

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

JOÃO GRACIANO SAMPAIO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DE ÉSTERES
DERIVADOS DOS ÁCIDOS 4-METOXICINÂMICO E 3,4-DIMETOXICINÂMICO
FRENTE À LINHAGEM DE MELANOMA SKMEL-147**

**VIÇOSA – MINAS GERAIS
2022**

JOÃO GRACIANO SAMPAIO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DE ÉSTERES
DERIVADOS DOS ÁCIDOS 4-METOXICINÂMICO E 3,4-DIMETOXICINÂMICO
FRENTE À LINHAGEM DE MELANOMA SKMEL-147**

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

Orientador: Róbson Ricardo Teixeira

**VIÇOSA – MINAS GERAIS
2022**

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

T

S192s
2022 Sampaio, João Graciano, 1989-
Síntese e avaliação da atividade citotóxica de ésteres
derivados dos ácidos 4-metoxicinâmico e 3,4-dimetoxicinâmico
frente à linhagem de melanoma SKMEL-147 / João Graciano
Sampaio. – Viçosa, MG, 2022.

1 dissertação eletrônica (184 f.): il. (algumas color.).

Inclui anexo.

Orientador: Robson Ricardo Teixeira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Química, 2022.

Inclui bibliografia.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2022.418>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Esterificação. 2. Ácido cinâmico. 3. Ésteres. 4. Amidas.
5. Compostos bioativos. 6. Melanoma. I. Teixeira, Robson
Ricardo, 1969-. II. Universidade Federal de Viçosa.
Departamento de Química. Programa de Pós-Graduação em
Agroquímica. III. Título.

CDD 22. ed. 547.27

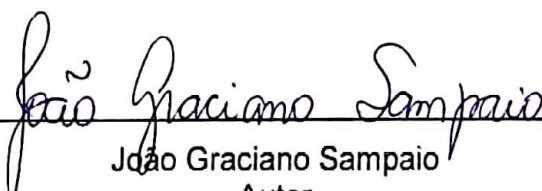
JOÃO GRACIANO SAMPAIO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DE ÉSTERES
DERIVADOS DOS ÁCIDOS 4-METOXICINÂMICO E 3,4-DIMETOXICINÂMICO
FRENTE À LINHAGEM DE MELANOMA SKMEL-147**

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

APROVADA: 25 de fevereiro de 2022.

Assentimento:


João Graciano Sampaio
Autor


Róbson Ricardo Teixeira
Orientador

AGRADECIMENTOS

A Deus por toda força e proteção, por ser meu alicerce e por estar sempre presente e guiando meu caminho.

À Universidade Federal de Viçosa (UFV) e ao Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, pela oportunidade de realização deste trabalho de pesquisa.

Ao meu orientador Róbson Ricardo Teixeira, pela atenção, carinho, paciência, pelos inúmeros ensinamentos, por toda a dedicação, entusiasmo, apoio e confiança no meu trabalho.

Aos meus pais João e Maria, aos meus irmãos e sobrinhas, por todo amor, carinho e incentivo. Por serem exemplos de humildade, de força e de fé na vida.

Aos colegas de laboratório, em especial Sara, Ana Paula, Luíza, Samira e Amanda, pela força, ensinamentos, ajuda e por se fazerem presentes nos momentos de dificuldades e também de descontração.

Às amigas Kamylla e Paloma, pelo apoio e por estarem presentes em diversos momentos especiais.

À Sabriny por ser um presente que o mestrado me deu, por todo apoio, ajuda, troca de conhecimentos e por me aturar desde o primeiro dia de aula.

Ao Wellington que, por mais que a vida tenha nos direcionado por caminhos distintos, sempre será um exemplo de garra, persistência e de humanidade na minha vida. Agradeço por todo carinho, apoio, conselhos e ensinamentos.

Ao Adilson, por estar presente nos últimos meses me dando força e incentivo a continuar lutando pelos meus sonhos e ideais.

A todos os amigos de Viçosa e Manhumirim, pelo carinho, apoio e por estarem presentes em todos os momentos da minha vida.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa de estudos concedida.

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

RESUMO

SAMPAIO, João Graciano, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2022. **Síntese e avaliação da atividade citotóxica de ésteres derivados dos ácidos 4-metoxicinâmico e 3,4-dimetoxicinâmico frente à linhagem de melanoma SKMEL-147.** Orientador: Róbson Ricardo Teixeira.

O ácido cinâmico e seus derivados correspondem a uma classe de compostos que apresentam várias bioatividades, desempenhando importante papel na pesquisa e no desenvolvimento de novos compostos bioativos. O presente trabalho objetivou sintetizar e caracterizar 32 compostos, dentre eles ésteres e acrilamidas, derivados dos ácidos 4-metoxicinâmico e 3,4-dimetoxicinâmico, além de avaliar a citotoxicidade destes compostos em células de melanoma SKMEL-147. A esterificação de Steglich foi a reação chave envolvida no processo de obtenção desses compostos, sendo eles obtidos com rendimentos variando de 57–86%. Os ésteres (e as amidas) sintetizados foram caracterizados via espectroscopia no IV e espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C . No ensaio de avaliação da viabilidade celular das células SKMEL-147, na concentração de $40 \mu\text{mol L}^{-1}$, frente aos derivados sintetizados a partir do ácido metoxicinâmico (**4a-4p**), observou-se que a substância 2,5-dimetoxibenzil (*E*)-3-(4-metoxifenil) acrilato (**4m**) apresentou o maior efeito citotóxico (cerca de 40% de inibição da viabilidade celular). Entre os compostos derivados do ácido 3,4-dimetoxicinâmico (**5a-5p**), a substância 2,5-dimetoxibenzil (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato (**5m**) apresentou maior citotoxicidade (aproximadamente 50% de inibição da viabilidade celular), seguida das substâncias 4-fluorobenzil (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato (**5h**) (aproximadamente 40% de inibição), 3,4-difluorobenzil (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato (**5i**) (cerca de 35% de inibição) e 2-metoxifenil (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato (**5o**) (cerca de 20% inibição), respectivamente. Desta forma, o presente trabalho resultou na síntese de derivados do ácido cinâmico contendo ésteres e acrilamidas citotoxicamente ativos frente a linhagem celular de melanoma humana SKMEL-147. Estes derivados podem vir a ser utilizados como estruturas modelos para o desenvolvimento de novos compostos com atividade antimelanoma promissora.

Palavras-chave: Ésteres cinamatos. Esterificação de Steglich. Ácido cinâmico. Melanoma humano. In vitro.

ABSTRACT

SAMPAIO, João Graciano, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February 2022. **Synthesis and evaluation of the cytotoxic activity of esters derived from 4-methoxycinnamic and 3,4-dimethoxycinnamic acids against the melanoma cell line SKMEL-147.** Advisor: Róbson Ricardo Teixeira.

Cinnamic acid and its derivatives correspond to a class of compounds that have several bioactivities, playing an important role in the research and development of new bioactive compounds. The present work aimed to synthesize and characterize 32 compounds, including esters and acrylamides, derived from 4-methoxycinnamic and 3,4-dimethoxycinnamic acids, in addition to evaluating the cytotoxicity of these compounds in SKMEL-147 melanoma cells. Steglich esterification was the key reaction involved in the process of obtaining these compounds, being obtained with yields ranging from 57–86%. The synthesized esters (and amides) were characterized via IR spectroscopy and ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy. In the assay to evaluate the cell viability of SKMEL-147 cells, at a concentration of $40\ \mu\text{mol L}^{-1}$, against derivatives synthesized from methoxycinnamic acid (**4a-4p**), it was observed that the substance 2,5-dimethoxybenzyl (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)acrylate (**4m**) showed the greatest cytotoxic effect (about 40% inhibition of cell viability). Among the compounds derived from 3,4-dimethoxycinnamic acid (**5a-5p**), the substance 2,5-dimethoxybenzyl (*E*)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)acrylate (**5m**) showed the highest cytotoxicity (approximately 50% inhibition of cell viability), followed by the substances 4-fluorobenzyl (*E*)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)acrylate (**5h**) (approximately 40% inhibition), 3,4-difluorobenzyl (*E*)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)acrylate (**5i**) (about 35% inhibition) and 2-methoxyphenyl (*E*)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)acrylate (**5o**) (about 20% inhibition), respectively. Thus, the present work resulted in the synthesis of cinnamic acid derivatives containing cytotoxic active esters and acrylamides against the human melanoma cell line SKMEL-147. These derivatives can be used as model structures for the development of new compounds with promising antimelanoma activity.

Keywords: Cinnamate esters. Steglich esterification. Cinnamic acid. Human melanoma. In vitro.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

CAPÍTULO 1

Figura 1.1 – Estrutura química do ácido cinâmico apresentando estereoquímica <i>E</i> para a dupla instauração da porção alifática	16
Figura 1.2 – Sítios reativos presentes na estrutura do ácido cinâmico	20
Figura 1.3 – Estruturas dos ácidos ferúlico e caféico	21
Figura 1.4 – Estrutura do ácido 3,4-dimetoxicinâmico DMCA	21
Figura 1.5 – Estruturas de diferentes derivados do ácido cinâmico	22
Figura 1.6 – Estruturas dos cinamatos cafeato de benzila, cafeato de fenetila e cafeato de cinamila	22
Figura 1.7 – Estrutura de alguns ésteres derivados do ácido cinâmico	23
Figura 1.8 – Estruturas de amidas provenientes do ácido cinâmico e derivados	24

CAPÍTULO 2

Figura 2.1 – Estruturas dos 16 compostos sintetizados a partir do ácido 4-metoxicinâmico	34
Figura 2.2 – Estruturas dos 16 compostos sintetizados a partir do ácido 3,4-dimetoxicinâmico	35
Figura 2.3 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4b	73
Figura 2.4 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 4b	74
Figura 2.5 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 4b	75
Figura 2.6 – Unidade assimétrica do composto 5o presente em sua unidade assimétrica. Átomos não hidrogenóides são representados por elipsóides a uma probabilidade de 50%. Átomos de hidrogênio são representados por esferas de raio arbitrário. Os átomos de carbono possuem cor cinza, os de hidrogênio branca, e os de oxigênio cor vermelha. A numeração dos átomos da unidade assimétrica do composto 5o é diferente daquela mostrada na seção 2.2.2.3.	78
Figura 2.7 – Reação de formação das acrilamidas 4p e 5p	79
Figura 2.8 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto 5p	81
Figura 2.9 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 5p	82
Figura 2.10 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 5p	83

CAPÍTULO 3

Figura 3.1 – Viabilidade das células SKMEL-147 após tratamento com 40 $\mu\text{mol L}^{-1}$ por 48 h dos compostos sintetizados	90
Figura 3.2 – Viabilidade das células SKMEL-147 após tratamento com 40 $\mu\text{mol L}^{-1}$ por 48 h do ácido 4-metoxicinâmico e dos compostos sintetizados. AC: ácido 4-metoxicinâmico	91

LISTA DE ESQUEMAS

CAPÍTULO 1

Esquema 1.1 – Síntese da ureia apresentada por Frederick Wöhler	14
Esquema 1.2 – Biossíntese do ácido chiquímico	17
Esquema 1.3 – Formação do ácido corísmico e do ácido prefênico em que -OP corresponde ao grupo fosfato	18
Esquema 1.4 – Obtenção da <i>L</i> -fenilalamina (<i>L</i> -Phe) e da <i>L</i> -tirosina (<i>L</i> -Tyr)	18
Esquema 1.5 – Formação do ácido cinâmico a partir do aminoácido <i>L</i> -fenilalanina (<i>L</i> - Phe)	19

CAPÍTULO 2

Esquema 2.1 – Equação geral da esterificação de Fischer	32
Esquema 2.2 – Esquema geral da reação de esterificação do tipo SN ₂ com haletos de alquila	32
Esquema 2.3 – Exemplo geral da reação de Mitsunobu	33
Esquema 2.4 – Equação geral da esterificação de Steglich	33
Esquema 2.5 – Síntese de ésteres cinamatos via esterificação de Steglich	70
Esquema 2.6 – Proposta mecanística para a obtenção do composto 4b	76
Esquema 2.7 – Parte da proposta mecanística para a obtenção do composto 5p ..	84

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1

Tabela 2.1 – Informações relativas às reações realizadas para o preparo dos compostos 4b-4o	38
Tabela 2.2 – Informações relativas às reações realizadas para o preparo dos compostos 5b-5o	54
Tabela 2.3 – Dados cristalográficos e refinamento estrutural do composto 5o	68

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATP	Adenosina trifosfato
EPSP	Ácido 3-enolpiruvilchiquímico-3-fosfato
L-Phe	L-fenilalanina
L-Tyr	L-tirosina
PLP	5-fosfato piridoxal
NAD ⁺	<i>Coenzima do dinucleotídeo de adenina de nicotinamida</i>
PAL	Enzima fenilalanina amônia liase
DMCA	Ácido 3,4-dimetoxicinâmico
PrP	Proteína priônica
EHMC	4-metoxicinamato de 2-etil-exila
GSPCB	Grupo de Síntese e Pesquisa de Compostos Bioativos
PET	Politereftalato de etileno
SN ₂	Substituição nucleofílica bimolecular
DEAD	Azodicarboxilato de dietila
Ph ₃ P	Trifenilfosfina
DMAP	4- <i>N,N'</i> -dimetilaminopiridina
DCC	<i>N,N</i> -dicicloexilcarbodiimida
DIC	Diisopropilcarbodiimida
DIU	Diisopropiluréia
CCD	Cromatografia em camada delgada
λ	Comprimento de onda
Å	Angström
ATR	Reflectância total atenuada
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
s	Simpleto
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
t	Tripleto
q	Quarteto

sept	Septeto
m	Multiplete
δ	Deslocamento químico
Hz	Hertz
t.a.	Temperatura ambiente
T _f	Temperatura de fusão
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
R _f	Fator de retenção
MHz	Megahertz
P. A.	Para análise
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
ppm	Partes por milhão
DRMX	Difração de raios X de monocristal
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
v v ⁻¹	Volume/volume
IV	Infravermelho

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: APRESENTAÇÃO	14
1.1. SÍNTESE ORGÂNICA E PRODUTOS NATURAIS NO DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS.....	14
1.2. BIOSÍNTESE DO ÁCIDO CINÂMICO.....	16
1.3. OBTENÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS A PARTIR DO ÁCIDO CINÂMICO E SEUS DERIVADOS.....	19
1.4. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO TRABALHO.....	24
1.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
CAPÍTULO 2: SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ÉSTERES DERIVADOS DOS ÁCIDOS 4-METOXICINÂMICO E 3,4-DIMETOXICINÂMICO	31
2.1. CONSIDERAÇÕES ACERCA DE METODOLOGIAS SINTÉTICAS PARA A OBTENÇÃO DE ÉSTERES.....	31
2.2. MATERIAL E MÉTODOS.....	35
2.2.1. Generalidades Metodológicas.....	35
2.2.2. Procedimentos Sintéticos.....	36
2.2.2.1. Preparação dos compostos 4a-4o exemplificada pela obtenção do benzil (<i>E</i>)-3-(4-metoxifenil)acrilato.....	36
2.2.2.2. (<i>E</i>)- <i>N</i> -isopropil- <i>N</i> -(isopropilcarbamoil)-3-(4-metoxifenil)acrilamida..	50
2.2.2.3. Preparação dos compostos 5a-5o exemplificada pela obtenção do benzil (<i>E</i>)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato.....	51
2.2.2.4. Análise por difração de raios-X do composto 2-metoxifenil (<i>E</i>)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato (5o).....	67
2.2.2.5. Obtenção da (<i>E</i>)-3-(3,4-dimetoxifenil)- <i>N</i> -isopropil- <i>N</i> -(isopropilcarbamoil)acrilamida (5p).....	69
2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	70
2.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85
CAPÍTULO 3: AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE DOS ÉSTERES DERIVADOS DOS ÁCIDOS 4-METOXICINÂMICO E 3,4-DIMETOXICINÂMICO EM CÉLULAS DA LINHAGEM MELANOMA SKMEL-147	87
3.1. INTRODUÇÃO.....	87
3.2. MATERIAL E MÉTODOS.....	88

3.2.1. Metodologia utilizada nos bioensaios envolvendo os ésteres e amida derivados do ácido 3,4-dimetoxicinâmico.....	88
3.2.1.1. Ensaio colorimétrico baseado na conversão do sal tetrazólio em formazano (MTS).....	88
3.2.2. Metodologia utilizada nos bioensaios envolvendo os ésteres e amida derivados do ácido 4-metoxicinâmico	89
3.2.2.1. Ensaio de viabilidade celular por sulforrodamina B	89
3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	89
3.3.1. Avaliação de bioatividade dos ésteres e amida derivados do ácido 3,4-dimetoxicinâmico	890
3.3.2. Avaliação de bioatividade dos ésteres e amida derivados do ácido 4-metoxicinâmico	90
3.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92
CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	93
ANEXO - ESPECTROS	94

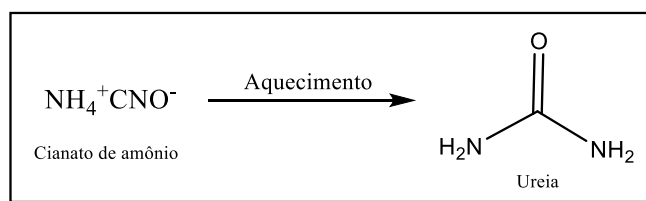
CAPÍTULO 1

APRESENTAÇÃO

1.1 SÍNTESE ORGÂNICA E PRODUTOS NATURAIS NO DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS

A síntese orgânica se baseia na transformação e/ou criação de substâncias orgânicas por meio de alterações químicas lógicas e racionais em um determinado substrato. É considerada, por muitos, a grande responsável por algumas das mais importantes descobertas do século XX, revolucionando a química, a biologia e a medicina (NICOLAOU *et al.*, 2000).

O marco da síntese orgânica como ciência data de 1828 quando Frederich Wöhler obteve, em laboratório, a ureia por meio do aquecimento do cianato de amônio (Esquema 1.1). Esta descoberta abalou a denominada Teoria da Força Vital, segundo a qual os compostos orgânicos somente seriam obtidos a partir de organismos vivos. Após a síntese da ureia, vários outros compostos como a glicose e o ácido acético foram obtidos em laboratório e a Teoria da Força Vital foi definitivamente abandonada. O desenvolvimento da teoria estrutural e de técnicas analíticas impulsionaram o avanço da síntese orgânica e, embora seus fundamentos sejam anteriores a essa época, este evento inicial, juntamente com o desenvolvimento da teoria estrutural e técnicas analíticas, deu impulso ao avanço da química orgânica e sua aplicação em diversos campos (NICOLAOU, 2014). Modernamente, a síntese orgânica continua a desempenhar papel de fundamental importância na descoberta e no desenvolvimento de novos fármacos e outros produtos responsáveis por melhorar a qualidade de vida da sociedade humana.



Esquema 1.1 – Síntese da ureia apresentada por Frederich Wöhler.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

A síntese da ureia, citada anteriormente, foi uma grande oportunidade para a modificação dos conceitos vigentes da época. Em contrapartida, a síntese do corante

Púrpura Malva em 1856, desenvolvida, ao acaso, por Perkin é considerada a primeira síntese industrial, surgiu da necessidade da substituição da Púrpura Tíria (também conhecida como Púrpura de Tiro), corante natural de alto custo, muito visado pelos indivíduos de elevado poder aquisitivo da época (PERKIN, 1862; DA ROCHA *et al.*, 2008).

Anteriormente ao avanço e desenvolvimento da síntese orgânica, a obtenção de compostos orgânicos de interesse se dava por meio de processos de fermentação ou isolamento de fontes naturais. Dessa forma, durante muito tempo, a maioria dos fármacos existentes no mercado eram, basicamente, produtos de origem natural (SANGI, 2016).

Uma ampla variedade de substâncias naturais é produzida por plantas, animais, micro-organismos e organismos marinhos. Estes compostos orgânicos como, por exemplo, ácidos graxos, alcaloides, flavonoides, fenilpropanoides, dentre outros, são conhecidos como metabólitos secundários, caracterizando-se como uma importante fonte de produtos biologicamente ativos, muitos dos quais se constituem em modelos para o desenvolvimento de novos fármacos e agroquímicos (DA VEIGA, 2008).

As propriedades terapêuticas de diversas espécies vegetais são conhecidas pela humanidade há séculos. Porém, foi a partir do século XIX que os princípios ativos presentes nas plantas medicinais e responsáveis pela atividade farmacológica começaram a ser conhecidos e, a partir de então, cientistas buscaram desenvolver métodos para purificar e isolar estes princípios ativos (ATANASOV *et al.*, 2015).

A morfina, isolada por Friedrich Seturnern em 1806 a partir da papoula (*Papaver somniferum*), constitui o primeiro registro de um composto isolado de uma planta. Posteriormente, foi relatado o isolamento de várias outras substâncias como, por exemplo, a quinina, a atropina, a cafeína e o ácido acetilsalicílico (ATANASOV *et al.*, 2015; DIAS *et al.*, 2012).

Embora alguns compostos naturais possam ser utilizados diretamente como fármacos, outros necessitam de modificações estruturais com o intuito de favorecer sua absorção e distribuição no organismo humano e, em alguns casos, para potencializar o seu efeito. Porém, nem sempre é viável isolar um composto ativo de fontes naturais e subsequentemente promover modificações químicas em sua estrutura. Isso ocorre porque, em muitos casos, estes compostos podem se

apresentar em baixas quantidades nas plantas. Além disso, estas substâncias podem ser susceptíveis a processos de degradação e apresentarem alta volatilidade (CRAGG & NEWMAN, 2013; DE SOUZA, 2004).

Com o passar dos anos, novas metodologias sintéticas foram criadas e desenvolvidas, de modo que, produtos naturais passaram a sofrer modificações estruturais e, até mesmo, a ser totalmente sintetizados, com o intuito de suprir a demanda destes compostos pela sociedade (SANGI, 2016).

A evolução da síntese orgânica, no sentido de se obter moléculas cada vez mais complexas e com maior poder de ação biológica, se deve ao desenvolvimento de novas técnicas e metodologias sintéticas que ocorreram no século XX. Atualmente, o químico orgânico é capaz de realizar a preparação de praticamente qualquer molécula orgânica, desde que tenha disponível recursos e tempo suficientes (KHAN, 2018).

Dentre a variedade de compostos que podem ser isolados de diferentes fontes naturais e passíveis de modificações estruturais, destacam-se aqui o ácido cinâmico e seus derivados, que possuem diversas atividades farmacológicas descritas na literatura. Esses compostos são altamente versáteis, sua atividade está intrinsecamente associada ao modo de interação entre a estrutura e seu alvo molecular. Porém, na natureza, são obtidos em pequenas quantidades (FRANÇA *et al.*, 2021).

1.2 BIOSSÍNTESE DO ÁCIDO CINÂMICO

O ácido cinâmico (Figura 1.1) pode ser encontrado em diversas plantas superiores, se caracterizando por ser um ácido carboxílico aromático normalmente encontrado na natureza com a estereoquímica *E*. Este composto pertencente à classe das auxinas, hormônios vegetais de regulação do crescimento e diferenciação celular (DE *et al.*, 2011).

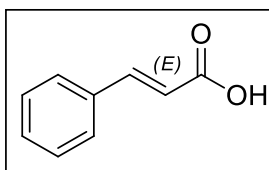
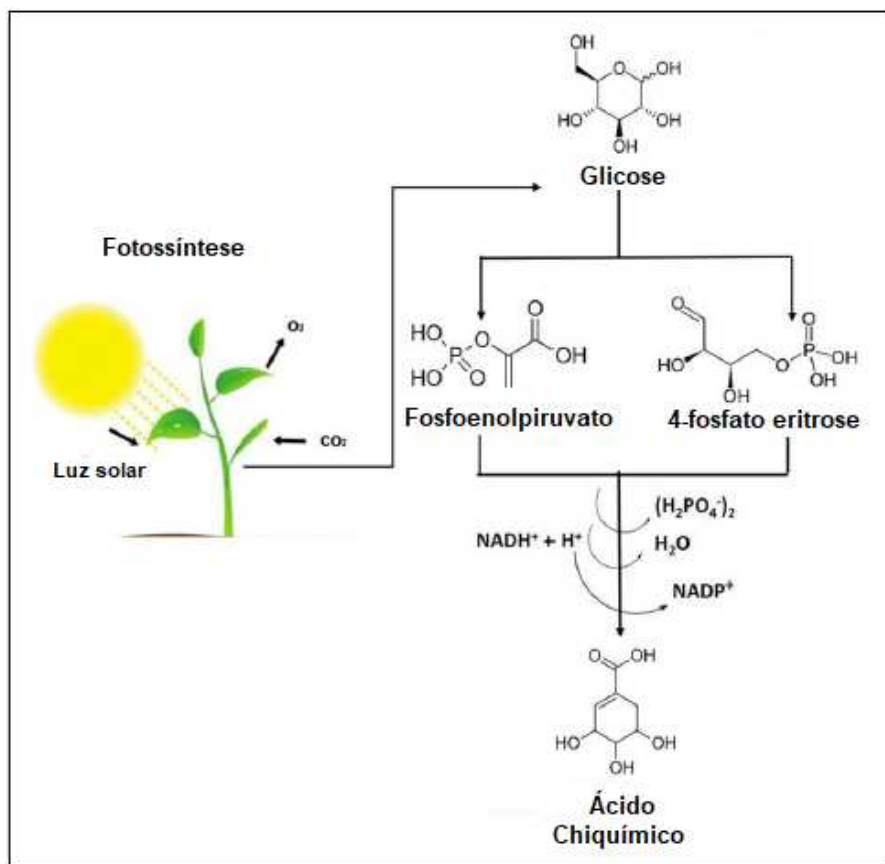


Figura 1.1 – Estrutura química do ácido cinâmico apresentando estereoquímica *E* para a dupla instauração da porção alifática.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Intermediário essencial na rota do chiquimato e dos fenilpropanóides, o ácido cinâmico pode ser encontrado tanto na forma livre quanto na forma de ésteres (de etila, de cinamila, de benzila) em diversos óleos essenciais, resinas e bálsamos, estando envolvido na biossíntese de diversos produtos naturais (FOTOPOULOS *et al.*, 2018).

O ácido chiquímico, substância precursora do ácido cinâmico e seus derivados, é obtido por meio de uma reação enzimática de condensação aldólica entre a 4-fosfato eritrose e o fosfoenolpiruvato, originando o ácido 3-dehidroquímico. Este último, por sua vez, sofre desidratação e redução para dar origem ao ácido chiquímico (Esquema 1.2) (GHOSH *et al.*, 2012; VOGT, 2010).

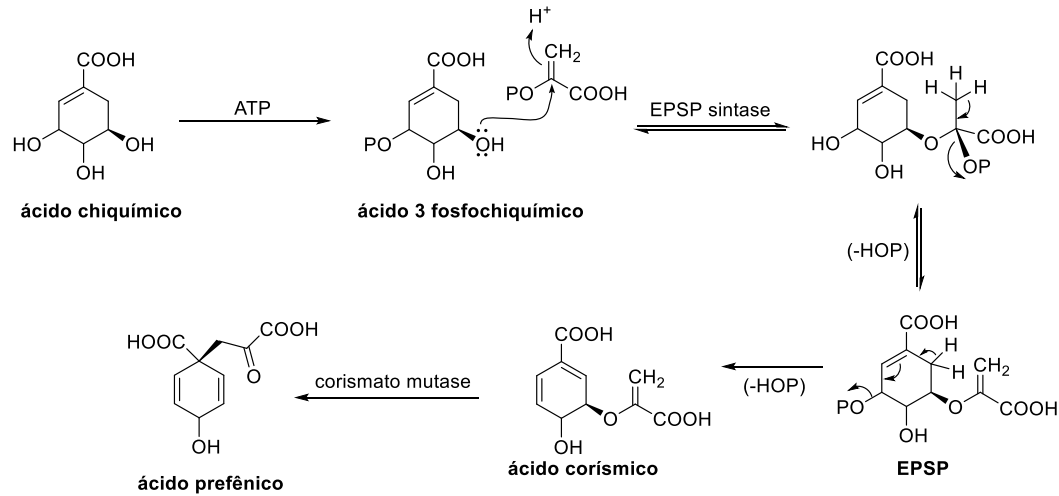


Esquema 1.2 – Biossíntese do ácido chiquímico.

Fonte: FRANÇA *et al.*, (2021).

O ácido chiquímico, uma vez formado, produzirá o ácido corísmico por meio de uma reação inicial de fosforilação ATP-dependente e, posteriormente, uma reação enzimática, promovida pela EPSP sintase, de incorporação do fosfoenolpiruvato na cadeia lateral do ácido 3-fosfochiquímico, formando, então, o ácido 3-enolpiruvilchiquímico-3-fosfato (EPSP). O EPSP, por meio de uma eliminação-1,4,

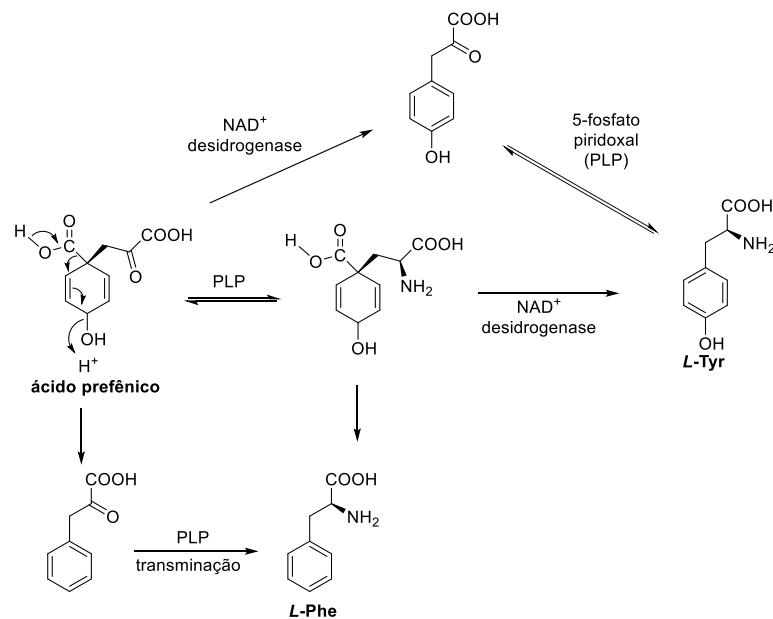
será convertido no ácido corísmico. Este ácido, por sua vez, devido à ação da enzima corismato mutase, sofre um rearranjo de Claisen gerando o ácido prefênico (Esquema 1.3) (DEWICK, 2002; ROBBERS *et al.*, 1997).



Esquema 1.3 – Formação do ácido corísmico e do ácido prefênico em que -OP corresponde ao grupo fosfato.

Fonte: DEWICK, 2002; ROBBERS *et al.*, 1997.

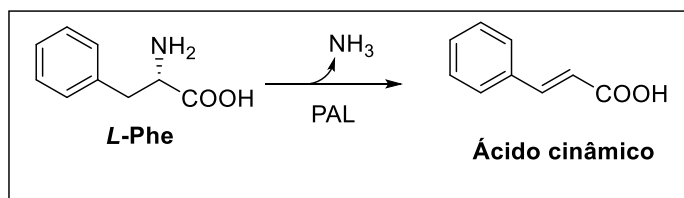
A partir do ácido prefênico, os aminoácidos *L*-fenilalanina (*L*-Phe) e *L*-tirosina (*L*-Tyr) são obtidos por meio da sequência de reações aromatização descarboxilativa, transaminação na presença de 5-fosfato piridoxal (PLP) e, no caso da tirosina, oxidação (Esquema 1.4) (DEWICK, 2002).



Esquema 1.4 – Obtenção da *L*-fenilalanina (*L*-Phe) e da *L*-tirosina (*L*-Tyr).

Fonte: DEWICK, 2002

A *L*-fenilalanina é um importante precursor para a obtenção de vários compostos fenólicos. Para dar origem ao ácido cinâmico, uma molécula de amônia é eliminada da fenilalanina por intermédio da enzima fenilalanina amônia liase (PAL) (Esquema 1.5) (AMORIM & BORGES, 2020).



Esquema 1.5 – Formação do ácido cinâmico a partir do aminoácido *L*-fenilalanina (*L*-Phe)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Dessa forma, o ácido cinâmico e derivados são formados na via biossintética que também dá origem a diversos outros compostos como fenil-propanóides, cumarinas, lignanas, isoflavonóides, flavonóides, estilbenos, auronas, antocianinas, espermidinas e taninos. Tais metabólitos secundários desempenham papéis fisiológicos importantes no desenvolvimento, crescimento e reprodução das plantas, além de proporcionar resistência das espécies vegetais a diversas doenças (GUZMAN, 2014).

1.3 OBTENÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS A PARTIR DO ÁCIDO CINÂMICO E SEUS DERIVADOS

O ácido cinâmico apresenta baixa toxicidade para a maioria dos organismos vivos, sendo encontrado em espécies vegetais, principalmente na especiaria canela, cujo nome científico, *Cinnamomum zeylanicum*, originou o termo “cinâmico” (FRANÇA *et al.*, 2021).

Desde os primórdios da civilização, o ácido cinâmico e seus derivados têm sido utilizados na medicina popular, devido às suas variadas propriedades terapêuticas (DE *et al.*, 2011; GUZMAN, 2014), atraindo grande interesse de diferentes grupos de pesquisa, uma vez que são amplamente utilizados em sínteses orgânicas como produtos naturais bioativos e pela indústria farmacêutica (LAI *et al.*, 2020), uma vez que exibem amplo espectro de atividades biológicas, tais como atividade citotóxica, apresentando efeito na inibição do crescimento de células neoplásicas mamárias

(MCF-7) e prostáticas (PC-3) por indução de apoptose (IMAI *et al.*, 2019; PONTIKI *et al.*, 2014); antitubercular, antitumorais (LAI *et al.*, 2020); antidiabética (ADISAKWATTANA *et al.*, 2008); antioxidante (CHUNG & SHIN, 2007); antimicrobiana (NAZ *et al.*, 2006); hepatoprotetora (PÉREZ-ALVAREZ *et al.*, 2001); estimuladora do sistema nervoso central (CNS) (GUNIA-KRZYZAK *et al.*, 2015); antidepressiva (FAJEMIROYE *et al.*, 2017); anti-malária (GAYAM & RAVI, 2017); antiviral (GRAVINA *et al.*, 2011); ansiolítica (YOON *et al.*, 2007). Esses compostos possuem alta versatilidade desempenhando papel relevante como intermediários na preparação de moléculas comercialmente importantes e necessárias para a produção de diferentes compostos bioativos e medicamentos, (FRANÇA *et al.*, 2021), uma vez que, suas atividades biológicas estão diretamente relacionadas com o fato de que, em sua estrutura, o ácido cinâmico apresenta três importantes sítios reativos: o anel aromático, o grupo carboxila do ácido carboxílico e o alqueno conjugado (Figura 1.2) (DE *et al.*, 2011).

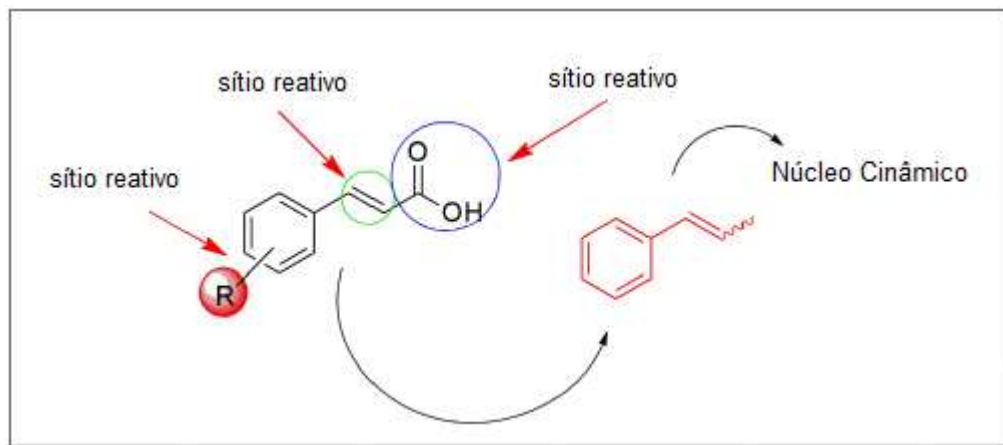


Figura 1.2 – Sítios reativos presentes na estrutura do ácido cinâmico.

Fonte: DE *et al.*, (2011).

De acordo com Clifford (1999), derivados do ácido cinâmico podem ser identificados em diversos produtos de origem vegetal como café, maçãs, frutos cítricos, cereais, entre outros. Seus derivados fenólicos incluem o ácido 4-hidroxi-3-metoxicinâmico e o ácido 3,4-di-hidroxicinâmico, também conhecidos como ácido ferúlico e ácido caféico, respectivamente (Figura 1.3, pg. 21). O ácido caféico, em especial, possui significativo efeito citotóxico contra várias linhagens de células tumorais (KAMPA *et al.*, 2004).

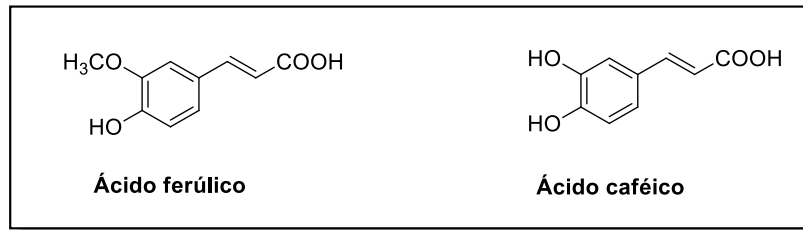


Figura 1.3 – Estruturas dos ácidos ferúlico e caféico.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Zanyatkin e colaboradores (2017) descrevem o ácido 3,4-dimetoxicinâmico (DMCA) (Figura 1.4), composto presente no café, como um composto promissor no controle de doenças de Prion, que são doenças neurodegenerativas associadas ao acúmulo de produtos com dobragem de proteínas do tipo amilóide. Foi verificado que o DMCA se liga fortemente à proteína priônica (PrP) com K_d de $405 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, afetando a formação de oligômeros PrP.

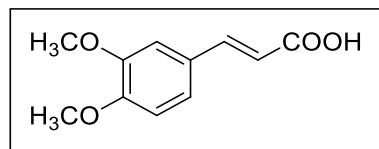


Figura 1.4 – Estrutura do ácido 3,4-dimetoxicinâmico DMCA.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Além disso, vários outros derivados do ácido cinâmico são descritos na literatura sendo associados a diversas atividades biológicas. Dentre eles pode-se citar: o ácido *p*-cumárico e o ácido *p*-etoxicinâmico (Figura 1.5, pg. 22), que apresentam atividade de regulação no processo de melanogênese por meio da inibição de tirosinase (CUI *et al.*, 2017; GUNIA-KRZYŻAK *et al.*, 2018); o ácido 4-hidróxi-3-metoxicinâmico (Figura 1.5, pg. 22), responsável por induzir a regeneração muscular (KUPPUSAMY *et al.*, 2019); o ácido isoferúlico (Figura 1.5, pg. 22) que promove a proteção contra apoptose e disfunção das células pancreáticas, além de atuar como antioxidante (MEEPROM *et al.*, 2018); o ácido sináptico (Figura 1.5, pg. 22) que promove inibição enzimática (LANDBERG *et al.*, 2020).

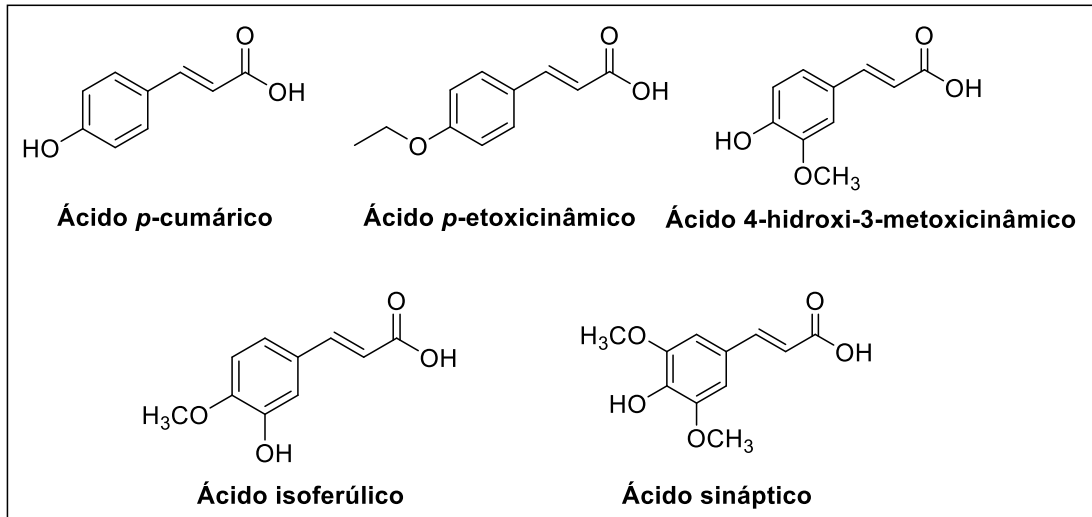


Figura 1.5 – Estruturas de diferentes derivados do ácido cinâmico.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Devido a presença da função ácido carboxílico em sua estrutura, o ácido cinâmico e seus derivados podem reagir, formando diversos compostos, dentre eles destacam-se os ésteres e as amidas.

Dentre os ésteres que apresentam importantes atividades biológicas estão o cafeato de benzila, o cafeato de fenetila e o cafeato de cinamila (Figura 1.6), isolados da própolis holandesa, foram descritos por Banskota e colaboradores (2002) como potenciais agentes antiproliferativos contra células de carcinoma do cólon.

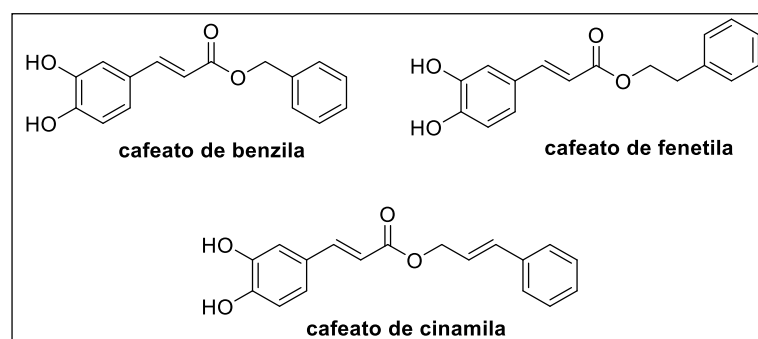


Figura 1.6 – Estrutura dos cinamatos cafeato de benzila, cafeato de fenetila e cafeato de cinamila.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Outros derivados de importância presentes na literatura são: o 4-metoxicinamato de 2-etil-hexila (EHMC ou octinoxato) (Figura 1.7, pg. 23), que atua como agente bloqueador de UVB, sendo amplamente utilizado em diferentes produtos

industriais (PEGORARO *et al.*, 2015); o decail-3,4,5-triidróxicinamato (Figura 1.7) que possui ação anticancerígena, retardando a multiplicação de células tumorais de mama e próstata (IMAI *et al.*, 2019); e o 3-(3-(4-(trifluorometoxi)benzil)-3*H*-pirazol-5-il)propilcinamato (Figura 1.7), atuando contra *Leishmania brasiliensis* (RODRIGUES *et al.*, 2019).

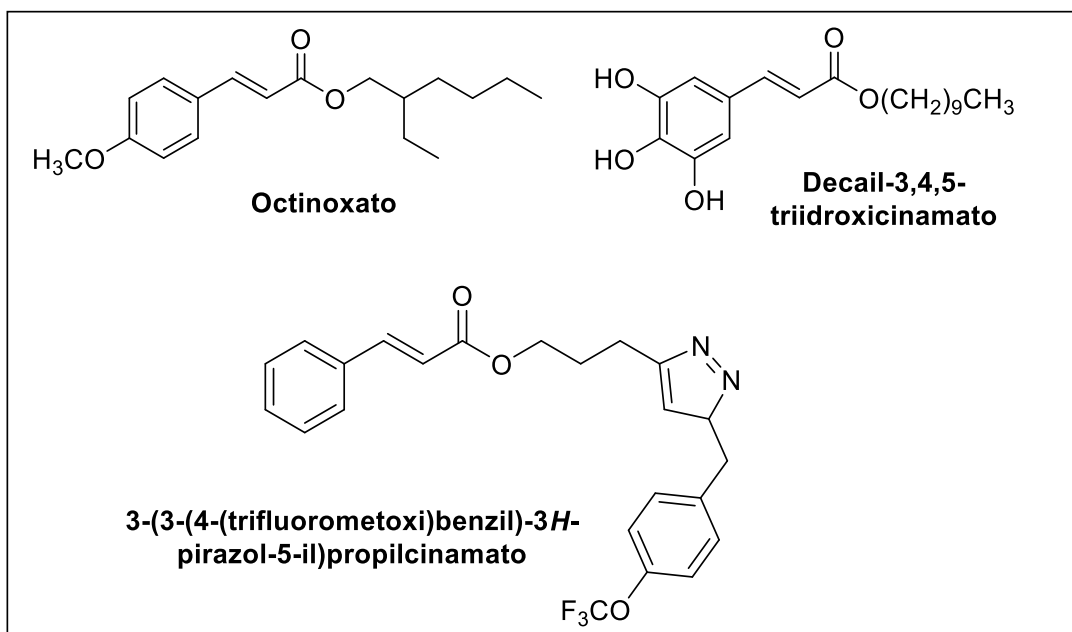


Figura 1.7 – Estrutura de alguns ésteres derivados do ácido cinâmico.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Dentre as amidas provenientes do ácido cinâmico, destacam-se a cinamoil-4-metoxipiridina (Figura 1.8, pg. 24), que possui atividade antifúngica (SOVA *et al.*, 2013); a *N*-(2-acetamidoetil)-3-[4-(3,7-dimetiloct-2,6-dienoxi)fenil]prop-2-enamida (Figura 1.8, pg. 24), que apresenta ação antimicrobiana (TEIXEIRA *et al.*, 2020); a (*E*)-*N*-(2-(1*H*-indol-2-il)etil)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilamida (Figura 1.8, pg. 24), possuindo ação de inibição enzimática (GHAFARY *et al.*, 2020).

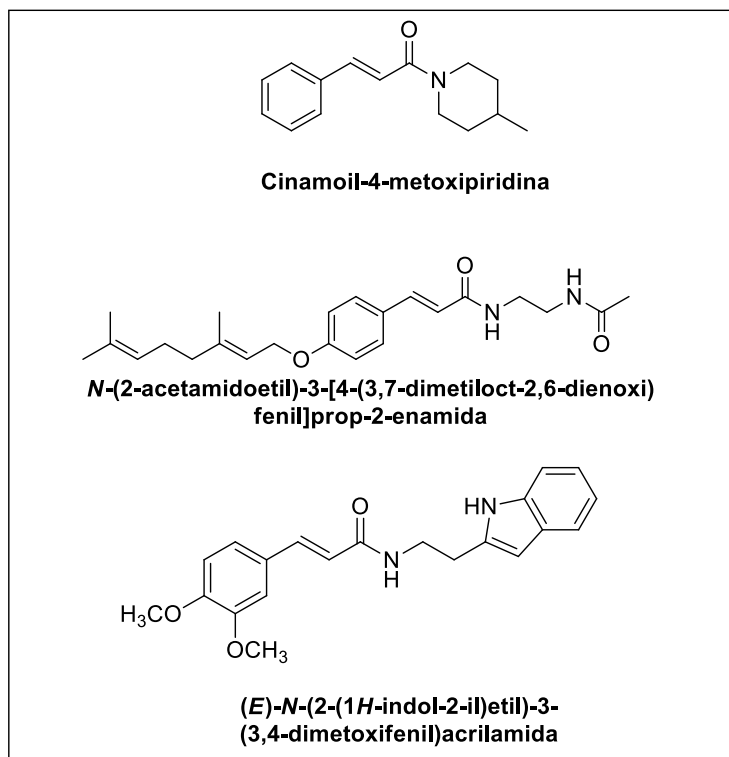


Figura 1.8 – Estruturas de amidas provenientes do ácido cinâmico e derivados.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

1.4 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO TRABALHO

Com o desenvolvimento de técnicas e metodologias sintéticas cada vez mais sofisticadas, a síntese orgânica evolui continuamente. Novas moléculas, desde as mais simples até as mais complexas, são preparadas, modificadas e estudadas com o intuito de potencializar suas atividades biológicas.

Neste sentido, moléculas com propriedades bioquímicas ou farmacológicas promissoras podem ser utilizadas como estruturas modelos para o desenvolvimento de novos fármacos e agroquímicos, requerendo modificações estruturais com o intuito de adquirirem propriedades biológicas ideias como, por exemplo, menor toxicidade, maior eficácia, especificidade e biodisponibilidade (SANTOS *et al.*, 2018; SHARMA *et al.*, 2015).

Diante das diversas atividades farmacológicas descritas na literatura para os produtos naturais e moléculas inspiradas nestes, tem se tornado cada vez mais crescente o planejamento de metodologias sintéticas que busquem o desenvolvimento de compostos bioativos. Em particular, o grupo de Síntese e

Pesquisa de Compostos Bioativos (GSPCB), coordenado pelo professor Róbson Ricardo Teixeira do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa, vem desenvolvendo pesquisas com respeito às bioatividades do ácido cinâmico e seus derivados.

Dados da literatura demonstram que ácido cinâmico e seus derivados apresentam grande importância como ponto de partida para o planejamento racional de novos fármacos e, por este motivo, vem sendo alvo de constantes pesquisas.

Tais compostos desempenham papel importante como intermediários para a produção de diferentes fármacos, apresentando um amplo espectro de importantes atividades biológicas, dentre elas atividade antifúngica, antibacteriana, antioxidante, antidiabética, antimalárica, leishmanicida, além do efeito citotóxico contra várias linhagens de células tumorais.

Considerando as diversas aplicações e atividades biológicas apresentadas pelo ácido cinâmico e seus derivados, este trabalho objetivou apresentar a síntese e caracterização de diferentes ésteres e acrilamidas derivados do ácido 4-metoxicinâmico e do ácido 3,4-dimetoxicinâmico, além de avaliar a citotoxicidade destes compostos frente a linhagem celular de melanoma humano.

1.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADISAKWATTANA, S.; MOONSAN, P.; YIBCHOK-ANUN, S. Insulin-releasing properties of a series of cinnamic acid derivatives in vitro and in vivo. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 17, p. 7838–7844, 2008.

ALI, S. H. et al. Synthesis of esters: Development of the rate expression for the Dowex 50 Wx8-400 catalyzed esterification of propionic acid with 1-propanol. **Chemical Engineering Science**, v. 62, n. 12, p. 3197–3217, 2007.

AMARANTE, G. W. Revisão. v. 32, n. 2, p. 469–481, 2009.

ATANASOV, A. G. et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. **Biotechnology Advances**, v. 33, n. 8, p. 1582–1614, 2015.

BANSKOTA, A. H. et al. Antiproliferative activity of the Netherlands propolis and its active principles in cancer cell lines. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 80, n. 1, p.

67–73, 2002.

BORGES, L. P.; AMORIM, V. A. Metabólitos secundários de plantas. *Revista Agrotecnologia*, Ipameri, v.11, n.1, p.54-67,2020.

BUT, T. Y. S.; TOY, P. H. The Mitsunobu reaction: Origin, mechanism, improvements, and applications. **Chemistry - An Asian Journal**, v. 2, n. 11, p. 1340–1355, 2007.

CÁSSIA, R. DE et al. “me dá uma X-cola PET”. p. 6–8, 2002.

CHUNG, H. S.; SHIN, J. C. Characterization of antioxidant alkaloids and phenolic acids from anthocyanin-pigmented rice (*Oryza sativa* cv. Heugjinjubyeo). **Food Chemistry**, v. 104, n. 4, p. 1670–1677, 2007.

CLIFFORD, M. N. Chlorogenic acids and other cinnamates - Nature, occurrence and dietary burden. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 79, n. 3, p. 362–372, 1999.

CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. Natural products: A continuing source of novel drug leads. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, v. 1830, n. 6, p. 3670–3695, 2013.

CUI, Y. et al. Inhibition kinetics and molecular simulation of p-substituted cinnamic acid derivatives on tyrosinase. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 95, p. 1289–1297, 2017.

DA ROCHA, D. R.; FERREIRA, V. F.; SANTOS, W. C. Aspectos da síntese orgânica no desenvolvimento de métodos e de moléculas biologicamente ativas. **Revista Processos Químicos**. v. 2, n. 3, p. 9-22, 2008.

DA VEIGA, V. F. Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: Aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 18, n. 2, p. 308–313, 2008.

DE, P.; BALTAS, M.; BEDOS-BELVAL, F. Cinnamic Acid Derivatives as Anticancer Agents-A Review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 11, p. 1672–1703, 2011.

DEWICK, P. M. *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*. 2. Ed., London: John Wiley & Sons, 2002. 517p.

DIAS, D. A.; URBAN, S.; ROESSNER, U. A Historical overview of natural products in

drug discovery. **Metabolites**, v. 2, n. 2, p. 303–336, 2012.

FAJEMIROYE, J. O. et al. 22-azidosalvinorin A exhibits antidepressant-like effect in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 800, p. 96–106, 2017.

FOTOPOULOS, I.; PONTIKI, E.; LITINA, D. H. Targeting Inflammation with Conjugated Cinnamic Amides, Ethers and Esters. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 17, n. 1, p. 3–11, 2018.

FRANÇA, S. B. et al. Synthesis, applications and Structure-Activity Relationship (SAR) of cinnamic acid derivatives: a review. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, p. e28010111691, 2021.

GAYAM, V.; RAVI, S. Cinnamoylated chloroquine analogues: A new structural class of antimalarial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 135, p. 382–391, 2017.

GHAFAFY, S. et al. Design, synthesis, and evaluation of novel cinnamic acid-tryptamine hybrid for inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. **DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 28, n. 2, p. 463–477, 2020.

GHOSH, S.; CHISTI, Y.; BANERJEE, U. C. Production of shikimic acid. **Biotechnology Advances**, v. 30, n. 6, p. 1425–1431, 2012.

GILLES, V. et al. A new, simple and efficient method of Steglich esterification of juglone with long-chain fatty acids: Synthesis of a new class of non-polymeric wax deposition inhibitors for crude oil. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 26, n. 1, p. 74–83, 2015.

GRAVINA, H. D. et al. In vitro assessment of the antiviral potential of trans-cinnamic acid, quercetin and morin against equid herpesvirus 1. **Research in Veterinary Science**, v. 91, n. 3, p. 158–162, 2011.

GUNIA-KRZYŻAK, A. et al. Cinnamamide derivatives for central and peripheral nervous system disorders - A review of structure-activity relationships. **ChemMedChem**, v. 10, n. 8, p. 1302–1325, 2015.

GUNIA-KRZYŻAK, A. et al. Cinnamic acid derivatives in cosmetics: current use and future prospects. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 40, n. 4, p. 356–366, 2018.

GUZMAN, J. D. Natural cinnamic acids, synthetic derivatives and hybrids with antimicrobial activity. **Molecules**, v. 19, n. 12, p. 19292-19349, 2014.

HEDVATI, L. et al. Cinnamic acid derived oxazolinium ions as novel cytotoxic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 37, n. 7, p. 607–616, 2002.

IMAI, M. et al. Growth inhibition of human breast and prostate cancer cells by cinnamic acid derivatives and their mechanism of action. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 42, n. 7, p. 1134–1139, 2019.

KAMPA, M. et al. Antiproliferative and apoptotic effects of selective phenolic acids on T47D human breast cancer cells: potential mechanisms of action. **Breast cancer research : BCR**, v. 6, n. 2, p. 63–74, 2004.

KHAN, R. A. Natural products chemistry: The emerging trends and prospective goals. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 26, n. 5, p. 739–753, 2018.

KUPPUSAMY, P. et al. 4-hydroxy-3-methoxy cinnamic acid accelerate myoblasts differentiation on C2C12 mouse skeletal muscle cells via AKT and ERK 1/2 activation. **Phytomedicine**, v. 60, p. 152873, 2019.

LAI, M. et al. Synthesis of Cinnamides via Amidation Reaction of Cinnamic Acids with Tetraalkylthiuram Disulfides Under Simple Condition. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2020, n. 2, p. 198–208, 2020.

LANDBERG, R.; SUNNERHEIM, K.; DIMBERG, L. H. Avenanthramides as lipoxygenase inhibitors. **Heliyon**, v. 6, n. 6, p. e04304, 2020.

LUTJEN, A. B. et al. Synthesis of (E)-cinnamyl ester derivatives via a greener Steglich esterification. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 19, p. 5291–5298, 2018.

MEEPROM, A. et al. Isoferulic acid attenuates methylglyoxal-induced apoptosis in INS-1 rat pancreatic β -cell through mitochondrial survival pathways and increasing glyoxalase-1 activity. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 101, p. 777–785, 2018.

NAZ, S. et al. Antibacterial activity directed isolation of compounds from *Onosma hispidum*. **Microbiological Research**, v. 161, n. 1, p. 43–48, 2006.

NICOLAOU, K. C. et al. The art and science of total synthesis at the dawn of the twenty-

first century. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 39, n. 1, p. 44–122, 2000.

NICOLAOU, K. C. Organic synthesis: The art and science of replicating the molecules of living nature and creating others like them in the laboratory. **Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 470, n. 2163, 2014.

NIELSEN, M. et al. Mechanisms in aminocatalysis. **Chemical Communications**, v. 47, n. 2, p. 632–649, 2011.

OLIVEIRA, C. A. et al. Synthesis of fruity flavor esters: An experiment for undergraduate courses within one of the principles of green chemistry. **Revista Virtual de Quimica**, v. 6, n. 1, p. 152–167, 2014.

PATEL, P. et al. Graphical abstract SC. 2018.

PEGORARO, C. N.; CHIAPPERO, M. S.; MONTEJANO, H. A. Measurements of octanol-air partition coefficients, vapor pressures and vaporization enthalpies of the (E) and (Z) isomers of the 2-ethylhexyl 4-methoxycinnamate as parameters of environmental impact assessment. **Chemosphere**, v. 138, p. 546–552, 2015.

PÉREZ-ALVAREZ, V.; BOBADILLA, R. A.; MURIEL, P. Structure-hepatoprotective activity relationship of 3,4-dihydroxycinnamic acid (Caffeic Acid) derivatives. **Journal of Applied Toxicology**, v. 21, n. 6, p. 527–531, 2001.

PERKIN, W. H. J. On colouring matters derived from coal tar. **Quarterly Journal of the Chemical Society of London**, v. 14, p. 230-255, 1862.

PONTIKI, E. et al. Novel cinnamic acid derivatives as antioxidant and anticancer agents: Design, synthesis and modeling studies. **Molecules**, v. 19, n. 7, p. 9655–9674, 2014.

ROBBERS, J. E.; SPEEDIE, M.K. e TYLER, V. E. *Farmacognosia & Farmacobiotechnologia*. São Paulo: Editora Premier, 1997. 372p.

RODRIGUES, M. P. et al. Synthesis of cinnamic acid derivatives and leishmanicidal activity against *Leishmania braziliensis*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 183, 2019.

SANGI, D. P. Estratégias de síntese na descoberta de fármacos: o emprego da síntese orientada pela diversidade estrutural. **Química Nova**, v.39, n.8 p.995-1006, 2016.

SANTOS, V. L. A.; GONSALVES, A. A.; ARAÚJO, C. R. M. Abordagem didática para o desenvolvimento de moléculas bioativas: regra dos cinco de lipinski e preparação de heterociclo 1,3,4-oxadiazol em forno de micro-ondas doméstico. **Química Nova**, v. 41, n. 1, p. 110-115, 2018.

SHAIKH, I. R. Organocatalysis: Key Trends in Green Synthetic Chemistry, Challenges, Scope towards Heterogenization, and Importance from Research and Industrial Point of View. **Journal of Catalysts**, v. 2014, n. Figure 1, p. 1–35, 2014.

SHARMA, V.; SHARMA, P. C.; KUMAR, V. A mini review on pyridoacridines: Prospective lead compounds in medicinal chemistry. **Journal of Advanced Research**, v. 6, n. 1, p. 63–71, 2015.

SOUZA, M. V. N. DE. Novos produtos naturais capazes de atuar na estabilização de microtúbulos, um importante alvo no combate ao câncer. **Química Nova**, v. 27, n. 2, p. 308–312, 2004.

SOVA, M., TURK, S., STANKOVIC, J., JURANIC, J. Cinnamic acid derivatives induce cell cycle arrest im carcinoma cell lines. **Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 5 (5), p. 633-641, 2013.

TEIXEIRA, C. et al. Cinnamic derivatives as antitubercular agents: Characterization by quantitative structure–activity relationship studies. **Molecules**, v. 25, n. 3, 2020.

VISENTAINER, J. V. *Quim. Nova*, v. 35, n. 2, p. 274–279, 2012.

VOGT, T. Phenylpropanoid biosynthesis. **Molecular Plant**, v. 3, n. 1, p. 2–20, 2010.

YOON, B. H. et al. Anxiolytic-like effects of sinapic acid in mice. **Life Sciences**, v. 81, n. 3, p. 234–240, 2007.

ZANYATKIN, I. et al. Inhibition of prion propagation by 3,4-dimethoxycinnamic acid. **Phytotherapy Research**, v. 31, n. 7, p. 1046–1055, 2017.

CAPÍTULO 2

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ÉSTERES DERIVADOS DOS ÁCIDOS 4-METOXICINÂMICO E 3,4-DIMETOXICINÂMICO

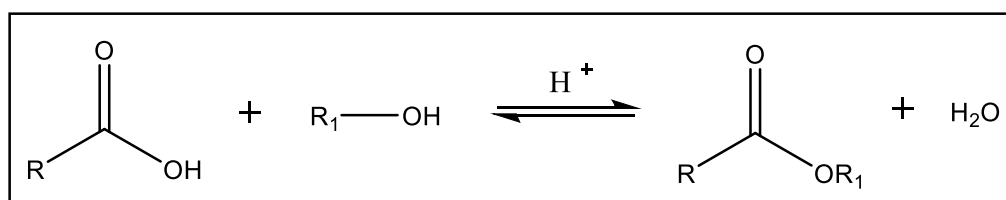
2.1 CONSIDERAÇÕES ACERCA DE METODOLOGIAS SINTÉTICAS PARA A OBTENÇÃO DE ÉSTERES

Os ésteres representam uma importante classe de substâncias químicas encontrada em diversas fontes naturais e apresentando diferentes atividades biológicas. Eles podem apresentar sabor e aroma agradáveis, sendo largamente utilizados como flavorizantes na indústria de alimentos e bebidas, ou seja, substâncias que, quando adicionadas em pequena quantidade aos alimentos, conferem-lhes características gustativas e olfativas (CAVALCANTE *et al.*, 2015), além de serem comumente encontrados em flores e frutos, os ésteres também estão presentes em gorduras animais (ésteres graxos) e nos fosfolipídios (VISENTAINER, 2012).

Diversos materiais poliméricos apresentam o grupamento éster em sua composição. Pode-se citar o éster polivinílico presente na composição de tintas, o poliéster utilizado, entre outras, na fabricação de tecidos, o acetato de celulose presente em filmes fotográficos e o politereftalato de etileno (PET), obtido pela reação entre o ácido tereftálico e o etilenoglicol, se tratando de uma resina plástica de alta resistência (CÁSSIA *et al.*, 2002). Na indústria farmoquímica, os ésteres podem estar presentes tanto no revestimento de cápsulas quanto na composição do princípio ativo (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

A síntese de ésteres, denominada de esterificação, tem despertado a atenção de diversos setores industriais, uma vez que possui um importante papel no desenvolvimento e produção de aromas e fragrâncias, solventes, plastificantes, pesticidas, herbicidas e novos fármacos (ALI *et al.*, 2007). As metodologias mais comuns para a obtenção de ésteres envolvem reações de álcoois com ácidos carboxílicos, cloretos de ácido ou anidridos na presença de catalisadores (CAVALCANTE *et al.*, 2015). Dentre essas reações pode-se destacar a esterificação de Fischer, a substituição nucleofílica bimolecular (reação SN_2) com haletos, a reação de Mitsunobu e a esterificação de Steglich.

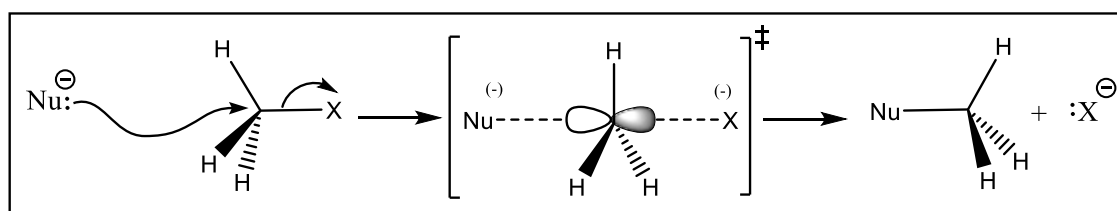
A reação de esterificação de Fischer (Esquema 2.1), desenvolvida por Emil Fischer e Arthur Speier em 1895, é o método mais conhecido para a obtenção de ésteres. Ocorre entre um ácido carboxílico e um álcool, sob aquecimento e na presença de um ácido de Brønsted-Lowry como catalisador. Se caracteriza como sendo uma reação reversível (OLIVEIRA *et al.*, 2014).



Esquema 2.1 – Equação geral da esterificação de Fischer.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Ésteres também podem ser formados a partir da reação de substituição nucleofílica bimolecular (SN₂) entre ácidos carboxílicos e haletos de alquila (Esquema 2.2). A reação se processa em uma única etapa onde o nucleófilo se aproxima do substrato com uma angulação de 180° em relação ao grupo abandonador de forma a minimizar a repulsão estérica e eletrônica entre substrato e nucleófilo. Com o ataque do nucleófilo tem-se a inversão de configuração do átomo de carbono eletrofílico com a consequente saída do grupo abandonador e a formação da nova ligação carbono-nucleófilo (SMITH e MARCH, 2007).

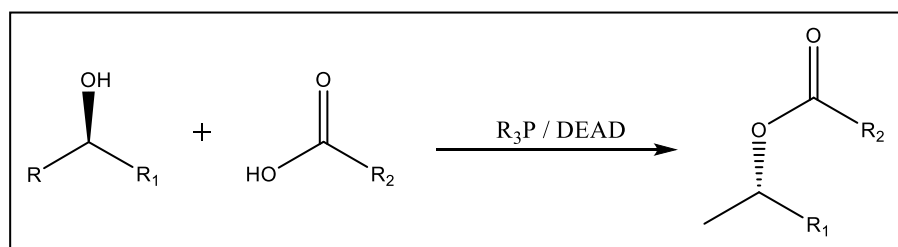


Esquema 2.2 – Esquema geral da reação de esterificação do tipo SN₂ com haletos de alquila.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A reação de Mitsunobu (Esquema 2.3, pág. 33) também é um importante método na produção de ésteres. Se trata de uma reação muito interessante para a síntese de ésteres acrílicos, cíclicos, tioésteres, para a formação de ligações carbono-carbono, carbono-nitrogênio, entre outras. Nessa reação ocorre um acoplamento, com

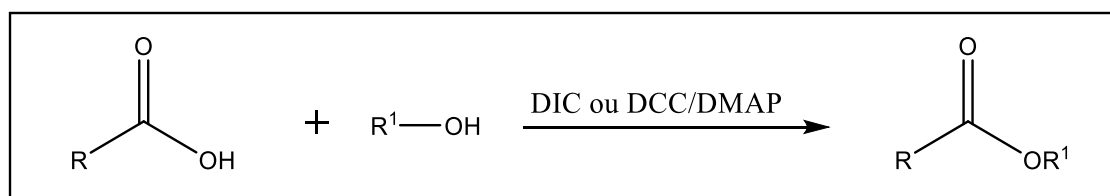
a liberação de água, entre um álcool primário ou secundário e um nucleófilo proveniente do ácido carboxílico mediado pela reação de um agente oxidante do tipo azo, o mais comumente utilizado é o azodicarboxilato de dietila (DEAD), com um reagente redutor do tipo fosfina como, por exemplo, a trifenilfosfina (Ph_3P). Essa reação geralmente ocorre com alta estereoseletividade e com inversão da configuração estereoquímica do centro estereogênico do carbono do álcool (BUT; TOY, 2007; SHARMA; SHARMA; KUMAR, 2015).



