



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



TESE DE DOUTORADO

**SÍNTESE E ESTUDO ANTIMICROBIANO *IN SILICO/VITRO* DE
AMIDO(CETO)ÉSTERES CINÂMICOS E AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE SOBRE
*Artemia salina***

ALEXANDRE ALMEIDA JÚNIOR

João Pessoa – PB

Novembro/2024

ALEXANDRE ALMEIDA JÚNIOR

**SÍNTESE E ESTUDO ANTIMICROBIANO *IN SILICO/VITRO* DE
AMIDO(CETO)ÉSTERES CINÂMICOS E AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE SOBRE
*Artemia salina***

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

Orientador: Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho

2ª Orientadora: Prof. Dra. Gabriela Fehn Fiss

Coorientador: Dr. Helivaldo Diógenes da Silva Souza

João Pessoa – PB – Brasil

Novembro/2024

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

A447s Almeida Júnior, Alexandre.

Síntese e estudo antimicrobiano in silico/vitro de amido(ceto)ésteres cinâmicos e avaliação da toxicidade sobre Artemia salina / Alexandre Almeida Júnior. - João Pessoa, 2024.

209 f. : il.

Orientação: Petrônio Filgueiras de Athayde Filho, Gabriela Fehn Fiss.

Coorientação: Helivaldo Diógenes da Silva Souza.
Tese (Doutorado) - UFPB/CCEN.

1. Derivados cinâmicos. 2. Amidoésteres. 3. Cetoésteres. 4. Atividade antimicrobiana. 5. Artemia salina. I. Athayde Filho, Petrônio Filgueiras de. II. Fiss, Gabriela Fehn. III. Souza, Helivaldo Diógenes da Silva. IV. Título.

UFPB/BC

CDU 547.586.5(043)

**SÍNTESE E ESTUDO ANTIMICROBIANO IN SILICO/VITRO DE AMIDO(CETO)ÉSTERES
CINÂMICOS E AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE SOBRE *Artemia salina***

Tese de Doutorado apresentada pelo discente **Alexandre Almeida Júnior** e aprovada pela banca
examinadora em 01 de novembro de 2024.

Documento assinado digitalmente



PETRONIO FILGUEIRAS DE ATHAYDE FILHO

Data: 05/11/2024 08:01:21-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

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

Documento assinado digitalmente



GABRIELA FEHN FISS

Data: 04/11/2024 23:39:02-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Gabriela Fehn Fiss DQ/UFPB
2ª. Orientadora

Documento assinado digitalmente



HELIVALDO DIOGENES DA SILVA SOUZA

Data: 04/11/2024 16:22:50-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr. Helivaldo Diógenes da Silva Souza DQ/UFPB
Co-Orientador



PRISCILA SANTOS VIEIRA DE LIMA

Data: 04/11/2024 13:22:16-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Priscila Santos Vieira Lima IFRS/Farroupilha-RS
Examinadora externa

Documento assinado digitalmente



SOCRATES GOLZIO DOS SANTOS

Data: 06/11/2024 06:54:43-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Sócrates Golzio dos Santos IPERFARM/UFPB
Examinador externo

Documento assinado digitalmente



JULIANA ALVES VALE

Data: 05/11/2024 09:15:38-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Juliana Alves Vale DQ/UFPB
Examinadora interna

Documento assinado digitalmente



CLAUDIO GABRIEL LIMA JUNIOR

Data: 05/11/2024 18:12:10-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior DQ/UFPB
Examinador interno

Dedico esta tese aos meus pais – Alexandre e Maria do Carmo e aos meus avós Nelson e Josefa (*in memoriam*) pelo seu amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por me conceder força, saúde e sabedoria ao longo dessa jornada.

Ao meu orientador, Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho, por seu apoio incansável, dedicação e orientação valiosa durante todas as etapas deste trabalho. À minha 2ª orientadora, Dra. Gabriela Fehn Fiss, pela sua contribuição indispensável, pelo conhecimento transmitido e por sua constante presença. Ao meu coorientador, Helivaldo Diógenes da Silva Souza, por sua amizade, colaboração e suporte técnico, sua participação foi essencial nesse trabalho.

Gostaria de expressar minha mais profunda gratidão ao Prof. Dr. Fábio Correia Sampaio que, além de ser um excelente colega de trabalho, é também um grande amigo. Sua confiança e apoio incondicional foram fundamentais para que eu pudesse realizar meu doutorado. Sou extremamente grato por todas as condições que me foram proporcionadas, tanto no trabalho quanto no acesso ao laboratório, que foi essencial para a execução dos testes antimicrobianos.

Aproveito para estender meus sinceros agradecimentos a todos os amigos e colegas que compõem o Laboratório de Biologia Bucal (LABIAL), cujo apoio e companheirismo foram indispensáveis ao longo dessa jornada.

Expresso minha profunda gratidão ao professor José Alixandre de Sousa Luis pela execução precisa e dedicada dos testes de docking molecular, cuja contribuição foi essencial para o progresso e qualidade desta pesquisa.

Gostaria de expressar minha sincera gratidão ao Prof. Dr. Valnês da Silva Rodrigues Junior pela realização dos testes de antituberculose. Sua colaboração foi fundamental para o avanço deste trabalho, assim como sua dedicação e expertise fizeram toda a diferença nos resultados obtidos. Agradeço imensamente por seu apoio e contribuição ao longo dessa etapa.

Aos técnicos Evandro e Marcelo, do Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análises (LMCA-UFPB), pelos valiosos serviços prestados na realização dos espectros de massas, RMN e IV, minha sincera gratidão.

Agradeço à CAPES e ao CNPq pelo apoio financeiro a pesquisa, indispensável para a realização deste trabalho, bem como à UFPB pela infraestrutura laboratorial disponibilizada, fundamental para o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos amigos do LPBS, Abraão Pinheiro, Michelle Valeriano, Isabela Lira, Maria Francileide da Silva, Francinara da Silva, Daniel Pereira, Everton da Paz, Thalisson Firmo, Min-Fú Nascimento e Rafael Farias, agradeço pela amizade, pelo companheirismo e pelas trocas de experiências, fundamentais para a superação dos desafios durante o doutorado. Agradeço também aos professores

do Programa de Pós-Graduação, especialmente os da área de Química Orgânica: Antônia, Neide, Petrônio, Rodrigo, Cláudio e Juliana, por todo o aprendizado e pela dedicação no ensino. Aos membros da banca, Prof. Dr. Cláudio Gabriel, Dra. Juliana Alves Vale, Dr. Sócrates Golzio e Dra. Priscila Santos, por aceitarem o convite e pela cuidadosa avaliação deste trabalho.

Sou profundamente grato aos meus pais, Alexandre José e Maria do Carmo, por todo o amor, apoio e incentivo que me proporcionaram ao longo da vida. Aos meus avós (*in memoriam*), Josefa Gomes e Nelson Francisco, por tudo o que me ensinaram. Às minhas irmãs, Cassandra e Pollyanna, e a toda a minha família, por serem meu alicerce em todos os momentos.

Por fim, a Deus, agradeço novamente, por todas as bênçãos e por guiar meus passos ao longo desta trajetória.

RESUMO

A crescente resistência de microrganismos aos medicamentos usuais tem dificultado o tratamento das doenças em humanos e animais, tornando imprescindível novos estudos na síntese de fármacos inéditos bioativos contra microrganismos multirresistentes aos antibióticos. Nesse contexto, os derivados cinâmicos têm emergido como promissores agentes antimicrobianos devido ao seu amplo potencial e à possibilidade de modificações estruturais com grupos farmacofóricos visando potencializar efeitos farmacológicos com menor toxicidade frente a espécie humana. Este trabalho relata a síntese de duas séries de derivados cinâmicos: cetoésteres cinâmicos **9-11(a-g)** e amidoésteres cinâmicos **14a-l**. Os cetoésteres cinâmicos foram sintetizados pela reação de substituição nucleofílica (SN) entre sais de cinamato de potássio e α -bromoacetofenonas substituídas, com rendimentos variando entre 51 e 88%. Os amidoésteres cinâmicos também foram obtidos via reação de SN entre sal de cinamato de potássio e *N*-aril-2-cloroacetamidas, com rendimentos variando de 60 a 81%. A caracterização dos compostos foi realizada por técnicas espectroscópicas, como infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear (RMN) de Hidrogênio (^1H) e Carbono (^{13}C), e espectrometria de massas de alta resolução, permitindo a caracterização dos produtos finais. Os estudos *in silico* indicam que os amidoésteres e cetoésteres cinâmicos possuem características físico-químicas estruturais que preliminarmente indicam favorável biodisponibilidade por via oral, no entanto, é importante ressaltar que estudos experimentais mais aprofundados são requeridos para validar sua viabilidade como candidatos a novos fármacos. Nos estudos *in vitro*, os cetoésteres cinâmicos exibiram atividades significativas, com destaque para os compostos **9f** ($\text{R} = \text{H}$; $\text{R}' = 4\text{-NO}_2$) e **10d** ($\text{R} = 3,4,5\text{-OMe}$; $\text{R}' = 4\text{-Cl}$) apresentando concentração inibitória mínima (CIM) de $625 \mu\text{g.mL}^{-1}$ contra *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, respectivamente. Os cetoésteres e amidoésteres cinâmicos apresentaram atividade frente a *Candida albicans* e *Pseudomonas aeruginosa* apenas na máxima concentração testada ($5000 \mu\text{g.mL}^{-1}$). O composto **11g** se mostrou o mais eficaz contra *Mycobacterium tuberculosis*, com uma CIM de $100 \mu\text{M}$. Por sua vez, os amidoésteres cinâmicos demonstraram atividade antimicrobiana mais significativa, com destaque para o composto **14h** ($\text{R}'' = \text{Cl}$), que exibiu uma CIM de $156,25 \mu\text{g.mL}^{-1}$ contra *S. aureus*. No que diz respeito à atividade antituberculose, o composto **14f** ($\text{R}'' = \text{Bu}$) destacou-se com uma CIM de $200 \mu\text{M}$, sendo também o mais lipofílico da série, conforme os testes de ADMET *in silico*, o que sugere que a maior lipofilicidade pode aumentar a atividade antituberculose. Estudos de docking molecular e toxicidade foram realizados para os amidoésteres cinâmicos mais promissores e sugerem que a enzima TtRNA pode ser o principal alvo dos compostos **14a**, **14c**, **14h** e **14i**, sendo que o composto **14i** ($\text{R}'' = \text{Br}$) apresentou a interação mais forte ($-140,52 \text{ Kcal.mol}^{-1}$). Melhorias na capacidade de formar ligações de hidrogênio podem aumentar ainda mais a eficácia desses compostos. No teste de toxicidade, apenas o composto **14a** ($\text{R}'' = \text{H}$) foi classificado como moderadamente tóxico para larvas de *Artemia salina* ($\text{CL}_{50} = 316,22 \mu\text{g.mL}^{-1}$), enquanto os compostos **14c**, **14f**, e **14h-i** não mostraram toxicidade sobre as larvas de *Artemia salina* ($\text{CL}_{50} > 1000 \mu\text{g.mL}^{-1}$).

Palavras-chave: derivados cinâmicos, amidoésteres, cetoésteres, atividade antimicrobiana, *Artemia salina*.

ABSTRACT

The increasing resistance of microorganisms to commonly used drugs has hindered the treatment of diseases in humans and animals, making it essential to conduct new studies on the synthesis of novel bioactive drugs targeting multidrug-resistant microorganisms. In this context, cinnamic derivatives have emerged as promising antimicrobial agents due to their broad potential and the possibility of structural modifications with pharmacophoric groups to enhance pharmacological effects with reduced toxicity in humans. This study reports the synthesis of two series of cinnamic derivatives: cinnamic ketoesters **9–11(a–g)** and cinnamic amidoesters **14a–l**. The cinnamic ketoesters were synthesized via nucleophilic substitution (SN) reactions between potassium cinnamate salts and substituted α -bromoacetophenones, with yields ranging from 51% to 88%. The cinnamic amidoesters were also obtained via SN reactions between potassium cinnamate salts and *N*-aryl-2-chloroacetamides, with yields ranging from 60% to 81%. The compounds were characterized using spectroscopic techniques, including infrared (IR), nuclear magnetic resonance (NMR) of Hydrogen (^1H) and Carbon (^{13}C), and high-resolution mass spectrometry, confirming the structure of the final products. *In silico* studies indicate that cinnamic amidoesters and ketoesters possess physicochemical and structural characteristics suggesting favorable oral bioavailability; however, further experimental studies are required to validate their potential as drug candidates. *In vitro* studies showed significant activity for cinnamic ketoesters, with compounds **9f** ($\text{R} = \text{H}$; $\text{R}' = 4\text{-NO}_2$) and **10d** ($\text{R} = 3,4,5\text{-OMe}$; $\text{R}' = 4\text{-Cl}$) exhibiting minimum inhibitory concentrations (MIC) of $625\text{ }\mu\text{g.mL}^{-1}$ against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, respectively. Cinnamic ketoesters and amidoesters displayed activity against *Candida albicans* and *Pseudomonas aeruginosa* only at the maximum tested concentration ($5000\text{ }\mu\text{g.mL}^{-1}$). Compound **11g** demonstrated the highest efficacy against *Mycobacterium tuberculosis*, with an MIC of $100\text{ }\mu\text{M}$. Conversely, cinnamic amidoesters exhibited more significant antimicrobial activity, notably compound **14h** ($\text{R}'' = \text{Cl}$), which showed an MIC of $156.25\text{ }\mu\text{g.mL}^{-1}$ against *S. aureus*. Regarding antituberculosis activity, compound **14f** ($\text{R}'' = \text{Bu}$) stood out with an MIC of $200\text{ }\mu\text{M}$, also being the most lipophilic in the series, as suggested by ADMET *in silico* tests, indicating that higher lipophilicity might enhance antituberculosis activity. Molecular docking and toxicity studies were conducted for the most promising cinnamic amidoesters, suggesting that TtRNA synthetase is the main target for compounds **14a**, **14c**, **14h**, and **14i**, with compound **14i** ($\text{R}'' = \text{Br}$) displaying the strongest interaction ($-140.52\text{ kcal.mol}^{-1}$). Enhancements in hydrogen bond formation capacity could further improve the efficacy of these compounds. In toxicity assays, only compound **14a** ($\text{R}'' = \text{H}$) was classified as moderately toxic to *Artemia salina* larvae ($\text{LC}_{50} = 316.22\text{ }\mu\text{g.mL}^{-1}$), while compounds **14c**, **14f**, and **14h–i** exhibited no toxicity to *Artemia salina* larvae ($\text{LC}_{50} > 1000\text{ }\mu\text{g.mL}^{-1}$).

Keywords: Cinnamic derivatives, amidoesters, ketoesters, antimicrobial activity, *Artemia salina*.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	– Síntese de derivados cinâmicos.....	31
Esquema 2	– Síntese de derivados cinâmicos.....	32
Esquema 3	– Síntese de Cinamanilidas por Nimse et al. (2015).	33
Esquema 4	– Esquema sintético para obtenção de α -bromoacetofenonas usando Br ₂ como agente de bromação.....	34
Esquema 5	– Esquema sintético para formação das α -bromoacetofenonas.	35
Esquema 6	– Esquema sintético de formação das α -bromoacetofenonas usando NBS como agente de bromação.....	36
Esquema 7	– Esquema sintético de formação das α -bromoacetofenonas usando irradiação UV-Vis.	36
Esquema 8	– Esquema sintético de formação das α -bromoacetofenonas usando a oxihalogenação de alcenos.	37
Esquema 9	– Possibilidades de rotas sintéticas para a obtenção de <i>N</i> -aril-2-cloroacetamidas.....	38
Esquema 10	– Rota sintética utilizada para a obtenção de <i>N</i> -aril-2-cloroacetamidas.	38
Esquema 11	– Rota sintética utilizada para a obtenção de <i>N</i> -aril-2-cloroacetamidas.	39
Esquema 12	– Rotas sintéticas a obtenção de <i>N</i> -aril-2-cloroacetamidas.....	39
Esquema 13	– Retrossíntese para a formação dos cetoésteres cinâmicos.	42
Esquema 14	– Retrossíntese para a formação dos amidoésteres cinâmicos.	44
Esquema 15	– Reação de obtenção dos sais de cinamatos de potássio (4-6).	46
Esquema 16	– Reação de obtenção das α -bromoacetofenonas substituídas.....	47
Esquema 17	– Reação de obtenção das <i>N</i> -aril-2-cloroacetamidas.	50
Esquema 18	– Síntese dos novos cetoésteres cinâmicos 9-11 (a-g)	53
Esquema 19	– Síntese dos novos amidoésteres cinâmicos 14a-l	59

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Estrutura do ácido cinâmico.....	26
Figura 2 –	Estrutura química do ácido cinâmico e análogos encontrados na natureza .	28
Figura 3 –	Número de publicações e principais atividades farmacológicas envolvendo derivados do ácido cinâmico.	29
Figura 4 –	Número de estudos que apresentaram atividades farmacológicas em um levantamento realizado na base de dados SciFinder entre os anos de 2013 e 2023.....	29
Figura 5 –	Relação estrutural dos cetoésteres cinâmicos 9–11 (a–g)	42
Figura 6 –	Relação estrutural dos derivados amidoésteres cinâmicos 14a–l	44
Figura 7 –	α -bromoacetofenonas (8).....	47
Figura 8 –	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do α -bromoacetofenona (8a)....	48
Figura 9 –	Espectro de RMN ^{13}C APT (126 MHz, CDCl_3) da α -bromoacetofenona (8a).	49
Figura 10 -	<i>N</i> -aril-2-cloroacetamidas 13a–l	49
Figura 11 -	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 2-Cloro- <i>N</i> -(4-isopropilfenil)acetamida (13e).	51
Figura 12 -	Espectro de RMN ^{13}C APT (126 MHz, CDCl_3) do 2-Cloro- <i>N</i> -(4-isopropilfenil)acetamida (13e).	52
Figura 13 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 9a	55
Figura 14 -	Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 9a	56
Figura 15 –	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135 (101 MHz, CDCl_3) do composto (9a).	57
Figura 16 -	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 14e	61
Figura 17 -	Espectro de RMN ^{13}C APT (101 MHz, CDCl_3) do composto 14e	62
Figura 18 –	Interações realizadas pelos compostos 14a , 14c , 14h , 14i e 629_401 com a enzima Tirosil-tRNA sintetase (TtRNA) (PDB ID: 1JIJ) e os resíduos de aminoácidos correspondentes; Cores: verde e vermelho (interação hidrogênio), azul e rosa (interação hidrofóbica); Resíduos: Leu (Leucina), Gly (Glicina), Cys (Cisteína), Gln (Glutamina), Pro (Prolina), Ala (Alanina), Val (Valina), Asp (Aspartato), Tyr (Tirosina) e Asn (Asparagina).	73
Figura 19 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2-Bromo-acetofenona (8a).	118

Figura 20 –	Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 2-Bromo-acetofenona (8a).....	118
Figura 21 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2-Bromo-4'-nitroacetofenona (8f).....	119
Figura 22 –	Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 2-Bromo-4'-nitroacetofenona (8f).....	119
Figura 23 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2-Bromo-4'-metilacetofenona (8b).....	120
Figura 24 –	Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 2-Bromo-4'-metilacetofenona (8b).....	120
Figura 25 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2-Bromo-3'-nitroacetofenona (8g).....	121
Figura 26 –	Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 2-Bromo-3'-nitroacetofenona (8g).....	121
Figura 27 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-oxo-2-feniletil (9a).....	122
Figura 28 –	Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-oxo-2-feniletil (9a).....	122
Figura 29 –	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135 (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-oxo-2-feniletil (9a).....	123
Figura 30 –	Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato de 2-oxo-2-feniletil (9a).....	123
Figura 31 –	Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato de 2-oxo-2-feniletil (9a).....	124
Figura 32 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(p-tolil)etil (9b).....	124
Figura 33 –	Espectro de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(p-tolil)etil (9b).....	125
Figura 34 –	Espectro de ^{13}C DEPT 135 (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(p-tolil)etil (9b).....	125
Figura 35 –	Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato 2-oxo-2-(p-tolil)etil (9b).....	126
Figura 36 –	Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato 2-oxo-2-(p-tolil)etil (9b).....	126

Figura 37 –	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-fluorfenil)etil (9c).	127
Figura 38 –	Espectro de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-fluorfenil)etil (9c).	127
Figura 39 –	Espectro de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-fluorfenil)etil (9c).	128
Figura 40 –	Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-fluorfenil)etil (9c).	128
Figura 41 –	Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-fluorfenil)etil (9c).	129
Figura 42 –	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-clorofenil)etil (9d).	129
Figura 43 –	Espectro de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-clorofenil)etil (9d).	130
Figura 44 –	Espectro de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-clorofenil)etil (9d).	130
Figura 45 –	Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-clorofenil)etil (9d).	131
Figura 46 –	Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-clorofenil)etil (9d).	131
Figura 47 –	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-bromofenil)etil (9e).	132
Figura 48 –	Espectro de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-bromofenil)etil (9e).	132
Figura 49 –	Espectro de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-bromofenil)etil (9e).	133
Figura 50 –	Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-bromofenil)etil (9e).	133
Figura 51 –	Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-bromofenil)etil (9e).	134
Figura 52 –	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-nitrofenil)etil (9f).	134
Figura 53 –	Espectro de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-nitrofenil)etil (9f).	135

Figura 54 –	Espectro de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-nitrofenil)etil (9f).	135
Figura 55 –	Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-nitrofenil)etil (9f).	136
Figura 56 –	Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-nitrofenil)etil (9f).	136
Figura 57 –	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(3-nitrofenil)etil (9g).	137
Figura 58 –	Espectro de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(3-nitrofenil)etil (9g).	137
Figura 59 –	Espectro de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(3-nitrofenil)etil (9g).	138
Figura 60 –	Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato 2-oxo-2-(3-nitrofenil)etil (9g).	138
Figura 61 –	Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato 2-oxo-2-(3-nitrofenil)etil (9g).	139
Figura 62 –	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-oxo-2-feniletil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10a).	139
Figura 63 –	Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-oxo-2-feniletil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10a).	140
Figura 64 –	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-oxo-2-feniletil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10a).	140
Figura 65 –	Espectro de infravermelho ATR do composto (<i>E</i>)-2-oxo-2-feniletil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10a).	141
Figura 66 –	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-oxo-2-(<i>p</i> -tolil)etil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10b).	142
Figura 67 –	Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-oxo-2-(<i>p</i> -tolil)etil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10b).	142
Figura 68 –	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-oxo-2-(<i>p</i> -tolil)etil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10b).	143
Figura 69 –	Espectro de infravermelho ATR do composto (<i>E</i>)-2-oxo-2-(<i>p</i> -tolil)etil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10b).	143
Figura 70 –	Espectro de massas de alta resolução do composto (<i>E</i>)-2-oxo-2-(<i>p</i> -tolil)etil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10b).	144

Figura 71 –	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10c).....	144
Figura 72 –	Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10c).	145
Figura 73 –	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10c).....	145
Figura 74 –	Espectro de infravermelho ATR do composto (<i>E</i>)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10c).....	146
Figura 75 –	Espectro de massas de alta resolução do composto (<i>E</i>)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10c).....	146
Figura 76 –	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-(4-clorofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10d).	147
Figura 77 –	Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-(4-clorofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10d).	147
Figura 78 –	Espectro de infravermelho ATR do composto (<i>E</i>)-2-(4-clorofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10d).	148
Figura 79 –	Espectro de massas de alta resolução do composto (<i>E</i>)-2-(4-clorofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10d).	148
Figura 80 –	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10e).....	149
Figura 81 –	Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10e).....	149
Figura 82 –	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10e).	150
Figura 83 –	Espectro de infravermelho ATR do composto (<i>E</i>)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10e).....	150
Figura 84 –	Espectro de massas de alta resolução do composto (<i>E</i>)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10e).....	151
Figura 85 –	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10f).	151
Figura 86 –	Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10f).....	152
Figura 87 –	Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10f).	152

Figura 88 –	Espectro de infravermelho ATR do composto (<i>E</i>)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10f).	153
Figura 89 –	Espectro de massas de alta resolução do composto (<i>E</i>)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10f).	153
Figura 90 –	Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto (<i>E</i>)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10g).	154
Figura 91 –	Espectro de RMN de ¹³ C (126 MHz, CDCl ₃) do composto (<i>E</i>)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10g).	154
Figura 92 –	Espectro de RMN de ¹³ C DEPT 135 (126 MHz, CDCl ₃) do composto (<i>E</i>)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10g).	155
Figura 93 –	Espectro de infravermelho ATR do composto (<i>E</i>)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10g).	155
Figura 94 –	Espectro de massas de alta resolução do composto (<i>E</i>)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10g).	156
Figura 95 –	Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto (<i>E</i>)-2-oxo-2-feniletil,3-(4-clorofenil)acrilato (11a).	156
Figura 96 –	Espectro de RMN de ¹³ C (126 MHz, CDCl ₃) do composto (<i>E</i>)-2-oxo-2-feniletil,3-(4-clorofenil)acrilato (11a).	157
Figura 97 –	Espectro de RMN de ¹³ C DEPT 135 (126 MHz, CDCl ₃) do composto (<i>E</i>)-2-oxo-2-feniletil,3-(4-clorofenil)acrilato (11a).	157
Figura 98 –	Espectro de infravermelho ATR do composto (<i>E</i>)-2-oxo-2-feniletil,3-(4-clorofenil)acrilato (11a).	158
Figura 99 –	Espectro de massas de alta resolução do composto (<i>E</i>)-2-oxo-2-feniletil,3-(4-clorofenil)acrilato (11a).	158
Figura 100 –	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto (<i>E</i>)-2-oxo-2-(<i>p</i> -tolil)etil,3-(4-clorofenil)acrilato (11b).	159
Figura 101 –	Espectro de ¹³ C (101 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto (<i>E</i>)-2-oxo-2-(<i>p</i> -tolil)etil,3-(4-clorofenil)acrilato (11b).	159
Figura 102 –	Espectro de ¹³ C DEPT 135 (101 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto (<i>E</i>)-2-oxo-2-(<i>p</i> -tolil)etil,3-(4-clorofenil)acrilato (11b).	160
Figura 103 –	Espectro de infravermelho ATR do composto (<i>E</i>)-2-oxo-2-(<i>p</i> -tolil)etil,3-(4-clorofenil)acrilato (11b).	160
Figura 104 –	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto (<i>E</i>)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11c).	161

Figura 105 –	Espectro de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11c).	161
Figura 106 –	Espectro de ^{13}C DEPT 135 (101 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11c).	162
Figura 107 –	Espectro de infravermelho ATR do composto (<i>E</i>)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11c).	162
Figura 108 –	Espectro de massas de alta resolução do composto (<i>E</i>)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11c).	163
Figura 109 –	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-(4-clorofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11d).	163
Figura 110 –	Espectro de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-(4-clorofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11d).	164
Figura 111 –	Espectro de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-(4-clorofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11d).	164
Figura 112 –	Espectro de infravermelho ATR do composto (<i>E</i>)-2-(4-clorofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11d).	165
Figura 113 –	Espectro de massas de alta resolução do composto (<i>E</i>)-2-(4-clorofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11d).	165
Figura 114 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto (<i>E</i>)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11e).	166
Figura 115 –	Espectro de ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto (<i>E</i>)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11e).	166
Figura 116 –	Espectro de ^{13}C DEPT 135 (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto (<i>E</i>)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11e).	167
Figura 117 –	Espectro de infravermelho ATR do composto (<i>E</i>)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11e).	167
Figura 118 –	Espectro de massas de alta resolução do composto (<i>E</i>)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11e).	168
Figura 119 –	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11f).	168
Figura 120 –	Espectro de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11f).	169
Figura 121 –	Espectro de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11f).	169

Figura 122 –	Espectro de infravermelho ATR do composto (<i>E</i>)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11f).	170
Figura 123 –	Espectro de massas de alta resolução do composto (<i>E</i>)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11f).	170
Figura 124 –	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto (<i>E</i>)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11g).	171
Figura 125 –	Espectro de ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) do composto (<i>E</i>)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11g).	171
Figura 126 –	Espectro de ¹³ C DEPT 135 (101 MHz, CDCl ₃) do composto (<i>E</i>)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11g).	172
Figura 127 –	Espectro de infravermelho ATR do composto (<i>E</i>)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11g).	172
Figura 128 –	Espectro de massas de alta resolução do composto (<i>E</i>)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11g).	173
Figura 129 –	Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -fenilacetamida (13a).	173
Figura 130 –	Espectro de RMN ¹³ C (126 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -fenilacetamida (13a).	174
Figura 131 –	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(2-metilfenil)acetamida (13b).	174
Figura 132 –	Espectro de RMN ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(2-metilfenil)acetamida (13b).	175
Figura 133 –	Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(4-metilfenil)acetamida (13c).	175
Figura 134 –	Espectro de RMN ¹³ C (126 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(4-metilfenil)acetamida (13c).	176
Figura 135 –	Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(4-etilfenil)acetamida (13d).	176
Figura 136 –	Espectro de RMN ¹³ C (126 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(4-etilfenil)acetamida (13d).	177
Figura 137 –	Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(4-isopropilfenil)acetamida (13e).	177
Figura 138 –	Espectro de RMN ¹³ C (126 MHz, CDCl ₃) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(4-isopropilfenil)acetamida (13e).	178

Figura 139 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(4-butilfenil)acetamida (13f).....	178
Figura 140 –	Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(4-butilfenil)acetamida (13f).....	179
Figura 141 –	Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(4-metóxifenil)acetamida (13g).	179
Figura 142 –	Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(4-metóxifenil)acetamida (13g).	180
Figura 143 –	Espectro de RMN ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(4-clorofenil)acetamida (13h).....	180
Figura 144 –	Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(4-clorofenil)acetamida (13h).....	181
Figura 145 -	Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(4-bromofenil)acetamida (13i).....	181
Figura 146 –	Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(4-bromofenil)acetamida (13i).....	182
Figura 147 –	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(4-nitrofenil)acetamida (13j).	182
Figura 148 –	Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(4-nitrofenil)acetamida (13j).	183
Figura 149 –	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(4-flúor-3-nitrofenil)acetamida (13k).	183
Figura 150 –	Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(4-flúor-3-nitrofenil)acetamida (13k).	184
Figura 151 –	Espectro de RMN ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(4-cloro-3-nitrofenil)acetamida (13l).	184
Figura 152 –	Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 2-Cloro- <i>N</i> -(4-cloro-3-nitrofenil)acetamida (13l).	185
Figura 153 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-fenilamino-2-oxoetil (14a).....	185
Figura 154 –	Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-fenilamino-2-oxoetil (14a).....	186
Figura 155 –	Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato de 2-fenilamino-2-oxoetil (14a).	186

Figura 156 –	Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato de 2-fenilamino-2-oxoetil (14a).....	187
Figura 157 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-(o-Toluidino)-2-oxoetil (14b).....	187
Figura 158 –	Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-(o-Toluidino)-2-oxoetil (14b).	188
Figura 159 –	Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato de 2-(o-Toluidino)-2-oxoetil (14b).....	188
Figura 160 –	Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato de 2-(o-Toluidino)-2-oxoetil (14b).....	189
Figura 161 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-oxo-2-(p-tolilamino)etil (14c).	189
Figura 162 –	Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-oxo-2-(p-tolilamino)etil (14c).	190
Figura 163 –	Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato de 2-oxo-2-(p-tolilamino)etil (14c).	190
Figura 164 –	Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato de 2-oxo-2-(p-tolilamino)etil (14c).	191
Figura 165 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-((4-etilfenil)amino)-2-oxoetil (14d).....	191
Figura 166 –	Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-((4-etilfenil)amino)-2-oxoetil (14d).....	192
Figura 167 –	Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato de 2-((4-etilfenil)amino)-2-oxoetil (14d).....	192
Figura 168 –	Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato de 2-((4-etilfenil)amino)-2-oxoetil (14d).....	193
Figura 169 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-((4-isopropilfenil)amino)-2-oxoetil (14e).	193
Figura 170 –	Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-((4-isopropilfenil)amino)-2-oxoetil (14e).	194
Figura 171 –	Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato 2-((4-isopropilfenil)amino)-2-oxoetil (14e).	194
Figura 172 –	Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato 2-((4-isopropilfenil)amino)-2-oxoetil (14e).	195

Figura 173 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-((4-butilfenil)amino)-2-oxoetil (14f).	195
Figura 174 –	Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-((4-butilfenil)amino)-2-oxoetil (14f).	196
Figura 175 –	Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato 2-((4-butilfenil)amino)-2-oxoetil (14f).	196
Figura 176 –	Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato 2-((4-butilfenil)amino)-2-oxoetil (14f).	197
Figura 177 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-((4-metoxifenil)amino)-2-oxoetil (14g).	197
Figura 178 –	Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-((4-metoxifenil)amino)-2-oxoetil (14g).	198
Figura 179 –	Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato 2-((4-metoxifenil)amino)-2-oxoetil (14g).	198
Figura 180 –	Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato 2-((4-metoxifenil)amino)-2-oxoetil (14g).	199
Figura 181 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-((4-clorofenil)amino)-2-oxoetil (14h).	199
Figura 182 –	Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-((4-clorofenil)amino)-2-oxoetil (14h) na região de 8,0 – 6,5 ppm.	200
Figura 183 –	Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-((4-clorofenil)amino)-2-oxoetil (14h).	200
Figura 184 –	Espectro de infravermelho ATR do do composto Cinamato 2-((4-clorofenil)amino)-2-oxoetil (14h).	200
Figura 185 –	Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato 2-((4-clorofenil)amino)-2-oxoetil (14h).	201
Figura 186 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetil (14i).	202
Figura 187 –	Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetil (14i).	202
Figura 188 –	Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato de 2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetil (14i).	203
Figura 189 –	Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato de 2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetil (14i).	203

Figura 190 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-((4-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (14j).	204
Figura 191 –	Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-((4-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (14j).	204
Figura 192 –	Espectro de infravermelho ATR do do composto Cinamato de 2-((4-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (14j).	205
Figura 193 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-((4-fluor-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (14k).	205
Figura 194 –	Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-((4-fluor-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (14k).	206
Figura 195 –	Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato de 2-((4-fluor-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (14k).	206
Figura 196 –	Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato de 2-((4-fluor-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (14k)	207
Figura 197 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-((4-cloro-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (14l).	207
Figura 198 –	Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-((4-cloro-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (14l).	208
Figura 199 –	Espectro de infravermelho ATR do do composto Cinamato de 2-((4-cloro-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (14l).	208

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Rendimentos e pontos de fusão das α -bromoacetofenonas substituídas	47
Tabela 2 –	Rendimentos e pontos de fusão das <i>N</i> -aril-2-cloroacetamidas.....	50
Tabela 3 –	Rendimentos e estado físico dos compostos finais cetoésteres 9–11 (a–g) ..	53
Tabela 4 -	Dados dos espectros tipo MALDI para os compostos 9–10 (a–g)	58
Tabela 5 –	Rendimentos e estado físico dos compostos amidoésteres finais 14a–l	60
Tabela 6 -	Dados dos espectros tipo MALDI para os compostos 14a–l	63
Tabela 7 –	Propriedades físico-químicas e predição ADMET dos compostos 9–11 (a–g)	64
Tabela 8 –	Propriedades físico-químicas e predição ADMET para os compostos 14a–l	66
Tabela 9 –	Valores de CIM para os compostos 9–11 (a–g)	67
Tabela 10 –	Valores de CIM para os compostos 14a–l	68
Tabela 11 –	Informações sobre as estruturas cristalinas das enzimas e os valores do RMSD para as poses obtidas por redocking.	72
Tabela 12 –	MolDock scores (kcal.mol ⁻¹) para as enzimas estudadas.....	73
Tabela 13 –	Valores de CL ₅₀ (µg.mL ⁻¹) encontrado para os compostos 14a, 14c, 14f e 14h–i sobre larvas de <i>A. salina</i>	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Alif. –	Alifático
APT –	Teste de Próton Acoplado
Ar –	Aromático
ATR –	Refletância Total Atenuada
BuT –	Butila
CCD –	Cromatografia em Camada Delgada
δ –	Deslocamento químico
d –	Dupleto
dd –	Duplo dupleto
dt –	Dupleto de tripleto
Et –	Etila
<i>i</i> -Pr –	Isopropila
IV –	Espectroscopia na Região do Infravermelho
<i>J</i> –	Constante de Acoplamento
m –	Multiplete
P.F. –	Ponto de Fusão
ppm –	Partes por milhão
q –	Quarteto
REA –	Relação Estrutura Atividade
s –	Simpleto
SN –	Substituição Nucleofílica
t –	Triplete

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	25
2	REFERENCIAL TEÓRICO	28
2.1	ÁCIDO CINÂMICO E SEUS DERIVADOS: ESTRUTURA QUÍMICA E POTENCIAL FARMACOLÓGICO	28
2.2	ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE DERIVADOS DO ÁCIDO CINÂMICO	30
2.2.1	Derivados cinâmicos com atividades antibacteriana e antifúngica.....	30
2.3	α -BROMOACETOFENONAS: IMPORTÂNCIA SINTÉTICA	34
2.4	N-ARIL-2-CLOROACETAMIDAS: SÍNTESE E ATIVIDADE FARMACOLÓGICA	37
3	OBJETIVOS	41
3.1	OBJETIVO GERAL	41
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
4	PLANEJAMENTO ESTRUTURAL	42
4.1	CETOÉSTERES CINÂMICOS.....	42
4.2	AMIDOÉSTERES CINÂMICOS	44
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	46
5.1	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS CINAMATOS DE POTÁSSIO, α -BROMOACETOFENONAS E N-ARIL-2-CLOROACETAMIDAS.....	46
5.1.1	Síntese e caracterização dos Cinamatos de potássio.....	46
5.1.2	Síntese e caracterização das α-Bromoacetofenonas.....	46
5.1.3	Síntese e caracterização das N-aril-2-cloroacetamidas	49
5.2	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS CETOÉSTERES CINÂMICOS	52
5.2.1	Síntese e caracterização dos Cetoésteres cinâmicos 9–11 (a–g)	53
5.2.1.1	<i>Análise dos espectros de infravermelhos dos derivados 9–11 (a–g).....</i>	<i>57</i>
5.2.1.2	<i>Interpretação dos dados dos espectros de massas dos compostos 9–11 (a–g)</i>	<i>58</i>
5.3	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS AMIDOÉSTERES CINÂMICOS.....	59
5.3.1	Síntese e caracterização dos Amidoésteres cinâmicos 14a–l.....	59
5.3.1.1	<i>Análise dos espectros de infravermelhos dos amidoésteres cinâmicos 14a–l.....</i>	<i>62</i>
5.3.1.2	<i>Interpretação dos dados dos espectros de massas dos compostos 14a–l</i>	<i>63</i>
5.4	ESTUDO <i>IN SILICO</i> VIA TESTE ADMET.....	63

5.4.1	Estudo <i>in silico</i> dos cetoésteres cinâmicos 9–11 (a–g).....	63
5.4.2	Estudo <i>in silico</i> dos Amidoésteres cinâmicos 14a–l.....	65
5.5	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA (<i>IN VITRO</i>)	67
5.5.1	Avaliação da atividade antimicrobiana (<i>in vitro</i>) dos cetoésteres cinâmicos 9–11 (a–g)	67
5.5.2	Avaliação da atividade antimicrobiana (<i>in vitro</i>) dos amidoésteres cinâmicos 14a–l	68
5.6	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUBERCULOSE (<i>IN VITRO</i>).....	69
5.6.1	Avaliação da atividade antituberculose (<i>in vitro</i>) dos cetoésteres cinâmicos 9–11 (a–g)	69
5.6.2	Avaliação da atividade antituberculose (<i>in vitro</i>) dos Amidoésteres cinâmicos 14a–l	70
5.7	ESTUDO DE DOCKING MOLECULAR.....	71
5.8	AVALIAÇÃO DE TOXICIDADE SOBRE <i>Artemia salina</i>	74
6	METODOLOGIA.....	76
6.1	MATERIAIS E EQUIPAMENTOS	76
6.2	PROCEDIMENTO DE SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS E COMPOSTOS FINAIS	76
6.2.1	Metodologia geral para obtenção dos sais cinamatos de potássio.....	76
6.2.2	Metodologia geral para obtenção das α -bromoacetofenonas.....	76
6.2.3	Metodologia geral para obtenção das N–aril–2–cloroacetamida	79
6.2.4	Metodologia geral para obtenção dos cetoésteres cinâmicos.....	82
6.2.5	Metodologia geral para obtenção dos amidoésteres cinâmicos	92
6.3	ESTUDO <i>IN SILICO</i> VIA TESTE ADMET.....	98
6.4	AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE ANTIMICROBIANA (<i>IN VITRO</i>).....	98
6.5	AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE ANTITUBERCULOSE (<i>IN VITRO</i>).....	99
6.6	ESTUDO DE DOCKING MOLECULAR.....	100
6.7	AVALIAÇÃO DE TOXICIDADE SOBRE <i>ARTEMIA SALINA</i>	101
7	CONCLUSÃO	103
8	PERSPECTIVAS.....	105
	REFERÊNCIAS.....	107
	APÊNDICE A.....	118
	APÊNDICE B – Artigo referente à tese.....	209

1 INTRODUÇÃO

A resistência de microrganismos frente a múltiplos medicamentos comercialmente disponíveis é uma das maiores ameaças à saúde pública global na atualidade. Esse fenômeno compromete a eficácia de tratamentos essenciais, levando a um aumento significativo nas taxas de mortalidade associadas a infecções que, até então, poderiam ser controladas (Jansen *et al.*, 2021; Paneri; Sevita, 2023). A resistência progressiva a medicamentos, especialmente em contextos hospitalares onde a proliferação dessas bactérias é mais acentuada, agrava o cenário de vulnerabilidade (Grewal *et al.*, 2024).

Fatores como o uso indiscriminado de antibióticos (Estany–Gestal; Salgado–Barreira; Vazquez–Lago, 2024) e a automedicação em países sem a devida regulamentação desses fármacos (Hackman *et al.*, 2024) têm acelerado o surgimento de cepas resistentes. Consequentemente, o controle de infecções que outrora eram consideradas simples, como infecções urinárias ou pneumonias, torna-se cada vez mais complexo, exigindo o desenvolvimento de novos tratamentos e uma revisão das práticas de uso de antibacterianos. Essa crise de saúde impõe não apenas um desafio clínico, mas também um ônus econômico significativo, uma vez que o tratamento de infecções resistentes requer maior tempo de internação e o uso de medicamentos mais caros e farmacologicamente complexos (Kumar *et al.*, 2024).

Entre os microrganismos mais estudados nas áreas de microbiologia e farmacologia destacam-se *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Mycobacterium tuberculosis* (Kapoor *et al.*, 2020). *E. coli*, uma bactéria Gram-negativa comumente presente no trato intestinal de humanos e animais, pode também causar infecções urinárias, meningite e outras doenças (Galindo–Méndez, 2020). *S. aureus*, por outro lado, é uma bactéria Gram-positiva frequentemente encontrada na pele e no trato respiratório humano, sendo capaz de causar infecções cutâneas, pneumonia, endocardite, entre outras patologias (Guo *et al.*, 2020). *M. tuberculosis*, conhecida por sua parede celular complexa e rica em lipídios, é notoriamente resistente a muitos antibióticos, o que dificulta sua eliminação pelo sistema imunológico (Goossens; Sampson; Van Rie, 2020). Além disso, essa bactéria tem a capacidade de formar biofilmes, o que amplifica sua resistência a antimicrobianos e torna o tratamento da tuberculose ainda mais desafiador (Chakraborty *et al.*, 2021; Sharma *et al.*, 2023). Esses microrganismos são particularmente preocupantes, devido à sua habilidade em desenvolver resistência aos antibióticos, tornando o tratamento das infecções mais difícil.

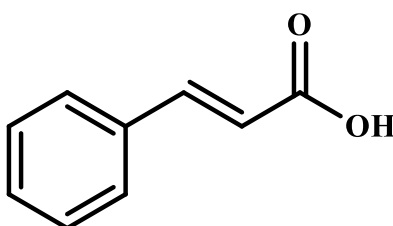
Além das espécies de bactérias supracitadas, outros gêneros e espécies de fungos e

bactérias, como a *Candida albicans* e a *Pseudomonas aeruginosa*, também são notórias por sua capacidade de desenvolver resistência aos tratamentos farmacológicos disponíveis. *C. albicans* é um fungo oportunista, responsável por infecções sistêmicas e mucocutâneas, especialmente em pacientes imunossuprimidos (Lopes, 2022). *P. aeruginosa*, uma bactéria Gram-negativa frequentemente encontrada em ambientes hospitalares, é conhecida por sua resistência intrínseca devido à sua estrutura de membrana celular, que impede a entrada de muitos antibióticos. Além disso, sua resistência adquirida surge principalmente através de mutações adaptativas. Isso torna o tratamento de infecções respiratórias, urinárias e sistêmicas altamente desafiador, uma vez que a bactéria pode formar biofilmes e apresentar resistência a múltiplas classes de antimicrobianos, complicando o manejo clínico (Pang *et al.*, 2019).

A partir disso, fica claro que há uma necessidade urgente de desenvolver terapias mais eficazes, capazes de tratar essas infecções de maneira mais rápida, com menor toxicidade a espécie humana e maior precisão contra patógenos resistentes. Esses novos tratamentos devem não apenas superar as defesas dos microrganismos, mas também reduzir os efeitos colaterais para o paciente, melhorando os resultados clínicos e combatendo de forma eficiente as infecções causadas por cepas resistentes.

Compostos como o ácido cinâmico (Figura 1) e seus derivados têm se mostrado promissores para o desenvolvimento de novos fármacos, devido a seu amplo espectro de atividades biológicas (Pan *et al.*, 2022). O ácido cinâmico pode ser obtido tanto por vias sintéticas quanto de fontes naturais, podendo ser encontradas em plantas como *Cinnamomum cassia* e *Panax ginseng* (Rodrigues *et al.*, 2019; Kumar; Parle, 2019; Chandra *et al.*, 2019). E por via sintética apresenta versatilidade química, permitindo modificações estruturais que podem potencializar suas atividades farmacológicas (Malheiro *et al.*, 2019). Diversas atividades farmacológicas têm sido relatadas na literatura para os derivados do ácido cinâmico, incluindo ações antioxidante (Spagnol *et al.*, 2019), antiplasmodial (Perković *et al.*, 2020; Lopes *et al.*, 2020), antituberculose (Upare *et al.*, 2019), antitumoral (Pellerito *et al.*, 2020) e antimicrobiana (Ahrabi; Ahrabi; Souldozi, 2021; Morais *et al.*, 2023).

Figura 1 – Estrutura do ácido cinâmico.



Nesse sentido, a inclusão de grupos carbonílicos, como as α -bromoacetofenonas, bem como de *N*-aril-2-cloroacetamidas, pode ampliar o espectro de ação antimicrobiana quando em junção com o núcleo cinâmico, visto que combinações químicas e modificações estruturais de diferentes compostos com ação farmacológica podem potencializar a ação dos mesmos quando em comparação aos núcleos isolados (Naewal; Kumar; Verma, 2021). Essas modificações estruturais possibilitam a síntese de novos derivados com maior potencial de inibição de microrganismos, além de conferir propriedades que podem melhorar a penetração celular e a interação com alvos moleculares críticos em bactérias e fungos resistentes (Khare *et al.*, 2021). Além disso, essas modificações podem reduzir a toxicidade dos compostos na espécie humana, um aspecto crucial para a viabilidade de novos tratamentos (Di; Kernes, 2015; Prajapat, 2018).

No estudo desenvolvido nesta tese, visando investigar o efeito dessas modificações, foram sintetizados 21 (vinte e um) cetoésteres cinâmicos e 12 (doze) amidoésteres cinâmicos, a partir da reação de alquilação entre cinamatos de potássio com α -bromoacetofenonas e *N*-aril-2-cloroacetamidas. As modificações estruturais foram avaliadas para identificar sua correlação com a atividade farmacológica dos compostos, analisando como essas alterações influenciam a eficácia, seletividade e potência farmacológica, e fornecendo *insights* para o desenvolvimento de novos fármacos. Além disso, foi realizado um estudo prévio ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) *in silico*, para prever a viabilidade dos compostos como potenciais candidatos a fármacos (Kar; Roy; Leszczynski, 2022).

Para os compostos mais promissores de acordo com os testes *in vitro*, foi desenvolvido um estudo de *docking* molecular, contra proteínas características dos microrganismos testados, visando compreender o mecanismo de ação das moléculas-alvo, bem como foi avaliada a toxicidade desses compostos sobre larvas de *Artemia salina*, um modelo amplamente utilizado em estudos preliminares de toxicidade, devido à sua sensibilidade a substâncias químicas e sua facilidade de cultivo (Ntungwe *et al.*, 2020; Albarano *et al.*, 2022; Salay *et al.*, 2024).

Com esse estudo, espera-se contribuir para o desenvolvimento de novas terapias antimicrobianas, que possam combater de forma mais eficaz microrganismos resistentes, reduzindo o tempo de tratamento e os efeitos adversos dos medicamentos atualmente disponíveis.

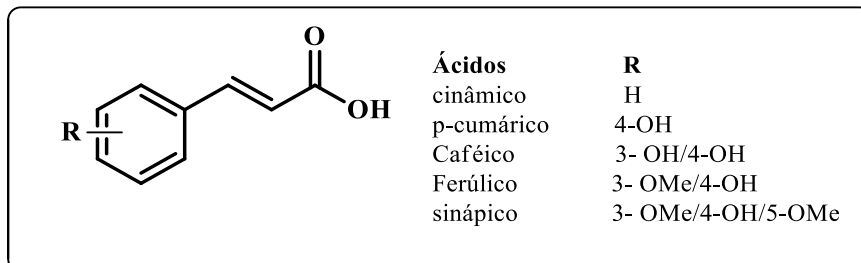
2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ÁCIDO CINÂMICO E SEUS DERIVADOS: ESTRUTURA QUÍMICA E POTENCIAL FARMACOLÓGICO

A classe dos fenilpropanóides é composta por substâncias que possuem uma estrutura básica formada por uma porção aromática (C6) e uma porção alifática (C3). Esses compostos são comuns em diversas espécies do reino vegetal, frequentemente na forma oxidada, podendo apresentar grupos hidroxílicos e/ou alcoxílicos em sua cadeia alifática ou no anel aromático (Petersen *et al.*, 2018). Como componentes bioativos, os fenilpropanóides são encontrados em vários extratos vegetais, como os provenientes de *Cinnamomum cassia* e *Cinnamomum verum* (Singh *et al.*, 2021).

Dentro dessa classe, o (*E*)-ácido 3-fenilprop-2-enoico, mais conhecido como ácido cinâmico, destaca-se por apresentar uma ligação α, β insaturada a carbonila de um grupo ácido carboxílico na porção alifática, conforme ilustrado na Figura 2.

Figura 2 – Estrutura química do ácido cinâmico e análogos encontrados na natureza



Fonte: Adaptado de Dewick (2009)

Esse composto natural ocorre preferencialmente na forma *trans* e é biossintetizado pela via do ácido chiquímico, a principal rota metabólica das plantas verdes, responsável pela formação de aminoácidos aromáticos como a fenilalanina. Nessa via, ocorre uma catálise enzimática mediada pela *L*-fenilalanina amônia-liase (PAL), que promove a desaminação da *L*-fenilalanina, resultando na eliminação de uma molécula de amônia e na produção do ácido cinâmico. Posteriormente, esse ácido sofre transformações enzimáticas adicionais, como reações de hidroxilação e metilação, resultando na formação de compostos como ácido *p*-cumárico, ácido cafeico, ácido ferúlico e ácido sinápico (Vogt, 2010; Dewick, 2009).

Os ácidos cinâmicos e seus derivados, tanto naturais quanto sintéticos, desempenham papéis importantes na indústria em processos de produção de corantes, polímeros, cosméticos

e perfumes (Breton *et al.*, 2001; Bhatia *et al.*, 2011). No entanto, seu destaque principal reside no fato de serem considerados elementos essenciais, molécula-chave, no desenvolvimento de novos medicamentos (El-Seedi *et al.*, 2012).

A importância da estrutura cinâmica no desenvolvimento de novos compostos com potencial atividade biológica é evidente no número crescente de publicações científicas sobre o tema. A Figura 3 ilustra essa tendência, mostrando dados obtidos a partir de uma pesquisa na base de dados SciFinder utilizando o termo "*Cinnamic acid derivatives*". Na pesquisa realizada foram encontrados 21.460 envolvendo o termo "*Cinnamic acid derivatives*", dos quais 10.755 são referentes a estudos biológicos (Figura 4). Os resultados estão distribuídos em gráficos que cobrem os últimos dez anos, categorizados de acordo com o tipo de atividade biológica investigada.

Figura 3 – Número de publicações e principais atividades farmacológicas envolvendo derivados do ácido cinâmico.

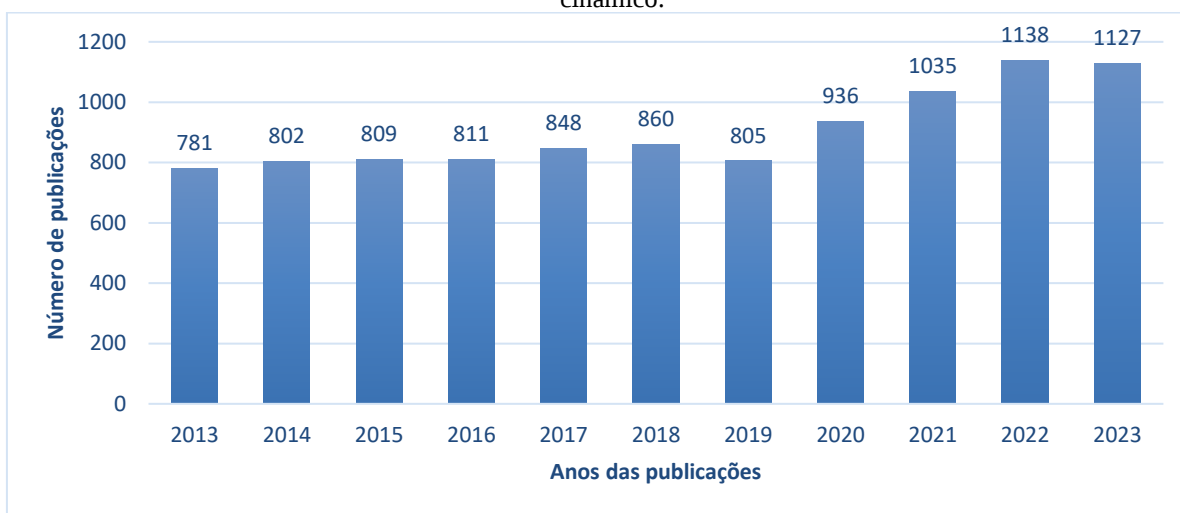
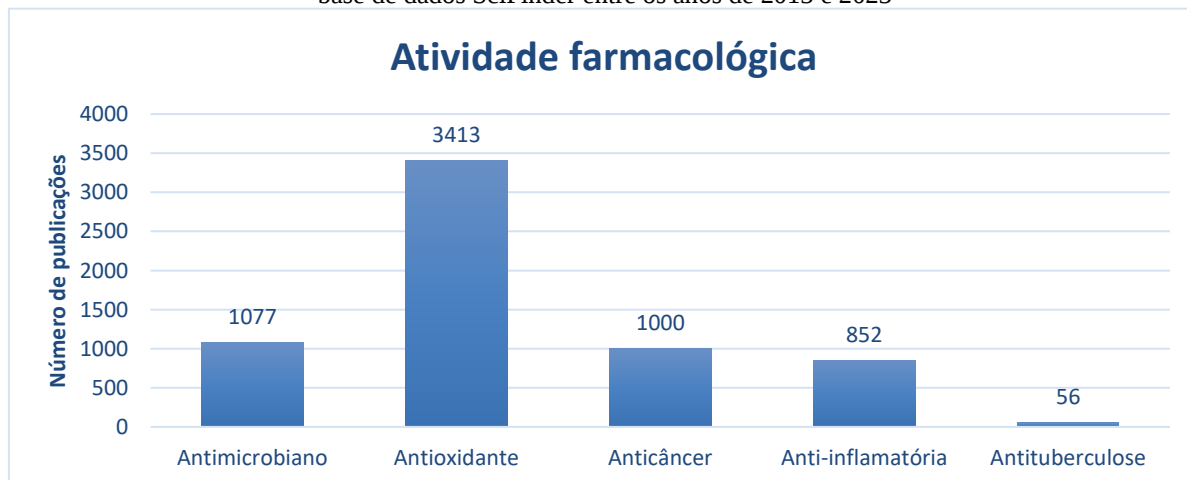


Figura 4 – Número de estudos que apresentaram atividades farmacológicas em um levantamento realizado na base de dados SciFinder entre os anos de 2013 e 2023



Diante o resultado de anterioridades na busca realizada, ficam em evidência a magnitude dos estudos realizados visando a aplicação dos derivados cinâmicos como agentes antioxidantes e antimicrobianos. Neste trabalho destaca-se o interesse crescente pelas atividades biológicas de derivados do ácido cinâmico, que têm sido objeto de estudos detalhados devido ao seu vasto potencial terapêutico.

2.2 ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE DERIVADOS DO ÁCIDO CINÂMICO

O aparecimento de cepas microbianas resistentes a medicamentos tem dificultado o tratamento de doenças causadas por esses microrganismos. Então torna-se imprescindível a descoberta e síntese de novos compostos com eficácia frente a essas cepas resistentes (Sweeney *et al.*, 2018). Dentre esses compostos destacam-se os derivados do ácido cinâmico.

Derivados do ácido cinâmico se mostram promissores em virtude de sua ampla gama de atividades antimicrobianas (atividade antifúngica, antibacteriana, antileishmania, etc) e eficácia frente a esses microrganismos. Diversos agentes derivados do ácido cinâmico tem sido evidenciados na literatura demonstrando a alta atividade dos mesmos frente a diferentes tipos de microrganismos. A seguir serão mostrados alguns estudos em que os compostos sintetizados apresentaram potencial aplicação como agentes antimicrobianos.

2.2.1 Derivados cinâmicos com atividades antibacteriana e antifúngica

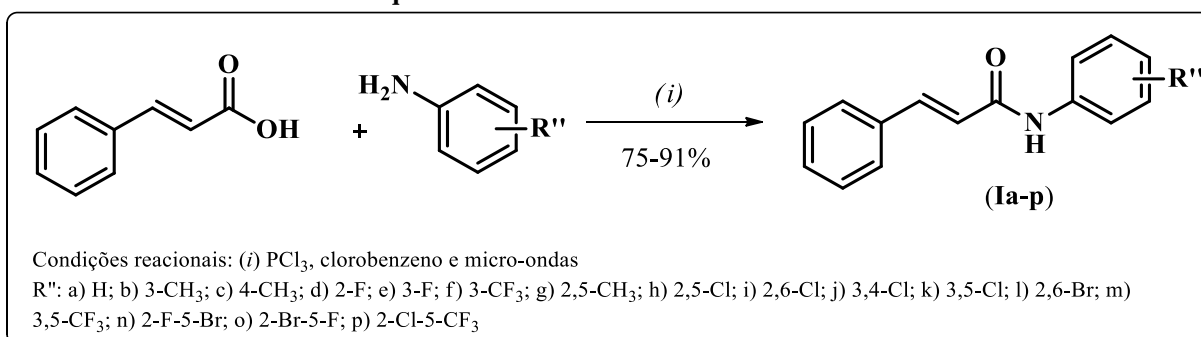
O desenvolvimento de microrganismos (bactérias e fungos, por exemplo) multirresistentes contra agentes antimicrobianos torna-se cada vez mais um problema de saúde pública. A resistência desses patógenos a drogas comumente usadas clinicamente, bem como o desenvolvimento de cepas de multirresistentes são alarmantes.

Visando solucionar ou minimisar este problema de saúde pública, inúmeras moléculas têm sido estudadas e desenvolvidas com certa prioridade para este fim, no entanto apenas um pequeno número de medicamentos realmente novos têm sido comercializados para administração sistêmica no tratamento de infecções (WHO, 2017).

O grupo carboxila do ácido cinâmico inicialmente é ativado com tricloreto de fósforo, formando o cloreto de acila. Por conseguinte, o cloreto de acila gerado reage com anilina e outras substituídas no anel na presença do clorobenzeno como solvente, via síntese assistida por micro-ondas, obtendo as amidas desejadas. Os compostos sintetizados por Pospisilova *et al.* (2018) apresentaram rendimentos com valores variando de 75 a 91%.

Pospisilova *et al.* (2018), em seu estudos, sintetizaram novas anilidas derivadas de ácido cinâmico a partir da reação do ácido cinâmico com anilinas substituídas e avaliaram seus potenciais como agentes antimicrobianos. As moléculas-alvo obtidas foram sintetizadas usando um método moderno com micro-ondas e tais moléculas foram testadas contra algumas cepas bacterianas e fúngicas. A triagem *in vitro* dos compostos sintetizados foi realizada contra *S. aureus*, três cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina, *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra, *Fusarium avenaceum* e *Bipolaris sorokiniana*. Todos os compostos estudados **I(a-p)** foram preparados de acordo com o Esquema 1.

Esquema 1 – Síntese de derivados cinâmicos.



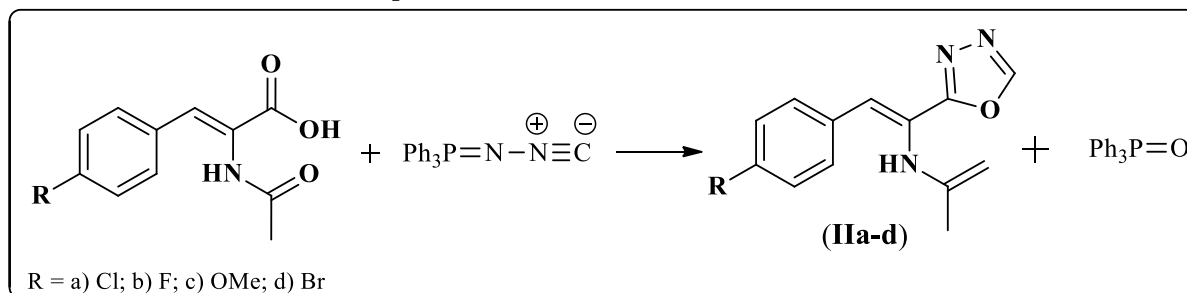
Fonte: Adaptado de Pospisilova *et al.* (2018)

Os compostos **If** e **Im** mostraram a maior atividade (CIM 27,47 e 22,27 μM , respectivamente) contra todas as quatro cepas estafilocócicas, bem como contra *M. tuberculosis*. Esses compostos também apresentaram atividade contra a formação de biofilme bacteriano, sendo capazes de aumentar o efeito de antibióticos usados clinicamente, como tetraciclina, vancomicina e ciprofloxacina. O efeito antibacteriano dependente da concentração levou à morte de > 99% das bactérias. Já os compostos **Ib** e **Ie** apresentaram as melhores atividade frente ao fungo *B. serokiniana*, apresentaram concentração inibitória mínima de 16,58 e 33,71 μM , respectivamente.

Ahrabi *et al.* (2021), por sua vez, desenvolveram uma nova série de compostos 1,3,4-oxadiazóis contendo derivados do ácido cinâmico, os produtos finais foram obtidos por meio de uma reação de Wittig intramolecular. Os compostos sintetizados foram testados frente os seguintes microrganismos: Bactérias Gram-negativas – *E. coli* (PTCC 1276), *Proteus mirabilis* (PTCC1793), *Salmonella typhi* (PTCC1609), e *P. aeruginosa* (PTCC1310); Gram-positivas – *Staphylococcus epidermidis* (PTCC1435), *S. aureus subsp. aureus* (PTCC1917), *Streptococcus mutans* (PTCC1683) e *Streptococcus pseudopneumoniae* (PTCC1662); Fungos – *C. albicans* (PTCC5027) e *Aspergillus flavus* (PTCC5018). Os compostos **II(a-d)** foram sintetizados pelos

autores e segue apresentado no Esquema 2.

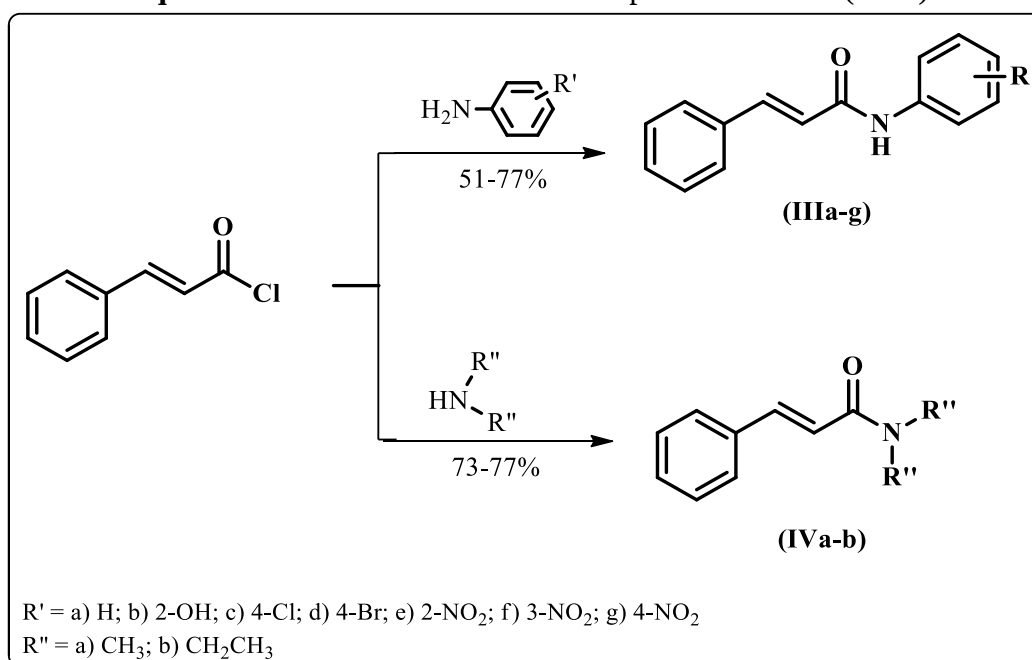
Esquema 2 – Síntese de derivados cinâmicos.



Fonte: Adaptado de Ahrabi *et al.* (2021).

Segundo Ahrabi *et al.* (2021), todos os compostos sintetizados apresentaram atividade frente aos microrganismos testados, no entanto os autores apontaram o composto (**IIc**) como o melhor da série de compostos obtidos, fazendo referência a fração substituinte do grupo metoxila como possível responsável por esta melhor eficiência frente aos microrganismos. Avaliando-se os demais compostos testados, os quais possuem halogênios como substituintes ligados a fração fenil, é possível constatar através dos resultados que o halogênio que apresenta melhor atividade frente à maioria das bactérias e fungos testados é o substituinte contendo o flúor.

Nimse *et al.* (2015) visando desenvolver substâncias com potencial antimicrobiano, sintetizaram nove compostos derivados de Cinamanilida. Os compostos sintetizados foram testados frente a 21 cepas bacterianas que compreendem bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Os compostos **III(a-g)** e **IV(a-b)** (Esquema 3) foram sintetizados realizando pequena modificação no procedimento usualmente adotado para obtenção de vários derivados de ácido cinâmico (Sánchez-Moreno, 2002; Wang *et al.*, 1997).

Esquema 3 – Síntese de Cinamanilidas por Nimse *et al.* (2015).

Os compostos **III(a-g)** e **IV(a-b)** foram preparados a partir da reação entre anilinas substituídas ou aminas alifáticas com cloreto de cinamoila na presença de K_2CO_3 e tetrahydrofurano. Para a síntese dos compostos **III(e-g)**, foi realizada a reação de anilina com o cloreto de cinamoil na presença de éter dietílico. Os produtos obtidos apresentaram rendimentos entre 50,76 e 76,85%. Nimse *et al.* (2015) fizeram algumas observações importantes acerca do seu trabalho. Eles observaram que os substitutos no nitrogênio amido dos derivados cinamamida **III(a-g)** e **IV(a-b)** são fundamentais no que diz respeito a suas atividades antimicrobianas. Os derivativos **III(a-g)** e **IV(a-b)** foram obtidos a partir de aminas primárias (derivados de anilina) e aminas secundárias, respectivamente.

Além disso os autores observaram que o composto **IIIb**, que contém o substituinte *o*-hidroxifenila no nitrogênio da amida, mostrou um aumento significativo na atividade antimicrobiana em comparação com o composto **IIIa**, que contém apenas grupo fenila. Composto **IIIc** contendo substituinte 4-clorofenil no nitrogênio da amida mostrou forte atividade em comparação com o composto **IIId**, que contém substituição 4-bromofenil no nitrogênio da amida. Entre os compostos contendo o substituinte nitrofenil no nitrogênio da amida, o composto **IIIe** contendo o substituto *m*-nitrofenil apresentou forte atividade antimicrobiana quando comparado com os compostos substituídos na posição 2-nitrofenil e 4-nitrofenil nos compostos **IIIf** e **IIIg**, respectivamente. As amidas com substituintes aromáticos apresentam atividade mais forte quando comparada com as amidas com substituintes alifáticos. O composto **IVb** que apresenta o substituinte etila que é um grupo volumoso apresenta forte

atividade em comparação com o composto **IVa** contendo grupos de metila. Nimse *et al.* (2015) concluem que os compostos **IIIa**, **IIIb** e **IVb** foram os que apresentaram maior atividade antimicrobiana contra todos os microrganismos testados com valores de pCIM variando de 2,45 a 3,68.

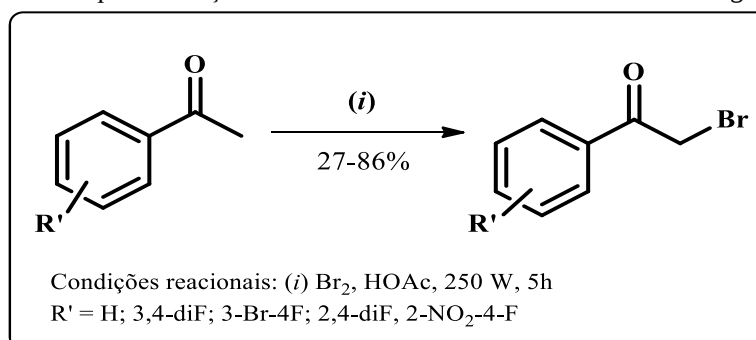
Os trabalhos analisados mostram o potencial de aplicação de derivados de ácido cinâmico frente a diferentes microrganismos. A versatilidade do núcleo cinâmico sofrer modificações na estrutura permitem que o mesmo seja usado como “bloco de construção” de novas drogas com alto potencial antimicrobiano.

2.3 α -BROMOACETOFENONAS: IMPORTÂNCIA SINTÉTICA

As α -bromoacetofenonas pertencem a uma classe de compostos amplamente utilizados como intermediários sintéticos para várias transformações na síntese orgânica e farmacêutica. Apesar de não serem relatados na literatura atividades inerentes a tais compostos especificamente, esses compostos são utilizados como intermediários-chave no desenvolvimento de diversos compostos biologicamente ativos, incluindo híbridos pirazolina-tiazol (Abeed, 2015; Masoud *et al.*, 2019), tiazóis (Naghiyev *et al.*, 2020), derivados de tetrazol (Mohamed *et al.*, 2021).

As principais formas de obtenção das α -bromoacetofenonas envolvem a reação de acetofenonas com agentes de bromação orgânicos e inorgânicos. Liu *et al.* (2014), por exemplo, submeteram acetofenonas substituídas a bromação sob condições ácidas. Um pequeno excesso de Br₂ (1,1 equivalente) foi adicionado a uma solução contendo acetofenona em ácido acético glacial, seguido de irradiação horas em um micro-ondas por 5h. A limitação do método pode ser devida a liberação do HBr na reação, isto limita substancialmente o escopo dos substratos usados, uma vez que grupos funcionais sensíveis a ácidos (por exemplo, -OH, -NH_x) podem não tolerar essas condições reacionais (Esquema 4).

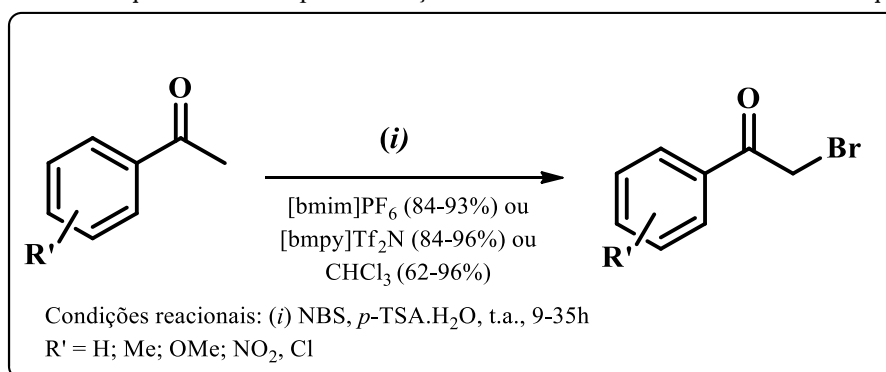
Esquema 4 – Esquema sintético para obtenção de α -bromoacetofenonas usando Br₂ como agente de bromação.



Fonte: Adaptado de Liu *et al.* (2014)

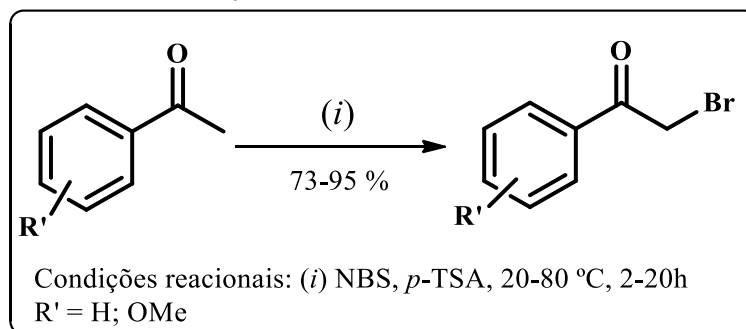
Em estudo realizado por Izumisawa (2011), foram sintetizadas algumas α -bromoacetofenonas utilizando *N*-Bromosuccinimida (NBS) e uma quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TSA) na presença de líquidos iônicos como 1-butil-3-metilimidazólio hexafluorofosfato [bmim]PF₆, *N*-butil-*N*-metilpirrolidínio bis(trifluorometanossulfonil)imidato [bm_{py}]Tf₂N e em clorofórmio à temperatura ambiente, o autor relata que os compostos foram obtidos com alto rendimento e elevada pureza. Destacam-se os resultados obtidos com [bm_{py}]Tf₂N que variaram de 84 a 96% (Esquema 5).

Esquema 5 – Esquema sintético para formação das α -bromoacetofenonas via mecanoquímica.



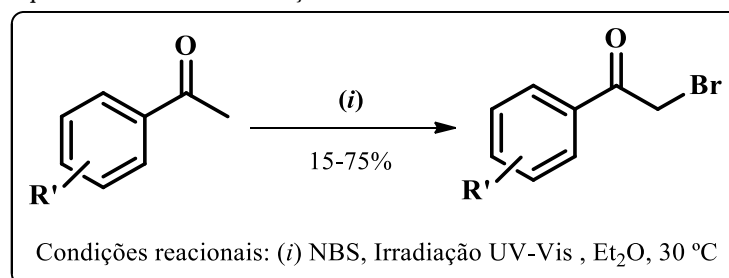
Fonte: Adaptado de Izumisawa (2011)

Pravst *et al.* (2008) utilizaram o agente de bromação NBS e uma quantidade catalítica de *p*-TSA em condições livres de solvente. A homogeneização da mistura foi realizada em cadinho de porcelana por moagem ou trituração dos compostos carbonílicos e NBS por 5 minutos, o que aumentou o rendimento dos produtos. O uso de *p*-TSA foi crucial para obter altos rendimentos, pois a presença desse ácido melhorou significativamente a eficiência do processo. Os autores descreveram este protocolo como um método sintético de ampla aplicabilidade, já que várias arilcetonas substituídas, cetonas cíclicas e 1,3-dicetonas foram eficientemente α -bromadas. Além disso, 2-acetilciclohexanona e 3-oxo-3,*N*-difenilpropionamida também puderam ser α -bromadas eficientemente por este método, mesmo na ausência de catalisador (Esquema 6).

Esquema 6 – Esquema sintético de formação das α -bromoacetofenonas usando NBS como agente de bromação.

Fonte: Adaptado de Pravst *et al.* (2008)

Arbuj, Waghmode e Ramaswamy (2007) propuseram um método fotoquímico inovador, simples, suave e altamente eficiente para a síntese de α -bromação de cetonas, utilizando NBS sob irradiação UV-vis (Esquema 7). Este método se destaca por operar em temperatura ambiente e não requerer o uso de qualquer catalisador, resultando em produtos de alto rendimento. A ausência de catalisadores não apenas simplifica o processo, mas também reduz os custos e a complexidade da purificação dos produtos finais. Além disso, a utilização de irradiação UV-vis torna o método ambientalmente mais amigável, pois dispensa o uso de reagentes químicos adicionais. Este protocolo demonstra grande potencial para aplicações em síntese orgânica, especialmente na preparação de intermediários para a produção de fármacos e outros compostos bioativos.

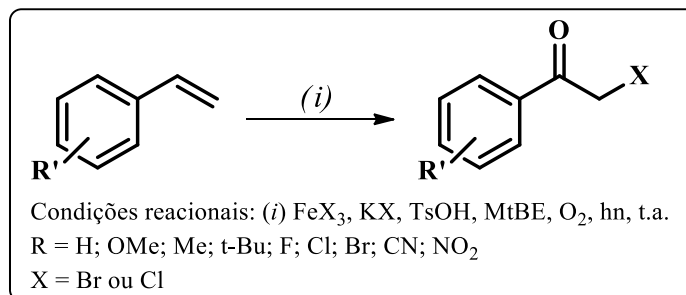
Esquema 7 – Esquema sintético de formação das α -bromoacetofenonas usando irradiação UV-Vis.

Fonte: Adaptado de Arbuj, Waghmode e Ramaswamy (2007)

Outra via interessante na obtenção das α -bromoacetofenonas é usando a oxihalogenação de alcenos. Luo *et al.* (2020) sintetizaram quatorze α -bromoacetofenonas substituídas com rendimentos que variaram de 65 a 89%. Substratos pobres em elétrons, ricos em elétrons e estericamente impedidos foram submetidos a reação e os produtos foram obtidos de forma eficiente. No entanto, o protocolo falhou na oxibromação de alcenos substituídos por 4-OH, tal falha foi atribuída ao uso de TsOH. A reação envolve um mecanismo radicalar, onde o radical Br é capturado pelo derivado de estireno. Este intermediário radical é então capturado por O₂ e FeBr₂, formando um intermediário peróxido que, após a eliminação de água, produz a

α -bromoacetofenona correspondente (Esquema 8). Neste trabalho os autores observaram que a oxi-halogenação apresenta um caráter específico do substrato, onde os rendimentos da oxicloração foram significativamente menores do que os da oxibromação.

Esquema 8 – Esquema sintético de formação das α -bromoacetofenonas usando a oxi-halogenação de alcenos.



Fonte: Adaptado por Luo *et al.* (2020)

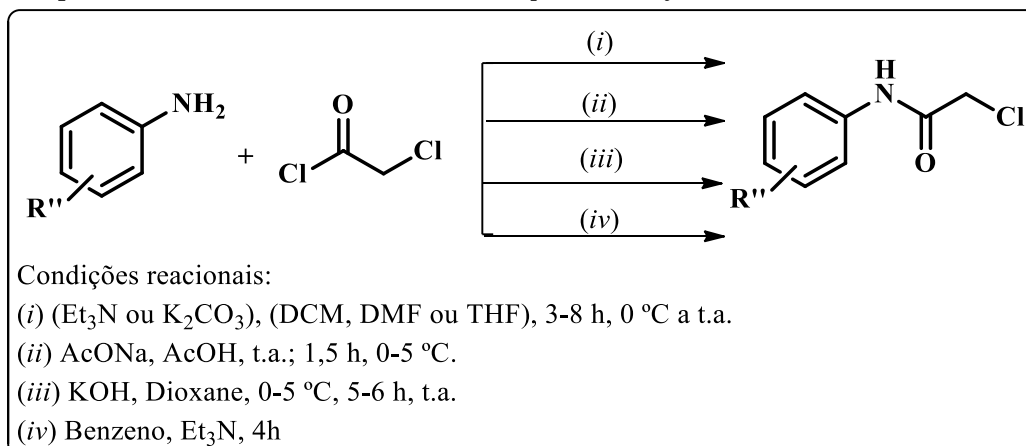
2.4 N-ARIL-2-CLOROACETAMIDAS: SÍNTESE E ATIVIDADE FARMACOLÓGICA

As *N*-aril-2-cloroacetamidas são uma importante classe de amidas que apresentam um amplo espectro de atividades biológicas, como por exemplo, antibacteriana (Oliveira *et al.*, 2020; Katke *et al.*, 2011), antifúngica (Katke *et al.*, 2011, Aschale, 2012) e antileishmania (Lavorato *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2021). Esses intermediários sintéticos já vêm sendo trabalhado por nosso grupo de pesquisa e tem sido utilizado como intermediário-chave em reações com derivados mesoiônicos (Peixoto *et al.*, 2016), derivados com selênio (Souza *et al.*, 2018) e tereftalato (Lima *et al.*, 2019). Cabe destacar os excelentes resultados antimicrobianos obtidos para os derivados com selênio (Souza *et al.*, 2018).

As *N*-aril-2-cloroacetamidas são intermediários altamente versáteis na síntese orgânica. A principal técnica para preparação desses intermediários consiste em cloroacetilar aminas arílicas e heteroarílicas utilizando cloreto de cloroacetila. A principal importância desses compostos na preparação de uma ampla variedade de substâncias orgânicas é devido à facilidade com que o átomo de cloro pode ser substituído, permitindo sua interação com diferentes nucleófilos como enxofre, oxigênio e oxigênio (Abdel-Latif *et al.*, 2019).

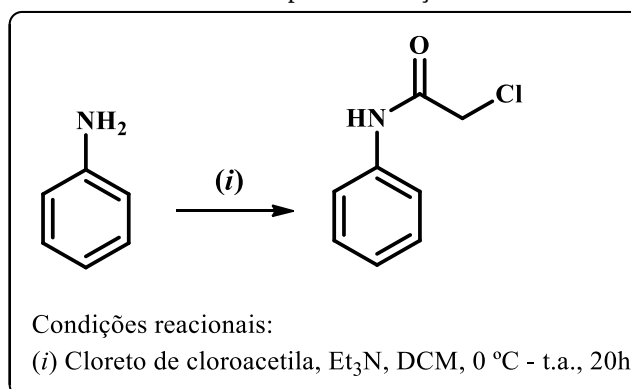
As principais rotas de sínteses para obtenção das *N*-aril-2-cloroacetamidas partindo-se da reação de cloroacetilação de anilinas substituídas com cloretos de ácido (Debnath, Ganguly, 2015; Peixoto *et al.*, 2016; Shukla, Mahyavanshi, Parmar, 2016) estão apresentadas a seguir no Esquema 9:

Esquema 9 – Possibilidades de rotas sintéticas para a obtenção de *N*-aril-2-cloroacetamidas.



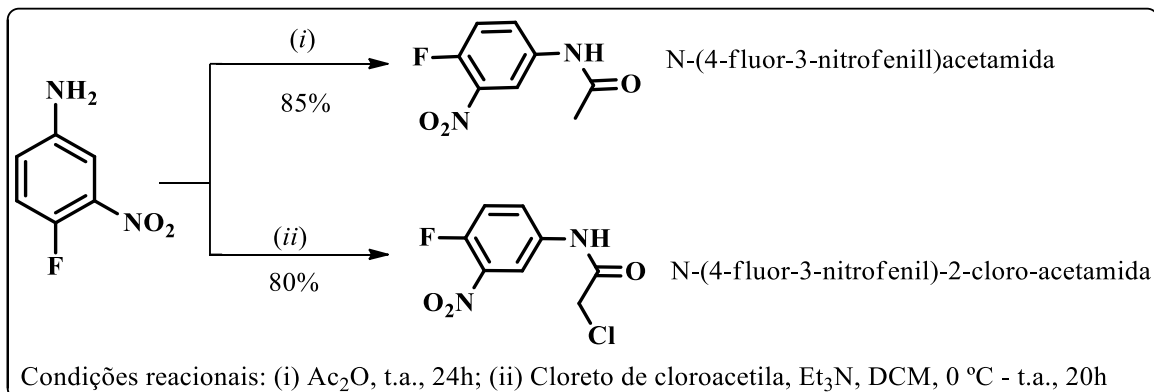
Alguns estudos mostram o potencial destes intermediários frente a cepas bacterianas e fúngicas. Diniz-Neto *et al.* (2024) avaliaram o potencial antifúngico da 2-cloro-*N*-fenilacetamida contra *Candida spp.* resistentes a fluconazol. A 2-cloro-*N*-fenilacetamida foi obtida da reação entre a anilina com o cloreto de cloroacetila na presença de trietilamina solubilizadas em DCM (Esquema 10). O produto testado inibiu todas as cepas de *C. albicans* e *C. parapsilosis*, com CIM variando de 128 a 256 µg.mL⁻¹ e CFM de 512–1.024 µg.mL⁻¹. Também inibiu até 92% da formação de biofilme e ruptura de até 87% do biofilme pré-formado.

Esquema 10 – Rota sintética utilizada para a obtenção de *N*-aril-2-cloroacetamidas.



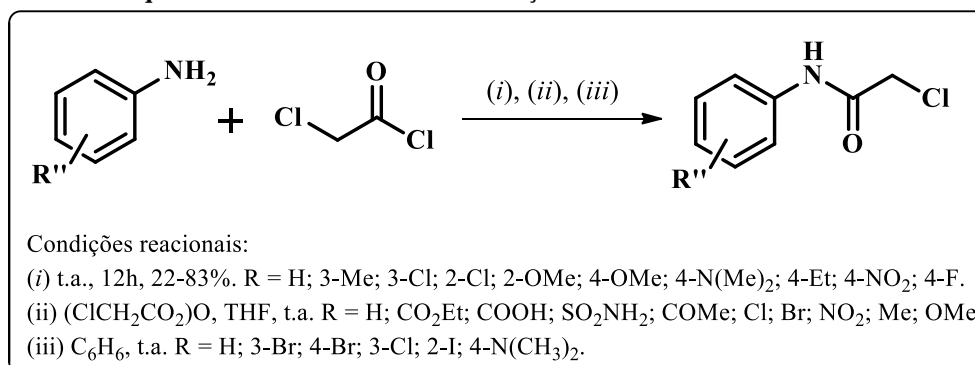
Fonte: Adaptado de Diniz-Neto et al. (2024)

Cordeiro *et al.* (2020) investigaram a atividade antibacteriana *in vitro* da 2-cloro-*N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida sobre *K. pneumoniae* e compararam se a presença do cloro tornava mais efetiva essa atividade (Esquema 11). Os resultados sugeriram que a adição do átomo de cloro tornou sua atividade antibacteriana duas vezes mais potente que a de seu análogo sem o átomo de cloro.

Esquema 11 – Rota sintética utilizada para a obtenção de *N*-aril-2-cloroacetamidas.

Fonte: Adaptado de Cordeiro *et al.* (2020)

Alguns estudos conduziram a preparação de cloreto de cloroacetila com anilinas substituídas para produzir as *N*-aril-2-cloroacetamidas (Esquema 12):

Esquema 12 – Rotas sintéticas a obtenção de *N*-aril-2-cloroacetamidas.

Um estudo conduzido por Katke, Amrutkar e Khairnar (2011) explorou o potencial antibacteriano e antifúngico de treze diferentes acetamidas utilizando a metodologia de difusão em ágar. Em sua metodologia (i), os autores submeteram o cloreto de cloroacetila a reação com anilinas substituídas para produzir as *N*-aril-2-cloroacetamidas. Os resultados mostraram que esses compostos possuem boa atividade contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, bem como fungos. Especificamente, as zonas de inibição observadas variaram entre 16 e 35 mm contra *Pseudomonas aeruginosa*, 7 e 30 mm contra *E. coli*, e 10 e 36 mm contra *S. aureus*. Apenas duas das treze substâncias testadas não demonstraram atividade antibacteriana para nenhuma das cepas avaliadas, ressaltando o excelente potencial biológico das acetamidas.

Machado *et al.* (2019) avaliaram o potencial de algumas *N*-aril-2-cloroacetamidas como potenciais agentes antifúngicos para pele. Os autores utilizaram a rota sintética usada por Lavorato *et al.* (2017), onde anilinas substituídas foram submetidas a reação com anidrido 2-

cloroacético em THF à temperatura ambiente (ii). Neste estudo os autores avaliaram a incorporação desses compostos em um sistema formados de filme visando o tratamento tópico de possíveis micoses cutâneas e superficiais. As *N*-aril-2-cloroacetamidas (R: 4-Br; 4-NO₂; 4-CO₂Et) foram os mais efetivos da série testada frente a espécies de *Candida* apresentando CIM entre 25–50 µg.mL⁻¹.

Aschale *et al.* (2012) relatou ação antifúngica das *N*-aril-2-cloroacetamidas. Na sua metodologia (iii), o cloreto de cloroacetila reagiu com amina solubilizada em benzeno, a fim de obter as *N*-aril-2-cloroacetamidas. Os compostos com R = Br e R = 4-N(CH₃)₂ apresentaram boa atividade antifúngica contra *A. Niger*, vale destacar que alguns compostos foram mais efetivos que o fármaco de referência (Bavistin).

Esses resultados destacam a relevância das *N*-aril-2-cloroacetamidas como agentes antibacterianos e antifúngicos promissores. Considerando a potencialidade individual dos núcleos no combate a fungos e bactérias, propõe-se a combinação desses núcleos com o objetivo de avaliar se há uma potencialização do efeito antimicrobiano.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O presente trabalho tem por objetivo realizar a síntese e investigar o potencial antimicrobiano de novos cetoésteres e amidoésteres cinâmicos, bem como realizar estudo da relação estrutura-atividade.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

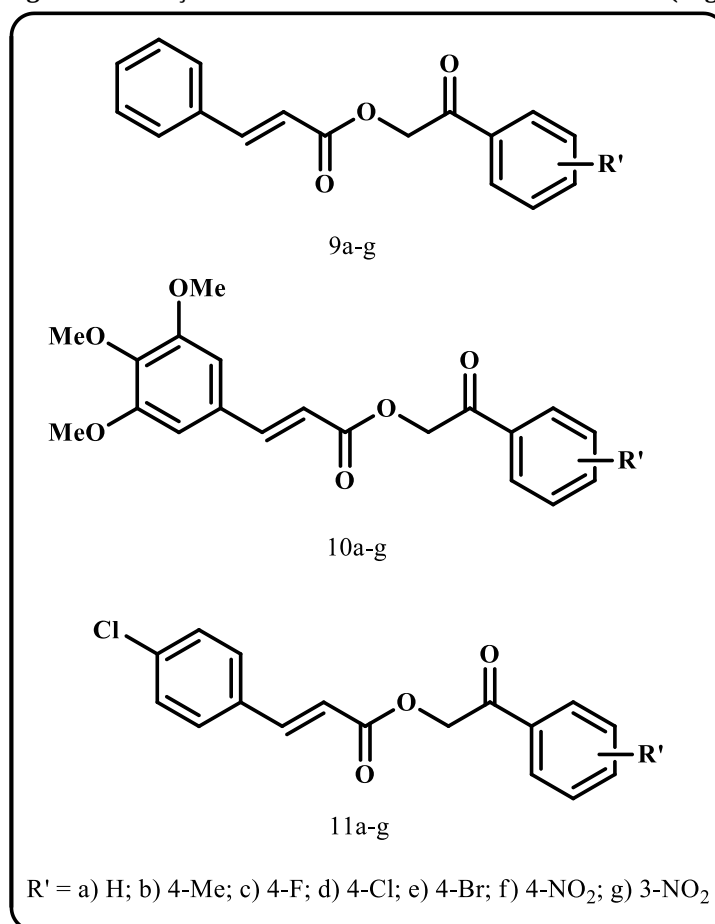
- Sintetizar cetoésteres cinâmicos através da reação de SN de cinamatos de potássio com α -bromoacetofenonas.
- Sintetizar amidoésteres derivados cinâmicos através da reação de SN de cinamato de potássio com *N*-aril-2-cloroacetamidas.
- Avaliar as potencialidades dos compostos cetoésteres e amidoésteres cinâmicos como candidatos a fármacos utilizando-se de parâmetros ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e toxicidade) *in silico*.
- Avaliar a atividade antimicrobiana dos compostos obtidos frente aos microrganismos: *E. coli*, *S. aureus*, *M. tuberculosis*, *P. aeruginosa* e *C. albicans*.
- Realizar o estudo de docking molecular em proteínas bacterianas para elucidar o mecanismo de ação antibacteriana para os compostos com maior eficácia antibacteriana.
- Analisar como as características estruturais dos cetoésteres e amidoésteres cinâmicos influenciam sua eficácia como agentes antimicrobianos.
- Avaliar a toxicidade em larvas de *Artemia salina* para os compostos mais ativos das séries sintetizadas.

4 PLANEJAMENTO ESTRUTURAL

4.1 CETOÉSTERES CINÂMICOS

Foi planejada a síntese de vinte e um cetoésteres cinâmicos, promovendo a junção dos núcleos cinâmico com as α -bromoacetofenonas (Figura 5). Os cetoésteres cinâmicos **9–11** (**a–g**), foram obtidos via da reação de substituição nucleofílica entre cinamatos de potássio com α -bromoacetofenonas.

Figura 5 – Relação estrutural dos cetoésteres cinâmicos **9–11** (**a–g**).

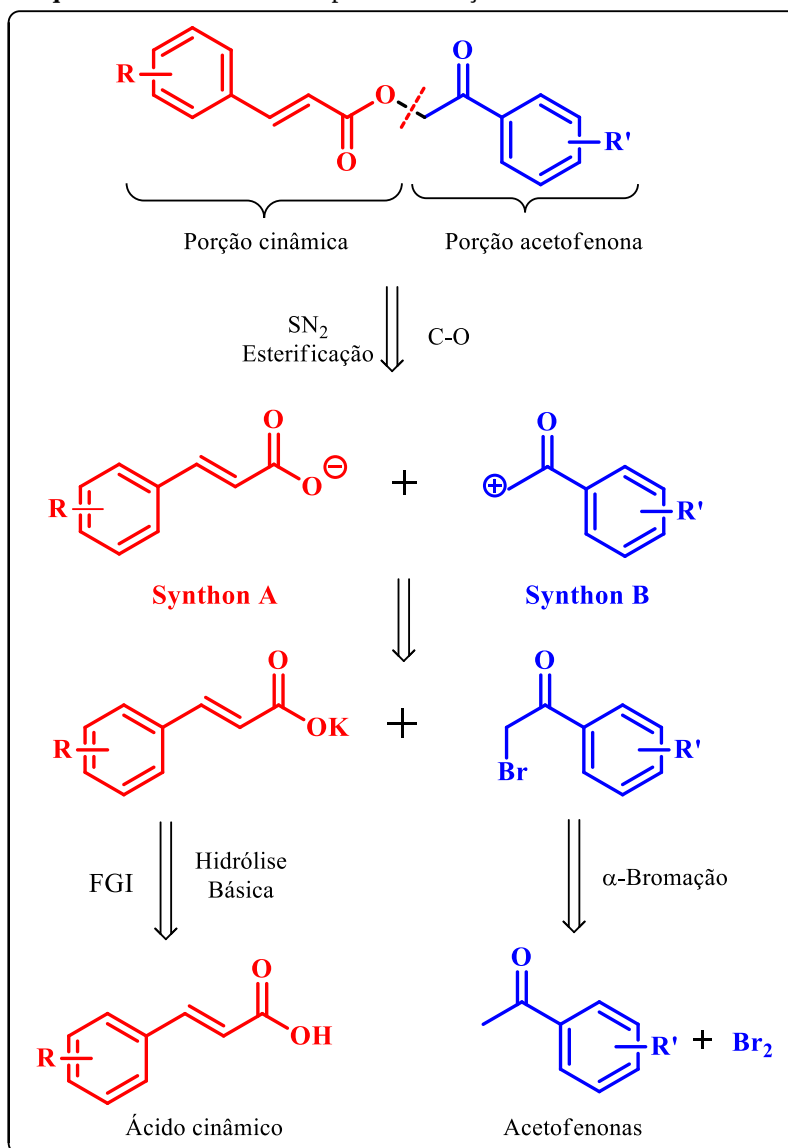


Os substituintes selecionados para compor as estruturas dos cetoésteres cinâmicos apresentam natureza eletrônicas de grupos eletrorretiradores ou eletrodoadores, permitindo avaliar as influências desses grupos em suas respectivas posições de substituição no anel e, correlacionar com a performance das atividades farmacológicas.

A análise retrossintética, proposta no Esquema 13, inicia-se com a desconexão C–O do éster da porção cinâmica, uma desconexão baseada na alquilação da posição alfa à carbonila,

entre cinamatos de potássio e as α -bromoacetofenonas. Os cinamatos de potássio advêm de uma Interconversão de grupo funcional (FGI), na qual o grupo ácido carboxílico é convertido a sal orgânico por uma reação de hidrólise básica, enquanto para as α -bromoacetofenonas, as desconexões C-Br baseiam-se nas reações de bromação de diferentes acetofenonas substituídas (Elejalde *et al.*, 2018). A reação entre os cinamatos de potássio com as α -bromoacetofenonas substituídas em DMF proporciona a formação dos cetoésteres cinâmicos **9–11 (a–g)**.

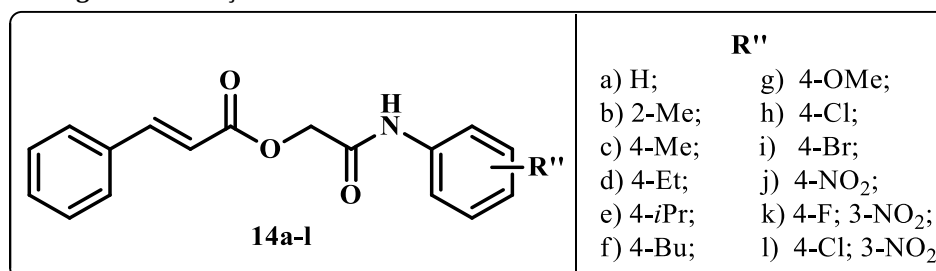
Esquema 13 – Retrossíntese para a formação dos cetoésteres cinâmicos.



4.2 AMIDOÉSTERES CINÂMICOS

Os amidoésteres cinâmicos **14a-l**, foram obtidos partindo da reação de substituição nucleofílica entre o cinamato de potássio com *N*-aril-2-cloroacetamidas. Foi proposta a síntese de doze amidoésteres cinâmicos, apresentados na Figura 6, variando grupos substituintes ligados diretamente no anel aromático da porção *N*-aril-acetamida.

Figura 6 – Relação estrutural dos derivados amidoésteres cinâmicos **14a-l**.

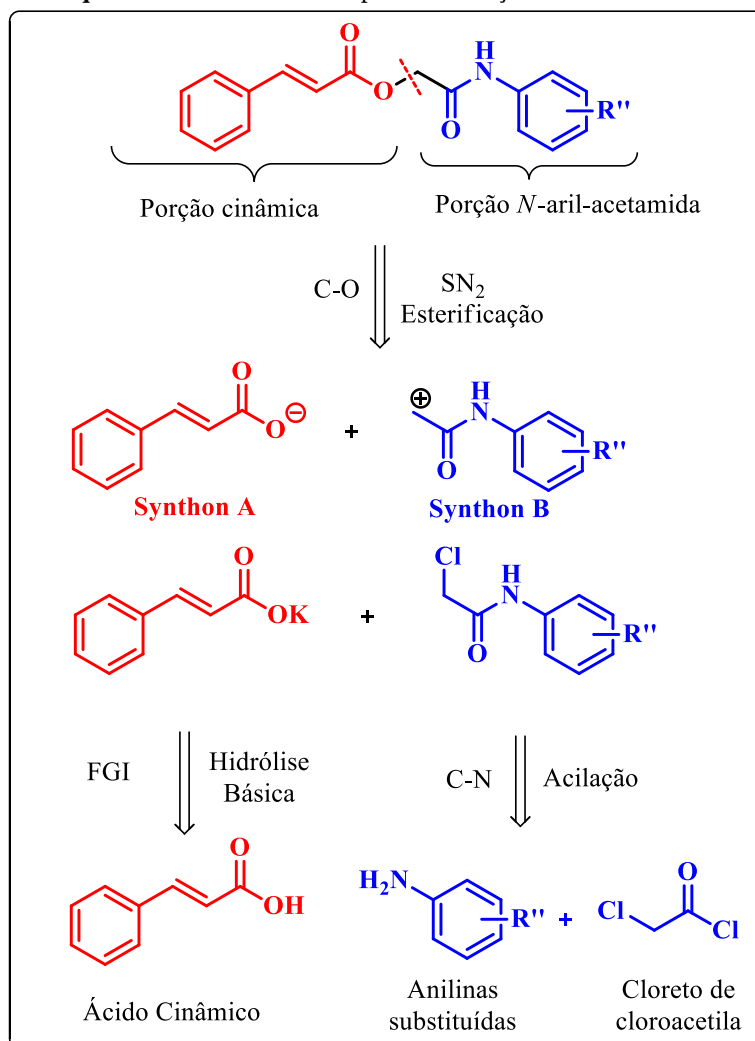


Os substituintes foram estrategicamente selecionados para compor as estruturas do anel aromático dos amidoésteres cinâmicos, pelo fato de apresentarem natureza eletrônicas de grupos eletrorretiradores ou eletrodoadores, permitindo avaliar as influências desses grupos em suas respectivas posições de substituição no anel e, correlacionar com a performance das atividades farmacológicas. Por exemplo, o substituinte nitro (em **14j-l**) tem alto efeito retirador de elétrons, por ressonância e por efeito indutivo, o substituinte metóxi (em **14g**) possui característica doadora de elétrons por ressonância, efeito que se sobrepõe ao efeito retirador de elétrons por efeito indutivo, o substituinte flúor (em **14k**) possui efeito intermediário eletrorretirador por efeito indutivo e eletrodoador por ressonância.

A junção das *N*-aril-2-cloroacetamidas com a unidade cinâmica foi planejada conforme apresentado no Esquema 14.

A análise retrossintética, proposta no Esquema 14, inicia-se com a desconexão C–O do éster da porção cinâmica, uma desconexão baseada na alquilação da posição alfa à carbonila, entre o cinamato de potássio e as *N*-aril-2-cloroacetamidas. O cinamato de potássio advém de uma FGI, interconversão do grupo ácido carboxílico em sal orgânico por uma reação de hidrólise básica, enquanto para as *N*-aril-2-cloroacetamidas, as desconexões C–N baseiam-se em reações de *N*-acetilação entre anilinas e o cloreto de cloroacetila (Mao, 2011). A reação entre o cinamato de potássio e *N*-aril-2-cloroacetamidas em DMF proporciona a formação dos amidoésteres cinâmicos **14a-l**.

Esquema 14 – Retrossíntese para a formação dos amidoésteres.



5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

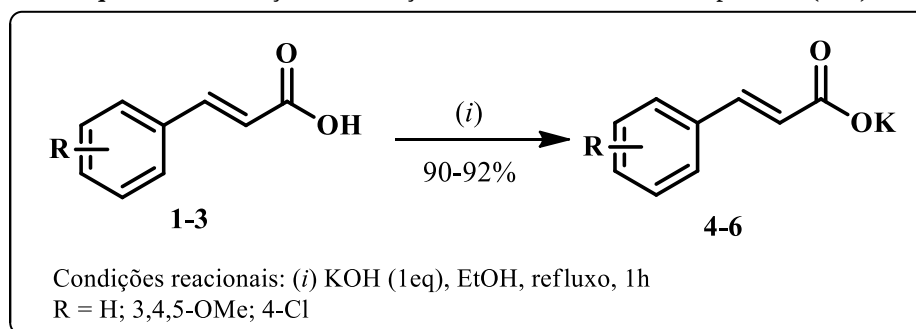
Neste capítulo, discorrer-se-á sobre as estratégias de síntese utilizadas na obtenção das moléculas-alvo, amidoésteres e cetoésteres cinâmicos, bem como a discussão da caracterização estrutural, avaliação do potencial biológico e estudo da relação estrutura-atividade.

5.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS CINAMATOS DE POTÁSSIO, α -BROMOACETOFENONAS E *N*-ARIL-2-CLOROACETAMIDAS

5.1.1 Síntese e caracterização dos Cinamatos de potássio

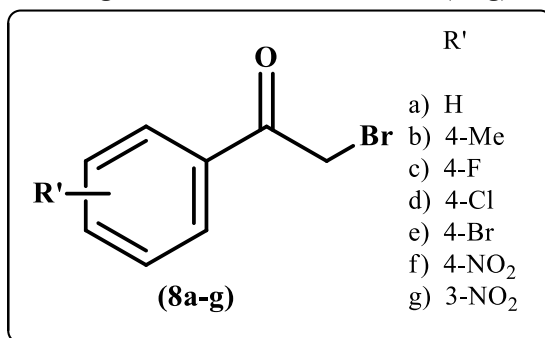
A obtenção dos cinamatos de potássio (**4-6**) ocorreu através de uma reação ácido-base, na qual foi feita uma alcoólise utilizando hidróxido de potássio em etanol sob refluxo durante 1h, resultando em um precipitado formado pelo sal orgânico, os cinamatos de potássio apresentados no Esquema 15. Essa reação procedeu de forma bastante efetiva, com rendimentos acima de 90%.

Esquema 15 – Reação de obtenção dos sais de cinamatos de potássio (**4-6**).

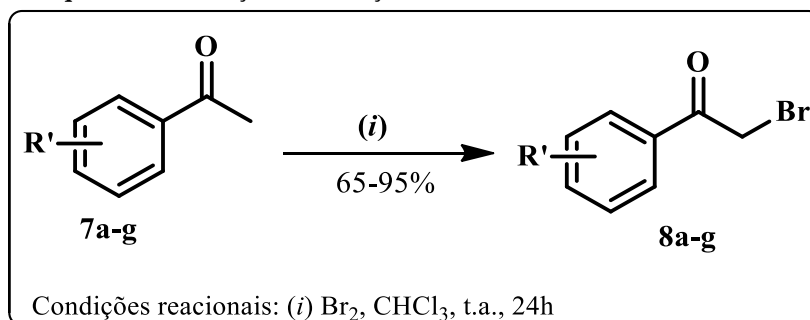


5.1.2 Síntese e caracterização das α -Bromoacetofenonas

A seguir, na Figura 7, são apresentadas as estruturas das α -bromoacetofenonas substituídas utilizadas neste trabalho.

Figura 7 – α -bromoacetofenonas (**8a-g**).

As α -bromoacetofenonas substituídas foram obtidas com rendimentos variando de 65 a 95% (Tabela 1) a partir de uma reação de bromação das acetofenonas substituídas usando clorofórmio como solvente à temperatura ambiente, conforme apresentado no Esquema 16, baseando-se na metodologia de Elejalde *et al.* (2018).

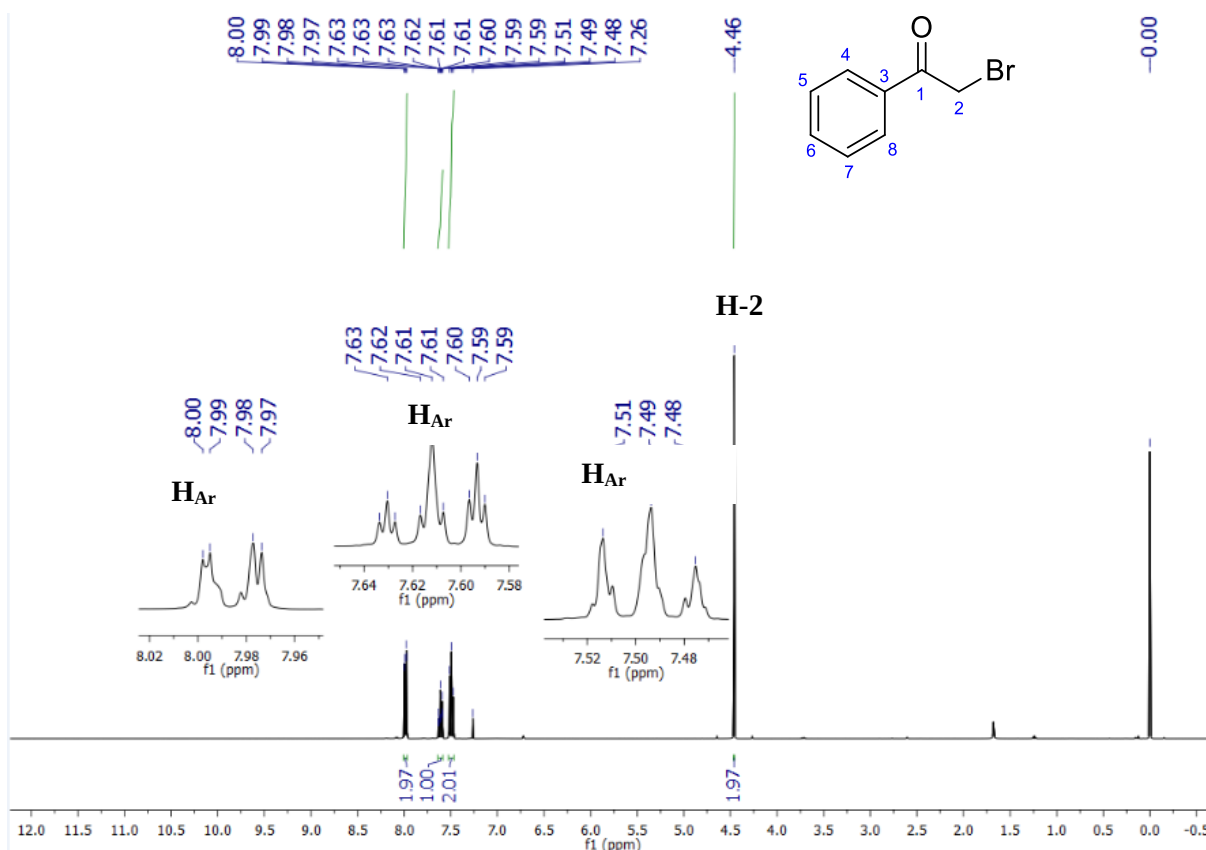
Esquema 16 – Reação de obtenção das α -bromoacetofenonas substituídas.Tabela 1 – Rendimentos e pontos de fusão das α -bromoacetofenonas substituídas

COMPOSTOS	R'	Rendimento(%)	Aspecto	P.F. (°C)
8a	H	85	Sólido Branco	50–52
8b	4-Me	74	Sólido Branco	47–49
8c	4-F	80	Sólido Branco	51–53
8d	4-Cl	75	Sólido Branco	97–99
8e	4-Br	95	Sólido Branco	110–112
8f	4-NO ₂	65	Sólido Amarelo	99–101
8g	3-NO ₂	70	Sólido Bege	92–94

Como exemplo representativo, temos o espectro de RMN ¹H da α -bromoacetofenona (Figura 8), será discutido a seguir. Foi observado que o sinal mais deslocado é um duplo duplete em 7,99 ppm referente aos hidrogênios metínicos da região aromática. Na região em δ 7,61 (m, 1H, H_{Ar}), temos um multiplete integrando para um hidrogênio fazendo referência ao hidrogênio da região aromática. Em 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 2H, H_{Ar}) temos um tripeto referente a dois

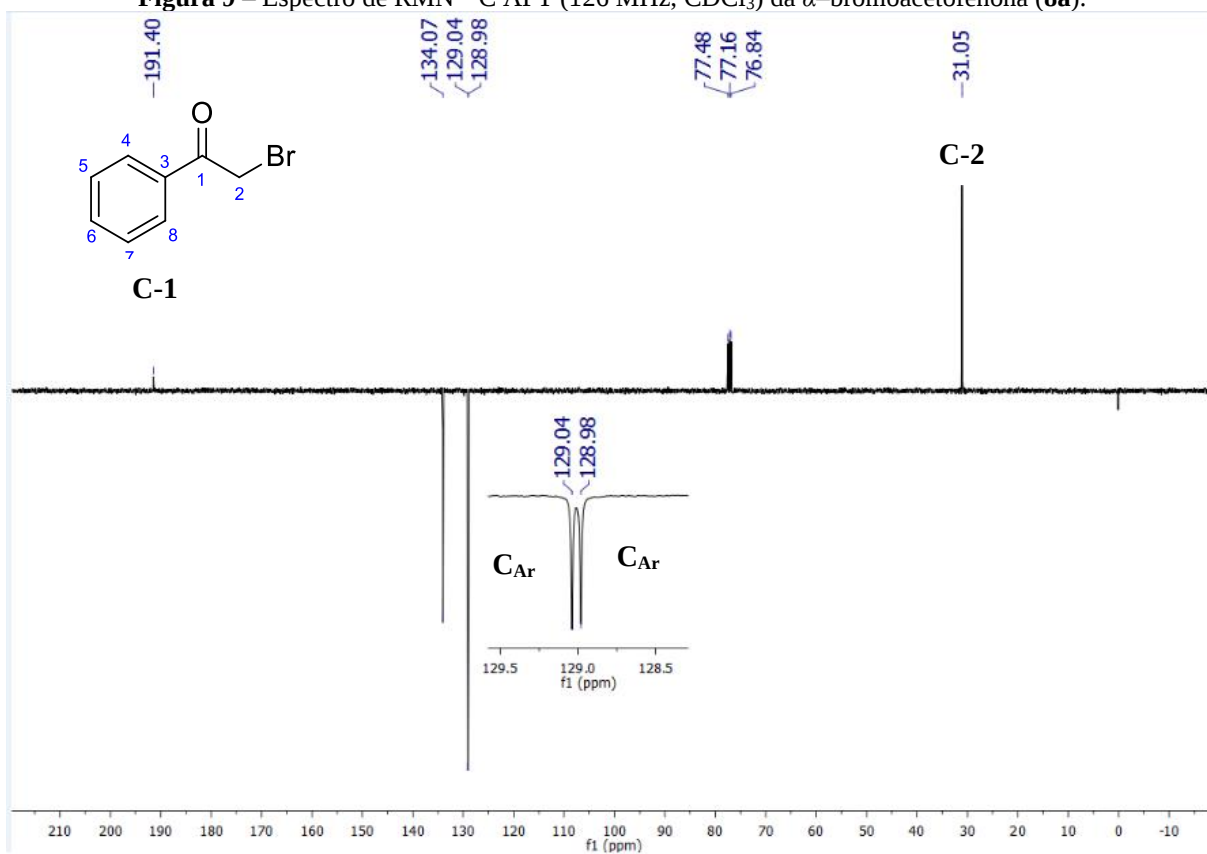
hidrogênios aromáticos com constante de acoplamento $J = 7,7$ Hz característico do acoplamento *orto* entre os hidrogênios. O simpleto na região de 4,46 ppm integrando para dois hidrogênios faz referência ao hidrogênio metilênico H-2.

