

UFRRJ
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO DAS
PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DE AMIDAS
CINÂMICAS E SEUS DERIVADOS PRENILADOS**

Lucas de Oliveira Pires

2024



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO DAS
PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DE AMIDAS CINÂMICAS E SEUS
DERIVADOS PRENILADOS**

LUCAS DE OLIVEIRA PIRES

Sob a orientação da professora
Dra. Rosane Nora Castro

Tese submetida como requisito
parcial para a obtenção do grau de
Doutor em Química, no Programa
de Pós-Graduação em Química, na
área de concentração em Química.

Seropédica, RJ
Outubro de 2024

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

P667p

Pires, Lucas de Oliveira , 1994-
Planejamento, Síntese e Avaliação das Propriedades
Biológicas de Amidas Cinâmicas e seus Derivados
Prenilados / Lucas de Oliveira Pires. - Rio Claro,
2024.
208 f.

Orientadora: Rosane Nora Castro.
Tese(Doutorado). -- Universidade Federal Rural do Rio
de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Química, 2024.

1. Reação de O-prenilação. 2. COX-2. 3. Trypanosoma
cruzi. 4. Sporothrix brasiliensis . I. Castro, Rosane
Nora, 1965-, orient. II Universidade Federal Rural do
Rio de Janeiro. Programa de Pós-Graduação em Química
III. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

LUCAS DE OLIVEIRA PIRES

Tese submetida como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Química,
no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de concentração Química.

TESE APROVADA EM 21/10/2024

Rosane Nora Castro Dr^a. UFRRJ
(Orientadora)

Aurea Echevarria Aznar Neves Lima Dr^a. UFRRJ

Eduardo Hillmann Wanderlind Dr. UFRRJ

Elisiário José Tavares da Silva Dr. UC

Nailton Monteiro do Nascimento Júnior Dr. UNESP



TERMO N° 916/2024 - PPGQ (12.28.01.00.00.00.60)

(Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

(Assinado digitalmente em 23/10/2024 09:05)
AUREA ECHEVARRIA AZNAR NEVES LIMA
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DQO (11.39.00.23)
Matrícula: ####71#9

(Assinado digitalmente em 22/10/2024 10:15)
EDUARDO HILLMANN WANDERLIND
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DQO (11.39.00.23)
Matrícula: ####925#7

(Assinado digitalmente em 22/10/2024 07:44)
ROSANE NORA CASTRO
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DQO (11.39.00.23)
Matrícula: ####775#8

(Assinado digitalmente em 01/11/2024 15:25)
NAILTON MONTEIRO DO NASCIMENTO JÚNIOR
ASSINANTE EXTERNO
CPF: ####.###.147-##

(Assinado digitalmente em 23/10/2024 08:29)
ELISIÁRIO JOSÉ TAVARES DA SILVA
ASSINANTE EXTERNO
Passaporte: ####216#3

Visualize o documento original em <https://sipac.ufrrj.br/documentos/> informando seu número: 916, ano: 2024, tipo: TERMO, data de emissão: 22/10/2024 e o código de verificação: e586064ec9

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Sônia e Amariudo, por todo suporte que recebi ao longo da minha formação acadêmica, por todo cuidado e dedicação, que me permitiram seguir meus sonhos.

À minha orientadora, prof. Dra. Rosane Nora Castro, por todo cuidado e dedicação durante todos esses anos de graduação e pós-graduação, pelas aulas que ainda me encantam e que foram capazes de me fazer amar a química orgânica de uma forma muito especial.

Aos professores Dr. Elisiário José Tavares da Silva e Dra. Maria Fernanda Roleira, que me receberam de braços abertos na Universidade de Coimbra e contribuíram de forma significativa para minha formação acadêmica e pessoal. Obrigado por todos os ensinamentos e contribuições que me permitiram amadurecer um pouco mais, e pelos momentos que compartilhamos dentro do Laboratório de Química Farmacêutica.

Ao doutorando João Sousa Janela (Universidade de Coimbra) pela companhia durante meus dias de trabalho, e pela realização dos ensaios de atividade enzimática em COX-2, e aos demais colaboradores do Laboratório de Química Aplicada (Universidade do Porto) que auxiliaram na realização desses ensaios prof. Dra. Eduarda Fernandes, Mariana Lucas e Marisa Freitas. Aos colaboradores do Instituto de Biofísica (Faculdade de Medicina – Universidade de Coimbra) pela realização dos ensaios de atividade antiproliferativa descritos neste trabalho.

Ao doutorando Me. Afonso Velez, do Laboratório de Química Medicinal (LaQMed), pela realização dos ensaios de atividade antiparasitária e atividade citotóxica, pela parceria, amizade e companhia nos dias de trabalho no laboratório; obrigado aos profs. Dr. Marco Edilson Freire de Lima (IQ – UFRRJ) e Dra. Débora Decoté-Ricardo (IV – UFRRJ) pela colaboração que permitiu a realização desses ensaios no Laboratório de Imunologia e Virologia Veterinária (IV – UFRRJ).

Aos companheiros do Laboratório de Química de Produtos Naturais Apícolas (LQPNA), os doutorandos Rafael Ferreira dos Santos e Me. Gabriel Fulgêncio pela realização dos ensaios de atividade antifúngica, contribuindo com o desenvolvimento do meu trabalho. Obrigado pela parceria, pelas conversas de laboratório e pelos momentos compartilhados que ficarão sempre na minha memória. À doutoranda Me. Cristiane Cardoso por todas as contribuições positivas e pela realização das análises de espectrometria de massas deste trabalho.

Aos alunos de iniciação científica do LQPNA Fábio Teixeira, Andressa Andrade, Gabriel Teles, Lorrany Vitória e Ana, que foram fundamentais para o andamento do trabalho, montando e monitorando reações, ajudando na purificação dos produtos, na análise dos resultados, e em

especial por persistirem comigo, mesmo quando os resultados não eram tão positivos.

Aos companheiros do LaQMed: Gabriela, Jayane, Jorge, Luiz, Paula, Paulo e Thiago, pelos dias de trabalho sempre mais animadores, pela parceria e pelas discussões que com toda certeza, contribuíram para a realização deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

PIRES, Lucas de Oliveira. **Planejamento, Síntese e Avaliação das Propriedades Biológicas de Amidas Cinâmicas e seus Derivados Prenilados.** 2024. 208 p. Tese (Doutorado em Química, Química de Produtos Naturais). Instituto de Química. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ.

Derivados de ácidos cinâmicos, como seus ésteres e amidas, são encontrados na natureza como produto do metabolismo especial de plantas, compondo diversos alimentos que fazem parte da dieta humana. Esses fenilpropanoides apresentam diversas funções bioecológicas, em especial relacionados a proteção contra estresses físicos e biológicos, e por isso ganham atenção por causa do seu potencial farmacológico, apresentando um vasto espectro de atividades biológicas como antioxidante, anticâncer, antimicrobiano e anti-inflamatório. Este estudo propõe a síntese de diferentes amidas cinâmicas, as quais foram divididas em quatro séries: **Série I** com amidas do ácido cafeico (3a – 3f); **Série II** de amidas do ácido cafeico O-preniladas (3aP – 3fP). **Série III** de anilidas cinâmicas (1e – 5 e); **Série IV** de lactamas sintetizadas a partir das anilidas (L2, L3, L5). Os derivados obtidos nas **Séries I e II** foram planejados e ensaiados para inibição da enzima COX-2, e avaliados quanto à atividade antiproliferativa em células de câncer de mama tripló-negativo (HCC-1806). O conjunto total de derivados foi avaliado também quanto à inibição do fungo *Sporothrix brasiliensis* (SisGen ADE44FF) e do parasito *Trypanosoma cruzi* (Tulahuen C2C4 LacZ), e a seletividade foi analisada em células epiteliais dos rins de macacos-rhesus (LLC-MK2). As metodologias de síntese descritas e usadas neste trabalho forneceram 19 produtos de síntese com rendimentos adequados (35 – 82%), e estes foram completamente caracterizados por técnicas de RMN, IV e EM. Entre os derivados que foram sintetizados, a hexilamida do ácido cafeico (**Série I, 3d**) pode ser destacada pelo potencial apresentado nos ensaios de inibição da enzima COX-2 (CI_{50} $6,3 \pm 1,9 \mu\text{M}$), de atividade antiproliferativa (CI_{50} $62,91 \mu\text{M}$), de atividade antifúngica (CIM $0,625 \mu\text{M}$) e antiparasitária (CI_{50} $27,26 \pm 4,10 \mu\text{M}$, IS 5,72). A O-prenilação não foi uma modificação estrutural que foi benéfica para a atividade anti-COX, antiproliferativa e antifúngica, uma vez que os derivados da **Série II** foram menos ativos que seus análogos não prenilados da **Série I**. Nos ensaios de atividade em células de câncer de mama, os derivados mais ativos foram **3d** (CI_{50} $62,91 \mu\text{M}$) e a anilida do ácido cafeico (**3e**, CI_{50} $66,25 \mu\text{M}$), e curiosamente os únicos derivados da **Série II** com atividade foram seus respectivos O-prenilados **3dP** (CI_{50} $147,7 \mu\text{M}$) e **3eP** ($199,7 \mu\text{M}$), sugerindo que as duas amidas podem ser importantes para a atividade. Os demais derivados não foram ativos na máxima concentração do ensaio ($CI_{50} > 300 \mu\text{M}$). A **Série II** formada pelos análogos oxiprenilados forneceu o derivado **3cP** (pentilamida do ácido cafeico O-prenilada), o derivado com melhor atividade tóxica e seletiva com as amastigotas de *T. cruzi* (CI_{50} $7,54 \pm 1,71 \mu\text{M}$, IS 22,46), destacado como um bom protótipo para futuras otimizações; além disso, os demais derivados O-prenilados se mostraram mais ativos e seletivos para o parasito que as respectivas amidas da **Série I**, indicando que essa modificação estrutural, por ser uma ferramenta sintética de acessível e de fácil reprodução, pode ser aplicada no estudo de derivados com potencial atividade seletiva contra o *T. cruzi* baseados no arcabouço molecular dos ácidos cinâmicos. Os resultados que são apresentados neste estudo tornam evidente a importância farmacológica dos ácidos cinâmicos enquanto estrutura privilegiada no planejamento de fármacos, e forneceu uma diversa biblioteca com estruturas de elevado interesse biológico contra diversos alvos de importância clínica.

Palavras-chave: Reação de O-prenilação; COX-2; *Trypanosoma cruzi*; *Sporothrix brasiliensis*

ABSTRACT

PIRES, Lucas de Oliveira. **Design, Synthesis and Evaluation of Biological Properties of Cinnamic Amides and its Prenylated Derivatives.** 2024. 208 p. Thesis. Doctorate in Chemistry, Organic Chemistry. Institute of Chemistry, Department of Organic Chemistry, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ.

Cinnamic acid derivatives, such as esters and amides, are known as naturally occurring products from plant's special metabolism, present in food products from human diet. They belong to the phenylpropanoid group, and present several bioecological functions, in special protecting plant cells from biological and physical stresses, gaining attention due to their privileged structure in drug design with antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial and anticancer properties. This work presents the synthesis of different amides from cinnamic acids: **Serie I** is composed by six amides from caffeic acid; **Serie II** is formed by their respective analogues obtained by O-prenylation; **Serie III** with different anilides prepared from the main cinnamic acid derivatives, which were then used to synthesize **Serie IV** with their respective lactams. The molecules from **Series I** and **II** were planned and tested for their COX-2 inhibition, and evaluated for their antiproliferative activity against triple-negative breast cancer cells. The main derivatives were also evaluated for their potential inhibition of *Sporothrix brasiliensis* and *Trypanosoma cruzi*, and the selectivity index were measured in comparison to the host cells. The synthetic approach described and used in this were provided 20 synthetic derivatives with good yields, and they were completely characterized by NMR, FTIR and MS. Among the derivatives, caffeic acid hexylamide (**Serie I, 3d**) is highlighted for its good activity in all of the biological assays studied: inhibition of COX-2 (IC_{50} $6,3 \pm 1,9 \mu M$), antiproliferative activity (IC_{50} $62,91 \mu M$), antifungal activity (CIM $0,625 \mu M$) and antiparasitic activity (CI_{50} $27,26 \pm 4,10 \mu M$, IS 5,72). O-prenylation wasn't a good structural modification for most of the biological activities evaluated (COX-2 inhibition, antiproliferative and antifungal assays), once the O-prenylated derivatives from **Serie II** were way less active in comparison to their respective non prenylated compounds from **Serie I**. The main two compounds from Serie I with antiproliferative activity were **3d** (CI_{50} $62,91 \mu M$) and caffeic acid anilide (**3e**, CI_{50} $66,25 \mu M$), and curiously the only two compounds from **Series II** that demonstrated activity were they respective O-prenylated derivatives **3dP** (CI_{50} $147,7 \mu M$) and **3eP** ($199,7 \mu M$), suggesting that the amide portion from cinnamic acid may be important for their antiproliferative effect. The other derivatives from the O-prenylated **Serie II** were not active at the maximum concentration ($CI_{50} > 300 \mu M$). However, the oxyprenylated compound **3cP** (caffeic acid pentylamide O-prenylated) showed to be the most active compound against *T. cruzi* amastigotes (CI_{50} $7,54 \pm 1,71 \mu M$, IS 22,46), considered a prototype for future optimizations; besides, all the O-prenylated amides were most active and selective against *T. cruzi* than their respective compounds from **Serie I**, indicating that this structural modification can be used as an effective approach to synthesize new molecules with improved activity and selectivity against *T. cruzi* based on the cinnamic acid scaffold. The present results show the pharmacological importance of cinnamic acid derivatives as a privileged structure for the designing of new drugs, and provided a diverse group of structures with great biological interests against different targets with clinical importance.

Keywords: O-prenylation reaction; COX-2; *Trypanosoma cruzi*; *Sporothrix brasiliensis*.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Estrutura dos principais fenilpropanoides gerados pelo metabolismo vegetal: ácido cinâmico (**1**), ácido p-cumárico (**2**), ácido cafeico (**3**), ácido ferúlico (**4**) e ácido sinápico (**5**). Em **preto** o sistema aromático (C6); em **vermelho** a cadeia lateral C3. 1
- Figura 2.** Esquema simplificado que ilustra a biossíntese de ACs e seus derivados através da via do ácido chiquímico, dando origem aos fenilpropanoides de estrutura C₆-C₃. Enzimas: PAL – phenylalanine ammonia-lyase; C4H – cinnamate 4-hydroxylase; C4L – 4-coumaroyl-CoA ligase. Adaptado de Vogt (2010). 4
- Figura 3.** Esquema reacional da fotoisometização do ácido *trans*-cinâmico (**1**), em meio fisiológico vegetal ou sintético, mediado pela exposição à luz UV-vis (Li et al., 2015). 5
- Figura 4.** Classes de substâncias fenólicas que são biossintetizadas a partir dos ACs – derivados do ácido benzóico (ácido salicílico, **7**); álcoois (álcool coniferílico, **8**); chalconas (isoliquiritigenina, **9**); flavonoides (apigenina, **10**); auronas (aureusidina, **11**); cumarinas (escopoletina, **12**); estilbenos (resveratrol, **13**). 6
- Figura 5.** Estruturas de derivados de ACs naturais: isômeros do ácido *p*-cumárico, ácido 3-hidroxicinâmico (**14**), ácido 2-hidroxicinâmico (**15**); ácidos cinâmicos C e *O*-isoprenilados, artepillina C (ácido 3,5-diprenil-4-hidroxicinâmico, **16**), ácido 4-O-farnesilcinâmico (**17**); ésteres alifáticos, aromáticos e isoprenilados, cinamato de metila (**18**), cafeato de fenetila (**19**) e cafeato de prenila (**20**); aldeídos, cinamaldeído (**21**); amidas alifáticas e aromáticas, N-cafeoilputrescina (**22**), N-feruloltiramina (**23**). 7
- Figura 6.** Estruturas de alguns dos principais ésteres de ACs que são amplamente distribuídos entre as espécies do reino vegetal – ácido clorogênico (**24**), ácido 3,5-dicafeoilquínico (**25**), ácido sinapilmálico (**26**), ácido cafeoiltartárico (**27**), ácido rosmarínico (**28**). 8
- Figura 7.** Estruturas de ressonância que explicam a estabilização do radical gerado a partir da reação entre o ácido cafeico (**3**) e espécies reativas de oxigênio (adaptado de Zeb, 2020). 9
- Figura 8.** Estruturas de derivados cinâmicos presentes em diferentes tipos de própolis ao redor do mundo: ácido p-metoxicinâmico (**29**), cafeato de etila (**30**), cafeato de benzila (**31**), cafeato de cinamila (**32**), isômeros do cafeato de prenila (**33** e **34**), drupanina (**35**), bacarina (**36**), ácido 3,4-diidroxi-5-prenilcafeico (**37**). 11
- Figura 9.** Estruturas de fármacos tradicionais que são derivados de produtos naturais: a aspirina (anti-inflamatório inibidor não seletivo de ciclooxygenases, **38**); a morfina (analgésico opioide, **39**); a quinina (antimalárico, **40**). 12
- Figura 10.** Número de publicações entre os anos de 1990 e 2024 contendo o termo “cinnamic acids” associado a diversas atividades farmacológicas: atividade antibacteriana (**B**), atividade antifúngica (**F**), atividade antiviral (**V**), atividade antiparasitária (**P**), atividade anticâncer (**C**), atividade anti-inflamatória (**I**) e atividade antioxidante (**A**), de acordo com os dados obtidos do Web of Science (Fonte: o autor, 07/07/24) 13

- Figura 11.** Estruturas de derivados naturais com atividade contra *M. tuberculosis* e que contém em suas estruturas um sistema cinâmico: howiinina A (**41**), (2-{[(E)-2-(4-formiloxi)fenil]etinil}-4-metil-3-oxopentanoato de metila, **43**), o éster do ácido gálico com a epigallocatequina (**44**), a curcumina (**45**) e a 4,2',4',6'-tetrahidroxi-3'-prenil-3-geranildidrochalcona (**46**). **42** apresenta a estrutura do fármaco isoniazida. 15
- Figura 12.** Estruturas de derivados cinâmicos estudados com relação ao potencial multialvo para o tratamento de doenças neurodegenerativas: (E)-6,7-dimetoxi-*N*-{2-[3-(4-metoxifenil)acrilamido]etil}-2-naftamida (**47**); (*R*)-metil-3-fenil-2-[*(R*)-2-[(E)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamido]propanamido]propanoato de metila (**48**); (*E*)-3-(2-acetamidoetil)-1H-indol-6-il-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]acrilato (**49**); (*E*)-1-(3,4-diidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(tiofen-2-il)prop-en-1-ona (**50**). 17
- Figura 13.** Estruturas dos híbridos do ácido cinâmico com o timol (**57**) e o eugenol (**58**); híbridos de ACs com diferentes moléculas de origem natural que apresentam melhoria na atividade contra diferentes linhagens de câncer: híbridos de cumarinas com amidas as amidas cinâmicas (**50** e **51**), *p*-trifluormetanocinamato de 1-O-acetilbritannilactona (**52**), e o conjugado triterpeno *p*-hidroxicinamida (**53**). 18
- Figura 14.** Estruturas de fenolamidas comuns em diversas espécies de plantas. N-cumaroilagmatina (**57**), N-cafeoilputrescina (**58**), N-feruloiltiramina (**59**), N-feruloilserotonin (**60**), N,N,N-tri-*p*-cumarolespermidina (**61**), ácido N-*p*-cumaroil-antranílico (**62**), ácido N-cafeoil-4-hidroxiantranílico (**63**), ácido N-feruloil-4-hidroxiantranílico (**64**). 20
- Figura 15.** Esquema simplificado para o metabolismo do ácido clorogênico após ingestão via oral, e as principais transformações envolvidas durante o processo (adaptado de KUMAR e GOEL, 2019). 21
- Figura 16.** Fármacos aprovados que apresentam um sistema cinâmico em sua estrutura: Ozagrel (**65**), Cinanserina (**66**), Tramadol (**67**), Belinostat (**68**) e Panobinostat (**69**). 22
- Figura 17.** Esquema ilustrando os principais pontos reativos presentes em ACs e seus derivados (adaptado de CHEN et al., 2020). 24
- Figura 18.** Diferentes condições para aminólise de ácidos carboxílicos: **A** – (i) mecanismo de reação ácido-base que é cineticamente favorecido e impede a aminólise direta de ácidos carboxílicos; (ii) condições reportadas por Lundberg e colaboradores (2013) para a aminólise direta: 110 °C e 22 horas de reação. **B** – Protocolo clássico para o preparo de amidas via formação *in situ* de um intermediário cloreto de acila, mais reativo. 25
- Figura 19.** Diferentes reagentes utilizados para promover a aminólise de ácidos carboxílicos descritos na literatura: diciclohexilcarbodiimida (DCC, **70**), diisopropilcarbodiimida (DIC, **71**); o 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (HOBr, **72**); o sal de fosfônio BOP (**73**) e o sal de urônio HATU (**74**). 26
- Figura 20.** Mecanismo geral de reação que explica a aminólise de ácidos carboxílicos a partir do uso do BOP (sal de fosfônio) como reagente de acoplamento (VALEUR e BRADLEY, 2008). 27

Figura 21.	Estruturas de diferentes produtos naturais com importância farmacológica, que apresentam em sua estrutura um grupo prenila: morusina (75), archidina-2 (76), tricanthina (77), suberosina (78), α -mangostina (79) e psoralidina (80).	29
Figura 22.	Mecanismo de reação que explica a O-prenilação de hidroxilas fenólicas pelos mecanismos de S _N 1 ou S _N 2.	30
Figura 23.	Esquema simplificado das principais PGs geradas pela ação das enzimas COX, nas primeiras etapas da cascata do ácido araquidônico.	32
Figura 24.	Estruturas dos glicocorticoides com atividade anti-inflamatória: prednisolona (89) e dexametasona (90).	33
Figura 25.	Estruturas tridimensionais das isoenzimas COX-1 (a, PDB – 6Y3C) e COX-2 (b, PDB – 5F1A) de <i>H. sapiens</i> (LUCIDO et al., 2016; MICIACCIA et al., 2021) e estrutura de ambos os sítios ativos (c) com os fármacos ibuprofeno e celecoxibe (adaptado de Khalil et al., 2024).	34
Figura 26.	Estrutura do pró-fármaco salicina (89), do fármaco aspirina (90) e dos demais fármacos que surgiram após sua descoberta: ácido mefenâmico (91), ácido meclofenâmico (92), diclofenaco (93) e ibuprofeno (94).	35
Figura 27.	Estrutura do metabólito 15-R-HETE (95), gerado a partir da enzima COX-2 contendo o resíduo de Ser 530 acetilado pelo ácido acetil salicílico.	36
Figura 28.	Estruturas de alguns inibidores seletivos de COX-2: celecoxibe (96), rofecoxibe (97) e etoricoxibe (98).	37
Figura 29.	Fármacos utilizados na quimioterapia de tumores que compõem o grupo do câncer de mama triplo-negativo: a doxorubicina (101) e o paclitaxel (102).	39
Figura 30.	Esquema explicando as principais vias de transmissão da esporotricose (esquema adaptado de Valdez et al., 2023).	43
Figura 31.	Fármacos da classe dos triazóis utilizados no tratamento da esporotricose: itraconazol (103), cetoconazol (104) e posaconazol (105).	44
Figura 32.	Estruturas do lanosterol (106) e do ergosterol (107).	45
Figura 33.	Estrutura do metabólito ativo hidróxi-itraconazol (108).	45
Figura 34.	Ciclo de vida do <i>Trypanosoma cruzi</i> nos seus hospedeiros (invertebrados e vertebrados) com suas respectivas formas evolutivas (<i>Centers for Disease, Control, and Prevention</i> , em www.cdc.gov/parasites/chagas/biology.html). Tradução e adaptação por Paulo Pitasse-Santos (PITASSE-SANTOS, 2022).	48
Figura 35.	Estruturas dos fármacos aprovados para o tratamento da DC: os nitroheterocíclicos benznidazol (109) e nifurtimox (110).	50
Figura 36.	Estruturas dos principais inibidores de COX-1 e COX-2 no ensaio de inibição das enzimas no plasma, investigados por Ribeiro e colaboradores (2019).	52
Figura 37.	Estruturas das amidas do ácido cafeico que compõem a Séries I (3a – 3f).	53
Figura 38.	Estruturas das amidas do ácido cafeico que compõem a Série II de análogos O-prenilados das amidas do ácido cafeico (3aP e 3fP).	54
Figura 39.	Análise retrossintética com a sequência utilizada na obtenção das Séries I e II de amidas do ácido cafeico (3a – 3f) e seus análogos O-isoprenilados (3aP – 3fP).	55
Figura 40.	Estruturas das amidas do ácido cafeico que compõem as Séries III (1e – 5e) e as respectivas lactamas sintetizadas para a Série IV (L2, L3 e L5).	56
Figura 41.	Análise retrossintética com a sequência utilizada na obtenção das Séries III e IV de anilidas cinâmicas (1e – 5e) e suas respectivas lactamas (L2, L3, L5).	56

Figura 42.	Esquema geral de síntese das amidas do ácido cafeico que compõem a Série I.	60
Figura 43.	Esquema geral para a síntese dos análogos O-prenilados que compõem a Série II.	63
Figura 44.	Esquema geral para a síntese das anilidas que compõem a Série III.	67
Figura 45.	Esquema geral para a síntese das lactamas que compõem a Série IV.	69
Figura 46.	Mecanismo que explica a formação da propilamida do ácido cafeico (3a) a partir do uso do reagente de acoplamento BOP para ativação do ácido carboxílico.	77
Figura 47.	Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm ⁻¹) obtido para o derivado 3a (propilamida do ácido cafeico).	78
Figura 48.	Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) contendo os deslocamentos químicos que permitiram a caracterização do derivado 3a .	82
Figura 49.	Mecanismo que explica a formação da propilamida do ácido cafeico O-prenilado (3aP) em meio alcalino com brometo de prenila.	83
Figura 50.	Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm ⁻¹) obtido para o derivado 3aP (propilamida do ácido cafeico O-prenilada).	84
Figura 51.	Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) contendo os deslocamentos químicos que permitiram a caracterização do derivado 3aP .	86
Figura 52.	Espectro de massas obtido por LC-MS-QTOF com ionização ESI(-) para o derivado inédito 3aP .	87
Figura 53.	Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm ⁻¹) obtido para o derivado 2e (anilida do ácido <i>p</i> -cumárico).	88
Figura 54.	Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) contendo os deslocamentos químicos que permitiram a caracterização do derivado 2e .	91
Figura 55.	Mecanismo de reação que explica a formação do derivado L2 via adição de Michael do tipo intramolecular, catalisada por TFA (LI et al., 2005; ULLAH et al., 2019).	92
Figura 56.	Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm ⁻¹) obtido para o L2 .	93
Figura 57.	Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) contendo os deslocamentos químicos que permitiram a caracterização do derivado L2 .	95
Figura 58.	Atividade inibitória (COX-2) dos derivados inicialmente avaliados das Séries I e II de amidas do ácido cafeico.	97
Figura 59.	Potencial anti-inflamatório de derivados naturais e sintéticos do ácido cafeico de acordo com alguns dados da literatura.	99
Figura 60.	Resultados de atividade antiproliferativa em célula de câncer de mama triplo-negativo (HCC 1806), obtidos para os compostos das Séries I e II.	101
Figura 61.	Relação estrutura-atividade antifúngica para os análogos sintéticos do ácido <i>p</i> -cumárico (2), o éster <i>p</i> -cumarato de metila (121) e a cetona 4-hidroxifenil-but-1-en-3-ona (122), além do ácido cinâmico (1). CIM em mM e CI ₅₀ em μM (OLIVEIRA et al., 2020).	103

Figura 62. Relação estrutura-atividade antifúngica para ésteres metílicos de ACs e análogos derivados do ácido benzóico frente a <i>C. albicans</i> : <i>p</i> -cumarato de metila (123), cafeato de metila (30), cinamato de metila (124), 3,4,5-trimetoxicinamato de metila (125) e galeato de metila (126). Relação estrutura atividade biológica para derivados de ACs contra <i>S. brasiliensis</i> : cinamoilbutanona (127), <i>n</i> -butilamida do ácido <i>p</i> -metoxicinâmico (128), <i>n</i> -butilamida do ácido <i>p</i> -cumárico (130), ácido <i>p</i> -metoxicinâmico (129) e ácido cafeico (3).	104
Figura 63. Estrutura das amidas lineares das Séries I e II e seus respectivos valores de CI_{50} avaliados contra o <i>T. cruzi</i> (amastigotas) e as células hospedeiras (LLC-MK2), assim como os respectivos índices de seletividade (IS).	105
Figura 64. Estrutura das amidas aromáticas das Séries I, II e III e das lactamas L1, L2 e L5 da Série IV , com seus respectivos valores de CI_{50} avaliados contra o <i>T. cruzi</i> (amastigotas) e as células hospedeiras (LLC-MK2), assim como os respectivos índices de seletividade (IS).	108
Figura 65. Gráficos de dose-resposta obtidos para os ensaios de atividade inibitória da COX-2 do fármaco Celecoxibe.	143
Figura 66. Gráficos de dose-resposta obtidos para os ensaios de atividade inibitória da COX-2 com as amidas não preniladas 3d e 3e .	143
Figura 67. Viabilidade celular das amidas não preniladas (Série I) sobre células LLC-MK2 medidos após 120 horas de incubação.	144
Figura 68. Viabilidade celular das principais amidas preniladas (Série II) sobre células LLC-MK2 medidos após 120 horas de incubação.	144
Figura 69. Viabilidade celular das amidas não preniladas sobre amastigotas de <i>Trypanosoma cruzi</i> (TULAHUEN C2C4-LacZ) após 120 horas de incubação.	145
Figura 70. Viabilidade celular das principais amidas preniladas sobre amastigotas de <i>Trypanosoma cruzi</i> (Tulahuen C2C4-LacZ) após 120 horas de incubação.	145
Figura 71. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado 3a .	146
Figura 72. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) do derivado 3a .	147
Figura 73. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D6) do derivado 3a .	148
Figura 74. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado 3b .	149
Figura 75. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) do derivado 3b .	150
Figura 76. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D6) do derivado 3b .	151
Figura 77. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado 3c .	152
Figura 78. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) do derivado 3c .	153
Figura 79. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D6) do derivado 3c .	154
Figura 80. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado 3d .	155
Figura 81. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) do derivado 3d .	156
Figura 82. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D6) do derivado 3d .	157
Figura 83. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado 3e .	158

Figura 84. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) do derivado 3e .	159
Figura 85. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D6) do derivado 3e .	160
Figura 86. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado 3f .	161
Figura 87. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) do derivado 3f .	162
Figura 88. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D6) do derivado 3f .	163
Figura 89. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado 3aP .	164
Figura 90. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) do derivado 3aP .	165
Figura 91. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D6) do derivado 3aP .	166
Figura 92. Espectro de massas de alta resolução (LC-MS-QTOF) obtido para o derivado 3aP .	167
Figura 93. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado 3bP .	168
Figura 94. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) do derivado 3bP .	169
Figura 95. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D6) do derivado 3bP .	170
Figura 96. Espectro de massas de alta resolução (LC-MS-QTOF) obtido para o derivado 3bP .	171
Figura 97. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado 3cP .	172
Figura 98. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) do derivado 3cP .	173
Figura 99. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D6) do derivado 3cP .	174
Figura 100. Espectro de massas de alta resolução (LC-MS-QTOF) obtido para o derivado 3cP .	175
Figura 101. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado 3dP .	176
Figura 102. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) do derivado 3dP .	177
Figura 103. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D6) do derivado 3dP .	178
Figura 104. Espectro de massas de alta resolução (LC-MS-QTOF) obtido para o derivado 3dP .	179
Figura 105. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado 3eP .	180
Figura 106. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) do derivado 3eP .	181
Figura 107. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D6) do derivado 3eP .	182
Figura 108. Espectro de massas de alta resolução (LC-MS-QTOF) obtido para o derivado 3eP .	183
Figura 109. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado 3fP .	184
Figura 110. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) do derivado 3fP .	185
Figura 111. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D6) do derivado 3fP .	186
Figura 112. Espectro de massas de alta resolução (LC-MS-QTOF) obtido para o derivado 3fP .	187
Figura 113. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado 1e .	188

Figura 114. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) do derivado 1e .	189
Figura 115. Espectro de ^{13}C RMN – DEPT-Q (125 MHz, DMSO-D6) do derivado 1e .	190
Figura 116. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado 2e .	191
Figura 117. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) do derivado 2e .	192
Figura 118. Espectro de ^{13}C RMN – DEPT-Q (125 MHz, DMSO-D6) do derivado 2e .	193
Figura 119. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado 4e .	194
Figura 120. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) do derivado 4e .	195
Figura 121. Espectro de ^{13}C RMN – DEPT-Q (125 MHz, DMSO-D6) do derivado 4e .	196
Figura 122. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado 5e .	197
Figura 123. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) do derivado 5e .	198
Figura 124. Espectro de ^{13}C RMN – DEPT-Q (125 MHz, DMSO-D6) do derivado 5e .	199
Figura 125. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado L2 .	200
Figura 126. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) do derivado L2 .	201
Figura 127. Espectro de ^{13}C RMN – DEPT-Q (125 MHz, DMSO-D6) do derivado L2 .	202
Figura 128. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado L3 .	203
Figura 129. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) do derivado L3 .	204
Figura 130. Espectro de ^{13}C RMN – DEPT-Q (125 MHz, DMSO-D6) do derivado L3 .	205
Figura 131. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado L5 .	206
Figura 132. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) do derivado L5 .	207
Figura 133. Espectro de ^{13}C RMN – DEPT-Q (125 MHz, DMSO-D6) do derivado L5 .	208

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Atividade biológica dos principais ACs (1 – 5) contra bactérias e fungos de importância clínica.	14
Tabela 2.	Valores dos deslocamentos químicos (ppm) obtidos através dos espectros de RMN (^1H e ^{13}C , DMSO- D_6) para o derivado 3a .	80
Tabela 3.	Valores dos deslocamentos químicos (ppm) obtidos através dos espectros de RMN (^1H e ^{13}C , DMSO- D_6) para o derivado 3aP .	85
Tabela 4.	Valores dos deslocamentos químicos (ppm) obtidos através dos espectros de RMN (^1H e ^{13}C , DMSO- D_6) para o derivado 2e .	89
Tabela 5.	Valores dos deslocamentos químicos (ppm) obtidos através dos espectros de RMN (^1H e ^{13}C , DMSO- D_6) para o derivado L2 .	94
Tabela 6.	Avaliação dos derivados das Séries I e II com relação à inibição do crescimento do fungo <i>S. brasiliensis</i> .	102

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AA	Ácido araquidônico
ACs	Ácidos cinâmicos
AM	Adição de Michael
BOP	Hexafluorfosfato de benzotriazolil-1-oxi-tris(dimetilamino)-fosfônio
CAPE	<i>caffeic acid phenethyl ester</i>
DNs	Doenças Negligenciadas
ECs	Endocanabinoides
HATU	Hexafluorfosfato de azabenzotriazol-tetrametil-urônio
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
LTs	Leucotrienos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAL	<i>Phenylalanine ammonia-liase</i>
PGs	Prostaglandinas
SNAc	Substituição nucleofílica no carbono acílico
TAL	<i>Tyrosine ammonia-liase</i>
TEA	Trietilamina
UV	Ultravioleta
UV-B	Ultravioleta na região entre 280 e 320 nm.
UV-vis	Ultravioleta-visível

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	V
RESUMO.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
LISTA DE FIGURAS.....	IX
LISTA DE TABELAS.....	XVI
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	XVII
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1. Origem, Diversidade Estrutural e Biológica de Ácidos Cinâmicos.....	4
2.2. Panorama Geral dos Ácidos Cinâmicos no Desenvolvimento de Fármacos.....	12
2.3. Importância Farmacológica de Amidas Cinâmicas.....	19
2.4. Modificações Estruturais em ACs.....	24
2.4.1. Síntese de Amidas.....	24
2.4.2. O-prenilação de Hidroxilas Fenólicas.....	28
2.5. Panorama Geral dos Alvos Biológicos Estudados.....	31
2.5.1. Atividade Anti-inflamatória.....	31
2.5.2. Atividade Antiproliferativa.....	38
2.5.3. Atividade Antifúngica.....	41
2.5.4. Atividade Antiparasitária.....	47
3. OBJETIVOS.....	51
3.1. Objetivos Gerais.....	51
3.2. Objetivos Específicos.....	51
4. PLANEJAMENTO ESTRUTURAL.....	52
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	58
5.1. Solventes e Reagentes.....	58
5.2. Acompanhamento e Purificação dos Produtos de Síntese.....	58
5.3. Caracterização dos Produtos de Síntese.....	59
5.4. Síntese da Série I – Amidas do Ácido Cafeico (3a – 3f).....	60
5.5. Síntese da Série II – Amidas do Ácido Cafeico O-preniladas (3aP – 3fP).....	63
5.6. Síntese da Série III – Anilidas Cinâmicas (1e – 5e).....	67
5.7. Síntese da Série IV – Lactamas (L1 – L5).....	69
5.8. Avaliação da Atividade Inibitória frente à COX-2.....	71
5.9. Avaliação da Atividade Antiproliferativa em Câncer de Mama Triplo-negativo.....	71
5.10. Avaliação da Atividade Antifúngica em <i>Sporothrix brasiliensis</i>.....	72
5.11. Avaliação da Atividade Antiparasitária (<i>Trypanosoma cruzi</i>) e Citotóxica (LLC-MK2).....	73
5.11.1. Cultivo das Células LLC-MK2 e do <i>T. cruzi</i>.....	74
5.11.2. Soluções de Estoque e Misturas.....	74
5.11.3. Avaliação da Atividade Tripanocida.....	74
5.11.4. Avaliação da Atividade Citotóxica.....	75
5.11.5. Tratamento Estatístico dos Dados.....	76

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	77
6.1. Caracterização das Amidas Sintetizadas.....	77
6.2. Avaliação da Atividade Inibitória (COX-2) e Antiproliferativa.....	96
6.3. Avaliação da Atividade Antifúngica.....	102
6.4. Avaliação da Atividade Antiparasitária e Citotóxica.....	105
7. CONCLUSÕES.....	109
8. REFERÊNCIAS.....	111
9. ANEXOS.....	143

1. INTRODUÇÃO

O ácido (*E*)-3-fenil- 2-propenoico, conhecido como ácido cinâmico (**1**), é uma substância orgânica de baixo peso molecular de ocorrência natural, e pode ser encontrado como produto do metabolismo especial das plantas (VOGT, 2010; DONG e LIN, 2021) e microrganismos (ZHU et al., 2023), sendo ausente nos seres humanos ou em outros animais (DONG e LIN, 2021). Esse ácido orgânico dá origem a uma série de derivados hidroxicinâmicos (**Figura 1**) que compõem uma vasta classe de produtos naturais conhecidos como os fenilpropanoides (SHUAB et al., 2016). Essa classe de metabólitos especiais apresentam um sistema aromático, que, em geral é substituído por hidroxilos (-OH) e metoxilos (-OCH₃), acoplado a uma cadeia lateral contendo um ácido carboxílico α,β -insaturado, formando um arcabouço estrutural simples e único na natureza, e que é conhecido como C₆-C₃ (VOGT, 2010).

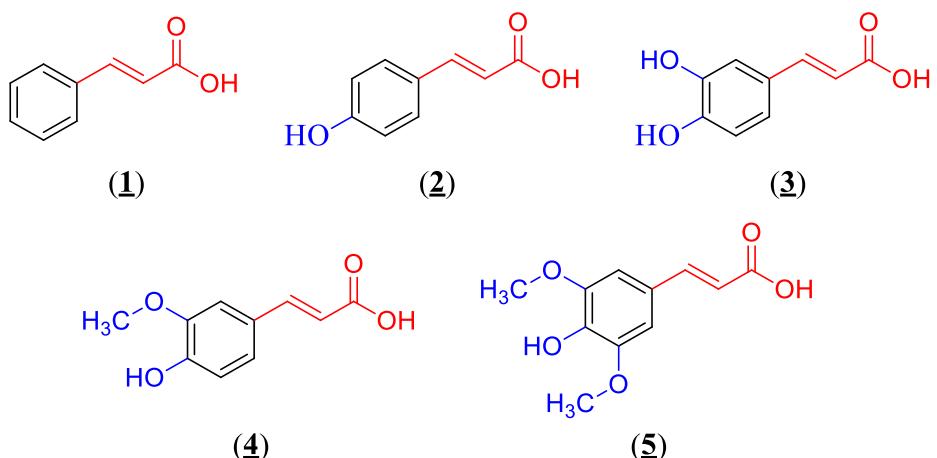


Figura 1. Estrutura dos principais fenilpropanoides gerados pelo metabolismo vegetal: ácido cinâmico (**1**), ácido *p*-cumárico (**2**), ácido cafeico (**3**), ácido ferúlico (**4**) e ácido sinápico (**5**). Em **preto** o sistema aromático (C₆); em **vermelho** a cadeia lateral C₃.

Os fenilpropanoides formam uma classe bastante heterogênea de produtos naturais que são responsáveis pela manutenção de processos bioquímicos para a defesa, adaptação ou interação dos organismos com seu ambiente (YDAV et al., 2020; DONG e LIN, 2021), componentes que são com frequência produzidos durante situações de estresse físico – como exposição à radiação solar e seus efeitos (SINGH et al., 2022) – ou biológico – como o contato com microrganismos patogênicos (ORTIZ e SANSINENEA, 2023). Além disso, são substâncias muito abundantes cujo interesse científico se divide entre desvendar a vasta diversidade de funções bioecológicas associadas ao metabolismo vegetal, em especial com aplicação nas áreas da agricultura e na

preservação de alimentos, ou dentro da pesquisa e desenvolvimento de novos e mais eficientes fármacos para o tratamento de diferentes tipos de doenças (NEELAM et al., 2020).

A estrutura simples dos ácidos cinâmicos (ACs), que são naturalmente encontrados, podem ser obtidas de forma sintética ou submetidos à diversos tipos de modificações estruturais, o que permite a construção de outras substâncias com grande relevância terapêutica, como ésteres ou amidas, ampliando ainda mais o escopo terapêutico desses metabólitos, com atividades anti-inflamatória (FREITAS et al., 2024), antitumoral (FOTOPoulos e HADJIPAVLOU-LITINA, 2024), antioxidante (HALPANI e MISHRA, 2024) e antimicrobiana (ANNUUR et al., 2024). Além disso, entre os derivados de ácidos carboxílicos, as amidas se destacam como uma função fundamental que é parte da estrutura de fármacos utilizados no tratamento de diferentes doenças (KUMARI et al., 2020; ASIF et al., 2023), apresentando papel indispensável na interação do fármaco com seu alvo biológico e na estabilidade em meio fisiológico, uma vez que amidas são menos sensíveis à degradação metabólica, especialmente em comparação aos ésteres (NASSAR, 2022).

Outra estratégia de modificação estrutural que permite ampliar a diversidade de ACs e seus derivados, com uma abordagem sintética relativamente simples, é a O-prenilação de hidroxilas fenólicas. Produtos naturais isoprenilados são pouco comuns e isolados em quantidades que são pouco satisfatórias, mas cada vez mais recebem atenção científica por conta dos seus efeitos farmacológicos, em especial associados ao aumento da lipofilicidade gerada pelo acoplamento desse grupo nas hidroxilas fenólicas (BREZANI et al., 2017; AN et al., 2023). Estudos sugerem que a presença dessas subunidades pode modular positivamente os aspectos ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) de polifenóis, aumentando o interesse nesses “híbridos” que podem apresentar um melhor efeito farmacológico que os seus respectivos compostos não prenilados (EPIFANO et al., 2007). A prenilação de flavonoides, por exemplo, pode aumentar a atividade biológica do produto natural, e tal efeito muitas vezes se associa com alterações no perfil de biodisponibilidade, quando comparados com os flavonoides não prenilados (MUKAI, 2018).

Dentro desse contexto, este trabalho descreve o planejamento, síntese e avaliação biológica de diferentes amidas derivadas de ACs contra alguns alvos de interesse. As primeiras séries de amidas foram sintetizadas a partir do ácido cafeico, usando o reagente de acoplamento hexafluorofosfato de benzotriazolil-1-oxi-tris(dimetilamino)-fosfônio (BOP), e um conjunto de quatro aminas lineares e duas aromáticas (**Série I**), as quais foram usadas para a síntese dos seus respectivos análogos oxiprenilados (**Série II**), que são inéditos na literatura. A síntese de anilidas fazendo uso de outros ácidos cinâmicos foi conduzida usando o reagente de

acoplamento hexafluorfosfato de azabenzotriazol-tetrametil-urônio (HATU) e tendo a anilina (**Série III**), e os produtos utilizados em uma nova modificação estrutural, viabilizando a síntese de lactamas cinâmicas que fazem parte da Série IV. O conjunto de derivados apresenta grande interesse biológico, sendo testado para suas respectivas atividades de inibição da COX-2, atividade antiproliferativa contra células de câncer de mama triplo-negativo (HCC-1806), e atividade tóxica contra o fungo *Sporothrix brasiliensis* (SisGen ADE44FF) e o formas amastigotas de *Trypanosoma cruzi* (Tulahuen C2C4 LacZ), cuja seletividade foi comparada por sua atividade citotóxica com fibroblastos isolados dos rins de macacos-rhesus (LLC-MK2), usados como células hospedeiras do parasito.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Origem, Diversidade Estrutural e Biológica de Ácidos Cinâmicos

Na **Figura 2**, o mecanismo simplificado que explica a origem dos fenilpropanoides está ilustrado. Os aminoácidos aromáticos *L*-fenilalanina e *L*-tirosina (no caso de algumas espécies vegetais) são gerados como produtos na via do ácido chiquímico, os quais são convertidos, a partir de uma desaminação não oxidativa, ao isômero *trans* do ácido cinâmico (**1**).

Via do Ácido Chiquímico

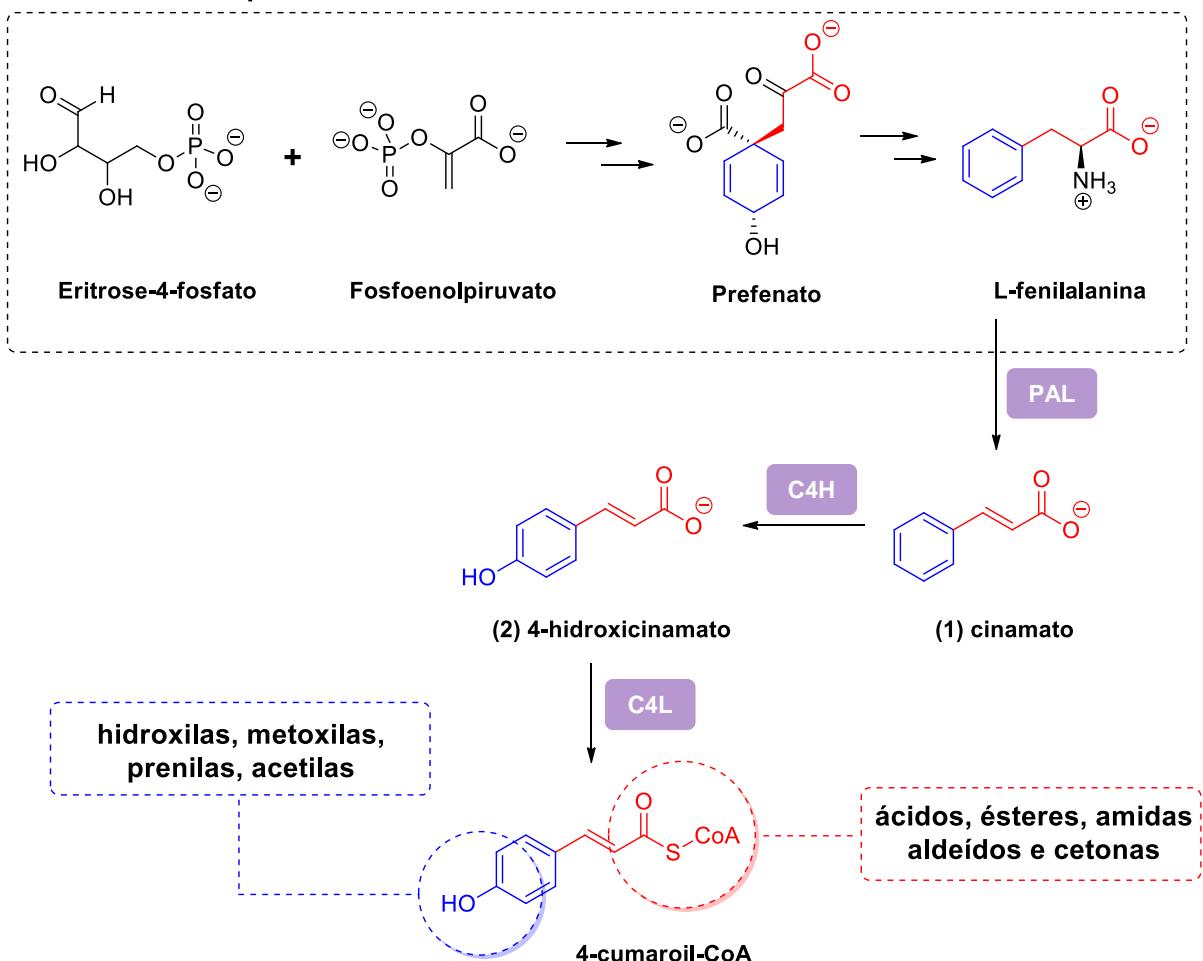


Figura 2. Esquema simplificado que ilustra a biossíntese de ACs e seus derivados através da via do ácido chiquímico, dando origem aos fenilpropanoides de estrutura C₆-C₃. Enzimas: PAL – *phenylalanine ammonia-lyase*; C4H – *cinnamate 4-hydroxylase*; C4L – *4-coumaroyl-CoA ligase*.
Adaptado de Vogt (2010).

O metabolismo do ácido chiquímico é de extrema importância para os organismos vegetais

porque está localizada na fronteira entre o metabolismo primário e o metabolismo especial. A enzima fenilalanina amônia liase (PAL), responsável por essa conversão, é considerada uma das enzimas mais importantes no metabolismo vegetal, com presença considerada universal nas espécies vegetais, enquanto outras também são capazes de realizar a reação de desaminação a partir do aminoácido *L*-tirosina, e essa conversão é conduzida pela enzima tirosina amônia liase (TAL – *tyrosine ammonia-lyase*), fornecendo como produto direto o ácido 4-hidroxicinâmico (**2**) ou ácido *p*-cumárico, na isoforma *trans* (CUI et al., 2014; BARROS et al., 2020; DONG e LIN, 2021). Os respectivos isômeros *cis* podem ocorrer naturalmente a partir de uma fotoisomerização, catalisada pela absorção de luz na região do ultravioleta-visível (UV-vis), que fornece a energia necessária para promover a isomerização da cadeia lateral através da insaturação (SHUAB et al., 2016; STEENACKERS et al., 2019). Na **Figura 3** se encontra o esquema que explica a fotoisomerização do ácido *trans*-cinâmico (**1**) no respectivo isômero ácido *cis*-cinâmico (**6**). A literatura relata o uso de radiação UV ou exposição à luz do sol para a síntese do ácido *cis*-cinâmico e seus outros derivados com rendimentos entre 3 e 80% (LI et al., 2015), e a exposição à esse tipo de radiação também é utilizada para promover isomerização de extratos vegetais, mudando assim a sua composição química, sugerindo que esse fenômeno também pode estar associado com a dispersão do excesso de radiação emitido pelo sol, e assim prevenindo situações de estresse (MBEDZI et al., 2022).

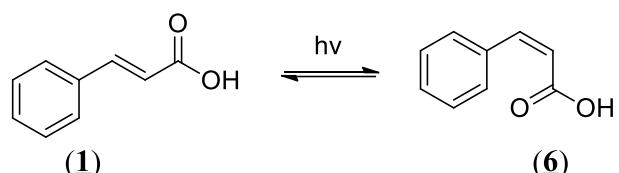


Figura 3. Esquema reacional da fotoisomerização do ácido *trans*-cinâmico (**1**), em meio fisiológico vegetal ou sintético, mediado pela exposição à luz UV-vis (Li et al., 2015).

O metabolismo geral dos fenilpropanoides fornece primeiramente os principais derivados de ACs (**Figura 1**), cujo anel aromático apresenta seus grupos -OH e -OCH₃ localizados em diferentes posições, e que são utilizados como substrato para os mais diversos desdobramentos do metabolismo vegetal (VOGT, 2010; MARCHIOSI et al., 2020). Esses derivados de ACs são considerados intermediários chaves dentro do metabolismo vegetal, porque são precursores na biossíntese de mais de 8.000 substâncias polifenólicas importantes para o funcionamento de diversos processos bioquímicos (ZHANG e CHANG-JUN, 2015; DONG e LIN, 2021). Isso pode ajudar a explicar a abundância desses derivados de ACs dentro do reino vegetal, presentes

em todas as espécies, mesmo que em teores muito baixos (KUMAR e GOEL, 2019). Entretanto, a especificidade de cada organismo vegetal, além de afetar os teores absolutos de ACs que são presentes na composição química, promove também transformações específicas nos ACs para a construção de polifenóis mais complexos (MACOY et al., 2015; SOVA e SASO, 2020).

Entre as classes de produtos naturais que dependem diretamente da via dos fenilpropanoides incluem os monolignóis (álcoois *p*-cumarílico, coniferílico e sinapílico), monômeros que são utilizados na biossíntese das ligninas (CHOI et al., 2023), cumarinas (ZOU et al., 2024), derivados do ácido benzóico (PENG et al., 2021) e outros polifenóis complexos, como as chalconas, flavonoides e auronas (LIU et al., 2021; NAKAYAMA, 2022), estilbenos (TEKA et al., 2022) entre outros (Figura 4). As plantas, em situações de estresses bióticos ou abióticos, são submetidas a diversos distúrbios associados ao estresse oxidativo intracelular, onde a concentração de radicais livres causa danos irreversíveis à estrutura das células e seus componentes (XIE et al., 2019) e, derivados de ACs, como outros componentes polifenólicos, capturam o excesso de radicais livres gerados, protegendo as células dos efeitos maléficos causados pelo desequilíbrio (MEI et al., 2020).

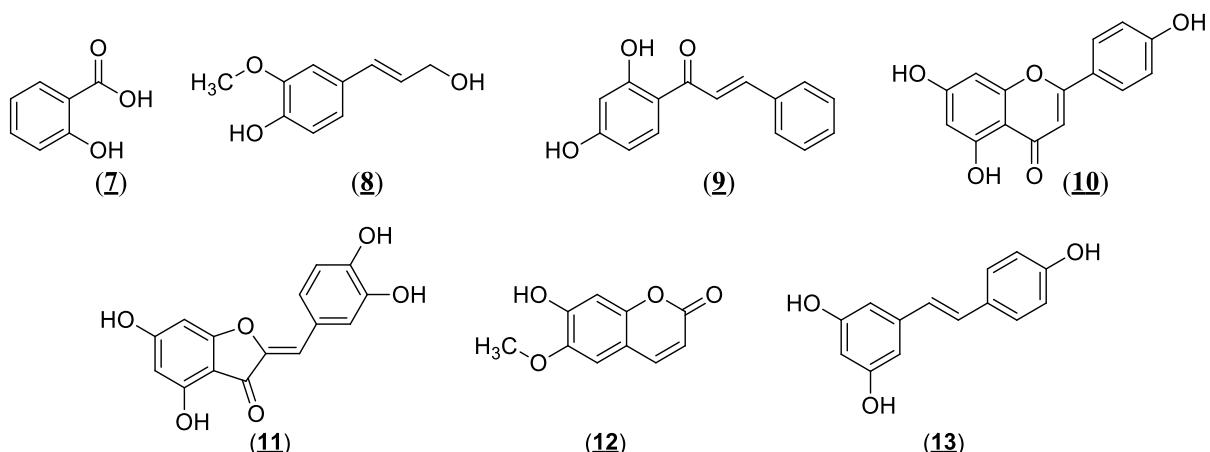


Figura 4. Classes de substâncias fenólicas que são biossintetizadas a partir dos ACs – derivados do ácido benzóico (ácido salicílico, **7**); álcoois (álcool coniferílico, **8**); chalconas (isoliquiritigenina, **9**); flavonoides (apigenina, **10**); auronas (aureusidina, **11**); cumarinas (escopoletina, **12**); estilbenos (resveratrol, **13**).

A diversificação do metabolismo especial está relacionada com a capacidade de adaptação dos organismos vegetais frente a situações de estresse, uma vez que são organismos sésseis e retiram seus recursos do ambiente local (DONG e LIU, 2021). A unidade C₆ que está presente no intermediário 4-cumaroil-CoA (Figura 2), sofre reações de hidroxilações e metoxilações

nas primeiras etapas do processo, que futuramente podem ser transformadas em grupos diferentes, a partir de reações de acilação ou prenilação (QUIDEAU et al., 2011; DONG e LIN, 2021; AN et al., 2023), enquanto as transformações na cadeia lateral C₃ do ácido α,β -insaturado, se concentram formação de diferentes ésteres e amidas. A **Figura 5** apresenta um esquema com algumas das transformações químicas que ocorrem como modificações na estrutura fundamental dos ACs.

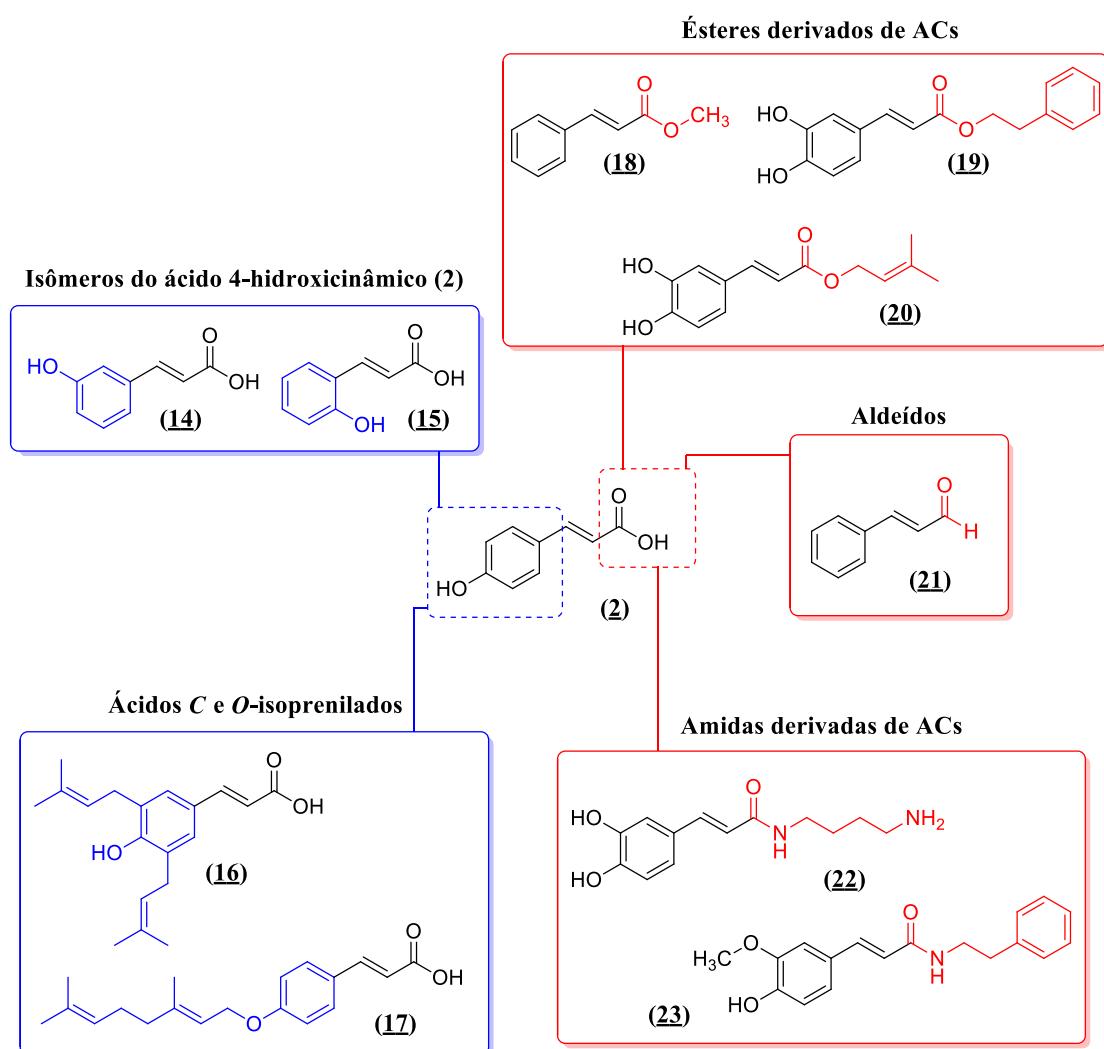


Figura 5. Estruturas de derivados de ACs naturais: isômeros do ácido *p*-cumárico, ácido 3-hidroxicinâmico (14), ácido 2-hidroxicinâmico (15); ácidos cinâmicos C e O-isoprenilados, artepilina C (ácido 3,5-diprenil-4-hidroxicinâmico, 16), ácido 4-O-farnesilcinâmico (17); ésteres alifáticos, aromáticos e isoprenilados, cinamato de metila (18), cafeato de fenetila (19) e cafeato de prenila (20); aldeídos, cinamaldeído (21); amidas alifáticas e aromáticas, *N*-cafeoilputrescina (22), *N*-feruloiltiramina (23).

Ésteres de ACs são os derivados naturais mais abundantes. A acilação de biomoléculas com ACs para a formação de ésteres é uma das vias mais comuns e importantes no funcionamento

do metabolismo vegetal, e, dessa forma, muitos derivados de ACs são encontrados naturalmente na forma de conjugados com outras biomoléculas através de ésteres, em especial ácidos quínico e tartárico (SOVA e SASO, 2020), ou ligados à glicosídeos (TIAN et al., 2016), que são formas comuns de ésteres cinâmicos. Essa transformação é muito favorável para o metabolismo porque altera características físico-químicas dos derivados, como solubilidade e polaridade, facilitando seu acúmulo, transporte e estabilização no meio vegetal (BONTPART et al., 2015; TIAN et al., 2016). A partir dessa estratégia, o metabolismo vegetal se encarrega de diminuir a toxicidade de alguns metabólitos gerados, acumulando-os de forma mais viável até serem desviados para seus respectivos processos metabólicos, quando necessário (BASSARD et al., 2010). A **Figura 6** apresenta as estruturas de alguns ésteres derivados de ACs que são encontrados com maior frequência e abundância em diferentes espécies vegetais (SOVA e SASO, 2020).

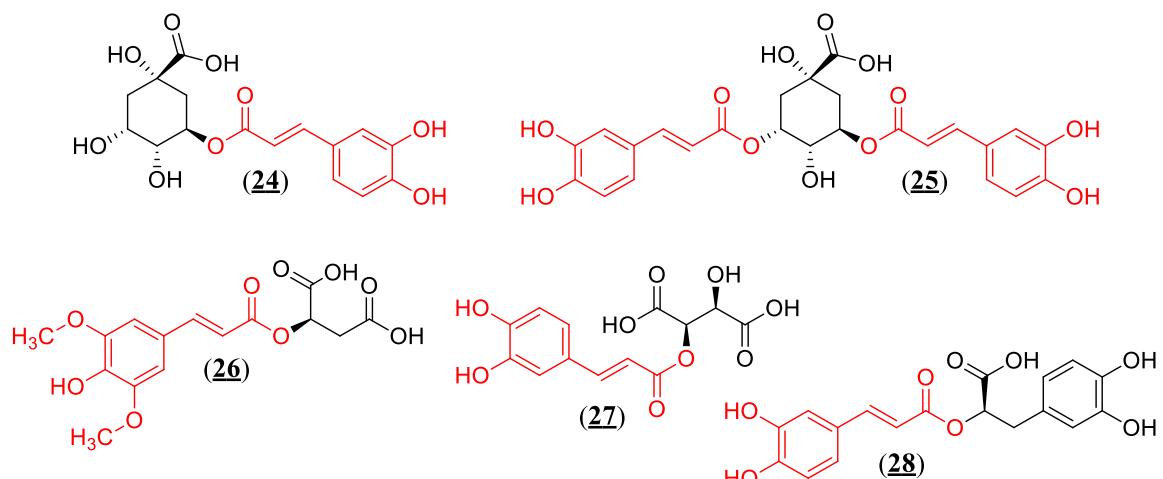


Figura 6. Estruturas de alguns dos principais ésteres de ACs que são amplamente distribuídos entre as espécies do reino vegetal – ácido clorogênico (24), ácido 3,5-dicafeoilquínico (25), ácido sinapilmálico (26), ácido cafeoil tartárico (27), ácido rosmarínico (28).

Muitas importâncias biológicas e ecológicas são atribuídas à presença dos ACs e derivados nas plantas. A diversificação do seu metabolismo especial faz parte de um processo evolutivo associado com a capacidade de adaptação, como resposta às condições extremas de exposição à luz solar e a presença de oxigênio na atmosfera (WENG e CHAPPLE, 2010). O metabolismo dos fenilpropanoides produz diversas substâncias capazes de absorver radiação no intervalo do UV-B (280 – 320 nm), região de absorção de diversos derivados que apresentam na estrutura o sistema cinâmico, protegendo o organismo vegetal dos danos causados (WENG e CHAPPLE, 2010). Henry-Kirk e colaboradores (2018) avaliaram a influência do excesso de radiação UV-B no metabolismo de *Malus x domestica* (macieira), verificando um aumento expressivo nos

teores de antocianinas, metabólitos que derivam da via dos fenilpropanoides, conhecidas pela capacidade de capturar radicais livres e pelo seu potencial fotoprotetor.

A capacidade antioxidante é uma característica conhecida sobre as substâncias polifenólicas e diversos fatores, além da exposição à radiação solar, podem desencadear um desequilíbrio na concentração de espécies reativas, como a presença de metais pesados no solo (MICHALAK, 2006; CHEN et al., 2020), carência de água e outros nutrientes essenciais (BACELAR et al., 2006), salinidade (GARCÍA-CAPARRÓS et al., 2019) e pH do solo (SHI et al., 2006), e temperatura (SZYMANSKA et al., 2017). A **Figura 7** apresenta o esquema reacional que explica o efeito antioxidante do ácido cafeico (**3**); o radical gerado por este ácido fenólico é estabilizado por ressonância, o que o torna menos reativo (ZEB, 2020). A capacidade do grupo catecol, presente no ácido cafeico, em estabilizar os radicais também está relacionada com a possibilidade de ligação de hidrogênio intramolecular (RAZZAGHI-ASL et al., 2013). A captura dos radicais livres gerados pelo metabolismo é o principal mecanismo antioxidante dos polifenóis, mas a capacidade de quelar metais tóxicos também é destacada na literatura como um dos possíveis mecanismos que promovem o efeito protetor contra o estresse oxidativo (CHEN et al., 2020).

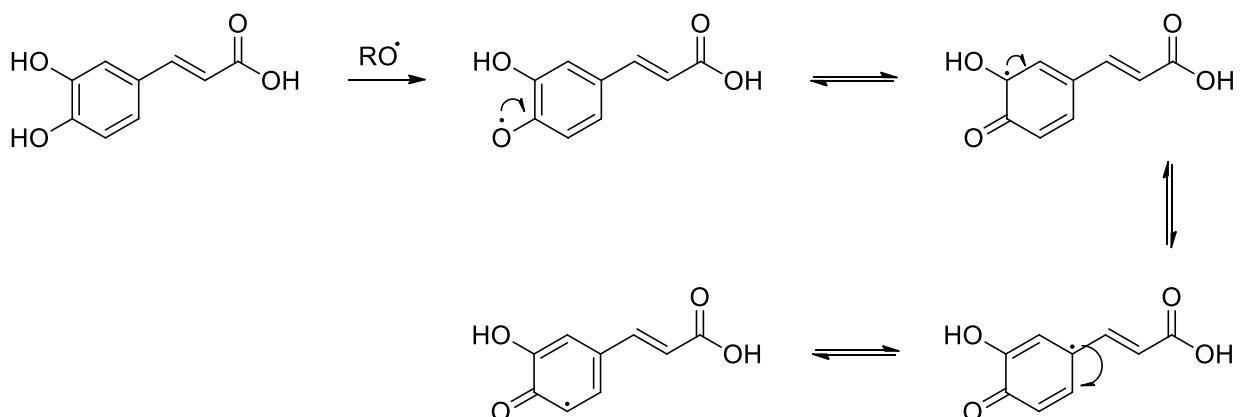


Figura 7. Estruturas de ressonância que explicam a estabilização do radical gerado a partir da reação entre o ácido cafeico (**3**) e espécies reativas de oxigênio (adaptado de Zeb, 2020).

A biossíntese de flavonoides é modulada pelas mesmas condições em que pode se observar a inativação de enzimas antioxidantes, sugerindo que essa classe de metabólitos pode agir como um mecanismo adicional na proteção contra o estresse oxidativo (AGATI et al., 2013). De acordo com Sharma e seus colaboradores (2020), em um estudo com raízes de *Cicer arietinum* (grão-de-bico), foi demonstrado um aumento significativo nos teores de ácido clorogênico (**24**) como resposta a diferentes situações de estresses abióticos. De acordo com Pardo-Torre e

colaboradores (2013) o acúmulo deste derivado em vacúolos e apoplastos auxilia enzimas que são responsáveis pela captura de radicais livres no ambiente intracelular. Em um estudo desenvolvido por Martinez e seus colaboradores (2016) foi demonstrado que o acúmulo de flavonóis nas folhas de *Solanum lycopersicon* (tomateiro) é estimulado através do aumento da temperatura, e que a biossíntese de derivados de ACs (em especiais ésteres derivados do ácido clorogênico) foi preferencialmente acentuada em condições de elevada salinidade do solo; a combinação desses dois tipos de estresses abióticos resultou no acúmulo de ambas as classes de metabólitos, o que destaca o papel fundamental desses metabólitos para a proteção do metabolismo (MARTINEZ et al., 2016).

ACs livres e seus ésteres são substratos utilizados na síntese de ligninas e outros polímeros utilizados na construção da parede celular para maior resistência e rigidez nas estruturas vegetais (CHOI et al., 2023). O acoplamento dos monolignóis é mediado por diversas enzimas, e esse “ganho” em rigidez aumenta a resistência física contra diferentes estresses, incluindo de natureza biológica (WENG e CHAPPLE, 2010). Além do suporte físico, ligninas também são essenciais para o transporte de água e nutrientes para as plantas (ZHAO, 2016), um processo evolutivo que culminou na adaptação de plantas para regiões terrestres, há aproximadamente 600 milhões de anos, consolidando este metabolismo como um processo indispensável no desenvolvimento da vida (WENG e CHAPPLE, 2010; DONG e LIU, 2021; CHOI et al., 2023). Estudos recentes indicam que sob influência da seca, a produção total de ligninas sofre um expressivo aumento em algumas espécies (GU et al., 2020; SHARMA et al., 2020; LIU et al., 2022). ACs e seus derivados também tem grande influência sobre estresses de natureza biótica, protegendo o organismo vegetal contra ameaças de natureza microbiana ou ainda contra herbívoros, ou na comunicação com o ambiente (JHA e MOHAMED, 2022).

A partir da década de 1990, uma grande quantidade de estudos epidemiológicos começou a sugerir que o consumo de alimentos ricos em substâncias fenólicas teria um impacto positivo sobre a diferentes aspectos da saúde humana, levando à diferentes descobertas no potencial farmacológico dessa classe de substâncias, incluindo os ácidos fenólicos como os derivados de ACs (VISIOLI et al., 2011; COMAN e VODNAR, 2020; SOVA e SASO, 2020). Os derivados de ACs estão presentes em uma grande variedade de alimentos essenciais para a dieta humana, como frutas (DENARDIN et al., 2015; HE et al., 2011; BARROS et al., 2017) e verduras (GAO et al., 2017; RASHMI e NEGI, 2020), grãos e cereais (RAGAEE et al., 2014; BOZ, 2015; STUPER-SZABLEWSKA e PERKOWSKI, 2019), ervas e especiarias (FENG et al., 2020; MALARZ et al., 2023; SUN e SHAHRAJABIAN, 2023), e bebidas populares, como o vinho (PITTARI et al., 2021; NEMZER et al., 2021) e bebidas à base de café (ALVES et al., 2010;

MULLEN et al., 2013; GOBBI et al., 2023). Estima-se que 75% dos teores totais de ACs presente nas frutas é representado pelos ácidos *p*-cumárico (**2**) e cafeico (**3**), nas formas livres ou conjugados através de ésteres ou amidas (FRACASSETTI et al., 2011; MEINHART et al., 2019), e seus derivados metoxilados, como os ácidos ferúlico (**4**) e sinápico (**5**), estão presentes em concentrações elevadas em cereais e grãos (DYKES, 2007; STUPER-SZABLEWSKA e PERKOWSKI, 2019; RASHMI e NEGI, 2020; TIAN et al., 2021).

Entre os derivados que são mais abundantes, o ácido cafeico (**3**) se destaca e é encontrado, principalmente, na forma de éster como o ácido clorogênico (**13**) e seus isômeros, e o ácido rosmariníco (**17**), seus derivados mais comuns (CIZMAROVA et al., 2020). Um exemplo de produto natural com alto valor biológico rico em uma grande diversidade de ACs é a própolis elaborada pelas abelhas melíferas (*Apis mellifera* L.) a partir de resinas vegetais, com registros históricos de diferentes civilizações que destacaram seu elevado potencial terapêutico através de diversas aplicações no tratamento de doenças e como alimento funcional (DE ALMEIDA-JUNIOR et al., 2023). As estruturas de alguns desses derivados estão presentes na **Figura 8**.

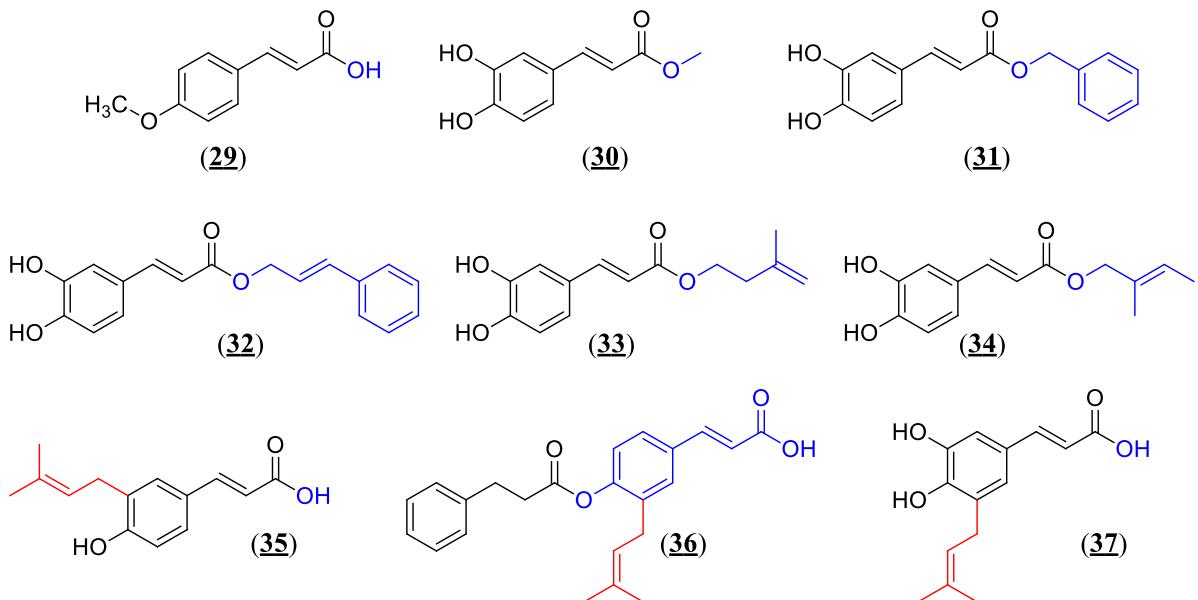


Figura 8. Estruturas de derivados cinâmicos presentes em diferentes tipos de própolis ao redor do mundo: ácido *p*-metoxicinâmico (**29**), cafeato de metila (**30**), cafeato de benzila (**31**), cafeato de cinamila (**32**), isômeros do cafeato de prenila (**33** e **34**), drupanina (**35**), bacarina (**36**), ácido 3,4-diidroxi-5-prenilcafeico (**37**).

ACs livres e seus ésteres simples, como o ácido 4-metoxicinâmico (**29**) e o éster cafeato de etila (**30**), estão presentes em muitos tipos de própolis diferentes, e não são marcadoras da origem vegetal das amostras onde são identificadas (OKINCZYC et al., 2021; HOSSAIN et al.,

2022). Entretanto, ésteres aromáticos como o CAPE (**19**) ou ésteres prenilados como o cafeato de prenila (**20**) são comuns nas própolis de clima temperado, assim como os derivados **31 – 34** que estão ilustrados na **Figura 8** (FALCÃO et al., 2010; PICCINELLI et al., 2013). Já ácidos e ésteres C-prenilados no anel aromático estão presentes na própolis verde produzida na região sudeste do Brasil, como a artepillinina C (**16**), seu principal componente e biomarcador, e outros derivados como os expostos na **Figura 8 (35 – 37)**, além de outros derivados fenólicos (NEGRI et al., 2003; TANI et al., 2019; COSTA et al., 2020). A própolis é um produto natural rico em ACs muito diferentes entre si, e por conta do vasto espectro de propriedades biológicas que apresenta, torna-se uma excelente fonte de substâncias bioativas para a pesquisa e o desenvolvimento de fármacos, e em muitos trabalhos na literatura a própolis de diferentes regiões é destacada por apresentar benefícios à saúde, podendo assim ser considerada uma fonte importante de substâncias naturais bioativas, que podem ser utilizadas no *design* de fármacos (SFORCIN, 2016; ZABAIOU et al., 2017; BRAAKHUIS, 2019).

2.2. Panorama Geral dos Ácidos Cinâmicos no Desenvolvimento de Fármacos

Os seres humanos sempre fizeram uso de produtos naturais como alternativa no tratamento das mais diversas doenças, com registros históricos presentes em diferentes civilizações há pelo menos 60.000 anos (CHOPRA e DHINGRA, 2021). O interesse na complexidade química que é fornecida através da natureza continua a crescer à medida que novos arcabouços moleculares são descobertos através de produtos naturais (**Figura 9**).

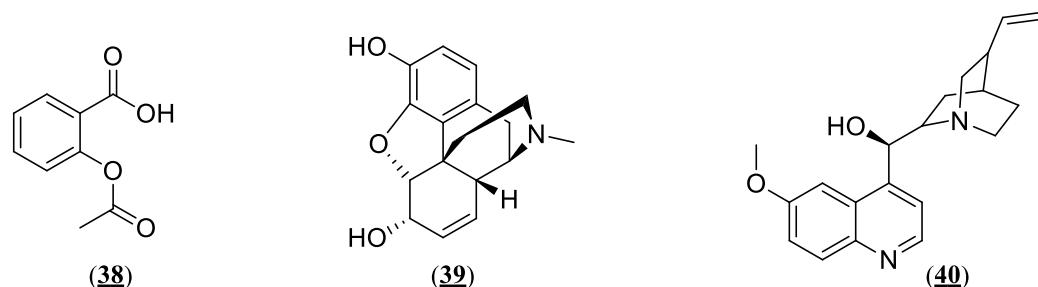


Figura 9. Estruturas de fármacos tradicionais que são derivados de produtos naturais: a aspirina (anti-inflamatório inibidor não seletivo de ciclooxygenases, **38**); a morfina (analgésico opioide, **39**); a quinina (antimalárico, **40**).

Atualmente, cerca de um terço dos fármacos que foram aprovados recentemente apresentam algum componente que tem sua origem em produtos naturais, como um arcabouço molecular

ou ainda pela incorporação de farmacóforos que foram descobertos a partir de produtos naturais ou até mesmo como fonte de inspiração para o desenvolvimento sintético (NEWMAN e CRAGG, 2020; NEWMAN, 2022). Em uma pesquisa realizada com a base de dados *Web of Science* é possível observar um aumento expressivo no número de trabalhos sobre propriedades biológicas contendo como uma das palavras-chave, o termo “*cinnamic acids*”, entre os anos de 1990 e 2024 (**Figura 10**).

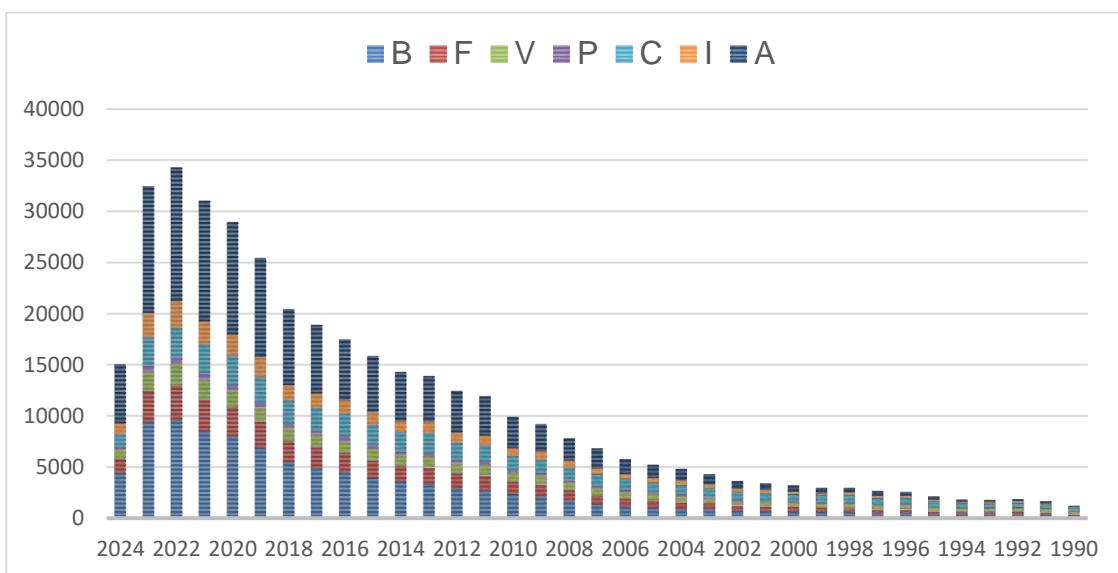


Figura 10. Número de publicações entre os anos de 1990 e 2024 contendo o termo “*cinnamic acids*” associado a diversas atividades farmacológicas: atividade antibacteriana (B), atividade antifúngica (F), atividade antiviral (V), atividade antiparasitária (P), atividade anticâncer (C), atividade anti-inflamatória (I) e atividade antioxidante (A), de acordo com os dados obtidos do *Web of Science* (Fonte: o autor, 07/07/24).

De fato, produtos naturais são uma fonte particularmente importante para a identificação de novas estruturas com potencial atividade antimicrobiana (MELANDER et al., 2020). Dentro desse contexto, os ACs e seus derivados representam um grupo privilegiado de substâncias com potencial para o desenvolvimento de novos fármacos que atuam no tratamento dessas doenças causadas por microrganismos (MINGOIA et al., 2022; LIU et al., 2024). É possível perceber que existe um aumento de interesse nas propriedades antioxidante e antimicrobiana dos ACs e seus derivados, propriedades que estão intimamente associadas com seu papel, enquanto parte do metabolismo vegetal, protegendo o organismo de estresses físicos e biológicos (MACOY et al., 2015; BANOTHU e UMA, 2022; JHA e MOHAMED, 2022). Por serem no geral mais abundantes e de estruturas mais simples, os dados sobre a atividade antimicrobiana de alguns

ACs originados como os primeiros metabólitos na via dos fenilpropanoides (**Figura 1**) são mais discutidos na literatura, e alguns desses dados de atividade biológica estão destacados na **Tabela 1**.

Tabela 1. Atividade biológica dos principais ACs (1 – 5) contra bactérias e fungos de importância clínica.

Bactérias	1	2	3	4	5
<i>Aeromonas hydrophila</i>		2,0 ^e			
<i>Bacillus nealsonii</i>		> 2,5 ^a			
<i>Bacillus subtilis</i>			20,0 ^d		64 ^r
<i>Cronobacter sakazakii</i>					2,5 ^o
<i>Escherichia coli</i>		> 2,5 ^a			512 ^r
<i>Lactobacillus plantarum</i>		> 2,5 ^a			
<i>Mycobacterium smegmatis</i>					125 ^q
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	300 ^b	31,3 ^h	256 ^k	250 ^q	
<i>Pseudomonas fluorescens</i>			2,5 ^l		512 ^r
<i>Schizosacharomyces octosporus</i>					1000 ^s
<i>Salmonella typhimutium</i>		20,0 ^d			256 ^r
<i>Staphylococcus aureus</i>	> 2,5 ^a	20,0 ^d	256 ^m		
<i>Streptococcus iniae</i>	> 2,5 ^a				
Fungos	1	2	3	4	5
<i>Aspergillus flavus</i>	250 ^t	> 250 ^t	> 250 ^t	31,25 ^t	
<i>Aspergillus niger</i>	125 ^t	> 250 ^t	> 250 ^t	65,50 ^t	
<i>Aspergillus terreus</i>	250 ^t	> 250 ^t	> 250 ^t	> 250 ^t	
<i>Candida albicans</i>	0,8 ^c		256 ⁱ	40 ⁿ	1000 ^s
<i>Candida galabrata</i>				20 ⁿ	
<i>Candida tropicalis</i>			109,12 ^j		
<i>Cryptococcus neoformans</i>		12,2 ^f	12,2 ^f		
<i>Fusarium graminearum</i>				20 ^p	
<i>Fusarium oxyporum</i>		10,0 ^g			
<i>Sclerotinia scleriturum</i>		15,84 ^u			

Unidades: ^{a, e} mg.mL⁻¹; ^{b, c, d, h, i, j, k, l, m, n, o, q, r, s, t, u} µg.mL⁻¹; ^{f, g} mM; ^p µM;

Referências: ^a Yilmaz et al., 2018; ^b Chen et al., 2011; ^c Kannan et al., 2024;

^d Lou et al., 2012; ^e Alishahi et al., 2022; ^f Oliveira et al., 2020; ^g Shull et al.,

2020; ^h Chinsembu, 2016; ⁱ De Vita et al., 2014; ^j Lima et al., 2006; ^k Dey et

al., 2015; ^l Lan et al., 2023; ^m Kepa et al., 2018; ⁿ Canturk, 2018; ^o Shi et al.,

2016; ^p Yan et al., 2023; ^q Lu et al., 2021; ^r Lee et al., 2014; ^s Vandal et al.,

2015; ^t Bisogno et al., 2007; ^u Wang et al., 2019.

Muitos produtos de origem natural que apresentam em sua estrutura um derivado de ACs são cobiçados acerca de suas possíveis aplicações na área da farmacologia. Ésteres de ACs são os seus derivados mais abundantes na natureza, e muitos metabólitos de interesse biológico

apresentam essa função orgânica como *link* entre as duas subunidades da estrutura molecular. Das flores de *Goniothalamus laoticus* (Annonaceae), uma espécie nativa do sudeste da Ásia, é possível se isolar a howiinina A (41), um derivado com atividade contra o *Mycobacterium tuberculosis* (H37Ra) cujo CIM apresenta o valor de 6,25 mg.mL⁻¹ tendo como fármaco de referência isoniazida (42), com CIM a 0,02 mg.mL⁻¹ (LEKPHROM et al., 2009). No trabalho de Deng e colaboradores (2017) um derivado inédito do ácido *p*-cumárico (2) foi isolado dos fungos endofíticos do gênero *Pyronema* sp. (2-{{[(E)-2-(4-formiloxi)fenil]etinil}-4-metil-3-oxopentanoato de metila, 43), que demonstrou IC_{50} de 64 μ M em *M. marinum*, responsável por causar infecções de pele.

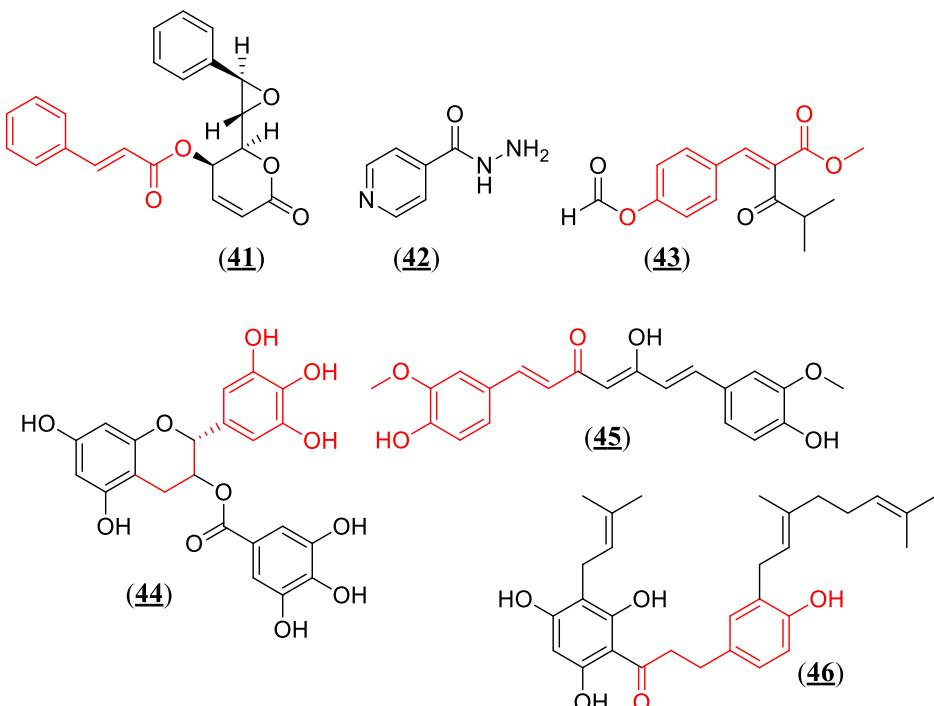


Figura 11. Estruturas de derivados naturais com atividade contra *M. tuberculosis* e que contém em suas estruturas um sistema cinâmico: howiinina A (41), (2-{{[(E)-2-(4-formiloxi)fenil]etinil}-4-metil-3-oxopentanoato de metila, 43), o éster do ácido gálico-epigalocatequina (44), a curcumina (45) e a 4,2',4',6'-tetrahidroxi-3'-prenil-3-geranildiidrochalcona (46). 42 apresenta a estrutura do fármaco isoniazida.

A eficácia de derivados de ACs e outros polifenóis que apresentam a subunidade cinamoil em suas estruturas é amplamente relatada na literatura (RUWIZHI e ADERIBIGBE, 2020). Os mecanismos de ação envolvem diversos alvos moleculares, tais como a síntese de DNA e RNA ou outros processos metabólicos, tais como o polifenol híbrido catequina-ácido benzóico 44 e a curcumina 45 (CAZZANIGA et al., 2021); o cinamaldeído (21) demonstrou atividade frente

às cepas H37Ra e ATCC 25177 de *M. tuberculosis* (CIM = 8 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) de acordo com o estudo de Sawicki e colaboradores (2018), que sugeriram a interferência na integridade da membrana das células como um provável mecanismo de ação para esse derivado cinâmico. Mascarello e seus colaboradores (2013) investigaram a atividade anti *M. tuberculosis* a partir de uma livraria com diferentes produtos naturais, destacando a diidroxichalcona **46**, por conta da CIM (13,4 μM) e da capacidade de interferir na atividade de enzimas envolvidas em mecanismos de escape do sistema imunológico.

Alguns estudos conduzidos *in vitro* demonstraram que a associação entre alguns fármacos utilizados para tratar infecções, e diversos derivados ACs, apresenta um efeito farmacológico melhor do que ambos os componentes separados, incluindo cepas multirresistentes (KEPA et al., 2018; EKAMBARAM et al., 2016; SLOBODNIKOVA et al., 2013; IBITOYE e AJIBOYE et al., 2019). Uma grande demanda por novos fármacos no tratamento de doenças infecciosas, que sejam mais eficientes e menos tóxicos, é mais motivada pela ocorrência de cepas multirresistentes, problema que tem grande correlação com o uso indiscriminado dos fármacos para o tratamento dessas doenças (ELMAIDOMY et al., 2022; KAUSHIK, 2024). Os microrganismos podem causar infecções simples ou doenças mais severas, que afetam milhões de pessoas globalmente. Os mecanismos envolvidos na aquisição de resistência aos fármacos amplamente utilizado para tratar tais infecções, são complexos e promovem consequências cada vez mais difíceis de administrar, o leva às falhas na resposta ao tratamento de muitas doenças (HANDRICKSON et al., 2019; KARAMAN et al., 2020; FISHER et al., 2022).

Uma das vantagens sobre os estudos com ACs e seus derivados está no aspecto multialvo que é associado à sua estrutura; a literatura relata que, além das propriedades antimicrobianas, os ACs podem auxiliar no controle de aspectos secundários relacionados ao processo de infecção, como inflamação e controle sobre o estresse oxidativo (SORCI e FAIVRE, 2009; NOVAES et al., 2019). Diversas doenças são capazes de desencadear processos inflamatórios, e muitos deles estão associados com um desbalanço na captura endógena de radicais livres, como no caso de doenças neurodegenerativas. ACs e seus derivados apresentam atividade anti-inflamatória e capacidade de capturar radicais livres (TEIXEIRA et al., 2013; GRYKO et al., 2021; LANG et al., 2024), quelando metais (LAKEY-BEITIA et al., 2021) e regulando mecanismos de defesa endógenos (MOSKAUG et al., 2005; RODRIGO e GIL-BACERRA 2014).

Doenças neurodegenerativas são complexas por conta da natureza multifatorial, com distúrbios relacionados à inflamação crônica, problemas na distribuição e no acúmulo de metais e o estresse oxidativo intracelular são aspectos que podem ser potencialmente combatidos com

base no potencial que é observado para os derivados de ACs (BUENDIA et al., 2015; HUANG et al., 2021; WANG et al., 2021; DRAKONTAEIDI e PONTIKI, 2024). A **Figura 12** apresenta as estruturas de derivados de ACs explorados com relação ao seu potencial multialvo para tratar doenças neurodegenerativas.

