

LAURA IRTHESS GONÇALVES DE SOUZA

**SÍNTESE DE ÉSTERES DERIVADOS DO EUGENOL E AVALIAÇÃO
DE SUAS ATIVIDADES LEISHMANICIDA E FUNGICIDA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para a obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientador: Róbson Ricardo Teixeira

VIÇOSA – MG

2024

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

S729s
2024 Souza, Laura Irthes Gonçalves de, 1991-
Síntese de ésteres derivados do eugenol e avaliação de suas
atividades leishmanicida e fungicida / Laura Irthes Gonçalves de
Souza. – Viçosa, MG, 2024.
1 dissertação eletrônica (175 f.): il. (algumas color.).

Inclui anexos.

Orientador: Robson Ricardo Teixeira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Química, 2024.

Referências bibliográficas: f. 102-111.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2024.399>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Ésteres. 2. Eugenol. 3. Fungicidas. 4. Leishmaniose.
5. Esterificação. I. Teixeira, Robson Ricardo, 1969-.
II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Química.
Programa de Pós-Graduação em Agroquímica. III. Título.

CDD 22. ed. 547.638

Bibliotecário(a) responsável: Euzébio Luiz Pinto CRB-6/3317

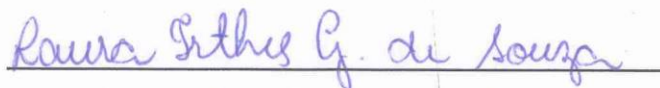
LAURA IRTHEES GONÇALVES DE SOUZA

**SÍNTESE DE ÉSTERES DERIVADOS DO EUGENOL E AVALIAÇÃO
DE SUAS ATIVIDADES LEISHMANICIDA E FUNGICIDA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para a obtenção do título de *Magister Scientiae*.

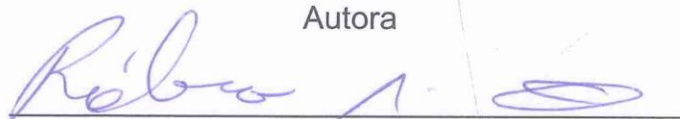
APROVADA: 26 de fevereiro de 2024

Assentimento:



Laura Irthes Gonçalves de Souza

Autora



Róbson Ricardo Teixeira

Orientador

Dedico esta dissertação à minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente Deus, sempre tão bom comigo, por me guiar e mostrar que meus sonhos podem se tornar realidade.

Aos meus pais, Abel e Márcia, pelo amor, apoio, exemplo e por todo o incentivo à leitura e aos estudos que tive desde criança.

Aos meus demais familiares, especialmente minhas irmãs, Nara e Dhara e minhas tias Antônia Beatriz e Terezinha, por sempre me motivarem e torcerem pelo meu sucesso. Eu não poderia deixar de agradecer aos meus gatos de estimação (os que estão em Astolfo Dutra e os que partiram enquanto estive longe de casa e hoje moram no meu coração) pelo amor incondicional e carinho que tiveram comigo, por alegrarem meus dias e serem a companhia mais fofa que eu poderia ter.

Ao meu orientador, Róbson, por todos os ensinamentos, pela confiança, parceria, incentivo, disponibilidade, pela boa vontade em me auxiliar na realização desta pesquisa e por ter se tornado uma grande inspiração e exemplo de profissional a ser seguido.

Aos meus colegas de laboratório, especialmente aos meus amigos do Grupo de Síntese e Pesquisa de Compostos Bioativos (GPSCB) pela companhia e amizade desenvolvida durante minha jornada na pós-graduação.

Ao Alex, por todos os ensinamentos e pelo acompanhamento em meus primeiros passos no laboratório.

Ao professor Demuner, pelos preciosos ensinamentos em química de produtos naturais.

A todos os demais professores que participaram de minha formação até aqui. Agradeço especialmente ao Antônio (Barão), meu professor de química no Ensino Médio, e aos meus professores da graduação em Química na Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG): Ramon, Lidervan, Tatiane, Pâmela, Orcione e Viviane.

Ao corpo técnico-administrativo do Departamento de Química (DEQ) da Universidade Federal de Viçosa (UFV) por toda a prestação de serviços. Em

particular, agradeço à Cristiane Isaac Cerceau e ao Ricardo Natalino pela ajuda, respectivamente, com a aquisição dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear e confecção de placas de Cromatografia em Camada Delgada Preparativa, que foram fundamentais na execução deste trabalho.

À Dra. Grasielle Tavares (Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, UFMG), pelo auxílio com os ensaios de avaliação de atividade antileishmanial.

Aos doutorandos Maria Eduarda Assis e Pedro Medradro (Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Agrícola, Instituto de Biotecnologia Aplicada à Agropecuária, UFV) pelo auxílio com os ensaios de avaliação de atividade fungicida.

Aos professores Adilson e Demetrius e à mestranda Mariana (Departamento de Química e Física, UFES) pelo auxílio na aquisição e edição dos espectros no infravermelho.

Agradeço às agências de fomento Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig) pelo auxílio financeiro para a realização desta pesquisa, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão da bolsa de estudos e, principalmente, à população brasileira, que possibilitou com que todos esses auxílios fossem disponibilizados.

Aos meus amigos de longa data Maurilio, Charlene, Maria e Jessica e à amiga que a faculdade me deu, Larissa, pelo apoio, amizade, risos e pelas belas palavras de incentivo.

Aos demais amigos que fiz no DEQ, em particular à *mi hermanita* Stefania e à Paloma pela companhia, amizade, conselhos e pelos bons momentos que vivemos em Viçosa.

A todos aqueles que de alguma forma me ajudaram e me apoiaram, muito obrigada!

***“To live and not to breathe
Is to die in tragedy
To run, to run away
To find what you believe”
(Jesus of Suburbia, Green Day)***

RESUMO

SOUZA, Laura Irthes Gonçalves de, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2024. **Síntese de ésteres derivados do eugenol e avaliação de suas atividades leishmanicida e fungicida.** Orientador: Róbson Ricardo Teixeira.

O eugenol é uma substância de origem natural que possui diversas atividades biológicas, incluindo propriedades fungicida e leishmanicida. Este estudo descreve a síntese de ésteres derivados do eugenol e a avaliação de suas atividades fungicida e leishmanicida. A reação de esterificação de Steglich entre o eugenol e diferentes ácidos carboxílicos foi empregada na preparação de vinte e dois ésteres. Os derivados foram obtidos com rendimentos variando entre 36% e 97% e caracterizados por meio das espectroscopias no infravermelho e de ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1 e carbono-13. A atividade fungicida dos ésteres sintetizados foi avaliada em relação à espécie fitopatogênica *Fusarium oxysporum*, causadora da fusariose. Entre os vinte e dois ésteres sintetizados, nove demonstraram significativa capacidade de inibir o crescimento micelial da espécie fúngica. Dentre os ésteres apresentaram atividade fungicida, destacam-se os compostos 4-metilbenzoato de 4-alil-2-metoxifenila (**3k**) e 2-fluorobenzoato de 4-alil-2-metoxifenila (**3p**) como os mais eficazes em inibir o crescimento micelial, superando o próprio eugenol. A atividade leishmanicida dos ésteres foi avaliada contra as espécies *Leishmania amazonensis*, *Leishmania braziliensis* (causadoras da leishmaniose cutânea) e *Leishmania infantum* (causadora da leishmaniose visceral). Dezoito ésteres apresentaram atividade leishmanicida contra o parasito *L. amazonensis*, sendo que treze demonstraram atividade superior à apresentada pelo eugenol, e quatro superiores à anfotericina B, fármaco utilizado para o tratamento da leishmaniose. No que diz respeito à espécie *L. braziliensis*, dezoito ésteres foram ativos contra o parasito, e dezessete apresentaram atividade inibitória superior à do eugenol. Dentre esses compostos, doze tiveram atividade inibitória duas vezes superior àquela exibida pelo eugenol. Todos os ésteres foram eficazes em inibir o crescimento dos parasitos da espécie *L. infantum*. Dezessete dos vinte e dois compostos avaliados apresentaram atividade inibitória superior a 50%, e treze foram mais eficazes que o eugenol.

Os compostos 2-metilbenzoato de 4-alil-2-metoxifenila (**3j**) e 2-metoxibenzoato de 4-alil-2-metoxifenila (**3r**) foram os mais efetivos contra as três espécies de parasitos avaliadas. Os resultados encontrados neste trabalho apontam para a utilidade dos ésteres derivados do eugenol como substâncias promissoras no desenvolvimento e pesquisa de novos agentes bioativos para o controle de fungos, bem como para o tratamento das leishmanioses.

Palavras-chave: Eugenol. Ésteres. Fungicida. Leishmanicida. Esterificação de Steglich.

ABSTRACT

SOUZA, Laura Irthes Gonçalves de, M.Sc., Federal University of Viçosa, February, 2024. **Synthesis of esters derived from eugenol and evaluation of their leishmanicidal and fungicidal activities.** Adviser: Róbson Ricardo Teixeira.

Eugenol is a naturally occurring substance with diverse biological activities, including fungicidal and leishmanicidal properties. This study describes the synthesis of esters derived from eugenol and the evaluation of their fungicidal and leishmanicidal activities. The Steglich esterification reaction between eugenol and different carboxylic acids was employed in the preparation of twenty-two esters. The derivatives were obtained with yields ranging from 36% to 97% and were characterized through infrared spectroscopy and nuclear magnetic resonance of hydrogen-1 and carbon-13. The fungicidal activity of the synthesized esters was assessed against the phytopathogenic species *Fusarium oxysporum*, the causative agent of fusariosis. Among the twenty-two synthesized esters, nine demonstrated a significant capacity to inhibit the mycelial growth of the fungal species. Among the esters that showed fungicidal activity, the compounds 4-allyl-2-methoxyphenyl 4-methylbenzoate (**3k**) 4-allyl-2-methoxyphenyl 2-fluorobenzoate (**3p**) standing out as the most effective in inhibiting mycelial growth, surpassing eugenol itself. The leishmanicidal activity of the esters was evaluated against the species *Leishmania amazonensis*, *Leishmania braziliensis* (causative agents of cutaneous leishmaniasis), and *Leishmania infantum* (causative agent of visceral leishmaniasis). Eighteen esters exhibited leishmanicidal activity against the parasite *L. amazonensis*, with thirteen showing activity superior to that of eugenol and four surpassing amphotericin B, a drug used in the treatment of leishmaniasis. Concerning the species *L. braziliensis*, eighteen esters were active against the parasite, and seventeen exhibited inhibitory activity superior to that of eugenol. Among these compounds, twelve had inhibitory activity twice as high as that exhibited by eugenol. All esters were effective in inhibiting the growth of parasites of the *L. infantum* species. Seventeen out of the twenty-two evaluated compounds showed inhibitory activity exceeding 50%, with thirteen being more effective than eugenol. The results of the leishmanicidal activity assays indicated that the compounds 4-allyl-2-methoxyphenyl 2-methylbenzoate (**3j**) and 4-allyl-2-methoxyphenyl 2-

methoxybenzoate (**3r**) were the most effective against the three evaluated parasite species. The findings in this study point to the utility of eugenol-derived esters as promising substances in the development and research of new bioactive agents for fungal control, as well as for the treatment of leishmaniases.

Keywords: Eugenol. Esters. Fungicide. Leishmanicide. Steglich esterification.

LISTA DE ABREVIATURAS

FAO - Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

^1H – Hidrogênio-1

^{13}C – Carbono-13

LC – Leishmaniose cutânea

LV – Leishmaniose visceral

LMC – Leishmaniose mucocutânea

OMS – Organização Mundial da Saúde

SUS – Sistema Único de Saúde

FDA – Food and Drug Administration

Cu (I) – Cobre (I)

MIC – Concentração Inibitória Mínima

IC₅₀ – Concentração Inibitória 50%

DCC – *N,N'*-díciclo-hexilcarbodiimida

DMAP – 4-dimetilaminopiridina

DIC – *N,N'*-Diisopropilcarbodiimida

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

UV – Ultravioleta

KMnO₄ – Permanganato de Potássio

NaOH – Hidróxido de sódio

IV – Infravermelho

ATR – Reflectância Total Atenuada

CDCl₃- Clorofórmio deuterado

CCDP – Cromatografia em Camada Delgada Preparativa

R_f – Fator de retenção

DMSO – Dimetilsulfóxido

BDA – Ágar Batata Dextrose

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	18
2.1 Geral	18
2.2 Específicos.....	18
3 REVISÃO DE LITERATURA	19
3.1 Doenças negligenciadas	19
3.2 Leishmaniose	19
3.3 Fungos	24
3.3.1 Infecções fúngicas em humanos.....	24
3.3.2 Fungos na agricultura	25
3.3.2.1 Fungicidas	25
3.3.2.2 Os fungos <i>Fusarium oxysporum</i>	26
3.4 Plantas medicinais	28
3.4.1 Derivados de produtos naturais	31
3.5 Eugenol.....	32
3.5.1 Rota biossintética do eugenol.....	32
3.5.2 Derivados de eugenol	34
3.6 Esterificação de Steglich.....	43
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	46
4.1 Generalidades metodológicas.....	46
4.1.2 Procedimento sintético geral para a preparação dos ésteres derivados do eugenol	47
4.2 Investigação sobre a atividade antifúngica dos derivados de eugenol.....	72
4.2.1 Avaliação da atividade antifúngica dos derivados de eugenol.....	72
4.2.2 Análises estatísticas	72
4.3 Avaliação da atividade leishmanicida dos derivados de eugenol.....	73
4.3.1 Atividade leishmanicida	73
4.3.2 Citotoxicidade celular.....	73
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	75
5.1 Síntese e caracterização dos ésteres derivados do eugenol	75

5.2 Atividade antifúngica dos derivados do eugenol	88
5.3 Atividade leishmanicida dos derivados do eugenol.....	92
6 CONCLUSÃO.....	100
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	102
ANEXO — ESPECTROS	112

1 INTRODUÇÃO

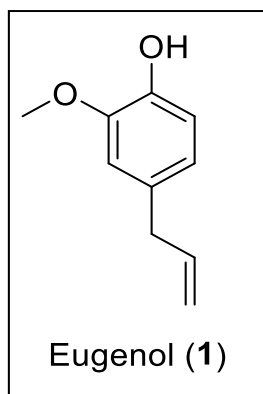
A pesquisa e desenvolvimento de fármacos e agroquímicos é um processo longo, envolve várias etapas e possui custo elevado. Este laborioso processo tem início com a descoberta de uma substância bioativa. A estrutura molecular desta substância pode ser quimicamente modificada de modo a potencializar sua atividade bem como suas características físico-químicas. Considerando o desenvolvimento de fármacos, testes *in vitro* são conduzidos para avaliar as propriedades biológicas das substâncias. Os ensaios *in vivo* estudam a metabolização da substância bioativa bem como investigam a farmacocinética e farmacodinâmica nos animais, sendo considerado o estudo pré-clínico. Na última fase do processo, denominada de estudo clínico, são desenvolvidos estudos em humanos, divididos em várias etapas. Com respeito aos agroquímicos, além dos estudos *in vitro*, testes são realizados no campo com o objetivo de serem obtidas informações sobre: os efeitos da substância sobre os organismos alvo, comparando com outros tratamentos e produtos já existentes no mercado; os estudos toxicológicos, com a avaliação dos aspectos de segurança do produto e de seus resíduos, visando ao bem-estar dos usuários do produto e dos consumidores de alimentos e a redução dos impactos ambientais, que envolvem estudos dos efeitos físicos e metabólicos do produto e seus resíduos, ao longo do tempo no solo, água, flora, fauna e ar (Singh *et al.*, 2023; Sparks e Lorsbach, 2017; Umetsu e Shirai, 2020; Lamberth *et al.*, 2013; Calixto e Siqueira Jr., 2008; de Oliveira e Silva e da Costa, 2012 ; Capanema e Palmeira Filho, 2007).

As substâncias encontradas em plantas, animais e outros microorganismos, denominados coletivamente de produtos naturais, são uma formidável fonte de substâncias apresentando uma miríade de bioatividades e que vêm sendo exploradas para o desenvolvimento tanto de fármacos quanto agroquímicos. Os produtos naturais podem ser utilizados diretamente como fármacos ou agroquímicos bem como podem ter suas estruturas químicas modificadas para obtenção de substâncias bioativas (Calixto, 2019; Newman e Crag, 2020; Atanasov *et al.*, 2021; Newman, 2023; Duke *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2023; Loiseleur e Clough, 2017).

O eugenol, 4-alil-2-metoxifenol, é um produto natural que foi isolado pela primeira vez em 1929 a partir da espécie vegetal *Eugenia caryophyllata* (= *Syzygium aromaticum*) (Zari *et al.*, 2021). Este fenol é encontrado em diversas espécies vegetais e em diferentes concentrações sendo a espécie *S. aromaticum*, comumente

conhecida como cravo-da-índia, aquela na qual o eugenol é encontrado em maior quantidade (Ulanowska e Olas, 2021). O eugenol é o principal componente (45-90%) do óleo essencial do botão floral seco do cravo-da-índia (Kamatou *et al.*, 2012; Abdou *et al.*, 2021).

Figura 1 - Estrutura química do eugenol.



Fonte - Elaborada pela própria autora.

O eugenol é um importante bloco construtor em síntese orgânica (Kaufman, 2015) e possui diferentes atividades biológicas: antioxidante, anticâncer, antimicrobiana, analgésica, antiinflamatória, antiviral, leishmanicida e fungicida (Kamatou *et al.*, 2012; Ulanowska e Olas, 2021; Nisar *et al.*, 2021). Devido às suas múltiplas bioatividades, o eugenol vem sendo explorado na busca de moléculas bioativas para diversas finalidades, incluindo para o tratamento das leishmanioses e infecções fúngicas.

As leishmanioses são um grupo de doenças causadas por mais de 20 espécies de protozoários pertencentes ao gênero *Leishmania*. Elas ocorrem em regiões tropicais e subtropicais e caracterizam um dos principais problemas de saúde pública nas Américas, África, Oeste e Sudeste da Ásia (Burza *et al.*, 2018). Até o momento, não há vacinas disponíveis para humanos e o tratamento das leishmanioses é realizado via quimioterapia. Porém, nenhum dos fármacos disponíveis apresenta resultados totalmente satisfatórios e há problemas relacionadas aos seus usos: possuem baixa seletividade, são utilizados em dosagem elevada e por via parenteral, são hepatotóxicos, nefrotóxicos e cardiotoxicos (Blanco e Nascimento-Júnior, 2017; Rath *et al.*, 2003; Bastos *et al.*, 2016). Todos estes problemas mostram a necessidade de se buscar alternativas para o tratamento das leishmanioses.

As infecções provocadas por fungos em humanos, animais e espécies vegetais são um importante problema a ser enfrentado pela sociedade humana. Conforme descrito por Rokas (2022), dados recentes sugerem que o ônus global anual das doenças fúngicas é enorme; infecções superficiais (por exemplo, na pele, cabelo, unhas e olhos) afetam cerca de um bilhão de pessoas, infecções mucosas (por exemplo, oral e vaginal) afetam aproximadamente 135 milhões, infecções alérgicas afetam cerca de 23,3 milhões, e infecções invasivas crônicas severas e agudas afetam vários milhões adicionais de pessoas e têm taxas de mortalidade extremamente altas. As taxas de mortalidade em certos grupos de pacientes severamente imunocomprometidos com aspergilose invasiva podem ser tão altas quanto 50%. As doenças fúngicas são responsáveis por mais de 1,7 milhão de mortes anualmente, uma taxa comparável à da tuberculose e mais de três vezes maior do que a da malária (Kainz *et al.*, 2020).

Na agricultura os fungos também representam um importante problema. Stukenbrock e Gurr (2023) descrevem que centenas de doenças fúngicas afetam os 168 cultivos listados como importantes na nutrição humana pela Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO). Apesar da pulverização generalizada de fungicidas e do plantio de cultivares criados para serem mais resilientes a doenças, os agricultores em todo o mundo perdem entre 10% e 23% de suas safras para doenças fúngicas a cada ano, com mais 10–20% de perdas pós-colheita. Na verdade, os cinco cultivos de calorias mais importantes - arroz, trigo, milho, soja e batata - podem ser afetados pelo fungo do arroz, ferrugem do trigo, carvão do milho, ferrugem da soja e a doença da batata conhecida como míldio tardio (causada por um oomiceto), respectivamente. As perdas causadas por esses fungos equivalem a alimentos suficientes para fornecer de 600 milhões a 4 bilhões de pessoas com 2.000 calorias todos os dias por um ano. Tais perdas provavelmente aumentarão em um mundo em aquecimento.

Outro aspecto a ser considerado é que os fungos, sejam aqueles que acometem humanos e animais, sejam aqueles que acometem plantas, podem adquirir resistência aos fungicidas disponíveis comercialmente. Os problemas descritos mostram a necessidade de pesquisas e desenvolvimento de princípios ativos para o tratamento de infecções devido aos fungos (Stukenbrock e Gurr, 2023).

Considerando as premissas e a demanda por novos candidatos a medicamentos para o tratamento de leishmaniose e novos fungicidas para o controle de microorganismos fitopatogênicos, este trabalho teve como finalidade sintetizar uma série de ésteres derivados de eugenol e avaliar a atividade biológica desempenhada por estes compostos frente a espécies de parasitos do gênero *Leishmania* bem como frente a espécies fitopatogênicas *Fusarium oxysporum*.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Sintetizar uma série de ésteres derivados do eugenol e avaliar suas atividades fungicida e leishmanicida.

2.2 Específicos

- Sintetizar, purificar e caracterizar por meio das técnicas espectroscopia no infravermelho e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C uma série de ésteres derivados de eugenol;
- Avaliar a atividade leishmanicida dos ésteres derivados do eugenol sintetizados frente formas promastigota das espécies *Leishmania amazonensis*, *Leishmania braziliensis* e *Leishmania infantum*.
- Avaliar a atividade fungicida dos ésteres derivados do eugenol sintetizados frente à espécie fitopatogênica *Fusarium oxysporum* causadora da fusariose em cultivares de bananeira.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Doenças negligenciadas

São conhecidas como doenças negligenciadas o grupo de doenças infecciosas tropicais, que engloba infecções causadas por protozoários, vírus, bactérias ou helmintos (Beyrer *et al.*, 2007), bem como infecções respiratórias agudas e diarreia que acometem crianças (Molyneux, 2004). Essas doenças manifestam-se em regiões tropicais e subtropicais do planeta Terra, afetando principalmente pessoas em condições de vulnerabilidade social (Anversa *et al.*, 2018).

As doenças negligenciadas constituem um grave problema de saúde pública global, afetadas por múltiplos fatores que sustentam sua prevalência. Entre eles, destacam-se a dificuldade no acesso a medicamentos adequados e obstáculos políticos. Tais condições afetam predominantemente nações subdesenvolvidas, enquanto em países desenvolvidos, os casos são raros, contribuindo para um menor interesse da comunidade científica na investigação de tratamentos eficazes para essas enfermidades (Beyer *et al.*, 2007).

Dados da Organização Mundial da Saúde e do Ministério de Saúde do Brasil indicam que as doenças negligenciadas de maior relevância em território nacional são as leishmanioses, a doença de Chagas, esquistossomose, raiva, hanseníase, dengue, filariose linfática, oncocercose e tracoma. Essas enfermidades predominam em regiões mais pobres e com condições precárias de saneamento básico (Anversa *et al.*, 2018).

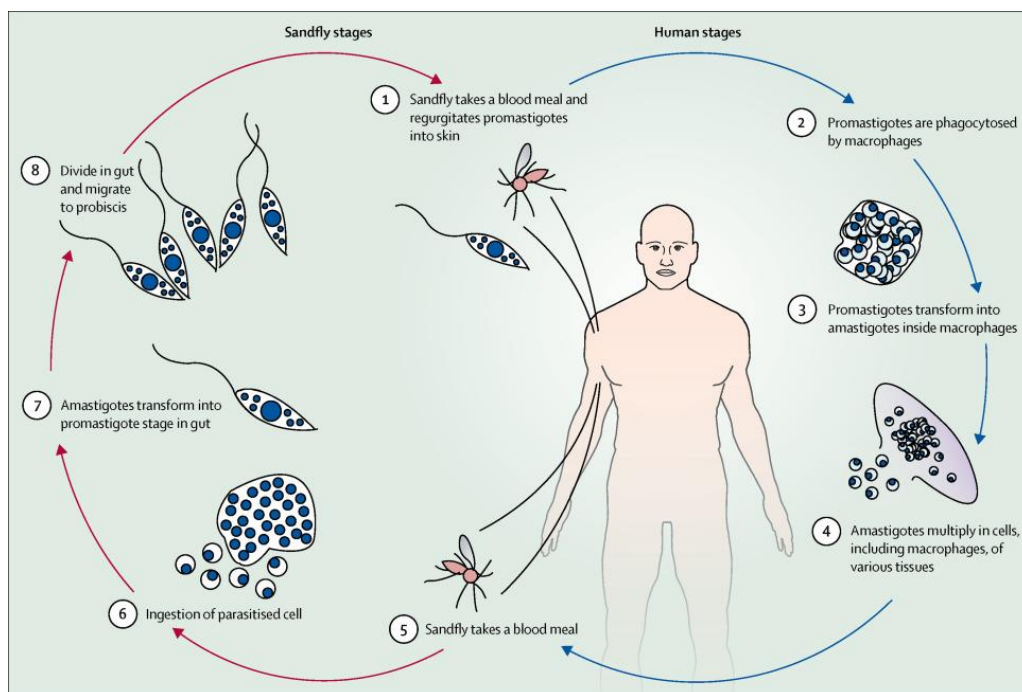
3.2 Leishmaniose

As leishmanioses constituem um grupo de doenças infecciosas não contagiosas causadas por mais de 20 protozoários do gênero *Leishmania*, transmitidos pela picada de um vetor contaminado (Anversa *et al.*, 2018; Burza; Croft; Boelaert, 2018; De Almeida *et al.*, 2016; Fiocruz, 2022; Sasidharn e Saudagar, 2021).

Os vetores da doença são as fêmeas infectadas de insetos hematófagos flebotomíneos, popularmente conhecidos como mosquito-palha, birigui, entre outros, dependendo da localidade (Fiocruz, 2022).

A transmissão do parasito (**Figura 2**) ocorre pela picada do vetor infectado. O inseto, portador da forma promastigota do protozoário, deposita-o na pele do mamífero hospedeiro. A forma promastigota do protozoário é então fagocitada pelos macrófagos do hospedeiro, transformando-se na forma amastigota, multiplicando-se até a ruptura do macrófago. Quando a fêmea do vetor pica um hospedeiro infectado, ela ingere macrófagos contaminados com a forma amastigota, que se rompem no organismo do inseto e transformando-se na forma promastigota no intestino do vetor (de Almeida, 2016).

Figura 2 - Ciclo de transmissão das leishmanioses.



Fonte - Burza, Croft, Boelaert, 2018.

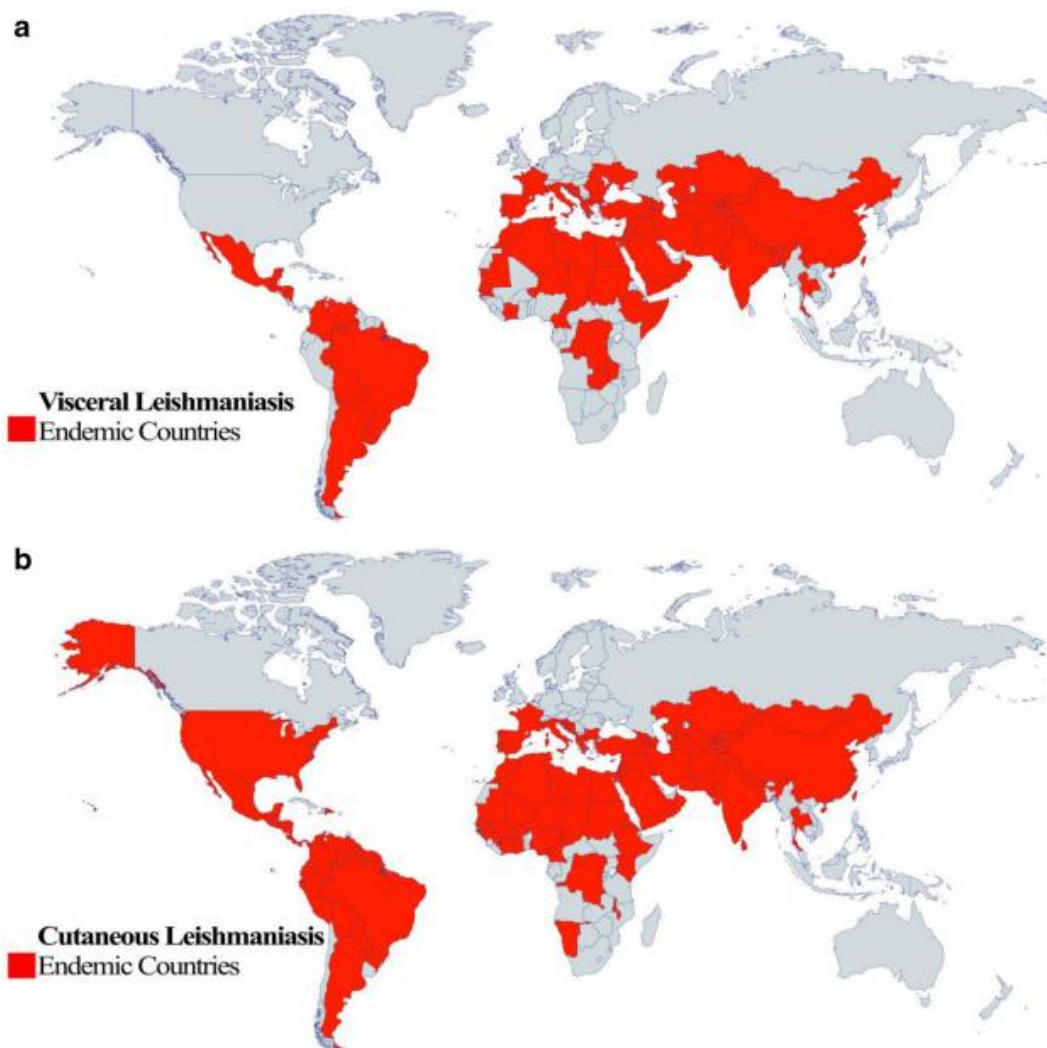
As leishmanioses podem afetar tanto humanos quanto outros animais, apresentando uma variedade de sintomas que dependem da espécie do protozoário causador da doença (Anversa *et al.*, 2018; Burza, Croft, Boelaert, 2018; de Almeida *et al.*, 2016; Fiocruz, 2022; Sasidharn e Saudagar, 2021).

Estas patologias podem se manifestar clinicamente de diversas formas, incluindo a leishmaniose cutânea (LC), que afeta a pele e mucosas, a leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar, manifestada nos órgãos internos, e a leishmaniose mucocutânea (LMC), que atinge as mucosas. Embora seja passível

de cura, quando não tratada, a leishmaniose visceral pode ser fatal (Anversa *et al.*, 2018; Burza, Croft, Boelaert, 2018; Fiocruz, 2022).

As leishmanioses representam um dos importantes problemas de saúde pública nas Américas, África e Oeste e Sudeste Asiático. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2018, mais de 80 países foram considerados endêmicos ou já haviam registrado casos de leishmaniose cutânea (92 países) e leishmaniose visceral (83 países). Atualmente, mais de um bilhão de pessoas residem em áreas endêmicas para as doenças, estando suscetíveis à infecção. Estima-se que entre 700 mil e 1 milhão de novos casos de leishmaniose surjam a cada ano. (OMS, 2023). A distribuição geográfica dos países endêmicos de leishmaniose visceral e cutânea é apresentada na **Figura 3**.

Figura 3 - Distribuição geográfica da LV e LC no mundo.

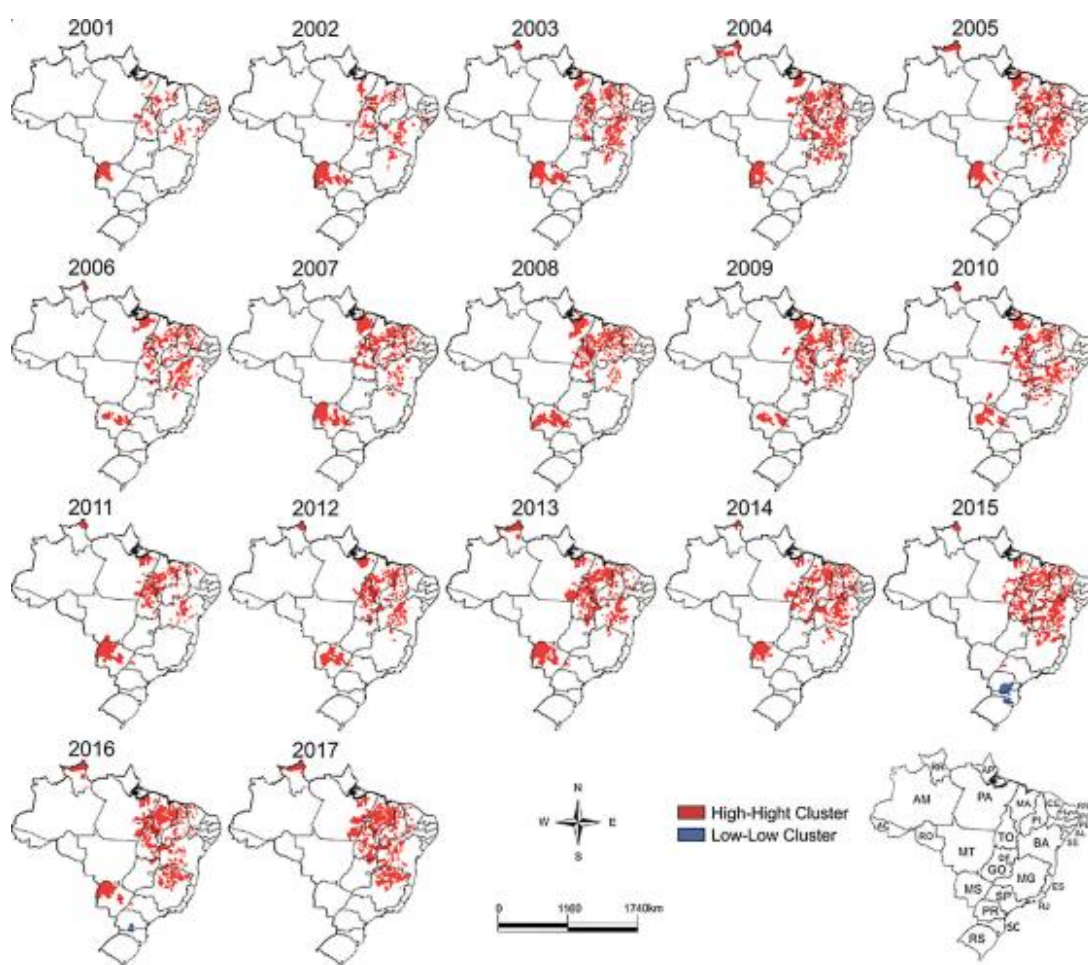


Fonte - Sasidharan e Saudagar, 2021.

O Brasil destaca-se como um ponto crítico epidemiológico da leishmaniose visceral no continente americano, respondendo por 16% do total de novos casos da doença registrados pela OMS (Fiocruz, 2022; OMS, 2022).

A leishmaniose visceral é endêmica em mais de dezenove estados brasileiros com a incidência de casos confirmados concentrando-se principalmente na região nordeste (de Azevedo, Lorenz, Chiaravalloti-Neto, 2019). Diversos fatores são apontados como responsáveis pelos elevados índices da doença no país, incluindo urbanização e mudanças ambientais (de Lima *et al.*, 2021). Conforme evidenciado na **Figura 4**, as regiões destacadas em vermelho apresentam maior incidência de leishmaniose, sendo possível relacionar essas marcações com regiões que apresentam temperaturas mais elevadas.

Figura 4 – Incidência da LV no Brasil de 2001 a 2017.

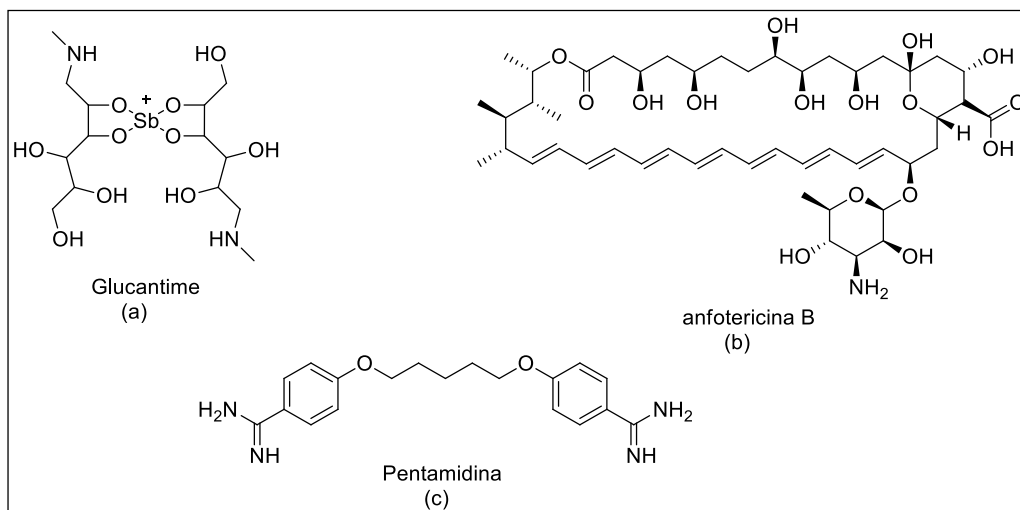


Fonte - de Azevedo, Lorenz, Chiaravalloti-Neto, 2019.

As leishmanioses estão presentes em todos os estados brasileiros e existe o tratamento oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Porém, é comum o diagnóstico tardio da leishmaniose, o que torna o tratamento da enfermidade mais difícil (Fiocruz, 2022; OMS, 2022).

Atualmente, não há vacinas disponíveis para prevenir as leishmanioses em humanos (Fiocruz, 2022). O tratamento da doença baseia-se em medicamentos desenvolvidos há mais de oitenta anos. Dentre eles, o antimonial pentavalente, como o antimoniato de meglumina (Glucantime) (**Figura 5-a**), tem sido empregado como agente quimioterápico desde a década de 1940. No entanto, seu uso pode acarretar efeitos adversos significativos, incluindo hepatotoxicidade e cardiotoxicidade. Além disso, observou-se um aumento nos casos de resistência a este medicamento e outros da mesma classe (de Almeida, 2016). Outros medicamentos que podem ser empregados no tratamento são a anfotericina B (**Figura 5-b**) e a pentamidina (**Figura 5-c**). Todos estes medicamentos apresentam alta toxicidade (Bekhit *et al.*, 2018; de Almeida, 2016; Fiocruz, 2022; Pradhan *et al.*, 2022).

Figura 5 - Medicamentos utilizados no tratamento das leishmanioses.



Fonte - Elaborada pela própria autora.

3.3 Fungos

Fungos são microorganismos eucarióticos, incapazes de realizar fotossíntese, pertencentes ao reino Fungi (Sidrim e Rocha, 2004). Exemplos de fungos incluem leveduras, bolores e cogumelos (Burton e Engelkirk, 2005).

Os fungos desempenham funções importantes, tanto ecologicamente quanto em processos industriais, biomédicos e alimentícios. Contudo, algumas espécies podem ser nocivas aos seres humanos, desencadeando infecções (Romani, 2011; Sun, Hoy, Heitman, 2020). Além disso, esses microorganismos podem também infectar e causar doenças em outros seres vivos, como animais e plantas (Pinto, 2006).

3.3.1 Infecções fúngicas em humanos

As infecções causadas por fungos caracterizam um grande problema de saúde global, afetando cerca de um bilhão de indivíduos por ano (Carvalho e Van De Veerdonk, 2020). Anualmente, ocorrem mais de 150 milhões de casos graves de infecções fúngicas em todo o mundo, resultando em aproximadamente 1,7 milhão de mortes por ano. A maioria dessas mortes está associada a pacientes imunossuprimidos, ou seja, indivíduos que passaram por tratamento quimioterápicos, fazem uso de corticoides, realizaram transplante de órgãos ou são soropositivos (Kainz *et al.*, 2020; Quilez-Melero, García-Rodríguez, 2021; Rokas, 2022). Além disso, a aplicação terapêutica de longo prazo e o uso profilático de medicamentos antifúngicos em pacientes de alto risco promoveram o surgimento de fungos resistentes a (múltiplos) medicamentos, incluindo a cepa extremamente virulenta *Candida auris*. Portanto, as infecções fúngicas já representam uma ameaça global que está se tornando cada vez mais grave.

As infecções fúngicas mais graves são causadas por patógenos dos gêneros *Candida ssp.*, *Aspergillus ssp.* e *Cryptococcus ssp.* (Lee, *et al.*, 2021; Quilez-Melero, García-Rodríguez, 2021; Robbins, Wright, Cowen, 2016), sendo responsáveis por mais de 90% das mortes causadas por infecções destes microorganismos (Lee *et al.*, 2021).

As infecções fúngicas sistêmicas representam um grande problema de saúde em todo o mundo, e o tratamento é limitado a quatro classes de drogas com

administração oral ou intravenosa: polienos, os azóis, equinocandinas e análogos da pirimidina (Sun, Hoy, Heitman, 2020; Quilez-Melero e García-Rodríguez, 2021).

A resistência crescente a antifúngicos torna a descoberta de novas moléculas com atividade fungicida uma necessidade urgente (Sardi *et al.*, 2016; Silva, Ruiz-Camps, Aguado, 2021).

3.3.2 Fungos na agricultura

Estima-se que ocorram perdas anuais entre 10% e 15% das principais culturas no mundo devido a doenças em plantas, resultando em danos econômicos que podem atingir milhões de dólares (Peng *et al.*, 2021). A diminuição de produtividade das culturas é um importante problema pois ameaça a segurança alimentar global (Asad, 2022).

Dentre as patologias em plantas, 70%-80% são causadas por fungos fitopatogênicos (Peng *et al.*, 2021). Mais de 5000 espécies pertencentes ao reino Fungi afetam uma diversidade de espécies vegetais (Pinto, 2006).

Nos últimos anos, fitopatologias causadas por fungos tornam-se cada vez mais agressivas às plantações e representam um importante obstáculo no desenvolvimento da agricultura (Peng *et al.*, 2021). Os fungos fitopatogênicos atacam diferentes culturas de grande importância comercial, como: trigo, arroz, milho, tomate, batata, pepino, soja, entre outras, sendo os principais gêneros prejudiciais *Rhizoctonia*, *Fusarium*, *Botrytis* e *Pythium* (Asad, 2022).

3.3.2.1 Fungicidas

Conforme descrito anteriormente, os fungos podem ocasionar prejuízos econômicos em diversas culturas agrícolas. Portanto, o controle desses patógenos, dentre outros aspectos, é crucial para alcançar níveis elevados de produtividade. Dentre os diversos métodos para o controle de fungos fitopatogênicos (El-Backy e Amara, 2021) destaca-se o uso de fungicidas. Os fungicidas são produtos químicos capazes de prevenir infecções nos tecidos das plantas causadas por fungos fitopatogênicos, sendo também eficazes contra bactérias ou algas. Esses agroquímicos podem atuar temporariamente inibindo a germinação dos esporos dos fungos ou eliminando estes patógenos (Garcia, 1999). O uso de agroquímicos da classe dos fungicidas é uma das principais estratégias para o manejo de doenças

fúngicas, garantindo produtos saudáveis, bons rendimentos e alta qualidade em diversas culturas utilizadas na alimentação, tornando-se essencial na agricultura moderna (Ghini e Kimati, 2002; Mcgrath, 2009, Yin *et al.*, 2023).

Normalmente, nas populações de microorganismos patógenos, ocorre uma pequena recorrência de indivíduos resistentes aos pesticidas, incapazes de interferir no controle da infecção fúngica em campo aberto. O manejo das fitopatologias torna-se desafiador quando os indivíduos resistentes se tornam predominantes sobre os sensíveis aos agroquímicos. A evolução da resistência aos fungicidas em uma população está relacionada a diferentes fatores, como o modo de ação e utilização do agroquímico, a biologia e epidemiologia do patógeno e as práticas agrícolas realizadas no campo (Massi *et al.*, 2021).

O uso frequente e indiscriminado de fungicidas pode resultar na seleção natural de fitopatógenos resistentes. Isso torna o uso do pesticida ineficaz contra esses fitopatógenos. Devido ao desenvolvimento de resistência, torna-se necessário a pesquisa por novos fungicidas capazes de mitigar fungos fitopatogênicos e controlar a disseminação de doenças que afetam as culturas (Ghini e Kimati, 2002; Asad, 2022).

A resistência dos fungos aos fungicidas atualmente disponíveis impacta negativamente a sociedade, incluindo os agricultores, os consumidores, a economia e a indústria agroquímica (Ghini e Kimati, 2002).

3.3.2.2 Os fungos *Fusarium oxysporum*

Um dos representantes do reino Fungi é o gênero *Fusarium*, composto por mais de 300 espécies de fungos. Os microorganismos desse gênero agrupam-se em 22 conjuntos denominados complexos de espécie, de acordo com similaridades morfológicas, fisiológicas e ecológicas (Nikitin *et al.*, 2023; Paziani, 2021).

Fungos patogênicos pertencentes ao gênero *Fusarium*, principalmente os complexos de espécies *F. solani*, *F. oxysporum*, *F. fujikuroi*, *F. incarnatum-equiseti*, *F. clamydosporum*, *F. dimerum*, *F. sambucinum*, *F. concolor* e *F. lateritium* podem afetar plantas, animais e até mesmo seres humanos, causando a doença infecciosa denominada fusariose (Batista *et al.*, 2020).

As espécies pertencentes ao gênero *Fusarium* são amplamente distribuídas geograficamente e são facilmente encontradas em diferentes localidades ao redor

do mundo (Nikitin *et al.*, 2023). Apesar da presença significativa desses fungos em diferentes biomas, a fusariose é endêmica em regiões tropicais e subtropicais (Batista *et al.*, 2020).

Dentre as cinco espécies de fungos fitopatógenos que mais afetam plantas, destacam-se *F. graminearum* e *F. oxysporum*. As infecções por fitopatógenos *Fusarium ssp.* (**Figura 6**) causam grandes perdas no setor agrícola e os danos decorrentes dessas infestações levam a perdas econômicas em todo o mundo, podendo ultrapassar a casa dos milhões de dólares anualmente (Nikitin *et al.*, 2023; Zuriegat *et al.*, 2021). Dentre fungos pertencentes a este gênero, os do complexo *F. oxysporum* são detentores do maior interesse na agricultura. Estes microorganismos estão entre os cinco maiores fitopatógenos de importância econômica e científica na atualidade (Nikitin *et al.*, 2023).

Figura 6 - Cultivos de milho e trigo infectados por *Fusarium ssp.*



Fonte - Duan *et al.*, 2016; Embrapa, 2016.

Infestações por fungos *Fusarium oxysporum* causam o apodrecimento das raízes, resultando em necrose e murcha em diversas culturas cruciais no setor agrícola, como soja, algodão, tomate e banana (**Figura 7** página 28) (Nikitin *et al.*, 2023; Zuriegat *et al.*, 2021).

Figura 7 - Plantações de banana e tomate afetadas pelo patógeno *Fusarium oxysporum*.



Fonte - Maymon *et al.*, 2020; Srinivas *et al.*, 2019.

3.4 Plantas medicinais

São conhecidas como plantas medicinais as espécies vegetais que possuem propriedades farmacológicas e exercem efeitos terapêuticos benéficos para seres humanos e animais (Nameo, 2018).

A relação do homem com a natureza é antiga, e estudos multidisciplinares confirmam o uso milenar de plantas medicinais pelo ser humano. Embora não se saiba ao certo como se originou o conhecimento sobre os benefícios do uso de plantas, supõe-se que tenha ocorrido em tempos primitivos, quando o homem, de forma empírica, fazia o uso de plantas medicinais para se remediar (Almeida, 2011; Santos Filho, 2010). Desde então, o ser humano utiliza plantas inteiras ou partes delas, em diferentes formas de preparo, para tratar e prevenir doenças (Singh e Geetanjali, 2018).

Plantas, animais, fungos e organismos marinhos possuem uma grande variedade de constituintes químicos. Essas substâncias, denominadas produtos naturais, podem possuir grande potencial terapêutico (Simões *et al.*, 2010).

Os produtos naturais podem ser divididos em dois principais grupos: metabólitos primários e secundários. Os metabólitos primários são essenciais para o desenvolvimento das espécies. Eles possuem função estrutural, plástica e de armazenamento de energia. Proteínas, carboidratos e ácidos nucleicos são exemplos de metabólitos primários. Os produtos do metabolismo secundário, comumente chamados de metabólitos secundários não exercem uma função específica no metabolismo das espécies, mas são produzidos para permitirem que as espécies sobrevivam em determinado ambiente (Simões *et al.*, 2010).

Dentre todas as espécies portadoras de compostos bioativos, as plantas medicinais são principal fonte dos produtos naturais que podem ser utilizados com fins terapêuticos, geralmente sendo produtos do metabolismo secundário (Gusain, Uniyal, Joga, 2021).

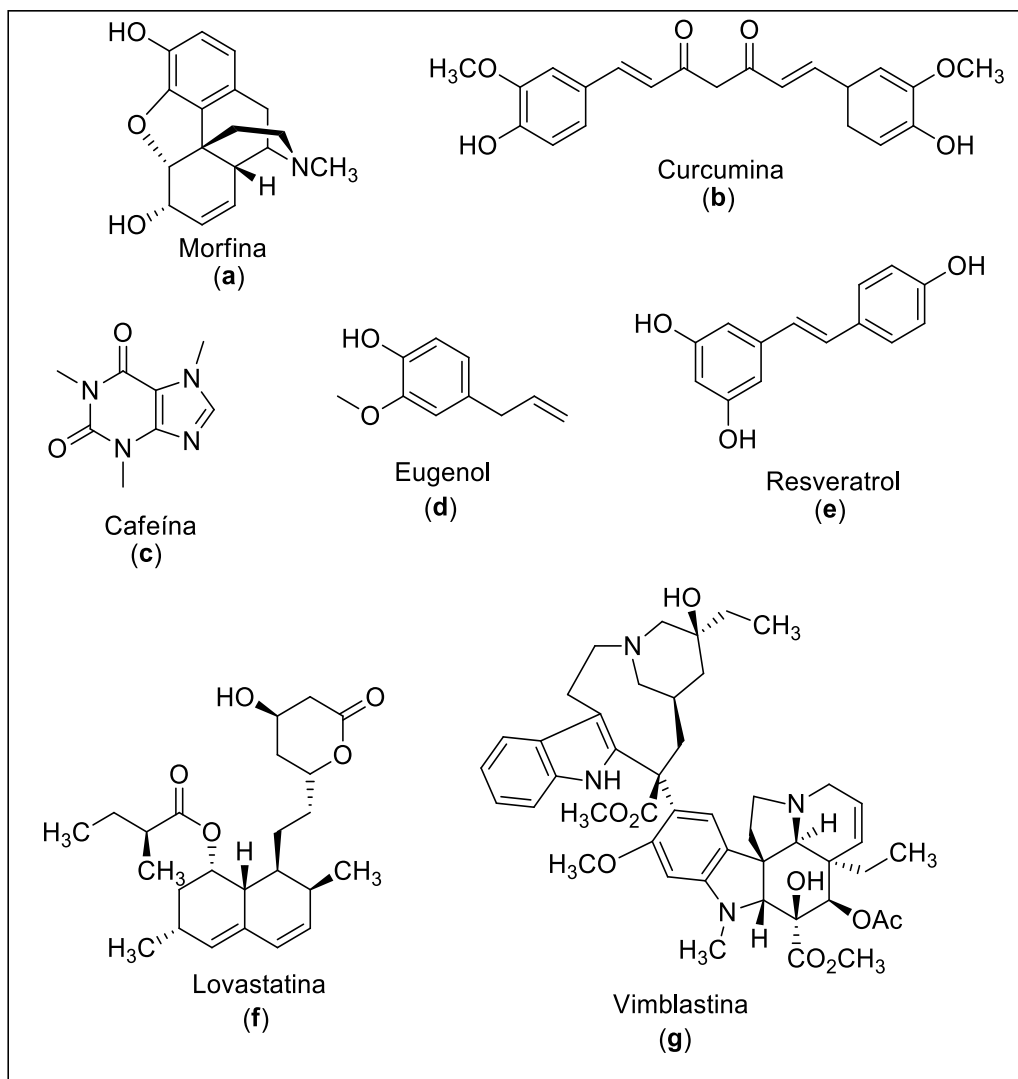
Algumas das atividades biológicas desempenhadas por espécies vegetais incluem atividade analgésica, hipoglicemiante, anti-inflamatória, antiespasmódica, antiviral, antialérgica, antifúngica, antitumoral, entre outras. Isto ocorre devido a presença de diversos fitoquímicos presentes nessas espécies, que são utilizadas por grande parte da população como tratamento alternativo de doenças (Simões *et al.*, 2010). Na **Figura 8** (página 30) são apresentadas as estruturas químicas de alguns produtos naturais que apresentam atividade biológica e que foram ou são comumente utilizadas pelo homem como medicina natural ou convencional.

A morfina (**Figura 8-a** página 30), produto natural pertencente à classe dos alcaloides, é encontrada na papoula (*Papaver somniferum*) e é uma das drogas mais antigas conhecidas pelo homem. Devido ao efeito sedativo e analgésico desempenhado por esta substância e seus derivados, estes opióides são prescritos para o tratamento de dor em pacientes terminais. Seu uso também é relatado no tratamento de dores crônicas ou ocasionadas por procedimentos cirúrgicos (Book, Bennett, Desai, 2017; Duarte, 2005; Simões *et al.*, 2010).

A curcumina (**Figura 8-b** página 30), polifenol extraído de rizomas de cúrcuma (*Curcuma longa*), possui ação antioxidante, anti-inflamatória, antitumoral e imunestimulante e seu uso pode auxiliar na prevenção de várias enfermidades que

vão desde câncer até doenças autoimunes, neurológicas, doenças cardiovasculares e diabetes (Kocaadam e Şanlıer, 2017). A cúrcuma é utilizada como alimento funcional devido aos benefícios que seu uso proporciona à saúde (Victorio *et al.*, 2021).

Figura 8 - Produtos naturais que apresentam atividade biológica.



Fonte - Elaborada pela própria autora.

A cafeína (**Figura 8-c**), substância pertencente à classe dos alcaloides, é encontrada em diversas plantas, especialmente em espécies de café (*Coffea* spp.). É estimulante de ativação direta do sistema nervoso central. Devido à tal propriedade, a substância é encontrada em bebidas com a finalidade de aumentar o foco. A cafeína também possui ação termogênica e pode ser encontrada em

produtos destinados ao aumento do metabolismo e perda de peso (Benjamin *et al.*, 2020; de Aguiar *et al.*, 2012).

O fenilpropanoide eugenol (**Figura 8-d** página 30), constituinte majoritário do óleo do cravo da Índia (*Syzygium aromaticum*) e também encontrado em outras especiarias, possui diversas propriedades biológicas, entre elas: atividade analgésica, anestésica, anti-inflamatória, antibacteriana. Atualmente é utilizado na odontologia na preparação de resinas para restauração de cavidades cariadas (Lima *et al.*, 2019; Simões *et al.*, 2010).

O resveratrol (**Figura 8-e** página 30), composto fenólico da classe dos polifenóis presente na uva (*Vitis* spp.) e seus derivados, possui propriedades antioxidante, anti-inflamatória e cardioprotetora. A uva e seus derivados são utilizados como alimento funcional, assim como suplementos fitoterápicos contendo o extrato seco de *Vitis vinífera* (Leal *et al.*, 2017).

A lovastatina (**Figura 8-f** página 30), lactona isolada dos fungos *Aspergillus terreus* e *Monascus ruber*, possui propriedade hipolipêmica e pode atuar como um pró-fármaco, auxiliando na redução dos níveis de colesterol no sangue. Devido à importância do produto natural no tratamento de hiperlipidemias, a FDA (Food and Drug Administration), órgão responsável pela regulamentação de medicamentos nos Estados Unidos da América (EUA), aprovou seu uso terapêutico em 1987 (Campo e Carvalho, 2007; Viegas Jr. e Bolzani, 2006; Simões *et al.*, 2010).

A vimblastina (**Figura 8-g** página 30), substância pertencente à classe dos alcaloides, é extraída da planta ornamental popularmente conhecida como vinca ou beijo (*Catharrantus roseus*), e utilizada em tratamento quimioterápico em casos de câncer (Viegas Jr. e Bolzani, 2006; Simões *et al.*, 2010).

Quando os produtos naturais desempenham efeitos biológicos, tais estruturas podem ser utilizadas como uma estrutura modelo (Singh e Geetanjali, 2018) no planejamento de novos medicamentos.

3.4.1 Derivados de produtos naturais

A maioria dos ingredientes ativos utilizados pela indústria farmacêutica são produtos naturais ou substâncias inspiradas por estes. Dos medicamentos aprovados até o ano de 1994, quase metade foi baseada em produtos naturais (Harvey, 2008). No final do ano de 2014, constatou-se que aproximadamente 58%

dos medicamentos utilizados como antibacterianos, antifúngicos, antiparasitários e antivirais foram obtidos da natureza ou derivaram de produtos naturais (da Silva *et al.*, 2018).

Uma das principais estratégias adotadas para aprimorar o efeito terapêutico de produtos naturais e reduzir possíveis efeitos colaterais é a modificação da estrutura dessas substâncias (da Silva *et al.*, 2018).

A colaboração entre a química de produtos naturais, a química orgânica sintética e a química medicinal possibilita a modificação de estruturas orgânicas provenientes de produtos naturais, visando obter produtos com superior atividade biológica, maior seletividade e, ao mesmo tempo, com menos efeitos colaterais ao serem utilizados no tratamento de enfermidades que necessitem de fármacos mais elaborados (Nascimento Júnior, 2016).

3.5 Eugenol

Um exemplo de produto natural amplamente utilizado na busca por substâncias bioativas é o eugenol (**Figura 1** página 13), um composto fenólico que é o componente majoritário do óleo essencial do cravo da Índia (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. e L. M. Perry) (Barboza *et al.*, 2018). A substância é também encontrada na canela, no manjeriço, louro e outras plantas (Nisar *et al.*, 2021).

O eugenol é um líquido de cor amarelo claro e de aroma agradável. Apresenta fraca acidez, baixa solubilidade em água e alta solubilidade em solventes orgânicos (Kamatou; Vermaak; Viljoen, 2012; Nisar *et al.*, 2021).

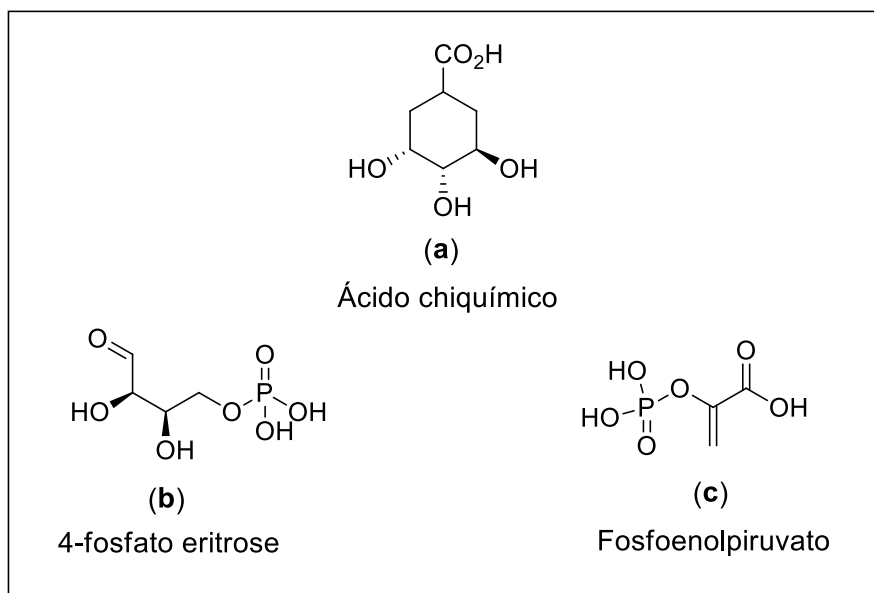
Este produto natural exibe diversas propriedades biológicas: ação antiinflamatória, antioxidante, antibacteriana, anestésica, neuroprotetora, anticonvulsivante, antidiabética, anticâncer, antiviral, antiparasitária e antifúngica (Barboza *et al.*, 2018; Kamatou; Vermaak; Viljoen, 2012; Kaufman, 2015; Nisar *et al.*, 2021; Taleuzzaman *et al.* 2021; Tavvabi-Kashani *et al.*, 2024; Ulanowska; Olan, 2021).

3.5.1 Rota biossintética do eugenol

O eugenol é um produto natural pertencente à classe dos fenilpropanóides e é biossintetizado através da via do ácido chiquímico (Simões *et al.*, 2010). O ácido chiquímico (**Figura 9-a** página 33) é formado a partir das unidades formadoras 4-

fosfato eritrose (**Figura 9-b**) e do fosfoenolpiruvato (**Figura 9-c**) (Dewick, 2009; Mann, 1987).