Figura 8 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do α -bromoacetofenona (**8a**).



A partir do espectro de RMN de ^{13}C APT do α -bromoacetofenona (Figura 9), que permite reconhecer o padrão de hidrogenação correspondente a cada átomo de carbono. Quatro sinais foram associados a carbonos hidrogenados, dos quais três foram atribuídos a carbonos aromáticos do tipo sp^2 e um sinal a carbono metílico do tipo sp^3 . O sinal restante corresponde a carbonos não hidrogenados do tipo sp^2 . Observa-se que o sinal mais deslocado em 191,40 ppm referente ao carbono da carbonila C-1, enquanto que em 31,05 ppm verifica-se o sinal do C-2, sinal este menos deslocado e faz referência ao carbono metilênico. Na região entre δ 134,07 – 128,98 temos os sinais referentes aos carbonos metínicos e quaternários na região do anel aromático.

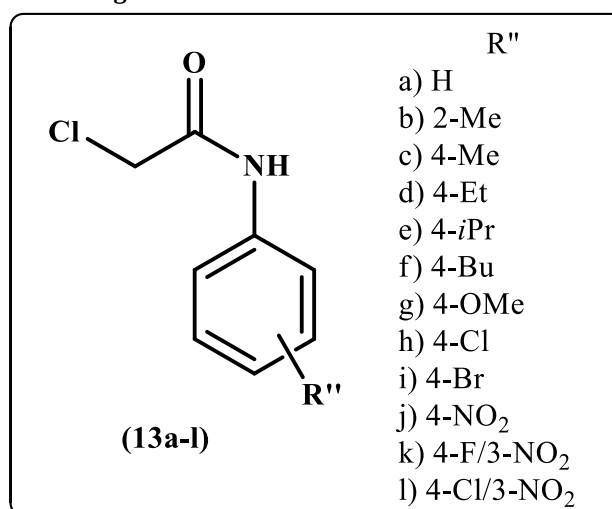
Figura 9 – Espectro de RMN ^{13}C APT (126 MHz, CDCl_3) da α -bromoacetofenona (**8a**).



5.1.3 Síntese e caracterização das *N*-aril-2-cloroacetamidas

A seguir, na Figura 10, são apresentadas as estruturas das *N*-aril-2-cloroacetamidas **13a-l** utilizadas neste trabalho.

Figura 10 - *N*-aril-2-cloroacetamidas **13a-l**.



Os compostos *N*-aril-2-cloroacetamidas foram obtidos com rendimentos variando de 79 a 92% (Tabela 2) a partir de uma reação de *N*-acetilação entre as aminas aromáticas substituídas e o cloreto de cloroacetila na presença de trietilamina solubilizadas em diclorometano (DCM) conforme apresentado no Esquema 17, baseando-se na metodologia de Souza *et al.* (2018).

Esquema 17 – Reação de obtenção das *N*-aril-2-cloroacetamidas.

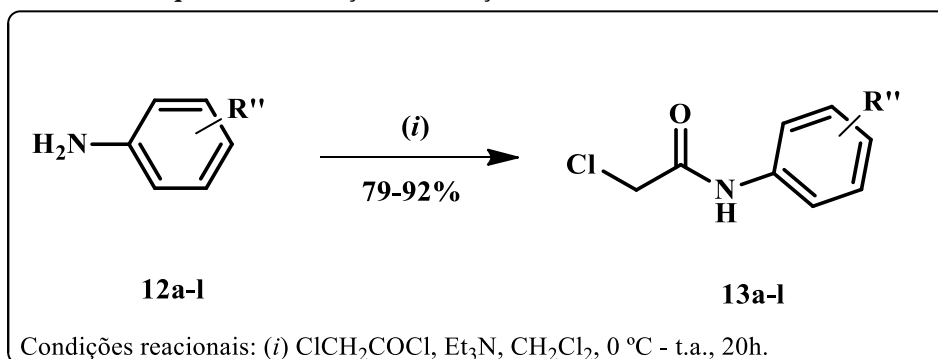


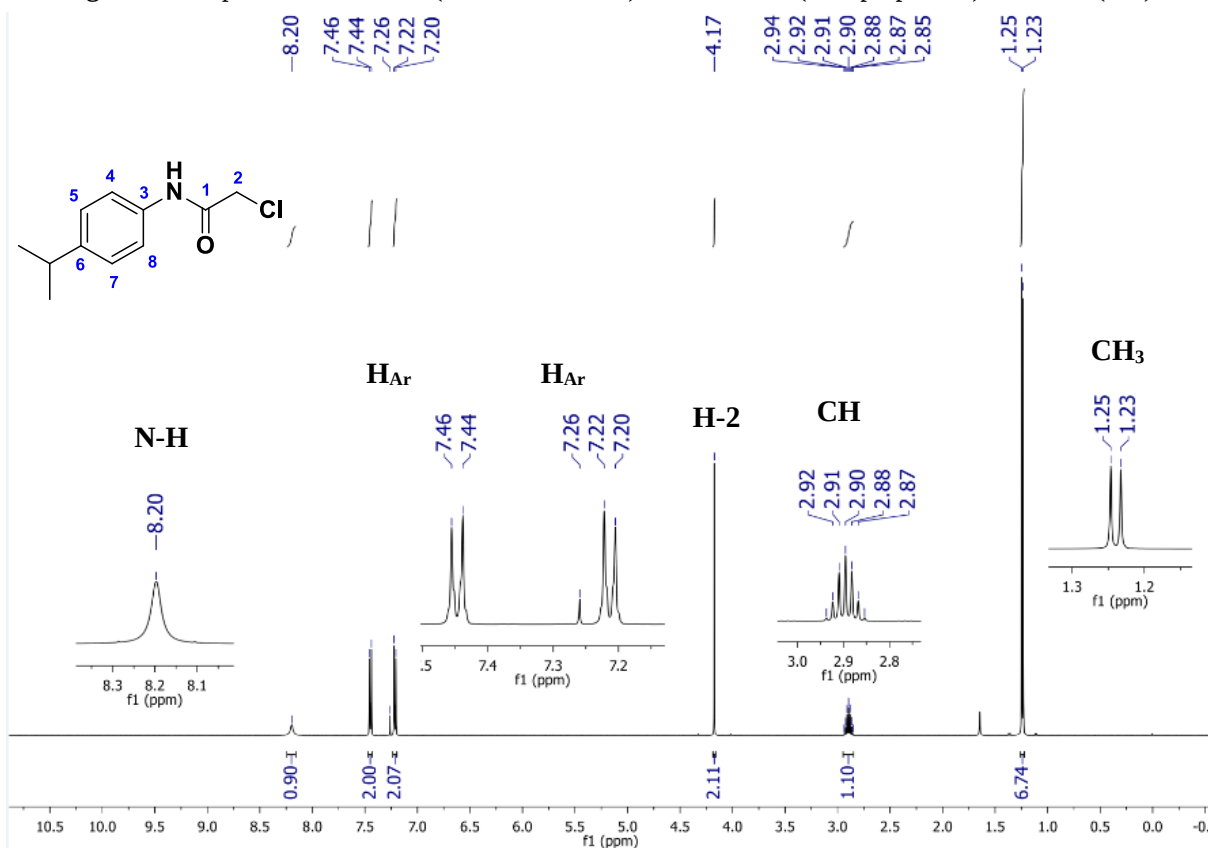
Tabela 2 – Rendimentos e pontos de fusão das *N*-aril-2-cloroacetamidas.

COMPOSTOS	R''	Rendimento	Aspecto	P.F. ($^\circ\text{C}$)
13a	H	90%	Sólido Branco	130–132
13b	2-Me	87%	Sólido Cinza	110–112
13c	4-Me	92%	Sólido Branco	183–185
13d	4-Et	90%	Sólido Branco	140–142
13e	4- <i>i</i> Pr	79%	Sólido Cinza	143–145
13f	4-Bu	88%	Sólido Branco	141–143
13g	4-OMe	86%	Sólido Roxo	116–118
13h	4-Cl	80%	Sólido Cinza	168–170
13i	4-Br	82%	Sólido Cinza	180–182
13j	4-NO ₂	83%	Sólido Verde	188–190
13k	4-F/3-NO ₂	79%	Sólido Marrom	91–93
13l	4-Cl/ 3-NO ₂	81%	Sólido Marrom	117–119

Os compostos *N*-aril-2-cloroacetamidas sintetizados foram caracterizados pelas técnicas de RMN de ^1H e ^{13}C . Como exemplo representativo, temos o espectro de RMN ^1H do 2-Cloro-*N*-(4-isopropilfenil)acetamida (**13e**), onde foi possível observar todos os sinais e deslocamentos referentes aos hidrogênios na estrutura. No espectro de RMN de ^1H do 2-Cloro-*N*-(4-isopropilfenil)acetamida (**13e**), apresentado na Figura 11, foi observado que o sinal mais deslocado é um simpleto em 8,20 ppm referente ao hidrogênio do N-H. Outro sinal bastante importante na caracterização deste composto é o duplete em δ 1,24 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H, CH₃), referente aos dois grupos metílicos presentes no grupo isopropil. Em δ 2,90 (m, 1H, CH) temos um multiplete referente ao hidrogênio do grupo isopropil. Na região entre

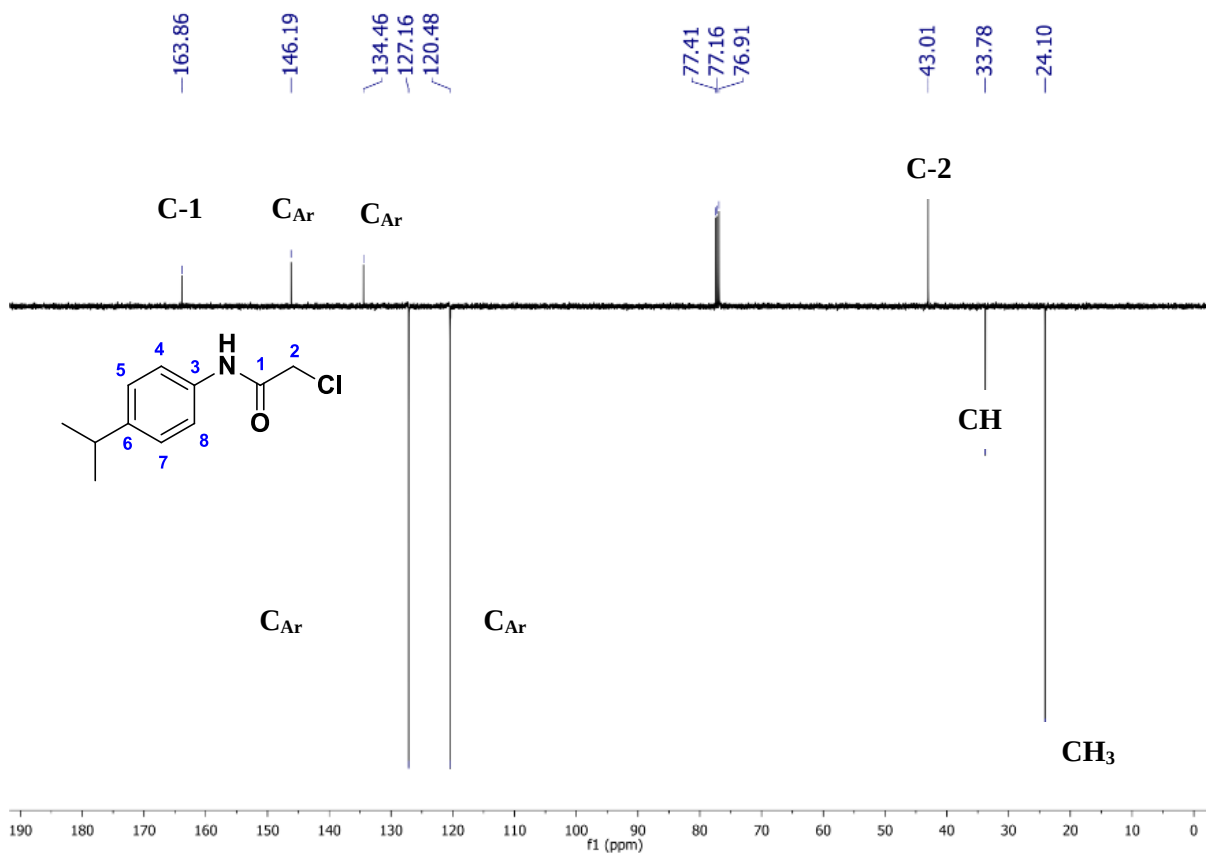
δ 7,45 – 7,21 temos dois sinais de dupletos integrando cada um para dois hidrogênios e com constante de acoplamento $J=8,5$ Hz, esses sinais fazem referência aos hidrogênios presentes na região do anel aromático. O singlete na região de 4,17 ppm faz referência ao hidrogênio metilênico H-2.

Figura 11 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 2-Cloro-*N*-(4-isopropilfenil)acetamida (**13e**).



Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do 2-cloro-*N*-(4-isopropilfenil)acetamida (Figura 12), observou-se a presença de oito sinais e permitiu reconhecer o padrão de hidrogenação correspondente a cada átomo de carbono. Cinco sinais foram associados a carbonos hidrogenados, dos quais dois foram atribuídos a carbonos aromáticos e um do grupo isopropil do tipo sp^3 e dois a carbonos metilênicos e metílicos do tipo sp^3 . Os três sinais restantes corresponderam a carbonos não hidrogenados do tipo sp^2 . Observa-se que o sinal mais deslocado em 163,86 ppm referente ao carbono da carbonila C-1, enquanto que em 43,01 ppm verifica-se o sinal do C-2. Os sinais em 134,46 e 146,19 ppm fazem referência aos carbonos quaternários da região aromática, já os sinais em 120,48 e 127,16 são atribuídos aos carbonos metínicos da região aromática. Os sinais do grupo isopropil aparecem em 33,78 para o carbono metínico e em 24,10 para os carbonos metílicos.

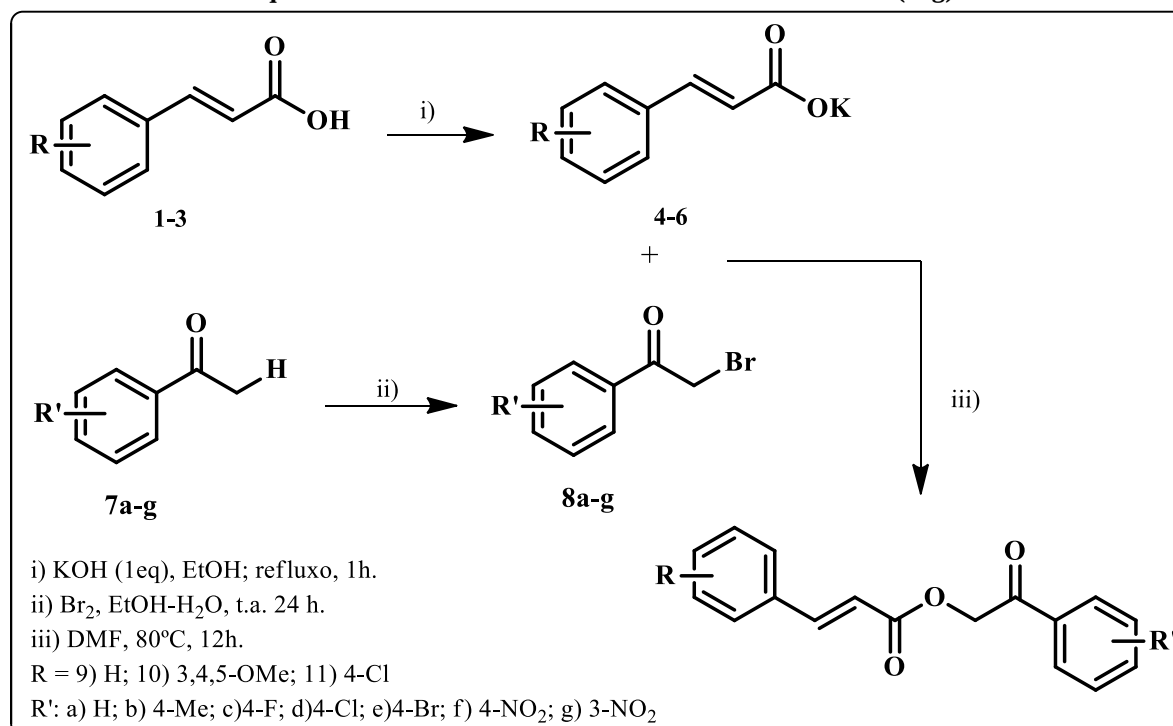
Figura 12 - Espectro de RMN ^{13}C APT (126 MHz, CDCl_3) do 2-Cloro-*N*-(4-isopropilfenil)acetamida (**13e**).



5.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS CETOÉSTERES CINÂMICOS

Foram sintetizados 3 séries dos cetoésteres cinâmicos, um total de vinte e um compostos finais, deste quinze compostos são inéditos. A obtenção se procedeu pela reação de SN dos sais de cinamatos de potássio com as α -bromoacetofenonas substituídas usando dimetilformamida (DMF) como solvente a uma temperatura de 80 °C por 12 h, com rendimento variando entre 65 e 85%, conforme apresentado no Esquema 18. Os produtos obtidos foram purificados pelo método de recristalização usando uma mistura de solvente de etanol/água (9:1).

Esquema 18 – Síntese dos novos cetoésteres cinâmicos 9–11 (a–g).



5.2.1 Síntese e caracterização dos Cetoésteres cinâmicos 9–11 (a–g)

Os compostos cetoésteres cinâmicos 9–11 (a–g) foram obtidos com rendimentos que variaram entre 51–88%, cujos dados sobre o estado físico e ponto de fusão de todos os compostos estão dispostos na Tabela 3.

Tabela 3 – Rendimentos e estado físico dos compostos finais cetoésteres 9–11 (a–g).

Composto	R	R'	Rend. (%)	P.F. (°C)	Aparência	Literatura
9a	H	H	84%	150–152	Sólido Branco	Sun <i>et al.</i> , 2023
9b	H	4-Me	68%	148–150	Sólido Branco	Narender <i>et al.</i> , 2005
9c	H	4-F	88%	153–155	Sólido Branco	Não relatado
9d	H	4-Cl	71%	142–144	Sólido Branco	Narender <i>et al.</i> , 2005
9e	H	4-Br	52%	150–152	Sólido Branco	Narender <i>et al.</i> , 2005
9f	H	4-NO ₂	51%	162–164	Sólido Laranja	Souza <i>et al.</i> , 2017
9g	H	3-NO ₂	79%	148–150	Sólido Bege	Não relatado
10a	3,4,5-OMe	H	80%	145–147	Sólido Branco	Não relatado
10b	3,4,5-OMe	4-Me	52%	134–136	Sólido Branco	Não relatado
10c	3,4,5-OMe	4-F	79%	138–140	Sólido Branco	Não relatado

Composto	R	R'	Rend. (%)	P.F. (°C)	Aparência	Literatura
10d	3,4,5-OMe	4-Cl	72%	123–125	Sólido Bege	Pereira et al., 2017
10e	3,4,5-OMe	4-Br	51%	143–145	Sólido Amarelo	Não relatado
10f	3,4,5-OMe	4-NO ₂	61%	143–145	Sólido Amarelo	Não relatado
10g	3,4,5-OMe	3-NO ₂	78%	132–134	Sólido Branco	Não relatado
11a	4-Cl	H	71%	160–162	Sólido Branco	Não relatado
11b	4-Cl	4-Me	67%	170–172	Sólido Branco	Não relatado
11c	4-Cl	4-F	55%	140–142	Sólido Branco	Não relatado
11d	4-Cl	4-Cl	51%	176–178	Sólido Branco	Não relatado
11e	4-Cl	4-Br	53%	182–184	Sólido Amarelo	Não relatado
11f	4-Cl	4-NO ₂	51%	160–162	Sólido Laranja	Não relatado
11g	4-Cl	3-NO ₂	58%	128–130	Sólido Laranja	Não relatado

Na série com R = H (compostos **9a–g**), os rendimentos variaram de 51% (**9f**, com 4-NO₂) a 88% (**9c**, com 4-F). Compostos com substituintes eletronegativos, como 4-F, tiveram melhores rendimentos, enquanto grupos volumosos ou fortemente retiradores de elétrons, como 4-NO₂ e 4-Br, apresentaram menores rendimentos. Em termos de pontos de fusão, a introdução de substituintes como 4-NO₂ resultou nos valores mais altos (162–164 °C), refletindo interações dipolo-dipolo mais intensas, enquanto compostos com 4-Cl ou 4-Me tiveram pontos de fusão mais baixos.

Os compostos com R = 3,4,5-OMe (compostos **10a–g**) ou R = 4-Cl (compostos **11a–g**) geralmente apresentaram rendimentos inferiores aos com R = H. Os grupos metoxila nos compostos **11a–g** parecem introduzir efeitos estéricos e eletrônicos que dificultam a reação, especialmente em compostos como **10b** (52%, com 4-Me). Por outro lado, os compostos com R = 4-Cl demonstraram menor variação nos rendimentos, mas apresentaram maior diversidade nos pontos de fusão, com valores mais altos para substituintes volumosos ou fortemente eletronegativos, como 4-Br e 4-Cl.

Os compostos finais **9–11 (a–g)** foram caracterizados por técnicas de espectroscopia na região do infravermelho (IV), espectrometria de massas de alta resolução e ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio (¹H) e carbono (¹³C).

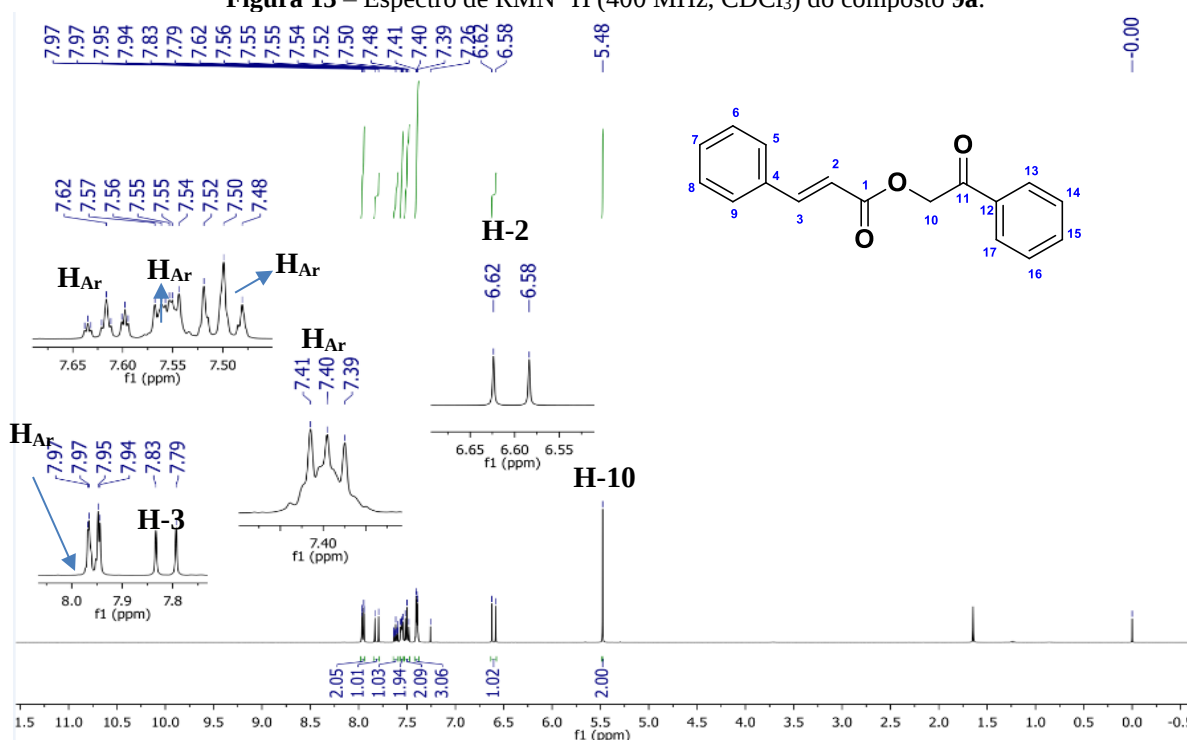
De maneira representativa, o composto **9a** (R = R' = H) foi selecionado para exemplificar alguns padrões espectroscópicos observados nesta série de compostos **9–11 (a–g)**, o qual não apresenta substituintes no anel aromático na porção cinâmica.

Analisando o espectro de RMN de ¹H do composto **9a**, apresentado na Figura 13, observa-se que o sinal mais deslocado é um duplo dubleto integrando para dois hidrogênios em

7,96 ppm, tal sinal é referente a hidrogênios metínicos da região aromática. O sinal H-3 aparecendo na região de 7,81 ppm em forma de duplete com uma constante de acoplamento $J_{trans} = 16$ Hz, tal deslocamento se justifica por tratar-se do hidrogênio ligado ao carbono- β da insaturação conjugada à carbonila, já H-2 aparece como duplete na região de 6,60 ppm com $J_{trans} = 16$ Hz, indicando que H-3 e H-2 se correlacionam com isomeria trans.

A simetria na porção aromática desses compostos torna alguns sinais de hidrogênios equivalentes e sobrepostos. O sinal na forma de um multipeto em 7,56 ppm é atribuído da hidrogênios da região aromática. Os sinais, na região de 7,40 ppm, apresentaram-se sobrepostos em forma de multipeto, integrando pra três hidrogênios da região aromática. Do mesmo modo o sinal em 7,50 ppm apresentou-se com um tripeto integrando para dois hidrogênio e também faz referência aos hidrogênios da região aromática. Ainda na porção aromática temos o sinal de um multipeto integrando para um hidrogênio em 7,62 ppm, tal sinal foi atribuído a hidrogênio da região aromática. O sinal menos deslocado aparece em 5,48 ppm como um singlete integrando para dois hidrogênios e faz referência aos hidrogênios H-10.

Figura 13 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **9a**.



Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do composto **9a**, apresentado na Figura 14, observa-se que os sinais atribuídos para C-1 e C-11 apresentaram os maiores deslocamentos, aparecendo na região de 192,43 e 166,41 ppm, atribuídos aos sinais das carbonilas. Os sinais dos carbonos da insaturação são C-3 e C-2 em 146,30 e 117,13 ppm, os sinais referentes aos

carbonos do anel aromático aparecem em uma região entre 134,43 – 127,96 ppm. O último sinal evidenciado no espectro é o menos deslocado e faz referência ao carbono metilênico C-10, apresentando-se na região de deslocamentos em 66,25 ppm.

Para confirmação dos sinais encontrados utilizou-se o DEPT-135 (Figura 15), o qual mostra sinais apenas de carbonos hidrogenados, carbonos com o número par de hidrogênio (metilênicos) tem sinais para baixo e carbonos com números ímpares (metilas e metínicos) tem sinal para cima. O único sinal negativo encontra-se em em 66,25 sendo atribuído ao carbono metilênico C-10. Quatro sinais de carbonos não-hidrogenados não aparecem no DEPT-135. Os demais 8 sinais em fase positiva fazem referência aos carbonos metínicos presentes na estrutura.

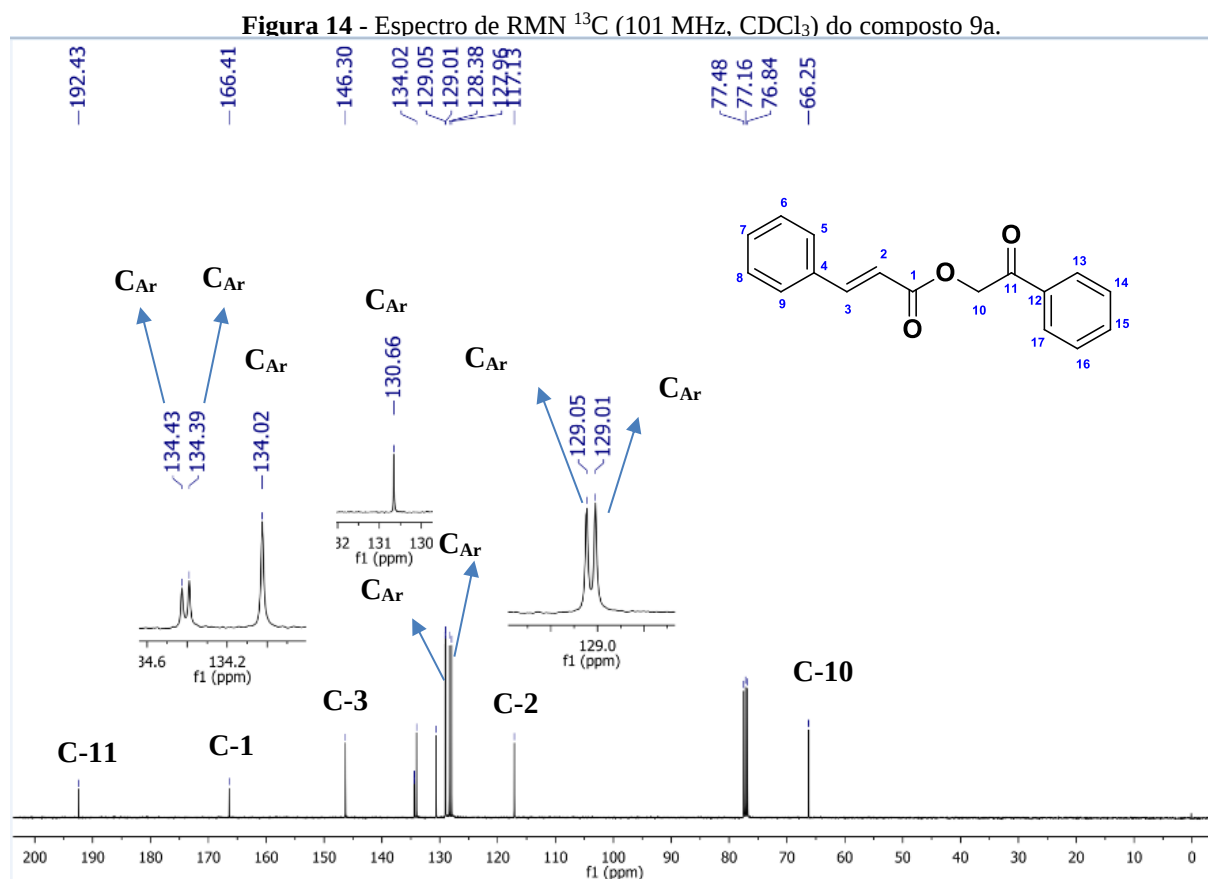
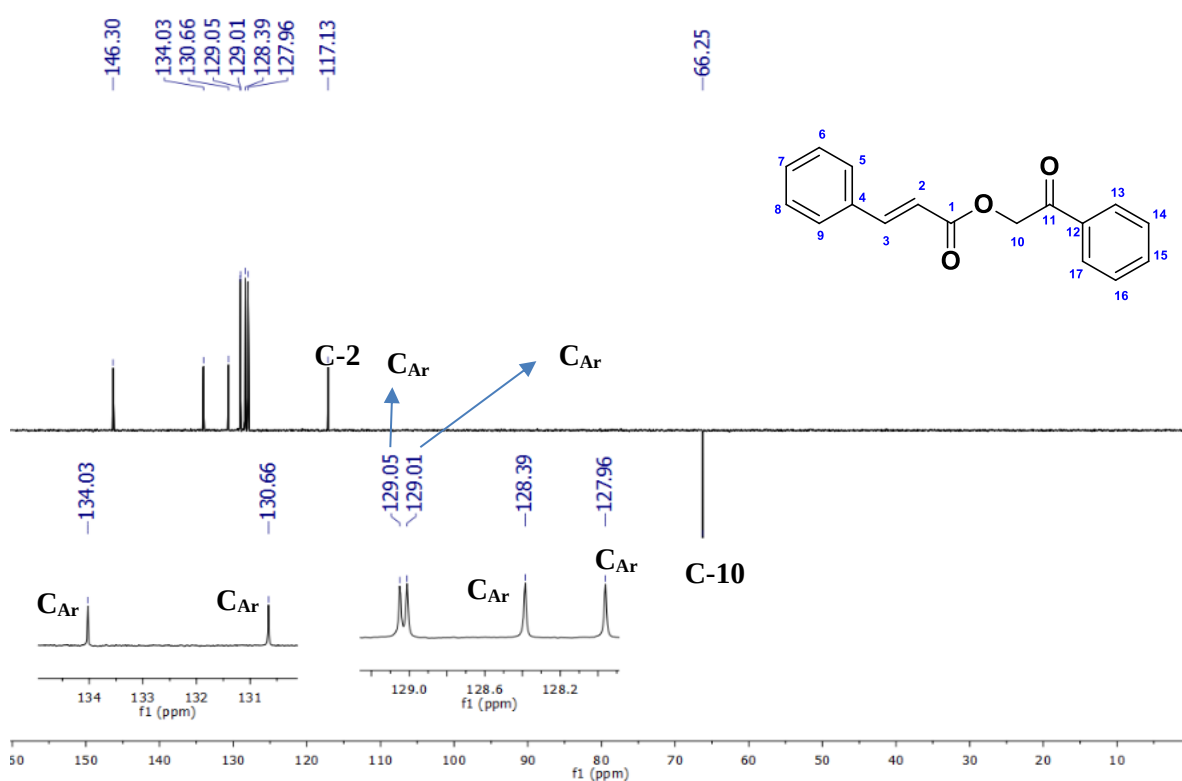


Figura 15 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135 (101 MHz, CDCl_3) do composto (**9a**).



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

5.2.1.1 Análise dos espectros de infravermelhos dos derivados **9–11 (a–g)**

A espectroscopia de infravermelho com reflexão total atenuada (ATR-IR) é uma técnica poderosa para a análise de compostos orgânicos complexos, permitindo a identificação e caracterização de diferentes grupos funcionais presentes na molécula. Para os cetoésteres cinâmicos sintetizados, foi possível observar algumas bandas características que auxiliam na elucidação da estrutura.

Nos anéis aromáticos, os estiramentos C–H aromáticos apresentam bandas fracas a moderadas com valores superiores a 3100 cm^{-1} , enquanto os estiramentos C=C aromáticos aparecem como bandas fortes entre 1600 e 1450 cm^{-1} . As bandas observadas entre 900 e 690 cm^{-1} correspondem às deformações fora do plano C–H, indicando que os anéis aromáticos são monossustituídos e sugerindo um padrão de substituição 1,4, exceto para os compostos **9–11g** (3-NO_2).

Um grupo funcional com características expressivas nos espectros é o éster α, β insaturado. A banda forte do estiramento C=O do éster aparece em torno de $1728\text{--}1708\text{ cm}^{-1}$, levemente deslocada devido à conjugação da carbonila com o sistema insaturado. Além disso, a presença do grupamento éster é confirmada por bandas de estiramentos C–O, que surgem na faixa de 1300 a 1000 cm^{-1} . Estas bandas características de éster são fundamentais e são

fundamentais para inferir a formação das moléculas-alvo de interesse no trabalho.

Para a cetona conjugada ao anel aromático, a banda forte do estiramento C=O da cetona aparece em torno de 1693–1705 cm^{-1} . A conjugação com o anel aromático explica o deslocamento dessa banda para valores mais baixos que o padrão. As bandas atribuídas à cetona conjugada podem interagir com as bandas aromáticas, alterando ligeiramente suas posições.

Outros sinais observados no espectro que contribuem para a identificação estrutural incluem os estiramentos $\text{Csp}^3\text{--H}$ nas porções alifáticas, que variam entre 2993 e 2835 cm^{-1} . Além disso, bandas de intensidades fracas a moderadas perto de 3000–3100 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento C=C–H, indicando a presença de insaturações de alceno.

5.2.1.2 Interpretação dos dados dos espectros de massas dos compostos 9–11 (a–g)

Os espectros de massas dos compostos foram obtidos por espectrômetro de massas de alta resolução tipo ESI–TOF, o qual permite a obtenção das massas com elevada exatidão dos cetoésteres cinâmicos com elevado grau de precisão de 4 casas decimais. Foram consideradas massas exatas, as que apresentavam variação de no máximo 20% da massa teórica calculada seguindo o recomendado por Brenton e Godfrey (2010). A seguir na Tabela 4 seguem os dados obtidos para os compostos 9–11 (a–g).

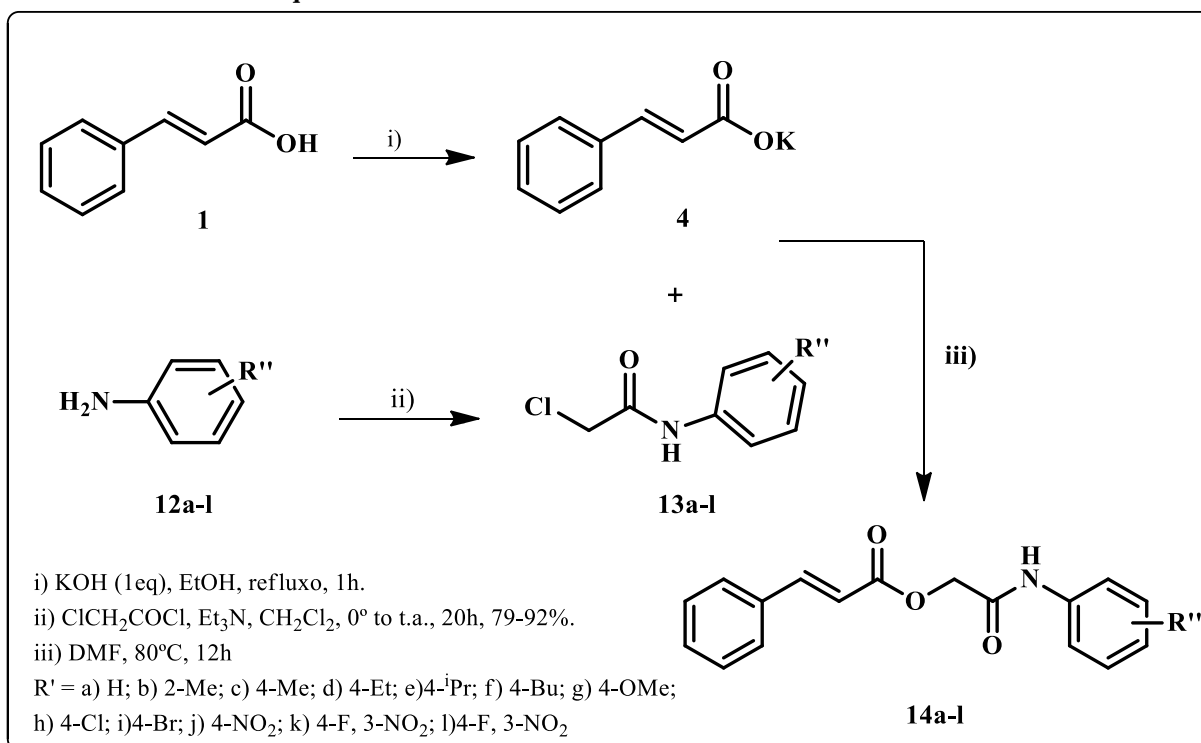
Tabela 4 - Dados dos espectros de massas de alta resolução tipo ESI–TOF para os compostos 9–10 (a–g).

Comp.	Fórmula molecular	Pico íon–molecular	Massa calculada	Massa do espectro
9a	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	289,0835	289,0821
9b	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	303,0992	303,0987
9c	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FO}_3$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	307,0741	307,0727
9d	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	323,0445	323,0442
9e	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	366,9940	366,9933
9f	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_5$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	334,0686	334,0678
9g	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_5$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	334,0686	334,0690
10a	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_6$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	379,1152	379,1162
10b	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	393,1309	393,1293
10c	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FO}_6$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	397,1058	397,1055
10d	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClO}_6$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	413,0762	413,0752
10e	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrO}_6$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	457,0257	457,0244
10f	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_8$	$[\text{M} + \text{H}]^+$	402,1183	402,1187
10g	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_8$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	424,1003	424,0989
11a	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	323,0445	323,0435
11c	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClFO}_3$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	341,0351	341,0347
11d	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_3$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	357,0056	357,0057
11e	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrClO}_3$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	400,9551	400,9541
11f	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_5$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	368,0296	368,0295
11g	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_5$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	368,0296	368,0282

5.3 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS AMIDOÉSTERES CINÂMICOS

Uma série de amidoésteres cinâmicos foi obtida, totalizando doze compostos (produtos finais), destes nove compostos são inéditos. O processo de obtenção se procedeu através de uma reação de SN apresentada no Esquema 19, que se deu a partir da reação do sal de cinamato de potássio (**4**) com as *N*-(*aryl*)-2-cloroacetamidas (**13a-l**) usando como solvente DMF sob a temperatura de 80 °C durante 12h, com rendimentos que variaram entre 60 a 81%.

Esquema 19 – Síntese dos novos amidoésteres cinâmicos **14a-l**.



5.3.1 Síntese e caracterização dos Amidoésteres cinâmicos **14a-l**

Os compostos amidoésteres cinâmicos **14a-l** foram obtidos com rendimentos que variaram entre 60–81%, os dados seguem dispostos na Tabela 5.

Tabela 5 – Rendimentos e estado físico dos compostos amidoésteres finais **14a–l**.

Composto	R''	Rend. (%)	P.F.(°C)	Aparência	Literatura
14a	H	81%	161–163	Sólido Branco	Li <i>et al.</i> , 2008
14b	2-Me	63%	170–172	Sólido Branco	Não relatado
14c	4-Me	60%	156–158	Sólido Branco	Não relatado
14d	4-Et	73%	153–155	Sólido Branco	Não relatado
14e	4- ⁱ Pr	78%	139–141	Sólido Branco	Ali <i>et al.</i> , 2019
14f	4-Bu	75%	136–138	Sólido Branco	Não relatado
14g	4-OMe	75%	175–177	Sólido Branco	Não relatado
14h	4-Cl	63%	167–168	Sólido Branco	Li <i>et al.</i> , 2008
14i	4-Br	80%	179–181	Sólido Branco	Não relatado
14j	4-NO ₂	65%	180–182	Sólido Branco	Não relatado
14k	4-F/3-NO ₂	73%	153–155	Sólido Laranja	Não relatado
14l	4-Cl/ 3-NO ₂	70%	134–136	Sólido Amarelo	Não relatado

Os compostos sintetizados apresentam uma variação nos rendimentos (de 60% a 81%) e nos pontos de fusão (de 134 a 182 °C), o que reflete a influência dos substituintes e das condições de reação sobre a eficiência e a estabilidade dos produtos. A maioria dos compostos foi isolada como sólidos brancos, indicando boa pureza, com exceção dos compostos **14k** (4-F/3-NO₂) e **14l** (4-Cl/3-NO₂), que exibem cores laranja e amarela, respectivamente, possivelmente devido à presença de grupos nitro que afetam as transições eletrônicas. A variação nos pontos de fusão também sugere a modulação da estabilidade térmica e da cristalinidade dos compostos, com grupos como o metoxi (4-OMe) diminuindo o ponto de fusão e substituintes como nitro (NO₂) e halogênios (Cl, F) elevando-o, devido a suas interações intermoleculares mais fortes.

De maneira representativa, o composto **14e** foi selecionado para exemplificar alguns padrões espectroscópicos observados nesta série de compostos **14a–l**.

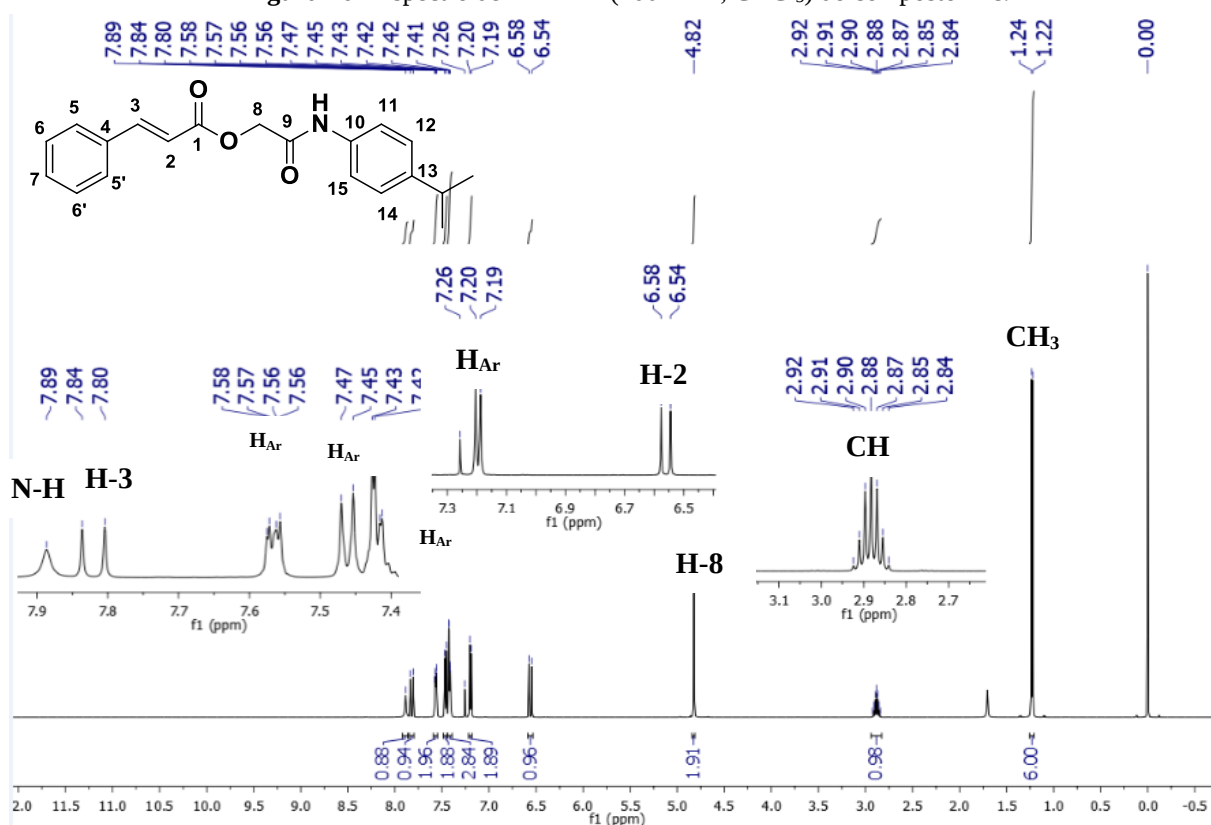
Analisando o espectro de RMN de ¹H do composto **14e**, apresentado na Figura 16, observa-se que o sinal mais deslocado é um simpleto em 7,89 ppm referente ao hidrogênio do N–H. O sinal H–3 foi observado como duplete na região de 7,82 ppm com constante de acoplamento $J_{trans} = 16$ Hz, tal deslocamento se justifica por tratar-se do hidrogênio ligado ao carbono-β da insaturação conjugada à carbonila, já H–2 foi observado como duplete na região de 6,52 ppm com $J_{trans} = 16$ Hz, indicando que H–3 e H–2 se correlacionam com isomeria trans.

A simetria na porção aromática desses compostos torna alguns sinais de hidrogênios equivalentes e sobrepostos. O sinal na forma de um duplo duplete em 7,57 ppm com constantes de acoplamento $J_{orto} = 7,1$ Hz e $J_{para} = 2,3$ Hz, atribuído a dois hidrogênios na região aromática, os quais estão em região equivalente. O sinal em 7,42 ppm na forma de

duplo duplete e integrando pra três hidrogênios fazem referência a três hidrogênios e com sinais sobrepostos na região do anel aromático.

O duplete na região de 7,46 ppm, e o duplete em 7,20 ppm, ambos integram para dois hidrogênios e são atribuídos a quatro sinais de hidrogênios da região aromática. O simpleto em 4,82 ppm integrando para dois hidrogênios é referente aos hidrogênios H-8. Na porção alifática, os sinais são observados em uma região menos deslocada, são referentes ao hidrogênio metínico do grupo isopropil observado como um septeto em 2,88 ppm e um duplete integrando para seis hidrogênios em 1,23 ppm referente aos grupos metílicos do grupo isopropil.

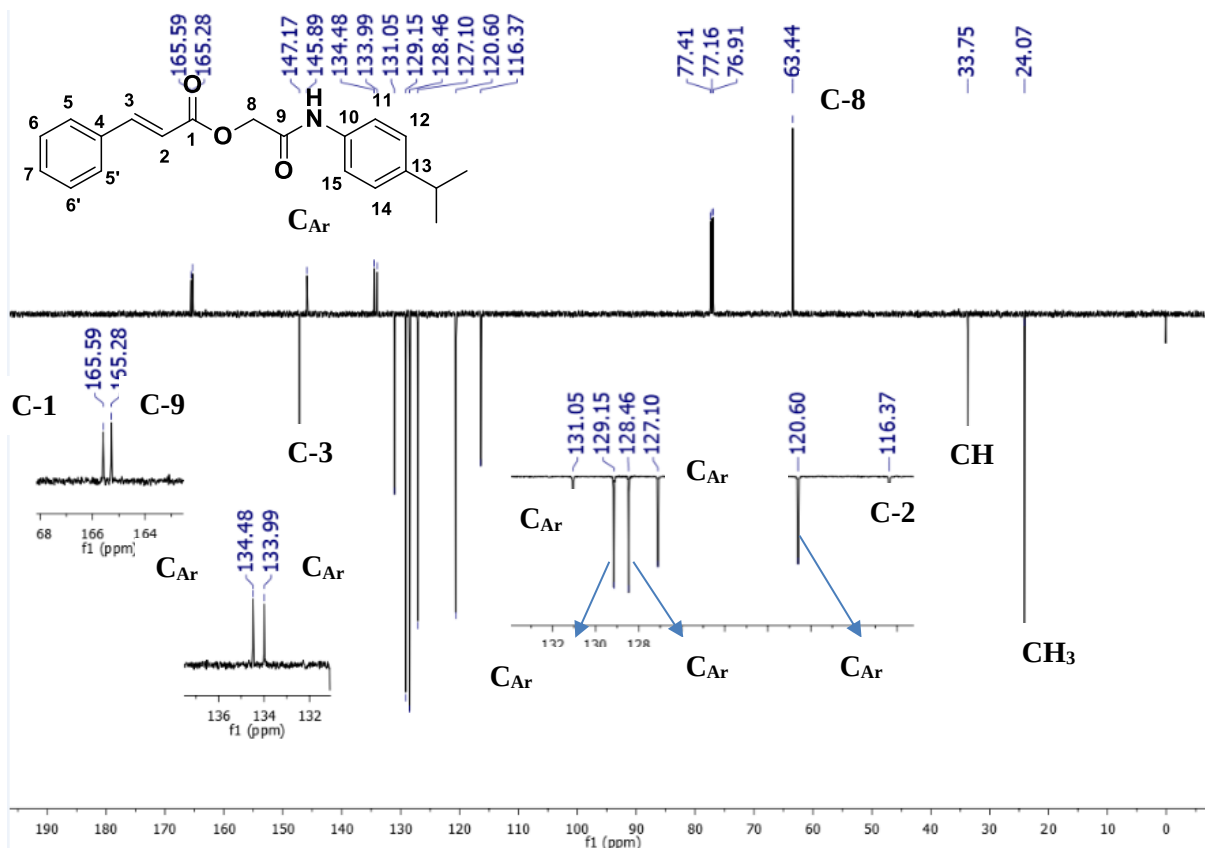
Figura 16 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **14e**.



Analisando o espectro de RMN de ^{13}C APT do composto **14e**, apresentado na Figura 17, observa-se que os sinais C-1 e C-9 apresentaram o maior deslocamento, aparecendo na região de 165,59 e 165,28 ppm, atribuídos aos sinais das carbonilas. Os sinais dos carbonos da insaturação são C-3 e C-2 em 147,17 e 116,37 ppm, os sinais referentes aos carbonos do anel aromático aparecem em uma região entre 145,89 – 120,60 ppm. Os sinais dos carbonos

da porção alifática são C-8, CH e CH₃ do grupo isopropil, com respectivos deslocamentos em 63,44, 33,75, 24,07 ppm.

Figura 17 - Espectro de RMN ¹³C APT (101 MHz, CDCl₃) do composto **14e**.



A confirmação da obtenção dos produtos é evidenciada pelos sinais correspondentes aos hidrogênios (H-8) e aos carbonos metileno (C-8), que aparecem nas faixas de 4,80–4,87 ppm e 63,8–62,4 ppm, respectivamente. Ao comparar os sinais dos hidrogênios e dos carbonos entre os produtos e seus precursores, observa-se que elementos mais eletronegativos tendem a diminuir a densidade eletrônica ao redor de um determinado núcleo, resultando em um deslocamento do sinal para frequências mais altas (campo mais baixo).

5.3.1.1 Análise dos espectros de infravermelhos dos amidoésteres cinâmicos **14a-l**

O espectro de infravermelho dos amidoésteres cinâmicos foram interpretados baseando-se na literatura de Pavia *et al.* (2010). Avaliando-se os espectros dos compostos sintetizados observa-se a presença de sinais característicos do grupo NH de amida secundária com banda por volta de 3300 cm⁻¹. Outra banda bastante característica da função amida é a

banda forte do grupo C=O que aparece na faixa de 1680 a 1630 cm^{-1} .

Já os sinais próximos a 1720 cm^{-1} referem-se ao estiramento C=O da porção éster conjugada a dupla ligação. A presença dos grupos aromáticos foi indicada através do estiramento de $\text{Csp}^2\text{-H}$ com valores superiores a 3000 cm^{-1} . As vibrações de dobramento C-H fora do plano, que aparecem entre 900 e 690 cm^{-1} , foram muito úteis para definir as posições de substituintes no anel aromático.

Observa-se, ainda, nos espectros absorções de estiramento de anel da ligação C=C dos anéis aromáticos entre 1600 e 1450 cm^{-1} . Outros sinais são observados no espectro que contribuem na identificação estrutural, como os estiramentos $\text{Csp}^3\text{-H}$ para as porções alifáticas que variaram na faixa entre 2968–2856 cm^{-1} .

5.3.1.2 Interpretação dos dados dos espectros de massas dos compostos **14a-l**

Os espectros de massas dos compostos foram obtidos por espectrômetro de massas de alta resolução tipo ESI-TOF, o qual permite a obtenção das massas com elevada exatidão dos cetoésteres cinâmicos com elevado grau de precisão de 4 casas decimais. Foram consideradas massas exatas, as que apresentavam variação de no máximo 20% da massa teórica calculada seguindo o recomendado por Brenton e Godfrey (2010). A seguir segue os dados obtidos para os compostos **14a-l** (Tabela 6).

Tabela 6 - Dados dos espectros de massas de alta resolução tipo ESI-TOF para os compostos **14a-l**

Comp.	Fórmula molecular	Pico íon-molecular	Massa calculada	Massa do espectro
14a	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	304,0944	304,0941
14b	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$	$[\text{M} + \text{H}]^+$	296,1281	296,1286
14c	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	318,1101	318,1102
14d	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	332,1257	332,1260
14e	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	346,1414	346,1407
14f	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	360,1594	360,1587
14g	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	334,1050	334,1046
14h	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	338,0554	338,0553
14i	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	382,0049	382,0046
14k	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_5$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	367,0701	367,0717

5.4 ESTUDO *IN SILICO* VIA TESTE ADMET

5.4.1 Estudo *in silico* dos cetoésteres cinâmicos **9–11 (a–g)**

A análise das propriedades físico-químicas e farmacocinéticas (Tabela 7) dos compostos **9–11 (a–g)**, realizada por meio dos programas SwissADME (Daina; Michielin;

Zoete, 2017) e pkCSM (Pires; Blundell; Ascher, 2015) permite avaliar o impacto nos parâmetros ADMET (Barros, 2023). Esta avaliação é fundamentada nas regras estabelecidas por Lipinski (Lipinski *et al.*, 1997), Ghose (Ghose; Viswanadhan; Wendoloski, 1999), Egan (Egan; Merz; Baldwin, 2000) e Veber (Veber *et al.*, 2002).

Tabela 7 – Propriedades físico-químicas e predição ADMET dos compostos **9–11 (a–g)**.

Comp.	FM	PM (g.mol ⁻¹)	DLH	ALH	log P	ASPT (Å ²)	NLR	%ABS	log S	Classe	Toxicidade		nV ^{a-d}
											Ames	Minnow (log mM)	
9a	C ₁₇ H ₁₄ O ₃	266,29	0	3	3,11	43,37	6	94,04	-3,81	S	Yes	-0,305	0
9b	C ₁₈ H ₁₆ O ₃	280,32	0	3	3,54	43,37	6	94,04	-4,11	M	No	-1,414	0
9c	C ₁₇ H ₁₃ FO ₃	284,28	0	4	3,52	43,37	6	94,04	-3,97	S	No	-1,299	0
9d	C ₁₇ H ₁₃ ClO ₃	300,74	0	3	3,74	43,37	6	94,04	-4,40	M	No	-1,632	0
9e	C ₁₇ H ₁₃ BrO ₃	345,19	0	3	3,83	43,37	6	94,04	-4,72	M	No	-1,778	0
9f	C ₁₇ H ₁₃ NO ₅	311,29	0	5	2,48	89,19	7	78,23	-3,86	S	Yes	-1,47	0
9g	C ₁₇ H ₁₃ NO ₅	311,29	0	5	2,49	89,19	7	78,23	-3,86	S	Yes	-1,5	0
10a	C ₂₀ H ₂₀ O ₆	356,37	0	6	3,19	71,06	9	84,48	-4,01	M	Yes	-0,599	0
10b	C ₂₁ H ₂₂ O ₆	370,40	0	6	3,51	71,06	9	84,48	-4,32	M	No	-0,907	0
10c	C ₂₀ H ₁₉ FO ₆	374,36	0	7	3,44	71,06	9	84,48	-4,18	M	Yes	-0,498	0
10d	C ₂₀ H ₁₉ ClO ₆	390,81	0	6	3,71	71,06	9	84,48	-4,61	M	No	-1,125	0
10e	C ₂₀ H ₁₉ BrO ₆	435,27	0	6	3,80	71,06	9	84,48	-4,93	M	No	-1,271	0
10f	C ₂₀ H ₁₉ NO ₈	401,37	0	8	2,45	116,88	10	68,68	-4,09	M	Yes	-1,192	0
10g	C ₂₀ H ₁₉ NO ₈	401,37	0	8	2,36	116,88	10	68,68	-4,09	M	Yes	-1,173	0
11a	C ₁₇ H ₁₃ ClO ₃	300,74	0	3	3,74	43,37	6	94,04	-4,40	M	No	-0,971	0
11b	C ₁₈ H ₁₅ ClO ₃	314,76	0	3	4,09	43,37	6	94,04	-4,70	M	No	-1,806	0
11c	C ₁₇ H ₁₂ ClFO ₃	318,73	0	4	3,95	43,37	6	94,04	-4,56	M	No	-1,69	0
11d	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ O ₃	335,18	0	3	4,18	43,37	6	94,04	-4,99	M	No	-1,496	0
11e	C ₁₇ H ₁₂ BrClO ₃	379,63	0	3	4,25	43,37	6	94,04	-5,31	M	No	-1,642	0
11f	C ₁₇ H ₁₂ ClNO ₅	345,73	0	5	3,14	89,19	7	78,23	-4,46	M	Yes	-1,862	0
11g	C ₁₇ H ₁₂ ClNO ₅	345,73	0	5	3,15	89,19	7	78,23	-4,46	M	Yes	-1,885	0

PM = peso molecular; DLH = doador de ligação de hidrogênio; ALH = aceitador de ligação de hidrogênio; log P = coeficiente de partição octanol/água (média consensual de cinco métodos). ASPT = área de superfície polar total; NLR = número de ligações rotativas; %ABS = porcentagem de absorção; log S (ESOL) = coeficiente de solubilidade; Classe = insolúvel (I) < -10 < pobre (P) < -6 < moderadamente (M) < -4 < solúvel (S) < -2 < muito (MS) < 0 < altamente (A); Teste de toxicidade de Ames: teste para avaliar o potencial mutagênico de uma molécula usando bactérias; Toxicidade Minnow: CL50 para *Flathead Minnows*; nV = número de violações; ^a Lipinski: PM ≤ 500, DLH ≤ 5, ALH ≤ 10, log P ≤ 5 (LIPINSKI *et al.*, 1997); ^b Ghose: 160 ≤ PM ≤ 480, -0,4 ≤ log P ≤ 5 (Ghose; Viswanadhan; Wendoloski, 1999); ^c Egan: log P ≤ 5,88; ASPT ≤ 131,6 Å² (Egan; Merz; Baldwin, 2000); ^d Veber: ASPT ≤ 140 Å², NLR ≤ 10 (Veber *et al.* 2002).

Conforme mostrado na Tabela 7, os compostos **9–11 (a–g)** possuem massas molares variando entre 266,29 e 435,27 g/mol, atendendo aos critérios de Lipinski (PM ≤ 500 g/mol) e Ghose (PM = 160–480 g/mol). Em relação aos doadores e aceitadores de ligações de hidrogênio, os compostos apresentam um número de doadores igual a 0 e um número de aceitadores entre 3 e 8, cumprindo os limites máximos estabelecidos de 5 e 10, respectivamente.

O coeficiente de partição (log P) é um parâmetro crucial na indústria farmacêutica, pois está diretamente relacionado à lipofilicidade das moléculas e à sua capacidade de permeação nas membranas plasmáticas. De acordo com a Tabela 7, os compostos analisados seguem os critérios definidos pelas regras de Lipinski (log P ≤ 5), Ghose (-0,4 ≤ log P ≤ 5,6) e Egan (log

$P \leq 5,8$), com valores variando entre 2,36 e 4,25.

As recomendações de Veber indicam que um número de ligações rotativas ≤ 10 é ideal para garantir a biodisponibilidade oral. Os compostos **9–11 (a–g)** apresentam entre 6 e 10 ligações rotativas, o que sugere uma alta probabilidade de serem biodisponíveis por via oral. Além disso, as moléculas possuem valores de área de superfície polar total (ASPT) entre 43,37 e 116,88 Å², atendendo às recomendações de Veber (ASPT ≤ 140 Å²) e Egan (ASPT $\leq 131,6$ Å²).

Os percentuais de absorção mais baixos foram observados nos compostos **10f–g**, com 68,68%, enquanto os demais compostos apresentaram valores variando de 78,23 a 94,04%. A solubilidade, um fator crucial para a absorção e distribuição das moléculas no organismo, classificou todos os compostos analisados como moderadamente solúveis a solúveis.

No que diz respeito à toxicidade, o teste de Ames é utilizado para prever o potencial mutagênico das moléculas, com resultados expressos como "sim" ou "não". Os compostos nitrados **9–11 (f–g)** apresentaram probabilidade de serem mutagênicos. Além destes verifica-se que os compostos **9–10a**, bem como o composto **10c** apresentam probabilidade de serem mutagênicos via o teste de AMES. O teste de toxicidade Minnow calcula a CL₅₀, onde valores abaixo de 0,5 mM ($\log < -0,3$) são considerados indicativos de alta toxicidade aguda (Pires; Blundell; Ascher, 2015). De acordo com a previsão teórica da CL₅₀, todos os compostos foram classificados como tóxicos, apenas o composto **9a** se aproximou do valor limite tolerável.

Considerando os parâmetros de Lipinski, Ghose, Egan e Veber (Lipinski *et al.*, 1997; Ghose; Viswanadhan; Wendoloski, 1999; Egan; Merz; Baldwin, 2000; Veber *et al.* 2002), podemos concluir que de acordo com o este estudo *in silico* os compostos têm potencial para serem utilizados como fármacos, mas investigações mais detalhadas devem ser realizadas para confirmar essa predição, especialmente em modelos *in vivo*. No entanto devido ao potencial mutagênico e tóxico previsto para alguns compostos observado nas previsões do teste de Ames e Minnow, uma análise mais minuciosa desses compostos deve ser realizada.

5.4.1 Estudo *in silico* dos Amidoésteres cinâmicos 14a–l

A análise das propriedades físico-químicas e farmacocinéticas (Tabela 8) dos compostos **14a–l**, realizada por meio dos programas SwissADME (Daina; Michielin; Zoete, 2017) e pkCSM (Pires; Blundell; Ascher, 2015) permite avaliar o impacto nos parâmetros ADMET (Barros, 2023). Esta avaliação é fundamentada nas regras estabelecidas por Lipinski, Ghose, Egan e Veber (Lipinski *et al.*, 1997; Ghose; Viswanadhan; Wendoloski, 1999; Egan;

Merz; Baldwin, 2000; Veber *et al.* 2002).

Tabela 8 – Propriedades físico-químicas e predição ADMET para os compostos **14a–l**

Comp.	FM	PM (g.mol ⁻¹)	DLH	ALH	log P	ASPT (Å ²)	NLR	%ABS	log S	Classe	Toxicidade		nV ^{a-d}
											Ames	Minnow (log mM)	
14a	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃	281,31	1	3	2,75	55,40	7	89,89	-3,77	S	No	0,7	0
14b	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃	295,33	1	3	3,16	55,40	7	89,89	-3,80	S	No	0,018	0
14c	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃	295,33	1	3	3,13	55,40	7	89,89	-3,80	S	No	0,38	0
14d	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃	309,36	1	3	3,44	55,40	8	89,89	-4,07	M	No	0,132	0
14e	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃	323,39	1	3	3,80	55,40	8	89,89	-4,35	M	No	-0,302	0
14f	C ₂₁ H ₂₃ NO ₃	337,41	1	3	4,13	55,40	10	89,89	-4,76	M	No	-0,388	0
14g	C ₁₈ H ₁₇ NO ₄	311,33	1	4	2,79	64,63	8	86,70	-3,56	S	No	0,454	0
14h	C ₁₇ H ₁₄ ClNO ₃	315,75	1	3	3,33	55,40	7	89,89	-4,09	M	No	0,162	0
14i	C ₁₇ H ₁₄ BrNO ₃	360,20	1	3	3,41	55,40	7	89,89	-4,40	M	No	0,016	0
14j	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₅	326,30	1	5	2,20	101,22	8	74,08	-3,55	S	Yes	0,151	0
14k	C ₁₇ H ₁₃ FN ₂ O ₅	344,29	1	6	2,36	101,22	8	74,08	-3,71	S	Yes	0,415	0
14l	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₅	360,75	1	5	2,70	101,22	8	74,08	-4,15	M	Yes	-0,213	0

PM = peso molecular; DLH = doador de ligação de hidrogênio; ALH = aceitador de ligação de hidrogênio; log P = coeficiente de partição octanol/água (média consensual de cinco métodos). ASPT = área de superfície polar total; NLR = número de ligações rotativas; %ABS = porcentagem de absorção; log S (ESOL) = coeficiente de solubilidade; Classe = insolúvel (I) < -10 < pobre (P) < -6 < moderadamente (M) < -4 < solúvel (S) < -2 < muito (MS) < 0 < altamente (A); Teste de toxicidade de Ames: teste para avaliar o potencial mutagênico de uma molécula usando bactérias; Toxicidade Minnow: CL50 para Flathead Minnows; nV = número de violações; ^aLipinski: PM ≤ 500, DLH ≤ 5, ALH ≤ 10, log P ≤ 5 (LIPINSKI *et al.*, 1997); ^bGhose: 160 ≤ PM ≤ 480, -0,4 ≤ log P ≤ 5 (GHOSE; VISWANADHAN; WENDOLOSKI, 1999); ^cEgan: log P ≤ 5,88; ASPT ≤ 131,6 Å² (EGAN; MERZ; BALDWIN, 2000); ^dVeber: ASPT ≤ 140 Å², NLR ≤ 10 (VEBER *et al.* 2002).

Conforme mostrado na Tabela 8, os compostos **14a–l** possuem massas molares variando entre 281,31 e 360,75 g/mol, atendendo aos critérios de Lipinski (PM ≤ 500 g/mol) e Ghose (PM = 160–480 g/mol). Em relação aos doadores e aceitadores de ligações de hidrogênio, os compostos apresentam um número de doadores igual a 1 e um número de aceitadores entre 3 e 6, cumprindo os limites máximos estabelecidos de 5 e 10, respectivamente.

De acordo com a Tabela 8, os compostos analisados seguem os critérios definidos pelas regras de Lipinski (log P ≤ 5), Ghose (-0,4 ≤ log P ≤ 5,6) e Egan (log P ≤ 5,8), com valores variando entre 2,20 e 4,13. Portanto, é razoável afirmar que esses compostos têm uma alta probabilidade de serem bem metabolizados, já que seus valores de log P são inferiores a 5.

Os compostos **14a–l** apresentam entre 7 e 10 ligações rotativas, o que sugere uma alta probabilidade de serem biodisponíveis por via oral. Além disso, as moléculas possuem valores de área de superfície polar total (ASPT) entre 55,40 e 101,22 Å², atendendo às recomendações de Veber (ASPT ≤ 140 Å²) e Egan (ASPT ≤ 131,6 Å²).

Os percentuais de absorção mais baixos foram observados nos compostos **14j–l**, com valores entre 74,08% e 89,89%. A solubilidade, um fator crucial para a absorção e distribuição das moléculas no organismo, classificou todos os compostos analisados como moderadamente solúveis a solúveis.

Apenas os compostos nitrados **14j–l** apresentaram probabilidade de serem mutagênicos. O teste de toxicidade Minnow calcula a CL₅₀, com valores abaixo de 0,5 mM (log < -0,3)

indicativos de alta toxicidade aguda (Pires; Blundell; Ascher, 2015). De acordo com a CL_{50} calculada, o composto **14f** foi identificado como altamente tóxico.

Considerando os parâmetros de Lipinski (Lipinski *et al.*, 1997), Ghose (Ghose; Viswanadhan; Wendoloski, 1999), Egan (Egan; Merz; Baldwin, 2000) e Veber (Veber *et al.*, 2002), foi possível concluir que os compostos não violaram nenhuma regra estudada e possuem potencial para serem utilizados como fármacos, entretanto estudos mais detalhados devem ser realizados especialmente em modelos *in vivo*. Esses resultados destacam a viabilidade desses compostos para desenvolvimento posterior, visando aplicações terapêuticas.

5.5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA (*IN VITRO*)

5.5.1 Avaliação da atividade antimicrobiana (*in vitro*) dos cetoésteres cinâmicos 9–11 (a–g)

A atividade antibacteriana *in vitro* contra bactérias patogênicas foi avaliada para os cetoésteres cinâmicos **9–11 (a–g)**, utilizando clorexidina a 0,12% como controle positivo (Tabela 9).

Tabela 9 – Valores de CIM para os compostos **9–11 (a–g)**

COMPOSTO	Bacteria ^a			Mycobacterium ^b	Fungo ^a
	G–	G–	G+		
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 15656	<i>M. tuberculosis</i> H37Ra	<i>Candida albicans</i> ATCC 76485
9a	5000	5000	>5000	>200	>5000
9b	>5000	>5000	>5000	>200	>5000
9c	>5000	>5000	>5000	>200	>5000
9d	>5000	>5000	>5000	>200	>5000
9e	>5000	>5000	>5000	>200	>5000
9f	625	5000	>5000	>200	>5000
9g	5000	>5000	>5000	>200	>5000
10a	>5000	>5000	>5000	>200	>5000
10b	5000	>5000	>5000	>200	>5000
10c	>5000	>5000	>5000	>200	>5000
10d	5000	5000	625	>200	>5000
10e	5000	5000	5000	>200	>5000
10f	>5000	>5000	>5000	>200	>5000
10g	>5000	>5000	>5000	>200	>5000
11a	5000	>5000	>5000	>200	>5000
11b	>5000	>5000	>5000	>200	>5000
11c	5000	>5000	>5000	>200	>5000
11d	5000	>5000	>5000	>200	>5000
11e	5000	>5000	>5000	>200	>5000
11f	5000	>5000	>5000	>200	5000
11g	>5000	>5000	>5000	100	>5000
0.12% Clorexidina	1,87	2,34	3,75	NA	2,34
INH	NA	NA	NA	3,8	NA
RIF	NA	NA	NA	0,03	NA
MOX	NA	NA	NA	0,19	NA

^a CIM ($\mu\text{g.mL}^{-1}$); ^b CIM (μM); NA: Não aplicável. Isoniazida (INH), rifampicina (RIF) e moxifloxacino (MOX).

Conforme demonstrado na Tabela 9, os compostos **9–11 (a–g)** apresentaram inibição contra *P. aeruginosa* e *C. albicans* apenas em concentrações iguais ou superiores a 5000 µg.mL⁻¹. Por outro lado, o composto **9f** (R = H; R' = 4-NO₂) mostrou inibição contra *E. coli*, com CIM = 625 µg.mL⁻¹, destacando o impacto positivo do grupo nitro na posição *para* para bactérias Gram-negativas, já a alteração do grupo nitro para a posição 3 (**9g**) resultou em perda de atividade, com CIMs superiores a 5000 µg/mL, indicando que a posição do grupo nitro é crítica para a atividade antimicrobiana. O composto **10d** (R = 3,4,5-OMe; R' = 4-Cl) foi o mais efetivo agente antimicrobiano frente *S. aureus*, exibindo atividade antibacteriana com CIM = 625 µg.mL⁻¹. Um estudo recente (Morais *et al.*, 2023) indicou que ésteres análogos aos compostos **9a, 9b, 9d e 9f**, mas sem o grupo cetona, apresentaram atividade significativa contra *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *C. albicans* apenas para o composto não substituído. Sendo assim, observamos que a inclusão do grupo carbonila cetônico parece não favorecer uma melhora na eficácia antibacteriana quando comparamos com o estudo anterior.

5.5.2 Avaliação da atividade antimicrobiana (*in vitro*) dos amidoésteres cinâmicos **14a–l**

A atividade antibacteriana *in vitro* contra bactérias patogênicas foi avaliada para os amidoésteres cinâmicos **14a–l**, utilizando clorexidina a 0,12% como controle positivo (Tabela 10).

Tabela 10 – Valores de CIM para os compostos **14a–l**.

COMPOSTO	Bacteria ^a			Mycobacterium ^b	Fungo ^a
	G–	G+		<i>M. tuberculosis</i> H37Ra	<i>Candida albicans</i> ATCC 76485
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 15656		
14a	5000	5000	625	>200	5000
14b	>5000	>5000	1250	>200	>5000
14c	5000	>5000	312.5	>200	>5000
14d	5000	>5000	>5000	>200	>5000
14e	>5000	>5000	>5000	>200	>5000
14f	>5000	5000	5000	200	>5000
14g	>5000	>5000	>5000	>200	>5000
14h	5000	>5000	156,25	>200	5000
14i	5000	5000	625	>200	5000
14j	5000	>5000	>5000	>200	>5000
14k	>5000	5000	1250	>200	>5000
14l	>5000	5000	1250	>200	>5000
0.12% Clorexidina	1,87	2,34	3,75	NA	2,34
INH	NA	NA	NA	3,8	NA
RIF	NA	NA	NA	0,03	NA
MOX	NA	NA	NA	0,19	NA

^a CIM (µg.mL⁻¹); ^b CIM (µM); NA: Não aplicável. Isoniazida (INH), rifampicina (RIF) e moxifloxacino (MOX).

Conforme demonstrado na Tabela 10, os compostos **14a–l** apresentaram inibição contra *E. coli*, *P. aeruginosa* e *C. albicans* apenas em concentrações iguais ou superiores a 5000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Por outro lado, os compostos **14a–c**, **14h–i** e **14k–l** mostraram inibição contra *S. aureus*, destacando-se especialmente os compostos **14a** ($R'' = \text{H}$), **14c** ($R'' = \text{Me}$), **14h** ($R'' = \text{Cl}$) e **14i** ($R'' = \text{Br}$), que foram os mais ativos. O composto **14h** foi o mais potente, exibindo atividade antibacteriana com $\text{MIC} = 156,25 \mu\text{g.mL}^{-1}$. Um estudo recente (Morais *et al.*, 2023) indicou que ésteres análogos aos compostos **14a**, **14c**, **14h** e **14j** ($R'' = \text{NO}_2$), mas sem o grupo amida, apresentaram atividade significativa contra *S. aureus* apenas para o composto não substituído. A inclusão do grupo amida parece favorecer a eficácia antibacteriana.

Os precursores cinamato de potássio (**4**) (e cinamato de metila **2'**) e 2-cloro-*N*-arilacetamidas **13a–l** também foram avaliados quanto à sua atividade antibacteriana *in vitro*. No entanto, surpreendentemente, esses precursores mostraram inibição contra *E. coli* e *S. aureus* apenas na concentração máxima (5000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$). A combinação dos núcleos cinâmico e acetamida parece ser essencial para o surgimento da atividade antibacteriana, sendo favorecida por substituintes aromáticos para-dirigentes ($R'' = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}, \text{Br}$).

Os compostos desta série, em geral, apresentaram baixa eficácia contra bactérias Gram-negativas (*E. coli* e *P. aeruginosa*), com CIMs iguais ou superiores a 5000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. No entanto apresentaram certa sensibilidade contra a bactérias Gram-positiva *S. aureus*, o composto mais ativo foi o **14h** ($R = 4\text{-Cl}$), com uma CIM de 156,25 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, seguido pelo **14c** ($R = 4\text{-Me}$) com CIM de 312,5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ e os compostos **14a** ($R = \text{H}$) e **14i** ($R = 4\text{-Br}$) com CIM de 625 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Compostos com substituintes volumosos, como **14d** ($R = 4\text{-Et}$) e **14e** ($R = 4\text{-i-Pr}$), não apresentaram melhoras significativas na atividade antimicrobiana. O composto **14f** ($R = 4\text{-Bu}$) exibiu uma leve atividade contra *M. tuberculosis*, com CIM de 200 μM . O controle positivo com clorexidina (0,12%) foi altamente eficaz contra todos os microrganismos testados, com CIMs variando de 1,87 a 3,75 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.

5.6 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUBERCULOSE (IN VITRO)

5.6.1 Avaliação da atividade antituberculose (*in vitro*) dos cetoésteres cinâmicos **9–11 (a–g)**

A avaliação da atividade antituberculose *in vitro* dos compostos **9–11 (a–g)** contra *Mycobacterium tuberculosis*, tendo como controles positivos isoniazida (INH), rifampicina

(RIF) e moxifloxacino (MOX) (Tabela 9). A rifampicina e a isoniazida são dois medicamentos amplamente utilizados para tratar a tuberculose, enquanto o moxifloxacino tem sido utilizado em regimes terapêuticos mais recentes (Velayutham *et al.*, 2020; Cavalcanti *et al.*, 2023; WHO, 2023).

Analisando a série de compostos **9–11 (a–g)** contra *M. tuberculosis*, o composto **11g** apresentou a atividade antituberculose mais significativa, com concentração inibitória mínima (CIM) de 100 µM. Infere-se que a associação entre os grupos (4–Cl) da porção cinâmica e (3–NO₂) da porção referente a α -bromoacetofenonas pode ter um efeito positivo quando se avalia a atividade antituberculose. A presença do grupo (4–Cl) na porção cinâmica pode aumentar a lipofilicidade dos compostos, facilitando sua permeação pela membrana celular bacteriana e melhorando a distribuição intracelular, o que aumenta a concentração no alvo biológico (Fang *et al.*, 2019). Os grupos nitro, amplamente conhecidos por gerar espécies reativas de oxigênio, causam danos oxidativos ao DNA e proteínas, contribuindo para a eficácia antimicrobiana, como no composto **11g**, especialmente contra tuberculose. Esses compostos, em geral, atuam por biorredução enzimática, formando radicais livres tóxicos para microrganismos (Paula, Serrano, Tavates, 2009; Tocher, 1997). A produção de radicais livres aumenta o estresse oxidativo e danifica a membrana celular, inibindo enzimas e causando peroxidação das membranas e danos ao DNA, o que reforça sua eficácia (Viodé, 1999; Kappus, 1986; Edwards, 1986).

5.6.2 Avaliação da atividade antituberculose (*in vitro*) dos Amidoésteres cinâmicos **14a–I**

Analisando a série de compostos **14a–I** contra *M. tuberculosis*, o composto **14f** apresentou a atividade antituberculosa mais significativa, com uma concentração inibitória mínima (CIM) de 200 µM (Tabela 10). Coincidentemente, o mesmo composto **14f** (R'' = 4–\Bu), no teste *in silico* de ADMET, também apresentou maior caráter lipofílico devido ao maior comprimento de sua cadeia de hidrocarbonetos. Estudos relatam atividades melhores para moléculas com cadeias de hidrocarbonetos mais longas (Parumasivam *et al.*, 2013; Batt; Minnikin; Besra, 2020).

A lipofilicidade aprimorada permite uma melhor permeação através das membranas plasmáticas devido à maior miscibilidade com os lipídios da camada externa da parede celular micobacteriana (Rastogi *et al.*, 1988). Além disso, a maior lipofilicidade não só melhora a

permeabilidade celular, mas também pode aumentar a retenção do composto dentro das células bacterianas, prolongando sua ação antimicrobiana.

Estudos adicionais podem focar na modificação estrutural de compostos análogos para investigar a relação estrutura-atividade e melhorar ainda mais a eficácia antituberculosa. Ademais, os dados obtidos podem incentivar a síntese de novos derivados com características lipofílicas similares, visando a formulação de tratamentos mais eficazes e menos tóxicos para a tuberculose.

A avaliação biológica dos compostos evidenciou um potencial significativo, com especial destaque para a série dos amidoésteres cinâmicos, que se revelou a mais promissora. As modificações estruturais nesses compostos resultaram em atividades antimicrobianas relevantes, consolidando sua seleção como foco para estudos posteriores e validação de sua eficácia terapêutica.

5.7 ESTUDO DE DOCKING MOLECULAR

Os estudos experimentais *in vitro* contra cepas bacterianas *S. aureus* e *E. coli* mostraram que os compostos **14a**, **14c**, **14h** e **14i** foram considerados os mais ativos, com menores Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM). Na tentativa de elucidar seu mecanismo de ação, decidiu-se por realizar estudos de *docking* molecular para visualizar o modo de interação das moléculas mais ativas com os sítios enzimáticos relacionados ao mecanismo de ação dos protótipos antibacterianos, de modo que propiciasse o entendimento dos possíveis grupos farmacofóricos e assim permitir o desenho de novas moléculas otimizadas para estudos futuros.

No arsenal terapêutico disponível para o tratamento de infecções bacterianas, alguns medicamentos agem por mecanismos diferentes, incluindo inibidores da biossíntese da parede, inibidores da síntese de proteínas, inibidores da produção de metabólitos essenciais e inibidores da DNA girase, entre outros (Kapoor; Saigal; Elongavan, 2017). Para obter *insights* sobre o mecanismo de ação dos compostos **14a**, **14c**, **14h** e **14i**, foram realizados estudos contra as enzimas Dihidrofolato redutase (DHFR) (PDB ID: 1DLS), DNA girase (DG) (PDB ID: 2XCT), Tirosil-tRNA sintetase (tRNA) (PDB ID: 1JIJ), D-alanil-D-alanina transpeptidase (TPD) (PDB ID: 1CEF), Transglicosilase (TGS) (PDB ID: 5ANZ) e 16S rRNAmetiltransferase (16S) (PDB ID: 8H26), que cobrem vários modos de ação possíveis de medicamentos antibacterianos.

A DHFR participa no processo de redução do ácido diidrofólico a ácido tetraidrofólico, uma molécula essencial na produção de bases nitrogenadas (Bayazeed *et al.*, 2022; Iwayoye *et al.*, 2021; Soni *et al.*, 2019). DG, também conhecida como Topoisomerase IIa, é uma isoforma

enzimática presente apenas em bactérias em que sua inibição faz com que o DNA ocupe mais espaço dentro da bactéria, causando uma síntese descontrolada de RNA mensageiro e proteínas para causar a morte bacteriana (Khan *et al.*, 2018; Dighe; Collet, 2020).

O TtRNA é uma proteína celular essencial; inibidores podem ser usados como antibióticos (Othman *et al.*, 2020a; Othman *et al.*, 2020b; Othman *et al.*, 2021; Farshadfar *et al.*, 2020; Beg; Ansari; Athar, 2020). TPD e TGS são enzimas que participam da biossíntese da parede celular bacteriana (Milito *et al.*, 2019; Ibezim; Onoabedje; Akpomie, 2019; Alshiekheid, 2023; Semenyuta *et al.*, 2021; Yu *et al.*, 2018). 16S recentemente surgiu como um novo mecanismo de resistência contra aminoglicosídeos entre patógenos Gram-negativos pertencentes à família *Enterobacteriaceae* e micróbios não fermentadores de glicose, incluindo espécies *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* (Salaikuman; Burra, 2023; Ugboko *et al.*, 2021; Foik *et al.*, 2018). A Tabela 11 mostra as informações sobre estruturas cristalinas e valores de RMSD (*Root Mean Square Deviation*) para as poses obtidas por redocking.

Os melhores valores de afinidade dos compostos **14a**, **14c**, **14h** e **14i** foram obtidos para a enzima TtRNA, mostrando que o mecanismo de ação dos referidos compostos pode ser a inibição desta enzima, causando falha na síntese de proteínas na bactéria, lembrando que o TtRNA desempenha papel central na montagem de aminoácidos em cadeias polipeptídicas. Eles catalisam a esterificação específica de um determinado aminoácido em seu tRNA correspondente através de uma reação em duas etapas.

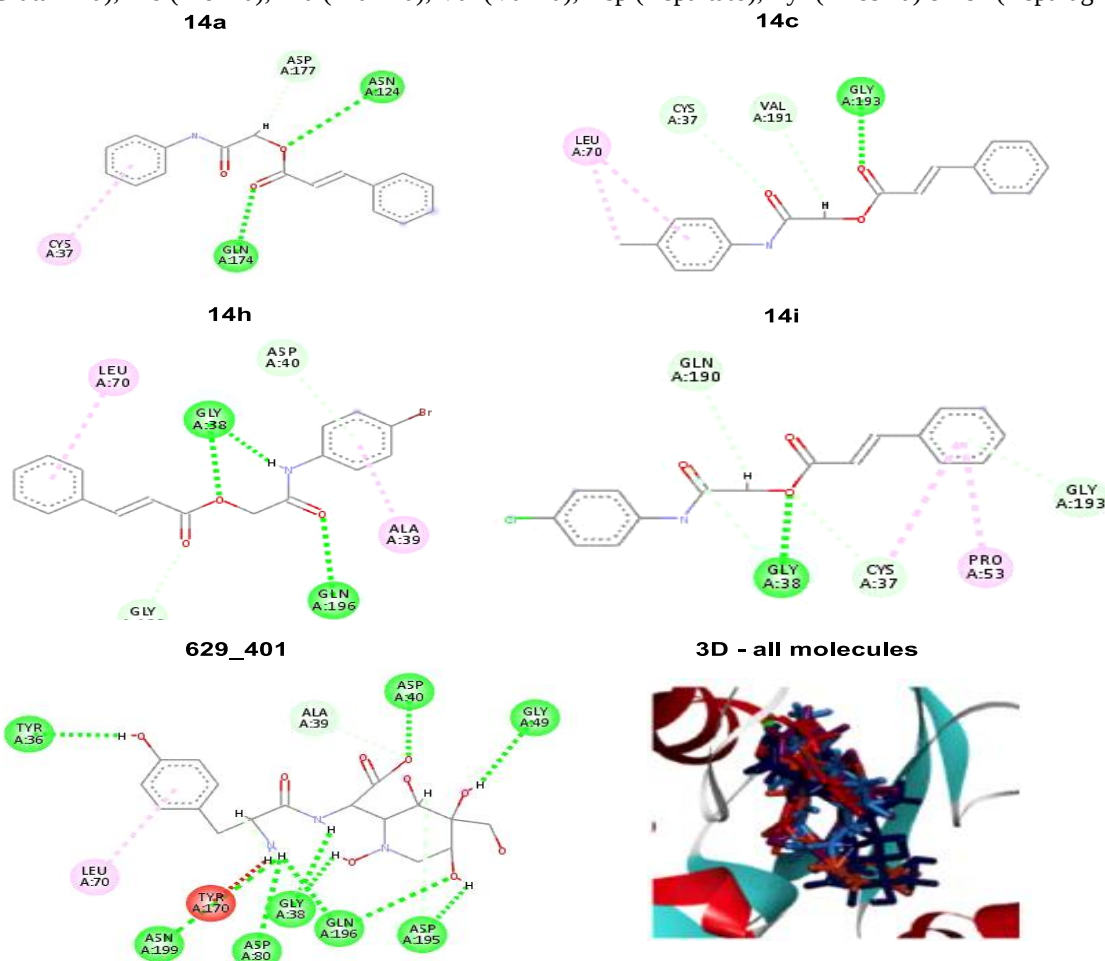
Na primeira etapa, o aminoácido específico e substratos de ATP são reconhecidos. Em seguida, eles são convertidos em um intermediário aminoacil-adenilato reativo (aa-AMP) na presença de íons magnésio. Na próxima etapa, a porção de aminoácido do aa-AMP é transferido para o terminal 3'-CCA do tRNA cognato. Esta função enzimática é crucial para a fidelidade da síntese de proteínas, na qual o código genético é traduzido na sequência de aminoácidos (TSUNODA *et al.*, 2007). As principais interações das melhores poses dos compostos **14a**, **14c**, **14h** e **14i** complexados com TtRNA, que apresentaram os melhores escores (Tabela 12): **14i** (–140,52 Kcal.mol⁻¹), **14a** (–137,62 Kcal.mol⁻¹), **14h** (–130,76 Kcal.mol⁻¹) e **14c** (–125,29 Kcal.mol⁻¹), são mostradas na Figura 18.

Tabela 11 – Informações sobre as estruturas cristalinas das enzimas e os valores do RMSD para as poses obtidas por redocking.

PDB ID	Macromolecule	Species	PDB ligand	Resolution	RMSD
1DLS	Dihydrofolate reductase (DHFR)	<i>H. sapiens</i>	MTX	2,30 Å	0,77 Å
2XCT	DNA gyrase (DG)	<i>S. aureus</i>	CPF	3,35 Å	2,01 Å
1JIJ	Tyrosyl-tRNA synthetase (TtRNA)	<i>S. aureus</i>	629_401	3,20 Å	1,17 Å
1CEF	Transpeptidase (TPD)	<i>Streptomyces sp.</i>	CEF	1,76 Å	1,91 Å
5ANZ	Transglycosylase (TGS)	<i>P. aeruginosa</i>	PEG	1,61 Å	0,97 Å
8H26	16S rRNA methyltransferase (16S)	<i>S. aureus</i>	SAH	1,50 Å	0,67 Å

Tabela 12 – MolDock scores (kcal.mol⁻¹) para as enzimas estudadas.

Comp.	DHFR	DG	TtRNA	TPD	TGS	16S
14a	-110,12	-104,85	-137,62	-98,08	-97,53	-128,69
14c	-117,02	-97,44	-125,29	-105,24	-103,47	-123,47
14h	-115,53	-99,94	-130,76	-100,91	-90,57	-127,89
14i	-115,10	-99,28	-140,52	-104,63	-100,60	-126,70
MTX	-149,65	–	–	–	–	–
CPF	–	-123,77	–	–	–	–
629_401	–	–	-118,77	–	–	–
CEF	–	–	–	-115,32	–	–
PEG	–	–	–	–	-108,87	–
SAH	–	–	–	–	–	-132,93

Figura 18 – Interações realizadas pelos compostos **14a**, **14c**, **14h**, **14i** e 629_401 com a enzima Tirosil-tRNA sintetase (TtRNA) (PDB ID: 1JIJ) e os resíduos de aminoácidos correspondentes; Cores: verde e vermelho (interação hidrogênio), azul e rosa (interação hidrofóbica); Resíduos: Leu (Leucina), Gly (Glicina), Cys (Cisteína), In (Glutamina), Pro (Prolina), Ala (Alanina), Val (Valina), Asp (Aspartato), Tyr (Tirosina) e Asn (Asparagina).

Neste ponto, serão descritas as principais interações entre os compostos estudados e o sítio ativo da enzima TtRNA. Para o composto **14a**, as principais interações foram ligações de hidrogênio entre os aminoácidos Asn 124 com a carbonila do éster, e Gln 174 com o oxigênio do grupo acetoxi; interações hidrofóbicas foram observadas entre Cys 27 e o anel aromático, e

Asp 177 com o hidrogênio alifático da cadeia entre as duas carbonilas. Quando se observa o composto **14c**, detecta-se uma ligação de hidrogênio com a Gly 193, e interações hidrofóbicas entre Leu 70 com o anel aromático ligado ao grupo amida e Cys 37 e Val 191 com grupos alifáticos da cadeia entre os anéis. O composto **14h** interagiu realizando uma ligação de hidrogênio entre Gly 38 e o oxigênio do grupo acetóxi, e interações hidrofóbicas com resíduos Cys 37, Pro 53, Gln 190 e Gly 193. Para o composto **14i**, foram observadas ligações de hidrogênio entre Gly 38 e o oxigênio do grupo acetóxi, bem como com o hidrogênio do grupo amida, outra entre Gln 196 e a carbonila da amida; interações hidrofóbicas também foram observadas com os resíduos Ala 39, Asp 40 e Leu 70.

Depois de levantar a hipótese, com base nos resultados de testes de docking molecular que a enzima TtRNA é o alvo mais provável para as moléculas no presente estudo, foi feita a comparação das principais interações com aquelas do ligante cristalográfico depositado em no Protein Data Bank (PDB), para a observação dos pontos para possíveis otimizações moleculares. Dessa forma, foi possível observar que o ligante cristalográfico 629_401 (Fig. 18) é uma molécula que possui muitos grupos doadores de ligações de hidrogênio que fazem interações efetivas com os resíduos Tyr 36, Tyr 170, Gln 196, Asp 80, His 50 e Gly 49, indicando que este é um fator fundamental para melhores respostas de interação neste alvo. Quando em comparação com as moléculas **14a**, **14c**, **14h** e **14i**, verifica-se que, embora possuam um esqueleto de carbono com tamanho suficiente para se encaixar no alvo, eles carecem de um maior número de grupos aceitadores e doadores de ligações de hidrogênio. Assim, com base no estudo de *docking*, é possível propor para trabalhos futuros uma série de derivados com substituintes com maior número de grupos aceitadores e doadores de ligações de hidrogênio, visando obter derivados mais potentes.

5.8 AVALIAÇÃO DE TOXICIDADE SOBRE *Artemia salina*

Para os compostos que demonstraram atividades antimicrobianas mais significativas, foram realizados testes de toxicidade. Avaliou-se a toxicidade dos compostos **14a**, **14c**, **14f** e **14h-i** em larvas de *Artemia salina*, conforme os valores medianos de concentração letal (CL₅₀) apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 – Valores de CL_{50} ($\mu\text{g.mL}^{-1}$) encontrado para os compostos **14a**, **14c**, **14f** e **14h–i** sobre larvas de *A. salina*.

Comp.	14a	14c	14f	14h	14i
CL_{50}	316,22	1304,35	1376,83	1005,44	1857,73

Os dois controles negativos, um contendo apenas solução salina e larvas de *A. salina*, e outro contendo 5% de DMSO e 3% de Tween em solução salina, não causaram a morte de nenhuma larva. Segundo a literatura (Nguta *et al.*, 2011), valores de CL_{50} inferiores a 100 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ são classificados como muito tóxicos, entre 100 e 500 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ como moderadamente tóxicos, entre 500 e 1000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ como levemente tóxicos, e acima de 1000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ como não tóxicos.

Nas diferentes concentrações testadas (250, 500, 1000 e 2000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$), apenas o composto **14a** mostrou-se moderadamente tóxico para as larvas de *A. salina*, com CL_{50} entre 100 e 500 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Os compostos **14c**, **14f** e **14h–i** não apresentaram toxicidade sobre as larvas, apresentando valores de CL_{50} superiores a 1000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Isto indica que a introdução de substituintes na porção acetamida é importante para mitigar a toxicidade.

A presença de resíduos de produtos farmacêuticos e de higiene pessoal (PPCP) no ambiente aquático é um problema emergente devido à sua inevitável liberação e possível acúmulo, tornando essencial o desenvolvimento de novos agentes antibacterianos mais ativos e menos tóxicos. O presente estudo destaca a necessidade de avaliar a citotoxicidade desses compostos.

6 METODOLOGIA

6.1 MATERIAIS E EQUIPAMENTOS

Todas as sínteses para obtenção dos compostos foram realizadas no Laboratório de Pesquisa em Bioenergia e Síntese Orgânica (LPBS – UFPB). Os espectros na região de infravermelho (IV) foram realizados no Laboratório de Combustíveis e Materiais (LACOM – UFPB) utilizando um espectrômetro marca Shimadzu, modelo IR Prestige–21, por técnica ATR (reflexão total atenuada). Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram realizados no LMCA (Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise da UFPB) utilizando espectrômetros Bruker (400 MHz e 500 MHz) para ^1H e (101 e 126 MHz) para ^{13}C . Para a solubilização das amostras foi utilizado o solvente clorofórmio deuterado (CDCl_3), o Dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO}-d_6$) e tetrametilsilano (TMS) para referência interna. Análises de massa de alta resolução foram realizadas no LMCA–UFPB, utilizando um espectrômetro Bruker MS–ESI–TOF, microTOF, e relatadas como m/z (intensidade relativa) para o íon molecular $[\text{M}]$, $[\text{M} + \text{H}]$ ou $[\text{M} + \text{Na}]$.

6.2 PROCEDIMENTO DE SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS E COMPOSTOS FINAIS

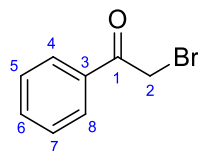
6.2.1 Metodologia geral para obtenção dos sais cinamatos de potássio

Uma solução de hidróxido de potássio (1,12 g, 20 mmol) em etanol (40 mL) foi lentamente adicionada a uma mistura em agitação de ácidos cinâmicos (20 mmol) em etanol (40 mL). A reação foi mantida sob refluxo a 80 °C por 1 hora. Após esse período, a mistura foi filtrada, e o produto foi obtido sem necessidade de purificação adicional. O cinamato de potássio foi isolado como um sólido branco, com rendimento de 90–92% (18–18,4 mmol) e ponto de fusão superior a 300 °C (Kalinowska, Swislocka, Lewandowski, 2007).

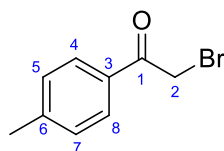
6.2.2 Metodologia geral para obtenção das α -bromoacetofenonas

Em um balão de 100 mL foi adicionada uma solução de bromo (0,018 mol) solubilizada em clorofórmio (5 mL), a qual foi adicionada gota a gota a solução contendo cetonas aromáticas (0,016 mol) solubilizada em clorofórmio (50 mL) a 0°C. A mistura reacional foi agitada por 24h em temperatura ambiente. Após o término da reação, a mistura reacional foi submetida a

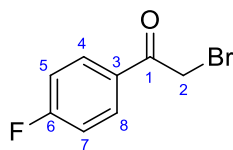
extração, lavada com uma solução saturada de NaHCO_3 (3×100 mL) e uma solução saturada de NaCl (2×50 mL) e seca na presença de sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida (Souza Jr., *et al.* 2021).



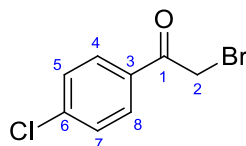
2-bromo-acetofenona (8a): Sólido Branco. Rendimento 85%. P. F. 50–52 °C (lit: 51–52 °C, ZHURAVLEV *et al.*, 2010). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (dd, $J = 8,4, 1,3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,61 (m, 1H, H_{Ar}), 7,49 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4,46 (s, 2H, H–2). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 191,40 (C=O), 134,07, 129,04, 128,98 (C_{Ar}), 31,05 (C–2).



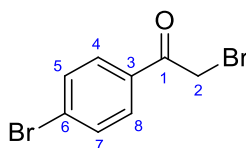
2-bromo-4-metilacetofenona (8b): Sólido Branco. Rendimento 74%. P. F. 47–49 °C (lit: 44–46 °C, Jakhar *et al.*, 2008). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4,43 (s, 2H, H–2), 2,43 (s, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 191,10 (C=O), 145,16, 131,62, 129,69, 129,20 (C_{Ar}), 31,06 (C–2), 21,89 (CH_3).



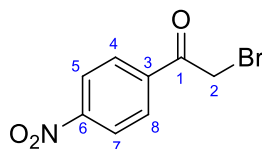
2-bromo-4-fluoracetofenona (8c): Sólido Branco. Rendimento 80%. P. F. 51–53 °C (lit: 50–52 °C, Vargas–Oviedo *et al.*, 2020). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (dd, $J = 8,3, 5,4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,16 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4,40 (s, 2H, H–2). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 189,97 (C=O), 166,31 (d, $J = 256,7$ Hz, C–6), 131,88 (d, $J = 9,5$ Hz, C–4 e C–8), 130,53 (d, $J = 3,1$ Hz, C–3), 116,24 (d, $J = 22,1$ Hz, C–5 e C–7), 30,52 (C–2).



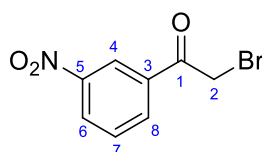
2-bromo-4-chloroacetofenona (8d): Sólido Branco. Rendimento 75%. P. F. 97–99 °C (lit: 96–98 °C VARGAS–OVIEDO, D. et al, 2020). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,47 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4,40 (s, 2H, H–2). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 190,32 (C=O), 140,67, 132,39, 130,51, 129,37 (C_{Ar}), 30,48 (C–2).



2-bromo-4-bromoacetofenona (8e): Sólido Branco. Rendimento 95%. P. F. 110–112 °C (lit: 110–111 °C, Safaei–Ghomi; Hajipour, 2011). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4,40 (s, 2H, H–2). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 190,54 (C=O), 132,80, 132,38, 130,57, 129,45 (C_{Ar}), 30,44 (C–2).



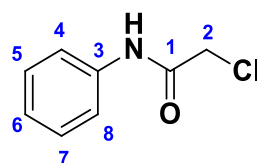
2-bromo-4-nitroacetofenona (8f): Sólido Amarelo. Rendimento 65%. P. F. 99–101 °C (lit: 99–100°C, JAKHAR *et al.*, 2008). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4,47 (s, 2H, H–2). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 190,03 (C=O), 138,52, 130,22, 124,19 (C_{Ar}), 30,23 (C–2).



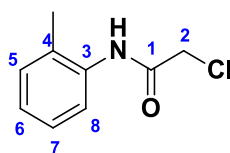
2-bromo-3-nitroacetofenona (8g): Sólido Bege. P. F. 92–94 °C (lit: 94–95 °C, Rammurthy *et al.*, 2017). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8,48 (ddd, $J = 8,2$, 2,3, 1,1 Hz, 1H, H_{Ar}), 8,33 (ddd, $J = 7,8$, 1,7, 1,1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,74 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4,49 (s, 2H, H–2), RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 189,39 (C=O), 135,16, 134,48, 130,23, 128,15, 123,86 (C_{Ar}), 29,95 (C–2).

6.2.3 Metodologia geral para obtenção das *N*-aril-2-cloroacetamida

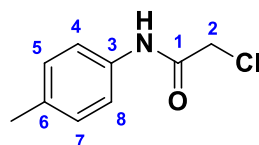
Em um banho de gelo, cloroacetil cloreto (1,24 g, 11 mmol) foi adicionado gota a gota a uma mistura em agitação contendo amina aromática (3) (10 mmol) e trietilamina (12 mmol) em diclorometano anidro (10 mL). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 20 horas. Em seguida, a mistura foi extraída com diclorometano (10 mL) e lavada com água gelada (20 mL) e uma solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por recristalização a partir de uma mistura de etanol e água (1:1). Os rendimentos foram de 79–92%.



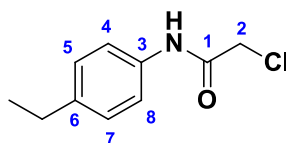
2-Cloro-*N*-fenilacetamida (13a): Rendimento: 90%. Sólido branco. P. F. 130–132 °C (lit: 128–130 °C, Kumar *et al.*, 2014). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (s, 1H, NH), 7,54 (dd, J = 8,5, 0,9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,36 (m, 2H, H_{Ar}), 7,17 (t, J = 7,4 Hz, 1H, H_{Ar}), 4,18 (s, 2H, CH_2) ppm; RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ 163,9 (C=O), 136,8, 129,2, 125,3, 120,2 (C_{Ar}), 43,0 (CH_2) ppm.



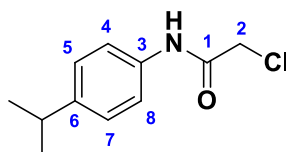
2-Cloro-*N*-(2-metilfenil)acetamida (13b): Rendimento 87%, Sólido cinza. P. F. 110–112 °C (lit: 111–113 °C, Chekryshkina *et al.*, 2019). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (s, 1H, NH), 7,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,22 (m, 2H, H_{Ar}), 7,11 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H, H_{Ar}), 4,23 (s, 2H, CH_2), 2,29 (s, 3H, CH_3) ppm; RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 163,9 (C=O), 134,7, 130,7, 129,2, 127,0, 125,9, 122,6 (C_{Ar}), 43,2 (CH_2), 17,6 (CH_3) ppm.



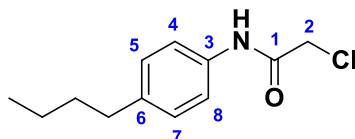
2-Cloro-*N*-(4-metifenil)acetamida (13c): Rendimento: 92%. Sólido branco. P. F. 183–185 °C (lit: 175–179 °C, Debnath; Ganguly, 2015). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,21 (s, 1H, NH), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4,17 (s, 2H, CH_2), 2,33 (s, 3H, CH_3) ppm; RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ 163,8 (C=O), 135,0, 134,2, 129,7, 120,3 (C_{Ar}), 43,0 (CH_2), 21,0 (CH_3) ppm.



2-Cloro-*N*-(4-etilfenil)acetamida (13d): Rendimento: 90%, Sólido branco. P. F. 140–142 °C (lit: 141–142 °C, Bellotti *et al.*, 1968). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,22 (s, 1H, NH), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4,17 (s, 2H, CH_2), 2,63 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2), 1,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, CH_3) ppm; RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ 163,8 (C=O), 141,5, 134,4, 128,5, 120,4 (C_{Ar}), 43,0 (CH_2), 28,4 (CH_2), 15,7 (CH_3) ppm.

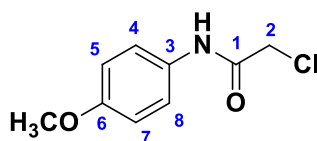


2-Cloro-*N*-(4-isopropilfenil)acetamida (13e): Rendimento 79%. Sólido cinza. P. F. 143–145 °C (lit: 138–140 °C, Ali *et al.*, 2019). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,20 (s, 1H, NH), 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4,17 (s, 2H, CH_2), 2,90 (m, 1H, CH), 1,24 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H, 2x CH_3) ppm; RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ 163,8 (C=O), 146,1, 134,4, 127,1, 120,4 (C_{Ar}), 43,0 (CH_2), 33,7 (CH), 24,1 (2x CH_3) ppm.

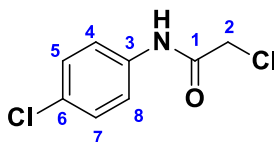


2-Cloro-*N*-(4-butilfenil)acetamida (13f): Rendimento 88%. Sólido branco. P. F. 141–143 °C (lit: 131–132 °C, Bellotti *et al.*, 1968). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,20 (s, 1H, NH), 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4,17 (s, 2H, CH_2), 2,59 (m, 2H, CH_2), 1,58 (m, 2H, CH_2), 1,33 (m, 2H, CH_2), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, CH_3) ppm; RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 163,8 (C=O), 140,2, 134,3, 129,1, 120,3 (C_{Ar}), 43,0 (CH_2), 35,2 (CH_2), 33,7

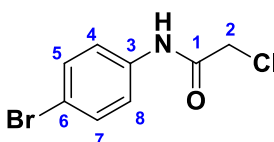
(CH₂), 22,3 (CH₂), 14,0 (CH₃) ppm.



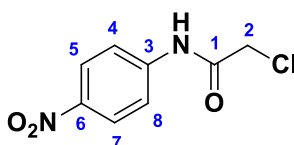
2-Cloro-N-(4-metóxfenil)acetamida (13g): Rendimento 86%. Sólido roxo. P. F. 116–118 °C (lit: 117–119 °C, Yin *et al.*, 2019). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,20 (s, 1H, NH), 7,43 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,17 (s, 2H, CH₂), 3,79 (s, 3H, OCH₃) ppm; RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 163,8 (C=O), 157,1, 129,7, 122,2, 114,3 (C_{Ar}), 55,5 (OCH₃), 42,9 (CH₂) ppm.



2-Cloro-N-(4-clorofenil)acetamida (13h): Rendimento 80%. Sólido cinza. P. F. 168–170 °C (lit: 170–172 °C, Kumar *et al.*, 2014). RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,45 (s, 1H, NH), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,27 (s, 2H, CH₂) ppm; RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164,8 (C=O), 137,4, 128,8, 127,4, 120,9 (C_{Ar}), 43,5 (CH₂) ppm.

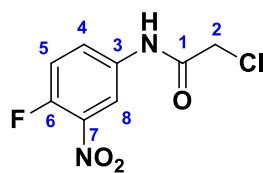


2-Cloro-N-(4-bromofenil)acetamida (13i): Rendimento 82%. Sólido cinza. P. F. 180–182 °C (lit: 180–182 °C, Kumar *et al.*, 2014). RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,45 (s, 1H, NH), 7,55 (m, 4H, H_{Ar}), 4,27 (s, 2H, CH₂) ppm; RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164,8 (C=O), 137,8, 131,7, 121,2, 115,5 (C_{Ar}), 43,5 (CH₂) ppm.

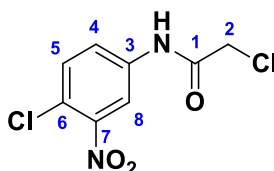


2-Cloro-N-(4-nitrofenil)acetamida (13j): Rendimento: 83%. Sólido verde. P. F. 188–190 °C (lit: 191–192 °C, Ji *et al.*, 2014). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,91 (s, 1H, NH), 8,22 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,83 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,33 (s, 2H, CH₂) ppm; RMN ¹³C (126

MHz, DMSO- d_6): δ 165,6 (C=O), 144,5, 142,6, 125,0, 119,1 (C_{Ar}), 43,5 (CH_2) ppm.



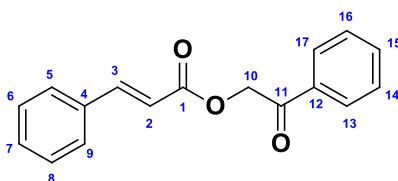
2-Cloro-*N*-(4-flúor-3-nitrofenil)acetamida (13k): Rendimento 79%. Sólido marrom. P. F. 91–93 °C. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,47 (s, 1H, NH), 8,32 (dd, J = 6,4, 2,8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,89–7,85 (m, 1H, H_{Ar}), 7,29 (dd, J = 10,1, 9,1 Hz, 1H, H_{Ar}), 4,22 (s, 2H, CH_2) ppm; RMN ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): δ 164,5 (C=O), 152,4 (d, $^1J_{C,F}$ = 263,6 Hz), 133,4, 133,4, 127,1 (d, $^2J_{C,F}$ = 8,1 Hz), 119,1 ($^4J_{C,F}$ = 22,1 Hz), 117,5 ($^3J_{C,F}$ = 2,9 Hz) (C_{Ar}), 42,8 (CH_2) ppm.



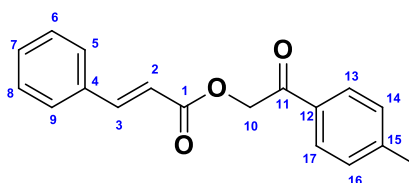
2-Cloro-*N*-(4-cloro-3-nitrofenil)acetamida (13l): Rendimento 81%. Sólido marrom. P. F. 117–119 °C. RMN 1H (200 MHz, DMSO- d_6): δ 10,87 (s, 1H, NH), 8,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,79 (dd, J = 14,2, 5,6 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,32 (s, 2H, CH_2) ppm; RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 165,5 (C=O), 147,2, 138,3, 132,2, 124,2, 119,1, 115,7 (C_{Ar}), 43,4 (CH_2) ppm.