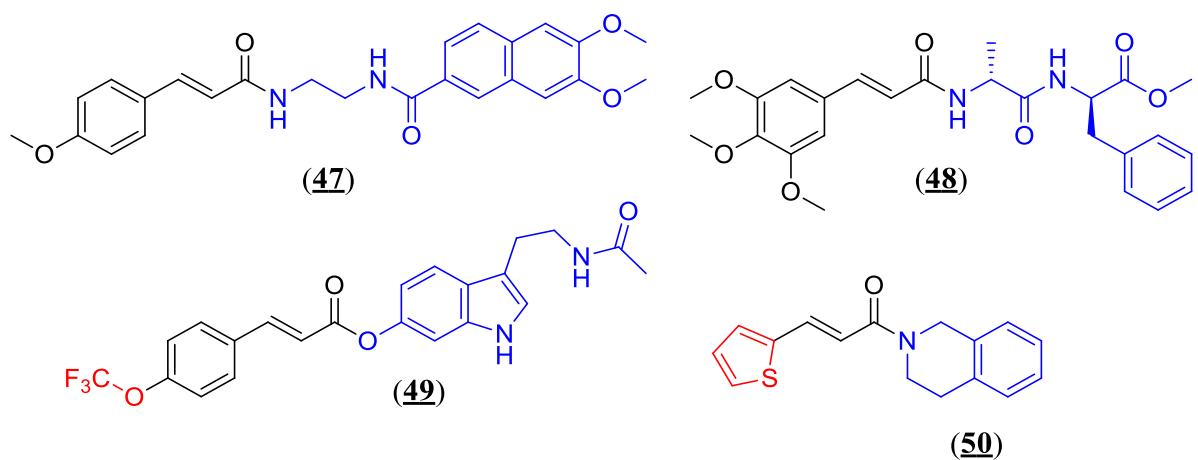
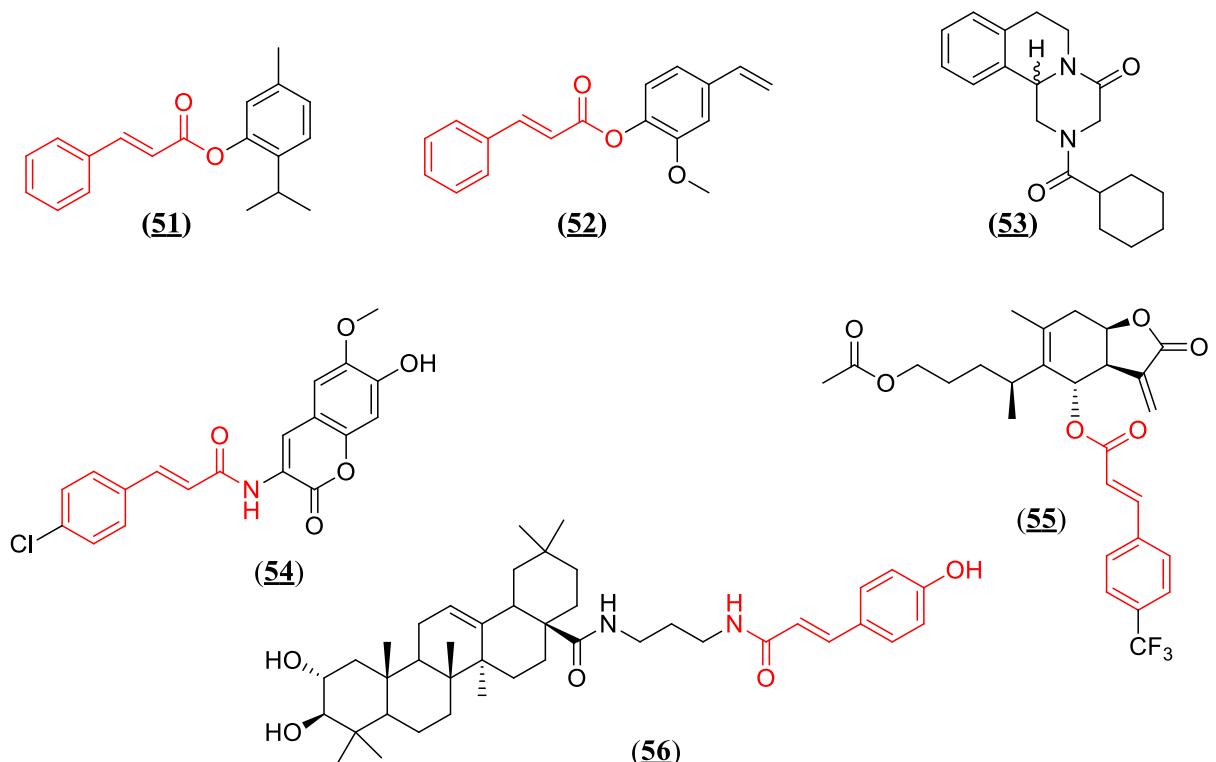


Figura 12. Estruturas de derivados cinâmicos estudados com relação ao potencial multialvo para o tratamento de doenças neurodegenerativas: (E)-6,7-dimetoxi-N-{2-[3-(4-metoxifenil)acrilamido]etil}-2-naftamida (**47**); (R)-methyl-3-phenyl-2-[(E)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)acrylamido]propanoate de metila (**48**); (E)-3-(2-acetamidoetil)-1H-indol-6-il-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]acrilato (**49**); (E)-1-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(tiofen-2-il)prop-1-ona (**50**).

Os derivados de ACs livres apresentam um nítido potencial farmacológico, e o interesse em estruturas mais complexas, e que apresentam derivados cinâmicos como uma das subunidades em ligação com outros arcabouços moleculares, se tornou uma forma de potencializar os efeitos farmacológicos desses derivados (DENG et al., 2023), ou ainda visando a otimização estrutural como forma de melhorar seus aspectos físico-químicos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos (CHOPRA e DHINGRA, 2021). ACs acoplados a outros produtos naturais abundantes, como o timol (**51**) eugenol (**52**), demonstraram melhores atividades de inibição de *Schistosoma mansoni*, quando comparado ao fármaco anti-helmíntico praziquantel (**53**), onde o mecanismo estudado sugeriu uma forte interferência dos derivados na autofagia dos parasitos (GLASER et al., 2015).

Li e colaboradores (2015) avaliaram a atividade anticâncer de híbridos escopoletina-ACs e a maior parte dos derivados demonstrou maior inibição de crescimento das células tumorais em comparação com as respectivas subunidades de origem; o derivado mais ativo da série (**54**) foi capaz de interromper o ciclo celular na fase S e induzir a apoptose em células A549 (linhagem

de câncer de pulmão), com IC_{50} superior ao do fármaco de controle doxorubicina ($IC_{50} = 1,280 \mu M$), além de apresentar atividade de inibição contra o câncer de mama triplo-negativo (MDA-MB-231) e câncer de colôn (HCT-116). Dong e colaboradores (2014) reportaram que ao incorporar o derivado de ácido cinâmico no produto natural 1-O-acetilbritannilactona (**55**) foi observada uma melhoria na sua atividade anticâncer *in vitro*, em diferentes linhagens, e IC_{50} na faixa de 7,69 a 24,1 μM . Vega-Granados e colaboradores (2021) estudaram conjugados de ACs com triterpenos, o derivado **56** demonstrou promover a apoptose das células de câncer de fígado em uma taxa de 76%. A **Figura 13** apresenta as estruturas desses derivados.



mais processados (SOVA, 2012; IFIE e MARSHALL, 2018). Isso explica porque o uso de ACs e seus derivados atualmente se concentra no planejamento de híbridos com outras moléculas bioativas, ou ainda na aplicação de modificações estruturais simples, visando não só melhorar seus aspectos farmacológicos, mas melhorar seus parâmetros físico-químicos, dessa forma viabilizando seu uso como potenciais fármacos.

2.3. Importância Farmacológica das Amidas Cinâmicas

As amidas cinâmicas são encontradas naturalmente em uma grande diversidade de produtos naturais, porém sua ocorrência é mais baixa em comparação aos seus ésteres; suas funções são muitas, incluindo modulação da reprodução vegetal, ou ainda na biossíntese de ligninas, usadas como fonte de estoque para os monolignóis (BASSARD et al. 2010; WANG et al., 2020; ZEISS et al., 2021). Amidas cinâmicas são metabólitos muito importantes durante o desenvolvimento inicial de plantas. Estudos destacam o acúmulo dessas amidas cinâmicas em tecidos feridos de plantas (BASSARD et al., 2010), promovendo a proteção contra possíveis ameaças de origem antimicrobiana (CAMPOS et al., 2014), e na sinalização do processo de desenvolvimento de flores. O acúmulo de amidas também tem impactos protetores contra organismos patógenos, insetos e radiação UV (BASSARD et al., 2010; ROUMANI et al., 2023). Park e colaboradores (2014) estudaram o perfil de amidas de ACs gerados a partir da exposição à luz UV, e constataram que muitas apresentavam elevado potencial antimicrobiano contra diferentes bactérias e fungos que são patógenos em culturas de arroz, reforçando o papel dessas substâncias na defesa contra estresses bióticos e abióticos.

A **Figura 14** apresenta as estruturas de amidas cinâmicas encontradas naturalmente em uma grande diversidade de plantas. Fenolamidas são ACs conjugados com diferentes tipos de aminas e que ocorrem em uma grande variedade de plantas, entretanto, pouco se sabe sobre o potencial benéfico para a saúde humana (WANG et al., 2020). Recentemente, os trabalhos na literatura destacam elevado potencial antioxidante (AL-TAWHEEL et al., 2012; BOZ, 2015; GAO et al., 2015), anti-inflamatório (HAN et al., 2010; KIM et al., 2012; WANG et al., 2017; HU et al., 2020; YEO et al., 2019; ROUMANI et al., 2023), antimicrobiano (FIALOVÁ et al., 2021), antiproliferativo (GUO et al., 2010; TURRINI et al., 2019), e neuroprotetor (GAO et al., 2021), semelhantes aos dos ésteres de ACs.

Amidas compõem um grupo funcional que desempenha um papel crítico na composição de uma grande variedade de biomoléculas ativas, como peptídeos e proteínas. Amidas apresentam a habilidade de formar dois tipos de ligação de hidrogênio: a carboxila, que, como nos ácidos e

ésteres, funciona como função aceptora de ligação de hidrogênio, e uma ligação N-H, que é um bom grupo doador de ligação de hidrogênio (JOHANSSON et al., 1974). Já o par de elétrons não ligantes no átomo de nitrogênio não funciona como acceptor de ligação de hidrogênio por conta do efeito retirador por ressonância envolvida com a carboxila conjugada (KUMARI et al., 2020).

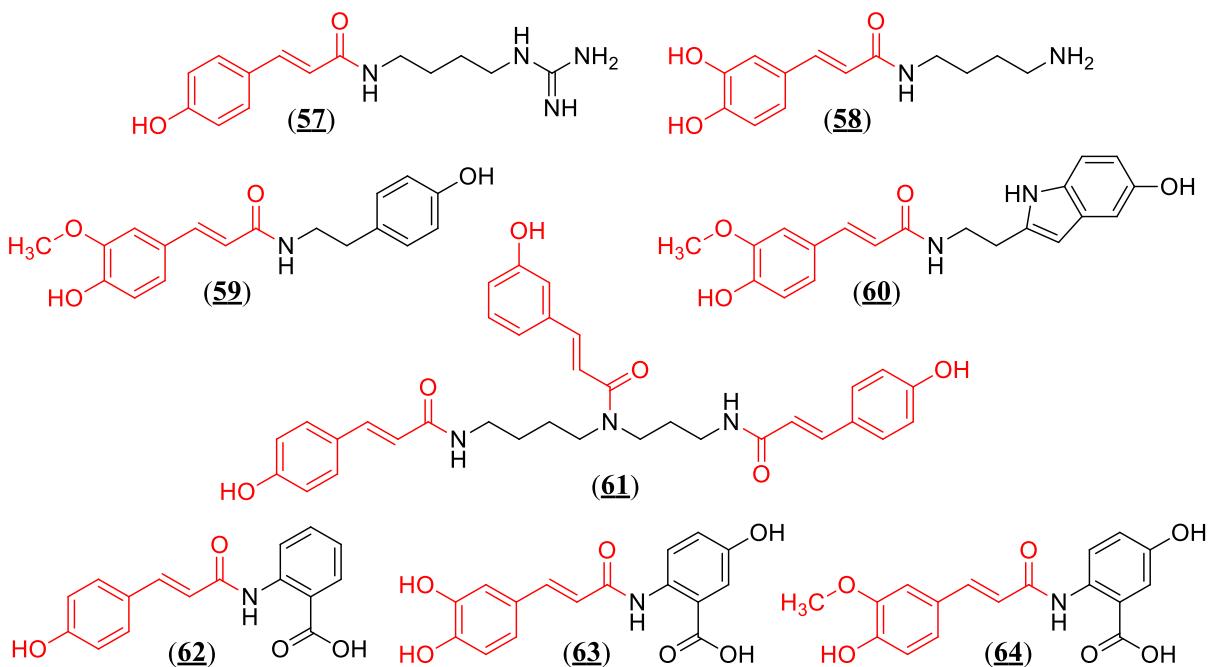


Figura 14. Estruturas de fenolamidas comuns em diversas espécies de plantas. *N*-cumaroyl agmatina (57), *N*-cafeoilputrescina (58), *N*-feruloiltiramina (59), *N*-feruloilserotonin (60), *N,N,N*-tri-*p*-cumaroylespermidina (61), ácido *N*-*p*-cumaroil-antranílico (62), ácido *N*-cafeoil-4-hidroxiantranílico (63), ácido *N*-feruloil-4-hidroxiantranílico (64).

Produtos naturais são consumidos *in natura* através de uma vasta diversidade de alimentos muito presentes na dieta humana por conta do efeito nutricional, e também pelo seu valor terapêutico. Dentro desse contexto seus componentes são susceptíveis ao metabolismo de primeira passagem, que corresponde a uma complexa cascata de transformações químicas realizadas após o consumo via oral, que se encarrega de controlar a concentração dos metabólitos ingeridos, defendendo o organismo contra constituintes tóxicos (OLIVAS-AGUUIRRE et al., 2020). Dessa forma, para exercer o efeito farmacológico, os constituintes naturais precisam chegar à circulação sistêmica intactos e em concentrações apreciáveis.

Na **Figura 15** se encontra um esquema simplificado do metabolismo do ácido clorogênico (24), incluindo as principais etapas de transformações observadas em derivados de ACs no plasma e na urina de mamíferos após seu consumo via oral (KUMAR e GOEL, 2019; SASO,

2020). Di Pede e colaboradores (2024) constataram, através de um levantamento feito a partir de artigos científicos na literatura, mais de 100 metabólitos de ACs diferentes no plasma sanguíneo e na urina, sendo detectáveis poucas horas após seu consumo a partir de diferentes matrizes naturais. Diversas variações no metabolismo podem ocorrer afetando a distribuição das substâncias e o perfil de metabólitos que é gerado por cada indivíduo (IVERSEN et al., 2022).

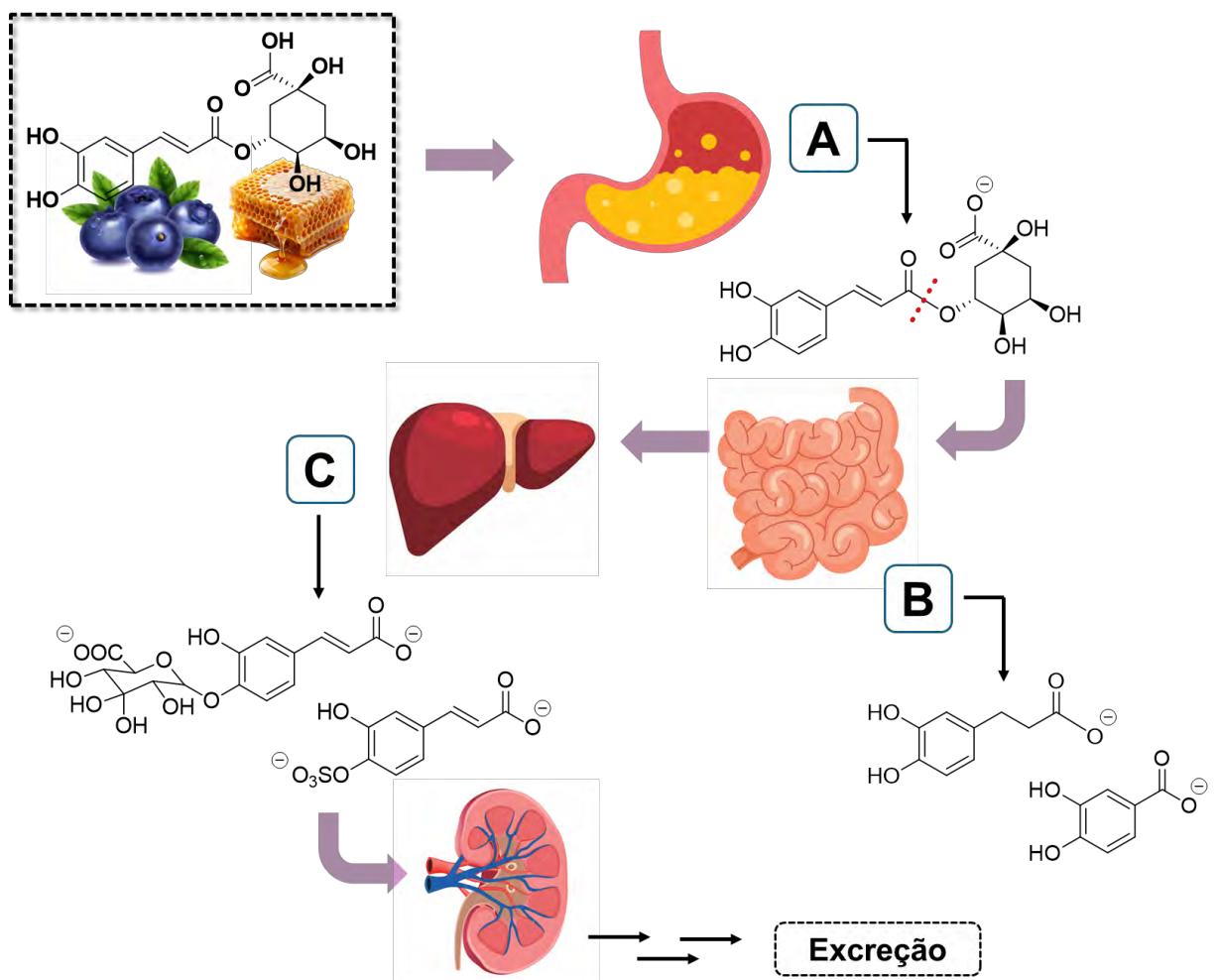


Figura 15. Esquema simplificado para o metabolismo do ácido clorogênico após ingestão via oral, e as principais transformações envolvidas durante o processo (adaptado de KUMAR e GOEL, 2019).

A estrutura dos ACs é um fator determinante no metabolismo dessas substâncias desde a eficiência na absorção, até a facilidade do transporte na circulação sistêmica, seu metabolismo e toxicidade (LAFAY et al., 2008; ZHAO et al., 2010). Enquanto os ésteres apresentam elevada labilidade por conta das reações de hidrólise, hidroxilas fenólicas são também pontos estruturais muito sensíveis, em especial por conta das transformações enzimáticas na etapa de conjugação,

conforme é apresentado no esquema da **Figura 15**. O problema associado a labilidade de ésteres quanto ao metabolismo em muitos casos pode ser resolvido o substituindo pela sua respectiva amida (GAJULA et al., 2021); enquanto as hidroxilas fenólicas, uma das ferramentas que tem ganhado destaque nos últimos anos é a do acoplamento de uma unidade isoprenoide à hidroxila fenólica ou ao carbono *ortho* à sua posição, promovendo a proteção do grupo mais sensível com relação às reações de conjugação do metabolismo (ROSA et al., 2014).

Dentro desse contexto, as amidas cinâmicas se apresentam como uma vantagem, garantindo uma maior estabilidade com relação à hidrólise metabólica, enquanto as hidroxilas fenólicas, em muitos casos, são protegidas com a inserção de um grupo prenila ou outros tipos de funções, bloqueando um ponto importante para a metabolização das substâncias, garantindo uma maior disponibilidade para promover seu efeito biológico. Atualmente, ao observar as estruturas de alguns fármacos com ação para diferentes alvos biológicos, aprovados para uso em distintos países, e que apresentam a estrutura geral dos ACs (C₆-C₃), é possível observar a ausência de hidroxilas fenólicas, além do uso majoritário da função amida em detrimento da função éster, que é mais comum e observada com frequência em produtos naturais (**Figura 16**).

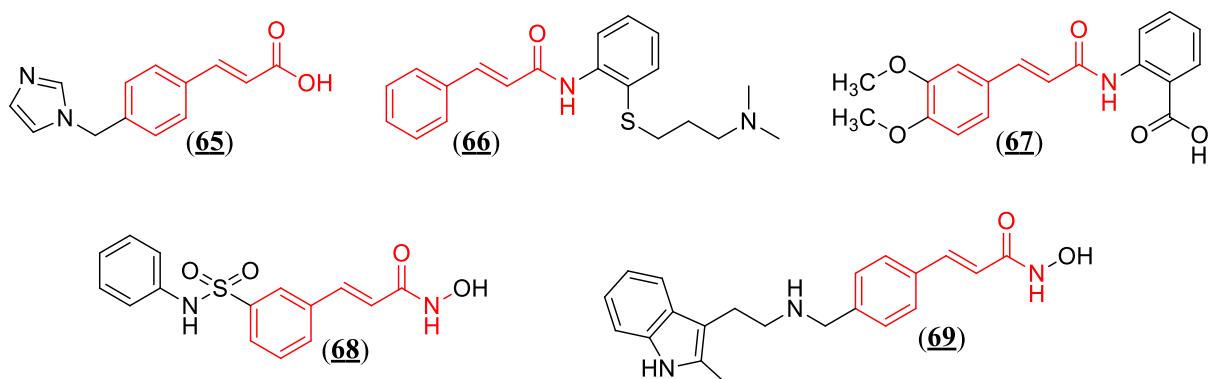


Figura 16. Fármacos aprovados que apresentam um sistema cinâmico em sua estrutura: Ozagrel (**65**), Cinanserina (**66**), Tranilast (**67**), Belinostat (**68**) e Panobinostat (**69**).

O Ozagrel (**65**) é um antiplaquetário que atua como potente inibidor da enzima tromboxano A2 sintase e que foi introduzido no Japão em 1992, como alternativa para o tratamento do acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, atuando também na expansão dos vasos sanguíneos, inibindo os espasmos dentro do cérebro, efeito que contribui para a eficiência no tratamento de AVC em combinação com o mecanismo que envolve a inibição do acúmulo de plaquetas (ZHANG et al., 2012).

A Cinanserina (**66**) é um antagonista seletivo dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} que foi descoberto na década de 1960, e foi utilizado no tratamento de diversas desordens neurológicas

nos anos 1970 (PAUL et al., 2021). Posteriormente foi verificado que o fármaco apresenta a capacidade de inibir a replicação do vírus SARS-CoV através da inibição de proteases, o que motivou o desenvolvimento de diversos análogos visando a atividade antiviral (CHEN et al., 2005; CHIOW et al., 2016; MOSAFFA et al., 2021).

O Tranilast (**67**) é um derivado sintético do ácido antranílico, cuja estrutura é muito semelhante aos derivados naturalmente encontrados em diversas fontes vegetais mencionadas anteriormente (BASSARD et al. 2010; WANG et al., 2020; ZEISS et al., 2021). Este fármaco foi desenvolvido no Japão, e está em uso para o tratamento de asma e bronquite desde o ano de 1982, atua através da inibição de citocinas e outros mediadores endógenos de natureza pró-inflamatória (DARAKHSHAN e POUR, 2015). Recentemente, o fármaco também se mostrou promissor no tratamento de alguns tipos de câncer pela inibição da divisão e proliferação seletiva de células tumorais, associado ao bloqueio dos processos que são responsáveis por desencadear a metástase (OSMAN et al., 2021).

Já o Belinostat (**68**) é um fármaco com atividade anticâncer aprovado para uso nos EUA desde 2014. Seu uso é para o tratamento de tumores sólidos ou malignidades hematológicas pela inibição de enzimas da família de histonas deacetilases (HDAC), principalmente em pacientes de linfomas periféricos de células-T (McDERMOTT e JIMENO, 2014; LEE et al., 2015). De forma semelhante, o Panobinostat (**69**) é usado como anticâncer para tratar diversos tipos de mielomas através da inibição das HDACs (REVILL et al., 2007); tais enzimas catalisam a acetilação de aproximadamente 1.750 proteínas envolvidas nos mais diversos processos bioquímicos, como replicação de DNA, e a super expressão dessas enzimas foi observada em diversos mielomas (LAUBACH et al., 2015). Esse fármaco, aprovado nos EUA e na Europa desde 2015, segue como o único tratamento para uso em pacientes acometidos com mieloma múltiplo (ELEUTHERAKIS-PAPAIKOVOU et al., 2020).

Existe um extenso escopo de estruturas para serem explorados acerca das amidas derivadas de ACs, que possam atuar como potenciais fármacos, sendo uma das funções escolhidas para modificação estrutural de diferentes ácidos carboxílicos. Dentro desse contexto, muitas estratégias de síntese podem ser aplicadas na modificação estrutural do sistema cinâmico para otimização da atividade biológica e dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Os ACs, estruturas privilegiadas para o desenvolvimento de fármacos, apresentam uma grande versatilidade sintética, o que por sua vez permite ampliar seu escopo estrutural fazendo uso de metodologias simples e acessíveis de modificações estruturais. Isto pode ser evidenciado através dos relatos da literatura e patentes depositadas que abordam o potencial biológico das amidas cinâmicas (GAIKWAD et al., 2019).

2.4. Modificações Estruturais em ACs

2.4.1. Síntese de Amidas

A simplicidade estrutural do arcabouço molecular dos ACs apresenta diferentes vantagens do ponto de vista sintético, que visa explorar tanto a reatividade da cadeia lateral C_3 do ácido carboxílico α,β -insaturado, quanto do sistema aromático C_6 , a partir da inserção de outros grupos funcionais, como halogênios, ou ainda a partir da modificação de hidroxilas fenólicas (CHEN et al., 2020). O esquema ilustrado na **Figura 17** descreve os principais pontos reativos no esqueleto dos ACs, assim como algumas reações que são favoráveis de se realizar a partir desses pontos. Modificações estruturais simples podem ser aplicadas de maneira eficiente para ampliar a quimioteca com componentes de potencial atividade biológica.

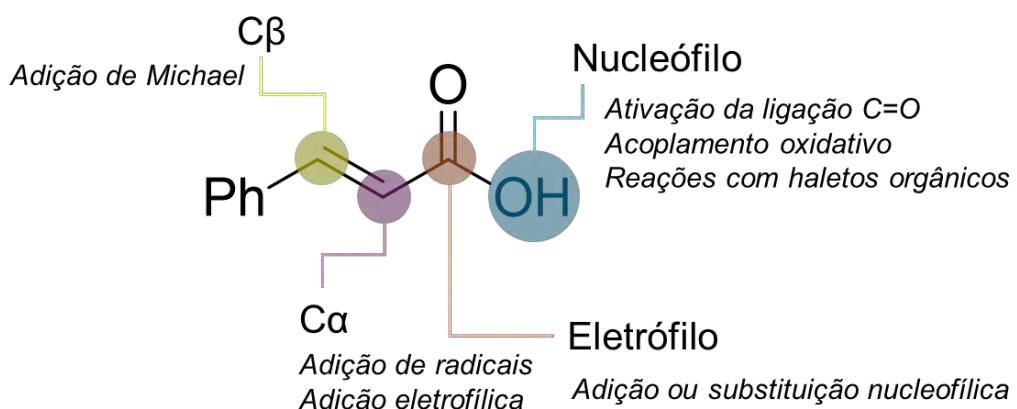


Figura 17. Esquema ilustrando os principais pontos reativos presentes em ACs e seus derivados (adaptado de CHEN et al., 2020).

A aminólise de ácidos carboxílicos pode ser conduzida a partir de uma grande variedade de protocolos, como o uso comum de cloreto de acila, anidridos ou ésteres reativos; essas reações seguem o mecanismo de substituição nucleofílica acílica, onde a ativação do ácido carboxílico é realizada para o favorecimento do ataque do nucleófilo desejado (MASSOLO et al., 2020). Uma ligação C-O que pode ser encontrada em diferentes funções, como álcoois, éteres e outros derivados além de ácidos carboxílicos – é uma ligação relativamente estável, o que, por sua vez, eleva a barreira energética necessária para a substituição mediada por nucleófilos, e amidas não são diretamente formadas porque a aminólise de um ácido carboxílico requer uma grande quantia de energia para superar a formação do sal de amônio, cuja formação é mais favorável

de um ponto de vista cinético (CHARVILLE et al., 2010).

Um dos métodos mais aplicados para contornar esse problema consiste em transformar o ácido carboxílico no cloreto de acila correspondente, geralmente, via cloreto de tionila/oxalila, que aumentam a reatividade do carbono carboxílico através do efeito indutivo promovido, tanto pelo núcleo de oxigênio quanto pelo haleto (**Figura 18**), fazendo com que o centro eletrofílico (carbono acila) torne-se ativado, e assim mais suscetível ao ataque nucleofílico das aminas para promover aminólise.

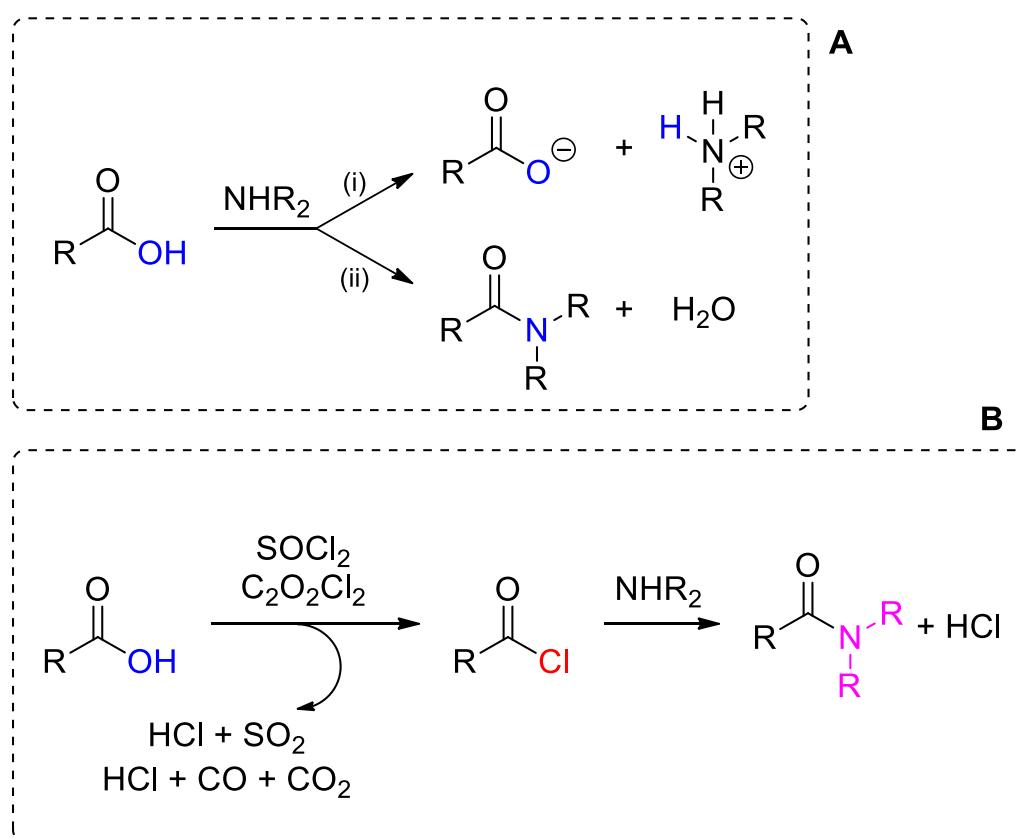


Figura 18. Diferentes condições para aminólise de ácidos carboxílicos: **A** – (i) mecanismo de reação ácido-base que é cineticamente favorecido e impede a aminólise direta de ácidos carboxílicos; (ii) condições reportadas por Lundberg e colaboradores (2014) para a aminólise direta: 110 °C e 22 horas de reação. **B** – Protocolo clássico para o preparo de amidas via formação *in situ* de um intermediário cloreto de acila, mais reativo.

Os valores de pK_a (constante de dissociação de um ácido) para o ácido carboxílico de ACs varia de 4,11 – 4,56, enquanto as hidroxilas fenólicas apresentam pK_a mais elevado, numa faixa de 8,32 – 9,21 (SHANG et al., 2015) indicando que os prótons fenólicos são menos susceptíveis a abstração por uma base. Benvidi e colaboradores (2019) relataram diferenças mínimas para

os valores de pK_a entre os isômeros *o*-hidroxicinâmico (4,11), *m*-hidroxicinâmico (4,49) e o *p*-hidroxicinâmico (4,70), inviabilizando o processo de aminólise direta. É preciso ressaltar que este protocolo apresenta diversas limitações, especialmente por ser uma reação muito exotérmica e com forte liberação de HCl como subproduto; que além de acidificar o meio reacional tornando o produto sensível a reações paralelas, apresenta riscos à saúde se é inalado ou manipulado de forma inadequada (ACOSTA-GUZMÁN et al., 2023). As limitações desse protocolo de síntese levaram ao planejamento de novas estratégias, mais versáteis quanto ao escopo de aplicação, e limpas com relação aos seus riscos.

Os reagentes de acoplamento são atualmente muito utilizados para a síntese de amidas, em especial na síntese de novos peptídeos, que precisam de condições sintéticas mais brandas (JARADAT, 2018; TRODOVIC e PERRIN, 2020). As estruturas de alguns reagentes comuns no acoplamento de aminas estão ilustradas na **Figura 19**.

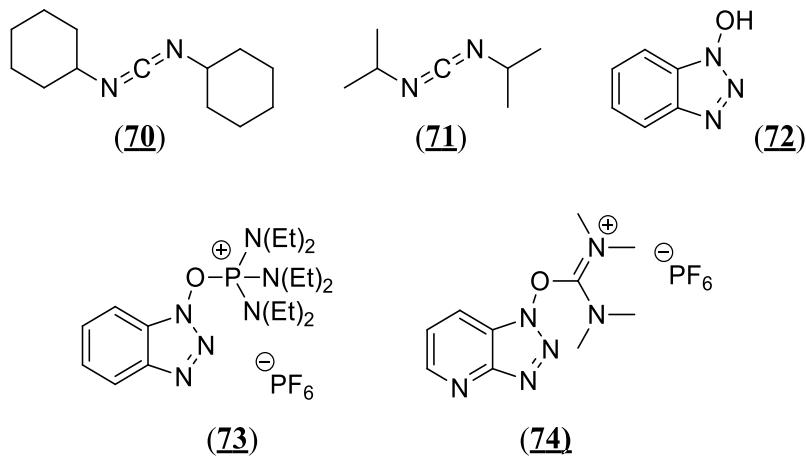


Figura 19. Diferentes reagentes utilizados para promover a aminólise de ácidos carboxílicos descritos na literatura: diciclohexilcarbodiimida (DCC, **70**), diisopropilcarbodiimida (DIC, **71**); o 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (HOBr, **72**); o sal de fosfônio BOP (**73**) e o sal de urônio HATU (**74**).

Os primeiros reagentes de acoplamento disponíveis foram as carbodiimidas, como o DCC (**70**, diciclohexilcarbodiimida), em uso desde a década de 1950, com interesse para a síntese de peptídeos (SHEEHAN e HESS, 1955). Depois, o uso do reagente 1-hidróxi-1*H*-benzotriazol (HOBr, **72**) foi descrito na literatura como um aditivo utilizado na síntese via carbodiimidas, como o DCC, aumentando o rendimento dos produtos em comparação ao procedimento sem a adição do reagente HOBr, desencadeando o desenvolvimento de toda uma série de novos agentes de acoplamento (VALEUR e BRADLEY, 2009). Os reagentes com base no HOBr são amplamente utilizados há décadas, e de forma semelhante ao DCC, seu mecanismo é baseado

na ativação do ácido carboxílico. Os sais de urônio, como o HATU (**74**) e os sais de fosfônio, como os derivados do BOP (**73**), são exemplos comuns de agentes de acoplamento usados em protocolos de síntese de amidas atualmente (MONTALBETTI e FALQUE et al., 2005). O mecanismo que explica a formação de amidas utilizando sais de fosfônio/urônio está ilustrado na **Figura 20**.

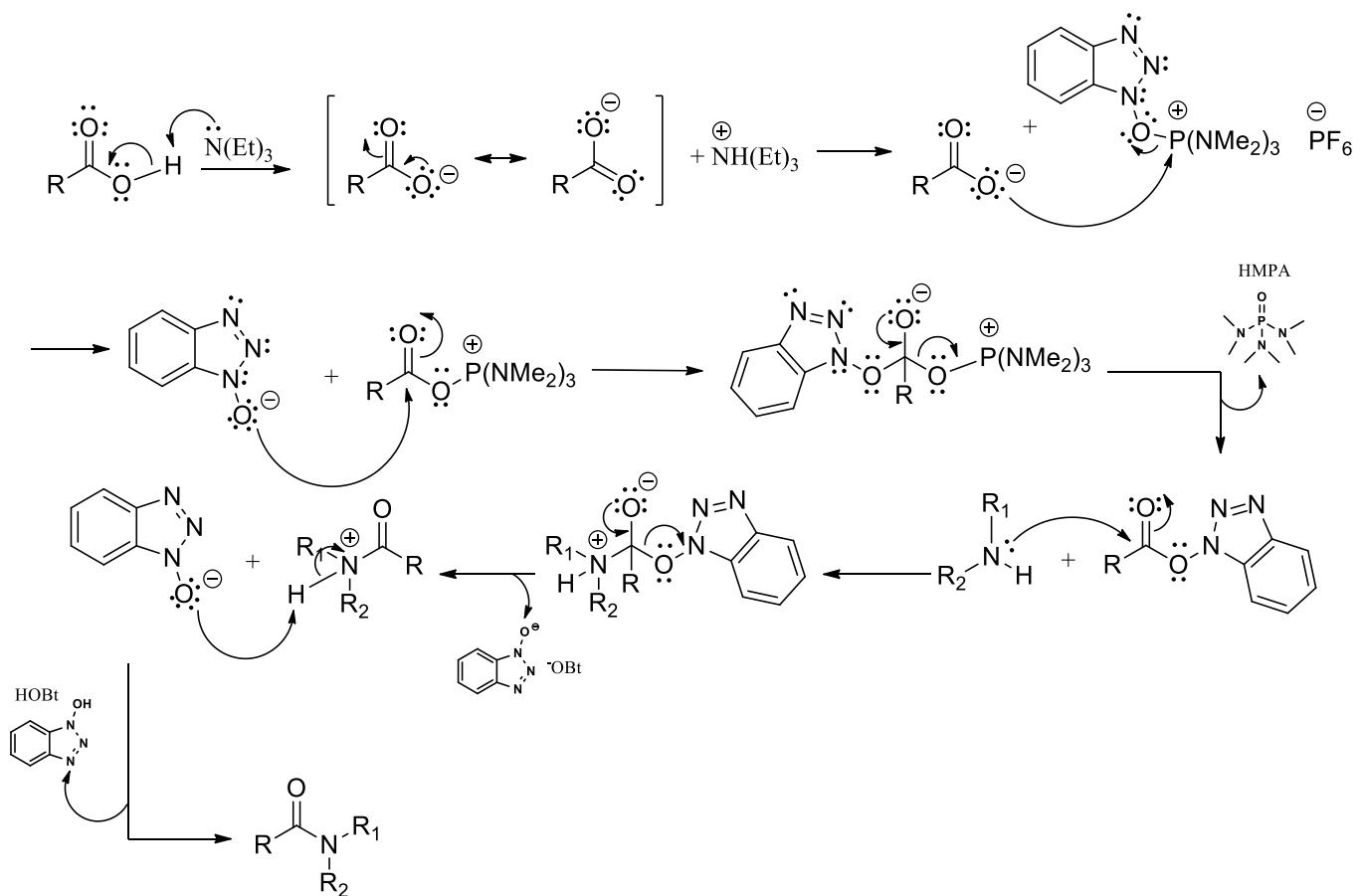


Figura 20. Mecanismo geral de reação que explica a aminólise de ácidos carboxílicos a partir do uso do BOP (sal de fosfônio) como reagente de acoplamento (VALEUR e BRADLEY, 2009).

Atualmente, os agentes de acoplamento de amida representam parte considerável de todos os protocolos que estão disponíveis na literatura, uma vez que abrangem um escopo maior de possibilidades por conta das condições reacionais menos agressivas; porém, é preciso ressaltar que a liberação de produtos tóxicos e danosos a saúde humana também é observada nessas condições, e outras estratégias mais limpas estão sendo investigadas (VALEUR e BRADLEY, 2009). Com o crescente interesse na química de peptídeos e seu potencial terapêutico, diversos tipos de reagentes de acoplamento estão sendo estudados para o acoplamento de aminas através de protocolos mais convenientes, menos agressivos e menos onerosos (HOLLANDERS et al., 2019). No mecanismo dessa reação, que é conduzida em meio alcalino (geralmente com uma

base nitrogenada, como trietilamina – TEA), o ácido carboxílico é desprotonado, e seu respectivo carboxilato pode promover um ataque nucleofílico no núcleo reativo de fósforo, que compõe o reagente BOP, e no íon imínio, no caso dos sais de urônio como HATU. A partir desse ponto, o íon ¹OBt realiza uma substituição no carbono acílico, gerando *in situ*, o éster reativo do ácido correspondente. O grupo abandonador HO_{Bt}, estabilizado por ressonância, favorece o ataque no centro eletrofílico, o tornando assim mais susceptível à aminólise (ALBERICIO et al., 2001; MONTALBETTI e FALQUE et al., 2005).

2.4.2. O-prenilação de Hidroxilas Fenólicas

A reação de prenilação é uma reação química que envolve a transferência de uma unidade isoprénica ao átomo de carbono (C-prenilação) ou aos heteroátomos oxigênio (O-prenilação) e nitrogênio (N-prenilação), representando uma das maiores formas de diversificação estrutural presente na natureza, mas de ocorrência relativamente restrita, no reino vegetal (YAZAKI et al., 2009). Essas subunidades lipofílicas podem ser encontradas em cadeias do tipo C₅ (grupos prenilas), C₁₀ (grupos geranila) e C₁₅ (grupos farnesila) como os mais abundantes na natureza (WINKELBLECH et al., 2015). Durante muito tempo, os metabólitos vegetais O-prenilados eram encarados como precursores na biossíntese dos C-prenilados, que são encontrados com frequência superior. Entretanto, importância biológica do grupo funcional O-prenilado é hoje mais evidente, e chama a atenção científica pela possibilidade de aplicações farmacológicas, e que em muitos estudos demonstram atividades superiores às dos seus respectivos análogos não prenilados (EPIFANO et al., 2007; GENOVESE et al., 2011).

A **Figura 21** apresenta alguns produtos naturais contendo grupos isoprenoides e que apresentam interesse na pesquisa científica sobre novos fármacos para o tratamento de diferentes doenças (YAZAKI et al., 2009; LOZINSKI et al., 2017). Além dos derivados de ACs como a artepíllina C (**16**), outras classes de produtos naturais podem apresentar derivados isoprenilados, o flavonoide morusina (**75**), que é isolada das raízes de *Morus alba* (SHI et al., 2021); estilbenos como a archidina-2 (**76**), presente em grãos como o amendoim (BO et al., 2023); o alcaloide triacanthina (**77**) isolada das folhas de *Gleditsia triacanthos* (KAMANNA e KAMATH et al., 2024); a cumarina suberosina (**78**) que é encontrada nas flores do gênero *Plumbago* spp. (MALI et al., 1994); a xantona α -mangostina (**79**) isolada do pericarpo do mangostão (YATES e STOUT, 1958) e o pterocarpano psoralidina (**80**), que é isolada de *Psoralea corylifolia* (PAHARI e ROHR, 2009).

A prenilação de um sistema aromático pode acomodar mudanças positivas em diversos

aspectos farmacológicos. Em células eucarióticas, a prenilação enzimática é um fenômeno que participa da regulação de diferentes processos biológicos (GELB et al., 2006), proporcionando diversos tipos de interações proteína-proteína ou para o ancoramento de substratos (KLOOG e COX et al., 2004). Além disso, o aumento da lipofilicidade promovida pela adição dessas cadeias, permite uma melhor capacidade de interação com diversas membranas celulares, o que facilita a entrada dos componentes nas células (WANG et al., 2016). Atualmente, prenilações têm ganhado mais atenção como ferramenta sintética para otimização da atividade anticâncer (LOZINSKI et al., 2017), anti-inflamatória (PAULINO et al., 2012; BREZANI et al., 2017), atividade moduladora do metabolismo de açúcar e lipídios (FIORITO et al., 2022), atividade de proteção mitocondrial (EPIFANO et al., 2023).

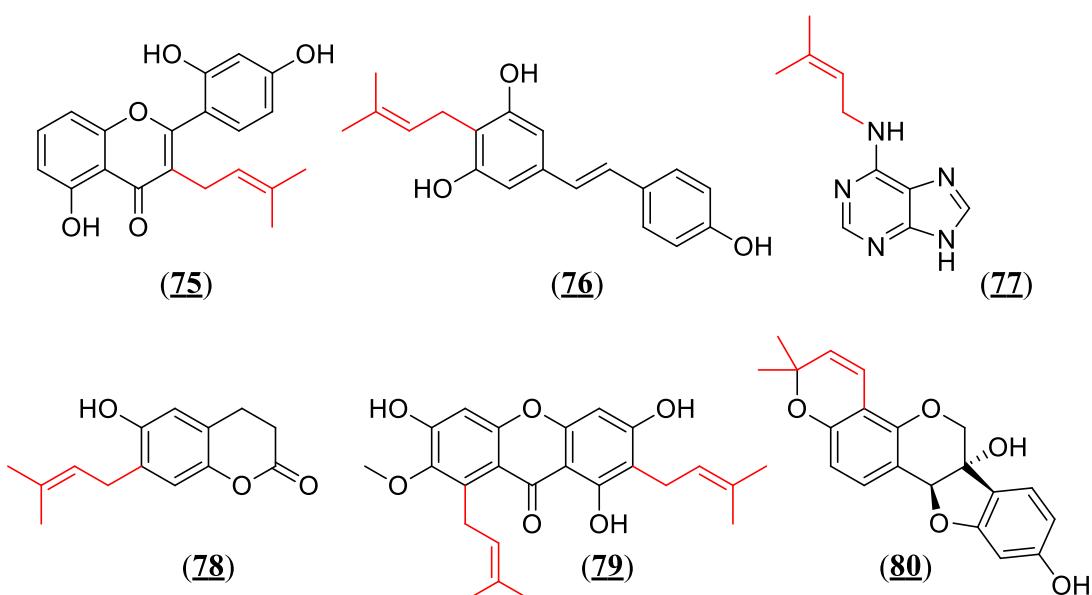


Figura 21. Estruturas de diferentes produtos naturais com importância farmacológica, que apresentam em sua estrutura um grupo prenila: morusina (75), archidina-2 (76), tricanthinina (77), suberosina (78), α -mangostina (79) e psoralidina (80).

Por conta da sua importância, uso da prenilação como ferramenta para estudar o potencial biológico de ACs é uma estratégia promissora para o planejamento de novas estruturas bioativas e com diversas aplicações terapêuticas possíveis. De forma sintética, a prenilação de sistemas aromáticos é conduzida a partir de uma reação de substituição nucleofílica (S_N) clássica, entre o haleto de alquila correspondente e seu respectivo nucleófilo. De acordo com a literatura, um haleto alílico primário (como no caso das prenilas) pode sofrer S_N por ambos os mecanismos unimolecular (S_N1 , pela formação de um carbocáton mais estabilizado) e bimolecular (S_N2 , o haleto primário favorece a aproximação do nucleófilo por conta do menor efeito estérico). Na

Figura 22 se apresenta o mecanismo geral que explica a reação de O-prenilação de hidroxilas fenólicas, por via bimolecular e unimolecular (KORMOS e CRAMER, 2003).

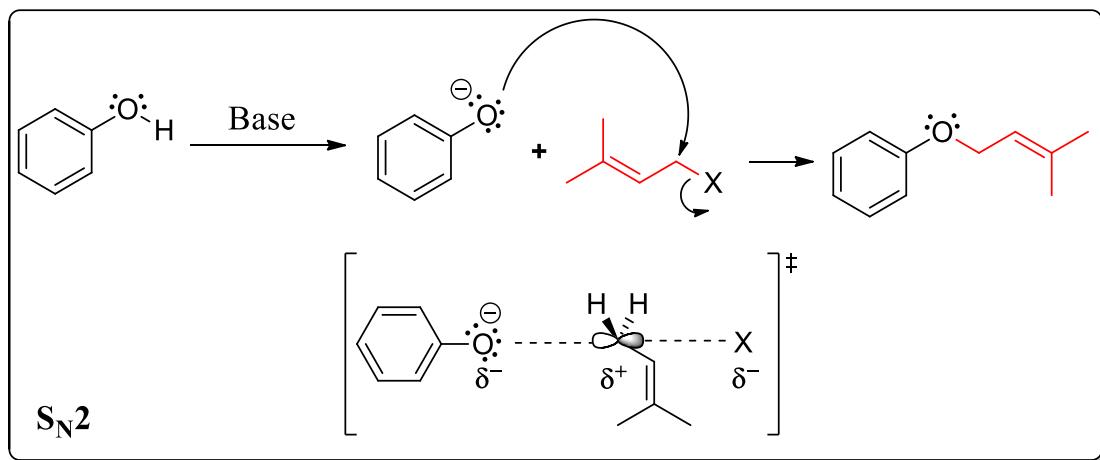
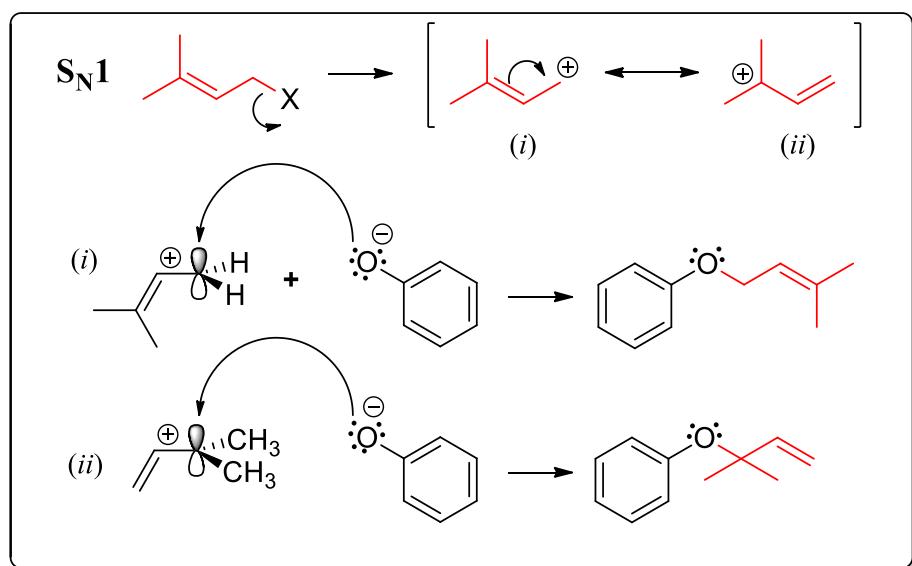


Figura 22. Mecanismo de reação que explica a O-prenilação de hidroxilas fenólicas pelos mecanismos de S_N1 ou S_N2.

Na literatura, a maior parte dos protocolos de síntese conduzem a O-prenilação de hidroxilas fenólicas em condições de S_N2, fazendo uso de algum solvente polar aprótico (no geral acetona ou *N,N*-dimetilformamida) e bases não nucleofílica como carbonato anidro (K₂CO₃) ou hidreto de sódio (NaH) com rendimentos satisfatórios (BRUYÉRE et al., 2011; GUZMAN et al., 2014). Essa reação permite a diversificação de estruturas que contém grupos fenólicos de forma fácil, acessível e com ótima reprodutibilidade, apesar de pouco seletiva em casos onde existe mais de uma hidroxila fenólica disponível para O-prenilação. Levando em consideração a importância

biológica associada a adição dessa cadeia lipofílica, essa estratégia pode ser usada para planejar novos derivados potencialmente bioativos para diferentes alvos terapêuticos.

2.5. Panorama Geral dos Alvos Biológicos Estudados

2.5.1. Atividade Anti-inflamatória

O organismo humano apresenta inúmeras formas de autopreservação e defesa contra riscos e uma das linhas de proteção contra agentes nocivos, como microrganismos patogênicos, lesões físicas e contato com toxinas, é o processo de inflamação. A inflamação é um conjunto bastante complexo processos que agrupam diversos mecanismos bioquímicos, responsáveis por gerar a resposta inicial de defesa do corpo, e tem seu início através de um evento indutor, que estimula a resposta do organismo contra um evento potencialmente nocivo para a saúde (GERMOLEC et al., 2018). Quando o organismo está ameaçado por algum estímulo nocivo, uma série de metabólitos são liberados para a modulação de alguns aspectos fisiológicos, como alterações na vasculatura local, ou aumento da permeabilidade e do fluxo sanguíneo, com objetivo de conduzir proteínas, plasma e células especializadas até o local afetado (ASHLEY et al., 2012). A liberação desses metabólitos condiciona o organismo à uma resposta adequada e rápida aos estímulos, e tal reação sistêmica caracteriza a fase aguda do processo inflamatório, que tem como objetivo neutralizar e eliminar os estímulos que estão promovendo esse processo danoso (SOUSA et al., 2013; VARELA et al., 2018).

A função primária do processo inflamatório é rapidamente neutralizar ou isolar a fonte que está causando o estresse, impedindo assim que a homeostase se normalize; entretanto, diversos mecanismos podem desencadear um estado prolongado da resposta inflamatória, resultando em uma ativação contínua do sistema imunológico como resposta a infecções que não foram bem solucionadas, desordens autoimunes ou episódios recorrentes de inflamação aguda, entre outros (PAHWA et al., 2018; FURMAN et al., 2017). Diversas consequências estão associadas com um processo inflamatório crônico e persistente, tais como o desenvolvimento de hipertensão e outras doenças do sistema cardiovascular (FURMAN et al., 2017; GISTERA e HANSSON, 2017; FERRUCCI et al., 2018), doenças crônicas nos rins (FERRUCCI et al., 2018), diversos tipos de câncer (TANIGUCHI e KARIN et al., 2018), depressão (MILLER e RAISON, 2016), doenças de natureza neurodegenerativa e autoimune (BENNETT et al., 2018; STRAUB e SCHRADIN, 2016; HENEKA et al., 2014) e osteoporose (STRAUB et al., 2015; REDLICH e SMOLEN, 2012).

Após o reconhecimento do processo de inflamação, o ácido araquidônico (AA, **81**), um ácido graxo poli-insaturado (ω -6) com 20 átomos de carbono, 4 insaturações (20:4), passa a ser liberado da membrana das células por intervenção de uma enzima fosfolipase; este ácido é um dos componentes majoritários nas membranas das células, reconhecido pela primeira vez no ano de 1913 por J. Lewkowitsch, sendo precursor de uma série de biomoléculas mediadoras do processo de inflamação, como as prostaglandinas (PGs), leucotrienos (LTs) e endocanabinoides (ECs) com auxílio de diferentes processos enzimáticos (ZHANG et al., 2023). O braço desse metabolismo que é responsável pela síntese de PGs é mediado por ciclooxygenases (COX), que catalisam as duas primeiras etapas biossintéticas a partir da oxidação direta do AA, conforme é ilustrado na **Figura 23**. O AA é oxidado diretamente pela COX, gerando a prostaglandina G2 (**82**), que é transformada por oxidases à prostaglandina H2 (**83**), e sequentemente usada para a biossíntese das demais prostaglandinas (MEIRER et al., 2014).

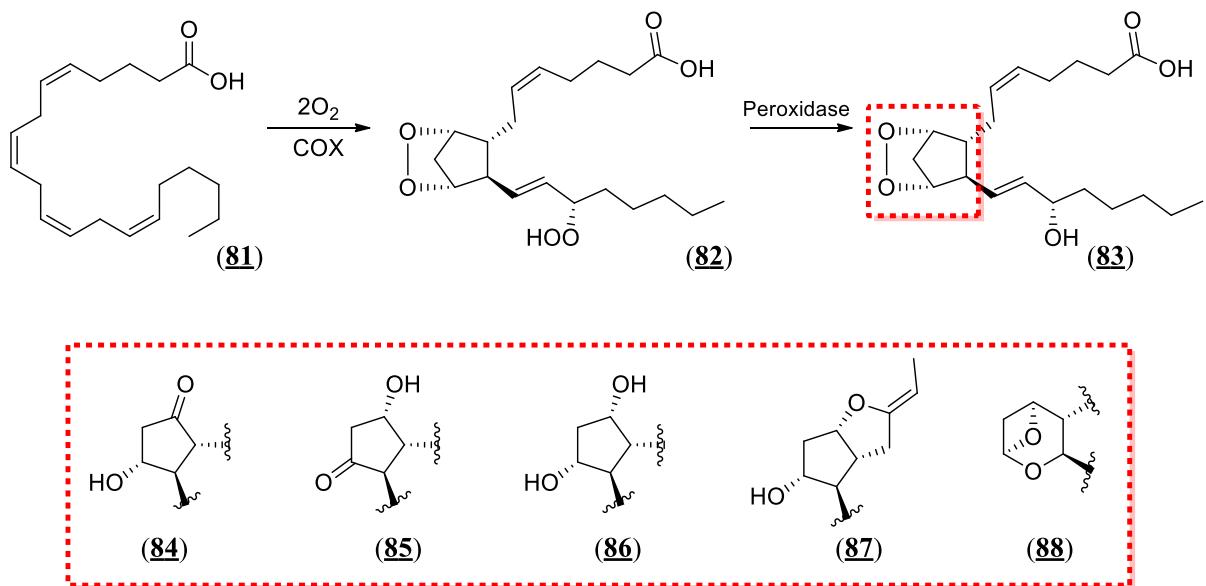


Figura 23. Esquema simplificado das principais PGs geradas pela ação das enzimas COX, nas primeiras etapas da cascata do ácido araquidônico.

Os glicocorticoides apresentam atividade anti-inflamatória pela inibição da fosfolipase A₂ (PLA₂), diminuindo a liberação do AA a partir da membrana celular (SCHLEIMER, 1993). As estruturas de dois glicocorticoides muito usados no tratamento de inflamações estão ilustradas na **Figura 24**. O problema com essa classe de fármacos consiste nos efeitos adversos associados com o uso prolongado de glicocorticoides, que afetam o funcionamento de diferentes sistemas como o gastrointestinal, ocular, cardiovascular, imunológico e neuropsiquiátrico (KHALIL et al., 2024). Assim, dentro da complexidade de processos que corresponde a cascata do AA e os

metabólitos gerados, outros alvos terapêuticos foram estudados. Um dos alvos terapêuticos que mais se destacaram ao longo do tempo são os inibidores de ciclooxygenases (COX). As COX compõem uma família contendo três isoenzimas associadas a diferentes processos de natureza fisiológica ou patológica. Entre suas isoformas, a COX-1 é expressa de forma constitutiva, geralmente em níveis baixos, e em diversos tecidos, e que tem como ação mais evidente seu efeito protetor sobre a mucosa gastrointestinal e na regulação da função plaquetária (PERRONE et al., 2010). Em contraste, a isoforma COX-2 é normalmente induzida em resposta aos estresses que desencadeiam processos inflamatórios (JU et al., 2022), enquanto uma terceira isoforma, COX-3, foi identificada mais recentemente e ainda apresenta muitas discussões acerca da sua relevância fisiológica ou patológica (KAM e SO, 2009).

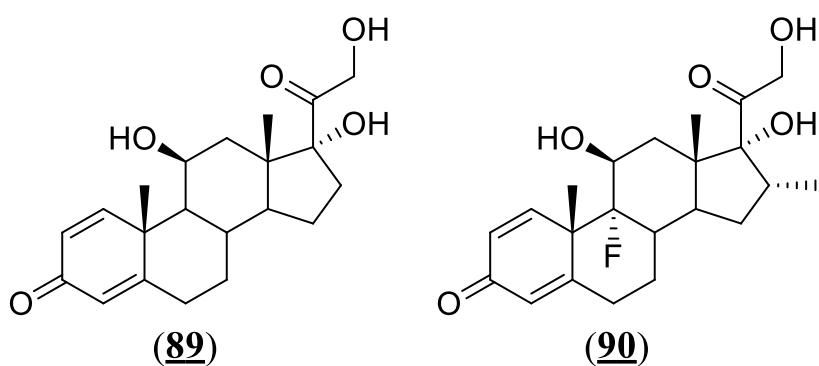


Figura 24. Estruturas dos glicocorticoides com atividade anti-inflamatória: prednisolona (**89**) e dexametasona (**90**).

PGs enquanto produtos do metabolismo, exercem diferentes funções biológicas. No trato gastrointestinal, que abrange boa parte da COX-1 normalmente expressa, PGE₂ (84), PGE_{2 α} (86) e PGI₂ (87) são as responsáveis pela proteção da mucosa e do fluxo sanguíneo; em contraste, a PGE₂ quando é liberada durante o processo inflamatório, é responsável pelos sintomas deste processo, como dor e febre (MEIRER et al., 2014). A variabilidade de funções fisiológicas é um parâmetro que precisa ser levado em consideração ao abordar a COX como um alvo terapêutico no tratamento da inflamação.

De um ponto de vista estrutural, as duas isoformas principais COX-1 e COX-2 apresentam 60% de homologia entre si e ambas as enzimas apresentam a mesma cavidade como sítio ativo que recebe o substrato AA, com a diferença de uma pequena cavidade extra presente no sítio ativo da COX-2 (KHALIL et al., 2024). Com essa diferença estrutural, o planejamento de novos inibidores potencialmente mais seletivos para a COX-2 foi conduzindo visando a obtenção de estruturas que se ligam diretamente a essa cavidade no sítio ativo da COX-2, aumentando assim

a sua seletividade (SHARMA et al., 2019). A **Figura 25** apresenta as estruturas tridimensionais das isoenzimas COX-1 e COX-2 (*Homo sapiens*) retiradas do *Protein Data Bank* (PDB), assim como a ilustração dos respectivos sítios ativos (KHALIL et al., 2024).

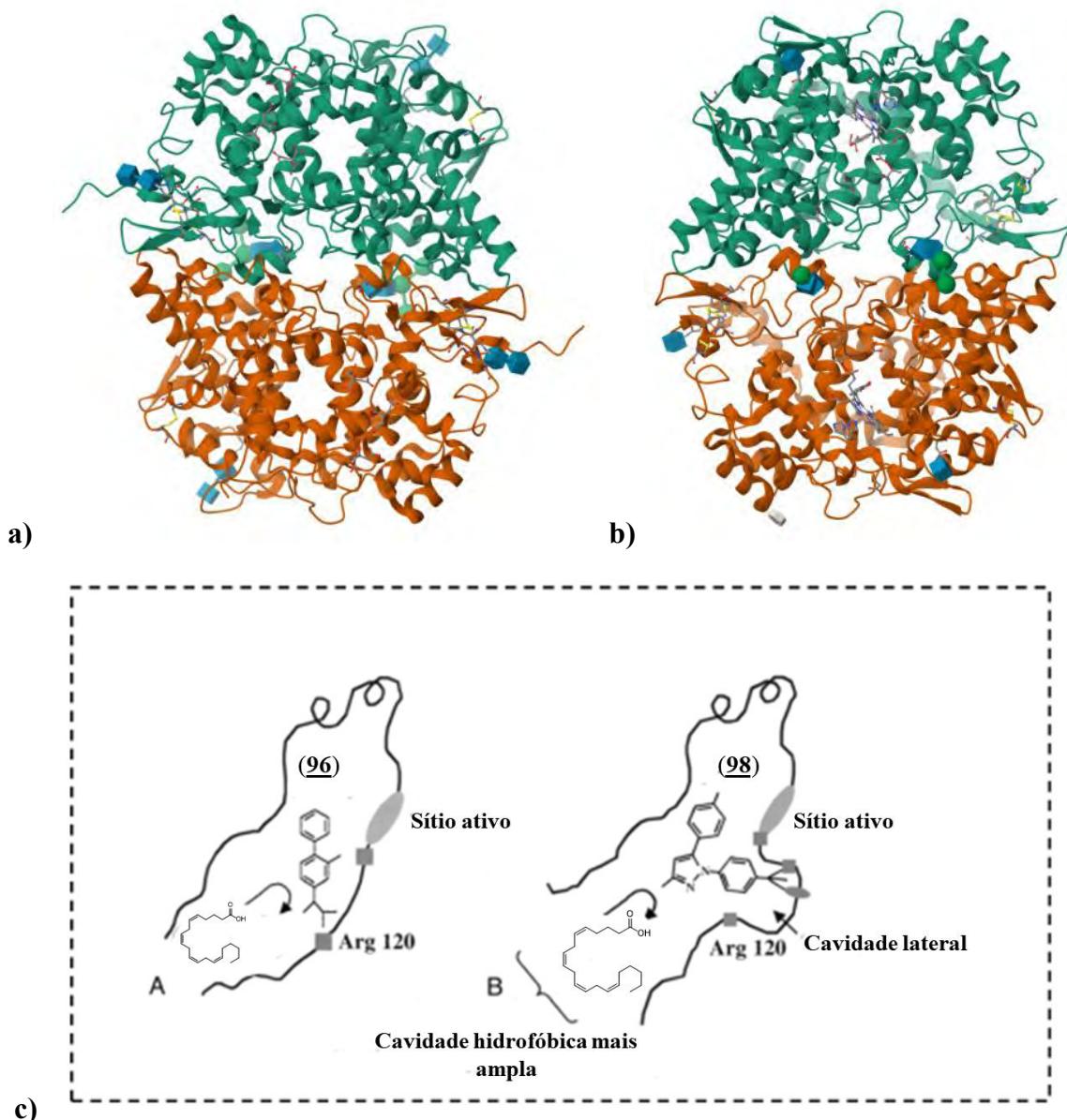


Figura 25. Estruturas tridimensionais das isoenzimas COX-1 (a, PDB – 6Y3C) e COX-2 (b, PDB – 5F1A) de *H. sapiens* (LUCIDO et al., 2016; MICIACCIA et al., 2021) e estrutura de ambos os sítios ativos (c) com os fármacos ibuprofeno (96) e celecoxibe (98). Adaptado de Khalil et al., 2024.

O primeiro inibidor não seletivo de COX foi a aspirina (92), inspirada no produto natural extraído das cascas de *Salix* spp. (Salicaceae, popularmente conhecida como salgueiro), que se apresenta como um pró-fármaco da aspirina: a salicina (91); o ácido acetilsalicílico (AAS) foi introduzido no final do século XIX por Felix Hoffmann após acetilação sintética da hidroxila

fenólica (TAO et al., 2014). Após o sucesso da aspirina, uma série de outros derivados inspirados em sua estrutura foram planejados e deram origem a diferentes AINEs ilustrados na **Figura 26**. Os estudos envolvendo o mecanismo de ação da aspirina (92) demonstram que o fármaco é capaz de promover uma acetilação seletiva em um resíduo de serina (Ser 530), inibindo a COX de forma irreversível, uma vez que essa reação transfere um grupo volumoso no sítio ativo da proteína, o que impede a aproximação do seu substrato, e estudos sugerem também que em concentrações elevadas e por longos períodos, o fármaco também pode realizar a acetilação de diferentes proteínas e ácidos nucleicos (KHALIL et al., 2024).

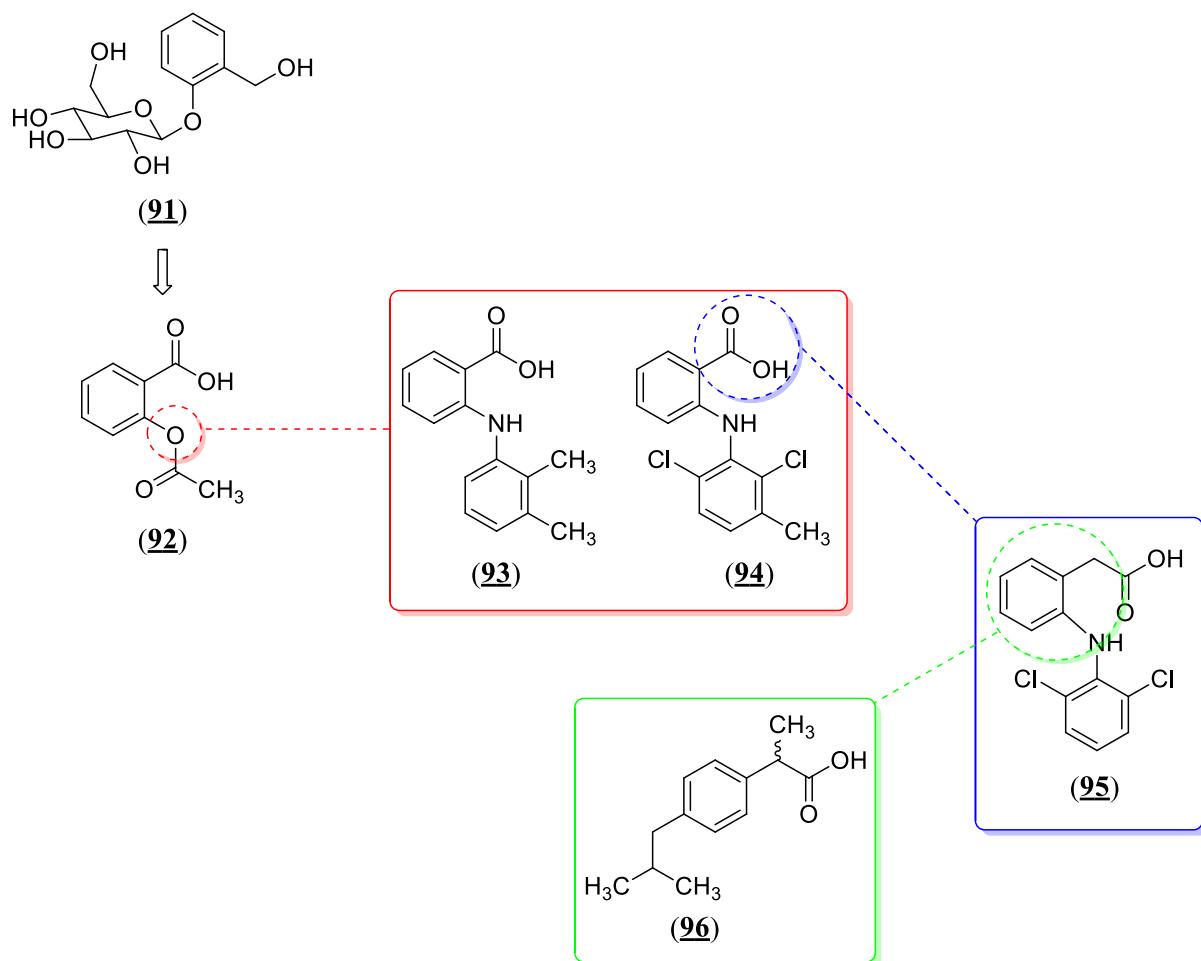


Figura 26. Estrutura do pró-fármaco salicina (91), do fármaco aspirina (92) e dos demais fármacos que surgiram após sua descoberta: ácido mefenâmico (93), ácido meclofenâmico (94), diclofenaco (95) e ibuprofeno (96).

De acordo com a literatura, a aspirina (92) se liga de forma idêntica nos dois sítios ativos das isoformas COX-1 e COX-2 (VANE e BOTTING, 2003). Entretanto, enquanto a COX-1 é

desativada por completo pela acetilação do resíduo Ser 530, o sítio ativo da isoforma COX-2 é um pouco maior em comparação ao sítio da COX-1, permitindo que o substrato AA consiga se aproximar dele e ser metabolizado, gerando o ácido 15-hidroxiecosatetraenóico (15-*R*-HETE **97**), cuja estrutura se encontra na **Figura 27**. (27).

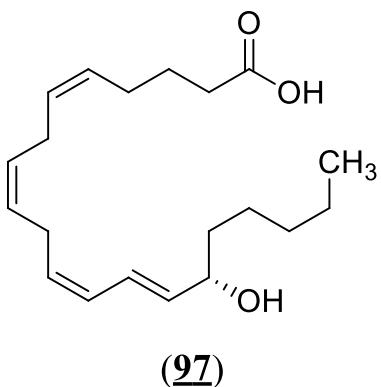


Figura 27. Estrutura do metabólito 15-*R*-HETE (**97**), gerado a partir da enzima COX-2 contendo o resíduo de Ser 530 acetilado pelo ácido acetil salicílico.

Inibição das COX como forma de tratar processos inflamatórios é capaz de aliviar alguns dos principais sintomas, como dor e febre, mas a seletividade entre as isoformas é responsável pela manifestação de uma série de efeitos indesejados associados ao tratamento com AINEs inibidores de COX (IZADI et al., 2020). Os sintomas do processo inflamatório estão associados com a função específica de cada metabólito, como sintomas de dor e febre, que associado à produção das PGs (WANG e THYAGARAJAN, 2022), e LTs, responsáveis pela amplificação da resposta inflamatória (MESHRAM et al., 2020). Os inibidores não seletivos de COX, como a aspirina (**92**) e o ibuprofeno (**96**), bloqueiam ambas as isoformas COX-1 e COX-2 e por isso causam efeitos adversos, como ulceração do trato gastrointestinal associada a inibição da COX-1. Isso ocorre porque as prostaglandinas PGI₂ e PGE₂ (**Figura 23**) têm função citoprotetora no trato gastrointestinal, uma vez que inibem a secreção de ácido, aumentam o fluxo sanguíneo no local, estimulam a produção de muco e a biossíntese de glutationa – um antioxidante endógeno que promove a captura de radicais livres – além de outras funções em órgãos distintos como os rins o coração (HILÁRIO et al., 2006).

Assim, o surgimento dos inibidores mais seletivos de COX-2 (**Figura 28**) representam um avanço importante na pesquisa sobre os AINEs, uma vez que são capazes de promover o efeito anti-inflamatório, e sendo menos seletivos com relação à isoforma constitutiva, causam menos

dos efeitos que são com frequência associado ao consumo dos inibidores não seletivos (JU et al., 2022; AHMADI et al., 2022). Entretanto, estudos recentes apontaram uma relação entre esses AINEs e um aumento do risco cardiovascular, levantando preocupações sobre sua segurança a longo prazo, potencialmente limitando seu uso em pacientes cardíacos (ARORA et al., 2020).

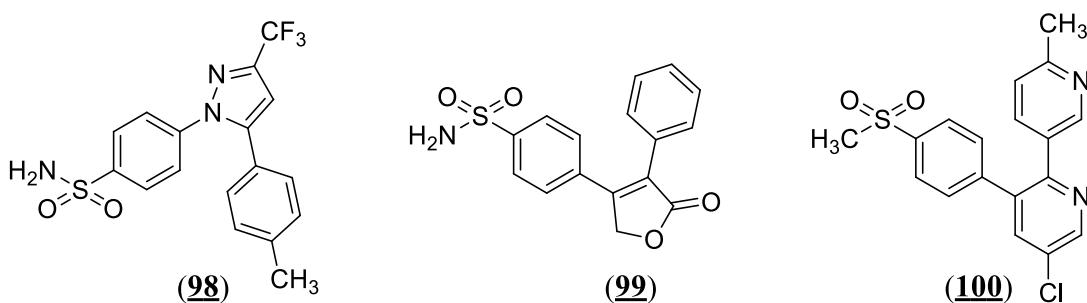


Figura 28. Estruturas de alguns inibidores seletivos de COX-2: celecoxibe (98), rofecoxibe (99) e etoricoxibe (100).

Os benefícios dos inibidores seletivos de COX-2 para a saúde humana são muito conhecidos por conta dos efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos e a seletividade na inibição foi chave para a elaboração de fármacos com efeitos adversos associados a inibição da COX-1 menos pronunciáveis (ROUZER e MARNETT, 2009; KHALIL et al., 2024). Entretanto, não muito tempo depois da comercialização dos primeiros coxibes (98 e 99), no final do século XX, uma forte preocupação acerca da relação entre esses AINEs e possíveis efeitos sobre o sistema cardiovascular começou a ascender na comunidade científica. Atualmente a relação entre os inibidores seletivos de COX-2 e um aumento no risco de problemas cardíacos é bem estabelecida, em especial associado ao desequilíbrio gerado entre os fatores anti- e pró-trombóticos (MARTIN ARIAS et al., 2019). A inibição seletiva da COX-2 gera um desequilíbrio onde os níveis de tromboxano se elevam, em especial com relação aos níveis de prostaciclina (PGI₂, 87), que apresenta as funções endotelial e de controle da pressão arterial (MENDES et al., 2012). O funcionamento irregular da pressão arterial, associado ao consumo dos coxibes, pode desencadear ainda problemas renais que estão associados a retenção de líquidos e formação de edemas (MENEZES et al., 2024). Outros estudos apontam também que casos de reações alérgicas e dermatológicas (LAYTON et al., 2006; WARD et al., 2010).

Embora os inibidores seletivos de COX-2 representem um grande avanço para o tratamento de uma grande diversidade de doenças por conta do risco reduzido de efeitos adversos no trato

gastrointestinal, essa classe de fármacos não está isenta de riscos. A busca por alternativas mais eficientes e seguras para o tratamento da inflamação segue uma tarefa importante. Além disso, muitas evidências apontam para uma correlação entre as isoenzimas COX-1 e COX-2 no quadro de diversas doenças, como o câncer e doenças neurodegenerativas – o que aumenta o interesse científico dos AINEs e em especial sobre os inibidores seletivos de COX-2 (MICIACCIA et al., 2021).

2.5.2. Atividade Antiproliferativa (Câncer de Mama Triplo-Negativo)

O câncer é um conjunto de doenças com caráter multifatorial caracterizada pelo crescimento desordenado das células que compõem um tecido do corpo, e podendo migrar e invadir outros tecidos ou órgãos adjacentes, se espalhando por outras partes do corpo e agravando o quadro da doença (BLACKADAR, 2016; NOVIKOV et al., 2021). Esse evento pode ser desencadeado por fatores genéticos (VINEIS et al., 2010), fatores sobre o ambiente onde se vive (WOGAN et al., 2004) ou sobre os comportamentos individuais (SMITH et al., 2016), representando um grande desafio que tem seu início desde o diagnóstico da doença até a escolha do tratamento mais adequado (AMBROGGI et al., 2015). Isso porque, além de toda a complexidade biológica, a dificuldade de acesso a certos tratamentos e o diagnóstico tardio de muitos tipos de câncer refletem altas taxas de mortalidade, em especial nas regiões de menor desenvolvimento socioeconômico (MERLETTI et al., 2011; FORREST et al., 2013).

O câncer de mama é o tipo de câncer mais diagnosticado em mulheres, representando cerca de 11% de todos os casos de câncer registrados no ano de 2020 em todo o mundo, o que resultou em mais de 600.000 óbitos (HONG e XU, 2022). Nos homens, esse tipo de câncer corresponde a cerca de 1% de todos os casos, geralmente associados à fatores hormonais, histórico familiar e pré-disposição genética (TAI et al., 2007). Nos países da América Latina, a ocorrência desses casos ainda carrega fatores socioeconômicos; em 2018, cerca de 14% da mortalidade global causada pelo câncer de mama ocorreu em países da América Latina; em 2020, mais de 57.000 mulheres morreram de câncer de mama nessa região do globo, e esse número pode dobrar até o ano de 2040 (ARZANOVA e MAYROVITZ, 2022).

Por ser uma doença muito heterogênea, existem diferentes subtipos de câncer de mama que são agrupados em categorias baseado na expressão dos receptores hormonais: os receptores de estrogênio, receptores de progesterona e o receptor de fator de crescimento epidérmico; o tipo triplo-negativo do câncer de mama se caracteriza pela falta inexpressão de qualquer um desses receptores mencionados (ORRANTIA-BORUNDA et al., 2022). Esse subtipo representa cerca

de 20% de todos os casos de câncer, sendo mais comum entre mulheres abaixo dos 40 anos, e é reclassificado de acordo com a forma com que se manifesta, seu fenótipo e sensibilidade com relação aos tratamentos (HONG e XU, 2022; ORRANTIA-BORUNDA et al., 2022).

O grupo que constitui as variações do câncer de mama triplo-negativo é caracterizado por apresentar um comportamento clínico bastante agressivo, e a diversidade de doenças que fazem parte desse grupo torna a terapia desse tipo de câncer uma tarefa complexa (DERAKHSHAN e REIS-FILHO, 2022). Esse grupo é caracterizado também por uma baixa taxa de sobrevivência e por um curto período para a recorrência, pelo menos 3 anos após o diagnóstico, onde a maior parte das mortes ocorre nos primeiros 5 anos após o diagnóstico. Atualmente, a quimioterapia é rotineiramente aplicada para o tratamento do câncer de mama triplo-negativo, que torna-se mais difícil de tratar por conta da ausência dos receptores que normalmente seriam alvos terapêuticos e a combinação de cirurgia para a retirada do tumor ou de toda a região afetada, e quimioterapia utilizando antraciclinas como a doxorubicina (**101**) e taxanos como o paclitaxel (**102**), com uma taxa de sucesso de pelo menos 40% em comparação com os outros subtipos (OBIDIRO et al., 2023).

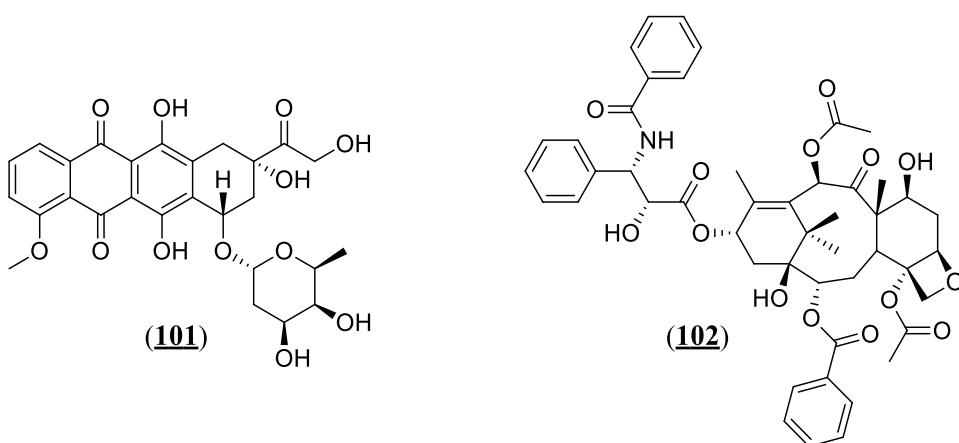


Figura 29. Fármacos utilizados na quimioterapia de tumores que compõem o grupo do câncer de mama triplo-negativo: a doxorubicina (**101**) e o paclitaxel (**102**).

A doxorubicina (**101**) é um fármaco com atividade antiproliferativa que pertence ao grupo das antraciclinas, uma classe de agentes antitumorais que apresenta diferentes mecanismos que podem explicar sua eficiência (MICALLEF e BARON, 2020). O fármaco consegue adentrar as células *via* difusão passiva e interage com moléculas de DNA e RNA disponíveis no núcleo das células (CARVALHO et al., 2009; LAL et al., 2010). Essas interações são favorecidas porque a aglicona que compõe estruturalmente as antraciclinas é capaz de se intercalar entre a estrutura

do DNA, resultando em um complexo que promove uma interrupção no reparo das moléculas de DNA (TAYMAZ-NIKEREL et al., 2018). É proposto também que eventualmente, o DNA se cliva por completo dando origem a metabólitos que levam a apoptose (MEREDITH e DASS, 2016).

Outra hipótese que explica a eficiência da doxorubicina discorre que o fármaco é capaz de impedir o reparo do DNA porque inibe a ação da enzima topoisomerase II, que promove o reparo do material genético; no sítio de clivagem, a doxorubicina é capaz de “prender” a enzima formando um complexo estável, impedindo que o DNA danificado seja clivado, liberado e por consequência completamente reparado (MICALLEF e BARON, 2020). A literatura destaca que as enzimas TOPO II_α e TOPO II_β são os principais alvos da doxorubicina (POMMIER et al., 2010) e esses mecanismos afetam tanto as células saudáveis quanto as células tumorais durante o tratamento do câncer (VARELA-LÓPEZ et al., 2019).

O paclitaxel (**102**), por sua vez, é um quimioterápico da classe dos taxanos, cujo mecanismo de ação impede a despolimerização dos microtúbulos, essencial no processo de mitose, que leva a uma interrupção do ciclo celular na fase G2/M e à apoptose (ALQAHTANI et al., 2019). Esse fármaco foi identificado pela primeira vez através de uma triagem fitoquímica usando o extrato bruto de *Taxus brevifolia* (Taxaceae), conhecida como teixo-do-pacífico, e sua estrutura foi completamente elucidada no início da década de 1970 (WANI et al., 1971). O paclitaxel foi o primeiro fármaco estabilizador de microtúbulos, sendo considerado um dos principais avanços da quimioterapia moderna. Microtúbulos, compostos por α-tubulina e β-tubulina, são polímeros filamentosos que formam o esqueleto celular principal e são essenciais para todas as células eucarióticas na divisão celular, transporte dos nutrientes e sinalização celular (ALQAHTANI et al., 2019).

Fármacos com esse mecanismo de ação podem alterar a estrutura dos microtúbulos através de uma desestabilização na sua estrutura, ou da formação de um complexo ainda mais estável, como é o caso do paclitaxel (**102**). Esse fármaco é capaz de se ligar à β-tubulina pela N-terminal de 31 aminoácidos no microtúbulo, estabilizando a estrutura dos microtúbulos e estimulando a sua polimerização, levando à morte celular (WEAVER, 2014). A literatura destaca também os efeitos antiangiogênicos do paclitaxel, que contribui para a redução do suprimento de nutrientes para o interior das células tumorais (BOCCI et al., 2013).

O mecanismo molecular das antraciclinas e taxanos mencionados são muito conhecidos no contexto do câncer de mama triplo-negativo. Esses alvos moleculares são, entretanto, limitados pois apenas 30% dos pacientes com esse tipo de câncer apresenta resposta positiva a esse tipo de quimioterapia (REVIA et al., 2024). Outros alvos moleculares em estudo tem como base a

inibição de proteases, como as catepsinas B e L, proteases lisossomais envolvidas no processo de degradação da matriz extracelular, e que contribuem para a invasão e metástase de diferentes tipos de tumores, incluindo o câncer de mama triplo-negativo, e estão associados com os piores prognósticos da doença: os pacientes com câncer de mama triplo-negativo expressam a protease catepsina B cerca de 54,6% a mais, em comparação com outras linhagens de câncer de mama (LINDERS et al., 2024). A inibição farmacológica desses alvos apresenta potencial no controle da progressão de tumores, destacando a importância no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o tratamento de diversos tipos de câncer (VARELA-LOPEZ ET AL., 2019; OBIDIRO et al., 2023). Produtos naturais representam uma fração bem significativa de todos os agentes antitumorais, sendo uma alternativa na pesquisa sobre novos e mais eficientes tratamentos (JERUSALEM et al., 2016; OBIDIRO et al., 2023). A reposição de fármacos também é uma estratégia descrita na literatura para acelerar a busca por tratamentos mais eficientes para essas variações do câncer de mama (ÁVALOS-MORENO et al., 2020). Os ACs e seus derivados são um arcabouço molecular conhecido pela atividade citotóxica frente a diversos tipos de câncer, incluindo cânceres de mama (DE et al., 2011; HUNKE et al., 2018), tornando-se uma alternativa em potencial para a descoberta de novos fármacos para este tratamento.

*2.5.3. Atividade Antifúngica (*Sporothrix brasiliensis*)*

Nos últimos anos, a ocorrência de doenças fúngicas têm se tornado um desafio crescente para a saúde pública global. Estima-se que, atualmente, a morte por consequências decorrentes de infecções fúngicas, seja de 1,6 milhão de pessoas, com mais de um bilhão de pessoas afetadas por quadros graves dessas doenças (FAUSTO et al., 2019). Muitos fatores podem estar associados com a gravidade desses números. Em especial, as condições socioeconômicas e ecológicas estão correlacionadas com o aumento recente nos casos de infecções causadas por fungos, e muitas evidências sugerem que a influência das mudanças climáticas e do aumento da temperatura do planeta torna o cenário ainda mais preocupante, pois pode modificar padrões etiológicos e fornecer condições de maior resistência a esses organismos (GARCIA-SOLACHE e CASADEVALL, 2010).

Entre as doenças causadas por fungos, a esporotricose surge como uma zoonose emergente em países tropicais e subtropicais, como o Brasil, com crescente incidência em regiões urbanas (VALDEZ et al., 2023). A esporotricose é uma micose subcutânea causada pela inoculação de espécies que pertencem ao gênero *Sporothrix* spp., e que afeta humanos e animais domésticos

(CONCEIÇÃO-SILVA e MORGADO, 2018). Inicialmente, a transmissão da esporotricose era predominante em áreas rurais, onde o fungo é inoculado através de feridas provocadas por animais infectados e pelo contato com o solo, ou vegetais contaminados, mas a crescente urbanização dessas áreas, somado ao aumento da interação entre humanos e animais, mudaram completamente o aspecto epidemiológico dessa doença ao longo do tempo (SANCHOTENE et al., 2015; CONCEIÇÃO-SILVA e MORGADO, 2018).

Os fungos do gênero *Sporothrix* spp. somam mais de 50 espécies diferentes, e que, na maior parte dos casos, não representa perigo à saúde, como *S. mexicana* e *S. pallida*; porém, espécies como *S. schenckii*, *S. globosa*, *S. luriei* e *S. brasiliensis*, são patogênicas e se destacam como os principais agentes etiológicos da doença (GREMIÃO et al., 2017). Até a década de 1990, presumiu-se que espécie *S. schenckii* era a única responsável pelos casos de esporotricose, com diferentes ocorrências de acordo com a região: *S. globosa* é a causa de 99% dos casos de esporotricose em humanos na Ásia, enquanto *S. schenckii* causa 94% dos casos na Austrália e na África do Sul (VALDEZ et al., 2023).

Esses fungos são dimórficos, e apresentam características de micélio, que é encontrado normalmente no solo ou nas plantas em estado de decomposição, e pode se manter *in vitro* em temperaturas até 26 °C, e ao infectar um hospedeiro mamífero, assume a forma de levedura, se mantendo assim em temperaturas entre 36 – 37 °C (BOYCE e ANDRIANOPOULOS, 2015; RODRIGUES et al., 2016). As principais vias de transmissão da esporotricose estão ilustradas na **Figura 30** (VALDEZ et al., 2023).

No Brasil, os principais vetores da esporotricose são gatos domésticos, inoculando o fungo através de arranhões ou contato direto com secreções (CONCEIÇÃO-SILVA e MORGADO, 2018). Além da transmissão direta por contato com animais infectados, alguns estudos sugerem que a inalação de conídios, embora rara, também deve ser considerada uma via de infecção com o fungo, e em regiões endêmicas, como o estado do Rio de Janeiro, a doença apresenta uma taxa elevada de incidência, com mais de 2.200 casos registrados entre 1998 e 2009 (BARROS et al., 2011). Mamíferos como roedores, cães e, principalmente gatos domésticos estão suscetíveis e podem transmitir o fungo entre si, e, eventualmente, aos humanos (LOPES-BEZERRA et al., 2017). A doença se manifesta, principalmente, com lesões ulcerativas na pele que podem com um tempo se expandir para outros tecidos mais profundos (CONCEIÇÃO-SILVA e MORGADO, 2018).

A espécie *S. brasiliensis* foi identificada pela primeira vez em 1998 e atualmente é uma das variantes mais patogênicas que se tem conhecimento, em comparação com outras espécies e é adaptada ao ambiente urbano, onde a proximidade entre humanos e animais é um dos fatores

que favorece a disseminação desta infecção (RODRIGUES et al., 2016). Diversos *outbreaks* são relatados na literatura e a espécie *S. brasiliensis* é responsável pela maior parte dessas infecções no Brasil (RODRIGUES et al., 2020). Atualmente, estima-se que *S. brasiliensis* seja responsável por 88% dos casos da doença em humanos no Brasil, sendo considerado o principal agente etiológico, em especial no estado do Rio de Janeiro, onde a doença é considerada endêmica nas últimas duas décadas (VALDEZ et al., 2023). No cenário atual, existem poucas classes de fármacos para o tratamento de doenças que são causadas por fungos, cenário que se torna ainda mais desbalanceado ao se considerar o índice de mortalidade dessas doenças (ALMEIDA et al., 2019).

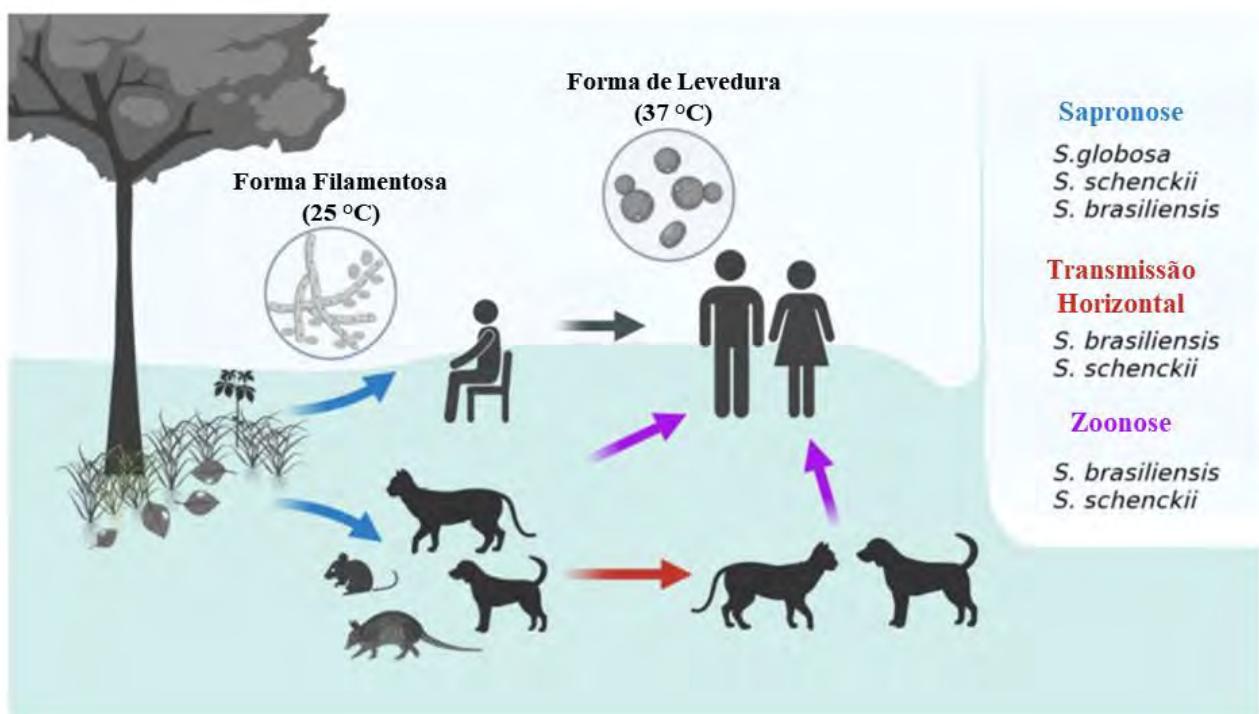


Figura 30. Esquema explicando as principais vias de transmissão da esporotricose (esquema adaptado de Valdez et al., 2023).