Esquema 2.3 – Exemplo geral da reação de Mitsunobu.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Outro método destinado à preparação de ésteres é a reação de Steglich (Esquema 2.4), que foi desenvolvida em 1978 por Wolfgang Steglich e Bernhard Neises. Para que a reação se processe é necessário a utilização de um catalisador nucleofílico, conhecido como 4-*N,N'*-dimetilaminopiridina (DMAP), e um reagente de acoplamento, como o DCC (*N,N*-dicicloexilcarbodiimida) e o DIC (diisopropilcarbodiimida). O reagente de acoplamento possui, como principal função, a capacidade de transformar o grupo hidroxila da função ácido carboxílico em um bom grupo abandonador, permitindo sua substituição (GILLES *et al.*, 2015; LUTJEN *et al.*, 2018).



Esquema 2.4 – Equação geral da esterificação de Steglich.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A reação de esterificação de Steglich é um exemplo característico de uma organocatálise, processo no qual reações orgânicas são aceleradas por catalisadores livres de metal, sendo estes constituídos por moléculas orgânicas de baixa massa

molecular contendo, geralmente, C, H, O, N, S e P (AMARANTE, 2009; NIELSEN *et al.*, 2011). Esse processo apresenta diversas vantagens quando comparado aos processos em que se utiliza catalisadores a base de metais como, estabilidade, simplicidade dos catalisadores, baixo custo, facilidade de manipulação, baixa toxicidade, sem contar que as reações podem ser realizadas em condições mais brandas permitindo o desenvolvimento de rotas sintéticas mais curtas e eficientes (PATEL *et al.*, 2018; SHAIKH, 2014).

Este capítulo apresenta a síntese de 30 ésteres e duas acrilamidas a partir de ácidos carboxílicos derivados do ácido cinâmico e diferentes álcoois por meio da esterificação de Steglich, utilizando o DIC como reagente de acoplamento e o DMAP como organocatalisador. Alguns dos compostos preparados foram escolhidos para a descrição de características estruturais.

As estruturas dos compostos sintetizados juntamente com a numeração utilizada para identificá-los ao longo deste trabalho são apresentadas na Figura 2.1 e Figura 2.2 (pág. 35). As substâncias **4p** e **5p** não correspondem a ésteres cinamatos, mas sim a acrilamidas. Estes compostos, conforme será explicado adiante foram purificadas a partir de duas reações de esterificação de Steglich entre o bisabolol e os ácidos 4-metoxicinâmico (**1**) e 3,4-dimetoxicinâmico (**2**).

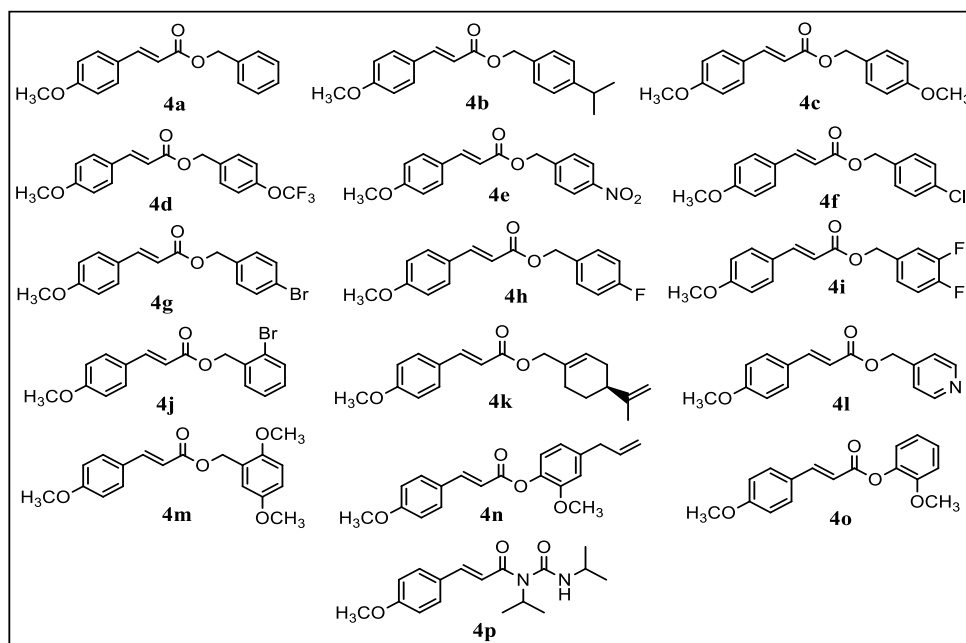


Figura 2.1 – Estruturas dos 16 compostos sintetizados a partir do ácido 4-metoxicinâmico.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

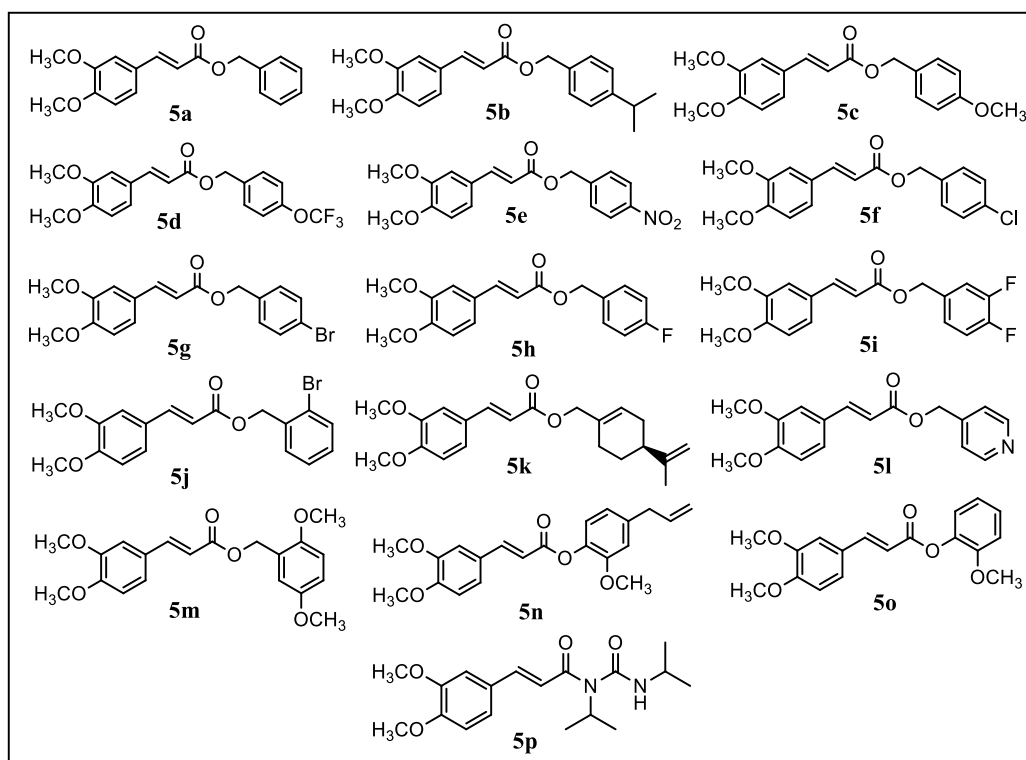


Figura 2.2 – Estruturas dos 16 compostos sintetizados a partir do ácido 3,4-dimetoxicinâmico.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

2.2 MATERIAL E MÉTODOS

2.2.1 Generalidades Metodológicas

Na síntese dos compostos foram utilizados reagentes de grau P. A. O ácido 4-metoxicinâmico, ácido 3,4-dimetoxicinâmico, álcool benzílico, álcool 4-isopropilbenzílico, álcool 4-metoxibenzílico, álcool 4-(trifluorometoxi)benzílico, álcool 4-nitrobenzílico, álcool 4-clorobenzílico, álcool 4-bromobenzílico, álcool 4-fluorobenzílico, álcool 3,4-difluorobenzílico, álcool 2-bromobenzílico, álcool perílico, 4-(hidroximetil)piridina, álcool 2,5-dimetoxibenzílico, eugenol, guaiacol, 4-*N,N'*-dimetilaminopiridina (DMAP) e *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) foram adquiridos da Sigma Aldrich (St. Louis, MO, Estados Unidos). Cloreto de sódio e sulfato de sódio foram adquiridos da Fmaia (Belo Horizonte, Brasil).

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas por meio de placas cromatográficas de sílica-gel impregnadas sobre alumínio. Após a eluição, as placas de CCD foram analisadas sob luz ultravioleta ($\lambda=254$ nm) e

reveladas com 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).

As purificações em colunas foram realizadas utilizando-se sílica-gel (70-230 mesh) como fase estacionária. Os solventes utilizados como eluentes foram destilados.

O diclorometano, utilizado como solvente das reações, foi seco adicionando-se peneira molecular 4Å ao solvente. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 24 horas à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio. Após este período, o solvente foi filtrado sob atmosfera de nitrogênio e armazenado em um frasco âmbar contendo peneira molecular 4Å.

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

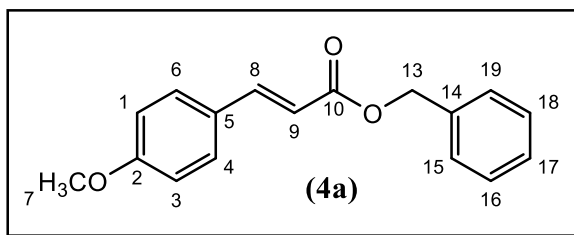
Os espectros no infravermelho foram obtidos empregando-se a técnica de reflectância total atenuada (ATR) em equipamento Varian 660-IR com acessório GladiATR.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 300 MHz) e de carbono (RMN de ^{13}C , 75 MHz) foram obtidos em espectrômetro VARIAN MERCURY 300. Para a aquisição dos espectros, foi utilizado como solvente o clorofórmio (CDCl_3) deuterado. As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

A numeração empregada nas estruturas e utilizada nas descrições das informações referentes aos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C não correspondem àquelas recomendadas pela nomenclatura IUPAC.

2.2.2 Procedimentos Sintéticos

2.2.2.1 Preparação dos compostos 4a-4o exemplificada pela obtenção do benzil (*E*)-3-(4-metoxifenil)acrilato



O procedimento descrito a seguir foi baseado no trabalho publicado por Sova e colaboradores (2006). A um balão de fundo redondo (50,0 mL) foram adicionados 0,130 g (1,20 mmol) de álcool benzílico (**3a**), 10 mL de diclorometano, 0,195 g (1,09 mmol) de ácido 4-metoxicinâmico (**1**), 0,138 g (1,09 mmol) da diisopropilcarbodiimida (DIC) e 0,0134 g (0,110 mmol) de *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). A mistura de reação permaneceu sob agitação magnética por 60 minutos à temperatura ambiente. Após o término da reação, evidenciado por CCD, a mistura reacional foi filtrada e a solução resultante lavada com água destilada (15,0 mL) e solução de NaCl (30,0 mL). Reservou-se a fase orgânica resultante e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 20,0 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos, e a fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (4:1 v v⁻¹), obtendo-se o composto **4a** com 64% de rendimento (0,188 g; 0,701 mmol).

Característica: sólido amarelo.

CCD: R_f = 0,36 (hexano-acetato de etila 4:1 v v⁻¹).

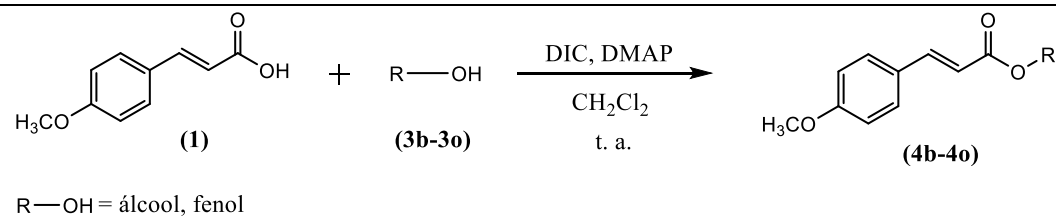
T_f = 47,9-48,8 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3031, 2955, 2834, 2158, 1974, 1702, 1630, 1600, 1573, 1509, 1458, 1419, 1376, 1286, 1249, 1201, 1150, 1029, 984, 902, 827, 742, 691, 600, 549, 510. O espectro é apresentado na Figura 1 do Anexo, pg. 95.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,80 (s, 3H, H-7); 5,22 (s, 2H, H-13); 6,33 (d, 1H, J_{trans} = 16,0 Hz, H-9); 6,87 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H-1/H-3); 7,30-7,39 (m, 5H, H-15, H-16, H-17, H-18, H-19); 7,44 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H-4/H-6); 7,66 (d, 1H, J_{trans} = 16,0 Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 2 do Anexo, pg. 96.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 50,6 (C-7); 61,4 (C-13); 109,6 (C-1/C-3); 110,6 (C-9); 122,4 (C-5); 123,4 (C-17); 123,5 (C-19/C-15); 123,8 (C-16/C-18); 125,0 (C-4/C-6); 131,5 (C-14); 140,1 (C-8); 156,7 (C-2); 162,4 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 3 do Anexo, pg. 97.

Para a síntese dos ésteres **4b-4o** empregou-se a mesma metodologia descrita para a preparação do composto **4a**. Na Tabela 2.1 (pág. 38) estão descritas as informações referentes a estas reações.

Tabela 2.1 – Informações relativas às reações realizadas para o preparo dos compostos **4b-4o**.

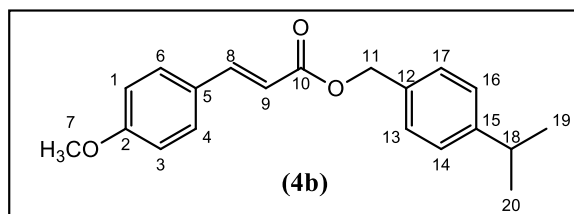
Composto	Massa de ácido 4- metoxicinâmico (g)/Quantidade de matéria (mmol)	Composto hidroxilado/ massa (g)/Quantidade de matéria (mmol)	Massa da DIC (g)/Quantidade de matéria (mmol)	Massa da DMAP (g)/Quantidade de matéria (mmol)	Tempo de Reação (min)	Massa do produto (g)/Quantidade de matéria (mmol)	Rendimento (%)
4b	0,253/1,42	3b /0,235/1,56	0,179/1,42	0,0174/0,14	40	0,308/0,99	70
4c	0,263/1,48	3c /0,225/1,63	0,187/1,48	0,0181/0,15	30	0,324/1,09	73
4d	0,149/0,84	3d /0,176/0,92	0,105/0,83	0,0102/0,08	45	0,242/0,69	82
4e	0,167/0,94	3e /0,158/1,03	0,118/0,94	0,0115/0,09	50	0,214/0,68	73
4f	0,173/0,97	3f /0,152/1,07	0,122/0,97	0,0119/0,10	45	0,242/0,80	82
4g	0,151/0,85	3g /0,174/0,93	0,107/0,85	0,0103/0,08	45	0,235/0,68	80
4h	0,183/1,03	3h /0,143/1,13	0,130/1,03	0,0125/0,10	50	0,218/0,76	74
4i	0,172/0,97	3i /0,153/1,06	0,122/0,97	0,0118/0,10	45	0,256/0,84	87
4j	0,151/0,85	3j /0,174/0,93	0,107/0,85	0,0103/0,08	50	0,166/0,48	57
4k	0,185/1,04	3k /0,174/1,14	0,131/1,04	0,0127/0,10	40	0,226/0,72	77

Tabela 2.1 – Continuação

Composto	Massa de ácido 4- metoxicinâmico (g)/Quantidade de matéria (mmol)	Composto hidroxilado/ massa (g)/Quantidade de matéria (mmol)	Massa da DIC (g)/Quantidade de matéria (mmol)	Massa da DMAP (g)/Quantidade de matéria (mmol)	Tempo de Reação (min)	Massa do produto (g)/Quantidade de matéria (mmol)	Rendimento (%)
4l	0,195/1,09	3l /0,131/1,20	0,138/1,09	0,0133/0,11	60	0,253/0,94	86
4m	0,160/0,90	3m /0,166/0,99	0,113/0,90	0,0109/0,09	60	0,175/0,53	59
4n	0,162/0,91	3n /0,164/1,00	0,114/0,90	0,0111/0,09	50	0,231/0,71	79
4o	0,184/1,03	3o /0,141/1,14	0,131/1,04	0,0126/0,10	50	0,212/0,75	72

As estruturas dos compostos **4b-4p** são suportadas pelos dados apresentados a seguir.

4-isopropilbenzil (*E*)-3-(4-metoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (10:1 v v⁻¹).

CCD: R_f = 0,19 (hexano-acetato de etila 10:1 v v⁻¹).

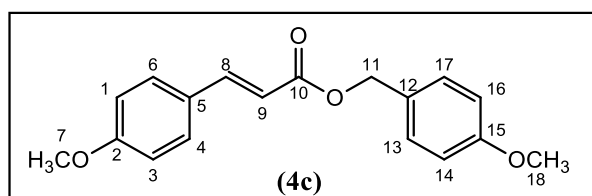
T_f = 75,2-75,4 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3028, 2952, 2834, 2161, 1699, 1630, 1600, 1573, 1509, 1452, 1422, 1376, 1286, 1246, 1156, 1032, 999, 969, 917, 827, 760, 700, 634, 591, 516. O espectro é apresentado na Figura 2.3, pg. 73.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,26 (d, 6H, *J* = 6,9 Hz, H-19/H-20); 2,92 (sept, 1H, *J* = 6,9 Hz, H-18); 3,83 (s, 3H, H-7); 5,21 (s, 2H, H-11); 6,35 (d, 1H, *J*_{trans} = 16,0 Hz, H-9); 6,90 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H-1/H-3); 7,25 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, H-13/H-17); 7,35 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, H-14/H-16); 7,47 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H-6/H-4); 7,68 (d, 1H, *J*_{trans} = 16,0 Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 2.4, pg. 74.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 23,9 (C-19/C-20); 33,9 (C-18); 55,4 (C-7); 66,2 (C-11); 114,3 (C-1/C-3); 115,5 (C-9); 126,7 (C-14/C-16); 127,1 (C-5), 128,5 (C-13/C-17); 129,7 (C-4/C-6); 144,7 (C-8); 149,0 (C-15); 161,4 (C-2); 167,2 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 2.5, pg. 75.

4-metoxibenzil (*E*)-3-(4-metoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (3:2 v v⁻¹).

CCD: R_f = 0,31 (hexano-acetato de etila 3:2 v v⁻¹).

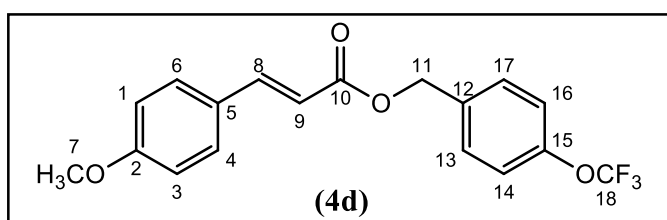
T_f = 66,2-66,8 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3010, 2961, 2925, 2828, 2364, 2164, 1696, 1633, 1600, 1573, 1512, 1461, 1422, 1289, 1243, 1159, 1023, 978, 824, 564, 519. O espectro é apresentado na Figura 10 do Anexo, pg. 104.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 4,46-45,1 (m, 6H, H-7/H-18); 5,85 (s, 2H, H-11); 7,00 (d, 1H, J_{trans} = 16,4 Hz, H-9); 7,50-7,61 (m, 4H, H-1/H-3/H-14/H-16); 8,02 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H-13/H-17); 8,13 (d, 2H, J = 7,2 Hz, H-4/H-6); 8,33 (d, 1H, J_{trans} = 16,4, H-8). O espectro é apresentado na Figura 11 do Anexo, pg. 105.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 56,0 (C-7/C-18); 66,7 (C-11); 114,6 (C-14/C-16); 115,0 (C-1/C-3); 116,1 (C-9); 127,8 (C-5); 129,0 (C-12); 130,4 (C-13/C-17); 130,8 (C-4/C-6); 145,3 (C-8); 160,3 (C-15); 162,1 (C-2); 167,9 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 12 do Anexo, pg. 106.

4-(trifluorometoxi)benzil (*E*)-3-(4-metoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (3:2 v v⁻¹).

CCD: R_f = 0,50 (hexano-acetato de etila 3:2 v v⁻¹).

T_f = 58,4-59,2 °C.

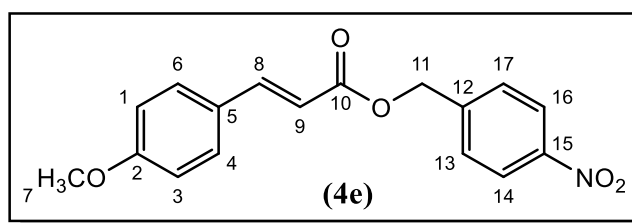
IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3004, 2922, 2847, 2155, 2032, 1965, 1705, 1633, 1600, 1512, 1461, 1422, 1373, 1307, 1252, 1198, 1150, 1017, 981, 917, 863, 821, 769, 715, 670, 606, 537, 513. O espectro é apresentado na Figura 16 do Anexo, pg. 110.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,83 (s, 3H, H-7); 5,23 (s, 2H, H-11); 6,35 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-9); 6,90 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-1/H-3); 7,22 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-14/H-16); 7,44 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-13/H-17); 7,48 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-4/H-6); 7,69 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$, H-8). O espectro é apresentado na Figura 17 do Anexo, pg. 111.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,4 (C-7); 65,2 (C-11); 114,4 (C-1/C-3); 115,0 (C-9); 120,4 (q, $J_{C-F} = 255,6$ Hz, C-18)*; 121,0 (C-14/C-16); 127,0 (C-5); 129,7 (C-12), 129,8 (C-4/C-6), 135,0 (C-13/C-17); 145,2 (C-8); 149,0 (C-15); 161,5 (C-2); 167,0 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 18 do Anexo, pg. 112.

*Uma das raias do quarteto referente ao carbono do grupo CF_3 ficou sobreposta ao sinal de C-9.

4-nitrobenzil (*E*)-3-(4-metoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (3:2 v v⁻¹).

CCD: $R_f = 0,50$ (hexano-acetato de etila 3:2 v v⁻¹).

T_f = 111,6-112,1 °C.

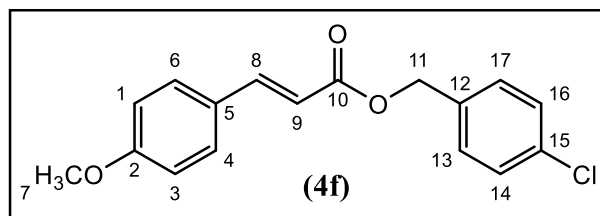
IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3109, 3037, 2940, 2847, 2360, 2025, 1965, 1696, 1603, 1512, 1440, 1343, 1246, 1165, 1104, 1038, 1011, 984, 920, 857, 818, 733, 703, 558, 510. O espectro é apresentado na Figura 22 do Anexo, pg. 116.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,84 (s, 3H, H-7); 5,33 (s, 2H, H-11); 6,37 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$, H-9); 6,91 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, H-1/H-3); 7,49 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz, H-13/H-17); 7,5 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, H-4/H-6); 7,71 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$, H-8); 8,23 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz, H-14/H-16). O espectro é apresentado na Figura 23 do Anexo, pg. 117.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,4 (C-7); 64,6 (C-11); 114,3 (C-1/C-3); 114,4 (C-9); 123,8 (C-14/C-16); 126,8 (C-5); 128,3 (C-13/C-17); 129,9 (C-4/C-6); 143,6 (C-12);

145,7 (C-8); 147,7 (C-15); 161,7 (C-2); 166,8 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 24 do Anexo, pg. 118.

4-clorobenzil (*E*)-3-(4-metoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (3:2 v v⁻¹).

CCD: R_f = 0,61 (hexano-acetato de etila 3:2 v v⁻¹).

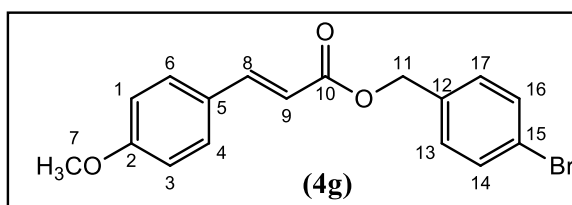
T_f = 79,4-79,7 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3052, 2964, 2916, 2840, 2364, 2158, 2019, 1890, 1705, 1630, 1603, 1573, 1512, 1422, 1422, 1289, 1252, 1153, 1089, 975, 866, 818, 724, 549, 516. O espectro é apresentado na Figura 28 do Anexo, pg. 122.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,83 (s, 3H, H-7); 5,20 (s, 2H, H-11); 6,34 (d, 1H, J_{trans} = 15,9 Hz, H-9); 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H-1/H-3); 7,34 (s, 4H, H-13/H-14/H-16/H-17); 7,49 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H-4/H-6); 7,68 (d, 1H, J_{trans} = 15,9 Hz, H-9). O espectro é apresentado na Figura 29 do Anexo, pg. 123.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 55,4 (C-7); 65,3 (C-11); 114,3 (C-1/C-3); 115,0 (C-9); 127,0 (C-5); 128,7 (C-14/C-16); 129,6 (C-13/C-17); 129,8 (C-4/C-6); 134,1 (C-15); 134,7 (C-12); 145,1 (C-8); 161,5 (C-2); 167,0 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 30 do Anexo, pg. 124.

4-bromobenzil (*E*)-3-(4-metoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (3:2 v v⁻¹).

CCD: R_f = 0,66 (hexano-acetato de etila 3:2 v v⁻¹).

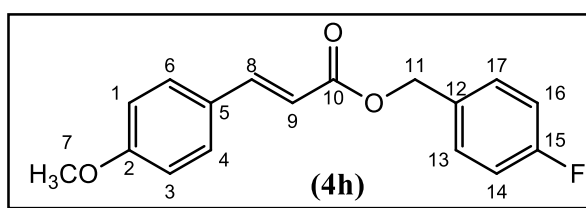
T_f = 75,9-77,0 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 2964, 2922, 2837, 2357, 1890, 1702, 1630, 1600, 1573, 1509, 1485, 1422, 1370, 1289, 1249, 1156, 1068, 975, 863, 824, 800, 772, 715, 549, 516. O espectro é apresentado na Figura 34 do Anexo, pg. 128.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,83 (s, 3H, H-7); 5,18 (s, 2H, H-11); 6,34 (d, 1H, J_{trans} = 15,9 Hz, H-9); 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H-1/H-3); 7,26 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H-13/H-17); 7,45-7,52 (m, 4H, H-4/H-6/H-14/H-16); 7,68 (d, 1H, J_{trans} = 15,9 Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 35 do Anexo, pg. 129.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 55,4 (C-7); 65,4 (C-11); 114,4 (C-1/C-3); 115,0 (C-9); 122,2 (C-15); 127,0 (C-5); 129,8 (C-13/C-17), 129,9 (C-4/C-6); 131,7 (C-14/C-16); 135,3 (C-12); 145,1 (C-8); 161,5 (C-2); 167,0 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 36 do Anexo, pg. 130.

4-fluorobenzil (*E*)-3-(4-metoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (3:2 v v⁻¹).

CCD: R_f = 0,56 (hexano-acetato de etila 3:2 v v⁻¹).

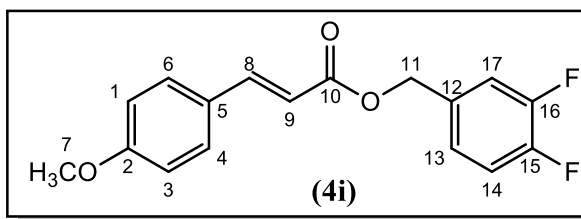
T_f = 66,6-67,2 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 2964, 2922, 2837, 2360, 1019, 1884, 1708, 1633, 1603, 1576, 1509, 1422, 1289, 1222, 1147, 978, 863, 815, 754, 552. O espectro é apresentado na Figura 40 do Anexo, pg. 134.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,83 (s, 3H, H-7); 5,20 (s, 2H, H-11); 6,34 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-9); 6,89 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-1/H-3); 7,09 (t, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-14/H-16); 7,36-7,42 (m, 2H, H-13/H-17); 7,47 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-4/H-6); 7,68 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 41 do Anexo, pg. 135.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,4 (C-7); 65,4 (C-11); 114,3 (C-1/C-3); 115,1 (C-9); 115,5 (d, $J = 21,3$ Hz, C-14/C-16); (C-14/C-16); 115,6 (C-9); 127,0 (C-5); 129,8 (C-4/C-6); 130,2 (d, $J = 8,3$ Hz, C-13/C-17); 132,1 (d, $J = 3,1$ Hz, C-12); 145,0 (C-8); 161,5 (C-2); 162,6 (d, $J = 245,3$ Hz, C-15); 167,1 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 42 do Anexo, pg. 136.

3,4-difluorobenzil (*E*)-3-(4-metoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (3:2 v v⁻¹).

CCD: $R_f = 0,61$ (hexano-acetato de etila 3:2 v v⁻¹).

T_f = 84,4-84,6 °C.

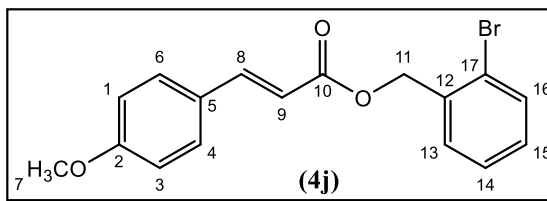
IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3043, 2961, 2922, 2844, 2364, 2161, 2041, 1956, 1702, 1639, 1606, 1573, 1512, 1425, 1379, 1289, 1246, 1162, 1114, 1023, 978, 869, 812, 769, 609, 555, 516. O espectro é apresentado na Figura 46 do Anexo, pg. 140.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,83 (s, 3H, H-7); 5,17 (s, 2H, H-11); 6,34 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-9); 6,90 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-1/H-3); 7,11-7,27 (m, 3H, H-13/H-14/H-17); 7,48 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-4/H-6); 7,68 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 47 do Anexo, pg. 141.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,4 (C-7); 64,8 (C-11); 114,4 (C-1/C-3); 114,8 (C-9); 117,1-117,5 (m, C-14/C-17); 124,1-124,4 (m, C-13); 126,9 (C-5); 129,8 (C-4/C-6);

133,2-133,4 (m, C-12); 145,3 (C-8); 148,3-148,7; 151,7-152,0 (C-15/C-16); 161,6 (C-2); 166,9 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 48 do Anexo, pg. 142.

2-bromobenzil (*E*)-3-(4-metoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (3:2 v v⁻¹).

CCD: R_f = 0,61 (hexano-acetato de etila 3:2 v v⁻¹).

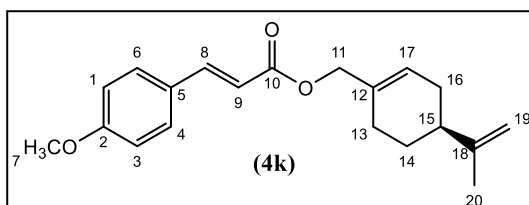
T_f = 54,3-55,2 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3043, 2925, 2837, 2357, 2158, 2041, 1974, 1720, 1633, 1594, 1509, 1440, 1310, 1259, 1207, 1147, 1017, 981, 821, 742, 664, 510. O espectro é apresentado na Figura 52 do Anexo, pg. 146.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,83 (s, 3H, H-7); 5,33 (s, 2H, H-11); 6,38 (d, 1H, J_{trans} = 15,9 Hz, H-9); 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H-1/H-3); 7,19 (dt, 1H, J_1 = 1,8 Hz, J_2 = 7,8 Hz, H-14); 7,33 (dt, 1H, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 7,5 Hz, H-15); 7,44-7,50 (m, 2H, H-13/H-16); 7,59 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H-4/H-6); 7,72 (d, 1H, J_{trans} = 15,9 Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 53 do Anexo, pg. 147.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 55,4 (C-7); 65,7 (C-11); 114,3 (C-1/C-3); 115,0 (C-9); 123,4 (C-17); 127,0 (C-14); 127,5 (C-15); 129,6 (C-13); 129,8 (C-4/C-6); 132,8 (C-16); 135,6 (C-12); 145,2 (C-8); 161,5 (C-2); 166,9 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 54 do Anexo, pg. 148.

(*S*)-(4-(prop-1-en-2-il)cicloex-1-en-1-il)metil (*E*)-3-(4-metoxifenil)acrilato



Característica: óleo amarelado purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (3:2 v v⁻¹).

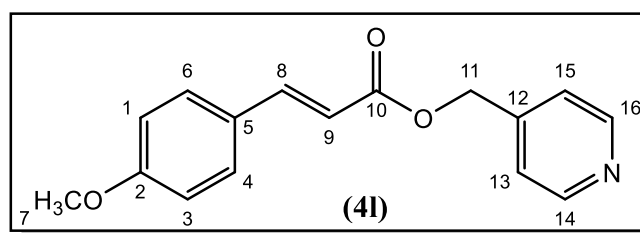
CCD: R_f = 0,69 (hexano-acetato de etila 3:2 v v⁻¹).

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3076, 2964, 2919, 2837, 2360, 1971, 1702, 1633, 1600, 1573, 1512, 1434, 1373, 1289, 1249, 1156, 1029, 981, 890, 827, 637, 549, 519. O espectro é apresentado na Figura 61 do Anexo, pg. 155.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,73-175 (m, 3H, H-20); 1,82-2,23 (m, 7H, H-13/H-14/H-15/H-16); 3,83 (s, 3H, H-7); 4,59 (s, 2H, H-11); 4,71-4,74 (m, 2H, H-19); 5,78-5,83 (m, 1H, H-17); 6,33 (d, 1H, J_{trans} = 15,9 Hz, H-9); 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H-1/H-3); 7,47 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H-4/H-6); 7,65 (d, 1H, J_{trans} = 15,9 Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 62 do Anexo, pg. 156.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 20,7 (C-20); 26,4 (C-13); 27,3 (C-14); 30,5 (C-16); 40,8 (C-15); 55,3 (C-7); 68,3 (C-11); 108,8 (C-19); 114,3 (C-1/C-3); 115,6 (C-9); 125,7 (C-17); 127,2 (C-5); 129,7 (C-4/C-6); 132,8 (C-12); 144,5 (C-8); 149,6 (C-18); 161,4 (C-2); 167,2 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 63 do Anexo, pg. 157.

Piridin-4-ilmetil (*E*)-3-(4-metoxifenil)acrilato



Característica: sólido cristalino alaranjado purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com acetato de etila-hexano (2:1 v v⁻¹).

CCD: R_f = 0,31 (acetato de etila-hexano- 2:1 v v⁻¹).

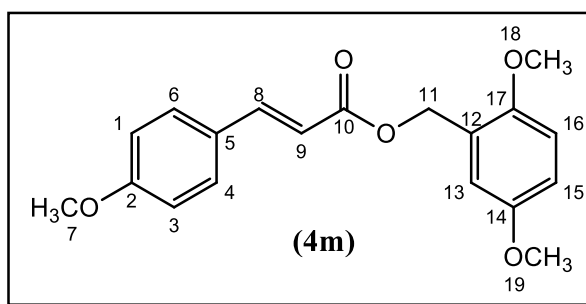
T_f = 90,1-92,4 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3339, 2964, 2928, 2871, 2360, 2161, 2032, 1962, 1711, 1609, 1558, 1515, 1455, 1325, 1246, 1165, 1129, 1017. O espectro é apresentado na Figura 67 do Anexo, pg. 161.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,82 (s, 3H, H-7); 5,24 (s, 2H, H-11); 6,37 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-9); 6,90 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-1/H-3); 7,28 (d, 2H, $J = 6,3$ Hz, H-13/H-15); 7,48 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-4/H-6); 7,71 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-8); 8,59 (d, 2H, $J = 6,3$ Hz, H-14/H-16). O espectro é apresentado na Figura 68 do Anexo, pg. 162.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,4 (C-7); 64,1 (C-11); 114,4 (C-1/C-3); 114,5 (C-9); 121,9 (C-13/C-15); 126,8 (C-5); 129,9 (C-4/C-6); 145,3 (C-12); 145,6 (C-8); 150,0 (C-14/C-16); 161,6 (C-2); 166,7 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 69 do Anexo, pg. 163.

2,5-dimetoxibenzil (*E*)-3-(4-metoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com acetato de etila-hexano (2:1 v v⁻¹).

CCD: $R_f = 0,68$ (acetato de etila-hexano- 2:1 v v⁻¹).

T_f = 58,8-59,9 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3001, 2934, 2907, 2837, 2158, 2032, 1971, 1705, 1633, 1600, 1500, 1455, 1422, 1370, 1283, 1243, 1216, 1150, 1023, 981, 863, 827, 803, 715, 634, 552, 519. O espectro é apresentado na Figura 73 do Anexo, pg. 167.

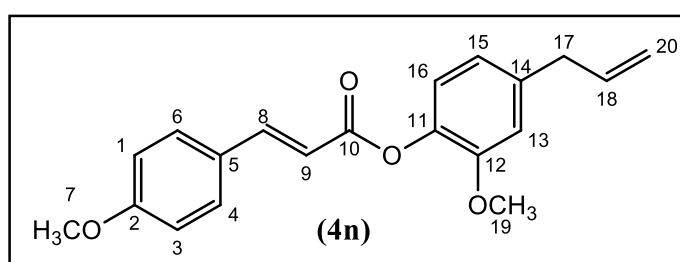
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,78 (s, 3H, H-18); 3,81 (s, 3H, H-7); 3,83 (s, 3H, H-19); 5,27 (s, 2H, H-11); 6,38 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-9); 6,82-6-84 (m, 2H, H-15/H-16)*; 6,89 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-1/H-3); 6,97-6,99 (s, 1H, H-13); 7,47 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-4/H-6); 7,69 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 74 do Anexo, pg. 168.

*Houve sobreposição dos sinais de H-15 e H-16. Embora pareça um duplete, o valor da constante de acoplamento não corresponde àquele esperado para um

acoplamento *orto* de hidrogênios aromáticos. Assim, optou-se por denominar este sinal como um multiplete.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,4 (C-19); 55,8 (C-7); 56,1 (C-18); 61,5 (C-11); 111,6 (C-15); 113,7 (C-13); 114,3 (C-1/C-3); 115,5 (C-16); 115,6 (C-9); 125,6 (C-12); 127,2 (C-5); 129,7 (C-4/C-6); 144,6 (C-8); 151,7 (C-17); 153,5 (C-14); 161,4 (C-2); 167,2 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 75 do Anexo, pg. 169.

4-*alil*-2-metoxifenil (*E*)-3-(4-metoxifenil)acrilato



Característica: sólido amarelado de aspecto cristalino purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (3:2 v v⁻¹).

CCD: $R_f = 0,54$ (hexano-acetato de etila 3:2 v v⁻¹).

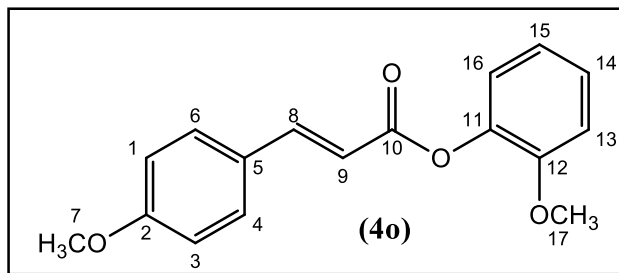
$T_f = 105,8-107,6$ °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3073, 3004 2967,, 2928, 2837, 2161, 2010, 1766, 1726, 1633, 1600, 1509, 1458, 1422, 1307, 1262, 1201, 1171, 1117, 1032, 984, 914, 854, 821, 745, 655, 603, 513. O espectro é apresentado na Figura 79 do Anexo, pg. 173.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,40 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz, H-17); 3,83 (s, 3H, H-7); 3,85 (s, 3H, H-19); 5,08-5,16 (m, 2H, H-20); 5,91-6,05 (m, 1H, H-18); 6,54 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-9); 6,78-6,83 (m, 2H, H-13/H-15); 6,93 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-1/H-3); 7,02 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-16); 7,54 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-4/H-6); 7,83 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 80 do Anexo, pg. 174.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 40,1 (C-17); 55,4 (C-7); 55,9 (C-19); 112,8 (C-13); 114,4 (C-1/C-3); 114,5 (C-20); 116,1 (C-9); 120,7 (C-16); 122,7 (C-15); 127,1 (C-5); 130,0 (C-4/C-6); 137,1 (C-18); 138,1 (C-14); 138,9 (C-11); 146,1 (C-8); 151,1 (C-12); 161,6 (C-2); 165,5 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 81 do Anexo, pg. 175.

2-metoxifenil (*E*)-3-(4-metoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (3:2 v v⁻¹).

CCD: R_f = 0,55 (hexano-acetato de etila 3:2 v v⁻¹).

T_f = 104,8-105,4 °C.

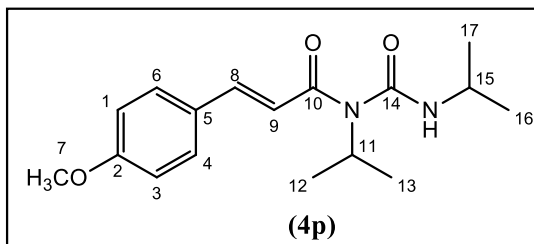
IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3007, 2940, 2837, 2038, 1726, 1627, 1597, 1500, 1455, 1419, 1310, 1246, 1201, 1171, 1111, 1020, 966, 863, 824, 754, 519. O espectro é apresentado na Figura 85 do Anexo, pg. 179.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,84 (s, 3H, H-7); 3,85 (s, 3H, H-17); 6,55 (d, 1H, J_{trans} = 15,9 Hz, H-9); 6,93 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H-1/H-3); 6,97-7,10 (m, 2H, H-13/H-14); 7,12 (dd, J_1 = 1,5, J = 8,0 Hz, H-16); 1H, H-16); 7,19-7,26 (m, 1H, H-15); 7,54 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H-4/H-6); 7,84 (d, 1H, J_{trans} = 15,9 Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 86 do Anexo, pg. 180.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 55,4 (C-7); 55,9 (C-17); 112,4 (C-13); 114,4 (C-9); 114,4 (C-1/C-3); 120,8 (C-16); 123,0 (C-15); 126,8 (C-14); 127 (C-5); 130,0 (C-4/C-6); 139,8 (C-11); 146,3 (C-8); 151,3 (C-12); 161,6 (C-2); 165,4 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 87 do Anexo, pg. 181.

2.2.2.2 (*E*)-*N*-isopropil-*N*-(isopropilcarbamoil)-3-(4-metoxifenil)acrilamida

A tentativa de acoplamento entre o bisabolol e o ácido 4-metoxicinâmico (**1**), empregando-se condições de reação similares àquelas descritas para os compostos **4a-4o**, resultou na obtenção da substância **4p** em 53% de rendimento. A estrutura da substância de **4p** é suportada pelos dados descritos a seguir.



Característica: sólido branco de aspecto cristalino purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com acetato de etila- hexano (2:1 v v⁻¹).

CCD: R_f = 0,62 (acetato de etila- hexano 2:1 v v⁻¹).

T_f = 120,6-121,8 °C.

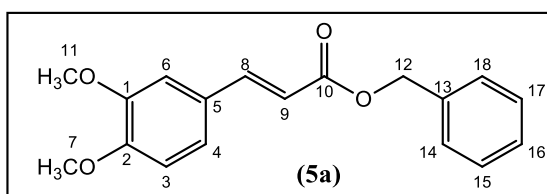
IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3251, 3052, 2970, 2928, 2874, 2837, 2360, 2007, 1696, 1645, 1591, 1512, 1455, 1370, 1301, 1234, 1174, 1029, 978, 899, 824, 794, 691, 552, 507. O espectro é apresentado na Figura 58 do Anexo, pg. 152.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,30 (d, 6H, *J* = 6,6 Hz, H-16/H-17); 1,52 (d, 6H, *J* = 6,9 Hz, H-12/H-13); 3,90 (s, 3H, H-7); 4,02-4,18 (m, 1H, H-15); 4,61 (sept, 1H, *J* = 6,9 Hz, H-11); 6,71 (d, 1H, *J*_{trans} = 15,3 Hz, H-9); 6,96 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H-1/H-3); 7,50 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H-4/H-6); 7,66-7.72 (m, 2H, H-8/N-H)*. O espectro é apresentado na Figura 59 do Anexo, pg. 153.

*Embora tenha a aparência de um duplete, designou-se este sinal como um multipletto devido à sobreposição dos sinais de H-8 e N-H.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 21,1 (C-12/C-13); 22,6 (C-16/C-17); 42,8 (C-15); 48,4 (C-11); 55,4 (C-7); 114,3 (C-1/C-3); 117,0 (C-9); 127,4 (C-5); 129,6 (C-4/C-6); 143,6 (C-8); 154,2 (C-14); 161,3 (C-2); 168,2 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 60 do Anexo, pg. 154.

2.2.2.3 Preparação dos compostos 5a-5o exemplificada pela obtenção do benzil (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato



O procedimento descrito a seguir é similar ao procedimento utilizado para a síntese dos compostos apresentados no item anterior. A única diferença é a substituição do ácido 4-metoxicinâmico pelo ácido 3,4-dimetoxicinâmico.

A um balão de fundo redondo (50,0 mL) foram adicionados 0,117 g (1,08 mmol) de álcool benzílico (**3a**), 10,0 mL de diclorometano, 0,205 g (0,986 mmol) de ácido 3,4-dimetoxicinâmico (**2**), 0,124 g (0,986 mmol) da diisopropilcarbodiimida (DIC) e 0,0120 g (0,0982 mmol) da *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). A mistura da reação permaneceu sob agitação magnética por 45 minutos à temperatura ambiente. Após o término da reação, evidenciado por CCD, a mistura reacional foi filtrada e a solução resultante lavada com água destilada (15,0 mL) e solução de NaCl (30,0 mL). Reservou-se a fase orgânica resultante e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 20,0 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos, e a fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (3:2 v v⁻¹), obtendo-se o composto **5a**, com 62% de rendimento (0,182 g; 0,611 mmol).

Característica: óleo incolor.

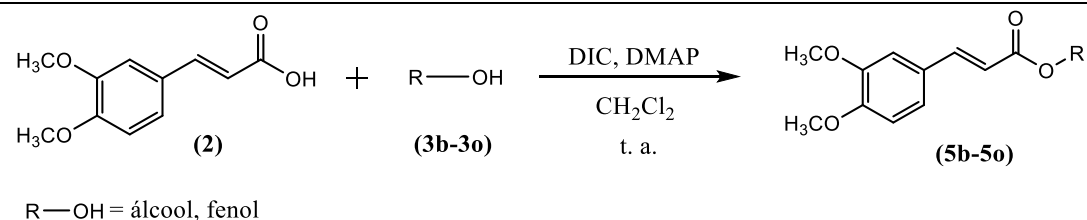
CCD: R_f = 0,52 (hexano-acetato de etila 3:2 v v⁻¹).

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3062, 3008, 2932, 2835, 2361, 2039, 1706, 1631, 1594, 1510, 1453, 1416, 1302, 1253, 1135, 1042, 972, 843, 803, 734, 695, 601,568, 523.. O espectro é apresentado na Figura 4 do Anexo, pg. 98.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,89 (s, 3H, H-11); 3,90 (s, 3H, H-7); 5,24 (s, 2H, H-12); 6,36 (d, 1H, J_{trans} = 15,8 Hz, H-9); 6,85 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H-3); 7,04 (d, 1H, J = 2,1 Hz, H-6); 7,10 (dd, J_1 = 1,8 Hz, J_2 = 8,4 Hz; 1H, H-4); 7,30-7,45 (m, 5H, H-14/H-15/H-16/H-17/H-18); 7,67 (d, 1H, J_{trans} = 15,8 Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 5 do Anexo, pg. 99.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 55,8 (C-7); 56,0 (C-11); 66,3 (C-12); 109,5 (C-6); 111,0 (C-3); 115,5 (C-9); 122,7 (C-4); 127,3 (C-5); 128,2 (C-16); 128,3 (C-15/C-17); 128,6 (C-14/C-18); 136,1 (C-13); 145,1 (C-8); 149,2 (C-1); 151,1 (C-2); 167,1 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 6 do Anexo, pg. 100.

Para a síntese dos ésteres **5b-5o** empregou-se a mesma metodologia descrita para a preparação do composto **5a**. Na Tabela 2.2 (pg. 54) estão descritas as informações referentes a estas reações.

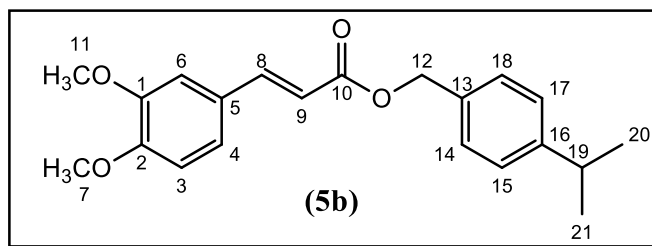
Tabela 2.2 – Informações relativas às reações realizadas para o preparo dos compostos **5b-5o**.

Composto	Massa de ácido 3,4- dimetoxicinâmico (g)/Quantidade de matéria (mmol)	Composto hidroxilado/ massa (g)/ Quantidade de matéria (mmol)	Massa de DIC (g)/ Quantidade de matéria (mmol)	Massa de DMAP (g)/ Quantidade de matéria (mmol)	Tempo de Reação (min)	Massa do produto (g)/ Quantidade de matéria (mmol)	Rendimento (%)
5b	0,270/1,30	3b /0,214/1,42	0,164/1,30	0,0158/0,13	45	0,293/0,86	66
5c	0,279/1,34	3c /0,204/1,48	0,170/1,35	0,0164/0,13	45	0,272/0,83	62
5d	0,160/0,77	3d /0,163/0,85	0,097/0,77	0,0094/0,08	40	0,228/0,60	78
5e	0,178/0,85	3e /0,144/0,94	0,108/0,86	0,0105/0,09	40	0,169/0,49	57
5f	0,184/0,88	3f /0,139/0,97	0,112/0,89	0,0108/0,09	45	0,253/0,76	86
5g	0,162/0,78	3g /0,160/0,86	0,098/0,78	0,0095/0,08	40	0,240/0,64	82
5h	0,194/0,93	3h /0,129/1,02	0,117/0,93	0,0114/0,09	45	0,227/0,72	77
5i	0,183/0,88	3i /0,139/0,96	0,111/0,88	0,0107/0,09	50	0,215/0,64	73
5j	0,162/0,78	3j /0,160/0,86	0,098/0,78	0,0095/0,08	45	0,261/0,69	89
5k	0,195/0,94	3k /0,157/1,03	0,118/0,94	0,0115/0,09	50	0,175/0,51	59

Tabela 2.2 – Continuação.

Composto	Massa de ácido 3,4- dimetoxicinâmico (g)/Quantidade de matéria (mmol)	Composto hidroxilado/ massa (g)/ Quantidade de matéria (mmol)	Massa de DIC (g)/ Quantidade de matéria (mmol)	Massa de DMAP (g)/ Quantidade de matéria (mmol)	Tempo de Reação (min)	Massa do produto (g)/ Quantidade de matéria (mmol)	Rendimento (%)
5l	0,205/0,98	3l /0,118/1,08	0,124/0,98	0,0120/0,10	60	0,189/0,63	64
5m	0,171/0,82	3m /0,152/0,90	0,104/0,82	0,0100/0,08	45	0,179/0,50	61
5n	0,173/0,83	3n /0,150/0,91	0,105/0,83	0,0101/0,08	60	0,221/0,62	75
5o	0,195/0,94	3o /0,128/1,03	0,118/0,94	0,0114/0,09	60	0,206/0,66	70

4-isopropilbenzil (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato



Característica: óleo incolor purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (3:2 v v⁻¹).

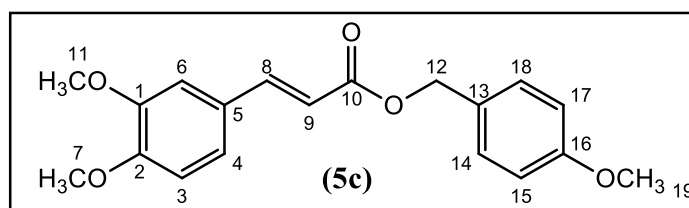
CCD: R_f = 0,66 (hexano-acetato de etila 3:2 v v⁻¹).

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 2955, 2928, 2868, 2837, 2357, 2035, 1699, 1630 1594, 1512, 1461, 1422, 1337, 1301, 1252, 1135, 1020, 981, 842, 806, 760, 570. O espectro é apresentado na Figura 7 do Anexo, pg. 101.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,25 (d, 6H, *J* = 6,9 Hz, H-20/H-21); 2,92 (sept, 1H, *J* = 6,9 Hz, H-19); 3,89 (s, 3H, H-11); 3,91 (s, 3H, H-7); 5,21 (s, 2H, H-12); 6,35 (d, 1H, *J*_{trans} = 15,9 Hz, H-9); 7,04 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz, H-6); 7,09 (dd, 1H, *J*₁ = 1,8 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, H-4); 7,25 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz, H-15/H-17); 7,35 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz H-14/H-18); 7,66 (d, 1H, *J*_{trans} = 15,9 Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 8 do Anexo, pg. 102.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 24,0 (C-20/C-21); 33,9 (C-19); 55,8 (C-11); 56,0 (C-7); 66,3 (C-12); 109,5 (C-6); 111,0 (C-3); 115,6 (C-9); 122,7 (C-4); 126,7 (C-15/C-17); 127,4 (C-16), 128,5 (C-14/C-18); 133,5 (C-5); 145,0 (C-8); 149,1 (C-13); 149,2 (C-1); 151,1 (C-2); 167,1 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 9 do Anexo, pg. 103.

4-metoxibenzil (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com acetato de etila- hexano (1:1 v v⁻¹).

CCD: $R_f = 0,56$ (acetato de etila- hexano 1:1 v v⁻¹).

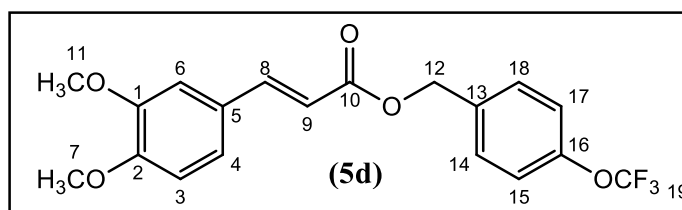
T_f = 56,9-57,3 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3004, 2931, 2831, 2038, 1980, 1699, 1627, 1594, 1512, 1461, 1419, 1301, 1237, 1132, 1020, 978, 806, 763, 603, 558, 522. O espectro é apresentado na Figura 13 do Anexo, pg. 107.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,81 (s, 3H, H-19); 3,88 (s, 3H, H-11); 3,89 (s, 3H, H-7); 5,17 (s, 2H, H-12); 6,33 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-9); 6,84 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-3); 6,90 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-15/H-17); 7,03 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H-4); 7,08 (dd, 1H, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, H-4); 7,35 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-14/H-18); 7,64 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 14 do Anexo, pg. 108.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 55,3 (C-19); 55,8 (C-7); 55,9 (C-11); 66,1 (C-12); 109,6 (C-6); 111,0 (C-3); 114,0 (C-15/C-17); 115,7 (C-9); 122,6 (C-4); 127,4 (C-5); 128,3 (C-13); 130,1 (C-14/C-18); 144,9 (C-8); 149,2 (C-1); 151,1 (C-2); 159,6 (C-16); 167,1 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 15 do Anexo, pg. 109.

4-(trifluorometoxi)benzil (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (3:2 v v⁻¹).

CCD: $R_f = 0,51$ (hexano-acetato de etila 3:2 v v⁻¹).

T_f = 58,6-59,7 °C.

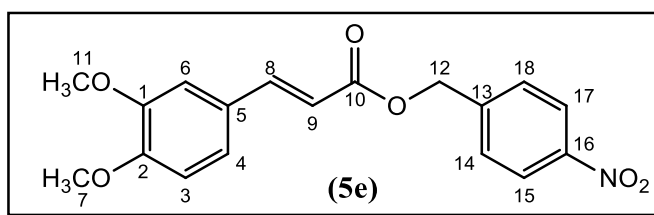
IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3007, 2940, 2834, 2364, 2032, 1699, 1633, 1594, 1509, 1467, 1440, 1419, 1340, 1259, 1138, 1050, 1014, 978, 917, 842, 806, 766, 670, 609, 576. O espectro é apresentado na Figura 19 do Anexo, pg. 113.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,90 (s, 3H, H-11); 3,91 (s, 3H, H-7); 5,23 (s, 2H, H-12); 6,35 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-9); 6,86 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-3); 7,04 (d, 1H, $J =$

1,8 Hz, H-6), 7,10 (dd, 1H, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, H-4), 7,22 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-15/H-17); 7,44 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-14/H-18); 7,67 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 20 do Anexo, pg. 114.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,9 (C-7); 56,0 (C-11); 65,2 (C-12); 109,6 (C-6); 111,0 (C-3); 115,2 (C-9); 120,4 (q, $J_{C-F} = 255,8$ Hz, C-19); 121,1 (C-15/C-17); 122,8 (C-4); 127,2 (C-13); 128,2 (C-5); 129,7 (C-14/C-18); 134,9 (C-8); 145,4 (C-16); 149,2 (C-2); 151,3 (C-1); 166,9 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 21 do Anexo, pg. 115.

4-nitrobenzil (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com acetato de etila-hexano (2:1 v v⁻¹).

CCD: $R_f = 0,59$ (acetato de etila-hexano 2:1 v v⁻¹).

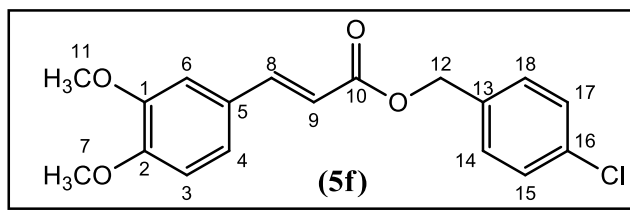
$T_f = 134,2-134,6$ °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3115, 3004, 2922, 2834, 2035, 1693, 1630, 1594, 1515, 1437, 1343, 1246, 1171, 1138, 1056, 1014, 972, 842, 800, 733, 676, 576, 534. O espectro é apresentado na Figura 25 do Anexo, pg. 119.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,906 (s, 3H, H-11); 3,908 (s, 3H, H-7); 5,33 (s, 2H, H-12); 6,37 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-9); 6,87 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-3); 7,05 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H-6); 7,12 (dd, 1H, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, H-6); 7,56 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H-14/H-18); 7,69 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-8); 8,23 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H-15/H-17). O espectro é apresentado na Figura 26 do Anexo, pg. 120.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,9 (C-7); 56,0 (C-11); 64,7 (C-12); 109,6 (C-6); 111,0 (C-3); 114,6 (C-9); 122,9 (C-4); 123,8 (C-15/C-17); 127,0 (C-5); 128,3 (C-14/C-18); 143,6 (C-13); 145,9 (C-8); 147,7 (C-16); 149,3 (C-1); 151,5 (C-2); 166,7 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 27 do Anexo, pg. 121.

4-clorobenzil (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco de aspecto cristalino purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (3:2 v v⁻¹).

CCD: R_f = 0,55 (hexano-acetato de etila 3:2 v v⁻¹).

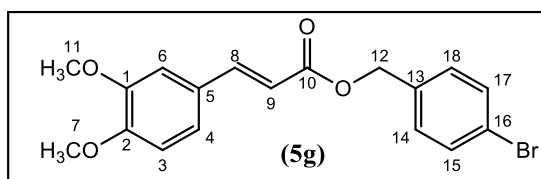
T_f = 93,6-94,8 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3025, 2998, 2934, 2837, 2357, 2158, 1986, 1714, 1636, 1597, 1509, 1488, 1455, 1346, 1301, 1259, 1153, 1077, 1017, 996, 839, 812, 769, 652, 603, 531. O espectro é apresentado na Figura 31 do Anexo, pg. 125.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,89 (s, 3H, H-11); 3,90 (s, 3H, H-7); 5,19 (s, 2H, H-12); 6,34 (d, 1H, J_{trans} = 15,8 Hz, H-9); 6,85 (d, 1H, J = 8,1 Hz, H-3); 7,03 (d, 1H, J = 2,1 Hz, H-6); 7,10 (dd, 1H, J_1 = 2,1 Hz, J_2 = 8,1 Hz, H-4); 7,34 (s, 4H, H-14/H-15/H-17/H-18); 7,66 (d, 1H, J_{trans} = 15,8 Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 32 do Anexo, pg. 126.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 55,9 (C-7); 56,0 (C-11); 65,4 (C-12); 109,6 (C-6); 111,0 (C-3); 115,2 (C-9); 122,8 (C-4); 127,2 (C-5); 128,7 (C-15/C-17); 129,6 (C-14/C-18); 134,1 (C-16); 134,7 (C-13); 145,3 (C-8); 149,2 (C-1); 151,3 (C-2); 166,9 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 33 do Anexo, pg. 127.

4-bromobenzil (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (3:2 v v⁻¹).

CCD: $R_f = 0,49$ (hexano-acetato de etila 3:2 v v⁻¹).

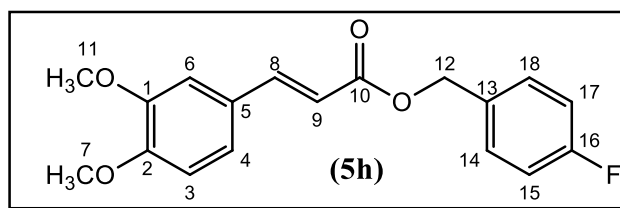
T_f = 94,4-95,8 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3037, 2982, 2931, 2834, 2013, 1905, 1696, 1591, 1518, 1461, 1413, 1370, 1337, 1265, 1138, 1041, 1002, 969, 927, 845, 803, 763, 694, 576. O espectro é apresentado na Figura 37 do Anexo, pg. 131.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,89 (s, 3H, H-11); 3,90 (s, 3H, H-7); 5,18 (s, 2H, H-12); 6,34 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-9); 6,85 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-3); 7,06 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H-6); 7,10 (dd, 1H, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, H-4); 7,28 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-14/H-18); 7,50 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-15/H-17); 7,66 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 38 do Anexo, pg. 132.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 55,9 (C-7); 56,0 (C-11); 65,4 (C-12); 109,6 (C-6); 111,0 (C-3); 115,2 (C-9); 122,2 (C-16); 122,8 (C-4); 127,2 (C-5); 129,9 (C-14/C-18); 131,7 (C-15/C-17); 135,2 (C-13); 145,4 (C-8); 149,2 (C-1); 151,3 (C-2); 166,9 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 39 do Anexo, pg. 133.

4-fluorobenzil (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com acetato de etila-hexano (2:1 v v⁻¹).

CCD: $R_f = 0,66$ (acetato de etila-hexano 2:1 v v⁻¹).

T_f = 78,4-78,7 °C.

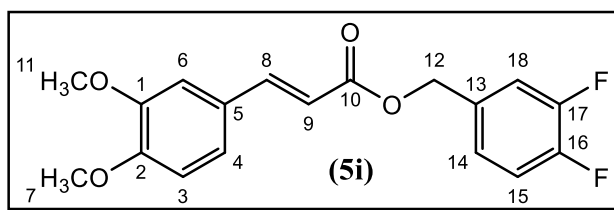
IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3079, 3004, 2958, 2913, 2840, 2364, 2161, 2041, 1696, 1633, 1578, 1509, 1467, 1340, 1259, 1216, 1135, 1017, 975, 848, 794, 763, 558. O espectro é apresentado na Figura 43 do Anexo, pg. 137.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,60 (s, 3H, H-11); 3,61 (s, 3H, H-7); 4,91 (s, 2H, H-12); 6,04 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-9); 6,56 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-3); 6,73-6,81 (m, 4H, H-4/H-6/H-15/H-17); 7,07-7,12 (m, 2H, H-14/H-18); 7,37 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 44 do Anexo, pg. 138.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,6 (C-7); 55,7 (C-11); 65,2 (C-12), 109,3 (C-6); 110,7 (C-3); 115,1 (C-9)*; 115,2 (d, $J = 21,3$, C-15/C-17)*; 122,4 (C-4); 127,0 (C-5); 130,0 (d, $J = 8,3$ Hz, C-14/C-18); 131,7 (d, $J = 3,3$ Hz, C-13); 144,9 (C-8); 148,9 (C-1); 150,9 (C-2); 162,3 (d, $J = 245,4$ Hz, C-16); 166,6 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 45 do Anexo, pg. 139.

*Houve uma sobreposição dos sinais de C-9 e C-15/C-17. Entretanto, foi possível medir a constante de acoplamento entre os átomos de carbono C-15/C-17 e o átomo de flúor.

3,4-difluorobenzil (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com acetato de etila-hexano (2:1 v v⁻¹).

CCD: $R_f = 0,59$ (acetato de etila-hexano 2:1 v v⁻¹).

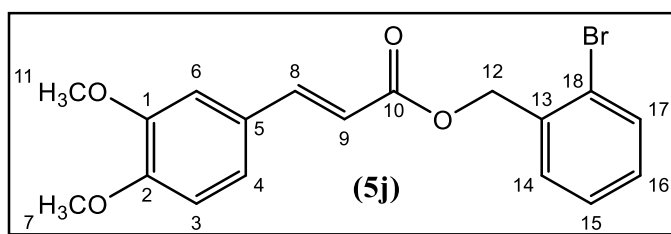
T_f = 83,9-84,3 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3031, 2919, 2840, 2364, 2032, 1696, 1630, 1584, 1509, 1467, 1265, 1138, 1011,981, 939, 845, 806, 766, 612, 558. O espectro é apresentado na Figura 49 do Anexo, pg. 143.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,90 (s, 3H, H-11); 3,91 (s, 3H, H-7); 5,17 (s, 2H, H-12); 6,34 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-9); 6,86 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-3); 7,04 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H-6); 7,08-7,27 (m, 4H, H-4/H-14/H-15/H-18); 7,66 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 50 do Anexo, pg. 144.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,9 (C-7); 56,0 (C-11); 64,9 (C-12); 109,6 (C-6); 111,0 (C-3); 115,0 (C-9); 117,1-117,5 (m, C-15/C-18); 122,8 (C-4); 124,2-124,4 (m, C-14); 127,2 (C-5); 133,1-133,3 (m, C-13); 145,6 (C-8); 148,4-149,2; 151,3-152,0 (m, C-16/C-17); 152,0 (C-16/C-17); 149,2 (C-1); 151,3 (C-2). O espectro é apresentado na Figura 51 do Anexo, pg. 145.

