

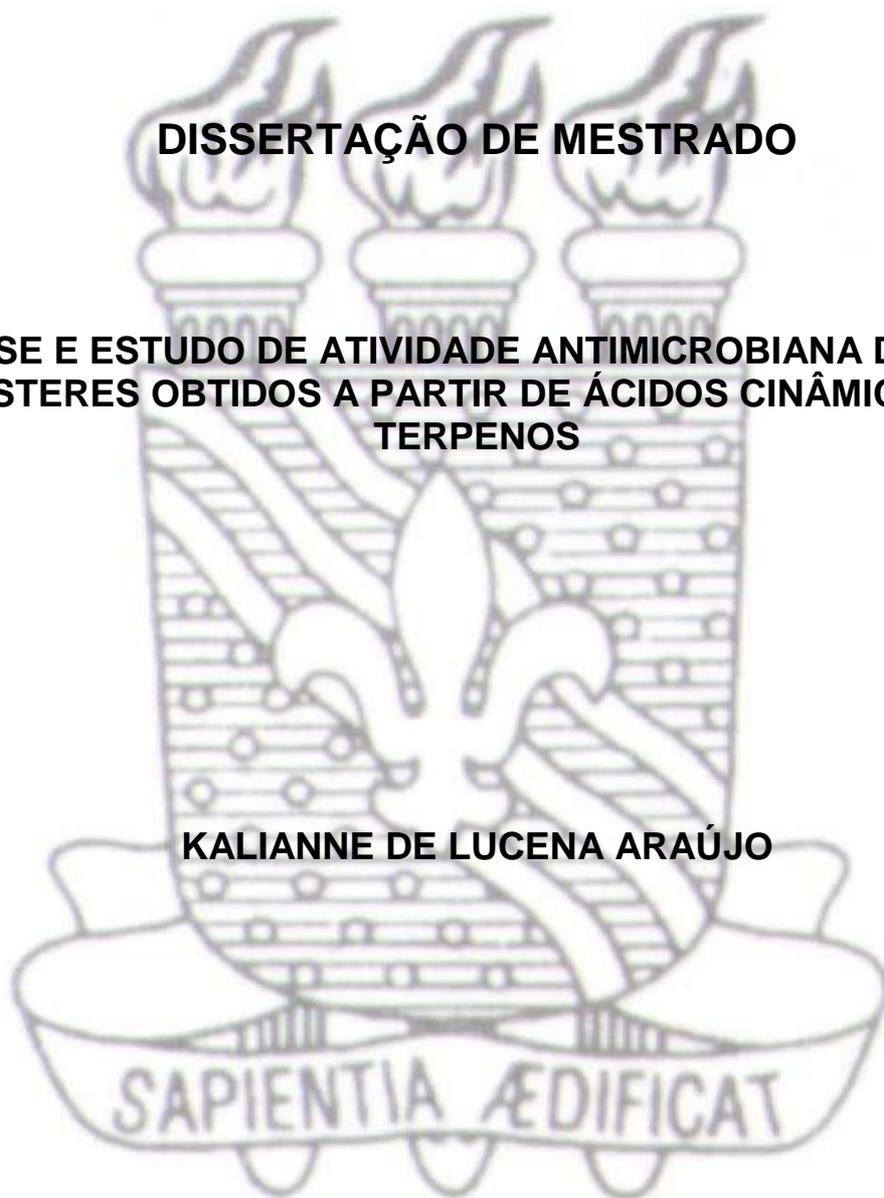


**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE E ESTUDO DE ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE NOVOS
ÉSTERES OBTIDOS A PARTIR DE ÁCIDOS CINÂMICOS E
TERPENOS**

KALIANNE DE LUCENA ARAÚJO



*João Pessoa – PB - Brasil
Setembro/2021*



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE E ESTUDO DE ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE ÉSTERES INÉDITOS
OBTIDOS A PARTIR DE ÁCIDOS CINÂMICOS E TERPENOS**

KALIANNE DE LUCENA ARAÚJO

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

**Orientador: Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho
Coorientador: Dr. Bruno de Freitas Lira**



*João Pessoa – PB - Brasil
Setembro/2021*

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

A663s Araujo, Kalianne de Lucena.

Síntese e estudo de atividade antimicrobiana de novos ésteres obtidos a partir de ácidos cinâmicos e terpenos / Kalianne de Lucena Araujo. - João Pessoa, 2021.

121 f. : il.

Orientação: Petrônio Filgueiras de Athayde Filho.

Coorientação: Bruno de Freitas Lira.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN.

1. Química orgânica. 2. Ácidos cinâmicos. 3. Terpenos. 4. Ésteres. 5. Hibridização molecular. I. Athayde Filho, Petrônio Filgueiras de. II. Lira, Bruno de Freitas. III. Título.

UFPB/BC

CDU 547(043)



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

Ata da Sessão Pública para avaliar o Trabalho de Dissertação de Mestrado da aluna **Kalianne de Lucena Araújo**, submetida à obtenção do grau de Mestre em Química – Área de Concentração em **QUÍMICA ORGÂNICA**, deste Programa de Pós-Graduação em Química, do CCEN/UFPB.

Aos vinte e nove dias do mês de setembro do ano de dois mil e vinte e um, às nove horas da manhã, reuniram-se em cerimônia pública em modelo webconferência no endereço eletrônico <https://meet.google.com/iac-muee-epa>, divulgado amplamente por e-mail e no SIGAA, os membros da comissão constituída na forma e termos do Artigo 82º do Regulamento Geral dos Programas de Pós-Graduação *Stricto Sensu* da Universidade Federal da Paraíba, composta pelos professores: **Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho**, do Departamento de Química, do Centro de Ciências Exatas e da Natureza, da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, Orientador e Presidente da Banca Examinadora; **Dr. Bruno de Freitas Lira**, do Centro de Ciências Exatas e da Natureza, da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB (Co-Orientador); **Dr. José Alixandre de Sousa Luís**, do Centro da Educação e da Saúde, da Universidade Federal de Campina Grande, Cuité-PB e **Dra. Dayse das Neves Moreira**, do Centro de Ciências Agrárias, da Universidade Federal da Paraíba, Areia-PB (Examinadora) a fim de examinarem a mestranda **Kalianne de Lucena Araújo** ao grau de mestre em química, área de concentração em **QUÍMICA ORGÂNICA**. Além dos examinadores e da examinada, compareceram remotamente na webconferência também representantes do corpo docente e do corpo discente. Iniciando a sessão, o professor **Petrônio Filgueiras de Athayde Filho**, na qualidade de Presidente da referida banca, comunicou aos presentes qual o fim da reunião e os procedimentos de encaminhamentos da mesma. A seguir, concedeu à palavra a mestranda para que fizesse oralmente a exposição do seu trabalho de dissertação de mestrado, sob o título “**Síntese e estudo de atividade antimicrobiana de ésteres inéditos obtidos a partir de ácidos cinâmicos e terpenos**”. Concluída a exposição, o senhor presidente solicitou que fosse feita a arguição por cada um dos examinadores. Após o que, foi concedida a palavra à mestranda para que respondesse e esclarecesse as questões levantadas. Terminadas as arguições, a Banca Examinadora passou a proceder à avaliação e julgamento da mestranda. Em seguida, o senhor presidente declarou que a Banca Examinadora considerou, segundo o Artigo 83º do Regulamento Geral dos Programas de Pós-Graduação *Stricto Sensu*, da Universidade Federal da Paraíba, **Aprovada**, a dissertação apresentada e defendida pela mestranda **Kalianne de Lucena Araújo**, concedendo-lhe, assim, o grau de **Mestre em Química**, área de concentração em **QUÍMICA ORGÂNICA**. Logo após a avaliação da comissão julgadora, o Orientador preencherá um formulário juntamente com o Relatório Final de Dissertação de Mestrado, a fim de que o mesmo seja homologado pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Química. E, para constar, eu, **Marcos Antonio Gomes Pequeno**, secretário da reunião, lavrei a presente Ata, que assino junto com os membros da Banca Examinadora. João Pessoa, 29 de setembro de 2021. E, segue com as assinaturas de:

Dr. Marcos Antonio Gomes Pequeno
Secretário

Dr. Bruno de Freitas Lira
Co-Orientador

Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho
Orientador/Presidente

Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luís
Examinador

Profa. Dra. Dayse das Neves Moreira
Examinadora

Assinaturas da Banca realizadas em modo Webconferência em 29/09/2021, digitalizadas e certificadas pelo Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho (SIAPE 1227933) em 29/09/2021 _____

Dedico esta Dissertação à Sagrada
Família: Jesus, Maria e José, Pilares
de minha fé.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida e por todas as oportunidades que Ele providenciou em minha caminhada, fazendo-me chegar até aqui. Agradeço, também, a Nossa Senhora de Fátima por me valer em os momentos bem como a São José, Santa Teresinha, São Miguel Arcanjo e ao meu anjo da guarda.

Aos meus pais, Luizete e Cicero, por me indicarem o caminho dos estudos, como única forma de ser efetivamente livre. À minha irmã Karoline, por estar comigo e não permitir que eu desistisse. À minha tia Iraêr, pelo amor de mãe que tem para comigo.

À minha formadora Sandra e às minhas irmãs em Cristo, Adriana e Emanuella. Obrigada pelas orações e suporte espiritual nessa trajetória.

Aos meus amigos, em especial, Jocianelle; por fazerem a vida leve e prazerosa.

À Universidade Federal da Paraíba, instituição de excelência, na qual cursei Graduação e Mestrado. Sou muita grata pela formação recebida e por me ter oportunizado conhecer as luzes do conhecimento.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho, pela atenção e dedicação ao meu trabalho e pelas palavras de incentivo, e Dr. Bruno de Freitas Lira por ter acreditado em mim e se tornado um parceiro na ciência.

A todos os docentes vinculados ao PPGQ/UFPB, pelos conhecimentos transmitidos, em particular, o pesquisador Helivaldo, por sua generosidade.

Ao meu gatinho Ulysses, fonte de amor e que preenche minha vida de alegria.

RESUMO

A resistência antimicrobiana é um problema de saúde pública recorrente e gradativo que dificulta o tratamento contra bactérias, fungos e outros parasitas. Essa conjuntura vem impulsionando pesquisas com foco no desenvolvimento de substâncias que possuam ação antimicrobiana tal como os ácidos cinâmicos e os terpenos. Neste contexto, o presente trabalho tem como objeto a síntese de compostos ésteres inéditos a partir da reação entre ácidos derivados cinâmicos com eugenol, timol, carvacrol e isoeugenol, utilizando-se do processo de hibridização molecular, caracterizado pela junção de moléculas com atividades biológicas comprovadas com o intuito de produzir outra molécula com ação potencializada. A obtenção dos ésteres ocorreu através da reação de esterificação de Steglich, rota comprovadamente simples e eficaz, com rendimentos por volta dos 85%. A síntese decorreu nas etapas seguintes: Reação do ácido 6,7-dimetoxi-*trans*-cinâmico com os terpenos carvacrol, timol, eugenol e isoeugenol; e do Ácido 6,7-metilenodioxo-*trans*-cinâmico com o carvacrol; em DCC (*N,N'*-Diciclohexilcarbodiimida), DMAP (4-dimetilaminopiridina) e diclorometano, sob agitação magnética e à temperatura ambiente. Foram obtidos os seguintes produtos: Acrilato de (*E*)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (**7a**), com rendimento de 69,2%; Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxiifenil) -12-(13-metil-16-isopropilfenil) (**9a**), rendimento de 76,1%, Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxiifenil)-12-(13-isopropil-16-metilfenil) (**9b**), rendimento 81,2%; Acrilato de (*E*)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9c**), rendimento de 84,9% e Acrilato de (*E*)-13-metóxi-15-(*e*)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9d**), com rendimento de 82,1 %. Os compostos resultantes foram identificados por meio de técnicas Espectroscópicas de IV, RMN de ¹H e ¹³C (uni e bidimensional). Posteriormente foi realizada a investigação da atividade antimicrobiana frente a espécies de leveduras e bactérias patogênicas. Dentre os compostos avaliados o Acrilato de (*E*)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (**7a**) apresentou forte atividade fungistática frente à cepa de *Candida albicans*, no entanto, sem demonstrar tal atividade sobre as cepas de *Candida não albicans*. Os outros produtos examinados não demonstraram atividade antimicrobiana diante das cepas testadas.

Palavras-chave: Ácidos cinâmicos. Terpenos. Ésteres. Hibridização molecular.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is a recurrent and gradual public health problem that hinders the treatment of bacteria, fungi, and other parasites. This situation has been driving researches aiming at the development of substances with antimicrobial action such as cinnamic acids and terpenes. In this context, the present work aims at the synthesis of novel ester compounds from the reaction between cinnamic acids derivatives with eugenol, thymol, carvacrol, and isoeugenol, using the molecular hybridization process, characterized by the junction of molecules with proven biological activities to produce another molecule with enhanced action. The esters were obtained through Steglich's esterification reaction, a simple and efficient route, with yields of around 80%. The synthesis took place in the following steps: Reaction of 6,7-dimethoxy-trans-cinnamic acid with the terpenes carvacrol, thymol, eugenol, and isoeugenol; and of 6,7-methylenedioxy-trans-cinnamic acid with carvacrol; in DCC (N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide), DMAP (4-dimethylaminopyridine) and dichloromethane, under magnetic stirring and at room temperature. The following products were obtained: (*E*)-15-isopropyl-12-methylphenyl-4-(benzo-6,7-dioxol-2-yl) acrylate (**7a**), with a yield of 69.2%; (*E*)-4-(6,7-dimethoxyphenyl)-12-(13-methyl-16-isopropylphenyl) acrylate (**9a**), yield 76.1%, (*E*)-4-(6,7-dimethoxyphenyl)-12-(13-isopropyl-16-methylphenyl) acrylate (**9b**), yield 81.2%; (*E*)-15-allyl-13-methoxyphenyl-4-(6,7-dimethoxyphenyl) acrylate (**9c**), yield 84.9 % and (*E*)-13-methoxy-15-(*E*)-19-propenylphenyl-4-(6,7-dimethoxyphenyl) acrylate (**9d**), yield 82.1 %. The resulting compounds were identified employing IR, ¹H NMR, and ¹³C NMR spectroscopic techniques (one- and two-dimensional). Subsequently, the antimicrobial activity against yeast and pathogenic bacterial species was investigated. Among the compounds evaluated, the (*E*)-15-isopropyl-12-methylphenyl-4-(benzo-6, 7-dioxol-2-yl) acrylate (**7a**) showed strong fungistatic activity against *Candida albicans* strains, however, without demonstrating such activity against non-*albicans* *Candida* strains. The other products examined did not show antimicrobial activity against the tested strains.

Keywords: Cinnamic acids. Terpenes. Esters. Molecular hybridization.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação do uso dos Óleos essenciais industrialmente	28
Figura 2 - Estrutura química do Eugenol	28
Figura 3 - Estrutura química do Isoeugenol.....	30
Figura 4 - Estrutura química do Carvacrol.....	30
Figura 5 - Estrutura química do Timol	31
Figura 6 - Híbrido Primaquina-Cloroquina	34
Figura 7 - Estruturas dos ésteres obtidos e caracterizados.....	38
Figura 8 - Numeração dos átomos de hidrogênios e carbonos presentes no éster (9c) e ressonância da deslocalização de elétrons e cargas parciais (δ^- : blindados) e (δ^+ : desblindados) na molécula.....	40
Figura 9 - Acoplamentos pelo mapa de contornos entre os hidrogênios olefínicos (a) de (H-21'), (b) de (H-21) e (c) de (H-20) com os hidrogênios alílico (H-19) e (H-19').	41
Figura 10 - Correlações observadas nos experimentos homonucleares de RMN (COSY– 3J e 4JH-H) de (9c)	42
Figura 11 - Acoplamentos obtidos pelo mapa de contornos entre hidrogênios aromáticos <i>orto</i> , <i>meta</i> e <i>para</i> , (a) de (H-5), (b) de (H-8), (c) de (H-9), (d) de (H-14), (e) de (H-16) e (f) de (H-17).....	46
Figura 12 - Correlações observadas nos experimentos heteronucleares (HSQC – 1JCH) de (9c)	47
Figura 13 - Numeração dos átomos de hidrogênios e carbonos presentes no éster (9d) e ressonância da deslocalização de elétrons e cargas parciais (δ^- : blindados) e (δ^+ : desblindados) na molécula	51
Figura 14 - Numeração dos átomos de hidrogênios e carbonos presentes no éster (9b) e ressonância da deslocalização de elétrons e cargas parciais (δ^- : blindados) e (δ^+ : desblindados) na molécula	56
Figura 15 - Numeração dos átomos de hidrogênios e carbonos das estruturas dos ésteres (9c) e (2a)	59
Figura 16 - Numeração dos átomos de hidrogênios e carbonos presentes no éster (9a) e ressonância da deslocalização de elétrons e cargas parciais (δ^- : blindados) e	

(δ^+ : desblindados)	61
Figura 17 - Numeração dos átomos de hidrogênios e carbonos das estruturas dos ésteres (9c) e (1a) de Mesquita <i>et al.</i> (2018)	62
Figura 18 - Numeração dos átomos de hidrogênios e carbonos das estruturas dos ésteres (9c) e (1a) (MESQUITA <i>et al.</i> , 2018)	66
Figura 19 - Numeração dos átomos de hidrogênios e carbonos presentes no éster (7a) e ressonância da deslocalização de elétrons e cargas parciais (δ^- : blindados) e (δ^+ : desblindados)	67
Figura 20 - Numeração dos átomos de hidrogênios e carbonos de (C-1) ao (C-9) do éster (9c) e (C-11) ao (C-19, 19') do éster (1a) de Mesquita <i>et al.</i> (2018)	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados obtidos para os nove compostos finais (7a) e (9a-9d)	37
Tabela 2 - Dados dos espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) em (CDCl_3) de (9c)	119
Tabela 3 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C 50 MHz) em (CDCl_3) de (9d)	120
Tabela 4 - Dados dos espectros de (RMN ^{13}C APT, 100 MHz) em (CDCl_3) de (9b)	121
Tabela 5 - Dados dos espectros de (RMN ^{13}C APT, 100 MHz) em (CDCl_3) do éster (9a)	122
Tabela 6 - Dados dos espectros de (RMN ^{13}C APT, 100 MHz) em (CDCl_3) de (7a)	123

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Reações para síntese de ésteres.....	32
Esquema 2 - Sequência sintética utilizada para a obtenção dos novos compostos (9a - 9d).....	35
Esquema 3 - Sequência sintética utilizada para a obtenção dos novos compostos (7a - 7d) a partir de reações do Ácido 3,4-dimetoxi- <i>trans</i> -cinâmico	36
Esquema 4 - Mecanismo geral da reação de esterificação de Steglich via DCC/DMAP	37

LISTA DE ABREVIATURAS

δ – Deslocamento químico

CDCl₃ – Clorofórmio deuterado

CFM – Concentração Fungicida Mínima

CIM – Concentração Inibitória Mínima

DCC – *N,N'*-Diciclohexilcarbodiimida

DMAP – 4-Dimetilaminopiridina

DMSO-*d*₆ – Dimetilsulfóxido deuterado

HMBC – Correlação Heteronuclear de Múltiplas Ligações (do inglês, *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*)

HSQC Correlação Heteronuclear de Quantum Único (do inglês, *Heteronuclear Single Quantum Correlation*)

Hz – Hertz

IV – Espectroscopia na Região do Infravermelho

J – Constante de Acoplamento

MHz – Mega Hertz

MM – Massa Molar

ppm – Partes por milhão

S_N2 – Substituição nucleofílica alifática de segunda ordem

RMN ¹H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ¹³C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

ν – Frequência

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1 - Espectro de Infravermelho de Acrilato de (<i>E</i>)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9c) em KBr.....	39
Espectro 2 – Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz de Acrilato de (<i>E</i>)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9c)	41
Espectro 3 - Espectro de RMN ¹ H de Acrilato de (<i>E</i>)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9c) na região entre δ 0,0 - 8,5 ppm (CDCl ₃ , 400 MHz).....	43
Espectro 4 - Constante de acoplamento da expansão do espectro de RMN ¹ H de Acrilato de (<i>E</i>)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9c) na região entre δ 4,99 - 5,22 ppm (CDCl ₃ , 400 MHz).....	44
Espectro 5 - Constante de acoplamento da expansão do espectro de RMN ¹ H de Acrilato de (<i>E</i>)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9c) na região entre δ 5,87 - 6,07 ppm (CDCl ₃ , 400MHz).....	44
Espectro 6 - Constante de acoplamento da expansão do espectro de RMN ¹ H de Acrilato de (<i>E</i>)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9c) na região entre δ 6,75 - 7,2 ppm (CDCl ₃ , 400MHz)	46
Espectro 7 - Espectro de RMN do COSY 3-4J _{HH} de (9c), nas regiões entre δ (3,2 - 7,9) e (3,0 - 8,5) ppm (CDCl ₃ , 400MHz)	48
Espectro 8 - Espectro de RMN ¹³ C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7 dimetoxifenil) (9c) (CDCl ₃ , 100 MHz)	48
Espectro 9 - Espectro de RMN (HMBC - 2J _{C-H} e 3J _{C-H}) de (9c), nas regiões entre δ (30 - 170) e (3,0 - 8,0) ppm (CDCl ₃ , 400MHz)	50
Espectro 10 - Espectro de Infravermelho de Acrilato de (<i>E</i>)-13-metóxi-15-(<i>E</i>)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9d) em KBr.....	51
Espectro 11 - Espectro de RMN ¹ H Acrilato de (<i>E</i>)-13-metóxi-15-(<i>E</i>)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9d) (CDCl ₃ , 400 MHz).....	52
Espectro 12 - Espectro de RMN ¹³ C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-13-metóxi-15-(<i>E</i>)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9d) (CDCl ₃ , 100 MHz)	54
Espectro 13 - Espectro de Infravermelho de Acrilato de (<i>E</i>)-4-(6,7-dimetóxiifenil)-12-(13-isopropil-16-metilfenil) (9b) em KBr	55
Espectro 14 - Espectro de RMN ¹ H de Acrilato de (<i>E</i>)-4-(6,7-dimetóxiifenil)- 12-(13-	

isopropil-16-metilfenil) (9b) (CDCl ₃ , 400 MHz)	57
Espectro 15 - Espectro de RMN ¹³ C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-4-(6,7-dimetóxfenil)-12-(13-isopropil-16-metilfenil) (9b) (CDCl ₃ , 100 MHz)	59
Espectro 16 - Espectro de Infravermelho de Acrilato de (<i>E</i>)-4-(6,7-dimetóxfenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (9a) em KBr.....	60
Espectro 17 - Espectro de RMN ¹ H Acrilato de (<i>E</i>)-4-(6,7-dimetóxfenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (9a) (CDCl ₃ , 400 MHz)	63
Espectro 18 - Espectro de RMN ¹³ C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-4-(6,7-dimetóxfenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (9a) (CDCl ₃ , 100 MHz)	65
Espectro 19 - Espectro de Infravermelho (KBr, δ cm ⁻¹) de Acrilato (<i>E</i>)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (7a).....	67
Espectro 20 - Espectro de RMN ¹ H de Acrilato de (<i>E</i>)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (7a) (CDCl ₃ , 400 MHz).....	69
Espectro 21 - Espectro de RMN ¹³ C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (7a) (CDCl ₃ , 100 MHz)	71
Espectro 22 - Expansão do espectro de RMN ¹ H de Acrilato de (<i>E</i>)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9c) na região entre δ 3,30 - 4,05 ppm (CDCl ₃ , 400MHz).....	91
Espectro 23 - Expansão do espectro de RMN ¹ H de Acrilato de (<i>E</i>)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9c) na região entre δ 5,0 - 7,9 ppm (CDCl ₃ , 400MHz)	91
Espectro 24 - Expansão do espectro de RMN ¹ H de Acrilato de (<i>E</i>)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9c), na região entre δ 3,35 e 3,95 ppm (CDCl ₃ , 400MHz).....	92
Espectro 25 - Expansão do espectro de RMN ¹³ C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9c) na região entre δ 35 - 85 ppm (CDCl ₃ , 100 MHz)	92
Espectro 26 - Expansão do espectro de RMN ¹³ C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9c) na região entre δ 54,8 - 57,3 ppm (CDCl ₃ , 100 MHz)	93
Espectro 27 - Expansão do espectro de RMN ¹³ C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9c) na região entre δ 145 - 168 ppm (CDCl ₃ , 100	

MHZ)	93
Espectro 28 - Expansão do espectro de RMN ¹³ C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9c) na região entre δ 108,5 - 117,0 ppm (CDCl ₃ , 100 MHz)	94
Espectro 29 - Expansão do espectro de RMN ¹³ C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9c) na região entre δ 108.5 - 117.0 ppm (CDCl ₃ , 100 MHz)	94
Espectro 30 - Análise da expansão do espectro de RMN do (COSY 3-4JHH) de (9c), nas regiões entre δ (6,2 - 8,0) e (6,0 - 8,4) ppm	95
Espectro 31 - Análise da expansão do espectro de RMN do COSY 3-4JHH de (9c), nas regiões entre δ (3,2 - 6,2) e (3,0 - 6,5) ppm	95
Espectro 32 - Análise da expansão do espectro de RMN ¹³ C (HSQC - 1JC-H) de (9c), nas regiões entre δ (30 - 160) e (3,4 - 8,2) ppm	96
Espectro 33 - Análise da expansão do espectro de RMN ¹³ C (HSQC - 1JC-H) de (9c), nas regiões entre δ (20 - 140) e (3,4 - 6,2) ppm	96
Espectro 34 - Análise da expansão do espectro de RMN ¹³ C do (HSQC - 1JC-H) de (9c), nas regiões entre δ (53,5 - 58,5) e (3,83 - 3,95) ppm.....	97
Espectro 35 - Análise da expansão do espectro de RMN ¹³ C (HSQC - 1JC-H) de (9c), nas regiões entre δ (110 - 123) e (4,96 - 5,28) ppm	97
Espectro 36 - Análise da expansão do espectro de RMN ¹³ C (HSQC - 1JC-H) de (9c), nas regiões entre δ (105 - 150) e (6,4 - 8,0) ppm	98
Espectro 37 - Análise da expansão da expansão do espectro de RMN ¹³ C (HMBC - 2JC-H e 3JC-H) de (9c), nas regiões entre δ (145 - 156) e (3,8 - 3,99) ppm	98
Espectro 38 - Análise da expansão do espectro de RMN ¹³ C (HMBC - 2JC-H e 3JC-H) de (9c), nas regiões entre δ (37 - 42,5) e (3,5 - 7,0) ppm	99
Espectro 39 - Análise da expansão do espectro de RMN ¹³ C (HMBC - 2JC-H e 3JC-H) de (9c), nas regiões entre δ (110 - 145) e (3,34 - 3,52) ppm.....	99
Espectro 40 - Análise da expansão do espectro de RMN ¹³ C (HMBC - 2JC-H e 3JC-H) de (9c), nas regiões entre δ (108 - 124) e (3,5 - 8,0) ppm	100
Espectro 41 - Análise da expansão do espectro de RMN ¹³ C (HMBC - 2JC-H e 3JC-H) de (9c), nas regiões entre δ (108 - 116) e (6,8 - 8,0) ppm	100
Espectro 42 - Análise da expansão do espectro de RMN ¹³ C (HMBC - 2JC-H e 3JC-	

H) de (9c) , nas regiões entre δ (119 - 131) e (6,2 - 7,8) ppm.....	101
Espectro 43 - Análise da expansão do espectro de RMN ^{13}C (HMBC - 2JC-H e 3JC-H) de (9c) , nas regiões entre δ (145 - 153) e (6,25 - 7,25) ppm.....	101
Espectro 44 - Análise da expansão do espectro de RMN ^{13}C (HMBC - 2JC-H e 3JC-H) de (9c) , nas regiões entre δ (105 - 150) e (6,4 - 8,0) ppm.....	102
Espectro 45 - Análise da expansão do espectro de RMN ^{13}C (HMBC - 2JC-H e 3JC-H) de (9c) , nas regiões entre δ (126 - 142) e (3,2 - 7,8) ppm.....	102
Espectro 46 - Análise da expansão do espectro de RMN ^{13}C (HMBC - 2JC-H e 3JC-H) de (9c) , nas regiões entre δ (148 - 168) e (3,8 - 8,0) ppm.....	103
Espectro 47 - Análise da expansão do espectro de RMN ^{13}C (HMBC - 2JC-H e 3JC-H) de (9c) , nas regiões entre δ (163 - 168) e (6,4 - 7,9) ppm.....	103
Espectro 48 - Expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (<i>E</i>)-13-metóxi-15-(<i>E</i>)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9d) na região entre δ 0,5 - 5,0 ppm (CDCl ₃ , 400MHz).....	104
Espectro 49 - Expansão do espectro de RMN ^1H de (<i>E</i>)-13-metóxi-15-(<i>E</i>)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil)-acrilato (9d) na região entre δ 1,73 - 2,03 ppm (CDCl ₃ , 400MHz).....	104
Espectro 50 - Expansão do espectro de RMN ^1H de (<i>E</i>)-13-metóxi-15-(<i>E</i>)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil)-acrilato (9d) na região entre δ 6,0 - 7,8 ppm (CDCl ₃ , 400MHz).....	105
Espectro 51 - Expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (<i>E</i>)-13-metóxi-15-(<i>E</i>)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9d) na região entre δ 6,80 - 7,25 ppm (CDCl ₃ , 400MHz).....	105
Espectro 52 - Espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-14-metóxi-16-(<i>E</i>)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9d) (CDCl ₃ , 100 MHz)	106
Espectro 53 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-13-metóxi-15-(<i>E</i>)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9d) na região entre δ 15 - 80 ppm (CDCl ₃ , 100 MHz)	106
Espectro 54 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-13-metóxi-15-(<i>E</i>)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9d) na região entre δ 55,1 - 56,7 ppm (CDCl ₃ , 100 MHz)	107
Espectro 55 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-13-metóxi-	

15-(<i>E</i>)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9d) na região entre δ 107 - 20 ppm (CDCl ₃ , 100 MHz)	107
Espectro 56 - Expansão do espectro de RMN ¹³ C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-13-metóxi-15-(<i>E</i>)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9d) na região entre δ 120,5 - 132,5 ppm (CDCl ₃ , 100 MHz)	108
Espectro 57 - Expansão do espectro de RMN ¹³ C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-13-metóxi-15-(<i>E</i>)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9d) na região entre δ 134 - 168 ppm (CDCl ₃ , 100 MHz)	108
Espectro 58 - Expansão do espectro de RMN ¹ H de Acrilato de (<i>E</i>)-4-(6,7-dimetóxiifenil)- 12-(13-isopropil-16-metilfenil) (9b) na região entre δ 0,0 - 4,5 ppm (CDCl ₃ , 400MHz).....	109
Espectro 59 - Expansão do espectro de RMN ¹ H de Acrilato de (<i>E</i>)-4-(6,7-dimetóxiifenil)- 12-(13-isopropil-16-metilfenil) (9b) na região entre δ 6,4 - 8,0 ppm (CDCl ₃ , 400MHz).....	109
Espectro 60 - Expansão do espectro de RMN ¹ H de Acrilato de (<i>E</i>)-4-(6,7-dimetóxiifenil)- 12-(13-isopropil-16-metilfenil) (9b) na região entre δ 6,80 – 7,30 ppm (CDCl ₃ , 400MHz).....	110
Espectro 61 - Expansão do espectro de RMN ¹ H de Acrilato de (<i>E</i>)-4-(6,7-dimetóxiifenil)- 12-(13-isopropil-16-metilfenil) (9b) na região entre δ 2,88 – 3,28 ppm (CDCl ₃ , 400MHz).....	110
Espectro 62 - Expansão do espectro de RMN ¹³ C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-4-(6,7-dimetóxiifenil)- 12-(13-isopropil-16-metilfenil) (9b) na região entre δ 132-170 ppm (CDCl ₃ , 100 MHz)	111
Espectro 63 - Expansão do espectro de RMN ¹³ C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-4-(6,7-dimetóxiifenil)- 12-(13-isopropil-16-metilfenil) (9b) na região entre δ 0-80 ppm (CDCl ₃ , 100 MHz)	111
Espectro 64 - Expansão do espectro de RMN ¹³ C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-4-(6,7-dimetóxiifenil)- 12-(13-isopropil-16-metilfenil) (9b) na região entre δ 55,1-56,9 ppm (CDCl ₃ , 100 MHz)	112
Espectro 65 - Expansão do espectro de RMN ¹ H de Acrilato de (<i>E</i>)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (7a) na região entre δ 5,9 – 8,2 ppm (CDCl ₃ , 400MHz).....	112

Espectro 66 - Expansão do espectro de RMN ¹ H de Acrilato de (<i>E</i>)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (7a) na região entre δ 6,76 – 7,28 ppm (CDCl ₃ , 400MHz).....	113
Espectro 67 - Expansão do espectro de RMN ¹ H de Acrilato de (<i>E</i>)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (7a) na região entre δ 0,0 – 3,7 ppm (CDCl ₃ , 400MHz).....	113
Espectro 68 - Expansão do espectro de RMN ¹³ C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (7a) na região entre δ 145-171 ppm (CDCl ₃ , 100 MHz)	114
Espectro 69 - Expansão do espectro de RMN ¹³ C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (7a) na região entre δ 100-140 ppm (CDCl ₃ , 100 MHz)	114
Espectro 70 - Expansão do espectro de RMN ¹³ C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (7a) na região entre δ 0-95 ppm (CDCl ₃ , 100 MHz)	115
Espectro 71 - Expansão do espectro de RMN ¹ H de Acrilato de (<i>E</i>)-4-(6,7-dimetóxfenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (9a) na região entre δ 1,10 – 2,40 ppm (CDCl ₃ , 400MHz).....	115
Espectro 72 - Expansão do espectro de RMN ¹ H de Acrilato de (<i>E</i>)-4-(6,7-dimetóxfenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (9a) na região entre δ 2,80 – 4,00 ppm (CDCl ₃ , 400MHz).....	116
Espectro 73 - Expansão do espectro de RMN ¹ H de Acrilato de (<i>E</i>)-4-(6,7-dimetóxfenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (9a) na região entre δ 6,4 – 8,0 ppm (CDCl ₃ , 400MHz).....	116
Espectro 74 - Expansão do espectro de RMN ¹ H de Acrilato de (<i>E</i>)-4-(6,7-dimetóxfenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (9a) na região entre δ 6,84 – 7,28 ppm (CDCl ₃ , 400MHz).....	117
Espectro 75 - Expansão do espectro de RMN ¹³ C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-4-(6,7-dimetóxfenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (9a) na região entre δ 0,0-60 ppm (CDCl ₃ , 100 MHz)	117
Espectro 76 - Expansão do espectro de RMN ¹³ C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-4-(6,7-dimetóxfenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (9a) na região entre δ 145-168 ppm	

(CDCl ₃ , 100 MHz)	118
Espectro 77 - Expansão do espectro de RMN 13C (APT) de Acrilato de (<i>E</i>)-4-(6,7-dimetóxfenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (9a) na região entre δ 108-132 ppm (CDCl ₃ , 100 MHz)	118

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	23
2. OBJETIVOS	25
2.1 Objetivo geral	25
2.2 Objetivos específicos	25
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	26
3.1 ÁCIDOS <i>TRANS</i> -CINÂMICOS.....	26
3.2 ÓLEOS ESSENCIAIS	27
3.2.1 Propriedades físico-químicas e biológicas dos Terpenos Eugenol, Isoeugenol, Carvacrol e Timol	28
3.3 ÉSTERES	31
3.4 HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR	33
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
4.1 – CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE IV E RMN PARA O ACRILATO DE (<i>E</i>)-15-ALIL-13-METOXIFENIL-4-(6,7-DIMETOXIFENIL) (9c).....	39
4.2 CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE IV E RMN PARA O ACRILATO DE (<i>E</i>)-13-METÓXI-15-(<i>E</i>)-19-PROPENILFENIL-4-(6,7-DIMETOXIFENIL) (9d)...50	
4.3 - CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE IV E RMN PARA O ACRILATO DE (<i>E</i>)-4-(6,7-DIMETÓXIFENIL)-12-(13-ISOPROPIL-16-METILFENIL) (9b)	55
4.4 - CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE IV E RMN PARA O ACRILATO DE (<i>E</i>)-4-(6,7-DIMETÓXIFENIL) -12-(13-METIL-16-ISOPROPILFENIL) (9a)	60
4.5 - CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE IV E RMN PARA O ACRILATO DE (<i>E</i>)-15-ISOPROPIL-12-METILFENIL-4-(BENZO-6,7-DIOXOL-2-IL) (7a).....	66
4.6 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA	72
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	74
6. METODOLOGIA	75

6.1 – INSTRUMENTOS UTILIZADOS	75
6.2 – MATERIAIS.....	75
6.2.3 – Procedimento geral para preparação dos Ésteres	75
6.2.3.1 - Preparação de Acrilato de (E)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (7a).....	76
6.2.3.2 - Preparação de Acrilato de (E)-4-(6,7-dimetóxfenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (9a).....	78
6.2.3.3 - Preparação de Acrilato de (E)-13-isopropil-16-metilfenil-4-(6,7-dimetóxfenil) (9b).....	79
6.2.3.4 – Preparação de Acrilato de (E)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9c)	80
6.2.3.5 – Preparação de Acrilato de (E)-13-metóxi-15-(E)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9d).....	81
6.2.4 – Atividade antimicrobiana	82
REFERÊNCIAS.....	85
LISTA DE ESPECTROS.....	91
APÊNDICES	119

1. INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana é um problema de saúde mundial que perpassa os anos dificultando a eficácia dos tratamentos contra doenças infecciosas cuja consequência pode ser letal. Pesquisadores em vários campos têm se dedicado no desenvolvimento de candidatos a fármacos que possam atenuar ou até mesmo dirimir essa estatística preocupante (MCEWEN; COLLIGNON, 2018).

Doenças causadas por fungos, por exemplo, são invasivas e podem acarretar padecimentos que vão desde uma infecção oral até males mais complexos e crônicos considerando-se a aspergilose pulmonar crônica, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica; oferecendo, inclusive, risco de morte. O êxito da ação terapêutica frente às cepas esbarra na alta resistência destas aos agentes antimicrobianos (PERLIN *et al.*, 2017).

No contexto da busca por substâncias que combatam os agentes microbianos, é possível destacar os ácidos *trans*-cinâmicos, que são obtidos a partir da reação de condensação de Knoevenagel e da reação de condensação de Doebner, sendo esta oriunda da anterior (GOMES, 2008). Estes ácidos possuem diferentes ações biológicas como antioxidante, anticancerígena e a antimicrobiana (RUWIZHI; ADERIBIGBE, 2020).

Com importância semelhante, os óleos essenciais, em particular, os terpenos; distinguem-se por exibirem atividades biológicas relevantes, a exemplo das ações antimicrobianas, reveladas, especialmente, quando são testados em bactérias como *E. coli*. Os isômeros carvacrol e timol são moléculas promissoras no estudo de opções terapêuticas para o tratamento de infecções. Os terpenos representam um conjunto de substâncias químicas oriundas do metabolismo secundário dos vegetais cuja fonte biossintética procede de unidades de isopreno (C₅H₈), encontrando-se, em sua maior parte, na forma de estrutura cíclica, cuja concepção dá-se a partir do ácido mevalônico (BAKKALI *et al.*, 2008).

A hibridização molecular apresenta-se como uma estratégia para viabilizar o surgimento desses possíveis novos agentes antimicrobianos. Ela se baseia na junção de dois compostos bioativos, através de ligação covalente biolábil; originando um terceiro podendo ou não manifestar as características bioativas de

seus precursores (BARREIRO; FRAGA, 2008).

No presente trabalho, a estratégia da hibridização molecular utilizada para a formação dos ésteres inéditos, partindo dos derivados dos ácidos cinâmicos e os terpenos eugenol, isoeugenol, carvacrol e timol.

Os ésteres são compostos recorrentes na natureza, resultantes de ácidos carboxílicos cuja obtenção se dá através diferentes reações de esterificação. São compostos amplamente utilizados em diversas áreas como as indústrias química e farmacêutica; perfumes e cosméticos (GILLES *et al.*, 2014).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Os estudos apresentados neste trabalho estão direcionados a obtenção e avaliação da atividade antimicrobiana de cinco novos ésteres, a partir da modificação estrutural de substâncias naturais de derivados fenólicos com os derivados de ácidos cinâmicos.

2.2 Objetivos específicos

- ✓ Sintetizar uma série de novos ésteres a partir da reação dos ácidos cinâmicos com os derivados carvacrol, timol, eugenol e isoeugenol;
- ✓ Elucidar estruturalmente os compostos inéditos por meio das técnicas de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C -APT, bidimensional COSY, HMQC e HMBC e Infravermelho;
- ✓ Realizar testes de atividade antimicrobiana dos novos ésteres.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Em seu relatório global, lançado em 2014, a Organização Mundial da Saúde (OMS) apresentou, dentre várias realidades acerca da resistência antimicrobiana, a possibilidade do surgimento de uma era pós-antibióticos, onde as infecções mais simples e controláveis serão capazes de matar. A distinta entidade alerta ainda sobre a urgência de se obter estratégias que façam surgir novos fármacos que possam conter a propagação desses organismos resistentes às drogas atualmente disponíveis (WHO, 2014).

Nos últimos anos, o gênero *Candida* e suas espécies surgiram como um crítico problema de saúde, atingindo cerca de 75% das mulheres e causando infecções persistentes, dos mais variados graus, inclusive com hospitalizações (POULAIN, 2013).

Diante do contexto supra-apresentado, a ciência tem se debruçado na descoberta de substâncias bioativas que auxiliem no combate aos mecanismos desencadeadores da resistência antimicrobiana.

A seguir, uma explanação sobre as substâncias pertencentes à pesquisa realizada e sobre a hibridização molecular cuja abordagem se dará em tópicos.

3.1 ÁCIDOS *TRANS*-CINÂMICOS

Os ácidos *trans*-cinâmicos são derivados dos ácidos hidroxicinâmicos. São compostos fenólicos existentes em diversos alimentos como ameixa, maçã, cereais como também nas dietas líquidas através do café, chá, erva mate (OLIVEIRA; BASTOS, 2011).

Os referidos ácidos e outros semelhantes, a exemplo do ácido cafeico, fazem parte da dieta humana, como importantes nutrientes. Trabalhos relatados na literatura conjuntamente descrevem a atividade citotóxica dos cinâmicos e derivados contra linhas de células cancerígenas, demonstrando ação anticancerígena, atraindo a atenção dos pesquisadores (GONÇALVES *et al.*, 2021).

Os ácidos cinâmicos, apesar de sua origem natural, podem ser sintetizados e modificados devido à presença do anel benzeno e do grupo acrílico. Os mesmos

possuem atividades antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória, neuroprotetora, anticâncer e antidiabética (RUWIZHI; ADERIBIGBE, 2020).

Os ácidos cinâmicos sintéticos são preparados, de maneira geral, por meio da condensação de Knoevenagel constituída por uma reação entre um composto carbonílico, geralmente um aldeído, e um carbânion; tendo uma amina primária ou secundária como base (PEREIRA *et al.*, 2011). Outro procedimento também relatado é a condensação de Doebner, usando a piridina como solvente (GOMES, 2008).

3.2 ÓLEOS ESSENCIAIS

Os óleos essenciais são compostos naturais, voláteis e com odor marcante que podem ser extraídos de diversas plantas odoríferas, características de países situados em zonas temperadas, na região do mediterrâneo, bem como de países tropicais onde constituem parte significativa da farmacopeia. Distintivamente, eles são menos densos que a água, solúveis em lipídios e solventes orgânicos e se apresentam na forma líquida e transparente. De acordo com a origem biossintética desses metabólitos secundários, eles se distribuem em dois grupos: O dos Terpenos, os quais são formados por várias unidades de Isopropeno (arcabouço baseado em cinco carbonos), e o dos Compostos Aromáticos, que são menos comuns que os primeiros e advindos do fenilpropano (BAKKALI *et al.*, 2008).

Os óleos essenciais encerram várias atividades biológicas tais como antibacteriana, antifúngica e antiviral; além de serem usados em alimentos, graças a sua fragrância (TARIQ *et al.*, 2019).

As principais atividades e usos dos óleos essenciais estão representadas na Figura 1.

Figura 1 - Representação do uso dos Óleos essenciais industrialmente.



Fonte: Adaptado de Tariq *et al*, 2019.

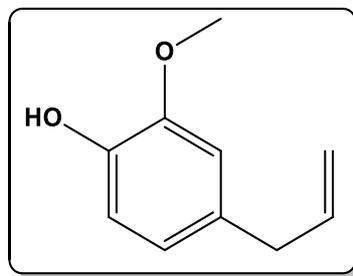
Seguidamente, serão apresentados os terpenos Eugenol, Isoeugenol, Carvacrol e Timol utilizados na pesquisa.

3.2.1 Propriedades físico-químicas e biológicas dos Terpenos Eugenol, Isoeugenol, Carvacrol e Timol

O Eugenol é um líquido claro, amarelado, pouco solúvel em água e em solventes orgânicos. Sua versatilidade faz com que ele seja relevante na concepção de novas drogas e desperte o interesse da comunidade acadêmica em pesquisá-lo (PRAMOD *et al.*, 2010).

Sua estrutura química está reproduzida na Figura 2.

Figura 2 - Estrutura química do Eugenol.



Fonte: Kamatou *et al.* (2012)

Está presente em maior quantidade no óleo de cravo (*Eugenia caryophyllata*),

representando cerca de 88,58% dos constituintes (CHAIEB *et al.*, 2007).

Há muitos anos, esse fenol é profusamente usado entre os dentistas, graças aos efeitos anestésicos e antissépticos. Misturado ao óxido de zinco, ele forma um quelato apropriado para o preenchimento provisório de cavidades, no canal radicular, bem como inibe a atividade neural, aliviando a dor no dente (MARKOWITZ *et al.*, 1992).

A participação na inibição da peroxidação lipídica como também na proteção do citocromo P450 contra a degradação sugerem emprego terapêutico antioxidante (NAGABABU; LAKSHMAIAH, 1994). Ao causar o rompimento da membrana bacteriana, o Eugenol aumenta a permeabilidade aos antibióticos penicilina, vancomicina e oxacilina (HEMAISWARYA; DOBLE, 2009).

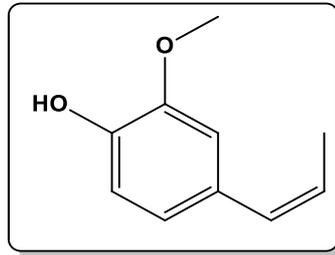
Estendendo-se para outras atuações pesquisadas, o Eugenol revela-se como um promissor anticarcinogênico, ou como indutores da enzima desintoxicante Glutamina 5 transferase (ZHENG *et al.*, 1992).

O isoeugenol, isômero do eugenol, faz parte do grupo dos fenilpropano, cuja biossíntese é a partir da fenilalanina. Miscível com etanol e éter e solúvel em água, o referido composto revela viabilidade para atividades antimicrobiana e antifúngica sendo esta última, em particular, através da interação com a estrutura da membrana micótica (FERREIRA *et al.*, 2019).

No que concerne à sua ação antibacteriana, o Isoeugenol atua em um espectro envolvendo bactérias tanto Gram positivas quanto Gram negativas a exemplo de *Escherichia coli*, *Bacillus licheniformis*. Credita-se essa atividade aos posicionamentos da hidroxila, das ligações duplas e do grupo metil, no entanto, ainda não há comprovações sobre como a bactéria é afetada (HYLDGAARD *et al.*, 2015).

Na Figura 3 encontra-se a estrutura química do isoeugenol.

Figura 3 - Estrutura química do Isoeugenol.



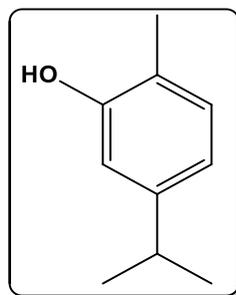
Fonte: Adaptado de Hyldgaard *et al* (2015).

Outro terpeno usado foi o carvacrol, monoterpene que possui forma líquida e faz parte da constituição do orégano (*Origanum vulgare*), como também de outras plantas. À temperatura ambiente, o Carvacrol dispõe de densidade 0,976g/mL, características lipofílicas e insolubilidade em água, porém, solúvel em etanol, acetona e éter. Obedecendo ao que é inerente aos óleos essenciais, o composto mencionado apresenta versatilidade no que diz respeito à bioatividade, sobretudo, ações antimicrobianas, antioxidantes e anticancerígenas (SHARIFI-RAD *et al.*, 2018).

O Carvacrol impede o crescimento de bactérias gram positivas e gram negativas através de um mecanismo de desagregação das respectivas membranas causando a descontinuação da multiplicação das células bacterianas (BNYAN *et al.*, 2014).

A estrutura química do carvacrol está ilustrada na Figura 4.

Figura 4 - Estrutura química do Carvacrol.