Os fármacos utilizados no tratamento da esporotricose são os triazóis (Figura 31), tendo o itraconazol (**103**) como fármaco de primeira escolha, com seu uso geralmente é prolongado por 6 meses, ou mais em casos de resposta baixa ao tratamento; outros fármacos que são da classe dos triazóis também são utilizados para o tratamento, como o cetoconazol (**104**) e o posaconazol (**105**). Recentemente, a descrição de cepas resistentes ao tratamento com triazóis trouxe mais uma preocupação com relação ao tratamento da esporotricose (VALDEZ et al., 2023). De fato, a resistência aos triazóis é um problema associado ao tratamento de diversas infecções fúngicas

causadas por *Aspergillus* spp. (como *A. fumigatus*, geralmente responsável pelos casos mais severos de alergias), *Candida* spp. (como *C. albicans*, que é responsável pela maior parte das infecções em mucosas), fungos do gênero *Trichophyton* spp. responsáveis por infecções severas na pele, ou ainda por outros fungos dimórficos como *Histoplasma capsulatum*, e *Pneumocystis jirovecii* (BONGOMIN et al., 2017).

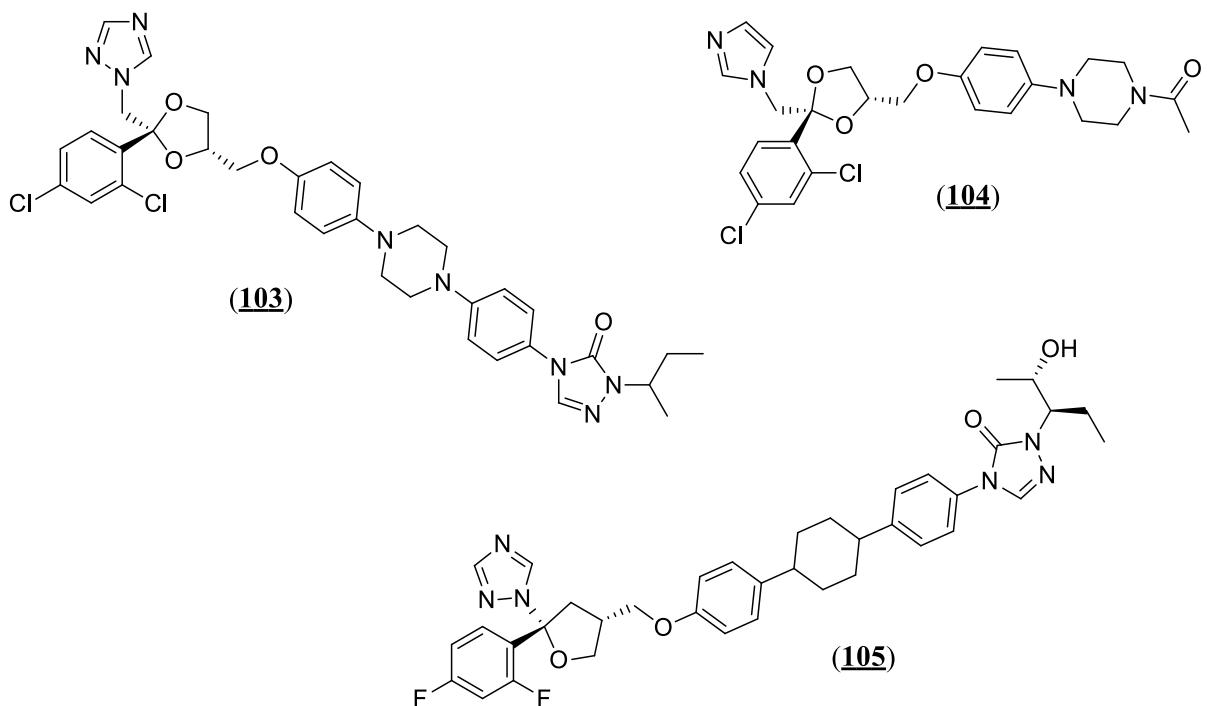


Figura 31. Fármacos da classe dos triazóis utilizados no tratamento da esporotricose: itraconazol (103), cetoconazol (104) e posaconazol (105).

O mecanismo de ação desses triazóis, como o itraconazol (103), envolve a biossíntese do ergosterol (107), um componente essencial para a membrana plasmática dos fungos, através da inibição da enzima lanosterol 14- α -desmetilase (ASSRESS et al., 2021). As estruturas desses lipídios estão ilustradas na **Figura 32**. Essa enzima pertence ao citocromo P450 (CYP), uma superfamília de hemoproteínas envolvida na hidroxilação de substâncias com objetivo de as tornar mais hidrossolúveis, o que facilita sua excreção (VENKATAKRISHNAN et al., 2000), enquanto nos fungos é responsável pela biossíntese dos esteróis essenciais para a estrutura da parede celular (LESTNER e HOPE, 2013). A biossíntese do ergosterol depende intrinsecamente da reação de desmetilação catalisada pela 14- α -desmetilase sobre o substrato lanosterol (106), inibindo o processo que levaria à formação do esterol mais predominante na membrana celular dos fungos e os triazóis induzem uma profunda perturbação nos níveis de esteróis causada pelo acúmulo do seu precursor (ALLEN et al., 2015). A depleção do ergosterol (107), por sua vez,

compromete a integridade da parede celular, levando à morte por alterações na permeabilidade celular (LESTNER e HOPE, 2013).

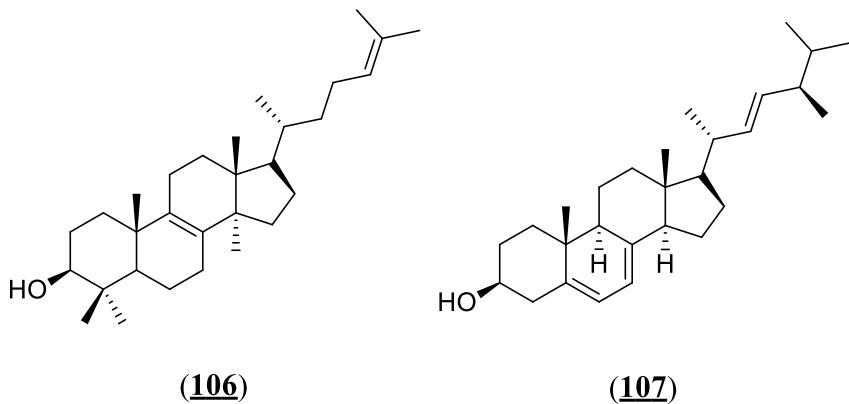


Figura 32. Estruturas do lanosterol (**106**) e do ergosterol (**107**).

Os primeiros triazóis foram comercializados no final da década de 1960, mas o itraconazol (**103**) começou a ser comercializado a partir da década de 1990 com outros fármacos de segunda geração (ALLEN et al., 2015; SHAFIEI et al., 2020). Via oral, esse fármaco gera, através da isoenzima CYP3A4 (que também pertence ao citocromo P450), o metabólito ativo, o hidróxi-itraconazol (**108**), que apresenta potencial antifúngico comparado ao do fármaco (LESTNER e HOPE, 2013). A **Figura 33** apresenta a estrutura desse metabólito ativo.

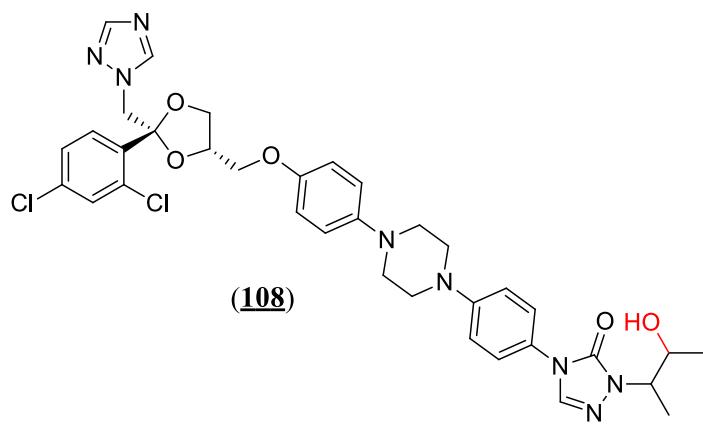


Figura 33. Estrutura do metabólito ativo hidróxi-itraconazol (108).

Os fármacos que interferem com a biossíntese do ergosterol (**107**) representam o grupo mais antifúngicos aprovados ou em ensaios clínicos, mas inibidores da enzima esqualeno epoxidase, que também impede a biossíntese do ergosterol, e fármacos que interferem na incorporação do esterol na parede celular são estudados (SHAFIEI et al., 2020). Recentemente, a descrição cada

vez mais comum de cepas mais resistências aos antifúngicos amplamente utilizados reaça uma necessidade urgente de novas opções terapêuticas para o tratamento das doenças causadas por fungos (HENDRICKSON et al., 2019; WALLER et al., 2021). Entre os diversos mecanismos de resistência aos triazóis destacam-se diferenças no acúmulo do fármaco no meio intracelular, diminuindo sua eficiência, alterações na biossíntese de esteróis e mudança de afinidade entre o fármaco e o alvo celular (WHALEY et al., 2017).

Entre as diferentes cepas de *Sporothrix* spp. muitos mecanismos de resistência aos fármacos antifúngicos podem ser observados (WALLER et al., 2021). Por serem espécies produtoras de melanina (ALMEIDA-PAES et al., 2012), e tais pigmentos podem proteger os fungos tanto do efeito farmacológico dos triazóis quanto da resposta imunológica, interrompendo o processo de fagocitose e de morte dos macrófagos (ROMERO-MARTINEZ et al., 2000). Alguns fármacos apresentam menor susceptibilidade frente a cepas que produzem níveis elevados de melaninas (ALMEIDA-PAES et al., 2012) e a produção desses pigmentos é maior e mais rápida na espécie *S. brasiliensis* comparado a espécie *S. schenckii* (WALLER et al., 2021).

A variabilidade genética apresenta consequências importantes na capacidade adaptativa dos fungos que pertencem ao gênero *Sporothrix* spp. e muitos isolados clínicos apresentam fenótipo de resistente a múltiplos fármacos (RODRIGUES et al., 2014). Alterações na afinidade entre o fármaco e o receptor também são reportadas na literatura (MATOWANE et al., 2018). Diante dos desafios impostos pela ocorrência de espécies resistentes aos antifúngicos convencionais, produtos naturais surgem como alternativas promissoras, e metabólitos especiais oriundos das plantas terrestres, marinhas e micro-organismos são conhecidos pelo elevado valor biológico e eficiência contra diversos tipos de patógenos (ELMAIDOMY et al., 2022; YAN et al., 2023).

Além disso, tratamento a longo prazo com triazóis estão associados com hepatotoxicidade, distúrbios hormonais, alopecia, diminuição de libido entre outros (BENITEZ e CAVER et al., 2019). Em um estudo com coelhos, o itraconazol (**103**) diminuiu a capacidade de contração dos ventrículos, alteração que pode levar a disfunções no miocárdio (QU et al., 2013). ACs e seus derivados estão presentes em diversas plantas com atividade antimicrobiana frente à fungos e bactérias (HELENO et al., 2013; MALHEIRO et al., 2019; ZOLFAGHARI et al., 2021; HUANG et al., 2021) e podem ser usados como inspiração na construção de novos derivados com atividade antimicrobiana (MINGOIA et al., 2022; SONG et al., 2023; DENG et al., 2023). O efeito antimicrobiano de substâncias como os derivados de ACs tem aplicações na área de conservação de alimentos, protegendo da proliferação de fungos e bactérias (ROLLER e SEEDHAR, 2002), e capacidade protetora contra culturas de diversas naturezas, prevenindo a proliferação de pragas agrícolas (ZHOU et al., 2017; MALHEIRO et al., 2019).

2.5.4. Atividade Antiparasitária (*Trypanosoma cruzi*)

As parasitoses, grupo de doenças causadas através da infecção de um organismo saudável por parasitos, representam um grave e complexo problema de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento (PENG et al., 2021). Parasitos estão entre os organismos mais antigos, sendo encontrados em todos os ecossistemas e em fósseis datados de milhões de anos (ZAPALSKI et al., 2011). O parasitismo descreve uma relação onde o parasito se beneficia retirando recursos do seu hospedeiro, muitas vezes o levando ao desenvolvimento de patologias graves. Esse comportamento adaptativo permite a transmissão entre diferentes hospedeiros, o que por sua vez garante a sobrevivência desses organismos (CHOLEWINSKI et al., 2015).

Entre as parasitoses que apresentam maior relevância em saúde pública atualmente estão as causadas pelo contato com parasitos do gênero *Plasmodium* spp. (malária), *Trypanosoma* spp. (doença de Chagas e doença do sono) e *Leishmania* spp. (leishmaniose), e que compartilham entre si o *status* de doenças negligenciadas (DNs) (PENG et al., 2021). DNs são um grupo com mais de 20 doenças que afetam particularmente países em estágio de desenvolvimento, onde as condições de qualidade de vida e de vulnerabilidade social se destacam como fatores associados ao desinteresse na produção de novas e mais eficientes terapias para o tratamento desse tipo de doenças; a Organização Mundial da Saúde (OMS) também discute que as mudanças climáticas surgem como fator de instabilidade política, migração forçada e falta de acesso a direitos básicos como acesso à saneamento básico e saúde pública, complicando o cenário epidemiológico desse conjunto de doenças (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013; MOLYNEUX et al., 2021; TIDMAN et al., 2021).

Uma das DNs de grande preocupação na América Latina é a doença de Chagas (DC). Ela foi descrita completamente pelo médico e cientista brasileiro Dr. Carlos Chagas em 1909, que identificou seu vetor principal, o ciclo de transmissão e suas manifestações clínicas (CHAGAS, 1909). Em 2019, a OMS instituiu o dia 14 de abril como Dia Mundial da Doença de Chagas em uma iniciativa que tem como objetivo aumentar a conscientização sobre a doença e promover estratégias de controle de possíveis epidemias (PEREIRA-SILVA et al., 2022). Apesar disso, se estima que menos de 10% das pessoas não tenham o diagnóstico da doença, e entre as pessoas que possuem o diagnóstico, apenas 1% recebem tratamento (DE SOUSA et al., 2024).

O ciclo de vida do *T. cruzi* e a descrição completa dos seus estágios evolutivos é ilustrada na **Figura 34**. Vetores como os triatomíneos hematófagos da subfamília Reduviidae, um grupo composto por mais de 150 espécies, onde as tribos Rhodniini e Triatomini são destacadas como

principais responsáveis pela transmissão do *T. cruzi* (ALAVEZ-ROSAS, 2024). Entre as espécies que são hospedeiros invertebrados do parasito, o *Triatoma infestans* (conhecido como barbeiro) é uma das espécies mais relevantes no que diz respeito a transmissão vetorial; entretanto, atualmente outros vetores como *Panstrongylus megistus* receberam destaque nos últimos anos, em especial por conta da susceptibilidade conhecida ao *T. cruzi* e do potencial de se adaptar em ambientes domésticos e mais populosos (MARTINS et al., 2014; COURAS e JUNQUEIRA, 2015).

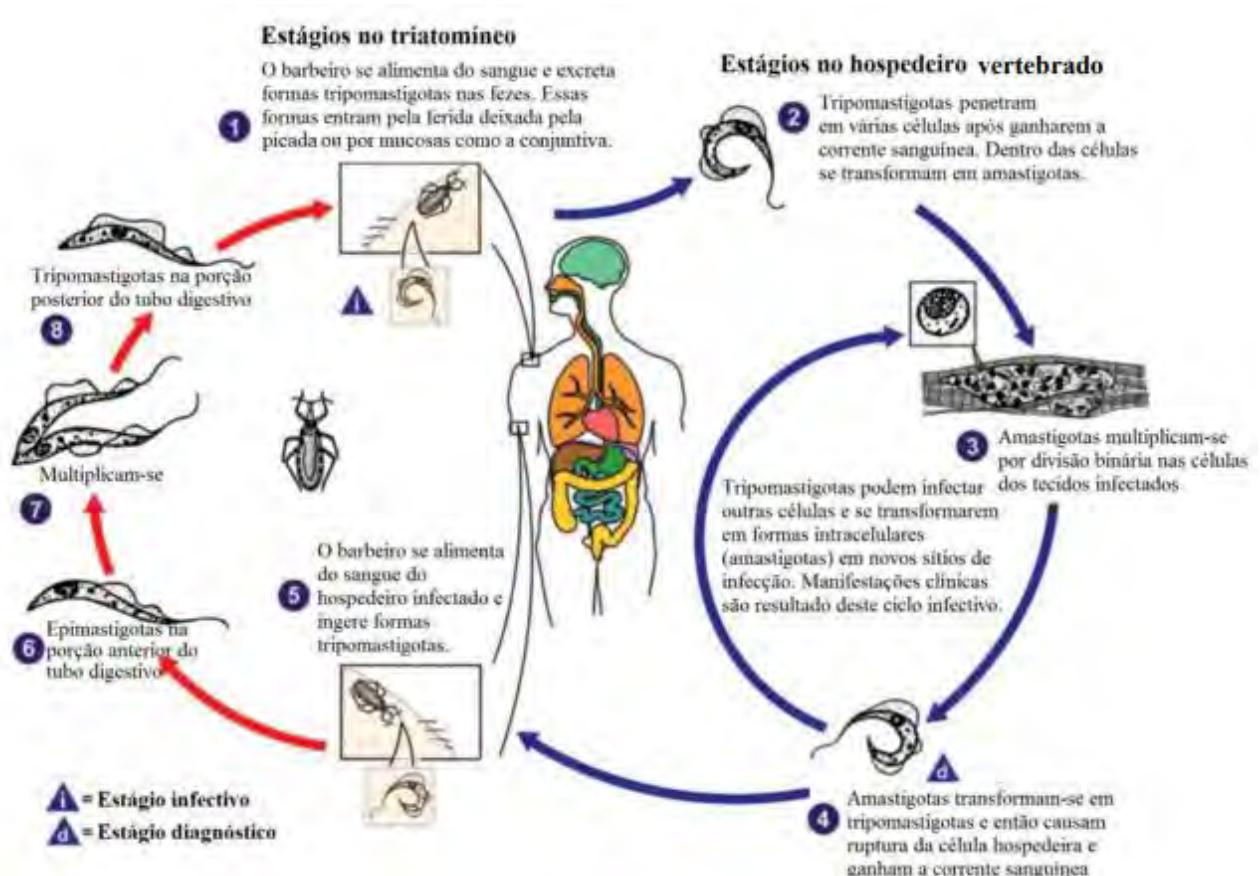


Figura 34. Ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi* nos seus hospedeiros (invertebrados e vertebrados) com suas respectivas formas evolutivas (*Centers for Disease, Control, and Prevention*, em www.cdc.gov/parasites/chagas/biology.html). Tradução e adaptação por Paulo Pitasse-Santos (PITASSE-SANTOS, 2022).

As manifestações clínicas da DC variam de acordo com o estágio da doença: a fase aguda é, na maior parte dos casos, assintomática, podendo manifestar diversos sintomas inespecíficos, até evoluir para a fase crônica da doença, causando danos graves aos sistemas cardiovascular, digestivo e nervoso central (DE SOUSA et al., 2024). A fase aguda inicia-se com o contato do parasito com a corrente sanguínea (e pode durar de 4 a 8 semanas), e ocorre de maneira vetorial

na maioria dos casos; infecção via transfusão de sangue e contaminação via oral são conhecidos, e recentemente a contaminação vertical em mulheres durante a gestação tem se destacado como um problema preocupante que agrava os riscos associados a DC (KLEIN et al., 2021; LÓPEZ-GARCÍA e GILABERT, 2023; MOSCATELLI et al., 2024).

Formas infectivas (tripomastigotas) são liberadas na corrente sanguínea de forma indireta a partir das fezes do triatomíneo hematófago, eliminadas no momento da picada deste vetor por conta do seu curto sistema digestivo, e carreadas para o novo hospedeiro devido ao prurido que é gerado no local afetado (SUETH-SANTIAGO et al., 2017). Formas tripomastigotas infectam diversas células locais, e, a partir delas se transformam em amastigotas, formas que são responsáveis pela replicação intracelular, até serem de novo liberadas na corrente sanguínea na forma de tripomastigotas, onde o ciclo se reinicia (DE SOUSA et al., 2024). Após a fase aguda da doença, a mesma pode permanecer silenciosa, e a carga de parasitos no sangue diminui consideravelmente. A replicação desenfreada de amastigotas satura o interior da célula ao longo do tempo da origem a fase crônica, considerada mais perigosa por promover diversos danos ao organismo como quadros de cardiomegalia; em toda a América Latina continental, de onde a DC é endêmica, estima-se que 5,7 milhões de pessoas podem estar contaminadas pelo *T. cruzi* e uma taxa alarmante de contaminação (50.000 novos casos anualmente, com cerca de 14.000 mortes) acende uma preocupação com relação à medidas eficientes de conter a infecção e de tratar seus pacientes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015; ECHEVERRÍA et al., 2020).

O desenvolvimento de novas terapias para DNs está estagnado há décadas, em especial por conta do desinteresse do mercado farmacêutico no investimento de fármacos para populações com menor poder aquisitivo (MOLYNEUX et al., 2021). Desde a total concepção da DC e até o presente momento, mais de 100 anos se passaram, e sua quimioterapia é conduzida tendo dois únicos fármacos: os nitro-heterocíclicos benznidazol (**109**) e nifurtimox (**110**), e ambos foram aprovados estão em uso há mais de 50 anos (ARRÚA et al., 2019). As estruturas dos fármacos estão apresentadas na **Figura 35**. Outro agravante, é a ocorrência de efeitos adversos severos e que, na maior parte dos casos, leva o paciente ao abandono de tratamento (MAYA et al., 2010; SUETH-SANTIAGO et al., 2017). O nifurtimox está associado com desordens psiquiátricas ou neurológicas, além de complicações gastrointestinais (JACKSON et al., 2010), enquanto o uso do benznidazol está associado com casos de erupção cutânea, edema generalizado, febre alta e diversas neuropatias (BERN, 2011).

A literatura discute que o mecanismo de ação tripanocida dos fármacos benznidazol (**109**) e nifurtimox (**110**) são semelhantes (THAKARE et al., 2021). No metabolismo do parasito, as

nitorreduases, grupo de enzimas insensíveis ao oxigênio, ativam esses fármacos, produzindo diferentes metabólitos eletrofílicos que se ligam em macromoléculas como proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, o que leva a morte do parasito (CERECKETTO e GONZÁLEZ et al., 2011; CALDAS et al., 2019; THAKARE et al., 2021). Essas enzimas estão presentes em muitos tipos de parasitos, e não existem homólogos conhecidos em mamíferos (KRATZ et al., 2018). Outro mecanismo proposto para o benznidazol envolve a ligação covalente de múltiplos metabólitos reativos com resíduos de tiol, interferindo no metabolismo da tripanotiona, que é essencial para o equilíbrio redox do parasito (TROCHINE et al., 2014).

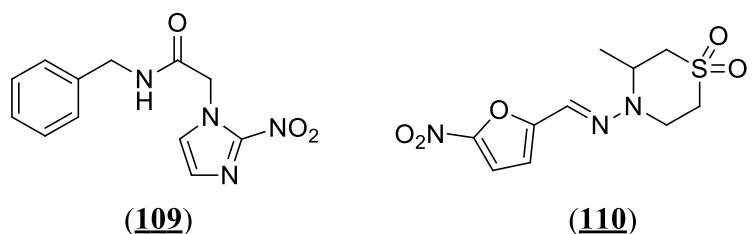


Figura 35. Estruturas dos fármacos aprovados para o tratamento da DC: os nitro-heterocíclicos benznidazol (**109**) e nifurtimox (**110**).

A crescente ocorrência de novas cepas resistentes ao tratamento com esses fármacos agrava ainda mais a carência de estratégias novas e mais eficientes para a terapia da DC (ARRÚA et al., 2019). Atualmente, outros alvos moleculares são estudados, com destaque para os inibidores de cruzaína, a principal cisteíno-protease do *T. cruzi* que, dentre outras funções, é fundamental para a evasão do sistema imunológico do hospedeiro, se mostrando uma estratégia eficiente no controle da infecção com o parasito (MARTINEZ-MAYORGA et al., 2015). Outra enzima que se destaca como importante alvo molecular para futuras terapias é a tripanotiona redutase, uma enzima importante na manutenção do estresse oxidativo e que não é expressa nos hospedeiros vertebrados (MENDONÇA et al., 2018).

O uso de produtos naturais para o desenvolvimento de potenciais fármacos anti-chagásicos ou para o tratamento de outras parasitoses é conhecido na literatura. ACs em especial são amplamente estudados pela atividade tóxica contra diversas espécies do gênero *Leishmania* spp., como *L. braziliensis* (RODRIGUES et al., 2019), *L. amazonensis* (DA SILVA et al., 2019) e *L. infantum* (DE MORAIS et al., 2023), além de atividade inibitória frente a enzima RNA trifosfatase presente no parasito *Trypanosoma brucei* (SMITH et al., 2016). Dentro desse contexto, ACs e seus derivados representam um importante arcabouço molecular que pode ser explorado no planejamento de novos fármacos para o tratamento de DNs.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos Gerais

Planejar, sintetizar e caracterizar derivados de ácidos cinâmicos com potencial atividade biológica contra diferentes alvos: atividade inibitória da COX-2, atividade antiproliferativa em câncer de mama triplo-negativo, atividade antifúngica contra *S. brasiliensis* e atividade antiparasitária contra *Trypanosoma cruzi*. As primeiras séries são compostas por amidas do ácido cafeico e seus respectivos análogos O-prenilados, enquanto as duas últimas séries são de anilidas cinâmicas e seus respectivos análogos cíclicos.

3.2. Objetivos Específicos

- Sintetizar quatro séries de derivados cinâmicos, os quais foram organizados de acordo com sua estrutura:

Série I – síntese de seis amidas do ácido cafeico (3) a partir das seguintes aminas: quatro lineares (*n*-propilamina, *n*-butilamina, *n*-pentilamina e *n*-hexilamina) e duas aromáticas (anilina e benzilamina), utilizando o reagente de acoplamento BOP.

Série II – síntese das amidas O-preniladas a partir da **Série I**, utilizando o brometo de prenila como agente alquilante.

Série III – síntese de cinco anilidas a partir de ácido cinâmico (1), ácido *p*-cumárico (2), ácido cafeico (3), ácido ferúlico (4) e ácido sinápico (5), utilizando o reagente de acoplamento HATU.

Série IV – Três lactamas preparadas em meio ácido trifluoracético a partir das anilidas selecionadas na **Série III**.

- Caracterizar as substâncias sintetizadas por técnicas espectroscópicas (RMN ^1H e ^{13}C unidimensional, IV) e espectrometria de massas (EM).
- Avaliar o potencial biológico das séries sintetizadas para os seguintes alvos:

Atividade anti-inflamatória, avaliada pela inibição da enzima COX-2.

Atividade antiproliferativa em células de câncer de mama triplo-negativo.

Atividade antifúngica contra o *Sporothrix brasiliensis*.

Atividade antiparasitária contra o *Trypanosoma cruzi*.

Atividade citotóxica sobre fibroblastos isolados de macacos-rhesus.

4. PLANEJAMENTO ESTRUTURAL

O planejamento das amidas do ácido cafeico (**Série I**) e dos seus respectivos análogos O-prenilados (**Série II**) foi realizado em colaboração com o prof. Dr. Elisiário José Tavares da Silva, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (Coimbra, Portugal) como parte do projeto conduzido durante a realização do PDSE-CAPES (10/22 a 08/23).

Em estudos anteriores, o potencial inibitório e seletivo de amidas derivadas de ACs frente a enzima COX-2 foi estudado (**Figura 36**), onde a hexilamida do ácido cafeico (**3d**) apresentou uma relevante atividade inibitória (IC_{50} 12,7 μ M) avaliado através da inibição total de PGs no plasma, o que motivou a síntese das novas amidas baseadas no ácido cafeico para avaliação de sua atividade de inibição da COX-2 isolada (RIBEIRO et al., 2019).

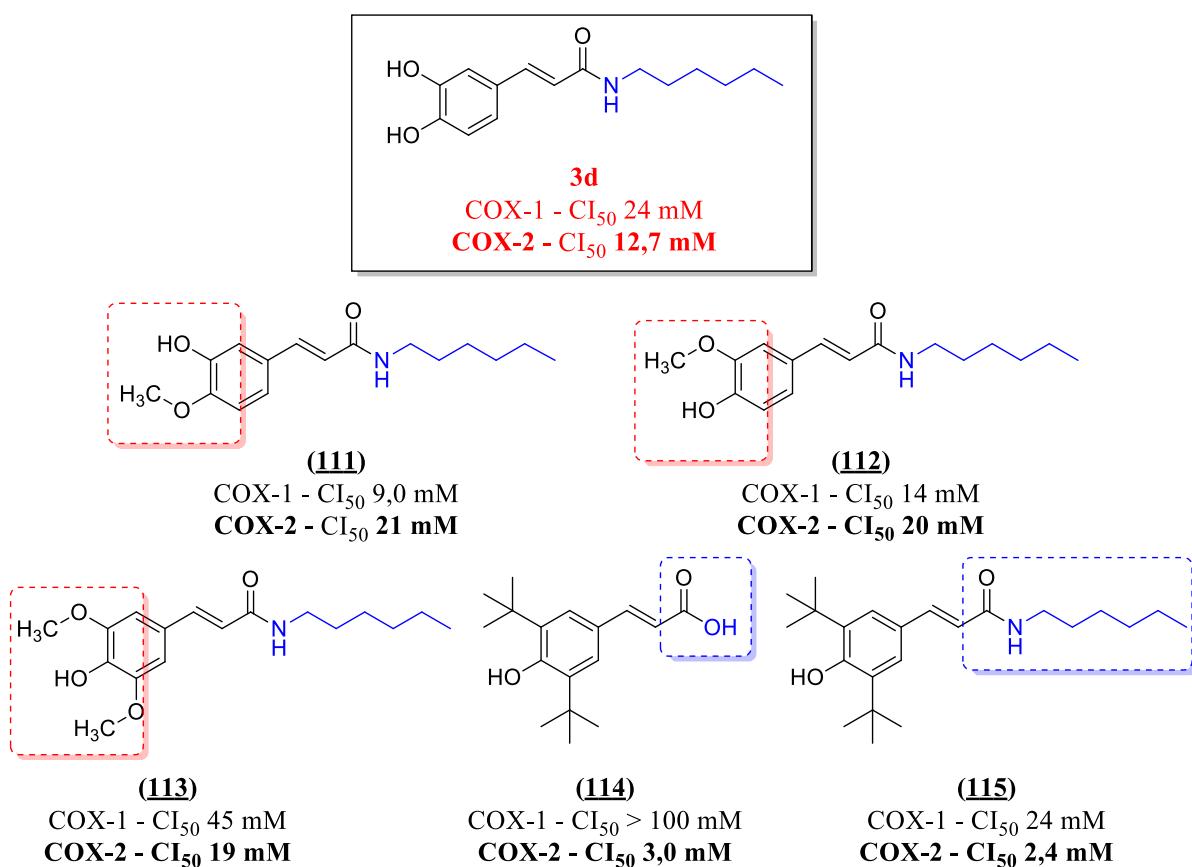


Figura 36. Estruturas dos principais inibidores de COX-1 e COX-2 no ensaio de inibição das enzimas no plasma, investigados por Ribeiro e colaboradores (2019).

A afinidade de um alvo molecular pelo seu ligante pode variar drasticamente a partir de modificações sutis na estrutura do arcabouço original, e essa estratégia permite uma observação

mais detalhada sobre a relação estrutura-atividade biológica durante o processo de otimização de um potencial fármaco (MYSLINSKI et al., 2013). A **Figura 37** mostra as estruturas dos derivados que compõem a **Série I** de derivados do ácido cafeico, com mudanças na subunidade amida (**3a – 3f**). Partindo do derivado **3d** (hexilamida do ácido cafeico), a síntese das demais amidas lineares (**3a** – propilamida do ácido cafeico; **3b** – butilamida do ácido cafeico; **3c** – pentilamida do ácido cafeico) permitiu investigar a influência da extensão da cadeia linear sobre a atividade inibitória da COX-2 – baseado na investigação inicial reportada por Ribeiro e colaboradores (2019) para o derivado **3d**. O comprimento da cadeia alifática aumenta o custo entrópico do sistema na formação do complexo entre enzima e ligante, pois o grau de liberdade conformacional pode dificultar que o ligante assuma o arranjo ideal que permite uma ligação estável no sítio ativo da enzima (MYSLINSKI et al., 2013).

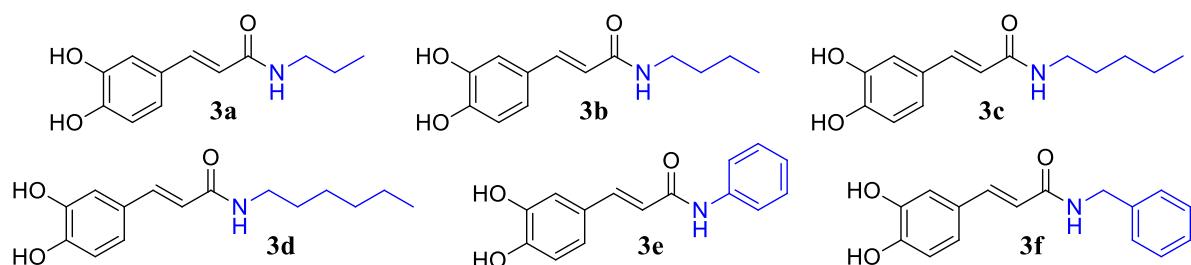


Figura 37. Estruturas das amidas do ácido cafeico que compõem a Séries I (3a – 3f).

No planejamento molecular, estratégias de restrição conformacional são com frequência utilizadas para garantir que o ligante estará em uma conformação mais favorável para interagir com o alvo biológico (WIPF et al., 2015). Isso pode levar ao aumento da atividade e seletividade esperadas, em especial em alvos enzimáticos que apresentam múltiplas isoformas, além de poder reduzir pontos sensíveis ao metabolismo (FANG et al., 2014). Entretanto, aumentar a lipofilicidade de uma subunidade também pode favorecer interações hidrofóbicas de acordo com os resíduos que compõem o sítio ativo do alvo, promovendo assim uma melhor afinidade do ligante pelo sítio ativo, o que pode compensar o custo entrópico (MYSLINSKI et al., 2011; MECINOVIC et al., 2011). O sítio ativo da enzima COX-2 apresenta uma cavidade lateral hidrofóbica, formada por resíduos de arginina, leucina e valina, e que pode ser explorada para aumentar a afinidade entre do ligante pelo sítio ativo (AHMADI et al., 2022). Substituintes aromáticos, além de também realizarem interações hidrofóbicas, podem interagir com resíduos de leucina e arginina, conforme consta na literatura (LIU et al., 2021; STASZAK et al., 2022;

AHMADI et al., 2022). Por fim, a síntese dos derivados aromáticos **3e** (anilida do ácido cafeico) e **3f** (benzilamida do ácido cafeico) permitiu avaliar a influência de amidas mais volumosas no contexto da atividade inibitória e das características do anel aromático, que pode interagir com resíduos presentes no sítio ativo da enzima.

A O-prenilação de um sistema aromático é uma modificação estrutural que permite avaliar a influência da lipofilicidade sobre o alvo estudado. A adição dessa subunidade lipofílica à uma substância fenólica leva à diversas alterações no perfil seu farmacológico, em comparação com o seu respectivo análogo não-prenilado, melhorando seu potencial terapêutico (KAMANNA e KAMATH, 2024). De acordo com a literatura, uma maior afinidade pela membrana das células facilita a entrada dos polifenóis isoprenilados no ambiente intracelular, melhorando assim os aspectos farmacológicos esperados (CHEN et al., 2014; KAMANNA e KAMATH, 2024). Em outros estudos, a presença de subunidades isoprênicas se mostra fundamental na interação com o sítio ativo de diferentes proteínas, como a lipo-oxigenase, um dos alvos terapêuticos para o tratamento da inflamação (ZERAIK et al., 2021). Esses derivados também se destacam quanto ao potencial antitumoral e antiproliferativo, frente a diferentes linhagens tumorais pela inibição de alvos enzimáticos (FERRARO et al., 2022; ZHOU et al., 2023) ou promovendo um distúrbio no equilíbrio redox das mitocôndrias (EL GAAFARY et al., 2024). Aspectos farmacológicos como a biodisponibilidade dos polifenóis também pode ser melhorada com a adição de subunidades isoprênicas ao seu arcabouço principal (SALAMONE et al., 2021). A **Figura 38** mostra as estruturas dos derivados que compõem a **Série II** de amidas O-preniladas do ácido cafeico (**3aP – 3fP**).

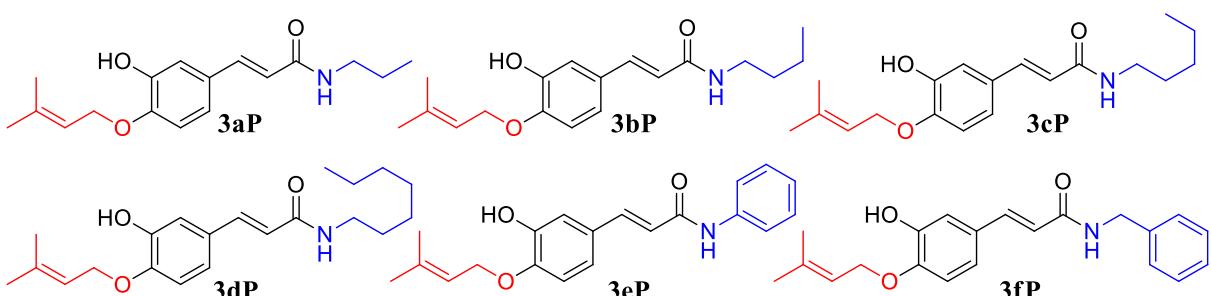


Figura 38. Estruturas das amidas do ácido cafeico que compõem a **Série II** de análogos O-prenilados das amidas do ácido cafeico (**3aP e 3fP**).

A **Figura 39** mostra a análise retrossintética para o planejamento sintético dos derivados da **Série I** (**3a – 3f**) e dos análogos estruturais da **Série II** (**3aP – 3fP**). A série foi sintetizada com

base no protocolo estabelecido por Ribeiro e seus colaboradores (2019), fazendo uso do BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxytris(dimetilamino) fosfônio) como reagente de acoplamento em meio alcalino. O BOP é um reagente que é amplamente utilizado na síntese de amidas por substituição nucleofílica acílica (SN_{Ac}), com rendimentos de reação satisfatórios para derivados de ACs, reportados na literatura (RIBEIRO et al., 2019). Em sequência, a partir do haleto de alquila correspondente, a síntese dos análogos O-prenilados foi conduzida em meio alcalino (K_2CO_3), em condições reacionais de substituição nucleofílica bimolecular (SN_2) utilizando como agente alquilante o brometo de 3,3-dimetil-alila (BRUYERE et al., 2011). Esta etapa visou a obtenção dos derivados 4-O-prenilados de amidas do ácido cafeico. Os derivados 3-O-prenilados e 3,4-O-diprenilados não foram estudados.

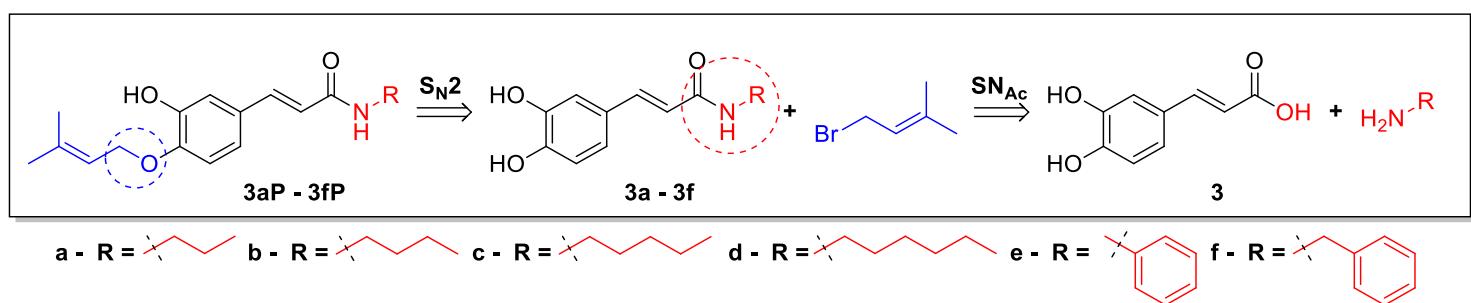


Figura 39. Análise retrossintética com a sequência utilizada na obtenção das Séries I e II de amidas do ácido cafeico (**3a – 3f**) e seus análogos O-isoprenilados (**3aP – 3fP**).

Apesar de inicialmente planejadas quanto ao potencial anti-inflamatório, a diversidade de propriedades farmacológicas associadas aos derivados de ACs levou a investigação das **Séries I e II** frente a outros alvos biológicos de interesse, sendo as atividades antiproliferativa (câncer de mama triplo-negativo), antifúngica (*Sporothrix brasiliensis*) e antiparasitária (*Trypanosoma cruzi*). Além disso, derivados isoprenilados são destacados na literatura por conta do potencial anticâncer (JEON et al., 2024; MENEZES et al., 2024) e no tratamento de doenças infeciosas (OUFENSOU et al., 2021; SYCHROVÁ et al., 2022). Dentro desse contexto, para ampliar nossa biblioteca de derivados baseados no arcabouço C₆-C₃ dos ACs, o derivado **3e** (anilida do ácido cafeico) foi usada como inspiração para a síntese da **Série III** de anilidas cinâmicas (**1e – 5e**) que, explorando a influência do anel aromático na relação estrutura-atividade biológica. A partir das lactamas, foi possível obter a **Série IV**, composta por suas respectivas 3,4-diidroquinolonas (**L2, L3, L5**), uma modificação simples no arcabouço cinâmico com propriedades promissoras na literatura, em especial com relação ao potencial antimicrobiano

(LI et al., 2005; CASTAING et al., 2013; KHADEM e MARLES, 2024). A **Figura 40** apresenta as estruturas das anilidas cinâmicas que compõem a **Série III (1e – 5e)** e seus respectivos análogos lactâmicos da **Série IV (L2, L3, L5)**.

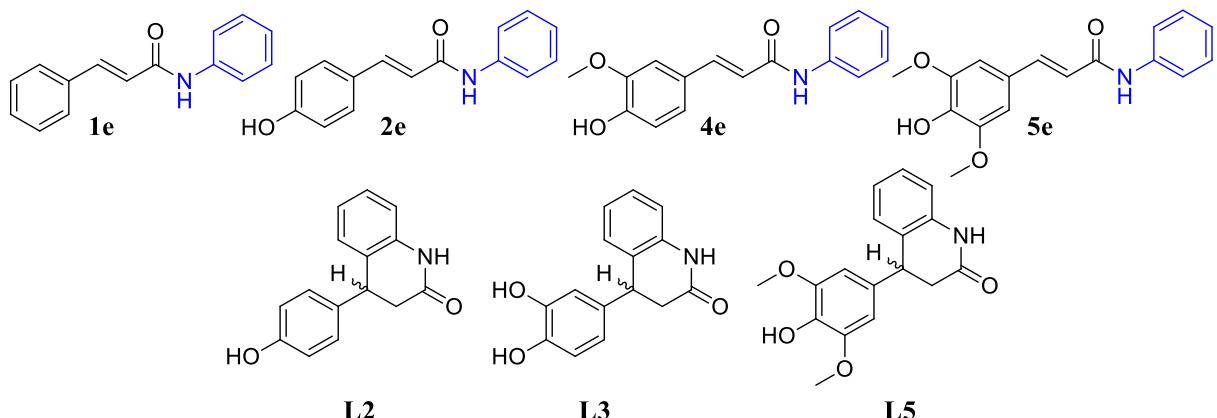


Figura 40. Estruturas das amidas do ácido cafeico que compõem as Séries III (1e – 5e) e as respectivas lactamas sintetizadas para a Série IV (L2, L3 e L5).

A **Figura 41** ilustra a análise retrossintética que explica a síntese das anilidas da **Série III** (**1e – 5e**) e suas respectivas lactamas (**L1 – L5**).

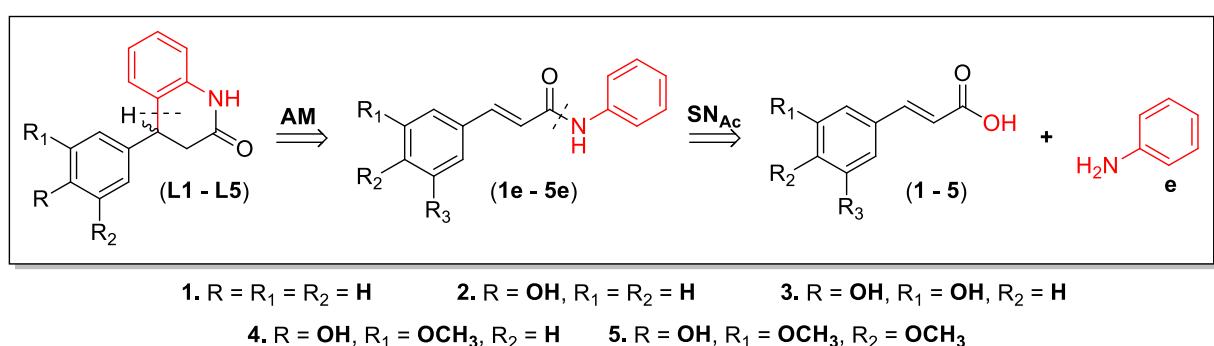


Figura 41. Análise retrossintética com a sequência utilizada na obtenção das **Séries III e IV** de anilidas cinâmicas (**1e – 5e**) e suas respectivas lactamas (**L2, L3, L5**).

As anilidas cinâmicas da **Série III (1e – 5e)** foram sintetizadas com protocolo utilizado para os derivados da **Série I**, descrito por Ribeiro e seus colaboradores (2019), substituindo o agente de acoplamento, apenas na síntese das anilidas, pelo sal de urônio HATU (hexafluorofosfato de azabenzotriazol tetrametilurônio), aminólise promovida por SN_{Ac} (EL-FAHAM et al., 2011; MASSOLO et al., 2020). A partir da **Série III**, a ciclização foi realizada via adição de Michael, catalisada por ácido trifluoracético e baseado na metodologia descrita por Li e colaboradores

(2005), levando assim à formação das 3,4-diidroquinolonas que compõem a **Série IV**.

Em suma, a avaliação das atividades anti-inflamatória e antiproliferativa foram conduzidas com os derivados das **Séries I** (amidas do ácido cafeico) e **II** (análogos O-prenilados), ensaios realizados na Universidade de Coimbra e Universidade do Porto, durante o doutorado sanduíche realizado em Portugal. Junto com os derivados, as **Séries III e IV** foram sintetizadas e avaliadas quanto à relação estrutura-atividade antifúngica e tripanocida, cujos ensaios foram realizados na Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Solventes e Reagentes

Reagentes comerciais de marcas, Merck Sigma-Aldrich, Acros e Vetec foram adquiridos e utilizados sem maiores purificações nas sínteses dos compostos. Os solventes Metanol P.A, *N,N*-dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM), acetato de etila (AcOEt), hexano (mistura de isômeros) e acetonitrila (ACN) foram adquiridas da VETEC-RJ ou Neon-RJ.

Os ácidos utilizados nos procedimentos de síntese foram os ácidos acético glacial ($C_2H_4O_2$, VETEC-RJ) e o ácido clorídrico concentrado (HCl, VETEC-RJ); as bases utilizadas foram o carbonato de potássio anidro (Na_2CO_3), bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$, NEON-RJ) e trietilamina (TEA; $C_6H_{15}N$, TÉDIA-BR).

Os derivados de ACs utilizados para o preparo das amidas foram os ácidos cinâmico ($C_9H_8O_2$, SIGMA-Aldrich), 4-hidroxicinâmico ($C_9H_8O_3$, SIGMA-Aldrich), 3,4-diidroxicinâmico ($C_9H_8O_4$, SIGMA-Aldrich), 3-metóxi-4-hidroxicinâmico ($C_{10}H_{10}O_4$, SIGMA-Aldrich) e 3,5-dimetóxi-4-hidroxicinâmico ($C_{11}H_{12}O_5$, ACROS ORGANICS).

O reagente de acoplamento BOP (hexafluorofosfato de benzotriazolil-1-oxi-tris(dimetilamino)-fosfônio), *n*-propilamina (C_3H_9N), *n*-butilamina ($C_4H_{11}N$), *n*-pentilamina ($C_5H_{13}N$), *n*-hexilamina ($C_6H_{15}N$), anilina (C_6H_7N) e benzilamina (C_7H_9N), e o brometo de 3,3-dimetilalila (C_5H_9Br) foram adquiridos da Sigma-Aldrich, enquanto o sal HATU (hexafluorofosfato de azabenzotriazol-tetrametil-urônio foi da marca Merck Sigma-Aldrich.

5.2. Acompanhamento e Purificação dos Produtos de Síntese

As reações foram acompanhadas utilizando cromatografia de camada delgada (CCD) em placas de alumínio revestidas por sílica-gel, da marca SILICYCLE-UltraPure F-254(0,25 mm de espessura) utilizando misturas de solventes apropriados. A visualização das CCD foi realizada com reveladores não destrutivo (lâmpada UV, 254 e 365 nm) ou com vapor de iodo molecular (I_2).

A purificação dos produtos foi conduzida por recristalização utilizando misturas de DCM-MeOH ou hexano-DCM (P.A.), a depender da estrutura do derivado, ou fazendo uso da técnica de cromatografia em coluna gravitacional, utilizando como fase estacionária sílica-gel (70-230 mesh, Vetec ou Macherey-Nagel) que foi previamente tratada com NaH_2PO_4 para redução da

acidez da fase estacionária. A adsorção deste sal foi conduzida a partir de uma solução contendo 5% em massa de diidrogenofosfato em água destilada (100 mL) misturados à 100 gramas de sílica-gel suspensos em 100 mL de acetona. A suspensão permaneceu sob agitação por 1 hora e após a remoção completa da mistura de solventes, a fase estacionária foi ativada em estufa a 150 °C *overnight* para completa secagem (MAWANI e ORVIG, 2014).

5.3. Caracterização dos Produtos de Síntese

Todos os pontos de fusão dos compostos foram aferidos a partir do aparelho Büchi B-510 com termômetro de mercúrio da marca Incoterm com temperatura máxima de 250°C, sem aferição do termômetro. Os espectros de RMN ^1H (500 MHz) e ^{13}C (125 MHz) foram obtidos em espectrômetro Bruker 500 Avance III Ultrashield (Central Analítica Multiusuário da UFRRJ). As amostras foram diluídas em DMSO-D₆ e os deslocamentos químicos (δ) foram reportados em partes por milhão (ppm), com valores corrigidos tendo como referência o deslocamento do solvente que foi utilizado nas análises (2,5 ppm para ^1H e 39,5 ppm para ^{13}C). Entre parênteses estão representadas as abreviações das multiplicidades: ((s) simpleto, duploto (d), duplo-duploto (dd), triploto (t), duplo-triploto (dt), quarteto (q) ou multipleto (m).), o número de hidrogênios exibido pela integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro Bruker, modelo FT-IR Vertex 70, pela técnica de ATR; os dados foram processados em número de onda, na faixa de 400 a 4000 cm⁻¹. Os espectros de EM foram obtidos em um espectrômetro de massas QP2010 Plus (Shimadzu), com modo de ionização por impacto de elétrons (70 eV), composto por analisador quadrupolo, e a varredura dos íons foi feita na faixa de 40 a 400 unidades de massa atômica. Todos os fragmentos foram descritos como razão de massa atômica por carga (m/z).

A pureza cromatográfica dos produtos sintetizados foi avaliada por cromatografia líquida de alta eficiência, em um cromatógrafo Prominence (Shimadzu) acoplado a um espectrômetro de massas (LCMS 2020). O cromatógrafo foi composto por duas bombas LC-20AT (solventes A e B), e as substâncias detectadas a partir de um detector de fotodiodos SPD-M20A. A injeção foi conduzida de forma automática em autoinjetor do tipo SIL-10A. Foi utilizada uma coluna de fase reversa (C18, 250 mm x 4,6 mm d.i. x 5 μM , Betasil-Thermo), mantida a 40 °C. A fase móvel foi composta por uma mistura de água ultrapura obtida através de um sistema Milli-Q (Millipore, SP) acidificada com 1% de CH₃COOH espectroscópico (marca), como solvente A,

e metanol (marca) acidificado com 1% de CH₃COOH, como solvente B, com fluxo constante de 1,0 mL·min⁻¹ com gradiente linear de eluição iniciado em 70% de B por 2 minutos, 70-85% de B em 5 minutos, 85-100% de B em 5 minutos, com retorno a 35% de B após 3 minutos. Todos os compostos foram analisados em metanol espectroscópico em uma concentração de 100 µM e as soluções foram filtradas através de uma membrana PVDF com dimensões de 13 mm x 0,45 µM (Analítica).

5.4. Síntese da Série I – Amidas do Ácido Cafeico (3a – 3f)

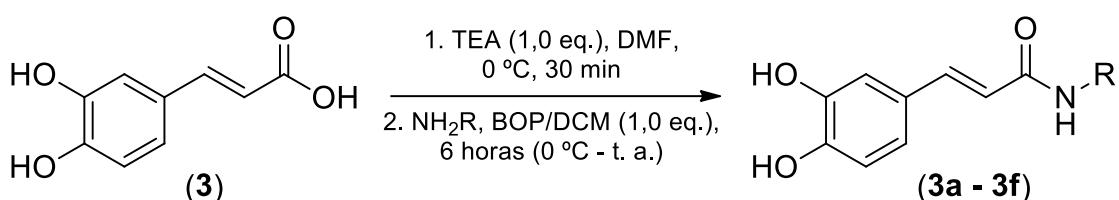


Figura 42. Esquema geral de síntese das amidas do ácido cafeico que compõem a **Série I**.

Em um balão de 10 mL de fundo redondo contendo uma barra de agitação magnética, 0,5 g de ácido cafeico (~ 2,77 mmol) foram solubilizados com 2,5 mL de DMF e 300 µL de TEA, e a mistura reacional foi mantida sob constante agitação em banho de gelo por 30 minutos. Após esse período, foram adicionados, ainda em banho de gelo, 1,0 equivalente de cada uma das aminas: *n*-propilamina (**3a**), *n*-butilamina (**3b**), *n*-pentilamina (**3c**), *n*-hexilamina (**3d**), anilina (**3e**) e benzilamina (**3f**) e, imediatamente, foi adicionada a suspensão contendo 1,0 equivalente do reagente de acoplamento BOP em 2,5 mL de DCM. A mistura reacional permaneceu a 0 °C por mais 30 minutos, sendo conduzida a temperatura ambiente por mais 6 horas (RIBEIRO et al., 2019). A **Tabela 2** apresenta os rendimentos obtidos para os produtos da **Série I**.

O monitoramento do progresso reacional foi realizado por CCDA em sílica-gel com uma mistura binária de DCM-MeOH à 5% até o completo consumo do ácido cafeico, em todas as reações, e a formação de um produto mais lipofílico na parte superior do cromatograma gerado após revelação por lâmpada UV ou I₂. Após a finalização da reação, a mistura contendo os produtos foi diluída em 100 mL de água destilada, e particionada, em funil de separação, com AcOEt (2 x 100 mL). A fase orgânica reunida foi lavada, sequencialmente, com solução de HCl 1M (3 x 100 mL), água destilada (3 x 100 mL), solução de NaHCO₃ a 10% (3 x 100 mL), e por fim com água destilada (3 x 100 mL). As fases orgânicas foram secas sob Na₂SO₄ anidro, filtrados e evaporados a vácuo em evaporador rotatório (marca Buchi).

A purificação dos derivados **3a** (propilamida do ácido cafeico), **3b** (butilamida do ácido cafeico) e **3e** (anilida do ácido cafeico) foi realizada em uma coluna aberta preenchida com sílica-gel impregnada NaH₂PO₄ para maximizar a recuperação dos produtos, evitando assim a degradação. O processo de eluição se deu com um gradiente linear contendo a mistura de DCM-MeOH entre 0 e 10% em volume. Os demais produtos (**3c**, **3d**, **3f**) foram purificados por recristalização em mistura de DCM-MeOH. A caracterização de todos os produtos foi realizada pelas análises dos espectros de RMN (¹H e ¹³C), IV e EM, além da determinação dos pontos de fusão em comparação com a literatura, quando pertinente. Os espectros utilizados para a elucidação estrutural se encontram em anexo.

Caracterização dos Produtos da Série I

[3a] – (2E)-3-(3,4-diidroxifenil)-*N*-propilacrilamida (C₁₂H₁₅NO₃, 221,25 g.mol⁻¹):

34,7%. Sólido branco. Ponto de Fusão: 172,8-173,4 °C.

IV (cm⁻¹): 3437 e 3325; 3106; 2968; 1646; 1584; 1365; 1206.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ_H (ppm): 0,86 (**H₁₀**; *t*, *J* = 7,4 Hz, 3H); 1,45 (**H₉**; *m*, 2H); 3,10 (**H₈**; *dd*, *J₁* = 12,9 Hz, *J₂* = 6,4 Hz, 2H); 6,32 (**H_a**; *d*, *J_a* = 15,7 Hz, 1H); 6,73 (**H₅**; *d*, *J_o* = 8,1 Hz, 1H); 6,82 (**H₆**; *dd*, *J_m* = 1,9 Hz, *J_o* = 8,1 Hz, 1H); 6,94 (**H₂**; *d*, *J_m* = 1,9 Hz, 1H); 7,22 (**H_β**; *d*, *J_β* = 15,7 Hz, 1H); 7,97 (**N-H**; *t*, *J* = 5,5 Hz, 1H).

¹³C RMN (125 MHz, DMSO-D₆): δ_C (ppm): 11,5 (**C₁₀**); 22,5 (**C₉**); 40,5 (**C₈**); 115,8 (**C₂**); 115,9 (**C₆**); 118,7 (**C₅**); 120,4 (**C_a**); 126,5 (**C₁**); 139,0 (**C_β**); 145,6 (**C₃**); 147,3 (**C₄**); 165,4 (**C₇**).

EM-ESI (-): *m/z* 220 [M⁻].

[3b] – (2E)-3-(3,4-diidroxifenil)-*N*-butilacrilamida (C₁₃H₁₇NO₃, 235,28 g.mol⁻¹):

43,5%. Sólido branco. Ponto de Fusão: 143,1-144,8 °C.

IV (cm⁻¹): 3484 e 3346; 3095; 2951; 1648; 1585; 1350; 1195.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ_H (ppm): 0,88 (**H₁₁**; *t*, *J* = 7,3 Hz, 3H); 1,30 (**H₁₀**; *m*, 2H); 1,42 (**H₉**; *m*, 2H); 3,14 (**H₈**; *dd*, *J₁* = 12,7 Hz, *J₂* = 6,7 Hz, 2H); 6,32 (**H_a**; *d*, *J_a* = 15,7 Hz, 1H); 6,73 (**H₅**; *d*, *J_o* = 8,2 Hz, 1H); 6,82 (**H₆**; *dd*, *J_m* = 1,8 Hz, *J_o* = 8,2 Hz, 1H); 6,93 (**H₂**; *d*, *J_m* = 1,9 Hz, 1H); 7,21 (**H_β**; *d*, *J_β* = 15,7 Hz, 1H); 7,94 (**N-H**; *t*, *J* = 5,5 Hz, 1H).

¹³C RMN (125 MHz, DMSO-D₆): δ_C (ppm): 13,7 (**C₁₁**); 19,66 (**C₁₀**); 31,4 (**C₉**); 38,2 (**C₈**); 113,8 (**C₂**); 115,7 (**C₆**); 118,6 (**C₅**); 120,3 (**C_a**); 126,4 (**C₁**); 138,4 (**C_β**); 145,5 (**C₃**); 147,2 (**C₄**); 165,3 (**C₇**).

EM-ESI (-): m/z 234 [M $^-$].

[3c] – (2E)-3-(3,4-diidroxifenil)-N-pentilacrilamida ($C_{14}H_{19}NO_3$, 249,31 g.mol $^{-1}$):

67,5%. Sólido branco. Ponto de Fusão: 132,5-123,6 °C (ref. 133-134 °C).

IV (cm $^{-1}$): 3512 e 3314; 3111; 2956; 1654; 1559; 1360; 1206.

1H RMN (500 MHz, DMSO-D $_6$): δ_H (ppm): 0,87 (**H₁₂**; t , J = 6,9Hz, 3H); 1,28 (**H₁₁₋₁₀**; m , 4H); 1,44 (**H₉**; m , 2H); 3,13 (**H₈**; dd , J_1 = 12,7 Hz, J_2 = 6,8 Hz, 2H); 6,32 (**H_a**; d , J_a = 15,7 Hz, 1H); 6,73 (**H₅**; d , J_o = 8,1 Hz, 1H); 6,82 (**H₆**; dd , J_m = 1,9 Hz, J_o = 8,2 Hz, 1H); 6,93 (**H₂**; d , J_m = 1,9 Hz, 1H); 7,21 (**H_β**; d , J_β = 15,7 Hz, 1H); 7,92 (N-H; t , J = 5,5 Hz, 1H).

^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D $_6$): δ_C (ppm): 13,89 (**C₁₂**); 21,8 (**C₁₁**); 28,7 (**C₁₀**); 28,9 (**C₉**); 38,6 (**C₈**); 113,8 (**C₂**); 115,7 (**C₆**); 118,7 (**C₅**); 120,3 (**C_a**); 126,4 (**C₁**); 138,8 (**C_β**); 145,5 (**C₃**); 147,2 (**C₄**); 165,2 (**C₇**).

EM-ESI (-): m/z 248 [M $^-$].

[3d] – (2E)-3-(3,4-diidroxifenil)-N-hexilacrilamida ($C_{15}H_{21}NO_3$, 263,33 g.mol $^{-1}$):

70,8%. Sólido branco. Ponto de fusão: 141,0-142,4 °C (ref. 142 °C).

IV (cm $^{-1}$): 3496 e 3362; 3165; 2951; 1644; 1585; 1360; 1200.

1H RMN (500 MHz, DMSO-D $_6$): δ_H (ppm): 0,86 (**H₁₃**; t , J = 6,9Hz, 3H); 1,26 (**H₁₂₋₁₀**; m , 6H); 1,42 (**H₉**; m , 2H); 3,13 (**H₈**; dd , J_1 = 12,7 Hz, J_2 = 6,8 Hz, 2H); 6,31 (**H_a**; d , J_a = 15,7 Hz, 1H); 6,73 (**H₅**; d , J_o = 8,1 Hz, 1H); 6,82 (**H₆**; dd , J_m = 1,9 Hz, J_o = 8,2 Hz, 1H); 6,93 (**H₂**; d , J_m = 1,9 Hz, 1H); 7,21 (**H_β**; d , J_β = 15,7 Hz, 1H); 7,94 (N-H; t , J = 5,5 Hz, 1H); 9,24 (O-H; s , 2H).

^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D $_6$): δ_C (ppm): 14,4 (**C₁₃**); 22,5 (**C₁₂**); 26,6 (**C₁₁**); 29,7 (**C₁₀**); 31,5 (**C₉**); 39,1 (**C₈**); 114,2 (**C₂**); 116,2 (**C₆**); 119,1 (**C₅**); 120,8 (**C_a**); 126,4 (**C₁**); 138,8 (**C_β**); 145,5 (**C₃**); 147,2 (**C₄**); 165,6 (**C₇**).

EM-ESI (-): m/z 262 [M $^-$].

[3e] – (2E)-3-(3,4-diidroxifenil)-N-fenilacrilamida ($C_{15}H_{13}NO_3$, 255,27 g.mol $^{-1}$):

55,8%. Sólido branco. Ponto de Fusão: 177,5-178,9 °C (ref. 179 °C).

IV (cm $^{-1}$): 3427 e 3340; 3245; 2956; 1648; 1585; 1370; 1190.

1H RMN (500 MHz, DMSO-D $_6$): δ (ppm): 6,54 (**H_a**; d , J_a = 15,6 Hz, 1H); 6,91 (**H₆**; dd , J_m = 1,9 Hz, J_o = 8,2 Hz, 1H); 6,78 (**H₅**; d , J_o = 8,1 Hz, 1H); 7,01 (**H₂**; d , J_m = 1,9 Hz, 1H); 7,05 (**H_{4'}**; d , J = 7,4 Hz, 1H); 7,31 (**H_{3',5'}**; t , J = 7,9 Hz, 2H); 7,40 (**H_β**; d , J_β = 15,6, 1H), 7,68 (**H_{2',6'}**; d , J = 7,7, 2H), 10,6 (N-H; s , 1H).

^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D $_6$): δ_C (ppm): 114,0 (**C₂**); 115,8 (**C₆**); 118,5 (**C₅**); 119,1 (**C_{2',6'}**); 120,8 (**C_a**); 123,1 (**C_{4'}**); 126,2 (**C₁**); 128,8 (**C_{3',5'}**); 139,5 (**C_β**); 140,8 (**C_{1'}**); 145,6 (**C₃**); 147,7

(C₄); 164,1 (C₇).

EM-ESI (-): *m/z* 254 [M⁻].

[3f] – (2E)-3-(3,4-diidroxifenil)-*N*-benzilacrilamida (C₁₆H₁₅NO₃, 269,30 g.mol⁻¹):

58,3%. Sólido branco. Ponto de Fusão: 165,7-166,5 °C (ref. 165 °C).

IV (cm⁻¹): 3469 e 3298; 3180; 3026; 1638; 1575; 1356; 1211.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm): 4,38 (**H₈**; d, *J* = 5,6 Hz, 1H); 6,40 (**H_a**; *d*, *J_a* = 15,7 Hz, 1H); 6,75 (**H₅**; *d*, *J_o* = 8,1 Hz, 1H); 6,85 (**H₆**; *dd*, *J_m* = 1,9 Hz, *J_o* = 8,2 Hz, 1H); 6,95 (**H₂**; *d*, *J_m* = 1,9 Hz, 1H); 7,19 – 7,41 (**H_{2-6'}** e **H_β**; *m*, 6H); 8,48 (N-H; *t*, *J* = 5,7 Hz, 1H).

¹³C RMN (125 MHz, DMSO-D₆): δ_C (ppm): 42,2 (**C₈**); 113,8 (**C₂**); 115,8 (**C₆**); 118,3 (**C₅**); 120,5 (**C₄**); 126,1 (**C₁**); 126,3 (**C₆**); 127,7 (**C_{2'}, 6'**); 128,3 (**C_{3'}, 5'**); 139,5 (**C_{1'}**); 139,60 (**C_β**); 145,6 (**C₃**); 147,4 (**C₄**); 165,4 (**C₇**).

EM-ESI (-): *m/z* 268 [M⁻].

5.5. Síntese da Série II – Amidas do Ácido Cafeico O-preniladas (3aP – 3fP)

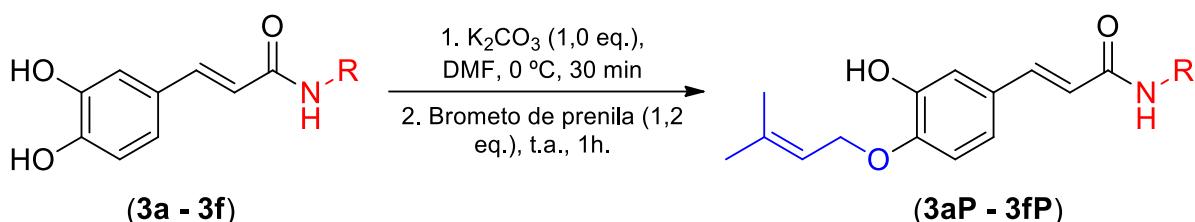


Figura 43. Esquema geral para a síntese dos análogos O-prenilados que compõem a Série II.

Em um balão de fundo redondo de 10 mL de capacidade contendo uma barra de agitação magnética, 0,05 g de cada uma das amidas da Série I (3a – 3f) foram solubilizadas em 1,0 mL de DMF. O sistema reacional foi resfriado a 0 °C com banho de gelo, e então foram adicionados 1,2 equivalentes/mol de K_2CO_3 anidro; a mistura reacional permaneceu sob agitação por 15 minutos, e 0,6 equivalentes/mol do agente alquilante brometo de prenila foram adicionados à mistura alcalina. Após 15 minutos sob agitação constante, mais 0,6 equivalentes/mol do alquilante foram adicionados, em um total de 1,2 equivalentes finais, e a mistura foi mantida à temperatura ambiente por 1 hora.

O monitoramento do progresso reacional foi realizado por CCDA em sílica-gel com uma mistura binária de DCM-MeOH à 1% até se observar o consumo das amidas de partida, e a observação da formação de um produto mais lipofílico na parte superior do cromatograma

observado na lâmpada UV 254nm ou I₂. Após a finalização da reação, a mistura contendo os produtos foi diluída em 100 mL de água destilada, e particionada com AcOEt (2 x 100 mL). A fase orgânica reunida foi lavada, sequencialmente, utilizando soluções aquosas de ácido acético glacial a 10% (3 x 100 mL), água destilada (3 x 100 mL), solução de NaHCO₃ a 10% (3 x 100 mL), e por fim água destilada (3 x 100 mL). As fases orgânicas foram secas sob Na₂SO₄ anidro, filtrados e evaporados a vácuo, em evaporador rotatório (marca Buchi).

Os produtos foram purificados por recristalização utilizando uma mistura de hexano-DCM e a caracterização dos produtos foi conduzida pela determinação dos seus respectivos pontos de fusão, análises dos espectros de RMN (¹H e ¹³C), de IV e EM. Os espectros utilizados para a elucidação estrutural se encontram em anexo. Os derivados prenilados que compõem a **Série II** deste trabalho são inéditos na literatura. Os espectros e demais análises que foram utilizadas na elucidação estrutural encontram-se em anexo.

Caracterização dos Produtos da Série II

[3aP] – (2E)-3-[3-hidroxi-4-(3-metilbut-2-en-1-il)oxifenil]-N-propilacrilamida (C₁₇H₂₃NO₃, 289,37 g.mol⁻¹):

34,7%. Sólido branco. Ponto de Fusão: 134-135,7 °C.

IV (cm⁻¹): 3427 e 3340; 3245; 2956; 1648; 1585; 1370.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ_H (ppm): 0,86 (**H₁₀**; *t*, *J* = 7,4 Hz, 3H); 1,52 (**H₉**; *m*, 2H); 1,70 (**H_{4d}**; *s*, 3H); 1,74 (**H_{4e}**; *s*, 3H); 3,11 (**H₈**; *dd*, *J₁* = 13,0 Hz, *J₂* = 6,7 Hz, 2H); 4,55 (**H_{4a}**; *d*, *J* = 6,6 Hz, 2H); 5,44 (**H_{4b}**; *t*, *J* = 6,6 Hz, 1H); 6,38 (**H_a**; *d*, *J_α* = 15,7 Hz, 1H); 6,92 (**H₅₋₆**; *s*, 2H); 6,97 (**H₂**; *s*, 1H); 7,25 (**H_β**; *d*, *J_β* = 15,7 Hz, 1H); 8,00 (**N-H**; *t*, *J* = 5,6 Hz, 1H); 9,11 (**O-H**; *s*, 1H).

¹³C RMN (125 MHz, DMSO-D₆): δ_C (ppm): 11,5 (**C₁₀**); 18,5 (**C_{4e}**); 22,9 (**C₉**); 25,9 (**C_{4d}**); 40,4 (**C₈**); 65,0 (**C_{4a}**); 113,8 (**C₂**); 113,9 (**C₆**); 119,6 (**C₅**); 120,1 (**C_a**); 120,2 (**C_{4b}**); 127,8 (**C₁**); 136,8 (**C_{4c}**); 138,5 (**C_β**); 147,0 (**C₃**); 148,2 (**C₄**); 165,1 (**C₇**).

EM-QTOF-(-): 288,1607 (calculado: 288,1678).

[3bP] – (2E)-3-[3-hidroxi-4-(3-metilbut-2-en-1-il)oxifenil]-N-butilacrilamida (C₁₈H₂₅NO₃, 303,40 g.mol⁻¹):

43,5%. Sólido branco. Ponto de Fusão: 128,5-129,3 °C.

IV (cm⁻¹): 3484 e 3346; 3095; 2951; 1648; 1585; 1350; 1195.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ_H (ppm): 0,86 (**H₁₁**; *t*, *J* = 7,4 Hz, 3H); 1,30 (**H₁₀**; *m*, 2H); 1,49 (**H₉**; *m*, 2H); 1,70 (**H_{4e}**; *s*, 3H); 1,74 (**H_{4d}**; *s*, 3H); 3,15 (**H₈**; *dd*, *J₁* = 12,7 Hz, *J₂* = 6,8 Hz, 2H); 4,55 (**H_{4a}**; *d*, *J* = 6,6 Hz, 2H); 5,44 (**H_{4b}**; *t*, *J* = 6,6 Hz, 1H); 6,37 (**H_a**; *d*, *J_a* = 15,7 Hz, 1H); 6,92 (**H₅₋₆**; *s*, 2H); 6,97 (**H₂**; *s*, 1H); 7,24 (**H_β**; *d*, *J_β* = 15,7 Hz, 1H); 7,98 (N-H; *t*, *J* = 5,6 Hz, 1H); 9,12 (O-H; *s*, 1H).

¹³C RMN (125 MHz, DMSO-D₆): δ_C (ppm): 14,1 (**C₁₁**); 18,5 (**C_{4e}**); 20,1 (**C₁₀**); 25,9 (**C_{4d}**); 31,8 (**C₉**); 38,7 (**C₈**); 65,0 (**C_{4a}**); 113,4 (**C₂**); 113,5 (**C₆**); 119,6 (**C₅**); 120,1 (**C_a**); 120,2 (**C_{4b}**); 127,8 (**C₁**); 136,9 (**C_{4c}**); 138,5 (**C_β**); 147,0 (**C₃**); 148,2 (**C₄**); 165,1 (**C₇**).

EM-QTOF-(+): 304,1913 (calculado: 304,1834).

[3cP] – (2E)-3-[3-hidroxi-4-(3-metilbut-2-en-1-il)oxifenil]-*N*-pentilacrilamida (C₁₉H₂₇NO₃, 317 g.mol⁻¹):

67,5%. Sólido branco. Ponto de Fusão: 126-9-127,8 °C.

IV (cm⁻¹): 3512 e 3314; 3111; 2956; 1654; 1559; 1360; 1206.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ_H (ppm): 0,87 (**H₁₂**; *t*, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,28 (**H_{11,10}**; *m*, 4H); 1,44 (**H₉**; *m*, 2H); 1,70 (**H_{4e}**; *s*, 3H); 1,74 (**H_{4d}**; *s*, 3H); 3,14 (**H₈**; *dd*, *J₁* = 12,8 Hz, *J₂* = 6,8 Hz, 2H); 4,55 (**H_{4a}**; *d*, *J* = 6,6 Hz, 2H); 5,44 (**H_{4b}**; *t*, *J* = 6,6 Hz, 1H); 6,37 (**H_a**; *d*, *J_a* = 15,7 Hz, 1H); 6,92 (**H_{5,6}**; *s*, 2H); 6,97 (**H₂**; *s*, 1H); 7,24 (**H_β**; *d*, *J_β* = 15,7 Hz, 1H); 7,98 (N-H; *t*, *J* = 5,6 Hz, 1H); 9,10 (O-H; *s*, 1H).

¹³C RMN (125 MHz, DMSO-D₆): δ_C (ppm): 13,9 (**C₁₂**); 18,5 (**C_{4e}**); 22,3 (**C₁₁**); 25,8 (**C_{4d}**); 28,7 (**C₁₀**); 28,7 (**C₉**); 38,6 (**C₈**); 65,5 (**C_{4a}**); 113,5 (**C₂**); 113,6 (**C₆**); 119,6 (**C₅**); 120,0 (**C_a**); 120,1 (**C_{4b}**); 127,8 (**C₁**); 136,8 (**C_{4c}**); 138,5 (**C_β**); 147,0 (**C₃**); 148,2 (**C₄**); 165,1 (**C₇**).

EM-QTOF-(+): 318,2073 (calculado: 318,1991).

[3dP] – (2E)-3-[3-hidroxi-4-(3-metilbut-2-en-1-il)oxifenil]-*N*-hexilacrilamida (C₂₀H₂₉NO₃, 317 g.mol⁻¹):

70,8%. Sólido branco. Ponto de Fusão: 123,4-124,8 °C.

IV (cm⁻¹): 3496 e 3362; 3165; 2951; 1644; 1585; 1360; 1200.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ_H (ppm): 0,87 (**H₁₃**; *t*, *J* = 6,8 Hz, 3H); 1,27 (**H₁₂₋₁₀**; *m*, 6H); 1,42 (**H₉**; *m*, 2H); 1,70 (**H_{4e}**; *s*, 3H); 1,74 (**H_{4d}**; *s*, 3H); 3,14 (**H₈**; *dd*, *J₁* = 12,8 Hz, *J₂* = 6,8 Hz, 2H); 4,55 (**H_{4a}**; *d*, *J* = 6,6 Hz, 2H); 5,44 (**H_{4b}**; *t*, *J* = 6,6 Hz, 1H); 6,37 (**H_a**; *d*, *J_a* = 15,7 Hz, 1H); 6,92 (**H_{5,6}**; *s*, 2H); 6,97 (**H₂**; *s*, 1H); 7,24 (**H_β**; *d*, *J_β* = 15,7 Hz, 1H); 7,98 (N-H; *t*, *J* = 5,6 Hz, 1H); 9,12 (O-H; *s*, 1H).

¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*6): δ_C (ppm): 14,0 (**C₁₃**); 18,1 (**C_{4e}**); 22,1 (**C₁₂**); 24,5 (**C₁₁**); 26,2

(C_{4d}); 29,2 (C₁₀); 31,1 (C₉); 38,6 (C₈); 65,0 (C_{4a}); 113,4 (C₂); 113,5 (C₆); 119,6 (C₅); 120,1 (C_a); 120,2 (C_{4b}); 127,8 (C₁); 136,8 (C_{4c}); 138,5 (C_β); 147,2 (C₃); 148,2 (C₄); 165,1 (C₇).
EM-QTOF-(+): 332,2231 (calculado: 332,2147).

[3eP] – (2E)-3-[3-hidroxi-4-(3-metilbut-2-en-1-il)oxifenil]-N-fenilacrilamida (C₂₀H₂₁NO₃, 323,39 g.mol⁻¹):

55,8%. Sólido branco. Ponto de Fusão: 163,3-165,5 °C.

IV (cm⁻¹): 3427 e 3340; 3245; 2956; 1648; 1585; 1370; 1190.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ_H (ppm): 1,71 (H_{4e}; s, 3H); 1,75 (H_{4d}; s, 3H); 4,57 (H_{4a}; d, J = 6,3 Hz, 2H); 5,45 (H_{4b}; t, J = 6,3 Hz, 1H); 6,60 (H_a; d, J_α = 15,6 Hz, 1H); 6,93 – 7,09 (H₂, 5, 6, 4'; m, 4H); 7,32 (H₃, 5'; t, J = 7,8 Hz, 2H); 7,43 (H_β; d, J_β = 15,7 Hz, 1H); 7,69 (H_{2'}, 6'; t, J = 7,8 Hz, 2H); 9,12 (O-H; s, 1H); 10,09 (N-H; s, 1H).

¹³C RMN (125 MHz, DMSO-D₆): δ_C (ppm): 18,0 (C_{4e}); 25,5 (C_{4d}); 65,0 (C_{4a}); 113,5 (C₂); 113,5 (C₆); 119,1 (C_{2'}); 119,4 (C₅); 120,1 (C_a); 120,6 (C_{4b}); 123,2 (C_{4'}); 127,5 (C₁); 128,8 (C_{5'}); 136,9 (C_{4c}); 139,4 (C_β); 140,4 (C_{1'}); 147,1 (C₃); 148,6 (C₄); 163,9 (C₇).

EM-QTOF-(+): 324,1607 (calculado: 334,1521).

[3fP] – (2E)-3-[3-hidroxi-4-(3-metilbut-2-en-1-il)oxifenil]-N-benzilacrilamida (C₂₁H₂₃NO₃, 337,41 g.mol⁻¹):

58,3%. Sólido branco. Ponto de Fusão: 147,3-148,5 °C.

IV (cm⁻¹): 3469 e 3298; 3180; 3026; 1638; 1575; 1356; 1211.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm): 1,70 (H_{4e}; s, 3H); 1,74 (H_{4d}; s, 3H); 4,39 (H₈; d, J = 5,9 Hz, 2H); 4,55 (H_{4a}; d, J = 6,6 Hz, 2H); 5,44 (H_{4b}; t, J = 6,6 Hz, 1H); 6,45 (H_a; d, J_α = 15,7 Hz, 1H); 6,94 (H₂, 5; s, 2H); 6,99 (H₆; s, 1H); 7,19 – 7,38 (H_{2'}–6', H_β; m, 6H); 8,52 (N-H; t, J = 5,8 Hz, 1H); 9,18 (O-H; s, 1H).

¹³C RMN (125 MHz, DMSO-D₆): δ_C (ppm): 18,0 (C_{4e}); 25,5 (C_{4d}); 42,1 (C₈); 65,05 (C_{4a}); 113,5 (C₂); 113,5 (C₆); 119,2 (C₅); 120,2 (C_{4b}); 120,3 (C_a); 126,8 (C_{4'}); 127,4 (C_{2'}, 6'); 127,7 (C₁); 128,3 (C_{3'}, 5'); 136,8 (C_{4c}); 139,2 (C_{1'}); 139,5 (C_β); 147,0 (C₃); 148,6 (C₄); 160,3 (C₇).

EM-QTOF-(+): 336,1606 (calculado: 336,1678).

5.6. Síntese da Série III – Anilidas Cinâmicas (1e – 5e)

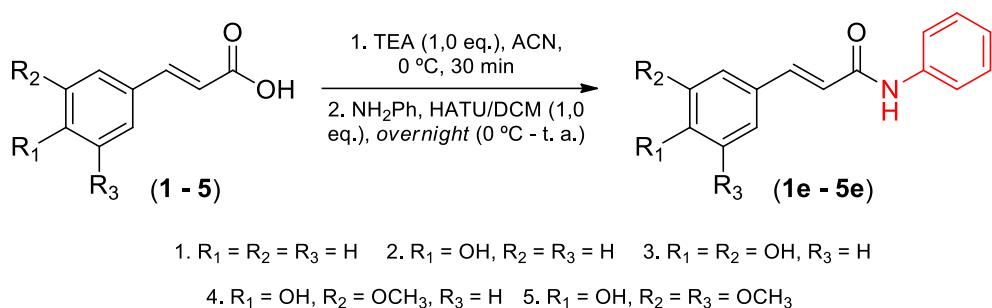


Figura 44. Esquema geral para a síntese das anilidas que compõem a Série III.

Em um tubo reacional de 10 mL de capacidade, 0,1 g de cada um dos derivados de ACs acho melhor colocar os nomes de cada (1 – 5) foi solubilizado com 2,0 mL de ACN e 100 μ L de TEA em banho de gelo, e a mistura reacional permaneceu sob agitação por 30 minutos. De forma semelhante ao protocolo utilizado para a síntese da Série I, o reagente de acoplamento HATU (1,0 equivalente) foi transferido para o meio reacional na forma de suspensão com 2,0 mL de DCM, e a reação foi conduzida a temperatura ambiente *overnight*. O término da reação foi monitorado por CCD em sílica-gel, utilizando uma mistura binária de DCM-MeOH 5% revelada com auxílio de lâmpada UV ($\lambda = 254$ nm). Após a finalização da reação, a mistura contendo os produtos foi diluída em 100 mL de água destilada, e particionada com AcOEt (2 x 100 mL). A fase orgânica reunida foi transferida novamente para o funil de separação e lavada, sequencialmente, com solução de HCl 1M (3 x 100 mL), água destilada (3 x 100 mL), solução de NaHCO₃ a 10% (3 x 100 mL), e por fim água destilada (3 x 100 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas sob sulfato de sódio anidro, filtrados e evaporados a vácuo, em evaporador rotatório (marca Buchi). Os produtos foram purificados por recristalização utilizando uma mistura de DCM-MeOH. A caracterização dos produtos foi conduzida pela determinação dos respectivos pontos de fusão, análises dos espectros de RMN (¹H e ¹³C), de IV e EM. Os espectros utilizados para a elucidação estrutural se encontram em anexo.

Caracterização dos Produtos da Série III

[1e] – (2E)-3-fenil-N-fenilacrilamida ($C_{15}H_{13}NO$, 223,27 g.mol⁻¹):

82%. Sólido branco (p. f. 150-153 °C).

IV (cm⁻¹): 3245; 2956; 1648; 1585; 1370; 1190.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm): 6,84 (**H_a**; *d*, *J_a* = 15,6 Hz, 1H); 7,07 (**H_{4'}**; *t*, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,34 (**H_{3'},_{5'}**; *t*, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,44 (**H₃,₄,₅**; *m*, 3H); 7,59 (**H_β**; *d*, *J_β* = 15,8 Hz, 1H); 7,63 (**H₂,₆**; *d*, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,70 (**H_{2'},_{6'}**; *d*, *J* = 8,0 Hz, 2H); 10,23 (**N-H**; *s*, 1H).

¹³C RMN (125 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm): 119,4 (**C_{2'},_{6'}**); 122,3 (**C_a**); 123,4 (**C_{4'}**); 127,8 (**C_{3'},_{5'}**); 128,7 (**C₂,₆**); 129,1 (**C₃,₅**); 129,8 (**C₄**); 134,4 (**C₁**); 139,3 (**C_{1'}**); 140,2 (**C_β**); 163,5 (**C₇**).

EM-ESI (+): *m/z* 224 [M⁺].

[2e] – (2E)-3-(4-hidroxifenil)-*N*-fenilacrilamida (C₁₅H₁₃NO₂, 239,27 g.mol⁻¹):

75%. Sólido branco (p. f. 195-153 °C).

IV (cm⁻¹): 3245; 2956; 1648; 1585; 1370; 1190.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm): 6,62 (**H_a**; *d*, *J_a* = 15,4 Hz, 1H); 6,82 (**H₂,₆**; *d*, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,04 (**H_{4'}**; *t*, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,32 (**H_{3'},_{5'}**; *t*, *J* = 7,8, 2H); 7,48 (**H_{2'},_{6'}**, **H_β**; *m*, 3H); 7,69 (**H₃,₅**; *d*, *J* = 8,4 Hz, 2H); 9,95 (**O-H**; *s*, 1H); 10,09 (**N-H**; *s*, 1H).

¹³C RMN (125 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm): 116,0 (**C₃,₅**); 118,8 (**C_a**); 119,3 (**C_{1'},_{3'}**); 123,3 (**C_{4'}**); 125,9 (**C₁**); 129,0 (**C_{3'},_{5'}**); 129,7 (**C₂,₆**); 139,7 (**C_{1'}**); 140,5 (**C_β**); 159,4 (**C₄**); 164,2 (**C₇**).

EM-ESI (+): *m/z* 240 [M⁺].

[4e] – (2E)-3-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-*N*-fenilacrilamida (C₁₆H₁₅NO₃, 269,30 g.mol⁻¹):

82%. Sólido branco (p. f. 150-153 °C).

IV (cm⁻¹): 3422; 3245; 2956; 1648; 1585; 1370; 1190.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm): 3,83 (**H_{3a}**; *s*, 3H); 6,64 (**H_a**; *d*, *J_a* = 15,4 Hz, 1H); 6,82 (**H₆**; *d*, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,05 (**H₅,_{4'}**; *m*, 2H); 7,19 (**H₂**; *s*, 1H); 7,32 (**H_{3'},_{5'}**; *t*, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,49 (**H_β**; *d*, *J_β* = 15,8 Hz, 1H); 7,69 (**H_{2'},_{6'}**; *d*, *J* = 8,2 Hz, 2H); 9,56 (**O-H**; *s*, 1H); 10,10 (**N-H**; *s*, 1H).

¹³C RMN (125 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm): 55,5 (**C_{3a}**); 110,8 (**C₂**); 115,7 (**C₅**); 118,9 (**C₆**); 119,1 (**C_{2'},_{6'}**); 122,0 (**C_a**); 123,1 (**C_{4'}**); 126,2 (**C₁**); 128,8 (**C_{3'},_{5'}**); 139,5 (**C_{1'}**); 140,7 (**C_β**); 147,9 (**C₃**); 148,9 (**C₄**); 164,0 (**C₇**).

EM-ESI (+): *m/z* 270 [M⁺].

[5e] – (2E)-3-(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil)-*N*-fenilacrilamida (C₁₇H₁₇NO₄, 299,32 g.mol⁻¹):

70%. Sólido branco (p. f. 101-103 °C).

IV (cm⁻¹): 3427; 3245; 2956; 1648; 1585; 1370; 1190.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm): 3,81 (**H_{3a},_{5a}**; *s*, 6H); 6,67 (**H_a**; *d*, *J_a* = 15,8 Hz, 1H); 6,92 (**H₂,₆**; *s*, 2H); 7,04 (**H_{4'}**; *t*, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,32 (**H_{2'},_{6'}**; *t*, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,50 (**H_β**; *d*, *J_β*

= 15,5 Hz, 1H); 7,69 (**H_{3'}, 5'**; *d*, *J* = 8,2 Hz, 2H); 8,94 (O-H; *s*, 1H); 10,11 (N-H; *s*, 1H).

¹³C RMN (125 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm): 56,0 (**C_{3a}, 5a**); 105,4 (**C₂, 6**); 119,1 (**C_{2'}, 6'**); 119,3 (**C_a**); 123,2 (**C_{3'}, 5'**); 125,1 (**C₁**); 128,8 (**C₂, 6**); 137,7 (**C₄**); 139,5 (**C_{1'}**); 141,0 (**C_β**); 148,1 (**C₃, 5**); 164,0 (**C₇**).

EM-ESI (+): *m/z* 300 [M⁺].

5.7. Síntese da Série IV – Lactamas (L1 – L5)

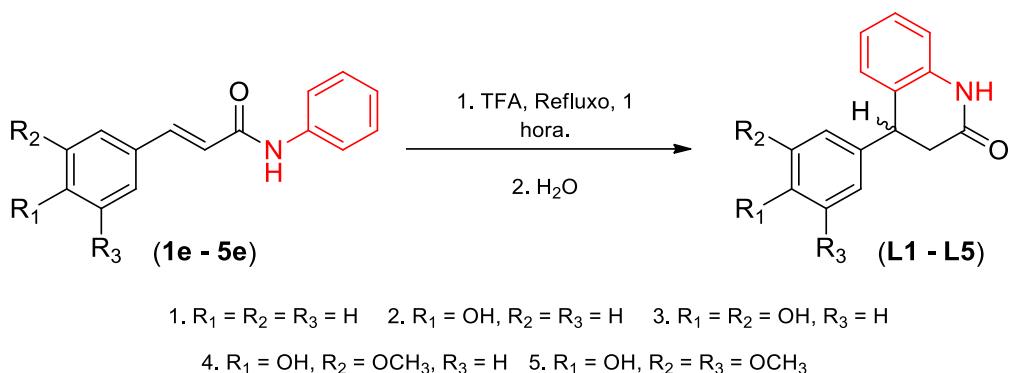


Figura 45. Esquema geral para a síntese das lactamas que compõem a Série IV.

Em um balão de fundo redondo de 10 mL de capacidade, 0,02 g de cada um dos derivados **1e – 5e** foi solubilizado com 3,0 mL de TFA. Um condensador foi acoplado ao balão, e a mistura reacional foi aquecida sob refluxo por 1 hora. O final da reação foi monitorado por CCD em sílica-gel, utilizando uma mistura binária de DCM-MeOH 3% revelada com auxílio de lâmpada UV (λ = 254 nm). Após o consumo completo dos reagentes, a mistura foi vertida em 30,0 mL de água gelada, onde a formação de um sólido foi observada, e a suspensão permaneceu sob resfriamento por 30 minutos. O sólido foi filtrado a vácuo, e a fase aquosa foi transferida para um funil de separação e extraída com AcOEt (2 x 30,0 mL). A fase orgânica reunida foi então lavada sequencialmente com água destilada (3 x 30,0 mL), solução de NaHCO₃ 10% (3 x 30,0 mL) e água destilada (3 x 30,0 mL). A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ anidro, filtrados e evaporados a vácuo. Os produtos formados foram purificados por recristalização utilizando uma mistura de DCM-MeOH. A caracterização dos produtos foi conduzida pela determinação dos respectivos pontos de fusão, análises dos espectros de RMN (¹H e ¹³C), de IV e EM. Os espectros utilizados para a elucidação estrutural se encontram em anexo.

Caracterização dos Produtos da Série IV

[**L2**] – 4-(4-hidroxifenil)-3,4-diidroquinolin-2(1*H*)-ona (C₁₅H₁₃NO₂, 239,27 g.mol⁻¹):

72%. Sólido branco (p. f. 198 – 200 °C).

