



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



**TESE DE DOUTORADO**

**Benzoatos e benzamidas 3,4,5-trissubstituídas: Avaliação  
antifúngica e tripanocida**

**Lázaro Gomes do Nascimento**

**Orientador: Prof. Dr. Damião Pergentino de Sousa**

**João Pessoa-2025**

**LÁZARO GOMES DO NASCIMENTO**

**Benzoatos e benzamidas 3,4,5-trissubstituídas: Avaliação  
antifúngica e tripanocida**

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

**Orientador: Prof. Dr. Damião Pergentino de Sousa**

**João Pessoa-2025**

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

N244b Nascimento, Lázaro Gomes.

Benzoatos e benzamidas 3,4,5-trisubstituídas :  
avaliação antifúngica e tripanocida / Lázaro Gomes  
Nascimento. - João Pessoa, 2025.  
136 f. : il.

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


1. Farmacologia. 2. Atividade tripanocida. 3.  
Citotoxicidade. 4. Candida - fungo. I. Sousa, Damião  
Pergentino de. II. Título.

UFPB/BC

CDU 615(043)


**Tese de Doutorado**  
**Benzoatos e benzamidas 3,4,5-trisubstituídas: Avaliação  
antifúngica e tripanocida**

**Banca examinadora:**

 Documento assinado digitalmente  
**HARLEY DA SILVA ALVES**  
Data: 28/05/2025 11:49:05-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


---

Prof. Dr. Harley da Silva Alves  
Universidade Estadual da Paraíba

 Documento assinado digitalmente  
**TAMIRES CARDOSO LIMA DE CARVALHO**  
Data: 28/05/2025 12:19:29-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


---

Profa. Dr<sup>a</sup> Tamires Cardoso Lima  
Universidade Federal de Sergipe

 Documento assinado digitalmente  
**MARIA DE FATIMA VANDERLEI DE SOUZA**  
Data: 28/05/2025 15:05:25-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


---

Profa Dr<sup>a</sup> Maria de Fátima Vanderlei de Souza  
Universidade Federal da Paraíba

 Documento assinado digitalmente  
**FELIPE QUEIROGA SARMENTO GUERRA**  
Data: 29/05/2025 10:50:27-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof. Dr. Felipe Queiroga Sarmento Guerra  
Universidade Federal da Paraíba

 Documento assinado digitalmente  
**VICENTE CARLOS DE OLIVEIRA COSTA**  
Data: 04/06/2025 13:23:08-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof. Dr. Vicente Carlos de Oliveira Costa  
Universidade Federal da Paraíba



## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos bons livros que li, escritos por grandes mentes porque, por meio de vários pensamentos e condutas de grandes sábios, consegui deixar a caminhada menos árdua.

A minha companheira de luta Rejane Jorge Sidrim por todo companheirismo, amor, paciência e sobretudo ensinamento. Certamente seu apoio e companhia tornou minha caminhada mais leve. Sou grato por tudo!

Aos meus pais, por me tornar cidadão e responsável.

Ao meu amigo desde a graduação Doutor Ricardo Cartaxo Ramalho por toda orientação, paciência e ensinamento.

Ao meu orientador Prof. Dr. Damião Pergentino de Sousa por todos os ensinamentos que contribuíram para a minha formação acadêmica e, sem sombras de dúvidas, para minha evolução como profissional. Agradeço ainda pela oportunidade do espaço para executar esse projeto.

A todos os amigos do Laboratório de Química Farmacêutica da UFPB, Marianna, Susianny, Mayara, Allana Brunna, Carlos, Joice, Severino, Anna Emanuella, Jeremias, por todas as orientações, apoio e amizade.

Ao Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análises do IPEFARM da UFPB pela realização das análises de RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ , e espectrometria de massa; à Rayanne e Raquel, do Laboratório Analítico Multiusuário (CCS-UFPB) que realizaram as análises de Infravermelho.

Ao Prof. Dr. Ricardo dias de Castro (UFPB) e sua equipe, em especial, Paula, pela realização dos ensaios antifúngicos. Ao professor Dr. Dietmar Steverding do Laboratório de Parasitologia da Universidade de East Anglia, Inglaterra e sua equipe pela realização dos ensaios de citotoxicidade e tripanocida. A todos os professores que contribuíram na minha formação acadêmica, aos professores do programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, por todos os ensinamentos.

Aos professores formadores da banca examinadora da tese de doutorado por todas as contribuições. A Universidade Federal da Paraíba (UFPB) pelo apoio institucional e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio.

## RESUMO

As infecções microbianas e parasitárias são motivo de preocupação no mundo por serem responsáveis pela mortalidade e morbidade em significativa parcela da população, representando uma séria ameaça à saúde pública. Portanto, é indispensável a busca de novos candidatos a fármacos para o tratamento destas infecções. Desta forma, no presente estudo, foi preparada uma coleção de 20 análogos sintéticos derivados do ácido gálico e ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico e realizado um estudo frente a cepas do gênero *Candida* e formas tripomastigotas de *Trypanosoma brucei*. As reações de esterificação de Fischer e de Schotten-Baumann foram utilizadas na preparação dos produtos, os quais foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -APT. Utilizou-se o método de microdiluição em caldo, determinou-se a concentração inibitória mínima (CIM) e o possível mecanismo de ação antifúngico do composto com melhor atividade biológica. O galato de 4-metilbenzila (**10**) com CIM de 0,11 mM frente a *C. albicans* ATCC 60193 e CIM de 0,06 mM contra *C. tropicalis* ATCC 750 foi o derivado com maior potência antifúngica. Na investigação do mecanismo de ação, observou-se que os compostos **7** e **10** interagem diretamente com o ergosterol presente na membrana plasmática ou na parede celular fúngica, o que evidencia que essas estruturas sejam possíveis alvos biológicos. Enquanto frente ao sorbitol, não houve interação. Na avaliação antiparasitária, os compostos **1-8** foram avaliados no teste de viabilidade da linhagem celular mieloide humana (HL-60) através do método de redução da resusarina. No ensaio tripanocida, as formas tripomastigotas sanguíneas de *T. brucei* foram usadas na determinação da CIM e  $\text{CI}_{50}$  destes compostos. Em geral, os análogos **3**, **5** e **7** demonstraram melhor ação tripanocida frente ao *T. brucei*, sugerindo que substituintes com cadeias laterais de três e quatro carbonos em arranjo linear aumentam a potência antiparasitária dos galatos. Os dados demonstram o potencial farmacológico destas classes químicas e que podem ser empregadas como protótipos em futuras pesquisas visando desenvolvimento de produtos com melhor perfil tripanocida e antifúngica.

*Palavras-chave:* citotoxicidade, *Candida*, atividade tripanocida.

## ABSTRACT

Microbial and parasitic infections are a cause for concern worldwide because they are responsible for mortality and morbidity in a significant portion of the population, representing a serious threat to public health. Therefore, it is essential to search for new drug candidates for the treatment of these infections. Thus, in the present study, a collection of 20 synthetic analogues derived from gallic acid and 3,4,5-trimethoxybenzoic acid was prepared and a study was carried out against strains of the genus *Candida* and trypomastigote forms of *Trypanosoma brucei*. The Fischer and Schotten-Baumann esterification reactions were used to prepare the products, which were characterized by infrared spectroscopy,  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$ -APT. The broth microdilution method was used to determine the minimum inhibitory concentration (MIC) and the possible antifungal action mechanism of the compound with the best biological activity. 4-methylbenzyl gallate (**10**) with MIC of 0.11 mM against *C. albicans* ATCC 60193 and MIC of 0.06 mM against *C. tropicalis* ATCC 750 was the derivative with the greatest antifungal potency. In the investigation of the mechanism of action, it was observed that compounds **7** and **10** interact directly with ergosterol present in the plasma membrane or in the fungal cell wall, which shows that these structures are possible biological targets. In the antiparasitic evaluation, compounds **1-8** were evaluated in the viability test of the human myeloid cell line (HL-60) through the resazurin reduction method. In the trypanocidal assay, the blood trypomastigote forms of *T. brucei* were used to determine the MIC and  $\text{IC}_{50}$  of these compounds. In general, analogues **3**, **5** and **7** demonstrated better trypanocidal action against *T. brucei*, suggesting that substituents with three and four carbon side chains in linear arrangement increase the antiparasitic potency of gallates. The data demonstrate the pharmacological potential of these chemical classes and that they can be used as prototypes in future research aiming at the development of products with better trypanocidal and antifungal profiles.

Keywords: cytotoxicity, *Candida*, trypanocidal activity.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: [A] Representação da distribuição do <i>Trypanosoma brucei gambiense</i> (verde) e <i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i> (vermelho) na África subsaariana. Reproduzido de KENNEDY (2013). [B] Número de casos de THA registrados na África entre 1940 e 2010.	20
Figura 2: Ciclo de transmissão de <i>Trypanosoma brucei</i> .	21
Figura 3: Fármacos utilizados no tratamento da tripanossomíase humana.	22
Figura 4: Estrutura química do ácido gálico.	24
Figura 5: Estrutura química do ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico.	29
Figura 6: Interações ligante receptor.	31
Figura 7: Estrutura química dos derivados preparados 1-20	34
Figura 8: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de metila (1).	65
Figura 9: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato metila (1).	66
Figura 10: Espectro de infravermelho do galato de metila (1).	66
Figura 11: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de etila (2).	67
Figura 12: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de etila (2).	68
Figura 13: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (50 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de etila (2).	68
Figura 14: Espectro de infravermelho galato de etila (2).	69
Figura 15: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de propila (3).	70
Figura 16: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de propila (3).	70
Figura 17: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de propila (3).	71
Figura 18: Espectro de infravermelho do galato de propila (3).	71
Figura 19: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de isopropila (4).	72
Figura 20: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de isopropila (4).	73
Figura 21: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de isopropila (4).	73
Figura 22: Espectro de infravermelho do galato de isopropila (4).	74

Figura 23: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de butila (5).....	75
Figura 24: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de butila (5). .....	75
Figura 25: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de butila (5). .....	76
Figura 26: Espectro de infravermelho do galato de butila (5). .....	76
Figura 27: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de pentila (6).....	77
Figura 28: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de pentila (6). .....	78
Figura 29: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de pentila (6). .....	79
Figura 30: Expansão do Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de pentila (6).....	79
Figura 31: Espectro de infravermelho do galato de pentila (6).....	80
Figura 32: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de isopentila (7)..	81
Figura 33: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de isopentila (7).....	81
Figura 34: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de isopentila (7). .....	82
Figura 35: Espectro de infravermelho do galato de isopentila (7).....	82
Figura 36: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de 2-metoxietila (8). .....	83
Figura 37: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de 2-metoxietila (8).....	84
Figura 38: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de 2-metoxietila (8).....	84
Figura 39: Espectro de infravermelho do galato de 2-metoxietila (8). .....	85
Figura 40: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de benzila (9). .....	86
Figura 41: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de benzila (9). .....	86
Figura 42: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de benzila (9). .....	87

Figura 43: Expansão do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de benzila (9). .....	87
Figura 44: Espectro de Infravermelho (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) do galato de benzila (9). .....	88
Figura 45: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de 4-metilbenzila (10). .....	89
Figura 46: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de 4-metilbenzila (10). .....	89
Figura 47: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de 4-metilbenzila (10). .....	90
Figura 48: Expansão do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de 4-metilbenzila (10). .....	90
Figura 49: Espectro de Infravermelho (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) do galato de 4-metilbenzila (10). .....	91
Figura 50: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de propila (11). .....	92
Figura 51: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de propila (11). .....	92
Figura 52: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de propila (11). .....	93
Figura 53: Espectro de Infravermelho (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de propila (11). .....	93
Figura 54: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de hexila (12). .....	94
Figura 55: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de hexila (12). .....	95
Figura 56: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de hexila (12). .....	95
Figura 57: Expansão do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de hexila (12). .....	96
Figura 58: Espectro de Infravermelho (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de hexila (12). .....	96
Figura 59: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de 2-metoxietila (13). .....	97

Figura 60: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de 2-metoxietila (13). .....	98
Figura 61: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de 2-metoxietila (13). .....	98
Figura 62: Expansão do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de 2-metoxietila (13). .....	99
Figura 63: Espectro de Infravermelho (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de 2-metoxietila (13). .....	99
Figura 64: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de benzila (14). .....	100
Figura 65: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de benzila (14). .....	101
Figura 66: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -Apt (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de benzila (14). .....	101
Figura 67: Expansão de espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de benzila (14). .....	102
Figura 68: Espectro de Infravermelho (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de benzila (14). .....	102
Figura 69: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de 4-metilbenzila (15). .....	103
Figura 70: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de 4-metilbenzila (15). .....	104
Figura 71: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de 4-metilbenzila (15). .....	104
Figura 72: Expansão do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de 4-metilbenzila (15). .....	105
Figura 73: Espectro de Infravermelho (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de 4-metilbenzila (15). .....	105
Figura 74: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da <i>N</i> -butil-3,4,5-trimetoxibenzamida (16). .....	106
Figura 75: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da <i>N</i> -butil-3,4,5-trimetoxibenzamida (16). .....	107

Figura 76: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da <i>N</i> -butil-3,4,5-trimetoxibenzamida (16).	107
Figura 77: Espectro de Infravermelho (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) da <i>N</i> -butil-3,4,5-trimetoxibenzamida (16).	108
Figura 78: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da <i>N</i> -isobutil-3,4,5-trimetoxibenzamida (17).	109
Figura 79: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da <i>N</i> -isobutil-3,4,5-trimetoxibenzamida (17).	109
Figura 80: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da <i>N</i> -isobutil-3,4,5-trimetoxibenzamida (17).	110
Figura 81: Espectro de Infravermelho (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) da <i>N</i> -isobutil-3,4,5-trimetoxibenzamida (17).	110
Figura 82: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da <i>N</i> -octil-3,4,5-trimetoxibenzamida (18).	111
Figura 83: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da <i>N</i> -octil-3,4,5-trimetoxibenzamida (18).	112
Figura 84: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da <i>N</i> -octil-3,4,5-trimetoxibenzamida (18).	113
Figura 85: expansão do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da <i>N</i> -octil-3,4,5-trimetoxibenzamida (18).	113
Figura 86: Espectro de Infravermelho (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) da <i>N</i> -octil-3,4,5-trimetoxibenzamida (18).	113
Figura 87: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da <i>N</i> -benzil-3,4,5-trimetoxibenzamida (19).	114
Figura 88: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da <i>N</i> -benzil-3,4,5-trimetoxibenzamida (19).	115
Figura 89: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da <i>N</i> -benzil-3,4,5-trimetoxibenzamida (19).	116
Figura 90: Expansão do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da <i>N</i> -benzil-3,4,5-trimetoxibenzamida (19).	116
Figura 91: Espectro de Infravermelho (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) da <i>N</i> -benzil-3,4,5-trimetoxibenzamida (19).	117



Figura 92: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da <i>N</i> -ciclohexil-3,4,5-trimetoxibenzamida (20). .....	117
Figura 93: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da <i>N</i> -ciclohexil-3,4,5-trimetoxibenzamida (20). .....	118
Figura 94: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da <i>N</i> -ciclohexil-3,4,5-trimetoxibenzamida (20). .....	119
Figura 95: Expansão do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da <i>N</i> -ciclohexil-3,4,5-trimetoxibenzamida (20). .....	119
Figura 96: Espectro de Infravermelho ( $\text{KBr}$ , $\text{cm}^{-1}$ ) da <i>N</i> -ciclohexil-3,4,5-trimetoxibenzamida (20). .....	119

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados reacionais dos derivados 1-10. ....	36
Tabela 2. Dados de infravermelho dos galatos 1-10.....	37
Tabela 3. Deslocamentos químicos de RMN de <sup>1</sup> H dos análogos 1-6.....	39
Tabela 4. Deslocamentos químicos de RMN de <sup>1</sup> H dos análogos 7-10.....	40
Tabela 5. Dados de RMN de <sup>13</sup> C-APT dos galatos 1-10 .....	41
Tabela 6. Dados reacionais dos derivados 11-15 .....	43
Tabela 7. Dados de infravermelho dos 3,4,5-trimetoxibenzoatos 11-15 .....	43
Tabela 8. Dados de RMN de <sup>1</sup> H dos 3,4,5-trimetoxibenzoatos 11-15.....	45
Tabela 9. Dados de RMN de <sup>13</sup> C-APT dos 3,4,5-trimetoxibenzoatos 11-15 .....	46
Tabela 10. Dados reacionais das 3,4,5-trimetoxibenzamidas 16-20.....	47
Tabela 11. Dados de infravermelho das benzamidas 3,4,5-trimetoxibenzílicas 16-20 .....	48
Tabela 12. Dados de RMN de <sup>1</sup> H das 3,4,5-trimetoxibenzamidas 16 20.....	49
Tabela 13. Dados de RMN de <sup>13</sup> C-APT das 3,4,5-trimetoxibenzamidas 16-20 .....	50
Tabela 14. Concentração inibitória mínima (CIM) dos compostos 1-8 e 10-22 contra <i>Candida</i> spp. Valores estão expressos em mM.....	51
Tabela 15. Efeito do ergosterol exógeno (1.008.mM) na CIM dos compostos 8 e 10 contra <i>C. albicans</i> ATCC 60193. Valores estão expressos em mM.....	54
Tabela 16. Valores de CIM e caspofungina dos compostos 7 e 10 na ausência e presença do sorbitol (0,8 M) contra <i>C. albicans</i> ATCC 60193. Valores expressos em mM. ....	55
Tabela 17. Atividade tripanocida, citotóxica e índice de seletividade dos compostos 1-8 contra as formas tripomastigotas sanguíneas de <i>T. brucei</i> e células mieloides humanas HL-60. Valores expressos em µM. ....	57

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Mecanismo da esterificação de Fischer. ....	27
Esquema 2: Mecanismo de esterificação com cloreto de tionila. ....	28
Esquema 3: Mecanismo de obtenção de ésteres através da reação de Schotten-Baumann.....	28
Esquema 4: Mecanismo de obtenção de amidas através da reação de Schotten-Baumann. ....	30
Esquema 5: Reação de obtenção dos derivados 1-8 .....	35
Esquema 6: Reação de obtenção dos análogos 9 e 10.....	36
Esquema 7: Reação de obtenção dos análogos 11-13 .....	42
Esquema 8. Reação de obtenção dos derivados 14 e 15 .....	42
Esquema 9. Reação de obtenção das 3,4,5-trimetoxibenzamidas 16-20 .....	47

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, FÓRMULAS E SÍMBOLOS.

**AcOEt:** Acetato de etila

**AG:** Ácido gálico

**APT:** *Attached Proton Test*

**CC:** Cromatografia em coluna

**CCDA:** Cromatografia em Camada Delgada Analítica

**CFM:** Concentração Fungicida Mínima

**CI<sub>50</sub>:** Concentração inibitória de 50%

**CIM:** Concentração Inibitória Mínima

**CNCA:** *Candida* não - *C. albicans*

***d*:** Dupleto

**DTN:** Doenças tropicais negligenciadas

**EC<sub>50</sub>:** Concentração efetiva de 50%

**HIV:** Vírus da Imuno Deficiência Humana

**Hz:** Hertz

**IS:** Índice de Seletividade

**IV:** Infravermelho

***J*:** Constante de acoplamento

**LC<sub>50</sub>:** concentração letal de 50%

***m*:** Multiplete

**MHz:** Megahertz

**OMS:** Organização Mundial de Saúde

**P.F.:** Ponto de fusão

**ppm:** Partes por milhão

***q*:** Quarteto

**QSAR:** Relação estrutura-atividade quantitativa

***quint*:** Quinteto

**RMN <sup>13</sup>C:** Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze

**RMN <sup>1</sup>H:** Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

***s*:** Simpleto

***sept*:** Septeto

***sex***: Sexteto

**t.a.**: Temperatura ambiente

***t***: Tripleto

**UV**: Ultravioleta

**$\delta$** : Deslocamento químico em ppm

**$\mu$ M**: Micromolar

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>18</b>
2.1 Considerações gerais sobre o gênero <i>Candida</i> .....	18
2.2 Considerações gerais sobre a doença do sono .....	19
2.3 Os produtos naturais como fonte de novos fármacos.....	23
2.4 Ácido gálico e derivados.....	24
2.4.2. Métodos de síntese dos ésteres .....	26
2.4.3. Reações de esterificação para a obtenção dos derivados gálicos.....	26
2.5 Ácido 3,4,5-trimetoxibenzoicos e derivados .....	29
2.5.1. Reações de esterificação e amidação para a obtenção dos derivados 3,4,5- timetoxibenzílicos .....	30
2.6 Estudo de Relação-Estrutura-Atividade Biológica.....	31
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>33</b>
3.1 Objetivo Geral.....	33
3.2 Objetivos Específicos.....	33
<b>4. RESULTADO E DISCUSSÃO.....</b>	<b>34</b>
4.1 Preparação dos derivados 1-20.....	34
4.1.1. Preparação dos análogos 1-8 .....	35
4.1.2. Preparação dos análogos 9 e 10 .....	36
4.1.3. Preparação dos análogos 11-13 .....	42
4.1.4. Preparação dos derivados 14 e 15 .....	42
4.1.5. Obtenção das 3,4,5-trimetoxibenzamidas 16-20 .....	47
4.2 Avaliação da atividade antifúngica dos derivados 1-8 e 10-22 .....	50
4.3 Avaliação da atividade tripanocida dos derivados 1-8.....	55
4.4 Avaliação da atividade citotóxica dos derivados 1-8 .....	57
<b>5. CONCLUSÕES.....</b>	<b>58</b>
<b>6. Parte experimental .....</b>	<b>59</b>
6.1. Determinação da atividade antifúngica dos compostos 1-8; 10-22 .....	59
6.1.1. Ensaio biológico - considerações gerais .....	59
6.1.2. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) .....	59

6.1.3. Determinação da Concentração Fúngica Mínima (CFM) .....	59
6.1.4. Determinação do Mecanismo de Ação e Atividade Antifúngica dos Ésteres 7 e 10	60
6.1.4.1. Ensaio com Sorbitol.....	60
6.1.4.2. Ensaio com Ergosterol .....	60
6.2. Estudo da atividade tripanocida dos compostos 1-8 .....	60
6.2.1. Efeito sobre <i>T. brucei in vitro</i> .....	60
6.3. Estudo da atividade citotóxica dos compostos 1-8.....	61
6.4. Materiais e métodos.....	61
6.4.2. Ponto de fusão .....	61
6.4.3. Análises espectroscópicas.....	62
6.4.3.1. Infravermelho .....	62
6.4.3.2. Ressonância Magnética Nuclear.....	62
6.5. Procedimento geral para preparação dos compostos 1-8, 11-13 .....	62
6.6. Procedimento geral para preparação dos compostos 9 e 10.....	63
6.7. Procedimento geral para preparação dos compostos 14 e 15.....	63
6.8. Procedimento geral para preparação dos compostos 16-20 .....	63
7. Dados físico-químicos, espectroscópicos e rendimentos dos derivados 1-20.....	64
REFERÊNCIAS .....	120
ANEXOS .....	134

## 1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos fármacos tem papel crucial na qualidade de vida da população em geral, tendo em vista que a sociedade carece de medicamento mais seguros, efetivos e sobretudo acessíveis para o tratamento de doenças recorrentes, como por exemplo, infecções fúngicas e parasitárias (VIEIRA; OHAYON, 2006).

As espécies de *Candida*, patógenos oportunistas, são uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo, representando uma séria ameaça à saúde pública (MATTHAIIOU *et al.*, 2015; PAPPAS *et al.*, 2016; PFALLER *et al.*, 2014). Altas taxas de mortalidade podem ser atribuídas ao aumento da ocorrência de infecções sistêmicas invasivas e casos de septicemia, especialmente em pacientes imunocomprometidos (MEDICI; POETA, 2015; NAMI *et al.*, 2018; SAKAGAMI *et al.*, 2019). Alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro, procedimentos médicos invasivos, falhas na barreira anatômica, bem como o uso indiscriminado de antimicrobianos de largo espectro são alguns dos fatores que favorecem a infecção com esses micro-organismos (BARBEDO; BERGOLD; GEORGIADIS, 2004; SGARBI, 2010). Entretanto, embora existam medicamentos antifúngicos disponíveis para tratar essas infecções, as taxas de mortalidade ainda continuam altas, podendo chegar a 45% (CHENG *et al.*, 2005).

A Tripanossomíase Humana Africana é uma doença parasitária infecciosa causada pelo protozoário extracelular *Trypanosoma brucei*. Sua transmissão se dá pela picada do inseto vetor, a mosca tsé-tsé que causa a doença do sono em humano (CAYLA *et al.*, 2019). Apesar das iniciativas de saúde pública e estratégias de controle de vetores, estima-se que a população infectada ainda é elevada. Além disso, fármacos disponíveis no mercado, como suramina, pentamidina e melarsoprol, requerem administração parenteral prolongada e apresentam efeitos colaterais tóxicos, diminuindo assim a adesão do paciente ao tratamento. Nesse contexto, pesquisas visando o desenvolvimento de novos fármacos contra a Tripanossomíase Africana, torna-se indispensáveis, especialmente em países cuja incidência da doença é elevada, a exemplo dos países em desenvolvimento (CORTEZ *et al.*, 2015).

Nessa perspectiva, os produtos naturais, importante fonte de moléculas bioativas, surgem como alternativa para o desenvolvimento de novos fármacos (SERRA *et al.*, 2012). Os metabólitos secundários têm sido fundamentais para as indústrias farmacêutica e biotecnológica, dado que grande parte dos medicamentos atualmente desenvolvidos usam como base os produtos naturais ou seus derivados (MATHUR; HOSKINS, 2017).



O ácido benzoico apresenta estrutura simples, com um grupo carboxílico ligado diretamente ao anel benzeno, podendo ser encontrada naturalmente nos tecidos vegetais e animais, além de compor produtos fermentados gerados por micro-organismos. No meio industrial, o ácido benzoico tem várias aplicações, podendo ser utilizado como conservante, agente aromatizante em alimentos, cosméticos, produtos de higiene e farmacêuticos, além de apresentar propriedades bioativas, como antifúngica e antibacteriana (OLMO; CALZADA; NUÑEZ, 2017).

O ácido benzoico e seus análogos hidroxilados e metoxilados integram o grupo de metabólitos vegetais secundários, além de apresentarem várias atividades biológicas (TOMÁS-BARBERÁN; CLIFFORD, 2000). Quanto à bioatividade desses compostos, merece destaque, por exemplo, o amplo espectro de ação do ácido gálico e seus análogos, com atividade antifúngica (VALDERRAMA *et al.*, 2023), antioxidante (LONE; REHMAN; BHAT, 2017), anticancer (SHARMA; GAUTAM; GUPTA, 2011), antibacteriana (KUBO *et al.*, 2003), antiviral (WANG *et al.*, 2009) e anti-inflamatória (DHINGRA *et al.*, 2014).

Quando se trata do ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico e seu derivados, a literatura mostra que esses compostos também apresentam bioatividade diversificada, com atividade antibacteriana (FRIEDMAN; HENIKA; MANDRELL, 2003), antifúngica (BERNE *et al.*, 2015), antimalárica (DEGOTTE *et al.*, 2021); antitumoral (SILVA *et al.*, 2023); antileishmania (NOBREGA *et al.*, 2019).

Nessa perspectiva, objetivo deste estudo compreende preparar um conjunto de derivados do ácido gálico e ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, avaliá-los quanto às suas propriedades antifúngicas, frente ao gênero *Candida*, tripanocidas, contra formas tripomastigotas sanguíneas, além da citotoxicidade em células mieloides humanas, e assim verificar quais parâmetros estruturais são importantes para melhorar as atividades biológicas desses compostos.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Considerações gerais sobre o gênero *Candida*

Os fungos compõem um grupo heterogêneo de eucariontes, considerados um dos organismos de maior distribuição na Terra (BROWN *et al.*, 2021). As leveduras do gênero *Candida* estão entre os principais fungos responsáveis por causar um amplo espectro de infecções, que podem variar de leves a graves (CUENCA-ESTRELLA *et al.*, 2012).

Vários fatores de virulência estão envolvidos na patogenicidade dos fungos do gênero *Candida*, facilitando sua invasão, disseminação, desenvolvimento e estabelecimento de infecções (LASS-FLÖRL *et al.*, 2024). Entre eles pode-se observar por exemplo: o polimorfismo, capacidade de transição da *Candida* da forma de levedura unicelular para hifa (TALAPKO *et al.*, 2021), adesão, processo que se baseia em proteínas de superfície fúngicas chamadas adesinas, essas moléculas interagem com uma ampla gama de moléculas exibidas nas superfícies das células epiteliais e endoteliais (NIKOU *et al.*, 2019). Outro fator de virulência importante é a formação de biofilmes, estrutura composta por colônias de fungos circundadas por uma matriz extracelular densa e protetora (WIJAYA *et al.*, 2023). Além disso, algumas espécies de *Candida*, como *Candida albicans*, utilizam diversas estratégias para se evadir do sistema imune, a exemplo da secreção de enzimas como fosfolipases, lipases e proteases que atuam na neutralização de proteínas do sistema imunes, além de evitar fagocitose através da neutralização do pH (OLIVER *et al.*, 2019; TRIPATHI *et al.*, 2020; WESTMAN *et al.*, 2018).

O gênero *Candida* causa uma ampla gama de patologias, a depender do patógeno e da condição imunológica do hospedeiro. A colonização das membranas mucosas pode ocorrer por uma mudança na população microbiana da microbiota, gerando assim um crescimento preponderante de *Candida*, que pode então evoluir para uma forma disseminada (BALLINI *et al.*, 2010; ROMO; KUMAMOTO, 2020). As infecções superficiais causadas por *Candida* é um processo infeccioso que acomete a pele, unhas ou mucosas (orofaríngea e genital); além disso, quando os pacientes apresentam o sistema imunológico debilitado, essas espécies podem gerar infecções na corrente sanguínea e em estruturas mais profundas (PAPPAS *et al.*, 2018).

A candidíase invasiva é uma infecção que está diretamente ligada aos avanços da tecnologia médica. Mais de trinta espécies de *Candida* podem causar doenças em humanos, no entanto a maioria dessas infecções são causadas por cinco principais espécies de patógenos: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Candida krusei* (MCCARTY; PAPPAS, 2016; KULLBERG; ARENDRUP, 2015; PAPPAS *et al.*, 2003; WISPLINGHOFF *et al.*, 2004). É interessante notar que *C. albicans*, por muito tempo, foi a principal espécie causadora de candidíase invasiva, porém, atualmente, as espécies conhecidas como não-*C. albicans* vêm sendo isoladas frequentemente de pacientes com candidemia, um quadro associado a infecções sistêmicas severas e à multirresistência aos antimicrobianos (ALDARDEER *et al.*, 2020; COLOMBO; JÚNIOR; GUINEA, 2017; PAPPAS *et al.*, 2018).

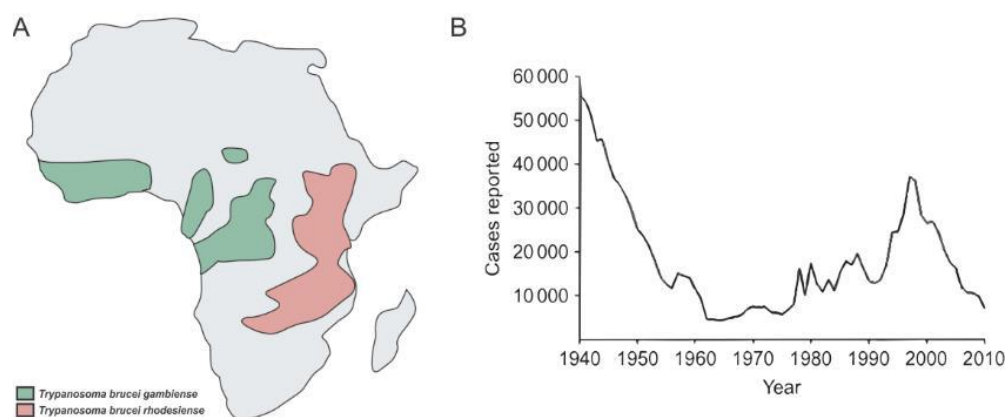
Quando se trata de terapia antifúngica, observa-se que poucas opções de fármacos estão disponíveis para o tratamento de infecções invasivas. A anfotericina B, por exemplo, foi introduzida em 1955 como um fármaco antifúngico pioneiro para micoses invasivas e ainda é considerada a terapia mais eficaz. Além dela, existem também outros agentes antifúngicos como azóis (fluconazol e itraconazol), novos azóis (ravuconazol, posaconazol e voriconazol) além das equinocandinas (caspofungina, anidulafungina e micafungina) (SALCI *et al.*, 2018).

Nesse contexto, é necessário a pesquisa por novos fármacos antifúngicos, visando maior espectro de ação e melhores perfis farmacocinéticos, reduzindo assim a frequência de doses administradas, efeitos adversos e interações medicamentosas (SALCI *et al.*, 2018).

## **2.2 Considerações gerais sobre a doença do sono**

A Doença do Sono ou Tripanossomíase Humana Africana (THA) está distribuída em mais 24 países da África subsaariana (FRANCO *et al.*, 2014). Descoberta no início do século XX, esta infecção acometia centenas de milhares de pessoas. Embora tivesse tido uma melhora temporária por volta dos anos 40, fatores como fome, guerras, crise socioeconômica local, como também a diminuição no investimento em medidas de controle da doença contribuiu para o retorno da doença a níveis altos nas décadas seguintes, prolongando-se até o final dos anos 90 quando foram registrados cerca de 300 mil casos (FRANCO *et al.*, 2014; KENNEDY, 2013; LEJON; BENTIVOGLIO; FRANCO, 2013; WHO, 1998). Em decorrência desse aumento, a partir dos anos 2000, esforços conjuntos de organizações governamentais e outras agências, tanto na detecção como no tratamento da doença, ajudaram a diminuir novos casos da infecção para menos de 10 mil por ano como demonstrado na Figura 1, (FRANCO *et al.*, 2014; WHO, 2013).

**Figura 1:** [A] Representação da distribuição do *Trypanosoma brucei gambiense* (verde) e *Trypanosoma brucei rhodesiense* (vermelho) na África subsaariana. Reproduzido de KENNEDY (2013). [B] Número de casos de THA registrados na África entre 1940 e 2010.



**Fonte:** Adaptado de LEJON; BENTIVOGLIO; FRANCO, 2013.

A Tripanossomíase Humana Africana é uma doença parasitária infecciosa causada pelo protozoário extracelular *Trypanosoma brucei*. Sua transmissão se dá pela picada do inseto vetor, a mosca tsé-tsé. A infecção se manifesta em humanos sob duas formas; crônica e zoonótica, sendo ambas causadas pelas seguintes subespécies do parasita: *Trypanosoma brucei gambiense* e *Trypanosoma brucei rhodesiense*. As duas formas apresentam distribuição geográfica, número de casos, meios de transmissão, evolução clínica e forma de tratamento diferentes (KENNEDY, 2013; LEJON; BENTIVOGLIO; FRANCO, 2013).

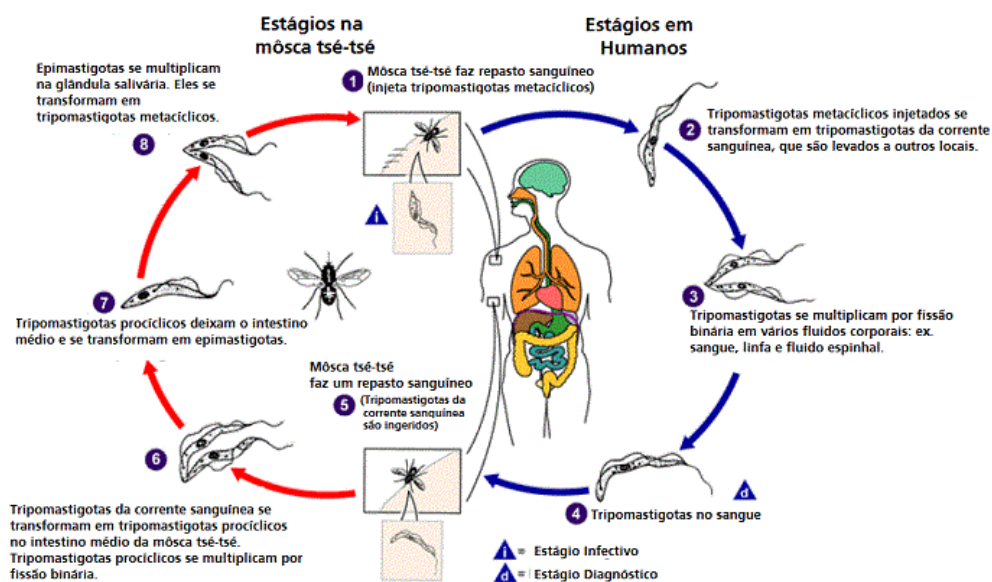
A forma predominante da doença é causada pela subespécie *T. brucei gambiense*, presente na parte oeste e central da África, responsável por cerca de 98% dos casos registrados. Esta espécie causa a forma crônica da infecção, que tem seu desenvolvimento lento ao longo dos anos em humanos, além de apresentar baixa quantidade de parasitas na circulação sanguínea. Por outro lado, o *T. brucei rhodesiense* é predominantemente zoonótica, podendo ocorrer acidentalmente em humanos e responde por menos de 2% dos casos registrados (KENNEDY, 2013; LEJON; BENTIVOGLIO; FRANCO, 2013).

O ciclo de vida do *T. brucei* é complexo e envolve o desenvolvimento e a multiplicação de formas do parasito no hospedeiro mamífero e no inseto vetor. O protozoário vive exclusivamente como parasita extracelular e sofre transformações morfológicas e metabólicas como forma de resistir aos ambientes com quais se depara durante seu ciclo evolutivo (LEE *et al.*, 2006; HUGHES *et al.*, 2007).

Nesse contexto, o ciclo do parasita tem início quando a mosca tsé-tsé infectada pica o hospedeiro mamífero com formas tripomastigotas metacíclicas de *T. brucei*. Dessa forma, os parasitas, em suas formas metacíclicas, entram na corrente sanguínea e se transformam em tripomastigotas sanguíneas.

A contaminação da mosca tsé-tsé ocorre quando o inseto ingere formas tripomastigotas sanguíneas durante repasto em hospedeiro mamífero contaminado. Por sua vez, essas formas se transformam em tripomastigotas procíclicas no intestino médio do vetor onde se multiplicam. As formas procíclicas deixam o intestino médio e se transformam em epimastigotas alcançando as glândulas salivares. Uma vez nas glândulas, as formas epimastigotas continuam se multiplicando e se transformam em tripomastigotas metacíclicas. A duração do ciclo é em torno de três semanas, período em que o vetor terá formas tripomastigotas metacíclicas na saliva e poderá, durante alimentação, infectar outro mamífero (Fig.2) (CDC, 2012).

**Figura 2:** Ciclo de transmissão de *Trypanosoma brucei*.



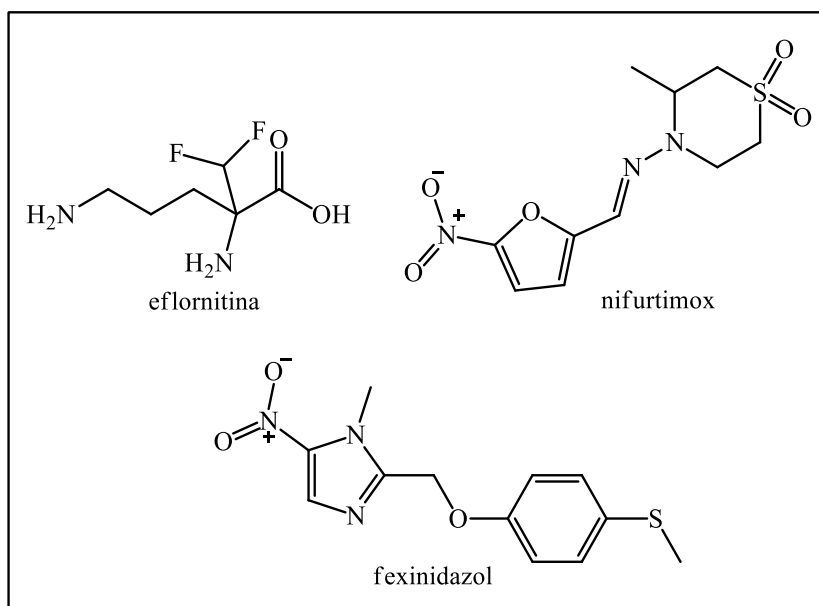
Fonte: CDC, 2012.

Em relação a THA, observa-se que há uma nítida diferença quanto aos aspectos clínicos de suas formas. A infecção causada pelo *T. brucei gambiense* se desenvolve lentamente e pode apresentar períodos latentes em que o curso da doença pode durar até três anos para se completar. Por outro lado, a THA causada por *T. brucei rhodesiense* se desenvolve rapidamente, de forma aguda, podendo levar a morte do infectado em apenas dois meses, até mesmo antes do indivíduo manifestar todos os sintomas (FRANCO *et al.*, 2014; LEJON; BENTIVOGLIO; FRANCO, 2013; WHO, 2013).

As medidas de prevenção da tripanossomíase humana africana se concentram sobretudo na redução dos reservatórios do parasita por meio da detecção e tratamento de pessoas e/ou animais domésticos infectados, bem como na redução da população da mosca tsé-tsé e do contato entre humanos e o inseto (WHO, 2024).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o tratamento farmacológico depende do estágio da doença. Para os estágios iniciais, pentamidina e suramina são recomendadas para infecções por *T. b. gambiense* e *T. brucei rhodesiense*, respectivamente. O Melarsoprol, um derivado de arsênico altamente tóxico, é mais indicado nos estágios avançados de infecções por *T. brucei rhodesiense*. Outros tratamentos, como a eflornitina ou a combinação nifurtimox-eflornitina e, mais recentemente, o fexinidazol (primeiro tratamento oral), são usados para estágios crônicos (FALL *et al.*, 2022).

**Figura 3:** Fármacos utilizados no tratamento da tripanossomíase humana.



**Fonte:** Elaborada pelo autor.

Os avanços na terapia da THA, ainda são muito discretos, tendo em vista que a maioria dos medicamentos aprovados para o tratamento da doença são caros, ultrapassados e apresentam efeitos colaterais indesejáveis. Além disso, com a resistência aos fármacos cada vez mais relatada, o problema se torna urgente (BAKER *et al.*, 2013; BARRETT *et al.*, 2011; SOKOLOVA *et al.*, 2010). Além do que, a maioria desses medicamentos são administrados via endovenosa, o que aumenta os custos de tratamento e corre o risco de propagação de outras doenças, como hepatite e HIV (OKWEN *et al.*, 2011; REID, 2009). Nesse contexto, a combinação dos fatores citados acima mostram uma necessidade urgente para a descoberta de novas terapias tripanocidas.

### **2.3 Os produtos naturais como fonte de novos fármacos**

Os produtos naturais são entidades químicas com propriedades farmacológicas, que são produzidos por organismos vivos, como animais, plantas e micro-organismo. Os metabólitos secundários têm sido fundamentais para as indústrias farmacêutica e biotecnológica, dado que grande parte dos medicamentos atualmente desenvolvidos usam como base os produtos naturais ou seus derivados (MATHUR; HOSKINS, 2017).

É interessante destacar que uma das fontes mais importantes de compostos biologicamente ativos é o reino vegetal. Atualmente, estima-se mais de 350.000 espécies de plantas vasculares registradas no mundo (CADONÁ *et al.*, 2021). Assim, as plantas continuam sendo um vasto campo de estudo e oferecem muitas alternativas para a descoberta de novos medicamentos. Além disso, do ponto de vista terapêutico, as plantas podem ser usadas de vários tipos de formas, a exemplo de chás, extratos e corantes.

Considerando o desenvolvimento de novos fármacos, as ferramentas da química medicinal e da síntese orgânica são indispensáveis para a obtenção de novos compostos com melhor perfil farmacológico a partir de produtos naturais. Inúmeras moléculas de origem natural têm sido consideradas protótipos passíveis de modificações estruturais, com o objetivo de obter análogos com melhor atividade farmacológico (ATANASOV *et al.*, 2021).

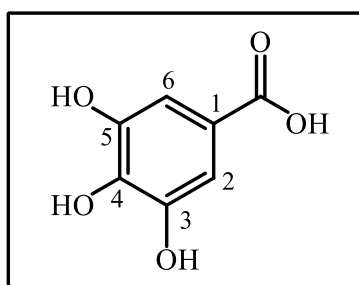
Os derivados de ácido benzoico se apresentam como molécula aromática de estrutura simples, com um grupo carboxílico ligado diretamente ao anel benzeno, podendo ser encontrado naturalmente nos tecidos vegetais e animais, além de ser gerado em produtos fermentados através do metabolismo microbiano. No meio industrial tem várias aplicações, entre elas, pode ser utilizado como conservante, agente aromatizante em alimentos, cosméticos,

produtos de higiene e farmacêuticos, além de apresentar propriedades bioativas, como antifúngica e antibacteriana (OLMO; CALZADA; NUÑEZ, 2017).

#### 2.4 Ácido gálico e derivados

O ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico (ácido gálico) é um composto abundante no reino vegetal com ampla aplicação na indústria alimentícia e farmacêutica (KAHKESHANI *et al.*, 2019). Sua molécula apresenta uma estrutura simples, formada por uma carboxila ligada diretamente ao anel benzeno que, por sua vez, está ligado a três hidroxilas, conforme figura 4

**Figura 4:** Estrutura química do ácido gálico.



**Fonte:** Elaborada pelo autor.

As propriedades biológicas significativas dos compostos fenólicos vegetais têm sido relatadas em vários trabalhos, com destaque para o ácido gálico e seus derivados (CHOUBEY *et al.*, 2015). Estudos também mostram a importância de alguns parâmetros para atividade biológica dessa molécula, como o trabalho realizado por Kahkeshani e colaboradores (2019), em que foi verificado que a posição, o número de grupos hidroxila, os substituintes no anel fenólico e a esterificação do grupo carboxila podem influenciar na atividade antimicrobiana do ácido fenólico.

Considerando o amplo espectro de atividade do ácido gálico e seus derivados, algumas merecem destaque, como antifúngicas (VALDERRAMA *et al.*, 2023), antioxidante (LONE; REHMAN; BHAT, 2017), anticancer (SHARMA; GAUTAM; GUPTA, 2011), antibacteriana (KUBO *et al.*, 2003), antiviral (WANG *et al.*, 2009), anti-inflamatória, (DHINGRA *et al.*, 2014), entre outras. Segundo Valderrama e colaboradores (2023), o ácido gálico acoplado a um cátion lipofílico trifenilfosfina (TPP<sup>+</sup>) demonstrou atividade antifúngica e antibiofilme contra *C. albicans*, por meio da inibição da função mitocondrial do micro-organismo. Outro trabalho realizado por Giordani *et al.*, 2019 demonstrou a eficiência de formulações lipossomais contendo



ácido gálico nas concentrações entre 31 e 63 mcg/mL em inibir o crescimento de *C. albicans* após 24 horas de tratamento.

Além da atividade antifúngica, estudos demonstram também potencial tripanocida do ácido gálico. O trabalho realizado por Amisigo et al., 2019, indica bioatividade do ácido fenólico frente ao *T. brucei* através da quelação de ferro, levando a mudanças estruturais, morfológicas como também à interrupção do ciclo celular do protozoário.

Além da bioatividade do ácido gálico, a literatura destaca ainda atividade dos seus ésteres, bem como aponta propriedades farmacológicas melhoradas para alguns galatos em comparação com ácido gálico (ANDRÉO et al., 2015). Nesse contexto, observou-se que galatos, contendo oito ou mais átomos de carbono em suas cadeias alquílicas, demonstraram melhores potenciais biológicos antivirais, antifúngicos, antioxidantes e anticancerígenas quando comparados ao ácido gálico (LOCATELLI et al., 2008; LOCATELLI et al., 2009; LOCATELLI et al., 2011; LOCATELLI; FILIPPIN-MONTEIRO; CRECZYNSKI-PASA, 2013; SAVI et al., 2005).

Dessa forma, ao considerar o potencial biológico dos galatos, o estudo realizado por Kubo e colaboradores (2003) demonstrou a capacidade de galatos em interferir na cadeia transportadora de elétrons alterando o processo respiratório em bactérias. Além do mais, essa pesquisa sugeriu ainda o mecanismo pelo qual esses compostos desempenham suas atividades antifúngicas, ao verificar que a porção hidrofílica dos galatos atuam como ganchos, ligando-se à superfície polar da membrana celular, ao passo que a parte hidrofóbica entra na bicamada lipídica, interferindo na permeabilidade seletiva da membrana celular dos fungos.

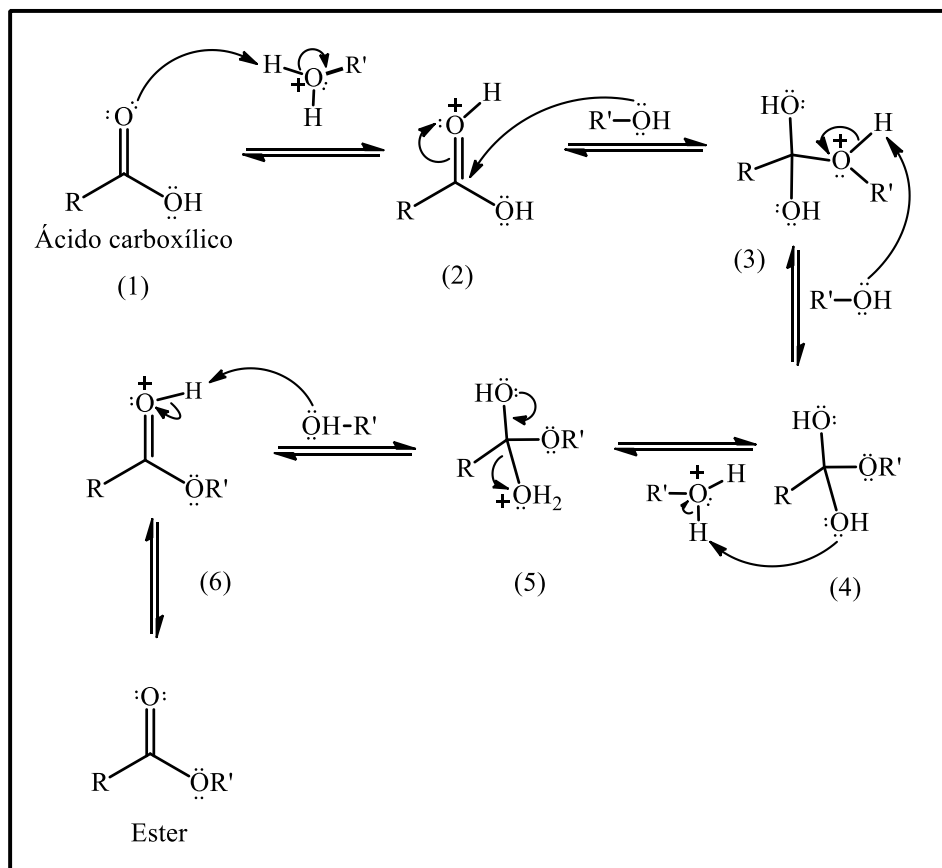
A literatura relaciona também ésteres gálicos com atividade tripanocida. Andréo et al., 2015, sugerem, por exemplo, a morte celular do *Trypanosoma cruzi* por três via diferentes: perda do potencial da membrana mitocondrial, apoptose e interferência na biossíntese do ergosterol, quando o protozoário é tratado com diferentes galatos. Além do que, o estudo associa o efeito citotóxico dessas moléculas com a subestrutura fenólica, a qual parece estar relacionada com a formação de radicais livres ou espécies reativas de oxigênio, interferindo no metabolismo do parasita. Em outro estudo, demonstrou-se a atividade inibitória contra formas sanguínea de *T. bucei* de oito galatos com valores de concentração inibitória mínima (CIM) variando de 10-100 µM (STEVERDING et al., 2022).

### 2.4.2. Métodos de síntese dos ésteres

Levando em consideração a importância dos derivados ésteres como protótipo no desenvolvimento de novo fármacos, sobretudo, por demonstrarem variadas propriedades biológicas relatadas anteriormente, diversas metodologias para síntese desses compostos são abordadas na literatura: esterificação de Fischer, esterificação usando cloreto de tionila ( $\text{SOCl}_2$ ) e reagentes de acoplamento (diciclohexilcarbodiimida/dimetilaminopiridina - DCC/DMAP), bem como esterificação quimiosseletiva na presença de bicarbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3$ ) e líquidos iônicos, entre outras. (AMBIKA; SINGH; CHAUHAN, 2008; BUZZI *et al.*, 2009; KHATKAR *et al.*, 2013; ZHAO *et al.*, 2021). Entretanto, merece destaque algumas reações bastante empregadas na literatura, como esterificação de Fischer e esterificação com cloreto de tionila. Em seguida, são discutidos aspectos relevantes sobre esses dois métodos de esterificação.

### 2.4.3. Reações de esterificação para a obtenção dos derivados gálicos

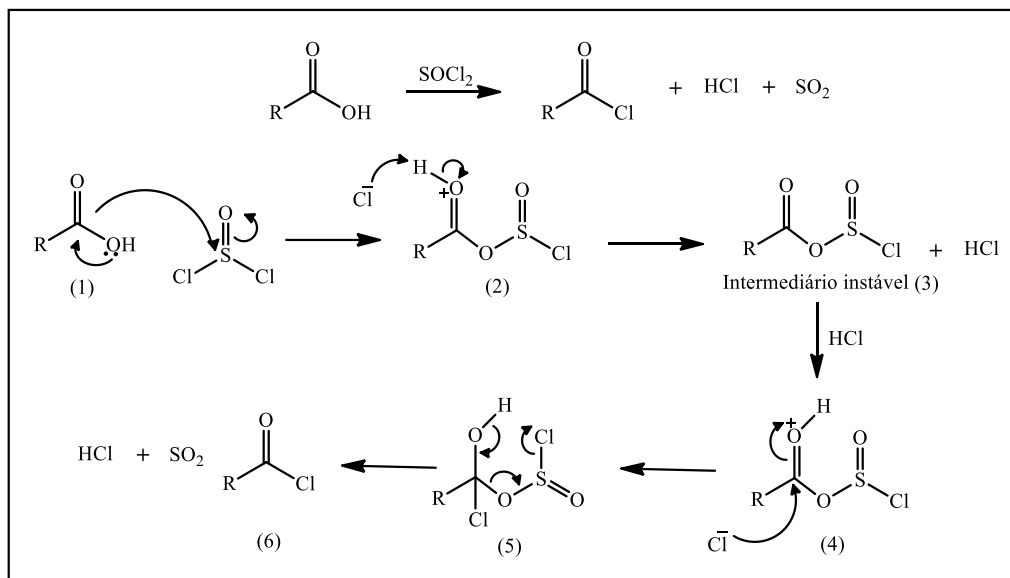
Nesta reação, emprega-se álcoois alquílicos na presença de um catalisador ácido. Como pode ser observado no esquema 1, a reação tem início quando o ácido carboxílico aceita um próton do catalisador (ácido forte), deixando o oxigênio da carbonila protonado **1** e tornando-a mais suscetível a ataques nucleofílicos. Em seguida, um par de elétrons pertencentes ao oxigênio do álcool ataca o grupo carbonila protonado **2**, gerando um intermediário tetraédrico instável **3**. Na sequência, por meio de uma transferência intramolecular, um próton é transferido para uma hidroxila (prototropismo) **4**, formando uma molécula de água que é um bom grupo abandonador. Consequentemente há perda de uma molécula de água e formação de um éster protonado **5**. Por fim, a base conjugada do catalisador capta o próton presente no oxigênio da carbonila, formando o éster e restaurando o catalisador ácido **6** (CALVALCANTE *et al.*, 2015).