Fonte: Adaptado de Rajput *et al.* (2017)

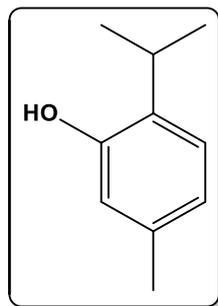
O carvacrol é um antioxidante natural exercendo importante função no combate aos radicais livres, substâncias capazes de romper ou tornar as células disfuncionais em seus metabolismos ocasionando doenças como câncer, cirrose, arteriosclerose (BARANAUSKAITE *et al.*, 2017).

O Timol é um monoterpreno, presente em várias espécies de plantas como as da família *Lamiacea*. A biossíntese e hidroxilação do referido composto é a partir aromatização do γ -terpeno para o p -cimeno. O timol possui caráter hidrofóbico e citotoxicidade razoável o que limita seu emprego em drogas (MARCHESE *et al.*, 2016).

Em virtude da versatilidade no exercício de suas funções, o Timol é amplamente usado na medicina, indústria farmacêutica e de alimentos. Dentre as propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias destaca-se a ação antioxidante manifestada através da eliminação dos radicais livres e a inativação do pró-oxidantes (SOBCZAK *et al.*, 2014).

Quimicamente conhecido como 2-isopropil-5-metilfenol, sua estrutura química está representada na Figura 5.

Figura 5 - Estrutura química do Timol.



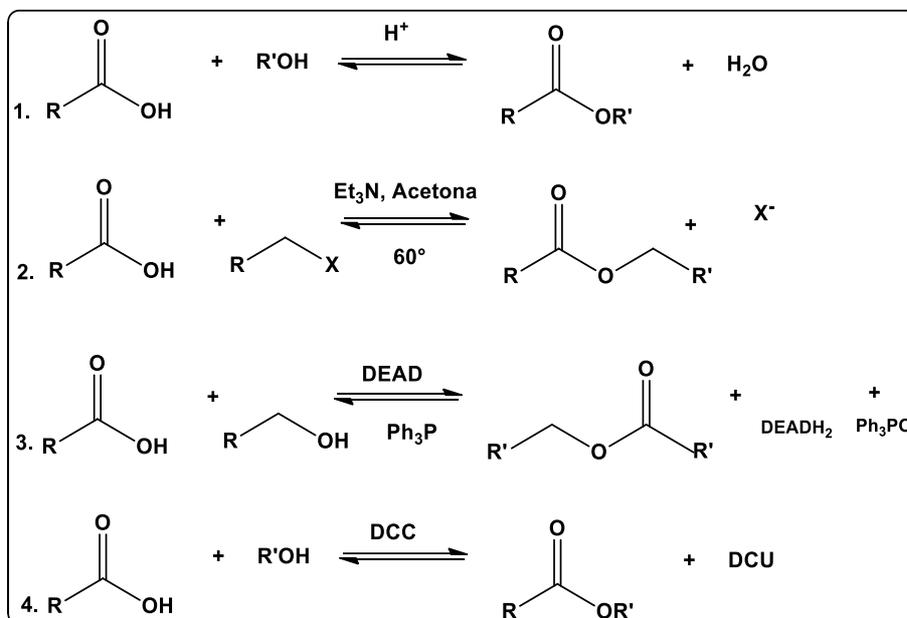
Fonte: Adaptado de Marchese *et al.* (2016)

3.3 ÉSTERES

Os compostos ésteres são encontrados com frequência na natureza e decorrentes de ácidos carboxílicos. São responsáveis pelo o odor agradável de flores e frutas além de estarem presentes na gordura animal e em óleos vegetais, na constituição de tintas e no poliéster usado na manufatura de tecidos. São obtidos através de reações de esterificação (CALVALCANTE *et al.*, 2015).

O Esquema 1 resume quatro importantes reações de esterificação.

Esquema 1- Reações para síntese de ésteres.



Fonte: Adaptado OLIVEIRA *et al.* (2014); ROUHI-SAADABAD; AKHLAGHINIA (2013);

O primeiro procedimento representado no Esquema 1 chama-se esterificação de Fischer que utiliza um ácido, geralmente ácido sulfúrico, como catalisador. Este processo envolve um alto consumo de energia, além do prejuízo ambiental, devido ao resíduo ácido gerado ao final da reação (WANG *et al.*, 2021).

A segunda reação, apresentada no Esquema 1, é a reação com os haletos que se dá através de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2). O halogênio, que pode ser o bromodecano ou cloreto de 4-clorobenzila, por ser mais eletronegativo, aumenta o caráter eletrofílico do carbono, deixando susceptível ao ataque nucleofílico. Para impedir a solvatação do nucleófilo, usa-se solvente aprótico. (LI *et al.*, 2012).

A terceira esterificação, no Esquema 1, é denominada reação de Mitsunobu, onde um álcool reage com um ácido carboxílico na presença de dialquil azodicarboxilato (DEAD) e trifetilfosfina, com alteração na configuração do carbono secundário (PORTO, 2008).

Finalmente, a reação quatro, do Esquema 1, mostra a esterificação de Steglich realizada por Wolfgang Steglich e Bernhard Neises (1978), esta reação distingue-se

pela utilização do DMAP (4-dimetilamino-piridina), na qualidade catalisador nucleofílico, e do DCC (diciclohexilcarbodiimida), como agente de acoplamento. Sob temperatura ambiente e agitação, o solvente mais comumente empregado é o diclorometano (NEISES; STEGLICH, 1978).

No que se refere a busca por protocolos mais verdes, existem pesquisas cujo objeto é a utilização de solventes mais seguros e sustentáveis como dimetil carbonato, acetato de isopropila e anisol (JORDAN *et al.*, 2021).

As reações formadoras de ésteres possuem significativo valor comercial, com produções em larga escala, gerando também cetonas, ambos utilizados como precursores e aditivos na fabricação de polímeros, na perfumaria, na indústria farmacêutica e na agroquímica (YADAV; RAHUMAN, 2002).

São esses atributos tratados sobre os ésteres que despertam o interesse da comunidade científica por encontrar novos caminhos e rotas para sua síntese (LIU *et al.*, 2014).

3.4 HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR

A hibridização molecular é uma técnica amplamente utilizada para formação de novos compostos a partir da junção de duas substâncias bioativas diferentes, onde há a possibilidade dessas novas moléculas formadas manifestarem uma ou mais ações características de seus precursores. Por meio da hibridização pode-se planejar, desenhar ou modificar estruturas criando padrões estruturais inovadores que permitirão o surgimento de candidatos a fármacos mais eficazes (BARREIRO; FRAGA, 2008).

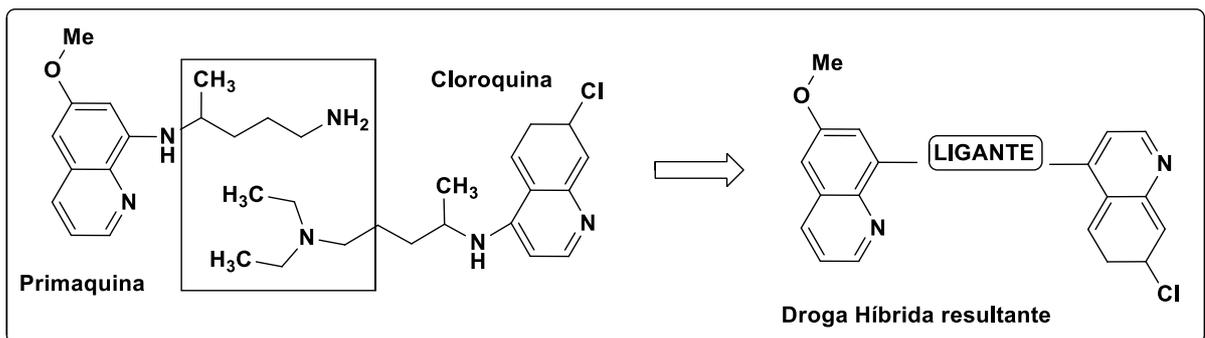
É um método que propicia a geração de substâncias cujas características físico-químicas e farmacológicas, toxicidade e mecanismo de ação das substâncias originárias já foram comprovadas, mas que servirão de modelo para o surgimento de híbridos aprimorados os quais trarão novas informações estruturais, modo de interligação entre o ligante e a proteína, ligante e receptor, tão importantes para o surgimento de um novo fármaco (VIEGAS-JUNIOR *et al.*, 2007).

No contexto do desenvolvimento de novos medicamentos a formação de um híbrido inédito cuja eficácia foi otimizada, em comparação com os medicamentos

originais, configura-se num caminho inovador na busca por terapias que possam lograr mais sucesso frente a doenças tal como o câncer que tem como uma de suas particularidades a resistência das células à quimioterapia, aumentando o interesse por encontrar drogas que atinjam mais de um alvo nas células cancerígenas, destruindo-as (NEPALI *et al.*, 2014).

A Figura 6 demonstra a hibridização molecular como estratégia para a formação de um antimalárico híbrido a partir de duas drogas antimaláricas, Primaquina e Cloroquina, para que possa ser utilizado como alternativa frente às resistências a esses fármacos

Figura 6 - Híbrido Primaquina-Cloroquina.



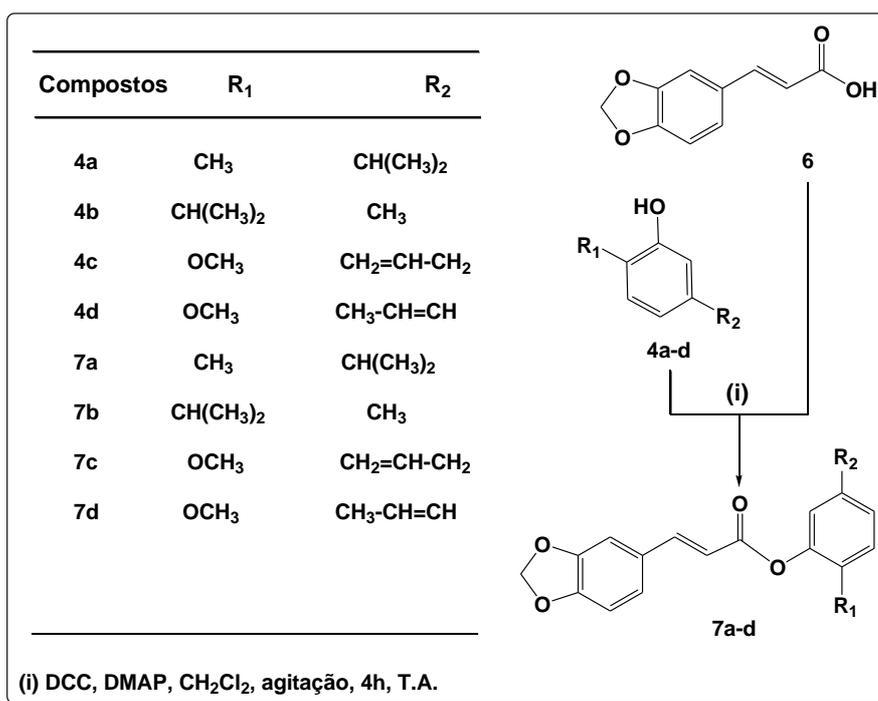
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste fragmento, são apresentadas as rotas de síntese para obtenção dos ésteres derivados do ácido 6,7-dimetoxi-*trans*-cinâmico com os terpenos carvacrol, timol, eugenol e isoeugenol e do Ácido 6,7-metilenodioxi-*trans*-cinâmico com o carvacrol bem como a caracterização estrutural e avaliação de atividade biológica.

A rota sintética utilizada está baseada no trabalho de Mesquita *et al.* (2018), a reação de esterificação de Steglich, com o uso de derivados dos ácidos carboxílicos cinâmicos e dos compostos fenólicos, na presença de 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) com quantidades catalíticas de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), em diclorometano.

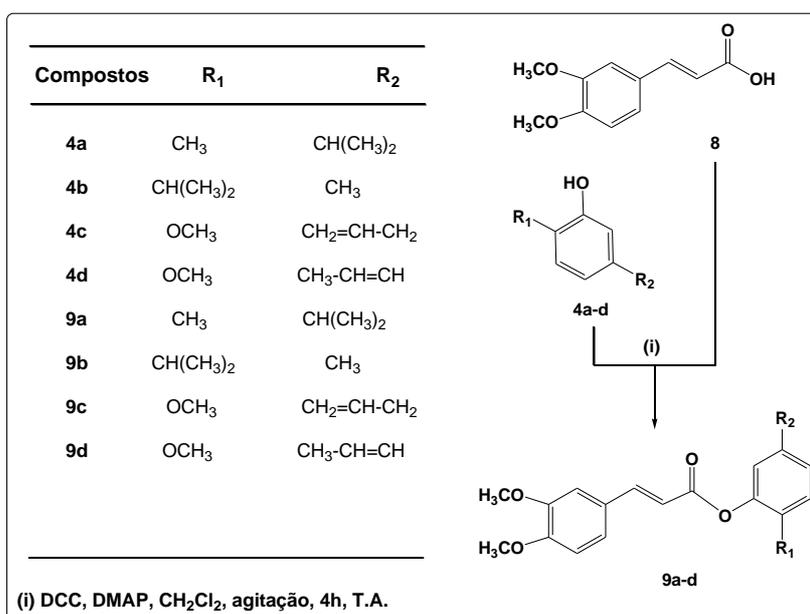
A reação do ácido 3,4-dimetoxi-*trans*-cinâmico (**6**) com os compostos carvacrol (**4a**), timol (**4b**), eugenol (**4c**) e isoeugenol (**4d**), em diclorometano e DCC sob agitação magnética e à temperatura ambiente, obtendo-se assim os ésteres (**7a – 7d**), no entanto, apenas o (**7a**) foi purificado, (Esquema 2).

Esquema 2 - Sequência sintética utilizada para a obtenção dos novos compostos (**7a - 7d**) a partir de reações do Ácido 3,4-dimetoxi-*trans*-cinâmico.



O ácido 6,7-dimetoxi-*trans*-cinâmico (**8**) reagiu com os compostos carvacrol (**4a**), timol (**4b**), eugenol (**4c**) e isoeugenol (**4d**), em diclorometano e DCC sob agitação magnética e a temperatura ambiente, resultando na formação dos ésteres (**9a – 9d**), (Esquema 3).

Esquema 3 - Sequência sintética utilizada para a obtenção dos novos compostos (**9a - 9d**).



Logo após, rotaevaporou-se a fase diclorometano e o sólido recristalizado, em etanol anidro. A análise do espectro de IV foi bastante esclarecedora, apresentando ausência de uma banda larga em torno 3400-2400 cm⁻¹, atribuída à hidroxila do ácido carboxílico, ratificando o sucesso do procedimento.

Já o espectro de RMN ¹H, ao contrário do IV, mostrou três sinais de deslocamentos químicos largos e intensos um na região de δ 3,93 e outros dois entre 0,5 e 2,0 ppm, demonstrando traços de *N,N'*-diclohexiluréia (DCU) ainda presente na molécula.

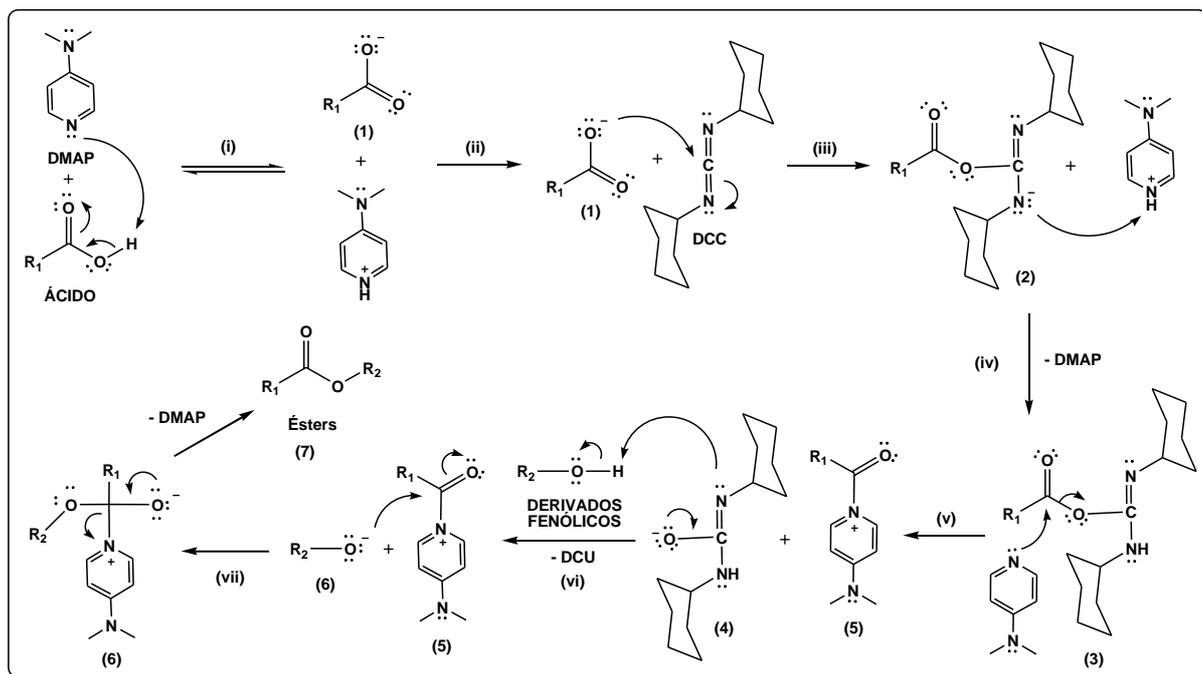
A Tabela 1 apresenta os resultados obtidos com a síntese e purificação dos compostos finais.

Tabela 1 - Dados obtidos para os nove compostos finais (7a) e (9a-9d).

Compostos	MM(g/mol)	P.F.(°C)	Rendimentos(%)	Tempo
7a	324,3	175-177	69,2	4h
9a	340,4	221-223	76,1	4h
9b	340,4	168-170	81,2	4h
9c	370,4	256-258	84,9	4h
9d	350,4	255-257	82,1	4h

O Esquema 4 apresenta o mecanismo para esterificação de Steglich, via DCC/DMAP.

Esquema 4 - Mecanismo geral da reação de esterificação de Steglich via DCC/DMAP.



Fonte: Adaptado de (GILLES *et al.*, 2015)

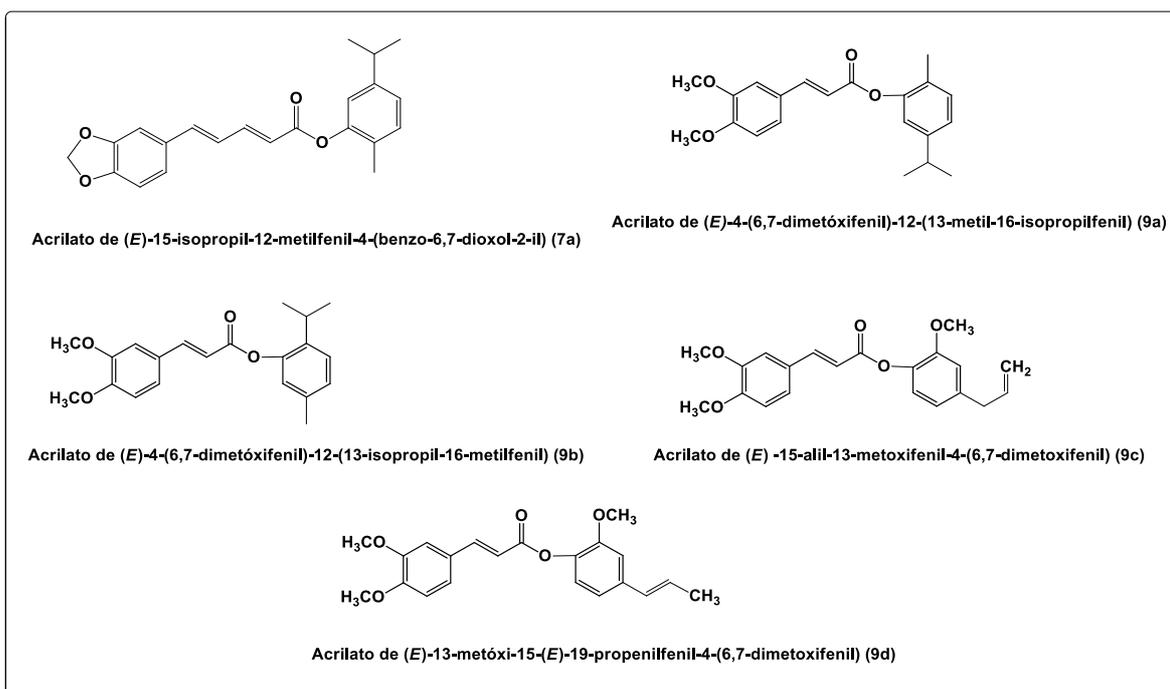
Inicialmente, na fase (i), acontece uma reação ácido-base entre o ácido carboxílico e o DMAP (base), obtendo-se o nucleófilo (1) e o ácido conjugado do DMAP. Na etapa (ii), o nucleófilo (1) realiza um ataque ao carbono central da

molécula de DCC, possuidora de caráter eletrofílico, devido à proximidade aos dois nitrogênios; de tal modo o par de elétrons da ligação C=N vai para o nitrogênio formando o intermediário (2) que, em seguida, na etapa (iii) retira um próton do ácido conjugado do DMAP que gera o intermediário da reação (3) e reestabelece o catalisador. Na fase (iv), o DMAP realiza uma adição ao carbono intermediário (3) formando o intermediário (4) e o grupo acila (5). Posteriormente, na etapa (vi), o intermediário (4) retira um próton da hidroxila fenólica formando o grupo fenóxido (6) e a diciclohexiureia (DCU) o qual é o subproduto da reação e pouco solúvel em diclorometano. Em (vi), o grupo fenóxido (6) ataca o carbono da carboxila do componente (5) formando o intermediário (6) que através de rearranjo dos elétrons do oxigênio e da ligação carbono nitrogênio, parte (vii), liberando o DMAP para formação dos ésteres (7) (GILLES *et al.*, 2014).

A elucidação estrutural se deu por meio das técnicas Espectroscópicas de IV, RMN de ^1H e ^{13}C (uni e bidimensional). Posteriormente, os híbridos formados foram submetidos à avaliação antimicrobiana.

Na Figura 7 estão as estruturas de cada éster obtido e caracterizado.

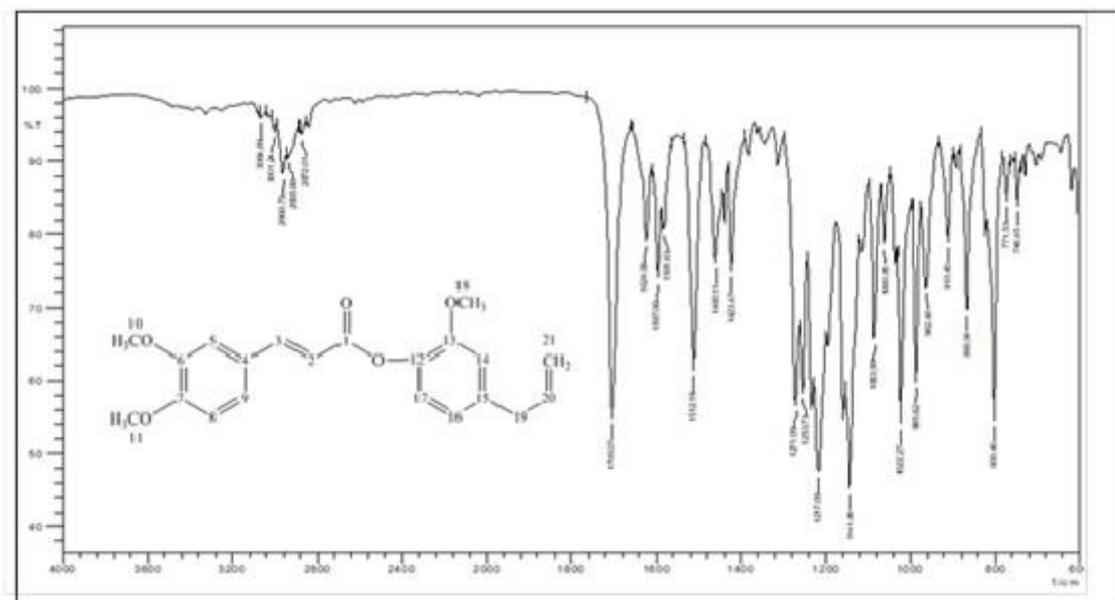
Figura 7 - Estruturas dos ésteres obtidos e caracterizados.



4.1 – CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE IV E RMN PARA O ACRILATO DE (*E*)-15-ALIL-13-METOXIFENIL-4-(6,7-DIMETOXIFENIL) (**9c**)

No espectro de Infravermelho (KBr, vcm^{-1}) observaram-se bandas de absorções em 3064 cm^{-1} , deformação axial de C-H de alceno; em 3001 cm^{-1} de deformação axial de C-H, de aromático; em $2960, 2905\text{ cm}^{-1}$ deformação axial simétrica de C-H de alifáticos; 2872 cm^{-1} , deformação axial assimétrica de C-H de alifáticos; em 1705 cm^{-1} , deformação axial de C=O, carboxila de éster; 1624 cm^{-1} , deformação axial de C=C, alceno; $1597, 1581\text{ e }1512\text{ cm}^{-1}$, deformação axial de C=C, anel aromático; 1423 cm^{-1} (deformação axial CH_2 , metila); $1271, 1253\text{ cm}^{-1}$ (C–O–C), do grupo metilenodioxido; $1271, 1217\text{ e }1141\text{ cm}^{-1}$ (C–O); $1022, 958\text{ cm}^{-1}$ deformação de =C-H, vinílico fora do plano e $926, 866\text{ e }800\text{ cm}^{-1}$ de C – H, aromático fora do plano (Espectro 1).

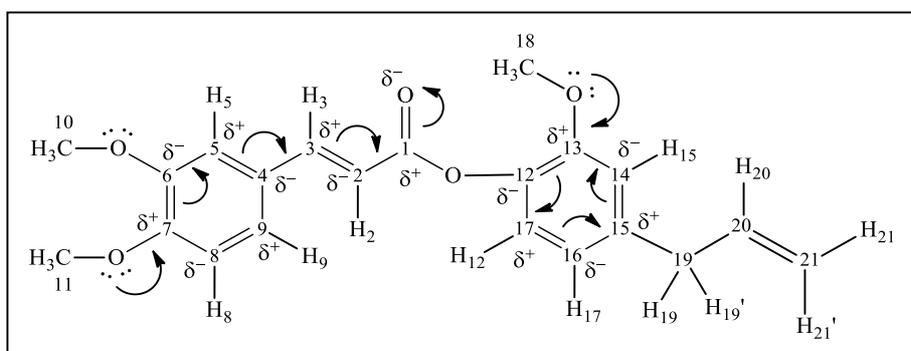
Espectro 1 - Espectro de Infravermelho de Acrilato de (*E*)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9c**) em KBr.



As atribuições de hidrogênio e carbono realizadas para a elucidação estrutural de Acrilato de (*E*)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9c**), basearam-se nos dados obtidos a partir de cinco experimentos de RMN, tais como: RMN ^1H , RMN ^{13}C APT, COSY, HSQC e HMBC.

As atribuições dos hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na Figura 8 bem como as atribuições dos deslocamentos químicos realizadas para cada átomo hidrogênio obedeceram às análises detalhadas das constantes de acoplamento dos sinais presentes no espectro da **(9c)** e blindagem e desblindagem de carga parciais (δ^-) e (δ^+) respectivamente, pela ressonância da deslocalização de elétrons e cargas na molécula.

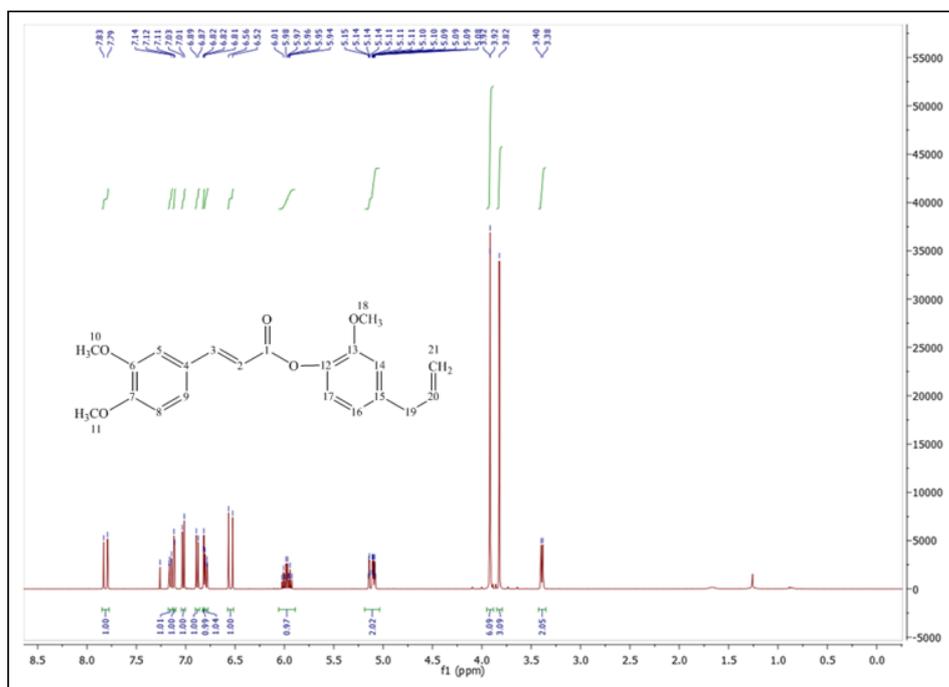
Figura 8 - Numeração dos átomos de hidrogênios e carbonos presentes no éster **(9c)** e ressonância da deslocalização de elétrons e cargas parciais (δ^- : blindados) e (δ^+ : desblindados) na molécula.



A tabela 2 (Apêndices: **Tabela 2**) apresenta as atribuições realizadas para cada átomo hidrogênio e carbono, sendo os espectros selecionados expostos na Lista de Espectros.

O Espectro 2 de RMN ^1H a 400 MHz de **(9c)** revelou a presença de treze sinais de hidrogênios.

Espectro 2 – Espectro de RMN ^1H a 400 MHz de Acrilato de (*E*)-15-*alil*-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9c**).



As atribuições dos hidrogênios olefínicos de (H-3) e (H-2) e (a) de (H-21'), (b) de (H-21) e (c) de (H-20) com os hidrogênios alílico (H-19) e (H-19') no mapa de contornos das constantes de acoplamento dos multipletos representados nas Figuras 9 e 10 presentes no espectro da (**9c**) facilitou identificar, com segurança, o deslocamento químico desses hidrogênios.

Figura 9 - Acoplamentos pelo mapa de contornos entre os hidrogênios olefínicos (a) de (H-21'), (b) de (H-21) e (c) de (H-20) com os hidrogênios alílico (H-19) e (H-19').

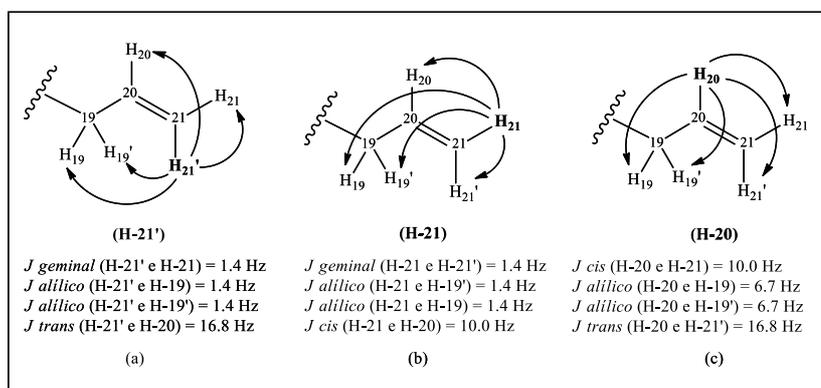
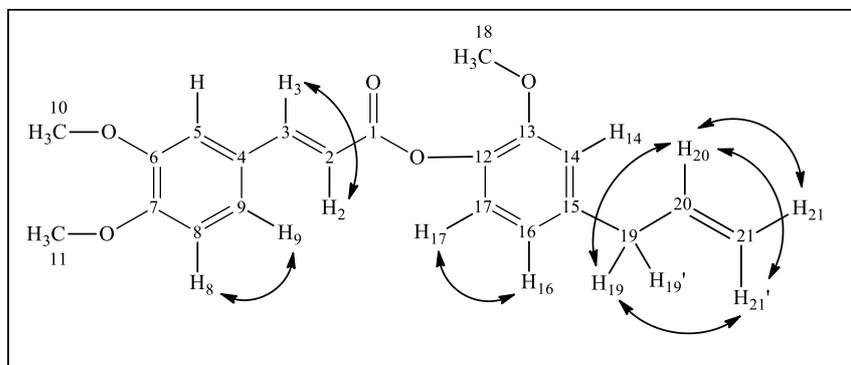


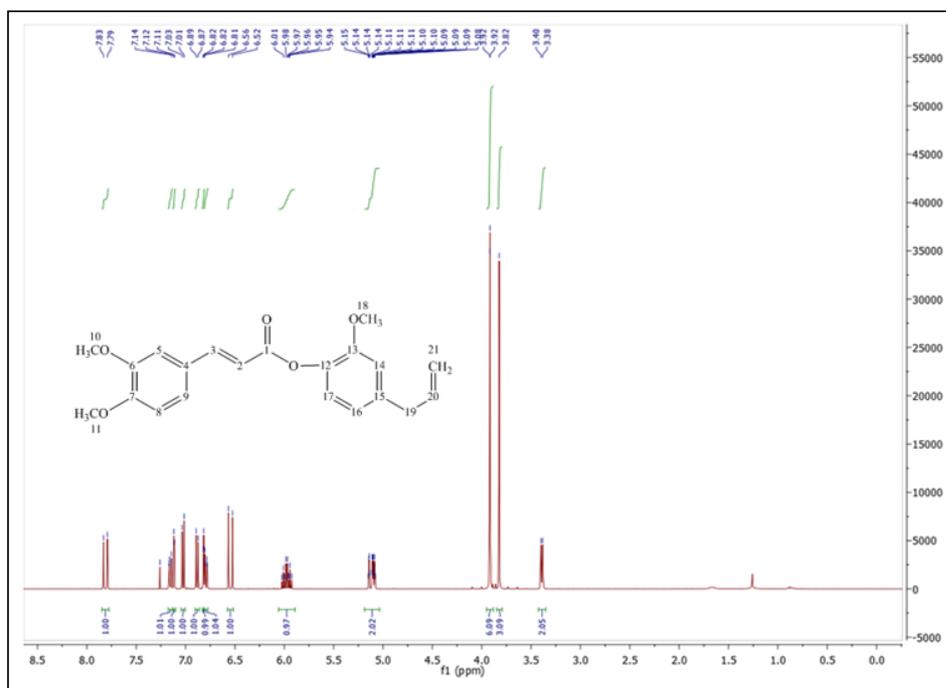
Figura 10 - Correlações observadas nos experimentos homonucleares de RMN (COSY- 3J e 4JH-H) de **(9c)**.



Confirmam-se esses sinais como sendo de hidrogênios grupos olefinicos, como segue:

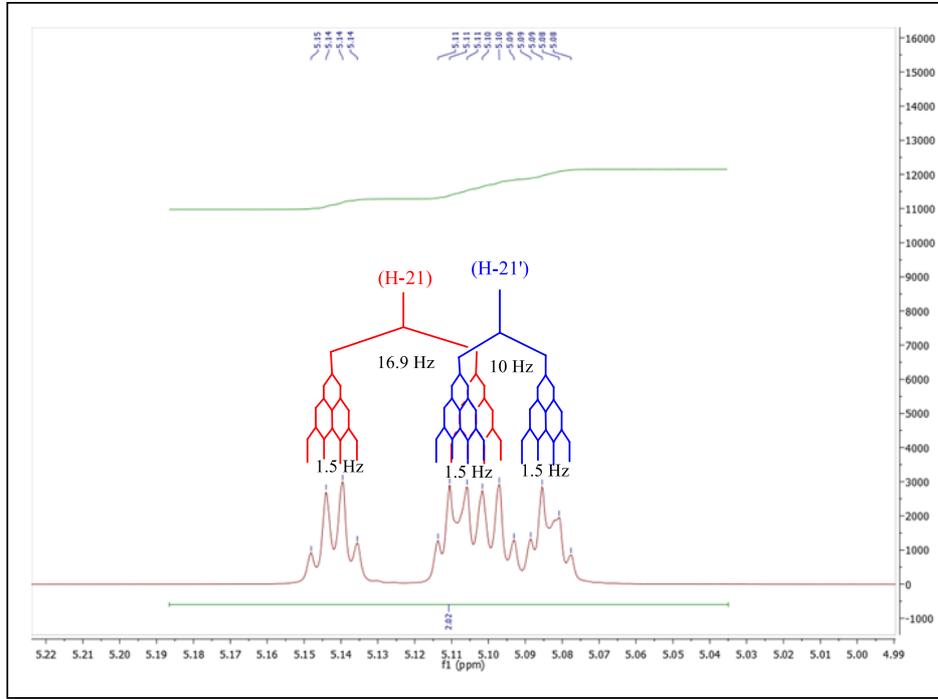
- i) dois dubletos com integral para um hidrogênio cada, um bastante desblindado em δ 7,81 ppm ($J = 15,9$ Hz, ^1H) atribuído a (H-3) devido aos acoplamentos com (H-2) e outro mais blindado em δ 6,54 ($J = 15,9$ Hz, ^1H) atribuído ao hidrogênio (H-2) devido aos acoplamentos com (H-3), devido a deslocalização de elétrons e carga parciais (δ^- blindados e δ^+ desblindados) da carboxila em conjugação com o grupo olefínico presente na molécula, um valor muito comum para acoplamentos *trans* de (H-2) e (H-3) por meio de uma ligação dupla, Espectro 3.

Espectro 3 - Espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-15-aliil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9c**) na região entre δ 0,0 – 8,5 ppm (CDCl_3 , 400 MHz).

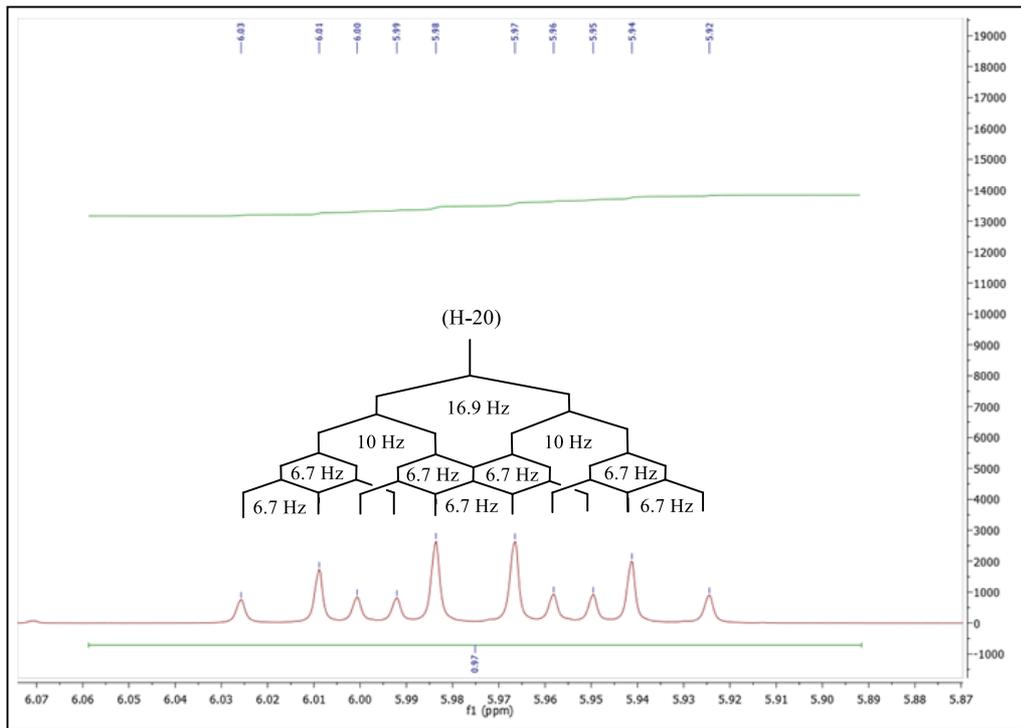


ii) um multipeto, com integral para um hidrogênio, um em δ 5,98 ppm (*ddt*, $J = 16,8$, 10 e 6,7 Hz, ^1H) foi atribuído ao próton (H-20) devido aos acoplamentos em *trans* ($J = 16,9$ Hz) entre (H-20) e (H-21'), *cis* ($J = 10,0$ Hz) entre (H-20) e (H-21) e hidrogênios alílico ($J = 6,7$ Hz) com (H-19 e 19'); o padrão final esperado para as constantes de acoplamento de (H-20) observou-se um dupletto de dupletto de tripletos (*ddt*), ver Espectros 4 e 5.

Espectro 4 - Constante de acoplamento da expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9c**) na região entre δ 4,99 - 5,22 ppm (CDCl_3).



Espectro 5 - Constante de acoplamento da expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9c**) na região entre δ 5,87 - 6,07 ppm (CDCl_3 , 400MHz).

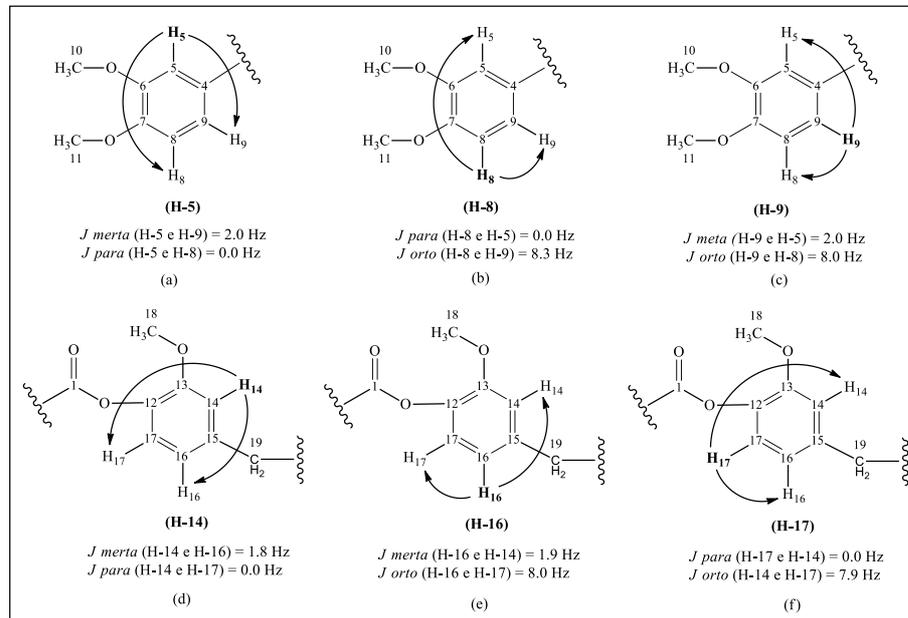


iii) e, finalmente, outro multipletto, com integral para um hidrogênio, acoplados em δ 5,10 ppm (*ddd*, $J = 10,0$, $3 \times 1,5$ Hz, ^1H) imputado aos hidrogênios (H-21), devido aos acoplamentos *cis* ($J = 10,0$ Hz) entre (H-21) e (H-20), geminal ($J = 1,5$ Hz) entre (H-21) e (H-21'), alílico ($J = 1,5$ Hz) entre (H-21) e (H-19) e alílico ($J = 1,5$ Hz) entre (H-21 e 19'), e outro em δ 5,12 ppm (*ddd*, $J = 16,8$, $3 \times 1,5$ Hz, ^1H) atribuído aos hidrogênios (H-21') devido aos acoplamentos *trans* ($J = 16,8$ Hz) entre (H-21') e (H-20), geminal ($J = 1,5$ Hz) entre (H-21') e (H-21), alílico ($J = 1,5$ Hz) entre (H-21' e 19) e alílico ($J = 1,5$ Hz) entre (H-21' e 19'), esperado para as constantes de acoplamento também de dubleto de dubletos de tripletos (*ddt*).

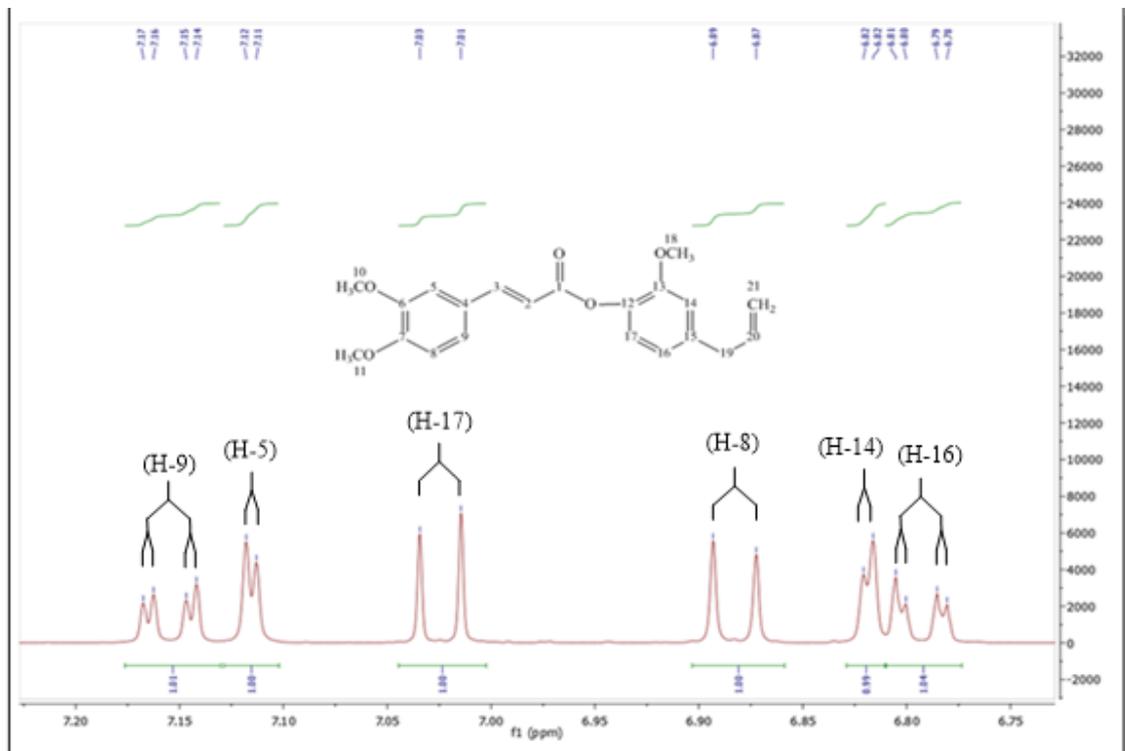
Um exame pormenorizado das deslocalização de elétrons e cargas parciais (δ^- e δ^+), a partir dos grupos doadores ativantes fortes, grupos metóxidos, nos anéis benzênicos e pelas constantes de acoplamento dos multipletos presentes na região entre δ 6.75 e 7.20, Espectro 6, foram observados seis sinais de hidrogênios de aromáticos, consistindo em:

- i) dois dubletos com integral para um hidrogênio cada, um mais blindado em δ 6,81 ppm ($J = 1,8$ Hz) atribuído a (H-14) devido ao acoplamento meta com o hidrogênio (H-16), o outro desblindado em δ 7,11 ppm ($J = 2,0$ Hz) atribuído a (H-5) devido aos acoplamentos meta com o hidrogênio (H-9), mais dois dubletos, com integral para um hidrogênio cada, um mais blindado em δ 6,88 ppm ($J = 8,3$ Hz) atribuído a (H-8) devido ao acoplamento *orto* com o hidrogênio (H-9), o outro desblindado em δ 7,02 ppm ($J = 7,9$ Hz) atribuído a (H-17), devido aos acoplamentos *orto* com o hidrogênio (H-16) e finalmente mais dois duplos dubletos, com integral para um hidrogênio cada, um mais blindado em δ 6,79 ppm ($J = 8,0$ e $1,9$ Hz) atribuído a (H-16), devido aos acoplamentos *orto* com o hidrogênio (H-17) e *meta* com (H-14) o outro mais desblindado em δ 7,15 ppm ($J = 8,3$ e $2,0$ Hz) atribuído a (H-9), por causa dos acoplamentos *orto* com o hidrogênio (H-8) e *meta* com (H-5), como mostra os acoplamentos pelo mapa de contornos entre hidrogênios aromáticos *orto*, *meta* e *para*, representados na Figura 11.

Figura 11 - Acoplamentos obtidos pelo mapa de contornos entre hidrogênios aromáticos *orto*, *meta* e *para* (a) de (H-5), (b) de (H-8), (c) de (H-9), (d) de (H-14), (e) de (H-16) e (f) de (H-17).