IV (cm⁻¹): 3196; 3010; 1644; 1579; 1526; 1392;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm): 2,71 (**H_a**; *qd*, *J* = 6,62 e 16,08, 2H); 4,18 (**H_B**; *t*, *J* = 6,78, 1H); 6,69 (**H_{3,5}**; *d*, *J* = 8,51, 2H); 6,90 (**H_{2',3',4'}**; *m*, 3H); 6,96 (**H_{2,6}**; *d*, *J* = 8,51, 2H); 7,16 (**H_{5'}**; *t*, *J* = 8,04 Hz, 1H); 9,34 (O-**H**; *s*, 1H); 10,19 (N-**H**; *s*, 1H).

¹³C RMN (125 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm): 38,1 (**C_a**); 40,1 (**C_B**); 115,3 (**C_{3,5}**); 120,5 (**C_{4'}**); 122,2 (**C_{2'}**); 127,0 (**C₁**); 127,5 (**C_{5'}**); 128,0 (**C_{3'}**); 128,4 (**C_{2,6}**); 132,5 (**C_{6'}**); 138,0 (**C_{1'}**); 156,1 (**C₄**); 169,4 (**C₇**).

EM-ESI (+): *m/z* 240 [M⁺].

[**L3**] – 4-(3,4-diidroxifenil)-3,4-diidroquinolin-2(1*H*)-ona (C₁₅H₁₃NO₃, 255,27 g.mol⁻¹):

72%. Sólido branco (p. f. 210 – 214 °C).

IV (cm⁻¹): 3427 e 3340; 3145; 1654; 1556; 1515; 1299;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm): 2,68 (**H_a**; *qd*, *J* = 6,31 e 16,08 Hz, 2H); 4,10 (**H_B**; *t*, *J* = 5,9 Hz, 1H); 6,42 (**H₅**; *d*, *J* = 7,76 Hz, 1H); 6,51 (**H₂**; *s*, 1H); 6,64 (**H₆**; *d*, *J* = 7,98 Hz, 1H); 6,92 (**H_{2',3',4'}**; *m*, 3H); 7,15 (**H_{5'}**; *t*, *J* = 7,34 Hz, 1H); 8,85 (O-**H**; *s*, 2H); 10,16 (N-**H**; *s*, 1H).

¹³C RMN (125 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm): 38,2 (**C_a**); 40,3 (**C_B**); 114,8 (**C₂**); 115,4 (**C₅**); 115,2 (**C_{2'}**); 118,2 (**C₆**); 122,2 (**C₄**); 127,0 (**C_{6'}**); 127,5 (**C_{3'}**); 128,2 (**C_{5'}**); 133,4 (**C₁**); 137,9 (**C_{1'}**); 144,1 (**C₃**); 145,2 (**C₄**); 169,5 (**C₇**).

EM-ESI (+): *m/z* 256 [M⁺].

[**L5**] – 4-(3,5-dimetoxi-4hidroxifenil)-3,4-diidroquinolin-2(1*H*)-ona (C₁₇H₁₇NO₄, 299,32 g.mol⁻¹):

75%. Sólido branco (p. f. 230 – 231 °C).

IV (cm⁻¹): 3427; 3245; 2956; 1648; 1585; 1370; 1190.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm): 2,76 (**H_a**; *qd*, *J* = 6,31 e 16,08 Hz, 2H); 3,68 (**H_{3a,5a}**; *s*, 6H); 4,19 (**H_B**; *t*, *J* = 5,9 Hz, 1H); 6,48 (**H_{2,6}**; *s*, 2H); 6,90 (**H_{2',3',4'}**; *m*, 3H); 7,16 (**H_{5'}**; *t*, *J* = 7,4 Hz, 1H); 8,32 (O-**H**; *s*, 1H); 10,22 (N-**H**; *s*, 1H).

¹³C RMN (125 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm): 38,0 (**C_a**); 41,0 (**C_B**); 56,1 (**C_{3a,5a}**); 105,3 (**C_{2,6}**); 115,3 (**C_{2'}**); 122,3 (**C_{3'}**); 127,2 (**C_{6'}**); 127,6 (**C_{4'}**); 128,0 (**C_{5'}**); 132,2 (**C₁**); 134,5 (**C_{1'}**); 138,0 (**C₄**); 148,1 (**C_{3,5}**); 169,7 (**C₇**).

EM-ESI (+): m/z 300 [M $^+$].

5.8. Avaliação da Atividade Inibitória frente à COX-2

A primeira abordagem para avaliação farmacológica consistiu na investigação do potencial anti-inflamatório dos derivados obtidos nas **Séries I e II** através da atividade inibitória *in vitro* da enzima COX-2 isolada, com base em estudos anteriores realizados pelo grupo do prof. Dr. Elisiário José T. da Silva (FFUC) e da prof. Dra. Maria Fernanda Roleira (FFUC), permitindo a seleção do ácido cafeico como protótipo a ser otimizado com base na relação estrutura-atividade biológica reportada na literatura (RIBEIRO et al., 2019). Estes ensaios foram realizados em parceria com o Laboratório de Química Aplicada localizado na Universidade do Porto (Porto, Portugal), sendo realizados pelo doutorando João Janela (FFUC) sob supervisão da prof. Dra. Eduarda Fernandes (FFUC).

As amidas do ácido cafeico (**3a – 3f**) da **Série I**, assim como os seus respectivos análogos isoprenilados que compõem a **Série II** (**3aP – 3fP**) foram avaliadas com relação ao potencial anti-inflamatório através da inibição da enzima COX-2 isolada conforme as metodologias descritas na literatura por Ribeiro e colaboradores (2019). Para realizar os ensaios, foi utilizado um *kit* comercial comprado da empresa Merck Sigma-Aldrich contendo a enzima COX-2 isolada e as condições necessárias para a viabilidade da enzima (cofatores, o tampão apropriado, e o substrato ácido araquidônico), e o *screening* foi realizado em uma placa de 96 poços com as amidas sintetizadas na faixa de 0 a 100 μ M, em DMSO como solvente. Os resultados foram comparados com o fármaco celecoxibe, utilizado como controle positivo para a atividade inibitória da COX-2, e todos os experimentos foram conduzidos em triplicata. Os resultados foram expressos em termos de IC_{50} .

5.9. Avaliação da Atividade Antiproliferativa

Motivados pelo potencial multialvo que é com frequência associado à estrutura dos ACs e seus derivados, e do potencial anticâncer relatado para substâncias preniladas na literatura (BRUYERE et al., 2011), os derivados das **Séries I e II** foram submetidas à avaliação da atividade antiproliferativa *in vitro* sobre células de câncer de mama triplo-negativo (HCC-1806). Os ensaios foram realizados no Instituto de Biofísica da Faculdade de Medicina (UC, Coimbra, Portugal), através do ensaio colorimétrico que usa a sulforodamina B (PIRES et al.,

2016; TAVARES-DA-SILVA et al., 2021).

As amidas do ácido cafeico (**3a – 3f**) da **Série I**, assim como os seus respectivos análogos isoprenilados que compõem a **Série II** (**3aP – 3fP**) foram submetidas ao ensaio de atividade antiproliferativa sobre as células de câncer de mama triplo-negativo (HCC-1806), conforme as metodologias da literatura para o ensaio colorimétrico SRB, descritas por Pires e colaboradores (2016) e Tavares-Da-Silva e colaboradores (2021). As células foram cultivadas conforme o protocolo adequado e os compostos foram ensaiados em uma faixa de 0 a 300 μ M. A quantificação da atividade antiproliferativa foi determinada em $\lambda = 540$ nm, com filtro de referência em $\lambda = 690$ nm. Os experimentos foram todos conduzidos em triplicata, e os resultados expressos em termos de CI_{50} .

5.10. Avaliação da Atividade Antifúngica

Em estudos realizados pelo Laboratório de Química de Produtos Naturais Apícolas (LQPNA) e seus colaboradores, a atividade antifúngica da artepillina C, composto biomarcador da própolis verde, foi avaliada frente ao fungo causador da esporotricose e apresentou uma concentração inibitória mínima bastante promissora ($CIM = 0,625$ mM); a influência de sistemas lipofílicos é um ponto positivo relatado pela literatura na avaliação de derivados com potencial atividade inibitória do fungo *S. brasiliensis* (WALLER et al., 2022), o que torna interessante de se investigar os derivados sintetizados e caracterizados neste estudo, em especial a **Série II** que é composta pelos derivados isoprenilados. A avaliação da atividade antifúngica foi conduzida pelo doutorando Rafael Ferreira dos Santos (IQ, UFRRJ) no Laboratório de Micologia (IV, UFRRJ) sob supervisão da prof. Dra. Aguida Aparecida de Oliveira (IV, UFRRJ) com base nos documentos M38-A2 (CLSI, 2008a) e M27-A3 (CLSI, 2008b) e, para este estudo, foram utilizadas cepas clínicas isoladas de animais enfermos com esporotricose (SisGen ADE44FF). O meio de cultura utilizado foi o *Roswell Park Memorial Institute* (RPMI) – 1640 com L-glutamina, sem NaHCO₃ e com vermelho de clorofenol (Sigma-Aldrich) usado para aferir o pH do meio. O meio RPMI-1640 foi obtido comercialmente, e uma suspensão foi preparada conforme as recomendações descritas no manual CLSI, sendo esterilizados com membranas de 0,22 μ m. Todas as soluções de estoque para os compostos ensaiados foram preparadas em DMSO em uma concentração de 10 mM. O ensaio foi conduzido por microdiluição em caldo e como controle positivo foi utilizado o itraconazol. As diluições seriadas foram realizadas em meio líquido de RPMI 1640 com base nos micropoços, com

concentrações finais que foram de 1125 mM a 2,197 mM para os compostos e de 16 mM a 0,0312 mM para o itraconazol.

O fungo na forma filamentosa foi obtido através do cultivo em meio Ágar Sabouraud Dextrose (SDA) e incubados em estufa com circulação de ar à 28 °C por 7 dias. A suspensão com os conídios e fragmentos de hifas foi transferida para um tubo de ensaio estéril com uma solução salina, e após uma leve decantação, o sobrenadante foi transferido para outro tubo de ensaio vazio e estéreo e homogeneizado em vórtex por 15 segundos para se obter os conídios, e essa suspensão foi utilizada para inoculação nos micropoços após ajuste conforme descreve a escala de Mc Farland.

As placas foram incubadas em estufa com circulação de ar à 37 °C e a leitura foi feita após 24 horas de incubação. A concentração inibitória mínima (MIC) foi utilizada determinada de forma visual, com auxílio de uma lupa, e foi selecionada a menor concentração capaz de inibir o crescimento dos fungos. Os resultados foram interpretados através da comparação do crescimento observado em cada poço ensaiado, com relação aos controles de inóculo (positivo) e de esterilidade do meio (negativo).

5.11. Avaliação da Atividade Antiparasitária e Citotóxica

O LQPNA apresenta uma série de derivados de ACs C-prenilados naturais, isolados da própolis verde brasileira (DE O. PIRES e CASTRO, 2023); a artepillina C é um desses derivados, e em avaliações do grupo de pesquisa foi possível constatar sua atividade tóxica frente à amastigotas de *T. cruzi* (Tulahuen C2C4 LacZ) com CI_{50} de 28,7 μ M (PIRES, 2019), o que motiva uma investigação sobre as amidas e seus análogos O-prenilados (**Séries I e II**) e também com as anilidas e lactamas sintetizadas neste trabalho (**Séries III e IV**). Os ensaios de atividade tóxica contra o *T. cruzi* foram realizados pelo doutorando MSc. Afonso Santini Velez no Departamento de Microbiologia e Imunologia Veterinária do Instituto de Veterinária na Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (Seropédica, Brasil) sob supervisão da prof. Dra. Débora Decoté-Ricardo (IV, UFRRJ) com base na metodologia baseada na literatura do grupo (PITASSE-SANTOS et al., 2022). A atividade tóxica contra os parasitos foi comparada com a citotoxicidade dos derivados que compõem as **Séries I, II, III e IV** diretamente na célula hospedeira (LLC-MK2), em ensaios colorimétricos, como forma de obter o perfil de seletividade de cada derivado sintetizado.

5.11.1. Cultivo das Células LLC-MK2 e do *T. cruzi*

As células LLC-MK2 (ATCC) são fibroblastos que apresentam morfologia epitelial e foram isoladas do rim de macacos rhesus (*Macaca mulata*). As células foram mantidas em meio Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) completo, suplementado com 5% de soro fetal bovino (SFB), em estufa a 37°C com controle de umidade e sob atmosfera a 5% de CO₂. O inóculo foi obtido pelo tratamento da monocamada de células com solução aquosa de 0,25% m/v de tripsina e 1 mM de ácido etileno-diamino acético (EDTA) por 5 min. Passagens na proporção de 1:6 do volume do inóculo foram realizadas a cada 4-5 dias.

Células LLC-MK2 com 50% de confluência em garrafas de cultura de 175 cm² de área de cultivo (T-175) foram infectadas com 5 × 10⁷ formas tripomastigotas de *T. cruzi* da cepa Tulahuen C2C4 LacZ, transfetada com plasmídeo de *Escherichia coli* para a expressão citoplasmática da enzima beta-galactosidase (βGal). Foi utilizado meio DMEM com 2% SFB. Após 24h, o meio foi removido e a monocamada de células lavada com tampão fosfato-salino (pH = 7,2) (PBS). Meio DMEM com 2% SFB foi adicionado à cultura e renovado a cada 2 dias. Formas tripomastigotas foram recolhidas do sobrenadante entre o 5º e 10º dias após a infecção, e separadas de células não aderidas por centrifugação diferencial.

5.11.2. Soluções de Estoque das Misturas

As soluções estoques dos compostos utilizados nos ensaios biológicos, foram obtidas pela solubilização destes em dimetilsulfóxido (DMSO), na concentração de 30 e 50 mM. As concentrações utilizadas nos ensaios foram obtidas por meio da diluição seriada das soluções estoque preparadas para cada mistura. As diluições foram realizadas no próprio meio de cultura do experimento, de forma que a concentração máxima de DMSO presente nas culturas de células não ultrapassasse 0,3% v/v.

5.11.3. Avaliação da Atividade Tripanocida

Em uma placa de 96 poços transparente, foi adicionada uma suspensão de 2 × 10⁴ células LLC-MK2 (ATCC) em meio DMEM + 2% SFB. As células foram incubadas a 37 °C (5% CO₂) por 3 h e em seguida lavadas com PBS para remoção de células não aderidas. Uma suspensão

contendo 5×10^5 formas tripomastigotas de *T. cruzi* da cepa Tulahuen C2C4 LacZ, que expressa a enzima β -galactosidase, foi adicionada às células, seguindo-se incubação a 37 °C (5% CO₂) por 20h para estabelecimento da infecção. Os parasitos não internalizados foram removidos por três lavagens sucessivas com PBS, seguindo-se tratamento com diluições seriadas dos compostos de interesse em triplicatas, pré-diluídos em DMEM + 2% SFB. Controles não tratado, veículo (0,3% v/v DMSO) e branco (sem adição de parasitos) foram incluídos no experimento. Benzonidazol foi utilizado em diluição seriada como controle positivo. Adicionaram-se então 30 μ L de solução 0,5 mM do substrato vermelho de clorofenol β -galactopiranosídeo (CPRG) em PBS com 0,9% v/v Igepal CA-630. Após incubação por 1,5 h a absorbância foi medida a $\lambda = 570$ nm com auxílio de um leitor de placas

5.11.4. Avaliação da Atividade Citotóxica

Para obter dados acerca da seletividade entre as células do parasito e as células hospedeiras, os produtos da **Série I** amidas do ácido cafeico (**3a – 3f**), assim como os seus respectivos análogos isoprenilados que compõem a **Série II (3aP – 3fP)**, e os demais derivados das **Séries III (1e – 3e)** e **IV (L1 – L5)**, foram submetidos à atividade citotóxica conforme o experimental descrito por Pitasse-Santos e colaboradores (2022).

Em uma placa de 96 poços transparente, foi adicionada uma suspensão de 2×10^4 células LLC-MK2 (ATCC) em meio DMEM + 2% SFB. As células foram incubadas a 37 °C (5% CO₂) por 20h e em seguida lavadas com PBS para remoção de células não aderidas. As células foram tratadas com diluições seriadas de todos os compostos (0 – 200 μ M) em triplicatas, pré-diluídos em DMEM + 2% SFB. Controles não tratado, veículo (0,3% v/v DMSO) e branco (sem adição de células) foram incluídos no experimento. Após incubação por 48 h o sobrenadante foi removido e a monocamada de células lavada com PBS, renovando-se o meio de cultura em seguida. Adicionaram-se então 20 μ L de solução 3,0 mM de sal de MTT, seguindo-se incubação por mais 1,5 h. O sobrenadante foi então removido e os cristais de formazana de MTT dissolvidos pela adição de 100 μ L/poço de DMSO. Após incubação por 1,5 h para dissolução dos cristais de MTT ao abrigo da luz e 37°C, a absorbância foi medida a $\lambda = 570$ nm com auxílio de um leitor de placas.

5.11.5. Tratamento Estatístico dos Dados

Os dados de absorbância foram convertidos em valores de viabilidade relativa à média do controle veículo, descontados da média do controle branco, conforme a fórmula abaixo:

$$V(\%) = \frac{Abs - M_B}{M_V - M_B}$$

$V(\%)$ = Viabilidade em %;

Abs = Leitura de absorbância em determinado poço;

M_B = Média da absorbância da triplicata do **Controle Branco**;

M_V = Média da absorbância da triplicata do **Controle Veículo**

Fórmula para cálculo da viabilidade celular de cada de cada substância frente a determinadas células *in vitro* a partir do cálculo da absorbância em determinado poço experimental por espectrofotômetro.

Os valores de percentuais foram inseridos no software GraphPad Prism 9, onde foram realizados os cálculos estatísticos e gerados os gráficos apresentados. Para os cálculos da concentração inibitória do crescimento em 50% (CI₅₀) foi utilizado o modelo padrão do software de regressão não linear de para valor de concentração de inibidor versus resposta normalizada com inclinação variável. Os resultados finais para os valores de CI₅₀ foram obtidos pela média de ao menos 3 experimentos independentes. Para os testes de significância estatística foi utilizada a análise de variância simples *one-way* ANOVA.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1. Caracterização das Amidas Sintetizadas

A síntese das seis amidas do ácido cafeico (**3a** – **3f**) foi conduzida fazendo uso do reagente de acoplamento BOP, com rendimentos de 34,72% (**3a**) até 70,78% (**3d**), semelhantes ao que é reportado pela literatura para a síntese desses derivados com uso de outros reagentes de acoplamento, como o PyBOP e o HATU (MOOSAVI et al., 2017; VARELA et al., 2022). O mecanismo de reação para a aminólise do ácido cafeico (**3**), a partir do reagente BOP ou HATU, discorre por uma substituição nucleofílica no carbono acílico.

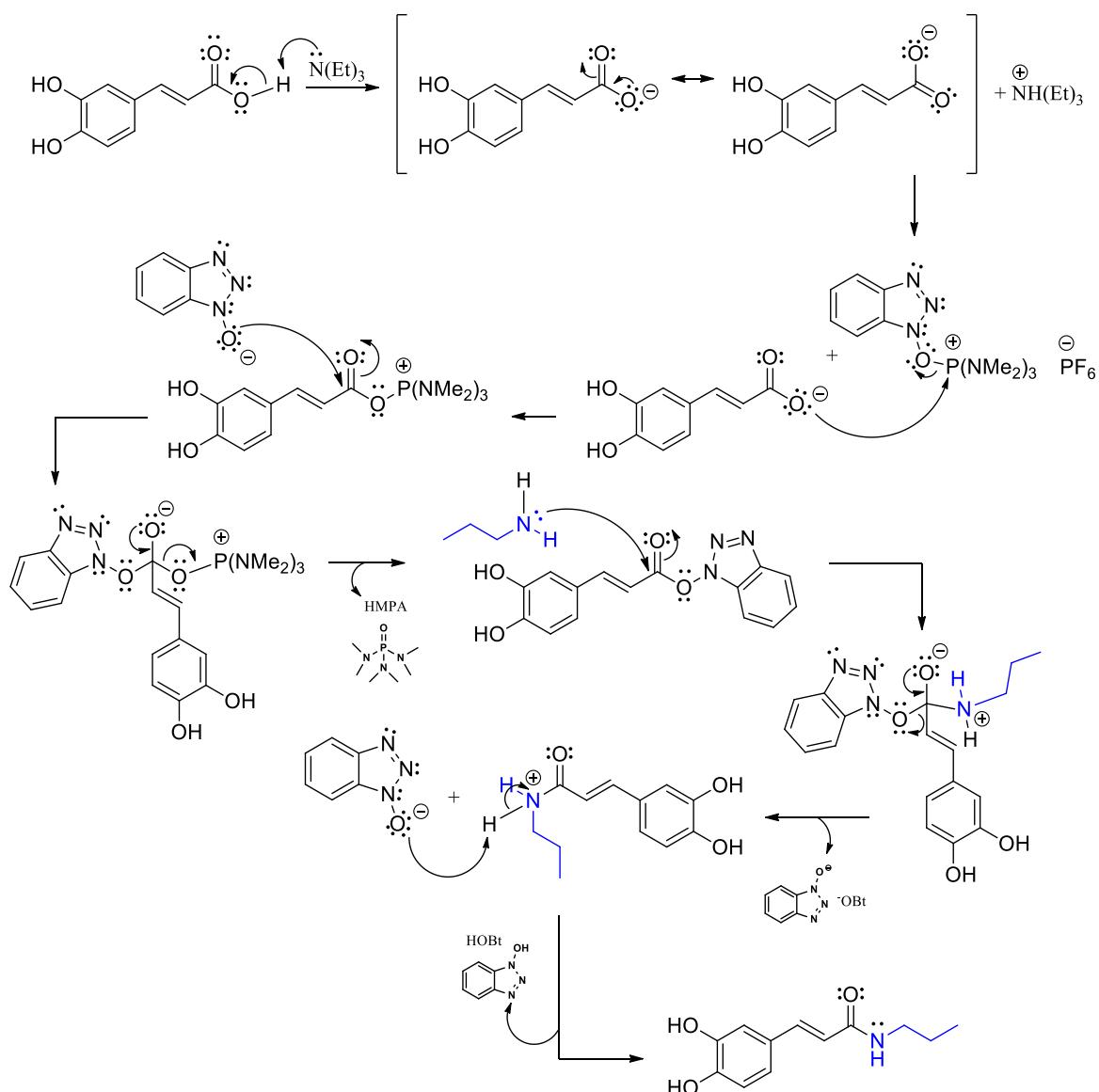


Figura 46. Mecanismo que explica a formação da propilamida do ácido cafeico (**3a**) a partir do uso do reagente de acoplamento BOP para ativação do ácido carboxílico.

Primeiramente, uma reação ácido-base entre a TEA e o ácido cafeico permite a abstração de um próton, levando à formação do íon carboxilato. De acordo com a faixa de pK_a relatada na literatura, é possível presumir que o uso de TEA como base nesta reação pode promover uma desprotonação nas hidroxilas fenólicas (GENARO-MATTOS et al., 2015). Além disso, a presença do grupo catecol torna esse derivado mais instável em meio alcalino pela formação de quinonas; em um estudo que determinou a estabilidade de alguns polifenóis, o ácido cafeico sofreu rápida degradação em pH na faixa de 7 a 11, de forma irreversível, conforme foi constatado pela observação de mudanças no espectro de absorção do UV-vis (FRIEDMAN e JURGENS, 2000). Isso pode ajudar a compreender os rendimentos de reação obtidos quando se é usado o ácido cafeico como material de partida.

O espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) obtido para o derivado **3a** encontra-se na **Figura 47**.

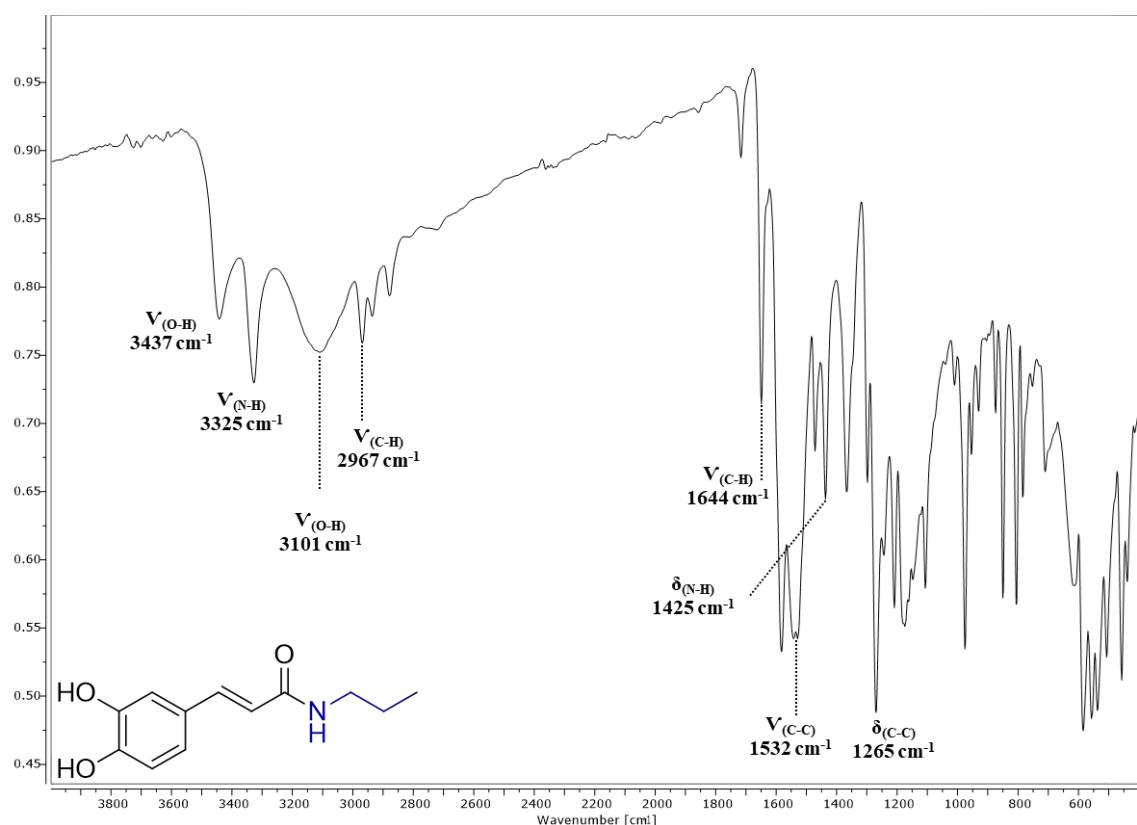


Figura 47. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) obtido para o derivado **3a** (propilamida do ácido cafeico).

As bandas de absorção foram atribuídas de acordo com dados que estão disponíveis na literatura (HUNG et al., 2005; TOSOVIC, 2017; GRYKO et al., 2021). O grupo catecol, que faz parte do sistema aromático do ácido cafeico, apresenta duas regiões de absorção para os

estiramentos $\nu(\text{OH})_{\text{ar}}$ observados em 3437 cm^{-1} (banda I, mais estreita) e outra em 3101 cm^{-1} (banda II, mais larga). A possibilidade de ligação de hidrogênio entre os grupos -OH que formam o catecol pode explicar o alargamento da segunda banda de absorção, que por sua vez se sobrepõe à região que representaria a absorção dos estiramentos $\nu(\text{CH})_{\text{ar}}$ enquanto o estiramento relacionado ao $\nu(\text{CH})_{\text{sp}^3}$ foi atribuído à banda fraca de absorção em 2967 cm^{-1} .

Uma banda de absorção forte observado em 1644 cm^{-1} foi atribuída ao $\nu(\text{C=O})$, confirmando a presença de uma carboxila de amida α,β -insaturada. O estiramento $\nu(\text{N-H})$ foi observado para uma banda de absorção fina, mais forte que os $\nu(\text{OH})_{\text{ar}}$, em 3325 cm^{-1} , sendo confirmada através da banda observada em 1425 cm^{-1} atribuída à energia de dobramento $\delta(\text{N-H})$. Para as ligações C-C foram observadas bandas de dobramento $\nu(\text{C-C})$ aromático em 1532 cm^{-1} , e essas bandas foram confirmadas pelo dobramento observado pela absorção em 1265 cm^{-1} ($\delta(\text{C-C})$). Para os demais espectros de infravermelho das amidas lineares (**3b**, **3c**, **3d**) as bandas foram absorvidas em regiões bastante semelhantes do espectro. As amidas aromáticas (**3e**, **3f**) não apresentaram absorções referentes ao $\nu(\text{C-H})$ do tipo sp^3 , enquanto a intensidade deste estiramento aumentou de acordo com o tamanho da cadeia das amidas lineares. A caracterização dos derivados também foi conduzida pela medida dos respectivos pontos de fusão, que foram considerados compatíveis com os valores disponíveis na literatura (ROLEIRA et al., 2010; FU et al., 2010; TAGUCHI et al., 2017).

Os deslocamentos químicos obtidos a partir dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto **3a** estão sumarizados na **Tabela 2**. Os espectros foram adquiridos em DMSO-d6 e os deslocamentos estão de acordo com dados que foram reportados na literatura (MOOSAVI et al., 2017; TAGUCHI et al., 2017; RIBEIRO et al., 2019). Os prótons que pertencem ao sistema cinâmico α,β -insaturado foram atribuídos aos deslocamentos químicos observados em 6,32 ppm (H_α) e 7,22 ppm (H_β), sobre o efeito retirador proporcionado pela carboxila da amida, que deslocaliza os pares de elétrons tornando o núcleo da posição H_β mais desprotegido, dessa forma em campo baixo, enquanto o para o H_α o efeito de proteção pode ser explicado pela densidade de elétrons localizada sobre esse núcleo, localizado em campo alto (YU et al., 2024); em seguida, as constantes de acoplamento (J) foram calculadas para a determinação do isômero correspondente, e o valor de 15,7 Hz sugere que o produto foi obtido na forma do seu isômero *trans*.

O efeito de ressonância entre os núcleos H_α e H_β gerado pela presença do grupo carboxila é típico de sistemas cinâmicos; os deslocamentos químicos observados para as amidas deste estudo são compatíveis e típicos para ésteres e amidas naturais do ácido cafeico, conforme o levantamento feito por Yu e colaboradores (2024) contendo dados de deslocamentos químicos

obtidos para mais de 170 derivados, com δH_α na faixa de 6,2 – 6,5 ppm, e o δH_β na faixa de 7,4 – 7,7 ppm. Com relação aos hidrogênios aromáticos, foi observado o padrão ABX e a partir das multiplicidades e constantes de acoplamento, foi possível atribuir cada um dos valores: em 6,73 ppm o deslocamento observado se apresentou como duplo com 8,1 Hz, sugerindo acoplamento na posição *ortho*; essa observação logo foi confirmada pelo deslocamento em 6,82 ppm, cuja multiplicidade (duplo-duplo) e os valores das constantes de acoplamento (1,9 Hz e 8,1 Hz) sugerem que o núcleo é vizinho ao H_5 aromático (*ortho*) e ao H_2 (*meta*), que por sua vez apresentou um maior deslocamento (6,94 ppm) e constante de acoplamento no valor de 1,9 Hz.

Tabela 2. Valores dos deslocamentos químicos (ppm) obtidos através dos espectros de RMN (1H e ^{13}C , DMSO- D_6) para o derivado **3a**.

	δH (500 MHz)	δC (125 MHz)
1	-	1 126.5
2	6.94 (d, $J_m = 1.9$ Hz, 1H)	2 115.8
3	-	3 145.6
4	-	4 147.3
5	6.73 (d, $J_o = 8.1$ Hz, 1H)	5 118.7
6	6.82 (dd, $J_m = 1.9$ Hz/ $J_o = 8.1$ Hz, 1H)	6 115.9
α	6.32 (d, $J_\alpha = 15.7$ Hz, 1H)	α 120.4
β	7.22 (d, $J_\beta = 15.7$ Hz, 1H)	β 138.9
7	-	7 165.4
NH	7.97 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H)	NH -
8	3.10 (dd, $J_1 = 12.9$ Hz/ $J_2 = 6.4$ Hz, 2H)	8 40.5
9	1.45 (m, 2H)	9 22.5
10	0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)	10 11.5

A **Figura 48** apresenta a expansão do espectro de 1H RMN obtido para o derivado **3a** nas regiões alifática e aromática. Para as demais amidas alifáticas sintetizadas para este estudo, os deslocamentos químicos dos prótons na região aromática ou do sistema olefínico foram semelhantes entre si. O deslocamento químico em 0,86 ppm foi caracterizado como tripleto e a sua constante de acoplamento foi calculada no valor de 7,4 Hz, sendo então atribuído ao $-CH_3$.

terminal, enquanto o próton **H₈**, que está localizado mais próximo do núcleo de nitrogênio, foi observado em 3,10 ppm por conta do efeito indutivo, que é mais intenso quanto mais próximo ao átomo mais eletronegativo, e se dispersa ao longo da cadeia; entre todas as amidas alifáticas, os núcleos mencionados apresentaram valores semelhantes. Os prótons metilênicos (-CH₂) foram observados como multipletos entre 1,45 e 1,48 ppm, enquanto o hidrogênio da ligação N-H foi observado na faixa de 7,92 a 7,94 ppm para todas as amidas alifáticas com constante de acoplamento na faixa de 5,5 Hz. Para o derivado **3a** não foi observado o deslocamento químico referente às O-H aromáticas como é esperado, mas nos espectros que foram obtidos para as demais amidas alifáticas, as hidroxilas fenólicas foram identificadas através de um sinal largo, sugerindo presença de ligações de hidrogênio, na forma de singletos na região de ~ 9,25 ppm.

Quanto aos deslocamentos químicos observados no espectro de ¹³C RMN para o derivado **3a**, a carboxila foi atribuída ao sinal em 165,4 ppm; esse deslocamento foi relativamente baixo ao que foi observado e reportado para o respectivo ácido cafeico em MeOD (171,1 ppm) por Tosovic (2017). Os núcleos **C_a** e **C_b** foram atribuídos aos deslocamentos observados em 120,4 e 138,9 ppm, respectivamente, evidenciando o efeito da carboxila α,β -insaturado sobre esses núcleos. Os carbonos aromáticos que se encontraram mais desprotegidos em 145,6 e 147,3 ppm foram respectivamente atribuídos aos núcleos ligados às hidroxilas fenólicas, que desloca a nuvem eletrônica para direção do oxigênio. Os demais núcleos aromáticos foram atribuídos da seguinte forma: **C₁** em 126,5 ppm, ligado diretamente ao sistema cinâmico α,β -insaturado; **C₂** em 115,8 ppm, protegido por conta da ligação C-O, vizinha a esse núcleo, e o deslocamento em 115,9 ppm foi atribuído ao carbono **C₅** pela mesma razão; por fim, o carbono **C₆** foi atribuído para o deslocamento em 118,7 ppm. Os demais espectros utilizados para caracterizar os derivados estudados encontram-se em anexo, no final deste trabalho.

De posse dessas amidas, uma O-alquilação foi conduzida com o brometo de prenila para a síntese dos seus respectivos análogos O-prenilados, compondo a **Série II**. Essa estratégia viabilizou a síntese de 12 amidas derivadas do ácido cafeico, sendo que as amidas O-preniladas são inéditas na literatura, e foram reportadas pela primeira vez neste trabalho. Os rendimentos das reações variaram entre 35 (**3aP**) e 52% (**3fP**) após a recristalização do produto em DCM-MeOH.

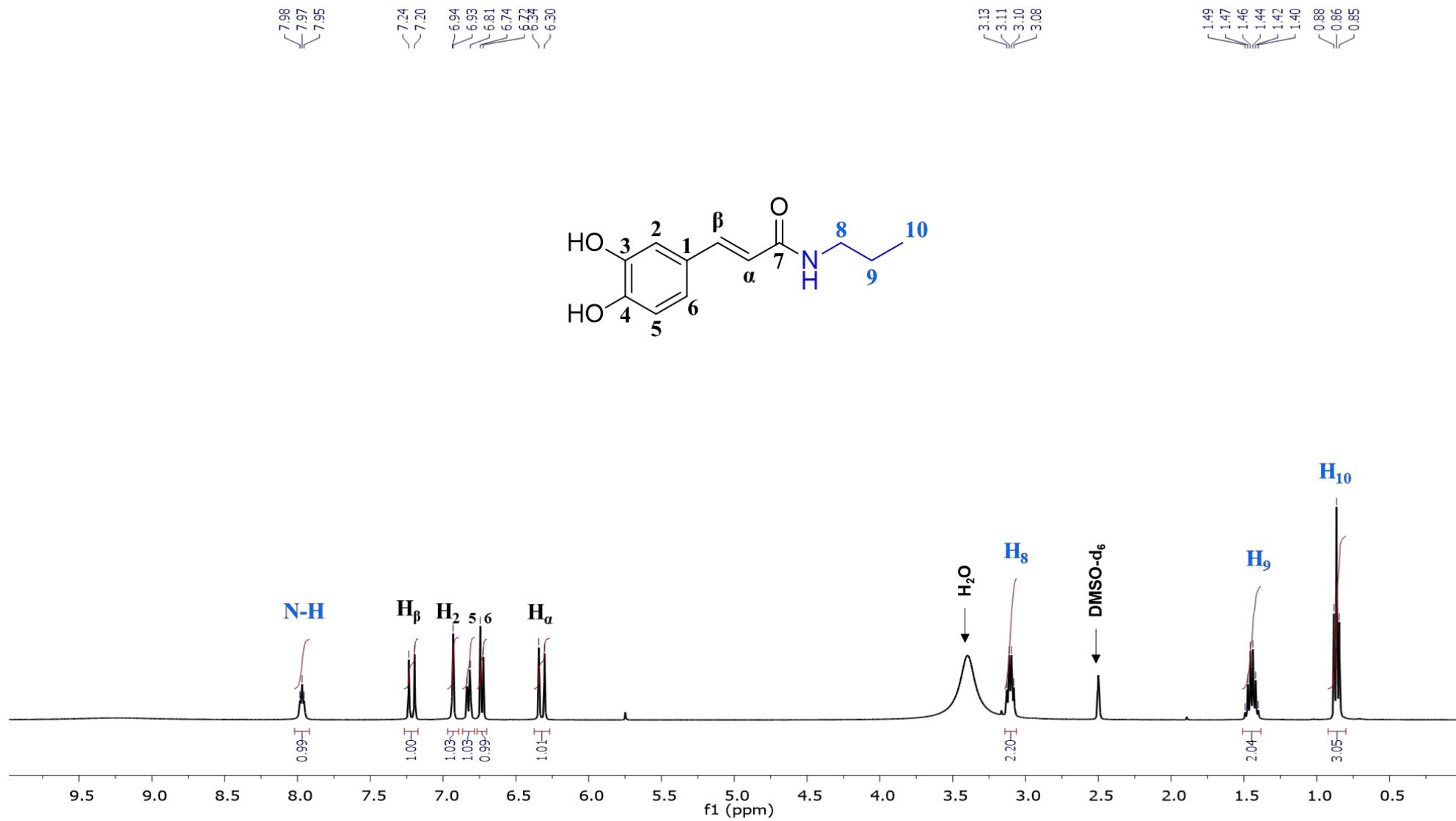


Figura 48. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- D_6) contendo os deslocamentos químicos que permitiram a caracterização do derivado 3aP.

O mecanismo que explica a formação do derivado **3aP** está descrito na **Figura 49**. A base K_2CO_3 é muito comum em síntese orgânica, em especial para desprotonação de fenóis que são moderadamente ácidos, como os do ácido cafeico. De acordo com a literatura, a desprotonação do ácido cafeico ocorre $\text{pH} \sim 4,8$ para o ácido carboxílico, $\sim 8,6$ para hidroxila na posição *para* e $\sim 11,2$ para hidroxila na posição *meta* (GENARO-MATTOS et al., 2015). Dessa forma, a base carbonato (pK_a do ácido conjugado ~ 10) é capaz de desprotonar preferencialmente uma das hidroxilas fenólicas; de acordo com a literatura, o ácido cafeico completamente desprotonado é encontrado em pH maiores do que 11 (ARCISZEWSKA et al., 2022).

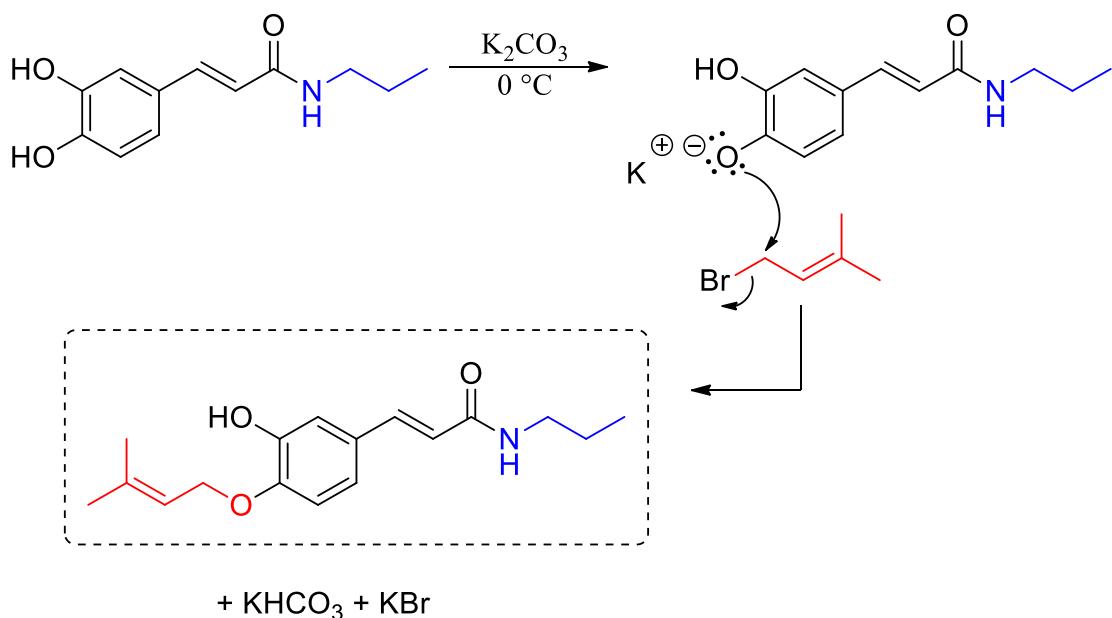


Figura 49. Mecanismo que explica a formação da propilamida do ácido cafeico O-prenilado (**3aP**) em meio alcalino com brometo de prenila.

O mecanismo de substituição provável, dadas as condições reacionais usando um solvente polar aprótico (DMF), é o bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$). O brometo de prenila apresenta uma possibilidade para formação de carbocátion alílico, que por efeito de ressonância, a formação do carbocátion terciário (mais estável) é favorecida. Porém, por ainda ser um haleto primário, o efeito estérico causado pelos hidrogênios é mínimo, o que facilita a aproximação dos orbitais para o ataque do nucleófilo. O espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}), obtido para o derivado inédito **3aP** está apresentado na **Figura 50**. Nota-se primeiramente que uma das duas bandas referentes ao $\nu(\text{OH})_{\text{ar}}$ não é mais observada, havendo apenas a banda de estiramento II, uma banda larga (sugerindo presença de ligação de hidrogênio) em 3191 cm^{-1} ; próximo a essa banda de absorção pode-se notar o $\nu(\text{NH})$ como uma banda fina e mais forte em 3330 cm^{-1} . A região no espectro em $\sim 2956 \text{ cm}^{-1}$, referente aos estiramentos das ligações C-H

de carbono sp^3 se mostraram mais intensas após a O-prenilação. O valor do estiramento $\nu(C=O)$ não mudou de forma significativa, atribuído à banda de absorção observada em 1633 cm^{-1} e a absorção do estiramento C-C sp^3 foi observada em 1532 cm^{-1} ; por fim, as absorções das bandas em 1430 e 1259 cm^{-1} foram respectivamente atribuídas, respectivamente, aos dobramentos das ligações N-H e C-C. Para os demais espectros de infravermelho das amidas lineares O-preniladas (**3b**, **3c**, **3d**) as bandas e os efeitos observados sobre a intensidade das absorções foram semelhantes entre si, e apresentaram valores próximos.

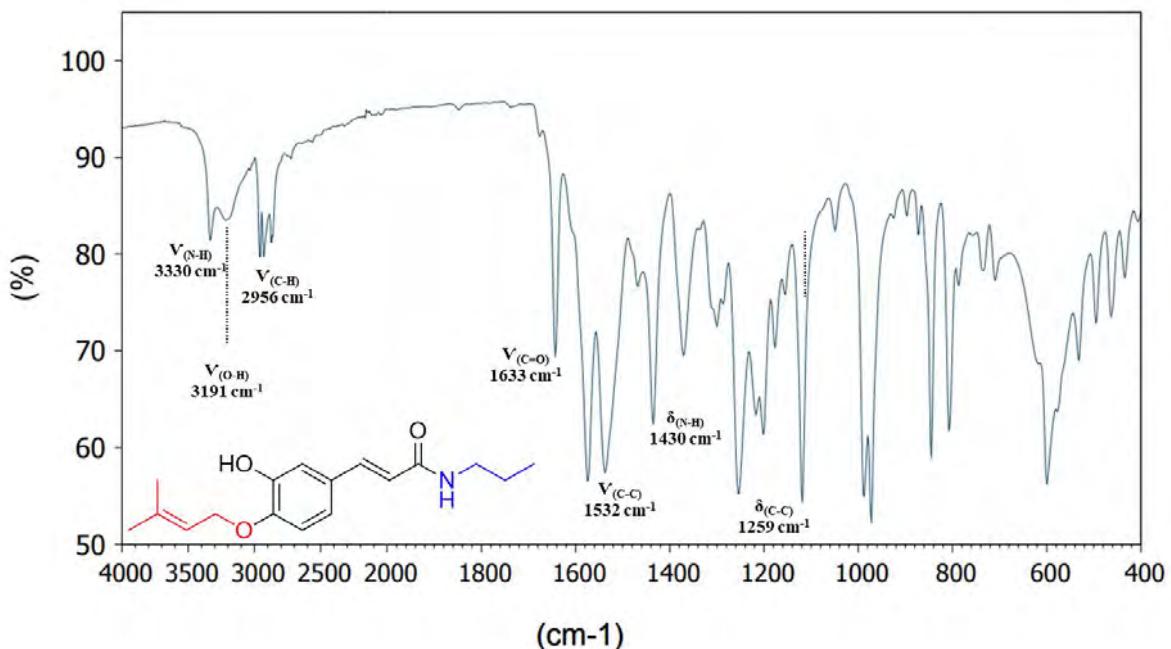


Figura 50. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) obtido para o derivado **3aP** (propilamida do ácido cafeico O-prenilada).

A **Tabela 3** apresenta os deslocamentos químicos (δ , ppm) obtidos através dos espectros de RMN (^1H e ^{13}C) para a determinação estrutural do composto inédito **3aP** e a presença de uma única hidroxila fenólica foi visualizada em $9,11$ ppm, sugerindo um produto de alquilação em apenas uma hidroxila do grupo catecol. A maior parte dos deslocamentos químicos em ambos os espectros foi semelhante ao observado para seu respectivo análogo da Série I (**3a**).

Os deslocamentos químicos referentes ao sistema α,β -insaturado foram identificados em δ_{H} $7,22$ e $6,32$ ppm (H_β e H_α), com constante de acoplamento confirmando o isômero *trans*, e δ_{C} $138,94$ e $115,78$ ppm (C_β e C_α), sob o mesmo efeito eletrônico de proteção-desproteção causado pela ressonância com a carboxila de amida, observada em δ_{C} $165,37$ ppm. A medida das constantes de acoplamento foi fundamental para a determinação do padrão de substituição dos núcleos aromáticos. O deslocamento em δ_{H} $6,82$ ppm (*dd*) apresentou constante de

acoplamento de 1,9 e 8,1 Hz, sugerindo que esse núcleo está acoplado com núcleos na posição *ortho* e *meta* do sistema aromático, respectivamente. Já o deslocamento em δ_H 6,73 ppm foi atribuído ao **H₃**, uma vez que apresentou uma constante de acoplamento com valor de 8,1 Hz. O último próton a ser observado, em δ_H 6,94, apresentou uma constante de acoplamento *meta* com valor de 1,9 Hz, e foi por sua vez atribuído ao **H₆**. A atribuição dos quaternários foi conduzida levando em consideração os efeitos eletrônicos de seus substituintes. Os valores observados em δ_C 147,3 e 145,6 ppm foram atribuídos aos carbonos IPSO (**C₄** e **C₅**) por conta da eletronegatividade do núcleo oxigênio, que tornam esses carbonos mais desprotegidos; a atribuição do núcleo de carbono quaternário observado em δ_C 126,5 ppm foi para o **C₁**.

Tabela 3 - Valores dos deslocamentos químicos (ppm) obtidos através dos espectros de RMN (1H e ^{13}C , DMSO-D₆) para o derivado **3aP**.

	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)
1	-	126,5
2	6,82 (<i>dd</i> , $J = 1,9$ e 8,1 Hz, 1H)	115,9
3	6,73 (<i>d</i> , $J = 8,1$ Hz, 1H)	118,7
4-OP	-	147,3
4a	4,55 (<i>d</i> , $J = 6,6$ Hz, 2H)	65,0
4b	5,44 (<i>t</i> , $J = 6,6$ Hz, 1H)	120,2
4c	-	136,8
4d	1,70 (<i>s</i> , 3H)	18,5
4e	1,74 (<i>s</i> , 3H)	25,9
5-OH	9,11 (<i>s</i> , 1H)	145,6
6	6,94 (<i>d</i> , $J = 1,9$ Hz, 1H)	115,8
β	7,22 (<i>d</i> , $J = 15,7$ Hz, 1H)	138,9
α	6,32 (<i>d</i> , $J = 15,7$ Hz, 1H)	120,4
7	-	165,4
NH	7,97 (<i>t</i> , $J = 5,5$ Hz, 1H)	-
8	3,10 (<i>dd</i> , $J = 12,9$ e 6,4 Hz, 2H)	40,5
9	1,45 (<i>m</i> , 2H)	22,5
10	0,86 (<i>t</i> , $J = 7,4$ Hz, 3H)	11,5

A **Figura 51** apresenta a expansão do espectro de 1H RMN obtido para o derivado **3aP** nas regiões destacadas para a caracterização da O-prenilação.

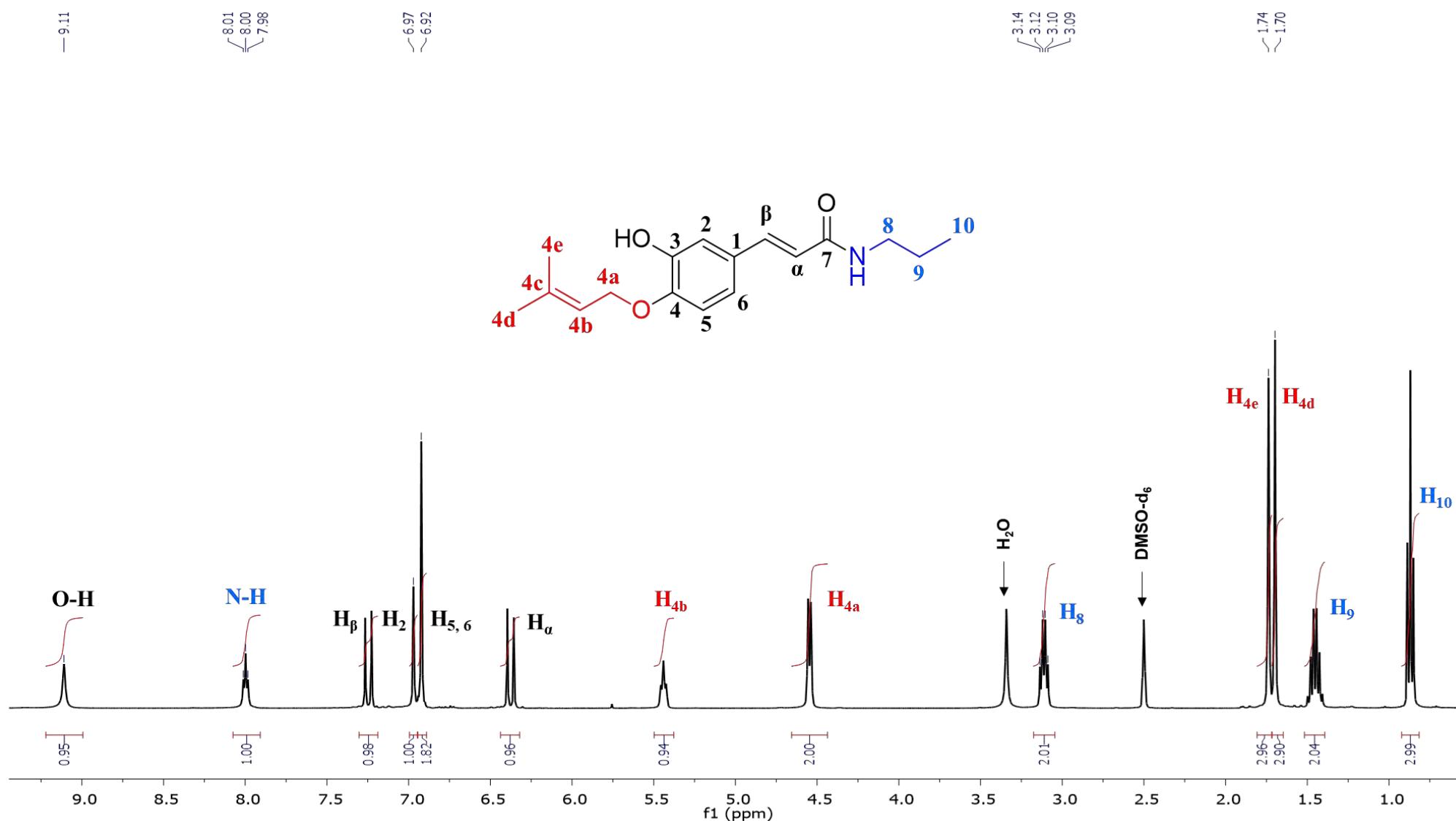


Figura 51. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-D_6) contendo os deslocamentos químicos que permitiram a caracterização do derivado **3aP**.

Os deslocamentos químicos obtidos para as demais amidas se mostraram semelhantes entre si e susceptíveis aos efeitos já discutidos. Os deslocamentos responsáveis pela caracterização dos núcleos que fazem parte do sistema O-prenilado foram atribuídos aos valores encontrados em δ_H 4,55 e δ_c 65,0 ppm (**H4a** e **C4a**), que são referentes ao carbono sp^3 diretamente ligado ao oxigênio aromático. O núcleo **H4a** (δ_H 4,55 ppm) apresentou constante de acoplamento de 6,6 Hz, mostrando acoplamento com o próton observado em δ_H 5,44 ($J = 6,6$ Hz, **H4b**), do sistema olefínico, no qual o núcleo de carbono foi observado em δ_c 120,2 ppm (**C4b**). O carbono sp^2 quaternário foi observado em δ_c 136,8 ppm. Os núcleos que correspondem as metilas ligadas à olefina foram atribuídos, respectivamente, em δ_H 1,70 ppm e δ_c 18,49 ppm (**H4d** e **C4d**), e δ_H 1,74 e δ_c 25,3 ppm (**H4e** e **C4e**). Os núcleos metílicos do sistema isoprenoide não são quimicamente equivalentes por conta da ligação sp^3 (**C4b**) presente nas suas estruturas, modificando o ambiente químico e os deslocamentos químicos dos núcleos de carbono de hidrogênio por conta da rotação livre.

Por fim, o derivado inédito **3aP** e as outras amidas que fazem parte da **Série II** foram então analisadas por espectrometria de massas de alta resolução (LC-MS-QTOF) com ionização por *electronspray* (ESI). O espectro da **Figura 52** mostra o íon molecular $[M^-]$ detectado em 11,224 minutos, com m/z 288,1607 (calculado: 288,1678), em ionização ESI(-).

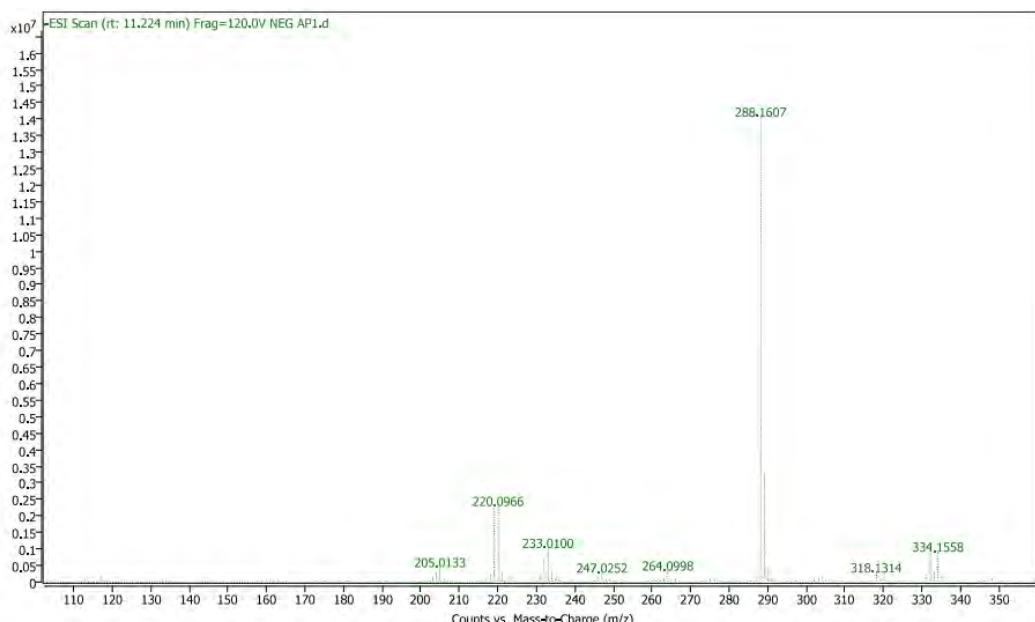


Figura 52. Espectro de massas obtido por LC-MS-QTOF com ionização ESI(-) para o derivado inédito **3aP**.

Todos os compostos da série foram analisados e confirmaram a massa dos produtos de síntese obtidos. Os espectros e os cromatogramas gerados por essa análise encontram-se em

anexo. A síntese da anilida **3e** (anilida do ácido cafeico) foi usada como inspiração para realizar a reação de ciclização, com objetivo de explorar biologicamente outra modificação estrutural na cadeia lateral da amida. As anilidas foram sintetizadas de forma semelhante às amidas da **Série I**, mas fazendo uso do reagente de acoplamento HATU, e os rendimentos variaram entre 82 (**1e** e **4e**) e 70% (**5e**), após purificação por recristalização. A reatividade dos sais de fosfônio (como o BOP) é relativamente menor, em comparação com os sais de urônio (como HATU) e essa diferença de reatividade pode promover diferenças na formação de produtos (ALBERICIO et al., 2001), e em reações de amidação esse efeito pode ser relevante quando são usadas aminas pouco ativadas, como a anilina. Na síntese de peptídeos, o reagente HATU é bastante eficiente para promover acoplamentos de amidas mais impedidas e deficiente em elétrons, situações onde o uso de sais de fosfônio pode apresentar problemas (HAN e KIM, 2004). O espectro de absorção no infravermelho (400 a 4000 cm⁻¹), obtido para o derivado inédito **2e** (anilida do ácido *p*-cumárico) está apresentado na **Figura 53**.

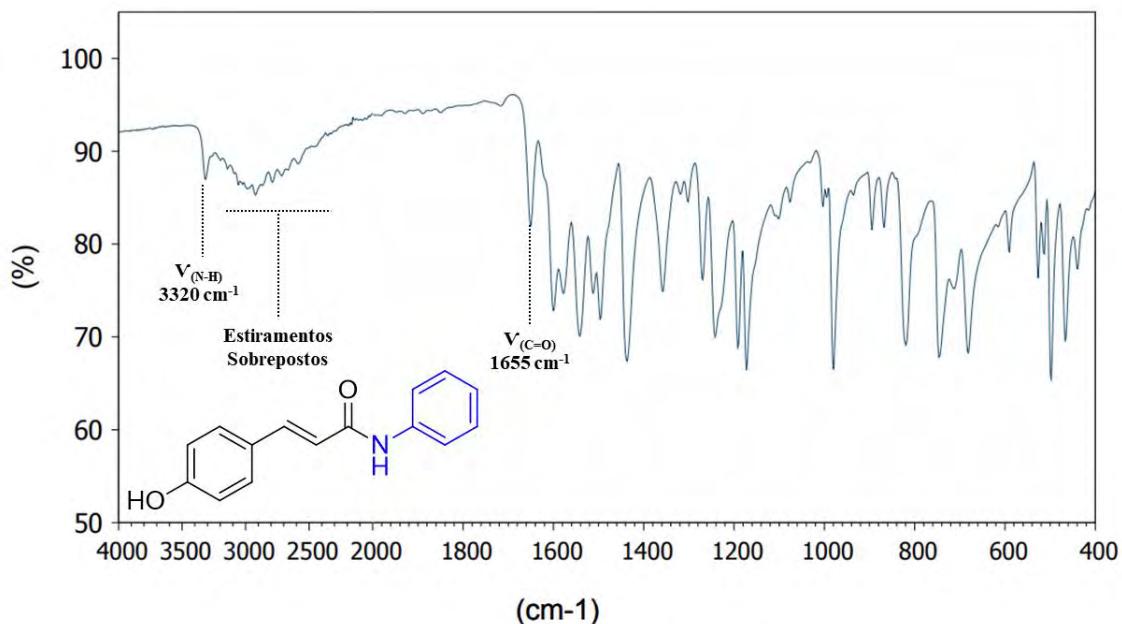


Figura 53. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm⁻¹) obtido para o derivado **2e** (anilida do ácido *p*-cumárico).

Nota-se primeiramente que há uma banda larga e intensa na região de ~ 3000 cm⁻¹ que pode ser atribuída aos estiramentos de grupos sobrepostos ($\nu(OH)_{ar}$, $\nu(C=C)$) e o estiramento $\nu(NH)$ em 3320 cm⁻¹, próximo dos que foi observado para os demais derivados estudados. O valor do estiramento $\nu(C=O)$ não mudou de forma significativa, e foi atribuído à banda de absorção observada em 1643 cm⁻¹ e a absorção características de ligações com hibridização sp^3 não foram identificadas. Para as outras anilidas sintetizadas, os espectros de absorção no

infravermelho apresentaram bandas de absorção com intensidades bastante semelhantes, apresentando valores bem próximos.

A **Tabela 4** apresenta os deslocamentos químicos (δ , ppm) obtidos através dos espectros de RMN (^1H e ^{13}C) para a determinação estrutural do derivado **2e**.

Tabela 4. Valores dos deslocamentos químicos (ppm) obtidos através dos espectros de RMN (^1H e ^{13}C , DMSO-D6) para o derivado **2e**.

	δ_{H} (500 MHz)	δ_{C} (125 MHz)
1	-	1 125,9
2	7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H)	2 118,8
3	6,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H)	3 116,0
4-OH	9,95 (s, 1H)	4 159,4
5	6,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H)	5 116,0
6	7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H)	6 118,8
α	6,62 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H)	α 119,3
β		β 139,7
7	-	7 164,2
NH	10,01 (s, 1H)	NH -
1'	-	1' 140,5
2'	-	2' 129,7
3'	7,32 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H)	3' 129,0
4'	7,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H)	4' 123,3
5'	7,32 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H)	5' 129,0
6'	-	6' 129,7

O aspecto dos espectros obtidos mostra a formação de duas regiões aromáticas distintas, uma que descreve um sistema do tipo AA'BB' (*p*-substituído), com deslocamentos em δ_{H} 6,82 ppm (**H₃** e **H₅**) e 7,69 ppm (**H₂** e **H₆**) e multiplicidade de um duplo com constante de acoplamento no valor de 8,5 Hz, sugerindo acoplamento *ortho* entre os dois núcleos. A hidroxila fenólica (**4-OH**) foi observada na forma de um simpleto em 9,95 ppm, semelhante aos demais deslocamentos δ_{H} para hidroxilas fenólicas. O deslocamento (δ_{H}) capaz de descrever o deslocamento do próton N-H foi observado como um simpletoto em 10,01 ppm e este foi o núcleo

mais desprotegido identificado. As respectivas regiões observadas no espectro de ^{13}C RMN foram δ_{C} 116,0 ppm (C_3 e C_5) e 118,8 ppm (C_2 e C_6); o C_4 que está lido com a hidroxila fenólica foi atribuído ao deslocamento observado em δ_{C} 159,4 ppm, enquanto seus núcleos localizados em *ortho* apresentaram-se mais protegidos. Por fim, o carbono C_1 que está ligado à cadeia lateral foi atribuído ao deslocamento quaternário observado em δ_{C} 125,9 ppm.

A segunda região aromática foi caracterizada como um sistema mono-substituído; o H_4' foi identificado na forma de tripleto em δ_{H} 7,04 ppm ($t, J = 7,4$ Hz, 1H), enquanto seus núcleos adjacentes (H_3' e H_5') foram observados como um único tripleto em δ_{H} 7,32 ppm com constante de acoplamento 7,8 Hz, sugerindo acoplamento *ortho*. Seus respectivos núcleos de carbono, C_3' e C_5' foram localizados em δ_{C} 129,0 ppm, enquanto o núcleo C_4' foi atribuído ao deslocamento δ_{C} 123,3 ppm. O deslocamento dos carbonos C_2' e C_3' foram localizados em δ_{C} 129,7 ppm e o carbono quaternário correspondente a ligação amida foi atribuído ao valor de δ_{C} 140,5 ppm.

Por fim, para a caracterização do sistema α,β -insaturado, o deslocamento em δ_{H} 6,62 ppm foi atribuído ao H_α , com valores semelhantes aos demais hidrogênios-alfa observados. O valor da constante de acoplamento confirmou que o derivado se trata de um isômero *trans* devido ao valor de 15,14 Hz. O próton H_β , que é sempre observado como um núcleo desprotegido em relação ao seu respectivo H_α , não foi individualmente detectado; entretanto, o multiplet entre 7,40 ppm e 7,60 ppm corresponde à região de deslocamento desse núcleo, e por isso se pode inferir que houve uma sobreposição de deslocamentos com os prótons H_2' e H_3' do outro anel aromático, que também não foram individualmente detectados. Os carbonos olefnínicos (C_α e C_β) foram propriamente identificados através dos deslocamentos δ_{C} 119,3 ppm e 139,7 ppm, respectivamente, enquanto a carboxila de amida (C_7) foi observada em δ_{C} 164,2 ppm.

A **Figura 54** apresenta a expansão do espectro de ^1H RMN obtido para o derivado **2e** com suas regiões importantes para sua elucidação estrutural.

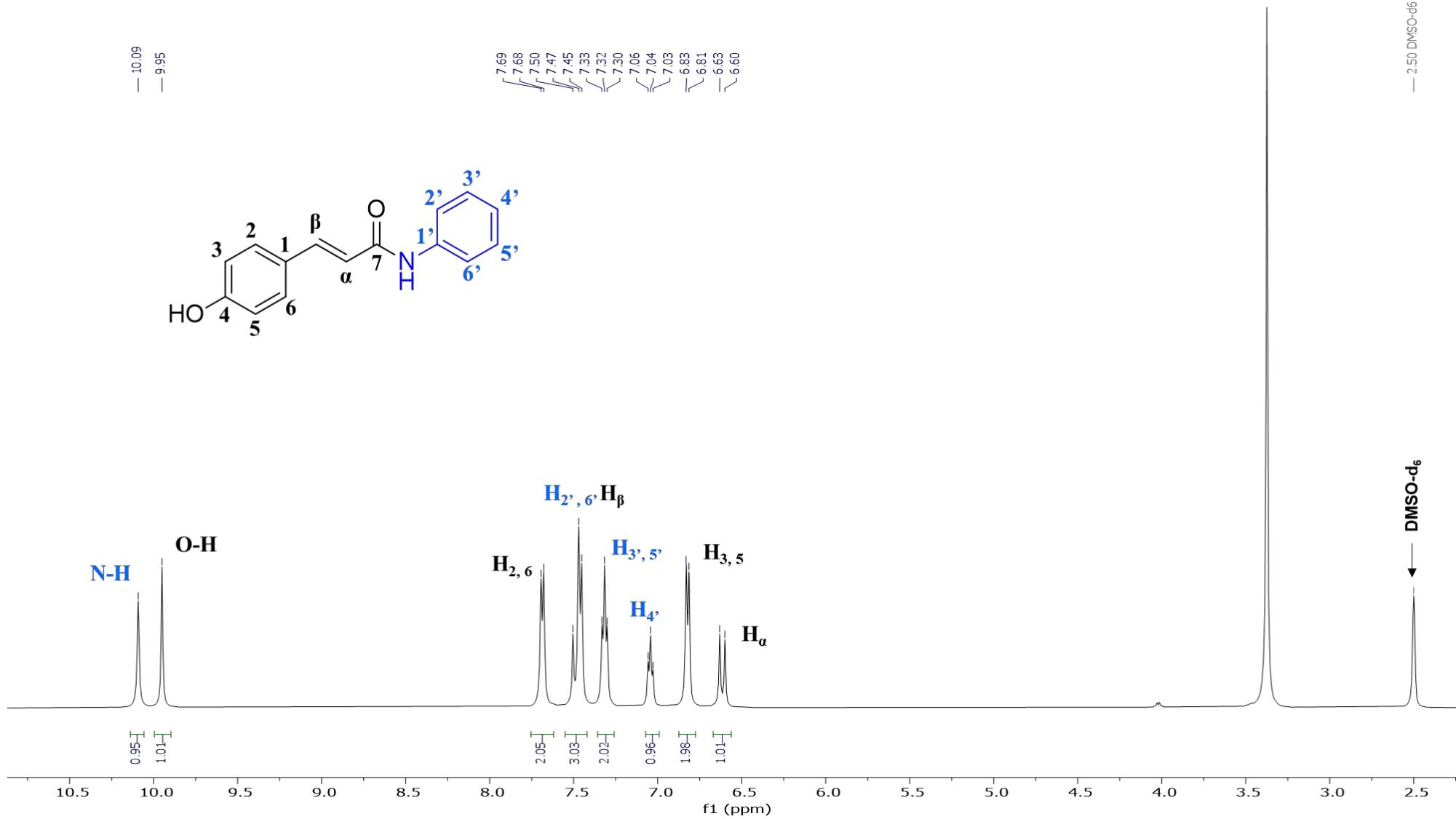


Figura 54. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-D_6) contendo os deslocamentos químicos que permitiram a caracterização do derivado **2e**.

De posse desses derivados (Série III), foi proposta uma segunda modificação sintética visando a ciclização da cadeia lateral C₃ tendo como base a região α,β -insaturada, que é suscetível a reações de adição de Michael, e permite a construção de análogos N-heterocíclicos com uma estrutura interessante do ponto de vista da exploração das propriedades biológicas (JAISWAL et al., 2023).

As anilidas utilizadas para reação de ciclização foram os produtos **2e** (anilida do ácido *p*-cumárico), levando ao análogo **L2**, **3e** (anilida do ácido cafeíco), levando ao produto **L3** e por fim o produto **5e** (anilida do ácido sinápico), levando ao produto **L5**. Os rendimentos de reação foram respectivamente de 72, 72 e 75% após recristalização. O mecanismo que explica essa transformação química discorre primeiro pela protonação da carboxila da amida, em meio fortemente ácido (TFA). Essa protonação é realizada para uma ativação do centro eletrofílico, baseado no efeito de ressonância dos pares de elétrons- π entre a olefina e a carboxila da amida. Essa ativação torna a adição de Michael ainda mais favorável, e a partir de uma mudança de conformação é possível observar a posição que favorece o ataque eletrofílico intramolecular, promovida pelo anel aromático. O mecanismo que explica a síntese do derivado L2 está ilustrado na **Figura 55** (ULLAH et al., 2019).

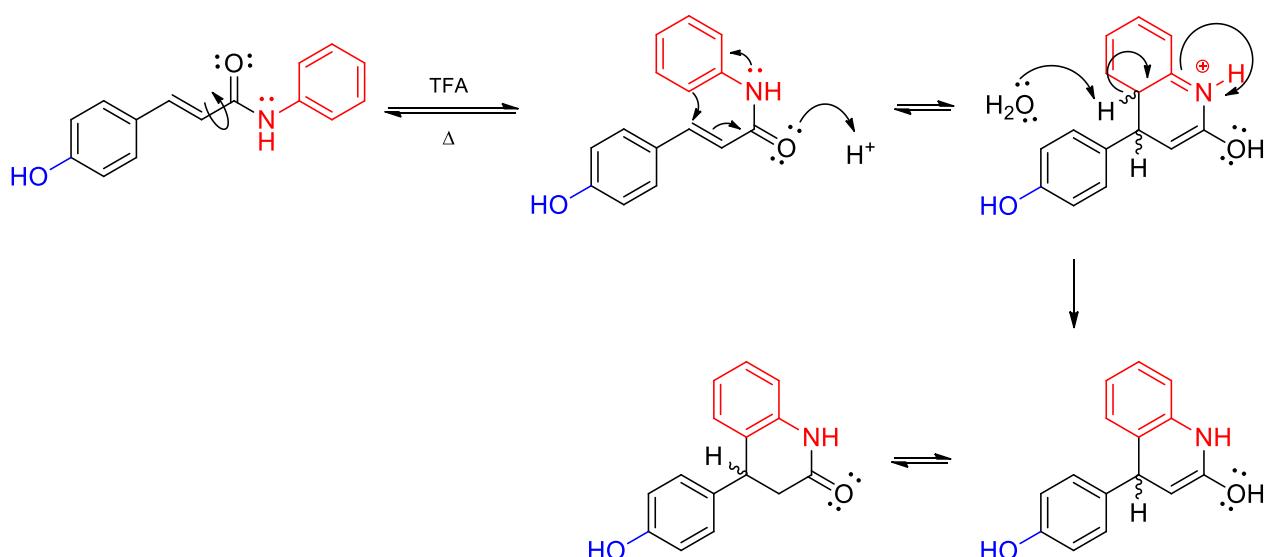


Figura 55. Mecanismo de reação que explica a formação do derivado **L2** via adição de Michael do tipo intramolecular, catalisada por TFA (LI et al., 2005; ULLAH et al., 2019).

O espectro de absorção no infravermelho (400 a 4000 cm⁻¹), obtido para o derivado **L2** está apresentado na **Figura 56**. Nota-se primeiramente que há uma banda larga e intensa na região de ~ 3250 cm⁻¹ que pode ser atribuída aos estiramentos de grupos sobrepostos ($\nu(\text{OH})_{\text{ar}}$, $\nu(\text{C}=\text{C})$ e $\nu(\text{NH})$). O valor do estiramento $\nu(\text{C}=\text{O})$ não mudou de forma significativa, e foi atribuído à

banda de absorção observada em 1630 cm^{-1} e a vibrações características de ligações sp^3 foram fracamente observadas.

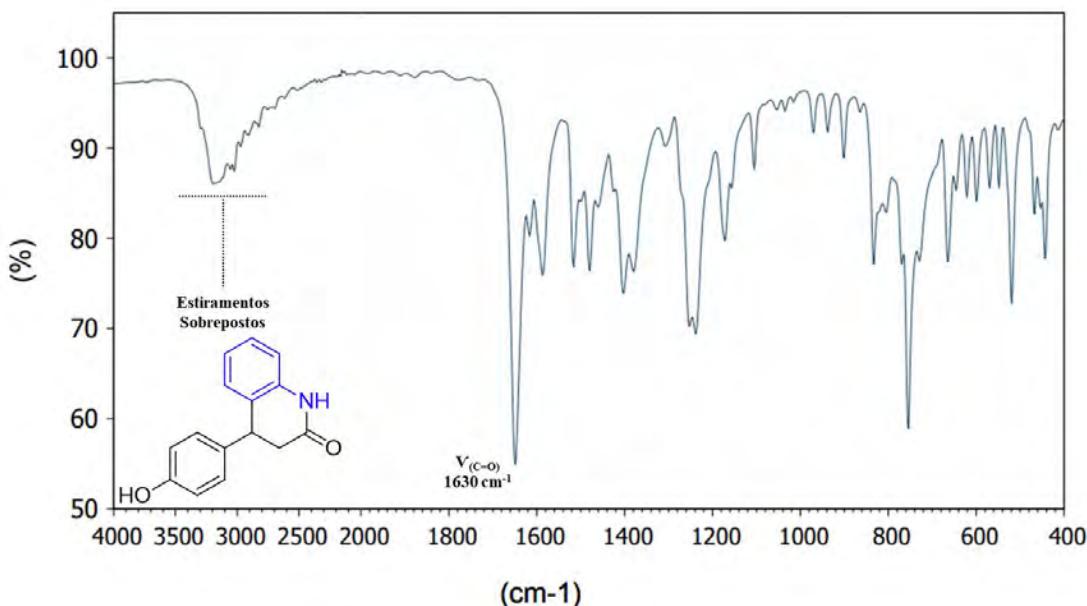


Figura 56. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) obtido para o **L2**.

A **Tabela 5** apresenta os deslocamentos químicos (δ , ppm) obtidos através dos espectros de RMN (^1H e ^{13}C) para a determinação estrutural do derivado **L2**. O principal aspecto alterado com relação à anilida do ácido *p*-cumárico (**2e**), discutida anteriormente, está ausência de todos os sinais característicos do sistema α,β -insaturado, em conjunto com deslocamentos observados em regiões mais protegidas, típicas de ligações envolvendo núcleos sp^3 . O H_α foi atribuído ao deslocamento observado em δ_H 2,71 ppm ($qd, J = 6,62$ e $16,08\text{ Hz}$, 2H); a multiplicidade que foi observada para este núcleo pode ser explicada porque esse núcleo é pró-quiral, e portanto seus prótons encontra-se em ambientes químicos distintos, e acoplam individualmente com o próton H_β , que foi atribuído ao deslocamento em δ_H 4,18 ($t, J = 6,78\text{ Hz}$, 1H). Os respectivos núcleos de carbono foram identificados em δ_C 38,1 e 40,1 ppm respectivamente.

Os deslocamentos que descrevem o sistema do tipo AA'BB' (*p*-substituído), semelhantes aos identificados para o respectivo derivado **2e**, foram identificados em 6,96 ($d, J = 8,51$, 2H) e 6,69 ($d, J = 8,51\text{ Hz}$, 2H). O próton referente à hidroxila fenólica ($\text{H}_4\text{-OH}$) foi observado com deslocamento semelhante aos demais prótons fenólicos deste estudo, em δ_H 9,34 (s, 1H), e o próton N-H foi atribuído ao deslocamento em δ_H 10,19 (s, 1H).

Os demais deslocamentos aromáticos foram atribuídos ao multiplet na região de 6,90 ppm, referente aos prótons aromáticos H_2 , H_3 e H_4 . Por fim, o próton H_5 foi atribuído ao

deslocamento em δ_{H} 7,16 ($t, J = 8,04 \text{ Hz}$, 1H). Os seus respectivos deslocamentos associados ao RMN ^{13}C foram atribuídos aos sinais observados em δ_{C} 127,5 ppm (**H_{3'}**), 127,0 ppm (**H_{4'}**) e 128,8 ppm (**H_{5'}**). O deslocamento químico do carbono quaternário referente a carboxila apresentou o maior valor em comparação aos demais derivados, de δ_{C} 169,40 ppm. Os demais núcleos quaternários foram atribuídos aos valores em δ_{C} 132,5 ppm (**C_{6'}**), que está ligado ao **C_β** para fechar o ciclo, em δ_{C} 138,0 ppm (**C_{1'}**), ligado ao nitrogênio da amida, e δ_{C} 156,1 ppm (**C_{4-OH}**), com valor semelhante aos demais núcleos de carbono nesta região.

Tabela 5. Valores dos deslocamentos químicos (ppm) obtidos através dos espectros de RMN (^1H e ^{13}C , DMSO-D6) para o derivado **L2**.

	δ_{H} (500 MHz)	δ_{C} (125 MHz)
1	-	1 127,0
2	6,96 (<i>d</i> , $J = 8,51$, 2H)	2 128,4
3	6,69 (<i>d</i> , $J = 8,51$ Hz, 2H)	3 115,3
4-OH	9,34 (<i>s</i> , 1H)	4 156,1
5	6,69 (<i>d</i> , $J = 8,51$ Hz, 2H)	5 115,3
6	6,96 (<i>d</i> , $J = 8,51$ Hz, 2H)	6 128,4
α	2,71 (<i>qd</i> , $J = 6,62$ e 16,08 Hz, 2H)	α 38,1
β	4,18 (<i>t</i> , $J = 6,78$ Hz, 1H)	β 40,1
7	-	7 169,4
NH	10,19 (<i>s</i> , 1H)	NH -
1'	-	1' 138,0
2'	6,90 (<i>m</i> , 3H)	2' 122,2
3'	6,90 (<i>m</i> , 3H)	3' 128,0
4'	6,90 (<i>m</i> , 3H)	4' 120,5
5'	7,16 (<i>t</i> , $J = 8,04$ Hz, 1H)	5' 127,5
6'	-	6' 132,5

A **Figura 57** apresenta a expansão do espectro de ^1H RMN obtido para o derivado **L2**, evidenciando as diferenças que foram cruciais para diferenciar suas estruturas durante a elucidação estrutural.

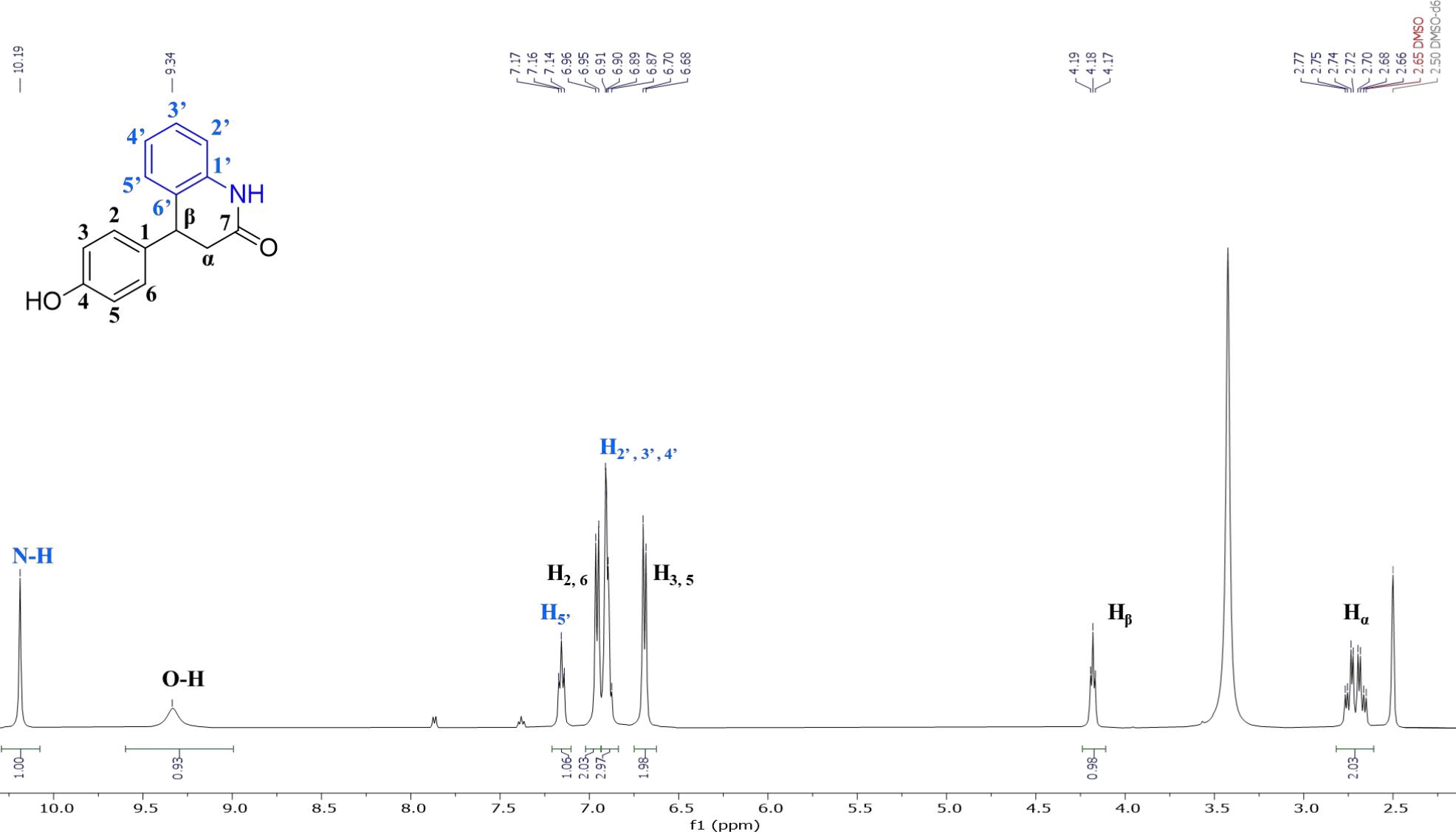


Figura 57. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) contendo os deslocamentos químicos que permitiram a caracterização do derivado **L2**.

6.2. Avaliação da Atividade Inibitória (COX-2) e Antiproliferativa

O grupo de pesquisa liderado pelos professores Dr. Elisiário José T. da Silva e Dr^a. Maria Fernanda Roleira, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, tem como uma das principais linhas a investigação farmacológica de ACs e seus derivados a partir da síntese de amidas estrategicamente planejadas com relação ao potencial de inibição da enzima COX-2, desempenhando assim atividade anti-inflamatória (RIBEIRO et al., 2019). No trabalho de Ribeiro e colaboradores (2019), uma série de ácidos cinâmicos e suas respectivas hexilamidas (**Figura 36**) foram testadas quanto à sua capacidade de inibição da produção de PGE₂ via COX-1 e COX-2 no plasma sanguíneo; os resultados demonstraram que a hexilamida do ácido cafeico (**3d**) foi capaz de inibir com seletividade a enzima COX-2 ($IC_{50} 12,7 \pm 0,5 \mu\text{M}$), tendo o celecoxibe como controle ($71 \pm 1\%$ de inibição a $1 \mu\text{M}$), e por isso foi selecionada para o estudo de otimização de inibição da COX-2 isolada, culminando na **Série I** de amidas que fazem parte deste estudo.

Assim, o planejamento estrutural se iniciou com síntese de amidas, alterando a cadeia da amida linear alifática (**3a – 3d**) para amidas aromáticas (**3e** e **3f**), que foram sintetizadas no período de doutorado sanduíche (PDSE, edital 10/2022) realizado no Laboratório de Química Farmacêutica, vinculado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (Coimbra, Portugal). A inclusão da série composta pelos seus análogos O-prenilados surgiu como uma ferramenta sintética de modificação estrutural simples e acessível que permitiu a ampliação do conjunto de moléculas a ser avaliado. Composto fenólicos naturais isoprenilados são mais raros na natureza, mas a literatura relata através de diferentes estudos que derivados fenólicos que apresentam uma unidade isoprénica na estrutura podem ter seu efeito biológico acentuado (EPIFANO et al., 2007). Em outros estudos foi discutido o potencial de ácidos fenólicos O-prenilados associados ao controle da inflamação e dos seus sintomas, mas os mecanismos envolvidos na modulação da atividade ainda pouco compreendidos (EPIFANO et al., 2007; PAULINO et al., 2012; BREZANI et al., 2017; CHANG et al., 2021).

O presente trabalho buscou avaliar a inibição seletiva da COX-2 a partir da enzima pura e isolada, avaliada através de um *kit* comercial contendo os insumos necessários para a avaliação inibitória, de acordo com a metodologia descrita na literatura (RIBEIRO et al., 2019). O *kit* comercial que foi utilizado nesse *screening* (Merck Sigma-Aldrich) consiste na enzima COX-2 isolada, seu substrato (ácido araquidônico) e cofator, além da solução tampão apropriada para a enzima. O controle negativo consistiu no meio reacional sem inibidores e do controle positivo (o fármaco celecoxibe). As estruturas das amidas que foram avaliadas até o momento contra

COX-2 está exposta na **Figura 58**. Como controle positivo foi utilizado o fármaco celecoxibe ($IC_{50} = 0,21 \pm 0,01 \mu M$).

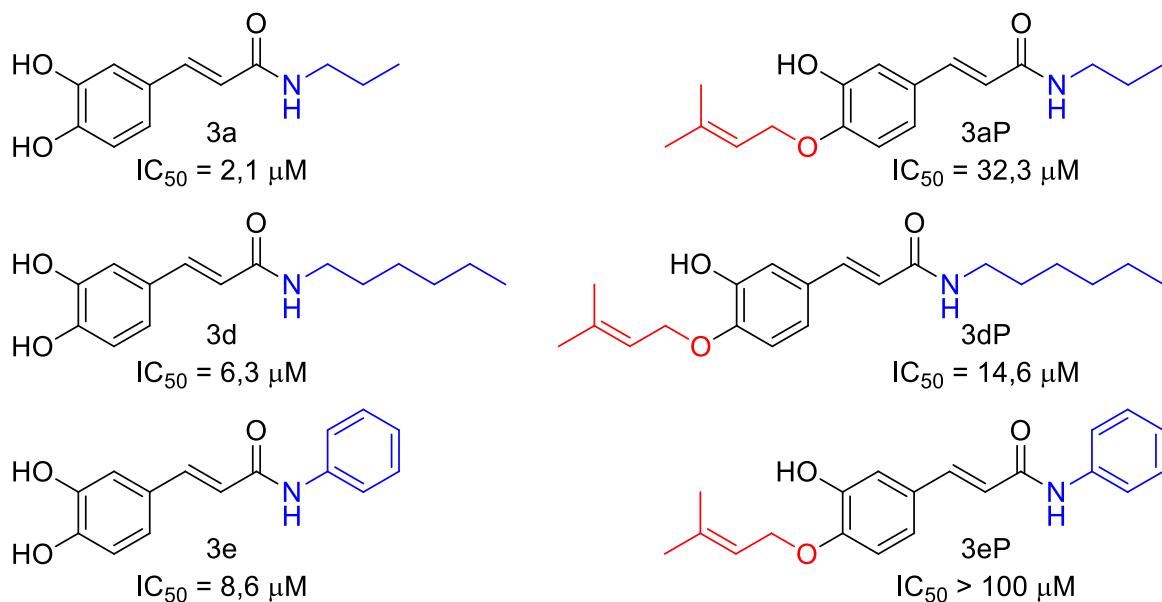


Figura 58. Atividade inibitória (COX-2) dos derivados inicialmente avaliados das Séries I e II de amidas do ácido cafeico.

A atividade inibitória do composto **3d** (hexilamida do ácido cafeico), que neste estudo foi avaliada diretamente na enzima COX-2 isolada, se mostrou superior ($IC_{50} = 6,3 \pm 1,9 \mu M$) que a anteriormente reportada por Ribeiro e colaboradores (2019), no ensaio de inibição da PGE₂ no plasma sanguíneo; este estudo demonstrou que a lipofilicidade da estrutura, que foi mensurada pelo valor dos respectivos logP (*in silico*), pode contribuir de forma significativa para as atividades observadas. A literatura relata que uma diferença significativa entre os sítios ativos da COX-1 e COX-2 é a troca de um resíduo de isoleucina por um de valina, localizado na posição 523; o resíduo de valina ocupa um volume menor na estrutura, permitindo um melhor acesso ao sítio ativo de isoforma COX-2 através de interações de caráter mais hidrofóbico (BLOBAUM e MARNETT, 2007).

Neste trabalho, a atividade inibitória do derivado **3a** (propilamida do ácido cafeico, $IC_{50} = 2,1 \pm 1,4 \mu M$) foi a mais promissora entre as amidas estudadas, e esse resultado sugere que uma menor lipofilicidade na função amida também pode contribuir para a atividade inibitória da COX-2, em contraste com a lipofilicidade no sistema aromático que se mostrou uma abordagem promissora para a atividade contra COX-2, conforme avaliado no estudo conduzido por Ribeiro e colaboradores (2019). Entretanto, os derivados O-prenilados avaliados por este estudo não foram os mais ativos da série, apesar de mais lipofílicos. De fato, a atividade observada para o

conjunto de derivados O-prenilados decresceu em comparação às respectivas amidas de origem, conforme pode ser observado na **Figura 58**.

Curiosamente, o derivado O-prenilado **3dP** ($IC_{50} = 14,6 \pm 3,6 \mu M$) apresentou uma maior atividade inibitória em comparação com o derivado **3aP** ($IC_{50} = 32,3 \pm 3,6 \mu M$), o que sugere a tendência de atividade biológica contrária ao que foi observado para seus respectivos derivados não prenilados **3a** ($IC_{50} = 2,1 \pm 1,4 \mu M$) e **3d** ($IC_{50} = 6,3 \pm 1,4 \mu M$). Os resultados sobre a atividade inibitória da **Série II** de análogos O-prenilados ainda pode ser mais explorada a partir do preparo de novas amidas para construir de forma mais clara o perfil de estrutura-atividade biológica deste conjunto de derivados, em especial sobre o papel das hidroxilas livres que formam o grupo catecol. No trabalho de Ribeiro e colaboradores (2019), a hexilamida dos ácidos ferúlico (**112**, $IC_{50} = 20,0 \pm 1,0 \mu M$) e isoferúlico (**111**, $IC_{50} = 20,1 \pm 2 \mu M$) se mostraram menos ativas quando comparadas com o derivado **3dP** ($IC_{50} = 14,6 \pm 3,6 \mu M$) planejado neste estudo, sugerindo que a O-prenilação ainda é uma estratégia que pode ser melhor explorada no planejamento de derivados com base em estruturas cinâmicas para atividade contra COX-2.

Diversos estudos na literatura relatam o potencial anti-inflamatório de produtos naturais que são ricos em derivados de ACs (como a própolis), e diversos mecanismos contribuem para esse efeito (ZULHENDRI et al., 2022). O CAPE (**19**), por exemplo, é o derivado mais estudado pelo seu potencial anti-inflamatório na própolis Europeia, que, além de um excelente antioxidante, apresenta atividade associada à inibição da expressão da COX-2 e na produção de PGs, inibição da produção de NO em macrófagos, supressão da biossíntese de ECs, além de inibir a liberação de ácido araquidônico das células (ARNUCTO et al., 2015). Outros ésteres, como o cafeato de metila (**30**) também demonstram sua ação anti-inflamatória através da inibição da produção de PGE2 e NO, sugerindo que o grupo catecol pode ser importante para atividade biológica (SHIN et al., 2004), como é observado em outros trabalhos (CHAINOGLOU et al., 2020).