**Esquema 1:** Mecanismo da esterificação de Fischer.

**Fonte:** Adaptado de SOLOMONS, 2018.

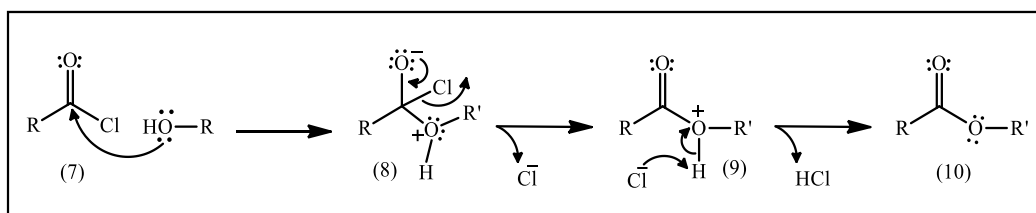
No tocante a preparação de ésteres aromáticos, uma metodologia bastante empregada é acilação de ácidos carboxílicos com o cloreto de tionila ( $\text{SOCl}_2$ ), seguida da esterificação. Como pode ser observado nos esquemas 2 e 3, o processo de formação dos ésteres se divide em duas etapas: a primeira parte da reação é a preparação do cloreto de acila via cloreto de tionila, esquema 2. O segundo passo da reação consiste em reagir o cloreto de acila com um álcool formando um éster (reação de Schotten-Baumann) esquema 3.

Dessa maneira, a reação inicia-se com a formação de uma ligação entre o oxigênio carbonílico do ácido gálico ao átomo de enxofre do cloreto de tionila e liberação do íon cloreto ( $\text{Cl}^-$ ) para o meio reacional (1). Em seguida, o  $\text{Cl}^-$  capta o próton do ácido (2), originando um intermediário instável eletrofílico e ácido clorídrico ( $\text{HCl}$ ) (3). A reação prossegue com protonação da molécula (3) pelo  $\text{HCl}$ , produzido na etapa anterior, gerando um eletrófilo que irá reagir com o íon cloreto (4). Por fim, o intermediário tetraédrico (5) sofre quebras e formação de novas ligações químicas formando o cloreto de acila, dióxido de enxofre e  $\text{HCl}$  (6) (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012, p. 214-215; JAGTAP *et al.*, 2019).

**Esquema 2:** Mecanismo de esterificação com cloreto de tionila.

**Fonte:** adaptado de CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012.

Na etapa seguinte, a reação de Schotten-Baumann mostrada no esquema 3 dá início a formação do éster, em que a carbonila do cloreto de 3,4,5-tetrahidroxibenzoíla (7) sofre ataque do álcool, levando a formação do intermediário instável (8), que por sua vez libera o íon cloreto ( $\text{Cl}^-$ ) para o meio reacional. Após a perda do  $\text{Cl}^-$ , o oxigênio do éster fica protonado (9) de tal forma que o íon cloreto liberado, na etapa anterior, capta o próton do intermediário (9), levando a formação do composto (10) (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012, p. 203).

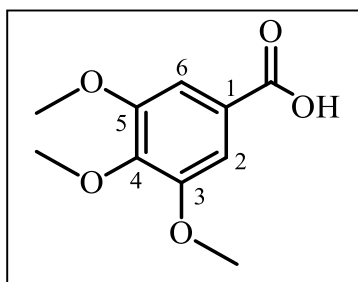
**Esquema 3:** Mecanismo de obtenção de ésteres através da reação de Schotten-Baumann.

**Fonte:** adaptado de CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012.

## 2.5 Ácido 3,4,5-trimetoxibenzoicos e derivados

O ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico também faz parte dos derivados do ácido benzoico com uma estrutura geral  $C_6-C_1$ . Esses compostos são amplamente utilizados pelas indústrias de produtos químicos, agrotóxicos, farmacêuticas, além das indústrias de alimentos (KAMAYA; FUKAYA; SUZUKI, 2005).

**Figura 5:** Estrutura química do ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico.



**Fonte:** Elaborada pelo autor

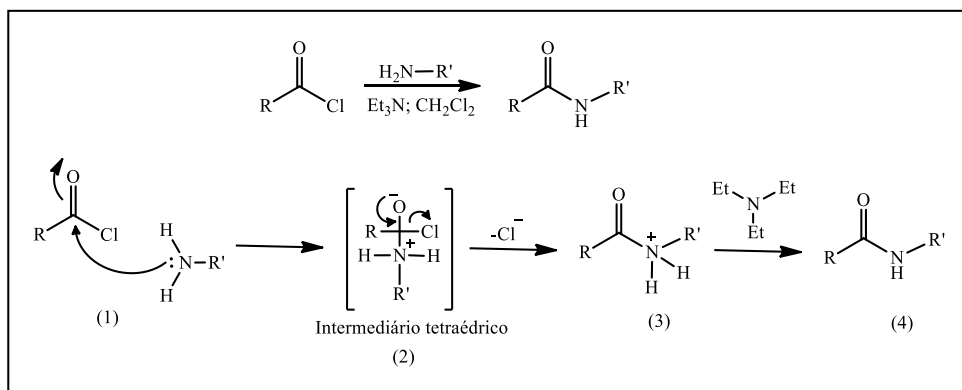
Além disso, há relatos na literatura de atividades biológicas do ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico e seus derivados, com: atividade antibacteriana (FRIEDMAN; HENIKA; MANDRELL, 2003), antifúngica (BERNE *et al.*, 2015), antimalárica (DEGOTTE *et al.*, 2021); antitumoral (SILVA *et al.*, 2023); antileishmania (NOBREGA *et al.*, 2019), entre outras. Porém, o número de estudos que aborda os derivados ésteres e benzamidas 3,4,5-trimetoxisubstituídas ainda é escasso, quando comparado aos derivados gálicos. A literatura traz alguns trabalhos que destacam a importância do grupamento metoxila e sua posição no anel benzeno para o melhoramento da atividade biológica desses análogos.

Friedman e colaboradores (2003) verificaram que a inserção de metoxilas nas posições dois e quatro do anel benzeno melhorava a atividade antimicrobiana de benzaldeídos. Já na pesquisa de Vazquez *et al.*, 2022 foi demonstrado a atividade citotóxica em células de carcinoma hepatocelular (Hep3B) de um conjunto a análogos benzílicos metoxilados, com destaque para o 4-metoxibenzoato de metila que inibiu em 85% o processo de metilação do DNA. A metilação do ácido nucléico é responsável por promove alterações globais na molécula, o que pode gerar diferentes doenças, incluindo câncer (SHARMA *et al.*, 2010).

### 2.5.1. Reações de esterificação e amidação para a obtenção dos derivados 3,4,5-trimetoxibenzílicos

Considerando a importância dos ésteres e amidas 3,4,5-trimetoxibenzílicas sobretudo para a indústria farmacêutica, alimentícia, como também para química medicinal, a literatura traz metodologias eficientes para obtenção dessas moléculas. A preparação dos dois grupos de derivados se deu por esterificação de Fischer, já descrito no esquema 1 e a reação de Schotten-Baumann para formação de amidas, como mostrado no esquema 4. A reação de Schotten-Baumann também se aplica para preparação de amidas, como demonstrado no esquema 4. A reação inicia-se com o ataque de aminas primárias ou secundárias à carbonila do cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoíla (1), dando origem a um intermediário tetraédrico instável com nitrogênio carregado positivamente (2), que em seguida libera o íon  $\text{Cl}^-$  para o meio (3). Em seguida, a trietilamina capta um próton do intermediário 3, levando a formação d amida (4) (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012, p. 203).

**Esquema 4:** Mecanismo de obtenção de amidas através da reação de Schotten-Baumann.



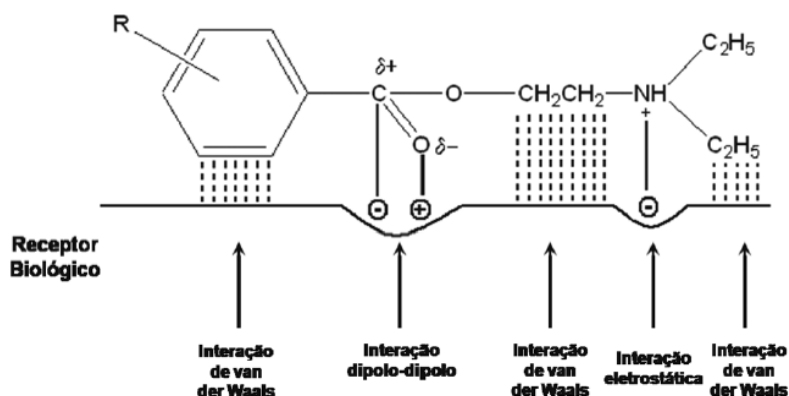
**Fonte:** adaptado de CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012.

## 2.6 Estudo de Relação-Estrutura-Atividade Biológica

Os estudos realizados no âmbito da química medicinal têm papel fundamental no desenvolvimento de novas moléculas bioativas, através da aplicação de estratégias e planejamento de fármacos. Para tanto, é importante que esses estudos sejam guiados por meio da investigação em processos evolutivos de reconhecimento molecular em sistemas biológicos, haja vista que essa análise pode servir como parâmetro para o entendimento de propriedades como potência, afinidade e seletividade. Nesse contexto, é possível explorar parâmetros químicos delineando o trabalho de identificação, seleção e otimização de moléculas capazes de interagir com alta afinidade e seletividade com alvos moleculares selecionados, como enzimas e receptores, os quais constituem o meio biológico (GUIDO, ADRICOPULO, OLIVA, 2010).

O estudo de relação-estrutura-atividade, é uma análise que tem como função primordial compreender os efeitos que a estrutura química dos compostos (ligantes) pode causar durante sua interação com receptores biológicos, além de racionalizar os principais fatores que governam essas interações. Sabe-se que forças intermoleculares estão intrinsicamente relacionadas com as interações entre fármaco e receptor, a exemplo de interações dipolo-dipolo, Van der Waals, eletrostáticas, entre outra, como ilustrado na figura 6. Além dessas interações, substâncias que apresentam propriedades terapêuticas, ao ligarem-se com alvos específicos, devem possuir também estruturas tridimensionais que favoreçam maior complementaridade e encaixe ao sítio de ligação. (ARROIO; HONÓRIO; DA SILVA, 2010).

**Figura 6:** Interações ligante receptor.



Fonte: ARROIO; HONÓRIO; DA SILVA, 2010.

Além das interações entre receptor e ligante, alterações no tamanho da molécula, tipo de cadeia carbônica, substituições e adição de grupos volumosos, são outros parâmetros que irão modular características estruturais, eletrônicas e de solubilidade, podendo favorecer os diversos tipos de interações que ocorrem entre o ligante e seu alvo biológico (ALMEIDA *et al.*, 2010; ARROIO; HONÓRIO; DA SILVA, 2010; GUIDO, ADRICOPULO, OLIVA, 2010).

Em conjunto com tudo isso, ainda tem o campo da modelagem molecular, pertencente à área da química medicinal. Estudos que envolvem essa área têm como objetivo acelerar e obter êxito no processo de desenvolvimento de novas moléculas a serem utilizadas como fármacos. Dessa forma, a pesquisa atua por meio da procura por compostos com propriedades desejadas utilizando a química de maneira matematicamente quantificada e computadorizada. Assim, quando a correlação entre estrutura/propriedade e atividade é encontrada, os compostos mais promissores para síntese e testes em laboratórios são selecionados (ARROIO; HONÓRIO; DA SILVA, 2010).



### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Preparar uma coleção de derivados do ácido gálico e ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico estruturalmente relacionados e avaliá-los quanto as suas atividades tripanocida, antifúngica e citotóxica.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Preparar e purificar os derivados;
- Avaliar a atividade antifúngica dos derivados;
- Avaliar a ação citotóxica dos derivados;
- Avaliar a atividade tripanocida dos derivados;
- Realizar uma relação estrutura-atividade entre os análogos testados;
- Estabelecer características químicas para o desenvolvimento de compostos com melhor perfil biológico;
- Verificar e definir parâmetros químicos relevantes para a atividade biológica dos compostos.

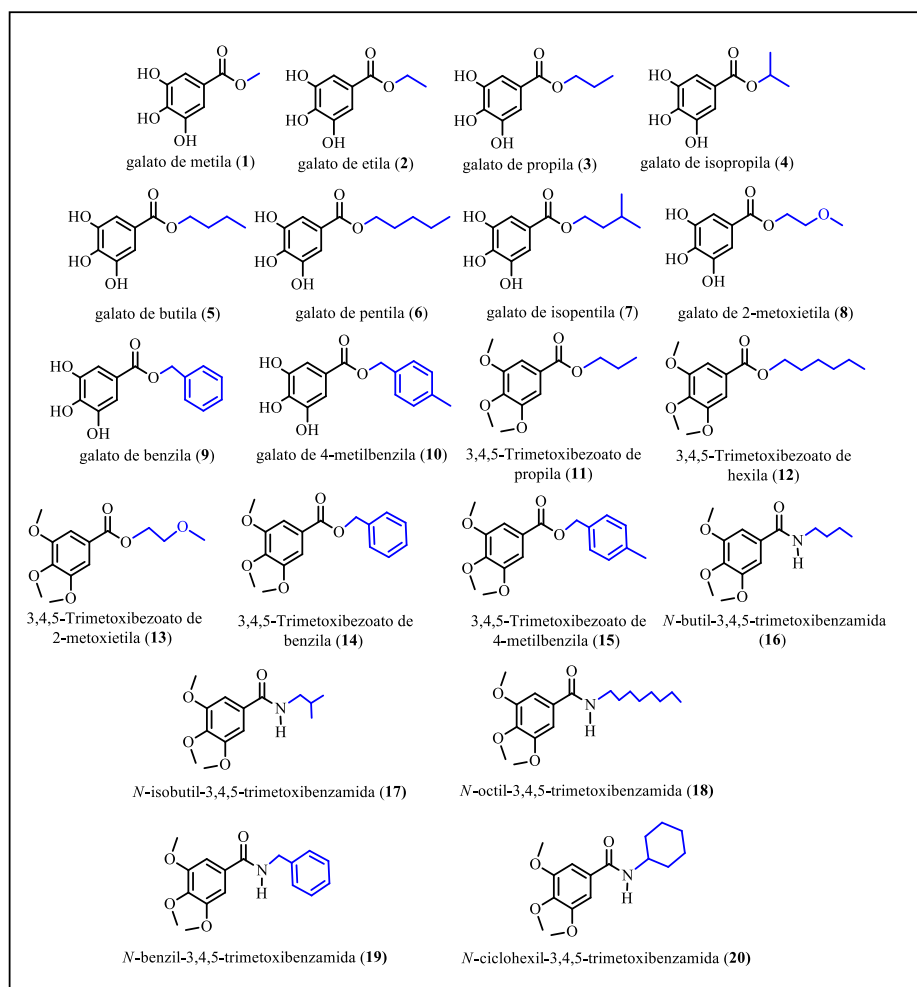
## 4. RESULTADO E DISCUSSÃO

### 4.1 Preparação dos derivados 1-20

Neste estudo, uma série de 20 compostos estruturalmente relacionados (figura 7) foram preparados e submetidos a avaliação de atividade antifúngica, citotóxica e tripanocida. Apesar da variabilidade estrutural entre os compostos, observa-se que estas moléculas estão relacionadas através do seu núcleo base: 3,4,5-trihidroxibenzoíla dos análogos **1-10** e 3,4,5-trimetoxibenzoíla de **11-20**. Modificações pontuais na estrutura de uma molécula bioativa podem acarretar diferenças significativas em sua bioatividade (EMAMI; GHANBARIMASIR, 2015).

A seguir, serão abordados alguns aspectos acerca dos métodos de obtenção dos derivados e a sua caracterização estrutural.

**Figura 7:** Estrutura química dos derivados preparados 1-20

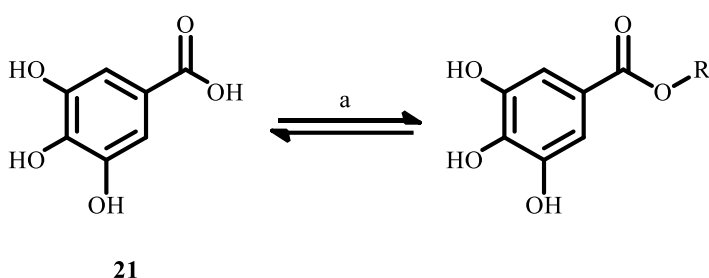


Fonte: Próprio autor.

#### 4.1.1. Preparação dos análogos 1-8

O ácido gálico (**21**), esquema 5, foi utilizado como material de partida para preparar uma coleção de galatos **1-8**. Álcoois alquílicos contendo de um a cinco átomos de carbono foram utilizados nas reações de esterificação de Fischer, conforme esquematizado abaixo. Os dados sobre rendimentos reacionais e faixas de fusão estão descritos na tabela 1, página 38.

**Esquema 5:** Reação de obtenção dos derivados **1-8**



- [1] R = CH<sub>3</sub>
- [2] R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>
- [3] R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>
- [4] R = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>
- [5] R = CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>
- [6] R = CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>
- [7] R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>
- [8] R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>

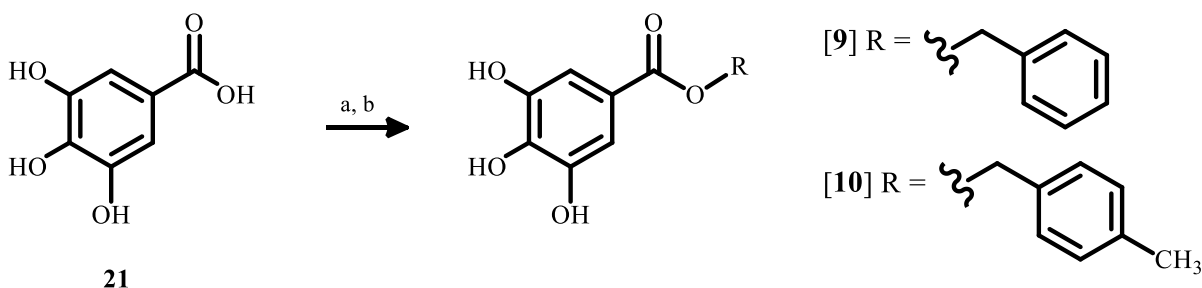
a) ROH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (cat.), refluxo

**Fonte:** Próprio autor

#### 4.1.2. Preparação dos análogos 9 e 10

Os análogos **9** e **10** foram preparados a partir da esterificação do ácido gálico utilizando o cloreto de tionila ( $\text{SOCl}_2$ ), conforme demonstrado no esquema 6. Os dados referentes aos dois compostos estão descritos na tabela 1.

**Esquema 6:** Reação de obtenção dos análogos **9** e **10**



a)  $\text{SOCl}_2$ , 80 °C. b) ROH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 50 °C.

**Fonte:** Próprio autor

**Tabela 1.** Dados reacionais dos derivados **1-10**.

Compostos	Fórmula molecular	Massa molar (g/mol)	Tempo de reação (h)	Quantidade obtida (mg)	Quantidade obtida (mmols)	Rendimento (%)	Ponto de fusão [lit.] (°C)
<b>1</b>	$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_5$	184,15	4	98	0,53	91,37	199-200 [200-202 <sup>a</sup> ]
<b>2</b>	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_5$	198,17	4	107	0,54	93,10	149-150 [148-150 <sup>a</sup> ]
<b>3</b>	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5$	212,20	4	112	0,53	91,37	145-147 [145-146 <sup>a</sup> ]
<b>4</b>	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5$	212,20	8	98	0,46	79,31	145-146
<b>5</b>	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$	226,23	8	109	0,48	82,76	125-127 [126-127 <sup>a</sup> ]
<b>6</b>	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$	240,25	7	108	0,45	77,58	94-96 [93-94 <sup>a</sup> ]
<b>7</b>	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$	240,25	9	112	0,47	81,03	110-112
<b>8</b>	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_6$	228,20	4	67,4	0,30	51,72	152-153 [152-154 <sup>b</sup> ]
<b>9</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_5$	260,24	8	29,0	0,11	18,64	91-92 [89-90 <sup>c</sup> ]
<b>10</b>	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5$	274,27	8	16,0	0,06	9,88	93-94

a) (SAVI *et al.*, 2005); b) (MPOUSIS *et al.*, 2016); c) (MAMIDI, 2012)

**Fonte:** Próprio autor

A reação de esterificação de Fischer é amplamente utilizada na obtenção de ésteres a qual é conduzida sob refluxo, empregando um ácido forte como catalisador que protona a carbonila do ácido facilitando o ataque nucleofílico pelo álcool (CALVALCANTE *et al.*, 2015). Por outro lado, esterificações utilizando cloretos ácidos são reações mais rápidas. A reação se desenvolve sob refluxo em que há formação de um intermediário altamente reativo, resultando na formação do cloreto ácido que reage com um álcool para formação do éster (JACOB; SAMMAKIA, 2017).

Os derivados **1-8**, **9** e **10** foram purificados através de coluna cromatográfica. Na tabela 1, estão descritos os dados dos compostos. Os rendimentos variaram entre 9,88 e 93,10%.

Os análogos **9** e **10** foram obtidos em baixos rendimentos 9,88 e 18,64% respectivamente. O objetivo da metodologia de esterificação com cloreto de tionila era preparar um conjunto maior de ésteres de cadeia aromática, usando como material de partida o ácido gálico, porém foi observada dificuldade em purificar o produto devido à formação de subprodutos de polaridade semelhante aos análogos de interesse.

A caracterização estrutural dos análogos por meio da espectroscopia no infravermelho, conforme a tabela 2, foi determinada pela observação de sinais norteadores, como bandas de absorção de estiramento C-H por volta de  $2.950\text{ cm}^{-1}$  referente a carbonos  $sp^3$ , estiramentos C-H referentes a carbonos  $sp^2$  de anel aromático em aproximadamente  $3.100\text{ cm}^{-1}$ , além de bandas largas O-H em torno de  $3.300\text{ cm}^{-1}$  características da absorção de hidroxilas. Observou-se ainda sinais próximos de  $1.611\text{ cm}^{-1}$ , relativos ao estiramento C=C de anéis aromáticos. Por último, foi possível assinalar um sinal forte em  $1.700\text{ cm}^{-1}$  pertencente ao estiramento de carbonila de éster (C=O).

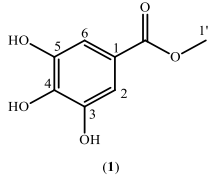
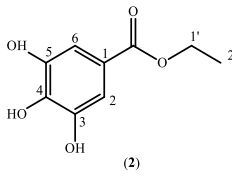
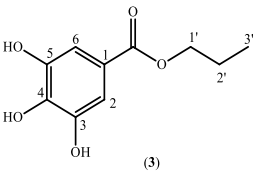
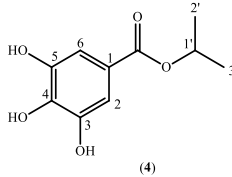
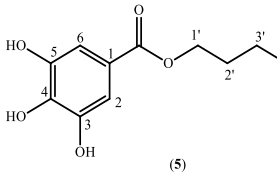
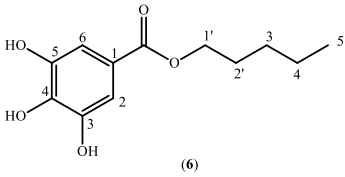
**Tabela 2.** Dados de infravermelho dos galatos **1-10**

Compostos	$\nu$ (O-H)	$\nu$ (C-H) $sp^2$	$\nu$ (C-H) $sp^3$	$\nu$ (C=O)	$\nu$ (C=C)	$\nu$ (C-O)
<b>1</b>	3368	3019	2963	1692	1618	1373
<b>2</b>	3292	3062	2975	1707	1620	1319
<b>3</b>	3449	3066	2976	1684	1622	1320
<b>4</b>	3336	3068	2963	1690	1616	1310
<b>5</b>	3361	3099	2958	1695	1611	1341
<b>6</b>	3362	3110	2939	1695	1611	1328
<b>7</b>	3468	3062	2960	1671	1614	1339
<b>8</b>	3328	3069	2945	1699	1627	1312
<b>9</b>	3408	3055	2959	1682	1612	1298
<b>10</b>	3410	3051	2951	1695	1615	1298

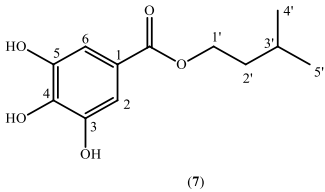
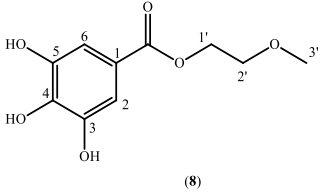
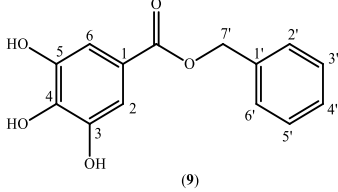
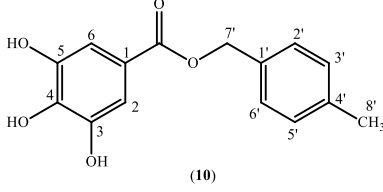
A caracterização estrutural dos compostos **1-10** por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -APT estão descritos nas Tabelas 3, 4 e 5 respectivamente. No RMN de  $^1\text{H}$ , foi observado a presença de cinco hidrogênios em comum, dois hidrogênios, H-2 e H-6, pertencentes ao anel aromático e H-3, H-4, H-5 os quais estão ligados aos oxigênios das hidroxilas aromáticas.

Os derivados gálicos apresentam um simpleto por volta de  $\delta_{\text{H}}$  6,95 relativo aos hidrogênios H-2 e H-6 do anel aromático, além de um sinal em  $\delta_{\text{H}}$  9,30 para dois hidrogênios ligados às hidroxilas nas posições *meta* (H-3 e H-5) e um simpleto em  $\delta_{\text{H}}$  8,96 para o hidrogênio da hidroxila na posição *para* (H-4).

**Tabela 3.** Deslocamentos químicos de RMN de  $^1\text{H}$  dos análogos **1-6**.

Compostos						
	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$
<b>1</b>	-	-	-	-	-	-
<b>2</b>	6,93 ( <i>s</i> , 2H)	6,95 ( <i>s</i> , 2H)	6,96 ( <i>s</i> , 2H)	6,94 ( <i>s</i> , 2H)	6,95 ( <i>s</i> , 2H)	6,94 ( <i>s</i> , 2H)
<b>3</b>	-	-	-	-	-	-
<b>4</b>	-	-	-	-	-	-
<b>5</b>	-	-	-	-	-	-
<b>6</b>	6,93 ( <i>s</i> , 2H)	6,95 ( <i>s</i> , 2H)	6,96 ( <i>s</i> , 2H)	6,94 ( <i>s</i> , 2H)	6,95 ( <i>s</i> , 2H)	6,94 ( <i>s</i> , 2H)
<b>1'</b>	3,74 ( <i>s</i> , 3H)	4,19 ( <i>q</i> , $J = 6,7$ Hz, 2H)	4,11 ( <i>t</i> , $J = 6,6$ Hz, 2H)	5,02 ( <i>hep</i> , $J = 6,2$ Hz, 1H)	4,16 ( <i>t</i> , $J = 6,5$ Hz, 2H)	4,14 ( <i>t</i> , $J = 6,6$ Hz, 2H)
<b>2'</b>	-	1,26 ( <i>t</i> , $J = 6,8$ Hz, 3H)	1,66 ( <i>sex</i> , $J = 7,4$ Hz, 2H)	1,25 ( <i>d</i> , $J = 6,3$ Hz, 6H)	1,63 ( <i>qui</i> , $J = 6,4$ Hz, 2H)	1,38-1,29 ( <i>m</i> , 6H)
<b>3'</b>	-	-	0,94 ( <i>t</i> , $J = 7,4$ Hz 3H)	1,25 ( <i>d</i> , $J = 6,3$ Hz, 6H)	1,40 ( <i>sex</i> , $J = 7,6$ Hz, 2H)	1,38-1,29 ( <i>m</i> , 6H)
<b>4'</b>	-	-	-	-	0,91 ( <i>t</i> , $J = 7,4$ Hz, 3H)	1,38-1,29 ( <i>m</i> , 6H)
<b>5'</b>	-	-	-	-	-	0,87 ( <i>t</i> , $J = 7,1$ Hz, 3H)
<b><i>m</i>-OH</b>	-	9,30 ( <i>s</i> , 2H)	9,26 ( <i>s</i> , 2H)	9,25 ( <i>s</i> , 2H)	9,16 ( <i>s</i> , 2H)	9,26 ( <i>s</i> , 2H)
<b><i>p</i>-OH</b>	-	8,96, <i>s</i> 1H)	8,92 ( <i>s</i> , 1H)	8,89 ( <i>s</i> , 1H)	-	8,91 ( <i>s</i> , 1H)

**Tabela 4.** Deslocamentos químicos de RMN de  $^1\text{H}$  dos análogos 7-10.

Compostos				
	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$
<b>1</b>	-	-	-	-
<b>2</b>	6,94 (s, 2H)	6,95 (s, 2H)	6,98 (s, 2H)	6,96 (s, 2H)
<b>3</b>	-	-	-	-
<b>4</b>	-	-	-	-
<b>5</b>	-	-	-	-
<b>6</b>	6,94 (s, 2H)	6,95 (s, 2H)	6,98 (s, 2H)	6,96 (s, 2H)
<b>1'</b>	4,19 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H)	4,28 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H)	-	-
<b>2'</b>	1,55 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H)	3,60 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H)	7,44-7,41 (m, 2H)	7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H)
<b>3'</b>	1,72 (hep, $J = 6,7$ Hz, 1H)	3,29 (s, 3H)	7,40-7,38 (m, 2H)	7,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H)
<b>4'</b>	0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H)	-	7,36-7,33 (m, 1H)	-
<b>5'</b>	0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H)	-	7,40-7,38 (m, 2H)	7,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H)
<b>6'</b>	-	-	7,44-7,41 (m, 2H)	7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H)
<b>7'</b>	-	-	5,24 (s, 2H)	5,19 (s, 2H)
<b>8'</b>	-	-	-	2,30 (s, 3H)
<b><i>m</i>-OH</b>	-	-	-	9,25 (s, 2H)
<b><i>p</i>-OH</b>	-	-	-	8,92 (s, 1H)



Quanto ao deslocamento químico de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT, verifica-se outros sinais característicos dos derivados gálicos. De forma que é possível observar sete sinais norteadores, como um deslocamento em torno de  $\delta_{\text{C}}$  166,0 atribuído ao carbono da carbonila (C=O) de ésteres, seguido por dois sinais em torno de  $\delta_{\text{C}}$  145,7 e 138,5 referentes a três carbonos de anel aromático ligados às hidroxilas nas posições *meta* (C-3 e C-5) e *para* (C-4) respectivamente, além de um sinal em  $\delta_{\text{C}}$  119,7 pertencente ao carbono C-1. Por fim, há ainda o deslocamento em  $\delta_{\text{C}}$  108,5 relativo aos dois carbonos metínicos (C-2 e C-6) do anel aromático.

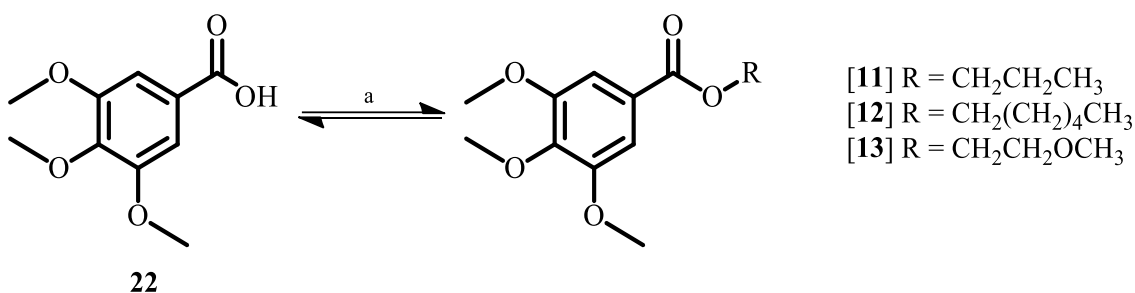
**Tabela 5.** Dados de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT dos galatos 1-10

Carbonos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{C}}$
1	119,44	119,68	119,76	120,06	119,65	119,66	119,65	119,31	119,18	119,29
2	108,59	108,64	108,55	108,55	108,53	108,54	108,54	108,58	108,58	108,56
3	145,74	145,74	145,66	145,61	145,61	145,62	145,61	145,61	145,61	145,59
4	138,57	138,57	138,46	138,35	138,41	138,43	138,43	138,53	138,58	138,53
5	145,74	145,74	145,66	145,61	145,61	145,62	145,61	145,61	145,61	145,59
6	108,59	108,64	108,55	108,55	108,53	108,54	108,54	108,58	108,58	108,56
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C=O	166,41	166,00	165,99	165,44	165,93	165,96	165,93	165,85	165,63	165,55
1'	51,70	60,18	65,56	67,28	63,75	64,05	62,49	70,04	136,51	137,33
2'	-	14,38	21,82	21,86	30,42	28,05	37,09	63,33	127,90	128,08
3'	-	-	10,51	21,86	18,87	27,81	24,77	58,23	128,48	129,02
4'	-	-	-	-	13,67	21,88	22,40	-	127,99	133,48
5'	-	-	-	-	-	13,95	22,40	-	128,48	129,02
6'	-	-	-	-	-	-	-	-	127,90	128,08
7'	-	-	-	-	-	-	-	-	65,58	65,52
8'	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20,77

#### 4.1.3. Preparação dos análogos 11-13

Os ésteres 3,4,5-trimetoxibenzoicos **11-13** foram preparados a partir o ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico por meio da esterificação de Fischer, utilizando álcoois de cadeias lineares estruturalmente relacionados, esquema 7. A tabela 6 contém os dados das reações.

**Esquema 7:** Reação de obtenção dos análogos **11-13**



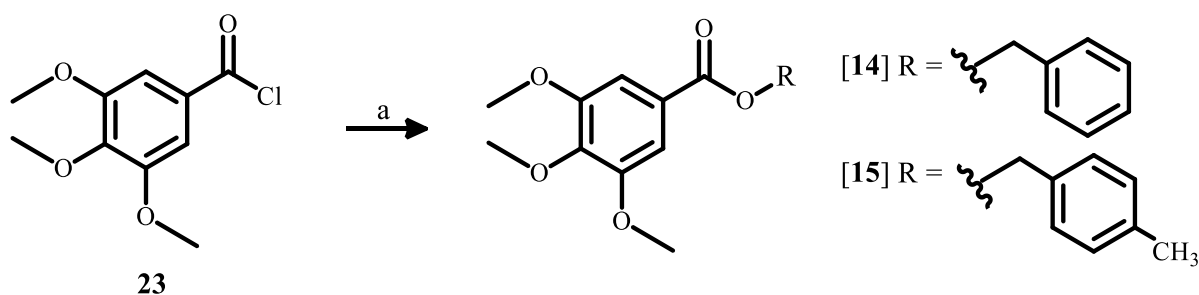
a) ROH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (cat.), refluxo

**Fonte:** Próprio autor

#### 4.1.4. Preparação dos derivados 14 e 15

Os benzoatos **14** e **15** foram obtidos por reação de esterificação usando como material de partida o cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoíla. Nesse tipo de reação, o cloreto ácido atua como agente eletrofílico, conforme mecanismo demonstrado no esquema 3, página 30. As reações e o material de partida utilizados para obtenção dos análogos estão mostrados no esquema abaixo.

**Esquema 8.** Reação de obtenção dos derivados **14** e **15**



a) ROH, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

**Fonte:** Próprio autor

**Tabela 6.** Dados reacionais dos derivados **11-15**

Compostos	Fórmula molecular	Massa molar (g/mol)	Tempo de reação (h)	Quantidade obtida (mg)	Quantidade obtida (mmol)	Rendimento (%)	Ponto de fusão [lit.] (°C)
<b>11</b>	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub>	254,28	4	63,5	0,25	52,86	-
<b>12</b>	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub>	296,36	4	51,3	0,17	39,53	-
<b>13</b>	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub>	270,28	4	71,0	0,26	60,46	-
<b>14</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub>	302,32	5	44,3	0,15	34,18	63-64 [61-62 <sup>a</sup> ]
<b>15</b>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub>	316,35	5	66,5	0,21	48,83	68-60

a) (RIVERO-CRUZ *et al.*, 2007)

Os análogos **11-13** foram preparados por esterificação de Fischer. Já a obtenção dos compostos **14** e **15** se deu por esterificação usando o cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoíla, através de uma substituição nucleofílica em que o par de elétrons do oxigênio do álcool ataca o carbono eletrofílico da carbonila havendo a quebra da ligação  $\pi$  entre carbono e oxigênio, seguida da restauração da ligação  $\pi$  com o carbono e reestabelecimento da carbonila com a saída do cloro. A tabela 6 mostra os dados das reações.

Por meio da espectroscopia de infravermelho da tabela 7, foi possível determinar a presença de grupos funcionais importantes característicos das correspondentes estruturas químicas dos ésteres: bandas de absorção por volta de  $3.111\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento C-H de carbono  $sp^2$ , estiramentos C-H referentes a carbonos  $sp^3$  em aproximadamente  $2.941\text{ cm}^{-1}$ , sinais em torno de  $1.580$  relativo à absorção de carbono metínico, além da banda de absorção de carbonila de éster que se encontra em torno de  $1.715$ .

**Tabela 7.** Dados de infravermelho dos 3,4,5-trimetoxibenzoatos **11-15**

Composto	$\nu$ (C-H $sp^2$ )	$\nu$ (C-H $sp^3$ )	$\nu$ (C=O)	$\nu$ (C=C)	$\nu$ (C-O)
<b>11</b>	3111	2941	1713	1587	1331
<b>12</b>	3005	2934	1715	1589	1335
<b>13</b>	3113	2947	1713	1589	1331
<b>14</b>	3011	2968	1707	1584	1335
<b>15</b>	3019	2968	1715	1715	1331

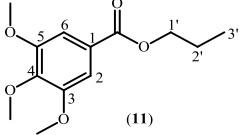
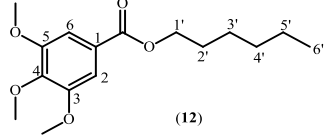
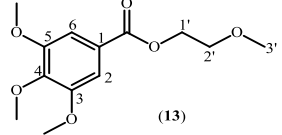
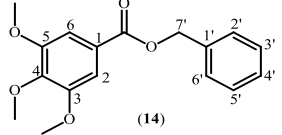
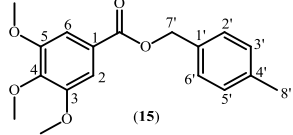
Os deslocamentos químicos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  estão descritos nas tabelas 8 e 9 respectivamente. Ao analisar o espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , foi verificado que os benzoatos possuem onze hidrogênios em comum, com dois hidrogênios (H-2 e H-6) pertencentes ao anel aromático e nove (H-3, H-4, H-5) que estão ligados aos carbonos das metoxilas.

Ao se observa os espectros, verifica-se que os análogos possuem sinais em comum. Como um simpleto por volta de  $\delta_{\text{H}} 7,30$  para dois hidrogênios do anel aromático (H-2 e H-6),

simpletos em torno de  $\delta_H$  3,90 e 3,86 para nove hidrogênio de metoxila, três na posição *para* (*p*-OCH<sub>3</sub>) e seis nas posições *meta* (*m*-OCH<sub>3</sub>) respectivamente.

Em relação aos espectros de RMN <sup>13</sup>C-APT, sinais caracterizadores para os análogos 3,4,5-trimetoxibenzoatos também foram observados: um deslocamento em torno de  $\delta_C$  166,5 atribuído ao carbono da carbonila (C=O) foi verificado, em seguida dois sinais em torno de  $\delta_C$  145,7 e 138,6 para três carbonos do anel aromático ligados às metoxilas nas posições *meta* (C-3 e C-5) e *para* (C-4) respectivamente, bem como um sinal em torno de  $\delta_C$  119,4 pertencente ao carbono C-1. Há ainda o deslocamento em torno de  $\delta_C$  108,6 relativo aos dois carbonos metínicos (C-2 e C-6) do anel aromático. Por fim, verifica-se dois deslocamentos por volta de  $\delta_C$  56,3 e  $\delta_C$  61,0 referentes a dois carbonos de metoxilas, nas posições *meta* e *para* do anel aromático, respectivamente.

Tabela 8. Dados de RMN de  $^1\text{H}$  dos 3,4,5-trimetoxibenzoatos 11-15

Compostos					
	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$
<b>1</b>	-	-	-	-	-
<b>2</b>	7,29 (s, 2H)	7,29 (s, 2H)	7,30 (s, 2H)	7,34 (s, 2H)	7,32 (s, 2H)
<b>3</b>	-	-	-	-	-
<b>4</b>	-	-	-	-	-
<b>5</b>	-	-	-	-	-
<b>6</b>	7,29 (s, 2H)	7,29 (s, 2H)	7,30 (s, 2H)	7,34 (s, 2H)	7,32 (s, 2H)
<b>1'</b>	4,26 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H)	4,30 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H)	4,45 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H)	-	-
<b>2'</b>	1,79 (sex, $J = 7,2$ Hz, 2H)	1,75 (qui, $J = 6,7$ Hz, 2H)	3,71 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H)	7,45-7,36 (m, 5H)	7,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H)
<b>3'</b>	1,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H)	1,43 (qui, $J = 5,7$ Hz, 2H)	3,41 (s, 3H)	7,45-7,36 (m, 5H)	7,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H)
<b>4'</b>	-	1,34 (qui, $J = 3,4$ Hz, 4H)	-	7,45-7,36 (m, 5H)	-
<b>5'</b>	-	1,34 (qui, $J = 3,4$ Hz, 4H)	-	7,45-7,36 (m, 5H)	7,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H)
<b>6'</b>	-	0,90 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H)	-	7,45-7,36 (m, 5H)	7,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H)
<b>7'</b>	-	-	-	5,37 (s, 2H)	5,32 (s, 2H)
<b>8'</b>	-	-	-	-	2,36 (s, 3H)
<b>9'</b>	-	-	-	-	-
<b>10'</b>	-	-	-	-	-
<b>p-OCH<sub>3</sub></b>	3,90 (s, 3H)	3,90 (s, 3H)	3,88 (s, 3H)	3,90 (s, 3H)	3,89 (s, 3H)
<b>m-OCH<sub>3</sub></b>	3,89 (s, 6H)	3,90 (s, 6H)	3,89 (s, 6H)	3,90 (s, 6H)	3,90 (s, 6H)

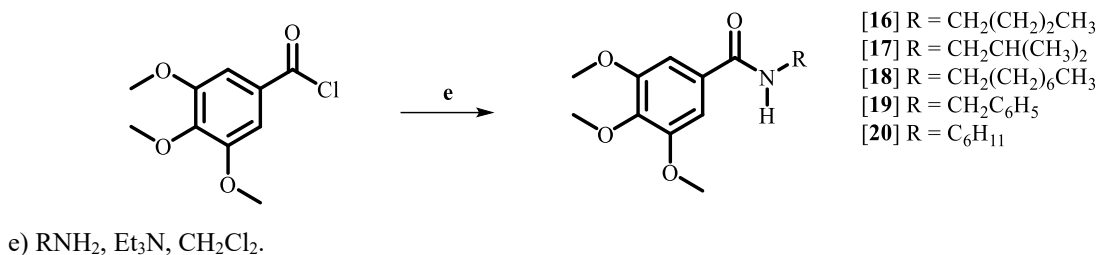
**Tabela 9.** Dados de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT dos 3,4,5-trimetoxibenzoatos **11-15**

<b>Carbono</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>
	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{C}}$
<b>1</b>	125,66	125,69	125,17	125,26	125,37
<b>2</b>	106,91	106,90	107,09	107,18	107,16
<b>3</b>	153,03	153,03	153,00	153,10	153,07
<b>4</b>	142,25	142,24	142,40	142,55	142,48
<b>5</b>	153,03	153,03	153,00	153,10	153,07
<b>6</b>	106,91	106,90	107,09	107,18	107,16
<b>7</b>	-	-	-	-	-
<b>C=O</b>	166,43	166,41	166,33	166,22	166,27
<b>1'</b>	66,81	65,44	70,68	136,23	133,25
<b>2'</b>	22,26	31,56	64,23	128,38	128,49
<b>3'</b>	10,60	28,80	60,99	128,74	129,40
<b>4'</b>	-	25,76	-	128,30	138,23
<b>5'</b>	-	22,65	-	128,74	129,40
<b>6'</b>	-	14,10	-	128,38	128,49
<b>7'</b>	-	-	-	66,93	66,92
<b>8'</b>	-	-	-	-	21,34
<b><i>m</i>-OCH<sub>3</sub></b>	56,35	56,34	56,35	56,42	56,41
<b><i>p</i>-OCH<sub>3</sub></b>	61,02	61,02	59,11	61,04	61,04

#### 4.1.5. Obtenção das 3,4,5-trimetoxibenzamidas 16-20

As benzamidas **16-20** foram obtidas por meio de reação de amidação do cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoíla, como demonstrado no esquema 9. Informações sobre rendimentos e faixas de fusão estão descritas na tabela abaixo.

**Esquema 9.** Reação de obtenção das 3,4,5-trimetoxibenzamidas **16-20**



**Fonte:** Próprio autor

**Tabela 10.** Dados reacionais das 3,4,5-trimetoxibenzamidas **16-20**

Compostos	Fórmula molecular	Massa molar (g/mol)	Tempo de reação (h)	Quantidade obtida (mg)	Quantidade obtida (mmol)	Rendimento (%)	Ponto de fusão [lit.] (°C)
<b>16</b>	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	267,32	4	46,6	0,17	39,53	131-133 [130-132 <sup>a</sup> ]
<b>17</b>	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	267,32	5	44,5	0,17	38,83	129-131
<b>18</b>	C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>4</sub>	323,43	5	60,4	0,19	44,19	83-84
<b>19</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	301,34	4	40,7	0,14	32,56	125-127 [120-122 <sup>a</sup> ]
<b>20</b>	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	296,36	4	37,7	0,13	30,23	159-160 [179-180 <sup>a</sup> ]

a) (BATHINI *et al.*, 2015).

**Fonte:** Próprio autor

As reações para a obtenção das benzamidas **16-20** ocorreram por reações de substituição nucleofílica, utilizando o cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoíla como material de partida, conforme o esquema 9. As amidas foram extraídas do meio reacional com diclorometano e sua purificação ocorreu em coluna cromatográfica. Os seus rendimentos variaram de 30,23% a 44,19%.

Na espectroscopia de infravermelho, as benzamidas mostraram padrões de sinais condizentes com suas estruturas. Assim, observou-se sinais em torno de 3.300 do estiramento H-N de amida, um estiramento intenso por volta 1.630 característico de carbonila de amidas, além de sinais por volta de 1.580 de carbonos C=C, como mostrado na tabela 11.

**Tabela 11.** Dados de infravermelho das benzamidas 3,4,5-trimetoxibenzílicas **16-20**

Composto	$\nu$ (H-N)	$\nu$ (C-Hsp <sup>2</sup> )	$\nu$ (C-Hsp <sup>3</sup> )	$\nu$ (C=O)	$\nu$ (C=C)
<b>16</b>	3291	3017	2928	1630	1580
<b>17</b>	3304	3061	2868	1632	1582
<b>18</b>	3294	3071	2853	1630	1582
<b>19</b>	3304	3026	2992	1626	1580
<b>20</b>	3316	3015	2994	1626	1580

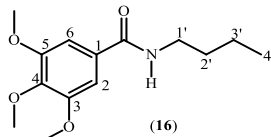
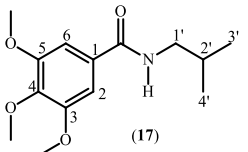
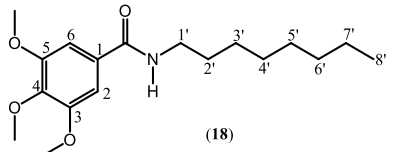
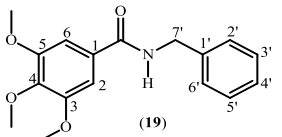
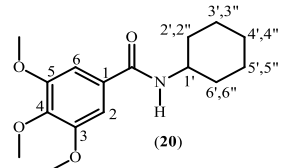
Em relação aos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, verificou-se que as benzamidas possuem onze hidrogênios em comum, com dois hidrogênios (H-2 e H-6) pertencentes ao anel aromático e nove (H-3, H-4, H-5) de metoxilas.

Nas análises dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H, verificou-se os seguintes sinais: um simpleto por volta de  $\delta_H$  6,98 para dois hidrogênios do anel aromático (H-2 e H-6), simpletos em torno de  $\delta_H$  3,85 e 3,87 para nove hidrogênio de metoxila, três na posição *para* (*p*-OCH<sub>3</sub>) e seis nas posições *meta* (*m*-OCH<sub>3</sub>) respectivamente, além de um sinal característico de hidrogênio de amida por volta de 6,22 ppm.

Por meio da análise de RMN <sup>13</sup>C-APT, foi possível perceber um conjunto de sinais característicos das 3,4,5-trimetoxibenzamidas, de tal maneira que foi verificado um deslocamento em torno de  $\delta_C$  167,4 referente a carbonila de amida (C=O). Além desses, dois sinais em torno de  $\delta_C$  153,3 e 140,9 para três carbonos do anel aromático ligados a metoxilas nas posições *meta* (C-3 e C-5) e *para* (C-4) foram observados, bem como um sinal por volta de  $\delta_C$  130,5 pertencente ao carbono não hidrogenado C-1. Um deslocamento em torno de  $\delta_C$  104,4 relativo aos dois carbonos metínicos (C-2 e C-6) do anel aromático também foi visto. Por fim, observa-se dois deslocamentos em torno de  $\delta_C$  56,4 e  $\delta_C$  61,0 referentes a carbonos de metoxilas.



Tabela 12. Dados de RMN de  $^1\text{H}$  das 3,4,5-trimetoxibenzamidas 16-20

Compostos					
	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$
1	-	-	-	-	-
2	6,98 (s, 2H)	6,98 (s, 2H)	6,98 (s, 2H)	6,97 (s, 2H)	6,96 (s, 2H)
3	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-
6	6,98 (s, 2H)	6,98 (s, 2H)	6,98 (s, 2H)	6,97 (s, 2H)	6,96 (s, 2H)
1'	3,42 (q, $J = 6,3$ Hz, 2H)	3,24 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H)	3,41 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H)	-	3,95-3,90 (m, 2H)
2'	1,58 (qui, $J = 7,4$ Hz, 2H)	1,91-1,83 (m, 1H)	1,59 (qui, $J = 7,4$ Hz, 2H)	7,27-7,20 (m, 5H)	2,05-1,99 (m, 1H)
2''	-	-	-	-	1,77-1,64 (m, 3H)
3'	1,39 (sex, $J = 7,5$ Hz, 2H)	0,95 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H)	1,35-1,25 (m, 10H)	7,27-7,20 (m, 5H)	1,46-1,36 (m, 2H)
3''	-	-	-	-	1,28-1,17 (m, 3H)
4'	0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H)	0,95 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H)	1,35-1,25 (m, 10H)	7,27-7,20 (m, 5H)	1,77-1,64 (m, 3H)
4''	-	-	-	-	1,28-1,17 (m, 3H)
5'	-	-	1,35-1,25 (m, 10H)	7,27-7,20 (m, 5H)	1,46-1,36 (m, 2H)
5''	-	-	-	-	1,28-1,17 (m, 3H)
6'	-	-	1,35-1,25 (m, 10H)	7,27-7,20 (m, 5H)	2,05-1,99 (m, 2H)
6''	-	-	-	-	1,77-1,64 (m, 3H)
7'	-	-	1,35-1,25 (m, 10H)	4,54 (d, $J = 5,8$ Hz 2H)	-
8'	-	-	0,86 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)	-	-
-NH	6,22 (s, 1H)	6,30 (s, 1H)	6,20 (s, 1H)	6,61 (s, 1H)	5,95 (s, 1H)
p-OCH <sub>3</sub>	3,85 (s, 3H)	3,85 (s, 3H)	3,86 (s, 3H)	3,79 (s, 3H)	3,86 (s, 3H)
m-OCH <sub>3</sub>	3,87 (s, 6H)	3,86 (s, 6H)	3,87 (s, 6H)	3,78 (s, 6H)	3,89 (s, 6H)

**Tabela 13.** Dados de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT das 3,4,5-trimetoxibenzamidas **16-20**

Carbono	16	17	18	19	20
	$\delta_c$	$\delta_c$	$\delta_c$	$\delta_c$	$\delta_c$
<b>1</b>	130,48	130,54	130,46	129,85	130,78
<b>2</b>	104,41	104,43	104,44	104,55	104,47
<b>3</b>	153,27	153,27	153,27	153,26	153,29
<b>4</b>	140,85	140,86	140,89	141,03	140,90
<b>5</b>	153,27	153,27	153,27	153,26	153,29
<b>6</b>	104,41	104,43	104,44	104,55	104,47
<b>7</b>	-	-	-	-	-
<b>C=O</b>	167,38	167,44	167,41	167,19	166,50
<b>1'</b>	40,05	47,58	40,40	138,35	49,02
<b>2'</b>	31,89	28,77	31,90	127,96	33,38
<b>3'</b>	20,28	20,29	29,81	128,81	25,10
<b>4'</b>	13,90	20,29	29,40	127,64	25,70
<b>5'</b>	-	-	29,31	128,81	25,10
<b>6'</b>	-	-	27,13	127,96	33,38
<b>7'</b>	-	-	22,74	44,27	-
<b>8'</b>	-	-	14,18	-	-
<b>m-OCH<sub>3</sub></b>	56,41	56,39	56,42	56,38	56,49
<b>p-OCH<sub>3</sub></b>	61,00	60,89	61,00	60,93	61,20

#### 4.2 Avaliação da atividade antifúngica dos derivados 1-8 e 10-22

Neste estudo, os compostos **1-8** e **10-22** foram testados contra cepas de *Candida albicans* (ATCC 60193) e *C. tropicalis* (ATCC 750), avaliando a princípio a Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Fungicida Mínima (CFM). Não foi possível avaliar o derivado **9** devido a pouca disponibilidade do produto. Esses microrganismos fazem parte de uma lista de patógenos fúngicos prioritários da OMS (OMS FPPL), considerando suas necessidades não atendidas de pesquisa e desenvolvimento (P&D) e a importância percebida para a saúde pública (OMS, 2022). A metodologia utilizada para se obter a CIM foi microdiluição em placa com 96 poços (CLSI, 2008).

A bioatividade dos compostos foi determinada a partir dos valores da concentração inibitória mínima (CIM) e classificada de acordo com Alves et al., 2021, nas seguintes categorias: (a) bioatividade muito forte (CIM < 3,515  $\mu\text{g/mL}$ ); (b) bioatividade forte (CIM entre 3,515 e 25  $\mu\text{g/mL}$ ); (c) bioatividade moderada (CIM entre 26 e 100  $\mu\text{g/mL}$ ); (d) bioatividade fraca (CIM de 101 a 500  $\mu\text{g/mL}$ ); (e) bioatividade muito fraca (CIM na faixa de 501-2.000  $\mu\text{g/mL}$ ). A Tabela 14 mostra os valores de CIM e CFM bem como a razão CFM/CIM < 4, relativo à capacidade fungicida e CFM/CIM > 4, referente à capacidade fungistática dos análogos.