6.2.4 Metodologia geral para obtenção dos cetoésteres cinâmicos

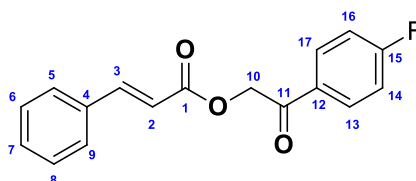
Num balão de 50 mL, foram adicionados 10 mL de DMF a uma mistura de cinamato de potássio (1,1 mmol) e α -bromoacetofenonas (1,00 mmol). A mistura de reação foi agitada a uma temperatura de 80 ° C durante 12h, de acordo com o monitoramento por CCD (hexano/acetato de etila 4:1). Após o termino da reação, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e foi adicionada água gelada e o sólido formado foi separado por filtração e lavado com água destilada, obtendo-se os respectivos cetoésteres. Os cetoésteres foram recristalizados a partir de uma mistura etanol / água (9:1).



2-oxo-2-feniletil (9a): Sólido Branco. Rendimento 84%. P. F. 150–152 °C (lit: 142,8–143,1 °C, Sun *et al.*, 2023). IR (ATR): ν 3059 e 3028 cm^{-1} (C=C–H), 2938 cm^{-1} (H_{alcano}), 1716 cm^{-1} (C=O_{éster}), 1697 cm^{-1} (C=O_{cetona}), 1635, 1597, 1573, 1492, 1450 e 1419 cm^{-1} (C=C), 1365, 1334, 1230, 1165 e 1002 cm^{-1} (C–O–C), e 864, 813, 767 e 682 cm^{-1} (Ar). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,81 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H–3), 7,62 (m, 1H, H_{Ar}), 7,56 (m, 2H, H_{Ar}), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,40 (m, 3H, H_{Ar}), 6,60 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H–2), 5,48 (s, 2H, H–10). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 192,43 (C–11), 166,41 (C–1), 146,30 (C–3), 134,43, 134,39, 134,02, 130,66, 129,05, 129,01, 128,38, 127,96 (C_{Ar}), 117,13 (C–2), 66,25 (C–10). LC–HRMS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$]: 289,0835, encontrado: 289,0821.

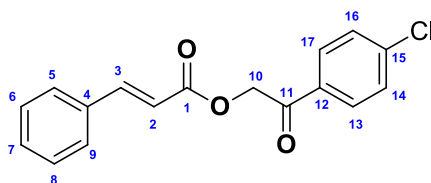


Cinamato 2-oxo-2-(*p*-tolil)etil (9b): Sólido Branco. Rendimento 68%. P. F. 148–150 °C (lit: 130 °C, Narender *et al.*, 2005). IR (ATR): ν 3082 e 3032 cm^{-1} (C=C–H), 2939 cm^{-1} (H_{alcano}), 1712 cm^{-1} (C=O_{éster}), 1693 cm^{-1} (C=O_{cetona}), 1631, 1604, 1450 e 1419 cm^{-1} (C=C), 1365, 1307, 1284, 1165 e 1006 cm^{-1} (C–O–C), e 864, 810, 763 e 682 cm^{-1} (Ar). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,81 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H–3), 7,55 (m, 2H, H_{Ar}), 7,40 (m, 3H, H_{Ar}), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,60 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H–2), 5,45 (s, 2H, H–10), 2,42 (s, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 192,02 (C–11), 166,45 (C–1), 146,21 (C_{Ar}), 144,99 (C–3), 134,42, 131,94, 130,63, 129,67, 129,04, 128,38, 128,06 (C_{Ar}), 117,21 (C–2), 66,19 (C–10), 21,89 (CH_3). LC–HRMS m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$]: 303,0992, encontrado: 303,0987.

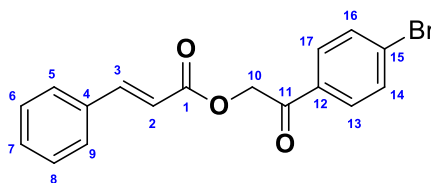


Cinamato 2-oxo-2-(4-fluorfenil)etil (9c): Sólido Branco. Rendimento 88%. P. F. 153–155 °C. IR (ATR): ν 3066 e 3032 cm^{-1} (C=C–H), 2935 cm^{-1} (H_{alcano}), 1712 cm^{-1} (C=O_{éster}), 1697 cm^{-1} (C=O_{cetona}), 1631, 1597, 1508, 1450 e 1423 cm^{-1} (C=C), 1365, 1315, 1238, 1203, 1168, 1153, 1099 e 1006 cm^{-1} (C–O–C), e 864, 837, 767 e 682 cm^{-1} (Ar). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

δ 7,99 (dd, $J = 8,8, 5,3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,81 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-3), 7,55 (dd, $J = 6,5, 3,0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,40 (m, 3H, H_{Ar}), 7,17 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6,59 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-2), 5,43 (s, 2H, H-10). RMN ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$) δ 190,95 (C-11), 166,36 (C-1), 166,27 (d, $J = 256,2$ Hz, C-15), 146,41 (C-3), 134,36 (C-4), 130,92 (d, $J = 3,0$ Hz, C-12), 130,72 (C-7), 130,67 (d, $J = 6,8$ Hz, C-13 e C-17), 129,06 (C-6 e C-8), 128,39 (C-5 e C-9), 117,02 (C-2), 116,24 (d, $J = 22,1$ Hz, C-14 e C-16), 66,04 (C-10). LC-HRMS m/z calculado para $C_{17}H_{13}FO_3$ $[M + Na]$: 307,0741, encontrado: 307,0727.

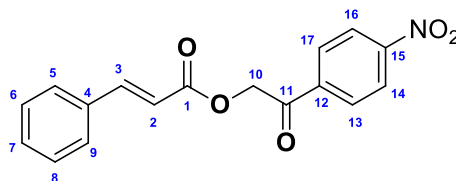


Cinamato 2-oxo-2-(4-clorofenil)etil (9d): Sólido Branco. Rendimento 71%. P. F. 142–144 °C (lit: 135 °C, Narender *et al.*, 2005). IR (ATR): ν 3082 e 3059 cm^{-1} (C=C-H), 2985 e 2943 cm^{-1} (H_{alcano}), 1720 cm^{-1} (C=O_{éster}), 1701 cm^{-1} (C=O_{cetona}), 1639, 1589, 1492, 1419 e 1400 cm^{-1} (C=C), 1330, 1315, 1230, 1180 e 1091 cm^{-1} (C-O-C), e 867, 821, 767 e 705 cm^{-1} (Ar). RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,81 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-3), 7,56 (dd, $J = 6,6, 3,0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,40 (m, 3H, H_{Ar}), 6,59 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-2), 5,43 (s, 2H, H-10). RMN ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$) δ 191,40 (C-11), 166,35 (C-1), 146,48 (C-3), 140,54, 134,31, 132,72, 130,73, 129,38, 129,06, 128,40 (C_{Ar}), 116,94 (C-2), 66,09 (C-10). LC-HRMS m/z calculado para $C_{17}H_{13}ClO_3$ $[M + Na]$: 323,0445, encontrado: 323,0442.

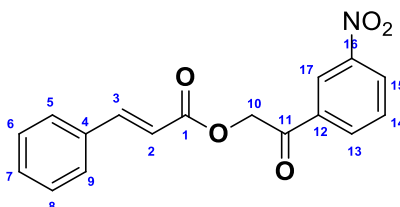


Cinamato 2-oxo-2-(4-bromofenil)etil (9e): Sólido Branco. Rendimento 52%. P. F. 150–152 °C (lit: 137 °C, Narender *et al.*, 2005). IR (ATR): ν 3082, 3059 e 3028 cm^{-1} (C=C-H), 2939 e 2850 cm^{-1} (H_{alcano}), 1720 cm^{-1} (C=O_{éster}), 1701 cm^{-1} (C=O_{cetona}), 1635, 1585, 1419 e 1400 cm^{-1} (C=C), 1315, 1172 e 1068 cm^{-1} (C-O-C), e 864, 817, 732 e 694 cm^{-1} (Ar). RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (m, 3H, H-3), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,56 (dd, $J = 6,5, 2,8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,40 (m, 3H, H_{Ar}), 6,59 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-2), 5,42 (s, 2H, H-10). RMN ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$) δ 191,62 (C-11), 166,35 (C-1), 146,49 (C-3), 134,31, 133,13, 132,38, 130,74, 129,45, 129,29, 129,07, 128,41 (C_{Ar}), 116,93 (C-2), 66,07 (C-10). LC-HRMS m/z calculado para

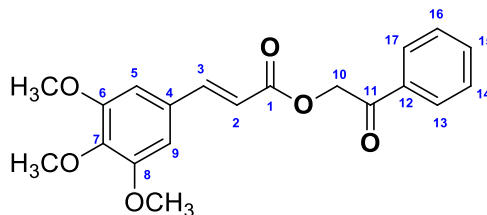
$C_{17}H_{13}BrO_3$ [M + Na]: 366,9940, encontrado: 366,9933.



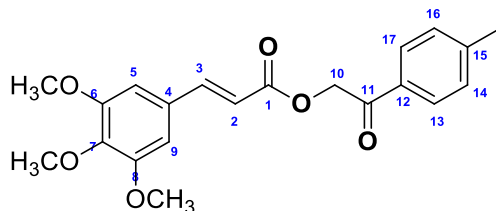
Cinamato 2-oxo-2-(4-nitrofenil)etil (9f): Sólido Laranja. Rendimento 51%. P. F. 162–164 °C (lit: 157–158 °C, Souza *et al.*, 2017). IR (ATR): ν 3105 cm^{-1} (Ar–H), 3074 cm^{-1} (C=C–H), 2993, 2943, 2924 e 2854 cm^{-1} (H_{alcano}), 1728 cm^{-1} (C=O_{éster}), 1705 cm^{-1} (C=O_{cetona}), 1631, 1597, 1519 e 1419 cm^{-1} (C=C/N=O), 1342, 1319, 1284, 1222 e 1172 cm^{-1} (C–O–C/N–O), e 856, 813, 767 e 682 cm^{-1} (Ar). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H_{Ar}), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,81 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H–3), 7,56 (dd, J = 6,3, 2,7 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,41 (m, 3H, H_{Ar}), 6,58 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H–2), 5,47 (s, 2H, H–10). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 191,46 (C–11), 166,26 (C–1), 150,86 (C_{Ar}), 146,85 (C–3), 138,87, 134,17, 130,89, 129,13, 129,10, 128,44, 124,24 (C_{Ar}), 116,57 (C–2), 66,32 (C–10). LC–HRMS m/z calculado para $C_{17}H_{13}NO_5$ [M + Na]: 334,0686, encontrado: 334,0678.



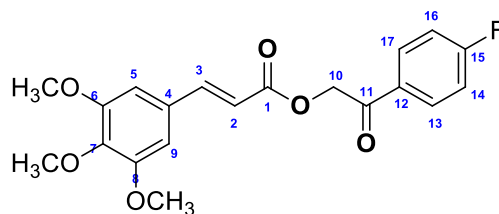
Cinamato 2-oxo-2-(3-nitrofenil)etil (9g): Sólido Bege. Rendimento 79%. P. F. 148–150 °C. IR (ATR): ν 3082 e 3028 cm^{-1} (C=C–H), 2931 e 2870 cm^{-1} (H_{alcano}), 1720 cm^{-1} (C=O_{éster}), 1701 cm^{-1} (C=O_{cetona}), 1631, 1612, 1531, 1473 e 1442 cm^{-1} (C=C/N=O), 1354, 1315, 1284, 1184, 1168, 1091 e 1002 cm^{-1} (C–O–C/N–O), e 867, 810, 771 e 698 cm^{-1} (Ar). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (s, 1H, H_{Ar}), 8,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_{Ar}), 8,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,81 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H–3), 7,74 (t, J = 8,0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,56 (m, 2H, H_{Ar}), 7,41 (m, 3H, H_{Ar}), 6,59 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H–2), 5,49 (s, 2H, H–10). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 190,83 (C–11), 166,26 (C–1), 148,62 (C_{Ar}), 146,81 (C–3), 135,61, 134,20, 133,57, 130,86, 130,39, 129,09, 128,44, 128,22, 122,93 (C_{Ar}), 116,61 (C–2), 66,22 (C–10). LC–HRMS m/z calculado para $C_{17}H_{13}NO_5$ [M + Na]: 334,0686, encontrado: 334,0690.



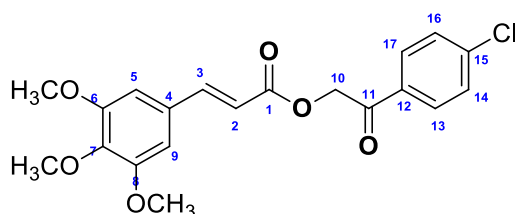
(E)-2-oxo-2-feniletil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10a): Sólido Branco. Rendimento 80%. P. F. 145–147 °C. IR (ATR): ν 3062 e 3008 cm^{-1} (C=C–H), 2978, 2935 e 2839 cm^{-1} (H_{alcano}), 1701 cm^{-1} (C=O_{cetona}), 1631, 1581, 1504, 1450 e 1419 cm^{-1} (C=C), 1338, 1280, 1246, 1219, 1130, 1087 e 1002 cm^{-1} (C–O–C), e 848, 829, 759 e 686 cm^{-1} (Ar). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (m, 2H, H_{Ar}), 7,73 (d, J = 15,9 Hz, 1H, H–3), 7,62 (t, J = 7,4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,79 (s, 2H, H_{Ar}), 6,52 (d, J = 15,9 Hz, 1H, H–2), 5,48 (s, 2H, H–10), 3,89 (s, 9H, 3xOCH₃). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 192,42 (C–11), 166,33 (C–1), 153,57 (C_{Ar}), 146,23 (C–3), 140,51, 134,43, 134,02, 129,87, 129,00, 127,93 (C_{Ar}), 116,37 (C–2), 105,61 (C_{Ar}), 66,20 (C–10), 61,08, 56,30 (OCH₃). LC–HRMS m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_6$ [$\text{M} + \text{Na}$]: 379,1152, encontrado: 379,1162.



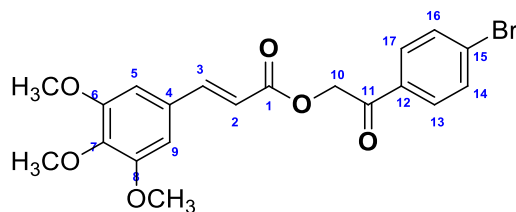
(E)-2-oxo-2-(p-tolil)etil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10b): Sólido Branco. Rendimento 52%. P. F. 134–136 °C. IR (ATR): ν 3032 e 3001 cm^{-1} (C=C–H), 2958, 2935 e 2839 cm^{-1} (H_{alcano}), 1720 cm^{-1} (C=O_{éster}), 1693 cm^{-1} (C=O_{cetona}), 1635, 1585, 1504, 1462 e 1419 cm^{-1} (C=C), 1350, 1276, 1242, 1165, 1149, 1130 e 999 cm^{-1} (C–O–C), e 844, 810, 783 e 736 cm^{-1} (Ar). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (d, J = 8,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,72 (d, J = 15,9 Hz, 1H, H–3), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,79 (s, 2H, H_{Ar}), 6,51 (d, J = 15,9 Hz, 1H, H–2), 5,46 (s, 2H, H–10), 3,89 (s, 9H, 3xOCH₃), 2,43 (s, 3H, CH₃). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 192,01 (C–11), 166,37 (C–1), 153,57 (C_{Ar}), 146,15 (C–3), 145,00, 140,49, 131,95, 129,91, 129,67, 128,03 (C_{Ar}), 116,47 (C–2), 105,60 (C_{Ar}), 66,14 (C–10), 61,09, 56,31 (OCH₃), 21,87 (CH₃). LC–HRMS m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$ [$\text{M} + \text{Na}$]: 393,1309, encontrado: 393,1293.



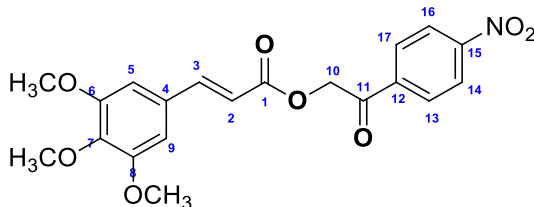
(E)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10c): Sólido Branco. Rendimento 79%. P. F. 138–140 °C. IR (ATR): ν 3074 e 3008 cm^{-1} (C=C–H), 2939 e 2839 cm^{-1} (H_{alcano}), 1708 cm^{-1} (C=O_{éster}), 1631, 1581, 1504, 1454 e 1419 cm^{-1} (C=C), 1338, 1276, 1246, 1219, 1153, 1126, 1095 e 996 cm^{-1} (C–O–C), e 829 cm^{-1} (Ar). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,72 (d, J = 15,9 Hz, 1H, H–3), 7,18 (t, J = 8,6 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,79 (s, 2H, H_{Ar}), 6,51 (d, J = 15,9 Hz, 1H, H–2), 5,44 (s, 2H, H–10), 3,89 (s, 9H, 3xOCH₃). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 190,96 (C–11), 166,32 (C–1), 166,28 (d, J = 256,2 Hz, C–15), 153,58 (C–6 e C–8), 146,38 (C–3), 140,56 (C–7), 130,87 (d, J = 3,0 Hz, C–4), 130,67 (d, J = 9,4 Hz, C–13 e C–17), 129,81 (C–12), 116,26 (d, J = 22,1 Hz, C–14 e C–16), 116,22 (C–2), 105,62 (C–5 e C–9), 66,00 (C–10), 61,09, 56,31 (OCH₃). LC–HRMS m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FO}_6$ [$\text{M} + \text{Na}$]: 397,1058, encontrado: 397,1055.



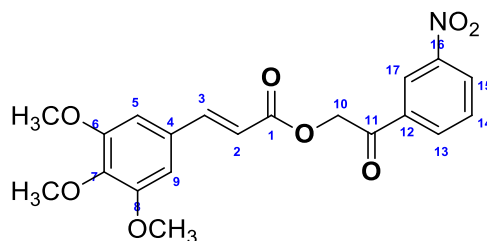
(E)-2-(4-clorofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10d): Sólido Bege. Rendimento 72%. P. F. 123–125 °C (lit: 117–119 °C, PEREIRA *et al.*, 2017). IR (ATR): ν 3005 cm^{-1} (C=C–H), 2966, 2939 e 2835 cm^{-1} (H_{alcano}), 1712 cm^{-1} (C=O_{éster}), 1627, 1581, 1508, 1454 e 1419 cm^{-1} (C=C), 1338, 1246, 1219, 1157, 1126, 1091 e 995 cm^{-1} (C–O–C), e 829 e 813 cm^{-1} (Ar). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,72 (d, J = 15,9 Hz, 1H, H–3), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,79 (s, 2H, H_{Ar}), 6,50 (d, J = 15,9 Hz, 1H, H–2), 5,43 (s, 2H, H–10), 3,89 (s, 9H, 3xOCH₃). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 191,41 (C–11), 166,29 (C–1), 153,59 (C_{Ar}), 146,43 (C–3), 140,60, 140,57, 132,74, 129,80, 129,39, 129,36 (C_{Ar}), 116,17 (C–2), 105,65 (C_{Ar}), 66,05 (C–10), 61,10, 56,32 (OCH₃). LC–HRMS m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClO}_6$ [$\text{M} + \text{Na}$]: 413,0762, encontrado: 413,0752.



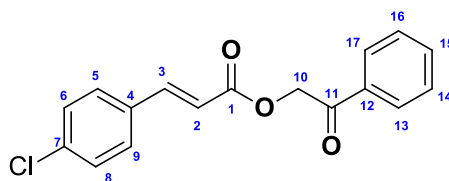
(E)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10e): Sólido Amarelo. Rendimento 51%. P. F. 143–145 °C. IR (ATR): ν 3008 cm^{-1} (C=C–H), 2970, 2939 e 2835 cm^{-1} (H_{alcano}), 1712 cm^{-1} (C=Oéster), 1627, 1581, 1508, 1454 e 1419 cm^{-1} (C=C), 1338, 1246, 1219, 1157, 1126 e 1068 cm^{-1} (C–O–C), e 829, 806, 756 e 702 cm^{-1} (Ar). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,72 (d, J = 15,9 Hz, 1H, H–3), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,79 (s, 2H, H_{Ar}), 6,50 (d, J = 15,9 Hz, 1H, H–2), 5,42 (s, 2H, H–10), 3,89 (s, 9H). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 191,63 (C–11), 166,28 (C–1), 153,59 (C_{Ar}), 146,44 (C–3), 140,60, 133,14, 132,38, 129,79, 129,43, 129,29 (C_{Ar}), 116,16 (C–2), 105,65, 66,02 (C–10), 61,10, 56,32 (OCH_3). LC–HRMS m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrO}_6$ [$\text{M} + \text{Na}$]: 457,0257, encontrado: 457,0244.



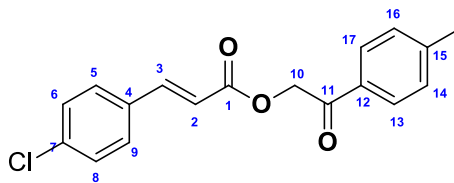
(E)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10f): Sólido Amarelo. Rendimento 61%. P. F. 143–145 °C. IR (ATR): ν 3113 cm^{-1} (Ar–H), 3005 cm^{-1} (C=C–H), 2966, 2939 e 2839 cm^{-1} (H_{alcano}), 1724 cm^{-1} (C=Oéster), 1639, 1581, 1519, 1465 e 1419 cm^{-1} (C=C/N=O), 1346, 1319, 1276, 1246, 1219, 1157 e 1126 cm^{-1} (C–O–C/N–O), e 856, 829, 736 e 682 cm^{-1} (Ar). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,73 (d, J = 15,9 Hz, 1H, H–3), 6,79 (s, 2H, H_{Ar}), 6,49 (d, J = 15,9 Hz, 1H, H–2), 5,48 (s, 2H, H–10), 3,90 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 3,90 (s, 3H, OCH_3). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 191,45 (C–11), 166,21 (C–1), 153,58, 150,87 (C_{Ar}), 146,80 (C–3), 140,64, 138,81, 129,63, 129,11, 124,23 (C_{Ar}), 115,76 (C–2), 105,62 (C_{Ar}), 66,28 (C–10), 61,11, 56,31 (OCH_3). LC–HRMS m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_8$ [$\text{M} + \text{H}$]: 402,1183, encontrado: 402,1187.



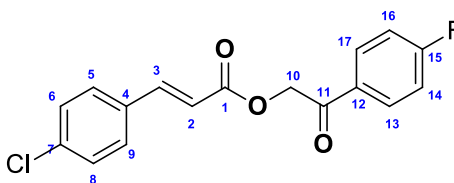
(E)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (10g): Sólido Branco. Rendimento 78%. P. F. 132–134 °C. IR (ATR): ν 3101 cm^{-1} (Ar-H), 3005 cm^{-1} (C=C-H), 2966, 2943, 2920 e 2839 cm^{-1} (H_{alcano}), 1728 cm^{-1} (C=O_{éster}), 1708 cm^{-1} (C=O_{cetona}), 1639, 1612, 1581, 1523, 1508 e 1419 cm^{-1} (C=C/N=O), 1354, 1276, 1249, 1172, 1153 e 1126 cm^{-1} (C–O–C/N–O), e 825, 725 e 671 cm^{-1} (Ar). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (m, 1H, H_{Ar}), 8,48 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H, H_{Ar}), 8,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,74 (m, 2H, H–3), 6,79 (s, 2H, H_{Ar}), 6,50 (d, J = 15,9 Hz, 1H, H–2), 5,49 (s, 2H, H–10), 3,90 (s, 6H, 2xOCH₃), 3,90 (s, 3H, OCH₃). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 190,87 (C–11), 166,20 (C–1), 153,60, 148,64 (C_{Ar}), 146,77 (C–3), 140,69, 135,62, 133,55, 130,39, 129,67, 128,23, 122,93 (C_{Ar}), 115,82 (C–2), 105,68 (C_{Ar}), 66,20 (C–10), 61,11, 56,33 (OCH₃). LC–HRMS m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_8$ [M + Na]: 424,1003, encontrado: 424,0989.



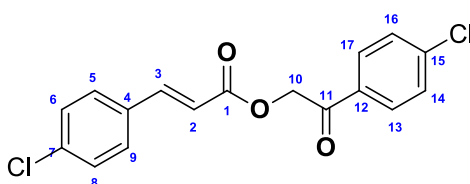
(E)-2-oxo-2-feniletil,3-(4-clorofenil)acrilato (11a): Sólido Branco. Rendimento 71%. P. F. 160–162 °C. IR (ATR): ν 3074 e 3028 cm^{-1} (C=C-H), 2931 cm^{-1} (H_{alcano}), 1693 cm^{-1} (C=O_{cetona}), 1635, 1593, 1489, 1450 e 1415 cm^{-1} (C=C), 1369, 1323, 1234, 1188, 1172, 1080 e 1010 cm^{-1} (C–O–C), e 833, 759, 729 e 690 cm^{-1} (Ar). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (d, J = 7,5 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,75 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H–3), 7,62 (t, J = 7,4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,49 (m, 4H, H_{Ar}), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,57 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H–2), 5,47 (s, 2H, H–10). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 192,28 (C–11), 166,14 (C–1), 144,77 (C–3), 136,59, 134,40, 134,06, 132,90, 129,53, 129,35, 129,03, 127,95 (C_{Ar}), 117,76 (C–2), 66,30 (C–10). LC–HRMS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$ [M + Na]: 323,0445, encontrado: 323,0435.



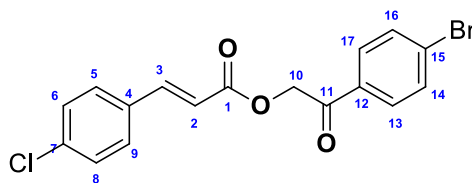
(E)-2-oxo-2-(*p*-tolil)etil,3-(4-clorofenil)acrilato (11b): Sólido Branco. Rendimento 67%. P. F. 170–172 °C. IR (ATR): ν 3066 e 3028 cm^{-1} (C=C–H), 2931 cm^{-1} (H_{alcano}), 1708 cm^{-1} (C=O_{éster}), 1697 cm^{-1} (C=O_{cetona}), 1627, 1604, 1492 e 1419 cm^{-1} (C=C), 1369, 1323, 1234, 1168, 1083 e 1014 cm^{-1} (C–O–C), e 829 e 810 cm^{-1} (Ar). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,72 (d, J = 16,1 Hz, 1H, H–3), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,76 (d, J = 16,1 Hz, 1H, H–2), 5,55 (s, 2H, H–10), 2,40 (s, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 191,98 (C–11), 165,18 (C–1), 144,11 (C_{Ar}), 143,55 (C–3), 134,93, 132,71, 131,43, 129,85, 129,15, 128,71, 127,57 (C_{Ar}), 118,11 (C–2), 66,20 (C–10), 20,92 (CH_3).



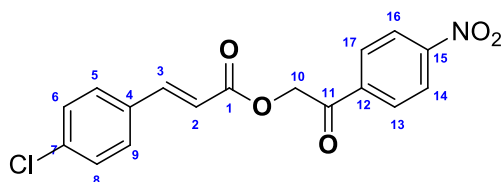
(E)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11c): Sólido Branco. Rendimento 55%. P. F. 140–142 °C. IR (ATR): ν 3082 e 3028 cm^{-1} (C=C–H), 2935 cm^{-1} (H_{alcano}), 1716 cm^{-1} (C=O_{éster}), 1701 cm^{-1} (C=O_{cetona}), 1635, 1597, 1508, 1489 e 1419 cm^{-1} (C=C), 1369, 1315, 1238, 1188, 1172, 1157, 1087 e 1006 cm^{-1} (C–O–C), e 829 e 729 cm^{-1} (Ar). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (m, 2H, H_{Ar}), 7,75 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H–3), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,17 (m, 2H, H_{Ar}), 6,56 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H–2), 5,43 (s, 2H, H–10). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 190,81 (C–11), 166,30 (d, J = 256,2 Hz, C–15), 166,14 (C–1), 144,93 (C–3), 136,66 (C–7), 132,83 (C–4), 130,82 (d, J = 3,1 Hz, C–12), 130,68 (d, J = 9,4 Hz, C–13 e C–17), 129,54 (C–5 e C–9), 129,37 (C–6 e C–8), 117,59 (C–2), 116,28 (d, J = 22,1 Hz, C–14 e C–16), 66,09 (C–10). LC–HRMS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClFO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$]: 341,0351, encontrado: 341,0347.



(E)-2-(4-clorofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11d): Sólido Branco. Rendimento 51%. P. F. 176–178 °C. IR (ATR): ν 3032 cm^{-1} (C=C–H), 2935 cm^{-1} (H_{alcano}), 1716 cm^{-1} (C=O_{éster}), 1701 cm^{-1} (C=O_{cetona}), 1635, 1589, 1489 e 1419 cm^{-1} (C=C), 1369, 1315, 1184, 1168, 1091 e 1006 cm^{-1} (C–O–C), e 825 e 713 cm^{-1} (Ar). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,75 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H–3), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 4H, H_{Ar}), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,56 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H–2), 5,42 (s, 2H, H–10). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 191,26 (C–11), 166,10 (C–1), 144,98 (C–3), 140,62, 136,70, 132,84, 132,71, 129,55, 129,42, 129,39, 129,38 (C_{Ar}), 117,57 (C–2), 66,15 (C–10). LC–HRMS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$]: 357,0056, encontrado: 357,0057.

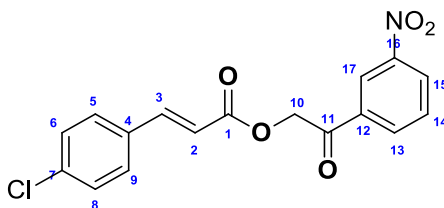


(E)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11e): Sólido Amarelo. Rendimento 53%. P. F. 182–184 °C. IR (ATR): ν 3089, 3066 e 3032 cm^{-1} (C=C–H), 2935 cm^{-1} (H_{alcano}), 1716 cm^{-1} (C=O_{éster}), 1697 cm^{-1} (C=O_{cetona}), 1635, 1585, 1489 e 1419 cm^{-1} (C=C), 1369, 1315, 1184, 1168, 1087, 1072 e 1006 cm^{-1} (C–O–C), e 817 cm^{-1} (Ar). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 4H, H_{Ar}), 7,73 (d, J = 16,1 Hz, 1H, H–3), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,76 (d, J = 16,1 Hz, 1H, H–2), 5,56 (s, 2H, H–10). RMN ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 191,97 (C–11), 165,17 (C–1), 143,72 (C–3), 134,98, 132,91, 132,69, 131,74, 129,88, 129,51, 128,72, 127,70 (C_{Ar}), 117,97 (C–2), 66,23 (C–10). LC–HRMS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrClO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$]: 400,9551, encontrado: 400,9541.



(E)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11f): Sólido Laranja. Rendimento 51%. P. F. 160–162 °C. IR (ATR): ν 3120 cm^{-1} (Ar–H), 3078 cm^{-1} (C=C–H), 2981, 2920 e 2854 cm^{-1} (H_{alcano}), 1720 cm^{-1} (C=O_{éster}), 1701 cm^{-1} (C=O_{cetona}), 1635, 1600, 1519, 1489 e 1415 cm^{-1} (C=C/N=O), 1346, 1319, 1226, 1165 e 1087 cm^{-1} (C–O–C/N–O), e 856, 825, 721 e 686 cm^{-1} (Ar). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (d, J = 6,9 Hz, 2H, H_{Ar}), 8,11 (d, J = 7,0 Hz, 2H, H_{Ar}),

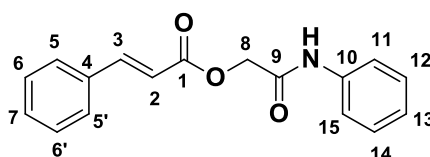
7,75 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-3), 7,49 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,38 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6,55 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-2), 5,46 (s, 2H, H-10). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 191,31 (C-11), 166,02 (C-1), 150,93 (C_{Ar}), 145,35 (C-3), 138,83, 136,87, 132,70, 129,59, 129,43, 129,13, 124,27 (C_{Ar}), 117,20 (C-2), 66,37 (C-10). LC-HRMS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_5$ [$M + \text{Na}$]: 368,0296, encontrado: 368,0295.



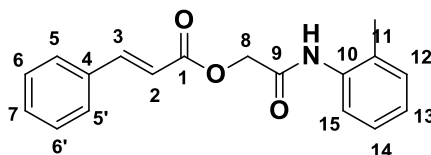
(E)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (11g): Sólido Branco. Rendimento 58%. P. F. 128–130 °C. IR (ATR): ν 3082 cm^{-1} (C=C-H), 2935 cm^{-1} (H_{alcano}), 1701 cm^{-1} (C=O_{cetona}), 1631, 1589, 1535, 1492 e 1419 cm^{-1} (C=C/N=O), 1350, 1315, 1280, 1230, 1203, 1172, 1087 e 1002 cm^{-1} (C–O–C/N–O), e 829, 729 e 675 cm^{-1} (Ar). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,77 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8,48 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7,75 (dd, $J = 16,0, 7,9$ Hz, 2H, H-3 e H_{Ar}), 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6,55 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-2), 5,49 (s, 2H, H-10). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 190,69 (C-11), 166,02 (C-1), 148,64 (C_{Ar}), 145,31 (C-3), 136,82, 135,56, 133,56, 132,70, 130,42, 129,59, 129,41, 128,28, 122,92 (C_{Ar}), 117,22 (C-2), 66,26 (C-10). LC-HRMS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_5$ [$M + \text{Na}$]: 368,0296, encontrado: 368,0282.

6.2.5 Metodologia geral para obtenção dos amidoésteres cinâmicos

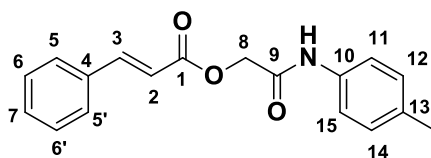
Uma mistura composta por cinamato de potássio (4) (0,20 g, 1,1 mmol), 2-cloro-*N*-arilacetamida (13a-l) (1 mmol) e DMF (10 mL) foi submetida a agitação a 80 °C por 12 horas, com o progresso da reação monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando uma mistura de hexano:acetato de etila (1:2) como fase móvel. Após a reação, a mistura foi filtrada sob pressão reduzida com água gelada. Os produtos obtidos foram purificados por cristalização utilizando uma solução de etanol:água na proporção de 9:1.



Cinamato de 2-oxo-2-(fenilamino)etil (14a): Sólido branco. Rendimento de 81%. P. F. 161–163 °C (lit: 158–159 °C, LI *et al.*, 2008). IR (ATR): ν 3278 (N–H), 3130 (Ar–H), 3059, 3030 (C=C–H), 2970, 2947 (H_{alcano}), 1726 (C=O_{éster}), 1666 (C=O_{amida}), 1633, 1598, 1543, 1446 (C=C), 1309, 1282, 1251, 1201, 1155, 1060 (C–O–C/C–N–C), 763, 692, 678 (Ar) cm^{-1} . RMN ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,93 (s, 1H, NH), 7,83 (d, J = 16 Hz, 1H, H–3), 7,57 (m, 4H, H_{Ar}), 7,43 (m, 3H, H_{Ar}), 7,35 (m, 2H, H_{Ar}), 7,15 (t, J = 7,4 Hz, 1H, H_{Ar}), 6,57 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H–2), 4,83 (s, 2H, H–8) ppm; RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ 165,6 (C=O), 165,4 (C=O), 147,2 (C–3), 136,8, 133,9, 131,0, 129,2, 129,1, 128,4, 125,1, 120,4 (C_{Ar}), 116,3 (C–2), 63,4 (C–8) ppm; LC–HRMS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ [$M + \text{Na}$]: 304,0950, encontrado: 304,0941.

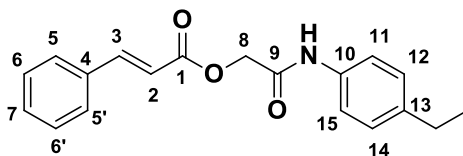


Cinamato de 2-(o-Toluidino)-2-oxoetil (14b): Sólido branco. Rendimento de 63%. P. F. 170–172 °C; IR (ATR): ν 3255 (N–H), 3055 (C=C–H), 2953, 2914 (H_{alcano}), 1720 (C=O_{éster}), 1670 (C=O_{amida}), 1633, 1537, 1421 (C=C), 1381, 1315, 1259, 1203, 1163 (C–O–C/C–N–C), 771, 748, 680 (Ar) cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,84 (d, J = 15,9 Hz, 2H, H–3 and NH), 7,56 (dd, J = 7,0, 2,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,43 (m, 3H, H_{Ar}), 7,22 (m, 2H, H_{Ar}), 7,11 (t, J = 7,4 Hz, 1H, H_{Ar}), 6,54 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H–2), 4,87 (s, 2H, H–8), 2,28 (s, 3H, CH_3) ppm; RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ 165,3 (C=O), 165,2 (C=O), 147,1 (C–3), 134,6, 133,8, 131,0, 130,5, 129,1, 128,8, 128,3, 126,9, 125,6, 122,8 (C_{Ar}), 116,1 (C–2), 63,5 (C–8), 17,6 (CH_3) ppm; LC–HRMS m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ [$M + \text{H}$]: 296,1287, encontrado: 296,1286.

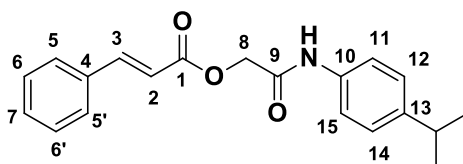


Cinamato de 2-oxo-2-(p-toluidino)etil (14c): Sólido branco. Rendimento de 60%. P. F. 156–158 °C. IR (ATR): ν 3332, 3284 (N–H), 3126 (Ar–H), 3030 (C=C–H), 2949, 2918 (H_{alcano}), 1710 (C=O_{éster}), 1685 (C=O_{amida}), 1666, 1631, 1535, 1413 (C=C), 1309, 1276, 1246, 1199, 1166, 1082 (C–O–C/C–N–C), 823, 767, 682 (Ar) cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (s, 1H, NH), 7,82 (d, J = 15,9 Hz, 1H, H–3), 7,57 (dd, J = 7,3, 2,3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,43 (m, 5H, H_{Ar}), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,56 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H–2), 4,82 (s, 2H, H–8), 2,32 (s, 3H,

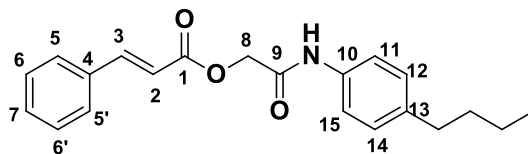
CH₃) ppm. RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ 165,5 (C=O), 165,2 (C=O), 147,1 (C-3), 134,8, 134,2, 133,9, 131,0, 129,7, 129,1, 128,4, 120,4 (C_{Ar}), 116,3 (C-2), 63,4 (C-8), 21,0 (CH₃) ppm; LC-HRMS m/z calculado para C₁₈H₁₇NO₃ [M + Na]: 318,3222, encontrado: 318,1102.



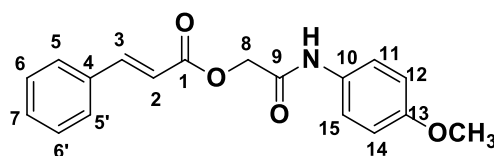
Cinamato de 2-((4-etilfenil)amino)-2-oxoetil (14d): Sólido branco. Rendimento de 73%. P. F. 153–155 °C. IR (ATR): ν 3267 (N–H), 3124 (Ar–H), 3062 (C=C–H), 2958, 2866 (H_{alcano}), 1714 (C=O_{éster}), 1674 (C=O_{amida}), 1631, 1600, 1535, 1413 (C=C), 1301, 1259, 1184, 1159, 1070 (C–O–C/C–N–C), 823, 771, 680 (Ar) cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (s, 1H, NH), 7,82 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-3), 7,57 (m, 2H, H_{Ar}), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,43 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H, H_{Ar}), 7,17 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,56 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H-2), 4,82 (s, 2H, H-8), 2,62 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH₂), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H, CH₃) ppm. RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 165,6 (C=O), 165,2 (C=O), 147,1 (C-3), 141,2, 134,4, 133,9, 131,0, 129,1, 128,5, 128,4, 120,5 (C_{Ar}), 116,3 (C-2), 63,4 (C-8), 28,4 (CH₂), 15,7 (CH₃) ppm; LC-HRMS m/z calculado para C₁₉H₁₉NO₃ [M + Na]: 332,3488, encontrado: 332,1260.



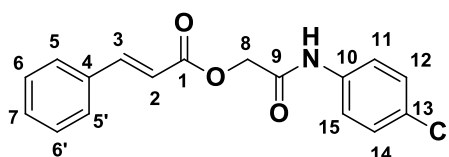
Cinamato 2-((4-isopropilfenil)amino)-2-oxoetil (14e): Sólido branco. Rendimento de 78%. P. F. 139–141 °C (lit: 131–133 °C, ALI *et al.*, 2019). IR (ATR): ν 3288 (N–H), 3066, 3030 (C=C–H), 2968, 2893 (H_{alcano}), 1732 (C=O_{éster}), 1666 (C=O_{amida}), 1637, 1595, 1537, 1413 (C=C), 1379, 1301, 1280, 1255, 1153, 1056 (C–O–C/C–N–C), 823, 767, 677 (Ar) cm⁻¹. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (s, 1H, NH), 7,82 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-3), 7,57 (dd, *J* = 7,1, 2,3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,42 (dd, *J* = 5,2, 1,8 Hz, 3H, H_{Ar}), 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,56 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-2), 4,82 (s, 2H, H-8), 2,88 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H, CH), 1,23 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H, 2xCH₃) ppm; RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ 165,5 (C=O), 165,2 (C=O), 147,1 (C-3), 145,8, 134,4, 133,9, 131,0, 129,1, 128,4, 127,1, 120,6 (C_{Ar}), 116,3 (C-2), 63,4 (C-8), 33,7 (CH), 24,0 (2xCH₃) ppm; LC-HRMS m/z calculado para C₂₀H₂₁NO₃ [M + Na]: 346,1419, encontrado: 346,1407.



Cinamato 2-((4-butilfenil)amino)-2-oxoetil (14f): Sólido branco. Rendimento de 75%. P. F. 136–138 °C. IR (ATR): ν 3288 (N–H), 3059, 3028 (C=C–H), 2953, 2933, 2856 (H_{alcano}), 1726 (C=O_{éster}), 1668 (C=O_{amida}), 1631, 1529, 1415 (C=C), 1313, 1244, 1159, 1062 (C–O–C/C–N–C), 835, 771, 680 (Ar) cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (d, J = 16,0 Hz, 2H, NH and H–3), 7,57 (m, 2H, H_{Ar}), 7,43 (dd, J = 13,4, 6,7 Hz, 5H, H_{Ar}), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,56 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H–2), 4,82 (s, 2H, H–8), 2,58 (m, 2H, CH_2), 1,57 (m, 2H, CH_2), 1,34 (m, 2H, CH_2), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H, CH_3) ppm; RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ 165,5 (C=O), 165,2 (C=O), 147,1 (C–3), 139,9, 134,4, 133,9, 131,0, 129,1, 129,0, 128,4, 120,4 (C_{Ar}), 116,3 (C–2), 63,4 (C–8), 35,1 (CH_2), 33,7 (CH_2), 22,3 (CH_2), 14,0 (CH_3) ppm; LC–HRMS m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ [$M + \text{Na}$]: 360,1756, encontrado: 360,1587.

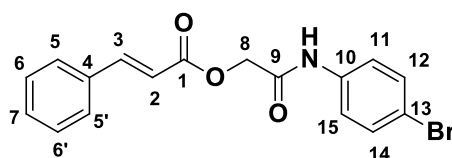


Cinamato 2-((4-metoxifenil)amino)-2-oxoetil (14g): Sólido branco. Rendimento de 75%. P. F. 175–177 °C. IR (ATR): ν 3257 (N–H), 3132 (Ar–H), 3064 (C=C–H), 2951 (H_{alcano}), 1724 (C=O_{éster}), 1664 (C=O_{amida}), 1546, 1521, 1413 (C=C), 1249, 1159, 1072, 1026 (C–O–C/C–N–C), 827, 767, 678 (Ar) cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (s, 1H, NH), 7,82 (d, J = 15,9 Hz, 1H, H–3), 7,56 (m, 2H, H_{Ar}), 7,45 (d, J = 9,2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,42 (m, 3H, H_{Ar}), 6,87 (d, J = 9,2 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,55 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H–2), 4,82 (s, 2H, H–8), 3,79 (s, 3H, OCH_3) ppm; RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ 165,6 (C=O), 165,2 (C=O), 157,0 (C_{Ar}), 147,1 (C–3), 133,9, 131,0, 129,8, 129,1, 128,4, 122,3 (C_{Ar}), 116,3 (C–2), 114,3 (C_{Ar}), 63,3 (C–8), 55,5 (OCH_3) ppm; LC–HRMS m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ [$M + \text{Na}$]: 334,1055, encontrado: 334,1046.

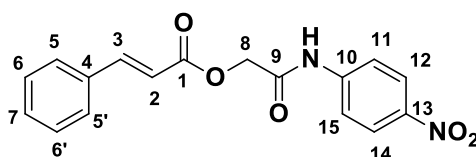


Cinamato 2-((4-clorofenil)amino)-2-oxoetil (14h): Sólido branco. Rendimento de 63%. P. F. 167–168 °C (lit: 144–146 °C, LI *et al.*, 2008). IR (ATR): ν 3271 (N–H), 3120 (Ar–H), 3055, 3030 (C=C–H), 1720 (C=O_{éster}), 1668 (C=O_{amida}), 1633, 1600, 1535, 1490, 1402 (C=C), 1315,

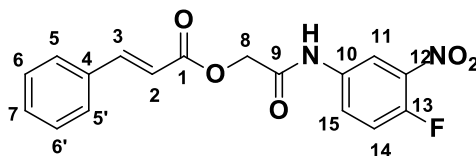
1301, 1247, 1161, 1089 (C–O–C/C–N–C), 821, 767, 682 (Ar) cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,97 (s, 1H, NH), 7,82 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H–3), 7,56 (dd, $J = 7,5, 2,1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,51 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,42 (m, 3H, H_{Ar}), 7,29 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6,55 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H, H–2), 4,82 (s, 2H, H–8) ppm; RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 165,6 (C=O), 165,4 (C=O), 147,4 (C–3), 135,4, 133,9, 131,1, 130,1, 129,2, 129,1, 128,4, 121,6 (C_{Ar}), 116,1 (C–2), 63,3 (C–8) ppm; LC–HRMS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$]: 338,0560, encontrado: 338,0553.



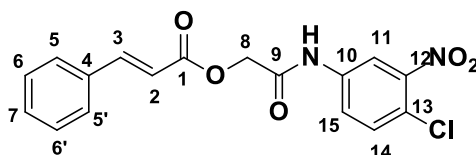
Cinamato de 2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetil (14i): Sólido branco. Rendimento de 80%. P. F. 179–181 °C. IR (ATR): ν 3271 (N–H), 3120 (Ar–H), 3028 (C=C–H), 1726 (C=O_{éster}), 1668 (C=O_{amida}), 1633, 1535, 1415, 1398 (C=C), 1315, 1246, 1159, 1064 (C–O–C/C–N–C), 819, 771, 680 (Ar) cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,32 (s, 1H, NH), 7,75 (m, 3H, H–3 and H_{Ar}), 7,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,51 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,45 (dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz, 3H, H_{Ar}), 6,75 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H–2), 4,80 (s, 2H, H–8) ppm; RMN ^{13}C (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 165,9 (C=O), 165,8 (C=O), 145,5 (C–3), 137,8, 134,0, 131,7, 130,8, 129,1, 128,6, 121,4 (C_{Ar}), 117,4 (C–2), 115,3 (C_{Ar}), 62,8 (C–8) ppm; LC–HRMS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$]: 382,0055, encontrado: 382,0046.



Cinamato de 2-((4-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (14j): Sólido branco. Rendimento de 65%. P. F. 180–182 °C; IR (ATR): ν 3317 (N–H), 3105 (Ar–H), 3078, 3026 (C=C–H), 2943 (H_{alcano}), 1691 (C=O_{éster}), 1691 (C=O_{amida}), 1633, 1598, 1564, 1508, 1494, 1450, 1411, 1379 (C=C/N=O), 1340, 1257, 1168, 1111 (C–O–C/C–N–C/N–O), 858, 750, 682 (Ar) cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,80 (s, 1H, NH), 8,23 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,83 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,74 (m, 3H, H–3 and H_{Ar}), 7,44 (dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz, 3H, H_{Ar}), 6,75 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H, H–2), 4,86 (s, 2H, H–8) ppm; RMN ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 166,6 (C=O), 165,9 (C=O), 145,6 (C–3), 144,6, 142,5, 133,9, 130,8, 129,1, 128,5, 125,1, 119,1 (C_{Ar}), 117,3 (C–2), 62,8 (C–8) ppm.



Cinamato de 2-((4-fluor-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (14k): Sólido laranja. Rendimento de 73%. P. F. 153–155 °C. IR (ATR): ν 3309 (N–H), 3132 (Ar–H), 3080, 3066 (C=C–H), 2941 (H_{alcano}), 1710 (C=O_{éster}), 1678 (C=O_{amida}), 1612, 1533, 1492, 1448, 1433 (C=C/N=O), 1344, 1305, 1257, 1217, 1192, 1132, 1091 (C–O–C/C–N–C/N–O), 850, 754, 678 (Ar) cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, DMSO– d_6): δ 10,63 (s, 1H, NH), 8,50 (dd, J = 6,8, 2,7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,89 (m, 1H, H_{Ar}), 7,75 (m, 3H, H–3 and H_{Ar}), 7,56 (dd, J = 11,1, 9,2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,45 (m, 3H, H_{Ar}), 6,76 (d, J = 16,1 Hz, 1H, H–2), 4,83 (s, 2H, H–8) ppm; RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO– d_6): δ 166,3 (C=O), 165,8 (C=O), 150,6 (d, $^1J_{\text{C,F}}$ = 259,6 Hz, C–13), 145,5 (C–3), 136,4 (d, $^2J_{\text{C,F}}$ = 7,6 Hz, C–12), 135,1 (d, $^4J_{\text{C,F}}$ = 3,8 Hz, C–10), 133,9 (C–4), 130,7 (C–7), 129,0 (C–6 e C–6'), 128,5 (C–5 e C–5'), 126,7 (d, $^3J_{\text{C,F}}$ = 8,8 Hz, C–15), 119,0 (d, $^2J_{\text{C,F}}$ = 22,7 Hz, C–14), 117,3 (C–2), 115,9 (d, $^3J_{\text{C,F}}$ = 2,5 Hz, C–11), 62,6 (C–8) ppm; LC–HRMS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_5$ [M + Na]: 367,0706, encontrado: 367,0717.



Cinamato de 2-((4-cloro-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (14l): Sólido amarelo. Rendimento de 70%. P. F. 134–136 °C. IR (ATR): ν 3298 (N–H), 3116 (Ar–H), 3061, 3053 (C=C–H), 2981 (H_{alcano}), 1712 (C=O_{éster}), 1674 (C=O_{amida}), 1608, 1529, 1458, 1390 (C=C/N=O), 1336, 1265, 1193, 1091, 1045 (C–O–C/C–N–C/N–O), 848, 754, 678 (Ar) cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, DMSO– d_6): δ 10,73 (s, 1H, NH), 8,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,80 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,74 (m, 4H, H–3 and H_{Ar}), 7,44 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 3H, H_{Ar}), 6,75 (d, J = 16,1 Hz, 1H, H_{Ar}), 4,83 (s, 2H, H–8) ppm; RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO– d_6): δ 166,5 (C=O), 165,8 (C=O), 147,3 (C_{Ar}), 145,6 (C–3), 138,3, 133,9, 132,2, 130,8, 129,0, 128,5, 124,2, 118,9 (C_{Ar}), 117,2 (C–2), 115,7 (C_{Ar}), 62,6 (C–8) ppm.

6.3 ESTUDO *IN SILICO* VIA TESTE ADMET

Os parâmetros farmacocinéticos ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) para os compostos finais obtidos foram avaliados através de ferramentas eletrônicas de acesso livre, SwissADME (www.swissadme.ch) e pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>), as quais fornecem uma análise abrangente das propriedades farmacocinéticas e toxicológicas dos compostos e são essenciais na avaliação de novos compostos para uso terapêutico.

Neste estudo, a predição desses parâmetros foi realizada com base na Regra dos Cinco de Lipinski, uma diretriz amplamente utilizada na química medicinal para determinar a viabilidade de compostos como potenciais fármacos. A Regra dos Cinco de Lipinski considera aspectos como lipofilicidade, peso molecular, número de doadores e aceptadores de ligações de hidrogênio, que são críticos para a absorção e permeabilidade dos compostos.

Utilizando o SwissADME, foi possível obter uma análise detalhada sobre a lipofilicidade (expressa como LogP), solubilidade em água, permeabilidade intestinal e outras propriedades físicoquímicas. Já o pkCSM forneceu predições sobre a toxicidade potencial, incluindo hepatotoxicidade, cardiotoxicidade e toxicidade reprodutiva, além de informações sobre a excreção e metabolismo dos compostos.

A combinação dessas ferramentas permite uma avaliação robusta e detalhada dos compostos, identificando aqueles com perfil farmacocinético favorável. Assim, o estudo não só identifica compostos promissores como candidatos a fármacos, mas também direciona futuras modificações químicas para melhorar suas propriedades ADMET, contribuindo significativamente para o desenvolvimento de novos medicamentos.

6.4 AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE ANTIMICROBIANA (*IN VITRO*)

Os testes de avaliação antimicrobiana *in vitro* foram realizados em parceria com o Laboratório de Biologia Bucal (LABIAL) do centro de ciências da saúde da Universidade Federal da Paraíba coordenado pelo Professor Dr. Fábio Correia Sampaio.

Os compostos finais foram avaliados quanto à atividade antimicrobiana *in vitro* contra microrganismos da American Type Culture Collection (ATCC), incluindo bactérias Gram-negativas (*E. coli* ATCC® 25922 e *P. aeruginosa* ATCC® 27853), Gram-positivas (*S. aureus* ATCC 15656) e fungo (*C. albicans* ATCC® 76485), utilizando o método de Concentração Inibitória Mínima (CIM), conforme os protocolos de Cleeland e Squires (1991), Eloff (1998) e

do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2008). A clorexidina a 0,12%, obtida pela diluição de clorexidina a 20% (Aldrich®), foi utilizada como controle positivo.

A cepa de cultura estoque, armazenada no freezer, foi retirada e deixada em uma bancada de fluxo laminar até atingir a temperatura ambiente. Em seguida, 0,6 mL do inóculo foi transferido para um tubo de ensaio esterilizado contendo 7 mL de meio Brain Heart Infusion (BHI, Kasvi®) e incubado a 37 ± 2 °C por 24 horas. Após esse período, a cultura foi centrifugada por 10 minutos para remover o sobrenadante e ressuspensa em solução salina estéril (0,9% NaCl). A suspensão foi ajustada em um espectrofotômetro UV–VIS digital de microprocessador (Bel Photonics, modelo UV–M51), observando a absorbância a um comprimento de onda de 600 nm, até obter uma suspensão padronizada equivalente à escala de 0,5 de McFarland, correspondente a aproximadamente 10^8 Unidades Formadoras de Colônia (UFC)/mL para as bactérias e 10^6 (UFC)/mL para as fungos.

Os compostos sintetizados foram solubilizados em 50 µL (5%) de DMSO (Aldrich®) e 30 µL (3%) de Tween 80 (Aldrich®), completando o volume final com água destilada esterilizada até 1 mL. As determinações da CIM das amostras contra as bactérias foram realizadas pela técnica de microdiluição em caldo, utilizando placas de cultura celular (Techno Plastic Products, TPP, Suíça) contendo 96 poços com fundo em "U".

Inicialmente, 100 µL de caldo BHI foram distribuídos nos poços das placas de microdiluição. Em seguida, 100 µL das amostras solubilizadas foram dispensados nos poços da primeira fileira da placa, realizando diluições seriadas na razão de dois. Por fim, 20 µL das suspensões das cepas bacterianas foram adicionados aos poços. Controles foram realizados simultaneamente para comprovar a viabilidade das cepas (BHI + bactérias), a esterilidade do meio de cultura (BHI) e a eficácia do antimicrobiano clorexidina a 0,12%. As placas preparadas foram fechadas assepticamente e incubadas a 37 ± 2 °C por 24 horas para os ensaios com as bactérias. Após o período de incubação, 35 µL de resazurina a 0,01% foram adicionados a cada poço da microplaca, incubando novamente por 30 minutos a 37 ± 2 °C para obtenção da CIM por análise visual. Os valores de CIM para os compostos testados foram determinados visualmente através do teste de resazurina, um indicador redox azul que, na presença de células viáveis para crescimento bacteriano, é reduzido a resofurina, uma substância de cor vermelha ou rosa. Todos os experimentos foram realizados em triplicata.

6.5 AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE ANTITUBERCULOSE (*IN VITRO*)

Os testes de avaliação antituberculose *in vitro* foram realizados em parceria com o Professor Dr. Valnês da Silva Rodrigues Junior vinculado ao Centro de Biotecnologia da Universidade Federal da Paraíba.

A atividade antituberculose *in vitro* dos compostos contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra foi avaliada com base em protocolos bem estabelecidos na literatura, com pequenas adaptações para otimização (Muradás *et al.*, 2018). As substâncias utilizadas como controle positivo, incluindo isoniazida, rifampicina e moxifloxacina, juntamente com os compostos sintetizados, foram mantidas no meio de cultura Middlebrook (7H9 enriquecido com OADC a 10%).

Os compostos testados foram solubilizados em DMSO a 2,5%, garantindo sua estabilidade e solubilidade adequadas para os ensaios. As amostras foram preparadas em uma série de diluições seriadas para obter uma faixa de concentração de 200 a 1,56 μ M. O inóculo de *Mycobacterium tuberculosis* foi preparado e padronizado com um comprimento de onda de 600 nm e uma absorbância de 0,003, assegurando uma concentração uniforme de células bacterianas.

Os testes foram realizados em microplacas, onde as amostras preparadas foram incubadas a 37 °C por 7 dias. Após este período de incubação, 30 μ L de uma solução de resazurina a 0,02% foram adicionados a cada poço da microplaca. A resazurina serve como um indicador redox, que é reduzido a resofurina (de cor rosa ou vermelha) na presença de células bacterianas viáveis. As microplacas foram então incubadas novamente por 48 horas a 37 ± 2 °C para permitir a reação completa da resazurina.

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos compostos testados foi determinada visualmente, identificando a menor concentração de composto que inibiu completamente o crescimento bacteriano. Este método foi repetido em dois experimentos independentes para garantir a reprodutibilidade e a precisão dos resultados.

6.6 ESTUDO DE DOCKING MOLECULAR

Os estudos de *docking* molecular foram realizados em parceria com o Professor Dr. José Alixandre de Sousa Luis vinculado ao Departamento de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande.

Estudos de *docking* molecular foram realizados utilizando o pacote *Molegro Virtual Docker* (MVD) (Molexus IVS, Rørth Ellevej 3, Odder, Dinamarca) [67]. As estruturas tridimensionais de seis macromoléculas foram obtidas do Protein Data Bank (PDB) [68], sendo

elas: diidrofolato redutase (DHFR) (PDB ID: 1DLS); DNA girase (DG) (PDB ID: 2XCT); tirosil-tRNA sintetase (tRNA) (PDB ID: 1JIJ); D-alanil-D-alanina transpeptidase (TPD) (PDB ID: 1CEF); transglicosilase (TGS) (PDB ID: 5ANZ); e 16S rRNA-metiltransferase (16S) (PDB ID: 8H26). As estruturas dos ligantes foram desenhadas utilizando o *ChemDraw Professional* 16.0, da Perkin Elmer. Em seguida, as moléculas foram convertidas em estruturas 3D e transformadas para o formato sdf usando o software Open Babel (O'Boyle *et al.*, 2011). Para analisar as distâncias entre os ligantes e os locais de encaixe da proteína no momento do redocking, foram calculados os RMSDs. Valores entre 0–2 Å foram considerados válidos para os estudos (Onodera; Satou; Hirota, 2007).

Posteriormente, os compostos **14a**, **14c**, **14h** e **14i** foram submetidos ao acoplamento molecular utilizando o Molegro Virtual Docker. Todas as moléculas de água foram excluídas das estruturas de cada enzima. Além disso, as enzimas e os compostos foram preparados utilizando parâmetros predefinidos. No procedimento de acoplamento ligante-enzima, foi utilizada uma grade com raio de 15 Å e resolução de 0,30, cobrindo o sítio de ligação. Com isso, um modelo foi gerado para estimar o ajuste entre o ligante e a enzima, com base nas características esperadas, utilizando a pontuação Moldock (GRID) e algoritmos de busca (Thomsen; Christensen, 2006). Para a visualização das interações entre a molécula e os sítios ativos das proteínas, foi utilizado o software *Discovery Studio Visualizer* 2018.

6.7 AVALIAÇÃO DE TOXICIDADE SOBRE ARTEMIA SALINA

A avaliação da toxicidade dos compostos **14a**, **14c**, **14f** e **14h–i** em larvas de *Artemia salina* foi realizada seguindo os protocolos de Meyer *et al.* (1982), com algumas modificações, e complementada por outras referências (SORGELOOS; REMICHE-VAN DER WIELEN; PERSOONE, 1978; PARRA *et al.*, 2001; POUR; SASIDHARAN, 2011; BATALINI *et al.*, 2020; MEDEIROS *et al.* 2020).

Inicialmente, os cistos de *A. salina* foram incubados em uma solução de sal marinho sintético (30 g/L), aerada, sob luz de 20 W e temperatura entre 26 °C e 30 °C, para induzir a eclosão. Após a eclosão, 10 náuplios foram transferidos para tubos contendo a solução de sal marinho sintético, e os compostos foram testados nas concentrações de 250, 500, 1000 e 2000 µg.mL⁻¹. Foram estabelecidos dois controles negativos: um contendo apenas solução salina e larvas de *A. salina*, e outro contendo 5% de DMSO e 3% de Tween na solução salina, utilizados para solubilizar os compostos.

Cada grupo de amostras foi testado em quatro réplicas. Após 24 horas, o número de

náuplios mortos ou imóveis foi contabilizado. Os dados foram expressos em termos de concentração letal mediana (CL_{50}) e percentual de mortalidade. Os valores de CL_{50} obtidos foram comparados com aqueles recomendados na literatura (Nguta *et al.*, 2011).

7 CONCLUSÃO

A partir das sínteses realizadas foi possível observar que os compostos obtidos (amidoésteres e cetoésteres) cinâmicos, apresentaram bons rendimentos, bem como constata-se que os processos de síntese foram eficientes e acessíveis no processo de obtenção dos produtos finais. As estruturas químicas dos amidoésteres e cetoésteres foram elucidadas por meio das técnicas espectroscópicas de IV, RMN ^1H , ^{13}C e por espectrometria de massas de alta resolução. Os vinte e um compostos cetoésteres cinâmicos **9-11 (a-g)** apresentaram rendimentos variando entre 65 e 85%, desses quinze compostos são inéditos. Os doze amidoésteres cinâmicos **14a-l** apresentaram rendimentos variando de 60 a 81%, desses nove compostos são inéditos.

Os compostos **9f** ($\text{R} = \text{H}$; $\text{R}' = 4\text{-NO}_2$) e **10d** ($\text{R} = 3,4,5\text{-OMe}$; $\text{R}' = 4\text{-Cl}$) apresentaram atividade antimicrobiana significativa, com uma Concentração Inibitória Mínima (CIM) de $625 \mu\text{g.mL}^{-1}$ contra *E. coli* e *S. aureus*, respectivamente. Além disso, na série de compostos **9-11**, o composto **11g** destacou-se por sua atividade antituberculose, exibindo a maior eficácia com uma CIM de $100 \mu\text{M}$.

Os compostos **14a-l** demonstraram inibição contra *E. coli* apenas em concentrações iguais ou superiores a $5000 \mu\text{g.mL}^{-1}$. Os compostos **14a**, **14c**, **14h** e **14i** destacaram-se pela significativa atividade contra *S. aureus*, com especial ênfase no composto **14h**, que exibiu uma CIM de $156,25 \mu\text{g.mL}^{-1}$. Além disso, o composto **14f** apresentou a atividade antituberculose mais relevante da série, com uma CIM de $200 \mu\text{M}$, e coincidentemente demonstrou maior lipofilicidade em testes *in silico* de ADMET. Essa lipofilicidade aprimorada pode favorecer a permeabilidade e a retenção celular, contribuindo para o aumento da eficácia antimicrobiana.

Estudos de docking molecular sugerem que a enzima TtRNA pode ser o principal alvo dos compostos **14a**, **14c**, **14h** e **14i**, indicando que o mecanismo de ação pode envolver a inibição dessa enzima. O composto **14i** apresentou as interações mais fortes, com uma afinidade de $-140,52 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Comparações com o ligante cristalográfico indicam que melhorias na capacidade de formar ligações de hidrogênio podem potencialmente aumentar a eficácia desses compostos.

Nos testes de toxicidade, apenas o composto **14a** foi classificado como moderadamente tóxico para larvas de *Artemia salina*, com uma CL_{50} de $316,22 \mu\text{g.mL}^{-1}$. Em contraste, os compostos **14c**, **14f**, **14h** e **14i** não apresentaram toxicidade sobre larvas de *Artemia salina*, apresentando CL_{50} superior a $1000 \mu\text{g.mL}^{-1}$. A introdução de substituintes na porção acetamida

parece ter sido eficaz na redução da toxicidade, como observado nesses compostos.

A avaliação biológica dos compostos revelou um potencial significativo como agentes farmacológicos, com especial destaque para a série dos amidoésteres cinâmicos, que se mostrou a mais promissora. Os compostos **14a**, **14c**, **14h** e **14i** apresentaram atividade relevante contra *S. aureus*, sendo o composto **14h** o mais promissor, com notável eficácia antimicrobiana e um perfil toxicológico favorável, reforçando seu potencial como agente terapêutico. Os cetoésteres cinâmicos também apresentaram alguns resultados com perspectivas promissoras como os compostos **9f** e **10d** que apresentaram boa atividade contra *E. coli* e *S. aureus*, respectivamente, e o composto **11g** que foi destaque por sua eficácia frente a *M. tuberculosis*. No entanto, a série 14, com suas variações estruturais, demonstrou maior relevância antimicrobiana, consolidando-se como foco para futuras pesquisas e otimizações.

Em síntese, os resultados obtidos indicam que os compostos estudados possuem potencial significativo para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos, com atividade eficaz contra os micro-organismos estudados e baixa toxicidade, oferecendo uma base sólida para trabalhos futuros que visem a otimização e aplicação desses compostos em terapias antibacterianas e antituberculose.

8 PERSPECTIVAS

A partir dos resultados deste estudo, pode-se traçar alguns caminhos para novos estudos que incluem diversas abordagens promissoras para expandir o conhecimento sobre os compostos amidoésteres e cetoésteres cinâmicos, bem como explorar novas aplicações biológicas. Uma linha de investigação relevante seria a ampliação dos tipos de substituintes no anel aromático. Isso permitiria uma análise mais robusta dos efeitos estéricos e eletrônicos em diferentes aplicações, proporcionando uma compreensão mais aprofundada sobre a relação estrutura-atividade e permitindo o ajuste fino das propriedades químicas e biológicas dos compostos.

Outra direção seria a síntese de novos amidoésteres a partir de sais de cinamatos de potássio com 2-cloroacetamidas alquílicas. A introdução de diferentes cadeias alquílicas nessas moléculas poderia gerar compostos com propriedades bioativas aprimoradas, permitindo uma comparação sistemática com os compostos já sintetizados. Além disso, os substituintes que demonstraram maior eficácia no presente trabalho devem ser priorizados na síntese de novas moléculas-alvo, com o intuito de explorar ainda mais sua bioatividade. Isso inclui a ampliação dos testes para novos microrganismos, o que poderia revelar atividades antimicrobianas ou antituberculose adicionais.

Outra possibilidade interessante seria investigar a aplicação dos compostos na área de proteção solar, avaliando seu potencial como filtros UV, conforme o método proposto por Mansur *et al.* (1986). Se bem-sucedidos, esses compostos poderiam ser integrados a formulações cosméticas, ampliando seu uso para além das terapias antimicrobianas.

Estudos de toxicidade *in vivo* também serão essenciais para determinar a segurança dos compostos mais promissores identificados neste estudo. A transição de testes *in vitro* para modelos animais fornecerá dados cruciais para a viabilidade de seu uso terapêutico.

Adicionalmente, a introdução de substituintes heteroatômicos no anel aromático (por exemplo, nitrogênio, enxofre ou oxigênio) pode melhorar características como solubilidade e permeabilidade, fatores críticos para a eficácia em diferentes ambientes biológicos. Esses modificadores podem abrir novas possibilidades para a aplicação dos compostos em tratamentos mais complexos.

Por fim, uma abordagem colaborativa e inovadora seria investigar a sinergia entre os compostos estudados e outros agentes terapêuticos, como antibióticos ou antivirais. Essa estratégia não só poderia potencializar os efeitos terapêuticos, mas também ajudar a contornar

problemas de resistência, um dos maiores desafios enfrentados pela medicina atual.

Essas perspectivas de pesquisa oferecem caminhos ricos e variados para o desenvolvimento de compostos mais eficazes e seguros, contribuindo tanto para o avanço científico quanto para o desenvolvimento de novas terapias com aplicação prática.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-LATIF, E.; FAHAD, M. M.; ISMAIL, M. A. Síntese de N-áril 2-cloroacetamidas e sua reatividade química em relação a vários tipos de nucleófilos. **Synthetic Communications**, v. 50, n. 3, p. 289–314, 2019.
- ABED, A. A. O. 2-pyrazolin-5-one-based heterocycles: synthesis and characterization. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 52, p. 1175–1184, 2015.
- ADISAKWATTANA, S. In Vitro Effects of Cinnamic Acid Derivatives on Protein Tyrosine Phosphatase 1B. **J. Enzyme Inhib. Med. Chem.** v. 28, p. 1067–1072, 2013.
- AHRABI, Y. S.; AHRABI, N. Z.; SOULDOZI, A. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of New Series of 1,3,4-Oxadiazole Containing Cinnamic Acid Derivatives. **Avicenna Journal of Clinical Microbiology and Infection**. v. 8, n. 1, p. 11–16, 2021.
- ALBARANO, Luisa et al. Genotoxicity in *Artemia* spp.: An old model with new sensitive endpoints. **Aquatic Toxicology**, v. 252, p. 106320, 2022.
- ALI, A. *et al.* Novel amide derivatives as potent tyrosinase inhibitors; in-vitro, in-vivo antimelanogenic activity and computational studies. **Medicinal chemistry**, v.15, n. 7, p. 715–28, 2019.
- ALSHIEKHEID, M. A. Evaluation of the antibacterial activities of mangrove honeybee propolis extract and the identification of transpeptidase and transglycosylase as targets for new antibiotics using molecular docking. **Antibiotics**, v. 12, n. 7, p. 1197, 2023.
- ARBUIJ, S. S.; WAGHMODE, S. B.; RAMASWAMY, A. V. Photochemical α -bromination of ketones using N-bromosuccinimide: a simple, mild and efficient method. **Tetrahedron Letters**, v. 48, p. 1411–1415, 2007.
- ASCHALE, M. Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel substituted 2-chloroacetanilides. **International Journal of ChemTech Research**, v. 4, n. 4, p. 1437–1441, 2012.
- ASLAM, B. *et al.* Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. **Infect Drug Resist.** v. 11, p. 1645–58, 2018.
- BARROS, A. G. Avaliação ADMET de substâncias. **BIOINFO**, v. 3, p. 25, 2023.
- BATALINI, C.*et al.* Phytochemical, phytotoxic and antifungal evaluations of stem bark of *Pterodon pubescens* Benth (sucupira branca). **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 10, p. 77589–77607, 2020.
- BATT, S. M.; MINNIKIN, D. E.; BESRA, G. S. The thick waxy coat of mycobacteria, a protective layer against antibiotics and the host's immune system. **Biochemical Journal**, v. 477, n. 10, p. 1983–2006, 2020.
- BAYAZEED, A. *et al.* Formazan analogous: synthesis, antimicrobial activity, dihydrofolate reductase inhibitors and docking study. **Journal of Molecular Structure**, v. 1258, p. 132653, 2022.

- BEG, M. A.; ANSARI, S.; ATHAR, F. Molecular docking studies of *Calotropis gigantea* phytoconstituents against *Staphylococcus aureus* tyrosyl-tRNA synthetase protein. **Journal of Bacteriology & Mycology: Open Access**, v. 8, n. 3, p. 78–91, 2020.
- BERMAN, H. M. *et al.* The protein data bank. **Nucleic Acids Research**, v. 28, n. 1, p. 235–242, 2000.
- BHATIA, S. P. *et al.* Fragrance material review on 3-phenylpropyl cinnamate. **Food and chemical toxicology**, v. 49, p. S252–S255, 2011.
- BRETON, L., GIRERD, F., RENAULT, B. **Use of cinnamic acid or of at least one of its derivatives in a cosmetic composition**. U.S. Patent n. 6,660,283, 9 dez. 2003.
- CARNEIRO, L. A. *et al.* First report on feline leishmaniasis caused by *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis* in Amazonian Brazil. **Vet. Parasitol. Reg. Stud. Rep.** v. 19, 2020.
- CAVALCANTI, A. B. S.; MAIA, M. S.; FIGUEIREDO, P. T. R.; *et al.* Four diterpenes identified in silico were isolated from hyptidinae and demonstrated in vitro activity against *Mycobacterium tuberculosis*. **Natural Product Research**, v. 37, n. 6, p. 903–911, 2023.
- CECCARELLI, M. *et al.* The use of kDNA minicircle subclass relative abundance to differentiate between *Leishmania* (L.) *infantum* and *Leishmania* (L.) *amazonensis*. **Parasit Vectors**. v. 10, 2017.
- CHAKRABORTY, P. *et al.* Biofilm formation in the lung contributes to virulence and drug tolerance of *Mycobacterium tuberculosis*. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 1606, 2021.
- CHANDRA, S. *et al.* Cinnamic Acid Activates PPAR α to Stimulate Lysosomal Biogenesis and Lower Amyloid Plaque Pathology in an Alzheimer's Disease Mouse Model. **Neurobiol. Dis.** v. 124, p. 379–395, 2019 .
- CLEELAND, L.; SQUIRES, E. **Evaluation of new antimicrobials in vitro and experimental animal infections**. In: LORIAN, V. M. D. (ed.). *Antibiotics in laboratory medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991. p. 739–788.
- CLIFFORD, M. N. Chlorogenic acids and other cinnamates: nature, occurrence and dietary burden. **J Sci. Food Agric.** v. 79, p. 362–372, 1999.
- CLSI. **Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard – Third Edition**. CLSI document M27–A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
- CORDEIRO, L. *et al.* Potencial de 2-cloro-N-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida contra *Klebsiella pneumoniae* e análise de toxicidade in vitro. **Molecules**, v. 25, p. 3959, 2020.
- DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 7, p. 42717, 2017.
- DE LIMA, P. S. V. *et al.* Synthesis, characterization, thermal analysis and antimicrobial evaluation of bis(2-arylamino-2 oxoethyl) terephthalates from the depolymerization of post-consumer PET bottles. **Journal of Applicable Chemistry**, v. 8, n. 4, p. 1746–1753, 2019.

- DEBNATH, B.; GANGULY, S. Synthesis of some novel (2-oxo-3-(arylimino) indolin-1-yl)-N-aryl acetamides and evaluation as antimicrobial agents. **Toxicological & Environmental Chemistry**, v. 97, n. 6, p. 741–753, 2015.
- DEBNATH, M. *et al.* m-Nitrocinnamic Acid Containing Lipophilic Peptide Exhibits Selective Growth Inhibition Activity against *Leishmania major*. **Chem. Select.** v. 4, p. 116–122, 2019.
- DEWICK, P. M. **Medicinal natural products: A Biosynthetic Approach**. 3rd ed. Reino Unido: John Wiley and Sons, 2009.
- DI, Li; KERNS, E. H. **Drug-like properties: concepts, structure design and methods from ADME to toxicity optimization**. Academic press, 2015.
- DIGHE, S. N.; COLLET, T. A. Recent advances in DNA gyrase-targeted antimicrobial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 199, p. 112326, 2020.
- DINIZ-NETO, H. *et al.* Antifungal activity of 2-chloro-N-phenylacetamide: a new molecule with fungicidal and antibiofilm activity against fluconazole-resistant *Candida* spp. **Brazilian Journal of Biology**, v. 84, e255080, 2024.
- DOLAT, E. *et al.* The effect of UV radiation in the presence of TiO₂-NPs on *Leishmania major* promastigotes. **Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.** v. 1864, 2020.
- EDWARDS, D. I. Reduction of nitroimidazoles in vitro and DNA damage. **Biochemical Pharmacology**, v. 35, n. 1, p. 53–58, 1986.
- EGAN, W. J.; MERZ, K. M.; BALDWIN, J. J. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 21, p. 3867–3877, 2000.
- ELOFF, J. N. A sensitive and quick microplate method to determine the minimal inhibitory concentration of plant extracts for bacteria. **Planta Medica**, v. 64, n. 8, p. 711–713, 1998.
- EL-SEEDI, H. R. *et al.* Biosynthesis, natural sources, dietary intake, pharmacokinetic properties, and biological activities of hydroxycinnamic acids. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 60, n. 44, p. 10877–10895, 2012.
- ESTANY-GESTAL, A.; SALGADO-BARREIRA, A.; VAZQUEZ-LAGO, J. M. Antibiotic Use and Antimicrobial Resistance: A Global Public Health Crisis. **Antibiotics**, v. 13, n. 9, p. 900, 2024.
- FANG, W. Y. *et al.* Synthetic approaches and pharmaceutical applications of chloro-containing molecules for drug discovery: A critical review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 173, p. 117–153, 2019.
- FARSHADFAR, C. *et al.* Novel potential inhibitor discovery against tyrosyl-tRNA synthetase from *Staphylococcus aureus* by virtual screening, molecular dynamics, MMPBSA and QMMM simulations. **Molecular Simulation**, v. 46, n. 7, p. 507–520, 2020.
- FERRER, J-L. *et al.* Structure and function of enzymes involved in the biosynthesis of phenylpropanoids. **Plant Physiol. Bio chem.** v. 46, n. 3, p. 356–370, 2008.

- FOIK, I. P. *et al.* Novel inhibitors of the rRNA ErmC methyltransferase to block resistance to macrolides, lincosamides, streptogramin B antibiotics. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 146, p. 60–67, 2018.
- GALINDO-MÉNDEZ, M. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli*. **E. Coli Infections—Importance of Early Diagnosis and Efficient Treatment**, p. 1–20, 2020.
- GHOSE, A. K.; VISWANADHAN, V. N.; WENDOLOSKI, J. J. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 1, n. 1, p. 55–68, 1999.
- GIEßEL, J.M. *et al.* In Search of New Cinnamic Acid Derived Flavours and Fragrances. **Results Chem.** v. 1, p. 1–8, 2019.
- GOOSSENS, S. N.; SAMPSON, S. L.; VAN RIE, A. Mechanisms of drug-induced tolerance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Clinical microbiology reviews**, v. 34, n. 1, p. 10.1128/cmr.00141–20, 2020.
- GREWAL, A. S. *et al.* (Ed.). **Contemporary Approaches to Mitigating Antibacterial Drug Resistance**. IGI Global, 2024.
- GUO, Y. *et al.* Prevalence and therapies of antibiotic-resistance in *Staphylococcus aureus*. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 10, p. 107, 2020.
- HACKMAN, H. K. *et al.* Self-medication with antibiotics during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study among adults in Tema, Ghana. **Plos one**, v. 19, n. 6, p. e0305602, 2024.
- HAMILTON, N.; COLEMAN, H. M. Antibiotic use in Primary care in Northern Ireland. **Archives of Microbiology and Immunology**, v. 8, p. 198–213, 2024.
- HU, S. *et al.* Graphene/Dodecanol Floating Solidification Microextraction for the Preconcentration of Trace Levels of Cinnamic Acid Derivatives in Traditional Chinese Medicines. **J. Sep. Sci.** v. 40, p. 2959–2966, 2017.
- HUANG, M.-F. *et al.* Synthesis, in silico study and antileishmanial evaluation of new selenides derived from 7-chloro-quinoline and N-phenylacetamides. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 32, n. 4, p. 712–721, 2021.
- IBEZIM, A. E.; ONOABEDJE, E. A.; AKPOMIE, K. G. Docking and biological screening of bezo[A]phenothiazinones as novel inhibitors of bacterial peptidoglycan transpeptidase. **Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering**, v. 38, n. 6, p. 243–250, 2019.
- IWAYOYE, O. *et al.* Discovery of traditional Chinese medicine derived compounds as wild type and mutant *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase inhibitors: induced fit docking and ADME studies. **Current Drug Discovery Technologies**, v. 18, n. 4, p. 554–569, 2021.
- IZUMISAWA, Y.; TOGO, H. Preparation of α -bromoketones and thiazoles from ketones with NBS and thioamides in ionic liquids. **Green and Sustainable Chemistry**, v. 1, p. 54–62, 2011.

- JAKHAR, K.; MAKRANDI, J.K. Uma brominação oxidativa ecológica de alcanonas por uma técnica de moagem aquosa. **Green Chemistry Letters and Reviews**. v. 1, n. 4, pág. 219–221, 2008.
- JANSEN, K. U. et al. The impact of human vaccines on bacterial antimicrobial resistance. A review. **Environmental Chemistry Letters**, v. 19, n. 6, p. 4031–4062, 2021.
- KALINOWSKA, M.; SWISLOCKA, R.; LEWANDOWSKI, W. The spectroscopic (FT–IR, FT–Raman and ^1H , ^{13}C NMR) and theoretical studies of cinnamic acid and alkali metal cinnamates. **Journal of Molecular Structure**, v. 834–836, p. 572–580, 2007.
- KAPOOR, D. et al. Microbes in pharmaceutical industry. **Microbial diversity, interventions and scope**, p. 259–299, 2020.
- KAPOOR, G.; SAIGAL, S.; ELONGAVAN, A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. **Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, v. 33, n. 3, p. 300–305, 2017.
- KAPPUS, H. Overview of enzyme systems involved in bioreduction of drugs and in redox cycling. **Biochemical Pharmacology**, v. 35, n. 1, p. 1–6, 1986.
- KAR, S.; ROY, K.; LESZCZYNSKI, J. In silico tools and software to predict ADMET of new drug candidates. In: **in silico methods for predicting drug toxicity**. New York, NY: Springer US, 2022. p. 85–115.
- KATKE, S. A. *et al.* Synthesis of biologically active 2–chloro–N–alkyl/aryl acetamide derivatives. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 2, p. 148–156, 2011.
- KHAN, T. *et al.* DNA gyrase inhibitors: progress and synthesis of potent compounds as antibacterial agents. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 103, p. 923–938, 2018.
- KHARE, T. et al. Exploring phytochemicals for combating antibiotic resistance in microbial pathogens. **Frontiers in pharmacology**, v. 12, p. 720726, 2021.
- KOKTATE, C. K.; PUROHIT, A. P.; GOKHALE, S. B. **Terpenoids**. Pharmacognosy, 46th; Nirali Prakashan: Pune.; v. 2, n. 1, p. 126–139, 2010.
- KUMAR, N.; PARLE, A. Cinnamic acid derivatives: An ERA. **The Pharma Innovation Journal**. v. 8, n. 5, p. 580–595, 2019.
- KUMAR, N. R. et al. Multidrug–resistant sepsis: A critical healthcare challenge. **Antibiotics**, v. 13, n. 1, p. 46, 2024.
- LAN, J. S. *et al.* Design, Synthesis and Evaluation of Novel Cinnamic Acid Derivatives Bearing N–Benzyl Pyridinium Moiety as Multifunctional Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer’s Disease. **J. Enzyme Inhib. Med. Chem.** v. 32, p. 776–788, 2017.
- LAVORATO, S. N. *et al.* Synthesis, antileishmanial activity and QSAR studies of 2–chloro–N–arylacetamides. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 53, e16067, 2017.
- LI, X. *et al.* Synthesis and medical application of amido substituted cinnamic acid derivative. CN101230015A, 2008.

- LICHTENTHALER, H. K., SCHWEIGER J. Cell wall bound ferulic acid, the major substance of the blue–green fluorescence emission of plants. **J. Plant Physiol.** v. 152, p. 272–282, 1998.
- LIMA, G. D. de A. *et al.* Synthesis and Antimetastatic Activity Evaluation of Cinnamic Acid Derivatives Containing 1,2,3–Triazolic Portions. **Toxicol. In Vitro.** v. 53, p. 1–9, 2018.
- LIPINSKI, C. A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 23, n. 1–3, p. 3–25, 1997.
- LIU, C. L. *et al.* Discovery of new imidazole derivatives containing the 2,4–dienone motif with broad–spectrum antifungal and antibacterial activity. **Molecules**, v. 19, p. 15653–15672, 2014.
- LOPES, J. P.; LIONAKIS, M. S. Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*. **Virulence**, v. 13, n. 1, p. 89–121, 2022.
- LUIS, J. A. S. *et al.* Combined structure– and ligand–based virtual screening aiding discovery of selenoglycolicamides as potential multitarget agents against *Leishmania* species. **Journal of Molecular Structure**, v. 1198, p. 126872, 2019.
- LUNA, I. S.; SOUZA, T. A.; SILVA, M. S.; *et al.* Computer–aided drug design of new 2–amino–thiophene derivatives as anti–leishmanial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 250, p. 115223, 2023.
- LUO, Z. B. *et al.* Facile synthesis of α –haloketones by aerobic oxidation of olefins using KX as nonhazardous halogen source. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 38, p. 173–177, 2020.
- MACHADO, G. da R. M. *et al.* Chloroacetamide derivatives as a promising topical treatment for fungal skin infections. **Mycologia**, v. 111, n. 4, p. 612–623, 2019.
- MALHEIRO, J. F. *et al.* Evaluation of Cinnamaldehyde and Cinnamic Acid Derivatives in Microbial Growth Control. **Int. Biodeterior. Biodegrad.** v. 141, p. 71–78, 2019.
- MANCILLA–MONTELONGO, G. *et al.* Evaluation of Cinnamic Acid and Six Analogues against Eggs and Larvae of *Haemonchus Contortus*. **Vet. Parasitol.** v. 270, p. 25–30, 2019.
- MASOUD, D. M. *et al.* Synthesis of some novel pyrazoline–thiazole hybrids and their antimicrobial activities. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 56, p. 3030–3041, 2019.
- MEDEIROS, H. I. R. *et al.* Synthesis, elucidation of molecular architecture and evaluation of the cytotoxic potential of a promising drug candidate derived from amidoxime. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 9, p. 66070–66079, 2020.
- MEYER, B. N. *et al.* Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. **Planta Medica**, v. 45, n. 5, p. 31–34, 1982.
- MILITO, A. *et al.* Probing the interactions of sulfur–containing histidine compounds with human gamma–glutamyl transpeptidase. **Marine Drugs**, v. 17, n. 12, p. 650, 2019.
- MOHAMED, S. S. *et al.* Synthesis and exploring novel annulated 1,3–diphenylpyrazole derivatives as antimicrobial and anticancer agents. **Journal of Basic and Environmental Sciences**, v. 8, p. 124–139, 2021.

- MORAIS, M. C.; LIMA, E. O.; PEREZ–CASTILLO, Y.; SOUSA, D. P. Synthetic cinnamides and cinnamates: antimicrobial activity, mechanism of action, and in silico study. **Molecules**, v. 28, n. 4, p. 1918, 2023.
- MURADÁS, T. C. *et al.* Pre-clinical evaluation of quinoxaline-derived chalcones in tuberculosis. *PLoS One*, v. 13, n. 8, p. e0202568, 2018.
- NAGHIYEV, F. N. *et al.* Synthesis and antimicrobial properties of some thiazole and pyridine derivatives. **New Materials, Compounds and Applications**, v. 4, p. 5–9, 2020.
- NARENDER, M. *et al.* Organic Reactions in Water: Synthesis of Phenacyl Esters from Phenacyl Bromide and Potassium Salts of Aromatic Acids in the Presence of β -Cyclodextrin. **Synthetic Communications**, v. 35, n. 12, p. 1681–1686, 2005.
- NARWAL, S.; KUMAR, S.; VERMA, P. K. Synthesis and biological activity of new chalcone scaffolds as prospective antimicrobial agents. **Research on Chemical Intermediates**, v. 47, n. 4, p. 1625–1641, 2021.
- NERI, F. *et al.* Antileishmanial activity evaluation of thiazolidine–2,4–dione against *Leishmania infantum* and *Leishmania braziliensis*. **Parasitol Res.** v. 10, 2020.
- NGUTA, J. M. *et al.* Biological screening of Kenyan medicinal plants using *Artemia salina* L. (Artemiidae). **Pharmacologyonline**, v. 2, p. 458–478, 2011.
- NIMSE, S. B. *et al.* Synthesis of cinnamanilide derivatives and their antioxidant and antimicrobial activity. **Journal of Chemistry**, v. 2015, n. 1, p. 208910, 2015.
- NTUNGWE N, E. *et al.* Artemia species: An important tool to screen general toxicity samples. **Current Pharmaceutical Design**, v. 26, n. 24, p. 2892–2908, 2020.
- O’BOYLE, N. M. *et al.* Open Babel: an open chemical toolbox. **Journal of Cheminformatics**, v. 3, p. 33, 2011.
- OLIVEIRA, R. F. de *et al.* Synthesis, in silico study and antimicrobial evaluation of new diesters derived from phthaloylglycine. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 31, n. 5, p. 953–962, 2020.
- ONODERA, K.; SATOU, K.; HIROTA, H. Evaluations of molecular docking proGrams for virtual screening. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 47, n. 4, p. 1609–1618, 2007.
- OTHMAN, I. M. M. *et al.* Design, synthesis, ADMET and molecular docking of new imidazo[4,5–b]pyridine–5–thione derivatives as potential tyrosyl–tRNA synthetase inhibitors. **Bioorganic Chemistry**, v. 102, p. 104105, 2020a.
- OTHMAN, I. M. M. *et al.* New substituted pyrazolones and dipyrazolotriazines as promising tyrosyl–tRNA synthetase and peroxiredoxin–5 inhibitors: design, synthesis, molecular docking and structure–activity relationship (SAR) analysis. **Bioorganic Chemistry**, v. 109, p. 104704, 2021.
- OTHMAN, I. M. M. *et al.* Novel fused pyridine derivatives containing pyrimidine moiety as prospective tyrosyl–tRNA synthetase inhibitors: design, synthesis, pharmacokinetics and molecular docking studies. **Journal of Molecular Structure**, v. 1219, p. 128651, 2020b.

- PAN, Y. et al. Research progress of coumarins and their derivatives in the treatment of diabetes. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 37, n. 1, p. 616–628, 2022.
- PANERI, M.; SEVTA, P. Overview of antimicrobial resistance: an emerging silent pandemic. **Global Journal of Medical, Pharmaceutical, and Biomedical Update**, v. 18, 2023.
- PARRA, A. L. *et al.*. Comparative study of the assay of *Artemia salina* L. and the estimate of the medium lethal dose (LD50 value) in mice, to determine oral acute toxicity of plant extracts. **Phytomedicine**, v. 8, n. 5, p. 395–400, 2001.
- PARUMASIVAM, T. *et al.* Anti-tuberculosis activity of lipophilic isoniazid derivatives and their interactions with first-line anti-tuberculosis drugs. **Journal of Pharmacy Research**, v. 7, n. 4, p. 313–317, 2013.
- PAULA, F. R.; SERRANO, S. H. P.; TAVARES, L. C. Aspects of bioactivity and toxicity of nitrocompounds. **Química Nova**, v. 32, p. 1013–1020, 2009.
- PEIXOTO, I. N. *et al.* Synthesis and antifungal activity against *Candida* strains of mesoionic system derived from 1,3-thiazolium–5-thiolate. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 27, p. 1807–1813, 2016.
- PEREIRA G. A. N. *et al.* Synthesis, antimalarial activity in vitro, and docking studies of novel neolignan derivatives. **Chemical biology & drug design**, v. 90, n. 3, p. 464–472, 2017
- PETERSEN, M., HANS, J., MATERN, U. Biosynthesis of Phenylpropanoids and Related Compounds. **Annual plant reviews volume 40: biochemistry of plant secondary metabolism**, p. 182–257, 2018.
- PIRES, D. E. V.; BLUNDELL, T. L.; ASCHER, D. B. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 9, p. 4066–4072, 2015.
- PITTMAN S. Cinnamon: It's not just for making cinnamon rolls. **Ethnobot. Leaflet**, v. 2000, n. 11, 2011.
- POSPISILOVA, S. *et al.* Synthesis and Spectrum of Biological Activities of Novel N-arylcinnamamides. **Int. J. Mol. Sci.** v. 19, 2018.
- POUR, B. M.; SASIDHARAN, S. In vivo toxicity study of *Lantana camara*. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 1, n. 3, p. 230–232, 2011.
- PRAJAPAT, P. Role of organic, medicinal & pharmaceutical chemistry in drug design: introduction. **J Nanomed Res**, v. 7, n. 2, p. 69–70, 2018.
- RAMMURTHY, B. *et al.* A New and Versatile One-Pot Strategy to synthesize alpha-Bromoketones from Secondary Alcohols Using Ammonium Bromide and Oxone. **New Journal of Chemistry**. v. 10, 2017.
- RAMPERSAD, S. N. Multiple applications of alamar blue as an indicator of metabolic function and cellular health in cell viability bioassays. **Sensors**, v. 12, n. 9, p. 12347–12360, 2012.

- RASTOGI, N.; MOREAU, B.; CAPMAU, M. L.; GOH, K.-S.; DAVID, H. L. Antibacterial action of amphipathic derivatives of isoniazid against the *Mycobacterium avium* complex. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene, Series A*, v. 268, n. 4, p. 456–462, 1988.
- REN, Z.-L. *et al.* Design, synthesis, and antifungal activity of novel cinnamon–pyrazole carboxamide derivatives. **Drug Dev Res.** v. 79, n. 6, p. 307–12, 2018.
- RODRIGUES, M. P. *et al.* Synthesis of Cinnamic Acid Derivatives and Leishmanicidal Activity against *Leishmania Braziliensis*. **Eur. J. Med. Chem.** v. 183, p. 1–14, 2019.
- SAFAEI-GHOMI, J.; HAJIPOUR, A. R. Mild Oxidative Deprotection of Aromatic Hydrazones and Semicarbazones with KMnO_4 in Ionic Liquid Medium. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 43, n. 4, p. 372–376, 2011.
- SALAIKUMARAN, M. R.; BURRA, V. L. S. P. In silico design of novel SAM analogs as potential inhibitors against N2G966 16s rRNA methyltransferase (RsmD). **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 20, n. 12, p. 1898–1910, 2023.
- SALAY, G. *et al.* Acute toxicity assays with the *Artemia salina* model: Assessment of variables. **Alternatives to Laboratory Animals**, v. 52, n. 3, p. 142–148, 2024.
- SÁNCHEZ-MORENO, C. Review: methods used to evaluate the free radical scavenging activity in foods and biological systems. **Food Science and Technology International**. v. 8, n. 3, p. 121–137, 2002.
- SEMENYUTA, I. V. *et al.* In vitro and in silico study of 1,3-oxazol-4-yltriphenylphosphonium salts as potential inhibitors of *Candida albicans* transglycosylase. **Ukrainian Bioorganic Acta**, v. 16, n. 1, p. 25–33, 2021.
- SHARMA, S. *et al.* Microbial biofilm: a review on formation, infection, antibiotic resistance, control measures, and innovative treatment. **Microorganisms**, v. 11, n. 6, p. 1614, 2023.
- SHUKLA, M. B.; MAHYAVANSHI, J. B.; PARMAR, K. A. Synthesis and antimicrobial activities of various N-phenyl-2-[[5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4-oxidiazol-2-yl]sulfanyl]acetamides. **Indian Journal of Chemistry**, v. 55B, p. 374–380, 2016.
- SINGH, N. *et al.* Phytochemical and pharmacological review of *Cinnamomum verum* J. Presl—a versatile spice used in food and nutrition. **Food chemistry**, v. 338, p. 127773, 2021.
- SONI, S. *et al.* Rutin as a potent inhibitor of dihydrofolate reductase: a computational design and docking. **EAS Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 1, n. 6, p. 130–134, 2019.
- SORGEOLOOS, P.; REMICHE-VAN DER WIELEN, C.; PERSOONE, G. The use of *Artemia nauplii* for toxicity tests – a critical analysis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 2, n. 3–4, p. 249–255, 1978.
- SOUZA, G. C. *et al.* Synthesis, characterization and in vitro anticancer activity of Novel 8,4'-Oxyneolignan Analogues. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, n. 11, p. 2229–2243, 2017.

- SOUZA, H. *et al.* Synthesis, in silico study and antimicrobial evaluation of new selenoglycolicamides. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, n. 1, p. 188–197, 2019.
- SUN, Q. *et al.* Construction of α -Acyloxy Ketones via Photoredox-Catalyzed O-H Insertion of Sulfoxonium Ylides with Carboxylic Acids. **Organic letters**, v. 25, n. 36, p. 6613–6617, 2023.
- SWEENEY, M. T. *et al.* Applying definitions for multidrug resistance, extensive drug resistance and pandrug resistance to clinically significant livestock and companion animal bacterial pathogens. **J Antimicrob Chemother.** v. 73, n. 6, p. 1460–3, 2018.
- THOMSEN, R.; CHRISTENSEN, M. H. MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n. 11, p. 3315–3321, 2006.
- TOCHER, J. H. Reductive activation of nitroheterocyclic compounds. **General Pharmacology: The Vascular System**, v. 28, n. 4, p. 485–487, 1997.
- TSUNODA, M. *et al.* Structural basis for recognition of cognate tRNA by tyrosyl-tRNA synthetase from three kingdoms. **Nucleic Acids Research**, v. 35, n. 13, p. 4289–4300, 2007.
- UGBOKO, H. U. *et al.* Computational study of 16S rRNA of microbe cluster implicated in diarrhoeal: phylogeny, docking, and dynamics. **Research Square**, p. 1–19, 2021.
- VANITHA, U. *et al.* Design, synthesis, characterization, molecular docking and computational studies of 3-phenyl-2-thioxoimidazolidin-4-one derivatives. **Journal of Molecular Structure**, v. 1246, p. 131212, 2021.
- VANITHA, U. *et al.* Screening of 1,3,4-thiadiazole derivatives by in silico molecular docking to target estrogen receptor for breast cancer. **Biointerface Research in Applied Chemistry**, v. 13, n. 2, p. 160, 2023.
- VARGAS, E. *et al.* Hydrazone Derivatives Enhance Antileishmanial Activity of Thiochroman-4-ones. **Molecules**, v. 23, n. 70, 2018.
- VARGAS-OVIEDO, D. *et al.* Eco-friendly synthesis and antifungal evaluation of *N*-substituted benzimidazoles. **Chemical Monthly**. v. 151, n. 4, p. 575–588, 2020.
- VEBER, D. F. *et al.* Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 12, p. 2615–2623, 2002.
- VELAYUTHAM, B. *et al.* 4-month moxifloxacin containing regimens in the treatment of patients with sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India – a randomised clinical trial. **Tropical Medicine & International Health**, v. 25, n. 4, p. 483–495, 2020.
- VIODÉ, C. *et al.* Enzymatic reduction studies of nitroheterocycles. **Biochemical Pharmacology**, v. 57, n. 5, p. 549–557, 1999.
- VOGT, T. Phenylpropanoid biosynthesis. **Mol. Plant**. v. 3, p. 2–20, 2010.
- WANG, T.-C. Lewis acid catalyzed reaction of cinnamanilides: competition of intramolecular and intermolecular Friedel–Crafts reaction. **Synthesis**. n. 1, p. 87–90, 1997.

WHO. World Health Organisation. **Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report**; HO Press: Geneva, Switzerland, 2017

WHO. World Health Organisation. **Global Report for Research on Infectious Diseases of Poverty**; WHO: Geneva, Switzerland,; pp. 1–184, 2012.

WHO. World Health Organisation. **Global tuberculosis report 2023**. Geneva: World Health Organization, 2023. Licence: CC BY–NC–SA 3.0 IGO.

XIA, C.–N.; LI, H.–B.; HU, W.–X. Synthesis of trans–caffeate analogues and their bioactivities against HIV–1 integrase and cancer cell lines. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 18, p. 6553–6557, 2008.

YILMAZ, S.; SOVA, M.; ERGÜN, S. Antimicrobial Activity of Trans–Cinnamic Acid and Commonly Used Antibiotics against Important Fish Pathogens and Nonpathogenic Isolates. **J. Appl. Microbiol.** v. 125, p. 1714–1727, 2018.

YOU, Z. *et al.* Clioquinol, an alternative antimicrobial agent against common pathogenic microbe. **J Mycol Med.** v. 28, n. 3, p. 492–501, 2018.

YU, J–Y. *et al.* Structure–based design of bacterial transglycosylase inhibitors incorporating biphenyl, amine linker and 2–alkoxy–3–phosphorylpropanoate moieties. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 150, p. 729–741, 2018.

ZHANG, J. Construction of cinnamic acids derived β –cyclodextrins and their emodinbased inclusions with enhanced water solubility, excellent antioxidant and antibacterial activities. **Colloids and Surfaces A**. v. 606, 2020.

ZHANG, W. X. *et al.* Design, Synthesis and Biological Evaluation of Cinnamic Acid Derivatives with Synergetic Neuroprotection and Angiogenesis Effect. **Eur. J. Med. Chem.** v. 183, p. 1–16, 2019.

ZHURAVLEV, O. E.; VEROLAINEN, N. V.; VORONCHIKHINA, L. I. Effect of structure of nucleophile and substrate on the quaternization of heterocyclic amines. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 80, n. 5, p. 1025–1028, 2010.

APÊNDICE A

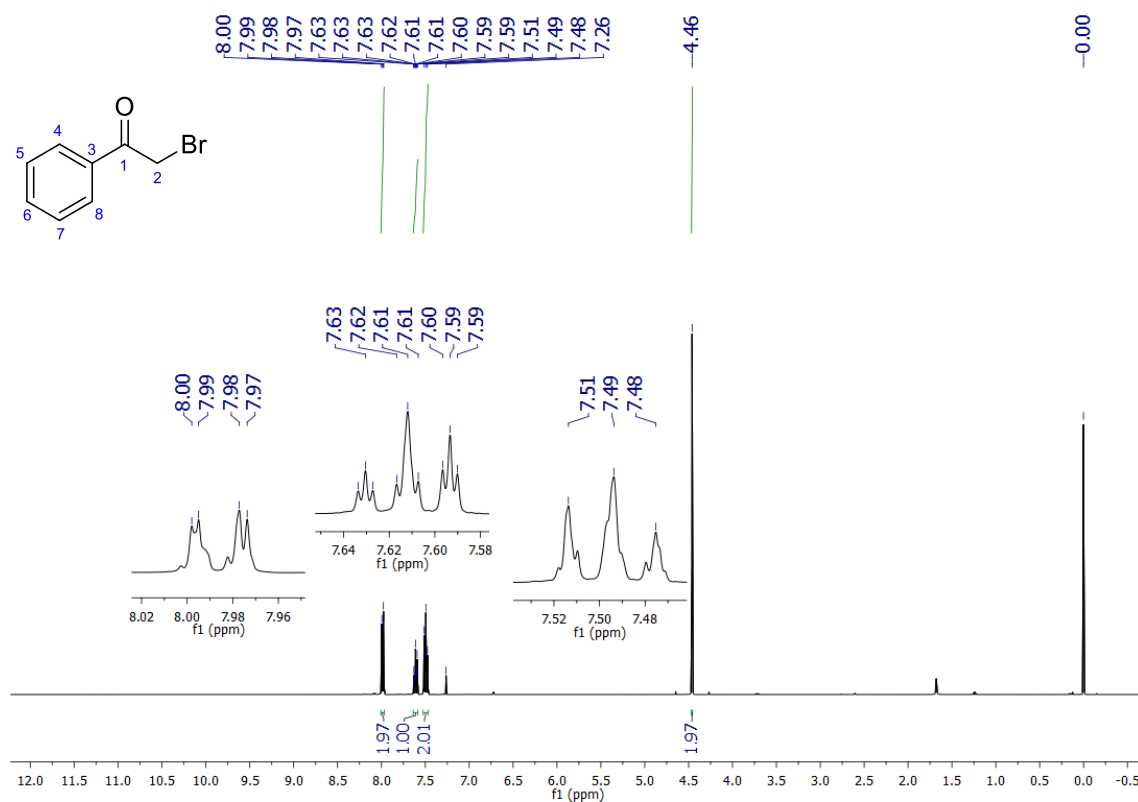
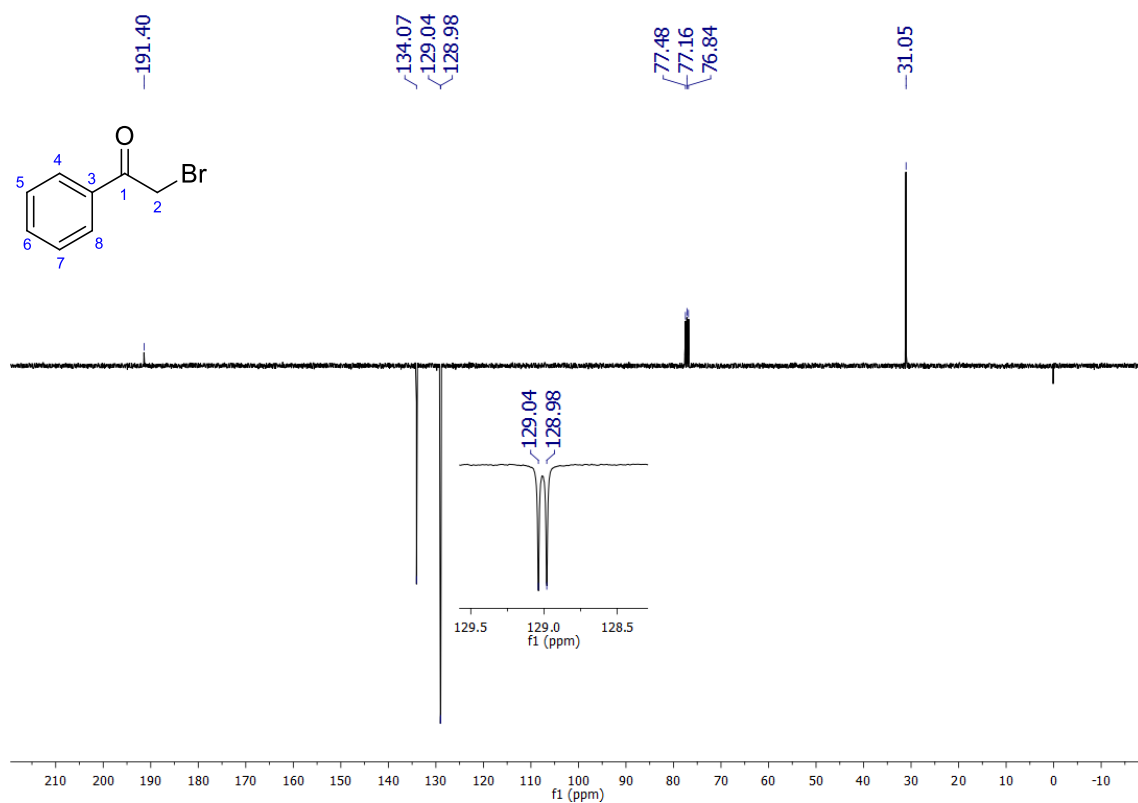
Figura 19 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2-bromo-acetofenona (**8a**).**Figura 20** – Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 2-bromo-acetofenona (**8a**).

Figura 21 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2-bromo-4'-nitroacetofenona (**8f**).

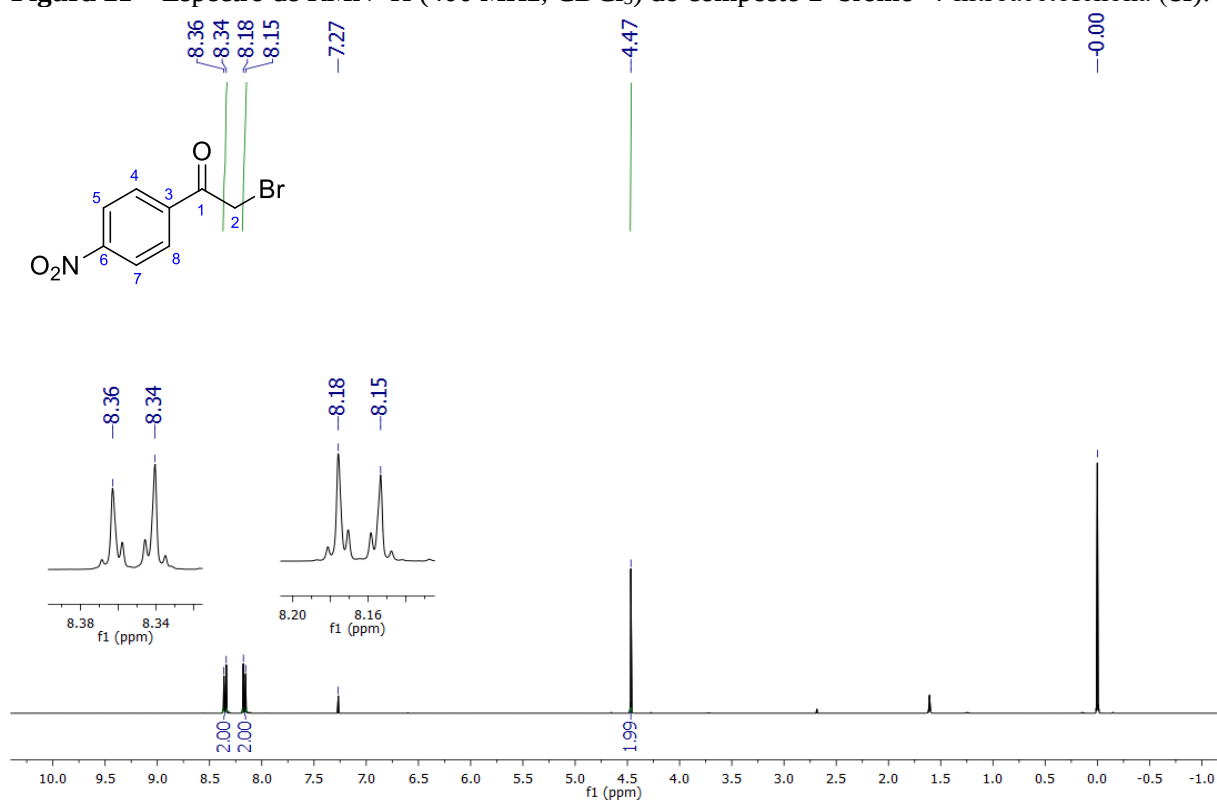


Figura 22 – Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 2-bromo-4'-nitroacetofenona (**8f**).

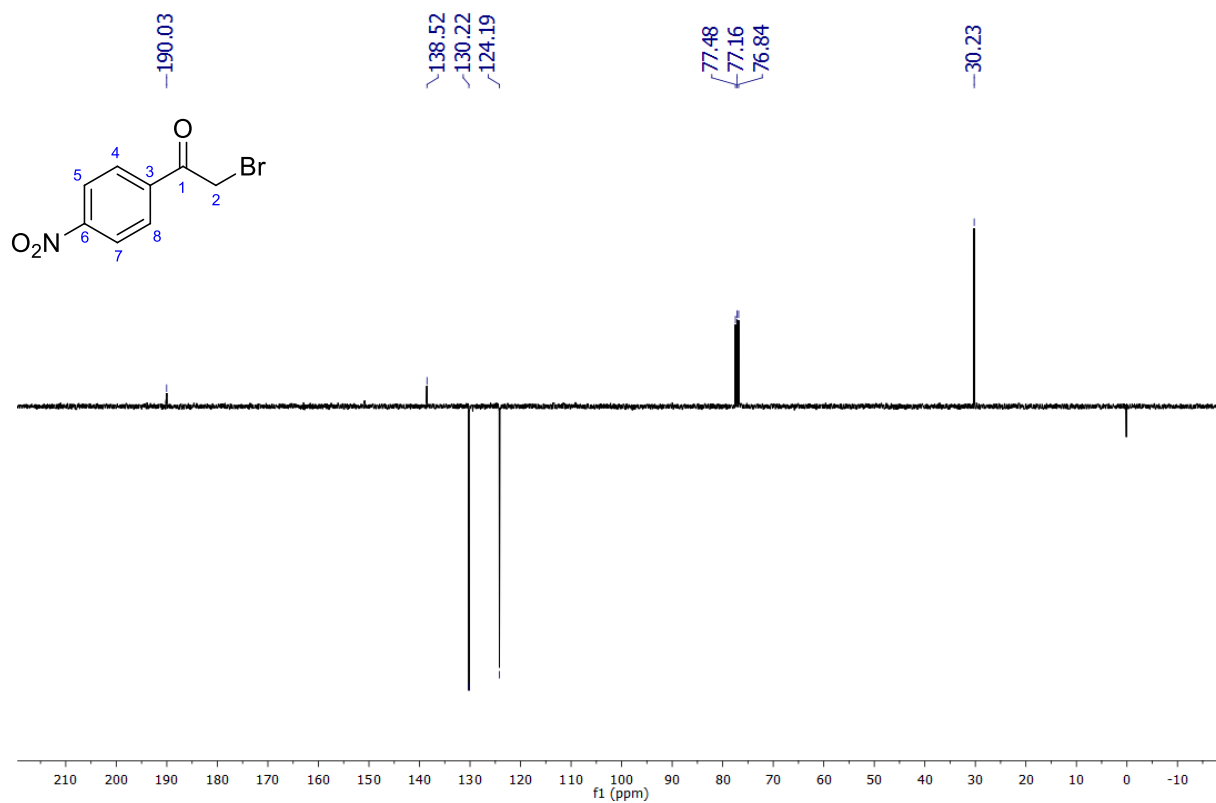


Figura 23 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2-bromo-4'-metilacetofenona (**8b**).