Na **Figura 59** estão as estruturas de alguns derivados do ácido cafeico (**3**) com atividade anti-inflamatória disponíveis na literatura, e diferentes mecanismos (DA CUNHA et al., 2004; TAKAHASHI e MIYAZAWA, 2012; AL-OSTOOT et al., 2021). A inflamação é um processo fisiológico presente em diferentes aspectos patológicos, tendo diferentes implicações sérias na terapia de diversas doenças. A relação entre diversos tipos de câncer e processos inflamatórios é bem estabelecida na literatura, discorrendo que as alterações na bioquímica de tais processos é um dos componentes essenciais para o crescimento e a proliferação de tumores (KHANDIA e MUNJAL, 2020).

Atualmente, o câncer segue como a causa mais comum de mortes em todo o mundo, levando mais de 10 milhões de pessoas à óbito só em 2020, onde dados da Organização Mundial

da Saúde (OMS) destacam a prevalência majoritária de câncer de mama, que somam mais de 2 milhões de casos (ALACRÓN-LOPEZ et al., 2024) e esses números tornam evidente a necessidade de novas terapias. ACs e seus derivados apresentam diversas atividades biológicas, sendo estruturas multifuncionais que podem ser exploradas no desenvolvimento de fármacos para o tratamento do câncer e de dos aspectos que são com frequência associados à sua patologia, como alterações no estresse oxidativo e na homeostase, desordem nos processos inflamatórios e outros (PEPERIDOU et al., 2017).

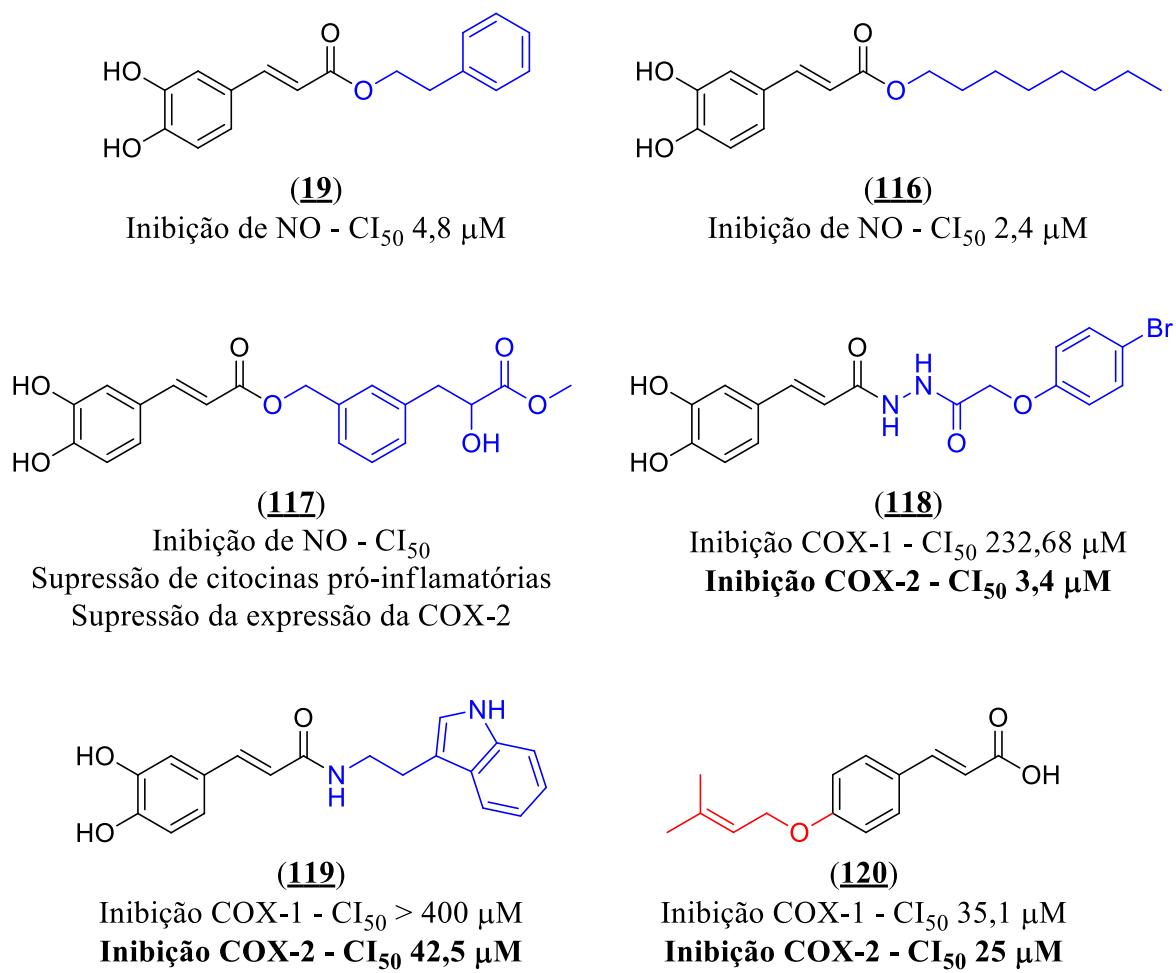


Figura 59. Potencial anti-inflamatório de derivados naturais e sintéticos do ácido cafeico de acordo com alguns dados da literatura.

O câncer é uma doença multifatorial muito complexa, que consiste no crescimento desordenado de células anormais, resultado de mutações genéticas cumulativas que podem ser induzidas por diversos fatores relacionados ao ambiente e estilo de vida, além de pré-disposição genética (ANAND et al., 2008; CALAF et al., 2020). Os mecanismos envolvidos nesse processo são muitos, e envolvem a desregulação de vias de sinalização, promovendo descontrole em diversas fases do ciclo celular; assim, essas células são capazes de evadir os

mecanismos de controle e apoptose, proliferando descontroladamente (PATERGNANI et al., 2020; MORENO-CELIS et al., 2022), e podendo assim se espalhar, invadindo tecidos adjacentes em outras partes do corpo, processo conhecido como metástase (GANESH e MASSAGUE 2021; MAJIDPOOR e MORTEZAEE, 2021; GERSTBERGER et al., 2023).

Os ACs são estruturas privilegiadas no *design* de novas moléculas com potencial atividade biológica, e diversos estudos *in vitro* destacam seu potencial anticâncer por mecanismos que envolvem a polimerização da tubulina, a inibição de metabólitos no meio celular, apoptose e desempenham um efeito antiproliferativo (FOTOPOULOS e HADJIPAVLOU-LITINA, 2024). A relação entre diversos tipos de câncer e processos inflamatórios é atualmente um importante campo de pesquisa, e no microambiente de tumores a sinalização de várias dessas vias metabólicas que estão relacionadas com a inflamação são acentuadas (PITROWSKI et al., 2020; ZHANG et al., 2021). Um dos fatores que contribui de forma significativa para relação entre processos inflamatórios e o câncer é a produção de prostaglandinas em muitos tipos de tumores, por ação das enzimas COX, e a produção desses metabólitos pode estar associada com o início do processo de carcinogênese, além de também promover o crescimento e a proliferação de tumores (WANG e DUBOIS, 2006; PITROWSKI et al., 2020). A atividade anticâncer de inibidores seletivos de COX-2 é algo que chama a atenção científica, interesse que aumentou a investigação do potencial anticâncer de derivados planejados para inibir a cascata do ácido araquidônico (MAHBOUBI-RABBANI et al., 2024).

Em comparação com a COX-2, a relação entre a COX-1 e a progressão de tumores é pouco investigada. Recentemente, trabalhos na literatura têm demonstrado que a isoforma COX-1 está associada com a progressão de diferentes tipos de tumores, como cânceres de mama e ovário (PERRONE et al., 2014), carcinoma renal e tumores hematológicos (CASALINO et al., 2019; PERRONE et al., 2010; PATI et al., 2019). Nos casos citados, uma super expressão de COX-1 poderia ser explorada como um biomarcador para o diagnóstico dos tumores (PERRONE et al., 2014; SCILIMATI et al., 2015; VITALE et al., 2016).

Dentro deste contexto, surgiu o interesse em investigar a atividade antiproliferativa dos derivados que compõem as **Séries I e II** de amidas do ácido cafeico e de análogos O-prenilados, no período de doutorado sanduíche na Universidade de Coimbra, e os ensaios foram realizados no Instituto de Biofísica da Faculdade de Medicina. As amidas da **Série I** foram as mais ativas, sendo que os derivados **3d** (IC_{50} 62,91 μ M) e **3e** (IC_{50} 66,25 μ M) apresentaram resultados mais promissores. Curiosamente, as únicas amidas O-preniladas que demonstraram atividade neste ensaio biológico são seus respectivos análogos: **3dP** (IC_{50} 147,7 μ M) e **3eP** (IC_{50} 199,7 μ M), e essa observação sugere que a presença da *n*-hexilamida ou da anilida podem ser importantes na

atividade antiproliferativa desses derivados. Os demais derivados da **Série II** de amidas não demonstraram atividade, com $IC_{50} > 300 \mu M$. As estruturas e suas respectivas atividades estão ilustradas na **Figura 60**.

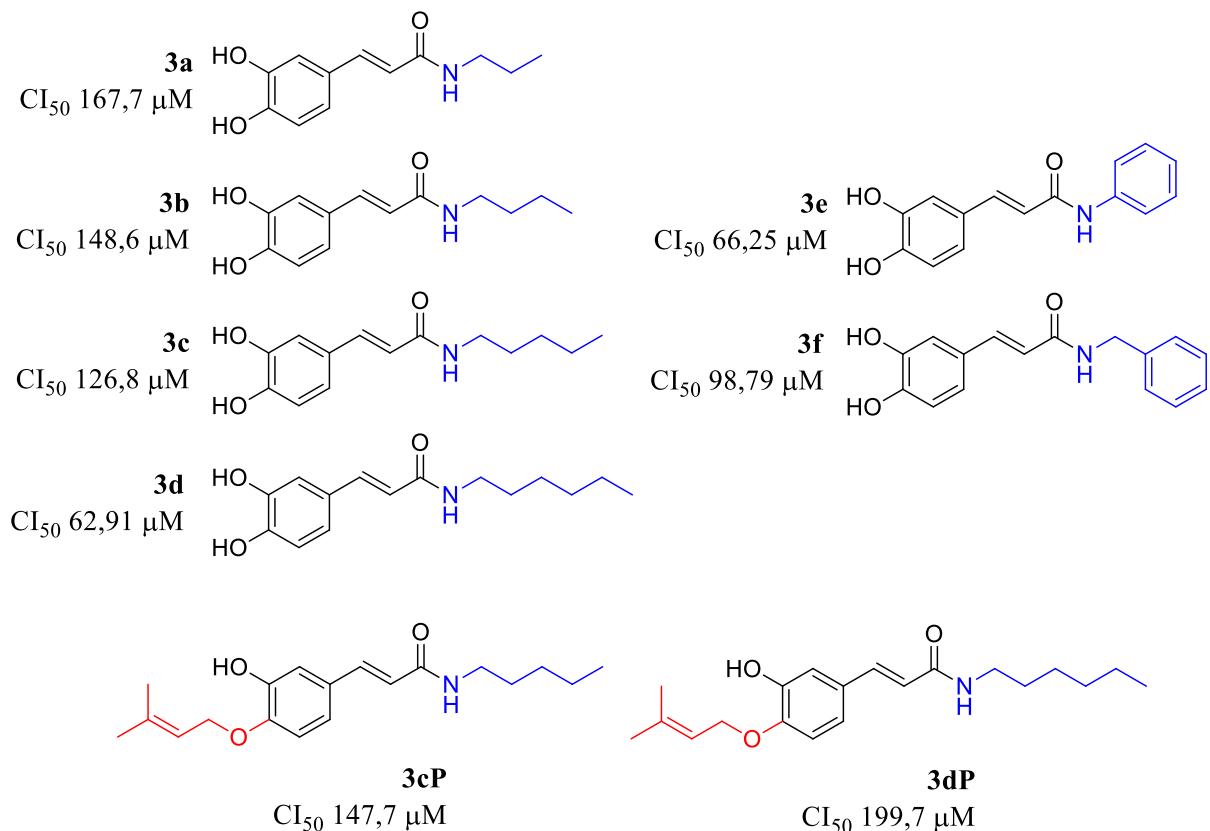


Figura 60. Resultados de atividade antiproliferativa em célula de câncer de mama triplo-negativo (HCC 1806), obtidos para os compostos das Séries I e II.

Entre as amidas alifáticas, o aumento da cadeia de hidrocarbonetos favoreceu sua atividade biológica, que decresce à medida que a lipofilicidade naquela região diminui: o derivado **3a** foi o menos ativo de toda a **Série I** ($IC_{50} = 167,7 \mu M$); no caso das duas amidas aromáticas, para a benzilamida do ácido cafeico (**3f**) a inserção de um carbono espaçador entre o átomo de nitrogênio e o anel aromático resultou em perda considerável da atividade biológica ($IC_{50} = 98,79 \mu M$). Com relação à região aromática, foi observado que a O-prenilação de uma das hidroxilas fenólicas supriu completamente sua atividade antiproliferativa com relação à amida de partida ($IC_{50} > 300 \mu M$), com exceção apenas dos derivados **3dP** (hexilamida do ácido cafeico 4-O-prenilada, $IC_{50} = 147,7 \mu M$) e **3eP** (anilida do ácido cafeico 4-O-prenilado, $IC_{50} = 199,7 \mu M$), curiosamente, os que correspondem às amidas não preniladas mais ativas. Isso sugere que a estrutura das amidas **3d** e **3e** é importante para a atividade antiproliferativa, pois é capaz de promover a inibição das células, mesmo que em níveis menores nos seus respectivos

análogos O-prenilados **3dP** e **3eP**.

6.3. Avaliação da Atividade Antifúngica

Os derivados das **Séries I e II** de amidas do ácido cafeico (**3a – 3f**) e dos seus análogos O-prenilados (**3aP – 3fP**), as anilidas cinâmicas da **Série III** (**1e – 5e**) e suas respectivas lactamas (**L2, L3 e L5**) foram avaliados quanto a capacidade antifúngica. Os resultados foram expressos em CIM (μM), calculados após o ensaio pelo método de microdiluição em caldo. Os resultados estão expostos na **Tabela 6**.

Tabela 6. Avaliação dos derivados das Séries I e II com relação à inibição do crescimento do fungo *S. brasiliensis*.

Série I	CIM (μM)	Série II	CIM (μM)
3a	1,25	3aP	1,25
3b	0,625	3bP	> 2,5
3c	1,25	3cP	> 2,5
3d	1,25	3dP	0,928
3e	0,625	3eP	> 2,5
3f	0,625	3fP	> 2,5

Os derivados da **Série I** (amidas não preniladas) apresentaram as melhores atividades do ensaio, com CIM 0,625 μM (**3b, 3e e 3f**), e a O-prenilação foi capaz de suprimir a atividade antifúngica nos derivados **3bP, 3eP e 3fP** (CIM $> 2,5 \mu\text{M}$). Os derivados das **Séries III** também apresentaram CIM $> 2,5 \mu\text{M}$, o que novamente retoma a tenção para o derivado **3e**, que apresenta o grupo catecol livre (CIM 0,625 μM). As lactamas **L2, L3 e L5** não demonstraram atividade antifúngica (CIM $> 2,5 \mu\text{M}$), indicando que essa modificação também não foi capaz de potencializar a atividade biológica dos derivados cinâmicos, e, assim como na O-prenilação, a respectiva lactama **L3** também teve sua atividade suprimida.

Modificações estruturais simples podem apresentar resultados muito significativos quanto à modulação da atividade antifúngica, com dados da literatura que descrevem o potencial de ACs e seus análogos estruturais frente a diferentes espécies. Os ACs e seus derivados podem potencializar o efeito de fármacos com diversos alvos biológicos; em um trabalho desenvolvido por Oliveira e colaboradores (2020), o ácido *p*-cumárico (**2**) e seus derivados (**Figura 61**) sintéticos foram testados quanto à inibição da levedura *Cryptococcus neoformans* com CIM entre 1,3 (**121** e **122**) e 13,5 mM (**1**). Neste mesmo estudo, os análogos que melhor inibiram o crescimento das leveduras também apresentaram atividade inibitória frente à enzima tirosinase, sugerindo que a produção de melanina pode estar envolvida no mecanismo de ação antifúngica

dos compostos e o padrão estrutural C₆-C₃ foi essencial para a atividade biológica, em comparação com os demais derivados testados, como os derivados do ácido benzóico (OLIVEIRA et al., 2020).

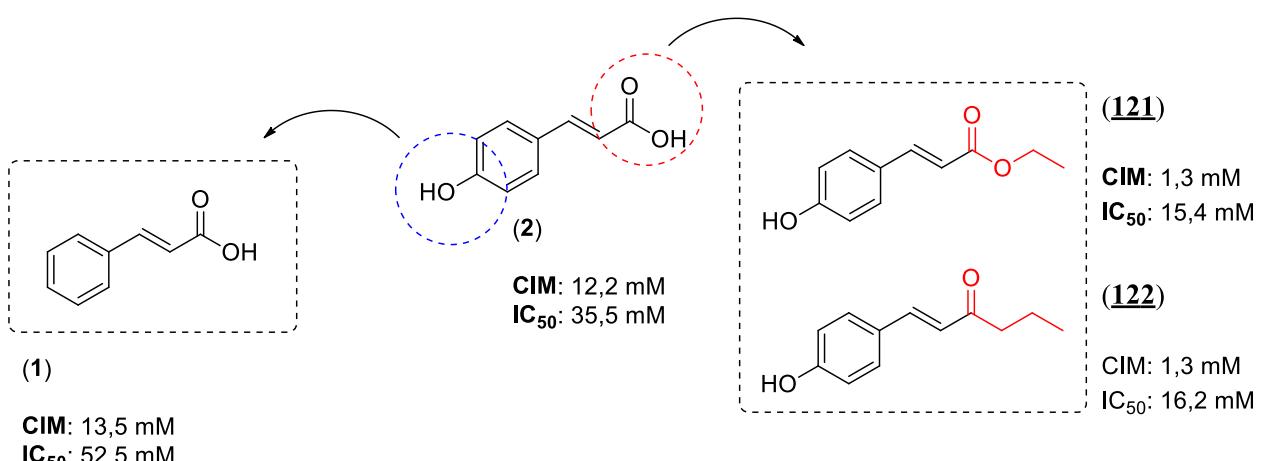


Figura 61. Relação estrutura-atividade antifúngica para os análogos sintéticos do ácido *p*-cumárico (2), o éster *p*-cumarato de metila (121) e a cetona 4-hidroxifenil-but-1-en-3-ona (122), além do ácido cinâmico (1). CIM em mM e IC₅₀ em μM (OLIVEIRA et al., 2020).

Lima e colaboradores (2018) estudaram a relação estrutura-atividade antifúngica de ésteres metílicos de ACs em comparação com seus análogos derivados do ácido benzóico (Figura 62), e reportaram que o efeito inibitório frente ao crescimento de *C. albicans* tinha relação com a quantidade de hidroxilas livres no anel aromático, onde o éster cafeato de metila (30) apresentou maior potencial de inibição que o *p*-cumarato de metila (123), obtendo CIM nos valores de 128 e 1024 μg.mL⁻¹, respectivamente, e os ésteres cinamato de metila (124) e 3,4,5-trimetoxicinamto de metila (125) não foram ativos na maior concentração testada; além disso, foi observado que a presença das hidroxilas fenólicas por si, não era o suficiente para o efeito inibitório, uma vez que o éster metílico do ácido gálico, um derivado de ácido benzóico, (126) não demonstrou atividade antifúngica, indicando o sistema cinâmico como importante para a atividade biológica estudada (LIMA et al., 2018).

Waller e seus colaboradores (2022) estudaram a relação estrutura-atividade biológica de derivados cinâmicos nas leveduras de *S. brasiliensis* usando uma cetona como protótipo (127); a amida análoga ao protótipo (128) demonstrou o maior potencial fungicida da série, com CIM entre 0,08 e 0,16 μM, mais ativo que os respectivos ácido *p*-metoxicinâmico (129) e ácido cafeico (3), e que a butilamida do ácido *p*-cumárico (130), destacando que para os derivados testados, existe uma boa atividade antifúngica atribuída à estruturas mais lipofílicas na região aromática, quando comparado com a presença de hidroxilas livres, mas a presença de uma

amida linear na cadeia lateral demonstrou ser mais eficiente para a atividade biológica.

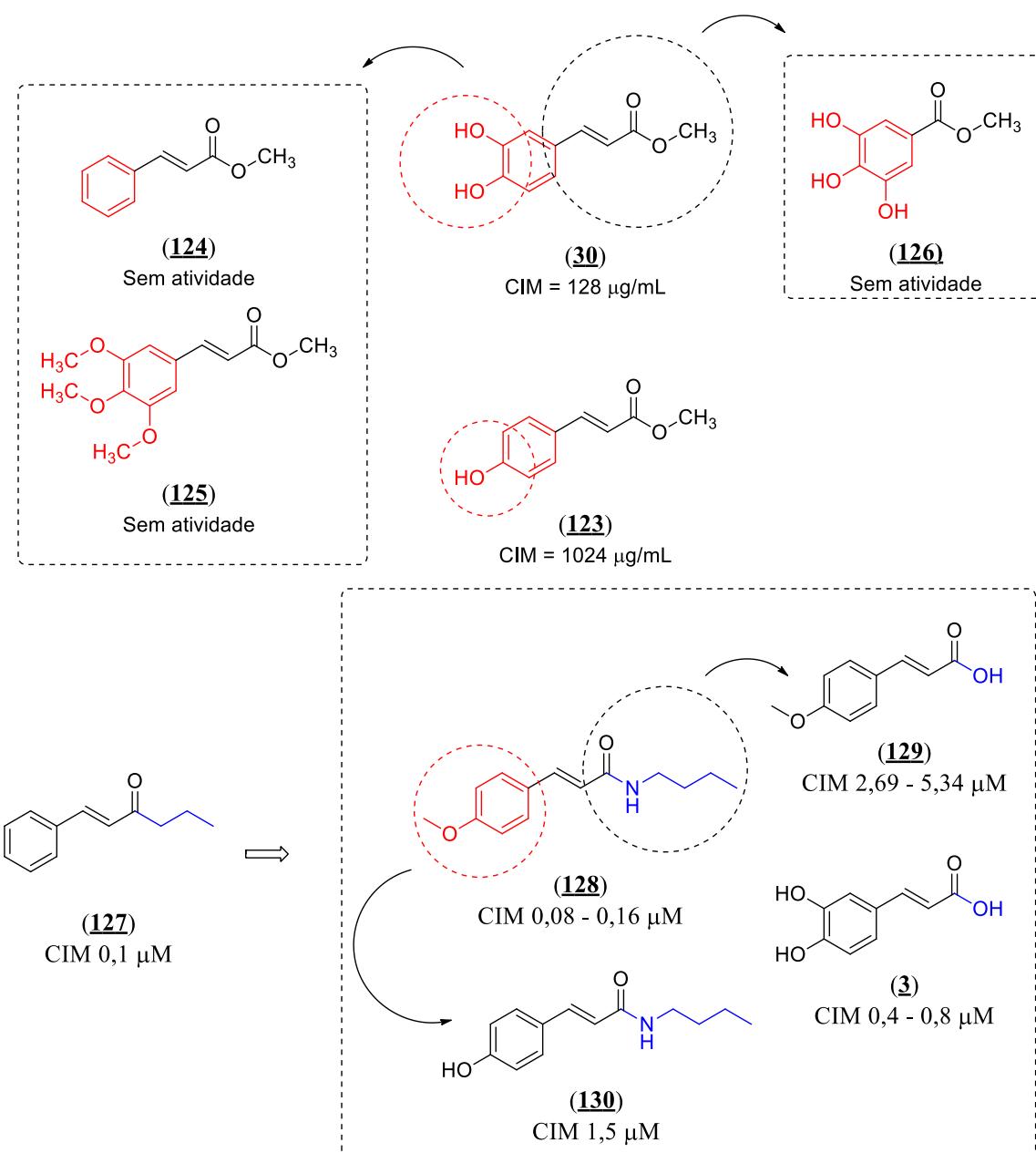


Figura 62. Relação estrutura-atividade antifúngica para ésteres metílicos de ACs e análogos derivados do ácido benzóico frente a *C. albicans*: *p*-cumarato de metila (123), cafeato de metila (30), cinamato de metila (124), 3,4,5-trimetoxicinamato de metila (125) e galeato de metila (126). Relação estrutura-atividade biológica para derivados de ACs contra *S. brasiliensis*: cinamoil-butanona (127), *n*-butilamida do ácido *p*-metoxicinâmico (128), *n*-butilamida do ácido *p*-cumárico (130), ácido *p*-metoxicinâmico (129) e ácido cafeico (3).

Neste estudo, o derivado **3b** (butilamida do ácido cafeico) está entre os que apresentaram a melhor concentração de inibição do fungo (CIM 0,625 μ M), superior ao valor de CIM que foi reportado por Waller e colaboradores (2022) para a butilamida do ácido *p*-cumárico (130); esse valor sugere que uma região aromática hidrofilica também pode ser interessante para a atividade

inibitória de *S. brasiliensis* quando se trata de derivados cinâmicos. De fato, ao analisar os dados de atividade dos ácidos livres, o ácido cafeico (**3**) apresentou intervalo de CIM superior (0,4 – 0,8 μ M) ao do ácido *p*-metoxicinâmico (**129**, CIM 2,69 – 5,34 μ M).

6.4. Avaliação da Atividade Antiparasitária e Cítotóxica

A **Figura 63** apresenta as estruturas das amidas lineares das **Séries I e II** preparadas a partir do ácido cafeico, juntamente com seus análogos O-prenilados, com seus respectivos valores de IC_{50} para amastigotas de *T. cruzi* e a atividade cítotóxica contra as células hospedeiras (LLC-MK2).

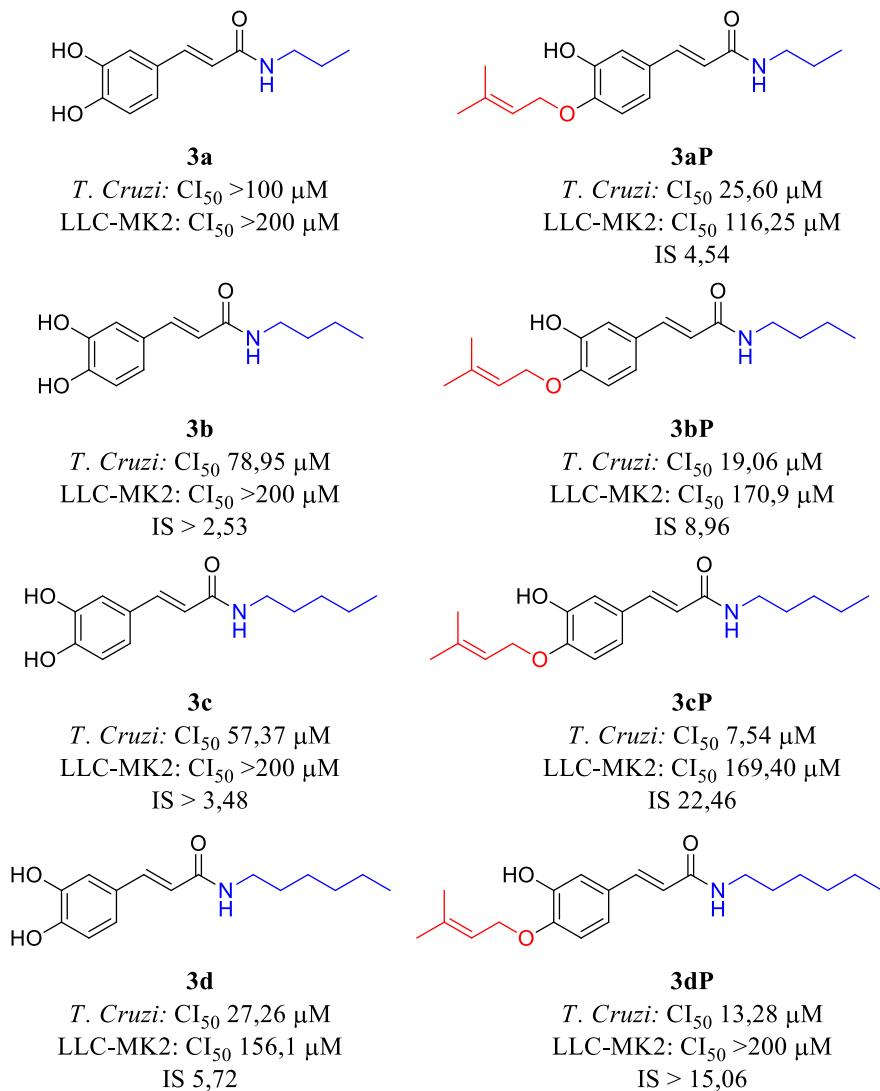


Figura 63. Estrutura das amidas lineares das **Séries I e II** e seus respectivos valores de IC_{50} avaliados contra o *T. cruzi* (amastigotas) e as células hospedeiras (LLC-MK2), assim como os respectivos índices de seletividade (IS).

O processo de descoberta de novos fármacos antiparasitários, em especial para a atividade contra o *T. cruzi* permanece um desafio complexo para a química medicinal, e requer o *design* de protótipos que apresentem seletividade tóxica contra o parasito, especialmente na sua forma amastigota, que a forma intracelular em que o parasito se replica. Atualmente, o benznidazol é o fármaco de primeira escolha para o tratamento da doença de Chagas, disponível desde o ano de 1971 no mercado; além de não ser eficiente na fase crônica da doença, esse fármaco ainda é acometido de uma grande diversidade de efeitos negativos que com frequência leva o paciente ao abandono do tratamento (DE SOUZA et al., 2019). Outro problema que está associado com o longo tempo de administração desse fármaco, combinado com manejo imprudente da terapia por parte dos pacientes, está na crescente ocorrência de cepas de *T. cruzi* resistentes ao fármaco (CAMPOS et al., 2014) e estratégias visando novos protótipos que funcionam em condições de resistência ao benznidazol já estão sendo elaboradas (MURTA et al., 2024).

A série de amidas avaliadas permitiu a identificação de um composto *lead* com potente atividade tripanocida: o derivado **3cP** (butilamida do ácido cafeico O-prenilada) foi o derivado que apresentou menor valor de CI_{50} ($7,54 \pm 1,71 \mu\text{M}$) e apesar de apresentar moderada citotoxicidade ($CI_{50} 169,40 \pm 12,72 \mu\text{M}$), este derivado também se mostrou como o mais seletivo da série das amidas lineares (IS 22,46). O controle positivo do ensaio, o fármaco benznidazol (**109**) mostrou um CI_{50} de $2,20 \mu\text{M}$ neste ensaio.

Entre as amidas lineares e seus respectivos análogos O-prenilados (**Séries I e II**) é possível estabelecer uma relação estrutura-atividade tóxica contra o parasito: Na **Série I**, o derivado **3a** (propilamida do ácido cafeico) não demonstrou atividade na maior concentração do ensaio ($CI_{50} > 100 \mu\text{M}$), enquanto a medida que a cadeia linear aumenta, o potencial tóxico contra as formas amastigotas também se torna melhor, uma vez que **3d** (hexilamida do ácido cafeico) apresentou a melhor atividade entre as amidas lineares da **Série I** ($CI_{50} 27,26 \pm 4,10 \mu\text{M}$), e se mostrou ainda mais seletivo com relação ao parasito (IS 5,72), apesar da moderada citotoxicidade ($CI_{50} 156,1 \pm 13,29 \mu\text{M}$); os demais derivados (**3b** e **3c**) não foram citotóxicos na concentração máxima do ensaio

Para a atividade antiparasitária, a O-prenilação de uma das hidroxilas fenólicas se mostrou uma boa ferramenta sintética para o preparo de derivados. A atividade tóxica contra o *T. cruzi* foi superior para todos os derivados O-prenilados preparados a partir das amidas lineares. Entre esses derivados, o mais ativo e seletivo foi o **3cP** ($CI_{50} 7,54 \pm 1,71 \mu\text{M}$, IS 22,46), e entre eles apenas o derivado **3dP** ($CI_{50} 13,28 \pm 2,82 \mu\text{M}$, IS >15) apresentou atividade biológica reduzida ao se comparar com os outros membros da **Série II**, mas com valores de IC_{50} IS ainda se mostraram superiores ao da sua respectiva amida não prenilada **3d** ($CI_{50} 27,26 \pm 4,10 \mu\text{M}$, IS

5,72). Essas observações foram importantes e sugerem não só que a adição de uma O-prenilação foi benéfica para a toxicidade seletiva das substâncias com relação ao parasito, mas que a extensão da cadeia linear da amida também é um parâmetro de importância a ser explorado. Outra observação pertinente sobre os resultados obtidos pela avaliação da **Série II** está na atividade citotóxica: o acoplamento desse grupo funcional lipofílico promoveu também um aumento no potencial citotóxico, porém entre os resultados é possível observar uma tendência inversa, onde a amida menos lipofílica **3aP** foi o derivado com maior citotoxicidade (CI_{50} 116,25 \pm 15,34 μ M), enquanto sua respectiva amida **3a**, não prenilada, não apresentou citotoxicidade na maior concentração do ensaio ($CI_{50} > 100 \mu$ M); vale ressaltar também que, para as amidas O-preniladas da **Série II**, apesar de mais citotóxicas que suas respectivas amidas da **Série I**, o índice de seletividade ainda se mostrou superior, e isso é um indicativo de que a O-prenilação é uma boa ferramenta pra o *design* de novas estruturas que visam uma melhoria na seletividade.

Na **Figura 64** se encontram os derivados aromáticos das **Séries I, II e III**, avaliados quanto às respectivas atividades tóxicas contra o *T. cruzi*. A atividade das amidas aromática foi menor quando comparado com a série de amidas lineares escolhidas para este estudo. Entre as quatro amidas aromáticas das **Séries I (3e e 3f)** e **II (3eP e 3fP)**, a amida benzilamida do ácido cafeico O-prenilada foi a que mostrou melhor atividade biológica e maior seletividade (CI_{50} 31,82 \pm 2,36 μ M, IS 15,06). A O-prenilação como estratégia de modificação estrutural mostrou-se ineficiente no par **3e** e **3eP**, uma vez que a atividade da anilida do ácido cafeico foi de 48,40 μ M (IS 4,13), e sua respectiva amida O-prenilada não foi ativa ($CI_{50} > 100 \mu$ M); porém, a benzilamida do ácido cafeico (**3f**) mostrou-se quase inativa (CI_{50} 92,53 \pm 9,72 μ M, IS 2,16), enquanto seu respectivo análogo foi o mais ativo entre as amidas aromática (CI_{50} 31,82 \pm 2,36 μ M, IS 15,06), sugerindo que a mudança na estrutura com a adição do grupo O-prenilado pode ser delicada para a atividade biológica ao se tratar de amidas aromáticas.

Por fim, para uma comparação mais ampla sobre o espectro de atividades biológicas desses derivados, as anilidas da **Série III (1e, 2e e 5e)** foram testadas e o efeito dos substituintes sobre o anel aromático foi avaliado. Entre esses derivados, a anilida do ácido sináptico (**5e**) mostrou-se moderadamente mais ativa e seletiva (CI_{50} 42,22 \pm 4,30 μ M, IS 4,73) em comparação a anilida do ácido cafeico (**3e**), que inspirou a síntese das novas anilidas (CI_{50} 48,40 \pm 6,85 μ M, IS 4,13); a partir das anilidas **1e** (anilida do ácido cinâmico) e **2e** (anilida do ácido *p*-cumárico) foi possível ver que existe uma importância associada ao aumento no grau de substituição do anel aromático na estrutura do ácido cinâmico, uma vez que esses derivados não se mostraram ativos. Por fim, as respectivas lactamas da **Série IV (L1, L2 e L5)** não se mostraram citotóxicas

($IC_{50} > 200 \mu M$), e também não apresentaram atividade tóxica contra o parasito ($IC_{50} > 100 \mu M$), sugerindo que tal modificação estrutural não apresenta efeito tóxico nas amastigotas de *T. cruzi*, sendo capaz de suprimir a atividade biológica que foi observada com o derivado inicial.

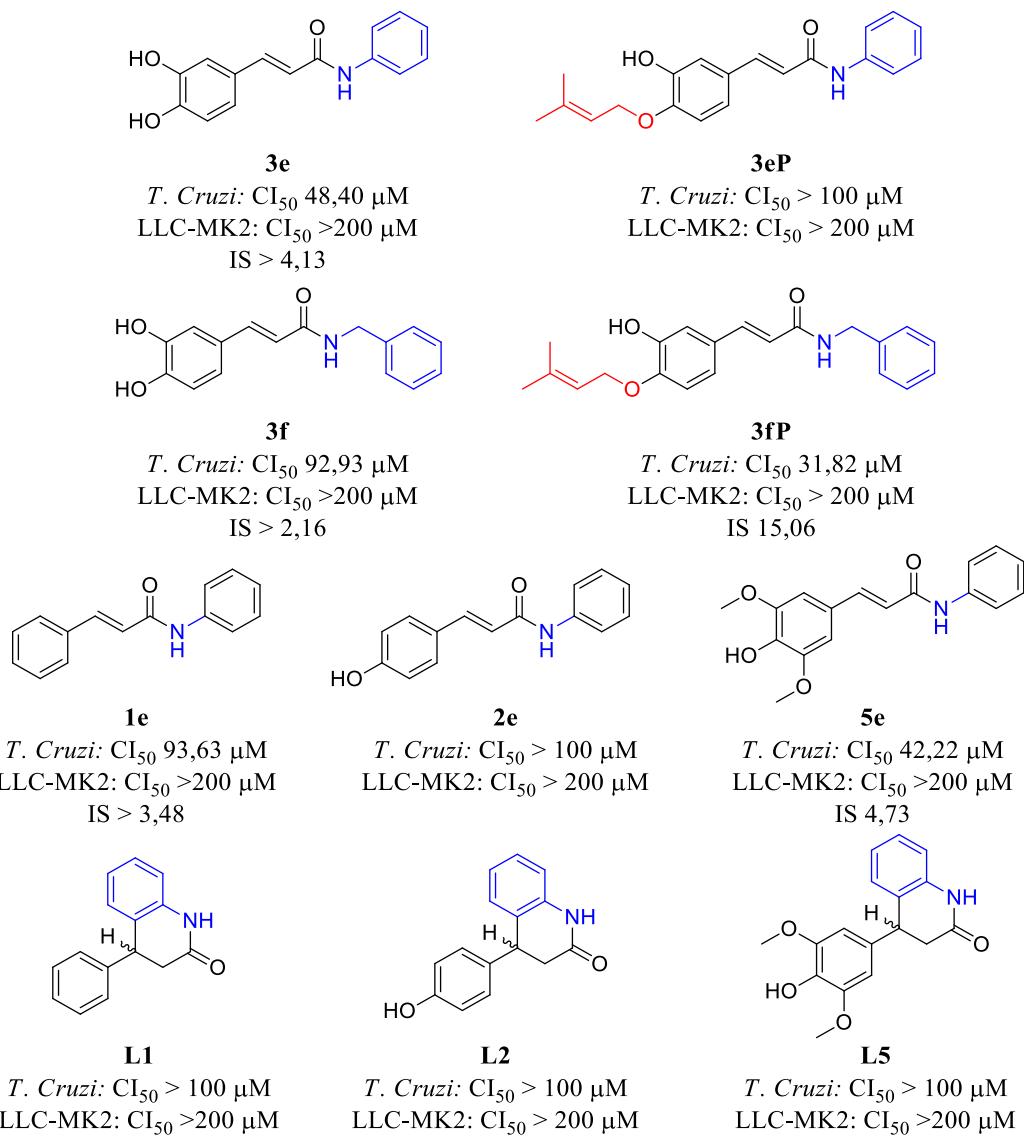


Figura 64. Estrutura das amidas aromáticas das Séries I, II e III e das lactamas L1, L2 e L5 da Série IV, com seus respectivos valores de IC_{50} avaliados contra o *T. cruzi* (amastigotas) e as células hospedeiras (LLC-MK2), assim como os respectivos índices de seletividade (IS).

7. CONCLUSÕES

A metodologia sintética utilizada para preparar as amidas e os demais derivados se mostrou viável e com rendimentos adequados após sua purificação e caracterização (^1H e ^{13}C RMN, IV e EM) para preparar: **Série I** composta por seis amidas do ácido cafeico (**3a** – **3f**); **Série II** composta por seis análogos O-prenilados das cafeamidas (**3aP** - **3fP**); **Série III** composta por quatro anilidas cinâmicas (**1e**, **2e**, **4e**, **5e**) e a **Série IV** das respectivas lactamas (**L2**, **L3** e **L5**). Entre os 18 derivados sintetizados, a **Série II**, composta por seis amidas O-prenilados são inéditas na literatura.

Entre os compostos sintetizados, a hexilamida do ácido cafeico (**3d**) destacou-se por apresentar potencial propriedade biológica em todos os sistemas estudados: atividade inibitória da COX-2 (CI_{50} 6,3 μM); atividade antiproliferativa avaliada em câncer de mama triplo-negativo (CI_{50} 62,91 μM); atividade antifúngica, inibindo o crescimento do fungo *S. brasiliensis* (CIM 0,625 μM); e atividade antiparasitária e citotóxica, contra as formas amastigotas de *T. cruzi* (CI_{50} 27,26 μM , IS 5,72). Em todos esses casos, a subunidade *N*-hexilamida da estrutura se mostrou relevante na modulação da atividade biológica.

Entre os derivados avaliados quanto a atividade inibitória da COX-2, o mais ativo foi o **3a** (propilamida do ácido cafeico), sugerindo que uma menor lipofilicidade sobre a amida pode ser favorável para a inibição da atividade enzimática, enquanto todos os análogos O-prenilados que foram avaliados, demonstraram atividade inferior: o derivado **3a** apresentou CI_{50} 2,1 μM , mas o derivado **3aP** apresentou CI_{50} 32,3 μM .

A O-prenilação também não se mostrou uma ferramenta eficiente no perfil da atividade em células de câncer de mama triplo-negativo. Os derivados **3d** (CI_{50} 62,91 μM) e **3e** (CI_{50} 66,25 μM) mais ativos para atividade antiproliferativa, enquanto seus respectivos análogos **3dP** e **3eP** foram, os mais ativos da **Série II** (CI_{50} 147,7 e 199,7 μM , respectivamente); entre as amidas lineares, foi possível concluir que o tamanho da cadeia influencia positivamente a atividade antiproliferativa, uma vez que o derivado **3a** apresentou a menor atividade da **Série I** (CI_{50} 167,7 μM).

As amidas testadas contra a inibição do fungo *S. brasiliensis* podem ser divididas em três grupos, sendo 0,625 μM o melhor valor de CIM obtido nos ensaios, para os derivados **3b**, **3e** e **3f**, seguido do CIM 1,25 μM obtido para os derivados **3a**, **3c** e **3d**. Nestes ensaios, as amidas O-preniladas não foram mais ativas que suas respectivas amidas da **Série I**, indicando que essa modificação estrutural não favorece a inibição de crescimento do fungo. Para as demais anilidas (**1e** – **5e**) e suas respectivas lactamas (**L2**, **L3**, **L5**), não foi observada atividade, com CIM maior

do que a concentração máxima do ensaio (CIM > 2,5 μ M)

Por fim, este trabalho permitiu a identificação de um bom protótipo para futuras otimizações com base na atividade tóxica e seletiva para formas amastigotas de *T. cruzi*. Em todos os ensaios realizados os componentes da Série II se mostraram mais ativos que os da Série I, e o derivado 3cP é destacado pela atividade tóxica e seletiva contra o parasito (CI₅₀ 7,54 μ M, IS 22,46). As amidas da Série II também se mostraram mais seletivas, sugerindo que essa estratégia pode ser usada na obtenção de derivados seletivamente tóxicos contra o *T. cruzi* com base na estrutura dos ácidos cinâmicos.

Os resultados expostos neste trabalho reforçam a importância farmacológica dos ACs e dos seus derivados frente a diferentes alvos biológicos. Este estudo proporcionou a síntese e a identificação de moléculas com atividades biológicas relevantes, e que poderão ser avaliadas em novos alvos terapêuticos. A versatilidade farmacológica desses derivados, que apresentam no geral baixa citotoxicidade, instiga a realização de outras avaliações biológicas, dado o contexto multialvo associado aos derivados de ACs conforme relatos da literatura.

8. REFERÊNCIAS

- ACOSTA-GUZMÁN, P.; OJEDA-PORRAS, A.; GAMBA-SÁNCHEZ, D. **Contemporary Approaches for Amide Bond Formation. Advanced Synthesis and Catalysis.** John Wiley and Sons Inc. 19 dez. 2023.
- AGATI, G. et al. Functional roles of flavonoids in photoprotection: New evidence, lessons from the past. **Plant Physiology and Biochemistry**, v. 72, p. 35–45, nov. 2013.
- AHMADI, M. et al. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs: recent advances in the use of synthetic COX-2 inhibitors.** RSC Medicinal Chemistry, Royal Society of Chemistry. 14 fev. 2022.
- ALARCÓN-LÓPEZ, A. Y. et al. Computational Insight and Anticancer Effect of Cinnamic Acid-Derivative Amide Compounds. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 35, n. 6, 2024.
- ALAVEZ-ROSAS, D. et al. **Chemical ecology of triatomines: current knowledge and implications for Chagas disease vector management.** Journal of Pest Science Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. 1 mar. 2024.
- ALBERICIO, F. et al. New trends in peptide coupling reagents. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 33, n. 3, p. 203–303, 2001.
- ALISHAHI, M. et al. Influence of p-coumaric acid, as a medicinal plant phenolic compound, on expression of virulence genes and pathogenicity of *Aeromonas hydrophila* in common carp. **Aquaculture International**, v. 30, n. 6, p. 2997–3016, 1 dez. 2022.
- ALLEN, D. et al. **Azole antifungals: 35 years of invasive fungal infection management.** Expert Review of Anti-Infective Therapy, Expert Reviews Ltd. 1 jun. 2015.
- ALMEIDA-PAES, R. et al. Biosynthesis and functions of a melanoid pigment produced by species of the sporothrix complex in the presence of L-Tyrosine. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 78, n. 24, p. 8623–8630, dez. 2012.
- AL-OSTOOT, F. H. et al. Molecular docking and synthesis of caffeic acid analogous and its anti-inflammatory, analgesic and ulcerogenic studies. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 33, p. 127743, fev. 2021.
- ALQAHTANI, F. Y. et al. Paclitaxel. In: **Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology.** [s.l.] Academic Press Inc., 2019. v. 44p. 205–238.
- AL-TAWEEL, A. M. et al. Bioactive phenolic amides from *Celtis africana*. **Molecules**, v. 17, n. 3, p. 2675–2682, mar. 2012.

- ALVES, R. C. et al. Antiradical Activity, Phenolics Profile, and Hydroxymethylfurfural in Espresso Coffee: Influence of Technological Factors. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, n. 23, p. 12221–12229, 8 dez. 2010.
- AMBROGGI, M. et al. Distance as a Barrier to Cancer Diagnosis and Treatment: Review of the Literature. **The Oncologist**, v. 20, n. 12, p. 1378–1385, 1 dez. 2015.
- AN, T.; FENG, X.; LI, C. **Prenylation: A Critical Step for Biomanufacturing of Prenylated Aromatic Natural Products**. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, American Chemical Society. 8 fev. 2023.
- ANAND, P. et al. **Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes**. **Pharmaceutical Research**, Springer New York LLC. 2008.
- ANNUUR, R. M. et al. A Review of Cinnamic Acid's Skeleton Modification: Features for Antibacterial-Agent-Guided Derivatives. **Molecules**, v. 29, n. 16, p. 3929, 20 ago. 2024.
- ARCISZEWSKA, Ź. et al. Caffeic Acid/Eu(III) Complexes: Solution Equilibrium Studies, Structure Characterization and Biological Activity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 2, 1 jan. 2022.
- ARMUTCU, F. et al. Therapeutic potential of caffeic acid phenethyl ester and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects (Review). **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 9, n. 5, p. 1582–1588, 1 maio 2015.
- ARORA, M. et al. **Structural investigation on the selective COX-2 inhibitors mediated cardiotoxicity: A review**. **Life Sciences** Elsevier Inc. 15 jun. 2020.
- ARRÚA, E. C. et al. Nanocarriers for effective delivery of benznidazole and nifurtimox in the treatment of chagas disease: A review. **Acta Tropica**, v. 198, p. 105080, out. 2019.
- ARZANOVA, E.; MAYROVITZ, H. N. The Epidemiology of Breast Cancer. In: **Breast Cancer**. [s.l.] Exon Publications, 2022. p. 1–20.
- ASHLEY, N. T.; WEIL, Z. M.; NELSON, R. J. Inflammation: Mechanisms, Costs, and Natural Variation. **Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics**, v. 43, n. 1, p. 385–406, 1 dez. 2012.
- ASIF, M. et al. Sensing Performance of Heptazine-Based C₃N₄ Quantum Dot Toward Highly Toxic Environmental Pollutants, Amides, and Acetyl Derivatives. **Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials**, v. 34, n. 1, p. 79–92, 26 jan. 2024.
- ASSRESS, H. A. et al. **Antifungal azoles and azole resistance in the environment: current status and future perspectives—a review**. **Reviews in Environmental Science and Biotechnology** Springer Science and Business Media B.V. 1 dez. 2021.

- ÁVALOS-MORENO, M. et al. **Drug repurposing for triple-negative breast cancer.** *Journal of Personalized Medicine*, MDPI AG. 1 dez. 2020.
- BACELAR, E. A. et al. Immediate responses and adaptative strategies of three olive cultivars under contrasting water availability regimes: Changes on structure and chemical composition of foliage and oxidative damage. **Plant Science**, v. 170, n. 3, p. 596–605, mar. 2006.
- BANOTHU, V.; UMA, A. Effect of Biotic and Abiotic Stresses on Plant Metabolic Pathways. In: [s.l: s.n.].
- BARON, B. **Doxorubicin: An Overview of the Anti-Cancer and Chemoresistance Mechanisms,** *Ann Clin Toxicol*. [s.l: s.n.].
- BARROS, J.; DIXON, R. A. Plant Phenylalanine/Tyrosine Ammonia-lyases. **Trends in Plant Science**, v. 25, n. 1, p. 66–79, jan. 2020.
- BARROS, M. B. DE L.; DE ALMEIDA PAES, R.; SCHUBACH, A. O. *Sporothrix schenckii* and *Sporotrichosis*. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 24, n. 4, p. 633–654, out. 2011.
- BARROS, R. G. C. et al. Evaluation of bioactive compounds potential and antioxidant activity in some Brazilian exotic fruit residues. **Food Research International**, v. 102, p. 84–92, dez. 2017.
- BASSARD, J.-E. et al. Phenolamides: Bridging polyamines to the phenolic metabolism. **Phytochemistry**, v. 71, n. 16, p. 1808–1824, nov. 2010a.
- BASSARD, J.-E. et al. Phenolamides: Bridging polyamines to the phenolic metabolism. **Phytochemistry**, v. 71, n. 16, p. 1808–1824, nov. 2010b.
- BENITEZ, L. L.; CARVER, P. L. **Adverse Effects Associated with Long-Term Administration of Azole Antifungal Agents. Drugs**, Springer International Publishing. 1 jun. 2019.
- BENNETT, J. M. et al. Inflammation-nature's way to efficiently respond to all types of challenges: Implications for understanding and managing “the epidemic” of chronic diseases. **Frontiers in Medicine**, v. 5, n. NOV, 2018.
- BENVIDI, A. et al. Experimental and computational study of the p K_a of coumaric acid derivatives. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 66, n. 6, p. 589–593, jun. 2019.
- BERN, C. **clinical therapeutics Antitrypanosomal Therapy for Chronic Chagas' Disease, N Engl J Med.** [s.l: s.n.].
- BISOGNO, F. et al. Structure-antifungal activity relationship of cinnamic acid derivatives. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 55, n. 26, p. 10635–10640, 26 dez. 2007.
- BLACKADAR, C. B. **Historical review of the causes of cancer.** *World Journal of Clinical Oncology*, Baishideng Publishing Group Co., Limited. 10 fev. 2016.

BLOBAUM, A. L.; MARNETT, L. J. Molecular Determinants for the Selective Inhibition of Cyclooxygenase-2 by Lumiracoxib. **Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 22, p. 16379–16390, jun. 2007.

BO, S. et al. Naturally occurring prenylated stilbenoids: food sources, biosynthesis, applications and health benefits. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 63, n. 26, p. 8083–8106, 14 out. 2023.

BOCCI, G.; DI PAOLO, A.; DANESI, R. **The pharmacological bases of the antiangiogenic activity of paclitaxel. Angiogenesis**, jul. 2013.

BONGOMIN, F. et al. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. **Journal of Fungi**, v. 3, n. 4, p. 57, 18 out. 2017.

BONTPART, T. et al. <scp>BAHD</scp> or <scp>SCPL</scp> acyltransferase? What a dilemma for acylation in the world of plant phenolic compounds. **New Phytologist**, v. 208, n. 3, p. 695–707, 5 nov. 2015a.

BONTPART, T. et al. <scp>BAHD</scp> or <scp>SCPL</scp> acyltransferase? What a dilemma for acylation in the world of plant phenolic compounds. **New Phytologist**, v. 208, n. 3, p. 695–707, 5 nov. 2015b.

BOYCE, K. J.; ANDRIANOPOULOS, A. Fungal dimorphism: the switch from hyphae to yeast is a specialized morphogenetic adaptation allowing colonization of a host. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 39, n. 6, p. 797–811, nov. 2015.

BOZ, H. **p-Coumaric acid in cereals: Presence, antioxidant and antimicrobial effects. International Journal of Food Science and Technology**, 1 nov. 2015.

BRAAKHUIS, A. Evidence on the Health Benefits of Supplemental Propolis. **Nutrients**, v. 11, n. 11, p. 2705, 8 nov. 2019.

BREZANI, V. et al. Anti-inflammatory Natural Prenylated Phenolic Compounds - Potential Lead Substances. **Current Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 10, p. 1094–1159, 17 ago. 2017.

BRUYRE, C. et al. Growth inhibitory activities of oxyprenylated and non-prenylated naturally occurring phenylpropanoids in cancer cell lines. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 14, p. 4174–4179, 15 jul. 2011.

BUENDIA, I. et al. New Melatonin–Cinnamate Hybrids as Multi-Target Drugs for Neurodegenerative Diseases: Nrf2-Induction, Antioxidant Effect and Neuroprotection. **Future Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 15, p. 1961–1969, 23 out. 2015.

CALAF, G. M. et al. Endocrine disruptors from the environment affecting breast cancer (Review). **Oncology Letters**, v. 20, n. 1, p. 19–32, 1 jul. 2020.

CALDAS, I. S.; SANTOS, E. G.; NOVAES, R. D. An evaluation of benznidazole as a Chagas disease therapeutic. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 20, n. 15, p. 1797–1807, 13 out. 2019.

CAMPOS, L. et al. Transgenic Tomato Plants Overexpressing Tyramine *N* - Hydroxycinnamoyltransferase Exhibit Elevated Hydroxycinnamic Acid Amide Levels and Enhanced Resistance to *Pseudomonas syringae*. **Molecular Plant-Microbe Interactions®**, v. 27, n. 10, p. 1159–1169, out. 2014a.

CAMPOS, M. C. O. et al. Benznidazole-resistance in *Trypanosoma cruzi*: Evidence that distinct mechanisms can act in concert. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 193, n. 1, p. 17–19, 2014b.

CANTURK, Z. Evaluation of synergistic anticandidal and apoptotic effects of ferulic acid and caspofungin against *Candida albicans*. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 26, n. 1, p. 439–443, 1 jan. 2018.

CARVALHO, C. et al. **Doxorubicin: The Good, the Bad and the Ugly Effect, Current Medicinal Chemistry**. [s.l: s.n.].

CASALINO, G. et al. Intelligent microarray data analysis through non-negative matrix factorization to study human multiple myeloma cell lines. **Applied Sciences (Switzerland)**, v. 9, n. 24, 1 dez. 2019.

CASTAING, M. et al. 2-aminobenzaldehydes as versatile substrates for rhodium-catalyzed alkyne hydroacylation: Application to dihydroquinolone synthesis. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 52, n. 50, p. 13280–13283, 9 dez. 2013.

CAZZANIGA, G. et al. Natural products against key *Mycobacterium tuberculosis* enzymatic targets: Emerging opportunities for drug discovery. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 224, p. 113732, nov. 2021.

CERESETTO, H.; GONZÁLEZ, M. Antiparasitic prodrug nifurtimox: revisiting its activation mechanism. **Future microbiology**, v. 6, n. 8, p. 847–850, 2011.

CHAGAS, C. Nova tripanozomiaze humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiolójico de nova entidade morbida do homem. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 1, n. 2, p. 159–218, ago. 1909.

CHAINOGLOU, E. et al. Hybridization of Curcumin Analogues with Cinnamic Acid Derivatives as Multi-Target Agents Against Alzheimer's Disease Targets. **Molecules**, v. 25, n. 21, p. 4958, 26 out. 2020.

CHANG, S. K.; JIANG, Y.; YANG, B. An update of prenylated phenolics: Food sources, chemistry and health benefits. **Trends in Food Science & Technology**, v. 108, p. 197–213, fev. 2021.

CHARVILLE, H. et al. **The thermal and boron-catalysed direct amide formation reactions: Mechanistically understudied yet important processes**. **Chemical Communications**, Royal Society of Chemistry. 2010.

CHEN, L. et al. Cinanserin Is an Inhibitor of the 3C-Like Proteinase of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus and Strongly Reduces Virus Replication In Vitro. **Journal of Virology**, v. 79, n. 11, p. 7095–7103, jun. 2005.

CHEN, S. et al. Effects of phenolic acids on free radical scavenging and heavy metal bioavailability in *kandelia obovata* under cadmium and zinc stress. **Chemosphere**, v. 249, 1 jun. 2020a.

CHEN, S. et al. Effects of phenolic acids on free radical scavenging and heavy metal bioavailability in *kandelia obovata* under cadmium and zinc stress. **Chemosphere**, v. 249, 1 jun. 2020b.

CHEN, X. et al. **A systematic review on biological activities of prenylated flavonoids**. **Pharmaceutical Biology**, Informa Healthcare. 2014.

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

CHINSEMBU, K. C. **Tuberculosis and nature's pharmacy of putative anti-tuberculosis agents**. **Acta Tropica**, Elsevier. 1 jan. 2016.

CHIOW, K. H. et al. Evaluation of antiviral activities of *Houttuynia cordata* Thunb. extract, quercetin, querctein and cinanserin on murine coronavirus and dengue virus infection. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 9, n. 1, p. 1–7, jan. 2016.

CHOI, S. J. et al. Modulation of lignin biosynthesis for drought tolerance in plants. **Frontiers in Plant Science**, v. 14, 20 abr. 2023.

CHOLEWIŃSKI, M.; DERDA, M.; HADAS, E. **Parasitic diseases in humans transmitted by vectors**. **Annals of parasitology**, 2015.

CHOPRA, B.; DHINGRA, A. K. Natural products: A lead for drug discovery and development. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 9, p. 4660–4702, 13 set. 2021.

CIZMAROVÁ, B. et al. Caffeic acid: A brief overview of its presence, metabolism, and bioactivity. **Bioactive Compounds in Health and Disease**, v. 3, n. 4, p. 74–81, 1 abr. 2020.

- COMAN, V.; VODNAR, D. C. Hydroxycinnamic acids and human health: recent advances. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 100, n. 2, p. 483–499, 30 jan. 2020.
- CONCEIÇÃO-SILVA, F.; MORGADO, F. N. Immunopathogenesis of Human Sporotrichosis: What We Already Know. **Journal of Fungi**, v. 4, n. 3, p. 89, 31 jul. 2018.
- COSTA, A. G. et al. Metabolomics Approach Expands the Classification of Propolis Samples from Midwest Brazil. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 2, p. 333–343, 28 fev. 2020.
- COURA, J. R.; JUNQUEIRA, A. C. V. Ecological diversity of Trypanosoma cruzi transmission in the Amazon basin. The main scenarios in the Brazilian Amazon. **Acta Tropica**, v. 151, p. 51–57, nov. 2015.
- CUI, J. D. et al. Biotechnological production and applications of microbial phenylalanine ammonia lyase: a recent review. **Critical Reviews in Biotechnology**, v. 34, n. 3, p. 258–268, 21 set. 2014.
- DA CUNHA, F. M. et al. Caffeic acid derivatives: In vitro and in vivo anti-inflammatory properties. **Free Radical Research**, v. 38, n. 11, p. 1241–1253, nov. 2004.
- DA SILVA, E. R. et al. Cinnamic acids derived compounds with antileishmanial activity target Leishmania amazonensis arginase. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 93, n. 2, p. 139–146, 1 fev. 2019.
- DARAKHSHAN, S.; POUR, A. B. Tranilast: A review of its therapeutic applications. **Pharmacological Research**, v. 91, p. 15–28, jan. 2015.
- DE ALMEIDA-JUNIOR, S. et al. **Advances in the phytochemical screening and biological potential of propolis. Fundamental and Clinical Pharmacology**, John Wiley and Sons Inc. 1 out. 2023.
- DE MORAIS, M. C. et al. Antileishmanial Activity of Cinnamic Acid Derivatives against Leishmania infantum. **Molecules**, v. 28, n. 6, 1 mar. 2023.
- DE O. PIRES, L.; N. CASTRO, R. Isolation and Quantification of the Main Prenylated Compounds from Brazilian Green Propolis with Antioxidant Properties. **Revista Virtual de Química**, v. 15, n. 4, p. 713–721, 2023.
- DE, P.; BALTAS, M.; BEDOS-BELVAL, F. Cinnamic Acid Derivatives as Anticancer Agents- A Review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 11, p. 1672–1703, 1 abr. 2011.
- DE SOUSA, A. S. et al. Chagas disease. **The Lancet**, v. 403, n. 10422, p. 203–218, jan. 2024.
- DE SOUZA, A. S. et al. Quantitative structure–activity relationships for structurally diverse chemotypes having anti-Trypanosoma cruzi activity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 11, 1 jun. 2019.

- DE VITA, D. et al. Activity of caffeic acid derivatives against *Candida albicans* biofilm. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 6, p. 1502–1505, 15 mar. 2014.
- DENARDIN, C. C. et al. Antioxidant capacity and bioactive compounds of four Brazilian native fruits. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 23, n. 3, p. 387–398, set. 2015.
- DENG, H. et al. **Application of cinnamic acid in the structural modification of natural products: A review**. **Phytochemistry**, Elsevier Ltd. 1 fev. 2023.
- DENG, Z. et al. A new cinnamic acid derivative from plant-derived endophytic fungus *Pyronema* sp. **Natural Product Research**, v. 31, n. 20, p. 2413–2419, 2017.
- DERAKHSHAN, F.; REIS-FILHO, J. S. Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 17, n. 1, p. 181–204, 24 jan. 2022.
- DEY, D.; RAY, R.; HAZRA, B. Antimicrobial activity of pomegranate fruit constituents against drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. **Pharmaceutical Biology**, v. 53, n. 10, p. 1474–1480, 2015.
- DI PEDE, G. et al. A Systematic Review and Comprehensive Evaluation of Human Intervention Studies to Unravel the Bioavailability of Hydroxycinnamic Acids. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 40, n. 7–9, p. 510–541, 1 mar. 2024.
- DONG, N.; LIN, H. Contribution of phenylpropanoid metabolism to plant development and plant–environment interactions. **Journal of Integrative Plant Biology**, v. 63, n. 1, p. 180–209, 27 jan. 2021.
- DONG, S. et al. Semisynthesis and in vitro cytotoxic evaluation of new analogues of 1-O-acetylbritannilactone, a sesquiterpene from *Inula britannica*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 80, p. 71–82, jun. 2014.
- DRAKONTAEIDI, A.; PONIKI, E. **Multi-Target-Directed Cinnamic Acid Hybrids Targeting Alzheimer's Disease**. **International Journal of Molecular Sciences**, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 1 jan. 2024.
- DYKES. Phenolic Compounds in Cereal Grains and Their Health Benefits. **Cereal Foods World**, 2007.
- ECHEVERRÍA, L. E. et al. WHF IASC Roadmap on Chagas Disease. **Global Heart**, v. 15, n. 1, p. 26, 30 mar. 2020.
- EKAMBARAM, S. P. et al. Antibacterial synergy between rosmarinic acid and antibiotics against methicillin-resistant *staphylococcus aureus*. **Journal of Intercultural Ethnopharmacology**, v. 5, n. 4, p. 358–363, 2016.

EL GAAFARY, M. et al. Prenylated xanthones from mangosteen (*Garcinia mangostana*) target oxidative mitochondrial respiration in cancer cells. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 179, 1 out. 2024.

ELEUTHERAKIS-PAPAIAKOVOU, E. et al. Efficacy of Panobinostat for the Treatment of Multiple Myeloma. **Journal of Oncology**, v. 2020, p. 1–11, 13 jan. 2020.

EL-FAHAM, A.; ALBERICIO, F. Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 11, p. 6557–6602, 9 nov. 2011.

ELMAIDOMY, A. H. et al. **Antimicrobial potentials of natural products against multidrug resistance pathogens: a comprehensive review**. **RSC Advances**, Royal Society of Chemistry. 13 out. 2022a.

ELMAIDOMY, A. H. et al. **Antimicrobial potentials of natural products against multidrug resistance pathogens: a comprehensive review**. **RSC Advances** Royal Society of Chemistry. 13 out. 2022b.

EPIFANO, F. et al. **Chemistry and pharmacology of oxyprenylated secondary plant metabolites**. **Phytochemistry**, abr. 2007.

EPIFANO, F. et al. Protection of Mitochondrial Potential and Activity by Oxyprenylated Phenylpropanoids. **Antioxidants**, v. 12, n. 2, 1 fev. 2023.

FALCÃO, S. I. et al. **Phenolic characterization of Northeast Portuguese propolis: Usual and unusual compounds**. Analytical and Bioanalytical Chemistry. **Anais (?)**. 2010.

FANG, Z. et al. **Conformational restriction: An effective tactic in 'follow-on'-based drug discovery**. **Future Medicinal Chemistry**, Future Science. 2014.

FAUSTO, A.; RODRIGUES, M. L.; COELHO, C. **The still underestimated problem of fungal diseases worldwide**. **Frontiers in Microbiology**, Frontiers Media S.A. 2019.

FENG, Y.; DUNSHEA, F. R.; SULERIA, H. A. R. LC-ESI-QTOF/MS characterization of bioactive compounds from black spices and their potential antioxidant activities. **Journal of Food Science and Technology**, v. 57, n. 12, p. 4671–4687, 1 dez. 2020.

FERRARO, G. et al. Drug affinity-responsive target stability unveils filamins as biological targets for artemetin, an anti-cancer flavonoid. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 9, 25 ago. 2022.

FERRUCCI, L.; FABBRI, E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. **Nature Reviews Cardiology**, v. 15, n. 9, p. 505–522, 31 set. 2018.

FIALOVÁ, S. B. et al. **Antibacterial activity of medicinal plants and their constituents in the context of skin and wound infections, considering European legislation and folk medicine—A review**. **International Journal of Molecular Sciences**, MDPI. 1 out. 2021.

- FIORITO, S. et al. Oxyprenylated Secondary Metabolites as Modulators of Lipid and Sugar Metabolism. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 3, p. 189–198, jan. 2022.
- FISHER, M. C. et al. **Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health**. **Nature Reviews Microbiology**, Nature Research. 1 set. 2022.
- FORREST, L. F. et al. Socioeconomic Inequalities in Lung Cancer Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS Medicine**, v. 10, n. 2, 2013.
- FOTOPOULOS, I.; HADJIPAVLOU-LITINA, D. Approaches for the discovery of cinnamic acid derivatives with anticancer potential. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 19, n. 10, p. 1281–1291, 2 out. 2024.
- FREITAS, M. et al. **Plant-derived and dietary phenolic cinnamic acid derivatives: Anti-inflammatory properties**. **Food Chemistry**, Elsevier Ltd. 30 nov. 2024.
- FRIEDMAN, M.; JÜRGENS, H. S. Effect of pH on the stability of plant phenolic compounds. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 48, n. 6, p. 2101–2110, jun. 2000.
- FU, J. et al. Synthesis, structure and structure-activity relationship analysis of caffeic acid amides as potential antimicrobials. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 6, p. 2638–2643, jun. 2010.
- FURMAN, D. et al. Expression of specific inflammasome gene modules stratifies older individuals into two extreme clinical and immunological states. **Nature Medicine**, v. 23, n. 2, p. 174–184, 1 fev. 2017.
- GAIKWAD, N.; NANDURI, S.; MADHAVI, Y. V. **Cinnamamide: An insight into the pharmacological advances and structure–activity relationships**. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Elsevier Masson s.r.l. 1 nov. 2019.
- GAJULA, S. N. R.; NADIMPALLI, N.; SONTI, R. Drug metabolic stability in early drug discovery to develop potential lead compounds. **Drug Metabolism Reviews**, v. 53, n. 3, p. 459–477, 3 jul. 2021.
- GANESH, K.; MASSAGUÉ, J. **Targeting metastatic cancer**. **Nature Medicine**, Nature Research. 1 jan. 2021.
- GAO, K. et al. Three New Dimers and Two Monomers of Phenolic Amides from the Fruits of *Lycium barbarum* and Their Antioxidant Activities. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 4, p. 1067–1075, 4 fev. 2015.
- GAO, K. et al. Lyciumamide A, a dimer of phenolic amide, protects against NMDA-induced neurotoxicity and potential mechanisms in vitro. **Journal of Molecular Histology**, v. 52, n. 3, p. 449–459, 23 jun. 2021.

- GAO, Y. et al. Characterization of Free, Conjugated, and Bound Phenolic Acids in Seven Commonly Consumed Vegetables. **Molecules**, v. 22, n. 11, p. 1878, 1 nov. 2017.
- GARCIA-SOLACHE, M. A.; CASADEVALL, A. Global Warming Will Bring New Fungal Diseases for Mammals. **mBio**, v. 1, n. 1, 18 maio 2010.
- GELB, M. H. et al. Therapeutic intervention based on protein prenylation and associated modifications. **Nature Chemical Biology**, v. 2, n. 10, p. 518–528, 18 out. 2006.
- GENARO-MATTOS, T. C. et al. Antioxidant activity of Caffeic acid against iron-induced free radical generation-A chemical approach. **PLoS ONE**, v. 10, n. 6, 22 jun. 2015.
- GENOVESE, S. et al. In vitro effects of natural prenyloxyacrylic acids on human cytochrome P450 isozyme activity and expression. **Phytomedicine**, v. 18, n. 7, p. 586–591, 15 maio 2011.
- GERMOLEC, D. R. et al. Markers of inflammation. In: **Methods in Molecular Biology**. [s.l.] Humana Press Inc., 2018. v. 1803p. 57–79.
- GERSTBERGER, S.; JIANG, Q.; GANESH, K. Metastasis. **Cell**, v. 186, n. 8, p. 1564–1579, abr. 2023.
- GISTERÅ, A.; HANSSON, G. K. **The immunology of atherosclerosis**. **Nature Reviews Nephrology**, Nature Publishing Group. 1 jun. 2017.
- GLASER, J. et al. Anti-schistosomal activity of cinnamic acid esters: Eugenyl and thymyl cinnamate induce cytoplasmic vacuoles and death in schistosomula of *Schistosoma mansoni*. **Molecules**, v. 20, n. 6, p. 10873–10883, 1 jun. 2015.
- GOBBI, L. et al. Bioactive Compounds in Different Coffee Beverages for Quality and Sustainability Assessment. **Beverages**, v. 9, n. 1, p. 3, 5 jan. 2023.
- GREMIÃO, I. D. F. et al. **Zoonotic Epidemic of Sporotrichosis: Cat to Human Transmission**. **PLoS Pathogens**, Public Library of Science. 1 jan. 2017.
- GRYKO, K. et al. Natural Cinnamic Acid Derivatives: A Comprehensive Study on Structural, Anti/Pro-Oxidant, and Environmental Impacts. **Materials**, v. 14, n. 20, p. 6098, 15 out. 2021.
- GU, H. et al. Drought stress triggers proteomic changes involving lignin, flavonoids and fatty acids in tea plants. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 15504, 23 set. 2020.
- GUO, W. et al. Avenanthramides Inhibit Proliferation of Human Colon Cancer Cell Lines In Vitro. **Nutrition and Cancer**, v. 62, n. 8, p. 1007–1016, 5 nov. 2010.
- GUZMAN, J. D. et al. 2-Hydroxy-substituted cinnamic acids and acetanilides are selective growth inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*. **MedChemComm**, v. 5, n. 1, p. 47–50, 2014.
- HALPANI, C. G.; MISHRA, S. Design, synthesis, characterization of ferulic acid and p-coumaric acid amide derivatives as an antibacterial/antioxidant agent. **Pharmaceutical Science Advances**, v. 2, p. 100023, dez. 2024a.

HALPANI, C. G.; MISHRA, S. Design, synthesis, characterization of ferulic acid and p-coumaric acid amide derivatives as an antibacterial/antioxidant agent. **Pharmaceutical Science Advances**, v. 2, p. 100023, dez. 2024b.

HAN, E. H. et al. Dihydro-N-caffeoyletyramine down-regulates cyclooxygenase-2 expression by inhibiting the activities of C/EBP and AP-1 transcription factors. **Food and Chemical Toxicology**, v. 48, n. 2, p. 579–586, fev. 2010.

HAN, S.-Y.; KIM, Y.-A. Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis. **Tetrahedron**, v. 60, n. 11, p. 2447–2467, mar. 2004.

HE, D. et al. Simultaneous determination of flavanones, hydroxycinnamic acids and alkaloids in citrus fruits by HPLC-DAD-ESI/MS. **Food Chemistry**, v. 127, n. 2, p. 880–885, jul. 2011a.

HE, D. et al. Simultaneous determination of flavanones, hydroxycinnamic acids and alkaloids in citrus fruits by HPLC-DAD-ESI/MS. **Food Chemistry**, v. 127, n. 2, p. 880–885, jul. 2011b.

HELENO, S. A. et al. Antimicrobial and demelanizing activity of Ganoderma lucidum extract, p-hydroxybenzoic and cinnamic acids and their synthetic acetylated glucuronide methyl esters. **Food and Chemical Toxicology**, v. 58, p. 95–100, ago. 2013.

HENDRICKSON, J. A. et al. **Antifungal Resistance: a Concerning Trend for the Present and Future. Current Infectious Disease Reports**, Current Medicine Group LLC 1. 1 dez. 2019.

HENEKA, M. T.; KUMMER, M. P.; LATZ, E. **Innate immune activation in neurodegenerative disease**. **Nature Reviews Immunology**, Nature Publishing Group. 2014.

HENRY-KIRK, R. A. et al. Solar UV light regulates flavonoid metabolism in apple (*Malus x domestica*). **Plant, Cell & Environment**, v. 41, n. 3, p. 675–688, 5 mar. 2018.

HILÁRIO, M. O. E.; TERRERI, M. T.; LEN, C. A. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Cyclooxygenase 2 inhibitors**. **Jornal de Pediatria**, nov. 2006.

HOLLANDERS, K.; MAES, B.; BALLET, S. A New Wave of Amide Bond Formations for Peptide Synthesis. **Synthesis**, v. 51, n. 11, p. 2261–2277, 24 jun. 2019.

HONG, R.; XU, B. **Breast cancer: an up-to-date review and future perspectives**. **Cancer Communications**, John Wiley and Sons Inc. 1 out. 2022.

HOSSAIN, R. et al. **Propolis: An update on its chemistry and pharmacological applications**. **Chinese Medicine (United Kingdom)**, BioMed Central Ltd. 1 dez. 2022.

HU, C. et al. Quantitative Analysis and Anti-inflammatory Activity Evaluation of the A-Type Avenanthramides in Commercial Sprouted Oat Products. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 68, n. 46, p. 13068–13075, 18 nov. 2020.

- HUANG, S. et al. Design, Synthesis, and Activity Study of Cinnamic Acid Derivatives as Potent Antineuroinflammatory Agents. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 12, n. 3, p. 419–429, 3 fev. 2021.
- HUNG, C.-C. et al. Evaluation of caffeic acid amide analogues as anti-platelet aggregation and anti-oxidative agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 5, p. 1791–1797, 1 mar. 2005.
- HUNKE, M. et al. Antineoplastic Actions of Cinnamic Acids and Their Dimers in Breast Cancer Cells: A Comparative Study. **Anticancer Research**, v. 38, n. 8, p. 4469–4474, 30 ago. 2018.
- IBITOYE, O. B.; AJIBOYE, T. O. Ferulic acid potentiates the antibacterial activity of quinolone-based antibiotics against *Acinetobacter baumannii*. **Microbial Pathogenesis**, v. 126, p. 393–398, 1 jan. 2019.
- IFIE, I.; MARSHALL, L. J. **Food processing and its impact on phenolic constituents in food**. Cogent Food and Agriculture, Informa Healthcare. 2018.
- IVERSEN, D. B. et al. Drug metabolism and drug transport of the 100 most prescribed oral drugs. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 131, n. 5, p. 311–324, 24 nov. 2022.
- IZADI, P. et al. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the environment: Where were we and how far we have come?** Environmental Pollution, Elsevier Ltd. 1 dez. 2020.
- JACKSON, Y.; WYSSA, B.; CHAPPUIS, F. Tolerance to nifurtimox and benznidazole in adult patients with chronic Chagas' disease. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 3, p. 690–696, 1 mar. 2020.
- JAISWAL, S. et al. Current updates on green synthesis and biological properties of 4-quinolone derivatives. **Journal of Molecular Structure**, v. 1294, p. 136565, dez. 2023.
- JARADAT, D. M. M. **Thirteen decades of peptide synthesis: key developments in solid phase peptide synthesis and amide bond formation utilized in peptide ligation**. Amino Acids, Springer-Verlag Wien. 1 jan. 2018.
- JEON, S.; YOUN, K.; JUN, M. Discovery of Kurarin as a Potential Natural Anti-Melanogenic Agent: Focusing on Specific Target Genes and Multidirectional Signaling Pathways. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 20, 1 out. 2024.
- JERUSALEM, G. et al. Triple-negative breast cancer: treatment challenges and solutions. **Breast Cancer: Targets and Therapy**, p. 93, maio 2016.
- JHA, Y.; MOHAMED, H. I. **Plant Secondary Metabolites as a Tool to Investigate Biotic Stress Tolerance in Plants: A Review**. Gesunde Pflanzen, Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. 1 dez. 2022.

- JIMENO, A.; MCDERMOTT, J. Belinostat for the treatment of peripheral T-cell lymphomas. **Drugs of Today**, v. 50, n. 5, p. 337, 2014.
- JOHANSSON, A. et al. Hydrogen bonding ability of the amide group. **Journal of the American Chemical Society**, v. 96, n. 12, p. 3794–3800, 1 jun. 1974.
- JU, Z. et al. **Recent development on COX-2 inhibitors as promising anti-inflammatory agents: The past 10 years.** *Acta Pharmaceutica Sinica B*, Chinese Academy of Medical Sciences. 1 jun. 2022.
- KAM, P. C. A.; SO, A. **COX-3: Uncertainties and controversies.** *Current Anaesthesia and Critical Care*, fev. 2009.
- KAMANNA, K.; KAMATH, A. Prenylation of Natural Products: An Overview. In: [s.l: s.n.].
- KANNAN, K. P.; AS, S. G. Anticandidal effect of cinnamic acid characterized from *Cinnamomum cassia* bark against the fluconazole resistant strains of *Candida*. **Brazilian Journal of Microbiology**, 2024.
- KAUSHIK, S. **Editorial: Reviews in antibiotic resistance and new antimicrobial drugs.** *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, Frontiers Media SA. 2024.
- KEPA, M. et al. Antimicrobial Potential of Caffeic Acid against *Staphylococcus aureus* Clinical Strains. **BioMed Research International**, v. 2018, p. 1–9, 15 jul. 2018.
- KHADEM, S.; MARLES, R. J. Natural 3,4-Dihydro-2(1 *H*)-quinolinones – part III: biological activities. **Natural Product Research**, p. 1–8, 25 maio 2024.
- KHALIL, N. A. et al. **NSAIDs between past and present; a long journey towards an ideal COX-2 inhibitor lead.** *RSC Advances*, Royal Society of Chemistry. 25 set. 2024.
- KHANDIA, R.; MUNJAL, A. Interplay between inflammation and cancer. **Advances in Protein Chemistry and Structural Biology**, v. 119, p. 199–245, 1 jan. 2020.
- KIM, E. O. et al. Anti-inflammatory activity of hydroxycinnamic acid derivatives isolated from corn bran in lipopolysaccharide-stimulated Raw 264.7 macrophages. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, n. 5, p. 1309–1316, maio 2012.
- KLEIN, M. D. et al. Risk factors for vertical transmission of Chagas disease: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 105, p. 357–373, abr. 2021.
- KLOOG, Y.; COX, A. Prenyl-binding domains: potential targets for Ras inhibitors and anti-cancer drugs. **Seminars in Cancer Biology**, v. 14, n. 4, p. 253–261, ago. 2004.
- KORMOS, B. L.; CRAMER, C. J. Solvation effects on alternative nucleophilic substitution reaction paths for chloride/allyl chloride and γ -methylated congeners. **Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 16, p. 6375–6386, 8 ago. 2003.

- KUMAR, N.; GOEL, N. Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. **Biotechnology Reports**, v. 24, p. e00370, dez. 2019.
- KUMARI, S. et al. **Amide Bond Bioisosteres: Strategies, Synthesis, and Successes**. **Journal of Medicinal Chemistry**, American Chemical Society. 12 nov. 2020.
- LAKEY-BEITIA, J. et al. Polyphenols as Potential Metal Chelation Compounds Against Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 82, n. s1, p. S335–S357, 22 jun. 2021.
- LAL, S. et al. **Pharmacogenetics of Target Genes Across Doxorubicin Disposition Pathway: A Review**. **Current Drug Metabolism**. [s.l: s.n.].
- LAN, W. et al. Insight into the antibacterial activity and mechanism of chitosan caffeic acid graft against *Pseudomonas fluorescens*. **International Journal of Food Science and Technology**, v. 58, n. 3, p. 1317–1325, 1 mar. 2023.
- LANG, Y. et al. Classification and antioxidant assays of polyphenols: a review. **Journal of Future Foods**, v. 4, n. 3, p. 193–204, set. 2024.
- LAUBACH, J. P. et al. Panobinostat for the Treatment of Multiple Myeloma. **Clinical Cancer Research**, v. 21, n. 21, p. 4767–4773, 1 nov. 2015.
- LAYTON, D. et al. **Serious Skin Reactions and Selective COX-2 Inhibitors A Case Series From Prescription-Event Monitoring In England**. **Drug Safety**. [s.l: s.n.].
- LEE, D. S. et al. Chitosan-hydroxycinnamic acid conjugates: Preparation, antioxidant and antimicrobial activity. **Food Chemistry**, v. 148, p. 97–104, 2014.
- LEE, H.-Z. et al. FDA Approval: Belinostat for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. **Clinical Cancer Research**, v. 21, n. 12, p. 2666–2670, 15 jun. 2015.
- LEKPHROM, R.; KANOKMEDHAKUL, S.; KANOKMEDHAKUL, K. Bioactive styryllactones and alkaloid from flowers of *Goniothalamus laoticus*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 125, n. 1, p. 47–50, ago. 2009.
- LESTNER, J.; HOPE, W. W. Itraconazole: An update on pharmacology and clinical use for treatment of invasive and allergic fungal infections. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, v. 9, n. 7, p. 911–926, jul. 2013.
- LI, K.; FORESEE, L. N.; TUNGE, J. A. Trifluoroacetic acid-mediated hydroarylation: Synthesis of dihydrocoumarins and dihydroquinolones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 7, p. 2881–2883, 1 abr. 2005.
- LI, Z. J. et al. A highly efficient transformation of cis- to trans-cinnamic acid derivatives by iodine. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 52, p. 7197–7200, 30 dez. 2015a.

- LI, Z. J. et al. A highly efficient transformation of cis- to trans-cinnamic acid derivatives by iodine. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 52, p. 7197–7200, 30 dez. 2015b.
- LIMA, T. C. et al. Antifungal activity of cinnamic acid and benzoic acid esters against *Candida albicans* strains. **Natural Product Research**, v. 32, n. 5, p. 572–575, 4 mar. 2018.
- LIMA, V. N. et al. Antimicrobial and enhancement of the antibiotic activity by phenolic compounds: Gallic acid, caffeic acid and pyrogallol. **Microbial Pathogenesis**, v. 99, p. 56–61, 1 out. 2016.
- LINDERS, D. G. J. et al. Immunohistochemical Evaluation of Cathepsin B, L, and S Expression in Breast Cancer Patients. **Molecular Imaging and Biology**, 1 dez. 2024.
- LIU, H. et al. Discovery of Novel Cinnamic Acid Derivatives as Fungicide Candidates. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 72, n. 5, p. 2492–2500, 7 fev. 2024.
- LIU, S. et al. The Role of Hydroxycinnamic Acid Amide Pathway in Plant Immunity. **Frontiers in Plant Science**, v. 13, 22 jun. 2022.
- LIU, W. et al. The Flavonoid Biosynthesis Network in Plants. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 23, p. 12824, 26 nov. 2021.
- LOPES-BEZERRA, L. M.; MORA-MONTES, H. M.; BONIFAZ, A. Sporothrix and Sporotrichosis. In: **Current Progress in Medical Mycology**. Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 309–331.
- LÓPEZ-GARCÍA, A.; GILABERT, J. A. **Oral transmission of Chagas disease from a One Health approach: A systematic review**. **Tropical Medicine and International Health**, John Wiley and Sons Inc. 1 set. 2023.
- LOU, Z. et al. P-Coumaric acid kills bacteria through dual damage mechanisms. **Food Control**, v. 25, n. 2, p. 550–554, jun. 2012.
- LOZINSKI, O.; BENNETAU-PELISSERO, C.; SHINKARUK, S. **The Synthetic and Biological Aspects of Prenylation as the Versatile Tool for Estrogenic Activity Modulation**. **ChemistrySelect**, Wiley-Blackwell. 31 jul. 2017.
- LU, N. et al. Ferulic Acid Inhibits Topoisomerase I of *Mycobacterium Tuberculosis* The third people's hospital of kunming city. 2021.
- LUCIDO, M. J. et al. Crystal Structure of Aspirin-Acetylated Human Cyclooxygenase-2: Insight into the Formation of Products with Reversed Stereochemistry. **Biochemistry**, v. 55, n. 8, p. 1226–1238, 1 mar. 2016.
- LUNDBERG, H. et al. **Catalytic amide formation from non-activated carboxylic acids and amines**. **Chemical Society Reviews**, Royal Society of Chemistry. 21 abr. 2014.

- MACOY, D. M. et al. Biosynthesis, physiology, and functions of hydroxycinnamic acid amides in plants. **Plant Biotechnology Reports**, v. 9, n. 5, p. 269–278, 5 set. 2015.
- MAHBOUBI-RABBANI, M. et al. Selective COX-2 inhibitors as anticancer agents: a patent review (2018-2023). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 34, n. 9, p. 733–757, 3 set. 2024.
- MAJIDPOOR, J.; MORTEZAEE, K. **Steps in metastasis: an updated review**. **Medical Oncology**, Springer. 1 jan. 2021.
- MALARZ, J.; YUDINA, Y. V.; STOJAKOWSKA, A. **Hairy Root Cultures as a Source of Phenolic Antioxidants: Simple Phenolics, Phenolic Acids, Phenylethanoids, and Hydroxycinnamates**. **International Journal of Molecular Sciences**, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 1 abr. 2023.
- MALHEIRO, J. F. et al. Evaluation of cinnamaldehyde and cinnamic acid derivatives in microbial growth control. **International Biodeterioration and Biodegradation**, v. 141, p. 71–78, 1 jul. 2019.
- MALI, R. S.; SANDHU, P. K.; MANEKAR-TILVE, A. Efficient synthesis of 6-prenylcoumarins; total syntheses of suberosin, toddaculin, O-methylapigravine (O-methylbrosiperin) and O-methylbalsamiferone. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 3, p. 251, 1994.
- MARCHIOSI, R. et al. Biosynthesis and metabolic actions of simple phenolic acids in plants. **Phytochemistry Reviews**, v. 19, n. 4, p. 865–906, 7 ago. 2020.
- MARTÍN ARIAS, L. H. et al. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Classical and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Meta-analysis of Observational Studies. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 59, n. 1, p. 55–73, 11 jan. 2019.
- MARTINEZ, V. et al. Accumulation of Flavonols over Hydroxycinnamic Acids Favors Oxidative Damage Protection under Abiotic Stress. **Frontiers in Plant Science**, v. 7, 15 jun. 2016.
- MARTINEZ-MAYORGA, K. et al. Cruzain inhibitors: efforts made, current leads and a structural outlook of new hits. **Drug Discovery Today**, v. 20, n. 7, p. 890–898, jul. 2015.
- MARTINS, L. P. A. et al. Biological and molecular characterization of a *Trypanosoma cruzi* isolate obtained from *Panstrongylus megistus* captured in São Paulo State, Brazil. **Acta Parasitologica**, v. 60, n. 1, 1 jan. 2014.
- MASCARELLO, A. et al. Discovery of *Mycobacterium tuberculosis* Protein Tyrosine Phosphatase B (PtpB) Inhibitors from Natural Products. **PLoS ONE**, v. 8, n. 10, p. e77081, 14 out. 2013.

MASSOLO, E.; PIROLA, M.; BENAGLIA, M. **Amide Bond Formation Strategies: Latest Advances on a Dateless Transformation.** *European Journal of Organic Chemistry*, Wiley-VCH Verlag. 16 ago. 2020.

MATOWANE, R. G. et al. In silico analysis of cytochrome P450 monooxygenases in chronic granulomatous infectious fungus *Sporothrix schenckii*: Special focus on CYP51. **Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics**, v. 1866, n. 1, p. 166–177, 1 jan. 2018.

MAWANI, Y.; ORVIG, C. Improved separation of the curcuminoids, syntheses of their rare earth complexes, and studies of potential antiosteoporotic activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 132, p. 52–58, mar. 2014.

MBEDZI, D. T. et al. Ultraviolet (UV) light-induced geometrical isomerization of cinnamic acid containing molecules: A plausible, non-enzymatic approach to modify metabolite composition of plant extracts. **South African Journal of Botany**, v. 150, p. 845–850, nov. 2022.

MECINOVIĆ, J. et al. Fluoroalkyl and alkyl chains have similar hydrophobicities in binding to the “hydrophobic wall” of carbonic anhydrase. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 35, p. 14017–14026, 7 set. 2011.

MEI, Y. et al. Exogenous chlorogenic acid alleviates oxidative stress in apple leaves by enhancing antioxidant capacity. **Scientia Horticulturae**, v. 274, p. 109676, dez. 2020.

MEIRER, K.; STEINHILBER, D.; PROSCHAK, E. Inhibitors of the arachidonic acid cascade: Interfering with multiple pathways. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**, v. 114, n. 1, p. 83–91, jan. 2014.

MELANDER, R. J.; BASAK, A. K.; MELANDER, C. Natural products as inspiration for the development of bacterial antibiofilm agents. **Natural Product Reports**, v. 37, n. 11, p. 1454–1477, 2020.

MENDES, R. T. et al. **ARTIGO DE REVISÃO** Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. *Rev Bras Reumatol*. [s.l: s.n.].

MENEZES, J. C. J. M. D. S.; CAMPOS, V. R. **Bench to Any Side—The Pharmacology and Applications of Natural and Synthetic Alkylated Hydroxy Cinnamates and Cinnamides. Compounds**, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 1 dez. 2024a.

MENEZES, J. C. J. M. D. S.; CAMPOS, V. R. **Bench to Any Side—The Pharmacology and Applications of Natural and Synthetic Alkylated Hydroxy Cinnamates and Cinnamides. Compounds** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 1 dez. 2024b.

- MEREDITH, A. M.; DASS, C. R. **Increasing role of the cancer chemotherapeutic doxorubicin in cellular metabolism.** *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Blackwell Publishing Ltd. 1 jun. 2016.
- MERLETTI, F.; GALASSI, C.; SPADEA, T. **The socioeconomic determinants of cancer.** Environmental Health: A Global Access Science Source. *Anais..2011.*
- MESHRAM, D. et al. The Role of Leukotrienes Inhibitors in the Management of Chronic Inflammatory Diseases. **Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery**, v. 14, n. 1, p. 15–31, 30 mar. 2020.
- MICHALAK, A. **Heavy Metals Toxicity Phenolic Compounds and Their Antioxidant Activity in Plants Growing under Heavy Metal Stress** *Polish J. of Environ. Stud.* [s.l: s.n.].
- MICIACCIA, M. et al. Three-dimensional structure of human cyclooxygenase (hCOX)-1. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2021.
- MILLER, A. H.; RAISON, C. L. **The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target.** *Nature Reviews Immunology*, Nature Publishing Group. 1 jan. 2016.
- MINGOIA, M. et al. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Cinnamic Acid-Based Antimicrobials. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 2, 1 fev. 2022.
- MOLYNEUX, D. H. et al. The history of the neglected tropical disease movement. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 115, n. 2, p. 169–175, 28 jan. 2021.
- MONTALBETTI, C. A. G. N.; FALQUE, V. **Amide bond formation and peptide coupling.** *Tetrahedron*, 14 nov. 2005.
- MOOSAVI, F. et al. Derivatives of caffeic acid, a natural antioxidant, as the basis for the discovery of novel nonpeptidic neurotrophic agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 12, p. 3235–3246, 2017.
- MORENO-CELIS, U.; GARCÍA-GASCA, T.; MEJÍA, C. Apoptosis-Induced Compensatory Proliferation in Cancer. In: **Metastasis**. [s.l.] Exon Publications, 2022. p. 149–162.
- MOSAFFA, S. et al. Synergistic antidepressant- and anxiolytic-like effects of harmaline along with cinanserin in acute restraint stress-treated mice. **Psychopharmacology**, v. 238, n. 1, p. 259–269, 14 jan. 2021.
- MOSCATELLI, G. et al. Efficacy of short-course treatment for prevention of congenital transmission of Chagas disease: A retrospective cohort study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 18, n. 1, 1 jan. 2024.