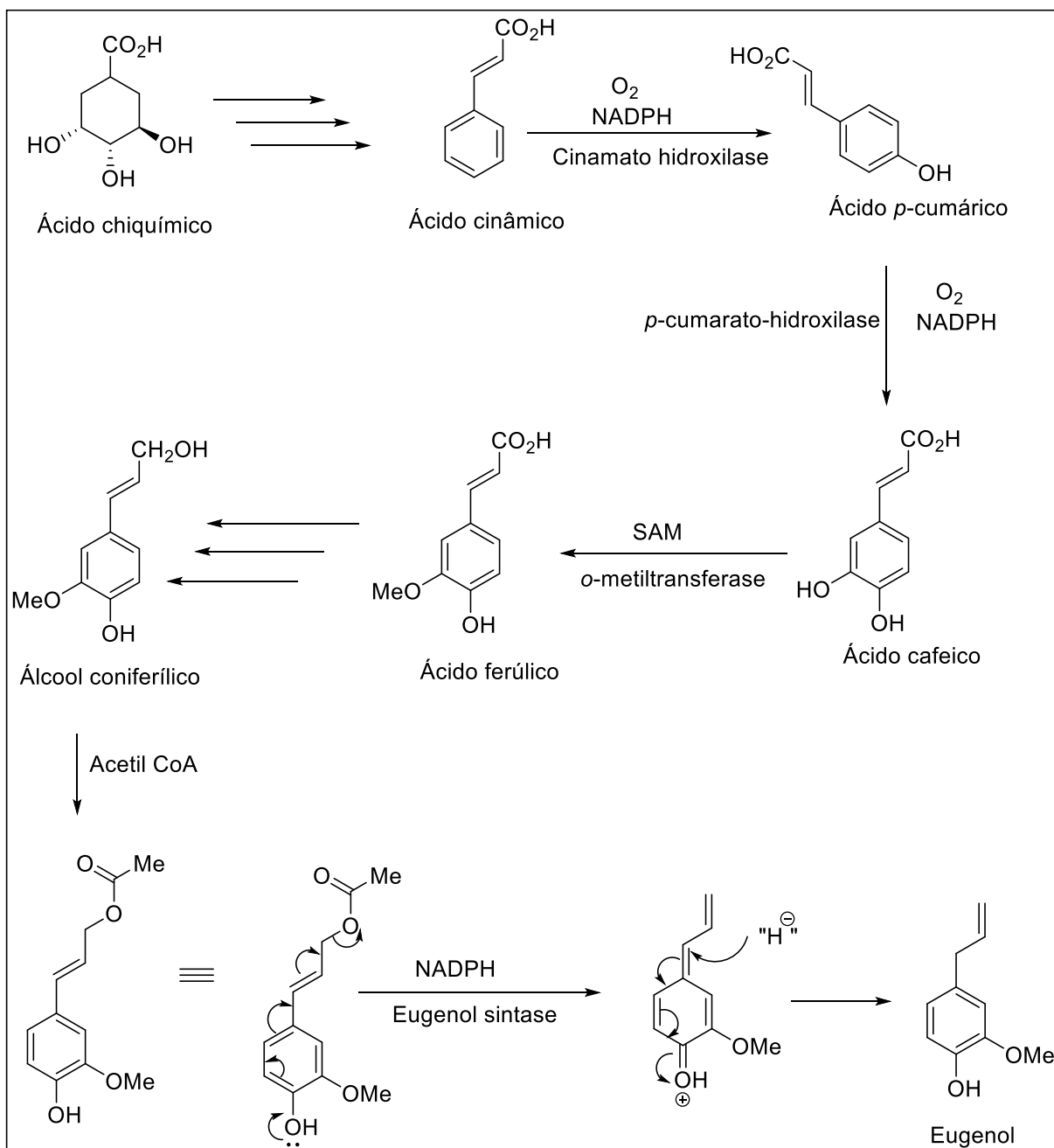
Figura 9 - Ácido chiquímico (**a**) e os precursores 4-fosfato eritrose (**b**) e fosfoenolpiruvato (**c**).



Fonte - Elaborada pela própria autora

Após a obtenção do ácido chiquímico, uma série de reações químicas resulta na biossíntese de diferentes metabólitos secundários (Simões *et al.*, 2010, Dewick, 2009, Mann, 1987), dentre eles o eugenol. A rota biossintética do eugenol tendo como ponto de partida o ácido chiquímico é mostrada no **Esquema 1** (página 34).

Esquema 1 - Rota biossintética de produção do eugenol (1) em plantas.



Fonte - Elaborado pela autora

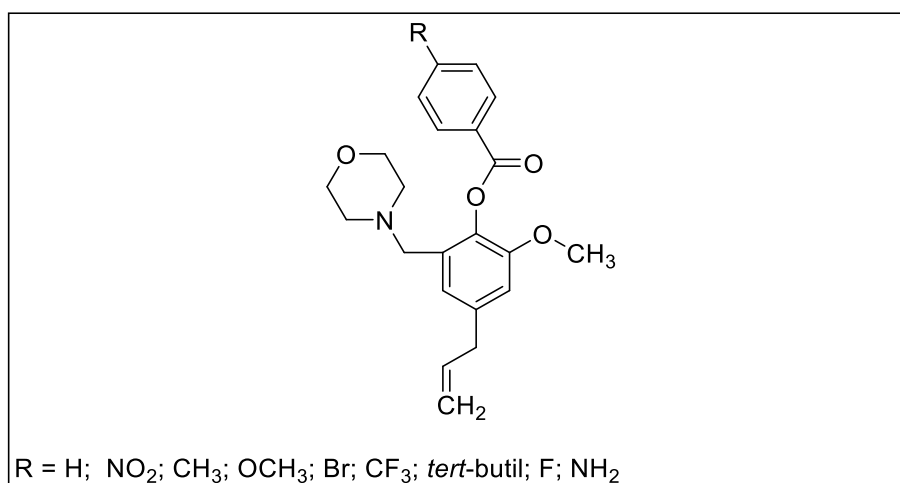
3.5.2 Derivados de eugenol

O eugenol é uma molécula multifacetada com diversas propriedades. Devido a todas as atividades biológicas apresentadas por essa substância, ela tem sido objeto de diversos estudos, incluindo em síntese orgânica, visando a obtenção de análogos bioativos (Lima *et al.*, 2019). A seguir, destacam-se algumas pesquisas a

respeito da síntese de diversos derivados do eugenol e avaliação de atividade biológica exercida pelos análogos obtidos por cada grupo de pesquisa.

Na pesquisa conduzida por Coelho e colaboradores (2018), foram sintetizados ésteres derivados do eugenol (**Figura 10**). O estudo incluiu avaliações biológicas, com foco na possível atuação desses ésteres como agentes leishmanicidas. O produto precursor foi modificado com morfolina, tendo por finalidade incrementar a afinidade dos análogos do produto natural com a enzima cisteína proteinase B (rCPB 2.8) da *Leishmania*, por meio do caráter básico dos compostos obtidos. Posteriormente, foram realizadas reações de esterificação com diferentes cloretos de acila, resultando na obtenção de nove ésteres derivados do eugenol.

Figura 10 - Ésteres sintetizados por Coelho e colaboradores.

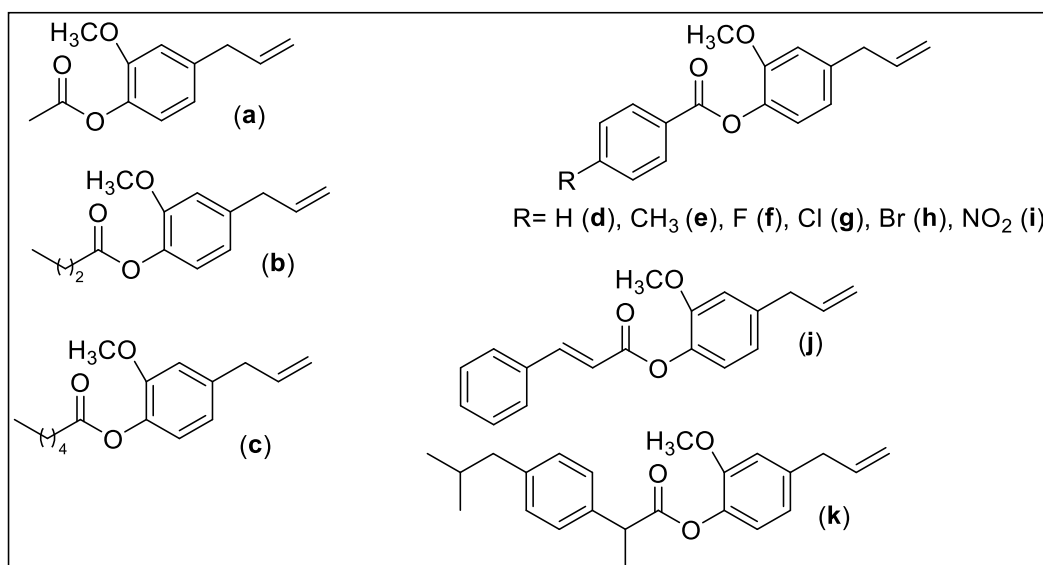


Fonte - Elaborada pela própria autora.

Dos compostos sintetizados, o éster contendo o substituinte nitro (NO₂) foi o único que mostrou satisfatória atividade inibitória frente a enzima rCPB 2.8.

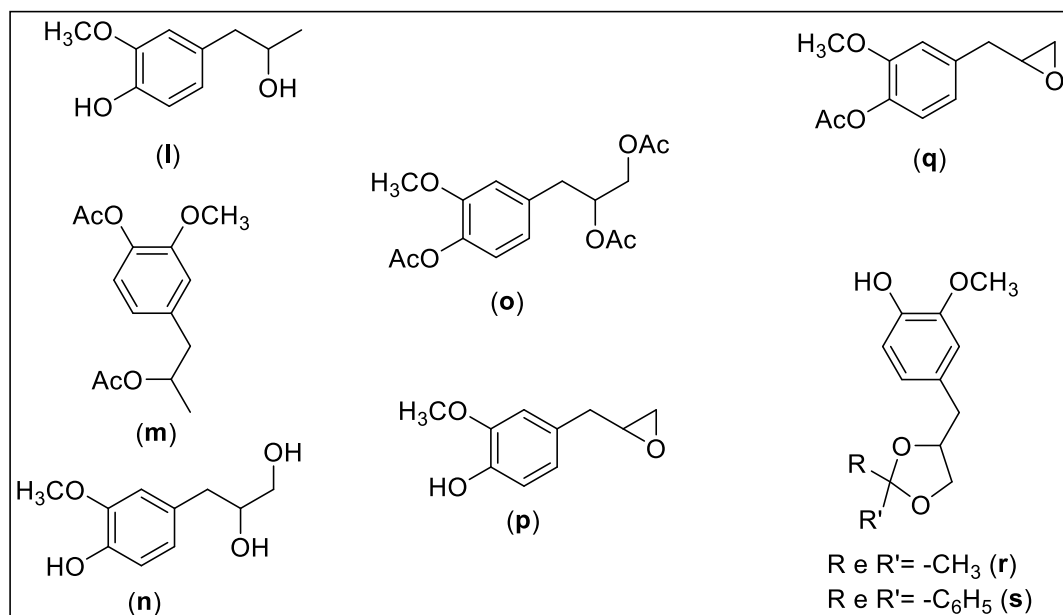
Da Silva e colaboradores (2018) sintetizaram análogos do eugenol por meio esterificação do grupo -OH do produto natural com uma série de ácidos carboxílicos e anidridos (**Figura 11** página 36). Também foram sintetizados derivados do produto natural por reações de adição na dupla instauração do grupo alila (**Figura 12** página 36). Ao todo, foram obtidos dezenove compostos.

Figura 11 - Derivados do eugenol sintetizados por esterificação e descritos por da Silva *et al* (2018).



Fonte - Elaborada pela própria autora.

Figura 12 - Derivados do eugenol sintetizados por meio de reações de adição à dupla ligação e descritos por Silva *et al* (2018).



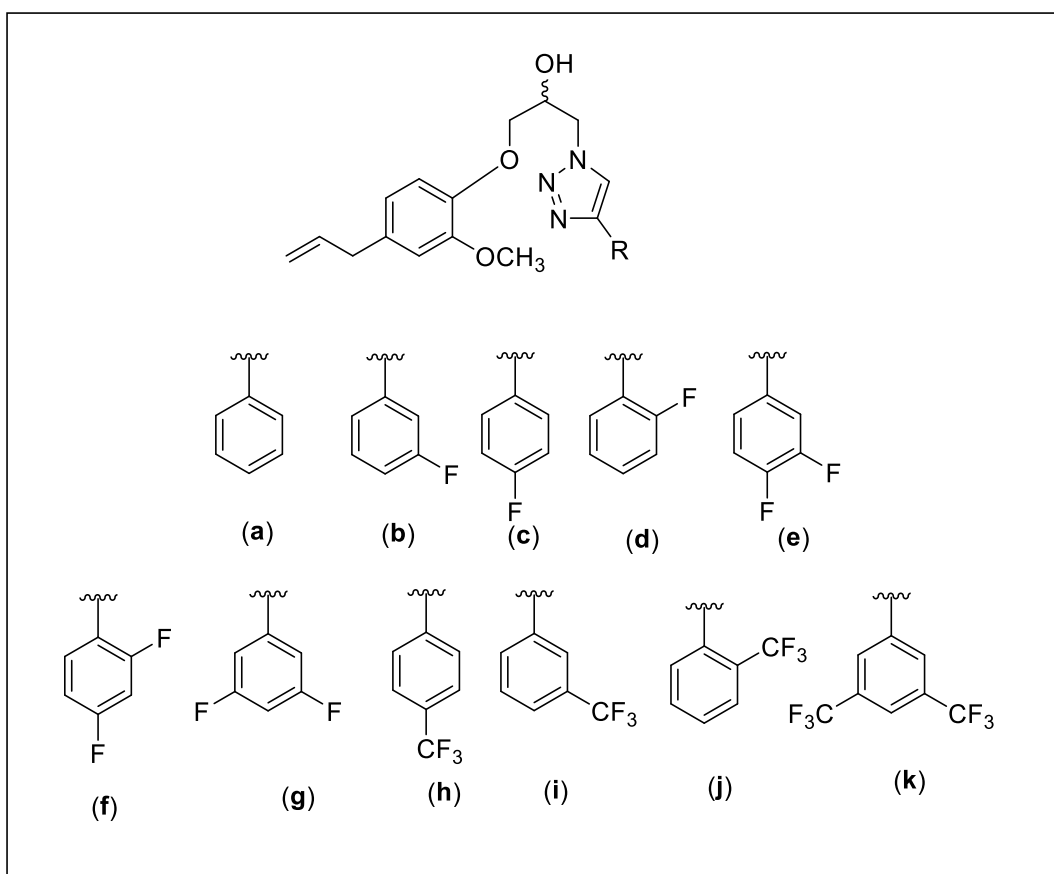
Fonte - Elaborada pela própria autora.

Os derivados eugenol **h** (Figura 11), **o**, **p** (Figura 12) demonstraram potencial atividade antibacteriana. Os produtos **i**, **j** (Figura 11), **l**, **m**, **n**, **o**, **p**, **q**, **r** (Figura 12) apresentaram atividade contra as cepas *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*,

diferentemente do eugenol que foi inativo contra estas espécies de bactéria. A avaliação da atividade antioxidante tanto do eugenol quanto dos ésteres revelou que os análogos (**Figura 11** página 36) apresentaram atividade superior ao do produto natural precursor. Por outro lado, os compostos resultantes das reações de adição à dupla ligação da porção alílica (**Figura 12** página 36) apresentaram ação antioxidante inferior à do eugenol.

A variedade de atividades biológicas apresentadas pelo eugenol vem sendo explorada também no campo da agroquímica. No trabalho realizado por Lima e colaboradores (2022), foram sintetizados onze triazóis fluorados derivados do eugenol (**Figura 13**) tendo como etapa chave a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre (Cu(I))

Figura 13 – Compostos triazólicos derivados do eugenol e sintetizados por Lima e colaboradores (2022).

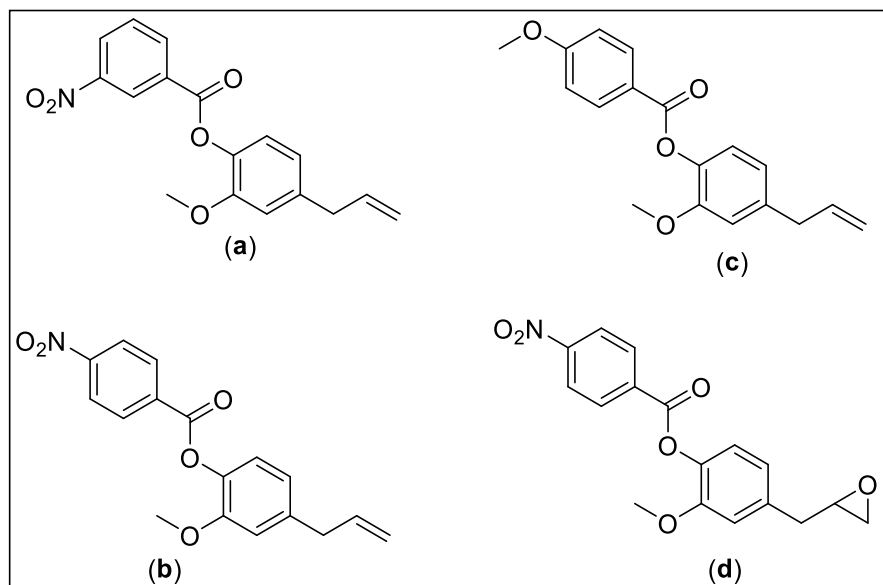


Fonte - Elaborada pela própria autora.

A atividade fungicida dos compostos foi avaliada *in vitro* frente ao fungo *Colletotrichum sp.*, patógeno causador da antracnose do mamoeiro. As substâncias **d** e **g** (**Figura 13** página 37) apresentaram os menores valores de Concentração Inibitória 90% (IC₉₀), sendo iguais a 1,50 mg mL⁻¹ e 1,02 mg mL⁻¹, respectivamente. Os valores da Concentração Inibitória Mínima (MIC) dos compostos **d** e **g** (**Figura 13** página 37) foram determinados e situaram-se no intervalo de 1,00 a 2,50 mg mL⁻¹. Adicionalmente, constatou-se que estas duas substâncias exercem efeito inibitório na germinação de conídios.

Coelho e colaboradores (2022) sintetizaram quatro derivados do eugenol (**Figura 14**, compostos **a–d**) utilizando reações de acilação com cloretos de benzoíla, esterificação de Steglich e epoxidação

Figura 14 - Ésteres derivados de eugenol sintetizados por Coelho e colaboradores (2022).



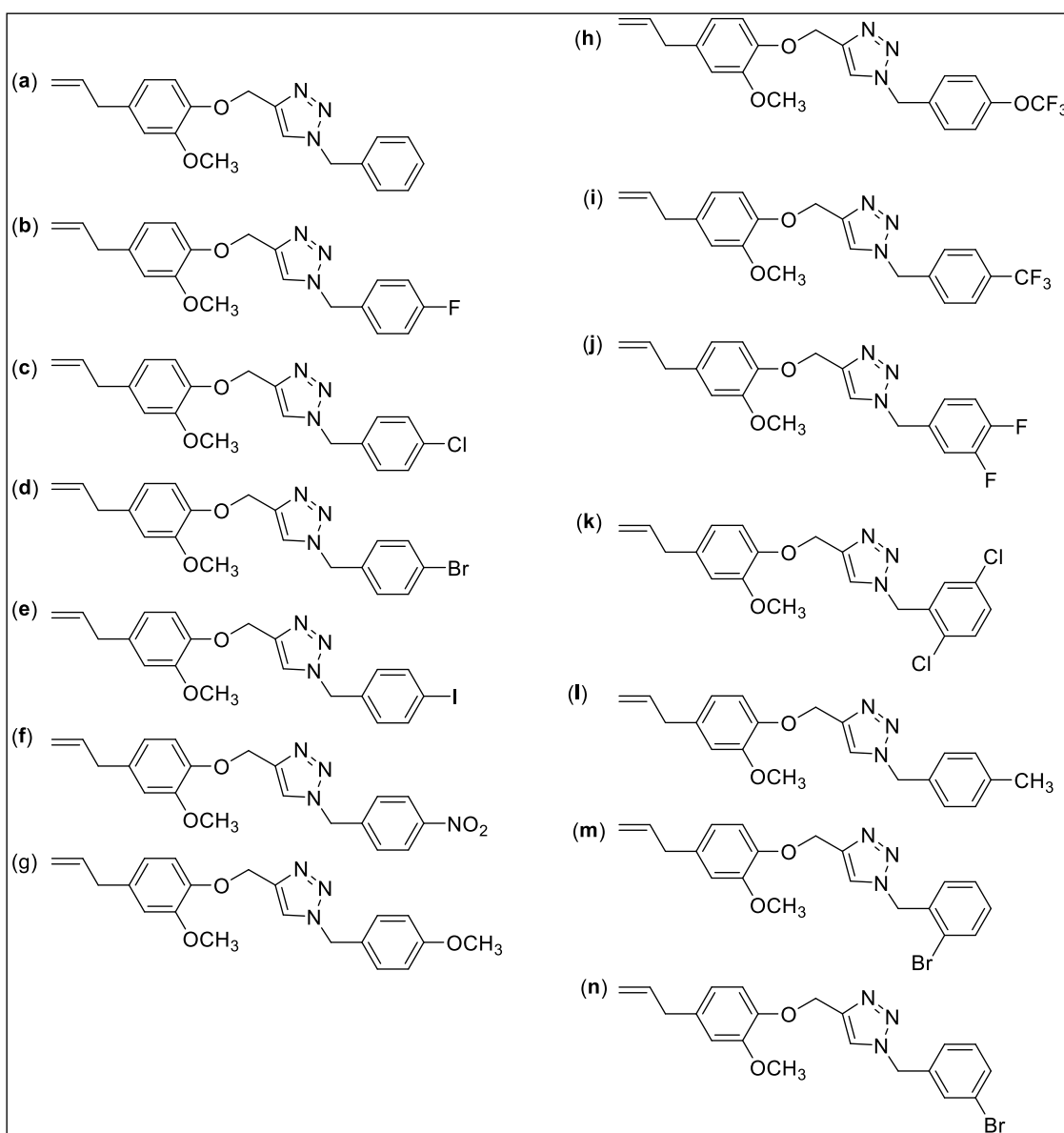
Fonte - Elaborada pela própria autora.

Foi avaliada a atividade inseticida dos ésteres sintetizados e observou-se que os três ésteres com o grupo nitro (NO₂) presente na estrutura desempenharam promissora atividade inseticida. Os autores sugerem que tais estruturas podem ser empregadas como repelentes de insetos.

Na busca por novos princípios ativos úteis para tratamento de leishmaniose, Teixeira e colaboradores (2018) conduziram uma pesquisa que envolveu a síntese

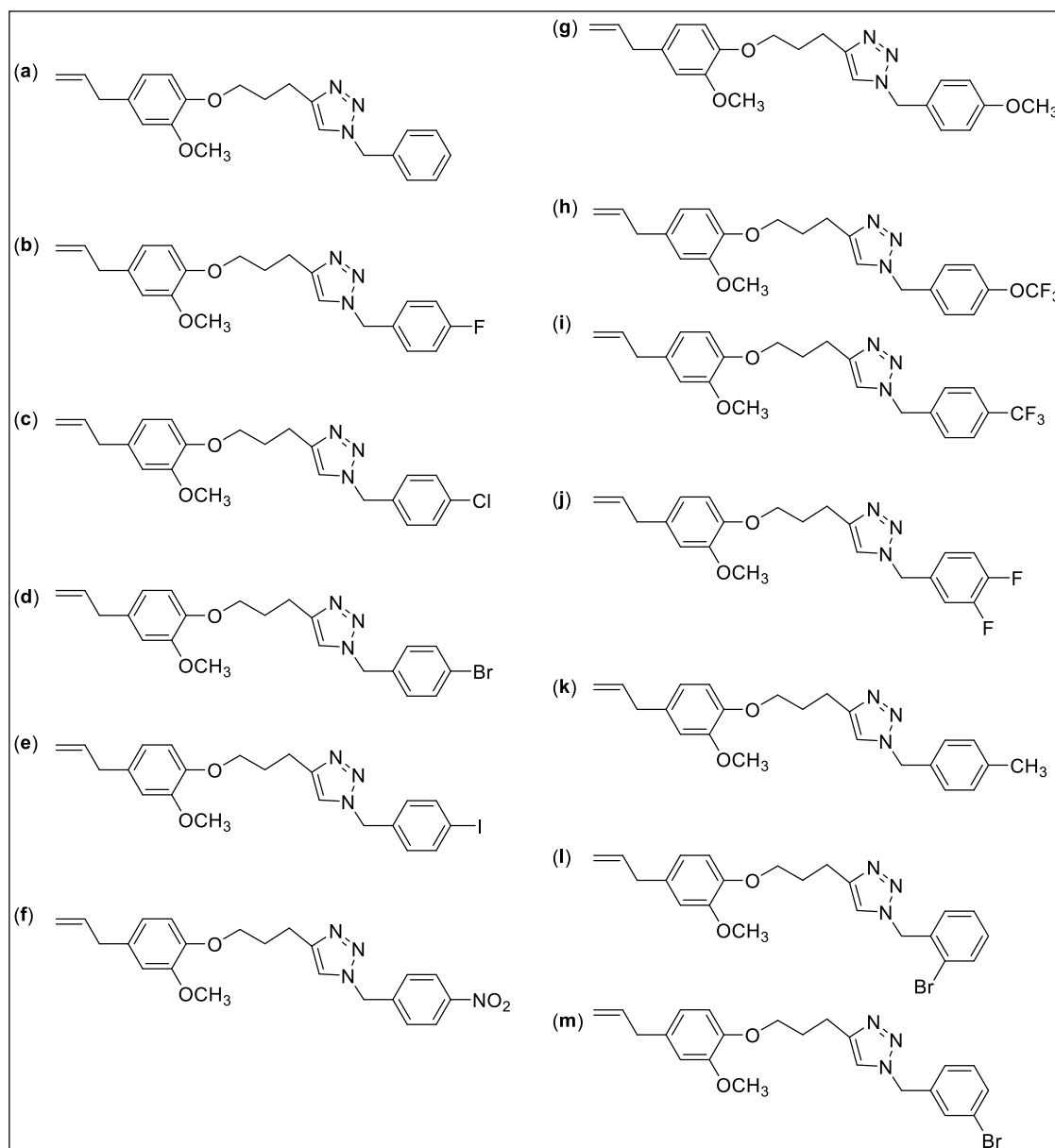
de vinte e sete derivados de eugenol com fragmentos 1,2,3 triazólicos em sua composição. Desses, quatorze apresentaram uma carbônica mais curta conectando o fragmento eugenol à porção triazólica (**Figura 15**) e treze com a cadeia carbônica mais longa (**Figura 16** página 40).

Figura 15 - Derivados do eugenol de cadeia mais curta sintetizados por Teixeira e colaboradores (2018).



Fonte - Elaborada pela própria autora.

Figura 16 - Derivados do eugenol de cadeia mais longa sintetizados por Teixeira e colaboradores (2018).



Fonte - Elaborada pela própria autora.

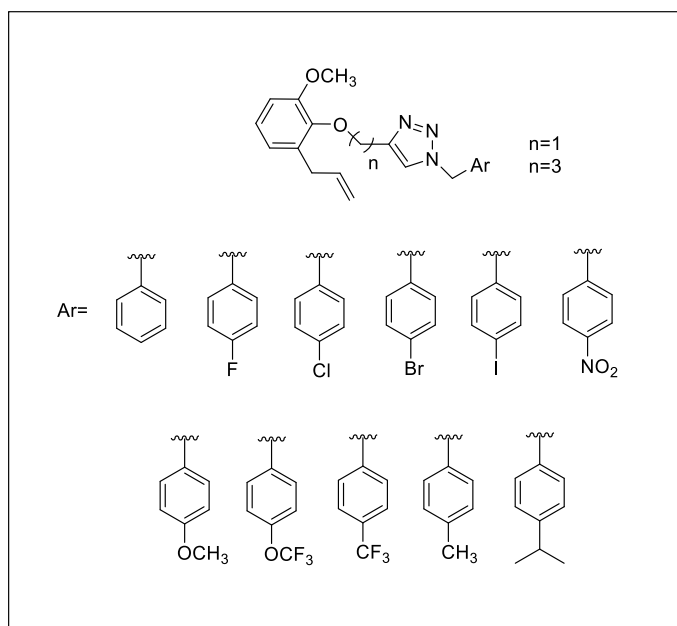
Os compostos mostrados nas **Figuras 15** (página 39) e **16** tiveram seus efeitos leishmanicida avaliados *in vitro* contra a espécie *Leishmania amazonensis*, causadora da leishmaniose tegumentar. Os derivados apresentaram diferentes graus de eficácia contra a forma promastigota, sendo o composto **k** da **Figura 16** aquele que apresentou melhor efeito (concentração inibitória 50%, IC₅₀, igual a 7,4

$\mu\text{mol L}^{-1}$). Este composto exibiu baixa citotoxicidade em relação aos macrófagos (concentração citotóxica 50%, CC_{50} , igual a $211,9 \mu\text{mol L}^{-1}$) e apresentou atividade significativa contra as formas amastigota intracelular ($\text{IC}_{50} = 1,6 \mu\text{mol L}^{-1}$). O Índice de Seletividade (IS), calculado pela razão $\text{CC}_{50}/\text{IC}_{50}$, foi determinado como sendo igual a 132,5 para a forma amastigota. Além disso, o composto **k** da **Figura 16** (página 40) demonstrou maior eficácia em comparação com a pentamidina e o glucantime, fármacos usualmente empregados no tratamento da leishmaniose (Teixeira *et al.*, 2018).

Quando avaliado *in vivo* e administrado por via oral, o derivado **k** da **Figura 16** (página 39) se comportou de forma semelhante ao glucantime na redução da lesão de camundongos infectados com leishmaniose cutânea, com efeito tóxico inferior ao do medicamento utilizado para o tratamento da doença (Teixeira *et al.*, 2022).

O recente trabalho conduzido por Evangelista e colaboradores (2023) consistiu na síntese de compostos triazólicos análogos ao eugenol (**Figura 17** página 42). Partindo-se do guaiacol, obteve-se o *orto*-eugenol, o qual foi posteriormente submetido a processos de alquilação. A subsequente reação de cicloadição 1,3-dipolar entre os alcinos terminais obtidos nos processos de alquilação e diferentes benzil azidas resultou na obtenção de vinte e dois análogos 1,2,3-triazólicos do eugenol.

Figura 17 - Compostos sintetizados por Evangelista e colaboradores (2023).



Fonte - Elaborada pela própria autora.

Os compostos sintetizados tiveram seus efeitos leishmanicida avaliados frente à forma intracelular amastigota de *Leishmania braziliensis* na concentração de $10 \mu\text{mol L}^{-1}$, o que resultou na identificação dos compostos apresentados na **Tabela 1** com significativos efeitos leishmanicida. Para estes dois análogos triazólicos ao eugenol foram determinados os valores IC_{50} , CC_{50} e IS.

Tabela 1 – Valores de IC_{50} , CC_{50} e IS para os compostos mais ativos sintetizados por Evangelista e colaboradores (2023) e avaliados contra a forma intracelular amastigota de *Leishmania braziliensis*.

Estrutura do composto	IC_{50} ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	CC_{50} ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	IS*
	28,09	274,5	9,7
	52,03	> 300	> 5,7

* $\text{IS} = \text{CC}_{50}/\text{IC}_{50}$

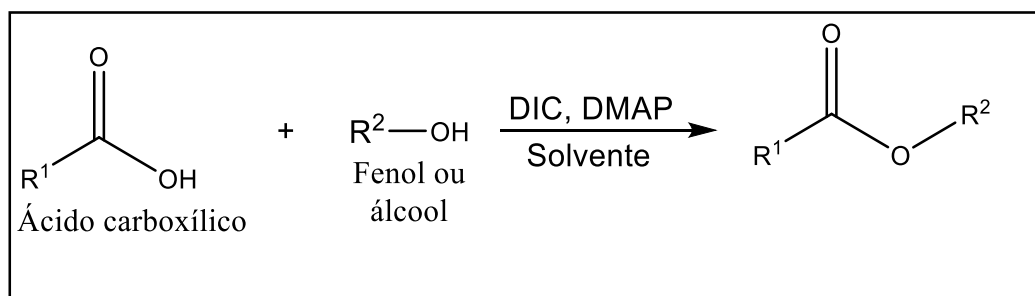
Os compostos mais ativos mostrados na **Tabela 1** (página 42) foram considerados promissores como alternativas para o desenvolvimento de novos tratamentos da leishmaniose cutânea (EVANGELISTA *et al.*, 2023).

3.6 Esterificação de Steglich

A síntese orgânica desempenha um papel crucial no âmbito da química. Por meio da aplicação de fundamentos teóricos e do meticuloso planejamento e implementação de diversos procedimentos sintéticos, torna-se possível a obtenção de substâncias relevantes para áreas como medicina, catálise, química verde, agroquímica, entre outras (Correia e Oliveira, 2011).

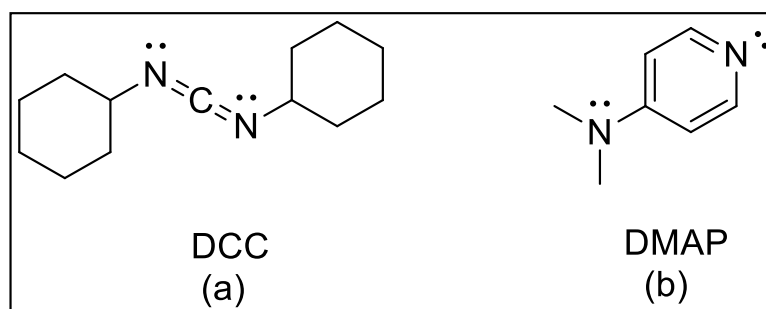
Uma das estratégias atualmente empregadas em síntese orgânica para a obtenção de ésteres é o método proposto por Steglich e Neises (1978), conhecido como esterificação de Steglich (**Esquema 2**). Este método consiste na preparação de ésteres a partir da reação entre ácidos carboxílicos e álcoois ou fenóis, utilizando o agente de acoplamento *N,N'*-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC) (**Figura 18-a** página 44) e o organocatalisador 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (**Figura 18-b** página 44).

Esquema 2 - Esterificação de Steglich.



Fonte - Elaborado pela própria autora.

Figura 18 – Estruturas da *N,N'*-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP).

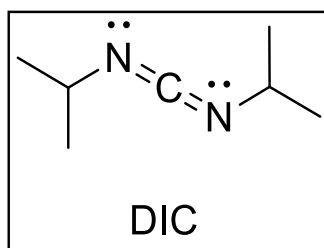


Fonte - Elaborada pela própria autora.

Na ausência do organocatalisador DMAP, a esterificação tende a ocorrer com baixos rendimentos, além de favorecer a formação de *N*-acilureia como subproduto de reação. Além disso, há um considerável aumento da velocidade do processo de esterificação com o uso catalisador DMAP (Steglich e Neises, 1978). Tal fato pode ser explicado devido à nucleofilicidade da DMAP ser muito maior que a do álcool (ou fenol) e o intermediário contendo o fragmento DMAP formado *in situ* (ver **Esquema 4** página 75) atuar como um excelente nucleófilo (Jordan *et al.*, 2021; Steglich e Neises, 1978).

A reação de esterificação de Steglich utilizando o DCC leva à formação da *N,N'*-diciclo-hexilureia (DCU), que é insolúvel em água, não é totalmente solúvel em muitos solventes orgânicos e é de difícil remoção, mesmo em processos de purificação por coluna cromatográfica. Uma alternativa para contornar estas dificuldades relacionadas ao uso do reagente DCC é a utilização da *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) (**Figura 19**) (Jordan *et al.*, 2021).

Figura 19 – Estrutura da *N,N'*-diisopropilcarbodiimida.



Fonte - Elaborada pela própria autora.

O processo de esterificação de Steglich conduzido com DIC resulta na formação da diisopropil ureia como subproduto que é facilmente removido em processos de elaboração utilizando o solvente diclorometano (Montalbetti e Falque, 2005).

A esterificação de Steglich ocorre à temperatura ambiente, pH neutro e pode-se utilizar nesta transformação uma grande variedade de ácidos carboxílicos, até mesmo os que possuem substituintes volumosos e que não reagiriam por meio de outras metodologias de preparação de ésteres, como a esterificação de Fisher, devido ao impedimento estérico (Jordan *et al.*, 2021).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Generalidades metodológicas

Foram utilizados reagentes de grau P.A. para a síntese dos compostos. As substâncias eugenol; os ácidos *o*-toluico, *m*-toluico, *p*-toluico, 2-clorobenzoico, 3-clorobenzoico, 4-clorobenzoico, 2-fluorobenzoico, 3-fluorobenzoico, 4-fluorobenzoico, 2-bromobenzoico, 3-bromobenzoico, 4-bromobenzoico, 2-nitrobenzoico, 3-nitrobenzoico, 4-nitrobenzoico, oleico, 2-iodobenzoico, 3-iodobenzoico, 4-iodobenzoico, 2-metoxibenzoico, 3-metoxibenzoico e 4-metoxibenzoico; 4-*N,N'*- dimetilaminopiridina (DMAP); *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) foram adquiridos da Sigma Aldrich (St. Louis, MO, Estados Unidos) e utilizados sem prévia purificação. Os solventes acetona, hexano e tetraidrofurano foram adquiridos da Química Moderna (Barueri, SP, Brasil). Os reagentes acetato de etila, diclorometano foram adquiridos da Labsynth Produtos para Laboratórios Ltda (Diadema, SP, Brasil). O sulfato de sódio anidro foi adquirido da Dinâmica Química Contemporânea Ltda (Indaiatuba, SP, Brasil).

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas com a utilização de placas cromatográficas de sílica gel impregnadas sobre alumínio. Após a eluição, as placas de CCD foram observadas na câmara de luz ultravioleta (UV) ($\lambda = 254 \text{ nm}$) e reveladas em solução de permanganato de potássio (3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 , 5 mL de NaOH 5% m v^{-1} , 300 mL de água destilada).

Para as separações em coluna cromatográfica, utilizou-se como fase estacionária sílica-gel (70–230 mesh). Os eluentes utilizados na fase móvel foram preparados com solventes previamente destilados.

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-302 e não foram corrigidas.

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos com o uso da técnica de reflectância total atenuada (ATR) em equipamento Varian 660-IR com acessório GladiATR.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 300 MHz) e carbono (RMN de ^{13}C , 75 MHz) foram obtidos em espectrômetro VARIAN MERCURY 300. Foi utilizado como solvente clorofórmio deuterado (CDCl_3), adquirido da Sigma Aldrich.

4.1.2 Procedimento sintético geral para a preparação dos ésteres derivados do eugenol

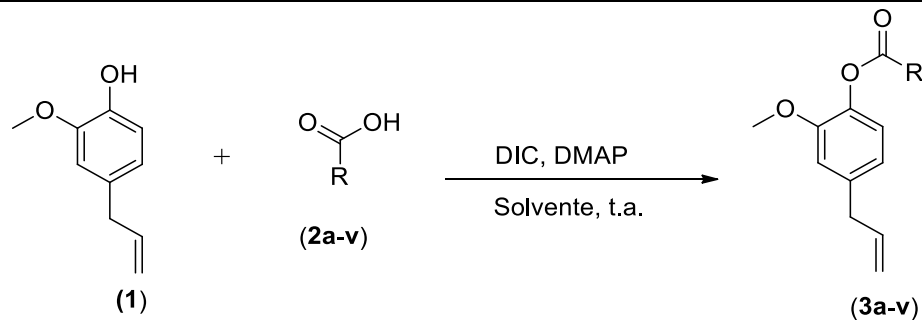
A metodologia descrita por Xu e colaboradores (2009) foi utilizada, com adaptações, para a preparação dos ésteres **3a–3v** (**Tabela 2** páginas 48 e 49 **Esquema 3** página 75).

A um balão de fundo redondo (50 mL) foram adicionados 150 μL de eugenol (**1**) (0,970 mmol, 1,00 equivalente), 1,50 mmol do ácido carboxílico (compostos **2a–2v**, **Tabela 2** páginas 48 e 49 e **Esquema 3** página 75), 230 μL (1,50 mmol, 1,50 equivalente) do agente de acoplamento DIC, 0,0610 mg (0,500 mmol, 50 mol%) do catalisador DMAP e 3 mL de solvente. A mistura dos reagentes foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente. O desenvolvimento da reação foi monitorado por CCD. Após o término da reação, a mistura foi transferida para um funil de separação utilizando diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água destilada (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação da maioria dos compostos foi realizada por meio da cromatografia em coluna, tendo como fase estacionária sílica-gel e fase móvel a mistura de solventes hexano e acetato de etila em proporções variadas.

Os compostos **3e**, **3p**, **3t** e **3v** (**Tabela 2** páginas 48 e 49 e **Esquema 3** página 75) foram purificados por meio da Cromatografia em Camada Delgada Preparativa (CCDP) devido à proximidade dos R_fs dos ésteres sintetizados e do eugenol, o que dificultou a purificação dos ésteres mencionados por meio da cromatografia em coluna.

Na **Tabela 2** (páginas 48 e 49) estão apresentadas informações sobre as reações envolvidas na preparação dos ésteres **3a–3v**.

Tabela 2 – Informações relativas às reações envolvidas na preparação dos compostos **3a–v**.



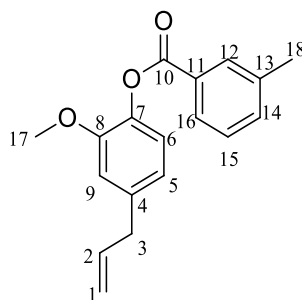
Produto	Ácido carboxílico/Massa (g)	Solvente	Tempo de reação (horas)	Massa de produto obtida (g)	Rendimento* (%)
3a	Ácido <i>m</i> -toluico (2a)/0,204	Diclorometano	2	0,249	91
3b	Ácido 4-clorobenzoico (2b)/0,234	Diclorometano	2	0,293	97
3c	Ácido 4-fluorobenzoico (2c)/0,210	Diclorometano	1	0,269	93
3d	Ácido 2-bromobenzoico (2d)/0,301	Diclorometano	1	0,259	75
3e	Ácido 4-nitrobenzoico (2e)/0,251	Diclorometano	1	0,185	59
3f	Ácido oleico (2f)/0,282	Diclorometano	2	0,153	36
3g	Ácido 2-iodobenzoico (2g)/0,372	Tetraidrofurano	1	0,369	94
3h	Ácido 3-iodobenzoico (2h)/0,372	Tetraidrofurano	22	0,376	95
3i	Ácido 4-iodobenzoico (2i)/0,372	Tetraidrofurano	2	0,245	62
3j	Ácido <i>o</i> -toluico (2j)/0,204	Diclorometano	2	0,244	87
3k	Ácido <i>p</i> -toluico (2k)/0,204 g	Diclorometano	1	0,248	88
3l	Ácido 2-clorobenzoico (2l)/0,234 g	Diclorometano	3	0,233	76

Tabela 2 - Continuação

Produto	Ácido carboxílico/Massa (g)	Solvente	Tempo de reação (horas)	Massa de produto obtida (g)	Rendimento* (%)
3m	Ácido 3-clorobenzoico (2m)/0,234	Diclorometano	3	0,279	92
3n	Ácido 4-bromobenzoico (2n)/0,301	Diclorometano	3	0,327	94
3o	Ácido 3-bromobenzoico (2o)/0,301	Diclorometano	2	0,326	94
3p	Ácido 2-fluorobenzoico (2p)/0,210	Diclorometano	2	0,162	57
3q	Ácido 3-fluorobenzoico (2q)/0,210	Diclorometano	2	0,254	89
3r	Ácido 2-metoxibenzoico (2r)/0,228	Diclorometano	2	0,285	96
3s	Ácido 3-metoxibenzoico (2s)/0,228	Diclorometano	2	0,185	62
3t	Ácido 4-metoxibenzoico (2t)/0,228	Diclorometano	2	0,227	76
3u	Ácido 2-nitrobenzoico (2u)/0,250	Diclorometano	24	0,277	88
3v	Ácido 3-nitrobenzoico (2v)/0,250	Diclorometano	24	0,288	92

*Os rendimentos das reações foram calculados em função do eugenol (**1**) utilizado como reagente limitante nestas reações.

Síntese do 3-metilbenzoato de 4-aliil-2-metoxifenila (3a)



(3a)

Característica: sólido branco.

CCD: $R_f = 0,39$ (hexano-acetato de etila 20:1 v v⁻¹).

Temperatura de fusão: 51,5–52,3 °C [Literatura: 58–59 °C, Chen *et al.*, 2022; 51-52 °C, Sadeghian *et al.*, 2008].

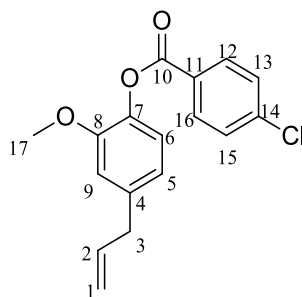
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3062, 3004, 2936, 2840, 1734, 1603, 1508, 1463, 1419, 1266, 1180, 1061, 1033, 841, 736. O espectro é apresentado na **Figura A1** do Anexo página 113.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,45 (s, 3H, H-18); 3,42 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz, H-3); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 5,08–5,18 (m, 2H, H-1); 6,00 (ddt_{ap}, $J = 16,8$; $J = 10,2$; $J = 6,8$ Hz, 1H, H-2); 6,80–6,84 (m, 2H, H-5, H-9); 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-6), 7,36–7,50 (m, 2H, H-14, H-15); 8,00–8,05 (m, 2H, H-12, H-16)*. O espectro é apresentado na **Figura A2** do Anexo página 114.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 21,4 (C-18); 40,2 (C-3); 55,9 (C-17); 113,0 (C-9); 116,2 (C-1); 120,8 (C-6); 122,3 (C-5); 127,5 (C-16); 128,5 (C-11); 129,5 (C-15); 130,9 (C-12); 134,7 (C-14); 137,2 (C-2); 138,3 (C-13); 138,4 (C-3); 139,1 (C-7); 151,2 (C-8); 165,1 (C-10). O espectro é apresentado na **Figura A3** do Anexo página 115.

*As multiplicidades dos sinais da espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H são descritas neste trabalho como: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), m (multiplete), dd (duplo duplete), dt (duplo triplete), ddd (duplo duplo duplete), td (triplete duplo), tdd (triplete duplo duplo), t_{ap} (triplete aparente), ddt_{ap} (duplo duplo triplete aparente), td_{ap} (triplete duplo aparente).

Síntese do 4-clorobenzoato de 4-alil-2-metoxifenila (3b)



(3b)

Característica: sólido branco.

CCD: $R_f = 0,48$ (hexano-acetato de etila 7:1 v v⁻¹).

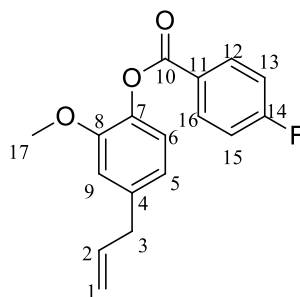
Temperatura de fusão: 80,5–81,8 °C [Literatura: 81–82 °C; Chen *et al.*, 2022; 82–83 °C, Sadeghian *et al.*, 2008].

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3076, 3005, 2935, 2846, 1738, 1593, 1507, 1261, 1199, 1068, 1014, 847, 752. O espectro é apresentado na **Figura A4** do Anexo página 116.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,41 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz, H-3); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 5,09–5,16 (m, 2H, H-1); 5,90 (ddt_{apt}, $J = 16,9$ Hz, 10,1 Hz, 6,6 Hz, 1H, H-2); 6,80–6,84 (m, 2H, H-5, H-9); 7,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-6), 7,48 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-13/H-15); 8,15 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-12/H-16). O espectro é apresentado na **Figura A5** do Anexo página 117.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 40,2 (C-3); 55,8 (C-17); 113,1 (C-9); 116,3 (C-1); 120,7 (C-6); 122,7 (C-5); 128,1 (C-11); 129,1 (C-13, C-15); 131,6 (C-12, C-16); 137,0 (C-2); 138,2 (C-14); 139,4 (C-4); 140,0 (C-7); 150,6 (C-8); 162,3 (C-10), O espectro é apresentado na **Figura A6** do Anexo página 118.

Síntese do 4-fluorobenzoato de 4-aliil-2-metoxifenila (3c)



(3c)

Característica: sólido branco.

CCD: $R_f = 0,55$ (hexano-acetato de etila 6:1 v v⁻¹).

Temperatura de fusão: 64,0–64,9 °C [Literatura: 68-70 °C, Raja *et al.*, 2017; 56–57 °C, Sadeghian *et al.*, 2008; 59–60 °C, d'Avila Farias *et al.*, 2013].

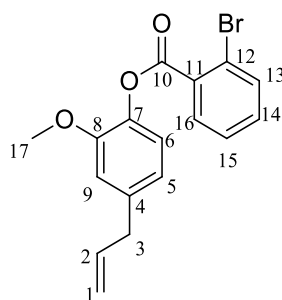
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3077, 3000, 2935, 2834, 1731, 1602, 1506, 1261, 1197, 1066, 1012, 852, 758. O espectro é apresentado na **Figura A7** do Anexo página 119.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,41 (d, 2H, $J = 6,3$ Hz, H-3); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 5,09–5,17 (m, 2H, H-1); 5,99 (ddt_{ap}, $J = 16,8$ Hz, 10,1 Hz, 6,3 Hz, 1H, H-2); 6,80–6,85 (m, 2H, H-5, H-9); 7,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-6), 7,14–7,20 (t_{ap}, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-13, H-15); 8,21–8,25 (m, 2H, H-12, H-16). O espectro é apresentado na **Figura A8** do Anexo página 120.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 40,1 (C-3); 57,1 (C-17); 113,5 (C-9); 115,6 (d, $J_{C-F} = 21,9$ Hz, C-13, C-15); 116,2 (C-1); 120,7 (C-6); 122,6 (C-5); 125,8 (d, $J_{C-F} = 3,2$ Hz, C-11); 132,9 (d, $J_{C-F} = 9,3$ Hz, C-12, C-16); 137,0 (C-2); 138,1 (C-4); 139,2 (C-7); 151,2 (C-8); 164,4 (C-10); 165,8 (d, $J_{C-F} = 287,9$ Hz, C-14). O espectro é apresentado na **Figura A9** do Anexo página 121.

*Devido ao acoplamento C-F, alguns sinais observados no espectro de RMN de ¹³C foram observados como dupletos (d).

Síntese do 2-bromobenzoato de 4-alil-2-metoxifenila (3d)



(3d)

Característica: sólido amarelo claro.

CCD: $R_f = 0,38$ (hexano-acetato de etila 8:1 v v⁻¹)

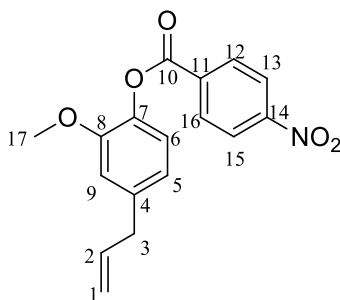
Temperatura de fusão: 49,9–51,2 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3072, 3004, 2937, 2835, 1750, 1603, 1506, 1265, 1195, 1120, 1021, 850, 740. O espectro é apresentado na **Figura A10** do Anexo página 122.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,41 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz, H-3); 3,84 (s, 3H, OCH₃); 5.08–5.16 (m, 2H, H-1); 5.99 (ddt_{ap}, $J = 16,8$ Hz, 10,2 Hz, 6,7 Hz, 1H, H-2); 6.81–6.84 (m, 2H, H-5, H-9); 7.11 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-6), 7,35–7,46 (m, 2H, H-14, H-15); 7.70–7.74 (m, 1H, H-13); 8.05–8.10 (m, 1H, H-16). O espectro é apresentado na **Figura A11** do Anexo página 123.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 40,1 (C-3); 57,1 (C-17); 112,9 (C-9); 115,7 (C-1); 120,8 (C-6); 122,4 (C-12); 122,5 (C-5); 126,3 (C-15); 131,3 (C-11); 132,0 (C-16); 133,0 (C-13); 134,6 (C-14); 137,1 (C-2); 137,9 (C-4); 139,3 (C-7); 151,0 (C-8); 163,6 (C-10). O espectro é apresentado na **Figura A12** do Anexo página 124.

Síntese do 4-nitrobenzoato de 4-aliil-2-metoxifenila (**3e**)



(**3e**)

Característica: sólido amarelo.

CCD: $R_f = 0,60$ (hexano-acetato de etila 7:1 v v⁻¹)

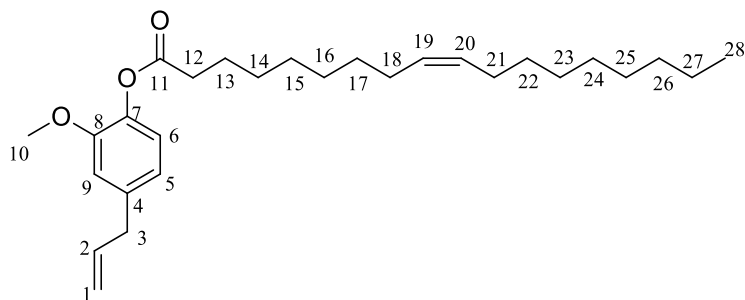
Temperatura de fusão: 74,4–75,6 °C [Literatura: 76–77 °C, Chen *et al.*, 2022; 75-77 °C, d'Avila Farias 2013; 82–84 °C, Raja *et al.*, 2017].

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3075, 3002, 2936, 2851, 1743, 1600, 1528, 1505, 1262, 1196, 1120, 1029, 847, 711. O espectro é apresentado na **Figura A13** do Anexo página 125.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,42 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz, H-3); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 5,09–5,17 (m, 2H, H-1); 5,99 (ddt_{ap}, $J = 16,9$ Hz, $J = 10,2$ Hz, $J = 6,9$ Hz, 1H, H-2); 6,80–6,86 (m, H-5, H-9); 7,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-6); 8,32–8,40 (m, 4H, H-15, H-13, H-12, H-16). O espectro é apresentado na **Figura A14** do Anexo página 126.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 38,8 (C-3); 54,5 (C-17); 113,8 (C-9); 116,8 (C-1); 120,9 (C-6); 122,5 (C-5); 123,8 (C-13, C-15); 131,6 (C-12, C-16); 135,1 (C-11), 137,1 (C-2); 137,8 (C-4); 139,8 (C-7); 150,9 (C-14); 151,0 (C-8); 164,1 (C-10). O espectro é apresentado na **Figura A15** do Anexo página 127.

Síntese do oleato de 4-*alil*-2-metoxifenila (3f)



(3f)

Característica: óleo incolor.

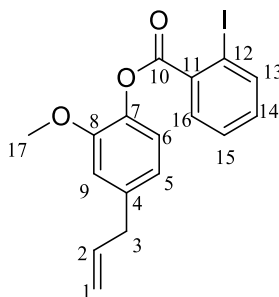
CCD: $R_f = 0,68$ (hexano-acetato de etila 6:1 v v⁻¹).

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3004, 2922, 2852, 1762, 1604, 1508, 1463, 1418, 1266, 1199, 1121, 1036, 993, 912, 849, 823, 721. O espectro é apresentado na **Figura A16** do Anexo página 128.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,89–0,95 (m, 4H, H-28); 1,15–1,46 (m, 20 H, H-15, H-16, H-17, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27); 1,71–1,81 (m, 2H, H-14); 1,93–2,09 (m, 4H, H-18, H-21); 2,56 (t, 2H, H-12); 3,37 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-3); 3,80 (s, 3H, H-17); 5,06–5,13 (m, 2H, H-1); 5,30–5,44 (m, 2H, H-19, H-20); 5,95 (ddt_{ap}, $J = 16,9$ Hz, $J = 10,2$ Hz, 6,6 Hz, 1H, H-2); 6,71–6,82 (m, 2H, H-5, H-9); 6,93 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 0,4$ Hz; 1H, H-6), O espectro é apresentado na **Figura A17** do Anexo página 129.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 10,4 (C-28); 22,8 (C-27); 25,6 (C-13); 27,3 (C-18); 27,4 (C-21); 27,7 (C-15); 28,3 (C-16); 29,2 (C-25); 29,3 (C-14); 29,5 (C-23); 29,6 (C-17); 29,9 (C-24); 29,9 (C-22); 40,2 (C-3); 56,1 (C-17); 112,7 (C-9); 116,2 (C-1); 119,4 (C-6); 122,1 (C-5); 129,8 (C-19); 130,0 (C-20); 137,3 (C-2); 138,2 (C-4); 139,0 (C-7); 150,9 (C-14); 151,0 (C-8); 172,2 (C-10), O espectro é apresentado na **Figura A18** do Anexo página 130.

Síntese do 2-iodobenzoato de 4-aliil-2-metoxifenila (**3g**)



(**3g**)

Característica: sólido branco.

CCD: $R_f = 0,50$ (hexano-acetato de etila 6:1 v v⁻¹).

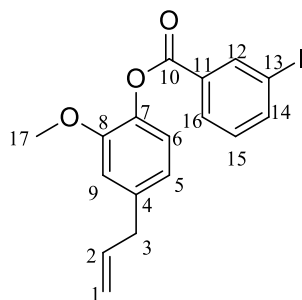
Temperatura de fusão: 65,2–66,5 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3070, 2998, 2970, 2937, 1752, 1604, 1507, 1459, 1421, 1249, 1196, 1185, 1120, 1078, 1033, 908, 801, 746. O espectro é apresentado na **Figura A19** do Anexo página 131.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,40 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz, H-3); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 5,08–5,16 (m, 2H, H-1); 5,98 (ddt_{ap}, $J = 16,9$ Hz, $J = 10,1$ Hz, $J = 7,1$ Hz, 1H, H-2); 6,80–6,85 (m, 2H, H-5, H-9); 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-6), 7,18–7,24 (m, 1H, H-14); 7,47 (td, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,2$ Hz, H-15); 8,06 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,2$ Hz, H-13); 8,10 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,8$ Hz, H-16). O espectro é apresentado na **Figura A20** do Anexo página 132.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 41,8 (C-3); 57,9 (C-17); 94,9 (C-12); 113,0 (C-9); 116,3 (C-1); 120,9 (C-6); 122,7 (C-5); 128,1 (C-15); 131,8 (C-16); 133,2 (C-14); 134,3 (C-11); 137,2 (C-2); 138,1 (C-13); 139,4 (C-4); 141,7 (C-7); 152,7 (C-8); 165,5 (C-10). O espectro é apresentado na **Figura A21** do Anexo página 133.

Síntese do 3-iodobenzoato de 4-aliil-2-metoxifenila (3h)



(3h)

Característica: óleo amarelo claro.

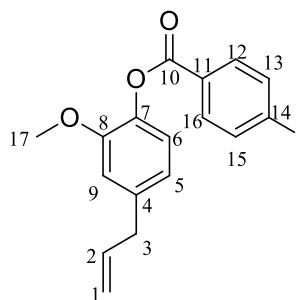
CCD: $R_f = 0,73$ (hexano-acetato de etila 6:1 v v⁻¹).

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3074, 3003, 2960, 2933, 1740, 1603, 1508, 1463, 1418, 1244, 1198, 1122, 1083, 1034, 914, 805, 737. O espectro é apresentado na **Figura A22** do Anexo página 134.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,41 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz, H-3); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 5,09–5,17 (m, 2H, H-1); 5,99 (ddt_{ap}, $J = 16,9$ Hz, $J = 10,1$ Hz, $J = 6,6$ Hz, 1H, H-2); 6,77–6,86 (m, 2H, H-5, H-9); 7,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-6), 7,21–7,27 (m, 1H, H-15); 7,96 (dt, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H, H-14); 8,17 (dt, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H, H-16); 8,55 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H, H-12). O espectro é apresentado na **Figura A23** do Anexo página 135.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 39,3 (C-3); 56,8 (C-17); 94,0 (C-13); 112,9 (C-9); 115,3 (C-1); 120,9 (C-6); 122,6 (C-5); 129,6 (C-15); 130,3; 131,6 (C-11); 137,2 (C-2); 138,1 (C-12); 139,2 (C-4); 139,4 (C-14); 142,4 (C-7); 151,1 (C-8); 163,5 (C-10). O espectro é apresentado na **Figura A24** do Anexo página 136.

Síntese do 4-iodobenzoato de 4-aliil-2-metoxifenila (3i)



(3i)

Característica: sólido branco.

CCD: $R_f=0,625$ (hexano-acetato de etila 5:1 v v⁻¹).

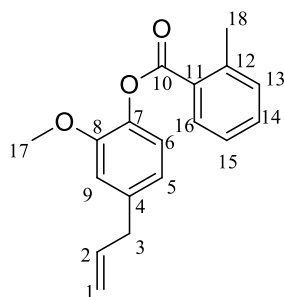
Temperatura de fusão: 83.4-84.8 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3071, 3006, 2957, 2924, 2852, 1734, 1604, 1584, 1507, 1462, 1419, 1391, 1261, 1196, 1120, 1069, 1032, 1006, 913, 797, 746. O espectro é apresentado na **Figura A25** do Anexo página 137.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,41 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz, H-3); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 5,08–5,16 (m, 2H, H-1); 5,98 (ddt_{ap}, $J = 16,9$ Hz, 10,1 Hz, 6,6 Hz, 1H, H-2); 6,77–6,84 (m, 2H, H-5, H-9); 7,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-6); 7,90 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-12, H-16); 7,91 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-13, H-15). O espectro é apresentado na **Figura A26** do Anexo página 138.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 39,7 (C-3); 57,2 (C-17); 100,8 (C-14); 112,1 (C-9); 117,2 (C-1); 120,9 (C-6); 122,7 (C-5); 129,0 (C-11); 131,7 (C-12, C-16); 137,2 (C-4); 137,8 (C-13, C-15); 137,9 (C-2); 139,4 (C-7); 153,5 (C-8); 167,4 (C-10), O espectro é apresentado na **Figura A27** do Anexo página 139.

Síntese do 2-metilbenzoato de 4-aliil-2-metoxifenila (3j)



(3j)

Característica: óleo transparente.

