

AVALIAÇÃO *IN SILICO/VITRO* DE DERIVADOS CINÂMICOS COMO POTENCIAIS AGENTES ANTIMICROBIANOS

Alexandre A. Júnior¹; Helivaldo D. da S. Souza¹, Fábio C. Sampaio²; Gabriela F. Fiss¹; Petrônio F. de A. Filho¹

¹LPBS, Departamento de Química, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brazil;

²Departamento de Clínica e Odontologia Social, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brazil;

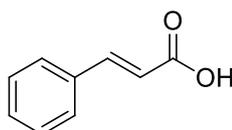
⁴Department de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brazil

Palavras-Chave: Síntese orgânica, Atividade Antibacteriana, Toxicidade

Introdução

O ácido cinâmico (1) é uma substância aromática natural que contém um grupo carboxílico em sua estrutura (Figura 1). Ele pode ser encontrado em diversas plantas, como *Cinnamomum cassia* (canela chinesa) e *Panax ginseng*, bem como em vegetais, grãos inteiros, frutas e mel (CHANDRA et al., 2019). Apesar de estar presente em praticamente todas as plantas verdes, sua concentração é geralmente baixa (LICHTENTHALER; SCHWEIGER, 1998).

Figura 1 – Estrutura do ácido cinâmico.



(1)

O ácido cinâmico apresenta-se como cristais brancos (KUMAR; PARLE, 2019) e é encontrado tanto em sua forma livre quanto conjugado a álcoois, ésteres, amidas ou derivados aldeídicos. Ele é extraído de fontes naturais como óleo de canela, bálsamo de Tolu, bálsamo do Peru, benjoim e storax (KOKTATE et al., 2010). Outras fontes incluem chá, mate, grãos de café, cacau, frutas como maçãs, peras, bagas, frutas cítricas e uvas, além de vegetais como brássicas, espinafre, beterraba, alcachofra, aipo, batata, tomate e cereais (CLIFFORD, 1999).

Alguns derivados do ácido cinâmico ocorrem naturalmente em plantas (YILMAZ et al., 2018), enquanto outros podem ser sintetizados devido à presença do anel benzeno e do grupo ácido acrílico, que permitem modificações estruturais (ZHANG et al., 2019). O ácido cinâmico também atua como intermediário na produção de compostos como estilbenos e estirenos, sendo essencial em várias vias biossintéticas presentes em algas, plantas, fungos e até mesmo em alguns procariontes. As vias do chiquimato e fenilpropanóide geram metabólitos secundários importantes, como isoflavonoides, lignina, flavonoides, cumarina e antocianinas, que desempenham funções cruciais na fisiologia das plantas (VOGT, 2010; FERRER et al., 2008; KUMAR; PARLE, 2019). Por exemplo, as antocianinas são responsáveis pela pigmentação, enquanto os flavonoides oferecem proteção contra radiação UV.

Os derivados do ácido cinâmico possuem uma ampla gama de atividades farmacológicas descritas na literatura, incluindo: atividades antibacteriana (ZHANG et al., 2020), antileishmania (LOPES et al., 2020), antifúngica (REN et al., 2018), anti-inflamatória (LIMA et al., 2018), neuroprotetora (LAN et al., 2017), anticancerígena (GIEBEL et al., 2019) e antidiabética (ADISAKWATTANA et al., 2013). Alguns análogos diferenciados pela presença de grupos hidroxila no anel fenil, livres ou metoxilados, incluem ácido ferúlico, curcumina (LAN et al., 2017), ácido cafeico, ácido *p*-hidroxicinâmico (HU et al., 2017), ácido cumárico e ácido clorogênico (MANCILLA-MONTELONGO et al., 2019).

O estudo de derivados cinâmicos como potenciais agentes farmacológicos está em crescente evidência, principalmente devido à resistência de micro-organismos a diversas classes de medicamentos disponíveis no mercado, o que constitui uma ameaça global à saúde. A crescente ineficácia desses medicamentos, aliada à alta taxa de mortalidade associada a infecções por micro-organismos resistentes, tem gerado preocupação mundial. Entre os micro-organismos mais estudados estão *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. *E. coli*, geralmente encontrada no trato intestinal de humanos e animais, pode causar infecções urinárias e meningite, entre outras doenças. Já o *S. aureus* é comum na pele e no trato respiratório, podendo provocar infecções cutâneas, pneumonia e endocardite.

Diante dessa realidade, inúmeras pesquisas estão sendo conduzidas para explorar as propriedades versáteis dos derivados do ácido cinâmico, uma vez que permitem modificações moleculares em posições estratégicas (KUMAR; PARLE, 2019). Tais pesquisas buscam desenvolver novos compostos com potencial farmacológico para o tratamento de câncer, distúrbios neurológicos e infecções microbianas, visando maior eficácia terapêutica e menor ocorrência de efeitos colaterais (MALHEIRO et al., 2019).