- MOSKAUG, J. Ø. et al. Polyphenols and glutathione synthesis regulation. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 81, n. 1, p. 277S-283S, jan. 2005.
- MUKAI, R. Prenylation enhances the biological activity of dietary flavonoids by altering their bioavailability. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 82, n. 2, p. 207–215, 1 fev. 2018.
- MULLEN, W. et al. Polyphenolic and Hydroxycinnamate Contents of Whole Coffee Fruits from China, India, and Mexico. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, n. 22, p. 5298–5309, 5 jun. 2013.
- MÜLLER KRATZ, J. et al. Clinical and pharmacological profile of benznidazole for treatment of Chagas disease. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 11, n. 10, p. 943–957, 3 out. 2018.
- MURTA, S. M. F. et al. New drug discovery strategies for the treatment of benznidazole-resistance in *Trypanosoma cruzi*, the causative agent of Chagas disease. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 19, n. 6, p. 741–753, 2 jun. 2024.
- MYSLINSKI, J. M. et al. Protein-ligand interactions: Thermodynamic effects associated with increasing nonpolar surface area. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 46, p. 18518–18521, 23 nov. 2011.
- MYSLINSKI, J. M. et al. Protein-ligand interactions: Thermodynamic effects associated with increasing the length of an alkyl chain. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 4, n. 11, p. 1048–1053, 14 nov. 2013.
- NAKAYAMA, T. Biochemistry and regulation of aurone biosynthesis. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 86, n. 5, p. 557–573, 21 abr. 2022.
- NASSAR, A. F. Role of Structural Modifications of Drug Candidates to Enhance Metabolic Stability. In: **Drug Metabolism Handbook**. [s.l.] Wiley, 2022. p. 303–322.
- NEELAM; KHATKAR, A.; SHARMA, K. K. Phenylpropanoids and its derivatives: biological activities and its role in food, pharmaceutical and cosmetic industries. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 16, p. 2655–2675, 7 set. 2020.
- NEGRI, G.; SALATINO, M. L. F.; SALATINO, A. ‘Green propolis’: unreported constituents and a novel compound from chloroform extracts. **Journal of Apicultural Research**, v. 42, n. 3, p. 39–41, 24 jan. 2003.
- NEMZER, B. et al. Chemical Composition and Polyphenolic Compounds of Red Wines: Their Antioxidant Activities and Effects on Human Health—A Review. **Beverages**, v. 8, n. 1, p. 1, 28 dez. 2021.

NEWMAN, D. J. Natural products and drug discovery. **National Science Review**, v. 9, n. 11, 9 nov. 2022.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 3, p. 770–803, 27 mar. 2020.

NOVAES, R. D.; TEIXEIRA, A. L.; DE MIRANDA, A. S. Oxidative Stress in Microbial Diseases: Pathogen, Host, and Therapeutics. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, p. 1–3, 10 jan. 2019.

NOVIKOV, N. M. et al. **Mutational drivers of cancer cell migration and invasion**. **British Journal of Cancer**, Springer Nature. 5 jan. 2021.

OBIDIRO, O.; BATTOGTOKH, G.; AKALA, E. O. Triple Negative Breast Cancer Treatment Options and Limitations: Future Outlook. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 7, p. 1796, 23 jun. 2023.

OKIŃCZYC, P. et al. Impact of Plant Origin on Eurasian Propolis on Phenolic Profile and Classical Antioxidant Activity. **Biomolecules**, v. 11, n. 1, p. 68, 6 jan. 2021.

OLIVAS-AGUIRRE, F. J. et al. First-pass metabolism of polyphenols from selected berries: A high-throughput bioanalytical approach. **Antioxidants**, v. 9, n. 4, 1 abr. 2020.

OLIVEIRA, L. et al. Coumaric acid analogues inhibit growth and melanin biosynthesis in *Cryptococcus neoformans* and potentialize amphotericin B antifungal activity. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 153, p. 105473, out. 2020.

ORRANTIA-BORUNDA, E. et al. Subtypes of Breast Cancer. In: **Breast Cancer**. [s.l.] Exon Publications, 2022. p. 31–42.

ORTIZ, A.; SANSINENA, E. Phenylpropanoid Derivatives and Their Role in Plants' Health and as antimicrobials. **Current Microbiology**, v. 80, n. 12, p. 380, 20 dez. 2023.

OSMAN, S. et al. Anti-cancer effects of Tranilast: An update. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 141, p. 111844, set. 2021.

OUFENSOU, S. et al. Prenylated trans-cinnamic esters and ethers against clinical fusarium spp.: Repositioning of natural compounds in antimicrobial discovery. **Molecules**, v. 26, n. 3, 1 fev. 2021.

PAHARI, P.; ROHR, J. Total Synthesis of Psoralidin, an Anticancer Natural Product. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 7, p. 2750–2754, 3 abr. 2009.

PAHWA, R.; GOYAL, A.; JIALAL, I. **Chronic Inflammation**. [s.l: s.n.].

PARDO TORRE, J. C. et al. The biosynthesis of hydroxycinnamoyl quinate esters and their role in the storage of cocaine in *Erythroxylum coca*. **Phytochemistry**, v. 91, p. 177–186, jul. 2013.

- PARK, H. et al. Antimicrobial Activity of UV-Induced Phenylamides from Rice Leaves. **Molecules**, v. 19, n. 11, p. 18139–18151, 6 nov. 2014.
- PATERGNANI, S. et al. **Various aspects of calcium signaling in the regulation of apoptosis, autophagy, cell proliferation, and cancer.** *International Journal of Molecular Sciences*, MDPI AG. 1 nov. 2020.
- PATI, M. L. et al. Translational impact of novel widely pharmacological characterized mofezolac-derived COX-1 inhibitors combined with bortezomib on human multiple myeloma cell lines viability. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 164, p. 59–76, 15 fev. 2019.
- PAUL, A. et al. Synthetic and computational efforts towards the development of peptidomimetics and small-molecule SARS-CoV 3CLpro inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 116301, set. 2021.
- PAULINO, N. et al. Evaluation of Antinociceptive and Anti-Inflammatory Effects of Synthetic <i>O</i>-Prenylated Phenolic Derivatives. **Pharmacology & Pharmacy**, v. 03, n. 03, p. 348–357, 2012.
- PENG, M. et al. **Endoplasmic Reticulum Stress, a Target for Drug Design and Drug Resistance in Parasitosis.** *Frontiers in Microbiology*, Frontiers Media S.A. 31 maio 2021a.
- PENG, Y. et al. Salicylic Acid: Biosynthesis and Signaling. **Annual Review of Plant Biology**, v. 72, n. 1, p. 761–791, 17 jun. 2021b.
- PEPERIDOU, A. et al. Multifunctional cinnamic acid derivatives. **Molecules**, v. 22, n. 8, 1 ago. 2017.
- PEREIRA-SILVA, F. S.; MELLO, M. L. B. C. DE; ARAÚJO-JORGE, T. C. DE. Doença de Chagas: enfrentando a invisibilidade pela análise de histórias de vida de portadores crônicos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, n. 5, p. 1939–1949, maio 2022.
- PERRONE, L. A. et al. Mice Lacking Both TNF and IL-1 Receptors Exhibit Reduced Lung Inflammation and Delay in Onset of Death following Infection with a Highly Virulent H5N1 Virus. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 202, n. 8, p. 1161–1170, 15 out. 2010a.
- PERRONE, M. G. et al. **Selective COX-1 Inhibition: A Therapeutic Target to be Reconsidered,** *Current Medicinal Chemistry*. [s.l: s.n.].
- PERRONE, M. G. et al. PET radiotracer [18F]-P6 selectively targeting COX-1 as a novel biomarker in ovarian cancer: Preliminary investigation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 80, p. 562–568, 10 jun. 2014.
- PICCINELLI, A. L. et al. Chemical composition and antioxidant activity of Algerian propolis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, n. 21, p. 5080–5088, 29 maio 2013.

PIOTROWSKI, I.; KULCENTY, K.; SUCHORSKA, W. **Interplay between inflammation and cancer.** *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, Urban and Partner. 1 maio 2020.

PIRES, A. S. et al. Ascorbic acid and colon cancer: an oxidative stimulus to cell death depending on cell profile. *European Journal of Cell Biology*, v. 95, n. 6–7, p. 208–218, jun. 2016.

PIRES, DE. O. L. **Dissertação de Mestrado.** Isolamento, Caracterização e Avaliação da Atividade Antiparasitária (*Trypanosoma cruzi*) de Derivados Prenilados da Própolis Verde. Seropédica – RJ. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2019.

PITASSE-SANTOS, P. et al. A Novel Protocol for the Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles Active against Trypanosomatids and Drug-Resistant Leukemia Cell Lines. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, v. 7, n. 12, p. 403, 28 nov. 2022.

PITTARI, E.; MOIO, L.; PIOMBINO, P. Interactions between Polyphenols and Volatile Compounds in Wine: A Literature Review on Physicochemical and Sensory Insights. *Applied Sciences*, v. 11, n. 3, p. 1157, 27 jan. 2021.

POMMIER, Y. et al. **DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs.** *Chemistry and Biology*, 2010.

QU, Y. et al. Itraconazole decreases left ventricular contractility in isolated rabbit heart: Mechanism of action. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 268, n. 2, p. 113–122, 5 abr. 2013.

QUIDEAU, S. et al. Plant Polyphenols: Chemical Properties, Biological Activities, and Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 50, n. 3, p. 586–621, 17 jan. 2011.

RAGAEE, S.; SEETHARAMAN, K.; ABDEL-AAL, E.-S. M. The Impact of Milling and Thermal Processing on Phenolic Compounds in Cereal Grains. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 54, n. 7, p. 837–849, 5 jan. 2014.

RASHMI, H. B.; NEGI, P. S. Phenolic acids from vegetables: A review on processing stability and health benefits. *Food Research International*, v. 136, p. 109298, out. 2020.

RAZZAGHI-ASL, N. et al. **Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.net** *Antioxidant Properties of Hydroxycinnamic Acids: A Review of Structure-Activity Relationships*, *Current Medicinal Chemistry*. [s.l: s.n.].

REDLICH, K.; SMOLEN, J. S. **Inflammatory bone loss: Pathogenesis and therapeutic intervention.** *Nature Reviews Drug Discovery*, mar. 2012.

- REVIA, S. et al. Pепозертиб, a DNA-PK Inhibitor, Enhances the Anti-Tumor Efficacy of Topoisomerase II Inhibitors in Triple-Negative Breast Cancer Models. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 10, p. 5120, 8 maio 2024.
- REVILL, P. et al. Panobinostat. **Drugs of the Future**, v. 32, n. 4, p. 0315, 2007.
- RIBEIRO, D. et al. New phenolic cinnamic acid derivatives as selective COX-2 inhibitors. Design, synthesis, biological activity and structure-activity relationships. **Bioorganic Chemistry**, v. 91, 1 out. 2019.
- RODRIGO, R.; GIL-BECERRA, D. Implications of Polyphenols on Endogenous Antioxidant Defense Systems in Human Diseases. In: **Polyphenols in Human Health and Disease**. [s.l.] Elsevier, 2014. p. 201–217.
- RODRIGUES, A. M. et al. Genetic diversity and antifungal susceptibility profiles in causative agents of sporotrichosis. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, 23 abr. 2014.
- RODRIGUES, A. M.; DE HOOG, G. S.; DE CAMARGO, Z. P. **Sporothrix Species Causing Outbreaks in Animals and Humans Driven by Animal–Animal Transmission**. **PLoS Pathogens**, Public Library of Science. 1 jul. 2016.
- RODRIGUES, D. M. et al. The Role of Baccharis dracunculifolia and its Chemical Profile on Green Propolis Production by *Apis mellifera*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 46, n. 2, p. 150–162, 1 fev. 2020.
- RODRIGUES, M. P. et al. Synthesis of cinnamic acid derivatives and leishmanicidal activity against *Leishmania braziliensis*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 183, 1 dez. 2019.
- ROLEIRA, F. M. F. et al. Lipophilic phenolic antioxidants: Correlation between antioxidant profile, partition coefficients and redox properties. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 16, p. 5816–5825, 15 ago. 2010.
- ROLLER, S.; SEEDHAR, P. Carvacrol and cinnamic acid inhibit microbial growth in fresh-cut melon and kiwifruit at 4° and 8 °C. **Letters in Applied Microbiology**, v. 35, n. 5, p. 390–394, nov. 2002.
- ROMERO-MARTINEZ, R. et al. **Biosynthesis and Functions of Melanin in Sporothrix schenckii, INFECTION AND IMMUNITY**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://journals.asm.org/journal/iai>>.
- ROSA, A. et al. Prenylation preserves antioxidant properties and effect on cell viability of the natural dietary phenol curcumin. **Food Research International**, v. 57, p. 225–233, mar. 2014.
- ROUMANI, M. et al. Characterization of Biological Properties of Individual Phenolamides and Phenolamide-Enriched Leaf Tomato Extracts. **Molecules**, v. 28, n. 4, p. 1552, 6 fev. 2023.

- ROUZER, C. A.; MARNETT, L. J. **Cyclooxygenases: Structural and functional insights.** *Journal of Lipid Research*, abr. 2009.
- RUWIZHI, N.; ADERIBIGBE, B. A. **Cinnamic acid derivatives and their biological efficacy.** *International Journal of Molecular Sciences*, MDPI AG. 2 ago. 2020.
- SALAMONE, S. et al. Effects of quercetin and artemetin prenylation on bioavailability and bioactivity. *Chemistry and Physics of Lipids*, v. 240, 1 out. 2021.
- SANCHOTENE, K. O. et al. *Sporothrix brasiliensis* outbreaks and the rapid emergence of feline sporotrichosis. *Mycoses*, v. 58, n. 11, p. 652–658, 25 nov. 2015.
- SANTOS MENDONÇA, A. A. et al. **Relevance of trypanothione reductase inhibitors on Trypanosoma cruzi infection: A systematic review, meta-analysis, and in silico integrated approach.** *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Hindawi Limited. 2018.
- SAWICKI, T. et al. The Profile of Polyphenolic Compounds, Contents of Total Phenolics and Flavonoids, and Antioxidant and Antimicrobial Properties of Bee Products. *Molecules*, v. 27, n. 4, 1 fev. 2022.
- SCHLEIMER, R. P. **An overview of glucocorticoid anti-inflammatory actions.** *Eur J Clin Pharmacol.* [s.l: s.n.].
- SCILIMATI, A. et al. Targeting COX-1 by mofezolac-based fluorescent probes for ovarian cancer detection. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 179, p. 16–25, 1 out. 2019.
- ŞEN KARAMAN, D. et al. Evolving Technologies and Strategies for Combating Antibacterial Resistance in the Advent of the Postantibiotic Era. *Advanced Functional Materials*, v. 30, n. 15, 1 abr. 2020.
- SFORCIN, J. M. Biological Properties and Therapeutic Applications of Propolis. *Phytotherapy Research*, v. 30, n. 6, p. 894–905, jun. 2016.
- SHAFIEI, M. et al. History of the development of antifungal azoles: A review on structures, SAR, and mechanism of action. *Bioorganic Chemistry*, v. 104, p. 104240, nov. 2020.
- SHANG, Y.-J.; LIU, B.-Y.; ZHAO, M.-M. Details of the antioxidant mechanism of hydroxycinnamic acids. *Czech Journal of Food Sciences*, v. 33, n. 3, p. 210–216, 30 jun. 2015.
- SHARMA, N. K. et al. Lignin deposition in chickpea root xylem under drought. *Plant Signaling & Behavior*, v. 15, n. 6, p. 1754621, 2 jun. 2020.
- SHARMA, V. et al. **Recent advancement in the discovery and development of COX-2 inhibitors: Insight into biological activities and SAR studies (2008–2019).** *Bioorganic Chemistry*, Academic Press Inc. 1 ago. 2019.

SHEEHAN, J. C.; HLAVKA1, J. J. Fellowship from the National Institutes of Health. (2) Sheehan and Hess. J. Am. Chem. Soc. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/sharingguidelines>>.

SHI, C. et al. Antimicrobial Activity of Ferulic Acid Against *Cronobacter sakazakii* and Possible Mechanism of Action. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 13, n. 4, p. 196–204, 1 abr. 2016.

SHI, Q. et al. Combined Effects of Excess Mn and Low pH on Oxidative Stress and Antioxidant Enzymes in Cucumber Roots. **Agricultural Sciences in China**, v. 5, n. 10, p. 767–772, out. 2006.

SHI, S. et al. A comprehensive review: Biological activity, modification and synthetic methodologies of prenylated flavonoids. **Phytochemistry**, v. 191, p. 112895, nov. 2021.

SHIN, K.-M. et al. Anti-inflammatory effect of caffeic acid methyl ester and its mode of action through the inhibition of prostaglandin E2, nitric oxide and tumor necrosis factor- α production. **Biochemical Pharmacology**, v. 68, n. 12, p. 2327–2336, dez. 2004.

SHUAB, R.; LONE, R.; KOUL, K. K. Cinnamate and cinnamate derivatives in plants. **Acta Physiologiae Plantarum**, v. 38, n. 3, p. 64, 10 mar. 2016.

SHULL, T. E. et al. Inhibition of *fusarium oxysporum* F. Sp. *nicotianae* growth by phenylpropanoid pathway intermediates. **Plant Pathology Journal**, v. 36, n. 6, p. 637–642, 2020.

SINGH, N.; YADAV, S. S. A review on health benefits of phenolics derived from dietary spices. **Current Research in Food Science**, v. 5, p. 1508–1523, 2022.

SLOBODNÍKOVÁ, L. et al. Rosmarinic Acid Interaction with Planktonic and Biofilm *Staphylococcus aureus*. **Natural Product Communications**, v. 8, n. 12, 1 dez. 2013.

SMITH, M. T. et al. **Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis**. **Environmental Health Perspectives**, Public Health Services, US Dept of Health and Human Services. 1 jun. 2016a.

SMITH, P. et al. Nanomolar inhibitors of *Trypanosoma brucei* RNA triphosphatase. **mBio**, v. 7, n. 1, 23 fev. 2016b.

SONG, W. et al. Alkyl ferulic acid esters: Evaluating their structure and antibacterial properties. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, 2023.

SORCI, G.; FAIVRE, B. Inflammation and oxidative stress in vertebrate host-parasite systems. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 364, n. 1513, p. 71–83, 2009.

- SOUSA, L. P. et al. **Pharmacological strategies to resolve acute inflammation**. *Current Opinion in Pharmacology*, Elsevier Ltd. 2013.
- SOVA, M. **Antioxidant and Antimicrobial Activities of Cinnamic Acid Derivatives**. *Reviews in Medicinal Chemistry*. [s.l: s.n.].
- SOVA, M.; SASO, L. **Natural sources, pharmacokinetics, biological activities and health benefits of hydroxycinnamic acids and their metabolites**. *Nutrients*, MDPI AG. 1 ago. 2020.
- STASZAK, M. et al. **Machine learning in drug design: Use of artificial intelligence to explore the chemical structure–biological activity relationship**. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, John Wiley and Sons Inc. 1 mar. 2022.
- STEENACKERS, W. et al. **cis-Cinnamic acid is a natural plant growth-promoting compound**. *Journal of Experimental Botany*, v. 70, n. 21, p. 6293–6304, 18 nov. 2019.
- STRAUB, R. H.; CUTOLO, M.; PACIFICI, R. **Evolutionary medicine and bone loss in chronic inflammatory diseases-A theory of inflammation-related osteopenia**. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, W.B. Saunders. 1 out. 2015.
- STRAUB, R. H.; SCHRADIN, C. **Chronic inflammatory systemic diseases – an evolutionary trade-off between acutely beneficial but chronically harmful programs**. *Evolution, Medicine, and Public Health*, p. eow001, 27 jan. 2016.
- STUPER-SZABLEWSKA, K.; PERKOWSKI, J. **Phenolic acids in cereal grain: Occurrence, biosynthesis, metabolism and role in living organisms**. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 59, n. 4, p. 664–675, 21 fev. 2019.
- SUETH-SANTIAGO, V. et al. **Challenges in the chemotherapy of Chagas disease: Looking for possibilities related to the differences and similarities between the parasite and host**. *World Journal of Biological Chemistry*, v. 8, n. 1, p. 57, 2017.
- SUN, W.; SHAHRAJABIAN, M. H. **Therapeutic Potential of Phenolic Compounds in Medicinal Plants—Natural Health Products for Human Health**. *Molecules*, v. 28, n. 4, p. 1845, 15 fev. 2023.
- SYCHROVÁ, A. et al. **Prenylated Flavonoids in Topical Infections and Wound Healing**. *Molecules*, MDPI. 1 jul. 2022.
- SZYMAŃSKA, R. et al. **Physiological and biochemical responses to high light and temperature stress in plants**. *Environmental and Experimental Botany*, Elsevier B.V. 1 jul. 2017.

- TAGUCHI, R. et al. Structure–activity relations of rosmarinic acid derivatives for the amyloid β aggregation inhibition and antioxidant properties. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 138, p. 1066–1075, 2017.
- TAI, Y. C. et al. Breast Cancer Risk Among Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 99, n. 23, p. 1811–1814, 5 dez. 2007.
- TAKAHASHI, T.; MIYAZAWA, M. N-Caffeoyl serotonin as selective COX-2 inhibitor. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 7, p. 2494–2496, 1 abr. 2012.
- TANI, H. et al. Isolation, Identification, and Synthesis of a New Prenylated Cinnamic Acid Derivative from Brazilian Green Propolis and Simultaneous Quantification of Bioactive Components by LC-MS/MS. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 67, n. 44, p. 12303–12312, 6 nov. 2019.
- TAO, L. et al. Phenolcarboxylic acids from medicinal herbs exert anticancer effects through disruption of COX-2 activity. **Phytomedicine**, v. 21, n. 11, p. 1473–1482, 25 set. 2014.
- TAVARES-DA-SILVA, E. et al. Cold Atmospheric Plasma, a Novel Approach against Bladder Cancer, with Higher Sensitivity for the High-Grade Cell Line. **Biology**, v. 10, n. 1, p. 41, 9 jan. 2021.
- TAYMAZ-NIKEREL, H. et al. Doxorubicin induces an extensive transcriptional and metabolic rewiring in yeast cells. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 1 dez. 2018.
- TEIXEIRA, J. et al. Hydroxycinnamic Acid Antioxidants: An Electrochemical Overview. **BioMed Research International**, v. 2013, p. 1–11, 2013.
- TEKA, T. et al. Stilbenes: Source plants, chemistry, biosynthesis, pharmacology, application and problems related to their clinical Application-A comprehensive review. **Phytochemistry**, v. 197, p. 113128, maio 2022.
- THAKARE, R.; DASGUPTA, A.; CHOPRA, S. **Update on nifurtimox for treatment of Chagas disease. Drugs of Today**, Clarivate. 1 abr. 2021.
- TIAN, W. et al. Rapid quantification of total phenolics and ferulic acid in whole wheat using UV–Vis spectrophotometry. **Food Control**, v. 123, p. 107691, maio 2021.
- TIAN, Y. et al. Naturally Occurring Cinnamic Acid Sugar Ester Derivatives. **Molecules**, v. 21, n. 10, p. 1402, 24 out. 2016.
- TIDMAN, R.; ABELA-RIDDER, B.; DE CASTAÑEDA, R. R. The impact of climate change on neglected tropical diseases: a systematic review. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 115, n. 2, p. 147–168, 28 jan. 2021.
- TODOROVIC, M.; PERRIN, D. M. Recent developments in catalytic amide bond formation. **Peptide Science**, v. 112, n. 6, 16 nov. 2020.

TOŠOVIĆ, J. **SPECTROSCOPIC FEATURES OF CAFFEIC ACID: THEORETICAL STUDY** Kragujevac J. Sci. [s.l: s.n.].

TROCHINE, A. et al. Benznidazole Biotransformation and Multiple Targets in *Trypanosoma cruzi* Revealed by Metabolomics. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 5, 2014.

TURRINI, E. et al. Overview of the Anticancer Profile of Avenanthramides from Oat. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 18, p. 4536, 13 set. 2019.

ULLAH, S. et al. Synthesis of cinnamic amide derivatives and their anti-melanogenic effect in α -MSH-stimulated B16F10 melanoma cells. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 161, p. 78–92, 1 jan. 2019.

VALDEZ, A. F. et al. **A Review on Sporotrichosis and the Emergence of *Sporothrix brasiliensis* as a Pathogen**. **Current Tropical Medicine Reports**, Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. 1 dez. 2023.

VALEUR, E.; BRADLEY, M. Amide bond formation: Beyond the myth of coupling reagents. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 2, p. 606–631, 26 jan. 2009.

VANDAL, J. et al. Antimicrobial activity of natural products from the flora of Northern Ontario, Canada. **Pharmaceutical Biology**, v. 53, n. 6, p. 800–806, 1 jun. 2015.

VANE, J. R.; BOTTING, R. M. The mechanism of action of aspirin. **Thrombosis Research**, v. 110, n. 5–6, p. 255–258, jun. 2003.

VARELA, M. L. et al. **Acute Inflammation and Metabolism. Inflammation**, Springer New York LLC. 1 ago. 2018.

VARELA, M. T. et al. Optimization of physicochemical properties is a strategy to improve drug-likeness associated with activity: Novel active and selective compounds against *Trypanosoma cruzi*. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 171, 1 abr. 2022.

VARELA-LÓPEZ, A. et al. **An update on the mechanisms related to cell death and toxicity of doxorubicin and the protective role of nutrients**. **Food and Chemical Toxicology**, Elsevier Ltd. 1 dez. 2019.

VEGA-GRANADOS, K. et al. Synthesis and Biological Activity of Triterpene–Coumarin Conjugates. **Journal of Natural Products**, v. 84, n. 5, p. 1587–1597, 28 maio 2021.

VENKATAKRISHNAN, K.; VON MOLTKE, L. L.; GREENBLATT, D. J. **Effects of the Antifungal Agents on Oxidative Drug Metabolism Clinical Relevance**. [s.l: s.n.].

VINEIS, P.; SCHATZKIN, A.; POTTER, J. D. **Models of carcinogenesis: An overview**. **Carcinogenesis**, Oxford University Press. 29 abr. 2010.

VISIOLI, F. et al. Polyphenols and Human Health: A Prospectus. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 51, n. 6, p. 524–546, jul. 2011.

- VITALE, P. et al. **COX-1 Inhibitors: Beyond Structure Toward Therapy**. **Medicinal Research Reviews**, John Wiley and Sons Inc. 1 jul. 2016.
- VOGTT, T. Phenylpropanoid Biosynthesis. **Molecular Plant**, v. 3, n. 1, p. 2–20, jan. 2010.
- WALLER, S. B. et al. Bioisosteric modification on benzylidene-carbonyl compounds improved the drug-likeness and maintained the antifungal activity against *Sporothrix brasiliensis*. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 99, n. 3, p. 391–397, 1 mar. 2022.
- WALLER, S. B. et al. Antifungal resistance on *Sporothrix* species: an overview. **CLINICAL MICROBIOLOGY-REVIEW**, [s.d.].
- WANG, D. PROSTAGLANDINS AND CANCER. **Gut**, v. 55, n. 1, p. 115–122, 1 jan. 2006.
- WANG, K. et al. Design, synthesis and evaluation of cinnamic acid hybrids as multi-target-directed agents for the treatment of Alzheimer's disease. **Bioorganic Chemistry**, v. 112, p. 104879, jul. 2021.
- WANG, M.; CASEY, P. J. Protein prenylation: unique fats make their mark on biology. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 17, n. 2, p. 110–122, 21 fev. 2016.
- WANG, M.; THYAGARAJAN, B. **Pain pathways and potential new targets for pain relief**. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, John Wiley and Sons Inc. 1 fev. 2022.
- WANG, S. et al. Identification and Quantification of Potential Anti-inflammatory Hydroxycinnamic Acid Amides from Wolfberry. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 65, n. 2, p. 364–372, 18 jan. 2017.
- WANG, S. et al. **The Structure and Function of Major Plant Metabolite Modifications**. **Molecular Plant**. Cell Press. 1 jul. 2019.
- WANG, W.; SNOOKS, H. D.; SANG, S. The Chemistry and Health Benefits of Dietary Phenolamides. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 68, n. 23, p. 6248–6267, 10 jun. 2020.
- WANI, M. C. et al. Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. **Journal of the American Chemical Society**, v. 93, n. 9, p. 2325–2327, 1 maio 1971.
- WARD, K. E.; ARCHAMBAULT, R.; MERSFELDER, T. L. **Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review of the literature**. **American Journal of Health-System Pharmacy**, American Society of Health-Systems Pharmacy. 1 fev. 2010.
- WEAVER, B. A. **How Taxol/paclitaxel kills cancer cells**. **Molecular Biology of the Cell**, American Society for Cell Biology. 15 set. 2014.
- WENG, J.; CHAPPLE, C. The origin and evolution of lignin biosynthesis. **New Phytologist**, v. 187, n. 2, p. 273–285, 24 jul. 2010.

- WHALEY, S. G. et al. **Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-*albicans Candida* Species.** *Frontiers in Microbiology*, Frontiers Media S.A. 12 jan. 2017.
- WINKELBLECH, J.; FAN, A.; LI, S.-M. Prenyltransferases as key enzymes in primary and secondary metabolism. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 99, n. 18, p. 7379–7397, 28 set. 2015.
- WIPF, P.; SKODA, E. M.; MANN, A. Conformational Restriction and Steric Hindrance in Medicinal Chemistry. In: **The Practice of Medicinal Chemistry: Fourth Edition**. [s.l.] Elsevier Inc., 2015. p. 279–299.
- WOGAN, G. N. et al. Environmental and chemical carcinogenesis. **Seminars in Cancer Biology**, v. 14, n. 6, p. 473–486, dez. 2004.
- XIE, X. et al. The Roles of Environmental Factors in Regulation of Oxidative Stress in Plant. **BioMed Research International**, v. 2019, p. 1–11, 8 maio 2019.
- YADAV, V. et al. **Phenylpropanoid pathway engineering: An emerging approach towards plant defense.** *Pathogens*, MDPI AG. 1 abr. 2020.
- YAN, H. et al. Antifungal activity and inhibitory mechanisms of ferulic acid against the growth of *Fusarium graminearum*. **Food Bioscience**, v. 52, 1 abr. 2023.
- YATES, P.; STOUT, G. H. The Structure of Mangostin ¹. **Journal of the American Chemical Society**, v. 80, n. 7, p. 1691–1700, 1 abr. 1958.
- YAZAKI, K.; SASAKI, K.; TSURUMARU, Y. Prenylation of aromatic compounds, a key diversification of plant secondary metabolites. **Phytochemistry**, v. 70, n. 15–16, p. 1739–1745, out. 2009.
- YEO, D. et al. Avenanthramides attenuate inflammation and atrophy in muscle cells. **Journal of Sport and Health Science**, v. 8, n. 2, p. 189–195, mar. 2019.
- YILMAZ, S.; SOVA, M.; ERGÜN, S. Antimicrobial activity of trans-cinnamic acid and commonly used antibiotics against important fish pathogens and nonpathogenic isolates. **Journal of Applied Microbiology**, v. 125, n. 6, p. 1714–1727, 1 dez. 2018.
- YU, J. et al. **Plant-Derived Caffeic Acid and Its Derivatives: An Overview of Their NMR Data and Biosynthetic Pathways.** *Molecules*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 1 abr. 2024.
- ZABAIOU, N. et al. Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 207, p. 214–222, out. 2017.
- ZEISS, D. R.; PIATER, L. A.; DUBERY, I. A. Hydroxycinnamate Amides: Intriguing Conjugates of Plant Protective Metabolites. **Trends in Plant Science**, v. 26, n. 2, p. 184–195, fev. 2021.

ZERAIK, M. L. et al. Identification of a prenyl chalcone as a competitive lipoxygenase inhibitor: Screening, biochemical evaluation and molecular modeling studies. **Molecules**, v. 26, n. 8, 2 abr. 2021.

ZHANG, J. et al. **Ozagrel for acute ischemic stroke: A metaanalysis of data from randomized controlled trials.** *Neurological Research*, jun. 2012.

ZHANG, T. et al. **NF-κB signaling in inflammation and cancer.** *MedComm*, John Wiley and Sons Inc. 1 dez. 2021.

ZHANG, X.; LIU, C.-J. Multifaceted Regulations of Gateway Enzyme Phenylalanine Ammonia-Lyase in the Biosynthesis of Phenylpropanoids. **Molecular Plant**, v. 8, n. 1, p. 17–27, jan. 2015.

ZHANG, Y. et al. **Arachidonic acid metabolism in health and disease.** *MedComm*, John Wiley and Sons Inc. 1 out. 2023.

ZHAO, Q. Lignification: Flexibility, Biosynthesis and Regulation. **Trends in Plant Science**, v. 21, n. 8, p. 713–721, ago. 2016.

ZHAO, Z.; MOGHADASIAN, M. H. Bioavailability of hydroxycinnamates: a brief review of in vivo and in vitro studies. **Phytochemistry Reviews**, v. 9, n. 1, p. 133–145, 1 mar. 2010.

ZHOU, K. et al. Bioactivity and structure-activity relationship of cinnamic acid esters and their derivatives as potential antifungal agents for plant protection. **PLoS ONE**, v. 12, n. 4, 1 abr. 2017.

ZHOU, T. et al. The cancer preventive activity and mechanisms of prenylated resveratrol and derivatives. **Current Research in Toxicology**, v. 5, 1 jan. 2023.

ZHU, Z.; CHEN, R.; ZHANG, L. **Simple phenylpropanoids: recent advances in biological activities, biosynthetic pathways, and microbial production.** *Natural Product Reports*, Royal Society of Chemistry. 9 out. 2023.

ZOLFAGHARI, B. et al. Cinnamic acid derivatives from welsh onion (*Allium fistulosum*) and their antibacterial and cytotoxic activities. **Phytochemical Analysis**, v. 32, n. 1, p. 84–90, 1 jan. 2021.

ZOU, Y. et al. Recent advances in the biosynthesis of coumarin and its derivatives. **Green Chemical Engineering**, v. 5, n. 2, p. 150–154, jun. 2024.

ZULHENDRI, F. et al. **Antiviral, antibacterial, antifungal, and antiparasitic properties of propolis: A review.** *Foods*, MDPI AG. 1 jun. 2021.

9. ANEXOS

Ensaio de Atividade Inibitória – COX-2

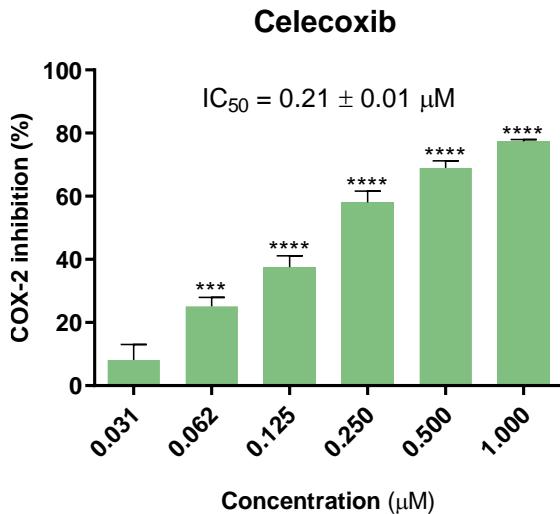


Figura 65. Gráficos de dose-resposta obtidos para os ensaios de atividade inibitória da COX-2 do fármaco Celecoxibe.

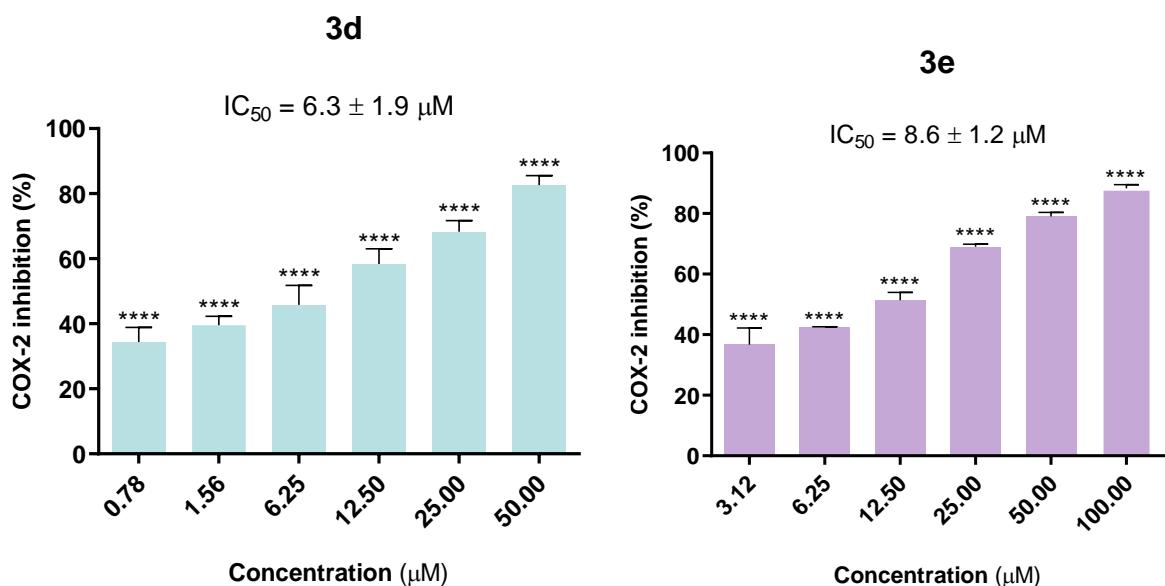


Figura 66. Gráficos de dose-resposta obtidos para os ensaios de atividade inibitória da COX-2 com as amidas não preniladas 3d e 3e.

Ensaio de Atividade Cítotóxica
Graficos de Viabilidade LLC-MK2 120h

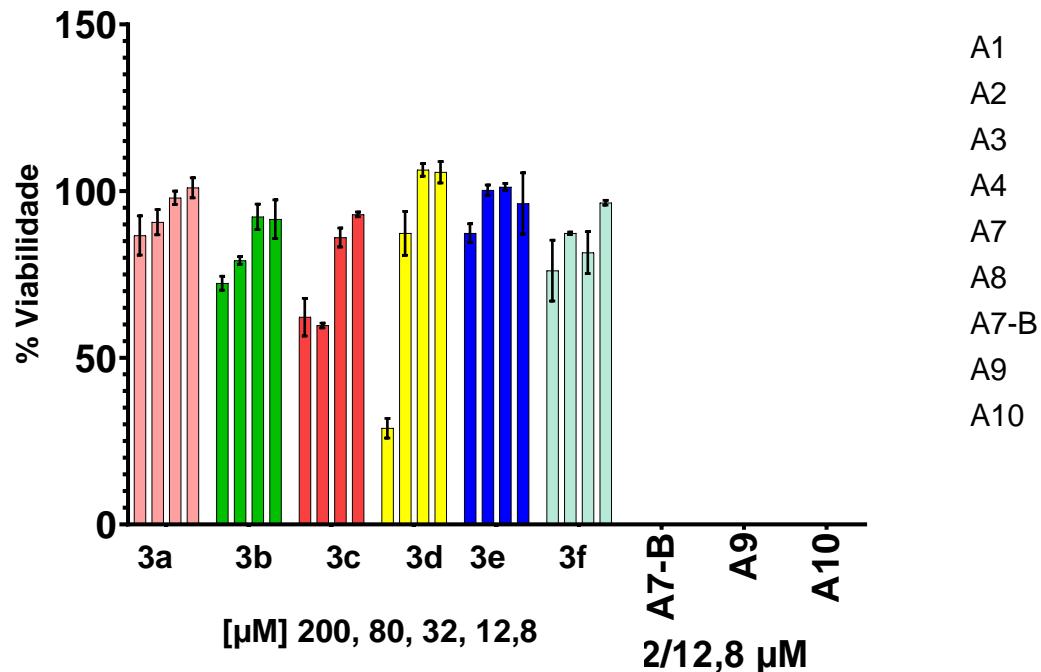


Figura 67. Viabilidade celular das amidas não preniladas (Série I) sobre células LLC-MK2 medidos após 120 horas de incubação

Graficos de Viabilidade LLC-MK2 120h

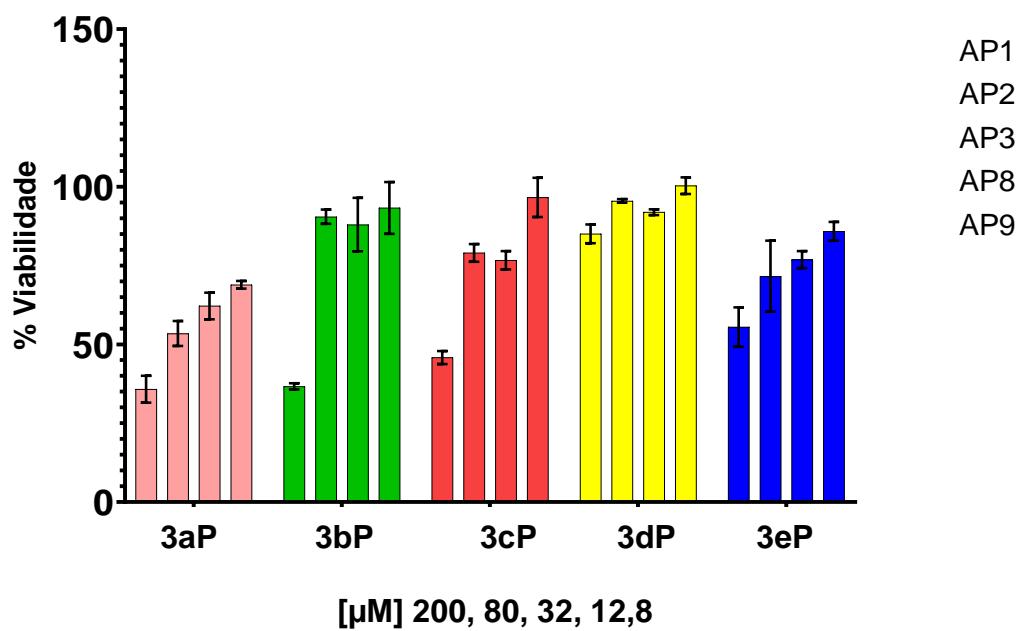


Figura 68. Viabilidade celular das principais amidas preniladas (Série II) sobre células LLC-MK2 medidos após 120 horas de incubação.

Gráficos de Viabilidade amastigota de *T. cruzi* (TULAHUEN C2C4-LacZ) 120h
Ensaio de Atividade Antiparasitária

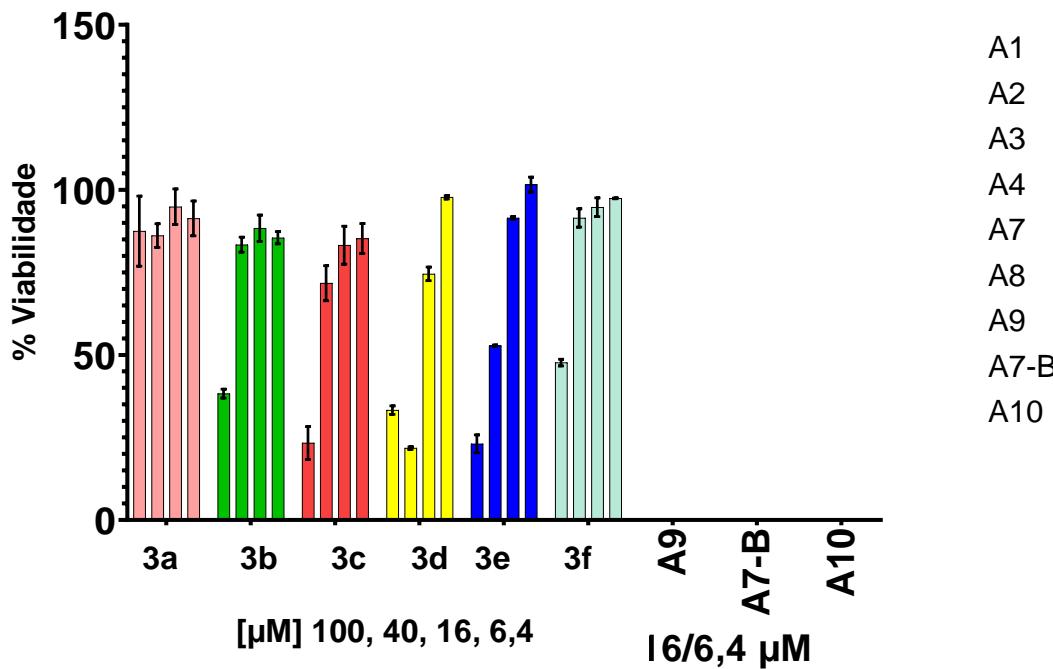


Figura 69. Viabilidade celular das amidas não preniladas sobre amastigotas de *Trypanosoma cruzi* (TULAHUEN C2C4-LacZ) após 120 horas de incubação.

Gráficos de Viabilidade amastigota de *T. cruzi* (TULAHUEN C2C4-LacZ) 120h

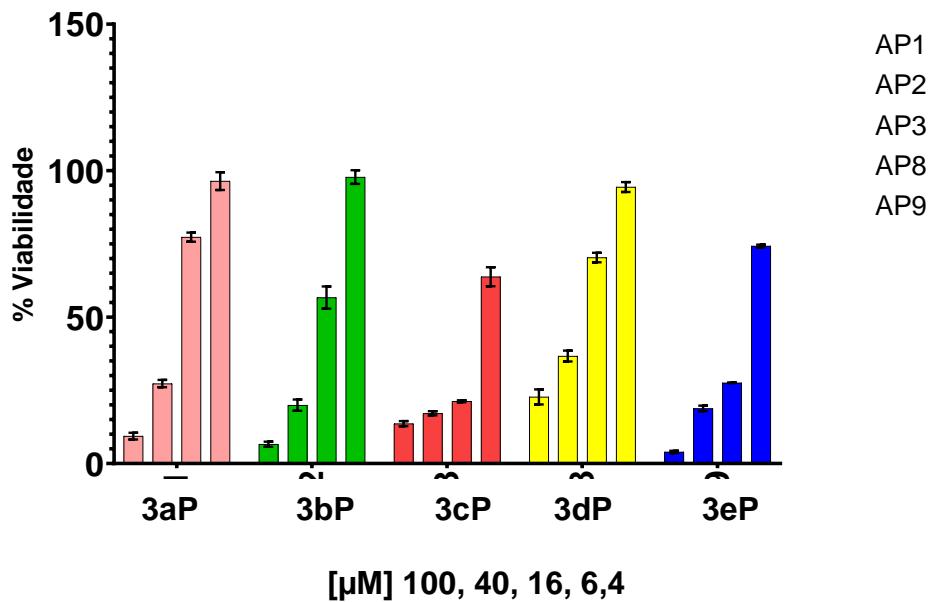


Figura 70. Viabilidade celular das principais amidas preniladas sobre amastigotas de *Trypanosoma cruzi* (Tulahuen C2C4-LacZ) após 120 horas de incubação.

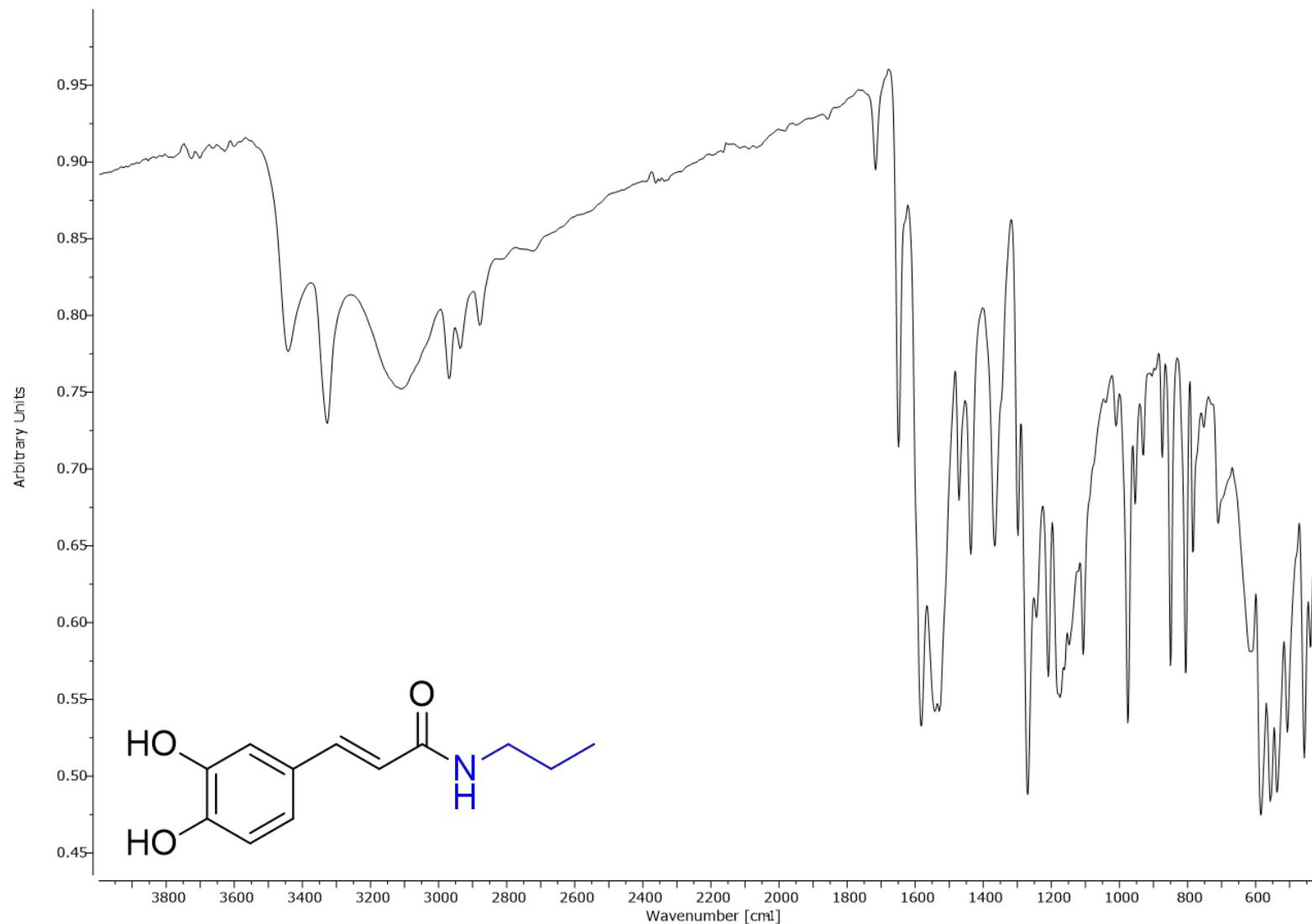


Figura 71. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado **3a**.

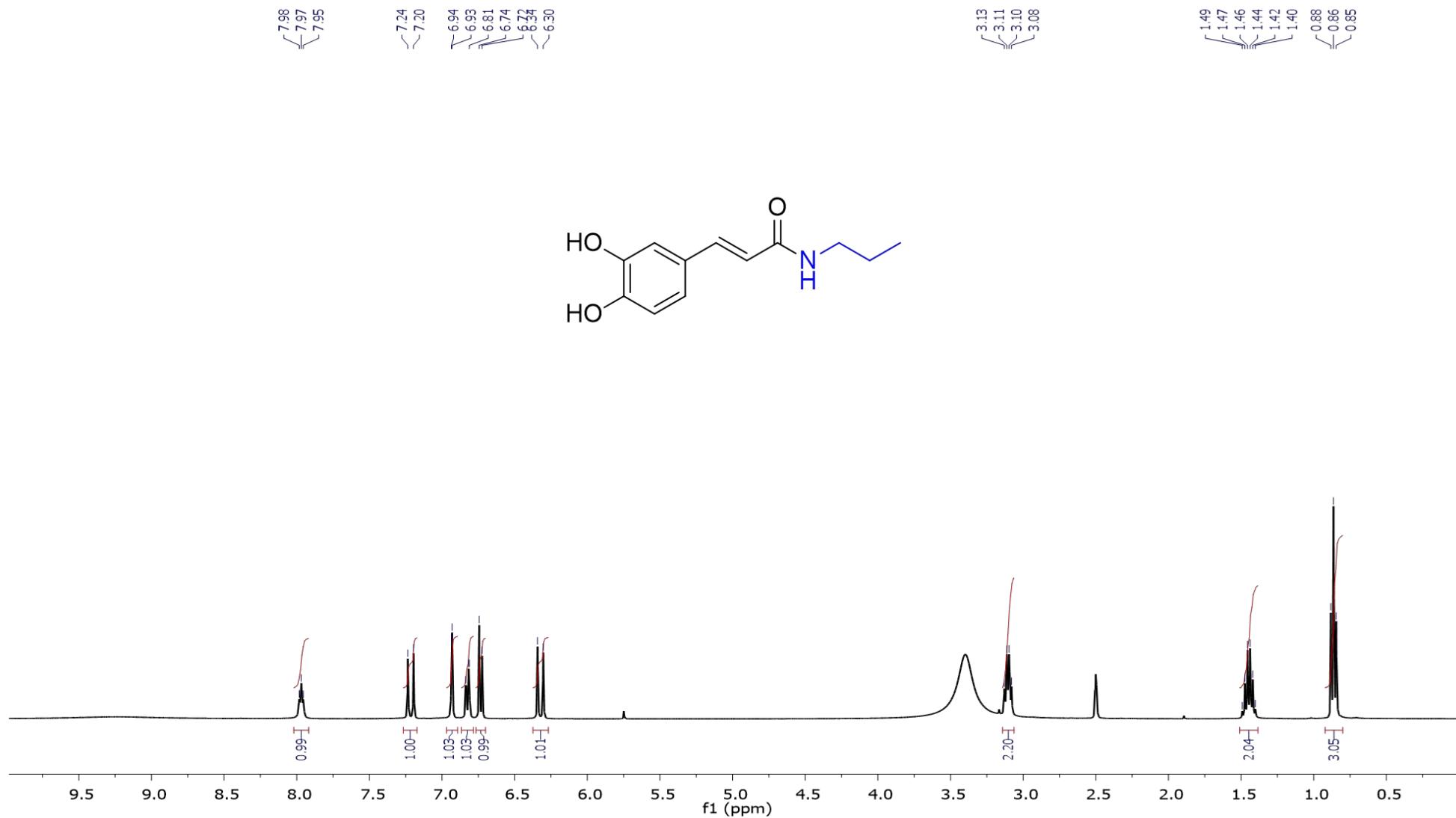


Figura 72. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D₆) do derivado **3a**.

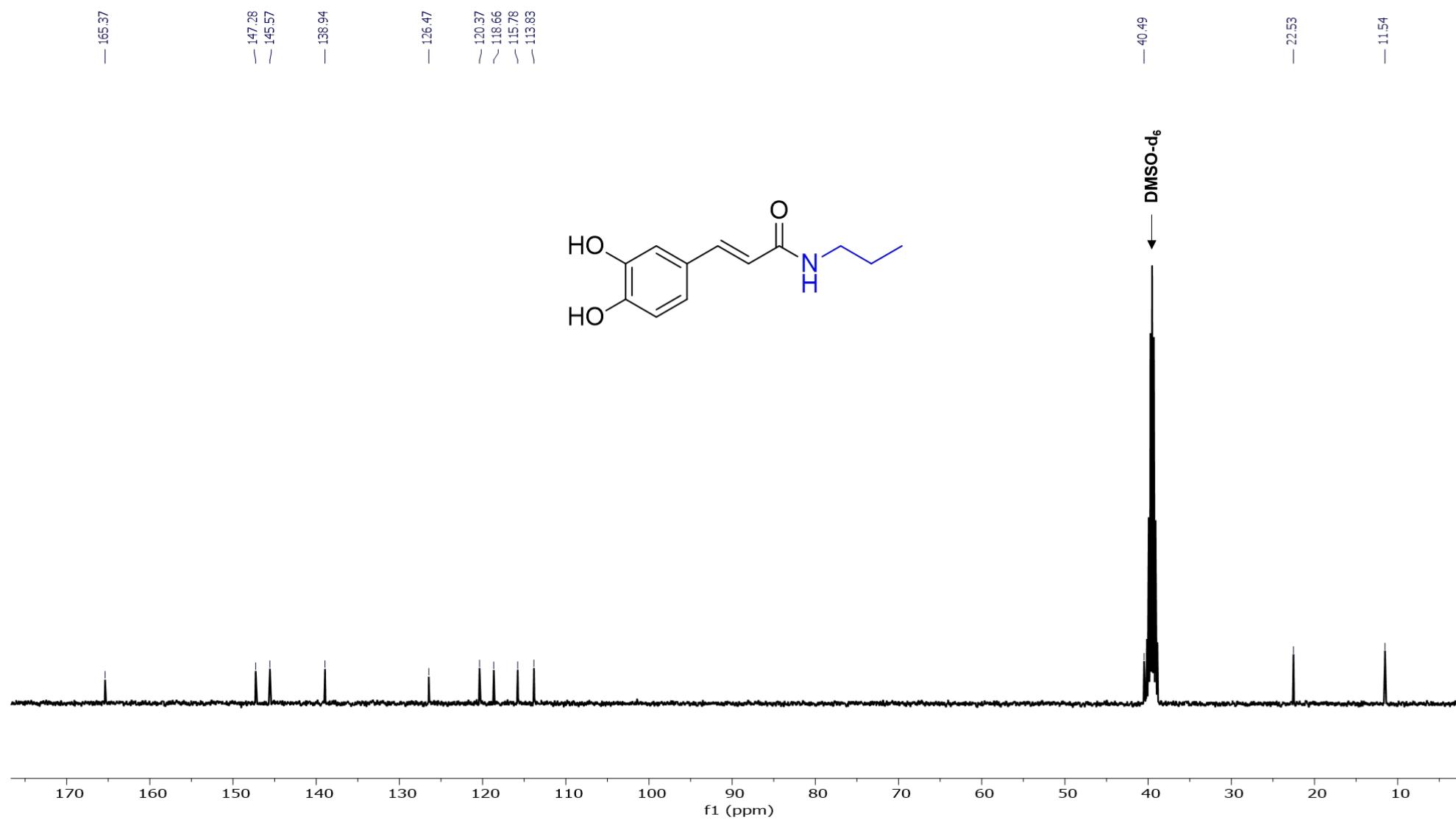


Figura 73. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- D_6) do derivado 3a.

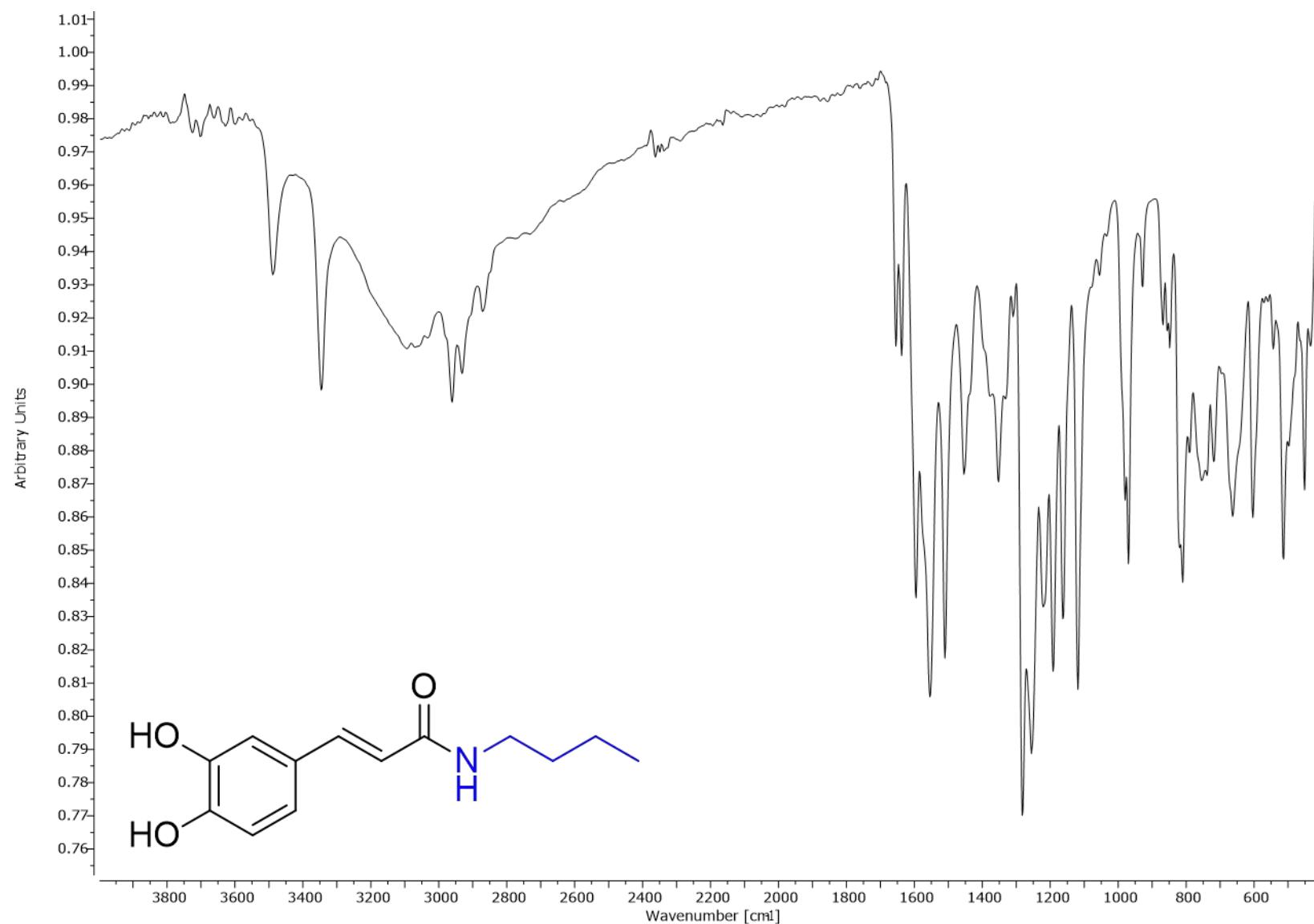


Figura 74. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado **3b**.

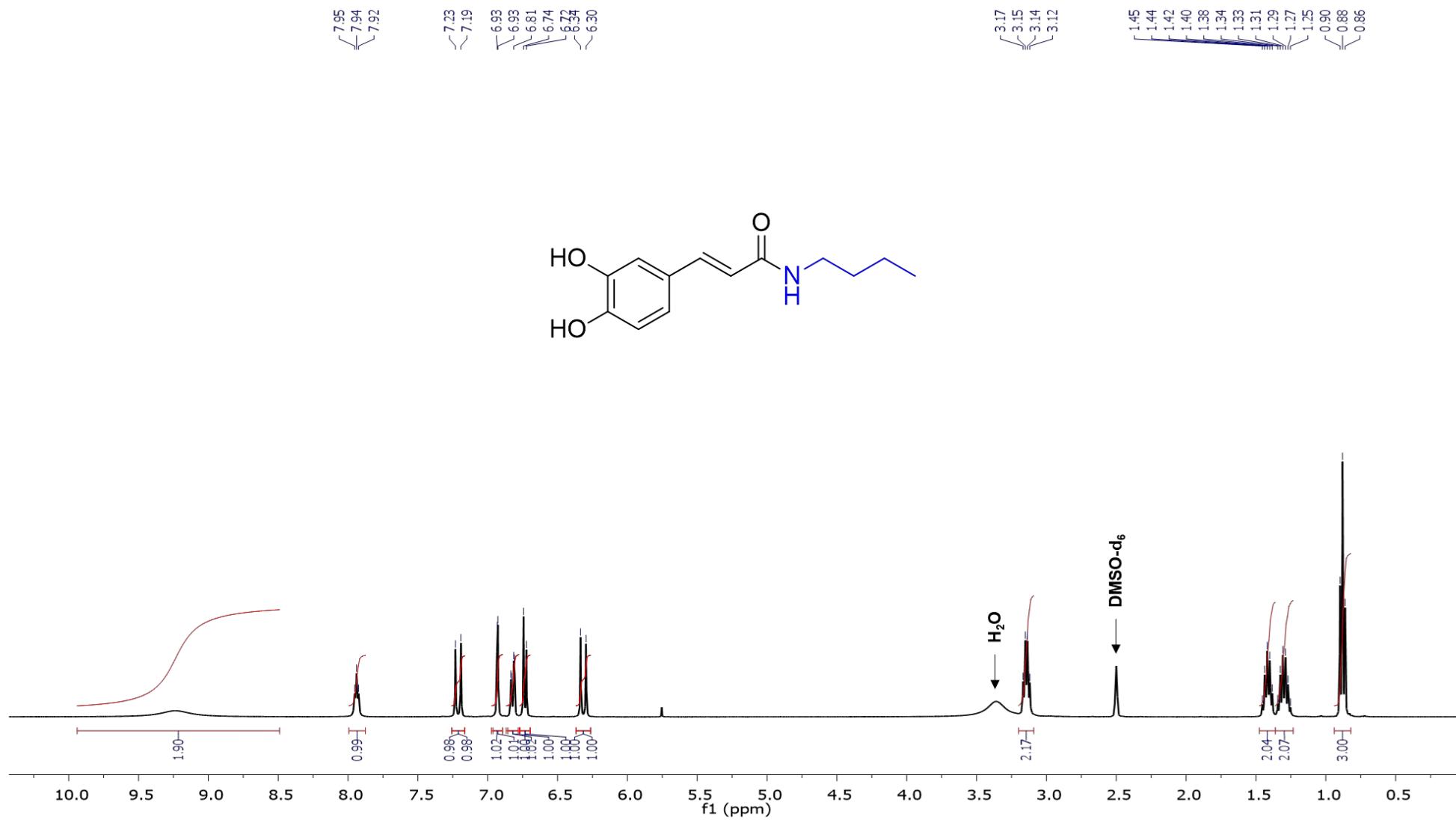


Figura 75. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) do derivado **3b**.

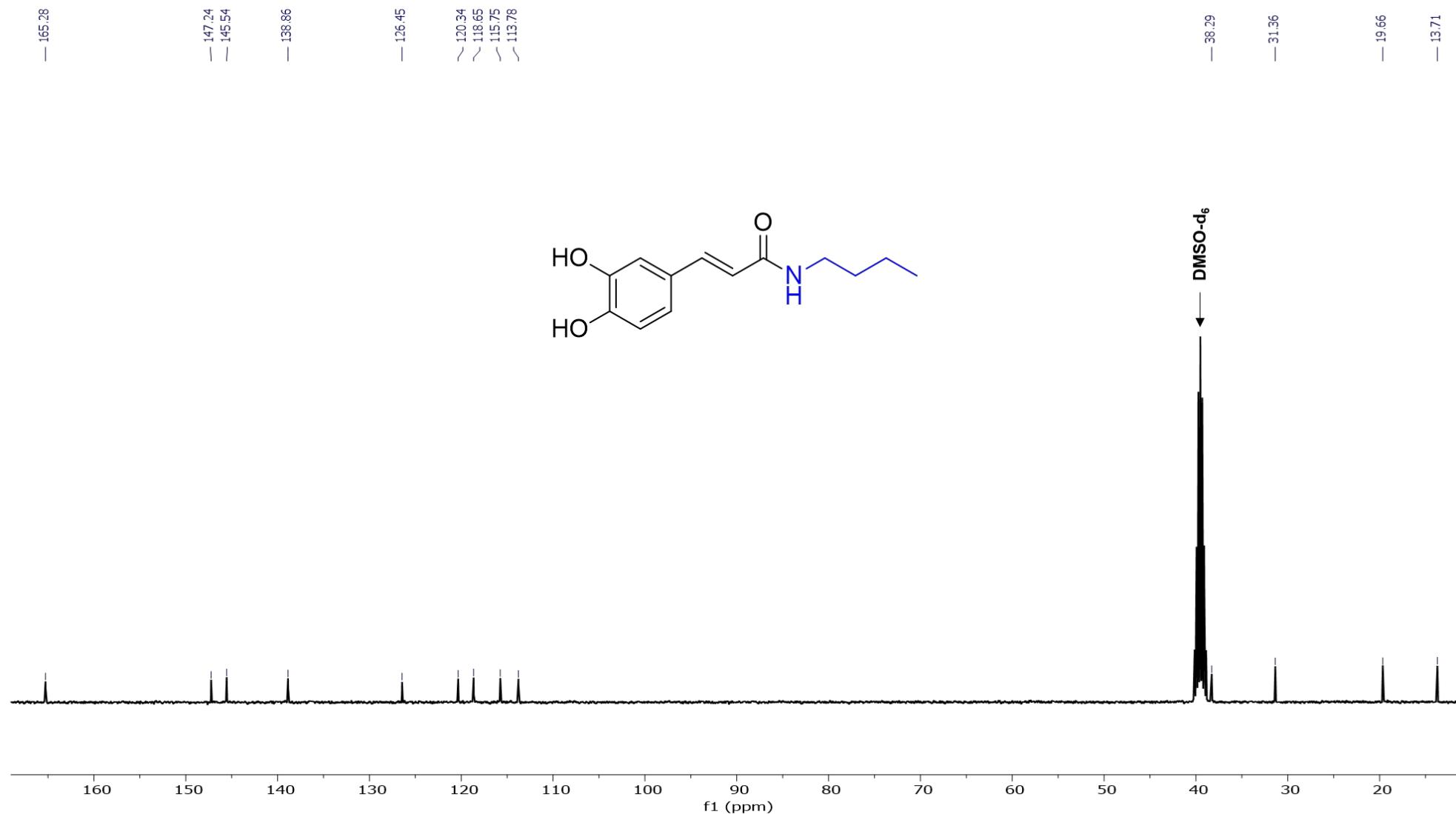


Figura 76. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D_6) do derivado **3b**.

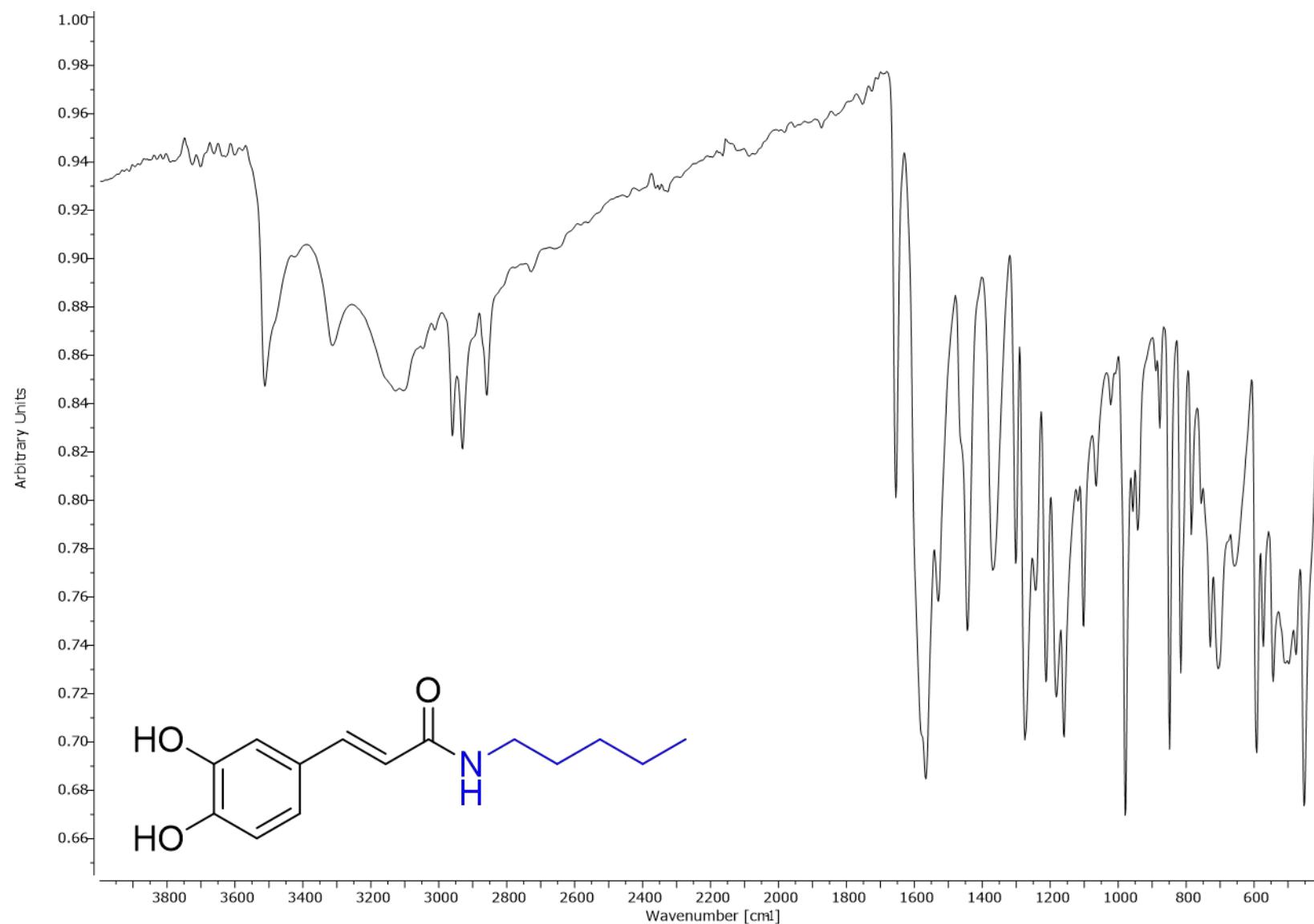


Figura 77. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado **3c**.

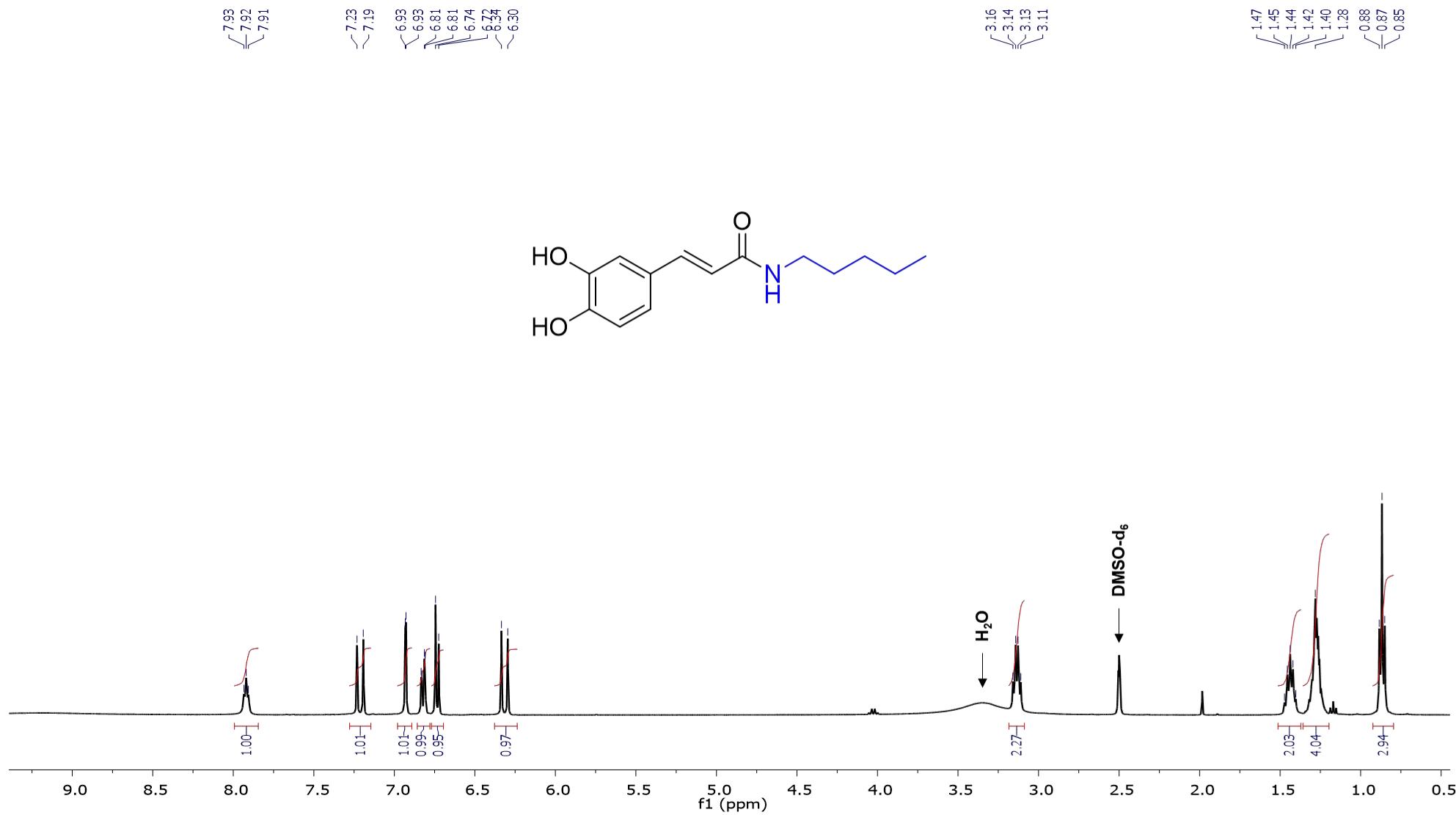


Figura 78. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D_6) do derivado **3c**.

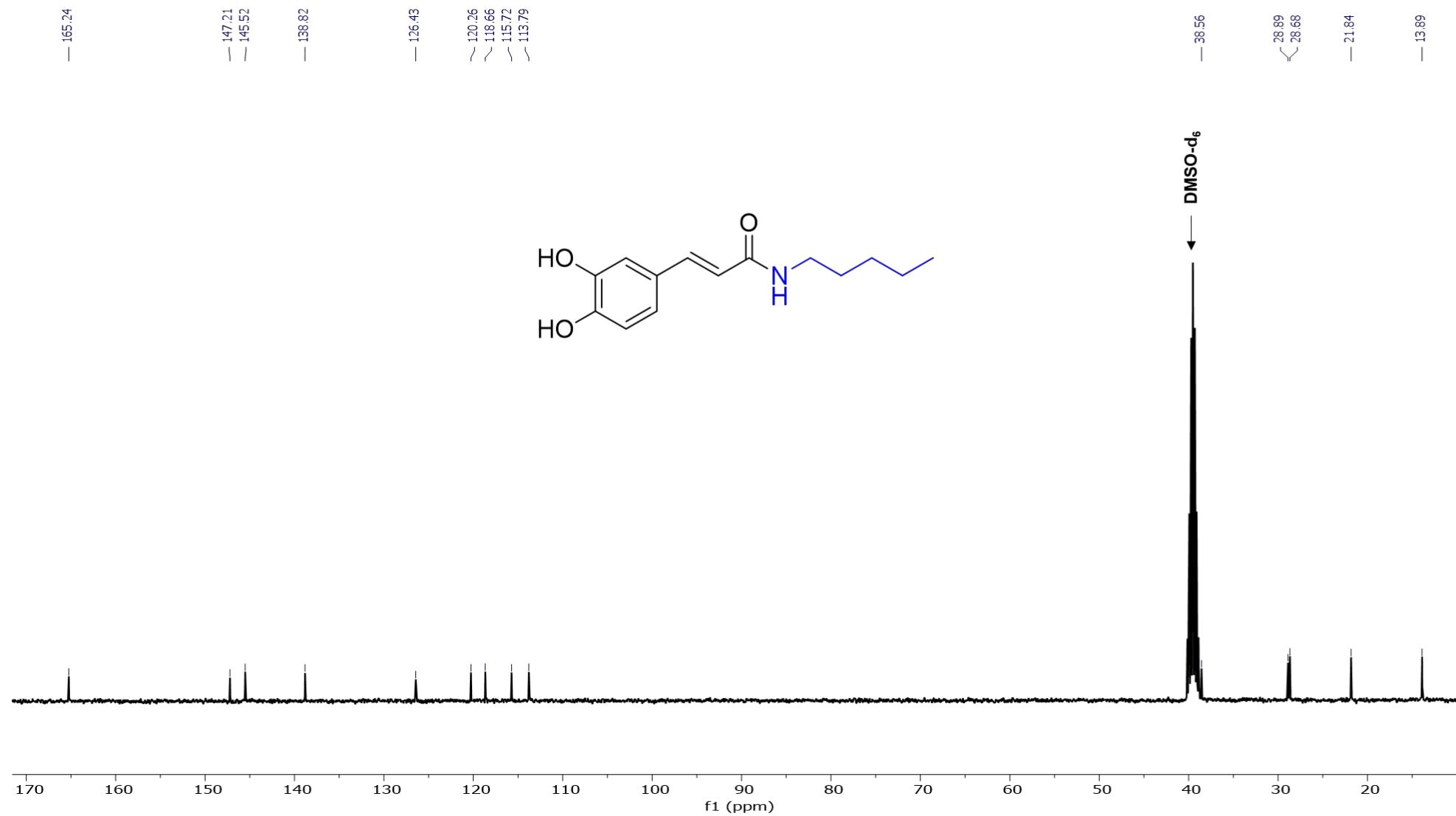


Figura 79. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D_6) do derivado **3c**.

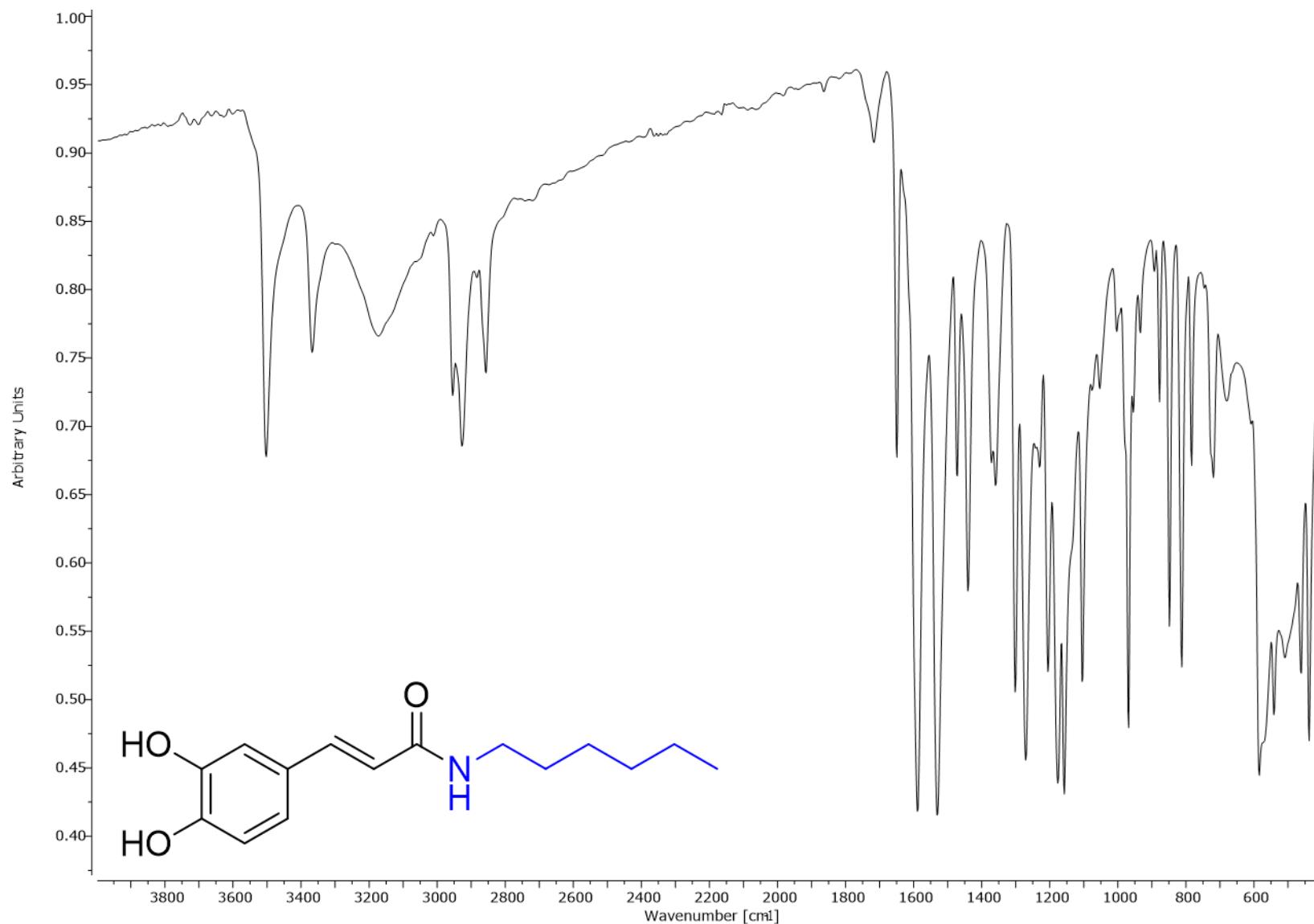


Figura 80. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado **3d**.

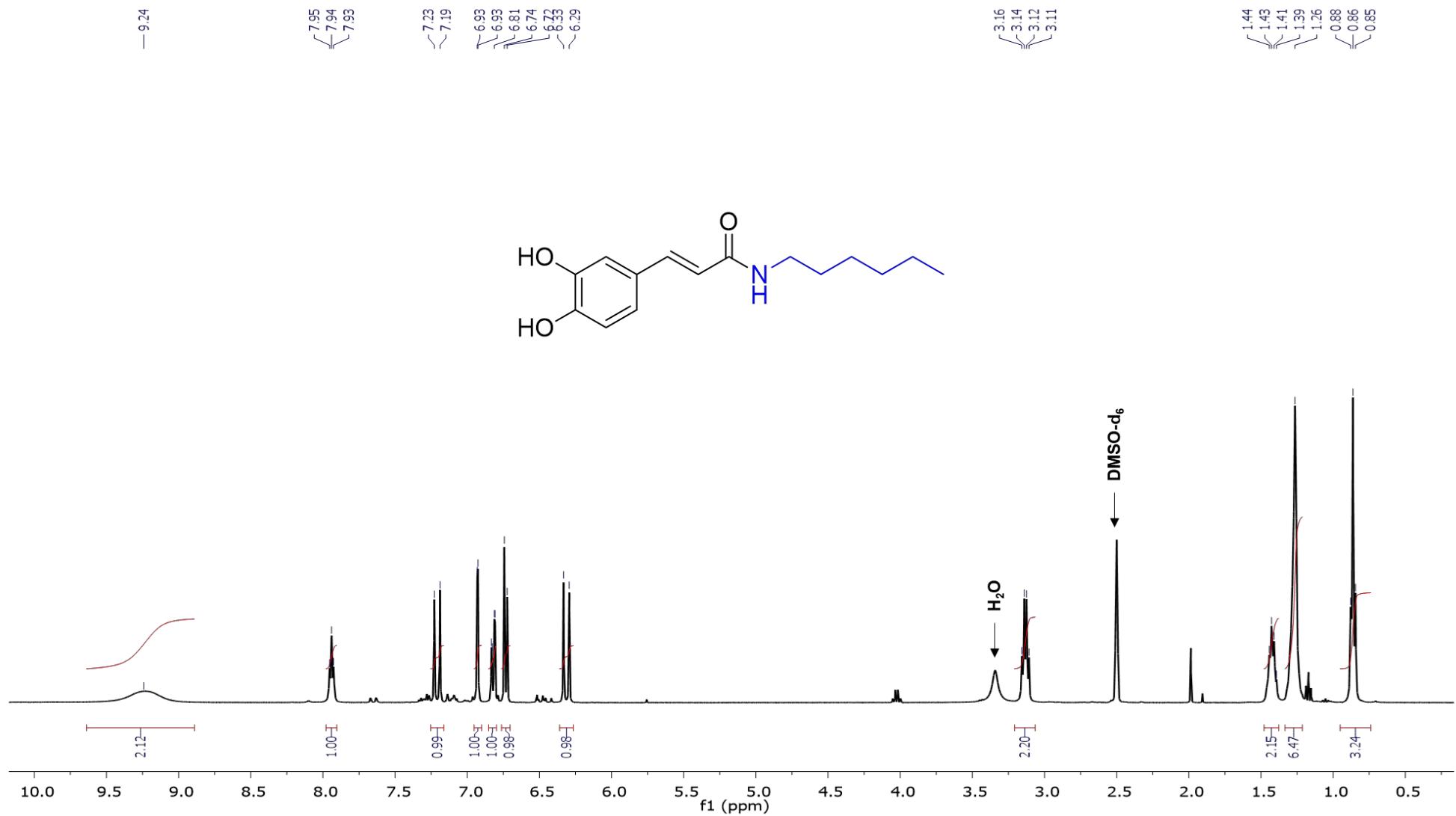


Figura 81. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D_6) do derivado **3d**.

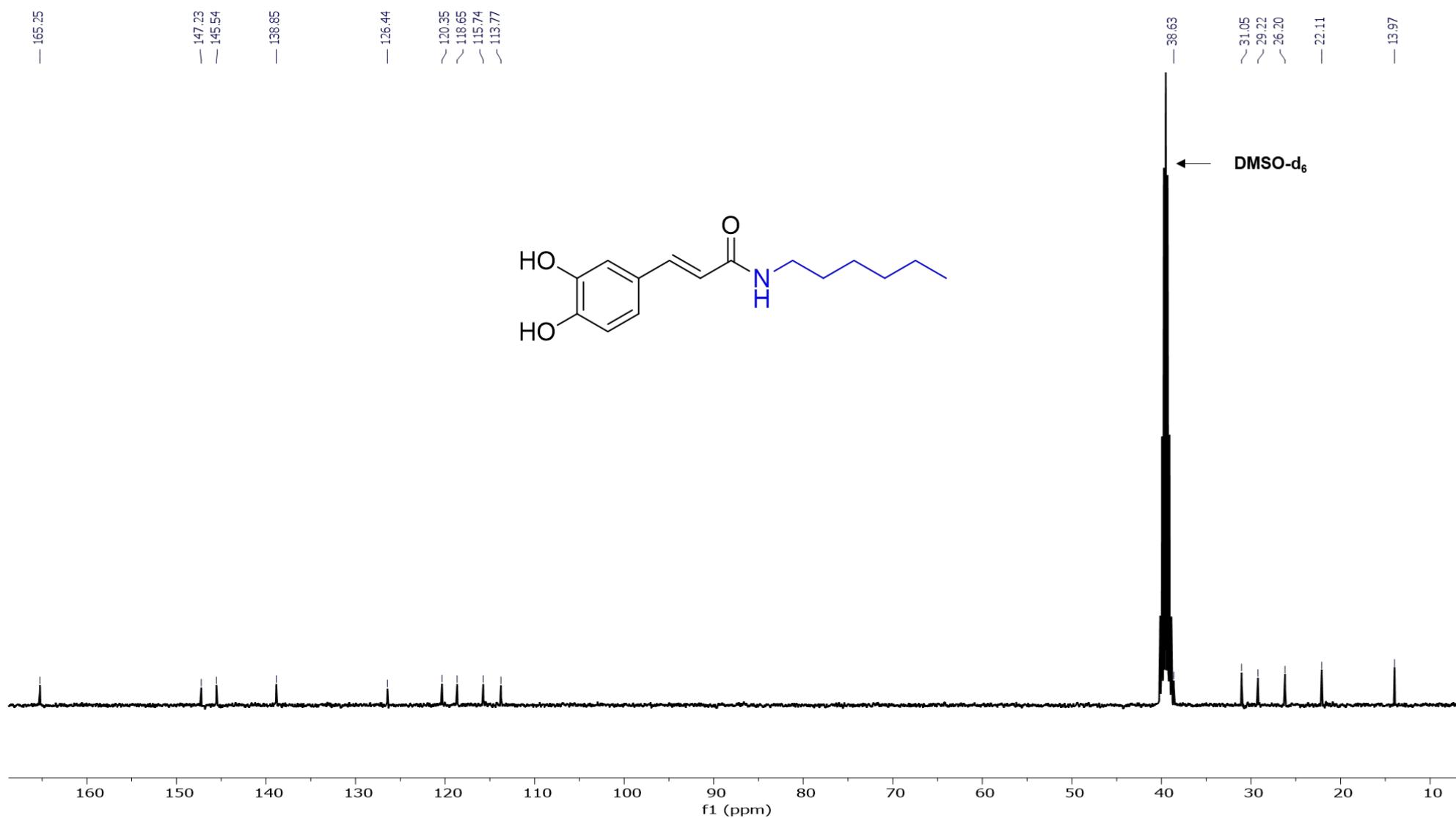


Figura 82. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- D_6) do derivado **3d**.

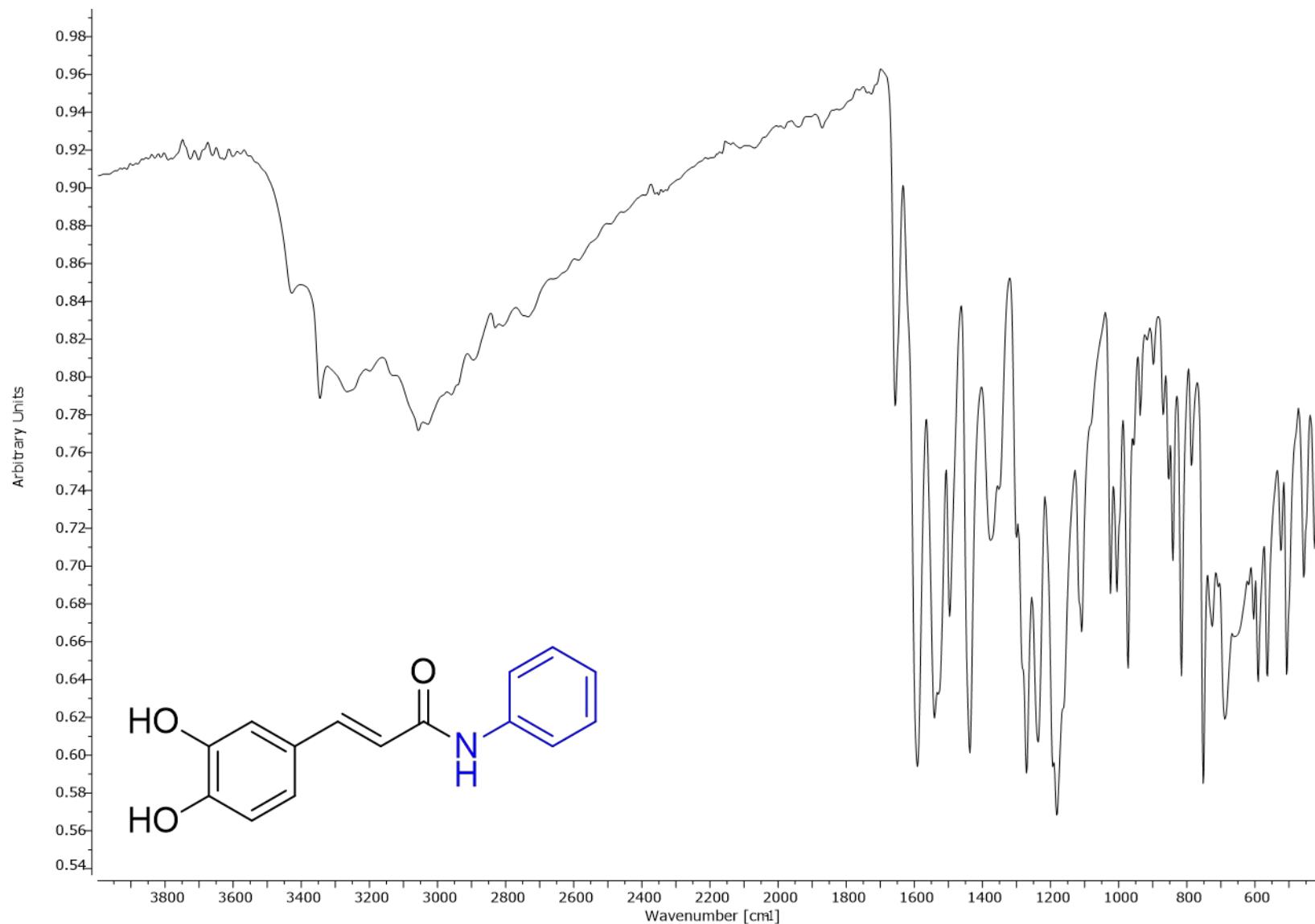


Figura 83. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado **3e**.