**Tabela 14.** Concentração inibitória mínima (CIM) dos compostos **1-8** e **10-22** contra *Candida* spp. Valores de CIM e CFM expressos em µg/mL e mM

Compostos	<i>Candida albicans</i> (ATCC 60193)					<i>Candida tropicalis</i> (ATCC 750)				
	CIM		CFM		CFM/ CIM	CIM		CFM		CFM/ CIM
	(µg/mL)	(mM)	(µg/mL)	(mM)		(µg/mL)	(mM)	(µg/mL)	(mM)	
<b>1</b>	250	1,36	250	1,36	1	250	1,36	250	1,36	1
<b>2</b>	125	0,63	500	2,52	4	125	0,63	125	0,63	1
<b>3</b>	1000	4,7	1000	4,7	1	1000	4,7	1000	4,7	1
<b>4</b>	>1000	-	-	-	-	500	2,3	500	2,3	1
<b>5</b>	>1000	-	>1000	-	-	>1000	-	>1000	-	-
<b>6</b>	1000	4,16	1000	4,16	1	1000	4,16	1000	4,16	1
<b>7</b>	62,5	0,26	62,5	0,26	1	31,25	0,13	31,25	0,13	1
<b>8</b>	125	0,55	125	0,55	1	125	0,55	125	0,55	1
<b>10</b>	31,3	0,11	31,25	0,11	1	15,62	0,06	15,62	0,06	1
<b>11</b>	1000	3,93	1000	3,93	1	250	0,98	250	0,98	1
<b>12</b>	>1000	-	-	-	-	1000	3,37	1000	3,37	1
<b>13</b>	250	0,92	250	0,92	1	125	0,46	125	0,46	1
<b>14</b>	125	0,41	125	0,41	1	125	0,41	125	0,41	1
<b>15</b>	500	1,58	500	1,58	1	250	0,80	250	0,80	1
<b>16</b>	>1000	-	-	-	1	500	1,87	500	1,87	1
<b>17</b>	>1000	-	-	-	-	>1000	-	-	-	-
<b>18</b>	250	0,77	250	0,77	1	125	0,39	125	0,39	1
<b>19</b>	>1000	-	-	-	-	1000	3,32	1000	3,32	1
<b>20</b>	>1000	-	-	-	-	1000	3,41	1000	3,41	1
<b>21</b>	>1000	-	-	-	-	>1000	-	>1000	-	-
<b>22</b>	>1000	-	-	-	-	>1000	-	-	-	-
<b>Nistatina</b>	1,50	0,0016	1,50	0,0016	1	0,75	0,0008	0,75	0,0008	1
<b>Cetoconazol</b>	0,50	0,0009	1,0	0,0019	2	0,50	0,0009	1,0	0,0019	2

(-): sem crescimento do micro-organismo

Ácido gálico (**21**)Ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico (**22**)**Fonte:** Próprio autor

Ao se observar a coleção de galatos, verifica-se de forma geral que a adição de cadeias laterais alquílicas contribuiu para melhorar sua bioatividade, tendo em vista que o ácido gálico (**21**) não inibiu o crescimento das cepas nas concentrações testadas. Além disso, foi possível verificar que cadeias alquílicas lineares maiores parecem não contribuir para o melhoramento da atividade biológica dos galatos, enquanto grupos alquílicos menores conferem maior bioatividade.

De maneira geral, o galato de 4-metilbenzila (**10**) foi o composto que demonstrou maior inibição das cepas de *Candida albicans* (CIM = 0,11 mM) e *Candida tropicalis* (CIM = 0,06 mM), seguido pelo galato de isopentila (**7**) com (CIM = 0,26 mM; *C. albicans*) e (CIM = 0,13 mM; *C. tropicalis*). Segundo (FUJITA e KUBO, 2002), esses achados podem estar relacionados com o caráter hidrofílico das hidroxilas que, em conjunto com cadeias lipofílicas em galatos, parecem desestabilizar a bicamada lipídica da membrana dos fungos.

Conforme os resultados da tabela 14, verificou-se que o galato de metila (**1**) demonstrou

fraca atividade frente às duas cepas fúngicas, *C. albicans* e *C. tropicalis* (CIM = 1,36 mM). Por outro lado, quando a cadeia lateral foi aumentada em um carbono, galato de etila (**2**), observou-se que o derivado **2** (CIM=0,63 mM) foi duas vezes mais potente que o composto **1** contra as mesmas cepas. Entretanto, os substituintes proprila e butila dos compostos **3** e **5**, respectivamente, não contribuíram para melhoria de suas potências inibitórias, com consequente aumento da CIM do galato de propila (4,71 mM; *C. albicans* e *C. tropicalis*) e diminuição do espectro de ação do galato de butila.

O efeito gerado por substituintes alquílicos ramificados foi outro parâmetro verificado, quando se comparou a bioatividade do galato de pentila (**6**) (CIM = 4,16 mM; *C. albicans* e *C. tropicalis*) com a bioatividade do galato de isopentila (**7**) (CIM = 0,26 mM; CIM = 0,13 mM,) e constatou que derivado **7** foi mais potente em 16 vezes contra *C. albicans* e em 32 vezes frente a *C. tropicalis*. Assim, parece que a melhoria da potência inibitória do composto **7** está relacionada à ramificação do seu substituinte, haja vista que o análogo **6** apresenta a mesma quantidade de carbono em sua cadeia lateral, diferindo apenas quanto ao arranjo estrutural.

Além disso, a inserção do átomo de oxigênio na cadeia lateral parece melhorar a bioatividade dos galatos. Isso é verificado ao comparar o galato de 2-metoxietil (**8**) com o galato de propila (**3**) e perceber que o derivado **3** apresentou bioatividade fraca contra ambas as cepas fúngica com (CIM = 4,7 mM), enquanto o análogo **8** com (CIM = 0,55 mM contra *C. albicans* e *C. tropicalis*) demonstrou ser oito vezes mais potente que o composto **3**. Padrão semelhante pode ser observado também ao correlacionar o 3,4,5-trimetoxibenzoato de propila (**11**) com 3,4,5-trimetoxibenzoato de 2-metoxietil (**13**), reforçando o entendimento de que heteroátomos doadores de elétrons parecem contribuir com o melhoramento da bioatividade antifúngica dos ésteres.

Pode-se destacar também a diferença de perfil inibitório entre os ésteres com substituintes benzila, galato de 4-metilbenzila (**10**) e 3,4,5-trimetoxibenzoato de 4-metilbenzila (**15**). Observou-se que o composto **10** se destacou quanto a inibição do crescimento fúngico sobretudo contra as espécies de *C. tropicalis*, demonstrando atividade que variou de moderada a forte (CIM = 0,11 mM *C. albicans*; CIM = 0,06 mM *C. tropicalis*). No entanto, o composto **15** (CIM = 1,58 mM *C. albicans*; 0,80 mM *C. tropicalis*), mesmo possuindo semelhança estrutural com o éster **10**, inibiu apenas fracamente o crescimento das mesmas espécies fúngicas, de modo que é possível correlacionar a forte atividade do análogo **10** com suas hidroxilas na presença do substituinte aromático, visto que, dentre os nove ésteres gálicos, apenas o composto com substituinte benzílico (**10**), apresentou bioatividade forte.

Além dos compostos gálicos, um conjunto de derivados 3,4,5-trimetoxibenzílicos também foram submetidos a testes fúngicos frente às mesmas cepas já relatadas. Com base na ausência de atividade biológica do ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico (**22**), verifica-se a relevância dos substituintes para a bioatividade desses compostos. Ao comparar o 3,4,5-trimetoxibenzoato de propila (**11**) com 3,4,5-trimetoxibenzoato de hexila (**12**), verificou-se que o radical propila conferiu melhor espectro de ação ao análogo **11**, demonstrando atividade contra ambas as cepas (CIM = 3,93 mM, *C. albicans*; CIM = 0,98 mM, *C. tropicalis*). Por outro lado, o composto **12**, com substituinte de seis carbonos, demonstrou bioatividade apenas contra a espécie de *C. tropicalis* (CIM = 3,37 mM).

Os substituintes aromáticos também conferiram aos 3,4,5-trimetoxibenzoatos melhores perfis inibitórios frente às cepas testadas. Isso é percebido ao observar que o 3,4,5-trimetoxibenzoato de benzila (**14**) foi o composto que demonstrou melhor atividade biológica entre os derivados trimetoxilados com CIM = 0,41 mM para *C. albicans* e *C. tropicalis*. Porém, verificou-se que o 3,4,5-trimetoxibenzoato de 4-metilbenzila (**15**) foi menos efetivo na inibição do crescimento fúngico, com CIM=1,58 mM *C. albicans* e CIM=0,80 mM *C. tropicalis*. Esses resultados sugerem que grupos doadores de elétrons (-CH<sub>3</sub>), na posição *para* do substituinte aromático (composto **15**), parece não influenciar na melhoria da bioatividade desses compostos.

Os testes antifúngicos foram realizados também com 3,4,5-trimetoxibenzamidas. No entanto, embora existam relatos de bioatividade para amidas na literatura contra o gênero *Candida* (OLIVEIRA *et al.*, 2019; PEREZ-CASTILLO *et al.*, 2021), os compostos em estudo não foram bioativos frente às cepas de *Candida* testadas, com exceção da *N*-octil 3,4,5-trimetoxibenzamida (**18**) com (CIM = 0,77 *C. albicans* e CIM = 0,39 mM *C. tropicalis*). Esses resultados sugerem que a bioatividade da benzamida **18** poder estar relacionada com o número de carbonos de seu substituinte.

Além das variáveis já apresentadas, a função química é outro parâmetro que parece influenciar na atividade biológica dos compostos testados. Quando se observa o éster **14** (CIM = 0,41 mM), verifica-se que a molécula foi bioativa frente às duas cepas fúngicas, enquanto a benzamida **19** (CIM = 3,32), demonstrou menor espectro de ação com atividade muito fraca contra apenas *C. tropicalis*, sugerindo-se, portanto, que o nitrogênio da amida reduz a ação antifúngica do composto **19**, enquanto o oxigênio ligado à carbonila no derivado **14**, além melhorar sua potência em oito vezes, aumenta seu espectro de ação.

#### 4.2.1. Análise do mecanismo de ação na parede e membrana celular fúngica

Os análogos mais bioativos **7** e **10** foram submetidas à avaliação de mecanismo de ação antifúngica na parede e membrana celular fúngica. Essa análise baseia-se na capacidade dos derivados de causar danos à célula fúngica. Para tanto foi utilizado também o teste de microdiluição em placas de 96 cavidades para determinação da CIM dos compostos frente à *C. albicans* ATCC 60193 na presença de ergosterol e sorbitol.

**Tabela 15.** Efeito do ergosterol exógeno (1.008.mM) na CIM dos compostos 8 e 10 contra *C. albicans* ATCC 60193. Valores estão expressos em mM.

<b>7</b>			<b>10</b>			<b>Nistatina</b>		
Concentração (mM)	Sem ergosterol	Com ergosterol	Concentração (mM)	Sem ergosterol	Com ergosterol	Concentração (mM)	Sem ergosterol	Com ergosterol
4,16	-	-	4,16	-	-	0,052	-	-
2,08	-	+	2,08	-	-	0,025	-	+
1,04	-	+	1,04	-	+	0,013	-	+
0,52	-	+	0,52	-	+	0,006	-	+
0,26	-	+	0,26	-	+	0,003	-	+
0,13	+	+	0,13	-	+	0,0015	-	+
0,07	+	+	0,07	+	+	0,0007	+	+
0,03	+	+	0,03	+	+	0,0003	+	+

(+): indica crescimento do micro-organismo; (-): sem crescimento do micro-organismo.

**Fonte:** Próprio autor

O ergosterol é um componente da membrana da célula fúngica, muito importante para sua fluidez e integridade, além de ser alvo para drogas que se ligam diretamente a ele ou inibem sua biossíntese, como azóis (ESCALANTE *et al.*, 2008).

Os resultados demonstraram, conforme a tabela 15, que, quando o ergosterol foi adicionado ao meio contendo o microrganismo e os compostos **7** e **10**, ocorreu um aumento da CIM de ambos os derivados indicando que, na presença do ergosterol exógeno, é necessário concentrações maiores dos compostos bioativos para que, assim, eles possam causar danos à membrana plasmática do fungo (ESCALANTE *et al.*, 2008; FREIRES *et al.*, 2014).

**Tabela 16.** Valores de CIM e caspofungina dos compostos **7** e **10** na ausência e presença do sorbitol (0,8 M) contra *C. albicans* ATCC 60193. Valores expressos em mM.

<b>7</b>			<b>10</b>			<b>Caspofungina</b>		
Concentração (mM)	Sem sorbitol	Com sorbitol	Concentração (mM)	Sem sorbitol	Com sorbitol	Concentração (mM)	Sem sorbitol	Com sorbitol
4,16	-	-	4,16	-	-	0,00365	-	-
2,08	-	-	2,08	-	-	0,00182	-	-
1,04	-	-	1,04	-	-	0,00091	-	+
0,52	-	-	0,52	-	-	0,00045	-	+
0,26	-	-	0,26	-	-	0,00023	-	+
0,13	+	+	0,13	-	-	0,00011	-	+
0,07	+	+	0,07	+	+	0,000057	+	+
0,03	+	+	0,03	+	+	0,000028	+	+

(+): crescimento do micro-organismo; (-): sem crescimento do micro-organismo.

**Fonte:** Próprio autor

O sorbitol é um protetor osmótico da parede celular fúngica e, ao ser adicionado ao meio de cultura em testes *in vitro*, protege a célula contra danos causados por drogas que inibem a síntese da parede celular formada por quitina e glicana (FROST *et al.*, 1995). Sua análise foi avaliada de forma análoga ao sorbitol e, portanto, verificou-se que não houve alteração da CIM dos compostos **7** e **10**, excluindo então esse mecanismo das suas possibilidades de alvos, conforme a tabela 16 (ESCALANTE *et al.*, 2008; FREIRES *et al.*, 2014).

#### 4.3 Avaliação da atividade tripanocida dos derivados 1-8

Os compostos **1-8** foram avaliados frente a forma tripomastigota sanguínea do protozoário *Trypanosoma brucei*. Na corrente sanguínea, o protozoário pode ser encontrado em sua forma proliferativa, longa e delgada; que é adaptada para manter o parasita no sangue de mamíferos, ou na forma não proliferativa que é adaptada para se diferenciar na forma procíclica replicativa na mosca tsé-tsé, garantindo a transmissão (FRANCO *et al.*, 2014). As formas tripomastigotas de corrente sanguíneas de *T. brucei* foram semeadas em placas de 96 poços em meio Baltz.

A bioatividade dos compostos foi avaliada com base na  $CI_{50}$ , isto é, a concentração de um composto necessária para reduzir a taxa de crescimento das células em 50%. O valor da Concentração Inibitória Mínima (CIM), ou seja, menor concentração de um composto capaz de inibir o crescimento visível de um microrganismo.

A tabela 17 abaixo mostra a atividade tripanocida dos derivados do ácido gálico **1-8** por meio dos valores da CIM e  $CI_{50}$ . Observou-se que os compostos de cadeias laterais de três e quatro carbonos em arranjo linear, galato de propila (**3**) (CIM = 10  $\mu$ M;  $CI_{50}$  = 3,0  $\pm$  0,1) e

galato de butila (**5**) ( $\text{CIM} = 10 \mu\text{M}$ ;  $\text{CI}_{50} = 3,3 \pm 0,1$ ), exibiram boa ação tripanocida. Entretanto, quando essa cadeia é aumentada, a bioatividade do composto diminui em dez vezes, como é o caso do galato de pentila ( $\text{CIM} = 100 \mu\text{M}$ ;  $\text{CI}_{50} = 32,8 \pm 0,9$ ). Em estudos realizados por Cortes e colaboradores (2015), foi verificado que o aumento da cadeia carbônica não segue uma relação linear, sendo que cadeias muito grandes conferem à molécula características de detergente podendo interferir na atividade biológica da molécula.

Além disso, segundo Golan et al., 2009, cadeias longas podem dificultar o deslocamento do composto através da membrana plasmática, devido à estabilização da molécula na bicamada lipídica, tendo dificuldade de atingir seu sítio de ação em quantidades suficientes para promover a atividade esperada.

O átomo de oxigênio inserido na cadeia lateral do galato de 2-metoxietila (**8**) ( $\text{CIM} = 100 \mu\text{M}$ ;  $\text{CI}_{50} = 5,6 \pm 1,3$ ), parece não influenciar no melhoramento de sua atividade. Isso é verificada ao comparar sua bioatividade com a atividade tripanocida do galato de propila (**3**) ( $\text{CIM} = 10 \mu\text{M}$ ;  $\text{CI}_{50} = 3,0 \pm 0,1$ ) e perceber que houve uma redução no perfil inibitório do composto **8**, ainda que ele tenha cadeia lateral semelhante ao éster propílico, com três carbonos em arranjo linear.

De forma geral, ésteres de ácido gálico com cadeia mais curtas, galato de metila (**1**) ( $\text{CIM} = 100 \mu\text{M}$ ;  $\text{CI}_{50} = 24,5 \pm 4,5$ ) e galato de etila (**2**) ( $\text{CIM} = 100 \mu\text{M}$ ;  $\text{CI}_{50} = 27,9 \pm 2,4$ ) foram aproximadamente dez vezes menos tripanocidas.



#### 4.4 Avaliação da atividade citotóxica dos derivados 1-8

O ensaio utilizado para avaliar a capacidade citotóxica dos compostos foi o teste de resazurina (7-Hidróxi-3H-fenoxazin-3-ona-10-óxido), que avaliou as células metabolicamente ativas por meio da redução da resazurina a resorufina, método bastante utilizado para triagens de moléculas com possível atividade citotóxica. As linhagens de células utilizadas no teste foram HL-60 (células mieloides humanas). Os valores de inibição do crescimento celular pelas moléculas **1-8** são mostrados na tabela 17.

De forma geral, os galatos avaliados apresentaram baixa atividade citotóxica contra células HL-60 (Dietmar *et al.*, 2022), como mostrado na tabela 17. Assim, nessa triagem inicial, todos os compostos apresentaram valores de CIM >100  $\mu$ M e CI<sub>50</sub> >75  $\mu$ M, com destaque para os ésteres **1**, **2** e **6** que não apresentaram efeito citotóxico contra células humanas (DIETMAR *et al.*, 2022).

Apesar da baixa atividade citotóxica dos derivados **4**, **5** e **6**, suas seletividades (razão entre CI<sub>50</sub> citotóxica e tripanocida) foi apenas moderada, ao levar em consideração o índice de seletividade do controle (IS), sumarina (>2500), conforme tabela 17 (DIETMAR *et al.*, 2022).

**Tabela 17.** Atividade tripanocida, citotóxica e índice de seletividade dos compostos **1-8** contra as formas tripomastigotas sanguíneas de *T. brucei* e células mieloides humanas HL-60. Valores expressos em  $\mu$ M.

Compostos	<i>T. brucei</i>		HL-60		IS
	CIM ( $\mu$ M)	CI <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CIM ( $\mu$ M)	CI <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CI <sub>50</sub> (HL-60)/ CI <sub>50</sub> ( <i>T. brucei</i> )
<b>1</b>	100	24,5 $\pm$ 4,5	>100	>100	>4,1
<b>2</b>	100	27,9 $\pm$ 2,4	>100	>100	>3,6
<b>3</b>	10	3,0 $\pm$ 0,1	>100	82,9 $\pm$ 8,2	27
<b>4</b>	100	8,4 $\pm$ 2,2	>100	87,9 $\pm$ 8,2	10,5
<b>5</b>	10	3,3 $\pm$ 0,1	>100	74,8 $\pm$ 4,5	22,7
<b>6</b>	100	32,8 $\pm$ 0,9	>100	>100	>3
<b>7</b>	10	3,2 $\pm$ 0,1	>100	90,4 $\pm$ 21,6	28,3
<b>8</b>	100	5,6 $\pm$ 1,3	>100	99,2 $\pm$ 9,4	17,7
<b>suramina</b>	1	0,04 $\pm$ 0,0	>100	>100	>2500

Fonte: Próprio autor

## 5. CONCLUSÕES

Considerando a atividade antifúngica frente cepas de *C. albicans* ATCC 60193 e *C. tropicalis* ATCC 750, os compostos **7** e **10** exibiram o melhor perfil inibitório, com atividades variando entre moderada a forte. Esses resultados sugerem que o caráter hidrofílico das hidroxilas atrelado a substituintes lipofílicos, parecem contribuir para potencializar a ação antifúngica dos galatos frente a espécies de *Candida*.

Os análogos **7** e **10** foram avaliados também quanto ao mecanismo de ação antifúngico e verificou-se que houve aumento da CIM desses compostos na presença do ergosterol exógeno, indicando que os ésteres interagem diretamente com o ergosterol da membrana plasmática ou parede celular fúngica, demonstrando que essas estruturas são possíveis alvos biológicos.

No tocante ao ensaio antiparasitário, foi observado que os compostos **3** e **5** demonstraram melhor ação tripanocida frente ao *Trypanosoma brucei*, indicando que cadeias laterais de três e quatro carbonos em arranjo linear, melhoram o perfil tripanocida dos galatos.

Os resultados apresentados neste estudo podem contribuir para futuras pesquisas no desenvolvimento de moléculas com melhor perfil antifúngico e tripanocida, visando à descoberta de novos fármacos.

## 6. Parte experimental

### 6.1. Determinação da atividade antifúngica dos compostos 1-8; 10-22

#### 6.1.1. Ensaio biológico - considerações gerais

Os testes de atividade antifúngica foram realizados pelo grupo de pesquisa do Laboratório de Farmacologia Experimental e Cultivo Celular (LAFECC/UFPB) coordenado pelo Prof. Ricardo Dias de Castro. As cepas de *Candida* spp. utilizadas neste estudo foram obtidas do Centro de Bureau Voor Schimmelcultures (CBS): *Candida albicans* ATCC 60193 e *Candida tropicalis* ATCC 750. Nistatina, tween 80%, DMSO, diacetato de caspofungina, e ergosterol foram obtidos da Sigma-Aldrich® Chemical Co. (St. Louis, MO, EUA) e sorbitol (D-sorbitol anidro) da INLAB® (São Paulo, Brasil).

#### 6.1.2. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

A CIM foi determinada pelo método de microdiluição em caldo, usando placas de 96 poços em forma de U. Em cada poço, 100 µL de meio líquido do Roswell Park Memorial Institute (RPMI). Posteriormente, no primeiro poço de cada coluna foram inseridos 100 µL das substâncias em estudo, seguido do processo de microdiluição em série. Assim, pela diluição seriada, obteve-se concentrações que variaram de 1000 a 7,81 µg/mL. Em seguida, foram adicionados 100 µL do inóculo aos poços, sendo também feito para o meio de cultura com nistatina e cetoconazol, deixando as placas incubadas a 35 °C por 24 h. Para cada cepa, a CIM foi definida como a menor concentração capaz de inibir o crescimento fúngico nos poços, observada visualmente em comparação com o controle. Todos os testes foram realizados em triplicata e os resultados foram analisados a partir da observação de agregados celulares no fundo dos poços (ALVES et al., 2020).

#### 6.1.3. Determinação da Concentração Fúngica Mínima (CFM)

A CFM foi determinada usando alíquotas de subcultura (30 µL) dos poços correspondentes à CIM (e concentrações mais altas) em ágar Sabouraud Dextrose (KASVII, Kasv Imp e Dist. Prod/Laboratórios LTDA, Curitiba, Brasil). As placas foram incubadas por 24 horas a 35 ± 2°C e a leitura foi realizada por observação visual do crescimento fúngico com base na contagem de Unidades Formadoras de Colônias (UFC). A relação CFM/CIM foi calculada para determinar se a substância apresentava atividade fungistática ( $CFM/CIM \geq 4$ ) ou fungicida ( $CFM/CIM < 4$ ) (PEIXOTO et al., 2017).

#### **6.1.4. Determinação do Mecanismo de Ação e Atividade Antifúngica dos Ésteres 7 e 10**

##### **6.1.4.1. Ensaio com Sorbitol**

Para definir o possível mecanismo de ação dos ésteres **7** e **10** na parede celular do microrganismo *C. albicans*, foi realizado o teste de microdiluição na presença e ausência de sorbitol (D-sorbitol - anidro) Laboratório INLAB. Um inóculo foi preparado com sorbitol na concentração final de 0,8 M. As placas foram seladas assepticamente e incubadas a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  por 48 horas. A caspofungina foi usada como controle positivo em uma concentração inicial de 4 µg/mL (SOUSA et al., 2020; SOUSA et al., 2015; FREIRES et al., 2014).

##### **6.1.4.2. Ensaio com Ergosterol**

O ensaio de ergosterol foi realizado para avaliar o possível efeito dos produtos na membrana da célula fúngica do microrganismo *C. albicans*, por meio do método de microdiluição, conforme descrito acima. O inóculo foi preparado com ergosterol exógeno na concentração de 400 µg/mL (1008,44 µM). As placas foram incubadas a uma temperatura de  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  por 48 horas. A nistatina foi usada como controle positivo em uma concentração inicial de 48 µg/mL (SOUSA et al., 2020; RANGEL et al, 2019).

#### **6.2. Estudo da atividade tripanocida dos compostos 1-8**

##### **6.2.1. Efeito sobre *T. brucei* in vitro**

A avaliação da atividade tripanocida foi realizada pela equipe coordenada pelo professor Dr. Dietmar Steverding do Laboratório de Parasitologia da Universidade de East Anglia, Inglaterra. Uma cultura de células tripomastigotas sanguíneas de *T. brucei* foi dividida em duas porções iguais de 9 mL e submetidas à centrifugação. Após a centrifugação, os sedimentos celulares foram coletados e ressuspensos em 1 mL de PBS contendo 55 mM de glicose ou 55 mM glicerol e novamente centrifugados. Ao fim da centrifugação, os sedimentos celulares foram novamente suspensos em PBS/55 mM de glicose e PBS/55 mM de glicerol, respectivamente, e a densidade celular foi ajustada para  $2 \times 10^6$  células/mL. Em seguida, 100 µL de células tripanossomas foram misturadas com 100 µL de PBS/55 mM de glicose ou 100 µL de PBS/55 mM de glicerol contendo os compostos **1-8** na concentração de 400 µM, resultando em uma concentração final dos ésteres de 200 µM. A concentração final de DMSO em cada teste foi de 0,9% e a motilidade dos tripanossomas foi examinada ao microscópio.

### 6.3. Estudo da atividade citotóxica dos compostos 1-8

Por meio do ensaio de redução da resazurina, avaliou-se a citotoxicidade dos compostos. Para tanto, a linhagem celular HL-60 (células mieloides humanas) foram cultivadas em meio RPMI 1640 suplementado com 10% de soro fetal bovino inativado pelo calor, em atmosfera umidificada contendo 5% de CO<sub>2</sub> a 37° C. As células foram semeadas em placas de 96 poços a uma densidade  $5 \times 10^4$  células/mL. Os compostos **1-8** foram avaliados em diluições decrescente de 100 mM até 100 nM na presença de 0,9% de DMSO. Poços contendo meio com 0,9% de DMSO serviram como controle. Após 24 h de incubação, 20 µL de resazurina 0,5 mM preparada em PBS estéril foi adicionada a cada poço e as culturas foram incubadas por mais 48 h. Em seguida, a absorbância de cada poço foi lida em um leitor de microplacas BioTek ELx808 usando um comprimento de onda teste de 570 nm e um comprimento de onda referência de 630 nm. O valor de inibição de crescimento de 50% (CI<sub>50</sub>) foi medido por interpolação linear, enquanto o valor da concentração inibitória mínima (CIM) foi determinado microscopicamente.

### 6.4. Materiais e métodos

A etapa química foi realizada no Laboratório de Química Farmacêutica da Universidade Federal da Paraíba (DCF/CCS/UFPB). Os reagentes e solventes utilizados nos procedimentos foram adquiridos das empresas Sigma Aldrich, Vetec, Neon, Dinâmica, Qhemis, entre outras.

#### 6.4.1. Métodos cromatográficos

A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia de adsorção em coluna cromatográfica (CC) utilizando como fase estacionária sílica gel 60, ART 7734 da MERCK, de partículas com dimensões entre 0,063-0,200 mm, tendo como suporte colunas de vidro cilíndrica, cujas dimensões variaram de acordo com a quantidade de amostra a ser utilizada. Na fase móvel, utilizou-se os solventes hexano e acetato de etila (Hex:AcOEt) em misturas binárias com gradiente crescente de polaridade. Além disso, as reações foram acompanhadas por meio de cromatografia em camada delgada analítica (CCDA), com a utilização de placas cromatográficas com suporte de sílica gel 60 da MERCK. Para a eluição das placas, foi utilizada uma mistura binária de hexano e acetato de etila em proporções variadas na fase móvel.

A visualização das placas cromatográficas ocorreu pela sua exposição à lâmpada de irradiação ultravioleta com comprimentos de onda (254 e 366 nm) por meio de aparelho MINERALIGHT.

#### 6.4.2. Ponto de fusão

Os pontos de fusão foram realizados empregando um aparelho da Microquímica Equipamentos (Modelo MQAPF), n° de série 403/18.

### 6.4.3. Análises espectroscópicas

#### 6.4.3.1. Infravermelho

Os dados espectrais na região do infravermelho (IV) foram obtidos em aparelho de Cary 630 FTIR Agilent technologies em uma faixa espectral na região de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ , do Laboratório de Analítico de Multiusuário do Departamento de Ciências Farmacêuticas, do Centro de Ciências da Saúde da UFPB, utilizando de 1,0 mg de amostra em 15,00 mg pastilhas de KBr, com frequência medida em  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 6.4.3.2. Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear, RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ -APT, foram obtidos por meio do aparelho Varian Mercury 200 MHz ( $^1\text{H}$ ) e 50 MHz ( $^{13}\text{C}$ ) e Bruker BioSpin GmbH spect 400 MHz ( $^1\text{H}$ ) e 100 MHz ( $^{13}\text{C}$ ), localizados no Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análises (LMCA/UFPB).

As amostras foram solubilizadas em dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO}-d_6$ ) e clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) da MERCK. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz). Para os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  os desdobramentos referentes aos acoplamentos dos hidrogênios foram indicados como: *s* (simpleto), *d* (duplete), *dd* (duplo duplete), *t* (triplete), *q* (quarteto), *quint* (quinteto), *sext* (sexteto), *sept* (septeto), *m* (multiplete). Os desvios químicos foram relatados em relação ao pico dos solventes  $\text{DMSO}-d_6$  ou  $\text{CDCl}_3$ .

### 6.5. Procedimento geral para preparação dos compostos 1-8, 11-13

Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,1 g de ácido gálico (0,59 mmols) ou ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico (0,47 mmols), álcool (10 mL) e (0,5 mL) de ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). A mistura resultante foi agitada sob refluxo por 3-6 horas e monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD). Ao fim da reação, o excesso de álcool foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi diluído com acetato de etila (10 mL) e vertido em um funil de separação contendo água. Após a separação da fase orgânica, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 10 mL) e as fases orgânicas reunidas foram tratadas com bicarbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3$ ) a 5% e secas com sulfato de sódio anidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Após a evaporação do solvente, obteve-se o produto impuro que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, usando um sistema hexano: EtOAc (KHATKAR *et al.*, 2017).

### 6.6. Procedimento geral para preparação dos compostos 9 e 10

Em um balão contendo ácido gálico (0,1 g; 0,59 mmols), adicionou-se cloreto de tionila (4 mL; 55,1 mmols). Deixou a mistura sob agitação em refluxo durante um período de 4 h a 80° C, sendo monitorada por CCD. O excesso do SOCl<sub>2</sub> foi removido sob pressão reduzida. Em seguida, foi adicionado o álcool (0,88 mmols) diluído em 5 mL de diclorometano e a mistura foi agitada por 4 horas a 50° C. Ao fim da reação, o produto impuro foi seco em evaporador rotativo, diluído em acetato de etila (10 mL) e vertido em funil de separação contendo água (15 mL). Após a separação da fase orgânica, a fase aquosa foi extraída com de acetato de etila (2 x 10 mL). A fase orgânica foi tratada com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl), seca com sulfato de sódio anidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e filtrada. Após a evaporação do solvente, o produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, usando um sistema hexano:AcOEt (1:1) (JI *et al.*, 2013 adaptado).

### 6.7. Procedimento geral para preparação dos compostos 14 e 15

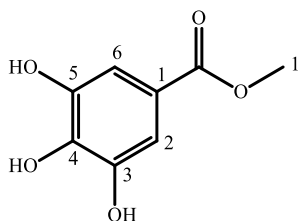
Em um balão contendo uma solução de álcool benzílico (0,07 mL; 0,65 mmols) e trietilamina (0,09 mL; 0,65 mmols) em diclorometano (5 mL) foi adicionado o cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoíla (0,1 g; 0,44 mmols). A mistura foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por 3-4 horas, sendo monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD). Ao fim da reação, adicionou-se 10 mL de diclorometano e verteu-se a mistura em funil de separação contendo 10 mL de água. Após a separação da fase orgânica, a fase aquosa foi extraída com 3 x 10 mL de diclorometano, tratada com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) e seca com sulfato de sódio anidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Após a evaporação do solvente, obteve-se o produto impuro que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, usando um sistema hexano:EtOAc (7:3) (RIVERO-CRUZ *et al.*, 2007).

### 6.8. Procedimento geral para preparação dos compostos 16-20

Em um balão contendo uma solução 0,65 mmols da amina correspondente e trietilamina (0,090 mL; 0,65 mmols) em diclorometano (5mL), foi adicionado o cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoíla (0,1 g; 0,43 mmols) dissolvido em 3 mL de diclorometano. A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 3-4 horas, sendo monitorada por cromatografia em camada delgada CCD). O produto bruto foi diluído em 10 mL de diclorometano e vertido em funil de separação contendo água. Após a extração da fase orgânica, a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica foi tratada com solução de ácido clorídrico (HCl) 1M, seguida da solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) e seca com sulfato de sódio anidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Após a evaporação do solvente, obteve-se o

produto impuro que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, usando um sistema hexane:diclorometano (8:2) (BRUSA *et al.*, 2023, adaptado).

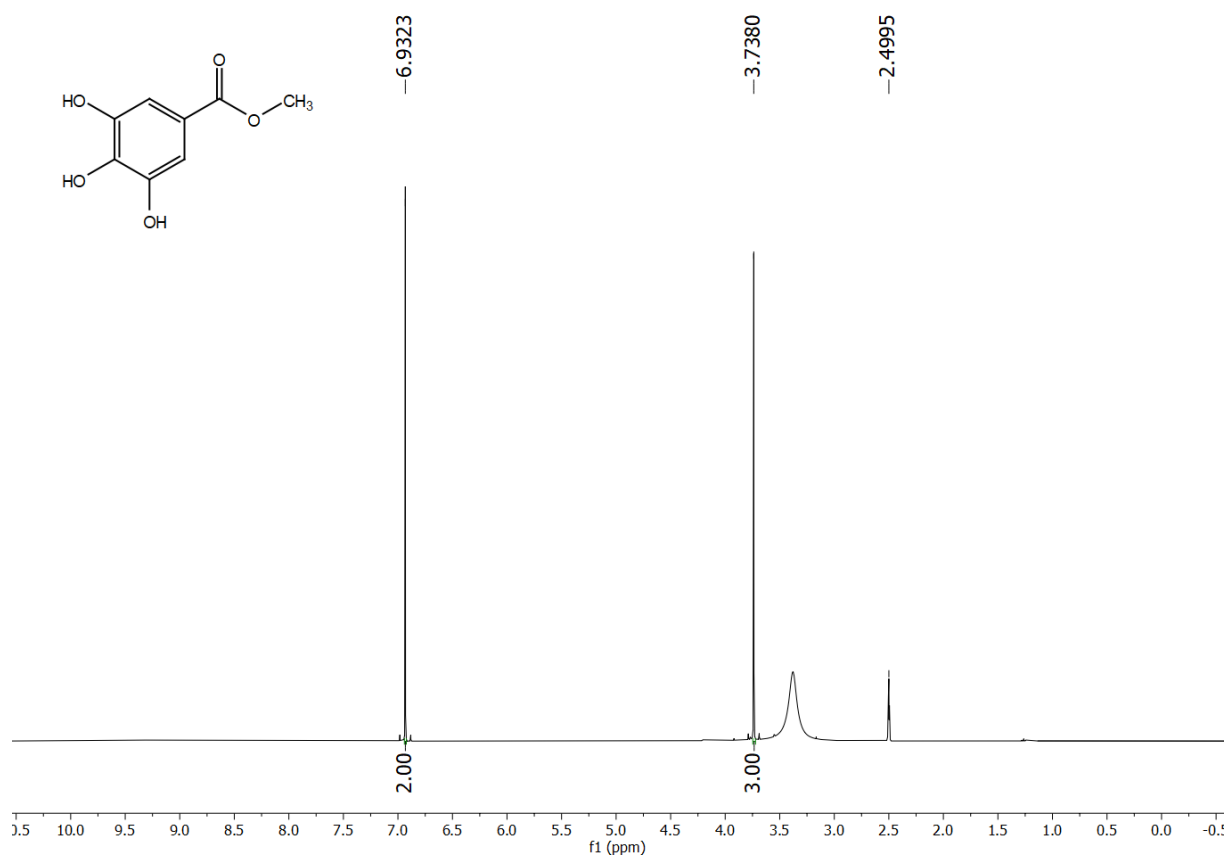
## 7. Dados físico-químicos, espectroscópicos e rendimentos dos derivados 1-20



galato de metila (**1**)

Sólido branco (98 mg; 0,53 mmols), rendimento: 90,52%, MM: 184,15 g/mol, pf: 199-200 °C, (lit. 200-202 °C, SAVI *et al.*, 2005), tempo da reação: 4h, CCD (1:1 hexano/EtOAc),  $R_f = 0,64$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$  6,93 (s, 2H, H-2, H-6); 3,74 (s, 3H, H-1'). RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  166,41 (C=O); 145,74 (C-3, C-5); 138,57 (C-4); 119,44 (C-1); 108,59 (C-2, C-6); 51,70 (C-1). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 3019, 2963, 1692, 1618, 1373 (SAVI *et al.*, 2005).





**Figura 8:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do galato de metila (**1**).

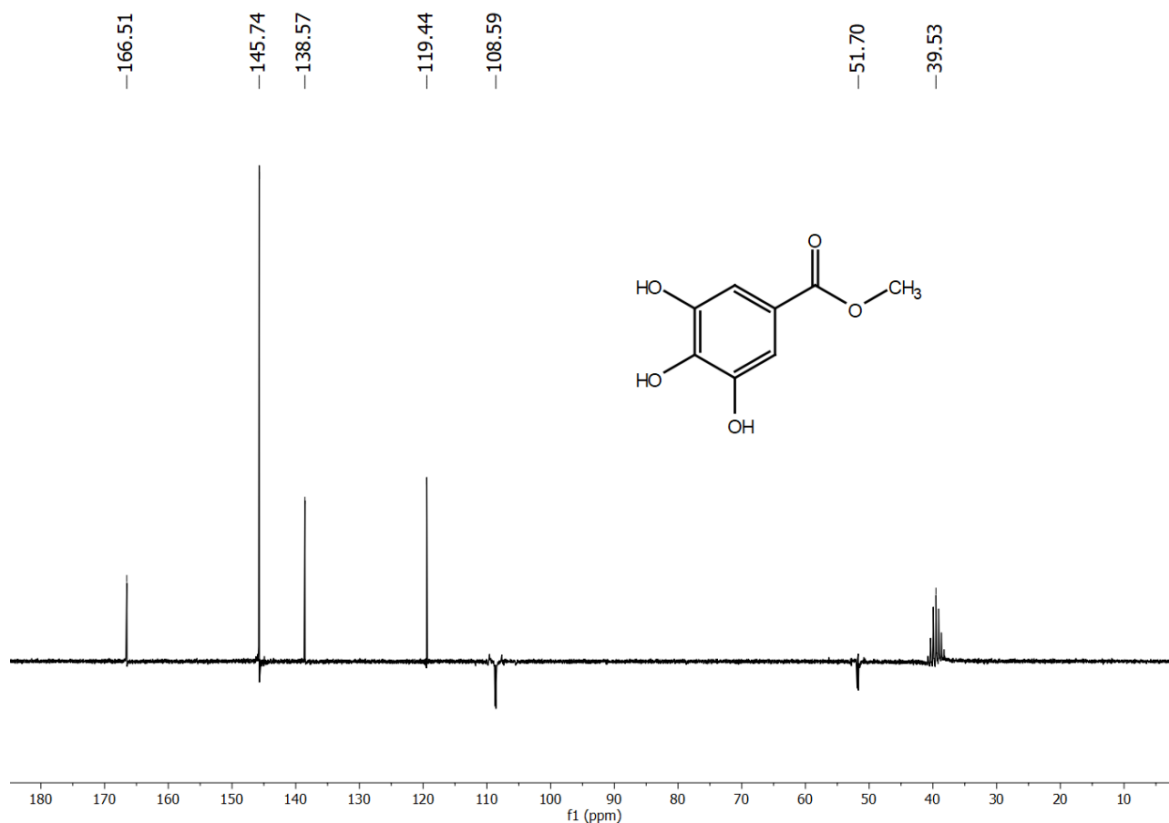


Figura 9: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C-APT (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do galato metila (1).

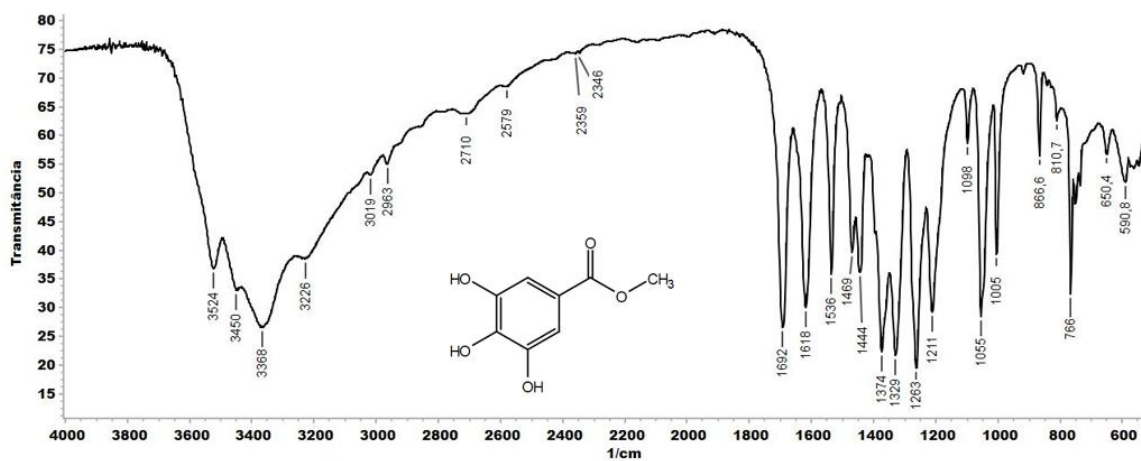
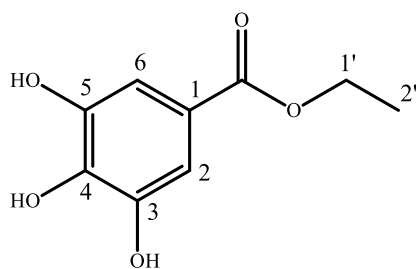
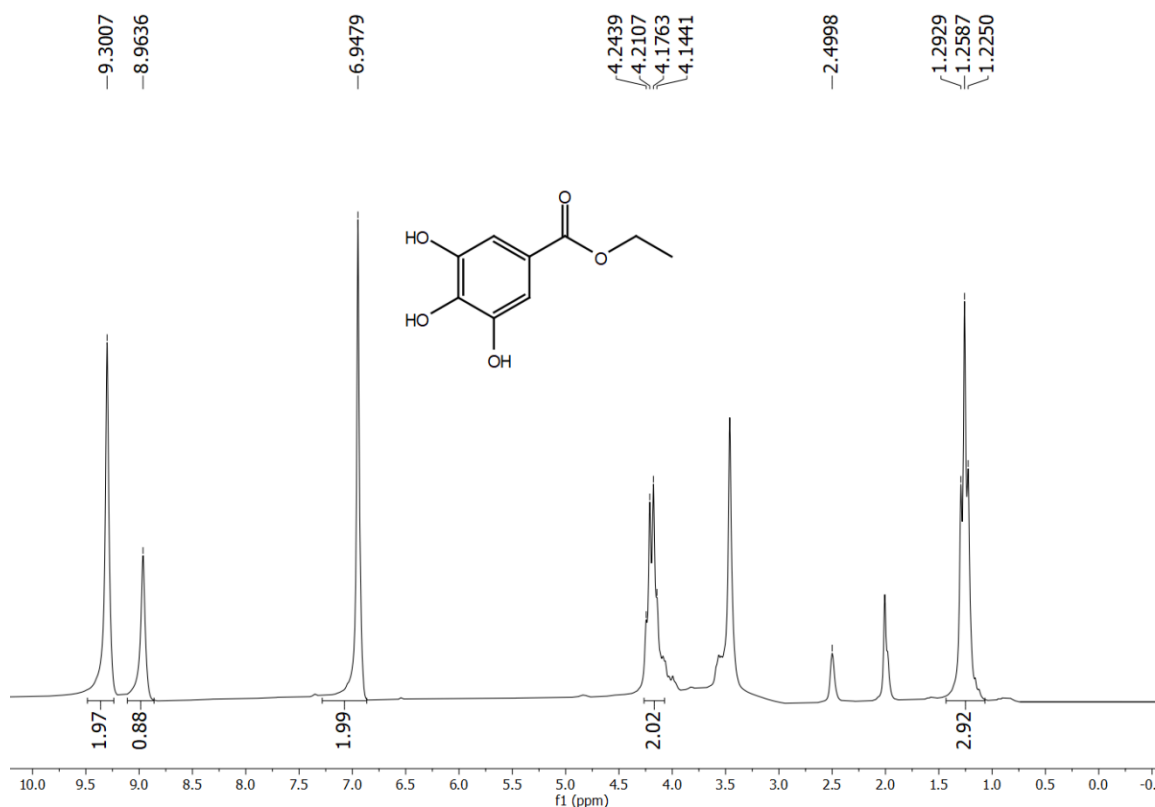


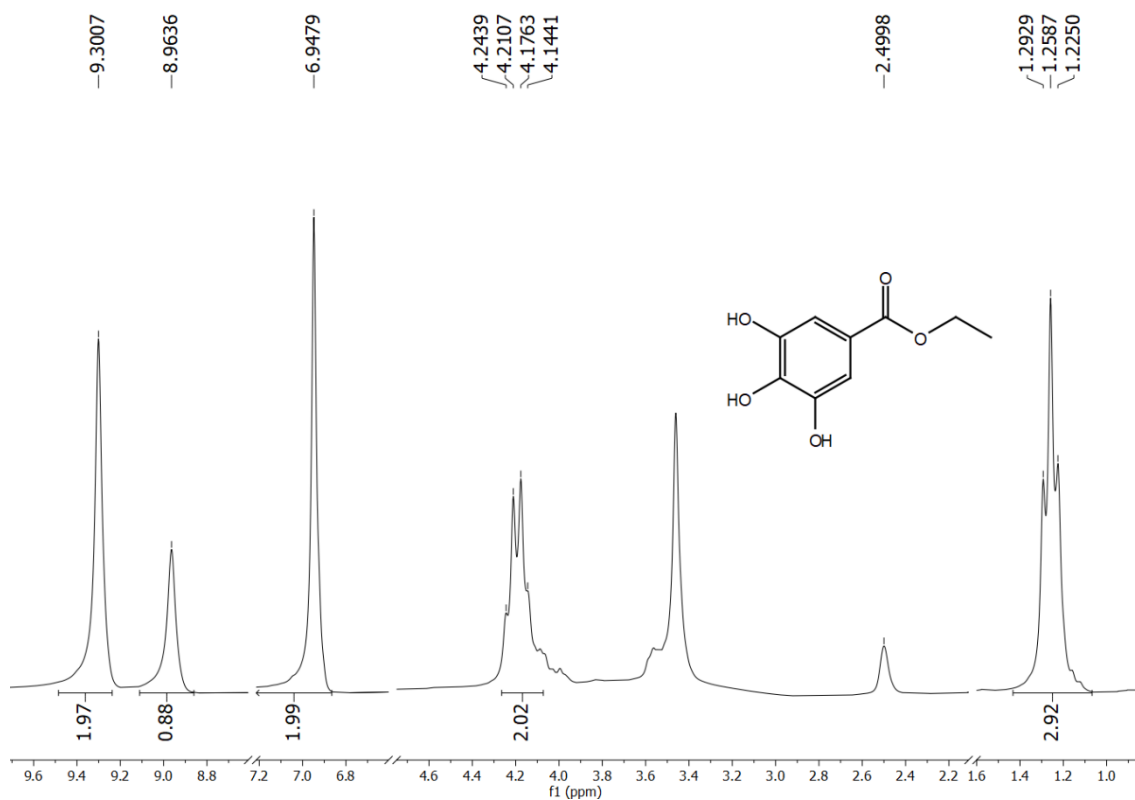
Figura 10: Espectro de infravermelho do galato de metila (1).

galato de etila (**2**)

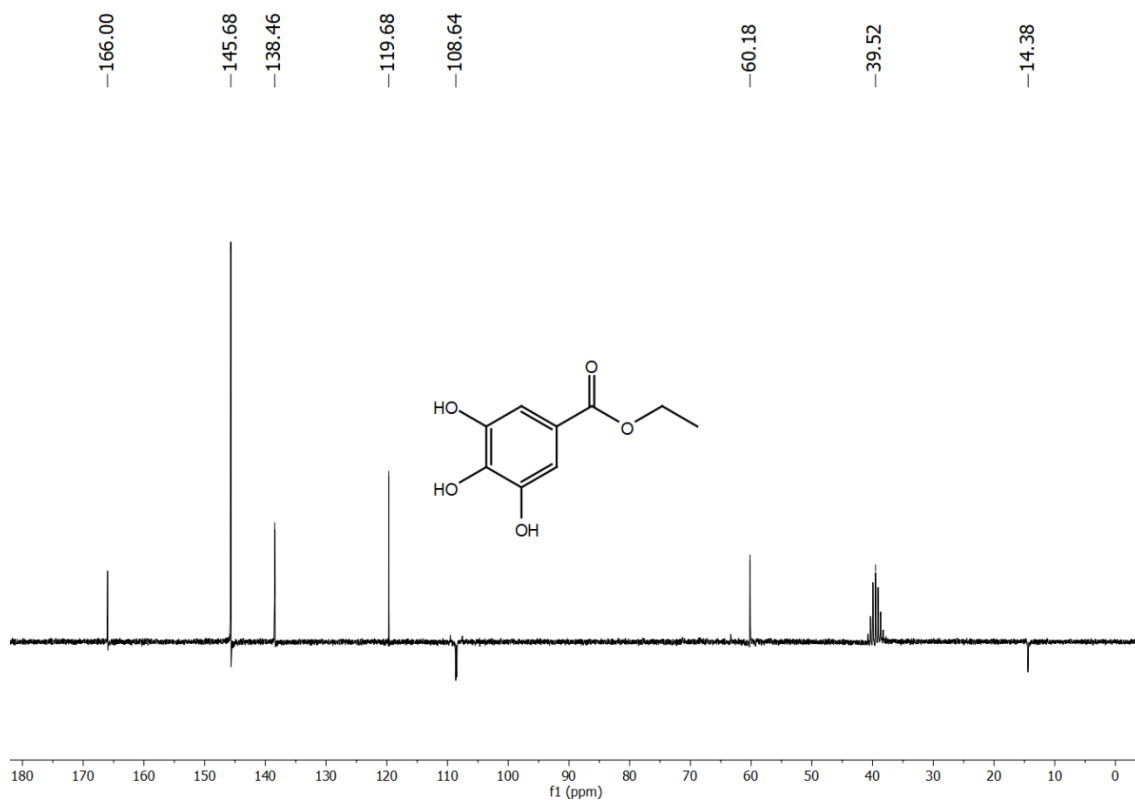
Sólido marrom (107 mg; 0,54 mmols), rendimento: 91,85%, MM: 198,17 g/mol, pf: 149-150 °C (lit. 148-150 °C, SAVI *et al.*, 2005); tempo da reação: 4h, CCD (1:1 hexano/EtOAc),  $R_f = 0,66$ ; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  9,30 (s, 2H, *m*-OH), 8,96 (s, 1H, *p*-OH), 6,95 (s, 2H, H-2, H-6), 4,19 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H, H-1'), 1,26 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H, H-2'). RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  166,00 (C=O); 145,68 (C-3, C-5); 138,46 (C-4); 119,68 (C-1); 108,64 (C-2, C-6); 60,18 (C-1'); 14,38 (C-2'). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3292, 3062, 2975, 1707, 1620, 1319 (SAVI *et al.*, 2005).



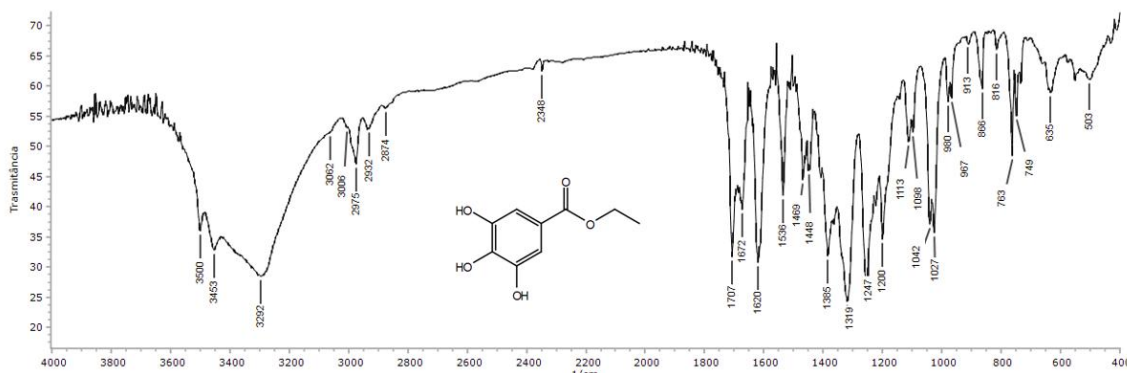
**Figura 11:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) do galato de etila (**2**).



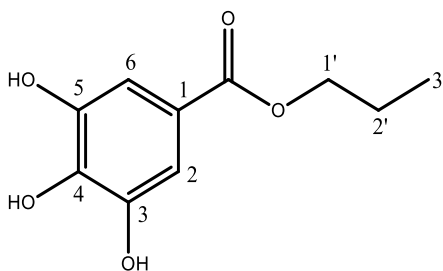
**Figura 12:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do galato de etila (2).



**Figura 13:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C-APT (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do galato de etila (2).

