



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS - UFAL
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA - IQB



RICARDO ALEXANDRE DOS SANTOS

**DERIVADOS DO ÁCIDO CINÂMICO E SUAS APLICAÇÕES: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

MACEIÓ - AL
2025

RICARDO ALEXANDRE DOS SANTOS

**DERIVADOS DO ÁCIDO CINÂMICO E SUAS APLICAÇÕES: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto de Química e Biotecnologia (IQB) como requisito parcial para obtenção do título de graduado em Bacharelado em Química.

Orientador: Prof. Dr. Dimas José da Paz Lima

MACEIÓ – AL
2025

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecária: Girlaine da Silva Santos – CRB-4 – 1127

S237d Santos, Ricardo Alexandre dos.

Derivados do ácido cinâmico e suas aplicações: uma revisão da literatura / Ricardo Alexandre dos Santos. – 2025.
64 f. : il.

Orientador: Dimas José da Paz Lima.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Química: Bacharelado) – Universidade Federal de Alagoas, Instituto de Química e Biotecnologia, Maceió, 2025.

Bibliografia: f. 54 - 64.

1. Ácido cinâmico. 2. Derivados sintéticos. 3. Síntese orgânica. 4. Atividades biológicas. I. Título.

CDU: 547.586.5

Dedicatória:

Aos meus pais por todo apoio e toda educação que me foi concedida. Aos meus irmãos por estarem sempre comigo. E em especial a minha amada esposa Rosiellen por caminhar comigo, ao meu lado, nessa jornada maravilhosa de aprendizado, me sustentando sempre em todos os momentos de dificuldade. Dedico-lhes essa conquista como gratidão.

AGRADECIMENTOS

Sinto-me demasiadamente grato por estar concluindo minha segunda graduação, uma conquista importante na minha vida profissional e acadêmica. É mais um passo dado rumo a um sonho a ser realizado, onde vejo que todo esforço e dedicação valeram a pena.

Agradeço primeiramente a Deus por ter sido meu porto seguro em todos os momentos de dificuldade da minha vida, pois sem Ele eu não teria conseguido chegar até aqui.

À minha linda e amada esposa Rosiellen por todo cuidado, amor e dedicação a mim oferecidos e por tudo que ela representa na minha vida, minha confidente, minha amiga, minha companheira.

Aos meus queridos pais Cícero dos Santos e Marlene Maria dos Santos por me apoiarem e estarem presente sempre que eu precisei.

Aos meus irmãos Henrique, Rivaldo e Rodrigo, por serem parte importantes na minha vivência.

A meu orientador, Profº Drº Dimas José da Paz Lima pelo acolhimento, apoio, dedicação e atenção.

A todos os professores do IQB que de certa forma foram minha fonte de inspiração para continuar amando estudar química.

A todos que contribuíram de forma direta e indireta para que eu concluísse mais essa etapa importante na minha vida

Meu muito obrigado a todos!

“Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos. O que sabemos é uma gota; o que ignoramos é um oceano. Mas o que seria o oceano se não infinitas gotas? Se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes”.

Isaac Newton

RESUMO

O ácido cinâmico (AC) é um fitoquímico, de ocorrência natural em plantas, que apresenta baixa toxicidade e é regido por um grande potencial terapêutico, podendo atuar através de diferentes mecanismos dependendo do alvo. Entretanto, as concentrações encontradas nas fontes vegetais são escassas, por outro lado, através da síntese orgânica, é possível obter quantidades consideráveis dessa molécula. Os derivados sintéticos do AC vêm se destacando na literatura como compostos importantes e promissores com um alto potencial no desenvolvimento de fármacos, apresentando uma excelente alternativa na busca de compostos otimizados por meio de modificações estruturais com a introdução de diferentes grupos farmacofóricos, apresentando ação profilática em um amplo espectro de atividades biológicas no combate a patógenos. O presente trabalho de revisão foi elaborado com o intuito de investigar os avanços científicos voltados para o desenvolvimento de novos compostos derivados do AC, visto sua alta versatilidade estrutural, que está intrinsecamente associada à sua atividade e ao modo de interação. A metodologia empregada consistiu no levantamento bibliográfico na literatura, quantitativo e qualitativo, consultando diferentes bases de dados e utilizando de palavras-chave para selecionar os artigos mais relevantes da atualidade, nos anos entre 2019 e 2023, a respeito das atividades antibacteriana, antifúngica, antioxidante, inseticida e larvicida dos derivados do AC. Portanto, os derivados do AC, considerando sua relação estrutura-atividade (REA), são matrizes importantes no desenvolvimento de novos combatentes frente a agentes biológicos patogênicos, visto que estes organismos adquirem resistência ao longo dos anos, e os compostos já desenvolvidos perdem sua eficácia, todos os anos novos são sintetizados, fazendo-se sempre necessário a elaboração de revisões que possam englobar em um só lugar essas novas moléculas.

Palavras-chave: revisão da atualidade; derivados do ácido cinâmico; atividade biológica; síntese.

ABSTRACT

Cinnamic acid (CA) is a phytochemical, naturally occurring in plants, which has low toxicity and is governed by a great therapeutic potential, being able to act through different mechanisms depending on the target, however, the concentrations found in plant sources are scarce, on the other hand, through organic synthesis, it is possible to obtain considerable amounts of certain molecules. CA synthetic derivatives have been highlighted in the literature as important and promising compounds with a high potential in the development of drugs, presenting an excellent alternative in the search for optimized compounds through structural modifications with the introduction of different pharmacophoric groups, presenting prophylactic action in a broad spectrum of biological activities against pathogens. This review work was carried out with the aim of investigating scientific advances aimed at the development of new compounds derived from CA, given its high structural versatility, which is intrinsically associated with its activity and mode of interaction. The methodology used consisted of a bibliographical survey in the literature, quantitative and qualitative, consulting different databases and using keywords to select the most relevant articles of today, in the years between 2019 and 2023, regarding antibacterial, antifungal, antioxidant, insecticide and larvicidal activities of CA derivatives. Therefore, CA derivatives, considering their structure-activity relationship (SAR), are important matrices in the development of new fighters against pathogenic biological agents, since these organisms acquire resistance over the years, and the compounds already developed lose their effectiveness, every new year is synthesized, making it always necessary to prepare revisions that can encompass these new molecules in one place.

Key-words: current review; cinnamic acid derivatives; biological activity; synthesis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ácido cinâmico e seus derivados naturais mais comuns.....	12
Figura 2 - Número de publicações envolvendo os derivados do ácido cinâmico e suas respectivas atividades a) extraídas do Periódico CAPES b) por ano de publicação e c) PubMed d) por ano de publicação.....	16
Figura 3 - Rota biossintética do ácido cinâmico e de seus derivados.....	18
Figura 4 - Estruturas químicas das principais classes de flavonoides derivados do ácido cinâmico.....	21
Figura 5 - Estrutura química do alcaloide piperlongumina.....	24
Figura 6 - Estruturas químicas dos curcuminóides.....	26
Figura 7 - Estrutura química da cumarina.....	29
Figura 8 - Estruturas químicas de quinonas derivadas do ácido cinâmico.....	31
Figura 9 - Estrutura genérica dos derivados do ácido cinâmico e suas regiões de reatividade.....	38
Figura 10 - Estruturas dos derivados do ácido cinâmico com atividade antibacteriana.....	39
Figura 11 - Estruturas dos derivados do ácido cinâmico com atividade antifúngica....	42
Figura 12 - Estruturas dos derivados do ácido cinâmico com atividade antioxidante avaliadas pelo método de DPPH.....	44
Figura 13 - Estruturas dos derivados do ácido cinâmico com atividade antioxidante avaliadas por diferentes ensaios.....	46
Figura 14 - Estruturas dos derivados do ácido cinâmico com atividade inseticida.....	48
Figura 15 - Estruturas dos derivados do ácido cinâmico com atividade larvícida.....	50

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese do ácido cinâmico através da reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt, seguido de hidrólise básica.....	32
Esquema 2 - Síntese do ácido cinâmico através da reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons Reaction (HWE).....	33
Esquema 3 - Síntese do ácido cinâmico através da reação de condensação de Knoevenagel.....	34
Esquema 4 - Síntese do ácido cinâmico através da reação de Perkin.....	35
Esquema 5 - Síntese do ácido cinâmico através da reação de olefinação de Peterson.....	36
Esquema 6 - Síntese do ácido cinâmico através da reação de Wittig.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AC – Ácido Cinâmico

AChE – Acetilcolinesterase (do inglês “*Acetylcholinesterase*”)

ATP – Adenosina Trifosfato

CoA – Coenzima A

DA – Doença de Alzheimer

DAC – Derivados do Ácido Cinâmico

E4P – Eritrose-4-Fosfato (do inglês “*Erythrose-4-Phosphate*”)

EC₅₀ – Concentração Efetiva (do inglês “*Effective Concentration*”)

ERNs – Espécies Reativas de Nitrogênio

EROs – Espécies Reativas de Oxigênio

HWE – Horner-Wadsworth-Emmons

IC₅₀ – Concentração Inibitória (do inglês “*Inhibitory Concentration*”)

LC₅₀ – Concentração Letal (do inglês “*Lethal Concentration*”)

MIC – Concentração Inibitória Mínima (do inglês “*Minimum Inhibitory Concentration*”)

ORAC – Capacidade de Absorção de Radicais de Oxigênio (do inglês “*Oxygen Radical Absorbance Capacity*”)

PAL – Fenilalanina Amônia-Liase (do inglês “*Phenylalanine Ammonia-Lyase*”)

PEP – Fosfoenolpiruvato (do inglês “*Phosphoenolpyruvate*”)

REA – Relação Estrutura-Atividade

TCA – Ciclo dos Ácidos Tricarboxílicos (do inglês “*Tricarboxylic Acid Cycle*”)

SUMÁRIO

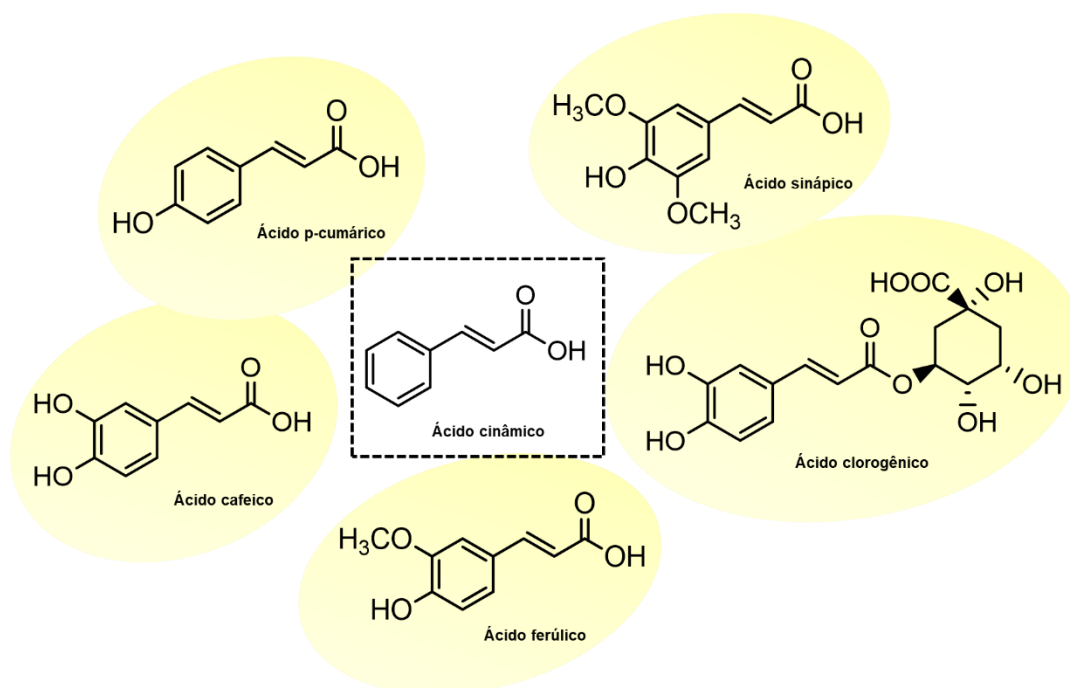
1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo geral	14
2.2 Objetivos específicos	14
3 METODOLOGIA	15
4 REVISÃO DA LITERATURA	16
4.1 Levantamento estatístico	16
4.2 Biodisponibilidade do ácido cinâmico	17
4.3 Ácido cinâmico e seus derivados	20
4.3.1 Flavonoides	20
4.3.2 Alcaloides	23
4.3.3 Curcuminoides	25
4.3.4 Cumarinas	28
4.3.5 Quinonas	30
4.4 Síntese do ácido cinâmico	31
4.4.1 Condensação de Claisen-Schmidt	32
4.4.2 Olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)	33
4.4.3 Reação de Knoevenagel	34
4.4.4 Reação de Perkin	35
4.4.5 Olefinação de Peterson	35
4.4.6 Reação de Wittig	36
4.5 Relação Estrutura-Atividade biológica	37
4.5.1 Atividade biológica dos derivados do ácido cinâmico	38
4.5.1.1 Atividade antibacteriana	38
4.5.1.2 Atividade antifúngica	41
4.5.1.3 Atividade antioxidante	43
4.5.1.4 Atividade inseticida	47
4.5.1.5 Atividade larvicida	49
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
6 PERSPECTIVAS	53
REFERÊNCIAS	54

1 INTRODUÇÃO

O ácido cinâmico (ácido 3-fenilprop-2-enóico ou ácido 3-fenilacrílico) (AC) é um ácido carboxílico aromático natural encontrado principalmente na *Cinnamomum cassia* (canela chinesa) (RUWIZHI; ADERIBIGBE, 2020). Nas plantas, é produzido via desaminação de fenilalanina (GUNIA-KRZYŻAK et al., 2018). O AC é caracterizado por seus cristais brancos, baixa solubilidade em água e solubilidade em todos os solventes orgânicos, existindo como dois isômeros geométricos *cis* e *trans*, com o isômero *trans* mais comum na natureza (DENG et al., 2023).

O AC e seus análogos fenólicos mais comuns (Figura 1) são substâncias naturais que possuem estrutura composta por um anel de benzeno, uma ligação dupla de alceno e um grupo funcional de ácido acrílico, permitindo modificações nas funcionalidades, resultando em agentes bioativos (RUWIZHI; ADERIBIGBE, 2020; DENG et al., 2023).

Figura 1 - Ácido cinâmico e seus derivados naturais mais comuns.



Fonte: Adaptado de SOVA, 2012.

Devido seus aspectos químicos estruturais, os derivados do ácido cinâmico (DAC) recebem muita atenção na pesquisa medicinal apresentando uma variedade

de atividades farmacológicas (SHARMA, 2011). Como uma molécula versátil, o AC é biologicamente importante e útil, empregado no design de drogas (DE; BALTAS; BEDOS-BELVAL, 2011).

A modificação estrutural do AC é promissora para o desenvolvimento de medicamentos e novas aplicações, pois exerce diversas atividades biológicas e sua estrutura simples permite a fácil aplicação de vários métodos (DENG et al., 2023). A presença de um anel benzênico e do grupo ácido acrílico torna possível modificá-lo, resultando em derivados sintéticos (RUWIZHI; ADERIBIGBE, 2020).

Desta forma, a presente revisão busca mostrar por meio da literatura científica a aplicação do AC e seus derivados como agentes terapêuticos, apresentando suas mais variadas atividades biológicas relacionadas à sua estrutura simples e versátil, corroborando com estudos de relação estrutura-atividade (REA) dessa classe de compostos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar os mais recentes avanços científicos voltados para o desenvolvimento de novos compostos derivados do ácido cinâmico e suas atividades biológicas.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar um levantamento bibliográfico na literatura científica consultando diferentes bases de dados.
- Destacar as diversas classes de compostos que apresentam o arcabouço cinâmico.
- Apresentar diferentes rotas sintéticas clássicas para obtenção do ácido cinâmico.
- Analisar as diferentes atividades biológicas apresentadas pelos derivados sintéticos do ácido cinâmico.
- Discutir a relação estrutura-atividade dos derivados sintéticos do ácido cinâmico.

3 METODOLOGIA

Este trabalho consistiu em uma revisão bibliográfica pertinente com abordagens quantitativa e qualitativa, através de um levantamento de dados realizado de forma criteriosa, selecionando os artigos mais relevantes entre (2019-2023), relacionados aos DAC e sua aplicação, considerando suas atividades biológicas relacionadas à estrutura-atividade.

Para a extração dos dados foram utilizadas as plataformas: Periódicos Capes e PubMed, das quais foram selecionados 26 artigos, aplicando os seguintes descritores concomitantemente com o operador booleano “and” para pesquisa: Synthesis and cinnamic acid derivatives and "biological activity". Onde consta “biological” foram aplicadas as atividades biológicas “antibacterial”; “antifungal”; “antioxidant”; “insecticide” e “larvicial”. Desta forma, 29 moléculas que apresentaram os melhores resultados para suas respectivas atividades, serviram de base para este trabalho.