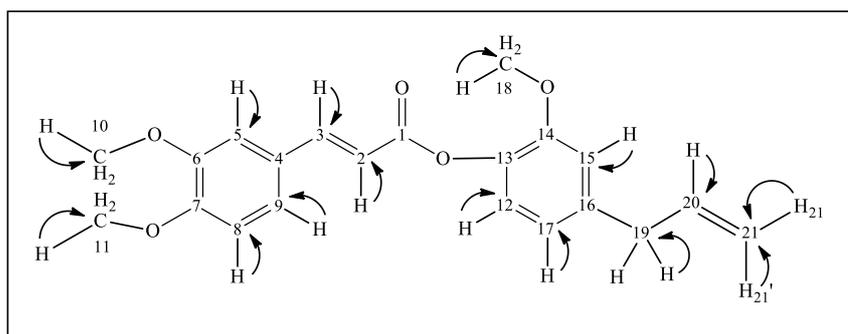


Espectro 6 - Constante de acoplamento da expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9c**) na região entre δ 6,75 - 7,2 ppm.



O estudo do espectro bidimensional Correlation Spectroscopy (COSY– 3JH-H e 4JH-H), Espectro 3, de **(9c)** permitiu correlacionar os núcleos de ^1H com ^1H distante 3 e 4 ligações, entre os hidrogênios dos grupos aromáticos, alílicos e olefínicos, como mostra as correlações ilustradas na Figura 12.

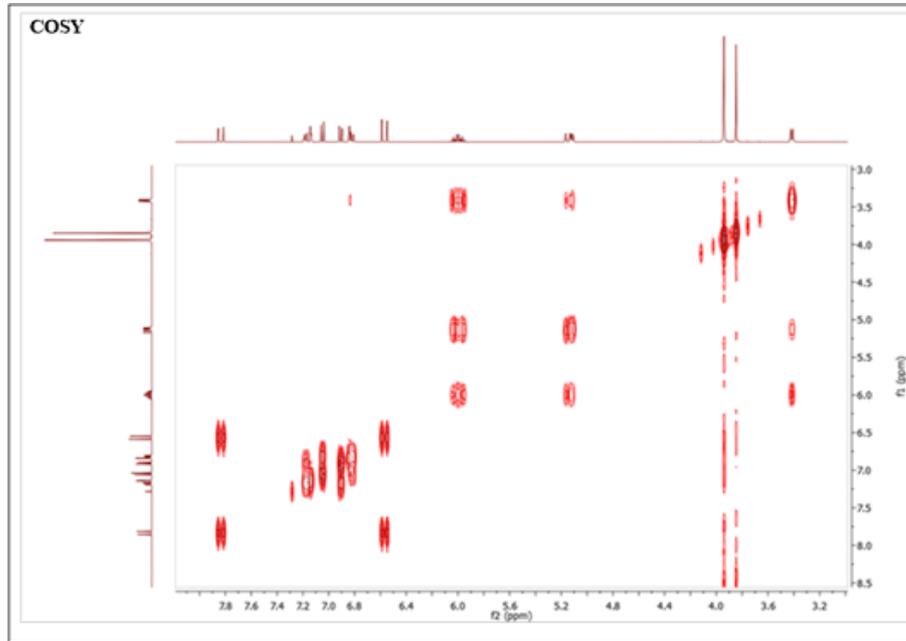
Figura 12 - Correlações observadas nos experimentos heteronucleares (HSQC – 1JCH) de **(9c)**.



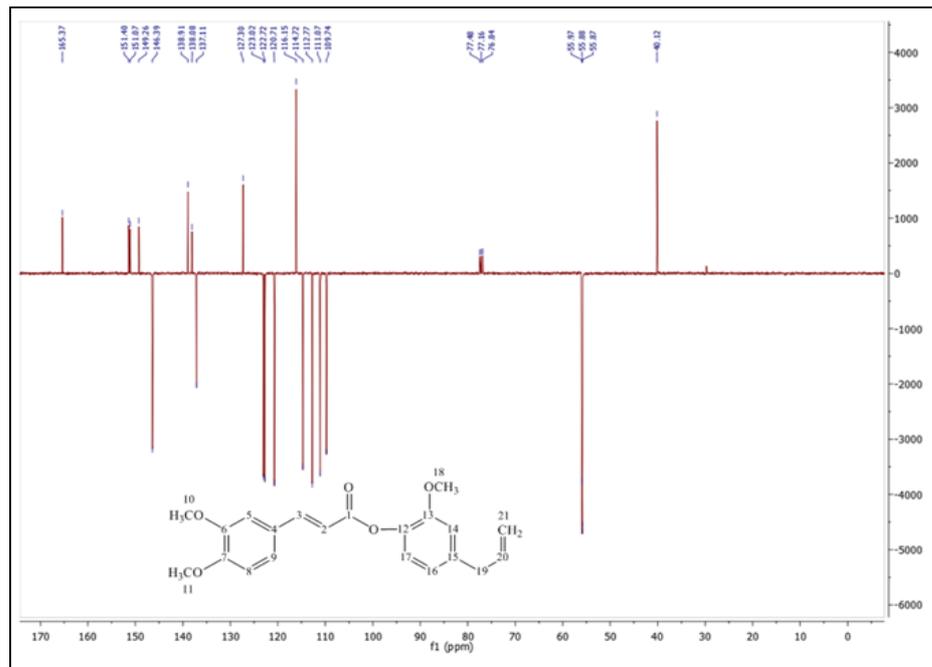
De acordo com o espectro bidimensional homonucleares de RMN (COSY– 3J e 4JH-H), Espectro 7 de **(9c)**, atribuíram-se essas correlações como sendo ($\delta\text{H}/\delta\text{C}$):

- i) δ 5,10 ppm (H-21) / δ 3,39 ppm (H-19, 19'), δ 5,12 ppm (H-21') / δ 3,39 ppm (H-19, 19'), δ 5,98 ppm (H-20) / δ 5,10 ppm (H-21) / δ 3,39 ppm (H-19, 19'), δ 5,10 ppm (H-21) e δ 5,12 ppm (H-21'), de acoplamentos entre grupos olefínicos e alílicos de (H-21) com (H-19, 19'), de (H-21') com (H-19, 19') e de (H-20) com (H-19, 19'), (H-21) e (H-21'),
- ii) δ 6,54 ppm (H-2) / δ 7,81 ppm (H-3) e vice versa δ 7,81 ppm (H-3) / δ 6,54 ppm (H-2), dos acoplamentos de hidrogênios olefínicos de (H-2) e (H-3) / δ 6,88 ppm (H-8) / δ 7,15 ppm (H-9) e vice versa δ 7,15 ppm (H-9) / δ 6,88 ppm (H-8) δ 7,15 ppm (H-19) / δ 6,88 ppm (H-8) e δ 6,79 ppm (H-16) / δ 7,02 ppm (H-17) e vice versa δ 7,02 ppm (H-17) / δ 6,79 ppm (H-16), de acoplamentos entre grupos aromáticos (H-8)/(H-9) e (H-6)/(17),

Espectro 7 - Espectro de RMN do COSY 3-4JHH de **(9c)**, nas regiões entre δ (3,2 - 7,9) e (3,0-8,5) ppm.



Espectro 8 - Espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-15-*alil*-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) **(9c)** (CDCl_3 , 100 MHz).



A análise do Espectro 8 do RMN ^{13}C (APT), a 100 MHz, de **(9c)** indicou a presença de 21 sinais, dos quais, 12 sinais para baixo, associados aos carbonos

monohidrogenados e trihidrogenados; e nove para cima, sendo dois atribuídos aos dehidrogenados de CH₂ e sete aos quaternários não hidrogenados.

Realizou-se a explanação estrutural dos átomos de carbonos pelos espectros (HSQC - ¹J_{C-H}) através das correlações diretas entre núcleos de ¹H e ¹³C a uma ligação para carbonos hidrogenados bem como (HMBC - ²J e ³J_{CH}) mediante relações entre duas e três ligações para carbonos não hidrogenados, entre núcleos átomos de ¹H e ¹³C.

Por meio do espectro bidimensional *Heteronuclear Multiple Bond Coherence* (HMBC - ²J e ³J_{CH}), Espectro 9 de **(9c)**, atribuíram-se aos carbonos quaternários o seguinte dados (δ_H/δ_C):

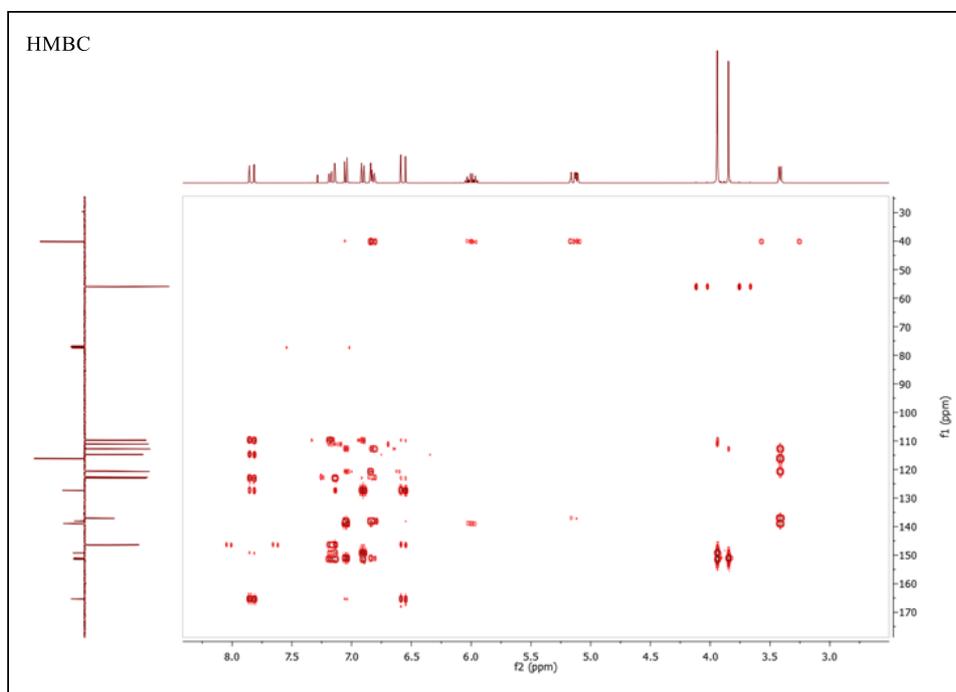
- i) δ 127,30 ([†]) ppm (C-4) / δ 6,54 (H-2), 7,81 (H-3), 7,11 (H-5) e 6,88 (H-8) ppm, δ 138,91 ([†]) ppm (C-12) / δ 6,81 (H-14), 6,79 (H-16) e 7,02 (H-17) ppm e δ 138,08 ([†]) ppm (C-15) / δ 7,02 (H-17), 5,98 (H-20) e 3,39 (H-19, 19') ppm, na região entre δ 126 e 142 ppm, permitiu identificar, com precisão, três átomos carbonos quaternários (C-4), (C-12) e (C-15),
- ii) δ 165,37 (\uparrow) ppm (C-1) / δ 6,54 (H-2) e 7,81 (H-3) ppm, δ 151,07 (\uparrow) ppm (C-6) / δ 7,11 (H-5), 6,88 (H-8) e 3,92 (H-10) ppm, δ 149,26 (\uparrow) ppm (C-7) / δ 7,11 (H-5), 6,88 (H-8), 7,15 (H-9) e 3,92 (H-11) ppm e δ 151,40 (\uparrow) ppm (C-13) / δ 6,81 (H-14), 7,02 (H-17) e 3,82 (H-18) ppm, na região entre δ 148 e 168 ppm, identificando, com exatidão, mais quatro átomos carbonos quaternários (C-1), (C-6), (C-7) e (C-13), totalizando de 7 carbonos não hidrogenados.

Confirmou-se o esclarecimento da estrutura dos átomos de carbonos não hidrogenados (quaternários) pela apreciação de espectros (HSQC - ¹J_{C-H}) e pelas correlações diretas entre núcleos de ¹H e ¹³C a uma ligação.

No Espectro 9 (HMBC - ²J e ³J_{CH}) de **(9c)**, foi possível estabelecer os sinais de carbonos não hidrogenados pelas correspondências entre átomos de ¹H e ¹³C entre duas e três ligações. O uso em soma dos espectros (HSQC - ¹J_{C-H}) e (HMBC - ²J e ³J_{CH}) indicou, com segurança, todos os sinais referentes aos átomos de carbono não hidrogenados do composto de **(9c)**.

Os resultados sugeriram que o uso, em conjunto, das técnicas uni-(1D) RMN ¹H e ¹³C-APT e bidimensionais (2D) COSY, HSQC e HMBC, propuseram o esqueleto básico dos hidrogênios e carbonos de **(9c)**.

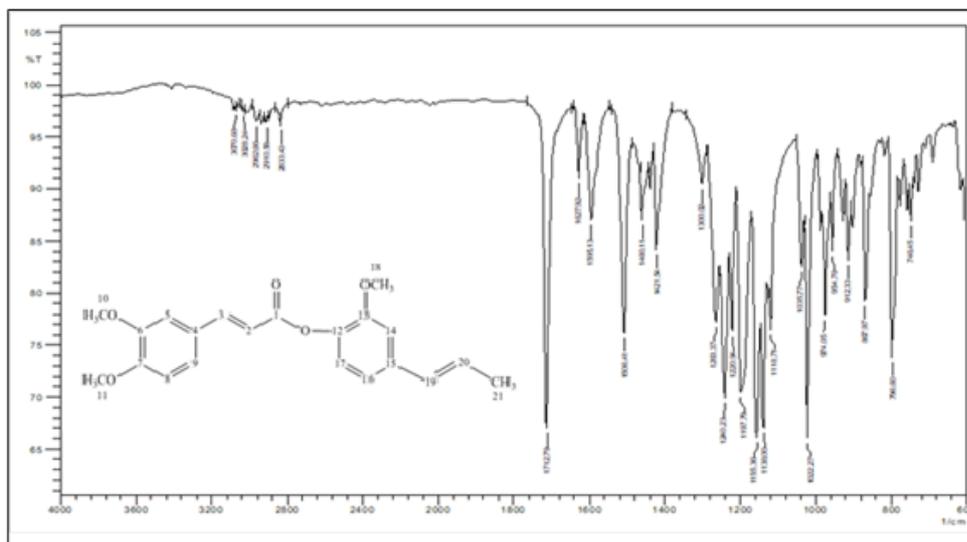
Espectro 9 - Espectro de RMN (HMBC - $2J_{C-H}$ e $3J_{C-H}$) de **(9c)**, nas regiões entre δ (30 - 170) e (3,0 - 8,0) ppm.



4.2 CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE IV E RMN PARA O ACRILATO DE *(E)*-13-METÓXI-15-*(E)*-19-PROPENILFENIL-4-(6,7-DIMETOXIFENIL) **(9d)**

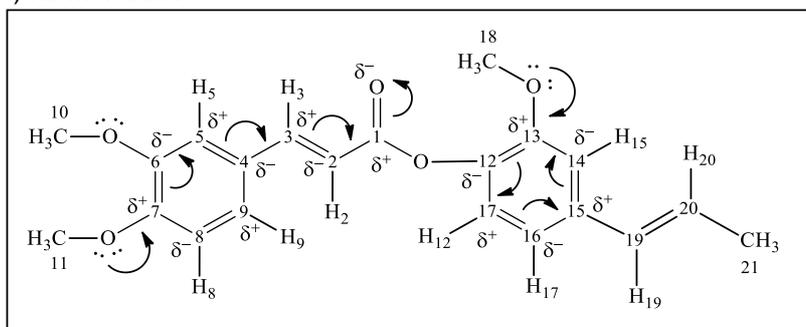
No espectro de Infravermelho (KBr, vcm^{-1}) observaram-se bandas de absorções em 3070 cm^{-1} , deformação axial de C-H de alceno; em 3028 cm^{-1} de deformação axial de C-H, de aromático; em $2962, 2910 \text{ cm}^{-1}$ deformação axial simétrica de C-H de alifáticos; 2833 cm^{-1} , deformação axial assimétrica de C-H de alifáticos; em 1712 cm^{-1} , deformação axial de C=O, carboxila de éster; 1627 cm^{-1} , deformação axial de C=C, alceno; $1596, 1505, 1460 \text{ cm}^{-1}$, deformação axial de C=C, anel aromático; 1443 cm^{-1} (deformação axial CH_2 , metila); $1240, 1197, 1138 \text{ cm}^{-1}$ de C-O-C do grupo metilenodioxido; $1022, 796 \text{ cm}^{-1}$ deformação de =C-H, vinílico fora do plano e $927, 862 \text{ cm}^{-1}$ de C - H, aromático fora do plano, (Espectro 10).

Espectro 10 - Espectro de Infravermelho de Acrilato de (*E*)-13-metóxi-15-(*E*)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9d**) em KBr.



As atribuições dos deslocamentos químicos realizadas para os átomos de hidrogênio obedeceram às análises das constantes de acoplamento dos multipletos presentes no espectro do composto Acrilato de (*E*)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9c**) como também blindagem e desblindagem de carga parciais (δ^-) e (δ^+) respectivamente, pela ressonância da deslocalização de elétrons e cargas na molécula os quais estão representados na Figura 13 como também, as numerações dos hidrogênios e carbonos.

Figura 13 - Numeração dos átomos de hidrogênios e carbonos presentes no éster (**9d**) e ressonância da deslocalização de elétrons e cargas parciais (δ^- : blindados) e (δ^+ : desblindados) na molécula.



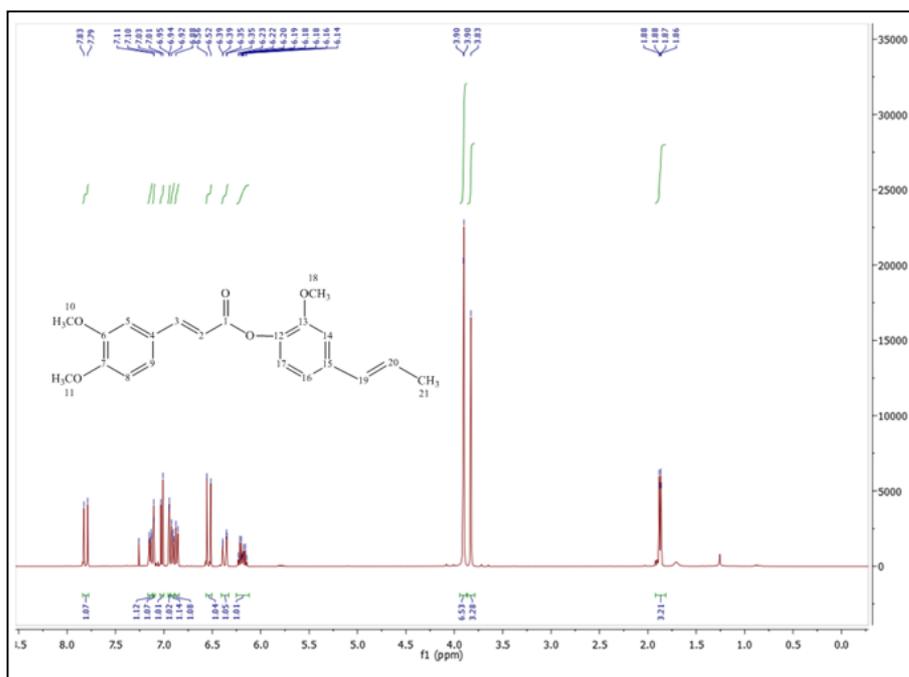
As representações dos deslocamentos químicos dos átomos de carbono do éster (*E*)-13-metóxi-15-(*E*)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil)-acrilato (**9d**),

realizaram-se através de comparação com a estrutura de grupos semelhantes com o éster Acrilato de (*E*)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9c**), sintetizado, caracterizado e discutido no presente trabalho pelo uso de técnicas de IV, RMN envolvendo experiências 1D RMN ^1H e ^{13}C (APT) e 2D (COSY, HSQC e HMBC), que fomentaram os assinalamentos inequívocos dos átomos de carbono para o composto em destaque.

A Tabela 3 (Apêndices: **Tabela 3**) informa as atribuições realizadas para cada átomo de carbono e hidrogênio de (**9d**) pela comparação com a estrutura do o éster (**9c**), sendo os espectros selecionados apresentados na Lista de Espectros.

O espectro de RMN ^1H a 400 MHz de (**9d**) revelou a presença de treze sinais de hidrogênios com razão, da esquerda para a direita, de (1:1:1:1:1:1:1:1:1:6:3:3), isto é, um total de 22 hidrogênios (ver Espectro 11).

Espectro 11 - Espectro de RMN ^1H Acrilato de (*E*)-13-metóxi-15-(*E*)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9d**) (CDCl_3 , 400 MHz).



A apreciação dos Espectro 11, levando em consideração as constantes de acoplamentos dos multipletos e deslocalização de elétrons e cargas parciais (δ^- , blindado) e (δ^+ , desblindado) na molécula, permitiu identificar os deslocamentos

químicos desses sinais como sendo:

i) dois dubletos com integral para um hidrogênio cada, um bastante desblindado em δ 7,81 ppm ($J = 15,9$ Hz, ^1H) atribuído a (H-3), devido aos acoplamentos com (H-2) e outro mais blindado em δ 6,54 (d , $J = 15,9$ Hz) imputado ao hidrogênio (H-2) em função dos acoplamentos com (H-3) e vice versa, valor comum para acoplamentos *trans* entre (H-2) e (H-3), por meio de uma ligação dupla.

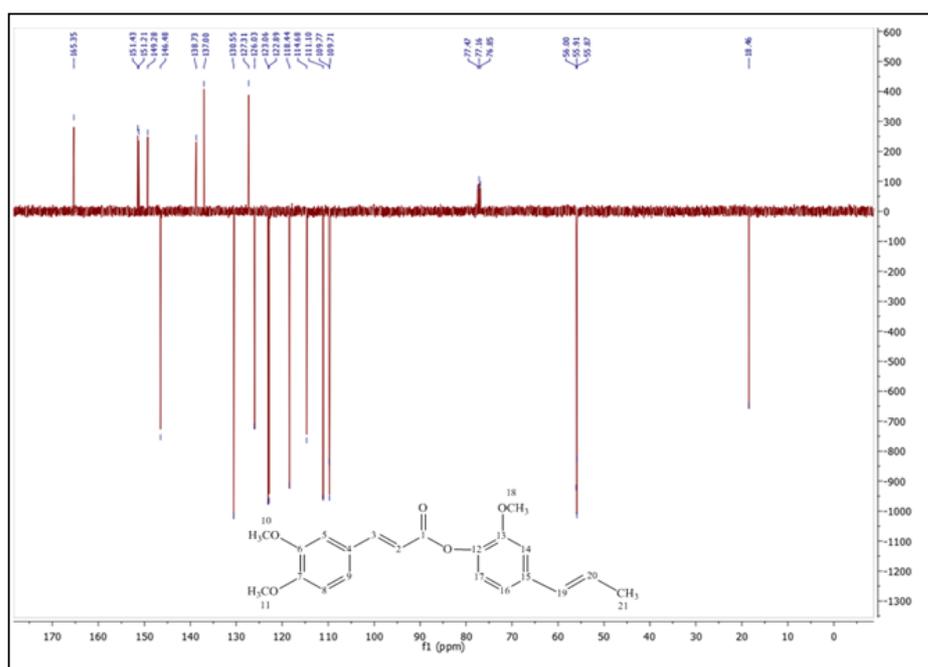
ii) um duplo quarteto com integral para um hidrogênio em δ 6,19 ppm (ddt , $J = 15,6$ e $6,5$ Hz) foi atribuído ao próton (H-20) devido aos acoplamentos em *trans* ($J = 15,6$ Hz) com o (H-19) e alílico ($3 \times J = 6,5$ Hz) com os hidrogênios metílicos (H-21) e um duplo dubleto com integral para um hidrogênio em δ 6,27 ppm (dd , $J = 15,7$ e $1,2$ Hz) foi atribuído ao próton (H-19) devido aos acoplamentos em *trans* ($J = 15,7$ Hz) e alílico ($J = 1,2$ Hz) com os hidrogênios metílicos (H-21).

iii) Na região entre δ 6,80 e 7,25, observaram-se seis sinais de hidrogênios aromáticos como sendo: dois duplo dubleto com integral para um hidrogênio cada, um desblindado em δ 7,14 ppm foi atribuído a (H-9) devido aos acoplamentos *orto* ($J = 8,3$ Hz) com o hidrogênio (H-8) e *meta* ($J = 1,6$ Hz) com o hidrogênio (H-5) o outro mais blindado em δ 6,91 ppm atribuído a (H-16) devido aos acoplamentos *orto* ($J = 8,1$ Hz) com o hidrogênio (H-14) e *meta* ($J = 1,6$ Hz) com o hidrogênio (H-16); mais dois duplo dubleto com integral para um hidrogênio cada, um desblindado em δ 7,02 ppm foi atribuído a (H-17) em razão dos acoplamentos *orto* ($J = 8,1$ Hz) com o hidrogênio (H-16) o outro mais blindado em δ 6,87 ppm atribuído a (H-8) em virtude dos acoplamentos *orto* ($J = 8,3$ Hz) com o hidrogênio (H-9) e para ($J = 1,8$ Hz) com o hidrogênio (H-5) e, finalmente, mais dois duplos dubleto com integral para um hidrogênio cada, um desblindado em δ 7,10 ppm foi atribuído a (H-5) devido aos acoplamentos *meta* ($J = 1,6$ Hz) com o hidrogênio (H-9) o outro mais blindado em δ 6,95 ppm atribuído a (H-4) devido aos acoplamentos *meta* ($J = 1,5$ Hz) com o hidrogênio (H-9). Dois singletos intenso, um com integral para 6H atribuído aos hidrogênios (H-18 e H-10) e outro para 3H aos hidrogênios (H-11) dos grupos metóxidos em δ 3,92 e 3,92 ppm, respectivamente, e um duplo dubletos com integral para dois hidrogênio em δ 1,87 ppm atribuído ao hidrogênio metílicos (H-21) pelos acoplamentos alílico ($J = 6,6$ Hz) com (H-20) e alílico ($J = 1,1$ Hz) com (H-19), facilmente identificado já que integra 3H.

O estudo do Espectro 12 RMN ^{13}C (APT) a 100 MHz de **(9d)** constatou a presença de 21 sinais de carbono, dos quais 14 sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados de (CH_3) e (CH) e 7 para cima a carbonos não hidrogenados.

Compararam-se os deslocamentos químicos dos átomos de carbono do éster **(9d)** com as estruturas de grupos semelhantes do éster **(9c)**, confirmando-se os seguintes sinais: quatro sinais para baixo na região de alifáticos foram atribuídos aos carbonos trihidrogenados em d 18,46 (\downarrow), 55,87 (\downarrow), 55,91 (\downarrow) e 56,00 (\downarrow) ppm, dos carbonos (C-21), (C-18), (C-10) e (C-11), respectivamente; dez de carbonos monohidrogenados em d 114,68 (\downarrow), 146,48 (\downarrow), 130,55 (\downarrow), 126,03 (\uparrow), 109,77 (\uparrow), 111,10 (\downarrow), 122,89 (\downarrow), 109,71 (\downarrow), 118,44 (\downarrow) e 123,06 (\downarrow) ppm pertencentes aos carbonos (C-2), (C-3), (C-19), (C-20), de grupos olefinicos (C-5), (C-8), (C-9), (C-14), (C-16) e (C-17) de grupos aromáticos, nessa ordem. Os sete sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos do tipo sp^2 , não hidrogenados, sendo: oito dos carbonos aromáticos (C-13), (C-6), (C-7), (C-12), (C-15) e (C-4) em d 151,43 (\uparrow), 151,21 (\uparrow), 149,28 (\uparrow), 138,73 (\uparrow), 137,00 (\uparrow) e 127,31 (\uparrow), por essa ordem, e um ao carbono (C-1) da carboxila em d 165,35 (\uparrow).

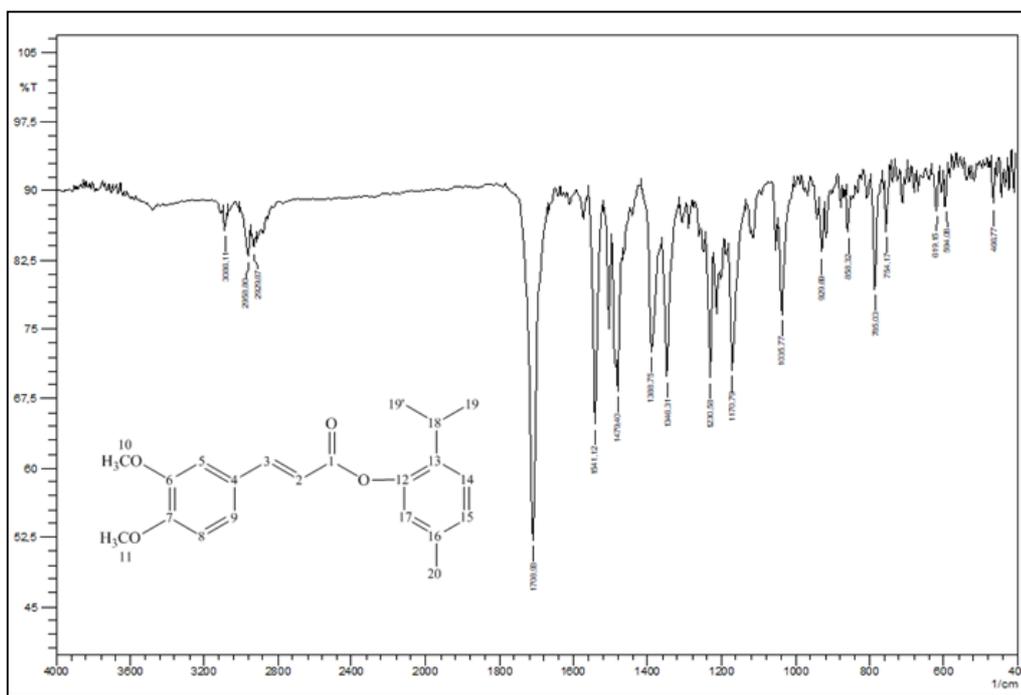
Espectro 12 - Espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-13-metóxi-15-(*E*)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) **(9d)** (CDCl_3 , 100 MHz).



4.3 - CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE IV E RMN PARA O ACRILATO DE (*E*)-4-(6,7-DIMETÓXIFENIL)-12-(13-ISOPROPIL-16-METILFENIL) (**9b**)

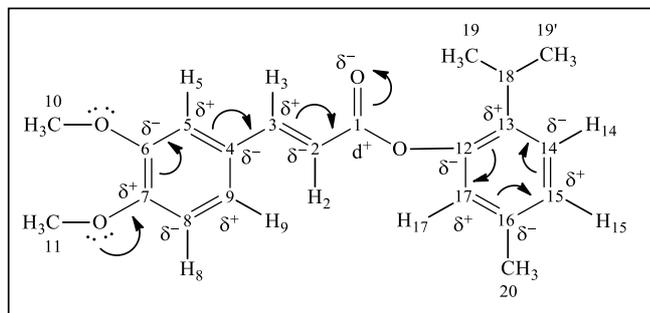
A exploração do espectro de Infravermelho (KBr, vcm^{-1}) de (**9b**), oportunizou observar bandas de absorções em: 3086 cm^{-1} de deformação axial de C-H de alceno, em 3019 de deformação axial de C-H, de aromático; em $2958, 2927\text{ cm}^{-1}$ deformação axial simétrica de C-H de alifáticos; 2833 cm^{-1} deformação axial assimétrica de C-H de alifáticos; em 1708 cm^{-1} deformação axial de C=O, carboxila de éster; $1541, 1479\text{ cm}^{-1}$, deformação axial de C=C, anel aromático, 1346 (deformação axial CH_3 , metila), $1170, 1035\text{ cm}^{-1}$ de C-O-C do grupo metileno dióxido, $853, 785\text{ cm}^{-1}$ de C-H, aromático fora do plano (ver Espectro 13).

Espectro 13 - Espectro de Infravermelho de Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxi-fenil)-12-(13-isopropil-16-metilfenil) (**9b**) em KBr.



Cada átomo de hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na Figura 14.

Figura 14 - Numeração dos átomos de hidrogênios e carbonos presentes no éster (**9b**) e ressonância da deslocalização de elétrons e cargas parciais (δ^- : blindados) e (δ^+ : desblindados) na molécula.



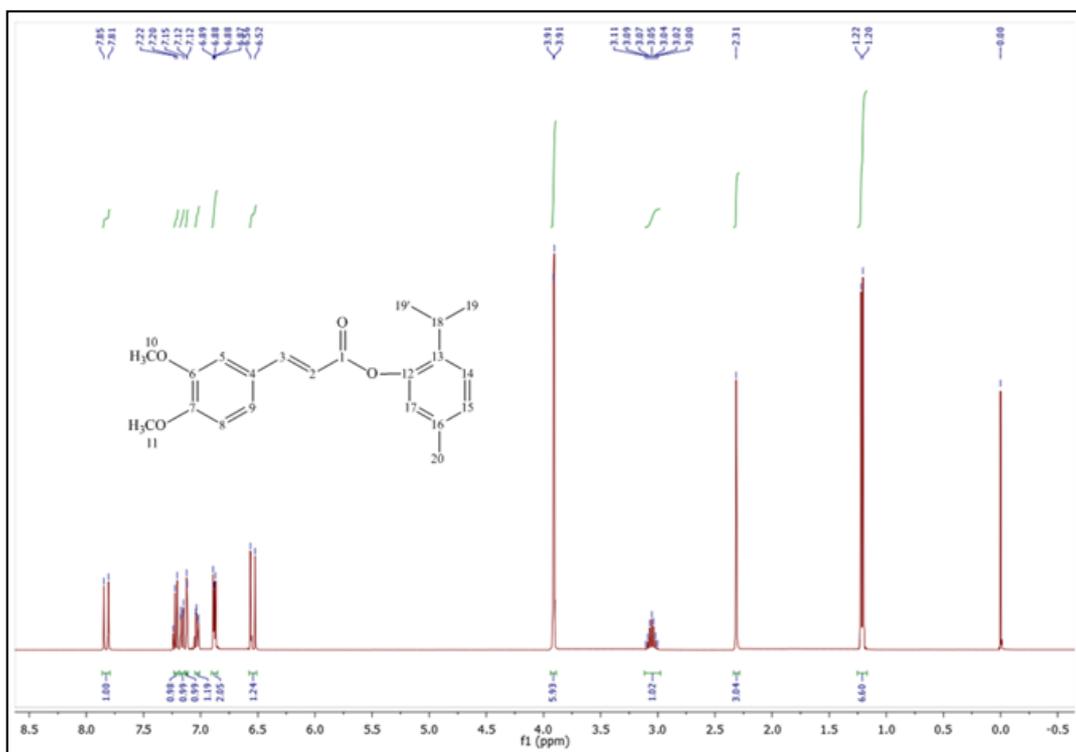
Atribuíram-se os deslocamentos químicos dos átomos de carbono do éster (**9b**) através de comparação com os dados dos carbonos (C-1) ao (C-11), como segue (C/ δ ppm): (C-1)/ δ 166,04 ppm, (C-2)/ δ 114,85 ppm, (C-3)/ δ 146,45 ppm, (C-4)/ δ 127,19 ppm, (C-5)/ δ 111,11 ppm, (C-6)/ δ 149,31 ppm, (C-7)/ δ 151,50 ppm, (C-8)/ δ 109,79 ppm, (C-9)/ δ 122,86 ppm, (C-10)/ δ 55,90 e (C-11)/ δ 55,97 ppm do éster (**9c**) sintetizado e caracterizado nesta dissertação, mediante técnicas de RMN envolvendo experiências 1D RMN ^1H e ^{13}C (APT) e 2D (COSY, HSQC e HMBC) e dos átomos dos carbonos (C-12) ao (C-20) seguintes:

(C/ δ ppm): (C-12)/ δ 148,1 ppm, (C-13)/ δ 137,2 ppm, (C-14)/ δ 126,6 ppm, (C-15)/ δ 127,2 ppm, (C-16)/ δ 136,7 ppm, (C-17) δ 122,9 ppm, (C-18) δ 27,4 ppm, (C-19, 19')/ δ 23,2 ppm e (C-20) δ 21,3 ppm do compostos 2-isopropyl-5-methylphenyl-acetate (**2a**) sintetizado e especificado por Mesquita *et al*, (2018).

A Tabela 4 (Apêndices: **Tabela 4**) trata das atribuições a cada átomo de carbono e hidrogênio de (**9b**) comparando com as estruturas dos ésteres (**9c**) e (**2a**), onde os espectros estão denotados na Lista de Espectros.

O espectro de RMN ^1H a 400 MHz de (**9b**) demonstrou a presença de onze sinais de hidrogênios com razão, da esquerda para a direita, de (1:1:1:1:1:2:1:6:1:3:6), isto é, um total de 24 hidrogênios (ver Espectro 14).

Espectro 14 - Espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxiifenil)- 12-(13-isopropil-16-metilfenil) (**9b**) (CDCl_3 , 400 MHz).



Um exame do Espectro 14, tendo em conta as constantes de acoplamentos dos multipletos, deslocalização de elétrons e cargas parciais (δ^- , blindado) e (δ^+ , desblindado), na molécula, viabilizou a identificação dos deslocamentos químicos desses sinais como segue (C/ δ ppm):

- i) dois dubletos com integral para um hidrogênio cada, um bastante desblindado em δ 7,83 ppm ($J = 15,9$ Hz, ^1H) atribuído a (H-3) em função dos acoplamentos com (H-2) e outro mais blindado em δ 6,54 (*d*, $J = 15,9$ Hz) atribuído ao hidrogênio (H-2) em virtude dos acoplamentos com (H-3) e vice versa; valor comum para acoplamentos *trans* entre (H-2) e (H-3) por meio de uma ligação dupla.
- ii) Na região entre δ 6,80 – 7,30, observaram-se seis sinais de hidrogênios aromáticos: dois duplo dubleto, com integral para um hidrogênio cada, um desblindado em δ 7,16 ppm foi atribuído a (H-9), em razão dos acoplamentos *orto* ($J = 8,3$ Hz) com o hidrogênio (H-8) e *meta* ($J = 2,0$ Hz) com o hidrogênio (H-5), o outro mais blindado em δ 7,03 ppm atribuído a (H-15) devido aos acoplamentos *orto* ($J = 8,0$ Hz) com o hidrogênio (H-14) e *meta* ($J = 1,8$ Hz) com o hidrogênio (H-17); mais dois duplo dubleto

com integral para um hidrogênio cada, um mais blindado em δ 7,03 ppm foi atribuído a (H-14) devido aos acoplamentos *orto* ($J = 8,0$ Hz) com o hidrogênio (H-15), o outro desblindado em δ 7,21 ppm atribuído a (H-8), à conta dos acoplamentos *orto* ($J = 7,9$ Hz) com o hidrogênio (H-9) e, por fim, mais dois dubleto, com integral para um hidrogênio cada, um blindado em δ 6,88 ppm foi atribuído a (H-17) devido aos acoplamentos *meta* ($J = 1,6$ Hz) com o hidrogênio (H-15) o outro mais blindado em δ 7,12 ppm atribuído a (H-5) devido aos acoplamentos *meta* ($J = 2,0$ Hz) com o hidrogênio (H-9).

iii) Na região de alifáticos entre δ 0,5 e 4,5 ppm, indicou a presença de dois singletos intensos, com integral para 6H atribuído aos hidrogênios (H-10) e (H-11) dos grupos metóxidos em δ 3,92 e 3,92 ppm respectivamente, um septeto com integral para um hidrogênio em δ 3,05 ppm imputado ao hidrogênio (H-18), um singleto com integral para três hidrogênios em δ 2,31 ppm atribuído ao hidrogênio (H-20) e, finalmente, um dubleto com integral para seis hidrogênio em δ 1,21 ppm atribuído ao hidrogênio (H-19, 19'), facilmente identificado já que integra 6H.

No estudo do Espectro 15, de RMN ^{13}C (APT) a 100 MHz de **(9b)** observou-se a presença de 21 sinais de carbono, dos quais, 14 sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados de (CH_3) e (CH) e 7 para cima a carbonos não hidrogenados. Verificações dos deslocamentos químicos dos átomos de carbono do éster **(9b)** realizadas através de comparação com carbonos de grupos semelhantes dos ésteres **(9c)** e **(2a)**, (ver Figura 15), confirmam esses sinais consoante: cinco sinais para baixo na região de alifáticos, sendo quatro atribuídos aos carbonos trihidrogenados em d 20,84 (\downarrow), 23,11 (\downarrow), 55,90 (\downarrow) e 55,97 (\downarrow) ppm dos carbonos (C-20), (C-19, 19'), (C-10) e (C-11) respectivamente e um a carbono monohidrogenado em d 27,16 (\downarrow), ppm de (C-18). Além disso, oito sinais para baixo de carbonos monohidrogenados em d 114,85 (\downarrow) e 146,45 (\downarrow) ppm pertencentes aos carbonos (C-2) e (C-3) do grupo olefinico e em d 111,11 (\downarrow), 109,79 (\downarrow), 122,86 (\downarrow), 127,10 (\downarrow), 126,44 (\downarrow) e 123,08 (\downarrow) ppm pertencentes aos carbonos (C-5), (C-8), (C-9), (C-14), (C-15) e (C-17) respectivamente dos grupos aromáticos.

Os sete sinais remanescentes, todos para cima, corresponderam a carbonos do tipo sp^2 , não hidrogenados, constituindo seis em d 127,19 (\uparrow), 151,50 (\uparrow), 149,31 (\uparrow), 148,04 (\uparrow), 137,24 (\uparrow) e 136,54 (\uparrow) dos carbonos de aromáticos (C-4), (C-6), (C-

7), (C-12), (C-13) e (C-16), concomitantemente, e um em δ 165,35 (\uparrow) do carbono (C-1) da carboxila.

Espectro 15 - Espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxiifenil)- 12-(13-isopropil-16-metilfenil) (**9b**) (CDCl_3 , 100 MHz).

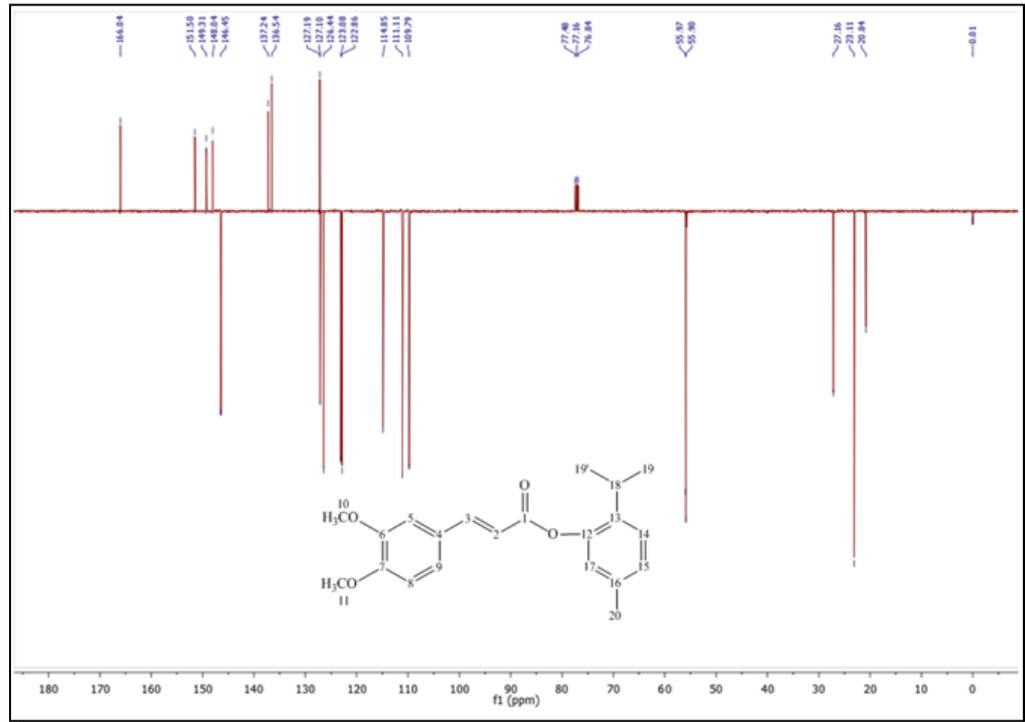
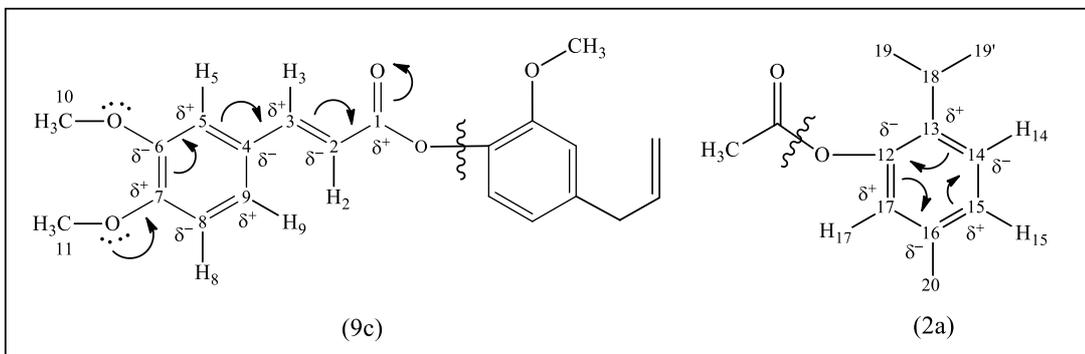


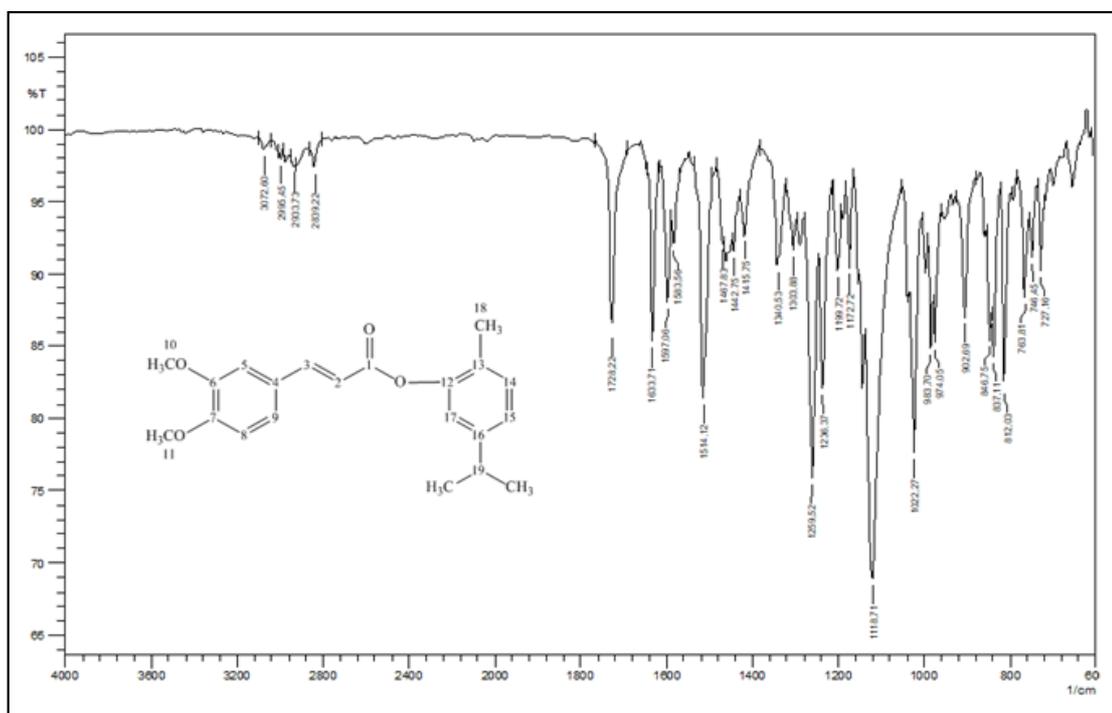
Figura 15 - Numeração dos átomos de hidrogênio e carbonos das estruturas dos ésteres (**9c**) e (**2a**).



4.4 - CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE IV E RMN PARA O ACRILATO DE (E)-4-(6,7-DIMETÓXIFENIL) -12-(13-METIL-16-ISOPROPILFENIL) (**9a**)

Observaram-se no espectro de Infravermelho (KBr, νcm^{-1}) de Acrilato de (E)-4-(6,7-dimetóxfenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (**9a**), Espectro 16, bandas de absorções em: 3072 cm^{-1} , deformação axial de C-H de alceno; em 2995 de deformação axial de C-H, de aromático; em 2903 cm^{-1} , deformação axial simétrica de C-H de alifáticos; 2809 cm^{-1} deformação axial assimétrica de C-H de alifáticos); em 1728 cm^{-1} deformação axial de C=O, carboxila de éster; 1633 (deformação axial de C=C, alceno); 1597, 1533, 1514 cm^{-1} deformação axial de C=C, anel aromático; 1467 (deformação axial CH_3 , metila), 1340, 1333 cm^{-1} de C-O-C do grupo metileno dióxido, 846, 807 cm^{-1} de C – H, aromático fora do plano.

Espectro 16 - Espectro de Infravermelho de Acrilato de (E)-4-(6,7-dimetóxfenil) -12-(13-metil-16- isopropilfenil) (**9a**) em KBr.