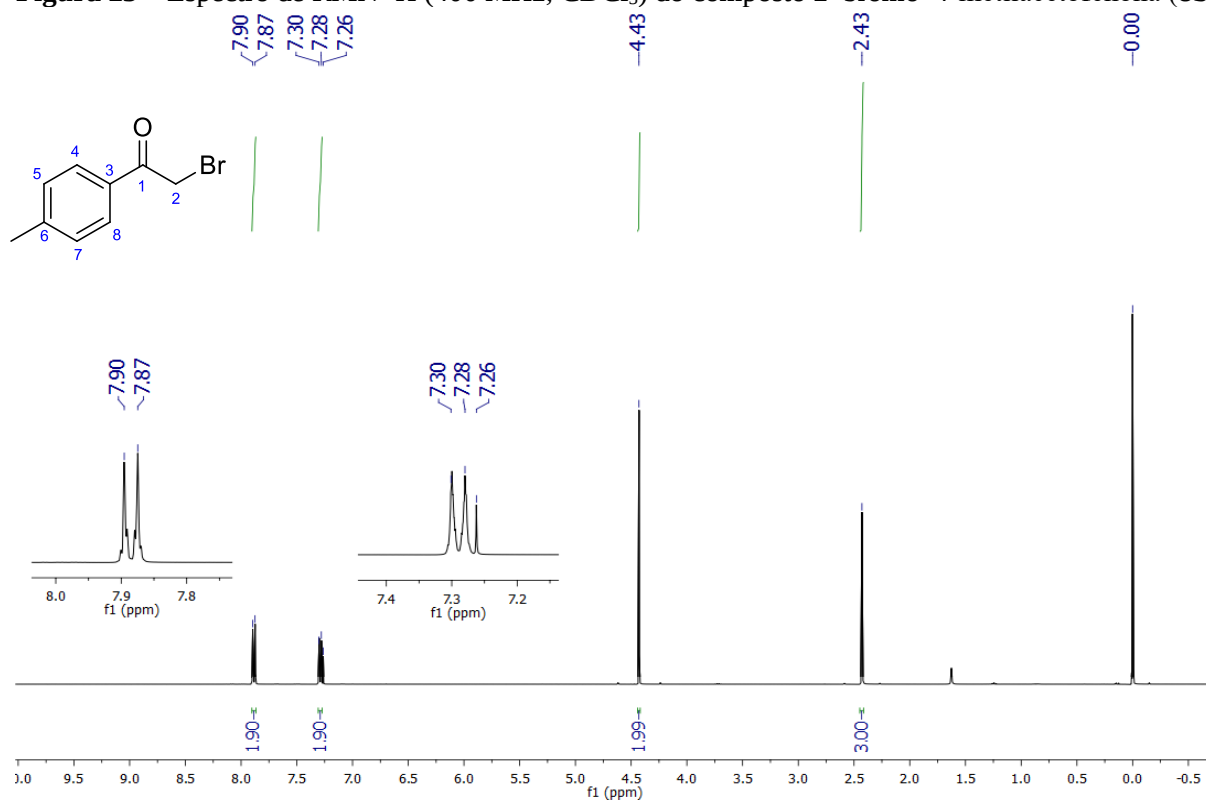


Figura 24 – Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 2-bromo-4'-metilacetofenona (**8b**).

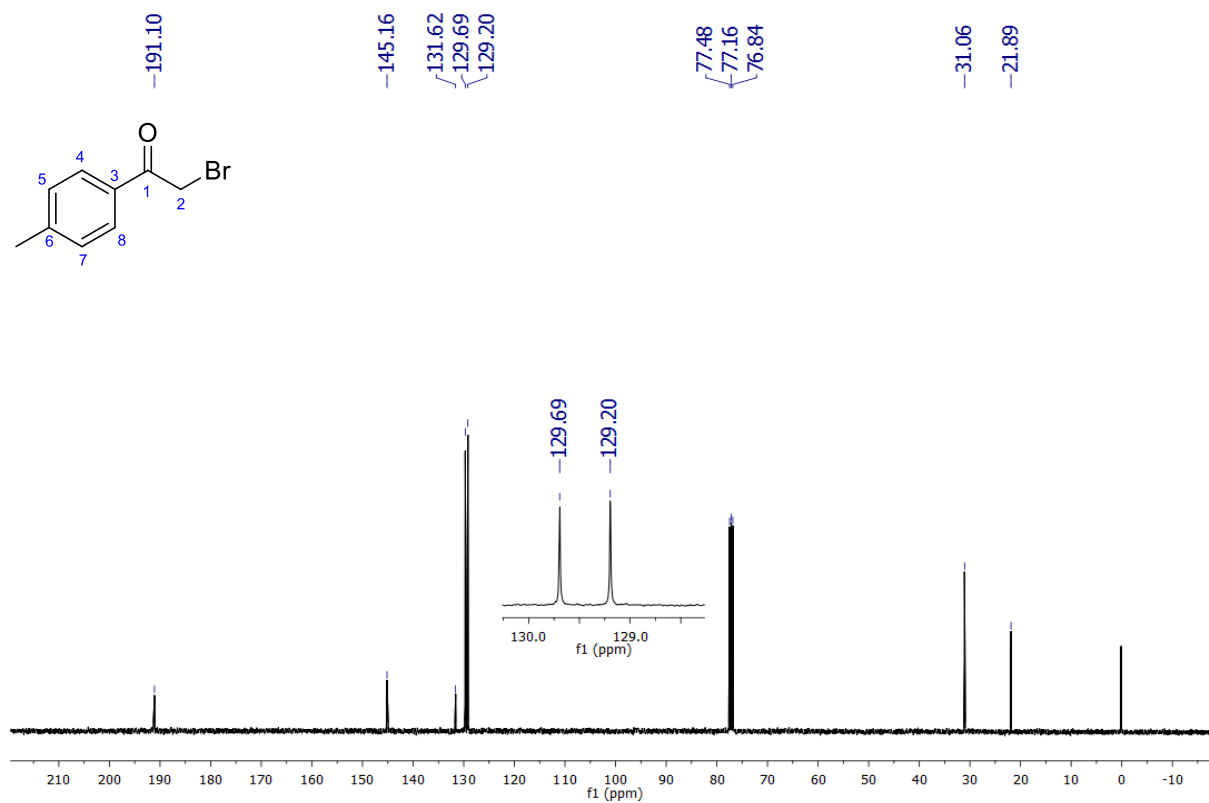


Figura 25 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2-bromo-3'-nitroacetofenona (**8g**).

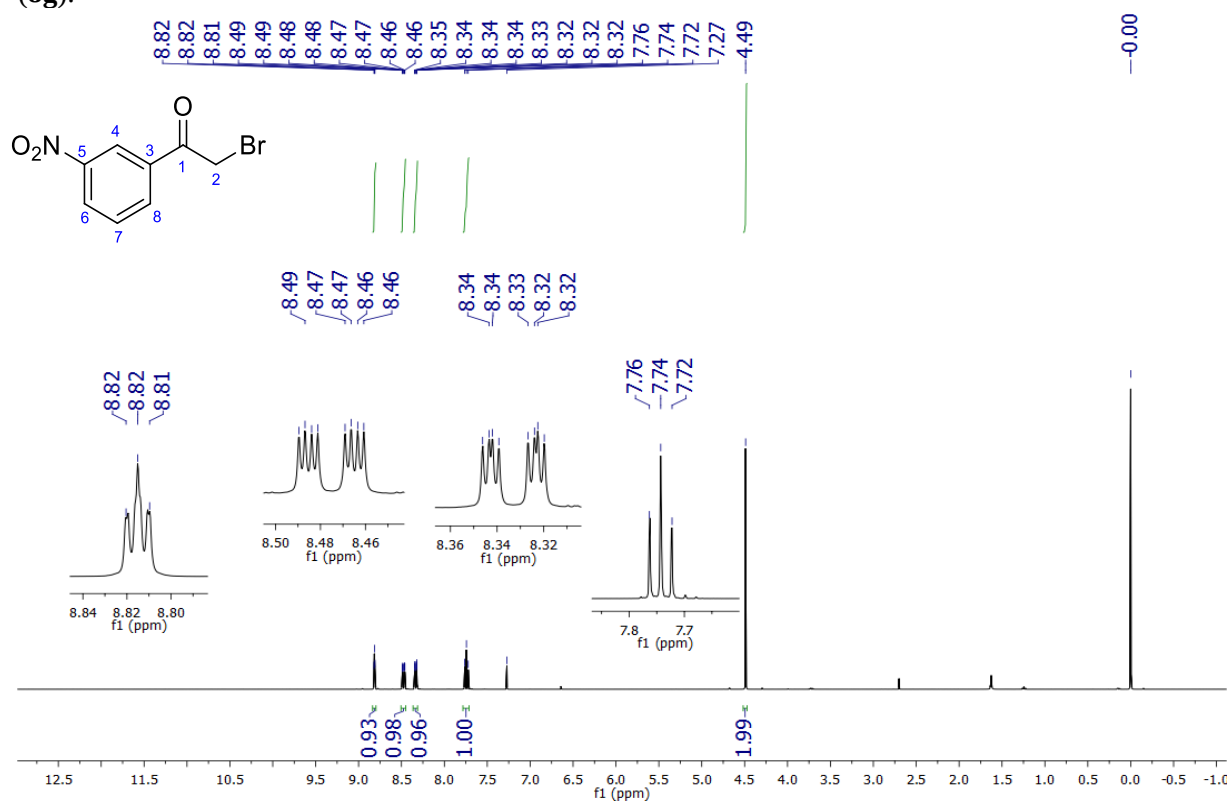


Figura 26 – Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 2-bromo-3'-nitroacetofenona (**8g**).

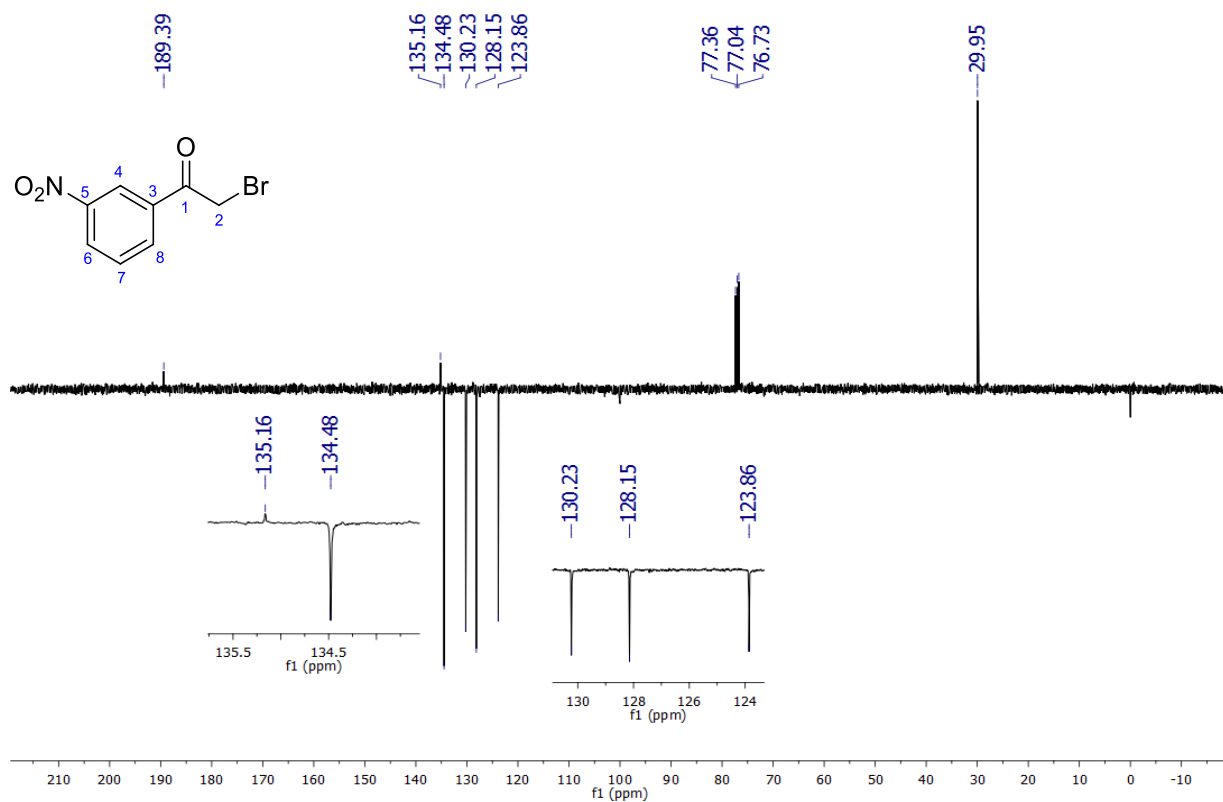


Figura 27 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-oxo-2-feniletil (9a).

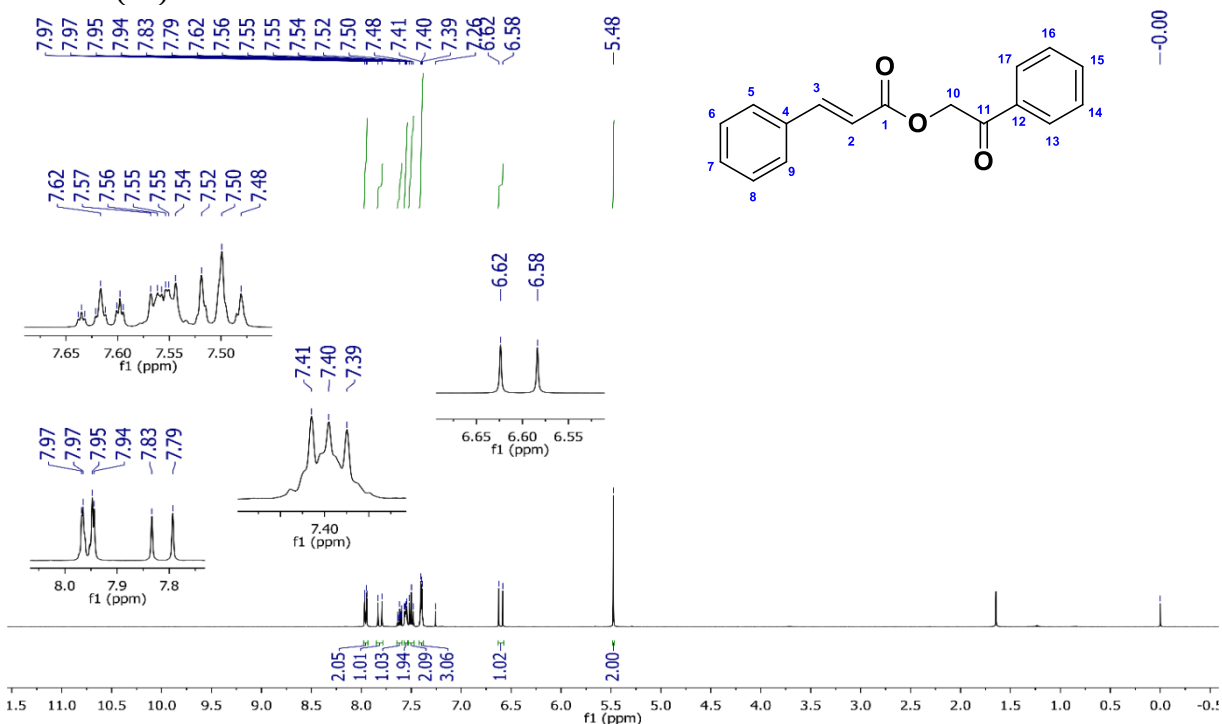


Figura 28 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-oxo-2-feniletil (9a).

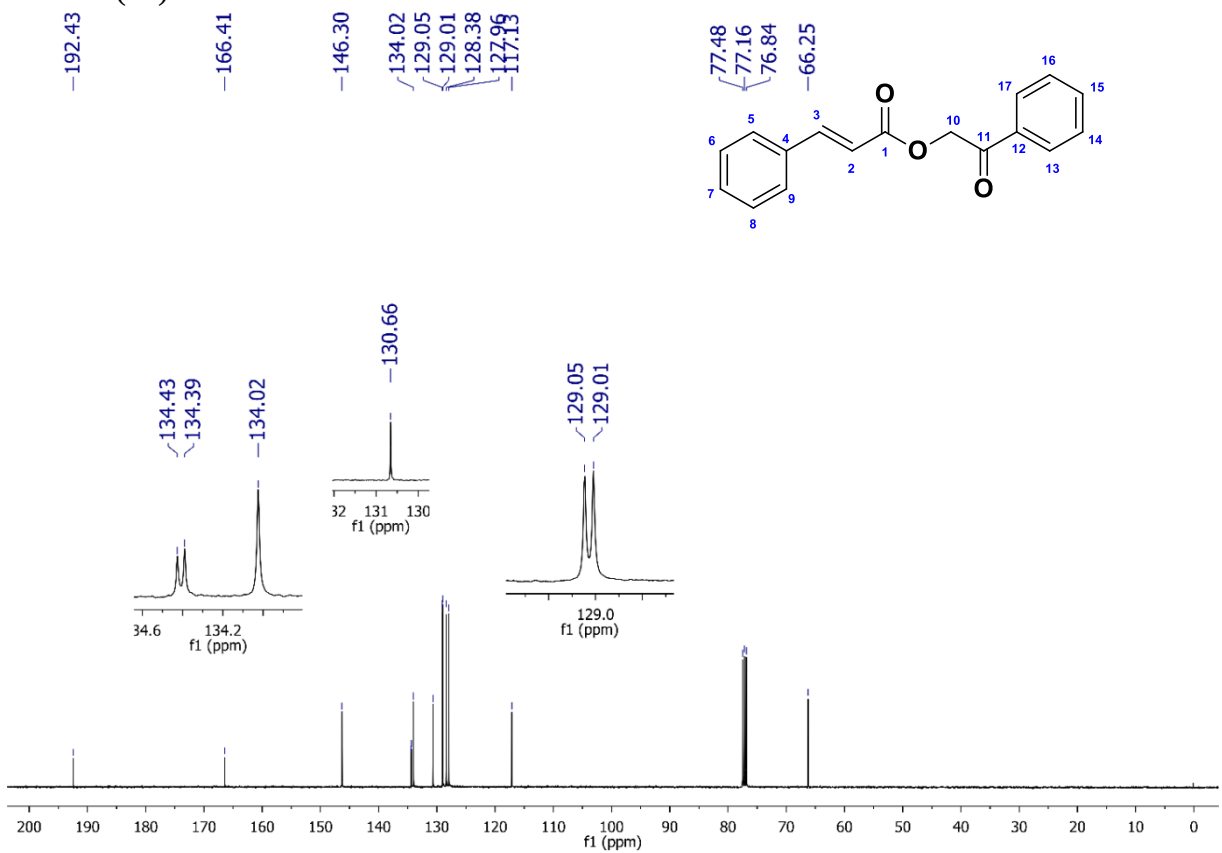


Figura 29 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135 (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-oxo-2-feniletíl (**9a**).

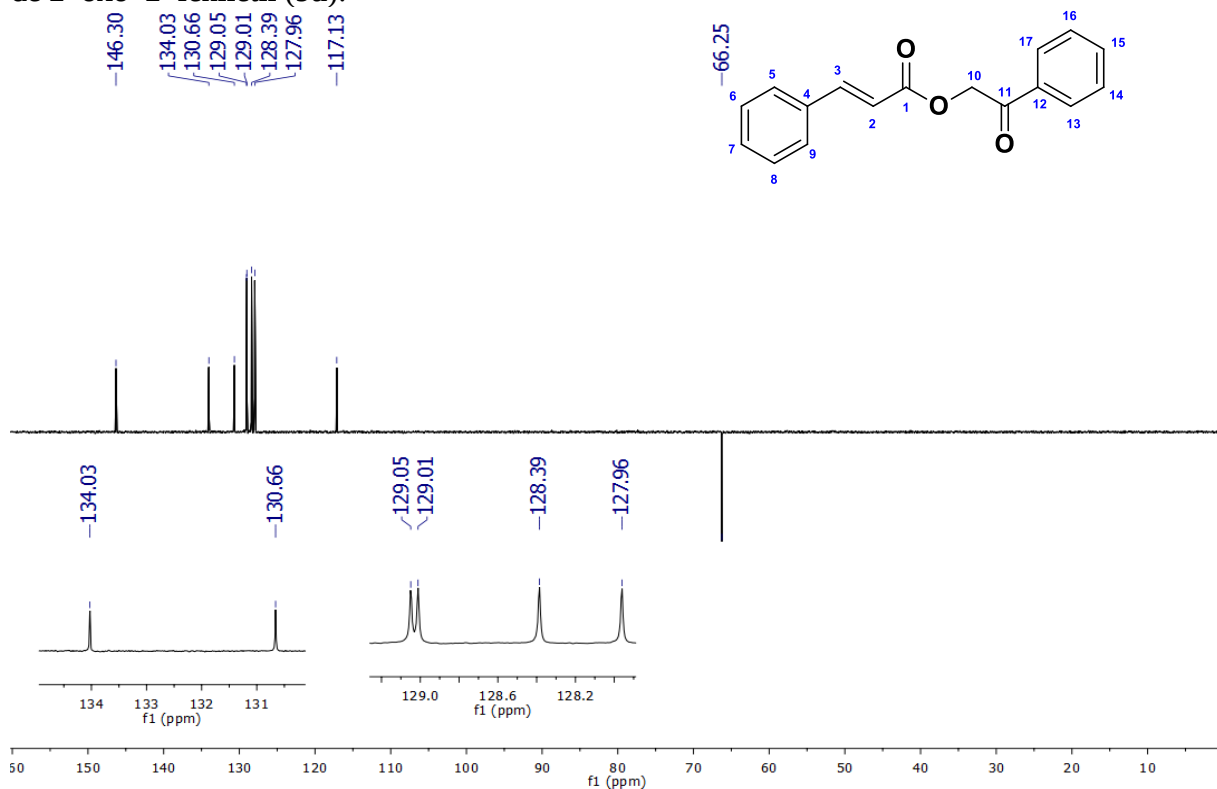


Figura 30 – Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato de 2-oxo-2-feniletíl (**9a**).

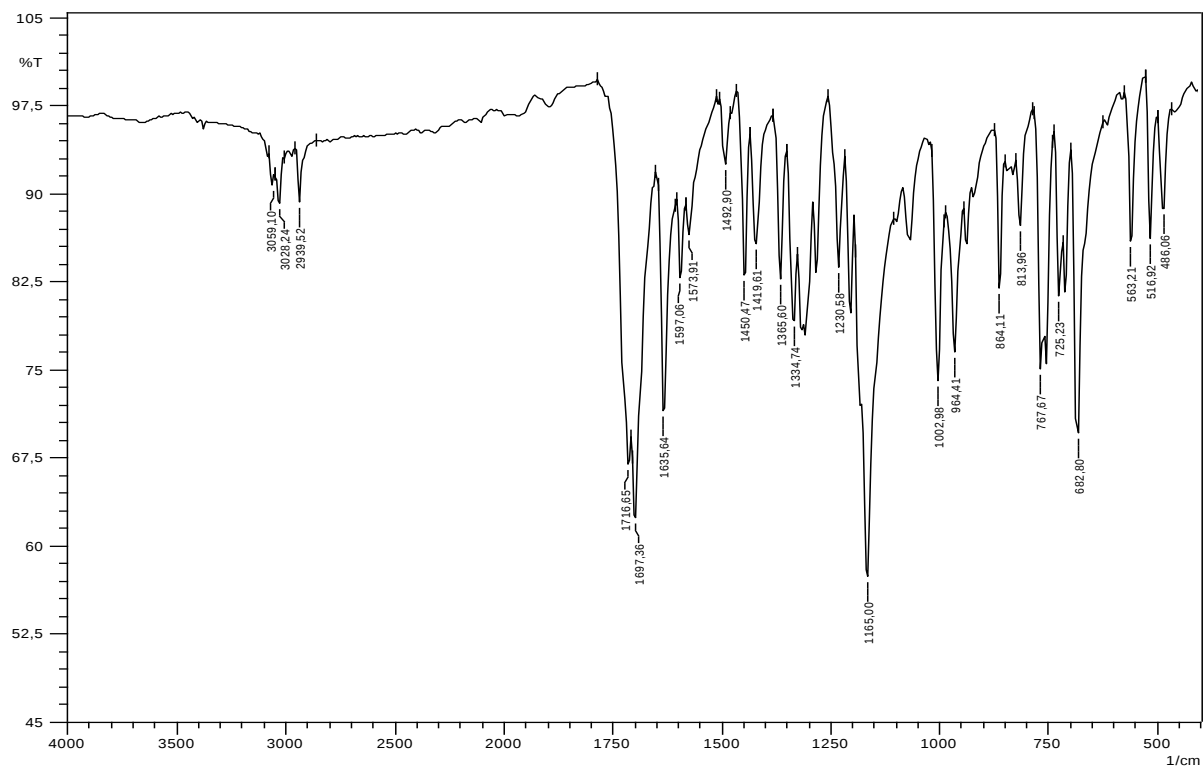


Figura 31 – Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato de 2-oxo-2-feniletil (9a).

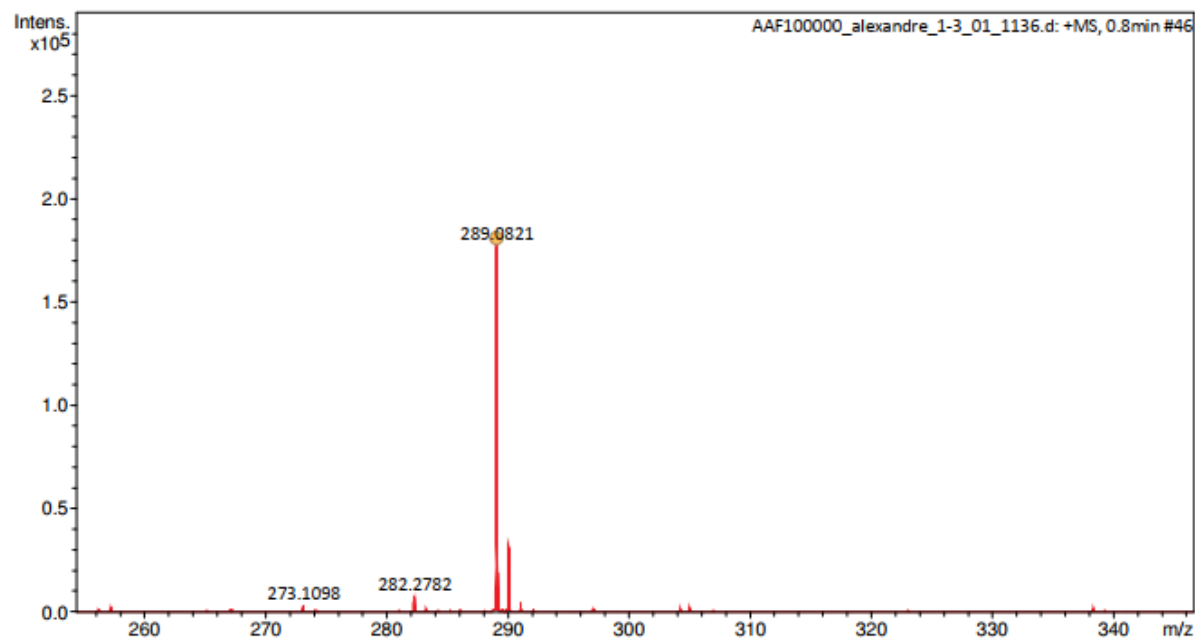


Figura 32 – Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto Cinamato 2-oxo-2-(p-tolil)etil (9b).

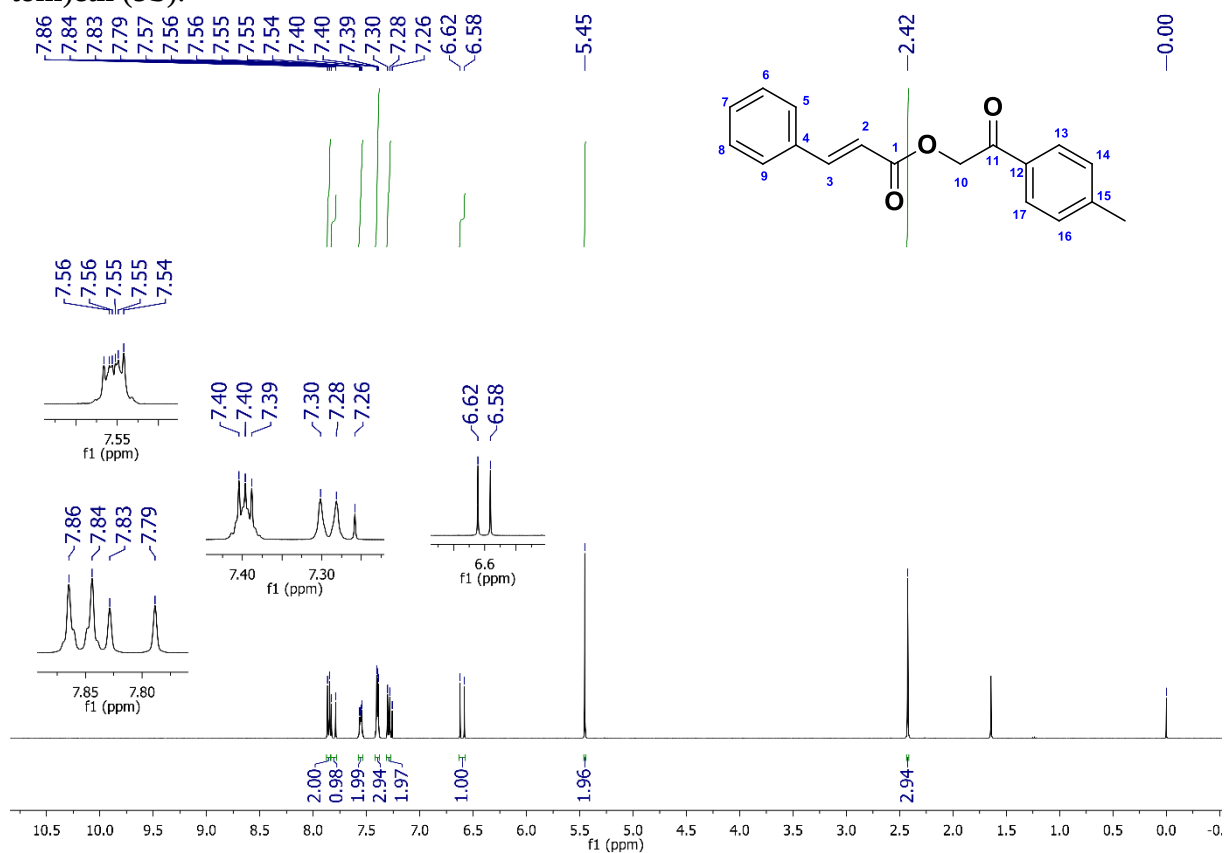


Figura 33 – Espectro de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(p-tolil)etil (9b).

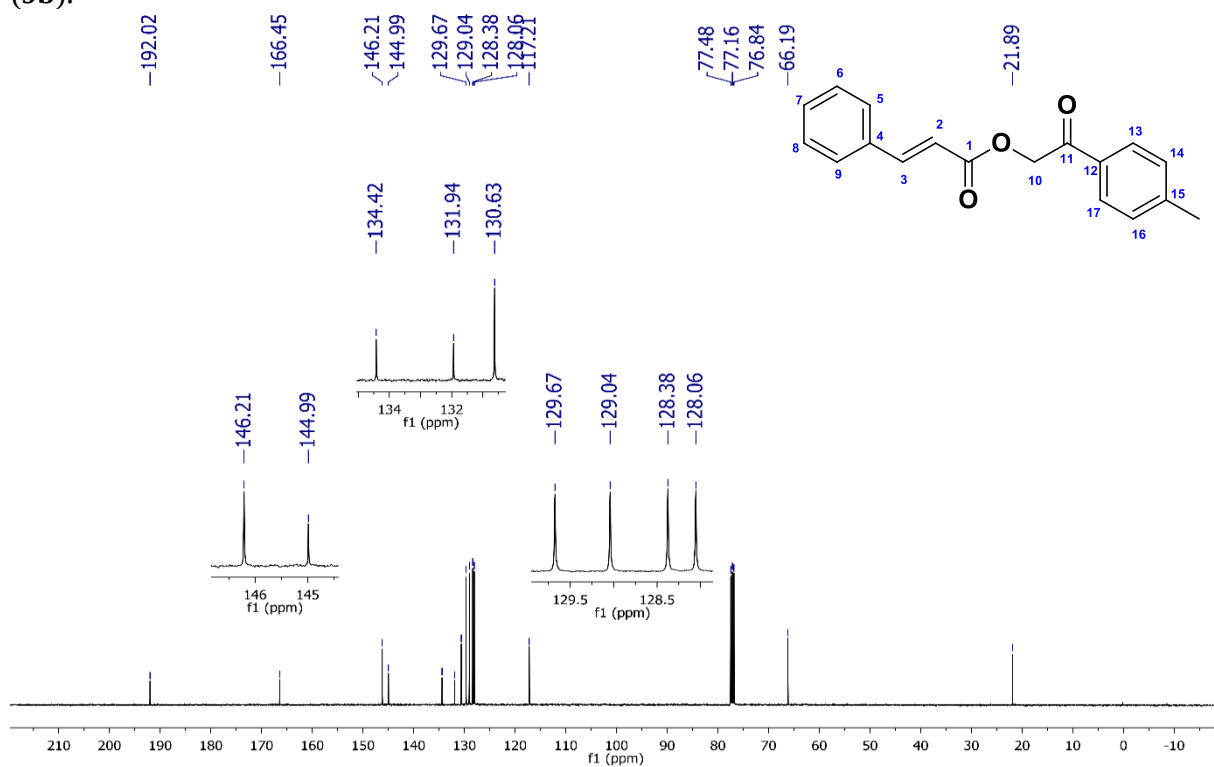


Figura 34 – Espectro de ^{13}C DEPT 135 (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(p-tolil)etil (9b).

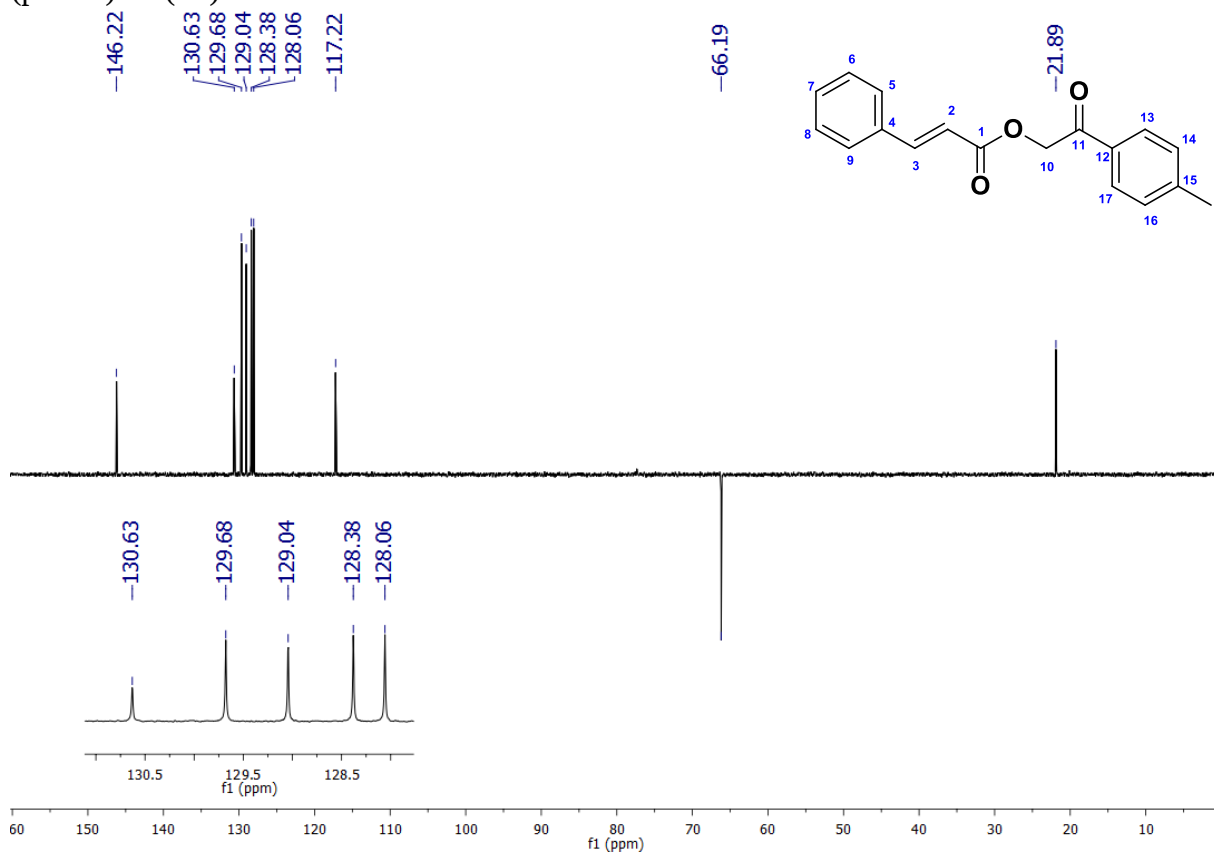


Figura 35 – Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato 2-oxo-2-(*p*-tolil)etil (9b).

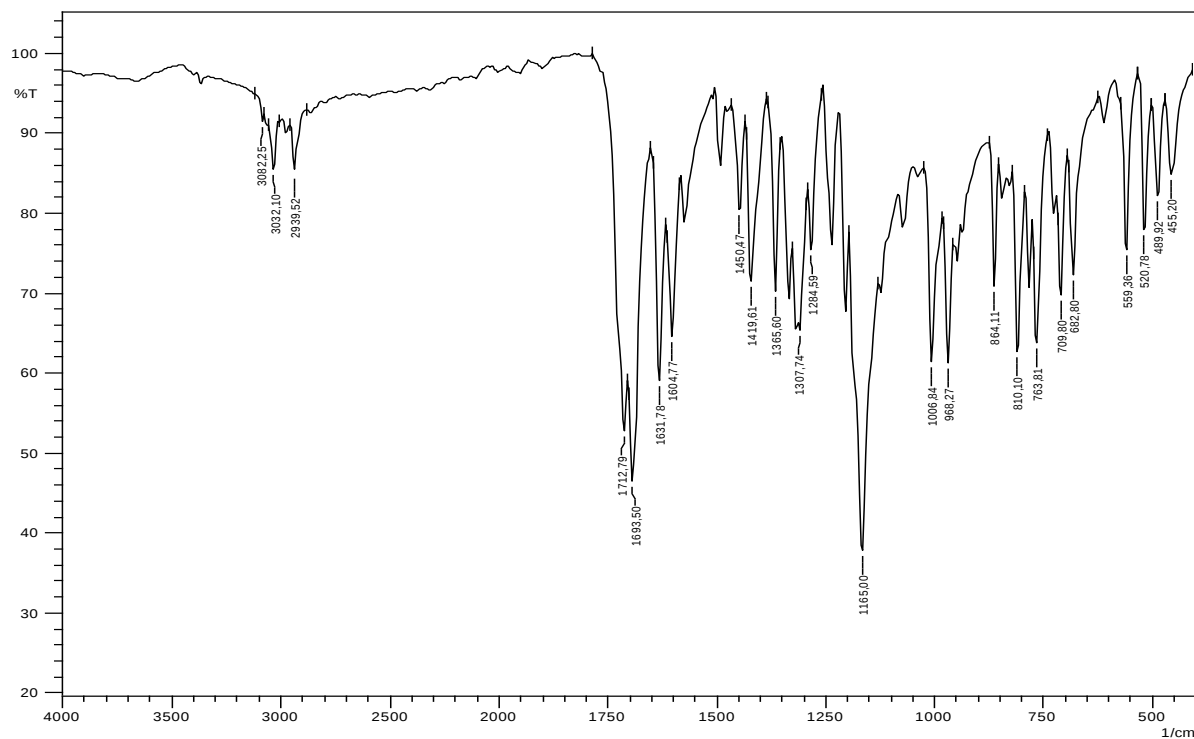


Figura 36 – Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato 2-oxo-2-(*p*-tolil)etil (9b).

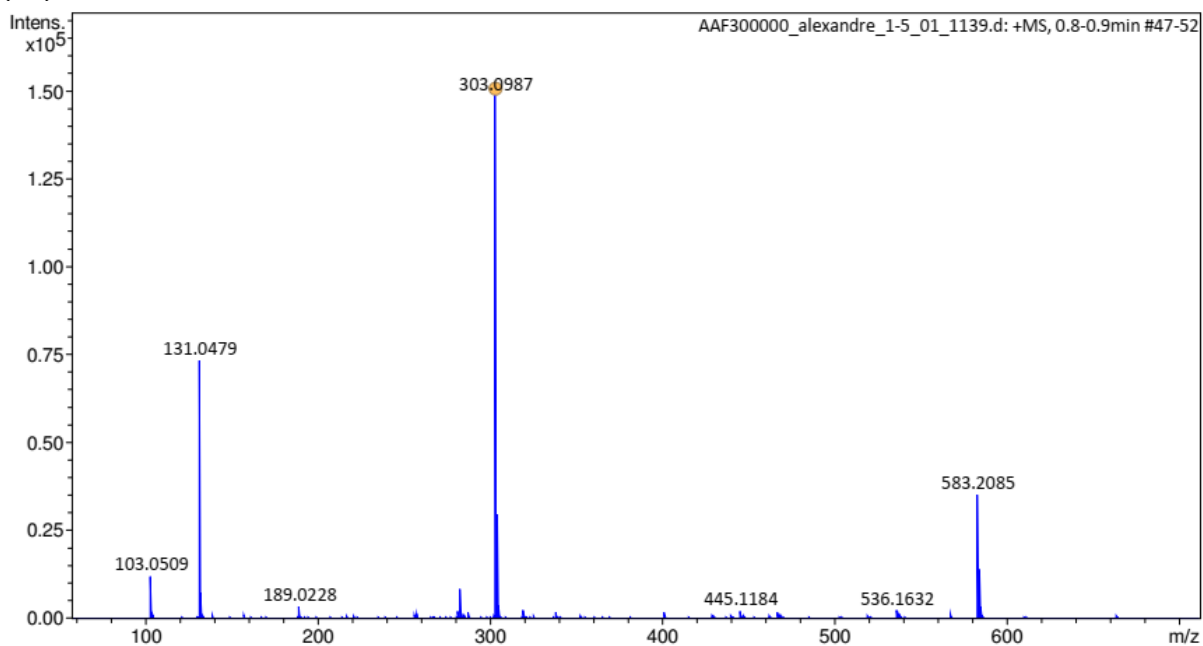


Figura 37 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-fluorfenil)etil (**9c**).

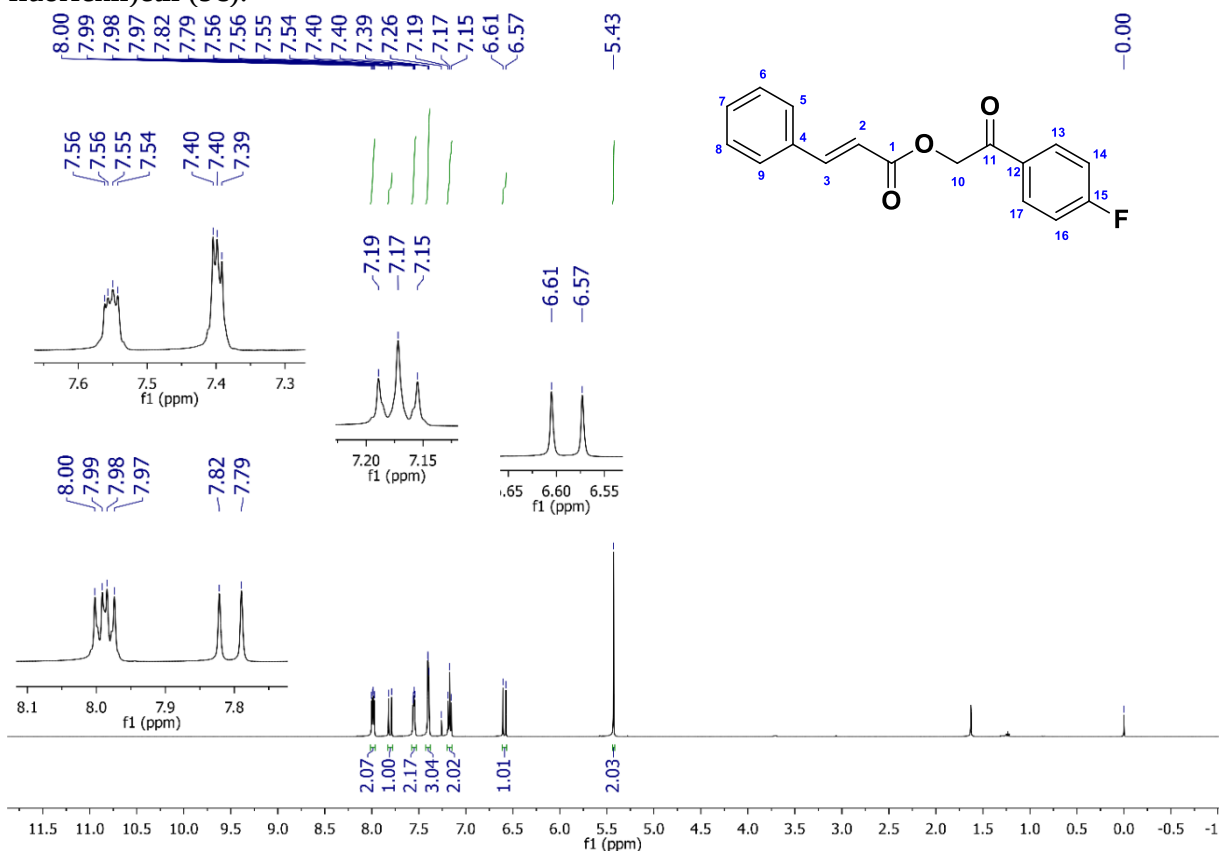


Figura 38 – Espectro de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-fluorfenil)etil (**9c**).

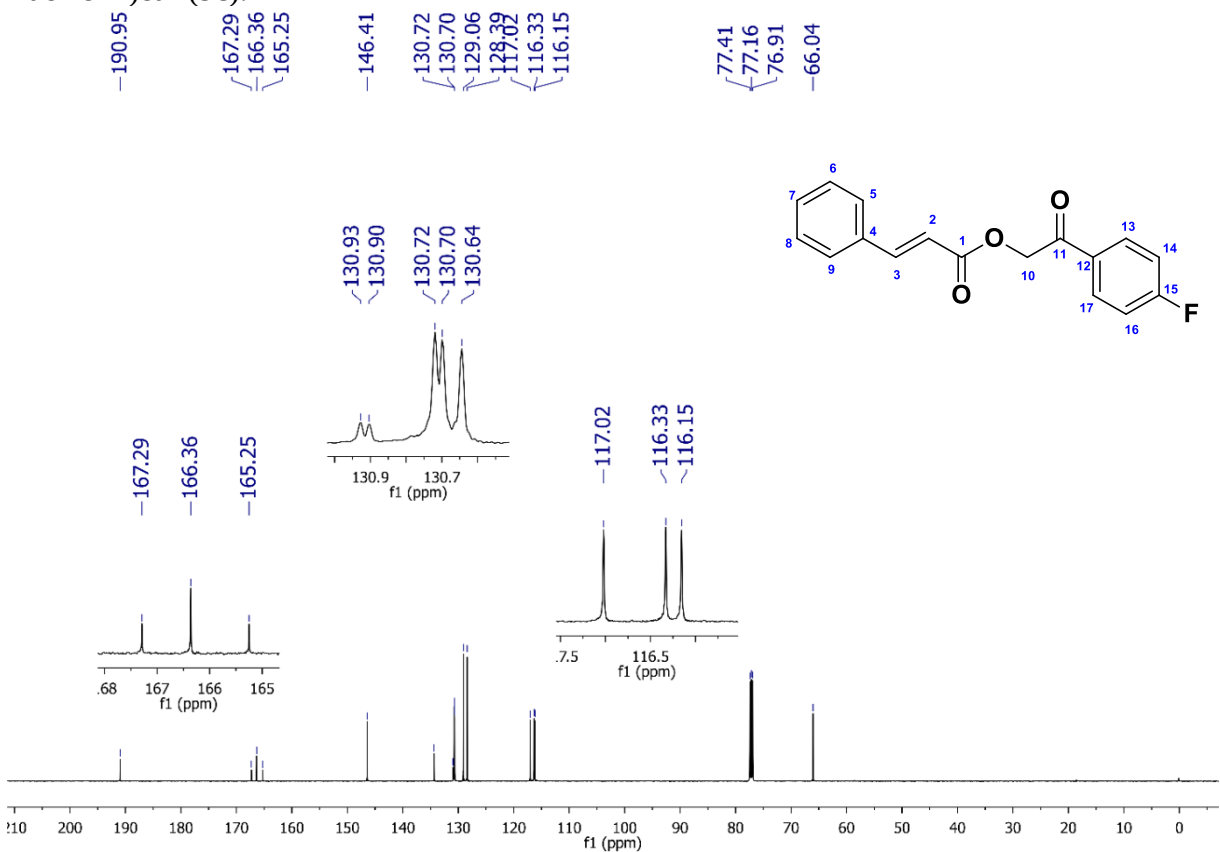


Figura 39 – Espectro de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-fluorfenil)etil (**9c**).

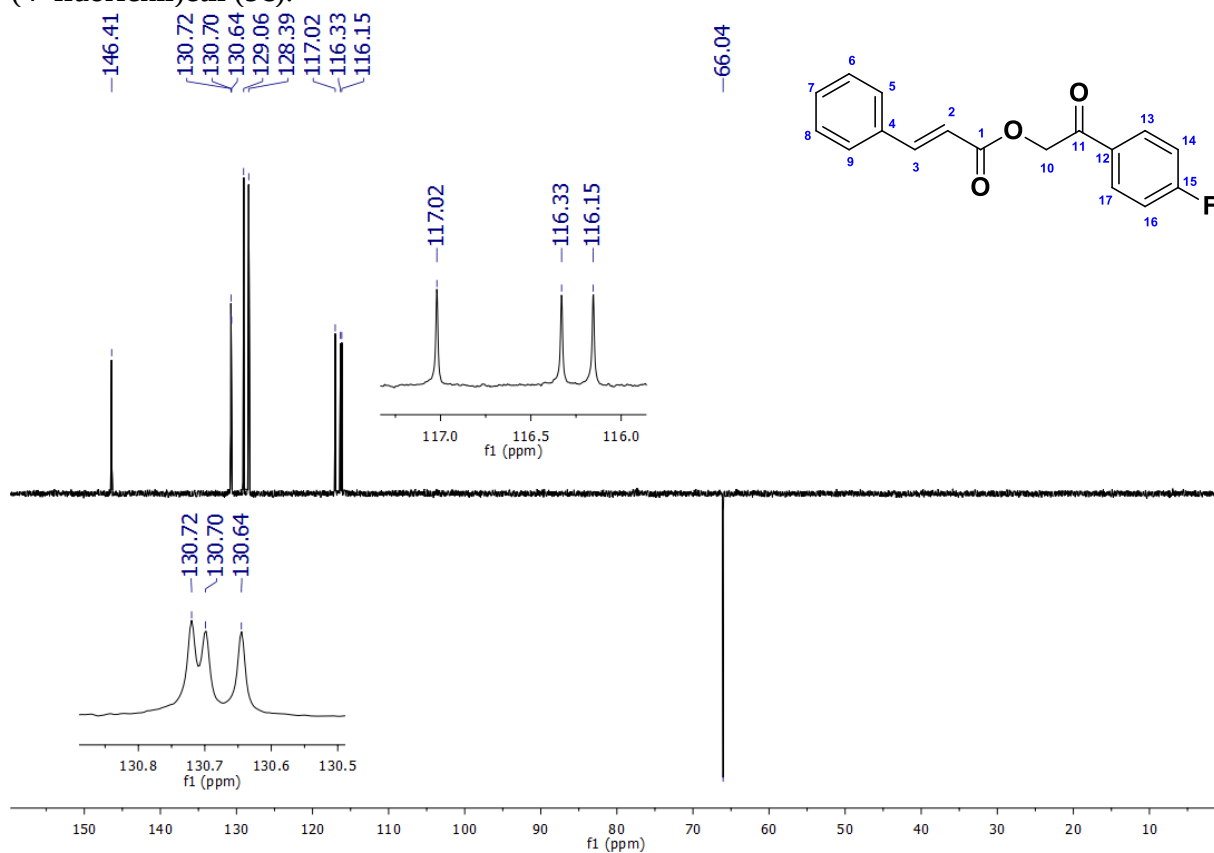


Figura 40 – Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-fluorfenil)etil (**9c**).

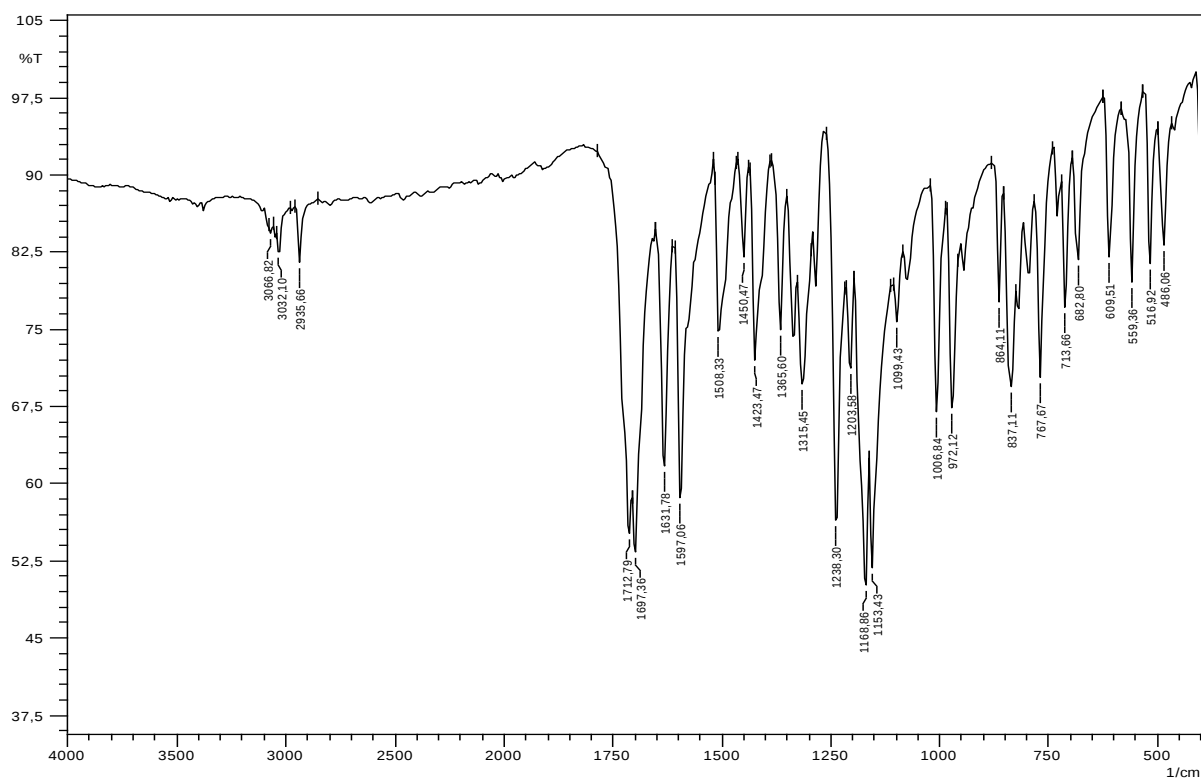


Figura 41 – Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-fluorfenil)etil (**9c**).

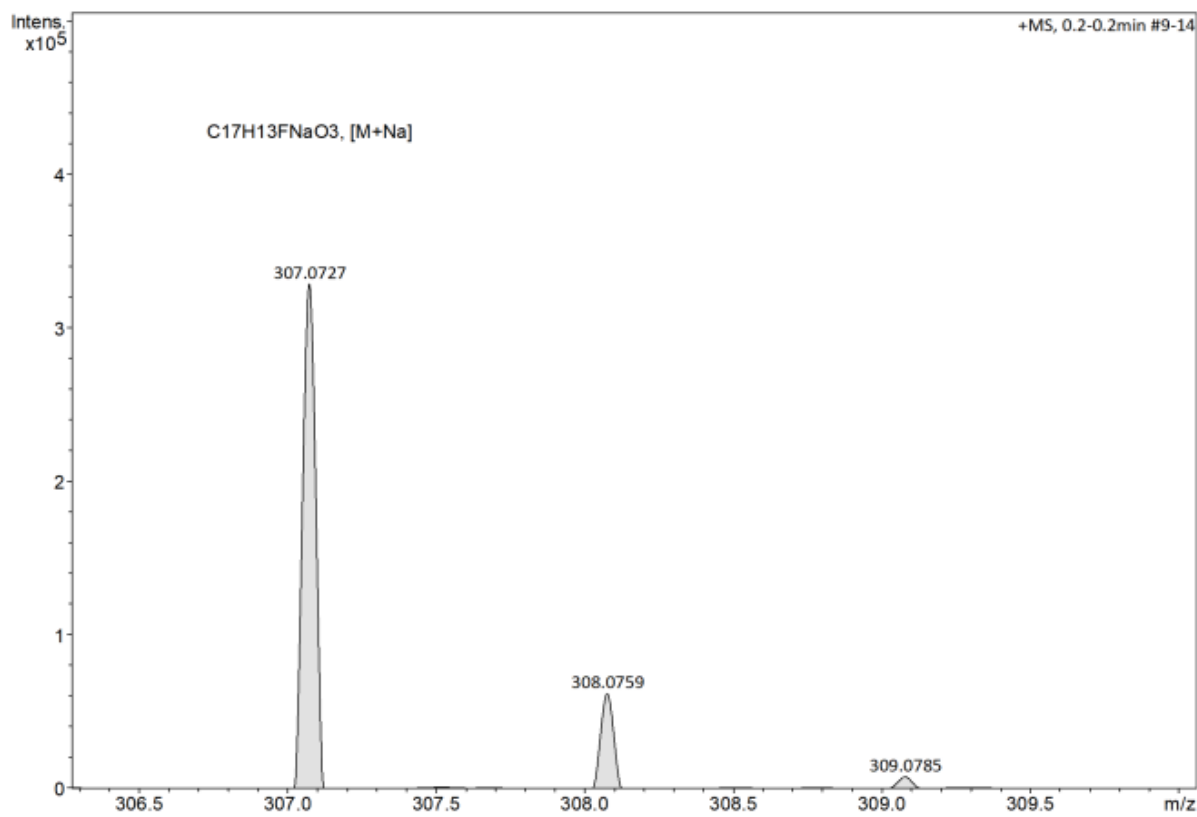


Figura 42 – Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-clorofenil)etil (**9d**).

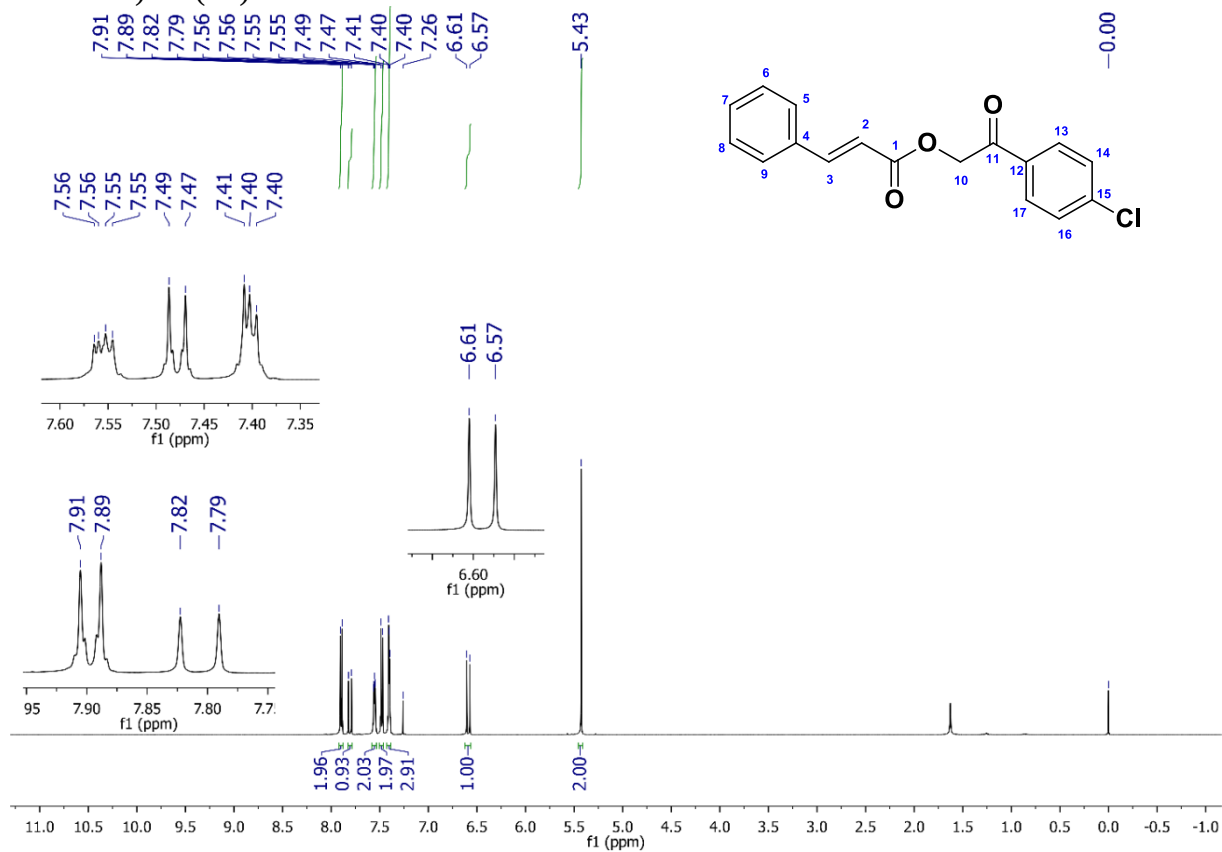


Figura 43 – Espectro de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-clorofenil)etil (**9d**).

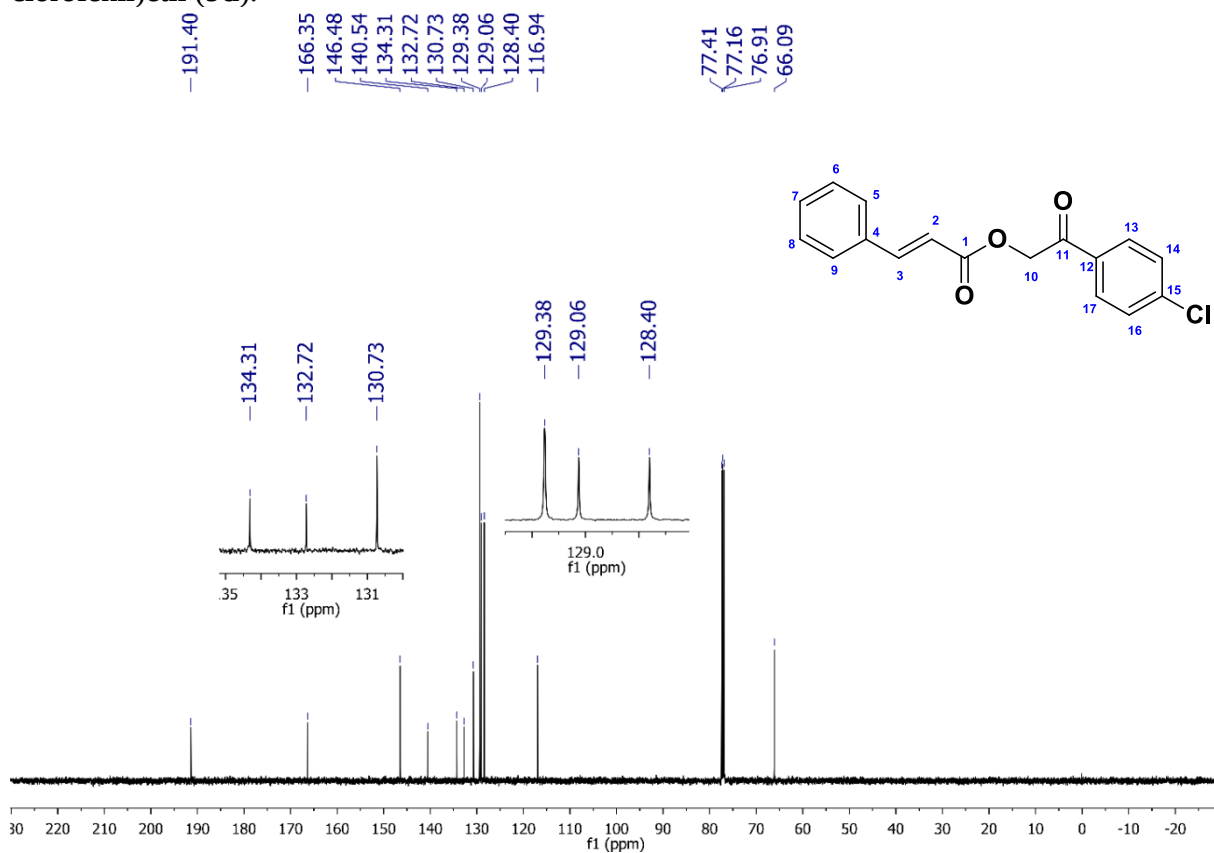


Figura 44 – Espectro de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-clorofenil)etil (**9d**).

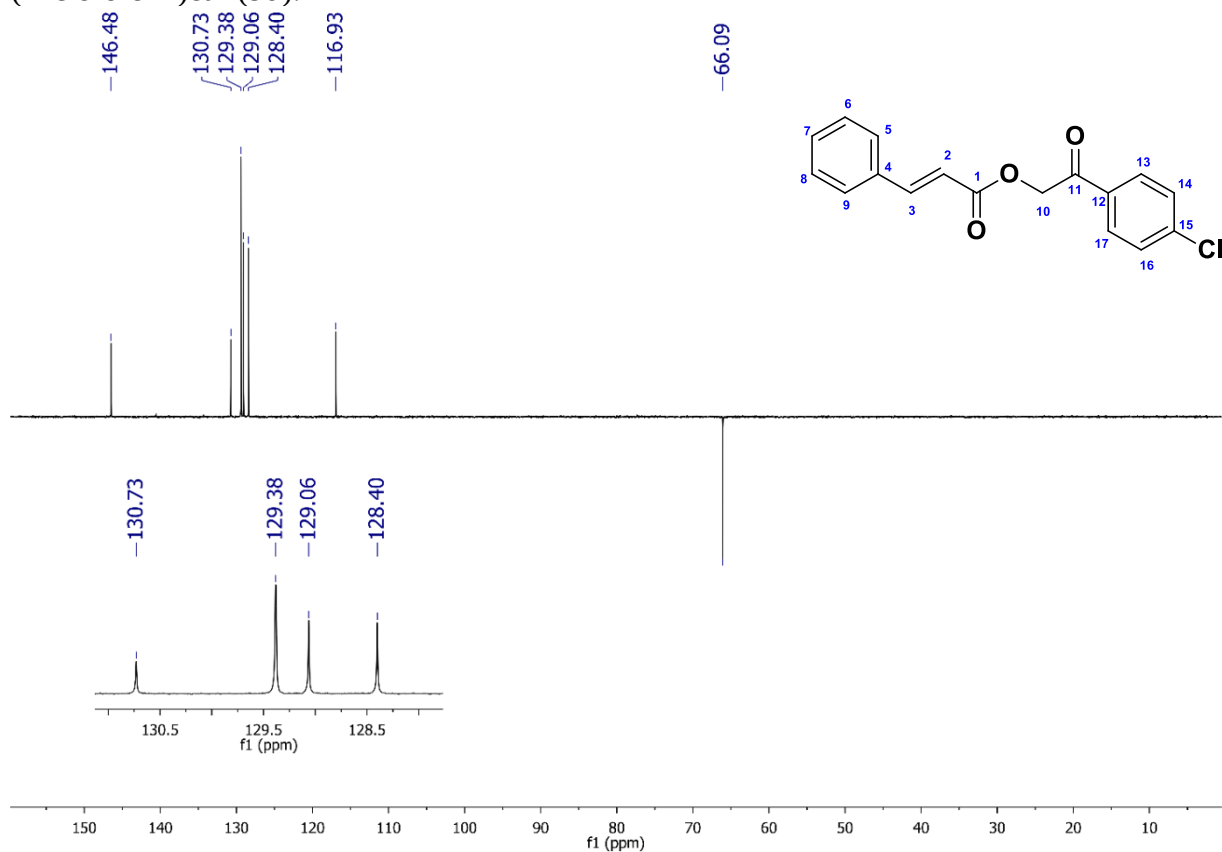


Figura 45 – Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-clorofenil)etil (**9d**).

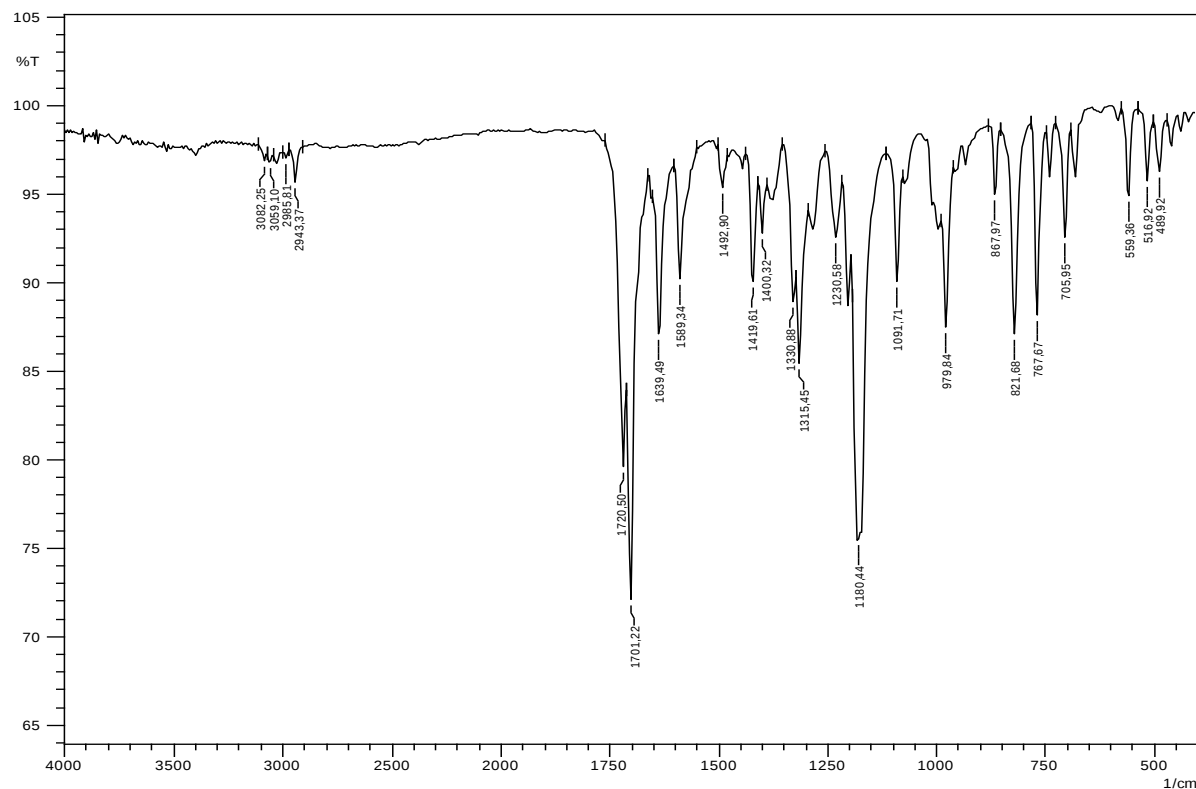


Figura 46 – Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-clorofenil)etil (**9d**).

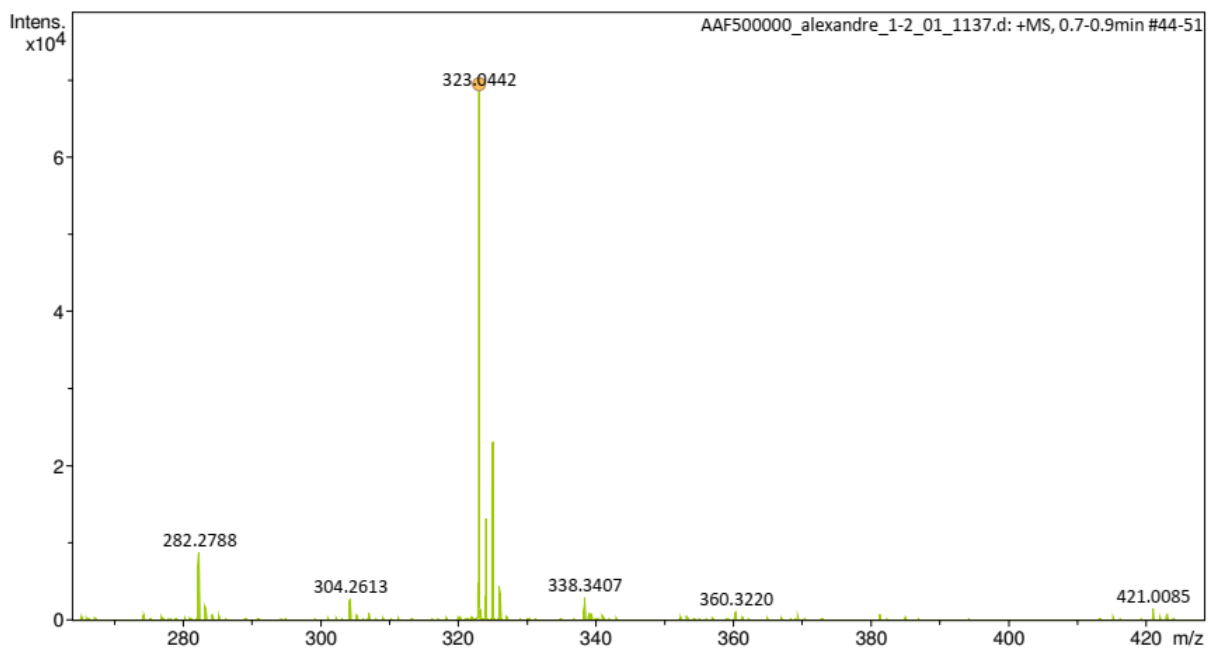


Figura 47 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-bromofenil)etil (**9e**).

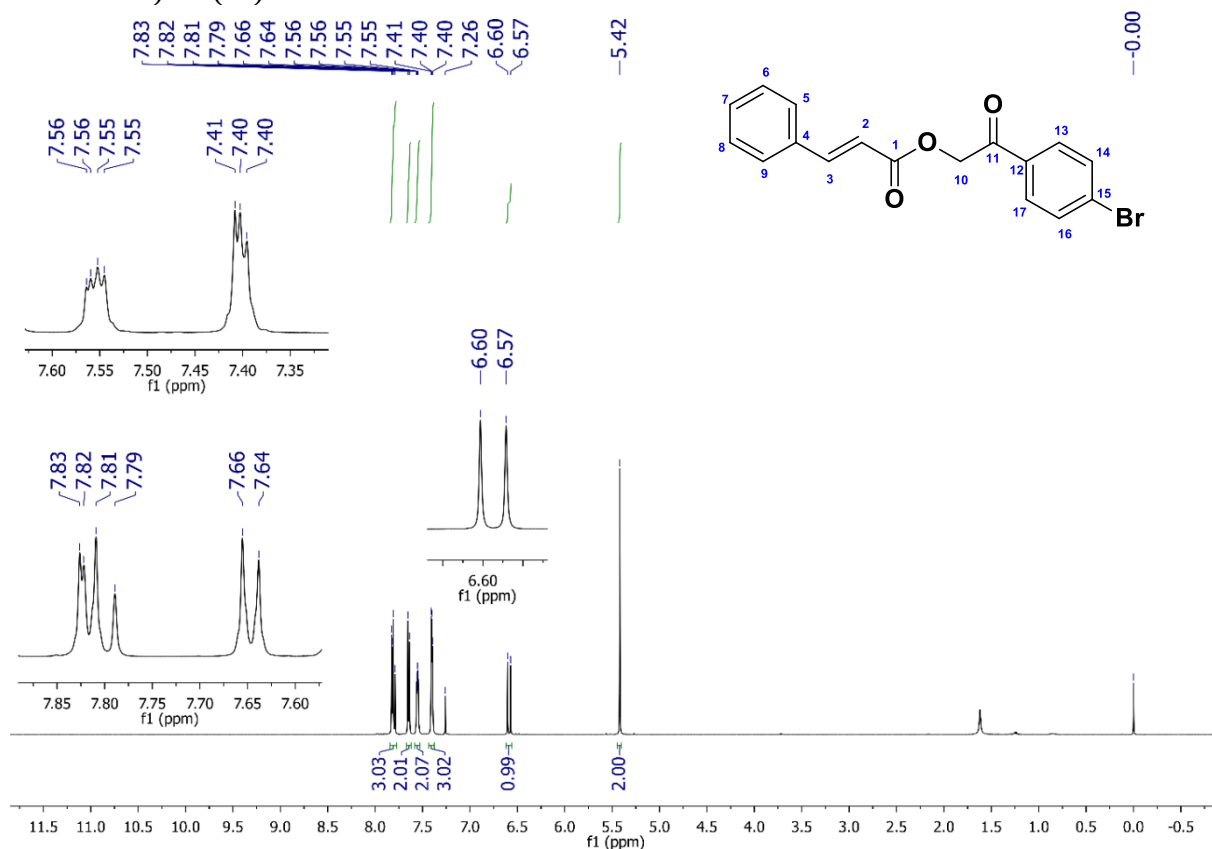


Figura 48 – Espectro de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-bromofenil)etil (**9e**).

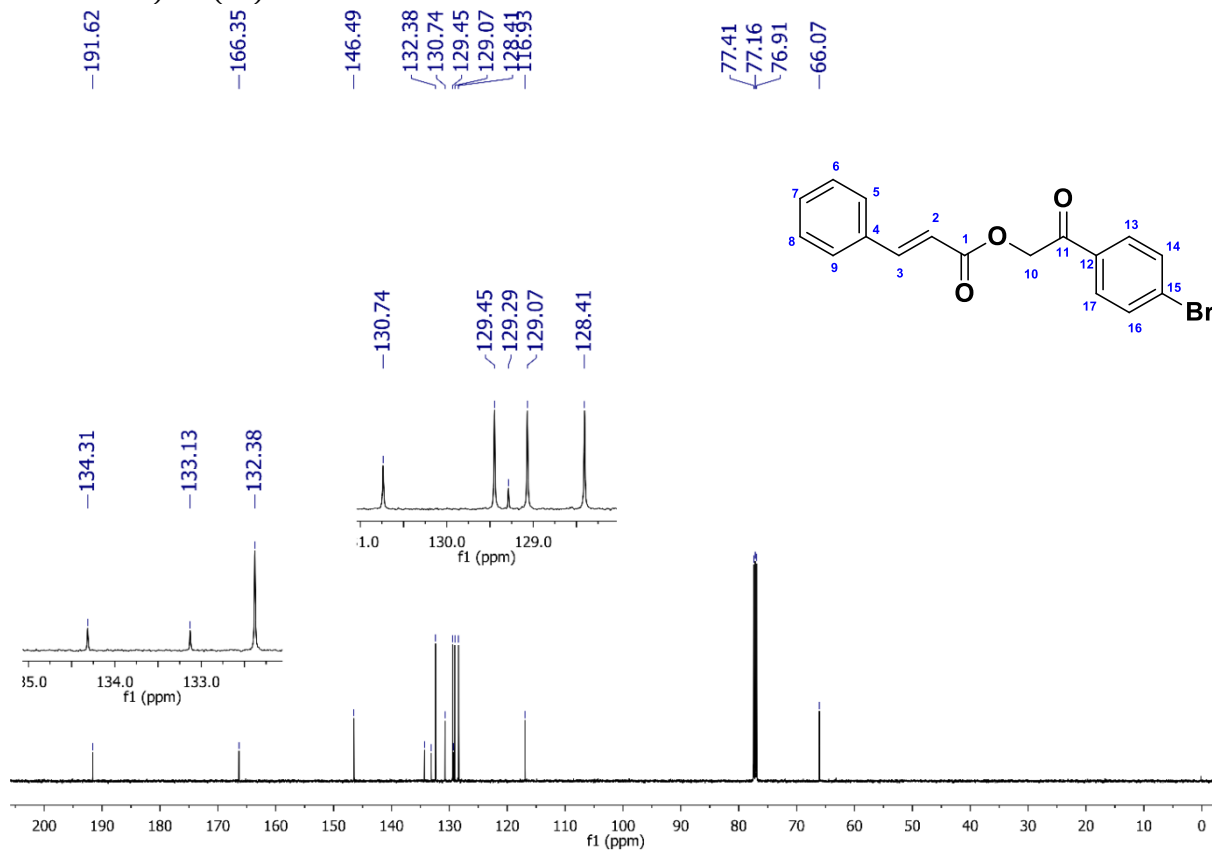


Figura 49 – Espectro de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-bromofenil)etil (**9e**).

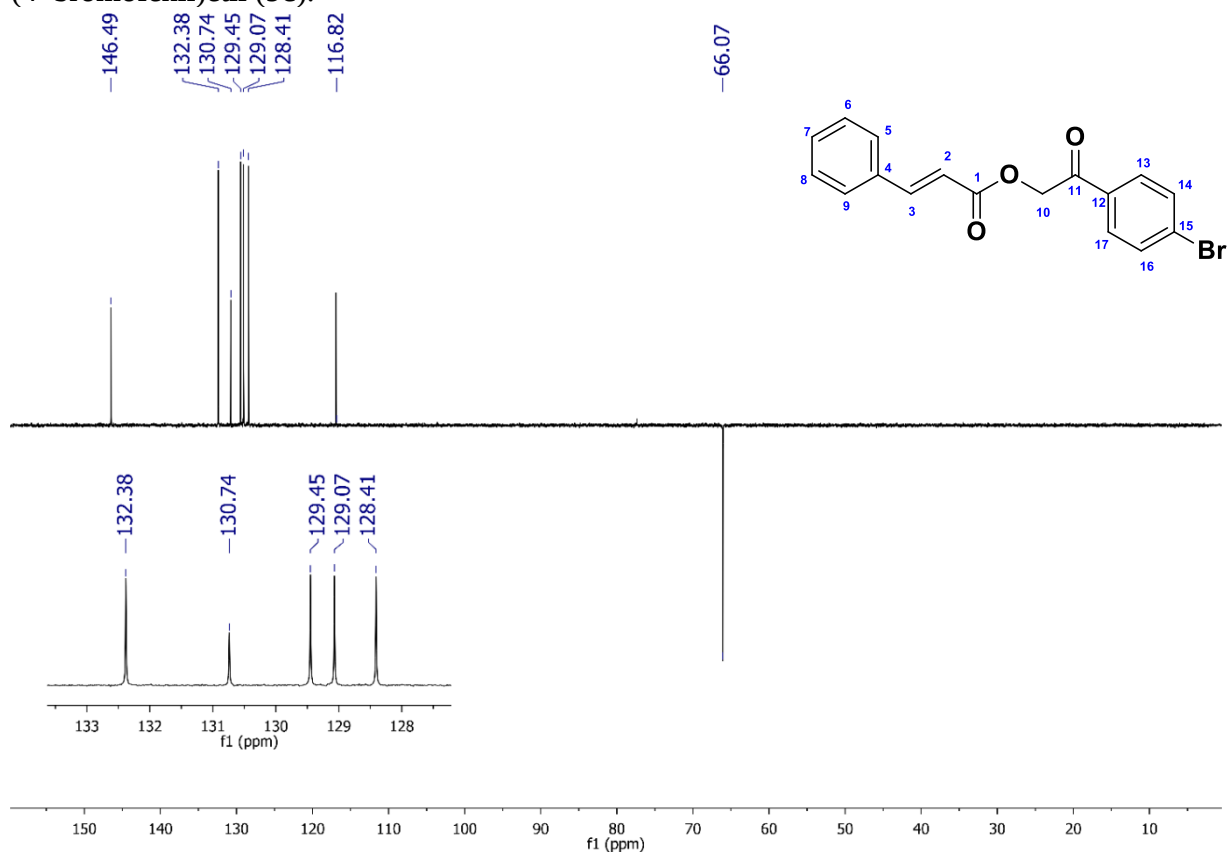


Figura 50 – Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-bromofenil)etil (**9e**).

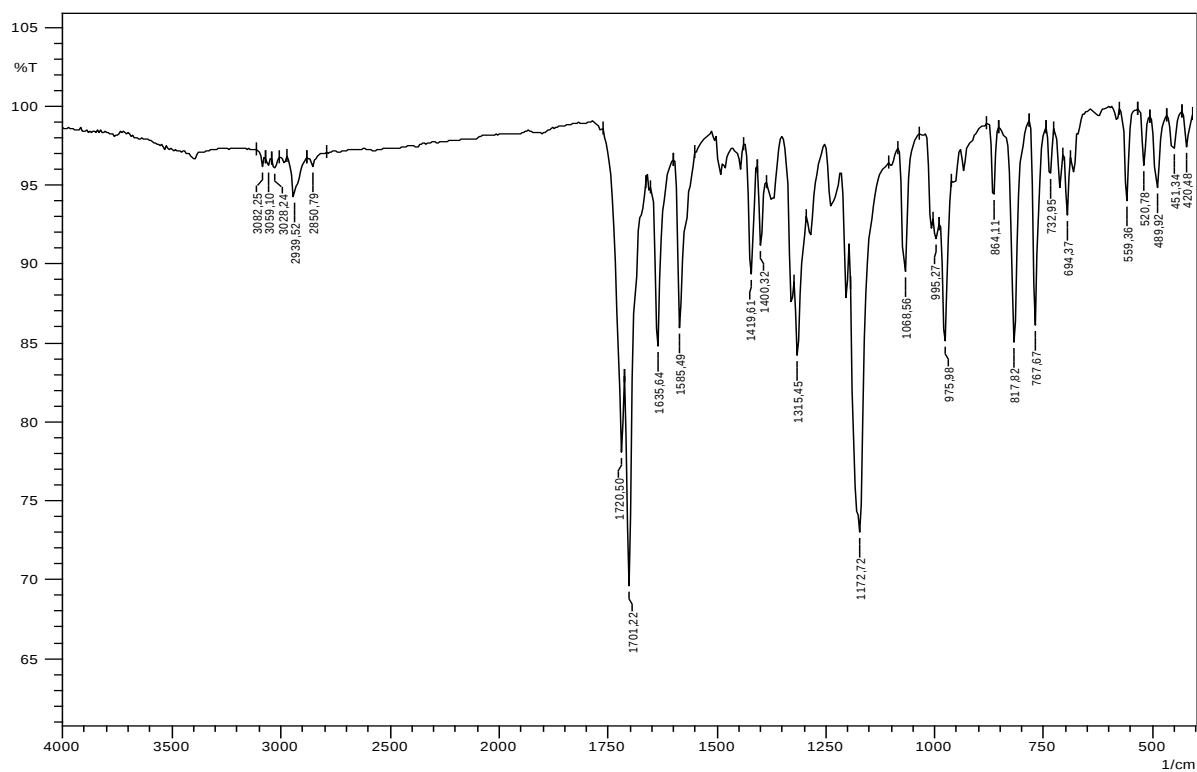


Figura 51 – Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-bromofenil)etil (**9e**).

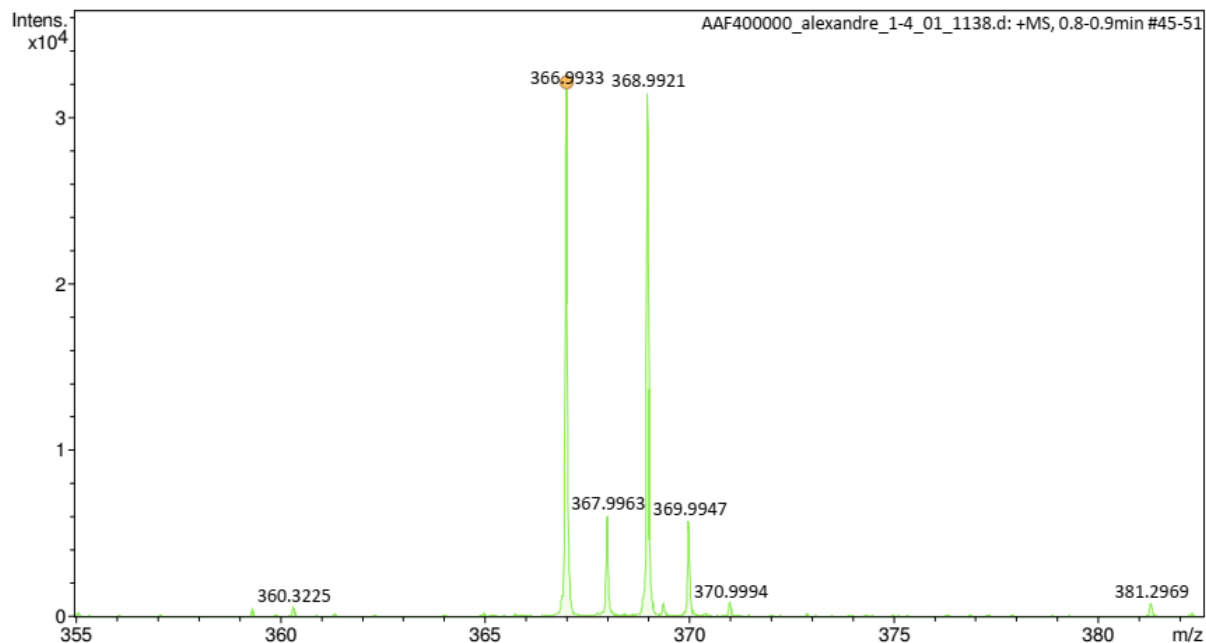


Figura 52 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-nitrofenil)etil (**9f**).

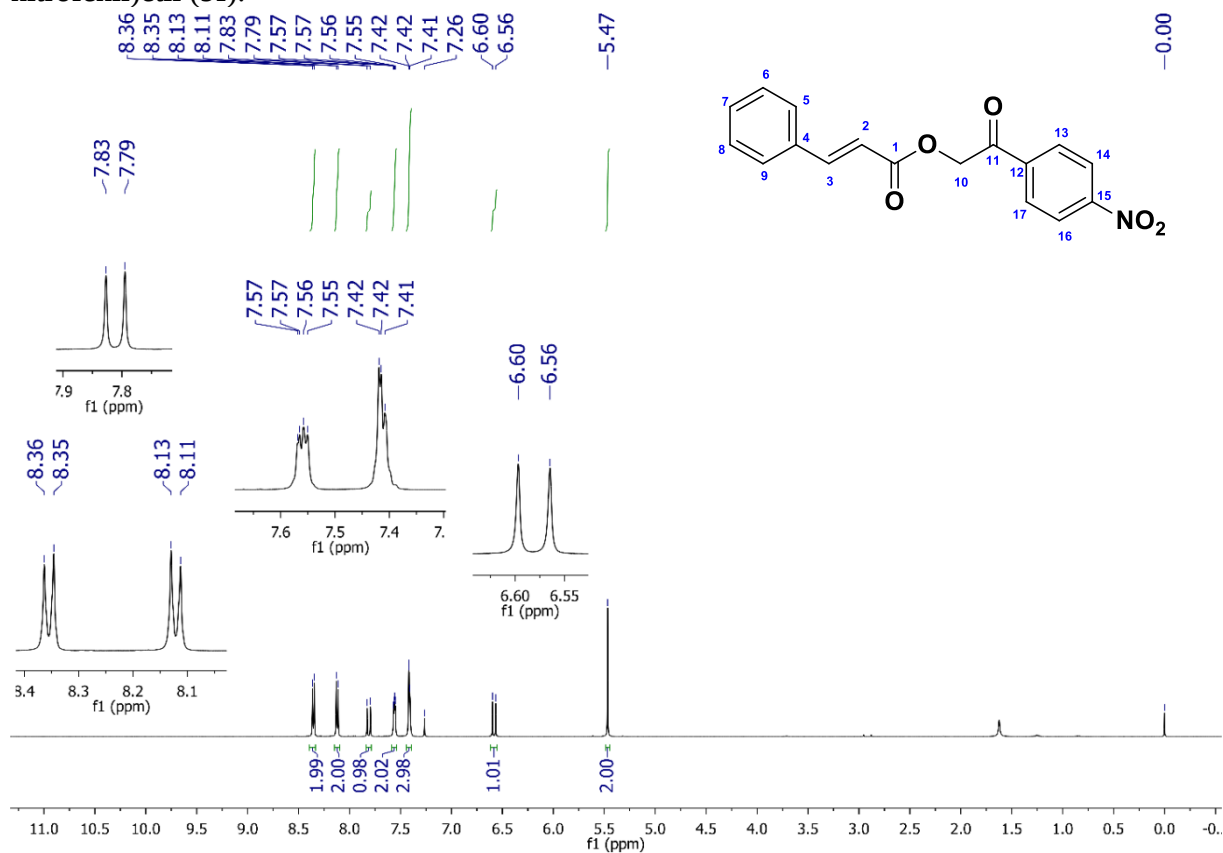


Figura 53 – Espectro de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-nitrofenil)etil (**9f**).

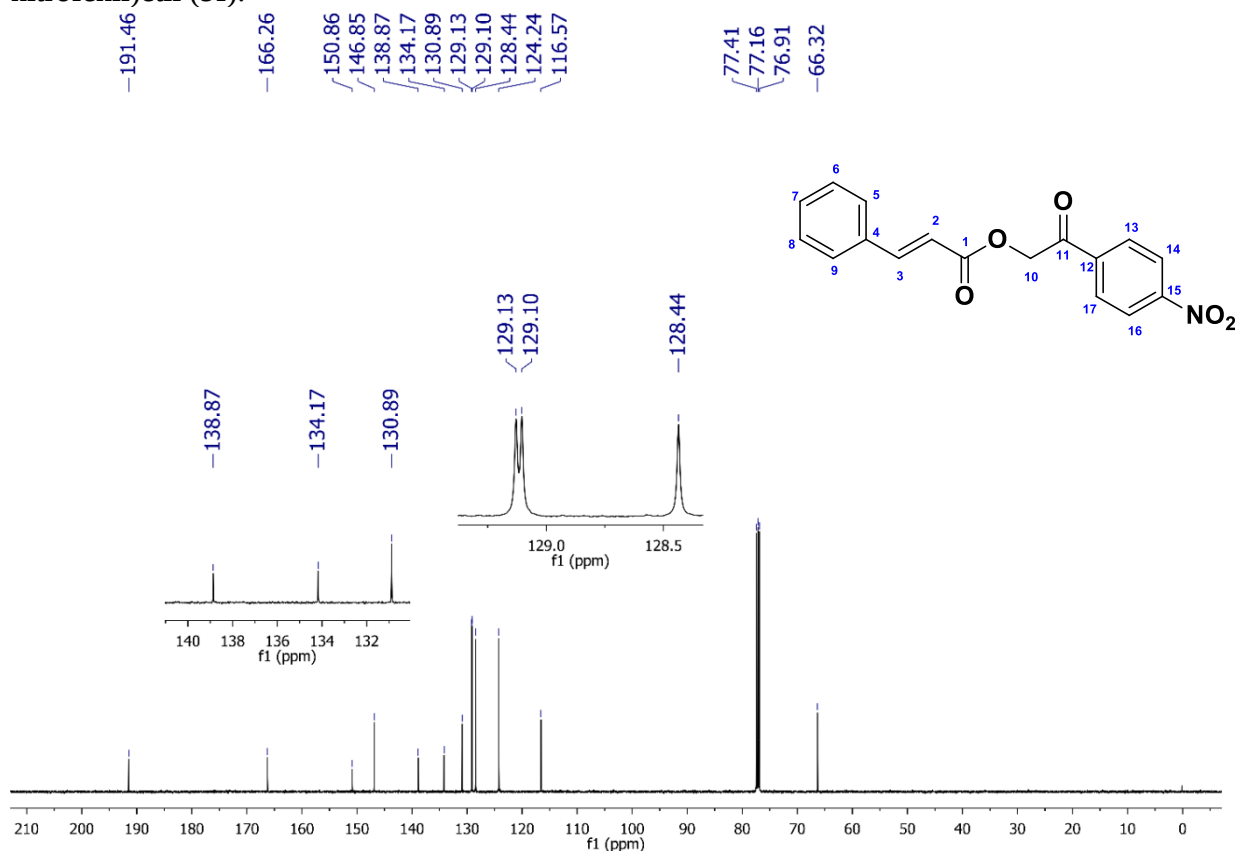


Figura 54 – Espectro de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-nitrofenil)etil (**9f**).

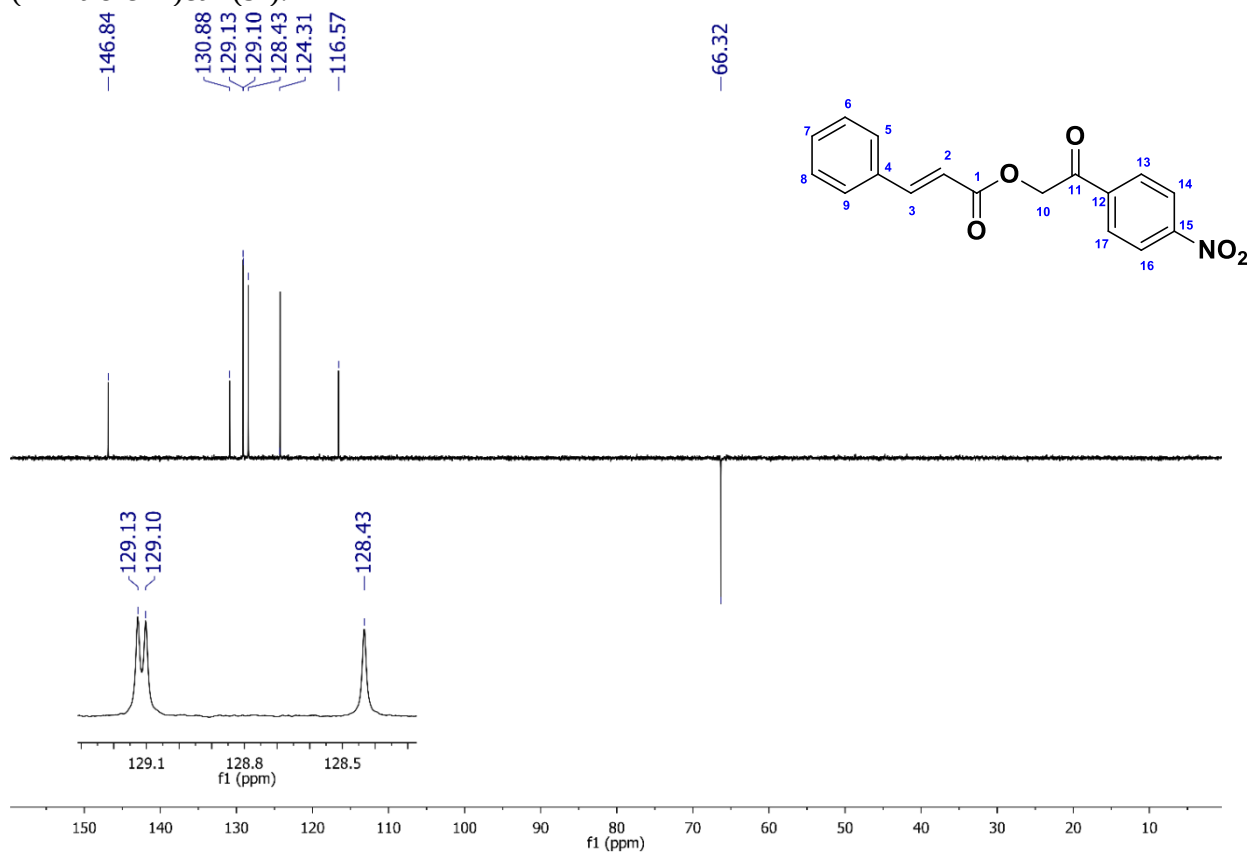


Figura 55 – Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-nitrofenil)etil (**9f**).

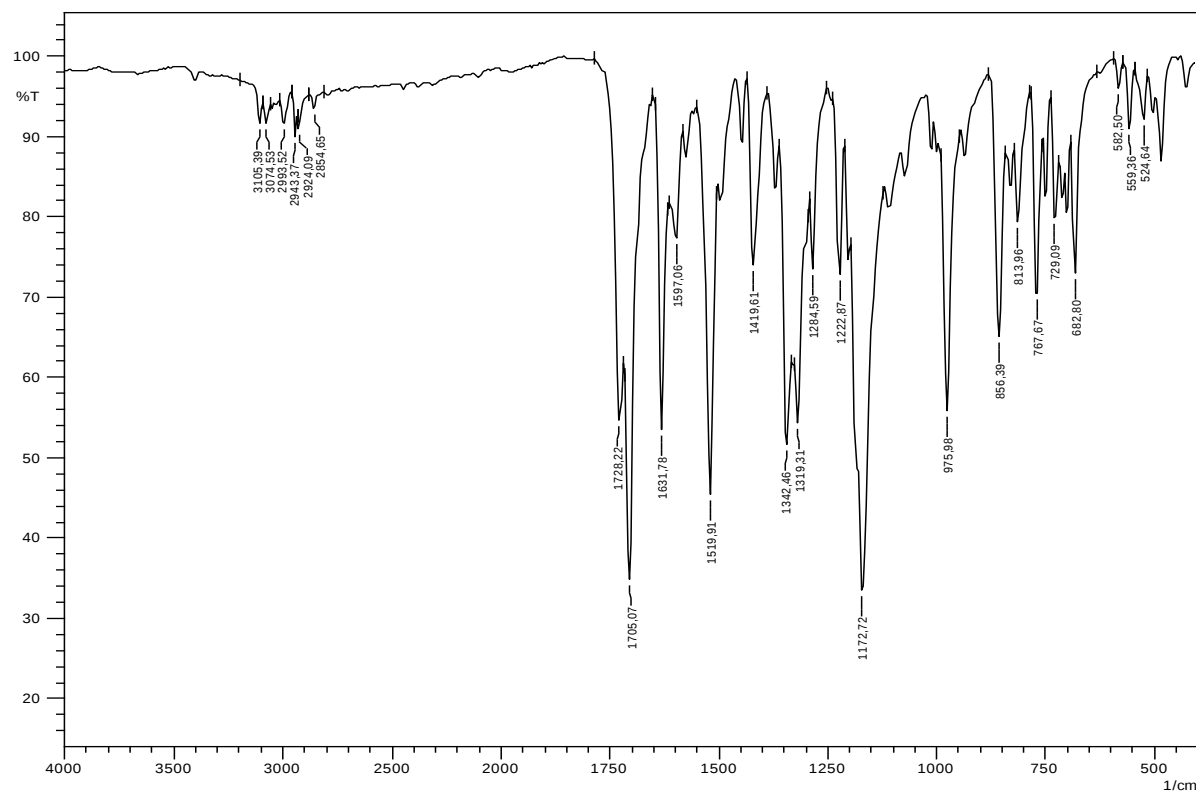


Figura 56 – Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato 2-oxo-2-(4-nitrofenil)etil (**9f**).

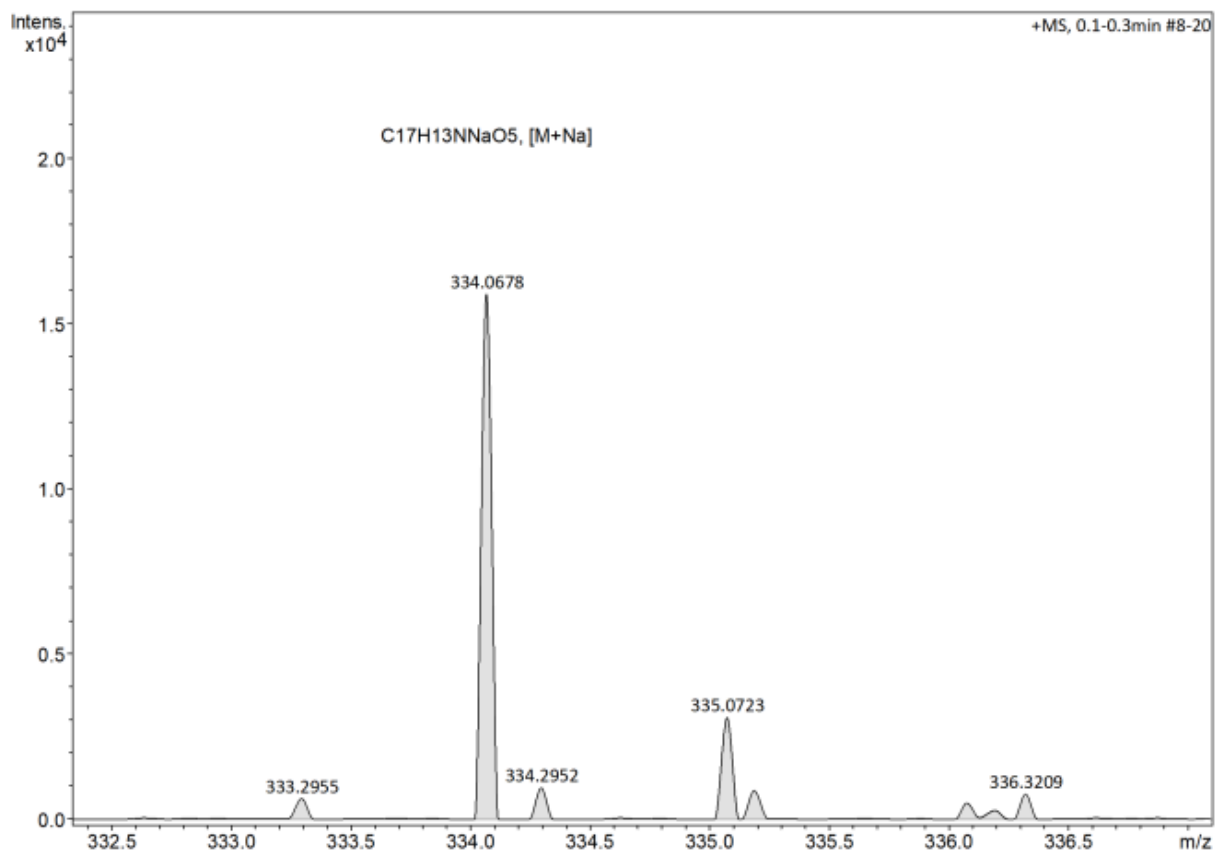


Figura 57 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(3-nitrofenil)etil (**9g**).

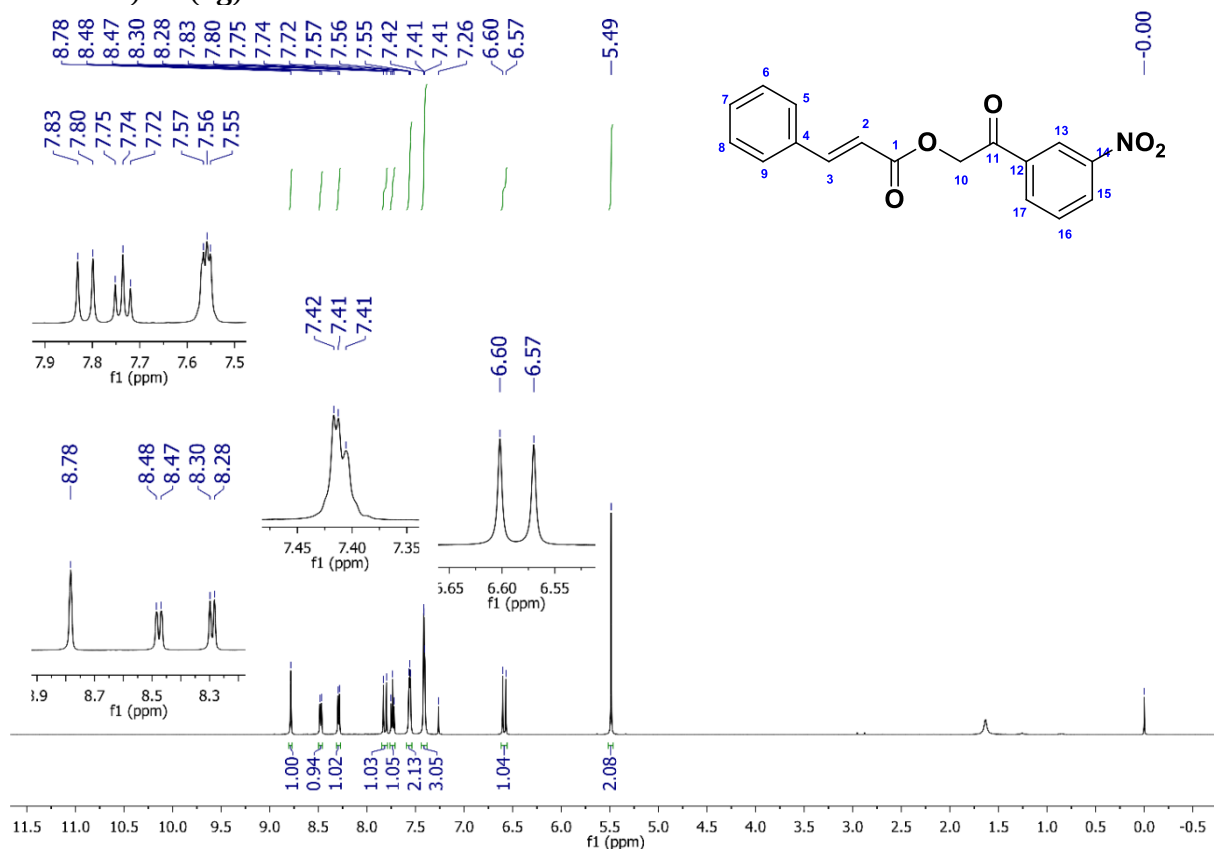


Figura 58 – Espectro de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(3-nitrofenil)etil (**9g**).

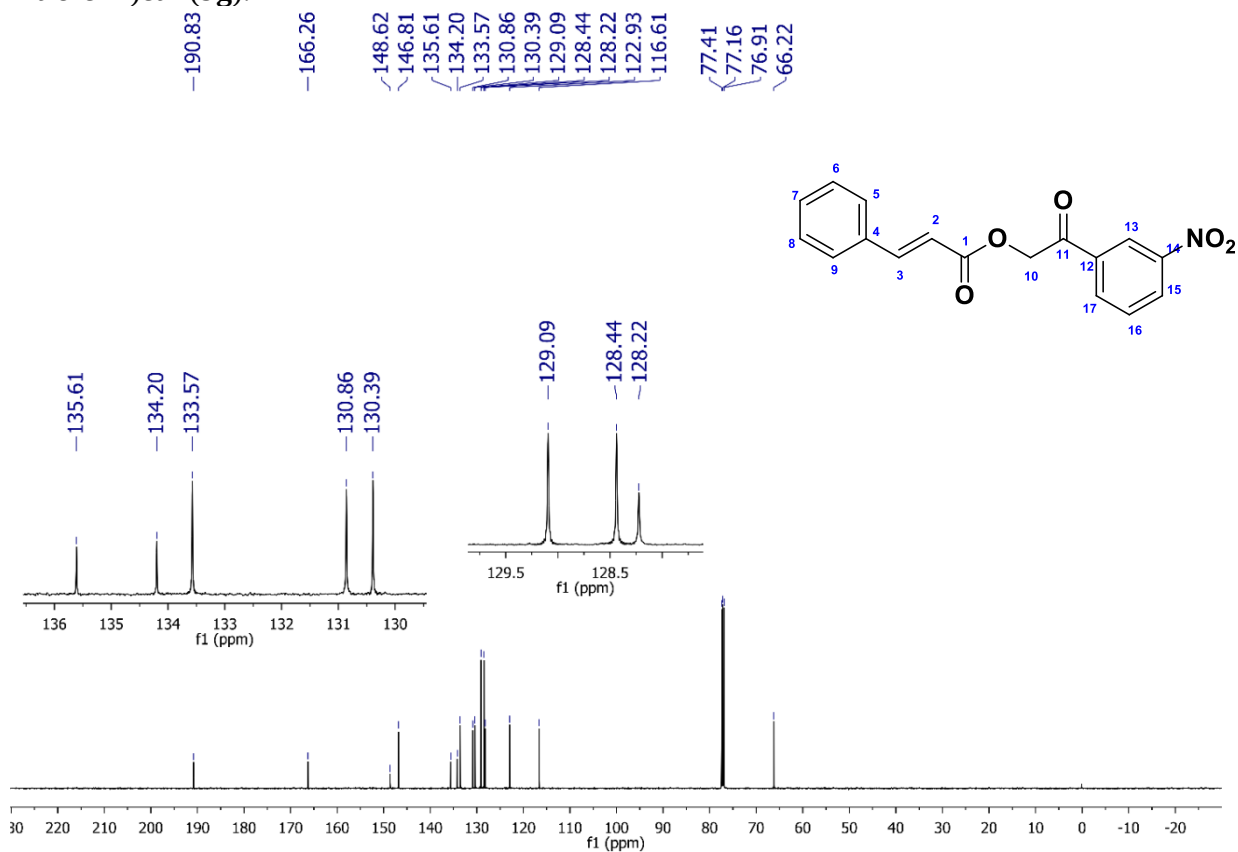


Figura 59 – Espectro de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-oxo-2-(3-nitrofenil)etil (**9g**).