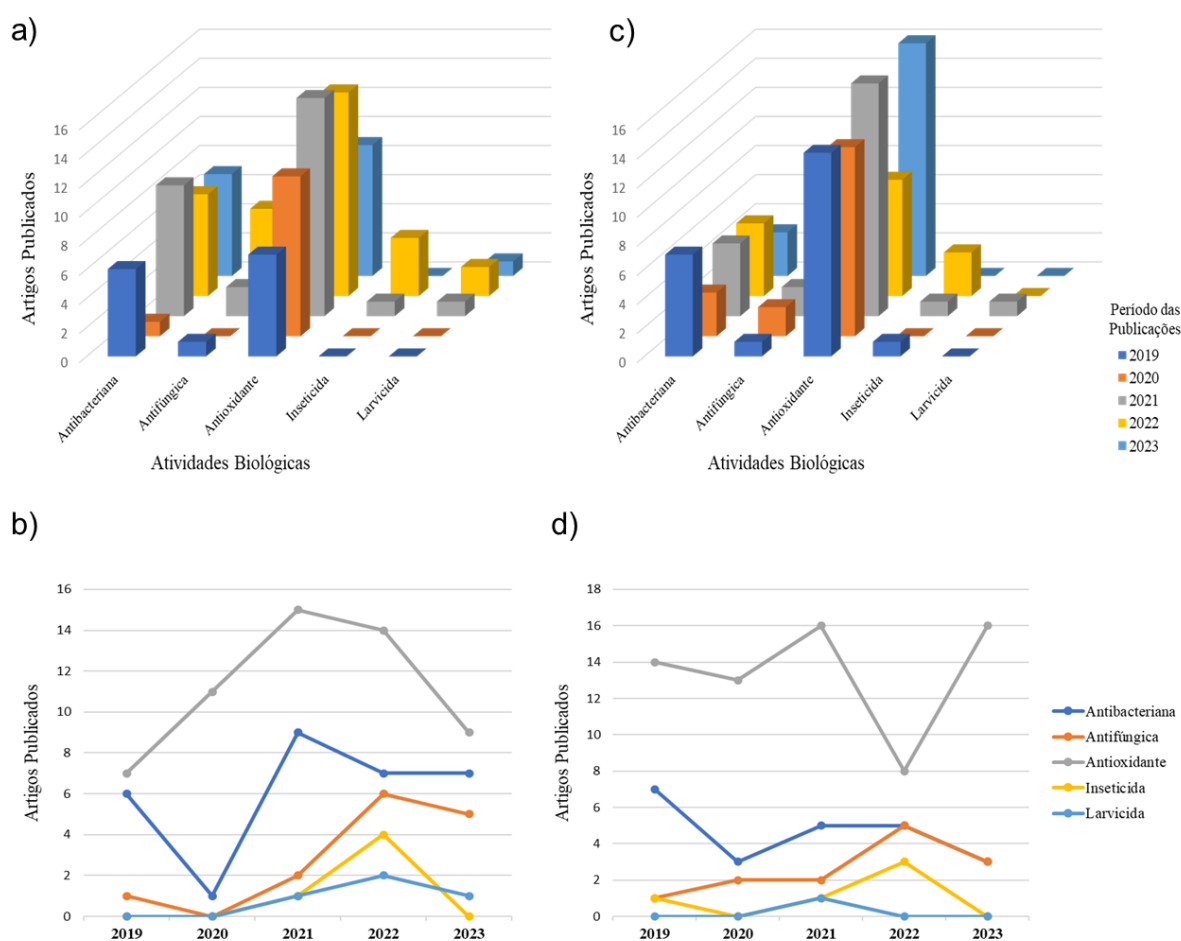
Os dados coletados foram discutidos criticamente a respeito do AC e seus derivados, uma vez que são matrizes importantes no desenvolvimento de novos combatentes frente a agentes biológicos patogênicos.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Levantamento estatístico

A importância dos DAC que apresentam uma variedade de atividade biológicas pode ser confirmada pelo número de trabalhos encontrados na literatura envolvendo o tema. A Figura 2 mostra o levantamento estatístico relacionado ao número de publicações nos últimos cinco anos (2019-2023), envolvendo as avaliações antibacteriana, antifúngica, antioxidante, inseticida e larvícida dos DAC consultado no Portal de Periódicos da CAPES e PubMed.

Figura 2 - Número de publicações envolvendo os derivados do ácido cinâmico e suas respectivas atividades a) extraídas do Periódico CAPES b) por ano de publicação e c) PubMed d) por ano de publicação.



Fonte: Periódicos CAPES; PubMed, 2024.

Foram encontrados, utilizando as palavras-chave descritas na metodologia, cento e onze trabalhos no Periódicos CAPES e cento e nove no PubMed para as cinco atividades biológicas apresentadas, onde os mais relevantes e os que se encaixavam na proposta desta revisão foram selecionados para o levantamento das moléculas sintéticas com atividades descritas a seguir.

Dentre as atividades biológicas averiguadas, observa-se que a antioxidante foi a que apresentou maiores contribuições, em contrapartida, as atividades inseticidas e larvicidas exibiram os menores números de publicações, fazendo-se necessárias maiores investigações nessas áreas de atuação. Destaca-se ainda que todas as atividades apresentaram um aumento no número de publicações, segundo o Periódico CAPES, no ano de 2021 (Figura 2b)

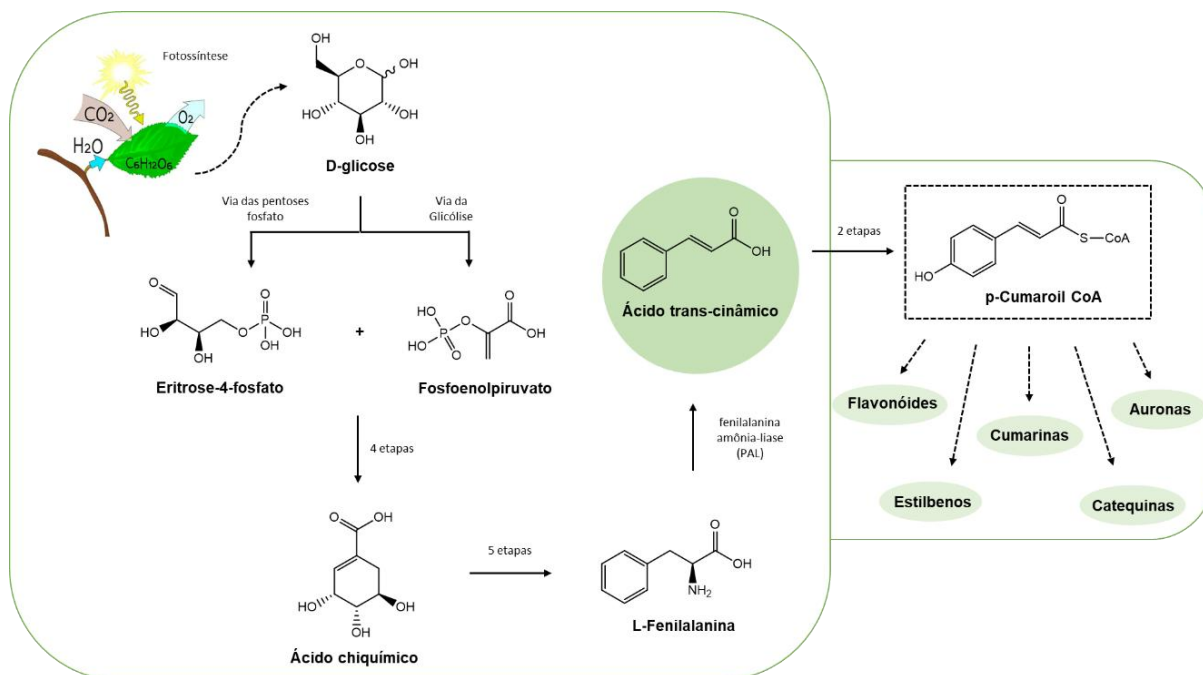
Uma vez que os DAC têm se mostrado uma classe relevante de compostos bioativos, esta revisão tem como intuito de relatar os exemplos mais significativos deste grupo de compostos obtidos de fontes naturais, posteriormente realizada a análise da REA dos derivados sintéticos relevantes extraídos dos artigos selecionados.

Vale ressaltar que devido ao caso da pandemia da COVID-19 ocorrida de março de 2020 a maio de 2023, dentro do período de busca utilizado nesta revisão, as pesquisas científicas foram bastante afetadas com relação a interrupção de projetos e estudos, redução de financiamentos, problemas de saúde e bem-estar dos pesquisadores, entre outros.

4.2 Biodisponibilidade do ácido cinâmico

O AC e seus derivados simples estão amplamente presentes nas plantas. Os compostos de ocorrência natural deste grupo incluem, entre outros: cinamaldeído, álcool cinamílico, ácido 4-hidroxicinâmico (ácido *p*-cumárico), ácido 3,4-dihidroxicinâmico (ácido cafeico) e ácido 4-hidroxi-3-metoxicinâmico (ácido ferúlico). As vias biossintéticas dos DAC (Figura 3) são compartilhadas com outros metabólitos secundários como cumarinas, flavonoides, estilbenos, antocianinas, taninos, entre outros e esses compostos desempenham um papel fundamental na fisiologia das plantas, incluindo crescimento, desenvolvimento, reprodução e resistência a doenças (GUNIA-KRZYŻAK et al., 2018).

Figura 3 - Rota biossintética do ácido cinâmico e de seus derivados.



Fonte: Adaptado de VOGT, 2010; GHASEMZADEH; GHASEMZADEH, 2011; GHOSH; CHISTI; BANERJEE, 2012.

As plantas terrestres, sendo autótrofas, produzem seu próprio alimento através de um processo fotoquímico conhecido como fotossíntese, utilizando a energia solar para oxidação de água, liberação de oxigênio e redução de dióxido de carbono, o que resulta na síntese de açúcares. A produção de açúcar é o processo mais vital que ocorre em uma planta por meio da via fotossintética, são substratos metabólicos que desempenham um papel ativo na modulação de vários processos metabólicos em plantas em diferentes fases de desenvolvimento (SIDDIQUI; SAMI; HAYAT, 2020).

A glicose ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) é um açúcar redutor solúvel, encontrado em todo o reino vegetal. Além de ser uma fonte universal de carbono, também opera como uma molécula de sinalização, modulando e regulando vários processos metabólicos em plantas desde a germinação à senescência (SIDDIQUI; SAMI; HAYAT, 2020). A glicose pode ser catabolizada para produzir energia celular na forma de trifosfato de adenosina (ATP) por meio de uma série de vias respiratórias, consistindo em glicólise, ciclo do ácido tricarboxílico (TCA) e fosforilação oxidativa (CHOI, 2024).

A via do ácido chiquímico ou chiquimato é uma rota importante para biossíntese de compostos aromáticos em plantas e microorganismos, incluindo os aminoácidos

proteicos fenilalanina, tirosina e triptofano, que são os principais metabólitos precursores de muitos produtos secundários como os flavonóides, cumarinas, alcaloides, entre outros (GHASEMZADEH; GHASEMZADEH, 2011).

O ácido chiquímico (ácido 3,4,5-trihidroxi-1-ciclohexeno-1-carboxílico), amplamente encontrado em plantas, mas geralmente em baixa concentração, pode ser produzido por síntese química, fermentação microbiana e extração de certas plantas. Uma rota de produção alternativa é através da biotransformação do ácido quínico, mais facilmente disponível (GHOSH; CHISTI; BANERJEE, 2012). Com um anel de seis carbonos altamente funcionalizado com três carbonos quirais e um grupo funcional de ácido carboxílico, o ácido chiquímico é o principal intermediário para a biossíntese de fenilpropanóides e sua regulação complexa tem sido investigada por mais de duas décadas (VOGT, 2010; GHOSH; CHISTI; BANERJEE, 2012).

A rota biossintética do AC e de seus derivados começa com o fosfoenolpiruvato (PEP) e eritrose-4-fosfato (E4P). Esses dois compostos devem primeiro ser gerados a partir do metabolismo da glicose ou outro carboidrato. O PEP é produzido através da via da glicólise, enquanto a via da pentose fosfato completamente independente é usada para gerar E4P. A ação de quatro enzimas catalizadoras converte então PEP e E4P em ácido chiquímico. (GHOSH; CHISTI; BANERJEE, 2012).

O ácido corísmico ou corismato é o produto final da via do ácido chiquímico e este composto é o precursor comum para a biossíntese de outros produtos aromáticos, como o aminoácido aromático fenilalanina (GHOSH; CHISTI; BANERJEE, 2012). A fenilalanina amônia-liase (PAL) é a enzima que catalisa a desaminação não oxidativa da fenilalanina, convertendo-a em AC e direcionando o fluxo de carbono da via do chiquimato para os vários ramos do metabolismo geral do fenilpropanóides (VOGT, 2010).

O AC é convertido em *p*-cumaroil CoA após duas etapas enzimáticas, provavelmente representando o ponto de ramificação mais importante dentro da biossíntese central dos fenilpropanóides em plantas. Ele é o precursor direto para a biossíntese de flavonóides, estilbenos, entre outros (VOGT, 2010; GHASEMZADEH; GHASEMZADEH, 2011).

4.3 Ácido cinâmico e seus derivados

Nesta seção, serão apresentadas cinco das mais variadas classes de compostos biologicamente importantes, derivadas do AC, com algumas nuances.

As estruturas das moléculas apresentadas são de compostos que possuem o arcabouço do AC, podendo estas serem formadas a partir da via biossintética do AC, de precursores ou ainda de intermediários que derivam do próprio AC, mesmo tomando caminhos metabólicos diferentes.

4.3.1 Flavonoides

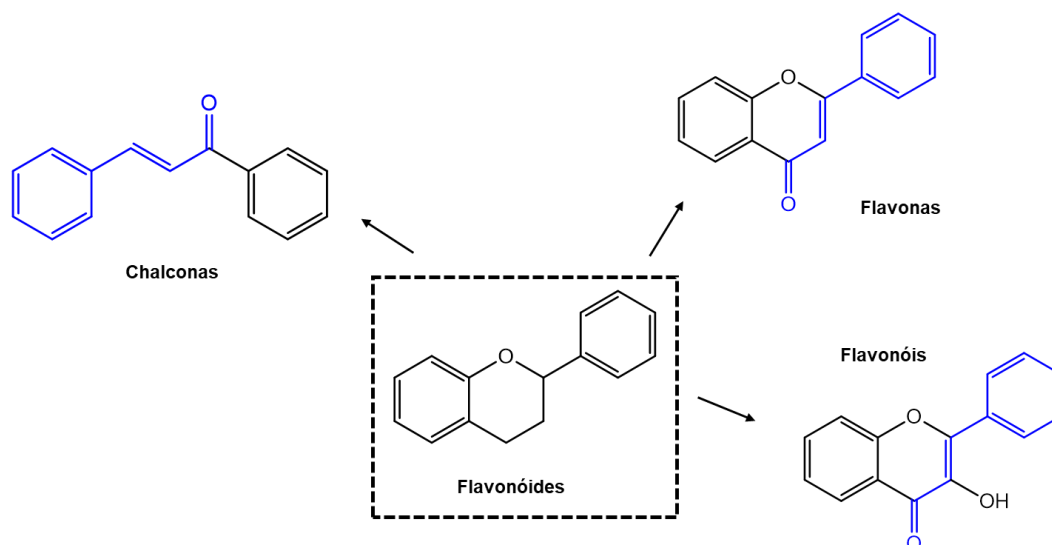
As plantas são potenciais fontes de compostos bioativos naturais, como metabólitos secundários e antioxidantes (GHASEMZADEH; GHASEMZADEH, 2011) importantes na manutenção da saúde e na proteção contra os danos induzidos pelo estresse oxidativo (RICE-EVANS, 2001). Os fitonutrientes como os polifenólicos vegetais se tornaram cada vez mais populares nas últimas décadas por desempenharem papéis importantes na saúde e bem-estar, apresentando diversas atividades biológicas incluindo quimiopreventivas, neuroprotetoras, cardioprotetoras e imunomoduladoras (OLUWOLE et al., 2022).

Os flavonóides são compostos bioativos que constituem um dos grupos mais difundidos de polifenóis presentes em vegetais, responsáveis pelo sabor e fragrância de algumas frutas, sementes e flores e desempenham um papel significativo como modificadores naturais da resposta biológica (JEONG et al., 2022; OLUWOLE et al., 2022). Devido a sua importância nas plantas e na saúde humana, torna-se útil ter uma melhor compreensão dos seus mecanismos fisiológicos de ação e bioatividades que incluem atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, antitumoral e antioxidante (GHASEMZADEH; GHASEMZADEH, 2011).

A estrutura química geral dos flavonoides consiste em dois anéis de benzeno ligados pela cadeia de três carbonos que podem formar um anel heterocíclico contendo oxigênio. Os flavonóides são divididos em subgrupos determinadas com base em variações estruturais no anel heterocíclico. Os flavonoides são classificados em flavonas, isoflavonas, flavonóis, flavononóis, flavononas, flavonais, antocianidinas e chalconas (DARYANAVARD et al., 2023).

Nesta seção, daremos ênfase apenas aos flavonoides que possuem o scaffold do AC (Figura 4).

Figura 4 - Estruturas químicas das principais classes de flavonóides derivados do ácido cinâmico.



Fonte: Adaptado de RICE-EVANS, 2001; GHASEMZADEH; GHASEMZADEH, 2011.