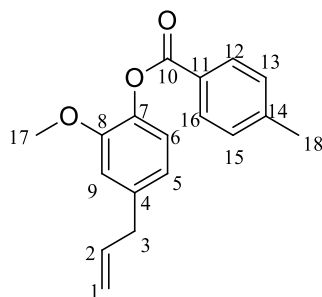
CCD: $R_f=0,65$ (hexano-acetato de etila 6:1 v v⁻¹)

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3075, 3003, 2974, 2934, 2838, 1738, 1603, 1508, 1459, 1419, 1289, 1266, 1242, 1198, 1149, 1121, 1035, 994, 914, 801, 735. O espectro é apresentado na **Figura A28** do Anexo página 140.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,68 (s, 3H, H-18); 3,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-3); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 5,10–5,17 (m, 2H, H-1); 6,00 (ddt_{ap}, $J = 16,8$ Hz, $J = 10,1$ Hz, $J = 6,6$ Hz, 1H, H-2); 6,80–6,86 (m, 2H, H-5, H-9); 7,08 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-6), 7,29–7,35 (m, 2H, H-13, H-14); 7,44–7,50 (m, 1H, H-15) 8,17 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1,6 Hz, 1H, H-16). O espectro é apresentado na **Figura A29** do Anexo página 141.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 22,4 (C-18); 38,9 (C-3); 54,0 (C-17); 94,9 (C-12); 113,0 (C-9); 116,9 (C-1); 120,9 (C-6); 122,8 (C-5); 125,9 (C-15); 129,0 (C-11); 131,4 (C-16); 131,8 (C-13); 132,6 (C-14); 137,3 (C-2); 138,5 (C-4); 139,1 (C-12); 141,2 (C-7); 151,3 (C-8); 165,9 (C-10), O espectro é apresentado na **Figura A30** do Anexo página 142.

Síntese do 4-metilbenzoato de 4-aliil-2-metoxifenila (3k)



(3k)

Característica: cristal transparente.

CCD: $R_f = 0,58$ (hexano-acetato de etila 6:1 v v⁻¹).

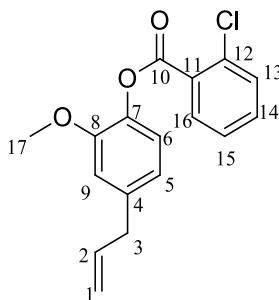
Temperatura de fusão: 105.2-106.5 °C [Literatura: 109–110 °C, Chen *et al.*, 2022; 93–95 °C, d'Avila Farias *et al.*, 2013; 92–93 °C, Sadeghian *et al.*, 2008].

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3066, 2957, 2923, 2853, 1728, 1607, 1506, 1464, 1419, 1284, 1266, 1202, 1147, 1115, 1031, 996, 919, 859, 798, 747, 687. O espectro é apresentado na **Figura A31** do Anexo página 143.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,44 (s, 3H, H-18); 3,40 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-3); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 5,05–5,20 (m, 2H, H-1); 5,98 (ddt_{ap}, $J = 16,8$ Hz, 10,1 Hz, 6,8 Hz, 1H, H-2); 6,76–6,89 (m, 2H, H-9); 7,06 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H-6), 7,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-13, H-15); 8,10 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-12, H-16). O espectro é apresentado na **Figura A32** do Anexo página 144.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 23,2 (C-18); 38,6 (C-3); 56,0 (C-17); 111,4 (C-9); 117,2 (C-1); 120,8 (C-6); 122,8 (C-5); 126,9 (C-11); 129,3 (C-13, C-15); 130,5 (C-12, C-16); 137,2 (C-2); 138,4 (C-4); 139,0 (C-7); 146,7 (C-14); 151,3 (C-8); 163,67 (C-10). O espectro é apresentado na **Figura A33** do Anexo página 145.

Síntese do 2-clorobenzoato de 4-alil-2-metoxifenila (3I)



(3I)

Característica: óleo incolor.

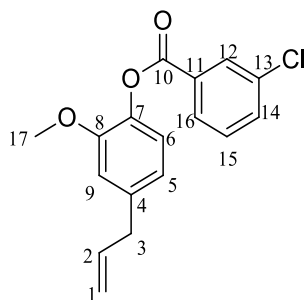
CCD: $R_f = 0,49$ (hexano-acetato de etila 6:1 v v⁻¹).

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3066, 3001, 2964, 2938, 2837, 1751, 1602, 1509, 1461, 1419, 1286, 1269, 1198, 1149, 1122, 1033, 994, 916, 852, 802, 749, 694. O espectro é apresentado na **Figura A34** do Anexo página 146.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,41 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-3); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 5,09–5,16 (m, 2H, H-1); 5,99 (ddt_{ap}, $J = 16,9$ Hz, $J = 10,1$ Hz, $J = 6,6$ Hz, 1H, H-2); 6,79–6,87 (m, 2H, H-5, H-9); 7,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-6), 7,38 (td_{ap}, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H, H-15); 7,44–7,54 (m, 2H, H-13, H-14); 8,11 (dd, 1H, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,8$ Hz H-16). O espectro é apresentado na **Figura A35** do Anexo página 147.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 38,9 (C-3); 55,1 (C-17); 113,0 (C-9); 116,3 (C-1); 121,4 (C-5); 123,5 (C-6); 126,1 (C-15); 131,4 (C-13); 132,2 (C-16); 133,1 (C-14); 134,6 (C-12); 137,2 (C-2); 138,1 (C-4); 139,4 (C-7); 152,8 (C-8); 166,7 (C-10). O espectro é apresentado na **Figura A36** do Anexo página 148.

Síntese do 3-clorobenzoato de 4-alil-2-metoxifenila (3m)



(3m)

Característica: sólido branco.

CCD: $R_f = 0,53$ (hexano-acetato de etila 6:1 v v⁻¹)

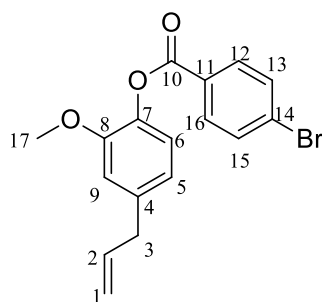
Temperatura de fusão: 48,7–49,9 °C [Literatura: 48–49 °C, Sadeghian *et al*, 2008].

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3094, 3016, 2960, 2935, 1738, 1599, 1572, 1507, 1466, 1417, 1275, 1198, 1145, 1122, 1033, 996, 904, 844, 796, 740, 706. O espectro é apresentado na **Figura A37** do Anexo página 149.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,41 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz, H-3); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 5,09–5,17 (m, 2H, H-1); 5,99 (ddt_{ap}, $J = 16,8$ Hz, $J = 10,1$ Hz, $J = 6,6$ Hz, 1H, H-2); 6,77–6,85 (m, 2H, H-5, H-9); 7,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-6), 7,44 (t, $J = 8,1$ Hz, H-15); 7,59 (ddd, $J = 8,1$ Hz, $J = 2,1$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H, H-16); 8,09 (td_{ap}, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,4$ Hz, H-15, H-12); 8,19 (td, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H, H-14). O espectro é apresentado na **Figura A38** do Anexo página 150.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 39,7 (C-3); 55,1 (C-17); 112,9 (C-9); 116,3 (C-1); 120,2 (C-6); 122,6 (C-5); 128,6 (C-16); 130,0 (C-11); 130,4 (C-15); 133,5 (C-14); 134,8 (C-13); 137,1 (C-2); 138,1 (C-4); 139,4 (C-7); 151,1 (C-8); 163,8 (C-10). O espectro é apresentado na **Figura A39** do Anexo página 151.

Síntese do 4-bromobenzoato de 4-aliil-2-metoxifenila (3n)



(3n)

Característica: sólido amarelo claro.

CCD: $R_f = 0,50$ (hexano-acetato de etila 6:1 v v⁻¹).

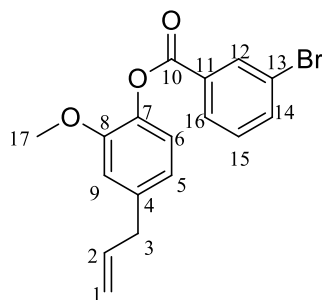
Temperatura de fusão: 84,8–86,5 °C [Literatura: 87-88 °C, Chen et al., 2022].

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3075, 3007, 2969, 2935, 1736, 1588, 1506, 1463, 1419, 1398, 1198, 1150, 1117, 1030, 1009, 920, 844, 801, 747, 678. O espectro é apresentado na **Figura 20** página 80.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,40 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-3); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 5,08–5,16 (m, 2H, H-1); 5,98 (ddt_{apt}, $J = 16,8$ Hz, $J = 10,2$ Hz e $J = 6,6$ Hz, 1H, H-2); 6,75–6,85 (m, 2H, H-5/H-9); 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-6); 7,64 (d, $J = 8,9$ Hz, H-13/H-15); 8,06 (d, $J = 8,9$ Hz, H-12/H-16). O espectro é apresentado na **Figura 22** página 83.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 40,2 (C-3); 54,4 (C-17); 112,9 (C-9); 116,3 (C-1); 120,8 (C-5); 122,6 (C-6); 128,5 (C-14); 128,7 (C-11); 131,9 (C-13, C-15); 131,9 (C-12, C-16); 137,1 (C-2); 138,1 (C-4); 139,3 (C-7); 151,6 (C-8); 164,3 (C-10). O espectro é apresentado na **Figura 24** página 86.

Síntese do 3-bromobenzoato de 4-aliil-2-metoxifenila (3o)



(3o)

Característica: sólido branco.

CCD: $R_f = 0,63$ (hexano-acetato de etila 6:1 v v⁻¹).

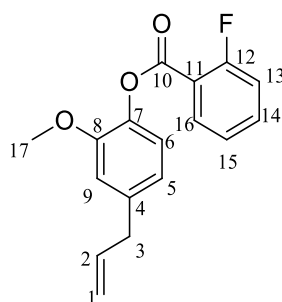
Temperatura de fusão: 52,9–54,0 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3069, 3017, 2960, 2935, 1737, 1598, 1506, 1466, 1422, 1277, 1247, 1200, 1122, 1145, 1122, 1033, 997, 927, 904, 844, 796, 698, 670. O espectro é apresentado na **Figura A40** do anexo página 152.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,41 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-3); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 5,09–5,17 (m, 2H, H-1); 5,99 (ddt_{ap}, $J = 16,8$ Hz, $J = 10,1$ Hz, $J = 6,6$ Hz, 1H, H-2); 6,80–6,86 (m, 2H, H-5, H-9); 7,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-6), 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-15); 7,75 (ddd, $J = 7,8$ Hz, $J = 2,1$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 1H, H-14); 8,14 (td_{ap}, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H, H-16); 8,36 (t_{ap}, $J = 1,8$ Hz, 1H, H-12). O espectro é apresentado na **Figura A41** do anexo página 153.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 38,6 (C-3); 56,0 (C-17); 94,0 (C-13); 113,6 (C-9); 118,0 (C-1); 120,9 (C-6); 122,6 (C-5); 122,7 (C-13); 129,0 (C-16); 130,9 (C-11); 131,6 (C-15); 133,3 (C-12); 136,5 (C-14); 137,5 (C-2); 138,1 (C-4); 139,5 (C-7); 152,8 (C-8); 163,7 (C-10). O espectro é apresentado na **Figura A42** do anexo página 154.

Síntese do 2-fluorobenzoato de 4-aliil-2-metoxifenila (3p)



(3p)

Característica: sólido amarelo.

CCD: $R_f = 0,50$ (hexano-acetato de etila 6:1 v.v⁻¹).

Temperatura de fusão: 56,7–58,0 °C [Literatura: 55–56 °C, Sadeghian *et al.*, 2008; 59–60 °C, d'Avila Farias *et al.*, 2013].

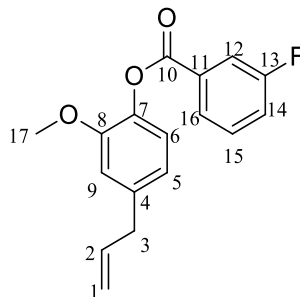
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3073, 3011, 2964, 2917, 2834 1745, 1723, 1612, 1585, 1508, 1466, 1421, 1283, 1244, 1201, 1120, 1146, 1124, 1037, 910, 842, 794, 708, 685. O espectro é apresentado na **Figura A43** do Anexo página 155.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,41 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-3); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 5,08–5,16 (m, 2H, H-1); 5,98 (ddt_{ap}, $J = 16,8$ Hz, $J = 10,1$ Hz, $J = 6,6$ Hz, 1H, H-2); 6,78–6,85 (m, 2H, H-5, H-9); 7,08 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H-6), 7,15–7,30 (m, 2H, H-13, H-15); 8,12 (td, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H, H-16). O espectro é apresentado na **Figura A44** do Anexo página 156.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 40,1 (C-3); 56,0 (C-17); 113,1 (C-9); 116,1 (C-1); 117,1 (d, $J_{C-F} = 22,1$ Hz, C-13); 118,1 (d, $J_{C-F} = 9,6$ Hz, C-11); 120,1 (C-6); 124,0 (C-5), 122,6 (C-6), 124,0 (d, $J_{C-F} = 3,9$ Hz, C-15); 132,6 (C-14); 134,9 (d, $J_{C-F} = 9$ Hz, C-16), 137,0 (C-2); 138 (C-4); 139,2 (C-7); 162,3 (d, $J_{C-F} = 259,7$ Hz, C-12); 162,3 (d, $J_{C-F} = 4,00$ Hz, C-10)*. O espectro é apresentado na **Figura A45** do Anexo página 157.

*Devido ao acoplamento C-F, alguns sinais observados no espectro de RMN de ¹³C foram observados como dupletos (d).

Síntese do 3-fluorobenzoato de 4-aliil-2-metoxifenila (3q)



(3q)

Característica: sólido branco.

CCD: $R_f = 0,523$ (hexano-acetato de etila 4:1 v v⁻¹).

Temperatura de fusão: 54,3–55,1 °C [Literatura: 61–62 °C, Sadeghian *et al.*, 2008].

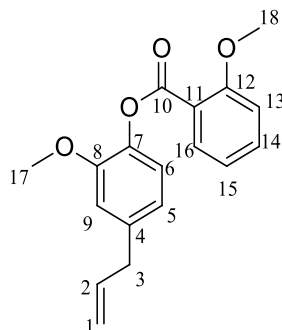
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3067, 3016, 2957, 2915, 2833, 1739, 1591, 1506, 1440, 1265, 1187, 1145, 1121, 1071, 1033, 914, 896, 841, 796, 747, 713, 674. O espectro é apresentado na **Figura A46** do Anexo página. 158.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,41 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-3); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 5,08–5,18 (m, 2H, H-1); 5,99 (ddt_{ap}, $J = 16,8$ Hz, $J = 10,1$ Hz, $J = 6,8$ Hz, 1H, H-2); 6,79–6,86 (m, 2H, H-5, H-9); 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-6), 7,32 (tdd, $J = 8,3$ Hz, $J = 2,7$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 1H, H-14); 7,44–7,53 (m, 1H, H-15); 7,85–7,92 (m, 1H, H-12); 8,01 (dt, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1H, H-16). O espectro é apresentado na **Figura A47** do Anexo página 159.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 42,3 (C-3); 57,0 (C-17); 112,6 (C-9); 116,3 (C-1); 117,1 (d, $J_{C-F} = 23,0$ Hz, C-12); 120,5 (d, $J_{C-F} = 21,2$ Hz, C-14); 120,7 (C-6); 122,5 (C-5); 120,88 (C-6); 126,00 (d, $J_{C-F} = 3,1$ Hz, C-16); 130,11 (d, $J_{C-F} = 7,8$ Hz, C-15); 131,7 (d, $J_{C-F} = 7,4$ Hz, C-11); 137,0 (C-2); 138,0 (C-4); 139,3 (C-7); 151,1 (C-8); 162,6 (d, $J_{C-F} = 245,7$, C-13); 163,7 (d, $J_{C-F} = 3,08$ Hz, C-10)*. O espectro é apresentado na **Figura A48** do Anexo página 160.

*Devido ao acoplamento C-F, alguns sinais observados no espectro de RMN de ¹³C foram observados como dupletos (d).

Síntese do 2-metilbenzoato de 4-aliil-2-metoxifenila (3r)



(3r)

Característica: óleo amarelo claro.

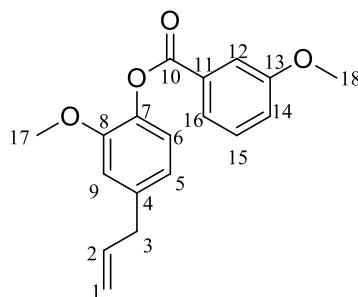
CCD: $R_f = 0,34$ (hexano-acetato de etila 4:1 v v⁻¹).

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3076, 3004, 2963, 2916, 2839, 1747, 1599, 1508, 1490, 1463, 1435, 1285, 1235, 1196, 1121, 1029, 914, 852, 753, 699, 665. O espectro é apresentado na **Figura A49** do Anexo página 161.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,40 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-3); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 3,92 (s, 3H, OCH₃); 5,07–5,16 (m, 2H, H-1); 5,99 (ddt_{ap}, $J = 16,8$ Hz, 10,1 Hz, 6,6 Hz, 1H, H-2); 6,78–6,84 (m, 2H, H-5, H-9); 7,00–7,10 (m, 3H, H-6, H-13, H-15); 7,50–7,56 (m, 1H, H-14); 8,09–8,05 (m, 1H, H-16). O espectro é apresentado na **Figura A50** do Anexo página 162.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 37,5 (C-3); 56,0 (C-18); 56,2 (C-17); 112,3 (C-9); 113,0 (C-13); 116,2 (C-1); 118,8 (C-11); 120,3 (C-6); 120,8 (C-15); 123,0 (C-5); 132,6 (C-16); 134,2 (C-14); 137,3 (C-2); 138,4 (C-4); 138,9 (C-7); 150,2 (C-8); 160,7 (C-12); 165,5 (C-10). O espectro é apresentado na **Figura A51** do Anexo página 163.

Síntese do 3-metoxibenzoato de 4-aliil-2-metoxifenila (3s)



(3s)

Característica: sólido amarelo, com aspecto de parafina.

CCD: $R_f = 0,63$ (hexano-acetato de etila 4:1 v v⁻¹).

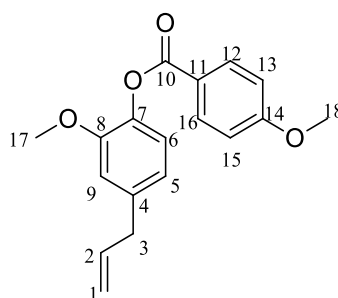
Temperatura de fusão: 52,5–54,7 °C [Literatura: 59–60 °C; Sadeghian *et al.*, 2008].

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3076, 3004, 2959, 2923, 2837, 1737, 1601, 1508, 1487, 1464, 1430, 1269, 1216, 1198, 1122, 1034, 907, 841, 746, 681. O espectro é apresentado na **Figura A52** do Anexo página 164.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,41 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-3); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,88 (s, 3H, OCH₃); 5,08–5,16 (m, 2H, H-1); 5,99 (ddt_{ap}, $J = 16,8$ Hz, $J = 10,1$ Hz, $J = 6,6$ Hz, 1H, H-2); 6,80–6,84 (m, 2H, H-5, H-9); 7,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-6); 7,16 (ddd, $J = 8,3$ Hz, $J = 2,7$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H, H-14); 7,40 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-15); 7,70–7,73 (m, 1H, H-12); 7,80–7,85 (m, 1H, H-16). O espectro é apresentado na **Figura A53** do Anexo página 165.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 42,0 (C-3); 55,6 (C-18); 56,0 (C-17); 113,0 (C-9); 114,6 (C-12); 116,3 (C-1); 120,2 (C-14); 120,9 (C-6); 122,7 (C-5); 122,9 (C-16); 129,6 (C-15); 130,9 (C-11); 137,2 (C-2); 138,3 (C-4); 139,2 (C-7); 151,2 (C-8); 159,8 (C-13); 166,2 (C-10). O espectro é apresentado na **Figura A54** do Anexo página 166.

Síntese do 4-metoxibenzoato de 4-aliil-2-metoxifenila (3t)



(3t)

Característica: cristal transparente.

CCD: $R_f = 0,53$ (hexano-acetato de etila 4:1 v v⁻¹)

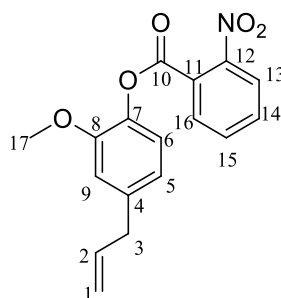
Temperatura de fusão: 100,2–101,1 °C [Literatura: 93–94 °C; Sadeghian *et al.*, 2008].

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3075, 3010, 2973, 2918, 2846, 1725, 1604, 1511, 1465, 1420, 1262, 1198, 1163, 1117, 1067, 1028, 910, 841, 764, 695, 613. O espectro é apresentado na **Figura A55** do Anexo página 167.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.41 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H, H-3); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,88 (s, 3H, OCH₃); 5,08–5,18 (m, 2H, H-1); 5,99 (ddt_{ap}, $J = 16,8$ Hz, $J = 10,0$ Hz, $J = 6,9$ Hz, 1H, H-2); 6,79–6,84 (m, 2H, H-5, H-9); 6,98 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-13, H-15); 7,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-6), 8,17 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-12, H-16). O espectro é apresentado na **Figura A56** do Anexo página 168.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 43,5 (C-3); 55,6 (C-18); 55,9 (C-17); 112,9 (C-9); 113,9 (C-13, C-15); 116,2 (C-1); 120,0 (C-6); 121,9 (C-11); 122,9 (C-5); 132,5 (C-12, C-16); 137,3 (C-2); 138,3 (C-4); 139,0 (C-7); 151,3 (C-8); 163,9 (C-14); 164,8 (C-10). O espectro é apresentado na **Figura A57** do Anexo página 169.

Síntese do 2-nitrobenzoato de 4-aliil-2-metoxifenila (3u)



(3u)

Característica: sólido amarelo claro.

CCD: $R_f = 0,38$ (hexano-acetato de etila 4:1 v v⁻¹)

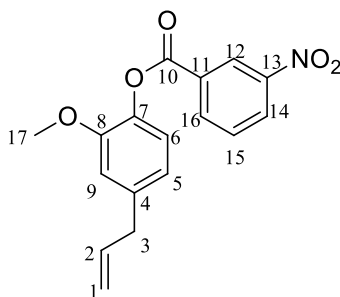
Temperatura de fusão: 57,3–58,6 °C [Literatura: 57–58 °C; d'Avila Farias *et al.*, 2013].

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3078, 3005, 2975, 2938, 2917, 2847, 1751, 1604, 1507, 1464, 1419, 1349, 1265, 1195, 1148, 1122, 1056, 1033, 995, 916, 852, 787, 732, 695. O espectro é apresentado na **Figura A58** do Anexo página 170.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,40 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-3); 3,85 (s, 3H, OCH₃); 5,08–5,16 (m, 2H, H-1); 5,97 (ddt_{ap}, $J = 16,8$, $J = 10,2$ Hz, $J = 6,6$ Hz, 1H, H-2); 6,81–6,85 (m, 2H, H-5, H-9); 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-6), 7,60–7,79 (m, 2H, H-14, H-15); 7,90–8,03 (m, 2H, H-13, H-16), O espectro é apresentado na **Figura A59** do Anexo página 171.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 40,2 (C-3); 56,1 (C-17); 112,8 (C-9); 116,2 (C-1); 120,9 (C-6); 122,3 (C-5); 124,1 (C-13); 127,4 (C-11); 130,3 (C-16); 132,0 (C-14); 133,1 (C-15); 137,0 (C-2); 137,5 (C-4); 139,7 (C-7); 148,3 (C-12); 151,7 (C-8); 162,1 (C-10). O espectro é apresentado na **Figura A60** do Anexo página 172.

Síntese do 3-nitrobenzoato de 4-aliil-2-metoxifenila (3v)



(3v)

Característica: sólido âmbar.

CCD: $R_f = 0,55$ (hexano-acetato de etila 4:1 v v⁻¹).

Temperatura de fusão: 58,9–60,4 °C [Literatura: 68–69 °C, Chen *et al.*, 2022].

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3092, 3008, 2964, 2938, 2916, 1741, 1609, 1527, 1466, 1421, 1346, 1289, 1248, 1199, 1145, 1121, 1059, 1033, 1001, 917, 796, 716. O espectro é apresentado na **Figura A61** do Anexo página 173.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,41 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz, H-3); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 5,09–5,16 (m, 2H, H-1); 5,99 (ddt_{ap}, $J = 16,9$ Hz, 10,1 Hz, 6,6 Hz, 1H, H-2); 6,77–6,85 (m, 2H, H-5, H-9); 7,08 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H-6), 7,71 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-15); 8,43–8,56 (m, 2H, H-14); 9,03 (s, 1H, H-12). O espectro é apresentado na **Figura A62** do Anexo página 174.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 40,2 (C-3); 57,4 (C-17); 113,0 (C-9); 116,4 (C-1); 120,9 (C-6); 122,5 (C-5); 125,3 (C-12); 127,9 (C-14); 129,9 (C-11); 131,5 (C-15); 136,0 (C-16); 137,1 (C-2); 137,8 (C-4); 139,8 (C-7); 149,6 (C-13); 150,9 (C-8); 164,6 (C-10), O espectro é apresentado na **Figura A63** do Anexo página 175.

4.2 Investigação sobre a atividade antifúngica dos derivados de eugenol

4.2.1 Avaliação da atividade antifúngica dos derivados de eugenol

Soluções estoque de eugenol e seus derivados em dimetilsulfóxido (DMSO) (50 mg mL^{-1}), foram diluídos em solução Tween 80 a 0,05% até uma concentração final de 10 mg mL^{-1} . Como controle negativo foi utilizada a mesma solução aquosa, assim como o DMSO.

No ensaio de biocontrole foi utilizado o fungo patogênico *Fusarium oxysporum*, causador de fusariose em cultivares de bananeiras. Para ativação do estoque fúngico o mesmo foi cultivado em meio Ágar Batata Dextrose (BDA) durante 7 dias a $28 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

Para o teste de difusão, um disco de 5 mm de crescimento micelial foi transferido para uma placa de Petri de 50 mm. Em lados opostos à inoculação do fungo foram feitos poços de 6 mm contendo $30 \text{ }\mu\text{L}$ de cada derivado de eugenol na concentração de 10 mg mL^{-1} , assim como os controles. As placas foram incubadas a $28 \text{ }^{\circ}\text{C}$, tendo o diâmetro de crescimento micelial medido todos os dias com auxílio de um paquímetro até que algum dos tratamentos atingisse a borda das placas.

4.2.2 Análises estatísticas

Os dados coletados foram submetidos à análise de variância após confirmação da normalidade dos dados através do teste Shapiro-Wilk seguido do teste de comparações múltiplas de Scott-Knott. As análises foram realizadas no software R e RStudio.

O percentual de crescimento para o experimento apresentou distribuição normal dos dados pelo teste Shapiro-Wilk e a análise de variância apresentou diferença estatística entre os tratamentos utilizados ($p < 0,05$) (Gráfico 2).

O percentual de crescimento foi calculado de acordo com a seguinte equação:

$$\text{PC} = 100 - \left(\frac{\text{Controle} - \text{Tratamento}}{\text{Controle}} \right) \times 100$$

4.3 Avaliação da atividade leishmanicida dos derivados de eugenol

4.3.1 Atividade leishmanicida

Em uma placa de cultura celular de 96 poços, 1×10^6 formas promastigotas estacionárias de *Leishmania amazonensis*, *Leishmania brasiliensis* e *Leishmania infantum* foram incubadas com o eugenol (1) e os derivados (3a–3v) na concentração de $200 \mu\text{g mL}^{-1}$, bem como com anfotericina B ($1,0 \mu\text{g mL}^{-1}$) para controle positivo.

As substâncias foram diluídas em meio RPMI-PR, em um volume final de 100 μL e incubadas por 48 horas a 24 °C. Logo após, 10 μL do reagente [brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazólio] na concentração de 5 mg mL^{-1} foram adicionados e, em seguida, a placa foi incubada por mais 4 horas a 24 °C.

As células foram analisadas em microscópio ótico composto para verificar a formação de cristais de formazan. Posteriormente, 60 μL de uma solução de dodecilsulfato de sódio a 10% de ácido clorídrico (SDS 10% / HCL $0,1 \text{ mol L}^{-1}$) foram acrescentados para solubilização dos cristais de formazan e, novamente, a placa foi incubada por 18 horas. As leituras das absorvâncias foram realizadas em espectrofotômetro de microplacas a 570 nm.

Para determinação dos valores de concentração inibitória 50% (IC_{50}), os compostos mais ativos foram incubados com os parasitos em concentrações variando de 0–50 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Os valores de IC_{50} foram determinados por análise de regressão sigmoidal das curvas dose-resposta por meio do software Microsoft Excel (versão 10.0).

4.3.2 Citotoxicidade celular

Este ensaio foi realizado para avaliação da citotoxicidade de determinado composto sobre células de mamíferos, especificamente, macrófagos murinos. Dessa forma, camundongos BALB/c foram inoculados, via peritoneal, com 3 mL de uma solução de tioglicolato 3% m v^{-1} . Após quatro dias, os animais foram eutanasiados e os macrófagos extraídos por lavagem peritoneal com 5 mL de PBS estéril e gelado para posterior centrifugação a $1.000 \times g$ por 10 minutos. Em seguida, os macrófagos foram ressuspensos em 1 mL de meio de cultura RPMI 1640. Deste modo, 5×10^5 células foram incubadas em placas de cultura de 96 poços, em meio RPMI 1640,

juntamente com 10% de SFB e antibióticos, por 24 horas a 37 °C em estufa sob tensão de 5% CO₂.

Posteriormente, diferentes concentrações dos compostos (0 µg mL⁻¹ a 100 µg mL⁻¹) ou da anfotericina B (0 µg mL⁻¹ a 10 µg mL⁻¹) foram adicionados e, novamente, incubadas em estufa sob tensão de 5% CO₂ por 48 horas a 37 °C. Logo após, foram acrescentados 50 µL de MTT para incubação por 4 horas a 37 °C. Os cristais de formazam foram solubilizados por SDS 10% m v⁻¹ / HCl 0,1 mol L⁻¹ por 16 horas e as absorbâncias determinadas a 570 nm em espectrofotômetro.

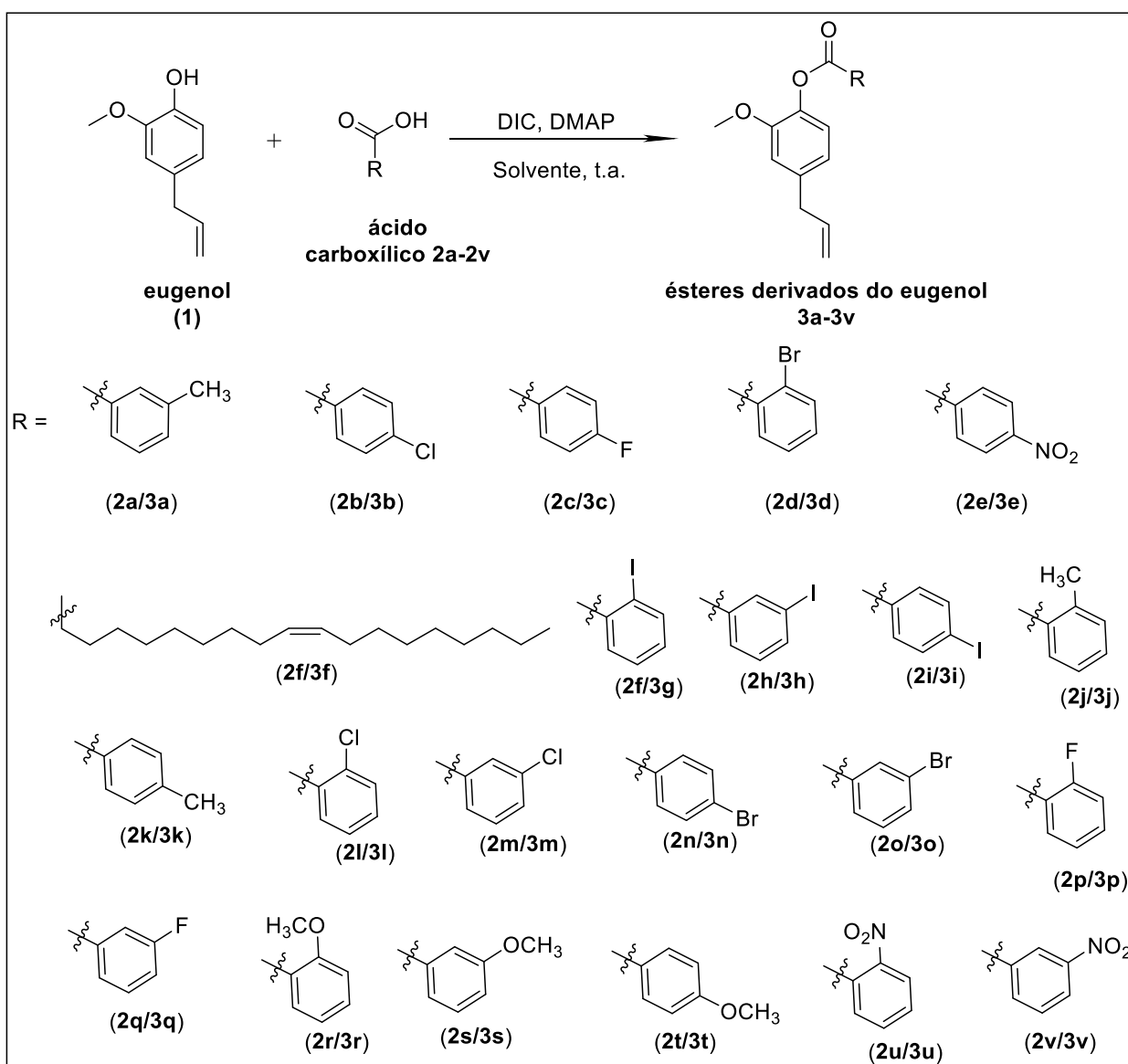
A concentração mínima necessária para inviabilizar 50% dos macrófagos (concentração citotóxica 50%, CC₅₀) foi determinada por análise de regressão sigmoidal das curvas dose-resposta através do software Microsoft Excel (versão 10.0).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Síntese e caracterização dos ésteres derivados do eugenol

Os ésteres derivados do eugenol foram sintetizados adaptando-se a metodologia descrita por Xu e colaboradores (2009) para a síntese de ésteres aromáticos por meio da esterificação de Steglich (**Esquema 3**).

Esquema 3 - Preparação dos ésteres derivados do eugenol por meio da esterificação de Steglich.

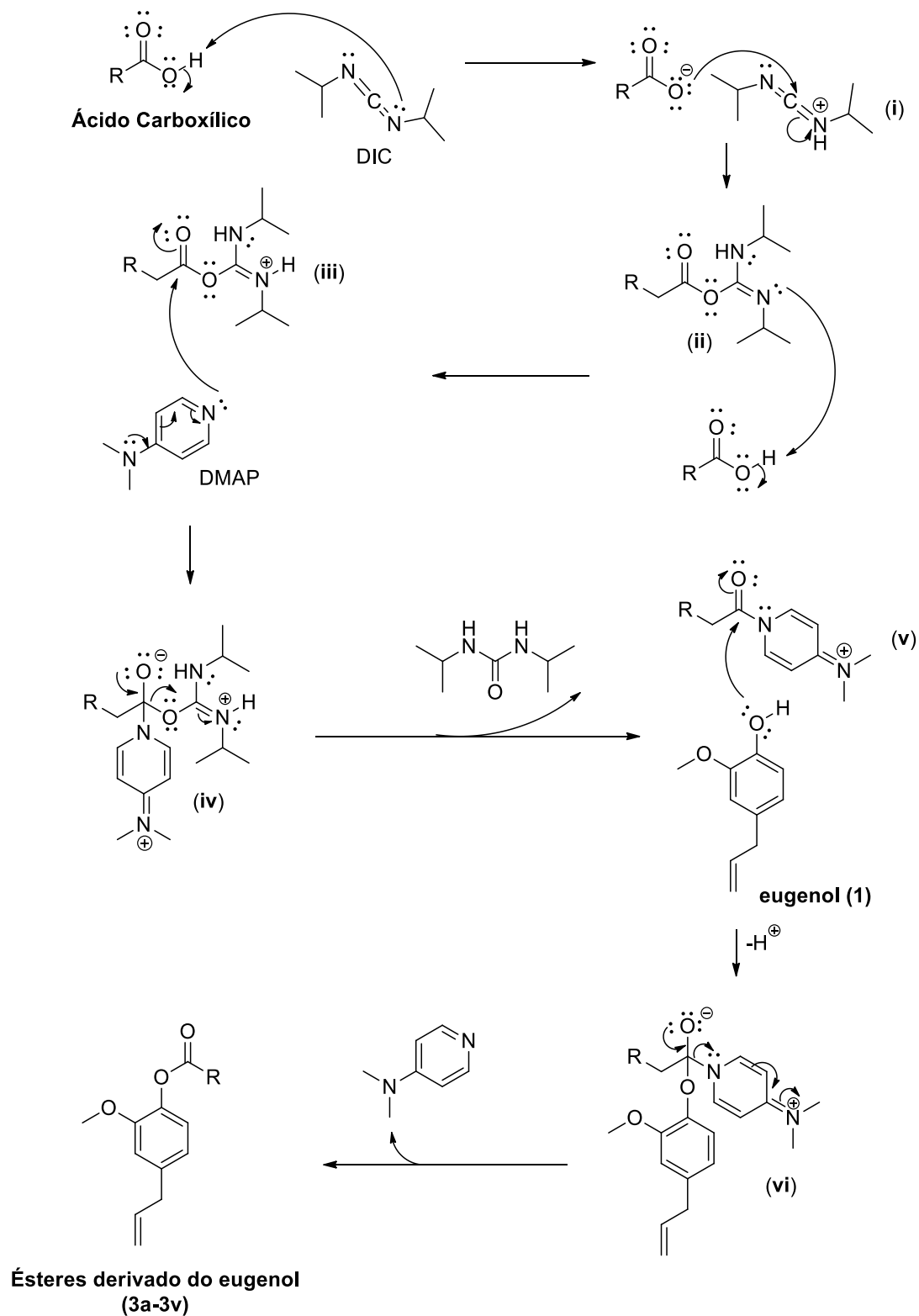


Fonte - Elaborado pela própria autora.

A proposta mecanística para a preparação dos ésteres está representada no **Esquema 4** (página 77).

Conforme mostrado no **Esquema 4** (página 77), inicialmente o par de elétrons de um dos átomos de nitrogênio do agente de acoplamento DIC captura o próton do ácido carboxílico, formando o intermediário (i) e o ânion carboxilato. A protonação resulta no aumento da eletrofilicidade do átomo de carbono de hibridização *sp* do reagente DIC. O ânion carboxilato ataca o carbono eletrofílico de (i) e, desta forma, há conversão do que antes era um grupo de saída ruim (a hidroxila contida no ácido carboxílico) em um bom grupo abandonador, o que permitirá posteriormente a ocorrência de uma reação de substituição nucleofílica em carbono acílico. Após uma nova protonação de (ii), o intermediário resultante (iii) sofre um ataque nucleofílico à carbonila promovido pelo catalisador DMAP, mais nucleofílico que o eugenol, obtendo-se o intermediário (iv). A recomposição da carbonila a partir de (iv) resulta na formação de uma amida reativa (v) e na eliminação do subproduto diisopropilureia. Posteriormente, o eugenol adiciona-se ao carbono carbonílico de (v), formando o intermediário tetraédrico (vi). Após a recomposição do grupamento carbonila, o catalisador DMAP é regenerado e o produto de reação, um éster derivado do eugenol, é formado.

Esquema 4 - Proposta mecanística para a síntese dos ésteres derivados do eugenol por meio da reação de esterificação de Steglich.



Fonte - Elaborado pela própria autora.

Por meio da esterificação de Steglich, foram sintetizados vinte e dois ésteres derivados de eugenol em condições brandas. Após purificação por cromatografia, os derivados obtidos apresentaram rendimentos variando entre 36% a 97% (**Tabela 2** páginas 48 e 49).

Os ácidos carboxílicos utilizados para a esterificação são, em sua maioria, aromáticos e possuem como grupos substituintes halogênios (F, Cl, Br, I), metoxila (OCH₃), metila (CH₃) e nitro (NO₂). Optou-se pela escolha de ácidos contendo tais substituintes devido aos relatos na literatura de diversas substâncias bioativas aromáticas contendo estes substituintes, inclusive desempenhando ação antifúngica e antiparasitária (Yang *et al.*, 2017; Noriega *et al.*, 2022; Tiz *et al.*, 2022). Um aspecto que merece comentário é que diversas estruturas contendo os substituintes utilizados, como halogênios, tiveram o seu uso medicinal aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) nos últimos anos (Tiz *et al.*, 2022).

Na presente investigação, o eugenol (**1**) também foi convertido no oleato de 4-alil-2-metoxifenila (**3f**) (**Esquema 3** página 75). A obtenção deste composto foi planejada com base na investigação de Raja *et al.* (2017) que prepararam uma série de ésteres derivados do eugenol (**1**) e identificou o composto (**3f**) como sendo o mais ativo frente a formas amastigota e promastigota de *L. infatum*, que é o agente etiológico da LV. No entanto, no trabalho de Raja *et al.* (2017), os autores não investigaram o efeito do éster **3f** frente a espécies que causam a LT. Deste modo, o composto **3f** foi preparado para que seus efeitos pudessem ser avaliados frente às espécies *L. amazonensis* e *L. braziliensis* que são os agentes etiológicos da LT.

Após a síntese, os derivados de eugenol obtidos foram caracterizados utilizando a espectroscopia no infravermelho e a espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C. A temperatura de fusão dos compostos sólidos foi determinada.

A seguir será discutida de maneira pormenorizada a caracterização estrutural do composto 4-bromobenzoato de 4-alil-2-metoxifenila (**3n**). Os dados experimentais de caracterização das demais substâncias sintetizadas é descrito na **Seção 4.1.2** (páginas 50-71). Os espectros no infravermelho e de ressonância magnética nuclear obtidos para os demais ésteres derivados do eugenol (**1**) contidos neste trabalho encontram-se no **Anexo** (páginas 113–175).

Analisando o espectro no infravermelho do produto **3n** (**Figura 20**, página 80), observa-se uma banda de forte intensidade em 1736 cm^{-1} . Aril ésteres possuem uma banda intensa devido ao estiramento do grupo carbonila entre 1740 cm^{-1} e 1705 cm^{-1} (Barbosa, 2008a). A banda presente em 1261 cm^{-1} no espectro do produto **3n** corresponde ao estiramento da ligação C-O do grupo éster. Para ésteres aromáticos, como o composto **3n**, esta banda ocorre entre 1310 e 1250 cm^{-1} (Barbosa, 2008b).

Comparando o espectro no infravermelho de **3n** com o espectro no infravermelho obtido para o eugenol (**1**) (**Figura 21**, página 81), produto natural utilizado como material de partida na preparação de **3n**, não são observadas no espectro do primeiro as bandas mencionadas anteriormente, indicando que o éster **3n** foi obtido.

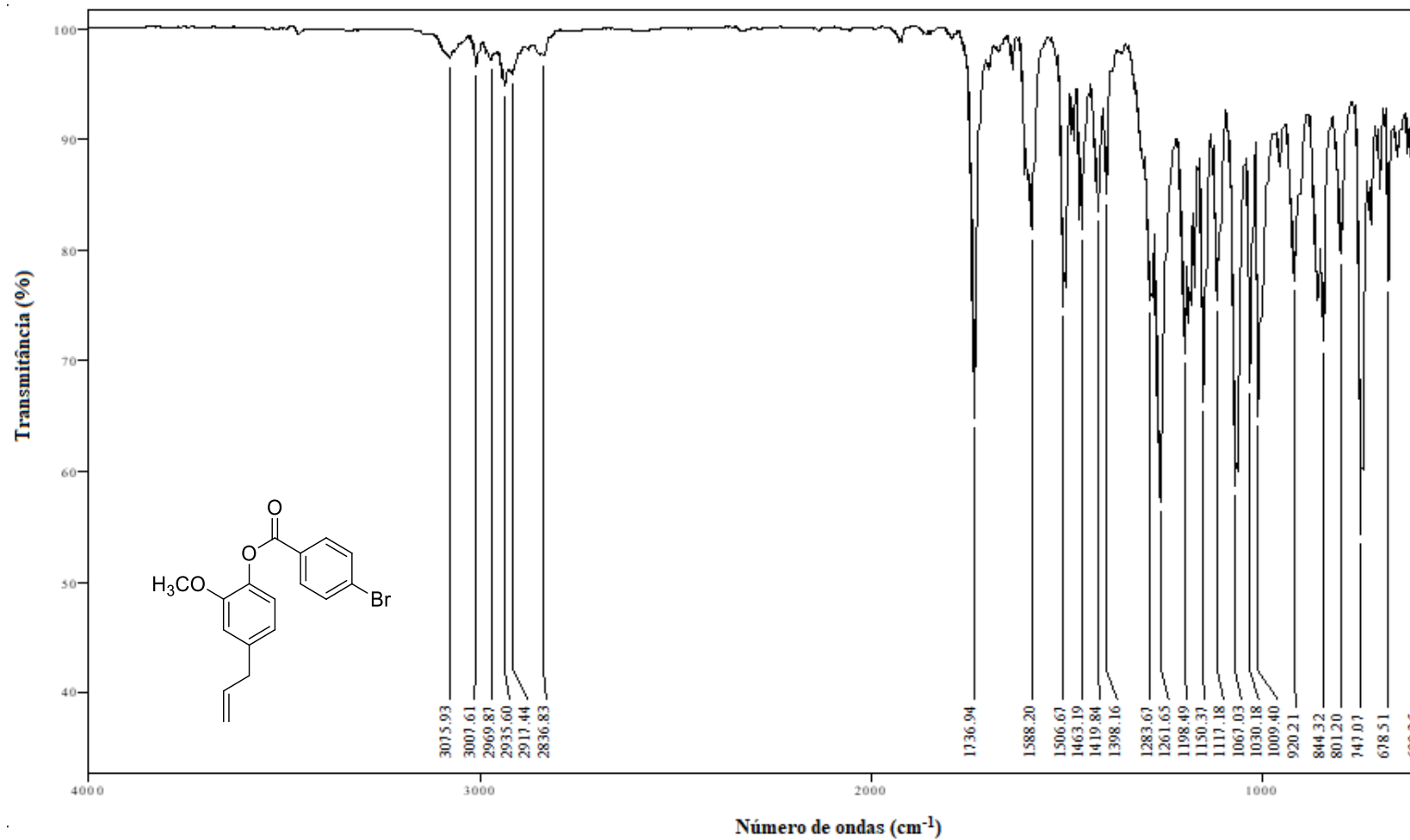
Em contrapartida, no espectro do eugenol (**1**) (**Figura 21**, página 81) é observada uma banda larga na região de 3512 cm^{-1} a 3437 cm^{-1} , característica de grupos hidroxila de álcoois e fenóis (Barbosa *et al.*, 2008c). Tal banda está ausente no espectro do composto **3n** (**Figura 20** página 80), o que confirma a ocorrência da esterificação do eugenol (**1**) com o ácido *p*-bromobenzoico.

Ainda com relação aos espectros no infravermelho do eugenol (**1**) (**Figura 21** página 81) e do composto **3n** (**Figura 20** página 80), bandas na região compreendida entre 3076 cm^{-1} a 2836 cm^{-1} estão presentes em ambos os espectros. Absorções na região de 3300 a 2800 associam-se estiramentos de ligações carbono-hidrogênio (Barbosa, 2008c).

As bandas em 1506 cm^{-1} e 1509 cm^{-1} nos espectros de **3n** (**Figura 20** página 80) e do eugenol (**1**) (**Figura 21** página 81), respectivamente, referem-se à presença de ligações C=C presentes em compostos aromáticos (Barbosa, 2008c).

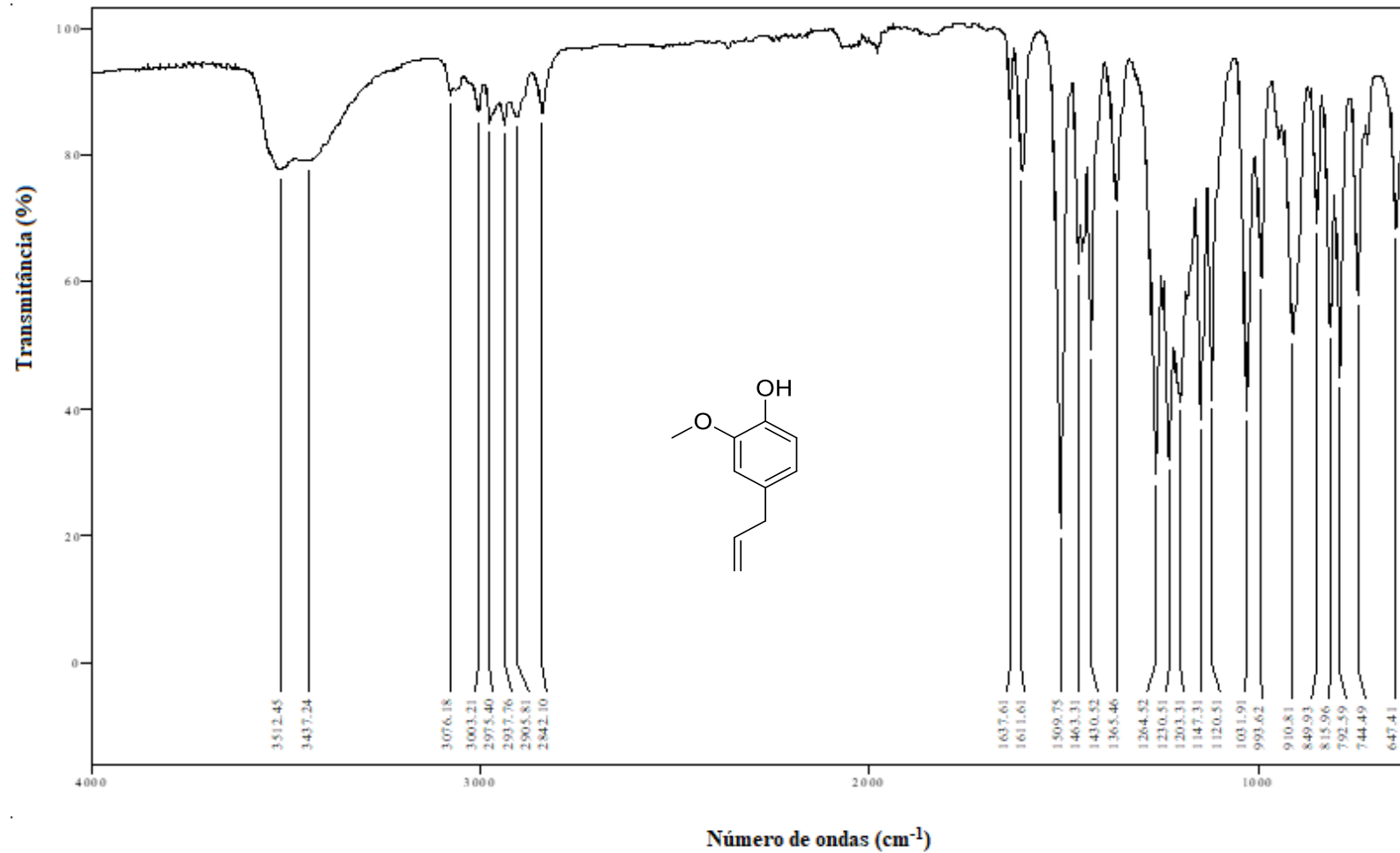
Por fim, analisando a área de impressão digital do composto **3n** (**Figura 20** página 80), a absorção em 600 cm^{-1} indica a ligação entre um carbono e um halogênio (Barbosa, 2008d), mais especificamente o bromo, mesmo halogênio presente no ácido carboxílico *p*-bromo benzóico utilizado na preparação do éster **3n**.

Figura 20 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3n.



Fonte - Elaborada pela própria autora.

Figura 21 - Espectro no infravermelho (ATR) do eugenol (1).

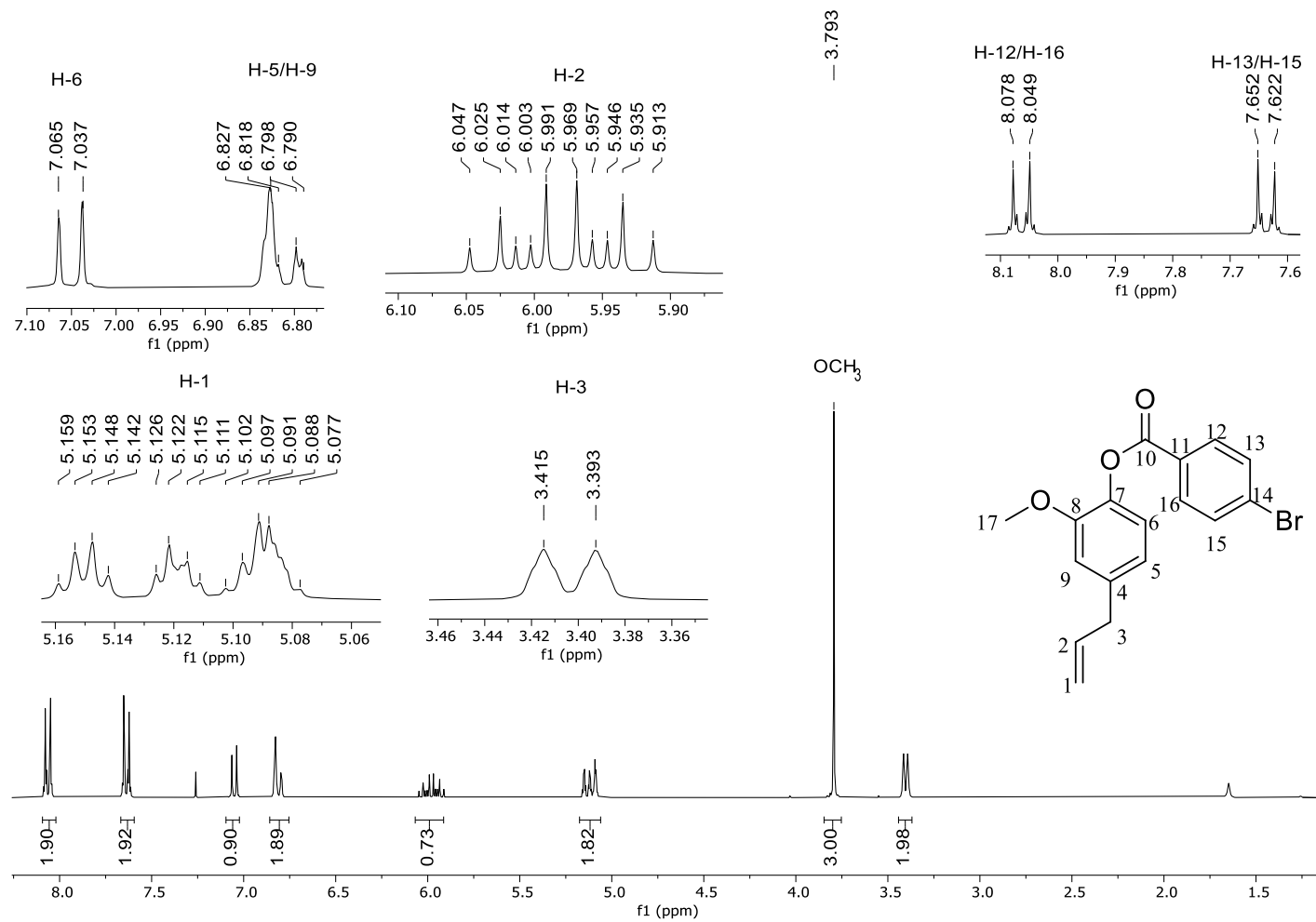


Fonte - Elaborada pela própria autora.

Analisando o espectro de RMN de ^1H do composto **3n** (**Figura 22**, página 83), o duplete observado em δ_{H} 3,40 ($J = 6,6$ Hz), integrado para dois hidrogênios, refere-se aos átomos de hidrogênio H-3 presentes no grupo alila. Um sinal semelhante é observado no espectro do eugenol (**1**) (**Figura 23** página 84). O multiplete em δ_{H} 5,08–5,15 no espectro de **3n** (**Figura 22** página 83), integrado para dois hidrogênios, refere-se aos átomos H-1 do grupo alila. O sinal observado em δ_{H} 5,98 (um triplete duplo duplo aparente, $J = 16,8$ Hz, $J = 10,2$ Hz e $J = 6,6$ Hz) corresponde ao átomo de hidrogênio H-2. Observa-se a presença de um multiplete em δ_{H} 6,75–6,85 que se refere aos átomos de hidrogênio H-5 e H-9 do anel aromático. Já o duplete presente em δ_{H} 7,05 ($J = 8,4$ Hz), integrado para um átomo de hidrogênio, corresponde ao hidrogênio H-6. Os dupletos em δ_{H} 7,64 ($J = 8,9$ Hz) e δ_{H} 8,06 ($J = 8,9$ Hz), cada um deles integrado para dois átomos de hidrogênio, são referentes, respectivamente, aos átomos H-13/H15 e H-12/H-16 (Pavia *et al.*, 2010).

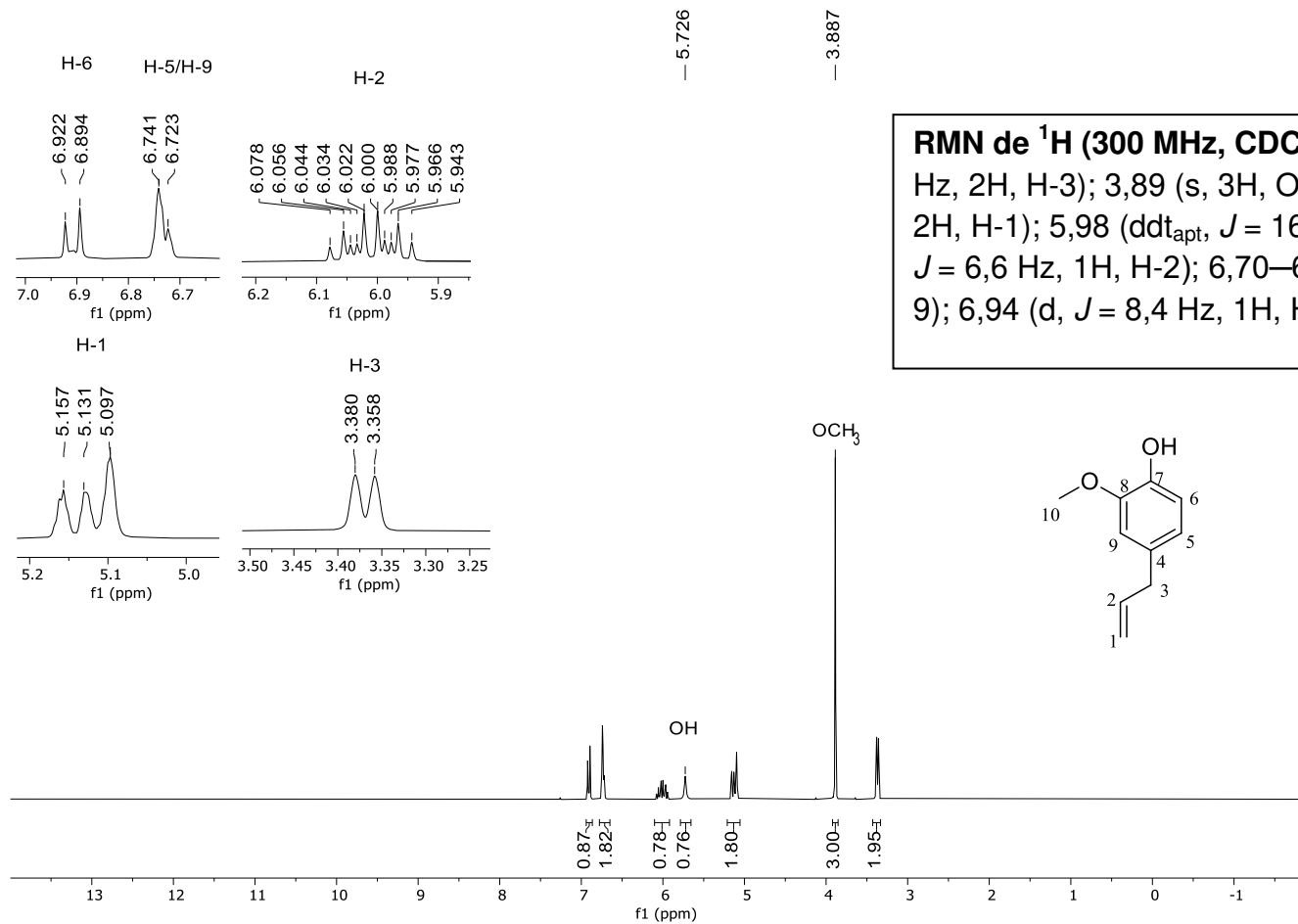
Comparando os espectros de RMN de ^1H do composto **3n** (**Figura 22** página 83) e do eugenol (**1**) (**Figura 23** página 84), observa-se no espectro de **1** um sinal alargado δ_{H} 5,73, relativo ao grupo hidroxila do eugenol (**1**) e que está ausente no espectro do éster **3n**. Esta observação confirma a formação do éster a partir do eugenol (**1**). Deve ser mencionado a similaridade do espectro de **1** com o espectro de **3n** com respeito aos deslocamentos químicos e multiplicidades dos sinais observados para os hidrogênios H-1, H-2, H-3, H-5, H-6, H-9 e H-10.

Figura 22 - Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 3n.



Fonte - Elaborada pela própria autora.

Figura 23 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do eugenol (**1**).



