIVELAN, C.; PADMANABHAN, M. N. Effect of mycosynthesized silver nanoparticles from filtrate of *Trichoderma harzianum* against larvae and pupa of dengue vector *Aedes aegypti* L. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 21, n. 6, p. 4624–4633, 2014.

SUTTHANONT, N.; CHOOCHOTE, W.; TUETUN, B.; JUNKUM, A.; JITPAKDI, A.; CHAITHONG, U.; RIYONG, D.; PITASAWAT, B. Chemical composition and larvicidal activity of edible plant-derived essential oils against the pyrethroid-susceptible and -resistant strains of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Journal of Vector Ecology**, v. 35, n. 1, p. 106-115, 2010.

SWAMY, K. C. K.; KUMAR, N. N. B.; BALAMARAN, E.; KUMAR, K. V. P. P. Mitsunobu and related reactions: advances and applications. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 6, p. 2551-2651, 2009.

SYMINGTON, S. B.; CLARK, J. M. Action of deltamethrin on N-type (Cav2.2) voltage-sensitive calcium channels in rat brain. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 82, n. 1, p. 1–15, 2005.

SZWAJGIER, D.; BARANOWSKA-WÓJCIK, E.; BOROWIEC, K. Phenolic acids exert anticholinesterase and cognition-improving effects. **Current Alzheimer Research**, v. 15. n. 6, p. 531-543, 2017.

SZWAJGIER, D.; BOROWIEC, K.; PUSTELNIAK, K. The Neuroprotective Effects of Phenolic Acids: Molecular Mechanism of Action. **Nutrients**, v. 9, n. 5, 477, 2017.

TAKAO, K.; TODA, K.; SAITO, T.; SUGITA, Y. Synthesis of Amide and Ester Derivatives of Cinnamic Acid and Its Analogs: Evaluation of Their Free Radical Scavenging and Monoamine Oxidase and Cholinesterase Inhibitory Activities. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 65, n. 11, p. 1020-1027, 2017.

TAKEDA, Y.; TANIGAWA, N.; SUNGHWA, F.; NINOMIYA, M.; HAGIWARA, M.; MATSUSHITA, K; KOKETSU, M. Morroniside cinnamic acid conjugate as an anti-inflammatory agent. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 16, p. 4855-4857, 2010.

TAMBURINI, D.; DYER, J.; BONADUCE, I. The characterisation of shellac resin by fow injection and liquid chromatography coupled with electrospray ionisation and mass spectrometry. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 14784, 2017.

TANG, L.; GUO, Y.; ZENG, Z.; XUE, W. Heat Capacity, Density, Vapor Pressure, and Enthalpy of Vaporization of Propyl Cinnamate. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 66, n. 8, p. 3072-3079, 2021.

TARIQ, K. A.; CHISHTI, M. Z.; AHMAD, F.; SHAWL, A. S. Anthelmintic activity of extracts of Artemisia absinthium against ovine nematodes. Veterinary Parasitology, v. 160, n. 1-2, p. 83-88, 2009.

TAUIL, P. L. Urbanização e ecologia do dengue. **Caderno de Saúde Pública**, v. 17, p. 99-102, 2001.

TAUIL, P. L. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 18, n. 3, p. 867-871, 2002.

TAUIL, P. L. Aspectos críticos do controle da febre amarela no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 3, p. 555-558, 2010.

TEDJOU, A. N.; KAMGANG, B.; YOUGANG, A. P.; NJIOKOU, F.; WONDJI, C. S. Update on the geographical distribution and prevalence of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae), two major arbovirus vectors in Cameroon. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 3, p. 1-18, 2019.

TEIXEIRA, C.; VENTURA, C.; GOMES, J. R. B.; GOMES, P.; MARTINS, F. Cinnamic Derivatives as Antitubercular Agents: Characterization by Quantitative Structure-Activity Relationship Studies. **Molecules**, v. 25, p. 456, 2020.

TEIXEIRA, M. G.; ANDRADE, A. M. S.; COSTA, M. C. N.; CASTRO, J. S. M.; OLIVEIRA, F. L. S.; GOES, C. S. B.; MAIA, M.; SANTANA, E. B.; NUNES, B.T. D.; VASCONCELOS, P. F. C. East/Central/South African Genotype Chikungunya Virus, Brazil, 2014. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 5, p. 906-907, 2015.

TEIXEIRA, M. G.; COSTA, M. C. N.; DE OLIVEIRA, W. K.; NUNES, M. L.; RODRIGUES, L. C. The Epidemic of Zika Virus - Related Microcephaly in Brazil: Detection, Control, Etiology, and Future Scenarios. **American Journal of Public Health**, v. 106, n. 4, p. 601-605, 2016.

TEIXEIRA, M. G.; COSTA, M. C. N.; BARRETO, F.; BARRETO, M. L. Dengue: twenty-five years since reermengence in Brazil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 25, n. 1, 2009.

TERHZAZ, S.; CABRERO, P.; BRINZER, R. A.; HALBERG, K. A.; DOW, J. A. T.; DAVIES, S-A. A novel role of *Drosophila* cytochrome P450-4e3 in permethrin insecticide tolerance. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, v. 67, p. 38-46, 2015.

THAÇI, D.; WEISENSEEL, P.; PHILIPP, S.; ROSENBACH, T.; ROTTERDAM, S.; AUGUSTIN, M.; NEUREITHER, M.; REICH, K. Efficacy and safety of fumaric acid esters in patients with psoriasis on medication for comorbid conditions – a retrospective evaluation (FACTS). **JDDG: Journal Der Deutschen Dermtologischen Gesellschaft**, v. 11, n. 5, p. 429-435, 2013.

THOMAS, M. B. Biological control of human disease vectors: a perspective on challenges and opportunities. **BioControl**, v. 63, n. 1, p. 61-69, 2018.

TIWARY, M.; NAIK, S. N.; TEWARY, D. K.; MITTAL, P. K.; YADAV, S. Chemical composition and larvicidal activities of the essential oil of *Zanthoxylum armatum* DC (Rutaceae) against three mosquito vectors. **Journal of Vector Borne Diseases**, v. 44, n. 3, p. 198–204, 2007.

TRINDADE, F. T. T. **Avaliação do potencial larvicida de Garcinia gardneriana (Bacuri) e sua relação com características do Habitat larval de Anopheles darlingi (Diptera: Culicidae) em laboratório**. Dissertação (Biologia Experimental) – Universidade Federal de Rondônia. Porto Velho – RO, 2012.

TSAO, Y.-Y. T.; WOOLEY, K. L. Synthetic, Functional Thymidine-Derived Polydeoxyribonucleotide Analogues from a Six-Membered Cyclic Phosphoester. **Journal of the American Chemical Society**, v. 139, p. 5467−5473, 2017.

TURKEZ, H.; DA NÓBREGA, F. R.; OZDEMIR, O.; BEZERRA FILHO, C. S. M.; DE ALMEIDA, R. N.; TEJERA, E.; CASTILLO, Y. P.; DE SOUSA, D. P. NFBTA: A Potent Cytotoxic Agent against Glioblastoma. **Molecules**, v. 24, n. 13, 2411, 2019.

UNLU; A. E.; ARIKAWA, A.; TAKAÇ, S. Use of deep eutectic solvents as catalyst: A mini-review. **Green Processing and Synthesis**, v. 8, n. 1, p. 355-372, 2019.

UNLU, I.; FARAJOLLAHI, A.; HEALY, S. P.; CREPEAU, T.; BARTLETT-HEALY, K.; WILLIGES, E.; STRICKMAN, D.; CLARK, G. G.; GAUGLER, R.; FONSECA, D. M. Area-wide management of *Aedes albopictus*: choice of study sites based on geospatial characteristics, socioeconomic factors and mosquito populations†. **Pest Management Science**, v. 67, n. 8, p. 965–974, 2011.

UTCHARIYAKIAT, I.; SURASSMO, S.; JATURANPINYO, M.; KHUNTAYAPORN, P.; CHOMNAWANG, M. T. Efficacy of cinnamon bark oil and cinnamaldehyde on anti-

multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and the synergistic effects in combination with other antimicrobial agents. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 16, n. 158, p. 1-7, 2016.

VAFAEEZADEH, M.; FATTAHI, A. DFT investigations for "Fischer" esterification mechanism over silica-propyl-SO3H catalyst: is the reaction reversible? **Computational & Theoretical Chemistry**, v. 1071, p. 27-32, 2015.

VASCONCELOS, P. F. C. Febre amarela. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 2, p. 275-293, 2003.

VASCONCELOS, P. F. C. Doença pelo vírus Zika: um novo problema emergente nas Américas?. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 6, n. 2, p. 9-10, 2015.

VASILAKIS, N. The third international conference on dengue and dengue haemorrhagic fever. Bangkok – Tailândia, october, 2013.

VERGAELEN, M.; VERBRAEKEN, B.; GUYSE, J. F. R. V.; PODEVYN, A.; TIGRINE, A.; DE LA ROSA, V. R.; MONNERY, B. D.; HOOGENBOOM, R. Ethyl acetate as solvent for the synthesis of poly(2-ethyl-2-oxazoline). **Green Chemistry**, v. 5, 10.1039, 2020.

VERVERIDIS, F.; TRANTAS, E.; DOUGLAS, C.; VOLLMER, G.; KRETZSCHMAR, G.; PANOPOULOS, N. Biotechnology of flavonoids and other phenylpropanoid-derived natural products. Part I: chemical diversity, impacts on plant biology and human health. **Biotechnology Journal**, v. 2, n. 10, p. 1214–1234, 2007.

VIANA, D. V.; IGNOTTI, E. A ocorrência da dengue e variações meteorológicas no Brasil: revisão sistemática. Revista Brasileira Epidemiológica, v. 16, n. 2, p. 240-256, 2013.

VIEGAS JÚNIOR., C.; BOLZANI, V. S. e BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Revista Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 326-337, 2006.

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

WANG, G.; LI, Z.; LI, C.; ZHANG, S. Cobalt catalyzed synthesis of α, *β*-unsaturated esters from esters and alcohols via mild O_2-interrupted hydrogen borrowing. **Journal of Catalysis**, v. 368, p. 228–236, 2018.

WANG, J.; MORIN, P.; WANG, W.; KOLLMAN, P. A. Use of MM-PBSA in Reproducing the Binding Free Energies to HIV-1 RT of TIBO Derivatives and Predicting the Binding Mode to HIV-1 RT of Efavirenz by Docking and MM-PBSA. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 22, p. 5221–5230, 2001.

WANG, L.; WANG, Y.; LIU, C.; LEI, A. CO/C-H as an Acylating Reagent: A Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidative Carbonylative Esterification of Alcohols. **Angewandte Chemie**, v. 126, p. 5763–5767, 2014.

WANG, R.; WANG, R.; YANG, B. Extraction of essential oils from five cinnamon leaves and identification of their volatile compound compositions. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 10, n. 2, p. 289–292, 2009.

WANG, S. R.; YANG, W.; FAN, Y.; DEHAEN, W.; LI, Y.; LI, H.; WANG, W.; ZHENG, Q.; HUAI, Q. Design and Synthesis of the Novel Oleanolic Acid-Cinnamic Acid Ester Derivatives and Glycyrrhetinic Acid-Cinnamic Acid Ester Derivatives with Cytotoxic Properties. **Bioorganic Chemistry**, v. 88, p. 1–15, 2019.

WATERHOUSE, A.; BERTONI, M.; BIENERT, S.; STUDER, G.; TAURIELLO, G.; GUMIENNY, R.; HEER, F. T.; DE BEER, T. A. P.; REMPFER, C.; BORDOLI, L.; LEPORE, R.; SCHWEDE, T. SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes. **Nucleic Acids Research**, v. 46, n. W1, p. W296–W303, 2018.

WEAVER, S. C.; FORRESTER, N. Chikungunya: Evolutionary history and recent epidemic spread. **Antiviral Research**, v. 20, p. 32-39, 2015.

WEI, X.; KOO, I.; KIM, S.; ZHANG, X. Compound identification in GC-MS by simultaneously evaluating the mass spectrum and retention index. **The Analyst**, v. 139, n. 10, p, 2507-2514, 2014.

WHO, 2005. Guidelines for laboratory and field testing of mosquito larvicides. WHO Technical Reports Series. World Health Organization: Geneva, 2005.

WHO, 2015. Chikungunya. World Health Organization, Media Centre, Fact sheet n. 327, Avaliado em: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/es (acessado: Dezembro, 2018).

WHO, 2012. Global strategy for dengue prevention and control 2012–2020. World Health Organization, Avaliado em: http://www.who.int/about/licensing/copyright form/en/index.html (acessado: Dezembro, 2018).

WHO - World Health Organization. Guidelines for Efficacy testing of Spatial repellents. Control of neglected tropical diseases. Who pesticide evaluation scheme. WHO/CDS/CPC/ MAL/13.12., Geneva, pp. 58, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Pesticide and Their Application. For the Control of Vectors and Pests of Public Health Importance. Geneva, Switzerland. WHO/CDS/NTD/WHOPES/GCDPP/2006.1

WIESNER, J.; MITSCH, A.; WIÛNER, P.; JOMAA, H.; SCHLITZER, M. Structure-Activity Relationships of Novel Anti-Malarial Agents. Part 2: Cinnamic Acid Derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 11, n. 3, p. 423-424, 2001.

WU, E. L.; CHENG, X.; JO, S.; RUI, H.; SONG, K. C.; DÁVILA-CONTRERAS, E. M.; QI, Y.; LEE, J.; MONJE-GALVAN, V.; VENABLE, R. M.; KLAUDA, J. B.; IM, W. CHARMM-GUI Membrane Builder toward realistic biological membrane simulations. **Journal of Computational Chemistry**, v. 35, n. 27, p. 1997–2004, 2014.

WU, X.; HONG, H.; YUE, J.; WU, Y.; LI, X.; JIANG, L.; Li, L.; Li, Q.; GAO, G.; YANG, X. Inhibitory effect of small interfering RNA on dengue virus replication in mosquito cells. **Virology Journal**, v. 7:270, 2010.

WU, P.; YU, X.; WANG, P.; CHENG, G. Arbovirus lifecycle in mosquito: acquisition, propagation and transmission. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v. 21, 2019.

XIANG, X.-F.; LAN, Y.-B.; GAO, X.-T.; XIE, H.; AN, Z.-Y.; LV, Z.-H.; SHI-YIN, DUAN, C.-Q.; WU, G.-F. Characterization of odor-active compounds in the head, heart, and tail fractions of freshly distilled spirit from Spine grape (*Vitis davidii* Foex) wine by gas chromatography-olfactometry and gas chromatography-mass spectrometry. Food Research International, v. 137, 109388, 2020.

YABE, T.; HIRAHARA, H.; HARADA, N.; ITO, N.; NAGAL, T.; SANGI, T.; YAMADA, H. Ferulic acid induces neural progenitor cell proliferation in vitro and in vivo. **Neuroscience**, v. 165, n. 2, p. 515–524, 2010.

YADAV, G. D.; MUJEEBUR RAHUMAN, M. S. M. Synthesis of fragrance and flavour grade esters: activities of different ion exchange resins and kinetic studies. **Clean Technologies and Environmental Policy**, v. 5, p.128–135, 2003.

YANG, B-Y.; GULINAZI, Y.; DU, Y.; NING, C-C.; CHENG, Y-L.; SHAN, W-W.; LUO, X-Z.; ZHANG, H-W.; ZHU, Q.; MA, F-H.; LIU, J.; SUN, L.; YU, M.; GUAN, J.; CHEN, X-J. Metformin plus megestrol acetate comparedwith megestrol acetate alone as fertility-sparingtreatment in patients with atypical endometrialhyperplasia and well-differentiated endometrialcancer: a randomised controlled trial. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, v. 127, n. 7, p. 848-857, 2020.

YILMAZ, S.; SOVA, M.; ERGÜN, S. Antimicrobial Activity of Trans - Cinnamic Acid and Commonly Used Antibiotics Against Important Fish Pathogens and Non -Pathogenic Isolates. **Journal of Applied Microbology**, v. 125, n. 6, p. 1714-1727, 2018.

YOON, B. H.; JUNG, J. W.; LEE, J. J.; CHO, Y. W.; JANG, C. G.; JIN, C.; OH, T. H.; RYU, J. H. Anxiolytic-like effects of sinapic acid in mice. **Life Sciences**, v. 81, n. 3, p. 234-240, 2007.

YOUSAF, A.; ZUHARAH, W. F. Lethal response of the dengue vectors to the plant extracts from family Anacardiaceae. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 5, n. 10, p. 812-818, 2015.

YU, X.; ZHU, Y.; XIAO, X.; WANG, P.; CHENG, G. Progress towards Understanding the Mosquito-Borne Virus Life Cycle. **Trends in Parasitology**, v. 35, n. 12, 2019.

ZANLUCA, C.; DE MELO, V. C. A.; MOSIMANN, A. L. P. ; DOS SANTOS, G. I. V.; DOS SANTOS, C. N. D.; LUZ, K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 4, p. 569-572, 2015.

ZHANG, R.; HU, J.; DENG, L.; LI, S.; CHEN, X.; LIU, F.; WANG, S.; ABDUL, K. S. M; BENG, H.; TAN, W. Aerosol Characteristics and Physico-Chemical Compatibility of Combivent® (Containing Salbutamol and Ipratropium Bromide) Mixed with Three Other Inhalants: Budesonide, Beclomethasone or N-Acetylcysteine. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 78, 10.3390, 2020.

ZHANG, W. X.; WANG, H.; CUI, H. R.; GUO, W. B.; ZHOU, F.; CAI, D.S.; XU, B.; JIA, X. H.; HUANG, X. M.; YANG, Y. Q.; CHEN, H. S.; QI, J. C.; WANG, P. L.; LEI, H. M. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Cinnamic Acid Derivatives with Synergetic Neuroprotection and Angiogenesis Effect. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 183, p. 1–16, 2019.

ZHOU, Y.; FENG, Q.; DI, F.; LIU, Q.; WANG, D.; CHEN, Y.; XIONG, L.; SONG, H.; LI, Y.; LI, Z. Synthesis and insecticidal activities of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives targeting calcium channel. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 17, p. 4968–4975, 2013.

ZHU, J.; ZHU, H.; KOBAMOTO, N.; YASUDA, M.; TAWATA, S. Fungitoxic and Phytotoxic Activities of Cinnamic Acid Esters and Amides. **Journal of Pesticide Science**, v. 25, n. 3, p. 263-266, 2000.

10. ANEXOS
10.1. ARTIGO PUBLICADO

molecules

MDPI

Article

Larvicidal Activity of Cinnamic Acid Derivatives: Investigating Alternative Products for *Aedes aegypti* L. Control

Marianna O. Araújo [1], Yunierkis Pérez-Castillo [2], Louise H. G. Oliveira [3], Fabíola C. Nunes [3] and Damião P. de Sousa [1,4,*]

[1] Post Graduation Program in Natural and Synthetic Bioactive Products, Federal University of Paraíba, João Pessoa 58051-900, Brazil; marianna.oliveira@ltf.ufpb.br
[2] Bio-Cheminformatics Research Group and Escuela de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Las Américas, Quito 170125, Ecuador; yunierkis.perez@udla.edu.ec
[3] Biotechnology Center, Federal University of Paraíba, João Pessoa 58051-900, Brazil; louiseguimaraes@outlook.com (L.H.G.O.); fabiola@cbiotec.ufpb.br (F.C.N.)
[4] Department of Pharmaceutical Sciences, Federal University of Paraíba, João Pessoa 58051-970, Brazil
* Correspondence: damiao_desousa@yahoo.com.br; Tel.: +55-833216-7347

Abstract: The mosquito *Aedes aegypti* transmits the virus that causes dengue, yellow fever, Zika and Chikungunya viruses, and in several regions of the planet represents a vector of great clinical importance. In terms of mortality and morbidity, infections caused by *Ae. aegypti* are among the most serious arthropod transmitted viral diseases. The present study investigated the larvicidal potential of seventeen cinnamic acid derivatives against fourth stage *Ae. aegypti* larvae. The larvicide assays were performed using larval mortality rates to determine lethal concentration (LC_{50}). Compounds containing the medium alkyl chains butyl cinnamate (**7**) and pentyl cinnamate (**8**) presented excellent larvicidal activity with LC_{50} values of around 0.21–0.17 mM, respectively. While among the derivatives with aryl substituents, the best LC_{50} result was 0.55 mM for benzyl cinnamate (**13**). The tested derivatives were natural compounds and in pharmacology and antiparasitic studies, many have been evaluated using biological models for environmental and toxicological safety. Molecular modeling analyses suggest that the larvicidal activity of these compounds might be due to a multi-target mechanism of action involving inhibition of a carbonic anhydrase (CA), a histone deacetylase (HDAC2), and two sodium-dependent cation-chloride co-transporters (CCC2 e CCC3).