De acordo com Chagas e colaboradores (2022), os flavonóis são os principais flavonoides na natureza e estão se tornando cada vez mais populares em todo o mundo devido à conscientização geral sobre a manutenção da saúde. Os flavonóis são metabólitos especializados com funções importantes no crescimento, desenvolvimento e proteção das plantas e sua biossíntese pode ser regulada por vários hormônios vegetais como o etileno (DARYANAVARD et al., 2023).

Os flavonóis dietéticos são moléculas com benefícios impressionantes para a saúde humana e sua biodisponibilidade é um dos principais fatores para suas aplicações e papéis em organismos vivos apresentando atividades como antioxidante, cardioproteção, atividade antibacteriana, antiviral e anticâncer (BARRECA et al., 2021).

Hofmann e colaboradores (2022) sintetizaram e avaliaram amidas de AC-flavonoide no tratamento de distúrbios neurodegenerativos como a doença de Alzheimer. Os compostos preveniram a morte celular em modelos de estresse oxidativo e quebra de energia. A introdução de uma amida produziu maior estabilidade as moléculas e a alteração da estrutura do núcleo flavonoide mostrou que o híbrido de amida de AC-quercetina foi o composto mais potente.

Os flavonóis são similares às flavonas pela presença de um grupo carbonila no heterocíclico da aglicona e uma ligação dupla que permite conjugação entre toda molécula, afetando fortemente em suas propriedades redox. A atividade antioxidante dos flavonóis é um dos principais elementos que aumenta significativamente a importância biológica desses compostos (BARRECA et al., 2021). Essa interessante classe de fitoquímicos inclui a quercetina, isoquercetina, kaempferol e miricetina.

As flavonas, uma classe importante de constituintes bioativos em alimentos pertencente à família dos flavonoides, são amplamente distribuídas no reino vegetal como metabólitos secundários de muitas frutas normalmente encontradas em plantas na forma de glicosídeos. Acredita-se que as flavonas fazem parte dos fatores causais para as propriedades de promoção da saúde desses alimentos e sua diversidade estrutural permite que elas interajam com diferentes alvos. Pesquisas recentes revelaram que as flavonas desempenham um papel em inúmeras atividades biológicas, mas em particular, são conhecidas por sua atividade anti-inflamatória (WANG et al., 2021; JEONG et al., 2022).

A estrutura esquelética das flavonas é composta de fenil benzopirano substituído. As flavonas se diferem dos flavonóis pela ausência de um grupo hidroxila ligada ao heterocíclico, porém os grupos hidroxila são indispensáveis na porção fenil. As estruturas das agliconas de flavona ditam suas propriedades anti-inflamatórias, em particular, sugere-se que o número e a posição dos grupos hidroxila desempenham um papel crítico nesta atividade (WANG et al., 2021; CHAGAS et al., 2022). Dentre as principais flavonas destacam-se a luteolina, apigenina e baicaleína.

A família dos flavonóides inclui ainda as chalconas (1,3-difenil-2-propen-1-ona) que consistem principalmente em compostos polifenólicos cujas cores variam de amarelo a laranja e contribuem significativamente para a pigmentação de algumas plantas. As chalconas que são metabólitos secundários abundantes em plantas e naturalmente encontradas em frutas, flores, folhas, caules e raízes têm recebido muita atenção devido às suas propriedades intrigantes e potencialmente benéficas (ELKANZI et al., 2022). Apresentam maior estabilidade do que os flavonoides relativos e são bem solúveis em álcoois, soluções aquosas ácidas e alcalinas, bem como em solventes orgânicos, como acetona, clorofórmio e diclorometano (RAMMOHAN et al., 2020).

De acordo com Kaundal e colaboradores (2022), as chalconas e seus derivados têm sido uma área de grande interesse para vários pesquisadores nos últimos anos

por serem moléculas líderes ativas na química medicinal para a descoberta de novos medicamentos. Derivados de chalcona exibem uma ampla gama de atividades terapêuticas como antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória, antiproliferativas entre outras (RAMMOHAN et al., 2020; ELKANZI et al., 2022; KAUNDAL et al., 2022).

Estruturalmente, as chalconas consistem em um arcabouço químico comum formado por dois grupos aril conectados por uma enona, conhecido como fenil estilil cetona (sistema carbonil α , β -insaturado), existindo como isômeros *cis* e *trans*, com o isômero *trans* sendo termodinamicamente mais estável (VENTURA-SALAZAR et al., 2023). A presença deste sistema altamente reativo na chalcona e seus derivados é a justificativa para suas diversas atividades farmacológicas (KAUNDAL et al., 2022).

A química das chalconas ainda é uma atração entre os químicos orgânicos desde os tempos antigos, devido às características de modificações esqueléticas para produzir uma nova classe de compostos orgânicos (RAMMOHAN et al., 2020). Quimicamente, as chalconas são facilmente modificadas e sintetizadas para criar uma variedade de compostos com diferentes estruturas, pois apresentam um andaime privilegiado, modesto e são geralmente usadas como um modelo em química medicinal que permite uma variedade de substituições com a síntese fácil para a descoberta de medicamentos (RAMMOHAN et al., 2020; ELKANZI et al., 2022; VENTURA-SALAZAR et al., 2023).

4.3.2 Alcaloides

Os produtos naturais apresentam uma fonte importante de novos e altamente eficazes agentes biológicos, que podem ser usados na luta contra a crescente resistência aos medicamentos (YAN et al., 2021). Os alcaloides são compostos heterocíclicos contendo carbono, hidrogênio, nitrogênio e oxigênio tipicamente presentes em plantas, representando um dos tipos mais importantes de produtos naturais devido ao seu grande número e diversidade estrutural e complexidade (ABOOKLEESH; AL-ANZI; ULLAH, 2022).

Alcaloides de origem vegetal são uma classe muito diversa de metabólitos secundários, abrangendo uma estrutura química extremamente divergente. A diversidade esquelética e funcional os torna um grupo versátil, o que significa que eles são uma unidade farmacofórica mais significativa com atividades biológicas desejadas (ABOOKLEESH; AL-ANZI; ULLAH, 2022). Com base em suas diferentes estruturas,

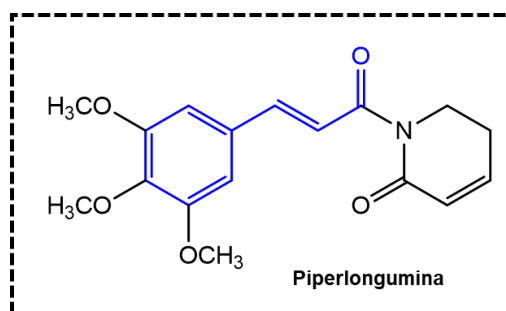
os alcaloides podem ser classificados em quinolinas, isoquinolinas, piridinas, pirróis, indóis, alcaloides piperidínicos entre outros (YAN et al., 2021).

Devido às suas extensas atividades farmacológicas, muitos medicamentos alcaloides foram desenvolvidos, como a morfina utilizada como analgésico narcótico, a codeína que é um medicamento para tosse, a vimblastina que possui propriedades anticâncer e o medicamento antibacteriano berberina cloridrato, todos amplamente utilizados na prática clínica (YAN et al., 2021).

Shang e colaboradores (2020) projetaram a partir da síntese orgânica vinte e cinco híbridos de AC-alcaloides de sophora (incluindo híbridos de AC-matrin e AC-soforidina) para avaliação *in vitro* contra linhagens de células tumorais humanas (HeLa, HepG2 e A549) e quatro destes compostos exibiram efeito potente contra todas as três linhagens. O estudo da relação estrutura-atividade dos compostos indicou a indução da apoptose na linhagem de células HepG2, podendo ser utilizados como compostos promissores para o desenvolvimento de agentes antitumorais por modificação estrutural.

A piperlongumina (1-[(2E)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-enoyl]-5,6-dihydropyridin-2(1H)-one) (Figura 5) possui fórmula química $C_{17}H_{19}NO_5$, massa molar é 317,34 g/mol e é um composto natural fitoquímico (alcaloide/amida) derivado do AC (TRIPATHI; BISWAL, 2020).

Figura 5 - Estrutura química do alcaloide piperlongumina.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

A piperlongumina e uma variedade de componentes alcaloides são isolados de *Piper longum* L. (piper long) e outras plantas de piper e recebeu ampla atenção devido às suas diversas atividades biológicas. Apesar do grande avanço de diagnóstico e

tratamento, o câncer continua sendo uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo. Os principais desafios enfrentados no tratamento desta doença são a quimiorresistência, os efeitos adversos dos medicamentos e o alto custo do tratamento (PARAMA et al., 2021). Muitos estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a piperlongumina exibe diversas atividades como ansiolítica, antidepressiva, antitumoral, antimicrobiana, antidiabética, anti-inflamatória, entre outros, embora a aplicação da piperlongumina e seus derivados são mais extensivamente estudados devido seus efeitos antitumorais (TRIPATHI; BISWAL, 2020; ZHU et al., 2021).

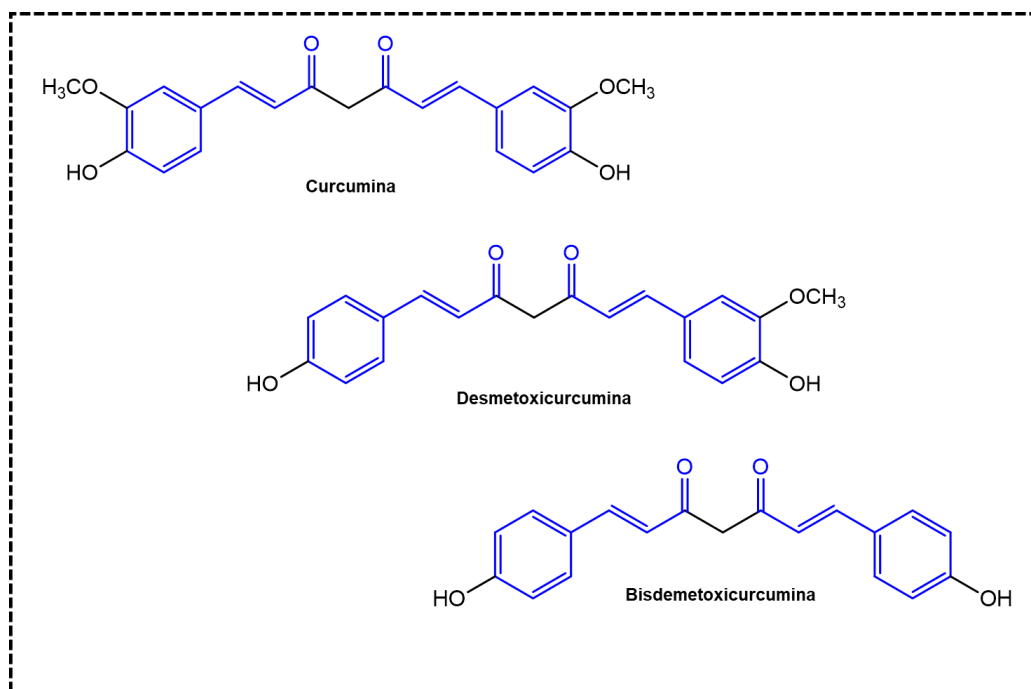
Estudos ao longo dos anos relataram o potencial desse alcaloide para ser usado diretamente como um medicamento anticâncer e em combinação com os medicamentos quimioterápicos padrão para aumentar sua eficácia. A estrutura química da piperlongumina é composta de duas funcionalidades imida α,β -insaturadas (PARAMA et al., 2021). De acordo com sua relação estrutura-atividade, o anel trimetilfenil (núcleo cinamoil) e 5,6-di-hidropiridin-2-(1H)-ona (núcleo piperdina) são responsáveis pela potente atividade anticâncer (SWAIN; SAHOO, 2024).

4.3.3 Curcuminoides

A cúrcuma (*Curcuma longa* L.) uma planta herbácea pertencente à família *Zingiberaceae* (MUKHERJEE; KAR, 2021) é um importante condimento encontrado no rizoma da planta e utilizado na culinária de diversos países do Leste Asiático como tempero e corante para os alimentos (MUNEKATA et al., 2021; ABDULLAH et al., 2022).

Estima-se que o gênero *Curcuma* contenha entre 80 e 117 espécies, das quais a maioria são encontradas no Sudeste da Ásia, mas também podem ser encontradas no Himalaia, no sul da China, na Austrália e nas Ilhas do Pacífico. A cúrcuma contém pelo menos 235 metabólitos secundários, que incluem 109 moléculas de sesquiterpeno e 68 de monotерpeno (MUKHERJEE; KAR, 2021) e sua importância tem ganhado mais atenção devido à presença de compostos bioativos conhecidos como curcuminóides (Figura 6) que são a principal classe de compostos fenólicos encontrados na cúrcuma (MUKHERJEE; KAR, 2021; MUNEKATA et al., 2021).

Figura 6 - Estruturas químicas dos curcuminóides.



Fonte: MUKHERJEE; KAR, 2021; SILVESTRO et al., 2021.

Os curcuminóides são os compostos polifenólicos naturais encontrados na cúrcuma, responsáveis pela coloração apreciada (entre laranja e amarelo) do condimento produzido a partir desta planta e incluem a curcumina, compondo cerca de 90% dos curcuminóides, a desmetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina (SILVESTRO et al., 2021).

A curcumina é um composto fenólico natural biologicamente ativo, com a fórmula molecular $C_{21}H_{20}O_6$, caracterizada pela primeira vez em 1910. Os benefícios para a saúde atribuídos aos curcuminóides estão principalmente ligados à curcumina, o principal composto entre os curcuminóides (CHAINOGLOU et al., 2020; MEDVEDEVA et al., 2020; SILVESTRO et al., 2021).

Nos últimos anos, produtos naturais, como os curcuminóides, têm sido intensamente explorados e estudados devido à sua ampla variedade de bioatividades, incluindo efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, anticarcinogênicos e potencial terapêutico em várias doenças neurodegenerativas (CHAINOGLOU et al., 2020; MEDVEDEVA et al., 2020; SILVESTRO et al., 2021), tendo sido associadas em grande parte a curcumina, como o principal composto desta categoria, que embora

seja relativamente segura, sua aplicação clínica é limitada devido às suas características físico-químicas limitadas como sua rápida metabolização, internalização celular diminuída e principalmente sua baixa solubilidade aquosa (MUNEKATA et al., 2021; ABDULLAH et al., 2022).

Existem muitas maneiras de aumentar a solubilidade e biodisponibilidade da curcumina, como por exemplo, usando detergentes, ciclodextrinas e outros compostos (MEDVEDEVA et al., 2020), mas também através de modificações estruturais. Chainoglou e colaboradores (2020) relataram modificações estruturais na curcumina que melhoram sua estabilidade a partir da eliminação da funcionalidade cetoenol propensa à hidrólise e a incorporação de vários substituintes alternativos nos anéis fenil terminais. Esses análogos foram projetados para possuir atividade anticarcinogênica, reagindo prontamente com tióis como aceitadores de Michael.

Como o estresse oxidativo está associado com a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs), peroxidação lipídica e dano oxidativo ao DNA e proteínas, é responsável por muitas complicações patológicas. Estudos recentes indicaram que a curcumina melhorou o estado oxidativo e a função mitocondrial no combate a doenças neurodegenerativas (MUNEKATA et al., 2021; SILVESTRO et al., 2021). É igualmente importante investigar como as outras duas moléculas contribuem para os efeitos benéficos à saúde dos curcuminóides (MUKHERJEE; KAR, 2021).

A curcumina e seus derivados podem ser classificados como metabólitos secundários que possuem pelo menos dois grupos hidroxila fenólicos, podendo se dissociar em íons fenolatos com carga negativa sob condições fisiológicas. A curcumina pode, portanto, interagir com proteínas formando pontes de hidrogênio e ligações iônicas, que, conseqüentemente, podem alterar as propriedades de uma proteína (NURCAHYANTI et al., 2022).

A atividade antioxidante dos curcuminóides está relacionada ao grupo metileno ativo, no entanto, a presença de um grupo metoxi doador de elétrons *orto* ao grupo hidroxila fenólico também contribui para a atividade antioxidante da molécula por meio de um efeito indutivo no grupo hidroxila. A curcumina tem a maior atividade antioxidante com relação aos outros dois curcuminóides (desmetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina) devido à presença de dois grupos metoxi (MUKHERJEE; KAR, 2021).

O esqueleto dos curcuminóides é composto de uma cadeia β -dicetona α,β -insaturada, que pode ser biossintetizada a partir do AC como ponto de partida por

meio de diferentes mecanismos derivados de aminoácido (ABDULLAH et al., 2022). A presença desta cadeia de ligação proporciona uma característica única nestas moléculas, permitindo que permaneçam nas formas ceto ou enol dependendo do pH ambiente. Como o grupo metileno possui dois átomos de hidrogênio ativos e é flanqueado por dois grupos ceto, o átomo de hidrogênio ligado ao átomo de carbono pode migrar para o átomo de oxigênio do grupo ceto, resultando nas formas tautoméricas ceto-enol, quando o pH está entre 3 e 7, é a forma ceto que é predominantemente encontrada, enquanto a forma enol é encontrada em torno de pH 8. Pesquisas extensivas nas últimas décadas estabeleceram que esses domínios funcionais distintos podem estar relacionados com as atividades biológicas dos curcuminóides. (MUKHERJEE; KAR, 2021).