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,37 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-3); 3,89 (s, 3H, OCH_3); 5,09–5,16 (m, 2H, H-1); 5,98 (ddt_{apt}, $J = 16,8$ Hz, $J = 10,2$ Hz e $J = 6,6$ Hz, 1H, H-2); 6,70–6,75 (m, 2H, H-5/H-9); 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-6).

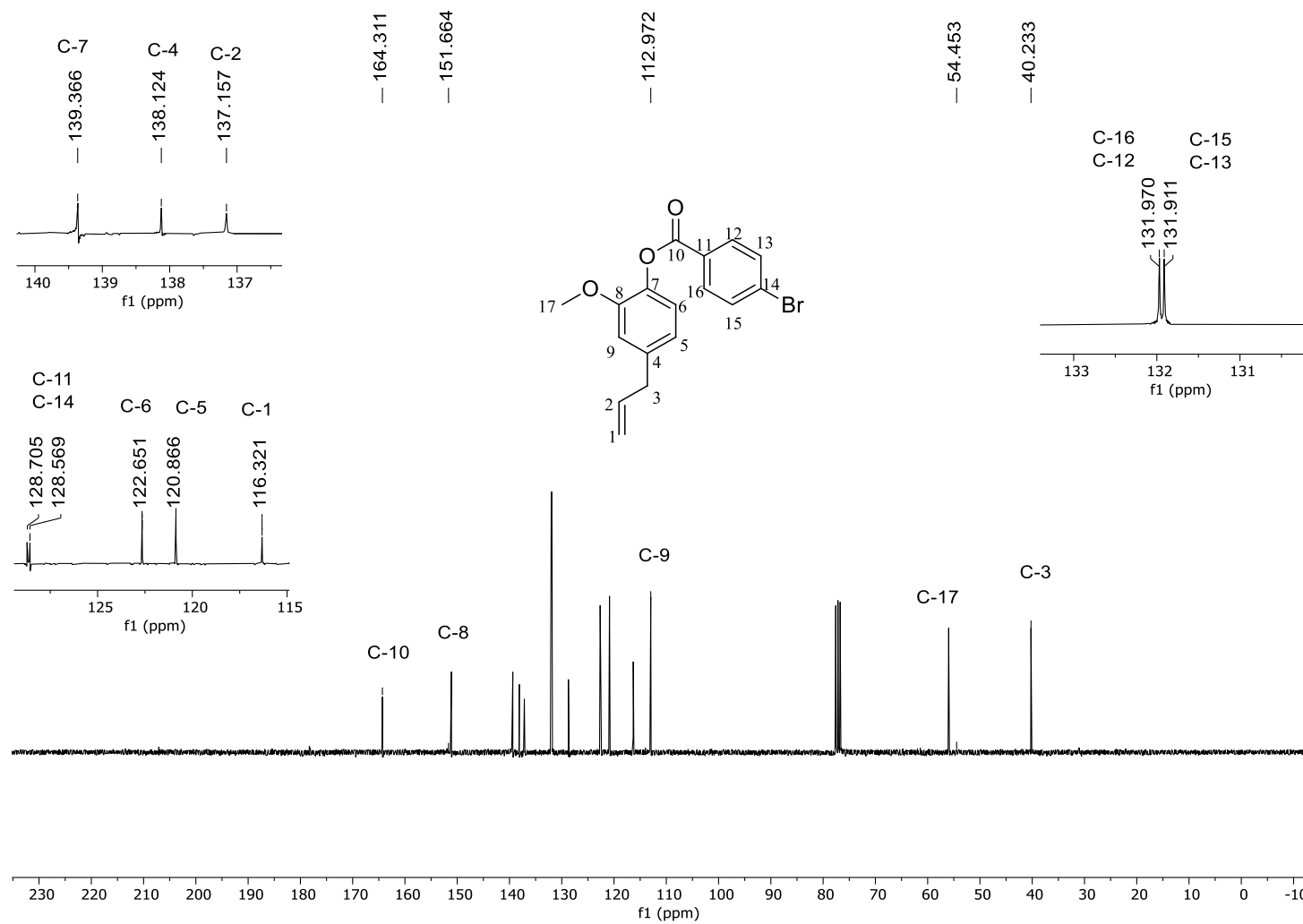
Fonte - Elaborada pela própria autora.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **3n** (**Figura 24** página 86), o número de sinais observados é compatível com a estrutura. O sinal em δ_{C} 40,2 refere-se ao C-3 do e o sinal em δ_{C} 54,4 é atribuído ao carbono da metoxila (C-17). O sinal observado em δ_{C} 112,9 refere-se ao átomo C-9. Já em δ_{C} 116,3 é observado o sinal correspondente ao átomo C-1. O sinal em δ_{C} 120,8 associa-se ao átomo C-6, presente no anel aromático, e em δ_{C} 122,6 encontra-se o sinal referente ao átomo C-5 também aromático. O sinal presente em δ_{C} 128,5 refere-se ao átomo C-14. O sinal observado em δ_{C} 131,9 é atribuído a C-13 e C-15. O sinal em δ_{C} 131,9 associa-se aos átomos C-12 e C-16. Os sinais observados em δ_{C} 137,1 e δ_{C} 138,1 referem-se aos átomos C-2 e C-4, respectivamente. Em δ_{C} 139,3 encontra-se o sinal referente ao C-7, carbono ligado ao oxigênio do grupo éster. O carbono atribuído ao sinal observado em δ_{C} 151,6 refere-se ao C-8, ligado ao oxigênio do grupo metoxila e, por fim, o sinal presente em δ_{C} 164,31 associa-se ao carbono carbonílico C-10.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do eugenol (**1**) (**Figura 25** página 87), nota-se grande similaridade quanto ao deslocamento de vários sinais. Neste espectro não está presente, porém, o sinal mais desblindado observado no espectro do composto **3n** (**Figura 24** página 86) que se refere ao carbono do grupo carbonila. Esta é mais uma informação que confirma a obtenção do composto **3n** a partir do eugenol.

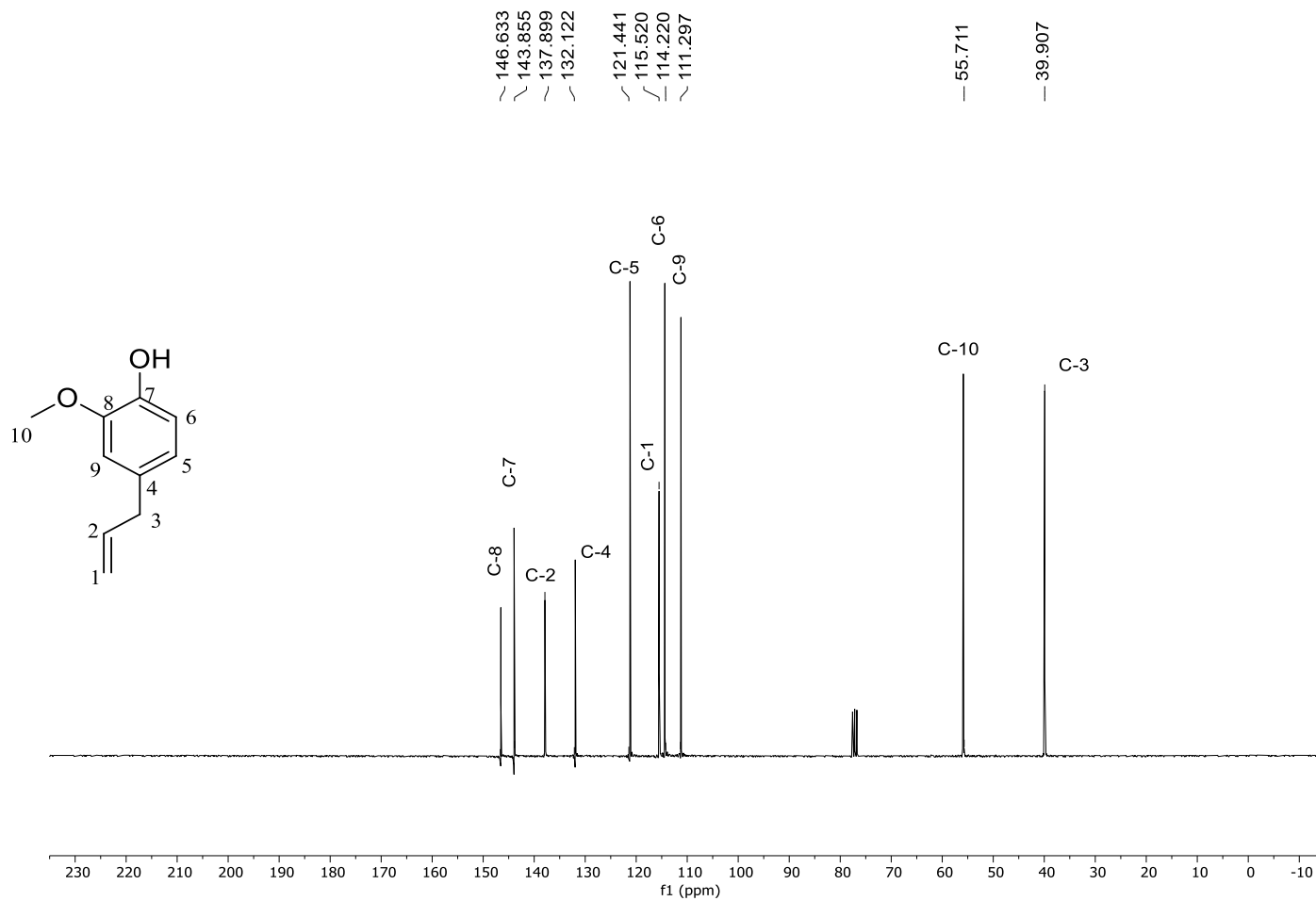
Uma vez sintetizados, os ésteres derivados do eugenol (**3a–3v**) foram avaliados com relação às suas atividades fungicida e leishmanicida.

Figura 24 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **3n**.



Fonte - Elaborada pela própria autora.

Figura 25 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do eugenol (1).



Fonte - Elaborada pela própria autora.

5.2 Atividade antifúngica dos derivados do eugenol

Para a avaliação da atividade fungicida dos ésteres **3a–3v** (Esquema 4 página 77) frente a culturas do fungo fitopatogênico *Fusarium oxysporum*, foi realizado o teste de difusão (Figura 26), conforme descrito na Seção 4.2 (página 72). O diâmetro do crescimento micelial foi medido diariamente com um paquímetro, até algum tratamento atingir a borda das placas de Petri.

Figura 26 - Teste de difusão de derivados de eugenol frente a *Fusarium oxysporum*.



Fonte – Elaborada pela própria autora.

Nas análises estatísticas obtidas com os dados coletados referentes aos derivados do eugenol (Figura 27 página 90), o teste de comparações múltiplas de

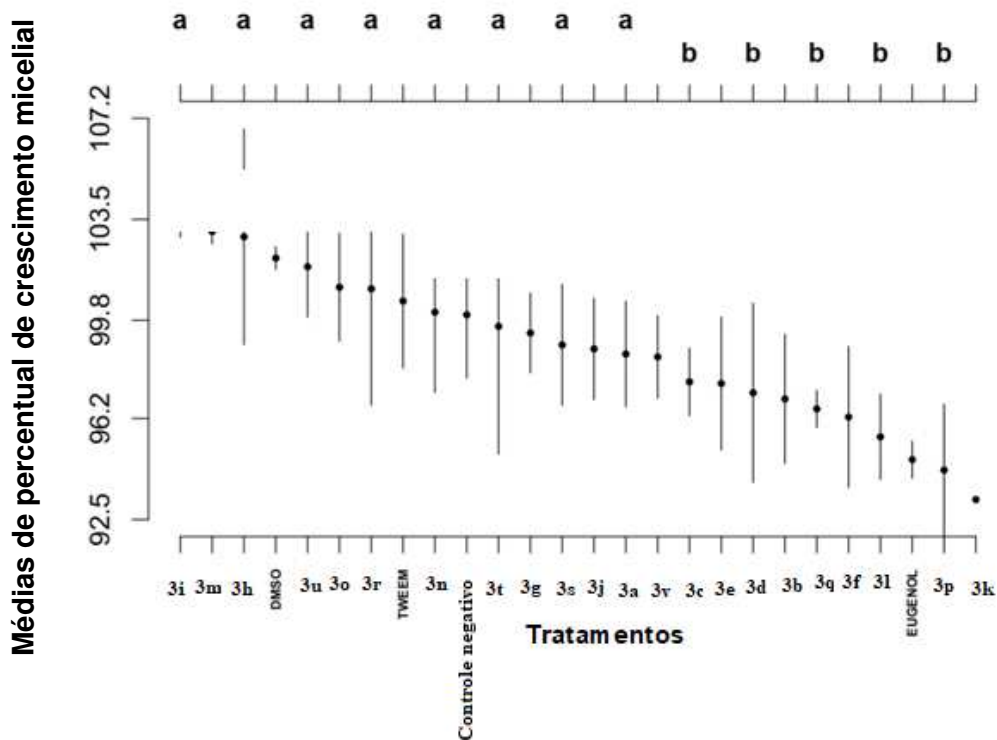
Scott-Knott dividiu os derivados em duas classes distintas com diferença estatística significativa através dos dados obtidos pela Análise de Variância ($p < 0,05$). Para estes dados o controle negativo, juntamente com os controles para os solventes DMSO e TWEEN foram agrupados com os derivados de eugenol **3i**, **3m**, **3h**, **3u**, **3o**, **3r**, **3n**, **3t**, **3g**, **3s**, **3j**, **3v** e **3a**, sendo todos eles considerados iguais para as médias de percentual de crescimento micelial de *F. oxysporum*.

O tratamento realizado com eugenol (**1**), entretanto, apresentou eficiência no controle do fitopatógeno maior do que o grupo supracitado que envolve os controles de solventes e negativo. Juntamente com este tratamento, seus derivados **3c**, **3e**, **3d**, **3b**, **3q**, **3f**, **3l**, **3p** e **3k** se agruparam, sendo diferentes estatisticamente ($p < 0,05$) do grupo **a** (**Figura 27** página 90). Para este grupo, entretanto, se considerarmos que estes compostos são derivados do eugenol (**1**), dois compostos apresentaram valores médios de percentual de crescimento menor que seu composto original, indicando uma possível melhora de eficiência no controle do fitopatógeno: o derivado **3p** apresenta média de crescimento micelial de 94.31% e **3k** média de crescimento micelial de 93.23% contra os 100% de crescimento do controle negativo (**Figura 27** página 90). Um menor percentual de crescimento micelial da cultura fúngica indica maior potencial fungicida da substância analisada.

Observando a estrutura dos compostos que apresentaram eficiência no controle do crescimento de *F. oxysporum* (**Figura 28** página 91), nota-se que quatro dos derivados do eugenol possuem substituições na posição *para* do anel aromático da porção acílica. Dois dos derivados apresentam substituição na posição *orto*. Apenas um derivado *meta*-substituído apresentou significativa eficácia frente à inibição do crescimento do fitopatógeno. Os halogênios foram os substituintes de maior frequência entre os compostos mais ativos: três derivados possuem o substituinte fluoro em sua estrutura (**3p**, **3q** e **3c** com substituições nas posições *orto*, *meta* e *para*, respectivamente); dois com o substituinte cloro (**3l**, na posição *orto* e **3b**, na posição *para*) e um possui bromo (**3d**, posição *orto*). Um dos derivados mais ativos, o composto **3e** possui o grupo nitro em posição *para*. Um dos análogos apresenta em sua estrutura uma cadeia de hidrocarbonetos longa e insaturada (**3f**), sendo esta substância sintetizada a partir de um ácido graxo. Por fim, o derivado **3k**, contendo o grupo metila em posição *para* do anel aromático da porção acílica, também demonstrou eficácia frente a cepa do fungo *F. oxysporum* e, dentre

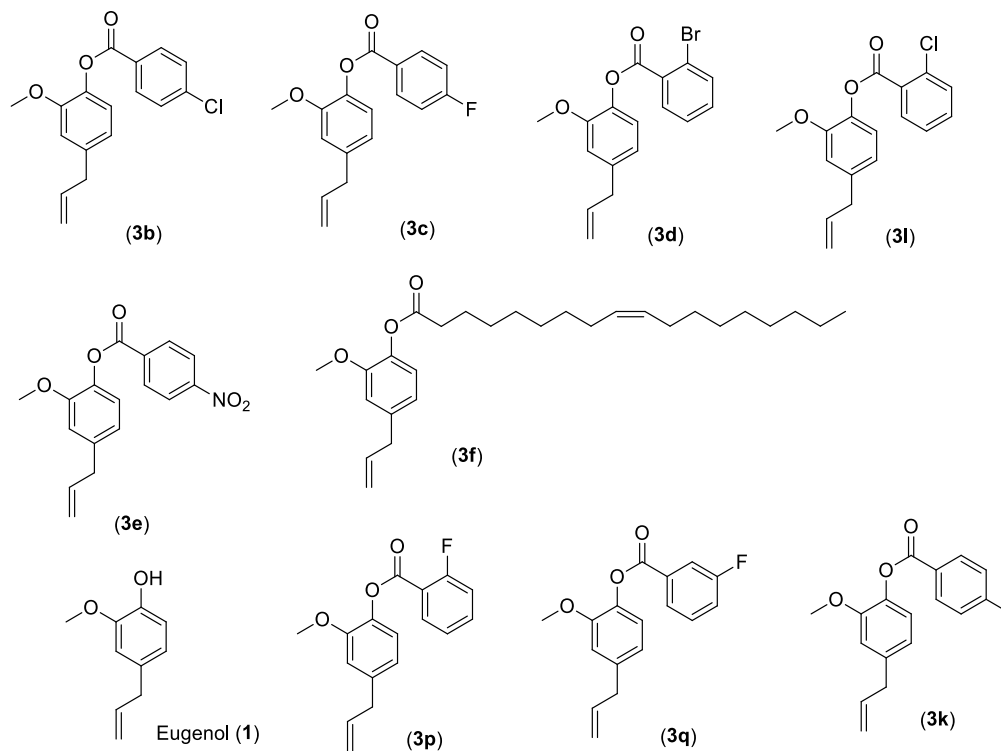
compostos avaliados, foi o que apresentou maior taxa de inibição do crescimento do fitopatógeno. Com exceção de **3k** e **3f**, todos os derivados do eugenol que tiveram atividade fungicida possuem grupos retiradores de elétrons em sua estrutura ligados ao anel aromático da porção acíclica.

Figura 27 - Teste de comparações múltiplas de Scott-Knott para os derivados de eugenol em *Fusarium oxysporum*. Anova ($p < 0,05$). Letras minúsculas iguais indicam que os tratamentos não diferem entre si. Letras minúsculas diferentes indicam diferença estatística entre os tratamentos.



Fonte – Elaborada pela própria autora.

Figura 28 - Compostos ativos contra *Fusarium oxysporum*.



Fonte - Elaborada pela própria autora.

5.3 Atividade leishmanicida dos derivados do eugenol

Para a avaliação da atividade leishmanicida dos ésteres derivados do eugenol, seguiu-se a metodologia descrita na **Seção 4.3** (página 73). As absorvâncias dos tratamentos, relacionadas à formação do formazan nas placas de cultura, estão listadas na **Tabela 3**, juntamente com o percentual de inibição calculado para cada composto com base na comparação da absorvância do derivado do eugenol e a absorvância verificada para o controle negativo (**CC**). Os valores de absorvância e percentual de inibição também são apresentados para a substância precursora dos ésteres (**Eugenol**) e para anfotericina B (**Anfo**), fármaco utilizado no tratamento da leishmaniose. A anfotericina B correspondeu ao controle positivo nos ensaios de avaliação de atividade antileishmanial.

Tabela 3 - Valores de absorvância e percentual de inibição obtidos para os derivados do eugenol (**3a–3v**), eugenol e anfotericina B frente a formas promastigota de diferentes espécies de parasitos do gênero *Leishmania*.

Composto	<i>L. amazonensis</i>		<i>L. braziliensis</i>		<i>L. infantum</i>	
	Absorvância	% de inibição	Absorvância	% de inibição	Absorvância	% de inibição
3a	0,118	89%	0,39	66,7%	0,145	87%
3b	0,164	84,7%	0,318	72,9%	0,323	71,1%
3c	0,16	85,1%	0,336	71,3%	0,183	83,6%
3d	0,291	72,9%	0,645	45%	0,22	80,3%
3e	0,549	48,9%	0,323	72,4%	0,384	65,6%
3f	1,129	0%	1,437	0%	0,705	36,8%
3g	1,023	4,8%	0,911	22,3%	0,558	50%
3h	0,134	87,5%	0,382	67,4%	0,151	86,5%
3i	1,132	0%	1,215	0%	0,625	44%
3j	0,131	87,8%	0,302	74,2%	0,163	85,4%
3k	1,17	0%	0,666	43,2%	0,902	19,2%
3l	0,177	83,5%	0,455	61,1%	0,219	80,4%
3m	1,056	1,7%	1,237	0%	0,226	79,7%
3n	1,153	0%	1,414	0%	0,64	42,7%
3o	0,117	89,1%	0,67	42,8%	0,194	82,6%
3p	0,665	38,1%	0,419	64,2%	0,232	79,2%

Tabela 3 - Continuação

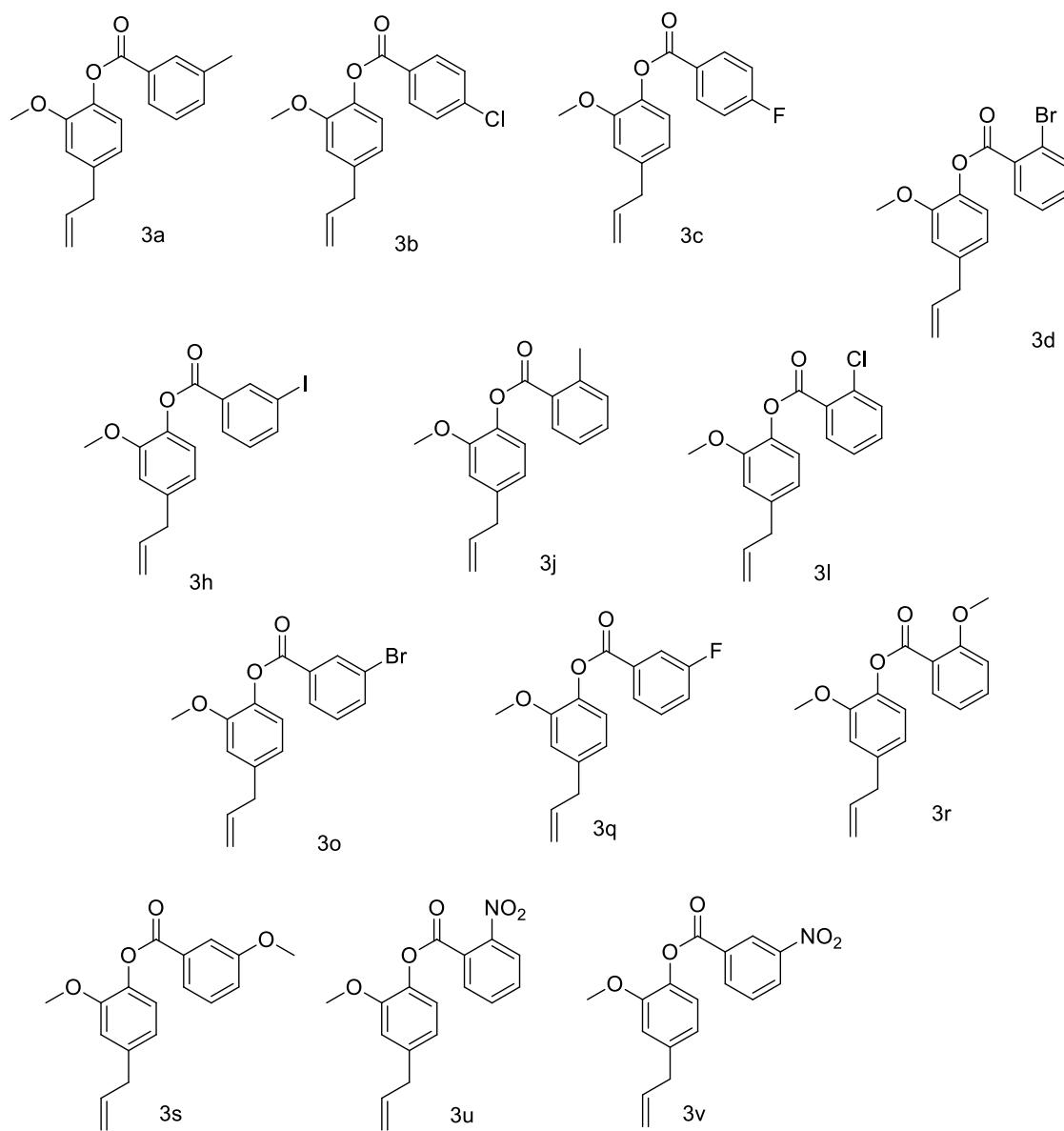
3q	0,147	86,3%	0,808	31%	0,368	67%
3r	0,14	87%	0,153	86,9%	0,112	90%
3s	0,125	88,4%	0,151	87,1%	0,168	84,9%
3t	0,643	40,2%	0,425	60,5%	0,582	47,8%
3u	0,325	69,8%	0,745	36,4%	0,162	85,5%
3v	0,176	83,6%	0,515	56%	0,137	87,7%
Eugenol	0,537	50%	0,897	23,4%	0,28	74,9%
Anfo	0,139	87,1%	0,138	88,2%	0,155	86,1%
CC	1,075	0%	1,172	0%	1,116	0%

Fonte - Elaborada pela própria autora

Dentre os vinte e dois ésteres avaliados, apenas quatro não exibiram efeito inibitório frente aos parasitos da espécie *L. amazonensis*. Entre os quatro derivados que não apresentaram inibição, três são *para*-substituídos no anel aromático da porção acílica (**3i** - substituinte iodo, **3k** - substituinte metila e **3n** - substituinte bromo) e um foi preparado utilizando-se o ácido oleico (**3f**). Dois compostos apresentaram atividade inibitória inferior a 5%: **3m** (substituído com cloro na posição *meta*) e **3g** (substituído com iodo na posição *orto*).

Ainda com relação à espécie *L. amazonensis*, treze dos vinte e dois ésteres (**Figura 29** página 94) apresentaram percentuais de inibição superiores ao eugenol. Dentre estes treze ésteres, seis possuem substituintes em posição *meta*, cinco em posição *orto* e apenas dois são *para* substituídos no anel aromático da porção acílica dos ésteres.

Figura 29 - Compostos com taxa de inibição superior a 50% frente à forma promastigota de *L. amazonensis*.



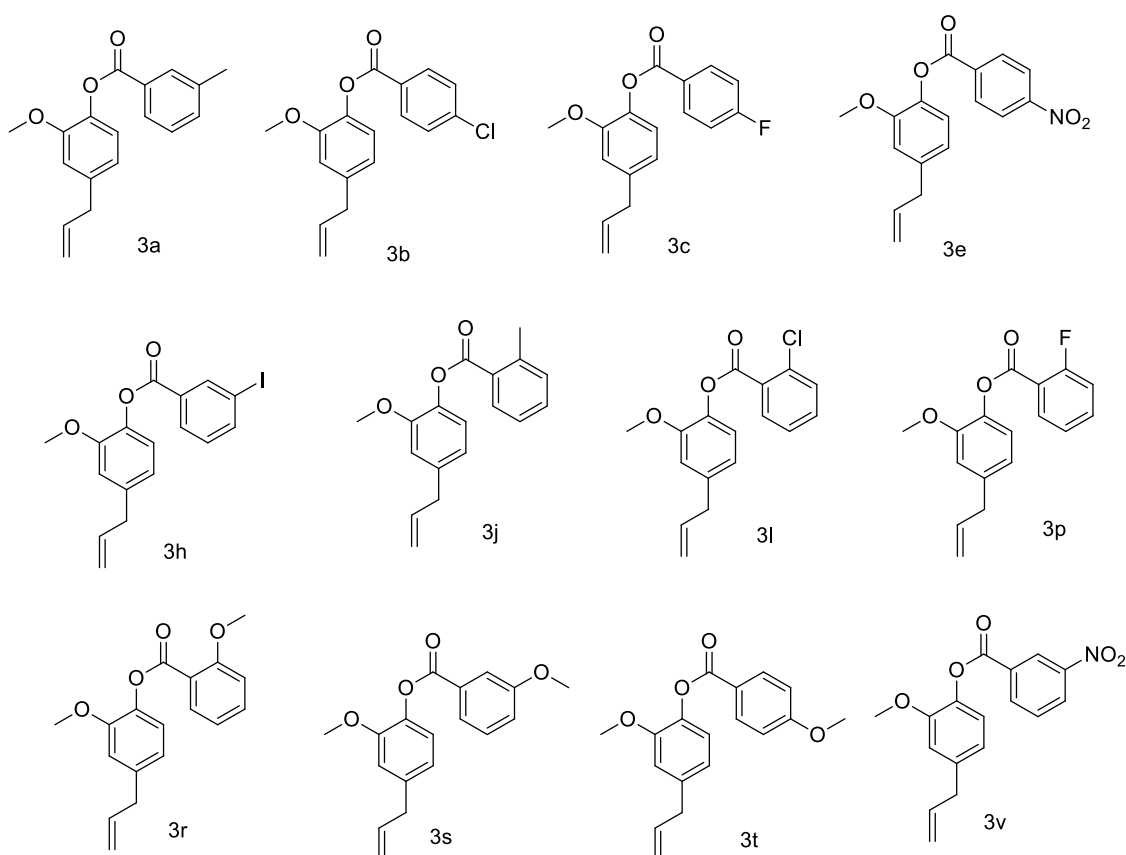
Fonte – Elaborada pela autora.

Dentre estas substâncias, cinco delas, **3a**, **3h**, **3j**, **3o** e **3s**, se destacaram por apresentar percentual de inibição superior ao controle positivo Anfotericina B (87,1%), fármaco utilizado no tratamento das leishmanioses. O maior percentual de inibição foi observado para composto **3o** (89,1%), que possui um substituinte bromo na posição *meta*. Os substituintes presentes nas demais moléculas com superior atividade biológica são: metila (presente na posição *meta* para **3a** e na posição *orto* para **3j**), iodo (**3h**, na posição *meta*) e metoxila (**3s**, na posição *meta*). Dentre os

cinco compostos com maior atividade antileishmanial, apenas o produto **3j** não é *meta* substituído.

O eugenol apresentou percentual de inibição de 23,4% frente à espécie *L. braziliensis*. Neste caso, dezessete ésteres (**Figura 30**) apresentaram efeitos inibitórios superiores ao eugenol, sendo que doze derivados exibiram atividade inibitória superior a 50%, sendo duas vezes mais potentes que o eugenol.

Figura 30 - Compostos com taxa de inibição superior a 50% frente ao parasito *L. braziliensis*



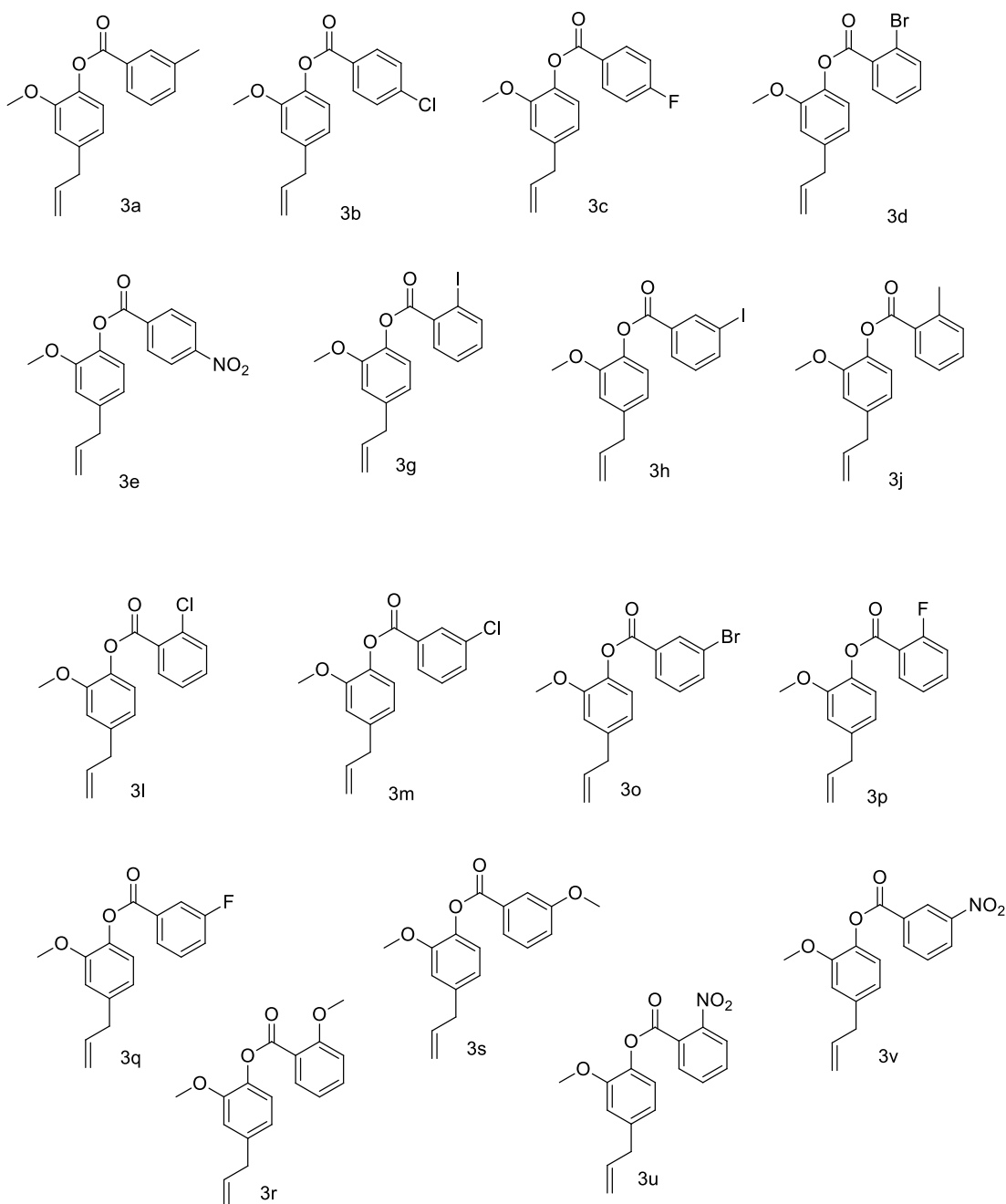
Fonte – Elaborada pela autora.

Três destes compostos possuem o substituinte metoxila (**3r** na posição *orto*, **3s** na posição *meta* e **3t** na posição *para*). Cinco dos compostos possuem substituintes pertencentes ao grupo dos halogênios nas posições *orto* (**3l**, cloro e **3p**, fluoro), *meta* (**3h**, iodo) e *para* (**3b**, cloro e **3c**, fluoro). O grupo substituinte metila faz parte das estruturas de dois compostos (**3a** na posição *meta* e **3j** na posição *orto*). O grupo substituinte nitro é observado em dois compostos (**3e** na posição *para* e **3v** na posição *meta*).

O éster que apresentou melhor atividade antileishmanial frente ao *L. brasiliensis* foi o **3s** (87,1% de inibição), que possui um grupo metoxila na posição *meta* do anel aromático da porção acila. A segunda melhor atividade antileishmanial foi observada para o composto **3r** (86,9% de inibição), que possui o substituinte metoxila em posição *orto*. Ambos os compostos possuem a atividade inibitória próxima à desempenhada pelo fármaco anfotericina B (88,2% de inibição).

A espécie *L. infantum* foi a mais susceptível frente aos ésteres derivados do eugenol investigados neste trabalho. Conforme pode ser observado na **Tabela 3** (páginas 92-93), todos os compostos foram efetivos em inibir o crescimento do parasito. Dezesete dos vinte e dois compostos avaliados apresentaram atividade inibitória superior a 50% (**Figura 31** página 97). Dentre estes, treze tiveram eficácia superior ao eugenol (74,9% de inibição): **3a**, **3c**, **3d**, **3h**, **3j**, **3l**, **3m**, **3o**, **3p**, **3r**, **3s**, **3u** e **3v**. Dentre os ésteres com inibição superior a 50%, os quatro que apresentaram atividade inibitória inferior ao eugenol possuem os seguintes grupos substituintes: cloro (**3b**, *para* substituído), nitro (**3e**, *para* substituído), iodo (**3g**, *orto* substituído) e fluoro (**3q**, *meta* substituído).

Figura 31 - Compostos com taxa de inibição superior a 50% frente ao parasito *L. infantum*



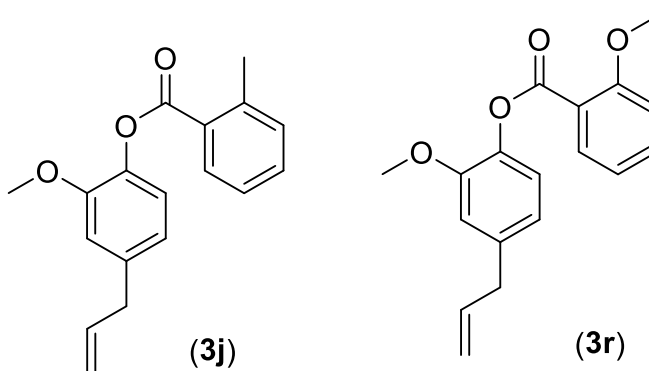
Fonte — Elaborada pela própria autora

Os derivados **3a**, **3h**, **3r** e **3v** apresentaram os melhores resultados, com atividade inibitória superior àquela apresentada pela anfotericina B (86,5%). O composto **3r** foi o que demonstrou maior percentual de inibição (90%). Este composto possui um grupo metoxila na posição *orto* do anel aromático da porção acíclica. Os outros três ésteres que exibiram inibição superior à da anfotericina B

possuem um substituinte na posição *meta* (**3a** – grupo substituinte metila, **3h** – grupo substituinte iodo e **3v** – grupo substituinte nitro).

Os ésteres sintetizados que obtiveram resultados mais efetivos frente as três espécies de parasitos do gênero *Leishmania* foram os derivado **3j** e **3r** (Figura 33). Eles possuem como característica estrutural comum o fato de possuírem substituintes doadores de elétrons (grupo metila no análogo **3j** e grupo metoxila no análogo **3r**) ligados à posição *orto* do anel aromático da porção acílica.

Figura 33 - Ésteres derivados do eugenol que foram mais efetivos frente aos parasitos do gênero *Leishmania*.



Fonte: Elaborada pela autora

Para a determinação dos valores de concentração inibitória 50% (IC₅₀) dos derivados de eugenol mais ativos, os compostos foram incubados com os parasitos em concentrações variando de 0–50 µg mL⁻¹. Os valores de IC₅₀ foram determinados por análise de regressão sigmoidal das curvas dose-resposta. Os valores de IC₅₀ obtidos e a coeficiente de determinação (R²) da regressão são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 - Valores de IC₅₀ (µg mL⁻¹) e R² determinados para os ésteres derivados do eugenol mais efetivos frente aos parasitos do gênero *Leishmania*.

Composto	<i>L. amazonensis</i>		<i>L. braziliensis</i>		<i>L. infantum</i>	
	IC ₅₀	R ²	IC ₅₀	R ²	IC ₅₀	R ²
3j	49,6	0,915	7,3	0,906	24,35	0,893
3r	56,36	0,850	20,09	0,883	13,13	0,9403

Fonte - Elaborada pela autora

Os valores dos coeficientes de determinação (R^2) obtidos, próximos a 1, indicam consistência na análise dos dados.

O composto **3j** frente ao parasito *L. braziliensis* apresentou o menor valor de concentração inibitória ($IC_{50} = 7,3 \mu\text{g mL}^{-1}$), o que indica que é necessária uma menor concentração do composto para inibir 50% da população do parasito. O composto **3r** apresentou maior eficácia frente ao parasito *L. infantum* ($IC_{50} = 13,13 \mu\text{g mL}^{-1}$),

O ensaio para verificação de citotoxicidade celular provocada pelos derivados de eugenol mais bioativos foi realizado frente a macrófagos. O procedimento metodológico é descrito na **Seção 4.3.2** (página 73). O percentual de viabilidade celular dos macrófagos analisados é apresentado na **Tabela 5**.

Tabela 5 - Viabilidade celular observada nos macrófagos

Composto	Viabilidade Celular %		
	<i>L. amazonensis</i>	<i>L. braziliensis</i>	<i>L. infantum</i>
3j	87,81	74,23	85,39
3r	86,98	86,95	89,96

Fonte - Elaborada pela autora

A **Tabela 5** mostra que os compostos apresentam baixa citotoxicidade frente aos macrófagos. Este fato é importante uma vez que os macrófagos são células de defesa dos mamíferos e que fagocitam as formas promastigota dos parasitos durante o processo de infecção dos humanos e animais por parasitos do gênero *Leishmania*. Compostos que possuem baixa citotoxicidade contra células sadias dos mamíferos são atrativos do ponto de vista de pesquisa e desenvolvimento de novos compostos antileishmaniais pois tendem a apresentar menores efeitos colaterais.

6 CONCLUSÃO

O presente trabalho descreveu a síntese e avaliação das atividades fungicida e leishmanicida de vinte e dois ésteres derivados do eugenol. Os ésteres foram preparados, de maneira geral com bons rendimentos, variando de 36% a 97%, por meio da reação de esterificação de Steglich.

No ensaio frente ao fungo *Fusarium oxysporum*, nove ésteres apresentaram atividade fungicida e dois foram mais eficazes que o eugenol (**3p** e **3k**). O composto de maior eficácia para inibição do crescimento micelial do fitopatógeno foi o derivado **3k**.

No ensaio leishmanicida frente ao parasito *L. amazonensis*, dezoito análogos foram ativos. Destes, treze apresentaram resultado superior ao do eugenol e cinco (**3a**, **3h**, **3j**, **3o** e **3s**) mostraram-se mais eficazes na inibição do parasito que o fármaco anfotericina B, usado no tratamento da leishmaniose. Neste estudo, o composto **3o** mostrou-se mais eficaz entre os ésteres analisados.

Os compostos **3j** e **3r** apresentaram resultados mais promissores contra as três espécies de *Leishmania* estudadas, além de apresentaram baixa citotoxicidade frente a macrófagos.

A avaliação da atividade leishmanicida dos ésteres derivados do eugenol revelou que os compostos possuem diferentes graus de eficácia sobre as espécies de *Leishmania* avaliadas. A espécie *L. infantum* foi a que apresentou maior susceptibilidade frente aos compostos avaliados. Vários derivados apresentaram eficácia superior ao eugenol, demonstrando que a abordagem de esterificar o eugenol com diferentes ácidos carboxílicos foi exitosa no sentido de obtenção de compostos com superior bioatividade comparada ao eugenol que foi a substância modelo empregada neste trabalho. Além disso, vários derivados apresentam atividade leishmanicida comparável ou superior ao fármaco anfotericina B.

Os resultados demonstraram que substâncias sintéticas inspiradas na natureza podem ser úteis tanto na área medicinal e na agricultura.

São perspectivas deste trabalho a realização estudos adicionais envolvendo os ésteres sintetizados frente aos parasitos avaliados, como ensaios de atividade antileishmanial contra formas amastigotas dos parasitos *L. amazonensis*, *L. braziliensis* e *L. infantum* e ensaios *in vivo* empregando os

derivados do eugenol que demonstraram melhor eficácia frente a estas espécies. Buscar-se-á também avaliar a atividade fungicida dos ésteres sintetizados frente a outras espécies de fungos fitopatogênicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDOU, A.; ELMAKSSOUDI, A.; EL AMRANI, A.; JAMALEDDINE, J.; DAKIR, M. Recent advances in chemical reactivity and biological activities of eugenol derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 30, p. 1011-1030, 2021.

ANVERSA, L.; TIBURCIO, M. G. S.; RICHINI-PEREIRA, V.; RAMIREZ, L. E. Human leishmaniasis in Brazil: a general review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 64,n. 3, p. 281-289, 2018.

ASAD, S. A. Mechanisms of actions and biocontrol potential of Trichoderma against fungal plant diseases - a review. **Ecological Complexity**, v. 49, p. 100978, 2022.

ATANASOV, A. G.; ZOTCHEV, S. B.; DIRSCH, V. M.; THE INTERNATIONAL NATURAL PRODUCT SCIENCES TASKFORCE; SUPURAN, C. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, p. 200-216, 2021.

BARBOSA, L. C. A. **Espectroscopia no infravermelho para a caracterização de compostos orgânicos**. Viçosa: Editora UFV, 2008a, página 109.

BARBOSA, L. C. A. **Espectroscopia no infravermelho para a caracterização de compostos orgânicos**. Viçosa: Editora UFV, 2008b, página 112.

BARBOSA, L. C. A. **Espectroscopia no infravermelho para a caracterização de compostos orgânicos**. Viçosa: Editora UFV, 2008c, página 52.

BARBOSA, L. C. A. **Espectroscopia no infravermelho para a caracterização de compostos orgânicos**. Viçosa: Editora UFV, 2008d, página 113.

BARBOZA, J. N.; BEZERRA FILHO, C. S. M; SILVA, R. O; MEDEIROS, J. V. R.; DE SOUSA, D. P. An overview on the anti-inflammatory potential and antioxidant profile of eugenol. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2018.

BASTOS, M. M.; BOECHAT, N.; HOELZ, L. V. B.; DE OLIVEIRA, A. P. Quimioterapia antileishmania: uma revisão da literatura. **Revista Virtual da Química**, v. 8, n. 6, p. 2072-2104, 2016.

BATISTA, B. G.; CHAVES, M. A.; REGINATTO, P.; SARAIVA, O. J.; FUENTEFRIA, A. M. Human fusariosis: an emerging infection that is difficult to treat. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, p. 20200013, 2020.

BEKHIT, A. A.; EL-AGROUNDY, E.; HELMY, A.; IBRAHIM, T.; SHAVANDI, A.; BEKHIT, A. E. D. A. Leishmania treatment and prevention: natural and synthesized drugs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 160, p. 229-244, 2018.

BENJAMIN, C. J. R.; COELHO, J. L. G.; FEITOSA, R. A.; DE SANTANA, W. J. Ação da cafeína no sistema nervoso central e na variabilidade da frequência cardíaca. **Id on Line Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v. 14, p. 405-409, 2020.

BEYRER, C.; VILLAR, J. C.; SUWANVANICHKIJ, V.; SINGH, S.; BARAL, S. D.; MILLS, E. J. Neglected diseases, civil conflicts and the right to health. **Lancet**, n.370, 2007.

BLANCO, V. R.; NASCIMENTO-JÚNIOR, N. M. Leishmaniose: aspectos gerais relacionados com a doença, o ciclo do parasita, fármacos disponíveis, novos protótipos e vacinas. **Revista Virtual da Química**, v. 9, n. 3, p. 861-876, 2017.

BOOK, K.; BENNETT, J.; DESAI, S. P. The chemical history of morphine: na 800-year journey, from resin to de-novo synthesis. **Journal of Anesthesia History**, v. 3, p. 50-55, 2017.

BURTON, G. R. W.; ENGELKIRK, P. G. **Microbiologia para as Ciências da Saúde**.

7ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

BURZA, S.; CROFT, L.S.; BOELAERT, M. Leishmaniasis. **Lancet**, v. 392, p. 951-970, 2018.

CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA JR., J. M. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 78, p. 98-106, 2008.

CALIXTO, J. B. The role of natural products in modern drug discovery. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 91, 2019.

CAMPO, V. L.; CARVALHO, I. Estatinas hipolipêmicas e as novas tendências terapêuticas. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 425-430, 2007.

CAPANEMA, L. X. L.; PALMEIRA FILHO, P. L. Indústria farmacêutica brasileira: reflexões sobre sua estrutura e potencial de investimentos. In: TORRES FILHO E. T.; PUGA F. P. (ed), **Perspectivas do investimento 2007/2010**. Rio de Janeiro: BNDES, 2007, p. 163-206.

CARVALHO, A.; VAN DE VEERDONK, F. L. Editorial overview: Emerging topics in host-fungus interactions. **Current Opinion in Microbiology**, v. 58, p. iii-v, 2020.

CHEN, G.; ZHU, L.; HE, J.; ZHANG, S.; LI, Y.; GUO, X.; SUN, D.; TIAN, Y.; LIU, S.; HUANG, X.; CHE, Z. Combinatorial synthesis of novel 1-sulfonyloxy/acyloxyeugenol derivatives as fungicidal agents. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 25, p. 1545-1551.

COELHO, C. M.; DOS SANTOS, T.; FREITAS, P. G.; NUNES, J. B.; MARQUES, M. J.; PADOVANI, C. G. D.; JÚDICE, W. A. S.; CAMPS, I.; DA SILVEIRA, N. J. F.; CARVALHO, D. T., VELOSO, M. P. Design, synthesis,

biological evaluation and molecular modeling studies of novel eugenol esters as leishmanicidal agents. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 29, n. 4, p. 715-728, 2018.

COELHO, J. R. A.; PEREIRA, R. B.; PEREIRA, D. M.; CASTANHEIRA, E. M. S.; FORTES, A. G.; FERNANDES, M. J. G.; GONÇALVES, M. S. T. Eugenol ester derivatives: synthesis, insecticidal activity and computational studies. **Chemistry Proceedings**, 2022, 8, 83.

CORREIA, C. R. D.; OLIVEIRA, C. C. A evolução da química orgânica sintética. Quo vadis? **Ciência e Cultura**, v. 63, n. 1, p. 34-36, 2011.

D'AVILA FARIAS, M.; OLIVEIRA, P. S.; DUTRA, F. S. P.; FERNANDES, T. J.; DE PEREIRA, C. M. P.; DE OLIVEIRA, S. Q.; STEFANELLO, F. M.; LENCINA, C. L.; BARSCHAK, A. G. Eugenol derivatives as potential anti-oxidants: is phenolic hydroxyl necessary to obtain an effect? **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 66, p. 733-746, 2013.

DA SILVA, F. F. M.; MONTE, F. J. Q.; DE LEMOS, T. L. G.; DO NASCIMENTO, P. G. G.; COSTA, A. K. M.; DE PAIVA, L. M. M. Eugenol derivatives: synthesis, characterization and evaluation of antibacterial and antioxidant activities. **Chemistry Central Journal**, v.12, n. 34, p. 1-9, 2018.

DE AGUIAR, R. A.; TURNES, T.; CARDOSO, T. E.; VASCONCELLOS, D. I. C.; CAPUTO, F. Efeito da ingestão de cafeína em diferentes tarefas de tempo de reação. **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**, v. 34, n. 2, p. 465-476, 2012.

DE ALMEIDA, L.; CLEMENTINO, L. C.; PASSALACQUA, T. G.; VELÁSQUEZ, A. M. A.; PETRÔNIO, M. S.; STEIN, E. M.; COLEPICCOLO NETO, P.; GRAMINHA, M. A. S. Busca por novos fármacos para doenças negligenciadas, com ênfase em doença de Chagas e leishmanioses utilizando a biodiversidade algal. In: DOS SANTOS, L. C.; FURLAN, M.; DE AMORIM, M. R. (ORGS.) **Produtos naturais bioativos**. São Paulo: Cultura Acadêmica, 2016. p.143-196.

DE AZEVEDO, S.; LORENZ, C.; CHIARAVALLOTI-NETO, F. Risk mapping of visceral leishmaniasis in Brazil. **Journal of Brazilian Society of Tropical Medicine**, v. 52, 2019.

DE LIMA, R.; MENDONÇA, T. M.; MENDES, T. S.; MENEZES, M. V. C. Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral no Brasil, no período de 2010 a 2019. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 4, 2021.

DE OLIVEIRA E SILVA, M. F.; DA COSTA, L. M. A indústria de defensivos agrícolas. **BNDES Setorial**, v. 35, p. 233-276, 2012.

DEWICK, P. M. **Medicinal Natural Products: a biosynthetic approach**. 3. Ed. United Kingdom: John Wiley e Sons Ltda, 2009.

DUAN, C.; QIN, Z.; YANG, Z.; LI, W.; SUN, S.; ZHU, Z.; WANG, X. Identification of pathogenic *Fusarium ssp.* causing maize ear rot and potential mycotoxin production in China. **Toxins**, v. 8, n. 6, 2016.

DUARTE, D. F. Uma breve história do ópio e dos opióides. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 55, p. 135-146, 2005.

DUKE, S. O.; CANTRELL, C. L.; MEEPAGALA, K. M.; WEDGE, D. E.; TABANCA, N.; SCHRADER, K. K. Natural toxins for use in pest management. **Toxins**, v. 2, p. 1943-1962, 2010.

EL-BAKY, N. A.; AL FATTAH AMARA, A. Recent approaches towards control of fungal diseases in plants: an updated review. **Journal of Fungi**, v. 7, p. 900-916, 2021.

EMBRAPA. **Brazil gathers world experts to fight wheat diseases**. Brasília, 2016. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/en/busca-de-noticias/-/noticia/9965107/brazil-gathers-world-experts-to-fight-wheat-diseases>>. Acesso em: 24 jan. 2024.

EVANGELISTA, R. S., PEREIRA, L. C.; SOUZA, L. Â.; COSTA, A. V.; SILVA, D. A.; OLIVEIRA, F. M.; VAZ, B. G.; BRESSAN, G. C.; FIETTO, J. L.; TEIXEIRA, R. R. Synthesis and evaluation of the antileishmanial activity of novel eugenol analogs containing 1,2,3-triazole fragments against intracellular *Leishmania brasiliensis*. **Journal of the Brazilian Chemistry Society**, v. 34, n. 12, p. 1810-1824, 2023.

FIOCRUZ (Fundação Oswaldo Cruz). **Leishmaniose permanece como doença infectocontagiosa de grande impacto**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2022. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/leishmaniose-permanece-como-doenca-infectocontagiosa-de-grande-impacto>>. Acesso em 10 dez. 2022.

GARCIA, A. **Fungicidas I: utilização no controle químico de doenças e sua ação contra os fitopatógenos**. Porto Velho: Embrapa-CPAF Rondônia, 1999, 32p.

GHINI, R.; KIMATI, H. **Resistência de fungos a fungicidas**. Jaguariúna: EMBRAPA MEIO AMBIENTE, 2002, 78p.

GUSAN, P.; UNİYAL, D. P.; JOGA, R. Conservation and sustainable use of medicinal plants. In: **Preparation of phytopharmaceuticals for the management of disorders: the development of nutraceuticals and traditional medicine**, Academic press, 2021, p.409-427.

HARVEY, A.L. Natural products in drug discovery. **Drug Discovery Today**, v.13, n. 19-20, p. 894-901, 2008.

JORDAN, A.; WHYMARK, K. D.; SYDENHAM, J.; SNEDDON, H. F. A solvent-reagent selection guide for Steglich-type esterification of carboxylic acids. **Green Chemistry**, v. 23, p.6405-6413, 2021.

KAINZ, K.; BAUER, M. A.; MADEO, F.; CARMONA-GUTIERREZ, D. Fungal infections in humans: the silent crisis. **Microbial Cell**, v. 7, n. 6, p. 143-145, 2020.

KAMATOU, G. P.; VERMAAK, I.; VILJOEN, A. M. Eugenol - from the remote Maluku islands to the international market place: a review of a remarkable and versatile molecule. **Molecules**, v. 17, p. 6953-6981, 2012.

KAUFMAN, T. S. The multiple faces of eugenol. A versatile starting material and building block for organic and bio-organic synthesis and a convenient precursor toward bio-based fine chemicals. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 26, n. 6, p. 1055-1086, 2015.

KOCAADAM, B.; ŞANLIER, N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 57, n. 13, p. 2889-2895, 2017.

LAMBERTH, C.; JEANMART, S.; LUKSCH, T.; PLANT, A. Current challenges and trends in the Discovery of agrochemicals. **Science**, v. 341, p. 742-746, 2013.

LEAL, J. B.; CARVALHO, F. O.; GONÇALVES, D. C.; LEAL, J. B.; DA SILVA, G. C. L.; CARNEVALI JUNIOR, L. C.; HOEFEL, A. L. Resveratrol: composição química e seus benefícios à saúde. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 11, n. 67, p. 620-629, 2017.

LEE, Y.; PUUMALA, E.; ROBBINS, N.; COWEN, L. E. Antifungal drug resistance: molecular mechanisms in *Candida albicans* and beyond. **Chemical Reviews**, v. 121, n. 6, p. 3390-3411, 2021.

LIMA, Â. M. A.; PAULA, W. T.; LEITE, I. C. H. L.; GAZOLLA, P. A. R.; ABREU, L. M.; FONSECA, V. R.; ROMÃO, W.; LACERDA JR.; V.; QUEIROZ, V. T.; TEIXEIRA, R. R.; COSTA, A. V. Synthesis of eugenol-fluorinated triazole derivatives and evaluation of their fungicidal activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 33, n. 10, p. 1200-1210, 2022.

LIMA, J. A. C.; FREITAS, J. R.; SILVA, J. F.; FILHO, M. C.; FREITAS, J. C. R. O estado da técnica do eugenol: uma prospecção tecnológica fundamentada em base de dados de patentes e periódicos. **Revista Virtual de Química**, v. 11, n. 3, p. 699-719, 2019.

LOISELEUR, O.; CLOUGH, J. M. Natural products in the Discovery of agrochemicals. **Chimia**, v. 71, p. 810-822, 2017.

MANN, J. **Secondary Metabolism**. 2. Ed. New York: Oxford University Press, 1987. 374 p.

MASSI, F.; TORRIANI, S. F. F.; BORGHI, L.; TOFFOLATTI, S. L. Fungicide resistance evolution and detection in plant pathogens: *Plasmopara viticola* as a case study. **Microorganisms**, v. 9. N. 1, p. 119, 2021.

MAYMON, M.; SELA, N.; SHPATZ, U.; GALPAZ, N.; FREEMAN, S. The origin and current situation of *Fusarium oxysporum* f. sp. *ubense* tropical race 4 in Israel and the Middle East. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1590, 2020.

MCGRATH, M. T. Fungicides and other chemical approaches for use in plant disease control. In: **Encyclopedia of Microbiology**, 3. Ed., 2009.

MOLYNEUX, David. "Neglected" diseases but unrecognised successes-challenges and opportunities for infectious disease control. **Lancet**, n.364, p. 380-383, 2004.

MONTALBETTI, C. A. G. N.; FALQUE, V. Amide bond formation and peptide coupling. **Tetrahedron**, v. 61, p. 10827-10852, 2005.

NAMDEO, A. G. Cultivation of medicinal and aromatic plants. In: MANDAL, C. S.; MANDAL, V.; KONISHI, T. **Natural Products and Drug Discovery: an integrated approach**. Elsevier, 2018, 525-553.

NASCIMENTO JÚNIOR, N. M. O desenvolvimento de produtos naturais bioativos inspirado na estrutura química de produtos naturais. In: DOS SANTOS, L. C.; FURLAN, M.; DE AMORIM, M. R. (ORGS.) **Produtos naturais bioativos**. São Paulo: Cultura Acadêmica, 2016. p. 329-254.

NEWMAN, D. J. Natural products and drug Discovery. **National Science Review**, v. 9, p. nwac206, 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. 38, p. 770-803, 2020.

NIKITIN, D. A.; IVANOVA, E. A.; SEMENOV, M. V.; ZHELEZOVA, A. D.; KSENOFONTOVA, N. A.; TKHAKAKHOVA, A. K.; KHOLODOV, V. A. Diversity, ecological characteristics and identification of some problematic phytopathogenic *Fusarium* in soil: a review. **Diversity**, v. 15, n. 49, 2023.

NISAR, M. F.; KHADIM, M.; RAFIQ, M.; CHEN, J.; YANG, Y.; WAN, C. C. Pharmacological properties and health benefits of eugenol: a comprehensive review. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2021.

NORIEGA, S.; CARDOSO-ORTIZ, J.; LÓPEZ-LUNA, A.; CUEVAS-FLORES, M. D. R.; DE LA TORRE, J. A. F. The diverse biological activity of recently synthesized nitro compounds. **Pharmaceuticals**, v.15, p. 717, 2022.

OMS (Organização Mundial da Saúde). Global leishmaniasis surveillance: 2021, assessing the impact of the COVID-19 pandemic. **Weekly Epidemiological Record**, n. 45, 11 nov. 2022.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**. Tradução da 4ª edição americana. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PAZIANI, H. M. **Perfil fenotípico e genotípico de *Fusarium ssp.* provenientes de episódios clínicos de fusarioses no estado de São Paulo**. Ribeirão Preto: USP, 2021, 100 f. Tese (Doutorado em Ciências) Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

PENG, Y.; YAN, J.; TANG, Y.; CHENG, J. P.; GAO, A. J.; YAO, X.; RUAN, J. J.; XU, B. L. Research progress on phytopathogenic fungi and their role as biocontrol agents. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 670135, 2021.

PINTO, F. F. **Degradação da madeira por fungos: aspectos biotecnológicos e de biorremediação**. Belo Horizonte: UFMG, 2006, 45 f. Monografia (Especialização em Microbiologia) Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

PRADHAN, S.; SCHWARTZ, R. A.; PATIL, A.; GRABBE, S.; GOLDUST, M. Treatment options for leishmaniasis. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 47, n. 3, p. 516-521, 2022.

QUILEZ-MELERO, I.; GARCÍA-RODRÍGUEZ, J. Antifúngico de uso sistêmico. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 38, p. 42-46, 2021.

RAJA, M. R. C.; VELAPPAN, A. B.; CHELLAPPAN, D.; DEBNATH, J.; MAHAPATRA, S. K. Eugenol derived immunomodulatory molecules against visceral leishmaniasis. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 139, p. 503-518, 2017.

RATH, S.; TRIVELIN, A.; IMBRUNITO, T. R.; TOMAZELA, D. M.; DE JESÚS, M. N.; MARZAL, P. C.; DE ANDRADE JÚNIOR, H. F.; TEMPONE, A. G. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 550-555, 2003.