Keywords: natural products; medicinal plants; mosquitoes; cinnamic ester; dengue; yellow fever; Zika; Chikungunya; larvicidal activity

check for updates

Citation: Araújo, M.O.; Pérez-Castillo, Y.; Oliveira, L.H.G.; Nunes, F.C.; de Sousa, D.P. Larvicidal Activity of Cinnamic Acid Derivatives: Investigating Alternative Products for *Aedes aegypti* L. Control. *Molecules* **2021**, *26*, 61. https://dx.doi.org/10.3390/molecules26010061

Academic Editor: Simone Carradori
Received: 21 November 2020
Accepted: 16 December 2020
Published: 24 December 2020

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

Arbovirus infections are caused by viruses transmitted to people through the bite of an infected arthropod, such as the mosquito. Dengue, yellow fever, Zika and Chikungunya are all transmitted by *Aedes aegypti* L., which is of great epidemiological importance as the main vector of arboviral infections in tropical and subtropical regions [1,2]. Of the above-mentioned diseases, dengue is the most prevalent, being present on five continents, and affecting about 50 million people per year around the world [3]. Dengue presents great potential to assume severe and lethal forms [4].

As current antiviral drugs are non-specific, and effective vaccines are lacking, effective strategies to combat such diseases are needed. One of the most effective preventative measures is vector control through insecticides [5]. However, indiscriminate use of insecticides often damages the environment and the occurrence of the resistant mosquito is now frequent [6]. An alternative is the search for natural insecticides to control mosquito populations, as they are generally highly biodegradable. For example, *Schinus terebinthifolius* leaf extract showed larvicidal activity in *Ae. aegypti* via lesion of the midgut, interfering with the survival and development of the larval phase. Derivatives of cinnamic acid should

Molecules **2021**, *26*, 61

contribute to the larvicidal effect of the extract [7]. Now, rather than killing the adult mosquito, researchers are concentrating on synthetic compounds that kill the larvae at an initial stage [8].

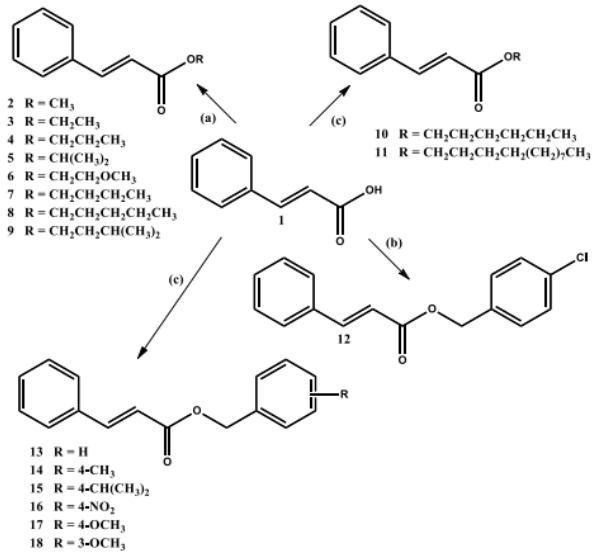
Cinnamic acid is a low toxicity phenylpropanoid present in fruits, and extensively distributed in plants [9,10]. Certain cinnamic acid derivatives are found in plants as secondary metabolites, such as ethyl cinnamate in the *Kaempferia galanga* L. rhizome [11,12]; isopropyl cinnamate in *Kaempferia galanga* L. [13]; butyl cinnamate in *Mandragora autumnalis* Bertol. [14,15]; and pentyl cinnamate, a natural ester found in essential oil from the aerial parts of *Piper pierrei* C. DC. [16]. Benzyl cinnamate is found in essential oils of *Trachyspermum ammi* L. and *Myroxylon pereira* K. [17]. Various secondary metabolites are produced by plants for protection against predator insects. These are natural candidates in the search for new products to combat *Ae. aegypti* [18].

Various studies have shown that cinnamic acid derivatives present antioxidant [10], hypoglycemic [19,20], anti-dyslipidemic [21], antimicrobial [22], hepatoprotective [23], antimalarial [24] and larvicidal potential [25]. For example, Fujiwara and contributors (2017) [26] have already demonstrated the excellent larvicidal activity of methyl cinnamate against *Ae. aegypti*. Therefore, the purpose of the study was to investigate the larvicidal activity and the possible modes of action of cinnamic acid derivatives against *Ae. aegypti* L. larvae aiming to contribute to the development of new and safer larvicidal agents against disease-transmitting mosquitoes.

2. Results and Discussion

2.1. Effect of Cinnamic Acid Derivatives on Ae. aegypti Larvae

Cinnamic acid exhibits larvicidal activity, and it was used as a starting material to obtain 17 potentially bioactive derivatives, presented in Scheme 1. In this comparative study, the compounds were evaluated for their in vitro larvicidal activity against L4 larvae of *Ae. aegypti* L. The results are expressed as median lethal concentration (LC_{50}) in mM, shown in Table 1.



Scheme 1. Synthesis of the cinnamic acid derivatives: (**a**) ROH, H_2SO_4, reflux, (**b**) Et_3N, RX, acetone, reflux, (**c**) ROH, THF, TPP, DIAD, 0 °C at room temperature.

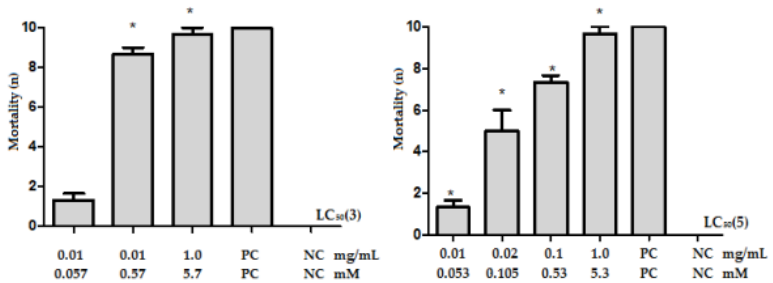
Table 1. Larvicidal activity of cinnamic acid and its derivatives against *Ae. aegypti* fourth instar larvae after 24 h of exposure.

Compounds	LC_{50}	
	mg/mL	mM
Cinnamic acid (**1**)	0.69 (0.47–0.91)	4.66
Methyl cinnamate (**2**)	0.26 (0.13–0.40)	1.60
Ethyl cinnamate (**3**)	0.13 (0.0–0.32)	0.74
Propyl cinnamate (**4**)	0.53 (0.50–0.56)	2.79
Isopropyl cinnamate (**5**)	0.098 (0.0–0.21)	0.52
Methoxyethyl cinnamate (**6**)	0.12 (0.0–0.33)	0.58
Butyl cinnamate (**7**)	0.042 (0.019–0.091)	0.21
Pentyl cinnamate (**8**)	0.036 (0.0–0.078)	0.17
Isopentyl cinnamate (**9**)	0.18 (0.002–0.36)	0.83
Hexyl cinnamate (**10**)	0.23 (0.0–0.47)	0.99
Dodecyl cinnamate (**11**)	1.12 (1.07–1.17)	3.54
4-Chlorobenzyl cinnamate (**12**)	0.82 (0.62–1.02)	3.01
Benzyl cinnamate (**13**)	0.13 (0.09–0.17)	0.55
4-Methylbenzyl cinnamate (**14**)	3.04 (0.0–8.7)	12.06
4-Isopropylbenzyl cinnamate (**15**)	3.14 (0.76–5.52)	11.21
4-Nitrobenzyl cinnamate (**16**)	3.44 (2.93–3.95)	12.15
4-Methoxybenzyl cinnamate (**17**)	11.42 (0.0–24.43)	42.60
3-Methoxybenzyl cinnamate (**18**)	0.22 (0.0–0.52)	0.82

All means are statistically significant ($p < 0.05$).

Table 1 summarizes the median lethal concentration of the test compounds against *Ae. aegypti* larvae. Structure–activity relationship (SAR) analysis was performed to verify chemical structure characteristics that influences bioactivity.

Most of the derivatives tested (except compounds **14**, **15**, **16** and **17**) demonstrated greater larvicidal potency than cinnamic acid (**1**) the starting material. The derivatives with alky substituents (compounds **2** through **11**) presented LC_{50} values ranging from 0.17 to 3.54 mM ($p < 0.05$). Methyl cinnamate (**2**) presented high potency compared to cinnamic acid (**1**); and ethyl cinnamate (**3**) with an ethyl group in its carbon chain presented increased larvicidal effect (LC_{50}: 0.74 mM). However, these results are at odds with data from the literature in which it is reported that the presence of one or more alkyl groups in the chemical structure of cinnamic acid ester radicals lowers the intensity of larvicidal activity [27,28]. Certain compounds presented stronger larvicidal action, such as isopropyl cinnamate (**5**), methoxyethyl cinnamate (**6**), butyl cinnamate (**7**), pentyl cinnamate (**8**), isopentyl cinnamate (**9**) and hexyl cinnamate (**10**) (LC_{50}: 0.52, 0.58, 0.21, 0.17, 0.83 and 0.99 mM, as shown respectively in Figure 1. These compounds present medium substituted alkyl chains such as compounds **7**, **8**, and **10**, a heteroatom in the carbon chain (compound **6**), and small to median carbon chain, for example compounds **5** and **9**; being the pentyl cinnamate (**8**) (the most active of all the derivatives tested) presented an LC_{50} of less than 0.2 mM.



(**a**) Ethyl cinnamate (**b**) Isopropyl cinnamate

Figure 1. *Cont.*

Molecules **2021**, *26*, 61

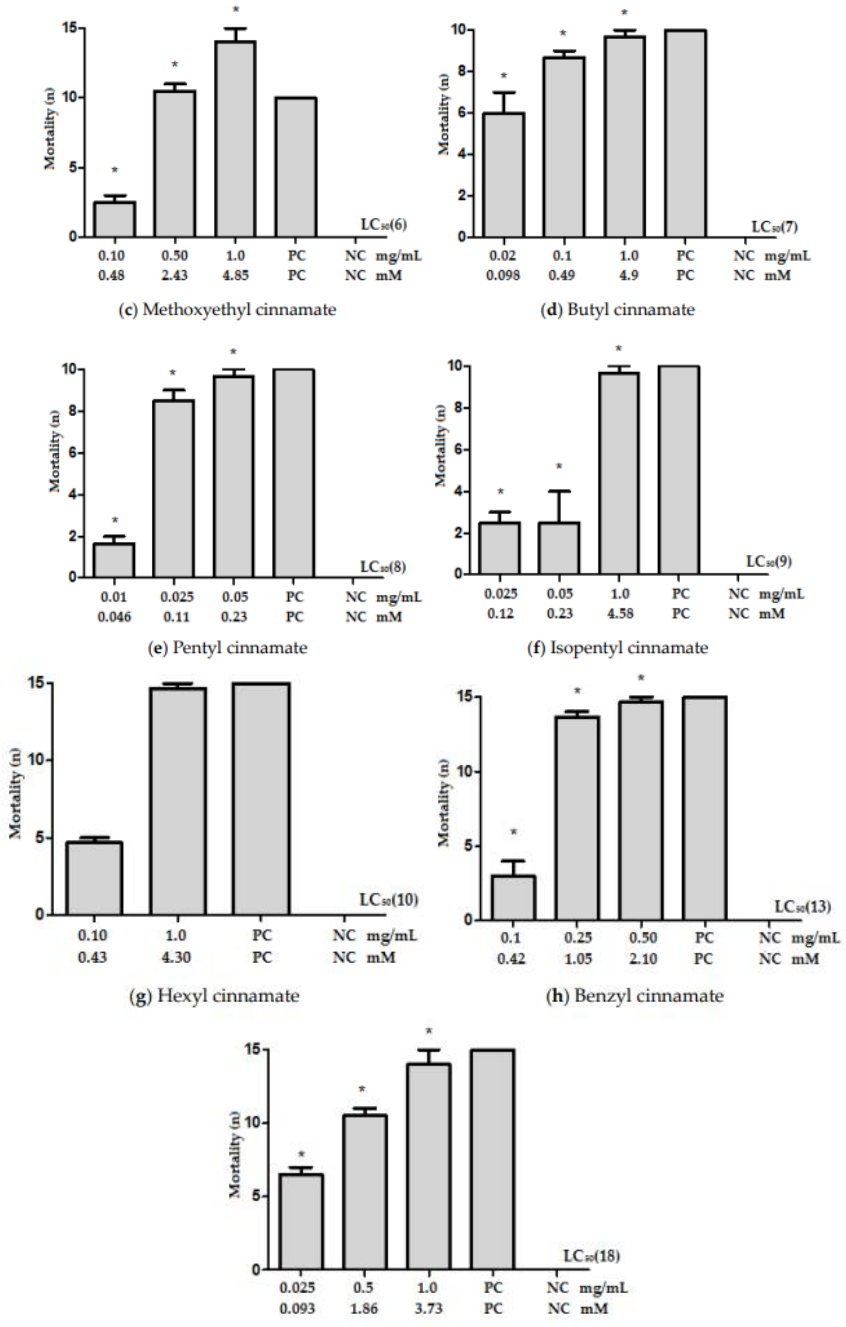
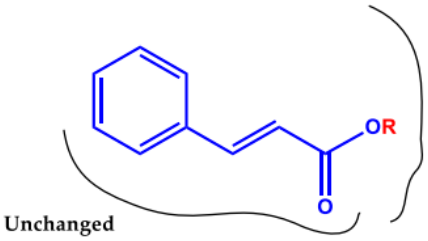


Figure 1. The best larvicidal activity among different cinnamic acid derivative concentrations: (**a**) ethyl cinnamate, (**b**) isopropyl cinnamate, (**c**) methoxyethyl cinnamate, (**d**) butyl cinnamate, (**e**) pentyl cinnamate, (**f**) isopentyl cinnamate, (**g**) hexyl cinnamate, (**h**) benzyl cinnamate and (**i**) 3-metoxybenzyl cinnamate against *Ae. aegypti* larvae after 24 h (expressed in mg/mL and convert mM). PC = positive control, NC = negative control. (*) Indicates results that are significantly different from the controls.

The less potent compounds (though better than the starting material), presented larger alkyl chains, for example dodecyl cinnamate (**11**); small alkyl chains such as methyl cinnamate (**2**) and propyl cinnamate (**4**).

The compounds presenting an aryl radical (compounds **12** to **18**) also presented less larvicidal effect than the alkyl cinnamates (compounds **2** to **11**); of these compounds, benzyl cinnamate (**13**), 4-chlorobenzyl cinnamate (**12**), and 3-metoxylbenzyl cinnamate (**18**) all presented better larvicidal activity than the starting material (**1**), as shown Figure 1. Compound **13** was the most potent aromatic derivative, with LC_{50}: 0.55 mM [17]; yet the presence of ring substituents resulted in decreased larvicidal potency. Comparing compounds **14** and **15** suggests that both bulky alkyl substituents or non-bulky substituents attached to the aromatic ring in *para* position decrease larvicidal potency (LC_{50}: 12.06 and 11.21 mM, respectively). The isomers **17** and **18**, present a methoxy substituent in different positions of the benzyl ring, respectively *para* or *meta*. Biological tests revealed that changing the position of this substituent for compound 18 increased larvicidal potency (LC_{50}: 0.82 mM, Figure 1). Among the other aryl derivatives with electron withdrawing substituents, compounds **12** and **16**, only compound **12** showed greater larvicidal activity than the starting material (**1**), (LC_{50}: 3.01 mM, Figure 1).

Thus, the SAR analysis shows certain structural features do increase larvicidal activity, such as cinnamate alkyl side chain, (especially the median linear carbon chain); or aryl radicals without substituents; or aryl radicals with *meta* position methoxy substituents. Figure 2 summarizes the study of cinnamic acid derivatives for larvicidal activity. The results are encouraging, and they show that esters of cinnamic acid are structurally simpler than the insecticide temephos, exhibit larvicidal potential, and are either found in nature or analogous to natural cinnamic derivatives.



Addition of substituent groups increases the larvicidal activity:
- Medium linear alkyl chain;
- Aryl radical without substituents or with methoxy substituents in the *meta* position.

Unchanged phenylpropanoid group

Figure 2. Structure–activity relationship (SAR) of cinnamic acid derivatives for larvicidal activity.

2.2. Computational Methods

To study the potential mechanism of action of the compounds herein presented, modeling studies were performed as described in the Section 3. The list of the potential targets of the studied compounds is presented in Table 2 and it includes the UniProt [29] ID of the identified targets, the proteins descriptions, the genes ID of the target in the VectorBase [30] database and the ID assigned to each potential receptor throughout the rest of this report. Among the proteins listed in Table 2, GSTE2, GSTE4, GSTD2, GSTT1, GSTX2, GSTT2 and ACE were not predicted during the computational target fishing calculations. Regarding the Glutathione transferase enzymes, these were included in our study because there is evidence suggesting that cinnamic acid can inhibit their activity [31]. ACE was included because, despite there is no evidence pointing to its inhibition by cinnamic acid and its derivatives, it is the most widely studied target of insecticidal compounds in *Ae. aegypti* [32–34].

Table 2. Potential targets of the series of cinnamic acid derivatives in *Ae. aegypti*.

Ae. aegypti Target [a]	Description	VetorBase Gene [b]	ID
Q174R0	GTPase Rho	AAEL006786	RHO
Q16YG0	Cdc42 homolog	AAEL008543	Cdc42
Q1DH30	Rac GTPase	AAEL015271	RAC
Q16V02	Ras-related protein Rac1	AAEL009733	RAC1
A0A1S4G1K4	Lactoylglutathione lyase	AAEL014393	LGUL
Q16K18	GTPase Rho	AAEL013139	RHO1
Q17BL7	Carbonic anhydrase	AAEL004930	CA
Q17DM5	Aldo-keto reductase	AAEL004088	AKR1
Q17DM8	Aldo-keto reductase	AAEL004102	AKR2
Q17DM9	Aldo-keto reductase	AAEL004118	AKR3
Q17DN2	Aldo-keto reductase	AAEL004086	AKR4
Q17DN0	Aldo-keto reductase	AAEL004095	AKR5
A0A1S4F6Y1	Aldo-keto reductase	AAEL004096	AKR6
Q16QZ8	Histone deacetylase	AAEL011117	HDAC1
Q17CF0	Histone deacetylase	AAEL004586	HDAC2
Q17GT4	Thioredoxin reductase	AAEL002886	TRXR
A0A1S4F1W5	Glutamate receptor, ionotropic kainate 1, 2, 3 (glur5, glur6, glur7)	AAEL002506	GLUR
A0A1S4FNU9	Sodium-coupled cation-chloride cotransporter	AAEL009886	CCC3
A0A1S4FNN9	Sodium-coupled cation-chloride cotransporter	AAEL009888	CCC2
H2L215	SLC12-like K,Cl cotransporter	AAEL019507	KCC1A
Q5PY77	Glutathione transferase	AAEL007951	GSTE2
Q5PY78	Glutathione transferase	AAEL007962	GSTE4
Q17MB0	Glutathione transferase	AAEL026530	GSTD2
Q5PY76	Glutathione transferase	AAEL009017	GSTT1
Q95W09	Glutathione transferase	AAEL010500	GSTX2
Q5PY75	Glutathione transferase	AAEL009016	GSTT2
Q6A2E2	Acetylcholinesterase	AAEL000511	ACE

[a] UniProt entry name. [b] Gene ID in the VectorBase database.