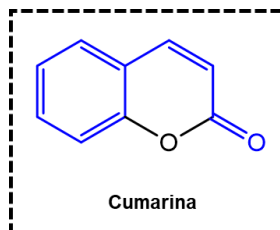
4.3.4 Cumarinas

O uso medicinal de compostos orgânicos de origens naturais, como microrganismos, plantas e animais, precede a história humana documentada como uma tradição antiga por talvez milhares de anos e vêm ganhando atenção devido seus efeitos terapêuticos contra doenças humanas. O uso de compostos sintéticos abriu novos caminhos para terapias direcionadas e personalizadas, afetando as vias de sinalização nas quais os alvos terapêuticos são o objetivo principal (FLORES-MORALES et al., 2023).

Entre os compostos naturais mais explorados na saúde humana estão as cumarinas, que são compostos moleculares de origem natural e sintética, estudadas há mais de 200 anos. Seu nome deriva da espécie *Coumarouna odorata Aube* (*Dipteryx odorata*), um vegetal sul-americano do qual a molécula foi isolada pela primeira vez na década de 1820 com a descoberta da síntese de Perkin, seguida de outras metodologias clássicas para obtenção destes compostos como as reações de Pechmann e Knoevenagel (SHARIFI-RAD et al., 2021; FLORES-MORALES et al., 2023).

A cumarina (2H-cromen-2-ona ou 1,2-benzopirona) (Figura 7) é um metabólito secundário pertencem à família das benzopironas, comumente encontradas em muitas plantas medicinais (FRANCO et al., 2021).

Figura 7 - Estrutura química da cumarina.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

Cumarinas são compostos polifenólicos pertencentes a um grupo de compostos heterocíclicos oxigenados (AKKOL et al., 2020). O núcleo básico da cumarina corresponde ao composto benzo- α -pirona, sendo uma lactona semivolátil de baixo peso molecular, tem odor adocicado e está presente em mais de 60 plantas. Além das cumarinas isoladas de origem natural, os derivados sintéticos devido aos substituintes em várias posições nas estruturas químicas, aumentaram o número de cumarinas atualmente conhecidas, com efeitos biológicos interessantes. As cumarinas são classificadas em seis grupos principais: cumarinas simples, furanocumarinas, diidrofuranocumarinas, piranocumarinas, fenilcumarinas e biscumarinas (FLORES-MORALES et al., 2023).

As cumarinas são compostos bioativos naturais reconhecidos por suas atividades farmacológicas anti-inflamatórias, anticoagulantes, antimicrobianas, antimaláricas, antivirais, anticâncer, anti-hipertensivas, antituberculosas, anticonvulsivantes, antiadipogênicas e anti-hiperglicêmicas, bem como suas ações antioxidantes e neuroprotetoras (SHARIFI-RAD et al., 2021) e podem apresentar grande contribuição na pesquisa para prevenção e tratamento de doenças devido à capacidade de exercer interações não covalentes com estruturas proteicas, possuindo um amplo espectro de atividades biológicas (FRANCO et al., 2021)

De acordo com Akkol e colaboradores (2020), as cumarinas nos últimos anos se tornaram um grande alvo de pesquisadores devido sua alta atividade biológica e baixa toxicidade, principalmente no combate ao câncer. Elas são comumente usadas no tratamento de câncer de próstata, carcinoma de células renais e leucemia, e elas também têm a capacidade de neutralizar os efeitos colaterais causados pela radioterapia.

4.3.5 Quinonas

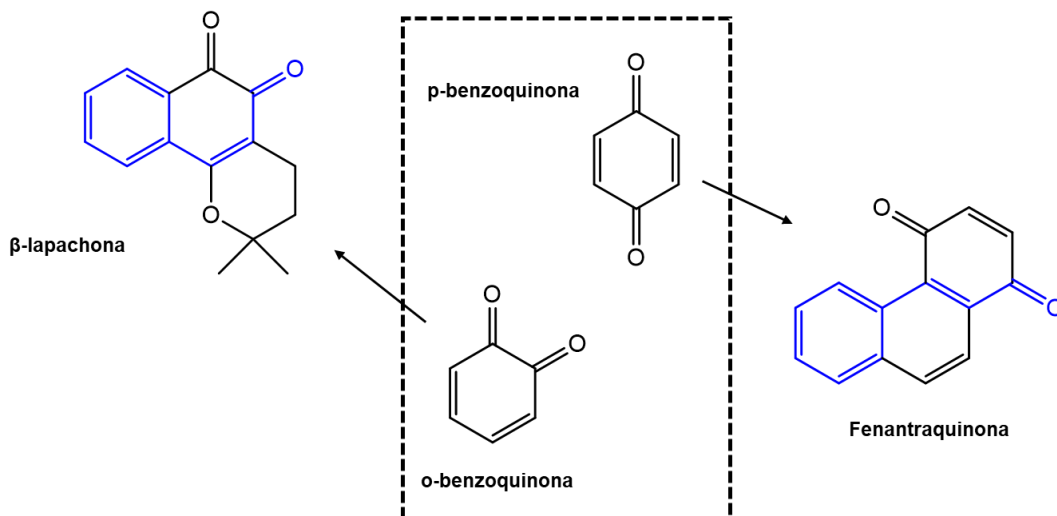
Quinonas são um termo geral para uma classe onipresente de compostos que são comuns em vários produtos naturais, como plantas, bactérias, algas e fungos ou gerados através do metabolismo de hidroquinonas e/ou catecóis (BOLTON et al., 2000; DAHLEM JUNIOR et al., 2022).

As quinonas dispõem de estruturas dicetonas cíclicas insaturadas intramoleculares e são consideradas uma estrutura privilegiada na química medicinal e um modelo útil para o design de novos compostos com potencial atividade farmacológica, que pode fornecer ligantes ativos e seletivos para múltiplos alvos biológicos otimizando adequadamente a estrutura de grupos funcionais (ZHANG et al., 2021).

Os derivados naturais ou sintéticos de quinona são membros importantes de medicamentos ou moléculas potenciais na indústria médica e farmacêutica e possuem aplicações proeminentes em várias áreas, como antimicrobiano, antitumor, antiviral, antimalárico, quimiossensor, catalisador, corantes, armazenamento de energia, transferência de elétrons, entre outros (DAHLEM JUNIOR et al., 2022).

As benzoquinonas são uma classe de quinonas naturais mais simples encontradas principalmente em plantas superiores, fungos, bactérias e reino animal. Elas estão envolvidas em importantes funções biológicas, como transporte bioenergético, fosforilação oxidativa e processos de transporte de elétrons e podem ser divididas em *o*-benzoquinona e *p*-benzoquinona (Figura 8), andaimes importantes na síntese de DAC (DANDAWATE et al., 2010; DAHLEM JUNIOR et al., 2022).

Figura 8 - Estruturas químicas de quinonas derivadas do ácido cinâmico.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

A estrutura das quinonas naturais pode ser divididas ainda em naftoquinona, antraquinona e fenantraquinona. Entre as naftoquinonas naturais o lapachol é um importante metabólito secundário e seus derivados, como a β -lapachona, têm aplicações potenciais no campo médico e o interesse neste composto aumentou na última década, principalmente como drogas antiparasitárias, anticâncer e antivirais (CÂMARA et al., 2021).

De acordo com Gomes e colaboradores (2021) a β -lapachona é um composto natural que demonstrou atividade contra vários tipos de tumores malignos, como câncer de pulmão e pâncreas e melanoma. Além disso, essa *orto*-naftoquinona tem atividades antimicrobianas, ressaltando sua ação contra microrganismos resistentes e fornecendo propriedades anti-inflamatórias, antiobesidade, antioxidantes, neuroprotetoras, nefroprotetoras e cicatrizantes.

4.4 Síntese do ácido cinâmico

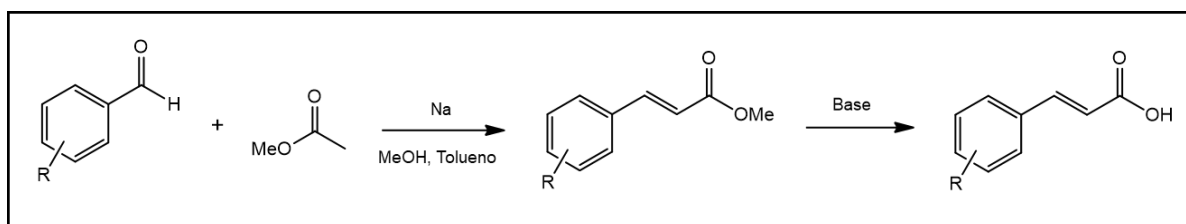
Visto a importância do AC e seus derivados e que estes são encontrados naturalmente em baixas concentrações, uma alternativa para contornar este empecilho é a utilização de rotas a partir da síntese orgânica, que permite a obtenção de maiores quantidades de moléculas desde as mais simples a mais complexas

inspiradas em produtos naturais (DENG et al., 2023). Nesta seção serão descritas as principais rotas sintéticas para obtenção do AC.

4.4.1 Condensação de Claisen-Schmidt

A reação de condensação de Claisen-Schmidt, conhecida há cerca de 140 anos, é um dos métodos mais amplamente utilizados, pelo seu procedimento simples, para reações de formação de ligações carbono-carbono, muitas das quais levam a compostos biologicamente e farmacologicamente ativos como os flavonóides chalcona e flavona, derivados do AC (YADAV; WAGH, 2020). O esquema 1 demonstra uma rota sintética adaptada para a formação do AC.

Esquema 1 - Síntese do ácido cinâmico através da reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt, seguido de hidrólise básica.



Fonte: Adaptado de HATSUDA; KURODA; SEKI, 2003; SHARMA, 2011; AHLUWALIA, 2021.

A reação consiste na condensação aldólica de benzaldeídos substituídos com ésteres acéticos como o acetato de metila com adição de sódio metálico e quantidade catalítica de metanol com tolueno como co-solvente levando à formação do éster cinâmico, que ao ser tratado com base forma o AC (HATSUDA; KURODA; SEKI, 2003; AHLUWALIA, 2021).

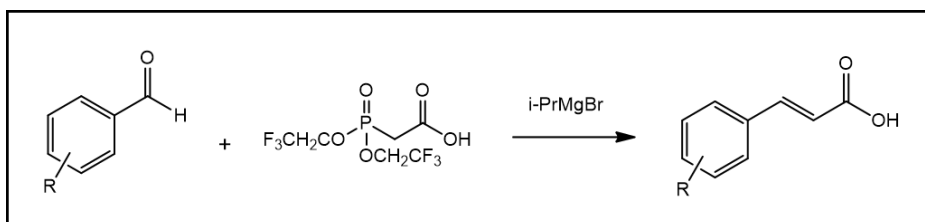
Sharma (2011) sintetizou uma variedade de derivados do ácido (*E*)-cinâmico preparados em altos rendimentos por meio da condensação de Claisen-Schmidt na presença de sódio metálico.

4.4.2 Olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)

A reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) é uma das ferramentas sintéticas mais confiáveis e difundidas para a construção estereocontrolada de ligações etilênicas. Sua popularidade é devido a uma combinação de fatores que incluem seletividade posicional, robustez, disponibilidade de materiais de partida e versatilidade sintética dos produtos das reações o que a torna valiosa para preparar andaimes moleculares simples, bem como densamente funcionalizados e complexos (BISCEGLIA; ORELLI, 2015).

A olefinação de HWE é um método muito eficaz na síntese do AC e seus derivados conforme apresentado no esquema 2. A reação consiste na formação de ácidos carboxílicos α,β -insaturados a partir de fosfonatos em meio básico.

Esquema 2 - Síntese do ácido cinâmico através da reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons Reaction (HWE).



Fonte: Adaptado de SANO; TAKEMOTO; NAGAO, 2003.

A reação estereosseletiva de HWE de benzaldeídos substituídos com fosfonatos estabilizados utilizado o reagente de Grignard (i-PrMgBr) em meio básico leva à formação do ácido cinâmico e seus derivados na configuração (*E*) (SANO, S.; TAKEMOTO, Y.; NAGAO, 2003).

Paparella e colaboradores (2024) desenvolveram com sucesso uma nova síntese de ésteres (*E*)- α,β -insaturados, derivados de AC, desenvolvida usando solventes eutéticos profundos próticos através da reação de HWE entre trietila fosfonatos e compostos carbonílicos heteroaromáticos, abrangendo grupos retiradores de elétrons e doadores de elétrons, garantindo uma alta economia atômica.

Os produtos obtidos da reação de HWE podem ser utilizados como intermediários sintéticos importantes, pois apresentam um arranjo conveniente de três

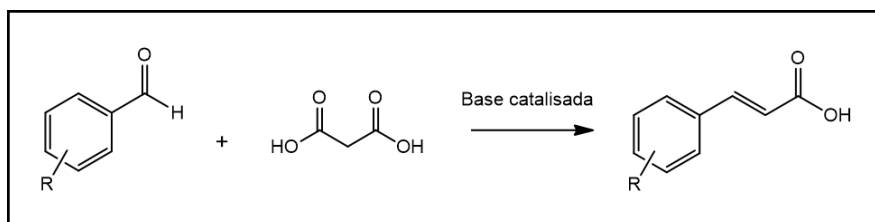
átomos de carbono consecutivos e diversamente funcionalizados oferecendo uma ampla gama de reatividade (BISCEGLIA; ORELLI, 2015).

4.4.3 Reação de Knoevenagel

A reação de Knoevenagel-Doebner é um dos processos imperativos e essenciais na química orgânica sintética que consiste na condensação de compostos carbonílicos aromáticos como aldeídos e cetonas e compostos com metileno ativo, na presença de uma base fraca como catalisador, frequentemente piperidina e piridina, com subsequente hidrólise ácida, na formação de produtos α,β -insaturados formados via ligação dupla carbono-carbono envolvendo uma reação de adição nucleofílica (GUNIA-KRZYŻAK et al., 2018; APPATURI et al., 2021).

No esquema 3 é representada a reação de Knoevenagel-Doebner para síntese do AC adaptada por Van Schijndel e colaboradores (2017) que desenvolveram um método que forneceu a conversão de vários benzaldeídos com alta seletividade para os respectivos ácidos α,β -insaturados.

Esquema 3 - Síntese do ácido cinâmico através da reação de condensação de Knoevenagel.



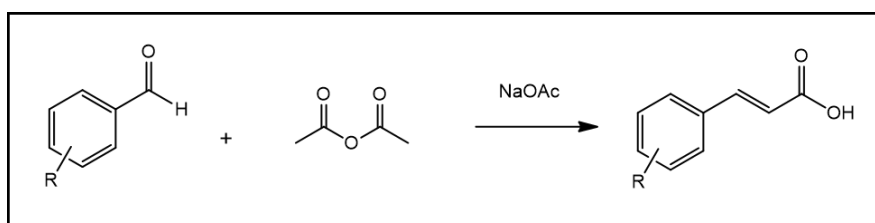
Fonte: Adaptado de VAN SCHIJNDEL et al., 2017; APPATURI et al., 2021.

Geralmente, as reações de Knoevenagel são realizadas usando grandes quantidades de piridina como solvente e piperidina como organocatalisador, porém o uso de piridina não é desejável e deve ser significativamente reduzido ou eliminado uma vez que é tóxica e representa um risco significativo à saúde. A parte essencial do procedimento desenvolvido é uma condensação sem solvente que usa aminas ambientalmente benignas ou sais de amônio como catalisadores em vez de piridina e piperidina, como usado na tradicional condensação Knoevenagel (VAN SCHIJNDEL et al., 2017).

4.4.4 Reação de Perkin

A síntese química eficiente do AC foi desenvolvida no século XIX por William Henry Perkin, que ficou conhecida até hoje como reação de Perkin. O procedimento descrito no esquema 4, envolve a reação de benzaldeído substituído e anidrido acético na presença de uma base fraca, geralmente sal alcalino do ácido ou trimetilamina, na formação de ácidos carboxílicos insaturados (ROSEN, 1991; GUNIA-KRZYŻAK et al., 2018).

Esquema 4 - Síntese do ácido cinâmico através da reação de Perkin.



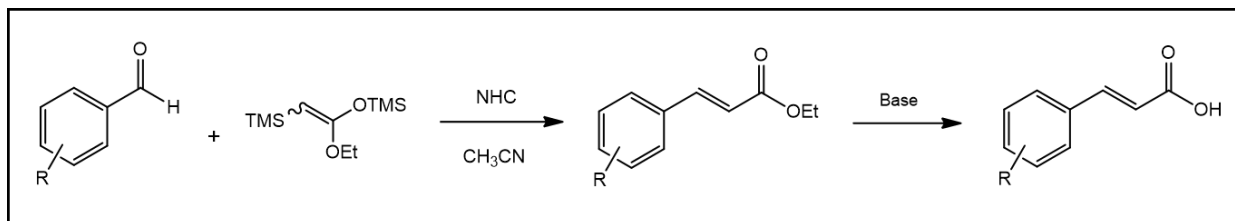
Fonte: Adaptado de ROSEN, 1991; INDRIYANTI; PRAHASIWI, 2020.

A reação de condensação de Perkin ocorre entre o grupo carbonila do benzaldeído substituído e o grupo metileno ativado do anidrido acético. A ativação do metileno como nucleofílico é realizada pela adição de um catalisador básico (INDRIYANTI; PRAHASIWI, 2020). A reação de Perkin é geralmente aplicável apenas a aldeídos aromáticos (ROSEN, 1991).