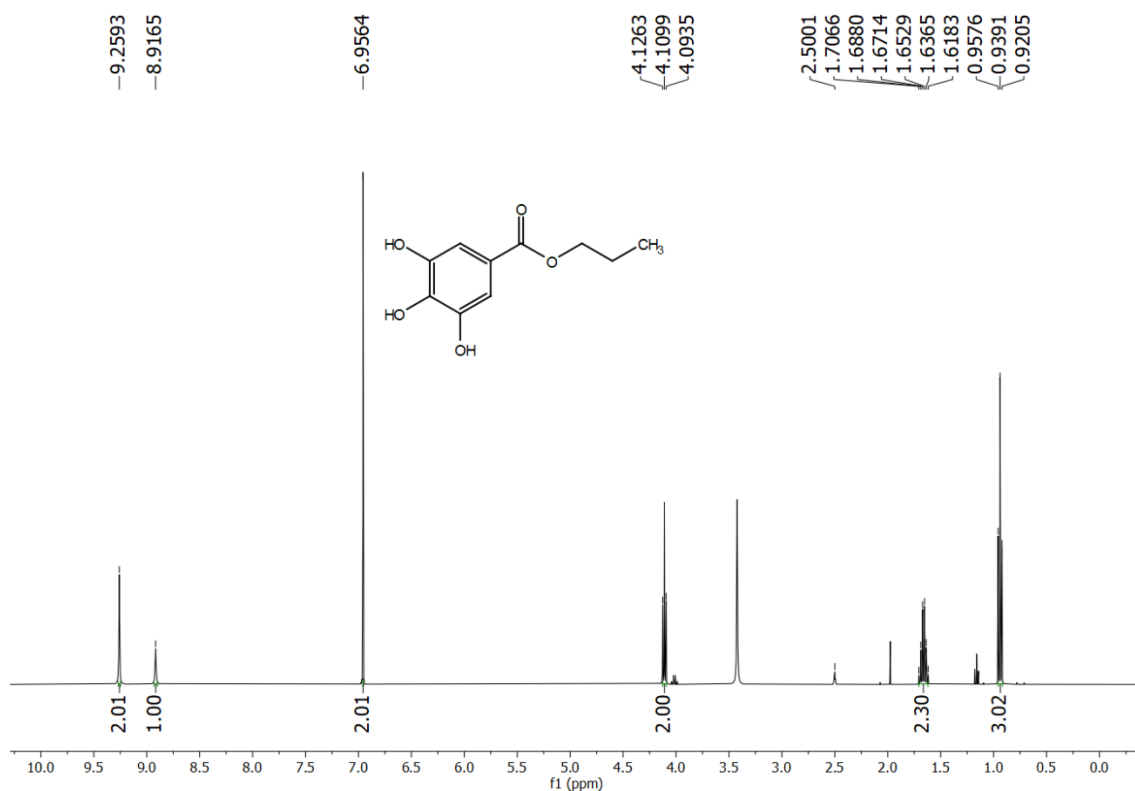


**Figura 14:** Espectro de infravermelho galato de etila (2).

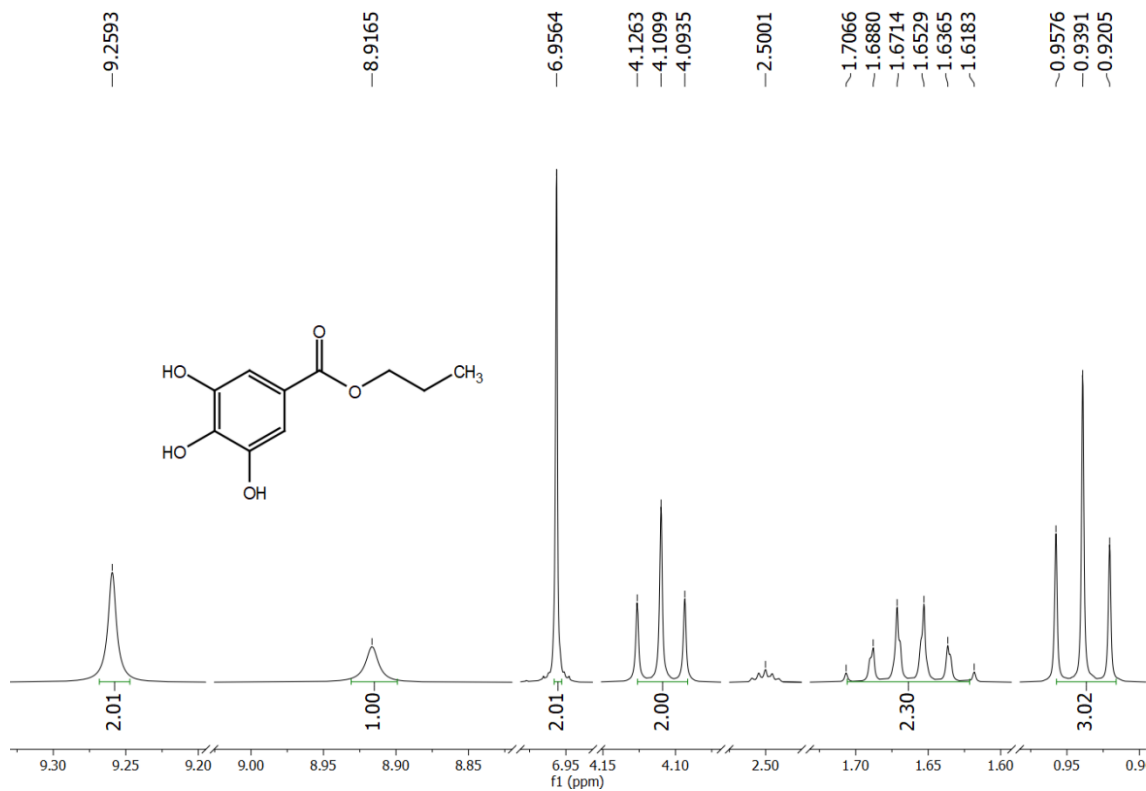


galato de propila (3)

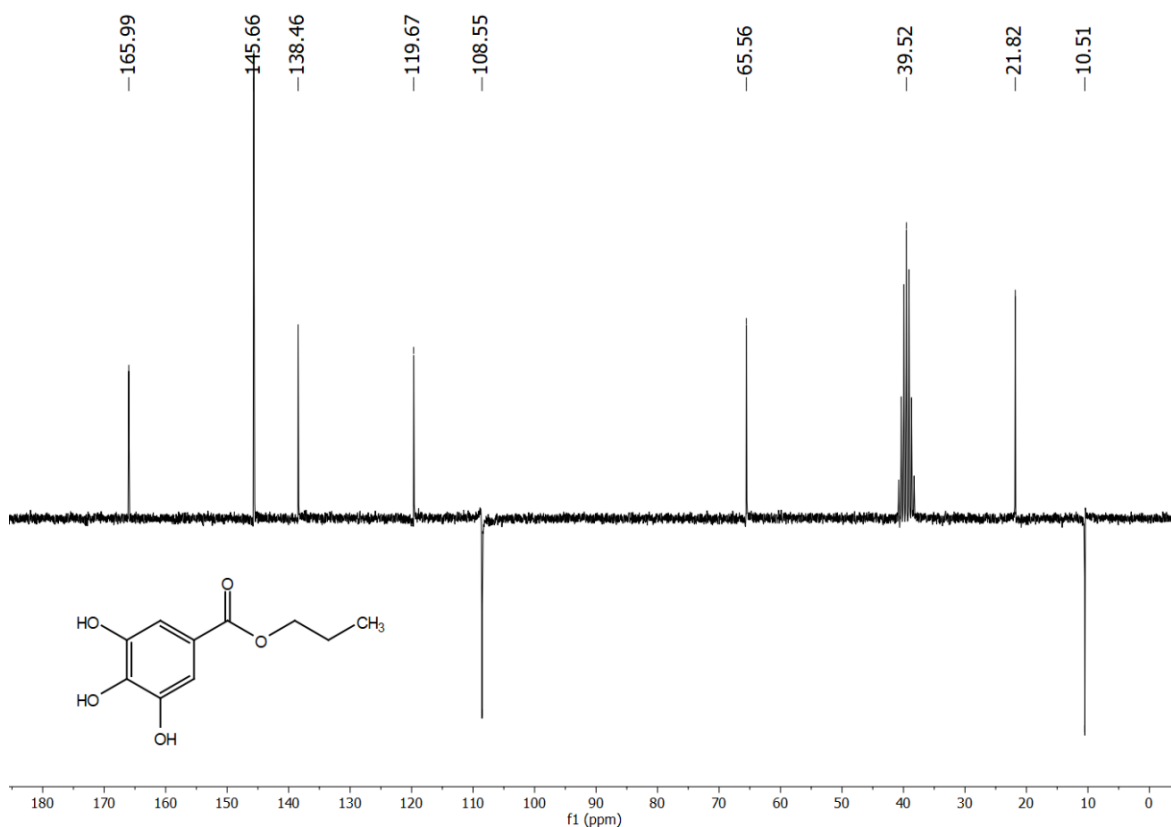
Sólido branco (112 mg; 0,53 mmols), rendimento: 89,79%, MM: 212,20 g/mol, pf: 145-147 °C (lit. 145-146 °C, SAVI *et al.*, 2005), tempo da reação: 4h; CCD (1:1 hexano/EtOAc),  $R_f = 0,87$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  9,26 (*s*, 2H, *m*-OH), 8,92 (*s*, 1H, *p*-OH), 6,96 (*s*, 2H, H-2, H-6), 4,11 (*t*,  $J = 6,6$  Hz, 2H, H-1'), 1,66 (*sex*,  $J = 7,4$  Hz 2H, H-2'), 0,94 (*t*,  $J = 7,4$  Hz 3H, H-3'). RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  165,99 (C=O); 145,66 (C-3, C-5); 138,46 (C-4); 119,76 (C-1); 108,55 (C-2, C-6); 65,56 (C-1'); 21,82 (C-2'); 10,51 (C-3'). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3449, 3066, 2976, 1684, 1616, 1342 (SHI *et al.*, 2015).



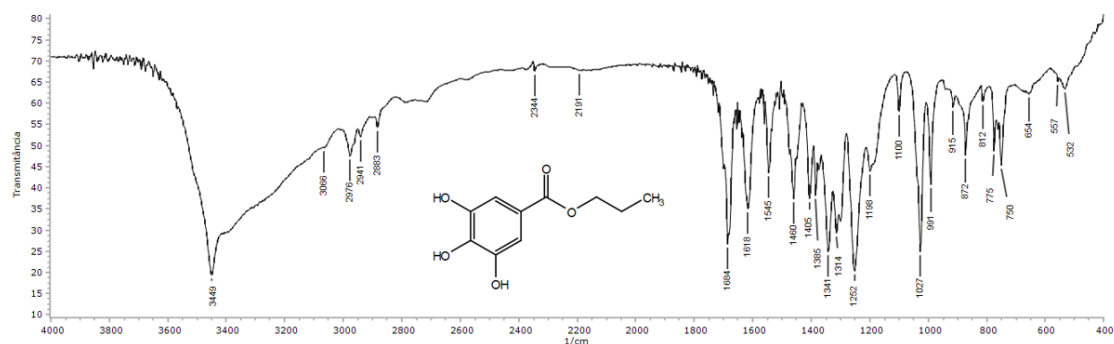
**Figura 15:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do galato de propila (3).



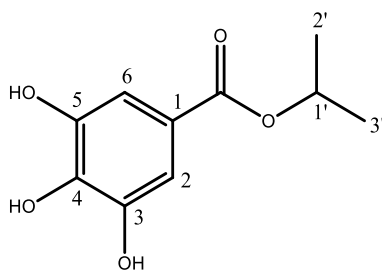
**Figura 16:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do galato de propila (3).



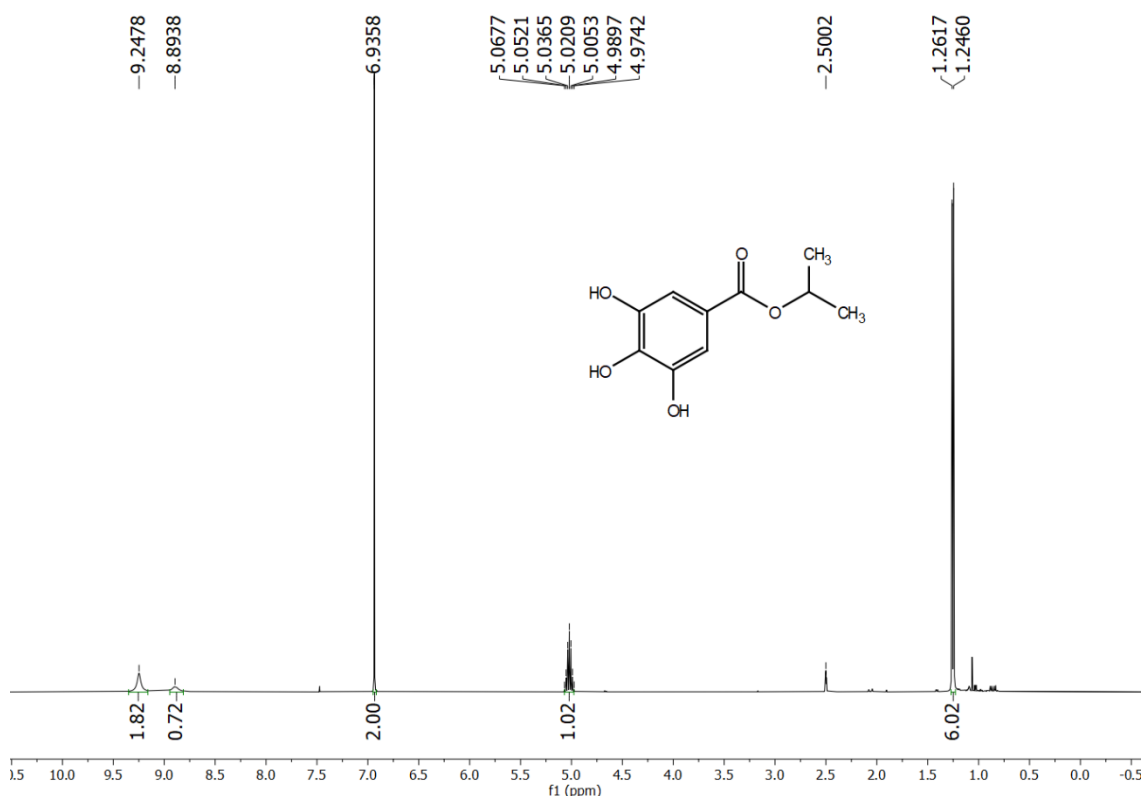
**Figura 17:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do galato de propila (3).



**Figura 18:** Espectro de infravermelho do galato de propila (3).

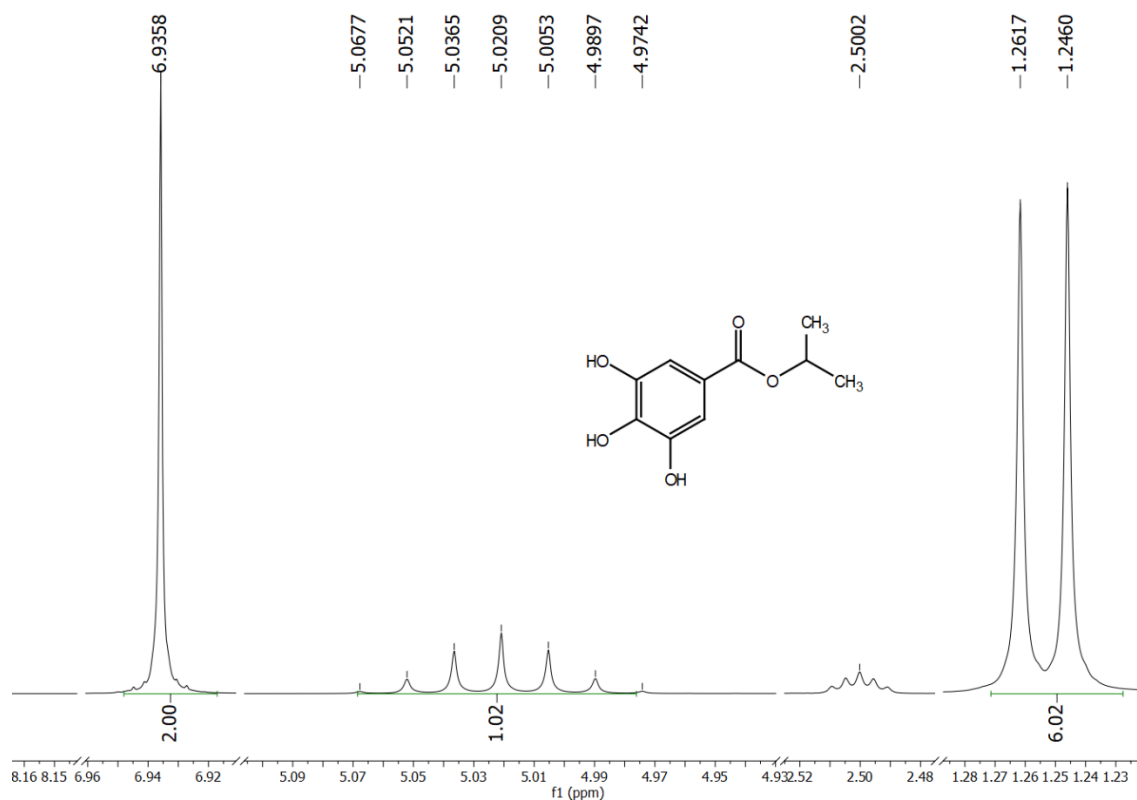
galato de isopropila (**4**)

Sólido branco (97,6 mg; 0,46 mmols), rendimento: 76,71%, MM: 212,20 g/mol, pf: 145-146 °C, tempo da reação: 8h; CCD (1:1 hexano/EtOAc),  $R_f = 0.87$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$  9,25 (s, 2H, *m*-OH), 8,89 (s, 1H, *p*-OH), 6,94 (s, 2H, H-2, H-6), 5,02 (*hep*,  $J = 6,2$  Hz, 1H, H-1'), 1,25 (*d*,  $J = 6,3$  Hz, 6H, H-2', H-3'). RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$  165,44 (C=O); 145,61 (C-3, C-5); 138,35 (C-4); 120,06 (C-1); 108,55 (C-2, C-6); 67,28 (C-1'); 21,86 (C-2', C-3'). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3336, 3068, 2963, 1690, 1616, 1310 (SHI *et al.*, 2015).

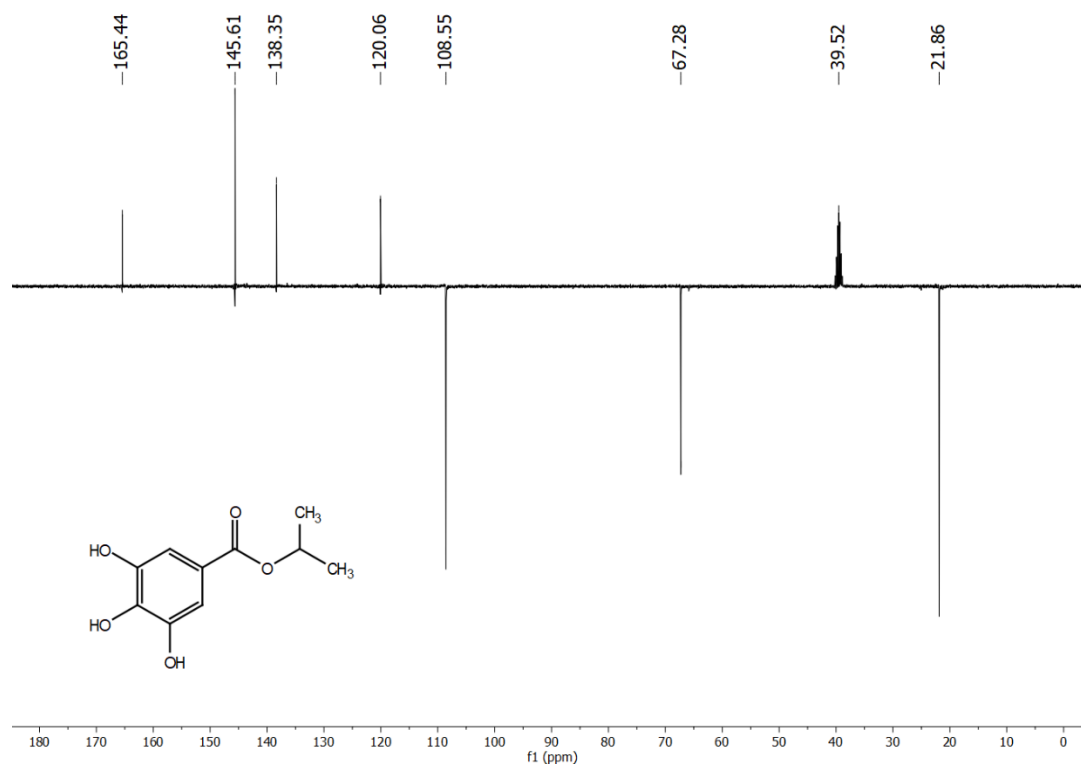


**Figura 19:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) do galato de isopropila (**4**).

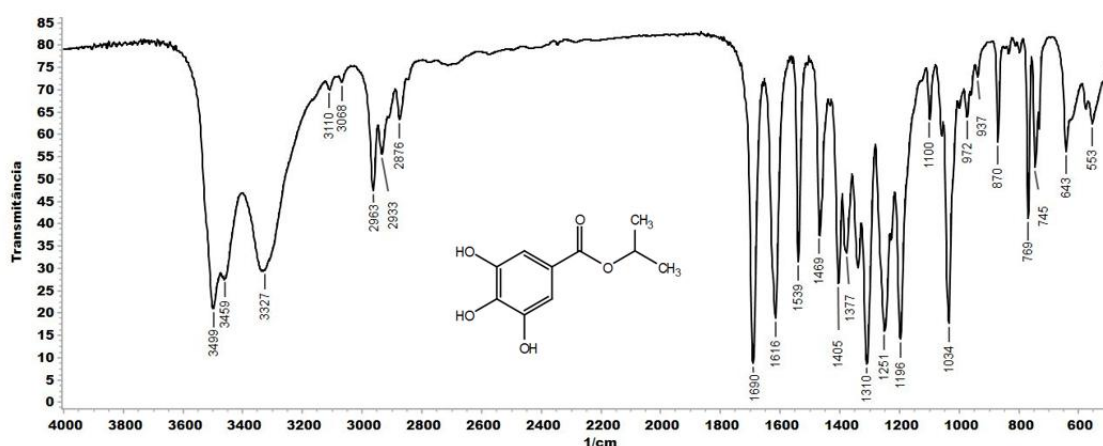




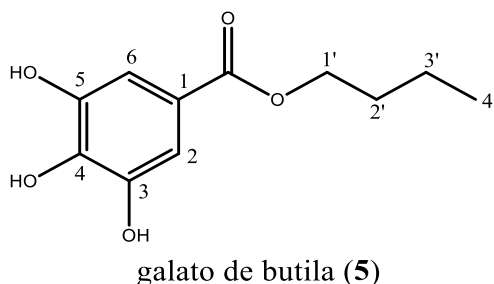
**Figura 20:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do galato de isopropila (4).



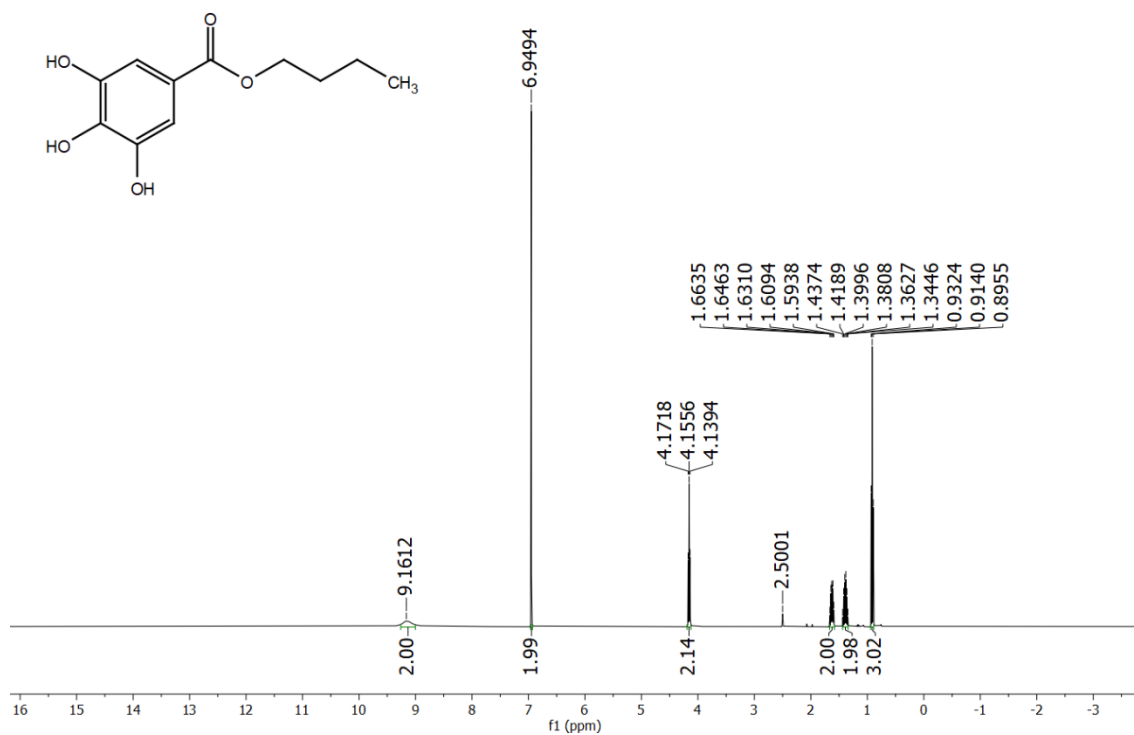
**Figura 21:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C-APT (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do galato de isopropila (4).



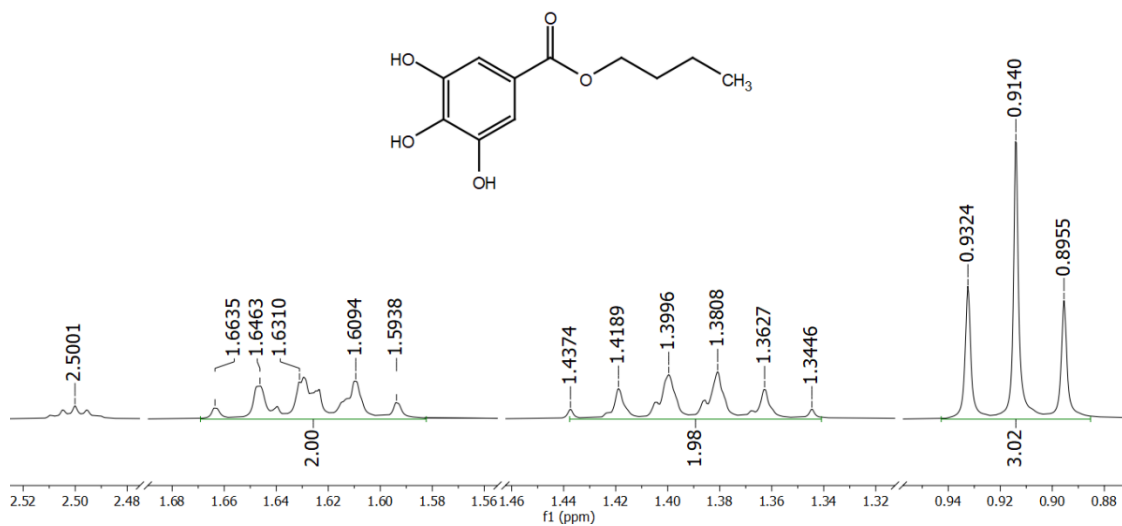
**Figura 22:** Espectro de infravermelho do galato de isopropila (**4**).



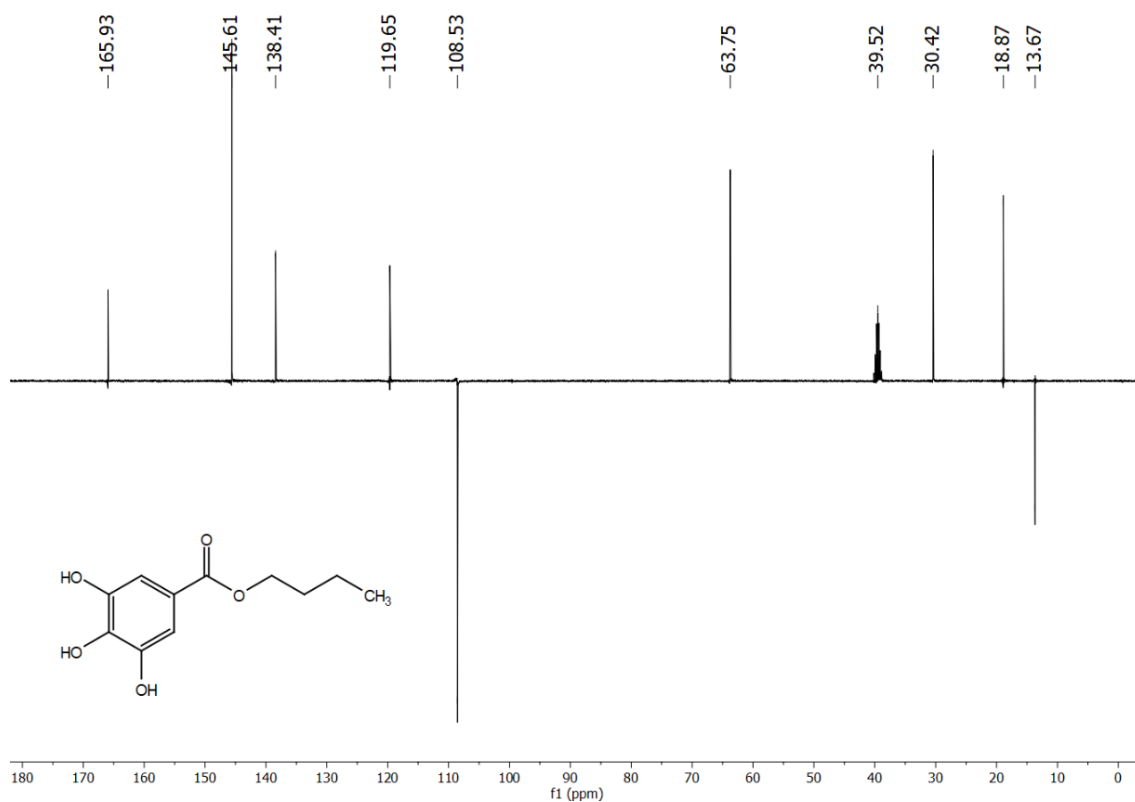
Sólido branco (109 mg; 0,48 mmols), rendimento: 81,97%, MM: 226,23 g/mol, pf: 125-127 °C (lit. 126-127° C, SAVI *et al.*, 2005), tempo da reação: 8h; CCD (1:1 hexano/EtOAc),  $R_f = 0,86$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  9,16 (s, 2H, *m*-OH), 6,95 (s, 2H, H-2, H-6), 4,16 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H, H-1'), 1,63 (*qui*,  $J = 6,4$  Hz, 2H, H-2'), 1,40 (*sex*,  $J = 7,6$  Hz, 2H, H-3'), 0,91 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H, H-4'), RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  165,93 (C=O); 145,61 (C-3, C-5); 138,41 (C-4); 119,65 (C-1); 108,53 (C-2, C-6); 63,75 (C-1'); 30,42 (C-2'); 18,87 (C-3'); 13,67 (C-4'). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3361, 3099, 2958, 1695, 1611, 1341 (SAVI *et al.*, 2005).



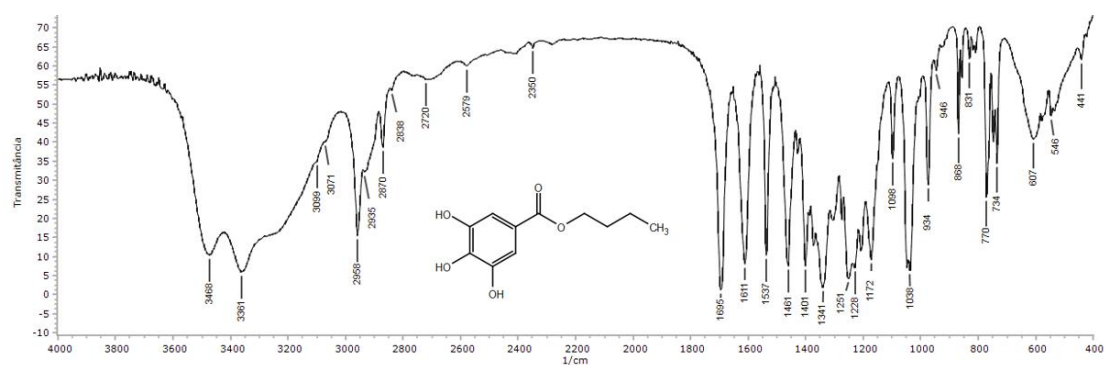
**Figura 23:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do galato de butila (5).



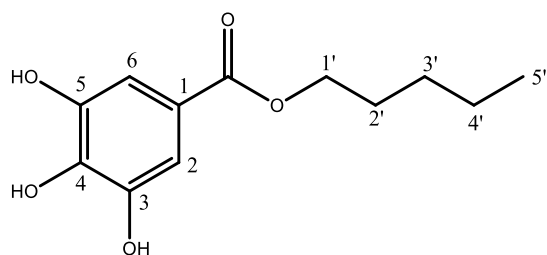
**Figura 24:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do galato de butila (5).



**Figura 25:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do galato de butila (**5**).

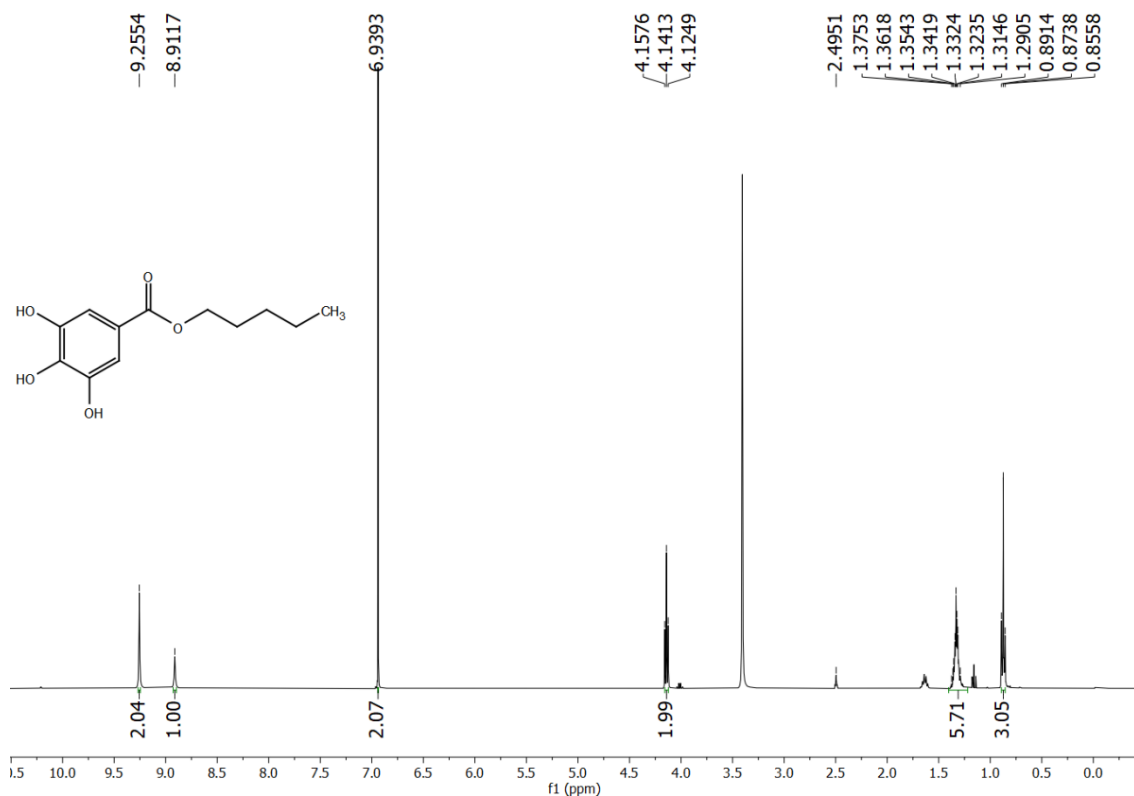


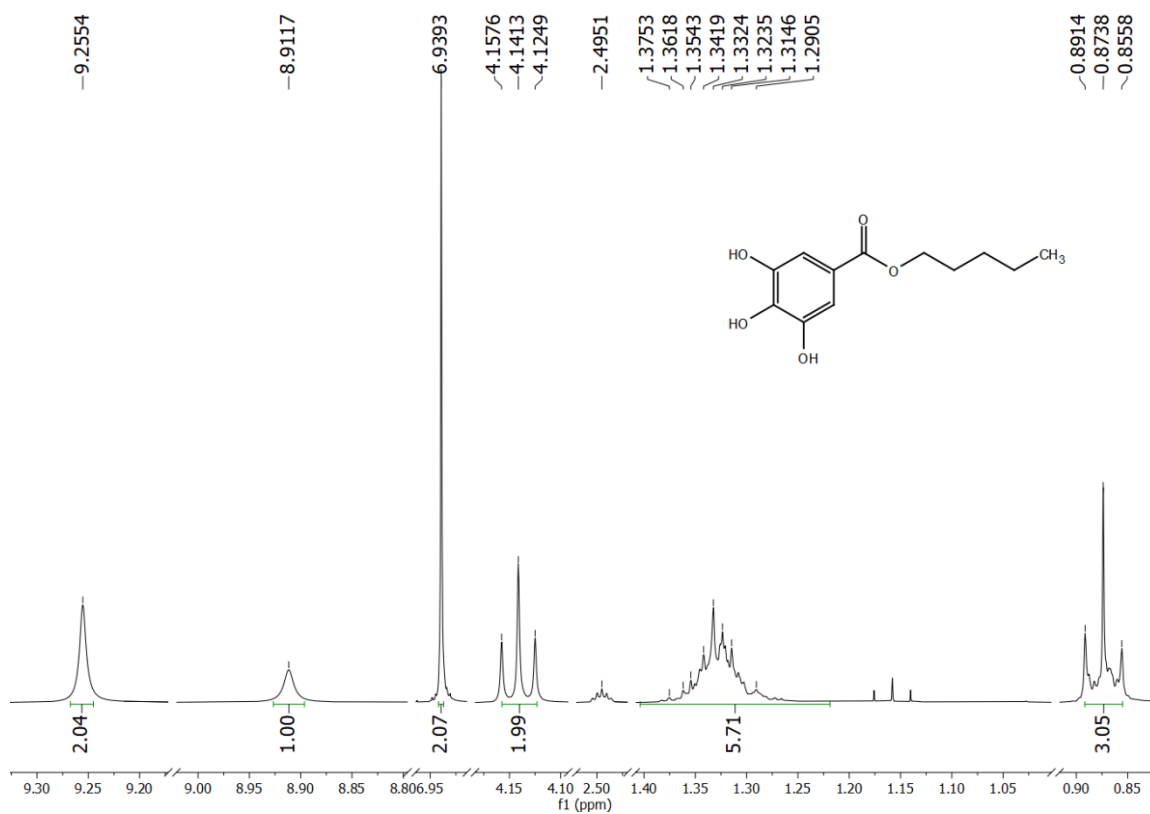
**Figura 26:** Espectro de infravermelho do galato de butila (**5**).



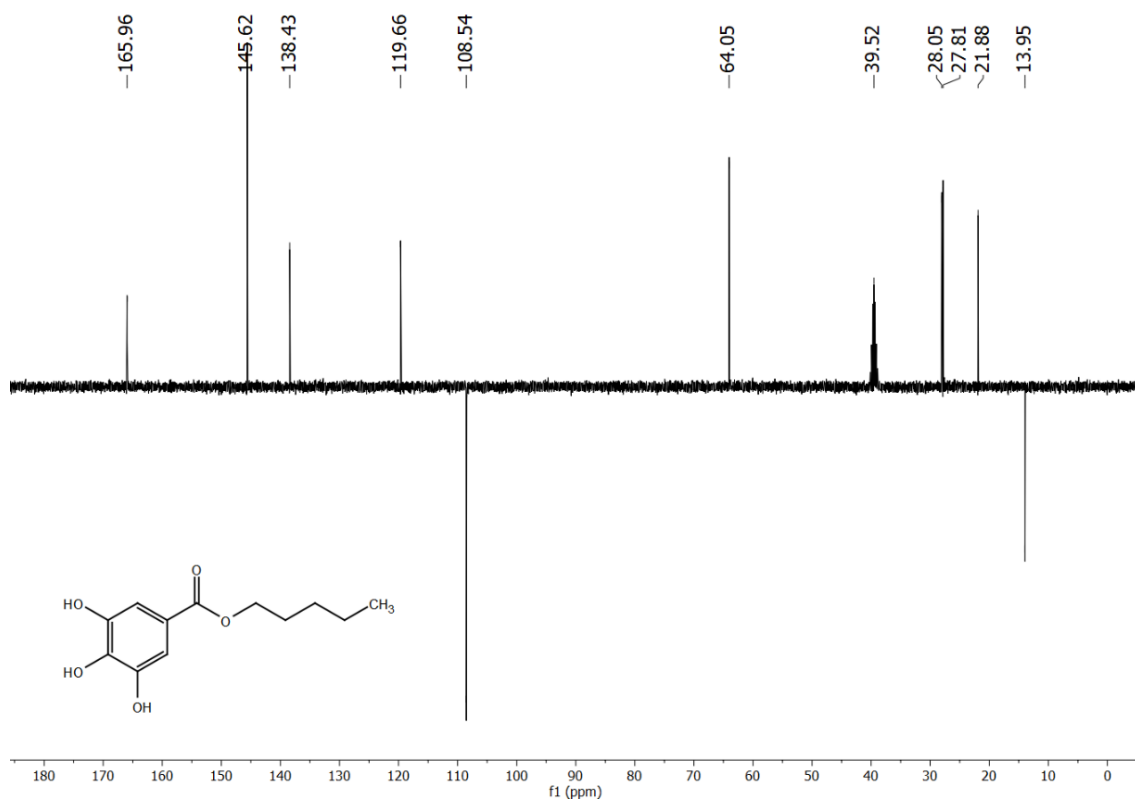
galato de pentila (6)

Sólido marrom claro, (108 mg; 0,45 mmols), rendimento: 76,47%, MM: 240,25 g/mol, pf: 94-96, °C (lit. 93-94° C, SAVI *et al.*, 2005), tempo da reação: 7h; CCD (1:1 hexano/EtOAc),  $R_f$  = 0,81; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  9,26 (s, 2H, *m*-OH), 8,91 (s, 1H, *p*-OH), 6,94 (s, 2H, H-2, H-6), 4,14 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 2H, H-1'), 1,38-1,29 (*m*, 6H, H-2', H-3', H-4'), 0,87 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H, H-5'); RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  165,96 (C=O); 145,62 (C-3, C-5); 138,43 (C-4); 119,66 (C-1); 108,54 (C-2, C-6); 64,05 (C-1'); 28,05 (C-2'); 27,81 (C-3'); 21,88 (C-4'); 13,95 (C-5'). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3362, 3110, 2939, 1695, 1611, 1328 (SAVI *et al.*, 2005).

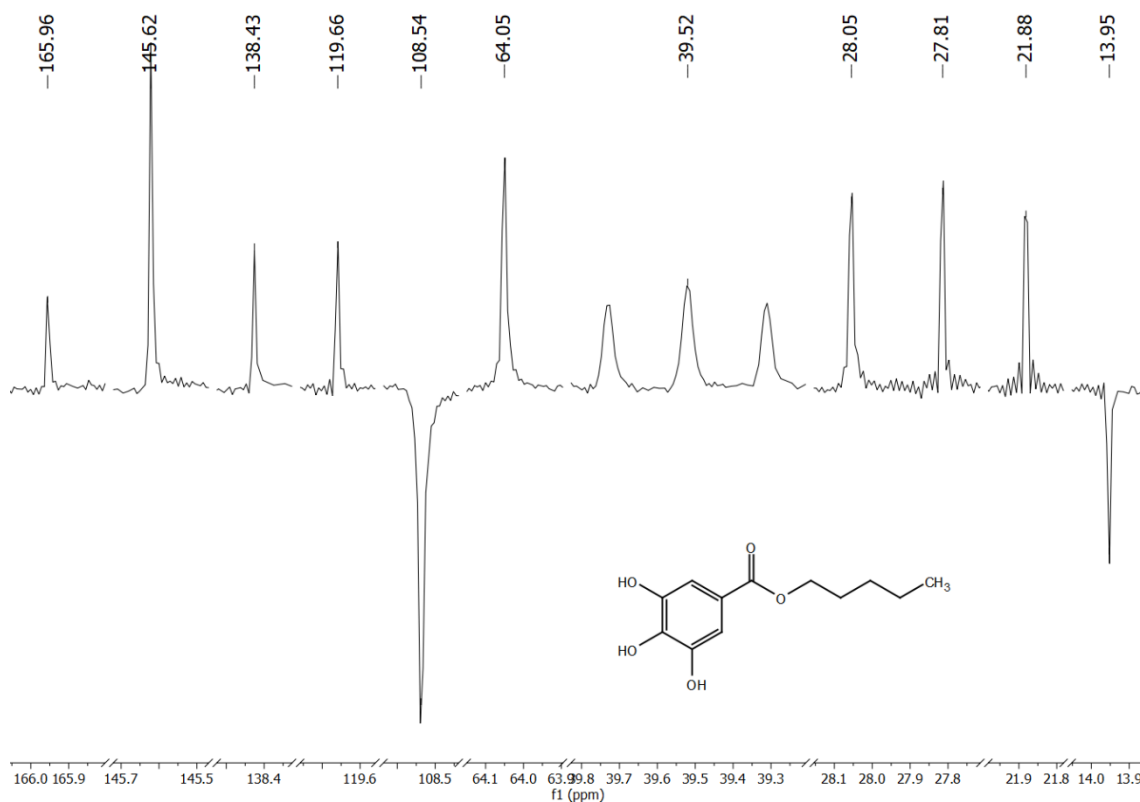
**Figura 27:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) do galato de pentila (6).



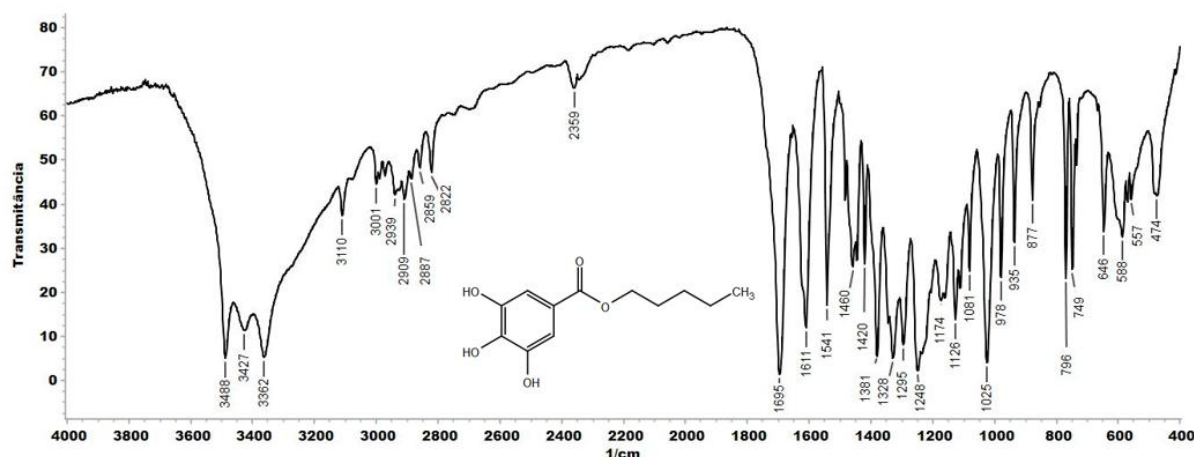
**Figura 28:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do galato de pentila (6).



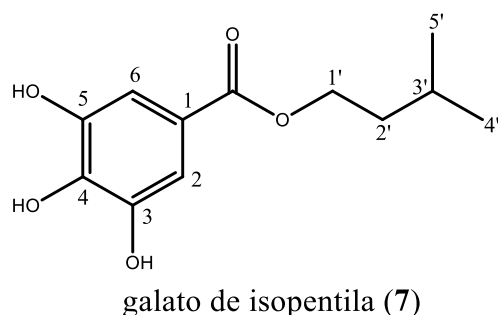
**Figura 29:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de pentila (6).



**Figura 30:** Expansão do Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do galato de pentila (6).

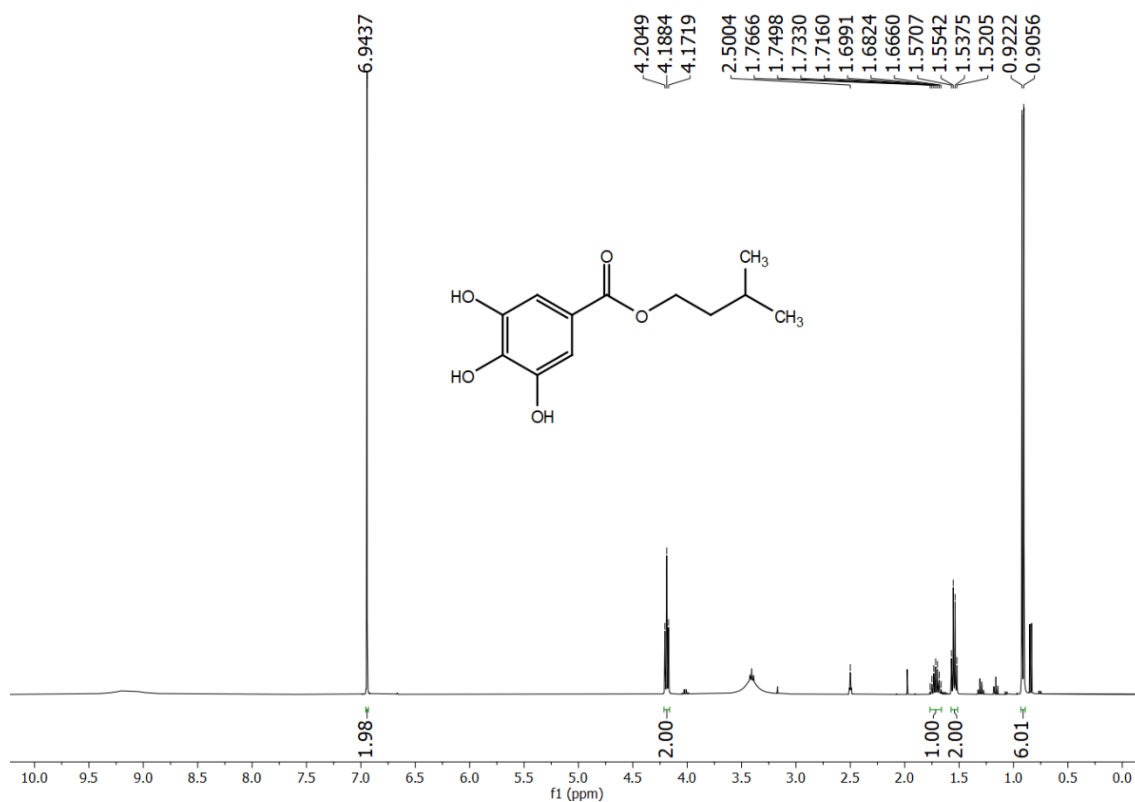


**Figura 31:** Espectro de infravermelho do galato de pentila (6).

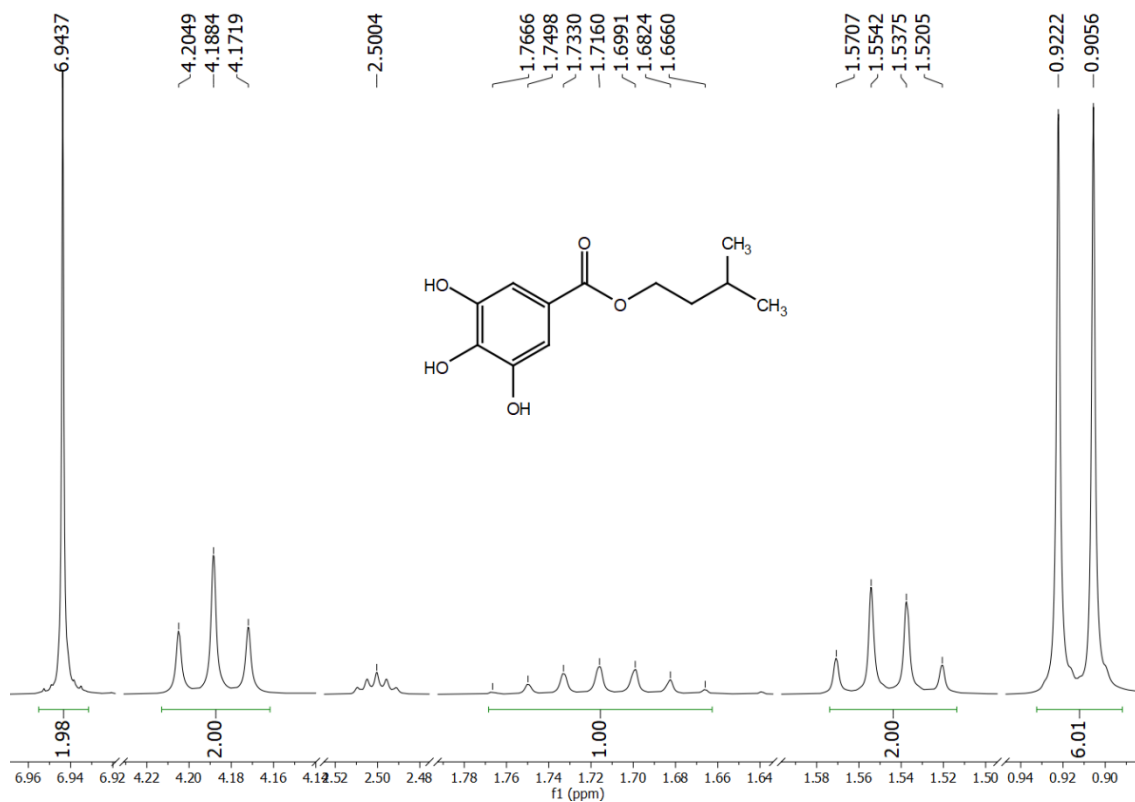


Sólido branco (112 mg; 0,47 mmols), rendimento: 77,74 %, MM: 240,25 g/mol, pf: 101-112 °C, tempo da reação: 12h, CCD (6:4 hexane/EtOAc),  $R_f = 0,84$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  6,94 (s, 2H, H-2, H-6), 4,19 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H, H-1'), 1,72 (hep, 6,7 Hz, 1H, 3'), 1,55 (q,  $J = 6,7$  Hz, 2H, H-2'), 0,91 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H, H-4', H-5'); RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  165,93 (C=O); 145,61 (C-3, C-5); 138,43 (C-4); 119,65 (C-1); 108,54 (C-2, C-6); 62,49 (C-1'); 37,09 (C-2'); 24,77 (C-3'); 22,40 (C-4', C-5'). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3468, 3062, 2960, 1671, 1614, 1339, (SHI *et al.*, 2015).

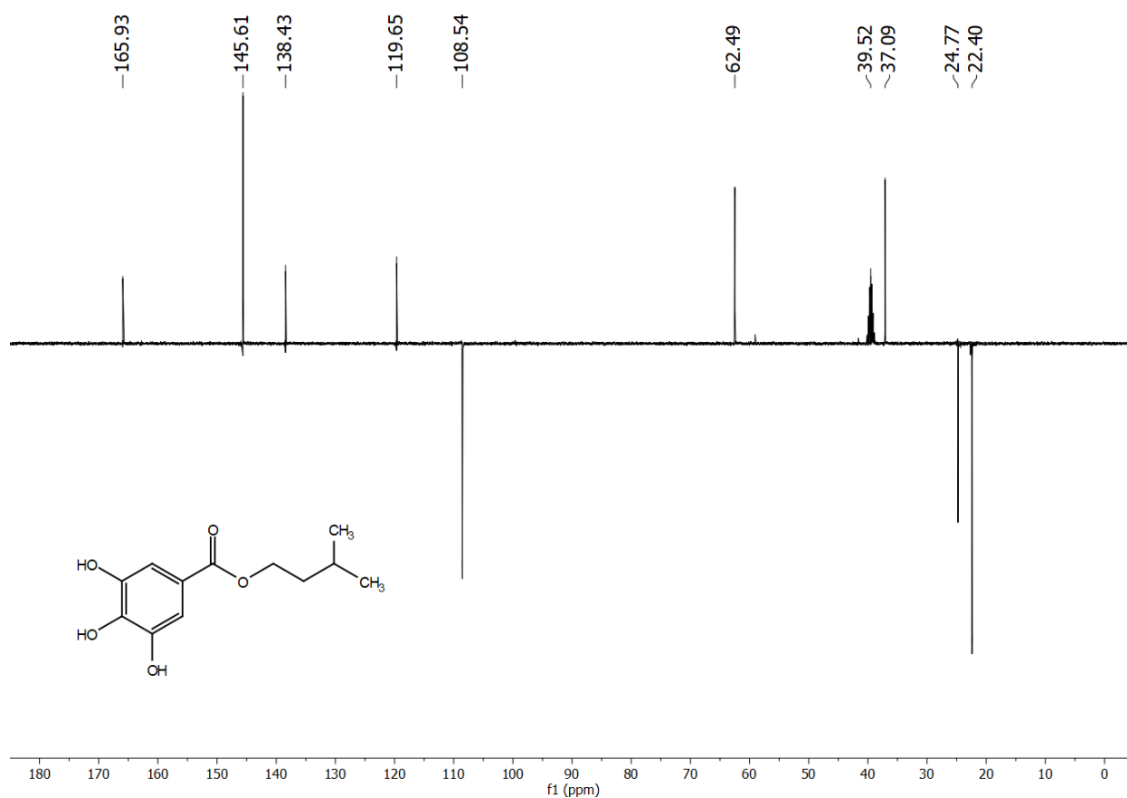




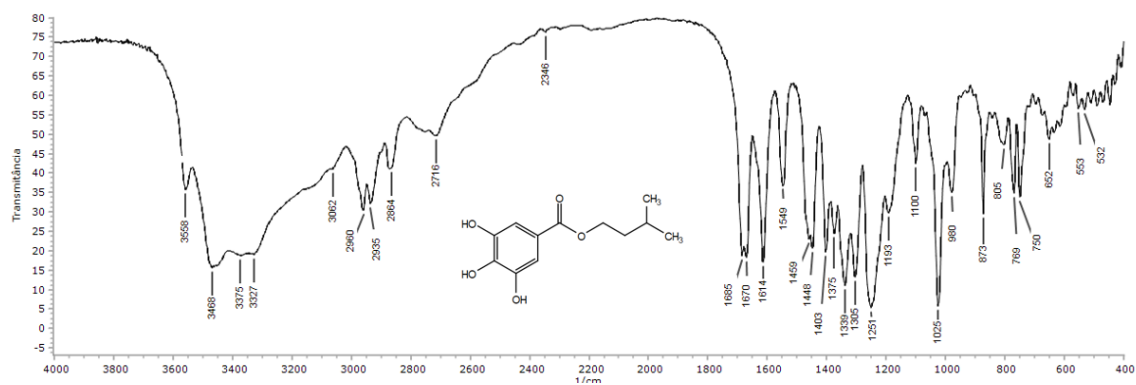
**Figura 32:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do galato de isopentila (7).