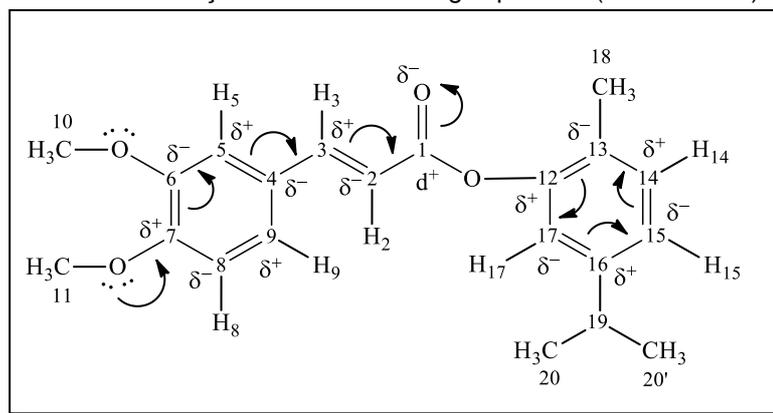


As atribuições dos deslocamentos químicos realizadas para os átomos hidrogênios do éster (**9a**) obedeceram às apreciações delineadas das constantes de acoplamento dos multipletos presentes no espectro e blindagem (δ -) e desblindagem

(δ^+) de cargas parciais, pela ressonância da deslocalização de elétrons e cargas na molécula (ver Figura 16).

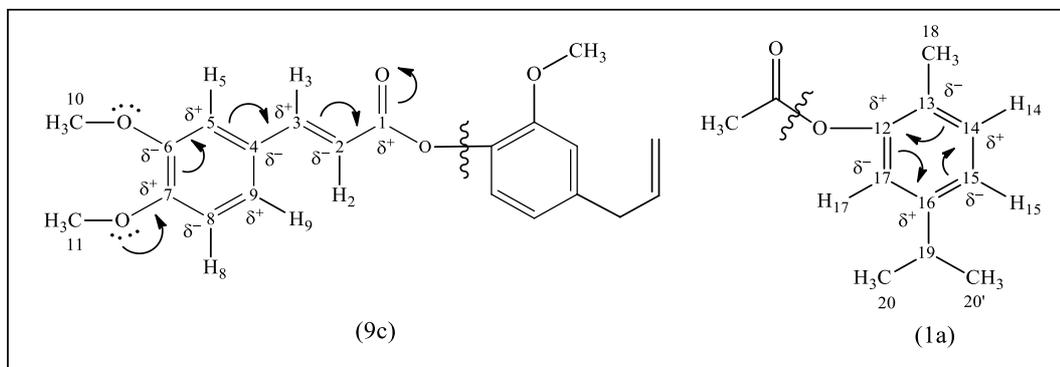
A numeração apresentada na Figura referida é pertinente a cada átomo de hidrogênio e carbono do composto.

Figura 16 - Numeração dos átomos de hidrogênios e carbonos presentes no éster (**9a**) e ressonância da deslocalização de elétrons e cargas parciais (δ^- : blindados) e (δ^+ : desblindados).



As designações dos deslocamentos químicos dos átomos de carbono do éster (**9a**) sucederam-se por meio de comparação com os dados dos carbonos (C-1) ao (C-11), como segue (C/ δ ppm): (C-1)/ δ 166,04 ppm, (C-2)/ δ 114,85 ppm, (C-3)/ δ 146,45 ppm, (C-4)/ δ 127,19 ppm, (C-5)/ δ 111,11 ppm, (C-6)/ δ 149,31 ppm, (C-7)/ δ 151,50 ppm, (C-8)/ δ 109,79 ppm, (C-9)/ δ 122,86 ppm, (C-10)/ δ 55,90 e (C-11)/ δ 55,97 ppm do éster (**9c**), sintetizado e caracterizado neste trabalho, pelo uso de técnicas de RMN envolvendo experiências 1D RMN ^1H e ^{13}C (APT) e 2D (COSY, HSQC e HMBC) e dos átomos dos carbonos (C-12) ao (C-20) a seguir, (C/ δ ppm): (C-12)/ δ 149,5 ppm, (C-13)/ δ 127,3 ppm, (C-14)/ δ 131,1 ppm, (C-15)/ δ 124,3 ppm, (C-16)/ δ 148,3 ppm, (C-17) δ 119,9 ppm, (C-18) δ 15,9 ppm, (C-19)/ δ 33,7 ppm e (C-20, 20') δ 24,0 ppm do compostos 2-methyl-5-isopropylphenyl acetate (**1a**) sintetizado e caracterizado por Mesquita *et al*, (2018), (Figura 17).

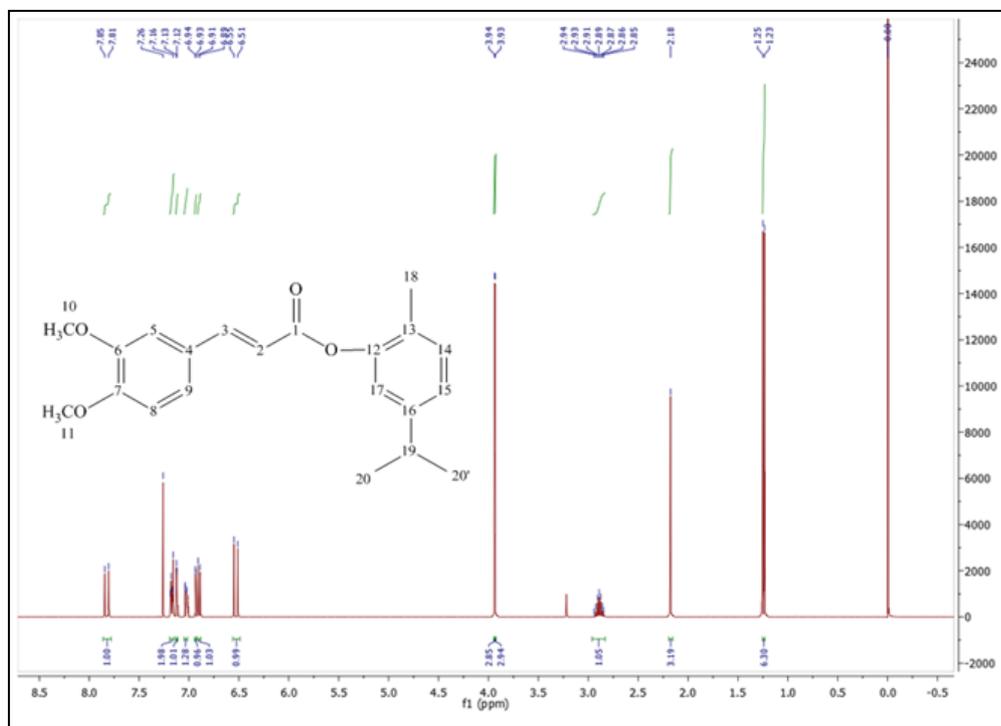
Figura 17 - Numeração dos átomos de hidrogênios e carbonos das estruturas dos ésteres **(9c)** e **(1a)** de Mesquita *et al.* (2018).



A tabela 5 (Apêndices: **Tabela 5**) reúne as atribuições realizadas para cada átomo de carbono e hidrogênio de **(9a)** pela confrontação com as estruturas dos ésteres **(9c)** e **(1a)**, estando os espectros selecionados na Lista de Espectros.

O espectro de RMN ¹H a 400 MHz de **(9a)** revelou a presença de doze sinais de hidrogênios com razão, da esquerda para a direita, de (1:2:1:1:1:1:1:3:3:1:3:6), isto é, um total de 24 hidrogênios (ver Espectro 17).

Espectro 17 - Espectro de RMN ^1H Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxiifenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (**9a**) (CDCl_3 , 400 MHz).



Apreciação detalhada do referido espectro, demonstra as constantes de acoplamentos dos multipletos e deslocalização de elétrons e cargas parciais (δ^- , blindado) e (δ^+ , desblindado) na molécula, consentiu a identificação dos deslocamentos químicos desses sinais quais sejam:

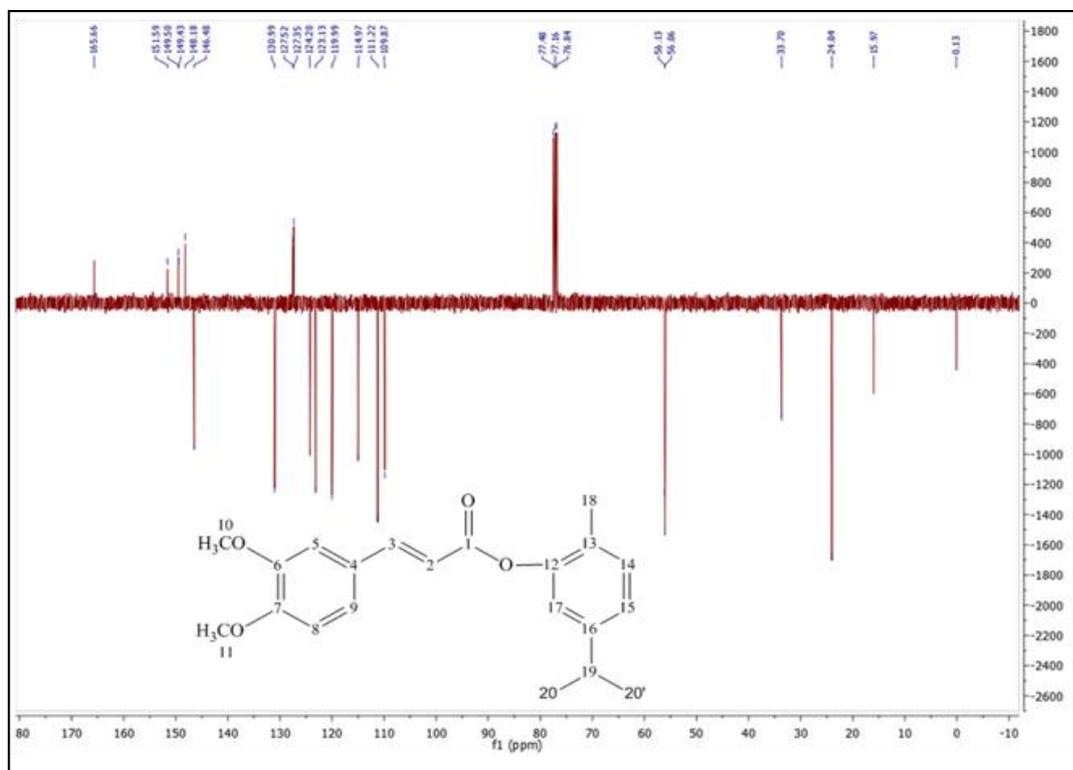
- i) dois dubletos com integral para um hidrogênio cada, um bastante desblindado em δ 7,83 ppm ($J = 15,9$ Hz, ^1H) atribuído a (H-3) devido aos acoplamentos com (H-2) e outro mais blindado em δ 6,53 (d , $J = 15,9$ Hz) atribuído ao hidrogênio (H-2) devido aos acoplamentos com (H-3) e vice versa, valor comum para acoplamentos *trans* entre (H-2) e (H-3) por meio de uma ligação dupla, ver ressonância da deslocalização de elétrons e cargas.
- ii) Na região entre δ 6,84 e 7,28, verificaram-se seis sinais de hidrogênios, todos de aromáticos, quais sejam: dois duplo dubleto com integral para um hidrogênio cada, um desblindado em δ 7,18 ppm foi atribuído a (H-9) devido aos acoplamentos *orto* ($J = 8,3$ Hz) com o hidrogênio (H-8) e *meta* ($J = 2,0$ Hz) com o hidrogênio (H-5) o outro mais blindado em δ 7,03 ppm atribuído a (H-15), em função dos acoplamentos *orto* (J

= 7,7 Hz) com o hidrogênio (H-14) e *meta* ($J = 1,9$ Hz) com o hidrogênio (H-17); mais dois duplo dubleto com integral para um hidrogênio, um mais desblindado em δ 7,17 ppm imposto ao (H-14), em razão dos acoplamentos *orto* ($J = 8,3$ Hz) com o hidrogênio (H-15); o outro mais blindado em δ 6,90 ppm imputado ao (H-8), devido aos acoplamentos *orto* ($J = 8,3$ Hz) com o hidrogênio (H-9) e finalmente mais dois dubleto com integral para um hidrogênio cada, um blindado em δ 6,94 ppm, atribuído a (H-17) devido aos acoplamentos *meta* ($J = 1,7$ Hz) com o hidrogênio (H-15) o outro mais blindado em δ 7,12 ppm atribuído a (H-5), por motivo dos acoplamentos *meta* ($J = 2,0$ Hz) com o hidrogênio (H-9).

iii) Na região de alifáticos entre δ 0,5 e 4,5 ppm revelou a presença de dois singleto intenso, com integral para 3H cada, atribuído aos hidrogênios (H-10) e (H-11) dos grupos metóxidos em δ 3,94 e 3,93 ppm respectivamente, um septeto com integral para um hidrogênio em δ 2,89 ppm atribuído ao hidrogênio (H-19), um singleto com integral para três hidrogênio em δ 2,18 ppm atribuído ao hidrogênio (H-18) e, por fim, um dubleto com integral para seis hidrogênios em δ 1,24 ppm atribuído ao hidrogênio (H-20, 20'), prontamente identificado já que integra 6H.

Ao explorar o espectro de RMN ^{13}C (APT) a 100 MHz de **(9a)**, representado no Espectro 18; detectaram-se 20 sinais de carbono, dentre eles, 13 sinais para baixo relacionados aos carbonos hidrogenados de (CH_3) e (CH), bem como, 7 para cima, relativos aos carbonos não hidrogenados.

Espectro 18 - Espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxiifenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (**9a**) (CDCl_3 , 100 MHz).



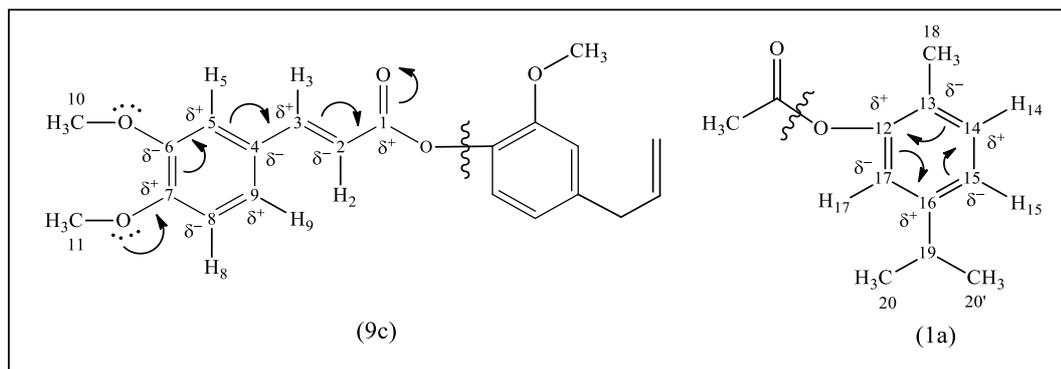
Compararam-se os deslocamentos químicos dos átomos de carbono do éster (**9a**) com os carbonos de grupos semelhantes dos ésteres (**9c**) e (**1a**), cuja representação encontra-se na Figura 18; confirmando esses sinais, como: cinco sinais para baixo na região de alifáticos significando quatro atribuídos aos carbonos trihidrogenado em d 15,99 (\downarrow), (\downarrow), 24,04 (\downarrow), 56,06 (\downarrow) e 56,11 (\downarrow) ppm dos carbonos (C-18), (C-20, 20'), (C-10) e (C-11) respectivamente e um a carbono monohidrogenado em d 33,70 (\downarrow) ppm de (C-19).

Mais oito sinais para baixo de carbonos monohidrogenados em d 114,97 (\downarrow) e 146,48 (\downarrow) ppm, pertencentes aos carbonos (C-2) e (C-3) do grupo olefinico e em d 111,24 (\downarrow), 109,85 (\downarrow), 123,13 (\downarrow), 130,93 (\downarrow), 124,20 (\downarrow) e 119,99 (\downarrow) ppm pertencentes aos carbonos (C-5), (C-8), (C-9), (C-14), (C-15) e (C-17) respectivamente dos grupos aromáticos.

Os sete sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos do tipo sp^2 não hidrogenados, sendo seis em d 127,52 (\uparrow), 151,59 (\uparrow), 149,50 (\uparrow), 149,43 (\uparrow), 127,35 (\uparrow) e 148,18 (\uparrow) ppm dos carbonos de aromáticos (C-4), (C-6), (C-7), (C-12),

(C-13) e (C-16) respectivamente como também um em δ 165,66 ppm (\uparrow) do carbono (C-1) da carboxila.

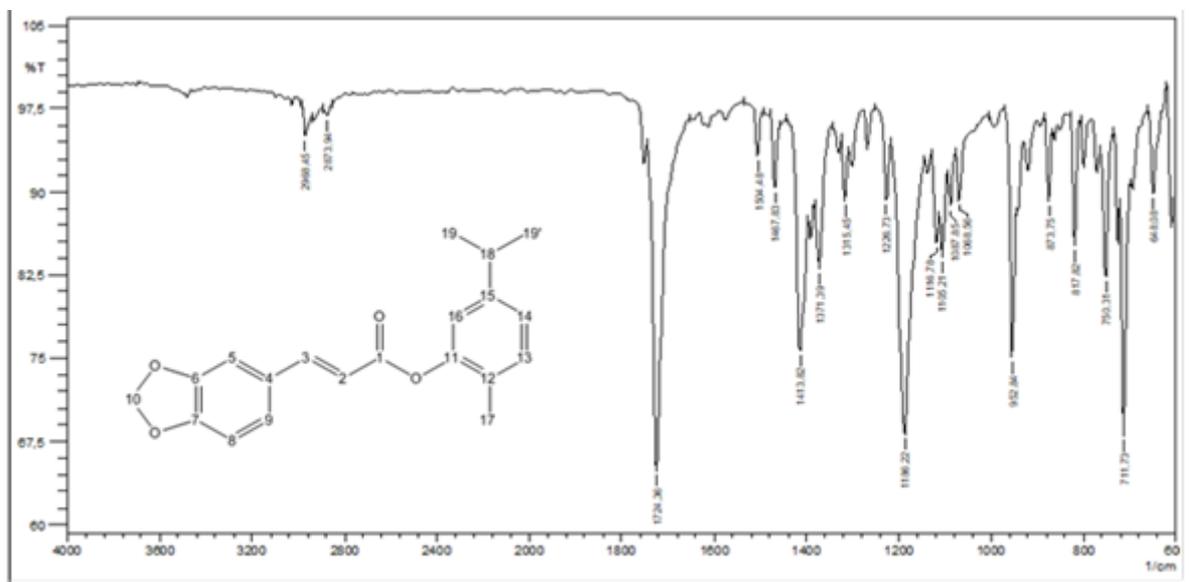
Figura 18 - Numeração dos átomos de hidrogênios e carbonos das estruturas dos ésteres **(9c)** e **(1a)** (MESQUITA *et al.*, 2018).



4.5 - CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE IV E RMN PARA O ACRILATO DE (*E*)-15-ISOPROPIL-12-METILFENIL-4-(BENZO-6,7-DIOXOL-2-IL) (**7a**)

O espectro de Infravermelho (KBr, νcm^{-1}) de Acrilato de (*E*)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (**7a**), Espectro 19; propiciou observar bandas de absorções em: 2963 cm^{-1} deformação axial simétrica de C-H de alifáticos; 2873 cm^{-1} deformação axial assimétrica de C-H de alifáticos; em 1724 cm^{-1} deformação axial de C=O, carboxila de éster; 1504, 1467, 1413 cm^{-1} deformação axial de C=C, anel aromático, 1371 (deformação axial CH₃, metila), 1315, 1186, 1116 cm^{-1} de C-O-C do grupo metilenodioxido, 1105, 1087, 1068 (deformação de =C-H, vinílico fora do plano), 952, 817, 750, 711 cm^{-1} de C – H, aromático fora do plano.

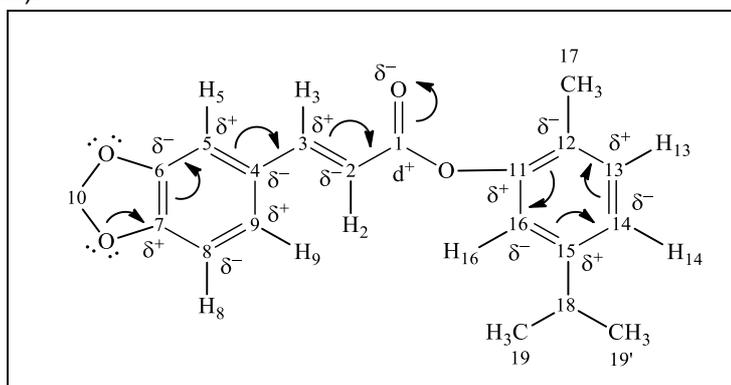
Espectro 19 - Espectro de Infravermelho (KBr, vcm^{-1}) de Acrilato de (*E*)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (**7a**).



Os deslocamentos químicos relacionados aos átomos de hidrogênios atenderam às análises particularizadas das constantes de acoplamento dos multipletos presentes no espectro da (**7a**) e blindagem (δ^-) e desblindagem (δ^+) de cargas parciais, pela ressonância da deslocalização de elétrons e cargas na molécula (ver Figura 19).

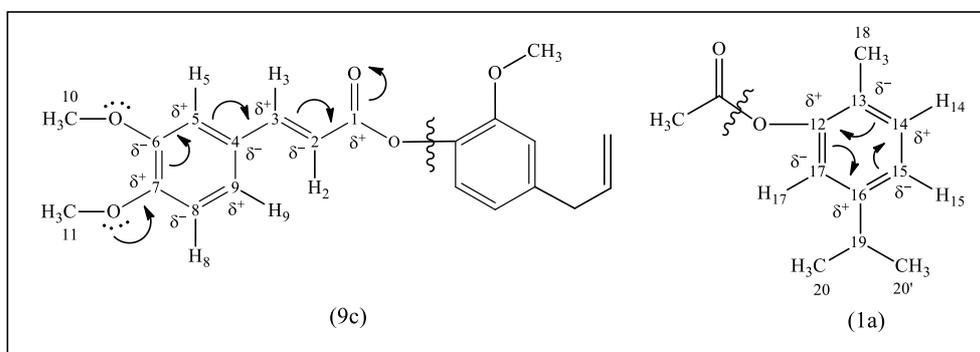
As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura seguinte:

Figura 19 - Numeração dos átomos de hidrogênios e carbonos presentes no éster (**7a**) e ressonância da deslocalização de elétrons e cargas parciais (δ^- : blindados) e (δ^+ : desblindados).



As atribuições dos deslocamentos químicos dos átomos de carbono do éster **(7a)** realizaram-se mediante comparação com os dados dos carbonos (C-1) ao (C-9), como segue (C/ δ ppm): (C-1)/ δ 166,04 ppm, (C-2)/ δ 114,85 ppm, (C-3)/ δ 146,45 ppm, (C-4)/ δ 127,19 ppm, (C-5)/ δ 111,11 ppm, (C-6)/ δ 149,31 ppm, (C-7)/ δ 151,50 ppm, (C-8)/ δ 109,79 ppm, (C-9)/ δ 122,86 ppm do éster **(9c)** sintetizado e caracterizado nesta dissertação pelo uso de técnicas de RMN abrangendo experiências 1D RMN ^1H e ^{13}C (APT) e 2D (COSY, HSQC e HMBC) e dos átomos dos carbonos (C-11) ao (C-19, 19') quais sejam, (C/ δ ppm): (C-11)/ δ 149,5 ppm, (C-12)/ δ 127,3 ppm, (C-13)/ δ 131,1 ppm, (C-14)/ δ 124,3 ppm, (C-15)/ δ 148,3 ppm, (C-16)/ δ 119,9 ppm, (C-17)/ δ 15,9 ppm, (C-18)/ δ 33,7 ppm e (C-19, 19') δ 24,0 ppm do composto Acetato de 2- metil-5-isopropilfenil **(1a)** sintetizado e caracterizado por Mesquita *et al*, (2018), ver Figura 20.

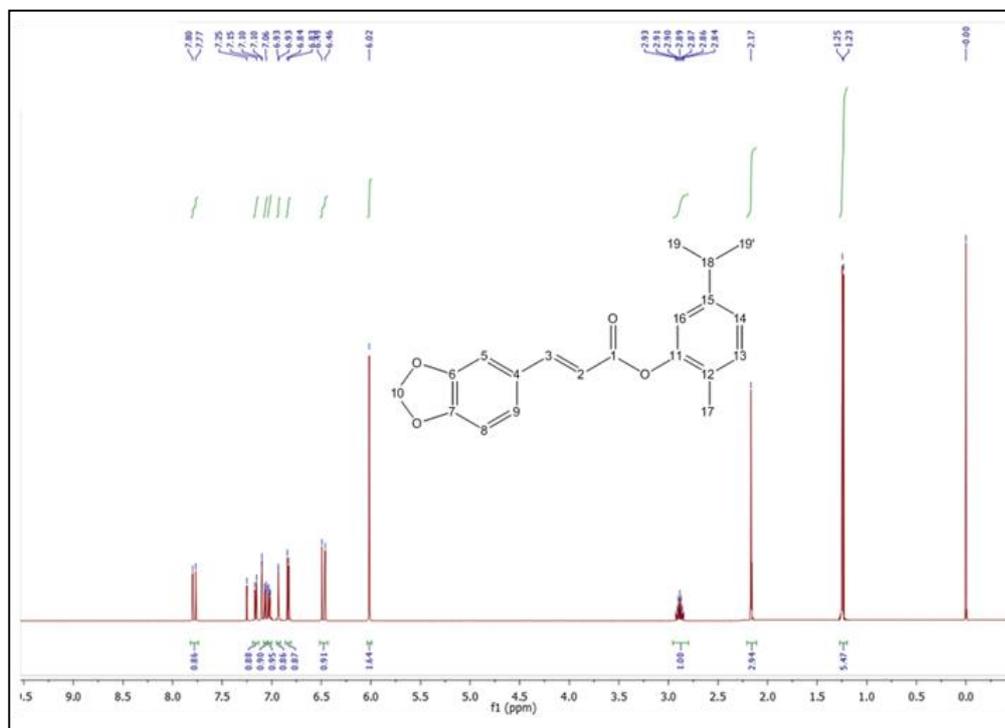
Figura 20 - Numeração dos átomos de hidrogênios e carbonos de (C-1) ao (C-9) do éster **(9c)** e (C-11) ao (C-19, 19') do éster **(1a)** de Mesquita *et al*. (2018).



A Tabela 6 (Apêndices: **Tabela 6**) informa as atribuições obtidas para todo átomo de carbono e hidrogênio de **(7a)** pela comparação com a estrutura dos ésteres **(9c)** e **(1a)**, sendo os espectros apresentados Lista de Espectros.

O espectro de RMN ^1H a 400 MHz do éster **(7a)**, Espectro 20, revelou a presença de onze sinais de hidrogênios com razão, da esquerda para a direita, de (1:1:1:1:1:1:1:2:1:3:6), isto é, um total de 20 hidrogênios.

Espectro 20 - Espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (**7a**) (CDCl_3 , 400 MHz).



A apreciação detalhada do espectro, levando em consideração as constantes de acoplamentos dos multipletos e a deslocalização de elétrons e cargas parciais (δ^- , blindado) e (δ^+ , desblindado) na molécula, permitiu assim identificar os deslocamentos químicos desses sinais como sendo:

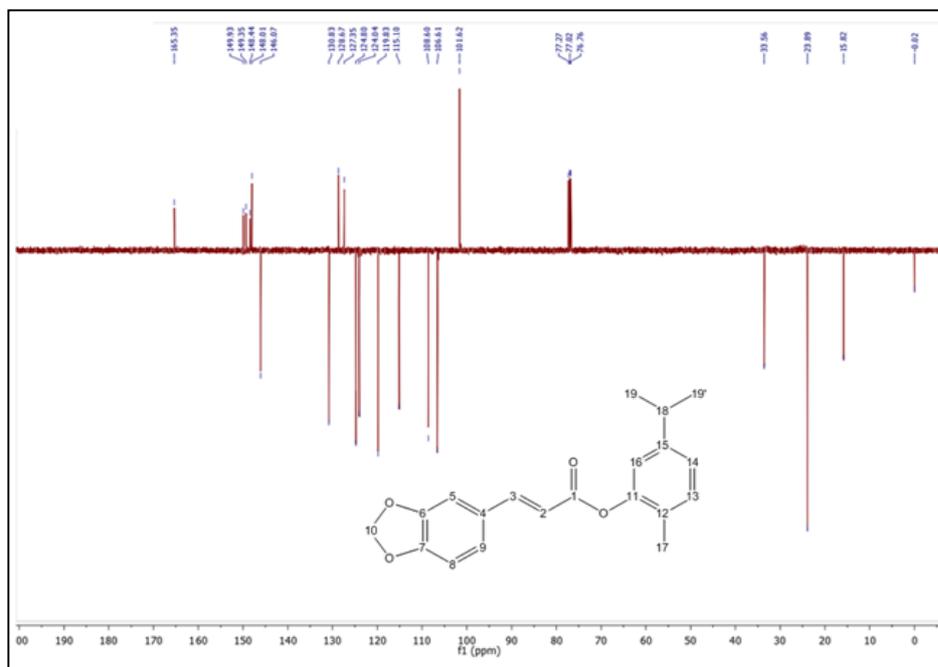
- ii) Dois dubletos com integral para um hidrogênio cada, um bastante desblindado em δ 7,78 ppm ($J = 15,9$ Hz, ^1H) atribuído a (H-3) devido aos acoplamentos com (H-2) e outro mais blindado em δ 6,48 (δ , $J = 15,9$ Hz) atribuído ao hidrogênio (H-2) devido aos acoplamentos com (H-3) e vice versa, valor comum para acoplamentos *trans* entre (H-2) e (H-3) por meio de uma ligação dupla, ver ressonância da deslocalização de elétrons e cargas.
- iii) Na região entre δ 6,76 e 7,28, foram observados seis sinais de hidrogênios aromáticos, como sendo: dois duplo dubleto com integral para um hidrogênio cada, um desblindado em δ 7,02 ppm foi atribuído a (H-14) devido aos acoplamentos *orto* ($J = 7,8$ Hz) com o hidrogênio (H-13) e *meta*

($J = 1,8$ Hz) com o hidrogênio (H-16) o outro mais blindado em δ 7,06 ppm atribuído a (H-9) devido aos acoplamentos *orto* ($J = 8,0$ Hz) com o hidrogênio (H-8) e *meta* ($J = 1,7$ Hz) com o hidrogênio (H-5); mais dois duplo dubleto com integral para um hidrogênio cada, um desblindado em δ 7,16 ppm foi atribuído a (H-13) devido aos acoplamentos *orto* ($J = 7,8$ Hz) com o hidrogênio (H-14) o outro mais blindado em δ 6,84 ppm atribuído a (H-8) devido aos acoplamentos *orto* ($J = 8,0$ Hz) com o hidrogênio (H-9) e finalmente mais dois duplos dubleto com integral para um hidrogênio cada, um desblindado em δ 7,10 ppm foi atribuído a (H-5) devido aos acoplamentos *meta* ($J = 1,7$ Hz) com o hidrogênio (H-9) o outro mais blindado em δ 6,93 ppm atribuído a (H-16) devido aos acoplamentos *meta* ($J = 1,7$ Hz) com o hidrogênio (H-14).

- iv) Na região de alifáticos entre δ 0,0 e 3,7 ppm revelou a presença de um dubleto intenso com integral para 6H atribuído aos hidrogênios (H-19, 19') com ($J = 6,9$ Hz) em δ 1,24 ppm dos hidrogênios metílicos, um singleto com integral para 3H em δ 2,17 ppm atribuído ao hidrogênio (H-17) totalizando nove hidrogênios dos grupos metílicos e, finalmente, um septeto com integral para 1H em δ 2,89 ppm atribuído ao hidrogênio (H-18) facilmente identificado pelo septeto dos acoplamentos entre os hidrogênio metílicos (H-19, 19').

No espectro de RMN ^{13}C (APT) a 100 MHz de (**7a**) observou-se a presença de 19 sinais de carbono, dos quais 11 sinais para baixo pertinentes aos carbonos hidrogenados de (CH_3) e (CH), e 8 sinais para cima, sendo um de carbono hidrogenado de (CH_2) e sete de carbonos quaternários, ou seja, não hidrogenados (Espectro 21).

Espectro 21 - Espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (**7a**) (CDCl_3 , 100 MHz).



A comparação dos deslocamentos químicos dos átomos de carbono do éster (**7a**) com carbonos de grupos semelhantes dos ésteres (**9c**) e (**1a**), ratificou esses sinais, como sendo: três sinais para baixo na região de alifáticos, conexos aos carbono trihidrogenados em δ 15,82 (\downarrow), 23,89 (\downarrow) e 33,56 (\downarrow) ppm dos carbonos (C-17), (C-1, 19') e (C-18), concomitantemente, como também oito de carbonos monohidrogenados, sendo seis de carbonos aromáticos em δ 106,61 (\downarrow), 108,60 (\downarrow), 124,04 (\downarrow), 130,83 (\uparrow), 124,80 (\uparrow) e 119,83 (\downarrow) ppm pertencentes aos carbonos (C-5), (C-8), (C-9), (C-13), (C-14) e (C-16), respectivamente, e dois de olefinicos em δ 115,10 (\uparrow) e 146,07 (\downarrow) ppm dos carbonos (C-2) e (C-3).

Os sete sinais restantes, todos para cima, corresponderam aos carbonos do tipo sp^2 , não hidrogenados, quais sejam: seis de carbonos aromáticos em δ 127,35 (\uparrow), 149,35 (\uparrow), 148,44 (\uparrow), 149,93 (\uparrow), 128,67 (\uparrow) e 148,01 (\uparrow) dos carbonos (C-4), (C-6), (C-7), (C-11), (C-12) e (C-15) respectivamente e um de carbonos (C-1) da carboxila em δ 165,35 (\uparrow) e finalmente um sinal para baixo em δ 101,62 (\uparrow) pertencente ao carbonos (C-10) bastante desblindado, devido a presença de dois oxigênios ligados ao (CH_2) do grupo metilenodioxido.

4.6 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

As avaliações antimicrobianas dos compostos testes foram realizadas no laboratório de Micologia Clínica do Departamento de Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba (DCF/CCS/UFPB).

Para os ensaios foram empregadas cepas padrão da *American Type Culture Collection* (ATCC), sendo as leveduras *Candida albicans* ATCC 76485, *C. parapsilosis* ATCC 22019, *C. krusei* ATCC 6258 e *C. glabrata* ATCC 2001. E espécies bacterianas *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *S. epidermitis* ATCC 12228, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 e *Escherichia Coli* ATCC 25922.

Examinou-se a Concentração Inibitória Mínima (CIM), a Concentração Bactericida Mínima (CBM) e Fungicida Mínima (CFM) dos produtos:

Os resultados dos ensaios da atividade antimicrobiana das substâncias sobre cepas de leveduras e bactérias estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 - Resultados dos ensaios da atividade antimicrobiana das substâncias sobre cepas de leveduras e bactérias.

Cepas	Produtos (CIM) µg/mL				CFM µg mL ⁻¹	Controle			
	(7a)	(9b)	(9d)	(9c)		GEN	Anf B	Microbia no	Esterilida de
<i>C. albicans</i> ATCC 76485	256	≥2048	≥2048	≥2048	≥2048	-	-	+	-
<i>C. parapsilosis</i> LM-117	≥2048	≥2048	≥2048	≥2048	NR	-	-	+	-
<i>C. glabrata</i> LM-516	≥2048	≥2048	≥2048	≥2048	NR	-	-	+	-
<i>C. krusei</i> LM-587	≥2048	≥2048	≥2048	≥2048	NR	-	-	+	-
<i>S. aureus</i> LM-699	≥2048	≥2048	≥2048	≥2048	NR	-	-	+	-
<i>S. epidermidis</i>	≥2048	≥2048	≥2048	≥2048	NR	-	-	+	-
ATCC 22019 <i>P. aeruginosa</i> LM-439	≥2048	≥2048	≥2048	≥2048	NR	-	-	+	-
<i>E. coli</i> LM-546	≥2048	≥2048	≥2048	≥2048	NR	-	-	+	-

Observou-se que o produto **7a** apresentou forte atividade antifúngica frente *C. albicans* ATCC 76485, com CIM determinada de 256 µg/mL e CFM acima que CIMx8, limite de detecção do ensaio, demonstrando ser fungistática esta ação. Os outros compostos não apresentaram atividade inibitória frente as cepas ensaiadas.

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

No trabalho desenvolvido foram sintetizados cinco ésteres inéditos (**7a**, **9a**, **9b**, **9c** e **9d**), planejados a partir de reações de esterificação de grupo hidroxila fenólico do Timol, Carvacrol, Eugenol, isoeugenol com o ácido 6,7-dimetoxi-*trans*-cinâmico e do Carvacrol com o ácido 3,4-metilenodioxo-*trans*-cinâmico. A rota sintética utilizada para a síntese dos ésteres, através da reação de Steglich, mostrou-se simples e eficaz; lograram-se produtos finais com alto grau de pureza e bons rendimentos; por volta dos 80%. As estruturas químicas dos compostos foram confirmadas por meio de técnicas de espectroscopia de infravermelho e de RMN ^1H e ^{13}C unidimensional (1D) e bidimensional (2D).

Os estudos biológicos em presença de espécies de leveduras e bactérias patogênicas revelaram que o composto Acrilato de (*E*)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (**7a**) possui forte atividade fungistática frente a cepa de *Candida albicans*, no entanto sem demonstrar tal atividade sobre cepas de *Candida* não *albicans*. Os outros produtos examinados não mostraram atividade antimicrobiana diante das cepas ensaiadas.

Os resultados obtidos sugerem o prosseguimento do trabalho no sentido de estender os estudos da avaliação farmacológica, especialmente toxicidade *in vitro* e *in vivo*, SNC, SCV, Antitumoral, Antinociceptiva e Ansiolítica e a avaliação de seus possíveis mecanismos de ação. Além de novas reações envolvendo os outros terpenos com o ácido 3,4-metilenodioxo-*trans*-cinâmico.

6. METODOLOGIA

6.1 – INSTRUMENTOS UTILIZADOS

Os espectros de infravermelho foram obtidos em espectrômetro BOMEM modelo MB100 M Series (Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal da Paraíba (LASOM) – CCEN – UFPB) em pastilhas de KBr. As bandas de absorção são expressas em cm^{-1} , na faixa entre 4000 a 400 cm^{-1} .

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais obtiveram-se em aparelhos VARIAN MERCURY de 60, 200, 500 MHz para ^1H e 15, 50 e 125 MHz para ^{13}C (Central Analítica – CBIOTEC – UFPB), cuja referência interna foi o tetrametilsilano (TMS) e os solventes dimetilsulfóxido (DMSO- d_6) e clorofórmio (CDCl_3) para solubilizar as amostras. Os deslocamentos químicos (δ) foram medidos em unidade de parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento em Hertz (Hz).

Os pontos de fusão foram determinados em placa de aquecimento MQAPF-3 (LPBS-DQ/UFPB), sem correções.

6.2 – MATERIAIS

Reagentes utilizados para a síntese: DCC (Aldrich), Timol (Aldrich), Carvacrol (Aldrich), Hidróxido de potássio (Vetec), Eugenol (Aldrich), isoeugenol (Aldrich), 1,3-diciclohexilcarbodiimida - DCC (Aldrich), 4-dimetilaminopiridina-DMAP (Aldrich), ácido 6,7-dimetoxi-*trans*-cinâmico (Aldrich), ácido 3,4-metilenodioxi-*trans*-cinâmico (Aldrich).

Solventes utilizados para a síntese dos compostos: hexano (Isotec), clorofórmio (Merck), clorofórmio deuterado (Isotec), DMSO (Vetec), etanol (Merck), metanol (Merck), diclorometano P.A (Merck) e acetato de etila (Vetec).

6.2.3 – Procedimento geral para preparação dos Ésteres

Com a finalidade de viabilizar a pesquisa utilizaram-se, como base, os seguintes trabalhos: Synthesis, Larvicidal and Acetylcholinesterase Inhibitory

Activities Of Carvacrol/Thymol And Derivatives, de autoria de Mesquita *et al.* (2018) bem como Synthesis Of A-Amyrin Derivatives And Their In Vivo Antihyperglycemic Activity cuja autoria é de Narender *et al.* (2009).

Uma combinação de entre os derivados de ácido carboxílicos (5,0 mmols) e compostos fenólicos (5,0 mmols), em diclorometano P.A (50 mL), contendo *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (5,0 mmols) e dimetilaminopiridina (DMAP) (5,0 mmols), foi agitada durante 4h, à temperatura ambiente. A solução foi filtrada a vácuo e o solvente foi rotaevaporado.

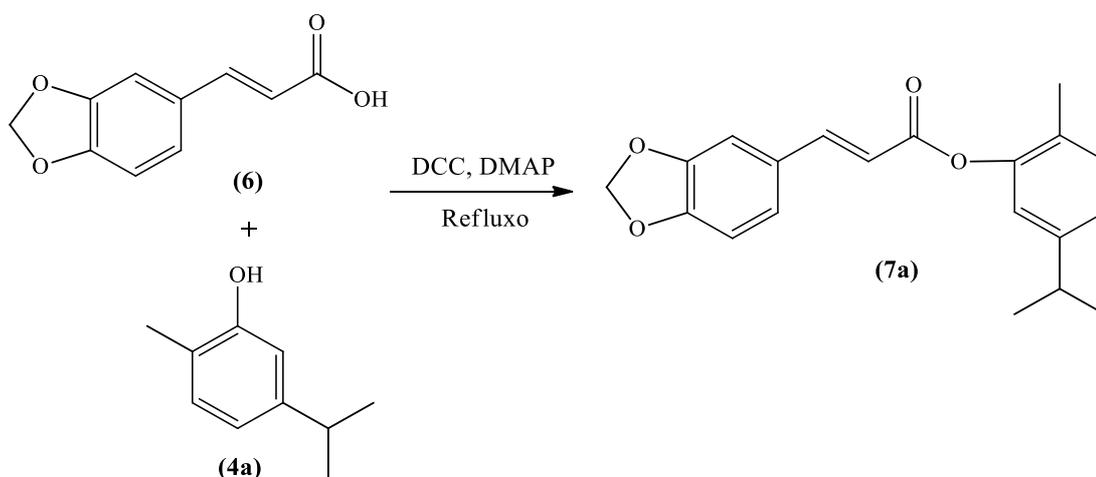
A *N,N'*-diciclohexiluréia (DCU) é um derivado do DCC. Por ser um composto pouco solúvel em diclorometano, torna-se difícil a sua total remoção, apenas por cristalização em solventes orgânicos.

Purificou-se o produto com cromatografia em coluna de sílica em gel, utilizando hexano e clorofórmio, como eluentes, para a separação do DCU.

Os sólidos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel com n-hexano /clorofórmio, com diferentes eluentes (40:60 v / v) e as frações foram analisadas em TLC.

6.2.3.1 - Preparação de Acrilato de (*E*)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (7a)

Em concordância com a metodologia exposta no item 6.2.3, 0,96g (5,0 mmols) de ácido 6,7-metilenodioxo-*trans*-cinâmico (**6**) reagiu com 0,751g de carvacrol (**4a**), obtendo-se sólidos brancos com rendimento de 69,23% (0,99g) e ponto de fusão entre 175 e 177°C.



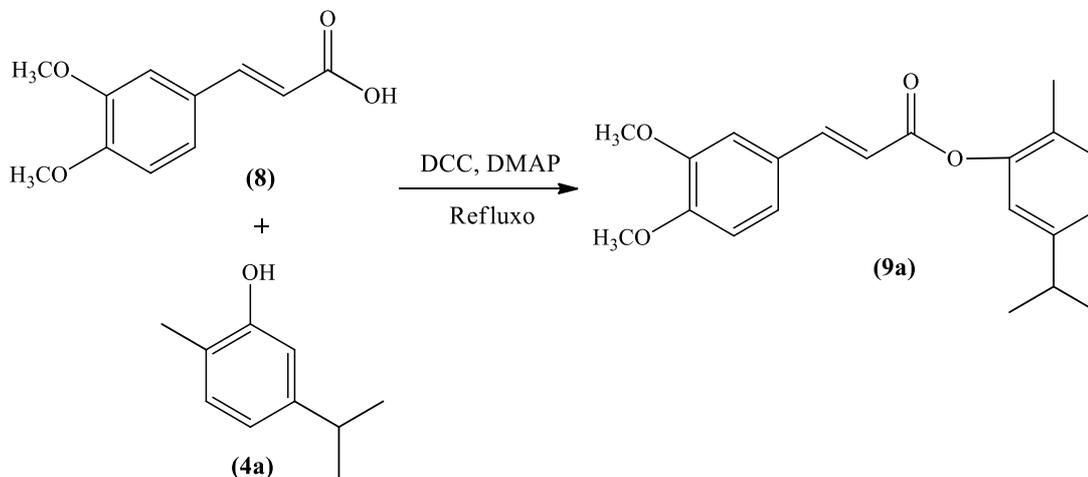
Caracterização:

IV (KBr, vcm^{-1}): 2963 (deformação axial simétrica de C-H de alifáticos); 2873 (deformação axial assimétrica de C-H de alifáticos); 1724 (deformação axial de C=O, carboxila de éster); 1504, 1467, 1413 (deformação axial de C=C, anel aromático), 1371 (deformação axial CH_3 , metila), 1315, 1186, 1116 (C–O), 1105, 1087, 1068 (deformação de C-H, vinílico fora do plano) e 952, 817, 750, 711 (C – H, aromático fora do plano).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 7,78 (*d*, 1H, $J = 15,9$ Hz, de H-3), 7,16 (*d*, 1H, $J = 7,80$ Hz, de H-13), 7,10 (*d*, 1H, $J = 1,7$ Hz, de H-5), 7,06 (*dd*, 1H, $J = 8,0, 1,7$ Hz, de H-9), 7,02 (*dd*, 1H, $J = 7,80, 1,80$ Hz, de H-14), 6,93 (*d*, 1H, $J = 1,7$ Hz, de H-16), 6,84 (*d*, 1H, $J = 8,0$ Hz, de H-8), 6,48 (*d*, 1H de H-2, $J = 15,90$ Hz, 1H de H-2), 6,02 (*s*, 2H de H-10), 2,89 (*m*, 1H de H-18), 2,17 (*s*, 4H de H-17), 1,24 (*d*, $J = 6,90$ Hz, 6H de H-19 e 19').

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 165,35 (\uparrow)(C-1), 149,93 (\uparrow)(C-11), 149,35 (\uparrow)(C-6), 148,44 (\uparrow) (C-7), 148,01 (\uparrow)(C-15), 146,07 (\downarrow)(C-3), 130,83 (\downarrow)(C-13), 128,67 (\uparrow)(C-12), 127,35 (\uparrow)(C-4), 124,80 (\downarrow)(C-14), 124,04 (\downarrow)(C-9), 119,83 (\downarrow)(C-16), 115,10 (\downarrow)(C-2), 108,60 (\downarrow)(C-8), 106,61 (\downarrow)(C-5), 101,62 (\uparrow)(C-10), 33,56 (\downarrow)(C-18), 23,89 (\downarrow)(C-19 e 19'), 18,82 (\downarrow)(s).

6.2.3.2 - Preparação de Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxiifenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (9a)



Conforme metodologia apresentada no item 6.2.3, empregando-se 1,05g (5,0 mmols) de ácido 6,7-dimetoxi-*trans*-cinâmico (8) e 0,751g de carvacrol (4a), obtiveram-se sólidos brancos com rendimento de 76,13% (1,91g) e ponto de fusão entre 221 e 223°C.

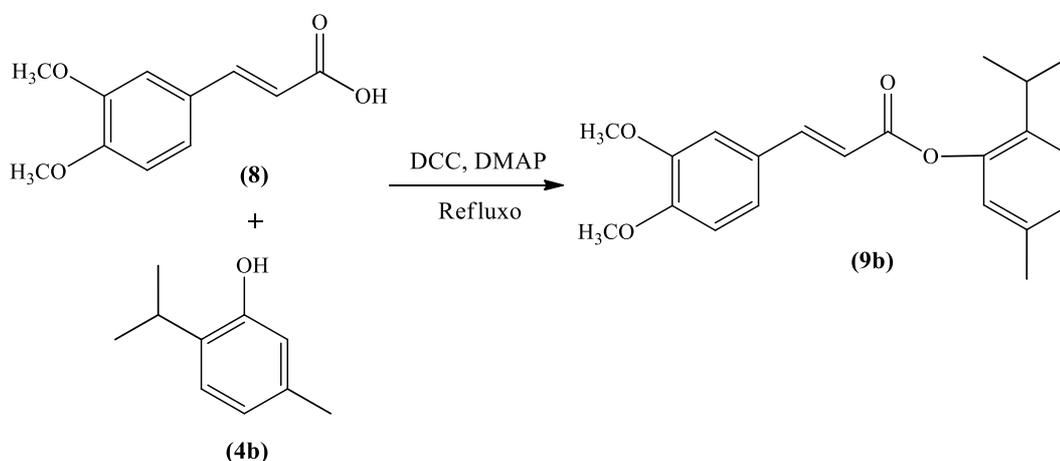
Caracterização:

IV (KBr, νcm^{-1}): 3072 cm^{-1} , (deformação axial de C-H de alceno); em 2995 de (deformação axial de C-H, de aromático; em 2903 cm^{-1} (deformação axial simétrica de C-H de alifáticos); 2809 cm^{-1} , (deformação axial assimétrica de C-H de alifáticos) em 1728 cm^{-1} (deformação axial de C=O, carboxila de éster); 1633 (deformação axial de C=C, alceno); 1597, 1533, 1514 cm^{-1} (deformação axial de C=C, anel aromático), 1467 (deformação axial CH₃, metila), 1340, 1333 cm^{-1} de C-O-C do grupo metilenodioxido, 846, 807 cm^{-1} (C – H aromático fora do plano).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 7,83 (*d*, *J* = 15,90 Hz, 1H de H-3), 7,18 (*d*, *J* = 2,50 Hz, 1H de H-14), 7,17 (*d*, *J* = 2,2 Hz, 1H de H-9), 7,12 (*d*, *J* = 2,0 Hz, 1H de H-17), 7,03 (*dd*, *J* = 7,70, 2,90 Hz, 1H de H-15), 6,94 (*d*, *J* = 1,7 Hz, 1H de H-5), 6,90 (*d*, *J* = 8,30 Hz, 1H de H-8), 6,53 (*d*, *J* = 15,90 Hz, 1H de H-2), 3,93 (*d*, 3H de H-11), 3,94 (*m*, 3H de H-10), 2,89 (*s*, 1H de H-18), 2,18 (*sept*, 1H de H-19), 1,24 (*d*, *J* = 6,90 Hz, 6H de H-20 e H-20').