4.4.5 Olefinação de Peterson

A reação de Peterson compreende um método estereoespecífico na síntese de olefinas a partir de compostos carbonílicos e um organossilício, podendo ser aplicado na síntese do AC e seus derivados como demonstrado no esquema 5 (WANG et al., 2016).

Esquema 5 - Síntese do ácido cinâmico através da reação de olefinação de Peterson.



Fonte: Adaptado de WANG et al., 2016.

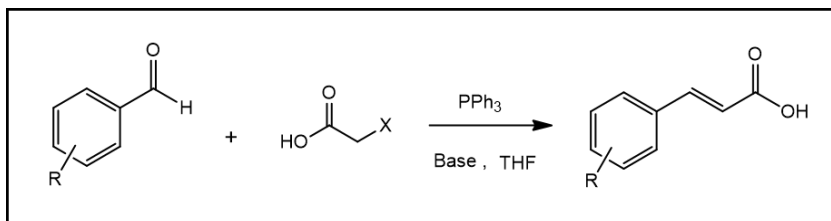
Wang e colaboradores (2016) sintetizaram com êxito derivados de ésteres cinâmicos a partir de carbenos N-heterocíclicos (NHCs) utilizados como organocatalisadores eficientes para catalisar a reação de olefinação de Peterson.

A olefinação de Peterson é considerada uma variação de silício das reações do tipo Wittig que envolvendo a adição de carbânions estabilizados com α -heteroátomo, a forte afinidade do ânion oxigênio pela fração silil é enfatizada quando a reação tem preferência sobre as reações de Julia e Wittig. Uma característica importante da olefinação de Peterson é que ambos os isômeros *E* e *Z* formados podem ser obtidos de um único diastereoisômero variando o pH do meio reacional (VAN STADEN; GRAVESTOCK; AGER, 2002).

4.4.6 Reação de Wittig

A reação de Wittig foi inicialmente explorada em 1954 por Georg Wittig e é amplamente empregada por químicos orgânicos na síntese de alcenos por meio da conversão de compostos carbonílicos com ílideo de fósforo (fosforana) gerado a partir de sal de fosfônio (Esquema 6). Dependendo do ílideo, a reação pode ser estereoespecífica, uma vez que o ílideo estabilizado leva ao isômero termodinâmico (*E*) e quando não, isômero cinético (*Z*) (HERAVI et al, 2020).

Esquema 6 - Síntese do ácido cinâmico através da reação de Wittig.



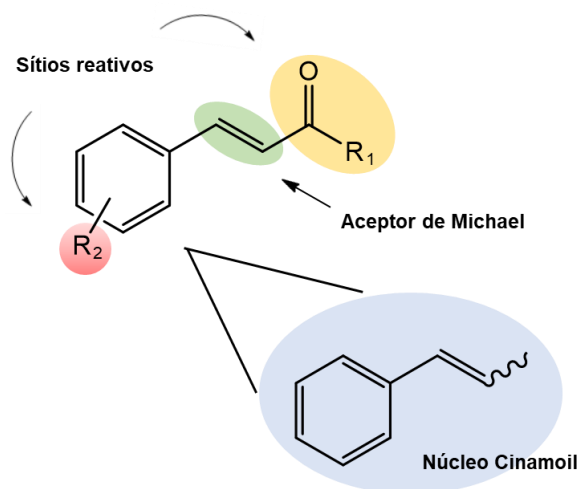
Fonte: Adaptado de LAO; TOY, 2016; HERAVI et al., 2020.

Apesar de sua comprovada utilidade, a reação de Wittig sofre de limitações que podem impedir seu uso, especialmente em larga escala, no contexto da química verde sustentável. A reação possui baixa economia atômica e problemas associados à purificação do produto desejado (LAO; TOY, 2016).

4.5 Relação Estrutura-Atividade biológica

As atividades biológicas do AC e seus derivados podem ser compreendidas por meio das interações com alvos moleculares encontrados em organismos vivos (FRANÇA et al., 2021b). O arcabouço cinâmico possui determinadas regiões principais, tomando como base o núcleo cinamoil, que contém um anel aromático que pode ser substituído com diferentes grupos, uma dupla ligação conjugada, que atua como aceitor de Michael e uma carbonila que pode ser geradora de funções orgânicas como ácidos carboxílicos, ésteres ou amidas (Figura 9) (DE; BALTAS; BEDOS-BELVAL, 2011; GUNIA-KRZYŻAK et al., 2018)

Figura 9 - Estrutura genérica dos derivados do ácido cinâmico e suas regiões de reatividade.



Fonte: Adaptado de FRANÇA et al., 2021b.

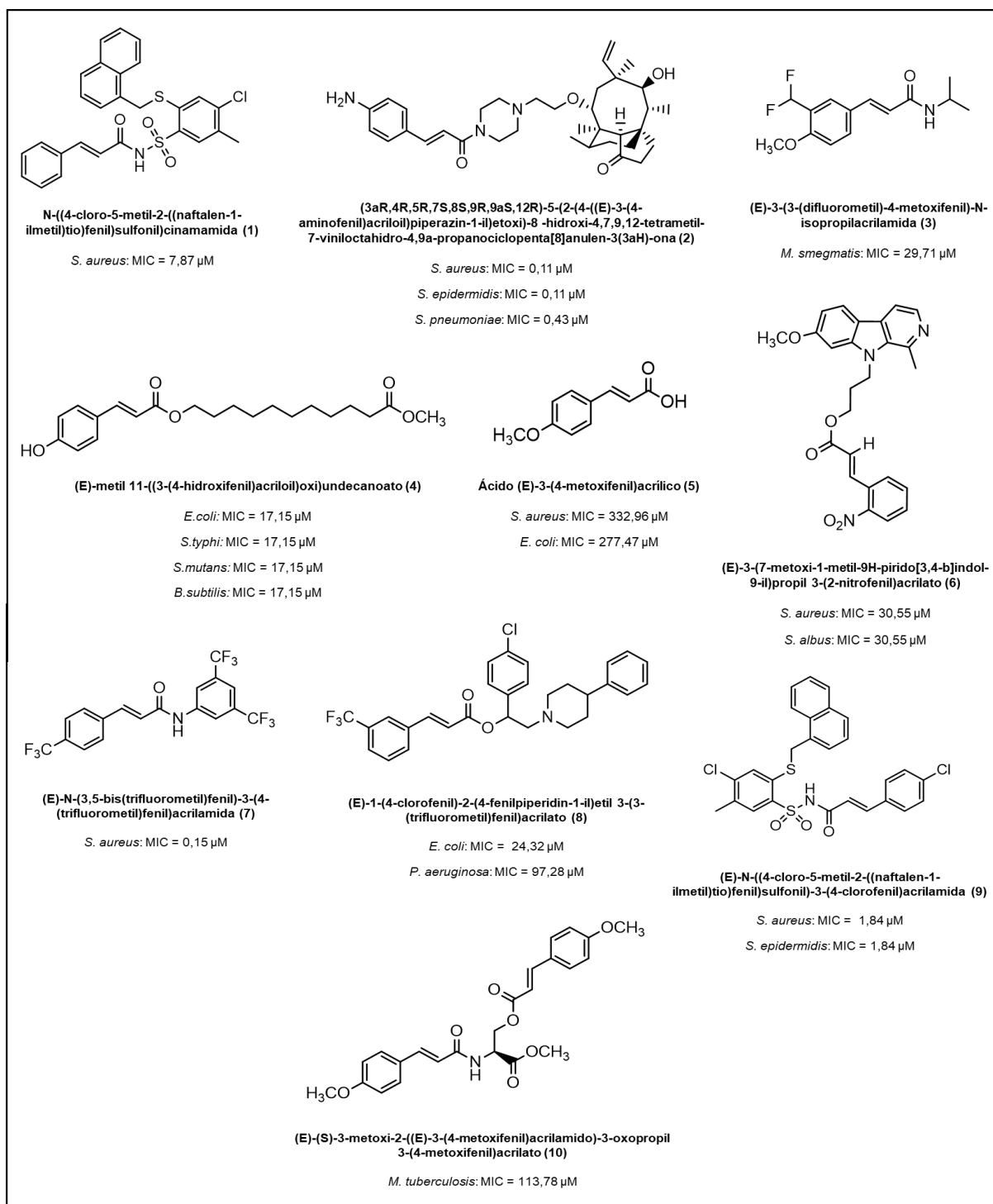
Dessa forma, a estrutura do AC é considerada versátil, e seu esqueleto apresenta características atraentes para a criação de novos agentes antibacterianos, antifúngicos, antioxidantes, inseticidas, larvicidas, entre outros (SHARMA, 2011).

4.5.1 Atividade biológica dos derivados do ácido cinâmico

4.5.1.1 Atividade antibacteriana

Nos últimos anos, a crescente resistência de bactérias patogênicas aos antibióticos existentes foi reconhecida como um sério problema de saúde pública. O aumento da resistência de microrganismos patogênicos está relacionado ao uso indevido/abuso de antibióticos e à sua adaptação natural e evolução para compostos antimicrobianos comercializados (DENG et al., 2019; MARTÍNEZ et al., 2020; Żołnowska et al., 2020). Desta forma, novos trabalhos vêm sendo desenvolvidos na busca de potenciais agentes antibacterianos (Figura 10), dando ênfase aos compostos derivados do AC.

Figura 10 - Estruturas dos derivados do ácido cinâmico com atividade antibacteriana.



Fonte: DENG et al., 2019; AGUIRRE-RENTERÍA et al., 2020; ŻOŁNOWSKA et al., 2020; GANDHI et al., 2021; LIANG et al., 2021; MARTÍNEZ et al., 2021; PŁOWUSZYŃSKA; GLISZCZYŃSKA, 2021; STRHARSKY et al., 2022; AJAYRAJSINH; DHANJI; PREMLATA, 2023; BUŁAKOWSKA et al., 2023.

Diante do exposto, Żołnowska e colaboradores (2020) desenvolveram uma série de derivados de amidas, aplicando a estratégia de hibridização para projetar medicamentos com novas propriedades farmacológicas e potencial para prevenir a resistência bacteriana. O híbrido molecular (1) obtido pela combinação do fragmento de 2-mercaptobenzenosulfonamida com resíduo de AC foi testado frente a cepas de *S. aureus* apresentando MIC de 7,87 μM . O composto revelou grande atividade contra bactérias Gram-positivas, mas baixa atividade contra as Gram-negativas, que pode estar relacionada com a parede celular destas bactérias que é composta por uma espessa camada de lipoproteína-lipopolissacarídeo que protege uma fina camada de peptidoglicano. Por outro lado, espécies Gram-positivas têm uma parede celular composta por dezenas de camadas de peptidoglicano que podem ser suscetíveis à N-benzenossulfonilamida testadas.

Para desenvolver novos antibióticos que possuem um mecanismo especial, Deng e colaboradores (2019) utilizaram do método de montagem molecular para sintetizar uma série de novos derivados de pleuromutilina contendo um arcabouço de AC na cadeia lateral C-14. O composto (2) foi o mais ativo frente diversas espécies de *Staphylococcus* com MIC variando de 0,11-0,43 μM como mostrado na Figura 10.

Foi constatado que a posição do substituinte no anel benzênico afeta a atividade contra bactérias Gram-positivas resistentes à penicilina e a presença do grupo *p*-NH₂ aumentou substancialmente essa atividade. O docking molecular exibiu para este composto cinco ligações de hidrogênio, três delas formadas pela interação entre OH e resíduo G2484, bem como carbonila em C-21 e resíduo G2044 e o grupo NH₂ no anel de benzeno formou outras duas ligações com o fosfato de C2420 (DENG et al., 2019)

Martínez e colaboradores (2021) sintetizaram ainda uma série de amidas de ácido isoferúlico. Foi introduzida uma fração difluorometil na posição C-3' de um núcleo de derivado de amida 4-metoxicinamoil obtendo (3) que apresentou um MIC de 29,71 μM frente a *M. smegmatis*. A fração difluorometil aumentou a lipofilicidade da molécula e o flúor atuou como um bioisótero de hidrogênio devido ao seu tamanho relativamente pequeno.

Outros trabalhos relevantes na busca da atividade antibacteriana de derivados do AC merecem ser destacados, como o do Gandhi e colaboradores (2021) que sintetizaram o composto (4) derivado de monoacilglicerol contendo à base de ácido *p*-cumárico que exibiu boa atividade antimicrobiana com MIC de 17,15 μM frente a

diversas espécies. Płowuszyńska e Gliszczyńska (2021) trabalharam com o ácido *p*-metoxicinâmico (5), um dos fenilpropanoides, que é relatado na literatura que seu modo de ação depende da concentração de ácido não dissociado, sendo estabelecido que com um pH mais baixo a atividade antimicrobiana tende a aumentar, pois a concentração de ácidos fenólicos não dissociados é maior, tornando-os mais solúveis nas membranas citoplasmáticas. E Liang e colaboradores (2021) que sintetizaram (6) um derivado de harmina N⁹-ácido cinâmico, apresentando melhor atividade antibacteriana contra cepas Gram-positivas do que cepas Gram-negativas, com MIC de 30,55 µM frente *S. aureus* e *S. albus*.

O grande aumento da carga microbiana e o desenvolvimento de resistência antimicrobiana representam uma grande ameaça à saúde humana em todo o mundo (STRHARSKY et al., 2022). Desta forma Strharsky e colaboradores (2022) sintetizaram uma série de anilidas de DAC, sendo o mais ativo (7) com MIC de 0,15 µM frente a *S. aureus*, apresentando um efeito significativo na inibição da respiração bacteriana a partir do ensaio MTT.

A partir da REA de (8) um híbrido AC contendo piperidina sintetizado por Ajayrajsinh; Dhanji e Premlata, (2023) foi possível inferir que substituição com grupo retirador de elétrons no anel aromático do núcleo cinamoil aumentou apreciavelmente a atividade contra bactérias Gram-negativas.

Bułakowska e colaboradores (2023) e Aguirre-Rentería e colaboradores (2020), contribuíram ainda com a literatura científica a partir de seus trabalhos relacionados a sínteses de DAC *p*-substituídos compostos (9) e (10) respectivamente, apresentando as atividades antibacterianas demonstradas na Figura 10.

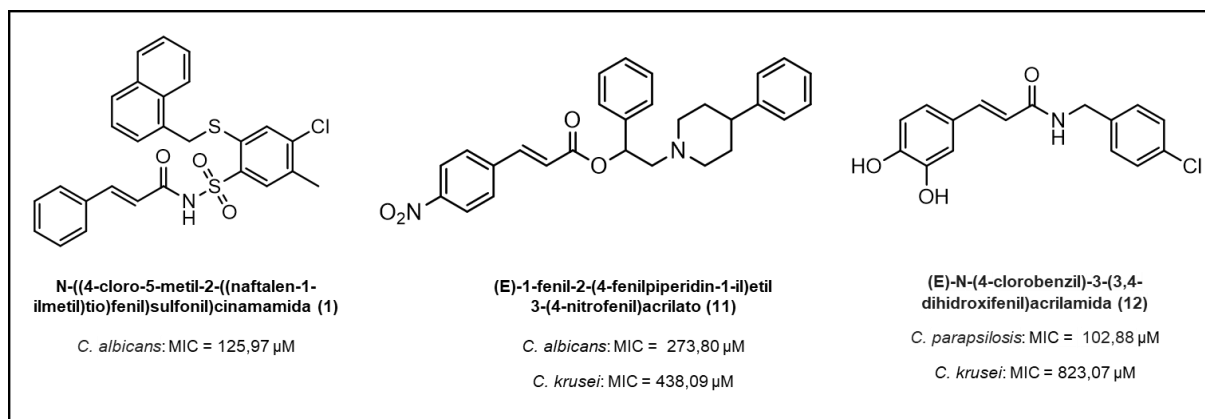
4.5.1.2 Atividade antifúngica

Considerando o desenvolvimento da resistência a fungicidas e os efeitos nocivos de resíduos químicos, surge uma necessidade de buscar por alternativas quimioterápicas mais novas que mostrem controle a estes microrganismos (LI et al., 2023).

O conceito de hibridização molecular surgiu como uma estratégia eficaz para aumentar a atividade biológica da molécula híbrida ou a eficácia farmacológica para abordar esta questão (AJAYRAJSINH; DHANJI; PREMLATA, 2023). Żołnowska e colaboradores (2020) sintetizaram e avaliaram a atividade antimicrobiana de uma

série de híbridos moleculares, dentre eles o composto (1) (Figura 11), derivado de cinamamida que apresentou um MIC de 125,97 μM frente ao fungo da espécie *C. albicans*.

Figura 11 - Estruturas dos derivados do ácido cinâmico com atividade antifúngica.



Fonte: ŻOŁNOWSKA et al., 2020; PEREZ-CASTILLO et al., 2021; AJAYRAJSINH; DHANJI; PREMLATA, 2023.

Uma classe de novos híbridos de AC contendo piperidina foi sintetizada por Ajayrajsinh; Dhanji; Premlata (2023). A atividade antifúngica de (11) foi avaliada frente aos fungos da espécie *Candida* (*C. albicans* e *C. krusei*) e apresentou MIC de 273,80 μM e 438,09 μM , respectivamente. Um estudo de docking molecular realizado pelo grupo revelou que o composto poderia ser alojado no bolso ativo e inibir a proteína Hsp90 NBD do fungo *C. albicans* por meio de várias interações.