ROBBINS, N.; WRIGHT, G. D.; COWEN, L. E. Antifungal drugs: the current armamentarium and development of new agents. **Microbiology Spectrum**, v. 4, n. 5, 2016.

ROKAS, A. Evolution of the human pathogenic lifestyle in fungi. **Nature Microbiology**, v. 7, p. 607-619, 2022.

ROMANI, L. Immunity to fungal infections. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, p.275-288, 2011.

SADEGHIAN, H.; SEYEDI, S. M.; SABERI, M. R.; ARGHIANI, Z.; RIAZI, M. Design and synthesis of eugenol derivatives, as potent 15-lipoxygenase inhibitors. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 16, p.890-891, 2008.

SARDI, J. C. O.; PITANGUI, N. S.; SILVA, D. H. S.; FURLAN, M.; BOLZANI, V. S.; ALMEIDA, A. M. F.; GIANNINI, M. J. S. M. Substâncias naturais com atividade antifúngica. In: Produtos naturais bioativos. In: DOS SANTOS, L. C.; FURLAN, M.; DE AMORIM, M. R. (ORGS.) **Produtos naturais bioativos**. São Paulo: Cultura Acadêmica, 2016. p.297-328.

SASIDHARAN, S; SAUDAGAR, P. Leishmaniasis: where are we and where are we heading? **Parasitology Research** v.120, p. 1541-1554, 2021.

SIDRIM, J.J.C.; ROCHA, M.F.G. **Micologia médica à luz de autores contemporâneos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 338p.

SILVA, J. T.; RUIZ-CAMPS, I.; AGUADO, J. M. Evolución de la infección fúngica invasora em los últimos 30 años. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 38, p. 47-51, 2021.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; DE MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6. ed. 1. reimp. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2010.

SINGH, N.; VAYER, P.; TANWAR, S.; POYET, J. L.; TSAIOUN, K.; VILLOUTREIX, B. O. Drug discovery and development: introduction to general public and patient groups. **Frontiers in Drug Discovery**, v. 3, p. 1201419, 2023.

SINGH, R.; GEETANJALI. Chemotaxonomy of medicinal plants: possibilities and limitations. In: MANDAL, C. S.; MANDAL, V.; KONISHI, T. **Natural Products and Drug Discovery: an integrated approach**. Elsevier, 2018, 119-136.

SPARKS, T. C.; LORSBACH, B. A. Perspectives on the agrochemical industry and agrochemical discovery. **Pest Management Science**, v. 73, p. 672-677, 2017.

SRINIVAS, C.; DEVI, D. N.; MURTHY, K. N.; MOHAN, C. K.; LAKSHMEESHA, T. R.; SINGH, B. P.; KALAGATUR, N. K.; NIRANJANA, S. R.; HASHEM, A.; ALQARAWI, A. A.; TABASSUM, B.; ABD_ALLAH, E. F.; NAYAKA, S. C.; SRIVASTAVA, R. K. *Fusarium oxysporum* f. sp. *lycopersici* causal agente of vascular wilt disease of tomato: biology to diversity – a review. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 26, n. 7, p. 1315-1324, 2019.

STEGLICH, W.; NEISES, B. Simple method for the esterification of carboxylic acids. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 17, n. 7, p. 522-524, 1978.

STUKENBROCK, E.; GURR, S. Address the growing urgency of fungal disease in crops. **Nature**, v. 617, p. 31-34, 2023.

SUN, S.; HOY, M. J.; HEITMAN, J. Fungal pathogens. **Current Biology**, v. 30, p. R1163-R1169, 2020.

TALEUZZAMAN, M.; JAIN, P.; VERMA, R.; IQBAL, Z.; MIRZA, M. A. Eugenol as a potential drug candidate: a review. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v.21, p. 1804-1815, 2021.

TAVVABI-KASHANI, N.; HASANPOUR, M.; RAHIMI, V. B.; VAHDATI-MASHHADIAN, N.; ASKARI, V. R. Pharmacodynamic, pharmacokinetic, toxicity, and recent advances in eugenol's potential benefits against natural and chemical noxious agents: mechanistic review. **Toxicol**, v. 238, p. 107607, 2024.

TEIXEIRA, R. R.; GAZOLLA, P. A. R.; BORDOSI, M. P. G.; FERREIRA, M. M. C.; COSTA, M. C. A.; COSTA, A. V.; GRIJÓ, B. C. A.; BERGMANN, B. R.; LIMA, W. P. Eugenol derivatives with 1,2,3-triazole moieties: oral treatment of cutaneous leishmaniasis and a quantitative structure-activity relationship model for their leishmanicidal activity. **Experimental Parasitology**, v. 238, p.108269, 2022.

TEIXEIRA, R. R.; GAZOLLA, P. A. R.; DA SILVA, A. M.; BORSODI, M. P. G.; BERGMANN, B. R.; FERREIRA, R. S.; VAZ, B. G.; VASCONCELOS, G. A.; LIMA, W. P. Synthesis and leishmanicidal activity of eugenol derivatives bearing 1,2,3-triazole functionalities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 146, p. 274-286, 2018.

TIZ, D. B.; BAGNOLI, L.; ROSATI, O.; MARINI, F.; SANCINETO, L.; SANTI, C. New halogen-containing drugs approved by FDA in 2021: an overview on their syntheses and pharmaceutical use. **Molecules**, 27, 1643, 2022.

ULANOWSKA, M.; OLAS, B. Biological properties and prospects for the application of eugenol: a review. **International Journal of Molecular Sciences**, 22, 3671, 2021.

UMETSU, N.; SHIRAI, Y. Development of novel pesticides in the 21st century. **Journal of Pesticide Science**, v. 45, n. 2, p. 54-74, 2020.

VICTORIO, M. E. L.; ANTUNES NETTO, S. L. C. B. M.; DE REZENDE, A. J.; FORTES, R. C. Cúrcuma e suas propriedades funcionais: uma revisão integrativa. **Revista Brasília Médica**, v. 58, p. 1-8, 2021.

VIEGAS JR., C.; BOLZANI, V. S. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 9, n. 2, p. 326-337, 2006.

XU, H. *et al.* Semisynthesis and quantitative structure-activity relationship (QSAR) study of novel aromatic esters of 4'-Demethyl-4-deoxypodophyllotoxin as insecticidal agents. **Journal of Agricultural Food Chemistry**, v.57, p. 7919-7923, 2009.

YANG, H.; DU, Z.; WANG, W.; SONG, M.; SANIDAD, K. Z.; SUKAMTOH, E.; ZHENG, J.; TIAN, L.; XIAO, H.; LIU, Z.; ZHANG, G. Structure and activity relationship of curcumin: the role of methoxy group in anti-inflammatory and anti-colitis effects of curcumin. **Journal of Agricultural Food Chemistry**, v. 65, n. 22, p. 4509-4515, 2017.

YIN, Y.; MIAO, J.; SHAO, W.; LIU, X.; ZHAO, Y.; MA, Z. Fungicide resistance: Progress in understanding mechanism, monitoring, and management. **Phytopathology**, v. 113, n. 4, p. 707-718, 2023.

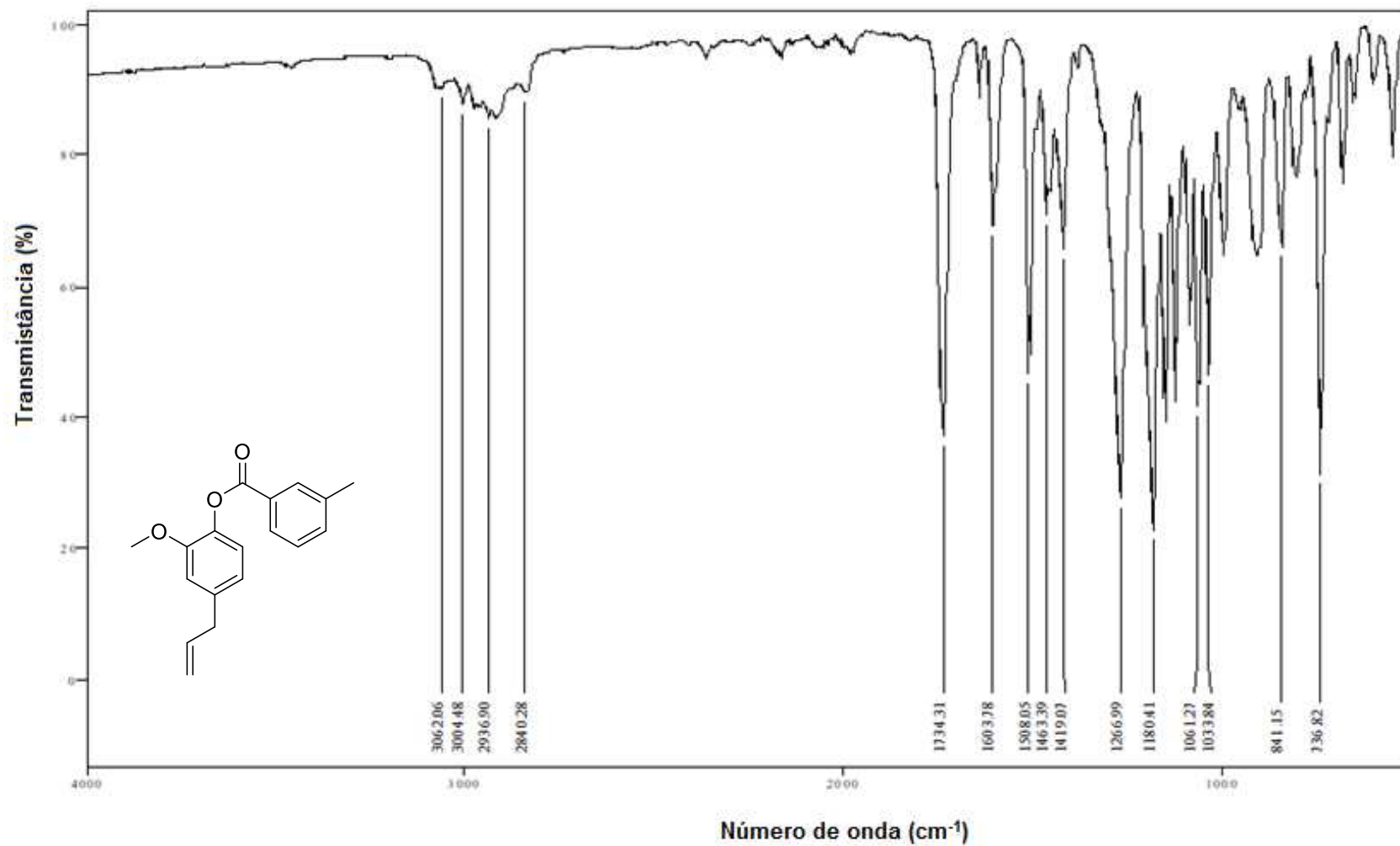
ZARI, A. T.; ZARI, T. A.; HAKEEM, K. R. Anticancer properties of eugenol: a review. **Molecules**, v. 26, p. 7407-7423, 2021.

ZHANG, P.; DUAN, C. B.; JIN, B.; ALI, A. S.; HAN, X.; ZHANG, H.; ZHANG, M. Z.; ZHANG, W. H.; GU, Y. C. Recent advances in the natural products-based lead Discovery for new agrochemicals. **Advanced Agrochem**, v. 2, p. 324-339, 2023.

ZURIEGAT, Q.; ZHENG, Y.; LIU, H.; WANG, Z.; YUN, Y. Current progress on pathogenicity-related transcription factors in *Fusarium oxysporum*. **Molecular Plant Pathology**, v. 22, n. 9, p. 882-895, 2021.

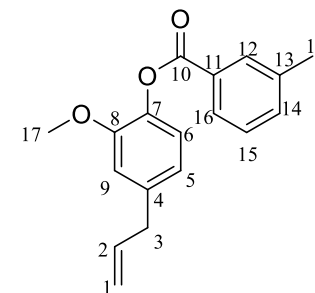
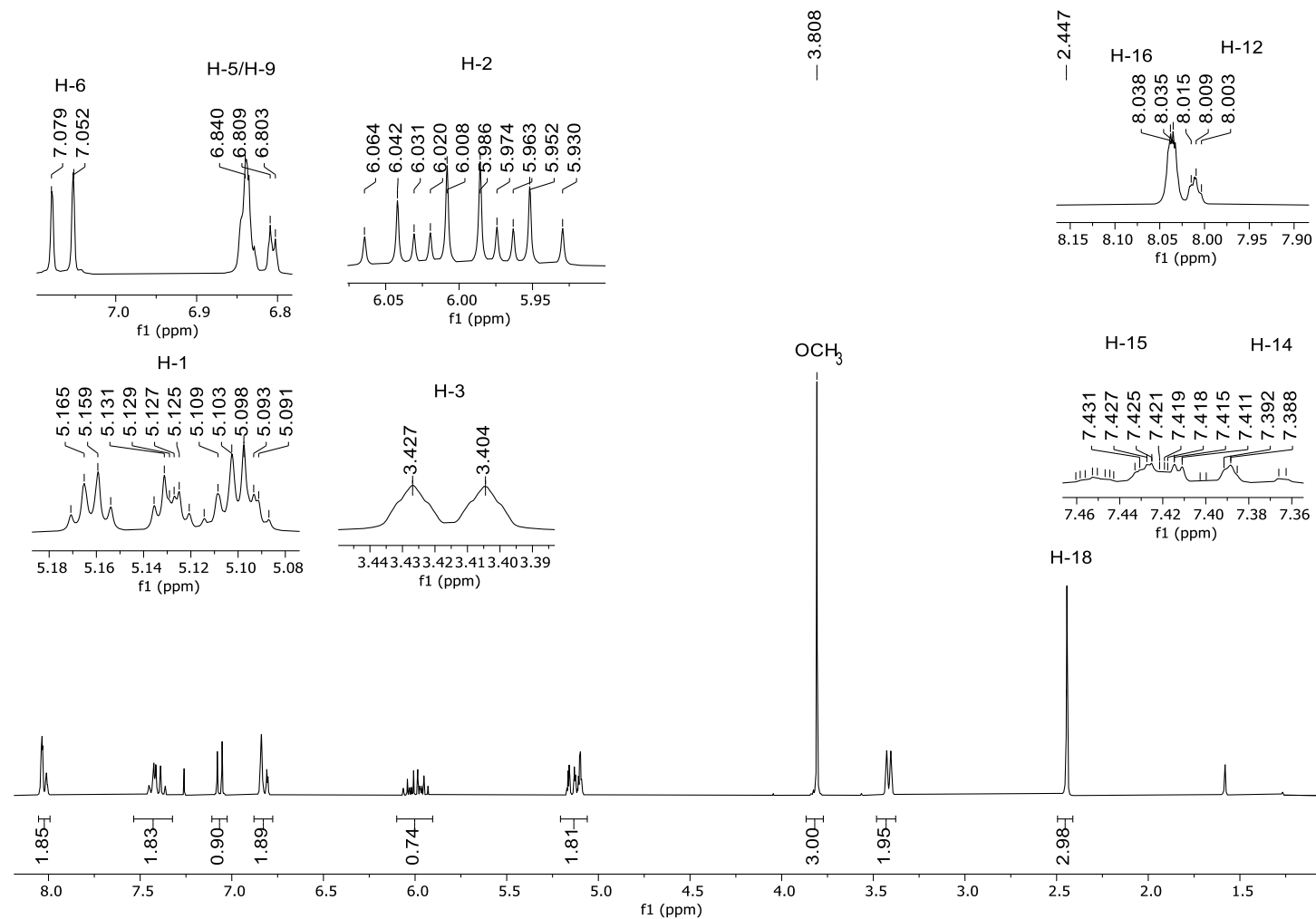
ANEXO — ESPECTROS

Figura A1 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3a**.



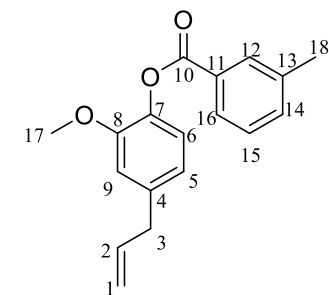
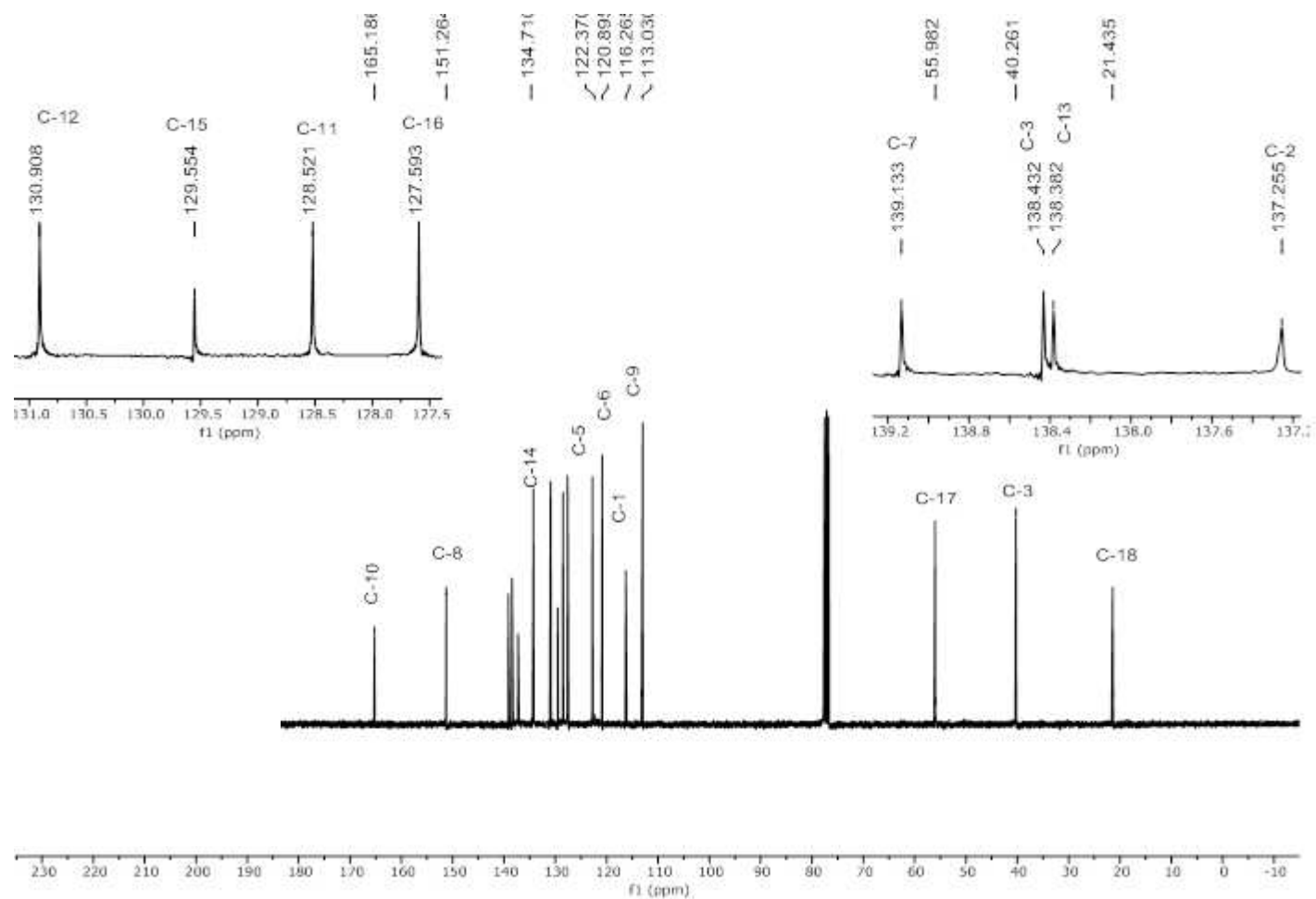
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A2 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.



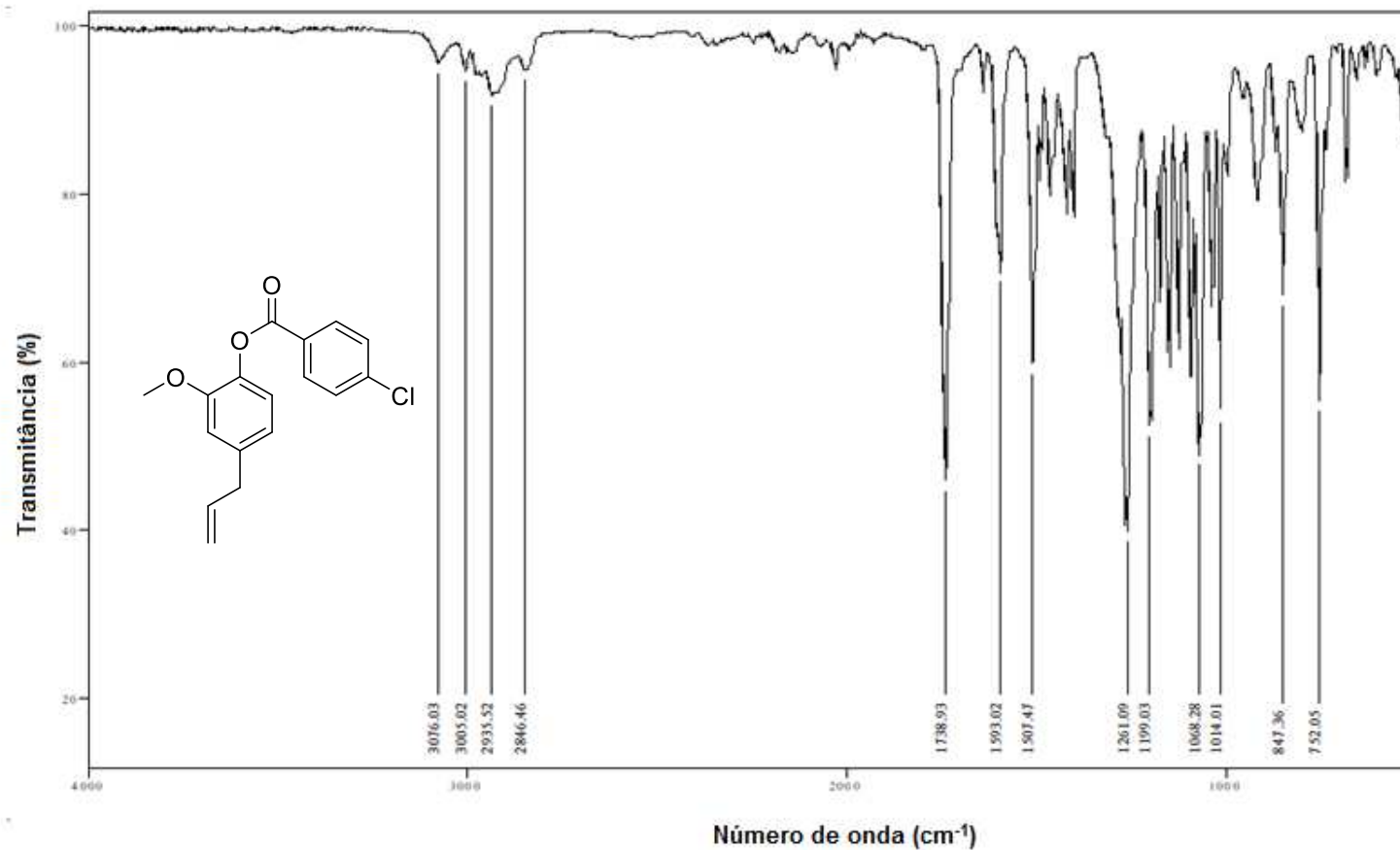
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A3 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.



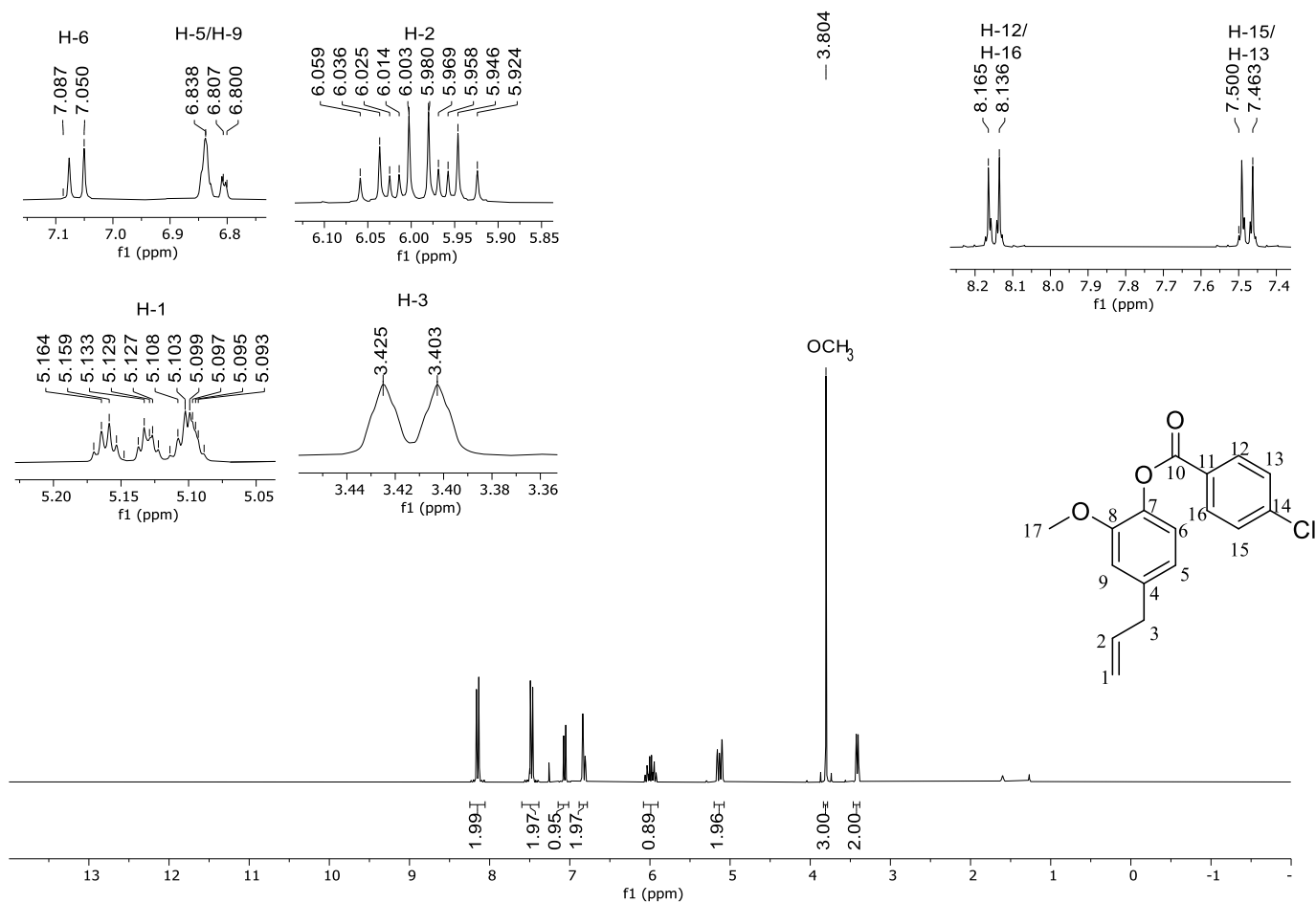
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A4 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3b**.



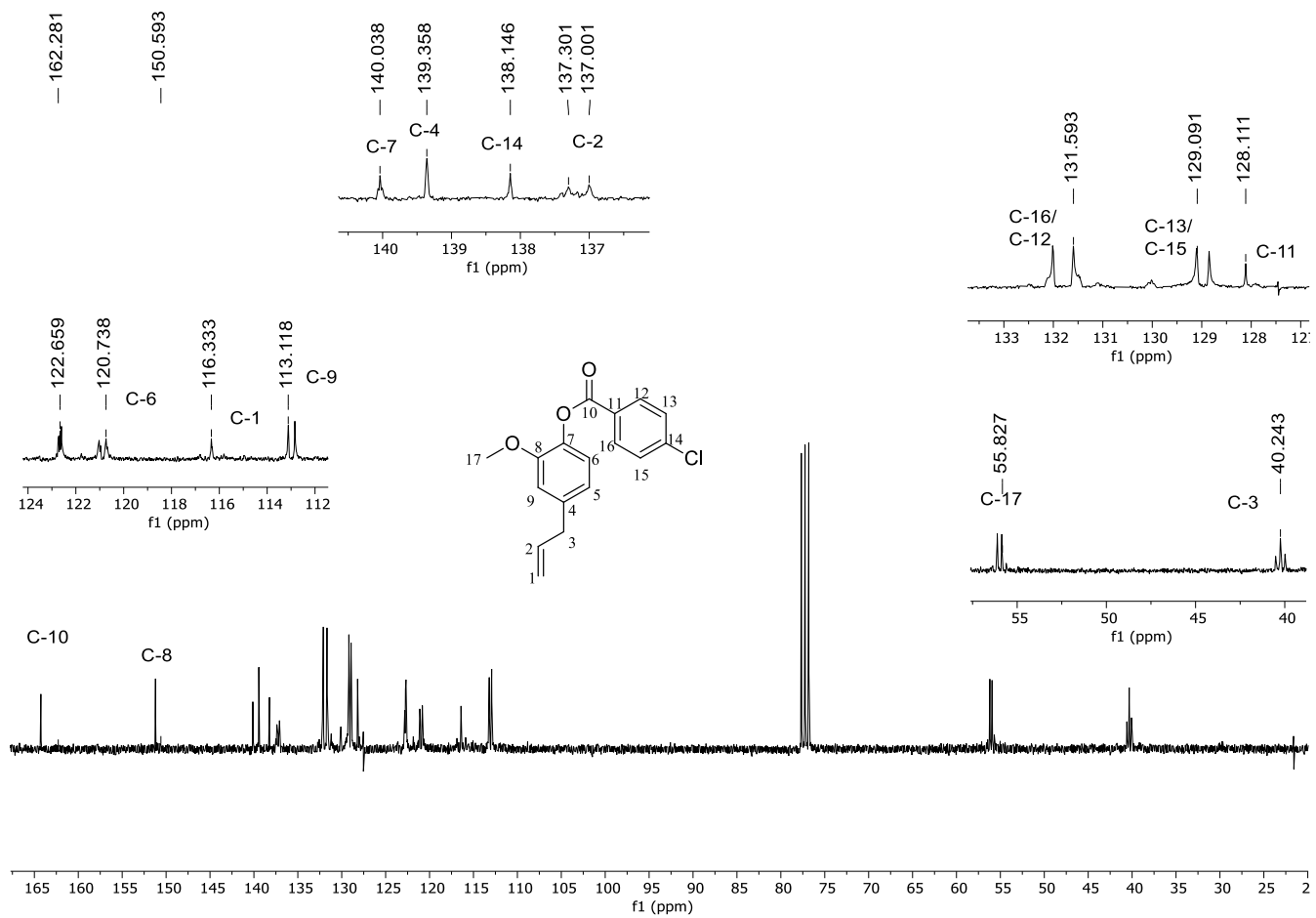
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A5 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.



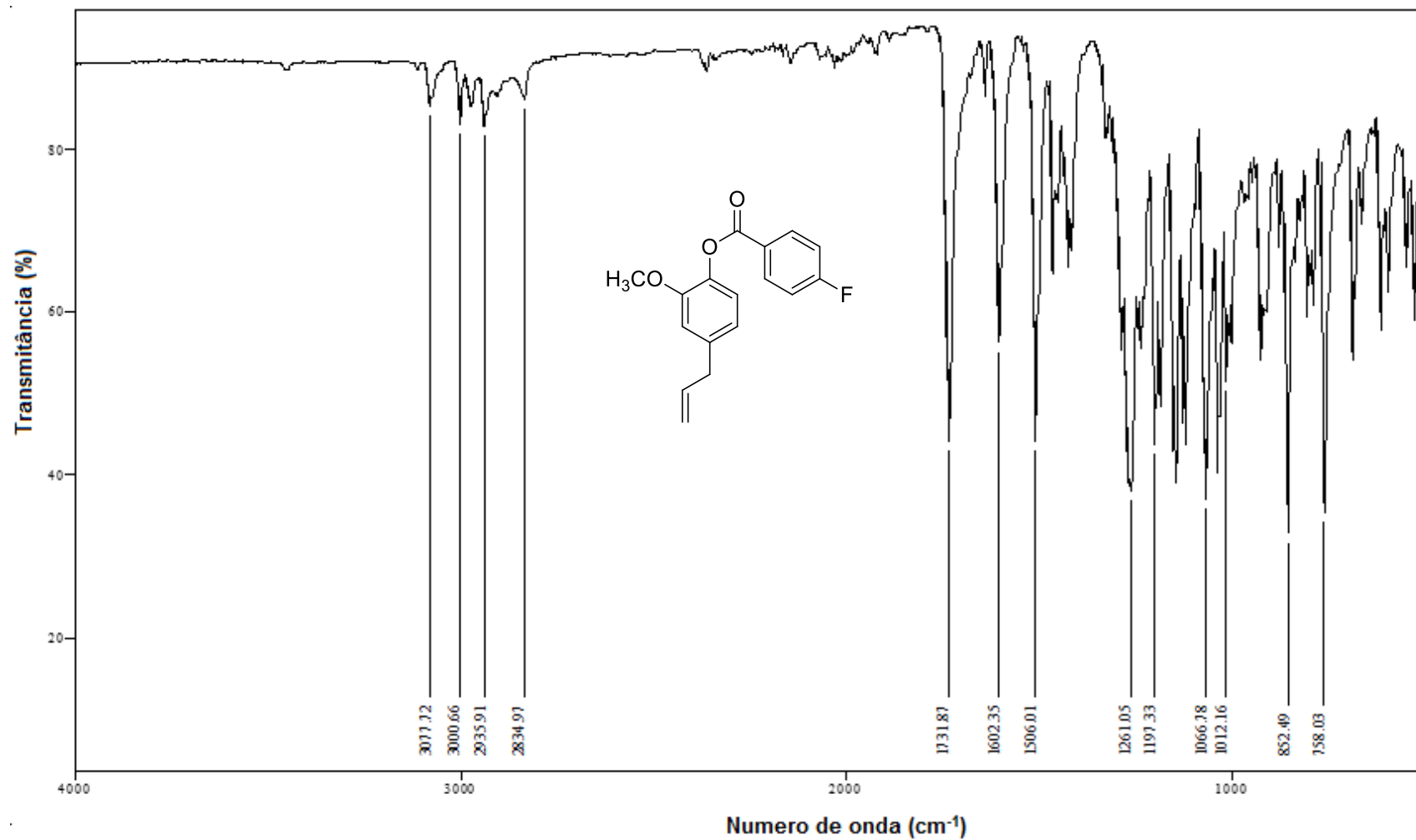
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A6 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.



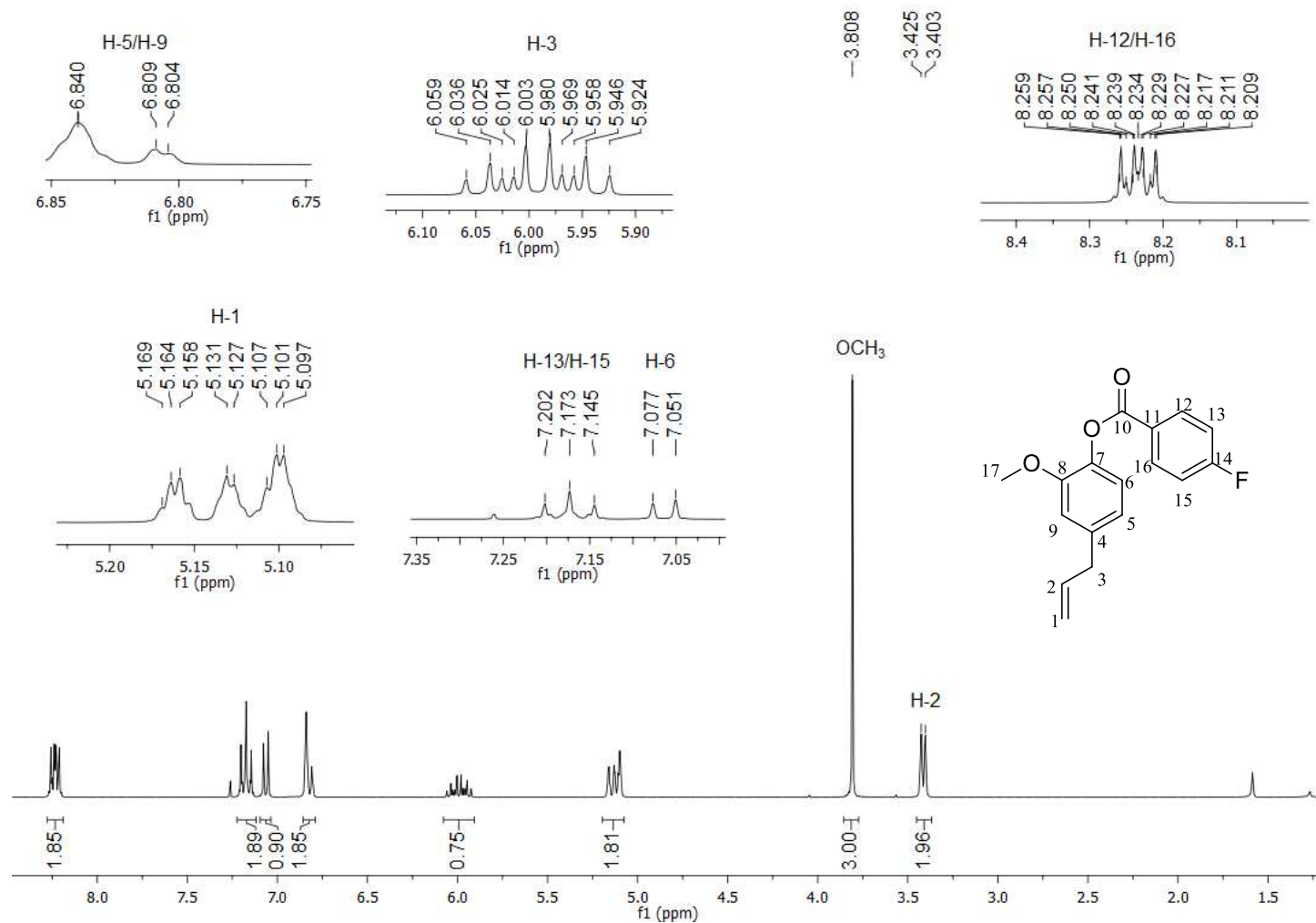
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A7 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3c**.



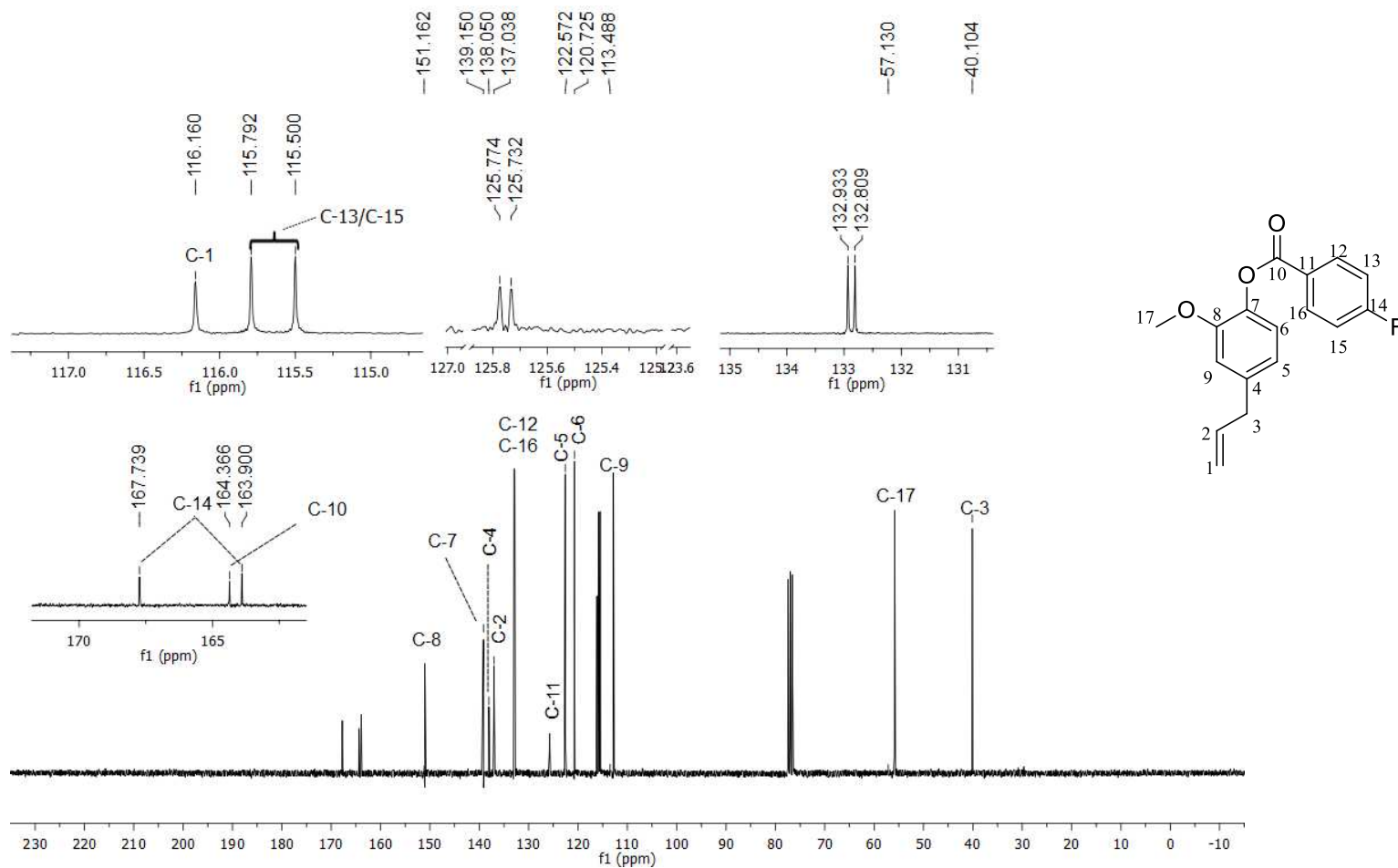
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A8 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.



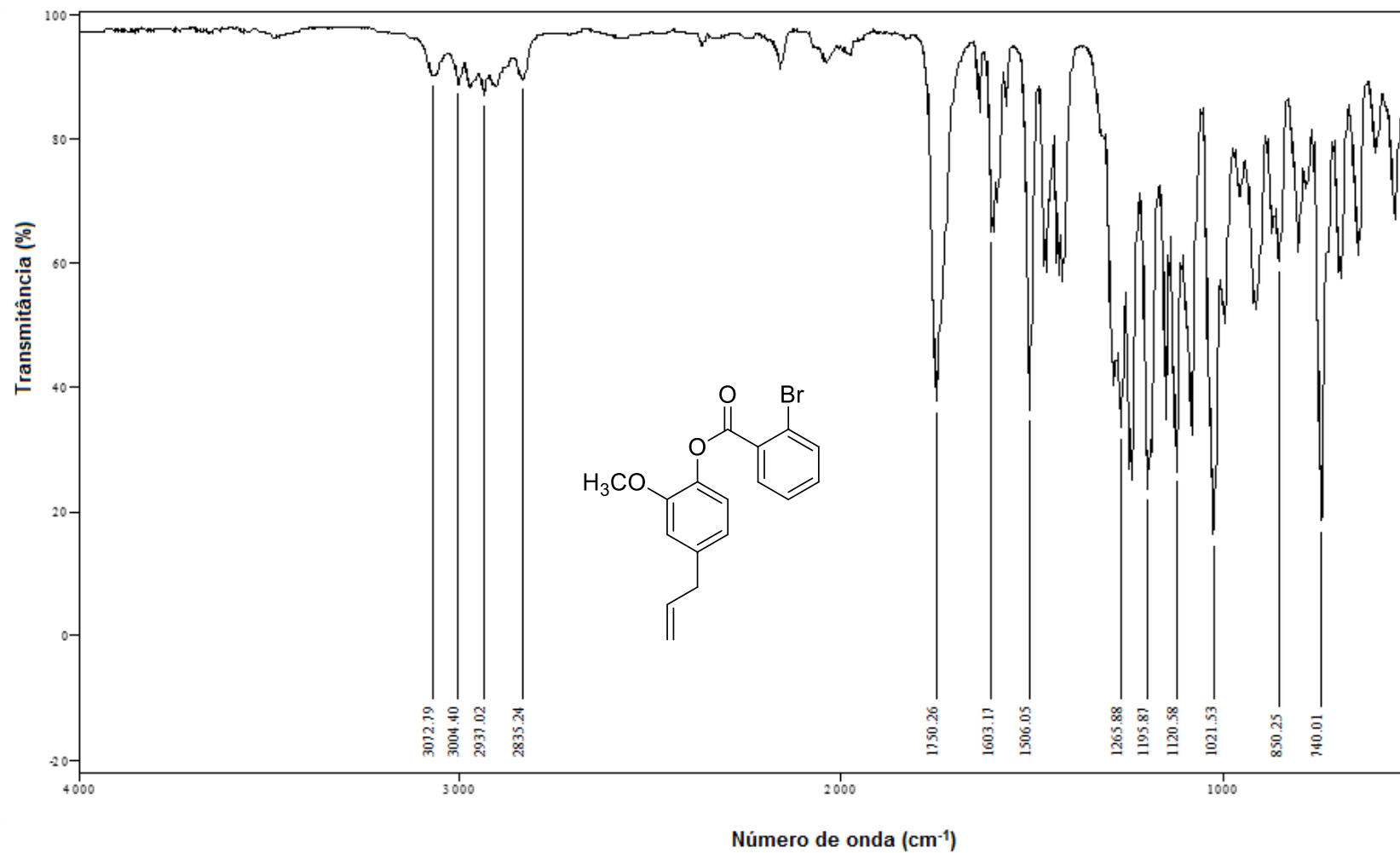
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A9 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.



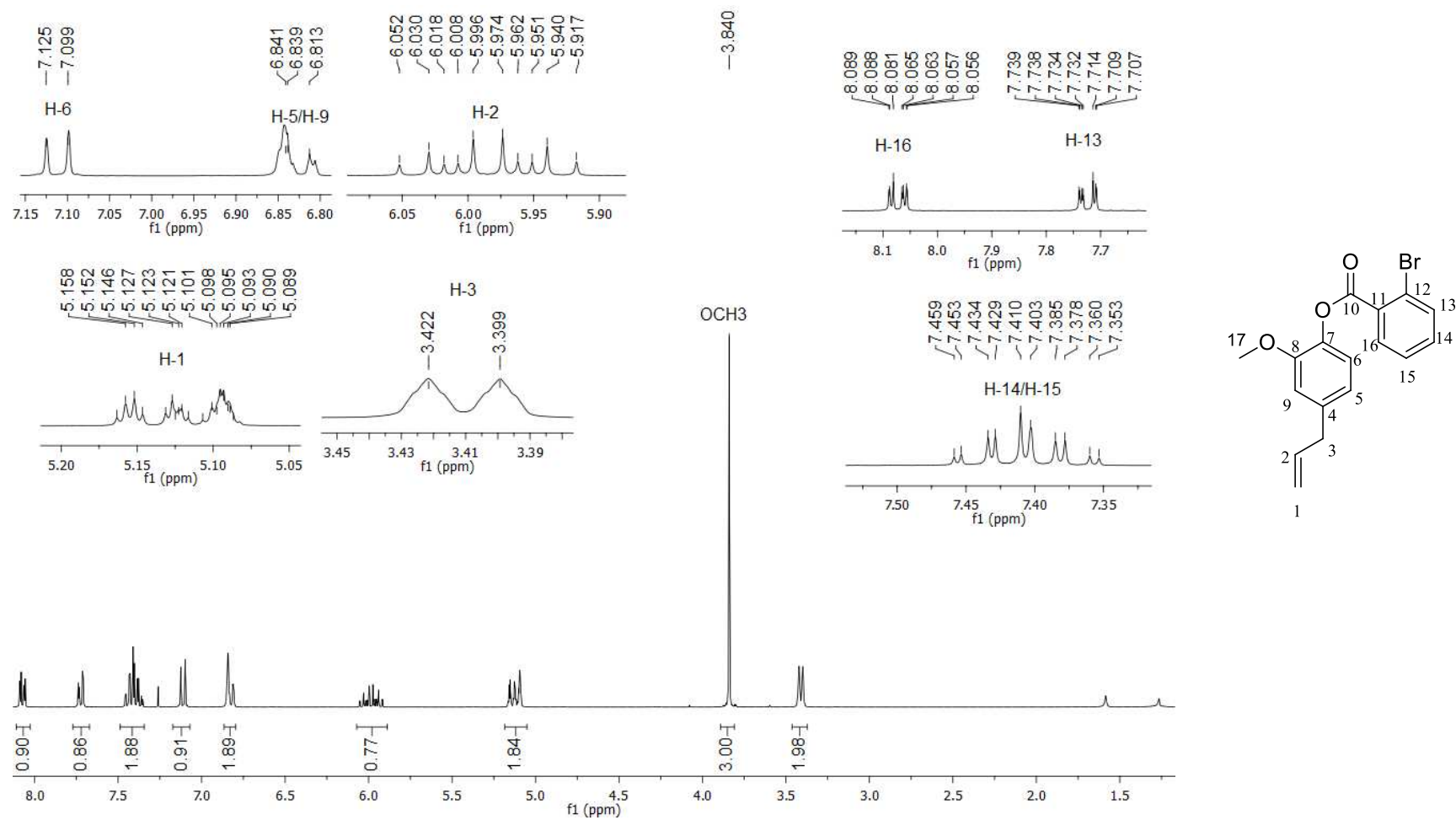
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A10 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3d.



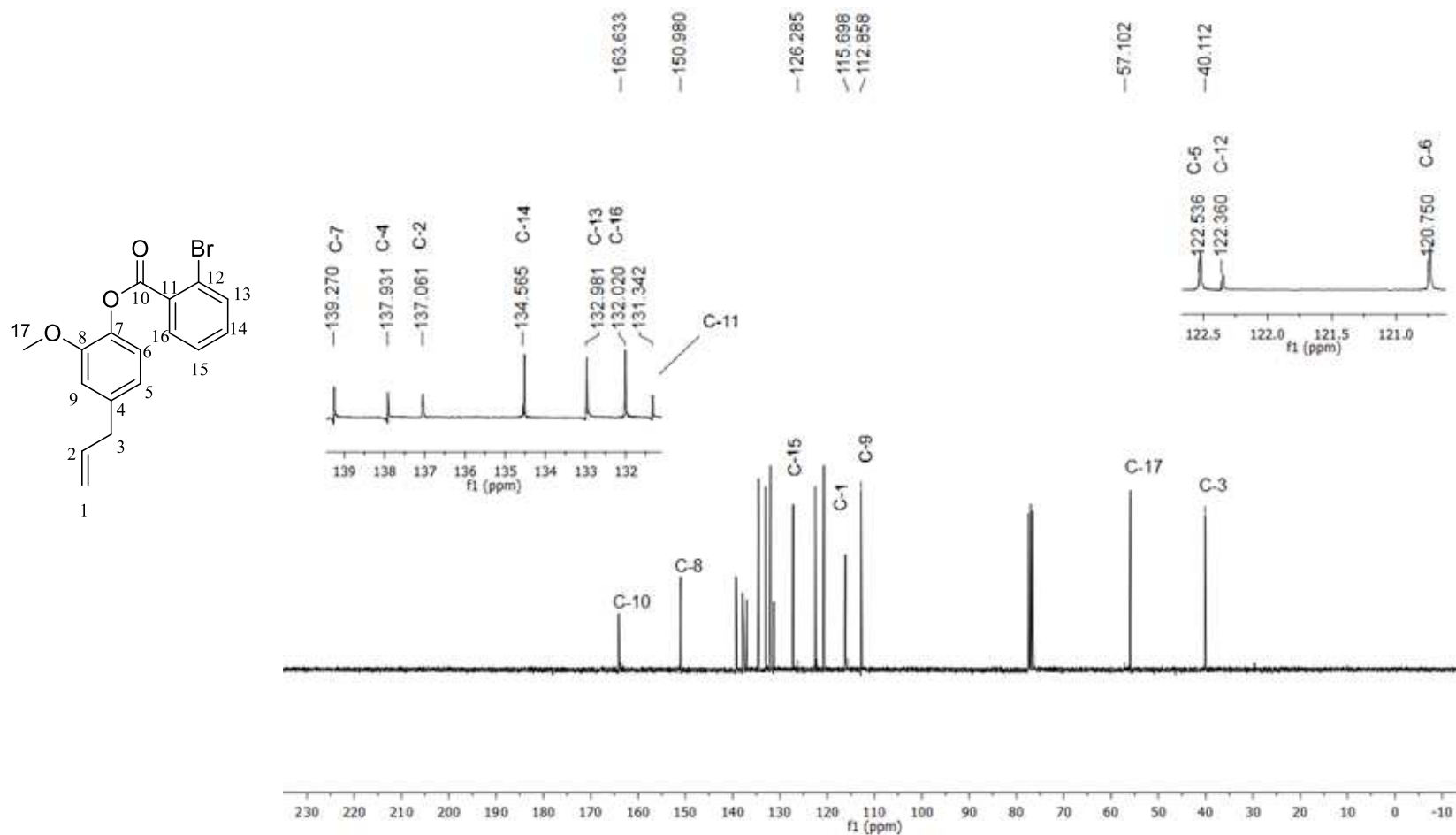
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A11 – Espectro de ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **3d**.



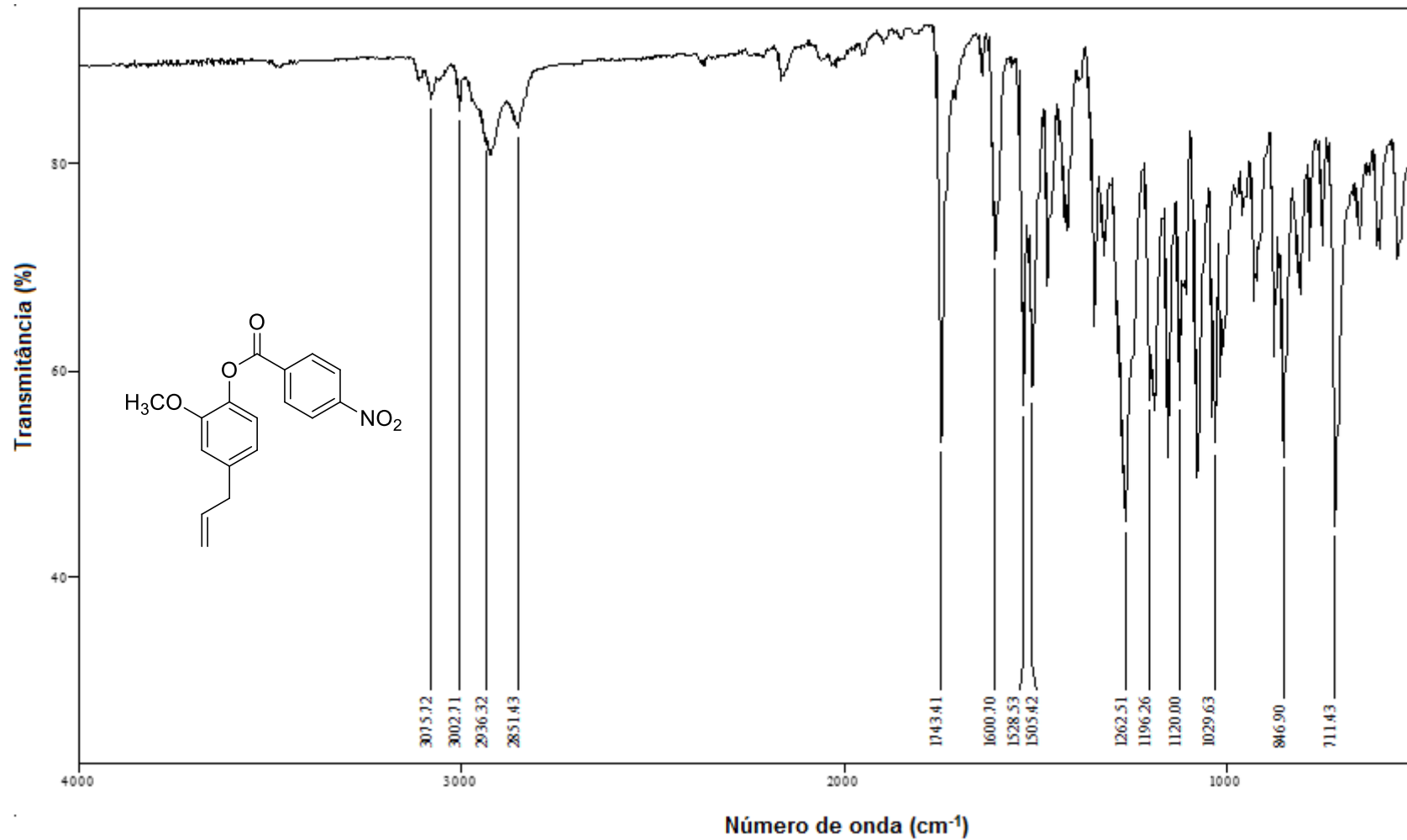
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A12 – Espectro de ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **3d**.



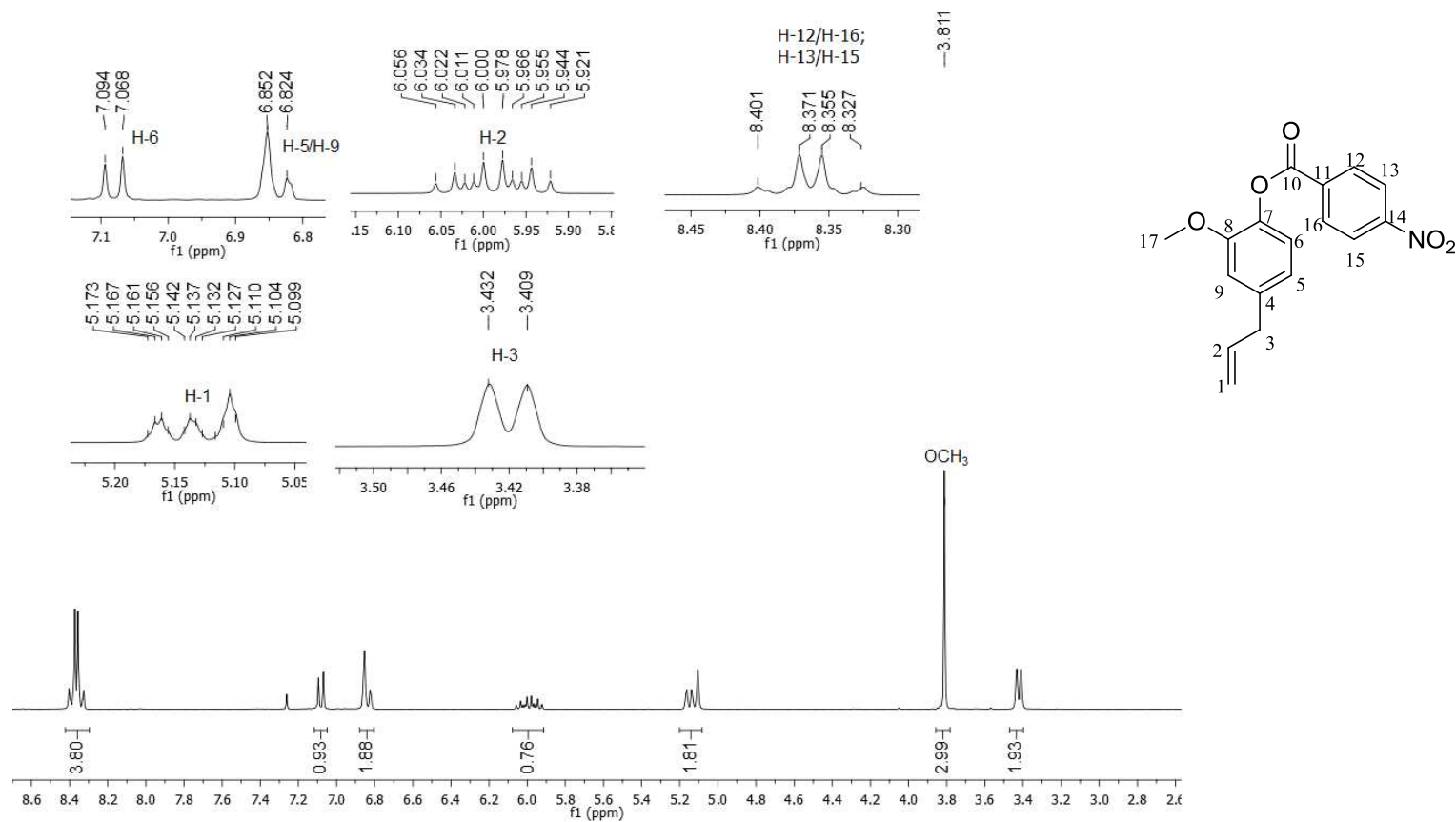
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A13 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3e.