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 165,66 (\uparrow) (C-1), 151,59, (\uparrow) (C-12), 149,50 (\uparrow) (C-7), 149,43 (\uparrow) (C-6), 148,18 (\downarrow) (C-3), 146,48 (\downarrow) (C-16), 130,99 (\downarrow) (C-14), 127,52 (\uparrow) (C-4), 127,35 (\uparrow) (C-13), 124,20 (\uparrow) (C-15), 123,13 (\downarrow) (C-9), 119,99 (\downarrow) (C-17), 114,97 (\downarrow) (C-2), 111,24 (\downarrow) (C-5), 109,85 (\downarrow) (C-8), 56,11 (\downarrow) (C-11), 56,06 (\downarrow) (C-10), 33,70 (\uparrow) (C-19), 24,04 (\downarrow) (C-20 e C-20'), 15,99 (\downarrow) (C-18).

6.2.3.3 - Preparação de Acrilato de (*E*)-13-isopropil-16-metilfenil-4-(6,7-dimetóxiifenil) (**9b**)



Em conformidade com a metodologia retratada no item 6.2.3, utilizando-se 1,05g (5,0 mmols) de ácido 6,7-dimetoxi-*trans*-cinâmico (**8**) e 0,75g (5,0 mmols) de timol (**4b**), obtiveram-se sólidos brancos de Acrilato de (*E*)-13-isopropil-16-metilfenil-4-(6,7-dimetóxiifenil) (**9b**) com rendimento de 81,28% (1,39g) e ponto de fusão entre 168 e 170°C.

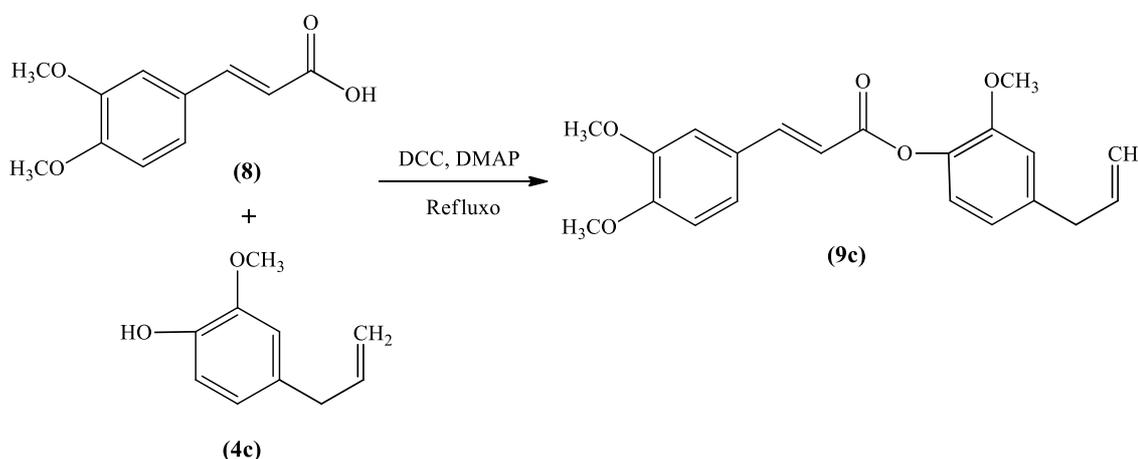
Caracterização:

IV (KBr, vcm^{-1}): 3086 (deformação axial de C-H, anel aromático e alceno), 2958, 2927 (deformação axial simétrica de C-H de alifáticos); 1708 (deformação axial de C=O, carboxila de éster); 1541, 1479 (deformação axial de C=C, anel aromático), 1346 (deformação axial CH_3 , metila), 1170, 1035 (C–O–C); 1230 (C–O), 929 (deformação de =C-H, vinílico fora do plano) e 853, 785 (C – H, aromático fora do plano).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 7,83 (*d*, $J = 15,9$ Hz, 1H de H-3), 7,21 (*d*, $J = 7,9$ Hz, 1H, de H-8), 7,16 (*dd*, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H de H-9), 7,12 (*d*, $J = 2,0$ Hz, 1H de H-5), 7,03 (*dd*, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H de H-15), 6,91 (*dd*, $J = 8,1, 1,6$ Hz, 1H de H-16), 6,88 (*d*, $J = 1,0$ Hz, 1H de H-17), 6,54 (*d*, $J = 15,9$ Hz, 1H, de H-2), 3,91 (*d*, $J = 2,8$ Hz, 7H de H-10 e H-11), 3,90 (s, 6H, sendo, 3H de H-18), 2,31 (s, 3H de H-20), 1,22 (*d*, $J = 6,9$ Hz de 8H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 166,04 (\uparrow) (C-1), 151,50 (\uparrow) (C-7), 149,31 (\uparrow) (C-6), 148,04 (\uparrow) (C-12), 146,45 (\downarrow) (C-3), 137,24 (\uparrow) (C-13), 136,54 (\uparrow) (C-16), 127,19 (\uparrow) (C-4), 127,10 (\downarrow) (C-14), 126,44 (\downarrow) (C-15), 123,08 (\downarrow) (C-17), 122,86 (\downarrow) (C-9), 114,85 (\downarrow) (C-2), 111,11 (\downarrow) (C-5), 109,79 (\downarrow) (C-8), 55,97 (\downarrow) (C-11), 55,90 (\downarrow) (C-10), 27,16 (\downarrow) (C-18), 23,11 (\downarrow) (C-19 e 19') e 20,84 (\downarrow) (C-20).

6.2.3.4 – Preparação de Acrilato de (*E*)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9c)



Conforme metodologia descrita no item 6.2.3, utilizando-se 1,05g (5,0 mmols) de ácido 6,7-dimetoxi-*trans*-cinâmico (**8**) e 0,82g (5,0 mmols) eugenol (**4c**), conseguiram-se sólido brancos com rendimento de 84,91% (1,52g) e ponto de fusão 256-258°C.

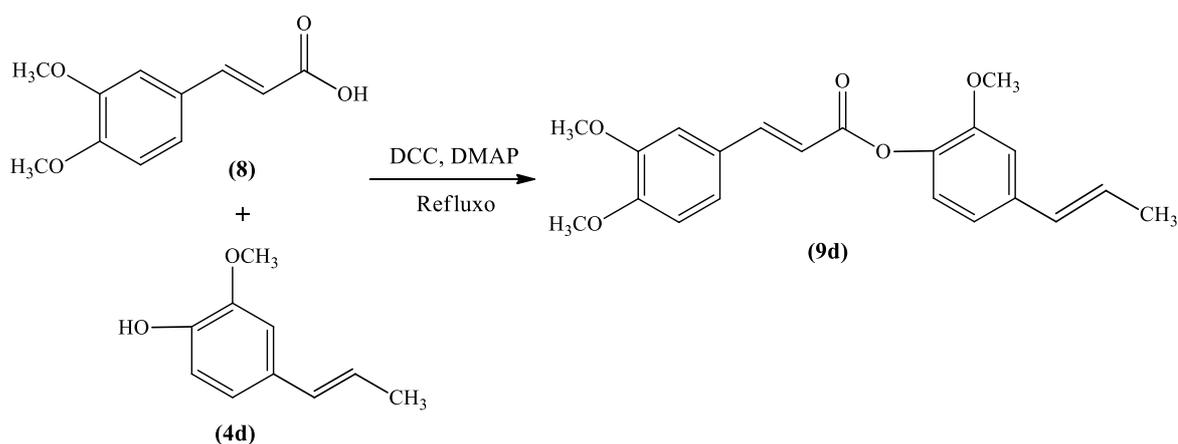
Caracterização:

IV (KBr, vcm^{-1}): 3064 (deformação axial de C-H , alceno), 3001 (deformação axial de C-H , anel aromático); 2960, 2905 (deformação axial simétrica de C-H de alifáticos); 2872 (deformação axial assimétrica de C-H de alifáticos); 1705 (deformação axial de C=O, carboxila de éster); 1624 (deformação axial de C=C, alceno), 1597, 1581 e 1512 (deformação axial de C=C, anel aromático), 1423 (deformação axial CH_3 , metila), 1271, 1253 (C–O–C); 1271, 1217 e 1141 (C–O), 1022, 958 (deformação de =C-H, vinílico fora do plano) e 926, 866 e 800 (C – H, aromático fora do plano).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 7,81 (*d*, $J = 15,9$ Hz, 1H de H-3), 7,14 (*d*, $J = 8,3$ Hz, 1H, H-9), 7,11 (*s*, 1H, de H-5), 7,02 (*d*, $J = 8,0$ Hz, 1H, de H-17), 6,87 (*d*, $J = 8,3$ Hz, 1H, de H-16), 6,81 (*s*, 1H, de H-14), 6,79 (*d*, $J = 8,0$ Hz, 1H, de H-8), 6,54 (*d*, $J = 15,9$ Hz, 1H de H-2), 5,97 (*m*, 1H, de H-20), 5,10 (*m*, 2H, de H-21), 3,90 (*s*, 6H, sendo 3H de H-10 e 3H de H-18), 3,81 (*s*, 3H, de H-11), 3,38 (*d*, $J = 6,7$ Hz, 2H, de H-19).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 165,37 (\uparrow) (C-1), 151,40 (\uparrow) (C-13), 151,07 (\uparrow) (C-6), 149,26 (\uparrow) (C-7), 146,39 (\downarrow) (C-3), 138,91 (\uparrow) (C-5), 138,08 (\uparrow) (C-15), 137,11 (\downarrow) (C-20), 127,30 (\uparrow) (C-4), 123,02 (\downarrow) (C-17), 122,72 (\downarrow) (C-9), 120,71 (\downarrow) (C-16), 116,15 (\downarrow) (C-21), 114,72 (\downarrow) (C2), 112,27 (\downarrow) (C-8), 111,07 (\downarrow) (C-5) , 109,74 (\downarrow) (C-14), 55,97 (\downarrow), 55,88 (\downarrow) (C-10), 55,87 (\downarrow) (C-18) e 40,12 (\uparrow) (C-19).

6.2.3.5 – Preparação de Acrilato de (*E*)-13-metóxi-15-(*E*)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (9d)



Conforme metodologia descrita no item 6.2.3, utilizando-se 1,05g (5,0 mmols) de ácido 6,7-dimetoxi-*trans*-cinâmico (8) e 0,82g (5,0 mmols) de isoeugenol (4d), obtiveram-se cristais brancos de Acrilato de (*E*)-14-metóxi-16-(*E*)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9d**) com rendimento de 82,12% (1,46g) e ponto de fusão entre 255-257°C.

Caracterização:

IV (KBr, vcm^{-1}): 3070 (deformação axial de C-H, alceno), 3028 (deformação axial de C-H, anel aromático); 2962, 2910 (deformação axial simétrica de C-H de alifáticos); 2833 (deformação axial assimétrica de C-H de alifáticos); 1712 (deformação axial de C=O, carboxila de éster); 1627 (deformação axial de C=C, alceno), 1596, 1505 e 1460 (deformação axial de C=C, anel aromático), 1423 (deformação axial CH₃, metila), 1240, 1197, 1155, 1138 (C–O), 1022, 974 (deformação de =C-H, vinílico fora do plano) e 867 e 796 (C – H, aromático fora do plano).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 7,81 (*d*, $J = 15,9$ Hz, 1H, de H-3), 7,14 (*dd*, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H, de H-9), 7,10 (*d*, $J = 1,6$ Hz, 1H, de H-5), 7,02 (*d*, $J = 8,1$ Hz, 1H de H-17), 6,95 (*d*, $J = 1,5$ Hz, 1H, de H-14), 6,91 (*dd*, $J = 8,1, 1,6$ Hz, 1H, de H-16), 6,87 (*dd*, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H, de H-8), 6,54 (*d*, $J = 15,9$ Hz, 1H de H-2), 6,37 (*dd*, $J = 15,7, 1,2$ Hz, 1H de H-19), 6,19 (*dq*, $J = 15,6, 6,5$ Hz, 1H, de H-20), 3,90 (*s*, 6H, sendo, 3H de H-10 e 3H de H-18), 3,83 (*s*, 3H, de H-11), 1,87 (*dd*, $J = 6,6, 1,1$ Hz, 3H de H-21).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 165,35 ([†])(C-1), 151,43 ([†])(C-13), 151,21 ([†])(C-6), 149,28 ([†])(C-7), 146,48 ([‡])(C-3), 138,73 ([†])(C-12), 137,00 ([†])(C-15), 130,55 ([‡])(C-19), 127,31 ([†])(C-4), 126,03 ([†])(C-20), 123,06 ([‡])(C-17), 122,89 ([‡])(C-9), 118,44 ([‡])(C-16), 114,68 ([‡])(C-2), 109,77 ([†])(C-5), 111,10 ([‡])(C-8), 109,71 ([‡])(C-14), 56,00 ([‡])(C-11), 55,91 ([‡])(C-10), 55,87 ([‡])(C-18) e 18,46 ([‡])(C-21).

6.2.4 – Atividade antimicrobiana

As avaliações antimicrobianas dos compostos testes realizaram-se no

laboratório de Micologia Clínica do Departamento de Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba (DCF/CCS/UFPB).

Apreciaram-se a Concentração Inibitória Mínima (CIM), Concentração Bactericida Mínima (CBM) e Fungicida Mínima (CFM) dos produtos elencados.

Para a avaliação da Concentração Inibitória Mínima (CIM), os ensaios de atividade antimicrobiana sucederam-se conforme os protocolos de CLELAND E SQUIRES (1991), ELOFF (1998) CLSI (2015) e CLSI (2008). A determinação da CIM dos produtos ensaiados sobre linhagens bacterianas e fúngicas transcorreram através da técnica de microdiluição em caldo, com placa para cultura de células (TPP/ SWITZERLAND/EUROPA) contendo 96 poços com fundo em “U”.

Inicialmente, distribuíram-se 100 µL de caldo CSD/BHI duplamente concentrado nos poços das placas de microdiluição. Em seguida, dispensaram-se 100 µL dos produtos solubilizados nas cavidades da primeira linha da placa. E por meio de uma diluição seriada a uma razão de dois, foram obtidas concentrações de 1024 até 2 µg/mL. Por fim, adicionaram-se 10 µL das suspensões das cepas bacterianas e fúngicas nas cavidades, onde cada coluna da placa refere-se, especificamente, a uma espécie. Paralelamente, decorreram-se os controles: micro-organismos (BHI + bactérias e CSD + leveduras), para comprovação da viabilidade das cepas, meio de cultura (CSD/BHI), para comprovação da esterilidade e controle com antimicrobianos: gentamicina (para bactérias) e anfotericina B (para fungos). As placas preparadas foram assepticamente fechadas e submetidas à incubação numa temperatura de 35-37°C por 24 - 48 horas.

No caso do ensaio biológico com as bactérias, após 24 h de incubação, foi adicionado adicionou-se 20 µL de solução do corante resazurina a 0,01% (INLAB), reconhecido como um indicador colorimétrico de óxido-redução (MANN; MARKHAM, 1998).

Incubou-se o ensaio a 35-37 °C por 24 - 48 h. Após a mudança de coloração do corante (azul para vermelho), foi considerado como indicador de crescimento microbiano; e se a cor permanece azul, significa a ausência de crescimento microbiano. A CIM para cada produto é a menor concentração capaz de inibir

visualmente o crescimento microbiano e/ou verificado pela permanência da coloração do corante indicador.

Considera-se o produto ativo quando inibir, pelo menos, 50% dos micro-organismos utilizados nos ensaios de atividade biológica (CLEELAND E SQUIRES, 1991; HAFIDH *et al.*, 2011).

Julga-se a Concentração Inibitória Mínima /CIM, como ativa ou inativa, conforme os seguintes critérios: até 600 µg/mL = forte atividade; 600-1500 µg/mL = moderada atividade; > acima de 1500 µg/mL = fraca atividade ou produto inativo (HOLETZ *et al.*, 2002; HOUGHTON *et al.*, 2007; SARTORATTO *et al.*, 2004).

Como apenas o produto Acrilato de (*E*)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (**7a**) demonstrou atividade inibitória frente a cepa de *C. albicans* ATCC 76485, empreendeu-se o ensaio para a determinação da Concentração Fungicida Mínima (CFM) do referido.

Observou-se completa inibição do crescimento fúngico (CIM, CIMx2, CIMx4 e CIMx8) semeadas em placas de microdiluição/96 poços, contendo 100 µL do meio de cultura líquido adequado para cada grupo de micro-organismos. As placas foram incubadas a 35°C por 24-48 horas. Admitiu-se a CBM e CFM como a menor concentração do produto que for capaz de inibir o crescimento dos micro-organismos (aproximadamente 99 a 99,5 % de atividade de morte) pela observação da ausência visual de crescimento no meio líquido. Os ensaios se procederam em duplicata e o resultado expresso pela média aritmética das CFMs obtidas nos dois experimentos. (NCUBE, AFOLAYAN, OKOH, 2008).

REFERÊNCIAS

BAKKALI, F. *et al.* Biological effects of essential oils – A review. **Food And Chemical Toxicology**, [s.l.], v. 46, n. 2, p.446-475, fev. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/J.fct.2007.09.106>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691507004541>. Acesso em: 15 mar. 2020.

BARANAUSKAITE, Juste *et al.* The Influence of Different Oregano Species on the Antioxidant Activity Determined Using HPLC Post column DPPH Method, Anticancer Activity of Carvacrol, and Rosmarinic Acid. **Biomed Research International**, [s.l.], v. 2017, p. 1-7, 2017. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/1681392>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5664182/pdf/BMRI2017-1681392.pdf>. Acesso em: 27abr. 2020.

BARREIRO, Eliezer J.; BOLZANI, Vanderlan da Silva. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Química Nova**, [S.L.], v. 32, n. 3, p. 679-688, 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422009000300012>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422009000300012&lang=pt. Acesso em: 02 dez. 2019.

BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

BNYAN, Ilham Abass *et al.* Antibacterial Activity of Carvacrol against Different Types of Bacteria. **Journal Of Natural Sciences Research**, Hilla, v. 4, n. 9, p. 13-16, fev. 2014. Disponível em: <https://www.iiste.org/Journals/index.php/JNSR/article/view/13191>. Acesso em: 26 abr. 2020.

CALVALCANTE, Phelipe Matheus Moraes *et al.* Proposta de preparação e caracterização de ésteres: um experimento de análise orgânica na graduação.: um experimento de análise orgânica na graduação. **Educación Química**, [s.l.], v. 26, n. 4, p. 319-329, out. 2015. Universidad Nacional Autonoma de Mexico. <http://dx.doi.org/10.1016/J.eq.2015.07.003>. Disponível em: <http://revistas.unam.mx/index.php/req/article/view/52947>. Acesso em: 15 mar. 2020.

CHAIIEB, Kamel *et al.* **The chemical composition and biological activity of clove essential oil, Eugenia caryophyllata (Syzygium aromaticum L. Myrtaceae)**: a short review. **Phytotherapy Research**, [s.l.], v. 21, n. 6, p.501-506, 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.2124>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S03042209290020Q?via%3Dihub>. Acesso em: 03 abr. 2020.

CLELAND, R.; SQUIRES, E. Evaluation of new antimicrobials “*in vitro*” and in experimental animal infections. In: LORIAN, V. M. D. **Antibiotics in Laboratory Medicine**. Willians & Wilkins, p. 739-788, 1991.

FERREIRA, Sávio Benvindo *et al.* In Silico and In Vitro Investigation of the Antifungal Activity of Isoeugenol against *Penicillium citrinum*. **Current Topics In Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 18, n. 25, p.2186-2196, 21 Jan. 2019. Bentham Science Publishers Ltd. <http://dx.doi.org/10.2174/1568026619666181130141818>. Disponível em:<http://www.eurekaselect.com/167949/article>. Acesso em: 22 mar. 2020.

GILLES, Vitor *et al.* 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**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 74-83, 2014. Sociedade Brasileira de Química (SBQ).<http://dx.doi.org/10.5935/0103-5053.20140216>.

GOMES, Alex Linardi. **FOTODIMERIZAÇÃO NO ESTADO SÓLIDO: OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DESUBSTÂNCIAS CICLOBUTÂNICAS**. 2008. 111 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2008. Disponível em: http://repositorio.unicamp.br/Jspui/bitstream/REPOSIP/249391/1/Gomes_AlexLinardi_M.pdf. Acesso em: 25 nov. 2019.

GONÇALVES, Renan *et al.* Preparation, Spectral Characterization and Anticancer Potential of Cinnamic Esters. **Journal of The Brazilian Chemical Society**, [S.L.], v. 00, n. 00, p. 1-12, 2021. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20210084>. Acesso em: 16 jun. 2021.

HEMAISWARYA, S.; DOBLE, M. Synergistic interaction of eugenol with antibiotics against Gram negative bacteria. **Phytomedicine**, [s.l.], v. 16, n. 11, p.997-1005, nov. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/J.phymed.2009.04.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711309001214?via%3Dihub>. Acesso em: 29 mar. 2020.

HOLETZ, F.B.; HOMES, M. J.; LEE, C. C.; STEVENTON, G. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 7, p. 1027-1031, 2002.

HYLDGAARD, Morten *et al.* Isoeugenol has a non-disruptive detergent-like mechanism of action. **Frontiers in Microbiology**, [s.l.], v. 6, p.1-14, 28 Jul. 2015. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2015.00754>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2015.00754/full>. Acesso em: 22 mar. 2020.

IKAN, Raphael. **Natural Products: a laboratory guide**. 2. ed. San Diego: Academic Press, 1991. 316 p.

JORDAN, Andrew *et al.* A solvent-reagent selection guide for Steglich-type esterification of carboxylic acids. **Green Chemistry**, [S.L.], v. 23, n. 17, p. 6405-6413, 2021. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/d1gc02251b>.

KAMATOU, Guy P. *et al.* Eugenol—From the Remote Maluku Islands to the International Market Place: A Review of a Remarkable and Versatile Molecule. **Molecules**, [s.l.], v. 17, n. 6, p.6953-6981, 6 jun. 2012. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules17066953>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6268661/>. Acesso em: 16 mar. 2020.

LIU, Jun *et al.* Copper-catalyzed highly efficient ester formation from carboxylic acids/esters and formates. **Org. Biomol. Chem.**, [S.L.], v. 12, n. 17, p. 2637-2640, 24 Jan. 2014. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c4ob00193a>.

KUMAR, Halmuthur M. Sampath; HERRMANN, Lars; TSOGOEVA, Svetlana B.. Structural hybridization as a facile approach to new drug candidates. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [S.L.], v. 30, n. 23, p. 127514, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127514>.

MANN, C.M.; MARKHAM, J.L. A new method for determining the minimum inhibitory concentration of essential oils. **Journal of Applied Microbiology**, [S.L.], v. 84, n. 4, p. 538-544, maio 1998. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/J.1365-2672.1998.00379.x>.

MARCHESE, Anna *et al.* Antibacterial and antifungal activities of thymol: a brief review of the literature. : A brief review of the literature. **Food Chemistry**, [s.l.], v. 210, p. 402-414, nov. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/J.foodchem.2016.04.111>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0308814616306392?via%3Dihub>. Acesso em: 02 maio 2020.

MARKOWITZ, Kenneth *et al.* **Biologic properties of eugenol and zinc oxide-eugenol. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, [s.l.], v. 73, n. 6, p.729-737, Jun. 1992. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0030-4220\(92\)90020-q](http://dx.doi.org/10.1016/0030-4220(92)90020-q). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/003042209290020Q?via%3Dihub>. Acesso em: 03 abr. 2020.

MCEWEN, Scott A.; COLLIGNON, Peter J.. Antimicrobial Resistance: a one health perspective. **Microbiology Spectrum**, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 1-26, 6 abr. 2018. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0009-2017>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017>. Acesso em: 02 set. 2021.

MESQUITA, Bruna *et al.* SYNTHESIS, LARVICIDAL AND ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORY ACTIVITIES OF CARVACROL/THYMOL AND DERIVATIVES. **Química Nova**, Fortaleza, v. 15, p. 1-5, fev. 2018. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170189>.

NAGABABU, E.; LAKSHMAIAH, N. Inhibition of Microsomal Lipid Peroxidation and Monooxygenase Activities by Eugenol. **Free Radical Research**, [s.l.], v. 20, n. 4, p.253-266, Jan. 1994. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/10715769409147521>. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10715769409147521>. Acesso em: 16 mar. 2020.

NARENDER, T. *et al.* Synthesis of α -amyrin derivatives and their in vivo antihyperglycemic activity. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 1215-1222, mar. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/J.eJmech.2008.09.011>. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947904/>. Acesso em: 02 fev. 2019.

NEISES, Bernhard; STEGLICH, Wolfgang. Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids. **Angewandte Chemie International Edition In English**, [S.L.], v. 17, n. 7, p. 522-524, Jul. 1978. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/anie.197805221>.

NEPALI, Kunal *et al.* Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 77, p. 422-487, abr. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.018>.

OLIVEIRA, Poliana de Araujo *et al.* Evaluation of the antinociceptive and anti-inflammatory activities of piperic acid: involvement of the cholinergic and vanilloid systems.: Involvement of the cholinergic and vanilloid systems. **European Journal of Pharmacology**, [s.l.], v. 834, p. 54-64, set. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.022>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299918303893?via%3Dihub>. Acesso em: 20 abr. 2020.

PEREIRA, Letícia *et al.* WILHELM OSTWALD PARA ALÉM DO ANTIATOMISMO. **Química Nova**, Salvador, v. 35, p. 642-647, set. 2011. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170645>. Disponível em: http://static.sites.sbq.org.br/quimicanova.sbq.org.br/pdf/Vol35No3_642_35-ED11449.pdf. Acesso em: 02 maio 2020.

PERLIN, David s *et al.* The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. **The Lancet Infectious Diseases**, [S.L.], v. 17, n. 12, p. 383-392, dez. 2017. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30316-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30316-x). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147330991730316X?via%3Dihub>. Acesso em: 22 dez. 2020.

PORTO, Ricardo Silva. "**Uso de aldeídos quirais a-oxigenados na reação de Morita-Baylis-Hillman**": estudos visando otimização das condições reacionais e síntese de compostos bioativos. 2008. 277 f. Tese (Doutorado) -Curso de Química, Departamento de Química Orgânica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2008. Disponível em: http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/250251/1/Porto_RicardoSilva_D.pdf. Acesso em: 11 nov. 2019.

PRAMOD, Kannissery *et al.* Eugenol: A Natural Compound with Versatile Pharmacological Actions. **Natural Product Communications**, [s.l.], v. 5, n. 12, p.1999-2006, dez. 2010. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1934578x1000501236>.

RAJPUT, Jamatsing D. *et al.* Perspectives on medicinal properties of natural phenolic monoterpenoids and their hybrids. **Molecular Diversity**, [s.l.], v. 22, n. 1, p.225-245, 7 out. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11030-017-9787-y>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11030-017-9787-y>. Acesso em: 22 mar. 2020.

ROUHI-SAADABAD, Hamed; AKHLAGHINIA, Batool. Direct, Rapid and Convenient Synthesis of Esters and Thioesters Using PPh₃/N-Chlorobenzotriazole System. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, [s.l.], p. 253-263, 2013. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.5935/0103-5053.20130291>. Disponível em:<http://static.sites.s bq.org.br/Jbcs.s bq.org.br/pdf/v25n2a08.pdf>. Acesso em: 13 abr. 2020.

RUWIZHI, Ngonidzashe; ADERIBIGBE, Blessing Atim. Cinnamic Acid Derivatives and Their Biological Efficacy. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 21, n. 16, p. 5712, 9 ago. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21165712>.

SARTORATTO, A.; MACHADO, A. L. M.; DELARMELINA, C.; FIGUEIRA, G. M.; DUARTE, M. C. T.; REHDER, V. L. G. Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 35, p. 275-280, 2004.

SHARIFI-RAD, Mehdi *et al.* Carvacrol and human health: a comprehensive review. : A comprehensive review. **Phytotherapy Research**, [s.l.], v. 32, n. 9, p. 1675-1687, 9 maio 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.6103>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.6103>. Acesso em: 26 abr. 2020.

SOBCZAK, Monika *et al.* Limited protective properties of thymol and thyme oil on differentiated PC12 cells with downregulated Mgst1. **Journal Of Applied Biomedicine**, [s.l.], v. 12, n. 4, p. 235-243, 1 nov. 2014. University of South Bohemia in Ceske Budejovice. <http://dx.doi.org/10.1016/J.Jab.2014.08.002>. Disponível em:https://Jab.zsf.Jcu.cz/artkey/Jab-201404-0007_limited-protective-properties-of-thymol-and-thyme-oil-on-differentiated-pc12-cells-with-downregulated-mgst1.php. Acesso em: 04 maio 2020.

TARIQ, Saika *et al.* A comprehensive review of the antibacterial, antifungal and antiviral potential of essential oils and their chemical constituents against drug-resistant microbial pathogens. **Microbial Pathogenesis**, [s.l.], v. 134, p.103580-103600, set. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/J.micpath.2019.103580>. Disponível em:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401019304310?via%3Dihub>. Acesso em: 12 mar. 2020.

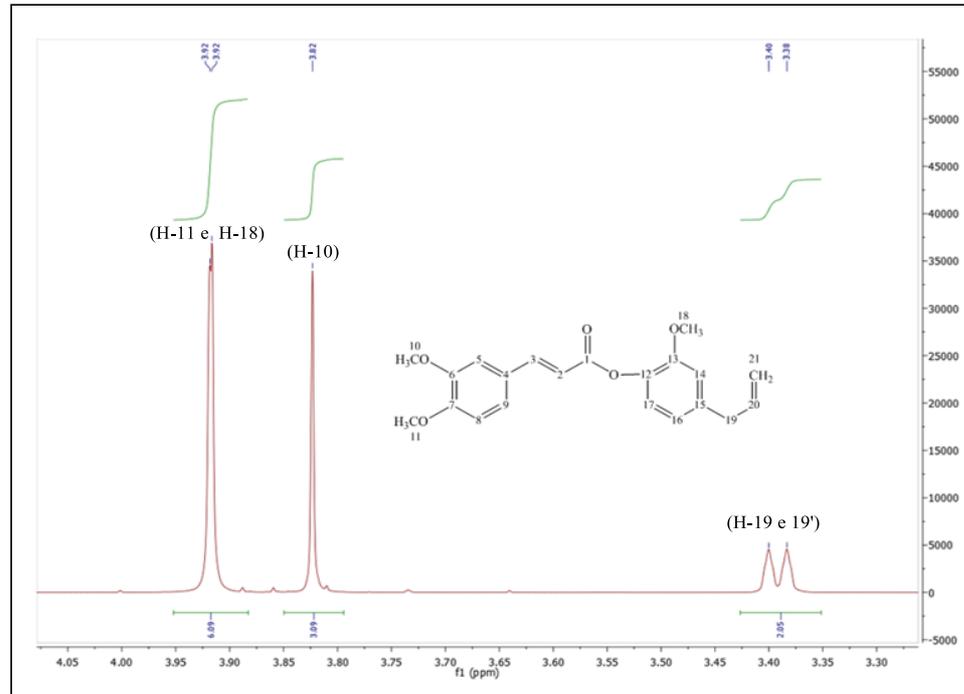
WANG, Yujie *et al.* Combustion of n-butyl acetate synthesized by a new and sustainable biological process and comparisons with an ultrapure commercial n-butyl acetate produced by conventional Fischer esterification. **Fuel**, [S.L.], v. 304, p. 121324, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fuel.2021.121324>.

YADAV, G. D.; RAHUMAN, M. S. M. Mujeebur. Cation-Exchange Resin-Catalysed Acylations and Esterifications in Fine Chemical and Perfumery Industries. **Organic Process Research & Development**, [s.l.], v. 6, n. 5, p. 706-713, set. 2002. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/op0255229>. Disponível em: https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/op0255229?__cf_chl_jschl_tk__=48252e67a5dfc445b51401d240be9b0b391b4417-1586906555-0-AeTse7SONfeb-RcNrW9v54UE_P4OxxXELRAEzVCvE2t72QglVJNinxhUgvtBaRev1-RMXnM7ExZLsv10SZPzim_4XZ2QxRhXtDCY4p9B1nzc62bcqXdfFhcrJDK2sZOwLv vqWxLQpKggfU02q.

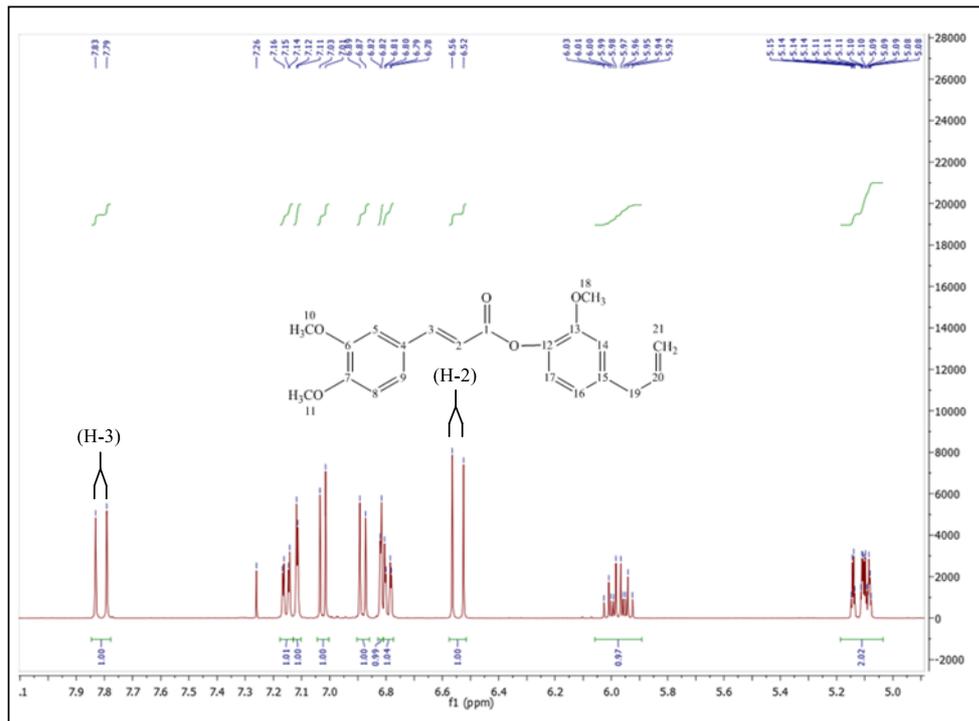
ZHENG, Guo-qiang *et al.* **Sesquiterpenes from Clove (*Eugenia caryophyllata*) as Potential Anticarcinogenic Agents.** **Journal of Natural Products**, [s.l.], v. 55, n. 7, p.999-1003, Jul. 1992. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/np50087a029>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/np50087a029>. Acesso em: 03 abr. 2020.

LISTA DE ESPECTROS

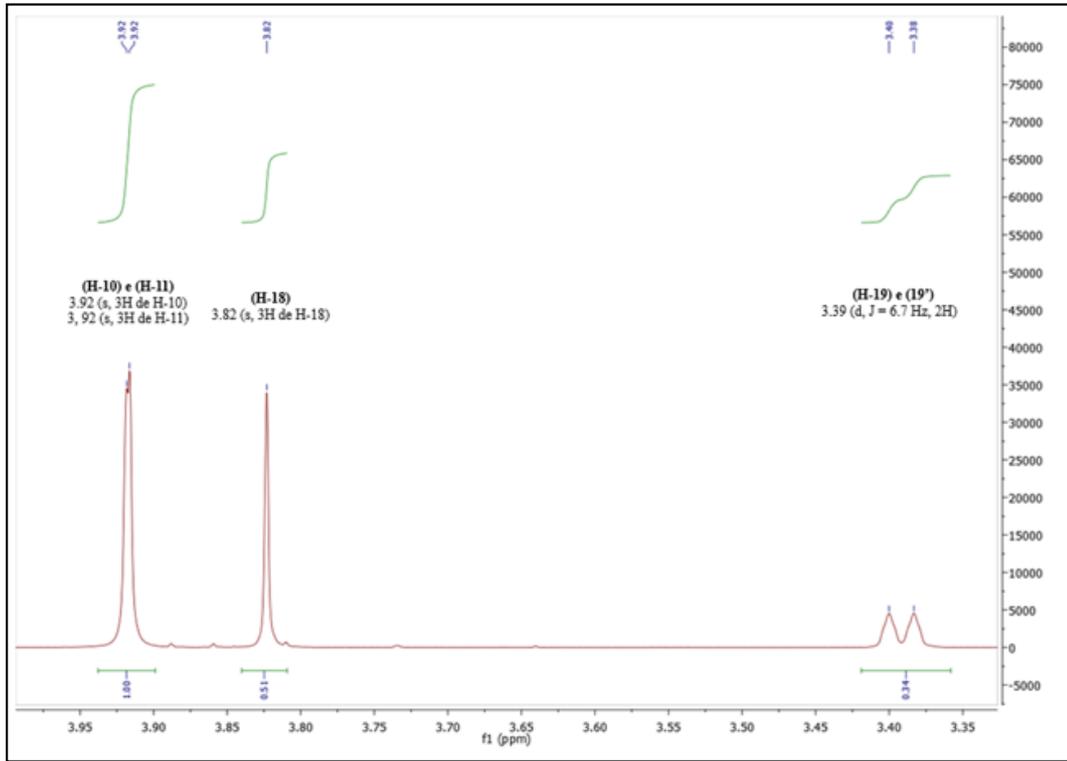
Espectro 22 - Expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-15-aliil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9c**) na região entre δ 3,30 - 4,05 ppm (CDCl_3 , 400MHz).



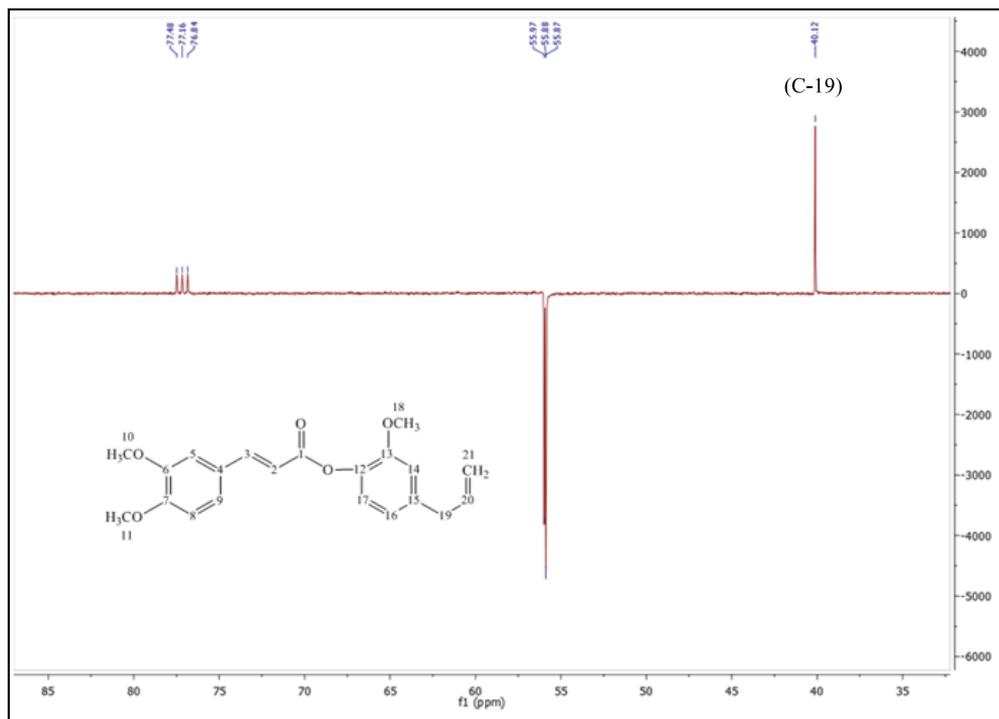
Espectro 23 - Expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-15-aliil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9c**) na região entre δ 5,0 - 7,9 ppm (CDCl_3 , 400MHz).



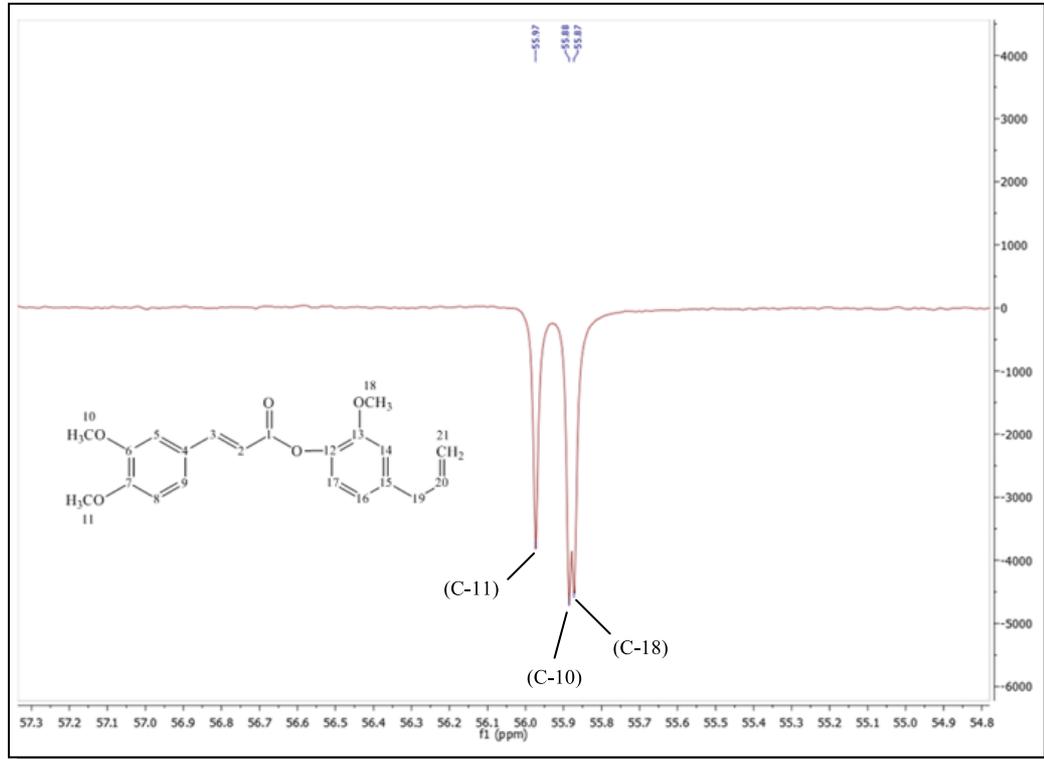
Espectro 24 - Expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-15-*alil*-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9c**), na região entre δ 3.35 e 3.95 ppm.



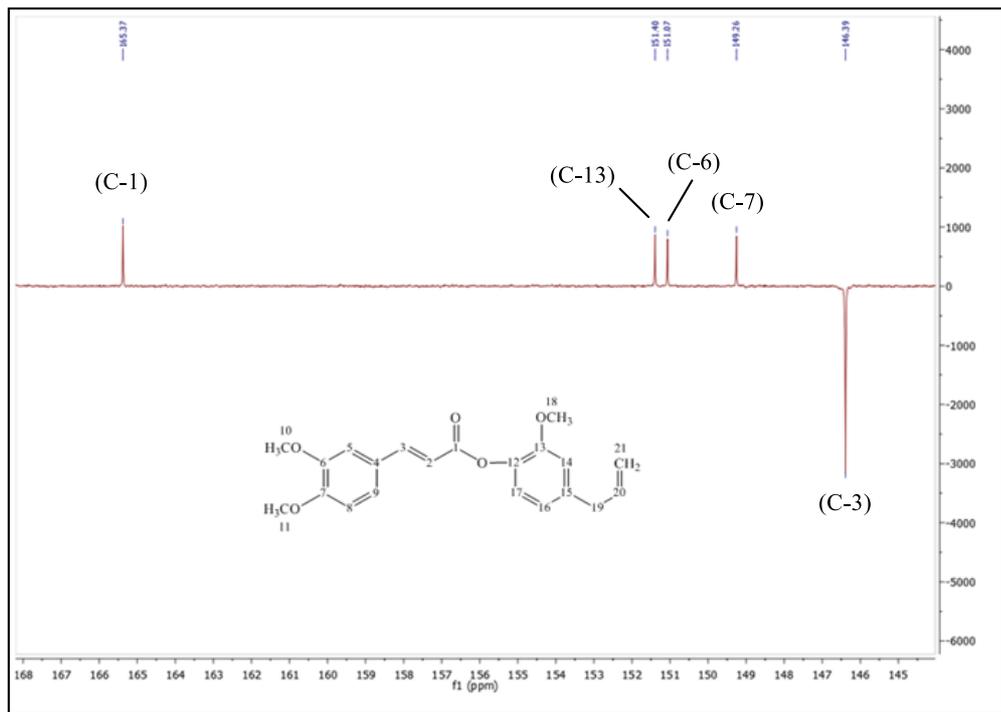
Espectro 25 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-15-*alil*-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9c**) na região entre δ 35 - 85 ppm (CDCl_3 , 100 MHz).



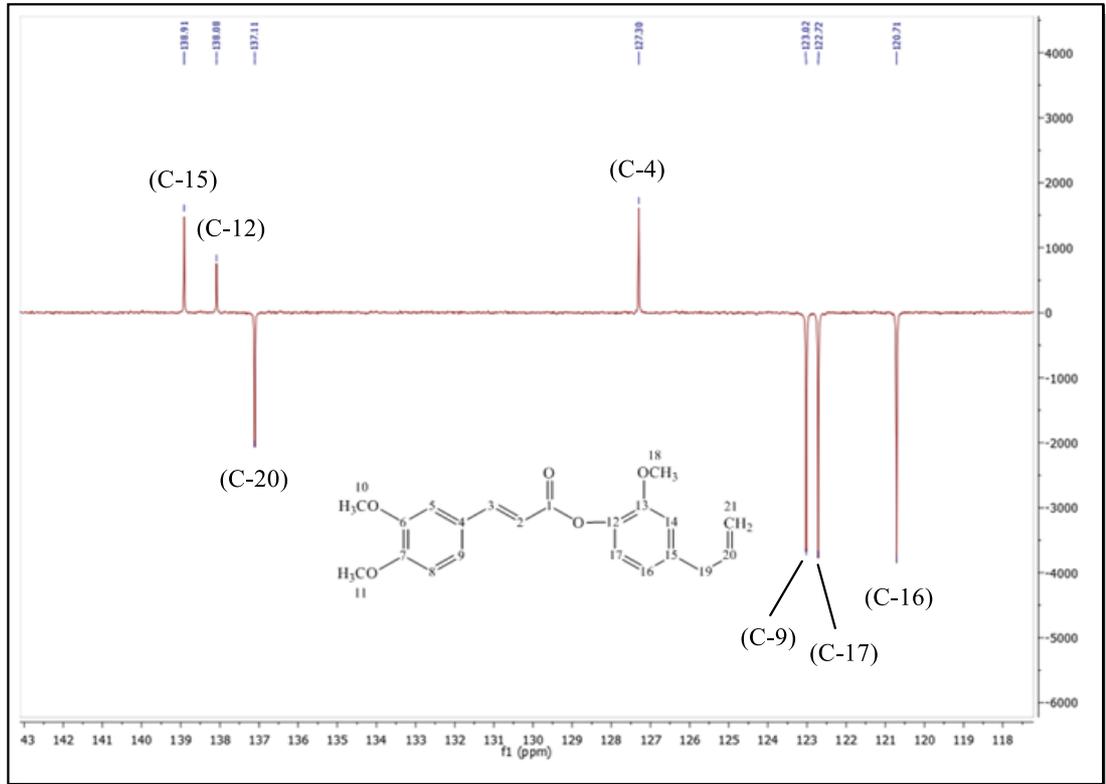
Espectro 26 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9c**) na região entre δ 54,8 - 57,3 ppm (CDCl_3 , 100 MHz).