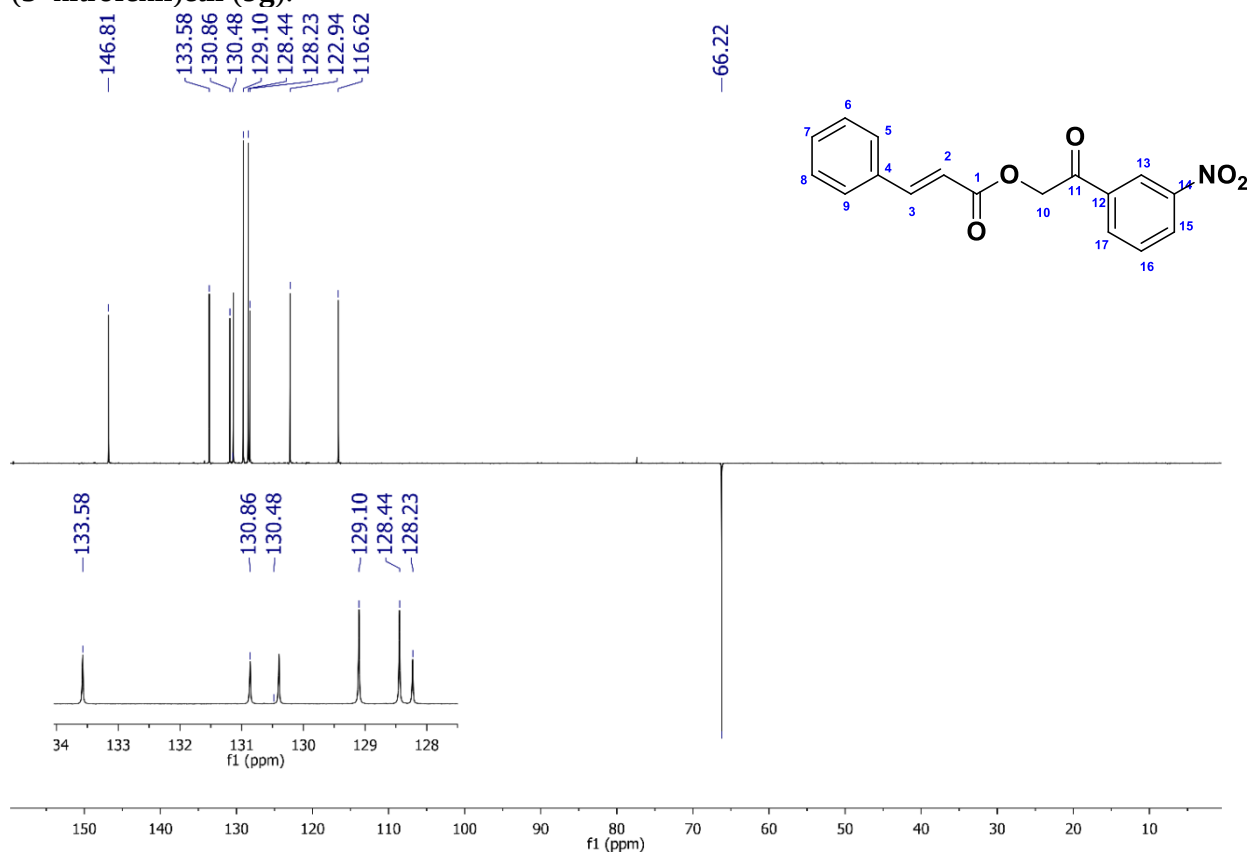


Figura 60 – Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato 2-oxo-2-(3-nitrofenil)etil (**9g**).

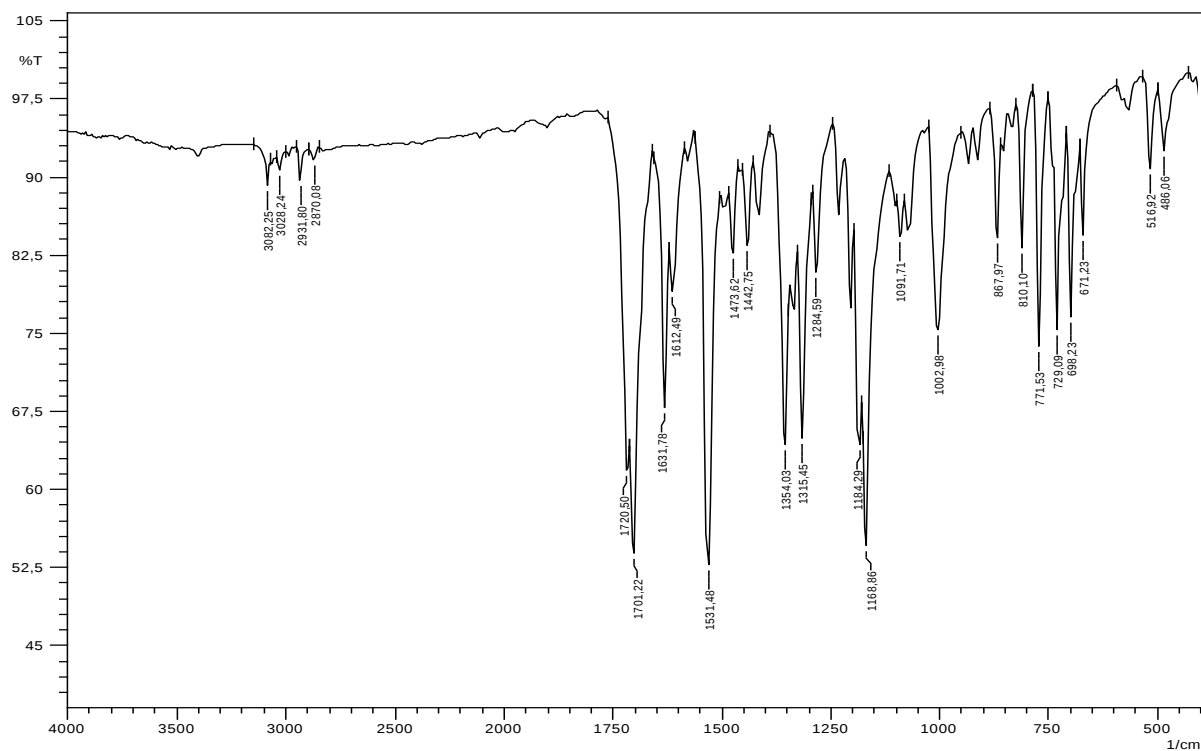


Figura 61 – Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato 2-oxo-2-(3-nitrofenil)etil (**9g**).

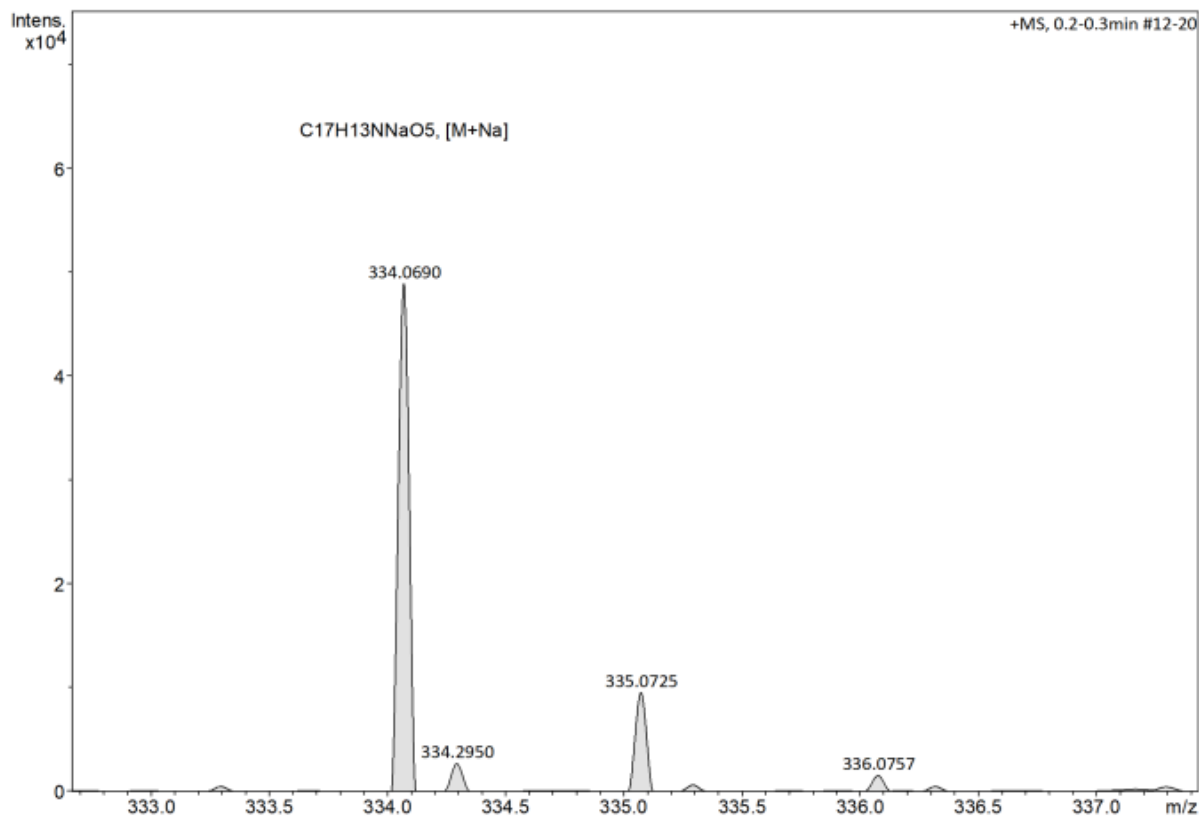


Figura 62 – Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto (*E*)-2-oxo-2-feniletil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10a**).

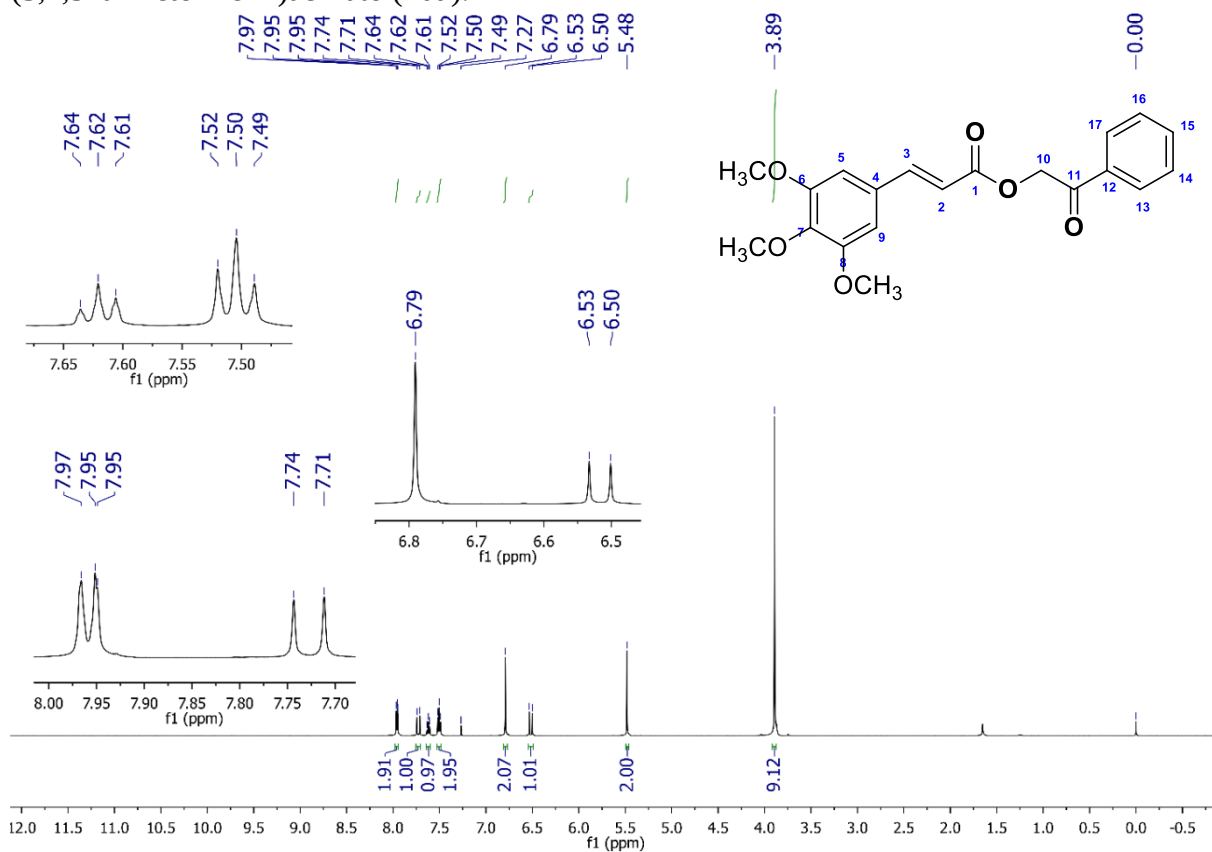


Figura 63 – Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-oxo-2-feniletil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10a**).

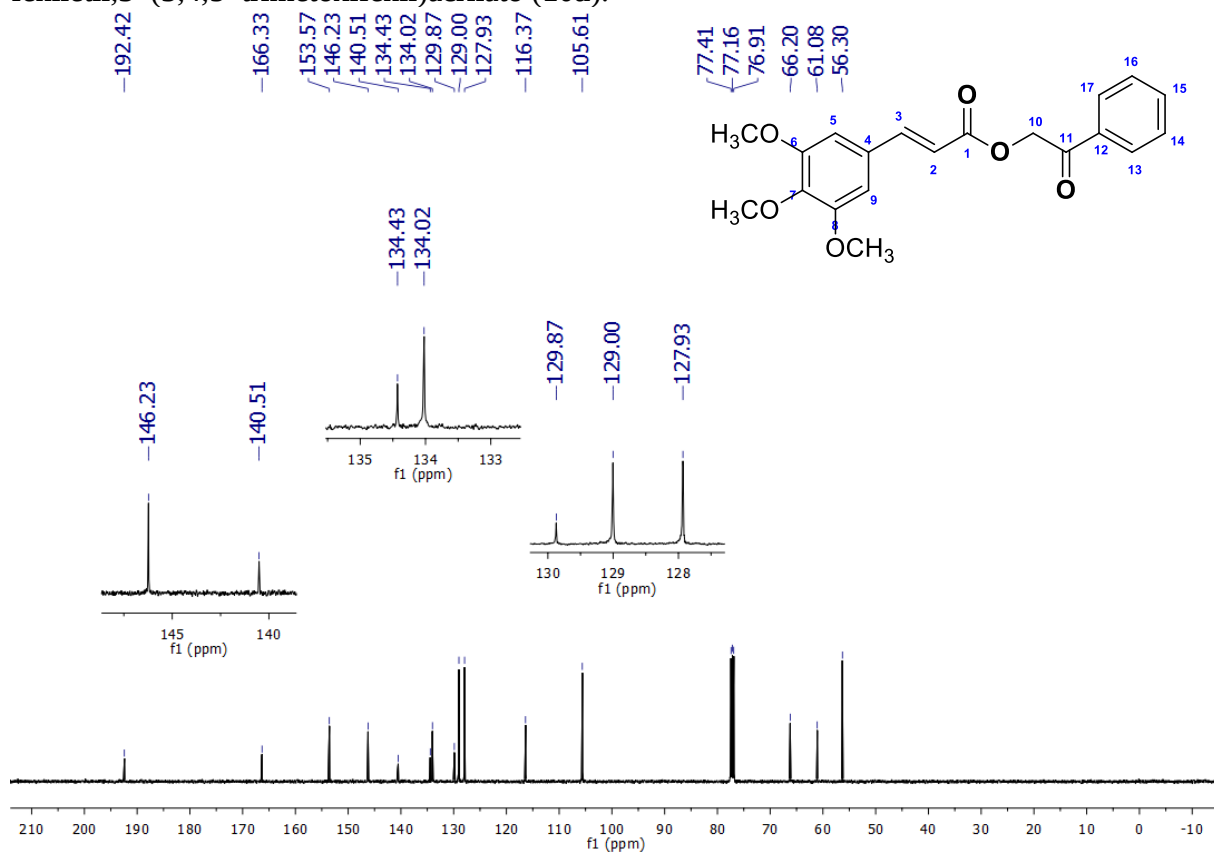


Figura 64 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-oxo-2-feniletil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10a**).

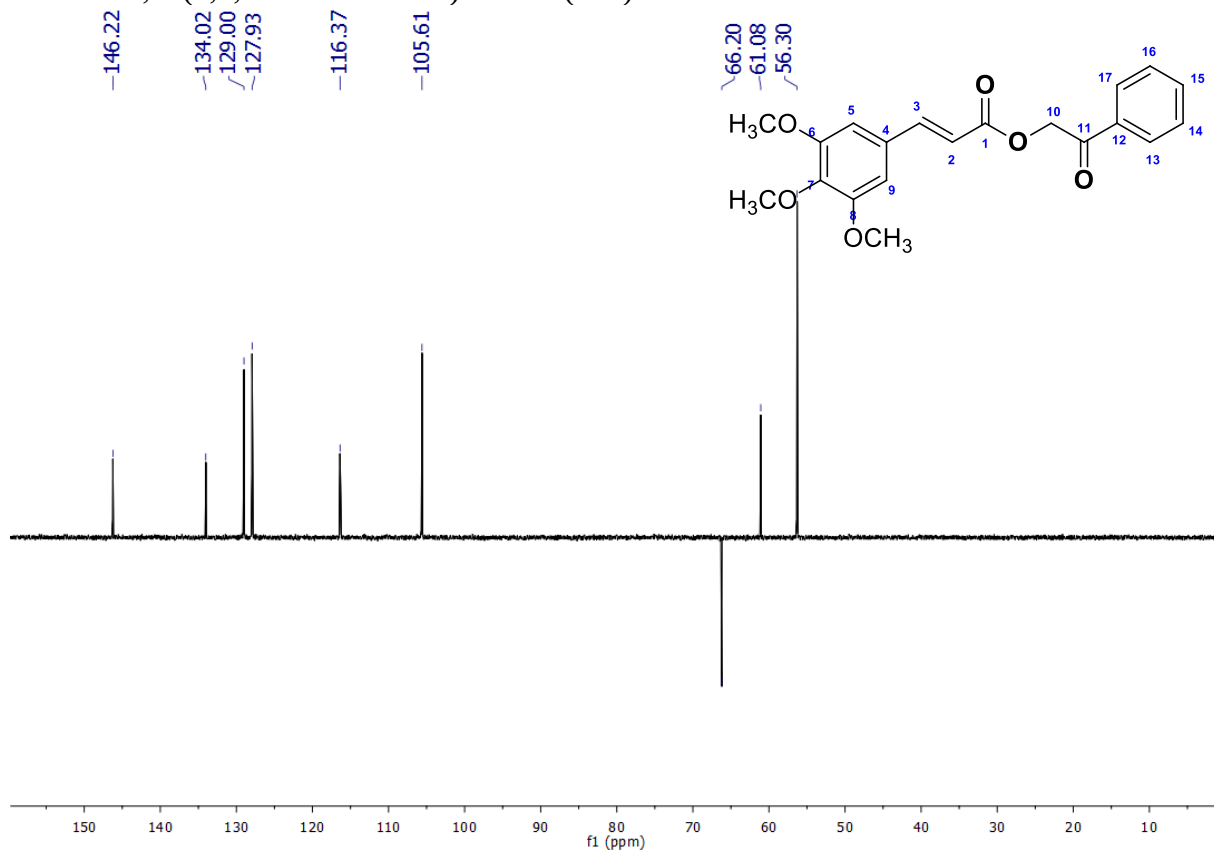
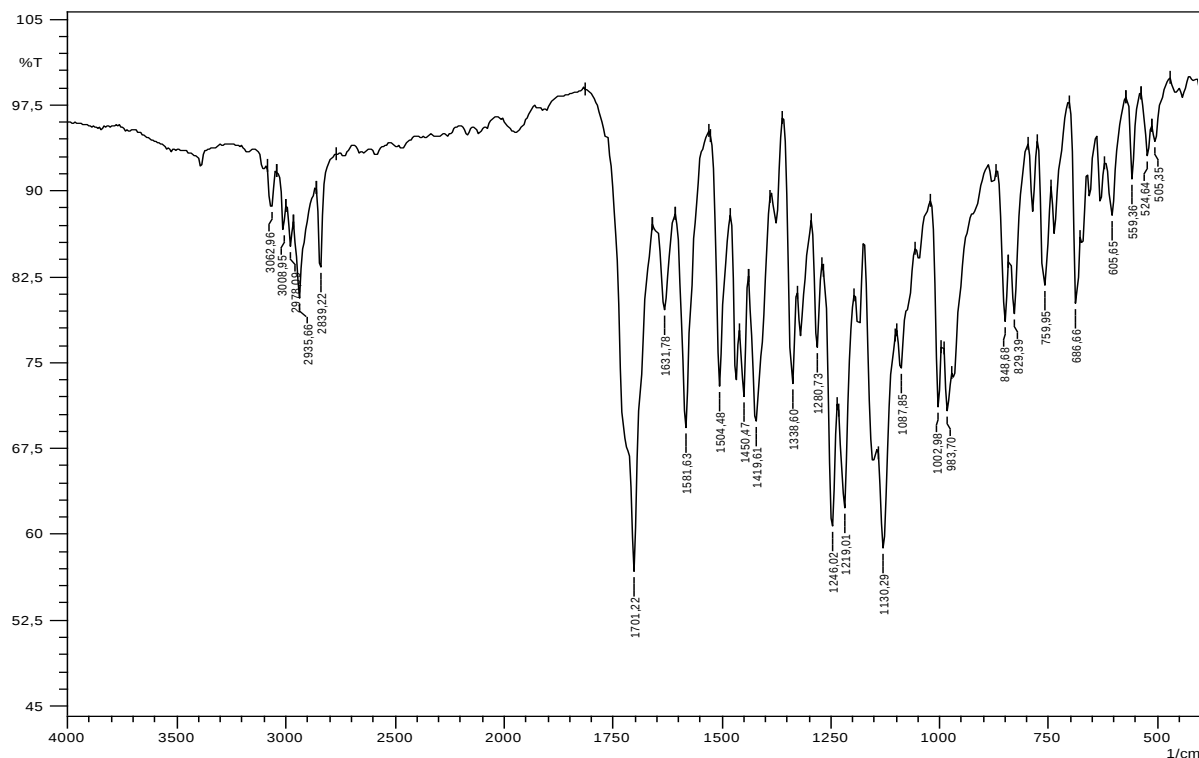


Figura 65 – Espectro de infravermelho ATR do composto (*E*)-2-oxo-2-feniletil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10a**).



Espectro de massas de alta resolução do composto (*E*)-2-oxo-2-feniletil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10a**).

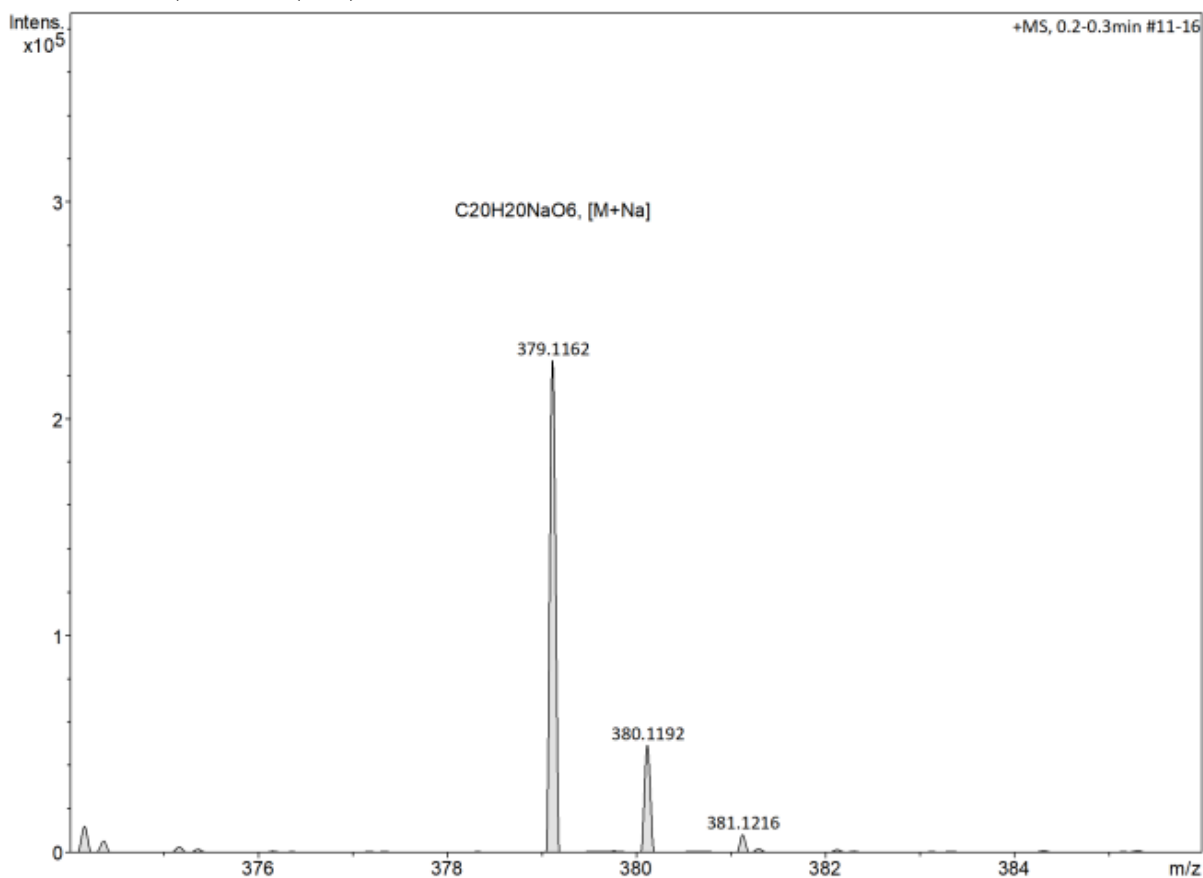


Figura 66 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-oxo-2-(*p*-tolil)etil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10b**).

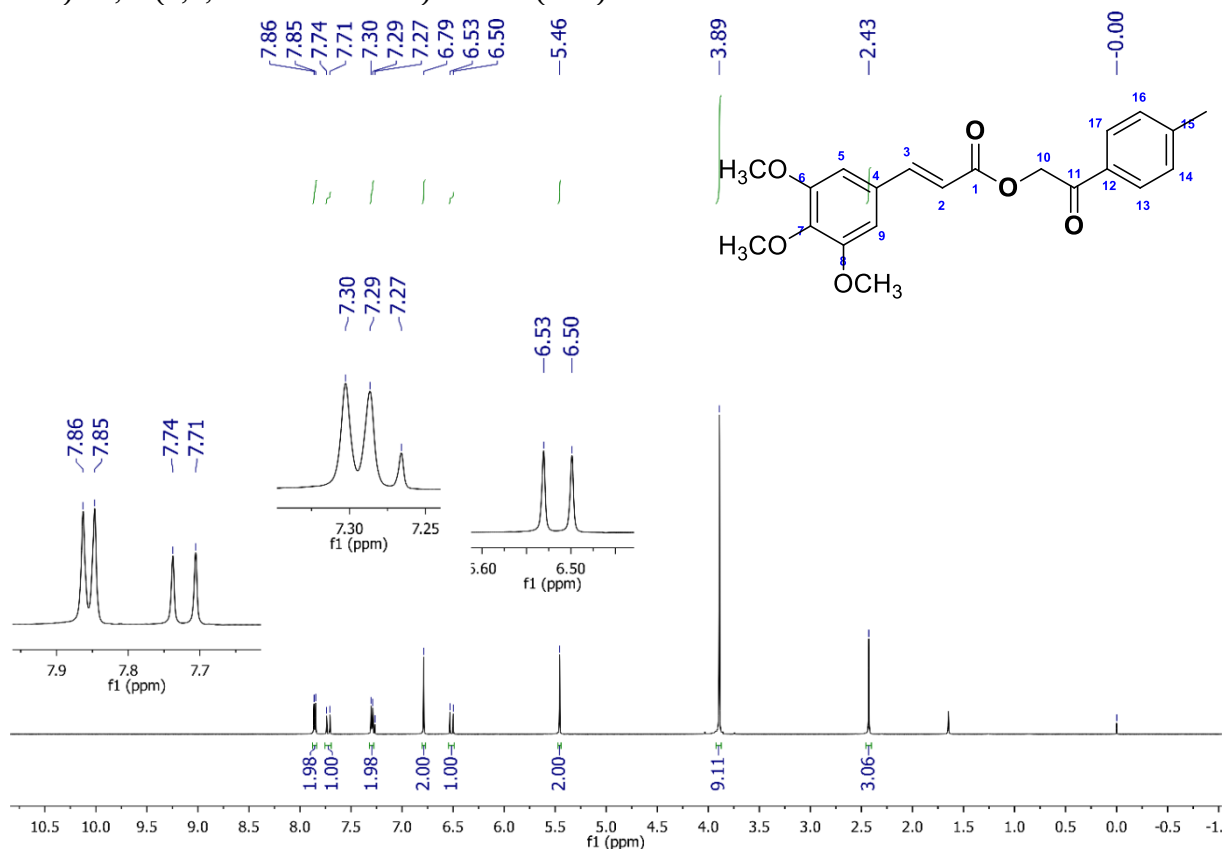


Figura 67 – Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-oxo-2-(*p*-tolil)etil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10b**).

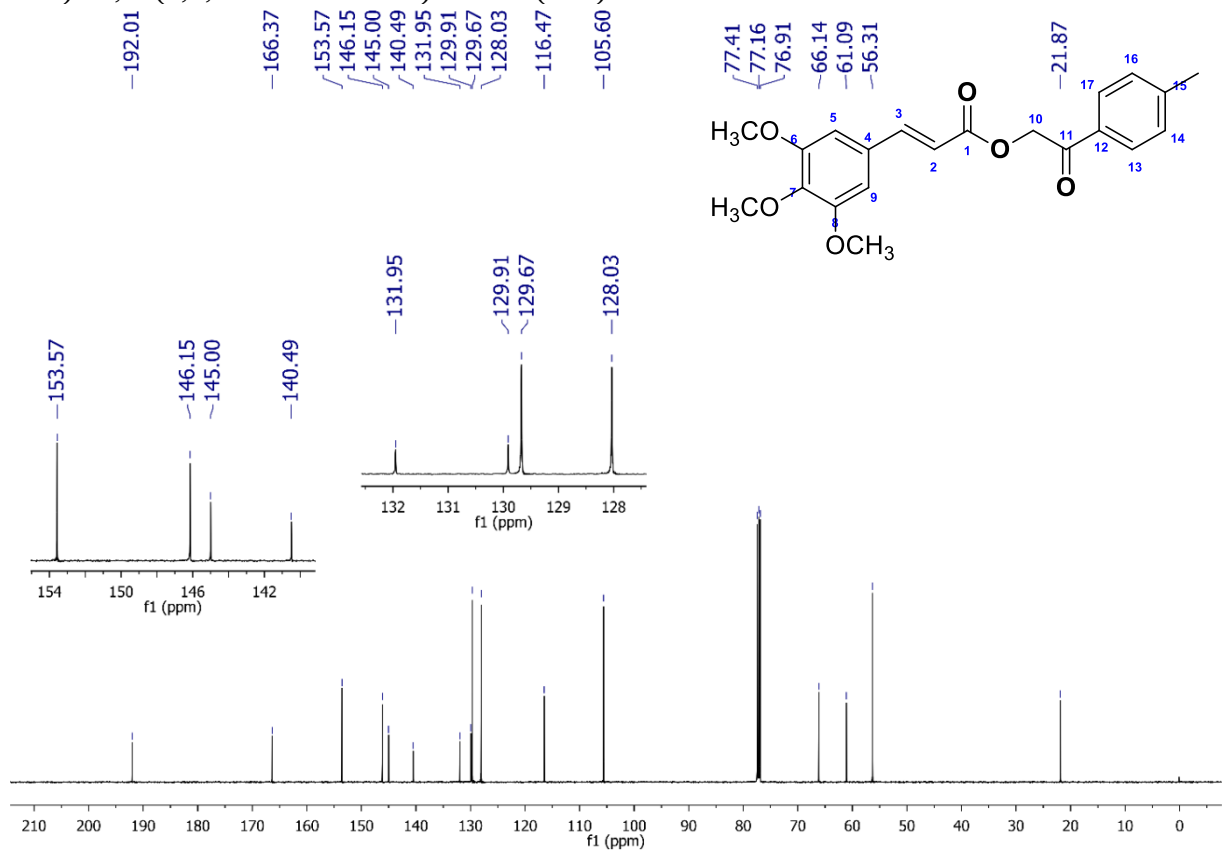


Figura 68 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-oxo-2-(*p*-tolil)etil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10b**).

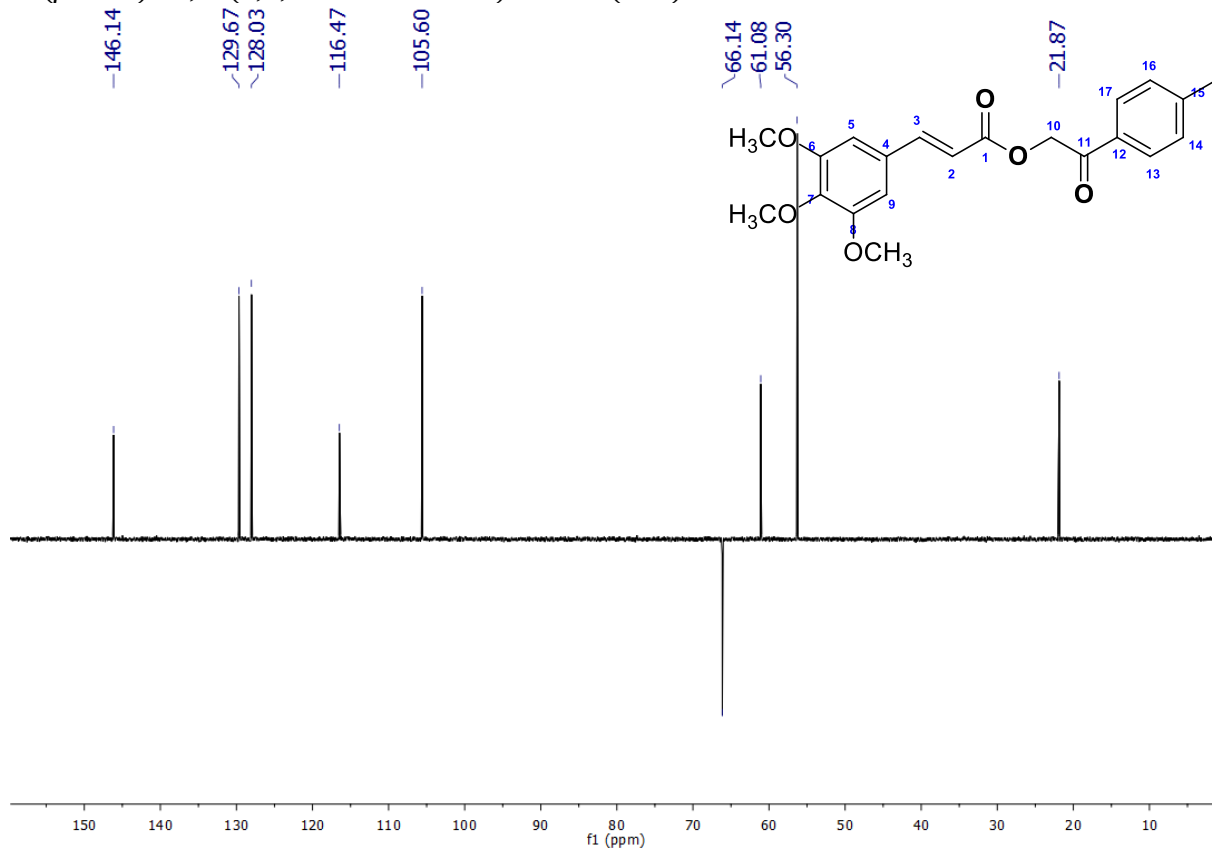


Figura 69 – Espectro de infravermelho ATR do composto (*E*)-2-oxo-2-(*p*-tolil)etil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10b**).

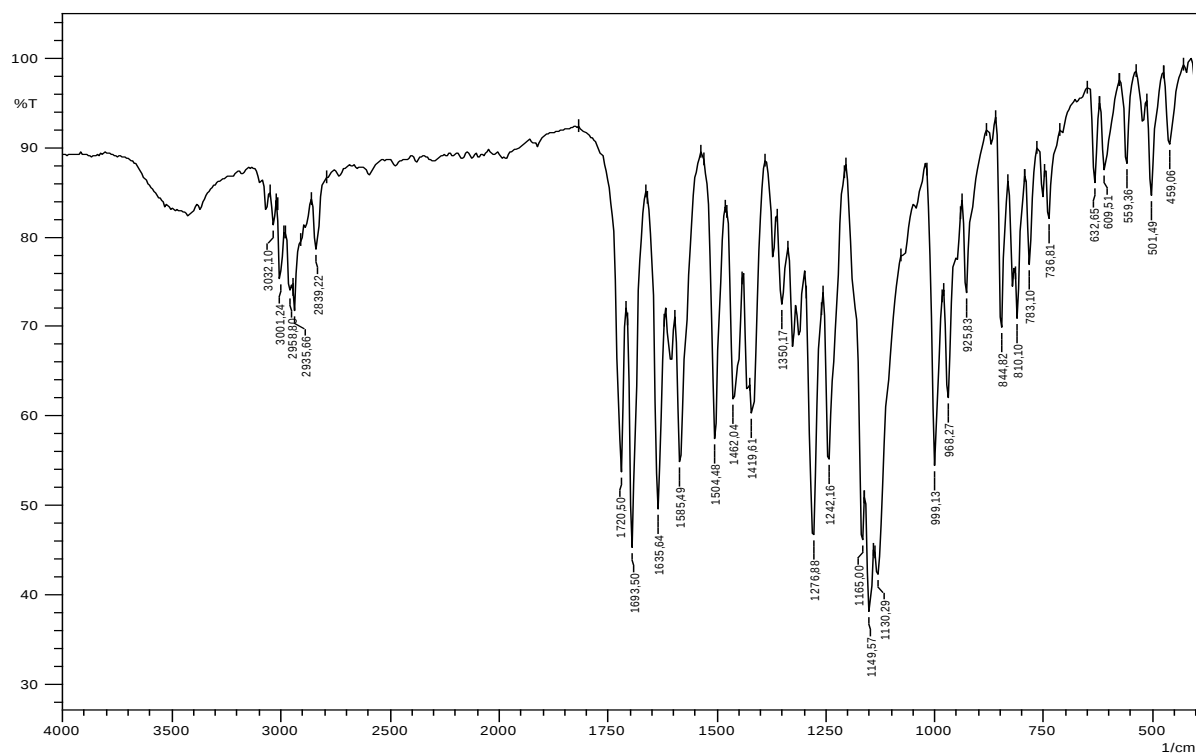


Figura 70 – Espectro de massas de alta resolução do composto (*E*)-2-oxo-2-(*p*-tolil)etil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10b**).

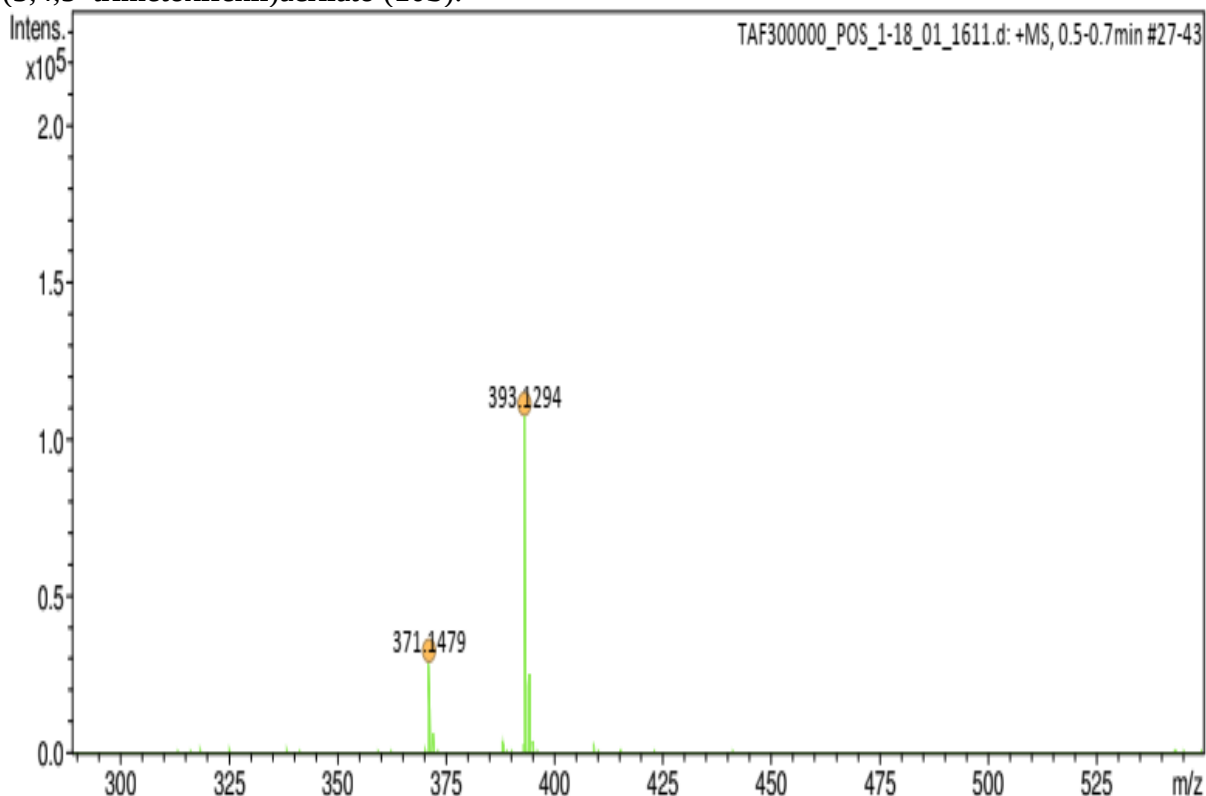


Figura 71 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10c**).

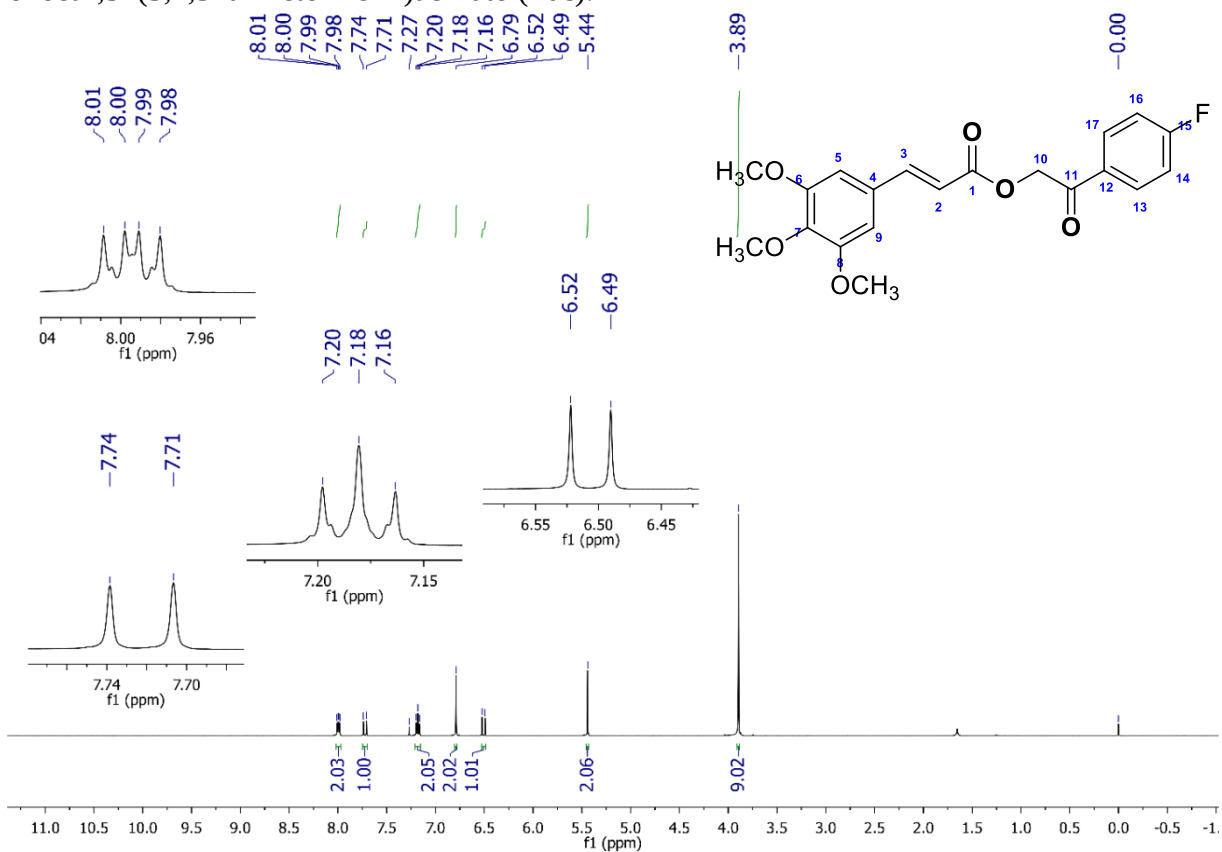


Figura 72 – Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10c**).

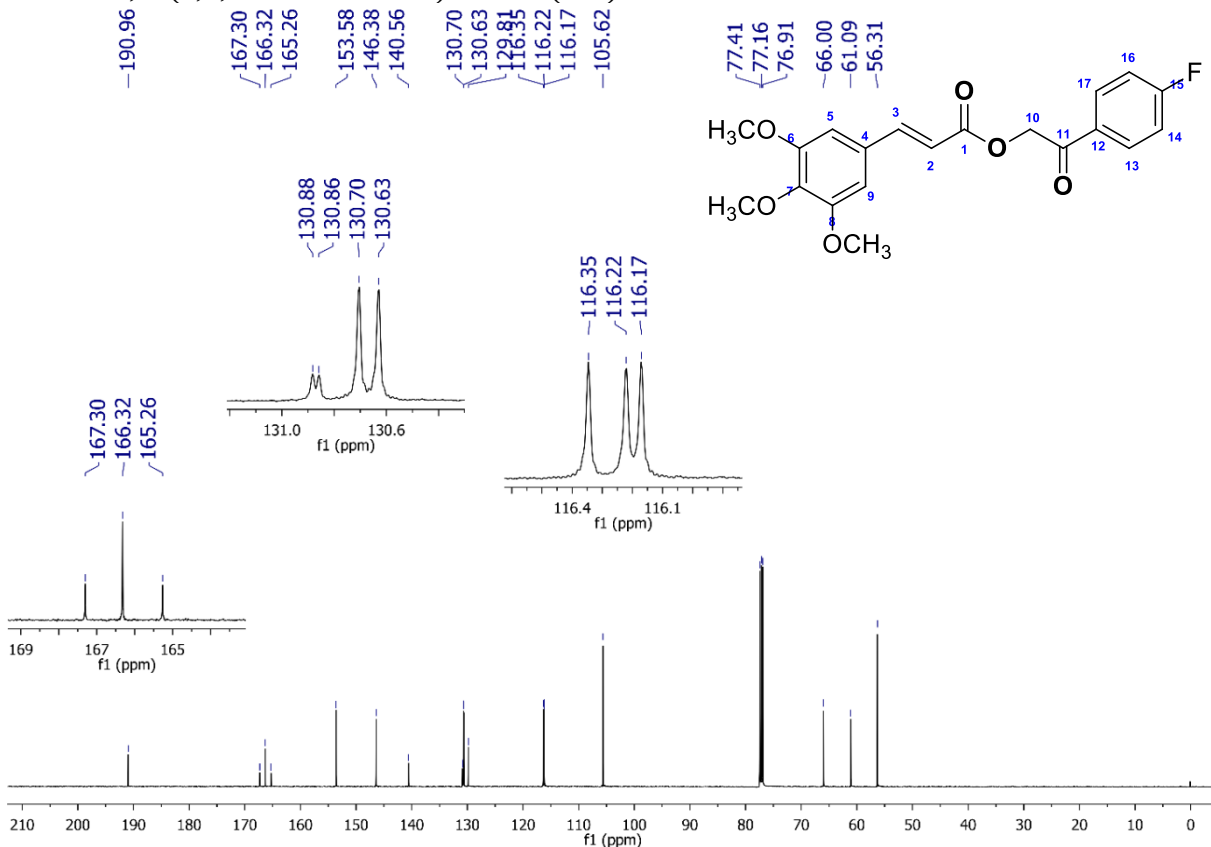


Figura 73 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10c**).

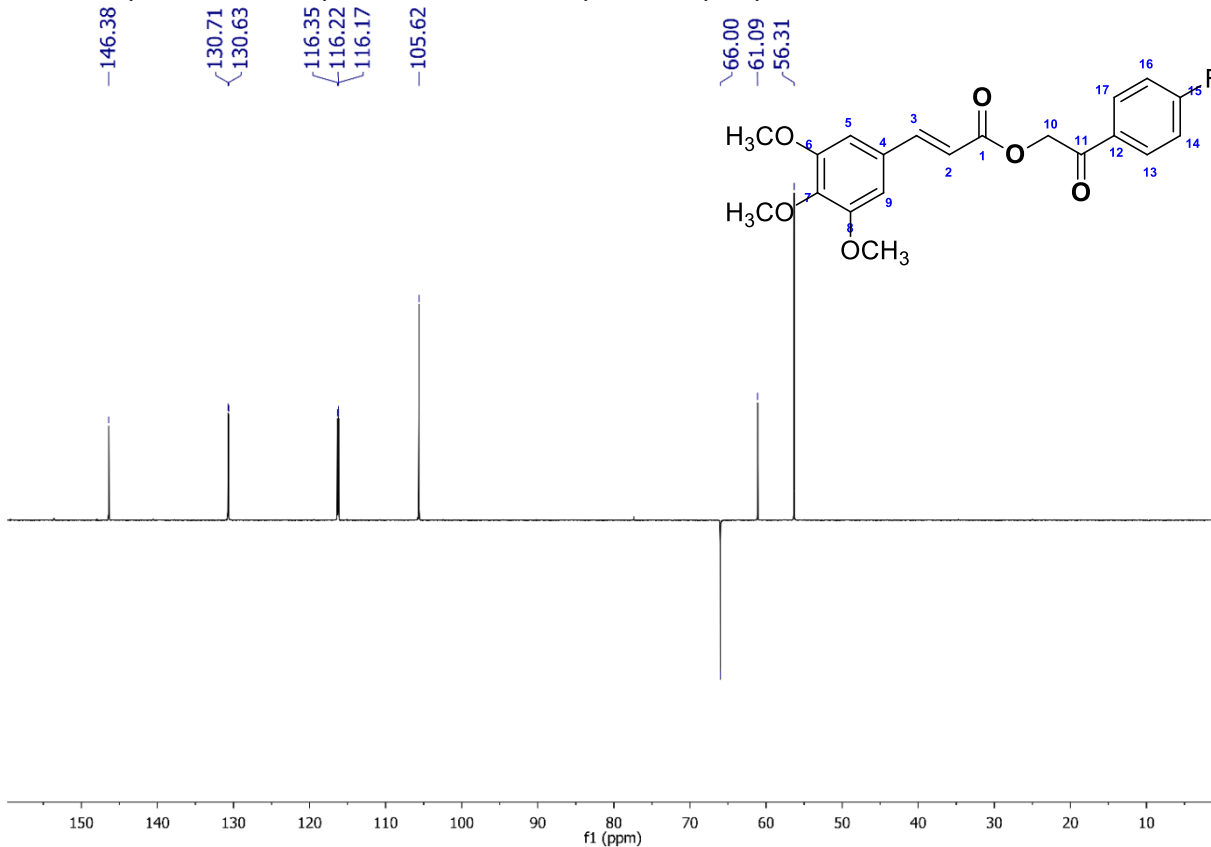


Figura 74 – Espectro de infravermelho ATR do composto (*E*)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10c**).

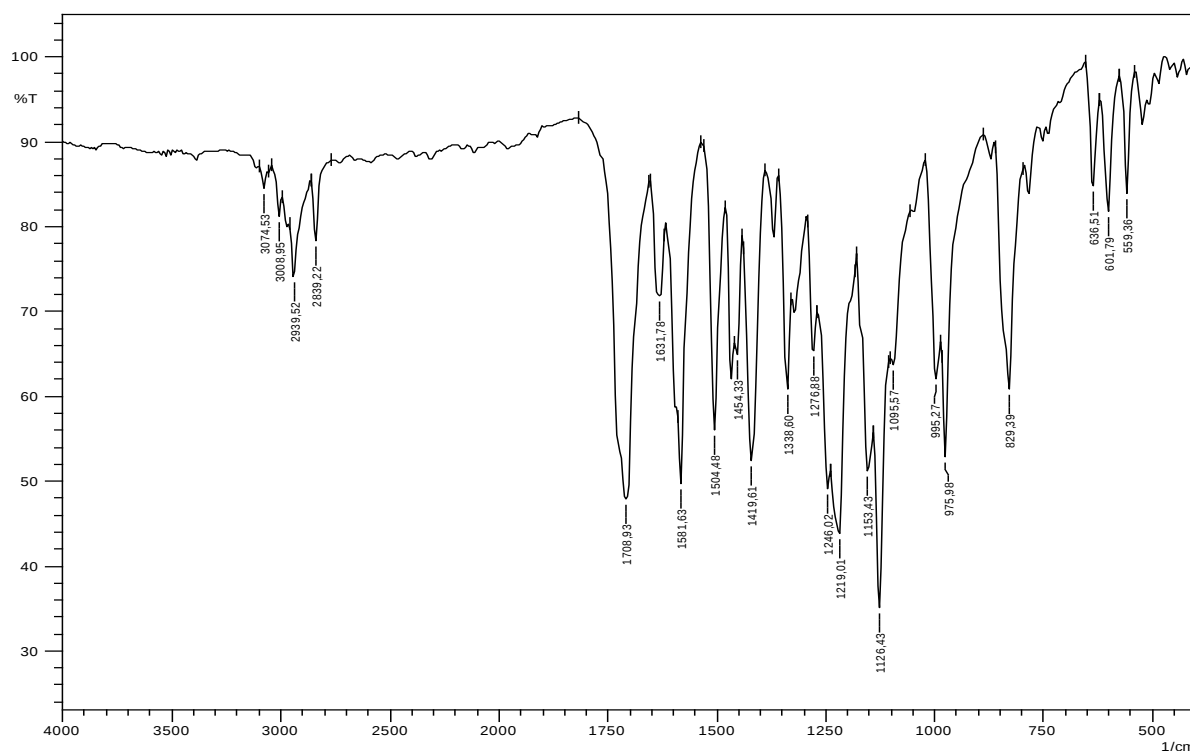


Figura 75 – Espectro de massas de alta resolução do composto (*E*)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10c**).

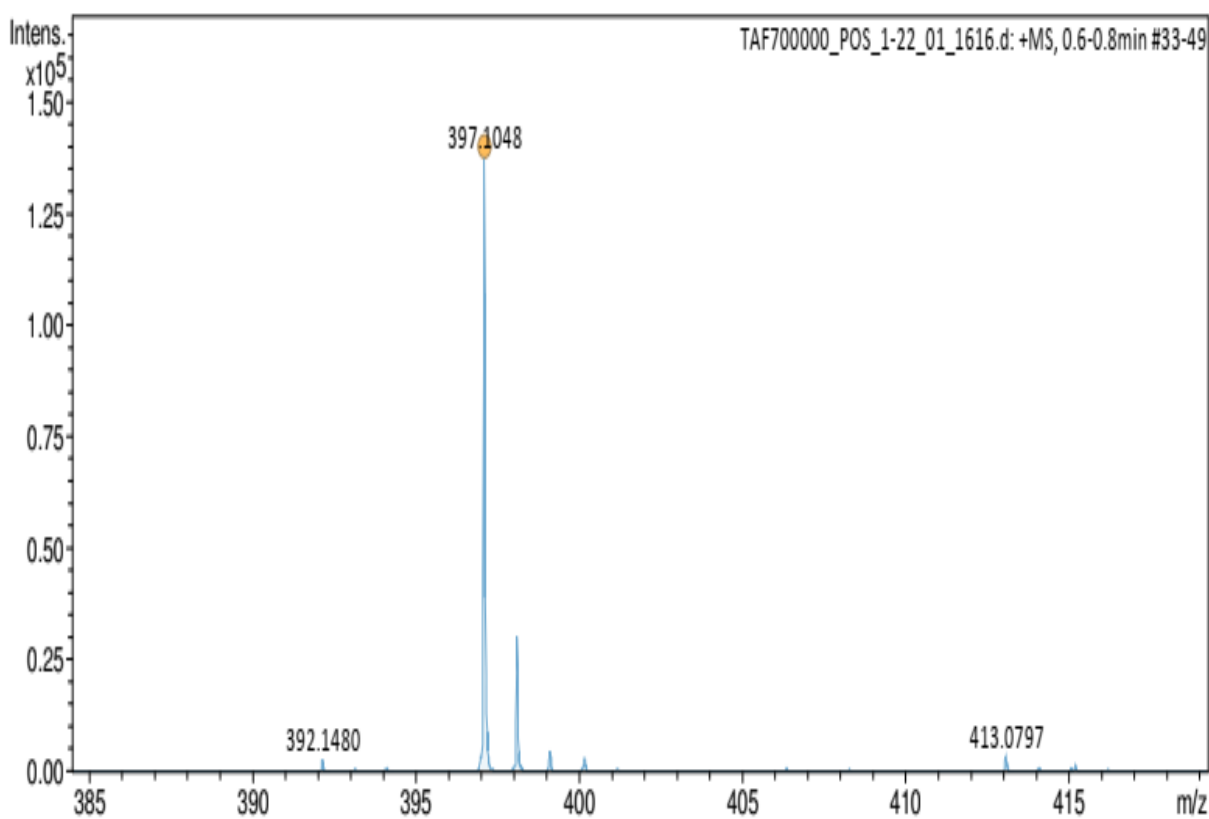


Figura 76 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(4-clorofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10d**).

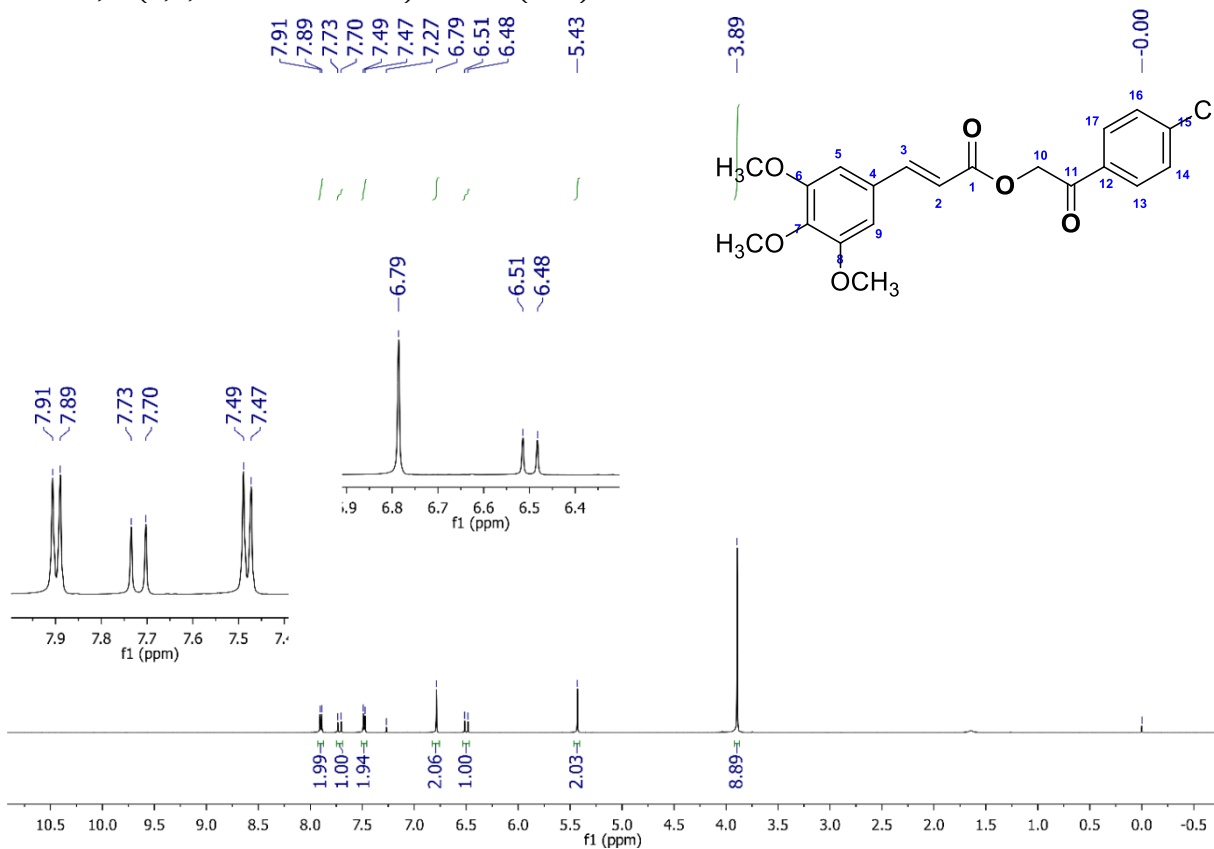


Figura 77 – Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(4-clorofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10d**).

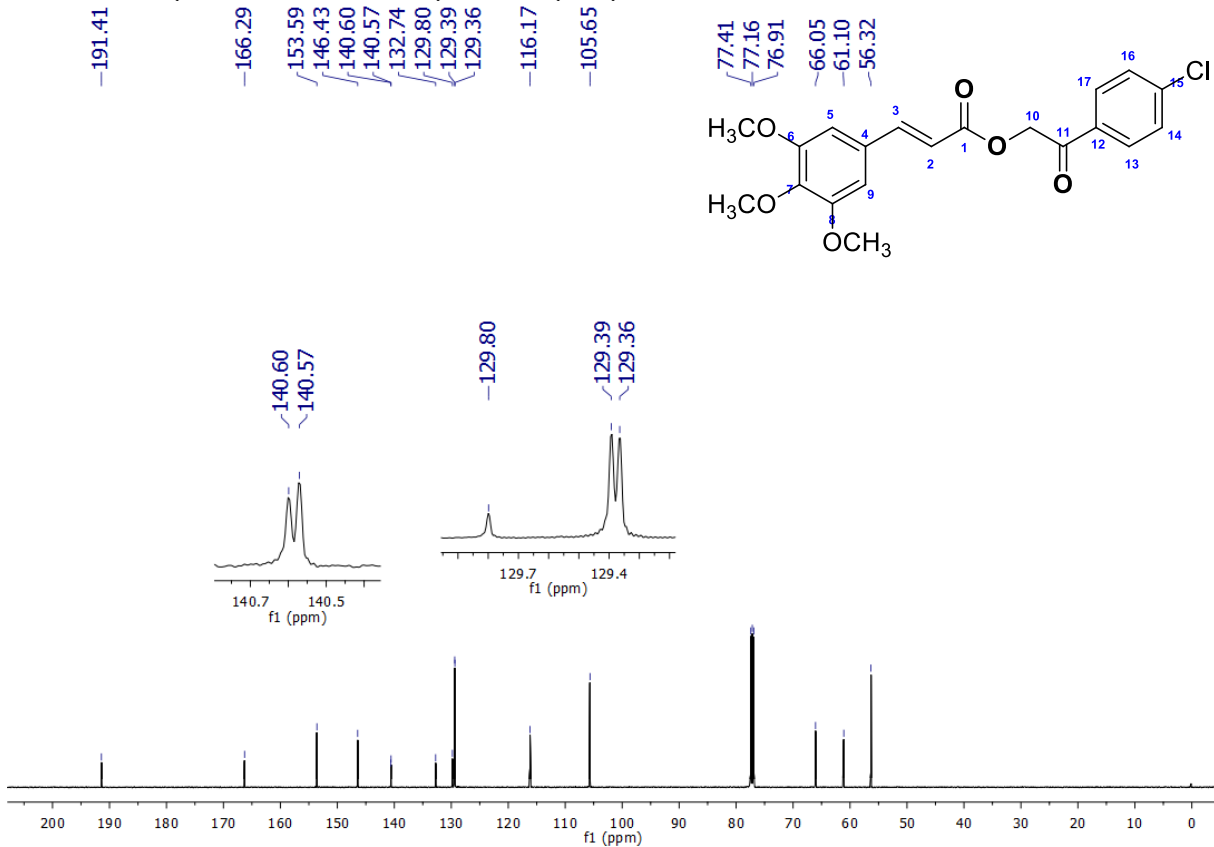


Figura 78 – Espectro de infravermelho ATR do composto (*E*)-2-(4-clorofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10d**).

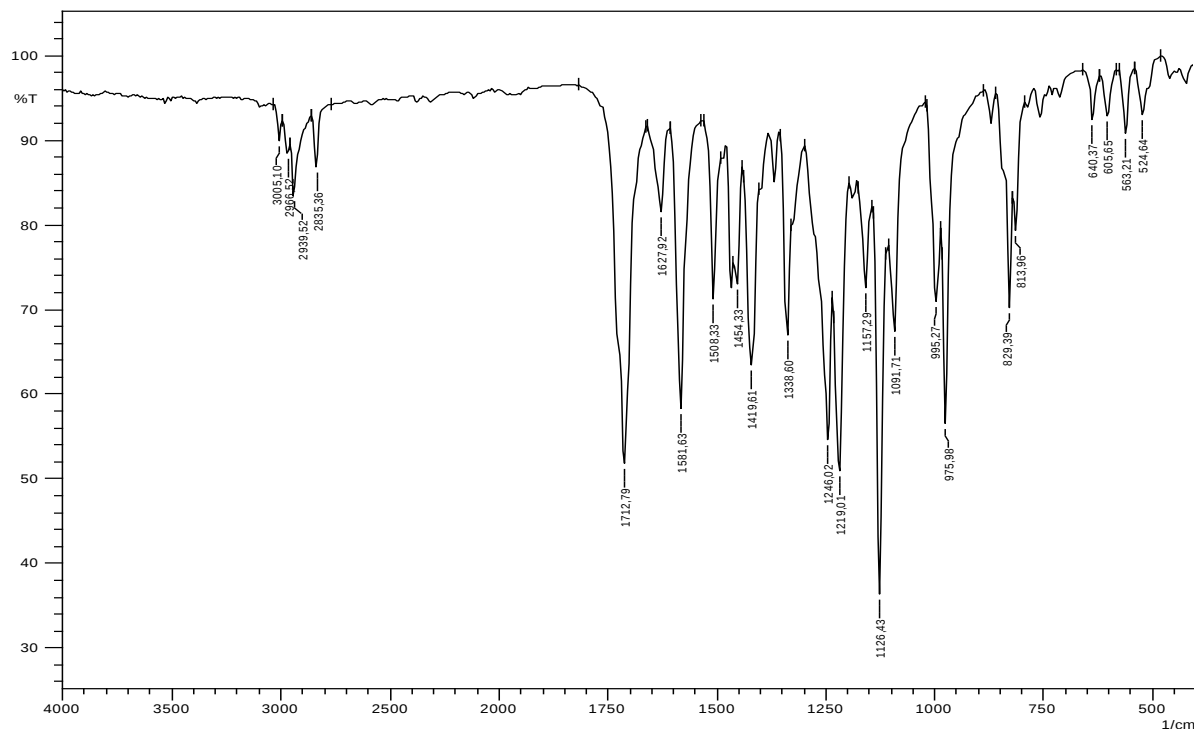


Figura 79 – Espectro de massas de alta resolução do composto (*E*)-2-(4-clorofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10d**).

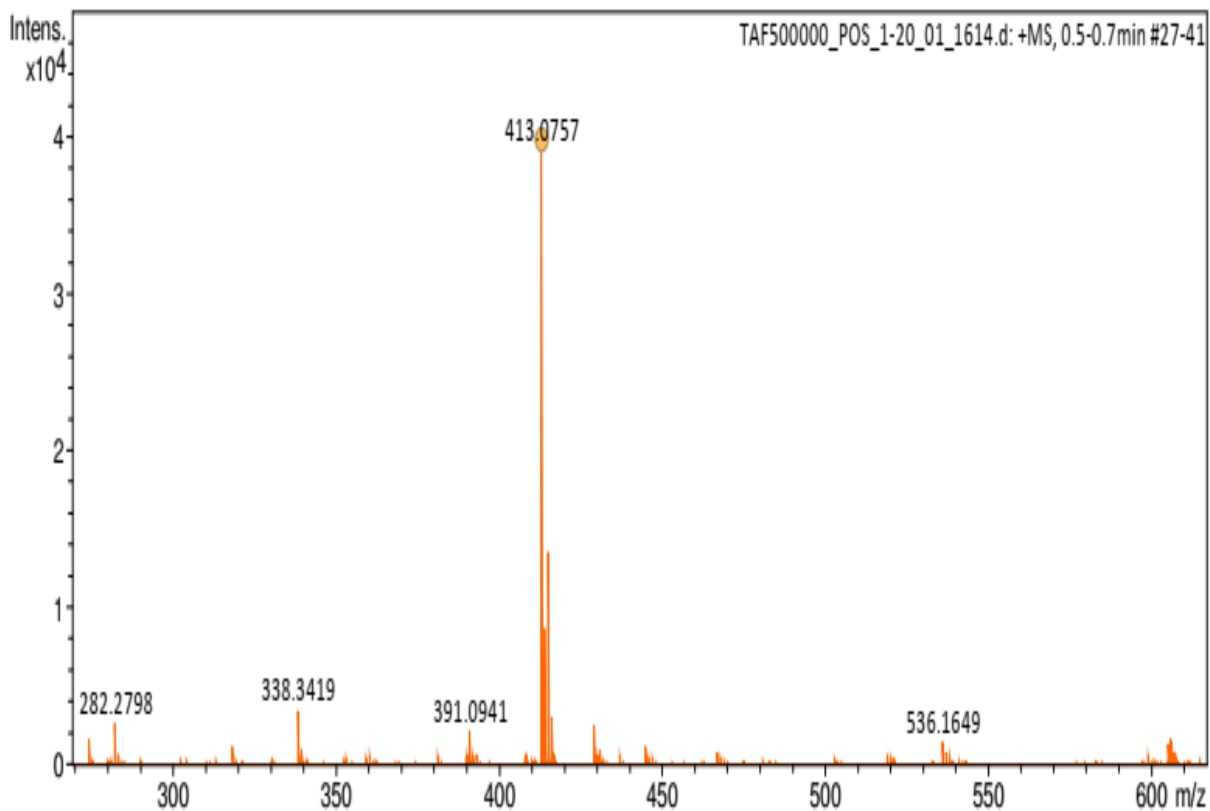


Figura 80 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10e**).

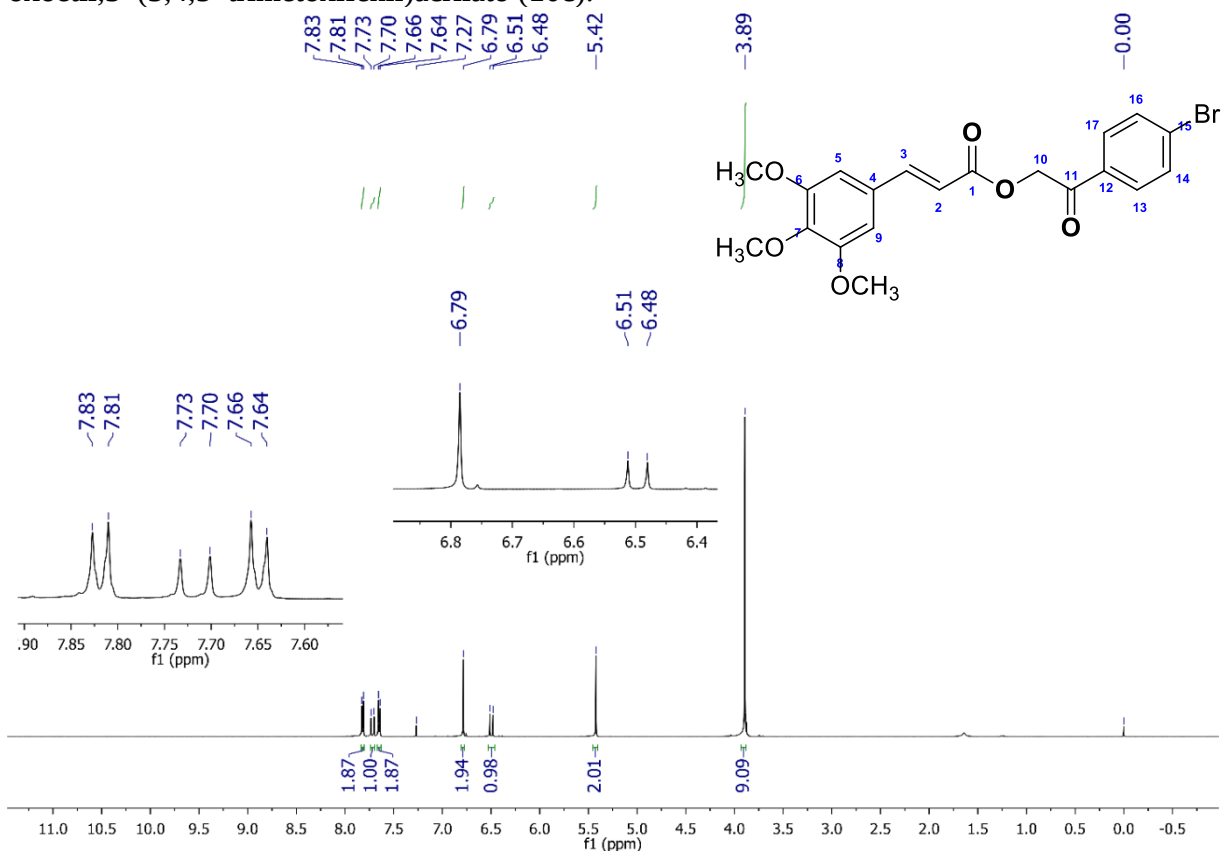


Figura 81 – Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10e**).

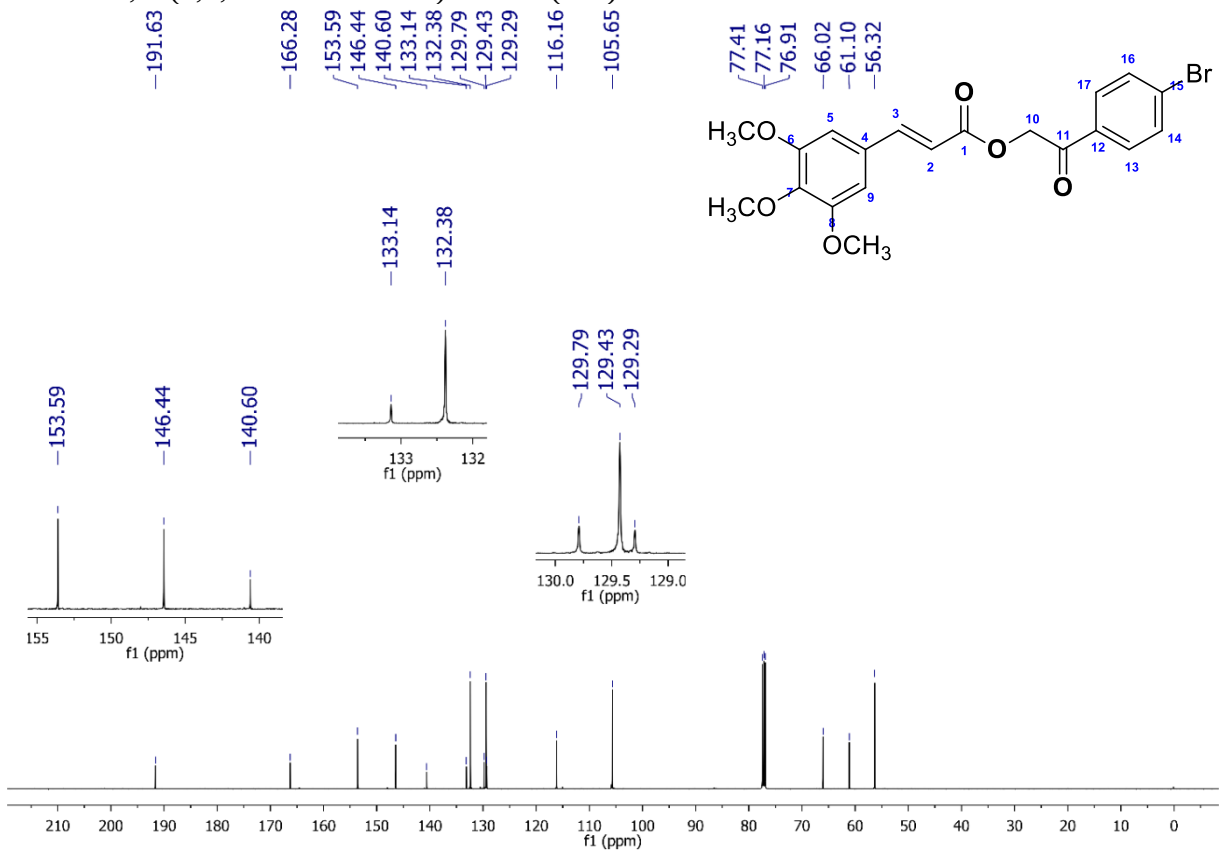


Figura 82 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10e**).

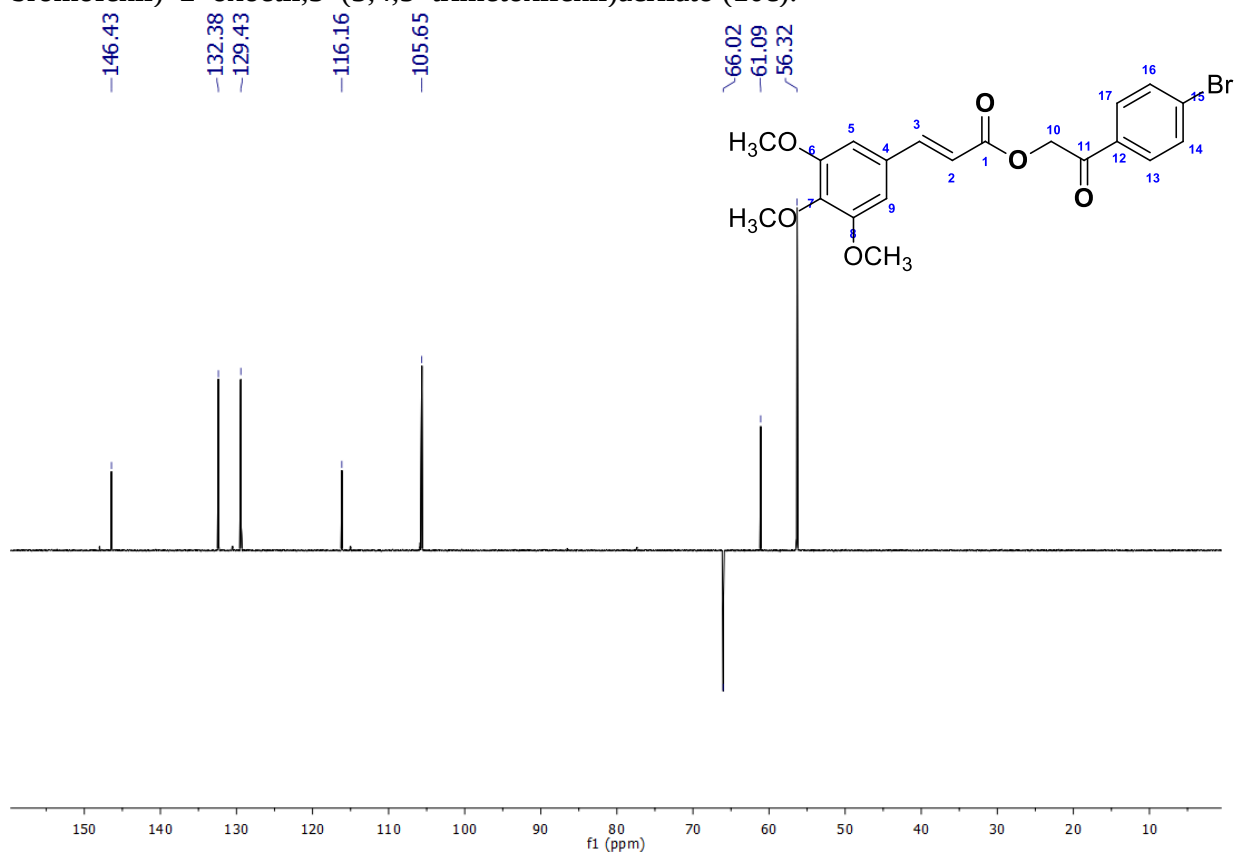


Figura 83 – Espectro de infravermelho ATR do composto (*E*)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10e**).

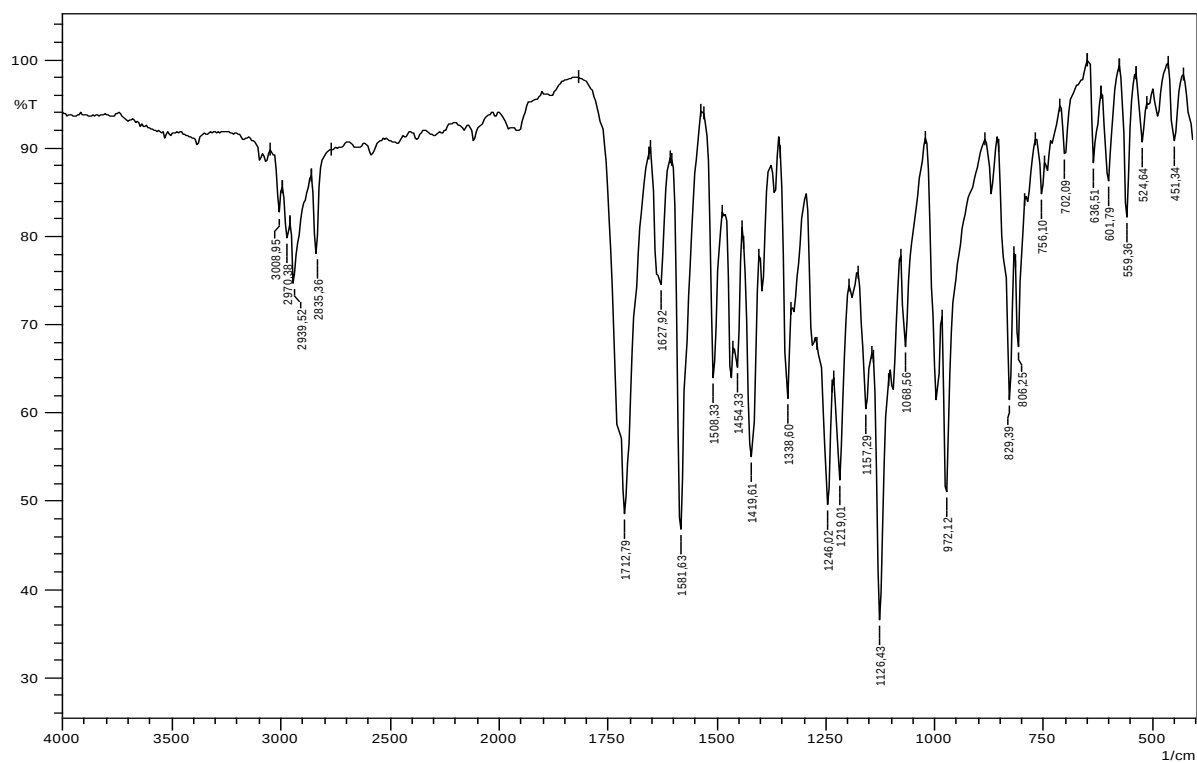


Figura 84 – Espectro de massas de alta resolução do composto (*E*)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10e**).

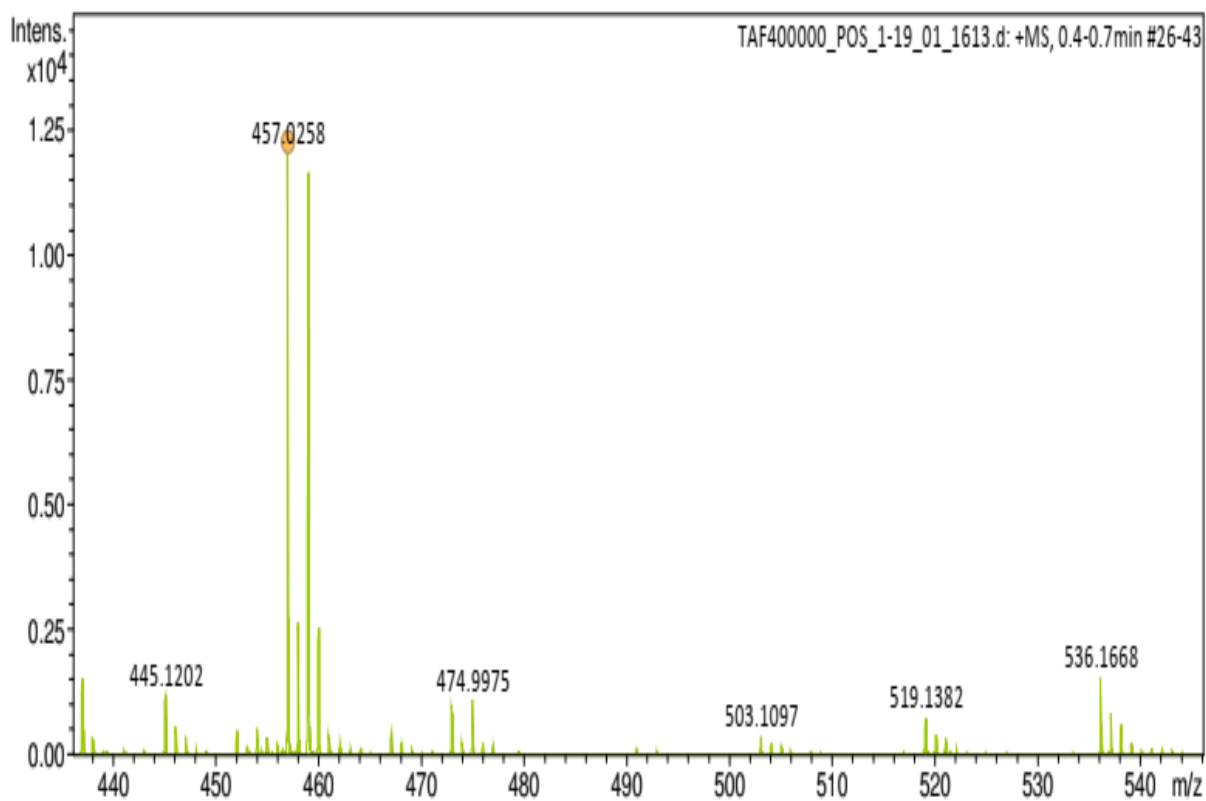


Figura 85 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10f**).

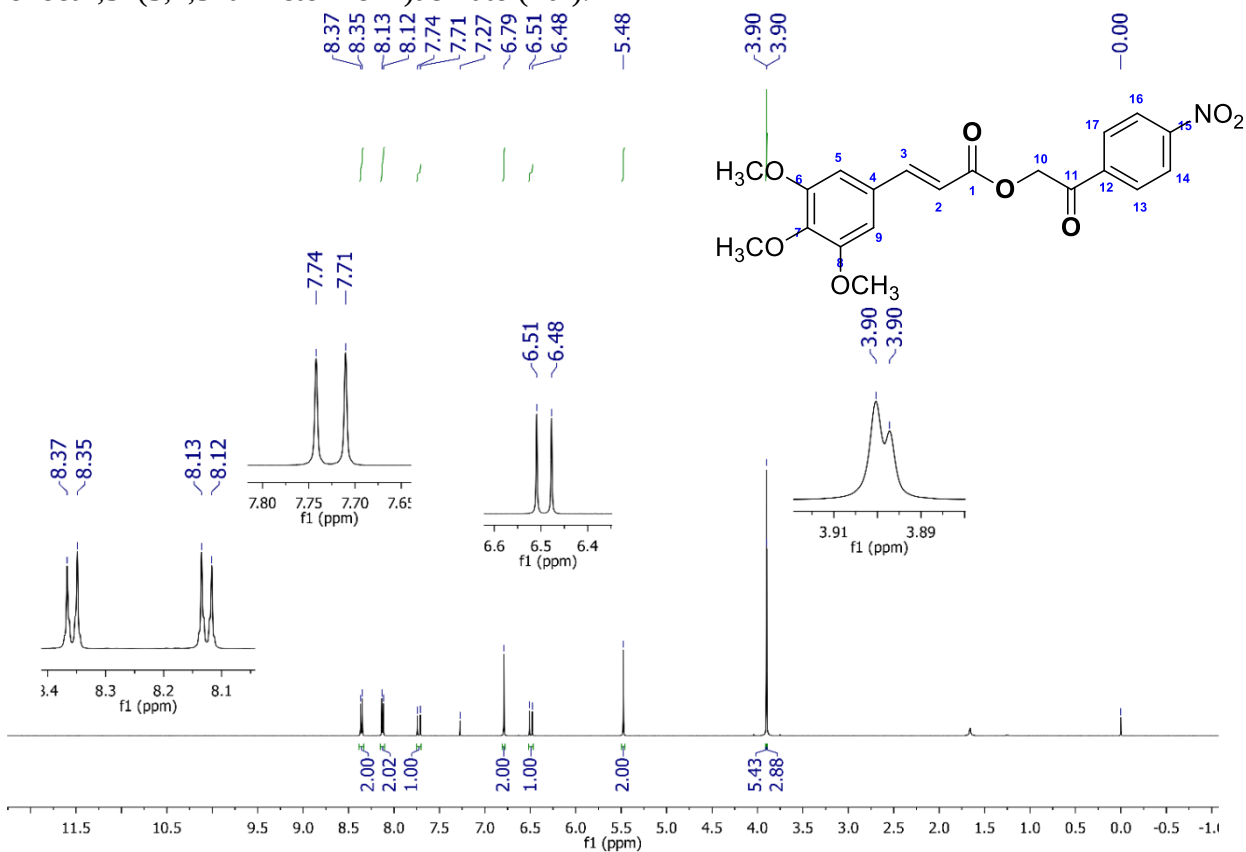


Figura 86 – Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10f**).

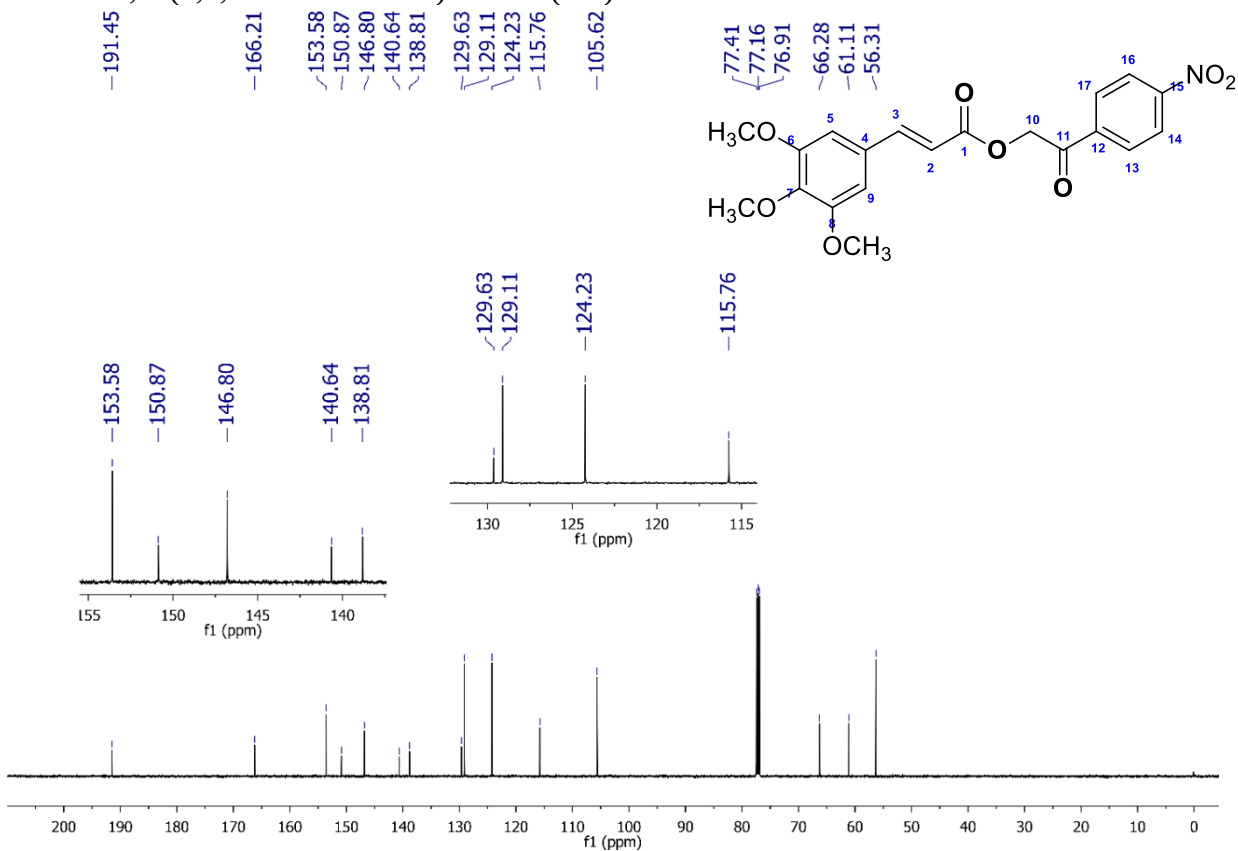


Figura 87 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10f**).

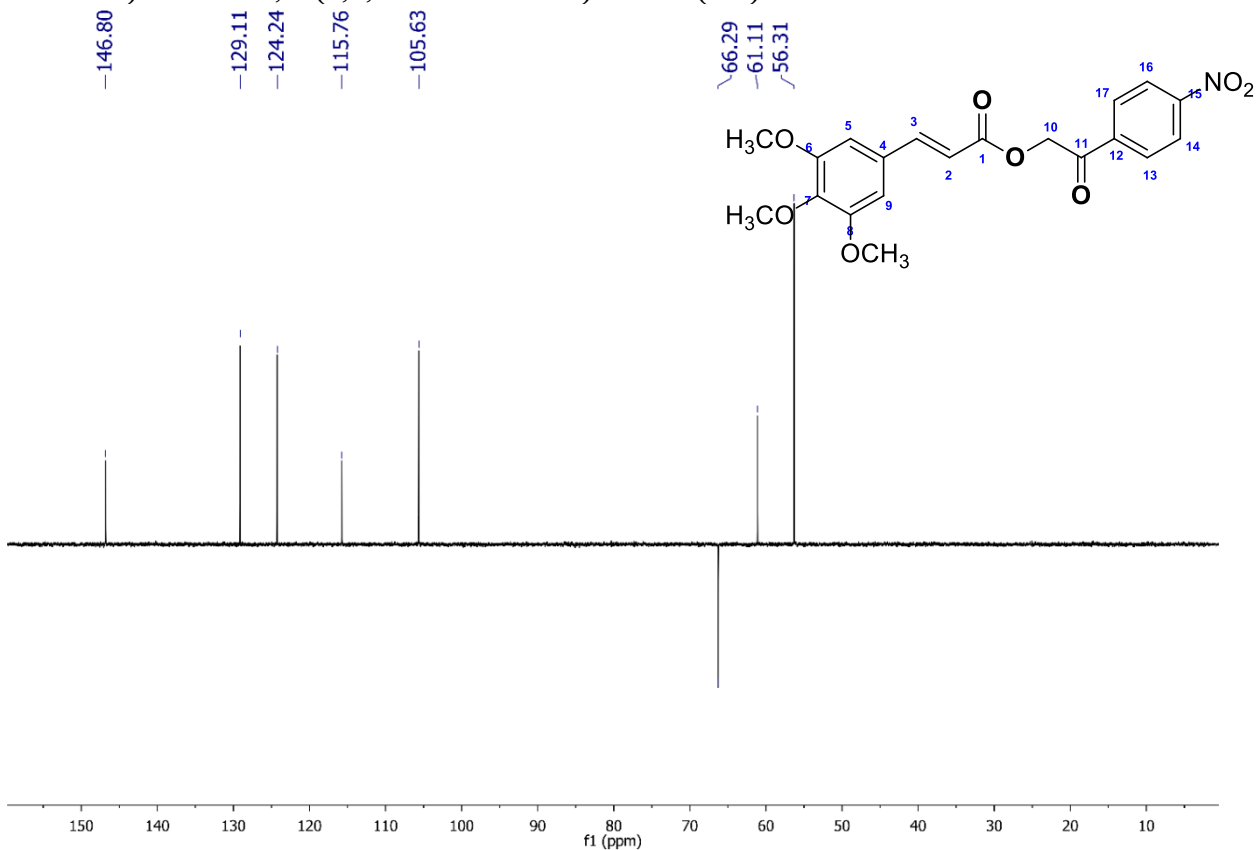


Figura 88 – Espectro de infravermelho ATR do composto (*E*)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10f**).

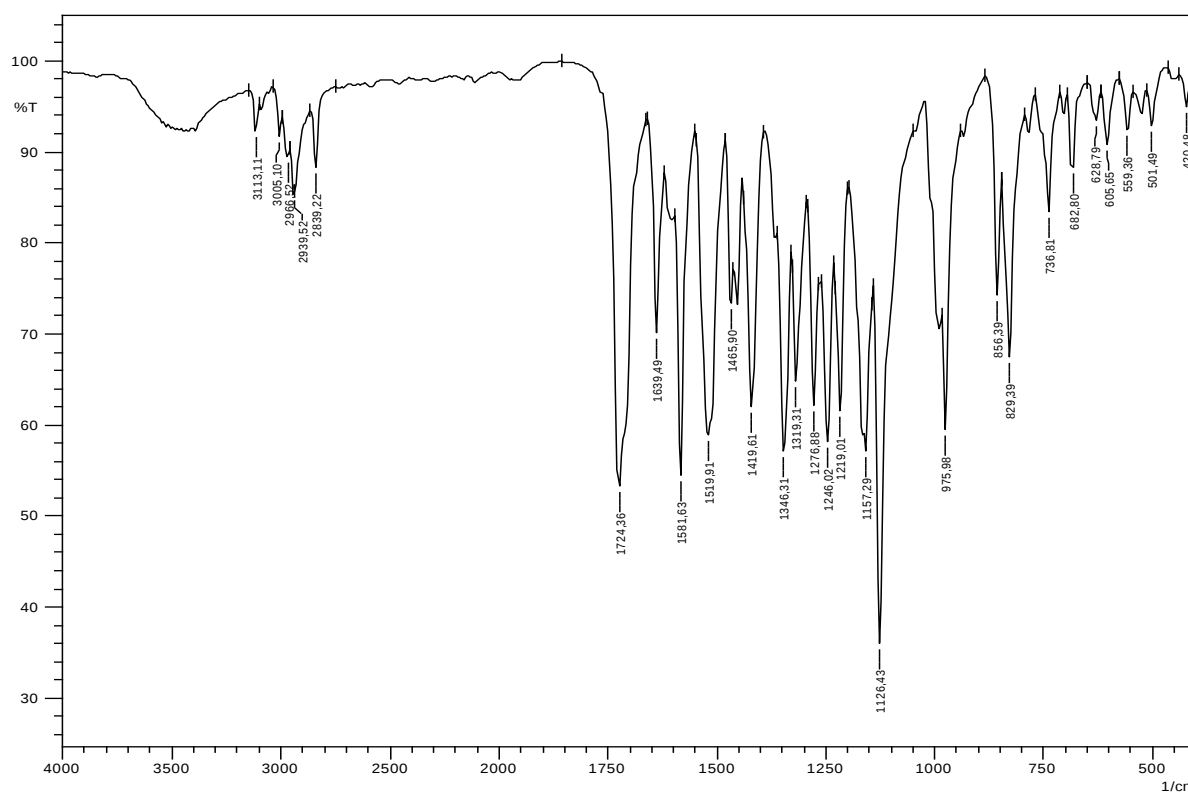


Figura 89 – Espectro de massas de alta resolução do composto (*E*)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10f**).

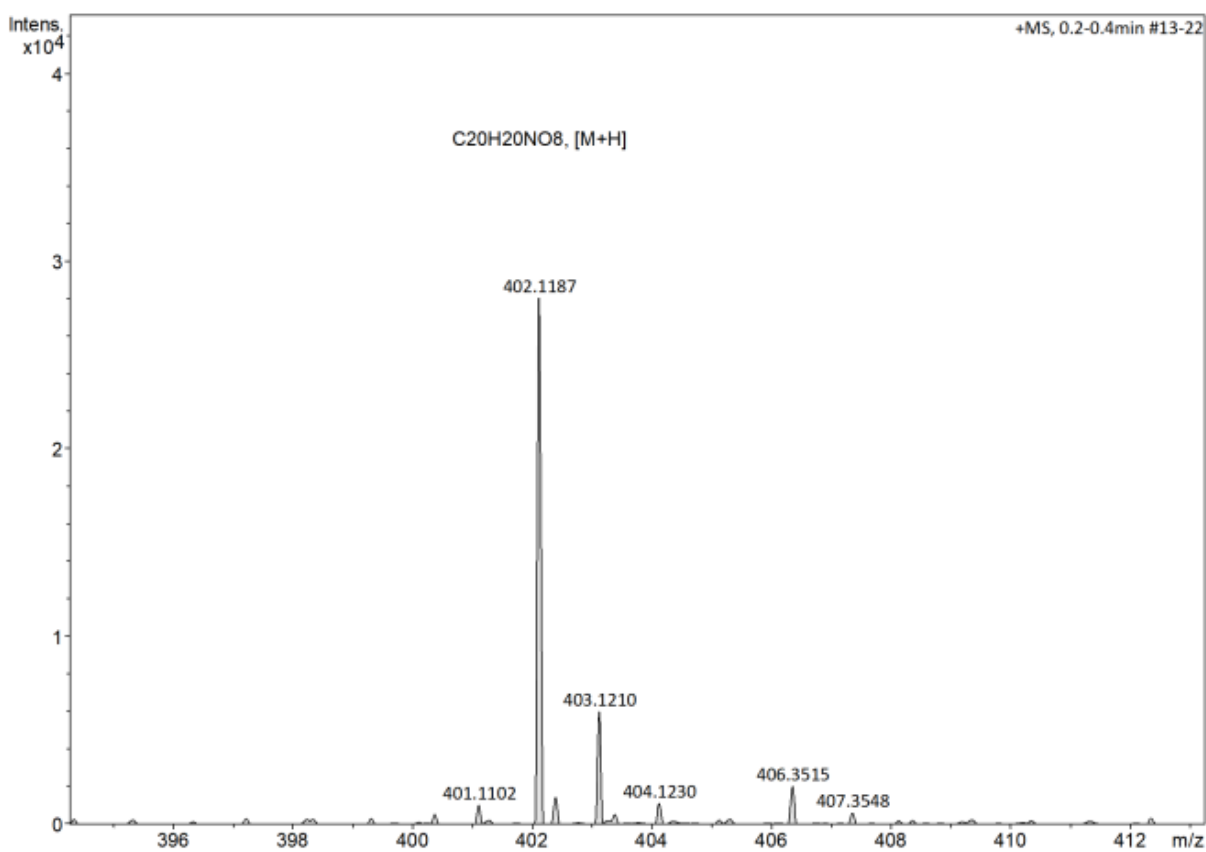


Figura 90 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10g**).

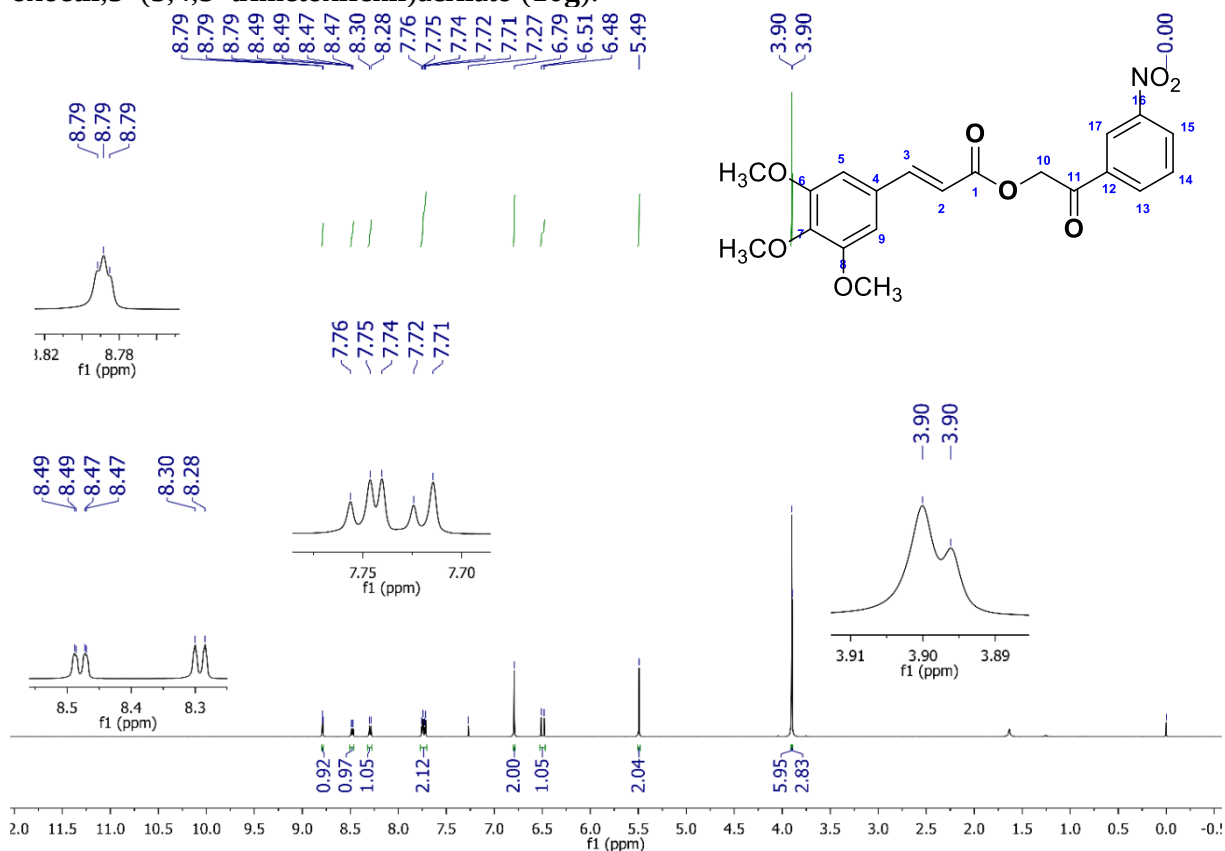


Figura 91 – Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10g**).

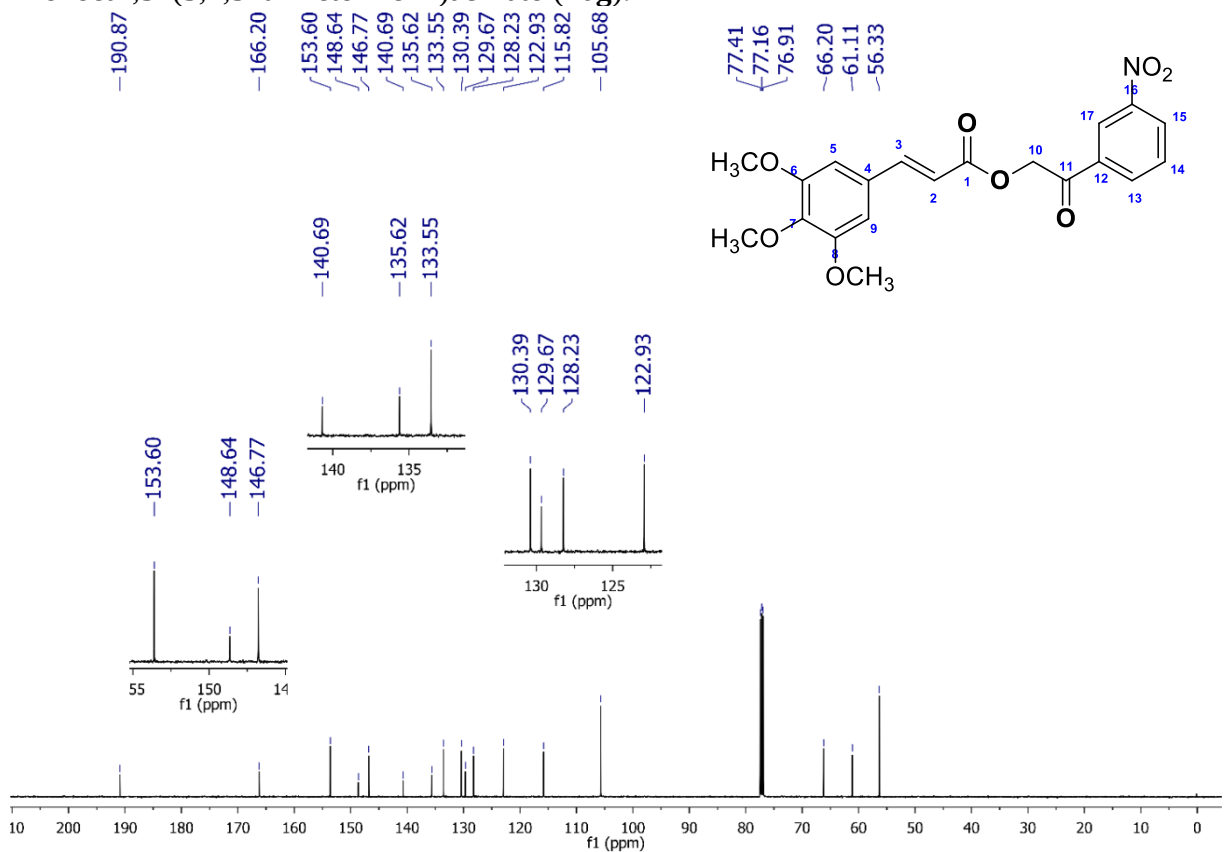


Figura 92 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10g**).