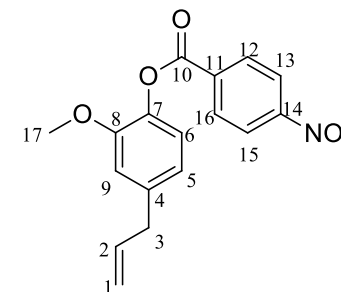
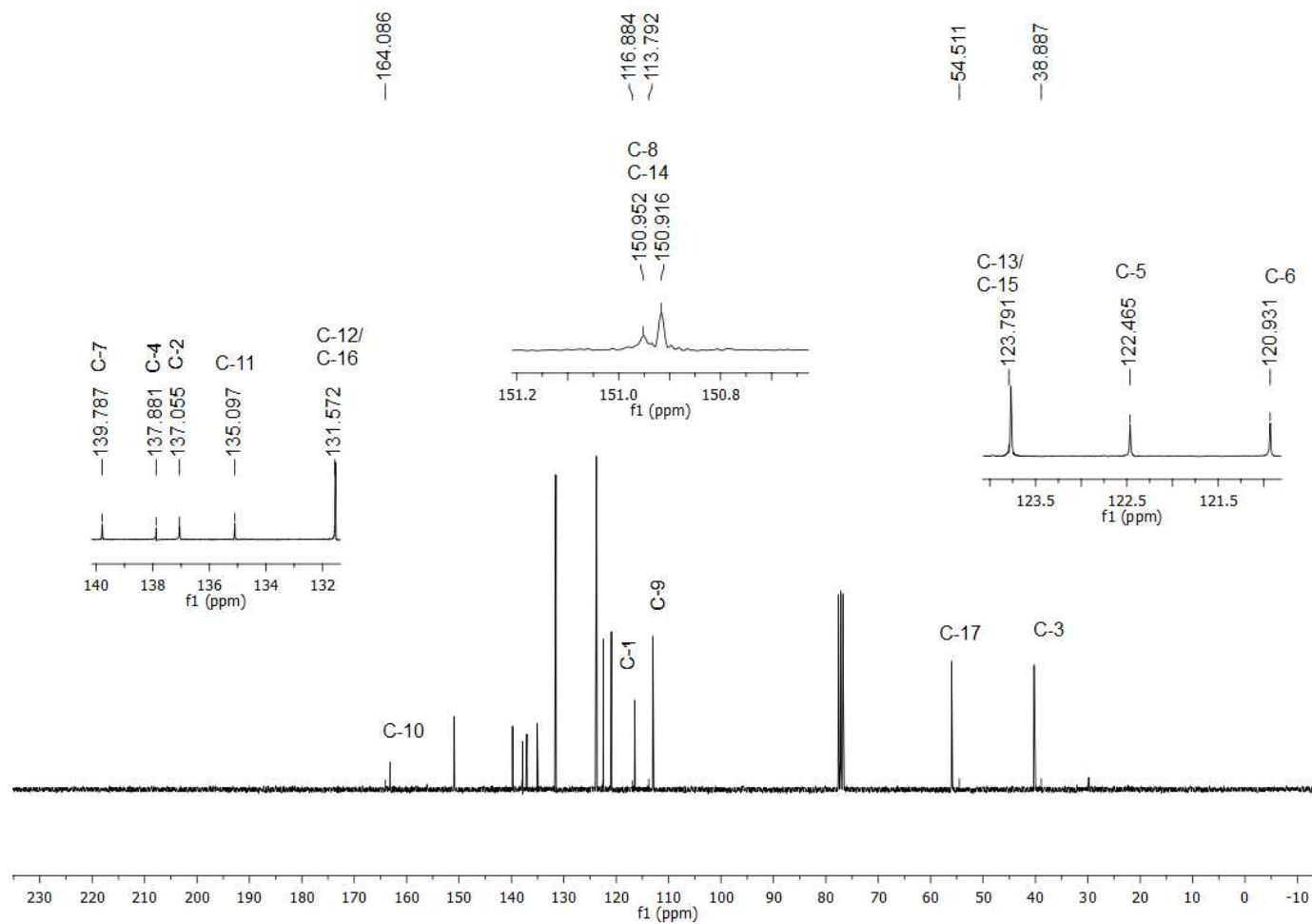
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A14 – Espectro de ^1H RMN (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **3e**.



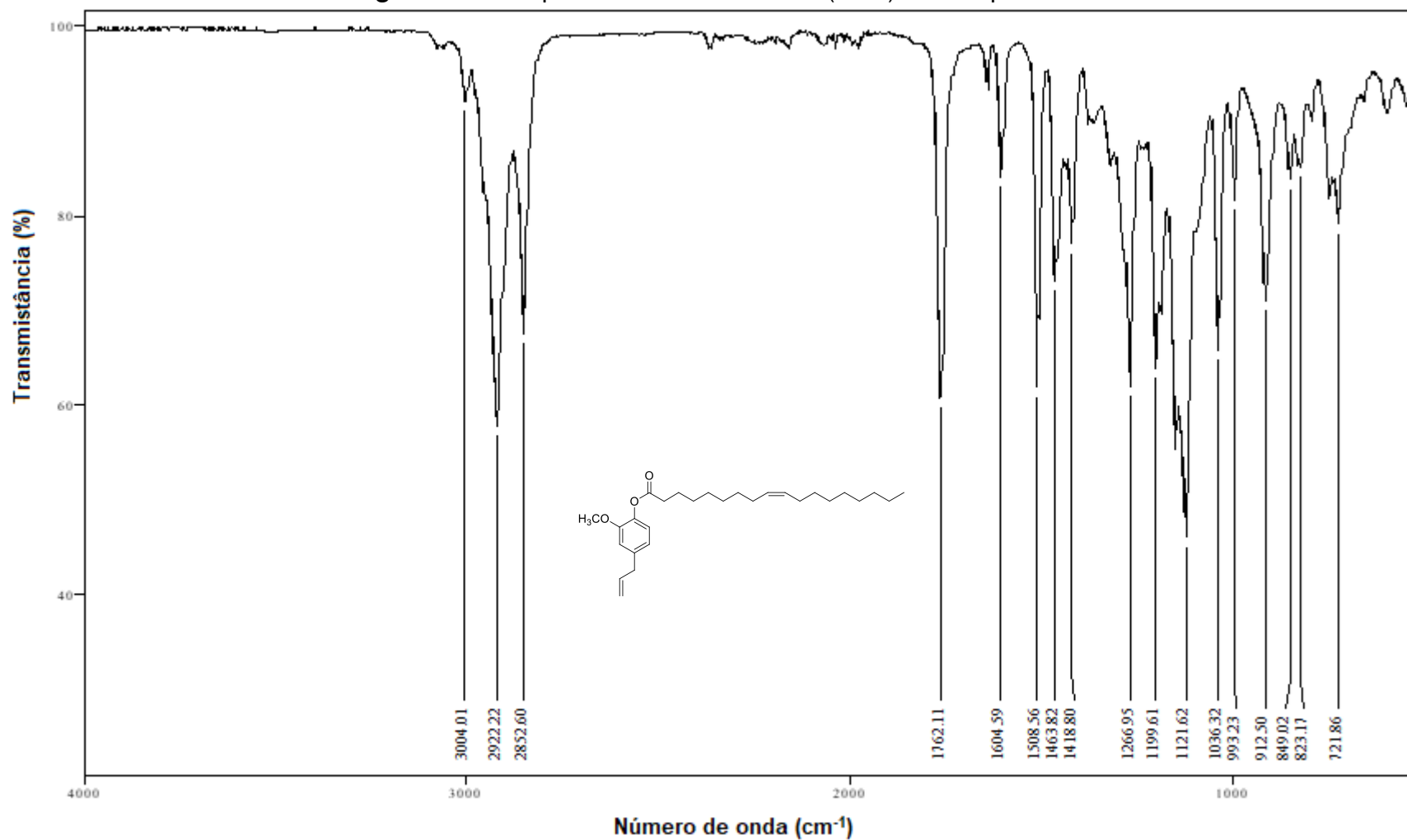
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A15 – Espectro de ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **3e**.



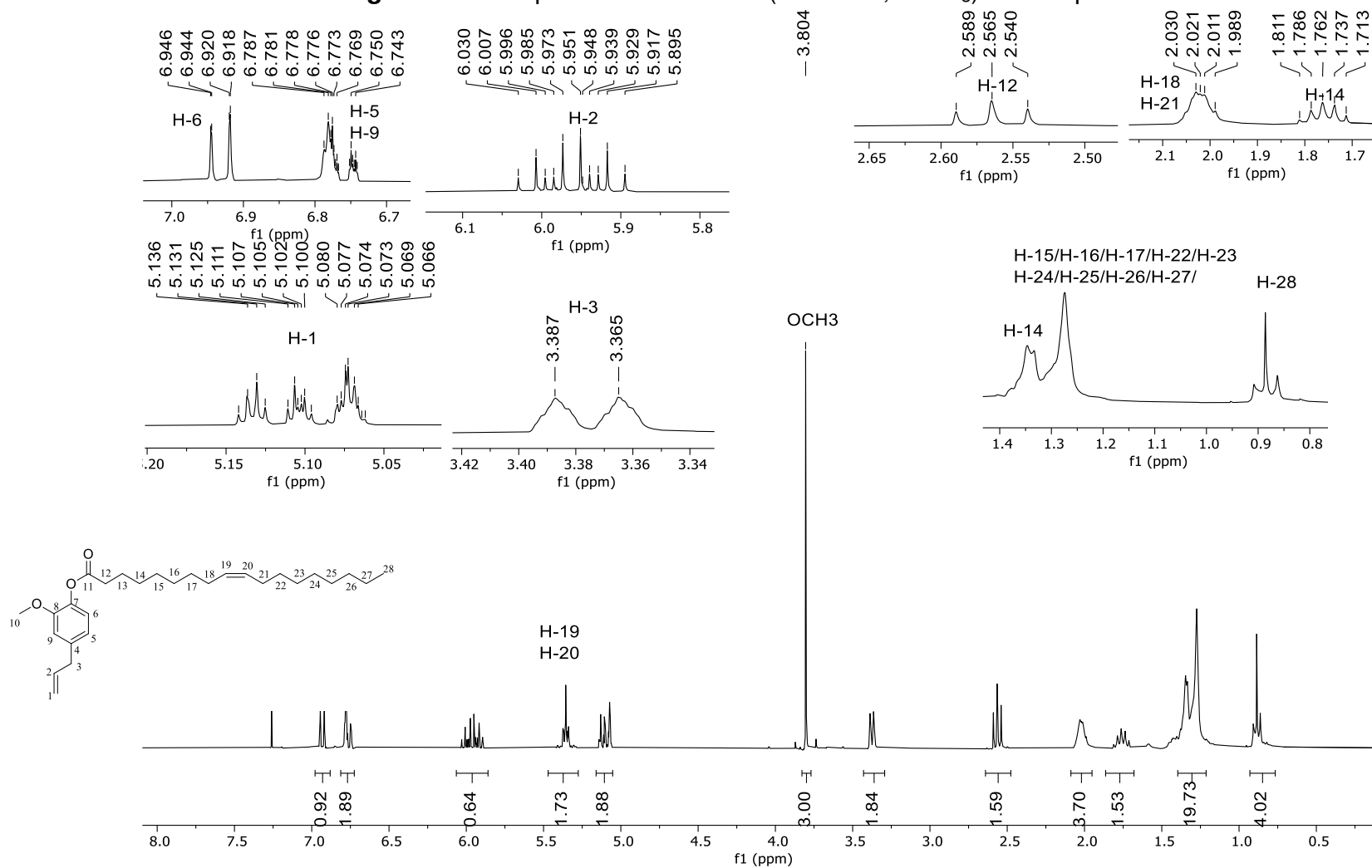
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A16 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3f.



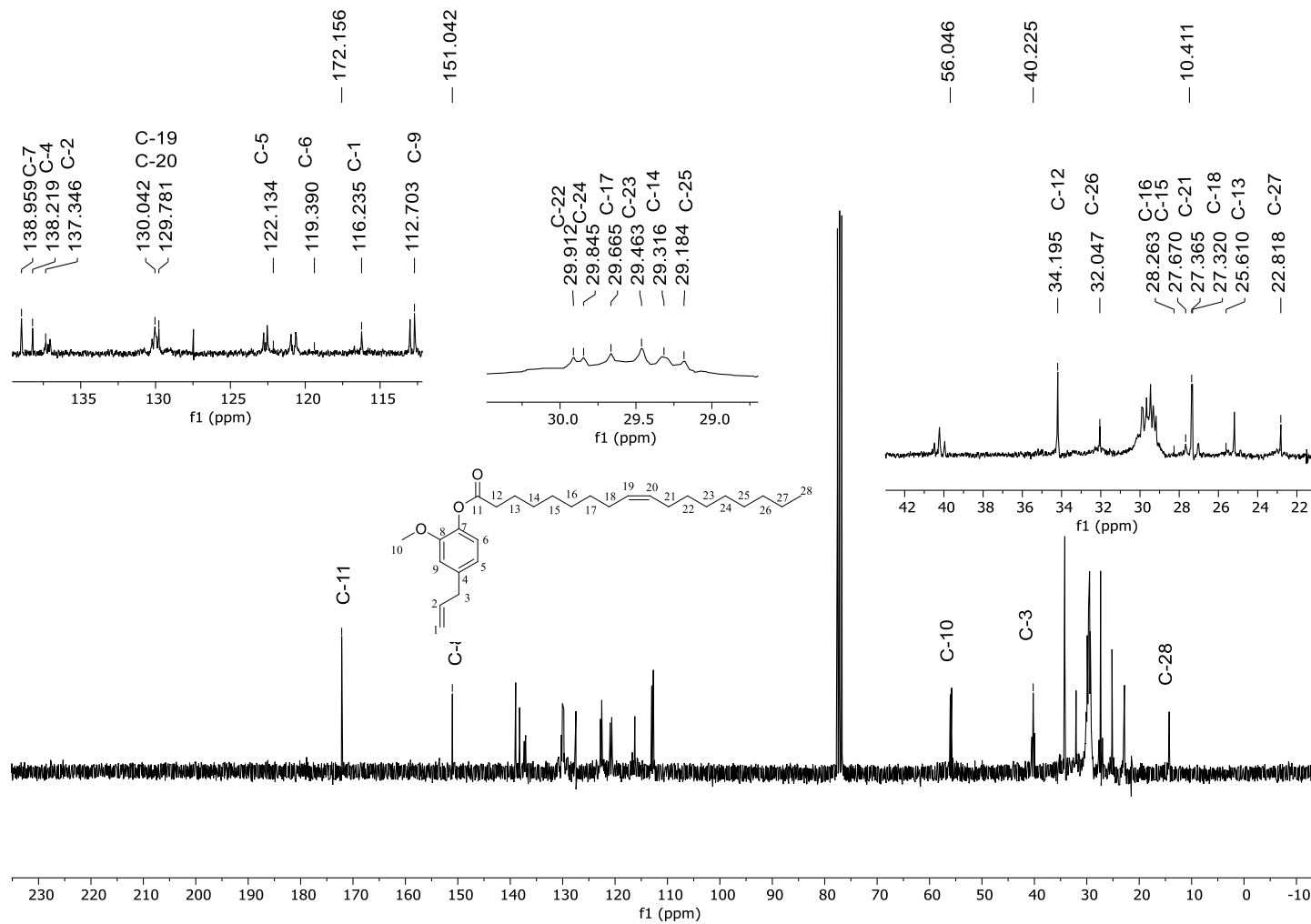
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A17 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3f**.



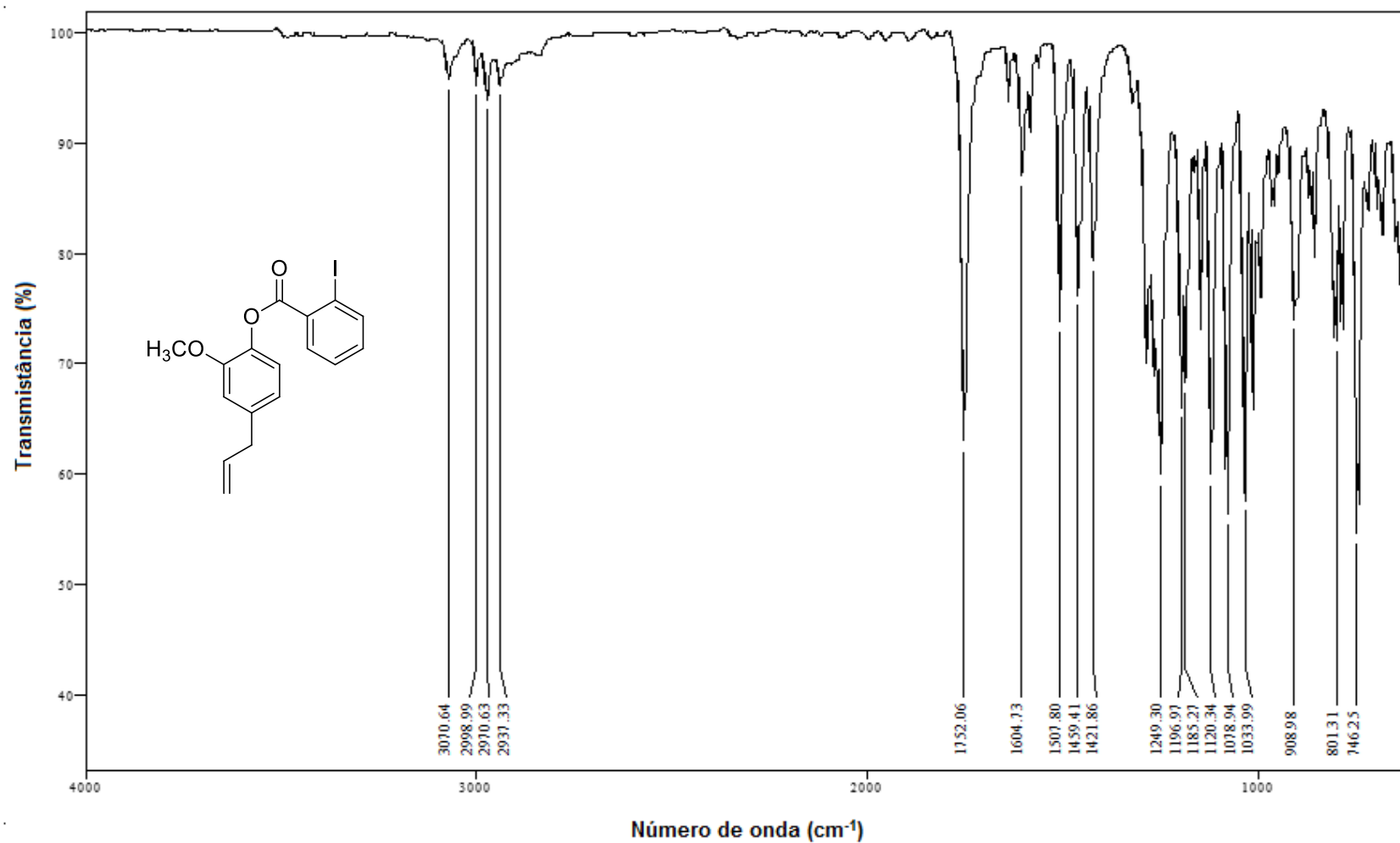
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A18 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3f**.



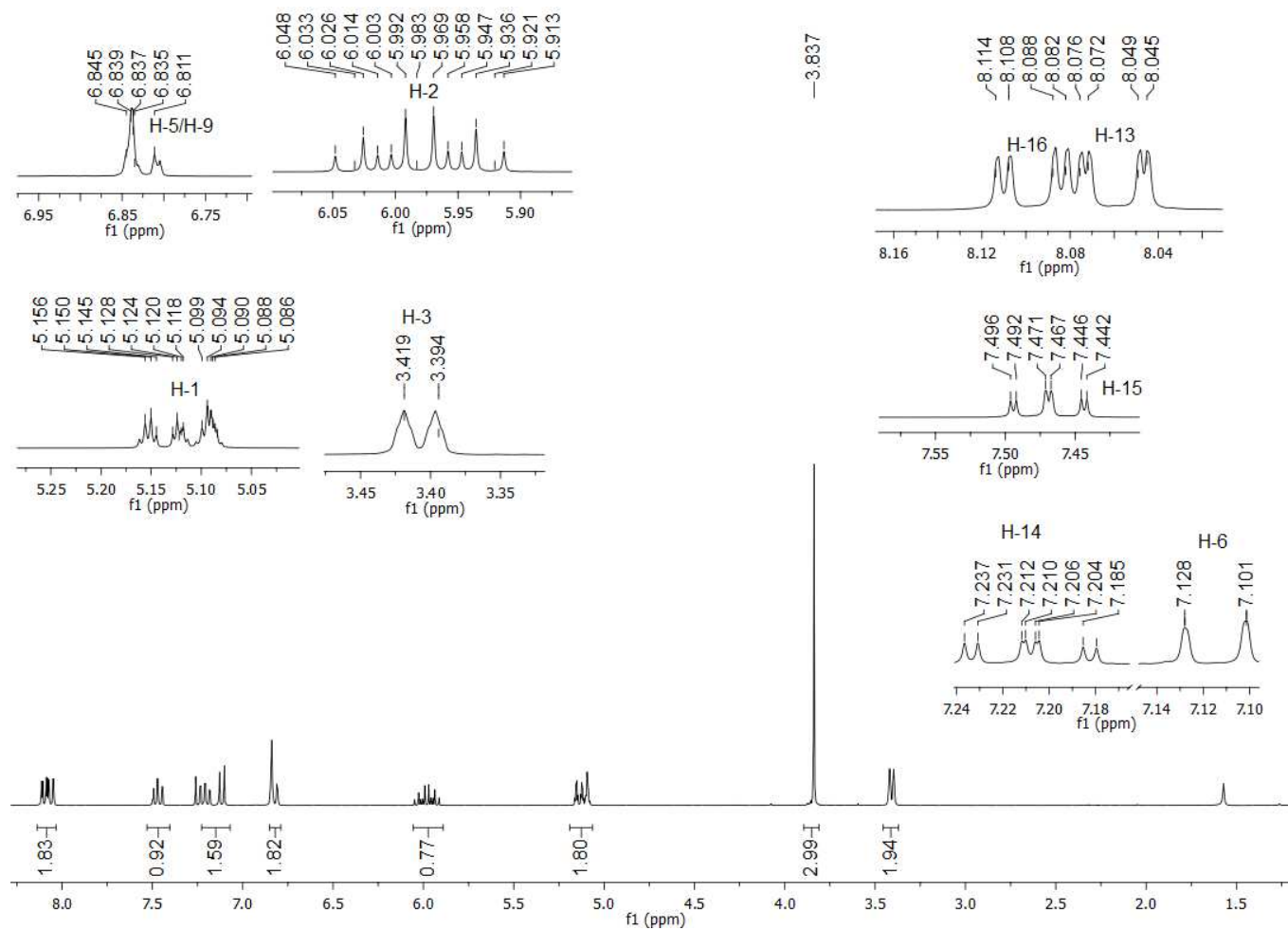
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A19 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3g.



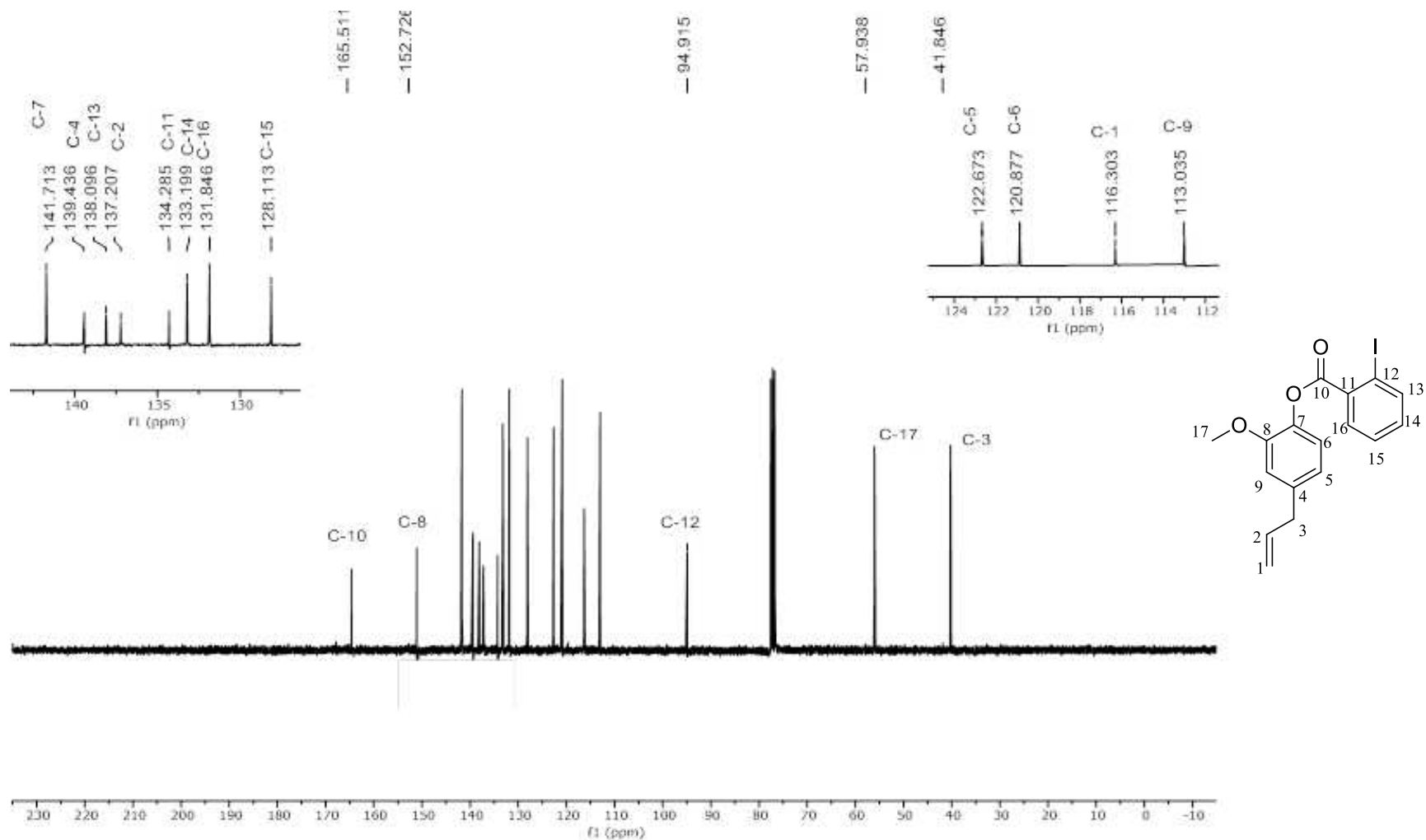
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A20 – Espectro de ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) do composto **3g**.



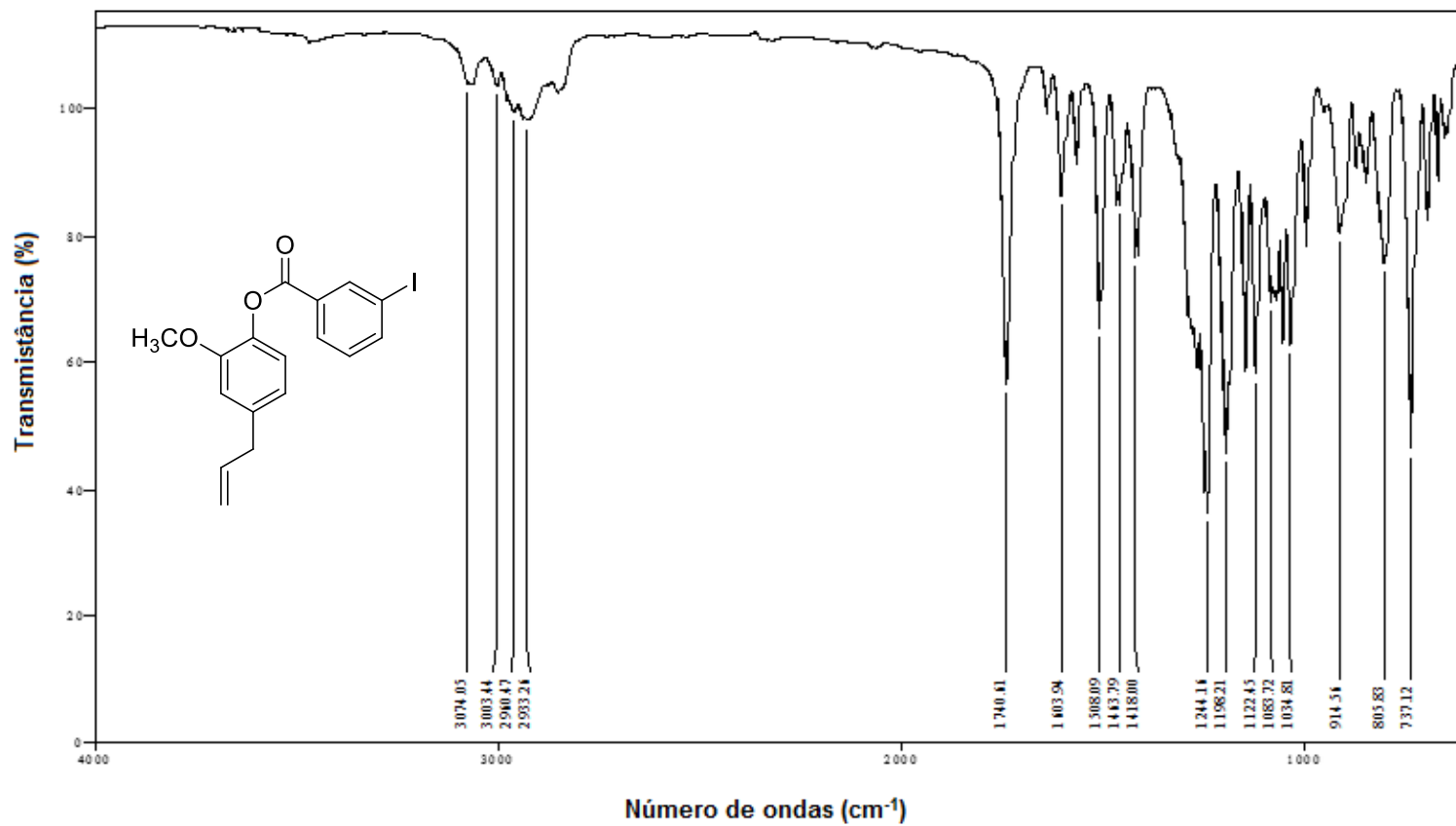
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A21 – Espectro de ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) do composto **3g**.



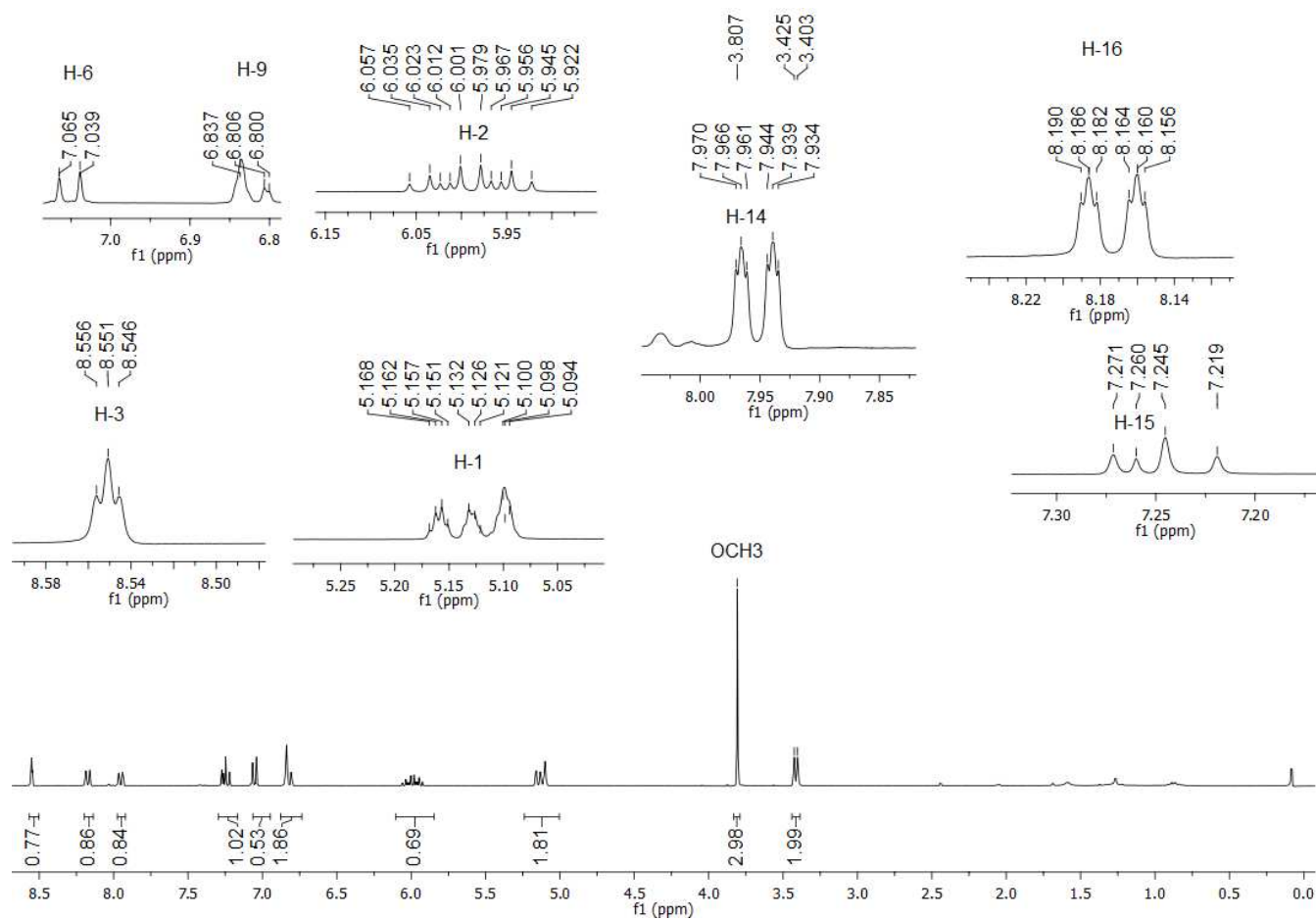
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A22 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3h.



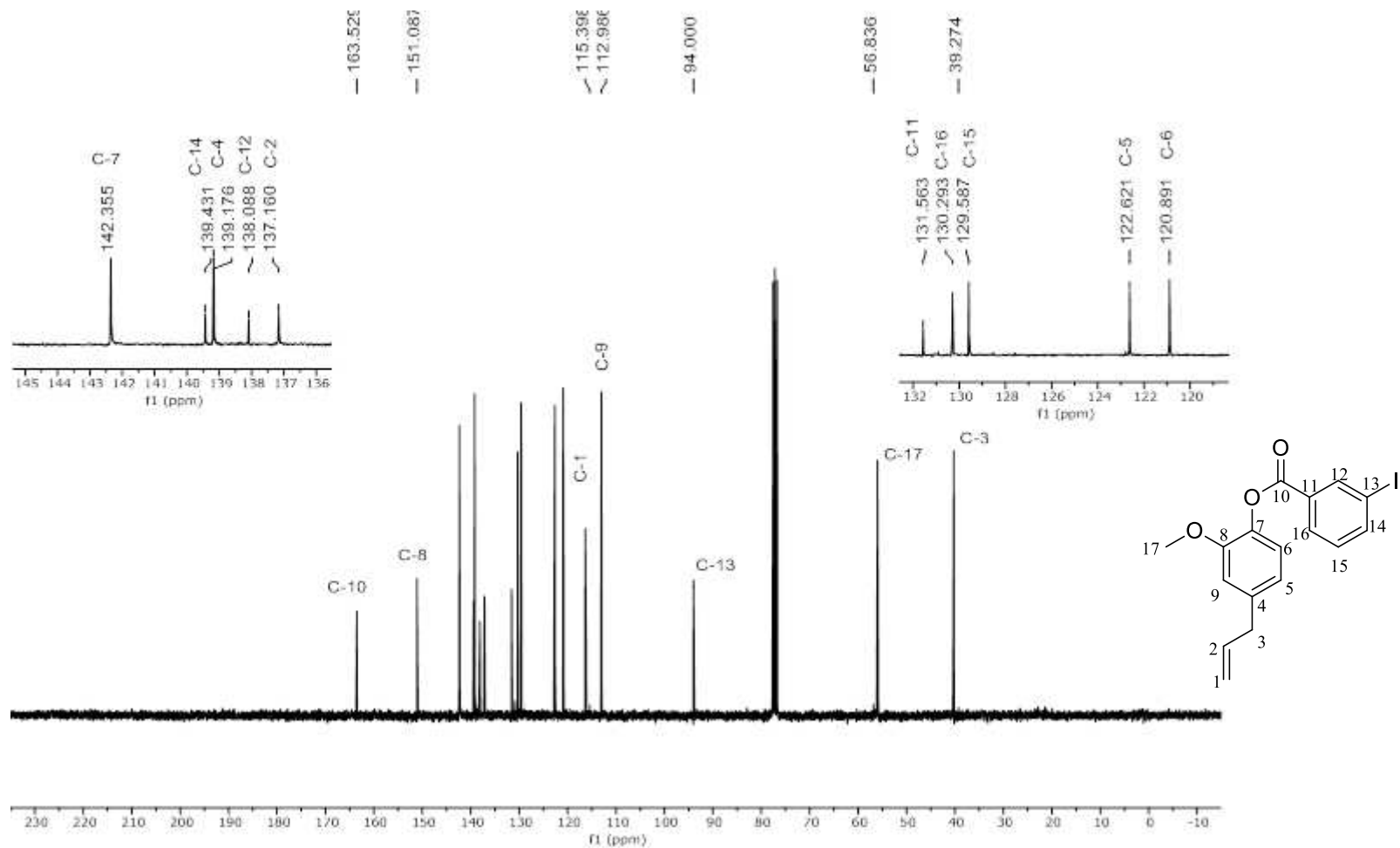
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A23 – Espectro de ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) do composto **3h**.



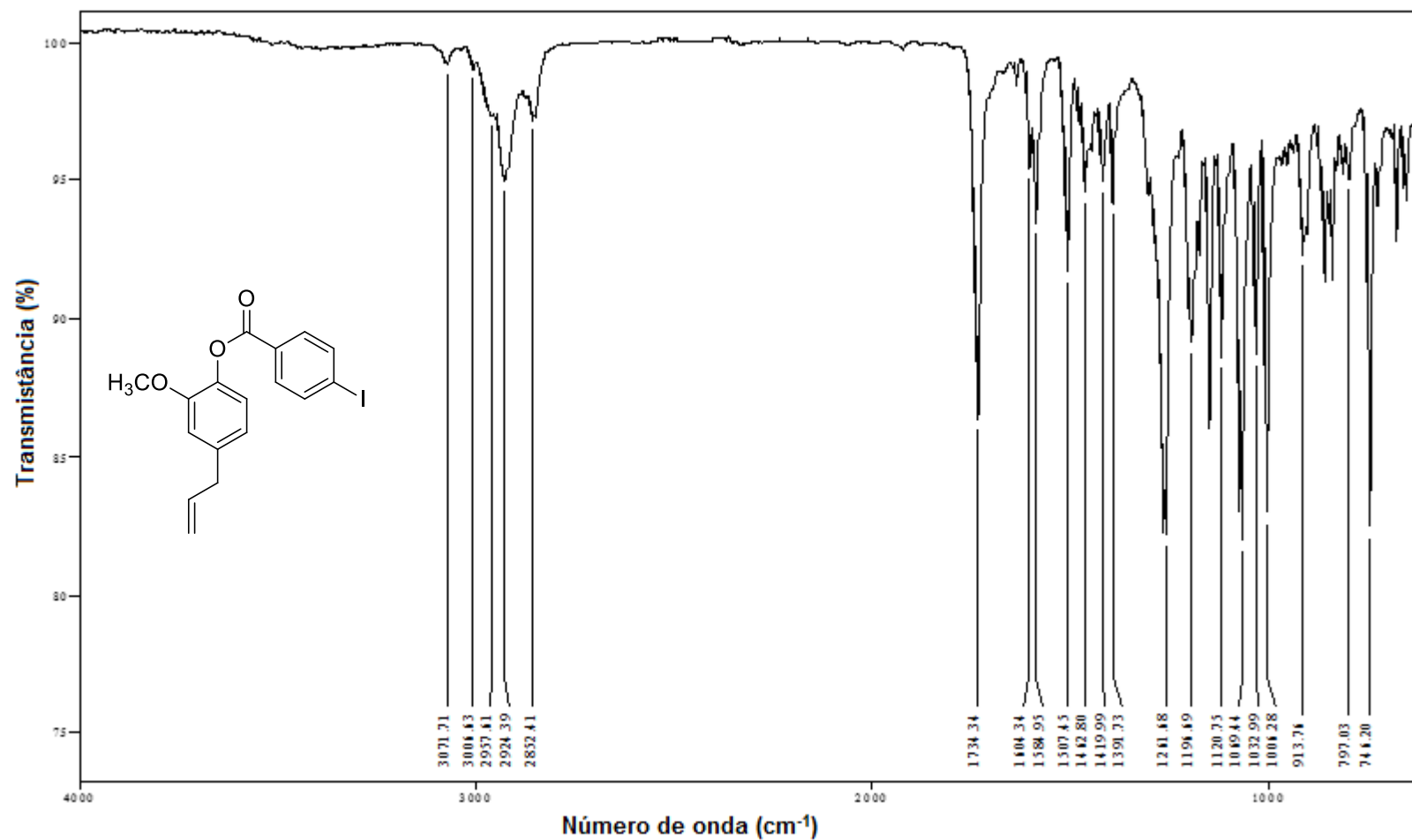
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A24 – Espectro de ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) do composto **3h**.



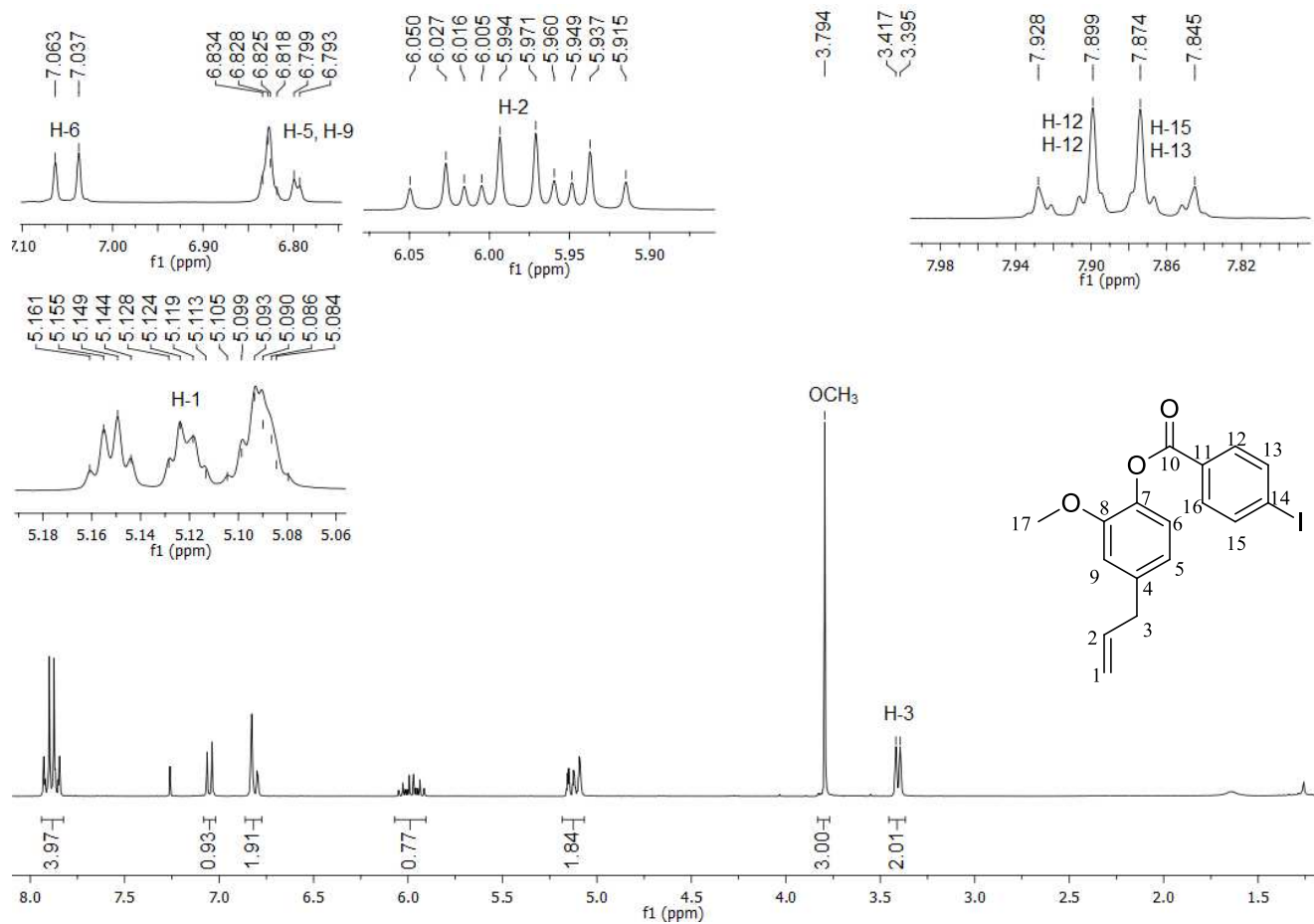
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A25 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3i.



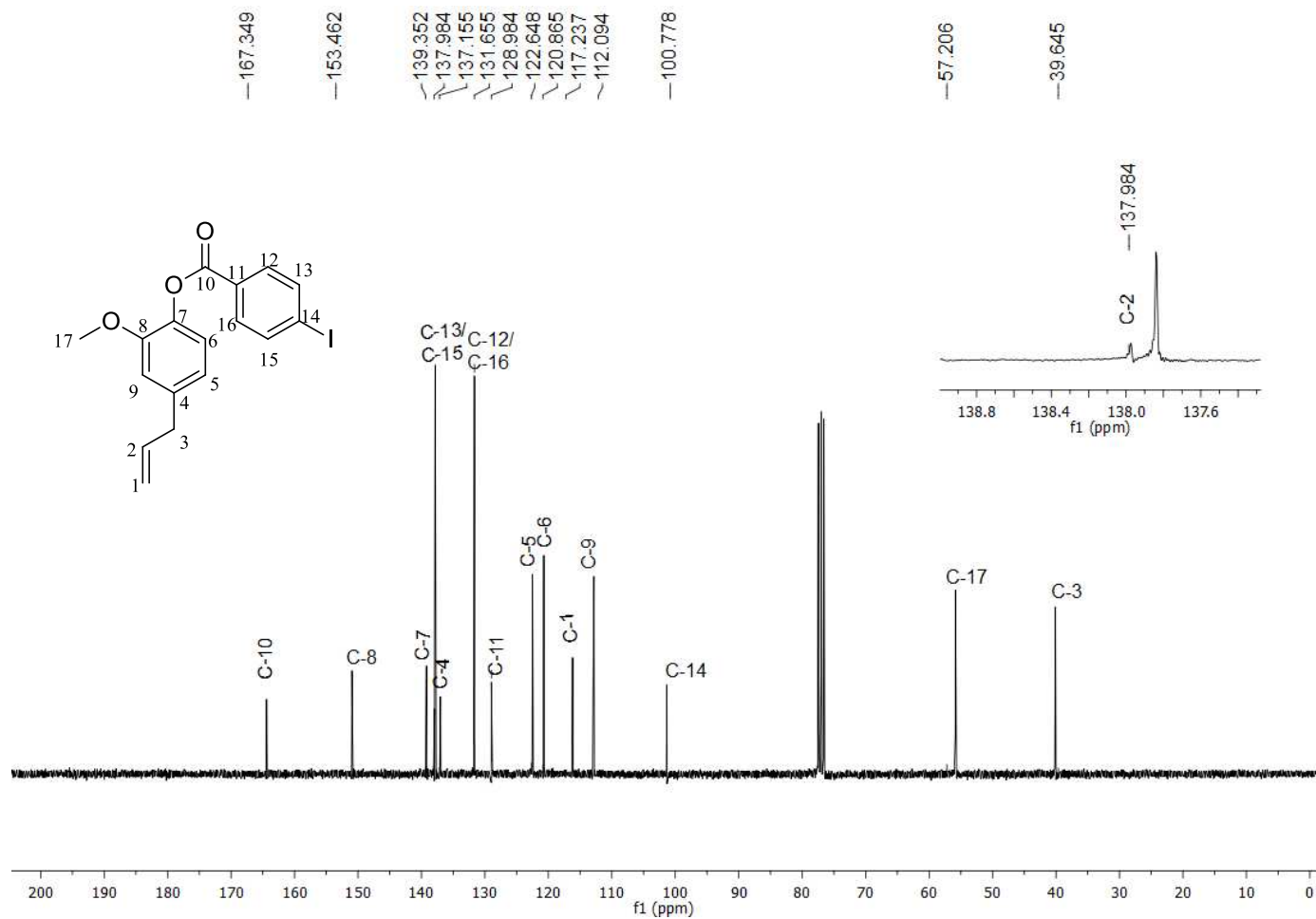
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A26 – Espectro de ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) do composto **3i**.



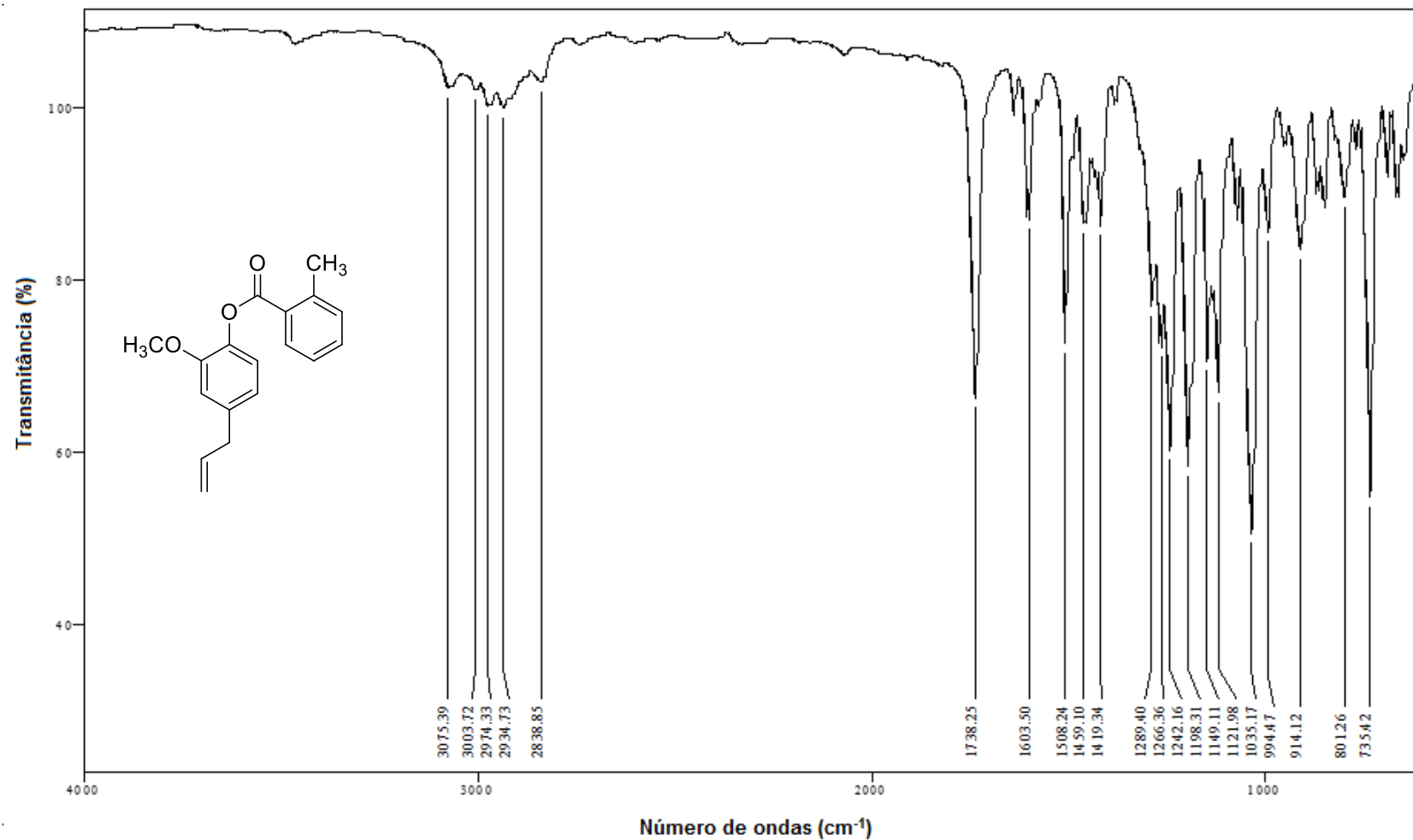
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A27 – Espectro de ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) do composto **3i**.



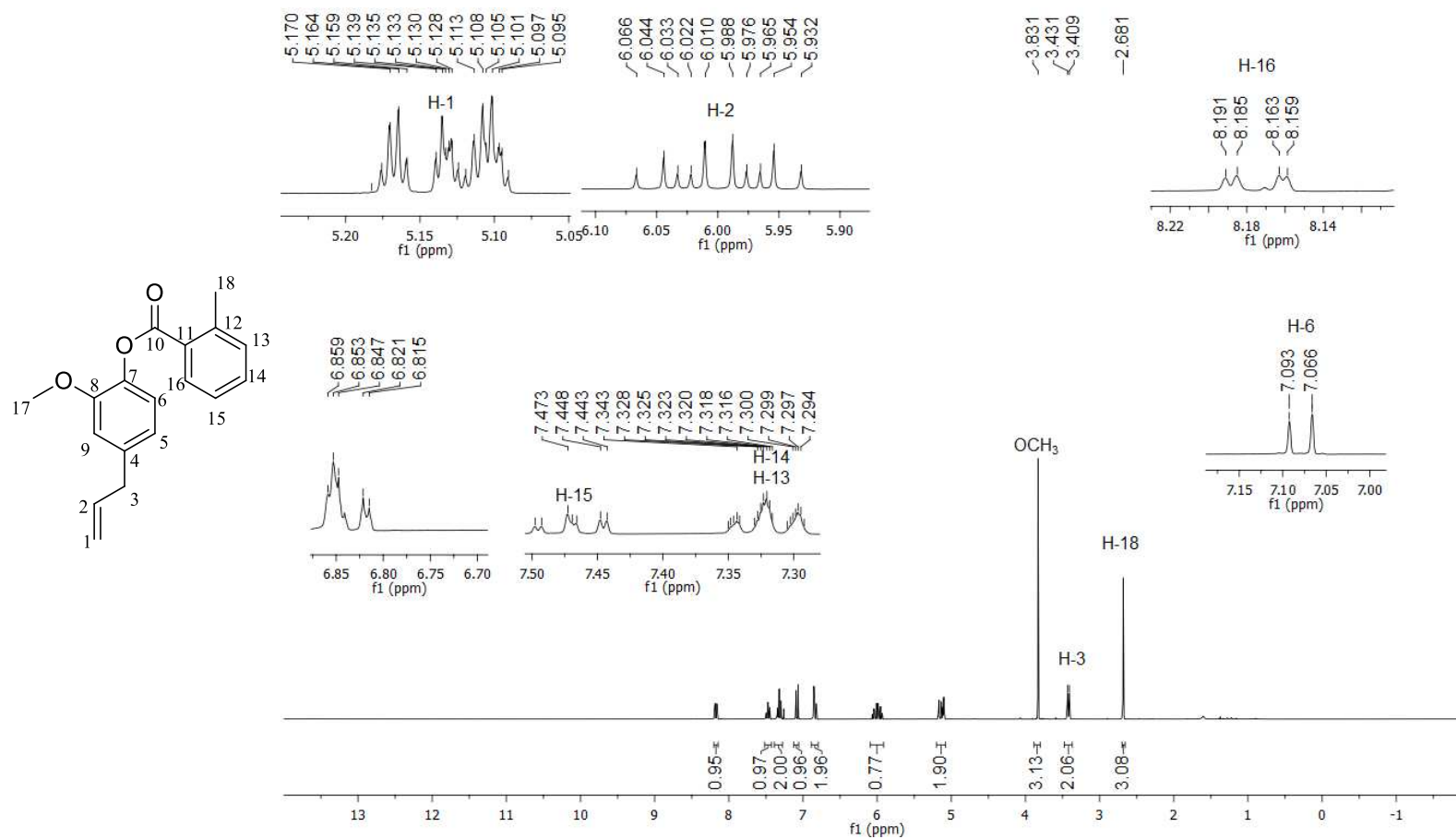
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A28 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3j.



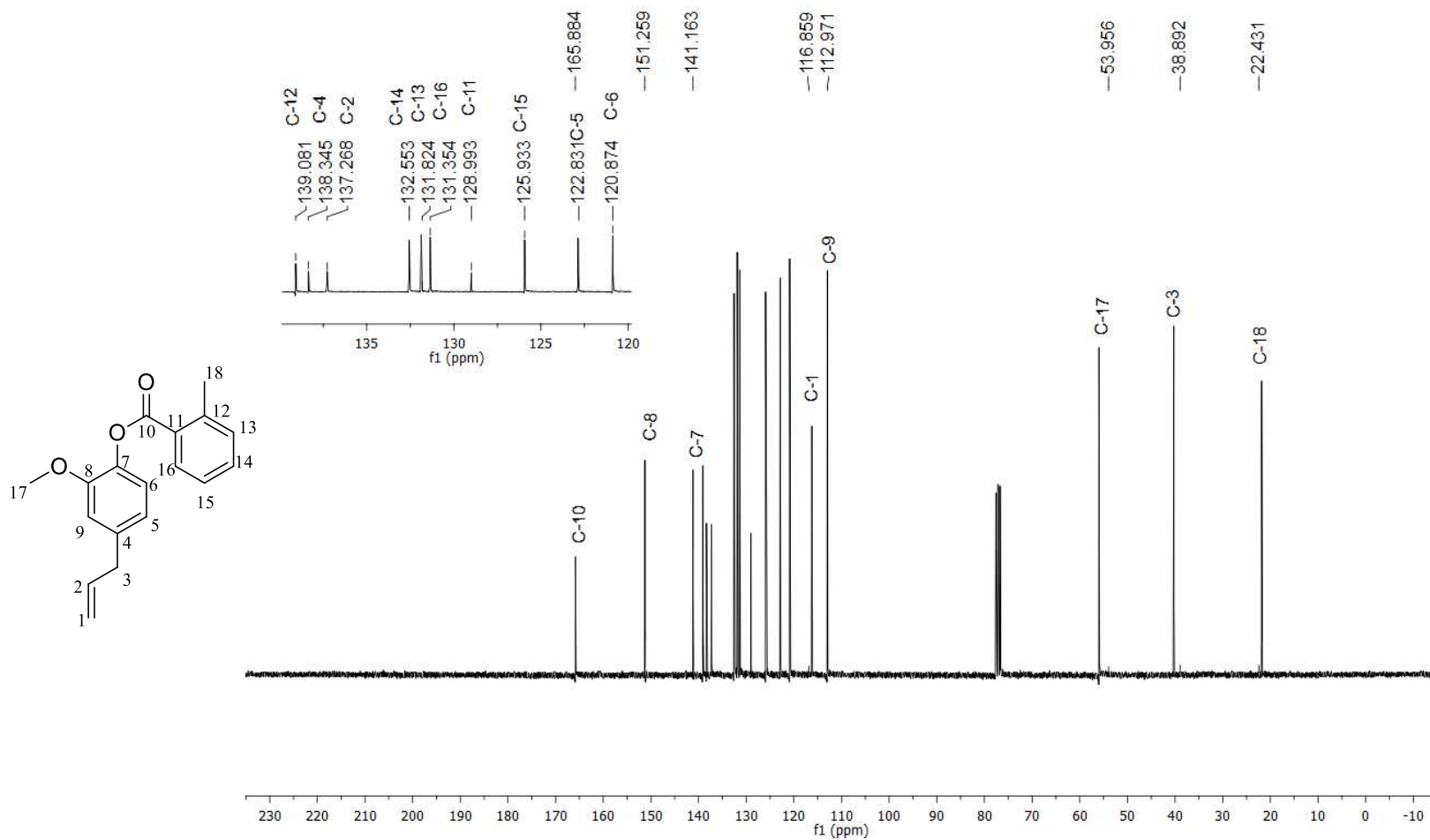
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A29 – Espectro de ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) do composto **3j**.