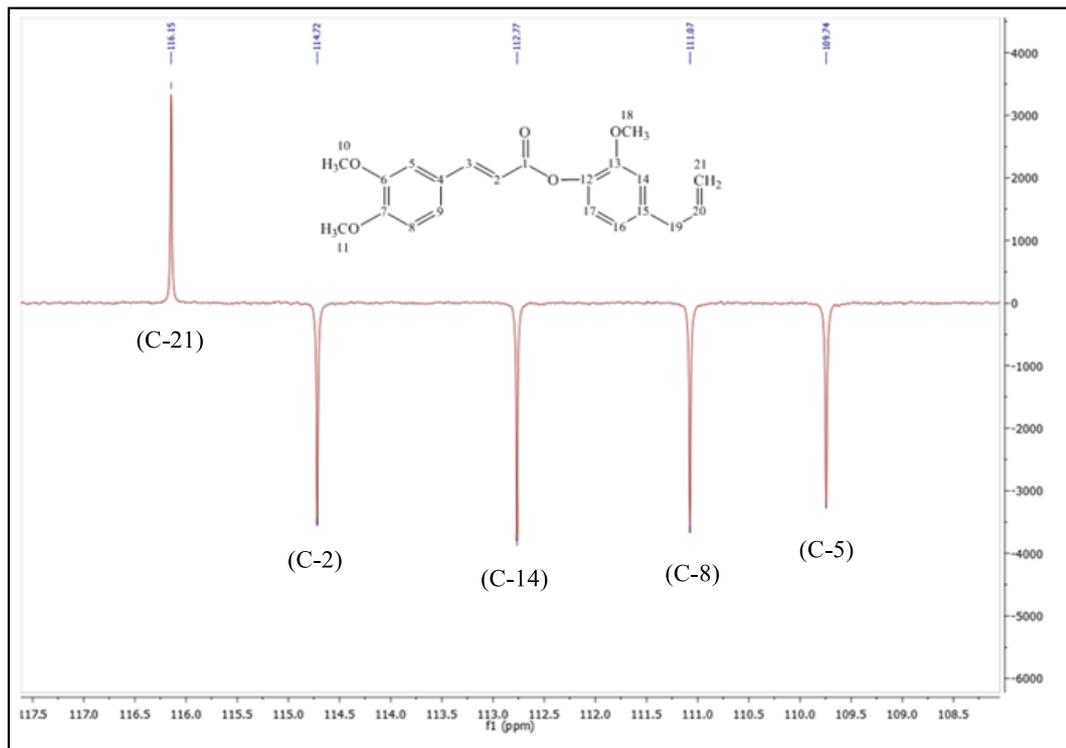
Espectro 27 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9c**) na região entre δ 145 - 168 ppm (CDCl_3 , 100 MHz).



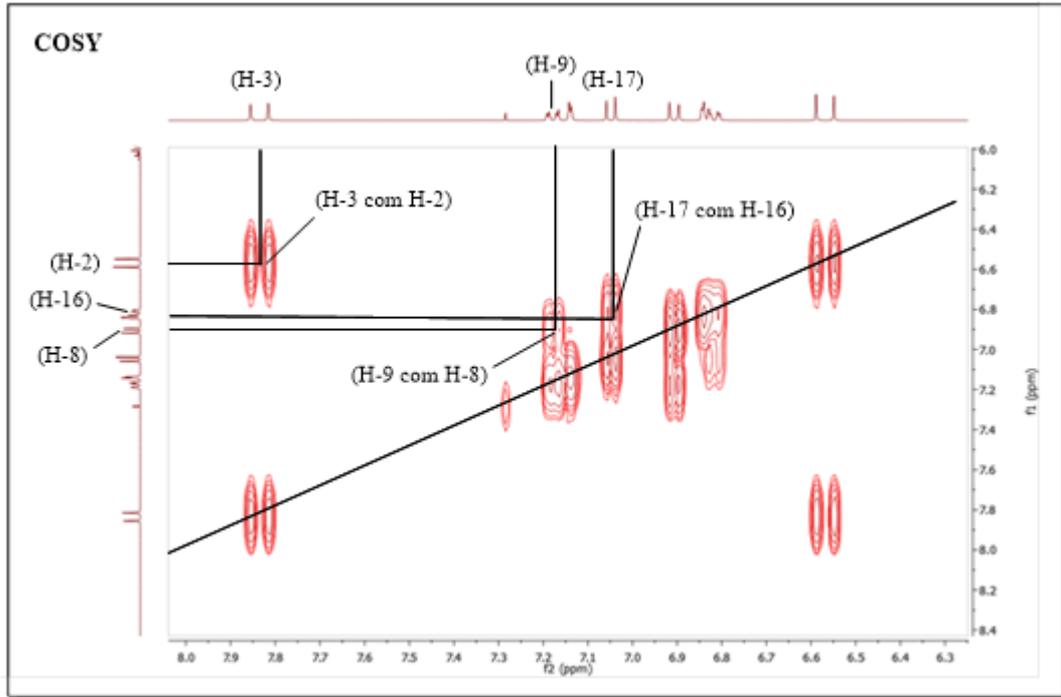
Espectro 28 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9c**) na região entre δ 108,5 - 117,0 ppm (CDCl_3 , 100 MHz).



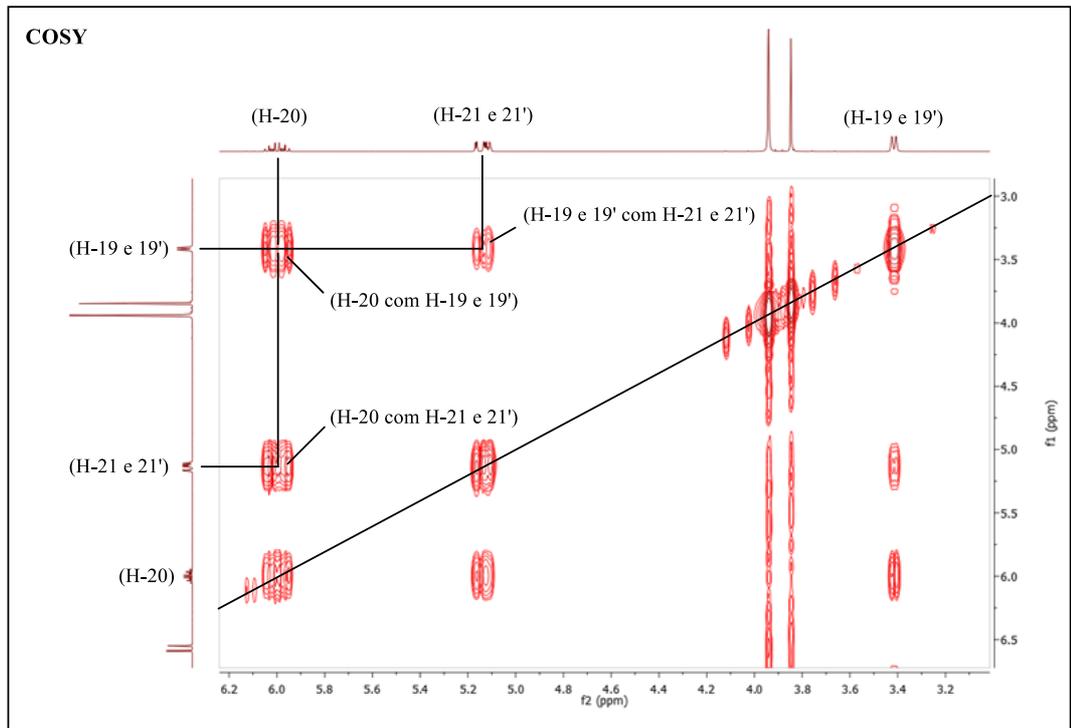
Espectro 29 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-15-alil-13-metoxifenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9c**) na região entre δ 108,5 - 117,0 ppm (CDCl_3 , 100 MHz).



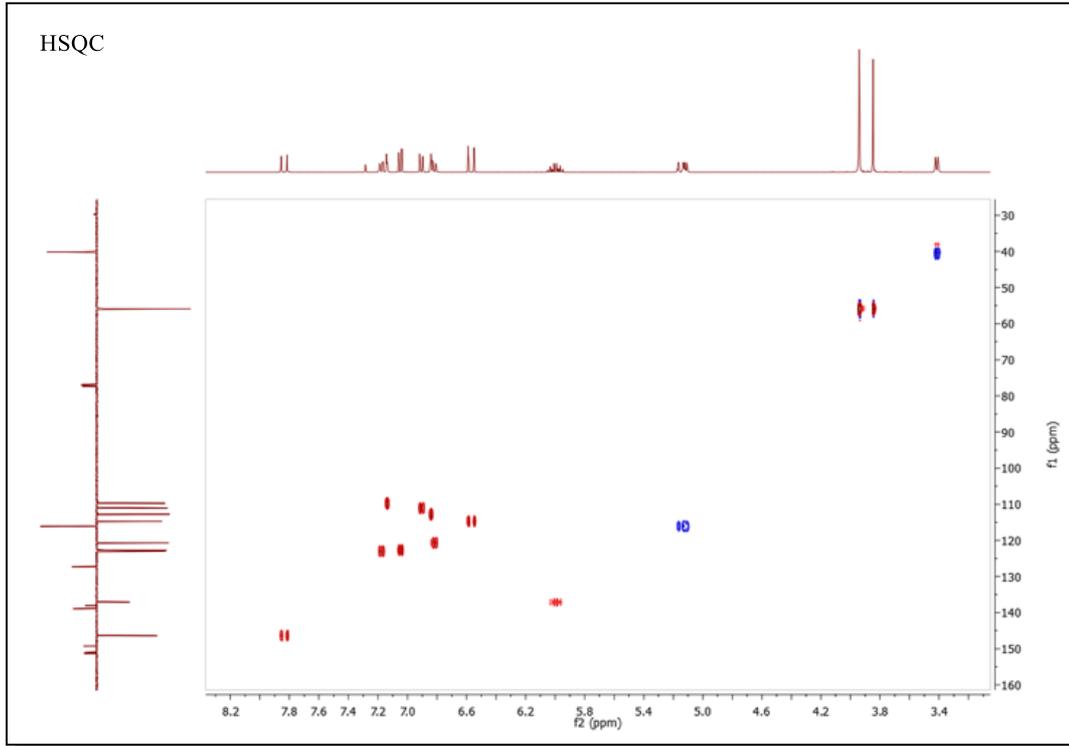
Espectro 30 - Análise da expansão do espectro de RMN do (COSY 3-4J_{HH}) de **(9c)**, nas regiões entre δ (6,2 - 8,0) e (6,0 - 8,4) ppm.



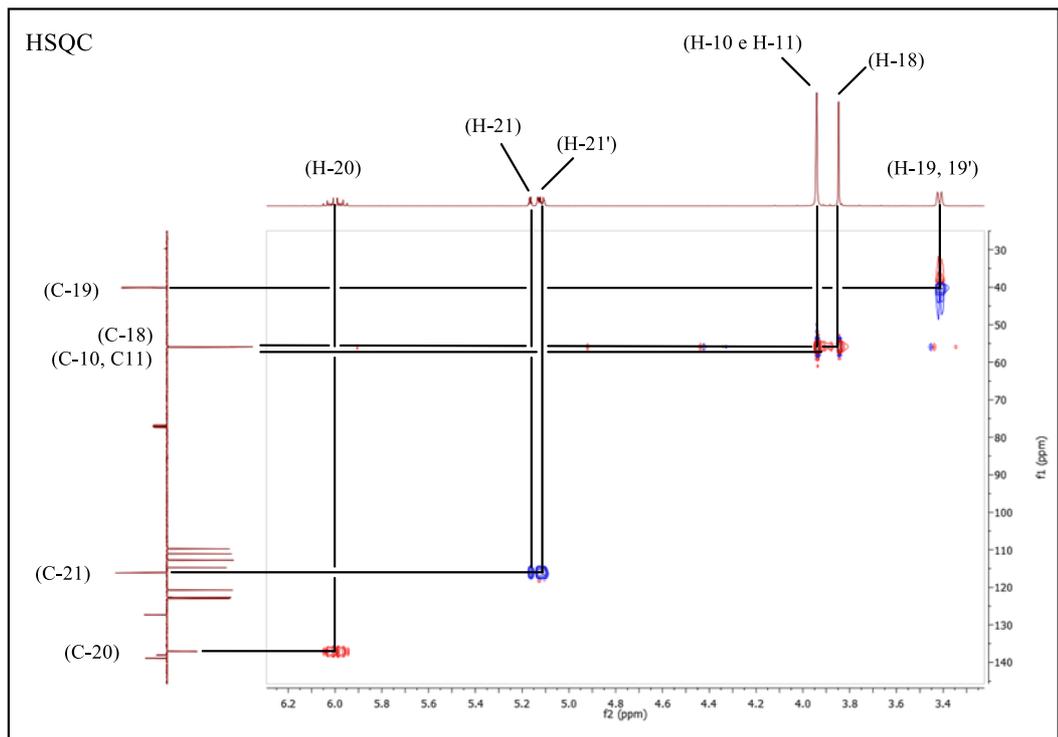
Espectro 31 - Análise da expansão do espectro de RMN do COSY 3-4J_{HH} de **(9c)**, nas regiões entre δ (3,2 - 6,2) e (3,0 - 6,5) ppm.



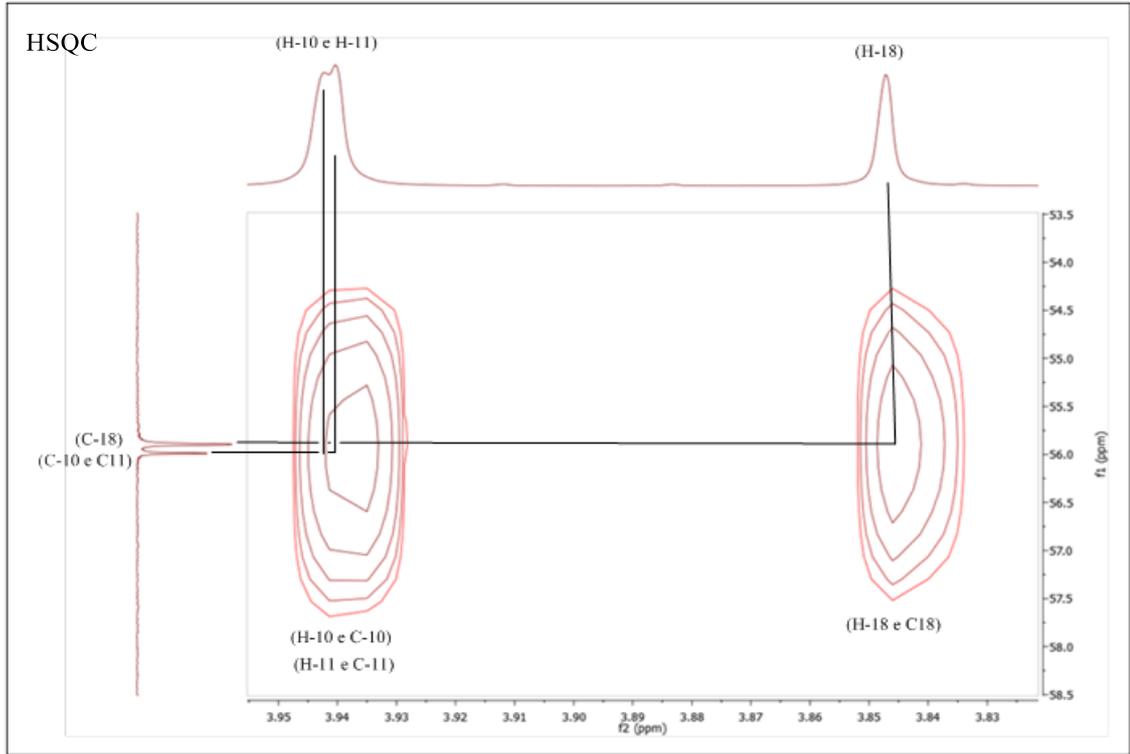
Espectro 32 - Análise da expansão do espectro de RMN ^{13}C (HSQC - $1\text{J}_{\text{C-H}}$) de **(9c)**, nas regiões entre δ (30 - 160) e (3,4 - 8,2) ppm.



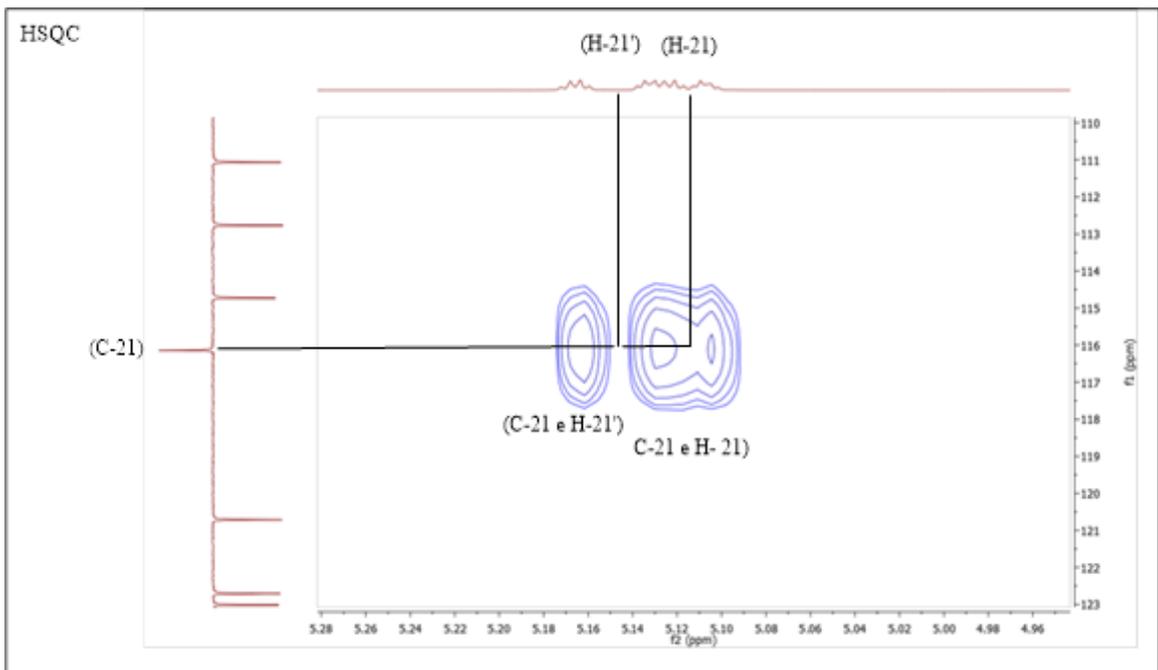
Espectro 33 - Análise da expansão do espectro de RMN ^{13}C (HSQC - $1\text{J}_{\text{C-H}}$) de **(9c)**, nas regiões entre δ (20 - 140) e (3,4 - 6,2) ppm.



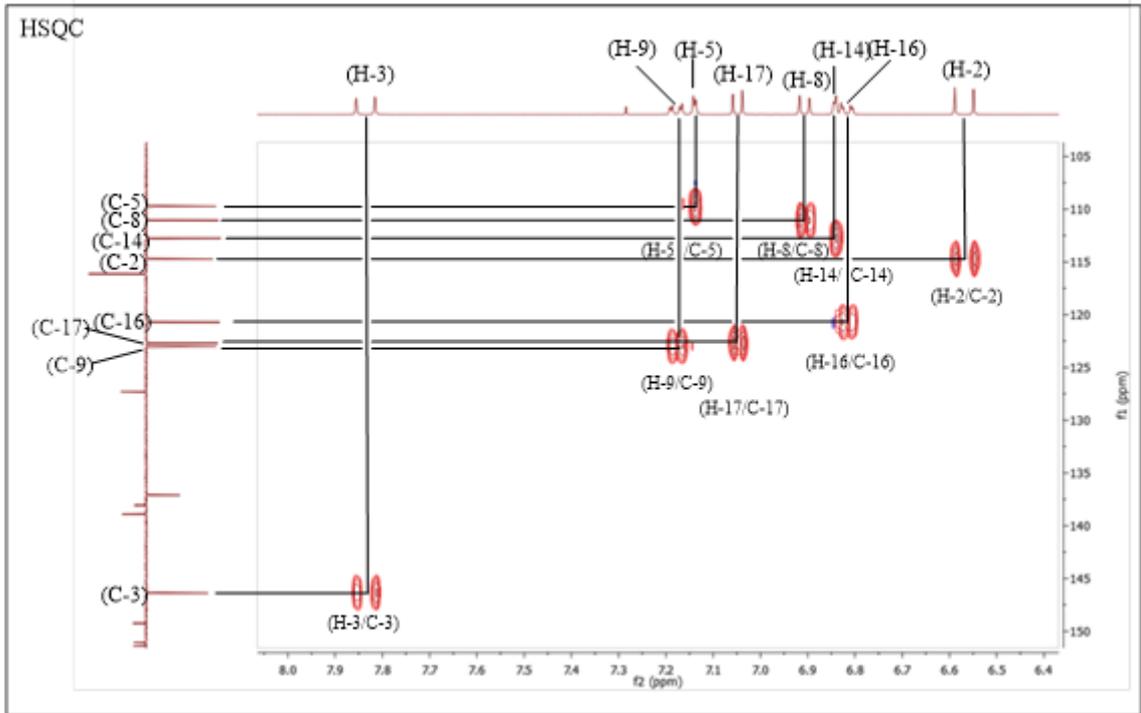
Espectro 34 - Análise da expansão do espectro de RMN ^{13}C RMN do (HSQC - $1\text{J}_{\text{C-H}}$) de **(9c)**, nas regiões entre δ (53,5 - 58,5) e (3,83 - 3,95) ppm.



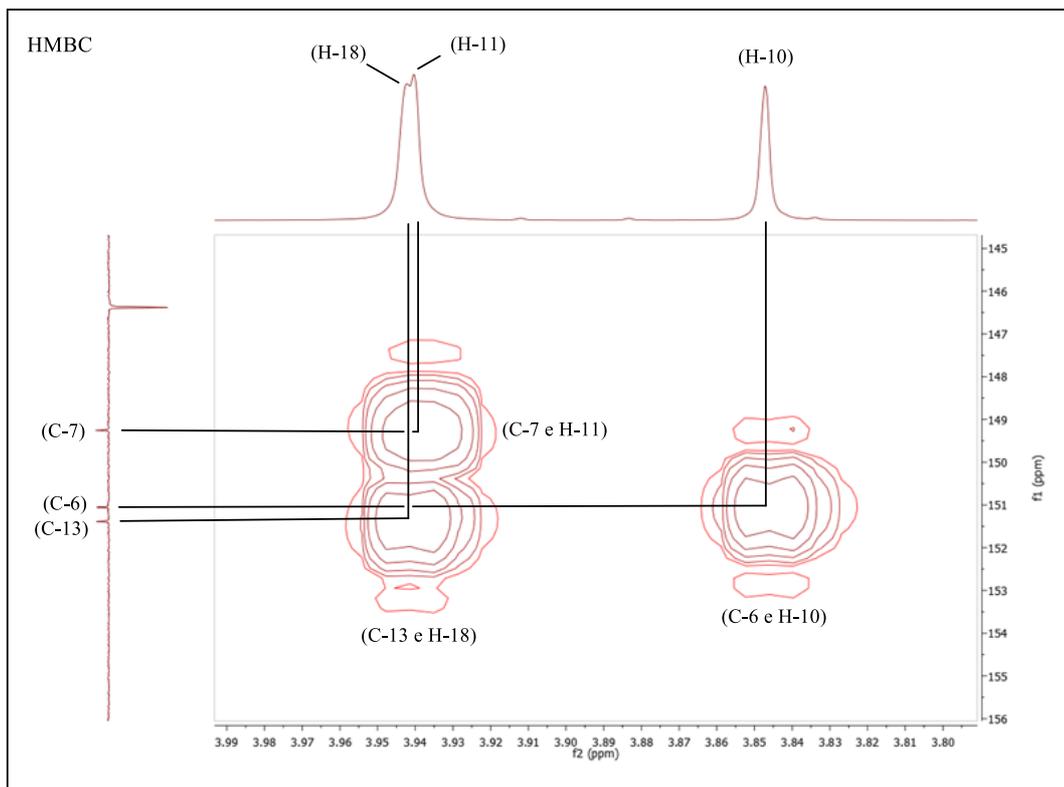
Espectro 35 - Análise da expansão do espectro de RMN ^{13}C (HSQC - $1\text{J}_{\text{C-H}}$) de **(9c)**, nas regiões entre δ (110 - 123) e (4,96 - 5,28) ppm.



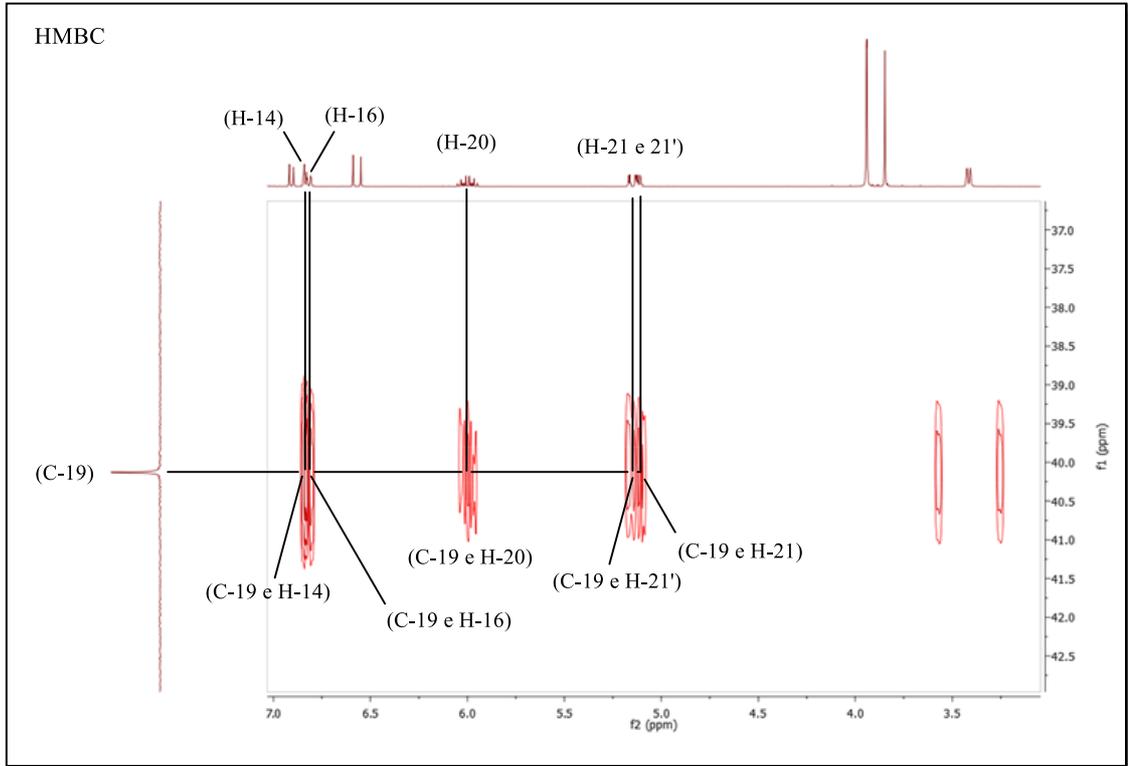
Espectro 36 - Análise da expansão do espectro de RMN ^{13}C (HSQC - $1\text{J}_{\text{C-H}}$) de **(9c)**, nas regiões entre δ (105 - 150) e (6,4 - 8,0) ppm.



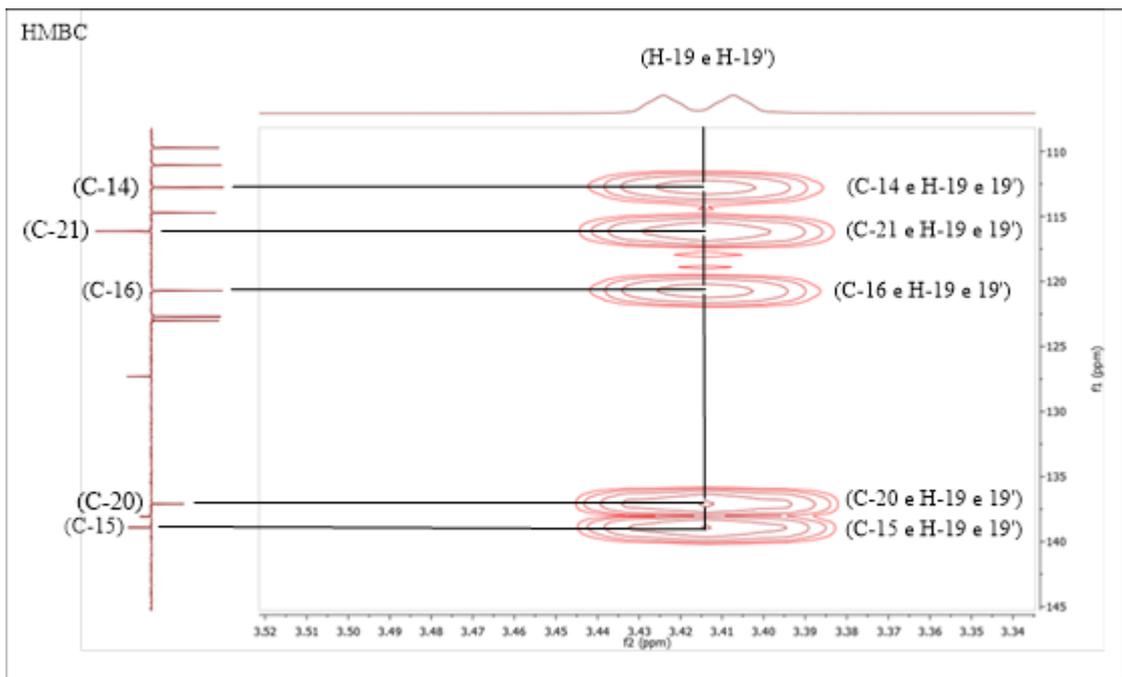
Espectro 37 - Análise da expansão da expansão do espectro de RMN ^{13}C (HMBC - $2\text{J}_{\text{C-H}}$ e $3\text{J}_{\text{C-H}}$) de **(9c)**, nas regiões entre δ (145 - 156) e (3,8 - 3,99) ppm.



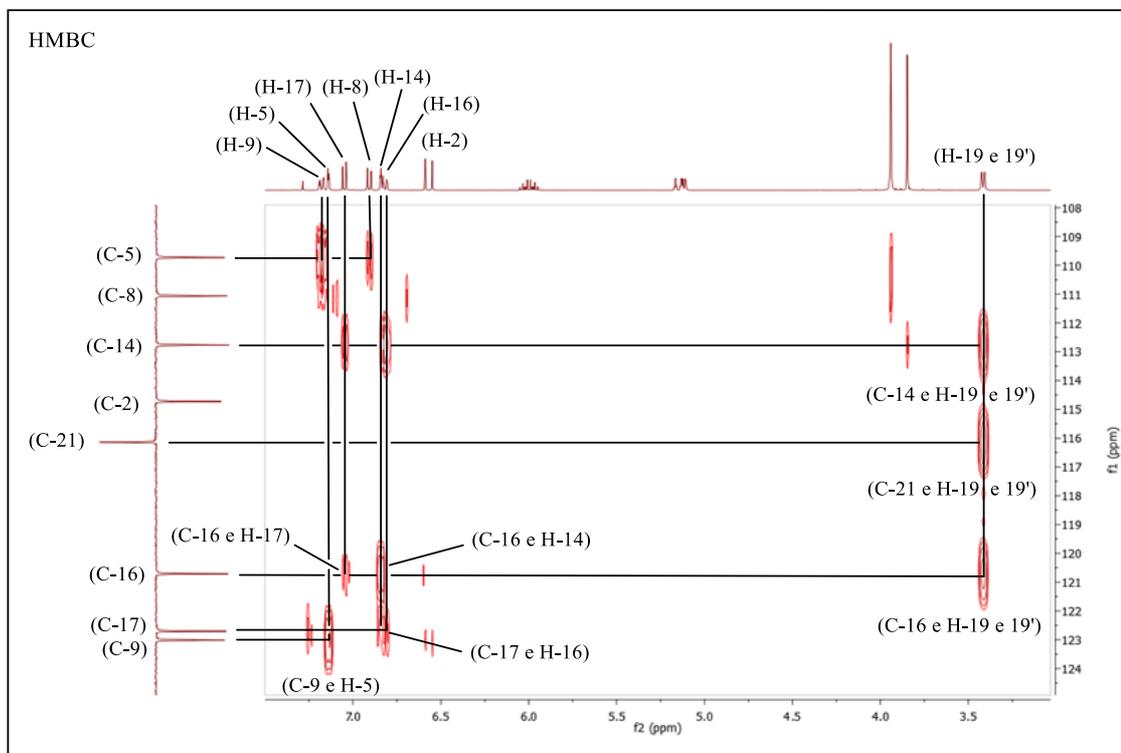
Espectro 38 - Análise da expansão do espectro de RMN ^{13}C (HMBC - $2\text{J}_{\text{C-H}}$ e $3\text{J}_{\text{C-H}}$) de **(9c)**, nas regiões entre δ (37 - 42,5) e (3,5 - 7,0) ppm.



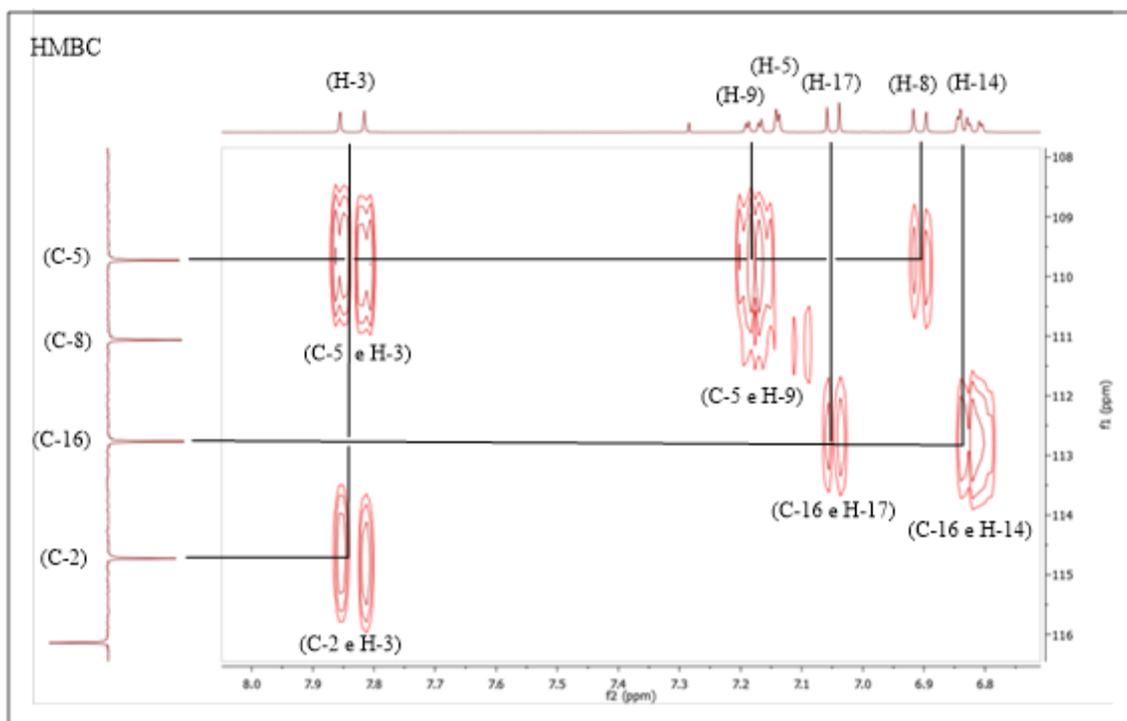
Espectro 39 - Análise da expansão do espectro de RMN ^{13}C (HMBC - $2\text{J}_{\text{C-H}}$ e $3\text{J}_{\text{C-H}}$) de **(9c)**, nas regiões entre δ (110 - 145) e (3,34 - 3,52) ppm.



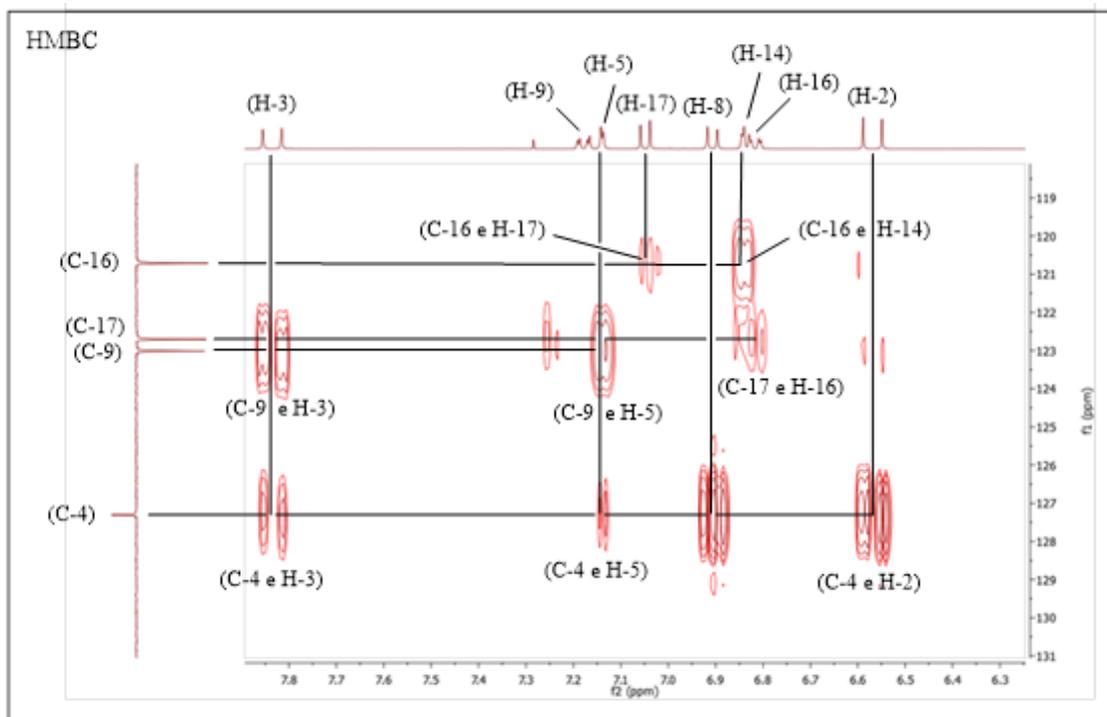
Espectro 40 - Análise da expansão do espectro de RMN ^{13}C (HMBC - 2JC-H e 3JC-H) de **(9c)**, nas regiões entre δ (108 - 124) e (3,5 - 8,0) ppm.



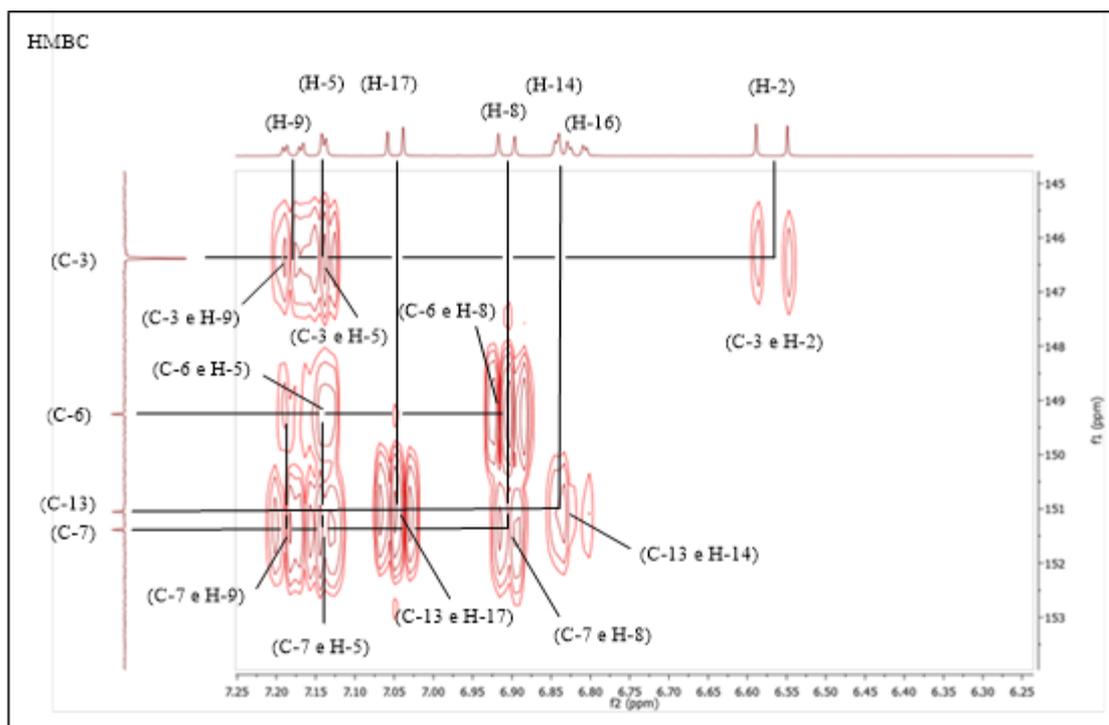
Espectro 41 - Análise da expansão do espectro de RMN ^{13}C (HMBC - 2JC-H e 3JC-H) de **(9c)**, nas regiões entre δ (108 - 116) e (6,8 - 8,0) ppm.



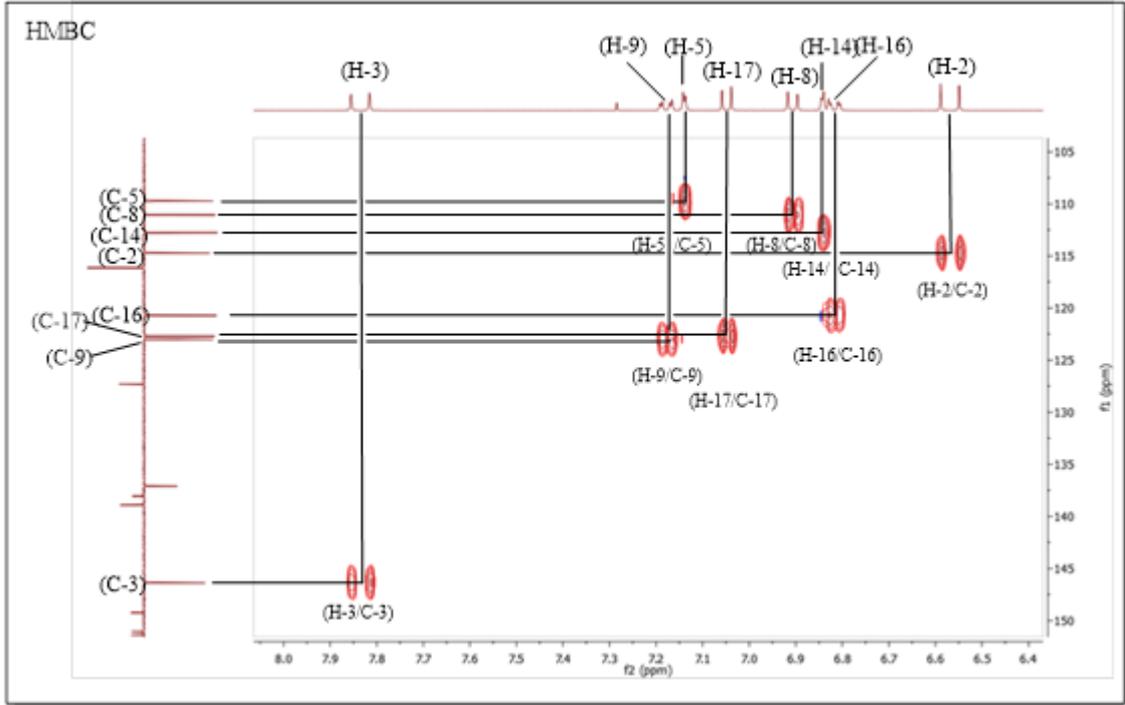
Espectro 42 - Análise da expansão do espectro de RMN ^{13}C (HMBC - $2J_{\text{C-H}}$ e $3J_{\text{C-H}}$) de **(9c)**, nas regiões entre δ (119 - 131) e (6,2 - 7,8) ppm.



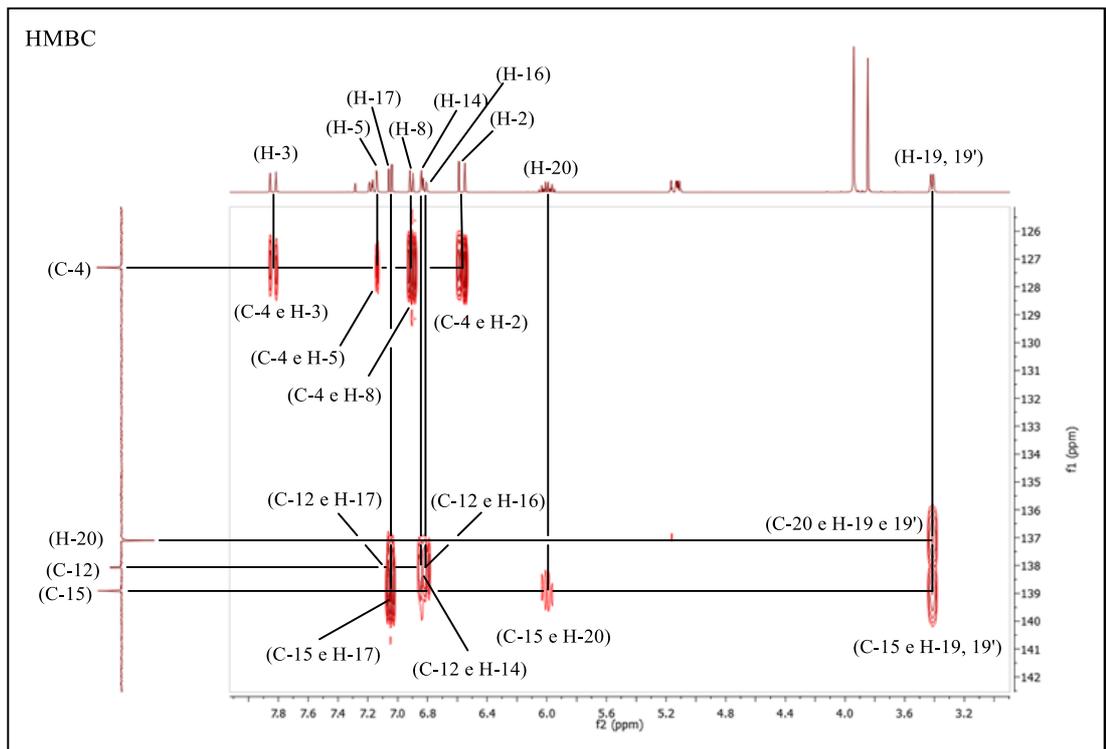
Espectro 43 - Análise da expansão do espectro de RMN ^{13}C (HMBC - $2J_{\text{C-H}}$ e $3J_{\text{C-H}}$) de **(9c)**, nas regiões entre δ (145 - 153) e (6,25 - 7,25) ppm.



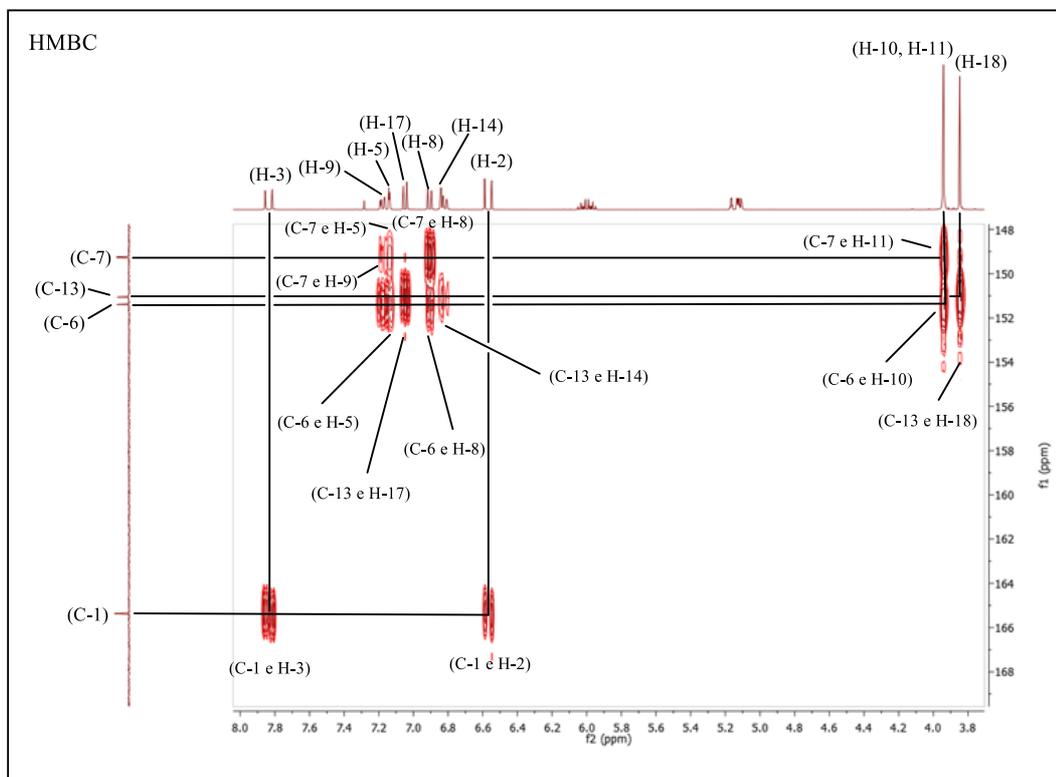
Espectro 44 - Análise da expansão do espectro de RMN ¹³C (HMBC - 2JC-H e 3JC-H) de **(9c)**, nas regiões entre δ (105 - 150) e (6,4 - 8,0) ppm.