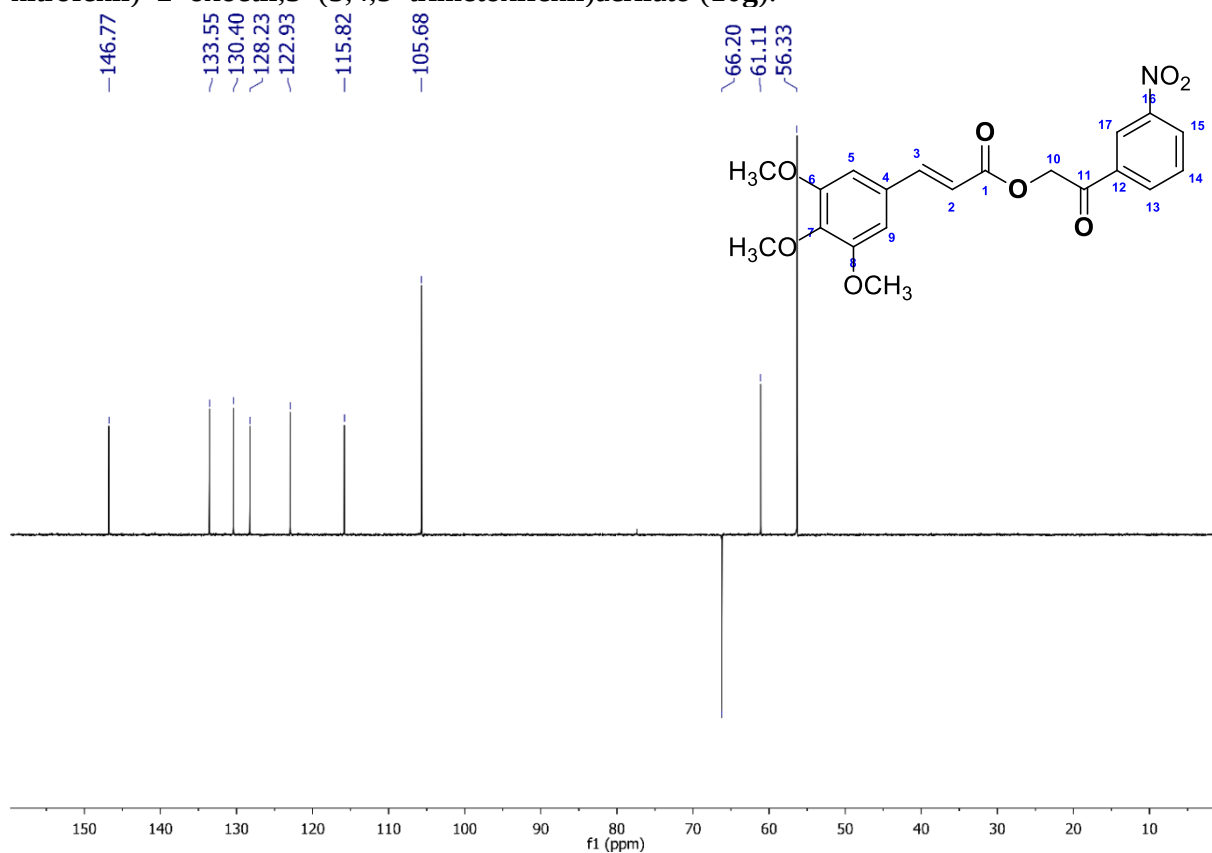


Figura 93 – Espectro de infravermelho ATR do composto (*E*)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10g**).

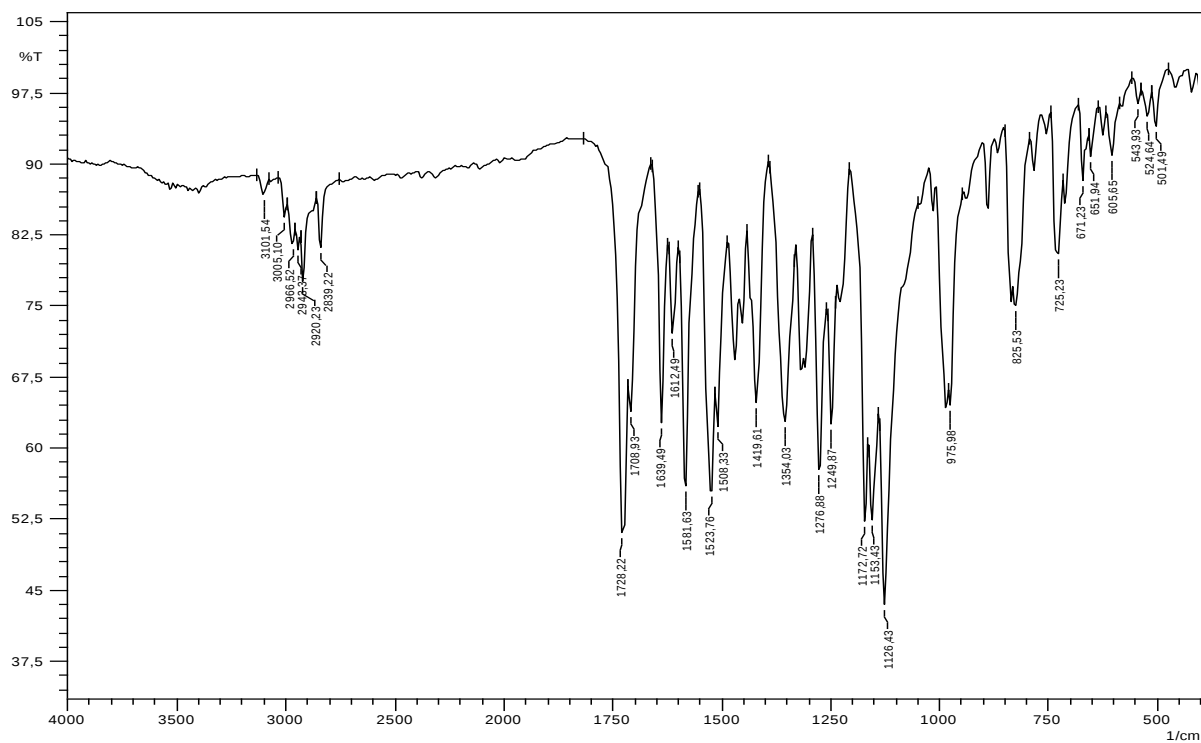


Figura 94 – Espectro de massas de alta resolução do composto (*E*)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato (**10g**).

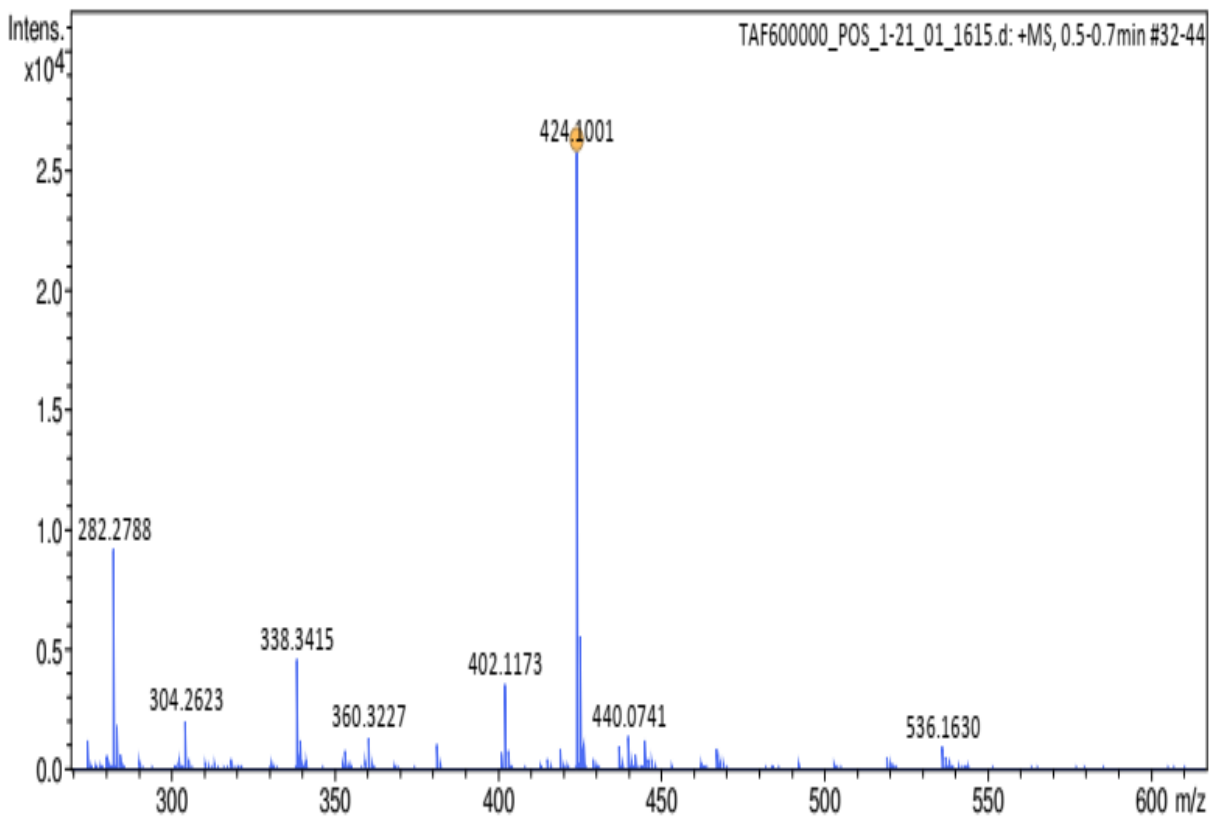


Figura 95 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-oxo-2-feniletil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11a**).

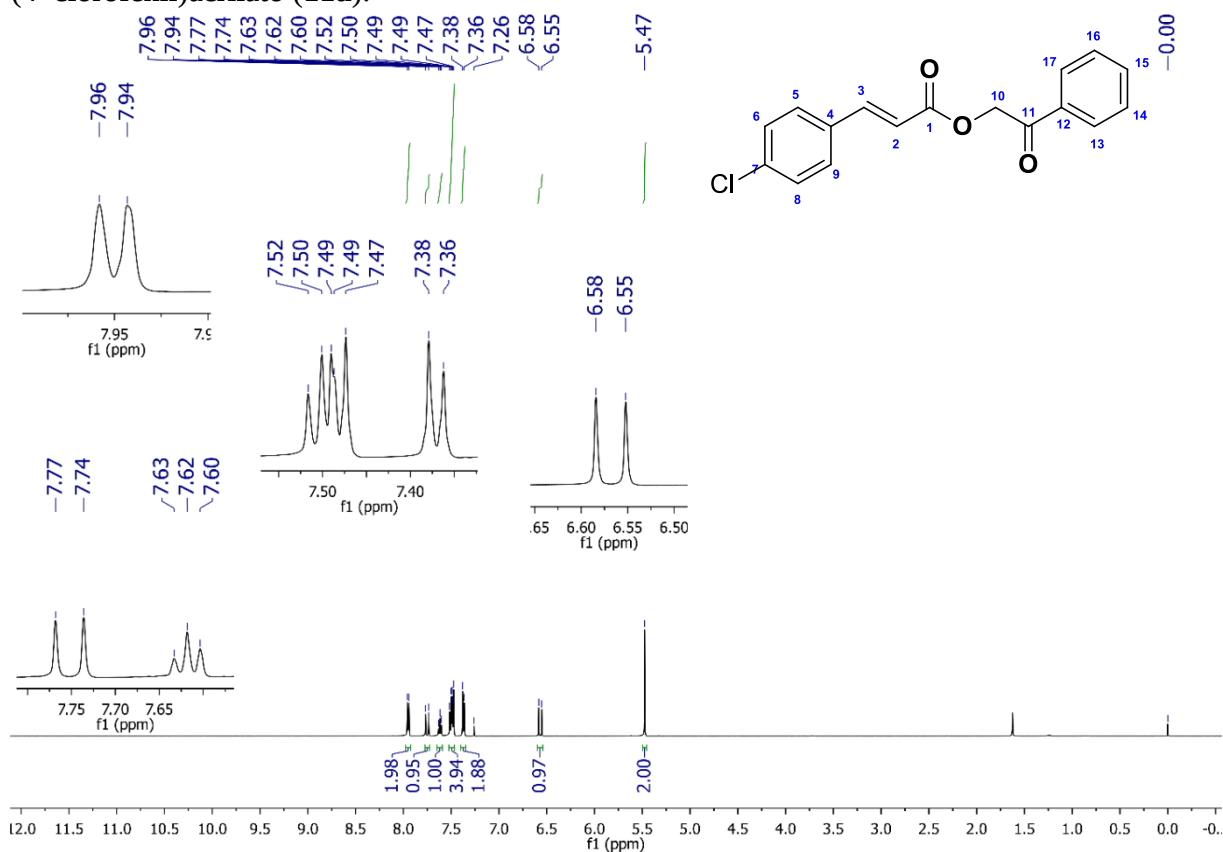


Figura 96 – Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-oxo-2-feniletil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11a**).

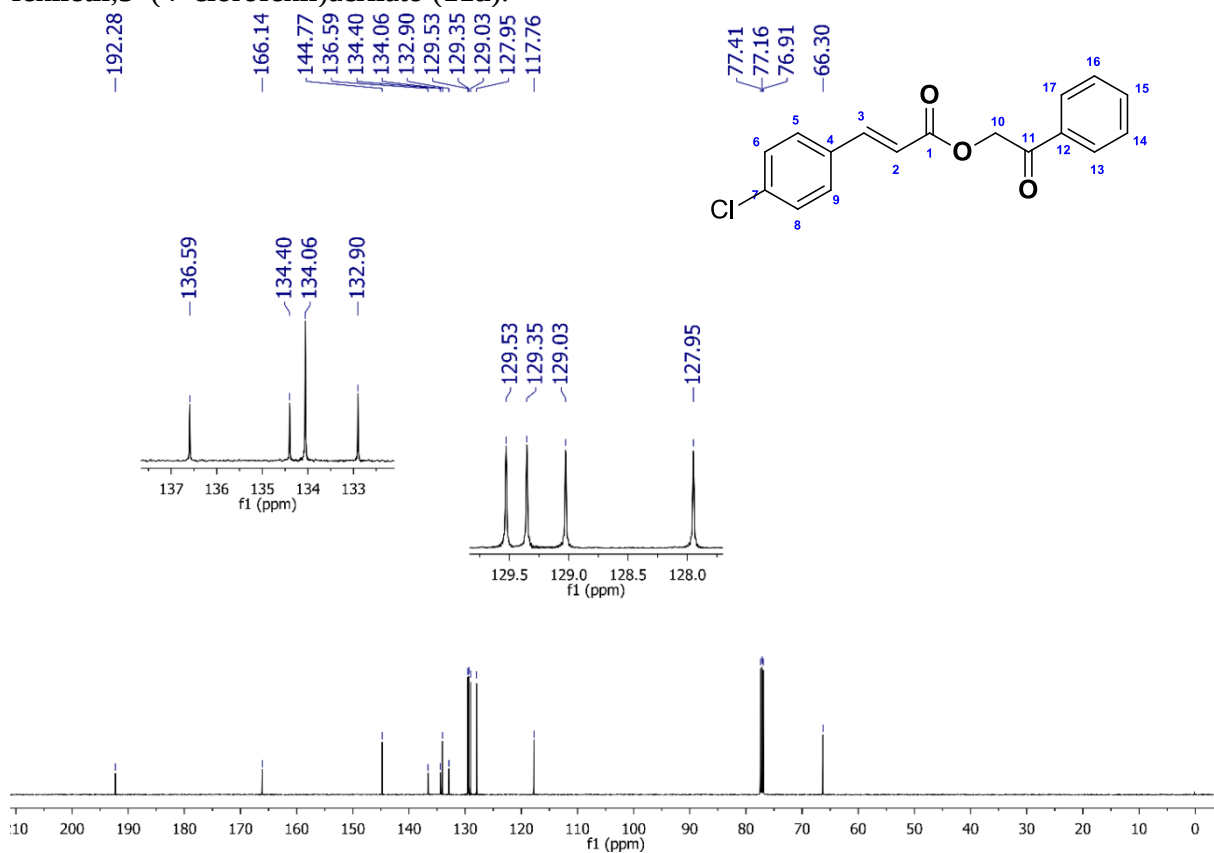


Figura 97 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-oxo-2-feniletil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11a**).

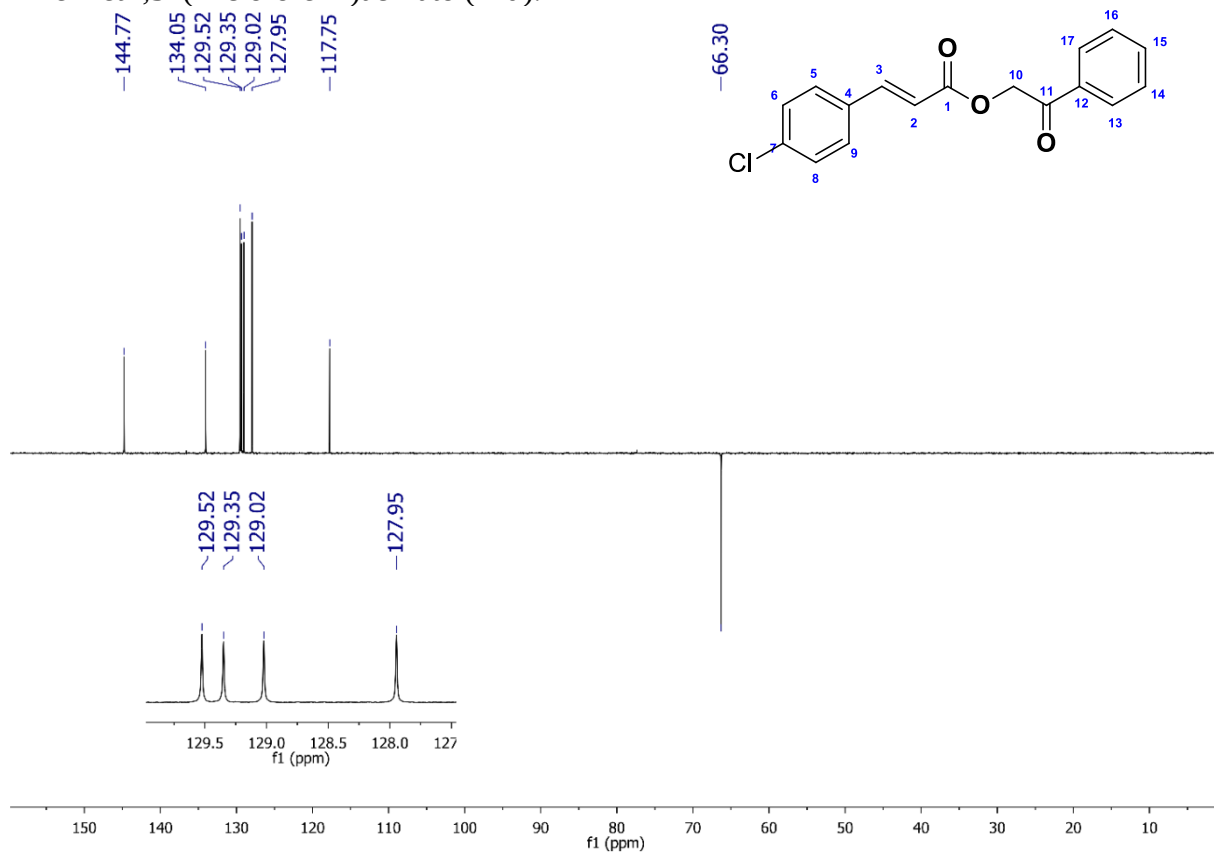


Figura 98 – Espectro de infravermelho ATR do composto (*E*)-2-oxo-2-feniletil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11a**).

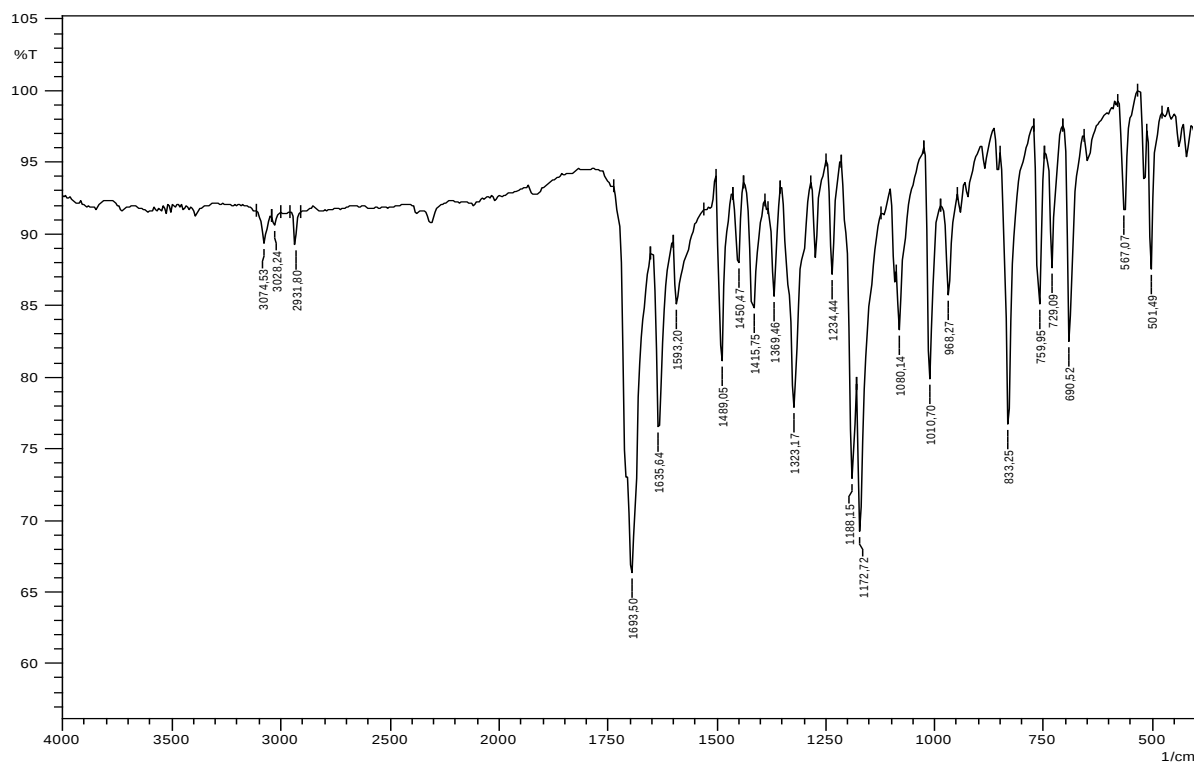


Figura 99 – Espectro de massas de alta resolução do composto (*E*)-2-oxo-2-feniletil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11a**).

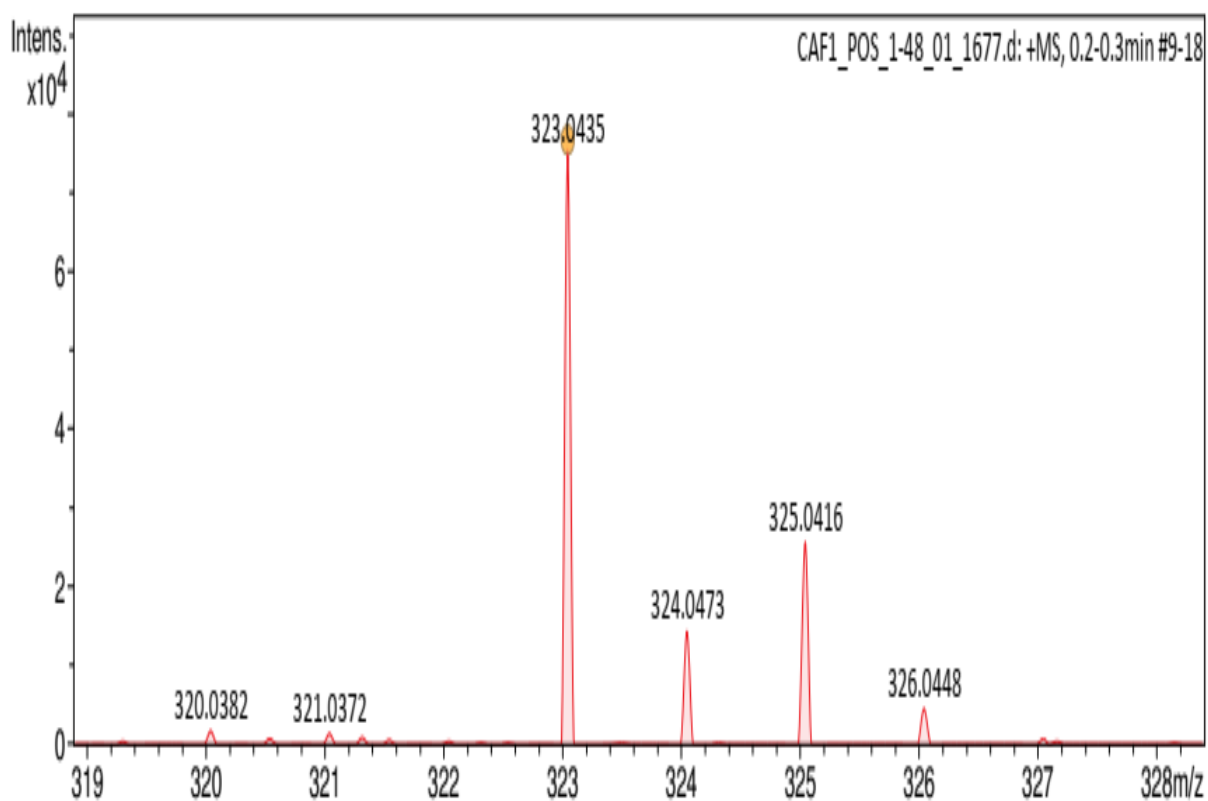


Figura 100 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto (*E*)-2-oxo-2-(*p*-tolil)etil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11b**).

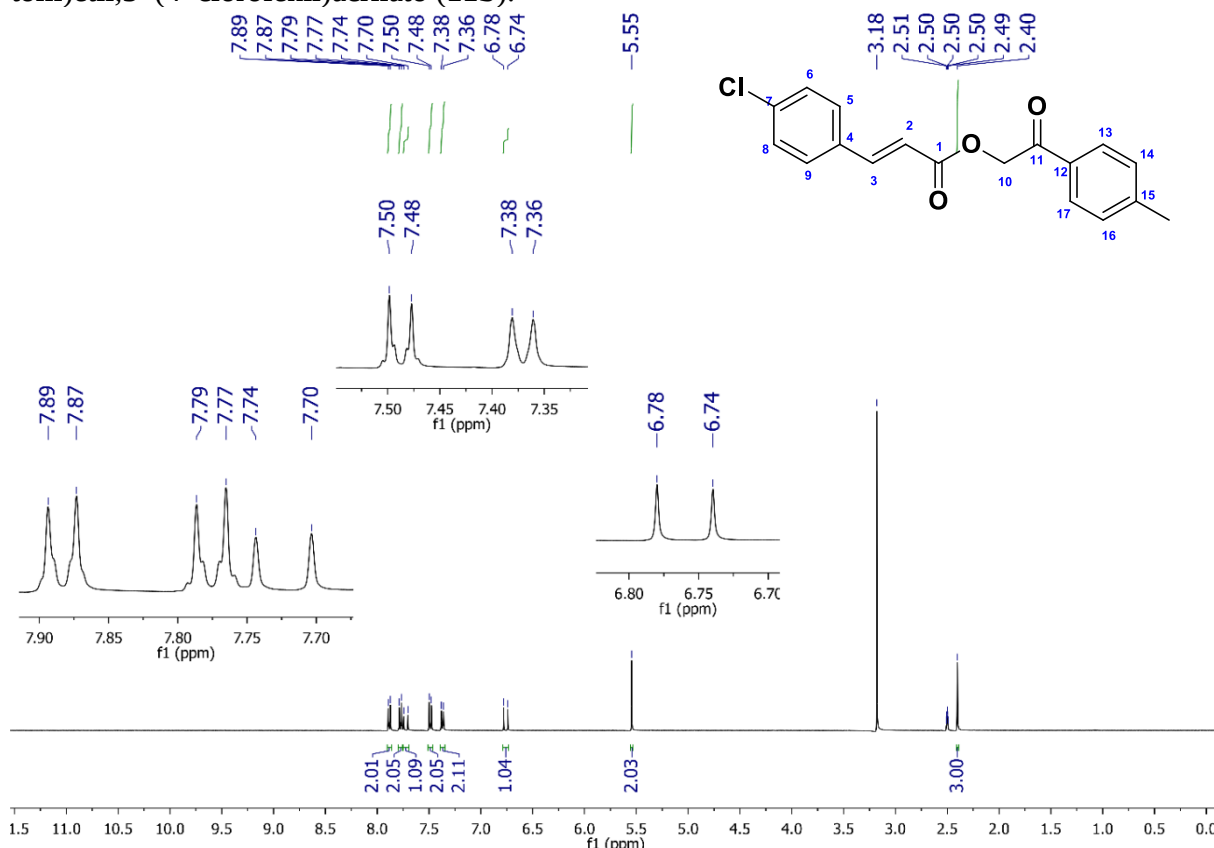


Figura 101 – Espectro de ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto (*E*)-2-oxo-2-(*p*-tolil)etil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11b**).

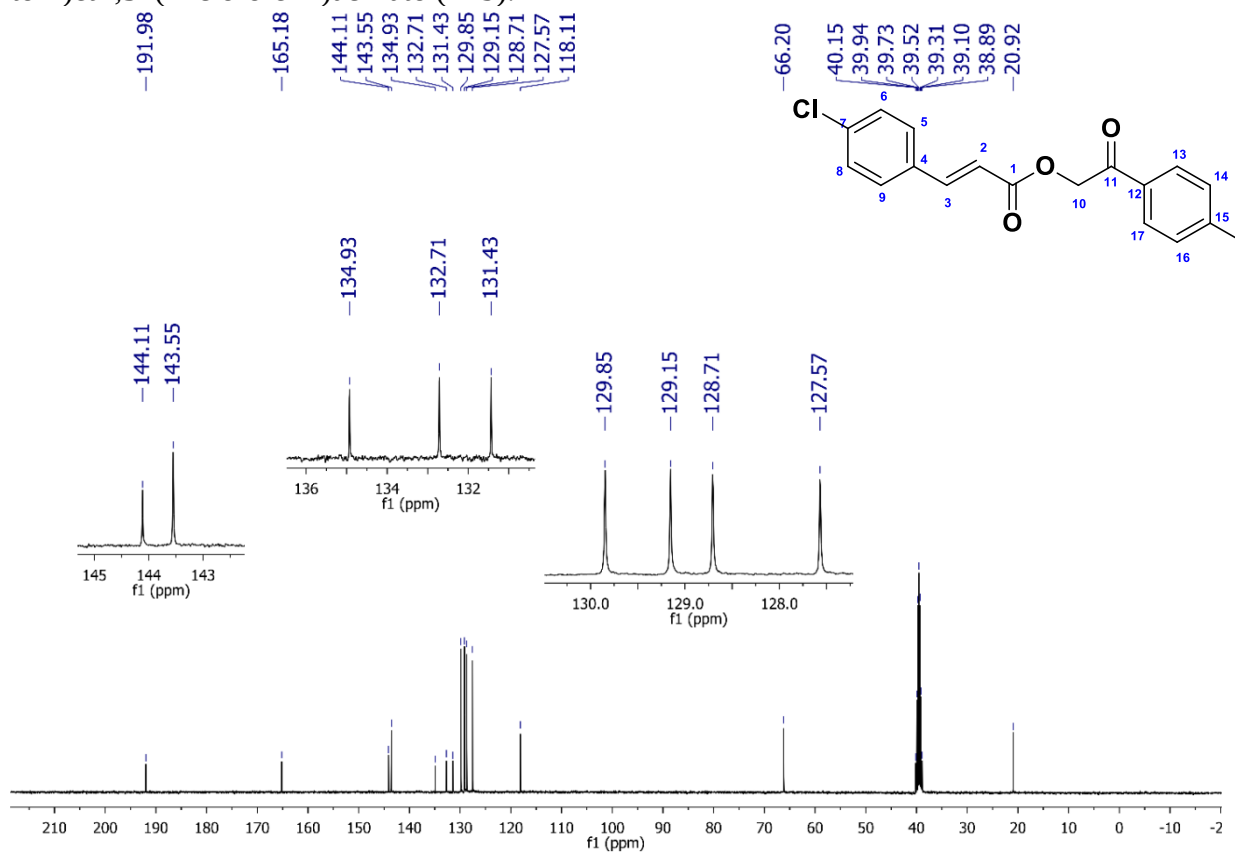


Figura 102 – Espectro de ^{13}C DEPT 135 (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto (*E*)-2-oxo-2-(*p*-tolil)etil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11b**).

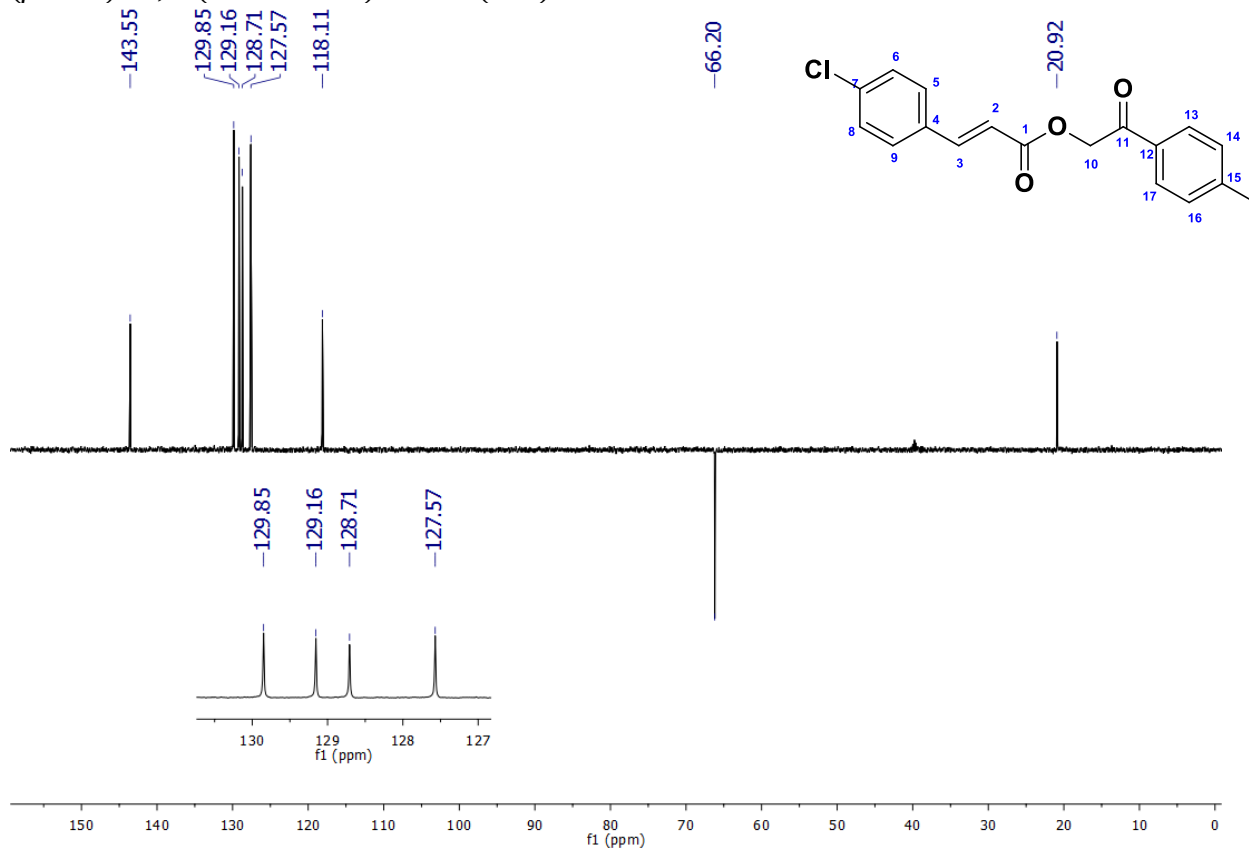


Figura 103 – Espectro de infravermelho ATR do composto (*E*)-2-oxo-2-(*p*-tolil)etil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11b**).

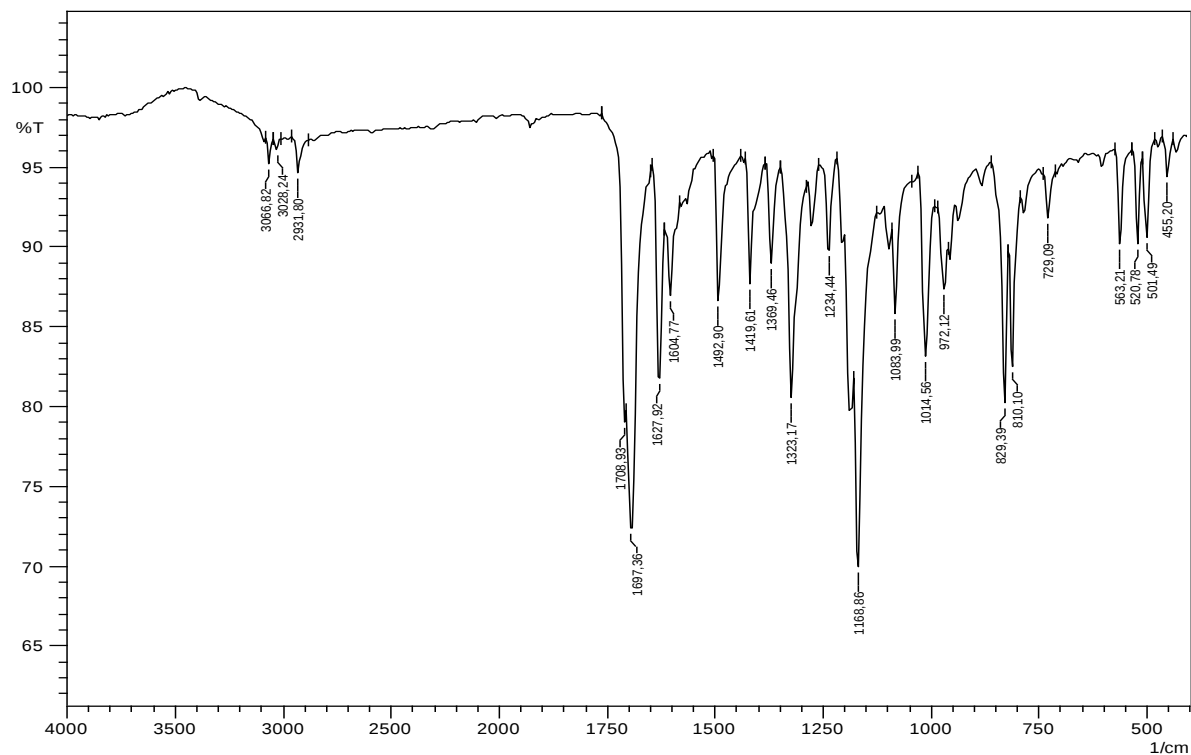


Figura 104 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11c**).

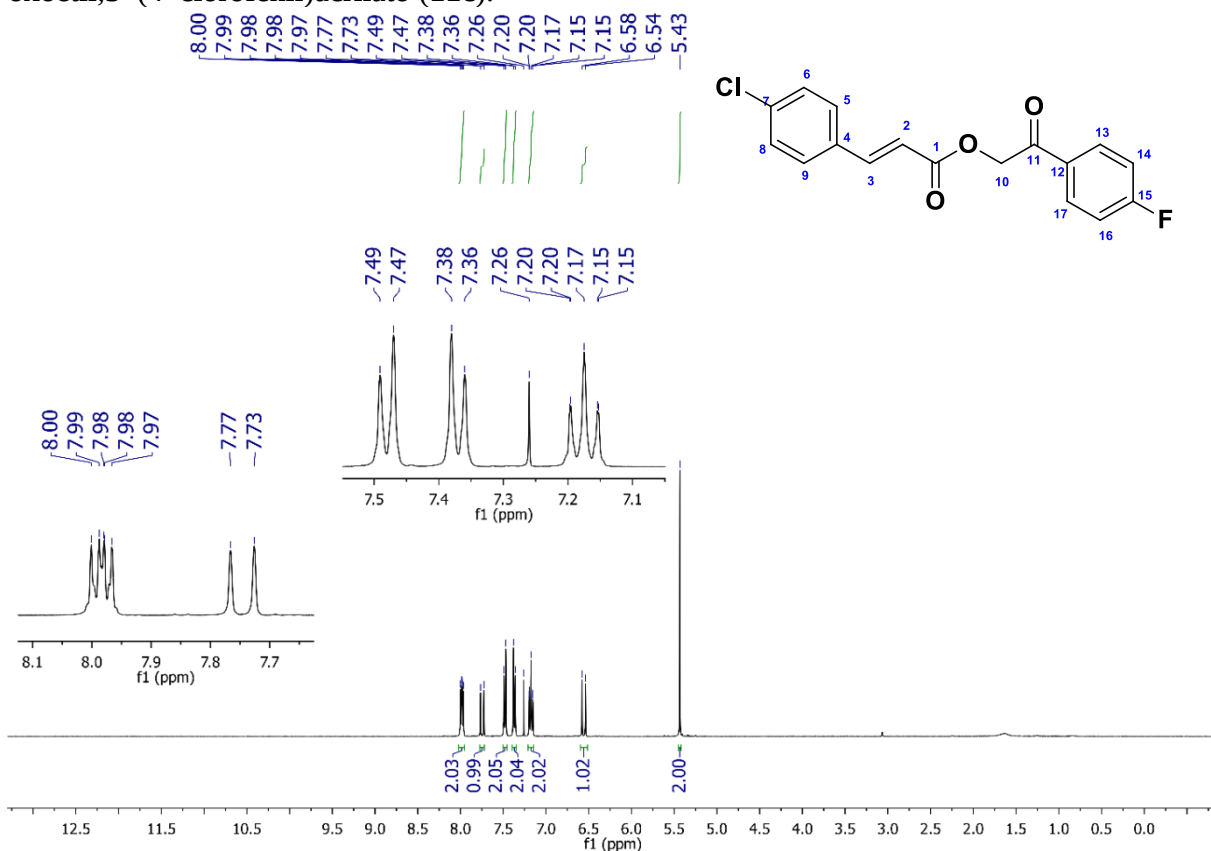


Figura 105 – Espectro de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11c**).

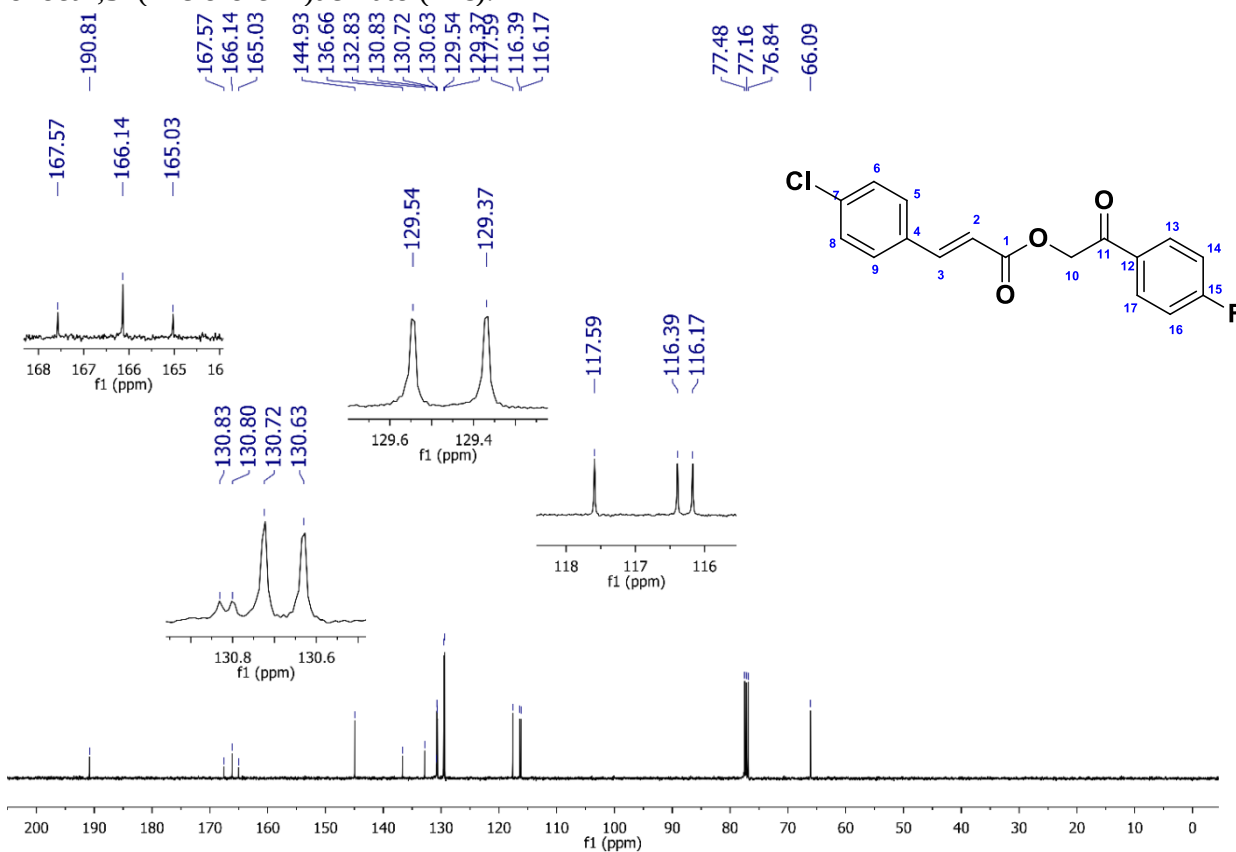


Figura 106 – Espectro de ^{13}C DEPT 135 (101 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11c**).

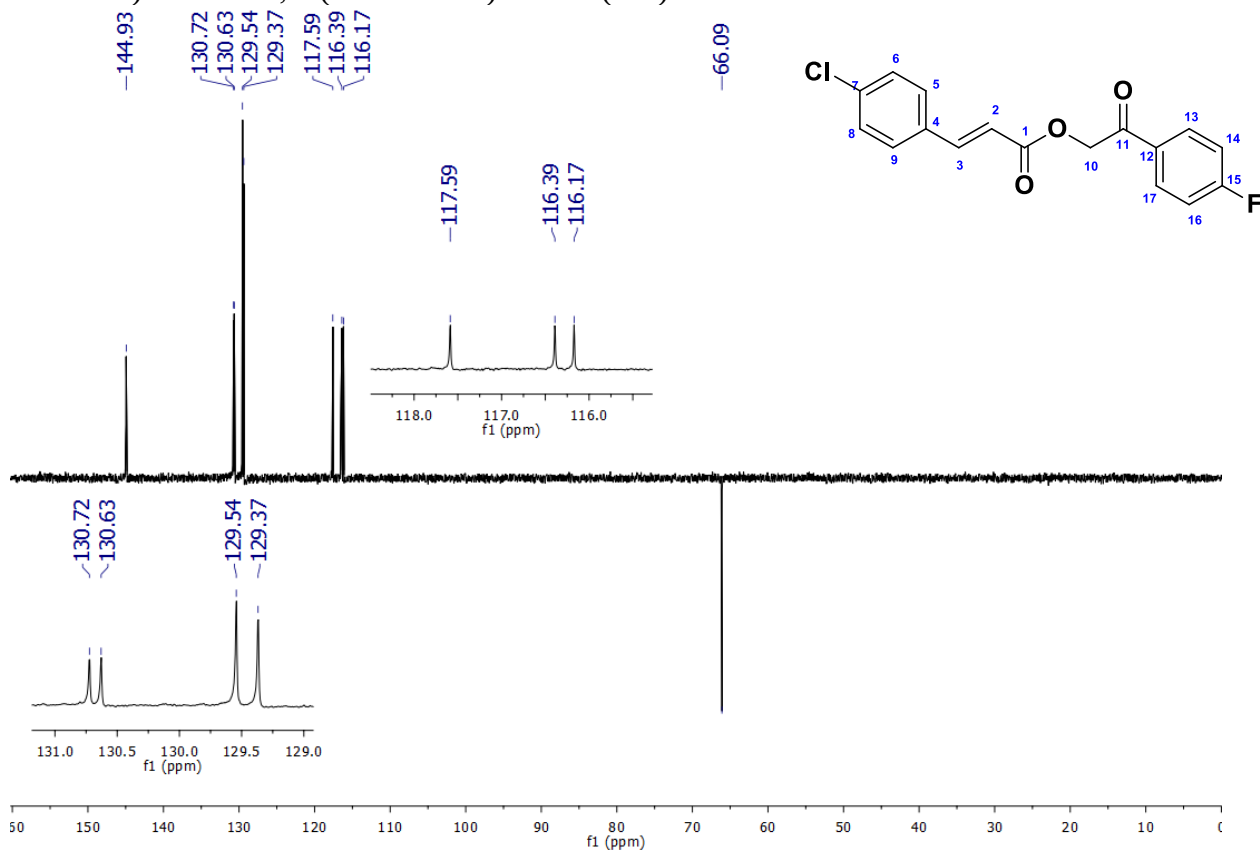


Figura 107 – Espectro de infravermelho ATR do composto (*E*)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11c**).

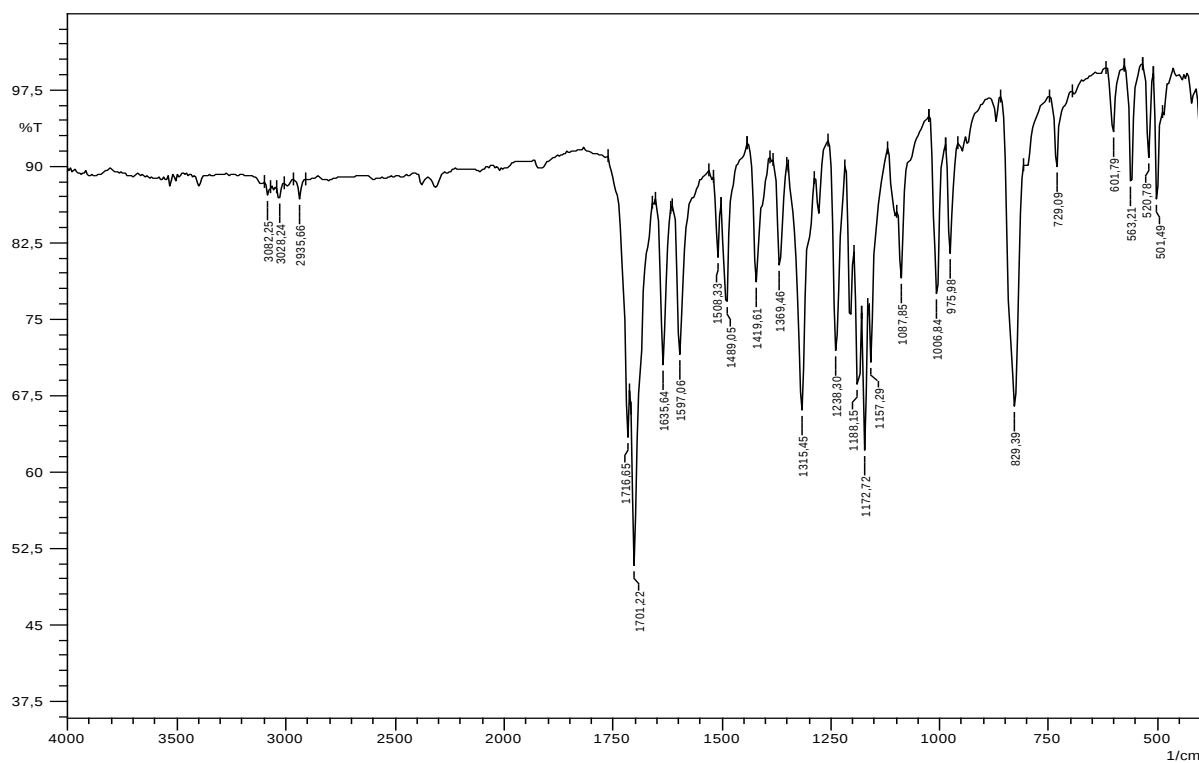


Figura 108 – Espectro de massas de alta resolução do composto (*E*)-2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11c**).

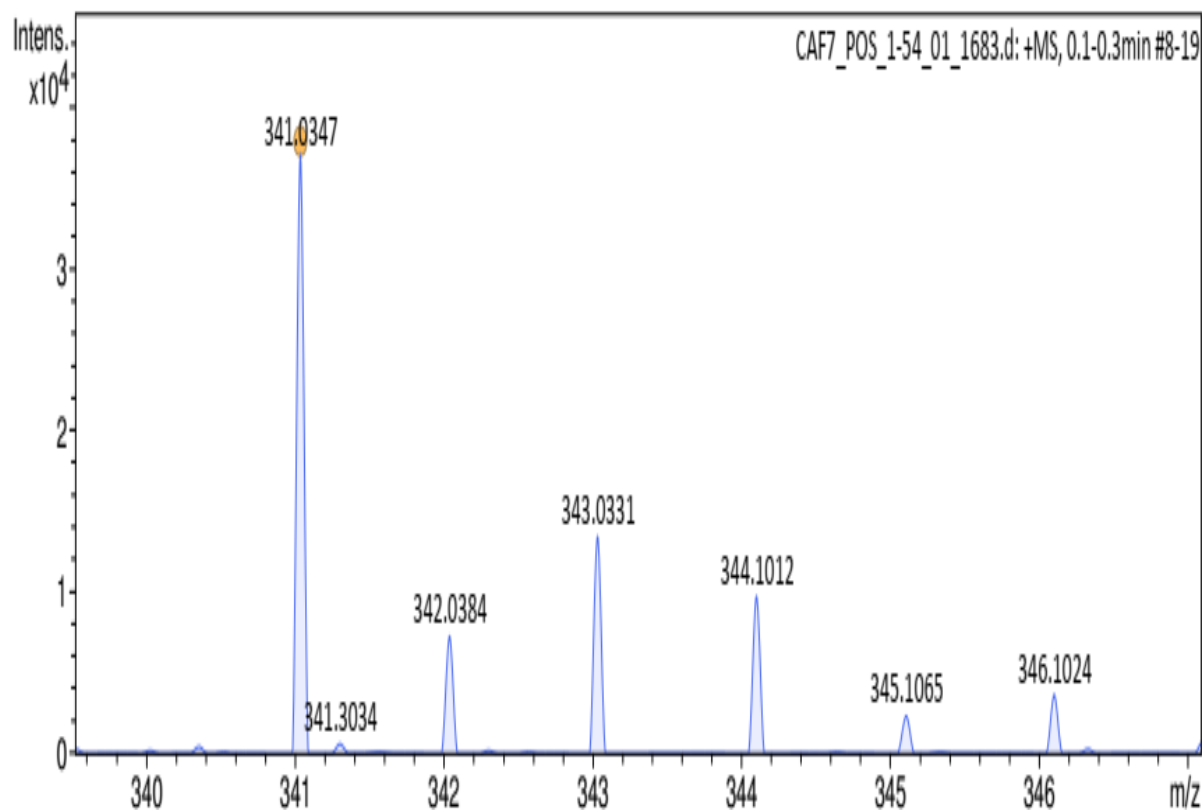


Figura 109 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(4-clorofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11d**).

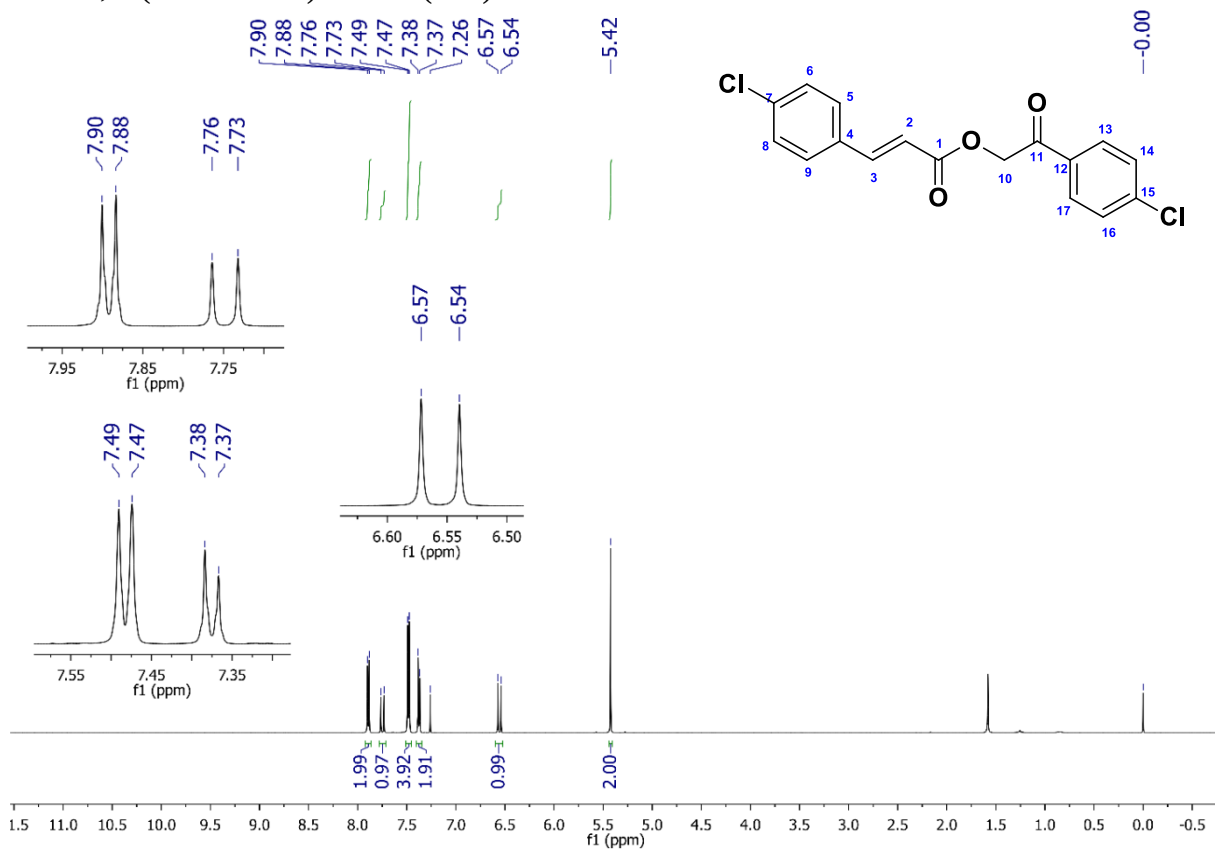


Figura 110 – Espectro de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(4-clorofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11d**).

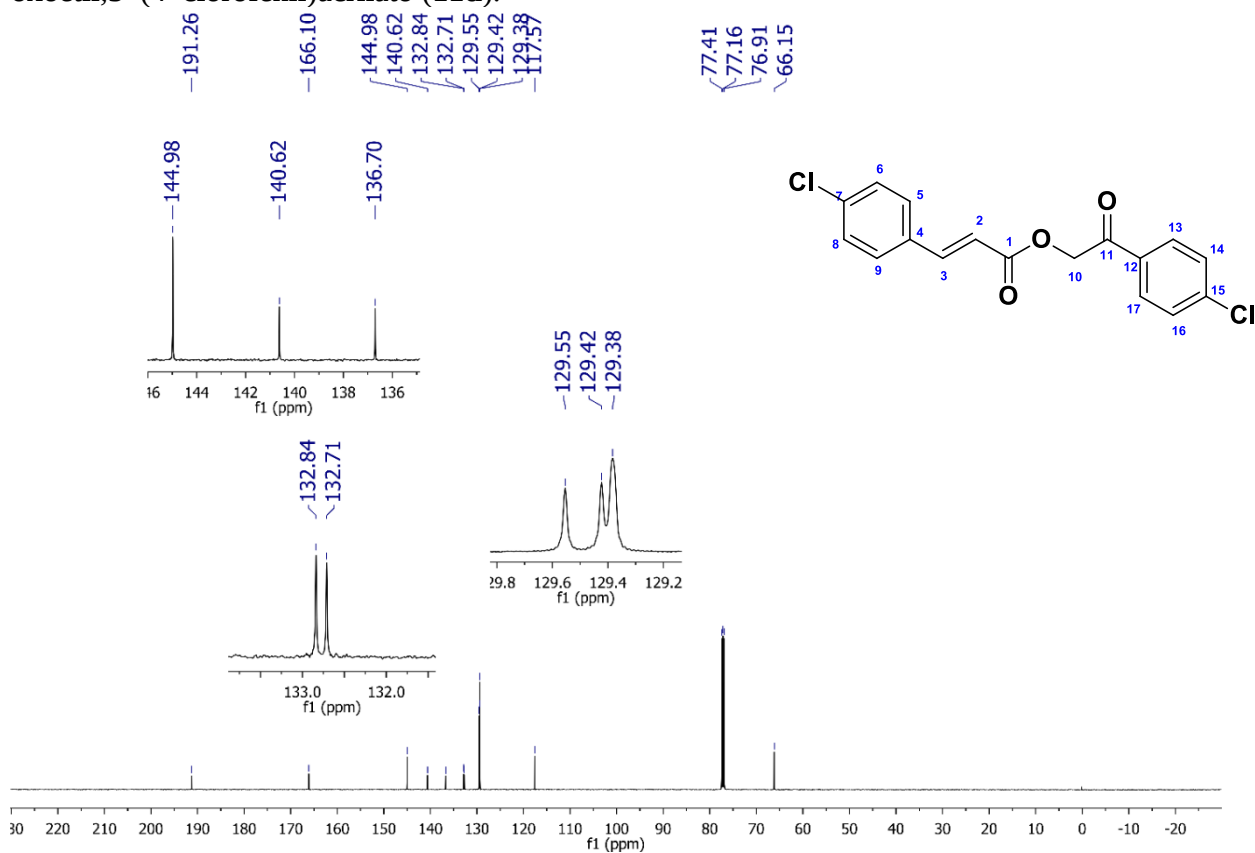


Figura 111 – Espectro de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(4-clorofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11d**).

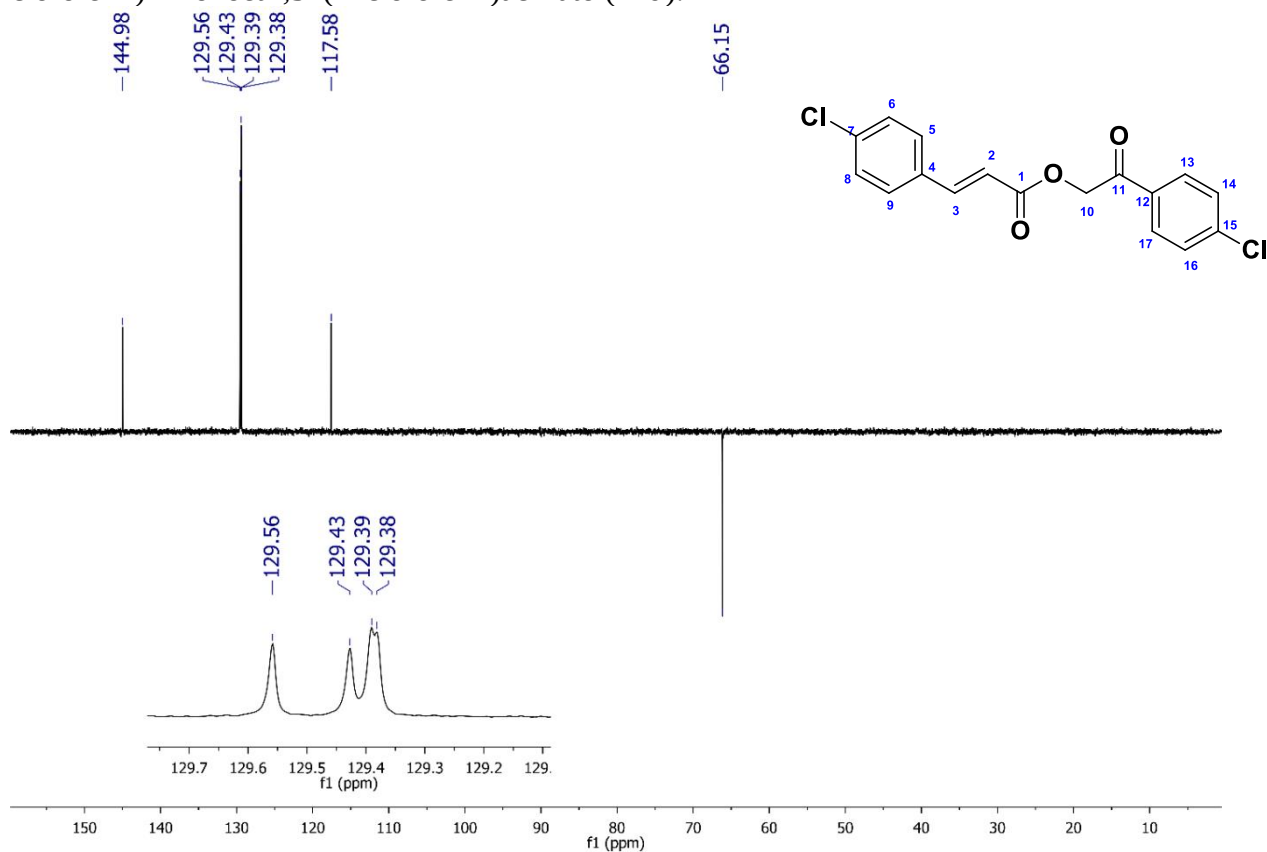


Figura 112 – Espectro de infravermelho ATR do composto (*E*)-2-(4-clorofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11d**).

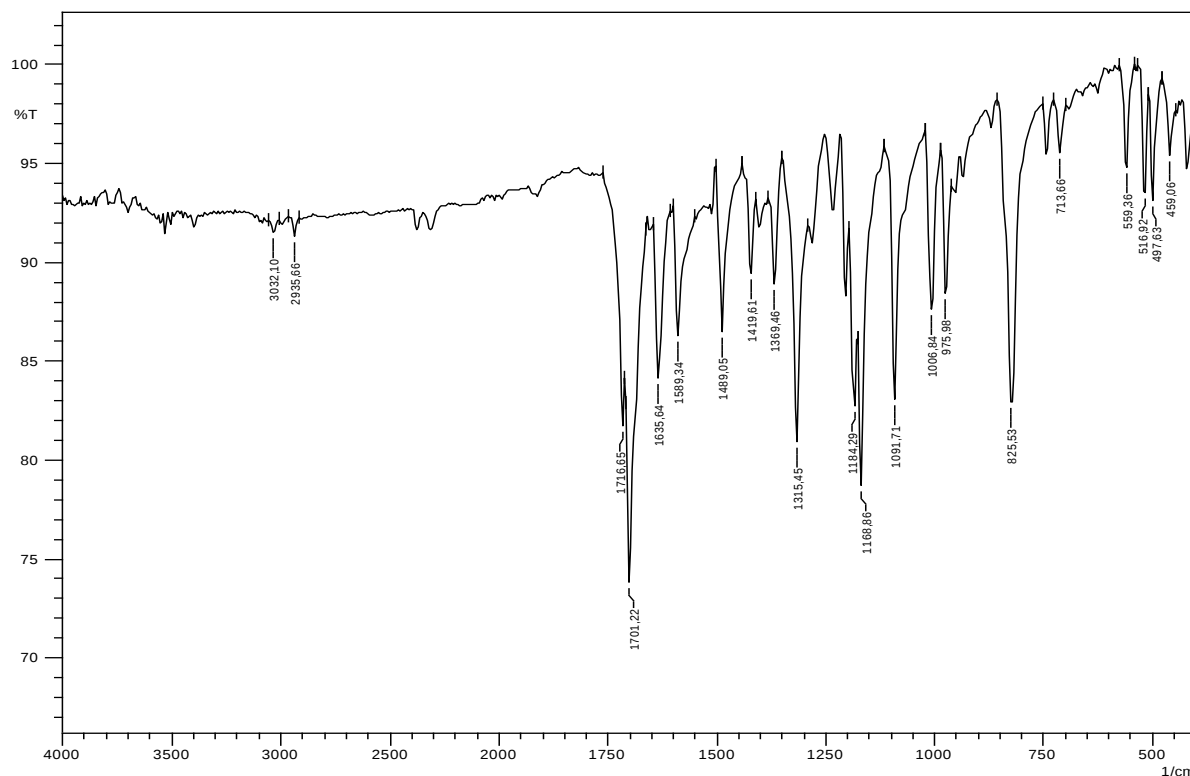


Figura 113 – Espectro de massas de alta resolução do composto (*E*)-2-(4-clorofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11d**).

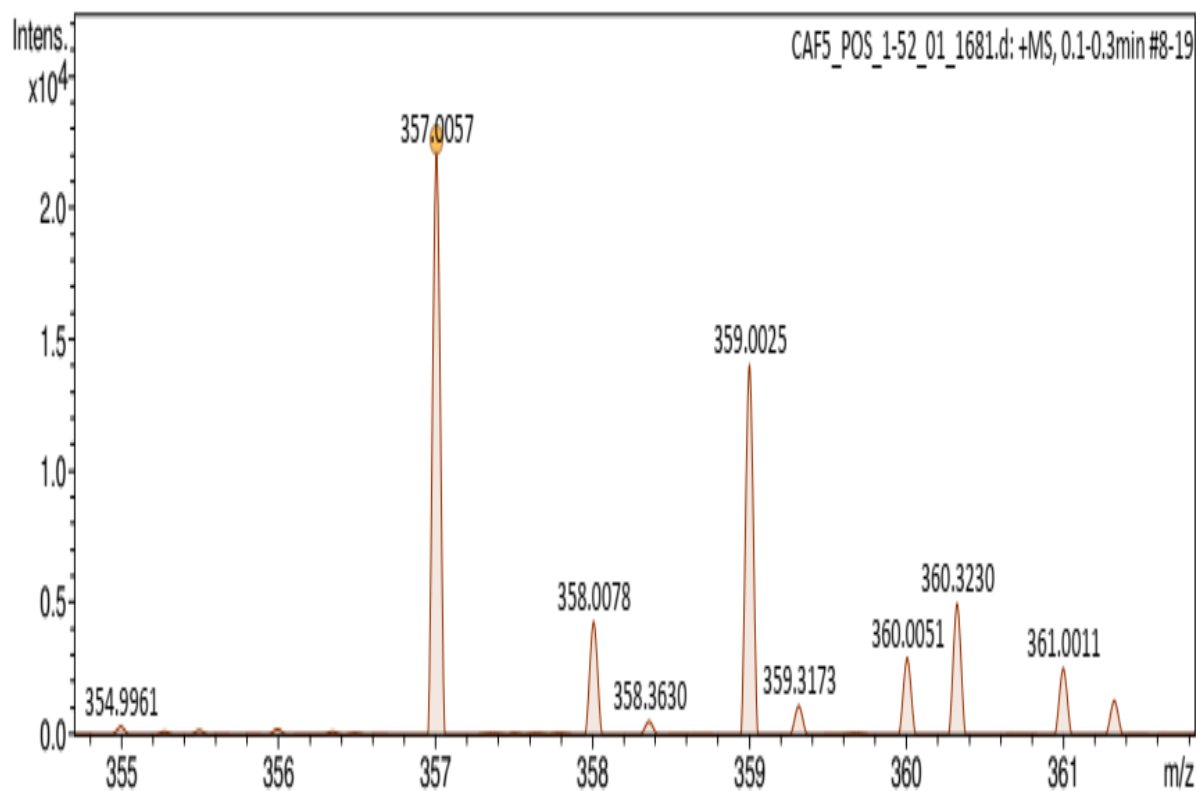


Figura 114 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto (*E*)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11e**).

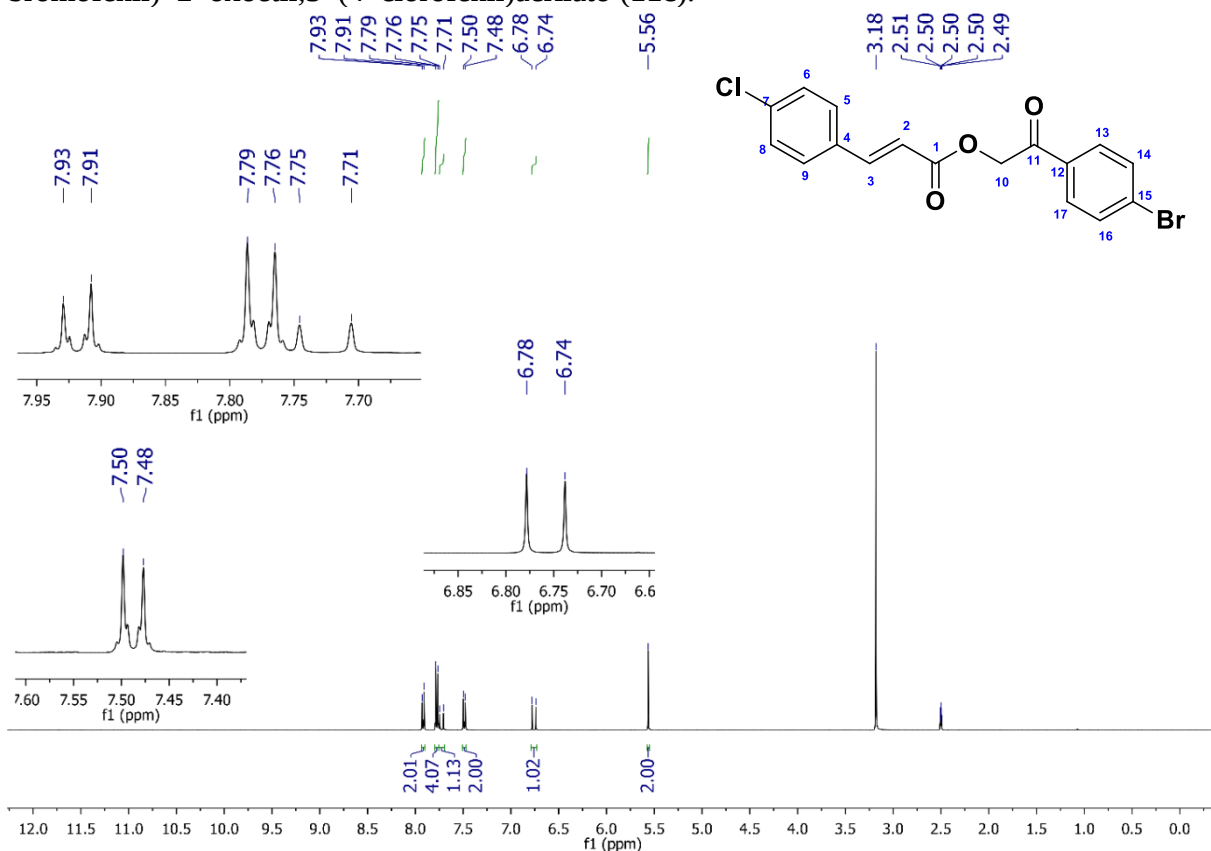


Figura 115 – Espectro de ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto (*E*)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11e**).

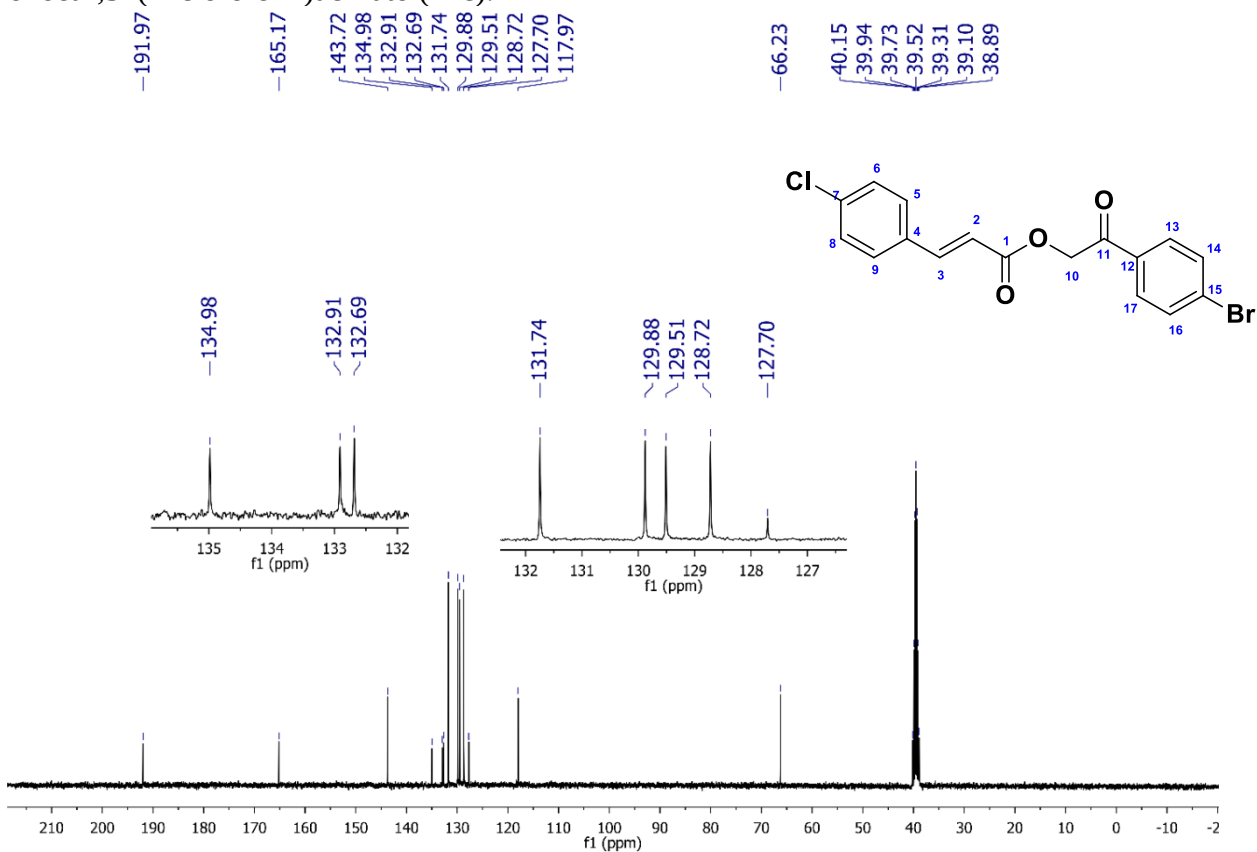


Figura 116 – Espectro de ^{13}C DEPT 135 (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto (*E*)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11e**).

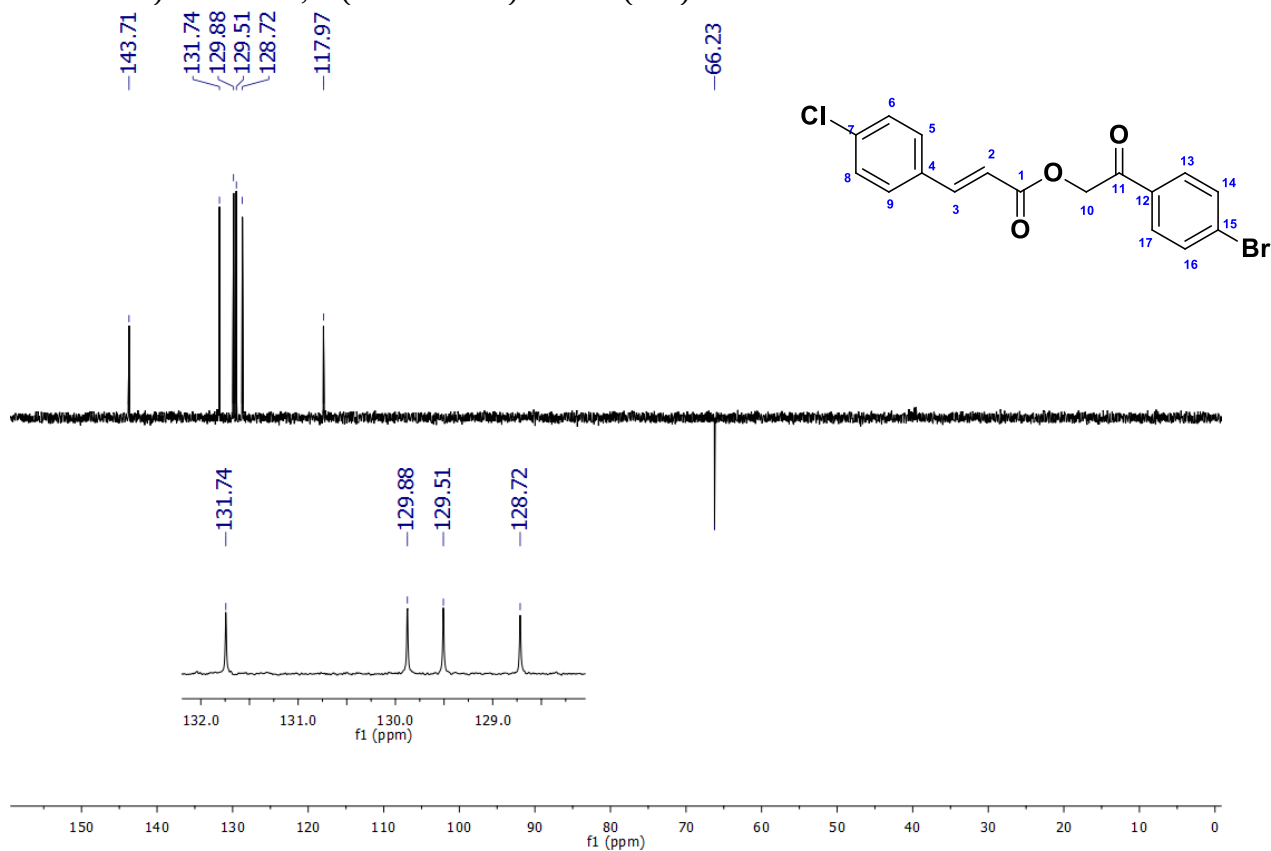


Figura 117 – Espectro de infravermelho ATR do composto (*E*)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11e**).

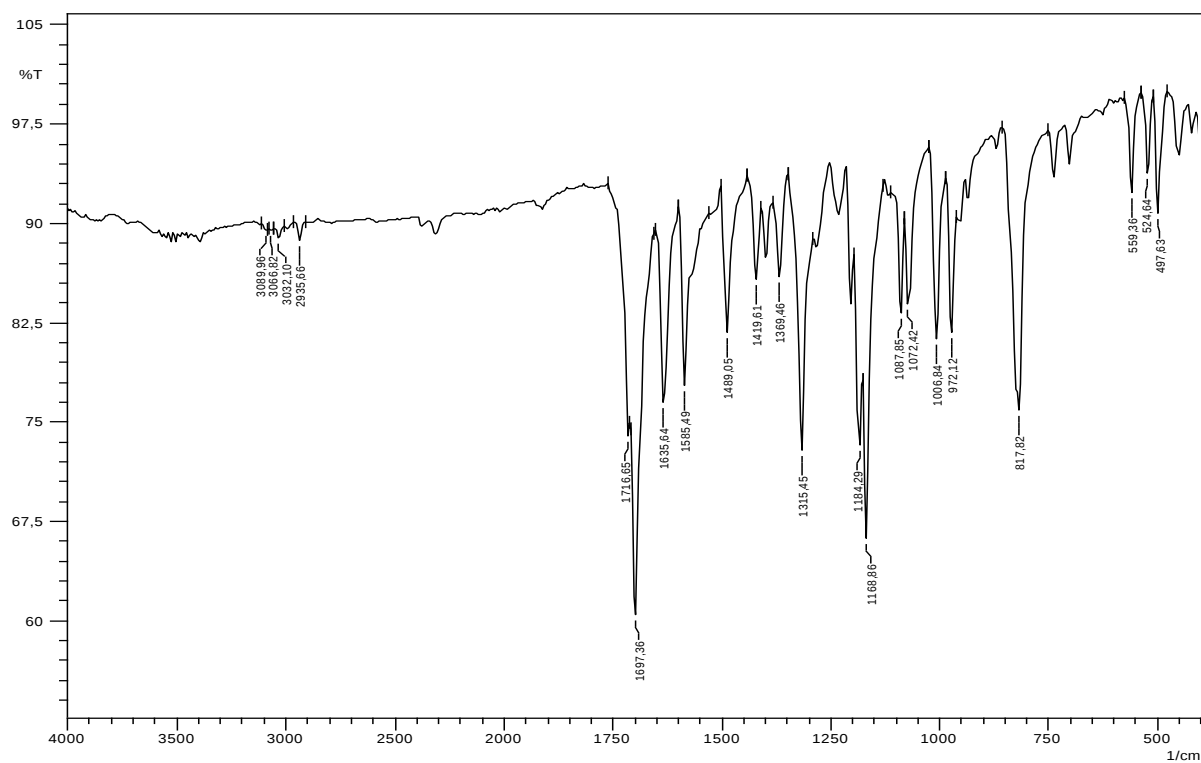


Figura 118 – Espectro de massas de alta resolução do composto (*E*)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11e**).

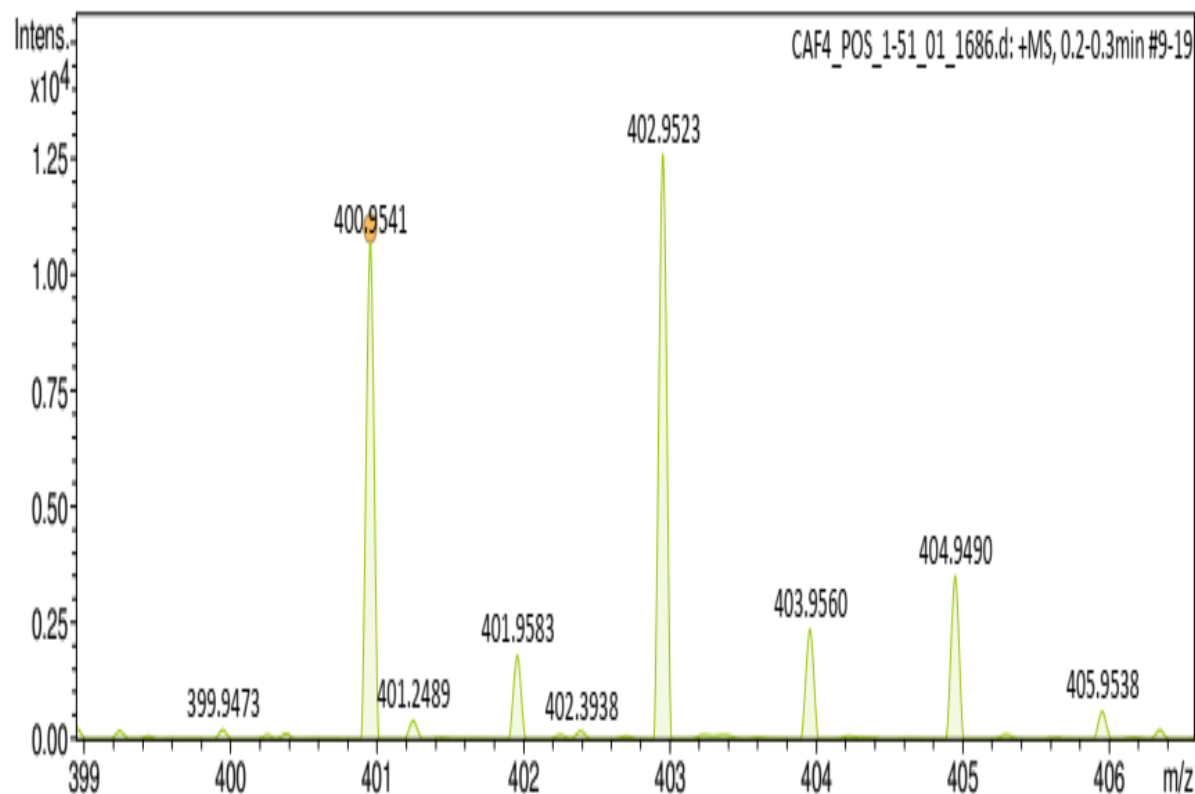


Figura 119 – Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto (*E*)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11f**).

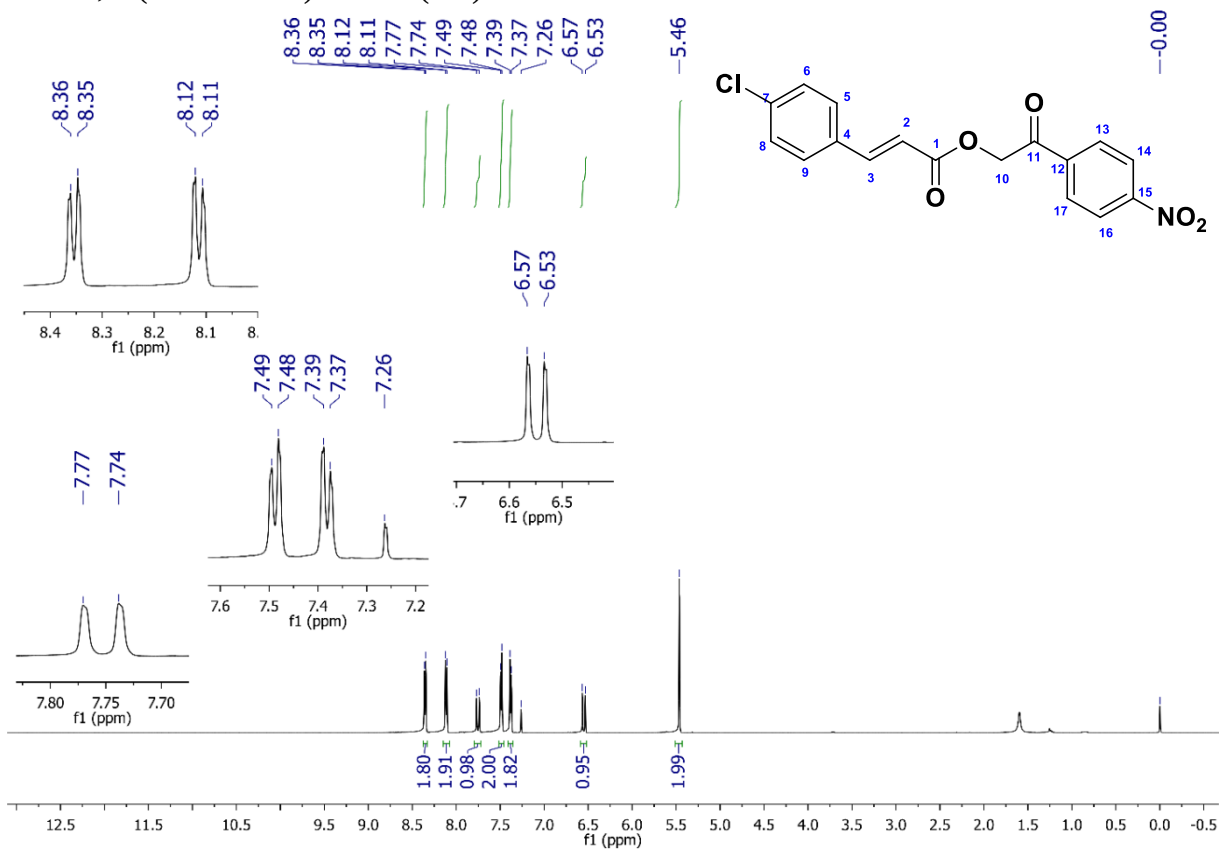


Figura 120 – Espectro de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11f**).

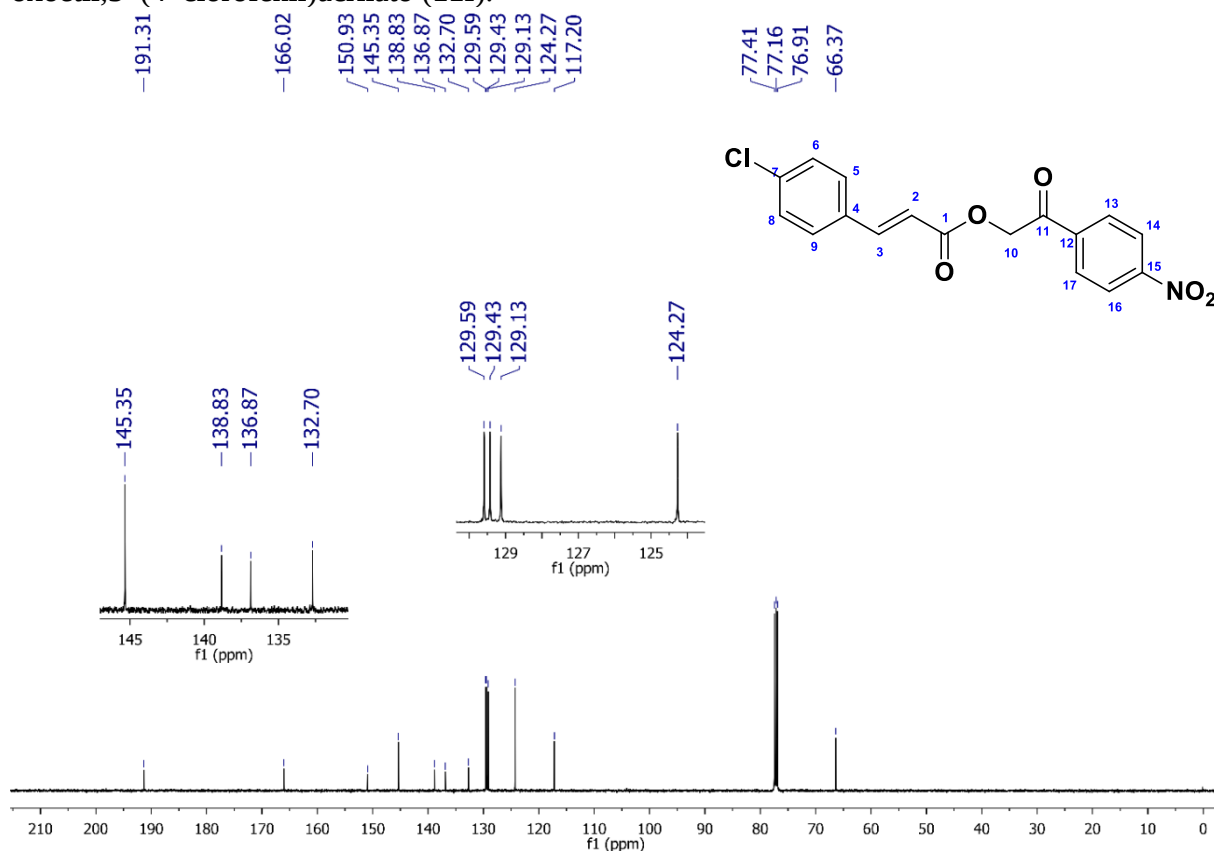


Figura 121 – Espectro de ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11f**).

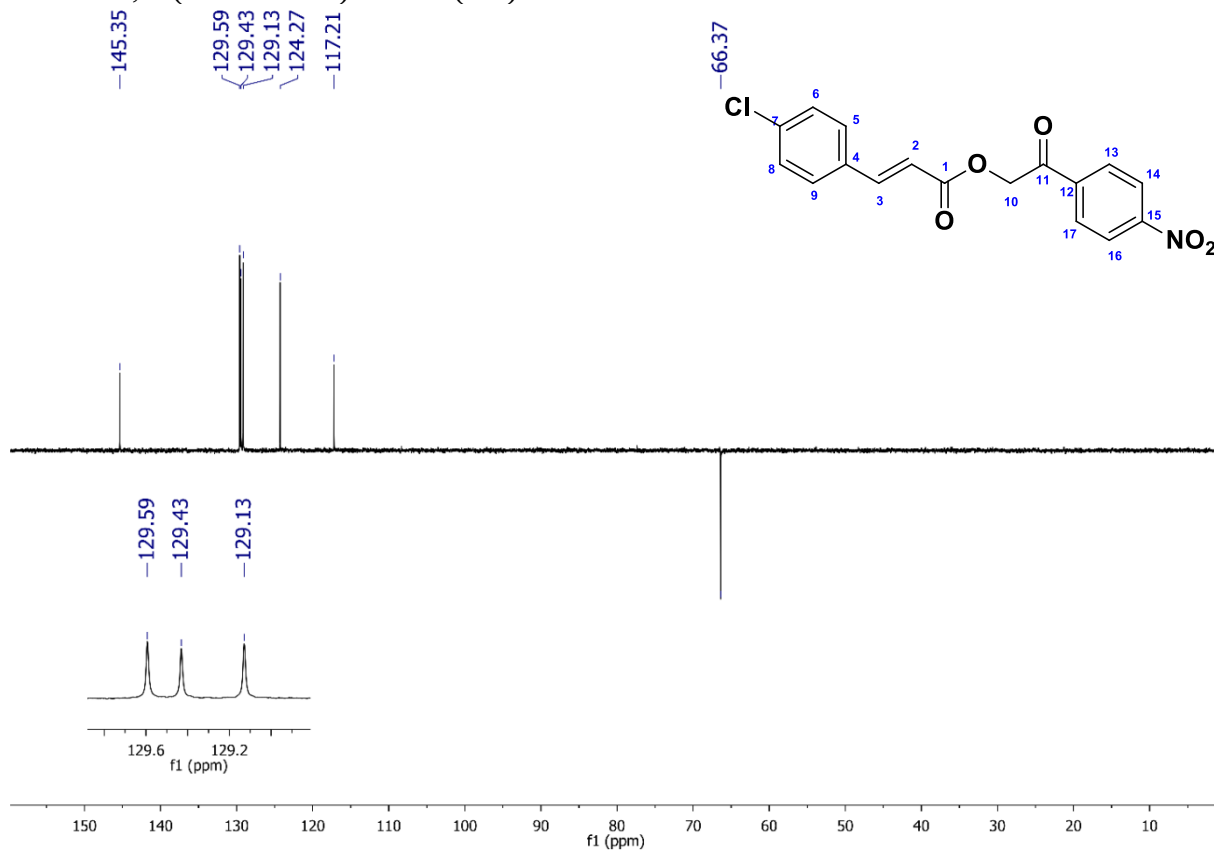


Figura 122 – Espectro de infravermelho ATR do composto (*E*)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11f**).

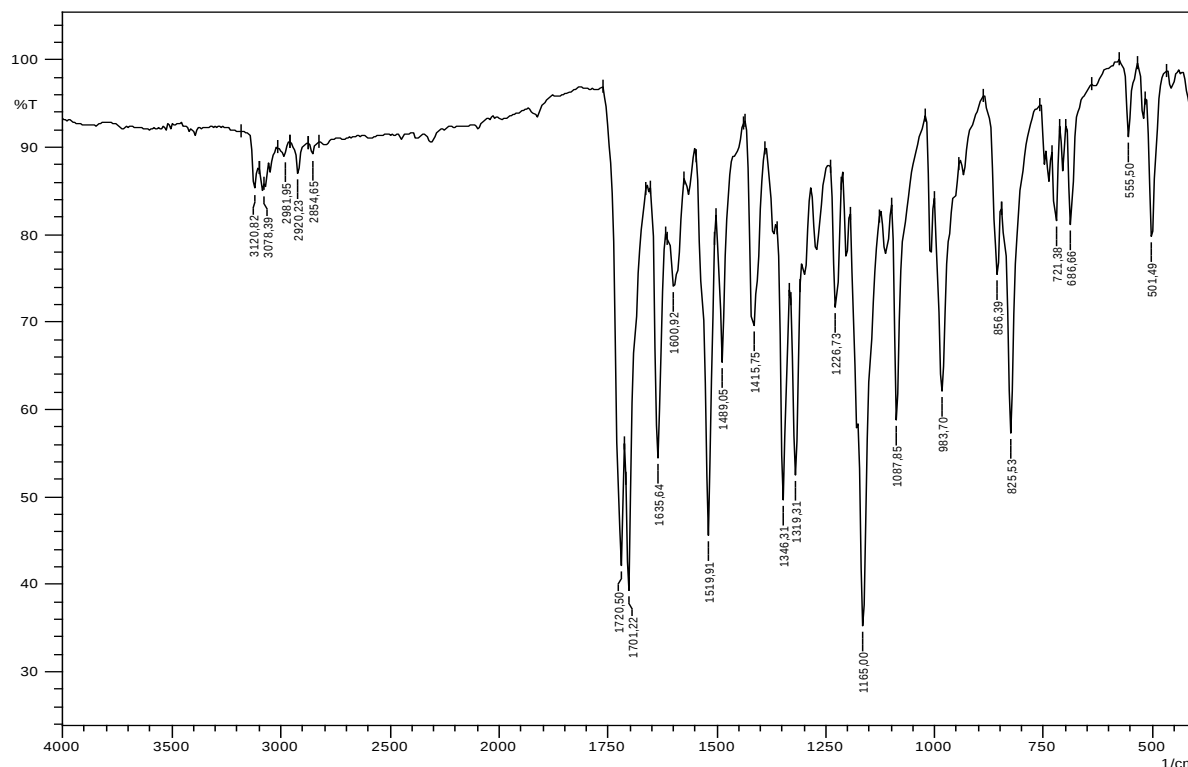


Figura 123 – Espectro de massas de alta resolução do composto (*E*)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11f**).

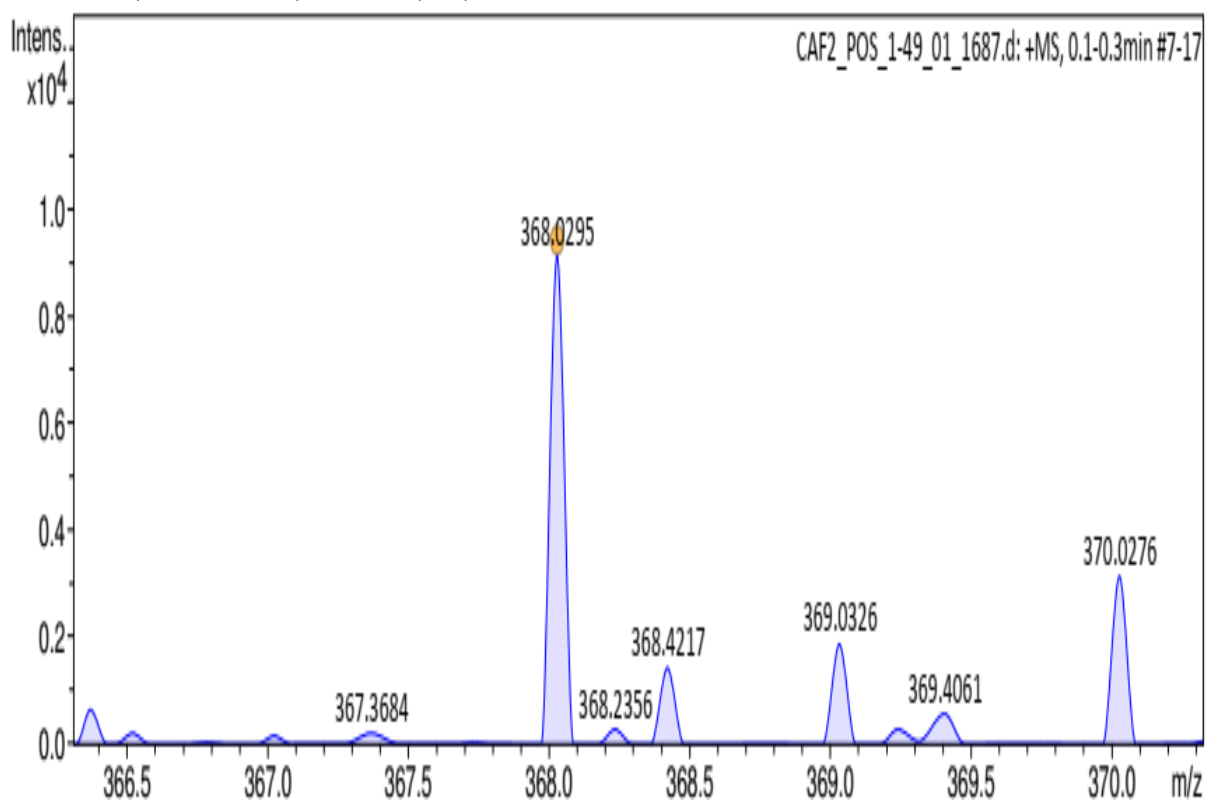


Figura 124 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11g**).

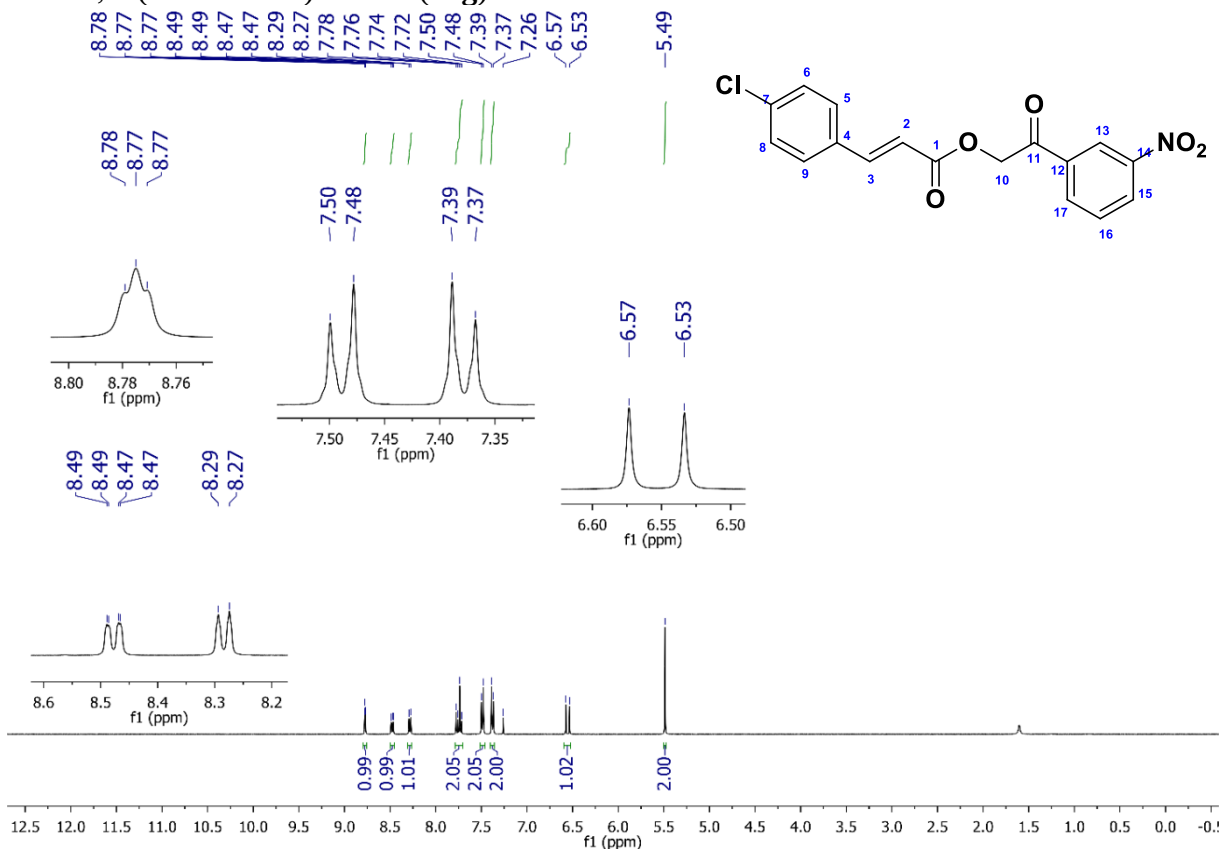


Figura 125 – Espectro de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11g**).

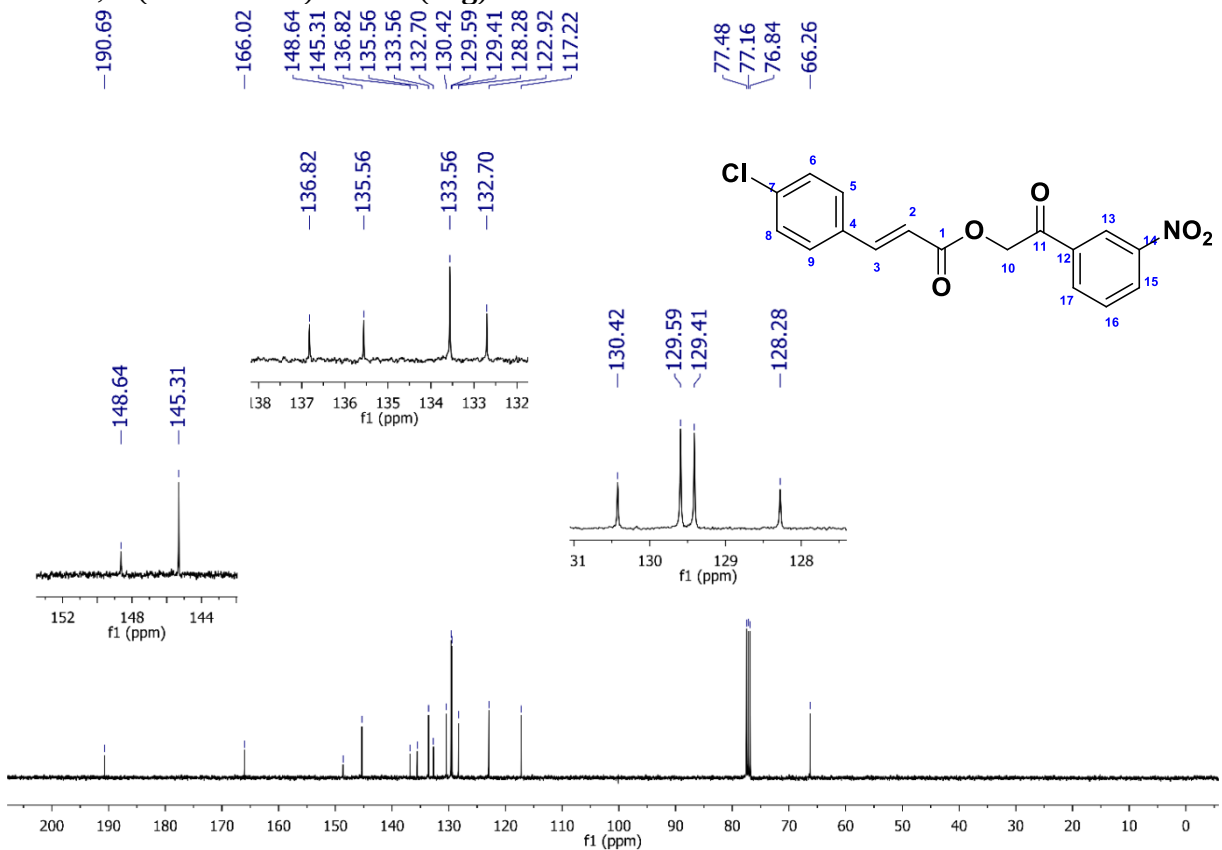


Figura 126 – Espectro de ^{13}C DEPT 135 (101 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11g**).

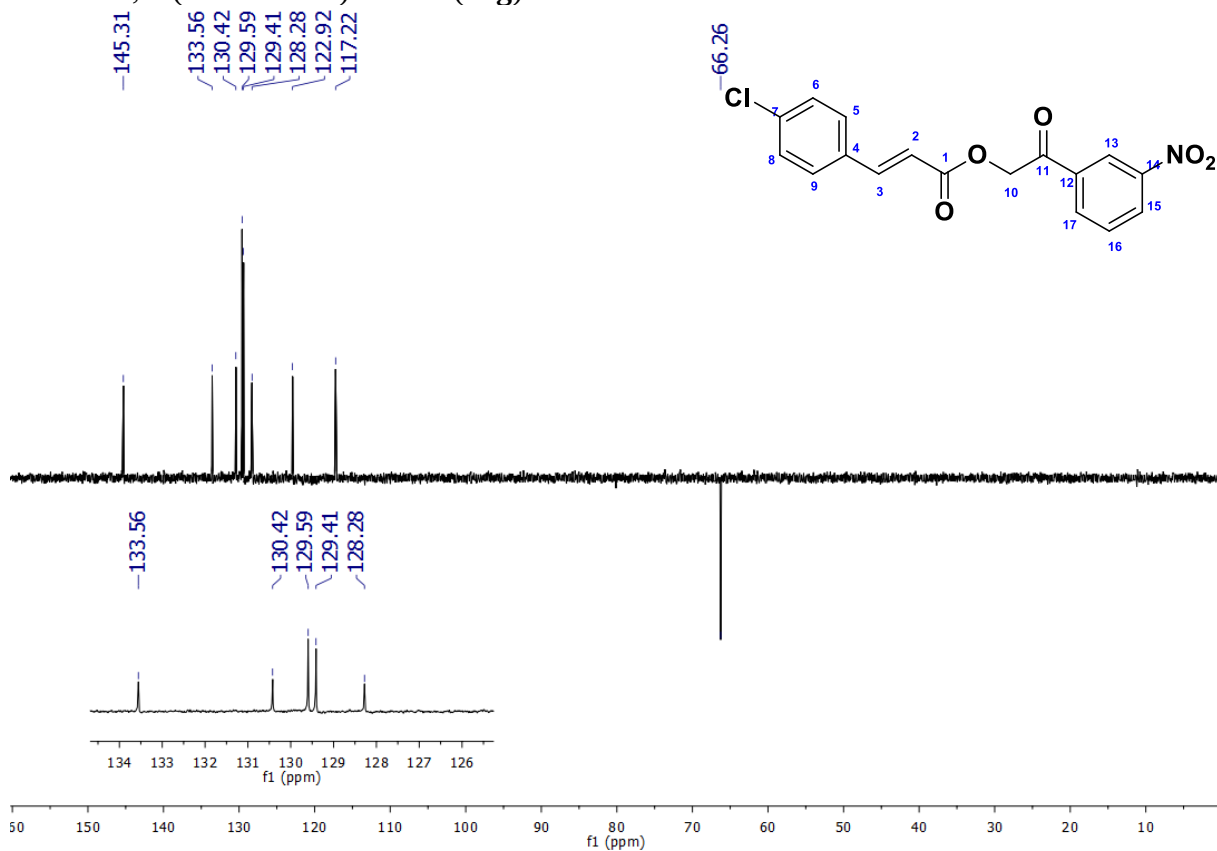


Figura 127 – Espectro de infravermelho ATR do composto (*E*)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11g**).