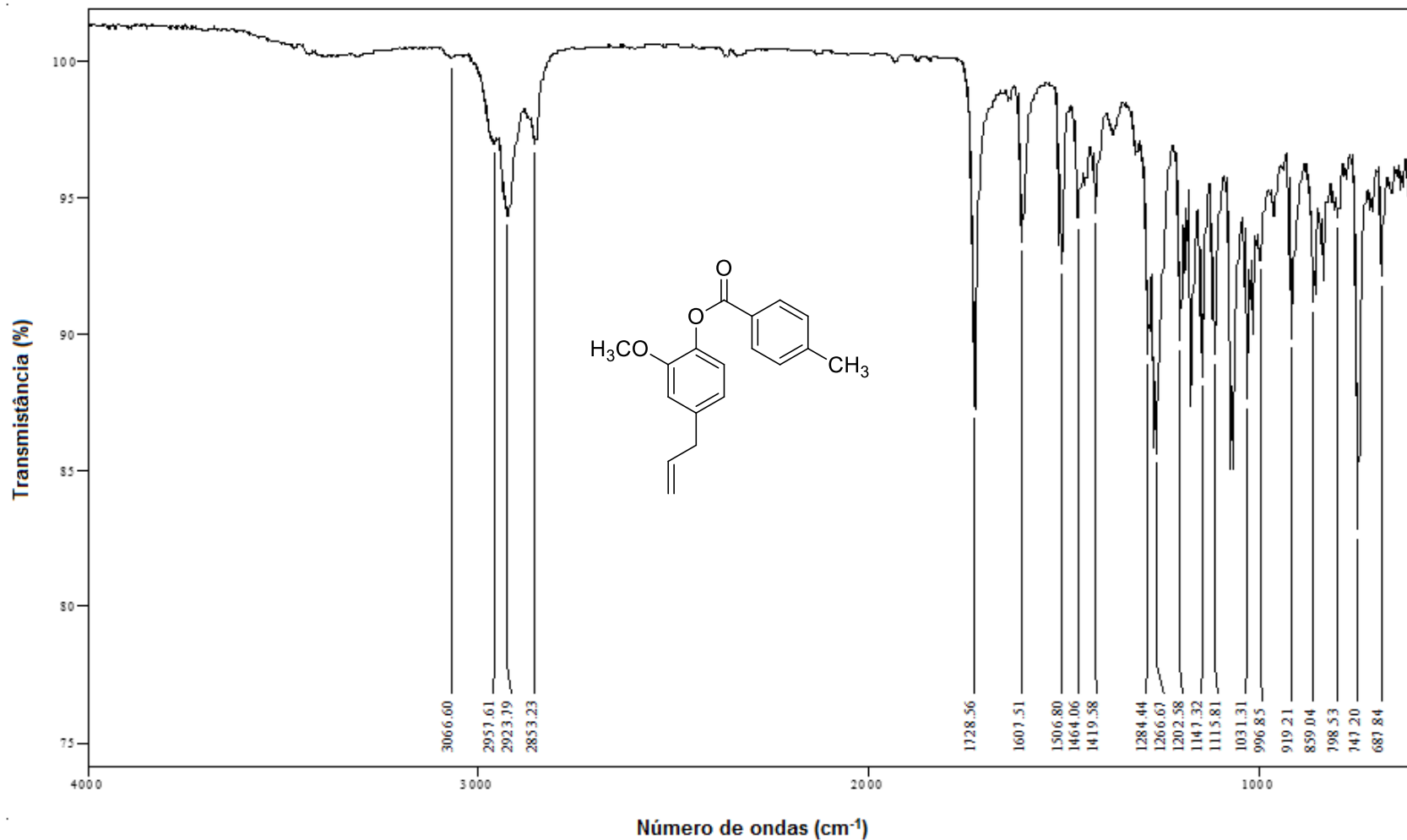
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A30 – Espectro de ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) do composto **3j**.



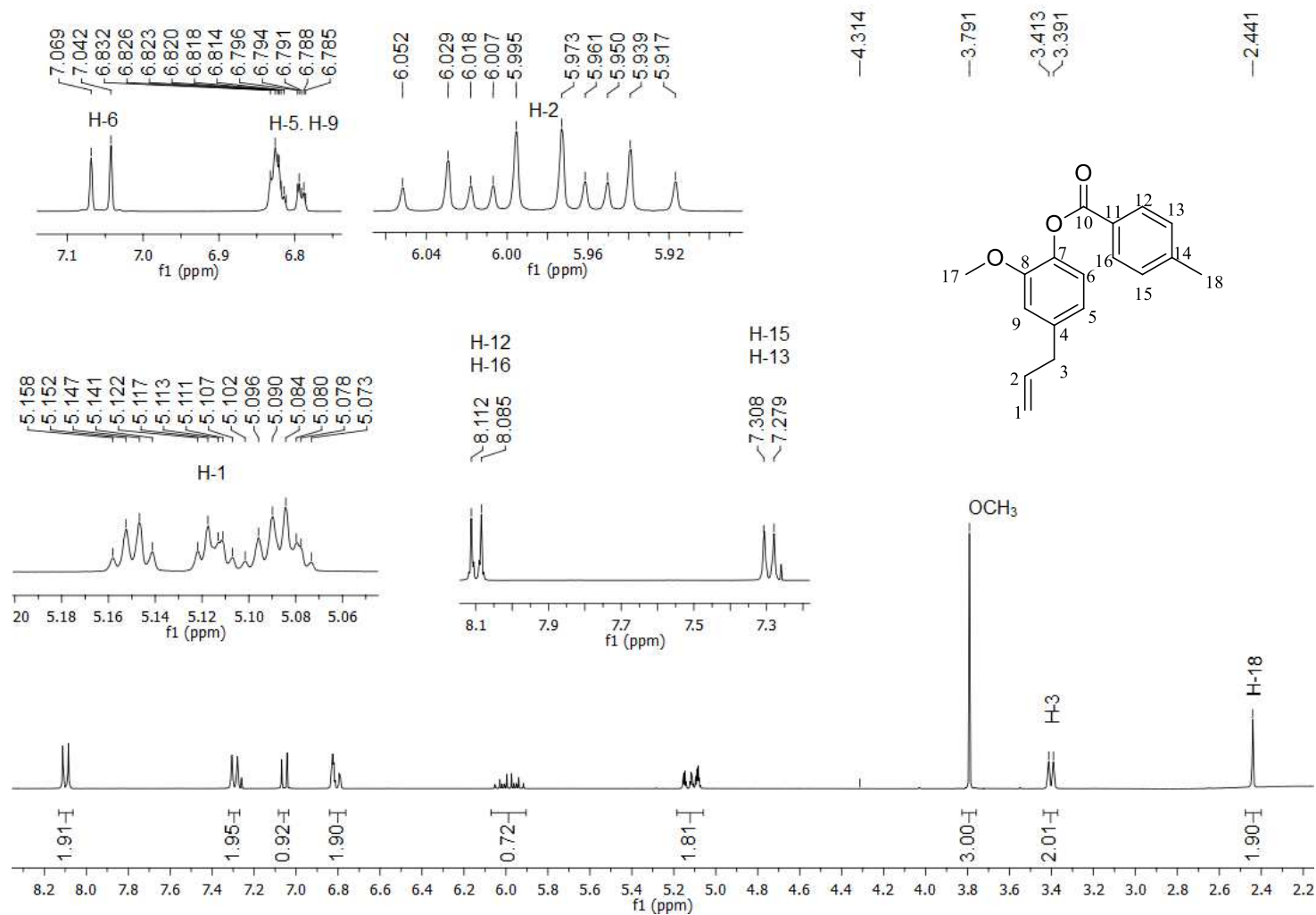
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A31 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3k.



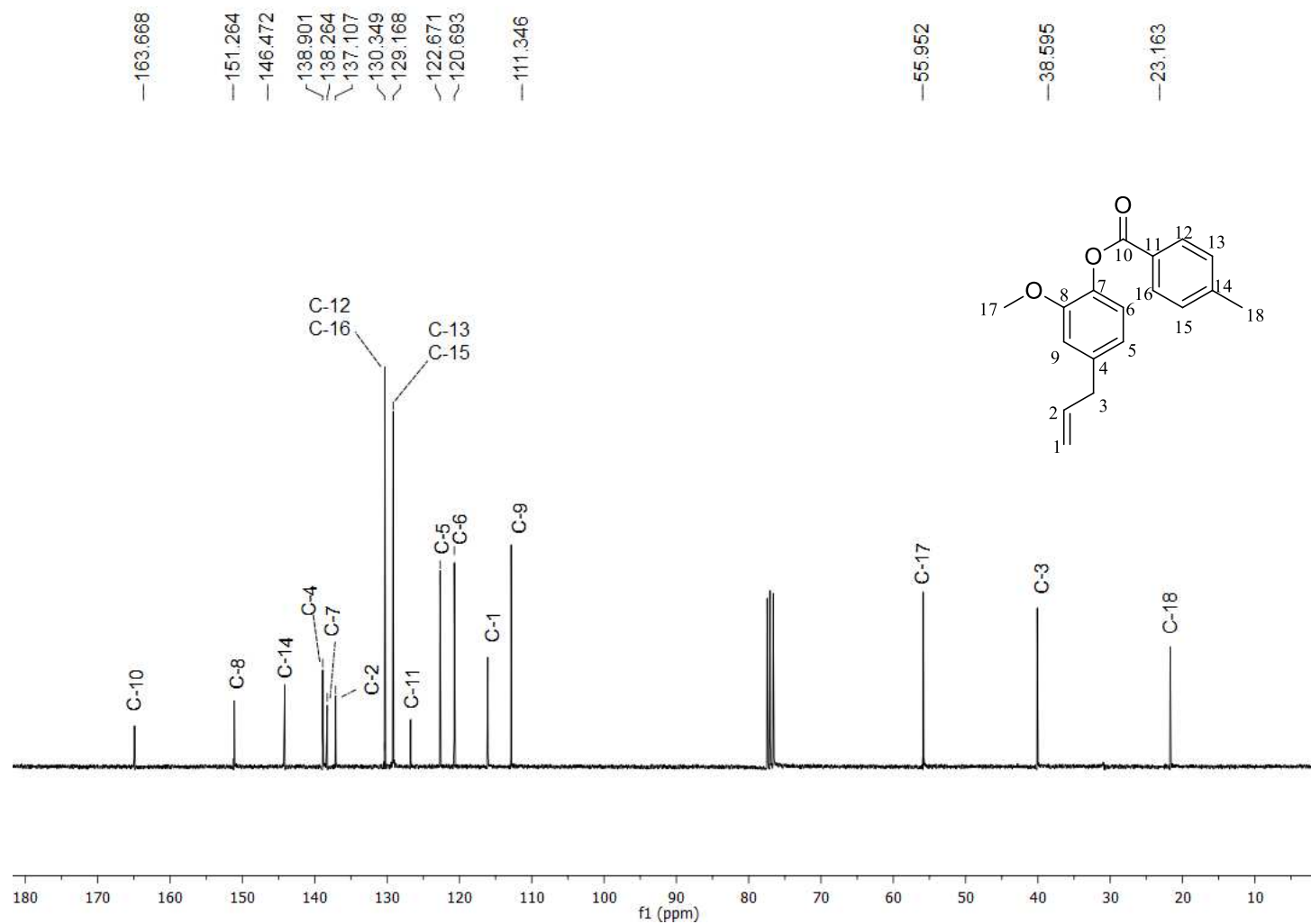
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A32 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3k**.



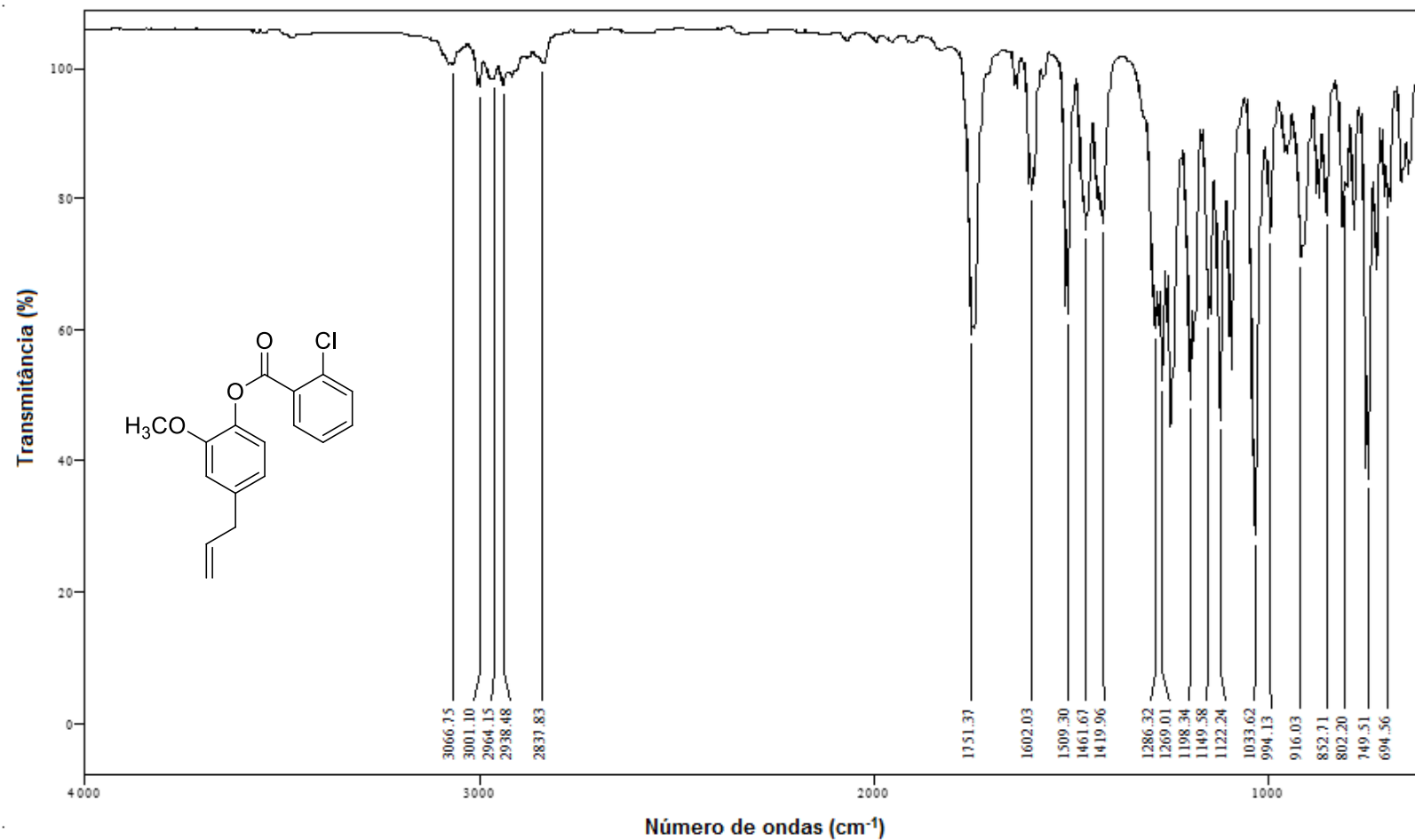
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A33 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3k**.



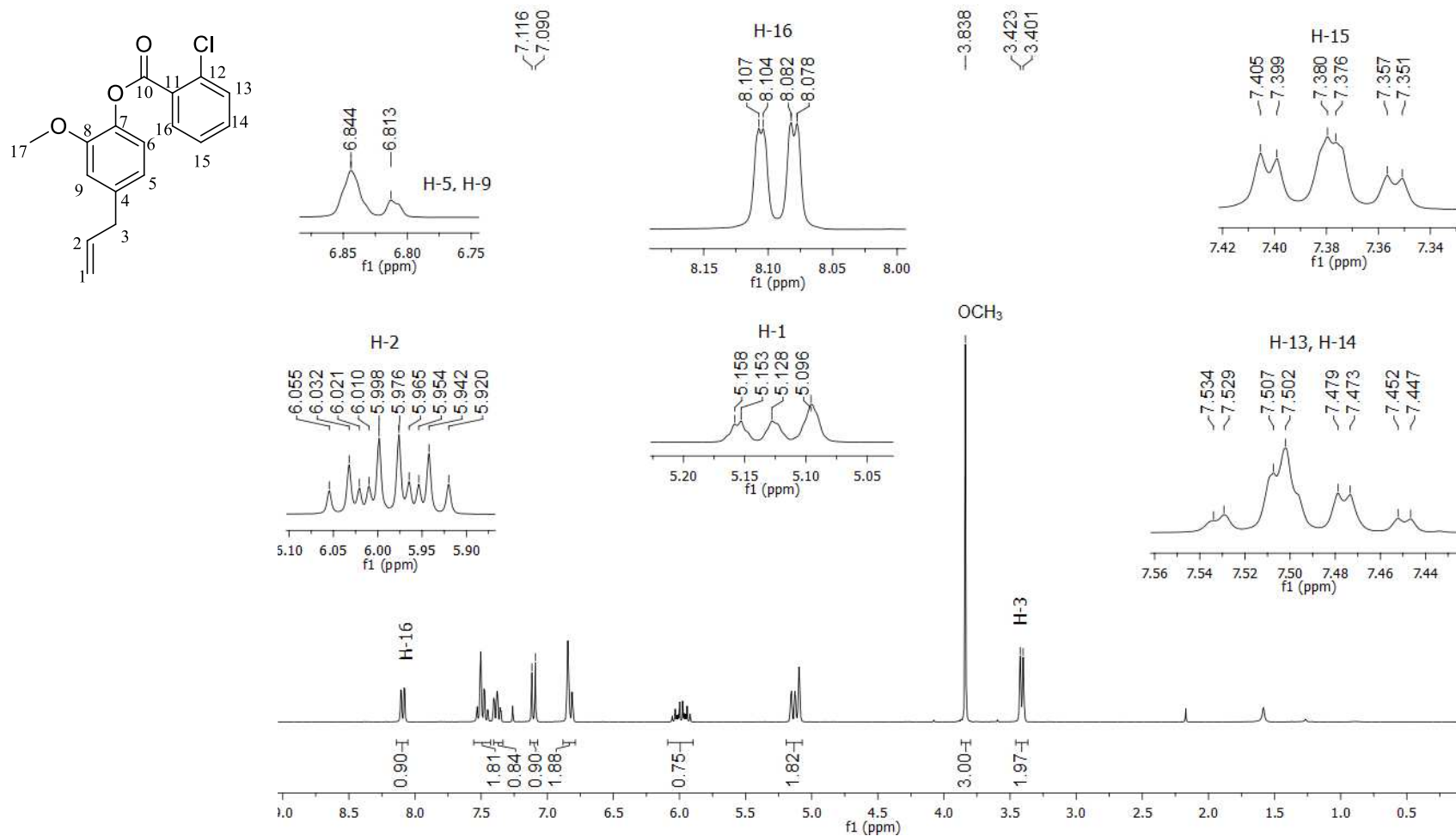
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A34 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 31.



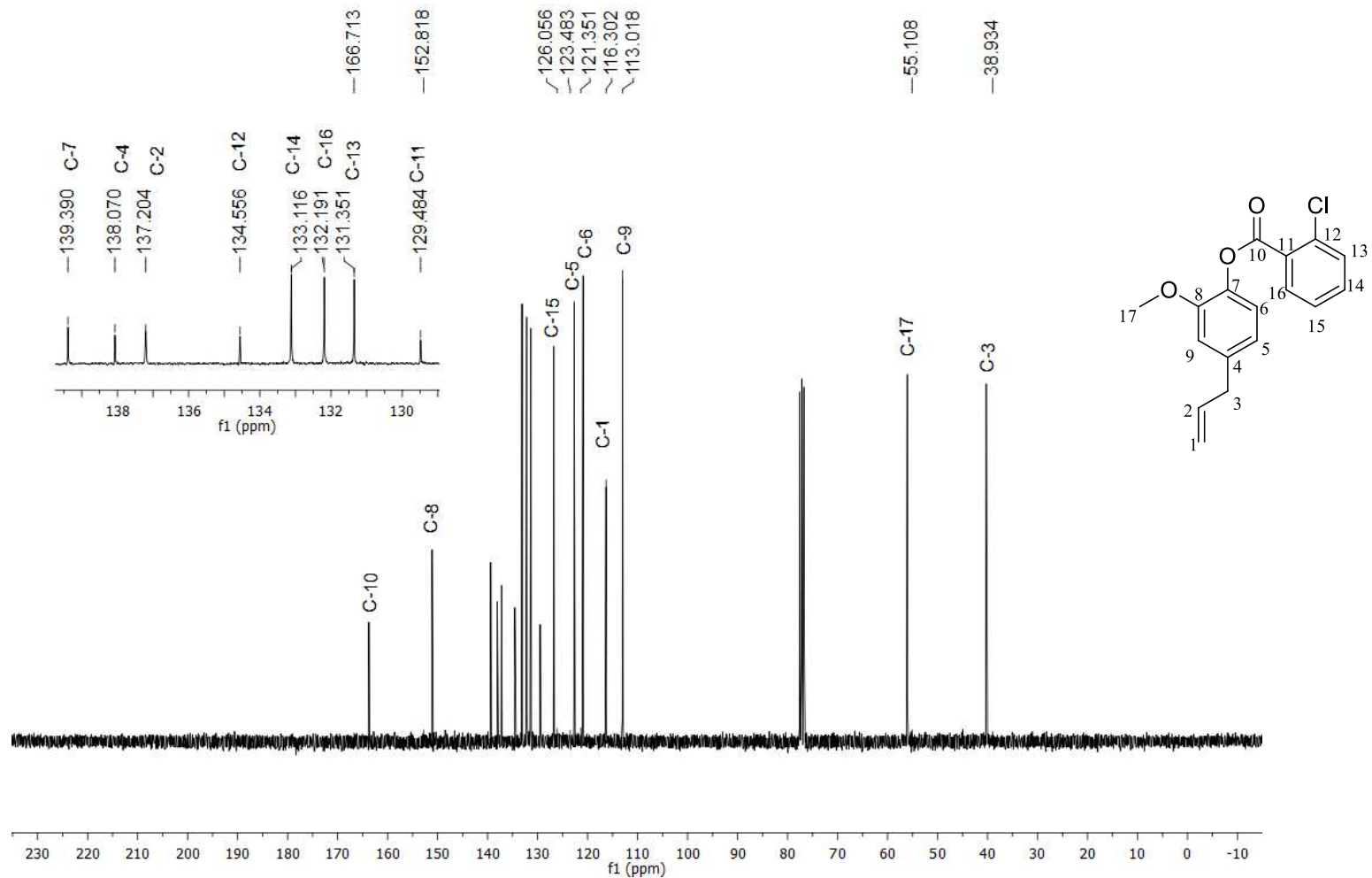
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A35 – Espectro de ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) do composto **31**.



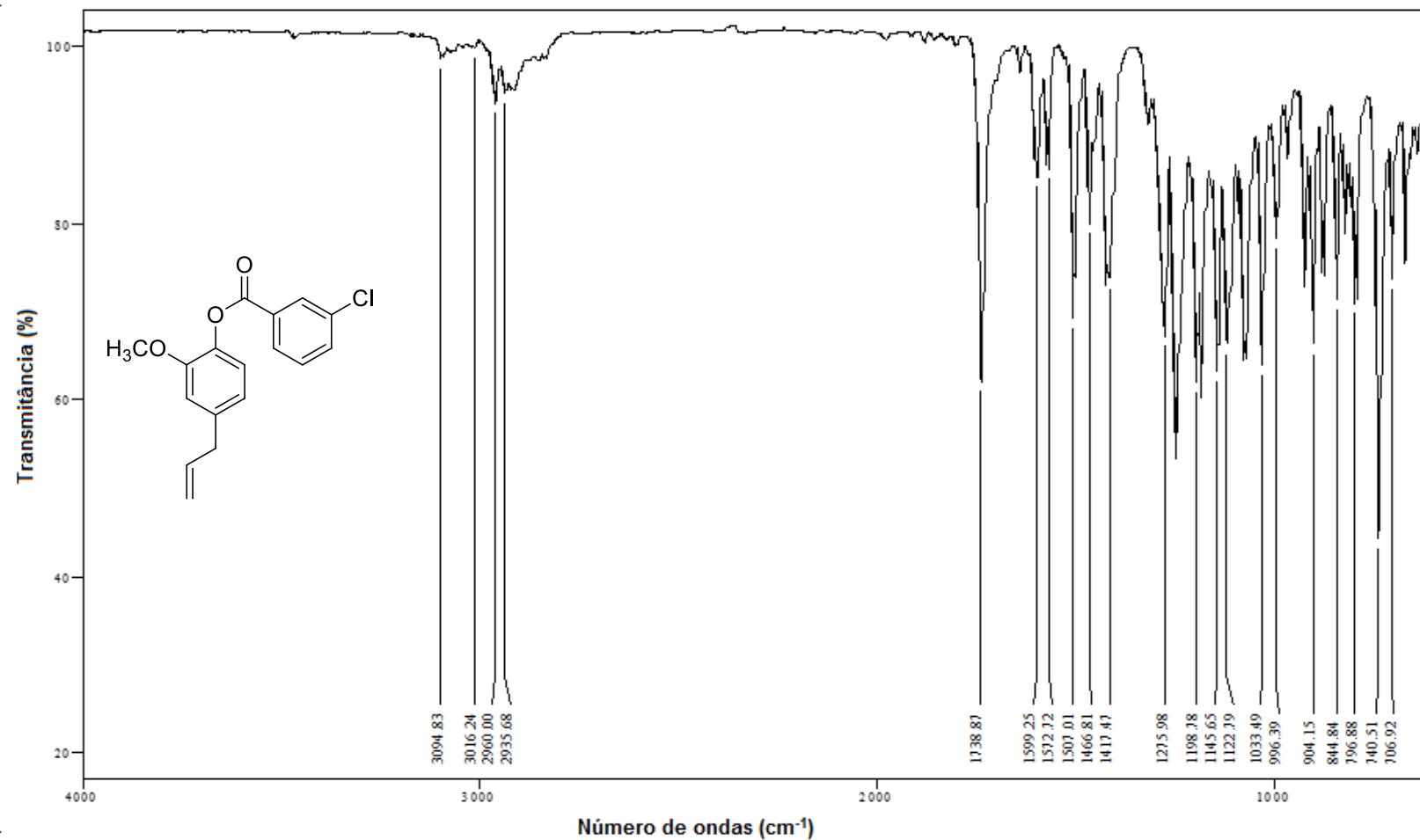
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A36 – Espectro de ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) do composto **3I**.



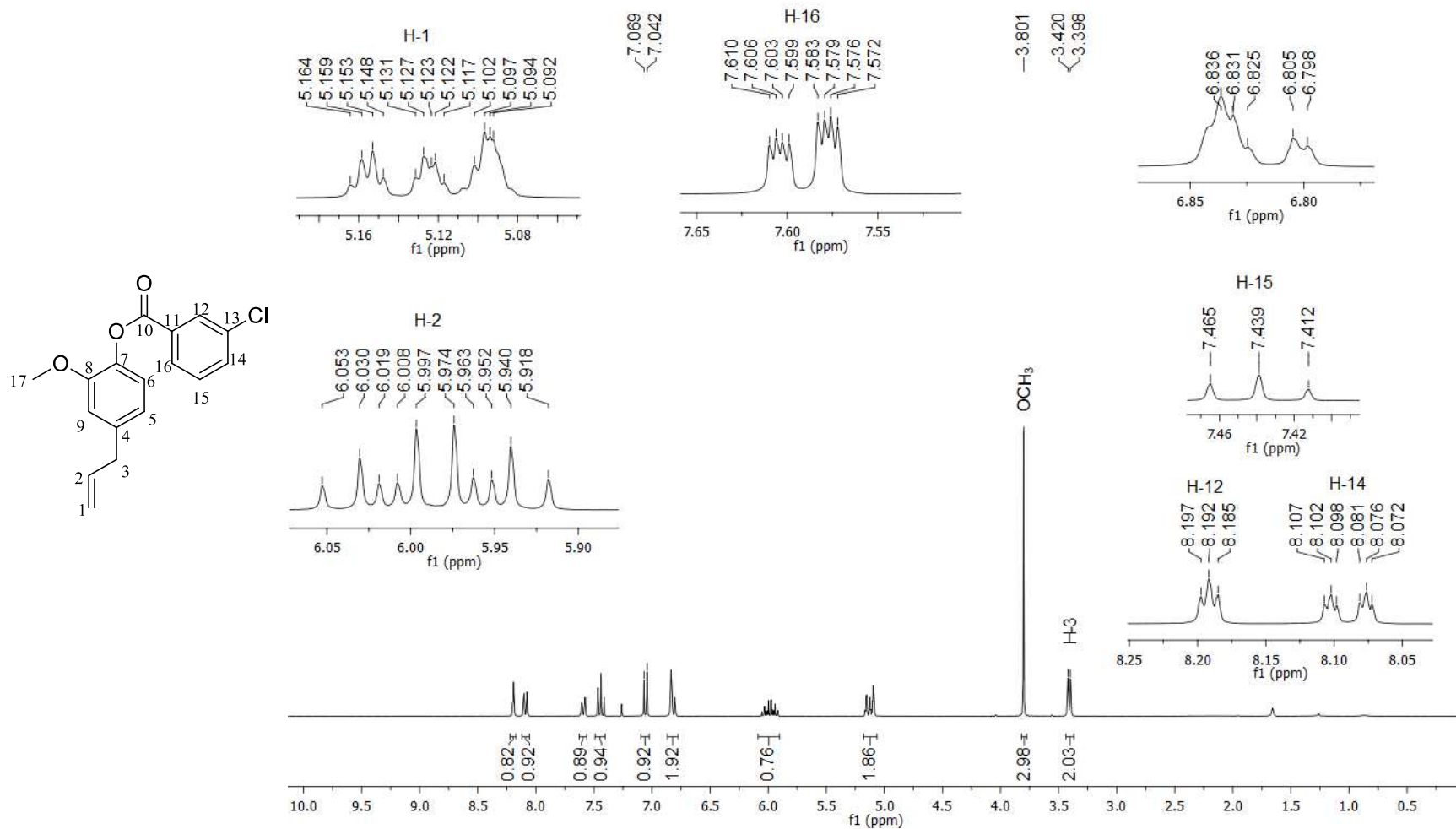
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A37 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3m.



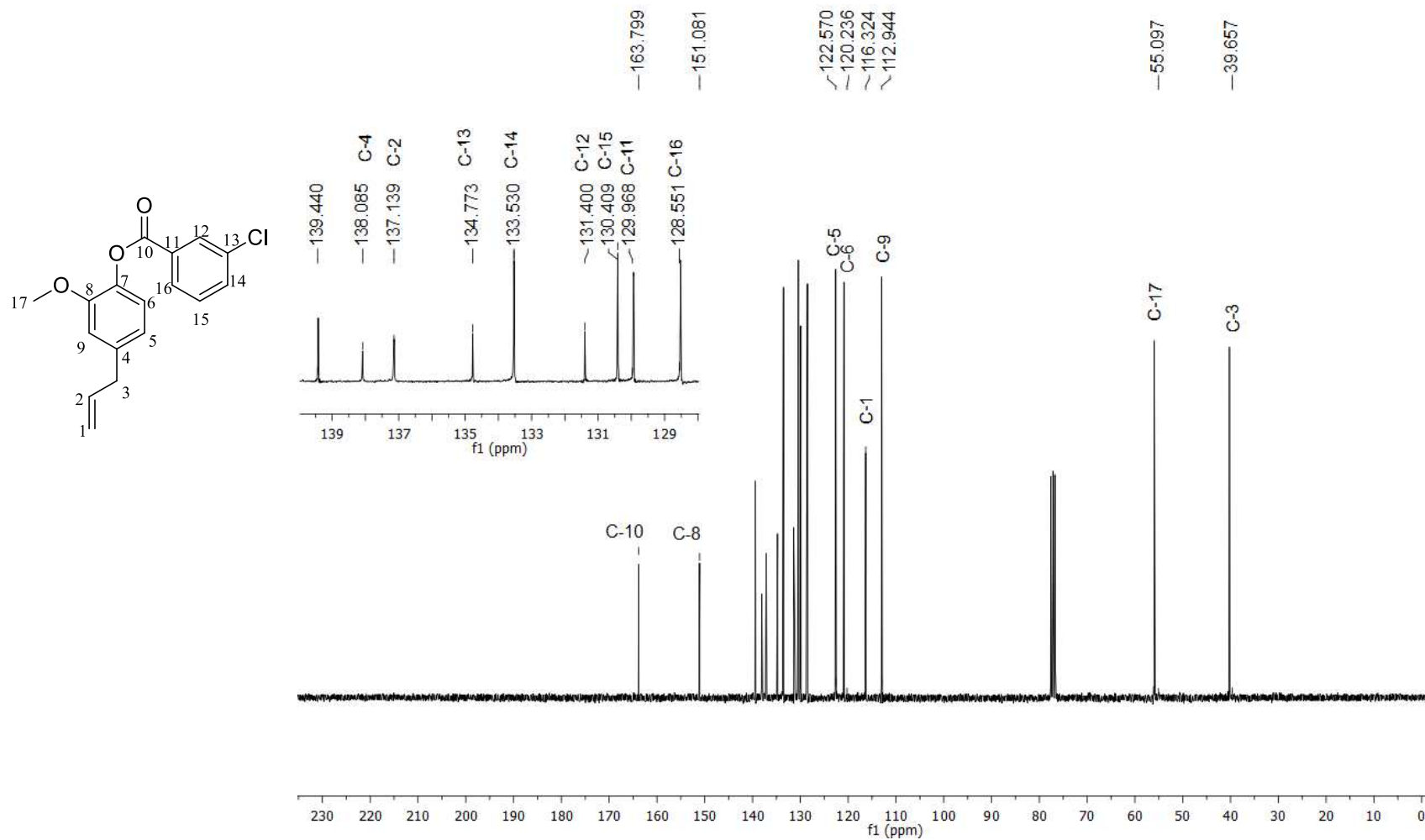
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A38 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3m**.



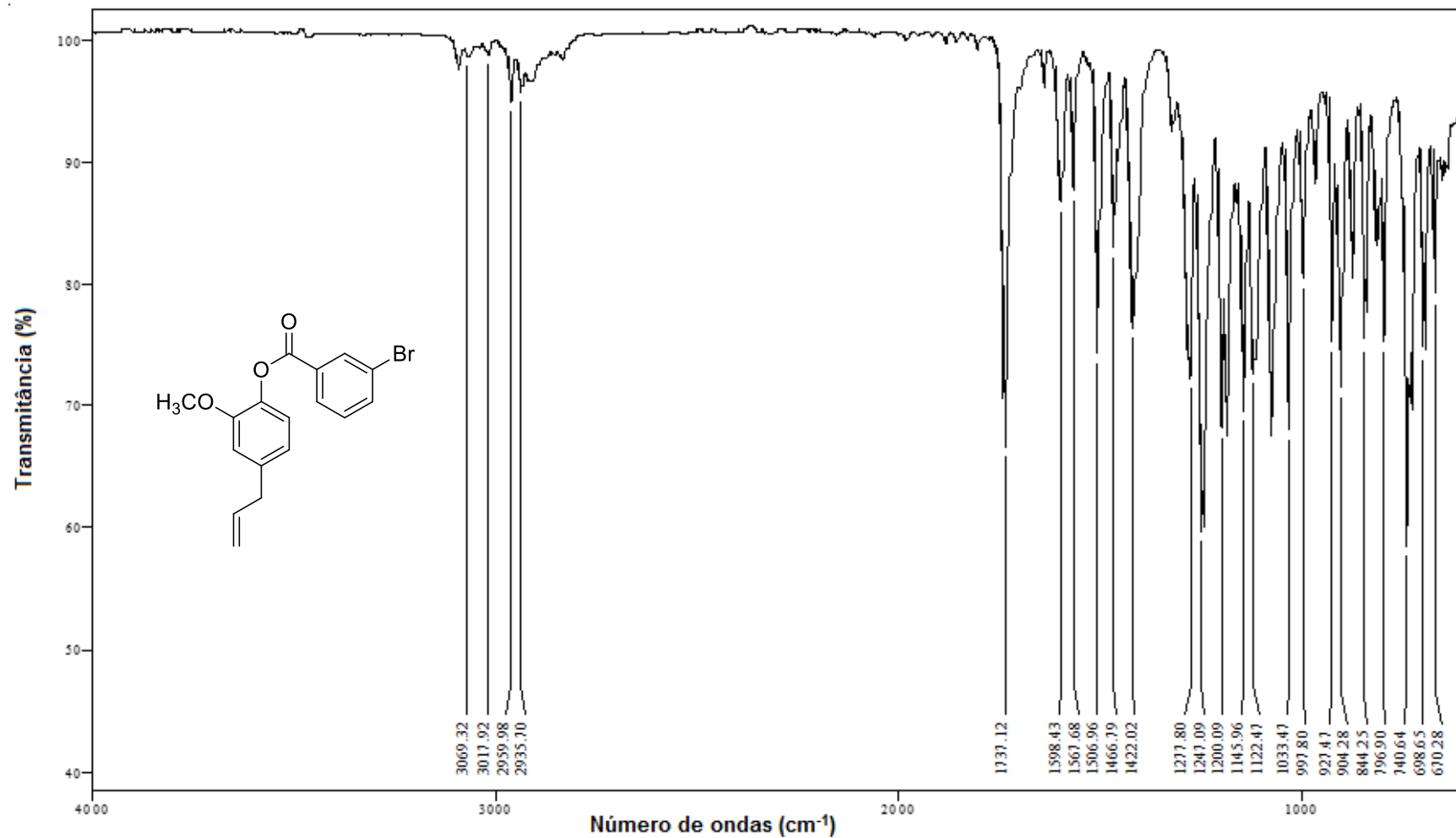
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A39 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3m**.



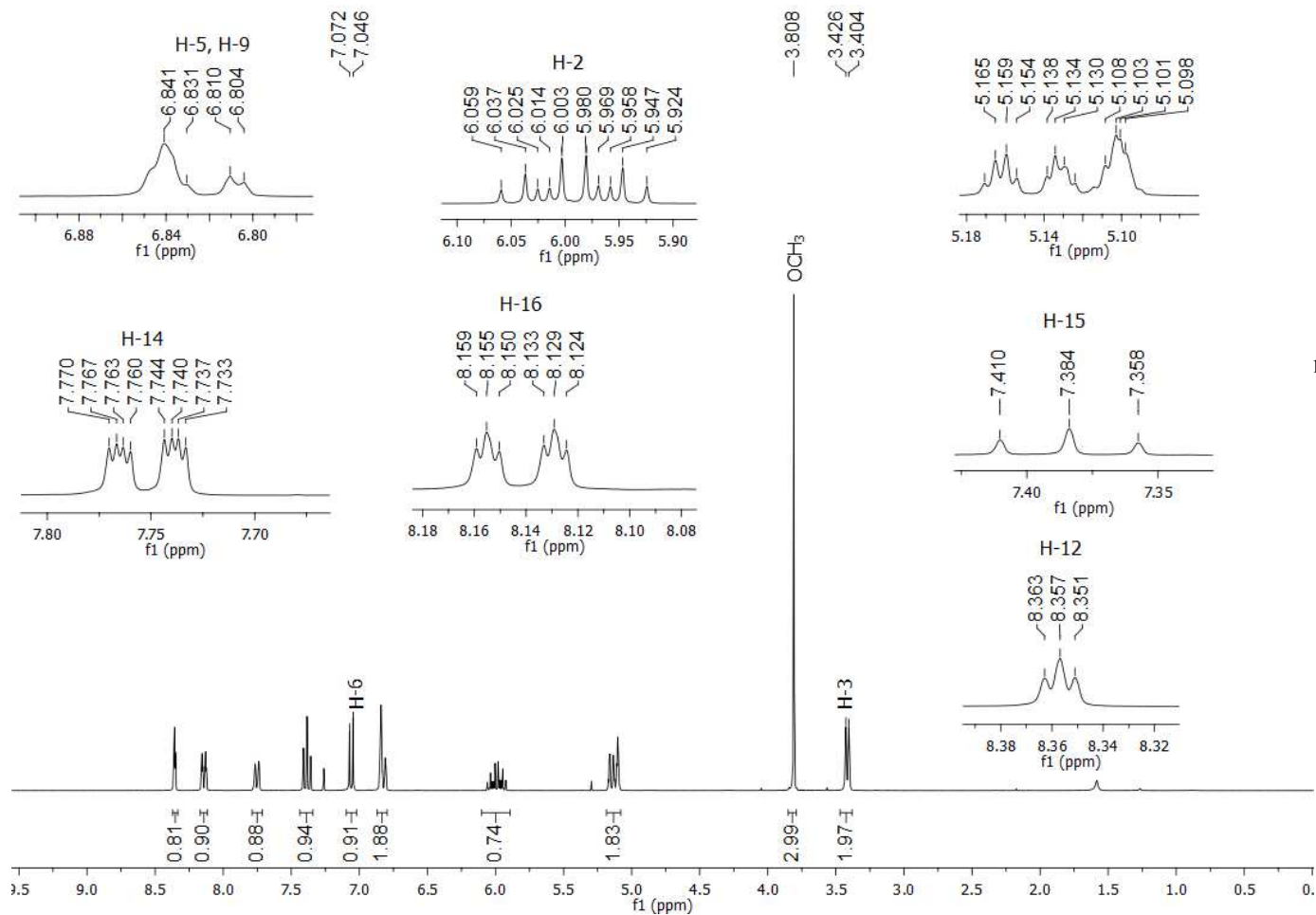
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A40 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **30**.



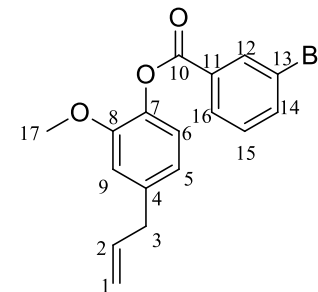
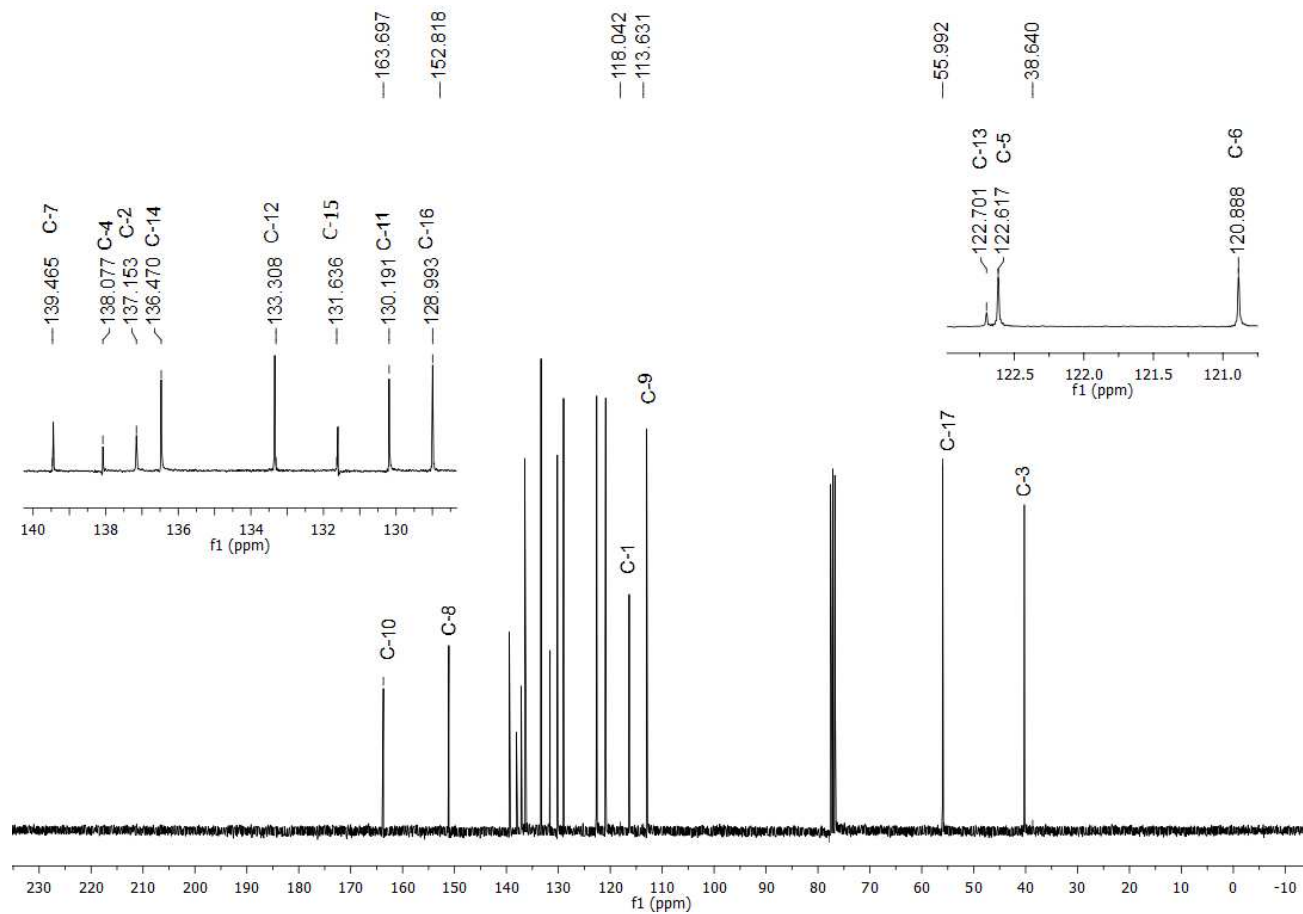
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A41 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3o**.



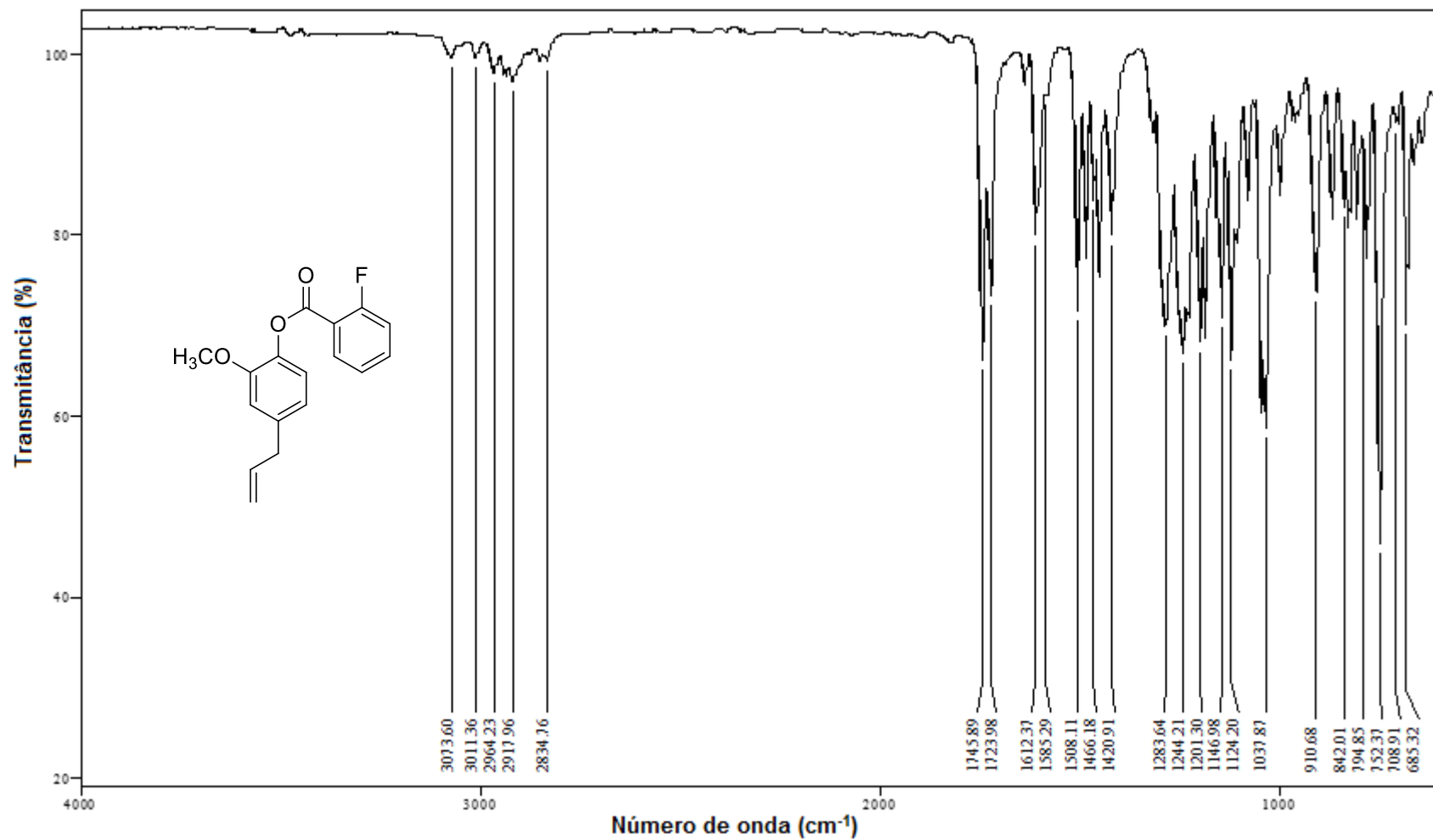
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A42 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3o**.



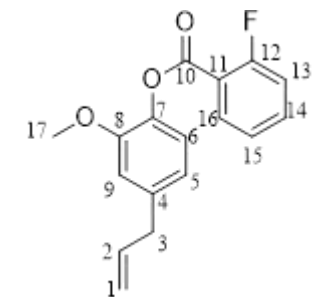
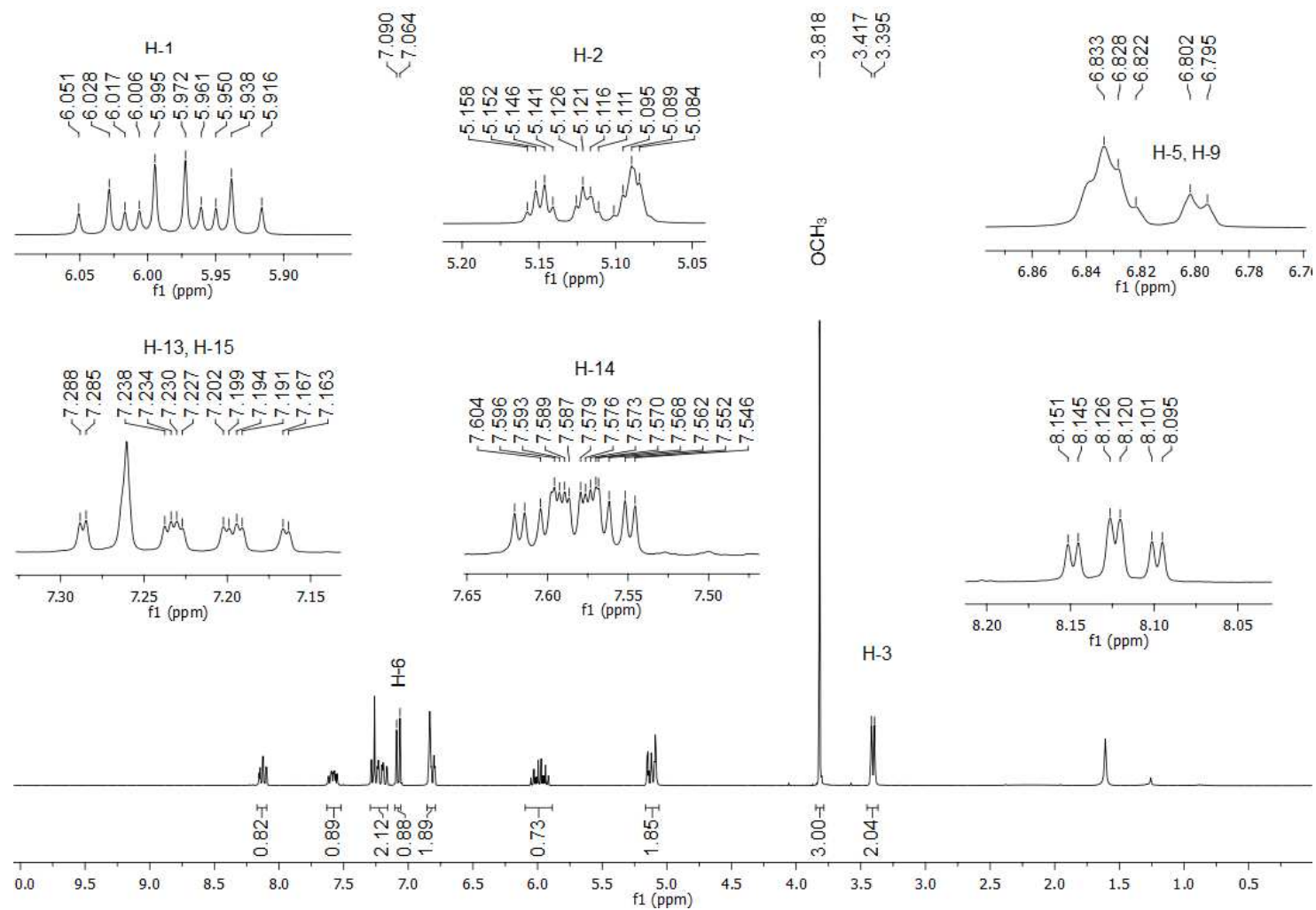
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A43 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3p.



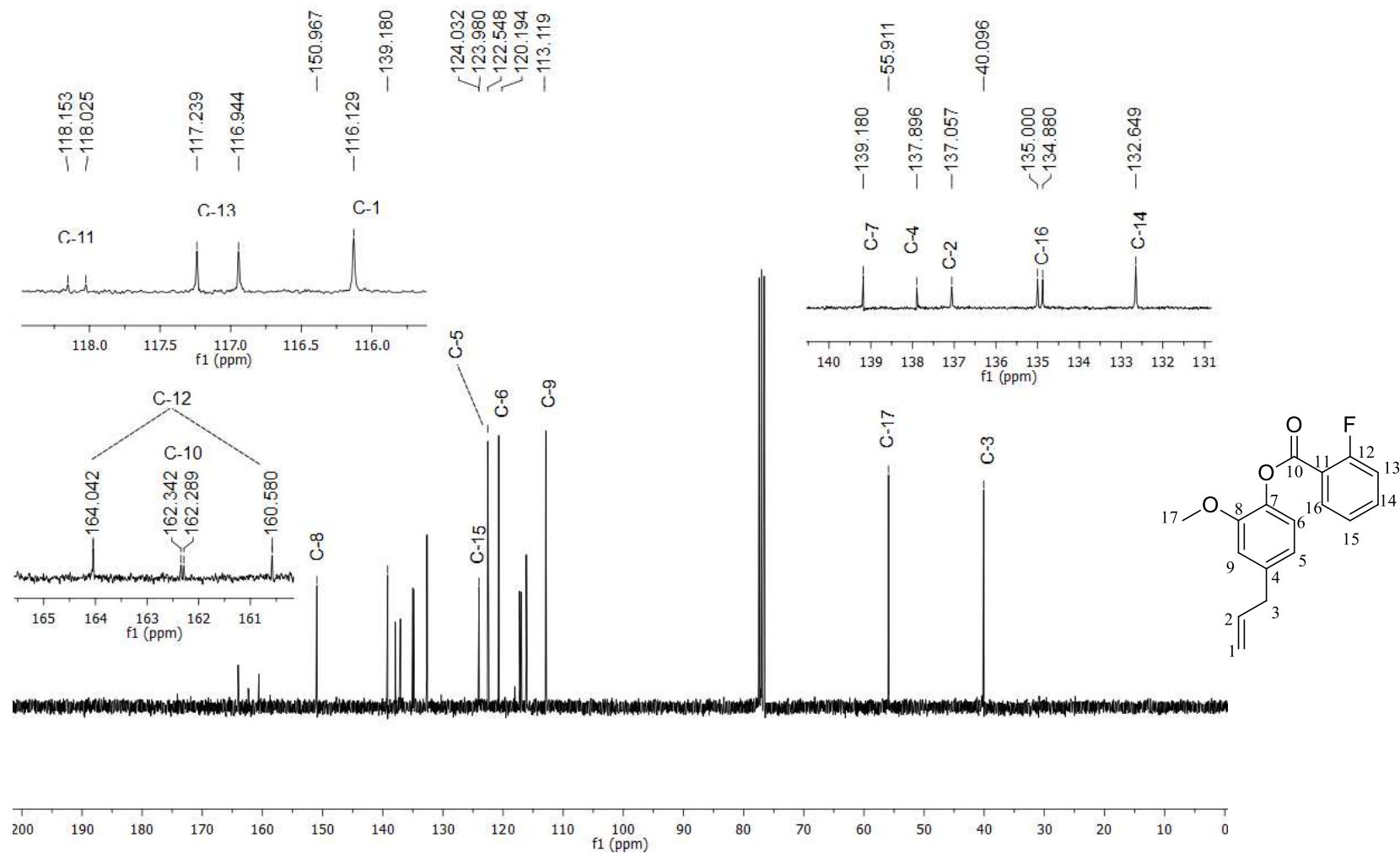
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A44 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3p**.



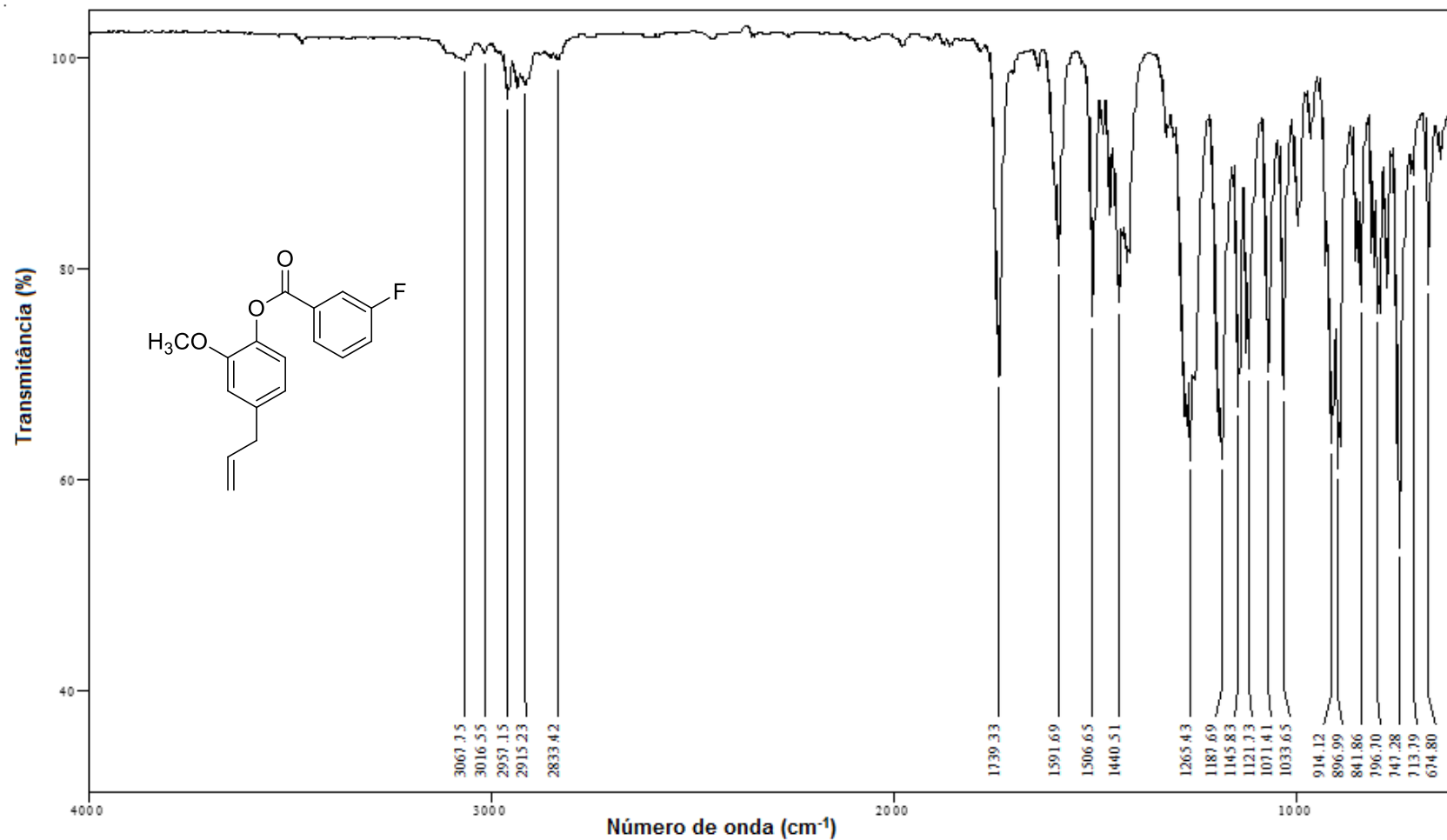
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A45 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3p**.



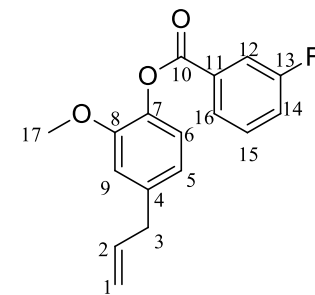
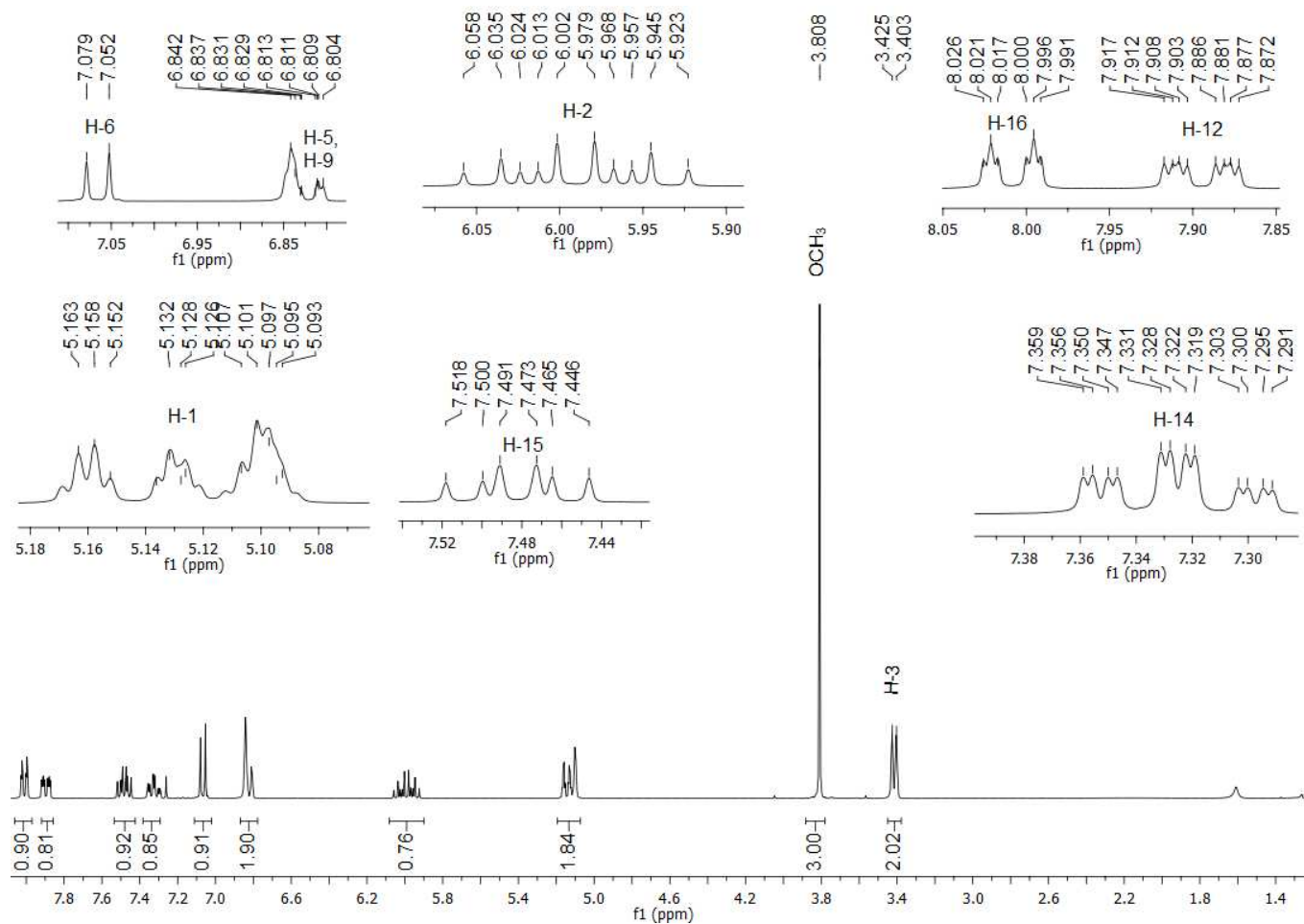
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A46 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3q.