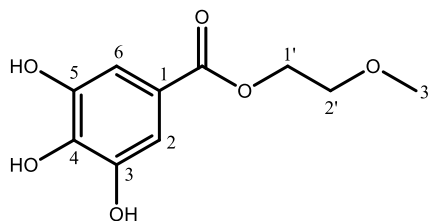
**Figura 33:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do galato de isopentila (7).



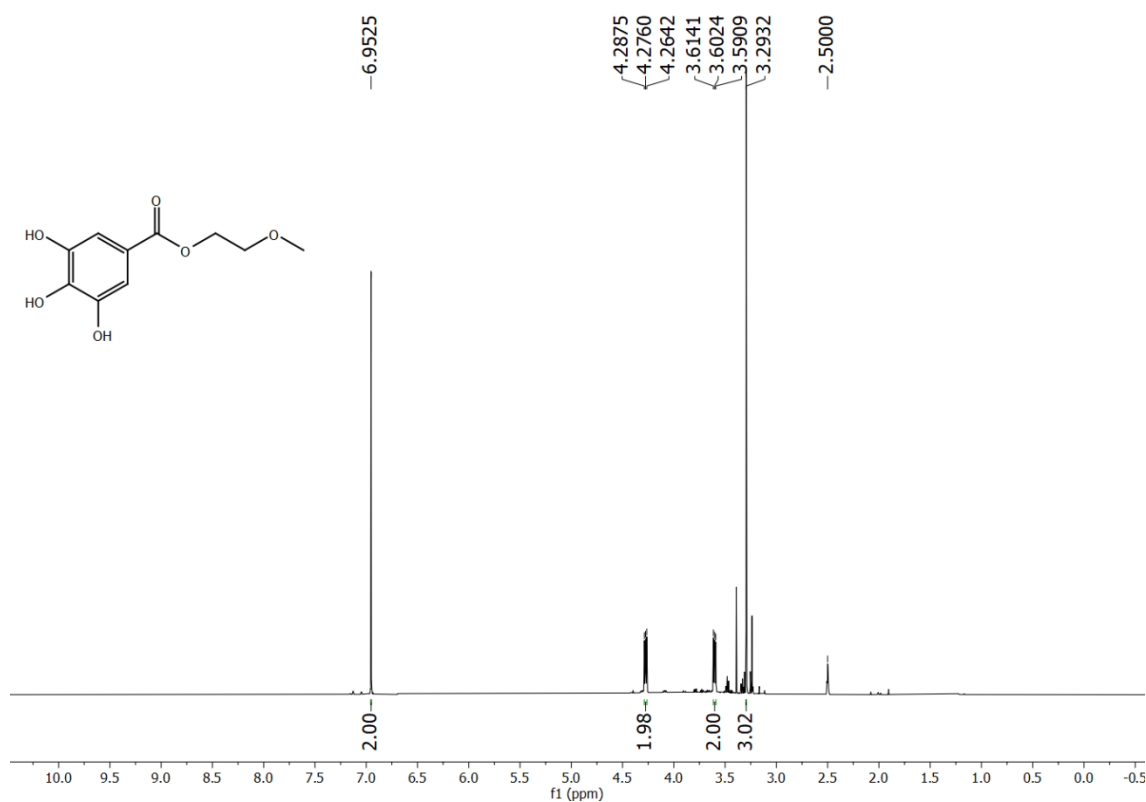
**Figura 34:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do galato de isopentila (7).



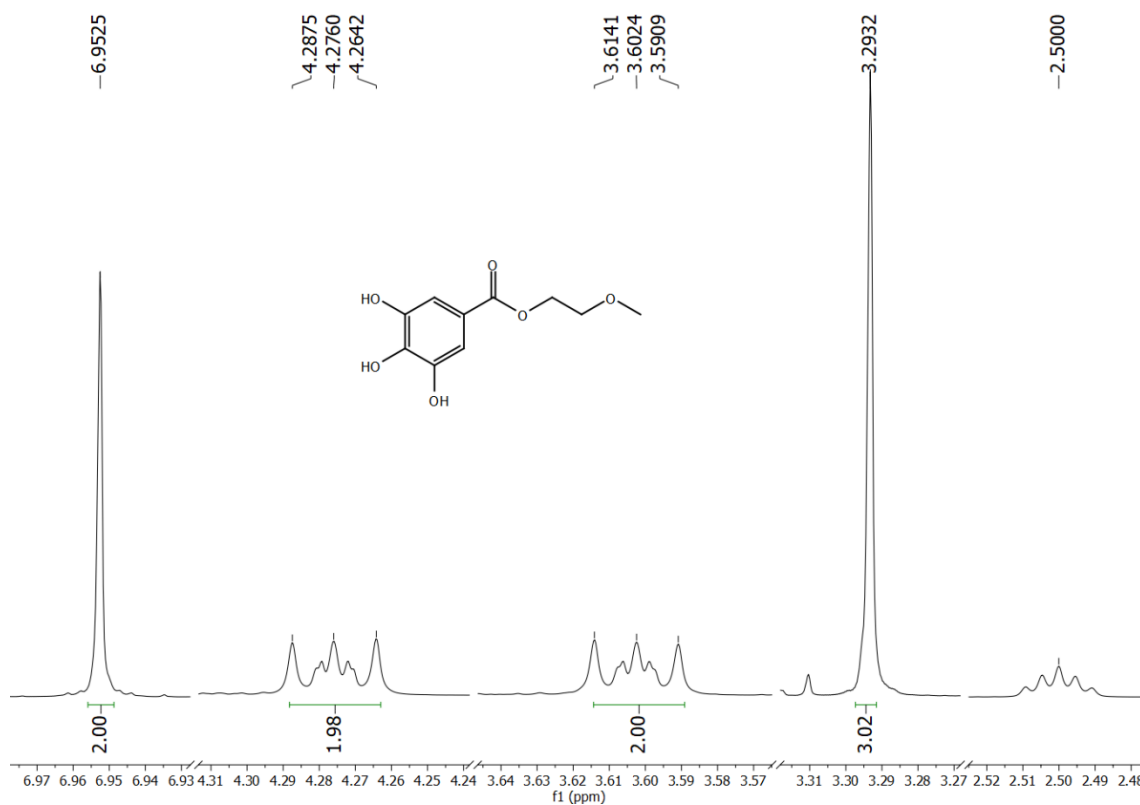
**Figura 35:** Espectro de infravermelho do galato de isopentila (7).

galato de 2-metoxietila (**8**)

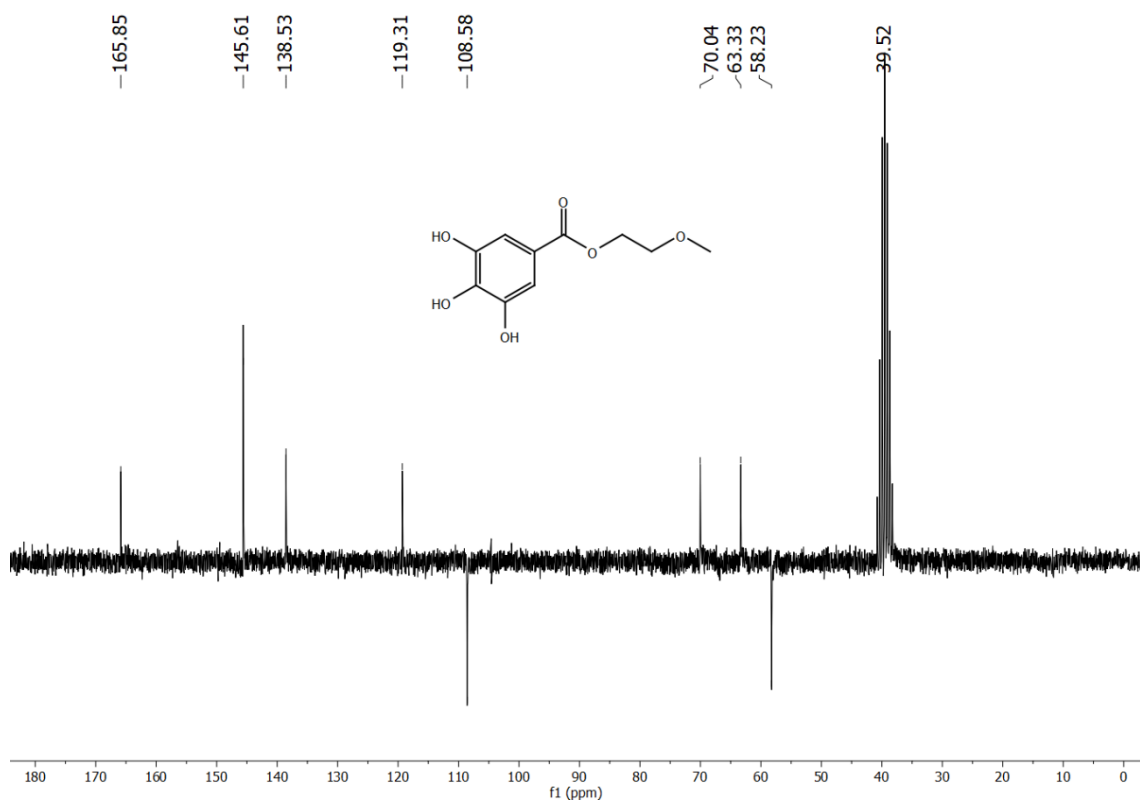
Sólido amarelo (67,4 mg; 0,30 mmols), rendimento: 50,24 %, MM: 228,20 g/mol, pf: 152-153 °C (lit. 152-154 °C, MPOUSIS *et al.*, 2016), tempo da reação: 4h, CCD (3:7 hexane/EtOAc),  $R_f = 0,88$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  6,95 (*s*, 2H, H-2, H-6), 4,28 (*t*,  $J = 4,7$  Hz, 2H, H-1'), 3,60 (*t*,  $J = 4,6$  Hz, 1H, H-2'), 3,29 (*s*, 3H, H-3'); RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  165,85 (C=O); 145,61 (C-3, C-5); 138,53 (C-4); 119,31 (C-1); 108,58 (C-2, C-6); 70,04 (C-1'); 63,33 (C-2'); 58,23 (C-3'). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3328, 3069, 2945, 1699, 1627, 1312, (MPOUSIS *et al.*, 2016).



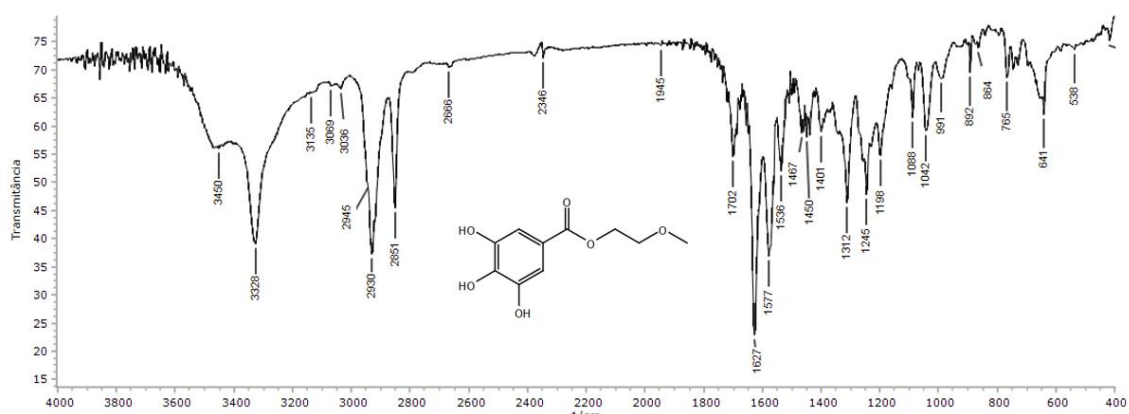
**Figura 36:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) do galato de 2-metoxietila (**8**).



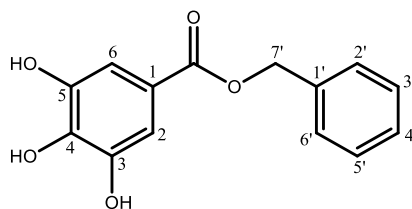
**Figura 37:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do galato de 2-metoxietila (8).



**Figura 38:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C-APT (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do galato de 2-metoxietila (8).

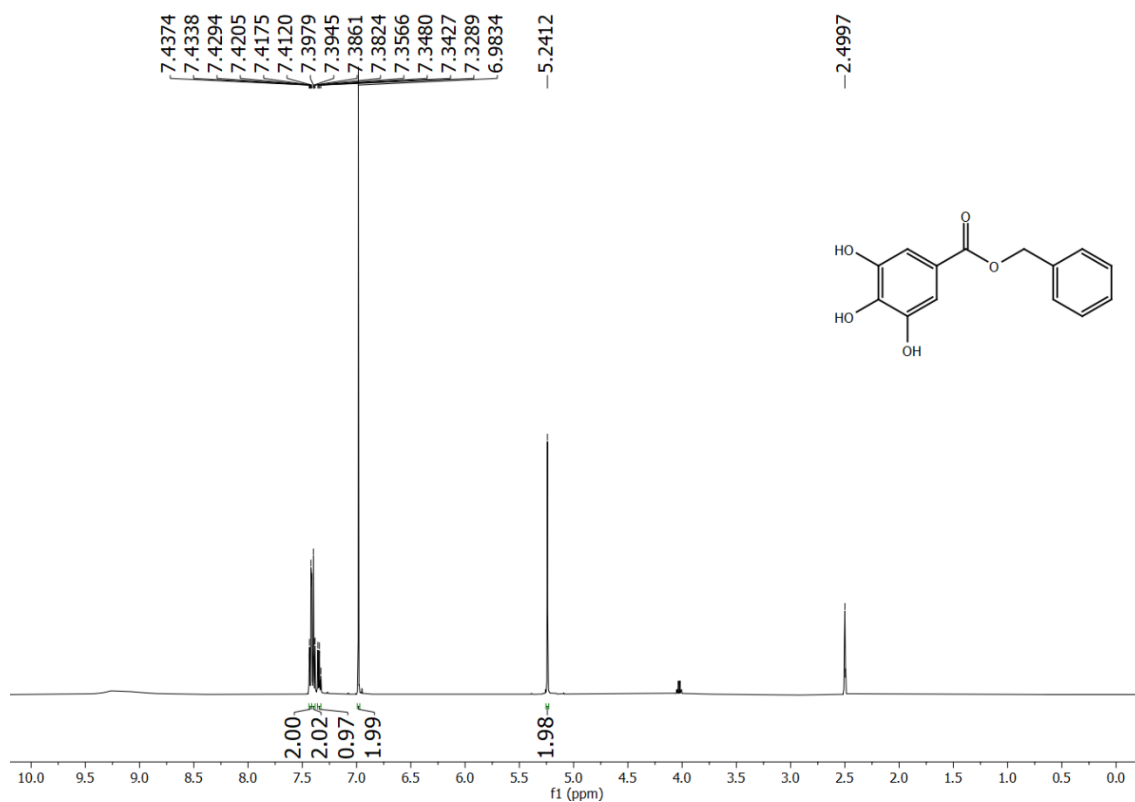


**Figura 39:** Espectro de infravermelho do galato de 2-metoxietila (8).

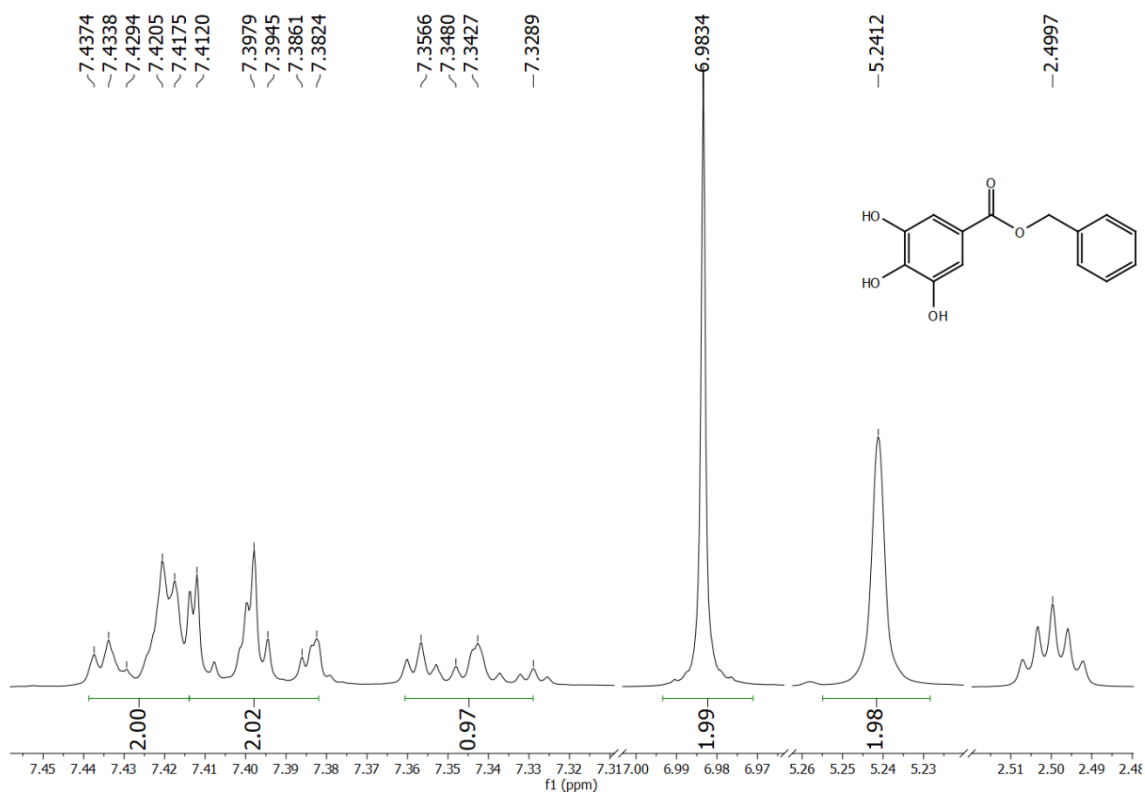


galato de benzila (9)

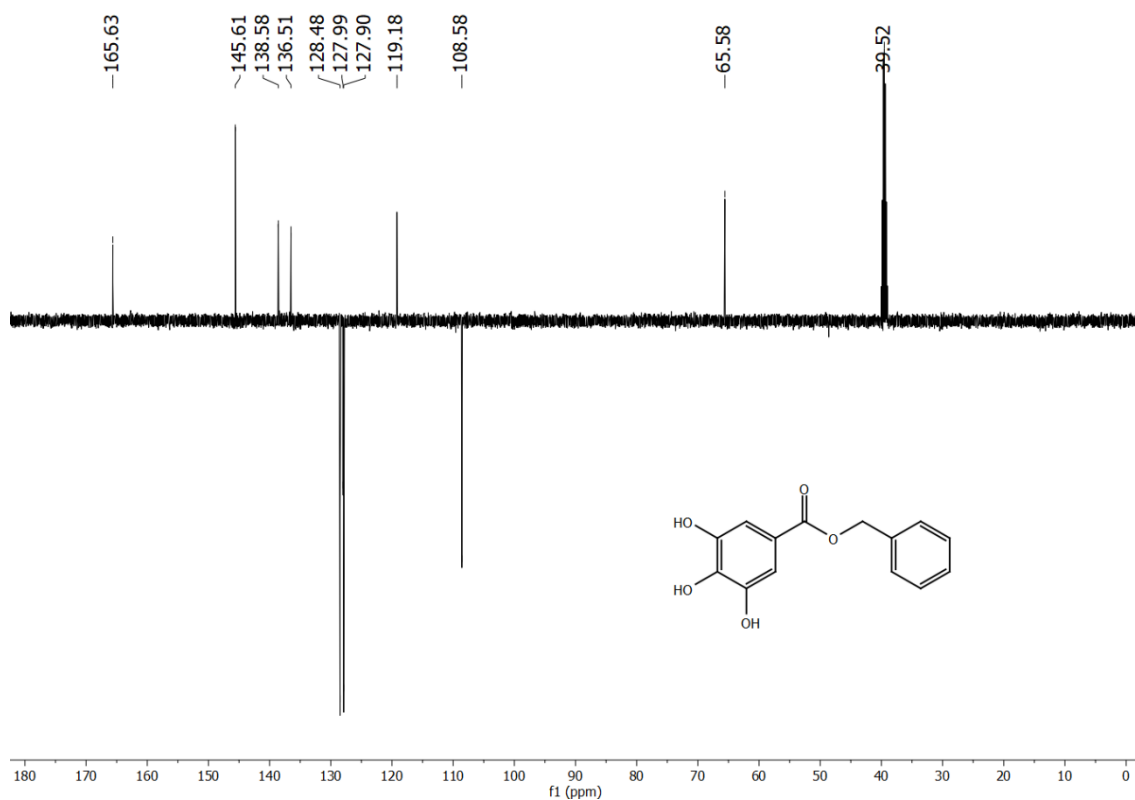
Sólido branco (29,0 mg; 0,11 mmols), rendimento: 18,64 %, MM: 260,24 g/mol, pf: 91-92 °C (lit. 89-90 °C, MAMIDI, 2012), tempo da reação: 5h, CCDA (3:7 hexano/EtOAc),  $R_f = 0,88$ . RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7,44-7,41 (*m*, 2H, H-2', H-6'), 7,40-7,38 (*m*, 2H, H-3', H-5'), 7,36-7,33 (*m*, 1H, 4'), 6,98 (*s*, 2H, H-2, H-6), 5,24 (*s*, 2H, 7'); RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  165,63 (C=O); 145,61 (C-3, C-5); 138,58 (C-4); 136,51 (C-1'); 128,48 (C-3', C-5'); 127,99 (C-4'); 127,90 (C-2', C-6'); 119,18 (C-1); 108,58 (C-2, C-6); 65,58 (7'). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3408, 3055, 2959, 2920, 1682, 1612, 1298 (MAMIDI, 2012).



**Figura 40:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do galato de benzila (9).



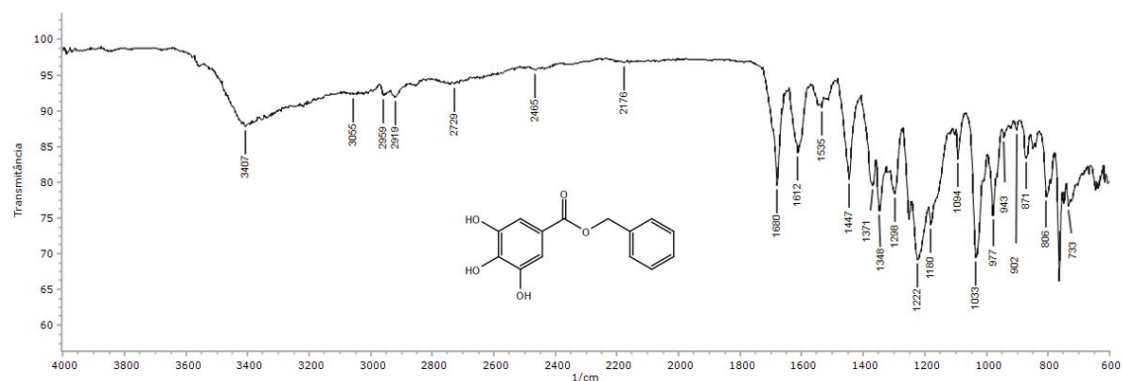
**Figura 41:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do galato de benzila (9).



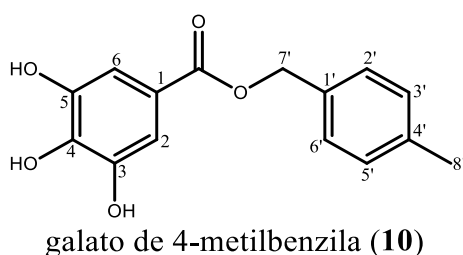
**Figura 42:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do galato de benzila (9).



**Figura 43:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do galato de benzila (9).

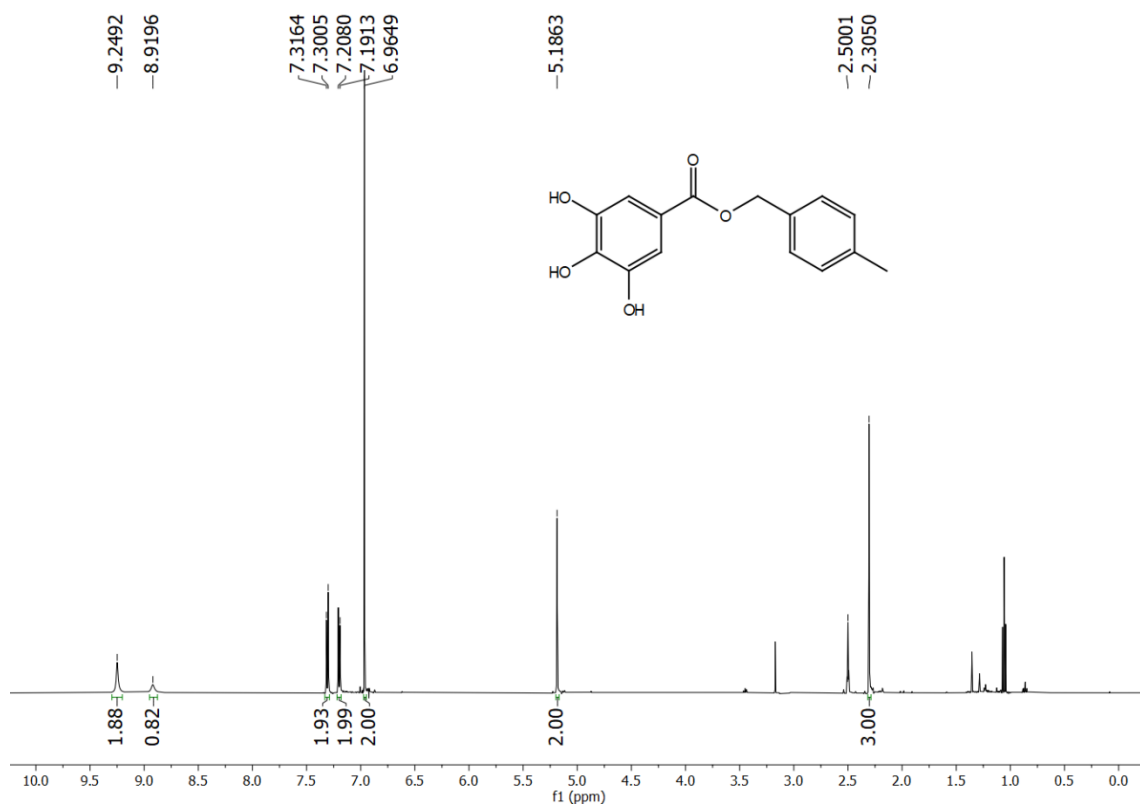


**Figura 44:** Espectro de Infravermelho (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) do galato de benzila (9).

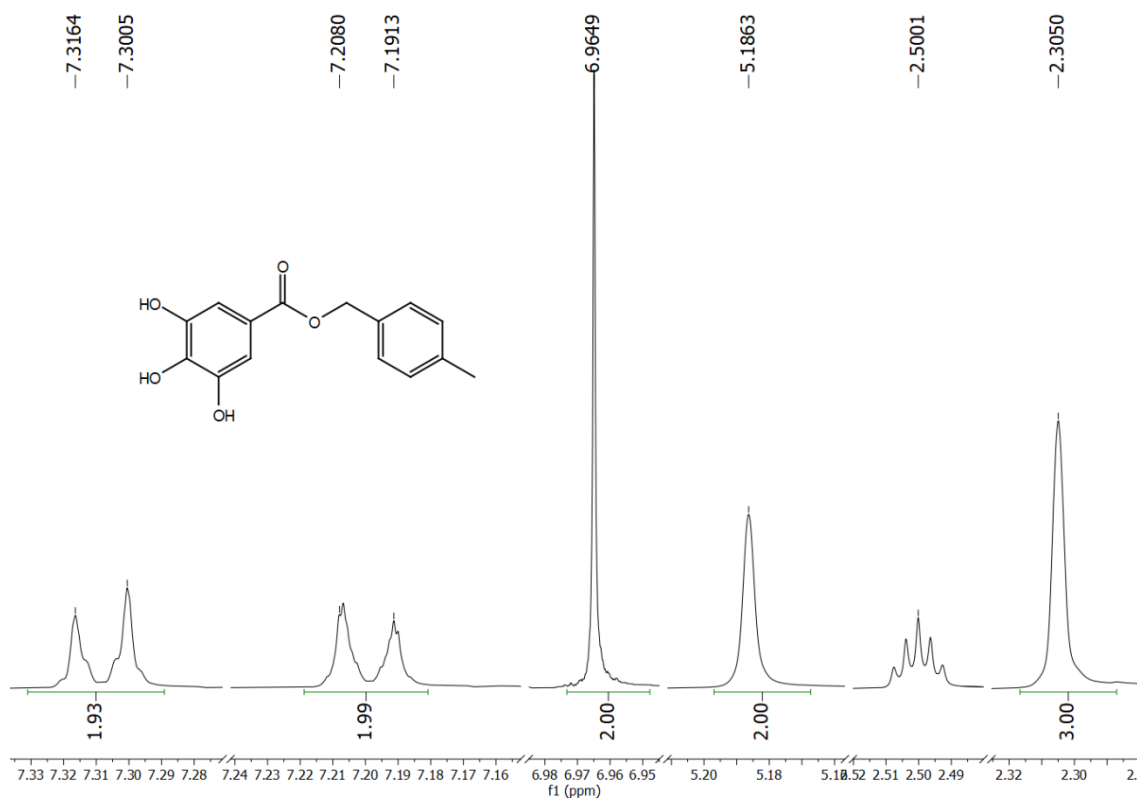


Sólido branco (16,0 mg; 0,06 mmols), rendimento: 9,88 %, MM: 274,27 g/mol, pf: 93-94 °C tempo da reação: 5h, CCD (3:7 hexano/EtOAc),  $R_f = 0,89$ . RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  9,25 (s, 2H, *m*-OH), 8,92 (s, 1H, *p*-OH), 7,31 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, H-2', H-6'), 7,20 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H, H-3', H-5'), 6,96 (s, 2H, H-2, H-6), 5,19 (s, 2H, H-7'), 2,30 (s, 3H, H-8'); RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  165,55 (C=O); 145,59 (C-3, C-5); 138,53 (C-4); 137,33 (C-1'); 133,48 (C-4'); 129,02 (C-3', C-5'); 128,08 (C-2', C-6'); 119,29 (C-1); 108,56 (C-2, C-6); 65,52 (C-7'); 20,77 (C-8'). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3410, 3051, 2951, 1695, 1615, 1298, (KROGH *et al.*, 2000).

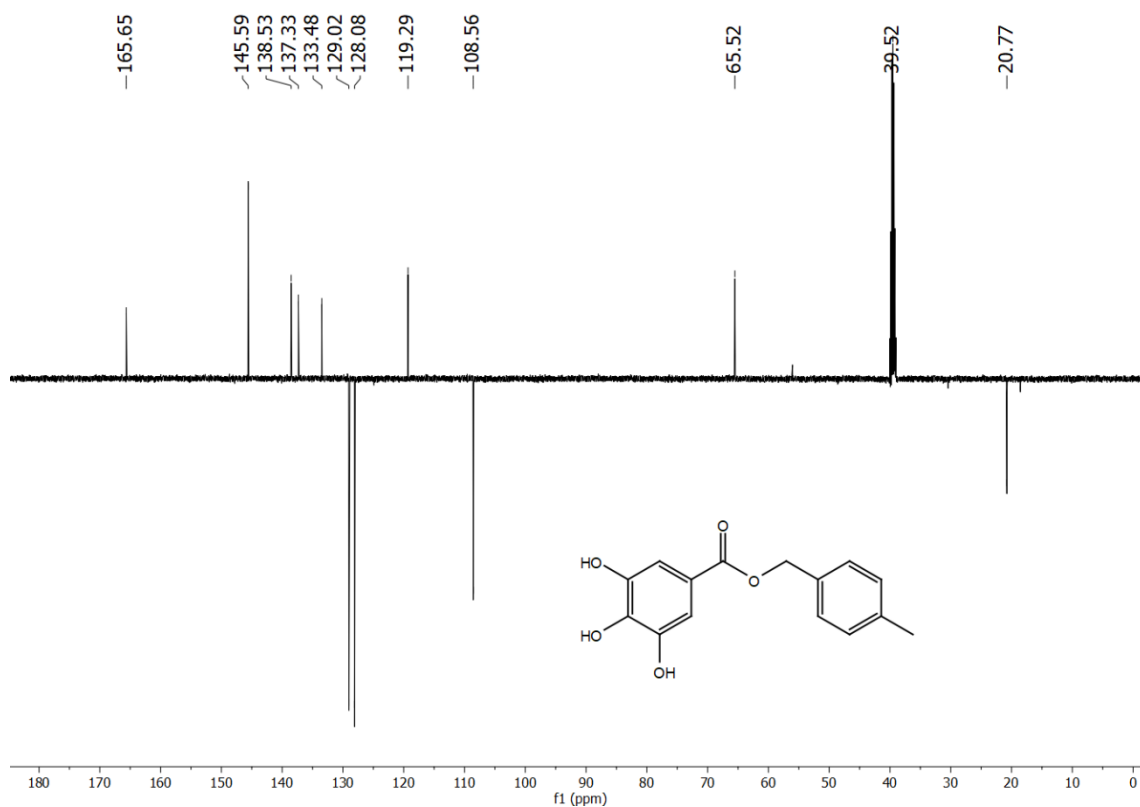




**Figura 45:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do galato de 4-metilbenzila (10).



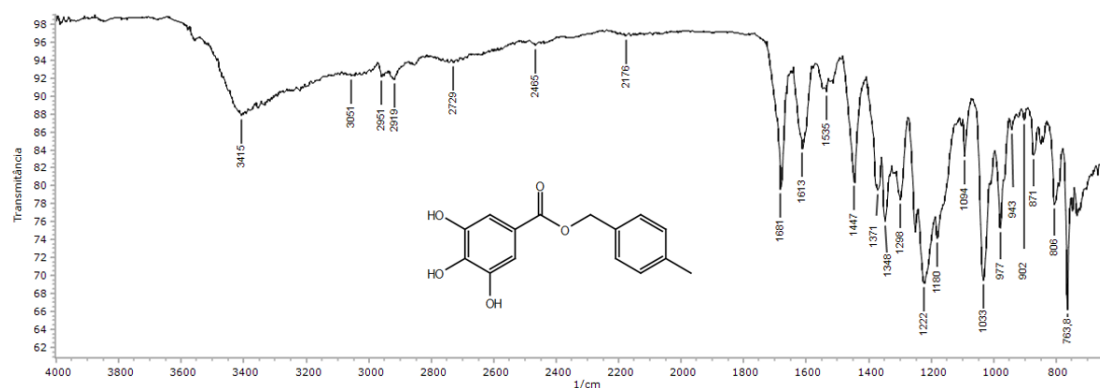
**Figura 46:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do galato de 4-metilbenzila (10).



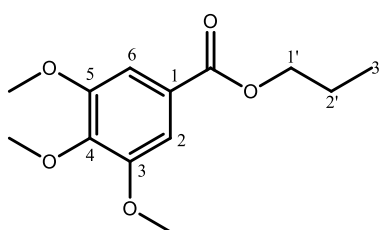
**Figura 47:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do galato de 4-metilbenzila (10).



**Figura 48:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do galato de 4-metilbenzila (10)

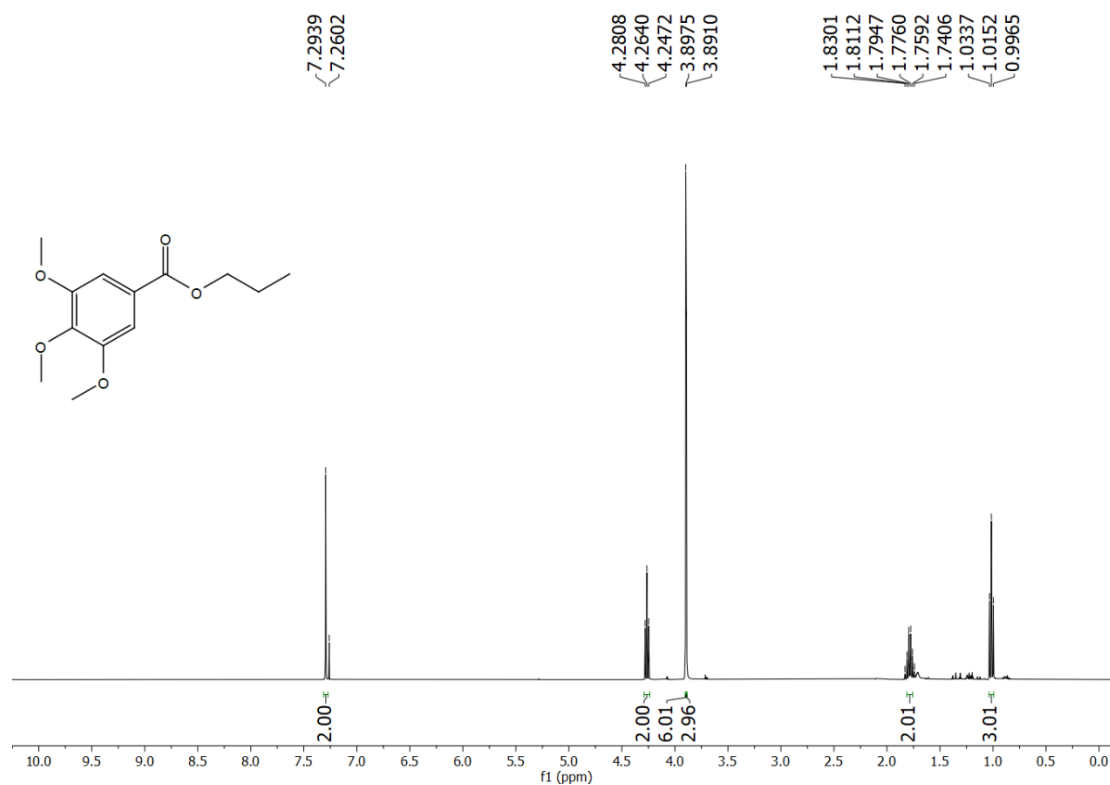


**Figura 49:** Espectro de Infravermelho (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) do galato de 4-metilbenzila (**10**).

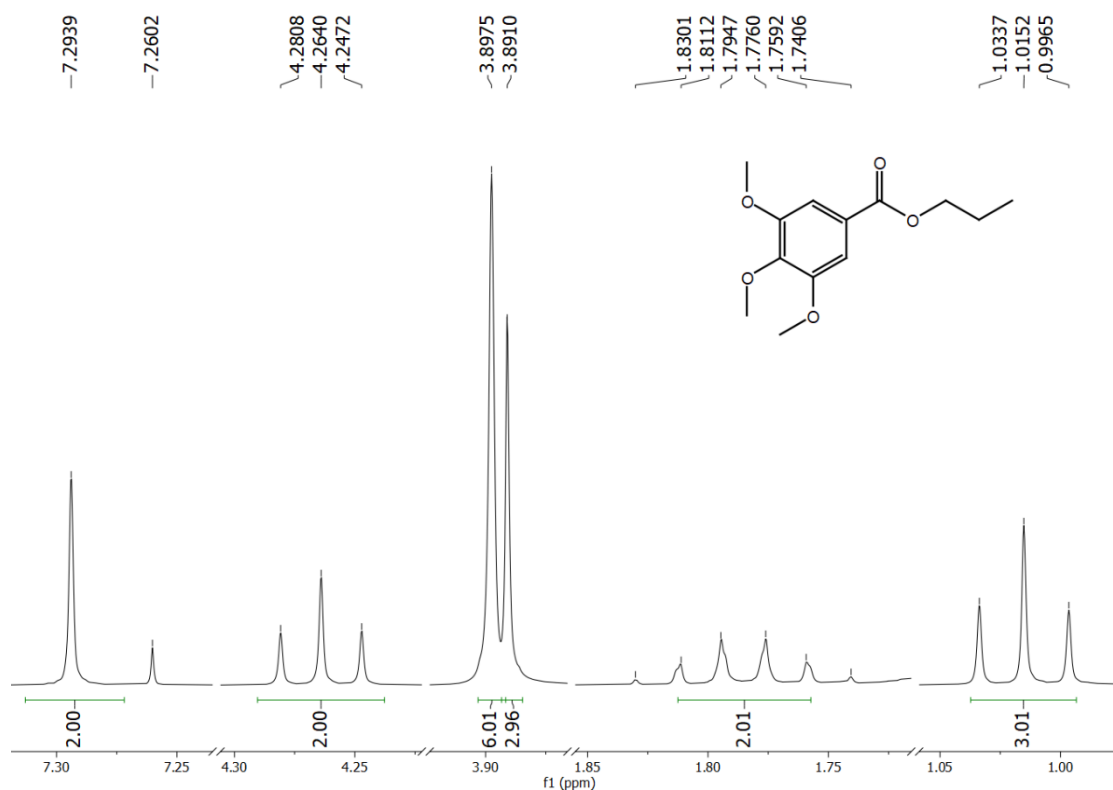


3,4,5-trimetoxibenzoato de propila (**11**)

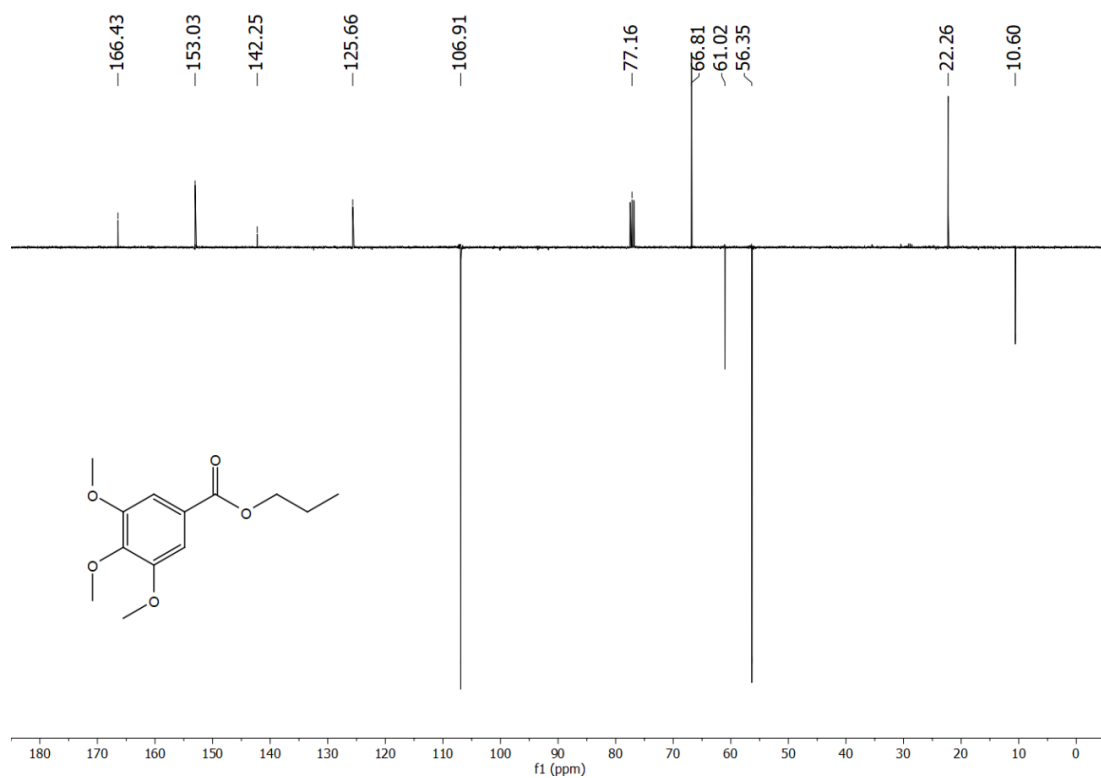
Óleo transparente (63,5 mg; 0,25 mmols), rendimento: 52,86 %, CCD (8:2 hexano/EtOAc),  $R_f$  = 0,70. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7,29 (s, 2H, H-2, H-6), 4,26 (t,  $J$  = 6,7 Hz, 2H, H-1'), 3,90 (s, 6H, *m*-MeO), 3,89 (s, 3H, *p*-MeO), 1,79 (sex,  $J$  = 7,2 Hz, 2H, H-2'), 1,02 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 3H, H-3'); RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  166,43 (C=O); 153,03 (C-3, C-5); 142,25 (C-4); 125,66 (C-1); 106,91 (C-2, C-6); 66,81 (C-1'); 61,02 (*p*-MeO); 56,35 (*m*-MeO); 22,26 (C-2'); 10,60 (C-3'). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3011, 2941, 2839, 1713, 1588, 1331, (SILVA *et al.*, 2023).



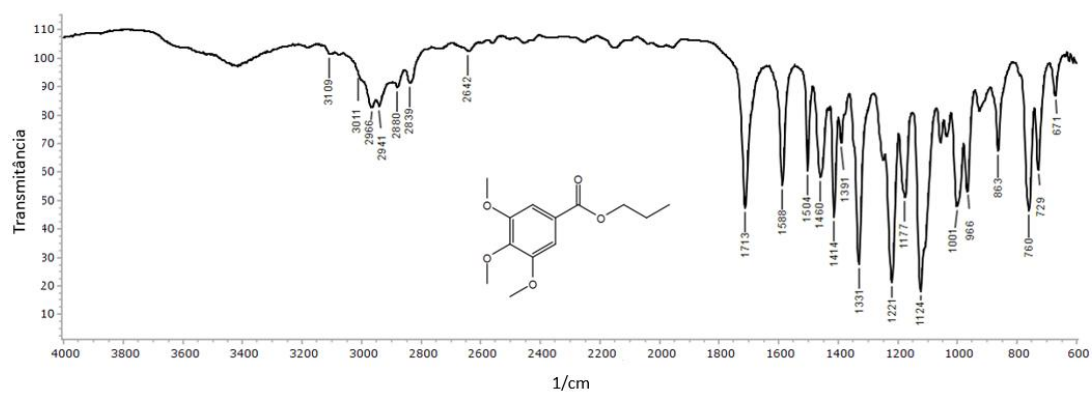
**Figura 50:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de propila (11).



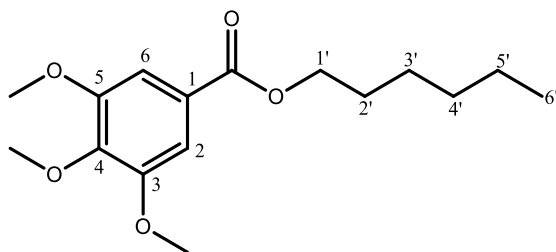
**Figura 51:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de propila (11).



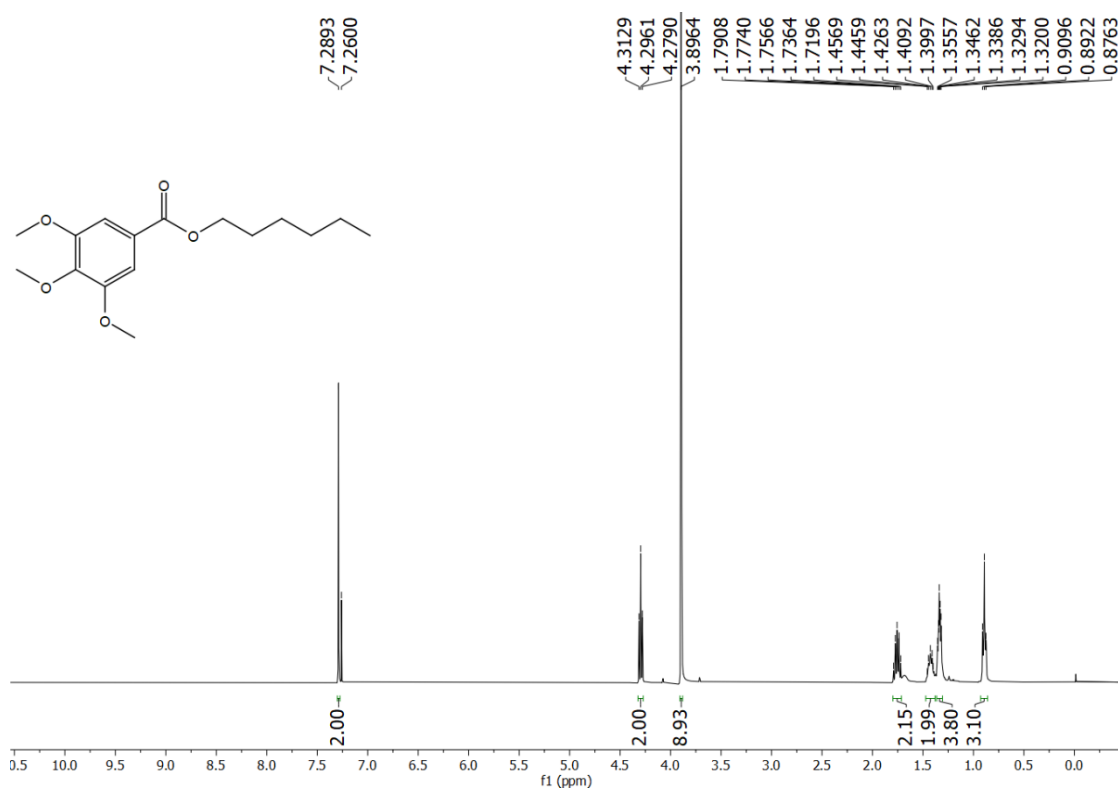
**Figura 52:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de propila (11).



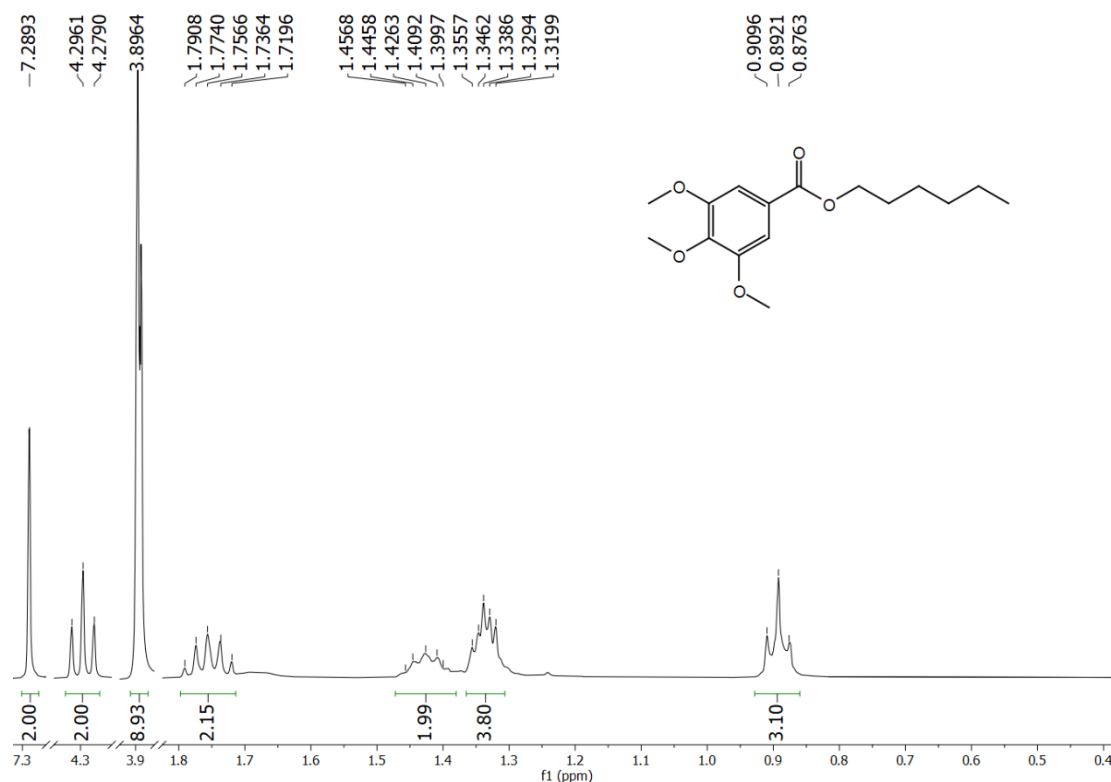
**Figura 53:** Espectro de Infravermelho (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de propila (11).