2-bromobenzil (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com acetato de etila-hexano (2:3 v v⁻¹).

CCD: $R_f = 0,49$ (acetato de etila-hexano 2:1 v v⁻¹).

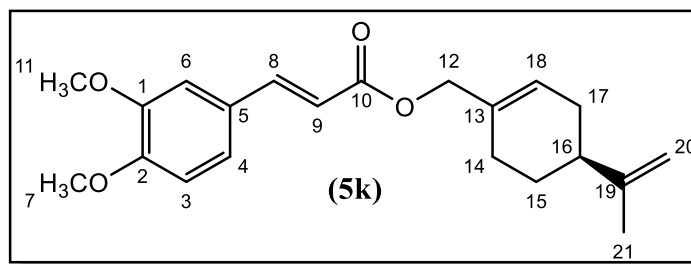
$T_f = 69,5-70,3$ °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3055, 3004, 2943, 2837, 2364, 2038, 1708, 1591, 1509, 1461, 1419, 1370, 1277, 1225, 1138, 1053, 1017. O espectro é apresentado na Figura 55 do Anexo, pg. 149.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,38 (s, 3H, H-11); 4,38 (s, 3H, H-7); 5,80 (s, 2H, H-12); 6,86 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-9); 7,34 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-3); 7,53-8,08 (m, 6H, H-4, H-6, H-14, H-15, H-16, H-17), 8,17 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 56 do Anexo, pg. 150.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 56,3 (C-7); 56,4 (C-11); 66,3 (C-12); 110,1 (C-6); 111,5 (C-3); 115,7 (C-9); 123,3 (C-4); 124,0 (C-18); 127,7-128,1 (C-15); 129,3-129,5 (C-16); 130,0-130,4 (C-5); 133,0-133,4 (C-14); 136,0 (C-17); 140,2 (C-13); 145,9 (C-8); 149,7 (C-1); 151,7 (C-2); 167,3 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 57 do Anexo, pg. 151.

(S)-(4-(prop-1-em-2-il)cicloex-1-en-1-il)metil (E)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato



Característica: óleo amarelado purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com acetato de etila-hexano (2:1 v v⁻¹).

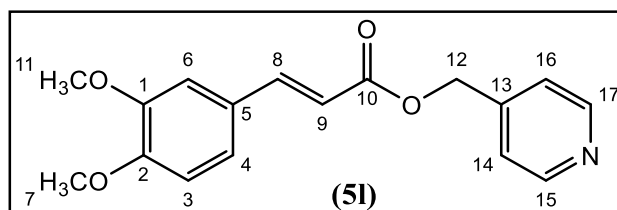
CCD: R_f = 0,69 (acetato de etila-hexano 2:1 v v⁻¹).

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3076, 3007, 2922, 2837, 2038, 1705, 1630, 1594, 1509, 1437, 1337, 1304, 1249, 1138, 1020, 975, 887,803, 757, 649, 600, 548. O espectro é apresentado na Figura 64 do Anexo, pg. 158.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,73-2,2- (m, 7H, H-14/H-15/H-16/H-17, H-21); 3,90 (s, 6H, H-7/H-11); 4,59 (s, 2H, H-12); 4,72 (s, 2H, H-20); 5,79-5,84 (m, 1H, H-18); 6,33 (d, 1H, J_{trans} = 15,9 Hz, H-9); 6,86 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H-3); 7,05 (d, 1H, J = 1,8 Hz, H-6); 7,10 (dd, 1H, J_1 = 1,8 Hz, J_2 = 8,4 Hz, H-4); 7,63 (d, 1H, J_{trans} = 15,9 Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 65 do Anexo, pg. 159.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 20,7 (C-21); 26,5 (C-14); 27,3 (C-15); 30,5 (C-17); 40,8 (C-16); 55,9 (C-7/C-11); 68,4 (C-12); 108,8 (C-20); 109,6 (C-6); 111,0 (C-3); 115,8 (C-9); 122,6 (C-4); 125,8 (C-18); 127,4 (C-5); 132,8 (C-13); 144,7 (C-8); 149,2 (C-19); 150,0 (C-1); 151,1 (C-2); 167,1 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 66 do Anexo, pg. 160.

Piridin-4-ilmetil (E)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco cristalino purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com acetato de etila-hexano (2:1 v/v).

CCD: $R_f = 0,25$ (acetato de etila-hexano 2:1 v/v).

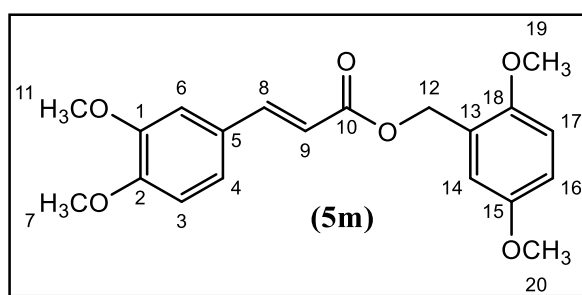
$T_f = 115,3-117,2$ °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 3336, 3031, 2964, 2919, 2871, 2837, 2360, 2167, 2032, 1962, 1847, 1714, 1627, 1600, 1576, 1512, 1446, 1576. O espectro é apresentado na Figura 70 do Anexo, pg. 164.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,89 (s, 6H, H-7/H-11); 5,24 (s, 2H, H-12); 6,37 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-9); 6,86 (d, 1H, H-3); 7,07 (d, 1H, H-4); 7,12 (s, 1H, H-6); 7,28 (d, 2H, $J = 6,3$ Hz, H-14/H-16); 7,69 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-8); 8,59 (d, 2H, $J = 6,3$ Hz, H-15/H-17). O espectro é apresentado na Figura 71 do Anexo, pg. 165.

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 55,9 (C-7); 56,0 (C-11); 64,1 (C-12); 109,6 (C-6); 111,0 (C-3); 114,7 (C-9); 121,9 (C-14/C-16); 122,9 (C-4); 127,1 (C-5); 145,9 (C-13); 149,2 (C-8); 150,0 (C-15/C-17); 151,4 (C-1/C-2); 166,6 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 72 do Anexo, pg. 166.

2,5-dimetoxibenzil (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com acetato de etila-hexano (2:1 v v⁻¹).

CCD: $R_f = 0,67$ (acetato de etila-hexano 2:1 v v⁻¹).

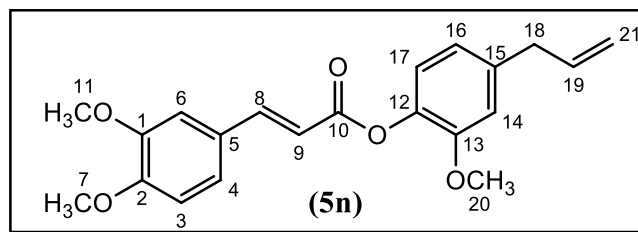
$T_f = 84,1-85,2$ °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3064, 2992, 2940 2910, 2828, 2161, 2038, 1977, 1823, 1702, 1633, 1597, 1506, 1422, 1376, 1292, 1252, 1219, 1138, 1044, 972, 848, 794, 754, 682, 600, 561 O espectro é apresentado na Figura 76 do Anexo, pg. 170.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,78 (s, 3H, H-19); 3,81 (s, 3H, H-20); 3,90 (s, 3H, H-11); 3,90 (s, 3H, H-7); 5,27 (s, 2H, H-12); 6,38 (d, 1H, J_{trans} = 15,9 Hz, H-9); 6,82-6,87 (m, 3H, H-3, H-16/H-17); 6,96-6,98 (m, 1H, H-14); 7,06 (d, 1H, J = 2,1 Hz H-6); 7,10 (d, 1H, J_1 = 2,1 Hz, J_2 = 8,1 Hz, H-4); 7,67 (d, 1H, J_{trans} = 15,9 Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 77 do Anexo, pg. 171.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 55,8 (C-20); 55,9 (C-7); 55,9 (C-11); 56,1 (C-19); 61,5 (C-12); 109,5 (C-6); 111,0 (C-3/C-16); 111,6 (C-14); 113,6 (C-17); 115,7 (C-9); 122,7 (C-4); 125,6 (C-13); 127,4 (C-5); 144,9 (C-8); 149,2 (C-1); 151,1 (C-2); 151,7 (C-18); 153,5 (C-15); 167,1 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 78 do Anexo, pg. 172.

4-alil-2-metoxifenil (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco de aspecto cristalino purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (3:2 v v⁻¹).

CCD: R_f = 0,42 (hexano-acetato de etila 3:2 v v⁻¹).

T_f = 124,1-125,9 °C.

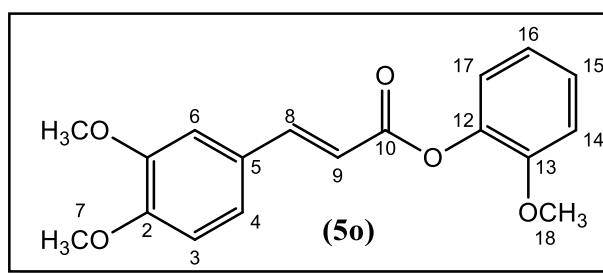
IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3079, 3001, 2958, 2925, 2837, 2032, 1965, 1720, 1630, 1597, 1512, 1458, 1419, 1331, 1289, 1259, 1231, 1117, 1023, 978, 899, 854, 812, 760, 727, 652, 597, 543. O espectro é apresentado na Figura 82 do Anexo, pg. 176.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,39 (d, 2H, J = 6,6 Hz, H-18); 3,82 (s, 3H, H-11); 3,92 (s, 3H, H-20); 3,92 (s, 3H, H-7); 5,07-5,15 (m, 1H, H-21); 5,91-6,04 (m, 1H, H-19); 6,54 (d, 1H, J_{trans} = 15,9 Hz, H-9); 6,78-6,82 (m, 2H, H-14/H-16); 6,88 (d, 1H, J = 8,1 Hz, H-3); 7,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz, H-17); 7,13 (d, 1H, J = 2,1 Hz, H-6); 7,15 (dd,

1H, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, H-6); 7,81 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 83 do Anexo, pg. 177.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 40,1 (C-18); 55,9 (C-7); 56,0 (C-20); 109,7 (C-6); 111,0 (C-3); 112,7 (C-14); 114,7 (C-21); 116,1 (C-9); 120,7 (C-17); 122,7 (C-16); 123,0 (C-4); 127,3 (C-5); 137,1 (C-19); 138,0 (C-15); 138,9 (C-12); 146,4 (C-8); 149,2 (C-1); 151,0 (C-2); 151,4 (C-13); 165,4 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 84 do Anexo, pg. 178.

2-metoxifenil (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato



Característica: sólido branco de aspecto cristalino purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (3:2 v v⁻¹).

CCD: $R_f = 0,39$ (hexano-acetato de etila 3:2 v v⁻¹).

T_f = 130,0-131,4 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3079, 3001, 2958, 2913, 2834, 2032, 1723, 1633, 1597, 1515, 1464, 1334, 1307, 1252, 1231, 1123, 1014, 981, 845, 803, 751, 594, 540. O espectro é apresentado na Figura 88 do Anexo, pg. 182.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,84 (s, 3H, H-11/H-18); 3,919; 3,922 (s, 6H, H-11/H-18); 6,55 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-9); 6,88 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-3); 6,94-7,01 (m, 2H, H-14/H-15); 7,10-7,26 (m, 4H, H-4/H-6/H-16/H-17); 7,82 (d, 1H, $J_{trans} = 15,9$ Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 89 do Anexo, pg. 183.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,9 (C-18/C-7); 56,0 (C-11); 109,7 (C-6); 111,0 (C-3); 112,4 (C-14); 114,6 (C-9); 120,8 (C-17); 123,1 (C-15); 126,8 (C-4); 127,2 (C-16); 139,8 (C-5); 146,5 (C-12); 149,2 (C-8); 151,3 (C-1); 151,4 (C-2/C-13); 165,3 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 90 do Anexo, pg. 184.

2.2.2.4 Análise por difração de raios-X do composto 2-metoxifenil (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato (**5o**)

Monocristais do composto **5o** foram obtidos a partir da lenta evaporação do solvente acetona, à temperatura ambiente, a partir de uma solução do composto **5o**.

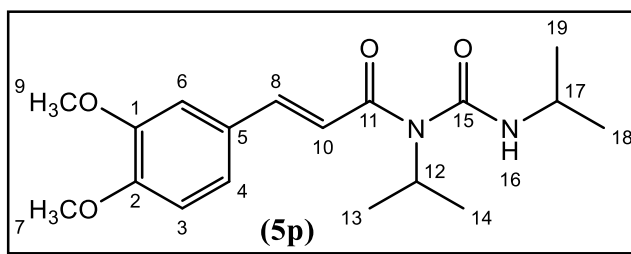
Os cristais, com morfologia de bloco, claro e incolor, foram montados no goniostato de um difratômetro *Rigaku Oxford Diffraction, 2020* e exposto a um feixe de raios-X (Mo K α = 0,71073 Å) à temperatura ambiente. Os programas cristalográficos utilizados foram: CrysAlisPro 1.171.41.93a (Rigaku OD, 2020) para refinamento, coleta e redução de dados; SHELXT 2018/2 (Sheldrick, 2015) e SHELXL 2018/3 (Sheldrick, 2015), respectivamente, para a solução e refinamento de estruturas; Olex2 1.5-beta (Dolomanov et al., 2009) para análise de estruturas, criação de gráficos moleculares e publicação. Os átomos não-hidrogenóides da unidade assimétrica foram determinados através da síntese de Fourier da densidade eletrônica. Os hidrogênios foram refinados em sítios restritos segundo o modelo “riding model” para distâncias e ângulos. Os parâmetros de deslocamento anisotrópicos foram deixados livres para os átomos não-hidrogenóides e os isotrópicos fixos para os átomos de hidrogênios ($U_{iso}(H) = 1,2U_{iso}(C)$). Outros parâmetros dos dados coletados mais as estatísticas de refinamento são mostradas na Tabela 2.3 (pg. 68).

Tabela 2.3 – Dados cristalográficos e refinamento estrutural do composto **5o**

Composto		2-metoxifenil (E)-(3,4)- dimetoxifenilacrilato
Fórmula estrutural		C ₁₈ H ₁₈ O ₅
Massa Molar da fórmula mínima (g/mol)		314,32
Sistema Cristalino		Monoclínico
Grupo Espacial		P 21/c
Z/Z'		4/0
T (K)		293
Dimensões da cela unitária	<i>a</i> (Å)	9,4039(6)
	<i>b</i> (Å)	7,8454(5)
	<i>c</i> (Å)	22,2482(13)
	α (°)	90
	B (°)	101,934
	γ (°)	90
Volume da cela unitária (Å ³)		1605,94 (18)
Densidade calculada (mg/m ³)		1300
Coeficiente de Absorção μ (mm ⁻¹)		0,095
Intervalo 2 θ para coleta de dados (°)		2,586 à 34,532
Intervalos dos índices	<i>h</i>	-13 à 15
	<i>k</i>	-11 à 12
	<i>l</i>	-35 à 35
Reflexões coletadas		26452
Reflexões independentes		6834
Reflexões observadas		3134
Fator de simetria (R _{int})		0,0395
Completeza (%)		95,6
F (000)		664,0
Parâmetros Refinados		211
Concordância sobre F ²		1,009
Índice residual para I > 2% σ (I) (R1)		0,0526
wR2 para todos os dados		0,1689
Máxima diferença de pico/buraco (e/Å ³)		0,150 e -0,191
Número de depósito CCDC		

2.2.2.5 Obtenção da (E)-3-(3,4-dimetoxifenil)-N-isopropil-N-(isopropilcarbamoil)acrilamida (5p)

A tentativa de acoplamento entre o bisabolol e o ácido 3,4-metoxicinâmico (**2**), empregando-se condições de reação similares àquelas descritas para os compostos **5a-5o**, resultou na obtenção da substância **5p** em 64% de rendimento. A estrutura da substância de **5p** é suportada pelos dados descritos a seguir.



Característica: sólido branco purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com acetato de etila-hexano (2:1 v v⁻¹).

CCD: R_f = 0,51 (acetato de etila-hexano 2:1 v v⁻¹).

T_f = 119,5-120,4 °C.

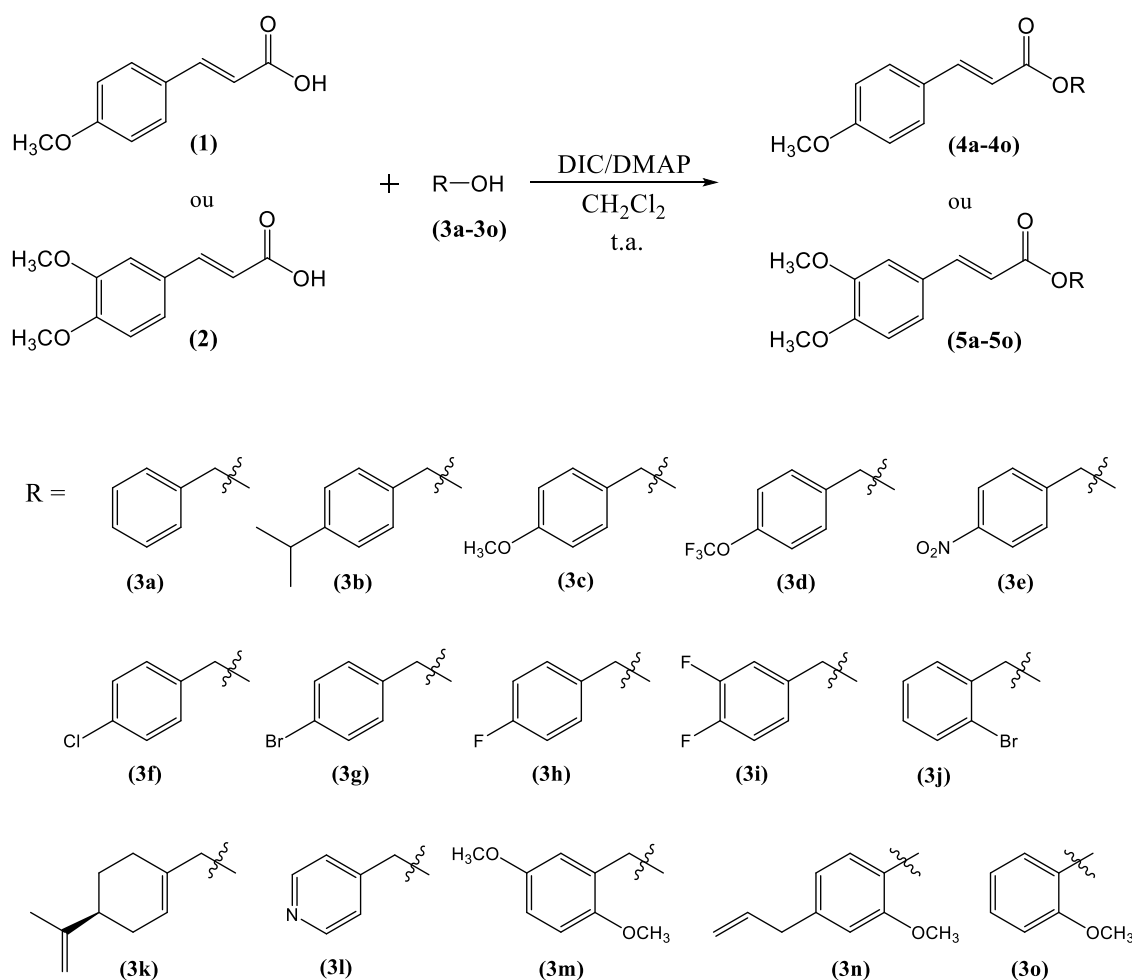
IV (ATR) $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3251, 3079, 2976, 2928, 2834, 2161, 2038, 1983, 1699, 1642, 1597, 1509, 1452, 1379, 1310, 1265, 1138, 1062, 1020. O espectro é apresentado na Figura 2.7, pg. 79.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,841 (d, 6H, J = 6,6 Hz, H-18/H-19); 1,04 (d, 6H, J = 6,6 Hz, H-13/H-14); 3,48 (s, 3H, H-9); 3,50 (s, 3H, H-7); 3,56-3,72 (m, 1H, H-17); 4,2 (sept, 1H, J = 6,6 Hz, H-12); 6,21 (d, 1H, J_{trans} = 15,3 Hz, H-10); 6,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H-3); 6,57 (d, 1H, J = 1,8 Hz, H-6); 6,66 (dd, J₁ = 1,8 Hz, J₂ = 8,4 Hz, 1H, H-4); 7,00 (d, 1H, J = 7,5 Hz, H-6); 7,19 (d, 1H, J_{trans} = 15,3 Hz, H-8). O espectro é apresentado na Figura 2.8, pg. 81.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 20,6 (C-13/C-14); 22,2 (C-18/C-19); 42,5 (C-17); 47,7 (C-12); 55,4 (C-7); 55,5 (C-9); 109,3 (C-6); 110,7 (C-3); 116,9 (C-10); 121,9 (C-4); 127,2 (C-5); 143,3 (C-8); 148,8 (C-2); 150,6 (C-1); 153,8 (C-15); 167,2 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 2.9, pg. 82.

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os ésteres cinamatos de estruturas **4a-4o** e **5a-5o** foram preparados por meio da esterificação de Steglich entre o ácido 4-metoxicinâmico (**1**) e o ácido 3,4-dimetoxicinâmico (**2**) e diferentes compostos hidroxilados **3a-3o** (Esquema 2.5).



Esquema 2.5 – Síntese de ésteres cinamatos via esterificação de Steglich.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A utilização da esterificação de Steglich permitiu a síntese dos ésteres **4a-4o** e **5a-5o** em condições brandas e com tempos de reação relativamente curtos, não ultrapassando 60 minutos. Após purificação em coluna de sílica gel as substâncias **4a-4o** foram obtidas com rendimentos que variaram de 57% a 87%, enquanto que para compostos **5a-5o** os rendimentos variaram entre 57% e 89%.

Uma vez sintetizadas, estas substâncias foram caracterizadas via espectroscopia no infravermelho e espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C . Os dados

experimentais que caracterizam os compostos **4a-4o** estão descritos na seção 2.2.2.1 (pg. 36-50), já a caracterização dos compostos **5a-5o** está descrita na seção 2.2.2.3 (pg. 51-68).

A seguir será discutida a caracterização de um dos ésteres sintetizados (composto **4b**). Os demais possuem caracterização semelhante e seus espectros são apresentados no Anexo.

No espectro no infravermelho do composto **4b** (Figura 2.3, pg. 73) a banda de absorção em 3028 cm^{-1} corresponde a vibrações de estiramento da ligação =C-H dos anéis aromáticos. As bandas de absorção em 2952 , 2910 e 2834 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento assimétrico de ligação C-H dos carbonos sp^3 . O estiramento típico da ligação C=O do grupo éster aparece como uma banda intensa em 1699 cm^{-1} .

No espectro de RMN de ^1H do composto **4b** (Figura 2.4, pg. 74) observa-se um sinal em δ_{H} 1,26 na forma de um duplete ($J = 6,9\text{ Hz}$), integrado para seis hidrogênios, correspondente aos átomos de hidrogênio dos grupos metila H-19 e H-20. Entre δ_{H} 2,92 observa-se um septeto ($J = 6,9\text{ Hz}$) integrado para um hidrogênio, referente ao hidrogênio H-18 que se acopla com os hidrogênios H-19 e H-20. O simpleto em δ_{H} 3,83, integrado para três hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios do grupo metoxila H-7. Outro simpleto é observado em δ_{H} 5,21, integrado para dois hidrogênios, referente aos hidrogênios metilênicos H-11. O duplete em δ_{H} 6,36, integrado para um hidrogênio, foi associado ao hidrogênio H-9 e possui constante de acoplamento $J_{\text{trans}} = 16,0\text{ Hz}$. Esse é o valor típico de constante de acoplamento para átomos de hidrogênio com estereoquímica *trans* em uma dupla ligação (PAVIA, pg. 134, 2010). Pode-se observar, ainda no espectro de **4b**, outro duplete em δ_{H} 7,68, também integrado para um hidrogênio e com constante de acoplamento $J_{\text{trans}} = 16,0\text{ Hz}$, atribuído ao hidrogênio H-8, confirmando assim a estereoquímica da ligação dupla e o acoplamento de H-8 com o átomo de hidrogênio vizinho H-9. O hidrogênio H-8 é observado com deslocamento químico maior que o H-9 devido à deslocalização eletrônica da ligação dupla acíclica com o grupo carbonila, reduzindo assim a densidade eletrônica nessa região com a consequente maior desblindagem do hidrogênio H-8 em relação ao H-9. Em δ_{H} 6,90 tem-se um duplete integrado para dois hidrogênios e com constante de acoplamento $J = 8,7\text{ Hz}$, atribuído aos hidrogênios H-1 e H-3. Em δ_{H} 7,47 observa-se outro duplete também integrado para dois hidrogênios e com constante de acoplamento igual ao duplete anterior ($J = 8,7\text{ Hz}$),

correspondente aos hidrogênios H-4 e H-6. Observa-se, ainda, dois dupletos, sendo integrados para dois átomos de hidrogênio cada, um em δ_{H} 7,25 referente aos hidrogênios H-13 e H-17 e outro em δ_{H} 7,35 referente aos hidrogênios H-14 e H-16, e possuem a mesma constante de acoplamento ($J = 8,1$ Hz). Este fato confirma o acoplamento dos átomos em posição *orto* H-1 com H-6, H-3 com H-4, H-13 com H-14 e H-16 com H-17.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **4b** (Figura 2.5, pg. 75) o sinal observado em δ_{C} 23,9 corresponde aos carbonos C-19 e C-20. Já os sinais em δ_{C} 33,9, δ_{C} 55,4 e δ_{C} 66,2 foram atribuídos, respectivamente, aos carbonos C-18, C-7 e C-11, todos hibridizados sp^3 . O carbono C-9 foi observado em δ_{C} 115,5, mais blindado em relação ao C-8 (δ_{C} 144,7). Este fato se deve, novamente, à diminuição da densidade eletrônica em C-8, pelos mesmos motivos discutidos anteriormente na descrição das atribuições dos sinais do espectro de hidrogênio. O carbono carbonílico (C-10) foi observado em δ_{C} 167,2. Os demais sinais correspondem aos carbonos presentes nos anéis aromáticos.

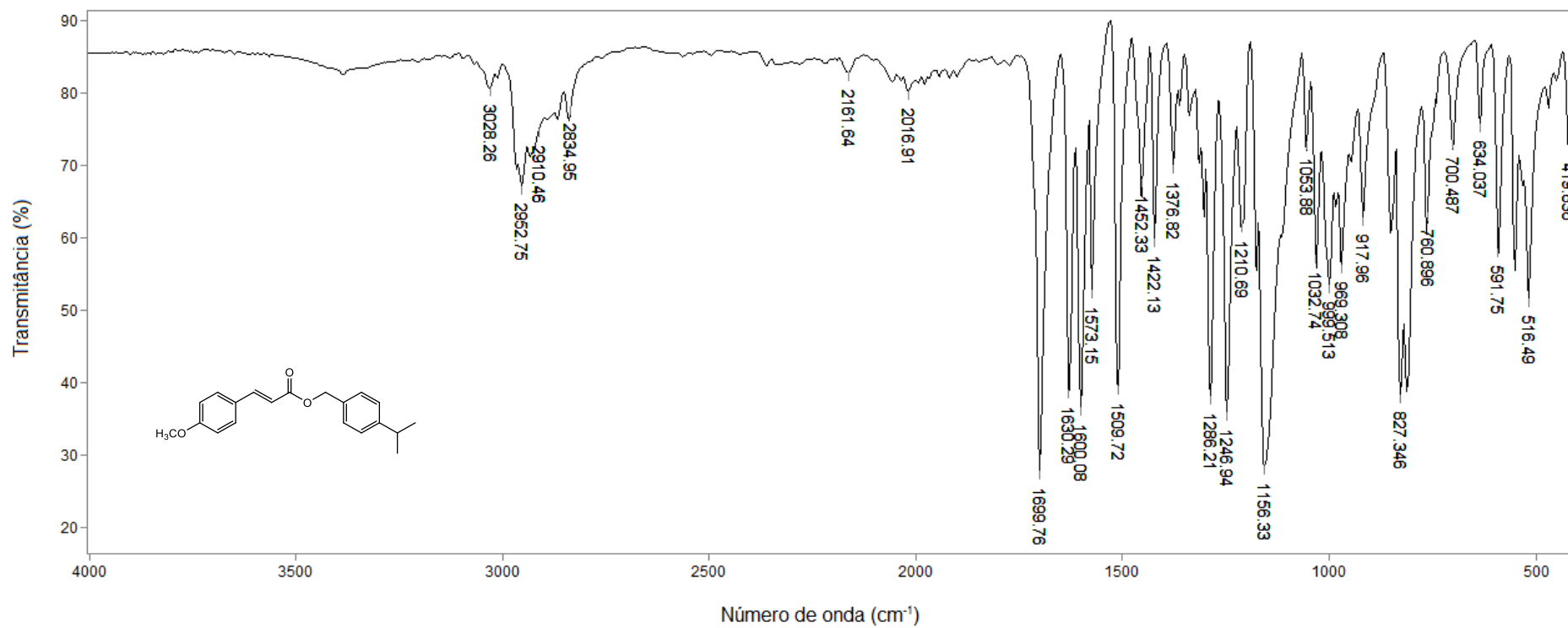


Figura 2.3 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **4b**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

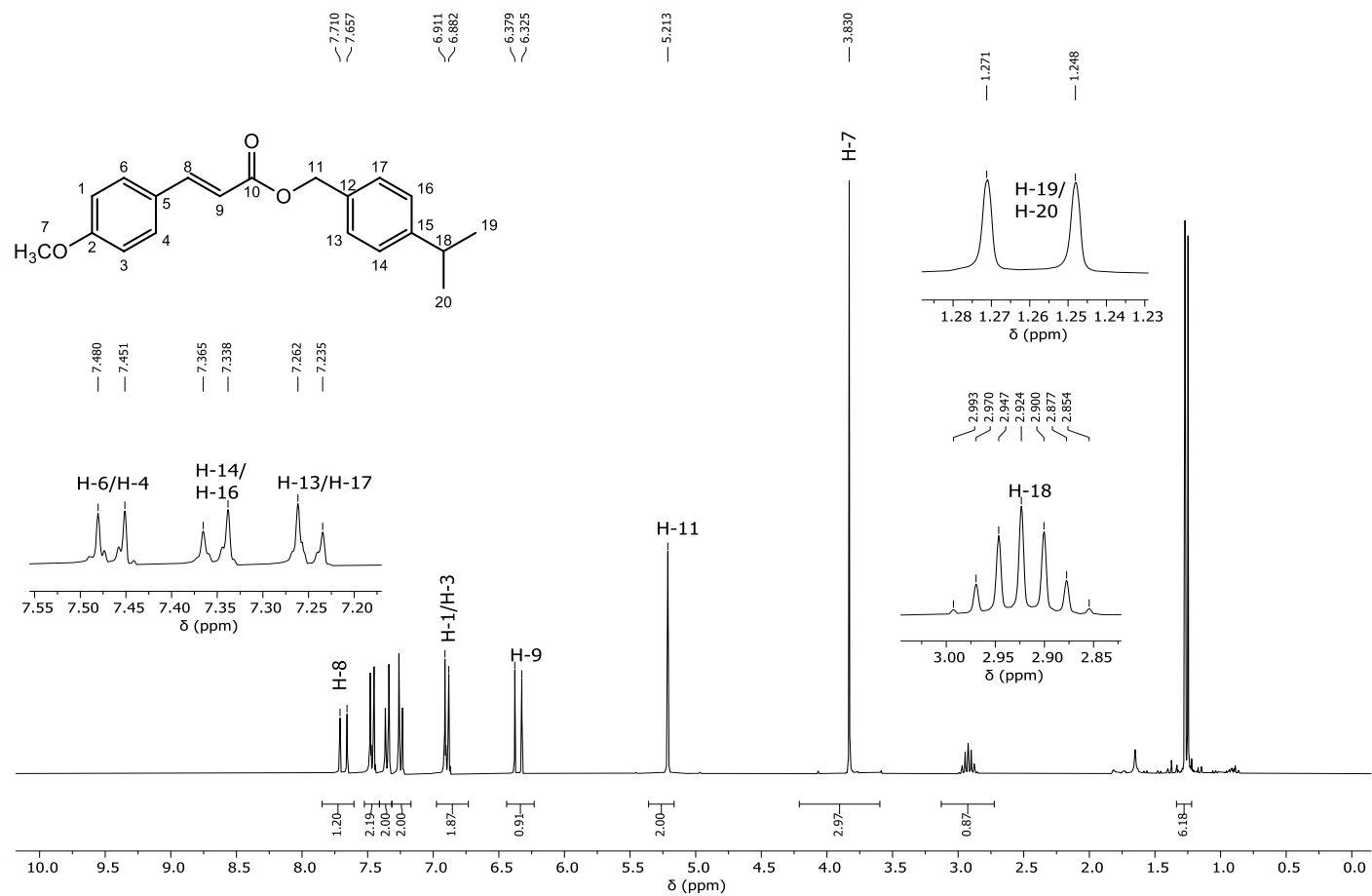


Figura 2.4 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4b**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

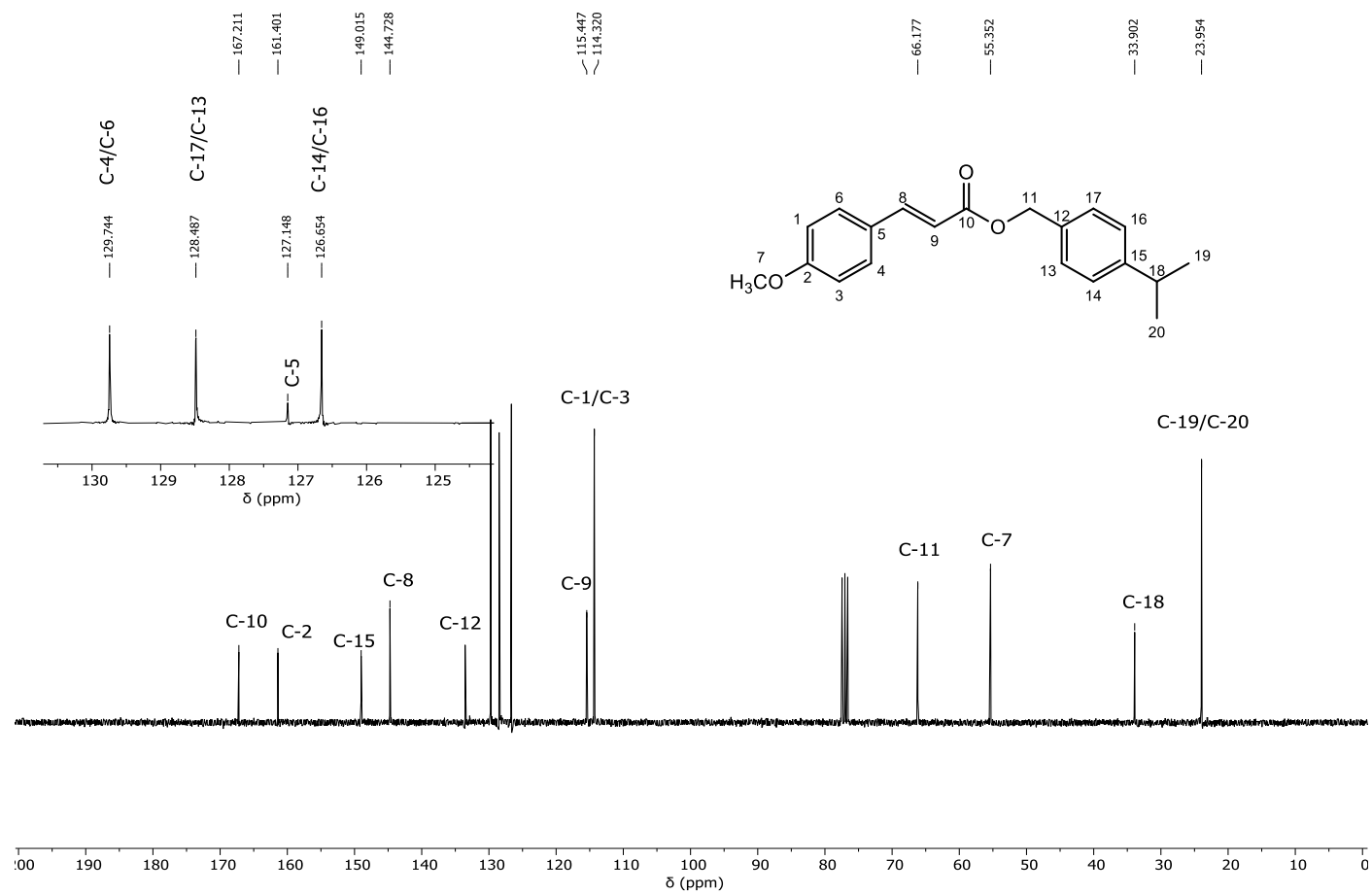
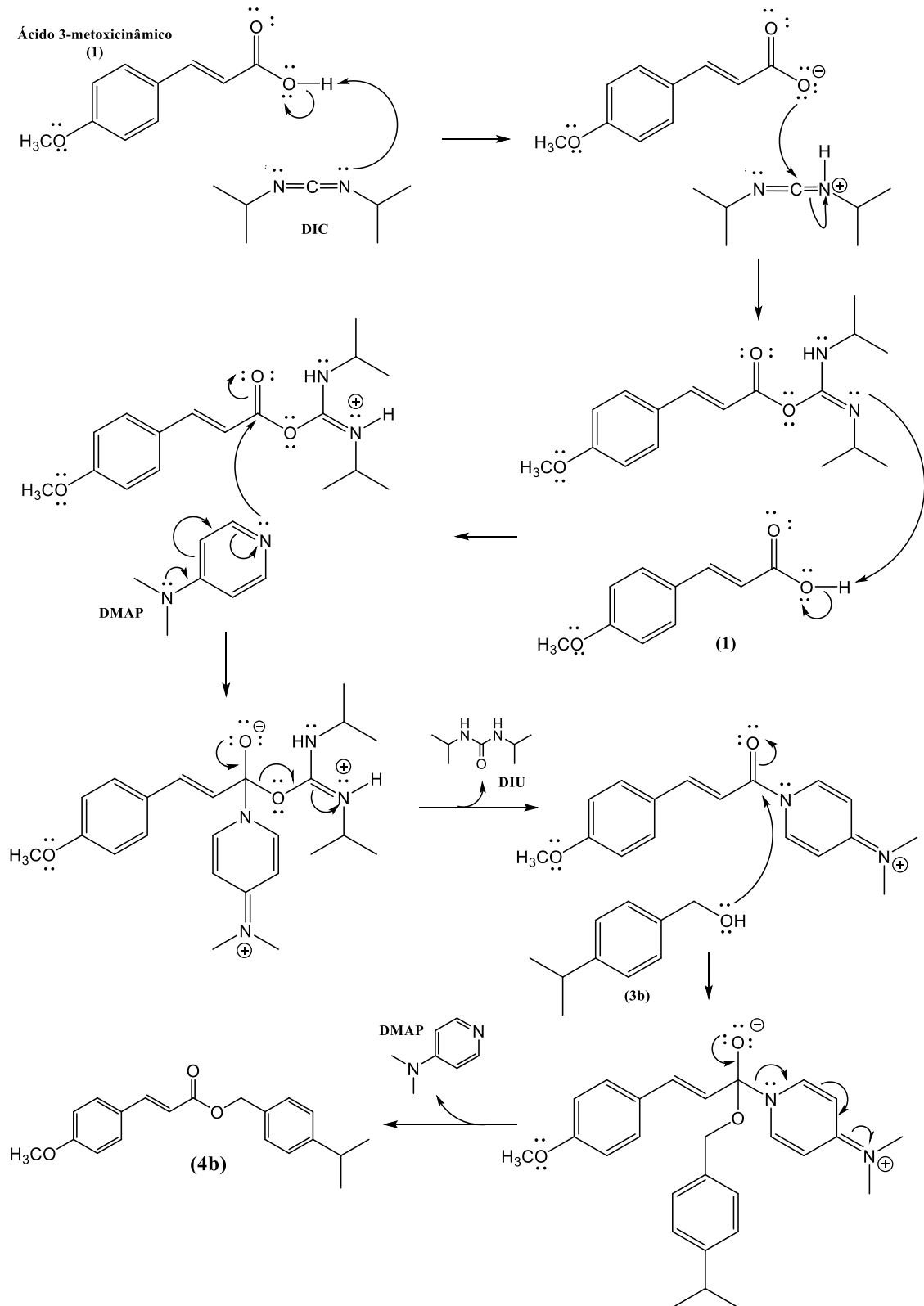


Figura 2.5 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4b**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

O Esquema 2.6 apresenta o mecanismo de reação que explica a obtenção de **4b** via esterificação de Steglich.



Esquema 2.6 – Proposta mecanística para a obtenção do composto **4b**.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A primeira etapa da reação consiste na protonação de um dos nitrogênios da diisopropil carbodiimida (DIC) pelo ácido carboxílico. O DIC, agora contendo um carbono muito eletrofílico, é atacado pelo ânion carboxilato, tendo a finalidade de converter o grupo hidroxila do ácido carboxílico em um bom grupo abandonador, permitindo a sua posterior substituição. Após uma nova protonação, o intermediário sofre, então, um novo ataque nucleofílico promovido pela dimetilaminopiridina (DMAP), uma vez que este é um nucleófilo mais forte que o álcool, resultando na formação da amida reativa e eliminação da diisopropiluréia (DIU). Finalmente o álcool se adiciona ao carbono carbonílico da amida formada, gerando o éster de interesse com a consequente regeneração do catalisador (DMAP).

Monocristais do composto 2-metoxi (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato (**5o**) foram obtidos, o que possibilitou a investigação de sua estrutura por difração de raios-X. O composto **5o** cristaliza-se no grupo espacial *P* 21/*c* do sistema Monoclínico e tem apenas uma molécula na sua unidade assimétrica. A molécula do composto se estende, quase toda, em conformação planar a partir do grupo 3,4-dimetoxifenila até o grupo éster (C00A, O002 e O005) (Figura 2.6). De fato, todo o esqueleto da molécula possui uma geometria trigonal planar, indicando uma deslocalização eletrônica estendida por toda molécula. Porém o grupo 2-metoxifenila, no outro extremo do esqueleto, possui seu próprio plano conformacional que cruza quase perpendicularmente o plano principal da molécula (torção de 83,44° sobre C00A-O002-C007-C00F). Outro aspecto notável da geometria da molécula são os grupos metoxila, que também se encontram embebidos nos planos conformacionais de seus respectivos anéis, revelando a extensão da deslocalização sobre eles.

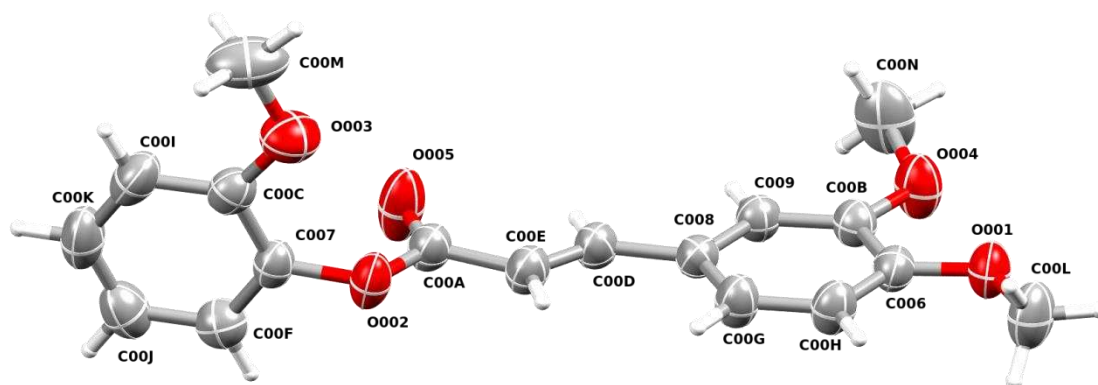


Figura 2.6 – Unidade assimétrica do composto **5o** presente em sua unidade assimétrica. Átomos não hidrogenóides são representados por elipsóides a uma probabilidade de 50%. Átomos de hidrogênio são representados por esferas de raio arbitrário. Os átomos de carbono possuem cor cinza, os de hidrogênio branca, e os de oxigênio cor vermelha. A numeração dos átomos da unidade assimétrica do composto **5o** é diferente daquela mostrada na seção 2.2.2.3.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Tentou-se realizar o acoplamento do produto natural bisabolol com os ácidos 4-metoxi cinâmico (**1**) e 3,4-dimetoxi cinâmico (**2**). No entanto, não foi observada a formação dos ésteres cinamatos e sim a formação das acrilamidas (*E*)-*N*-isopropil-*N*-(isopropilcarbamoil)-3-(4-metoxifenil)acrilamida (**4p**) (obtida na reação do bisabolol com o ácido **1**) e (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-isopropil-*N*-(isopropilcarbamoil)acrilamida (**5p**) (obtida da reação do bisabolol com o ácido **2**) (Figura 2.7). A formação das acrilamidas está, provavelmente, relacionada ao maior impedimento estérico ao redor do grupo hidroxila do bisabolol

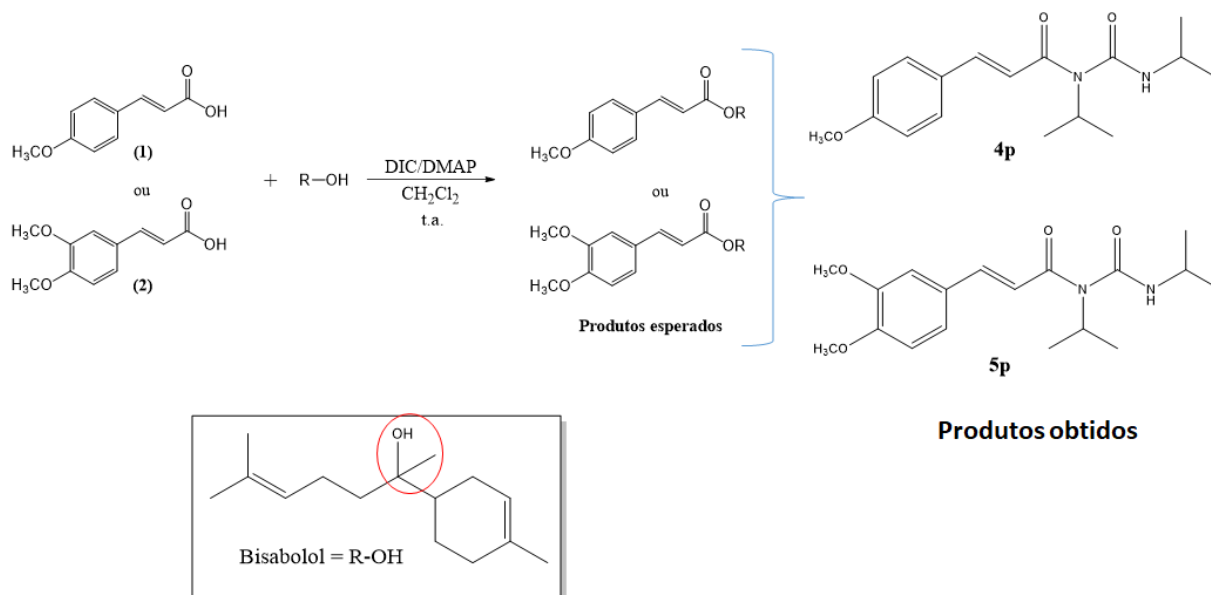


Figura 2.7 – Reação de formação das acrilamidas **4p** e **5p**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

A seguir será discutida a caracterização da acrilamida **5p**, que é semelhante à caracterização da acrilamida **4p**, cujos espectros são apresentados no Anexo.

No espectro no infravermelho do composto **5p** (Figura 2.8, pg. 81) as bandas de absorção em 3251 e 3079 cm⁻¹ foram atribuídas aos estiramentos da ligação N-H. Os estiramentos das ligações C=O dos grupos amida são observadas em 1699 cm⁻¹ e em 1642 cm⁻¹.

No espectro de RMN de ¹H do composto **5p** (Figura 2.9, pg. 82) observa-se um sinal em δ_H 0,841 e outro em δ_H 1,04, ambos na forma de dupletos e apresentando constantes de acoplamento iguais a 6,6 Hz e integrado para seis hidrogênio cada, correspondente aos átomos de hidrogênio dos grupos metilas H-18/H-19 e H-13/H-14 respectivamente. Os hidrogênios H-9 e H-7 podem ser observados na forma de simpletos em δ_H 3,48 e δ_H 3,50 respectivamente, ambos integrados para três

hidrogênios. Entre δ_{H} 3,56 e δ_{H} 3,72 tem-se um multipletto, integrado para um átomo de hidrogênio correspondente ao H-17. Já entre δ_{H} 4,12 observa-se um septeto ($J = 6,6$ Hz), integrado para um hidrogênio, referente ao hidrogênio H-12. Os dupletos em δ_{H} 6,21, atribuído ao hidrogênio H-10, e em δ_{H} 7,19, atribuído para o H-8, integram ambos para um átomo de hidrogênio e possuem constante de acoplamento $J_{\text{trans}} = 15,3$ Hz. Pode-se observar, ainda no espectro de **5p**, outro dupletto em δ_{H} 7,00, também integrado para um hidrogênio ($J = 7,5$ Hz), atribuído ao hidrogênio H-16 presente na função amida. Os outros sinais presentes no espectro são referentes aos hidrogênios do anel aromático.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **5p** (Figura 2.10, pg. 83) o sinal observado em δ_{C} 20,6 corresponde aos carbonos C-13 e C-14. O sinal em δ_{C} 22,2 é referente aos carbonos C-18 e C-19. Já os sinais em δ_{C} 42,5, δ_{C} 47,7, δ_{C} 55,4 e δ_{C} 55,5 foram atribuídos, respectivamente, aos carbonos C-17, C-12, C-7 e C-9, todos hibridizados sp^3 . O carbono C-10 foi observado em δ_{C} 116,9, mais blindado em relação ao C-8 (δ_{C} 143,3). Da mesma forma, o carbono carbonílico C-15 se apresenta em δ_{C} 153,8 sendo mais blindado em comparação com o carbono carbonílico C-11 (δ_{C} 167,2). Este fato se deve, novamente, à diminuição da densidade eletrônica em C-8 e em C-11, pelos mesmos motivos discutidos anteriormente na atribuição do espectro de hidrogênio dos ésteres. Os demais sinais correspondem aos carbonos presentes no anel aromático.

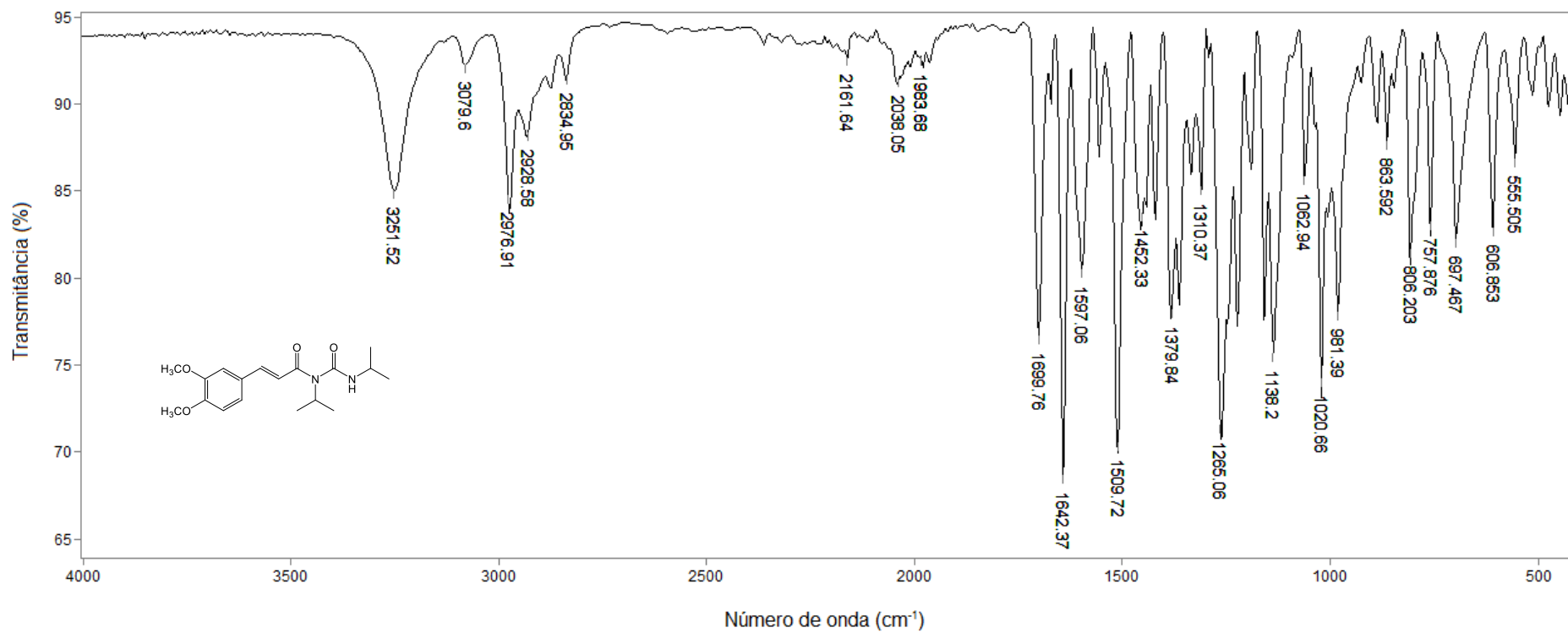


Figura 2.8 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5p**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

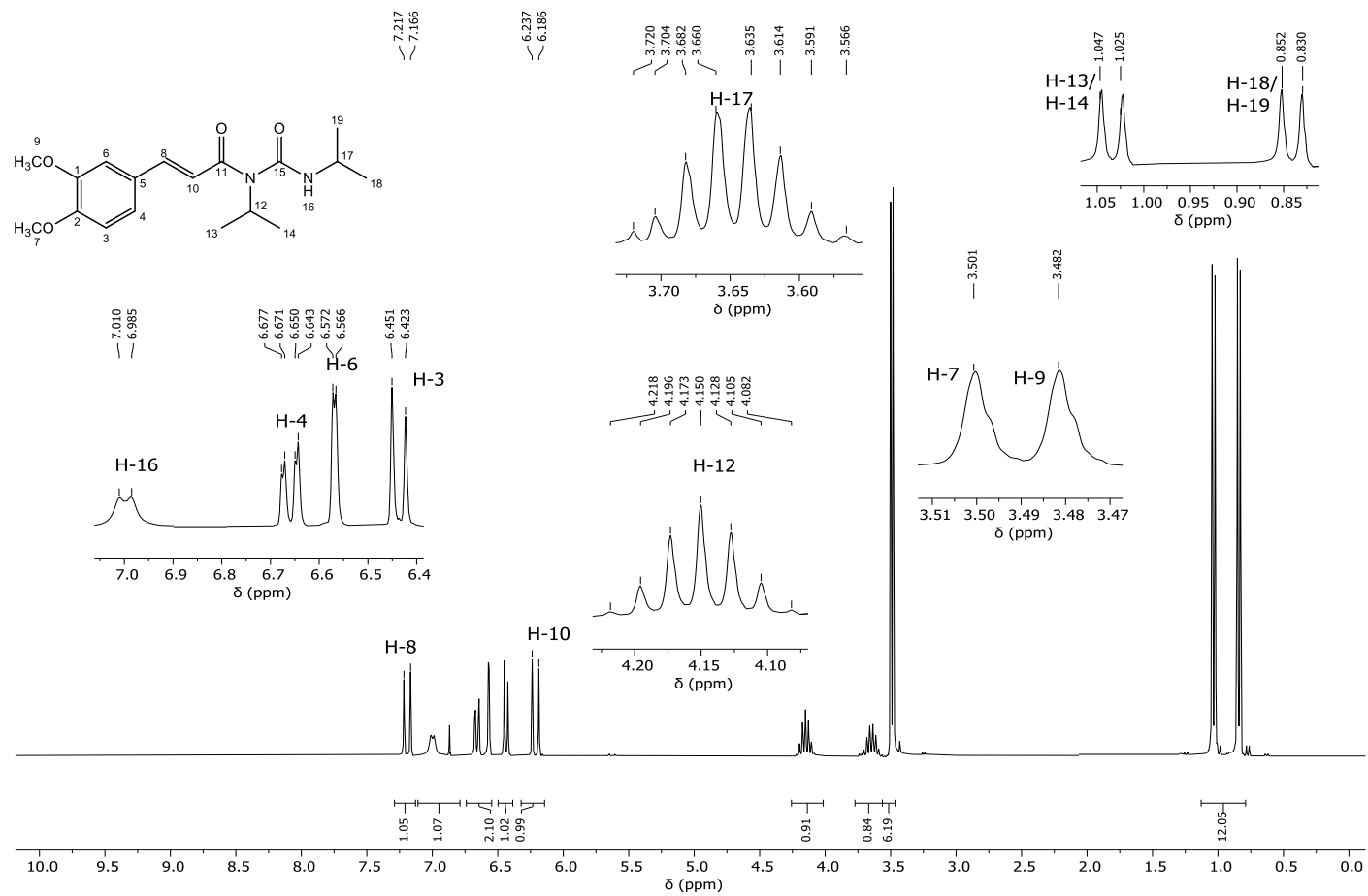


Figura 2.9 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5p**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

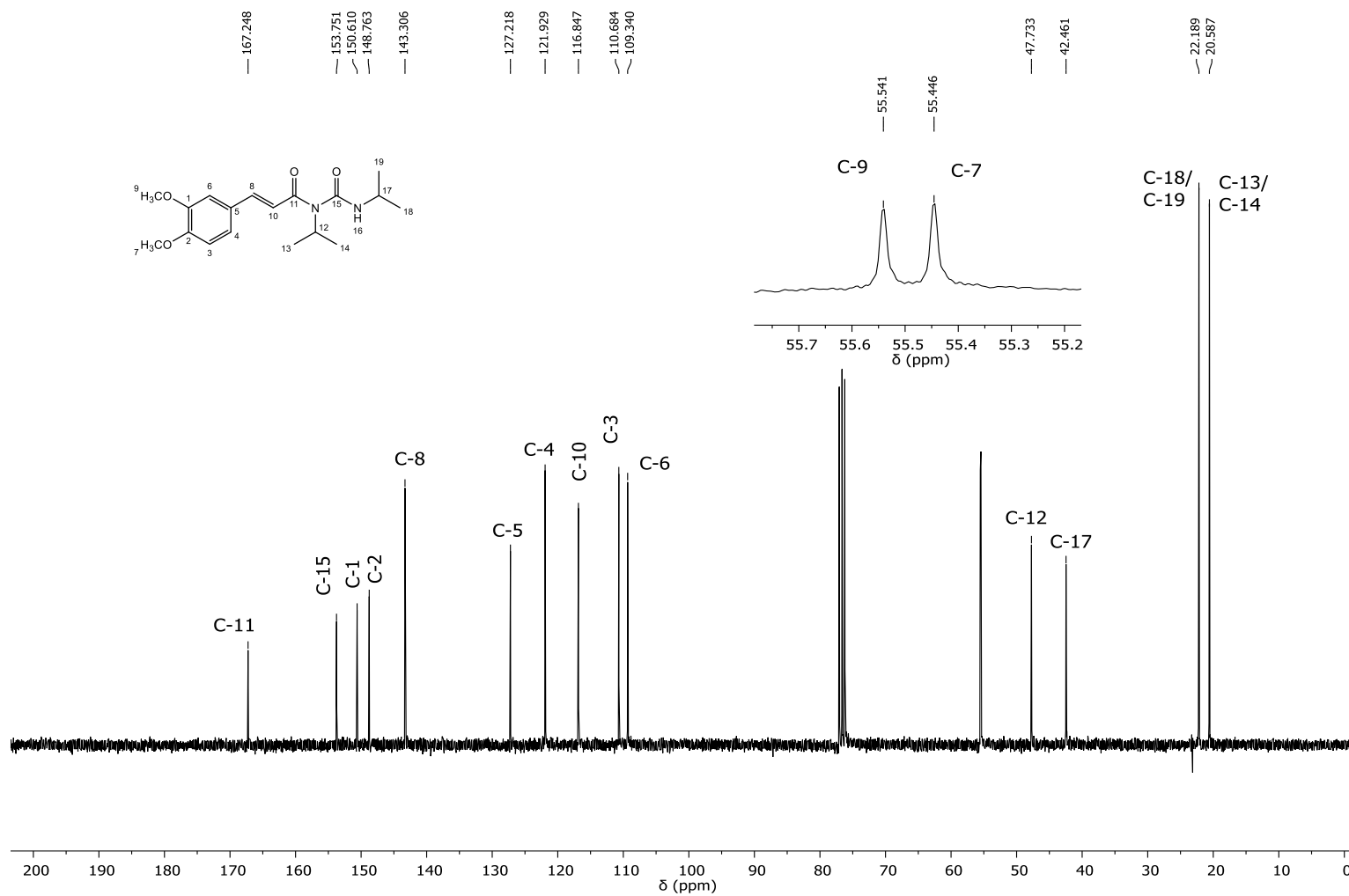
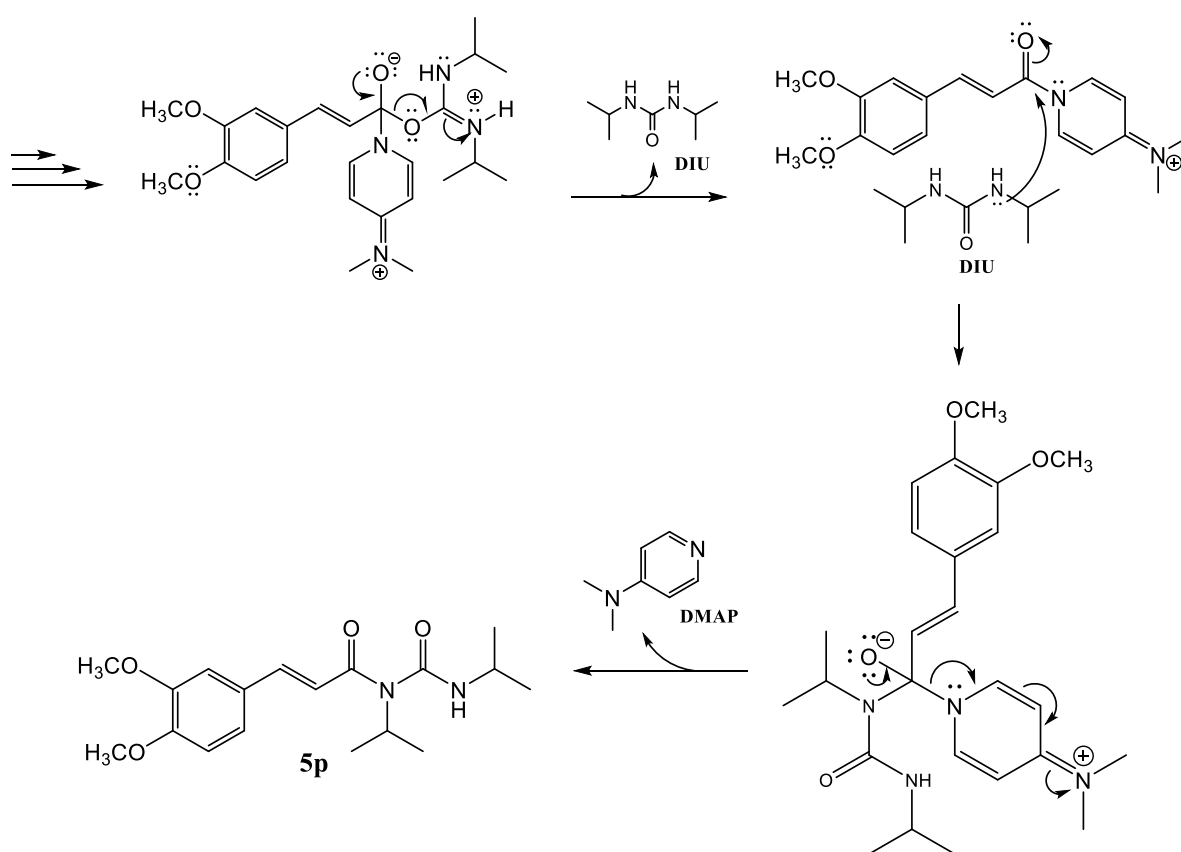


Figura 2.10 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5p**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Considerando o mecanismo descrito anteriormente (Esquema 2.6, pg. 76), após o ataque nucleofílico pelo catalisador (DMAP), ocorre a formação de uma amida com a consequente eliminação da diisopropiluréia (DIU) que, assim como o composto hidroxilado, apresenta um certo caráter nucleofílico devido aos pares de elétrons livres provenientes dos átomos de nitrogênio, podendo se adicionar ao carbono carbonílico da amida formada, gerando as acrilamidas **5p** (Esquema 2.7) e **4p**. A formação das acrilamidas está, provavelmente, relacionada ao maior impedimento estérico ao redor do grupo hidroxila do bisabolol, o que diminui a nucleofilicidade deste composto.



Esquema 2.7 – Parte da proposta mecanística para a obtenção do composto **5p**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

No capítulo seguinte serão descritos os resultados encontrados no que diz respeito à avaliação da citotoxicidade dos acrilatos e acrilamidas sintetizados frente a uma linhagem de célula de melanoma.

2.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALI, S. H. et al. Synthesis of esters: Development of the rate expression for the Dowex 50 Wx8-400 catalyzed esterification of propionic acid with 1-propanol. **Chemical Engineering Science**, v. 62, n. 12, p. 3197–3217, 2007.

AMARANTE, G. W. Revisão. v. 32, n. 2, p. 469–481, 2009.

BUT, T. Y. S.; TOY, P. H. The Mitsunobu reaction: Origin, mechanism, improvements, and applications. **Chemistry - An Asian Journal**, v. 2, n. 11, p. 1340–1355, 2007.

CÁSSIA, R. DE et al. “me dá uma X-cola PET”. p. 6–8, 2002.

GILLES, V. et al. A new, simple and efficient method of steglich esterification of juglone with long-chain fatty acids: Synthesis of a new class of non-polymeric wax deposition inhibitors for crude oil. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 26, n. 1, p. 74–83, 2015.

LUTJEN, A. B. et al. Synthesis of (*E*)-cinnamyl ester derivatives via a greener Steglich esterification. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 19, p. 5291–5298, 2018.

NIELSEN, M. et al. Mechanisms in aminocatalysis. **Chemical Communications**, v. 47, n. 2, p. 632–649, 2011.

OLIVEIRA, C. A. et al. Synthesis of fruity flavor esters: An experiment for undergraduate courses within one of the principles of green chemistry. **Revista Virtual de Quimica**, v. 6, n. 1, p. 152–167, 2014.

O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann, Olex2, J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339-341. R.W. Grosse-Kunstleve et al, <http://cctbx.sourceforge.net/>

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. Introdução à espectroscopia. Cengage Learning, p. 134 e 139, 2010.

PATEL, P. et al. Graphical abstract SC. 2018.