Molecular docking of compound **8** to the 27 receptors listed in Table 2 was performed as described in the Materials and Methods section. The detailed results of this step are provided in Table 3. Docking scores provided by Gold are dimensionless and the higher a score value is, the better the predicted pose is. The visual inspection of the predicted ligand-receptor complexes reveals meaningful complexes showing favorable ligand-receptor interactions and complementarity. This is further supported by the obtained docking scores. Following the same consensus scoring protocol used to select the probable binding modes of compound **8** to its potential receptors, it can be seen that the best consensus docking scores are obtained for the ACE, LGUL, HDAC2, RAC1 and GSTE2 targets. On the other hand, the CCC3, GLUR, GSTT1 and AKR6 targets are the ones with the poorest molecular docking scores. It is also worth noting that more than one possible binding mode is predicted for 22 out of the 27 proteins studied, leading to 60 compound **8**-receptor complexes to be analyzed.

Table 3. Results of the molecular docking of compound **8** to its potential targets. Docking scores are dimensionless.

Target	Conformer	CHEMPLP		GoldScore		ChemScore		ASP		Consensus Z-Score
		Score	Z-Score	Score	Z-Score	Score	Z-Score	Score	Z-Score	
RHO	1	58.90	1.77	33.80	1.49	20.58	1.86	21.71	2.19	1.83
	2	60.45	2.22	29.36	0.35	20.12	1.60	19.45	1.27	1.36
	3	58.63	1.69	33.92	1.52	17.82	0.32	18.23	0.78	1.08
Cdc42	1	55.95	1.12	30.55	0.53	20.55	2.09	25.03	1.82	1.39
	2	57.58	1.66	30.47	0.51	18.40	1.00	23.27	1.26	1.11
RAC	1	64.39	1.82	39.30	1.85	20.91	1.78	22.54	1.55	1.75
	2	60.10	0.78	35.55	0.74	20.07	1.42	22.60	1.57	1.13
RAC1	1	64.31	1.35	38.03	1.20	24.44	2.63	27.91	2.80	1.99
	2	64.50	1.40	39.60	1.55	21.82	1.31	23.21	0.99	1.31
	3	62.32	0.83	40.51	1.76	21.89	1.34	23.61	1.14	1.27
LGUL	1	69.59	3.01	28.25	0.49	33.02	2.77	30.47	1.75	2.01
RHO1	1	60.44	1.90	38.37	2.35	20.55	1.36	19.10	1.17	1.70
	2	56.37	1.23	35.55	1.63	18.01	0.76	20.78	1.49	1.28
	3	57.11	1.35	31.61	0.61	22.01	1.71	19.50	1.25	1.23
CA	1	57.40	1.95	43.35	3.48	20.03	1.30	18.68	−0.73	1.50
	2	53.26	0.90	29.63	0.28	21.65	1.93	29.44	2.33	1.36
	3	58.64	2.27	31.04	0.61	21.26	1.77	21.29	0.02	1.17
AKR1	1	59.43	1.59	35.51	0.92	21.82	1.45	33.55	2.17	1.53
	2	58.53	1.32	37.08	1.32	20.79	0.89	29.64	1.03	1.14
AKR2	1	64.38	1.71	36.58	0.49	21.94	1.41	29.62	1.27	1.22
	2	60.40	0.68	39.87	1.27	21.92	1.41	28.09	0.75	1.03
AKR3	1	55.03	1.49	10.39	0.53	23.22	1.42	33.37	2.12	1.39
	2	52.82	1.05	11.38	0.59	22.37	1.12	32.26	1.75	1.13
AKR4	1	62.93	2.13	2.64	0.36	25.43	1.95	25.47	0.22	1.17
AKR5	1	54.97	2.35	30.42	1.12	22.85	2.23	23.56	1.80	1.88
	2	46.66	0.92	31.07	1.28	19.92	1.37	25.33	2.34	1.48
	3	51.13	1.69	28.61	0.68	22.56	2.14	20.01	0.72	1.31
AKR6	1	52.76	1.67	18.87	0.63	18.64	0.69	25.90	2.32	1.33
HDAC1	1	54.25	1.57	33.14	1.85	18.90	1.35	31.50	1.91	1.67
	2	57.87	2.60	30.91	1.23	17.18	0.36	32.16	2.09	1.57
	3	51.85	0.88	30.17	1.02	19.73	1.83	28.16	0.98	1.18
HDAC2	1	67.83	3.02	33.28	1.53	21.64	1.97	34.36	2.65	2.29
	2	66.26	2.59	40.21	3.52	20.00	0.67	33.13	2.23	2.25
TRXR	1	58.20	1.62	33.85	1.91	19.07	0.85	26.92	1.26	1.41
	2	57.65	1.53	27.63	0.35	20.51	1.25	26.64	1.20	1.08
	3	50.72	0.32	33.48	1.82	18.79	0.77	26.62	1.20	1.03
GLUR	1	43.93	1.45	38.20	1.17	9.93	0.41	20.16	1.99	1.25
	2	44.38	1.55	35.82	0.78	12.64	1.01	16.41	1.35	1.17
	3	42.44	1.09	32.79	0.28	14.03	1.31	18.62	1.72	1.10
CCC3	1	42.91	1.25	31.55	0.86	12.49	0.73	18.77	1.51	1.09
CCC2	1	51.24	2.05	42.66	2.29	15.44	1.10	19.54	1.40	1.71
	2	48.60	1.56	34.18	0.85	16.51	1.51	18.79	1.22	1.29
KCC1A	1	59.45	2.89	37.85	2.71	15.65	−1.46	21.44	0.32	1.11
	2	53.34	1.03	28.62	0.71	21.27	0.82	25.40	1.86	1.11
GSTE2	1	63.42	0.91	36.27	1.53	27.20	1.88	24.47	0.60	1.23
GSTE4	1	64.51	1.68	30.14	0.06	25.20	1.79	24.30	1.72	1.31
	2	63.20	1.31	34.97	1.26	24.36	1.43	22.21	0.92	1.23
	3	64.03	1.55	33.48	0.89	22.31	0.53	22.96	1.21	1.04

Table 3. *Cont.*

Target	Conformer	CHEMPLP		GoldScore		ChemScore		ASP		Consensus Z-Score
		Score	Z-Score	Score	Z-Score	Score	Z-Score	Score	Z-Score	
GSTD2	1	50.10	1.08	31.62	1.81	19.91	1.64	25.27	2.17	1.68
	2	52.29	2.04	25.51	0.02	20.10	1.75	25.09	2.10	1.48
	3	49.98	1.03	32.08	1.95	20.32	1.87	22.45	1.05	1.47
	4	54.75	3.11	29.78	1.27	18.43	0.84	20.16	0.13	1.34
GSTT1	1	46.82	1.27	37.47	2.55	14.90	0.97	13.96	0.24	1.26
	2	45.26	0.94	31.40	1.22	14.95	0.99	17.65	1.39	1.13
GSTX2	1	64.43	2.54	35.83	0.67	22.83	0.35	27.07	1.11	1.17
GSTT2	1	55.10	1.41	35.79	1.03	19.27	1.42	22.70	1.26	1.28
	2	55.08	1.40	36.45	1.17	18.77	1.13	22.13	1.01	1.18
	3	53.66	0.92	35.78	1.02	18.55	1.00	22.90	1.34	1.07
ACE	1	66.49	2.03	38.42	1.51	27.23	1.26	40.77	1.71	1.63
	2	63.40	1.07	35.51	0.71	26.21	0.69	40.82	1.72	1.05

Due to the computational complexity of molecular recognition and the need of algorithms capable of processing large amounts of compounds in a reasonable time, many factors relevant for this process are simplified or neglected in molecular docking. It has also been shown that the estimation of the free energy of binding from Molecular Dynamics (MD) simulations snapshots during the post processing of molecular docking models can lead to a better selection of molecular targets of bioactive compounds [35,36]. Taking this into account, MD simulations and Molecular Mechanics-Poisson-Boltzmann Surface Area (MM-PBSA) calculations were performed for the 60 predicted compound **8**-receptor complexes as described in the Materials and Methods section. The detailed results of these calculations are provided in Table 4. The results of the MM-PBSA calculations are summarized in Figure 3.

Table 4. Estimated free energies of binding (last column) of compound **8** to its potential targets and their components. Energy values are expressed in kcal/mol.

Target	Conformer	MM-PBSA Component							ΔG TOTAL
		VDWAALS	EEL	EPB	ENPOLAR	EDISPER	DELTA G Gas	DELTA G Solv	
RHO	1	−29.83	−10.07	23.41	−23.48	36.28	−39.90	36.20	−3.70
	2	−25.21	−4.55	18.20	−20.40	31.68	−29.76	29.47	−0.29
	3	−18.54	−4.42	14.80	−15.28	25.09	−22.97	24.61	1.64
Cdc42	1	−21.78	−3.06	14.44	−18.36	28.95	−24.84	25.03	0.19
	2	−26.98	−7.22	21.43	−21.01	35.15	−34.20	35.57	1.37
RAC	1	−28.43	−10.29	25.03	−23.27	35.58	−38.72	37.34	−1.38
	2	−31.63	−2.24	20.23	−24.42	37.46	−33.88	33.27	−0.61
RAC1	1	−28.67	−10.89	28.85	−22.23	35.55	−39.55	42.17	2.62
	2	−25.52	−5.29	20.96	−20.64	32.56	−30.81	32.88	2.07
	3	−30.26	−10.77	26.13	−24.38	37.11	−41.03	38.85	−2.18
LGUL	1	−24.40	−25.51	35.21	−24.56	39.18	−49.90	49.83	−0.07
RHO1	1	−25.42	−6.01	19.92	−20.62	32.41	−31.43	31.71	0.28
	2	−23.94	−4.63	17.11	−19.43	31.08	−28.57	28.76	0.19
	3	−26.08	−5.48	18.58	−20.67	32.40	−31.56	30.31	−1.25
CA	1	−31.39	−37.24	35.91	−28.63	43.79	−68.63	51.06	−17.57
	2	−35.19	−10.00	26.43	−27.00	41.71	−45.19	41.14	−4.05
	3	−29.70	−38.59	39.81	−27.36	43.77	−68.29	56.22	−12.07
AKR1	1	−32.60	−7.54	22.94	−25.50	40.65	−40.13	38.09	−2.04
	2	−34.44	−11.13	27.87	−26.01	41.34	−45.57	43.21	−2.36

Table 4. *Cont.*

Target	Conformer	MM-PBSA Component							ΔG TOTAL
		VDWAALS	EEL	EPB	ENPOLAR	EDISPER	DELTA G Gas	DELTA G Solv	
AKR2	1	−25.62	−4.71	20.90	−20.50	35.55	−30.33	35.95	5.62
	2	−27.29	−3.71	16.04	−21.99	36.13	−30.99	30.17	−0.82
AKR3	1	−26.18	−5.66	18.09	−22.71	36.63	−31.84	32.02	0.17
	2	−32.10	−9.72	21.75	−26.18	40.80	−41.82	36.37	−5.45
AKR4	1	−35.96	−8.29	24.18	−28.56	45.11	−44.25	40.74	−3.51
AKR5	1	−28.66	−3.77	17.40	−23.05	37.38	−32.44	31.74	−0.70
	2	−28.63	−6.59	22.85	−22.50	38.13	−35.22	38.48	3.26
	3	−26.62	−5.04	17.17	−21.58	34.92	−31.66	30.51	−1.15
AKR6	1	−31.54	−8.85	19.78	−26.51	41.95	−40.38	35.21	−5.17
HDAC1	1	−25.06	−2.02	16.86	−19.07	31.83	−27.08	29.63	2.56
	2	−32.98	−8.30	31.81	−24.47	40.25	−41.28	47.59	6.31
	3	−32.33	−12.10	26.99	−23.74	38.74	−44.43	41.98	−2.45
HDAC2	1	−28.79	−47.26	47.24	−26.80	43.29	−76.05	63.73	−12.32
	2	−33.84	−4.59	23.46	−24.07	39.96	−38.43	39.35	0.92
TRXR	1	−28.27	−3.60	18.81	−22.35	36.89	−31.87	33.35	1.47
	2	−26.53	−6.41	20.67	−20.50	34.85	−32.94	35.02	2.07
	3	−23.49	−4.74	21.24	−19.13	32.89	−28.24	35.00	6.77
GLUR	1	−30.46	−3.63	22.92	−24.00	38.87	−34.09	37.79	3.70
	2	−34.17	−7.47	25.09	−26.45	43.36	−41.63	42.00	0.37
	3	−37.26	−9.08	35.26	−27.81	44.66	−46.34	52.10	5.76
CCC3	1	−41.84	−8.25	10.76	−28.87	47.67	−50.09	29.56	−20.53
CCC2	1	−9.06	−4.09	75.89	−30.93	47.72	−13.15	92.68	79.53
	2	−44.26	0.76	10.52	−29.36	46.69	−43.50	27.85	−15.64
KCC1A	1	−38.70	38.29	10.86	−27.73	46.16	−0.41	29.29	28.87
	2	−38.64	3.52	10.86	−27.86	46.84	−35.12	29.84	−5.28
GSTE2	1	−24.34	−1.90	13.17	−20.38	33.97	−26.24	26.76	0.52
GSTE4	1	−30.05	−6.13	20.59	−25.19	40.32	−36.18	35.73	−0.45
	2	−31.98	−2.82	15.71	−25.69	41.17	−34.80	31.19	−3.61
	3	−27.34	−0.81	13.45	−22.34	36.93	−28.15	28.05	−0.10
GSTD2	1	−20.18	−2.36	11.48	−16.94	27.99	−22.55	22.52	−0.02
	2	−17.26	−1.94	9.18	−14.83	24.47	−19.20	18.82	−0.38
	3	−19.71	−1.55	8.90	−16.27	26.90	−21.26	19.54	−1.72
	4	−17.93	−0.89	9.04	−14.96	24.69	−18.82	18.76	−0.06
GSTT1	1	−19.24	−2.73	10.98	−16.64	27.32	−21.97	21.66	−0.31
	2	−25.45	−4.02	14.12	−21.37	34.20	−29.46	26.95	−2.51
GSTX2	1	−29.27	−3.04	15.38	−24.22	37.99	−32.31	29.15	−3.16
GSTT2	1	−29.29	−11.48	23.41	−24.17	36.64	−40.77	35.88	−4.89
	2	−27.99	−7.79	20.40	−23.26	36.31	−35.78	33.45	−2.33
	3	−30.40	−8.32	23.34	−25.04	39.16	−38.72	37.46	−1.26
ACE	1	−37.59	−2.92	55.56	−27.91	45.47	−40.51	73.12	32.61
	2	−36.45	−3.73	29.43	−27.15	45.03	−40.17	47.30	7.13

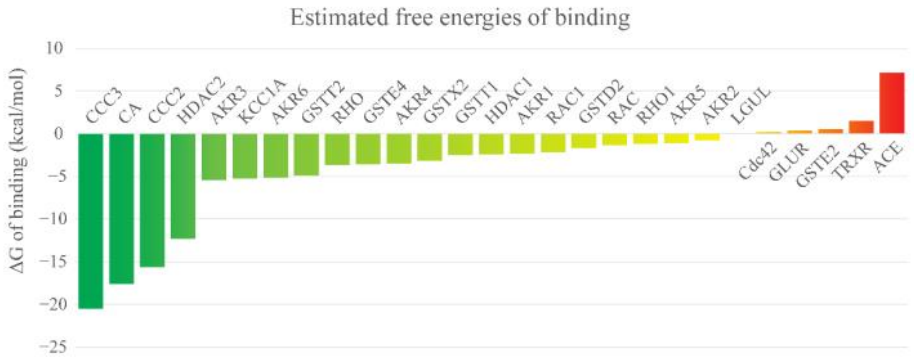


Figure 3. Predicted free energies of binding of compound **8** to its potential targets. The color scale goes from best (green) to worst (red) ΔGs of binding.

The energetic and conformational stability of the complexes predicted for each target were analyzed. The plots of the total energy of the systems and of the ligand Root-Mean-Squared Deviation (RMSD) along the 20 production runs performed for each of these complexes are provided as Supplementary Materials in Figures S1 and S2, respectively. The RMSD calculations took place for the ligand, taking as reference its docking predicted pose. Overall, all systems are energetically stable during the production runs. Moreover, the ligand RMSD relative to the reference structure fluctuates around 2 Å or less for all complexes. These RMSD fluctuations are evidence of the conformational changes on the ligand bound to the receptors, indicating that diverse conformations are obtained for MM-PBSA calculations.

The predicted free energies of binding show that the complexes with ACE, TRXE, GSTE2, GLUR and Cdc42 are predicted as unfeasible due to their positive ΔG values. ACE was not predicted by the target fishing approach and there is no evidence that it could be the target of the compounds herein studied. It was included in our investigations because it is the most widely studied target of insecticidal compounds. The fact that the worst (highest) ΔG value among all targets is obtained for ACE is consistent with these observations. Notably, the ACE and GSTE2 receptors that were among the top scored ones according to the molecular docking calculations are discarded as potential targets of compound **8** after the MM-PBSA calculations. These results highlight the importance of evaluating molecular complexes derived from docking calculations with more accurate methods such as MM-PBSA for the identification of potential targets for chemical compounds.

Compound **8** is predicted to have very low affinity for a group of proteins that includes LGUL, AKR2, AKR5, RHO1, RAC, GSTD2, RAC1. AKR1, HDAC1 and GSTT1 with predicted ΔG of binding ranging from −0.07 to −2.51 kcal/mol. A third set of targets formed by GSTX2, AKR4, GSTE4, RHO, GSTT2, AKR6, KCC1A and AKR3 is predicted with low to moderate ΔGs of binding. Interestingly, this set is enriched with proteins annotated with aldo-keto reductase and glutathione transferase functions, both involved in maintaining the redox equilibrium in the cell. Finally, the best values of predicted ΔG of binding are obtained for the HDAC2, CCC2, CA and CCC3 targets.

Overall, the obtained free energies of binding point to HDAC2, CCC2, CA and CCC3 as the most probable targets of the cinnamic acid derivatives herein studied. To get more insights into the possible mechanism of action of these compounds, the predicted complexes of compound **8** with them were analyzed in detail. In Figure 4 are represented the predicted binding modes of compound **8** to HDAC2, CCC2, CA and CCC3 as well as the diagrams of observed ligand-receptor interactions along the 200 MD snapshots used in MM-PBSA calculations. The binding poses represented in Figure 4 correspond to the centroids of the most populated clusters derived from the clustering of the 200 MD snapshots used for

MM-PBSA calculations. All analyses presented below base on the interactions observed in at least 50% of the extracted MD snapshots.