A partir da REA, foi possível inferir que a atividade de amplo espectro contra cepas fúngicas foi apresentada a DAC substituídos por grupos retiradores de elétrons como (Cl, NO₂ e CF₃) (AJAYRAJSINH; DHANJI; PREMLATA, 2023).

As infecções fúngicas continuam sendo um problema de saúde mundial de alta incidência que é agravado por opções terapêuticas limitadas e pelo surgimento de cepas resistentes a medicamentos. Deste modo, Perez-Castillo e colaboradores (2021) avaliaram o potencial terapêutico de derivados halogenados de AC e a amida (12) demonstrou bioatividade frente às cepas de *C. parapsilosis* e *C. krusei* com MIC de 102,88 μM e 823,07 μM , respectivamente.

Esse padrão de substituintes halogenados no anel aromático possivelmente contribui para a maior potência antifúngica contra essa espécie (PEREZ-CASTILLO et al., 2021).

4.5.1.3 Atividade antioxidante

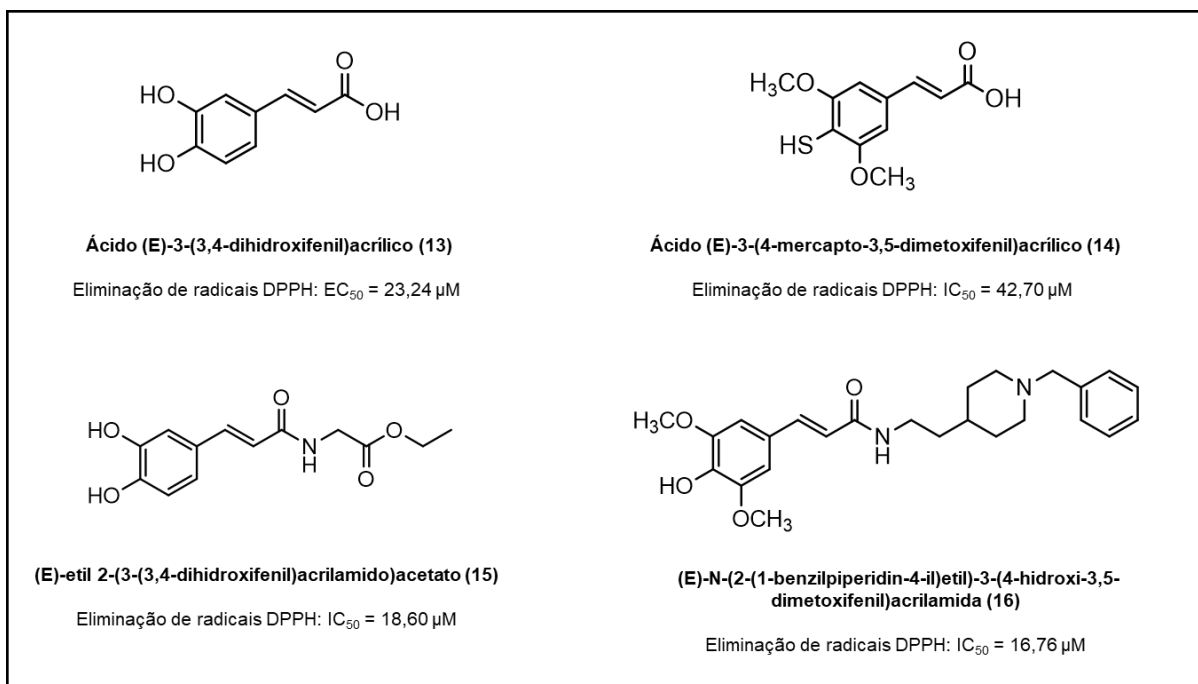
Os antioxidantes compreendem um grupo de moléculas biologicamente ativas capazes de neutralizar e retardar as reações de oxidação de substâncias que podem formar espécies reativas (PARCHETA et al., 2021). Esses compostos têm despertado um interesse crescente ao longo dos anos devido aos seus papéis protetores, tanto em produtos naturais, como alimentos e produtos farmacêuticos, quanto na prevenção da deterioração oxidativa no corpo humano e de processos patológicos mediados pelo estresse oxidativo (GULCIN, 2020).

O termo estresse oxidativo, que denota estresse oxidativo fisiológico, trata-se de um desequilíbrio entre espécies oxidantes e antioxidantes em favor dos oxidantes, levando a uma interrupção da sinalização e controle redox e/ou dano molecular (SIES, 2017).

Há um consenso crescente dentre as pesquisas com antioxidantes de que espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs) não estão apenas associadas a várias patologias, mas que atuam como mensageiros fisiológicos de sinalização redox com importantes funções regulatórias (NIKI, 2016). O interesse atual na ligação do estresse oxidativo com uma série de doenças inflamatórias, neurodegenerativas e cancerígenas está adicionando uma nova perspectiva aos antioxidantes que atuem através da prevenção da oxidação de macromoléculas (SIES, 2015; ESPINOSA-DIEZ et al., 2015).

Um dos ensaios antioxidantes mais comum destacado na literatura é o da determinação da capacidade de eliminação do radical DPPH• (2,2-difenil-1-picril-hidrazil) (PARCHETA et al., 2021). Na figura 12 são destacadas as estruturas de moléculas derivadas de AC com potenciais atividades antioxidantes sendo avaliadas pelo método de DPPH.

Figura 12 - Estruturas dos derivados do ácido cinâmico com atividade antioxidante avaliadas pelo método de DPPH.



Fonte: CHAVARRIA et al., 2019; WANG et al., 2019; GRAMINHA et al., 2020; SINGH et al., 2021.

Graminha e colaboradores (2020) avaliaram a atividade antioxidante de (13) com relação a sua capacidade de eliminar radicais livres, protegendo células saudáveis dos danos ao estresse oxidativo associado à formação de câncer, apresentando um EC_{50} de $23,24 \mu M$. Foi observado ainda que a complexação destas moléculas com compostos de rutênio aumenta levemente sua atividade.

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa multifatorial, caracterizada por perda neuronal, contribuindo gradualmente para a disfunção cognitiva e atividade motora prejudicada, resultando na morte celular do cérebro (SINGH et al., 2021). Os compostos (14) e (16), derivados de AC, foram sintetizados por Chavarria e colaboradores (2019) e Singh e colaboradores (2021), respectivamente e avaliada sua atividade antioxidante com finalidade neuroprotetora. Foi observado que em (14) a substituição do grupo hidroxila (OH) por um grupo sulfidril (SH) aumentou a atividade de eliminação de radicais DPPH (CHAVARRIA et al., 2019). A redução no grau de estresse oxidativo é, portanto, considerada uma

opção eficaz para terapia de DA com a aplicação de antioxidantes (SINGH et al., 2021).

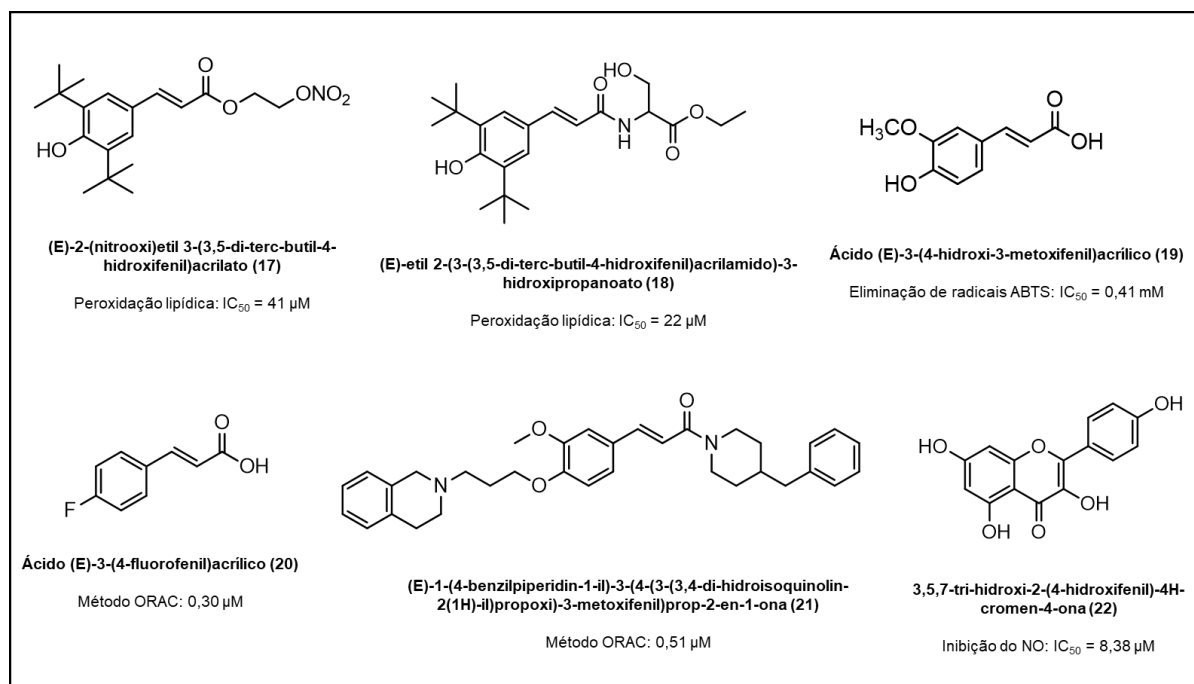
De acordo com Wang e colaboradores (2019) a atividade de eliminação de radicais das cinamamidas avaliadas pelo grupo dependeu principalmente dos grupos hidroxila fenólicos, grupos carboxila e cadeia alquil da estrutura molecular. O composto (15) com IC_{50} de 18,60 μ M exibiu uma maior atividade antioxidante na eliminação de radicais DPPH quando comparado com a vitamina C (WANG et al., 2019).

A triagem de propriedades antioxidantes requer métodos apropriados, que abordam o mecanismo da atividade antioxidante e se concentram na cinética das reações (GULCIN, 2020). Muitos estudos avaliam a atividade antioxidante dos compostos de interesse de pesquisa usando diferentes métodos (Figura 13).

A inflamação é a resposta dos tecidos a insultos como infecções e um fator-chave em vários distúrbios metabólicos (GADALLAH et al., 2020; THEODOSIS-NOBELOS et al., 2021). Os processos inflamatórios agudos geralmente se resolvem após a remoção de estímulos prejudiciais, no entanto, a inflamação aguda descontrolada pode se tornar crônica. A inflamação crônica é crítica para iniciar distúrbios devastadores (GADALLAH et al., 2020)

As condições inflamatórias e o estresse oxidativo estão envolvidos em uma série de condições patológicas, portanto, a inter-relação entre inflamação e a atividade antioxidante tornou-se tão evidente (THEODOSIS-NOBELOS et al., 2020).

Figura 13 - Estruturas dos derivados do ácido cinâmico com atividade antioxidante avaliadas por diferentes ensaios.



Fonte: GADALLAH et al., 2020; THEODOSIS-NOBELOS et al., 2020; HABZA-KOWALSKA et al., 2021; SINGH et al., 2021; THEODOSIS-NOBELOS et al., 2021; WANG et al., 2021.

É amplamente conhecido que o estresse oxidativo pode induzir a peroxidação lipídica, o que é capaz de causar danos às membranas celulares, afetando sua integridade e funcionalidade (NOTI; PONTIKI; HADJIPAVLOU-LITINA, 2023), por outro lado, a inibição da peroxidação lipídica por antioxidantes deve ser benéfica para a saúde humana (NIKI, 2016). Theodosis-Nobelos e colaboradores (2020) e Theodosis-Nobelos e colaboradores (2021) vêm desenvolvendo pesquisas que fazem uso de DAC projetados com ações farmacológicas úteis contra processos inflamatórios. Os compostos (17) e (18) apresentaram IC₅₀ de 41 µM e 22 µM, respectivamente, frente a inibição da peroxidação lipídica.

Segundo Habza-Kowalska e colaboradores (2021) outra maneira de equilibrar o estresse oxidativo é através da neutralização das espécies reativas e radicalares. O composto (19) foi avaliado frente a inibição de radicais ABTS (2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolina-6-sulfonato)) apresentando um IC₅₀ de 0,41 mM, enquanto que um análogo halogenado (20), sintetizado por Wang e colaboradores (2021) foi avaliado

frente ao ensaio ORAC (Capacidade de Absorção de Radicais Oxigenados), baseado em medir a capacidade de uma substância antioxidante em proteger uma molécula fluorescente contra a oxidação causada por radicais livres, apresentou IC₅₀ de 0,30 µM e (21) com IC₅₀ de 0,51 µM avaliado pelo mesmo método por Singh e colaboradores (2021).

O óxido nítrico (NO) é uma molécula de sinalização importante no organismo, mas em concentrações elevadas, pode se tornar um radical livre prejudicial, contribuindo para o estresse oxidativo e inflamação. O ensaio antioxidante de inibição do radical óxido nítrico é uma abordagem utilizada para avaliar a capacidade antioxidante (GULCIN, 2020). Os estudos de Gadallah e colaboradores (2020) apontaram que (22) um flavonol derivado de AC demonstrou um potencial de inibição do NO com IC₅₀ de 8,38 µM.

4.5.1.4 Atividade inseticida

Os inseticidas desempenham um grande papel no controle da disseminação de doenças transmitidas por insetos, relevante na área da saúde pública e também na preservação das plantações no setor agrícola e na agropecuária. Essas substâncias químicas são planejadas especificamente para a morte ou controle de populações de insetos. Ao longo dos anos, diversos tipos de inseticidas foram desenvolvidos, dentre eles, organofosforados, carbamatos, piretróides e neonicotinóides, cada um com modos de ação, alvos fisiológicos e eficácia exclusivos (ARAÚJO; CASTANHEIRA; SOUSA, 2023).

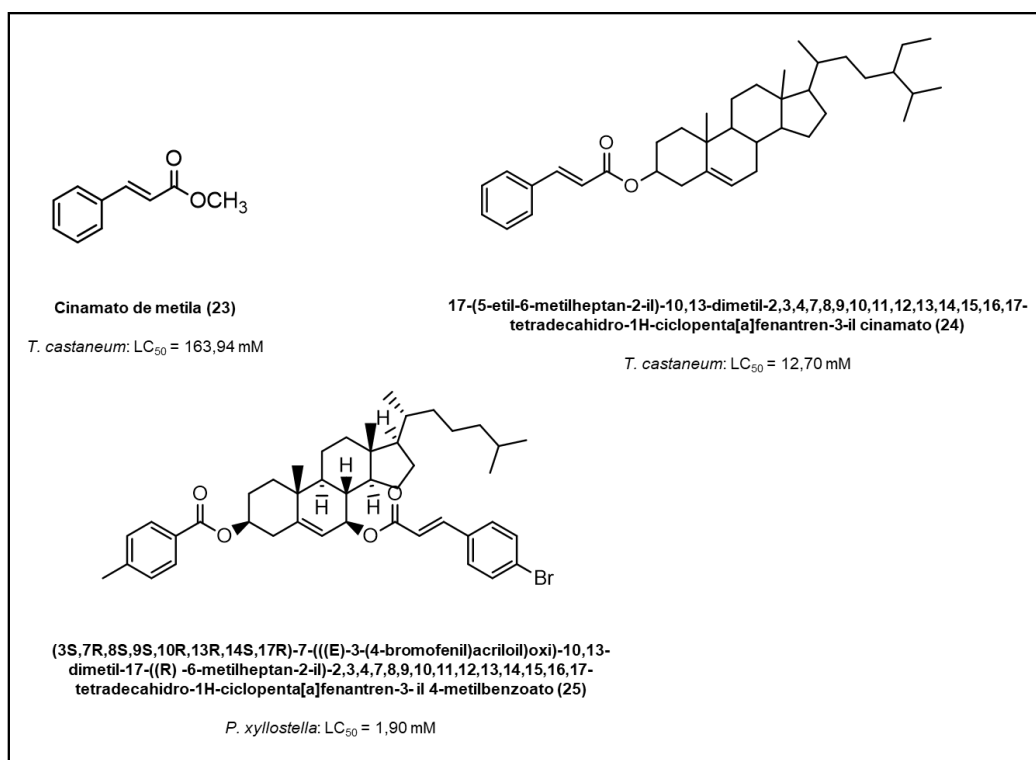
O controle químico de pragas com inseticidas é uma das metodologias mais adotadas como parte do manejo sustentável e integrado para o controle de vetores em saúde pública. O primeiro inseticida de efeito prolongado foi o dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), um organoclorado desenvolvido durante a Segunda Guerra Mundial, que quando aplicado em paredes e tetos de casas, permanecia ativo contra os insetos por vários meses (BRAGA; VALLE, 2007).

Devido ao uso extensivo de agroquímicos resultando no surgimento de resistência a pesticidas e problemas ambientais ecológicos, a pesquisa e o desenvolvimento de novas alternativas para proteção de culturas são altamente desejáveis (LU et al., 2022).

Segundo Buxton e colaboradores (2020), não foram relatados muitos trabalhos na literatura científica a respeito das atividades inseticidas dos ésteres de AC. Desde modo, seu grupo avaliou a atividade dos ésteres (23) e (24) (Figura 13) frente o besouro da farinha vermelha ferrugem, *T. castaneum*, apresentando valores de LC₅₀ de 163,94 mM e 12,70 mM, respectivamente.