Rigaku Oxford. Diffraction, Yarnton, UK, 2020.

SHAIKH, I. R. Organocatalysis: Key Trends in Green Synthetic Chemistry, Challenges, Scope towards Heterogenization, and Importance from Research and Industrial Point

of View. **Journal of Catalysts**, v. 2014, n. Figure 1, p. 1–35, 2014.

SHARMA, V.; SHARMA, P. C.; KUMAR, V. A mini review on pyridoacridines: Prospective lead compounds in medicinal chemistry. **Journal of Advanced Research**, v. 6, n. 1, p. 63–71, 2015.

SMITH, M. B.; MARCH, J. March's advanced organic chemistry. Reactions, mechanisms, and structure. Sexta edição, John Wiley & Sons, New Jersey, p. 426, 2007.

VISENTAINER, J. V. *Quim. Nova*, v. 35, n. 2, p. 274–279, 2012.

CAPÍTULO 3

AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE DOS ÉSTERES DERIVADOS DOS ÁCIDOS 4-METOXICINÂMICO E 3,4-DIMETOXICINÂMICO EM CÉLULAS DA LINHAGEM MELANOMA SKMEL-147

3.1. INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) (2021), “o câncer é definido como um conjunto de doenças que são caracterizadas pelo crescimento descontrolado de células que invadem tecidos e órgãos, tendo o potencial de se disseminarem para outras áreas do corpo humano por meio de metástase.”

O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo. Dados estatísticos mostram que cerca de 17 milhões de novos casos ocorram a cada ano (CHENG *et al.*, 2018). Dentre eles, um importante problema de saúde pública é o câncer de pele, sendo o melanoma a forma mais fatal. Embora na maioria das vezes o melanoma afete os idosos, é o terceiro câncer mais comum em adolescentes e adultos na faixa etária entre 15 e 39 anos (O’NEILL; SCOGGINS, 2019).

O melanoma se origina a partir das células produtoras de melanina, denominadas melanócitos, sendo mais frequente em jovens e adultos brancos, podendo surgir em diversas partes do corpo humano, na pele ou mucosas, na forma de manchas, pintas ou sinais. Embora o câncer de pele seja o tipo mais frequente entre os brasileiros, totalizando aproximadamente 30% de todos os tumores malignos registrados no país, o melanoma representa apenas 3% das neoplasias malignas. Porém, é o tipo mais grave, devido à sua alta probabilidade de provocar metástase (INCA, 2021).

Quando diagnosticado precocemente, o melanoma pode ser tratado por meio de intervenção cirúrgica, porém, quando atinge o estágio metastático, seu tratamento se torna extremamente difícil devido à sua resistência às atuais terapias. Essa resistência está relacionada principalmente às complexas e diversas vias de sinalização celular que controlam a proliferação e a capacidade das células malignas de escaparem de processos de morte e causarem metástase (GRAY-SCHOPFER; WELLBROCK; MARAIS, 2007). A alta complexidade de desenvolvimento deste tipo de câncer e os resultados, na maioria das vezes, insatisfatórios das atuais terapias

utilizadas no seu tratamento têm estimulado a realização de novos estudos experimentais com o intuito de encontrar e desenvolver compostos promissores para um tratamento mais efetivo do melanoma, principalmente em seu estágio mais avançado (LIMA, 2018).

A busca por medicamentos alternativos e terapias naturais tem estimulado a pesquisa por drogas cada vez mais efetivas e eficazes no tratamento do melanoma. Produtos naturais e suas modificações estruturais com o intuito de potencializar sua atividade biológica, têm ganhado espaço nas pesquisas mais recentes e estão sendo reconhecidos como importantes e promissoras fontes de compostos com atividade sobre diversos tipos de câncer. Dentre esses compostos, estudos evidenciam que o ácido cinâmico e seus derivados possuem atividade antimetástica promissora (LIMA, 2018).

Diferentes abordagens científicas apontam que o ácido cinâmico e seus derivados possuem atividade anticâncer sobre diferentes linhagens de células tumorais, como por exemplo carcinoma de cólon, adenocarcinoma de pulmão, melanoma, entre outros, sendo as moléculas mais promissoras àquelas que apresentam funções éster e amida (FRANÇA *et al.*, 2021).

Com base no presente exposto, este capítulo descreve os resultados relativos à avaliação da atividade citotóxica dos diferentes ésteres e amidas provenientes dos ácidos 4-metoxicinâmico e 3,4-dimetoxicinâmico em células da linhagem melanoma SKMEL-147.

3.2 MATERIAL E MÉTODOS

3.2.1 Metodologia utilizada nos bioensaios envolvendo os ésteres e amida derivados do ácido 3,4-dimetoxicinâmico

3.2.1.1. Ensaio colorimétrico baseado na conversão do sal tetrazólio em formazano (MTS)

A viabilidade celular foi determinada por ensaio colorimétrico MTS. Este ensaio é baseado na conversão enzimática (desidrogenases) do sal tetrazólio em formazano, o qual absorve luz a 490 nanômetros (nm). A taxa de absorbância é diretamente proporcional ao número de células metabolicamente ativas. Os valores de absorbância obtidos nas amostras tratadas foram comparados com os valores de absorbância obtidos no grupo controle. Para este ensaio, as células foram semeadas

em placas de 96 poços na densidade de 1×10^4 células/poço. As substâncias da série de derivados do ácido 3,4-dimetoxicinâmico (**5a – 5p**) foram testadas na concentração de $40 \mu\text{mol L}^{-1}$ por 48 horas de tratamento. Os valores apresentados representam a média \pm desvio padrão (DP) de 3 experimentos independentes realizados em quadruplicata.

3.2.2 Metodologia utilizada nos bioensaios envolvendo os ésteres e amida derivados do ácido 4-metoxicinâmico

3.2.2.1 Ensaio de viabilidade celular por sulforrodamina B

A análise de viabilidade celular foi realizada de acordo com Vichai e Kirtikara (2006). O ensaio sulforrodamina B (SRB) é usado para determinação da densidade celular com base no conteúdo de proteína celular, sendo recomendado atualmente pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América. As células foram semeadas em formato de 96 poços e tratadas com as substâncias da série de derivados do ácido 4-metoxicinâmico (**4a – 4p**) ($40 \mu\text{mol L}^{-1}$) por 48 h. Após o tratamento, as células foram fixadas com ácido tricloroacético a 10% e coradas com SRB por 30 min. Em seguida, o excesso de corante foi removido por sucessivas lavagens com solução de ácido acético a 1% v v⁻¹. O corante foi solubilizado com uma solução de base Tris (10 mmol L^{-1}) para determinação da absorbância a 540 nm com referência de 690. Os valores apresentados representam a média \pm desvio padrão (DP) de 3 experimentos independentes realizados em quadruplicata.

3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.3.1 Avaliação de bioatividade dos ésteres e amida derivados do ácido 3,4-dimetoxicinâmico

No teste de avaliação da viabilidade celular das células SKMEL-147 frente aos ésteres/amida **5a-5p** (Figura 2.2, pg. 35) sintetizados a partir do ácido 3,4-dimetoxicinâmico, observou-se que a conversão do ácido nos respectivos ésteres resultou em substâncias com maior efeito citotóxico frente a esta linhagem celular estudada quando comparado com o efeito citotóxico da estrutura química de partida. A substância **5m** se apresentou com o maior efeito, seguida das substâncias **5h**, **5i** e **5o** respectivamente (Figura 3.1, pg. 90). Os dados foram analisados pela ANOVA seguido por teste de múltipla comparação de Dunnet.

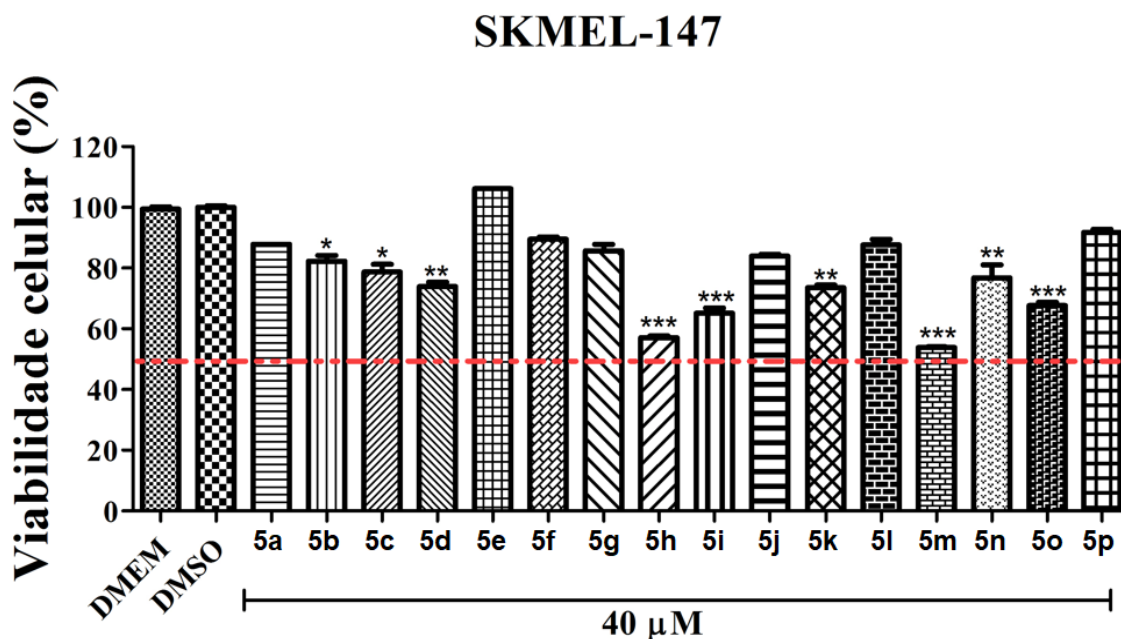


Figura 3.1 – Viabilidade das células SKMEL-147 após tratamento com $40 \mu\text{mol L}^{-1}$ por 48 h dos compostos sintetizados. Em que * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ e *** $p < 0.001$.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Dentre os cinamatos **5a-5p**, o composto **5m** possui duas metoxilas ligadas às posições *orto* e *meta* do anel aromático do grupo benzila. O composto **4m** mencionado anteriormente, apresenta este mesmo tipo de característica estrutural. Deste modo, a introdução do grupo 2,5-dimetoxi benzila nas estruturas dos ácidos 4-metoxi cinâmico e 3,4-dimetoxi cinâmico resultou nos derivados de maior efeito citotóxico sobre a linhagem celular investigada. Já o composto **5h**, o segundo mais potente dentre os compostos **5a-5p**, apresenta um halogênio (-F) na posição *para* do anel aromático da porção benzílica. É importante observar que quando no lugar do átomo de flúor se tem a presença dos halogênios cloro (composto **5f**) ou bromo (derivado **5g**), o efeito citotóxico é inferior àquele observado para **5h**. Além disso, o composto difluorado **5i** apresentou citotoxicidade inferior ao cinamato **5h**.

3.3.2 Avaliação de bioatividade dos ésteres e amida derivados do ácido 4-metoxicinâmico

No teste de avaliação da viabilidade celular das células SKMEL-147 frente aos ésteres/acrilamidas sintetizados e ao ácido 4-metoxicinâmico, observou-se que a

conversão do ácido nos respectivos ésteres resultou em duas substâncias com maior efeito citotóxico com relação a esta linhagem celular. A substância **4m** se apresentou com o maior efeito citotóxico, seguida da substância **4b**. Todas as demais substâncias (Figura 2.1, pg. 34) se apresentaram com efetividade igual ou muito próximo ao controle positivo (Figura 3.2). Os dados foram analisados pela ANOVA seguido por teste de múltipla comparação de Dunnet.

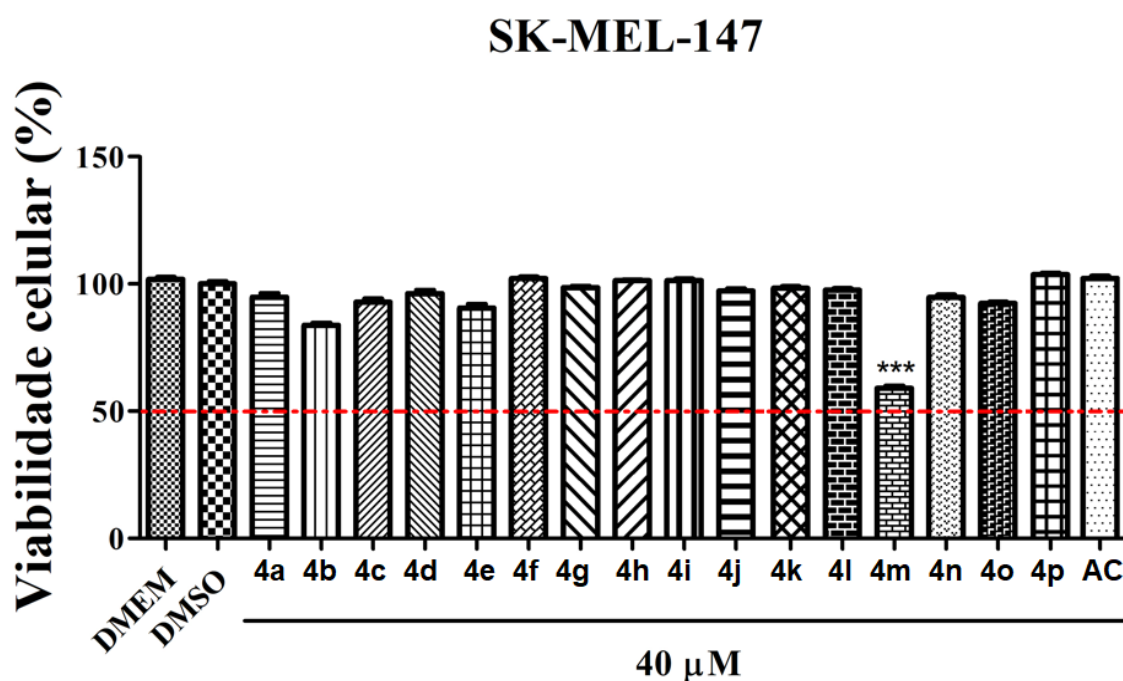


Figura 3.2 – Viabilidade das células SKMEL-147 após tratamento com 40 $\mu\text{mol L}^{-1}$ por 48 h do ácido 4-metoxicinâmico e dos compostos sintetizados. AC: ácido 4-metoxicinâmico. Em que * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ e *** $p < 0.001$.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Dentre as substâncias da série **4a-4p**, o composto **4m** é o único que apresenta dois grupos doadores de elétrons ($-\text{OCH}_3$) nas posições *orto* e *para* do grupo benzila da substância. Já o composto **4b** é o único que apresenta um grupo doador de elétrons por hiperconjugação (isopropila) na posição *para* do anel aromático da porção benzílica. Dessa forma, acredita-se que a presença desses grupos nas moléculas em questão são os responsáveis pela menor viabilidade celular e consequentemente maior efeito citotóxico sobre a linhagem celular SKMEL-147 com respeito aos compostos da série **4a-4p**

3.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHENG, B. et al. Recent advances in small molecule based cancer immunotherapy. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 157, p. 582–598, 2018.

FRANÇA, S. B. et al. Synthesis, applications and Structure-Activity Relationship (SAR) of cinnamic acid derivatives: a review. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, p. e28010111691, 2021.

GRAY-SCHOPFER, V.; WELLBROCK, C.; MARAIS, R. Melanoma biology and new targeted therapy. **Nature**, v. 445, n. 7130, p. 851–857, 2007.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2021. Disponível em <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em 18 de agosto de 2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2021. Disponível em <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-melanoma>. Acesso em 18 de agosto de 2021.

LIMA, G. D. A.; RODRIGUES, M. P.; MENDES, T. A. O.; MOREIRA, G. A.; SIQUEIRA, R. P.; DA SILVA, A. M.; VAZ, B. G.; FIETTO, J. L. R.; BRESSAN, G. C.; MACHADO-NEVES, M.; TEIXEIRA, R. R. Synthesis and antimetastatic activity evaluation of cinnamic acid derivatives containing 1,2,3-triazolic portions. **Toxicology in Vitro**, v. 53, p. 1–9, 2018.

O'NEILL, C. H.; SCOGGINS, C. R. Melanoma. **Journal of Surgical Oncology**, v. 120, n. 5, p. 873-881, 2019.

VICHAI, V.; KIRTIKARA, K. Sulforhodamine B colorimetric assay for cytotoxicity screening. **Nature Protocols**, v.1, n. 3, p. 1112-1116, 2006.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Neste trabalho foram descritas as etapas envolvidas na síntese de 30 ésteres cinamatos, sendo 15 derivados do ácido 3-metoxicinâmico e os outros 15 derivados do ácido 3,4-dimetoxicinâmico, além de duas acrilamidas resultantes da síntese “malsucedida” entre estes mesmos ácidos e o produto natural bisabolol. Para tal objetivo empregaram-se reações de esterificação de Steglich, utilizando-se o 4-*N,N'*-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador e a diisopropilcarbodiimida (DIC) como reagente de acoplamento, culminando na formação dos produtos reacionais **4a-4p** e **5a-5p** com rendimentos satisfatórios e tempos de reação curtos.

No teste de avaliação da viabilidade celular das células SKMEL-147 frente aos ésteres/amida sintetizados a partir do ácido 4-metoxicinâmico (controle positivo), observou-se que a substância **4m** se apresentou com o maior efeito citotóxico, seguida da substância **4b**. Todas as demais substâncias, incluindo a acrilamida **4p**, se apresentaram com efetividade igual ou muito próxima ao controle positivo. Já os compostos derivados do ácido 3,4-dimetoxicinâmico, de forma geral, quando comparados aos compostos derivados do ácido 4-metoxicinâmico, apresentaram maior efeito citotóxico frente a linhagem celular estudada. Dentre estes compostos, a substância **5m** se apresentou com o maior efeito, seguida das substâncias **5h**, **5i** e **5o** respectivamente.

Embora os processos reacionais envolvidos e as estruturas dos compostos sintetizados sejam relativamente simples, existem diversos artigos científicos enfatizando a importância de variadas classes de substâncias simplistas que apresentam um amplo espectro de atividades biológicas, dentre elas o ácido cinâmico e seus derivados. Desta forma, o trabalho desenvolvido se mostra de grande relevância, uma vez que as investigações aqui descritas culminaram na obtenção de compostos com potencial bioatividade e que podem vir a ser utilizados como estruturas modelos para o desenvolvimento de moléculas ainda mais eficazes.

Além dos testes de avaliação da viabilidade celular aqui apresentados, faz-se necessário a submissão dos compostos sintetizados a novos e distintos testes biológicos, a fim de estudar com mais profundidade o potencial bioativo dos mesmos. Nesse sentido, estão em andamento testes de avaliação de atividade leishmanicida, fungicida, bem como avaliação de estresse oxidativo dos compostos sintetizados.

ANEXO - ESPECTROS

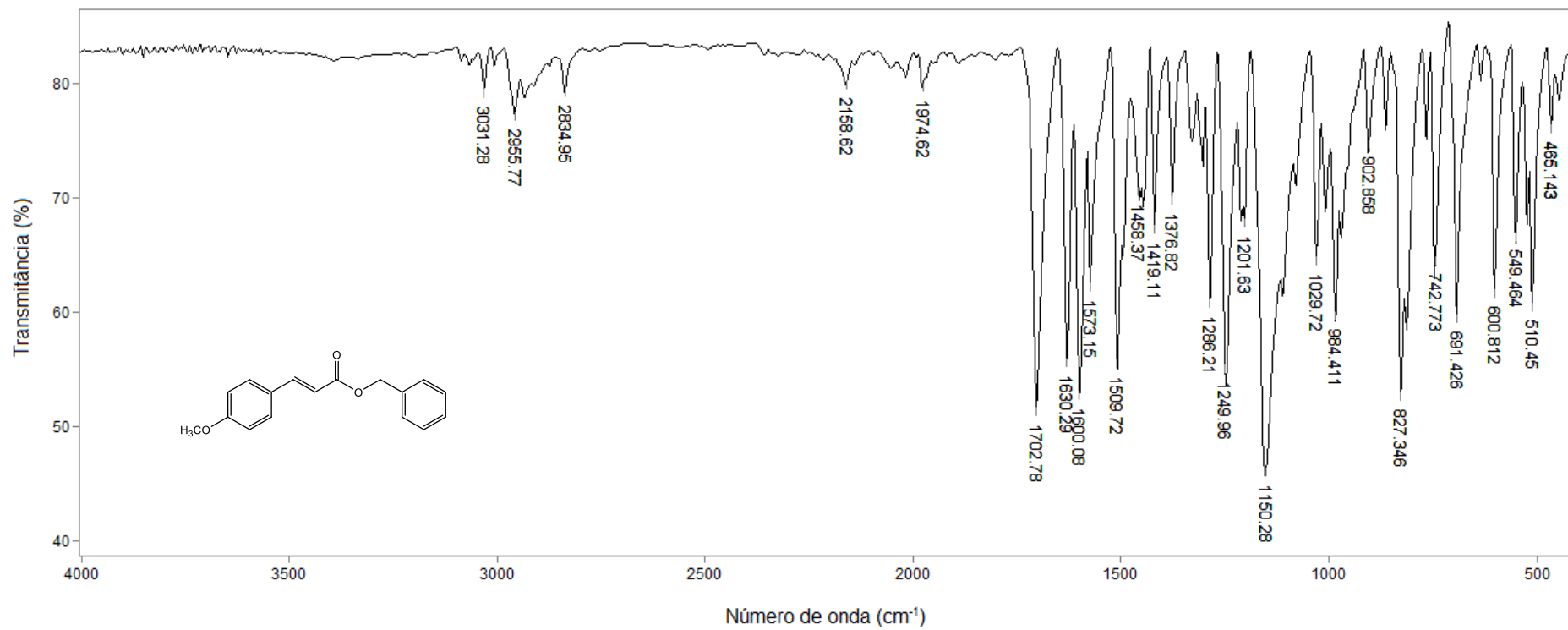


Figura 1 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **4a**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

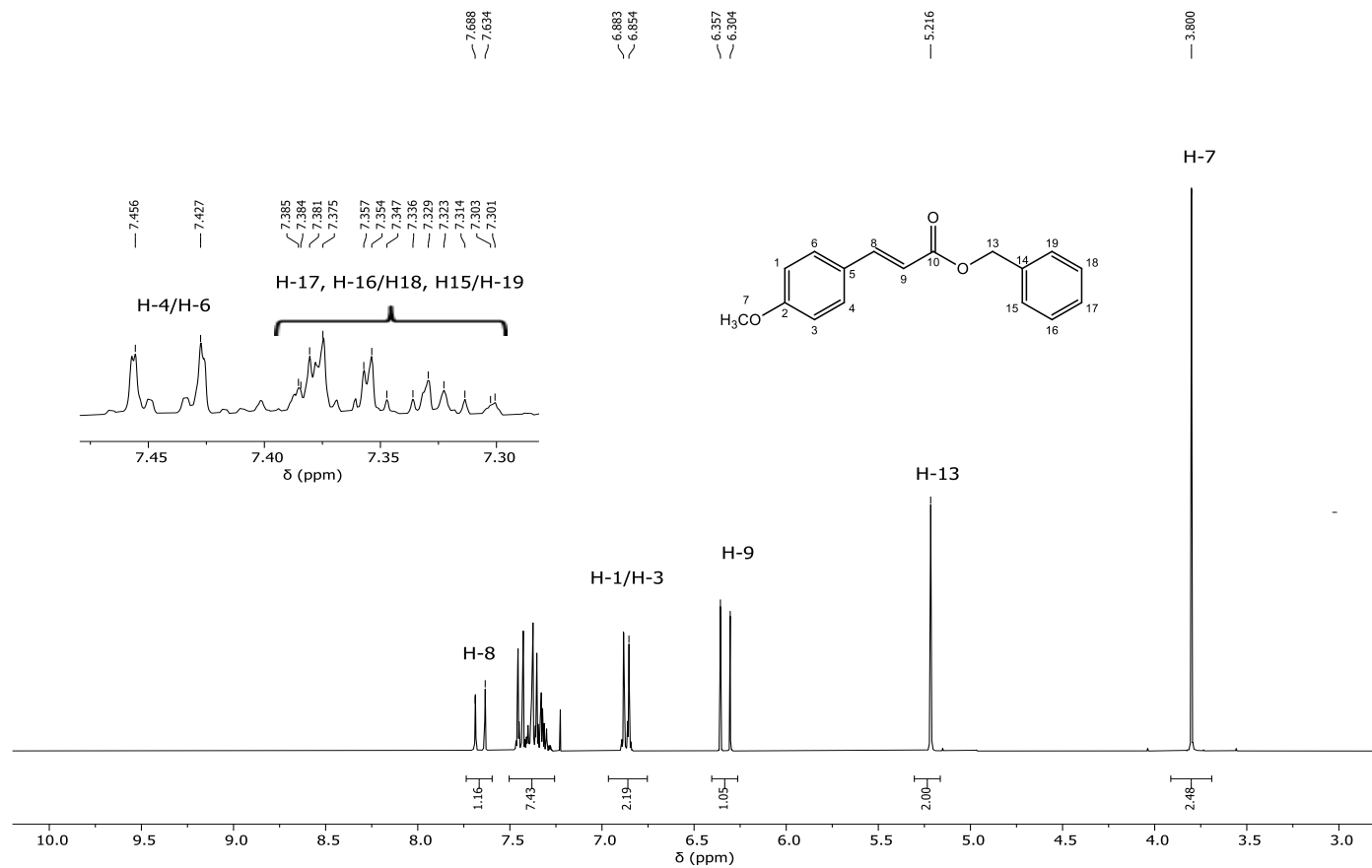


Figura 2 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4a**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

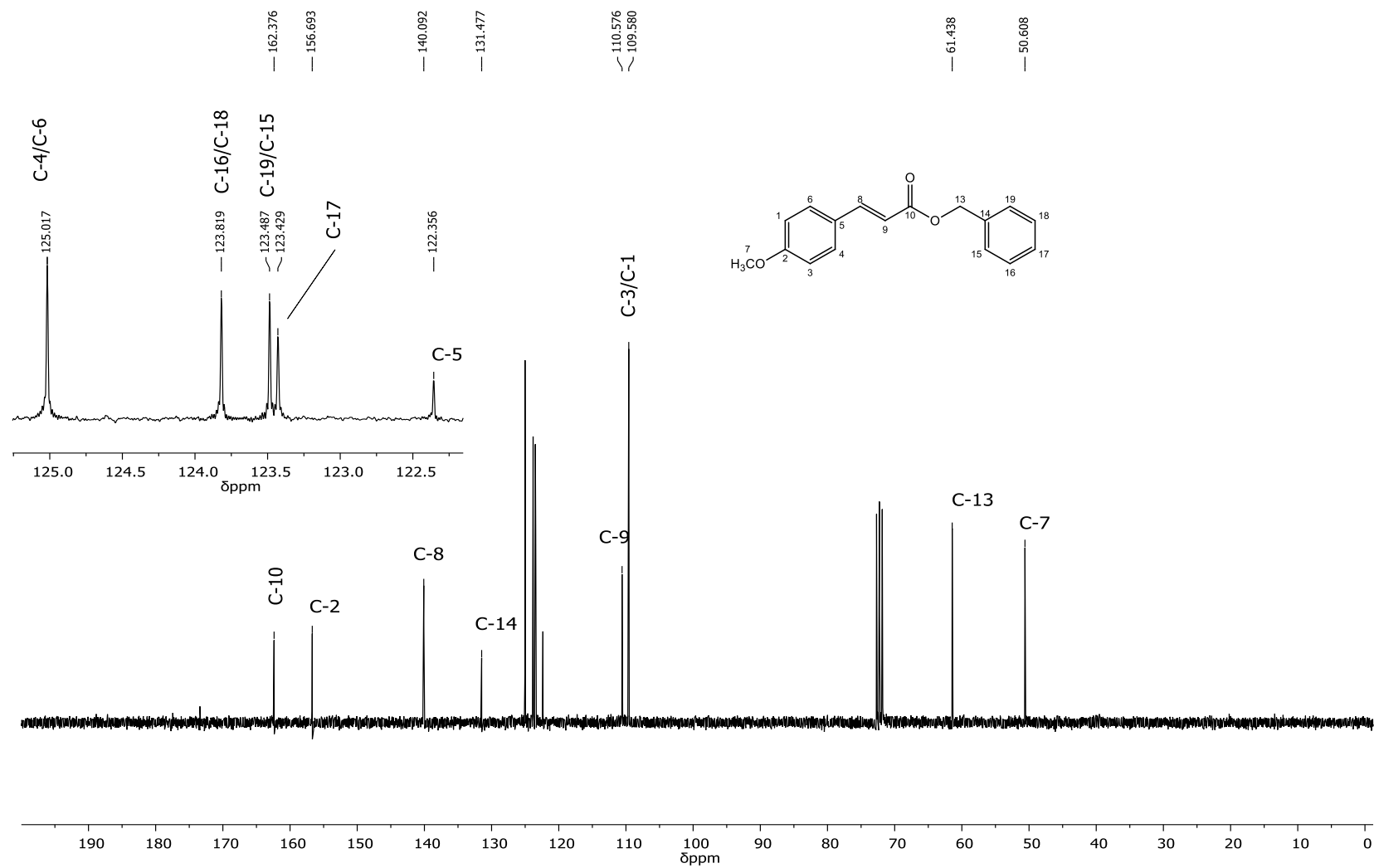


Figura 3 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4a**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

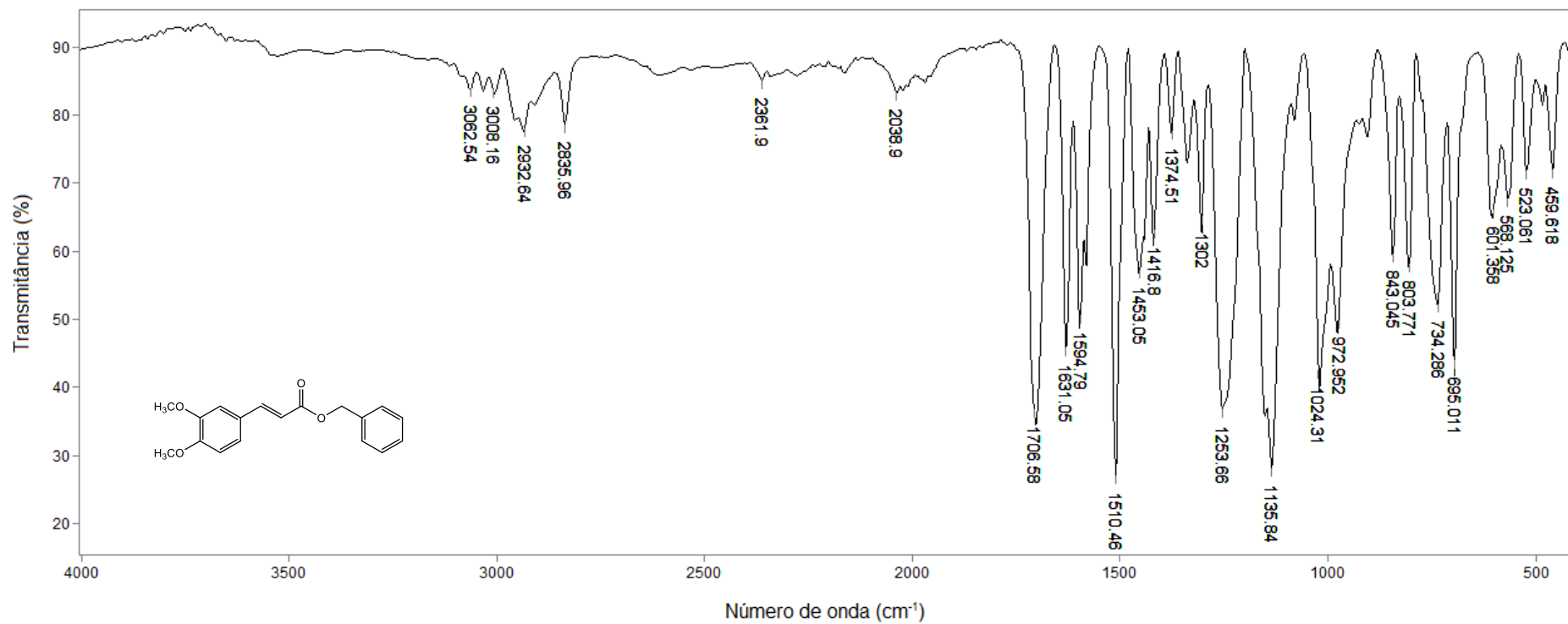


Figura 4 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5a**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

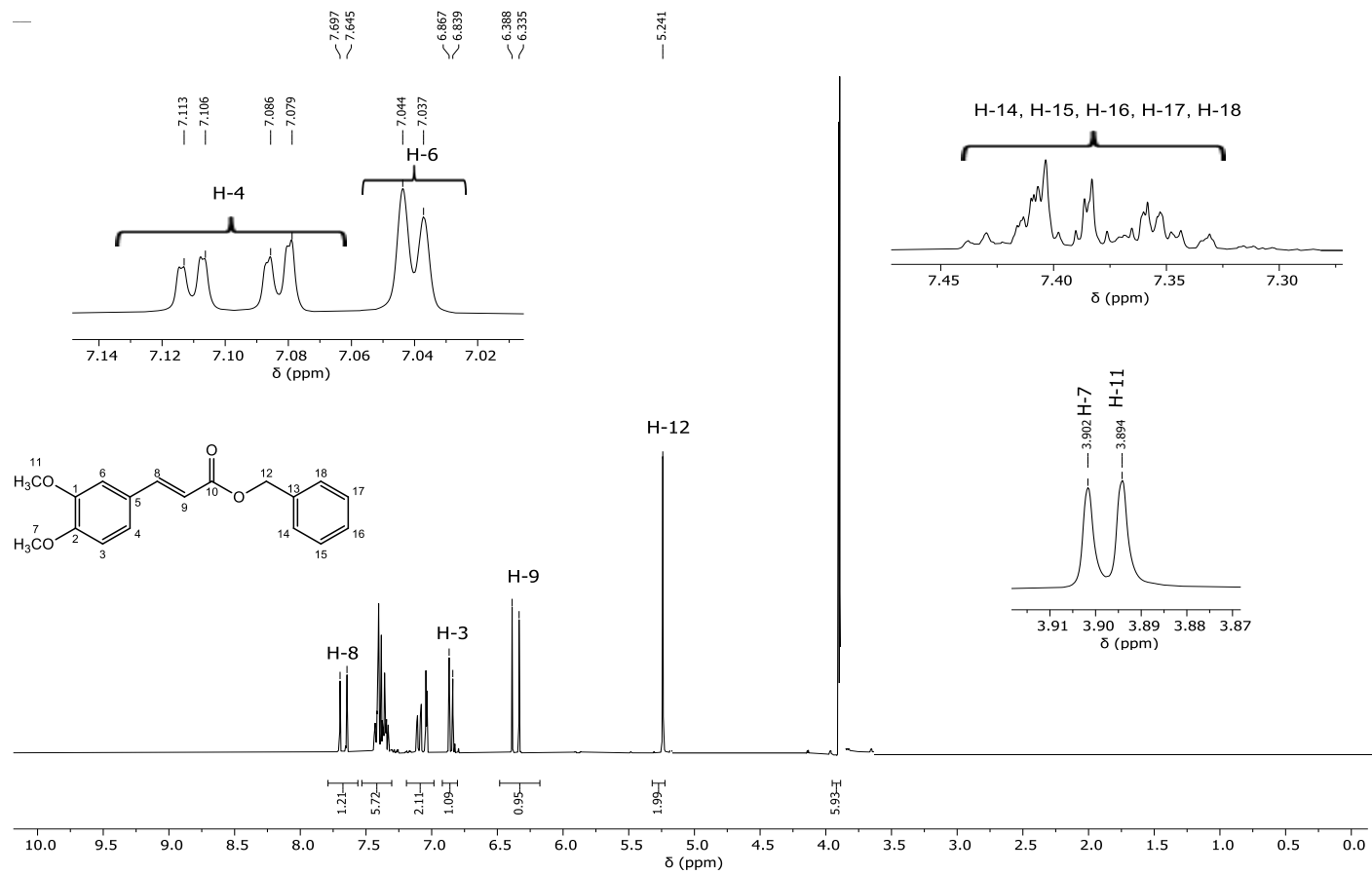


Figura 5 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

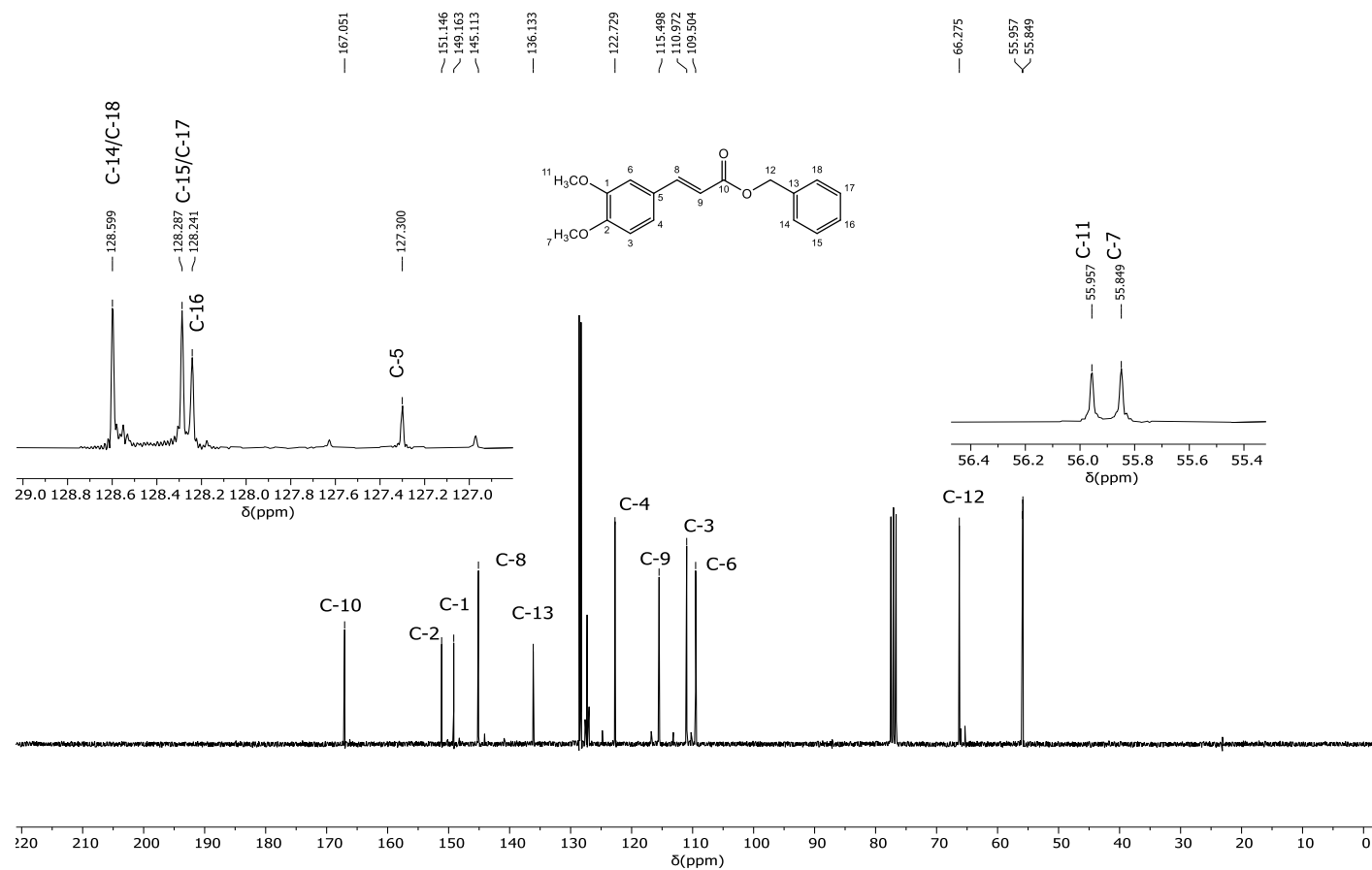


Figura 6 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

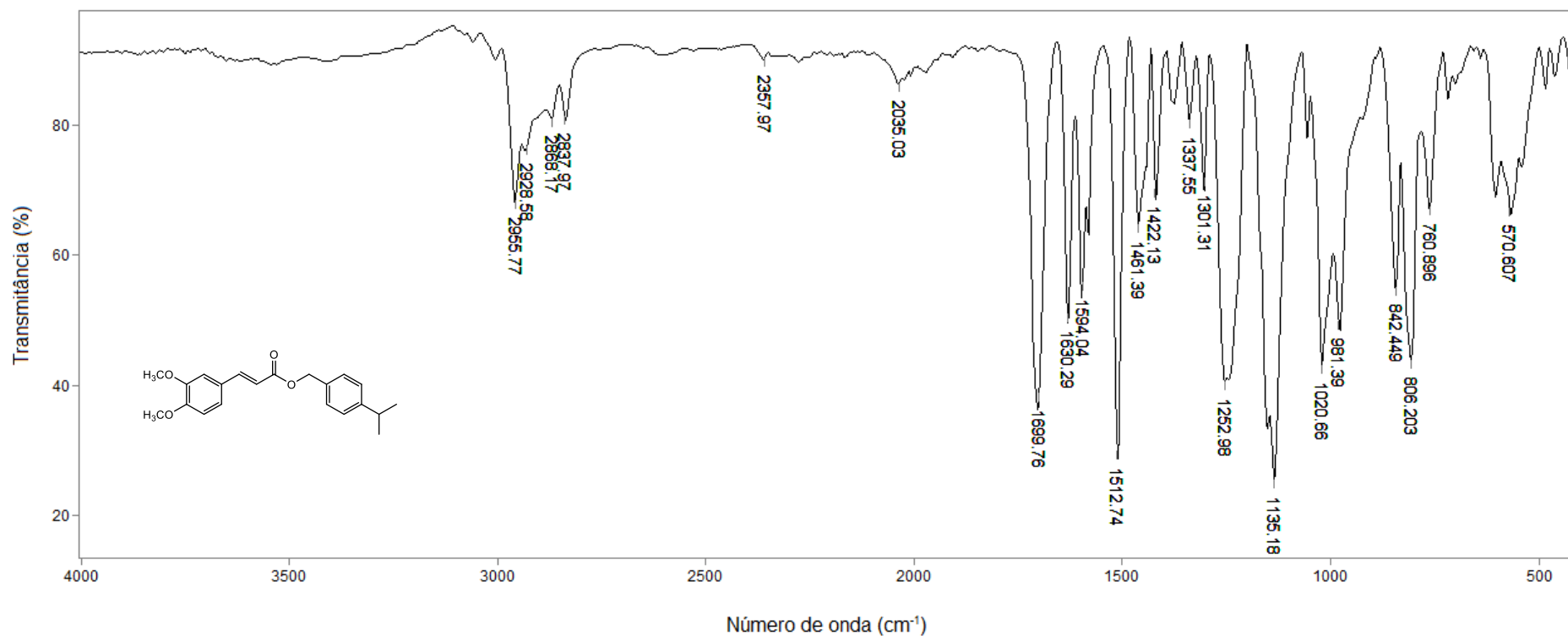


Figura 7 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5b**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

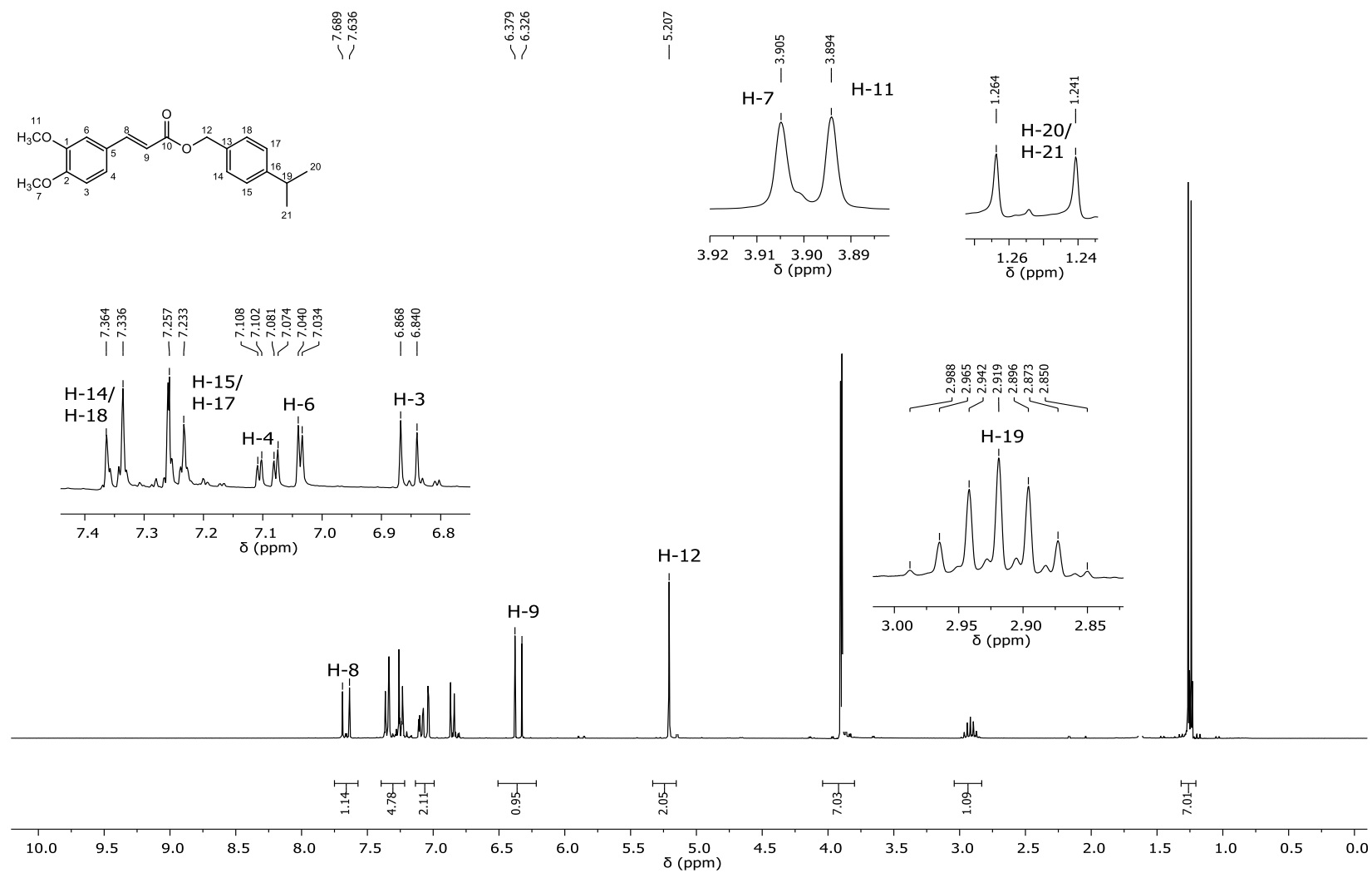


Figura 8 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5b**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

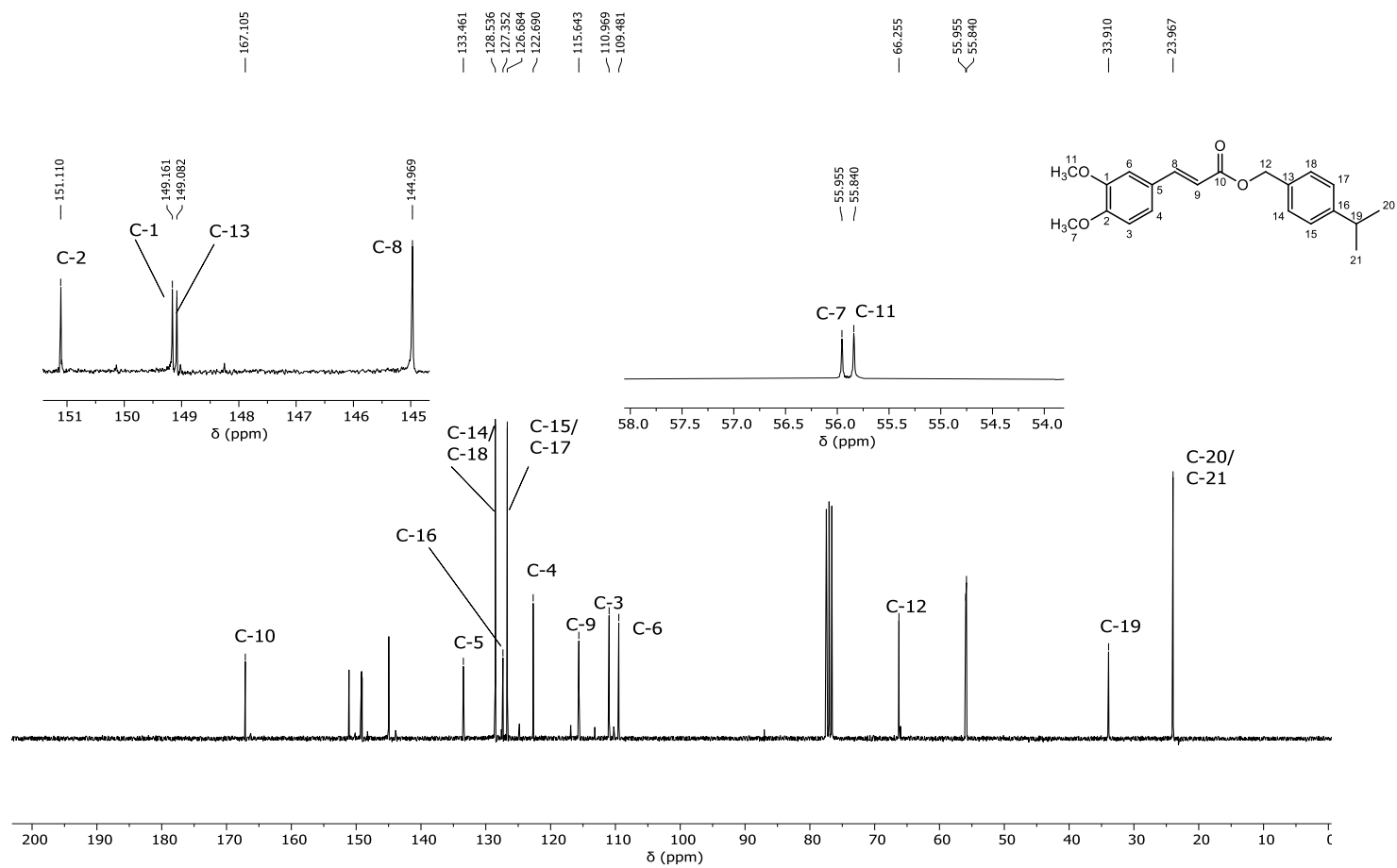


Figura 9 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5b**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

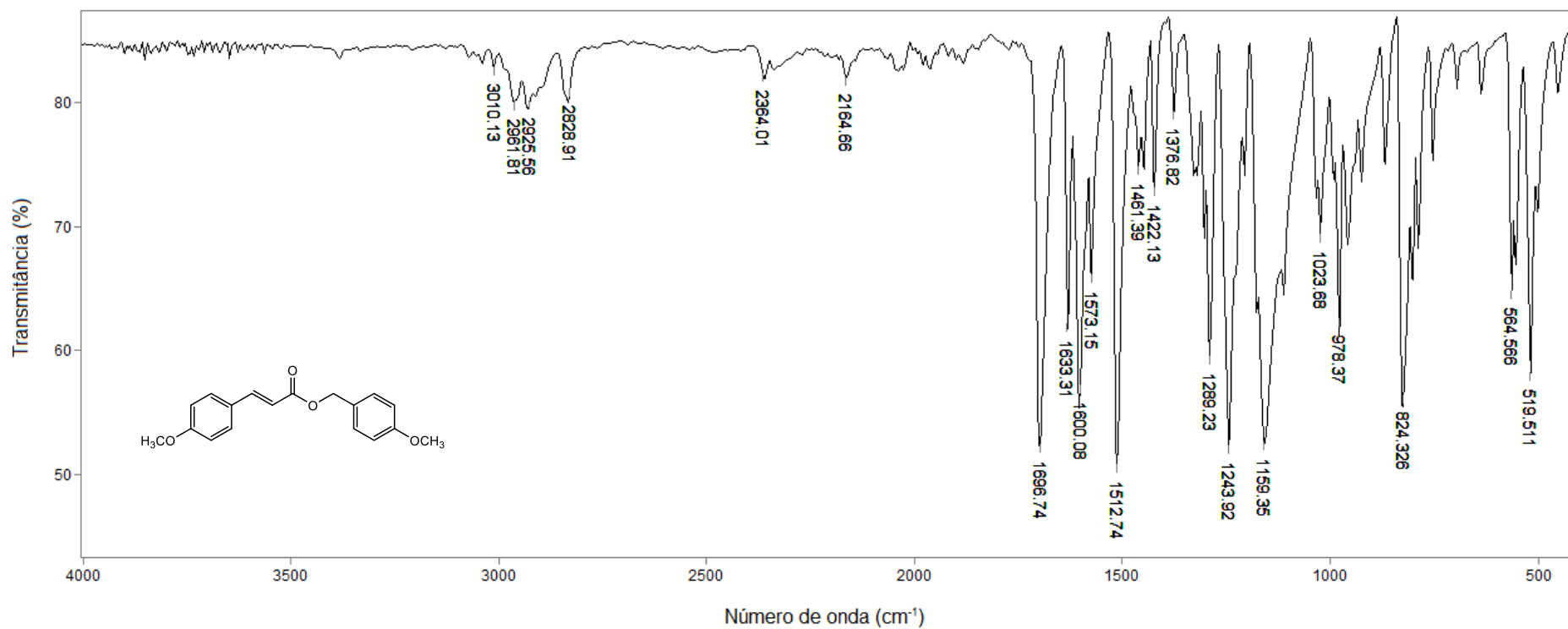


Figura 10 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **4c**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

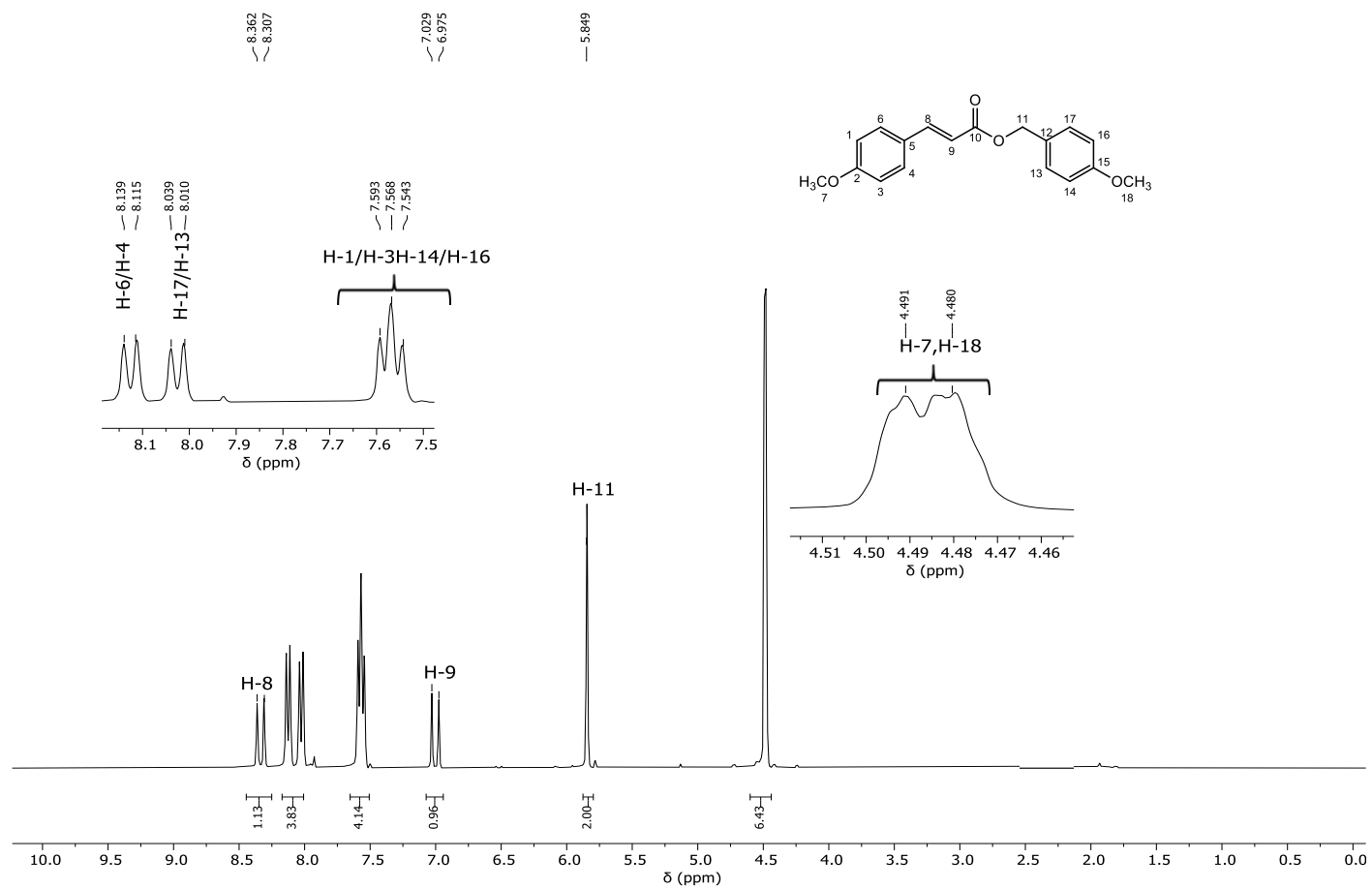


Figura 11 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4c**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

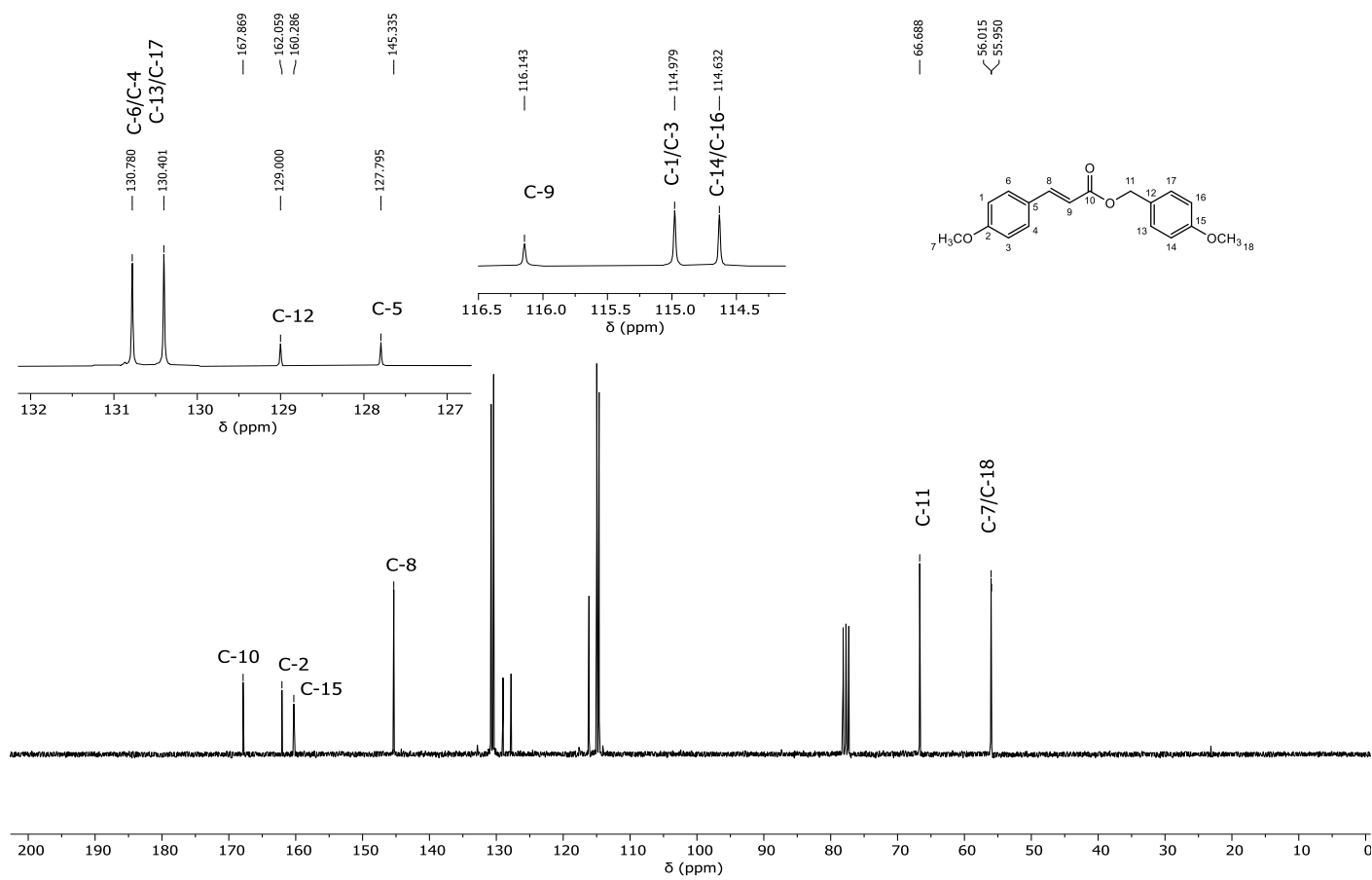


Figura 12 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4c**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

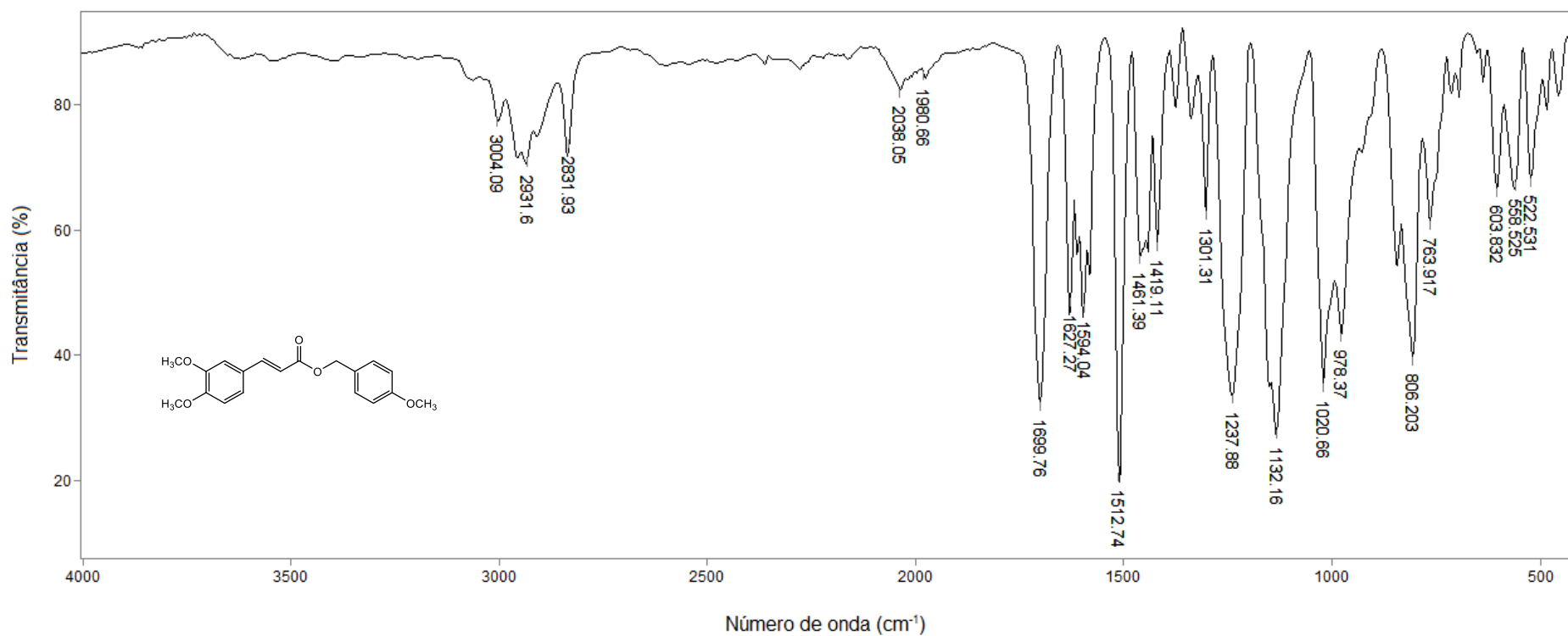


Figura 13 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5c**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

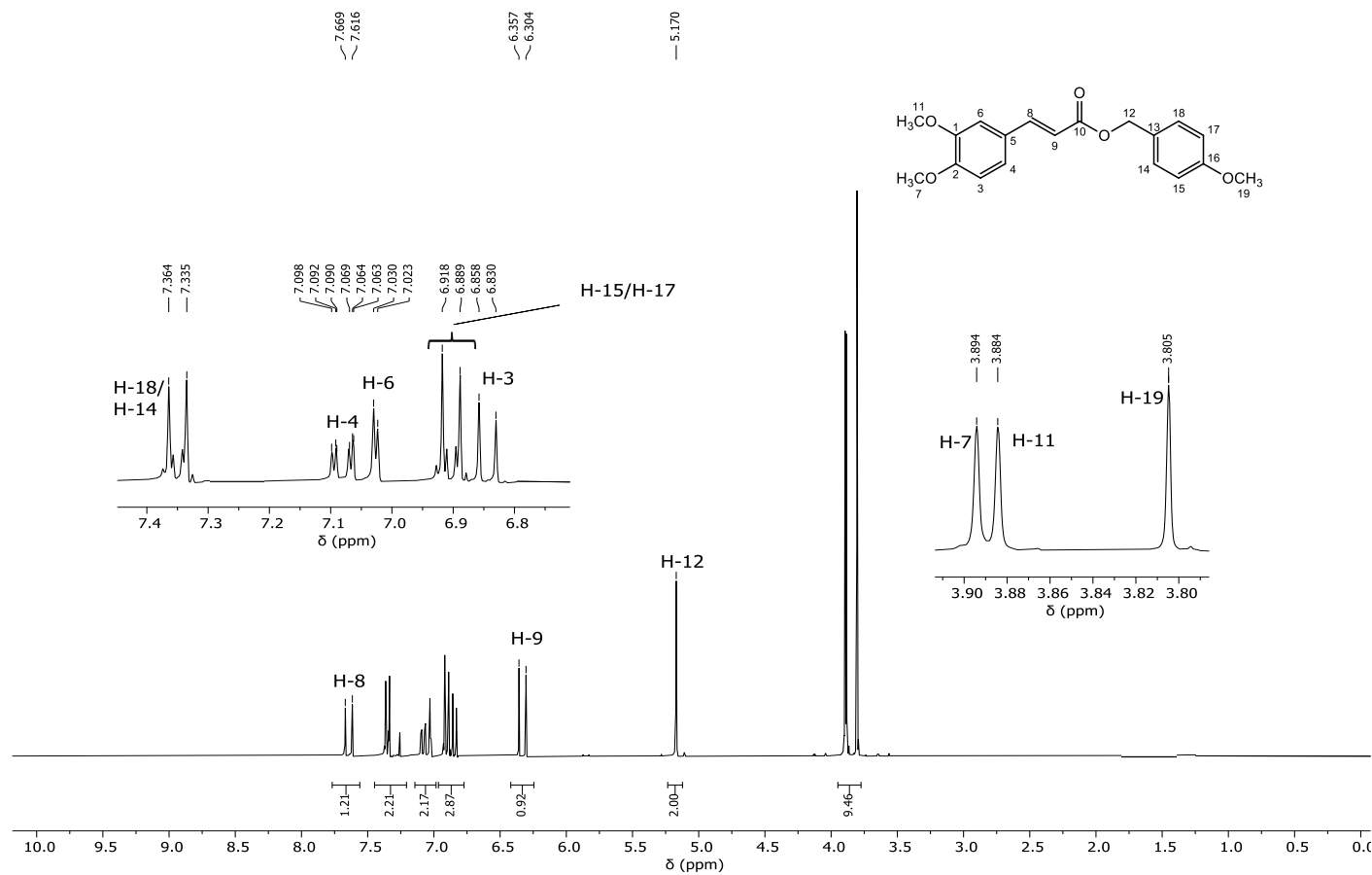


Figura 14 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5c**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