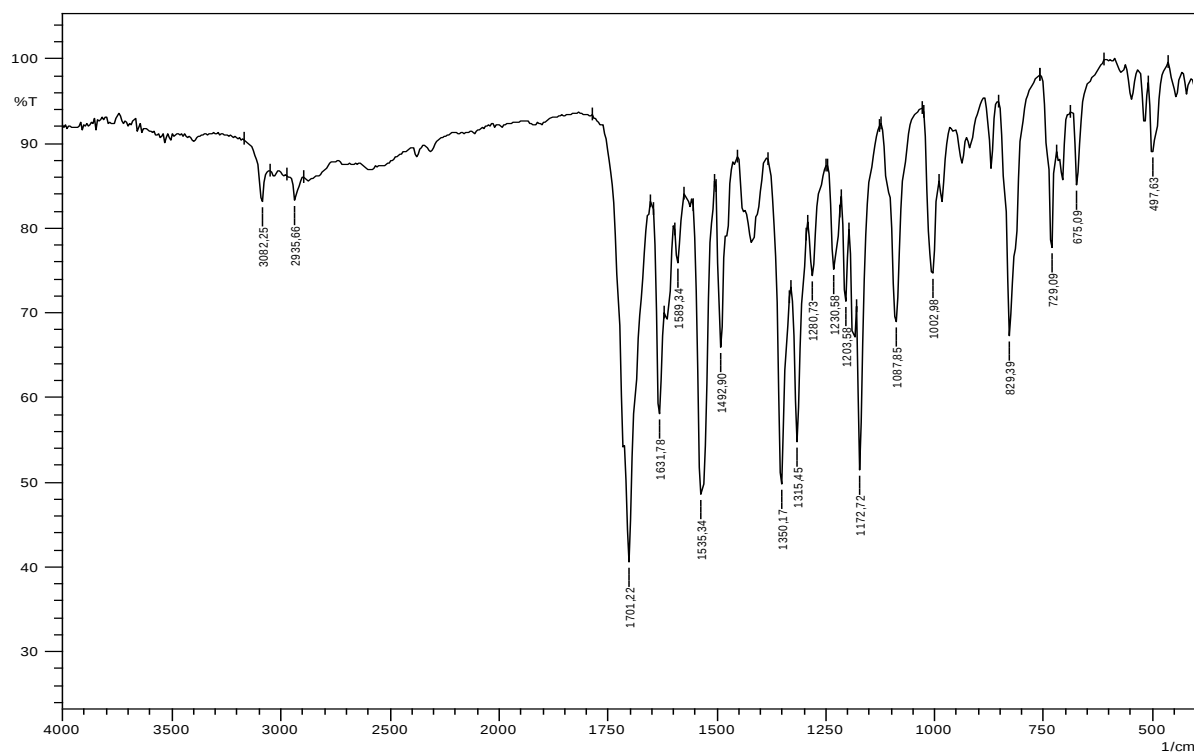


Figura 128 – Espectro de massas de alta resolução do composto (*E*)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil,3-(4-clorofenil)acrilato (**11g**).

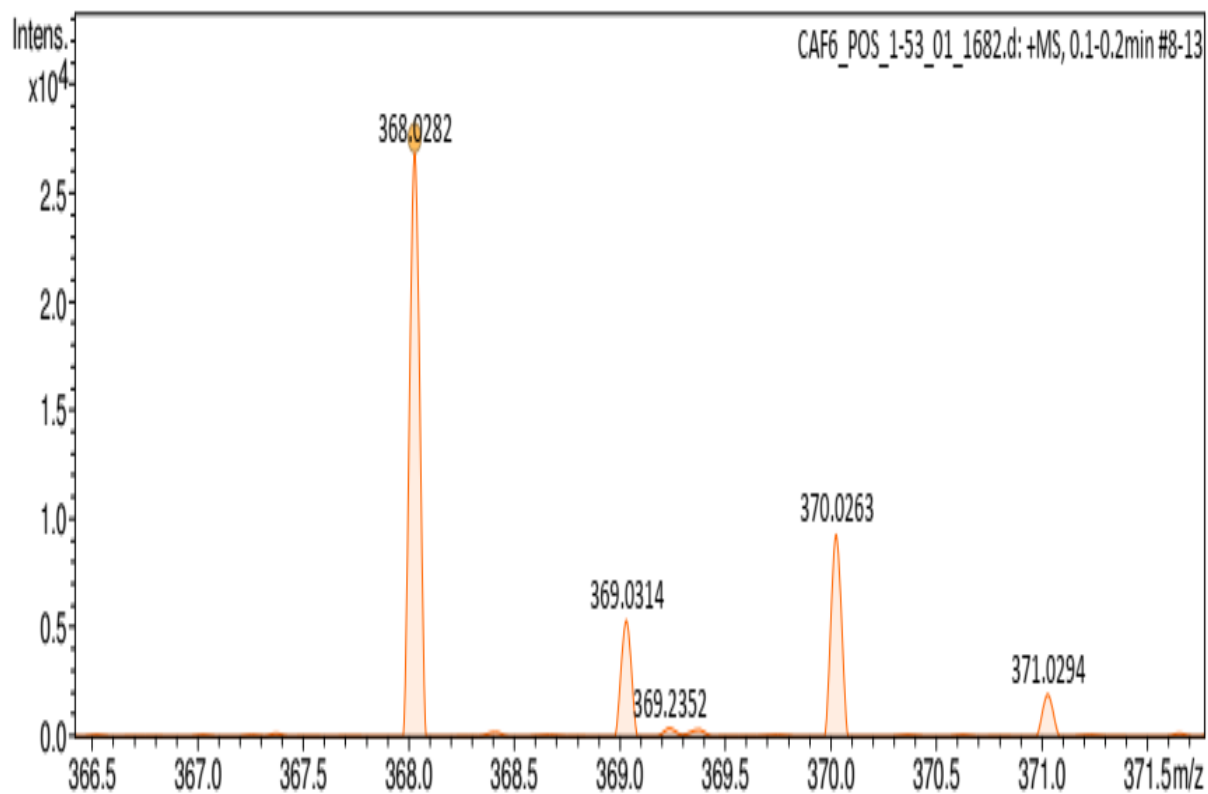


Figura 129 – Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) do composto 2-Cloro-*N*-fenilacetamida (**13a**).

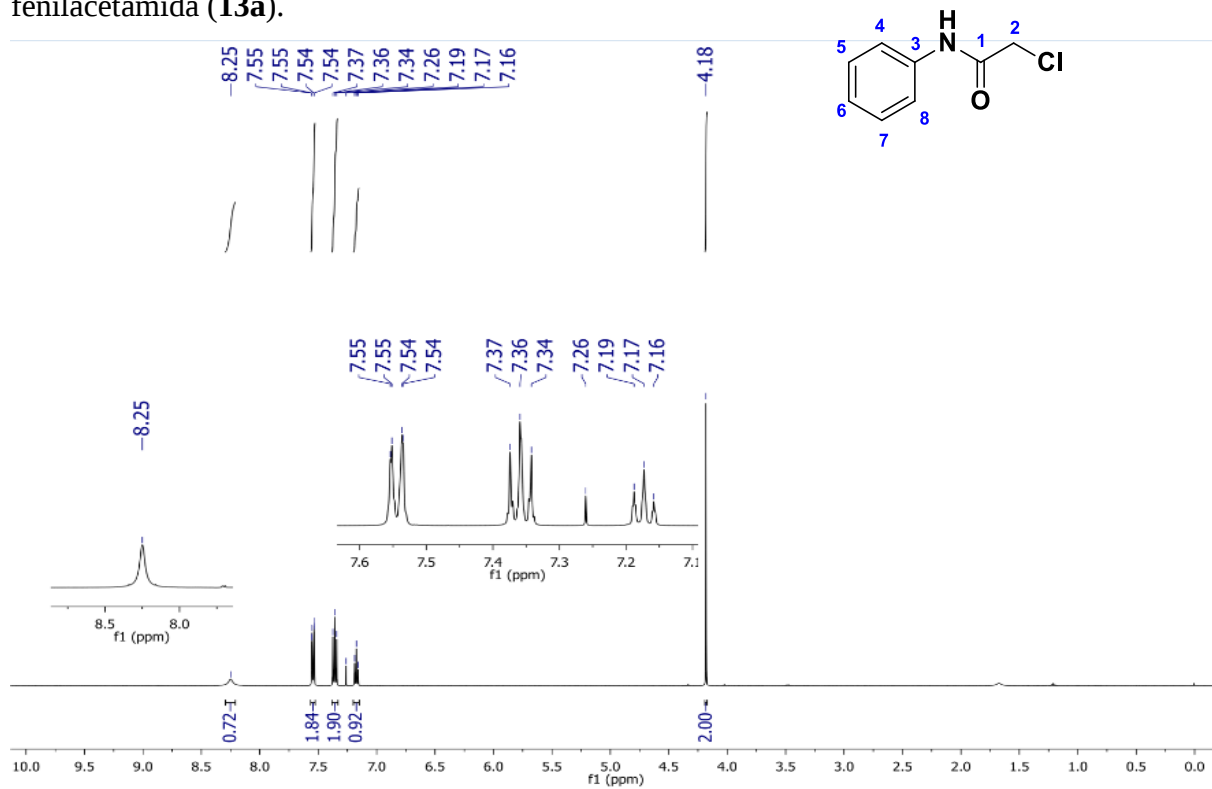


Figura 130 – Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 2-Cloro-*N*-fenilacetamida (**13a**).

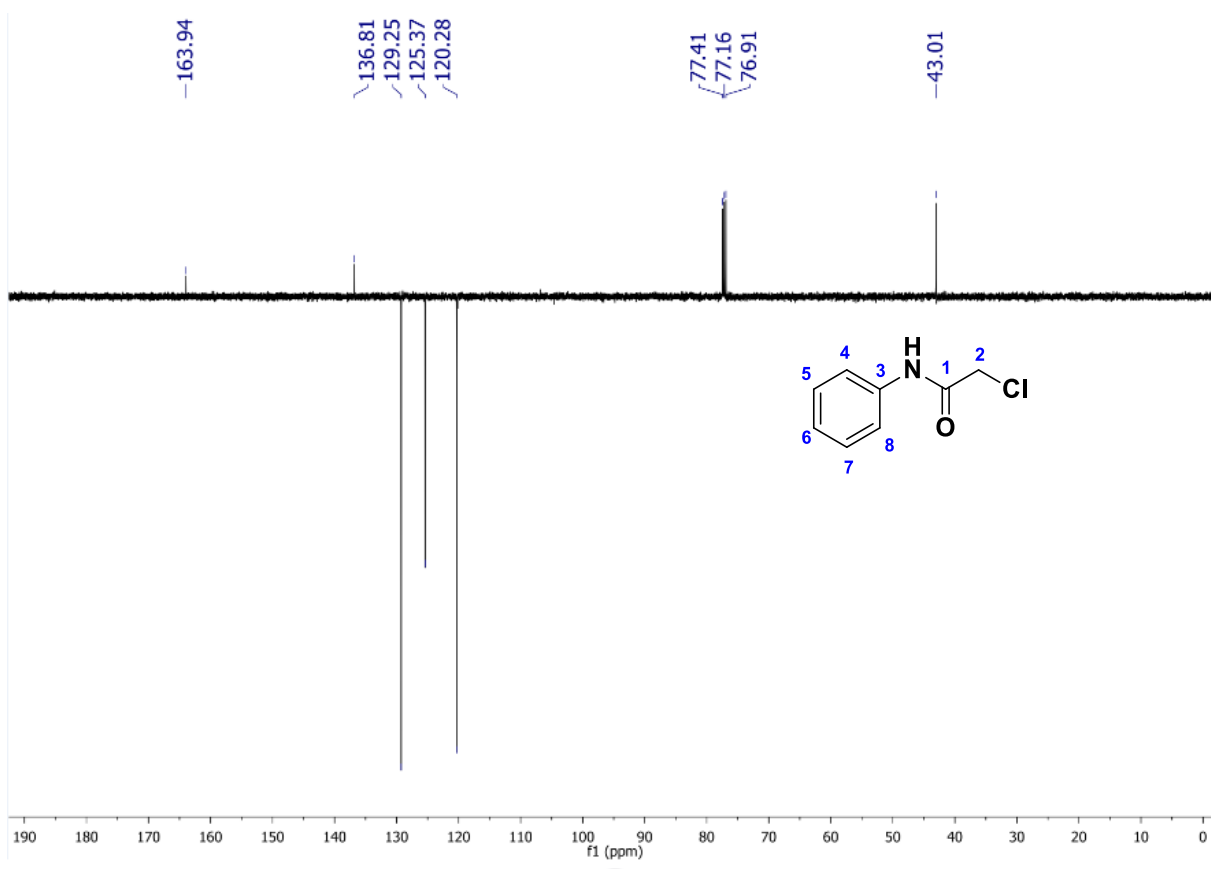


Figura 131 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2-Cloro-*N*-(2-metilfenil)acetamida (**13b**).

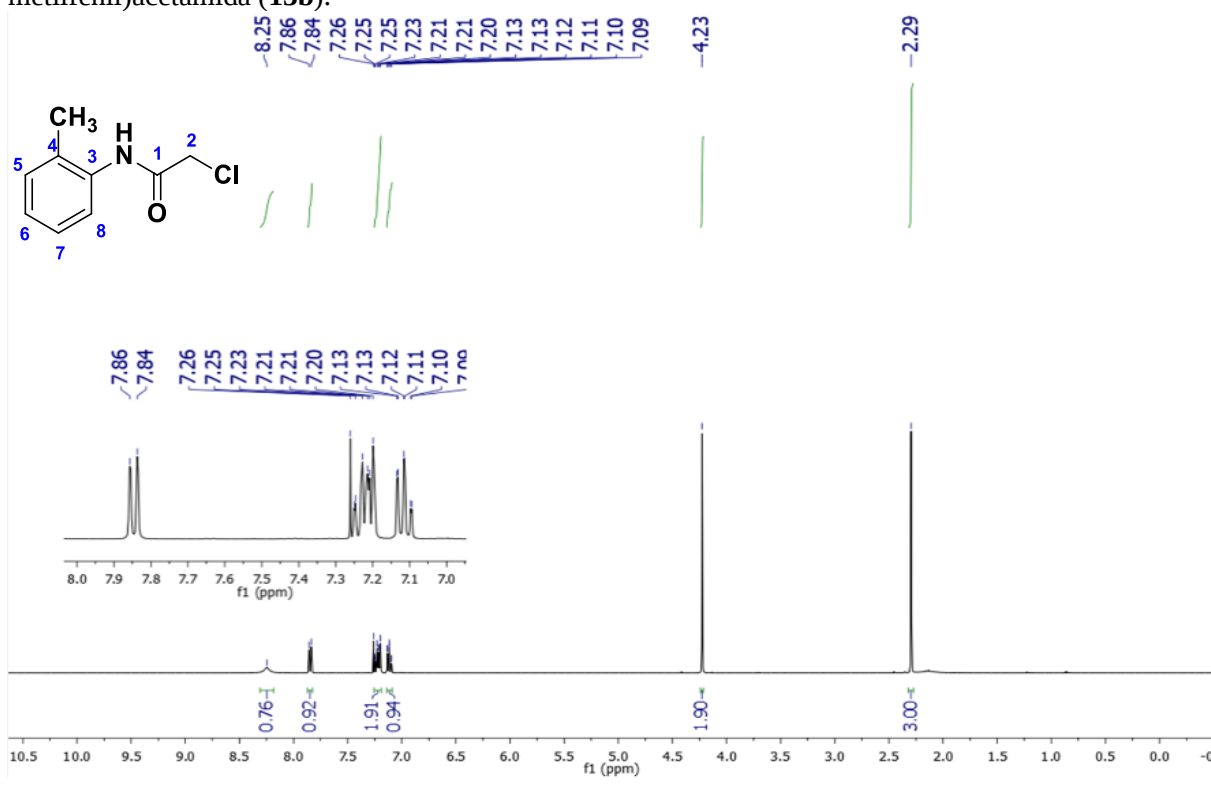


Figura 132 – Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 2-Cloro-*N*-(2-metilfenil)acetamida (**13b**).

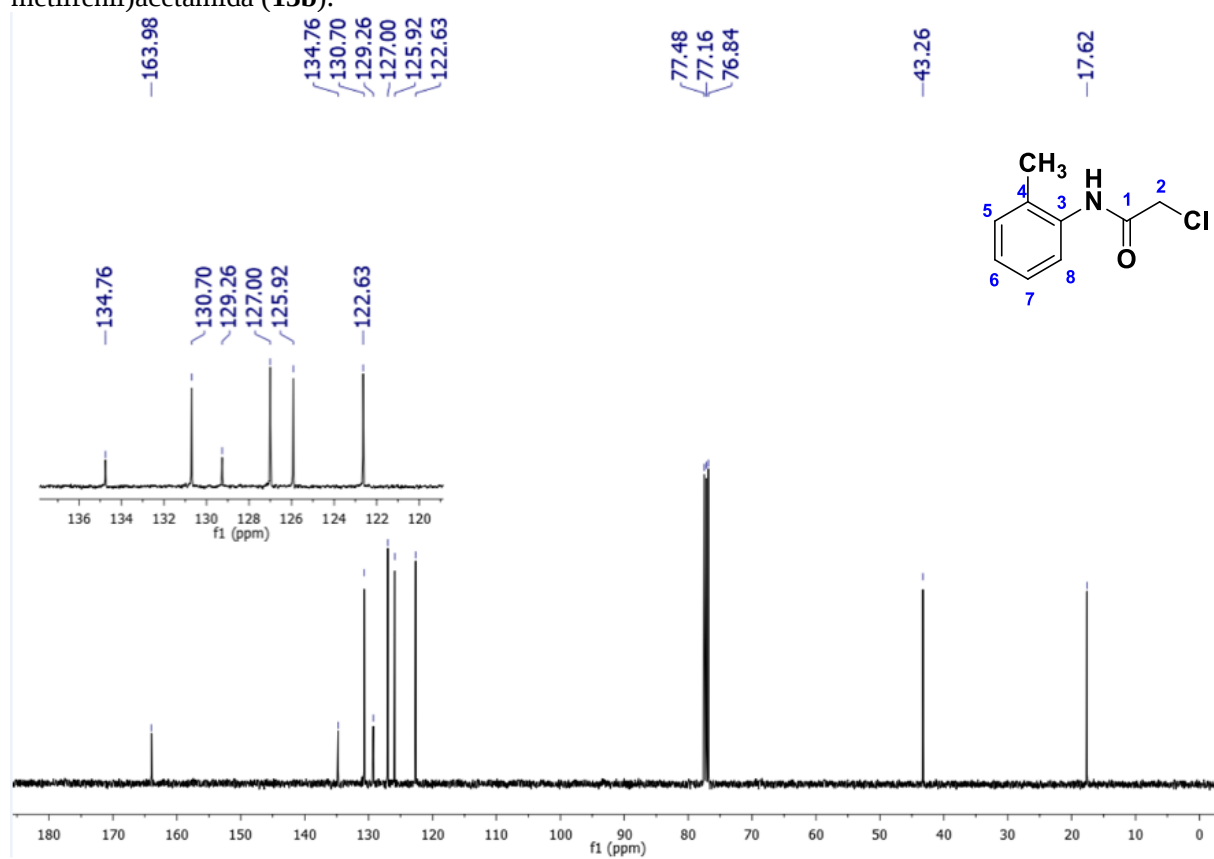


Figura 133 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 2-Cloro-*N*-(4-metilfenil)acetamida (**13c**).

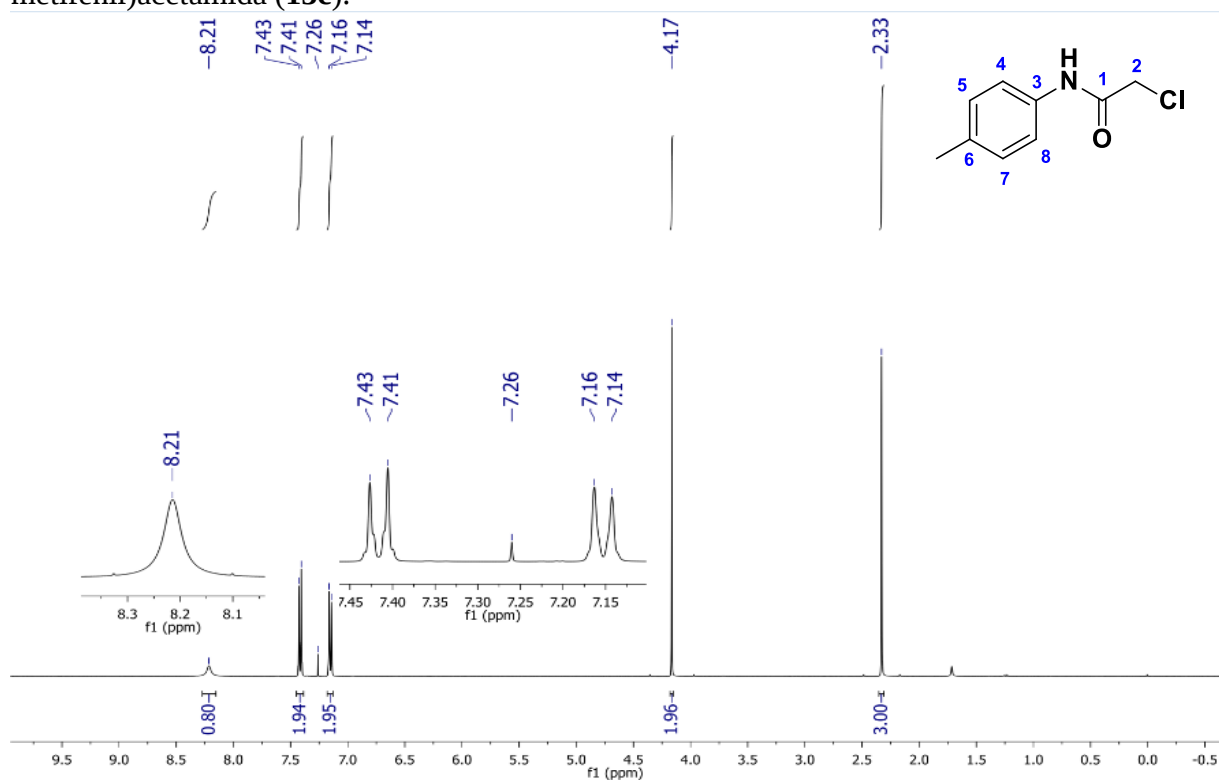


Figura 134 – Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 2-Cloro-*N*-(4-metifenil)acetamida (**13c**).

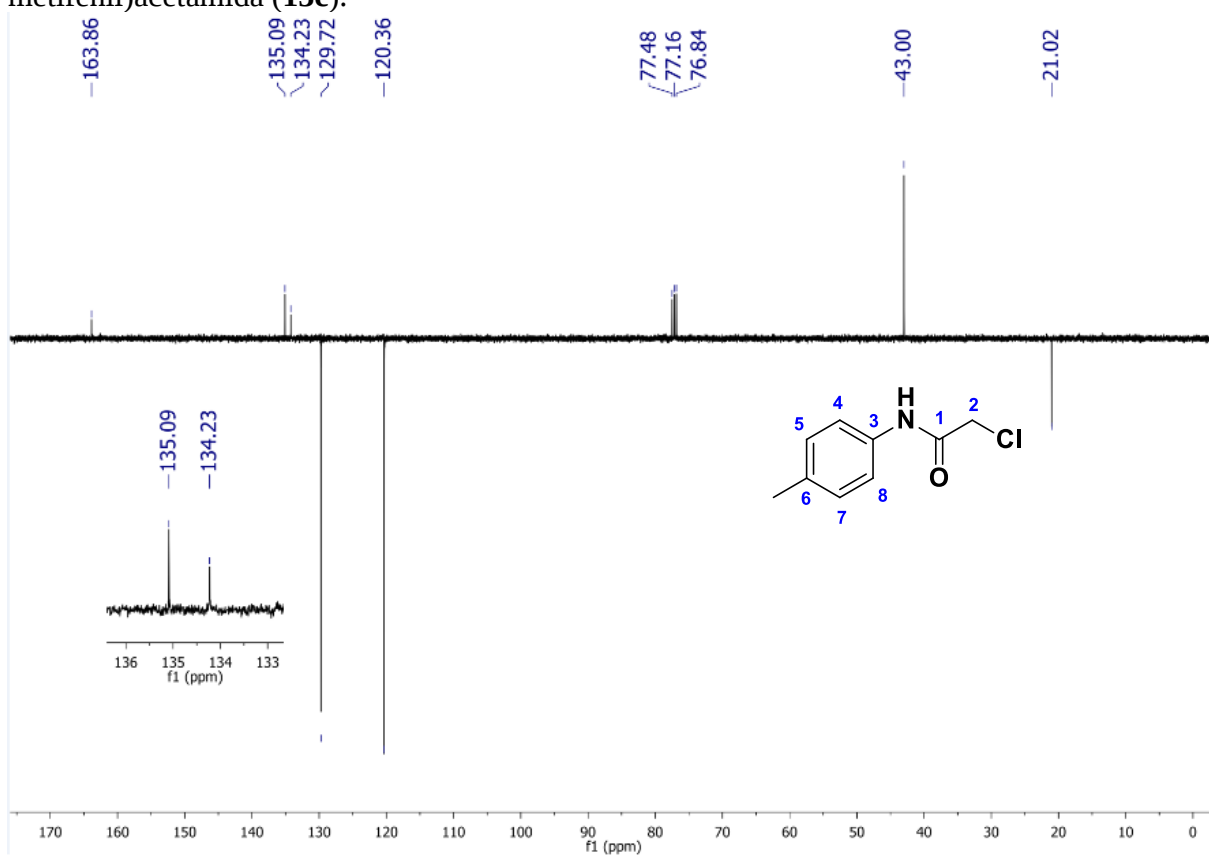


Figura 135 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 2-Cloro-*N*-(4-etilfenil)acetamida (**13d**).

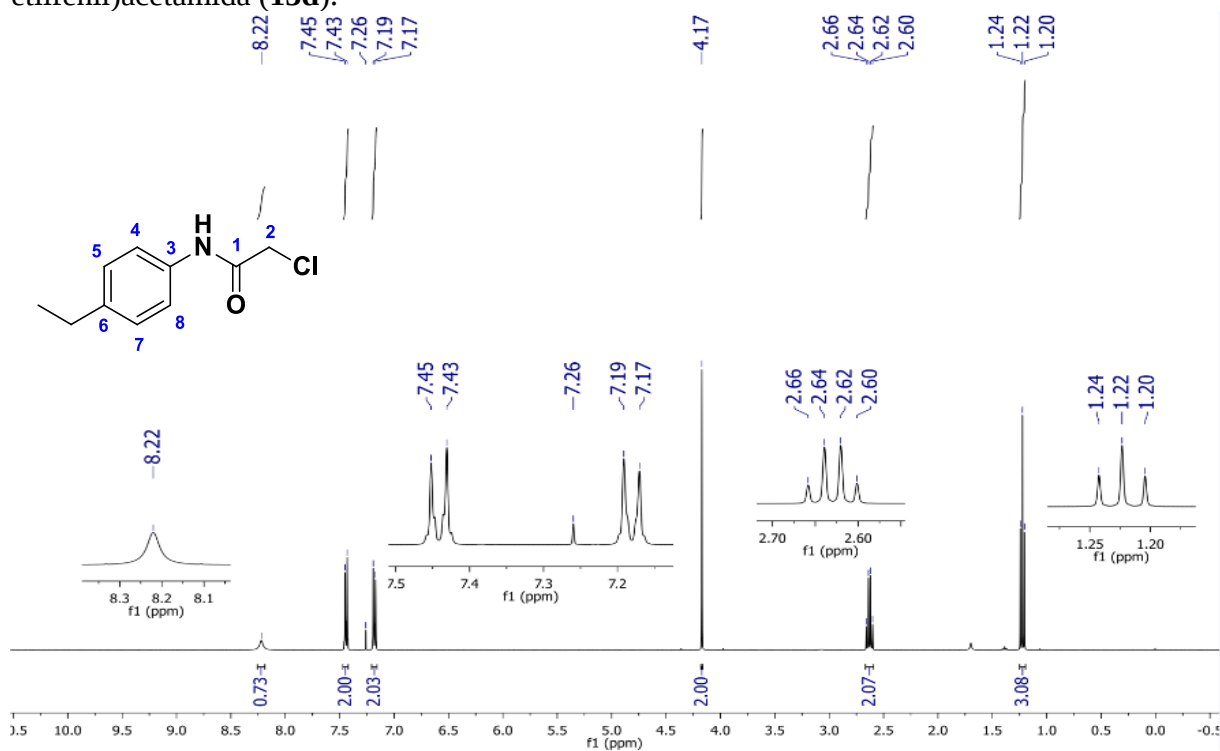


Figura 136 – Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 2-Cloro-*N*-(4-etilfenil)acetamida (**13d**).

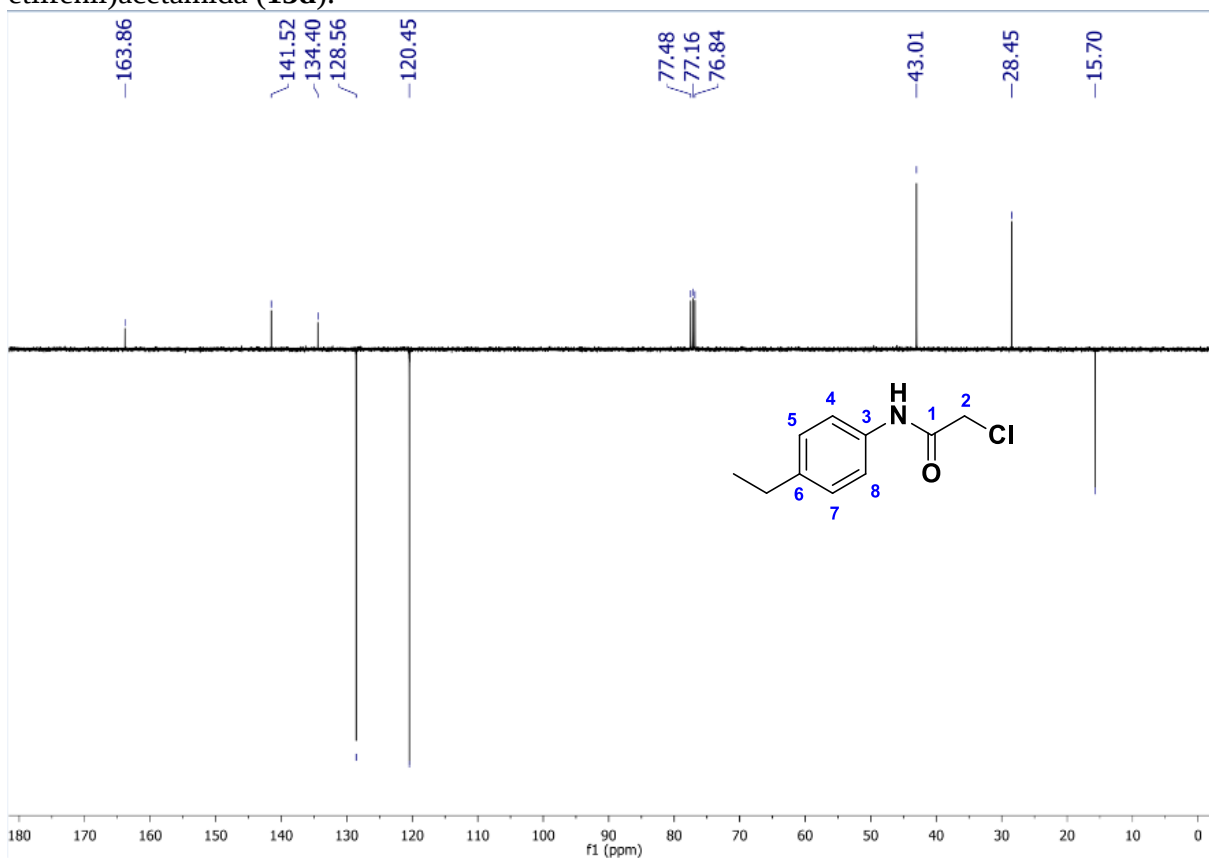


Figura 137 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 2-Cloro-*N*-(4-isopropilfenil)acetamida (**13e**).

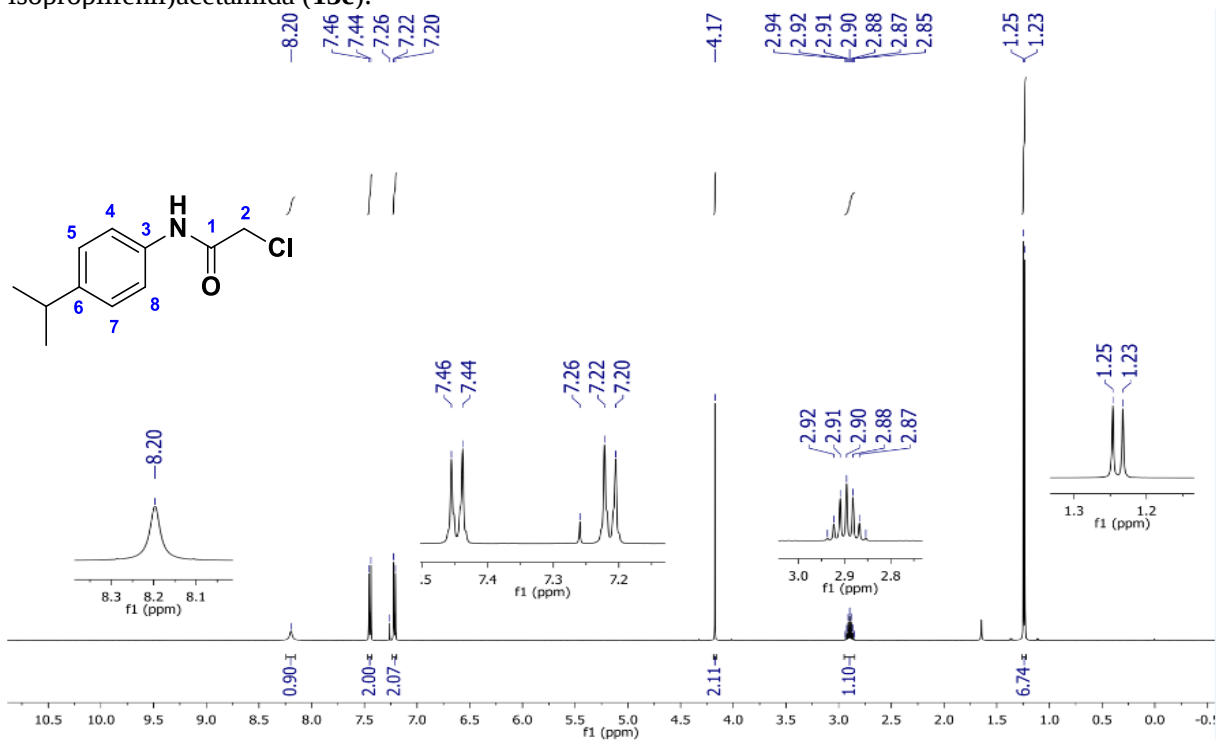


Figura 138 – Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto 2-Cloro-*N*-(4-isopropilfenil)acetamida (**13e**).

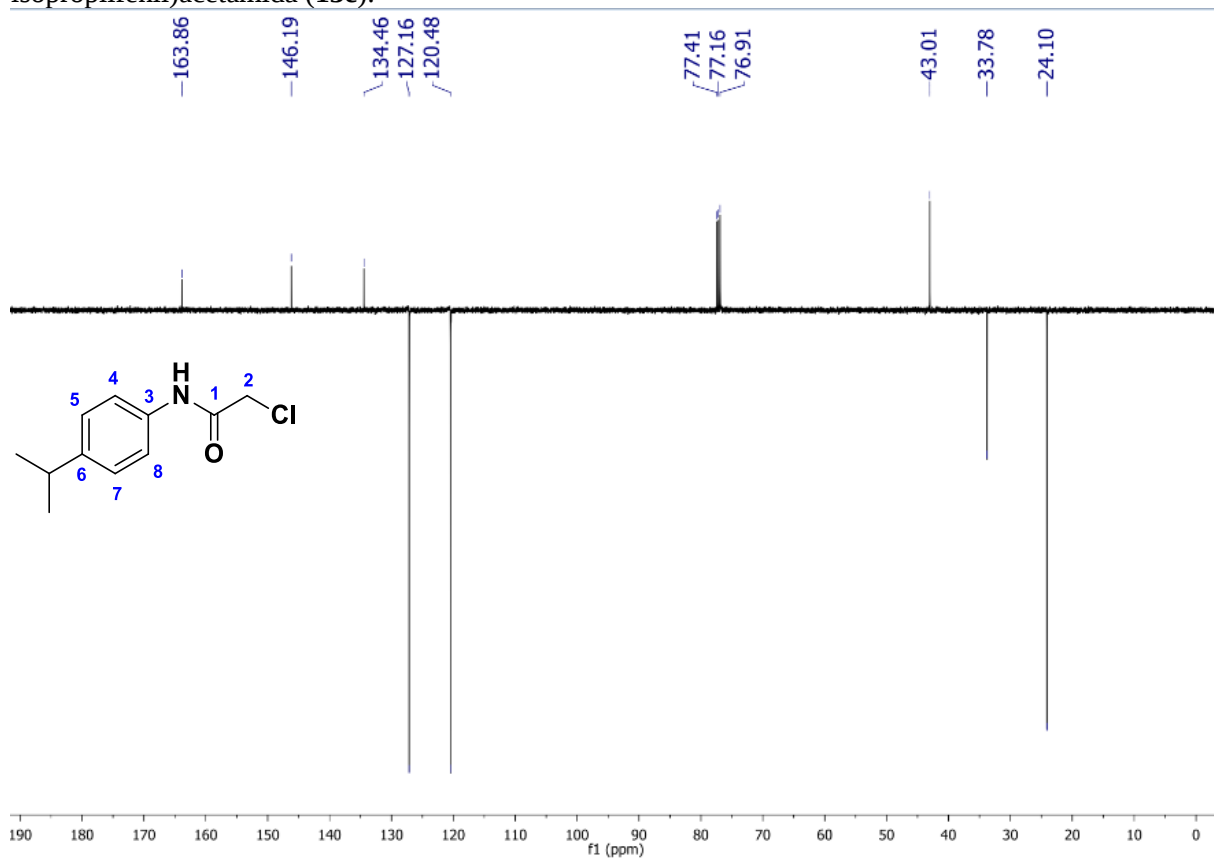


Figura 139 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2-Cloro-*N*-(4-butilfenil)acetamida (**13f**).

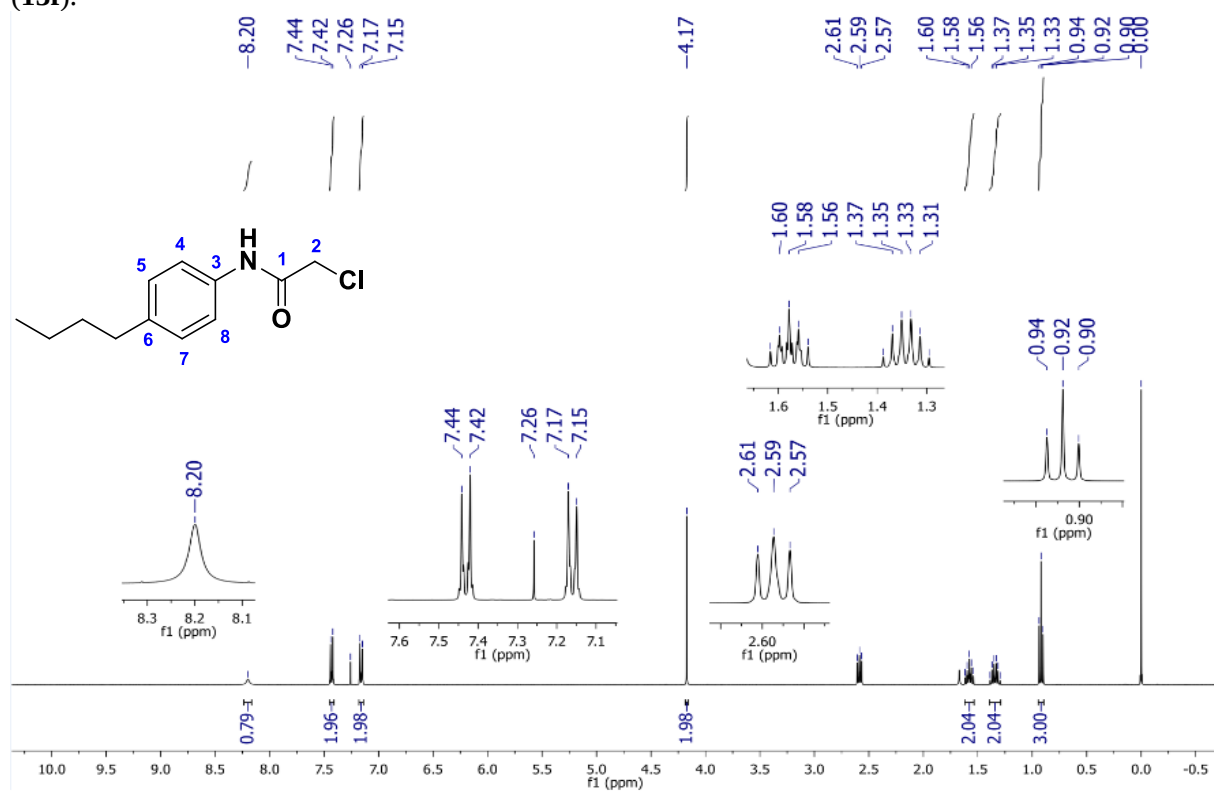


Figura 140 – Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 2-Cloro-*N*-(4-butilfenil)acetamida (**13f**).

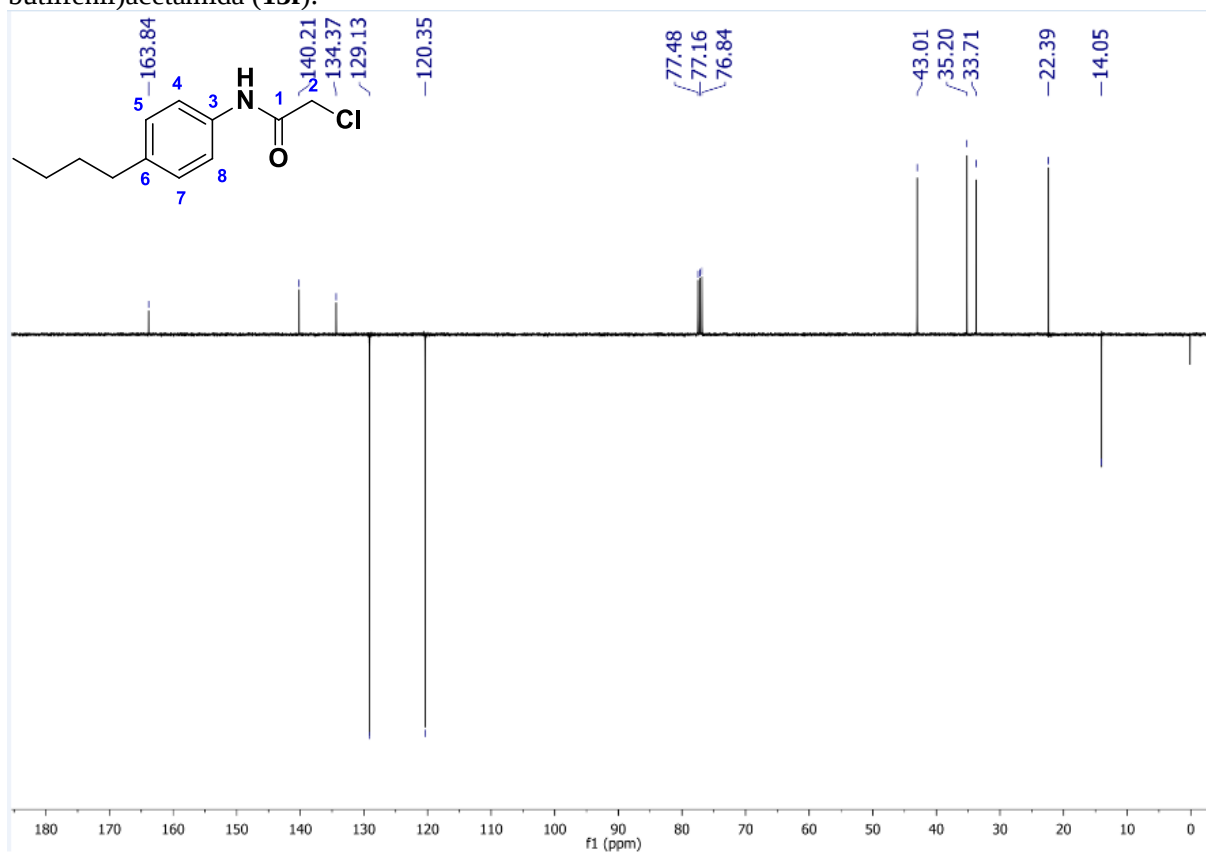


Figura 141 – Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 2-Cloro-*N*-(4-metóxfenil)acetamida (**13g**).

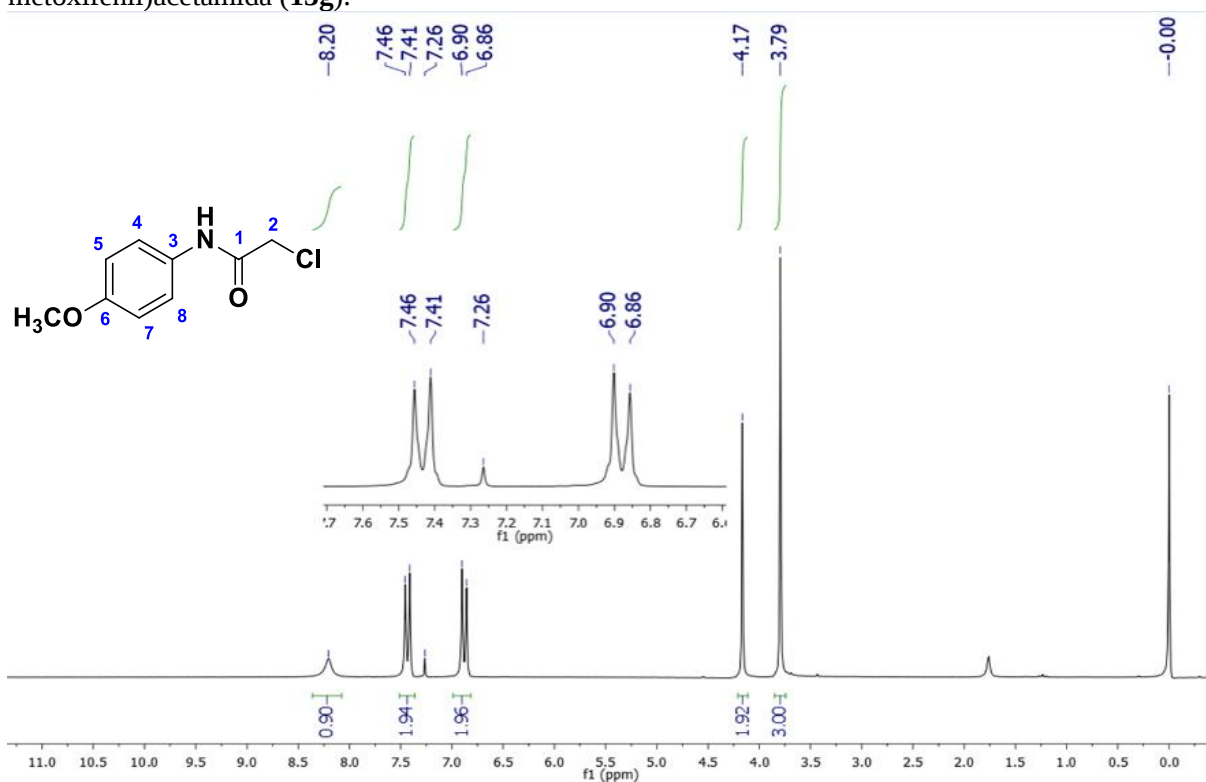


Figura 142 – Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 2-Cloro-*N*-(4-metóxfenil)acetamida (**13g**).

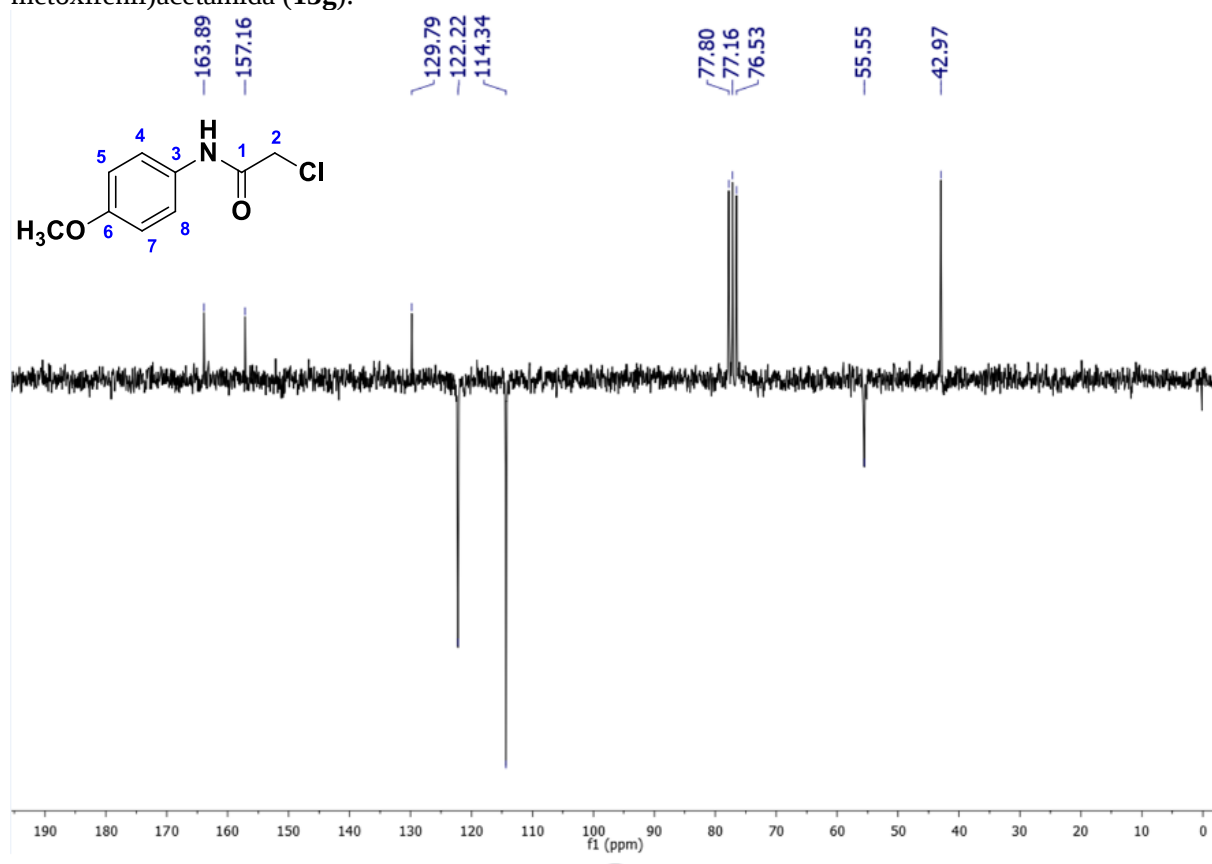


Figura 143 – Espectro de RMN ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 2-Cloro-*N*-(4-clorofenil)acetamida (**13h**).

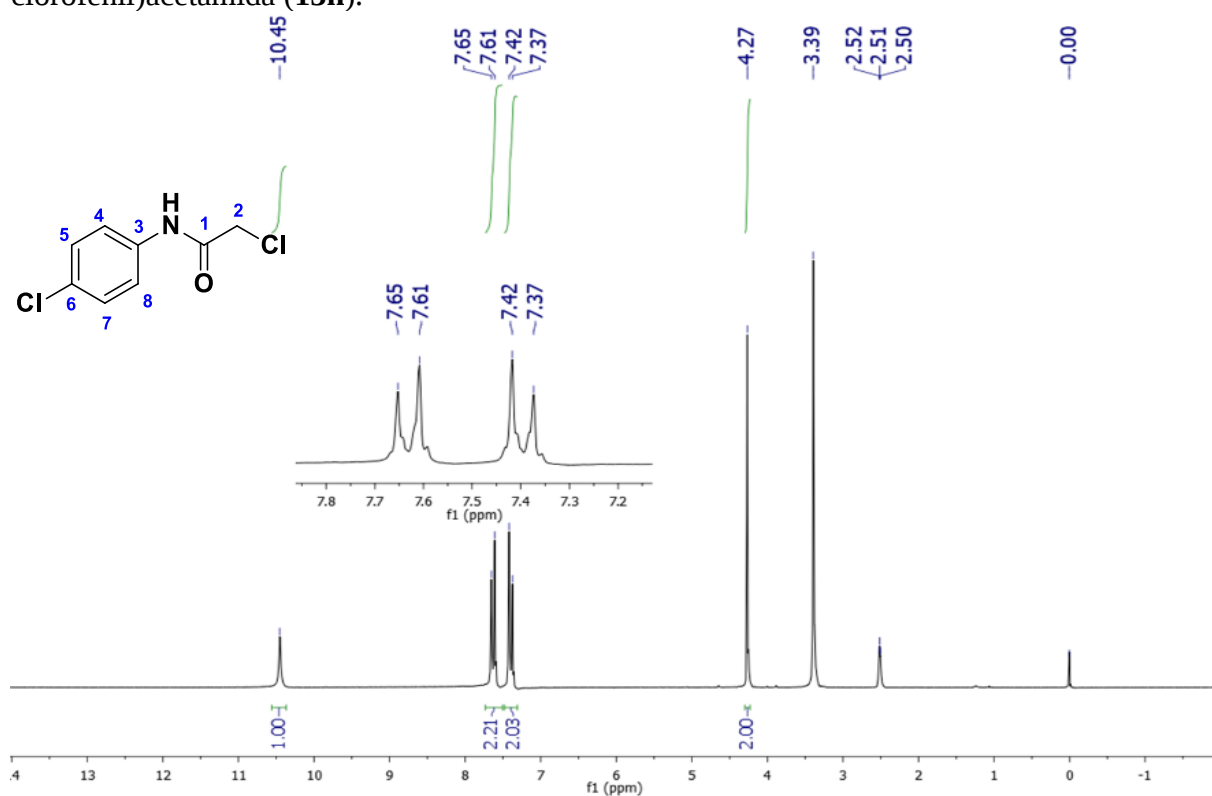


Figura 144 – Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 2-Cloro-*N*-(4-clorofenil)acetamida (**13h**).

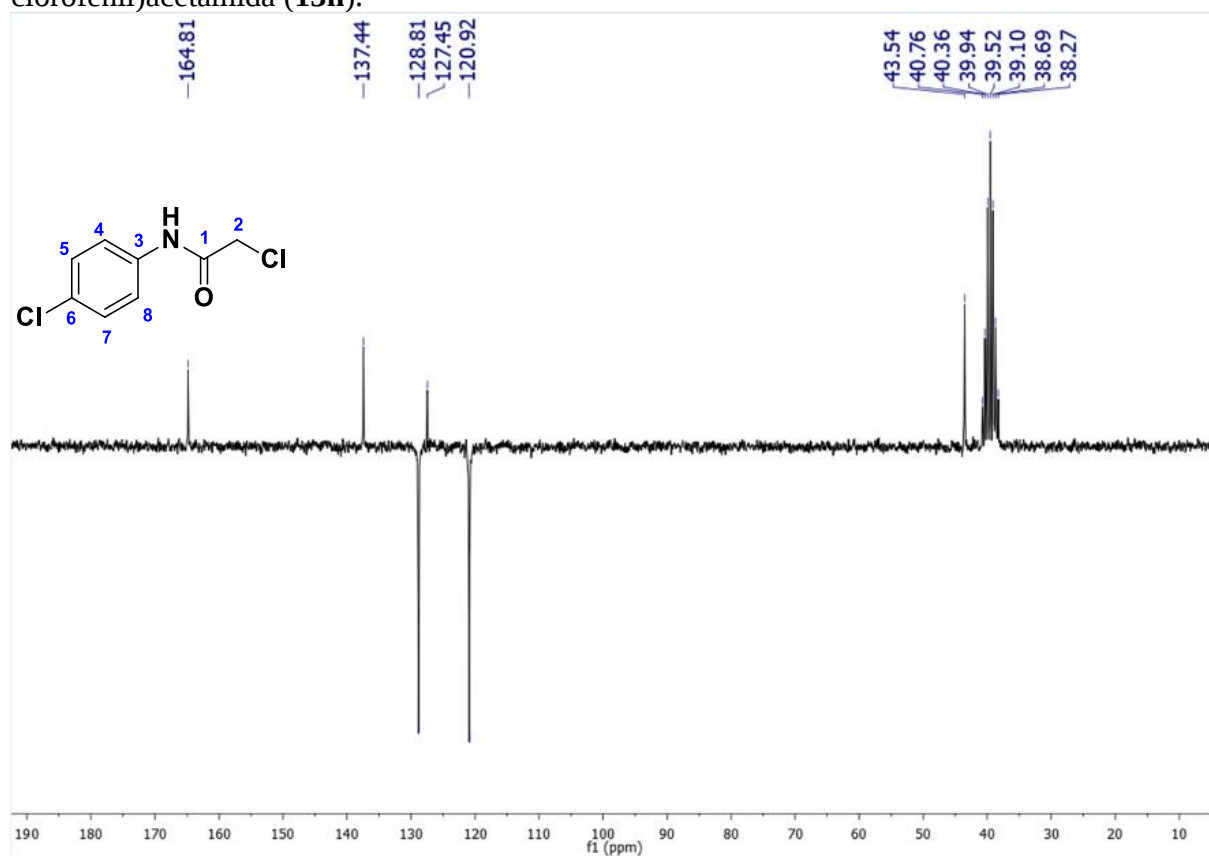


Figura 145 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 2-Cloro-*N*-(4-bromofenil)acetamida (**13i**).

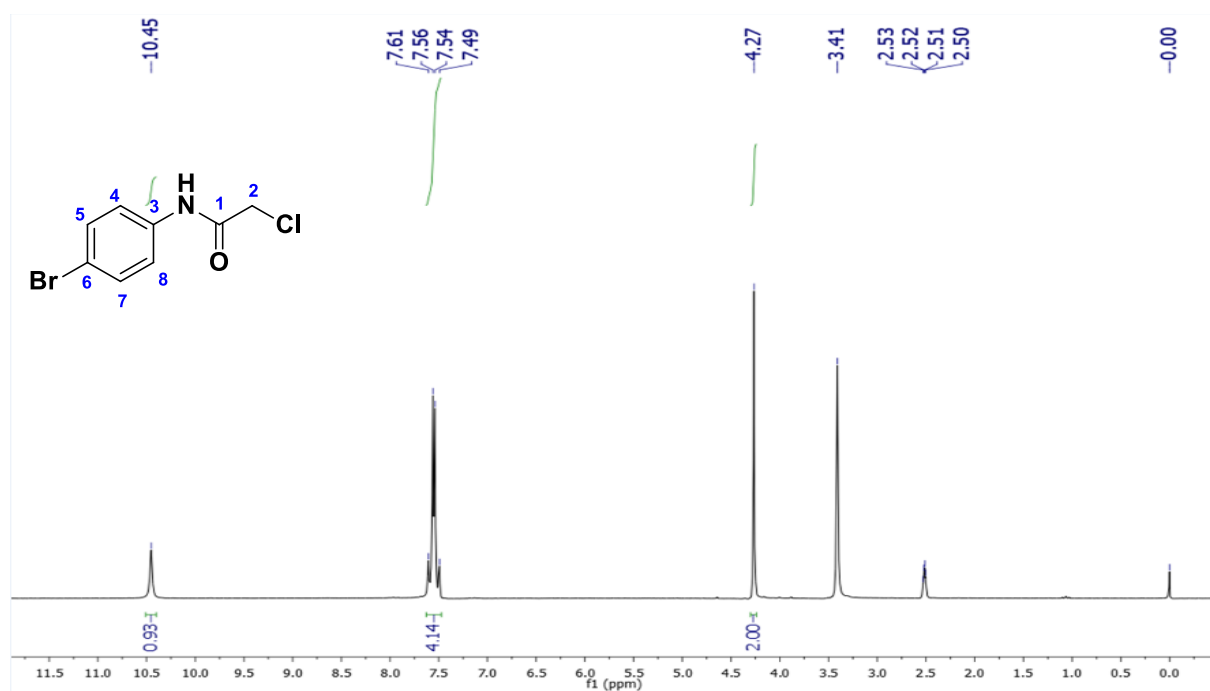


Figura 146 – Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 2-Cloro-*N*-(4-bromofenil)acetamida (**13i**).

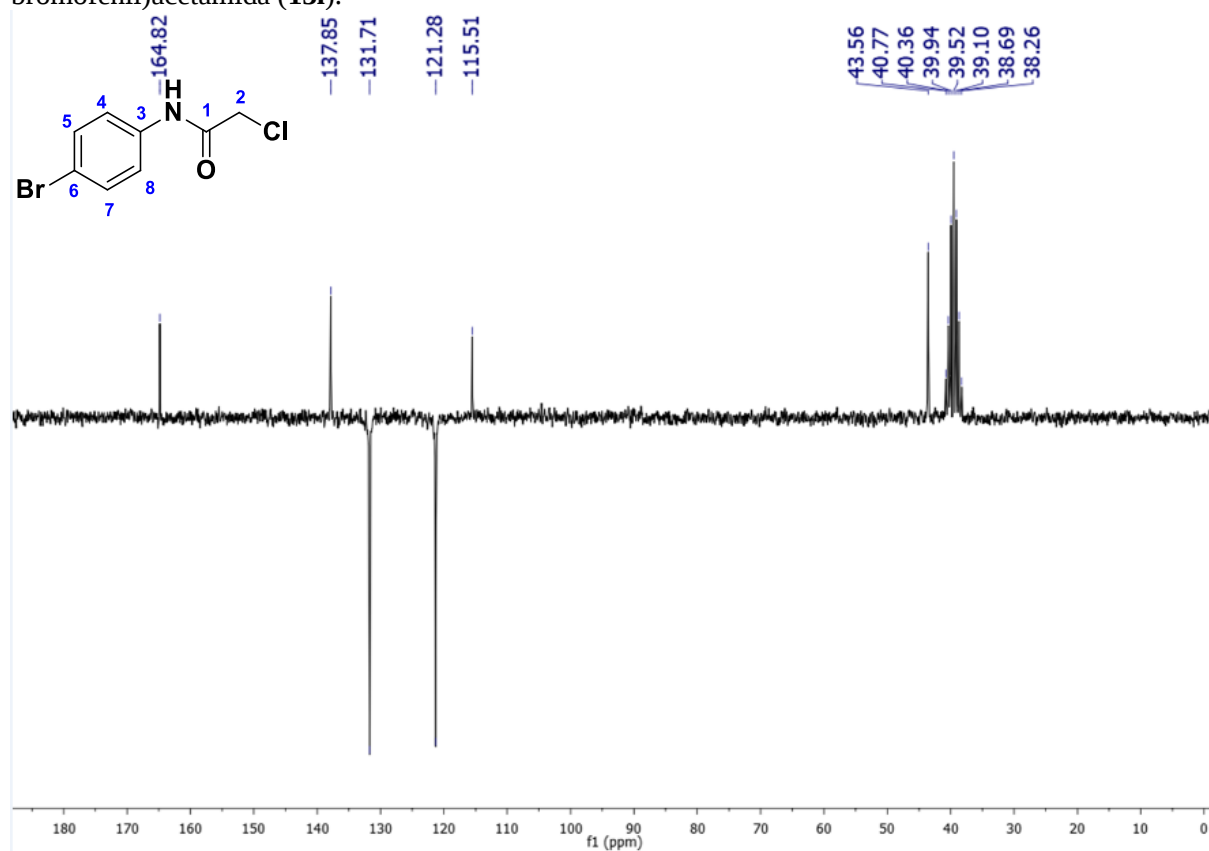


Figura 147 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 2-Cloro-*N*-(4-nitrofenil)acetamida (**13j**).

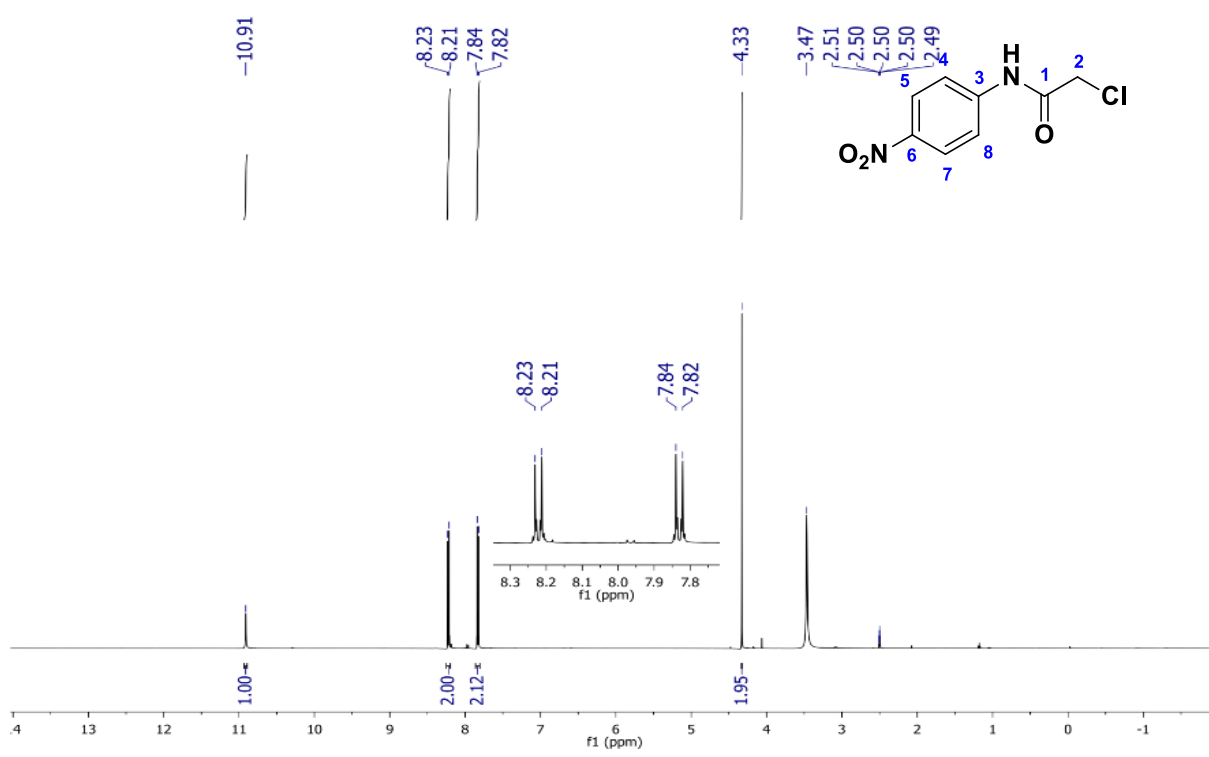


Figura 148 – Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 2-Cloro-*N*-(4-nitrofenil)acetamida (**13j**).

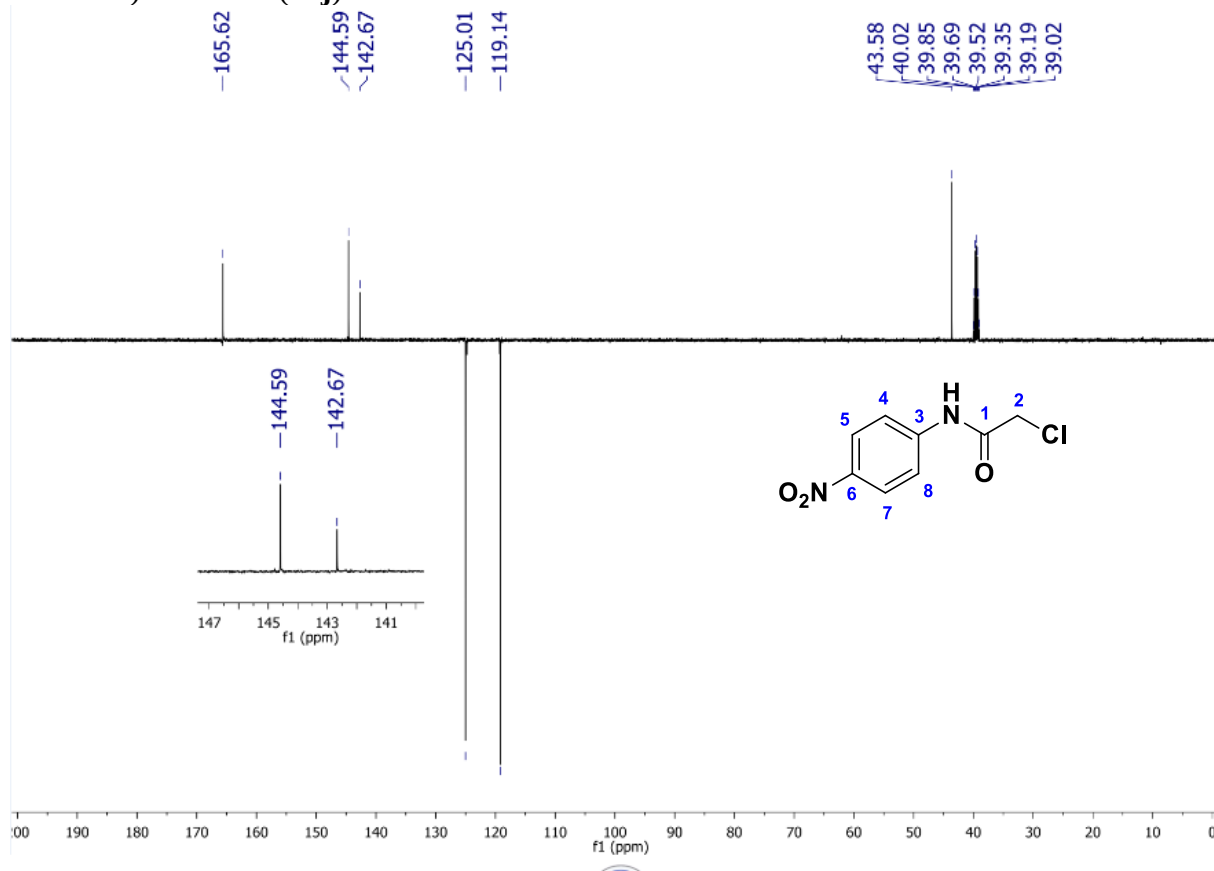


Figura 149 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 2-Cloro-*N*-(4-flúor-3-nitrofenil)acetamida (**13k**).

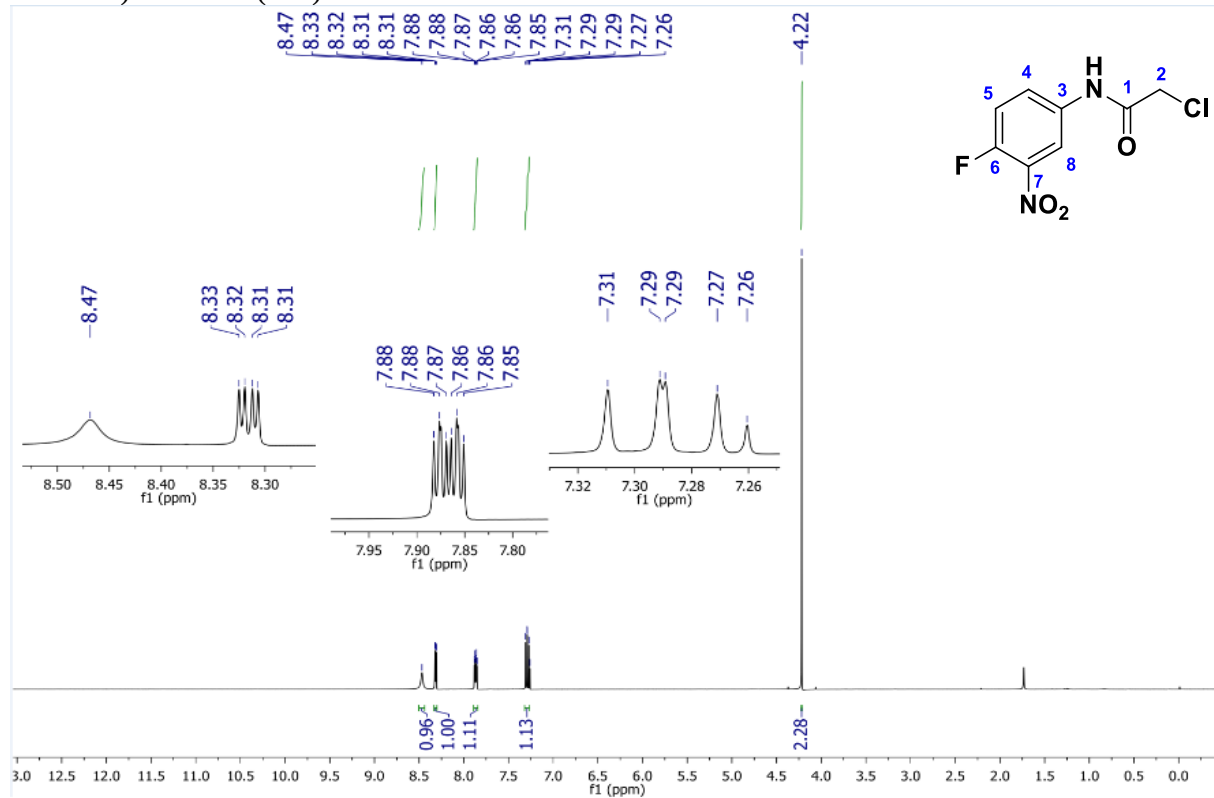


Figura 150 – Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto 2-Cloro-*N*-(4-flúor-3-nitrofenil)acetamida (**13k**).

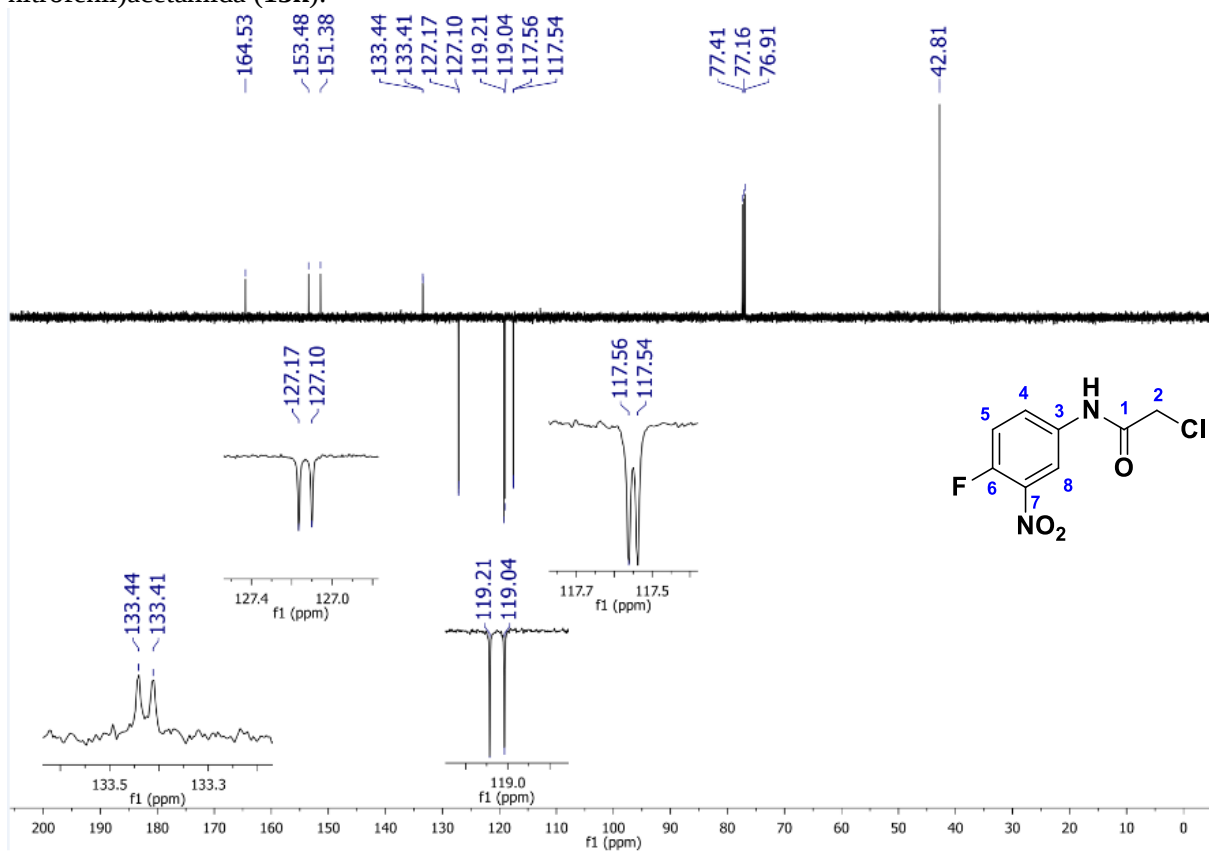


Figura 151 – Espectro de RMN ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 2-Cloro-*N*-(4-cloro-3-nitrofenil)acetamida (**13l**).

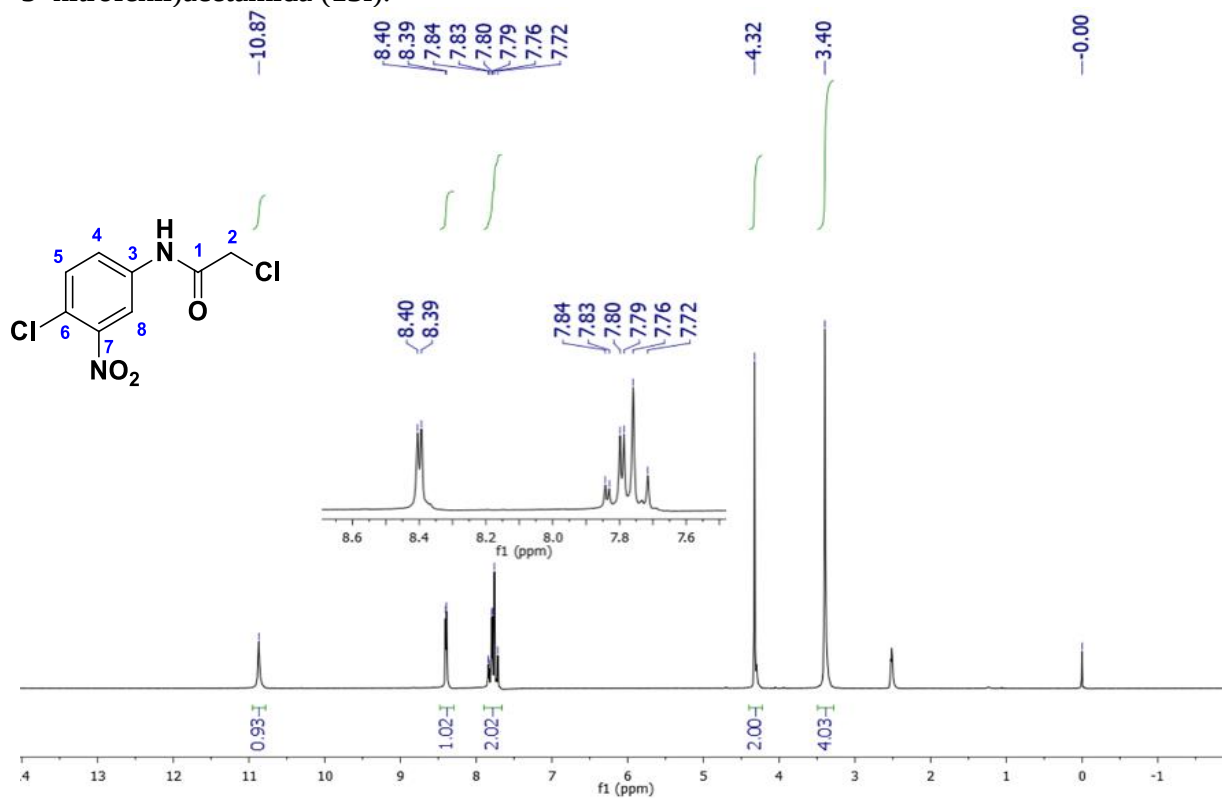


Figura 152 – Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 2-Cloro-*N*-(4-cloro-3-nitrofenil)acetamida (**13l**).

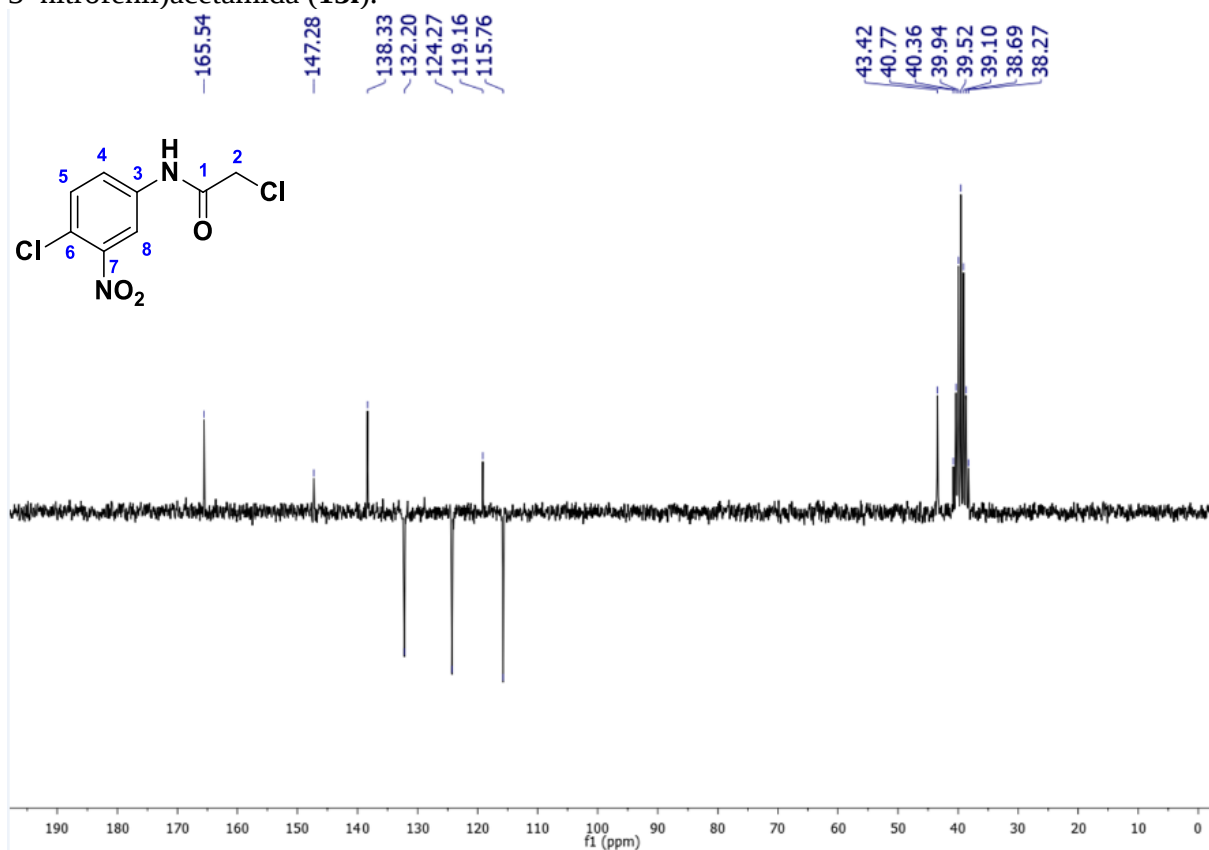


Figura 153 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-fenilamino-2-oxoetil (**14a**).

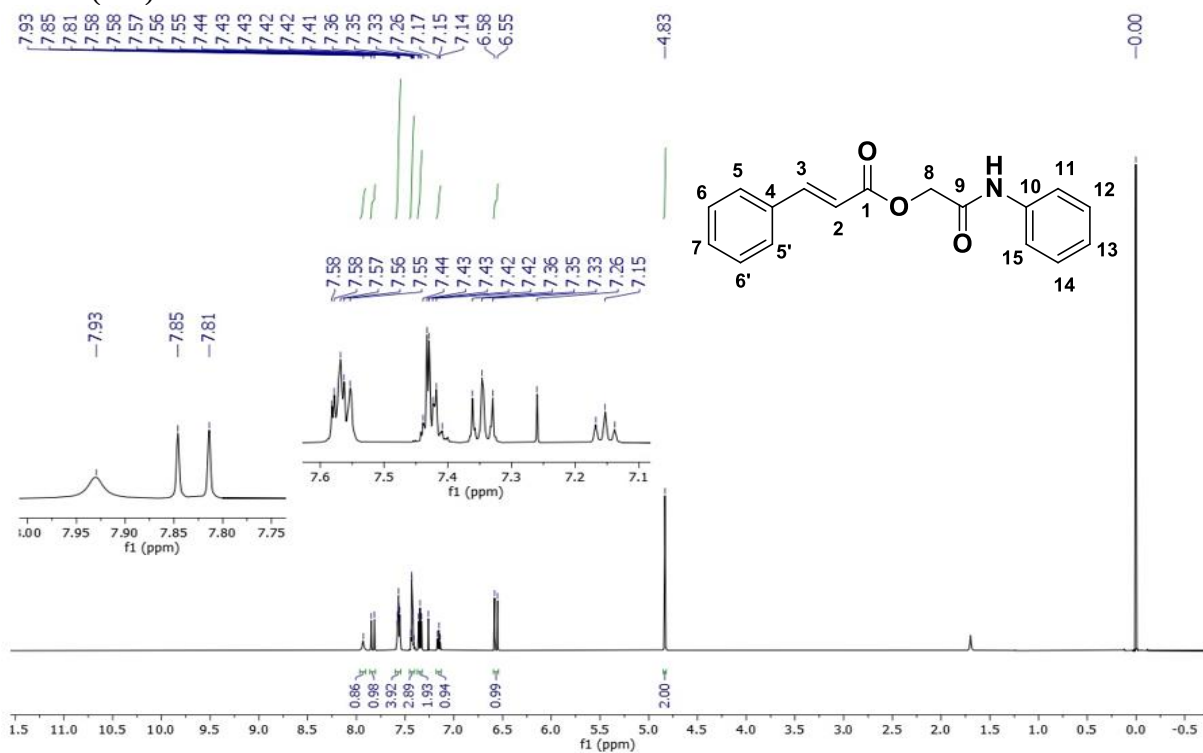


Figura 154 – Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-fenilamino-2-oxoetil (**14a**).

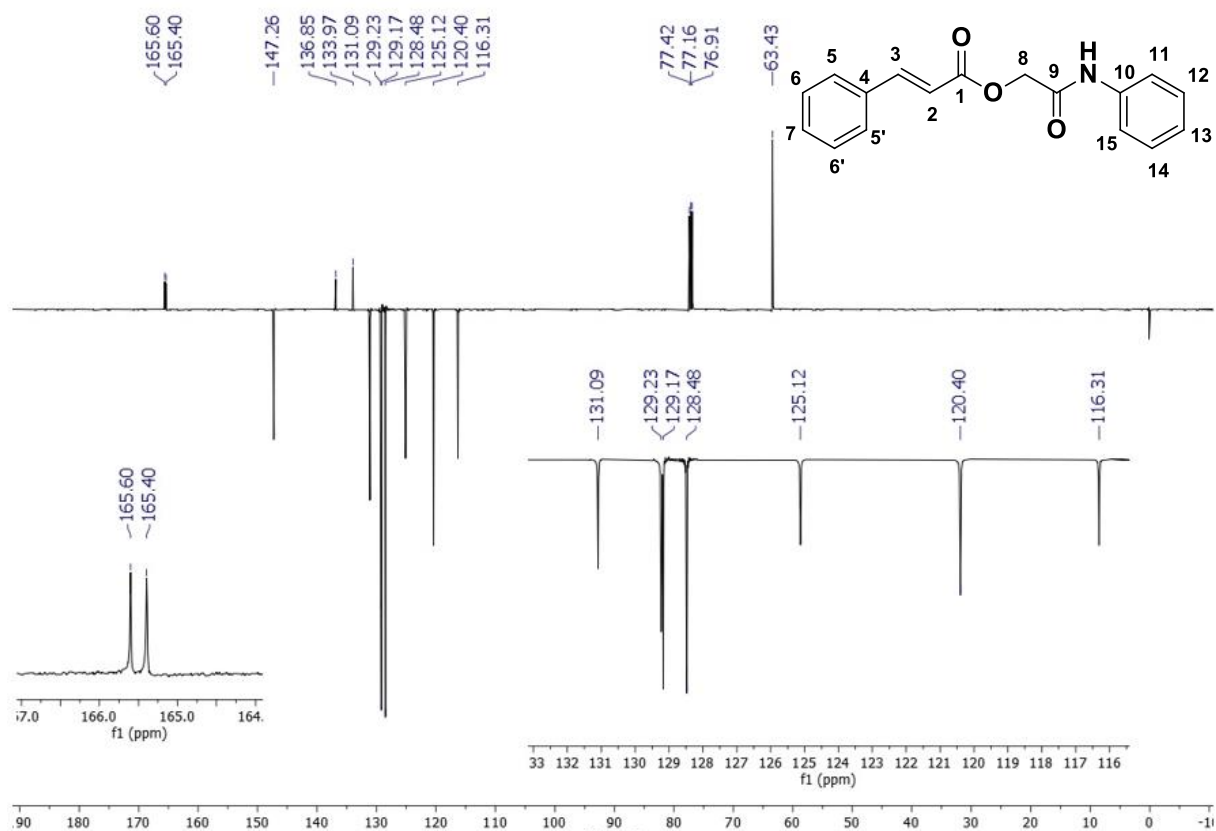


Figura 155 – Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato de 2-fenilamino-2-oxoetil (**14a**).

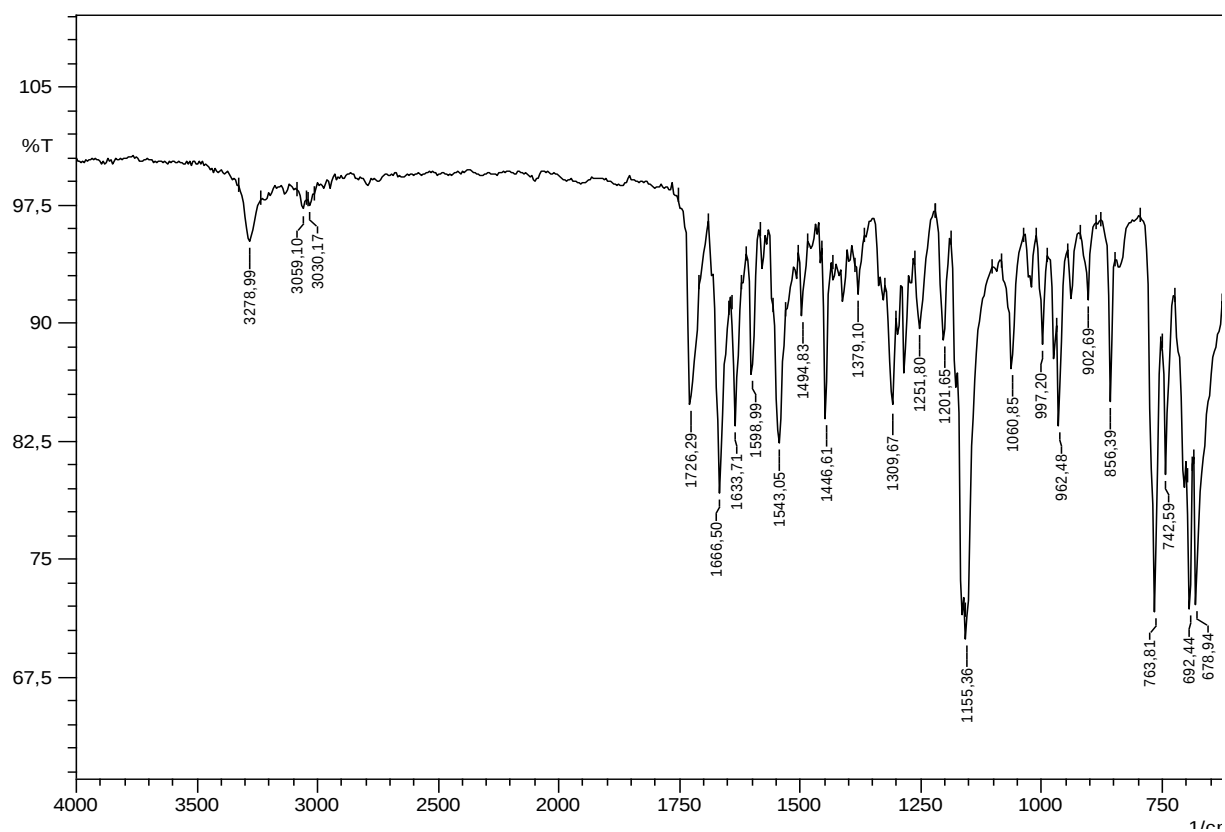


Figura 156 – Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato de 2-fenilamino-2-oxoetil (**14a**).

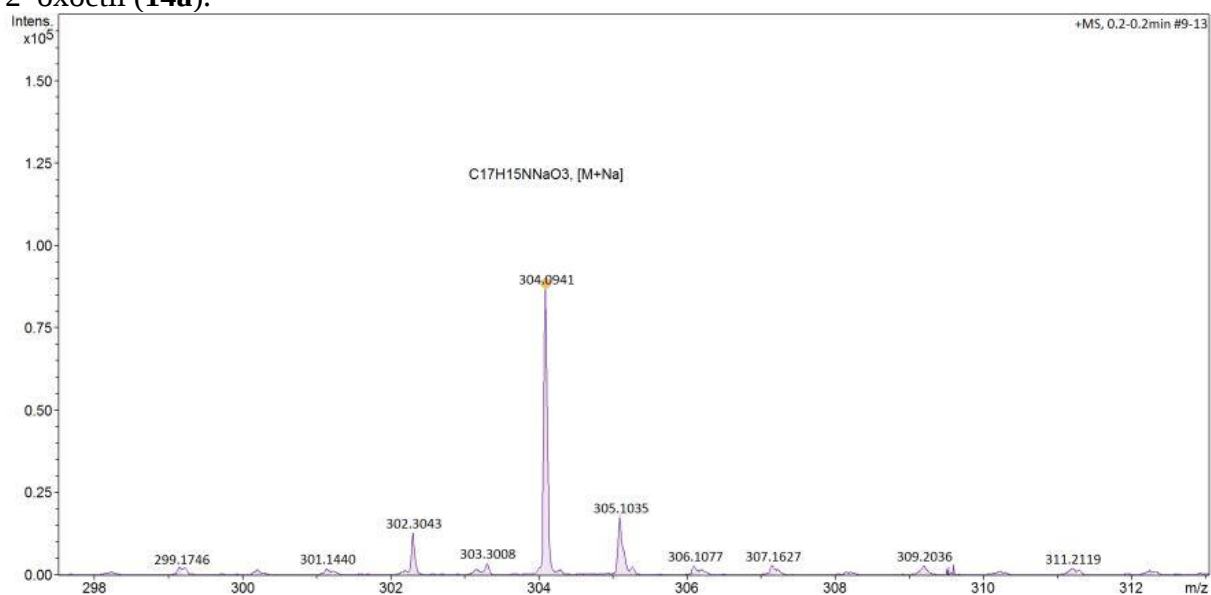


Figura 157 – Espectro de RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto Cinamato de 2-(*o*-Toluidino)-2-oxoetil (**14b**).

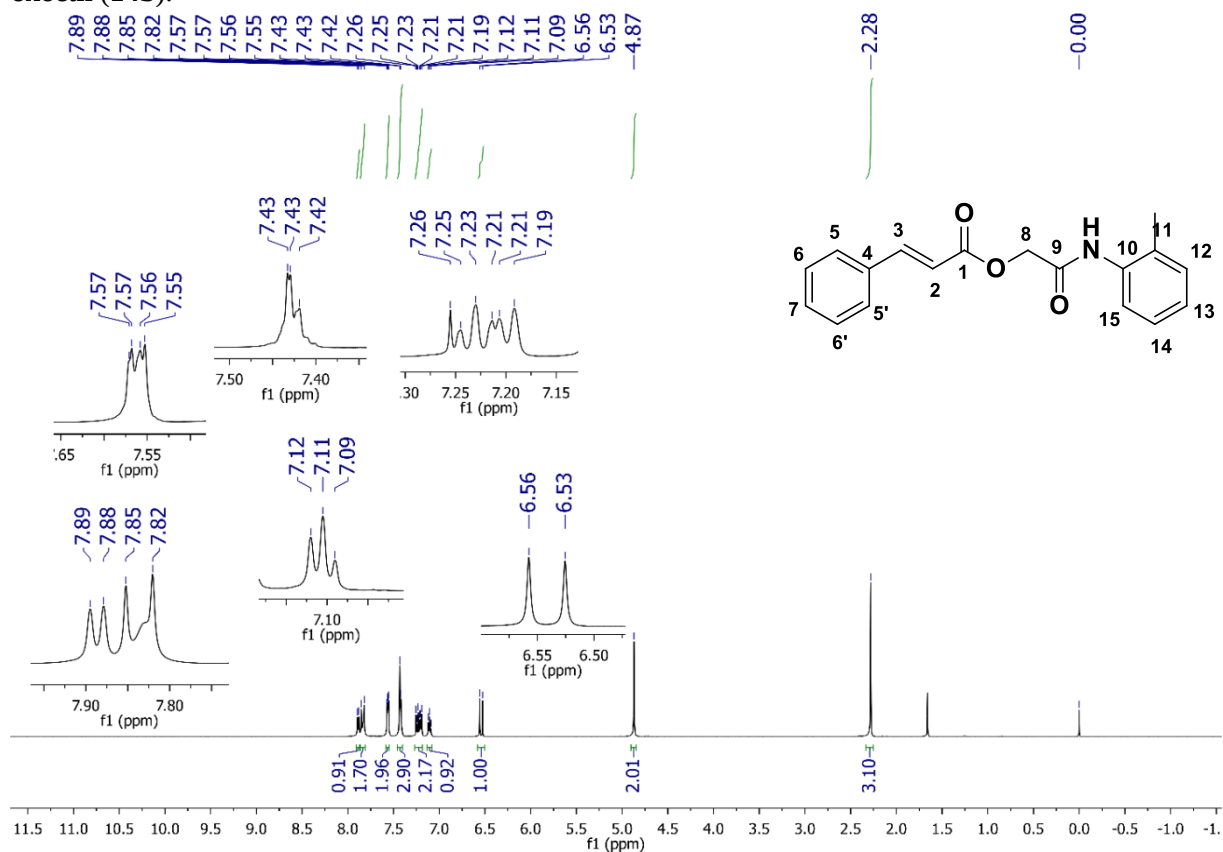


Figura 158 – Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-(*o*-Toluidino)-2-oxoetil (14b).

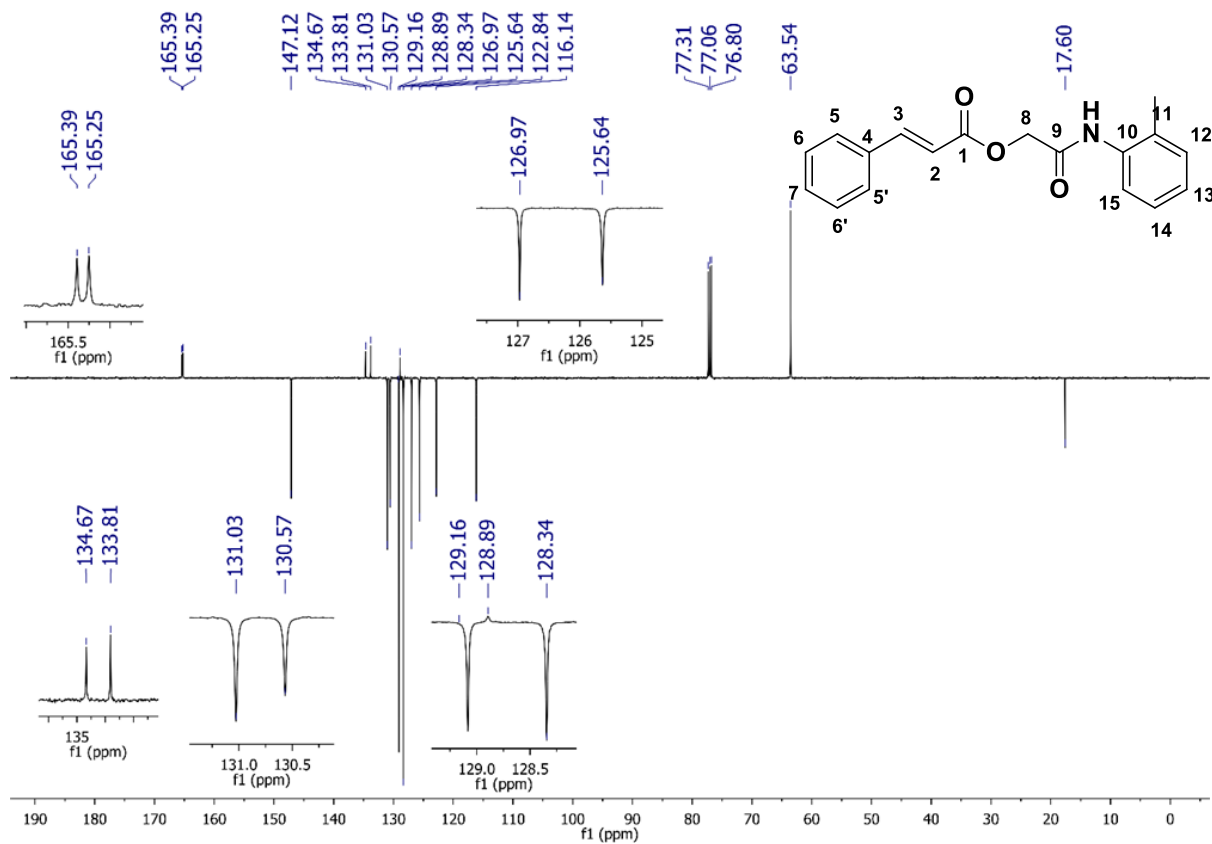


Figura 159 – Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato de 2-(*o*-Toluidino)-2-oxoetil (14b).

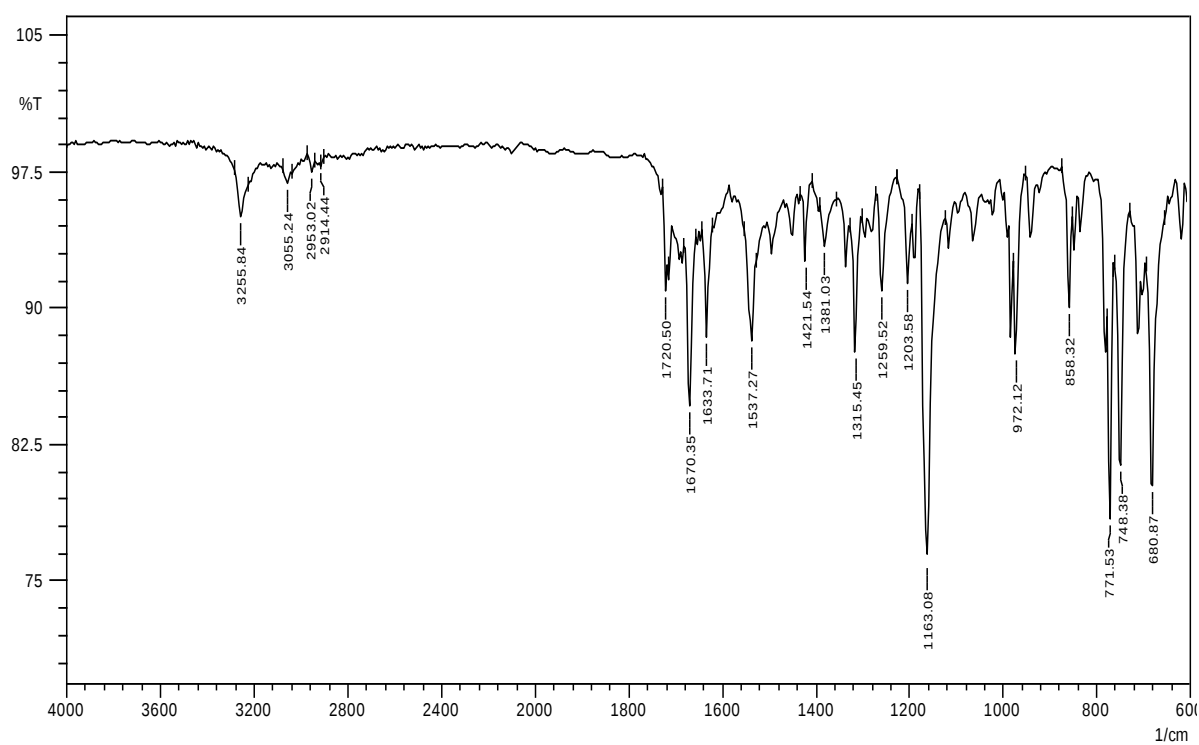


Figura 160 – Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato de 2-(*o*-Toluidino)-2-oxoetil (**14b**).

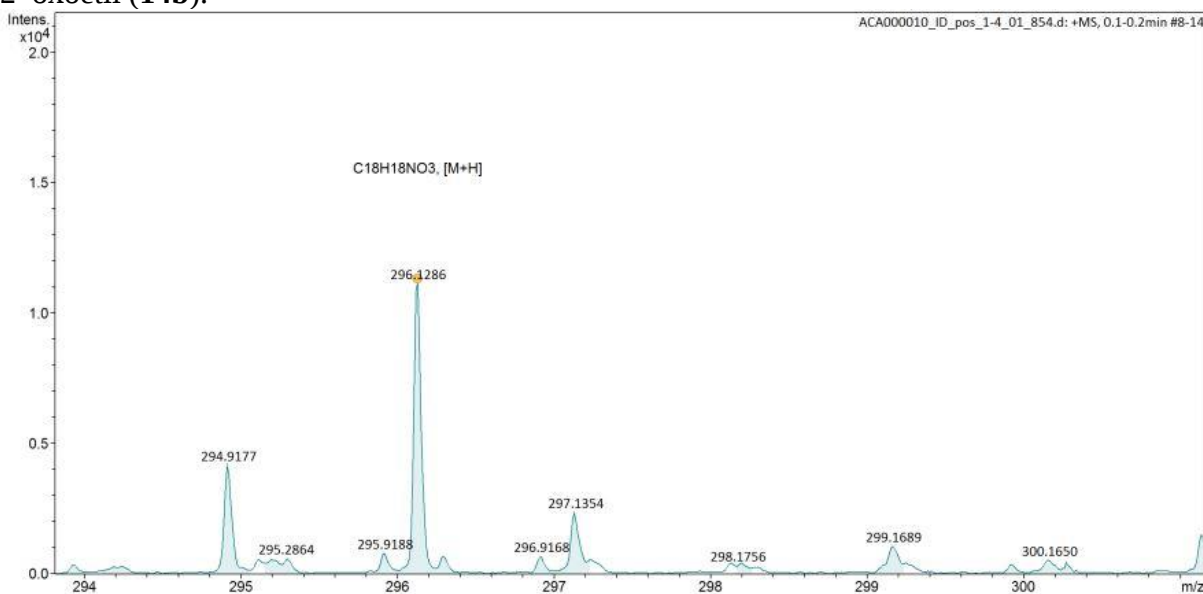


Figura 161 – Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto Cinamato de 2-oxo-2-(*p*-tolilamino)etil (**14c**).

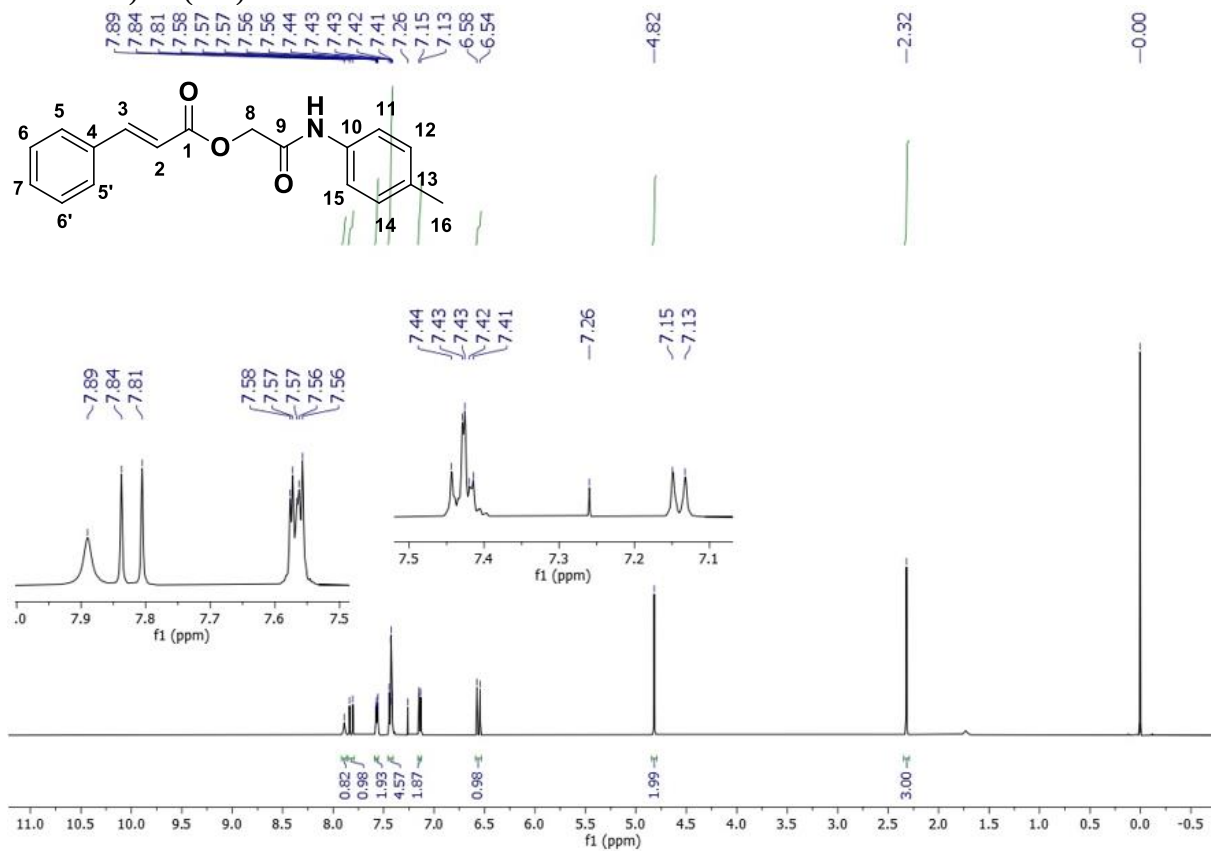


Figura 162 – Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-oxo-2-(p-tolilamino)etil (**14c**).

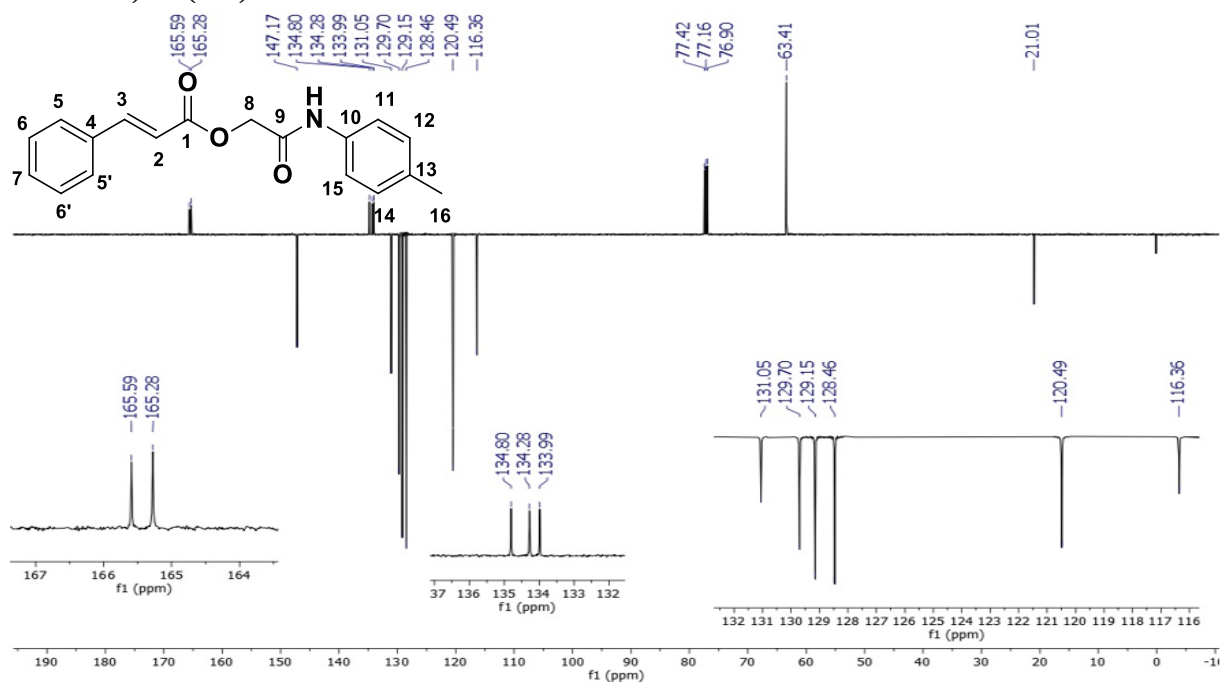


Figura 163 – Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato de 2-oxo-2-(p-tolilamino)etil (**14c**).