A combinação dos núcleos cinâmico e acetamida surge como uma estratégia promissora para o estudo da atividade antimicrobiana. Além disso, as *N*-aril-2-cloroacetamidas têm sido amplamente empregadas como blocos precursores estratégicos em diversas sínteses (ABDEL-LATIF, FAHAD, ISMAIL, 2019; RADHAKRISHNA et al., 2024; ISHAK et al., 2024). Com o intuito de investigar se a junção desses núcleos pode potencializar a atividade antibacteriana, foi planejada a síntese de três amidoésteres cinâmicos, por meio da reação de alquilação entre cinamato de potássio e *N*-aril-2-cloroacetamidas. Para explorar o potencial desses compostos como agentes antibacterianos, foram realizados testes *in silico* de ADMET, juntamente com a avaliação das atividades antibacteriana. Posteriormente, para os compostos mais promissores, foi conduzido um estudo de toxicidade dos compostos utilizando larvas de *Artemia salina* como modelo biológico.

Material e Métodos

Os reagentes utilizados foram adquiridos de fornecedores comerciais e utilizados sem purificação adicional. Os solventes foram comprados em grau HPLC e PA ou secos conforme procedimentos laboratoriais padrão. Os pontos de fusão foram medidos em equipamento Microquímica, modelo MQAPF-302, sem correção. Espectros de FTIR foram realizados no Núcleo de Pesquisa e Extensão de Combustíveis e de Materiais (NPE-LACOM-UFPB), com espectrômetro Shimadzu IRPrestige-21, utilizando pastilhas de KBr e técnica de reflexão total atenuada (ATR). Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos no Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise (LMCA-UFPB), com espectrômetros Bruker de 400 MHz e 500 MHz para ^1H , a 298 K, utilizando TMS como referência interna. As análises de massas de alta resolução foram realizadas no LMCA-UFPB, usando espectrômetro Bruker MS-ESI-TOF, com os íons moleculares $[M]$, $[M + H]$ ou $[M + Na]$ relatados como m/z (intensidade relativa).

O procedimento experimental para a síntese do cinamato de potássio (2) envolveu a adição lenta de hidróxido de potássio (20 mmol) em etanol (40 mL) a uma mistura de ácido cinâmico (20 mmol) e etanol (40 mL), mantida sob refluxo a 80 °C por 1 hora. O produto foi obtido com rendimento de 90% (18 mmol) como sólido branco com ponto de fusão superior a 300 °C.

A síntese das *N*-aril-2-cloroacetamidas (**4a-c**) foi realizada com a adição de cloreto de cloroacetila (11 mmol) a uma mistura de amina aromática substituídas (**3a-c**) (10 mmol) e trietilamina (12 mmol) em diclorometano anidro (10 mL), sob banho de gelo, seguida de agitação por 20 horas à temperatura ambiente. A extração foi feita com diclorometano e a purificação por cristalização a partir de uma mistura de etanol:água (1:1).

Para a síntese dos amidoésteres cinâmicos (**5a-c**), uma mistura de cinamato de potássio (2) (1,1 mmol) e *N*-aril-2-cloroacetamida (4) (1 mmol) em DMF (10 mL) foi agitada a 80 °C

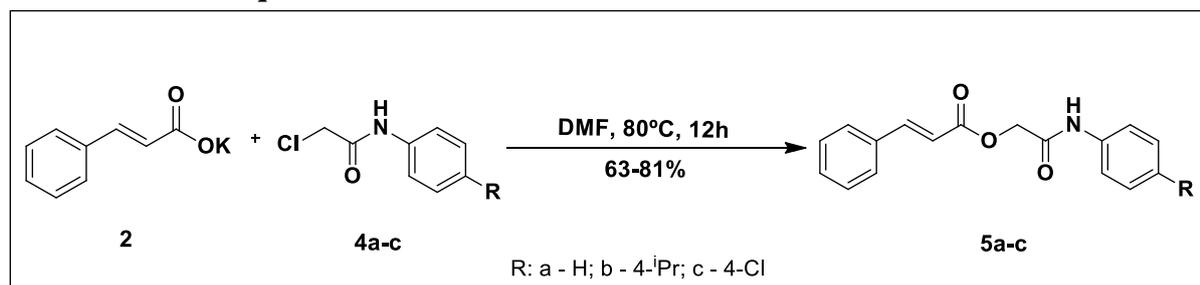
por 12 horas, monitorada por TLC. O produto foi purificado por cristalização de uma mistura de etanol:água (9:1).

As análises *in silico* dos compostos **5a-c**, utilizando SwissADME e pkCSM, avaliaram propriedades ADMET, baseadas na Regra de Cinco de Lipinski, identificando potenciais candidatos a fármacos quanto à lipofilicidade, absorção e toxicidade. A atividade antibacteriana *in vitro* dos compostos **5a-c** foi testada contra *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* utilizando o método de concentração inibitória mínima, com clorexidina como controle. Por fim, a toxicidade dos compostos mais promissores da série foi avaliada utilizando larvas de *Artemia salina*, seguindo os protocolos de Meyer et al. (1982), com modificações. As larvas foram incubadas em solução salina sintética e expostas aos compostos em concentrações de 250, 500, 1000 e 2000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$.