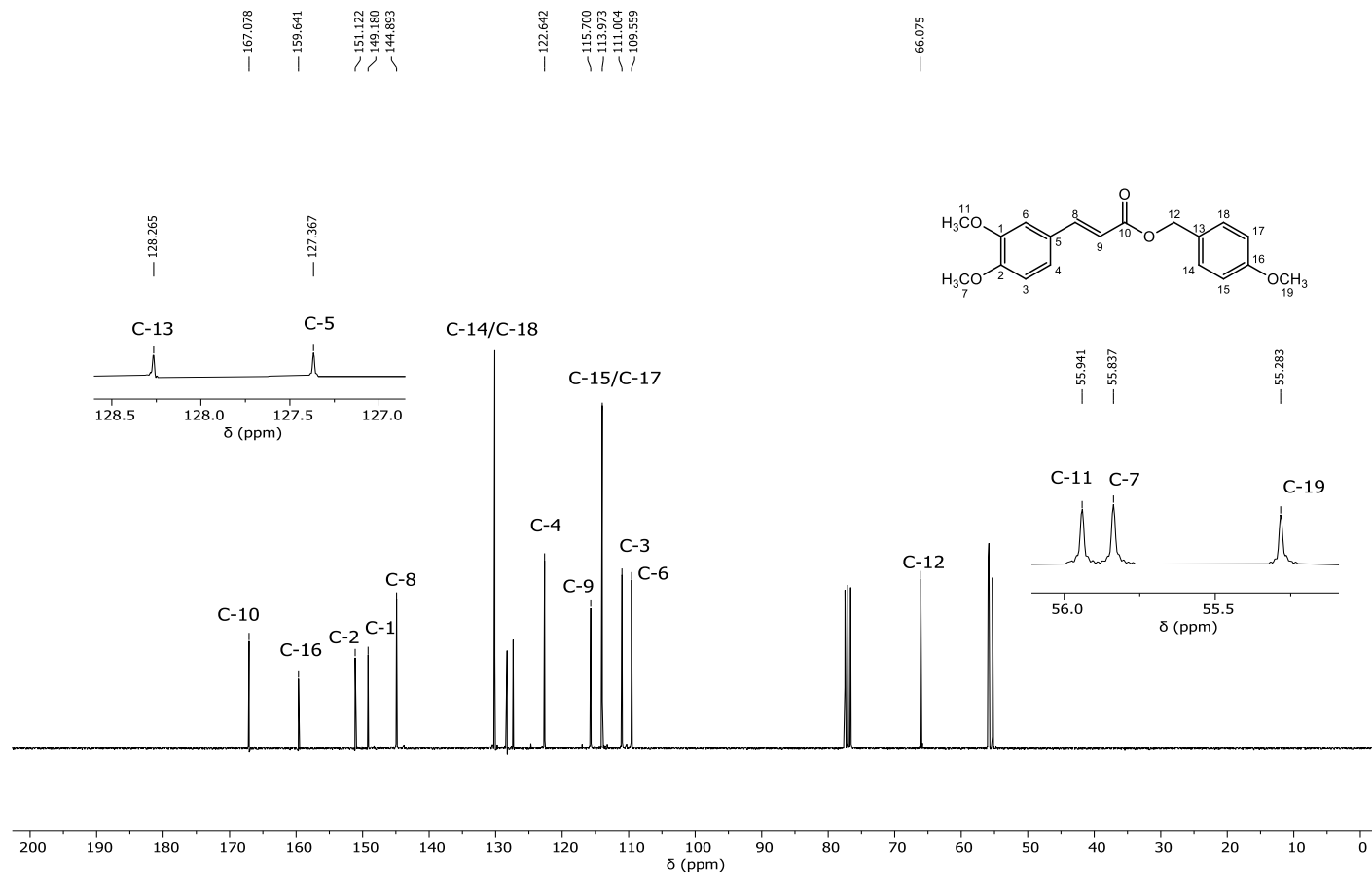


Figura 15 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5c**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

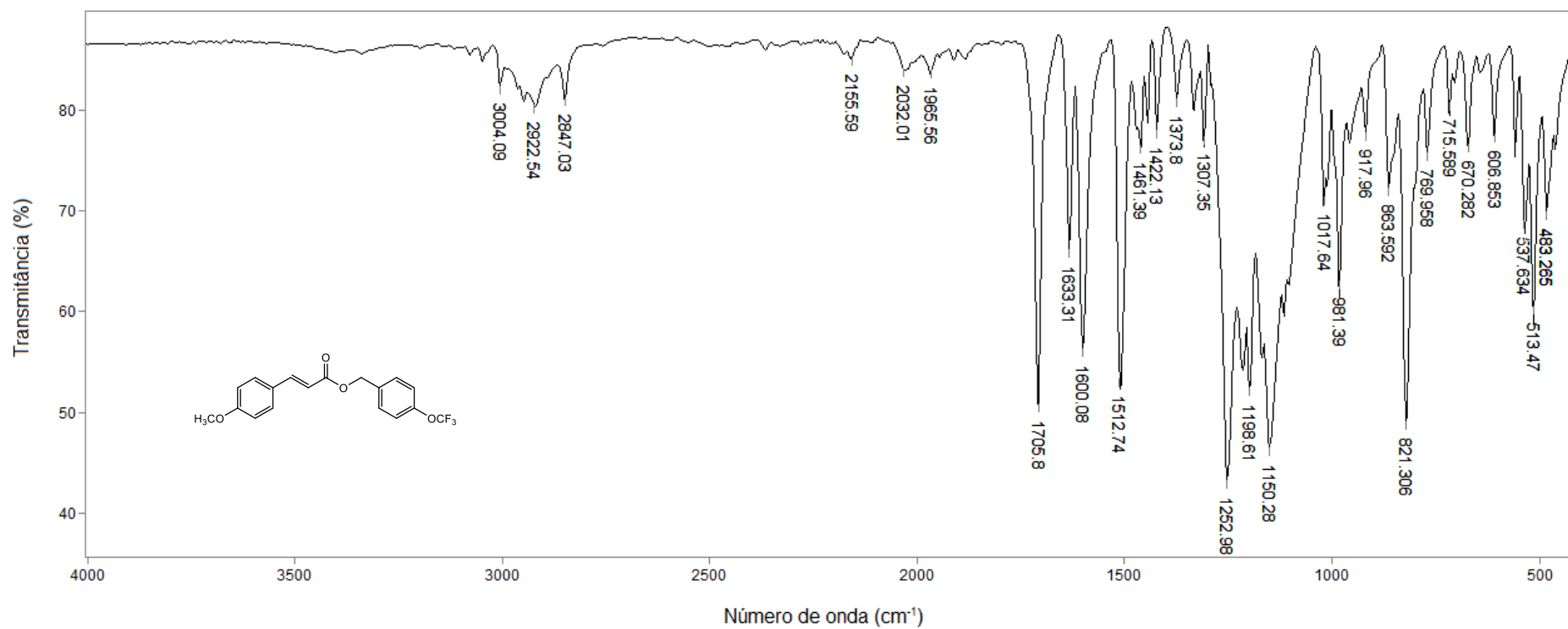


Figura 16 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **4d**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

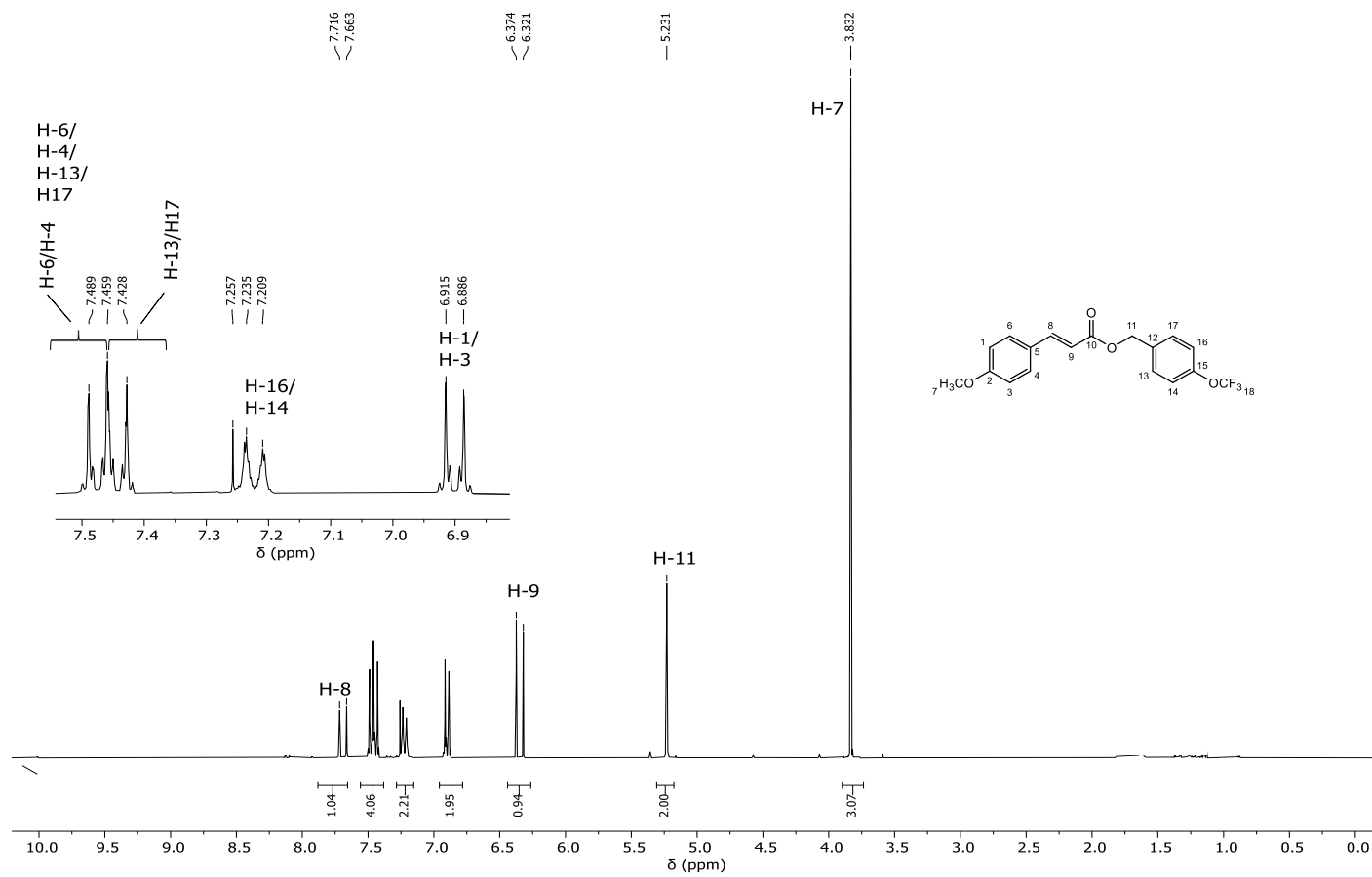


Figura 17 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **4d**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

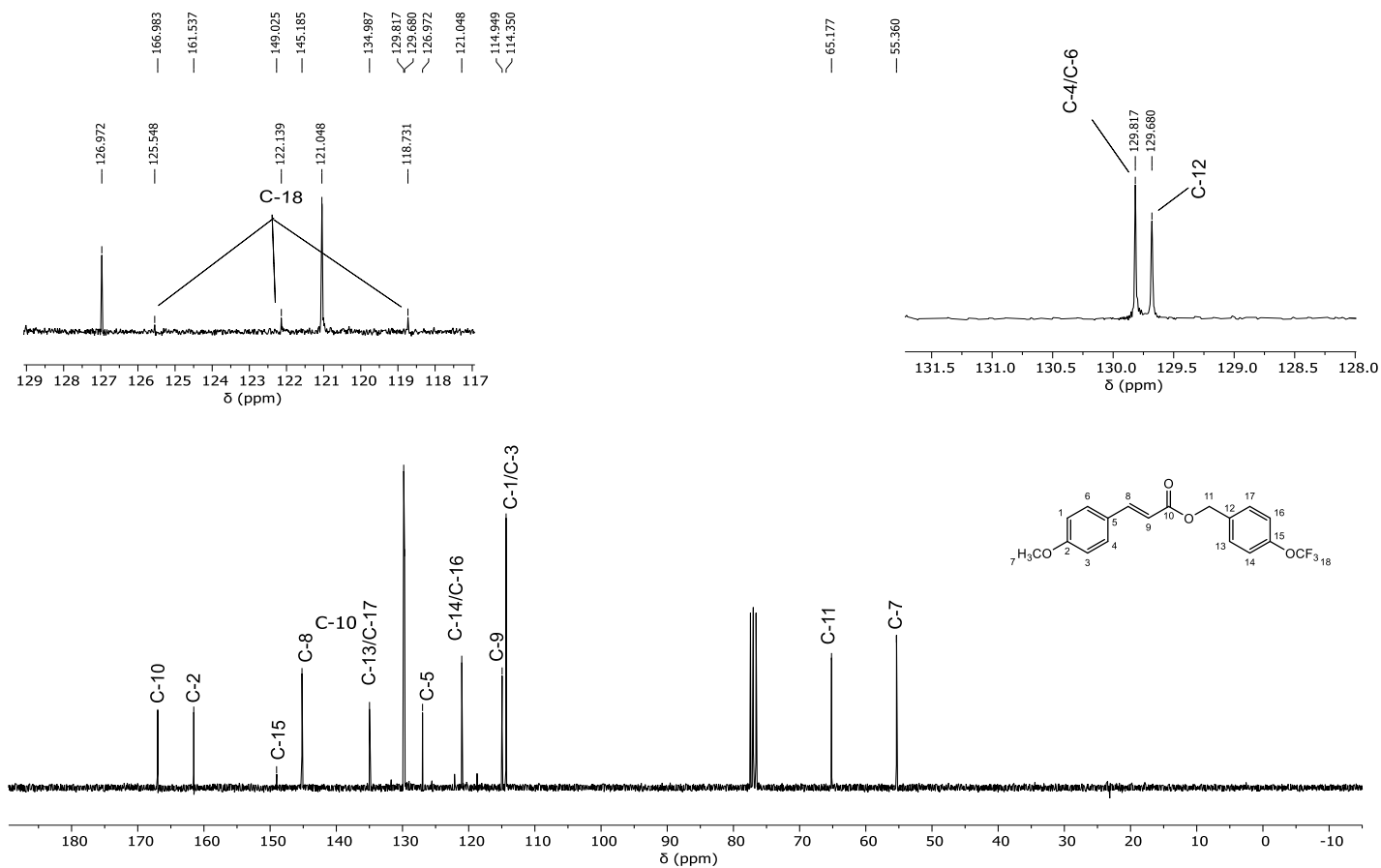


Figura 18 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4d**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

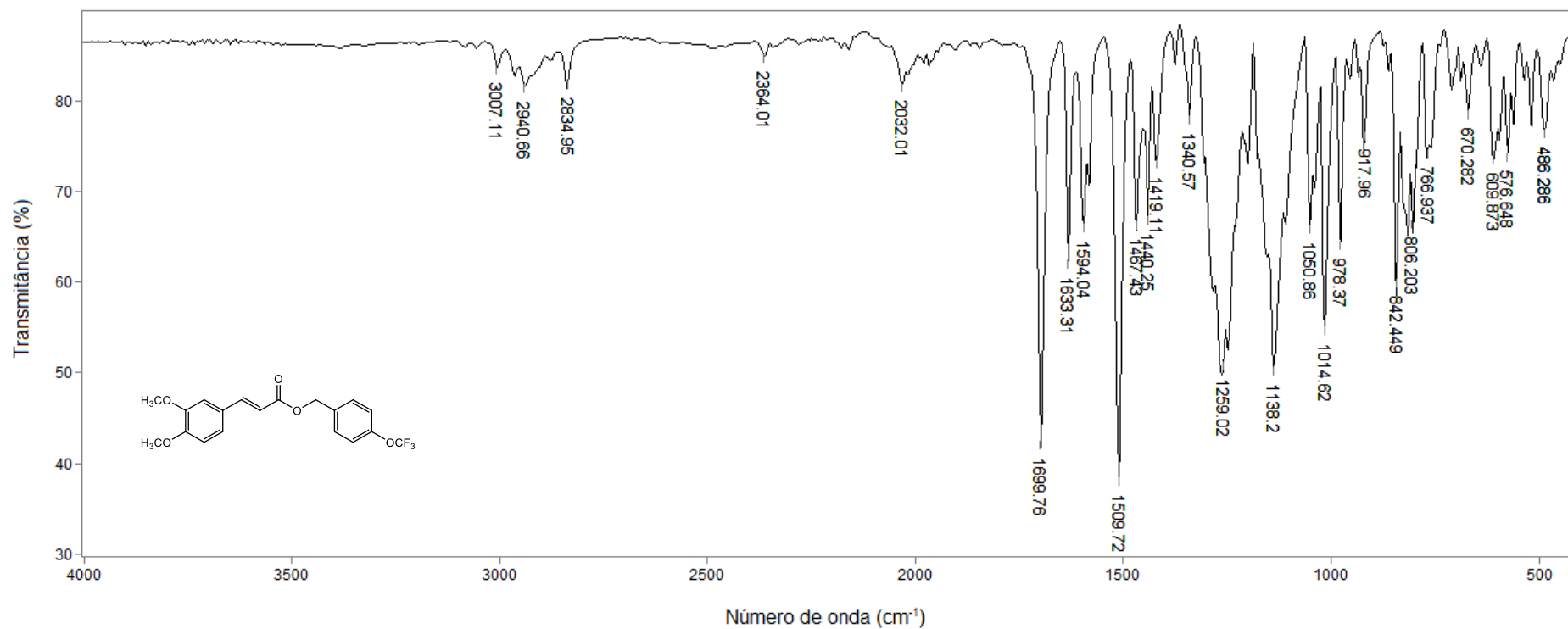


Figura 19 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5d**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

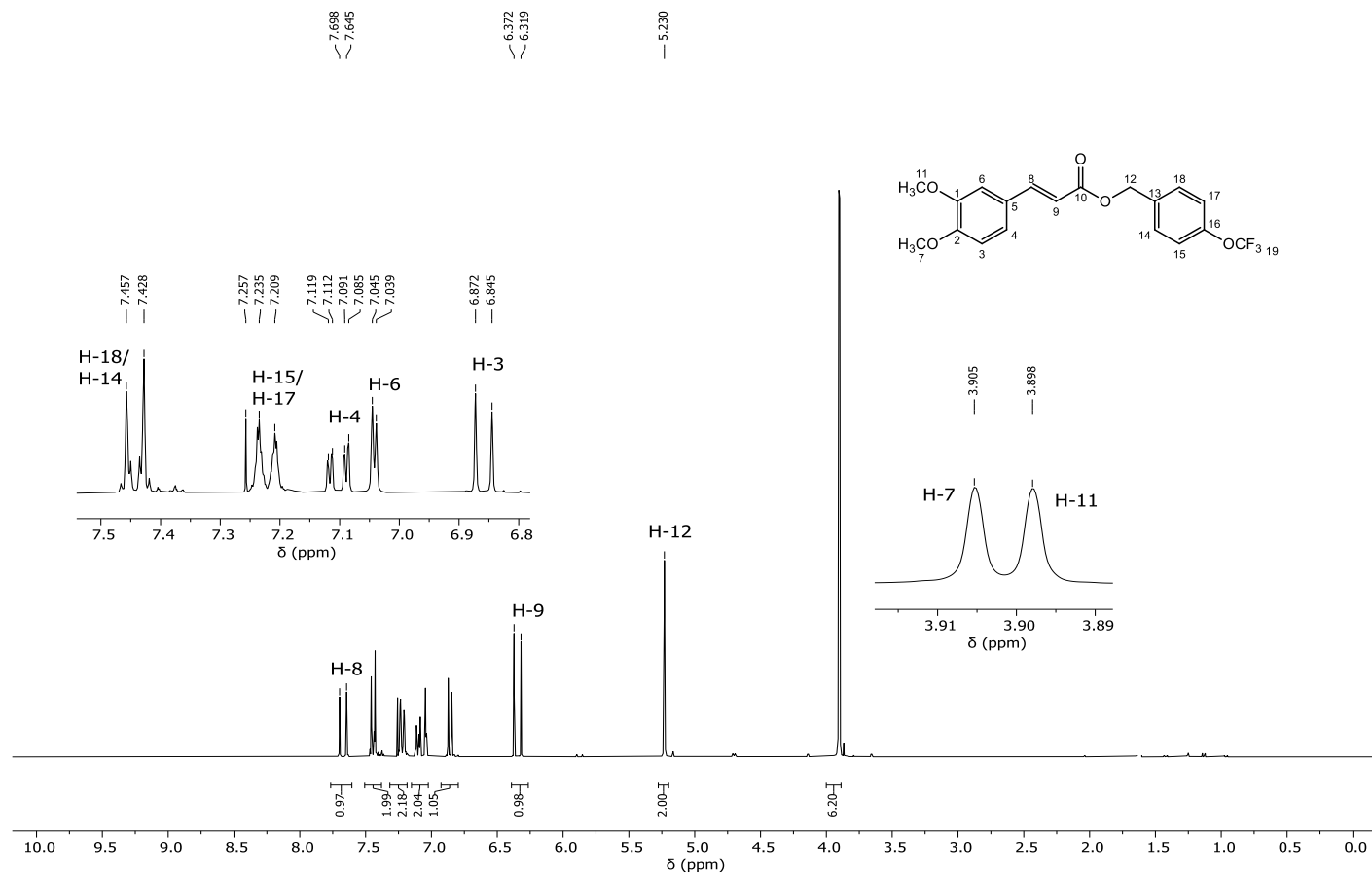


Figura 20 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5d**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

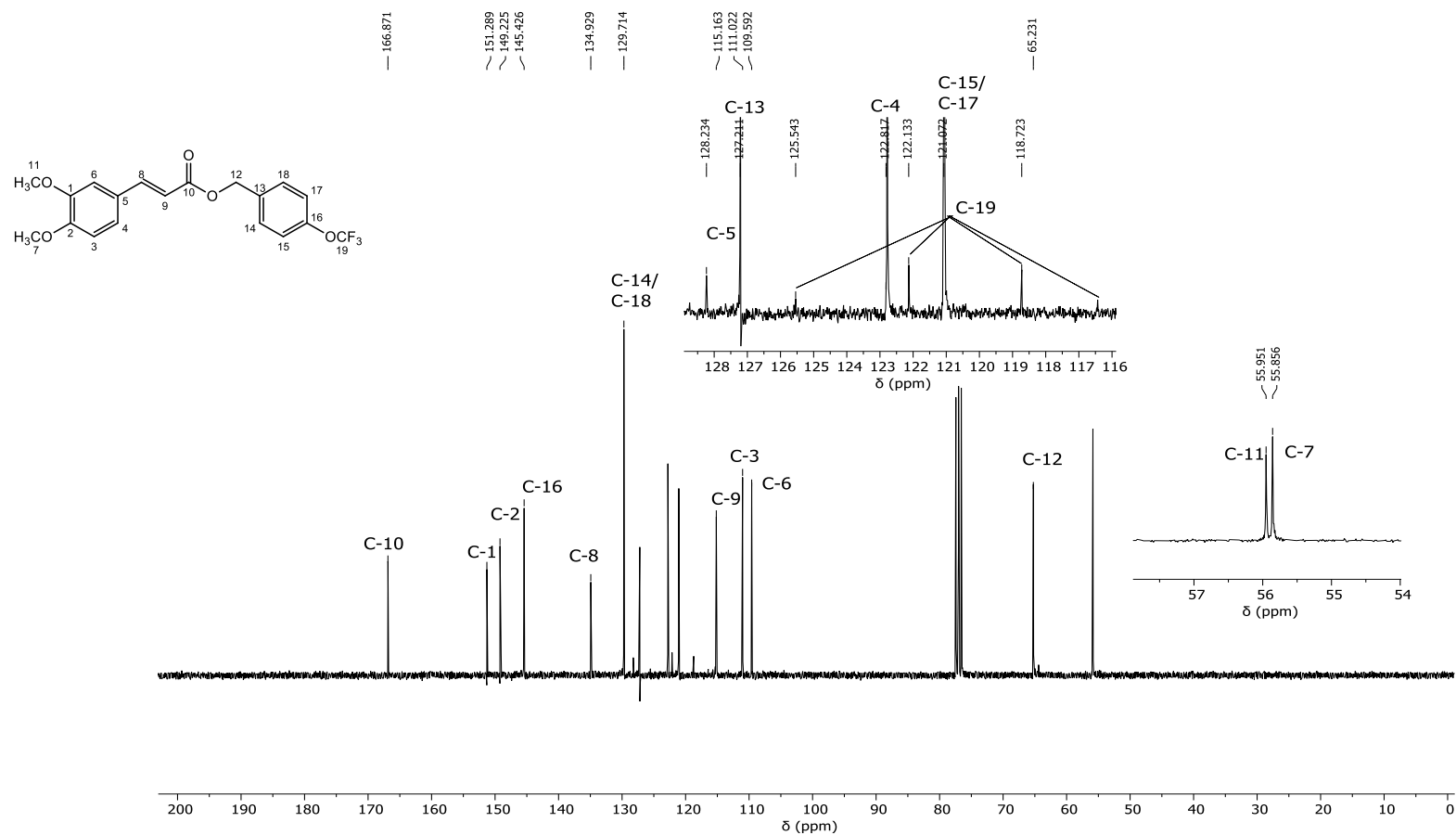


Figura 21 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5d**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

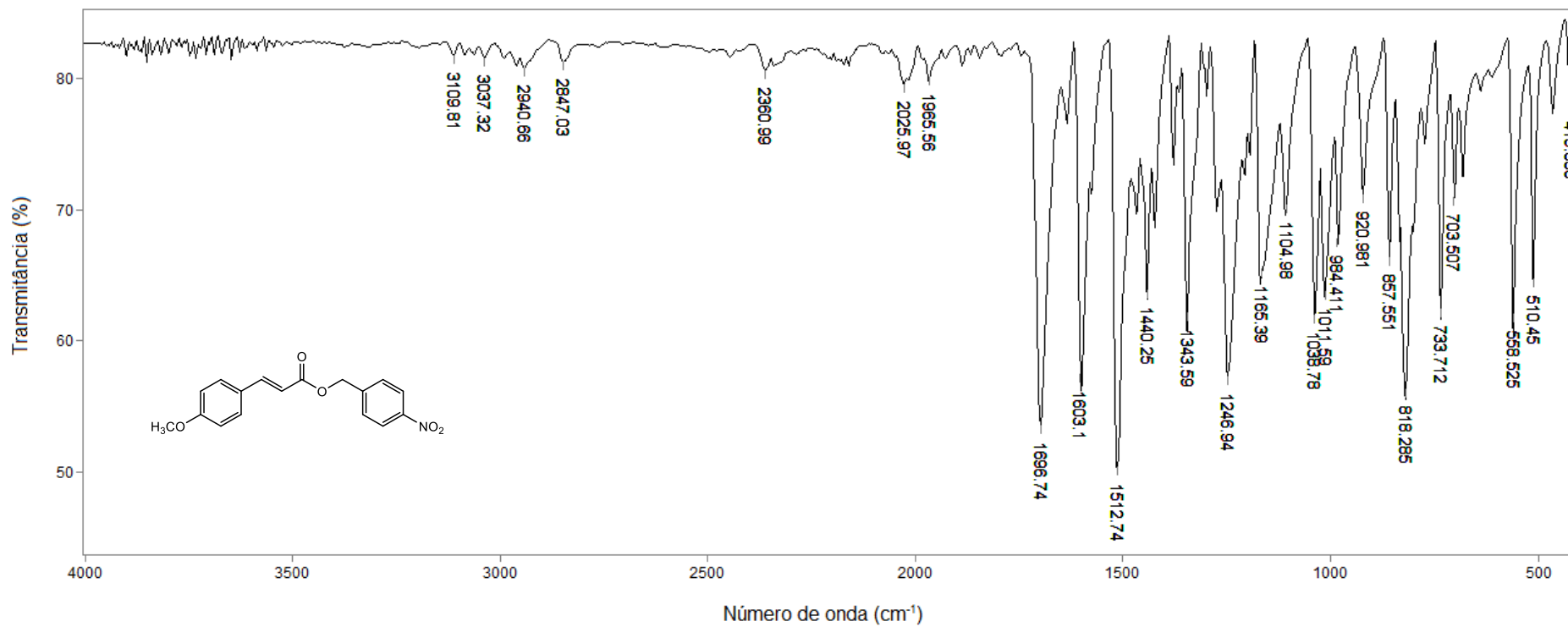


Figura 22 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **4e**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

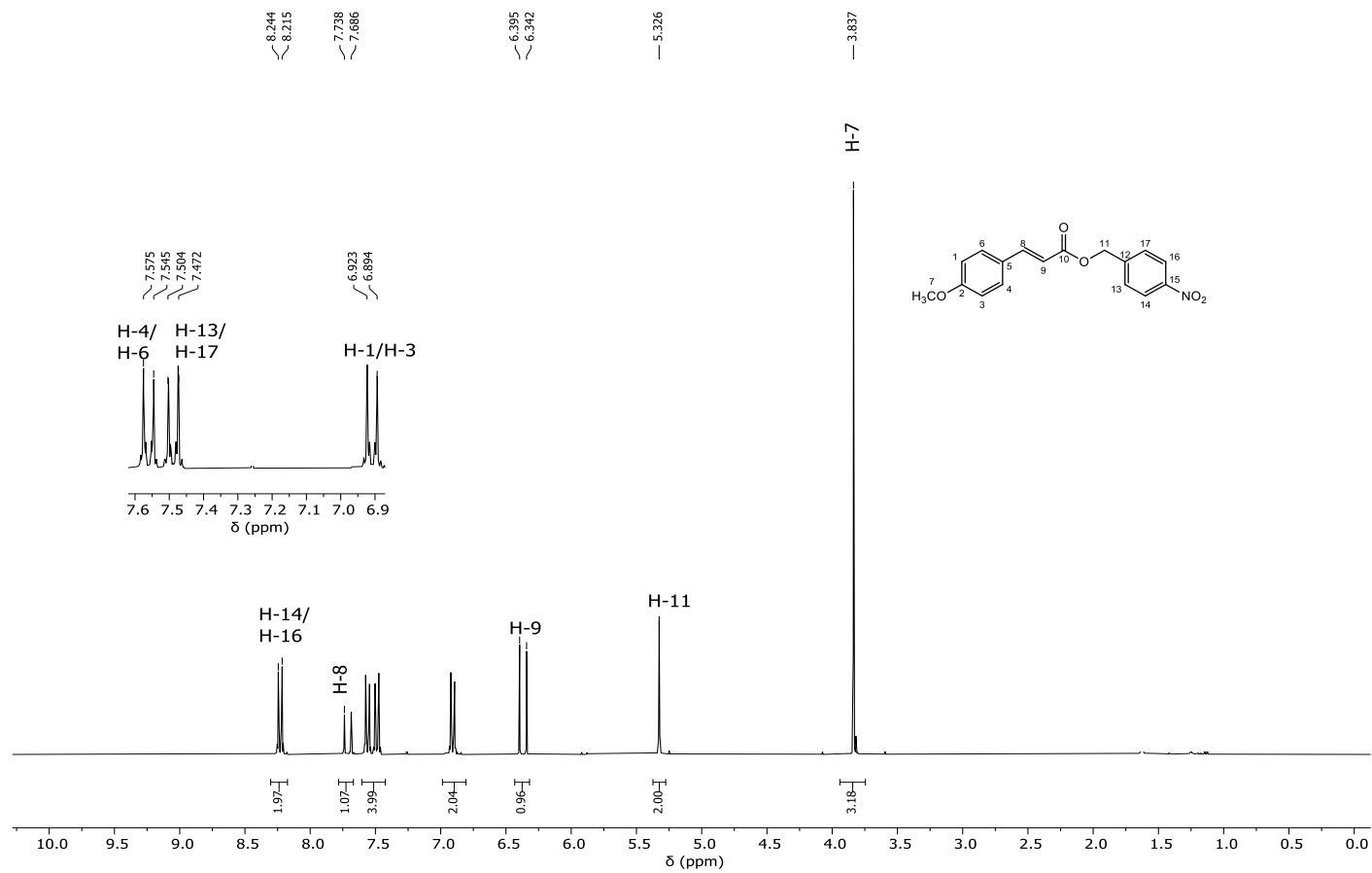


Figura 23 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4e**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

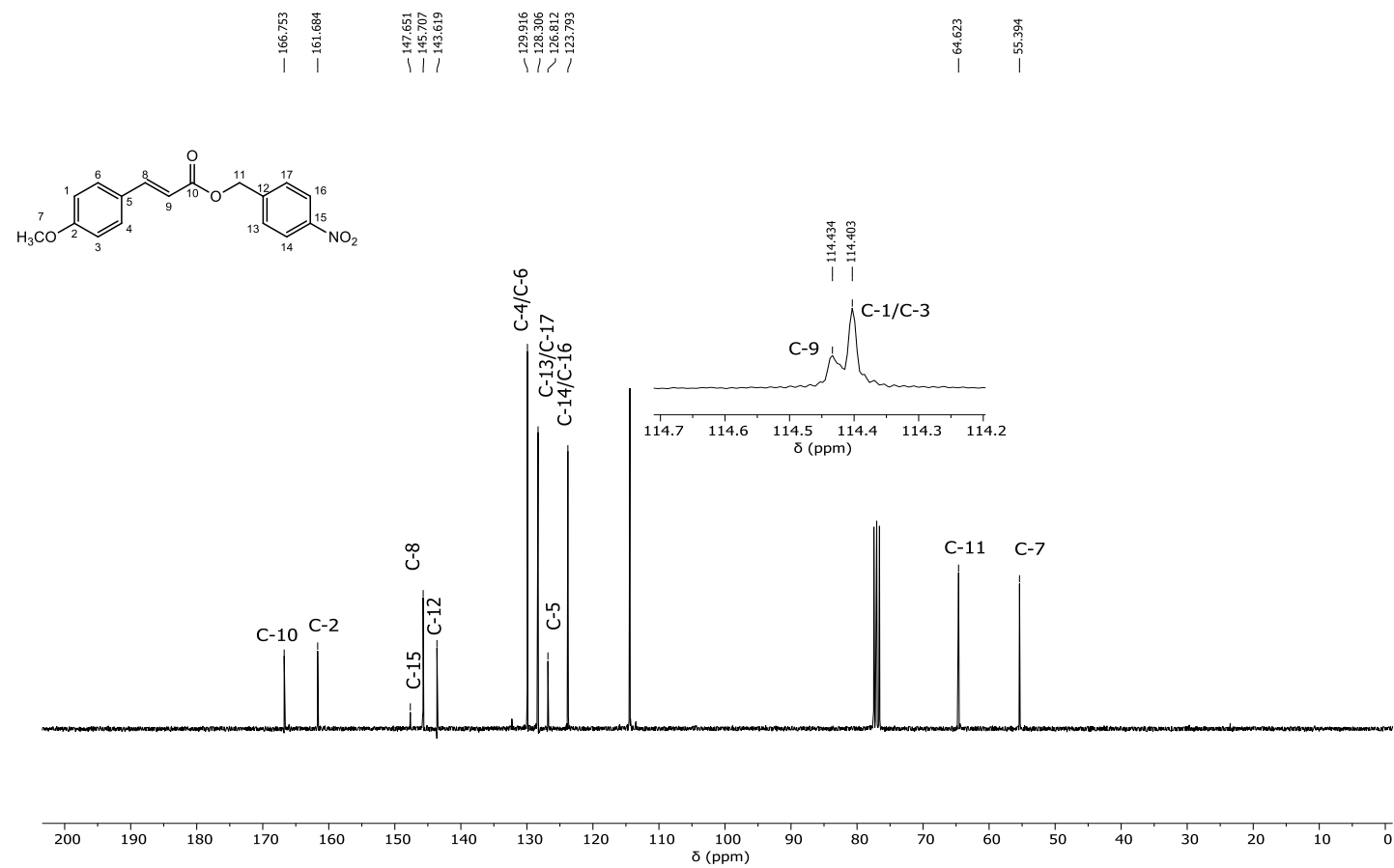


Figura 24 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4e**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

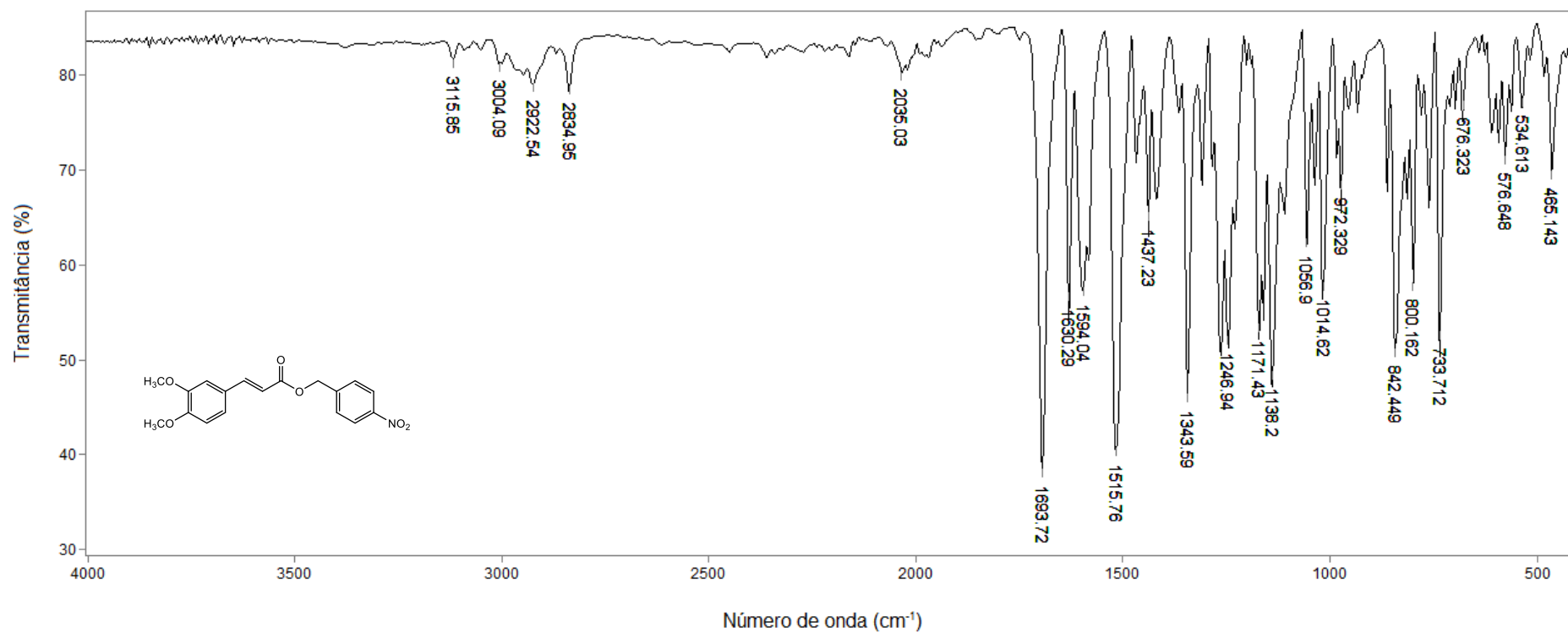


Figura 25 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5e**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

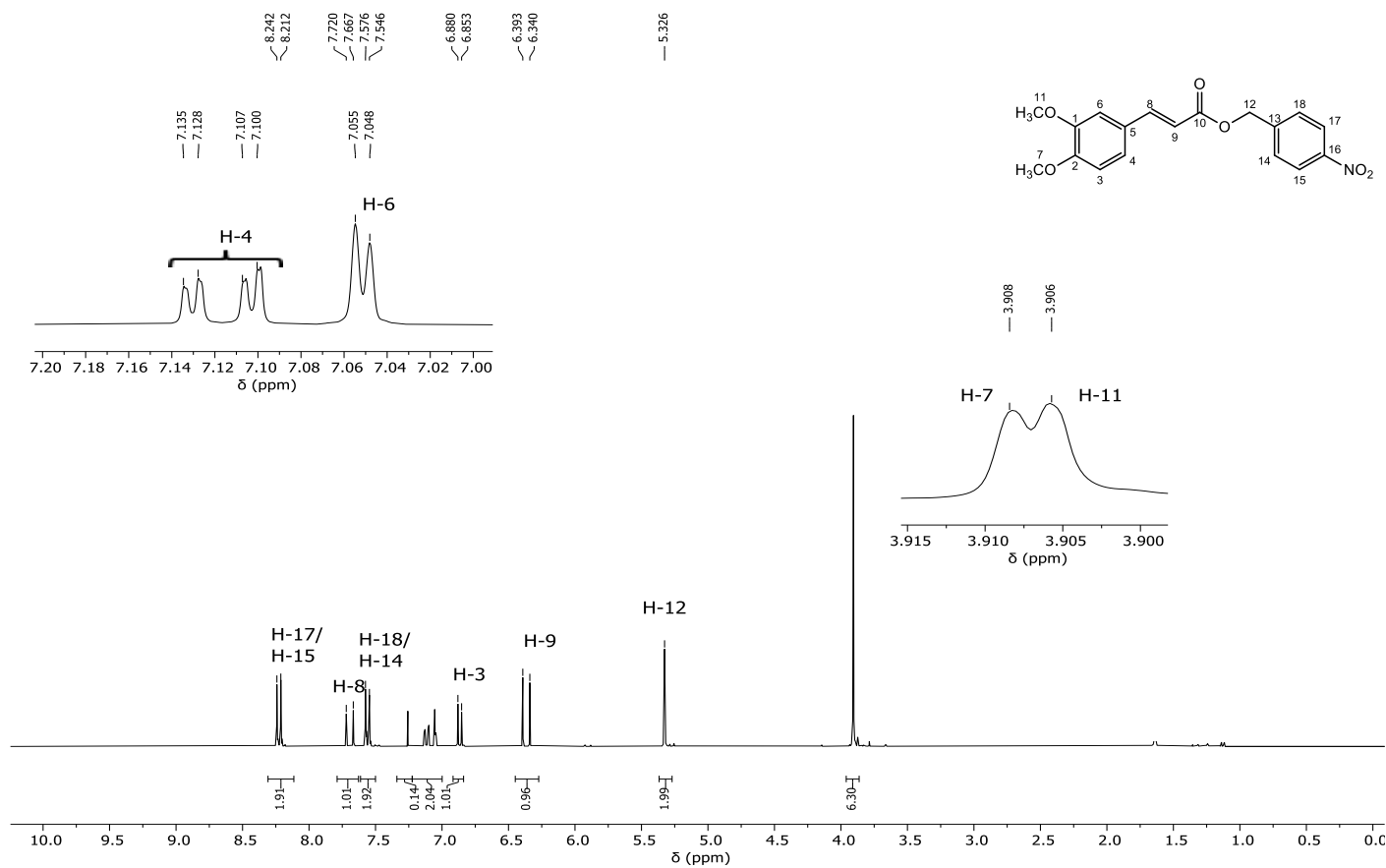


Figura 26 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5e**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

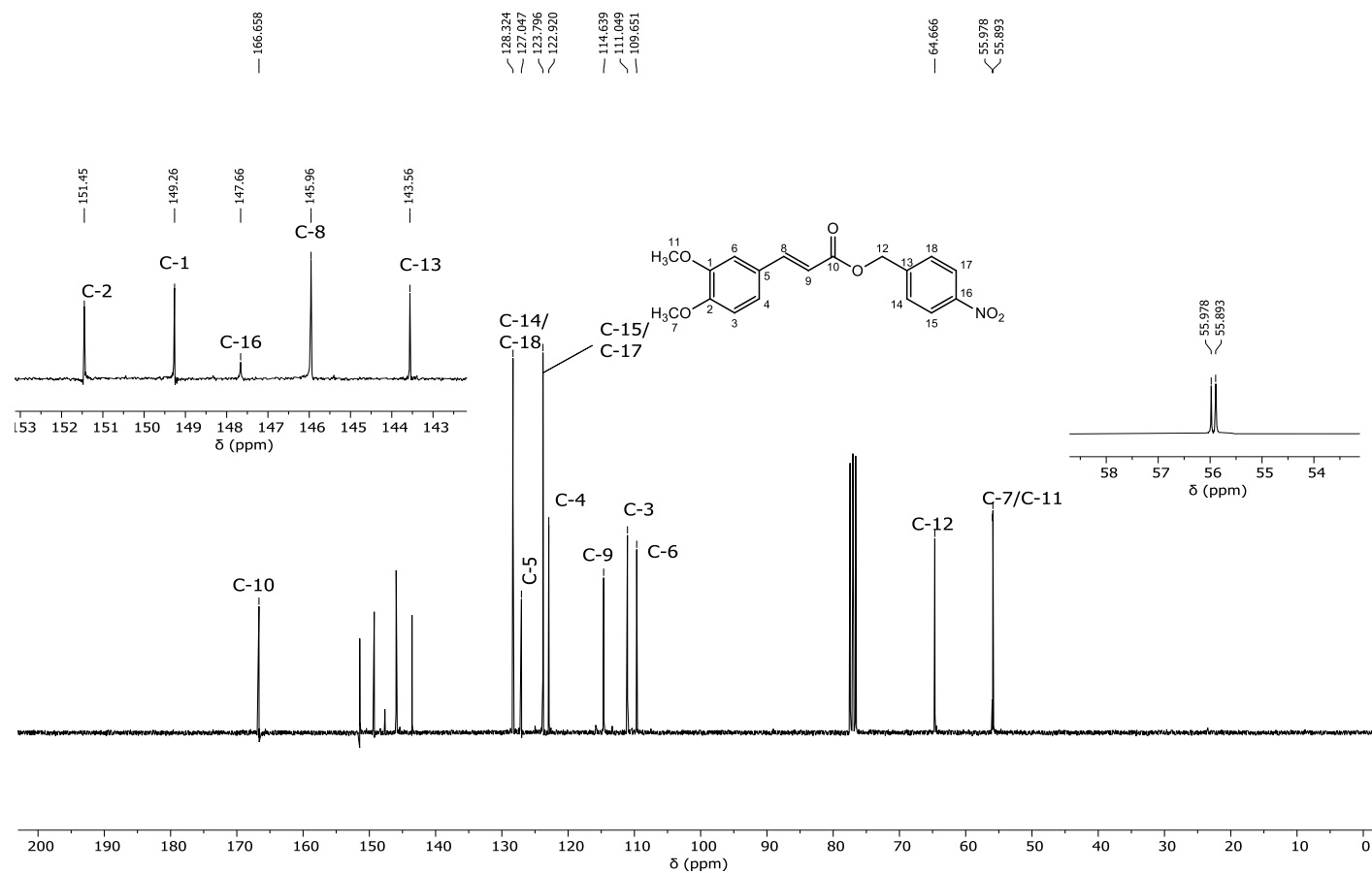


Figura 27 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5e**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

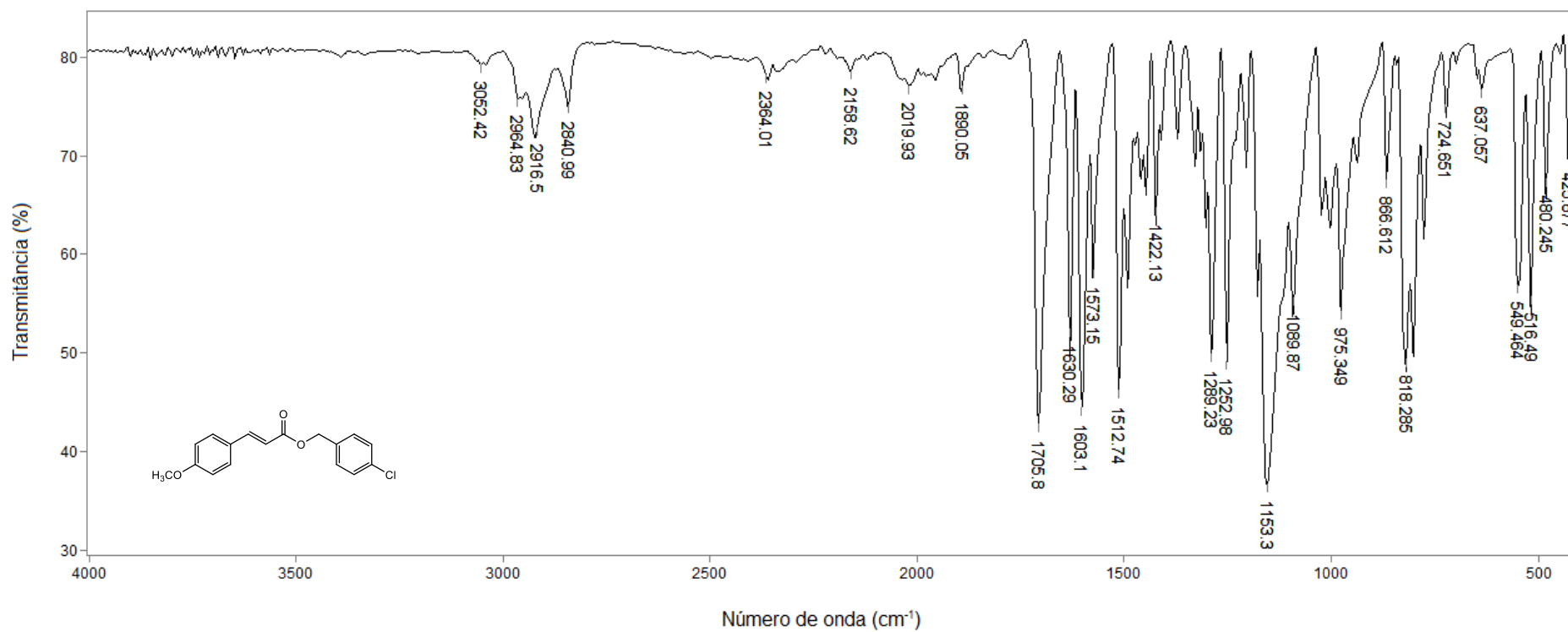


Figura 28 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **4f**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

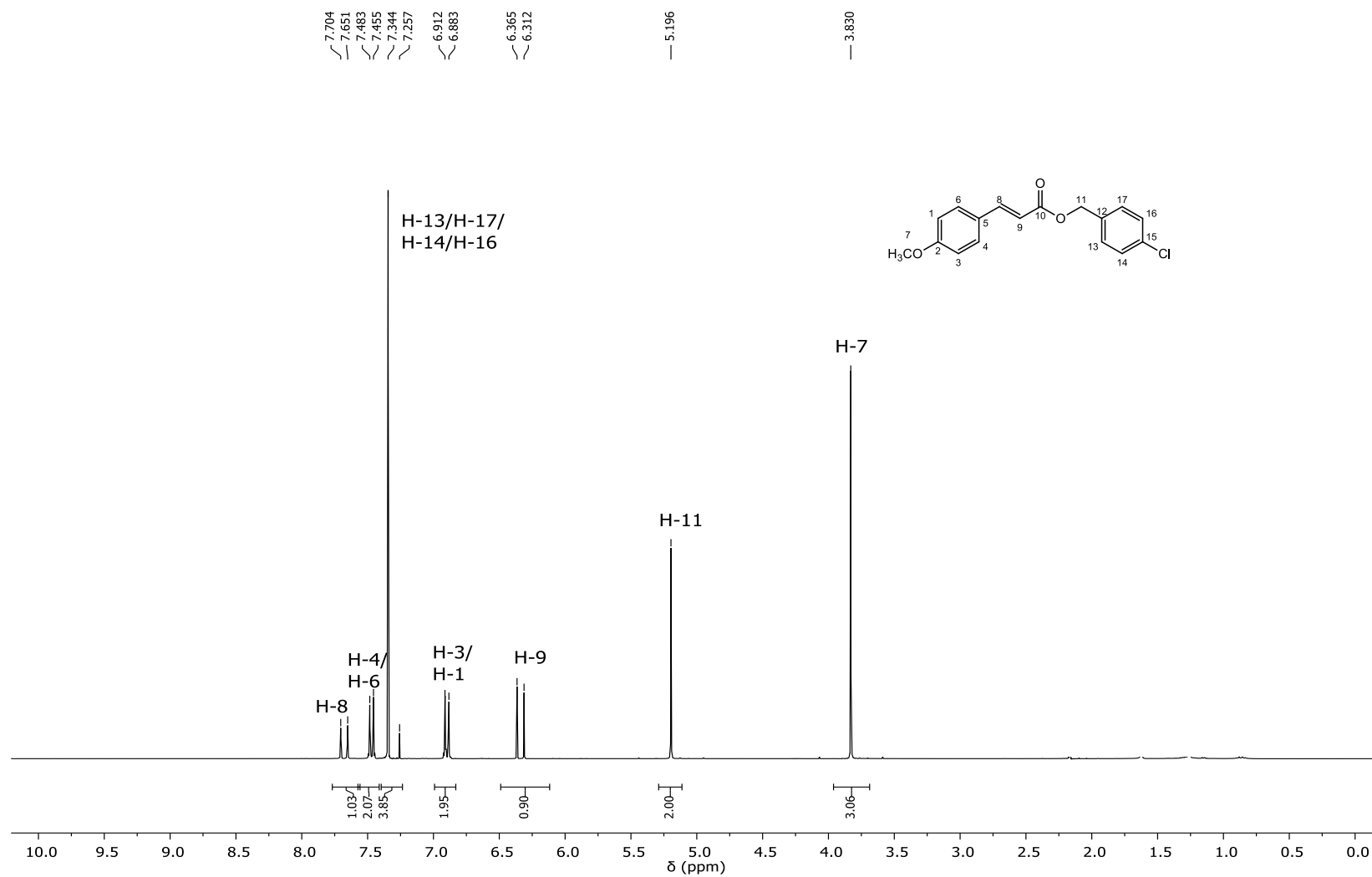


Figura 29 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4f**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

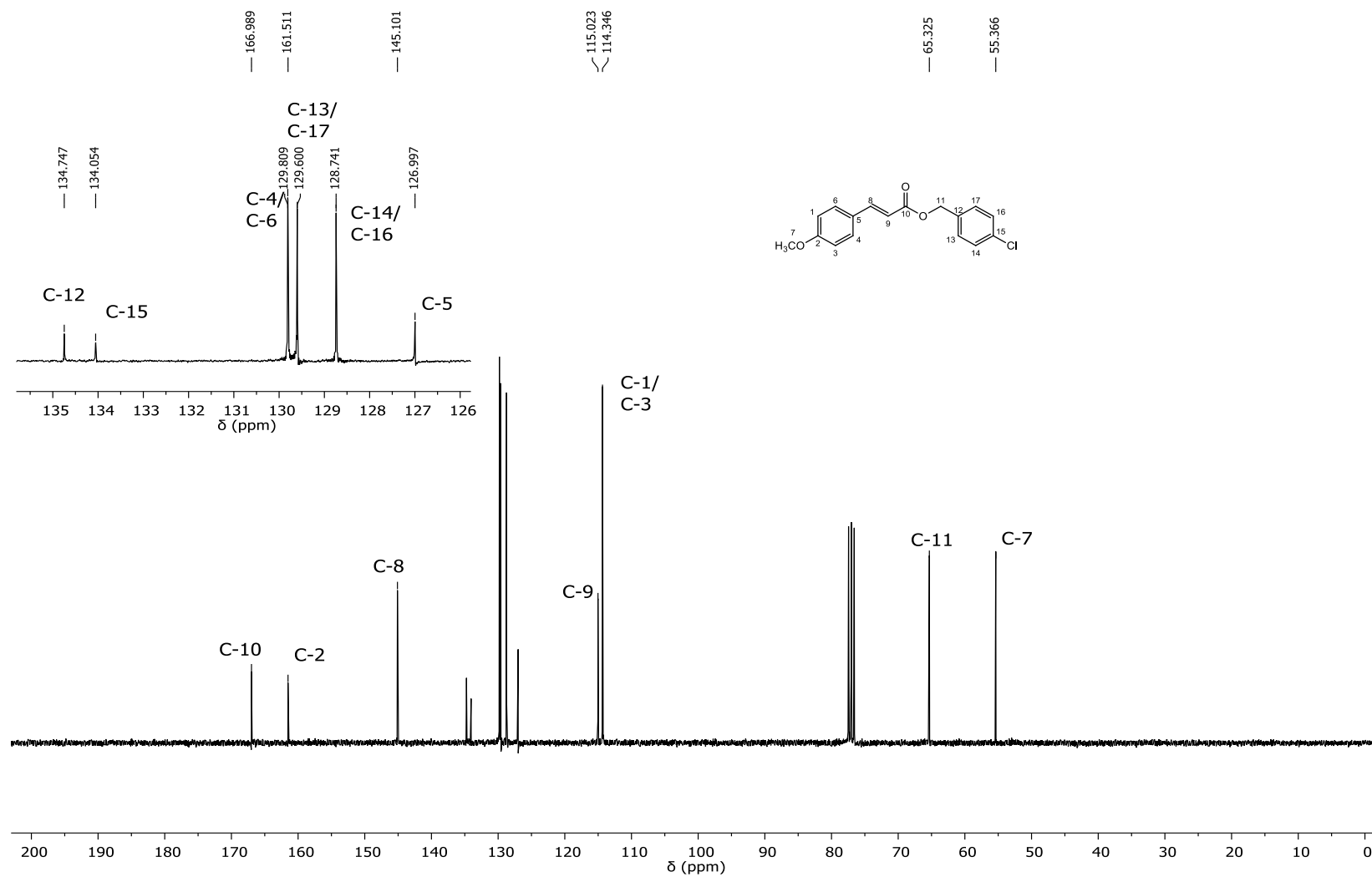


Figura 30 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4f**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

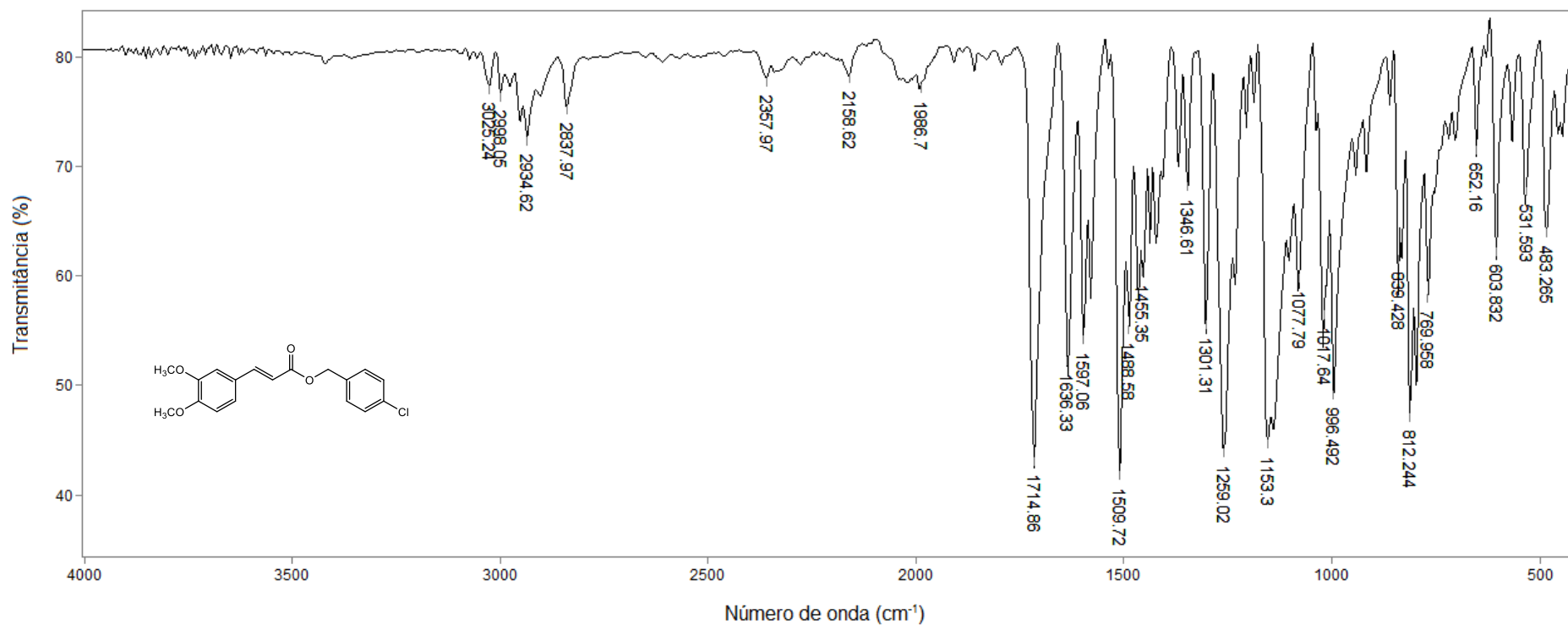


Figura 31 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5f**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

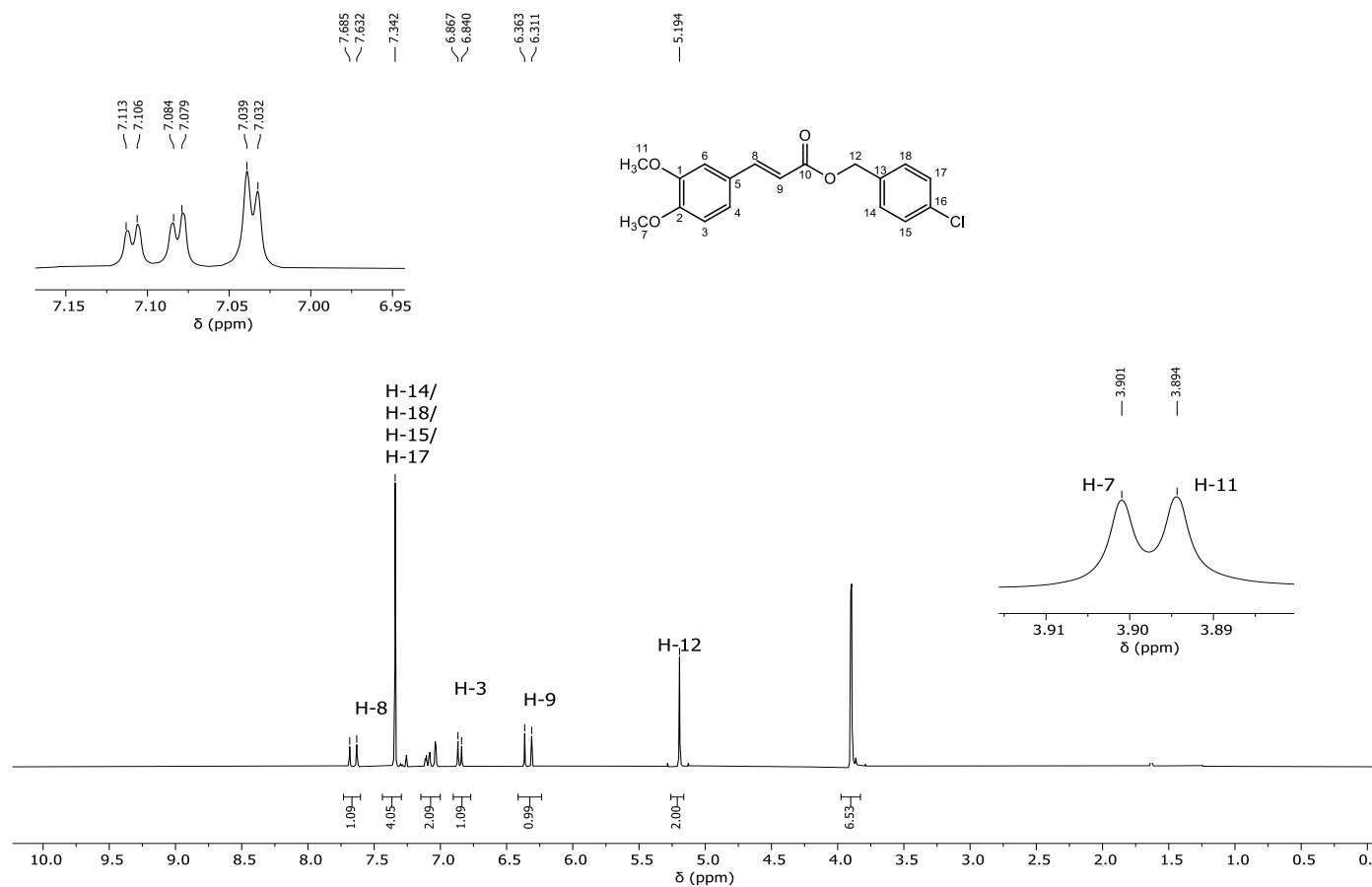


Figura 32 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5f**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