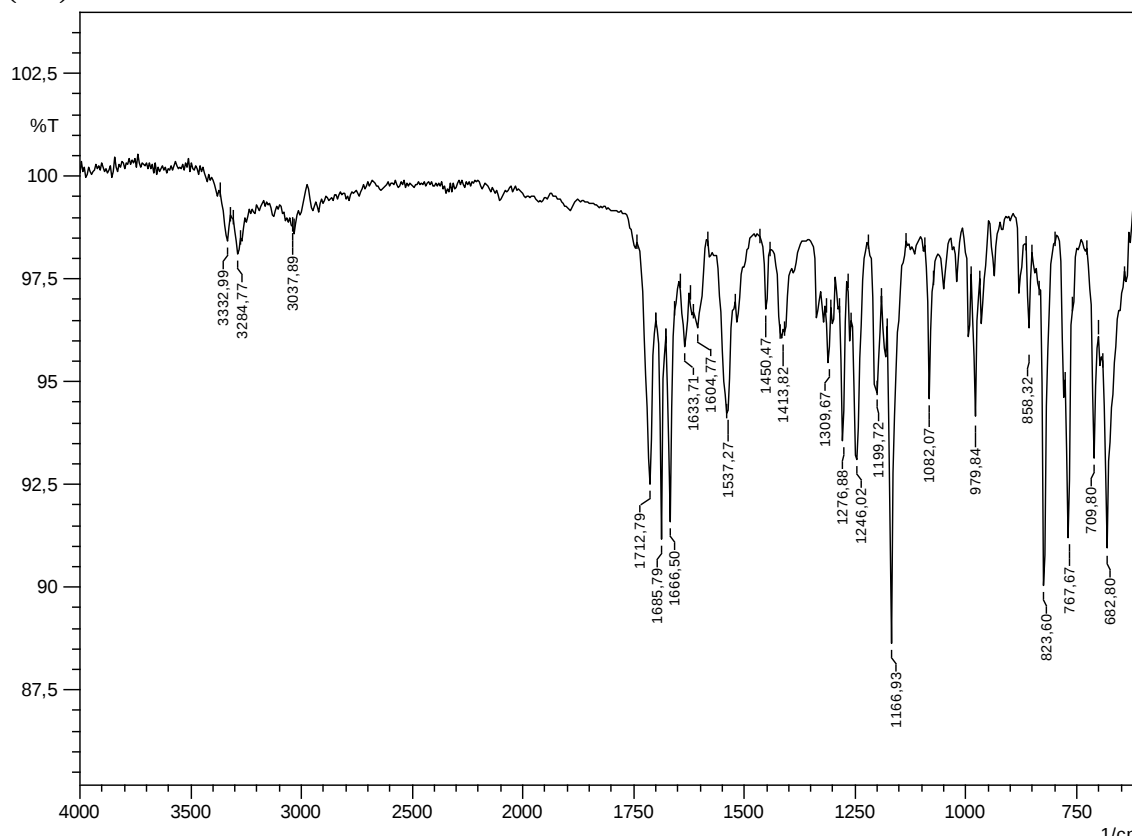


Figura 164 – Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato de 2-oxo-2-(p-tolilamino)etil (**14c**).

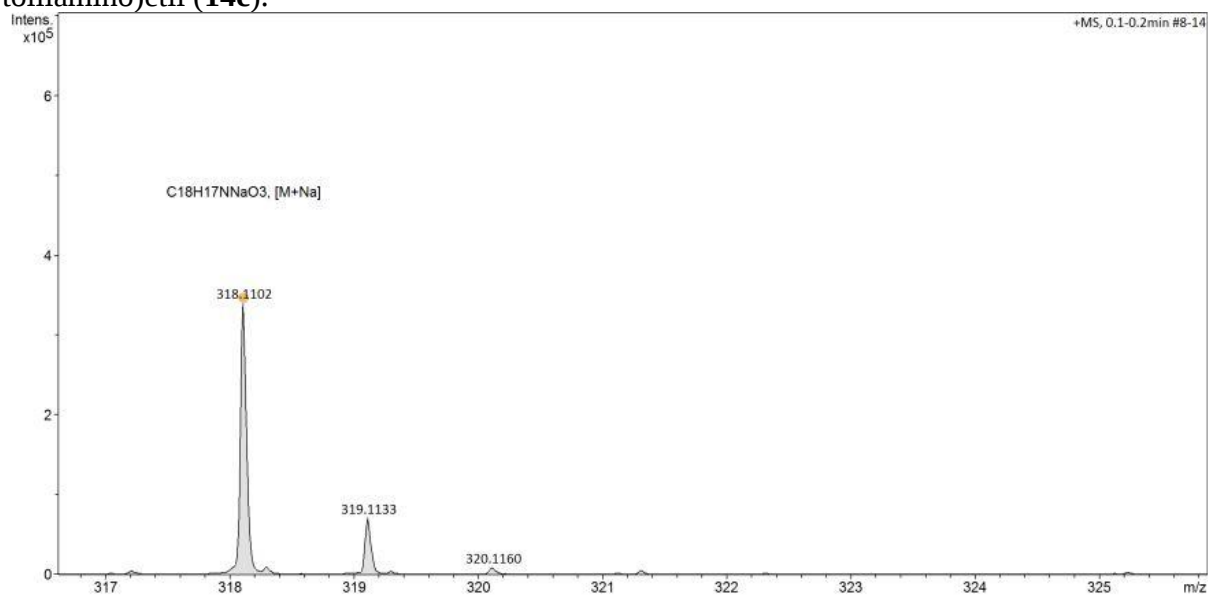


Figura 165 – Espectro de RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto Cinamato de 2-((4-etilfenil)amino)-2-oxoetil (**14d**).

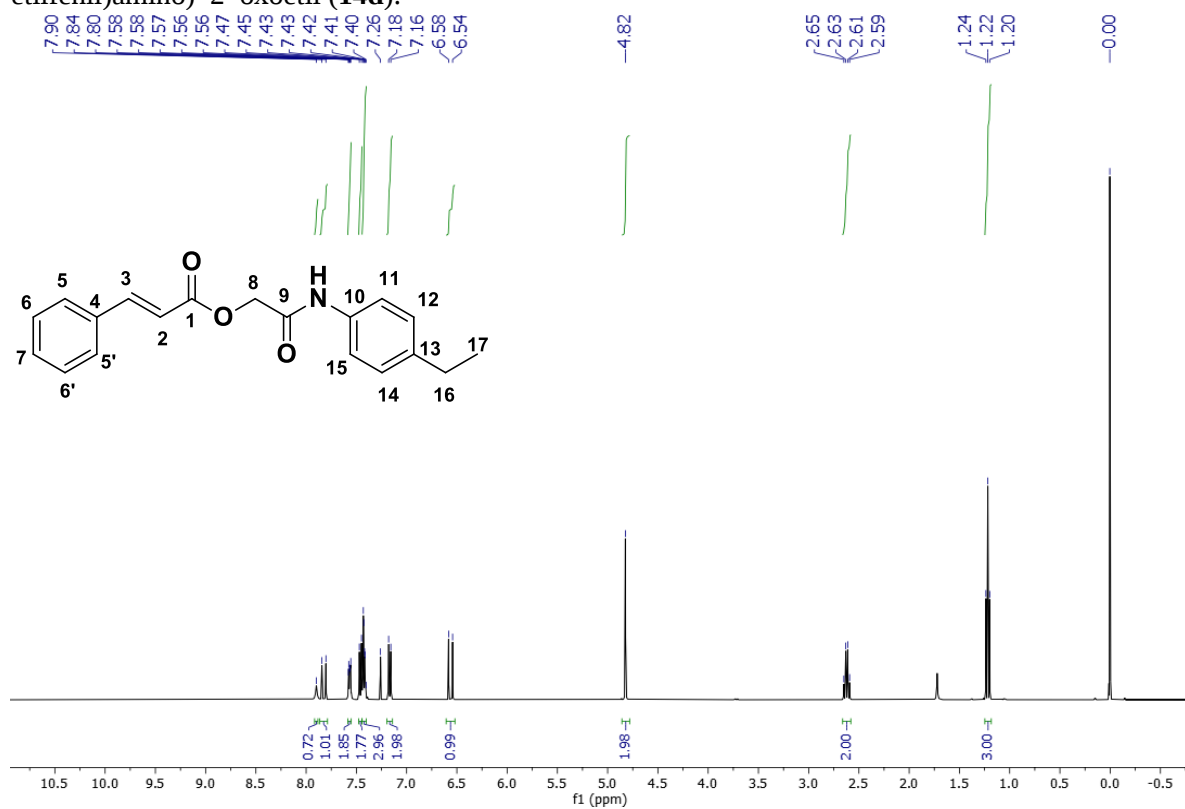


Figura 166 – Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-((4-etilfenil)amino)-2-oxoetil (**14d**).

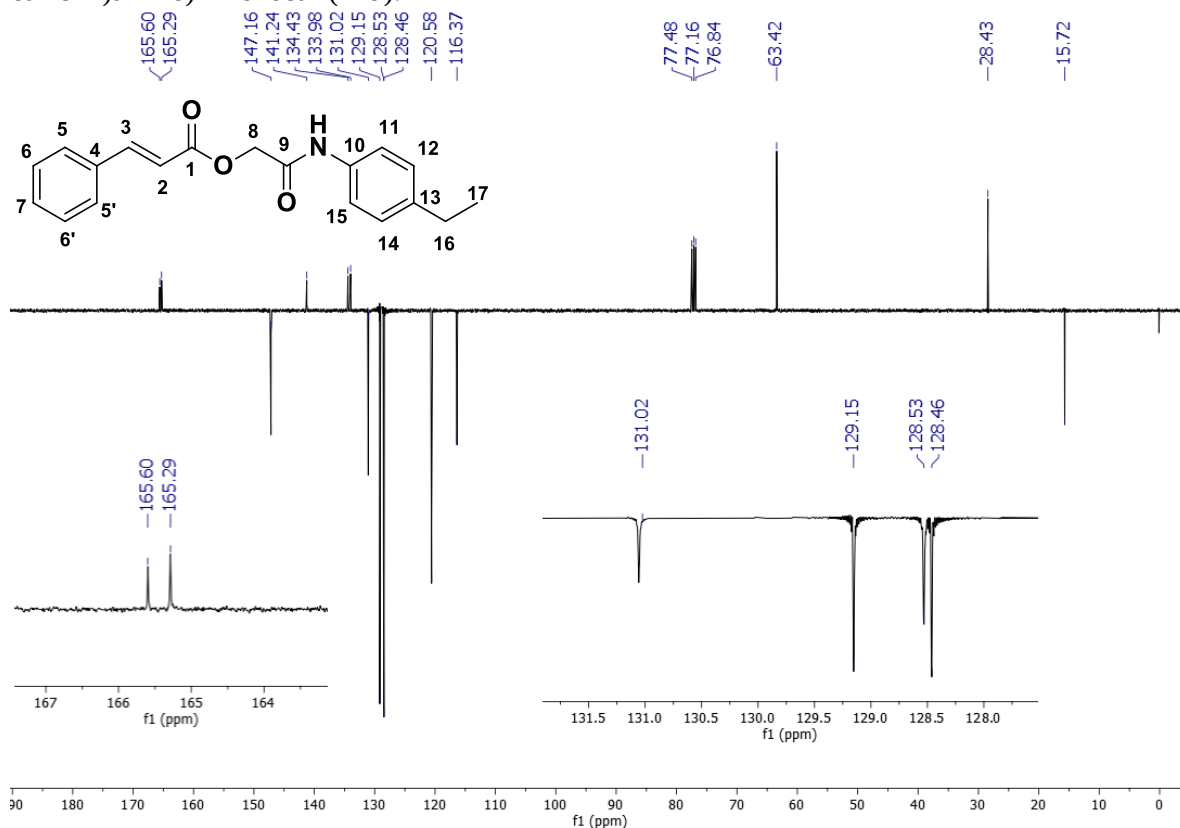


Figura 167 – Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato de 2-((4-etilfenil)amino)-2-oxoetil (**14d**).

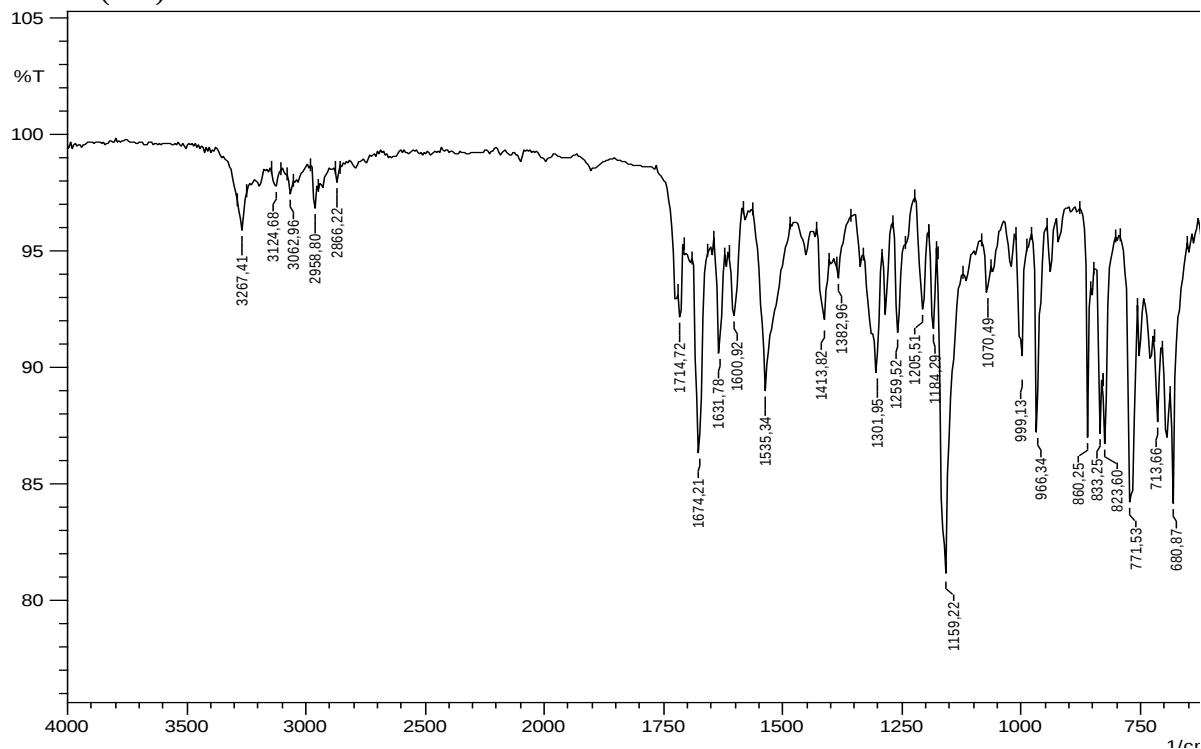


Figura 168 – Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato de 2-((4-etilfenil)amino)-2-oxoetil (**14d**).

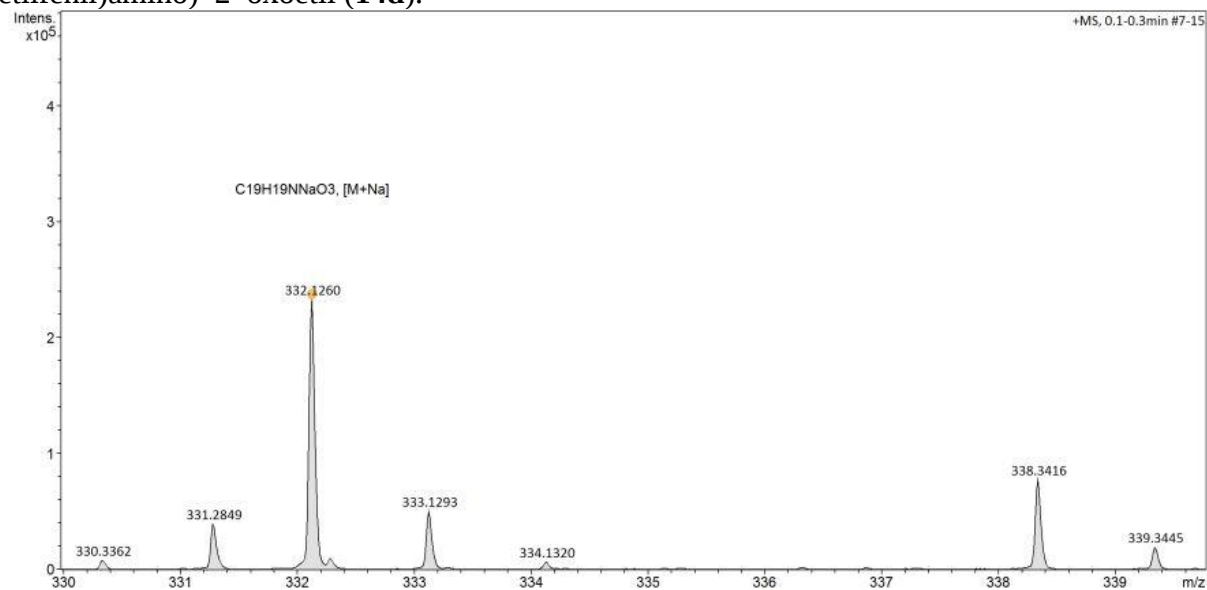


Figura 169 – Espectro de RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto Cinamato 2-((4-isopropilfenil)amino)-2-oxoetil (**14e**).

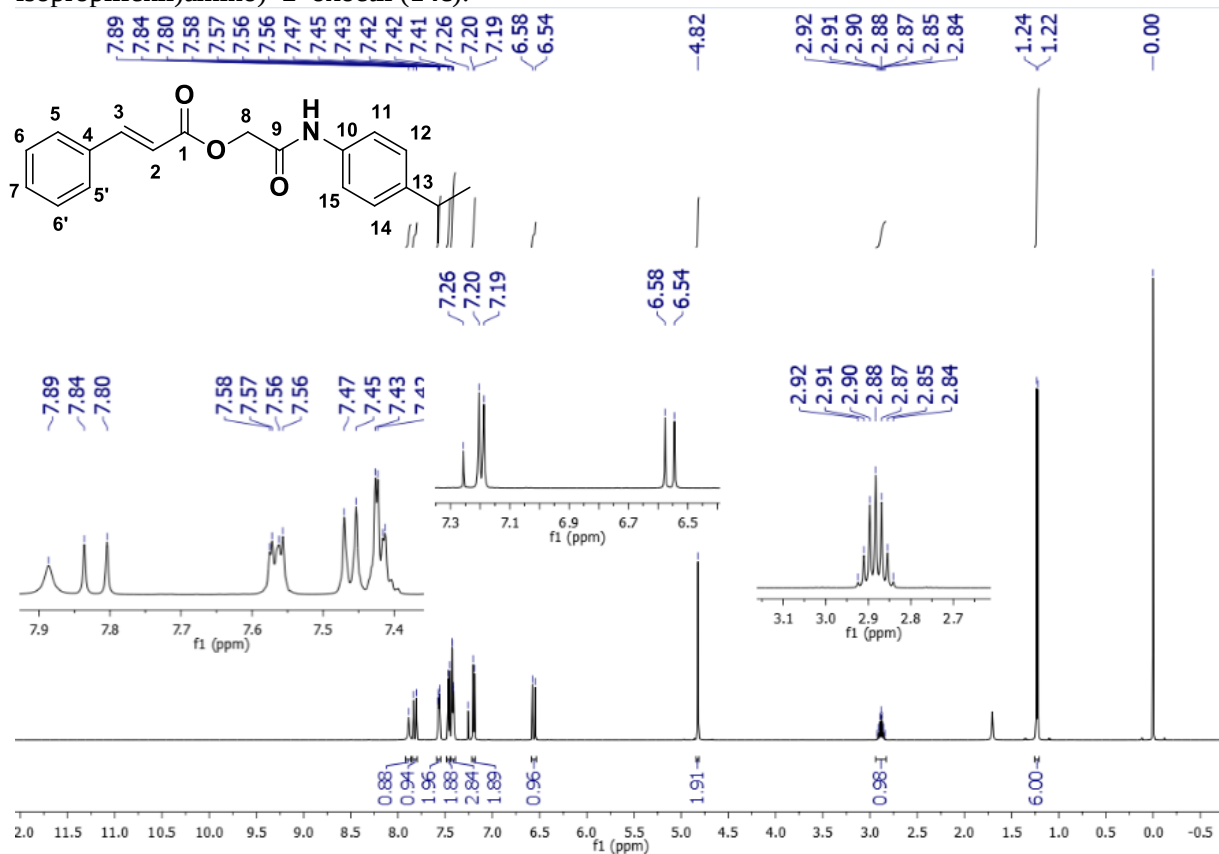


Figura 170 – Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-((4-isopropilfenil)amino)-2-oxoetil (**14e**).

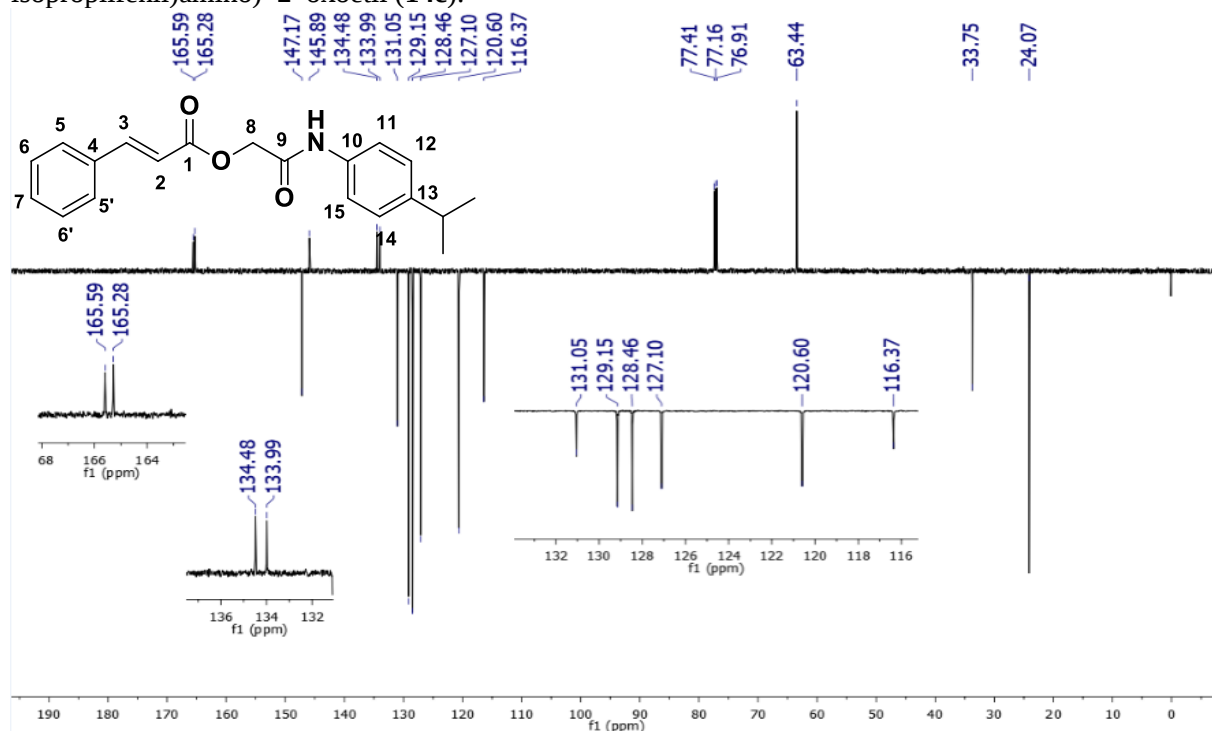


Figura 171 – Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato 2-((4-isopropilfenil)amino)-2-oxoetil (**14e**).

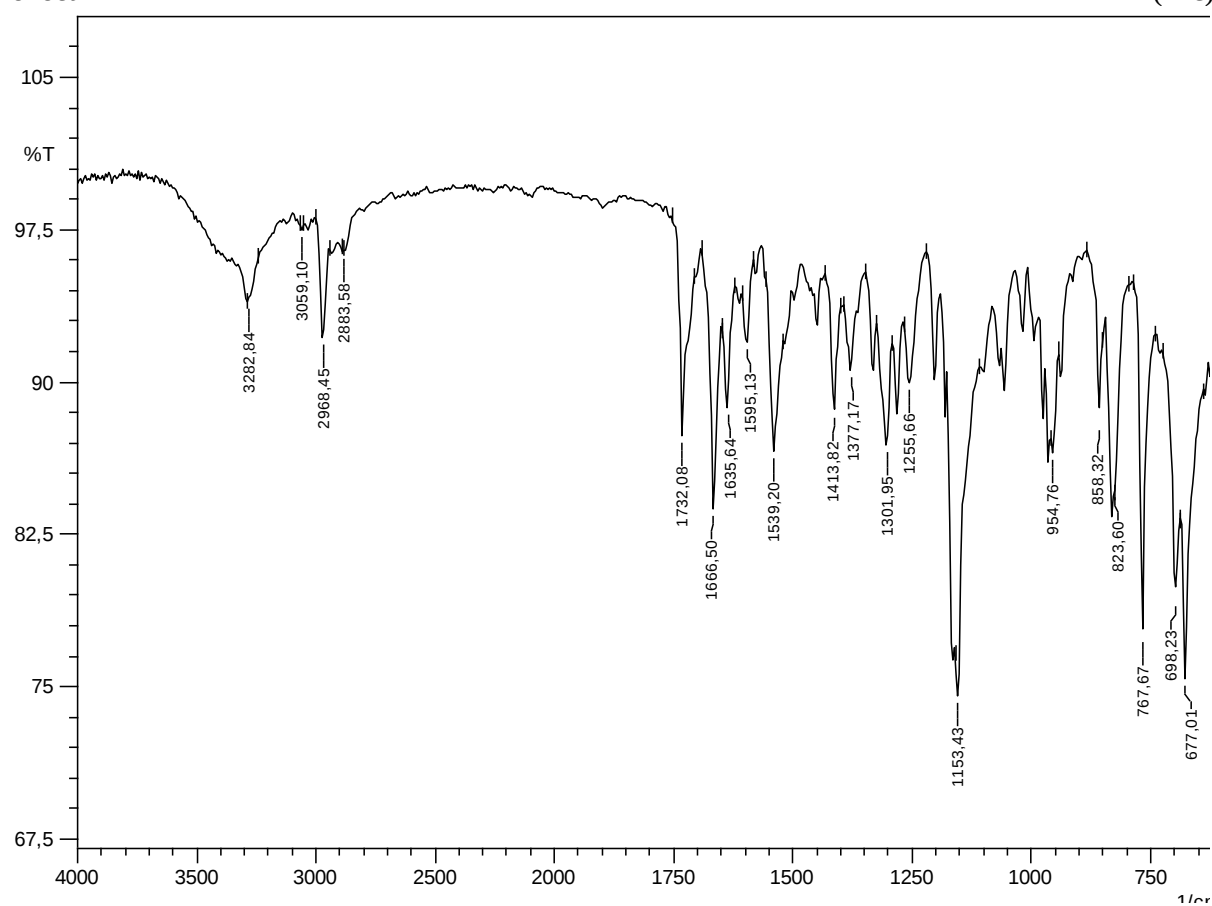


Figura 172 – Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato 2-((4-isopropilfenil)amino)-2-oxoetil (**14e**).

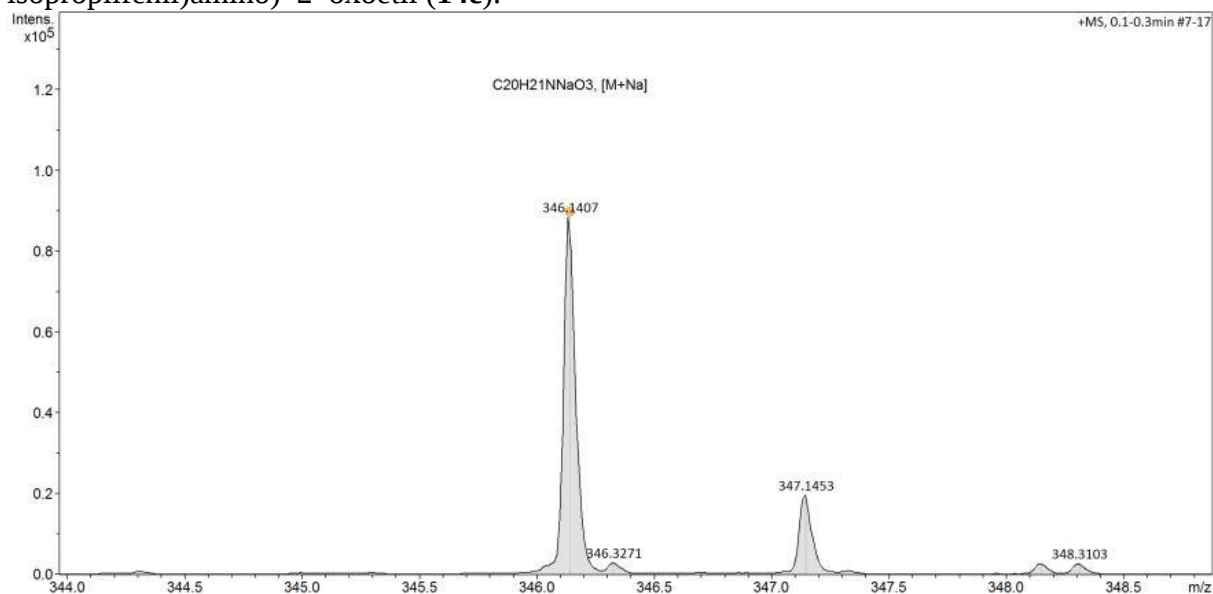


Figura 173 – Espectro de RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto Cinamato 2-((4-butilfenil)amino)-2-oxoetil (**14f**).

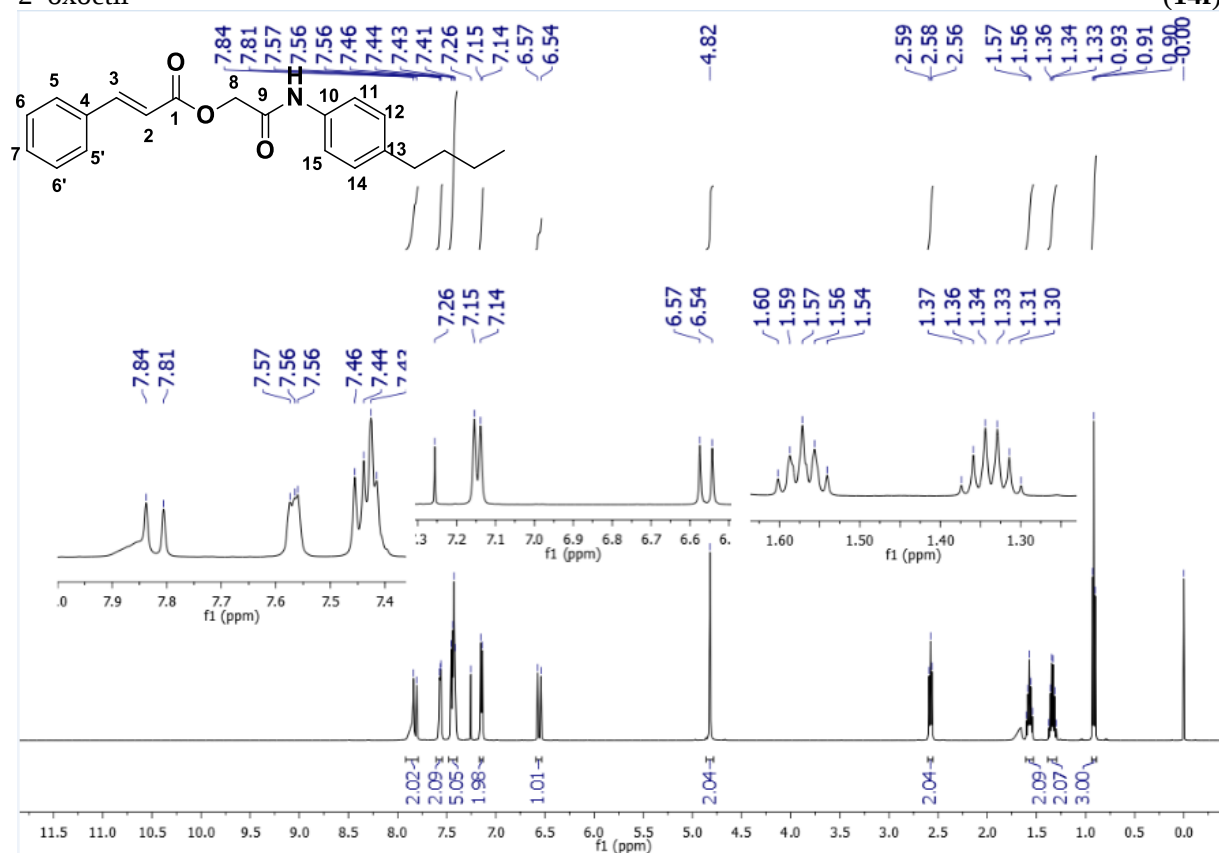


Figura 174 – Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-((4-butilfenil)amino)-2-oxoetil (**14f**).

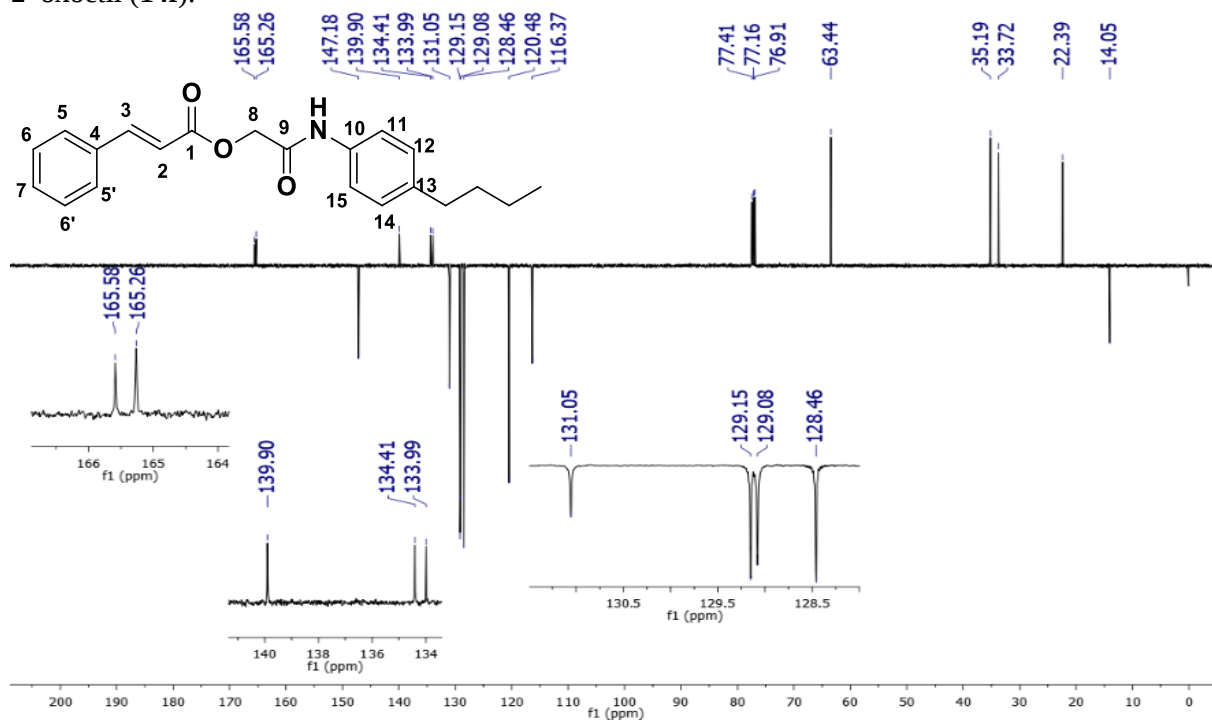


Figura 175 – Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato 2-((4-butilfenil)amino)-2-oxoetil (**14f**).

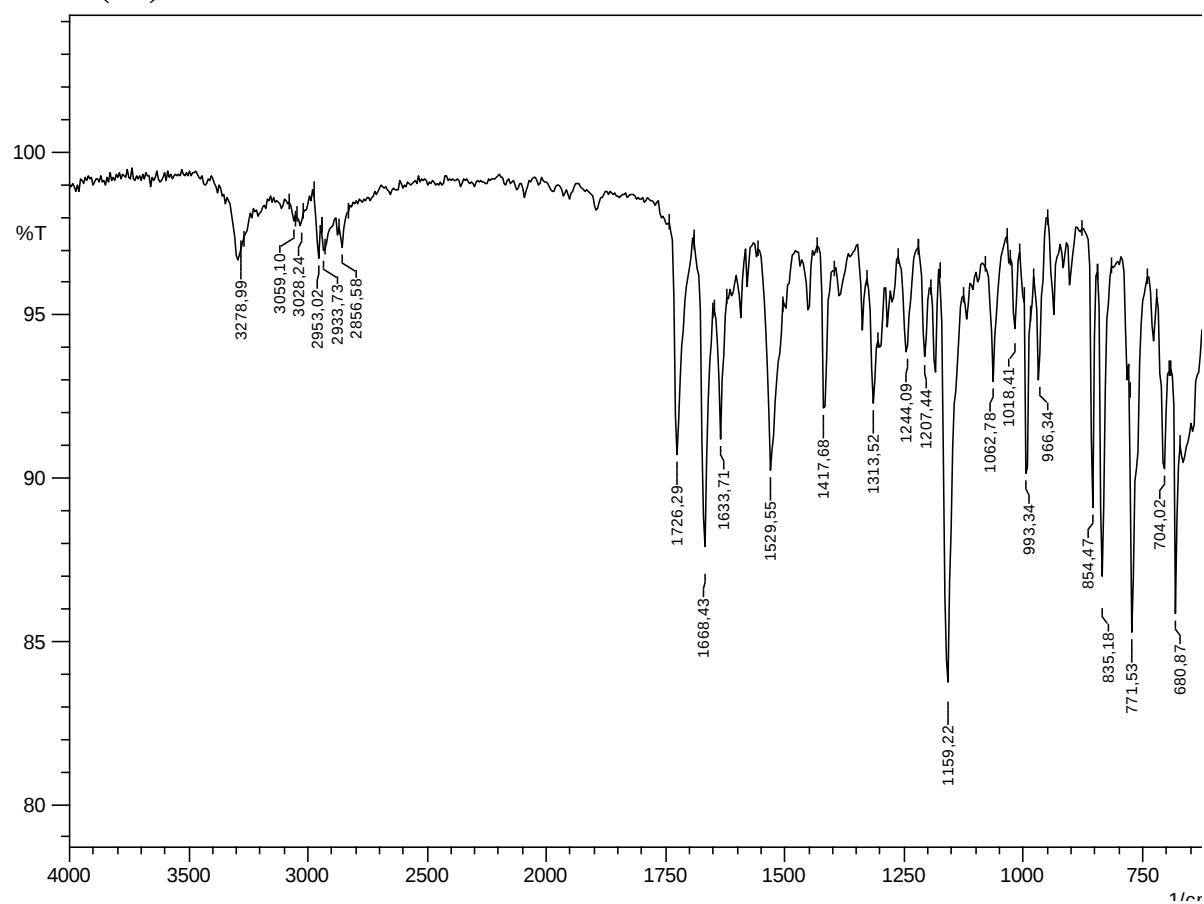


Figura 176 – Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato 2-((4-butilfenil)amino)-2-oxoetil (**14f**).

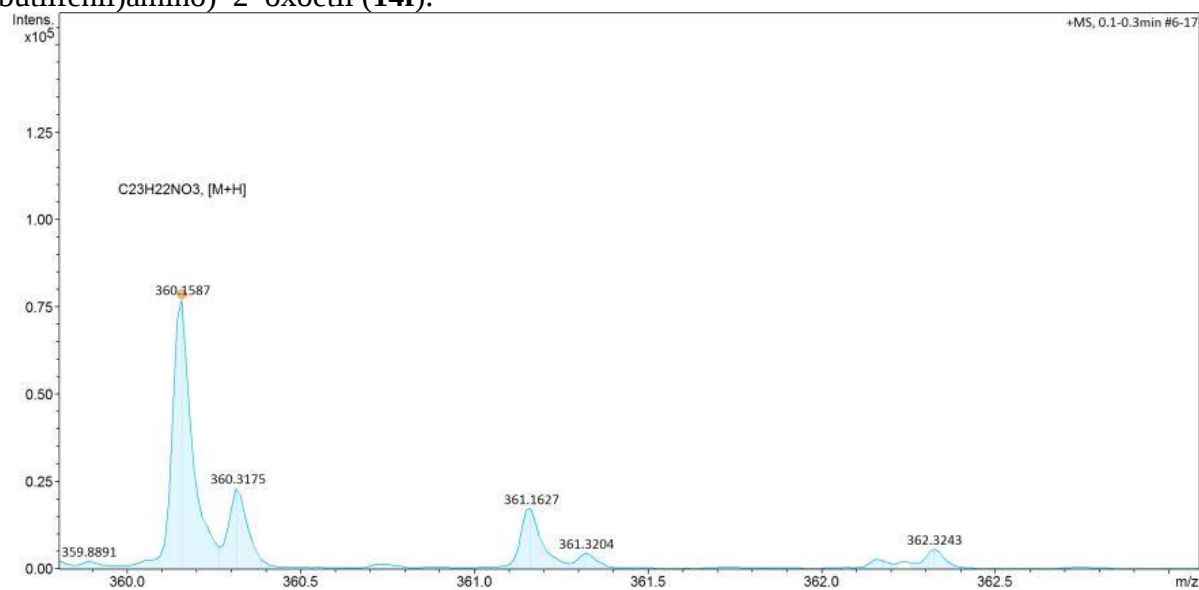


Figura 177 – Espectro de RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto Cinamato 2-((4-metoxifenil)amino)-2-oxoetil (**14g**).

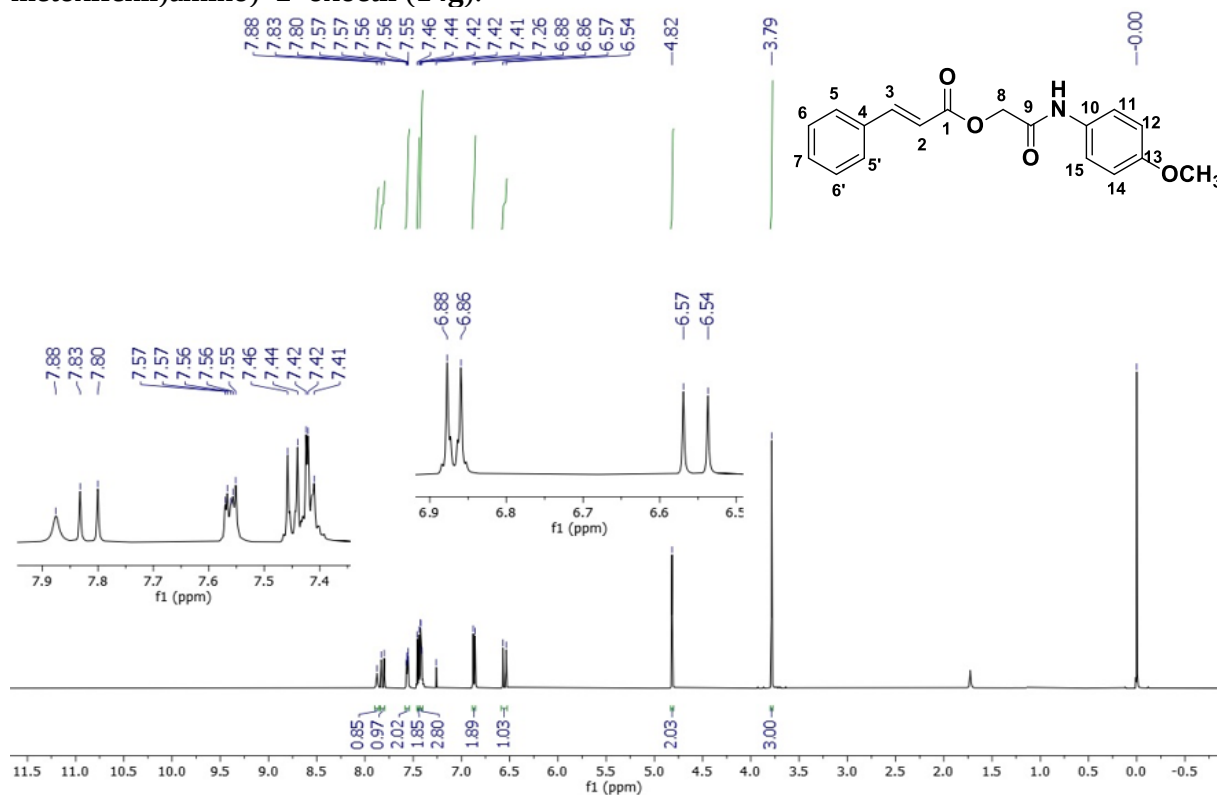


Figura 178 – Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-((4-metoxifenil)amino)-2-oxoetil (**14g**).

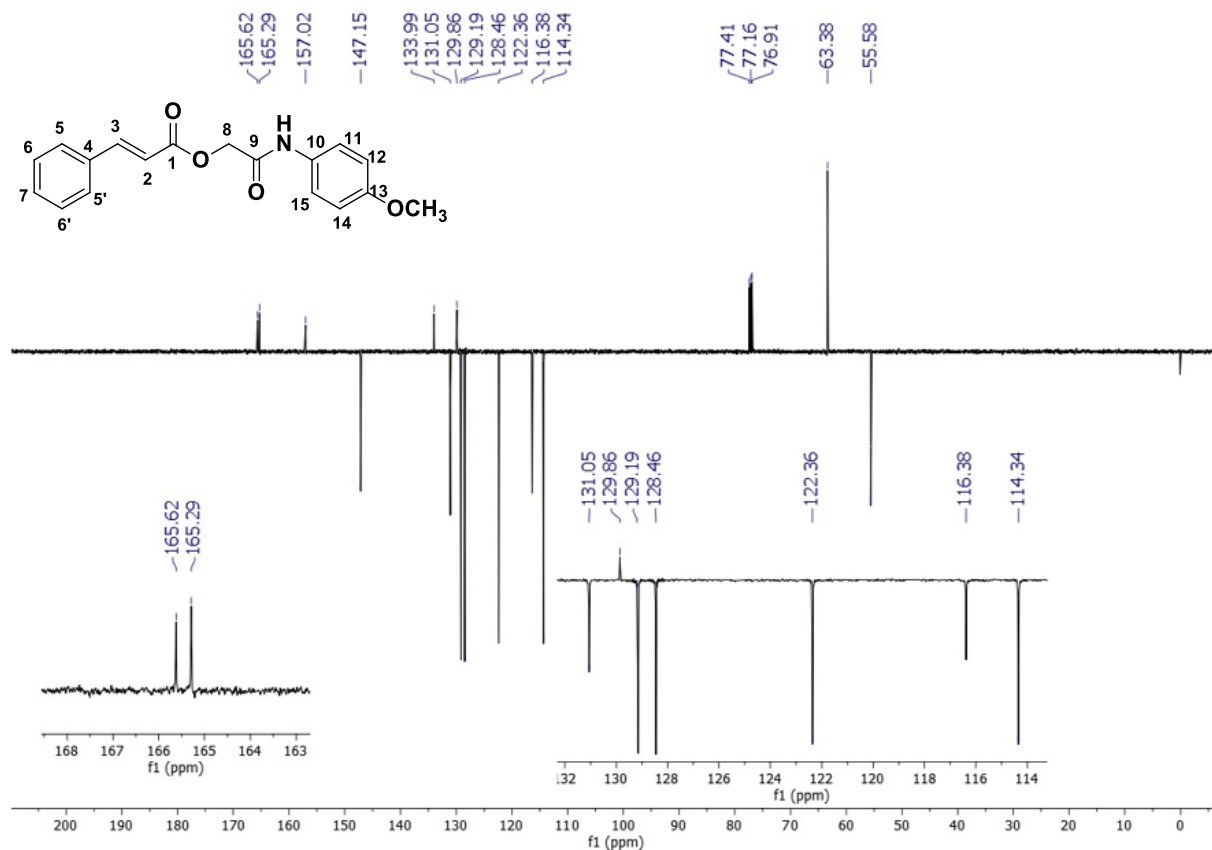


Figura 179 – Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato 2-((4-metoxifenil)amino)-2-oxoetil (**14g**).

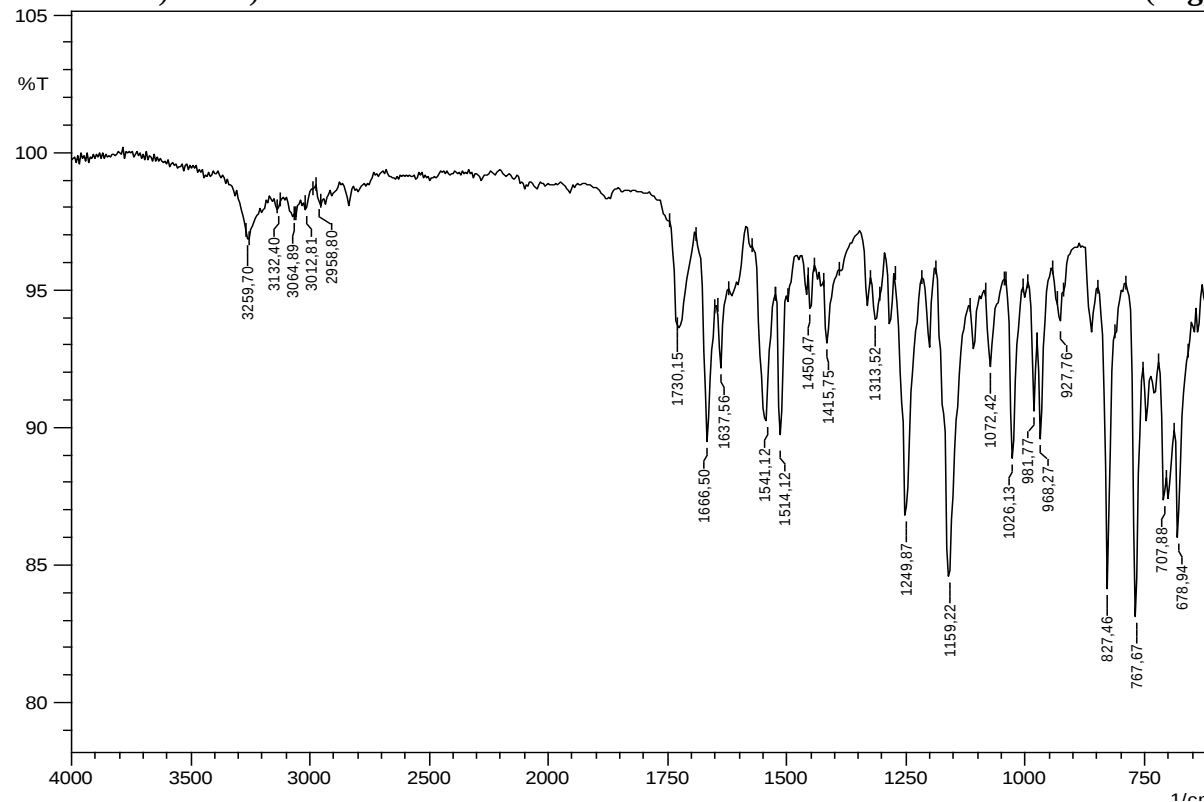


Figura 180 – Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato 2-((4-metoxifenil)amino)-2-oxoetil (**14g**).

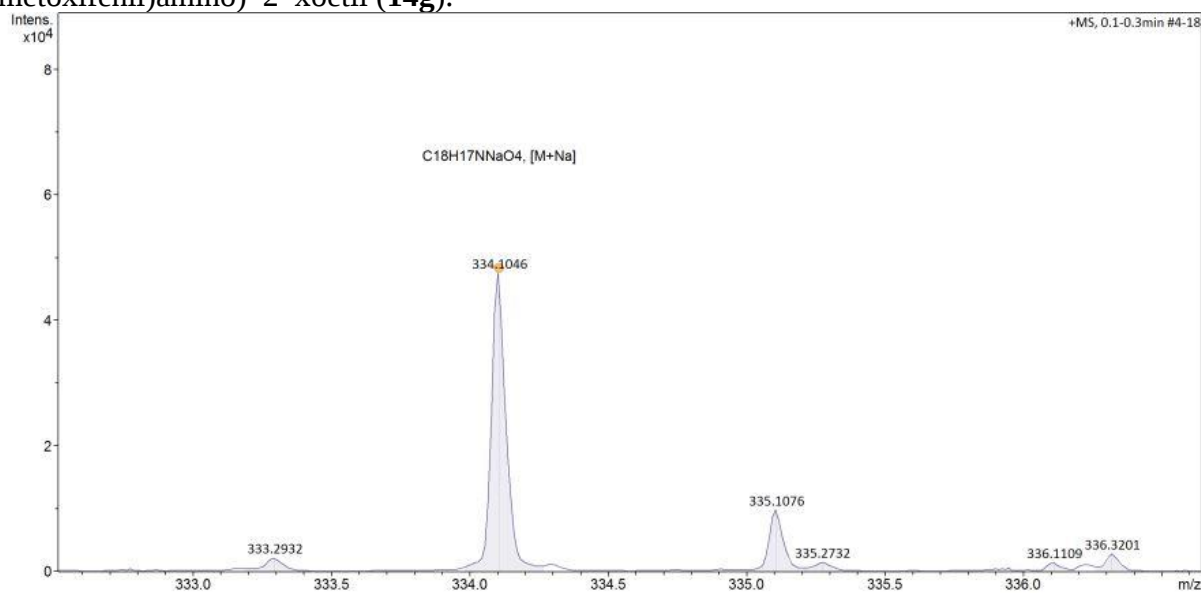


Figura 181 – Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto Cinamato 2-((4-clorofenil)amino)-2-oxoetil (**14h**).

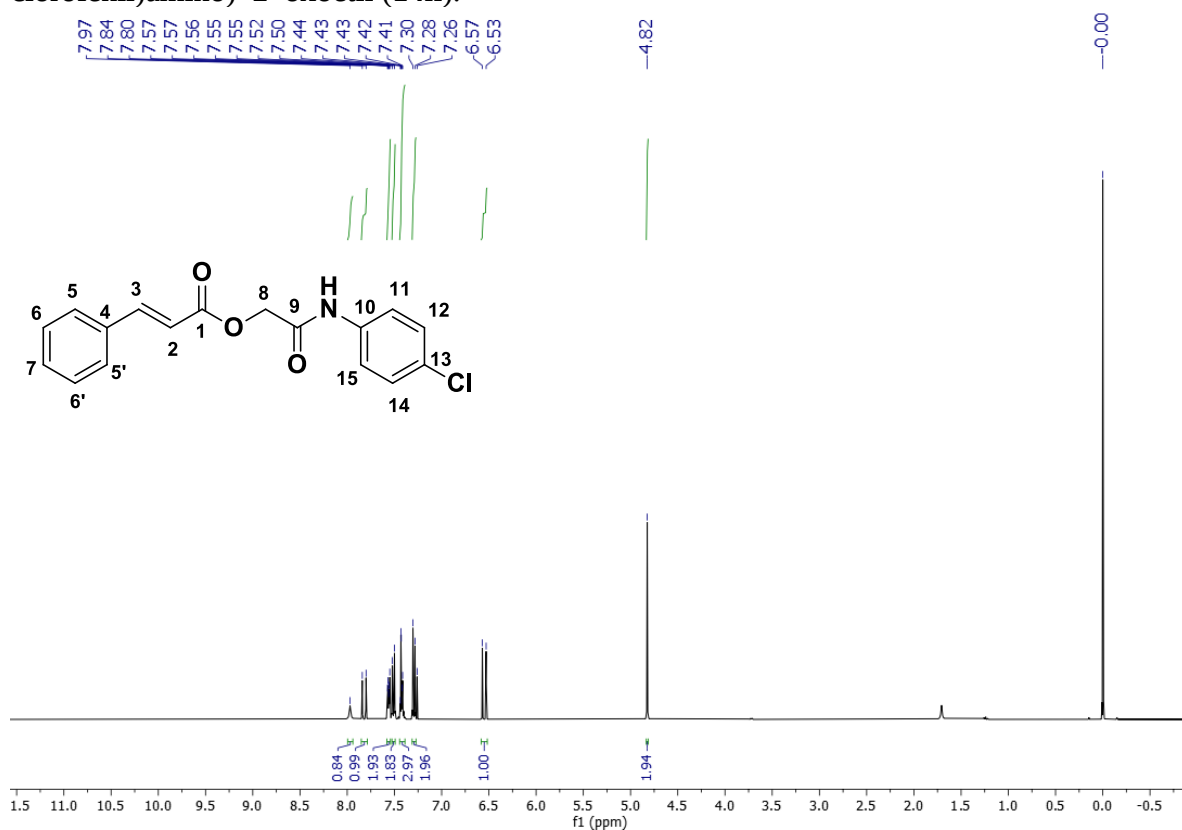


Figura 182 – Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-((4-clorofenil)amino)-2-oxoetil (**14h**) na região de 8,0 – 6,5 ppm.

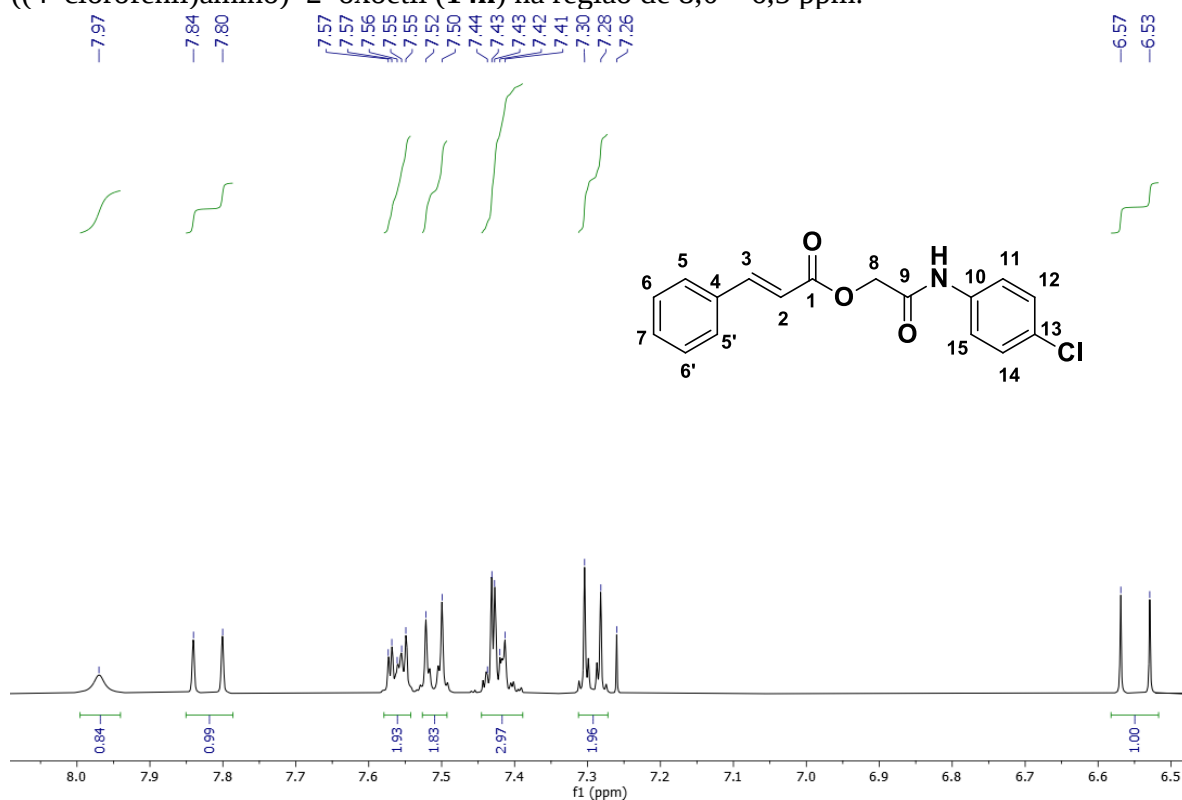


Figura 183 – Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato 2-((4-clorofenil)amino)-2-oxoetil (**14h**).

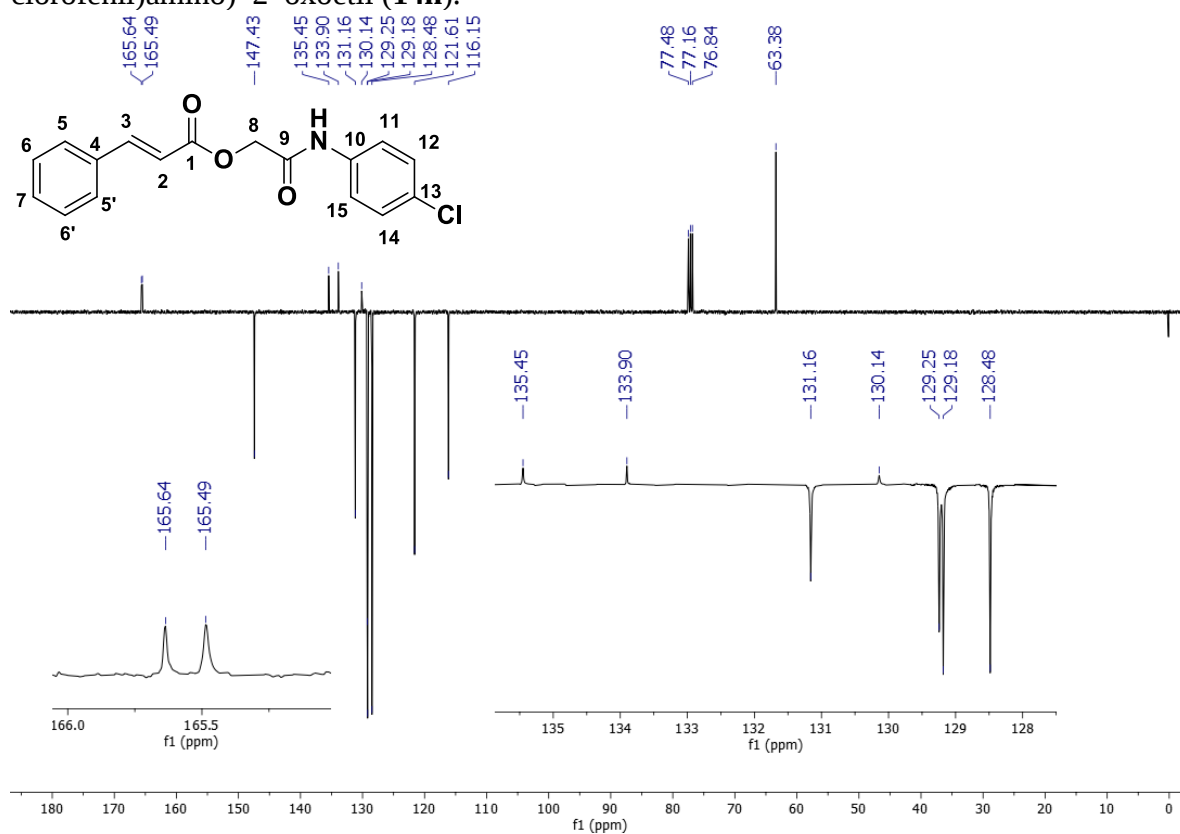


Figura 184 – Espectro de infravermelho ATR do do composto Cinamato 2-((4-clorofenil)amino)-2-oxoetil (**14h**).

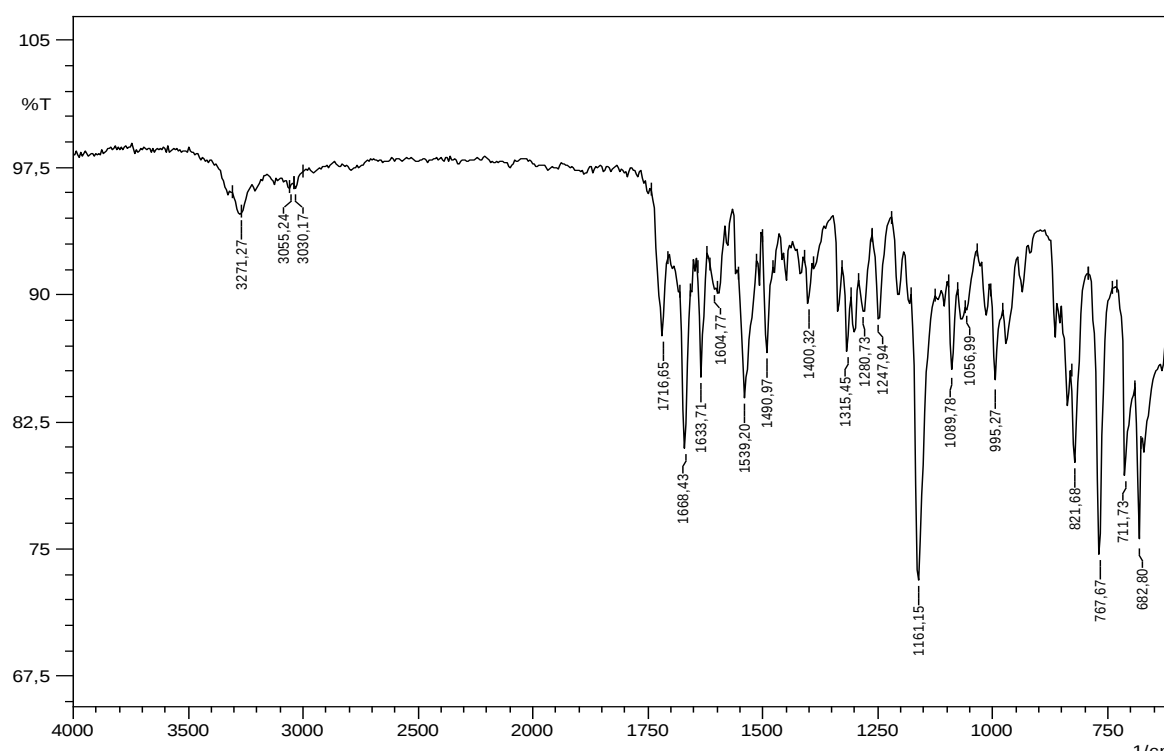


Figura 185 – Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato 2-((4-clorofenil)amino)-2-oxoetil (**14h**).

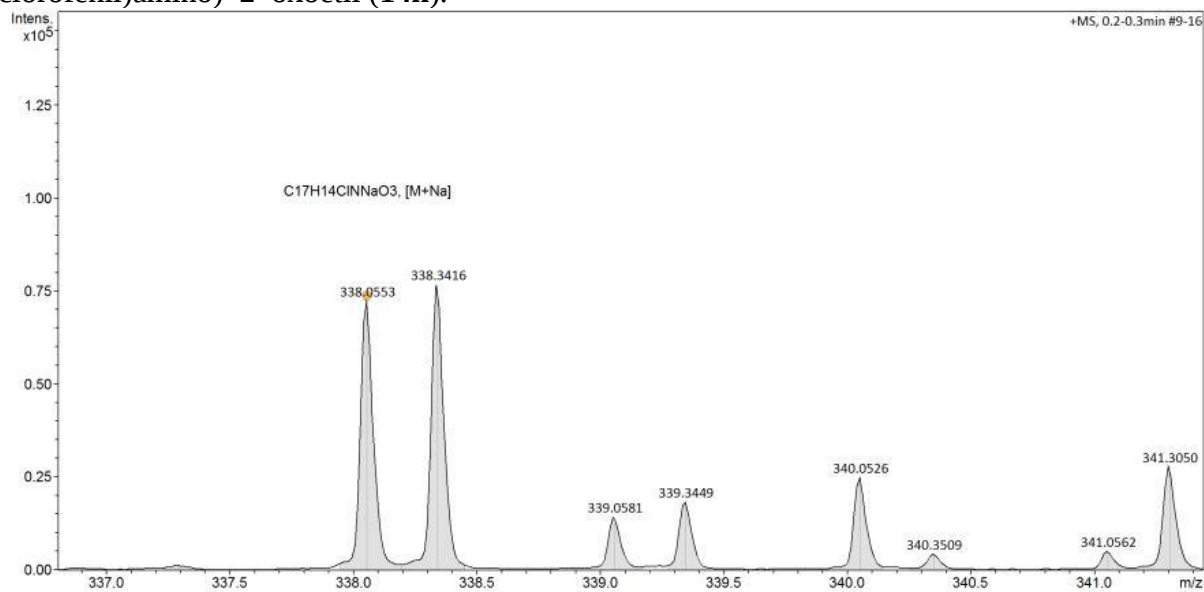


Figura 186 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetil (**14i**).

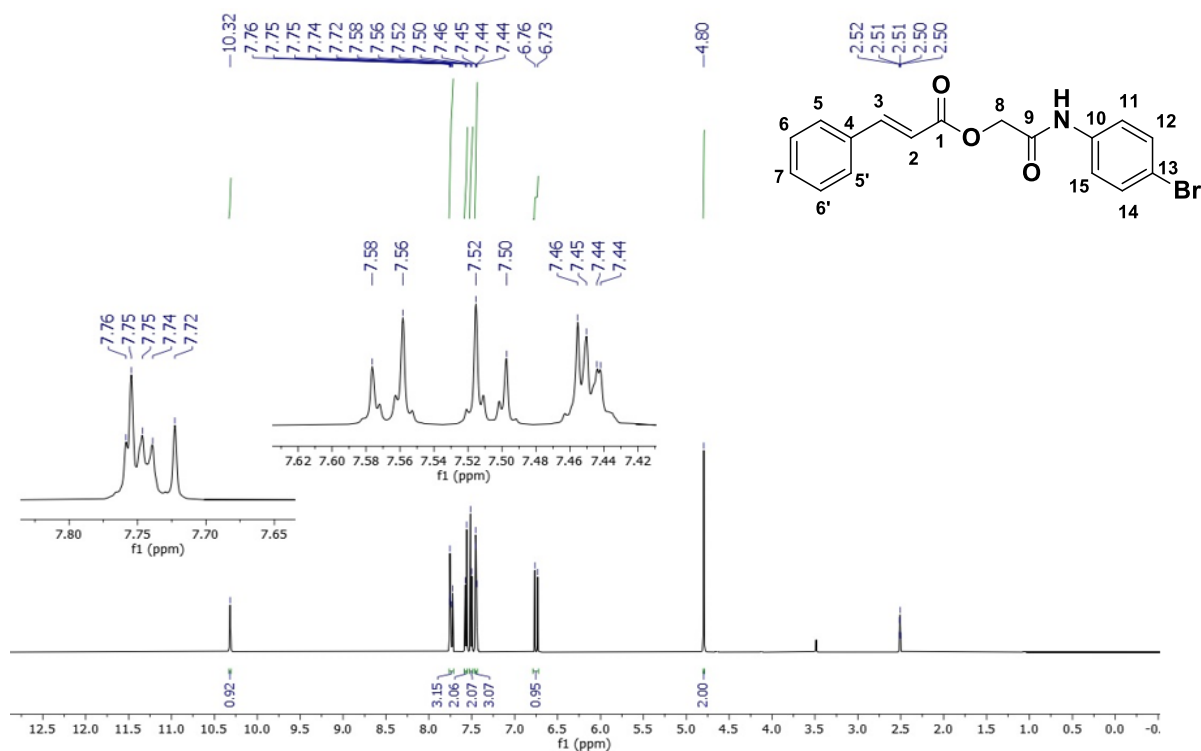


Figura 187 – Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetil (**14i**).

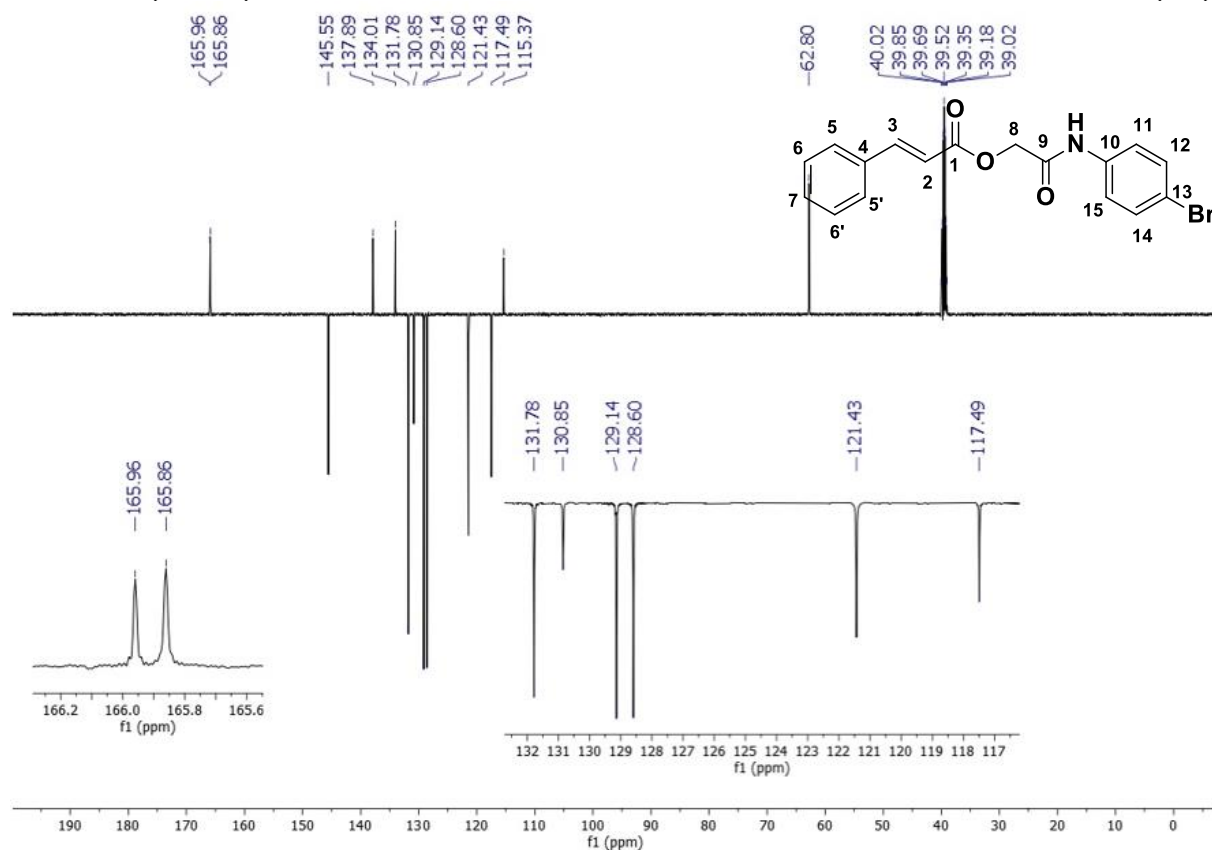


Figura 188 – Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato de 2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetil (**14i**).

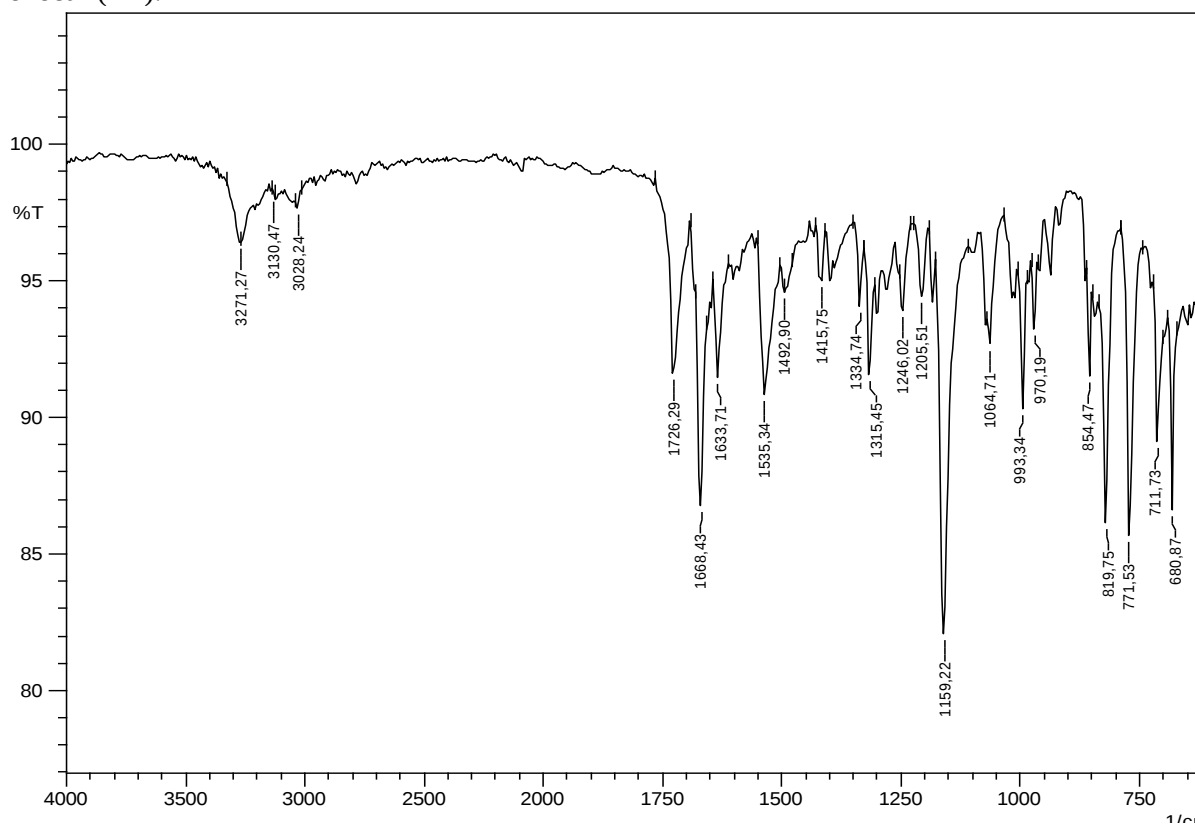


Figura 189 – Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato de 2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetil (**14i**).

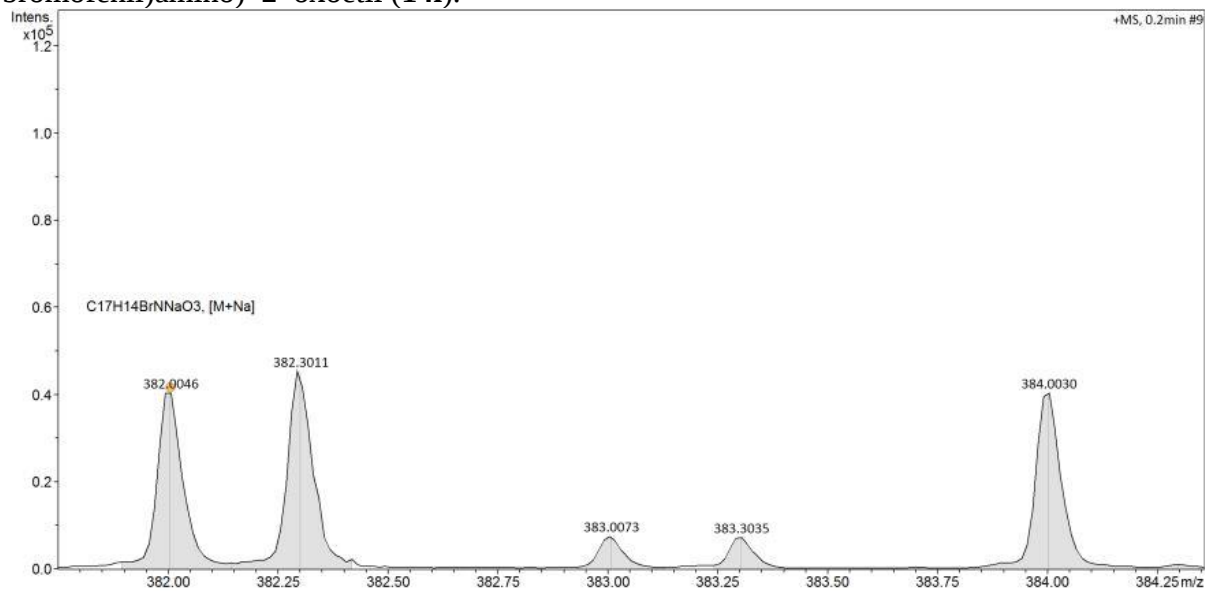


Figura 190 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-((4-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (**14j**).

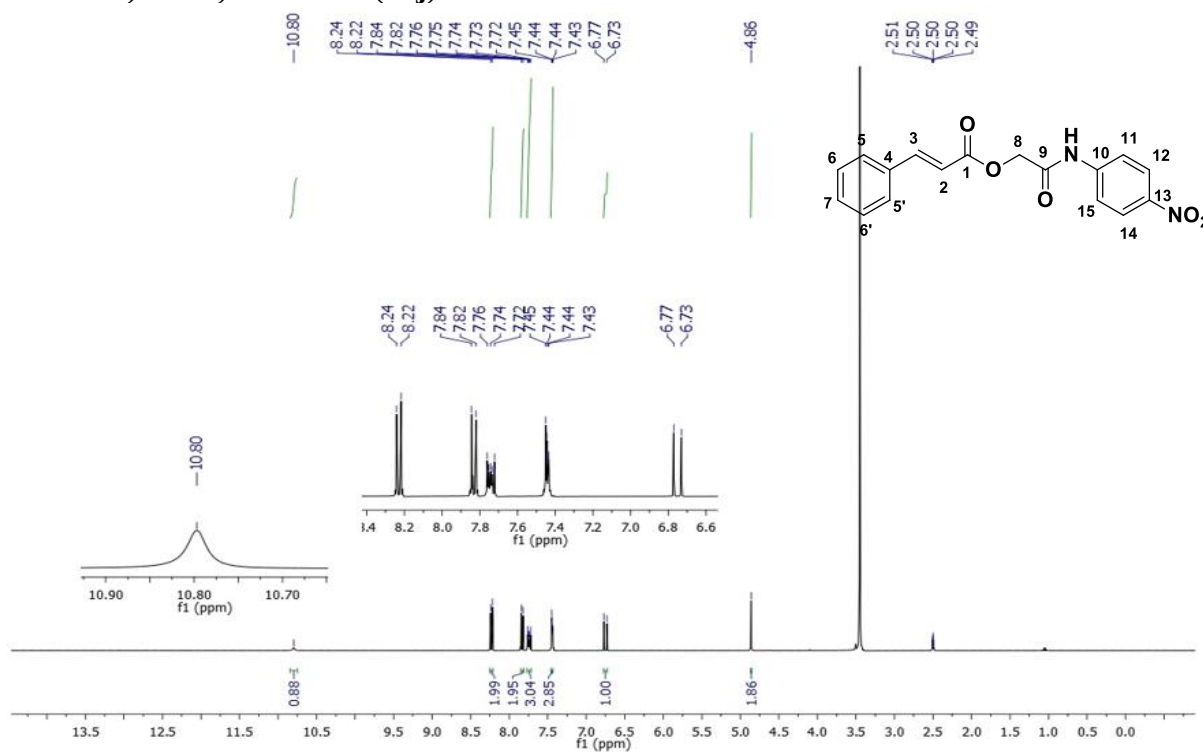


Figura 191 – Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-((4-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (**14j**).

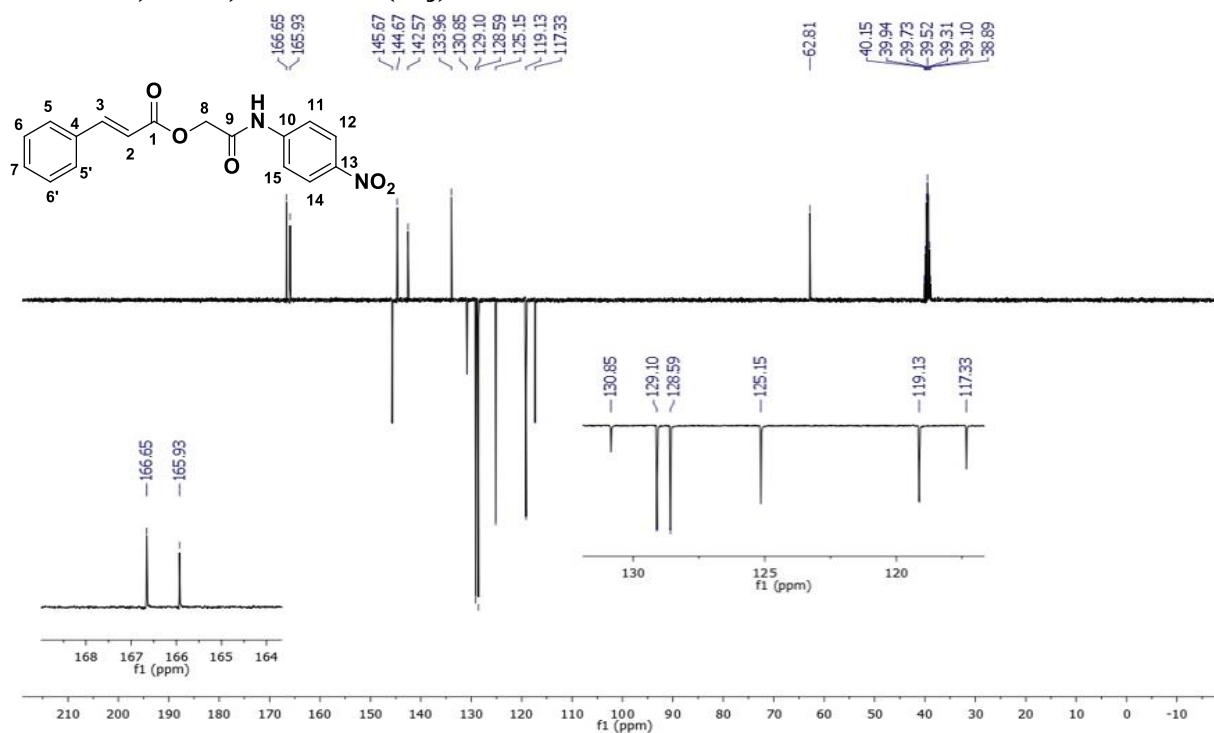


Figura 192 – Espectro de infravermelho ATR do do composto Cinamato de 2-((4-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (**14j**).

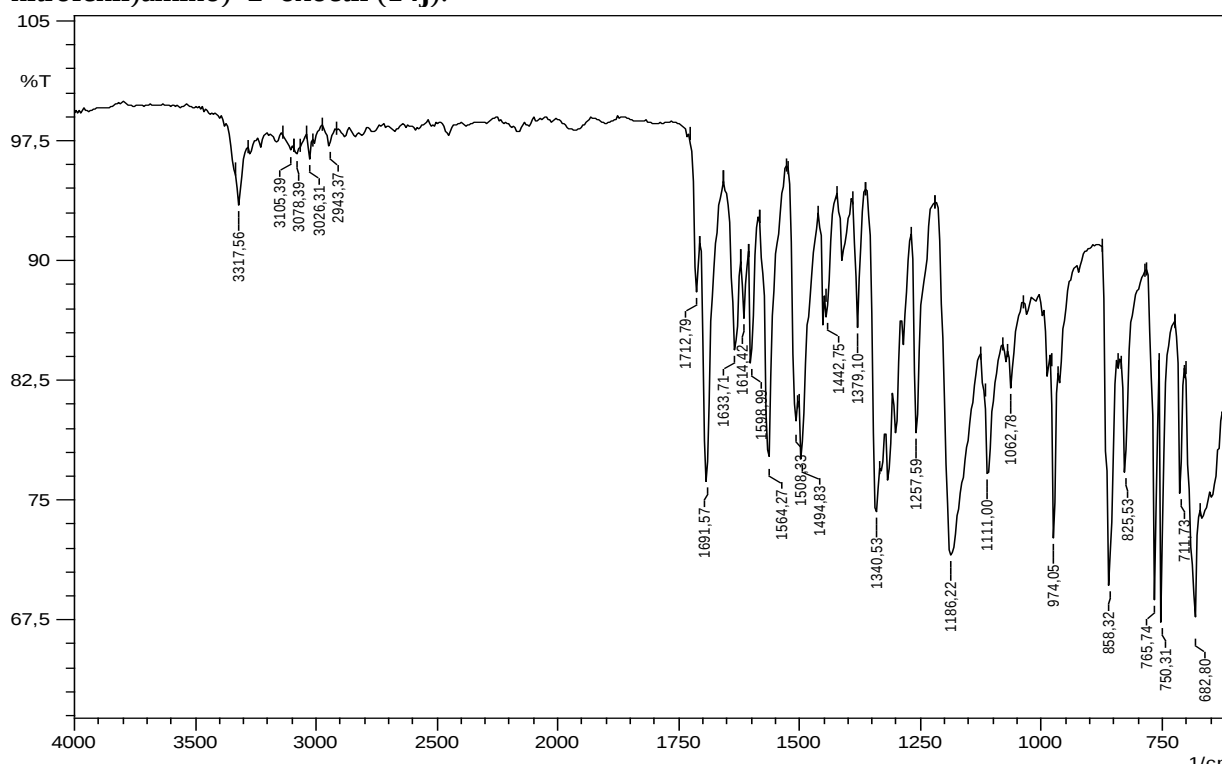


Figura 193 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-((4-fluor-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (**14k**).

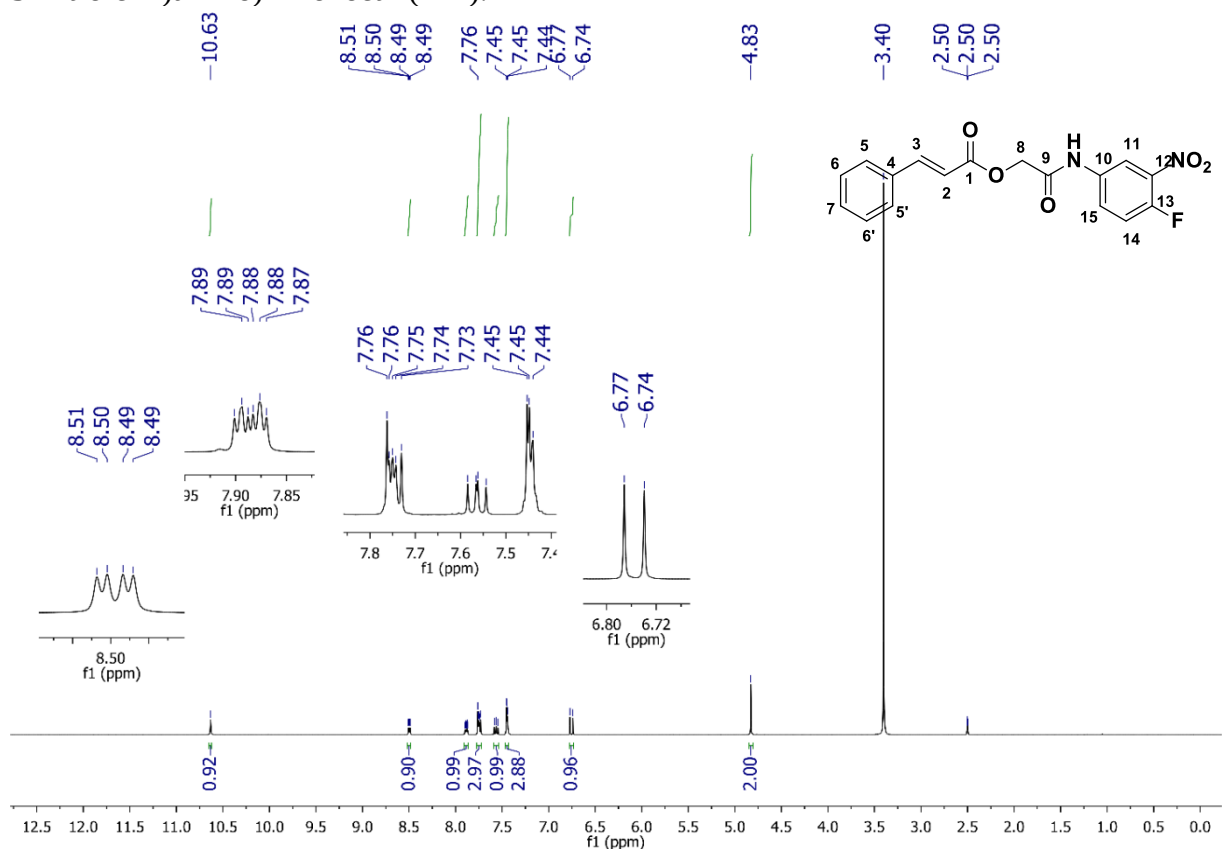


Figura 194 – Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-((4-fluor-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (**14k**).

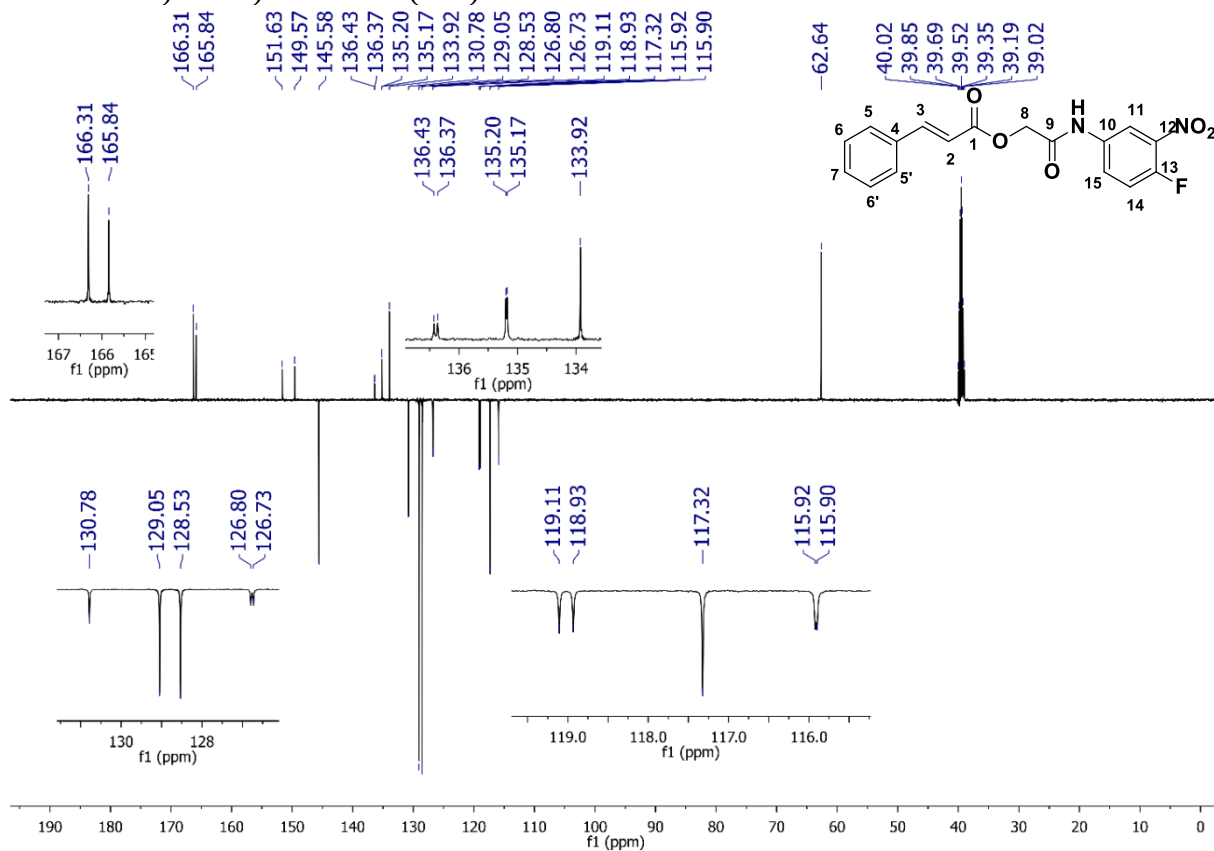


Figura 195 – Espectro de infravermelho ATR do composto Cinamato de 2-((4-fluor-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (**14k**).

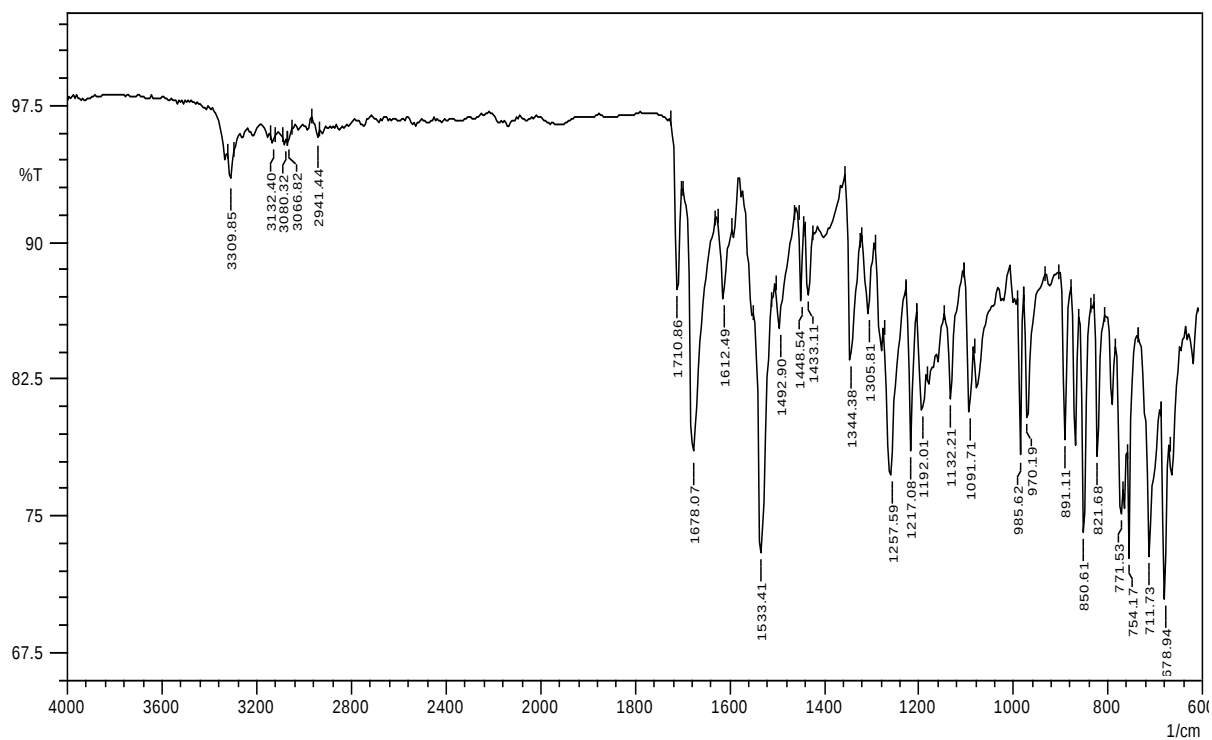


Figura 196 – Espectro de massas de alta resolução do composto Cinamato de 2-((4-fluor-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (**14k**)

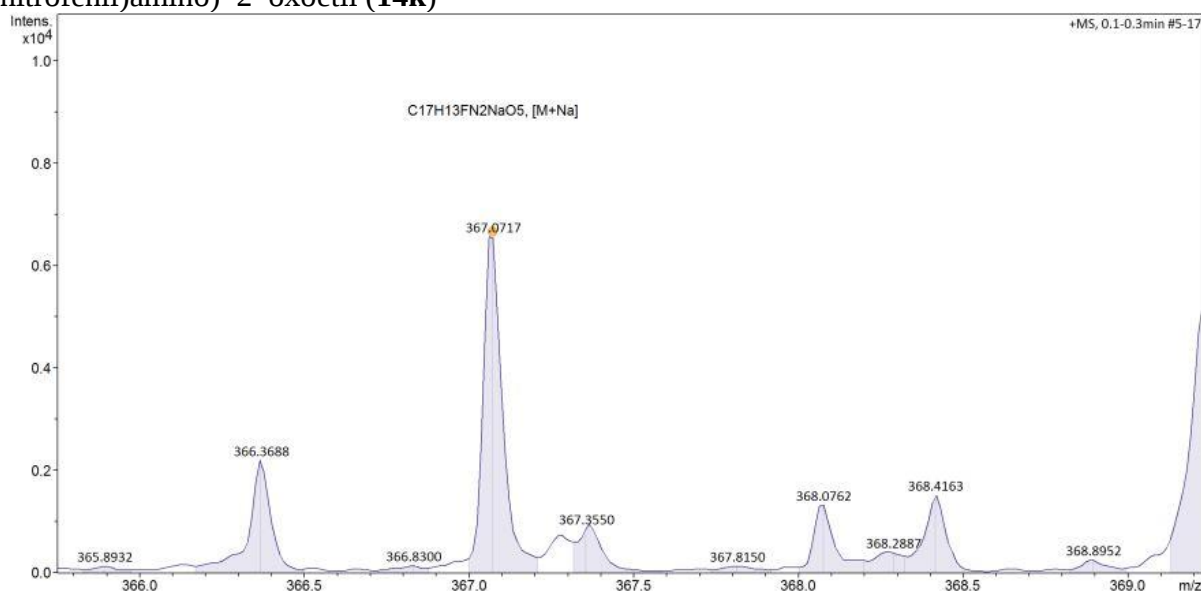


Figura 197 – Espectro de RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto Cinamato de 2-((4-cloro-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (**14l**).

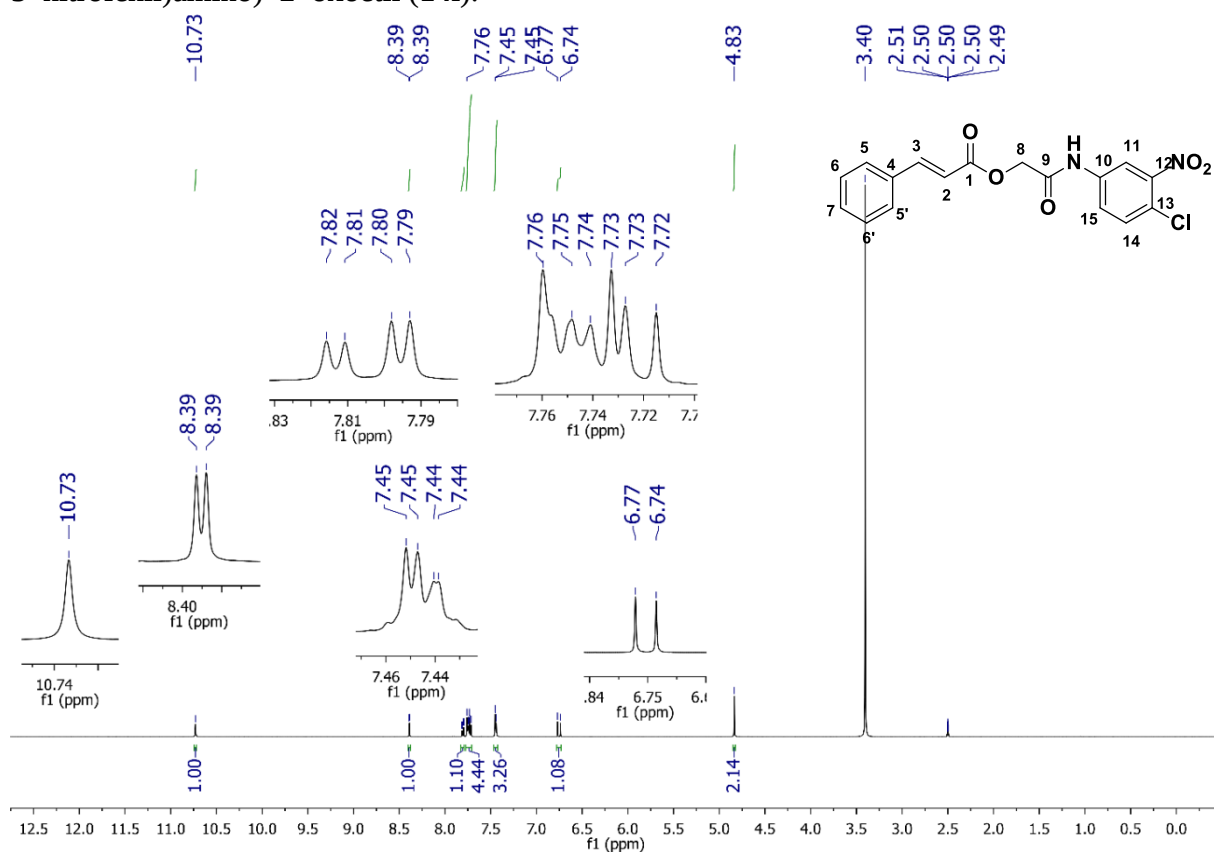


Figura 198 – Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto Cinamato de 2-((4-cloro-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (**14I**).

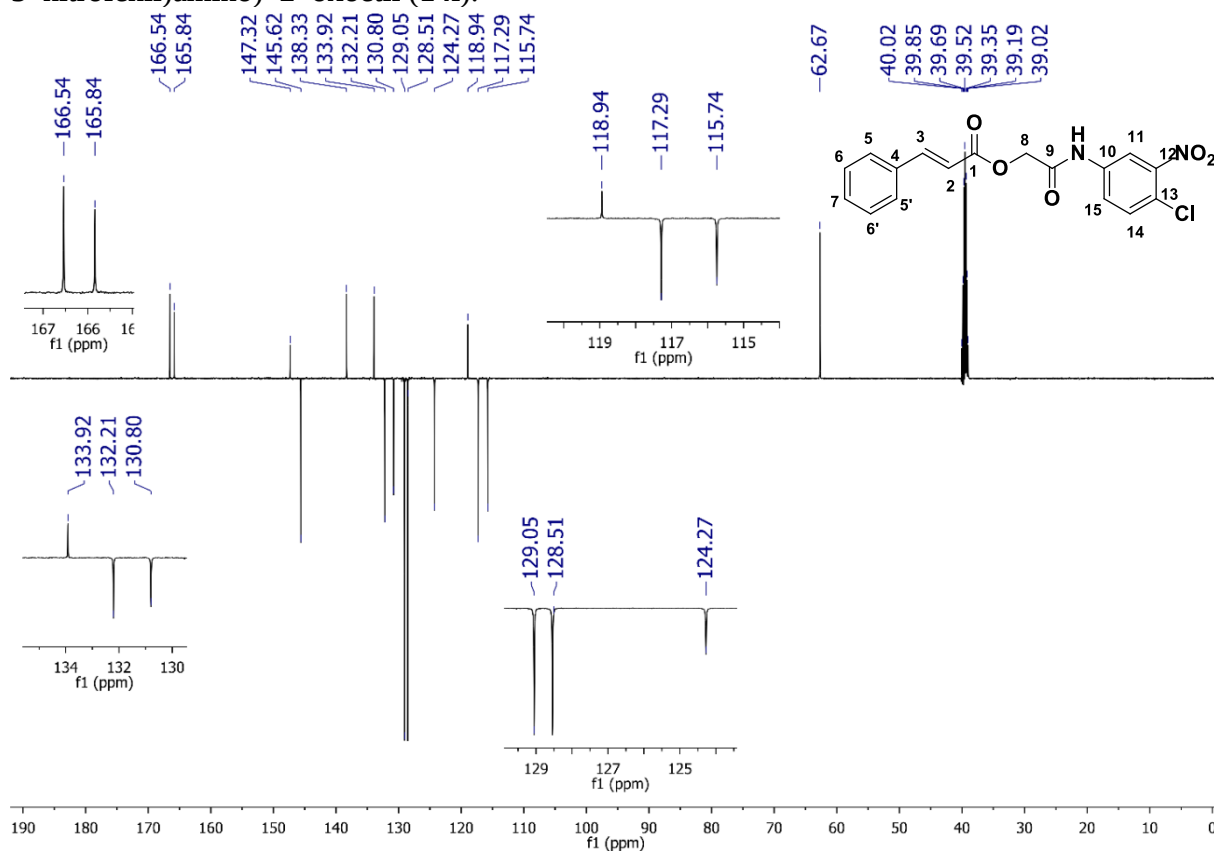
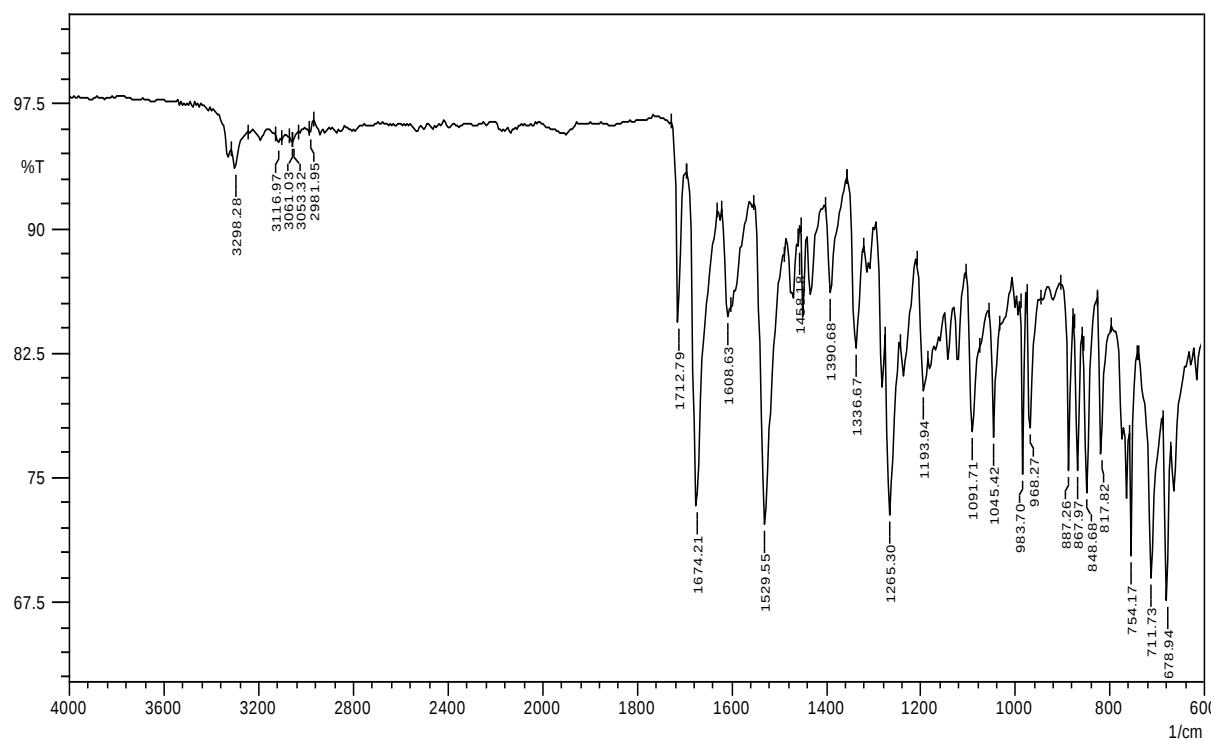


Figura 199 – Espectro de infravermelho ATR do do composto Cinamato de 2-((4-cloro-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (**14I**).



APÊNDICE B – Artigo referente à tese

Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.net

Current Organic Chemistry, XXXX, XX, 1-12

1

RESEARCH ARTICLE

In silico/vitro Study of Antibacterial Effects of Non-toxic Cinnamic Amidoesters on *Artemia salina*

Alexandre Almeida-Júnior¹, Helivaldo Diógenes da Silva Souza¹, Abraão Pinheiro de Sousa¹, Maria Vitória Oliveira Dantas², Fábio Correia Sampaio², José Alixandre de Sousa Luis³, Valnês da Silva Rodrigues-Junior⁴, José Maria Barbosa-Filho⁴, Gabriela Fehn Fiss^{1,*} and Petrônio Filgueiras de Athayde-Filho¹

¹LPBS, Department of Chemistry, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Brazil; ²Department of Clinical and Community Dentistry, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Brazil; ³Department of Education and Health, Federal University of Campina Grande, Cuité, Brazil; ⁴Department of Pharmaceutical Sciences, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Brazil

ARTICLE HISTORY

Received: March 19, 2024

Revised: April 27, 2024

Accepted: April 29, 2024

DOI:

10.2174/01138527283107112405251239254

Abstract: According to the PLOS Neglected Tropical Diseases Journal, infection caused by the Gram-negative bacterium *Escherichia coli* is a neglected tropical disease. *Staphylococcus aureus* is the most dangerous Gram-positive bacterium among staphylococcal bacteria. Moreover, resistance to *Mycobacterium tuberculosis* is an urgent public health issue. In this sense, cinnamic acid and acetamide derivatives have been used as strategic nuclei in the design of antimicrobial agents. With the aim of investigating whether antibacterial activity is improved with the junction of cinnamic and acetamide nuclei, cinnamic amidoesters were planned and evaluated as potential antibacterial agents. *In silico* (ADMET test and molecular docking) and *in vitro* (antibacterial and antituberculosis evaluation, and toxicity on *Artemia salina* larvae) studies were performed. Twelve cinnamic amidoesters were synthesized, which present positive characteristics for possible drug candidates, and showed subtle activity against *E. coli*, however, against *S. aureus*, unsubstituted and *para*-substituted compounds ($R^1 = H, Me, Cl, Br$) showed significant activity, with MIC = 156.25-625 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Only one *para*-substituted compound ($R^1 = Bu$) showed discrete activity against *M. tuberculosis*, with MIC = 200 μM . For the most active compounds against *S. aureus*, the molecular docking study demonstrated affinity with the TtRNA enzyme, which plays a central role in the assembly of amino acids into polypeptide chains. The most active compounds against *S. aureus* and *M. tuberculosis* were non-toxic on *A. salina*, with $LC_{50} > 1000 \mu\text{g.mL}^{-1}$. According to *in silico/vitro* studies, the non-toxic compound **5h** ($R^1 = Cl$) stands out as a potential antibacterial agent for further studies.

Figure Rectangular