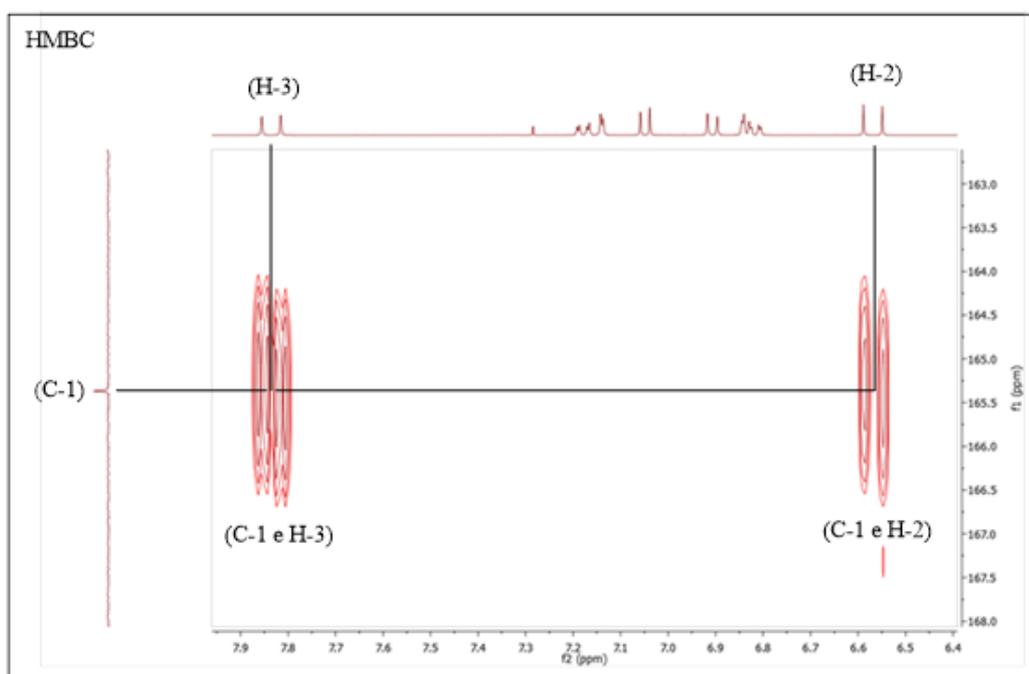
Espectro 45 - Análise da expansão do espectro de RMN ¹³C (HMBC - 2JC-H e 3JC-H) de **(9c)**, nas regiões entre δ (126 - 142) e (3,2 - 7,8) ppm.



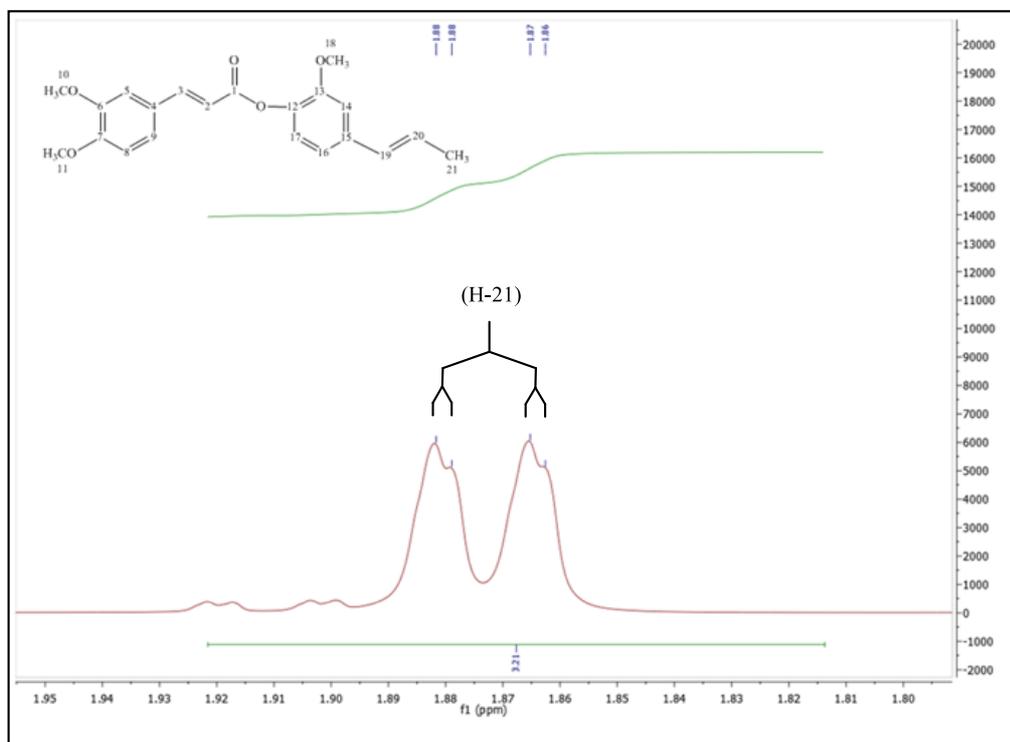
Espectro 46 - Análise da expansão do espectro de RMN ^{13}C (HMBC - $2\text{J}_{\text{C-H}}$ e $3\text{J}_{\text{C-H}}$) de **(9c)**, nas regiões entre δ (148 - 168) e (3,8 - 8,0) ppm.



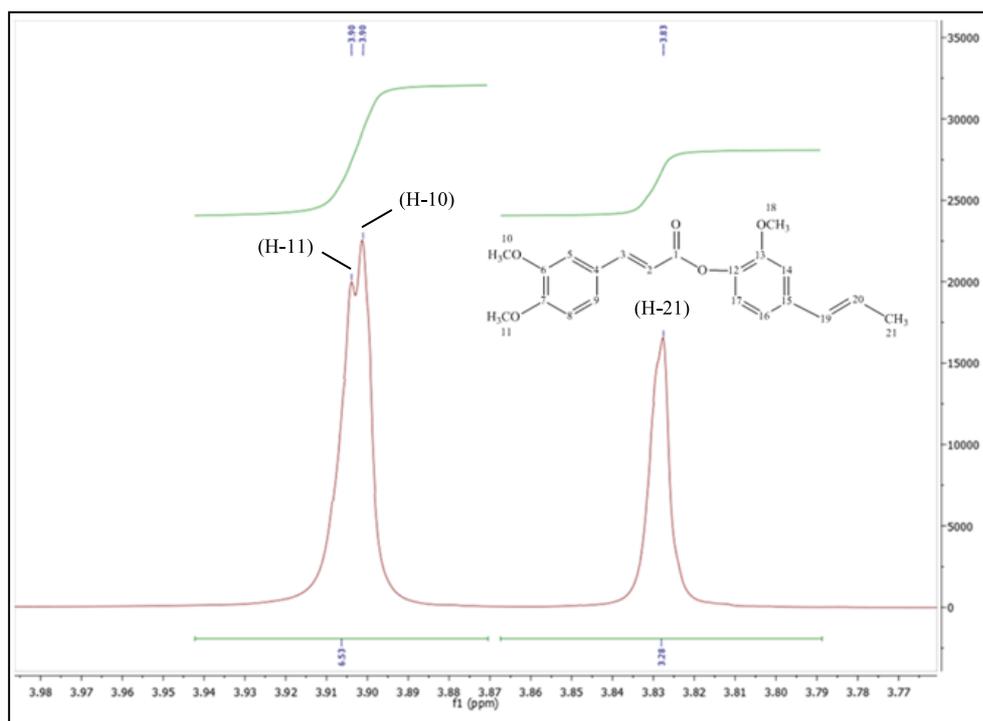
Espectro 47 - Análise da expansão do espectro de RMN ^{13}C (HMBC - $2\text{J}_{\text{C-H}}$ e $3\text{J}_{\text{C-H}}$) de **(9c)**, nas regiões entre δ (163 - 168) e (6,4 - 7,9) ppm.



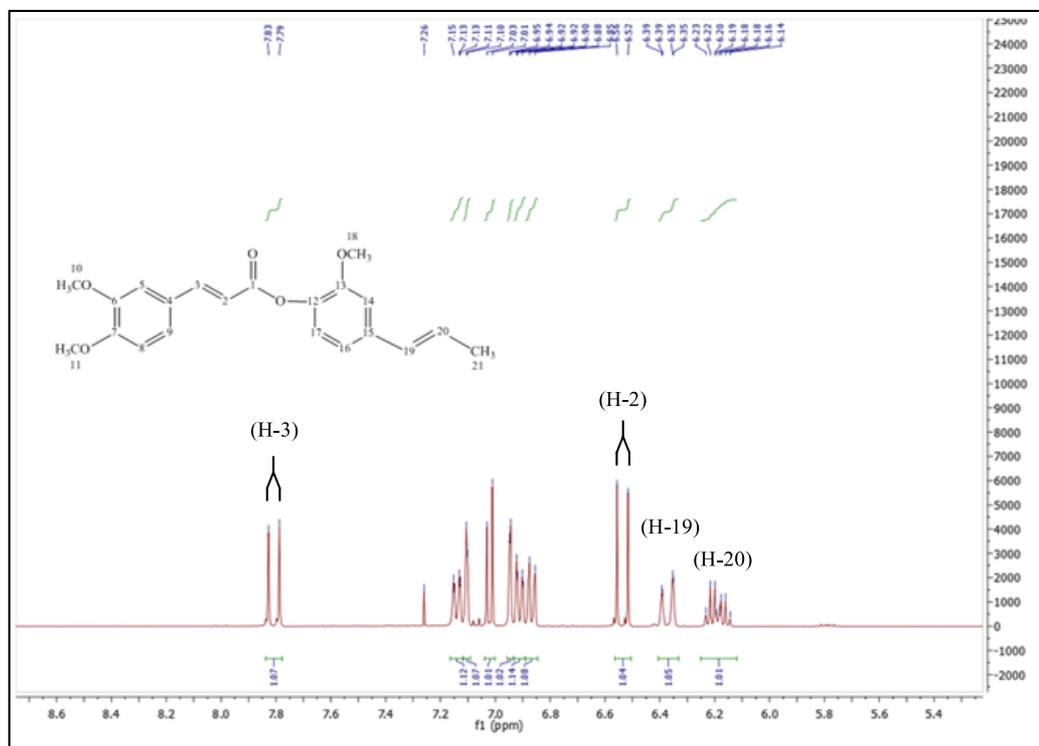
Espectro 48 - Expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-13-metóxi-15-(*E*)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9d**) na região entre δ 0,5 - 5,0 ppm (CDCl_3 , 400MHz).



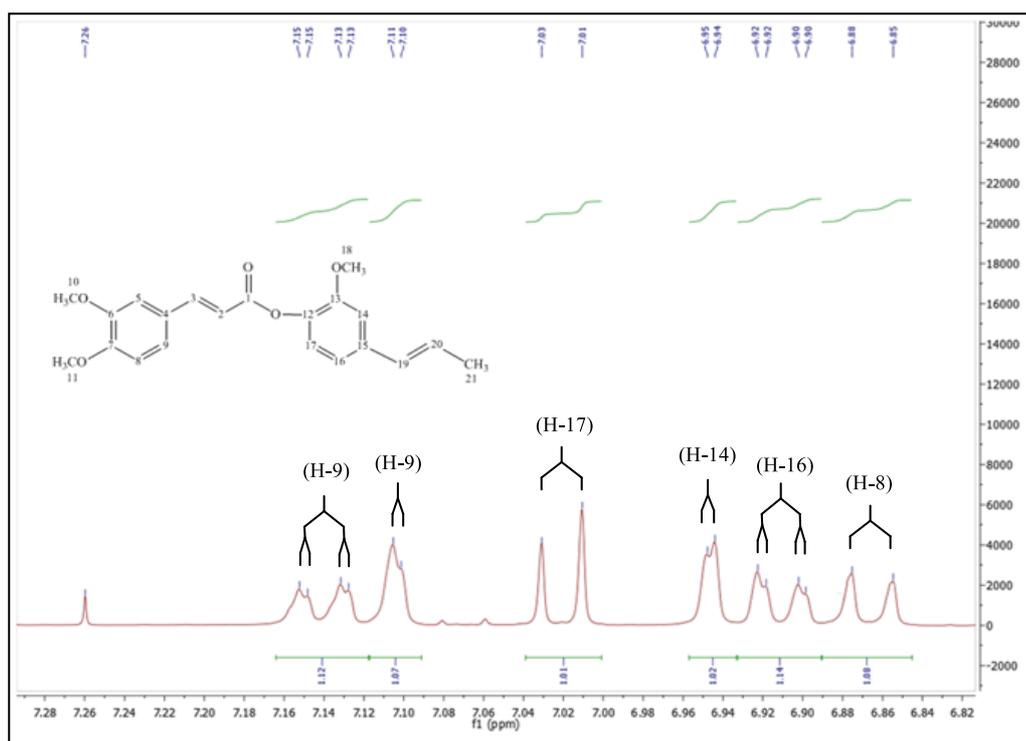
Espectro 49 - Expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-13-metóxi-15-(*E*)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9d**) na região entre δ 1,73 - 2,03 ppm (CDCl_3 , 400MHz).



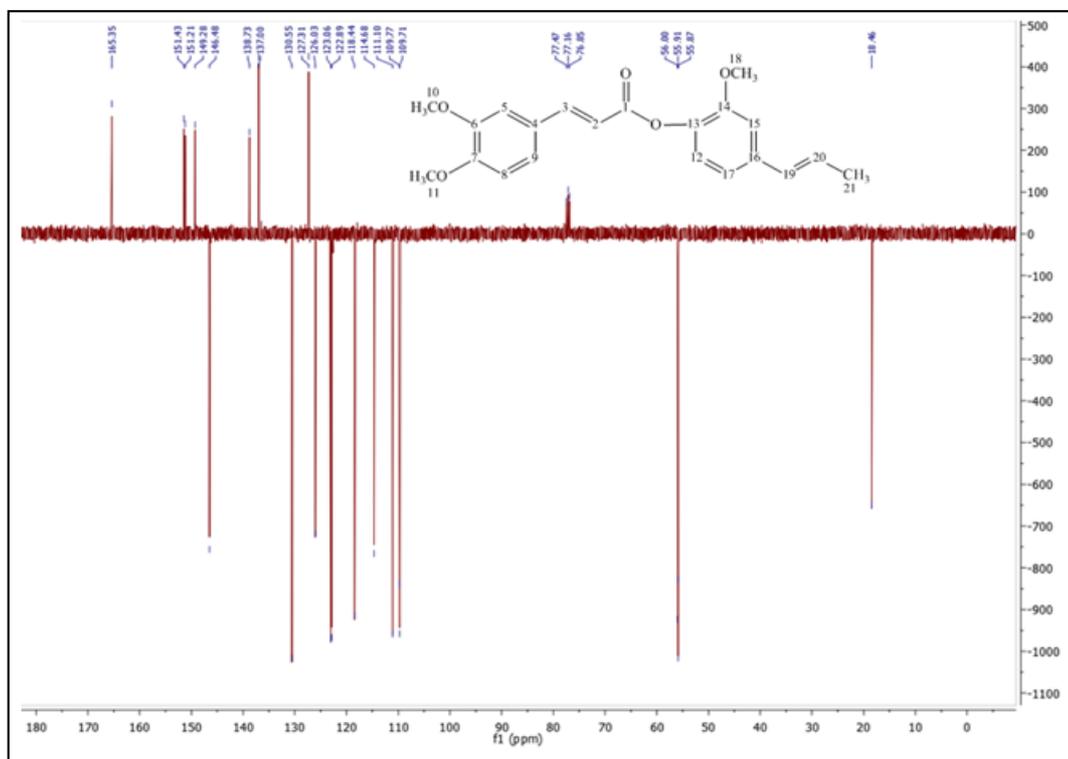
Espectro 50 - Expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-13-metóxi-15-(*E*)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9d**) na região entre δ 6,0 - 7,8 ppm (CDCl_3 , 400MHz).



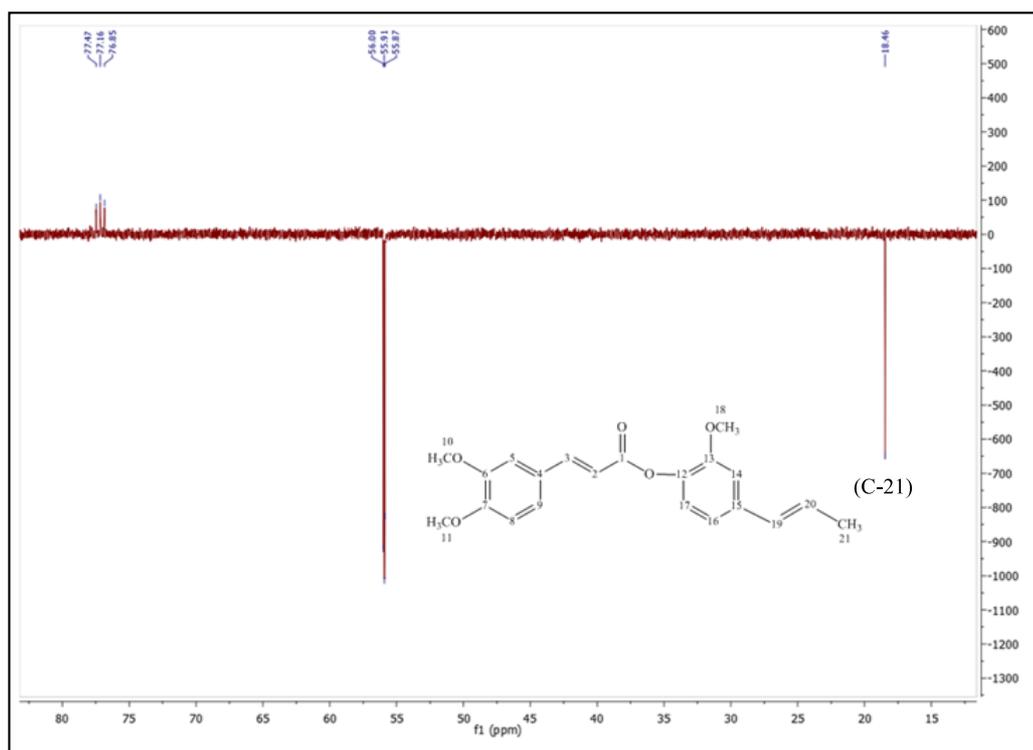
Espectro 51 - Expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-13-metóxi-15-(*E*)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9d**) na região entre δ 6,80 - 7,25 ppm (CDCl_3 , 400MHz).



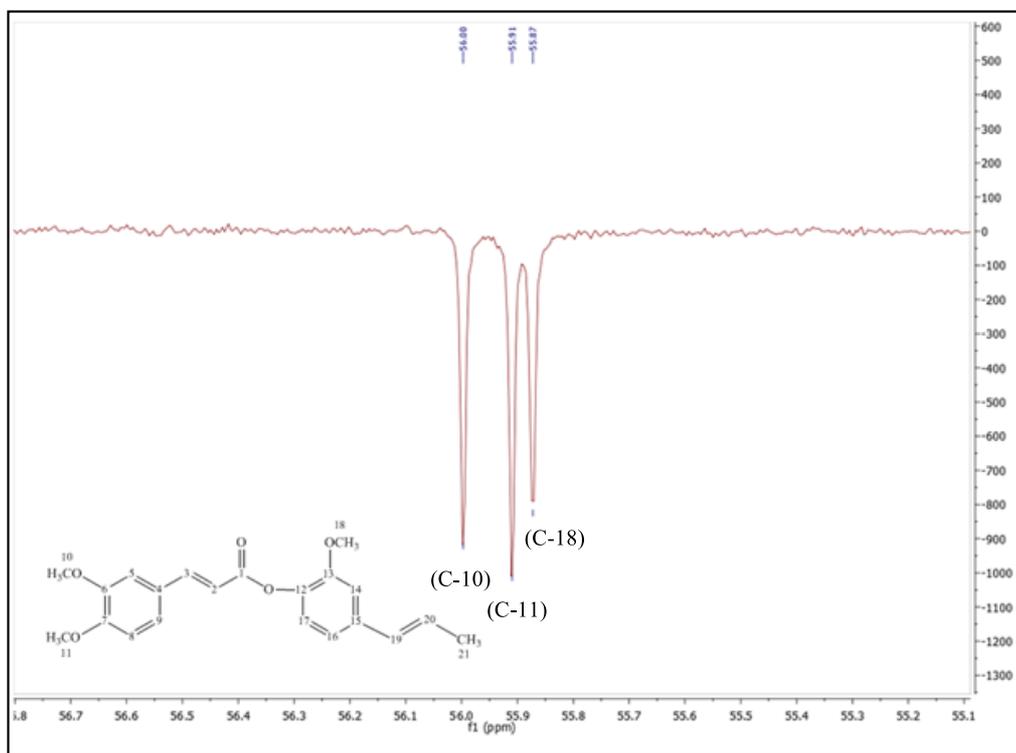
Espectro 52 - Espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-14-metóxi-16-(*E*)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9d**) (CDCl_3 , 100 MHz).



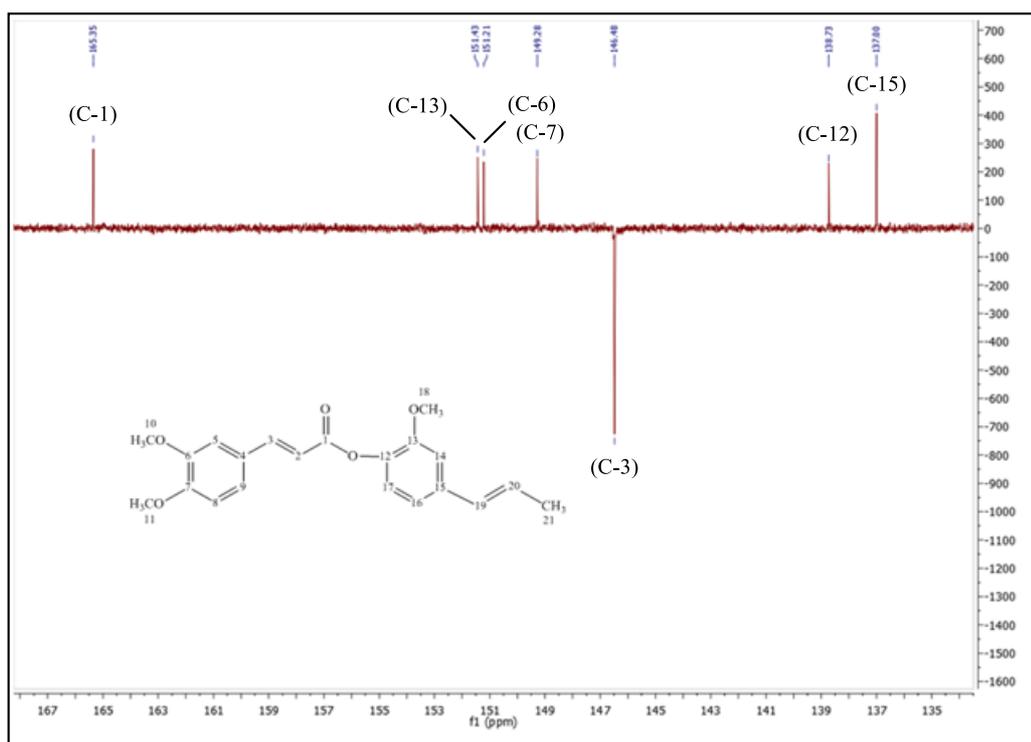
Espectro 53 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-13-metóxi-15-(*E*)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9d**) na região entre δ 15 - 80 ppm (CDCl_3 , 100 MHz).



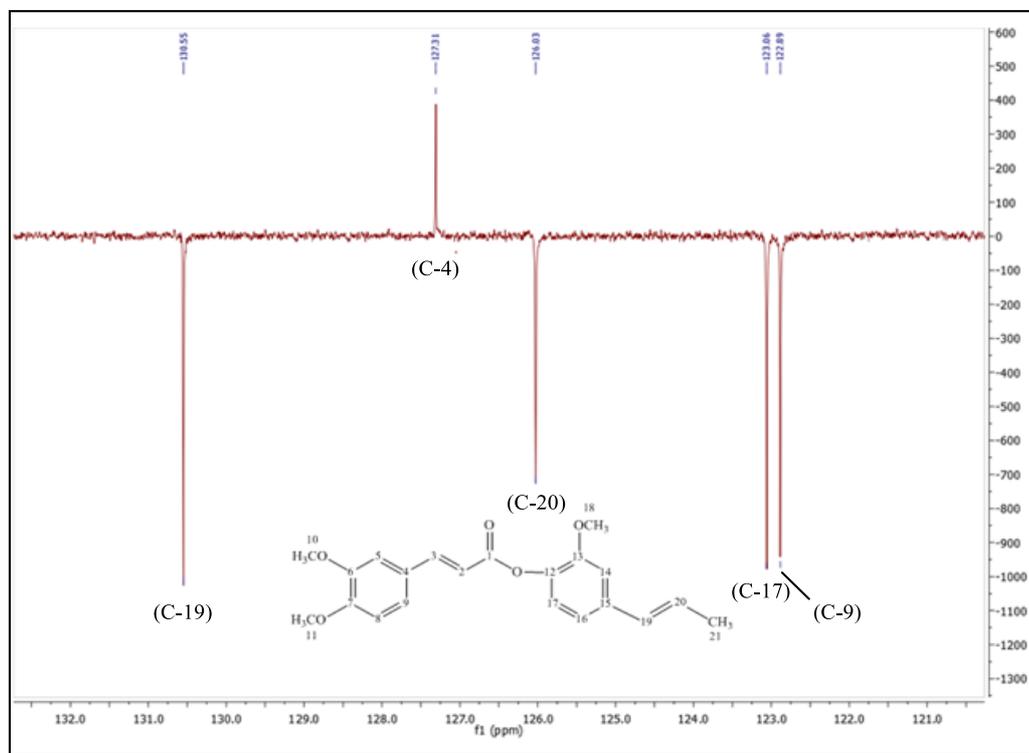
Espectro 54 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-13-metóxi-15-(*E*)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9d**) na região entre δ 55,1 - 56,7 ppm (CDCl_3 , 100 MHz).



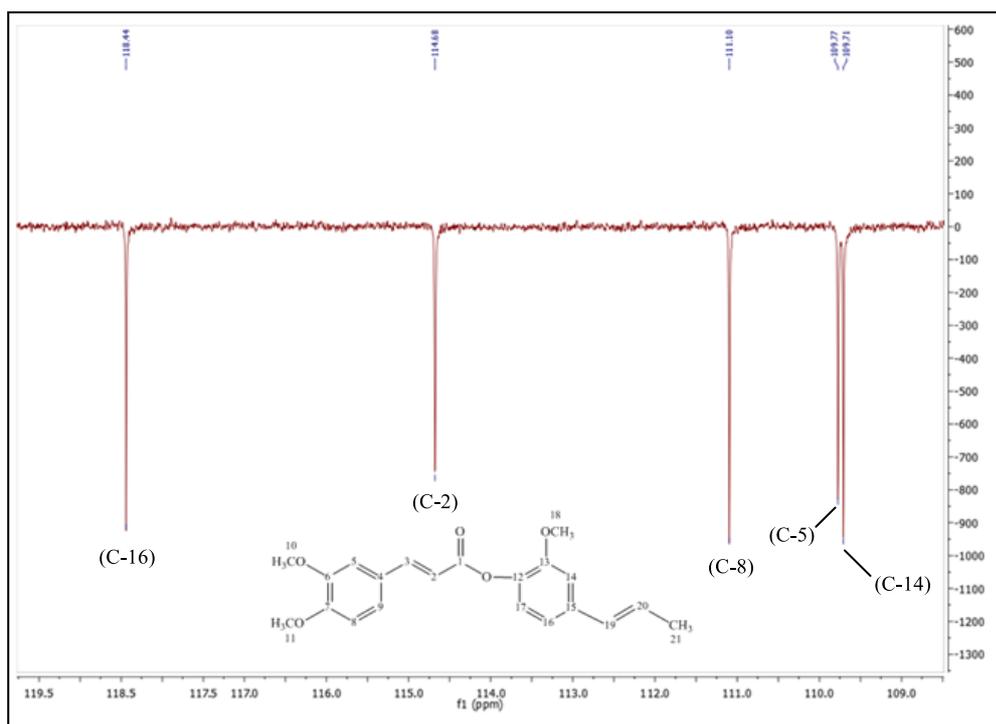
Espectro 55 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-13-metóxi-15-(*E*)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9d**) na região entre δ 107 - 20 ppm (CDCl_3 , 100 MHz).



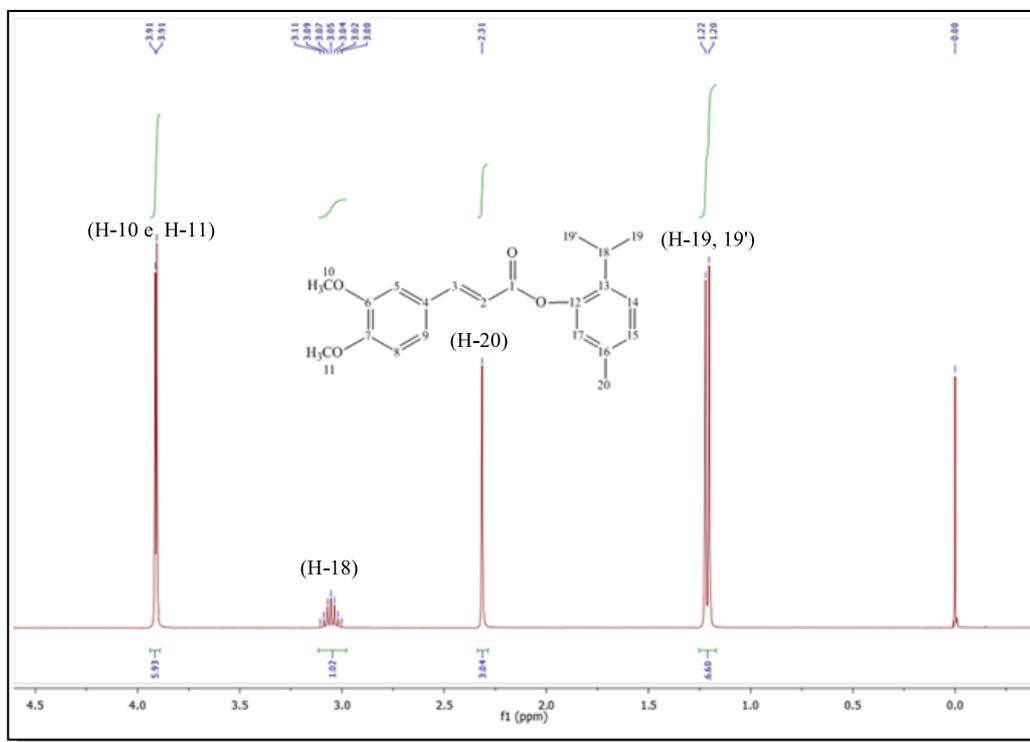
Espectro 56 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-13-metóxi-15-(*E*)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9d**) na região entre δ 120,5 - 132,5 ppm (CDCl_3 , 100 MHz).



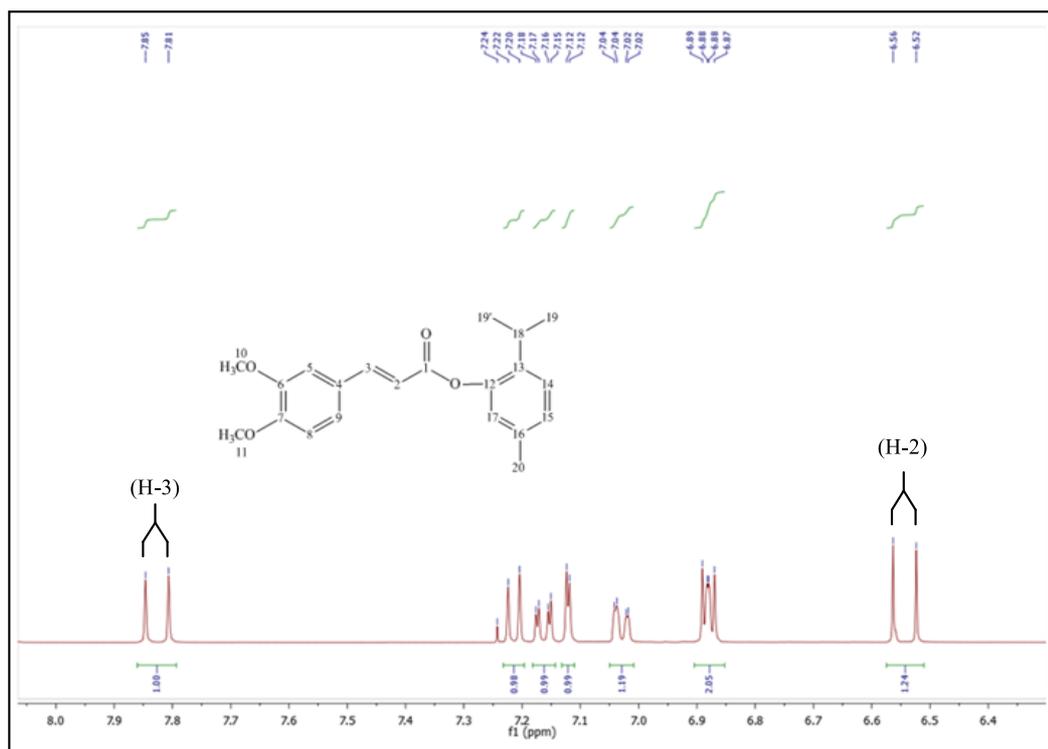
Espectro 57 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-13-metóxi-15-(*E*)-19-propenilfenil-4-(6,7-dimetoxifenil) (**9d**) na região entre δ 134 - 168 ppm (CDCl_3 , 100).



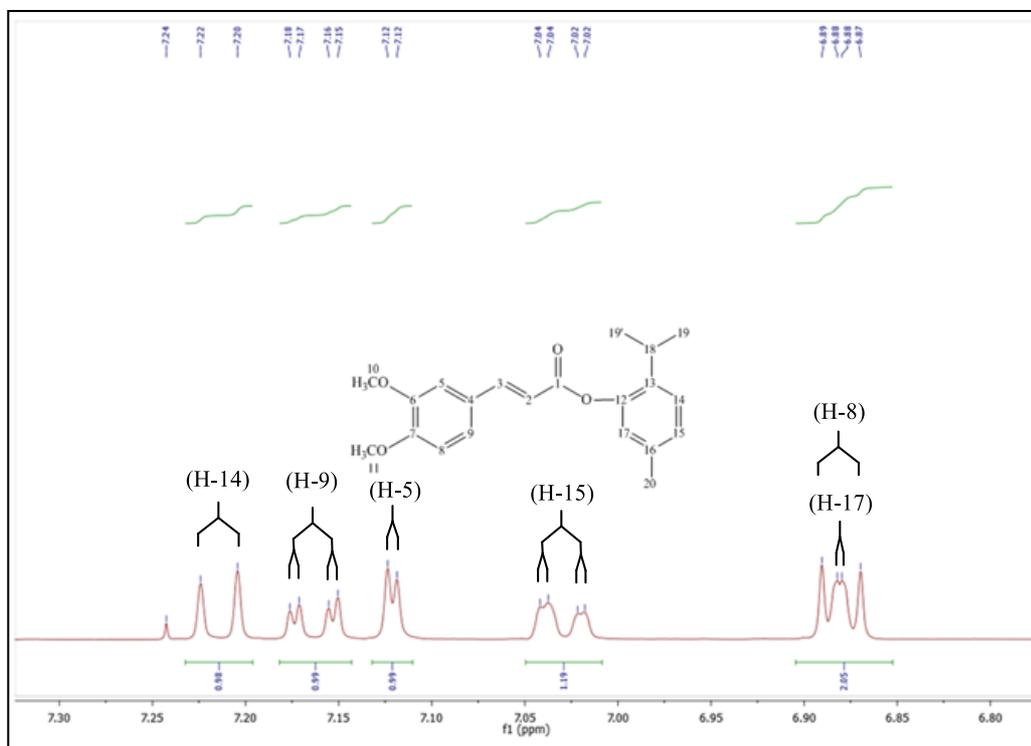
Espectro 58 - Expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxiifenil)- 12-(13-isopropil-16-metilfenil) (**9b**) na região entre δ 0,0 - 4,5 ppm (CDCl_3 , 400MHz).



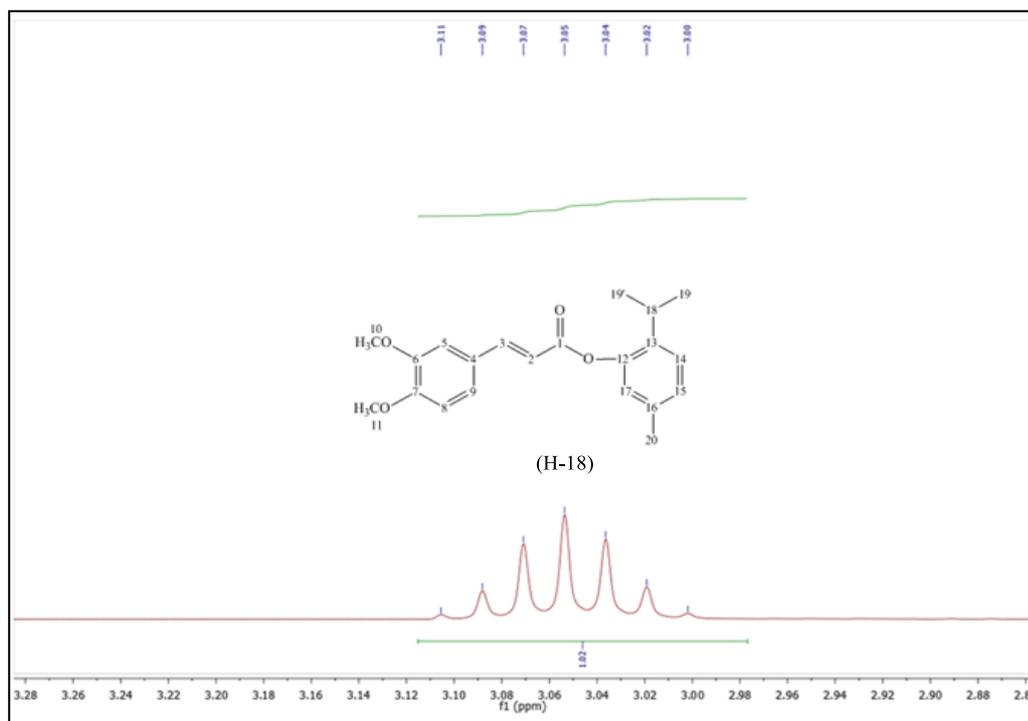
Espectro 59 - Expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxiifenil)- 12-(13-isopropil-16-metilfenil) (**9b**) na região entre δ 6,4 - 8,0 ppm (CDCl_3 , 400MHz).



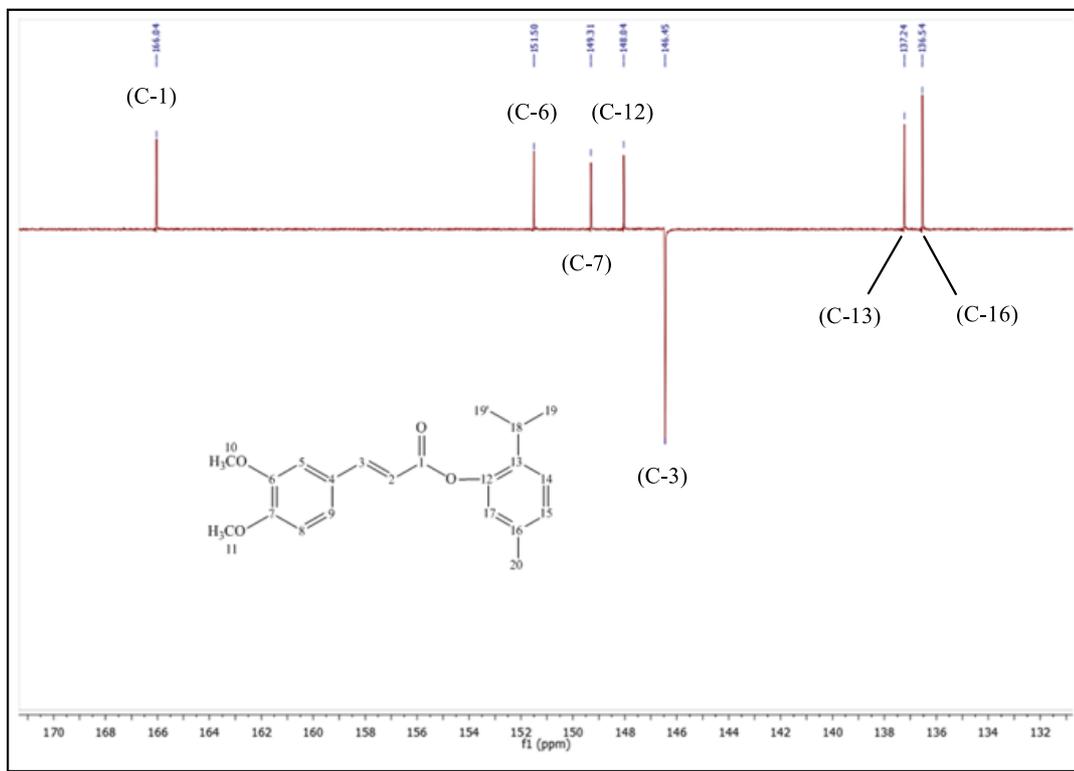
Espectro 60 - Expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxfenil)- 12-(13-isopropil-16-metilfenil) (**9b**) na região entre δ 6,80 – 7,30 ppm (CDCl_3 , 400MHz).



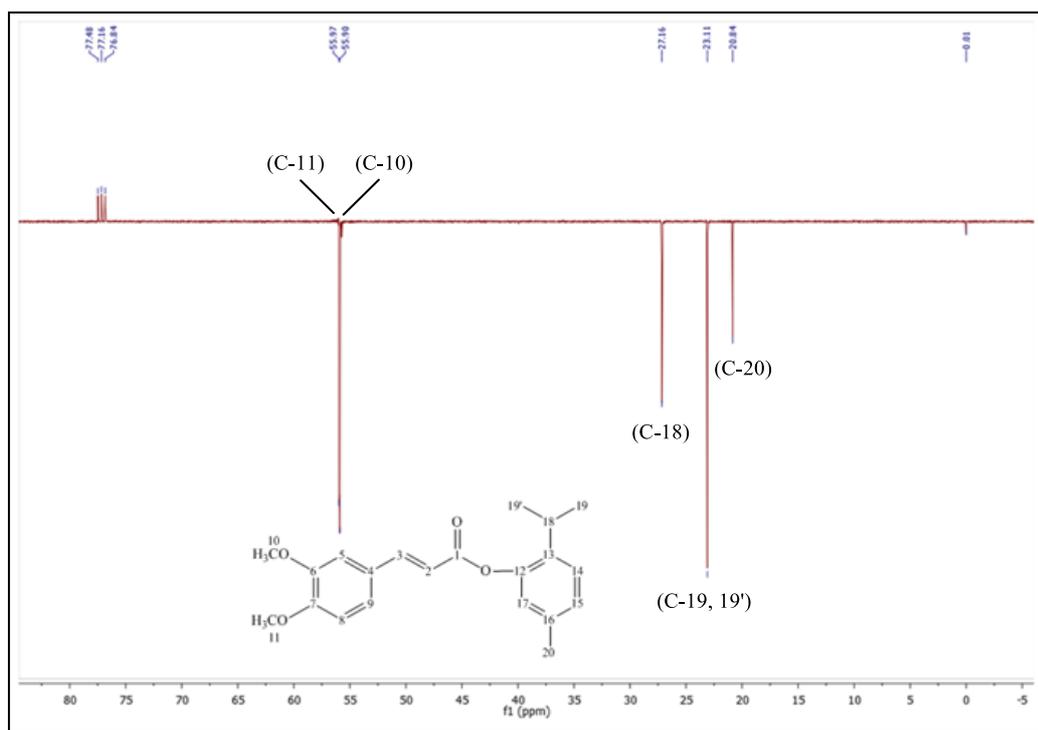
Espectro 61 - Expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxfenil)- 12-(13-isopropil-16-metilfenil) (**9b**) na região entre δ 2,88 – 3,28 ppm (CDCl_3 , 400MHz).



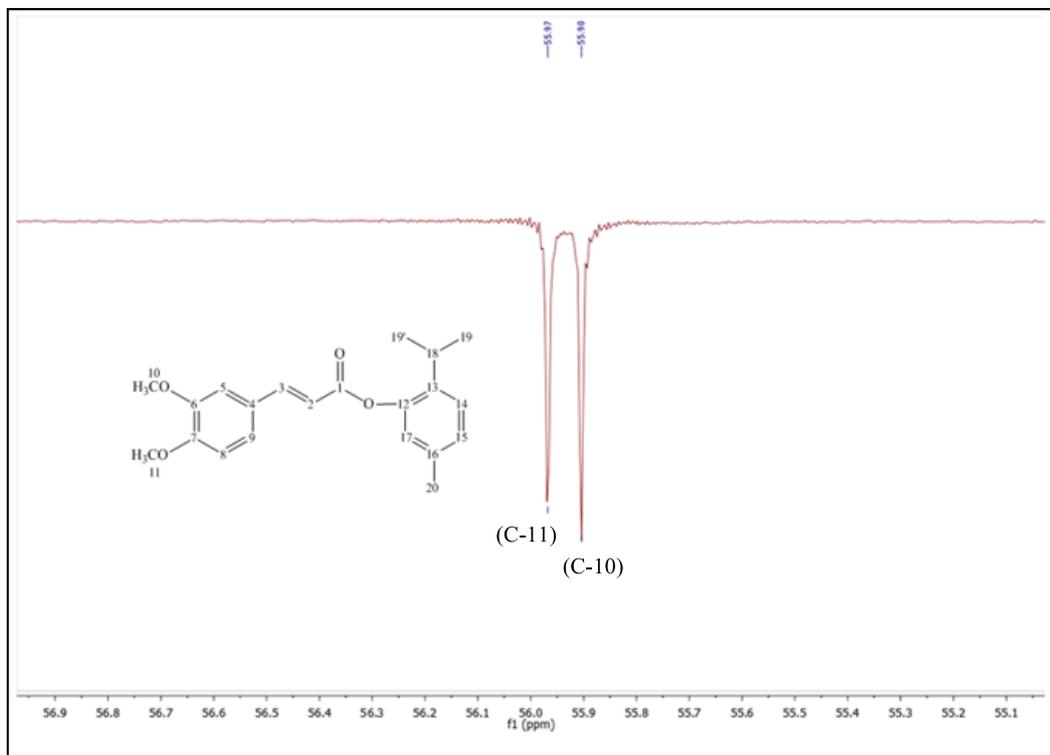
Espectro 62 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxfenil)-12-(13-isopropil-16-metilfenil) (**9b**) na região entre δ 132-170 ppm (CDCl_3 , 100 MHz).