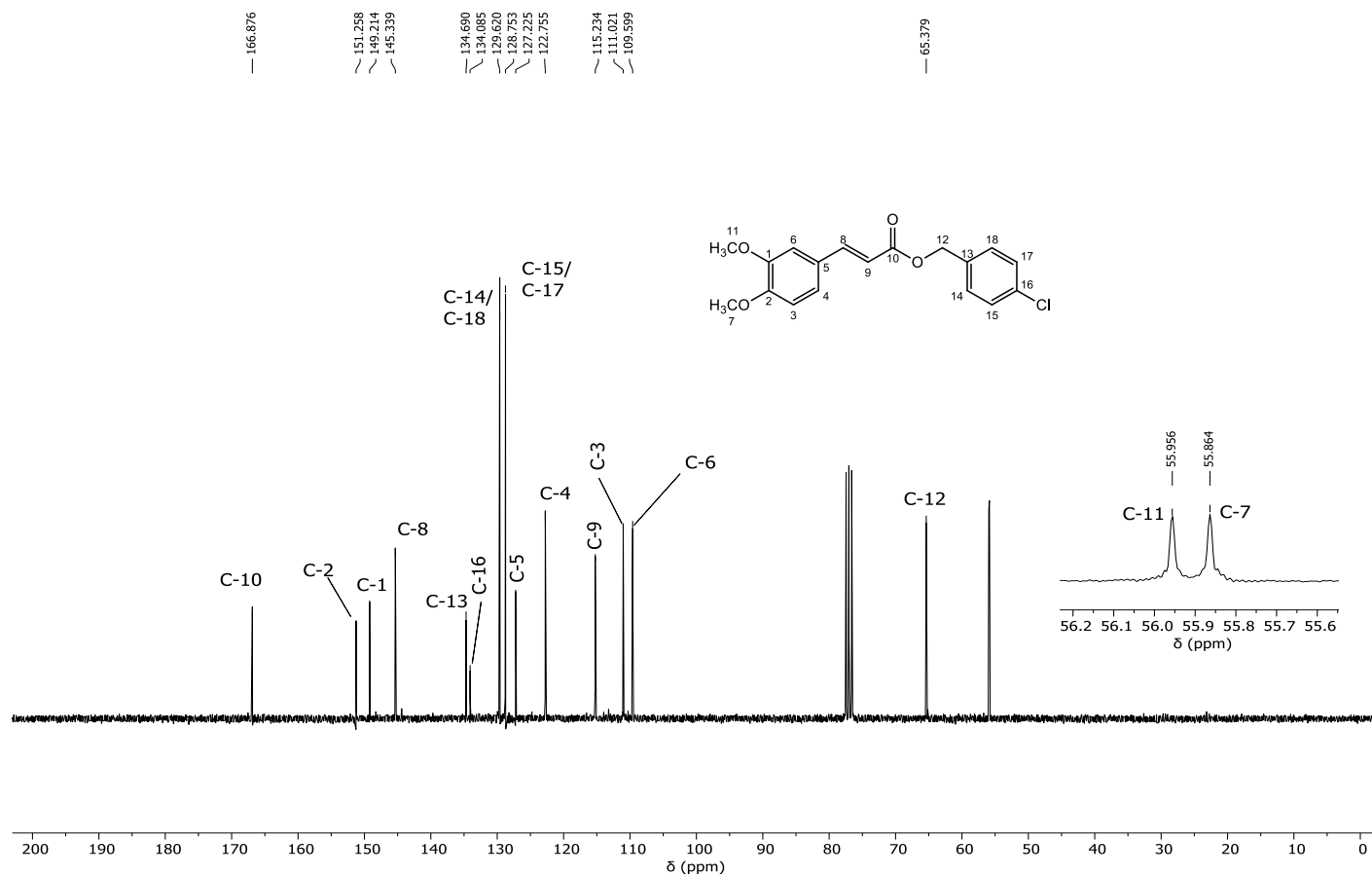


Figura 33 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5f**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

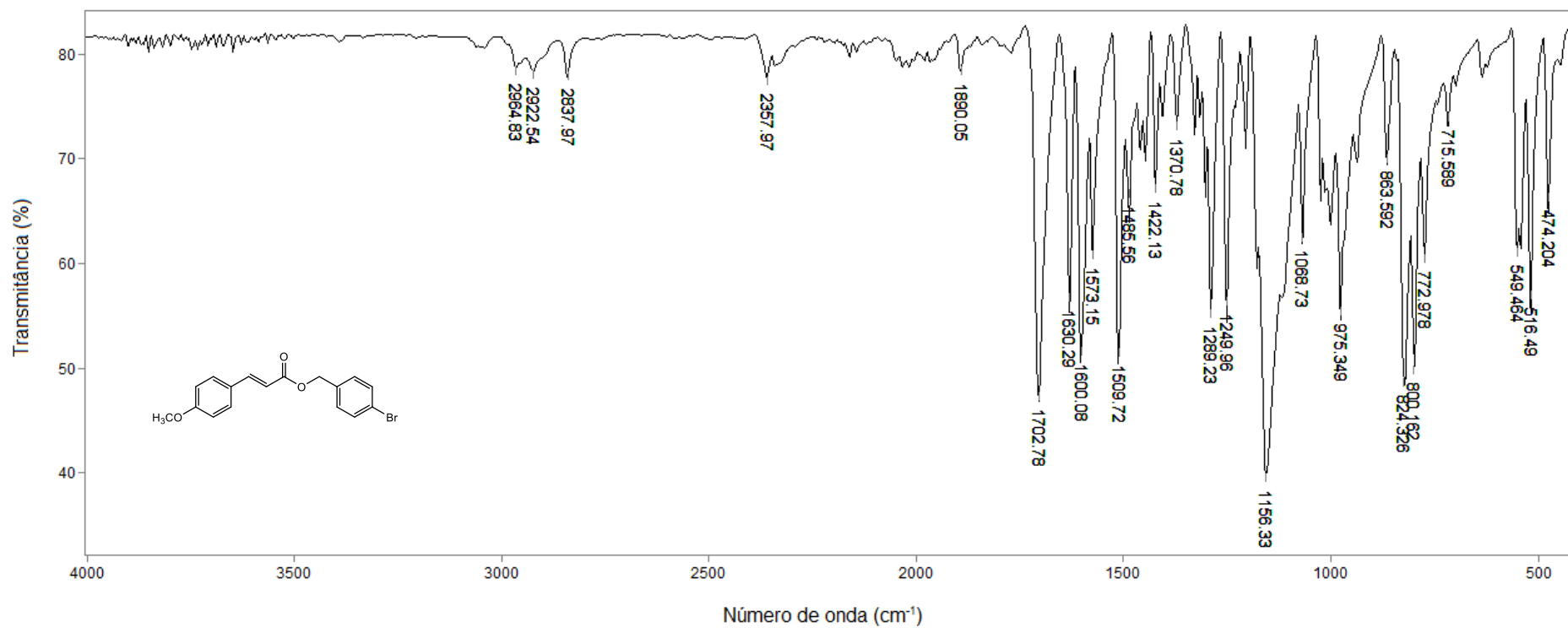


Figura 34 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **4g**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

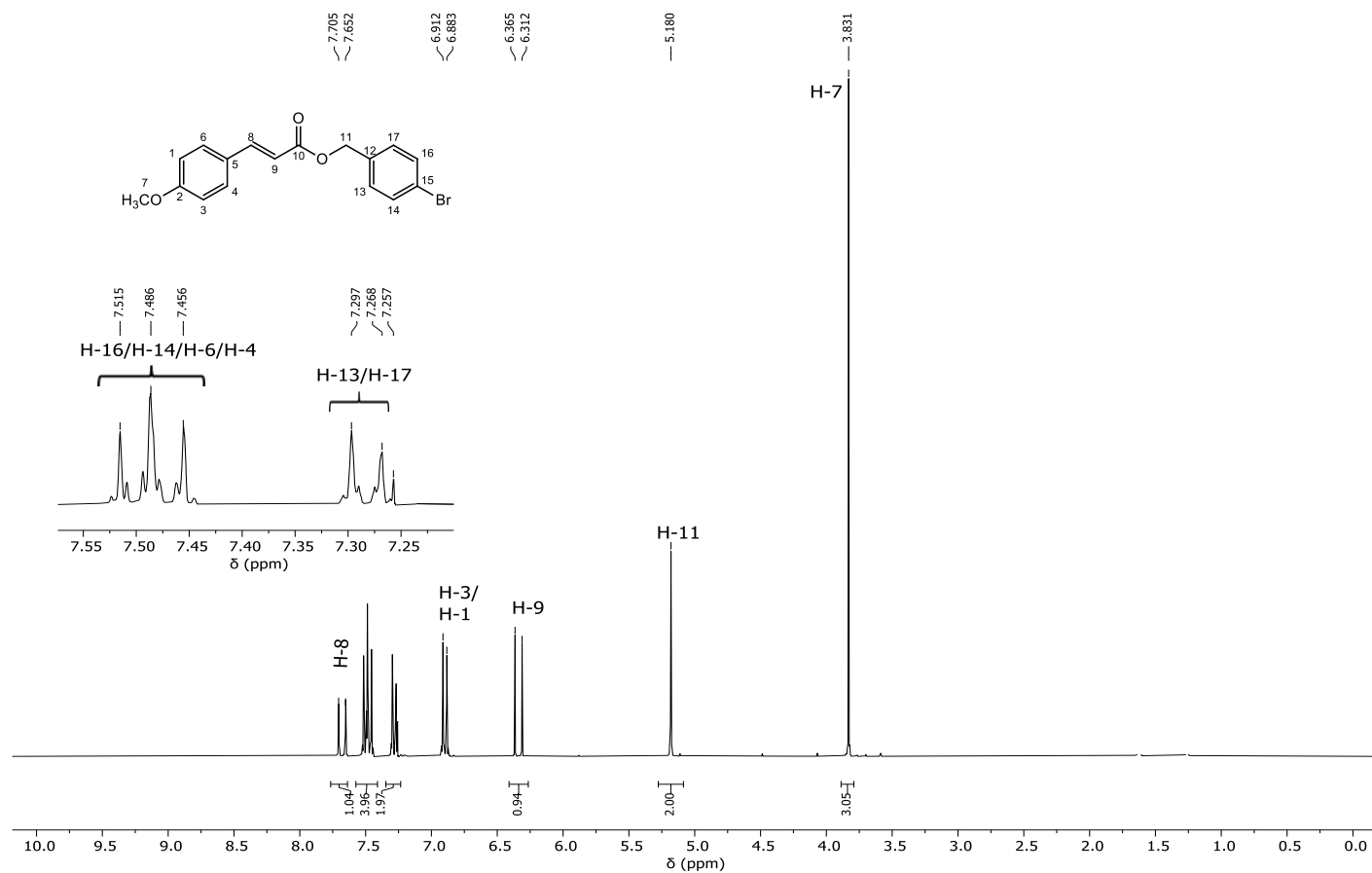


Figura 35 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4g**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

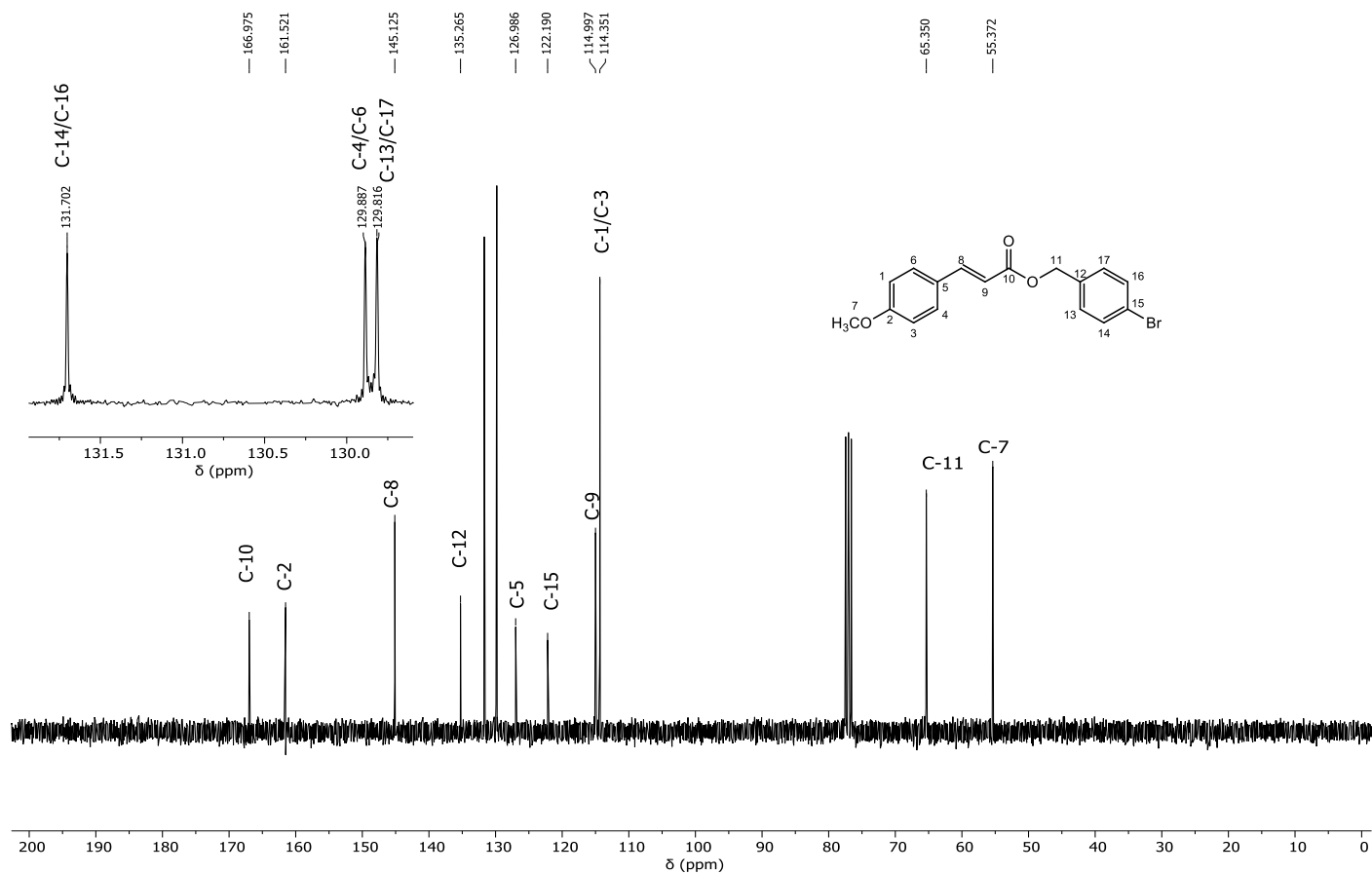


Figura 36 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4g**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

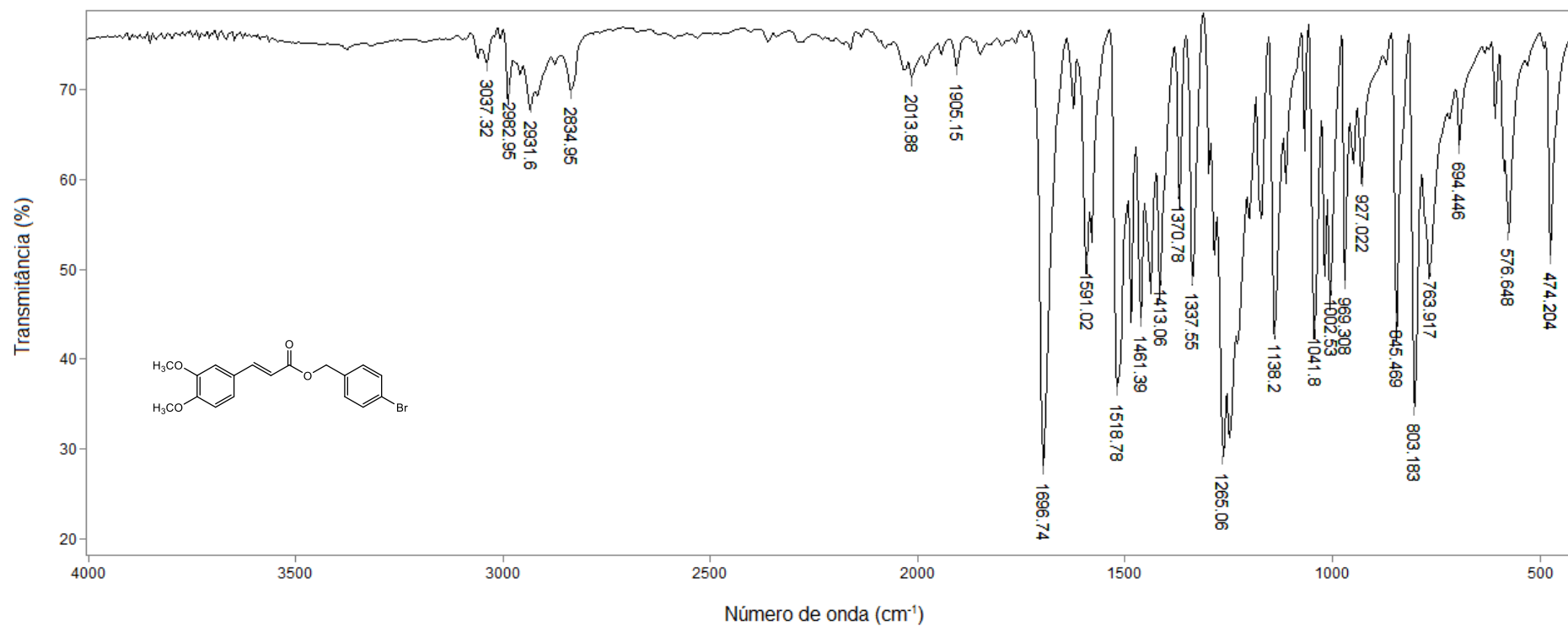


Figura 37 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5g**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

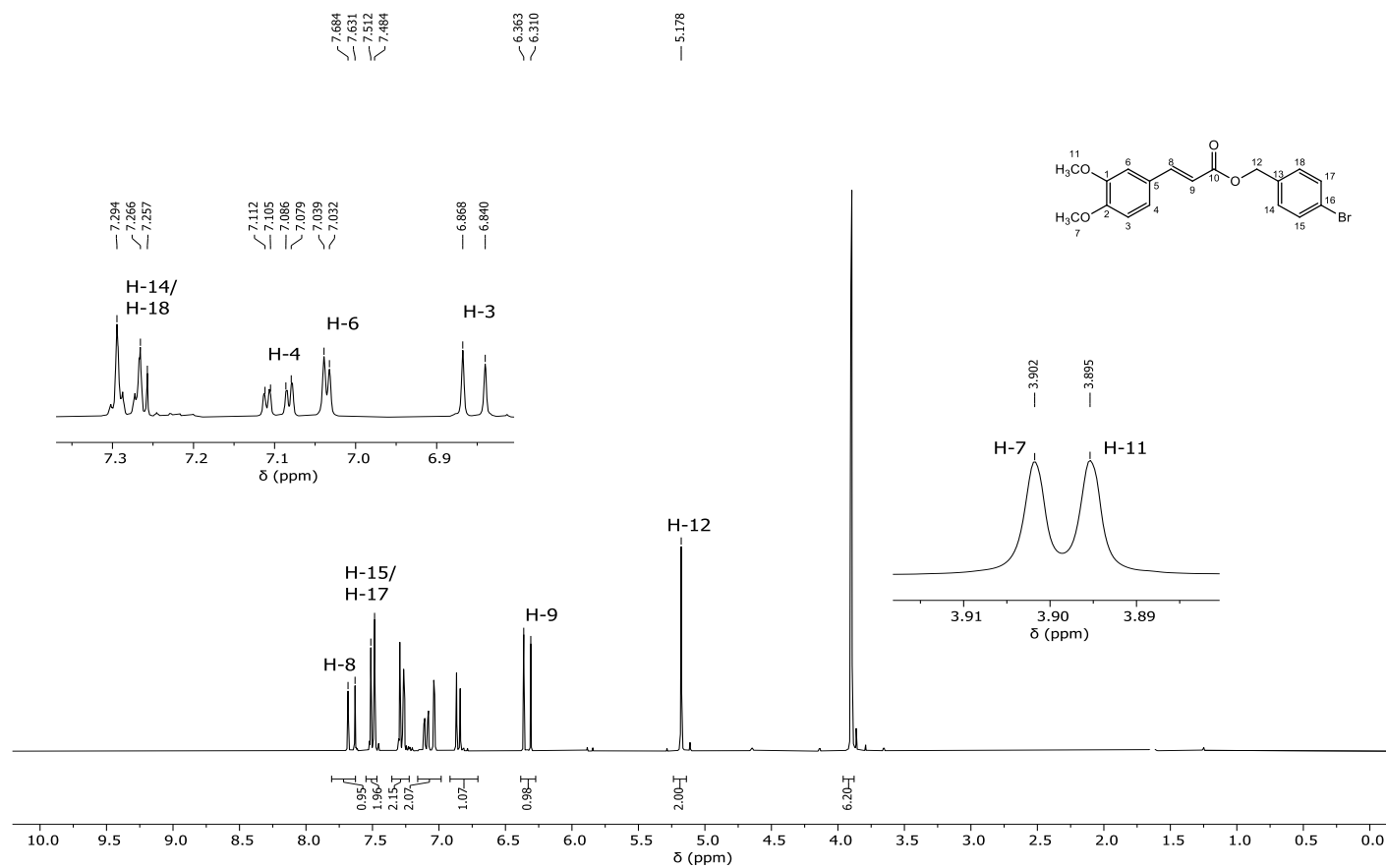


Figura 38 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5g**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

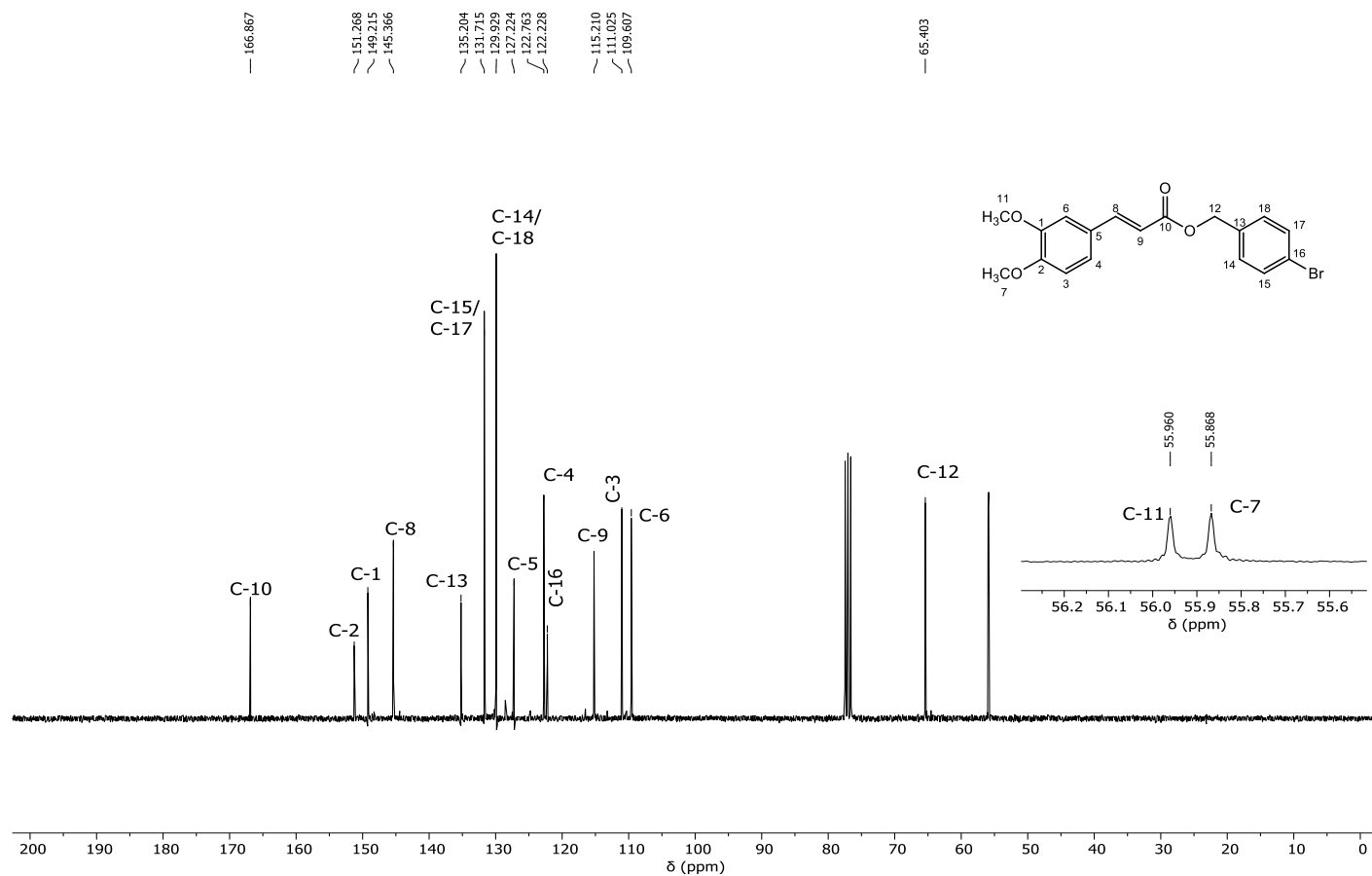


Figura 39 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5g**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

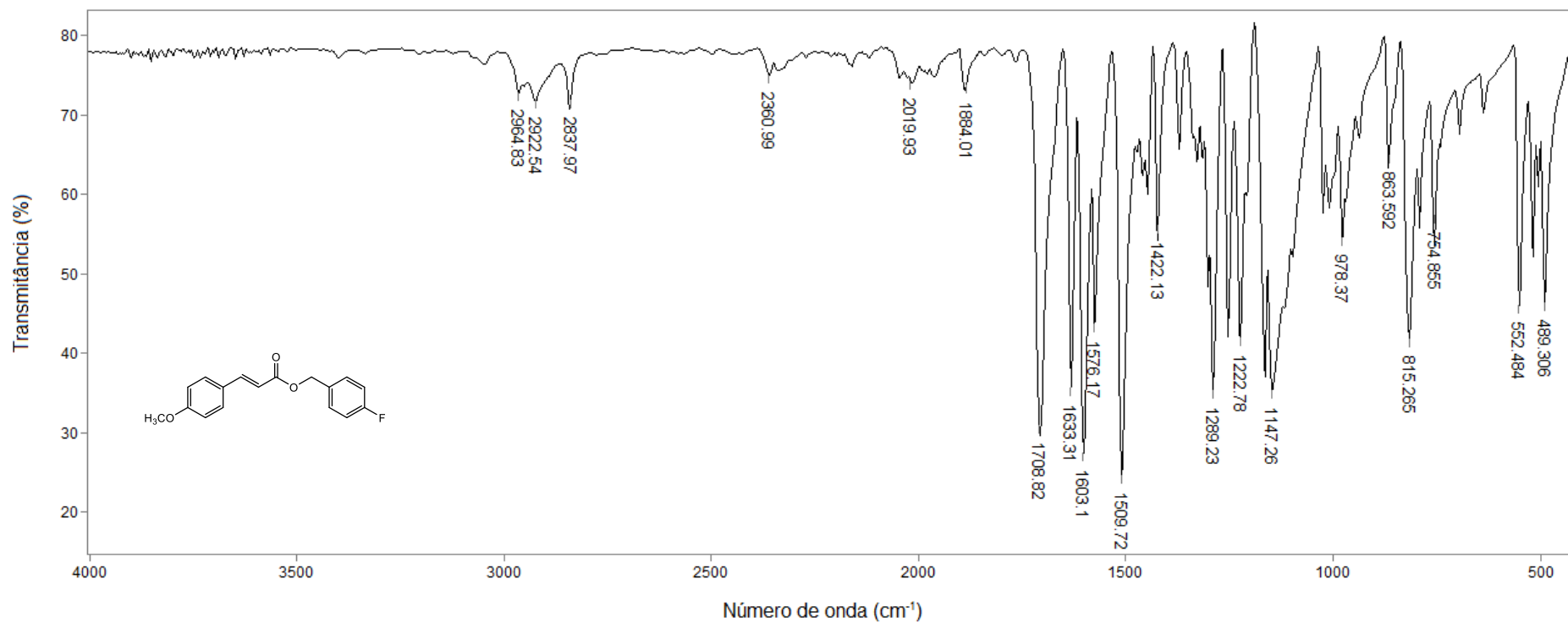


Figura 40 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **4h**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

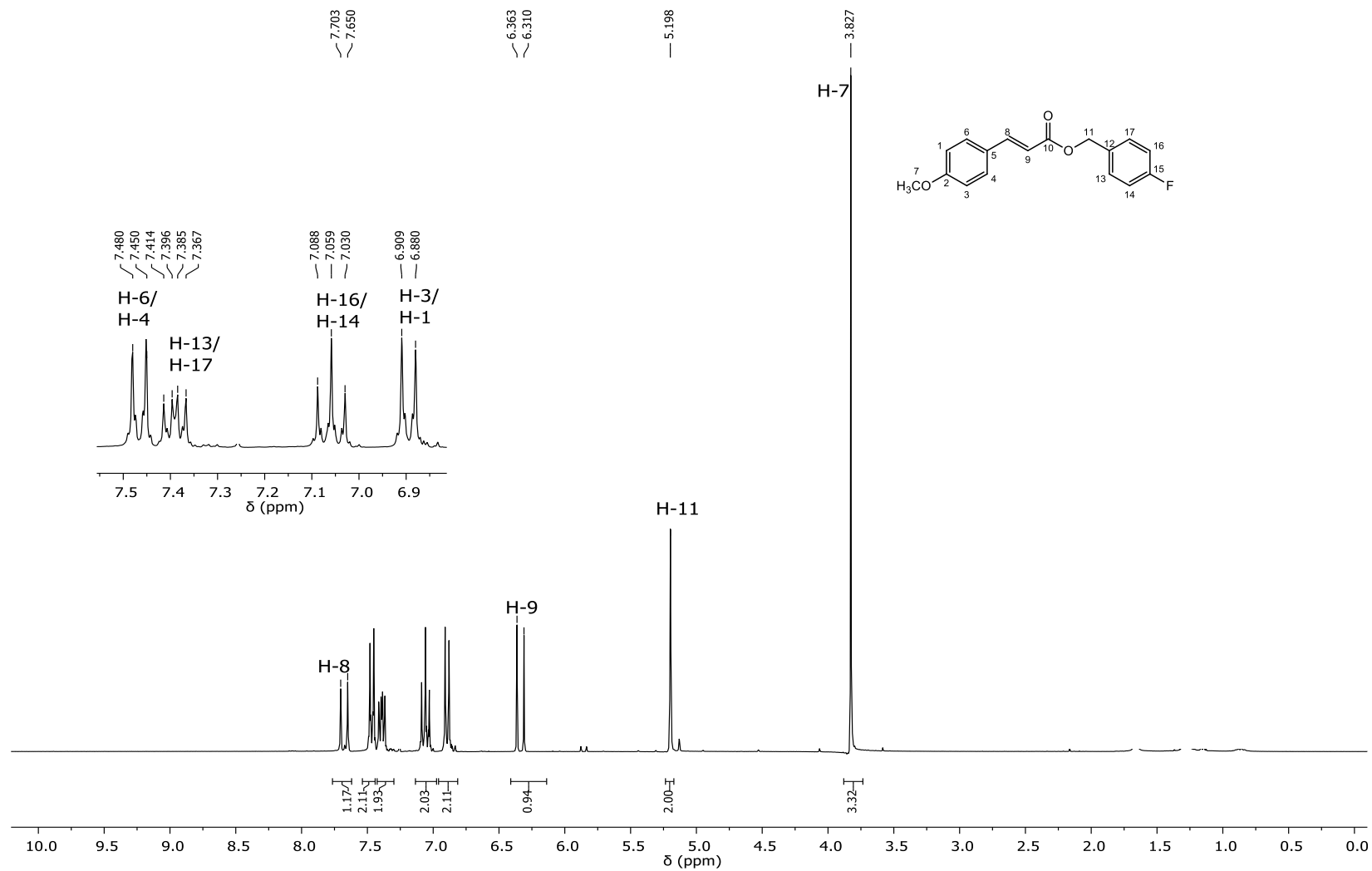


Figura 41 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4h**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

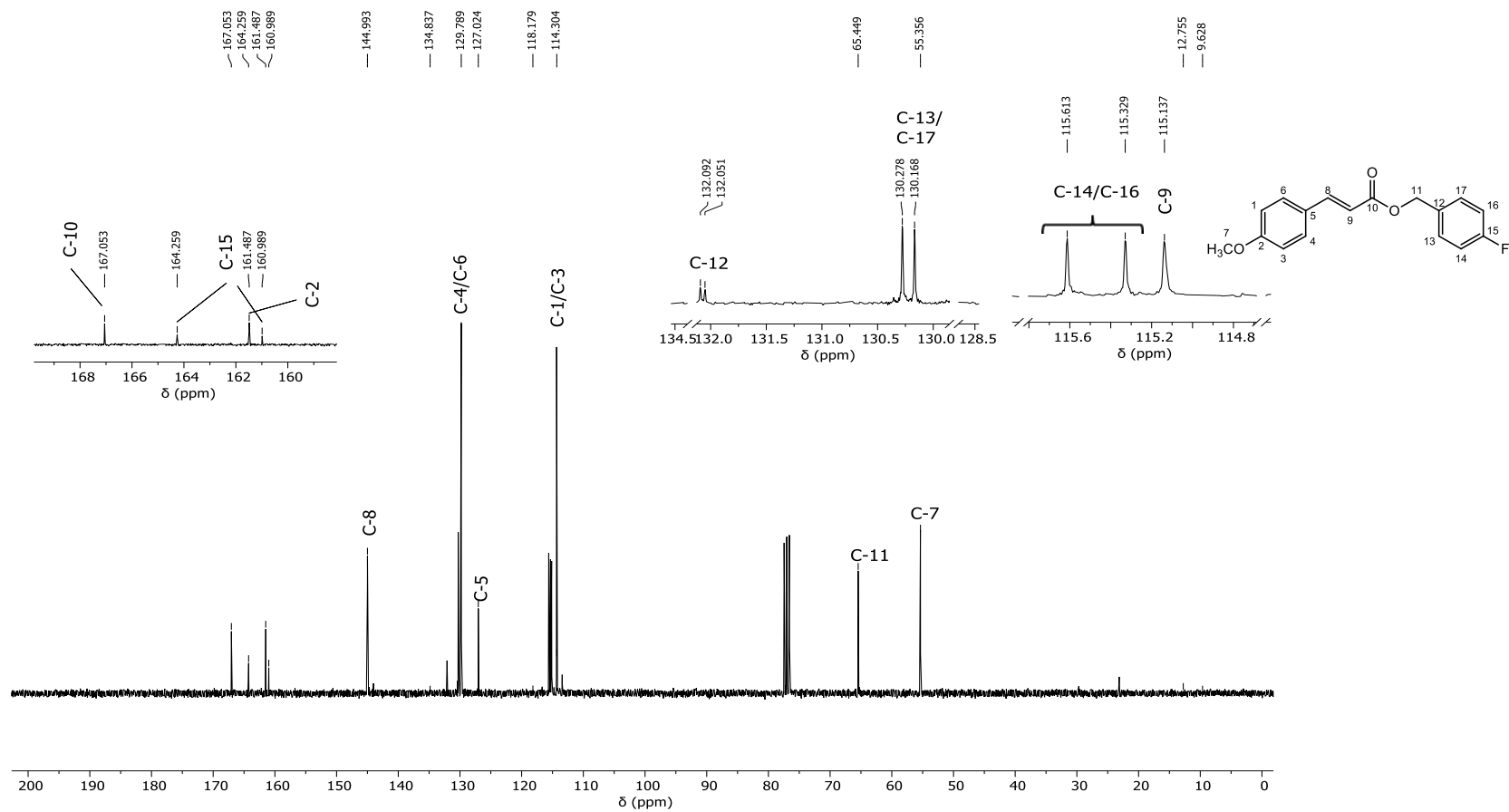


Figura 42 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4h**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

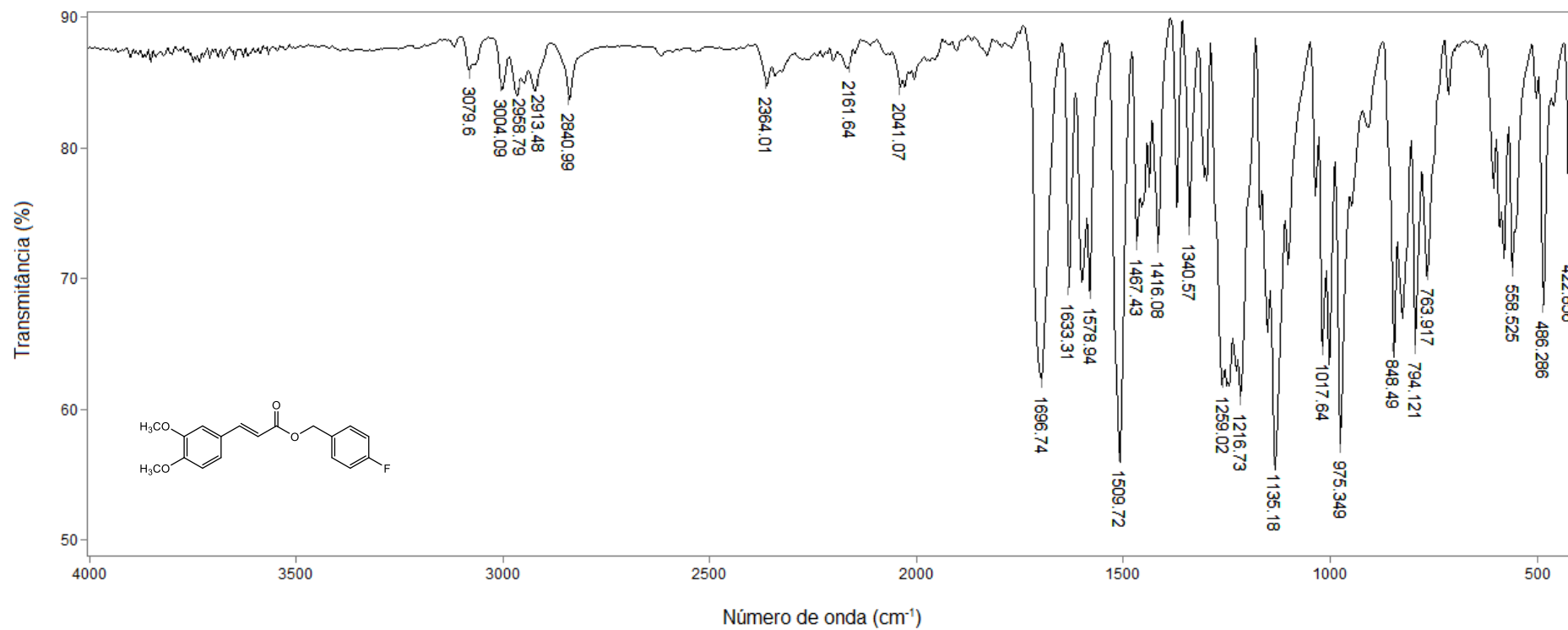


Figura 43 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5h**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

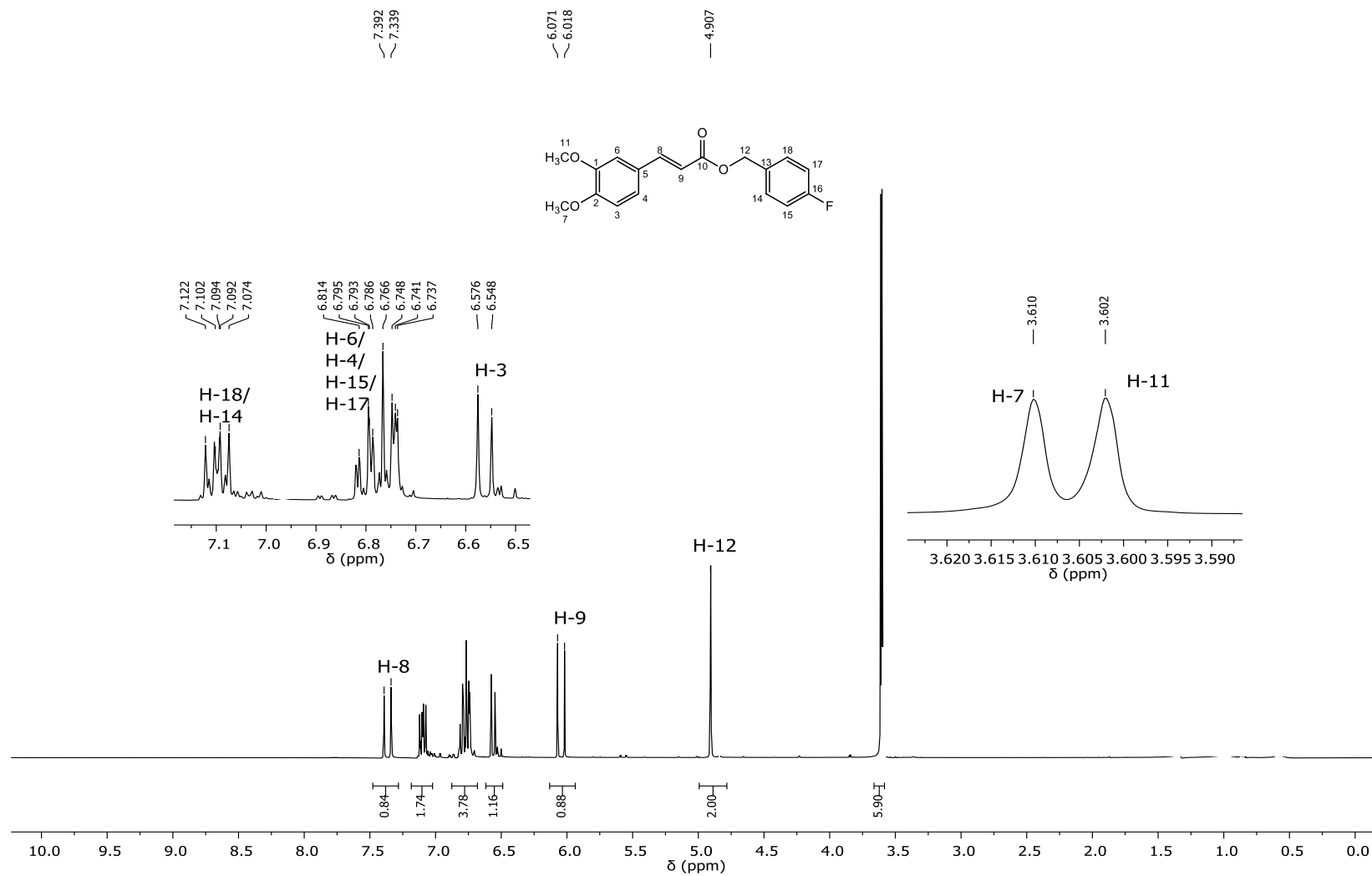


Figura 44 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5h**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

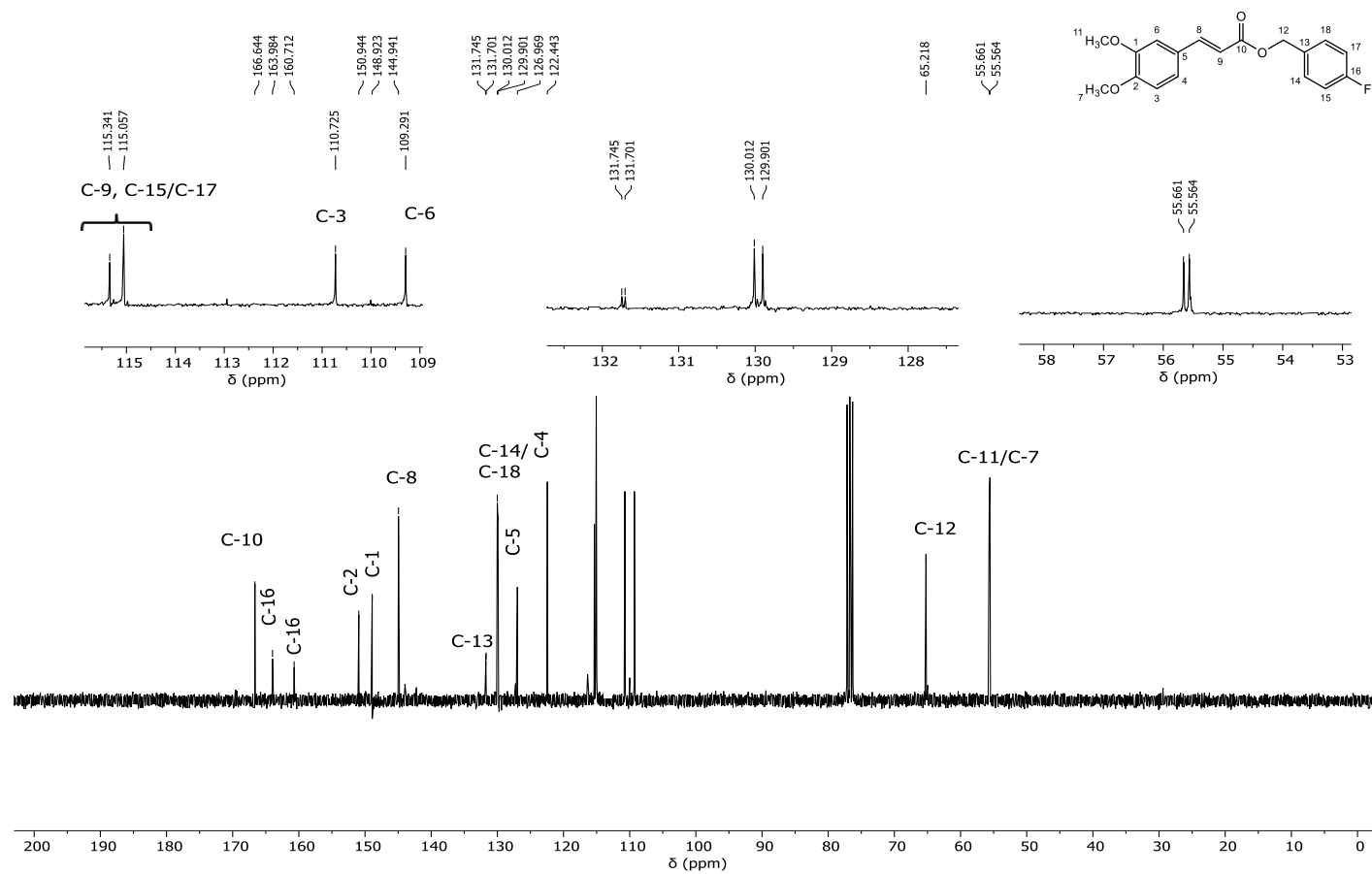


Figura 45 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5h**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

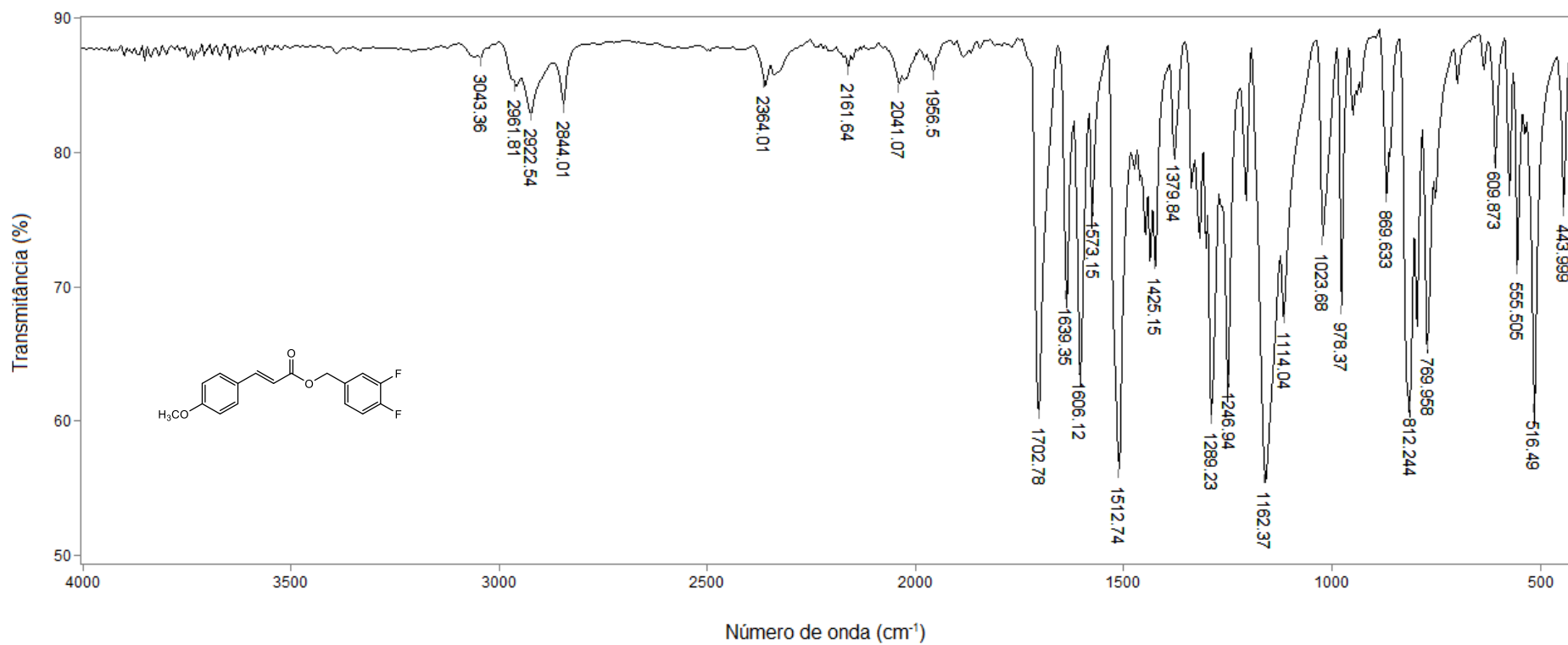


Figura 46 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **4i**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

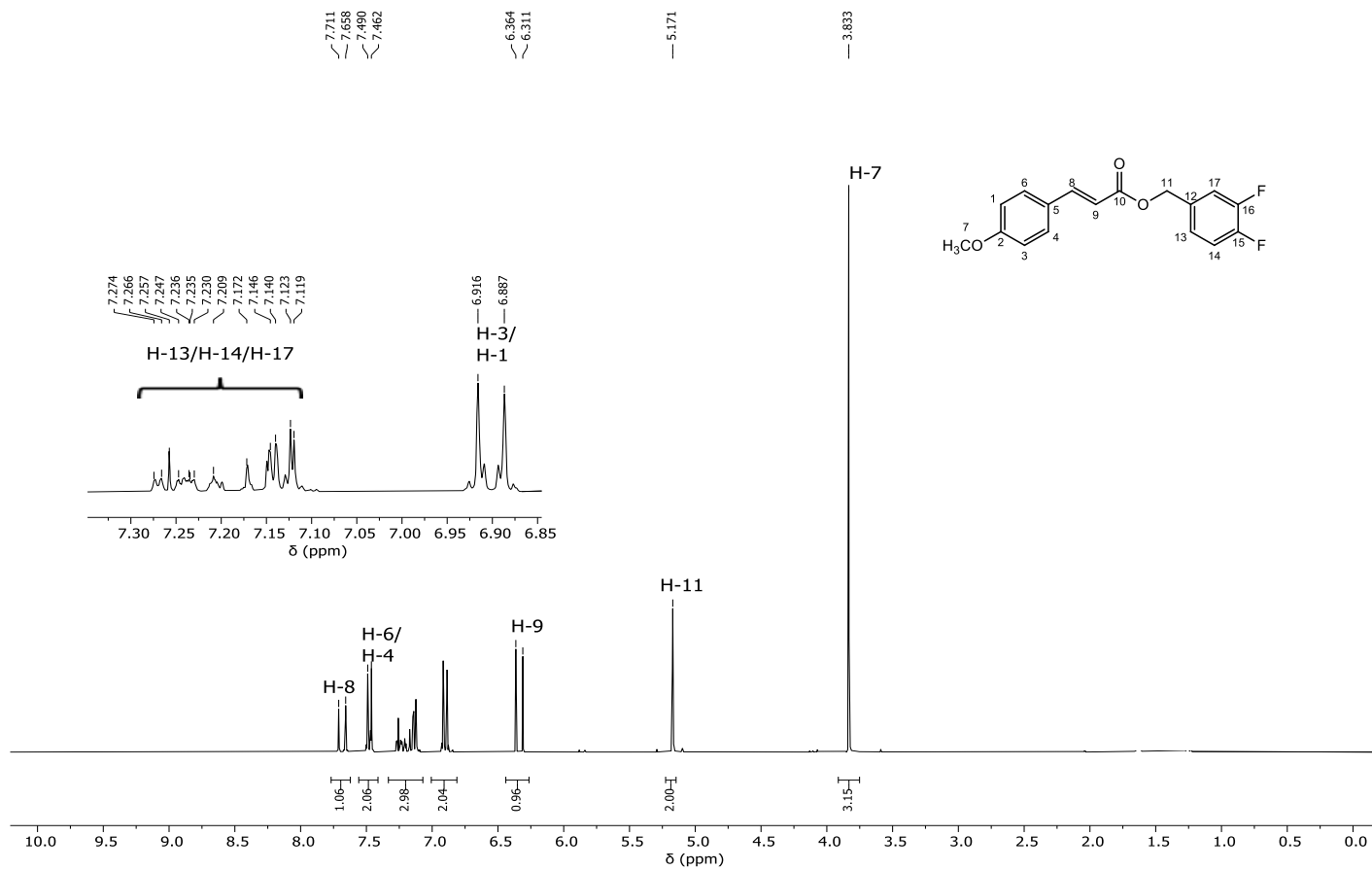


Figura 47 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4i**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

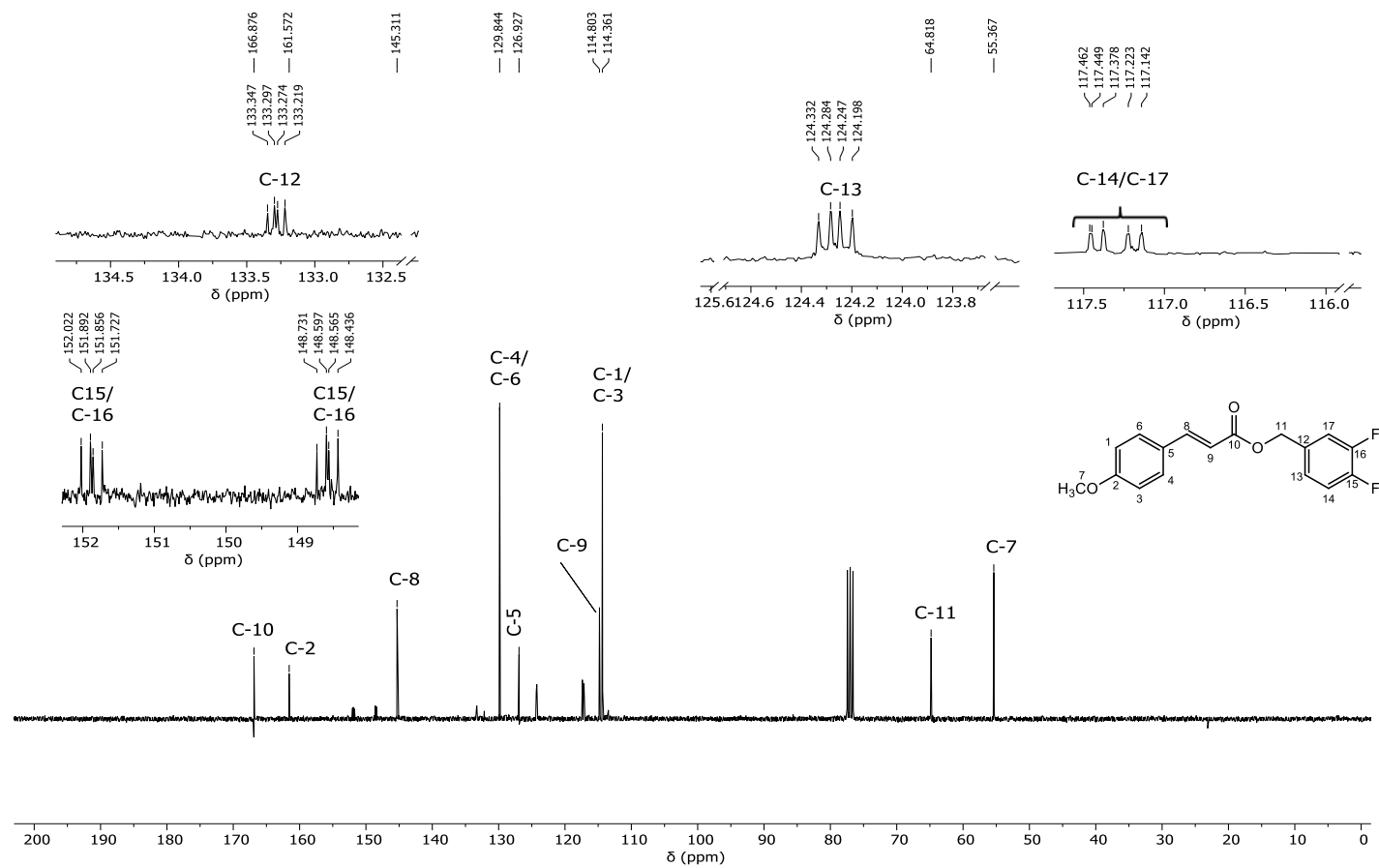


Figura 48 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4i**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

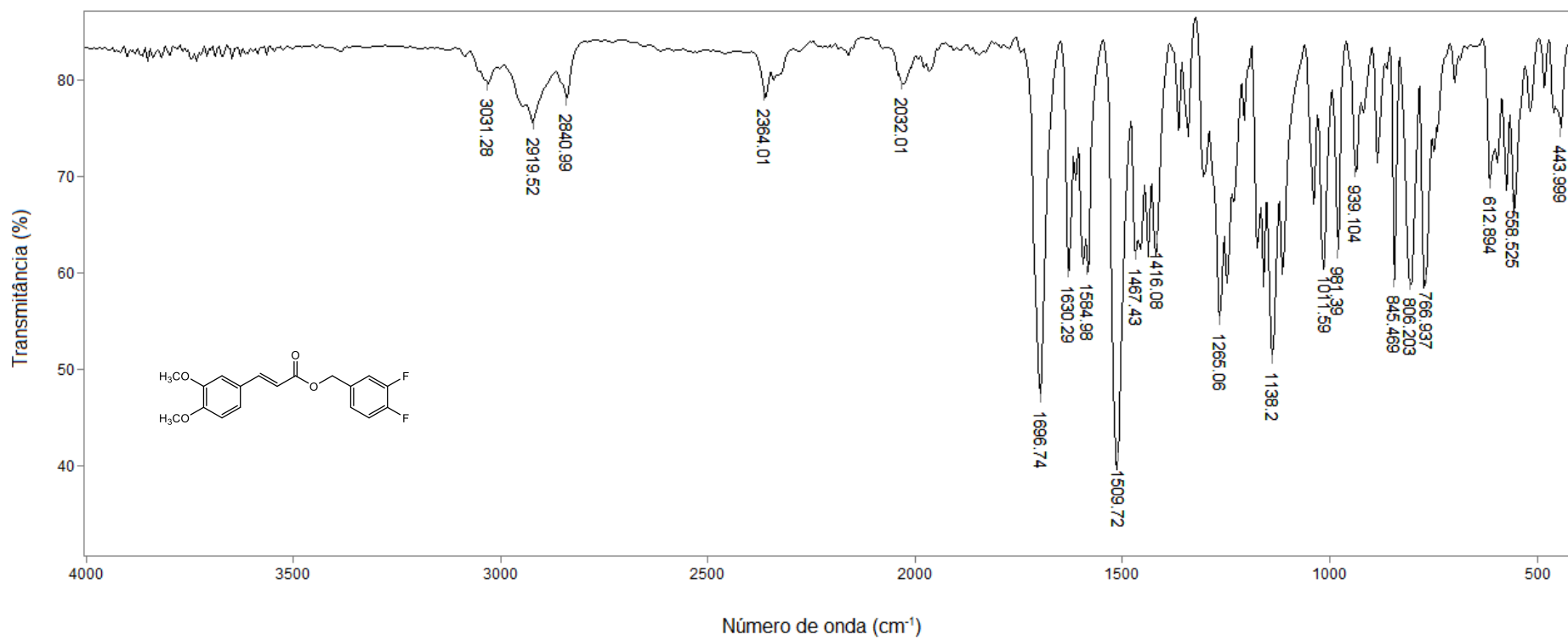


Figura 49 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5i**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

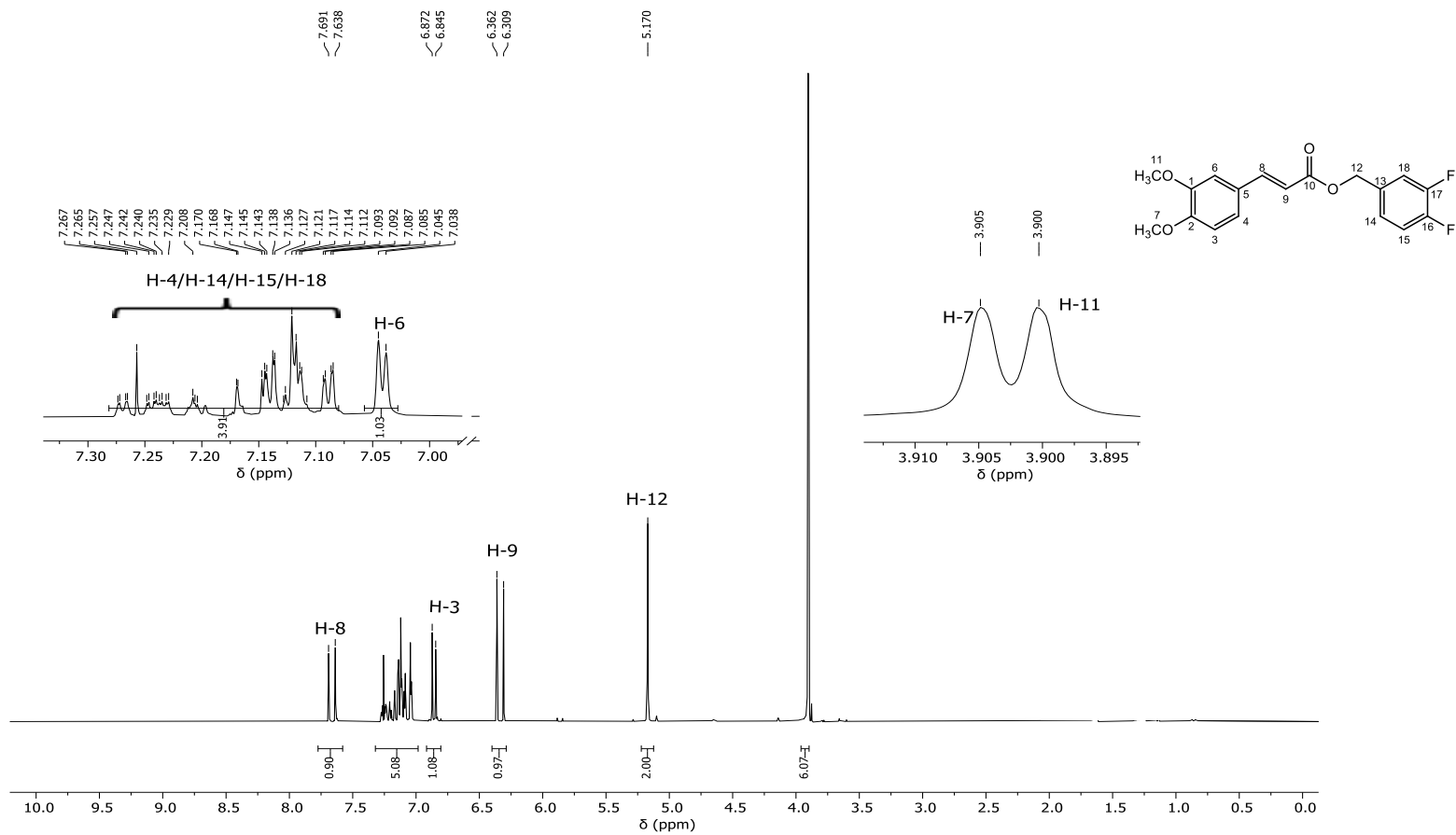


Figura 50 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5i**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

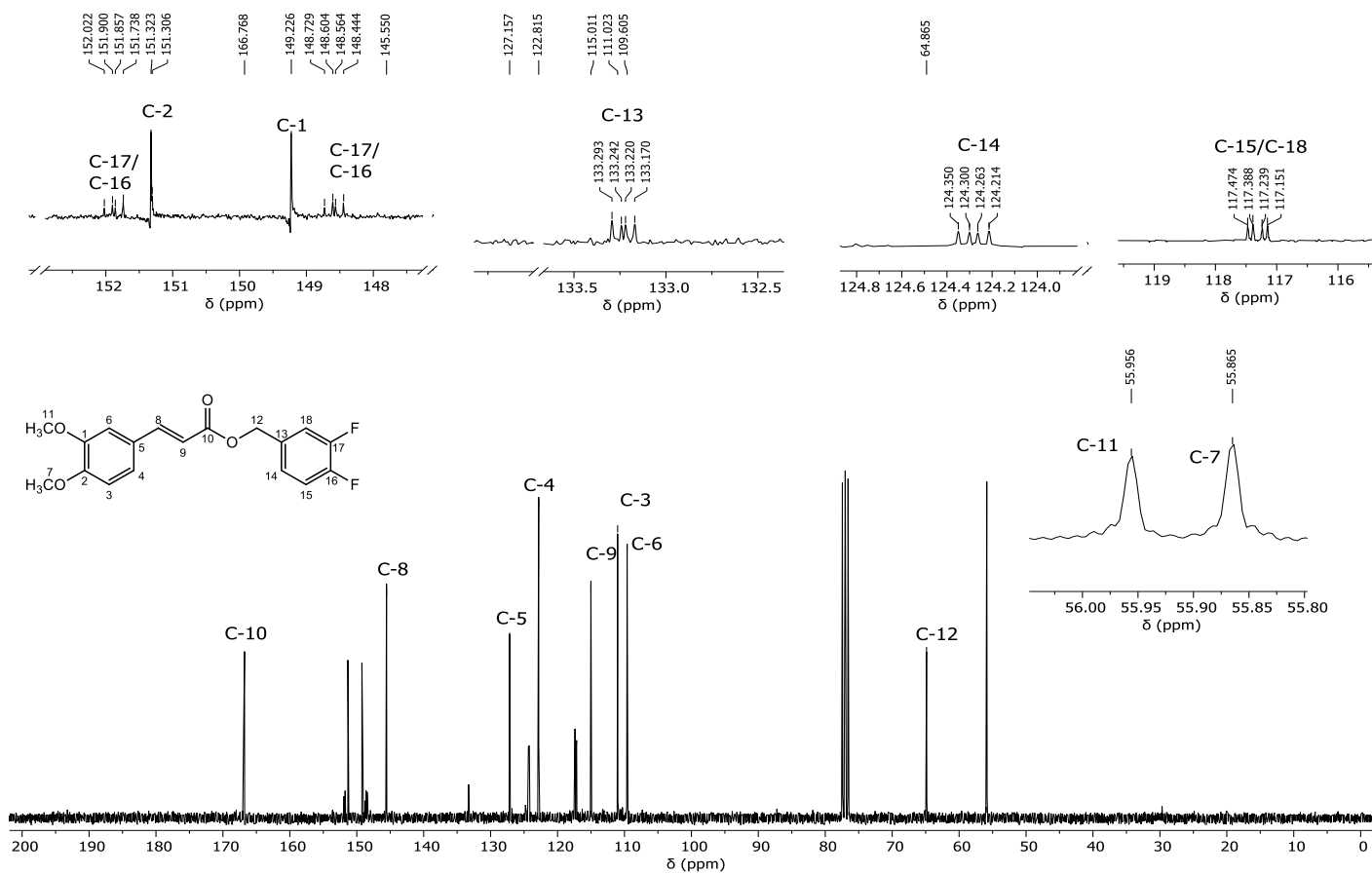


Figura 51 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5i**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