3,4,5-trimetoxibenzoato de hexila (**12**)

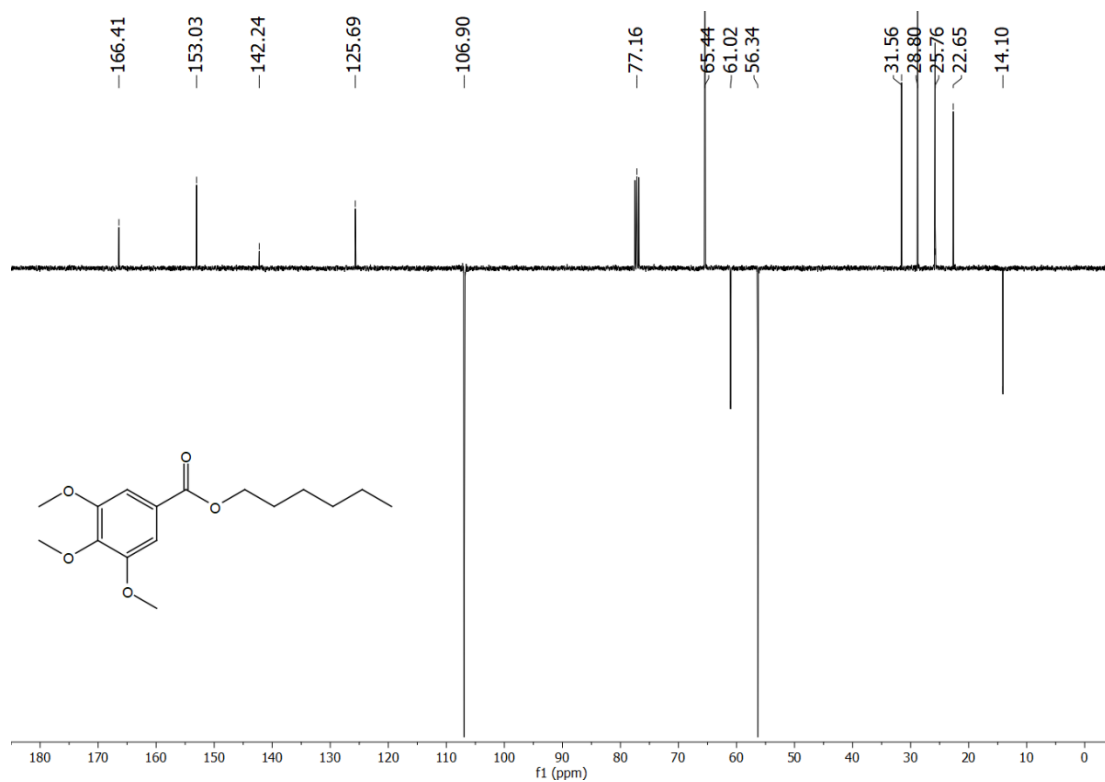
Óleo transparente (51,33 mg; 0,17 mmols), rendimento: 39,53 %, CCD (8:2 hexane/EtOAc),  $R_f = 0,74$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7,29 (*s*, 2H, H-2, H-6), 4,30 (*t*,  $J = 6,8$  Hz, 2H, H-1'), 3,90 (*s*, 6H, *m*-MeO), 3,90 (*s*, 3H, *p*-MeO) 1,75 (*qui*,  $J = 6,7$  Hz, 2H, H-2'), 1,43 (*qui*,  $J = 5,7$  Hz, 2H, H-3'), 1,34 (*qui*,  $J = 3,4$  Hz, 4H, H-4', H-5'), 0,90 (*t*,  $J = 6,7$  Hz, 3H, H-6'); RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  166,41 (C=O); 153,03 (C-3, C-5); 142,24 (C-4); 125,69 (C-1); 106,90 (C-2, C-6); 65,44 (C-1'); 61,02 (*p*-MeO); 56,34 (*m*-MeO); 31,56 (C-2'); 28,80 (C-3'); 25,76 (C-4'); 22,65 (C-5'); 14,10 (C-6'). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3005, 2934, 2872, 1715, 1589, 1335, (ZUO *et al.*, 2025).



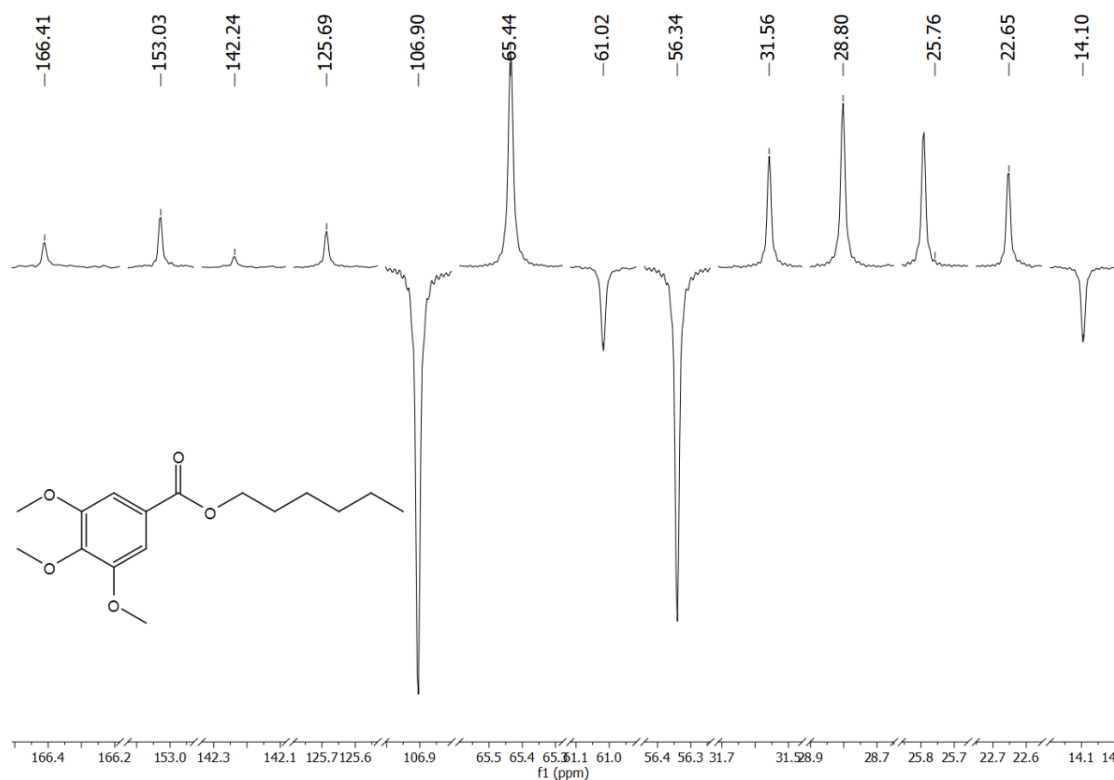
**Figura 54:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de hexila (**12**).



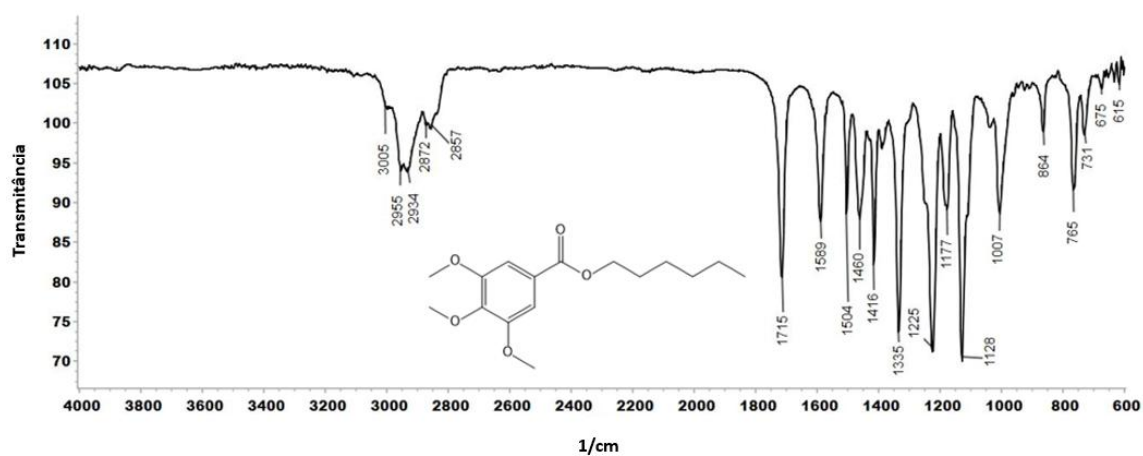
**Figura 55:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de hexila (12).



**Figura 56:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C-APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de hexila (12).

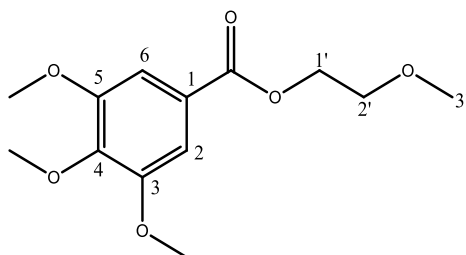


**Figura 57:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de hexila (**12**).

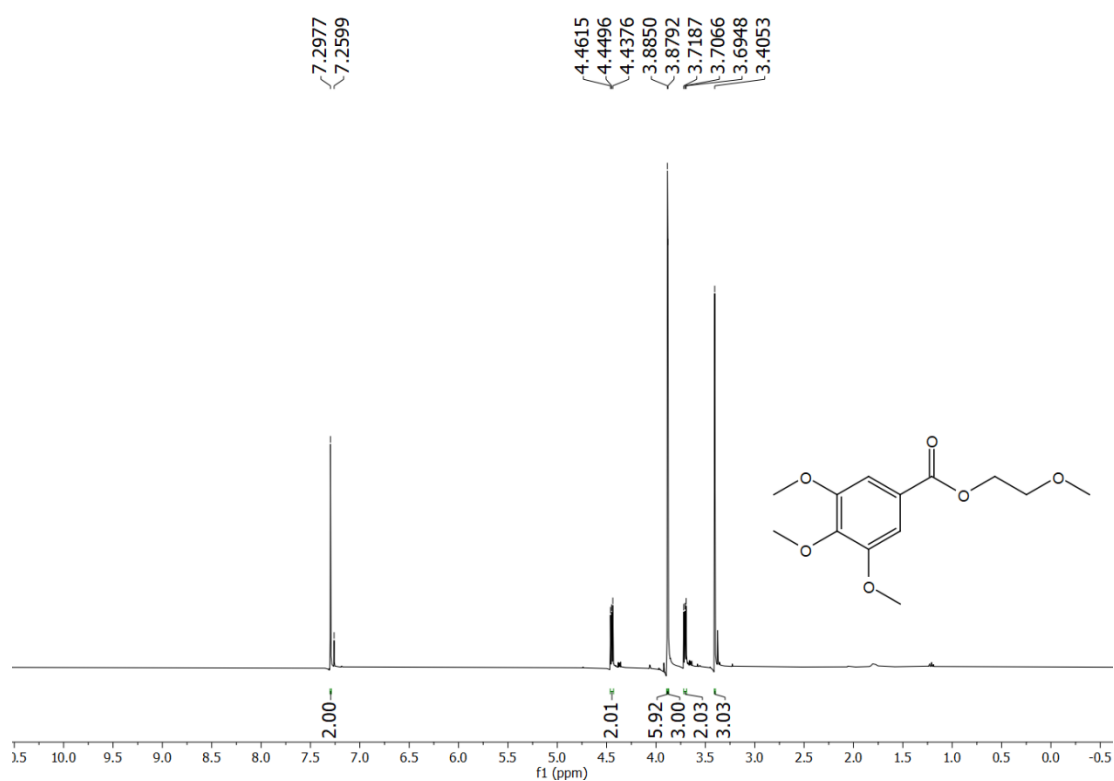


**Figura 58:** Espectro de Infravermelho (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de hexila (**12**).

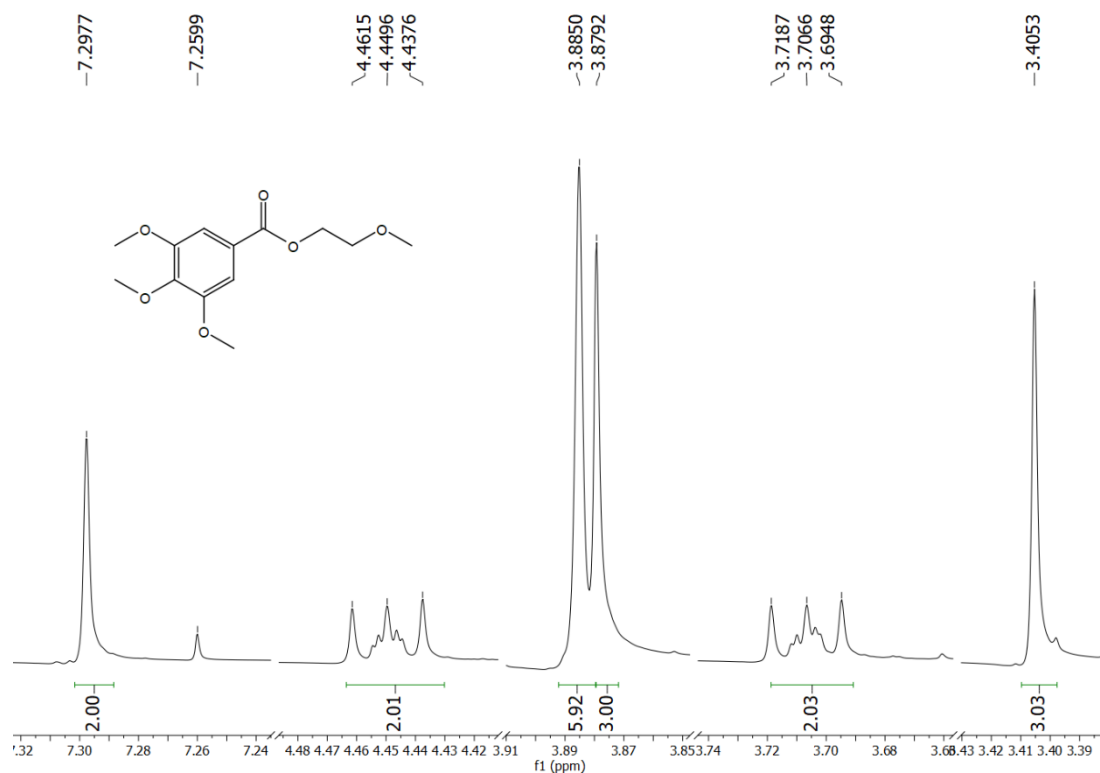


3,4,5-trimetoxibenzoato de 2-metoxietila (**13**)

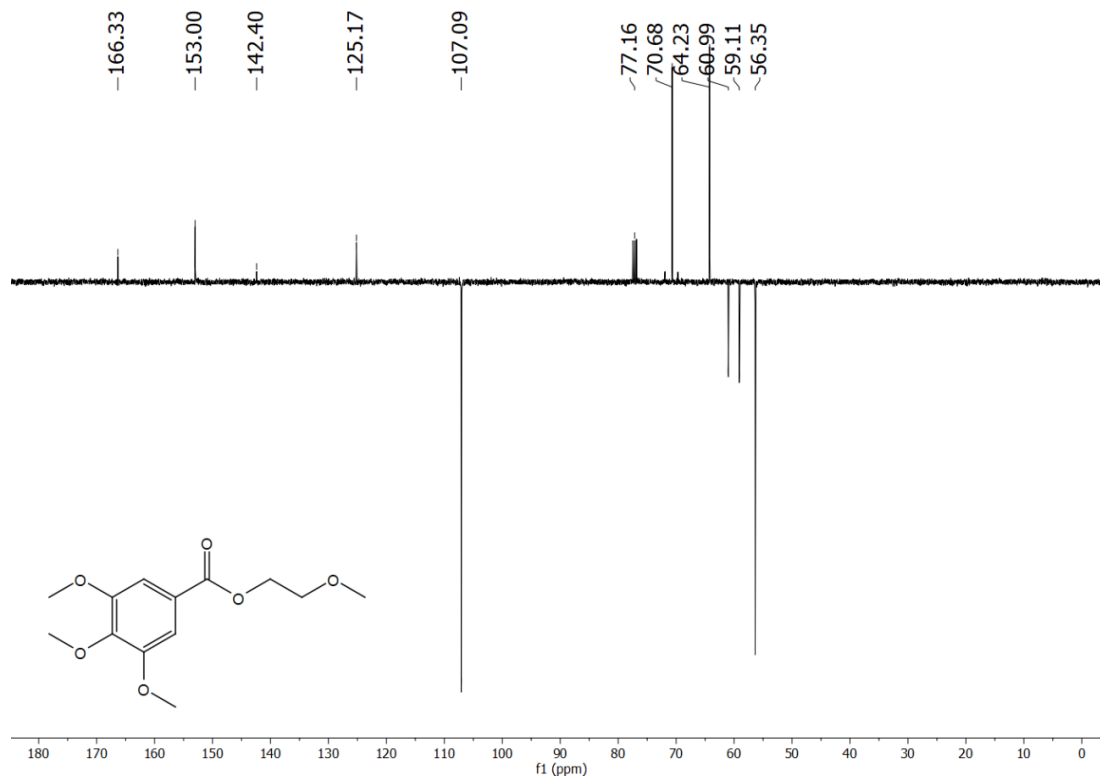
Sólido branco (71,0 mg; 0,26 mmols), rendimento: 55,77 %, pf: 33-35 °C (lit. 32-35 °C, NOBREGA *et al.*, 2019), CCD (8:2 hexane/EtOAc),  $R_f$  = 0,66. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7,30 (s, 2H, H-2, H-6), 4,45 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H, H-1'), 3,89 (s, 6H, *m*-MeO), 3,88 (s, 3H, *p*-MeO) 3,71 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H, H-2'), 3,41 (s, 3H, H-3'); RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  166,33 (C=O); 153,00 (C-3, C-5); 142,40 (C-4); 125,17 (C-1); 107,09 (C-2, C-6); 70,68 (C-1'); 64,23 (C-2'); 60,99 (C-3'); 59,11 (*p*-MeO); 56,35 (*m*-MeO). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3113, 2947, 2837, 1715, 1589, 1331, (NOBREGA *et al.*, 2019).



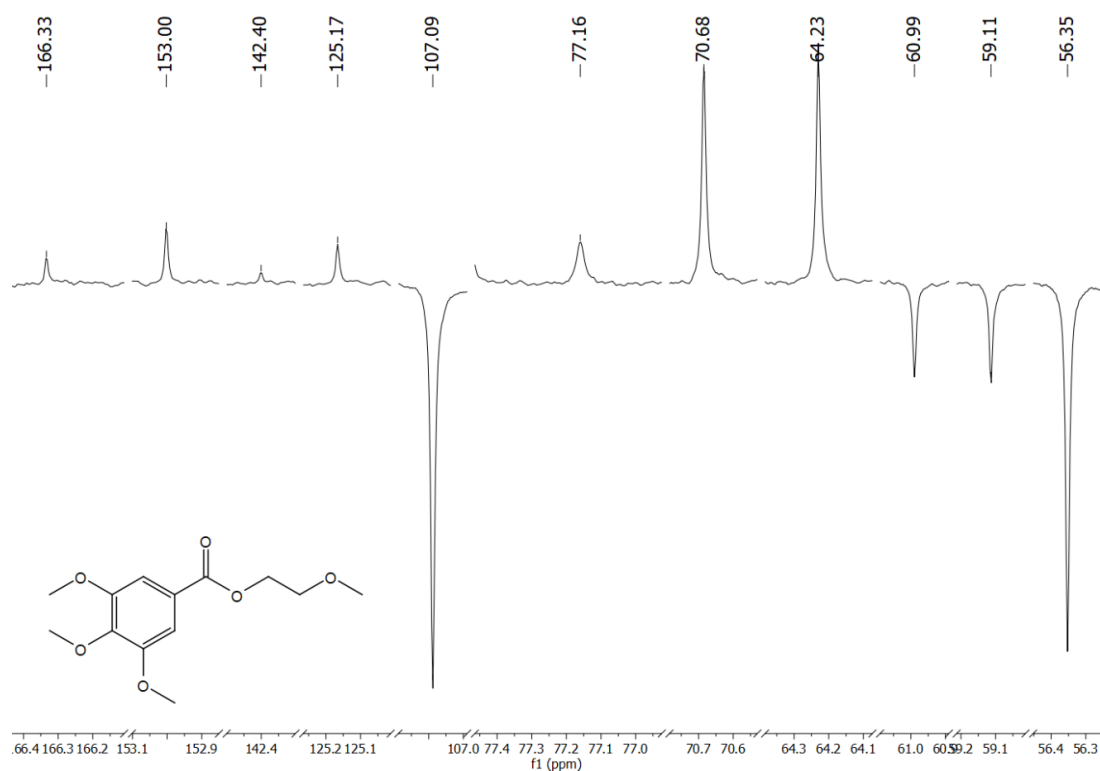
**Figura 59:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de 2-metoxietila (**13**).



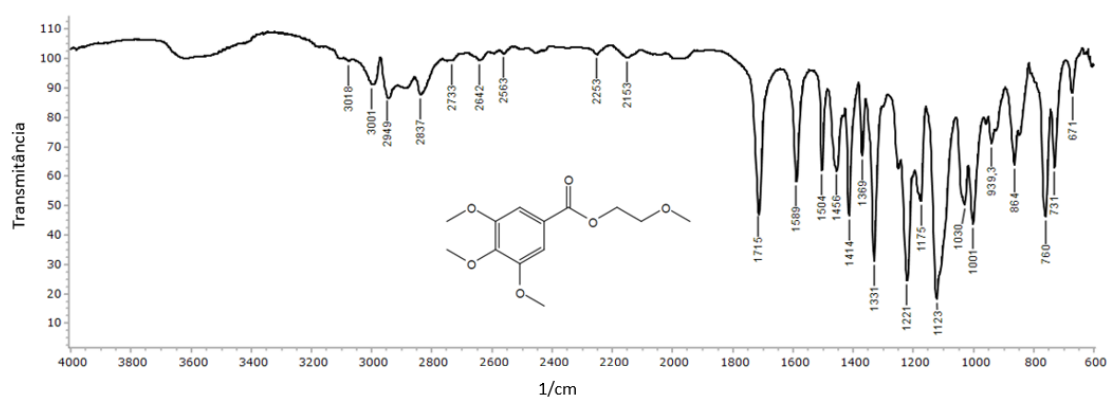
**Figura 60:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de 2-metoxietila (13).



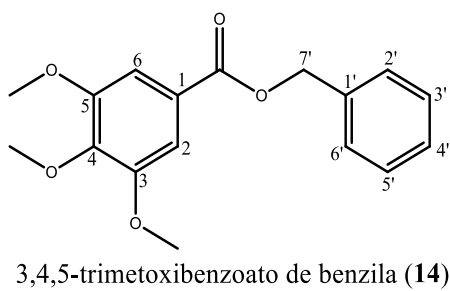
**Figura 61:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C-APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de 2-metoxietila (13).



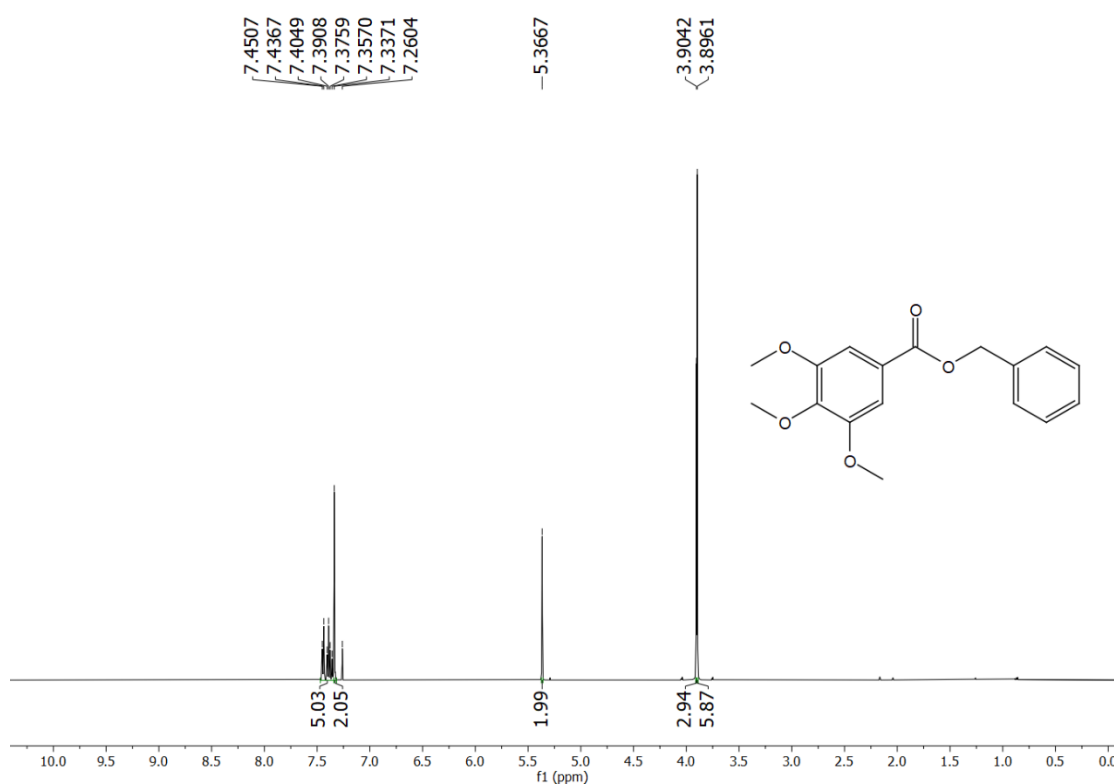
**Figura 62:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de 2-metoxietila (13).



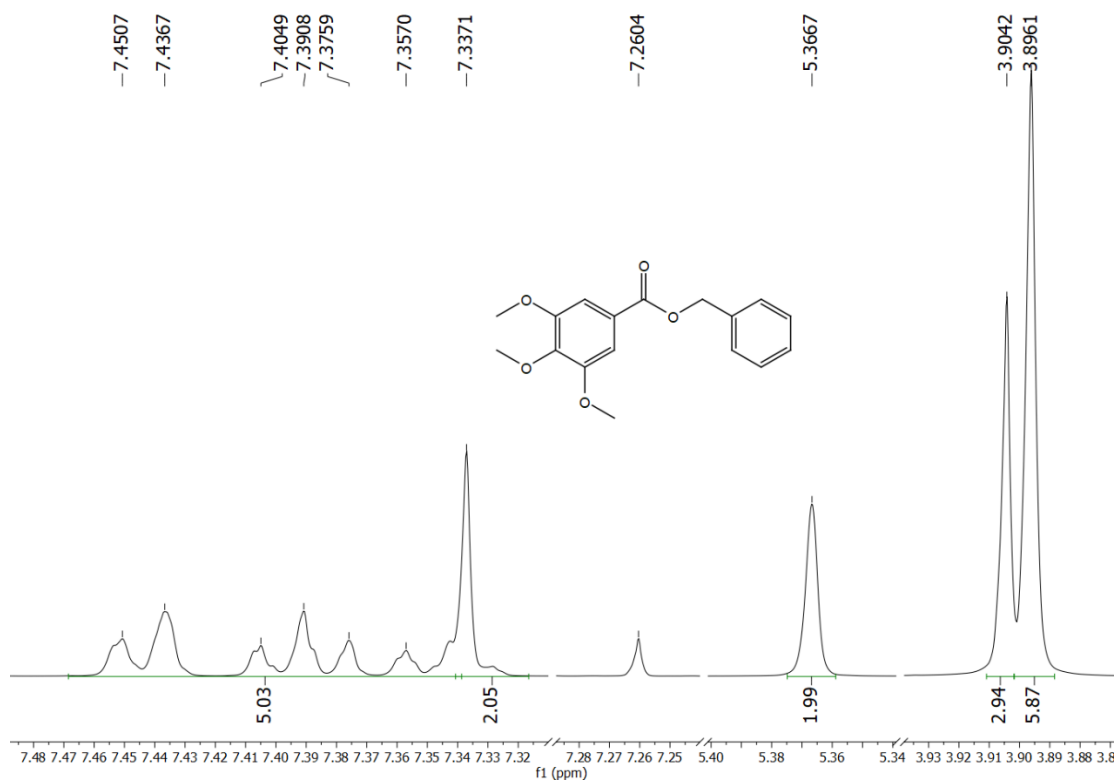
**Figura 63:** Espectro de Infravermelho (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de 2-metoxietila (13).



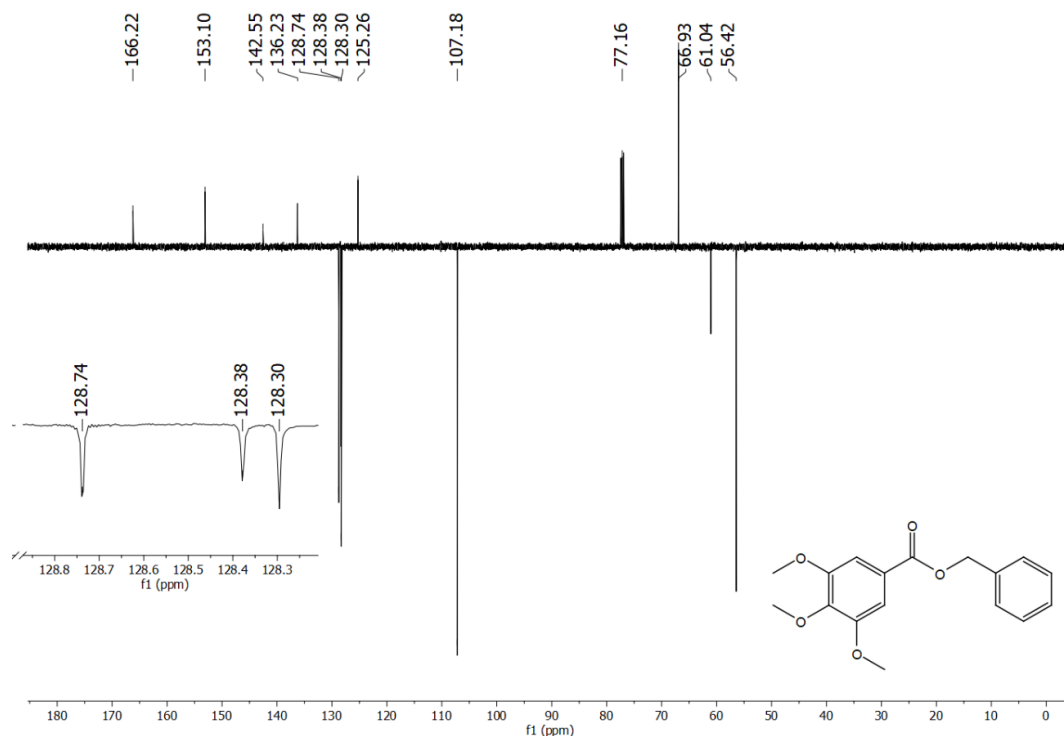
Sólido branco (44,3 mg; 0,15 mmols), rendimento: 34,18 %, pf: 63-64 °C (lit. 61-62 °C, RIVERO-CRUZ *et al.*, 2007), CCD (6:4 hexane/EtOAc),  $R_f = 0,61$ . RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7,45-7,36 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7,34 (s, 2H, H-2, H-6), 5,37 (s, 2H, H-7'), 3,90 (s, 3H, *p*-MeO), 3,89 (s, 6H, *m*-MeO). RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  166,22 (C=O); 153,10 (C-3, C-5); 142,55 (C-4); 136,23 (C-1'); 128,74 (C-3', C-5'); 128,38 (C-2', C-6'); 128,30 (C-4'); 125,26 (C-1'); 107,18 (C-2, C-6); 66,93 (C-7'); 61,04 (*p*-MeO); 56,42 (*m*-MeO). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3011, 2968, 2832, 1705, 1588, 1330, (RIVERO-CRUZ *et al.*, 2007).



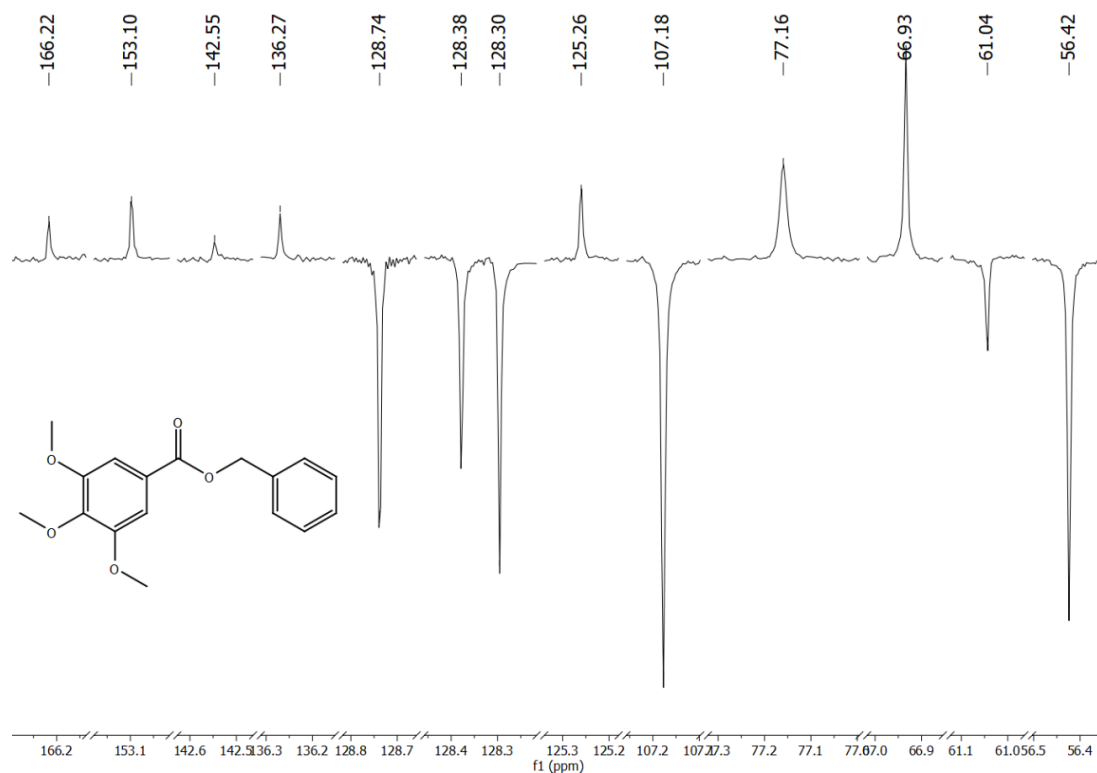
**Figura 64:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de benzila (14).



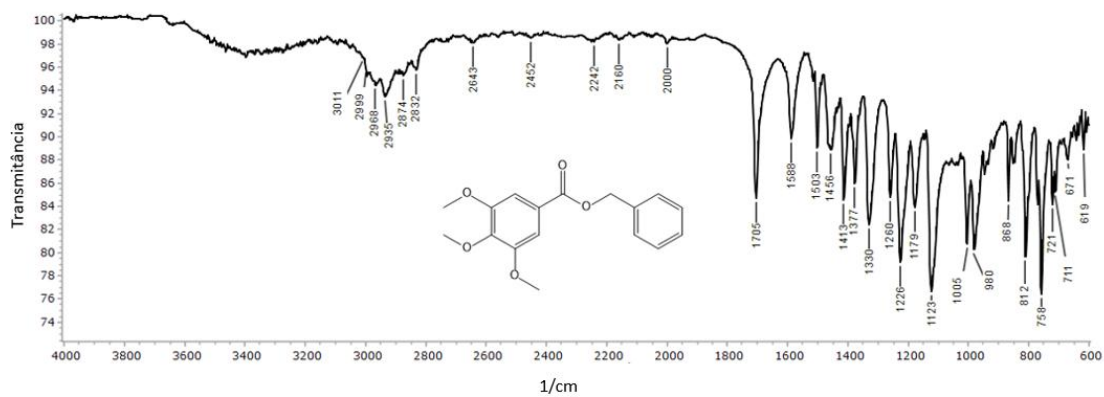
**Figura 65:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de benzila (14).



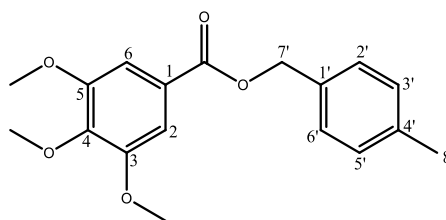
**Figura 66:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C-Apt (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de benzila (14).



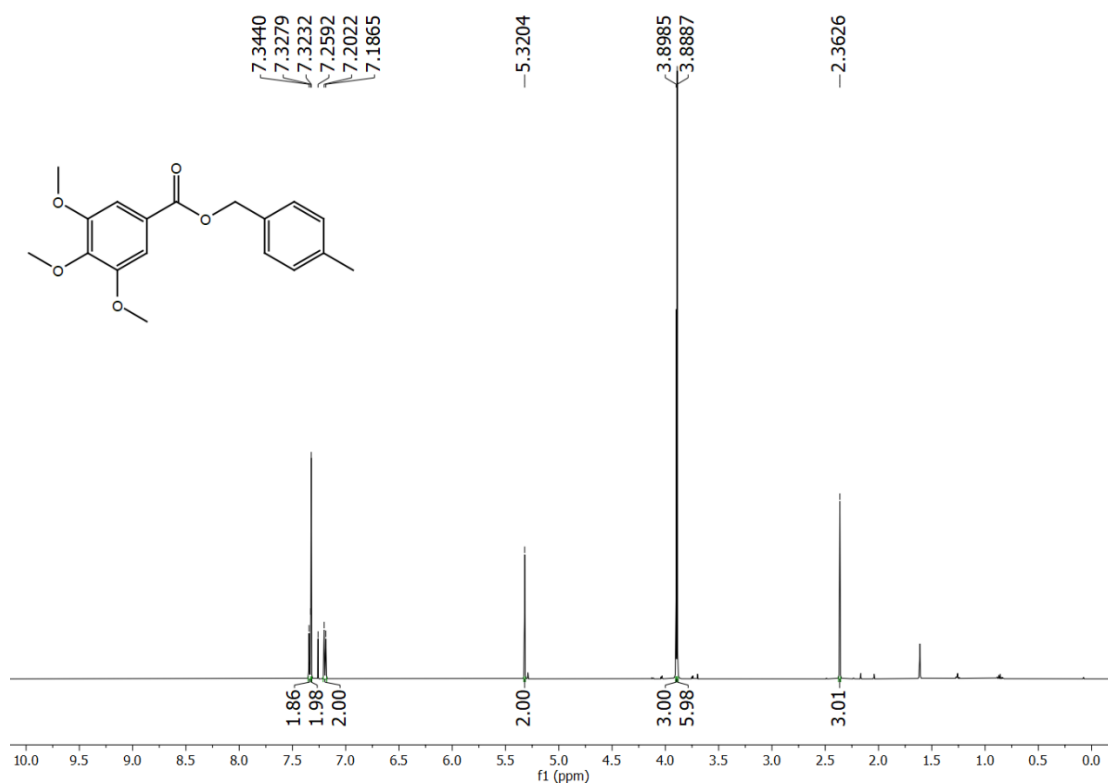
**Figura 67:** Expansão de espectro de RMN de <sup>13</sup>C-APT (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de benzila (14).



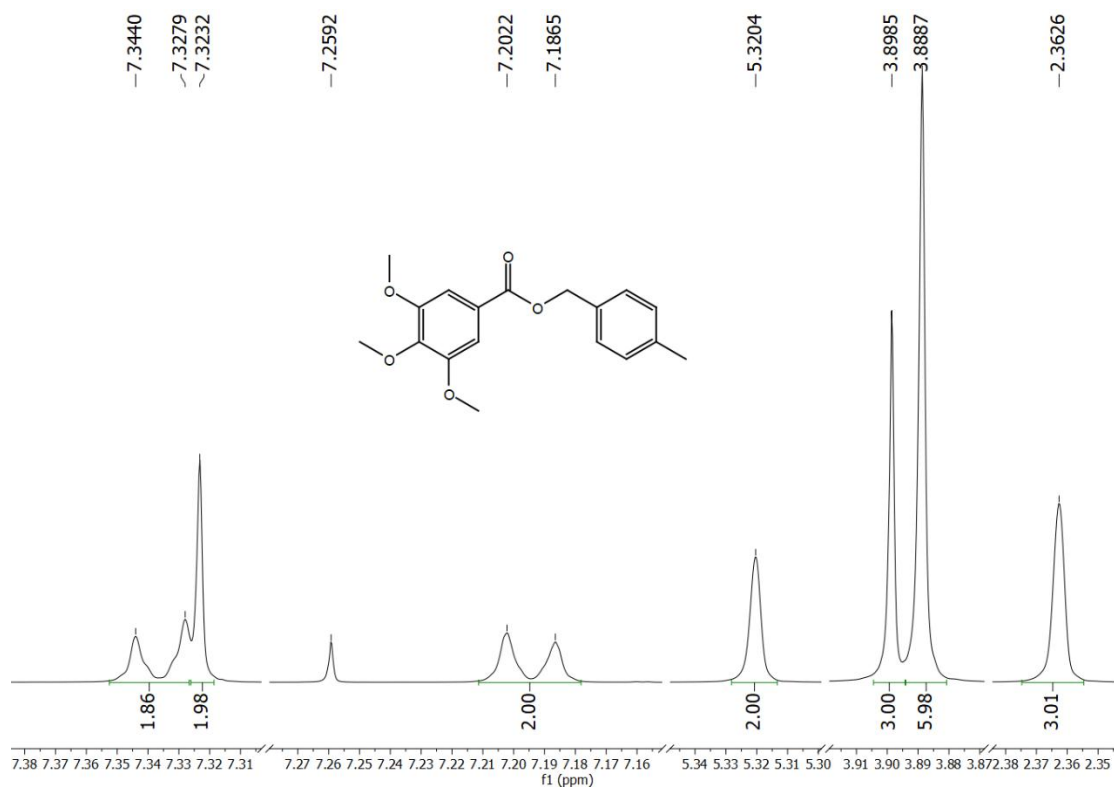
**Figura 68:** Espectro de Infravermelho (KBr, cm<sup>-1</sup>) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de benzila (14).

3,4,5-trimetoxibenzoato de 4-metilbenzila (**15**)

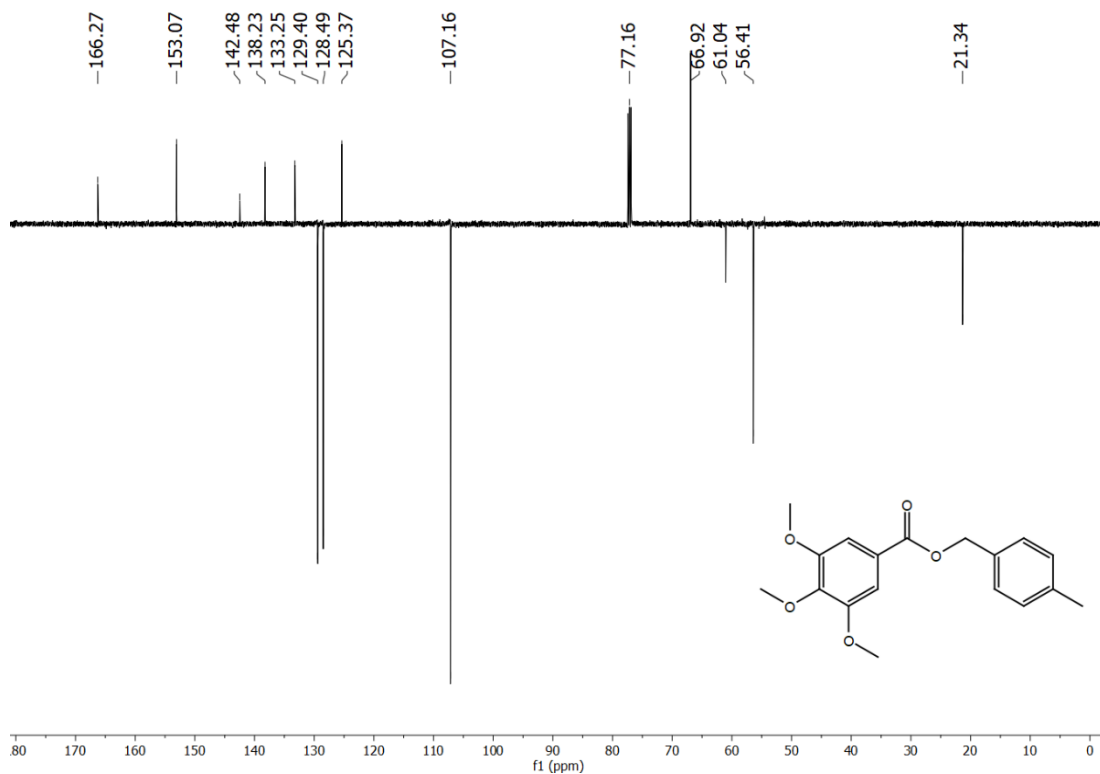
Sólido branco (133,1 mg; 0,42 mmols), rendimento: 48,55 %, MM: 316,35 g/mol, pf: 68-70 °C tempo da reação: 5h, CCDA (6:4 hexane/EtOAc),  $R_f = 0,65$ . RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7,34 (*d*,  $J = 8,1$  Hz, 2H, H-2', H-6'), 7,32 (*s*, 2H, H-2, H-6), 7,19 (*d*,  $J = 7,6$  Hz, 2H, H-3', H-5'), 5,32 (*s*, 2H, H-7'), 3,90 (*s*, 6H, *m*-MeO), 3,89 (*s*, 3H, *p*-MeO), 2,36 (*s*, 3H, H-8'); RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  166,27 (C=O); 153,07 (C-3, C-5); 142,48 (C-4); 138,23 (C-4'); 133,25 (C-1'), 129,40 (C-3', C-5'); 128,49 (C-2', C-6'); 125,37 (C-1); 107,16 (C-2, C-6); 66,92 (C-7'); 61,04 (*p*-MeO); 56,41 (*p*-MeO); 21,34 (C-8'). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3019, 2968, 1715, 1587, 1331. (ZHANG *et al.*, 2023).



**Figura 69:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de 4-metilbenzila (**15**).



**Figura 70:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de 4-metilbenzila (**15**).

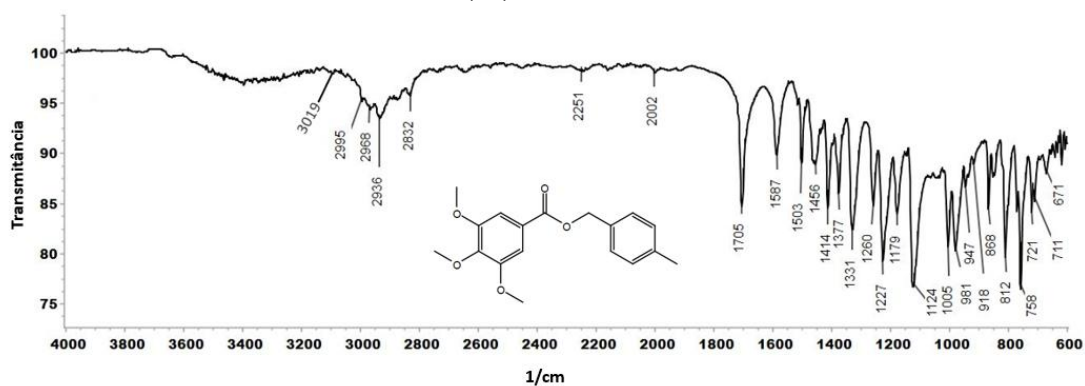


**Figura 71:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de 4-metilbenzila (**15**).

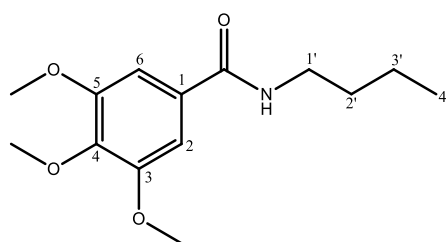




**Figura 72:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de 4-metilbenzila (15).

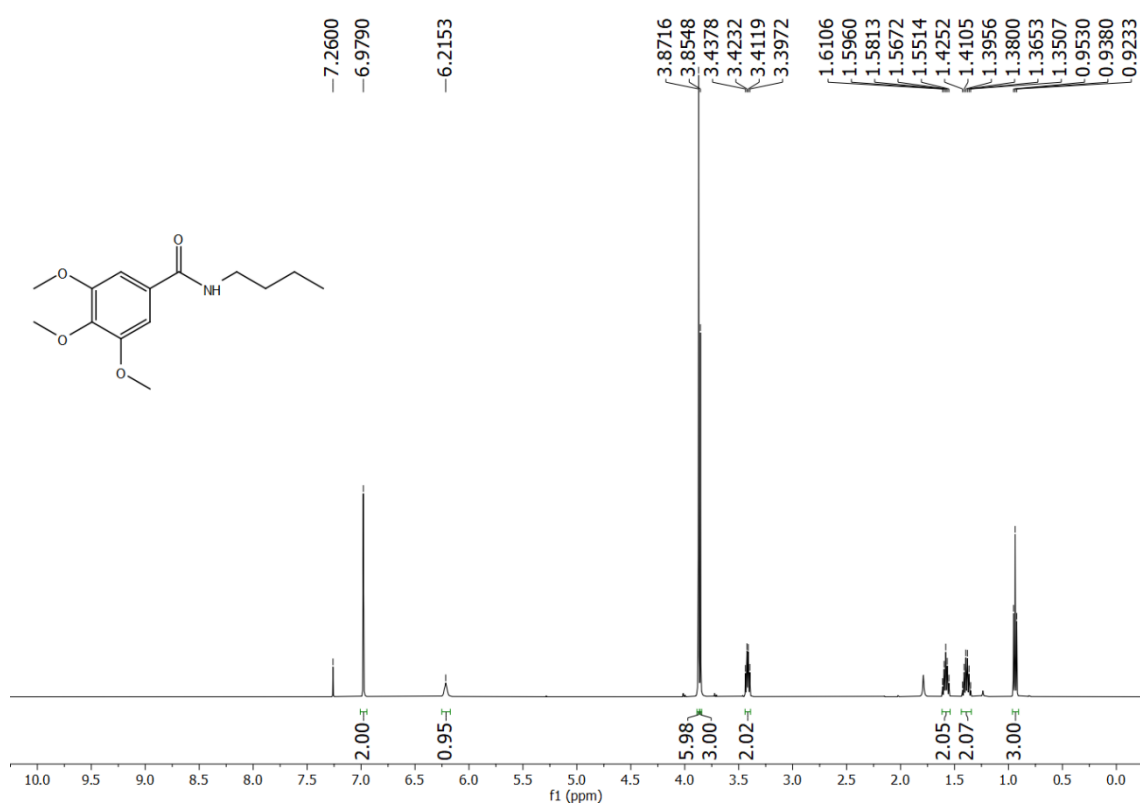


**Figura 73:** Espectro de Infravermelho (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de 4-metilbenzila (15).

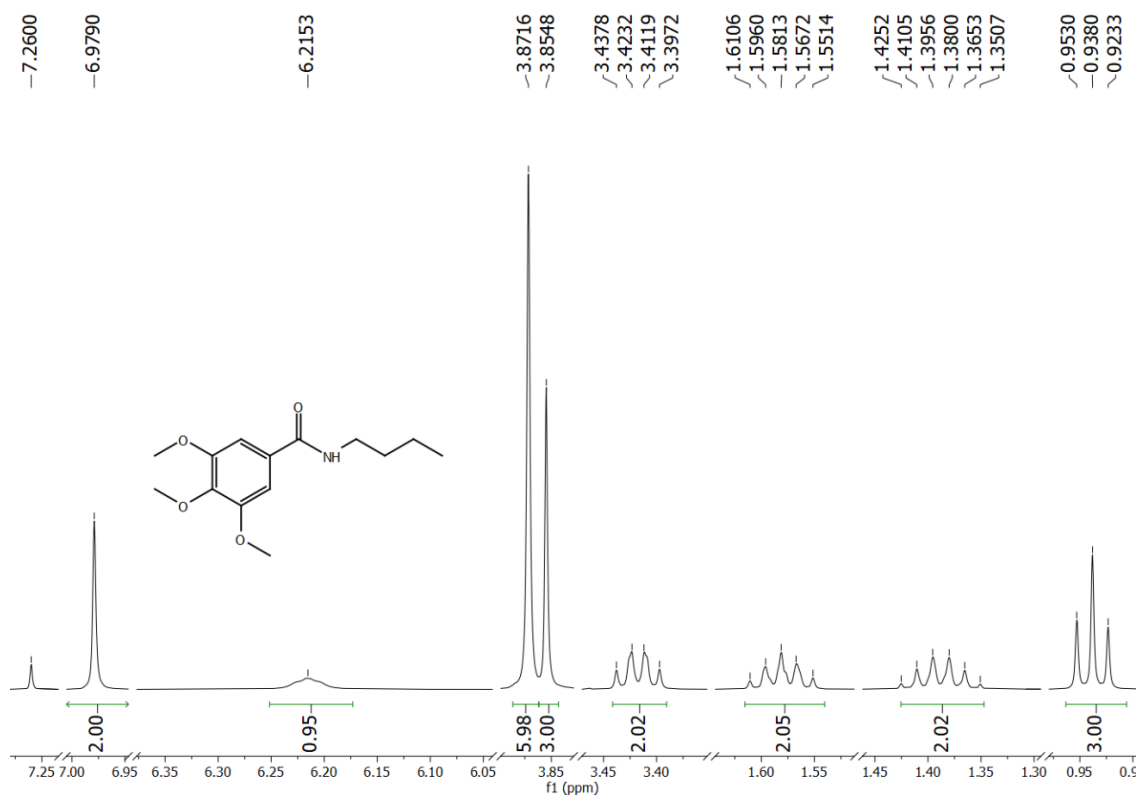


*N*-butil-3,4,5-trimetoxibenzamida (16)

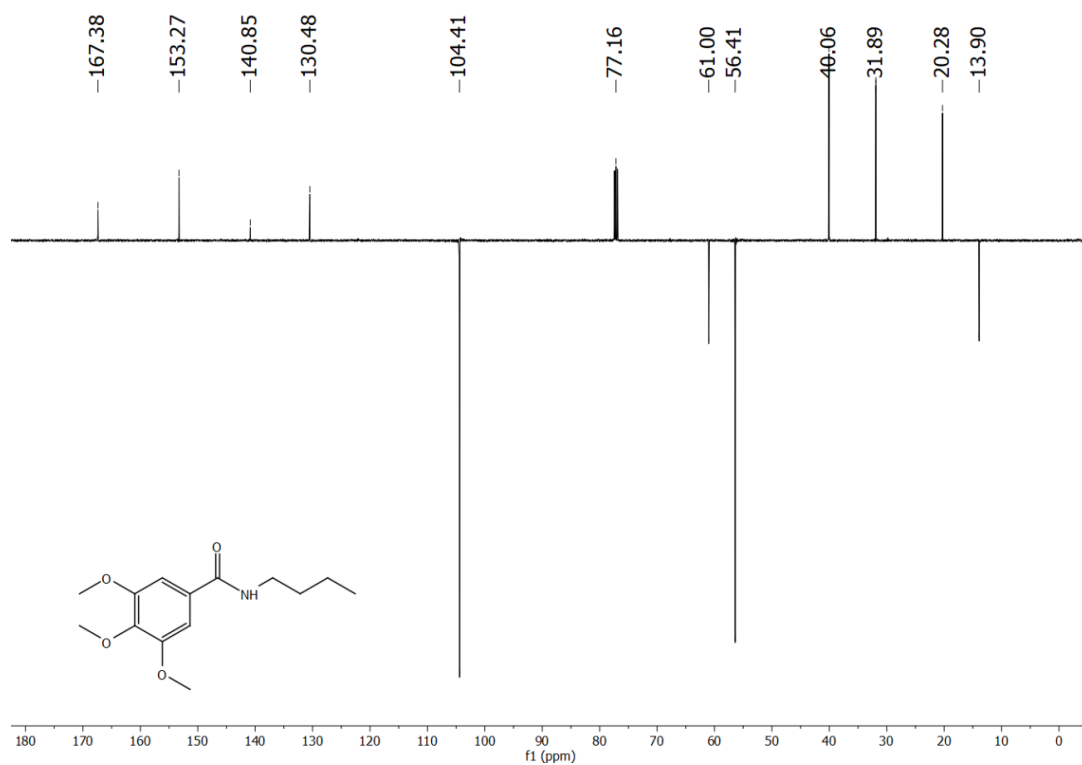
Sólido branco (46,6 mg; 0,17 mmols), rendimento: 39,53 %, pf: 131-133 °C (lit. 130-132 °C, BATHINI; RAWAT; BOJJA, 2015), CCD (1:1 hexane/EtOAc),  $R_f$ =0,54. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  6,98 (s, 2H, H-2, H-6), 6,22 (s, 1H, N-H), 3,87 (s, 6H, *m*-MeO), 3,85 (s, 3H, *p*-MeO), 3,42 (q,  $J$  = 6,3 Hz, 2H, H-1'), 1,58 (qui,  $J$  = 7,4 Hz, 2H, H-2'), 1,39 (sex,  $J$  = 7,5 Hz, 2H, H-3'), 0,94 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 3H, H-4'); RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  167,38 (C=O); 153,27 (C-3, C-5); 140,85 (C-4); 130,48 (C-1); 104,41 (C-2, C-6); 61,00 (*p*-MeO); 56,41 (*m*-MeO); 40,05 (C-1'); 31,89 (C-2'); 20,28 (C-3'); 13,90 (C-4'). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3291, 3017, 2959, 2929, 1630, 1580, (BATHINI; RAWAT; BOJJA, 2015).