Para que um inseticida atue em seu local alvo, este deve entrar no inseto por uma ou mais vias de absorção, incluindo a cutícula, oralmente por meio da alimentação ou inalação por meio dos espiráculos. Quando o inseticida entra no corpo do inseto, a substância ativa então se distribui por todo o corpo para atingir os locais alvo. As atividades dos ésteres cinâmicos são fortemente influenciadas pela variação dos substituintes fenil e alquil que se juntam ao grupo fenol, como a substituição do grupo hidroxí (OH) do ácido pelos grupos metoxi (OCH₃) no caso do composto (23) e β-sitosterol no caso do composto (24), que tiveram suas atividades aumentadas, conforme o estudo (BUXTON et al., 2020).

Figura 14 - Estruturas dos derivados do ácido cinâmico com atividade inseticida.



Fonte: BUXTON et al., 2020; LU et al., 2022.

A fim de descobrir candidatos inseticidas potentes Lu e colaboradores (2022) projetaram e sintetizaram uma série de novos derivados de ésteres de colesterol contendo fragmentos semelhantes ao AC na posição C-7 do colesterol.

Dos compostos avaliados, o composto (25) apresentou potente atividade contra *P. xylostella*, com LC_{50} de 1,90mM, indicando que modificações estruturais nas posições C-3 e C-7 do colesterol foram necessárias para a atividade inseticida. A introdução de AC contendo átomos e grupos eletroretiradores como o bromo, flúor ou CF_3 pode resultar em compostos promissores (LU et al., 2022).

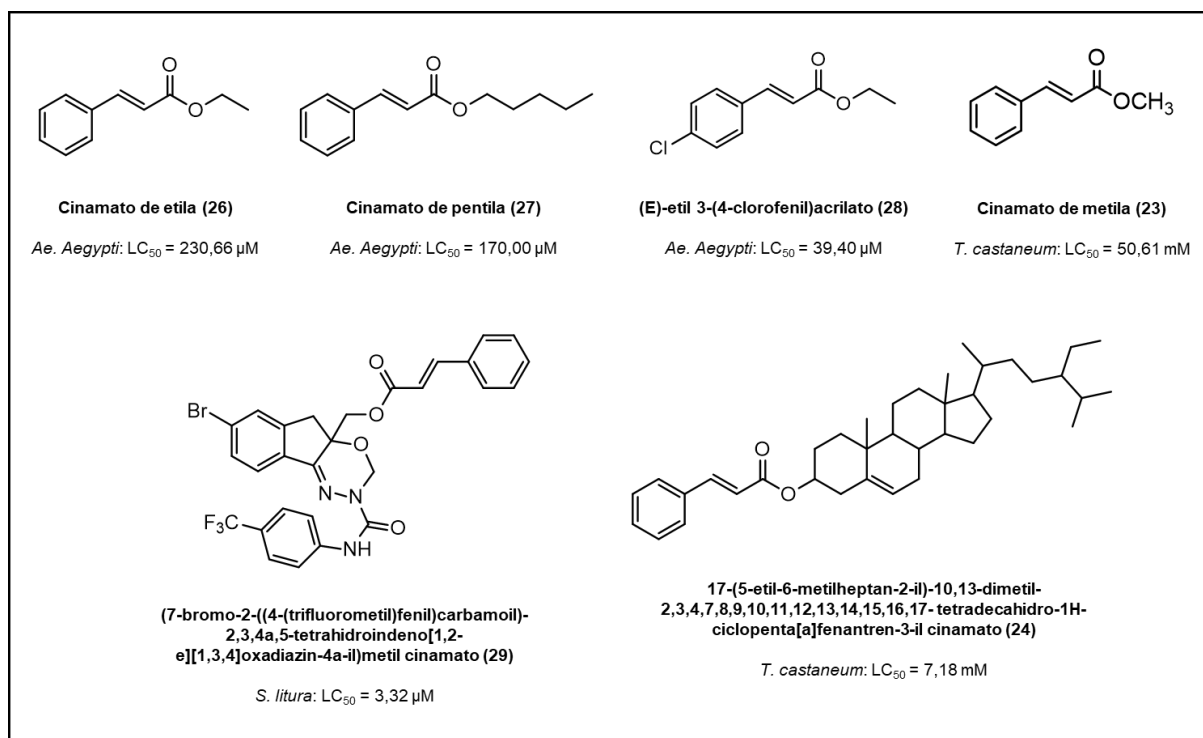
4.5.1.5 Atividade larvicida

As arboviroses são infecções causadas por vírus transmitidos às pessoas pela picada de um artrópode infectado, como o mosquito. Dengue, febre amarela, Zika e Chikungunya são todas transmitidas pelo vetor *Aedes aegypti*, geralmente acometidas em regiões tropicais e subtropicais, afetando cerca de 50 milhões de pessoas por ano ao redor do mundo (ARAÚJO et al., 2021).

Os pesticidas, como os larvicidas são formulados para eliminar larvas de insetos, especialmente mosquitos, seu papel inclui o controle populacional e a prevenção de doenças. Os larvicidas podem afetar vários alvos biológicos, alterando a função do sistema nervoso de artrópodes, particularmente das larvas. Exemplos incluem organoclorados e piretróides (inibidores de vias de canais iônicos) e organofosforados e carbamatos (inibidores de acetilcolinesterase (AChE)) (CORREIA et al., 2022).

Em geral, os DAC, com ênfase nos ésteres cinâmicos, são uma importante classe de compostos que vêm ganhando destaque na literatura devido a sua aplicação biológica com potencial ação larvicida (Figura 14).

Figura 15 - Estruturas dos derivados do ácido cinâmico com atividade larvicida.



Fonte: ZHANG et al., 2019; BUXTON et al., 2020; ARAÚJO et al., 2021; FRANÇA et al., 2021a; CORREIA et al., 2022.

A fim de contribuir para o desenvolvimento de novos e mais seguros agentes larvicidas contra mosquitos transmissores de doenças, Correia e colaboradores (2022) e Araújo e colaboradores (2021) realizaram estudos voltados para a síntese de ésteres cinâmicos com ação larvicida (26) e (27) variando a cadeia lateral dos ésteres com diferentes substituintes alquil de cadeia média. Os estudos revelaram que o grupo alcóxi tem influência significativa na atividade larvicida destes ésteres quando testado frente a larvas do quarto estágio de *Ae. aegypti*.

As larvas, na tentativa de eliminar as substâncias tóxicas, eliminam parcial ou totalmente o conteúdo intestinal como o primeiro mecanismo de defesa e mudanças morfológicas foram detectadas nas larvas, como uma resposta degenerativa no tórax (BUXTON et al., 2020). Por meio do encaixe molecular, o modo de ligação molecular entre (26) e acetilcolinesterase mostrou fortes interações de ligação de hidrogênio entre o composto e resíduos de tirosina. Estudos da REA sugeriu-se que a atividade larvicida dos ésteres cinâmicos pode estar relacionada a uma reação de hidrólise enzimática (CORREIA et al., 2022).

França e colaboradores (2021a) sintetizaram uma série de ésteres cinâmicos n-substituídos e constataram a importância dos grupos retiradores de elétrons em posição *para* na potencialização da atividade larvícida, em comparação aos grupos doadores de elétrons. A ordem de atividade desses compostos com relação aos substitutos halogenados está relacionada a polaridade e interação deles com o possível alvo molecular como observado no composto (28) que apresentou LC₅₀ de 39,40 µM frente as larvas de *Ae. aegypti*.

Com o aumento da demanda por produtos agrícolas para a crescente população global, o controle de insetos-praga continua sendo uma necessidade constante e crítica, portanto, o desenvolvimento de novos larvicidas com novos modos de ação é desejável (ZHANG et al., 2019).

Zhang e colaboradores (2019) sintetizaram uma série de derivados tricíclicos de éster 4α-metil oxadiazina substituído por AC, baseados no inseticida comercial indoxacarb, um potente bloqueador de canais de sódio. O composto (29) apresentou melhores resultados frente as larvas de terceiro estágio de *S. litura*, conhecida popularmente como lagarta-desfolhadora, obtendo um LC₅₀ de 3,32 µM.

Os substituintes retiradores de elétrons presente por toda a molécula como o bromo na fração tricíclica e o grupo trifluorometil no anel benzênico intensificaram a atividade larvícida (ZHANG et al., 2019).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise estrutural dos DAC simultaneamente com suas atividades biológicas permitiu inferir a importância do arcabouço cinâmico e suas principais regiões ativas à interação desses compostos com seus alvos moleculares.

No estudo, foi observado com relação a estrutura-atividade, que os DAC apresentam, no geral, as funções orgânicas: ácido carboxílico, éster e amida. Verificou-se ainda a importância do núcleo cinamoil e que as posições dos substituintes no anel benzênico e na cadeia lateral vêm a influenciar e contribuir na potencialização de suas atividades.

A introdução de grupos metoxi e grupos retiradores de elétrons amplifica a atividade bactericida, além da vasta variação da cadeia lateral, que também é observada na acentuação da atividade fungicida.

Na atividade antioxidante são presenciados, juntamente com os grupos metoxi, os grupos hidroxila que intensificam a capacidade de ação ao permitir a doação de elétrons ou hidrogênios para neutralizar as espécies reativas.

As atividades inseticidas e larvicidas foram exibidas por moléculas possuindo exclusivamente a função éster, sendo estas fortemente influenciadas pela variação dos substituintes alquil e fenil, principalmente por grupos retiradores de elétrons *p*-substituídos, necessitando assim de uma maior atenção a este grupo de compostos.

Apesar da estrutura cinâmica apresentar rotas sintéticas relativamente simples, novos métodos de síntese devem ser desenvolvidos no futuro, o que permitirá o estudo de novas propriedades biológicas, estudos de mecanismos moleculares de ação e, mais importante, a identificação de seus alvos.

Assim, essa investigação busca tornar-se útil para pesquisadores acadêmicos para orientar futuras pesquisas no desenvolvimento de DAC potenciais, menos tóxicos e econômicos que podem ser usados contra diferentes tipos de patologias.

6 PERSPECTIVAS

As conclusões desta revisão ressaltam a importância de investigar mais profundamente o AC e seus derivados. Embora existam vários estudos significativos, ainda existem lacunas notáveis a serem exploradas.

Além disso, os achados têm implicações práticas significativas para pesquisadores que atuam principalmente na área medicinal, pois sugere uma gama de aplicações que vão além das mencionadas, o que pode levar a inovações neste campo.

Aplicando os mesmos descritores utilizados nesta revisão, constata-se que o número de artigos não para de crescer. De acordo com as plataformas Periódicos Capes e PubMed é possível localizar mais 4 novos artigos para a atividade antibactericida, 3 artigos para a atividade antifúngica e 12 para a atividade antioxidante filtrados para o ano de 2024. Recomenda-se que futuras pesquisas explorem com mais atenção as atividades inseticidas e larvicidas dos DAC.

Por fim, espera-se que este trabalho sirva como um incentivo para a continuidade da pesquisa sobre os DAC e que novas descobertas contribuam para o avanço da ciência.

REFERÊNCIAS

- ABDULLAH, M.; et al. Synthesis and characterization of cinnamic acid based glyceride and its application for developing self-nanoemulsifying drug delivery system for curcumin oral delivery. **Journal of Molecular Structure**, vol. 1263, p. 133131, 2022. doi:10.1016/j.molstruc.2022.133131
- ABOOKLEESH, F. L.; AL-ANZI, B. S.; ULLAH, A. Potential Antiviral Action of Alkaloids. **Molecules**, vol. 27, n. 3, p. 903, 2022. doi:10.3390/molecules27030903
- AGUIRRE-RENTERÍA, S. A.; et al. Synthesis and in vitro evaluation of antimycobacterial and cytotoxic activity of new α,β -unsaturated amide, oxazoline and oxazole derivatives from L-serine. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 30, n. 9, p. 127074, 2020. doi:10.1016/j.bmcl.2020.127074
- AHLUWALIA, V. K. Green Reactions. In: **Green Chemistry: Environmentally Benign Reactions**. Springer, 3rd Edition, 2021. doi:10.1007/978-3-030-58513-6
- AJAYRAJSINH, R. Z.; DHANJI, P. R.; PREMLATA, K. Design, synthesis, molecular docking and in silico ADMET investigations of novel piperidine-bearing cinnamic acid hybrids as potent antimicrobial agents. **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 20, n. 2, p. 1843–1856, 2023. doi:10.1007/s13738-023-02801-1
- AKKOL, E. K.; et al. Coumarins and Coumarin-Related Compounds in Pharmacotherapy of Cancer. **Cancers**, vol. 12, n. 7, p. 1959, 2020. doi:10.3390/cancers12071959
- APPATURI, J. N.; et al. A review of the recent progress on heterogeneous catalysts for Knoevenagel condensation. **Dalton Transactions**, vol. 50, n. 13, p. 4445-4469, 2021. doi:10.1039/d1dt00456e
- ARAÚJO, M. F.; CASTANHEIRA, E. M. S.; SOUSA, S. F. The Buzz on Insecticides: A Review of Uses, Molecular Structures, Targets, Adverse Effects, and Alternatives. **Molecules**, v. 28, n. 8, p. 3641, 2023. doi:10.3390/molecules28083641
- ARAÚJO, M. O.; et al. Larvicidal Activity of Cinnamic Acid Derivatives: Investigating Alternative Products for *Aedes aegypti* L. Control. **Molecules**, v. 26, n.1, p. 61, 2021. doi:10.3390/molecules26010061

BARBOSA, K. B. F.; et al. Oxidative stress: concept, implications and modulating factors. **Revista de Nutrição**, vol. 23, n. 4, p. 629–643, 2010. doi:10.1590/S1415-52732010000400013

BARRECA, D.; et al. Food flavonols: Nutraceuticals with complex health benefits and functionalities. **Trends in Food Science & Technology**, vol. 117, p. 194-204, 2021. doi:10.1016/j.tifs.2021.03.030

BISCEGLIA, J. A.; ORELLI, L. R. Recent Progress in the Horner-Wadsworth-Emmons Reaction. **Current Organic Chemistry**, vol. 19, n. 9, p. 744-775, 2015. doi:10.2174/1385272819666150311231006

BOLTON, J. L.; et al. Role of Quinones in Toxicology. **Chemical Research in Toxicology**, v. 13, n. 3, p. 135-160, 2000. doi:10.1021/tx9902082

BRAGA, I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: insecticides, mechanisms of action and resistance. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 16, n. 4, 2007. doi:10.5123/S1679-49742007000400006

BUŁAKOWSKA, A.; et al. An In Vitro Antimicrobial, Anticancer and Antioxidant Activity of N–[(2–Arylmethylthio)phenylsulfonyl]cinnamamide Derivatives. **Molecules**, v. 28, n. 7, p. 3087, 2023. doi:10.3390/molecules28073087

BUXTON, T.; et al. Insecticidal activities of cinnamic acid esters isolated from *Ocimum gratissimum* L. and *Vitellaria paradoxa* Gaertn leaves against *Tribolium castaneum* Hebst (Coleoptera:Tenebrionidae). **Pest Management Science**, v. 76, n. 1, p. 257–267, 2020. doi:10.1002/ps.5509

CÂMARA, G. B. M.; et al. Nanocomposite gels of poloxamine and Laponite for β -Lapachone release in anticancer therapy. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 163, p. 105861, 2021. doi:10.1016/j.ejps.2021.105861

CHAGAS, M. S. S.; et al. Flavonols and Flavones as Potential anti-Inflammatory, Antioxidant, and Antibacterial Compounds. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, vol. 2022, n. 1, 2022. doi:10.1155/2022/9966750

CHAINOGLOU, E.; et al. Hybridization of Curcumin Analogues with Cinnamic Acid Derivatives as Multi-Target Agents Against Alzheimer's Disease Targets. **Molecules**, vol. 25, n. 21, p. 4958, 2020. doi:10.3390/molecules25214958

CHAVARRIA, D.; et al. Insights into the Discovery of Novel Neuroprotective Agents: A Comparative Study between Sulfanylcinnamic Acid Derivatives and Related Phenolic Analogues. **Molecules**, v. 24, n. 23, p. 4405, 2019. doi:10.3390/molecules24234405

CHEN, J.; et al. Structure–activity relationships of antityrosinase and antioxidant activities of cinnamic acid and its derivatives. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 85, n. 7, p. 1697–1705, 2021. doi:10.1093/bbb/zbab084

CHOI, H. W. From the Photosynthesis to Hormone Biosynthesis in Plants. **The Plant Pathology Journal**, vol. 40, n. 2, p. 99–105, 2024. doi:10.5423/PPJ.RW.01.2024.0006

CORREIA, P. R. S.; et al. Synthesis of Esters Containing Cinnamoyl Motif with Potential Larvicide Action: A Computational, Ecotoxicity and in Vitro Cytotoxicity Assessments. **Chemistry & Biodiversity**, v. 19, n. 11, 2022. doi:10.1002/cbdv.202200256

DAHLEM JUNIOR, M. A.; et al. Quinones as an Efficient Molecular Scaffold in the Antibacterial/Antifungal or Antitumoral Arsenal. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 22, p. 14108, 2022. doi:https://doi.org/10.3390/ijms232214108

DANDAWATE, P. R.; et al. Perspectives on Medicinal Properties of Benzoquinone Compounds. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 5, p. 436-454, 2010. doi:10.2174/138955710791330909