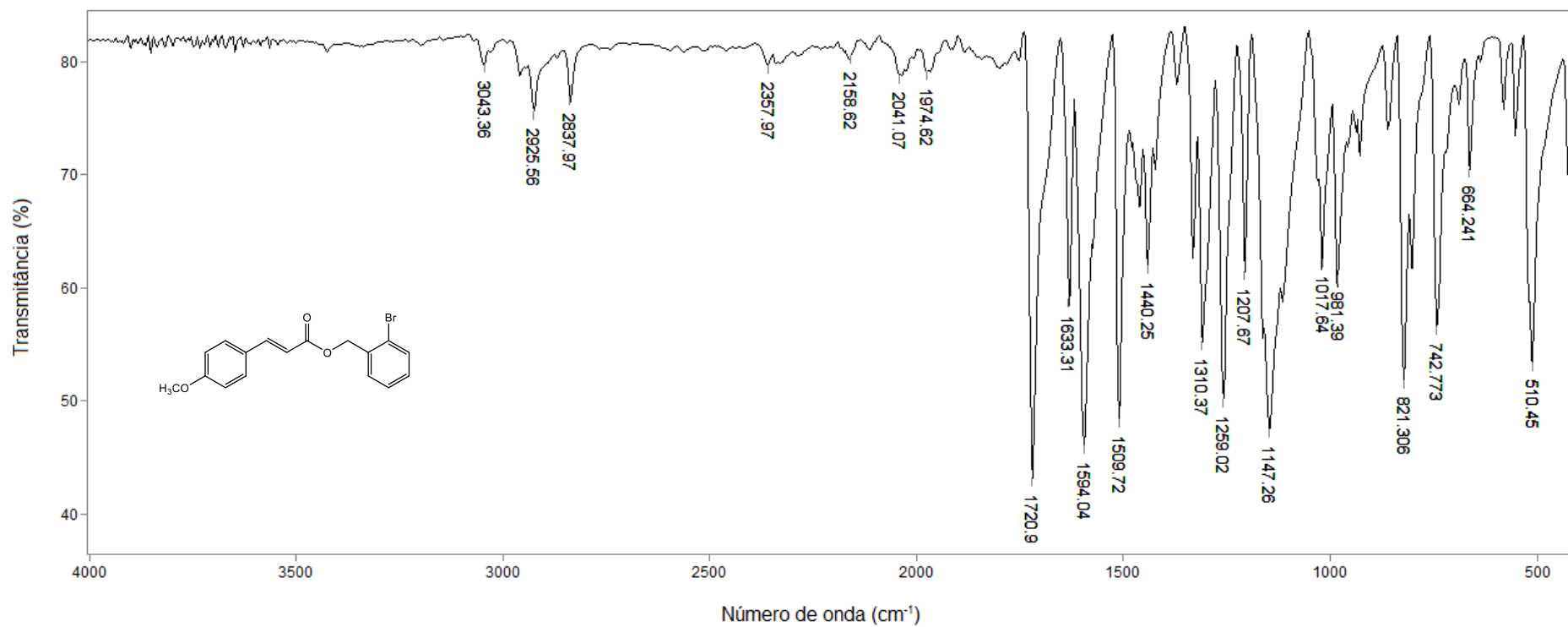


Figura 52 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **4j**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

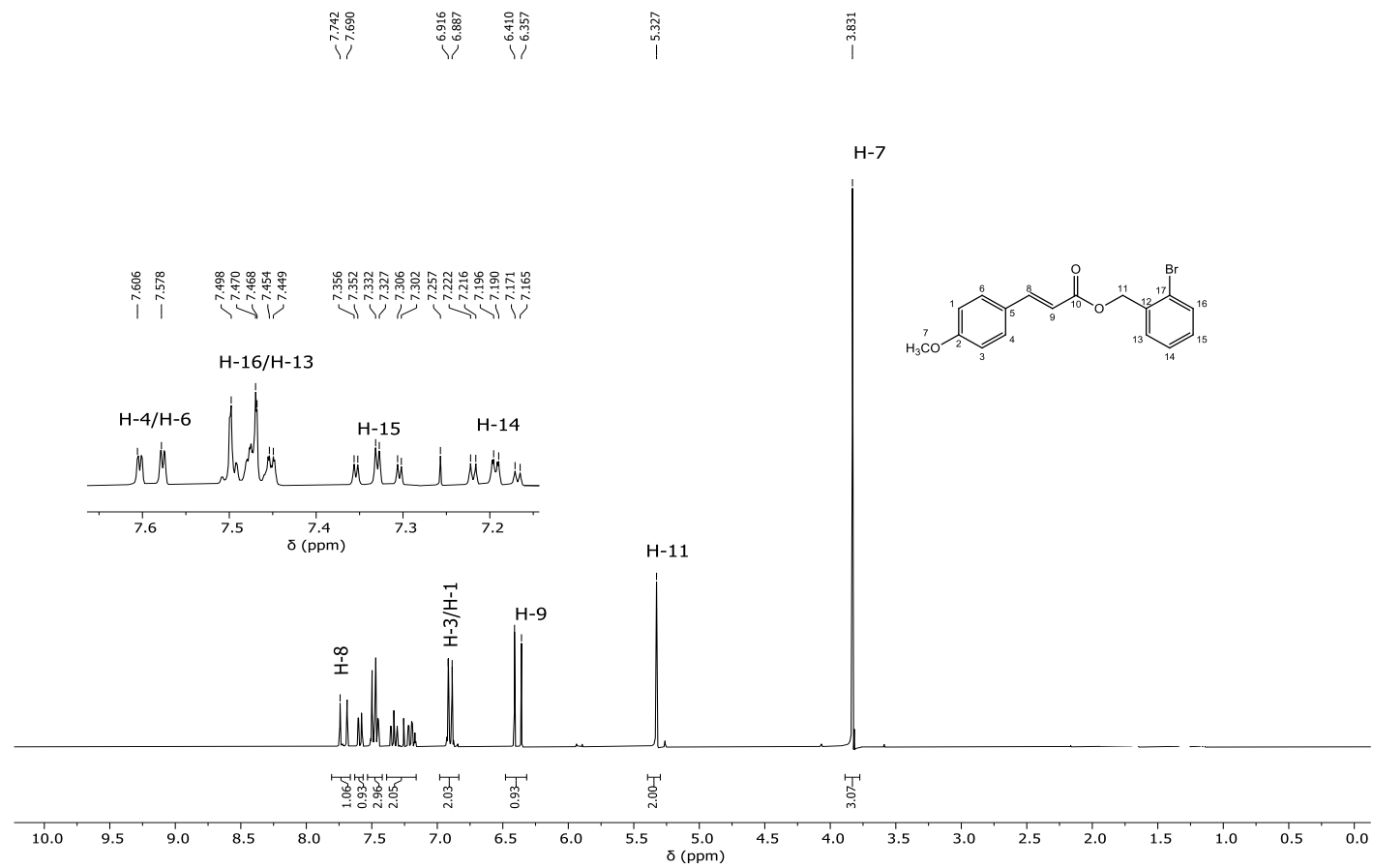


Figura 53 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4j**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

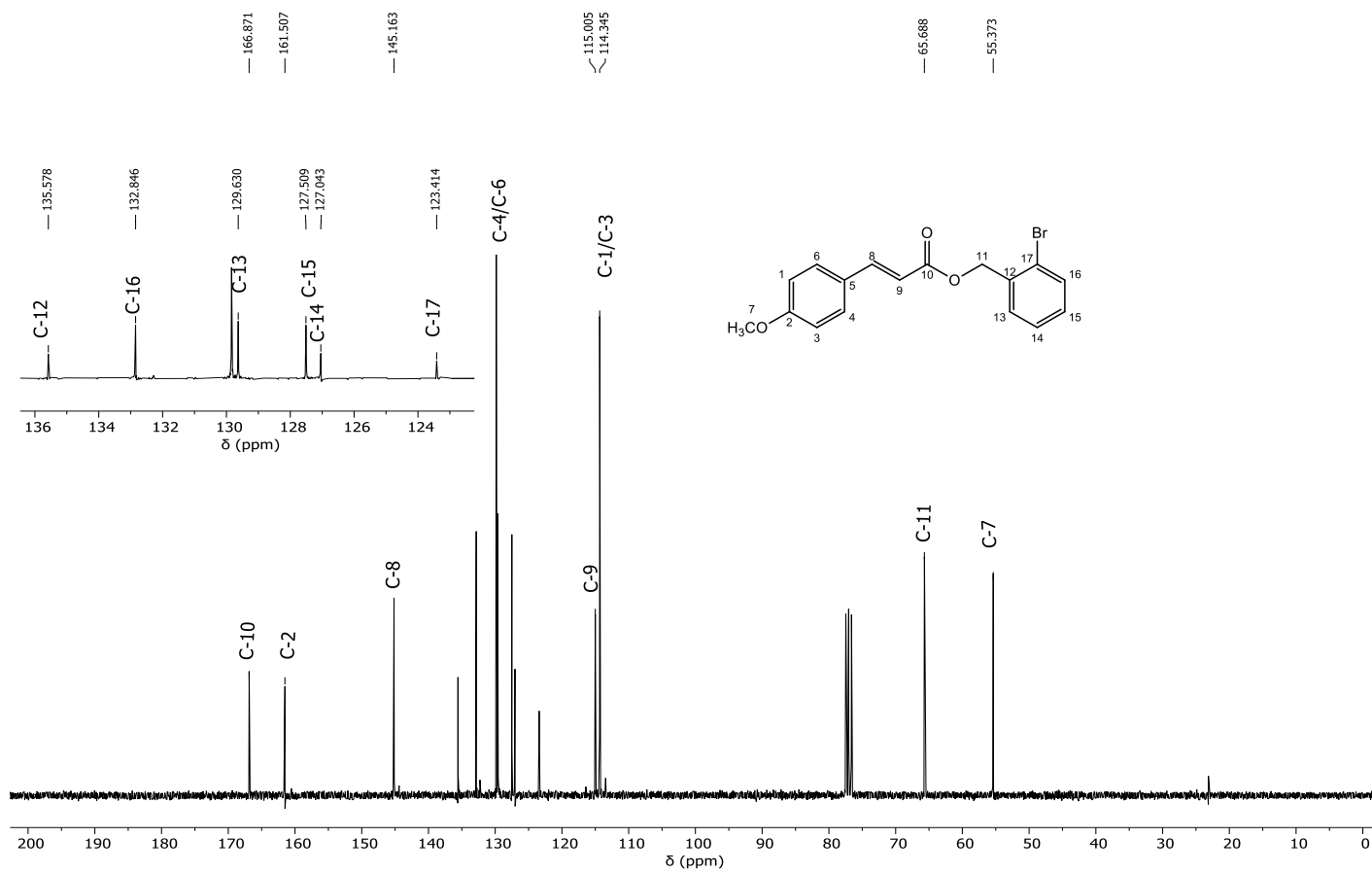


Figura 54 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4j**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

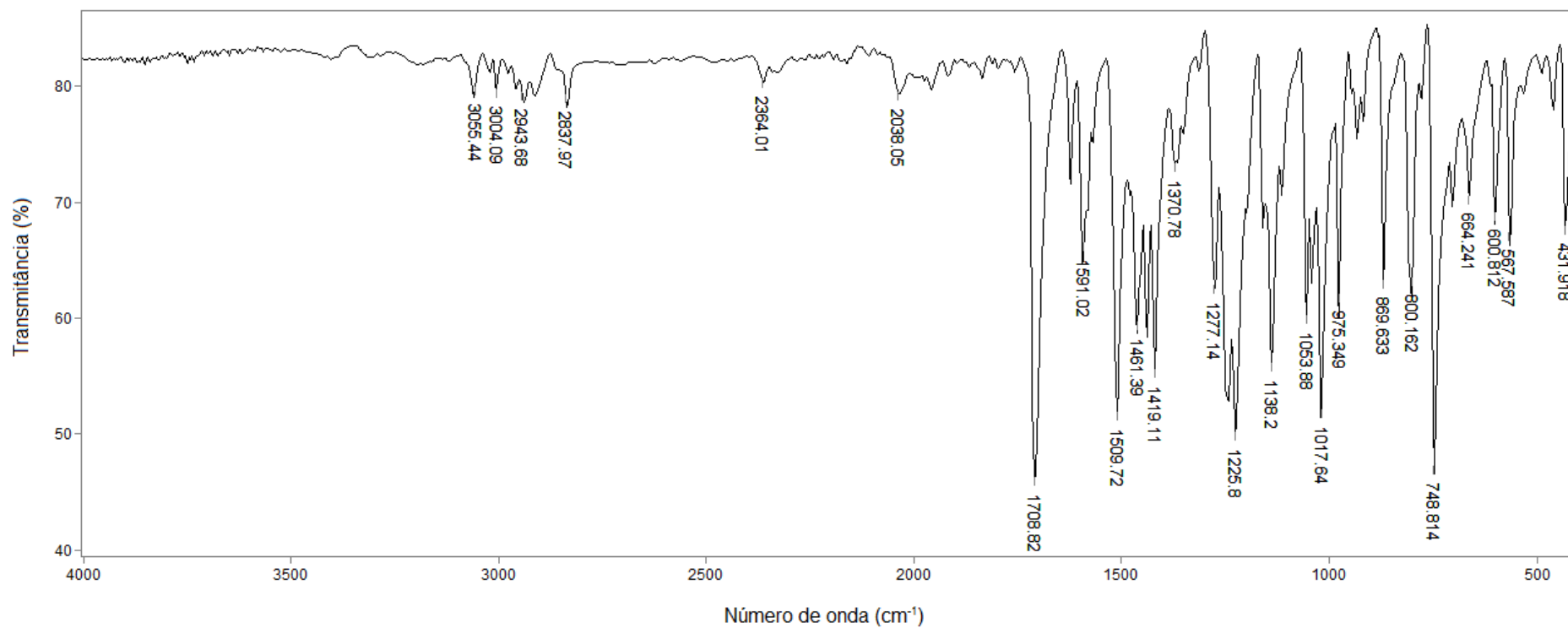


Figura 55 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5j**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

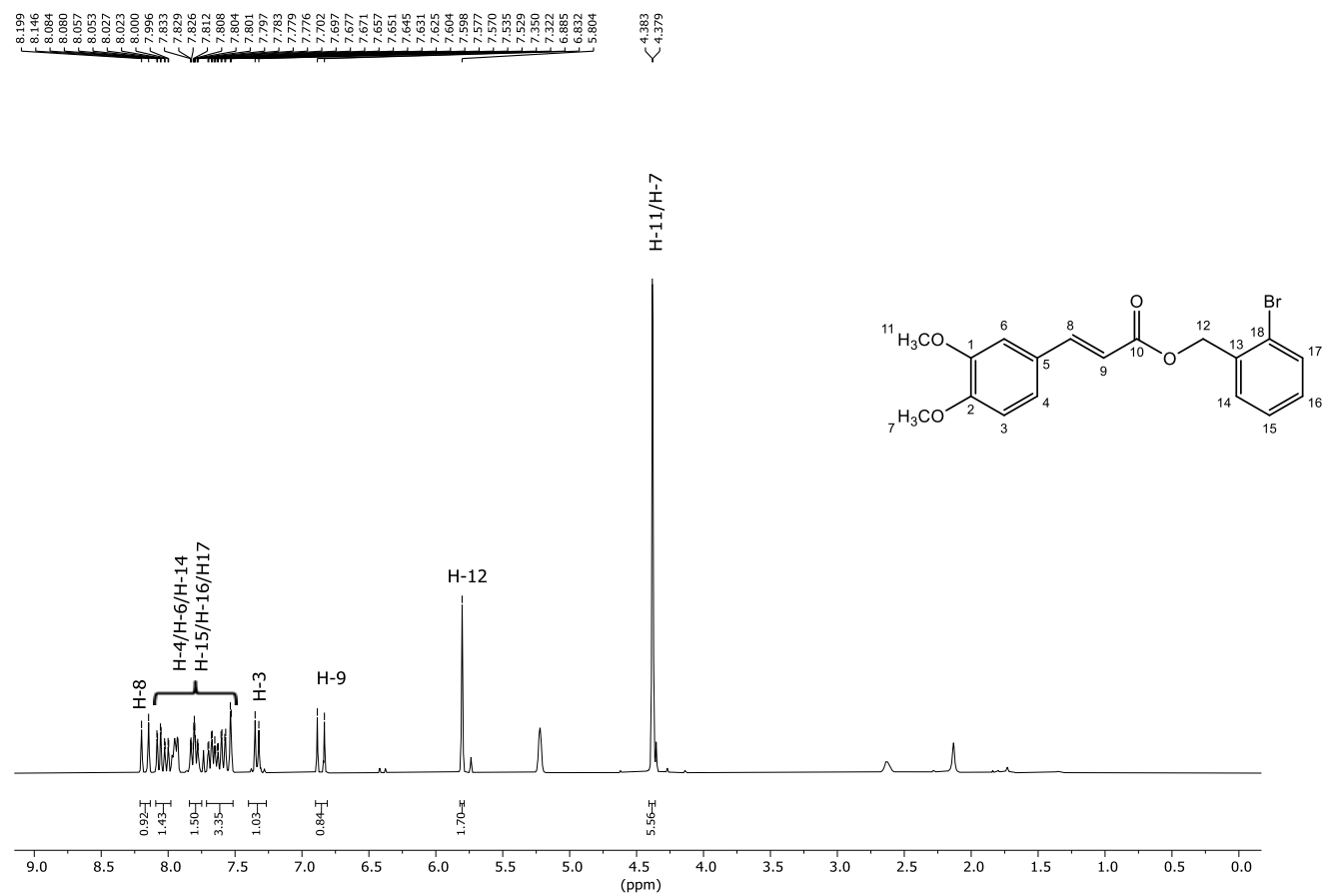


Figura 56 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto do composto **5j**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

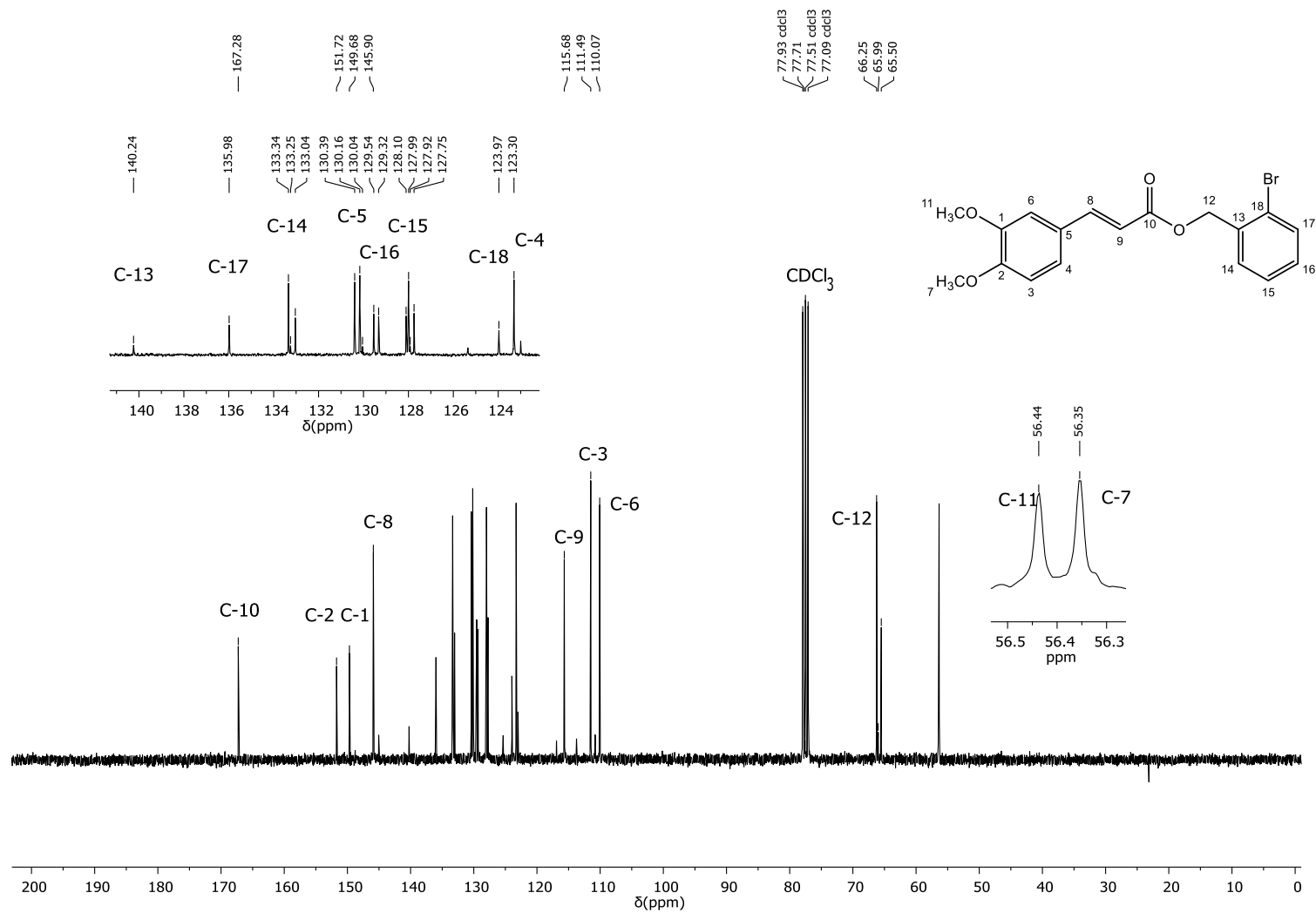


Figura 57 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

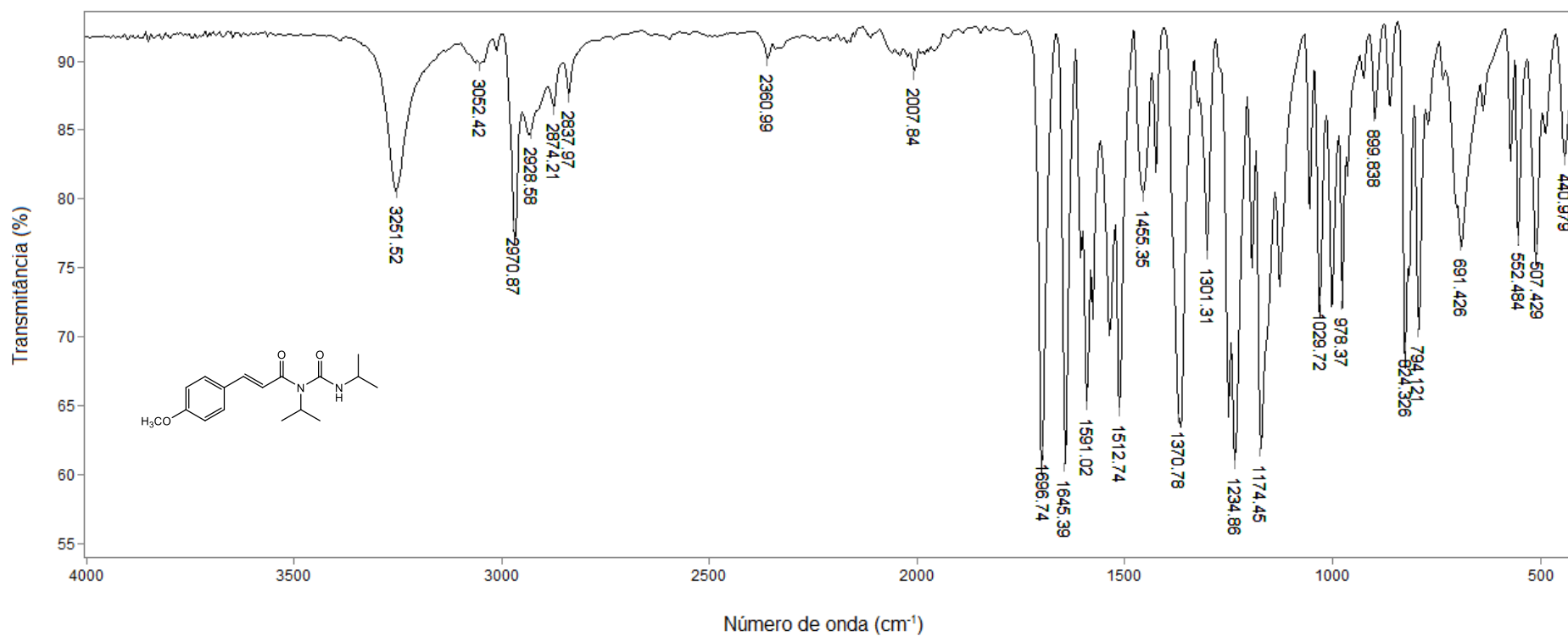


Figura 58 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **4p**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

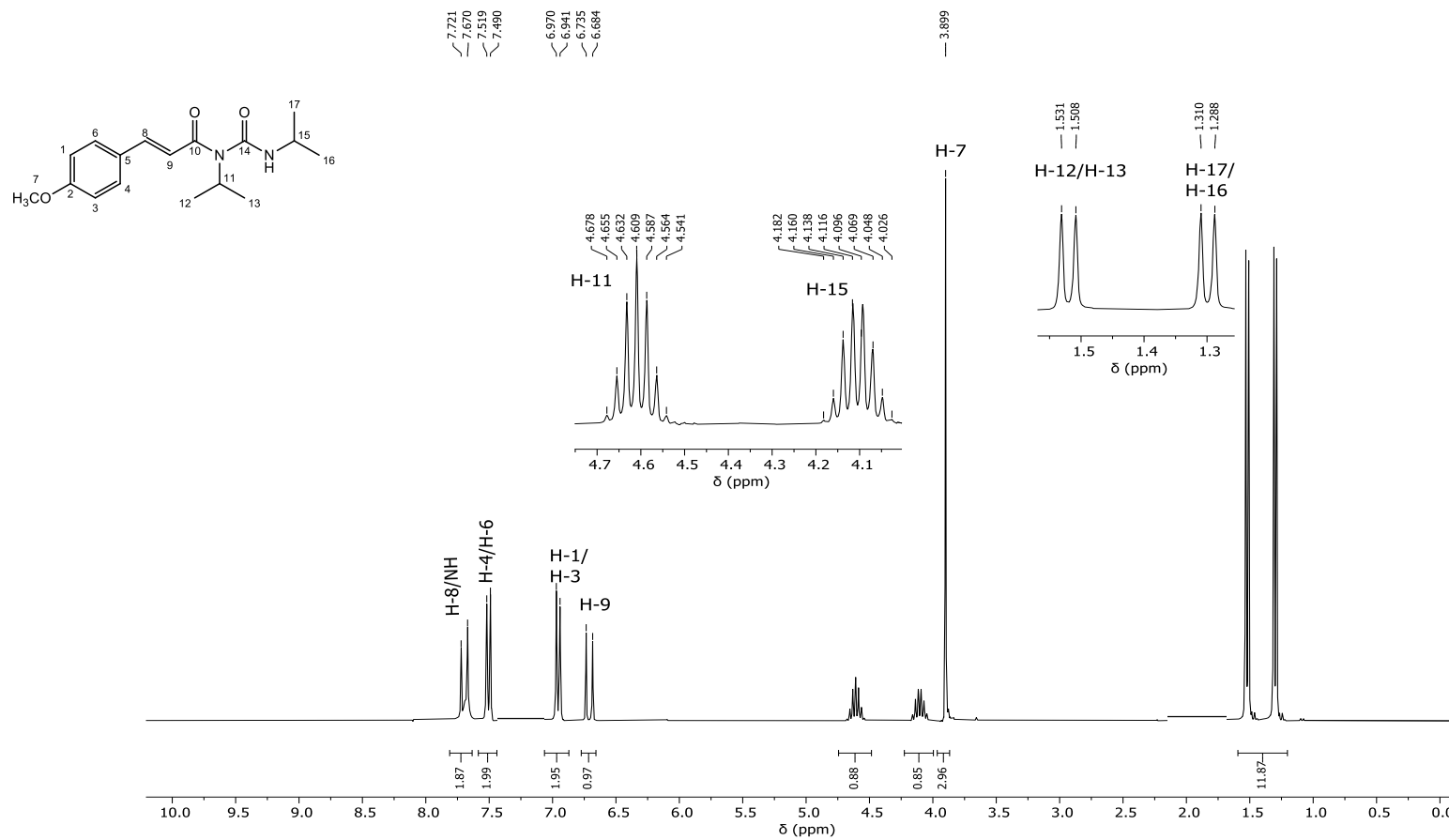


Figura 59 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **4p**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

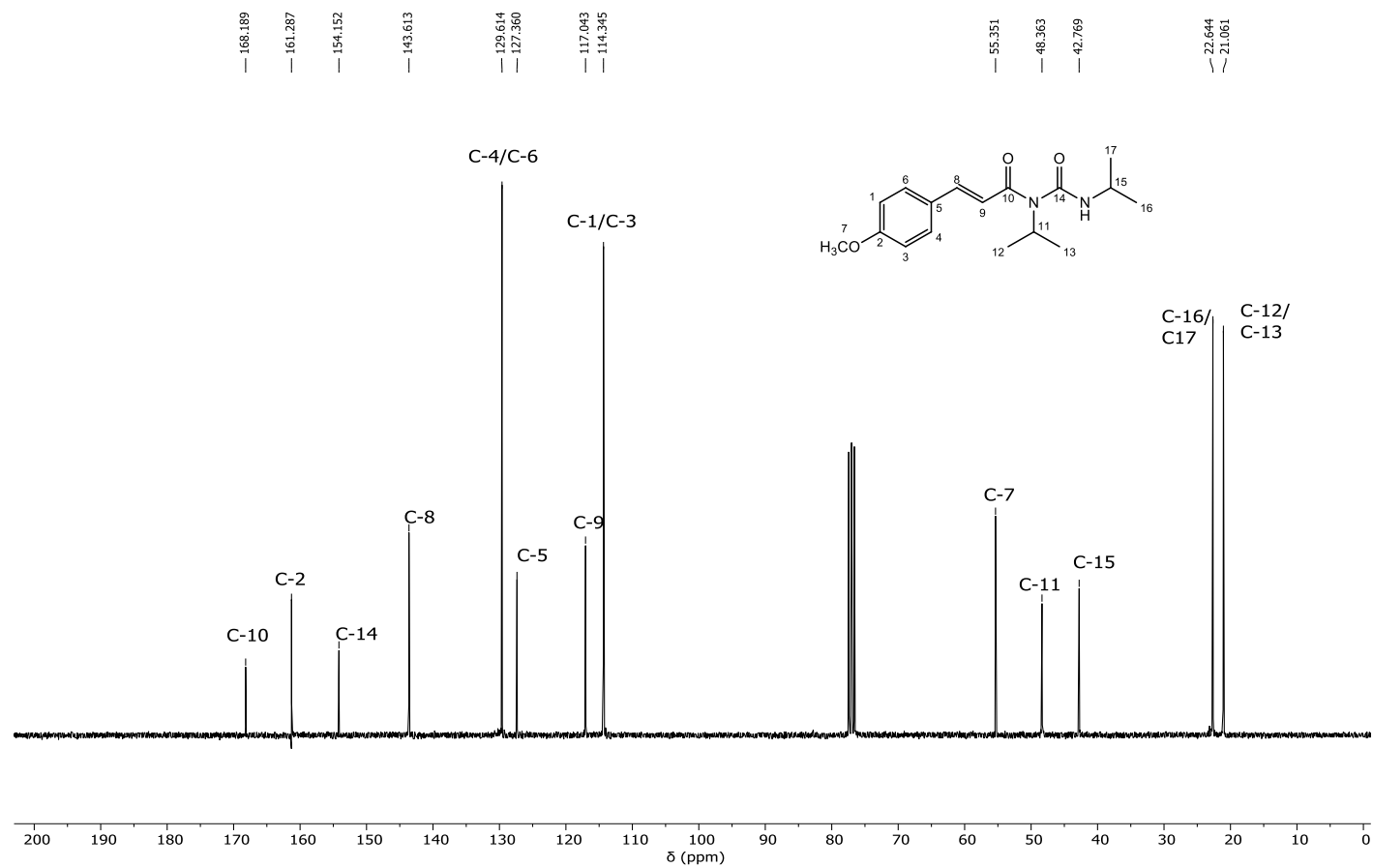


Figura 60 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **4p**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

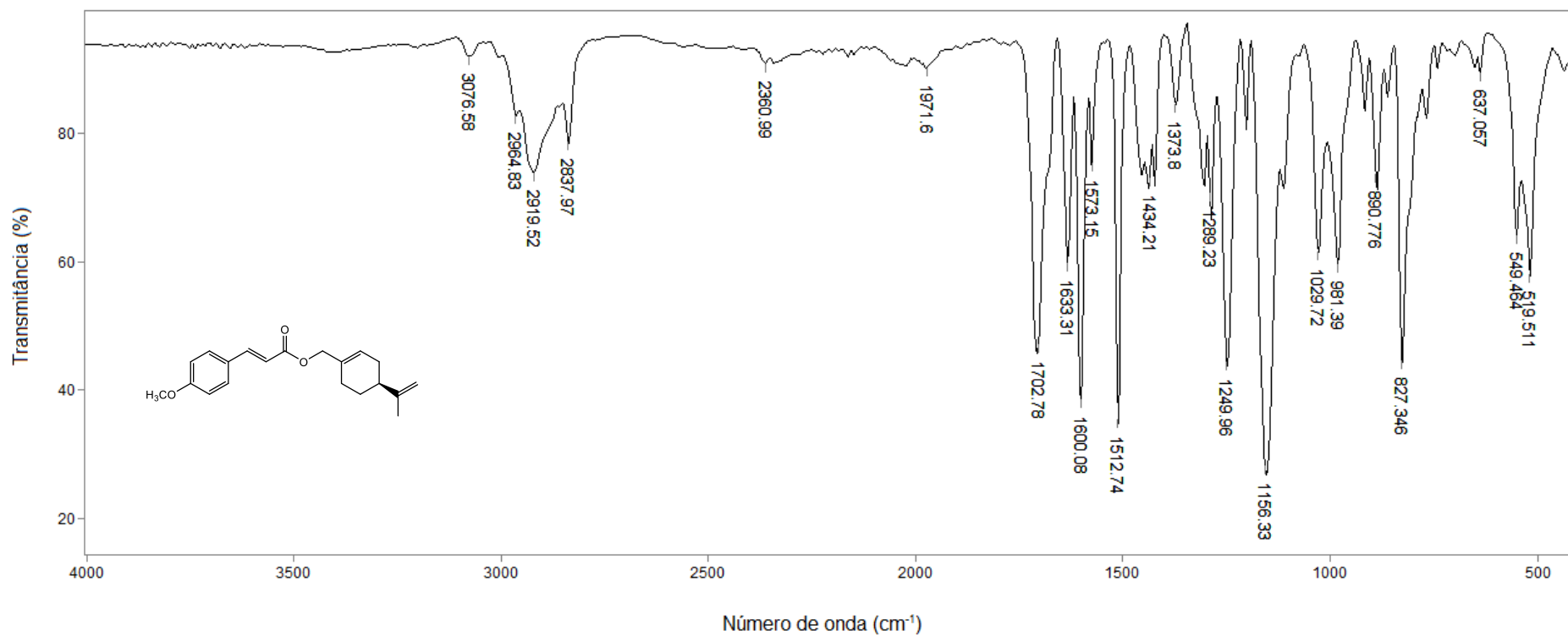


Figura 61 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **4k**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

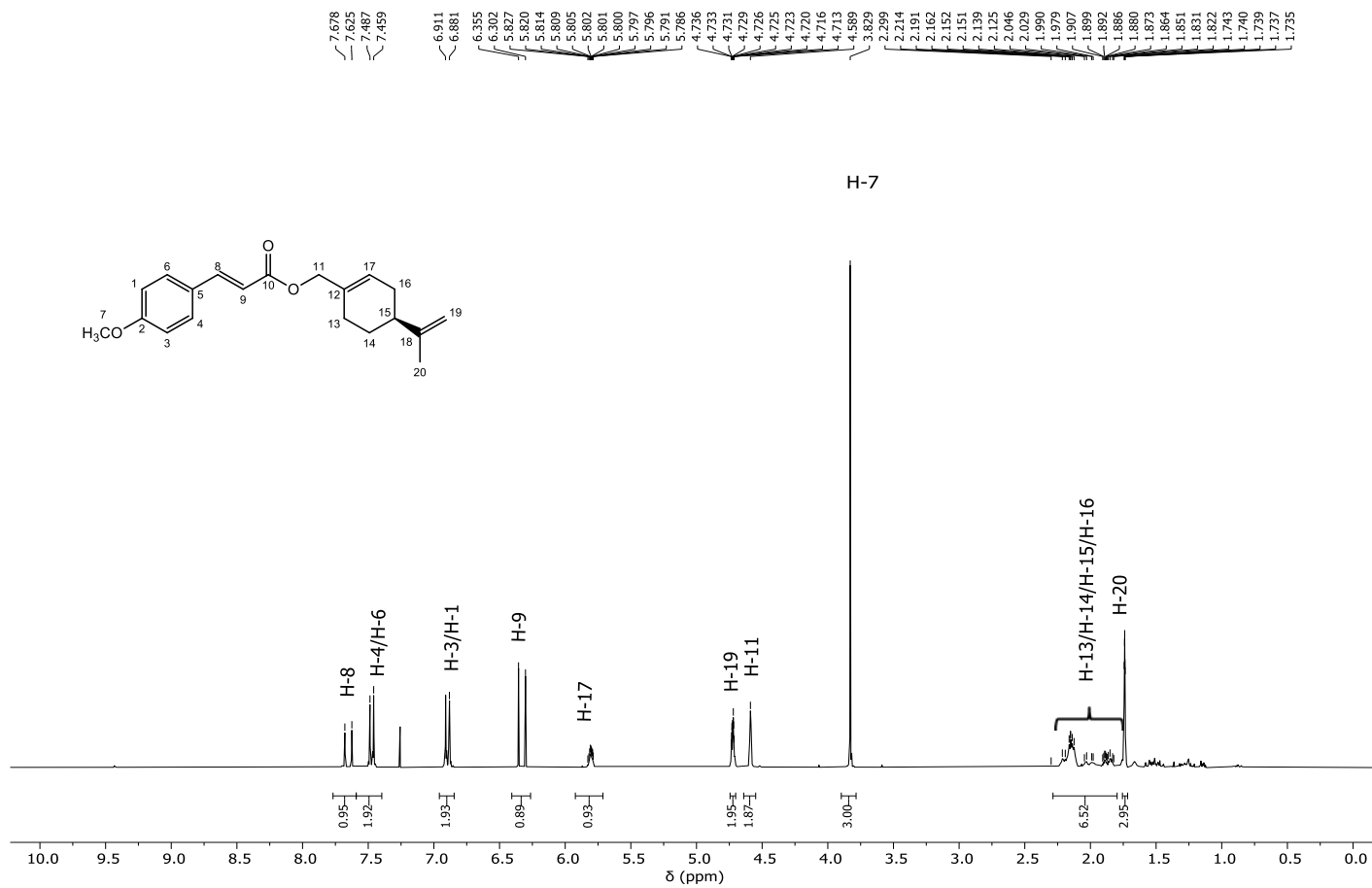


Figura 62 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **4k**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

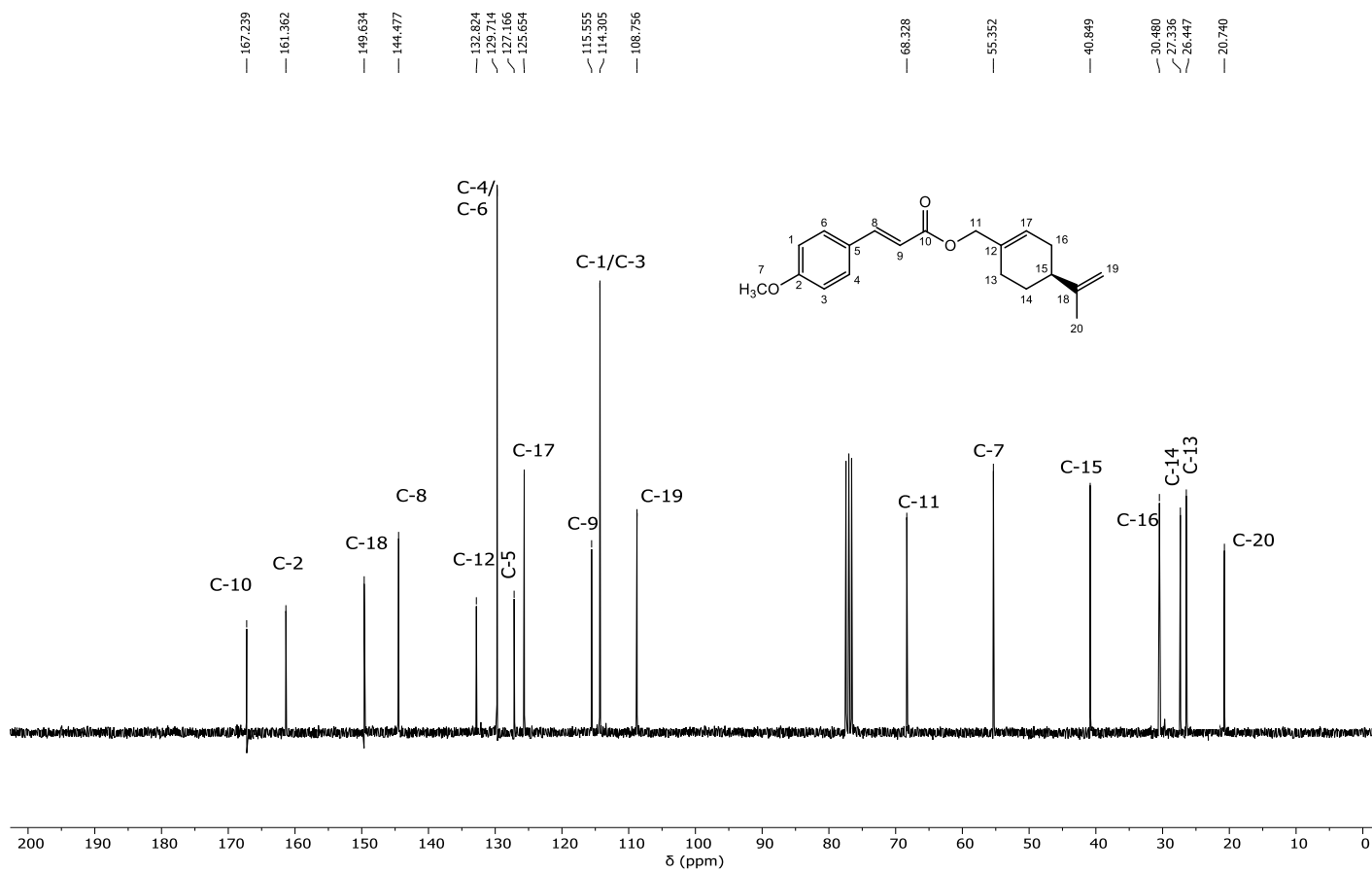


Figura 63 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4k**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

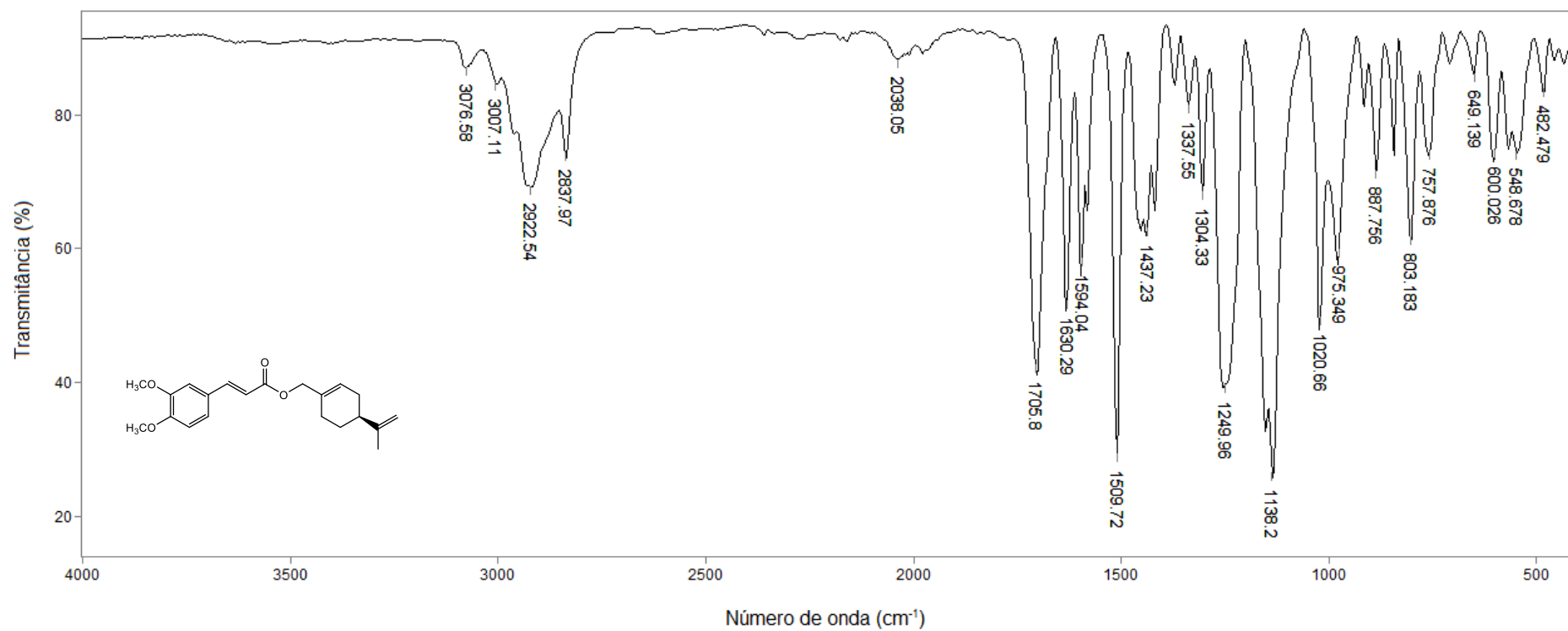


Figura 64 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5k**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

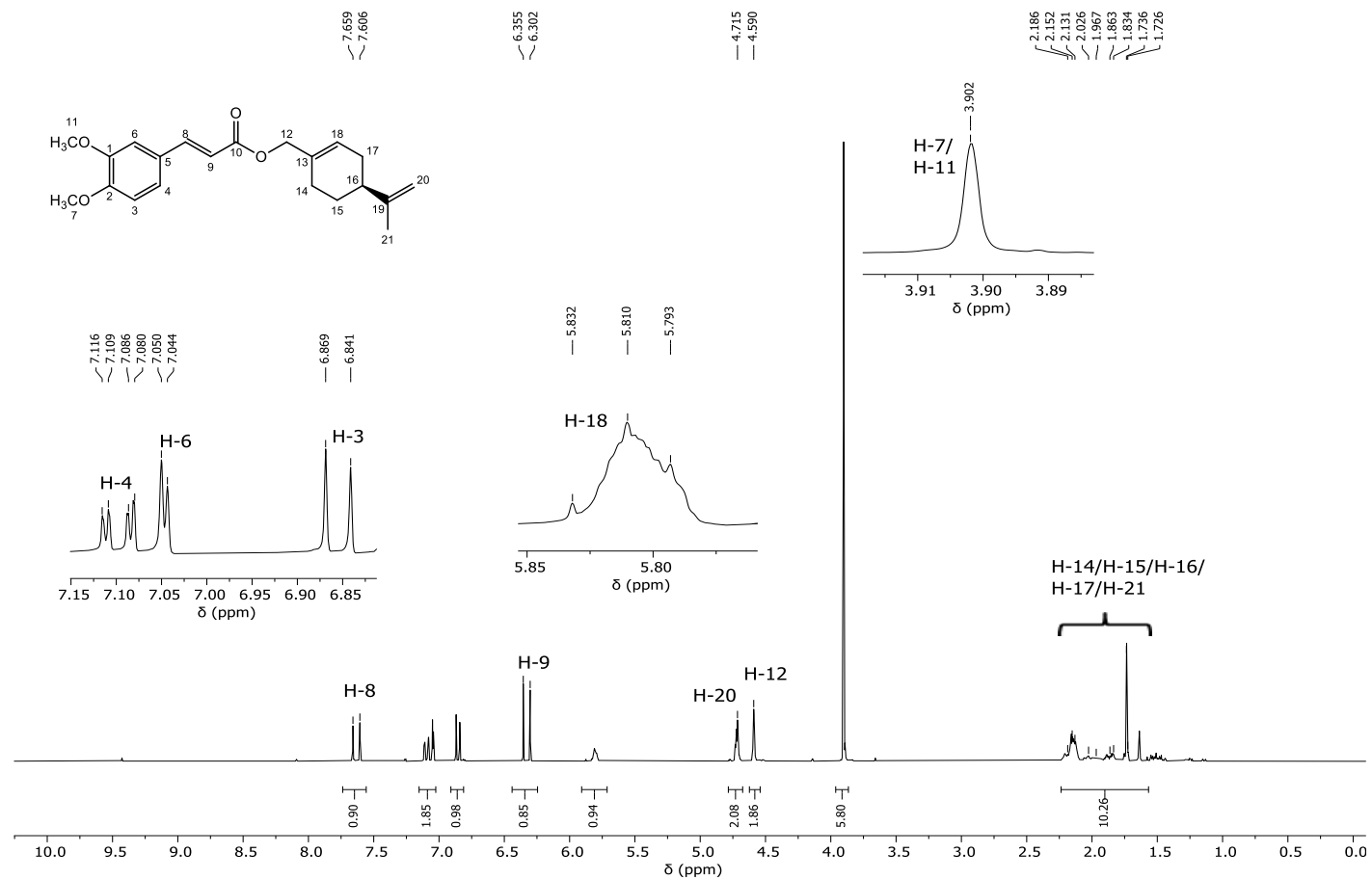


Figura 65 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5k**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

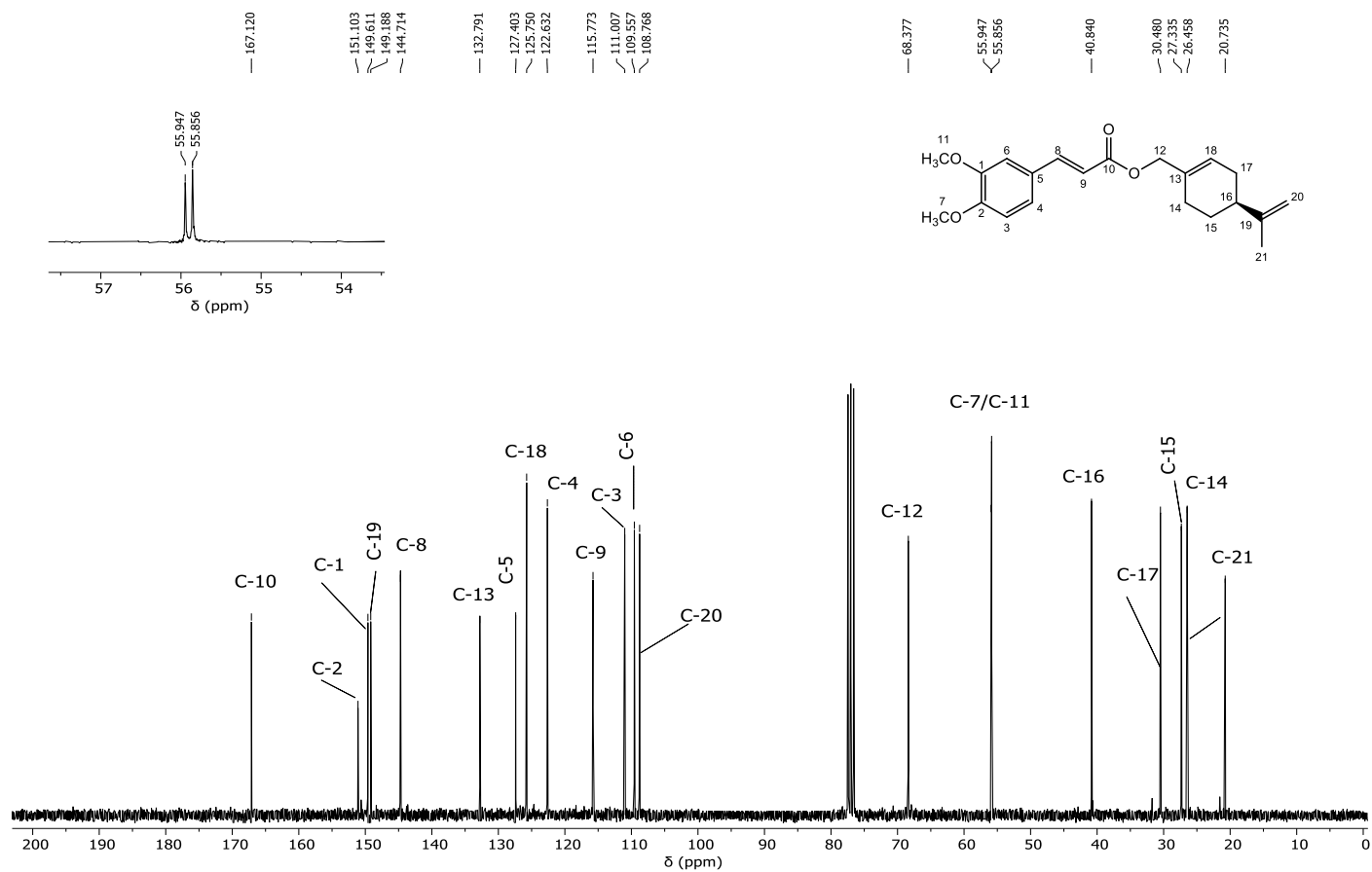


Figura 66 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5k**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

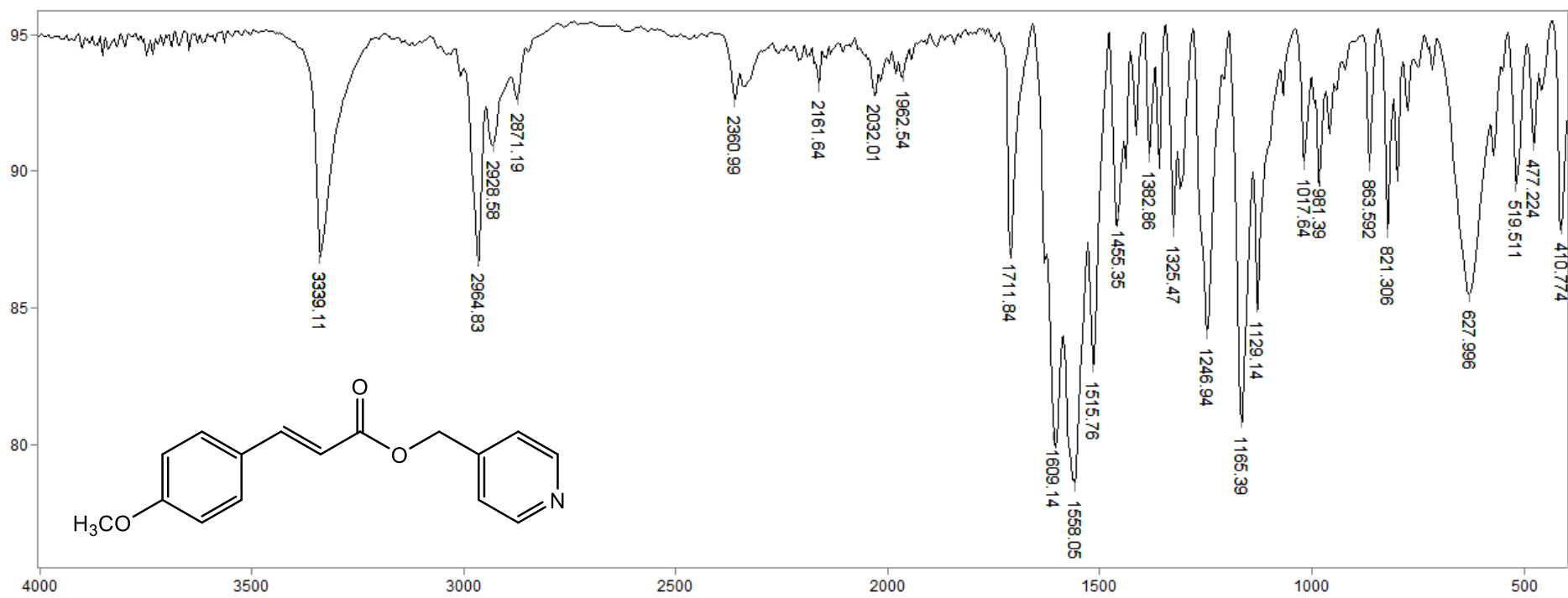


Figura 67 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **41**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.



Figura 68 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **4I**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

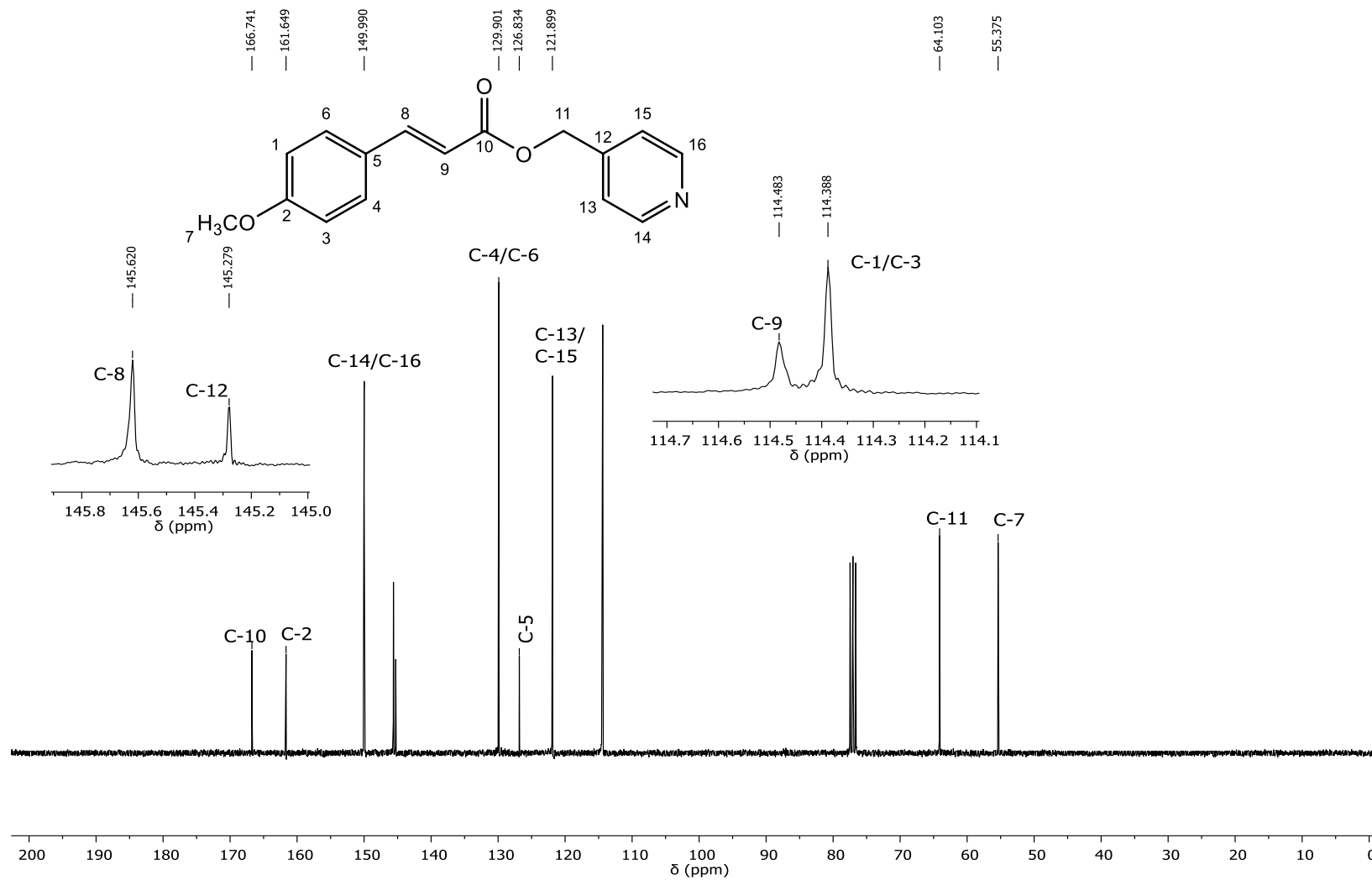


Figura 69 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 4I.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

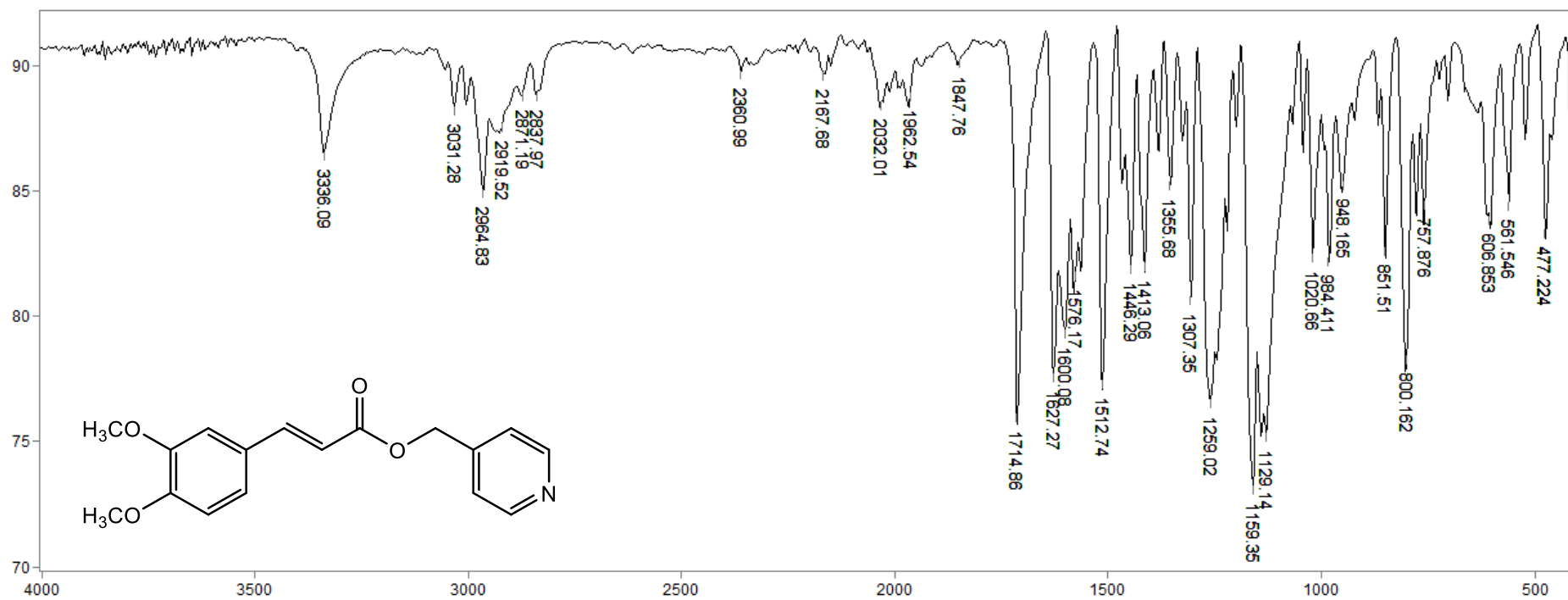


Figura 70 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **51**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

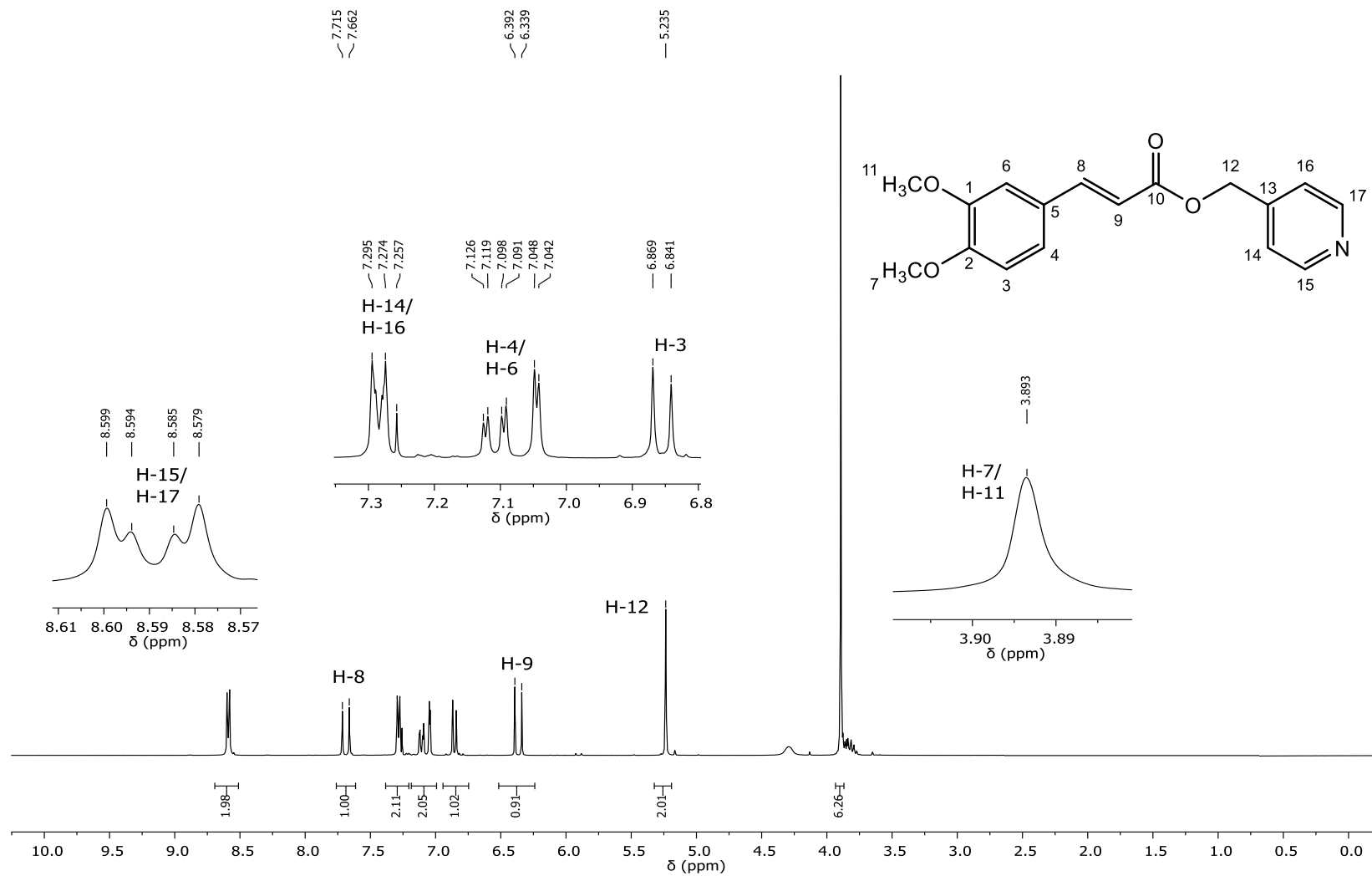


Figura 71 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5I**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