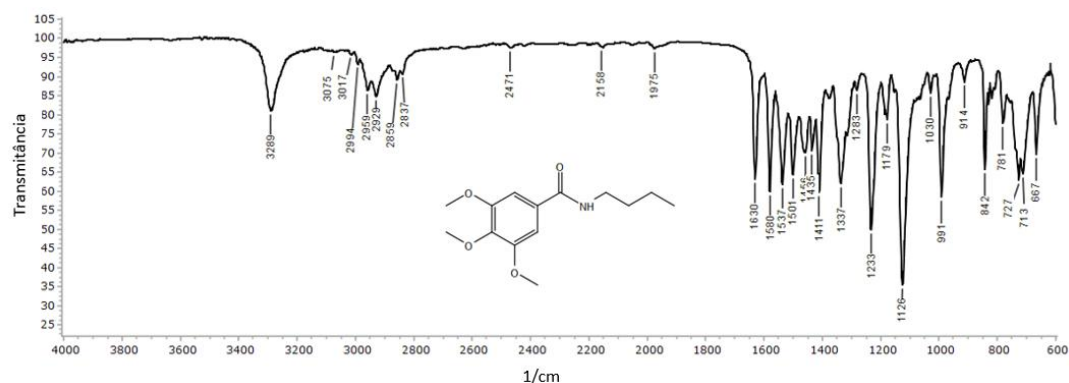
**Figura 74:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-butil-3,4,5-trimetoxibenzamida (16).



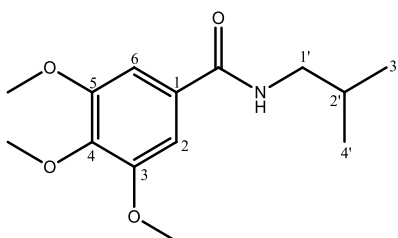
**Figura 75:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-butil-3,4,5-trimetoxibenzamida (16).



**Figura 76:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-butil-3,4,5-trimetoxibenzamida (16).

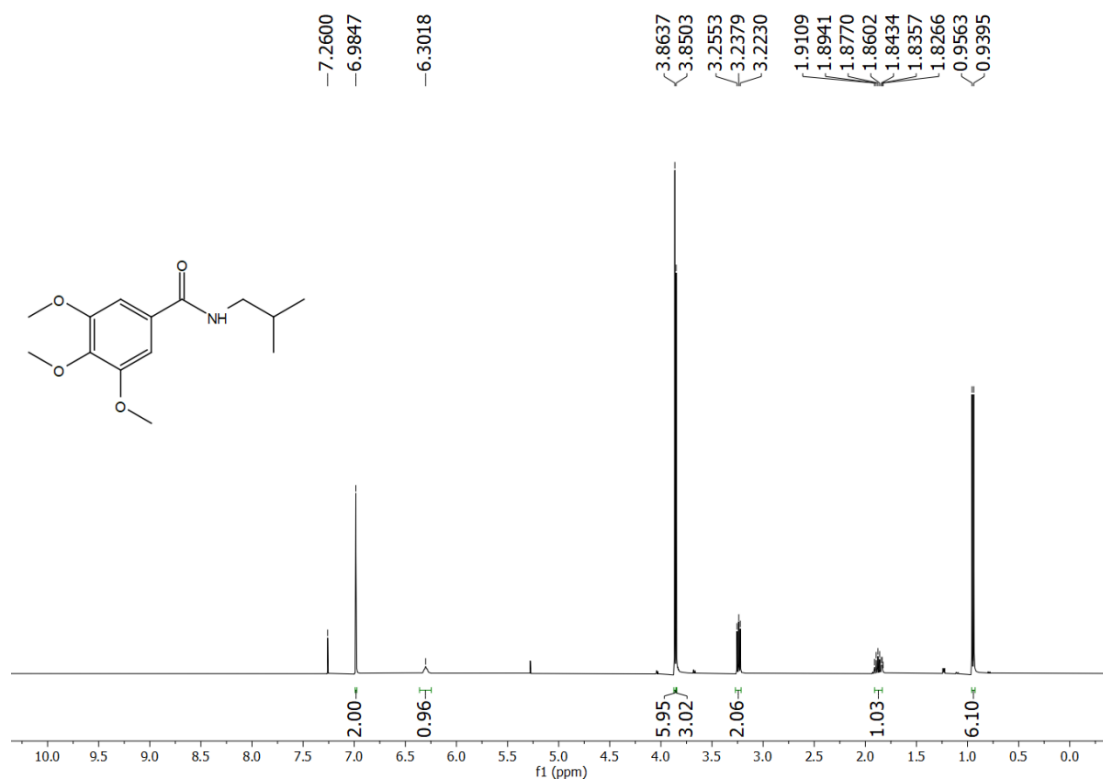


**Figura 77:** Espectro de Infravermelho (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) da *N*-butil-3,4,5-trimetoxibenzamida (16).

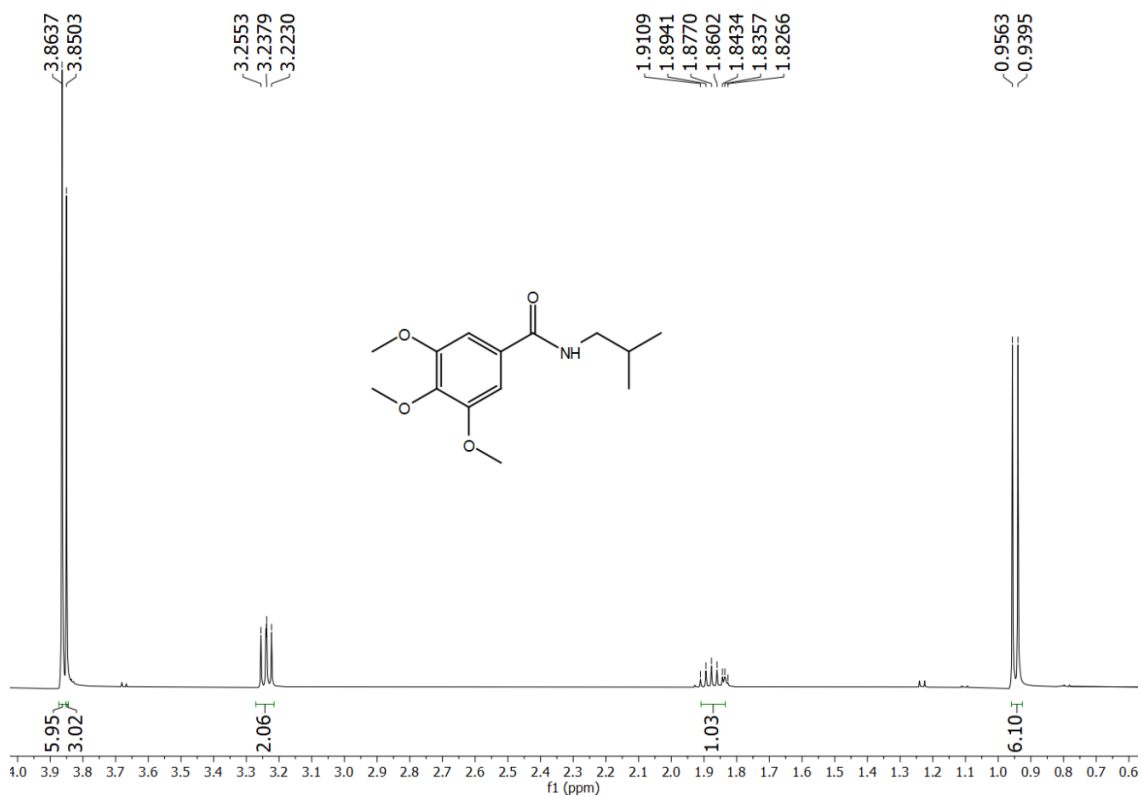


*N*-isobutil-3,4,5-trimetoxibenzamida (17)

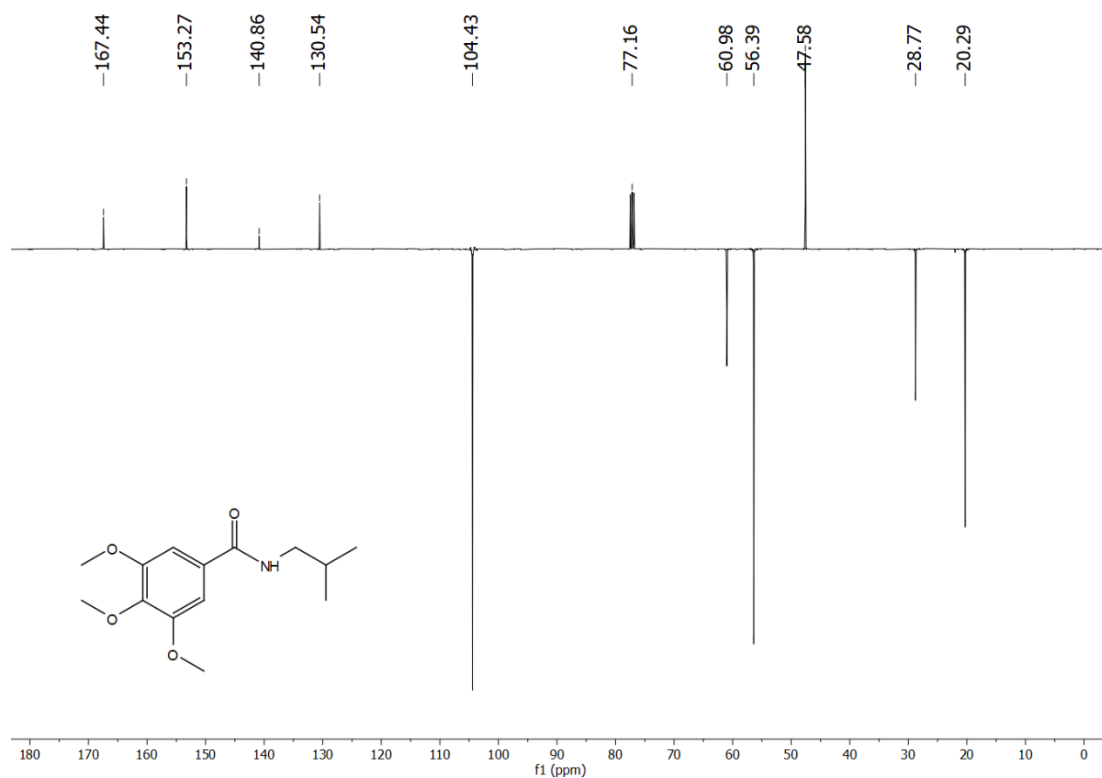
Sólido branco (44,5 mg; 0,167 mmols), rendimento: 38,83 %, pf: 120-121 °C (lit. 118-119 °C, SILVA *et al.*, 2023), CCD (1:1 hexane/EtOAc),  $R_f = 0,52$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  6,98 (s, 2H, H-2, H-6), 6,30 (s, 1H, N-H), 3,86 (s, 6H, *m*-MeO), 3,85 (s, 3H, *p*-MeO), 3,24 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H, H-1'), 1,91-1,83 (m, 1H, H-2'), 0,95 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H, H-3', H-4'); RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  167,44 (C=O); 153,27 (C-3, C-5); 140,86 (C-4); 130,54 (C-1); 104,43 (C-2, C-6); 60,89 (*p*-MeO); 56,39 (*m*-MeO); 47,58 (C-1'); 28,77 (C-2'); 20,29 (3', C-4'). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3304, 3061, 2952, 2839, 1632, 1581, (SILVA *et al.*, 2023).



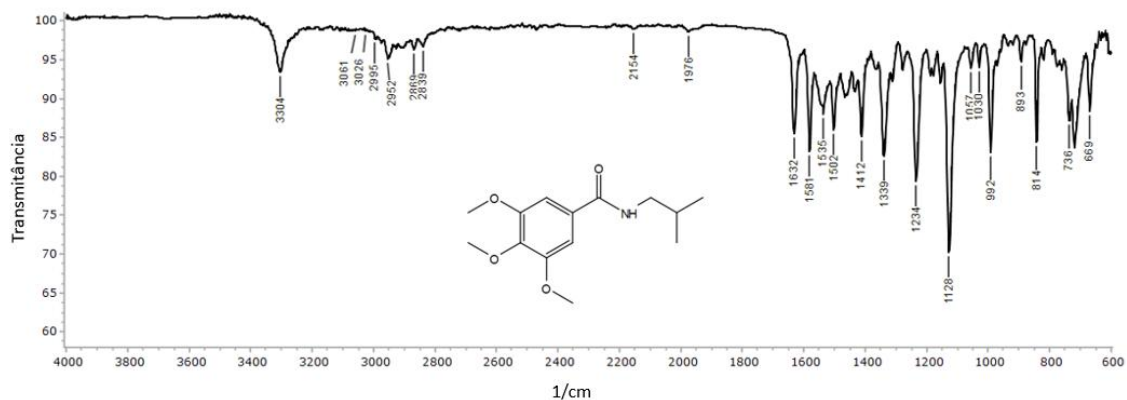
**Figura 78:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da *N*-isobutil-3,4,5-trimetoxibenzamida (17).



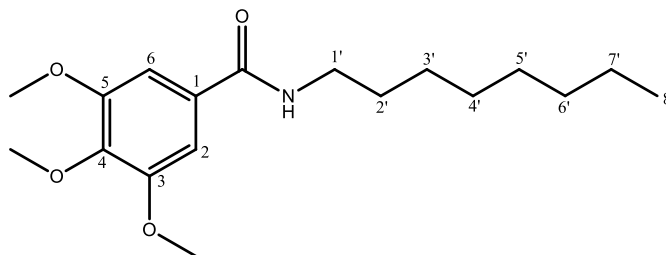
**Figura 79:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da *N*-isobutil-3,4,5-trimetoxibenzamida (17)



**Figura 80:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-isobutil-3,4,5-trimetoxibenzamida (17).

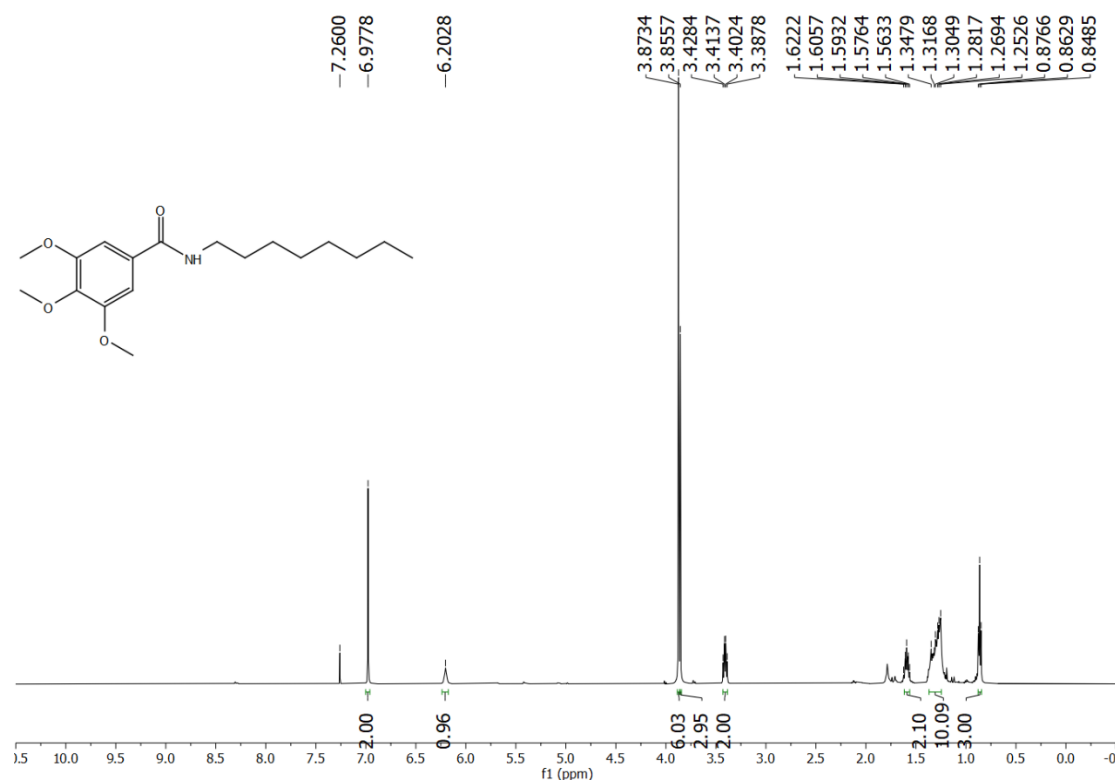


**Figura 81:** Espectro de Infravermelho (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) da *N*-isobutil-3,4,5-trimetoxibenzamida (17).

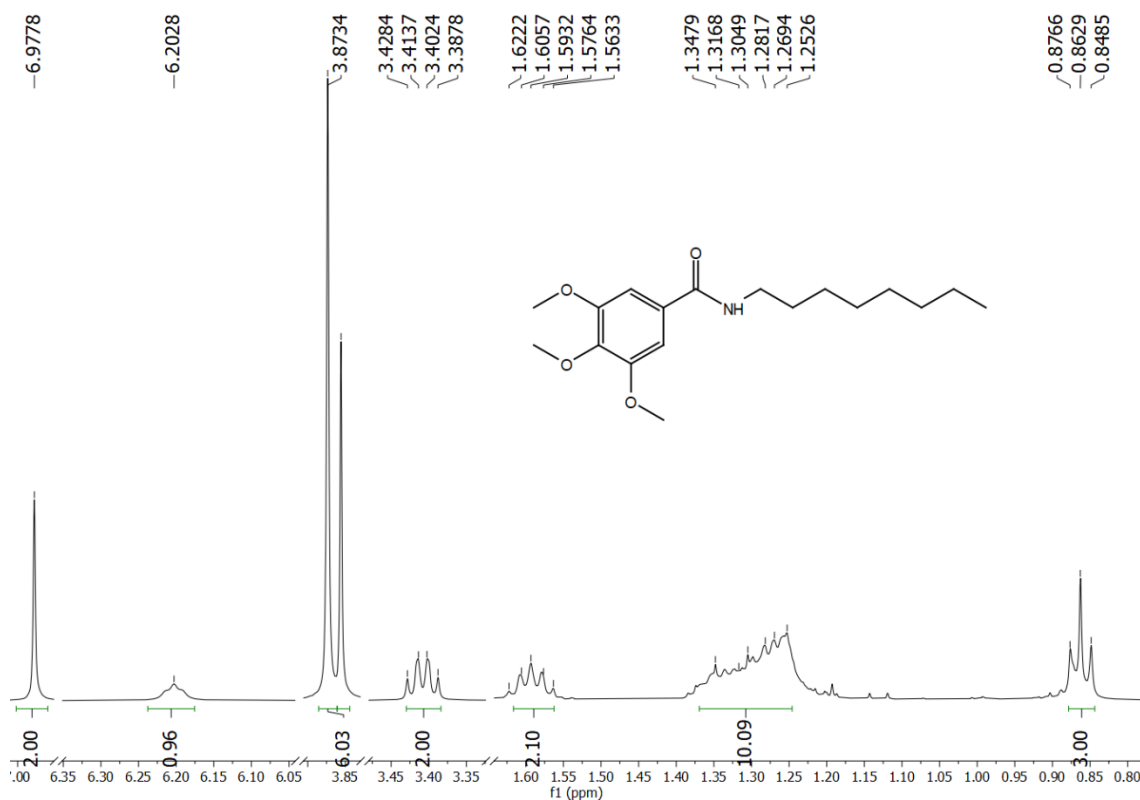


*N*-octil-3,4,5-trimetoxibenzamida (**18**)

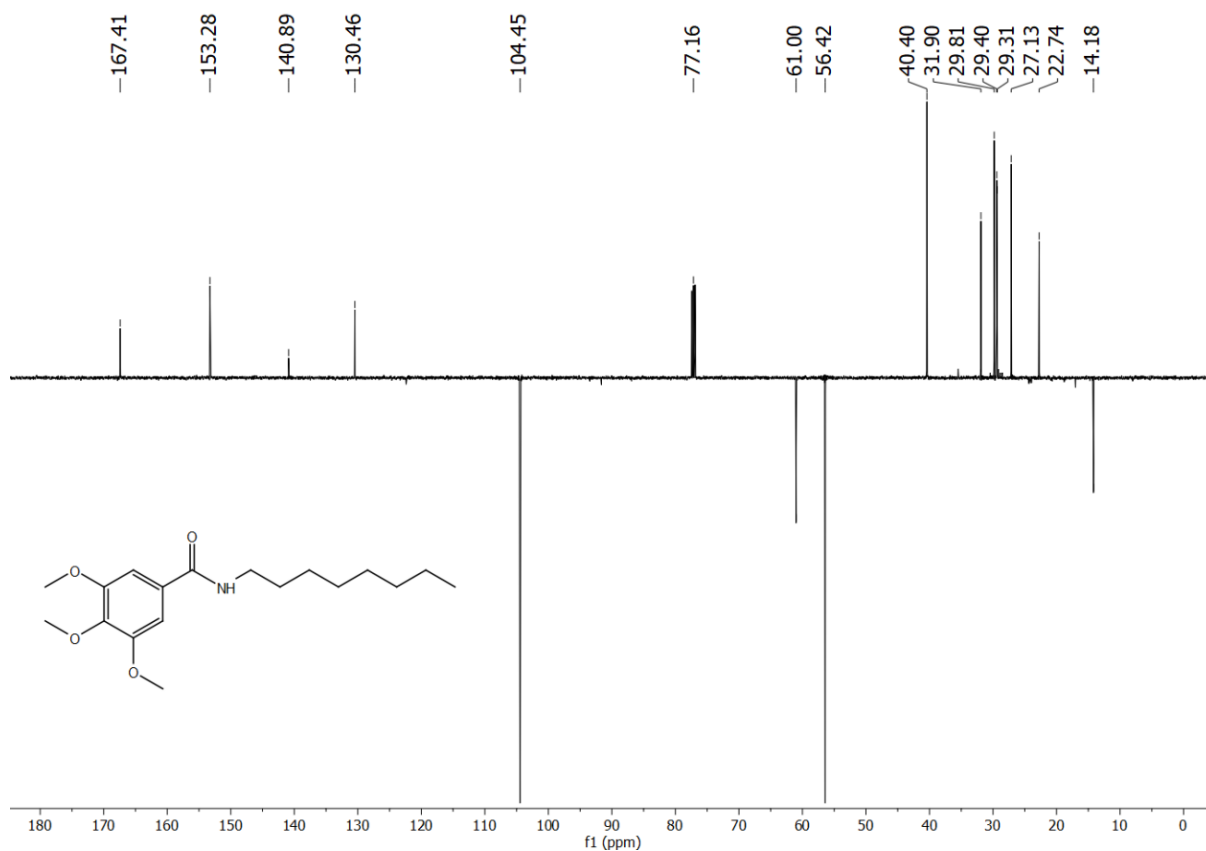
Sólido branco (60,4 mg; 0,19 mmols), rendimento: 44,19 %, pf: 83-84 °C, CCD (1:1 hexane/EtOAc),  $R_f$  = 0,66. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  6,98 (s, 2H, H-2, H-6), 6,20 (s, 1H, N-H), 3,87 (s, 6H, *m*-MeO), 3,86 (s, 3H, *p*-MeO), 3,41 (q,  $J$  = 6,7 Hz, 2H, H-1'), 1,59 (qui,  $J$  = 7,4 Hz, 2H, H-2'), 1,35-1,25 (m, 10H, H-3', H-4', H-5', H-6', H-7'), 0,86 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H, H-8'); RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  167,41 (C=O); 153,27 (C-3, C-5); 140,89 (C-4); 130,46 (C-1); 104,44 (C-2, C-6); 61,00 (*p*-MeO); 56,42 (*m*-MeO); 40,40 (C-1'); 31,90 (C-2'); 29,81 (C-3'); 29,40 (C-4'); 29,31 (C-5'); 27,13 (C-6'); 22,74 (C-7'); 14,18 (C-8'). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3294, 3071, 2853, 1630, 1581 (BUCKLEY *et al.*, 2017).



**Figura 82:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-octil-3,4,5-trimetoxibenzamida (**18**).

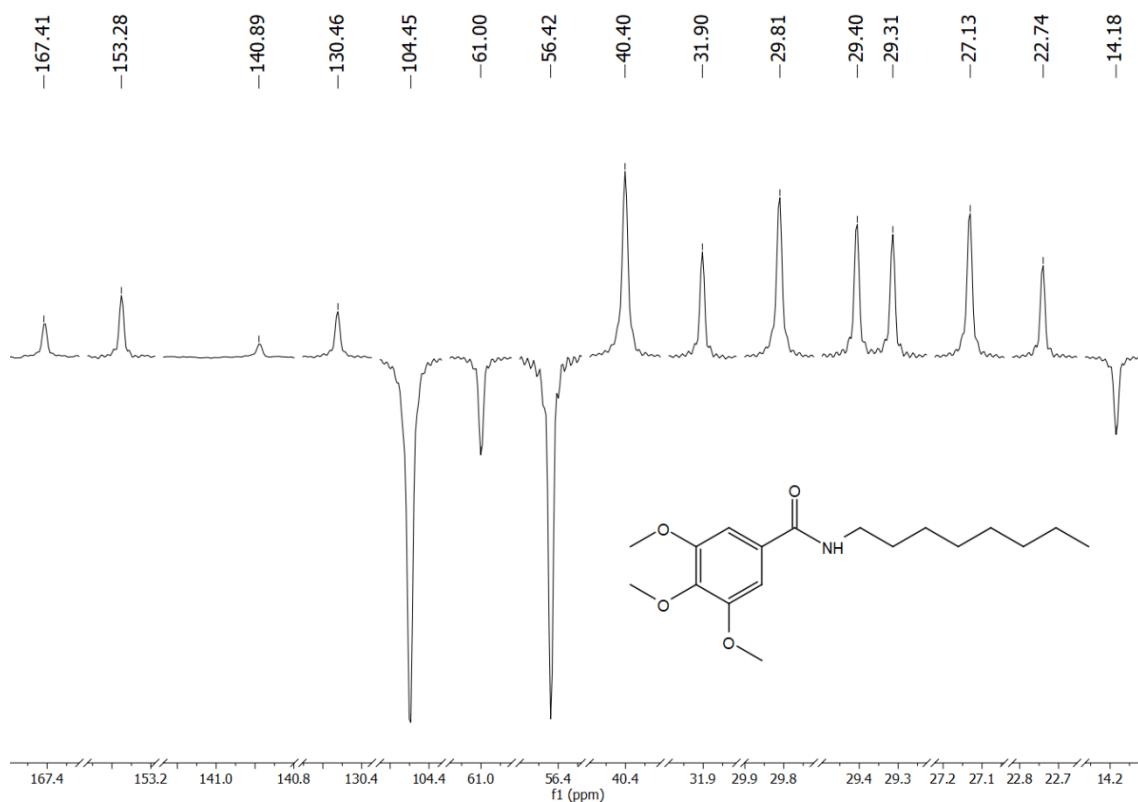


**Figura 83:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da *N*-octil-3,4,5-trimetoxibenzamida (18).

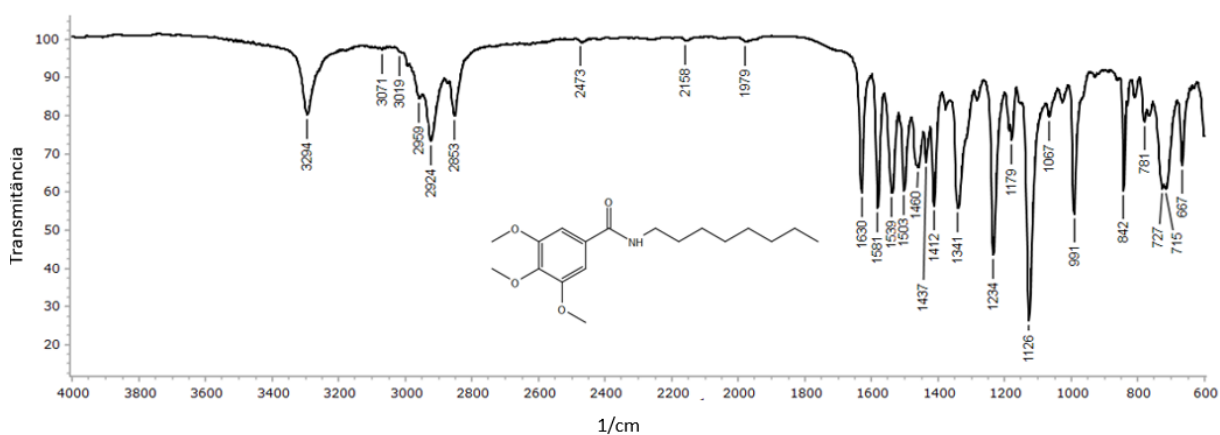


**Figura 84:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C-APT (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da *N*-octil-3,4,5-trimetoxibenzamida (18).

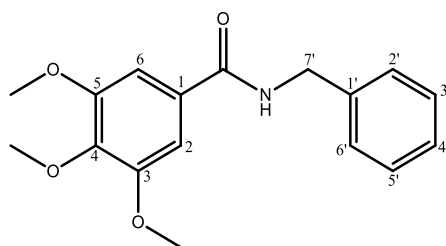




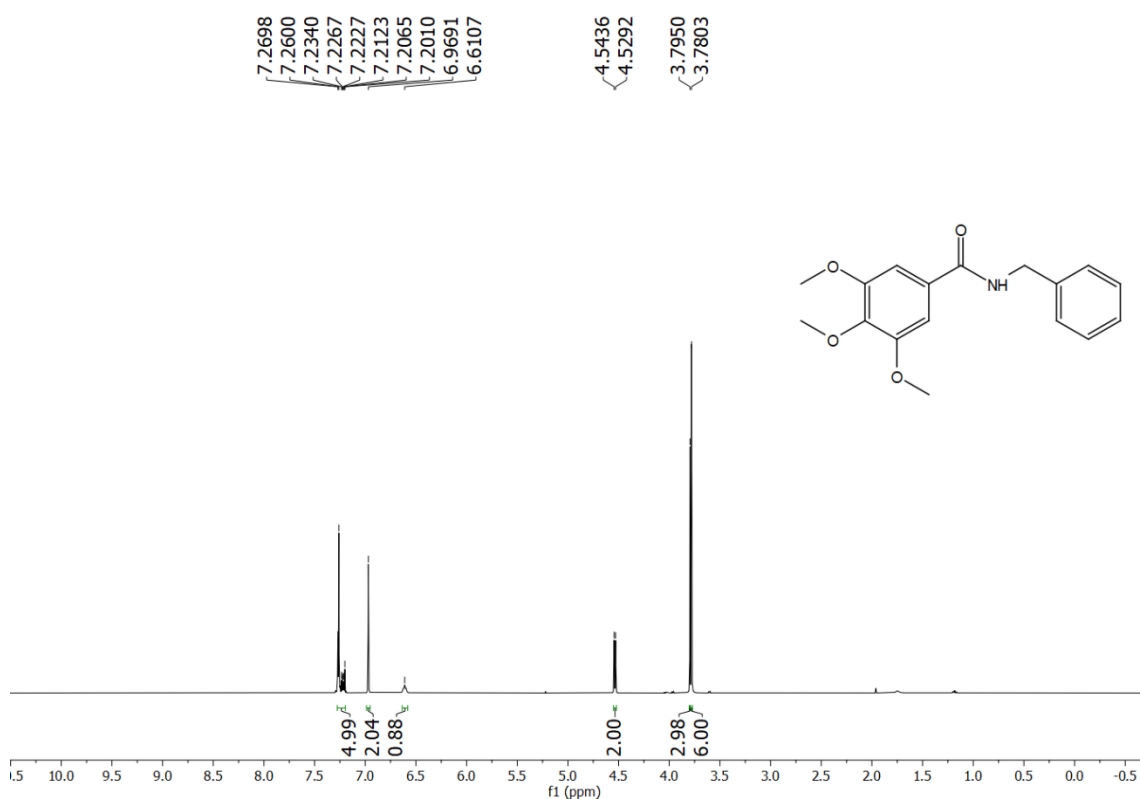
**Figura 85:** expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C-APT (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da *N*-octil-3,4,5-trimetoxibenzamida (18).



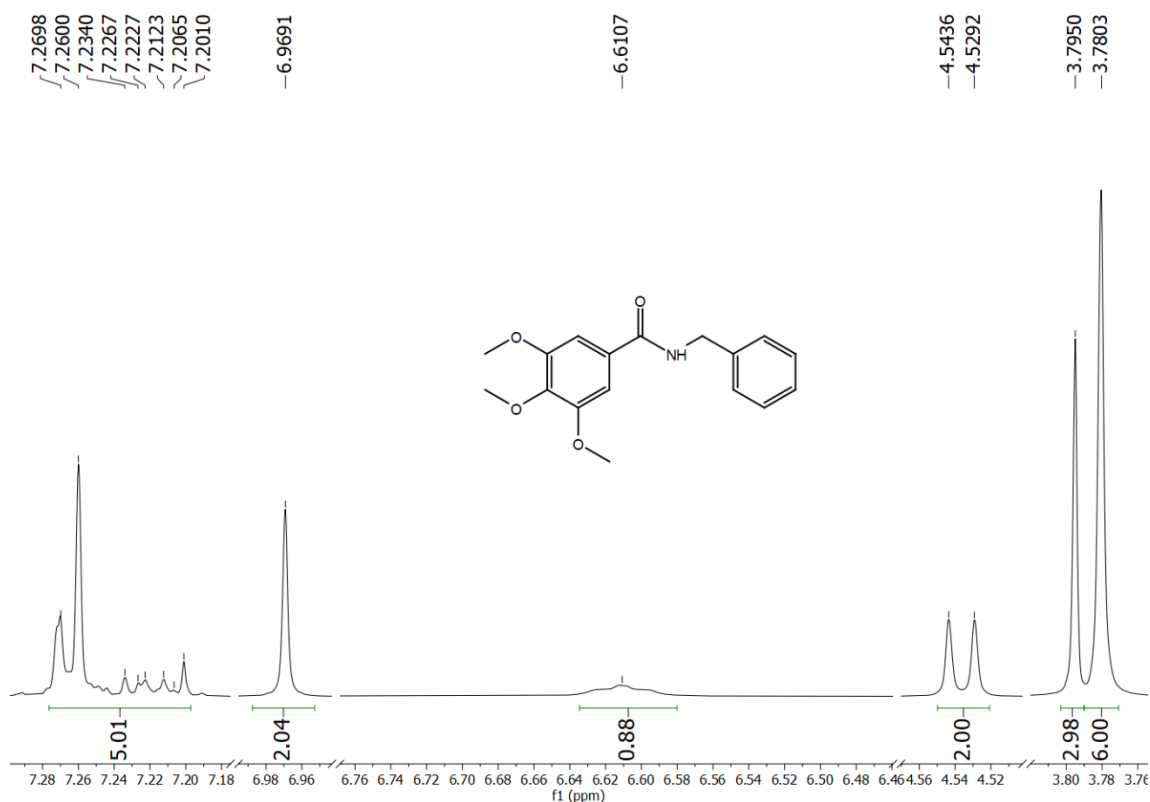
**Figura 86:** Espectro de Infravermelho (KBr, cm<sup>-1</sup>) da *N*-octil-3,4,5-trimetoxibenzamida (18).

*N*-benzil-3,4,5-trimetoxibenzamida (**19**)

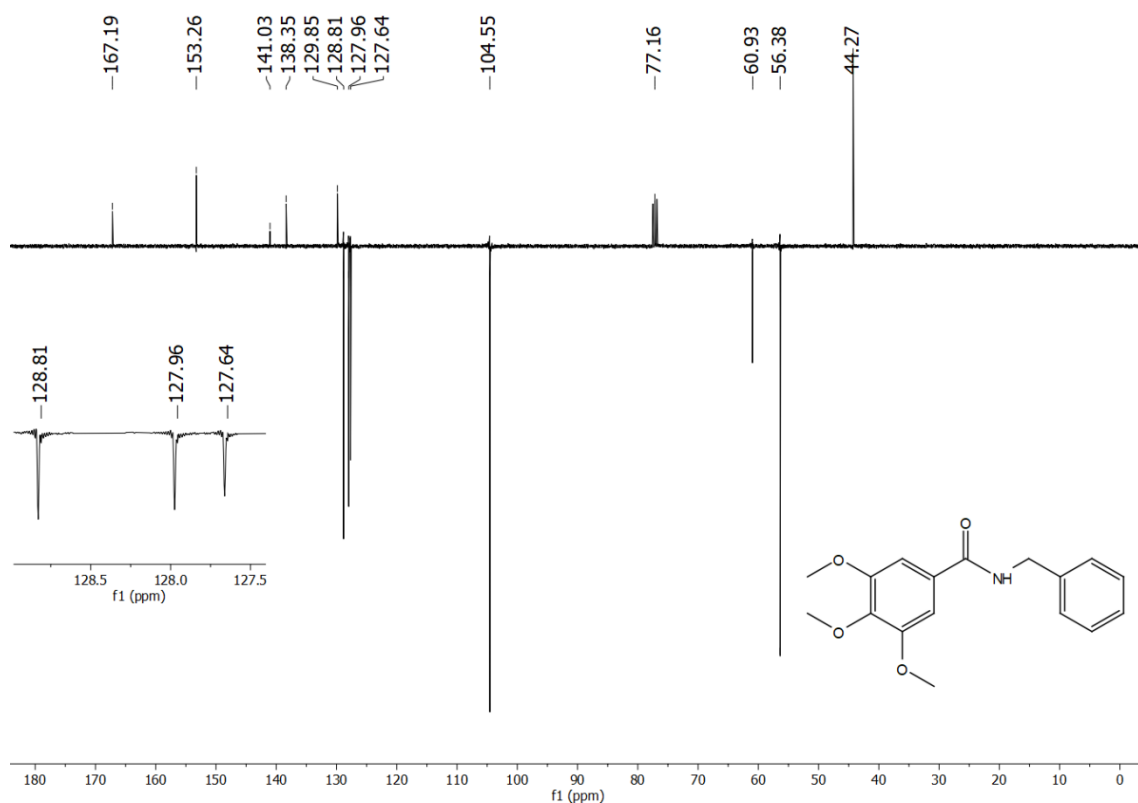
Sólido branco (40,7 mg; 0,14 mmols), rendimento: 32,56 %, pf: 125-127 °C (lit. 120-122 °C, BATHINI; RAWAT; BOJJA, 2015), CCD (1:1 hexane/EtOAc),  $R_f$  = 0,50. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7,27-7,20 (*m*, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 6,97 (*s*, 2H, H-2, H-6), 6,61 (*s*, 1H, N-H), 4,54 (*d*,  $J$  = 5,8 Hz, 2H, H-7'), 3,79 (*s*, 3H, *p*-MeO), 3,78 (*s*, 6H, *m*-MeO). RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  167,19 (C=O); 153,26 (C-3, C-5); 141,03 (C-4); 138,35 (C-1'); 129,85 (C-1); 128,81 (C-3', C-5'); 127,96 (C-2', C-6'); 127,64 (C-4'); 104,55 (C-2, C-6); 60,93 (*p*-MeO); 56,38 (*m*-MeO); 44,27 (C-7'). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3303, 3026, 2992, 2878, 1626, 1580, (BATHINI; RAWAT; BOJJA, 2015).



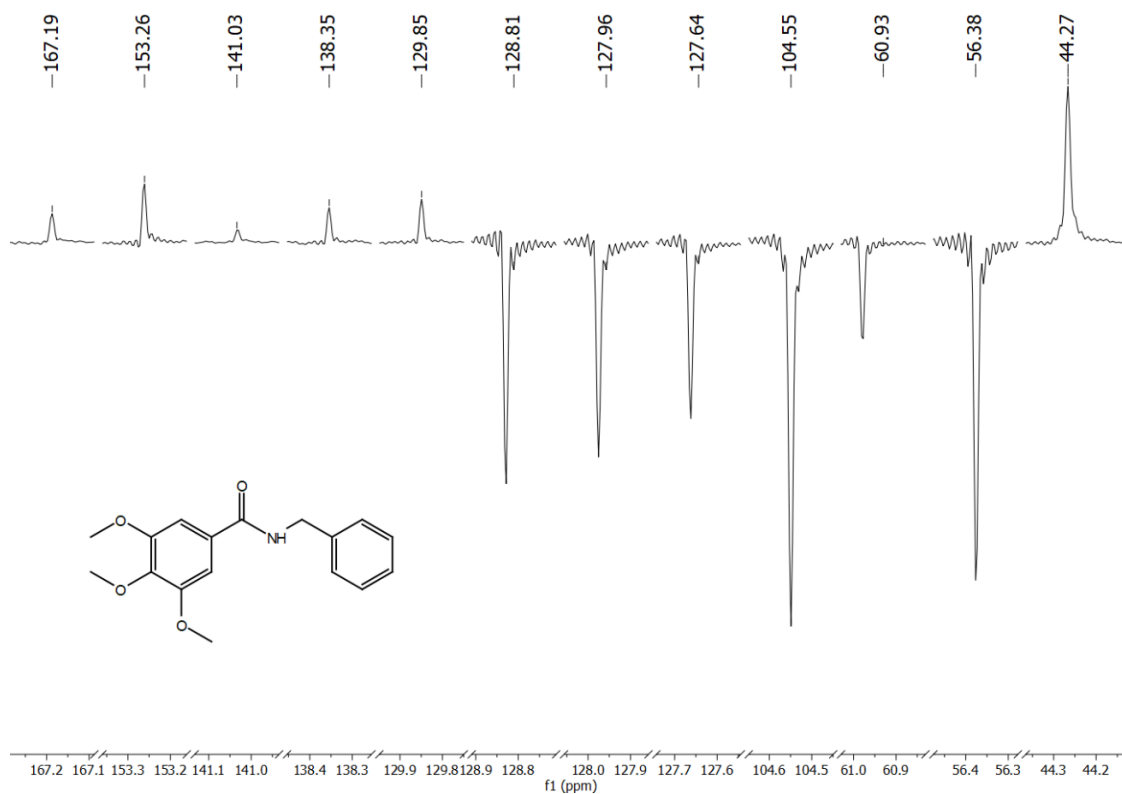
**Figura 87:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-benzil-3,4,5-trimetoxibenzamida (**19**).



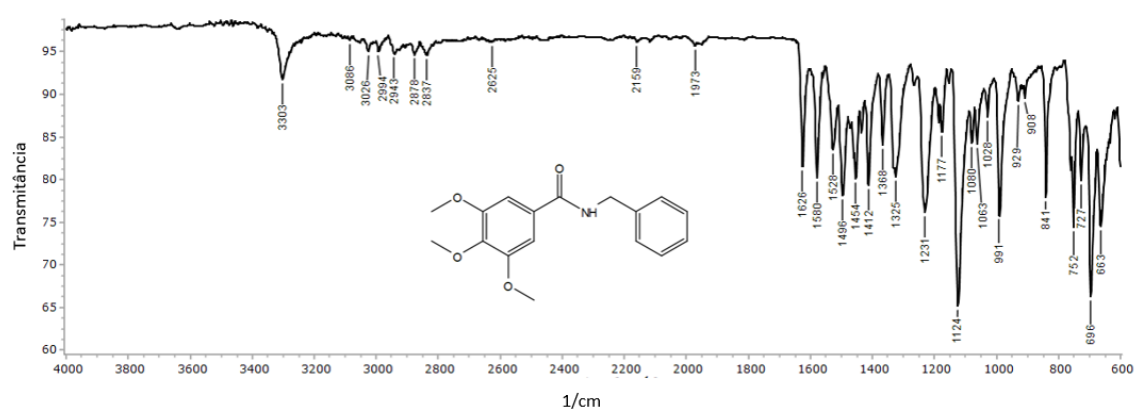
**Figura 88:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da *N*-benzil-3,4,5-trimetoxibenzamida (19).



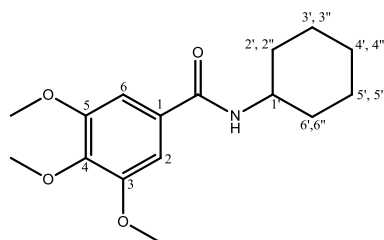
**Figura 89:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C-APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da *N*-benzil-3,4,5-trimetoxibenzamida (19).



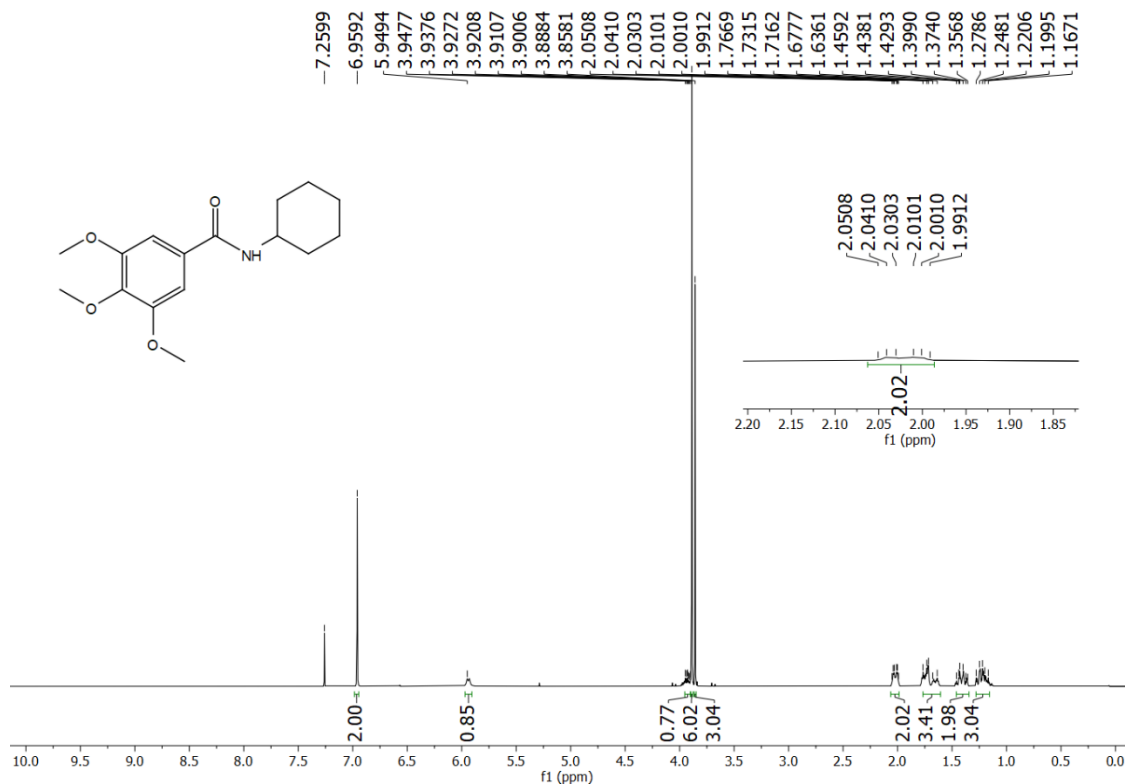
**Figura 90:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-benzil-3,4,5-trimetoxibenzamida (19).



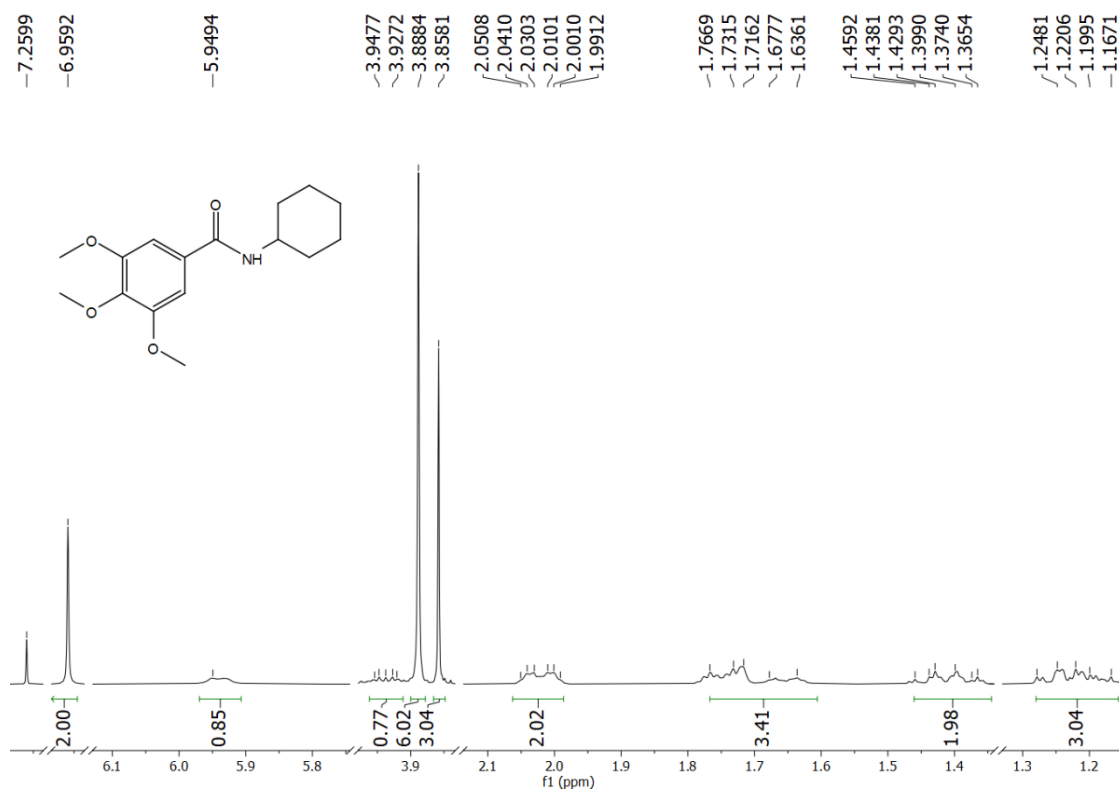
**Figura 91:** Espectro de Infravermelho (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) da *N*-benzil-3,4,5-trimetoxibenzamida (19).

N-ciclohexil-3,4,5-trimetoxibenzamida (**20**)

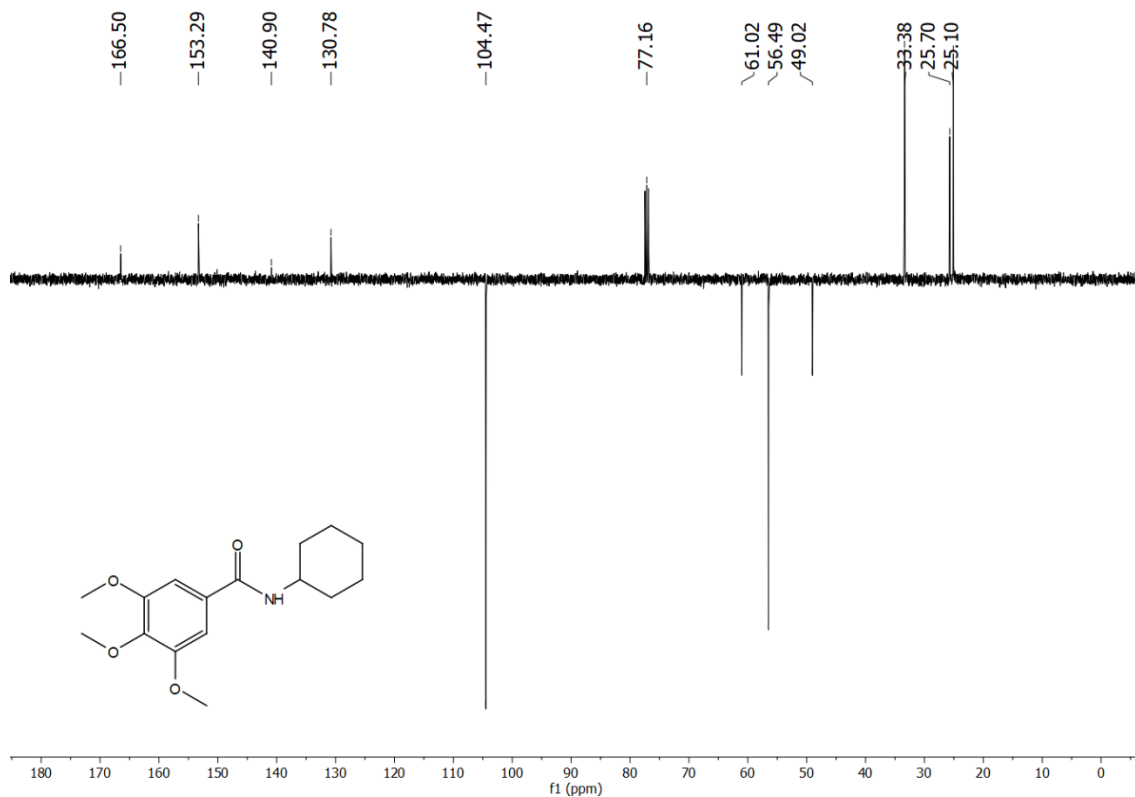
Sólido amarelo (37,7 mg; 0,13 mmols), rendimento: 30,23 %, pf: 159-160 °C (lit. 179-180 °C, BATHINI; RAWAT; BOJJA, 2015), CCD (1:1 hexane/EtOAc),  $R_f$ = 0,64. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  6,96 (s, 2H, H-2, H-6), 5,95 (s, 1H, N-H), 3,95-3,90 (m, 1H, H-1'), 3,89 (s, 6H, *m*-MeO), 3,86 (s, 3H, *p*-MeO), 2,05-1,99 (m, 2H, H-2', H-6'), 1,77-1,64 (m, 3H, H-2'', H-4', H-6''), 1,46-1,36 (m, 2H, H-3', H-5'), 1,28-1,17 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''). RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  166,50 (C=O); 153,29 (C-3, C-5); 140,90 (C-4); 130,78 (C-1); 104,47 (C-2, C-6); 61,20 (*p*-MeO); 56,49 (*m*-MeO); 49,02 (C-1'); 33,38 (C-2', C-6'); 25,70 (C-4'); 25,10 (C-3', C-5'). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3316, 3015, 2994, 2853, 1626, 1580 (BATHINI; RAWAT; BOJJA, 2015).



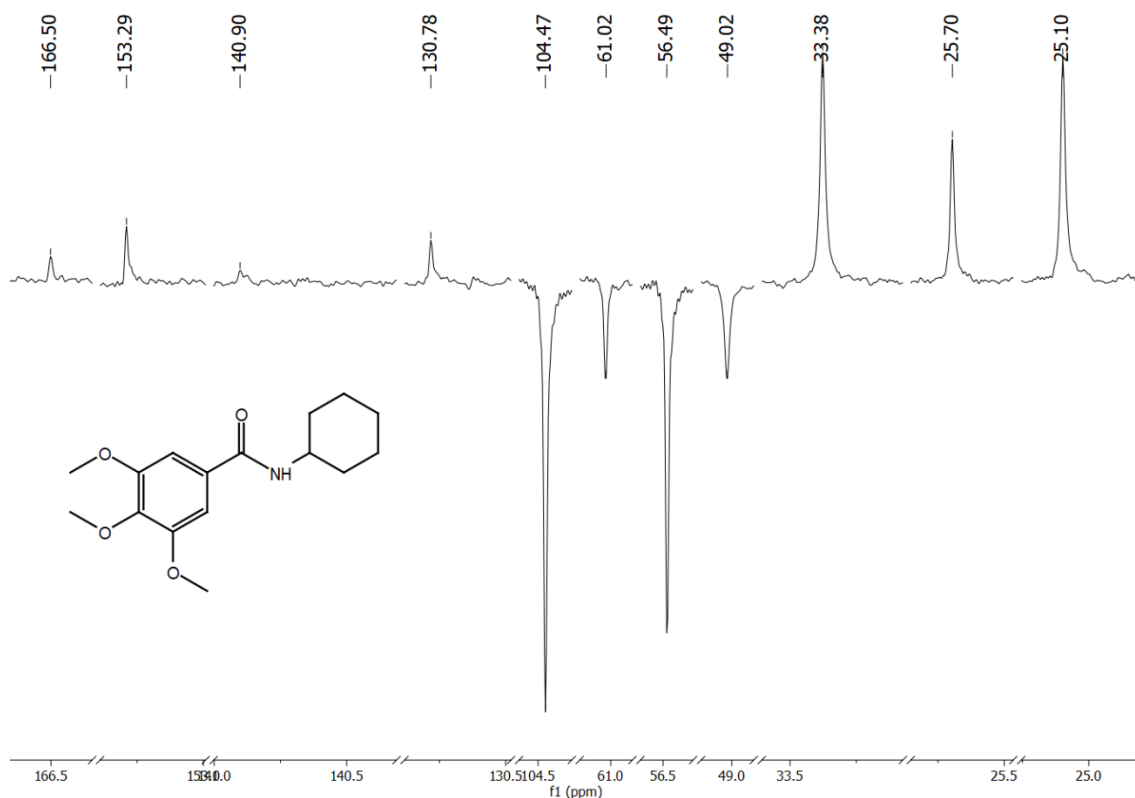
**Figura 92:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da N-ciclohexil-3,4,5-trimetoxibenzamida (**20**).