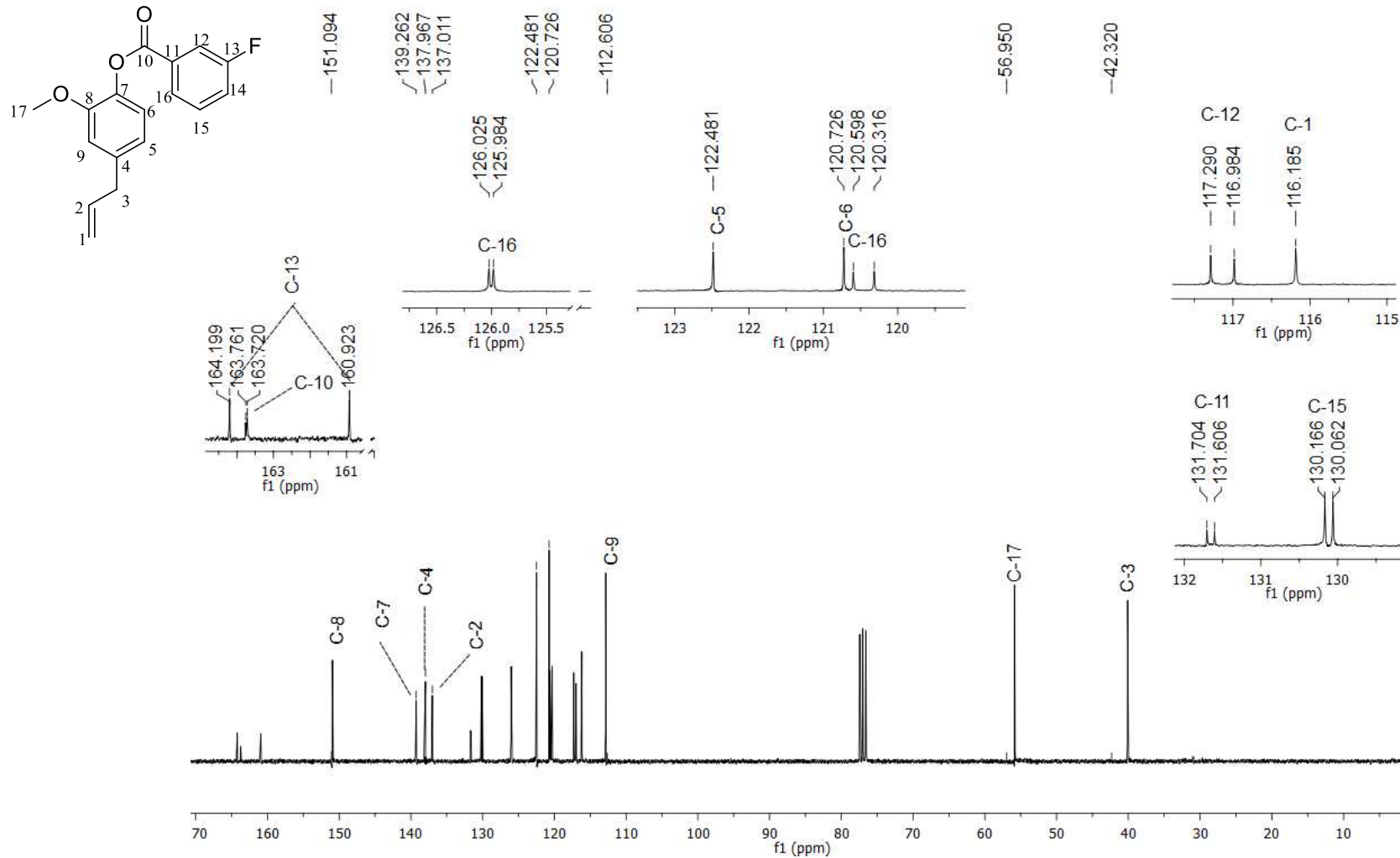
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A47 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3q**.



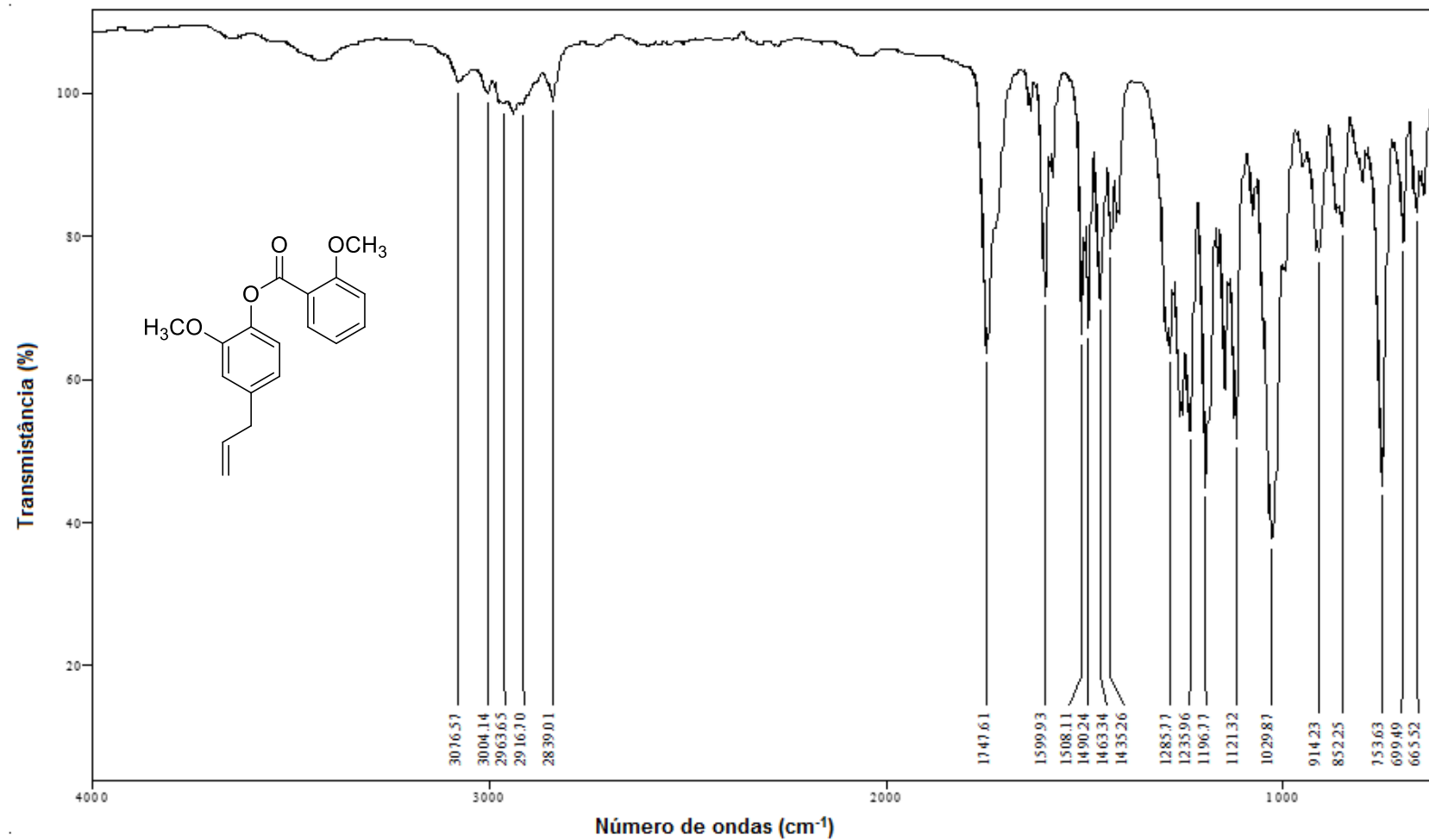
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A48 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3q**.



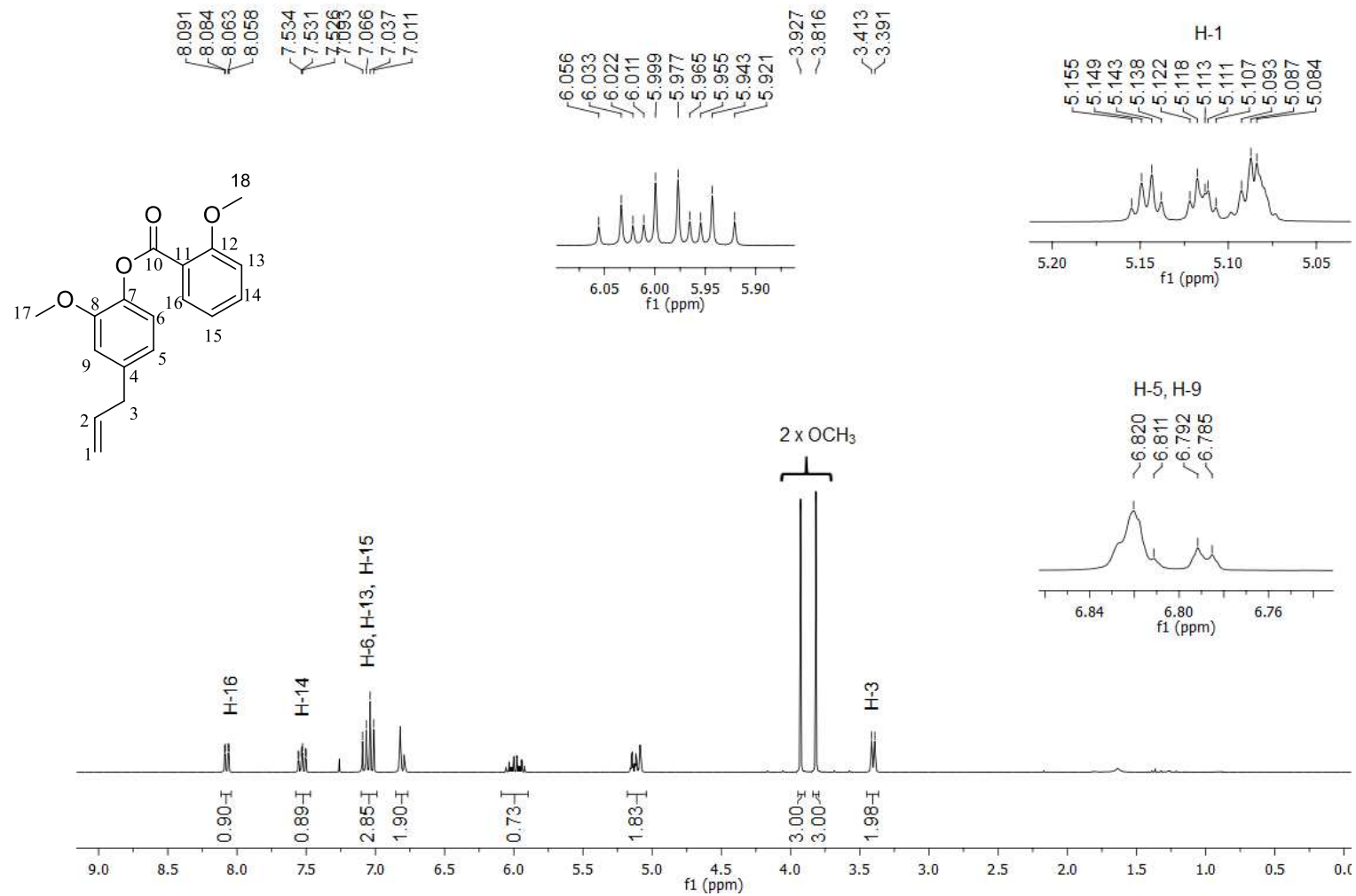
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A49 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3r.



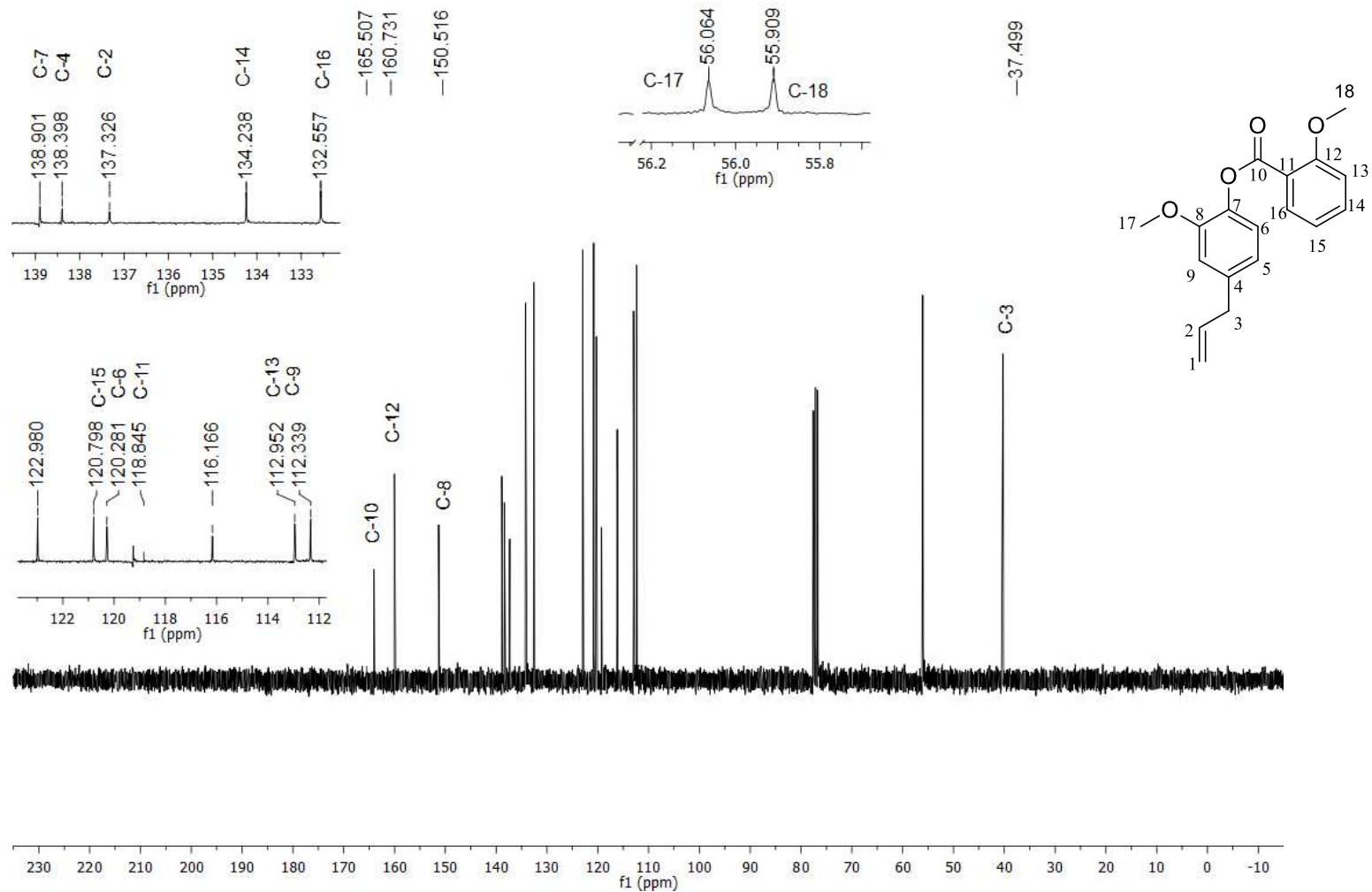
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A50 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3r**.



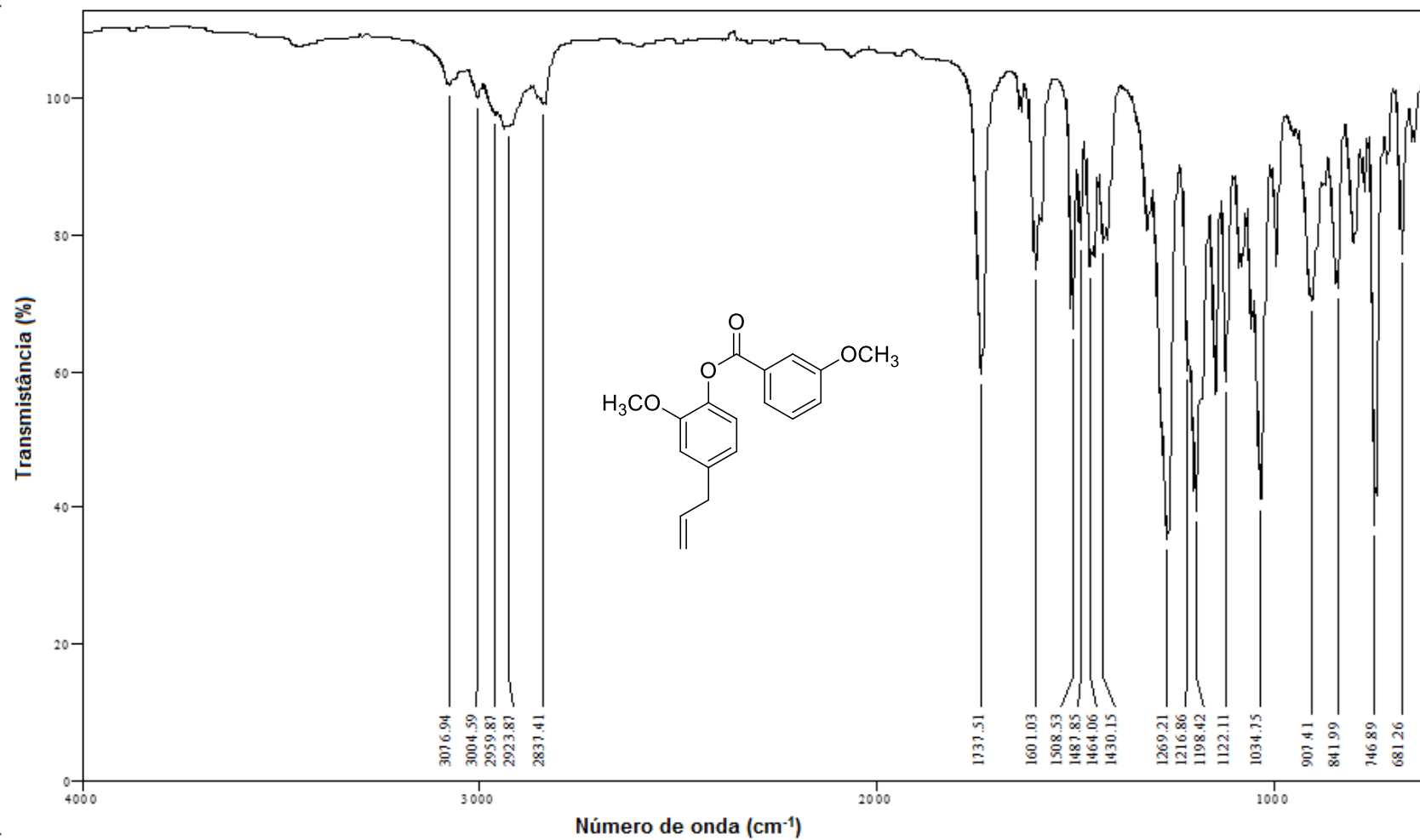
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A51 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3r**.



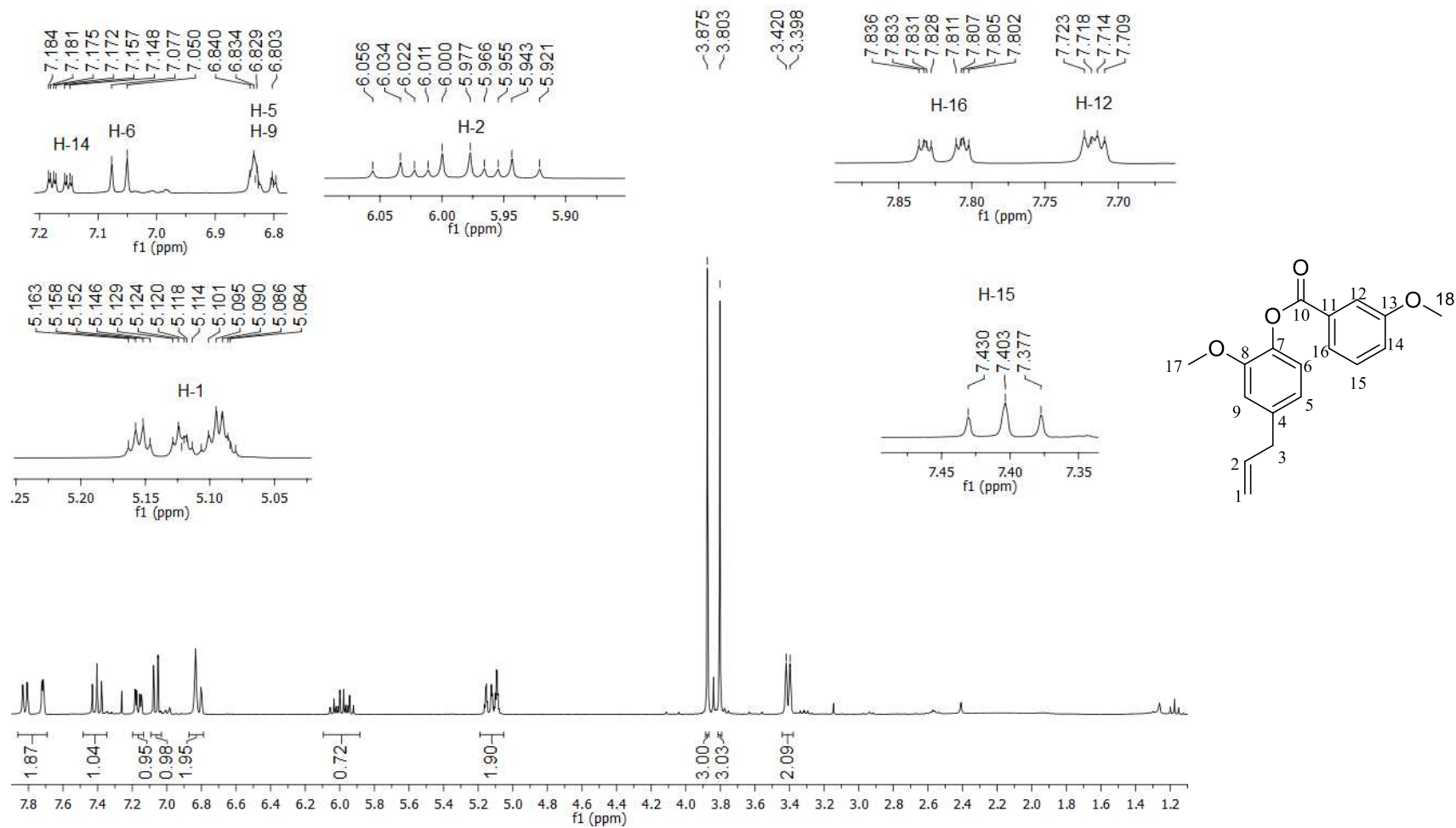
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A52 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3s.



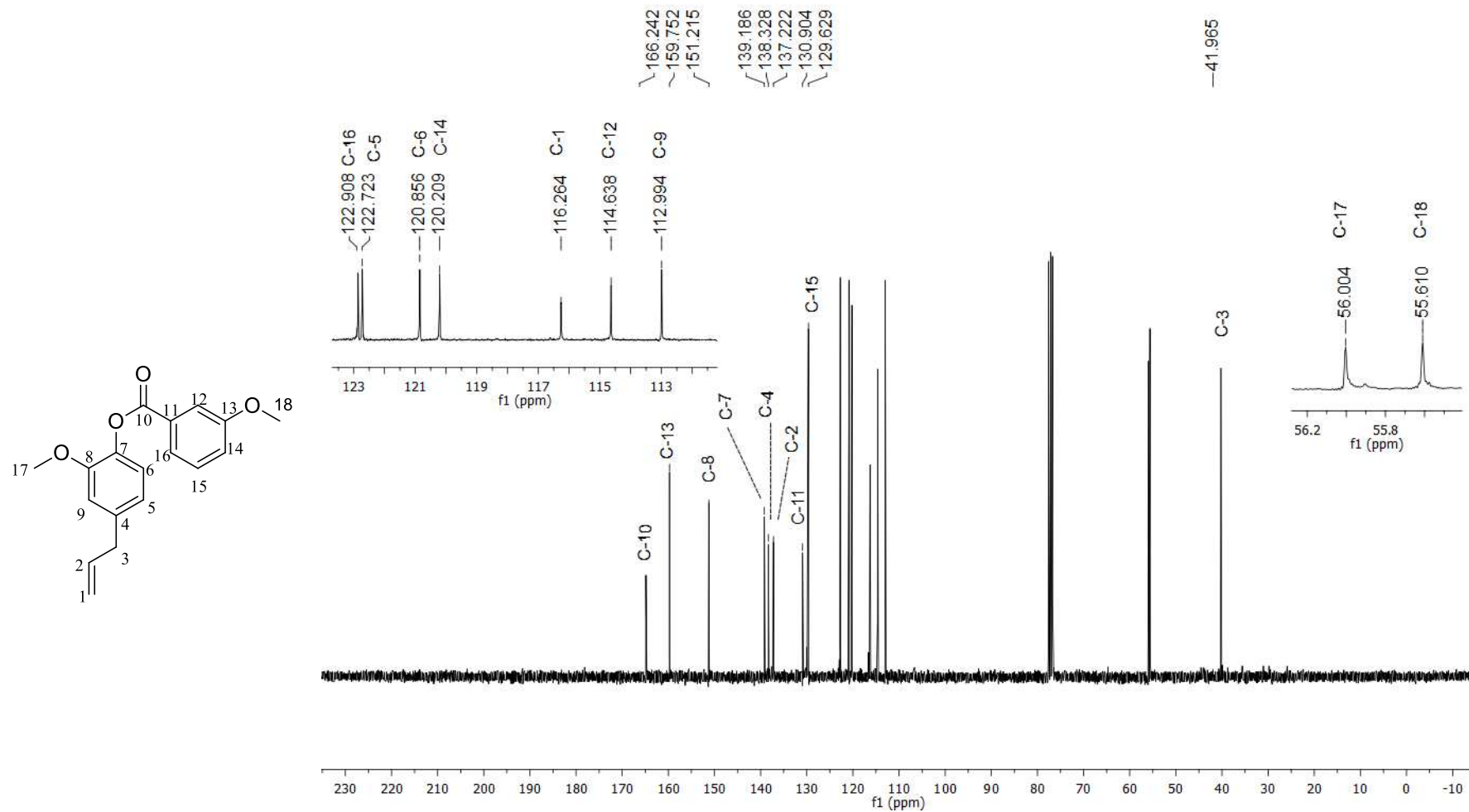
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A53 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3s**.



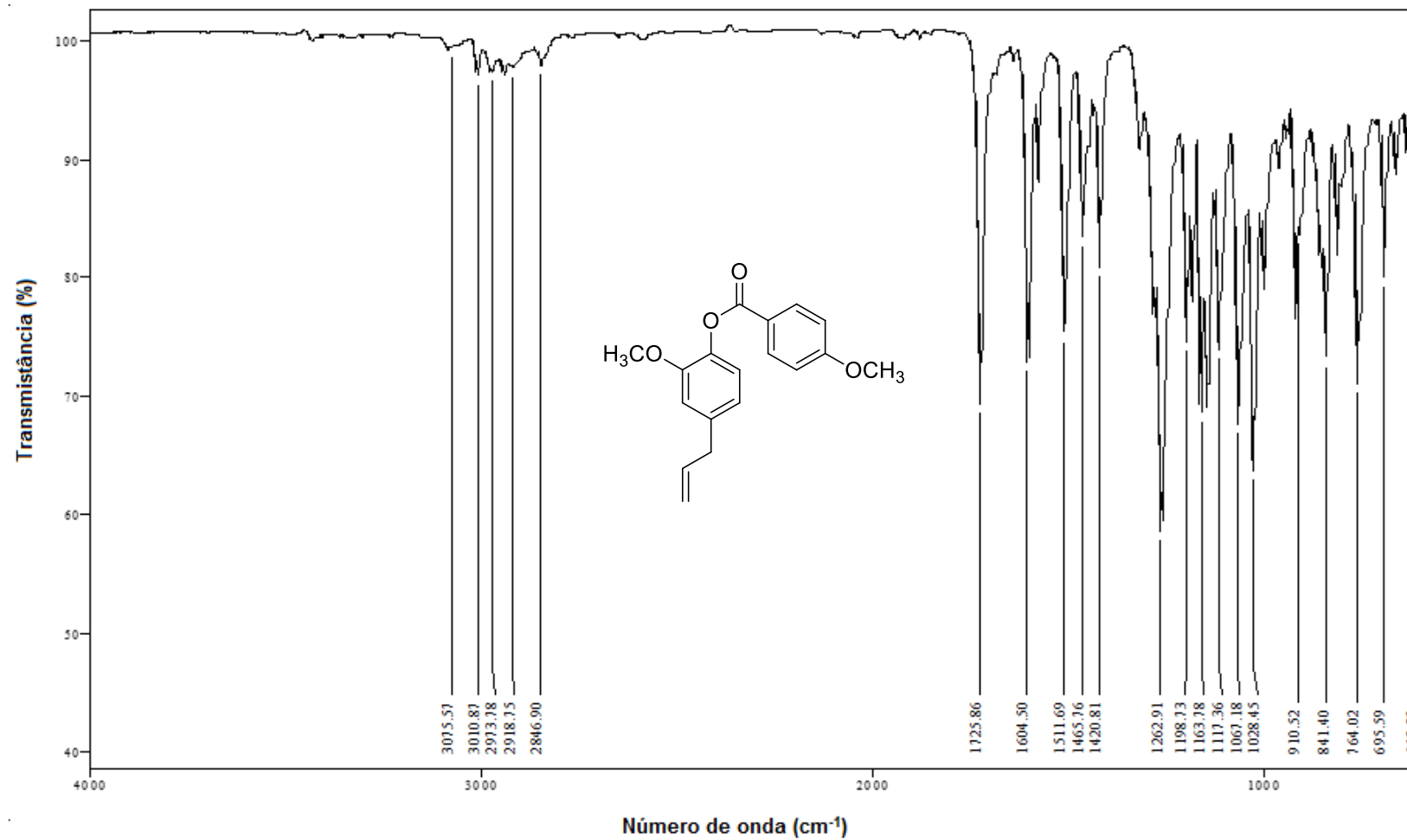
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A54 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3s**.



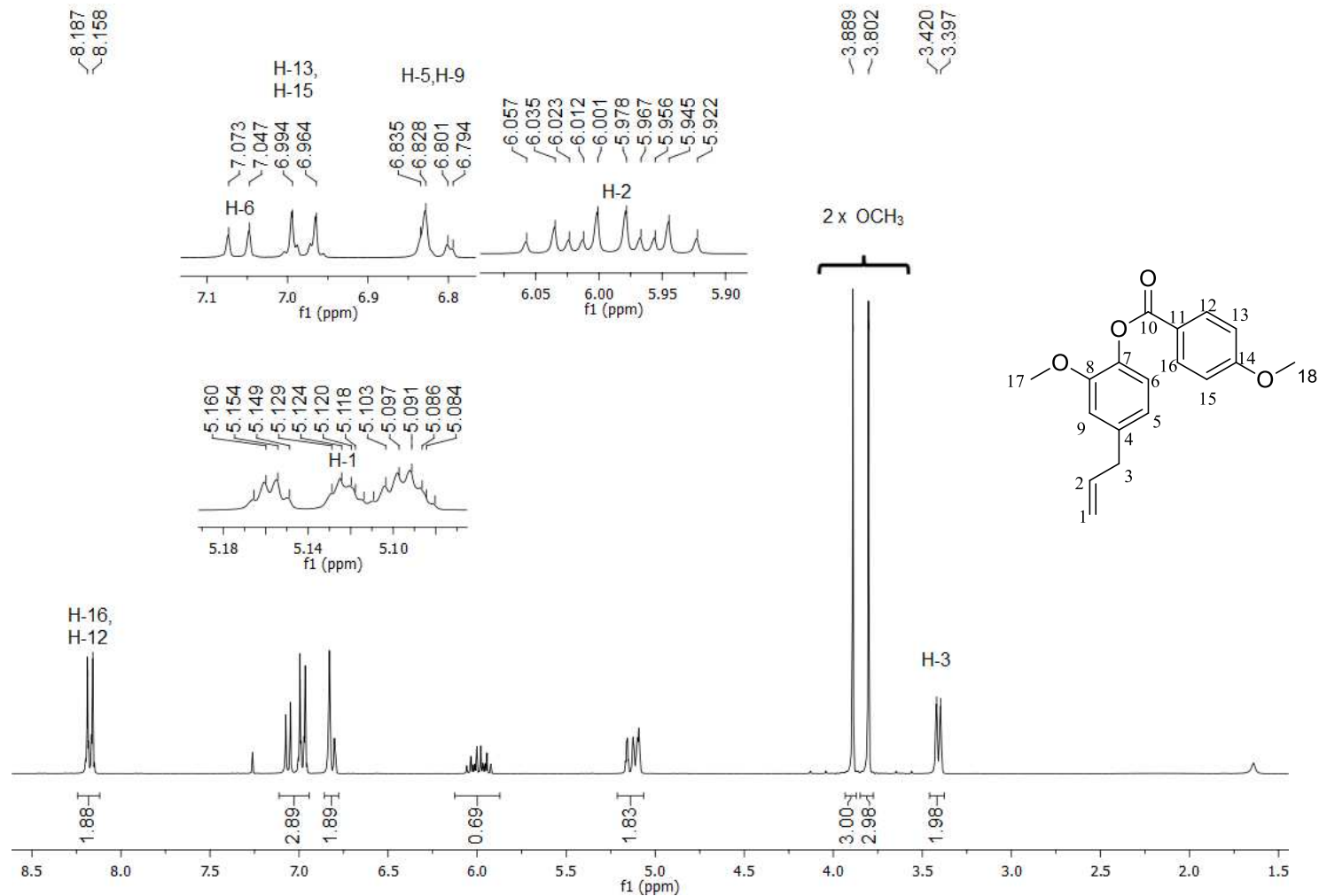
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A55 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3t.



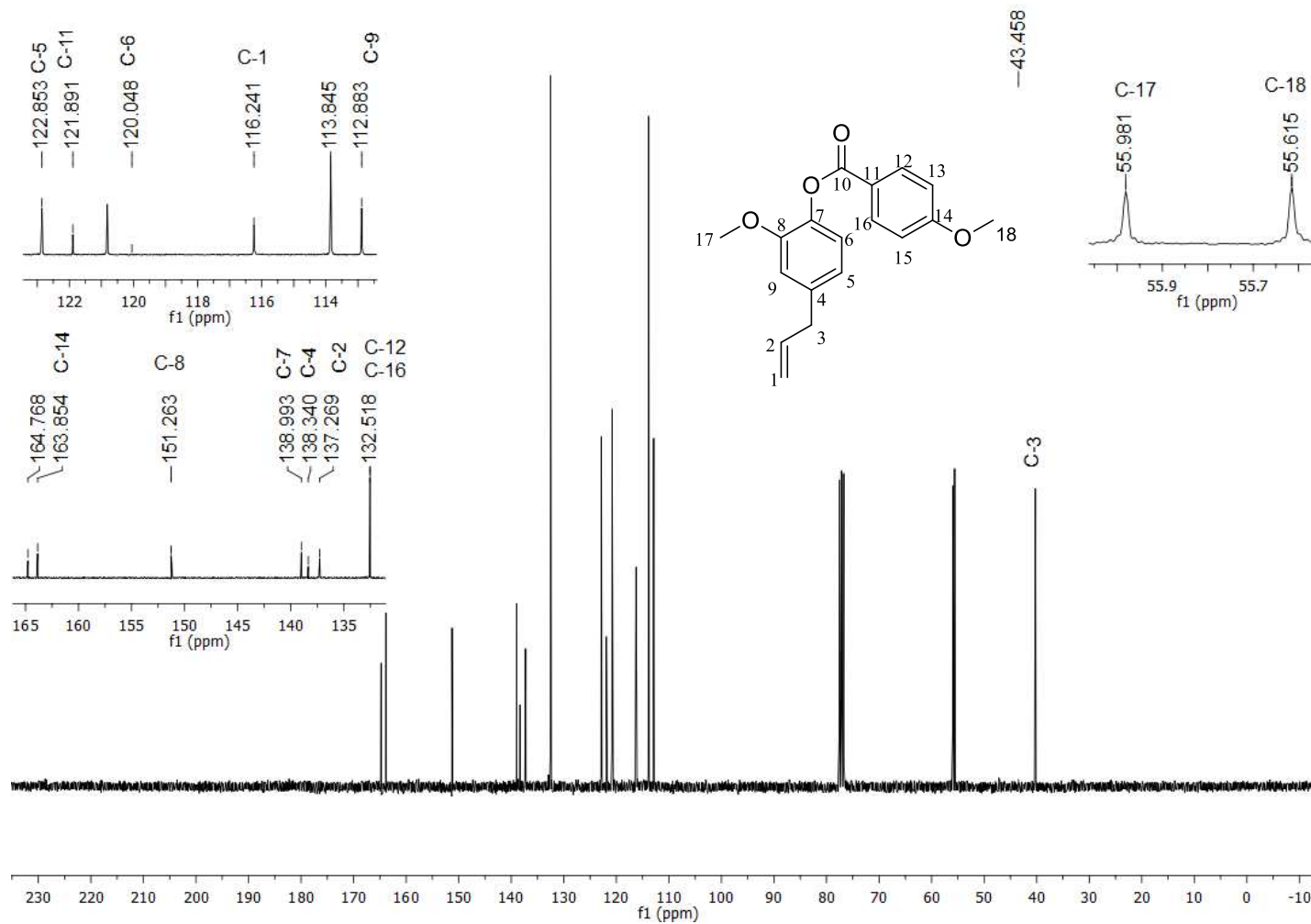
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A56 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3t**.



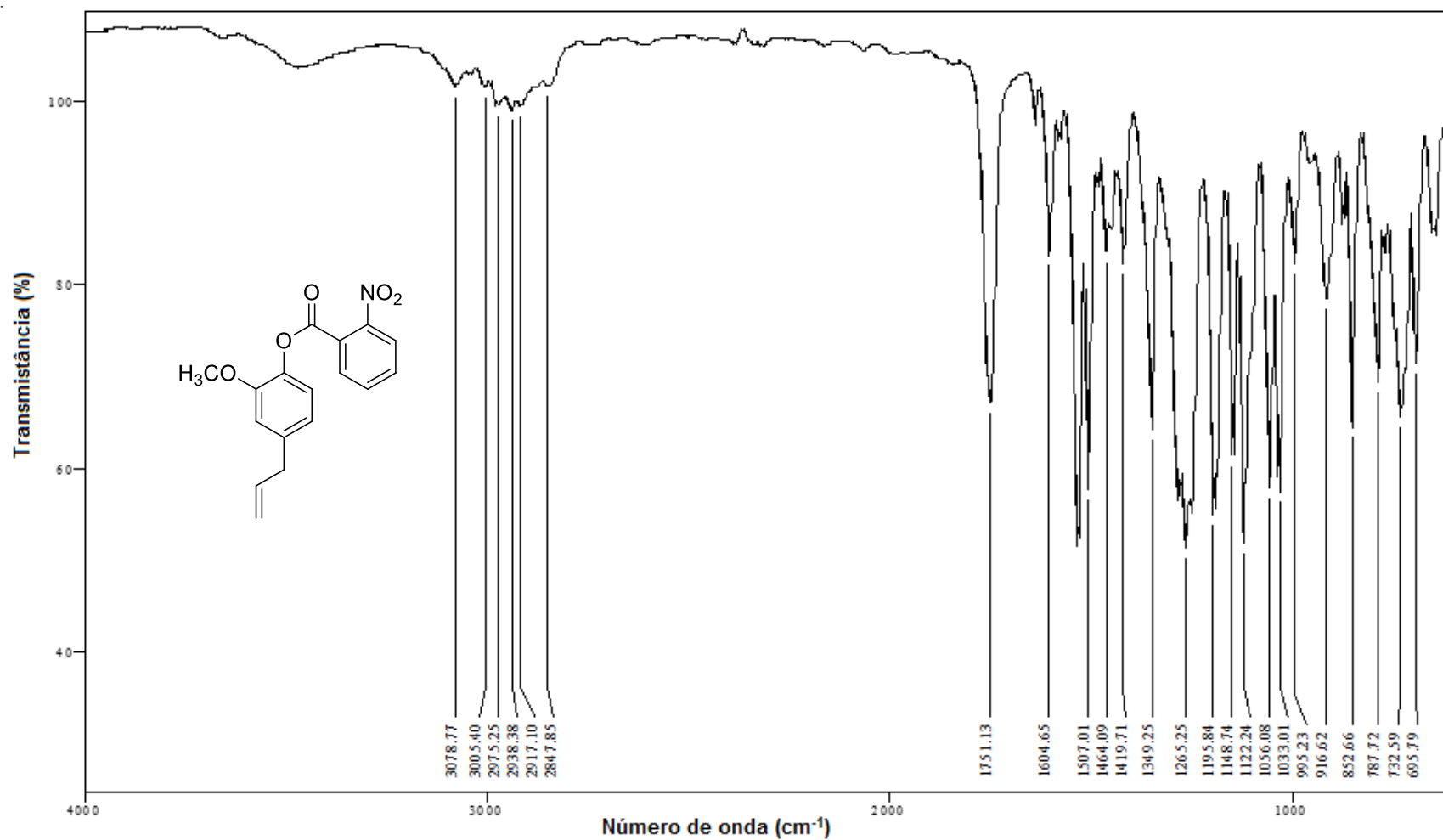
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A57 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3t**.



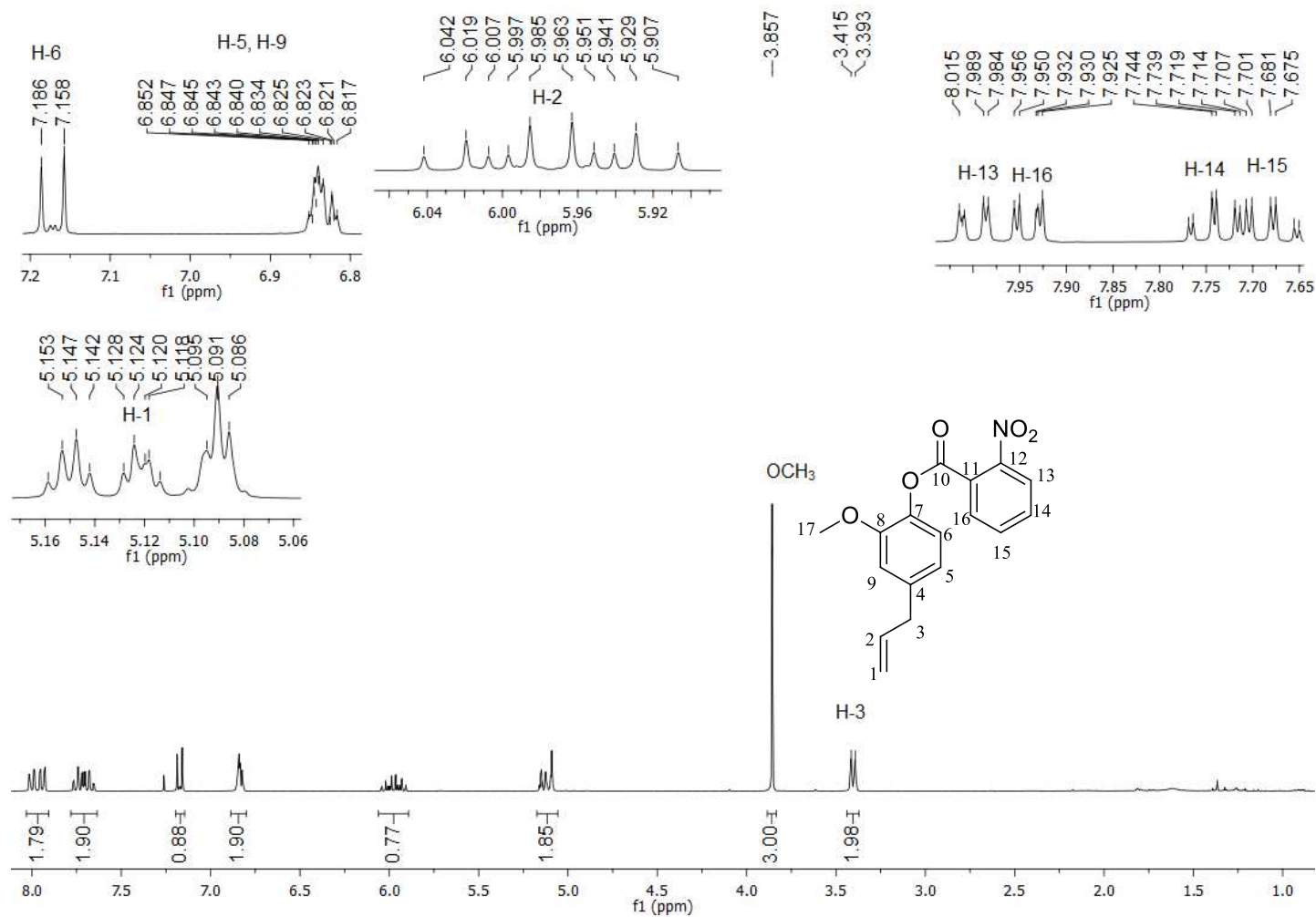
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A58 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3u.



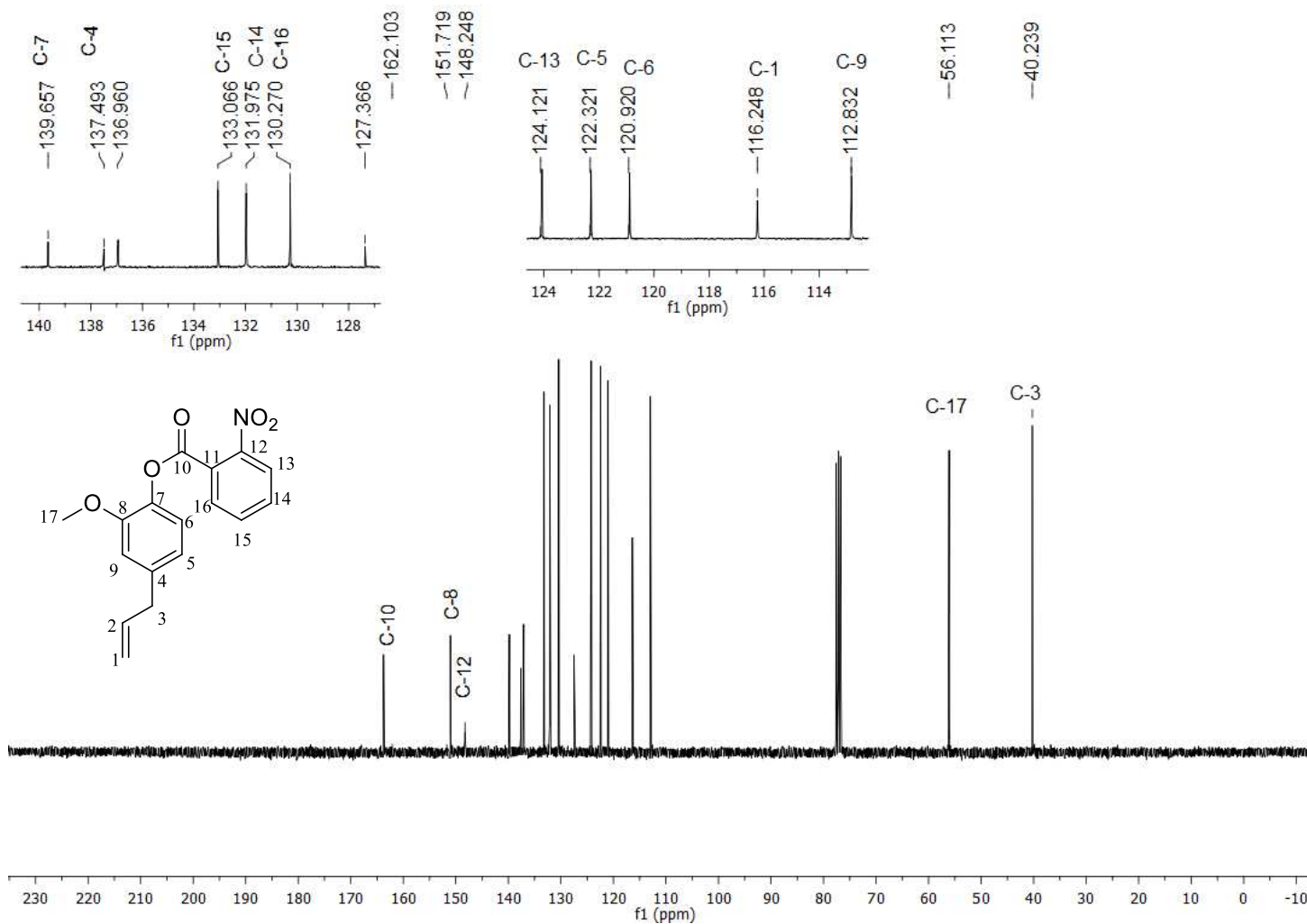
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A59 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3u**.



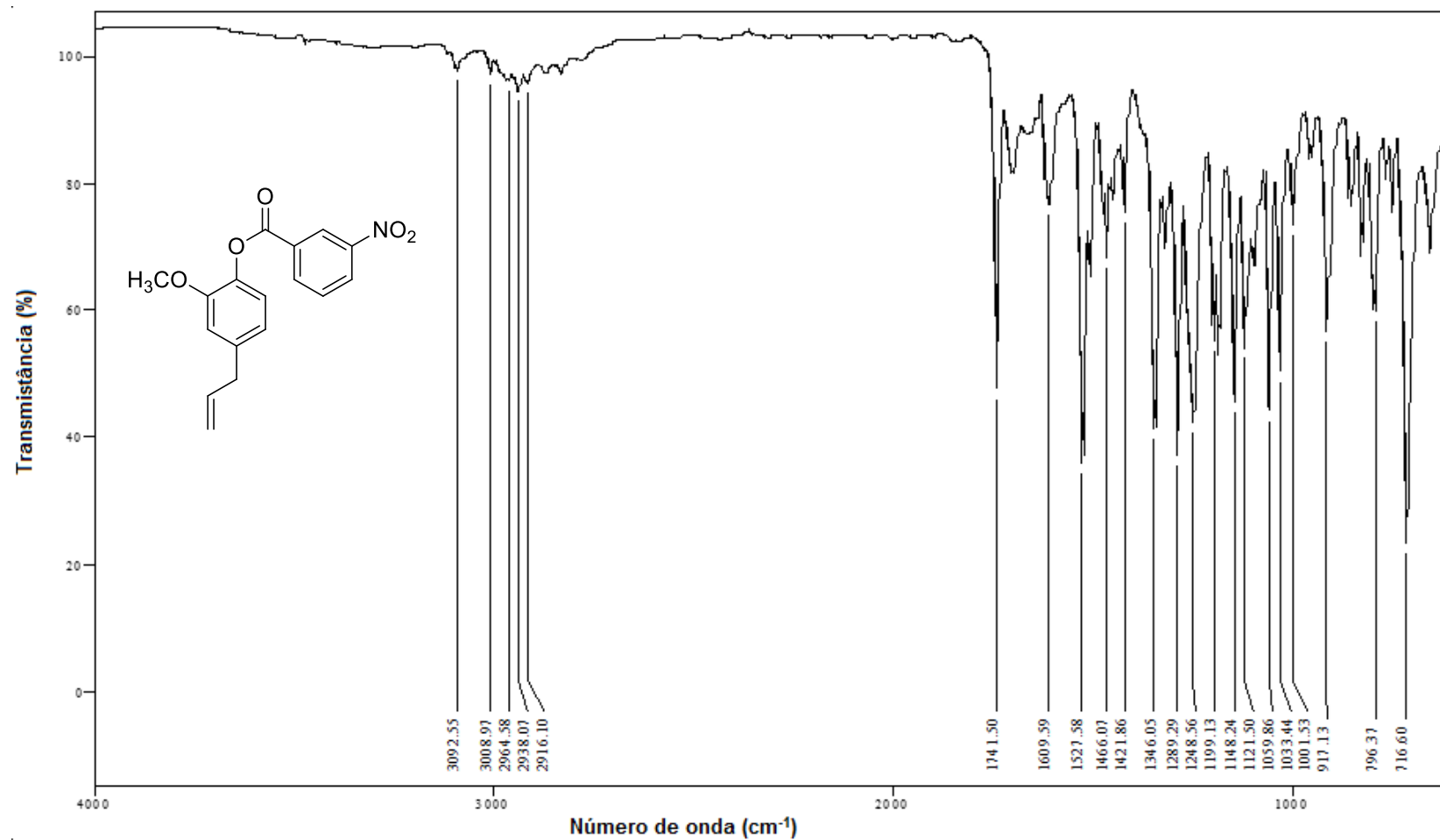
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A60 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3u**.



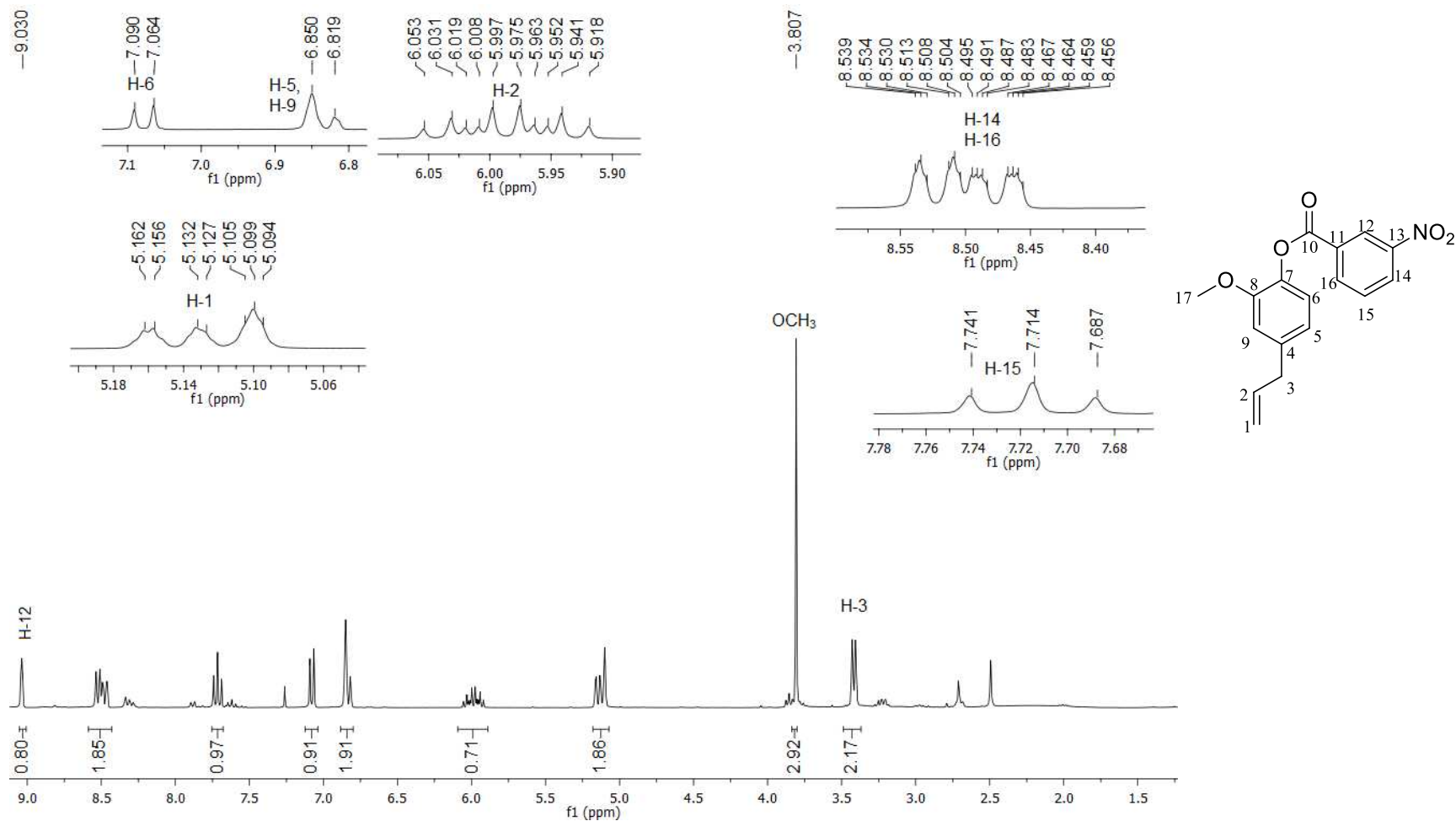
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A61 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3v.



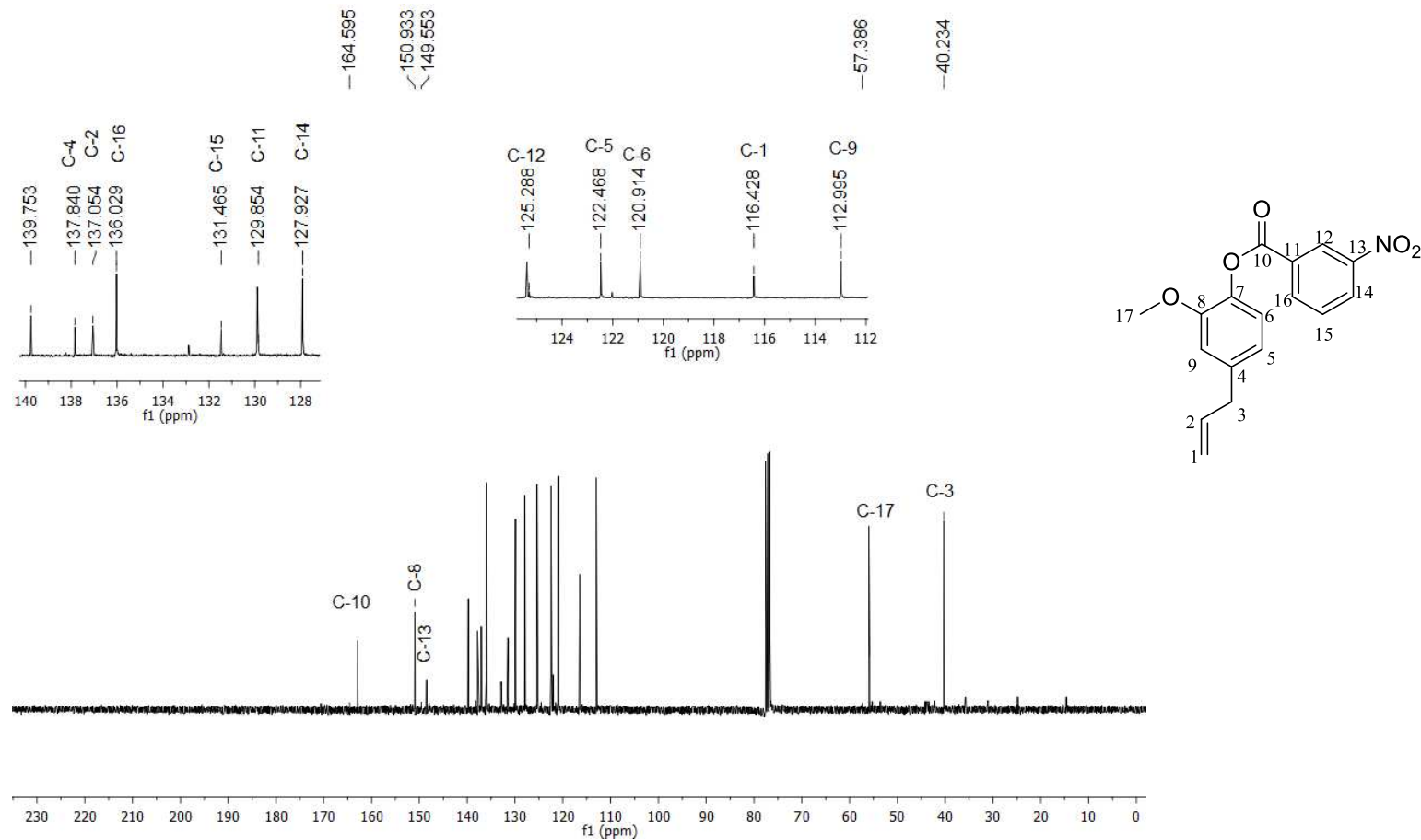
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A62 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3v**.



Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura A63 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3v**.



Fonte: Elaborada pela própria autora.