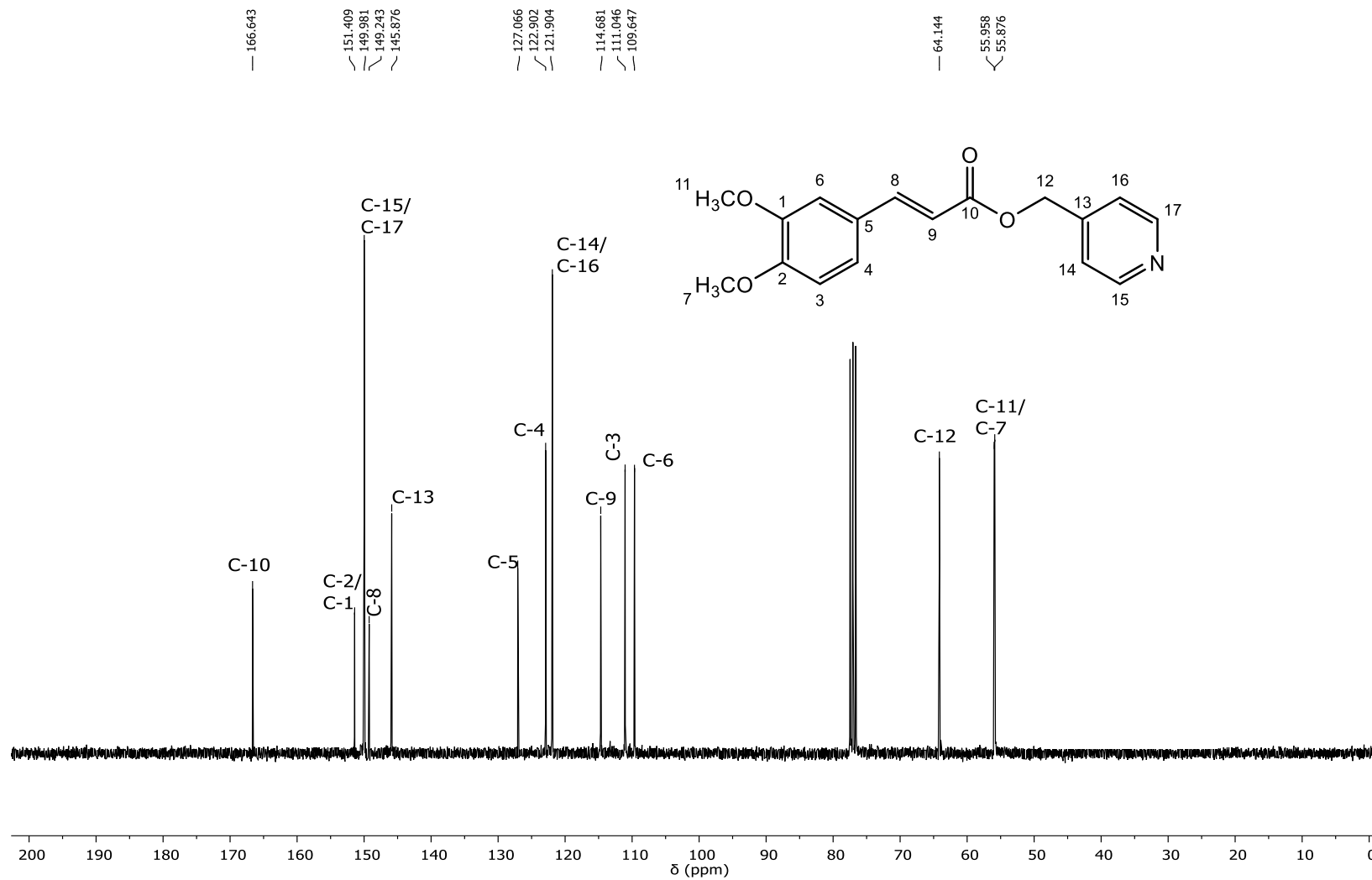


Figura 72 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5I**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

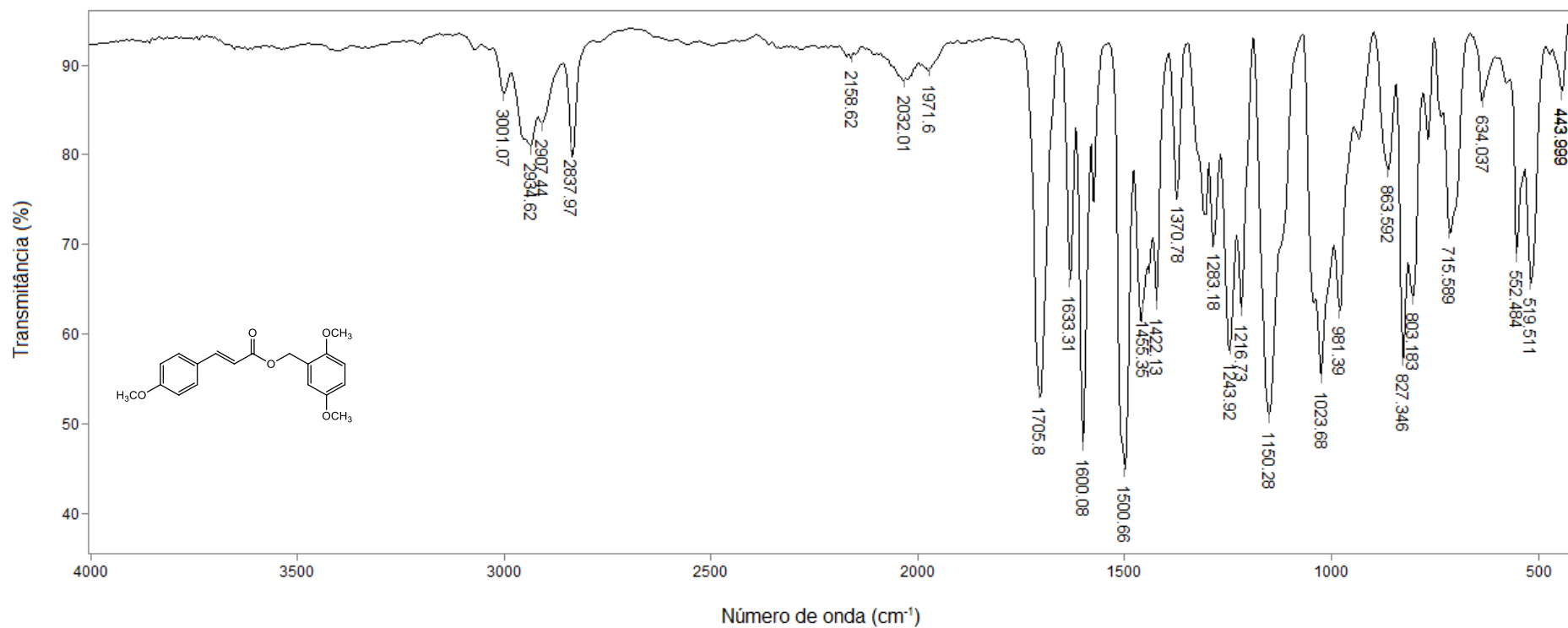


Figura 73 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **4m**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

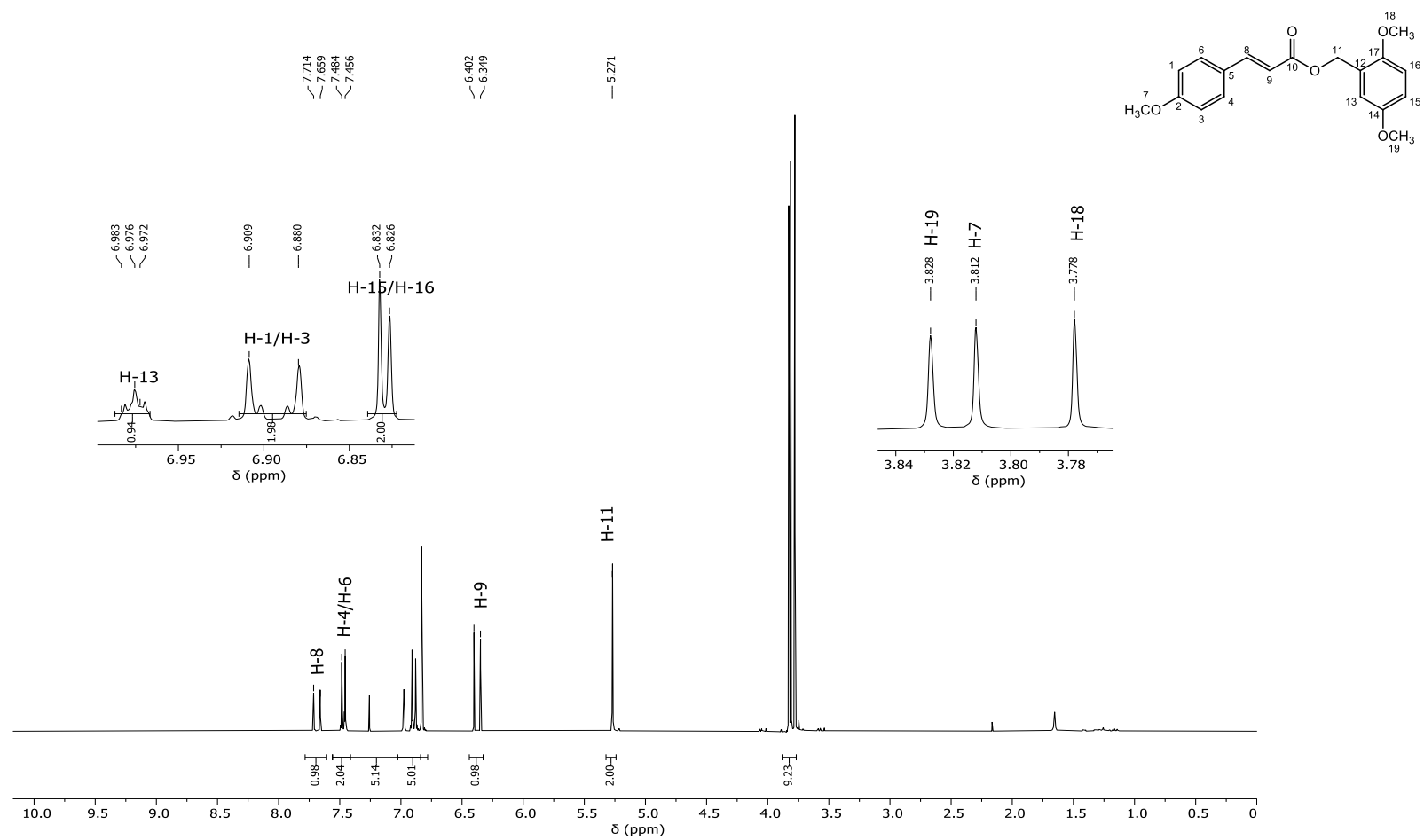


Figura 74 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4m**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

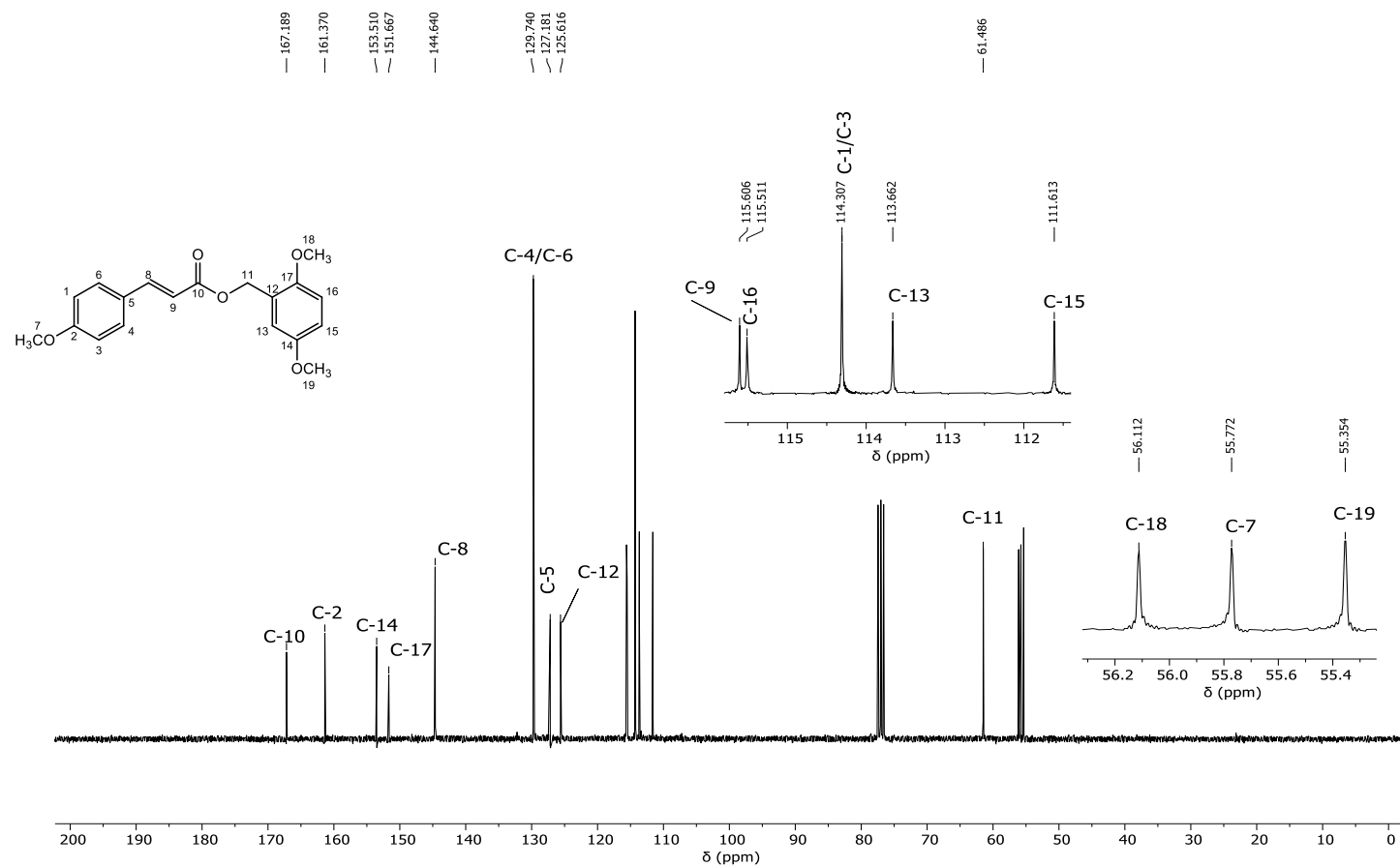


Figura 75 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4m**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

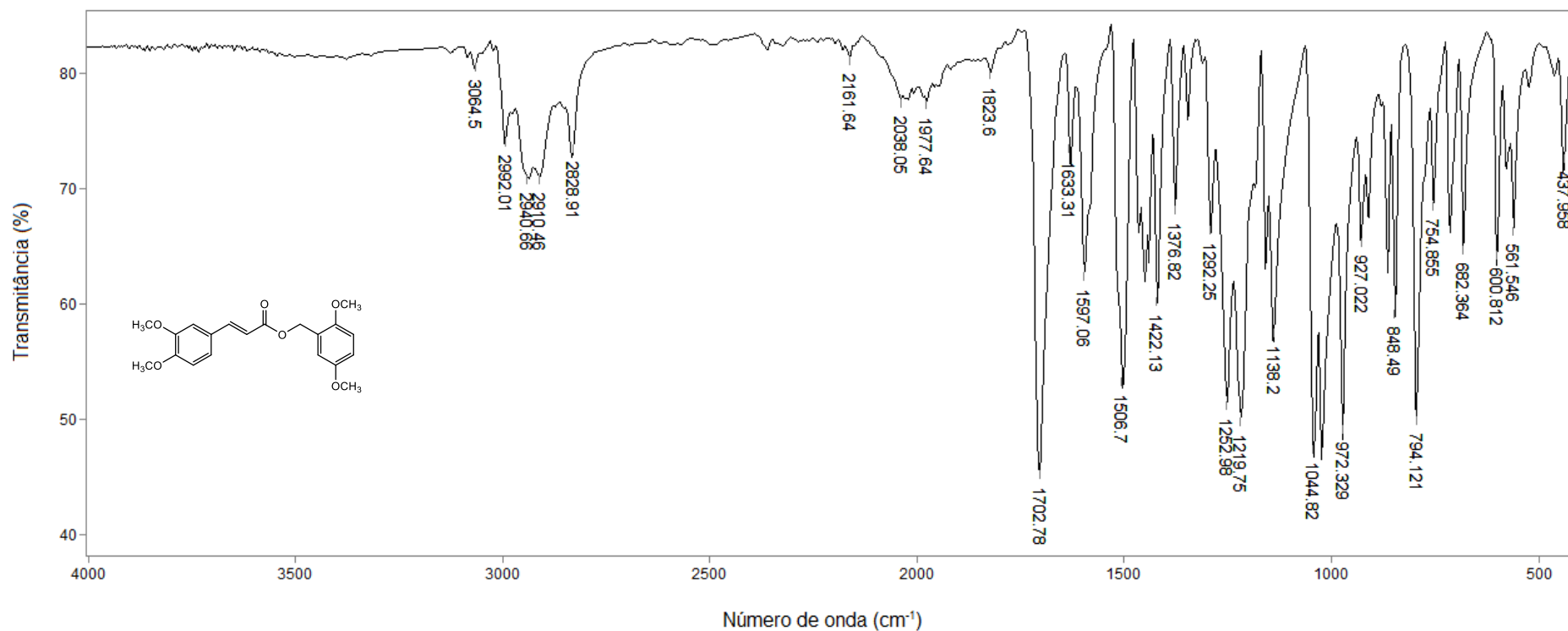


Figura 76 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5m**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

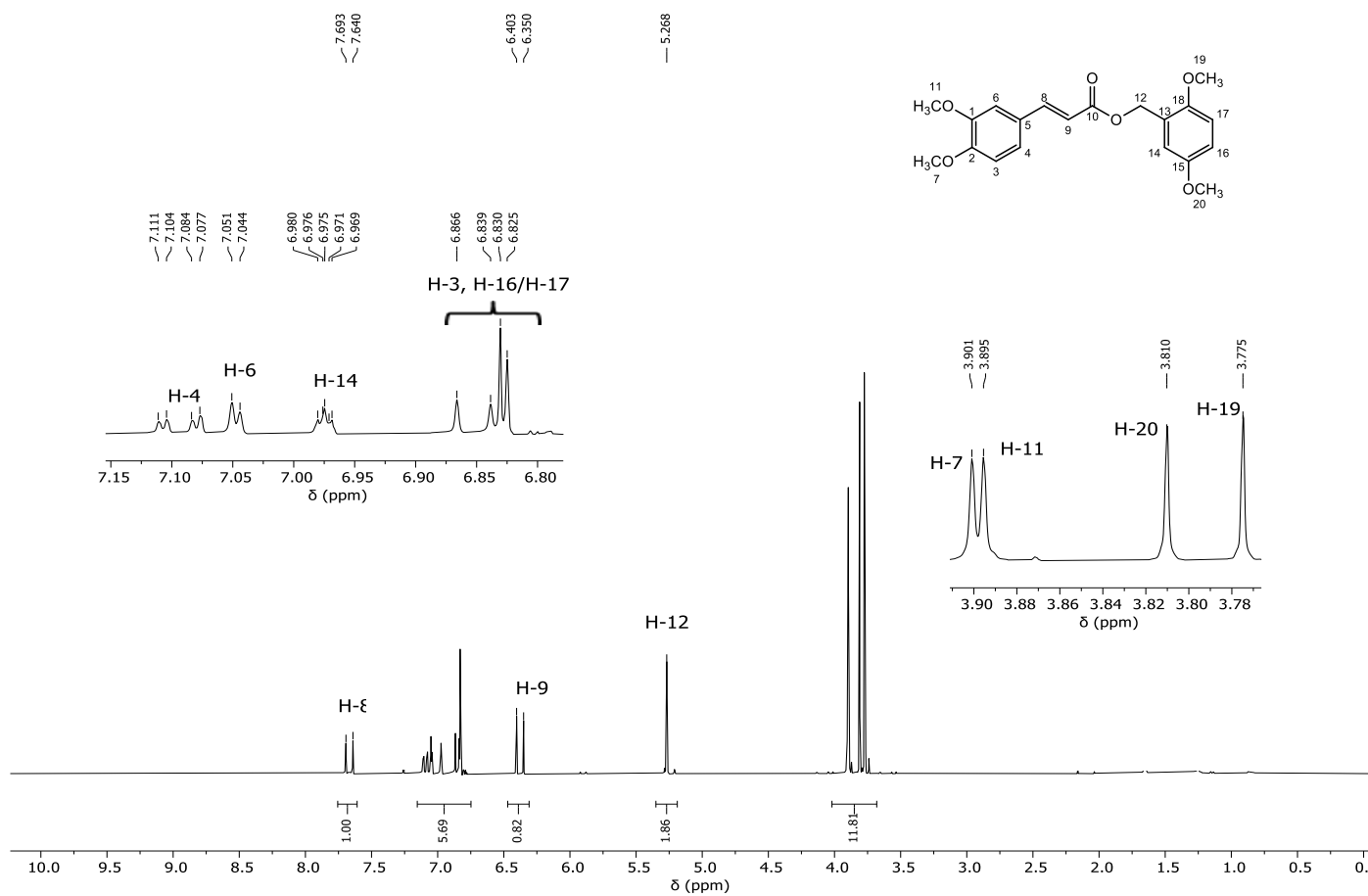


Figura 77 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5m**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

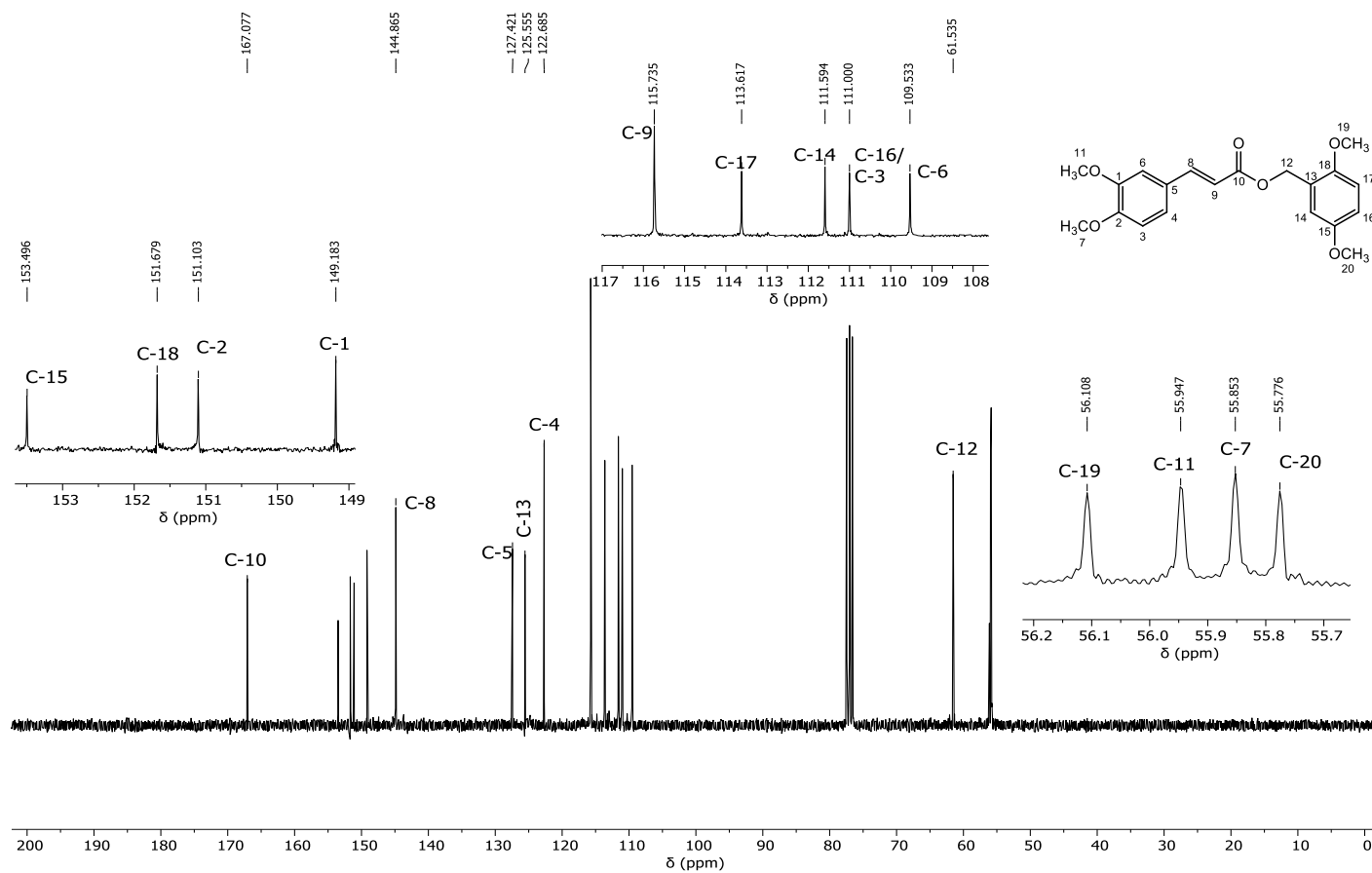


Figura 78 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5m**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

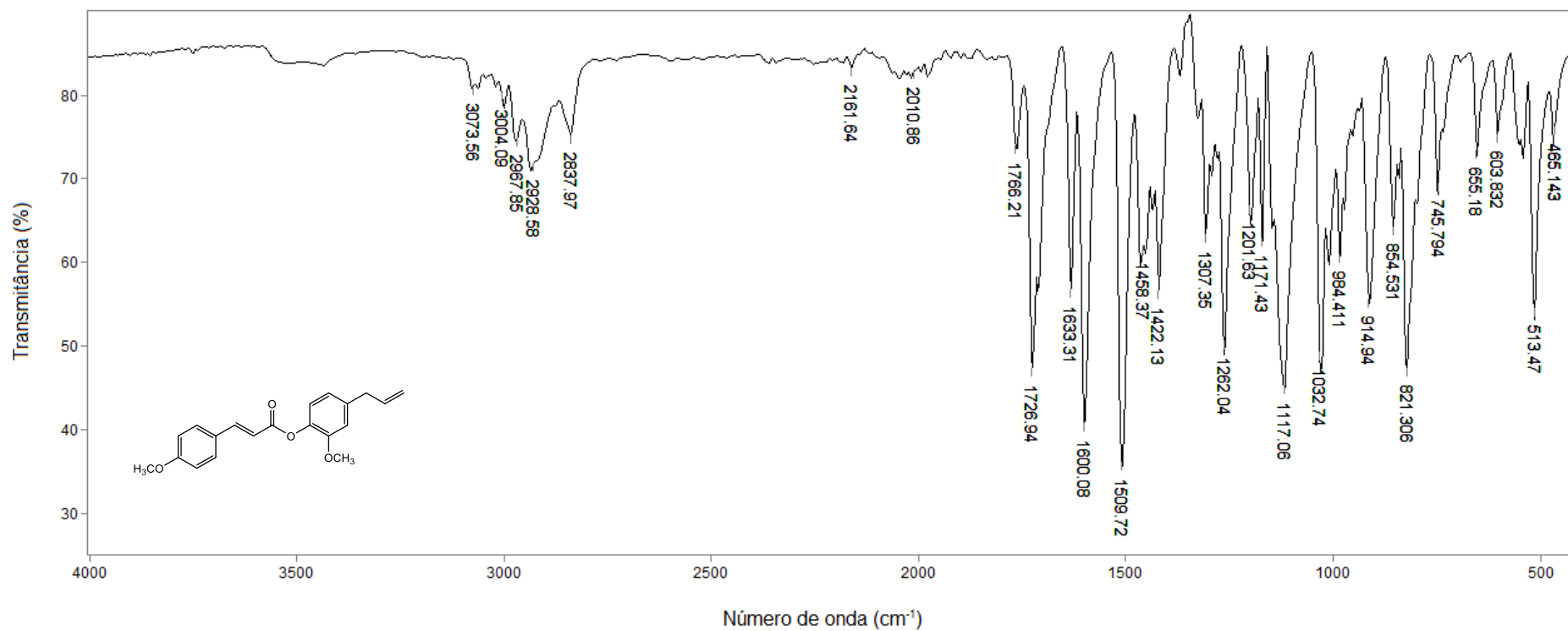


Figura 79 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **4n**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

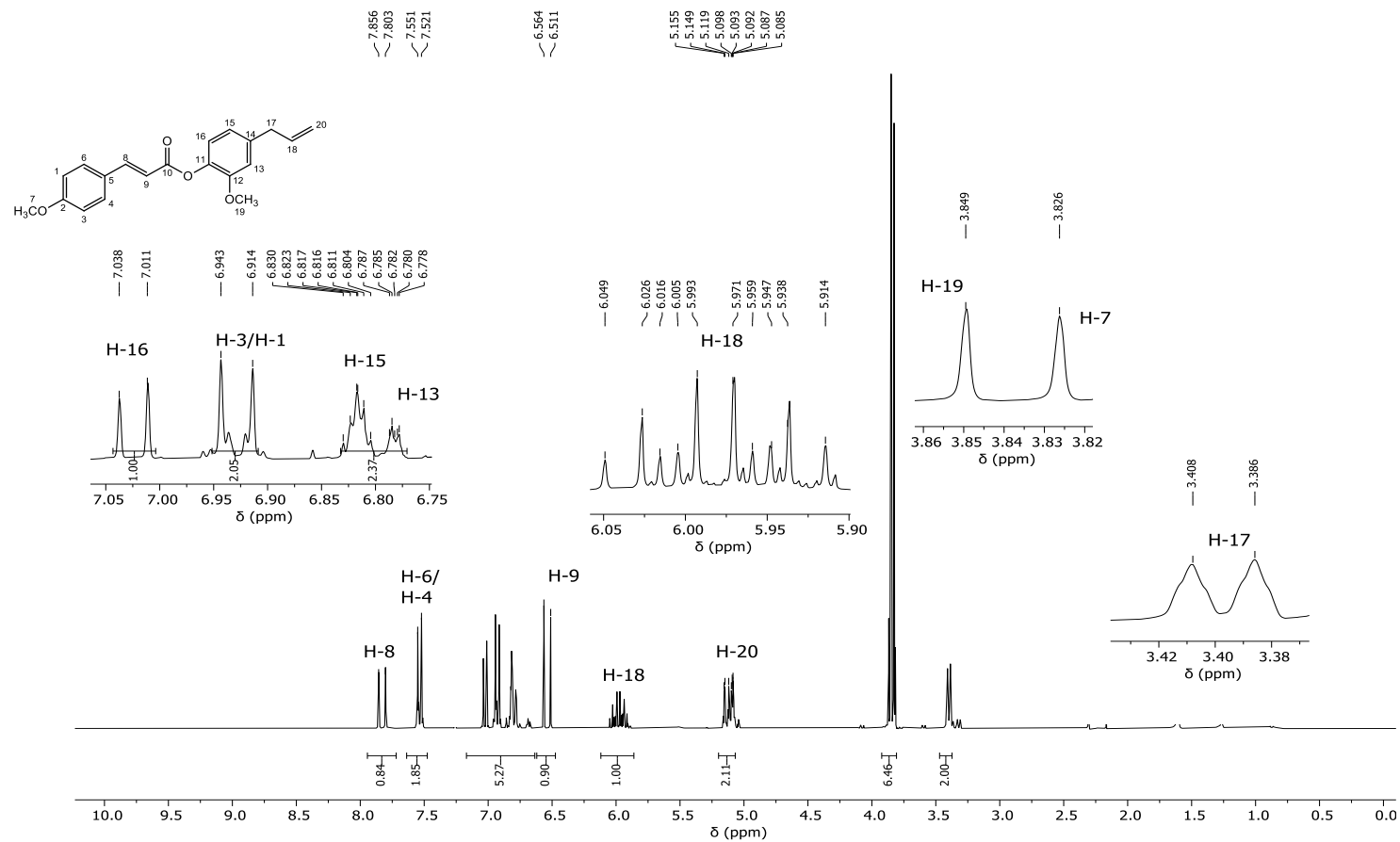


Figura 80 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4n**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

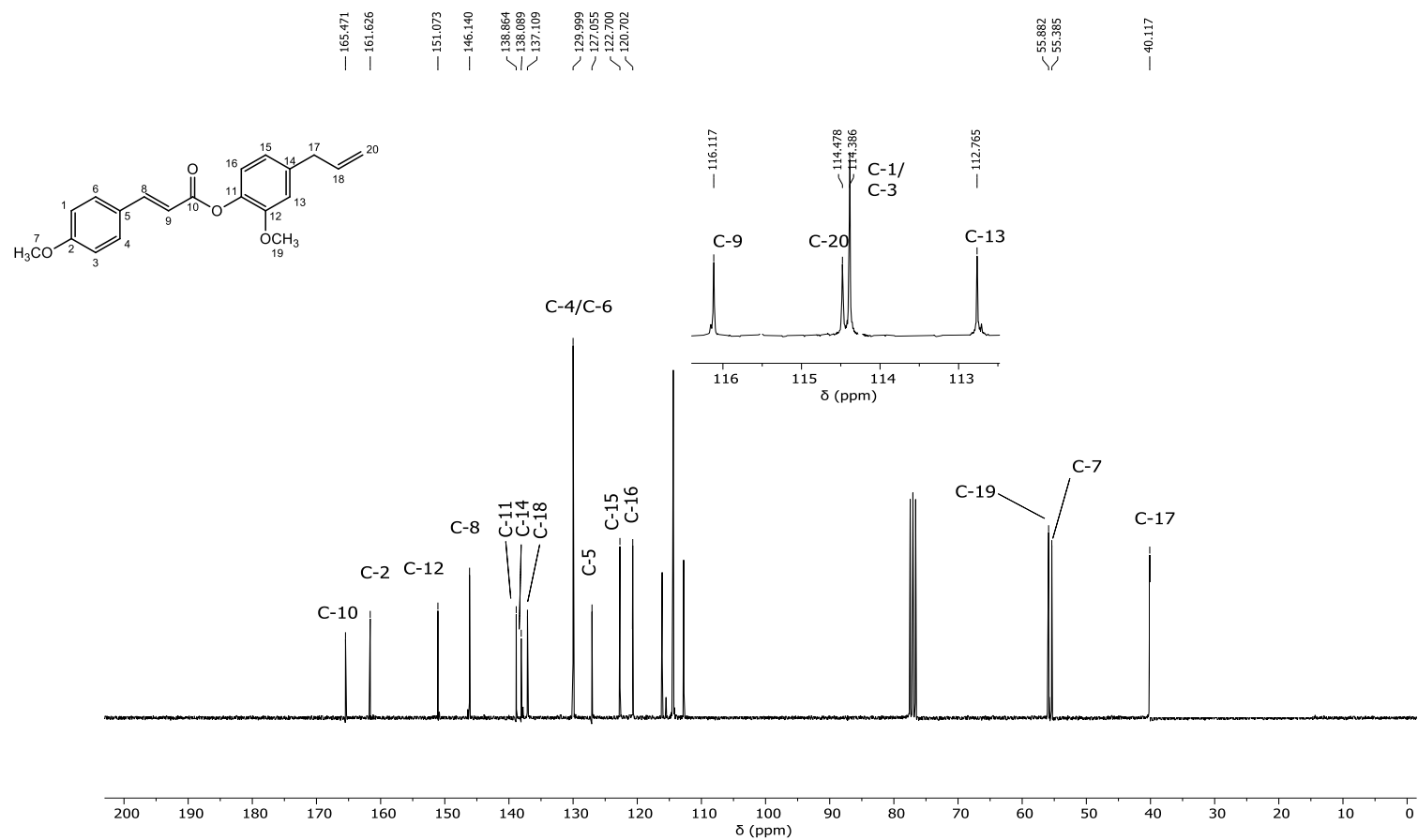


Figura 81 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **4n**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

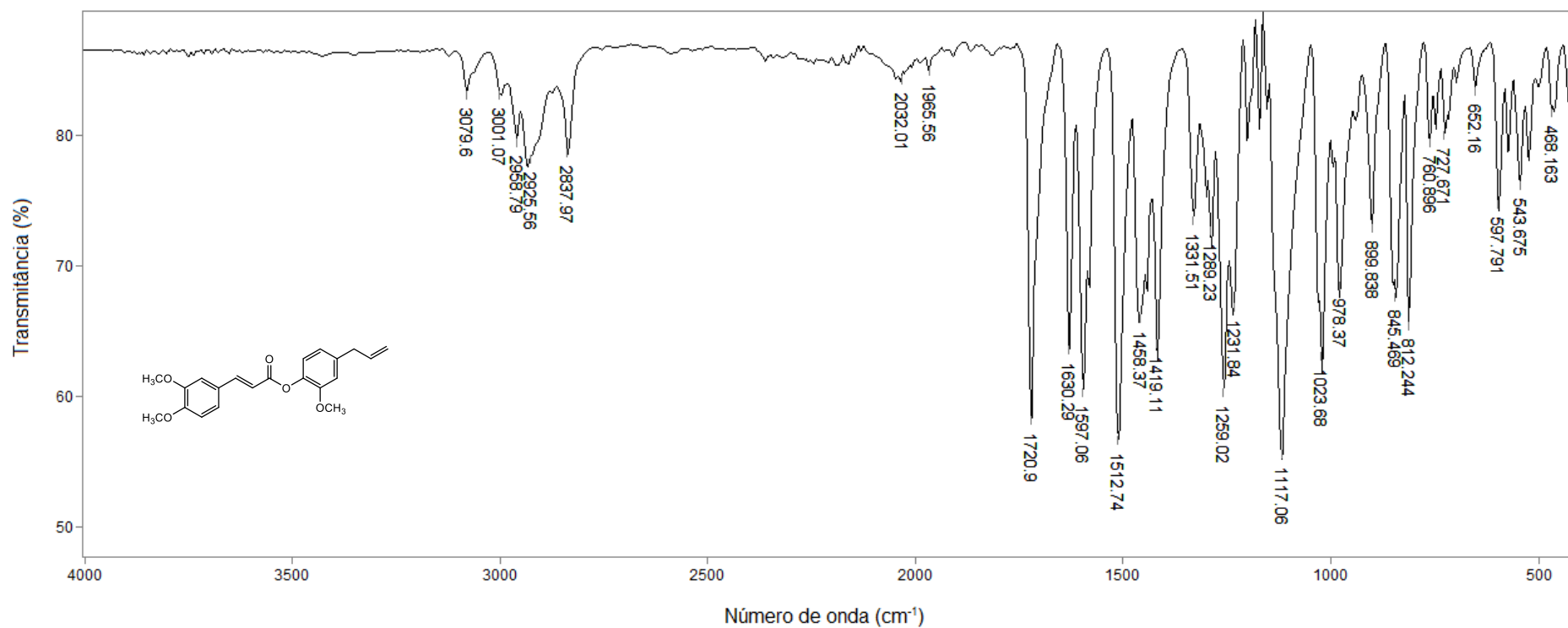


Figura 82 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5n**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

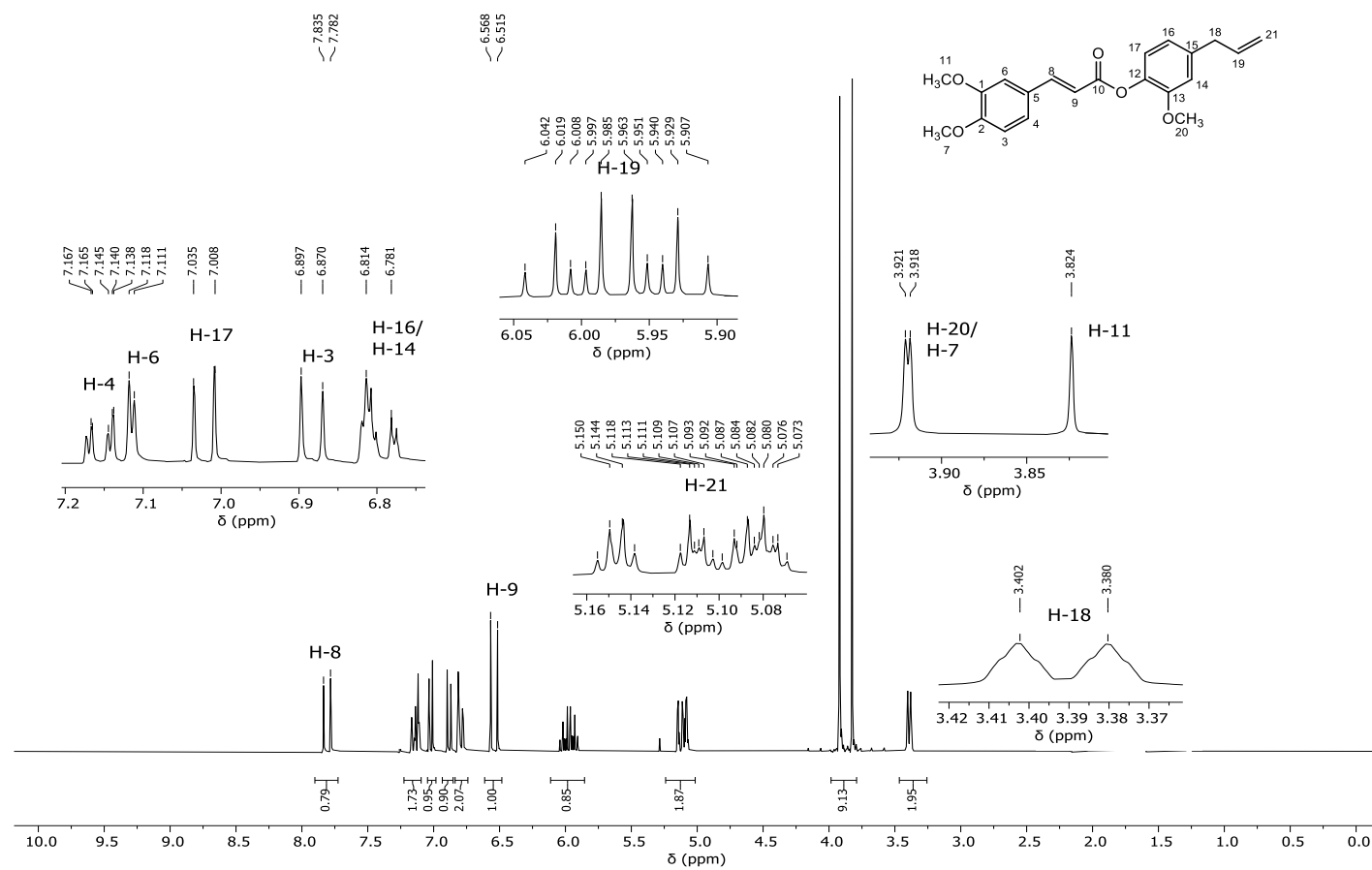


Figura 83 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5n**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

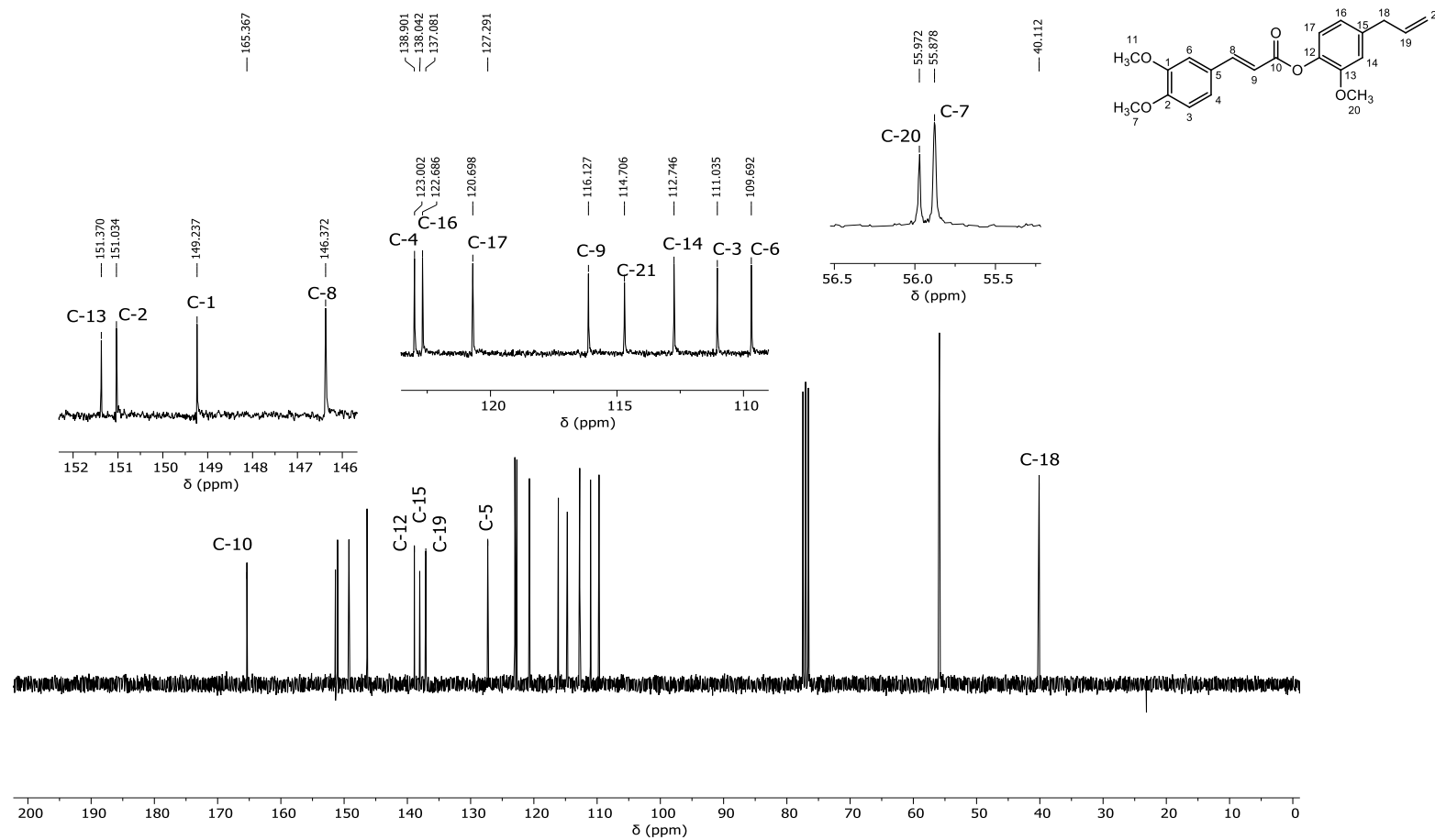


Figura 84 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5n**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

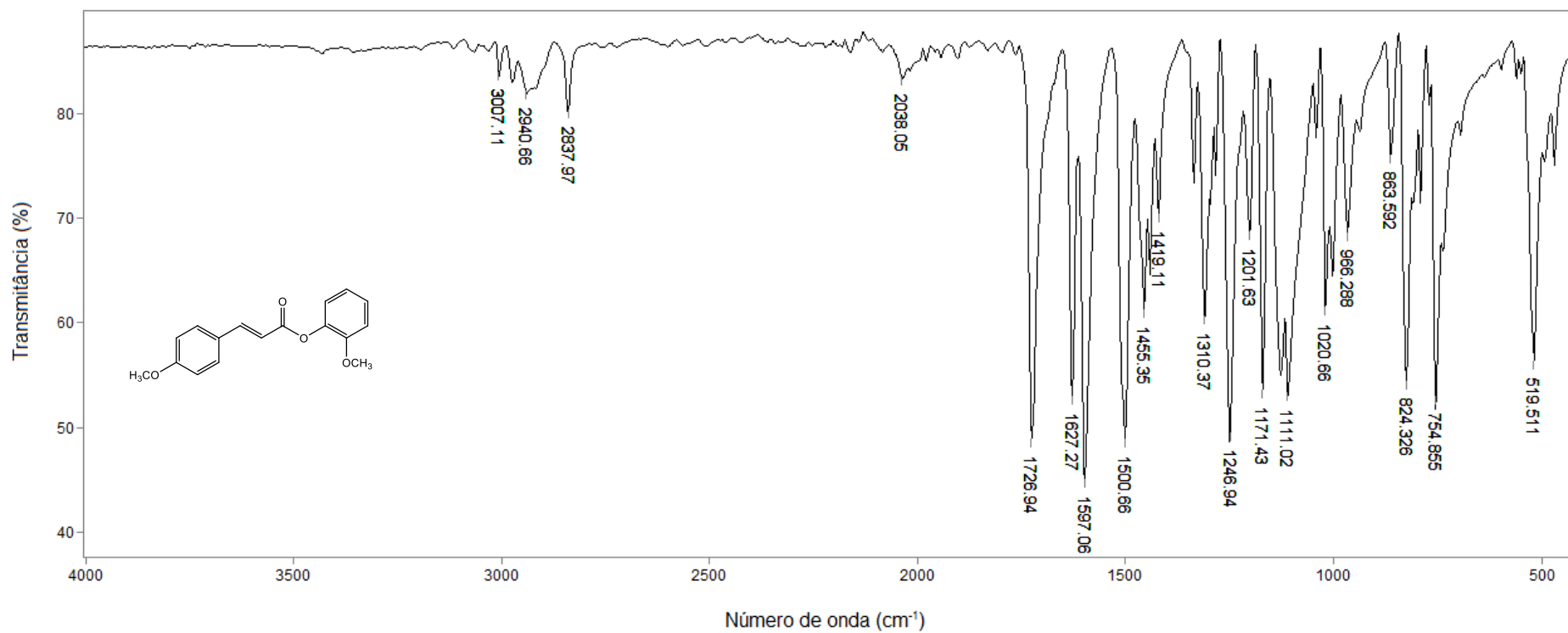


Figura 85 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **4o**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

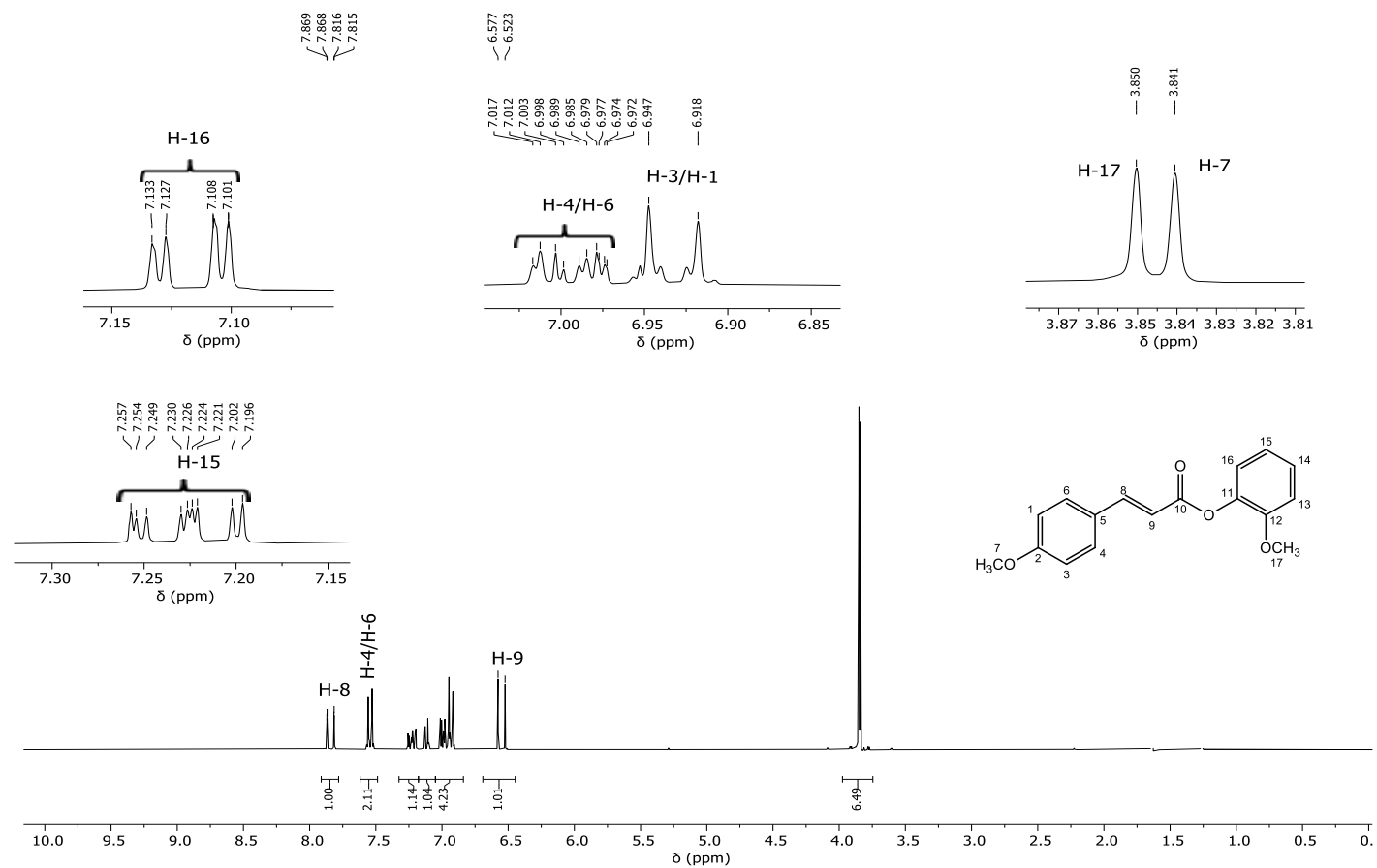


Figura 86 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4o**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

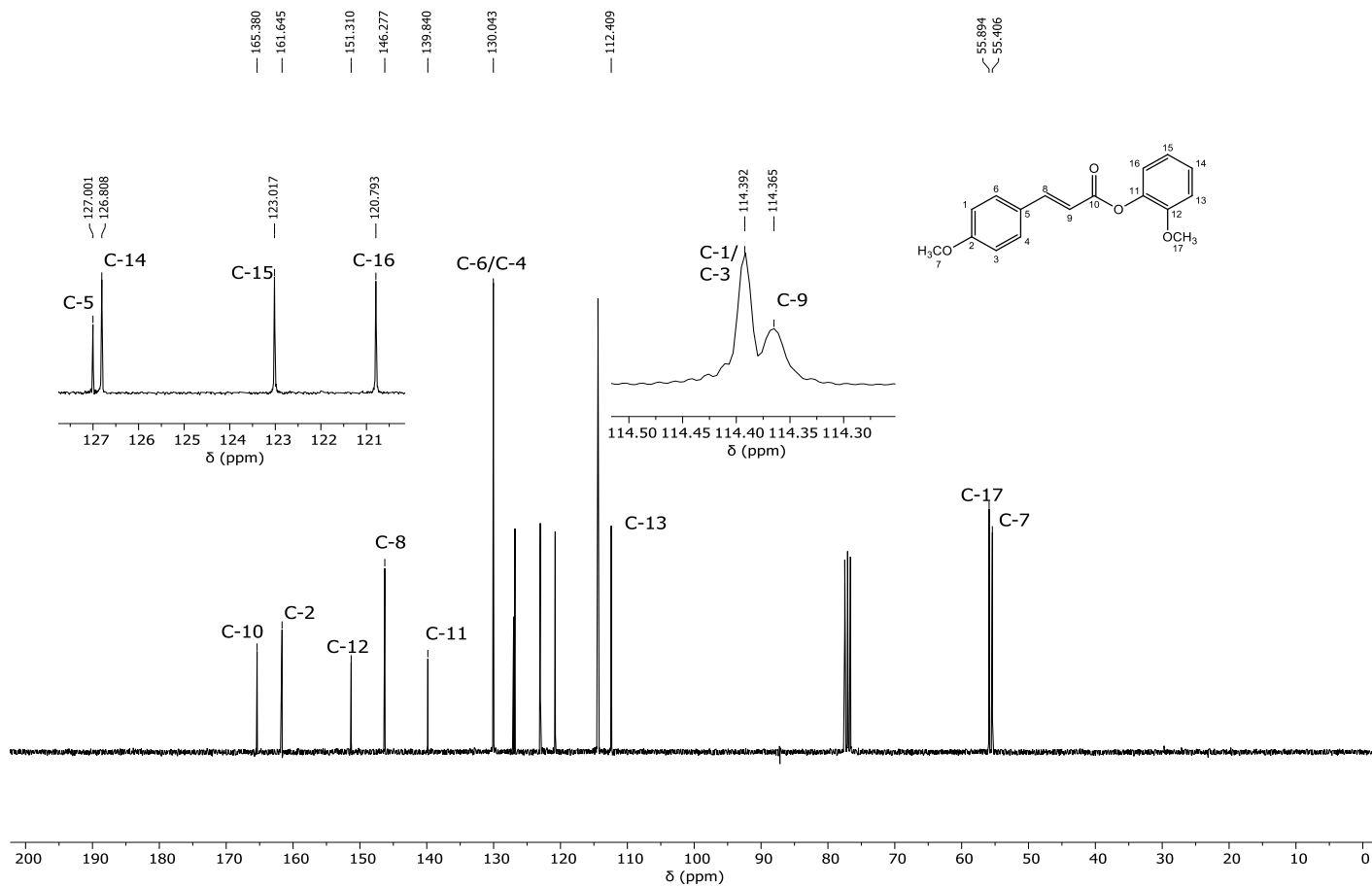


Figura 87 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4o**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

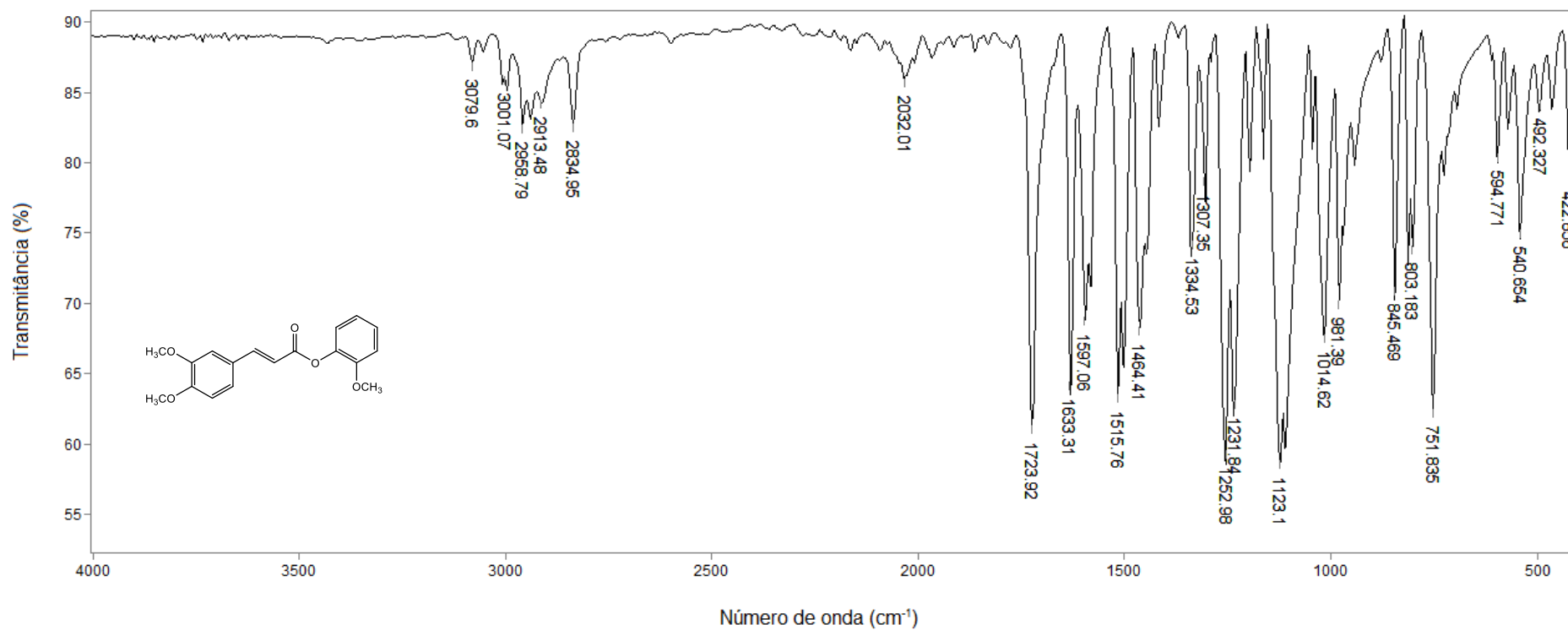


Figura 88 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5o**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

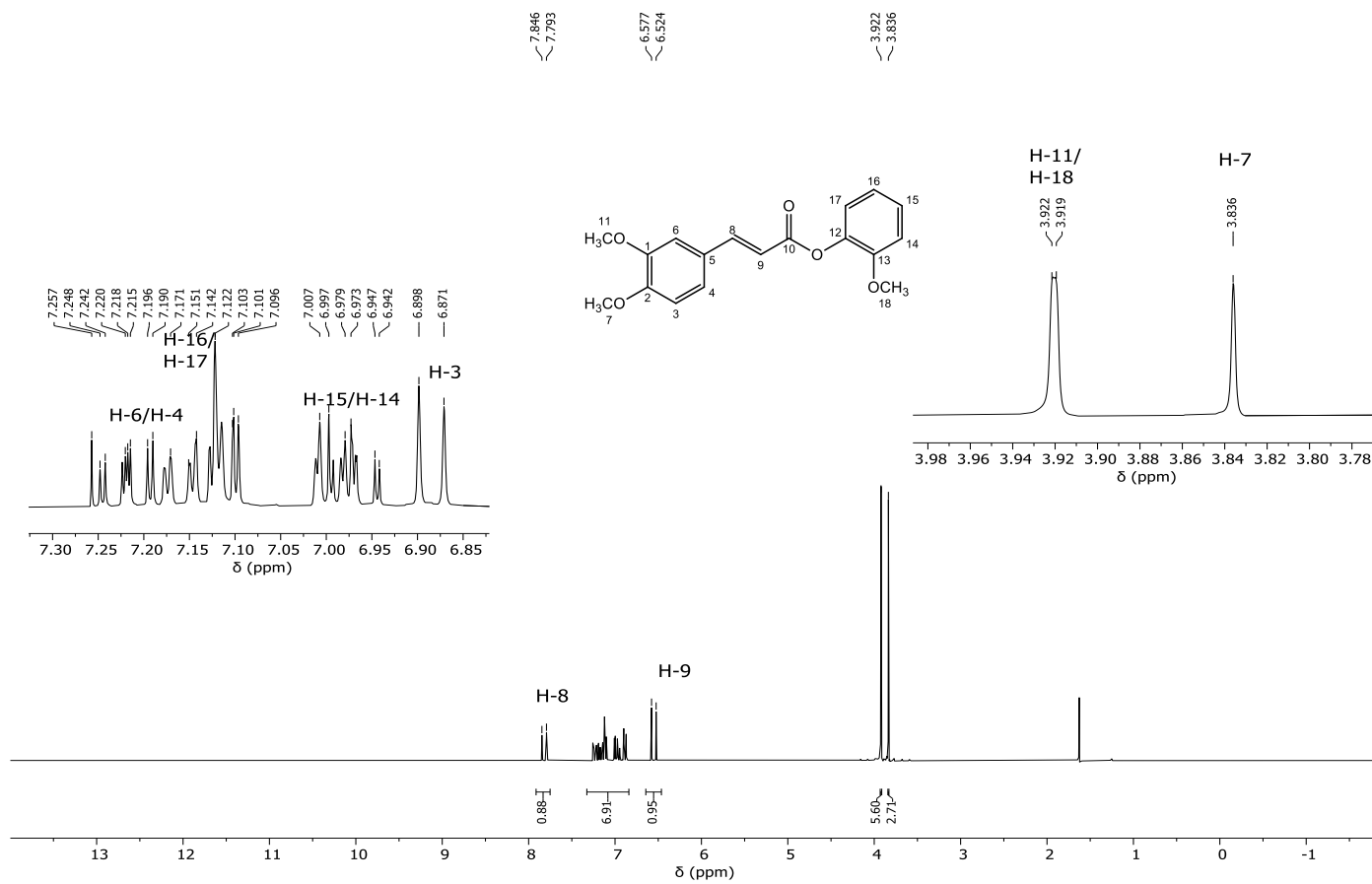


Figura 89 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5o**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

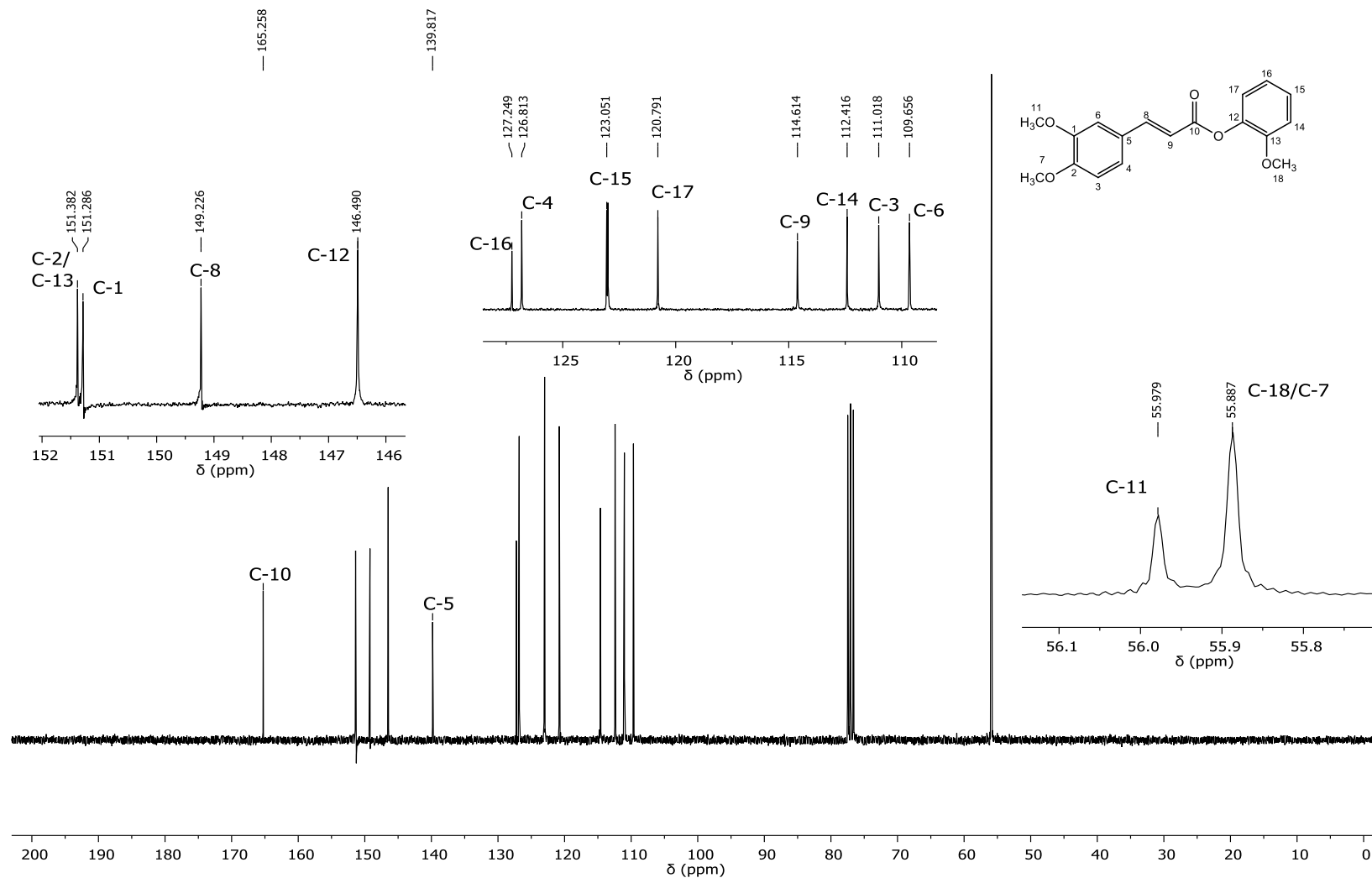


Figura 90 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5o**.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.