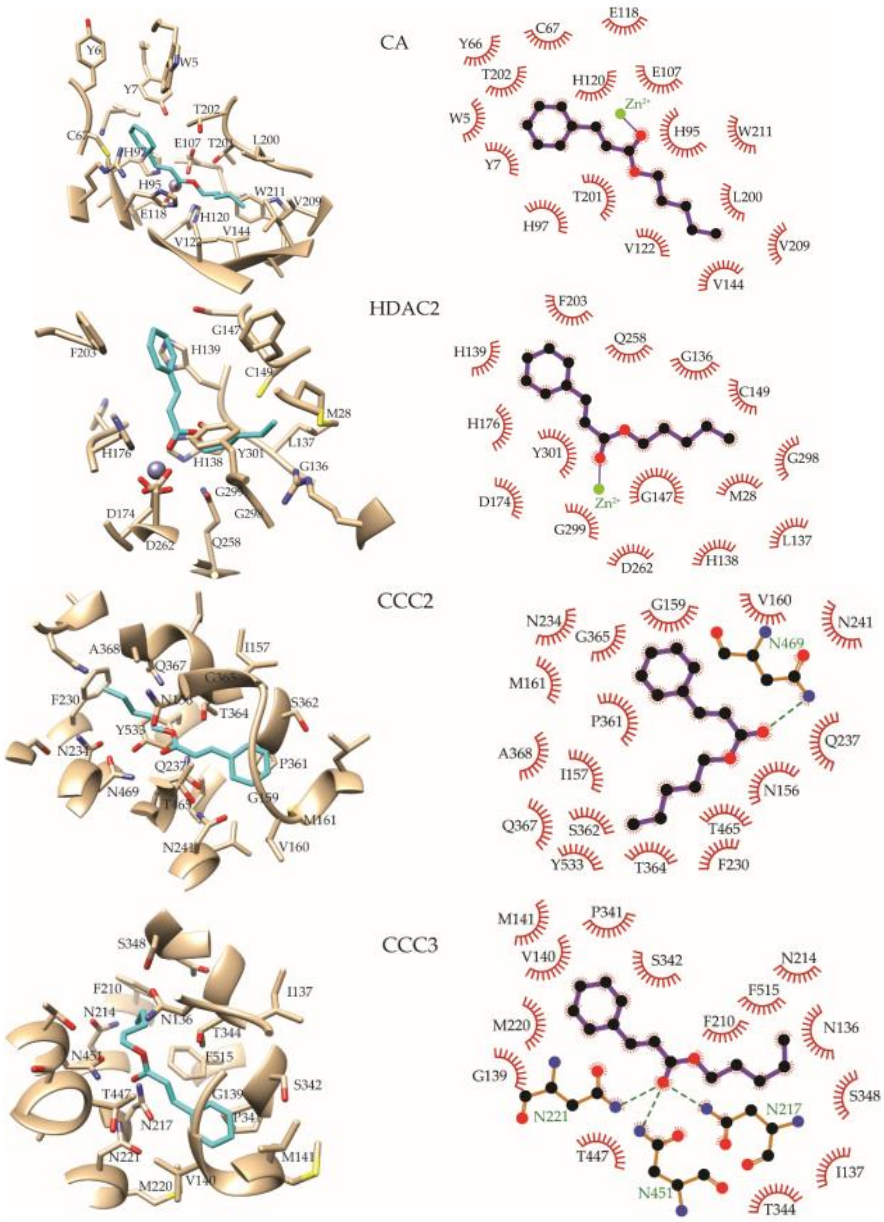


Figure 4. Predicted binding modes of compound **8** to CA, HDAC2, CCC2 and CCC3 (left) and the observed network of interactions with each target along the 200 MD snapshots used for Molecular Mechanics-Poisson-Boltzmann Surface Area (MM-PBSA) calculations (right). The receptors are depicted in gray and the ligand in cyan. Atoms are colored following the scheme: red for oxygen, blue for nitrogen and yellow for sulfur. Only residues interacting with the ligand on more than 50% of the analyzed MD snapshots are labelled. The Zn^{2+} ions at the active sites of CA and HDAC2 are represented as purple spheres. In the interaction diagrams, all atoms are represented only for amino acids forming hydrogen bonds with the ligand. In these, hydrogen bonds are represented by dashed lines, carbon atoms are represented in black and the same color scheme as in the left pictures is followed for the rest of the ligand atom types.

A feature common to all complexes depicted in Figure 4 is the extensive network of contacts between the ligand and the receptors. Among the most probable targets of compound **8**, two are metalloenzymes (CA and HDAC2) and two are ion channels (CCC2 and CCC3). In both metalloenzymes the carbonyl group of the compound points to the Zn^{2+} ions, an interaction that produces favorable electrostatic interactions that positively contribute to the stability of these complexes. The complex of compound **8** with CA is mainly stabilized, in addition to the electrostatic interaction with Zn^{2+}, by Van der Waals and hydrophobic interactions. Its phenyl moiety occupies a mostly hydrophobic region lined by W5, Y7, Y66, C67, H97 and T202 while its pentyl tail binds to a zone delimited by H120, V122, V144, L200, T201, V209 and W211.

The predicted binding pose of the ligand to HDAC2 shows the ligand's aromatic ring stacked between H139, F203 and P204 at the entrance of the binding cavity. On the other hand, the aliphatic part of compound **8** orientates to the bottom of the receptor pocket and interacts with M28, G136, L137, G147, C149, G298, G299 and Y301. As in the complex with CA, compound **8** forms no hydrogen bond with the receptor and most interactions are of hydrophobic and Van der Waals types.

The predicted binding modes of compound **8** to the CCC2 and CCC3 ions transporters are very similar. In both cases the phenyl ring of the ligand orientates toward the bottom of the ions binding cavity while its pentyl moiety heads to the entrance of the pocket. The root mean square deviation (RMSD) between the conformations adopted by compound **8** in both receptors is 2.59 Å. The highly similar binding modes of the ligand to these ion channels can be a consequence of the 65% overall identity between their transmembrane domains and, specifically, of the 79% identity among the residues directly interacting with compound **8**.

The regions of the binding cavities accommodating the phenyl substituent of compound **8** are formed by I157, G159, V160, M161, N241, P361, S362 and T465 in CCC2 and by the corresponding I137, G139, V140, M141, M220, N221, P341, S342 and T447 residues in CCC3. On the other side of the cavity, the aliphatic moiety of the ligand interacts with F230, N234, T364, G365, Q367, A368, N469 and Y533; and with N136, F210, N214, N217, T344, S348, N451 and F515 in CCC2 and CCC3, respectively. In addition, compound **8** is predicted to hydrogen bond the side chains of N469 and Q237 of CCC2 through its carbonyl group and the main chain oxygen, respectively. The first of these hydrogen bonds is observed in more than 97% of the analyzed MD snapshots while the second one is less frequent (22% of the analyzed snapshots). In contrast, the network of hydrogen bonds predicted for CCC3 is more extensive and it includes the side chains of N217, N451 and N221. All these three residues can serve as hydrogen bond donors for the carbonyl group of compound **8**, while the main chain oxygen of the ligand can accept a hydrogen bond from N217. Overall N217, N451 and N221 of CCC3 are observed to hydrogen bond the ligand in 82%, 73% and 42% of the analyzed MD snapshots, respectively.

The slightly better ΔG of binding predicted for CCC3 compared to CCC2, despite the high identity of their binding pockets, can be explained from the different networks of hydrogen bonds that they form with compound **8**. This difference arises from the N217 (CCC3) to Q237 (CCC2) mutation. In both receptors several hydrogen bonds are formed between the residues pointing to the binding cavity. One of these is formed between the side chains of N241 and Q237 of CCC2, mediated by their amine and carbonyl groups, respectively. The same hydrogen bond is observed between N221 and N217 of CCC3. Notably, these hydrogen bonds are observed during all the 200 MD snapshots analyzed in each system and are not disrupted by the ligand. The side chain of glutamine is one carbon longer than that of asparagine, making the amine and carboxyl groups of the glutamine side chain locating furthest from the protein backbone than in asparagine. This leads to the movement of the side chain of N241 in CCC2, pulled by the hydrogen bond with Q237, to a position unfavorable for hydrogen bonding the carbonyl group of compound **8**. This is not the case of CCC3, where the hydrogen bond between the side chains of the corresponding N221 and N217 favors the formation of hydrogen bonds between them and the ligand.

All these results suggest a multi-target mechanism of action of the cinnamic acid derivatives herein studied. This hypothesis is supported by literature reports where cinnamic acid has been evaluated for its larvicidal activity against *Ae. aegypti*. For instance, the low and moderate ΔGs of binding predicted for GSTD2, GSTT1, GSTX2, GSTE4 and GSTT2 agree with the inhibitory activity of the glutathione s-transferase activity produced by cinnamic acid results reported by Nobsathian and collaborators (2018), [31].

On the light of our results, we postulate that the principal targets of the cinnamic acid derivatives are CA, HDAC2, CCC2 and CCC3.

Histone deacetylase activity is related to maintaining the stability of the chromosomes in the cell and in proteins expression. However, we found no study in the scientific literature focusing on the larvicidal effect of histone deacetylase inhibitors. On the other hand, carbonic anhydrases has been explored as the targets of *Ae. aegypti* larvicidal compounds [37]. Specifically, CA has been proposed to play an important role in bicarbonate metabolism, pH regulation and ions transportation in the alimentary canal of *Ae. aegypti* [38]. Thus, its inhibition is a strategy to explore for the development of larvicidal compounds.

CCC2 and CCC3 have been characterized as Na^+-coupled cation chloride cotransporters (CCCs) and associated to ions transport [39,40]. However, the exact mechanisms by which this process occurs remains unclear. It will require more investigations to test the hypothesis that the studied cinnamic acid derivatives could exert their larvicidal effect through the blockage of CCC2 and CCC3. However, we consider that this particular mechanism of action deserves additional attention in future research efforts.

3. Materials and Methods

3.1. Chemical Characterization and Reagents

All of the chemical products used during synthesis were from Sigma-Aldrich. ^{1}H-NMR (200 and 50 MHz), (400 and 100 MHz) and ^{13}C-NMR (500 and 125 MHz) spectra were respectively recorded on VARIAN MERCURY, BRUKER-ASCEND and VARIAN-RMN-SYSTEM spectrometers. Chemical shifts (δ) are expressed in parts per million (ppm) using TMS as an internal standard. Spin multiplicities are given as *s* (singlet), *brs* (broad singlet), *d* (doublet), *t* (triplet), *q* (quartet), *quint* (quintet), *sex* (sextet), *sept* (septet) and *m* (multiplet). High Resolution Mass Spectrometry was performed using an Ultraflex II TOF/TOF spectrometer with a high performance solid state laser (λ = 355 nm), and a reflector using the MALDI technique—matrix assisted laser desorption ionization. Column adsorption chromatography (CC) was performed on silica gel (Merck 60, 230–400 mesh); analytical TLC was performed on pre-coated silica gel plates (Merck 60 F_{254}). FTIR spectra were recorded in a Bruker FTIR spectrometer, Vertex 70 model, using KBr pellets.

3.2. Synthesis of Compounds **2**–**9***; Fischer's Esterification*

To a 100 mL flask, cinnamic acid (0.25 g, 1.69 mmol) and alcohol (50 mL) were added in the presence of sulfuric acid (0.4 mL), and were heated under reflux until completion of the reaction (5–24 h), being verified by single spot TLC. The alcohol was then removed under reduced pressure until about half and the solution was diluted with 20 mL of water. The product was extracted using ethyl acetate (3 × 15 mL), and the organic phase was neutralized successively with 5% sodium bicarbonate, washed with water, then dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered. After evaporation under reduced pressure, certain compounds required a column for purification, this phase yielded the ester derivatives, shown in Scheme 1 [41].

3.3. Synthesis of Compound **10***; Reaction with Halide*

A mixture of cinnamic acid (0.2 g, 1.35 mmol) in acetone (16.4 mL) was heated under reflux in the presence of triethylamine (0.73 mL) and halide (1.39 mmol) until a complete reaction (24 h), which was verified by single spot TLC. The solvent was then removed under reduced pressure and the solution was diluted with 20 mL of water. The product was extracted with ethyl acetate (3 × 20 mL). The organic phase was treated with water,

dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on a silica gel column (eluent: hexane-ethyl acetate, 9:1), as shown in Scheme 1 [42].

3.4. Synthesis of Compounds **11**–**18**; the Mitsunobu Reaction

In a 10 mL flash we added cinnamic acid (0.1 g, 0.68 mmol) and alcohol (0.68 mmol); being dissolved in 2.25 mL tetrahydrofuran. The reaction mixture was stirred under magnetic stirring at 0 °C for about 30 min. Afterwards, diisopropyl azodicarboxylate (0.11 mL, 0.68 mmol) and triphenylphosphine (0.15 g, 0.68 mmol) were added as esterification agents, with continuous stirring at room temperature for about 44–68 h, which was verified by a single spot in TLC. The solvent was removed under reduced pressure and the solution was diluted with 10 mL of water. The product was then extracted with ethyl acetate (3 × 10 mL), and the organic phase was neutralized successively with saturated sodium bicarbonate, washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was then purified on a silica gel column (eluent: hexane-ethyl acetate, 9:1), as shown in Scheme 1 [43].

3.5. Chemical Characterization Compounds **2**–**18**

Methyl cinnamate (**2**): Amber amorphous solid; Yield 81.3% (222.6 mg, 1.37 mmol); m.p.: 33–34 °C (lit. 31.2–32.2 °C, [44]; TLC (hexane); R_f = 0.2; IR υmax (KBr, cm^{-1}): 3067, 3036, 2945, 1717, 1638, 1578, 1454, 1315, 1171, 772 [45]; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ_H 7.70 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 7.53–7.51 (2H; *m*), 7.39–7.37 (3H; *m*), 6.44 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 3.80 (3H; *s*); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ_C 51.8, 117.9, 128.2, 129.0, 130.4, 134.5, 145.0, 167.5 [46].

Ethyl cinnamate (**3**): Yellow oil; Yield 84.9% (252.3 mg, 1.43 mmol); TLC (hexane); R_f = 0.22; IR υmax (KBr, cm^{-1}): 3061, 3028, 2982, 1712, 1639, 1578, 1450, 1312, 1177, 768 [45]; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ_H 7.69 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 7.53–7.51 (2H; *m*), 7.39–7.37 (3H; *m*), 6.44 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 4.27 (2H; *q*; *J* = 7.2 Hz), 1.34 (3H; *t*; *J* = 7.2 Hz); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz,): δ_C 14.1, 60.5, 118.3, 128.2, 129.0, 130.3, 134.6, 144.7, 167.1 [44,46–48].

Propyl cinnamate (**4**): Yellow oil; Yield 90.0% (144.4 mg, 0.76 mmol); TLC (hexane); R_f = 0.28; IR υmax (KBr, cm^{-1}): 3064, 3032, 2969, 1714, 1639, 1579, 1450, 1313, 1174, 768 [45]; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H 7.69 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 7.53–7.51 (2H; *m*), 7.38–7.37 (3H; *m*), 6.45 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 4.17 (2H; *t*; *J* = 7.0 Hz), 1.73 (2H; *sex*; *J* = 7.0 Hz), 1.00 (3H; *t*; *J* = 7.5 Hz); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz,): δ_C 10.7, 22.3, 66.2, 118.4, 128.1, 129.0, 130.3, 134.6, 144.6, 167.1 [44].

Isopropyl cinnamate (**5**): Yellow oil; Yield 86.1% (138.2 mg, 0.73 mmol); TLC (hexane); R_f = 0.34; IR υmax (KBr, cm^{-1}): 3063, 3030, 2981, 1710, 1639, 1579, 1450, 1309, 1176, 768 [45]; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H 7.67 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 7.52–7.50 (2H; *m*), 7.37–7.36 (3H, *m*), 6.42 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 5.14 (1H; *sept*; *J* = 6.0 Hz), 1.32 (6H; *d*; *J* = 6.0 Hz); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz,): δ_C 22.0, 67.9, 118.9, 128.1, 128.9, 130.2, 134.7, 144.4, 166.6 [44,46].

Methoxyethyl cinnamate (**6**): Yellow oil; Yield 50.7% (86.2 mg, 0.42 mmol); TLC (9:1 hexane/EtOAc); R_f = 0.34; IR υmax (KBr, cm^{-1}): 3063, 3032, 2930, 1715, 1638, 1578, 145, 1312, 1173, 768; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ_H 7.71 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 7.52–7.49 (2H; *m*), 7.37–7.36 (3H; *m*), 6.48 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 4.36 (2H; *t*; *J* = 4.8 Hz), 3.66 (2H; *t*; *J* = 4.8 Hz), 3.41 (3H; *s*); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz,): δ_C 59.1, 63.6, 70.6, 117.9, 128.2, 128.9, 130.4, 134.4, 145.2, 167.0 [46].

Butyl cinnamate (**7**): Yellow oil; Yield 89.3% (153.8 mg, 0.75 mmol); TLC (hexane); R_f = 0.2; IR υmax (KBr, cm^{-1}): 3063, 3030, 2961, 1714, 1639, 1579, 1451, 1311, 1172, 768 [45]; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ_H 7.69 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 7.54–7.51 (2H; *m*), 7.39–7.37 (3H; *m*), 6.44 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 4.21 (2H; *t*; *J* = 6.8 Hz), 1.70 (2H; *quint*; *J* = 6.8 Hz), 1.44 (2H; *sex*; *J* = 7.2 Hz), 0.97 (3H; *t*; *J* = 7.2 Hz); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz,): δ_C 13.9, 19.3, 30.9, 64.5, 118.4, 128.1, 128.9, 130.3, 134.6, 144.7, 167.2 [48].

Pentyl cinnamate (**8**): Yellow oil; Yield 68.9% (126.9 mg, 0.58 mmol); TLC (hexane); R_f = 0.22; IR υmax (KBr, cm^{-1}): 3065, 3032, 2959, 1714, 1639, 1579, 1450, 1311, 1171, 767; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ_H 7.69 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 7.54–7.51 (2H; *m*), 7.38–7.37 (3H; *m*), 6.44 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 4.20 (2H; *t*; *J* = 6.8 Hz), 1.71 (2H; *quint*; *J* = 6.8 Hz), 1.41–1.36 (4H; *m*), 0.93 (3H; *t*; *J* = 7.2 Hz); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz,): δ_C 14.1, 22.4, 28.2, 28.5, 64.8, 118.4, 128.1, 129.0, 130.3, 134.5, 144.6, 167.2 [46].

Isopentyl cinnamate (**9**): Yellow oil; Yield 76.1% (140.2 mg, 0.64 mmol); TLC (hexane); R_f = 0.2; IR υmax (KBr, cm^{-1}): 3064, 3034, 2960, 1714, 1639, 1579, 1451, 1311, 1168, 767; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ_H.7.68 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 7.53–7.51 (2H; *m*), 7.38–7.36 (3H; *m*), 6.44 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 4.24 (2H; *t*; *J* = 6.8 Hz), 1.80–1.70 (1H; *m*), 1.60 (2H; *q*; *J* = 6.8 Hz), 0.96 (3H; *d*; *J* = 6.4 Hz); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz,): δ_C 22.6, 25.2, 37.6, 63.3, 118.3, 128.1, 129.0, 130.2, 134.6, 144.6, 167.2 [44].

Hexyl cinnamate (**10**): Yellow oil; Yield 57.7% (90.4 mg, 0.39 mmol); TLC (hexane); R_f = 0.26; IR υmax (KBr, cm^{-1}): 3064, 3034, 2958, 1715, 1639, 1579, 1451, 1311, 1171, 768; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ_H 7.69 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 7.54–7.52 (2H; *m*), 7.39–7.37 (3H; *m*), 6.45 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 4.20 (2H; *t*; *J* = 6.8 Hz), 1.70 (2H; *quint*; *J* = 6.8 Hz), 1.35–1.33 (6H; *m*), 0.91 (3H; *t*; *J* = 7.2 Hz); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz,): δ_C 14.1, 22.7, 25.8, 28.8, 31.6, 64.9, 118.5, 128.2, 129.0, 130.3, 134.6, 144.7, 167.2 [44].

Dodecyl cinnamate (**11**): Yellow oil; Yield 48.0% (102.5 mg, 0.32 mmol); TLC (hexane); R_f = 0.26; IR υmax (KBr, cm^{-1}): 3063, 3028, 2926, 1715, 1639, 1579, 1451, 1310, 1169, 767; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ_H 7.68 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 7.54–7.51 (2H; *m*), 7.39–7.37 (3H; *m*), 6.44 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 4.20 (2H; *t*; *J* = 6.8 Hz), 1.70 (2H; *quint*; *J* = 6.8 Hz), 1.26 (18H; *brs*), 0.88 (3H; *t*; *J* = 6.8 Hz); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz,): δ_C 14.3, 22.8, 26.1, 28.9, 29.4, 29.5, 29.7, 29.7, 29.8, 29.8, 32.1, 64.9, 118.5, 128.1, 129.0, 130.3, 134.6, 144.6, 167.2 [46].