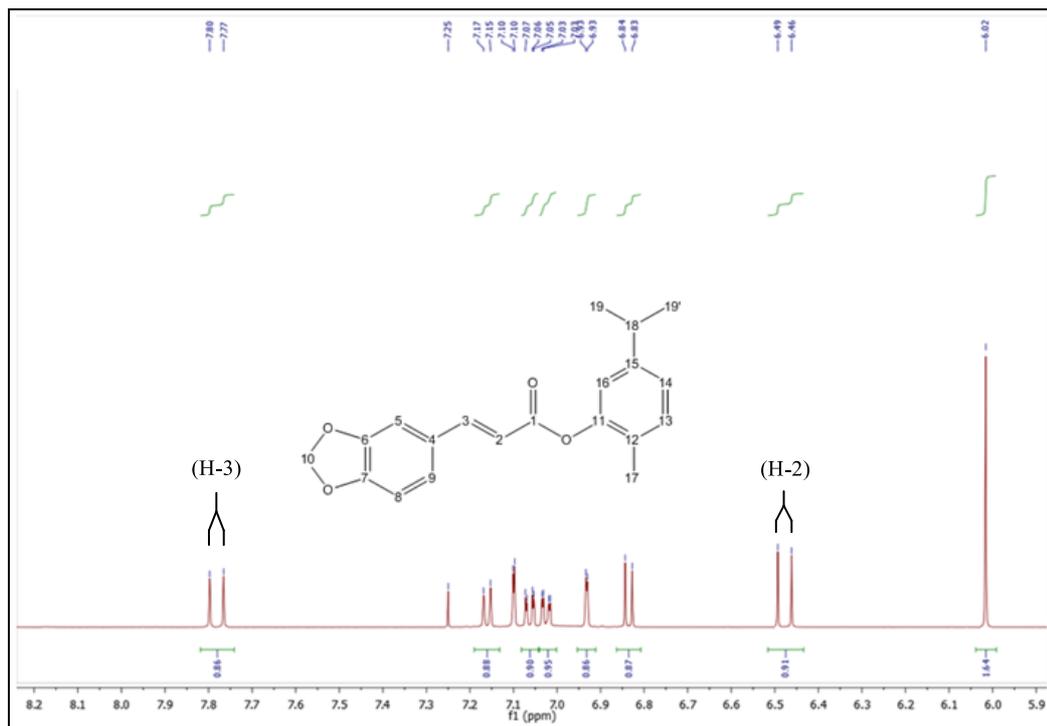
Espectro 63 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxfenil)-12-(13-isopropil-16-metilfenil) (**9b**) na região entre δ 0-80 ppm (CDCl_3 , 100 MHz).



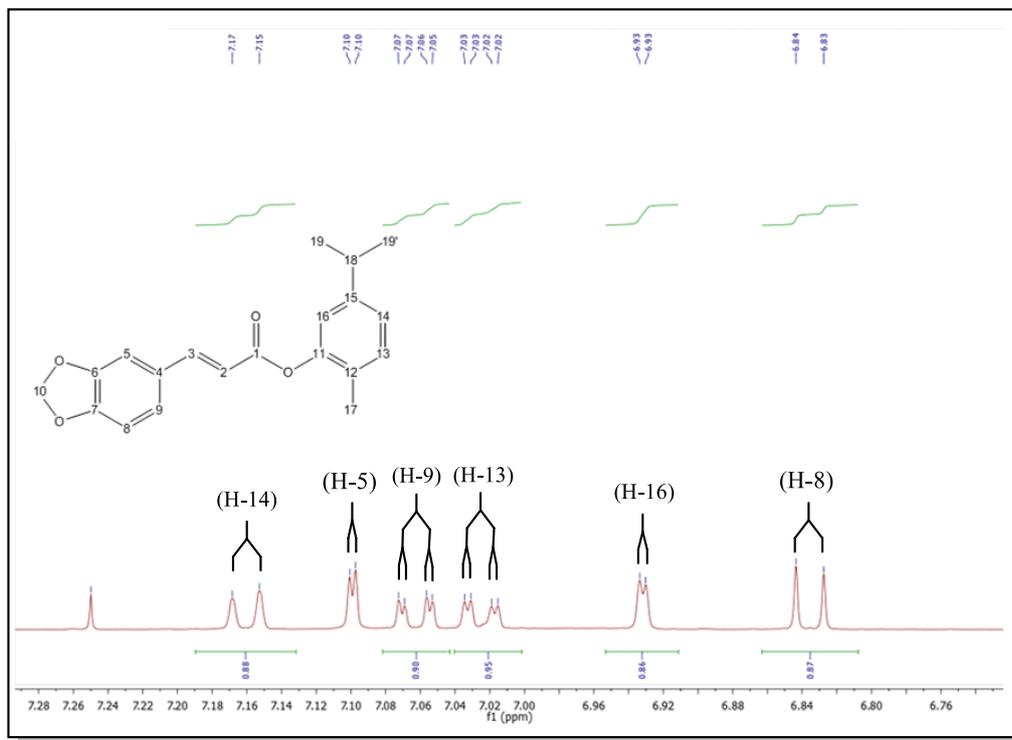
Espectro 64 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxiifenil)-12-(13-isopropil-16-metilfenil) (**9b**) na região entre δ 55,1-56,9 ppm (CDCl_3 , 100 MHz).



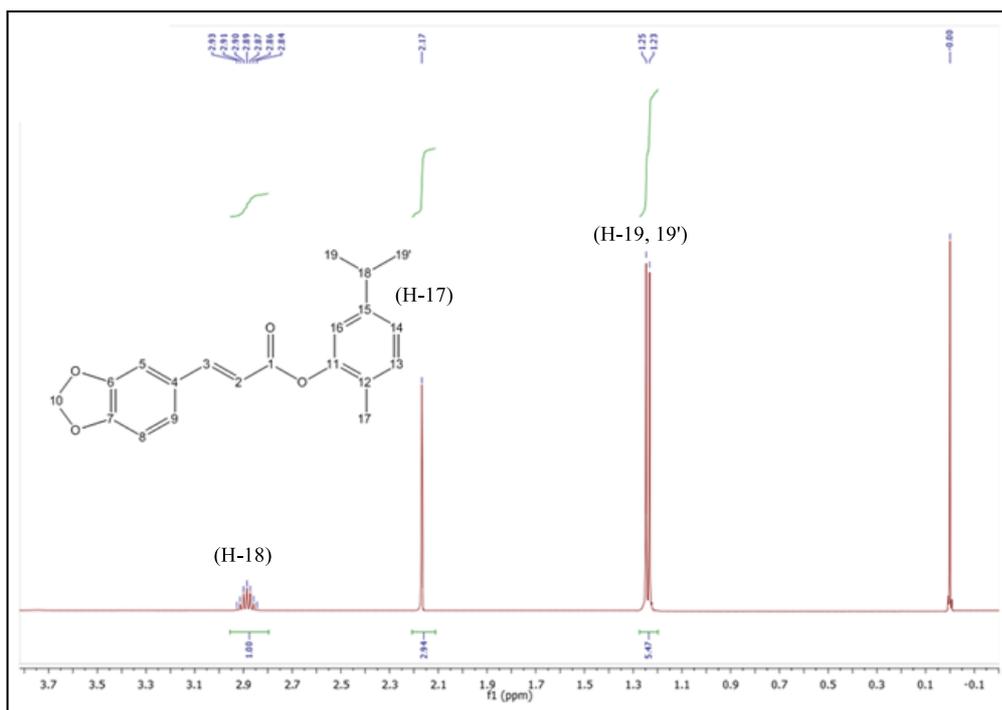
Espectro 65 - Expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (**7a**) na região entre δ 5,9 – 8,2 ppm (CDCl_3 , 400MHz).



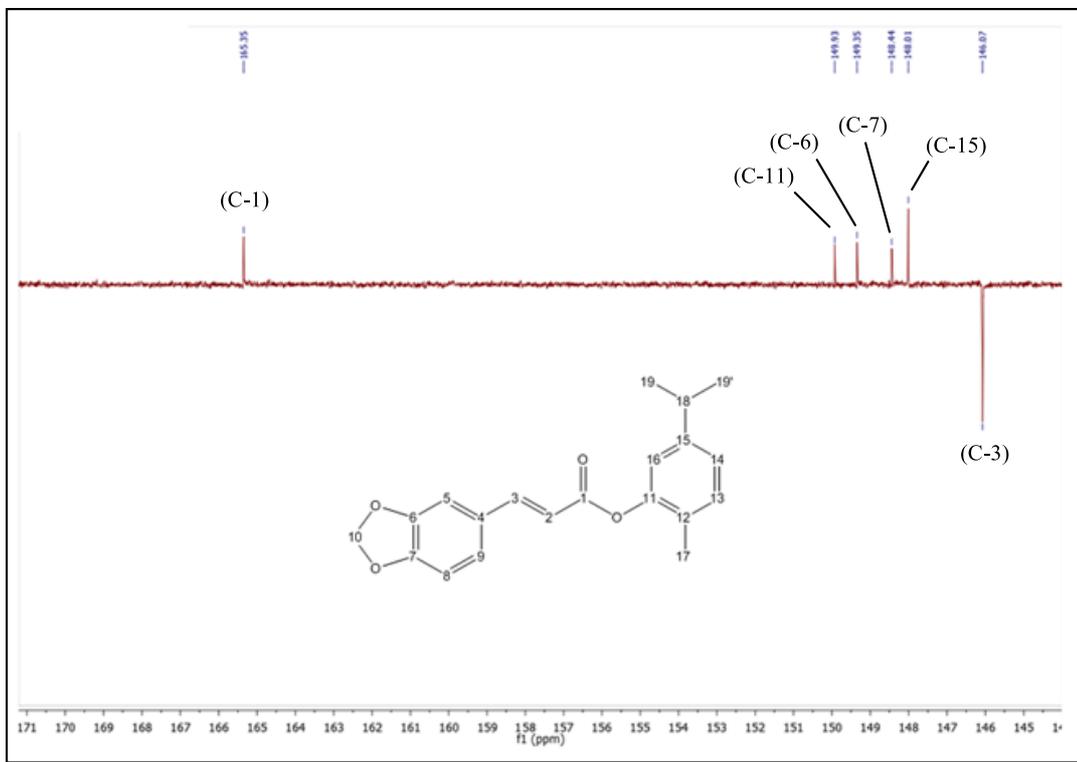
Espectro 66 - Expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (**7a**) na região entre δ 6,76 – 7,28 ppm (CDCl_3 , 400MHz).



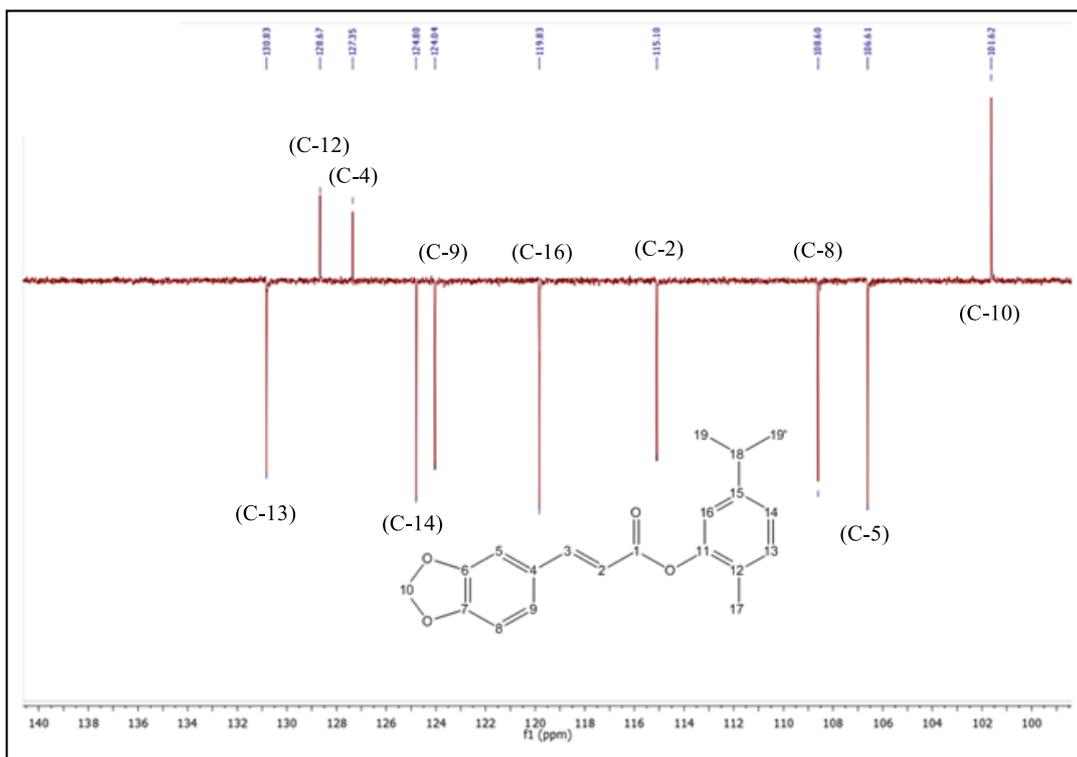
Espectro 67 - Expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (**7a**) na região entre δ 0,0 – 3,7 ppm (CDCl_3 , 400MHz).



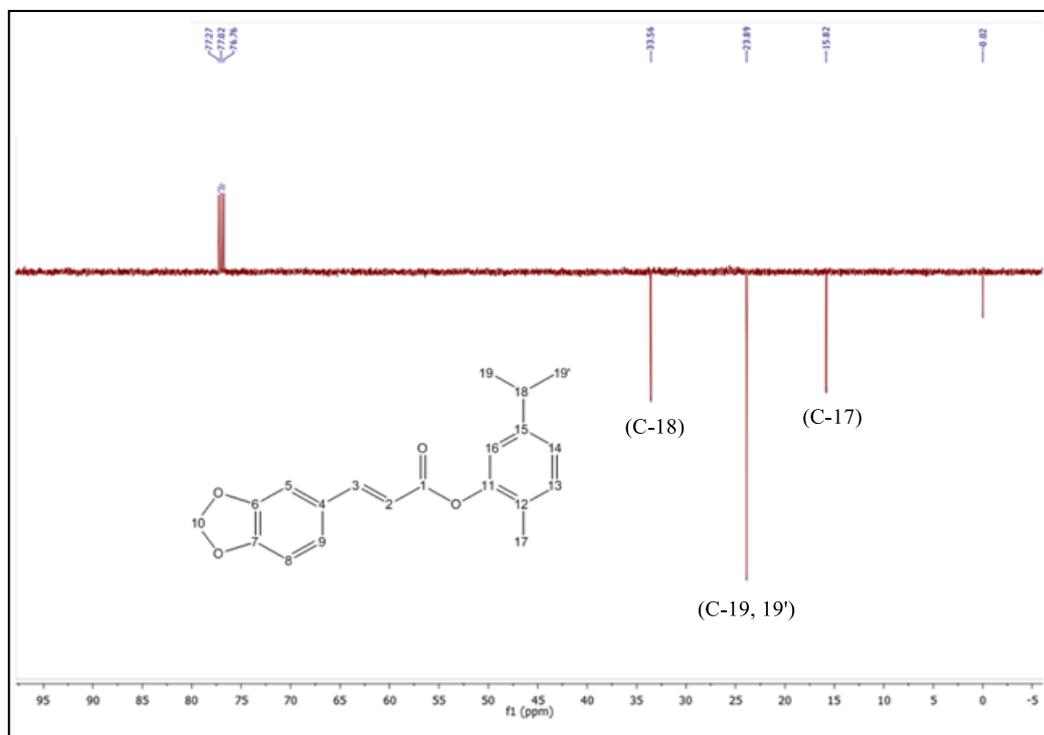
Espectro 68 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (**7a**) na região entre δ 145-171 ppm (CDCl_3 , 100 MHz).



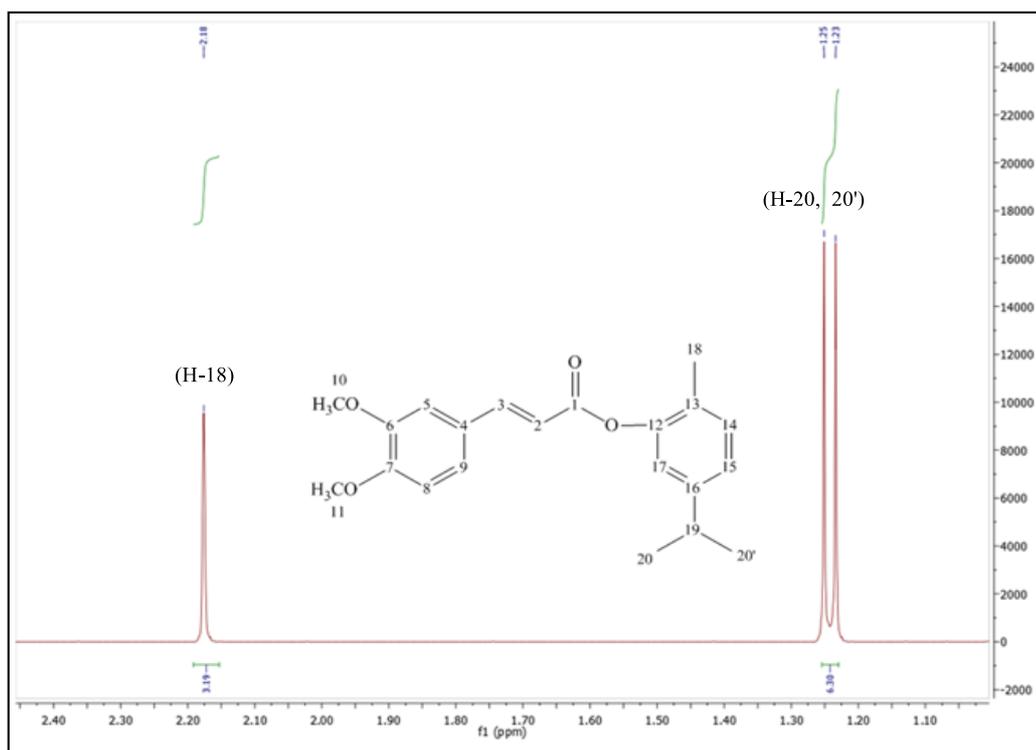
Espectro 69 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (**7a**) na região entre δ 100-140 ppm (CDCl_3 , 100 MHz).



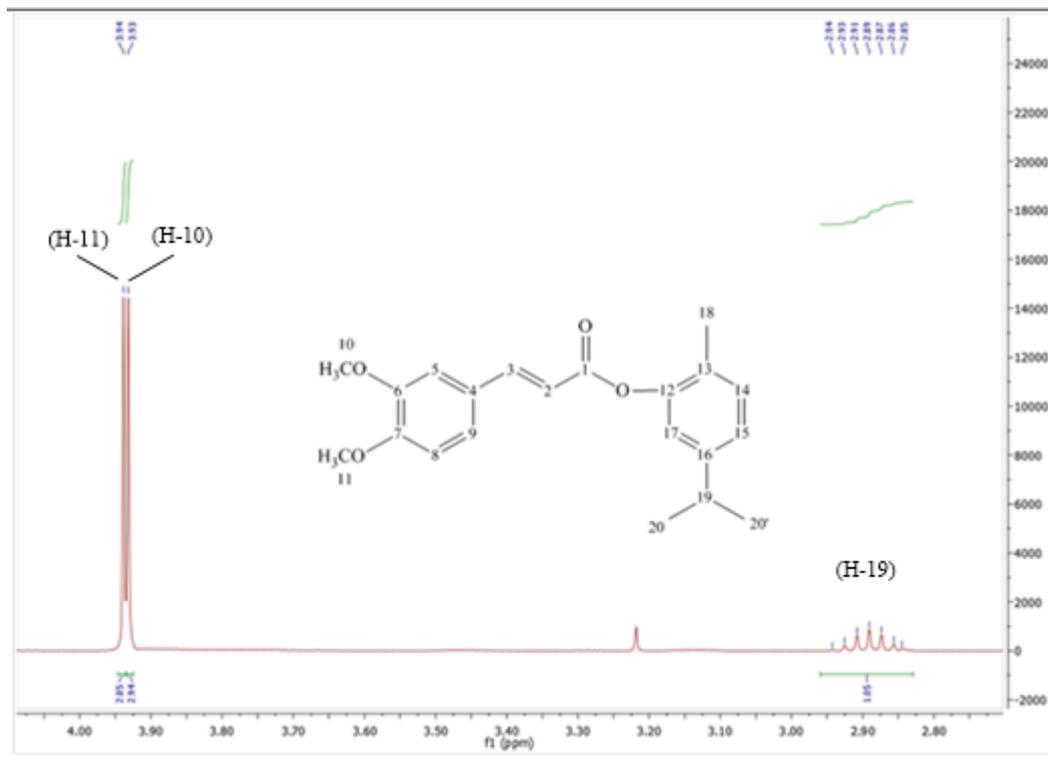
Espectro 70 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-15-isopropil-12-metilfenil-4-(benzo-6,7-dioxol-2-il) (**7a**) na região entre δ 0-95 ppm (CDCl_3 , 100 MHz).



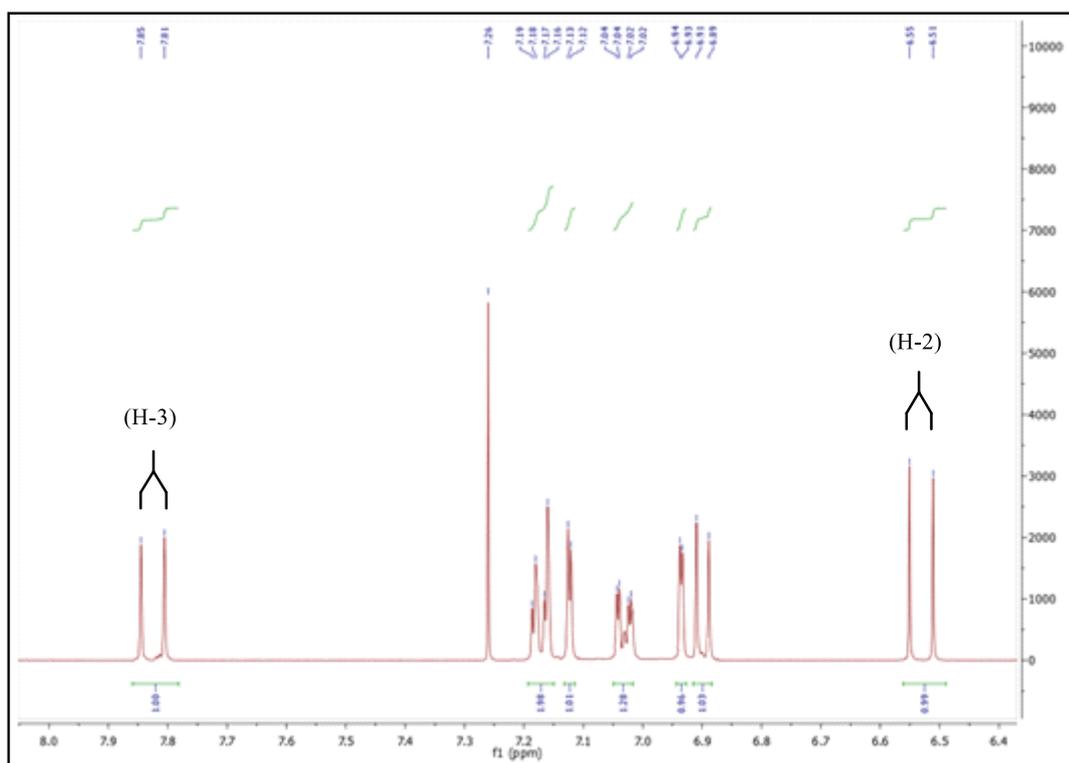
Espectro 71 - Expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxilfenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (**9a**) na região entre δ 1,10 – 2,40 ppm (CDCl_3 , 400MHz).



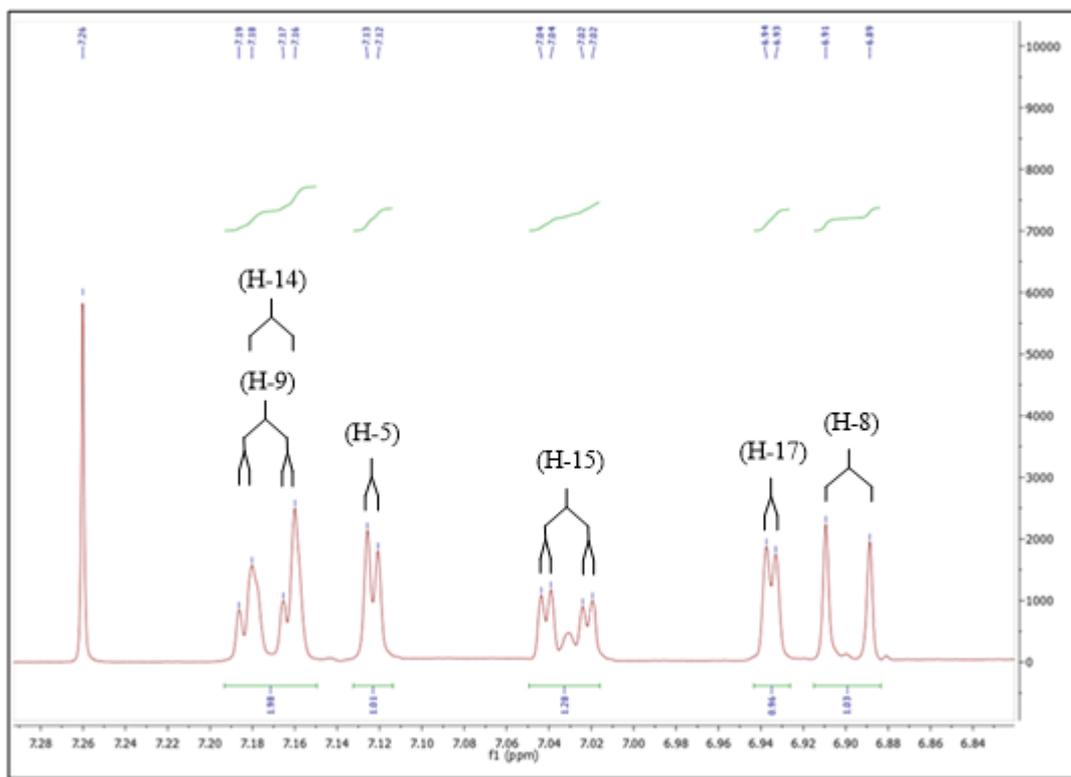
Espectro 72 - Expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxiifenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (**9a**) na região entre δ 2,80 – 4,00 ppm (CDCl_3 , 400MHz).



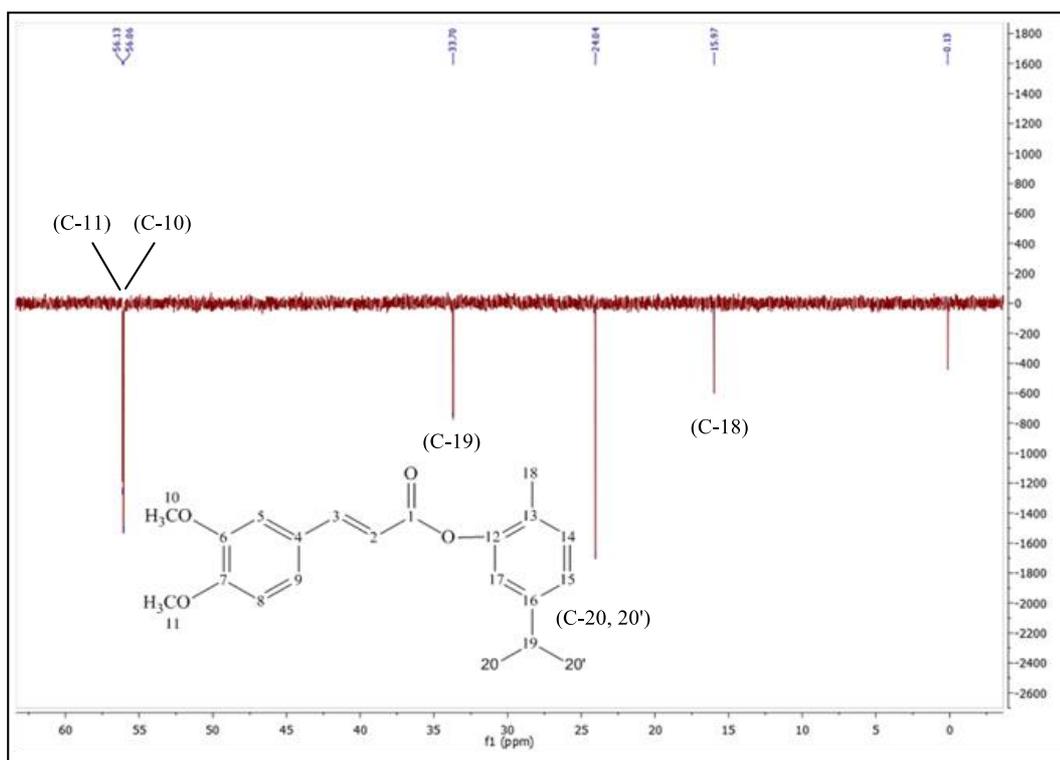
Espectro 73 - Expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxiifenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (**9a**) na região entre δ 6,4 – 8,0 ppm (CDCl_3 , 400MHz).



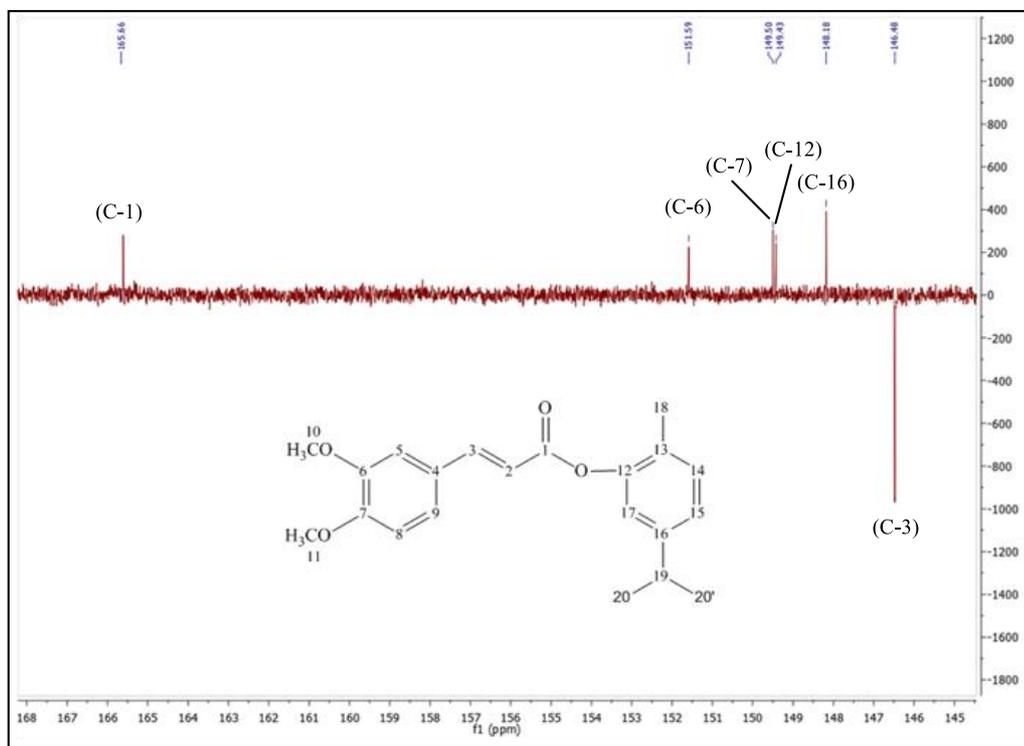
Espectro 74 - Expansão do espectro de RMN ^1H de Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxiifenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (**9a**) na região entre δ 6,84 – 7,28 ppm (CDCl_3 , 400MHz).



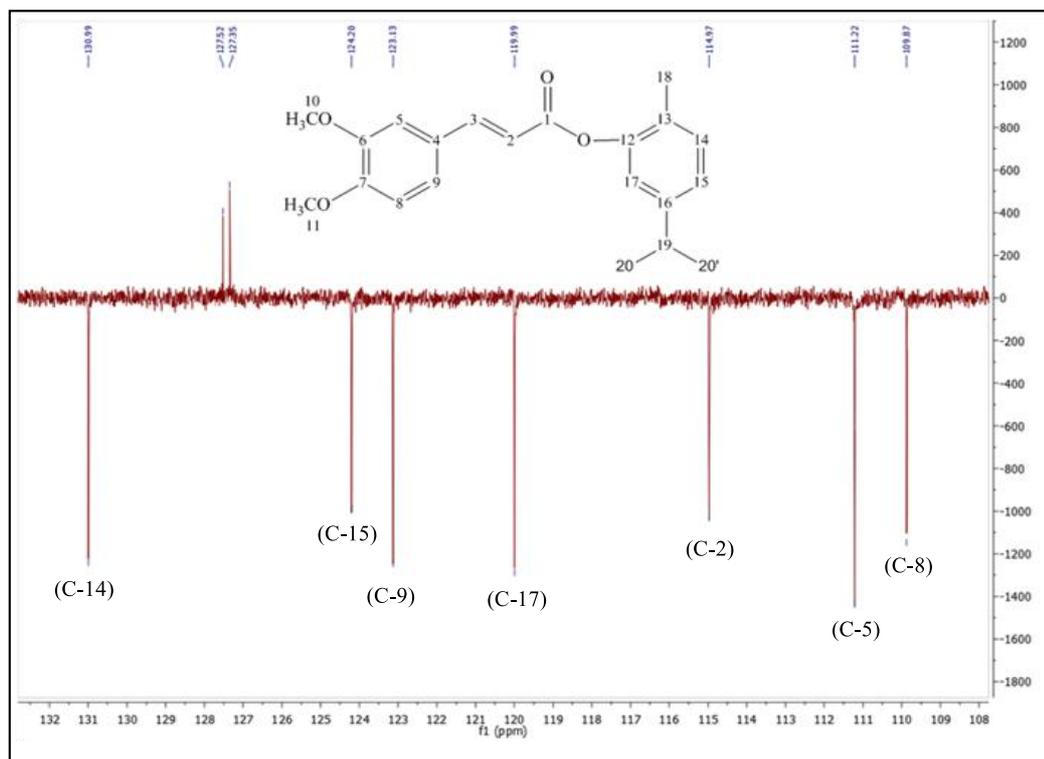
Espectro 75 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxiifenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (**9a**) na região entre δ 0,0-60 ppm (CDCl_3 , 100 MHz).



Espectro 76 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxiifenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (**9a**) na região entre δ 145-168 ppm (CDCl_3 , 100 MHz).



Espectro 77 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de Acrilato de (*E*)-4-(6,7-dimetóxiifenil)-12-(13-metil-16-isopropilfenil) (**9a**) na região entre δ 108-132 ppm (CDCl_3 , 100 MHz).



APÊNDICES

Tabela 2 - Dados dos espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) em (CDCl_3) de (**9c**).

Carbono δ (ppm)	HSQC/ APT		COSY	HMBC
	δ (^{13}C) ^a	δ (^1H) ^{a, d}	δ (3J e $^4J_{\text{HH}}$) ^b	δ (2J e $^3J_{\text{CH}}$) ^c
1	165,37 (t)	--	--	--
2	114,72 (l)	6,54 (<i>d</i> , $J = 15,9$ Hz, 1H)	(H-3)	(C-1), (C-3) e (C-4)
3	146,39 (l)	7,81 (<i>d</i> , $J = 15,9$ Hz, 1H)	(H-2)	(C-2), (C-4), (C-5) e (C-9)
4	127,30 (t)	--	--	--
5	111,07 (l)	7,11 (<i>d</i> , $J = 2,0$ Hz, 1H)	--	(C-3), (C-4), (C-7) e (C-9)
6	151,07 (t)	--	--	--
7	149,26 (t)	--	--	--
8	112,27 (l)	6,88 (<i>d</i> , $J = 8,3$ Hz, 1H)	(H-9)	(C-4), (C-6) e (C-7)
9	122,72 (l)	7,15 (<i>dd</i> , $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H)	(H-8)	(C-3), (C-5) e (C-7)
10	55,88 (l)	3,92 (s, 3H)	--	(C-6)
11	55,97 (l)	3,92 (s, 3H)	--	(C-7)
12	138,91 (t)	--	--	--
13	151,40 (t)	--	--	--
14	109,74 (l)	6,81 (<i>d</i> , $J = 1,8$ Hz, 1H)	--	(C-12), (C-13), (C-15), (C-17) e (C-19)
15	138,08 (t)	--	--	--
16	120,71 (l)	6,79 (<i>dd</i> , $J = 8,0, 1,9$ Hz, 1H)	(H-17)	(C-12), (C-14), (C-15), (C-17) e (C-19)
17	123,02 (l)	7,02 (<i>d</i> , $J = 7,9$ Hz, 1H)	(H-16)	(C-12), (C-13), (C-15) e (C-16)
18	55,87 (l)	3,82 (s, 3H)	(H-13)	(C-13)
19, 19'	40,12 (t)	3,39 (<i>d</i> , $J = 6,7$ Hz, 2H)	(H-14), (H-16), (H-20) e (H-21)	(C-14), (C-15), (C-16), (C-20) e (C-21)
20	137,11 (l)	5,98 (<i>ddt</i> , $J = 16,8, 10, 6,7$ Hz, 1H)	(H-19) e (H-21)	(C-15), (C-19) e (C-21)
21	116,15 (t)	5,10 (<i>ddt</i> , $J = 10,0, 3 \times 1,4$ Hz, 1H)	(H-19) e (H-20)	(C-19) e (C-20)
21'	116,15 (t)	5,12 (<i>ddt</i> , $J = 16,8, 3 \times 1,4$ Hz, 1H)	(H-19) e (H-20)	(C-19) e (C-20)

^aValores deduzidos pelas correlações heteronucleares bidimensionais dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C (APT) e ($^1J_{\text{CH}}$) (HSQC); ^bValores obtidos das correlações homonucleares bidimensionais através das ligações ($^3J_{\text{HH}}$) e ($^4J_{\text{HH}}$) (COSY); ^cValores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através das ligações ($^2J_{\text{CH}}$) e ($^3J_{\text{CH}}$) HMBC. ^dMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singlete (s), dubleto (*d*), duplo dubleto (*dd*), triplo dubleto (*ddd*), dubleto de dubleto de tripleto (*ddd*) quarteto (q), septeto (sept) e multiplete (m).

Tabela 3 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C 50 MHz) em (CDCl_3) de (**9d**).

Carbono	Éster (9c)		Éster (9d)	
	δ (^{13}C) ^a	δ (^1H) ^{b, d}	δ (^{13}C) ^a	δ (^1H) ^{b, d}
1	165,37 (t)	--	165,35 (t)	--
2	114,72 (l)	6,54 (<i>d</i> , $J = 15,9$ Hz)	114,68 (l)	6,54 (<i>d</i> , $J = 15,9$ Hz)
3	146,39 (l)	7,81 (<i>d</i> , $J = 15,9$ Hz)	146,48 (l)	7,81 (<i>d</i> , $J = 15,9$ Hz)
4	127,30 (t)	--	127,31 (t)	--
5	111,07 (l)	7,11 (<i>s</i> , 1H)	109,77 (t)	7,10 (<i>s</i> , 1H)
6	151,07 (t)	--	151,07 (t)	--
7	149,26 (t)	--	149,28 (l)	--
8	112,27 (l)	6,79 (<i>d</i> , $J = 8,0$ Hz)	111,10 (l)	6,87 (<i>d</i> , $J = 8,0$ Hz)
9	122,72 (l)	7,14 (<i>d</i> , $J = 8,3$ Hz)	122,89 (l)	7,14 (<i>d</i> , $J = 8,3$ Hz)
10	55,88 (l)	3,90 (<i>s</i> , 3H)	55,91 (l)	3,90 (<i>s</i> , 3H)
11	55,97 (l)	3,81 (<i>s</i> , 3H)	56,00 (l)	3,83 (<i>s</i> , 3H)
12	138,91 (t)	--	138,73 (t)	--
13	151,40 (t)	--	151,43 (t)	--
14	109,74 (l)	6,81 (<i>s</i> , 1H)	109,71 (l)	6,95 (<i>s</i> , 1H)
15	138,08 (t)	--	137,00 (t)	--
16	120,71 (l)	6,87 (<i>d</i> , $J = 8,3$ Hz)	118,44 (l)	6,91 (<i>d</i> , $J = 8,3$ Hz)
17	123,02 (l)	7,02 (<i>d</i> , $J = 8,0$ Hz)	123,06 (l)	7,02 (<i>d</i> , $J = 8,0$ Hz)
18	55,87 (l)	3,90 (<i>s</i> , 3H)	55,87 (l)	3,90 (<i>s</i> , 3H)
19	40,12 (t)	3,38 (<i>d</i> , $J = 6,7$ Hz)	130,55 (l)	6,37 (<i>dd</i> 1H)
20	137,11 (l)	5,97 (<i>m</i> , 1H)	126,30 (l)	6,19 (<i>dq</i> , 1H)
21	116,15 (l)	5,10-5,12 (<i>m</i> , 1H)	18,46 (l)	1,87 (<i>dd</i> , 1H)

^aValores deduzida pelos espectros de RMN ^{13}C -BB, APT e DEPT; ^bValores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1J_{\text{CH}}$) HETCOR ou HMQC; ^cValores obtidos das correlações bidimensionais através de duas ($^2J_{\text{CH}}$) e três ($^3J_{\text{CH}}$) ligações HMBC. ^dMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singleto (*s*); dupletto (*d*); duplo dupletto (*dd*); quarteto (*q*); septeto (*sept*) e multipletto (*m*).

Tabela 4 - Dados dos espectros de RMN ¹H (400 MHz) e ¹³C (100 MHz) em (CDCl₃) de **(9b)**.

Carbono	Éster (9c) ^a e (2a) ^b		Éster (9b)	
	δ (¹³ C) ^a , b	δ (¹ H) ^{a, b}	δ (¹³ C) ^c	δ (¹ H) ^{d, e}
1	165,37 (t)	--	166,04 (t)	--
2	114,72 (d)	6,54 (<i>d</i> , <i>J</i> = 15,9 Hz)	114,85 (d)	6,54 (<i>d</i> , <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H)
3	146,39 (d)	7,81 (<i>d</i> , <i>J</i> = 15,9 Hz)	146,45 (d)	7,83 (<i>d</i> , <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H)
4	127,30 (t)	--	127,19 (t)	--
5	111,07 (d)	7,11 (s, 1H)	111,11 (t)	7,12 (<i>d</i> , <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H)
6	151,07 (t)	--	151,50 (t)	--
7	149,26 (t)	--	149,31 (t)	--
8	112,27 (d)	6,79 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,0 Hz)	109,79 (d)	7,21 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H)
9	122,72 (d)	7,14 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,3 Hz)	122,86 (d)	7,16 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 8,3, 2,0 Hz)
10	55,88 (d)	3,90 (s, 3H)	55,90 (d)	3,91 (<i>d</i> , <i>J</i> = 2,8 Hz)
11	55,97 (d)	3,81 (s, 3H)	55,97 (d)	3,91 (<i>d</i> , <i>J</i> = 2,8 Hz)
12	148,10	--	148,04 (t)	--
13	137,20	--	137,24 (t)	--
14	127,30	7,21 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7,9 Hz)	127,10 (d)	6,95 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,0, 1H)
15	126,60	6,82 (s, 1H)	126,44 (t)	7,03 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz, 1H)
16	136,70	--	136,54 (d)	--
17	122,90	7,02 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7,9 Hz)	123,08 (d)	6,88 (<i>d</i> , <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H)
18	27,40	2,98 (m, 3H)	27,16 (d)	3,05 (sept, 3H)
19, 19'	23,20	1,23 (<i>d</i> , <i>J</i> = 6,9 Hz)	23,11 (d)	1,21 (<i>d</i> , <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H)
20	21,10	2,33 (s, 1H)	20,84 (d)	2,31 (<i>dd</i> , 1H)

aDeslocamentos químicos dos átomos de carbonos (C-1) ao (C-11) e hidrogênios do éster **(9c)**.

bDeslocamentos químicos dos átomos de carbonos (C-12) ao (C-20) e hidrogênios do éster **(2a)**.

cValores deduzidos dos deslocamentos químicos dos carbonos pelos espectros de RMN ¹³C - APT;

dValores deduzidos dos deslocamentos químicos de hidrogênios pelos espectros de RMN ¹H;

eMultiplicidade de sinais para RMN ¹H: singlete (s); duplete (*d*); duplo duplete (*dd*); quarteto (q); septeto (sept) e múltiplo (m).

Tabela 5 - Dados dos espectros de RMN ¹H (400 MHz) e ¹³C (100 MHz) em (CDCl₃) de **(9a)**.

Carbono	Éster (9c) ^a e (1a) ^b		Éster (9a)	
	δ (ppm)	δ (¹³ C) ^{a, b}	δ (¹³ C) ^c	δ (¹ H) ^{d, e}
1	165,37 (t)	--	165,66 (t)	--
2	114,72 (l)	6,54 (<i>d</i> , <i>J</i> = 15,9 Hz)	114,97 (l)	6,53 (<i>d</i> , <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H)
3	146,39 (l)	7,81 (<i>d</i> , <i>J</i> = 15,9 Hz)	146,48 (l)	7,83 (<i>d</i> , <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H)
4	127,30 (t)	--	127,52 (t)	--
5	111,07 (l)	7,11 (s, 1H)	111,24 (t)	7,12 (<i>d</i> , <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H)
6	151,07 (t)	--	151,59 (t)	--
7	149,26 (t)	--	149,50 (t)	--
8	112,27 (l)	6,79 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,0 Hz)	109,85 (l)	6,90 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H)
9	122,72 (l)	7,14 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,3 Hz)	123,13 (l)	7,18 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 7,7, 2,2 Hz, 1H)
10	55,88 (l)	3,90 (s, 3H)	56,06 (l)	3,94 (m, 3H)
11	55,97 (l)	3,81 (s, 3H)	56,11 (l)	3,93 (s, 3H)
12	149,50	--	149,43 (t)	--
13	127,30	--	127,35 (t)	--
14	131,10	7,15 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7,7 Hz)	130,93 (l)	7,17 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H)
15	124,30	7,02 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 7,7, 1,5 Hz)	124,20 (t)	7,03 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 7,7, 1,9 Hz)
16	148,30	--	148,18 (l)	--
17	119,90	6,87 (<i>d</i> , <i>J</i> = 1,4 Hz)	119,99 (l)	6,94 (<i>d</i> , <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H)
18	15,90	2,15 (s, 1H)	15,99 (l)	2,18 (s, 3H)
19	33,70	2,89 (m, 3H)	33,70 (l)	2,89 (sept, 1H)
20, 20'	24,00	1,24 (<i>d</i> , 6H)	24,04 (l)	1,24 (<i>d</i> , <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H)

^aDeslocamentos químicos dos átomos de carbonos (C-1) ao (C-11) e hidrogênios do éster **(9c)**.

^bDeslocamentos químicos dos átomos de carbonos (C-12) ao (C-20) e hidrogênios do éster **(2a)**.

^cValores deduzidos dos deslocamentos químicos dos carbonos pelos espectros de RMN ¹³C - APT;

^dValores deduzidos dos deslocamentos químicos de hidrogênios pelos espectros de RMN ¹H;

^eMultiplicidade de sinais para RMN ¹H: singlete (s); duplete (*d*); duplo duplete (*dd*); quarteto (q); septeto (sept) e multipeto (m).

Tabela 6 - Dados dos espectros de RMN ¹H (400 MHz) e ¹³C (100 MHz) em (CDCl₃) de **(7a)**.

Carbono	Éster (9c) ^a e (1a) ^b		Éster (7a)	
	δ (¹³ C) ^{a, b}	δ (¹ H) ^{a, b}	δ (¹³ C) ^c	δ (¹ H) ^{d, e}
1	165,37 (t)	--	165,35 (t)	--
2	114,72 (l)	6,54 (d, J = 15,9 Hz)	115,10 (l)	6,48 (d, 1H, J = 15,9 Hz)
3	146,39 (l)	7,81 (d, J = 15,9 Hz)	146,07 (l)	7,78 (d, 1H, J = 15,9 Hz, 1H)
4	127,30 (t)	--	127,35 (t)	--
5	111,07 (l)	7,11 (s, 1H)	106,61 (t)	7,10 (d, 1H, J = 1,7 Hz)
6	151,07 (t)	--	149,35 (t)	--
7	149,26 (t)	--	148,44 (t)	--
8	112,27 (l)	6,79 (d, J = 8,0 Hz)	108,60 (l)	6,84 (d, 1H, J = 8,0 Hz)
9	122,72 (l)	7,14 (d, J = 8,3 Hz)	124,04 (l)	7,06 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz)
10	55,88 (l)	3,90 (s, 3H)	101,62 (l)	6,02 (s, 2H)
11	55,97 (l)	3,81 (s, 3H)	149,93 (l)	--
12	148,10	--	128,67 (t)	--
13	137,20	--	130,83 (t)	7,16 (d, 1H, J = 7,8 Hz)
14	127,30	7,21 (d, J = 7,9 Hz)	124,80 (l)	7,02 (dd, 1H, J = 7,8, 1,8 Hz)
15	126,60	6,82 (s, 1H)	148,01 (t)	--
16	136,70	--	119,83 (l)	6,93 (d, 1H, J = 1,7 Hz)
17	122,90	7,02 (d, J = 7,9 Hz)	15,82 (l)	2,89 (s, 3H)
18	27,40	2,98 (m, 3H)	33,56 (l)	2,89 (sept, 1H)
19, 19'	23,20	1,23 (d, J = 6,9 Hz)	33,56 (l)	1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H)

^aDeslocamentos químicos dos átomos de carbonos (C-1) ao (C-11) e hidrogênios do éster **(9c)**.

^bDeslocamentos químicos dos átomos de carbonos (C-12) ao (C-20) e hidrogênios do éster **(2a)**.

^cValores deduzidos dos deslocamentos químicos dos carbonos pelos espectros de RMN ¹³C - APT;

^dValores deduzidos dos deslocamentos químicos de hidrogênios pelos espectros de RMN ¹H;

^eMultiplicidade de sinais para RMN ¹H: singlete (s); duplete (d); duplo duplete (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multiplete (m).