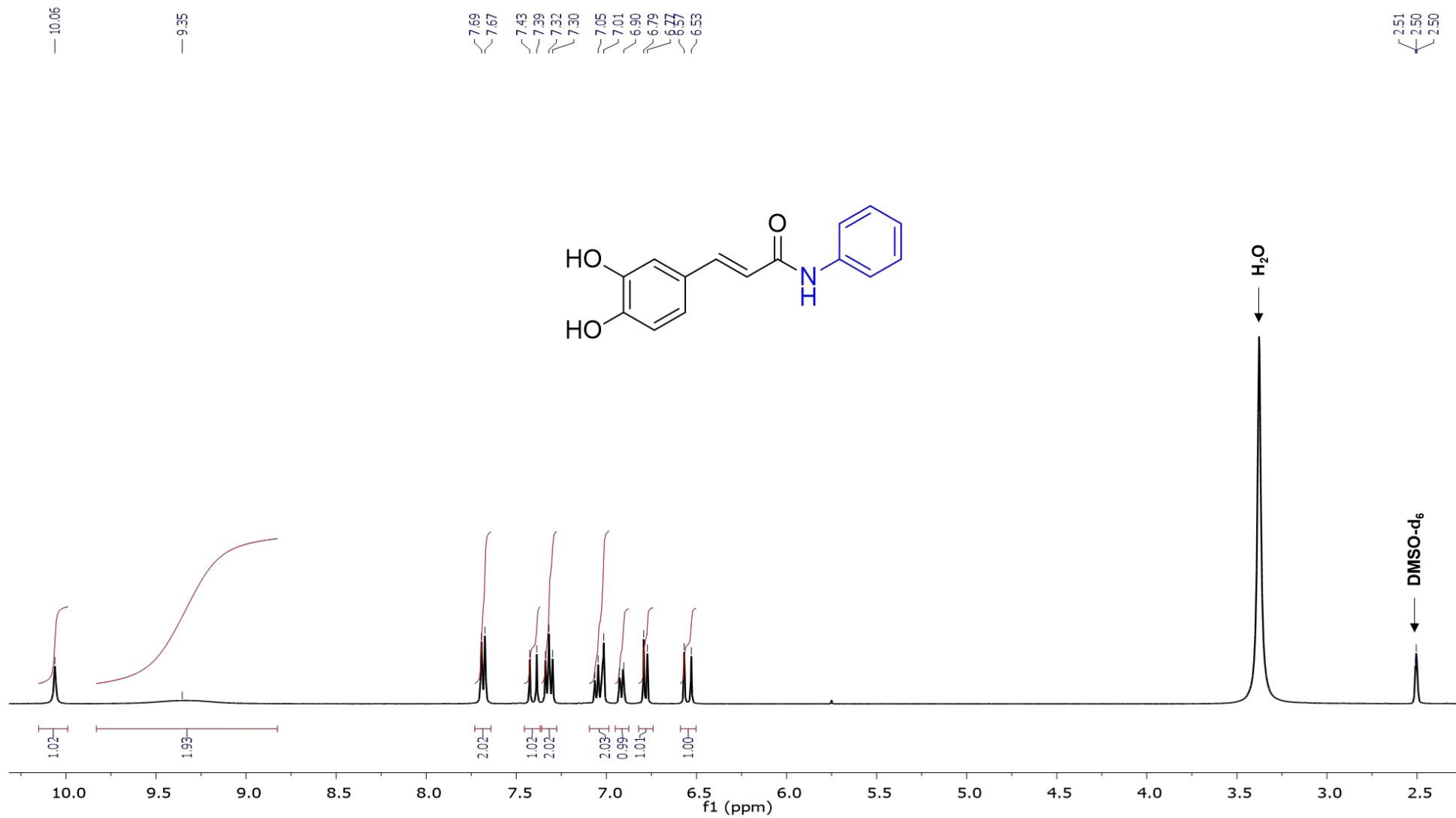


Figura 84. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6) do derivado 3e.

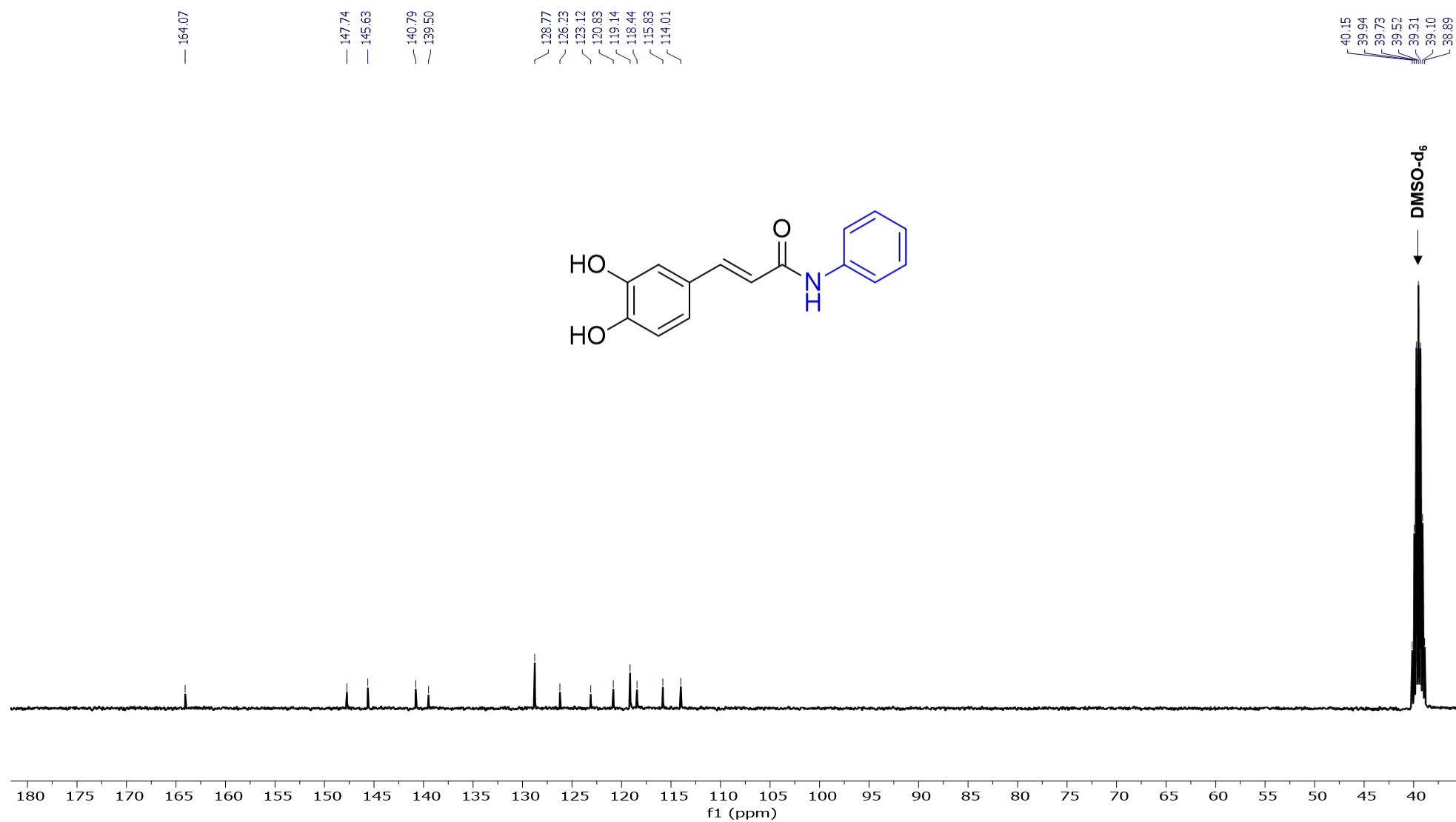


Figura 85. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D_6) do derivado **3e**.

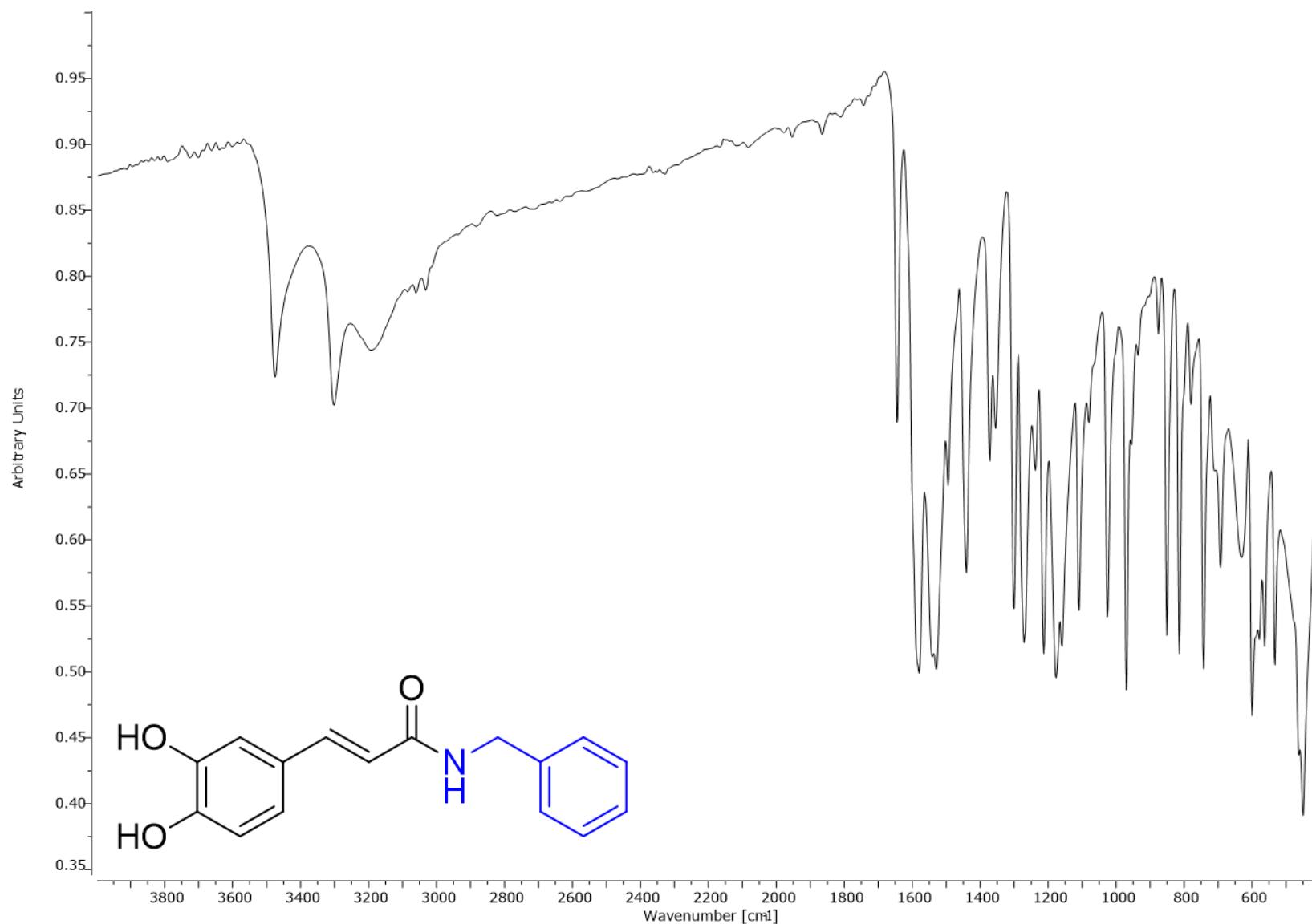


Figura 86. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado **3f**.

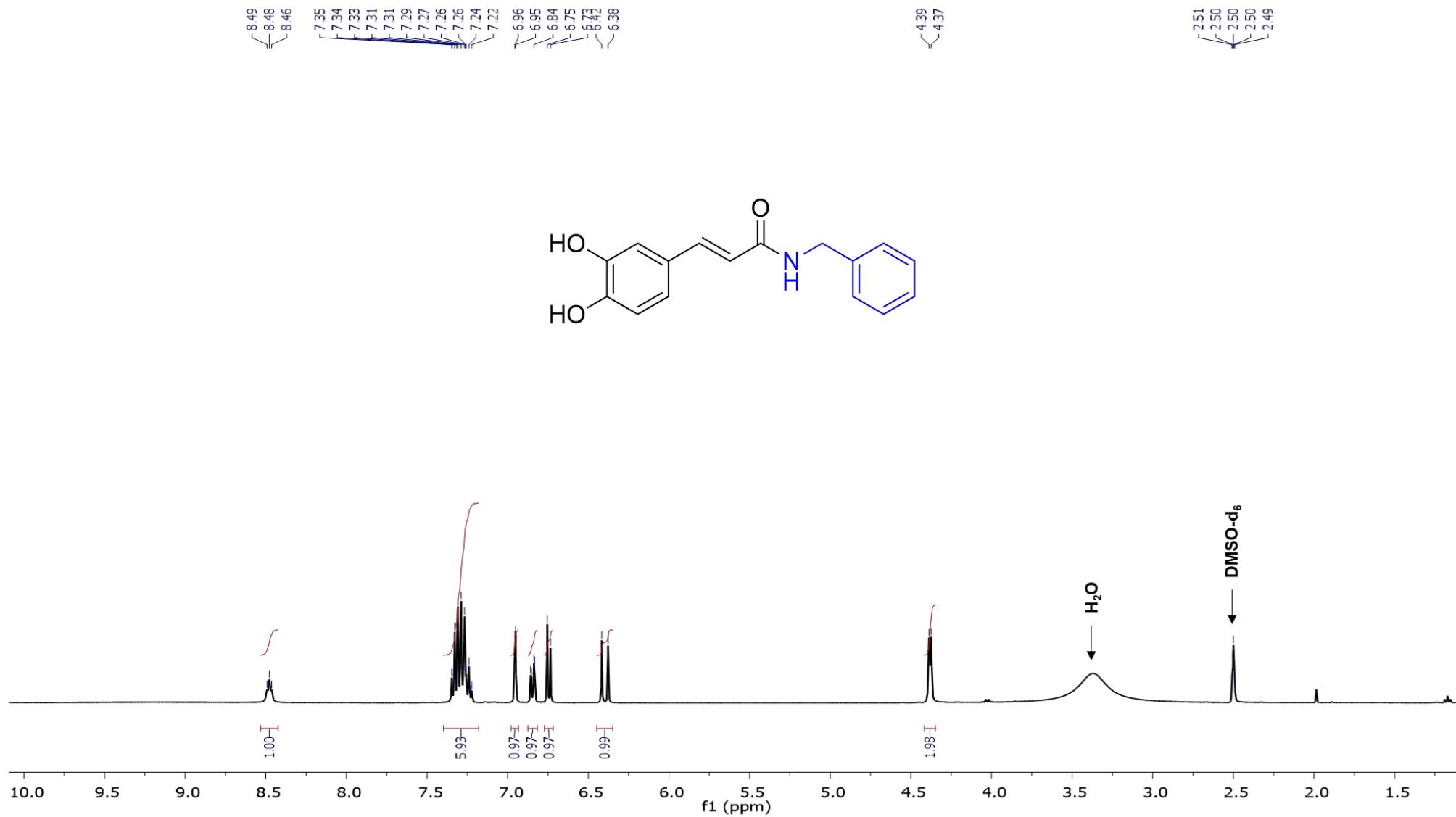


Figura 87. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D_6) do derivado **3f**.

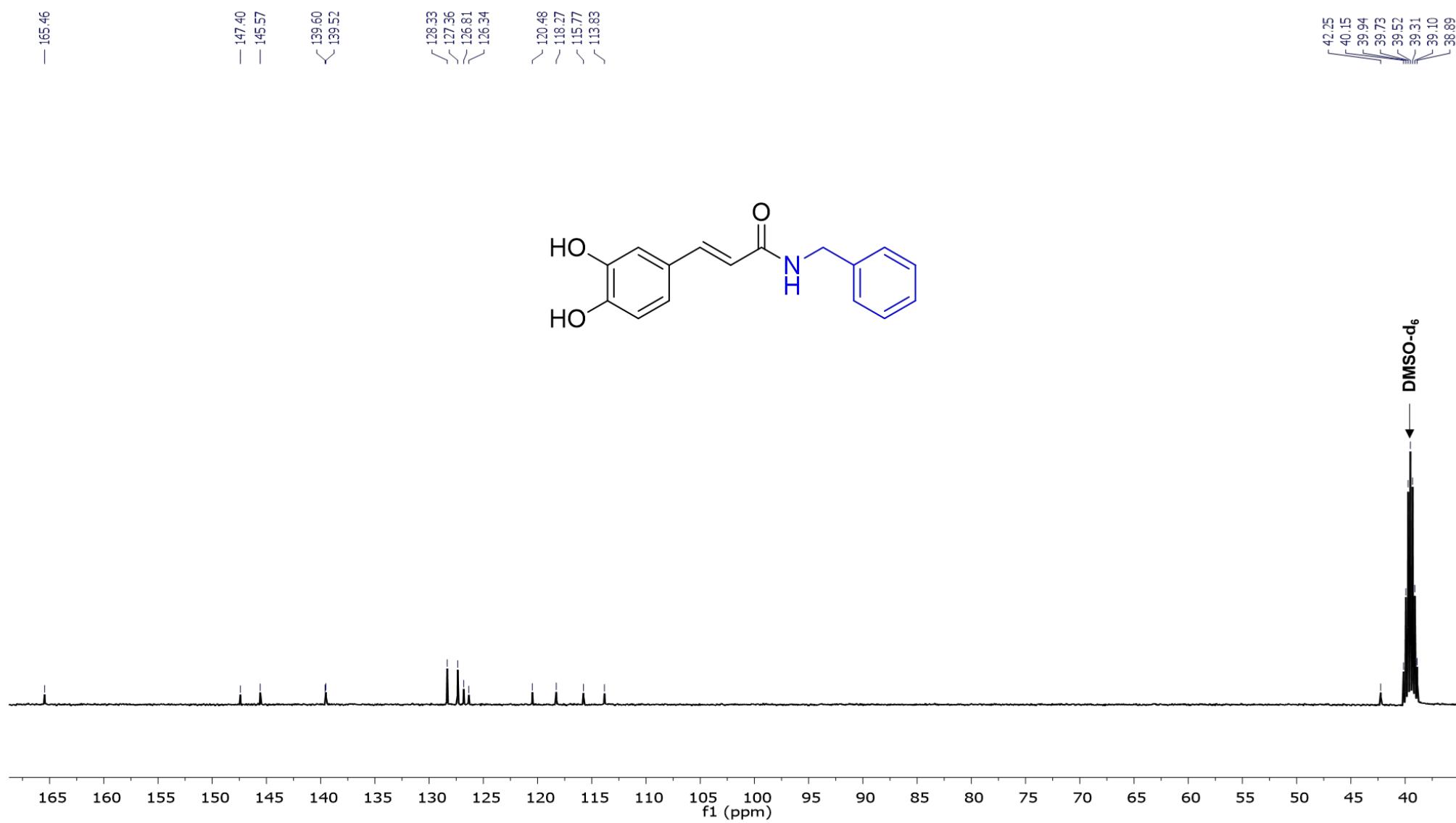


Figura 88. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- D_6) do derivado 3f.

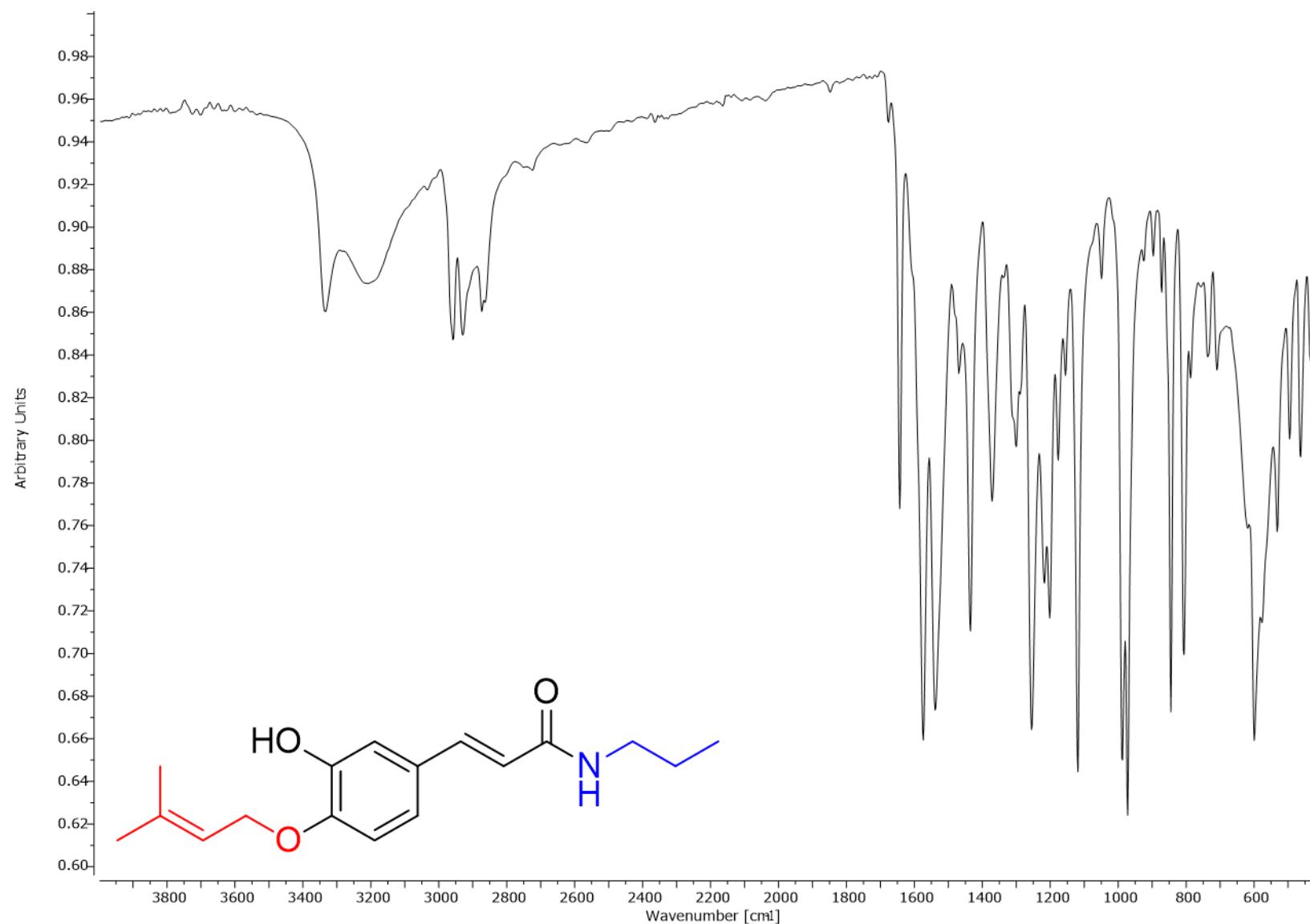


Figura 89. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado **3aP**.

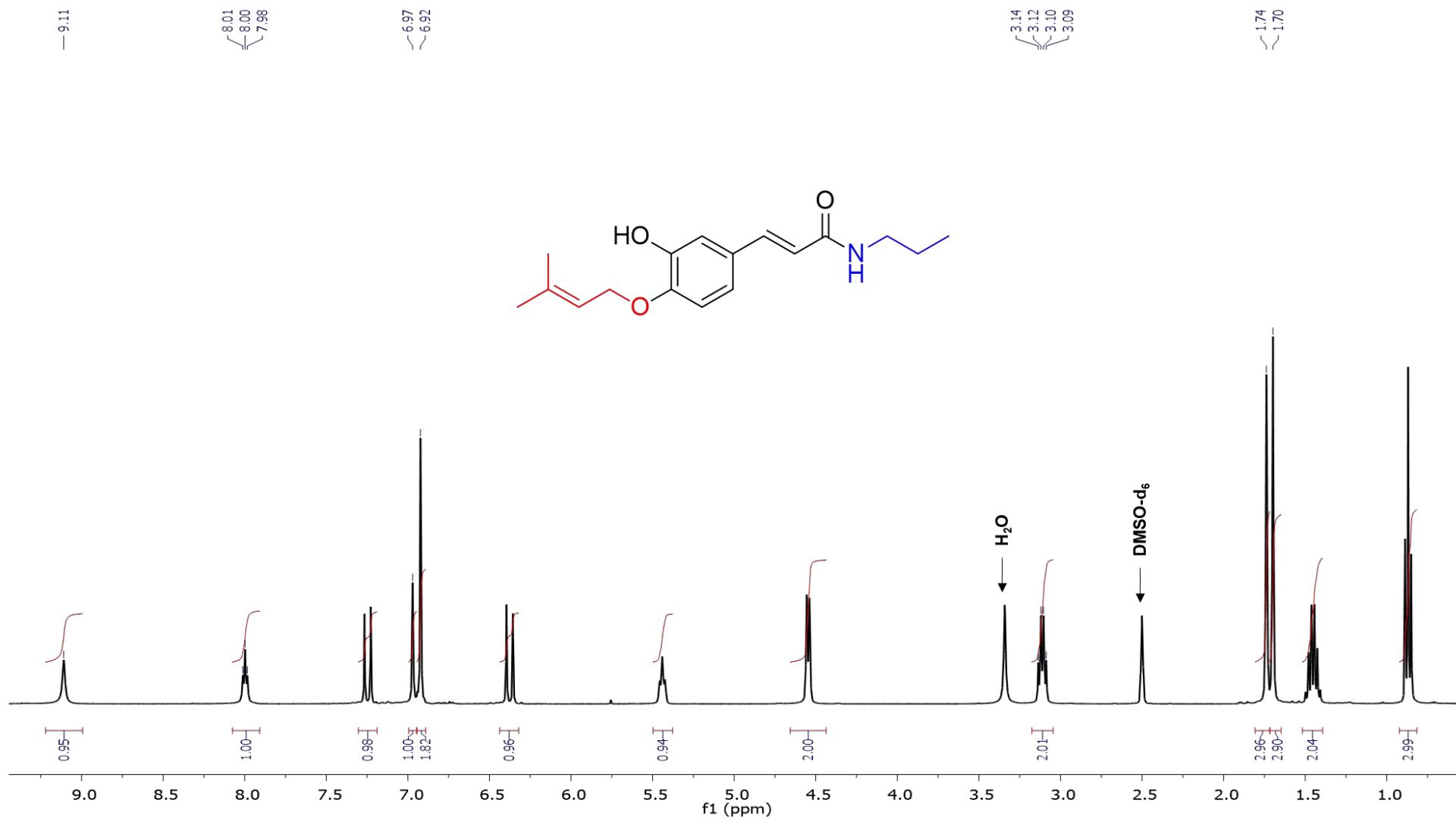


Figura 90. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6) do derivado **3aP**.

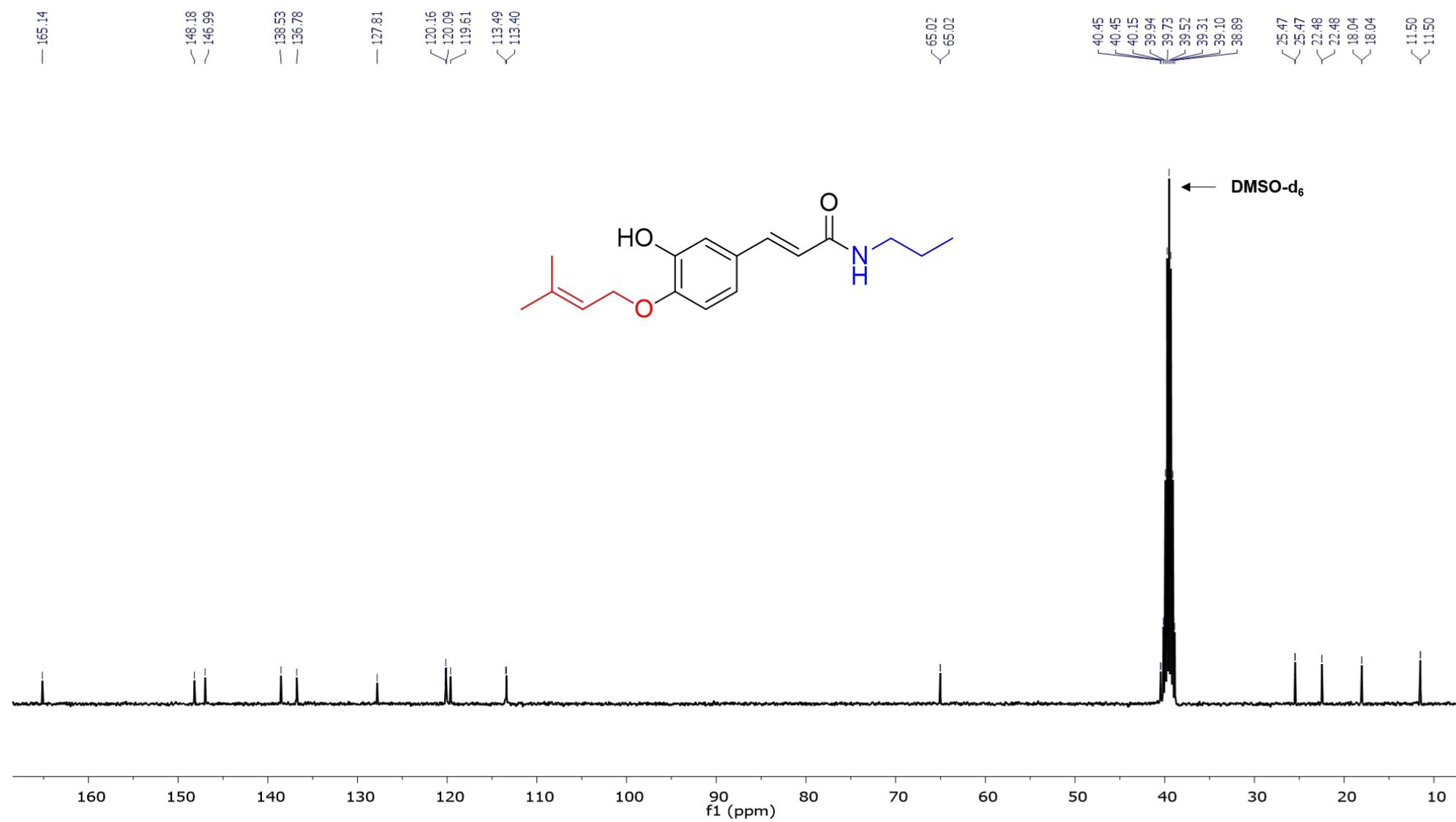


Figura 91. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D_6) do derivado **3aP**.

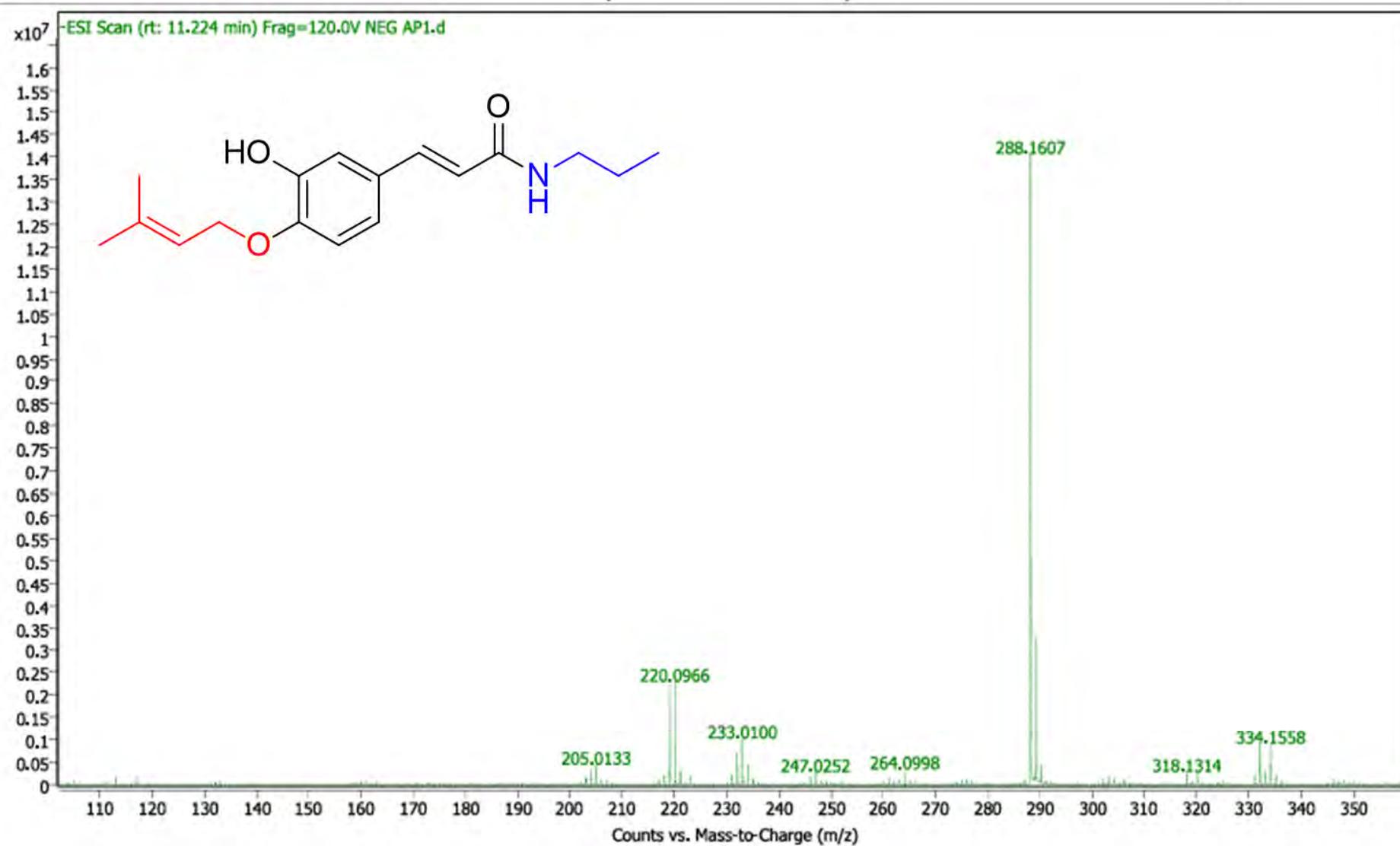


Figura 92. Espectro de massas de alta resolução (LC-MS-QTOF) obtido para o derivado 3aP.

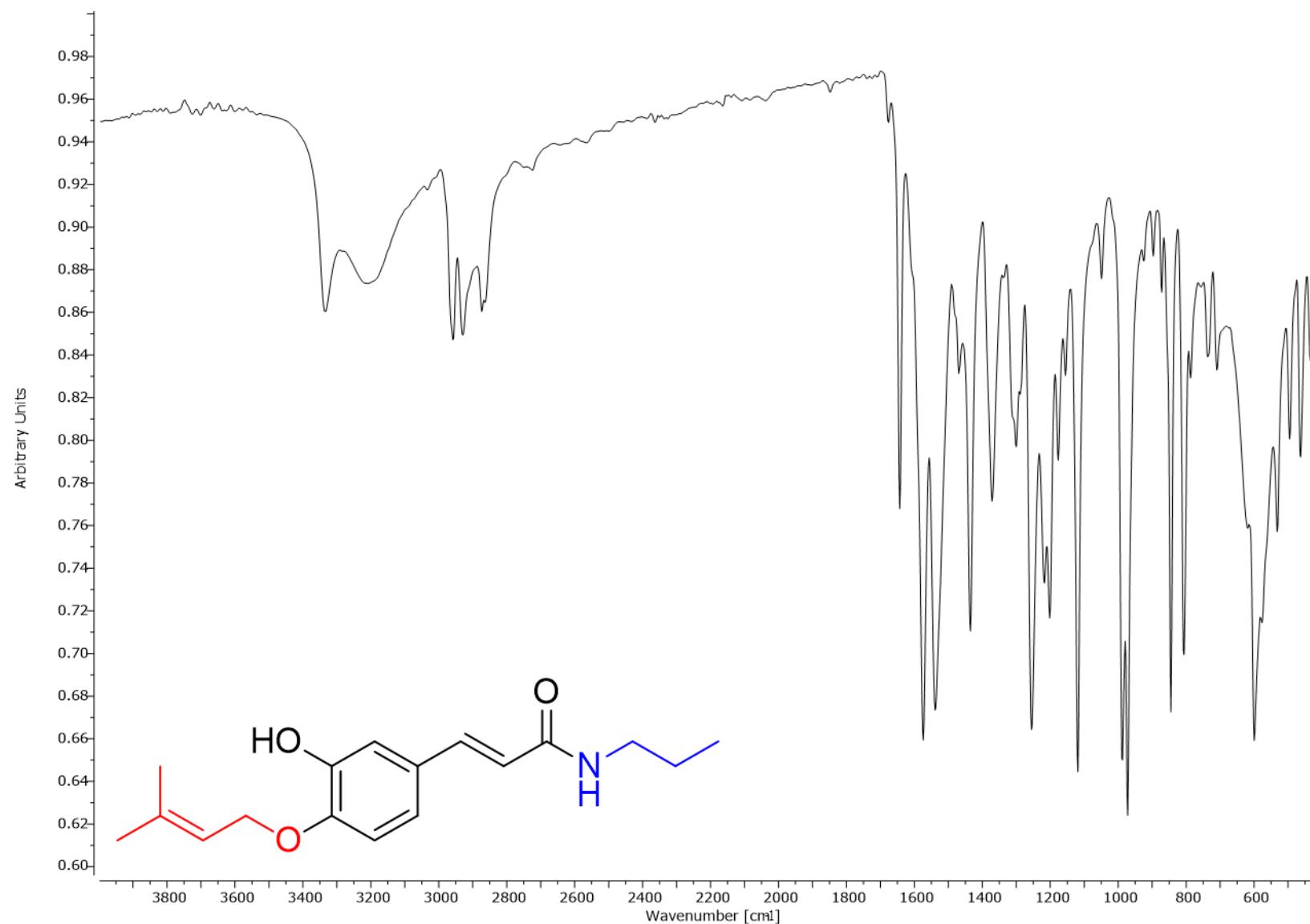


Figura 93. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado **3bP**.

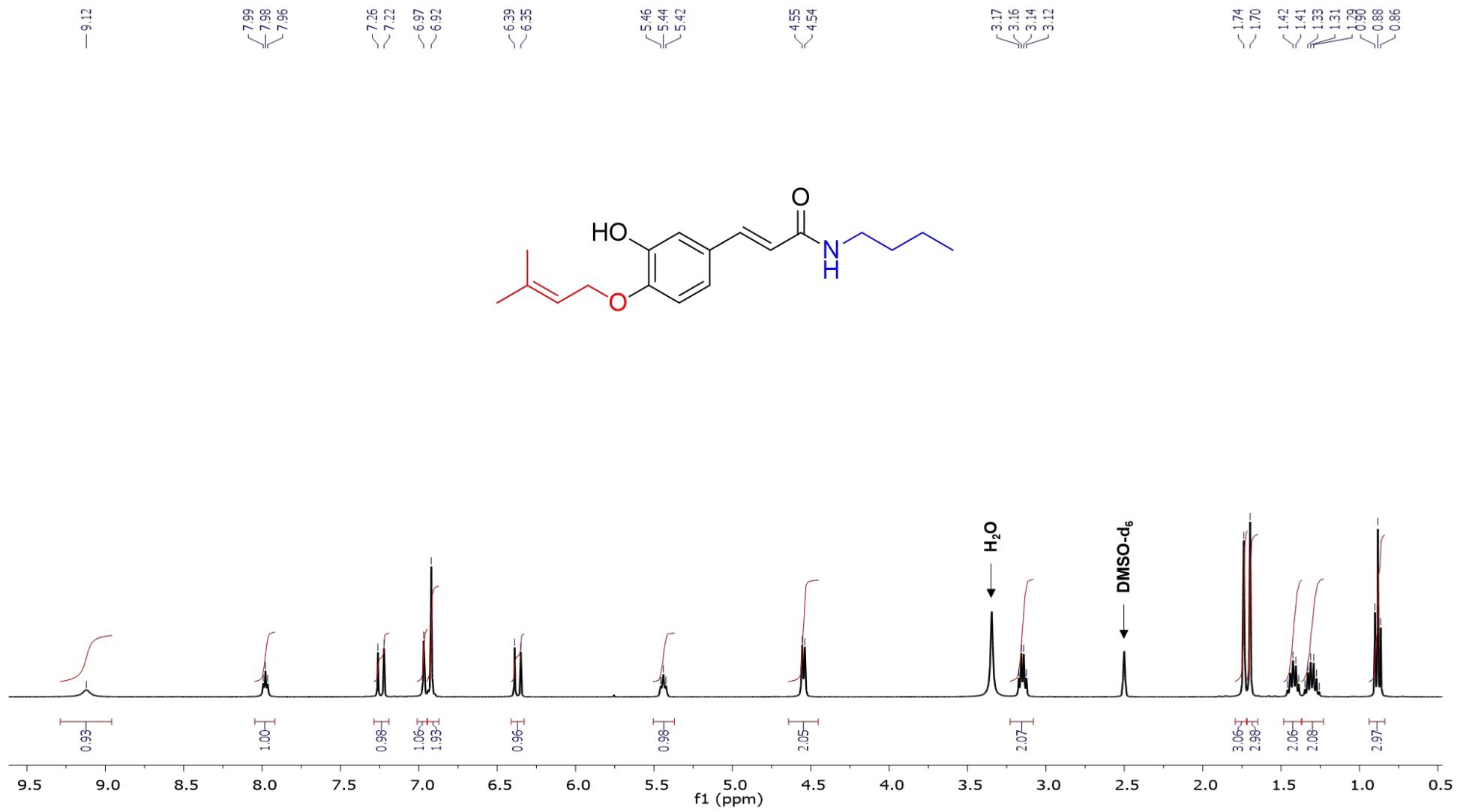


Figura 94. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) do derivado **3bP**

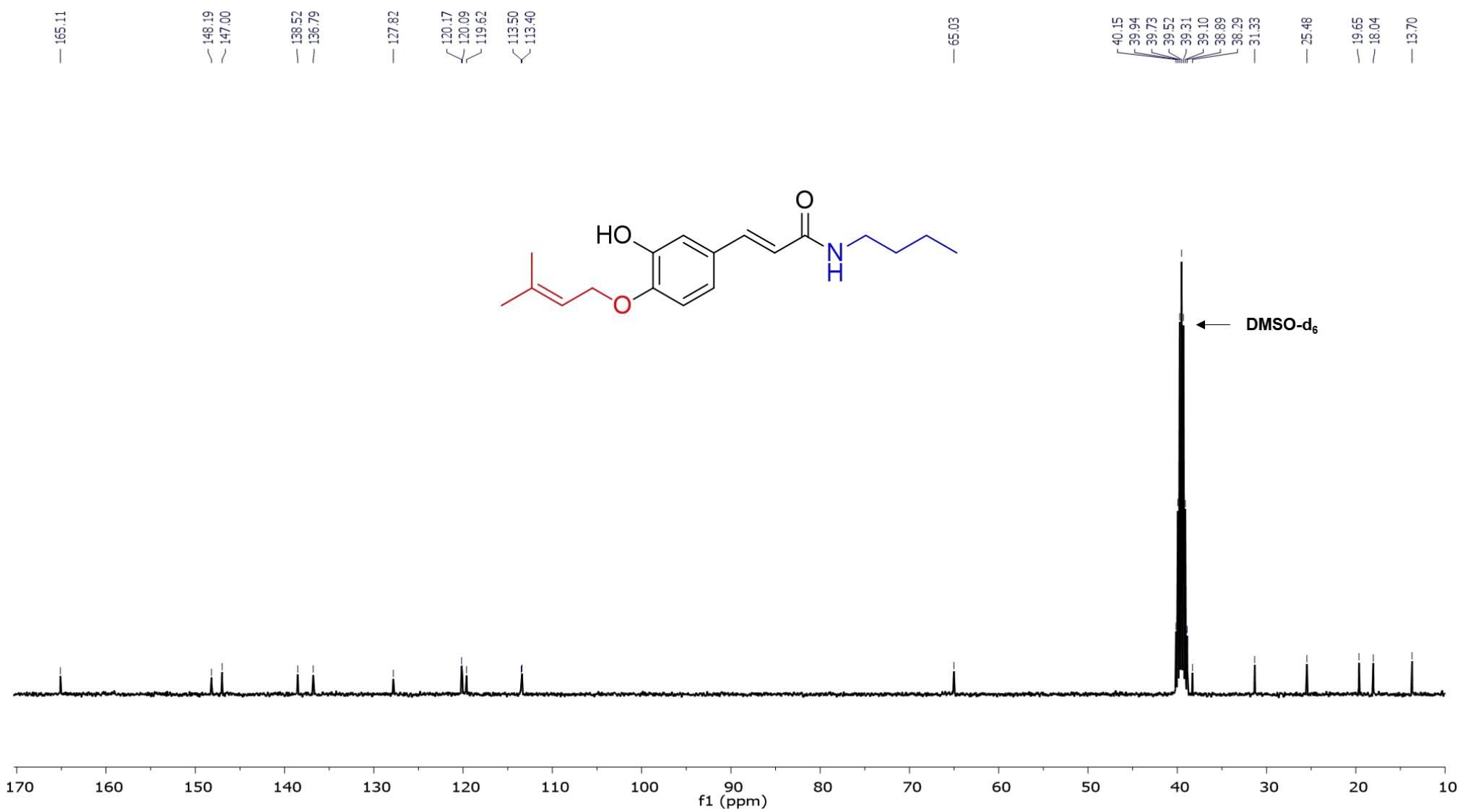


Figura 95. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D_6) do derivado **3bP**.

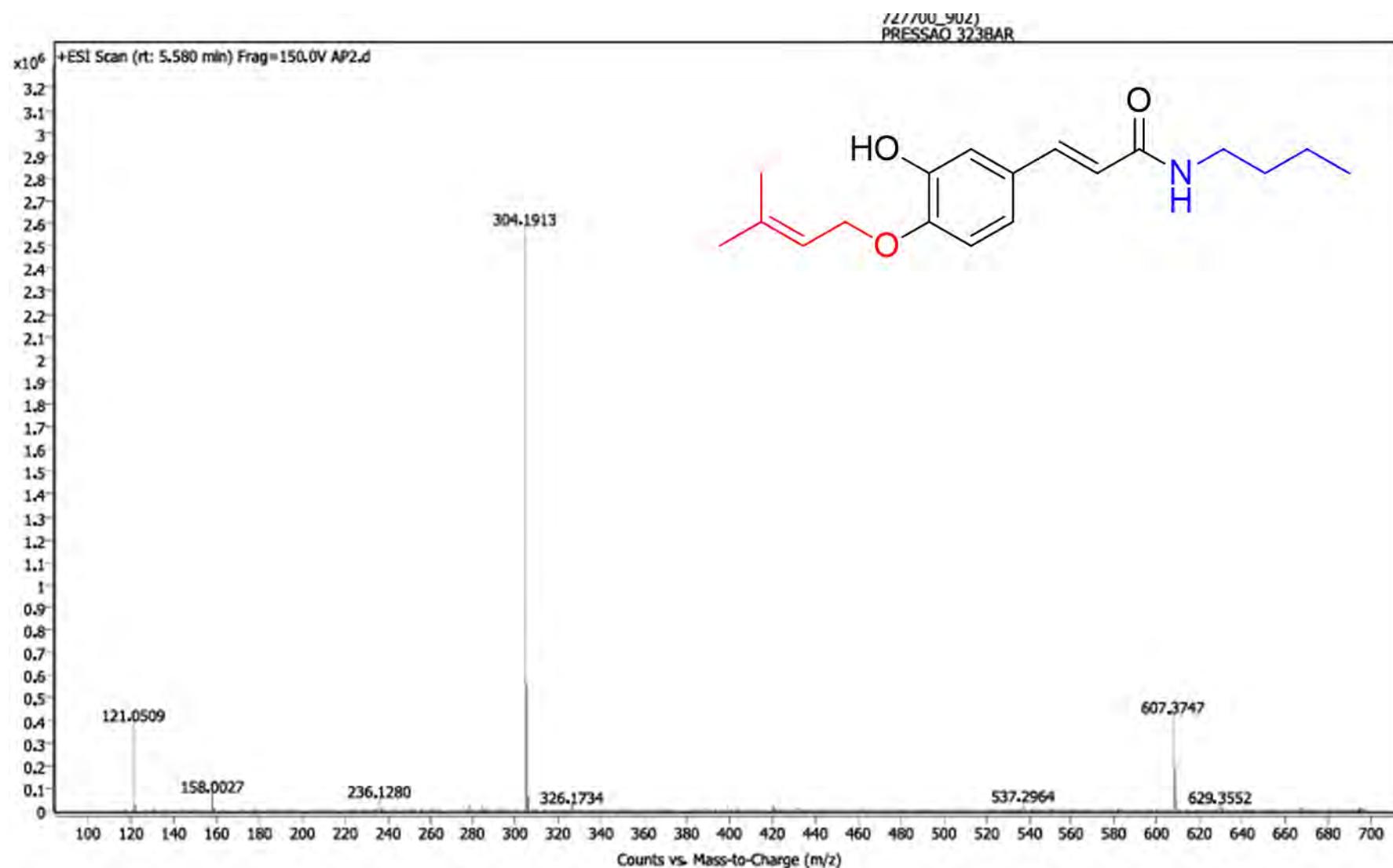


Figura 96. Espectro de massas de alta resolução (LC-MS-QTOF) obtido para o derivado **3bP**.

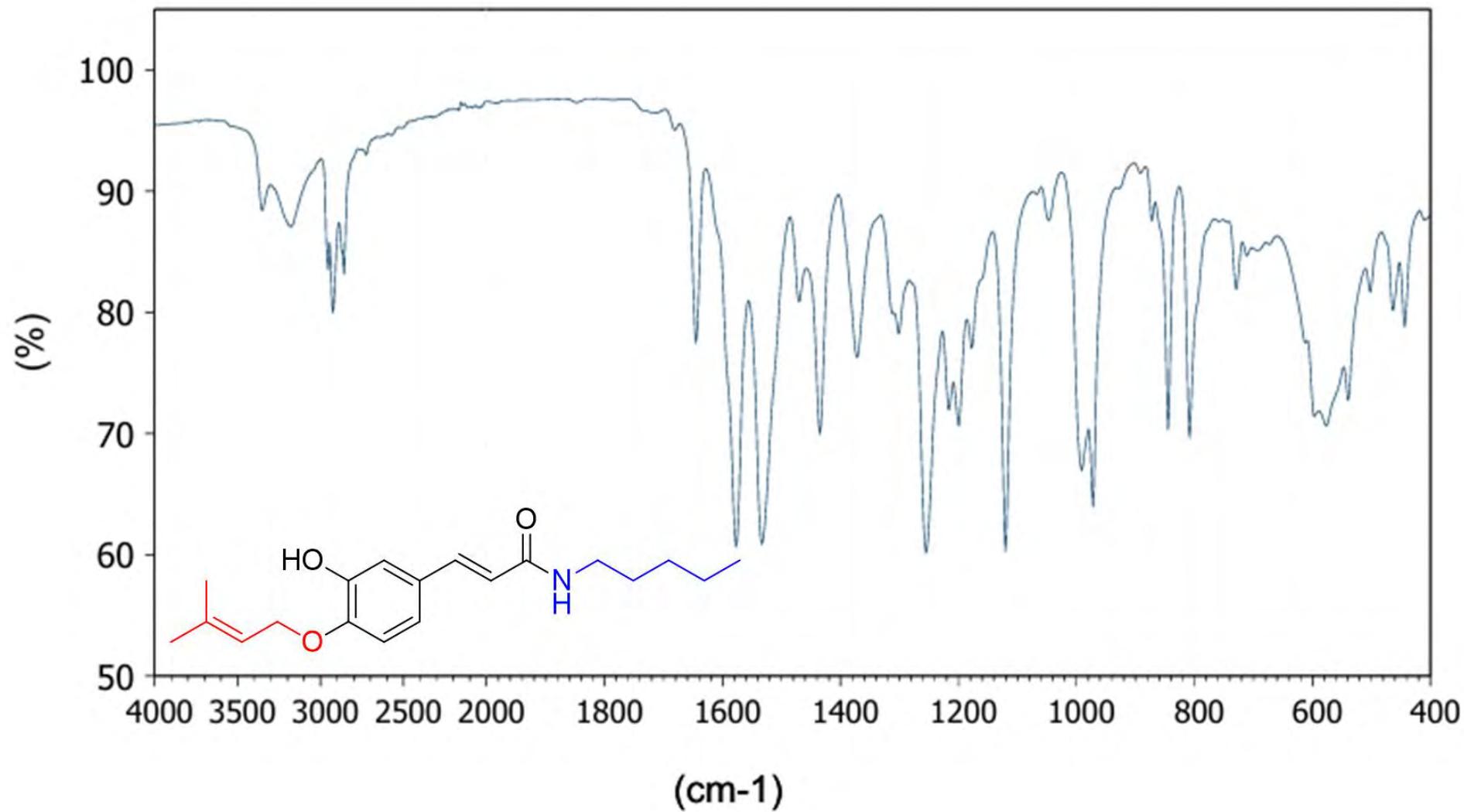


Figura 97. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado **3cP**.

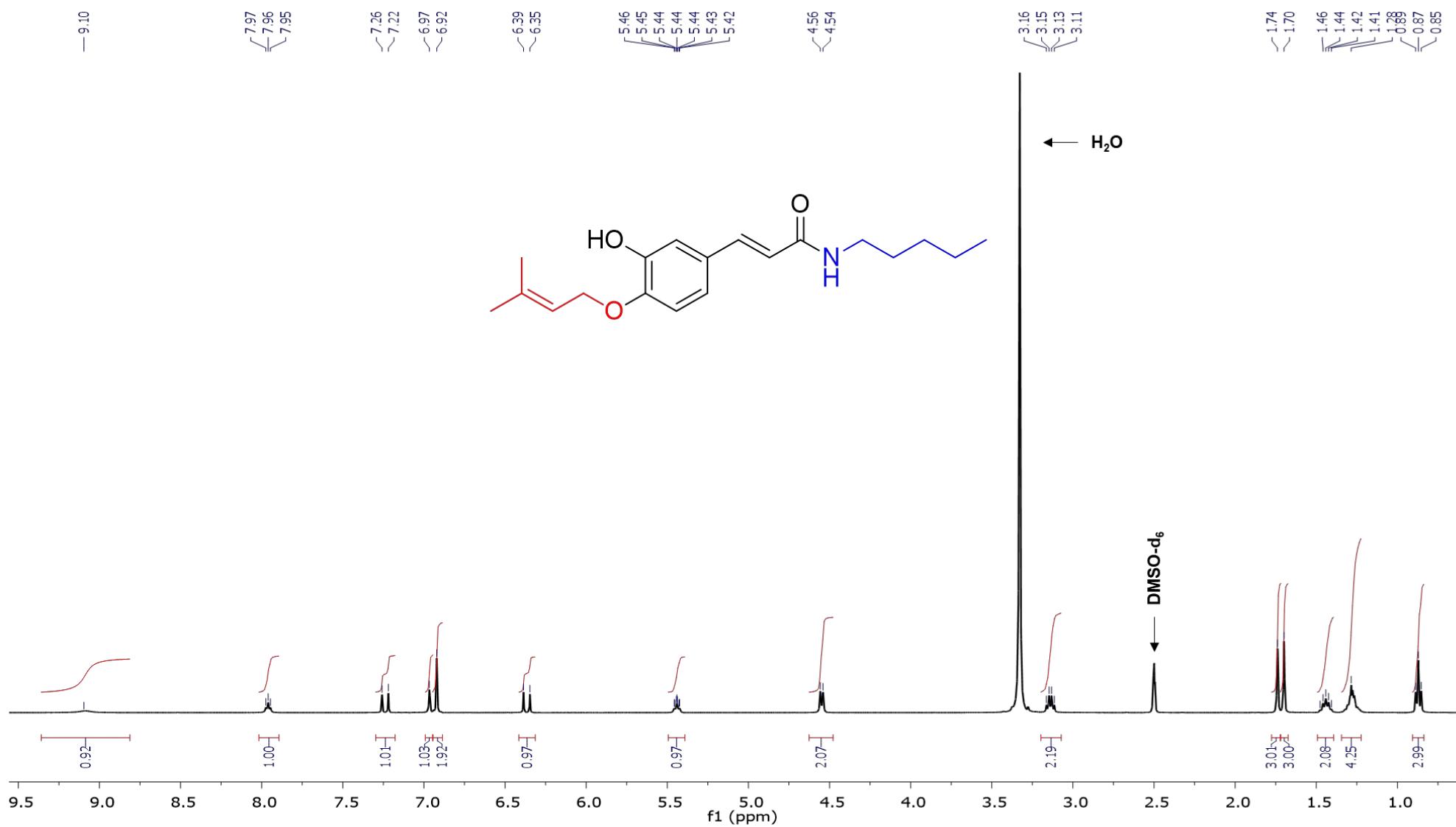


Figura 98. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6) do derivado **3cP**.

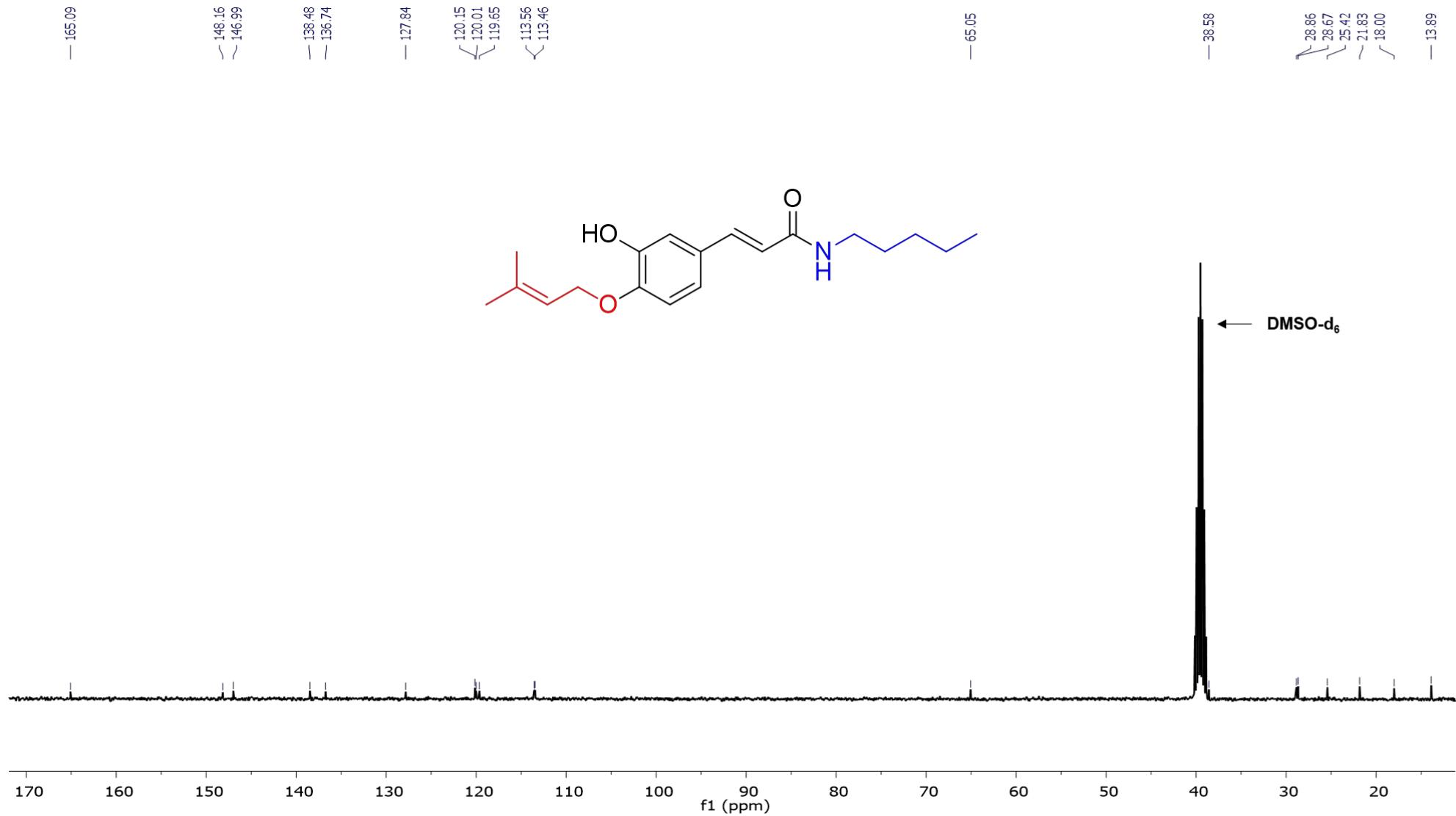


Figura 99. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D_6) do derivado **3cP**.

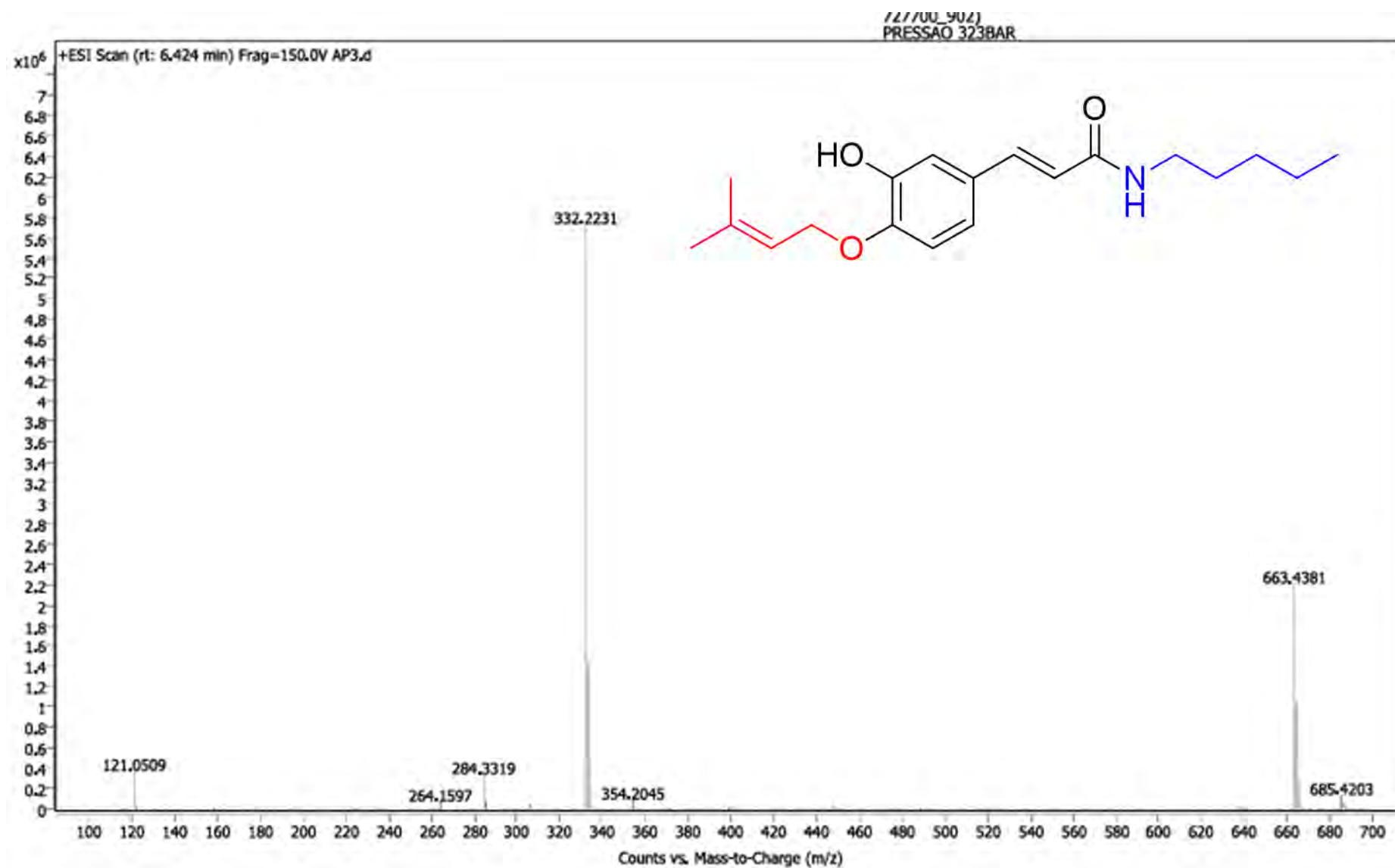


Figura 100. Espectro de massas de alta resolução (LC-MS-QTOF) obtido para o derivado 3cP.

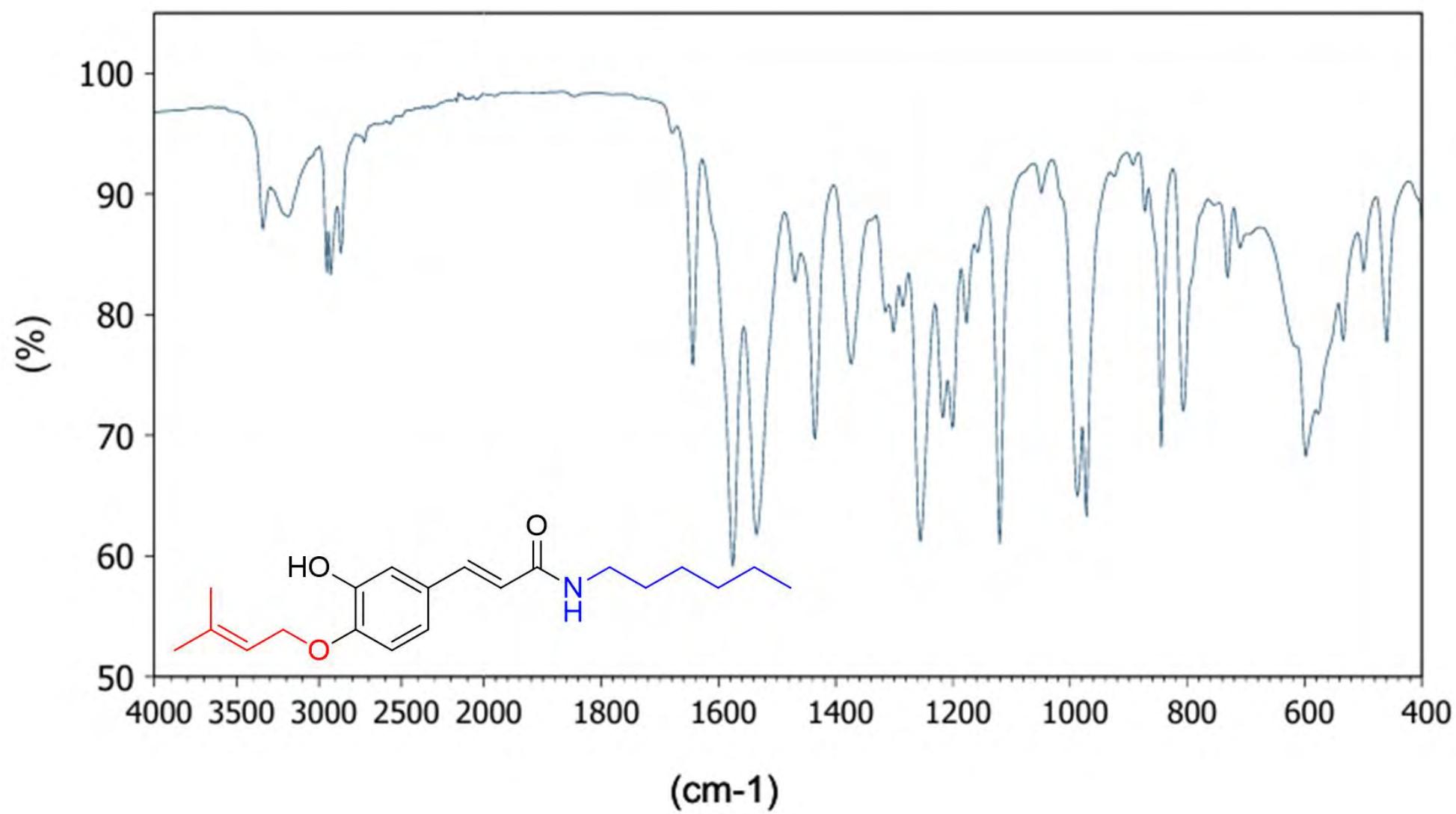


Figura 101. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm⁻¹) do derivado 3dP.

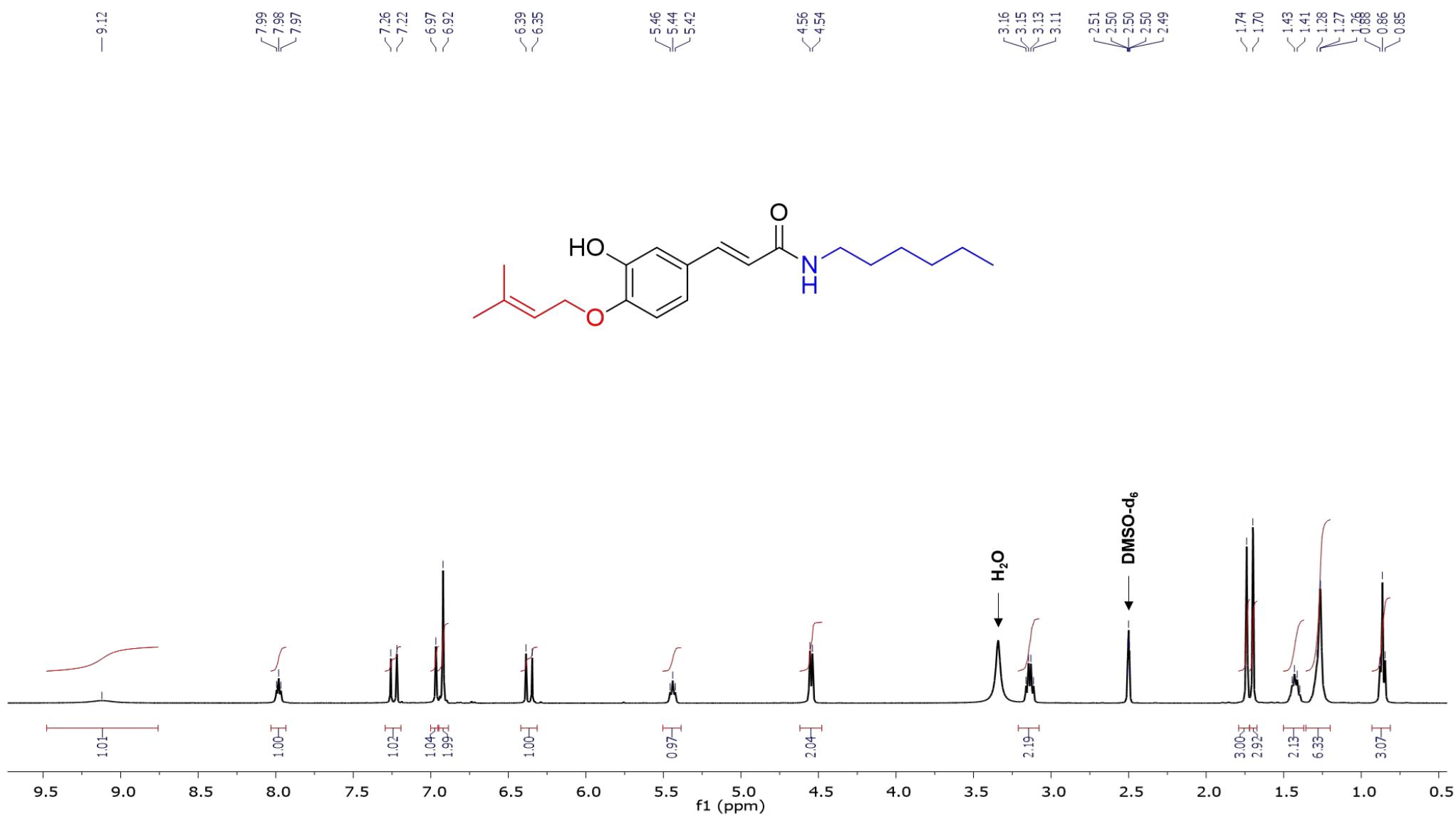


Figura 102. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6) do derivado 3dP.

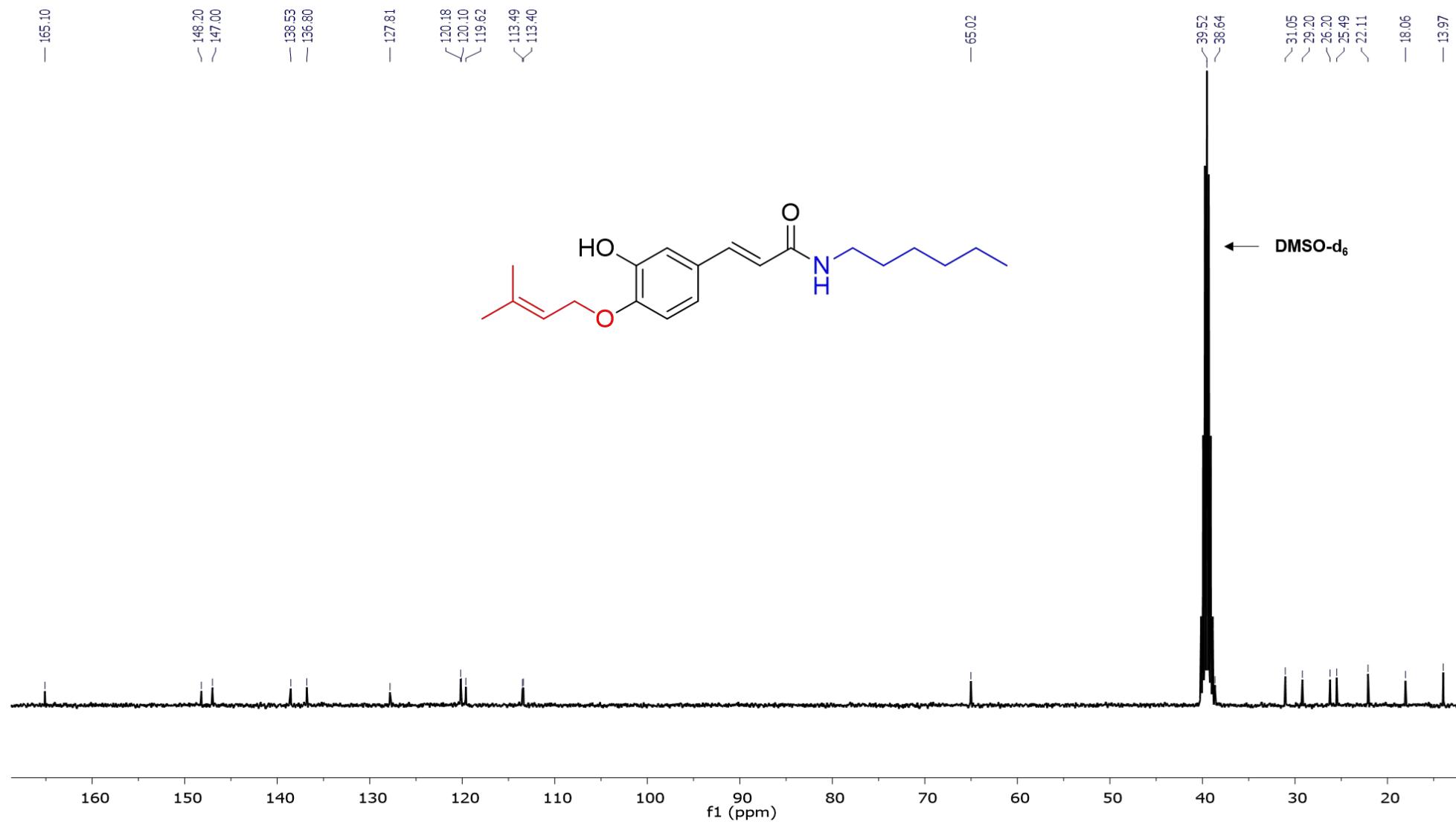


Figura 103. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-D_6) do derivado **3dP**.

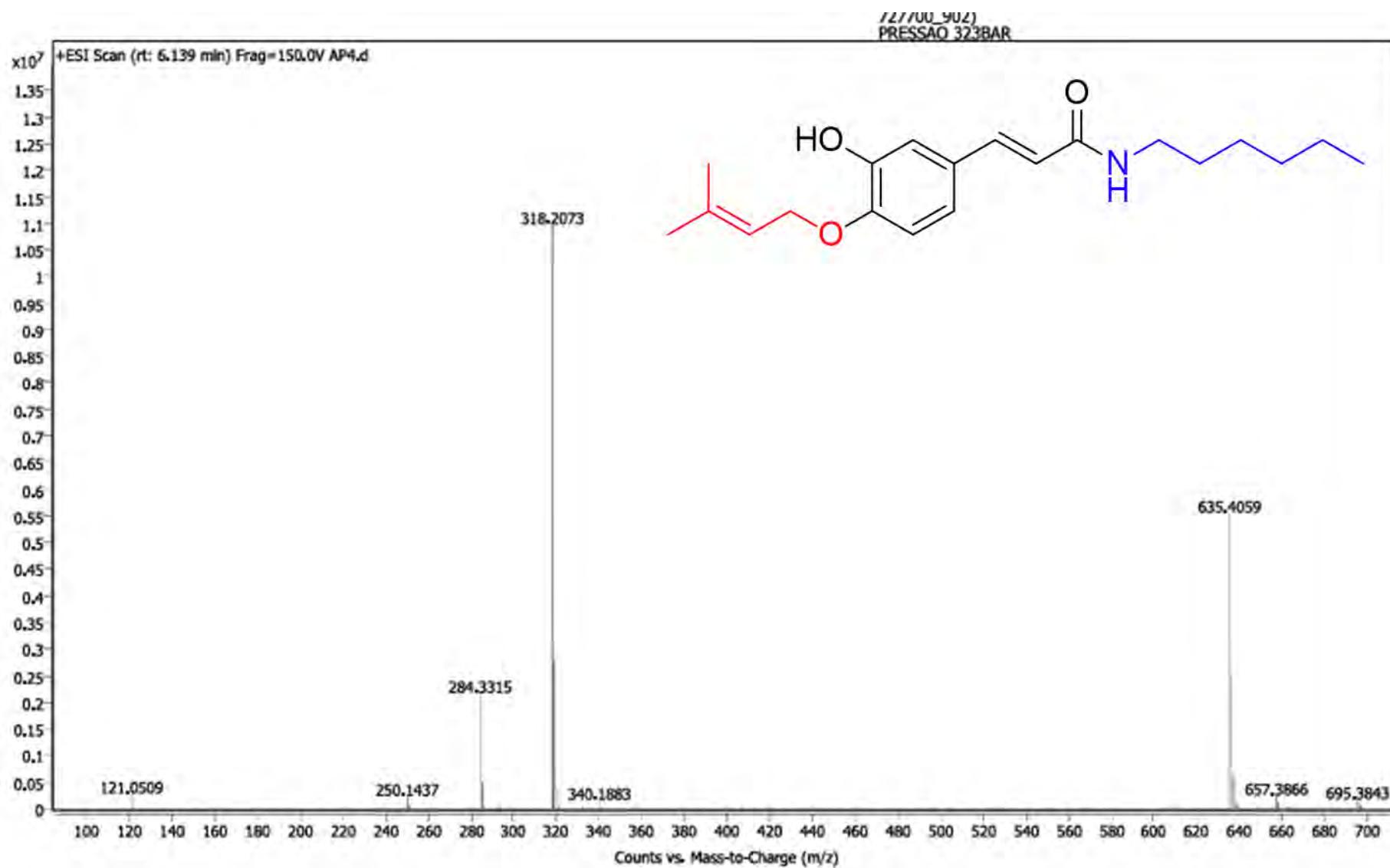


Figura 104. Espectro de massas de alta resolução (LC-MS-QTOF) obtido para o derivado 3dP.

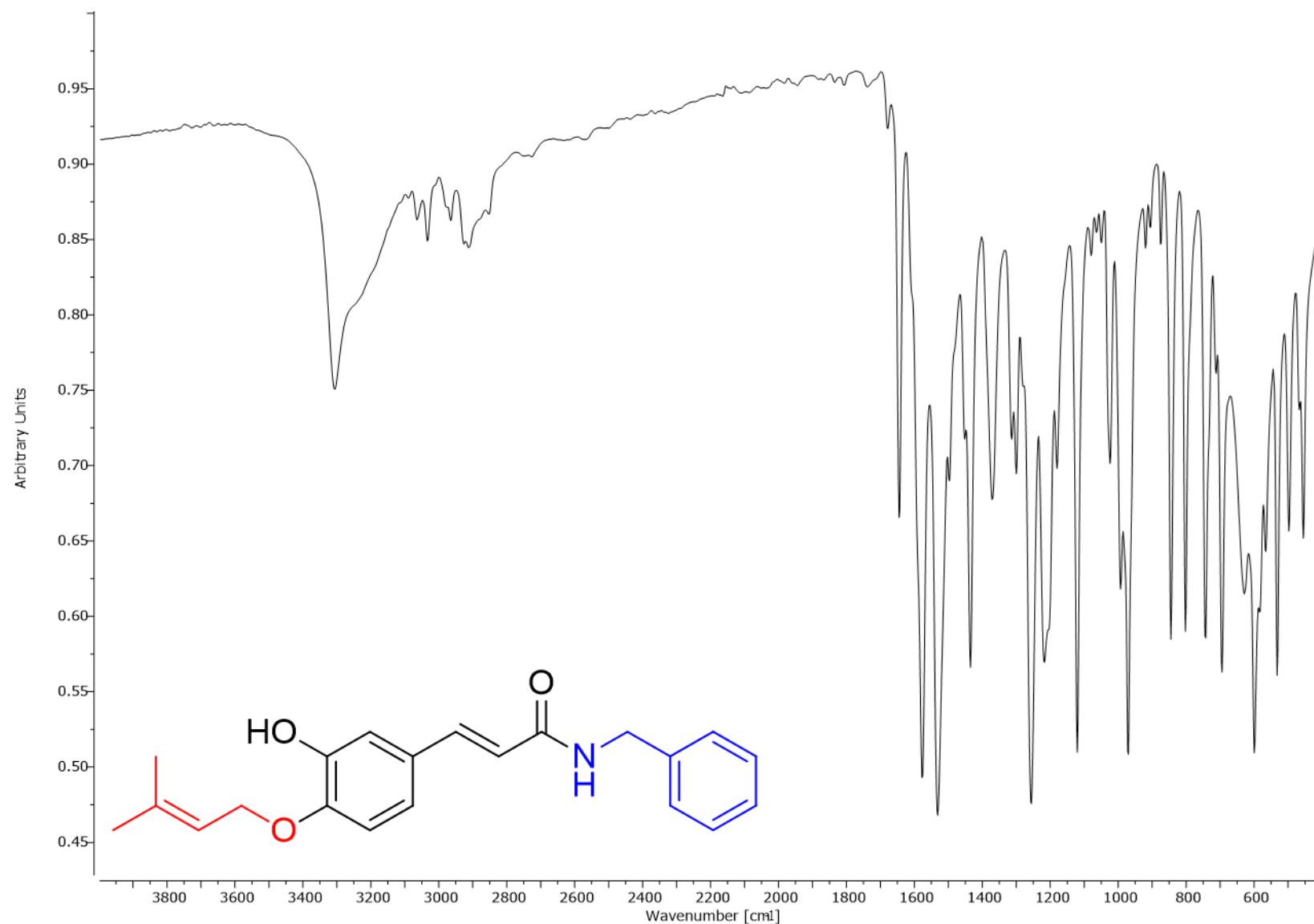


Figura 105. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado **3eP**.

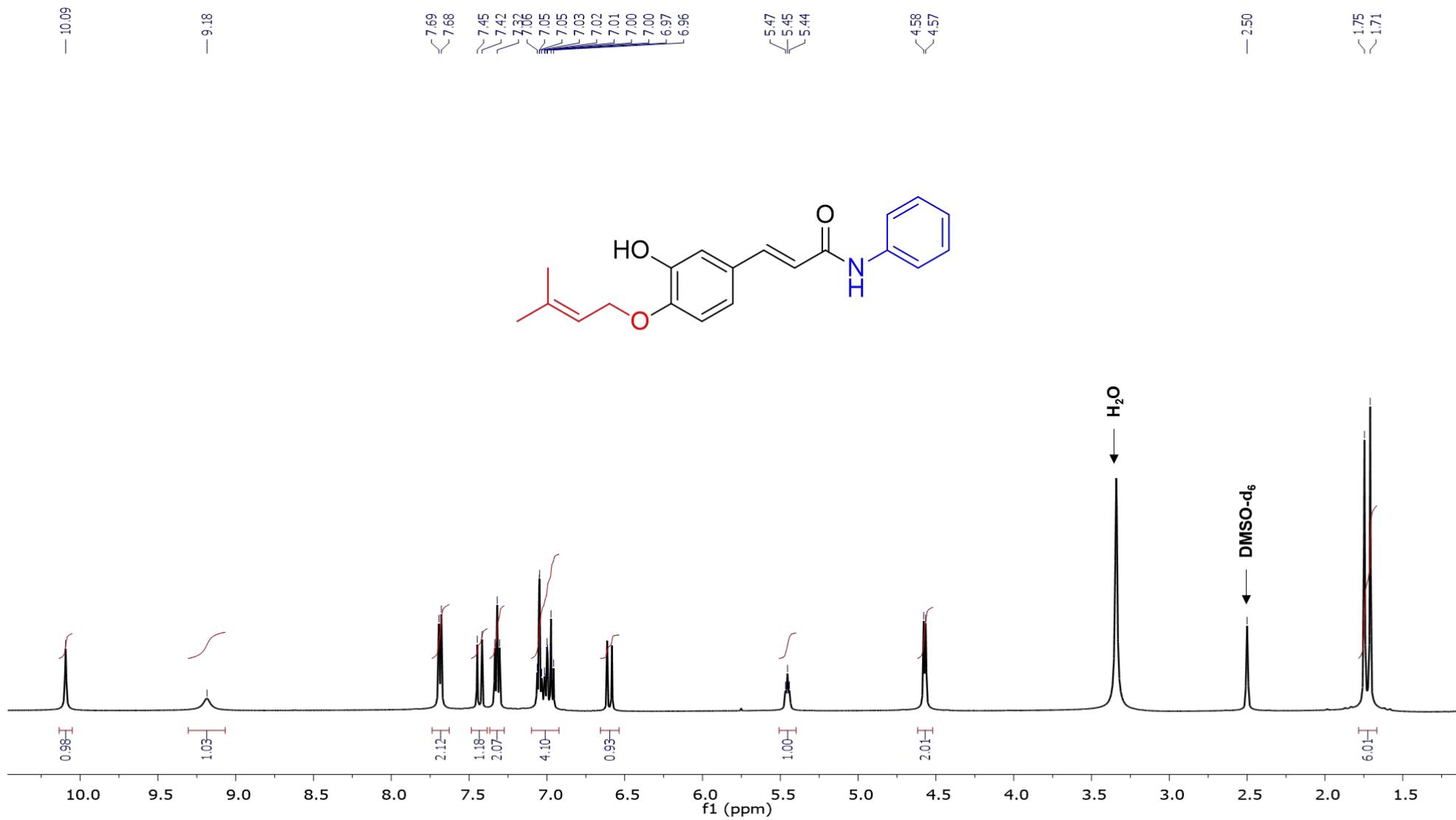


Figura 106. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6) do derivado 3eP.

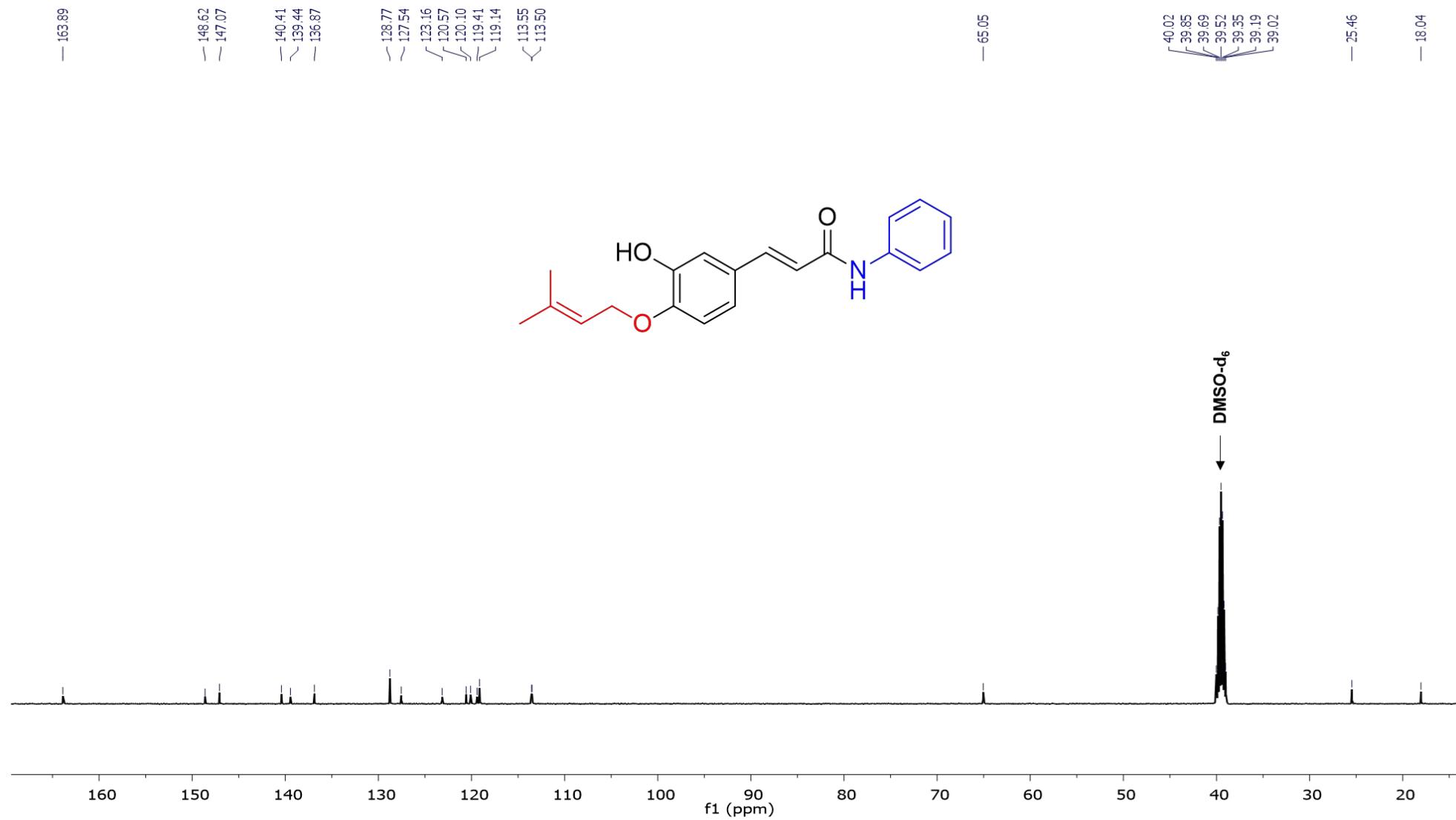


Figura 107. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- D_6) do derivado **3eP**.