4-Chlorobenzyl cinnamate (**12**): White solid; Yield 43.1% (158.6 mg, 0.58 mmol); m.p.: 62–63 °C (lit. 59.8–60.8 °C, [44]); TLC (9:1 hexane/EtOAc); R_f = 0.48; IR υmax (KBr, cm^{-1}): 3065, 024, 2963, 1710, 1639, 1594, 1446, 1312, 1163, 1012, 801, 770; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ_H 7.73 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 7.54–7.51 (2H; *m*), 7.40–7.38 (3H, *m*), 7.36 (4H; *brs*), 6.48 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 5.22 (2H; *s*); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz,): δ_C 65.5, 117.7, 128.2, 128.9, 129.0, 129.8, 130.6, 134.3, 134.4, 134,7, 145.5, 166.8 [46].

Benzyl cinnamate (**13**): Yellow oil; Yield 52.9% (85.1 mg, 0.36 mmol); TLC (hexane); R_f = 0.3; IR υmax (KBr, cm^{-1}): 3066, 3032, 2921, 1717, 1637, 1578, 1450, 1309, 1163, 767 [45]; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ_H 7.75 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 7.54–7.53 (2H; *m*), 7.43–7.38 (8H; *m*), 6.51 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 5.27 (2H; *s*); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz,): δ_C 66.4, 118.0, 128.2, 128.4, 128.4, 128.7, 129.0, 130.4, 134.5, 136.2, 145.3, 166.9 [44,46,49,50].

4-Methylbenzyl cinnamate (**14**): White solid; Yield 63.8% (108.6 mg, 0.43 mmol); m.p.: 41–42 °C; TLC (9:1 hexane/EtOAc); R_f = 0.52; IR υmax (KBr, cm^{-1}): 3051, 3027, 2922, 1704, 1640, 1574, 1448, 1310, 1187, 803, 768; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ_H 7.73 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 7.53–7.51 (2H; *m*), 7.39–7.38 (3H; *m*), 7.33 (2H; *d*; *J* = 8.0 Hz), 7.20 (2H; *d*; *J* = 8.0 Hz), 6.48 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 5.22 (2H; *s*), 2.35 (3H; *s*); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz,): δ_C 21.4, 66.4, 118.1, 128.2, 128.6, 129.0, 129.4, 130.4, 133.2, 134.5, 138.3, 145.2, 167.0 [51].

4-Isopropylbenzyl cinnamate (**15**): Yellow oil; Yield 52.4% (99.1 mg, 0.35 mmol); TLC (hexane); R_f = 0.22; IR υmax (KBr, cm^{-1}): 3062, 3029, 2961, 1714, 1638, 1578, 1450, 1310, 1163, 819, 767; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ_H 7,74 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 7.54–7.51 (2H; *m*), 7.39–7.36 (5H; *m*), 7.26 (2H; *d*; *J* = 8.0 Hz), 6.49 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 5.23 (2H; *s*), 2.94 (1H, *sept*; *J* = 7.2 Hz), 1.27 (6H; *d*; *J* = 7.2 Hz); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz,): δ_C 24.1, 34.0, 66.5, 118.1, 126.8, 128.2, 128.7, 129.0, 130.4, 133.4, 134.5, 145.2, 149.2, 167.0 [51]; HRMS (MALDI) calculated for $C_{19}H_{20}O_2$ $[M + Na]^+$: 303.1355, found 303.1365.

4-Nitrobenzyl cinnamate (**16**): White crystal solid; Yield 62.0% (118.6 mg, 0.42 mmol); m.p.: 116–117 °C (lit. 117 °C, [49]); TLC (9:1 hexane/EtOAc); R_f = 0.28; IR υmax (KBr, cm^{-1}):

3083, 3067, 2968, 1709, 1632, 1606, 1450, 1517, 1345, 1312, 1158, 859, 749; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ_H 8.24 (2H; *d*; *J* = 8.0 Hz), 7.76 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 7.59–7.55 (4H; *m*), 7.41–7.40 (3H; *m*), 6.51 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 5.34 (2H; *s*); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 50 MHz,): δ_C 64.91, 117.15, 123.93, 128.31, 128.47, 129.08, 130.78, 134.16, 143.52, 146.15, 147.78, 166.55 [49].

4-Methoxybenzyl cinnamate (**17**): White solid; Yield 64.8% (117.3 mg, 0.44 mmol); m.p.: 61–62 °C (lit. 59.4–60.9 °C, [44]); TLC (hexane); R_f = 0.22; IR υmax (KBr, cm^{-1}): 3051, 3035, 2957, 1702, 1643, 1610, 1452, 1249, 1176, 825, 770; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ_H 7.72 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 7.53–7.50 (2H; *m*), 7.39–7.36 (5H; *m*), 6.92 (2H; *d*; *J* = 8.0 Hz), 6.47 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 5.19 (2H; *s*), 3.82 (3H; *s*); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz,): δ_C 55.4, 66.3, 114.1, 118.1, 128.2, 128.3, 129.0, 130.3, 130.4, 134.5, 145.1, 159.8, 167.0 [44].

3-Methoxybenzyl cinnamate (**18**): Yellow oil; Yield 41.5% (75.2 mg, 0.28 mmol); TLC (9:1 hexane/EtOAc); R_f = 0.42; IR υmax (KBr, cm^{-1}): 3061, 3032, 2939, 1713, 1638, 1605, 1451, 1269, 1166, 865, 768, 685; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ_H 7.74 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 7.54–7.51 (2H; *m*), 7.39–7.38 (3H; *m*), 7.30 (1H; *t*; *J* = 7.6 Hz), 7.00 (1H; *dd*; *J* = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 6.97–6.96 (1H; *m*), 6.89 (1H; *dd*; *J* = 2.8 Hz, 8.4 Hz), 6.50 (1H; *d*; *J* = 16.0 Hz), 5.23 (2H; *s*), 3.83 (3H; *s*); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz,): δ_C 55.4, 66.4, 113.8, 113.9, 118.0, 120.6, 128.3, 129.0, 129.8, 130.5, 134.5, 137.7, 145.4, 159.9, 166.8 [44].

3.6. Effect of Cinnamic Acid Derivatives on Ae. aegypti Larvae

The larvicidal activity of the compounds (**1**–**18**) was evaluated in accordance with the recommendations of the World Health Organization [52]. Fourth-stage *Ae. aegypti* larvae (L4) (Rockefeller strain) were obtained from the Laboratory of Biotechnology Applied to Parasites and Vectors, Biotechnology Center, Federal University of Paraiba. The insects are maintained in a Biological Oxygen Demand (BOD) incubator, under controlled conditions; temperature 27 °C ± 2 °C, relative air humidity 75% ± 5%, and a light and dark 12 h photoperiod.

The compounds were diluted in distilled water (10 mL) at different concentrations (0.0125 to 10 mg/mL). Some substances were diluted in 4% DMSO, while others in 4% Tween80, (due to the compound's structural characteristics), for later solubilization in distilled water. For a dose response curve and LC_{50} determination, fifteen L4-stage larvae from *Ae. aegypti* were transferred into Falcon tubes containing the 10 mL solution of compounds at different concentrations. The negative control group was prepared using distilled water and a solubilizing agent. The positive control group was prepared using a solution of the insecticides Imiprothrin 0.02%, Permethrin 0.05% and Esbiothrin 0.1% [3]. The tubes were incubated for 24 h at 27 ± 2 °C, over 12 h of natural light and 12 h of darkness [53,54]. Larvae mortality was verified after 24 h of incubation and all tests were carried out in triplicate.

3.7. Larvae Mortality Rate

The larval mortality rate was verified 24 h after exposure to the compounds. The larvae were transferred to petri dishes, being considered lifeless when a total absence of movement was observed. Larvicidal activity was calculated according to Equation (1).

$$Percentage\ of\ larval\ mortality = \frac{Number\ of\ dead\ larvae}{15} \times 100 \quad (1)$$

3.8. Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using GraphPad Prism software for Windows version 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Significant differences between groups were analyzed by ANOVA followed by the Tukey post-test when appropriate ($p < 0.05$).

3.9. Computational Methods

3.9.1. Molecular Modeling

The overall molecular modeling workflow used in this research bases on that employed in our previous publications [35,36]. The potential molecular targets of the studied series of compounds in *Ae. aegypti* was identified through a consensus computational target fishing approach. Then, the most active compound in the series (**8**) was docked to its potential targets to obtain potential ligand-receptor complexes. The free energies of binding of the compound to its potential targets were estimated from molecular dynamics simulations. Then, the most probable targets of the studied chemicals were selected as those providing the lowest free energies of binding. Figures containing molecular structures were obtained with UCSF Chimera [55], the frequencies of interactions were visualized with Cytoscape [56] and the interaction diagrams were obtained with LigPlot+ 2.2 [57] from the representative MD snapshot. Otherwise noted, the parameters for modeling were kept to their default values in all used software. All molecular modeling steps are described in detail below.

3.9.2. Targets Selection

Compounds **2**, **3**, **5**, **7**, **8** and **13** were independently used as input to the Similarity Ensemble Approach (SEA) web server [58] for the identification of their potential molecular targets. From the lists of predicted targets for these compounds, those predicted for all the six chemicals were selected as potential targets of the congeneric series of compounds. The consensus list of potential targets was used as input to a Blast [59], search, through its NCBI web implementation, against the *Ae. aegypti* (taxid:7159) proteome on the Reference proteins (refseq_protein) database. *Ae. aegypti* proteins identical in at least 40% to any query sequence and covered in at least 80% by the Blast alignment were selected as potential targets of the studied compounds in this organism. Based on literature reports, six glutathione s-transferase and the acetylcholinesterase enzymes of *Ae. aegypti* were also studied as potential targets of the assayed compounds [31,32].

3.9.3. Molecular Docking

The initial three-dimensional structure of compound **8** was obtained with OpenEye's Omega [60] and partial atomic charges were added to it with Molcharge [61]. For molecular docking, the structure of GSTE2 (code 5FT3) was obtained from the Protein Data Bank [62]. The rest of the evaluated *Ae. aegypti* proteins had no three-dimensional structure solved and homology models were built for them using the SWISS-MODEL web server [63]. Any catalytically relevant cofactor was added to the models of the receptors prior to molecular docking. Furthermore, the binding of compound **8** was evaluated on the glutamate binding site of the GLUR receptor only.

Docking calculations proceeded with the Gold program [64] as previously described [35,36]. Briefly, compound **8** was docked to the selected receptors using the CHEMPL scoring function for primary docking. The search efficiency of Gold was set to 200% and 30 different ligand conformations were predicted for each target. The obtained ligand poses were rescored with the ASP, ChemScore and GoldScore scoring functions of Gold. The obtained binding modes were ranked in descending order according to the consensus score defined by Equation (2):

$$Z_i = \frac{\sum_j \frac{S_{i,j} - \overline{S_j}}{std(S_j)}}{4} \quad (2)$$

where, $S_{i,j}$ is the score of pose i according to scoring function j and $\overline{S_j}$ and $std(S_j)$ represent the average of scoring function j and its standard deviation, respectively. During molecular docking, the side chains of the amino acids directly pointing to the binding cavity were considered flexible. Any predicted pose of compound **8** with a consensus score higher than 1 was selected for further analyses.

3.9.4. Molecular Dynamics Simulations and Free Energies of Binding Estimation

Molecular dynamics (MD) simulations and the estimation of the free energies of binding were carried out with Amber 2018 [65]. The Amber forcefields ff14SB, lipid17 and gaff were used for proteins, lipids and non-aminoacidic residues, respectively. All MD simulations proceeded in explicit solvent.

Compound **8**-receptor complexes were divided into two classes for MD simulations. The first group consisted in water-soluble proteins and the second one was formed by membrane receptors. The later class included the CCC2, CCC3 and KCC1A proteins while the rest of the targets formed the first group. The complexes containing soluble proteins were parameterized with the tleap tool of Amber. These systems were enclosed in truncated octahedron boxes, solvated with TIP3P water molecules and any excess charges in them were neutralized by the addition of either Cl^- or Na^+ ions. Long range electrostatic interactions were treated with the Particle Mesh Ewald (PME) method in all MD simulations steps. The solvated systems underwent a two steps energy minimization protocol, the first of which consisted in 500 steps of the steepest descent method followed by 500 cycles of conjugate gradient at constant volume. During this stage, all atoms except the solvent and counterions were restrained with a force constant of 500 kcal/mol. $Å^2$ and the PME distance cutoff was set to 12 Å.

The second part of energy minimization took place at constant volume too and included 1500 iterations of the steepest descent method and 1000 cycles of conjugate gradient, with no restraints and a PME distance cutoff of 10 Å. Afterward, the energy minimized systems were gradually heated from 0 K to 300 K for 20 ps with a time step of 2 fs, keeping all atoms except solvent and counterions restrained with a force constant of 10 kcal/mol.$Å^2$. From this step on, the PME distance cutoff was set to 10 Å, all bonds involving hydrogen atoms were constrained with the SHAKE algorithm and temperature was controlled using a Langevin thermostat with a collision frequency of 1.0 ps^{-1}.

Next, the systems were equilibrated for 100 ps using a time step of 2 fs at constant pressure and constant temperature. At this step pressure was set to 1 bar and controlled with isotropic position scaling setting the relaxation time to 2 ps. Temperature was set to 300 K. The last snapshot of the equilibration process was used as input to 20 MD production runs. Each of these lasted 2 ns and were initialized with velocities to allow for a better sampling of the complex conformational space.

The complexes of compound **8** with the membrane proteins were prepared with the CHARMM-GUI server [66,67]. These complexes were integrated in a bilayer membrane containing 50 1-palmitoyl−2-oleoylphosphatidylcholine (POPC), 50 1-palmitoyl−2-oleoylphosphatidylethanolamine (POPE) and 25 cholesterol (CHL) molecules on each side. The systems were enclosed in rectangular boxes that were later solvated with TIP3P water molecules and neutralized by adding K^+ and Cl^- counterions. The solvated systems were then energy minimized, heated and equilibrated in Amber using the input files provided by CHARMM-GUI. Production runs were run as for the soluble proteins.

The free energies of binding of compound **8** to all receptors were estimated with the MM-PBSA method as implemented in Amber [67]. MD snapshots for MM-PBSA calculations were extracted from the 40 ns simulations of each target every 200 ps. This lead to 200 snapshots being selected for the free energy of binding calculation on each complex. The ionic strength for these calculations was set to 0.100 mM. Membrane proteins were treated under the implicit membrane model of MMPBSA.py with the membrane dielectric constant set to 4.

4. Conclusions

The present study investigated the larvicidal activity of seventeen cinnamic acid esters derivatives against *Ae. aegypti* L. L4 larvae. Based on the findings of the investigation, we concluded that the butyl cinnamate (**7**), pentyl cinnamate (**8**) and benzyl cinnamate (**13**) derivatives present the highest larvicidal activities. The study revealed that certain structural features are important for larvicidal action, such as: alkyl substituents with

medium chain; or aryl groups without substituents. Extensive molecular modeling studies on 60 possible protein-inhibitor complexes that involved a total of 2.4 µs MD simulations lead to the proposal of a multi-target mechanism of action for these compounds. Further, the modeling results may guide future experiments focusing on optimizing the larvicidal activity of cinnamic acid derivatives against *Ae. aegypti*, while elucidation their mechanism of action, involving CA, HDAC2, CCC2 and CCC3 proteins, and motivating additional in vitro studies to optimize the larvicidal activity of this class of compounds.

Supplementary Materials: The following are available online, Figure S1: Total energy, in kcal/mol, of the studied complexes along the MD simulations, Figure S2: Ligand RMSD, in Å, relative to the starting docking conformation along the MD simulations.

Author Contributions: Investigation, methodology, and writing—original draft preparation, M.O.A. and Y.P.-C.; methodology, L.H.G.O.; data curation, F.C.N.; writing—review and editing and supervision, D.P.d.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the Brazilian agencies National Council for Scientific and Technological Development (CNPq)—number of grant: 306661/2016−0, and Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES).

Acknowledgments: The authors acknowledge the Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE) for providing the equipment and technical support for involving High Resolution Mass Spectrometry experiments.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Sample Availability: Samples of the compounds **1**−**18** are available from authors (or from MDPI).