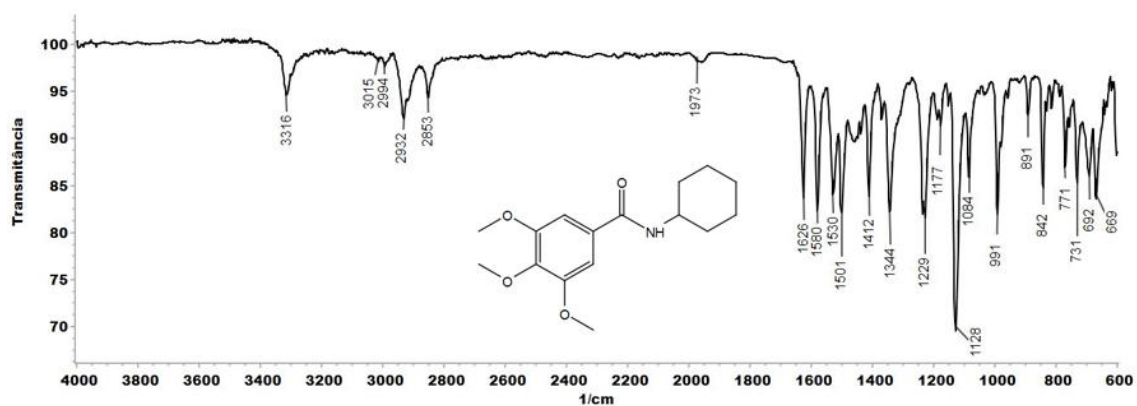
**Figura 93:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da *N*-ciclohexil-3,4,5-trimetoxibenzamida (20).



**Figura 94:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C-APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da *N*-ciclohexil-3,4,5-trimetoxibenzamida (20).



**Figura 95:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-ciclohexil-3,4,5-trimetoxibenzamida (20).



**Figura 96:** Espectro de Infravermelho (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) da *N*-ciclohexil-3,4,5-trimetoxibenzamida (20).

## REFERÊNCIAS

- ALDARDEER, Namareq; ALBAR, Hadiel; AL-ATTAS, Majda; ELDALI, Abdelmoneim; QUTUB, Mohammed; HASSANIEN, Ashraf; ALRADDADI, Basem. Antifungal resistance in patients with Candidaemia: A retrospective cohort study. **BMC Infectious Diseases**, vol. 20, no. 1, p. 55, 2020b. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4710-z>.
- ALONSO-PADILLA, Julio; CORTÉS-SERRA, Nuria; PINAZO, María Jesús; BOTTAZZI, María Elena; ABRIL, Marcelo; BARREIRA, Fabiana; SOSA-ESTANI, Sergio; HOTEZ, Peter Jay; CANÇADO, Joaquim Gascón. Strategies to enhance access to diagnosis and treatment for Chagas disease patients in Latin America. **Expert Review Of Anti-Infective Therapy**, vol. 17, n. 3, p. 145-157, 2019. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1577731>.
- AMBIKA; SINGH, Pradeep Pratap; CHAUHAN. Chemoselective Esterification of Phenolic Acids in the Presence of Sodium Bicarbonate in Ionic Liquids. **Synthetic Communications**, vol. 38, n. 6, p. 928-936, 2008. <https://doi.org/10.1080/00397910701845480>.
- AMISIGO, Cynthia Mmalebna; ANTWI, Christine Achiaa; ADJIMANI, Jonathan Partt; GWIRA, Theresa Manful. In vitro anti-trypanosomal effects of selected phenolic acids on *Trypanosoma brucei*. **PLOS ONE**, vol. 14, n. 5, 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216078>.
- ANDRÉO, Rogério; REGASINI, Luís Octávio; PETRÔNIO, Maicon Segalla; CHIARI-ANDRÉO, Bruna Galdorfini; TANSINI, Aline; SILVA, Dulce Helena Siqueira; CICARELLI, Regina Maria Barretto. Toxicity and Loss of Mitochondrial Membrane Potential Induced by Alkyl Gallates in *Trypanosoma cruzi*. **International Scholarly Research Notices**, vol. 2015, 2015. 10.1155/2015/924670.
- ARROIO, Agnaldo; HONÓRIO, Káthia; DA SILVA, Albérico. Propriedades químicoquânticas empregadas em estudos das relações estrutura-atividade. **Química Nova**, vol. 33, n. 3, p. 694-699, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000300037>.
- ARSIANTI, Ade; ASTUTI, Hendry; FADILAH; SIMADIBRATA, Daniel Martin; ADYASA, Zoya Marie; AMARTYA, Daniel; BAHTIAR, Anton; TANIMOTO, Hiroki; KAKIUCHI, Kiyomi. Synthesis and In vitro Antimalarial Activity of Alkyl Esters of Gallate as a Growth Inhibitor of *Plasmodium falciparum*. **Oriental Journal of Chemistry**, vol. 34, n. 2, p. 655-662, 2018. <http://dx.doi.org/10.13005/ojc/340207>.
- ATEWOLARA-ODULE, O. C; AIYELAAGBE, O. O; OLUBOMEHIN, O. O; OGUNMOYE, A. O; FEYISOLA, R. T; SANUSI, A. S. Antioxidant activity of some secondary metabolites from *Tapinanthus bangwensis* (Engl., and K. Krause) [Loranthaceae] grown in Nigeria. **Scientific African**, vol. 8, p. 348, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2020.e00348>.
- BAKER Nicola; DE KONING, Harry; MÄSER, Pascal; HORN, David. Drug resistance in African trypanosomiasis: the melarsoprol and pentamidine story. **Trends in Parasitology**, vol. 29, n. 3, p. 110-118, 2013. 10.1016/j.pt.2012.12.005.



BALLINI, Andrea; SCATTARELLA, Adele; CRINCOLI, Vito; CARLAIO, Roberto Gianfranco; PAPA, Francesco; PERILLO, Letizia; ROMANAZZO, Teodoro; BUX, Maria Virginia; NARDI, Gianna Maria; DITURI, Angela; CANTORE, Stefania; PETTINI, Francesco; GRASSI, Felice Roberto. Surgical treatment of gingival overgrowth with 10 years of follow-up. **Head in Face Medicine**, vol. 6, n. 19, 2010. 10.1186/1746-160X-6-19.

BARBEDO, Leonardo; SGARBI, Diana; Candidíase. **Jornal brasileiro de Doenças Sexualmente Transmísíveis**, vol. 22, n. 1, p. 22-38, 2010.

BARREIRO, Eliezer; RODRIGUES, Carlos Rangel; ALBUQUERQUE, Magaly Girão; DE SANT'ANNA, Carlos Mauricio Rabello; DE ALENCASTRO, Ricardo Bicca. Modelagem molecular: uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal. **Química Nova**, vol. 20, n. 1, 1997. <https://doi.org/10.1590/S0100-40421997000300011>.

BARRETO, Mauricio; TEIXEIRA, Gloria; BASTOS, Francisco; XIMENES, Ricardo; BARATA, Rita; RODRIGUES, Laura. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. **Lancet**, vol. 377, n. 9780, p. 1877-1889, 2011. 10.1016/S0140-6736(11)60202-X.

BERGOLD, A. M; GEORGIADIS, S. Novidades em fármacos antifúngicos: uma revisão. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 5, n. 2, p. 159 -172, 2004.

BERN, Caryn; KJOS, Sonia; YABSLEY, Michael; MONTGOMERY, Susan ;Trypanosoma cruzi and Chagas'disease in the United States. **Clinical Microbiology Reviews**, vol. 24, n. 4, p. 655-668, 2011. <https://doi.org/10.1128/cmr.00005-11>.

BERNE, Sabina; KOVACIC, Lidija; SOVA, Matej; KRAŠEVEC, Nada; GOBEC, Stanislav; KRIZAJ, Igor; KOMEL, Radovan. Benzoic acid derivatives with improved antifungal activity: Design, synthesis, structure-activity relationship (SAR) and CYP53 docking studies. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, vol. 23, n. 15, p. 4264-4276, 2015. 10.1016/j.bmc.2015.06.042.

BRENER, Zigman. Biology of *Trypanosoma cruzi*. **Annual Reviews in Microbiology**, vol. 27, n. 1, p. 347-382, 1973. 10.1146/annurev.mi.27.100173.002023.

BREWER. Natural antioxidants: sources, compounds, mechanisms of action, and potential applications. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, vol. 10, n. 4, p. 221-247, 2011. 10.1111/j.1541-4337.2011.00156.x.

BROWN, Gordon D; DENNING, David; GOW, Neil; LEVITZ, Stuart; NETEA, Mihai; WHITE, Theodore. Hidden killers: human fungal infections. **Science Translational Medicine**, vol. 4, n. 165, rv13, 2012. 10.1126/scitranslmed.3004404.

BULL, Ozawa. CHAGAS DISEASE. **Nature**, vol. 38, p. 465. 2010.

CADONÁ, Francine; DANTAS, Rafael Ferreira; DE MELLO, Gabriela Haas; SILVA-JR, Floriano Paes. Natural products targeting into cancer hallmarks: An update on caffeine, theobromine, and (+) -catechin. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, vol. 62, n. 26, p. 7222-7241, 2021. 10.1080/10408398.2021.1913091.

CALVALCANTE, Phelipe Matheus Moraes; DA SILVAA, Renato Luiz; DE FREITAS, Jucleiton José Rufino; DE FREITAS, Juliano Carlo Rufino; DE FREITAS FILHO, João Rufino. Proposta de preparação e caracterização de ésteres: um experimento de análise orgânica na graduação. **Educación Química**, vol. 26, n. 4, p. 319-329, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.eq.2015.07.003>.

CASTRO-VAZQUEZ, Diana; SÁNCHEZ-CARRANZA, Jessica Nayelli; ALVAREZ, Laura; EURÍDICEJUÁREZ-MERCADO, Karina; SÁNCHEZ-CRUZ, Noberto; MEDINA-FRANCO, José; ANTUNEZ-MOJICA, Mayra; GONZÁLEZ-MAYA, Leticia. Methyl benzoate and cinnamate analogs as modulators of DNA methylation in hepatocellular carcinoma. **Chemical Biology & Drug Design**, vol. 100, n. 2, p. 245-255, 2022, 10.1111/cbdd.14061.

CAYLA, Mathieu; ROJAS, Federico; SILVESTER, Eleanor; VENTER, Frank; MATTHEWS, Keith. African trypanosomes. **Parasites & Vectors**, vol. 12, n.1, p. 190, 2019. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3355-5>.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVETION (CDC). Chagas Disease:What U.S. Clinicians Need to Know, 2012 Disponível em <https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisafrican/index.html>. Acesso em: 12 de fevereiro de 2025.

CHENG, Ming-Fang; YANG, Yun-Liang; YAO, Tzy-Jyun; LIN, Chin-Yu; LIU, Jih-Shin; TANG, Ran-Bin; YU, Kwok-Woon; FAN,Yu-Hua; HSIEH, Kai-Sheng; HO, Monto; LO, Hsiu-Jung. Risk factors for fatal candidemia caused by *Candida albicans* and non-*Candida* species. **BMC Infectious Diseases**, vol. 7, n. 5, p. 22, 2005. 10.1186/1471-2334-5-22.

CHOUBEY, Sneha; VARUGHESE, Lesley Rachel; KUMAR, Vinod; BENIWAL, Vikas. Medicinal importance of gallic acid and its ester derivatives: a patent review. **Pharmaceutical Patent Analys**, vol. 4, n. 4, p. 305-315, 2015. <https://doi.org/10.4155/ppa.15.14>.

CHOUBEY, Sneha; VARUGHESE, Lesley Rachel; KUMAR, Vinod; BENIWAL, Vikas. Medicinal importance of gallic acid and its ester derivatives: a patent review. **Pharmaceutical Patent Analyst**, vol. 4, n. 4, p.305-315, 2015. 10.4155/ppa.15.14.

CLAYTON, Julie. Chagas disease 101. **Nature**, vol. 465, n. 7301, p. 4-5, 2010.

COLOMBO, Arnaldo; JÚNIOR, João de Almeida; GUINEA, Jesus. Emerging multidrug resistant *Candida* species. **Current Opinion in Infectious Diseases**, vol. 30, no. 6, p. 528-538, 2017. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000411>.

CORTES, Leonel; CASTRO, Lorena; PESCE, Bárbara; MAYA, Juan; FERREIRA, Jorge; CASTRO-CASTILLO, Vicente; PARRA, Eduardo; JARA, José; LÓPEZ-MUÑOZ, Rodrigo. Novel Gallate Triphenylphosphonium Derivatives with Potent Antichagasic Activity. **PLoS One**, vol. 10, n. 8, p.136-852, 2015. 10.1371/journal.pone.0136852.

COURA, José Rodrigues. The main sceneries of Chagas disease transmission. The vectors, blood and oral transmissions-A comprehensive review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 110, n. 3, p. 277-282, 2015. 10.1590/0074-0276140362.

COURA, José Rodrigues; BORGES-PEREIRA, José. Chagas disease: What is known and what should be improved: a systemic review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 45, n. 3, p. 286-296, 2012.

COURA, José Rodrigues; DIAS, João Carlos Pinto. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 104, n. 1, p. 31-40, 2009. 10.1590/s0074-02762009000900006.

COURA, José Rodrigues; CASTRO. A critical review on Chagas' disease chemotherapy. 97: **Instituto Oswaldo Cruz-Fiocruz**, vol. 97, n.1, p. 3-24, 2002. 10.1590/s0074-02762002000100001.

CUENCA-ESTRELLA; VERWEIJ; ARENDRUP; ARIKAN-AKDAGLI; BILLE; DONNELLY; JENSEN; LASS-FLÖRL; RICHARDSON; AKOVA; BASSETTI; CALANDRA; CASTAGNOLA; CORNELLY, GARBINO; GROLL; HERBRECHT; HOPE; KULLBERG; LORTHOLARY; MEERSSEMAN; PETRIKKOS; ROILIDES; VISCOLI; ULLMANN; ESCMID Fungal Infection Study Group ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. **Clinical Microbiology and Infection**, vol. 18, n. 7, p. 9-18, 2012. 10.1111/1469-0691.12038.

DA CUNHA-FILHO, Marcílio sérgio soares; DE SÁ-BARRETO, lívia Cristina lira; LEONARDI, dário; LAMAS, María Celina; SALOMÓN, Claudio Javier. Recentes avanços no tratamento da doença de Chagas. **Brasília Médica**, v. 49, n. 4, p.1-7, 2013.

DAS NEVES PINTO, Ana Yecê; VALENTE, Sebastião Aldo; VALENTE, Vera da Costa JUNIOR, Alberto Gomes Ferreira; COURA, José Rodrigues. Fase aguda da doença de Chagas na Amazônia brasileira: estudo de 233 casos do Pará, Amapá e Maranhão observados entre 1988 e 2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 41, n. 6, p. 602-614, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822008000600011>.

DE ALMEIDA, Vera; LOPES, Júlio César Dias; OLIVEIRA, Sheila Rodrigues; DONNICI, Claudio; MONTANARI, Carlos. Estudos de relação estrutura-atividade quantitativas (QSAR) de bis-benzamidinas com atividade antifúngica. **Química Nova**. vol. 33, n. 7, p. 1482-1489, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000700011>.

DE CAMPOS BUZZI, Fátima; FRANZOI, Caroline Liandra; ANTONINI, Grazielle; FRACASSO, Mauricio; FILHO, Valdir Cechinel; YUNES, Rosendo Augusto; NIERO, Rivaldo. Antinociceptive properties of caffeic acid derivatives in mice. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 44, n. 11, p. 4596-4602, 2009. 10.1016/j.ejmech.2009.06.029.

DE SOUZA, Wanderley. Cell Biology of *Trypanosoma cruzi*. **International Review of Cytology**, vol. 86, p.197-283, 1984. [https://doi.org/10.1016/S0074-7696\(08\)60180-1](https://doi.org/10.1016/S0074-7696(08)60180-1).

DE SOUZA, Wanderley; DE CARVALHO, Tecia Maria Ulisses; BARRIAS, Emile Santos. Review on *Trypanosoma cruzi*: host cell interaction. **International journal of cell biology**, vol. 2010, 2010. 10.1155/2010/295394.

DEGOTTE, Gilles; PIROTTE, Bernard; FRÉDÉRICH, Michel; FRANCOTTE, Pierre. Polyhydroxybenzoic acid derivatives as potential new antimalarial agentes. **Archiv der Pharmazie**, vol. 354, n. 11, 2021. 10.1002/ardp.202100190.

DHINGRA, Mamta Sachdeva; DHINGRA, Sameer; CHADHA, Renu; SINGH, Tejvir; KARAN, Maninder. Design, synthesis, physicochemical, and pharmacological evaluation of gallic acid esters as non-ulcerogenic and gastroprotective anti-inflammatory agents. **Medicinal Chemistry Research**, vol. 23, p. 4771-4788, 2014.

DIAS, João Carlos Pinto; RASSI, Anis; RAMOS, Alberto Novaes; CAMPOS, Dayse Elisabeth; GONTIJO, Eliane Dias; ABAD-FRANCH, Fernando; LUQUETTI, Alejandro; SANTOS, Silvana Eloi; SHIKANAI-YASUDA, Maria Aparecida; CHIARI, Egler. II Consenso Brasileiro em doença de Chagas 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 1-81, 2018. 10.5123/S1679-49742016000500002.

DOCAMPO, Roberto; MORENO, Silvia. Free radical metabolites in the mode of action of chemotherapeutic agent and phagocytic cells on *Trypanosoma cruzi*. **Reviews Of Infectious Diseases**, vol. 6, n. 2, p. 223-238, 1984. 10.1093/clinids/6.2.223.

EMAMI, Saeed; GHANBARIMASIR, Zahra. Recent advances of chroman-4-one derivatives: Synthetic approaches and bioactivities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 93, p. 539-563, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.02.048>.

ESCALANTE, Andrea; GATTUSO, Martha; PÉREZ, Pilar; ZACCHINO, Susana. Evidence for the mechanism of action of the antifungal phytolaccoside B isolated from *Phytolacca tetramera* Hauman. **Journal of Natural Products**, vol. 71, n. 10, p. 1720-1725, 2008. 10.1021/np070660i.

FRANCO, Jose; SIMARRO, Pere; DIARRA, Abdoulaye; JANNIN, Jean. Epidemiology of human African trypanosomiasis. **Clinical Epidemiology**, vol. 6, n. 6, p. 257-275, 2014. 10.2147/CLEP.S39728.

FREIRES, Irlan de Almeida; MURATA, Ramiro Mendonça; FURLETTI, Vivian Fernandes; SARTORATTO, Adilson; DE ALENCAR, Severino Matias; FIGUEIRA, Glyn Mara; RODRIGUES, Janaina Aparecida de Oliveira; DUARTE, Marta Cristina Teixeira; ROSALEN, Pedro Luiz. *Coriandrum sativum* L.(coriander) essential oil: antifungal activity and mode of action on *Candida* spp., and molecular targets affected in human whole-genome expression. **PLoS One**, vol. 9, n. 6, 2014. 10.1371/journal.pone.0099086.

FRIEDMAN, Mendel; HENIKA, Philip; MANDRELL, Robert. Antibacterial activities of phenolic benzaldehydes and benzoic acids against *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, and *Salmonella enterica*. **Journal of Food Protection**, vol. 66, n. 10, p. 1811-1821, 2003. 10.4315/0362-028x-66.10.1811.

GARCIA, Simone; RAMOS, Carolina; SENRA, Juliana; VILAS-BOAS, Fabio; RODRIGUES, Maurício; CAMPOS-DE-CARVALHO, Antonio; RIBEIRO-DOS-SANTOS, Ricardo; SOARES, Milena. Treatment with Benznidazole during the Chronic Phase of Experimental Chagas' Disease Decreases Cardiac Alterations. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, vol. 49, n. 4, p. 1521-1528, 2005. 10.1128/AAC.49.4.1521-1528.2005.

GIORDANI, Barbara; BASNET, Purusotam; MISHCHENKO, Ekaterina; Luppi, Barbara; ŠKALKO-BASNET, Nataša. Utilizing Liposomal Quercetin and Gallic Acid in Localized

Treatment of Vaginal *Candida* Infections. **Pharmaceutics**, vol. 12, n. 1, p. 9, 2019. 10.3390/pharmaceutics12010009.

GOLAN, David; TASHJIAN, Armen; ARMSTRONG, Ehrin; ARMSTRONG, April. Princípios de farmacologia. Tradução da 2ª edição, 2009. Rio de Janeiro-RJ: Guanabara Koogan.

GRADY, Robert; BIENEN, Jay; CLARKSON, Allen. Esters of 3,4-dihydroxybenzoic acid, highly effective inhibitors of the sn-glycerol-3-phosphate oxidase of *Trypanosoma brucei*. **Molecular and Biochemical Parasitology**, vol. 21, n. 1, p. 55-63, 1986. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(86\)90079-4](https://doi.org/10.1016/0166-6851(86)90079-4).

GREENBERG, Jacob; SAMMAKIA, Tarek. The Conversion of tert-Butyl Esters to Acid Chlorides Using Thionyl Chloride. **The Journal of Organic Chemistry**, vol. 82, n. 6, p. 3245-3251, 2017. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02931>.

GUIDO, Rafael; ANDRICOPULOE, Adriano; OLIVA, Glaucius. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, vol. 24, n. 70, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0103-40142010000300006>.

GUNCKEL, Stephanie; SANTANDER, Paola; CORDANO, Gianni ; FERREIRA; MUNOZ, Sergio; NUÑEZ-VERGARA, Luis; SQUELLA, Juan. Antioxidant activity of gallates: an electrochemical study in aqueous media. **Chemico-Biological Interactions**, vol. 114, p. 45-59, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0009-2797\(98\)00041-6](https://doi.org/10.1016/S0009-2797(98)00041-6).

HOWARD, Elizabeth; XIONG, Xu; CARLIER, Yves; SOSA-ESTANI, Sergio; BUEKENS, Pierre. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, vol. 121, n. 1, p. 22-33, 2013. 10.1111/1471-0528.12396.

HUGHES, Katie; WAND, Matthew; FOULSTON, Lucy; YOUNG, Rosanna; HARLEY, Kate; TERRY, ERSFELD, Stephen; Klaus; RUDENKO, Gloria. A novel ISWI is involved in VSG expression site downregulation in African trypanosomes. **EMBO Journal**, vol. 26, n. 9, p. 2400-2410, 2007. 10.1038/sj.emboj.7601678.

KAHKESHANI, Niloofar; FARZAEI, Fatemeh; FOTOUHI, Maryam; ALAVI, Seyedeh Shaghayegh; BAHRAMSOLTANI, Roodabeh; NASERI, Rozita; MOMTAZ, Saeideh; ABBASABADI, Zahra; RAHIMI, Roja; FARZAEI, Mohammad Hosein; BISHAYEE, Anupam. Pharmacological effects of gallic acid in health and diseases: A mechanistic review. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, vol. 22, n. 3, p. 225-237. 10.22038/ijbms.2019.32806.7897.

KAMAYA, Daphnia magna Yasushi; SUZUKI, Yuki Fukaya, Kyoji. Acute toxicity of benzoic acids to the crustacean. **Chemosphere**, vol. 59, n. 2, p. 255-261, 2005. 10.1016/j.chemosphere.2004.11.003.

KHATKAR, Anurag; NANDA, Arun; KUMAR, Pradeep; NARASIMHAN, Balasubramanian. Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR studies of gallic acid derivatives. **Arabian Journal of Chemistry**, vol. 10, p. 2870-2880, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.11.014>.

KIERSZENBAUM, Felipe. Where do we stand on the autoimmunity hypothesis of Chagas disease? **Trends Parasitol**, vol. 21, n. 11, p. 513-516, 2005. 10.1016/j.pt.2005.08.013.

KOIDE, Atsuo; NOSE, Mitsuhiro; INOUE, Makoto; OGIHARA, Yukio; YABU, Yoshisada; OHTA, Nobuo. Tripanocidal effects of gallic acid and related compounds. **Planta Medica**, vol. 64, n.1, p. 27-30, 1998, 10.1055/s-2006-957360.

KRATZ, Jadel Müller; BOURNISSEN, Facundo Garcia; FORSYTH, Colin; SOSA-ESTANI, Sergio. Clinical and pharmacological profile of benznidazole for treatment of Chagas disease. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, vol. 11, n. 10, p. 943-957, 2018. 10.1080/17512433.2018.1509704.

KUBO, Isao; FUJITA, Ken ichi; NIHEI, Ken ichi; MASUOKA, Noriyoshi. Non-antibiotic antibacterial activity of dodecyl gallate. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, vol. 11, n. 4, p. 573-580, 2003. 10.1016/s0968-0896(02)00436-4.

KUBO, Isao; FUJITA, Ken ichi; NIHEI, Ken ichi; MASUOKA, Noriyoshi. Non-antibiotic antibacterial activity of dodecyl gallate. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, vol. 11, n. 4, p. 573-580. 10.1016/s0968-0896(02)00436-4.

KULLBERG, Bart Jan; ARENDRUP, Maiken. Invasive candidiasis. **The new england journal of medicine**, vol. 373, n. 15, p. 1445-1456, 2015. 10.1056/NEJMra1315399.

LASS-FLÖRL, Cornelia; KANJ, Souha; GOVENDER, Nelesh; THOMPSON, George; OSTROSKY-ZEICHNER, Luis; GOVRINS, Miriam Alisa. Invasive candidiasis. **Nature Reviews Disease Primers**, vol. 10, n. 1, 2024. 10.1038/s41572-024-00503-3.

LI, Dan; LIU, Zuoja; ZHAO, Wenjing; XI, Yanli; NIU, Fenglan. A straightforward method to determine the cytotoxic and cytopathic effects of the functional groups of gallic acid. **Process Biochemistry**, vol. 46, n. 11, p. 2210-2214, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.procbio>.

LOCATELLI, Claudiana; CARVALHO, Deborah Regina; MASCARELLO, Alessandra; DE CORDOVA, Clarissa Amorin Silva; YUNES, Rosendo Augusto; NUNES, Ricardo Jose; PILATI, Celso; CRECZYNSKI-PASA, Tânia Beatriz. Antimetastatic activity and low systemic toxicity of tetradecyl gallate in a preclinical melanoma mouse model. **Investigational New Drugs**, vol. 30, n. 3, p. 870-879, 2011. 10.1007/s10637-010-9628-7.

LOCATELLI, Claudiana; FILIPPIN-MONTEIRO, Fabíola Branco; CRECZYNSKI-PASA, Tânia Beatriz. Alkyl esters of gallic acid as anticancer agents: a review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 60, p. 233-239, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.10.056>.

LOCATELLI, Claudiana; LEAL, Paulo; YUNES, Rosendo; NUNES, Ricardo; CRECZYNSKI-PASA, Tânia. Gallic acid ester derivatives induce apoptosis and cell adhesion inhibition in melanoma cells: the relationship between free radical generation, glutathione depletion and cell death. **Chemico-Biological Interactions**, vol. 181, n. 2, p. 175-184, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.06.019>.

LOCATELLI, Claudiana; ROSSO, Rober; SANTOS-SILVA, Maria; DE SOUZA, Camila; LICÍNIO, Marley; LEAL, Paulo; BAZZO, Maria; YUNES, Rosendo; CRECZYNSKI-

PASA, Tânia. Ester derivatives of gallic acid with potential toxicity toward L1210 leukemia cells. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, vol. 16, n. 7, p. 3791-3799, 2008. 10.1016/j.bmc.2008.01.049.

LONE, Shabir; REHMAN, Shakeel. Khursheed A Bhat 1 Synthesis of gallic-acid-1-phenyl-1h- [1, 2, 3] triazol-4-yl methyl esters as effective antioxidants. **Drug Research**, vol. 67, n. 2, p. 111-118, 2017. 10.1055/s-0042-118860.

MAMIDI, Narsimha; MANNA, Debasis. Zn(OTf)<sub>2</sub>-Promoted Chemoselective Esterification of Hydroxyl Group Bearing Carboxylic Acids. **The Journal of Organic Chemistry**, vol. 78, n. 6, p. 2386-2396, 2013. 10.1021/jo302502r.

MARCHIOSI, Rogério; DOS SANTOS, Wanderley Dantas; CONSTANTIN, Rodrigo Polimeni; DE LIMA, Rogério Barbosa; SOARES, Anderson Ricardo; FINGER-TEIXEIRA, Aline; MOTA, Thatiane Rodrigues; DE OLIVEIRA, Dyoní Matias; FOLETTI-FELIPE, Marcela de Paiva; ABRAHÃO, Josielle; FERRARESE-FILHO, Osvaldo. Biosynthesis and metabolic actions of simple phenolic acids in plants. **Phytochemistry Reviews**, vol. 19, p. 865-906, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11101-020-09689-2>.

MARÍN, Clotilde; RAMÍREZ-MACÍAS, Inmaculada; LÓPEZ-CÉSPEDES, Angeles; OLMO, Francisco; VILLEGAS, Noelia; DÍAZ, Jesús; ROSALES, María José; GUTIÉRREZ-SÁNCHEZ, Ramón; SÁNCHEZ-MORENO, Manuel. In Vitro and in Vivo Tripanocidal Activity of Flavonoids from Delphinium staphisagria against Chagas Disease. **Journal of Natural Products**, vol. 74, p. 744-750, 2011. 10.1021/np1008043.

MATHUR, Sunil; HOSKINS, Clare. Drug development: Lessons from nature. **Biomedical Reports**, vol. 6, n. 6, p. 612-614, 2017. <https://doi.org/10.3892/br.2017.909>.

MATTHAIU, Dimitrios; CHRISTODOULOPOULOU, Theodora; DIMOPOULOS, George. How to treat fungal infections in ICU patients. **BMC Infectious Diseases**, vol. 15, n. 205, 2015. 10.1186/s12879-015-0934-8.

MCCARTY, Todd; PAPPAS, Peter. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. **Infectious Disease Clinics of North America**, vol. 37, n. 1, p. 634-643, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.013>.

MCCARTY, Todd; PAPPAS, Peter. Invasive candidiasis. **Infectious Disease Clinics of North America**, vol. 30, n. 1, p. 103-124, 2016. 10.1016/j.idc.2015.10.013.

MEDICI, Natasha; DEL POETA, Maurizio. New insight on the development on fungal vaccines: from immunity to recent challenges. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 110, n. 8, p. 966-973, 2015. <https://doi.org/10.1590/0074-02760150335>.

MESSINGER, Louisa; BERN, Caryn. Congenital Chagas disease: current diagnostics, limitations and future perspectives. **Current opinion in infectious diseases**, vol. 31, n. 5, p. 415-421, 2018. doi: 10.1097/QCO.0000000000000478.

MICHAEL, Barrett; ISABEL, Vincent; RICHARD, Burchmore; ANNE, Kazibwe; ENOCK, Matovu. Drug resistance in human African trypanosomiasis. **Future microbiology**, vol. 6, n. 9, p.1037-1047, 2011. 10.2217/fmb.11.88.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 38, n. 3, p.1-29, 2005.

MORTARA, Renato. *Trypanosoma cruzi*: amastigotes and trypomastigotes interact with different structures on the surface of HeLa cells. **Experimental parasitology**, vol. 73, n. 1, p. 1-14, 1991. [https://doi.org/10.1016/0014-4894\(91\)90002-E](https://doi.org/10.1016/0014-4894(91)90002-E).

MPOUSIS, Spyros; THYSIADIS, Savvas; AVRAMIDIS, Nicolaos; KATSAMAKAS, Sotirios; EFTHIMIOPOULOS, Spiros; SARLI, Vasiliki. Synthesis and avaluation of galloxyanine dyes as potential agents for the treatment of alzheimer's disease and related neurodegenerative tauopathies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 108, n. 27, p. 28-38, 2016. 10.1016/j.ejmech.2015.11.024.

NAMI, Sanam; MOHAMMADI, Rasoul; VAKILI, Mahshid; KHEZRIPOUR, Kimia; MIRZAEI, Hamed; MOROVATI, Hamid. Fungal vaccines, mechanism of actions and immunology: a comprehensive review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, vol. 109, p. 333-344, 2018.

NIKOU, Spyridoula-Angeliki; KICHIK, Nessim; BROWN, Rhys; PONDE, Nicole; HO, Jemima; NAGLIK, Julian; RICHARDSON, Jonathan. *Candida albicans* interactions with mucosal surfaces during health and disease. **Pathogens**, vol. 8, n. 2, 2019.

NÓBREGA, Flávio; DA SILVA, Larisse Virgolino; DA SILVA, Carlos. FILHO, Bezerra; CARDOSO, Tamires; CASTILLO, Yunierkis Perez; BEZERRA, Daniel; LIMA, Tatjana Souza; DE SOUSA, Damião Pergentino. Design, Antileishmanial Activity, and QSAR Studies of a Series of Piplartine Analogues. **Journal of Chemistry**, vol. 2019, 2019. 10.1155/2019/4785756.

NOSE, Mitsuhiro; KOIDE, Tatsuo; MORIKAWA, Kyoko; INOUE, Makoto; OGIHARA, Yukio; YABU, Yoshisada; OHTA, Nobuo. Formation of reactive oxygen intermediates might be involved in the tripanocidal activity of gallic acid. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, vol. 21, n. 6, p. 583-587, 1998. <https://doi.org/10.1248/bpb.21.583>.

NUNES, Maria Carmo Pereira; DONES, Wistremundo; MORILLO, Carlos; ENCINA, Juan Justiniano; RIBEIRO, Antônio Luiz. Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of Cardiology Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. **Journal of the American College of Cardiology**, vol. 62, n. 9, p. 767-776, 2013. 10.1016/j.jacc.2013.05.046.

OKWEN, Mbah; NGEM, Bedes; ALOMBA, Fozao; CAPO, Mireille; REID, Savanna; EWANG, Ebong. Uncovering high rates of unsafe injection equipment reuse in rural Cameroon: validation of a survey instrument that probes for specific misconceptions. **Harm Reduction Journal**, vol. 8, n. 4, 2011. 8, 4, 2011. 10.1186/1477-7517-8-4.



OLIVEIRA, Maria de Fátima; NAGAO-DIAS, Aparecida; DE PONTES, Vânia Maria Oliveira; JÚNIOR, Alcidésio Sales de Souza; COELHO, Helena Lutécia Luna; COELHO, Ivo Castelo Branco. Tratamento etiológico da doença de Chagas no Brasil. **Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology**, vol. 37, n. 3, p. 209-228, 2008. <https://doi.org/10.5216/rpt.v37i3.5063>.

OLIVER, Josidel Conceição; FERREIRA, Carla Benedini Ribeiro Jorge; SILVA, Naiara Chaves; DIAS, Amanda Latercia Tranches. *Candida* spp. and phagocytosis: multiple evasion mechanisms. **Antonie Van Leeuwenhoek**, vol. 112, n. 10, p. 1409-1423, 2019. 10.1007/s10482-019-01271-x.

OLMO, Ana del; CALZADA, Javier; NUÑEZ, Manuel. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. Benzoic acid and its derivatives as naturally occurring compounds in foods and as additives: Uses, exposure, and controversy. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, vol. 57, n. 14, p. 3084-3103. 10.1080/10408398.2015.1087964.

OMS/OPAS/2017 Relatório da <https://www.paho.org/bra/index:relatorio-da-oms-informa-progressos-sem-precedentes-contradoenças-tropicais-negligenciadas>. Acessado em 28/03/2025.

Pan American Health Organization. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Americas. Washington: Pan American Health Organization; 2006.

PAPPAS, Peter; LIONAKIS, Michail; ARENDRUP, Maiken Cavling; OSTROSKY ZEICHNER, Luis; KULLBERG, Bart Jan. Invasive candidiasis. **Nature Reviews Disease Primers**, vol. 11, n. 4, p. 18026, 2018b. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>.

PATINO, Luz Helena; RAMÍREZ, Juan David. RNA-seq in kinetoplastids: A powerful tool for the understanding of the biology and host-pathogen interactions. **Infection, Genetics and Evolution**, vol. 49, p. 273-282, 2017. 10.1016/j.meegid.2017.02.003.

PÉREZ-MOLINA, José; MOLINA, Israel. Chagas disease. **Lancet**, vol. 391, p. 82-94, 2018. doi: 10.1016/S0140-6736 (17)31612-4.

PFALLER, Michael; ANDES, David; DIEKEMA, Daniel; HORN, David; REBOLI, Annette; ROTSTEIN, Coleman; FRANKS, Billy; AZIE, Nkechi. Epidemiology and outcomes of invasive candidiasis due to non-albicans species of *candida* in 2,496 patients: data from the prospective antifungal therapy (path) registry 2004-2008. **PLoS ONE**, vol. 9, n. 7, p. 101510, 2014. 10.1371/journal.pone.0101510.

PINHEIRO, Eloan; BRUM-SOARES, Lucia; REIS, Renata; CUBIDES, Juan-Carlos. Chagas disease: review of needs, neglect, and obstacles to treatment access in Latin America. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 50, n. 3, p. 296-300, 2017. 10.1590/0037-8682-0433-2016.

PLATTNER, Jacob; MARTIN, Yvonne; SMITAL, Jill; LEE, Cheuk Man; FUNG, Anthony; HORROM, Bruce; CROWLEY, Steven; PERNET, Andre; BUNNELL, Paul; KIM, Ki. [(Aminomethyl)aryloxy]acetic Acid Esters. A New Class of High-Ceiling Diuretics. 3. Variation in the Bridge between the Aromatic Rings To Complete Mapping of the Receptor. **Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 28, p. 79-93, 1985.

PRATA, Aluizio. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. **Lancet Infectious Diseases**, vol. 1, n. 2, p. 92-100, 2001. 10.1016/S1473-3099(01)00065-2.

RAMOS, Alberto Novaes; DE CARVALHO, Diana Maul. Chagas' disease: past, present and future. **Cad Saude Colet**, vol. 17, n. 4, p. 787-794, 2009.

RASSI JUNIOR, Anis; RASSI, Anis; MARIN-NETO, José Antonio. Chagas disease. **Lancet**, vol. 375, n. 9723, p. 1388-1402. 10.1016/S0140-6736(10)60061-X.

REID, Savanna. Injection drug use, unsafe medical injections, and HIV in Africa: a systematic review. **Harm Reduction Journal**, vol. 6, n. 24, 2009. 10.1186/1477-7517-6-24.

REQUENA-MÉNDEZ, Ana; ALDASORO, Edelweiss; LAZZARI, Elisa; SICURI, Elisa; BROWN, Michael; MOORE, David; GASCON, Joaquim; MUÑOZ, Jose. Prevalence of Chagas disease in Latin-American migrants living in Europe: a systematic review and meta-analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, vol. 9, n. 2, p. 3540, 2015. 10.1371/journal.pntd.0003540.

REX, John; ALEXANDER, Barbara; ANDES, David; ARTHINGTON-SKAGGS, Beth; BROWN, Steven; CHATURVEDI, Vishnu; GHANNOUM, Mahmoud; ESPINEL-INGROFF, Ana; KNAPP, Cynthia; OSTROSKY-ZEICHNER, Luis; PFALLER, Michael; SHEEHAN, Daniel. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard-Third Edition. **Clinical and Laboratory Standards Institute**, vol. 28, n. 14, 3rd ed, 2008.

RIVERO-CRUZ, Blanca; RIVERO-CRUZ, Isabel; RODRÍGUEZ-SOTRES, Rogelio; MATA, Rachel. Effect of natural and synthetic benzyl benzoates on calmodulin. **Phytochemistry**, Vol. 68, n. 8, p. 1147-1155, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.02.026>.

ROMO, Jesus; KUMAMOTO, Carol. On Commensalism of *Candida*. **Journal of Fungi**, vol. 6, n. 1, 2020. 10.3390/jof6010016.

SAKAGAMI, Toru; KAWANO, Takaki; YAMASHITA, Kohei; YAMADA, Eio; FUJINO, Noritomo; KAERIYAMA, Makoto; FUKUDA, Yoshiko; NOMURA, Nobuhiko; MITSUYAMA, Junichi; SUEMATSU, Hiroyuki; WATANABE, Hiroki; ASAI, Nobuhiro; KOIZUMI, Yusuke; YAMAGISHI, Yuka; MIKAMO, Hiroshige. Antifungal susceptibility trend and analysis of resistance mechanism for *Candida* species isolated from bloodstream at a Japanese university hospital. **Journal of Infection and Chemotherapy**, vol. 25, n. 1, p. 34-40, 2019. 10.1016/j.jiac.2018.10.007.

SANDERSON, Thomas; CLABAULT, Hélène; PATTON, Cody; LASSALLE-CLAUX, Grégoire; JEAN-FRANÇOIS, Jacques; PARÉ, Aurélie; HÉBERT, Martin; SURETTE, Marc; TOUAIBIA, Mohamed. Antiproliferative, antiandrogenic and cytotoxic effects of novel caffeic acid derivatives in LNCaP human androgen-dependent prostate cancer cells. **Bioorganic & Medical Chemistry**, vol. 21, n. 22, p. 7182-7193, 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2013.08.057>.

SANTANA, Jeferson; SARTORELLI, Patricia; LAGO, João Henrique; MATSUO, Alisson. Isolamento e Avaliação do Potencial Citotóxico de Derivados Fenólicos de *Schinus Terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae). **Química Nova**, vol. 35, n. 11, p. 2245-22, 2012.

SAVI, Luciane; LEAL, Paulo; VIEIRA, Tiago; ROSSO, Rober; NUNES, Ricardo; YUNES, Rosendo; CRECZYNSKI-PASA, Tânia; BARARDI, Célia; SIMÕES, Cláudia. Evaluation of anti-herpetic and antioxidant activities, and cytotoxic and genotoxic effects of synthetic alkyl-esters of gallic acid. **Arzneimittelforschung**, vol. 55, n. 1, p. 66-75, 2005. 10.1055/s-0031-1296825.

SAVI, Luciane; LEAL, Paulo; VIEIRA, Tiago; ROSSO, Rober; NUNES, Ricardo; YUNES, Rosendo; CRECZYNSKI-PASA, Tânia; BARARDI, Célia; SIMÕES, Cláudia. Evaluation of anti-herpetic and antioxidant activities, and cytotoxic and genotoxic effects of synthetic alkyl-esters of gallic acid. **Arzneimittelforschung**, vol. 55, n. 1, p. 66-75, 2005. 10.1055/s-0031-1296825.

SERRA, Silvia; CHICCA, Andrea; DELOGU, Giovanna; VÁZQUEZ-RODRÍGUEZ, Saleta; SANTANA, Lourdes; URIARTE, Eugenio; CASU, Laura; GERTSCH, Jürg. Synthesis and cytotoxic activity of non-naturally substituted 4-oxycoumarin derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, vol. 22, n. 18, p. 5791-5794, 2012b. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.07.099>.

SHARMA, Anupama; GAUTAM, Surya Prakash; GUPTA, Arun Kumar. Surface modified dendrimers: synthesis and characterization for cancer targeted drug delivery. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, vol. 19, n. 11, p. 3341-3346, 2011. 10.1016/j.bmc.2011.04.046.

SHARMA, Shikhar; KELLY, Theresa; JONES, Peter. Epigenetics in cancer. **Carcinogenesis**, vol. 31, n. 1, p. 27-36, 2010. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp220>.

SHI, Zhi-Hao; LI, Nian-Guang; TANG, Yu-Ping; SHI, Qian-Ping; ZHANG, Wei; ZHANG, Peng-Xuan; LI, Wei; DONG, Ze-Xi; DUAN, Jin-Ao. Microwave-assisted esterification of gallic acid. **Asian Journal of Chemistry**, Vol. 27, n. 4, p. 1351-1354, 2015. <http://dx.doi.org/10.14233/ajchem.2015.17906>.

SHIKANAI-YASUDA, Maria Aparecida; CARVALHO, Noemia Barbosa. Oral transmission of Chagas disease. **Clinical Infectious Diseases**, vol. 54, n. 6, p.845-852, 2012. 10.1093/cid/cir956.

SHRITESH, Jagtap; ANIKET, Sarkate; ARJUN, Khandare; ISHUDEEP, Narula; KSHIPRA, Karnik; DATTATRAYA, Pansare; ROHINI, Shelke. Thionyl chloride induced convenient synthesis of benzamides from 3-bromo-5-nitrobenzoic acid and amines under solvent free conditions. **European Chemical Bulletin**, vol. 8, n. 4, p. 123-127, 2019. 10.17628/ecb.2019.8.123-127.

SILVA, Rayanne; MACHADO, Thaíssa; DA FONSECA, Anna Carolina; TEJERA, Eduardo; PEREZ-CASTILLO, Yunierkis; ROBBS, Bruno; DE SOUSA, Damião Pergentino. Molecular Modeling and In Vitro Evaluation of Piplartine Analogs against Oral Squamous Cell Carcinoma. **Molecules**, vol. 28, n. 4, p.1675, 2023. 10.3390/molecules28041675.

SOKOLOVA, Antoaneta; WYLLIE, Susan; PATTERSON, Stephen; OZA, Sandra; READ, Kevin; FAIRLAMB, Alan. Cross-resistance to nitro drugs and implications for treatment of human African trypanosomiasis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, vol. 54, n. 7, p. 2893-2900, 2010. 10.1128/AAC.00332-10.

STANAWAY, Jeffrey; ROTH, Gregory. The burden of Chagas disease: estimates and challenges. **Global Heart**, vol. 10, n. 3, p. 139-144, 2015. 10.1016/j.gheart.2015.06.001.

STEVERDING, Dietmar; DO NASCIMENTO, Lázaro Gomes; PEREZ-CASTILLO, Yunierkis, DE SOUSA, Damião Pergentino. Gallic Acid Alkyl Esters: Trypanocidal and Leishmanicidal Activity, and Target Identification via Modeling Studies. **Molecules**, vol. 27, n. 18, p. 5876, 2022, <https://doi.org/10.3390/molecules27185876>.

STRASEN, Jörn; WILLIAMS, Tatjana; ERTL, Georg; ZOLLER, Thomas; STICH, August; RITTER, Oliver. Epidemiology of Chagas disease in Europe: many calculations, little knowledge. **Clinical Research in Cardiology**, vol. 103, n. 1, p. 1-10, 2014. 10.1007/s00392-013-0613-y.

STREIGER, Mirtha; DEL BARCO, Mónica; FABBRO, Diana; ARIAS, Enrique; AMICONE, Norberto. Estudo longitudinal e quimioterapia específica em crianças, com doença de Chagas crônica, residentes em área de baixa endemicidade da República Argentina. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 37, n. 5, p. 365-375, 2004. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822004000500001>.

TALAPKO, Jasminka; JUZBAŠIĆ, Martina; MATIJEVIĆ, Tatjana; PUSTIJANAC, Emina; BEKIĆ, Sanja; KOTRIS, Ivan; ŠKRLEC, Ivana. *Candida albicans*-the virulence factors and clinical manifestations of infection. **Journal of Fungi**, vol. 7, n. 2, 2021. 10.3390/jof7020079.

TOMÁS-BARBERÁN, Francisco; CLIFFORD, Michael. Dietary hydroxybenzoic acid derivatives - nature, occurrence and dietary burden. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, vol. 80, n. 7, p. 1024-1032, 2000. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0010\(20000515\)80:7<1024:AID-JSFA567>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0010(20000515)80:7<1024:AID-JSFA567>3.0.CO;2-S).

TRIPATHI, Aparna; LIVERANI, Elisabetta; TSYGANKOV, Alexander; Sumant Puri Iron alters the cell wall composition and intracellular lactate to affect *Candida albicans* susceptibility to antifungals and host immune response. **Journal of Biological Chemistry**, vol. 295, n. 29, p. 10032-10044, 2020. 10.1074/jbc.RA120.013413.

URBINA, Julio, DOCAMPO, Roberto. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. **Trends in Parasitology**, vol. 19, n. 11, p. 495-501, 2003. 10.1016/j.pt.2003.09.001.

URBINA, Julio. Chemotherapy of Chagas disease. **Current Pharmaceutical Design**, vol. 8, n. 4, p. 287-295, 2002. 10.2174/1381612023396177.

URBINA, Julio. Parasitological cure of Chagas disease: is it possible? Is it relevant? **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, Vol. 94, Suppl. I, p. 349-355, 1999. <https://doi.org/10.1590/S0074-02761999000700068>.

URIZZI, Pascale; MONJE, Marie-Carmen; SOUCHARD, Jean-Pierre; ABELLA, Annie. Antioxidant activity of phenolic acids and esters present in red wine on human Low-Density Lipoproteins. **Jornal de Chimie Physique e de Physico-Chimie Biologique**, vol. 96, n. 1, p. 110-115, 1999. 10.1051/jcp:1999117.

VALDERRAMA, Victoria; SÁNCHEZ, Paula; DELSO, Macarena; DÍAZ-DOSQUE, Mario; ESCOBAR, Alejandro; BUDINI, Mauricio; CATALÁN, Mabel; VIVAR, Raúl; LÓPEZ-MUÑOZ, Rodrigo; JARA, José; MOLINA-BERRÍOS, Alfredo. Gallic acid triphenylphosphonium derivatives TPP<sup>+</sup>-C10 and TPP<sup>+</sup>-C12 inhibit mitochondrial function in *Candida albicans* exerting antifungal and antibiofilm effects. **Journal of Applied Microbiology**, vol. 135, n. 1, 2024, <https://doi.org/10.1093/jambio/ixad316>.

VERMA, Sharad; SINGH, Amit; MISHRA, Abha. Gallic acid: molecular rival of câncer. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, vol. 35, n. 3, p. 473-485, 2013. 10.1016/j.etap.2013.02.011.

VICTORA, Cesar; BARRETO, Mauricio; LEAL, Maria do Carmo; MONTEIRO, Carlos; SCHMIDT, Maria Ines; PAIM, Jairnilson; BASTOS, Francisco; ALMEIDA, Celia; BAHIA, Ligia; TRAVASSOS, Claudia; REICHENHEIM, Michael; BARROS, Fernando; WORKING GROUP, Lancet Brazil Series. Health conditions and health-policy innovations in Brazil: the way forward. **Lancet**, vol. 377, n. 9782, p. 2042-2053, 2011.10.1016/S0140-6736(11)60055-X.

VIEIRA, Vera Maria da Motta; OHAYON, Pierre. Inovação em fármacos e medicamentos: estado-da-arte no Brasil e políticas de P&D. **Revista Economia & Gestão**, vol. 6, no. 13, p. 60-82, 2006.

VOS, Theo. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, vol. 386, p. 743-800, 2015. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4).

WALKER, Dawn; OGHUMU, Steve; GUPTA, Gaurav; MCGWIRE, Bradford; Mark E Drew, SATOSKAR, Abhay. Mechanisms of cellular invasion by intracellular parasites. **Cellular and molecular life sciences**, vol. 71, n. 7, p. 1245-1263, 2014. 10.1007/s00018-013-1491-1.

WANG, Peng; LIU, Chuan; SANCHES, Tino; ZHONG, Yuan; LIU, Bo; XIONG, Junlong; NEAMATI, Nouri; ZHAODESIGN, Guisen. synthesis of novel nitrogen-containing polyhydroxylated aromatics as HIV-1 integrase inhibitors from caffeic acid phenethyl ester. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, vol. 19, n. 16, p. 4574-4578 10.1016/j.bmcl.2009.06.100.

WEISBARTH, Tyler; DAS, Anish; CASTELLANO, Paul; FISHER, Michael; WU, Han; BELLOFATTO, Vivian. The Trypanosoma cruzi RNA-binding protein RBP42 is expressed in the cytoplasm throughout the life cycle of the parasite. **Parasitology research**, vol. 117, n. 4, p. 1095-1104. 10.1007/s00436-018-5787-9.

WERNER, Roland; ROSSMANN, Andreas; SCHWARZ, Christine; BACHER, Adelbert; SCHMIDT, Hanns-Ludwig; EISENREICH, Wolfgang. Biosynthesis of gallic acid in Rhus

typhina: discrimination between alternative pathways from natural oxygen isotope abundance. **Phytochemistry**, vol. 65, n. 20, p. 2809-2813, 2004. 10.1016/j.phytochem.2004.08.020.

WESTMAN, Johannes; MORAN, Gary; MOGAVERO, Selene; HUBE, Bernhard; GRINSTEIN, Sergio. *Candida albicans* hyphal expansion causes phagosomal membrane damage and luminal alkalinization. **mBio**, vol. 9, n. 5, 2018. 10.1128/mBio.01226-18.

WHO/HTM/NTD/2012.1 Geneva. 2012. WHO. 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs259/>. Acessado em 06/02/2025.

WIJAYA, Meiliyana; HALLEYANTORO, Ryan; KALUMPIU, Jane Florida. Biofilm: the invisible culprit in catheter-induced candidemia. **AIMS Microbiology**, vol. 9, n. 3, p. 467-485, 2023. 10.3934/microbiol.2023025.

WISPLINGHOFF, Hilmar; BISCHOFF, Tammy; TALLENT, Sandra; SEIFERT, Harald; WENZEL, Richard; EDMOND, Michael. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. **Clinical Infectious Diseases**, vol. 39, n. 3, p. 309-317, 2004. 10.1086/421946.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – ANNEX 1, Model List of Essential Medicines, disponível <<http://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>. Acesso: 02 de fevereiro de 2025.

World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [citado 2015 Nov 13]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>.

World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. **Weekly Epidemiological Record**, vo. 90, n. 6; p. 33-44, 2015.

World Health Organization. Fungal Priority Pathogens List to Guide Research, Development and Public Health Action, disponível <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241> WHO. Acesso: 20 de junho de 2025.

YOSHIDA, Nobuko; CORTEZ, Mauro. *Trypanosoma cruzi*: parasite and host cell signaling during the invasion process. **Molecular Mechanisms of Parasite Invasion**, vol. 47, p. 82-91, 2008. 10.1007/978-0-387-78267-6\_6.

ZHANG, Jin; CAO, Jiangnan; ZHOU, Jiabin; ZHANG, Jie; ZHAO, Yinglin; ZHANG, Zhida; LIU, Renhua. Direct Synthesis of Esters from Alkylarenes and Carboxylic Acids: The C-H Bond Dehydroesterification. **The Journal of Organic Chemistry**, vol. 88, n. 13, p. 9087-9093, 2023. 10.1021/acs.joc.3c00752.

ZHAO, Xiao-Long; LI, Chun-Qing; SONG, Xiao-Mei; YAN, Shuang-Mei; LUO, Du-Qiang. Design, Synthesis, And Antifungal Activity of Alkyl Gallates Against Plant Pathogenic Fungi *In Vitro* and *In Vivo*. **Chemistry of Natural Compounds**, vol. 57, No. 1, p. 38-43, 2021. 10.1007/s10600-021-03276-3.