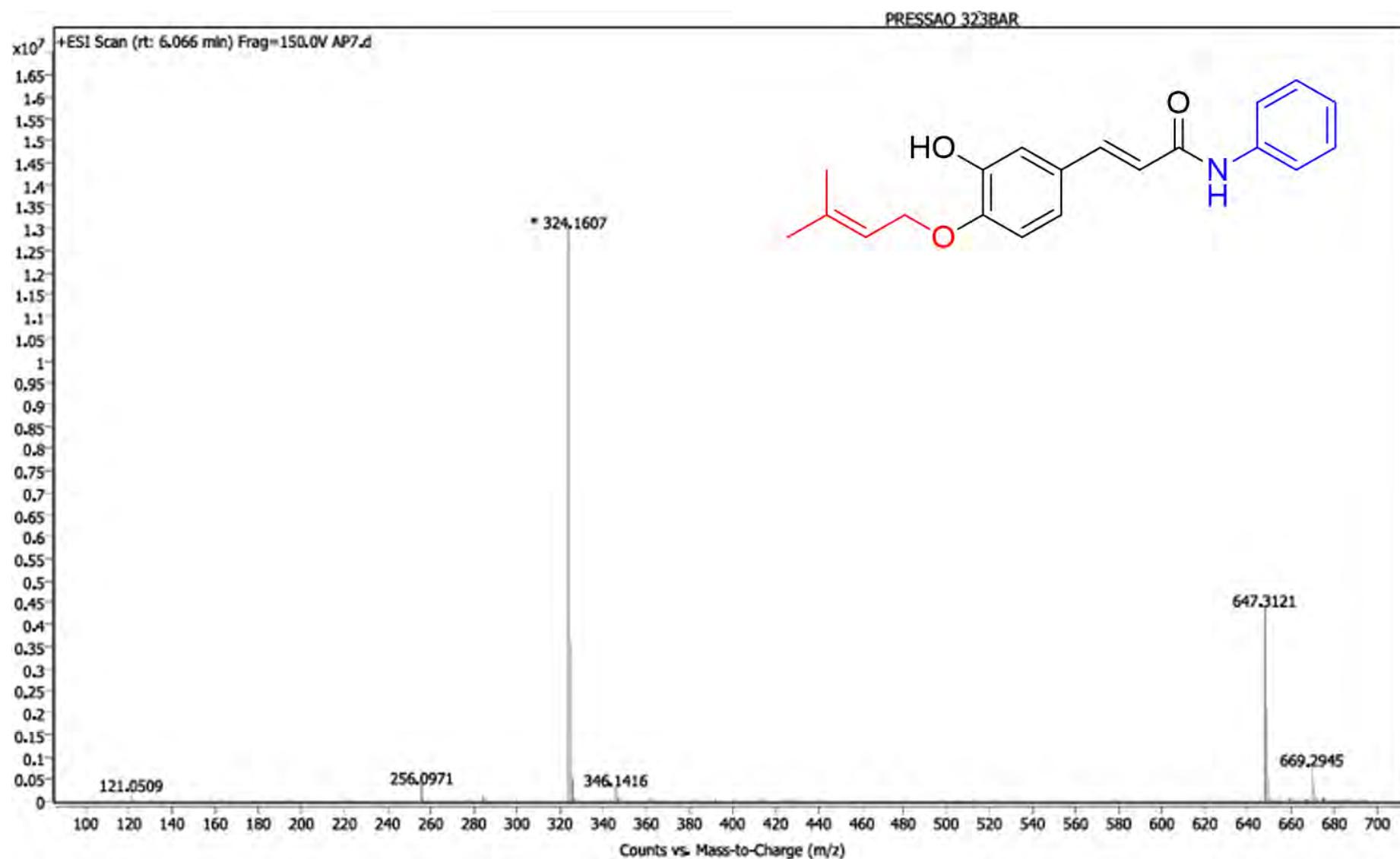


Figura 108. Espectro de massas de alta resolução (LC-MS-QTOF) obtido para o derivado 3eP.

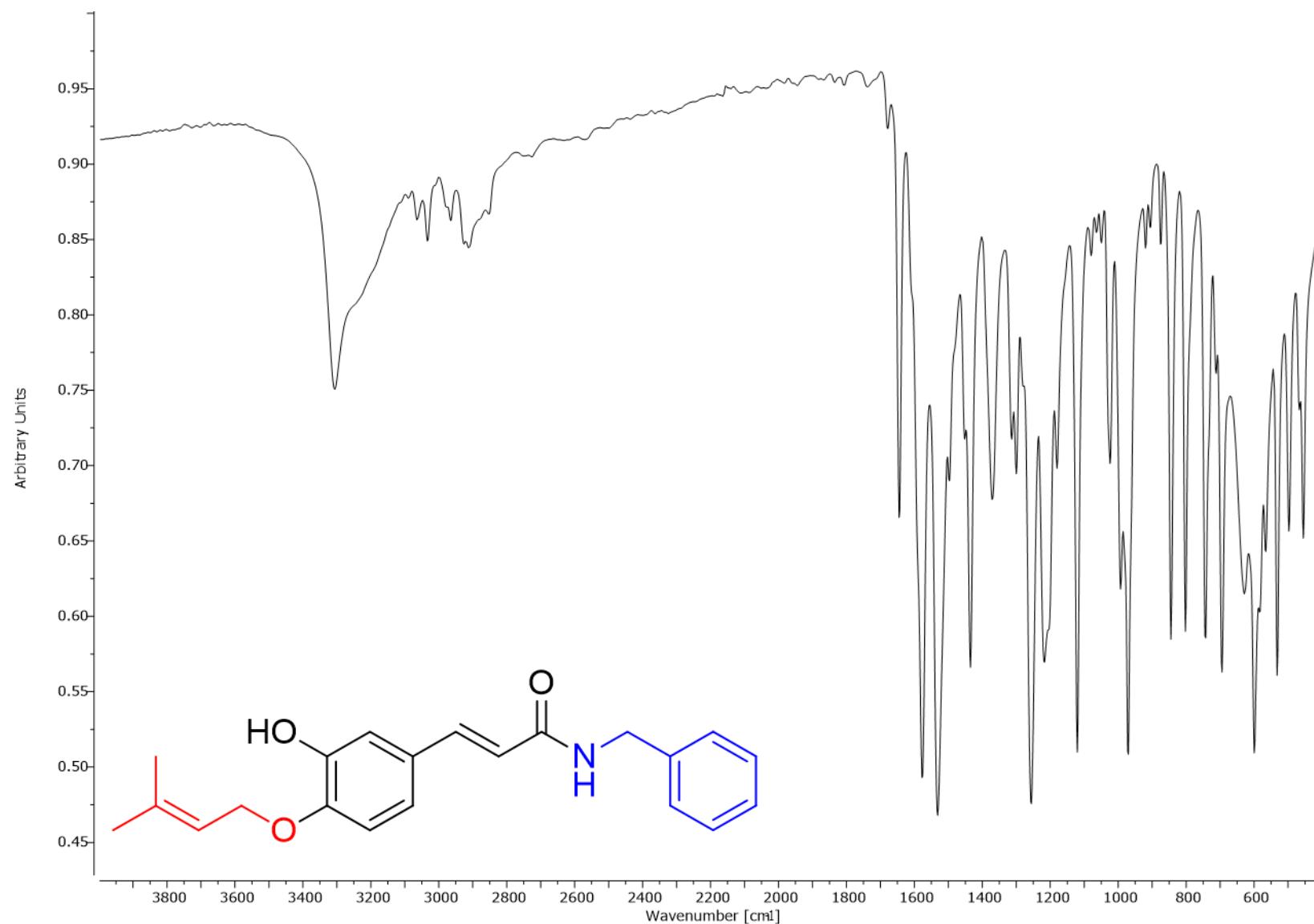


Figura 109. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado **3fP**.

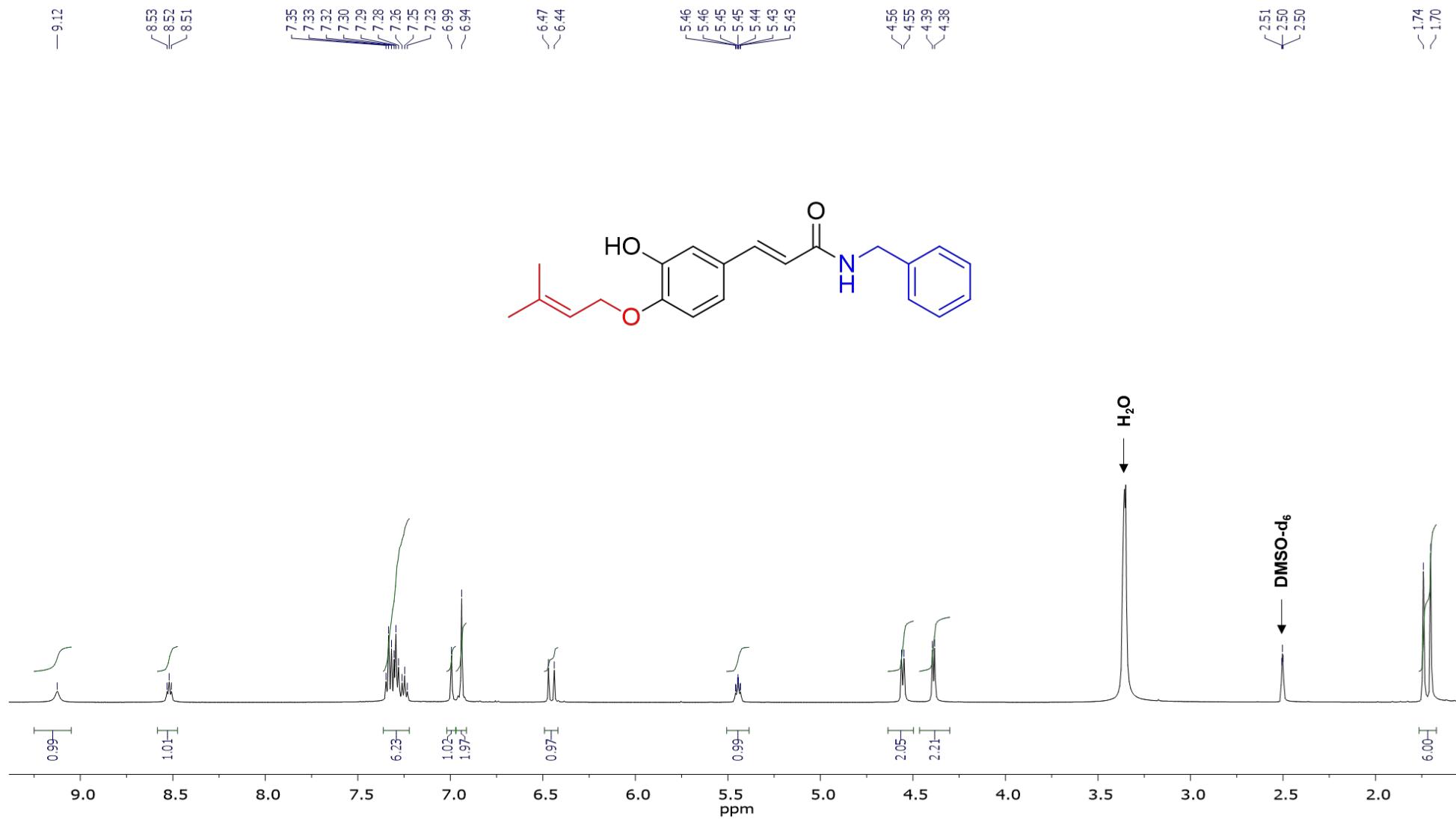


Figura 110. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D_6) do derivado **3fp**.

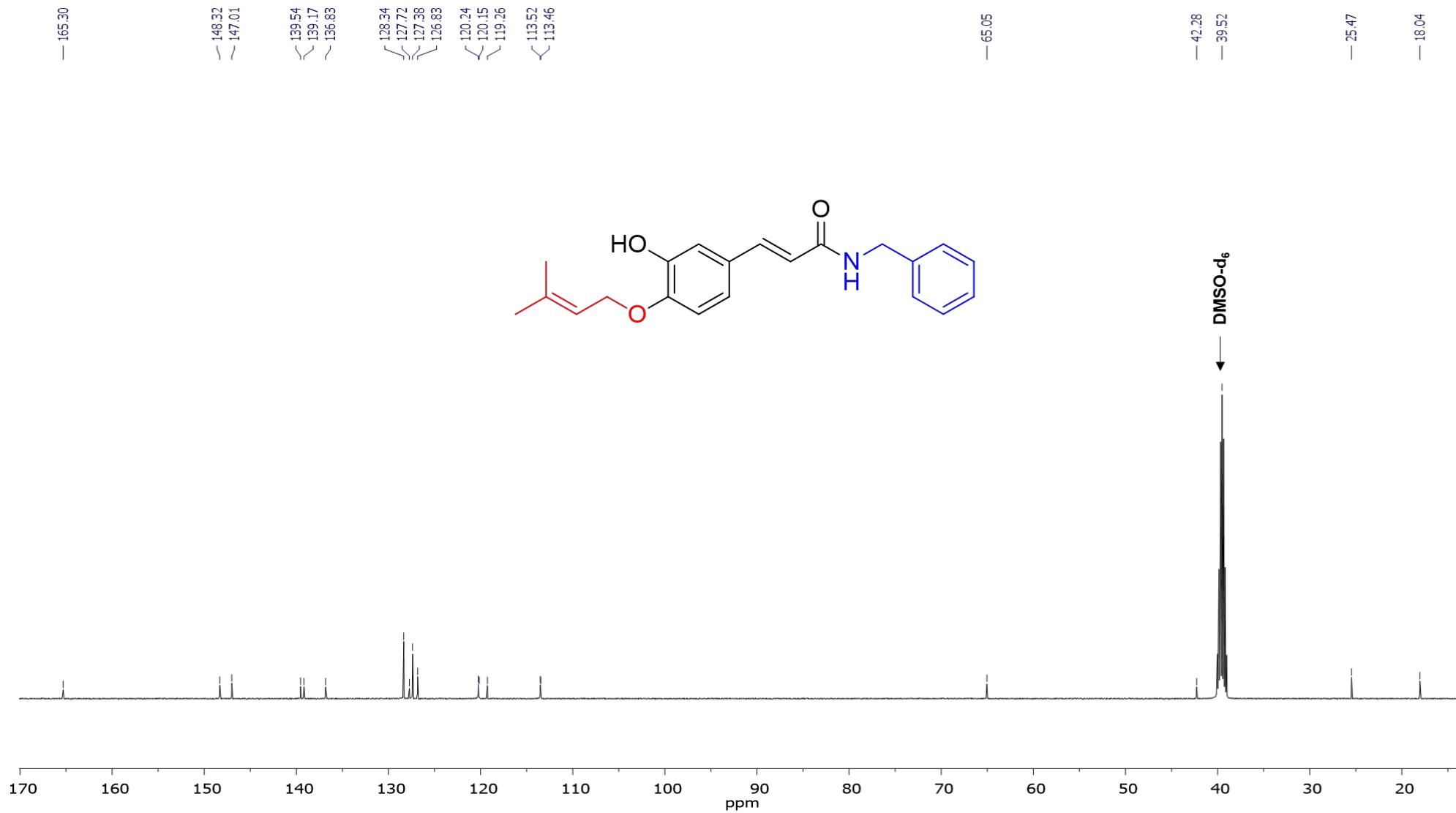


Figura 111. Espectro desacoplado de ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) do derivado **3fP**.

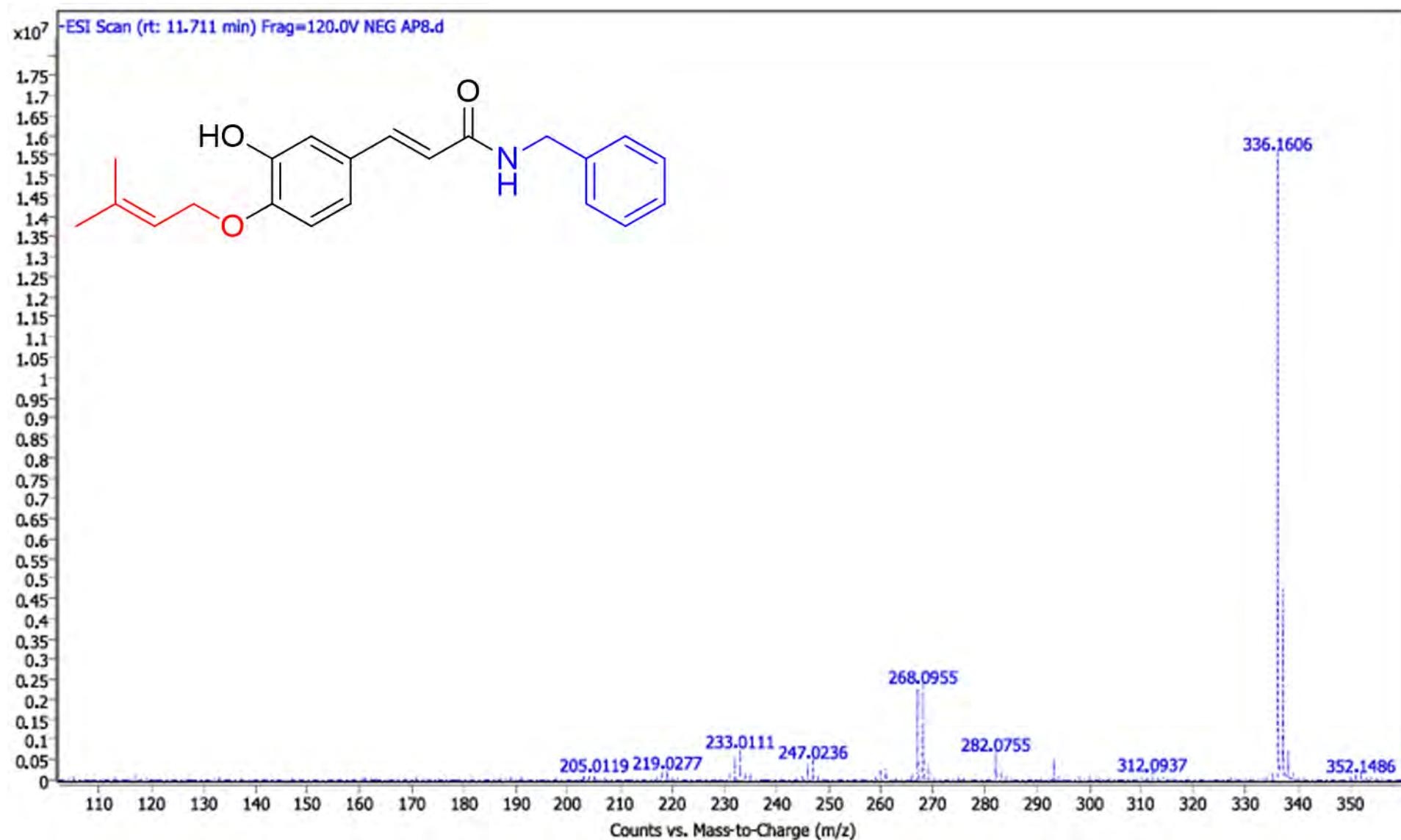


Figura 112. Espectro de massas de alta resolução (LC-MS-QTOF) obtido para o derivado **3fP**.

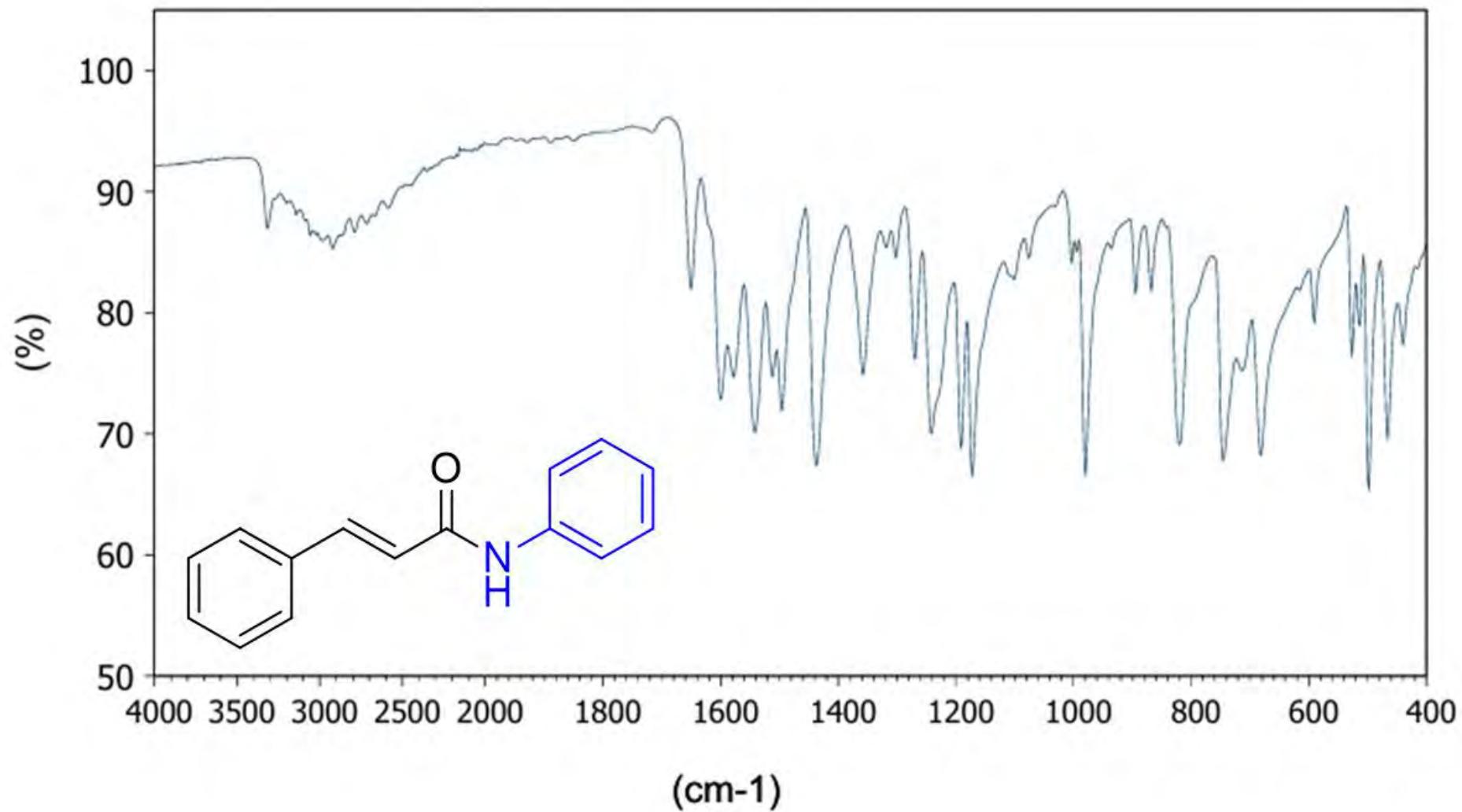


Figura 113. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado **1e**.

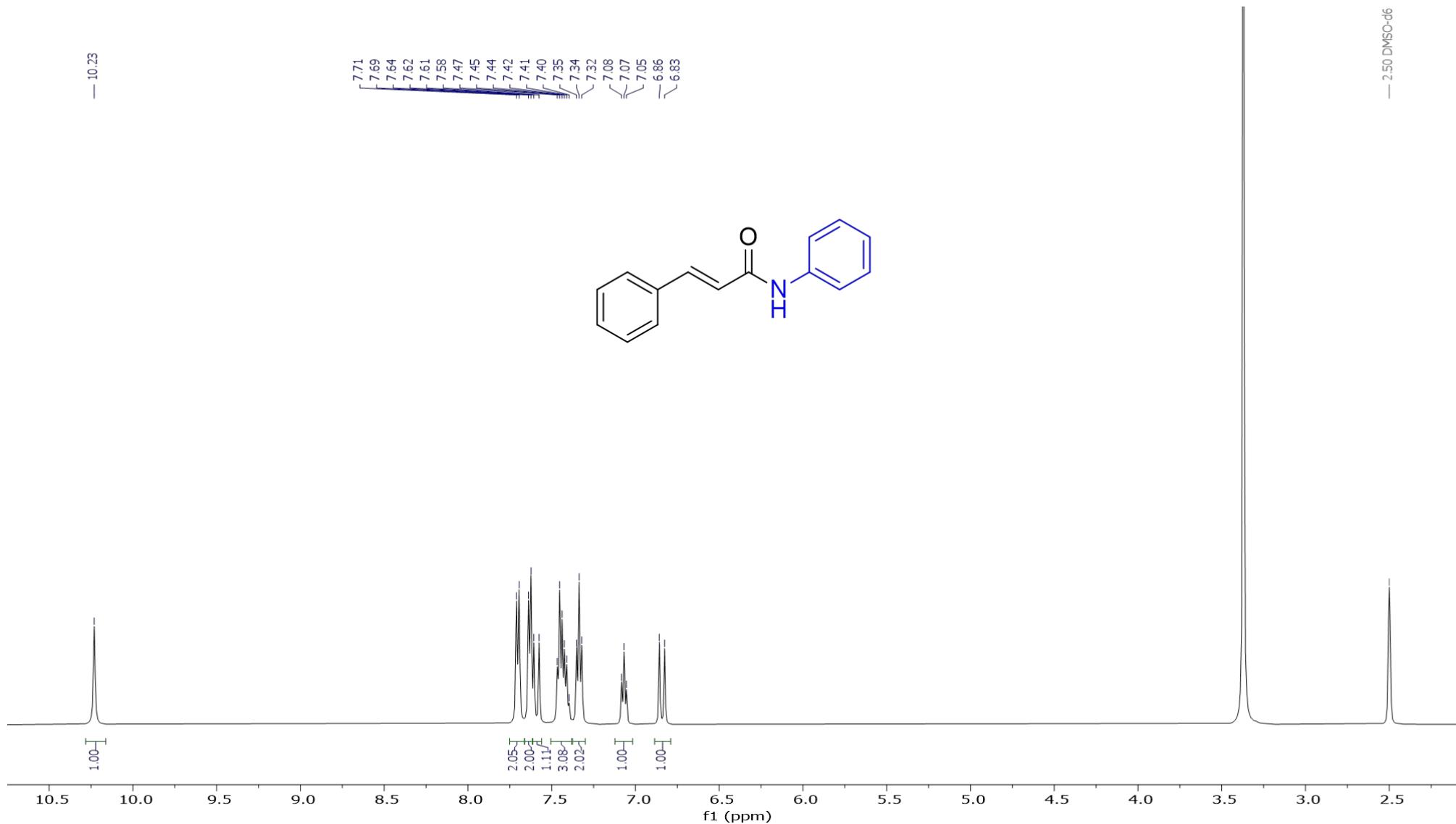


Figura 114. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D_6) do derivado **1e**.

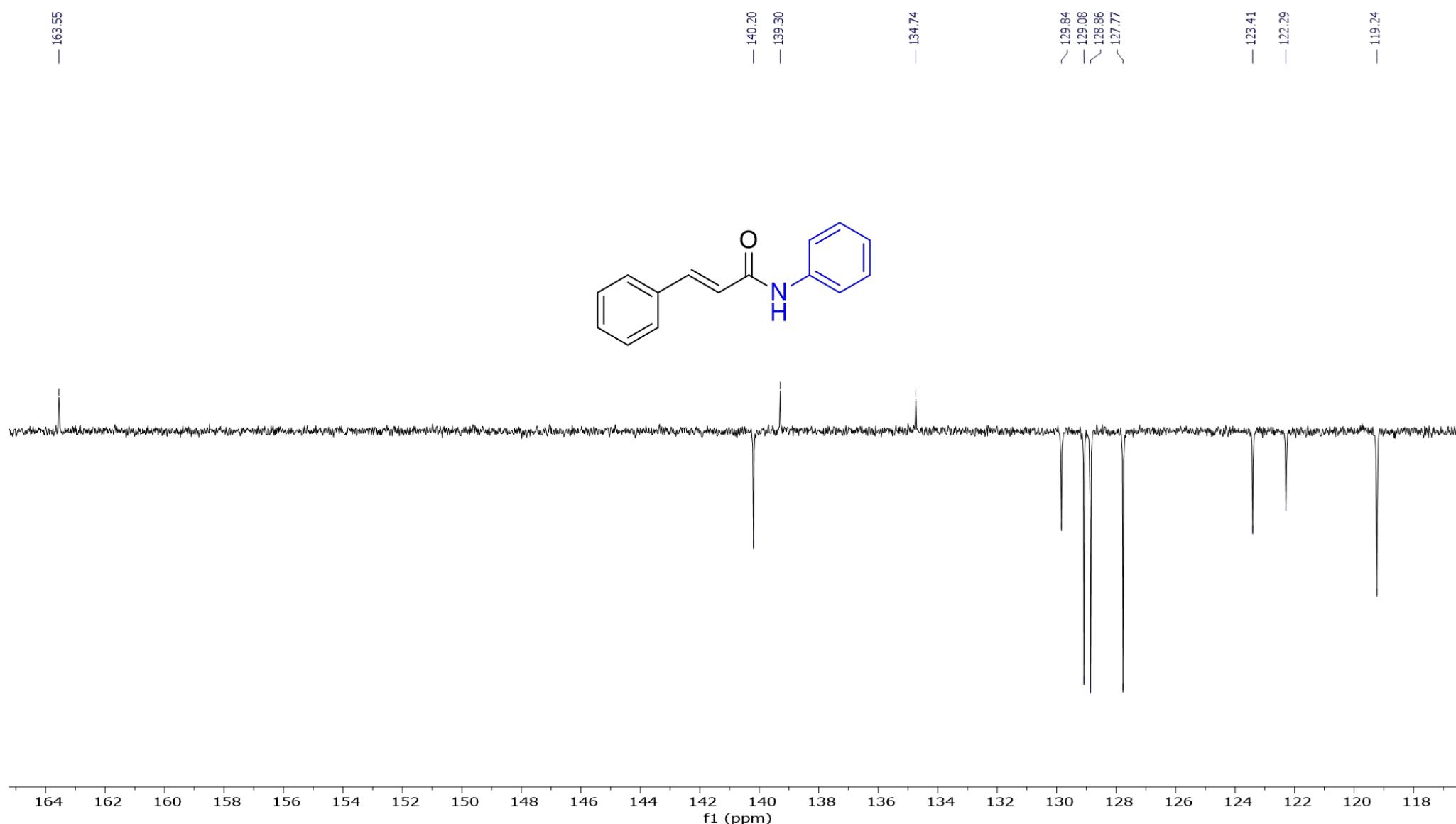


Figura 115. Espectro de ^{13}C RMN – DEPT-Q (125 MHz, DMSO-D_6) do derivado **1e**.

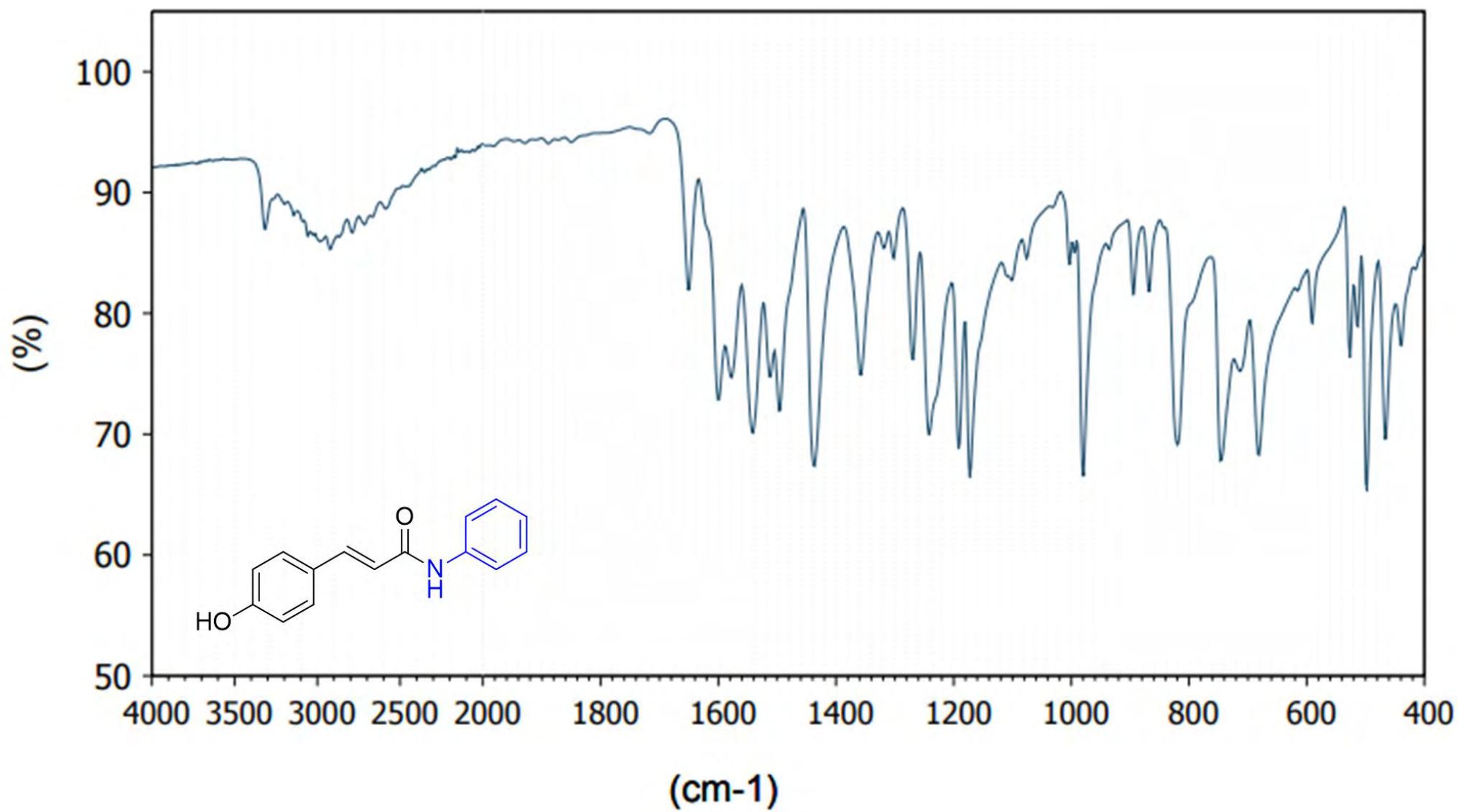


Figura 116. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado **2e**.

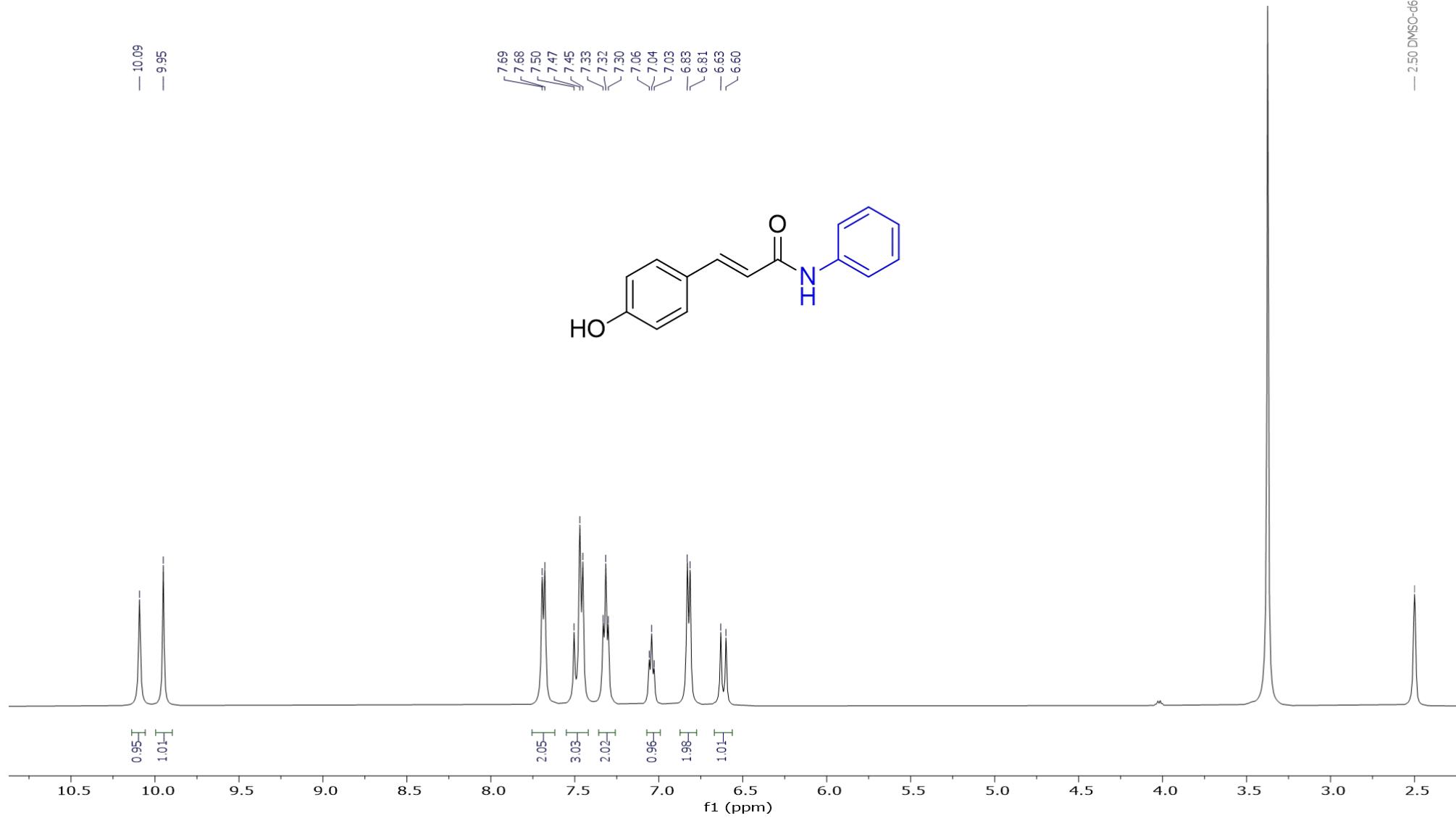


Figura 117. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6) do derivado 2e.

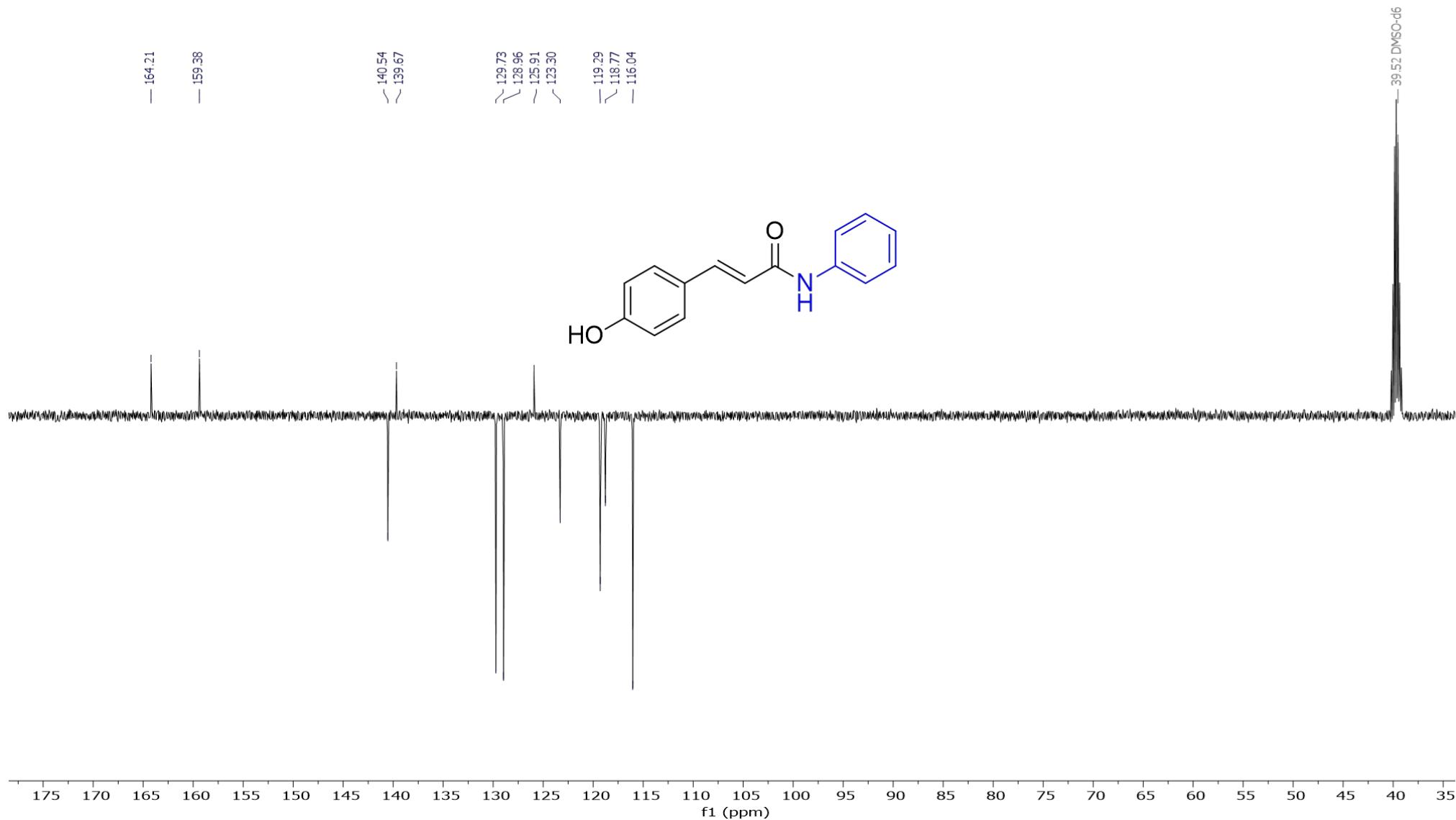


Figura 118. Espectro de ^{13}C RMN – DEPT-Q (125 MHz, DMSO-D₆) do derivado **2e**.

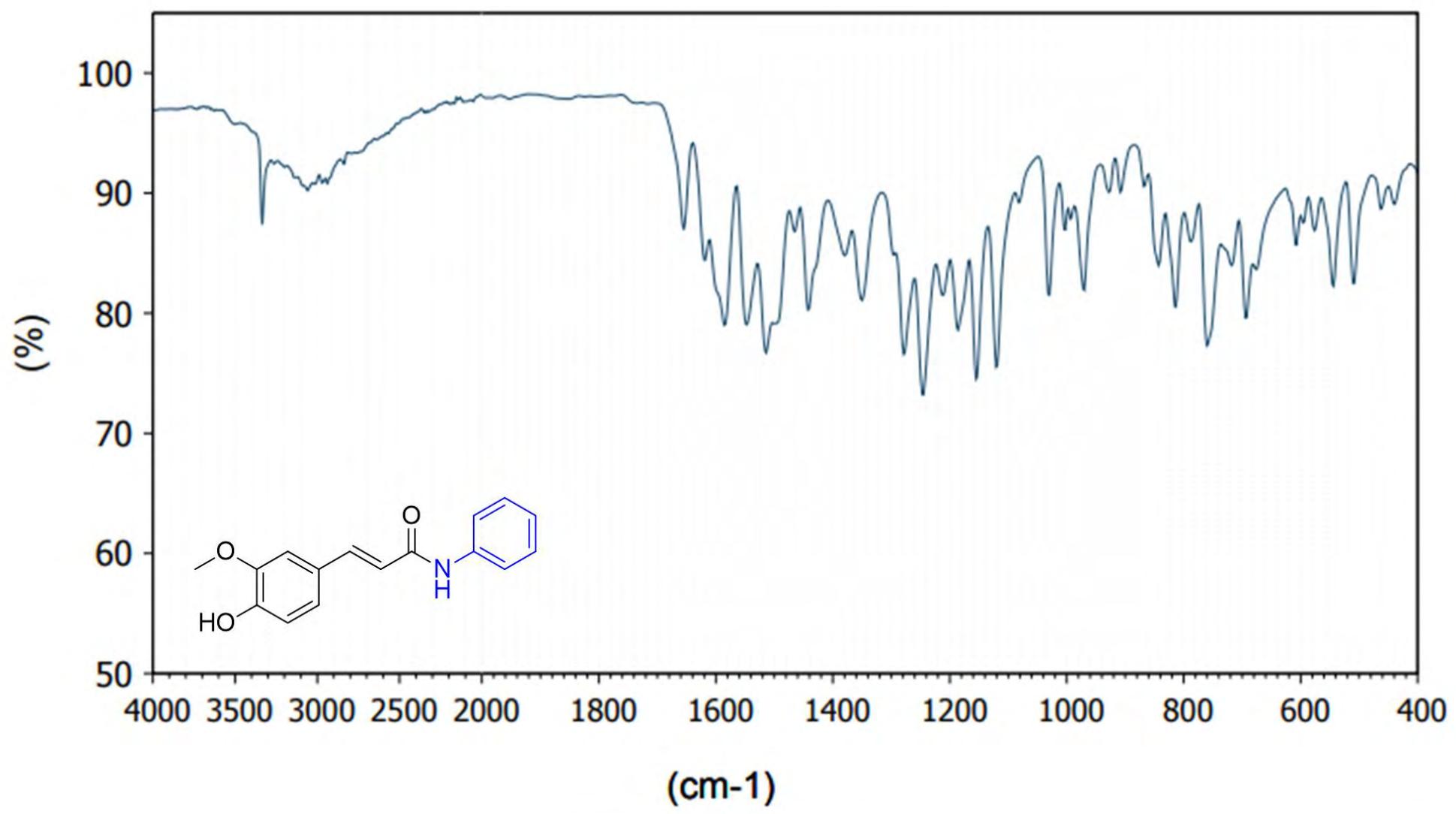


Figura 119. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado **4e**.

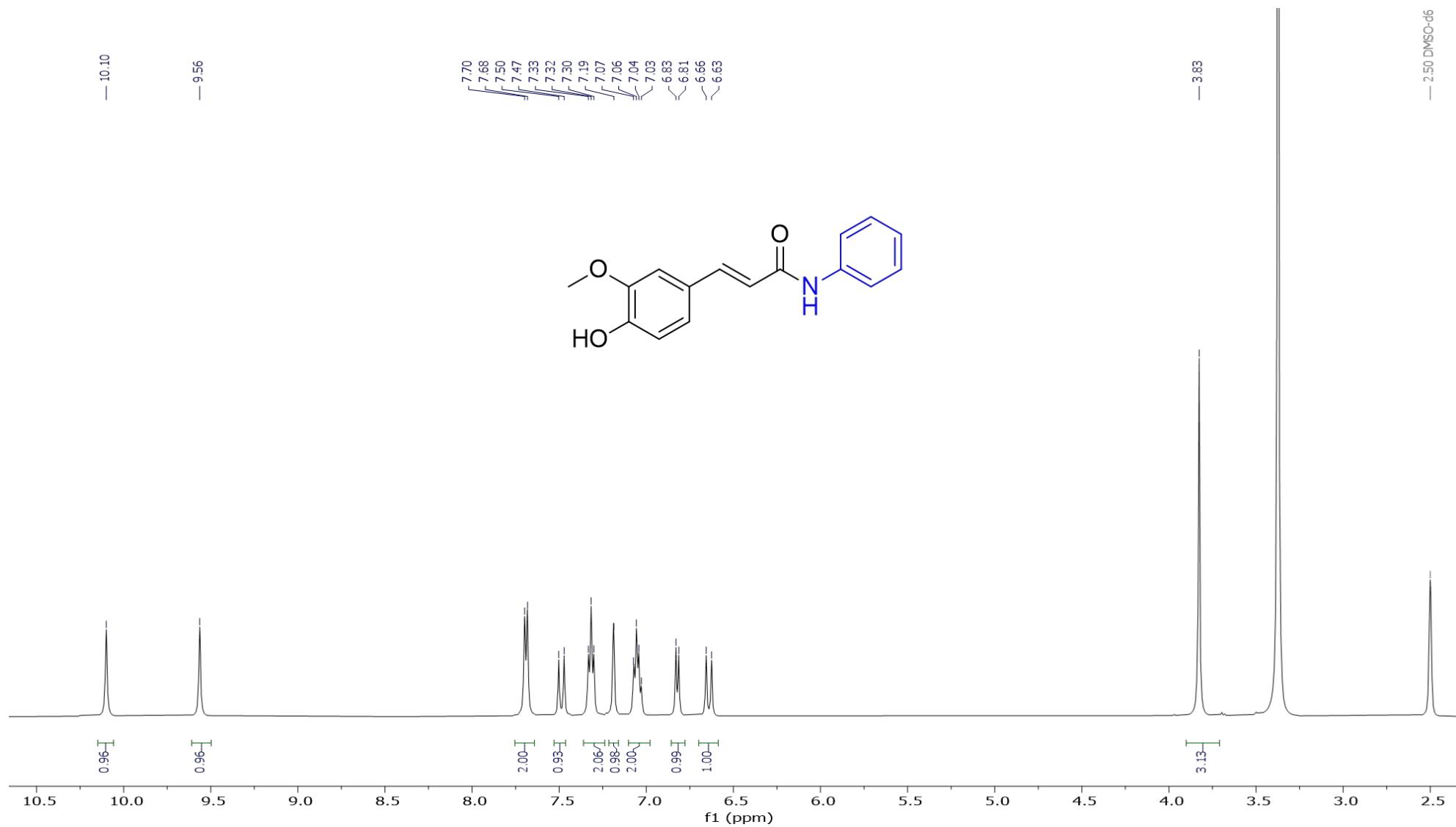


Figura 120. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D_6) do derivado **4e**.



Figura 121. Espectro de ^{13}C RMN – DEPT-Q (125 MHz, DMSO-D_6) do derivado **4e**.

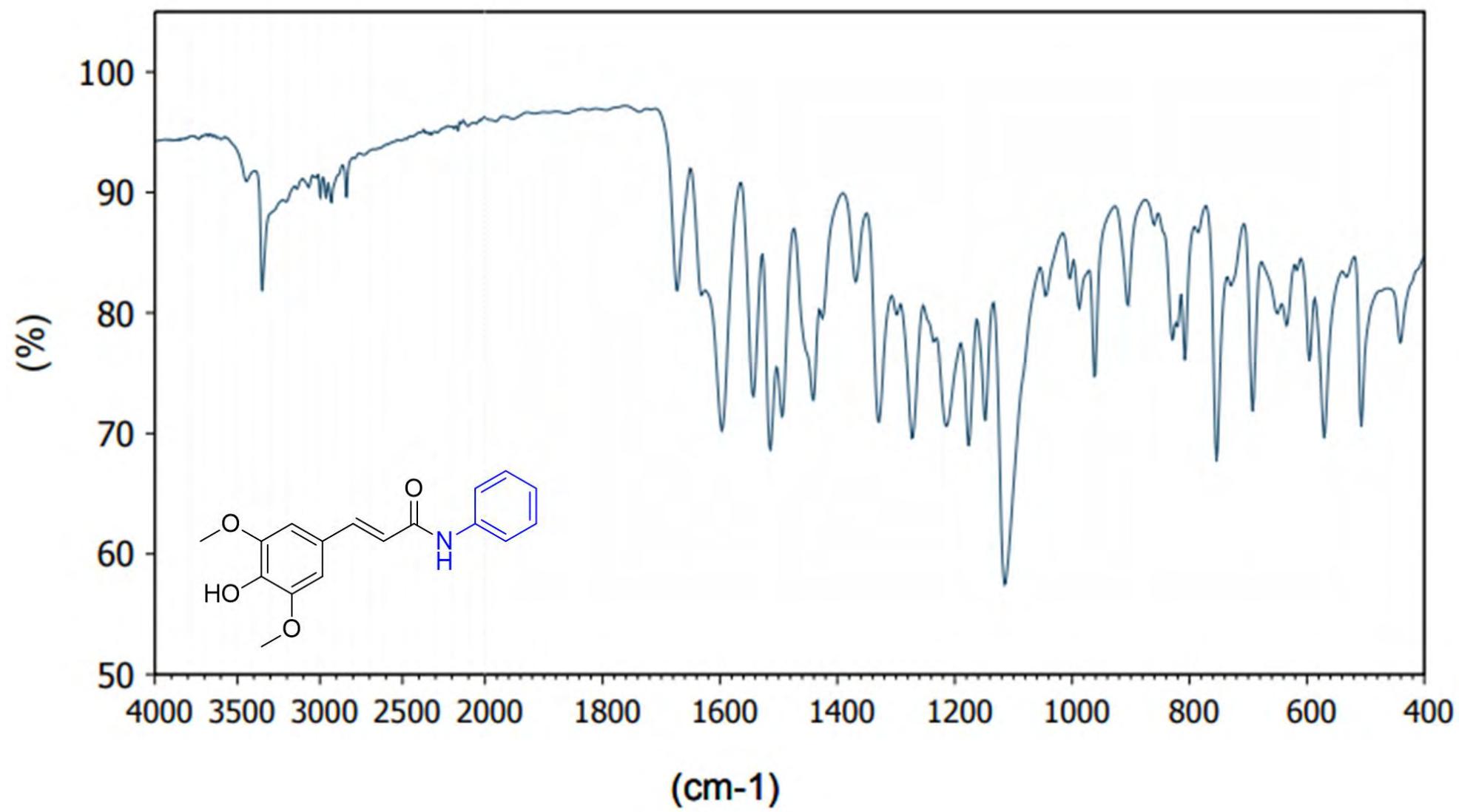


Figura 122. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado **5e**.

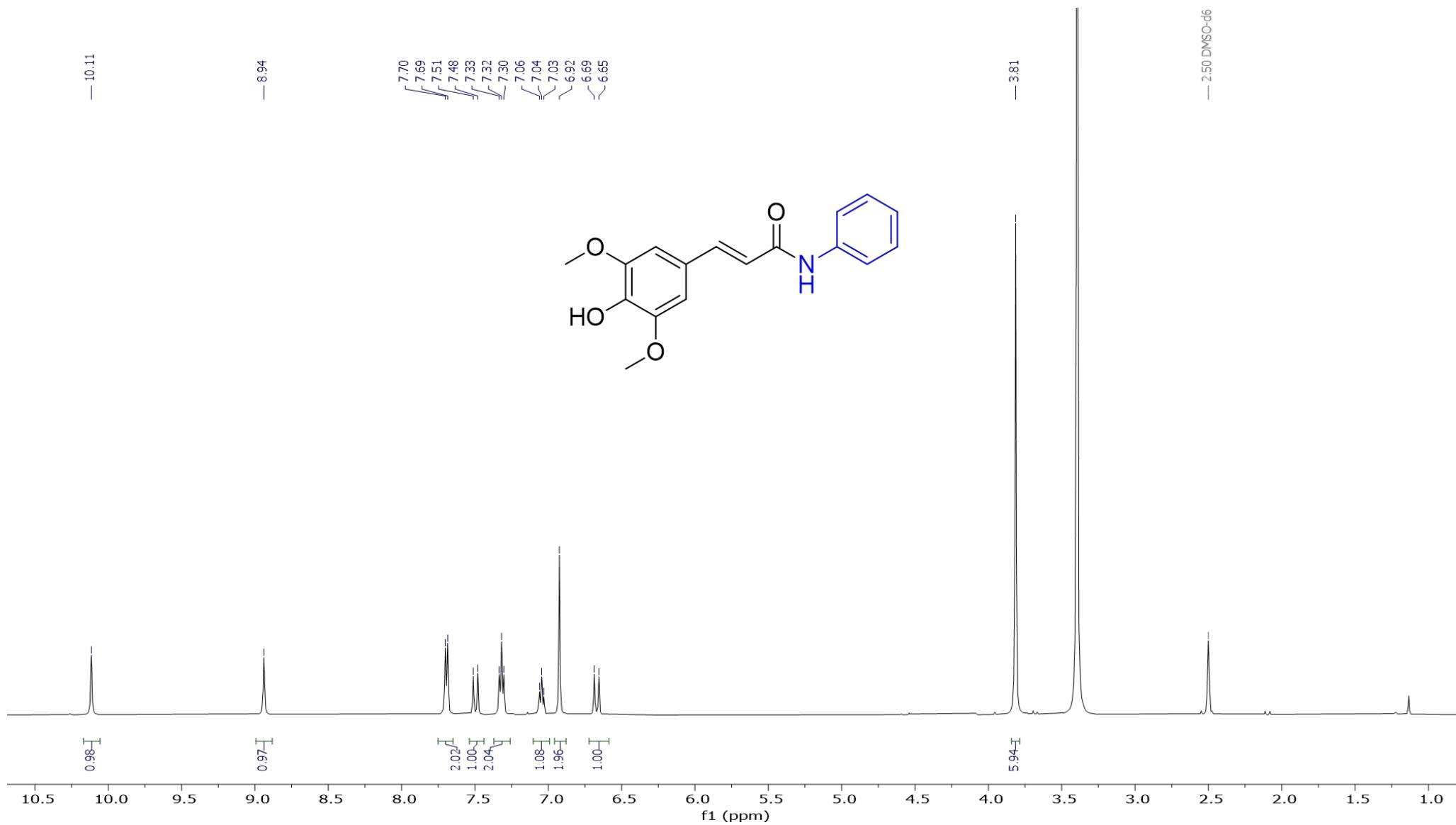


Figura 123. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D_6) do derivado **5e**.

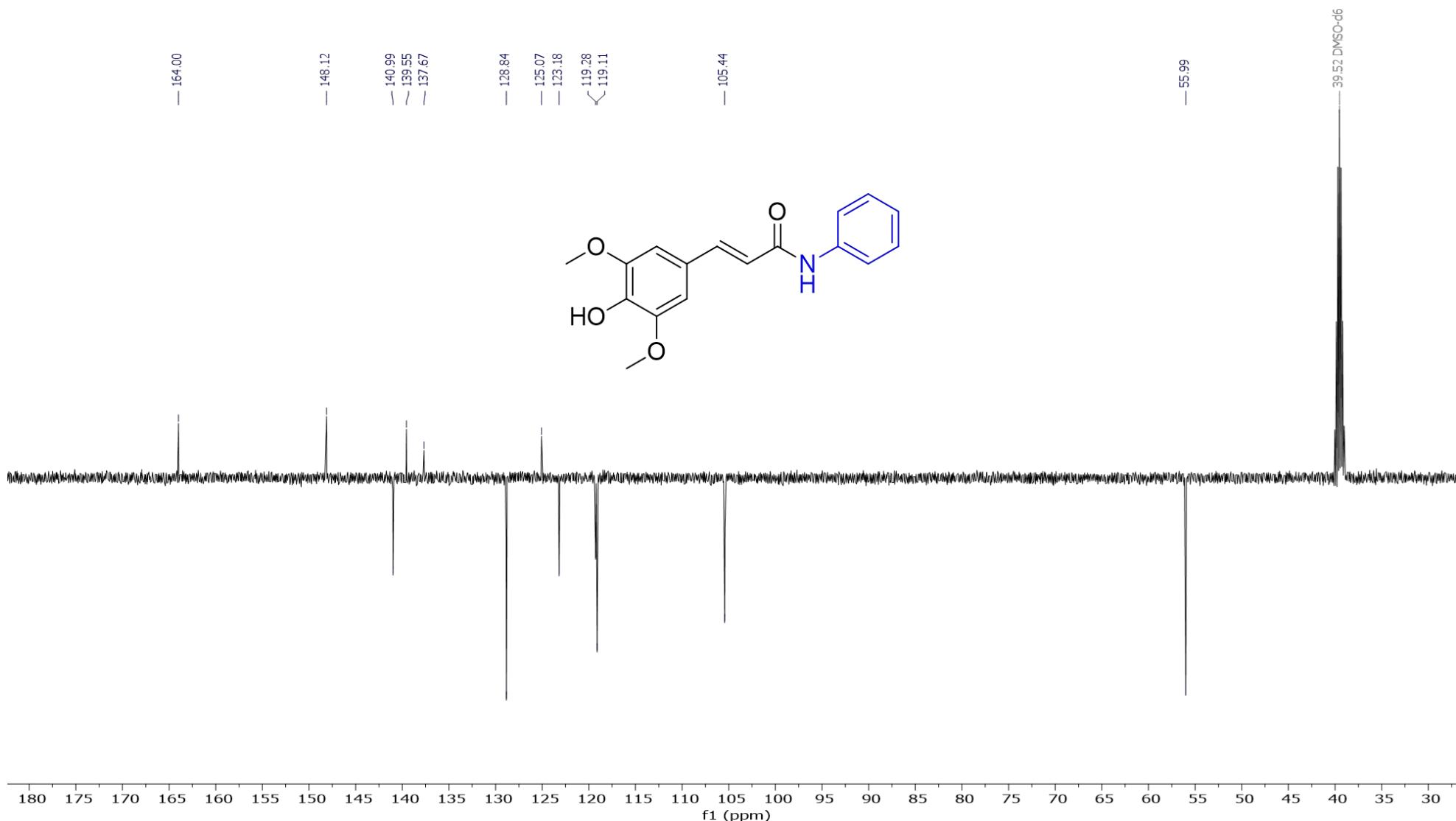


Figura 124. Espectro de ^{13}C RMN – DEPT-Q (125 MHz, DMSO- d_6) do derivado **5e**.

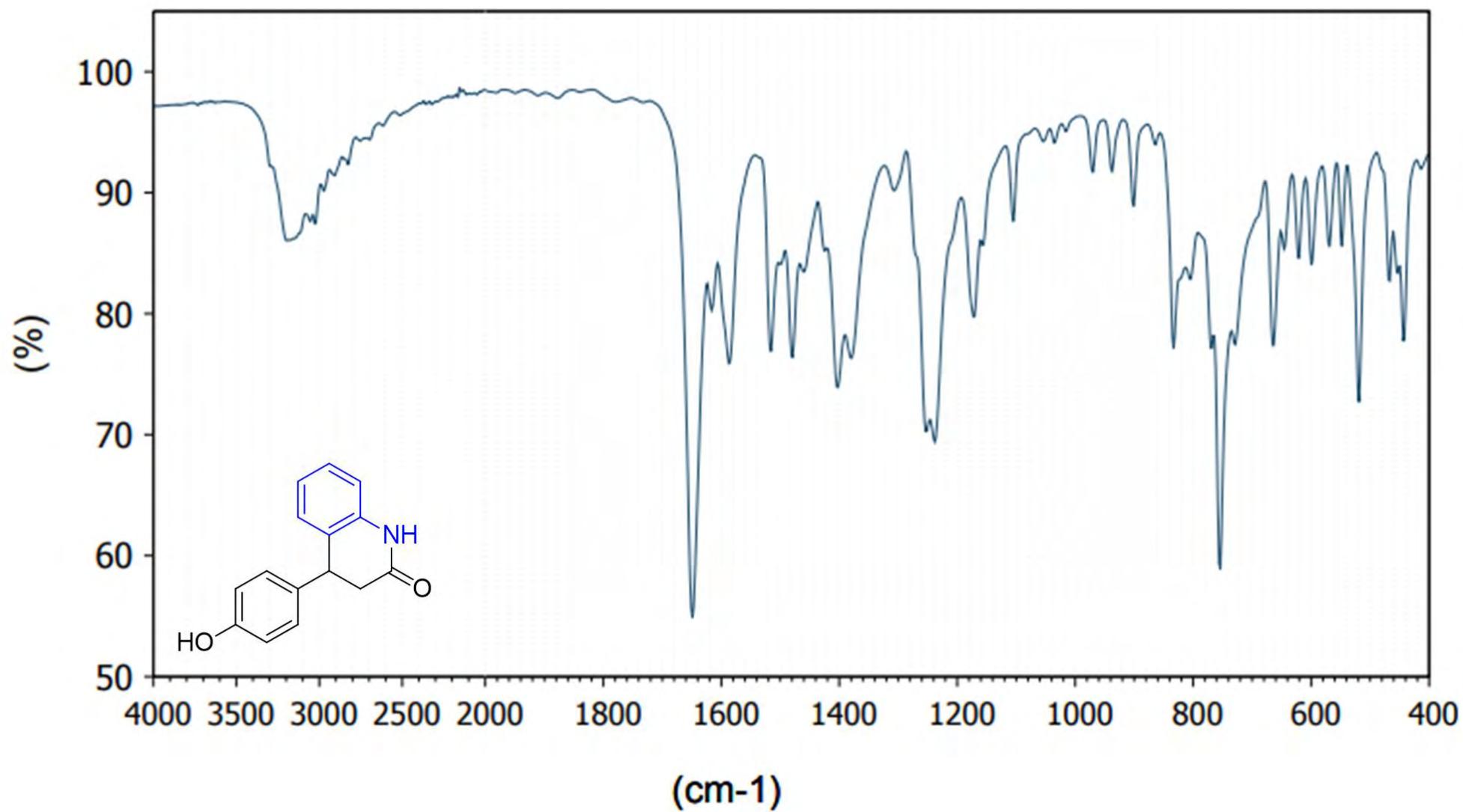


Figura 125. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado **L2**.

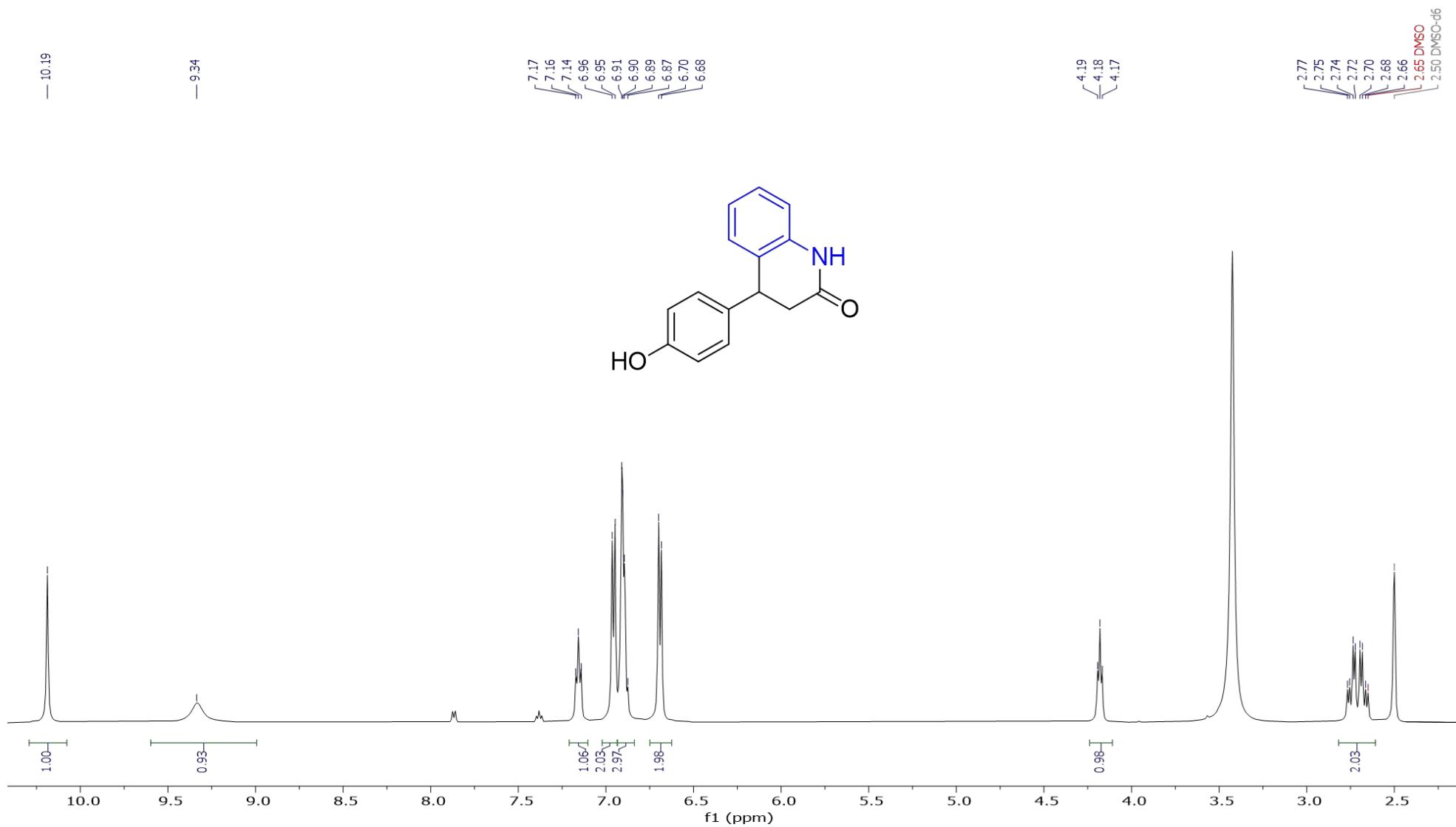


Figura 126. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) do derivado **L2**.

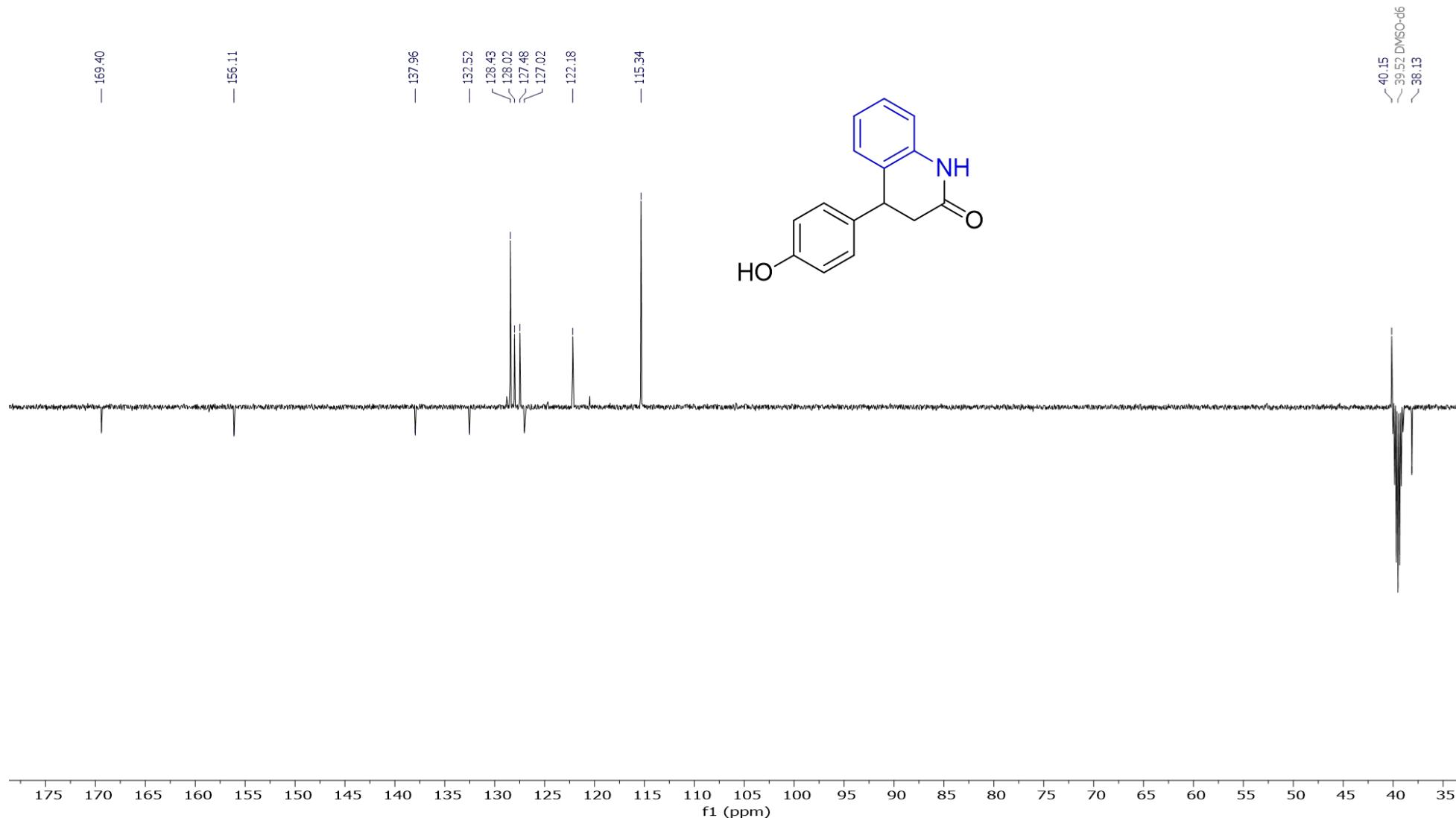


Figura 127. Espectro de ^{13}C RMN – DEPT-Q (125 MHz, DMSO- D_6) do derivado **L2**.

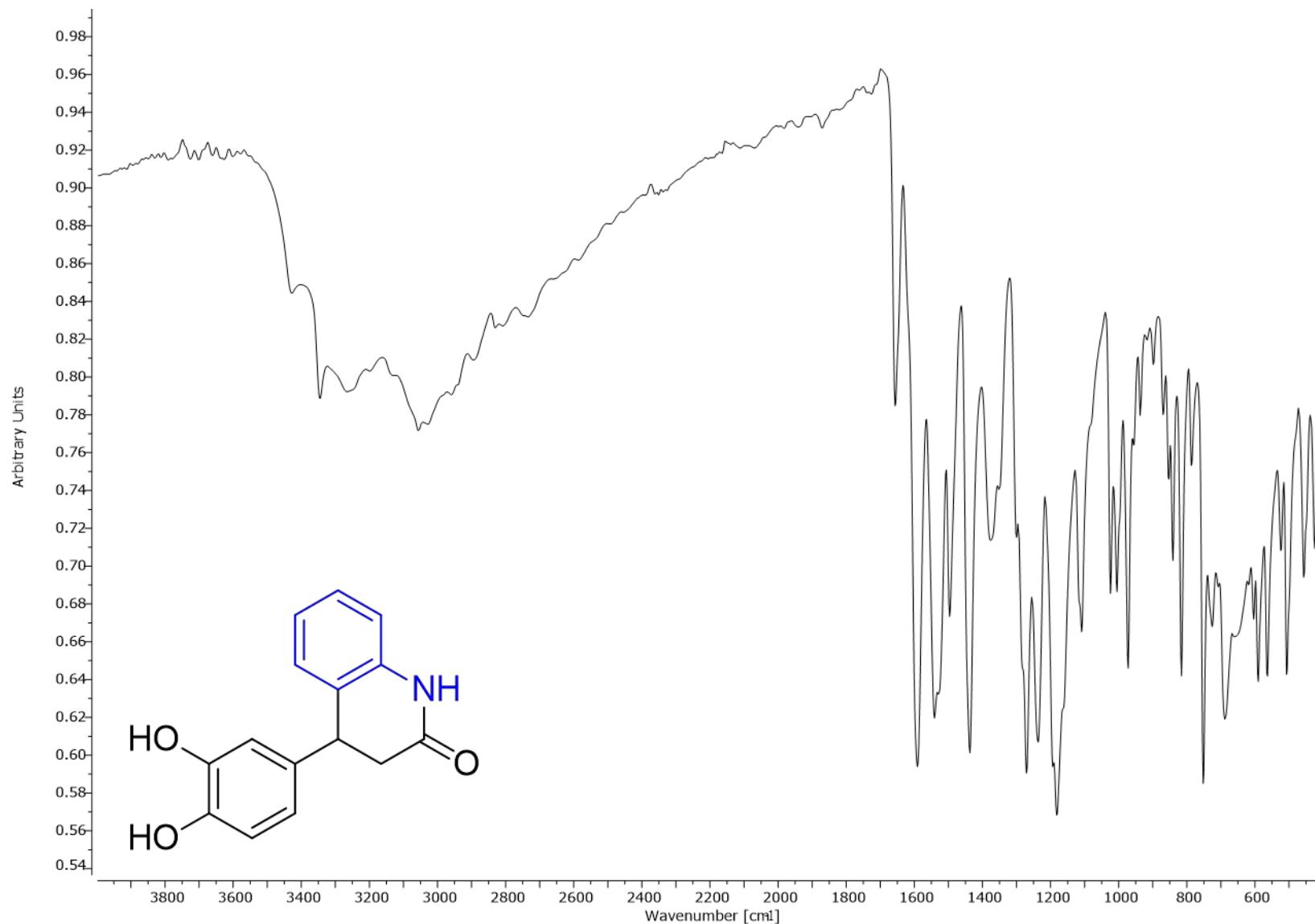


Figura 128. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm⁻¹) do derivado L3.

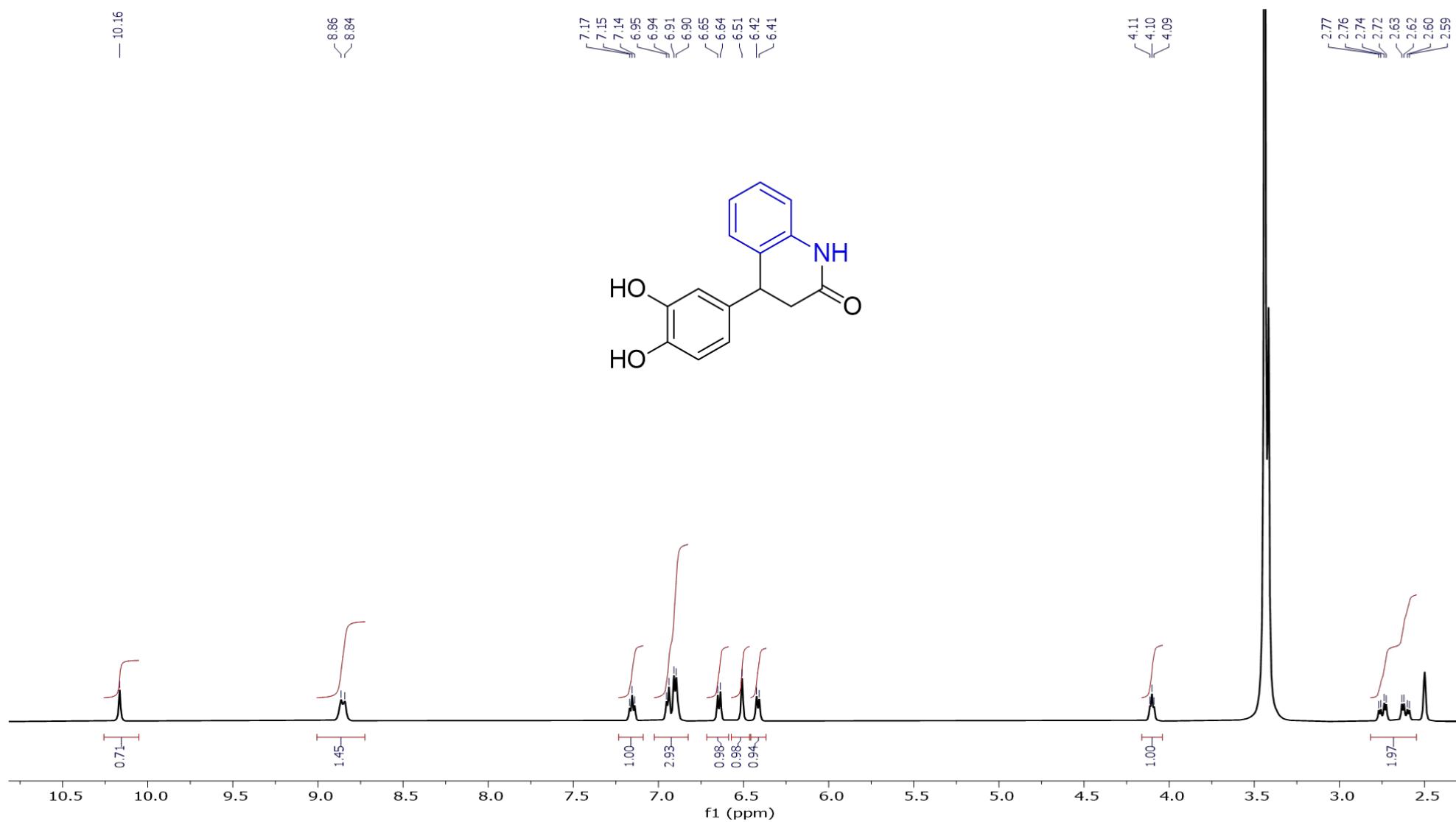


Figura 129. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D_6) do derivado **L3**.

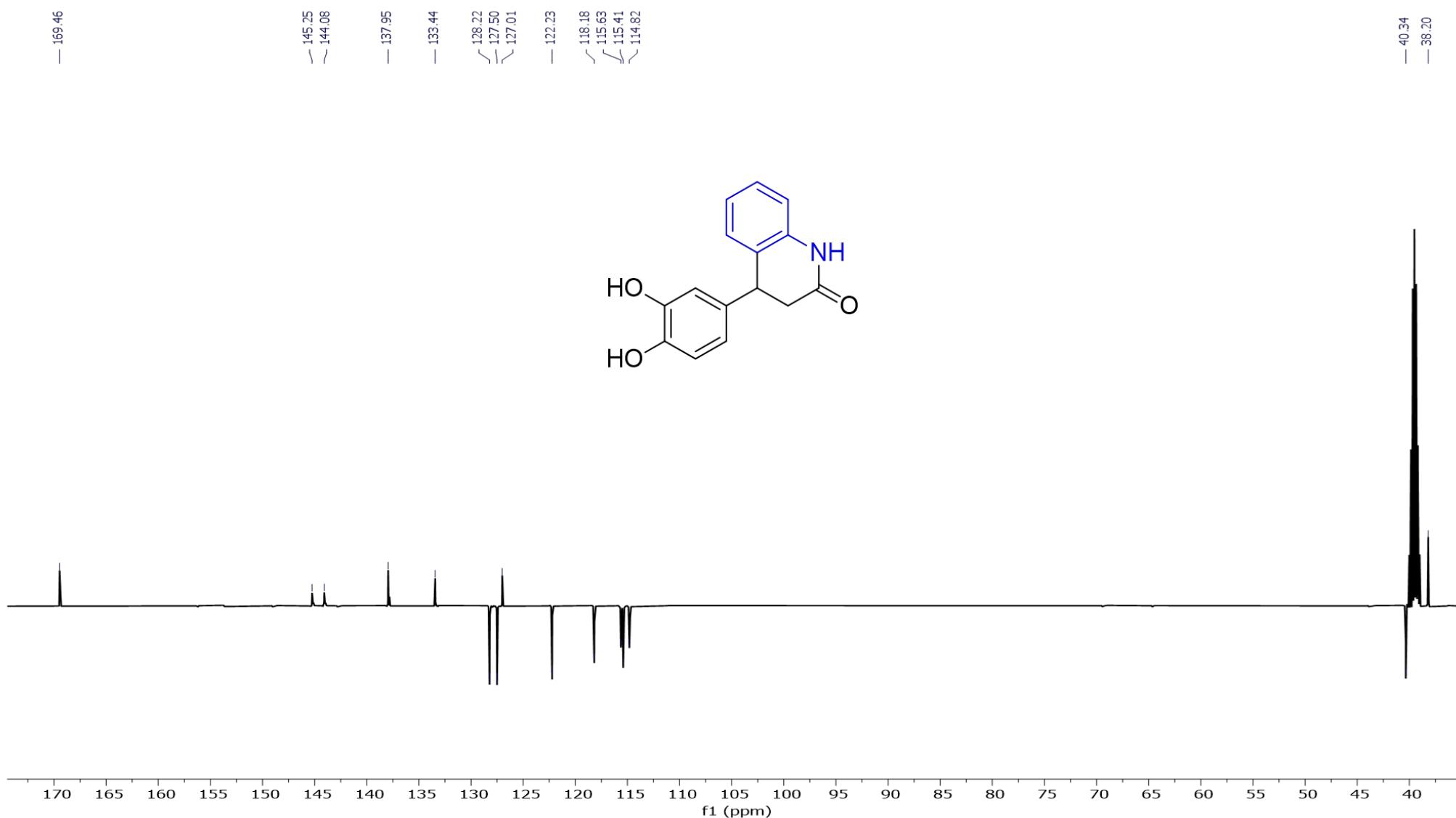


Figura 130. Espectro de ^{13}C RMN – DEPT-Q (125 MHz, DMSO-D_6) do derivado **L3**.

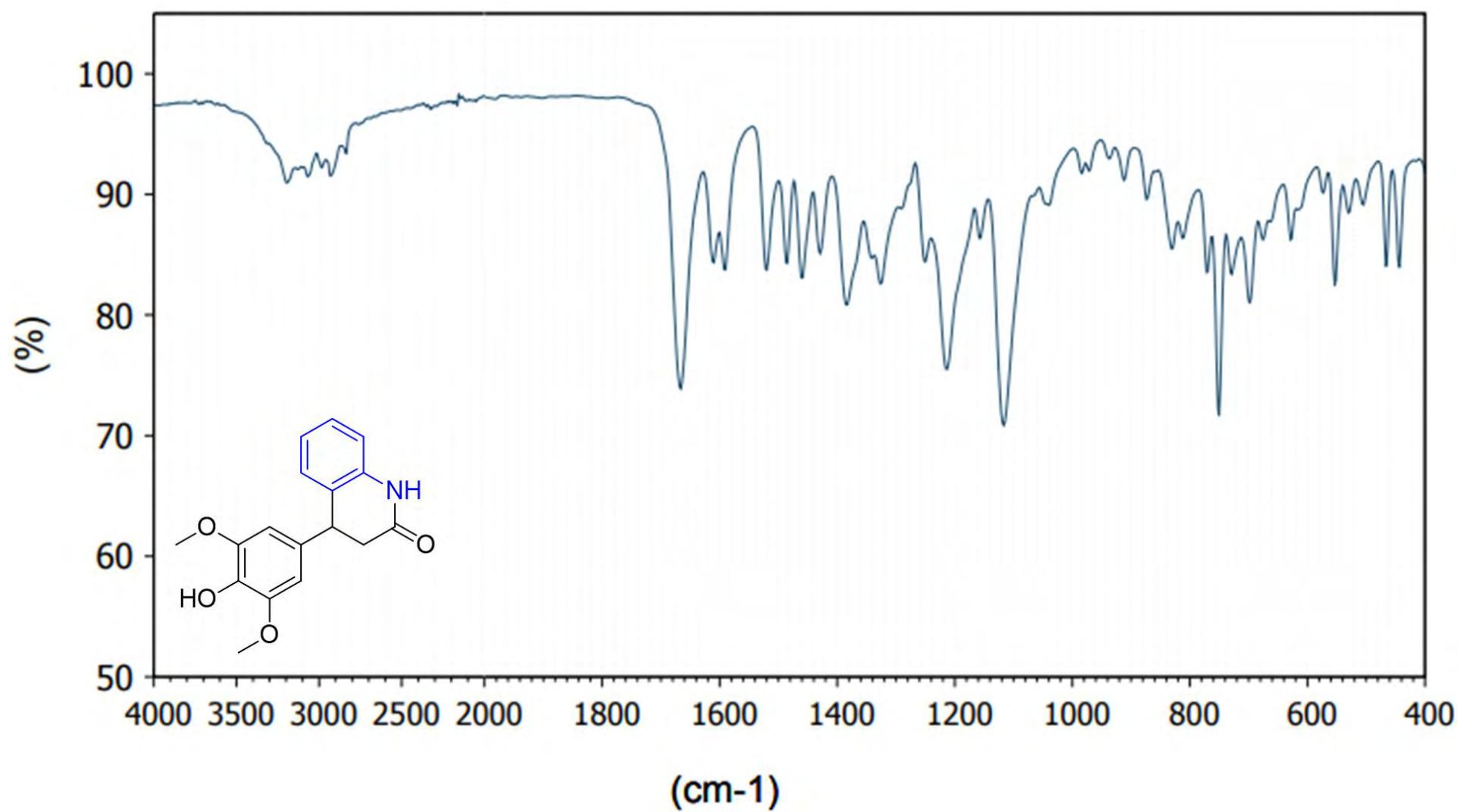


Figura 131. Espectro de absorção na região do infravermelho (400 a 4000 cm^{-1}) do derivado L5.

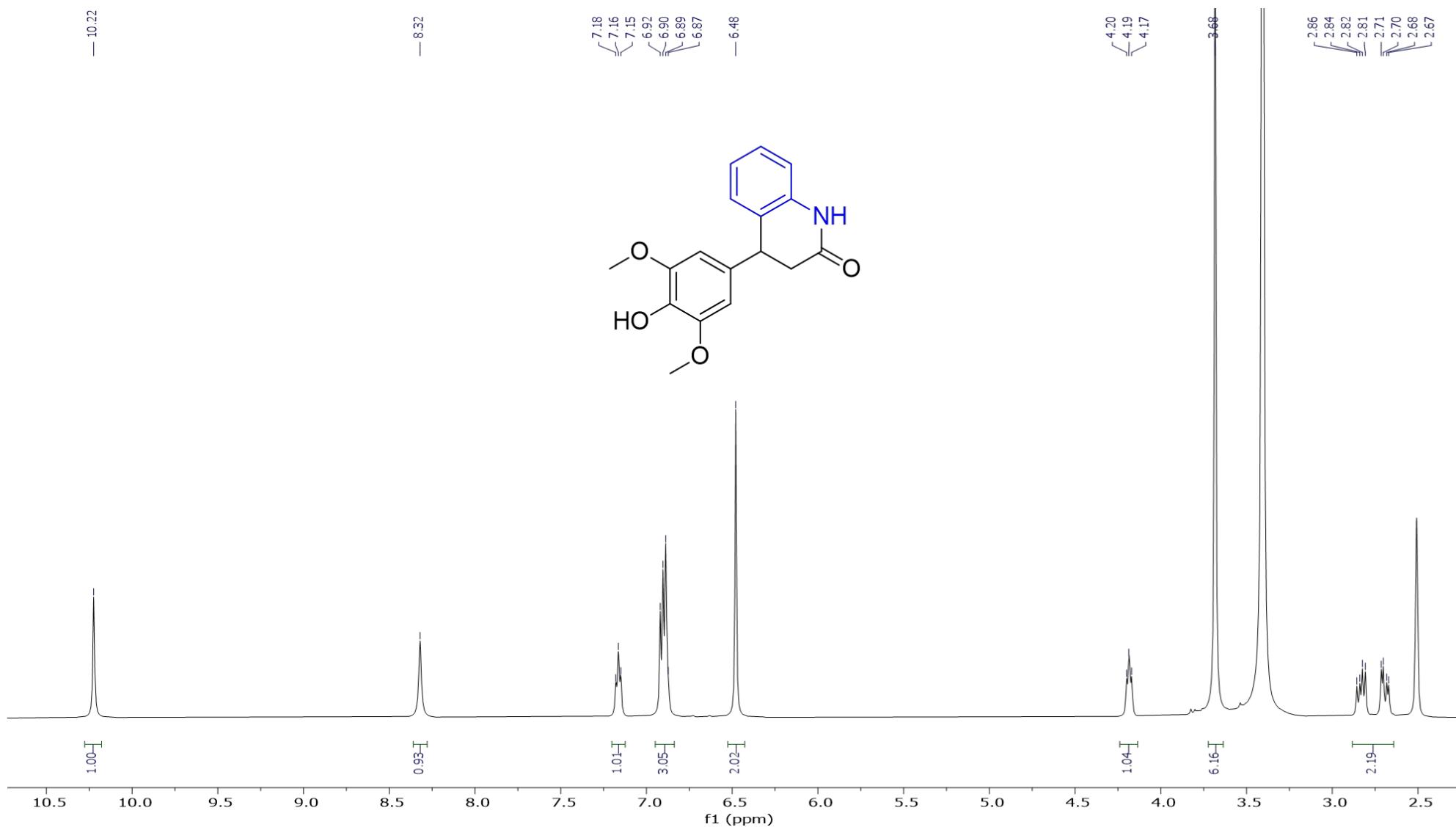


Figura 132. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D_6) do derivado **L5**.

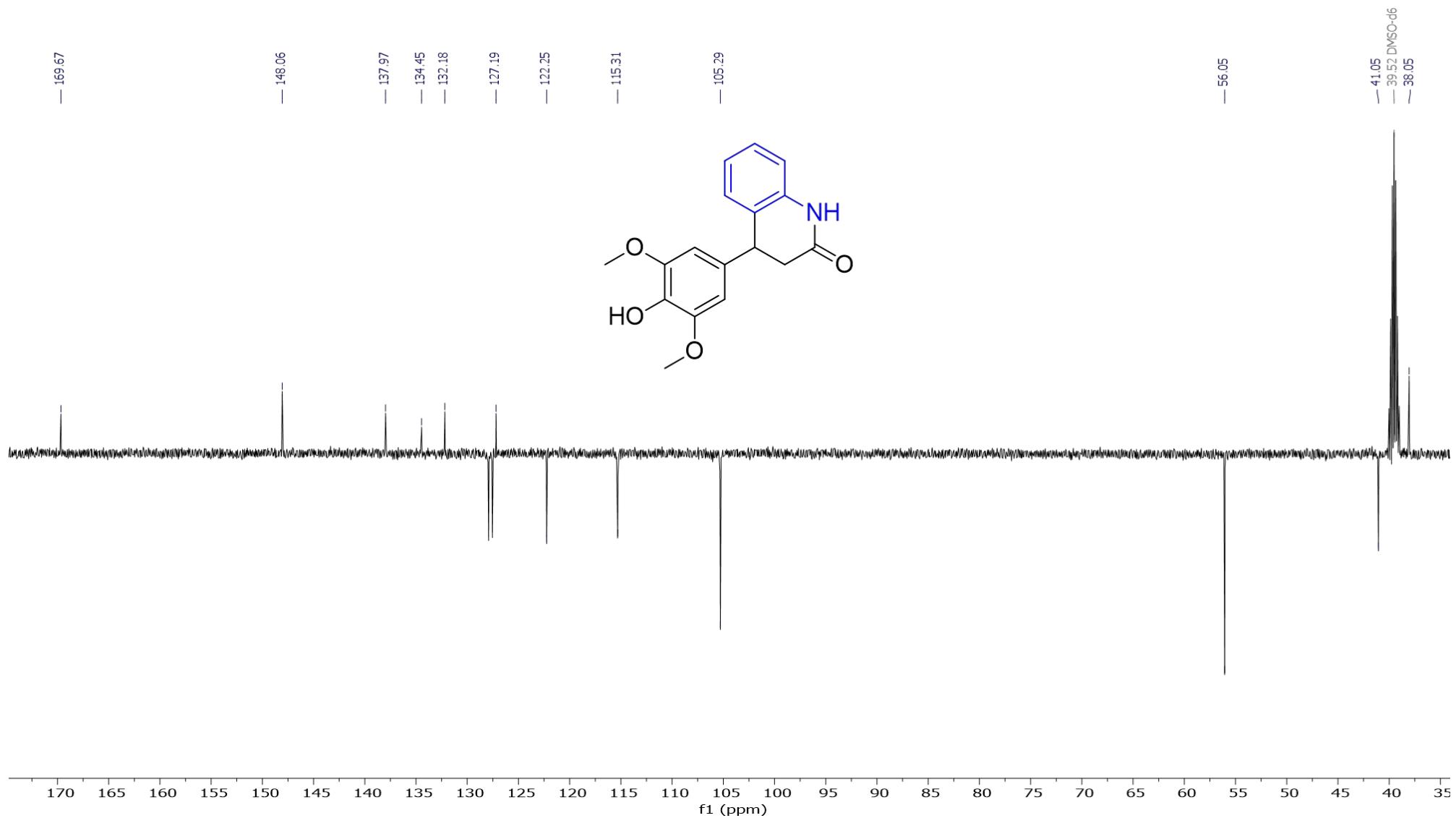


Figura 133. Espectro de ^{13}C RMN – DEPT-Q (125 MHz, DMSO-D₆) do derivado **L5**.