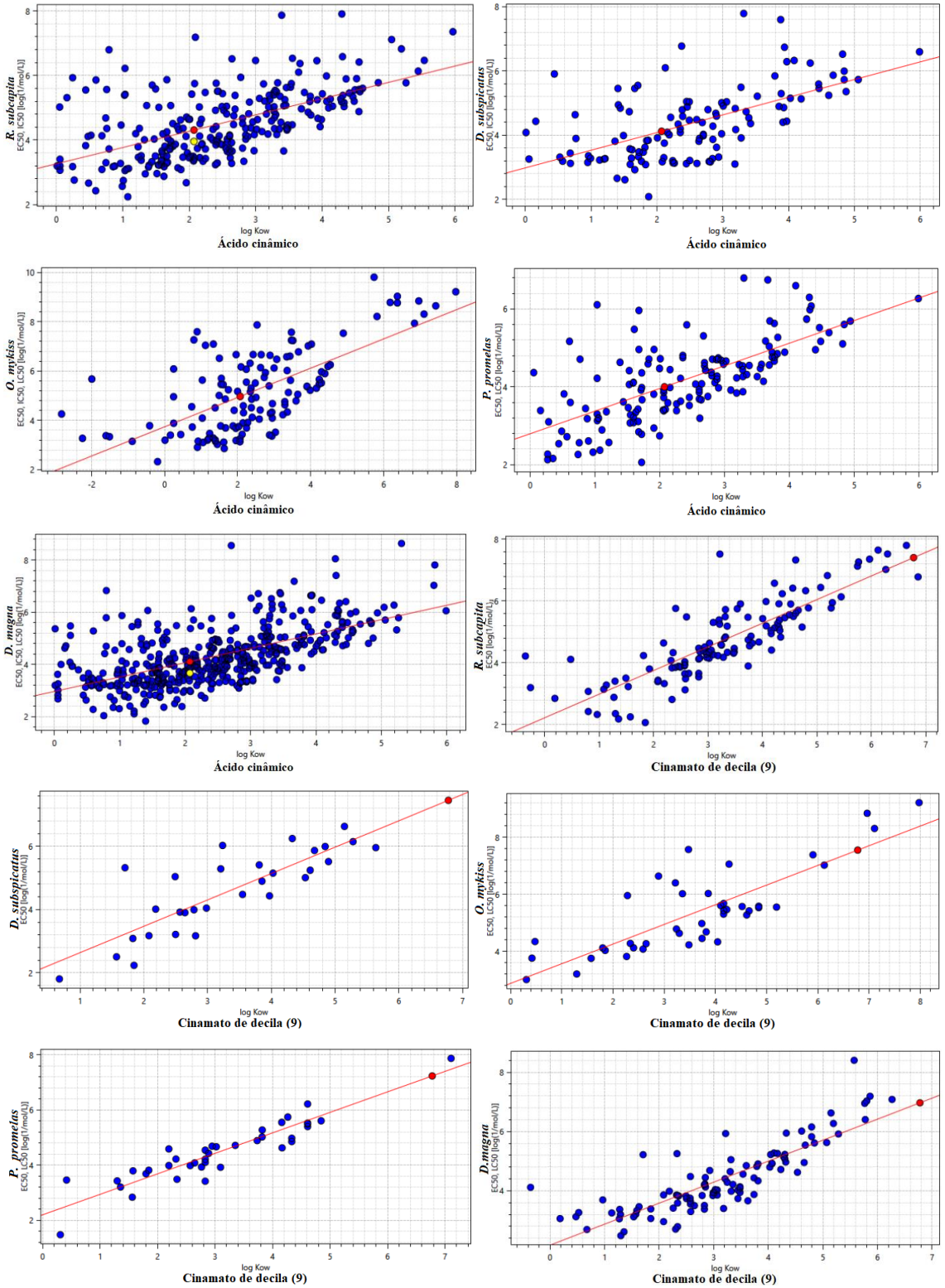
References

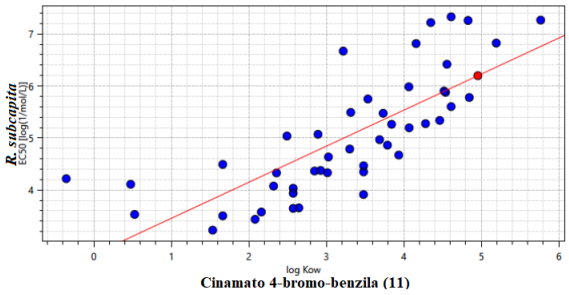
1. Coelho, A.A.M.; De Paula, J.E.; Espíndola, L.S. Atividade larvicida de extratos vegetais sobre *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae), em condições de laboratório. *BioAssay* **2009**, *4*, 1–6. [CrossRef]
2. Gibbons, R.V. Dengue conundrums. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2010**, *36*, S36–S39. [CrossRef] [PubMed]
3. Nunes, F.C.; Leite, J.A.; Oliveira, L.H.G.; Sousa, P.A.P.S.; Menezes, M.C.; Moraes, J.P.S.; Mascarenhas, S.R.; Braga, V.A. The larvicidal activity of *Agave sisalana* against L4 larvae of *Aedes aegypti* is mediated by internal necrosis and inhibition of nitric oxide production. *Parasitol. Res.* **2015**, *114*, 543–549. [CrossRef] [PubMed]
4. Simas, N.K.; Lima, E.C.; Conceição, S.R.; Kuster, R.M.; de Oliveira Filho, A.M. Produtos naturais para o controle da transmissão da dengue – atividade larvicida de *Myroxylon balsamum* (óleo vermelho) e de terpenóides e fenilpropanóides. *Quím. Nova.* **2004**, *27*, 46–49. [CrossRef]
5. WHO. Dengue and Severe Dengue. 2020. Available online: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue (accessed on 17 September 2020).
6. Yousaf, A.; Zuharah, W.F. Lethal response of the dengue vectors to the plant extracts from family Anacardiaceae. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* **2015**, *5*, 812–818. [CrossRef]
7. Procópio, T.F.; Fernandes, K.M.; Pontual, E.V.; Ximenes, R.M.; de Oliveira, A.R.C.; Souza, C.S.; Melo, A.M.M.A.; Navarro, D.M.A.F.; Paiva, P.M.G.; Martins, G.F.; et al. *Schinus terebinthifolius* Leaf Extract Causes Midgut Damage, Interfering with Survival and Development of *Aedes aegypti* Larvae. *PLoS ONE* **2015**, *14*, 1–19. [CrossRef] [PubMed]
8. da Silva-Alves, D.C.B.; dos Anjos, J.V.; Cavalcante, N.N.M.; Santos, G.K.N.; Navarro, D.M.A.F.; Srivastava, R.M. Larvicidal isoxazoles: Synthesis and their effective susceptibility towards *Aedes aegypti* larvae. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 940–947. [CrossRef] [PubMed]
9. Clifford, N.M. Chlorogenic acids and other cinnamates–nature, occurrence, dietary burden, absorption and metabolism. *J. Sci. Food Agric.* **2000**, *80*, 1033–1043. [CrossRef]
10. Sova, M. Antioxidant and Antimicrobial Activities of Cinnamic Acid Derivatives. *Mini. Rev. Med. Chem.* **2012**, *12*, 749–767. [CrossRef]
11. Kim, N.-J.; Byun, S.-G.; Cho, J.-E.; Chung, K.; Ahn, Y.-J. Larvicidal activity of *Kaempferia galangal* rhizome phenylpropanoids towards three mosquito species. *Pest Manag. Sci.* **2008**, *64*, 857–862.
12. Panyakaew, J.; Sookkhee, S.; Rotarayanont, S.; Kittiwachana, S.; Wangkarn, S.; Mungkornasawakul, P. Chemical Variation and Potential of *Kaempferia* Oils as Larvicide against *Aedes aegypti*. *J. Essent. Oil Bear. Plants* **2017**, *20*, 1044–1056. [CrossRef]
13. Othman, R.; Ibrahim, H.; Mohd, M.A.; Mustafa, M.R.; Awang, K. Bioassay-guided isolation of a vasorelaxant active compound from *Kaempferia galanga* L. *Phytomedicine* **2006**, *13*, 61–66. [CrossRef] [PubMed]
14. Baser, K.H.C.; Kurkcuoglu, M.; Demirci, B.; Erdogmus, H. Composition of the essential oil and the headspace sample of *Mandragora autumnalis* Bertol. fruits. *J. Essent. Oil Res.* **1998**, *10*, 632–634. [CrossRef]

15. Hanus, L.O.; Rezanka, T.; Spízek, J.; Dembitsky, V.M. Substances isolated from *Mandragora* species. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 2408–2417. [CrossRef] [PubMed]
16. Leclercq, P.A.; Van Genderen, M.H.P.; Thanh, L.; Khiên, P.V.; Dũng, N.X. Composition of the Essential Oil from the Aerial Parts of *Piper pierrei* C. DC. from Vietnam. *J. Essent. Oil Res.* **1997**, *9*, 721–724. [CrossRef]
17. Seo, S.-M.; Park, H.-M.; Park, I.-K. Larvicidal Activity of Ajowan (*Trachyspermum ammi*) and Peru Balsam (*Myroxylon pereira*) Oils and Blends of Their Constituents against Mosquito, *Aedes aegypti*, Acute Toxicity on Water Flea, Daphnia magna, and Aqueous Residue. *J. Agric. Food. Chem.* **2012**, *60*, 5909–5914. [CrossRef] [PubMed]
18. Cavalcanti, E.S.B.; Morais, S.M.; Lima, M.A.; Santana, E.W.P. Larvicidal activity of essential oils from Brazilian plants against *Aedes aegypti* L. *Memórias Inst. Oswaldo Cruz.* **2004**, *99*, 541–544. [CrossRef]
19. Jung, E.H.; Kim, S.R.; Hwang, I.K.; Ha, T.Y. Hypoglycemic Effects of a Phenolic Acid Fraction of Rice Bran and Ferulic Acid in C57BL/KsJ-db/dbMice. *J. Agric. Food. Chem.* **2007**, *55*, 9800–9804. [CrossRef]
20. Sharma, P. Cinnamic acid derivatives: A new chapter of various pharmacological activities. *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 403–423.
21. Auger, C.; Laurent, N.; Laurent, C.; Besançon, P.; Caporiccio, B.; Teissédre, P.L.; Rouanet, J.-M. Hydroxycinnamic acids do not prevent aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic golden Syrian hamsters. *Life Sci.* **2004**, *74*, 2365–2377. [CrossRef]
22. Korošec, B.; Sova, M.; Turk, S.; Kraševec, N.; Novak, M.; Lah, L.; Stojan, J.; Podobnik, B.; Berne, S.; Zupanec, N. Antifungal activity of cinnamic acid derivatives involves inhibition of benzoate 4-hydroxylase (CYP53). *J. Appl. Microbiol.* **2014**, *116*, 955–966. [CrossRef] [PubMed]
23. Adisakwattana, S.; Moonsan, P.; Yibchok-Anun, S. Insulin-Releasing Properties of a Series of Cinnamic Acid Derivatives in Vitro and in Vivo. *J. Agric. Food. Chem.* **2008**, *56*, 7838–7844. [CrossRef] [PubMed]
24. Wiesner, J.; Mitsch, A.; Wiûner, P.; Jomaa, H.; Schlitzer, M. Structure-Activity Relationships of Novel Anti-Malarial Agents. Part 2: Cinnamic Acid Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 423–424. [CrossRef]
25. Cheng, S.S.; Chua, M.T.; Chang, E.H.; Huang, C.G.; Chen, W.J.; Chang, S.T. Variations in insecticidal activity and chemical compositions of leaf essential oils from *Cryptomeria japonica* at different ages. *Bioresour. Technol.* **2009**, *100*, 465–470. [CrossRef] [PubMed]
26. Fujiwara, G.M.; Annies, V.; de Oliveira, C.F.; Lara, R.A.; Gabriel, M.M.; Betim, F.C.M.; Nadal, J.M.; Farago, P.V.; Dias, J.F.G.; Miguel, O.G.; et al. Evaluation of Larvicidal Activity and Ecotoxicity of Linalool, Methyl Cinnamate and Methyl cinnamate/linalool in Combination Against *Aedes aegypti*. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2017**, *139*, 238–244. [CrossRef]
27. Dias, C.N.; Moraes, D.F.C. Essential oils and their compounds as *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae) larvicides: Review. *Parasitol. Res.* **2014**, *113*, 565–592. [CrossRef]
28. Cheng, S.-S.; Liu, J.-Y.; Tsai, K.-H.; Chen, W.-J.; Chang, S.-T. Chemical Composition and Mosquito Larvicidal Activity of Essential Oils from Leaves of Different *Cinnamomum osmophloeum* Provenances. *J. Agric. Food. Chem.* **2004**, *52*, 4395–4400. [CrossRef]
29. Bateman, A. UniProt: A worldwide hub of protein knowledge. *Nucleic Acids Res.* **2019**, *47*, D506–D515.
30. Giraldo-Calderon, G.I.; Emrich, S.J.; MacCallum, R.M.; Maslen, G.; Dialynas, E.; Topalis, P.; Ho, N.; Gesing, S.; Madey, G.; Collins, F.H.; et al. VectorBase: An updated bioinformatics resource for invertebrate vectors and other organisms related with human diseases. *Nucleic Acids Res.* **2015**, *43*, D707–D713. [CrossRef]
31. Nobsathian, S.; Bullangpoti, V.; Kumrungsee, N.; Wongsa, N.; Ruttanakum, D. Larvicidal efect of compounds isolated from *Maerua siamensis* (Capparidaceae) against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) larvae. *Chem. Biol. Technol. Agric.* **2018**, *5*, 1–7. [CrossRef]
32. Engdahl, C.; Knutsson, S.; Ekström, F.; Linusson, A. Discovery of Selective Inhibitors Targeting Acetylcholinesterase 1 from Disease-Transmitting Mosquitoes. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 9409–9421. [CrossRef]
33. Knutsson, S.; Kindahl, T.; Engdahl, C.; Nikjoo, D.; Forsgren, N.; Kitur, S.; Ekström, F.; Kamau, L.; Linusson, A. *N*-Aryl-*N*′-ethyleneaminothioureas effectively inhibit acetylcholinesterase 1 from disease-transmitting mosquitoes. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *134*, 415–442. [CrossRef]
34. Otero, A.L.C.; Méndez, L.Y.V.; Duque, L.J.E.; Kouznetsov, V.V. Design, synthesis, acetylcholinesterase inhibition and larvicidal activity of girgensohnine analogs on *Aedes aegypti*, vector of dengue fever. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 415–442.
35. Lopes, S.P.; Castillo, Y.P.; Monteiro, M.L.; de Menezes, R.R.P.P.B.; Almeida, R.N.; Martins, A.M.C.; de Sousa, D.P. Trypanocidal Mechanism of Action and in silico Studies of *p*-Coumaric Acid Derivatives. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 5916. [CrossRef]
36. Turkez, H.; da Nóbrega, F.R.; Ozdemir, O.; Bezerra Filho, C.S.M.; de Almeida, R.N.; Tejera, E.; Castillo, Y.P.; de Sousa, D.P. NFBTA: A Potent Cytotoxic Agent against Glioblastoma. *Molecules* **2019**, *24*, 2411. [CrossRef]
37. Francis, S.A.M.; Taylor-Wells, J.; Gross, A.D.; Bloomquist, J.R. Toxicity and Physiological Actions of Carbonic Anhydrase Inhibitors to *Aedes aegypti* and *Drosophila melanogaster*. *Insects* **2017**, *8*, 2. [CrossRef] [PubMed]
38. Dixon, D.P.; Ekeris, L.V.; Linser, P.J. Characterization of Carbonic Anhydrase 9 in the Alimentary Canal of *Aedes aegypti* and Its Relationship to Homologous Mosquito Carbonic Anhydrases. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2017**, *14*, 213. [CrossRef] [PubMed]
39. Kalsi, M.; Gillen, C.; Piermarini, P.M. Heterologous Expression of *Aedes aegypti* Cation Chloride Cotransporter 2 (aeCCC2) in Xenopus laevis Oocytes Induces an Enigmatic Na^+/Li^+ Conductance. *Insects* **2019**, *10*, 71. [CrossRef] [PubMed]
40. Piermarini, P.M.; Akuma, D.C.; Crow, J.C.; Jamil, T.L.; Kerkhoff, W.G.; Viel, K.C.M.F.; Gillen, C.M. Differential expression of putative sodium-dependent cation-chloride cotransporters in *Aedes aegypti*. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* **2017**, *214*, 40–49. [CrossRef]

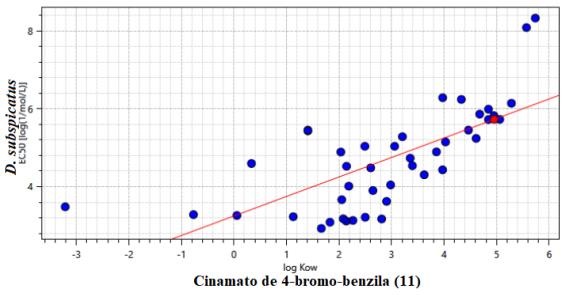
41. de Farias, M.O.; Lima, T.C.; Pérez, A.L.A.L.; Silva, R.H.N.; Oliveira, A.J.M.S.; Lima, E.O.; de Sousa, D.P. Antifungal activity of ester derivatives from caffeic acid against *Candida* species. *Int. J. Pharm. Pharm. Res.* **2016**, *7*, 151–159.
42. Araújo, M.O.; Freire Pessoa, H.L.; Lira, A.B.; Castillo, Y.P.; de Sousa, D.P. Synthesis, Antibacterial Evaluation, and QSAR of Caffeic Acid Derivatives. *J. Chem.* **2019**, *2019*, 1–9. [CrossRef]
43. Handique, J.G.; Mahanta, D.; Devi, A.; Boruah, M.P. Synthesis and electrochemical behavior of some dendritic polyphenols as antioxidants. *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10*, 53–59.
44. Lutjen, A.B.; Quirk, M.A.; Barbera, A.M.; Kolonko, E.M. Synthesis of (*E*)-cinnamyl ester derivatives via a greener Steglich esterification. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 5291–5298. [CrossRef] [PubMed]
45. Narasimhan, B.; Belsare, D.; Pharande, D.; Mourya, V.; Dhake, A. Esters, amides and substituted derivatives of cinnamic acid: Synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 827–834. [CrossRef]
46. Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Riazi, A.; Pedrood, K. Regioselective hydrocarbonylation of phenylacetylene to α,β-unsaturatedesters and thioesters with $Fe(CO)_5$ and $Mo(CO)_6$. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *822*, 67–73. [CrossRef]
47. Choi, I.-H.; Park, J.-Y.; Shin, S.-C.; Park, I.-K. Nematicidal activity of medicinal plant extracts and two cinnamates isolated from *Kaempferia galanga* L. (Proh Hom) against the pine wood nematode, *Bursaphelenchus xylophilus*. *J. Nematol.* **2006**, *8*, 359–365. [CrossRef]
48. Jakovetić, S.M.; Jugović, B.Z.; Gvozdenović, M.M.; Bezbradica, D.I.; Antov, M.G.; Mijin, D.Z.; Knežević-Jugović, Z.D. Synthesis of Aliphatic Esters of Cinnamic Acid as Potential Lipophilic Antioxidants Catalyzed by Lipase B from *Candida Antarctica*. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2013**, *170*, 1560–1573. [CrossRef] [PubMed]
49. Fujita, H.; Kakuyama, S.; Fukuyoshi, S.; Hayakawa, N.; Oda, A.; Kunishima, M. Triazine-Based Cationic Leaving Group: Synergistic Driving Forces for Rapid Formation of Carbocation Species. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4568–4580. [CrossRef] [PubMed]
50. Sova, M.; Perdih, A.; Kotnik, M.; Kristan, K.; Rizner, T.L.; Solmajer, T.; Gobec, S. Flavonoids and cinnamic acid esters as inhibitors of fungal 17β-hydroxysteroid dehydrogenase: A synthesis, QSAR and modelling study. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7404–7418. [CrossRef]
51. Guntreddi, T.; Vanjari, R.; Singh, K.N. Direct conversion of methylarenes into dithiocarbamates, thioamides and benzyl esters. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3887–3892. [CrossRef]
52. WHO. *Guidelines for Laboratory and Field Testing of Mosquito Larvicides*; WHO Technical Reports Series; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2005.
53. WHO. *Who-Guidelines for Efficacy Testing of Spatial Repellents, WHO Pesticide Evaluation Scheme*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2013; Volume 58.
54. Rodriguez, S.D.; Drake, L.L.; Price, D.P.; Hammond, J.I.; Hansen, I.A. The Efficacy of Some Commercially Available Insect Repellents for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *J. Insect Sci.* **2015**, *15*, 1–5. [CrossRef]
55. Pettersen, E.F.; Goddard, T.D.; Huang, C.C.; Couch, G.S.; Greenblatt, D.M.; Meng, E.C.; Ferrin, T.E. UCSF Chimera–a Visualization System for Exploratory Research and Analysis. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1605–1612. [CrossRef]
56. Shannon, P.; Markiel, A.; Ozier, O.; Baliga, N.S.; Wang, J.T.; Ramage, D.; Amin, N.; Schwikowski, B.; Ideker, T. Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks. *Genome Res.* **2003**, *13*, 2498–2504. [CrossRef] [PubMed]
57. Laskowski, R.A.; Swindells, M.B. LigPlot+: Multiple ligand-protein interaction diagrams for drug discovery. *J. Chem. Inf. Model.* **2011**, *51*, 2778–2786. [CrossRef] [PubMed]
58. Keiser, M.J.; Roth, B.L.; Armbruster, B.N.; Ernsberger, P.; Irwin, J.J.; Shoichet, B.K. Relating protein pharmacology by ligand chemistry. *Nat. Biotechnol.* **2007**, *25*, 197–206. [CrossRef] [PubMed]
59. Altschul, S.F.; Madden, T.L.; Schäffer, A.A.; Zhang, J.; Zhang, Z.; Miller, W.; Lipman, D.J. Gapped BLAST and PSI-BLAST: A New Generation of Protein Database Search Programs. *Nucleic Acids Res.* **1997**, *25*, 3389–3402. [CrossRef]
60. Hawkins, P.C.D.; Skillman, A.G.; Warren, G.L.; Ellingson, B.A.; Stahl, M.T. OMEGA. Santa Fe, NM: OpenEye Scientific Software. 2020. Available online: http://www.eyesopen.com. (accessed on 10 October 2020).
61. OpenEye Scientific Software. QUACPAC. Santa Fe, NM: OpenEye Scientific Software. 2020. Available online: http://www.eyesopen.com (accessed on 23 October 2020).
62. Berman, H.M.; Westbrook, J.; Feng, Z.; Gilliland, G.; Bhat, T.N.; Weissig, H.; Shindyalov, I.N.; Bourne, P.E. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res.* **2000**, *28*, 235–242. [CrossRef]
63. Waterhouse, A.; Bertoni, M.; Bienert, S.; Studer, G.; Tauriello, G.; Gumienny, R.; Heer, F.T.; de Beer, T.A.P.; Rempfer, C.; Bordoli, L.; et al. SWISS-MODEL: Homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic Acids Res.* **2018**, *46*, W296–W303. [CrossRef]
64. Jones, G.; Willett, P.; Glen, R.C.; Leach, A.R.; Taylor, R. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *J. Mol. Biol.* **1997**, *267*, 727–748. [CrossRef]
65. Case, D.A.; Ben-Shalom, I.Y.; Brozell, S.R.; Cerutti, D.S.; Cheatham, T.E.; Cruzeiro, V.W.D.; Darden, T.A.; Duke, R.E.; Ghoreishi, D.; Gilson, M.K.; et al. *AMBER 2018*; University of California: San Francisco, CA, USA, 2018.
66. Jo, S.; Kim, T.; Iyer, V.G.; Im, W. CHARMM-GUI: A Web-Based Graphical User Interface for CHARMM. *J. Comput. Chem.* **2008**, *29*, 1859–1865. [CrossRef]
67. Lee, J.; Cheng, X.; Swails, J.M.; Yeom, M.S.; Eastman, P.K.; Lemkul, J.A.; Wei, S.; Buckner, J.; Jeong, J.C.; Qi, Y.; et al. CHARMM-GUI Input Generator for NAMD, GROMACS, AMBER, OpenMM, and CHARMM/OpenMM Simulations Using the CHARMM36 Additive Force Field. *J. Chem. Theory. Comput.* **2016**, *12*, 405–413. [CrossRef] [PubMed]

10.2. Resultado da predição ecotoxicológica dos compostos (**ácido cinâmico**, **9**, **11**-**16**, **19**, **20**, **30**-**33** e **Témefos**) larvicidas testados nas algas (*R. subcapita* e *D. subspicatus*), peixes (*O. mykiss* e *P. promelas*) e crustáceos (*D. magna*).