DARYANAVARD, H.; et al. Flavonols modulate plant development, signaling, and stress responses. **Current Opinion in Plant Biology**, vol. 72, p. 102350, 2023. doi:10.1016/j.pbi.2023.102350

DE, P.; BALTAS, M.; BEDOS-BELVAL, F. Cinnamic Acid Derivatives as Anticancer Agents-A Review. **Current Medicinal Chemistry**, vol. 18, n. 11, p. 1672–1703, 2011. doi:10.2174/092986711795471347

DENG, H.; et al. Application of cinnamic acid in the structural modification of natural products: A review. **Phytochemistry**, vol. 206, p. 113532, 2023.
doi:10.1016/j.phytochem.2022.113532

DENG, Y.; et al. Semi-synthesis, antibacterial activity, and molecular docking study of novel pleuromutilin derivatives bearing cinnamic acids moieties. **Archiv der Pharmazie - Chemistry in Life Sciences**, v. 352, 2019.
doi:10.1002/ardp.201800266

ELKANZI, N. A. A.; et al. Synthesis of Chalcones Derivatives and Their Biological Activities: A Review. **ACS Omega**, vol. 7, n. 32, p. 27769-27786, 2022.
doi:10.1021/acsomega.2c01779

ESPINOSA-DIEZ, C.; et al. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. **Redox Biology**, vol. 6, p. 183-197, 2015.
doi:10.1016/j.redox.2015.07.008

FLORES-MORALES, V.; et al. Therapeutic Effects of Coumarins with Different Substitution Patterns. **Molecules**, vol. 28, p. 2413, 2023.
doi:10.3390/molecules28052413

FRANÇA, S. B.; et al. Larvicidal activity and in silico studies of cinnamic acid derivatives against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 116299, 2021. doi:10.1016/j.bmc.2021.116299

_____. Synthesis, applications and Structure-Activity Relationship (SAR) of cinnamic acid derivatives: a review. **Research, Society and Development**, vol. 10, n. 1, 2021. doi: 10.33448/rsd-v10i1.11691

FRANCO, D. P.; et al. The importance of cumarins for medicinal chemistry and the development of bioactive compounds in the last years. **Química Nova**, vol. 44, n. 2, 2021. doi:10.21577/0100-4042.20170654

GADALLAH, A. S.; et al. Anti-Inflammatory Principles from *Tamarix aphylla* L.: A Bioassay-Guided Fractionation Study. **Molecules**, vol. 25, n. 2994, 2020.
doi:10.3390/molecules25132994

GANDHI, B.; et al. Antioxidant and biological activities of novel structured monoacylglycerol derivatives with phenolic acids. **European Journal of Lipid Science and Technology**, v. 123, n. 9, p. 2100055, 2021.

doi:10.1002/ejlt.202100055

GHASEMZADEH, A.; GHASEMZADEH, N. Flavonoids and phenolic acids: Role and biochemical activity in plants and human. **Journal of Medicinal Plants Research**, vol. 5, n. 31, p. 6697-6703, 2011. doi:10.5897/jmpr11.1404

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

doi:10.1016/j.biotechadv.2012.03.001

GOMES, C. L.; et al. Beta-lapachone: Natural occurrence, physicochemical properties, biological activities, toxicity and synthesis. **Phytochemistry**, v. 186, p. 112713, 2021. doi:10.1016/j.phytochem.2021.112713

GRAMINHA, A. E.; et al. Evaluation of the biological potential of ruthenium(II) complexes with cinnamic acid. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 206, p. 111021, 2020. doi:10.1016/j.jinorgbio.2020.111021

GULCIN, İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. **Archives of Toxicology**, vol. 94, p. 651–715, 2020. doi:10.1007/s00204-020-02689-3

GUNIA-KRZYŻAK, A.; et al. Cinnamic acid derivatives in cosmetics: current use and future prospects. **International Journal of Cosmetic Science**, vol. 40, n. 4, p. 356-366, 2018. doi:10.1111/ics.12471

HABZA-KOWALSKA, E.; et al. Some Dietary Phenolic Compounds Can Activate Thyroid Peroxidase and Inhibit Lipoygenase-Preliminary Study in the Model Systems. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 22, n. 5108, 2021. doi:10.3390/ijms22105108

HATSUDA, M.; KURODA, T.; SEKI, M. An Improved Synthesis of (E)-Cinnamic Acid Derivatives via the Claisen–Schmidt Condensation. **Synthetic Communications**, vol. 33, n. 3, p. 427–434, 2003. doi:10.1081/scc-120015773

HERAVI, M. et al. Recent applications of the Wittig reaction in alkaloid synthesis. **The Alkaloids: Chemistry and Biology**, vol. 84, p. 201-334, 2020.

doi:10.1016/bs.alkal.2020.02.002

HOFMANN, J.; et al. Synthesis and Biological Evaluation of Flavonoid-Cinnamic Acid Amide Hybrids with Distinct Activity against Neurodegeneration in Vitro and in Vivo. **Chemistry – A European Journal**, vol. 28, n. 39, 2022.

doi:10.1002/chem.202200786

INDRIYANTI, E.; PRAHASIWI, M. S. Synthesis of cinnamic acid based on perkin Reaction using sonochemical method and its Potential as photoprotective agent. **Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia**, vol. 5, n. 1, p.54-61, 2020.

doi:10.20961/jkpk.v5i1.38136

JEONG, S. H.; et al. Flavones: Six Selected Flavones and Their Related Signaling Pathways That Induce Apoptosis in Câncer. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 23, n. 18, p. 10965, 2022. doi:10.3390/ijms231810965

KAUNDAL, V.; et al. A Laconic Review on Chalcones: Synthesis, Antimicrobial and Antioxidant activities. **Asian Journal of Research in Pharmaceutical Sciences**, vol. 12, n. 1, p. 21-28, 2022. doi:10.52711/2231-5659.2022.00005

LAO, Z.; TOY, P. H. Catalytic Wittig and aza-Wittig reactions. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, vol. 12, p. 2577–2587, 2016. doi:10.3762/bjoc.12.253

LI, C.; et al. The antifungal activity of trans-cinnamic acid and its priming effect in apple in response to Valsa mali. **Plant Pathology**, v. 72, n. 9, p. 1595-1603, 2023. doi:10.1111/ppa.13786

LIANG, Y.; et al. Synthesis, Antibacterial and Pharmacokinetic Evaluation of Novel Derivatives of Harmine N⁹-Cinnamic Acid. **Molecules**, v. 26, n. 16, p. 4842, 2021. doi:10.3390/molecules26164842

LU, R.; et al. Semisynthesis and Pesticidal Activities of Novel Cholesterol Ester Derivatives Containing Cinnamic Acid-like Fragments. **Molecules**, v. 27, n. 23, p. 8437, 2022. doi:10.3390/molecules27238437

MARTÍNEZ, M. D.; et al. Synthesis and Antibacterial Activity of Difluoromethyl Cinnamoyl Amides. **Molecules**, v. 25, n. 4, p. 789, 2020.
doi:10.3390/molecules25040789

MEDVEDEVA, M.; et al. Naturally occurring cinnamic acid derivatives prevent amyloid transformation of alpha-synuclein. **Biochimie**, vol. 170, p. 128-139, 2020.
doi:10.1016/j.biochi.2020.01.004

MUKHERJEE, S.; KAR, S. K. Curcuminoids: The Novel Molecules of Nature. In **book: Herbs and Spices - New Processing Technologies**, 2021.
doi:10.5772/intechopen.99201

MUNEKATA, P. E. S.; et al. Health benefits, extraction and development of functional foods with curcuminoids. **Journal of Functional Foods**, vol. 79, p. 104392, 2021.
doi:10.1016/j.jff.2021.104392

NIKI, E. Oxidative stress and antioxidants: Distress or eustress? **Archives of Biochemistry and Biophysics**, vol. 595, p. 19-24, 2016.
doi:10.1016/j.abb.2015.11.017

NOTI, V.; PONTIKI, E.; HADJIPAVLOU-LITINA, D. Development of Novel Pyrrole Derivatives and Their Cinnamic Hybrids as Dual COX-2/LOX Inhibitors. **Molecules**, vol. 28, p. 7958, 2023. doi:10.3390/molecules28247958

NURCAHYANTI, A. D. R.; et al. Curcuminoids for Metabolic Syndrome: Meta-Analysis Evidences Toward Personalized Prevention and Treatment Management. **Frontiers in Nutrition**, vol. 9, 2022. doi:10.3389/fnut.2022.891339

OLUWOLE, O.; et al. Role of phenolic acid, tannins, stilbenes, lignans and flavonoids in human health – a review. **International Journal of Food Science and Technology**, vol. 57, p. 6326–6335, 2022. doi:10.1111/ijfs.15936

PAPARELLA, A. N.; et al. An enhanced stereoselective synthesis of α,β -unsaturated esters through the Horner–Wadsworth–Emmons reaction in deep eutectic solvents. **Organic & Biomolecular Chemistry**, vol. 22, p. 1885-1891, 2024.
doi:10.1039/D3OB02083E

PARAMA, D.; et al. The promising potential of piperlongumine as an emerging therapeutics for cancer. **Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy**, vol. 2, n. 4, p. 323–354, 2021. doi:10.37349/etat.2021.00049

PARCHETA, M.; et al. Recent Developments in Effective Antioxidants: The Structure and Antioxidant Properties. **Materials**, vol. 14, p. 1984, 2021. doi:10.3390/ma14081984

PEREZ-CASTILLO, Y.; et al. Antifungal Activity of N-(4-Halobenzyl)amides against *Candida* spp. and Molecular Modeling Studies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 1, p. 419, 2021. doi:10.3390/ijms23010419

PŁOWUSZYŃSKA, A.; GLISZCZYŃSKA, A. Recent Developments in Therapeutic and Nutraceutical Applications of p-Methoxycinnamic Acid from Plant Origin. **Molecules**, v. 26, n. 13, p. 3827, 2021. doi:10.3390/molecules26133827

RAMMOHAN, A.; et al. Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review. **Environmental Chemistry Letters**, vol. 18, n. 1, 2020. doi:10.1007/s10311-019-00959-w

RICE-EVANS, C. Flavonoid Antioxidants. **Current Medicinal Chemistry**, vol. 8, n. 7, p. 797–807, 2001. doi:10.2174/0929867013373011

ROSEN, T. The Perkin Reaction. **Comprehensive Organic Synthesis**, p. 395–408, 1991. doi:10.1016/b978-0-08-052349-1.00034-2

RUWIZHI, N.; ADERIBIGBE, B. A. Cinnamic Acid Derivatives and Their Biological Efficacy. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 21, n. 16, p. 5712, 2020. doi:10.3390/ijms21165712

SANO, S.; TAKEMOTO, Y.; NAGAO, Y. (E)-Selective Horner–Wadsworth–Emmons reaction of aldehydes with bis-(2,2,2-trifluoroethyl)phosphonoacetic acid. **Archive for Organic Chemistry**, vol. 8, p. 93–101, 2003. ISSN: 1551-7012

SHANG, H.; et al. Design and Synthesis of Molecular Hybrids of Sophora Alkaloids and Cinnamic Acids as Potential Antitumor Agents. **Molecules**, vol. 25, n. 5, p. 1168, 2020. doi:10.3390/molecules25051168

SHARIFI-RAD, J.; et al. Natural Coumarins: Exploring the Pharmacological Complexity and Underlying Molecular Mechanisms. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, vol. 2021, n. 1, 2021. doi:10.1155/2021/6492346

SHARMA, P. Cinnamic acid derivatives: A new chapter of various pharmacological activities. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, vol. 3, n. 2, p. 403–423, 2011. ISSN: 0975-7384

SIDDIQUI, H.; SAMI, F.; HAYAT, S. Glucose: Sweet or bitter effects in plants-a review on current and future perspective. **Carbohydrate Research**, vol. 487, p. 107884, 2020. doi:10.1016/j.carres.2019.107884

SIES, H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. **Redox Biology**, vol. 11, p. 613-619, 2017. doi:10.1016/j.redox.2016.12.035

_____. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. **Redox Biology**, vol. 4, p. 180-183, 2015. doi:10.1016/j.redox.2015.01.002

SILVESTRO, S.; et al. A State of the Art of Antioxidant Properties of Curcuminoids in Neurodegenerative Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 22, n. 6, p. 3168, 2021. doi:10.3390/ijms22063168

SINGH, Y. P.; et al. A review on ferulic acid and analogs based scaffolds for the management of Alzheimer's disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 215, n. 113278, 2021. doi:10.1016/j.ejmech.2021.113278

SOVA, M. Antioxidant and Antimicrobial Activities of Cinnamic Acid Derivatives. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, vol. 12, n. 8, p. 749-767, 2012. doi:10.2174/138955712801264792

STRHARSKY, T.; et al. Trifluoromethylcinnamanilide Michael Acceptors for Treatment of Resistant Bacterial Infections. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 23, p. 15090, 2022. doi:10.3390/ijms232315090

SWAIN, S.; SAHOO, S. K. Piperlongumine and its derivatives against cancer: A recent update and future prospective. **Arch Pharm**, vol. 357, n. 7, p. 2300768, 2024. doi:10.1002/ardp.202300768

THEODOSIS-NOBELOS, P.; et al. Antioxidant Serine-(NSAID) Hybrids with Anti-Inflammatory and Hypolipidemic Potency. **Molecules**, vol. 26, n. 4060, 2021. doi:10.3390/molecules26134060

_____. Design, Synthesis and Study of Nitrogen Monoxide Donors as Potent Hypolipidaemic and Anti-Inflammatory Agents. **Molecules**, v. 25, n. 1, p. 19, 2020. doi:10.3390/molecules25010019

TRIPATHI, S. K.; BISWAL, B. K. Piperlongumine, a potent anticancer phytotherapeutic: Perspectives on contemporary status and future possibilities as an anticancer agent. **Pharmacological Research**, vol. 156, p. 104772, 2020. doi:10.1016/j.phrs.2020.104772

VAN SCHIJNDEL, J.; et al. The green Knoevenagel condensation: solvent-free condensation of benzaldehydes. **Green Chemistry Letters and Reviews**, vol. 10, n. 4, p. 404–411, 2017. doi:10.1080/17518253.2017.1391881

VAN STADEN, L. F.; GRAVESTOCK, D.; AGER, D. J. New developments in the Peterson olefination reaction. **Chemical Society Reviews**, vol. 31, n. 3, p. 195–200, 2002. doi:10.1039/a908402i

VENTURA-SALAZAR, I. A. Y.; et al. Finding a Novel Chalcone–Cinnamic Acid Chimeric Compound with Antiproliferative Activity against MCF-7 Cell Line Using a Free-Wilson Type Approach. **Molecules**, vol. 28, n. 14, p. 5486, 2023. doi:10.3390/molecules28145486

VOGT, T. Phenylpropanoid Biosynthesis. **Molecular Plant**, vol. 3, n. 1, p. 2–20, 2020. doi:10.1093/mp/ssp106

WANG, D.; et al. Synthesis of N-hydroxycinnamoyl amide derivatives and evaluation of their anti-oxidative and anti-tyrosinase activities. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 20, p. 114918, 2019. doi:10.1016/j.bmc.2019.05.031

WANG, K.; et al. Design, synthesis and evaluation of cinnamic acid hybrids as multi-target-directed agents for the treatment of Alzheimer's disease. **Bioorganic Chemistry**, v. 112, p. 104879, 2021. doi:10.1016/j.bioorg.2021.104879

WANG, X.; et al. Anti-Inflammation Activity of Flavones and Their Structure–Activity Relationship. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 69, n. 26, p. 7285–7302, 2021. doi:10.1021/acs.jafc.1c02015

WANG, Y.; et al. N-heterocyclic carbene-catalysed Peterson olefination reaction. **Tetrahedron**, vol. 72, n. 4, p. 472–478, 2016. doi:10.1016/j.tet.2015.11.044

YADAV, G. D.; WAGH, D. P. Claisen-Schmidt Condensation using Green Catalytic Processes: A Critical Review. **Chemistry Select**, vol. 5, n. 29, p. 9059–9085, 2020. doi:10.1002/slct.202001737

YAN, Y.; et al. Research Progress on Antibacterial Activities and Mechanisms of Natural Alkaloids: A Review. **Antibiotics**, vol. 10, n. 3, p. 318, 2021. doi:10.3390/antibiotics10030318

ZHANG, J.; et al. Discovery of a Novel Series of Tricyclic Oxadiazine 4a-Methyl Esters Based on Indoxacarb as Potential Sodium Channel Blocker/Modulator Insecticides. **Journal Agricultural Food Chemistry**, v. 67, n. 28, p. 7793–7809, 2019. doi:10.1021/acs.jafc.9b00826

ZHANG, L.; et al. Recent advances of quinones as a privileged structure in drug Discovery. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 223, p. 113632, 2021. doi:10.1016/j.ejmech.2021.113632

ZHU, P.; et al. Overview of piperlongumine analogues and their therapeutic potential. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 220, p. 113471, 2021. doi:10.1016/j.ejmech.2021.113471

ŻOŁNOWSKA, B.; et al. N-(2-Arylmethylthio-4-Chloro-5-Methylbenzenesulfonyl)amide Derivatives as Potential Antimicrobial Agents-Synthesis and Biological Studies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 1, p. 210, 2020. doi:10.3390/ijms21010210