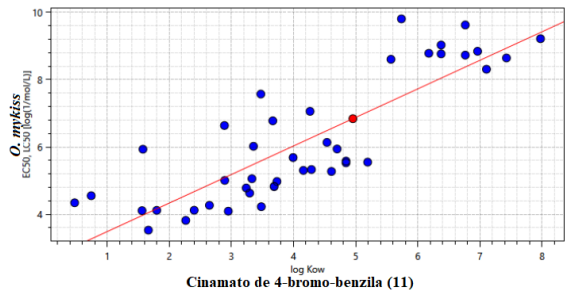




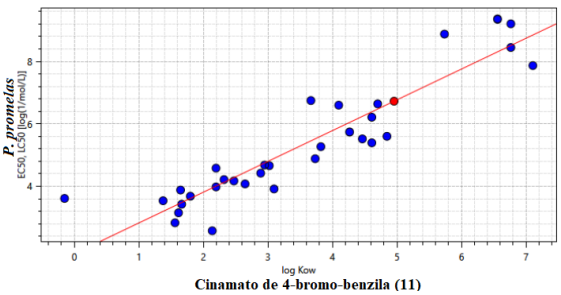
Cinamato 4-bromo-benzila (11)



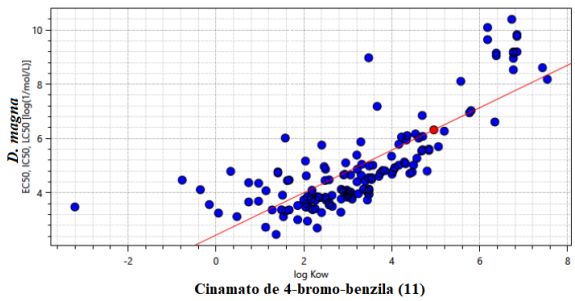
Cinamato de 4-bromo-benzila (11)



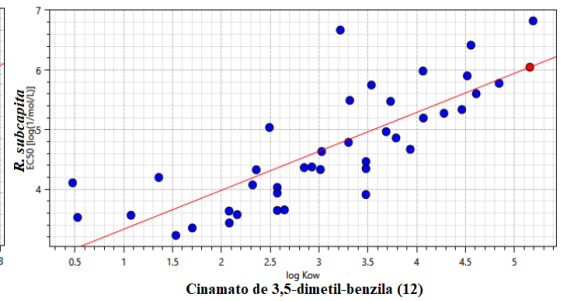
Cinamato de 4-bromo-benzila (11)



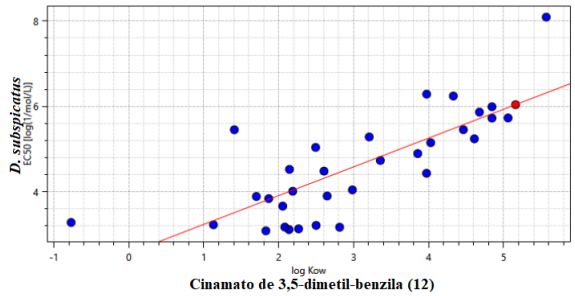
Cinamato de 4-bromo-benzila (11)



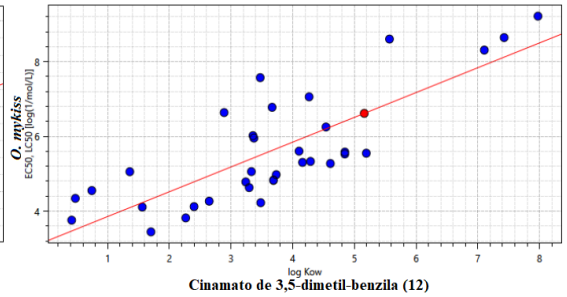
Cinamato de 4-bromo-benzila (11)



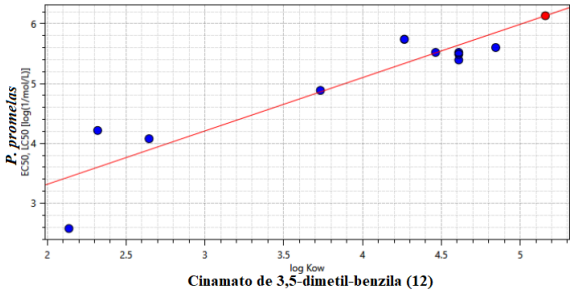
Cinamato de 3,5-dimetil-benzila (12)



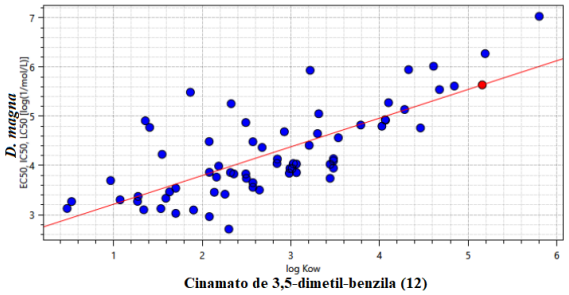
Cinamato de 3,5-dimetil-benzila (12)



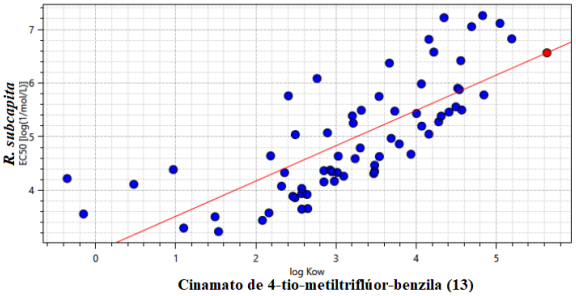
Cinamato de 3,5-dimetil-benzila (12)



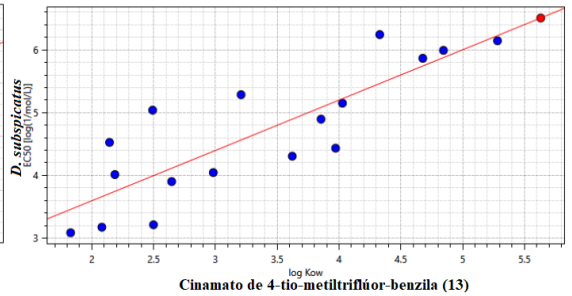
Cinamato de 3,5-dimetil-benzila (12)



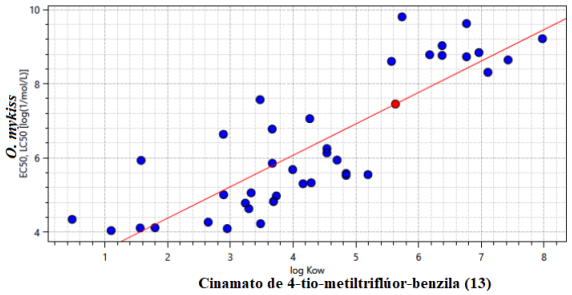
Cinamato de 3,5-dimetil-benzila (12)



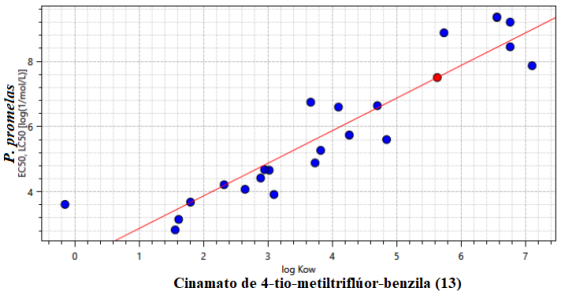
Cinamato de 4-tio-metiltriflúor-benzila (13)



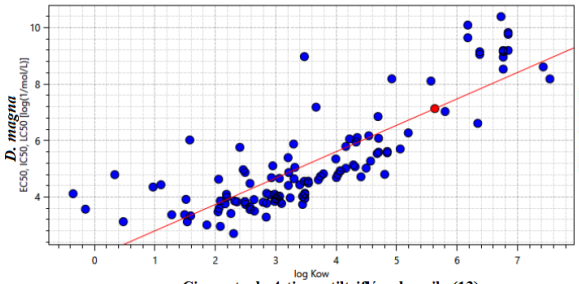
Cinamato de 4-tio-metiltriflúor-benzila (13)



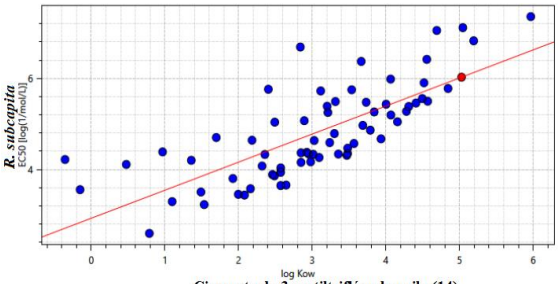
Cinamato de 4-tio-metiltriflúor-benzila (13)



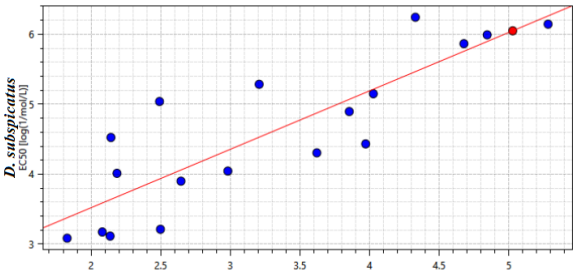
Cinamato de 4-tio-metiltriflúor-benzila (13)



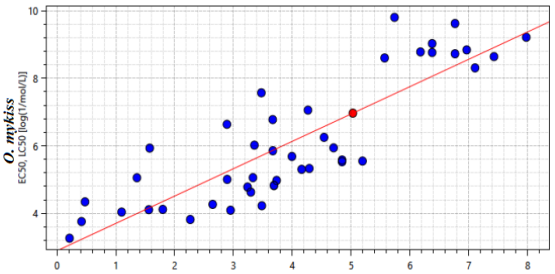
Cinamato de 4-tio-metiltriflúor-benzila (13)



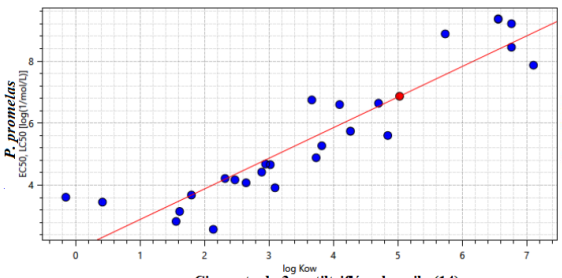
Cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (14)



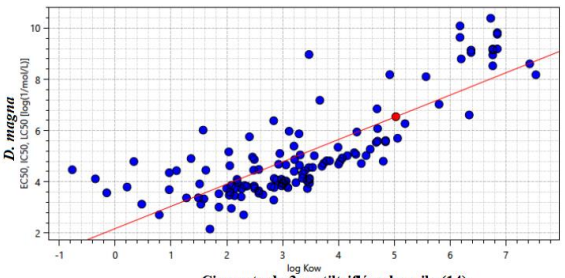
Cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (14)



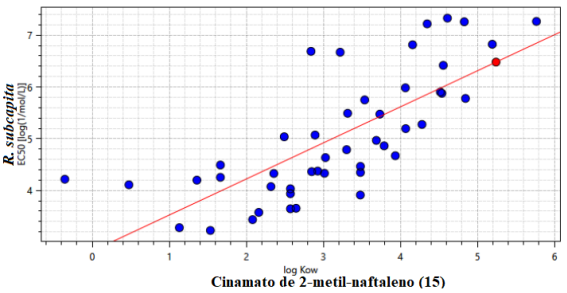
Cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (14)



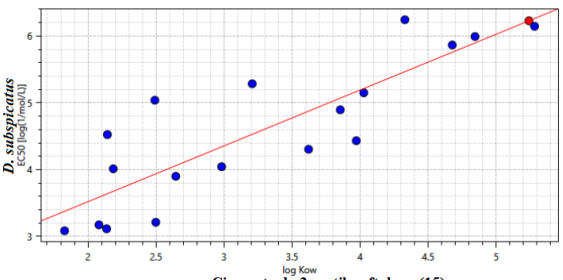
Cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (14)



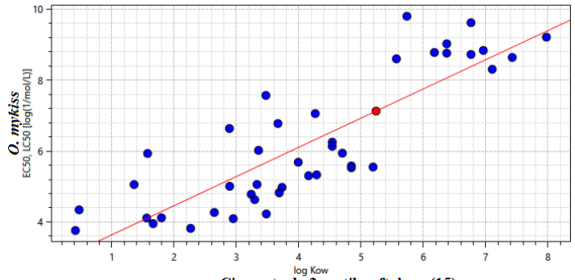
Cinamato de 3-metiltriflúor-benzila (14)



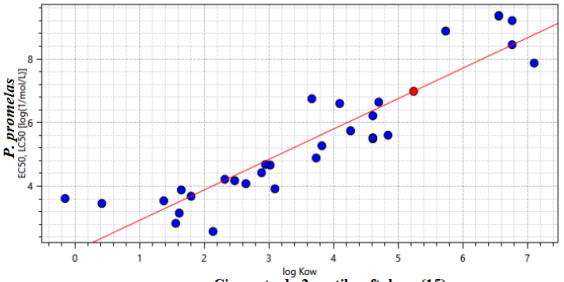
Cinamato de 2-metil-naftaleno (15)



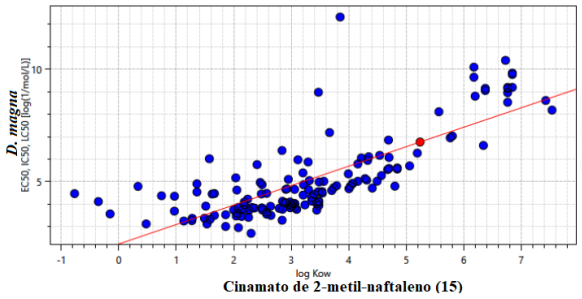
Cinamato de 2-metil-naftaleno (15)



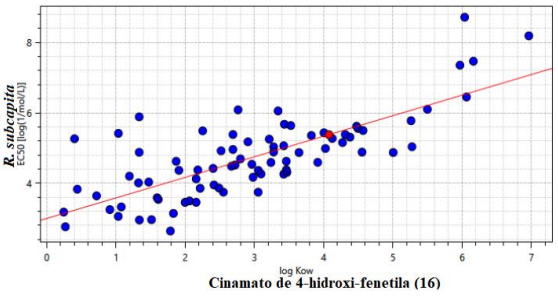
Cinamato de 2-metil-naftaleno (15)



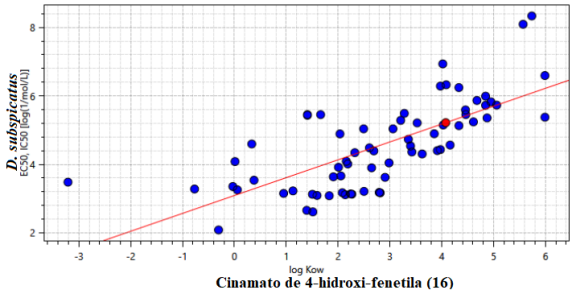
Cinamato de 2-metil-naftaleno (15)



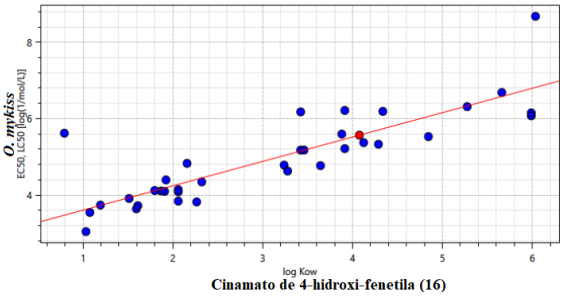
Cinamato de 2-metil-naftaleno (15)



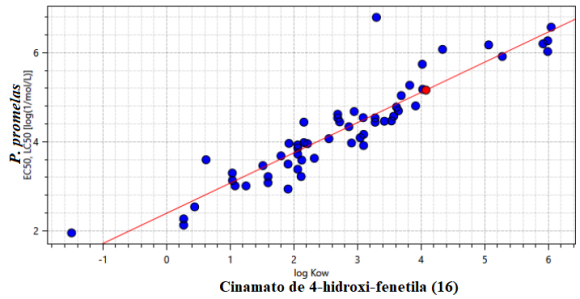
Cinamato de 4-hidroxi-fenetila (16)



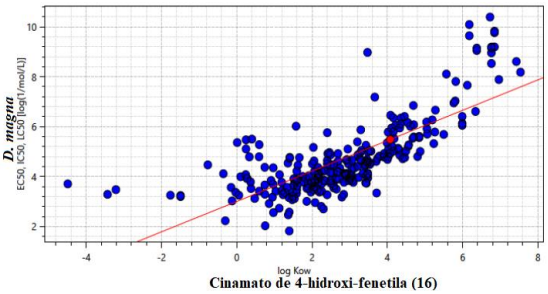
Cinamato de 4-hidroxi-fenetila (16)



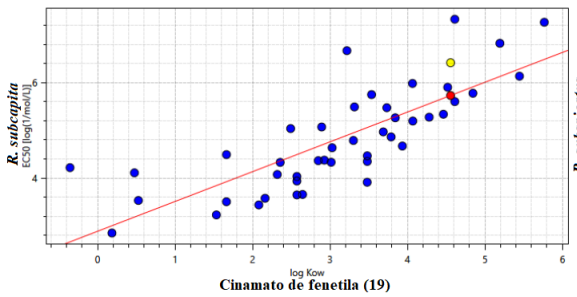
Cinamato de 4-hidroxi-fenetila (16)



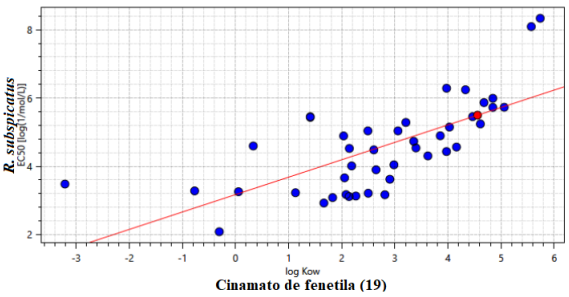
Cinamato de 4-hidroxi-fenetila (16)



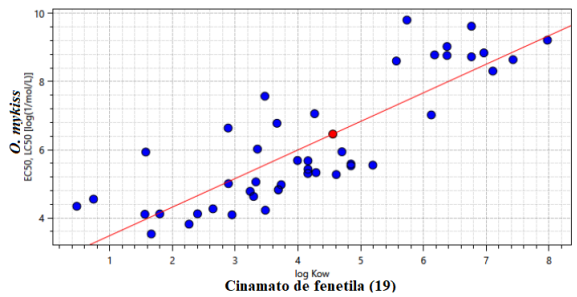
Cinamato de 4-hidroxi-fenetila (16)



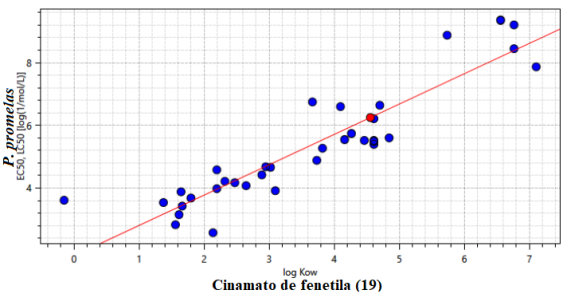
Cinamato de fenetila (19)



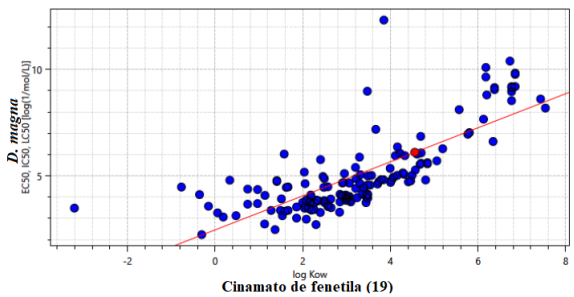
Cinamato de fenetila (19)



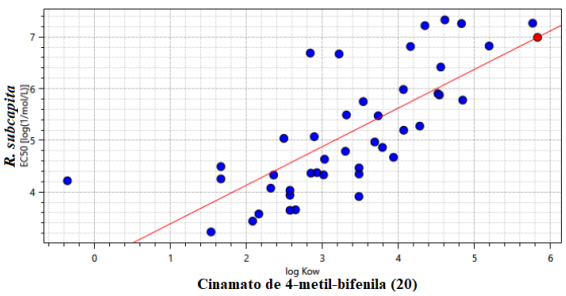
Cinamato de fenetila (19)



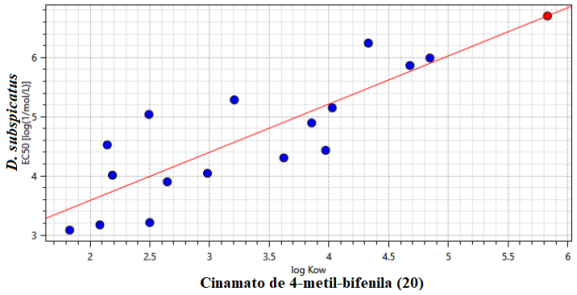
Cinamato de fenetila (19)



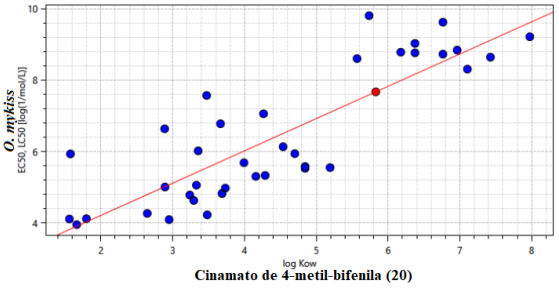
Cinamato de fenetila (19)



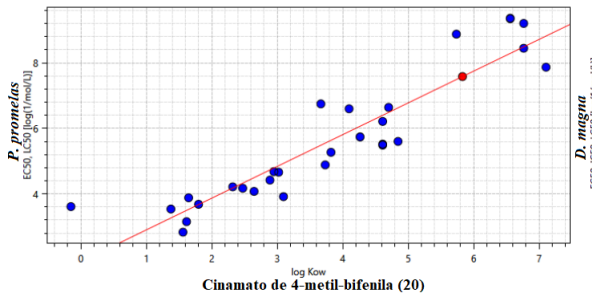
Cinamato de 4-metil-bifenila (20)



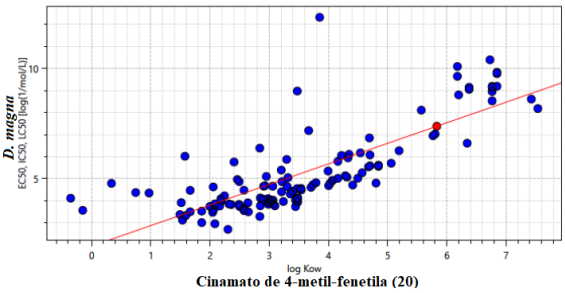
Cinamato de 4-metil-bifenila (20)



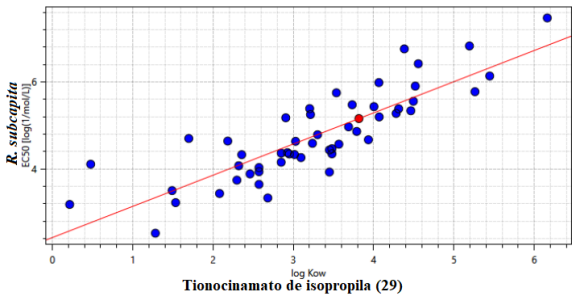
Cinamato de 4-metil-bifenila (20)



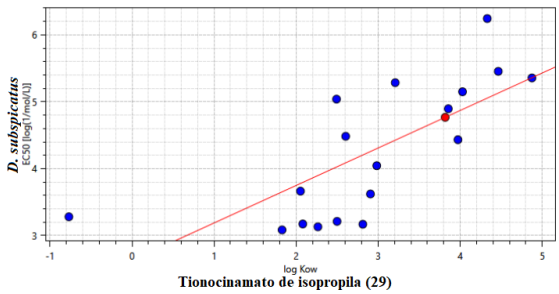
Cinamato de 4-metil-bifenila (20)



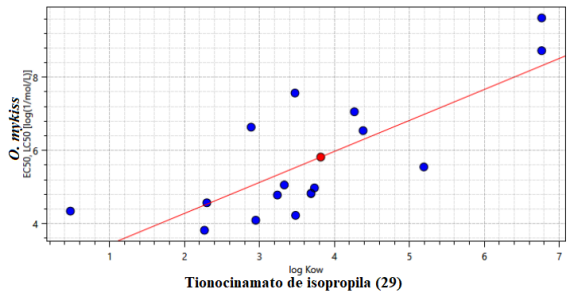
Cinamato de 4-metil-fenetila (20)



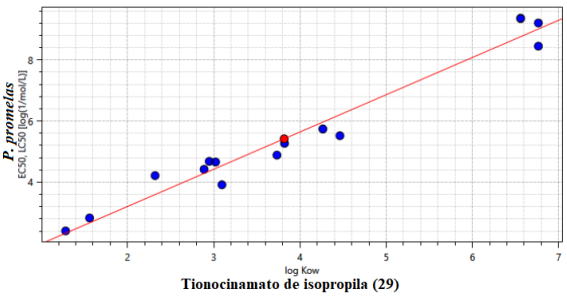
Tionocinamato de isopropila (29)



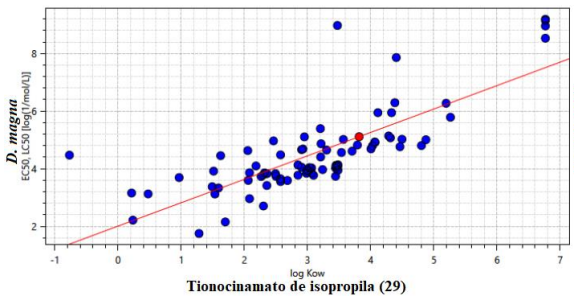
Tionocinamato de isopropila (29)



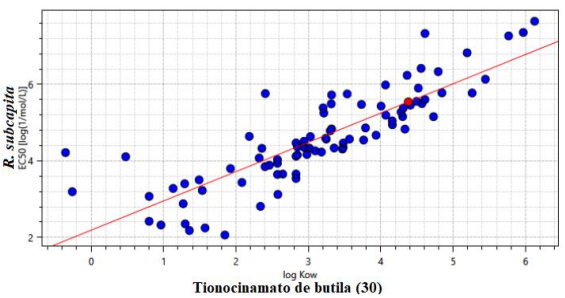
Tionocinamato de isopropila (29)



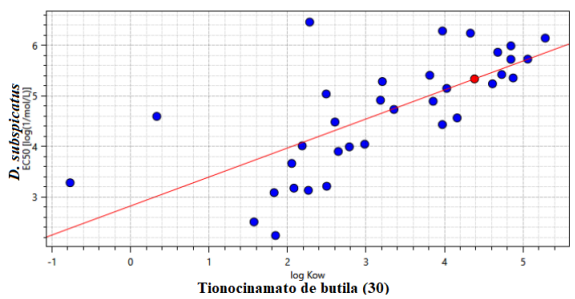
Tionocinamato de isopropila (29)



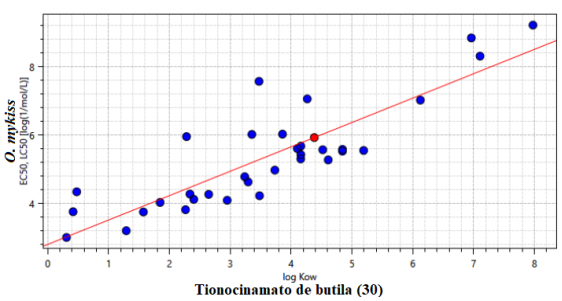
Tionocinamato de isopropila (29)



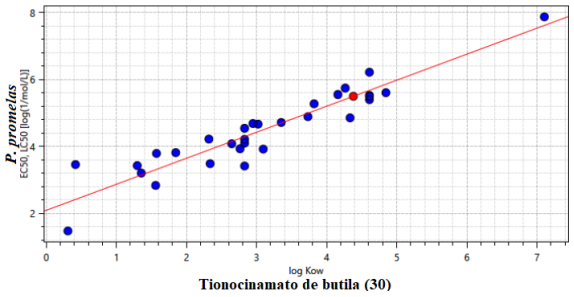
Tionocinamato de butila (30)



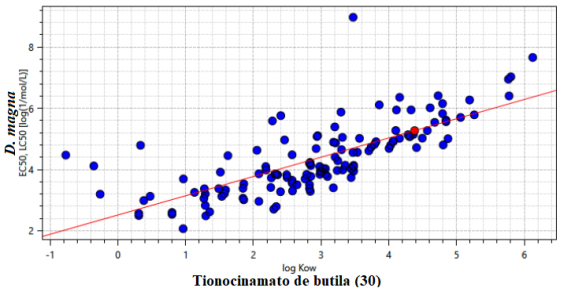
Tionocinamato de butila (30)



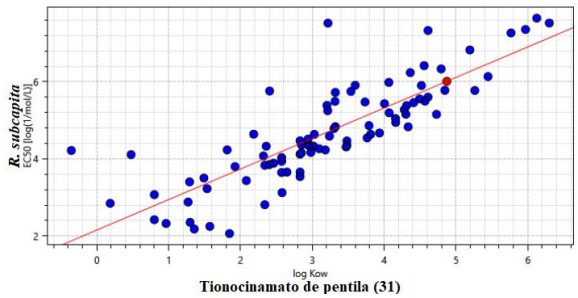
Tionocinamato de butila (30)



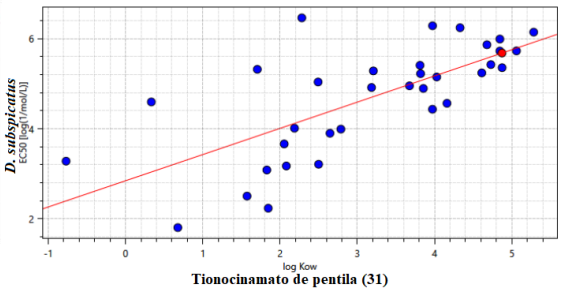
Tionocinamato de butila (30)



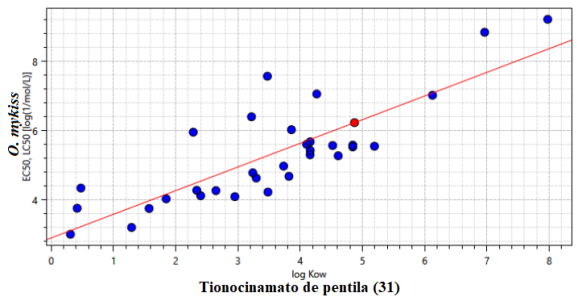
Tionocinamato de butila (30)



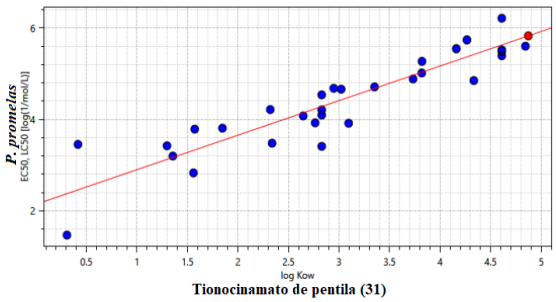
Tionocinamato de pentila (31)



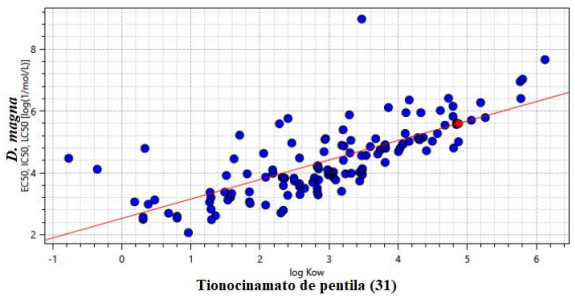
Tionocinamato de pentila (31)



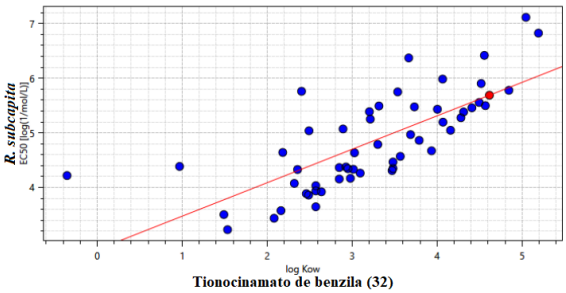
Tionocinamato de pentila (31)



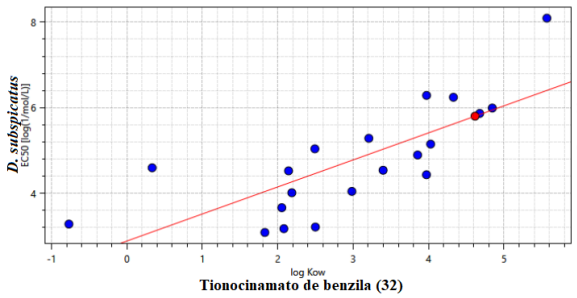
Tionocinamato de pentila (31)



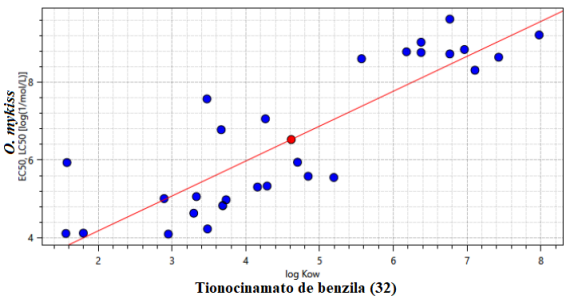
Tionocinamato de pentila (31)



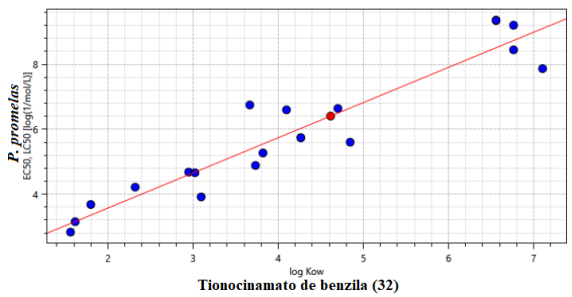
Tionocinamato de benzila (32)



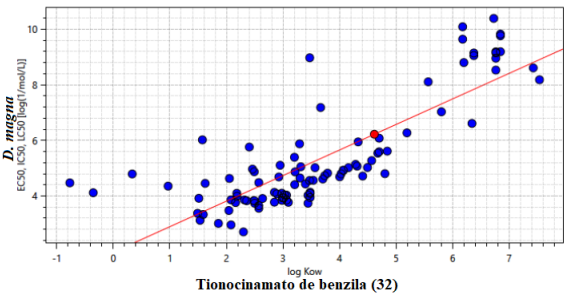
Tionocinamato de benzila (32)



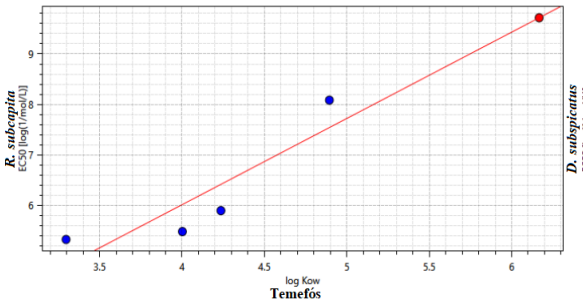
Tionocinamato de benzila (32)

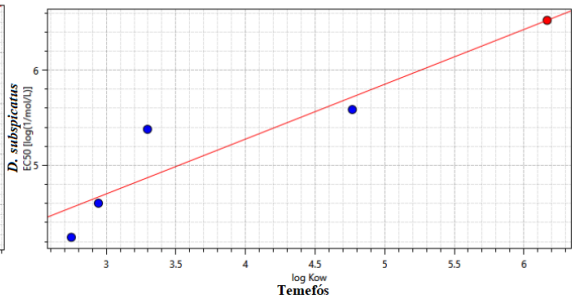


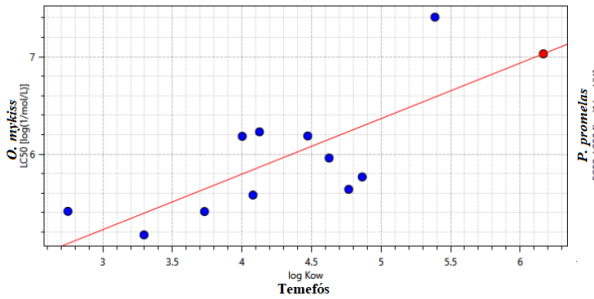
Tionocinamato de benzila (32)

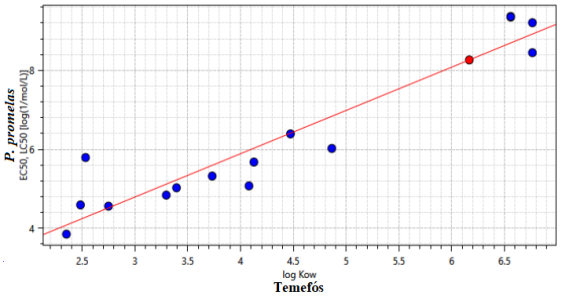


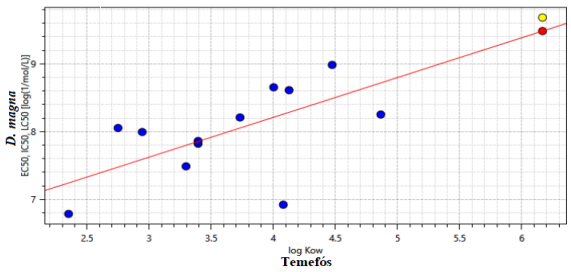
Tionocinamato de benzila (32)


R. subcapita
EC50 [log(1/mol/L)]
log Kow
Temefós


D. subspicatus
EC50 [log(1/mol/L)]
log Kow
Temefós


O. mykiss
LC50 [log(1/mol/L)]
log Kow
Temefós


P. promelas
EC50, LC50 [log(1/mol/L)]
log Kow
Temefós


D. magna
EC50, IC50, LC50 [log(1/mol/L)]
log Kow
Temefós