Resultados e Discussão

Foi obtida uma série com três derivados cinâmicos. O processo de obtenção se procedeu pela reação do sal de cinamato de potássio com as *N*-aril-2-cloroacetamidas usando como solvente DMF sob a temperatura de 80 °C durante 12h, com rendimentos que variaram entre 63 a 81% e pontos de fusão variaram de 139 a 168 °C (Tabela 1), uma reação de substituição nucleofílica apresentada no Esquema 1.

Esquema 1 - Síntese dos novos amidoésteres cinâmicos **5a-c**.



Fonte: Almeida-Júnior et al., 2024.

Tabela 1 - Rendimentos e estado físico dos compostos amidoésteres cinâmicos **5a-c**

Composto	R	Rend. (%)	P.F.(°C)	Aparência
5a	H	81%	161-163	Sólido Branco
5b	<i>i</i> -Pr	78%	139-141	Sólido Branco
5c	Cl	63%	167-168	Sólido Branco

Fonte: Almeida-Júnior et al., 2024.

O composto **5a** foi usado como representativo da série e apresenta-se como um sólido branco, com rendimento de 81% e ponto de fusão entre 161-163 °C, próximo ao valor literário de 158-159 °C relatado por Li et al. (2008). A análise por espectroscopia de infravermelho (IR) usando a técnica de ATR (Figura 2) revelou várias absorções relevantes: o pico em 3278 cm^{-1} corresponde à ligação N-H, enquanto os sinais em 3130 cm^{-1} e 3059 cm^{-1} são atribuídos a vibrações de Ar-H e C=C-H, respectivamente. As bandas em 1726 cm^{-1} e 1666 cm^{-1} referem-se a ligações C=O de éster e amida, enquanto as vibrações de C=C aparecem em 1633, 1598, 1543 e 1446 cm^{-1} . Outros picos relevantes incluem as bandas em 1309 a 1155 cm^{-1} , que estão associadas a grupos C-O-C, e os sinais de 763 a 678 cm^{-1} correspondendo a vibrações aromáticas.

A espectroscopia de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) fornece informações detalhadas sobre os hidrogênios do composto: o sinal em 7,93 ppm refere-se ao hidrogênio do NH

(simpleto), enquanto o sinal em 7,83 ppm, que aparece como um duplete ($J = 16$ Hz), corresponde ao H-3. Na região aromática, observam-se múltiplos sinais: um padrão em 7,57 ppm corresponde a quatro hidrogênios (H_{Ar}) e o duplete em 6,57 ppm ($J = 16$ Hz) a H-2, a constante de acoplamento evidencia a presença de isomeria trans nas estruturas. O sinal em 4,83 ppm é associado aos hidrogênios metilênicos H-8.

A RMN de ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$) fornece os deslocamentos de carbono, com picos em 165,6 e 165,4 ppm referindo-se às carbonilas (C=O) e uma série de sinais na região aromática entre 120,4 e 147,2 ppm, representando os carbonos do anel. O sinal em 63,4 ppm está associado ao carbono do grupo metilênico.

Por fim, a análise de LC-HRMS confirmou a massa molecular, com o valor calculado para $C_{17}H_{15}NO_3$ [$M + Na$] em 304,0950, e o valor encontrado foi 304,0941, indicando a precisão e a confirmação da identidade do composto. Essas análises espectroscópicas demonstram a eficácia da caracterização do composto, revelando informações cruciais sobre sua estrutura e composição.

As análises das propriedades físico-químicas e farmacocinéticas dos compostos **5a-c**, utilizando os programas SwissADME e pkCSM, avaliaram os parâmetros ADMET (Tabela 2). Os compostos apresentaram massas molares entre 281,31 e 323,39 $g \cdot mol^{-1}$, atendendo aos critérios de Lipinski ($MW \leq 500$ $g \cdot mol^{-1}$) e Ghose ($MW = 160-480$ $g \cdot mol^{-1}$). O número de doadores de ligações de hidrogênio foi 1 e de aceptores foi igual a 3, esses indicadores respeitaram os limites máximos permitidos nas regras avaliadas.

O coeficiente de partição ($\log P$) variou entre 2,75 e 3,80, indicando boa metabolização dos compostos, conforme as regras de Lipinski ($\log P \leq 5$), Ghose ($-0,4 \leq \log P \leq 5,6$) e Egan ($\log P \leq 5,8$). Os compostos também apresentaram de 7 a 8 ligações rotacionais, sugerindo alta biodisponibilidade oral. A área de superfície polar total foi de 55,40 Å^2 , alinhando-se às recomendações de Veber ($TPSA \leq 140$ Å^2).

As porcentagens de absorção foram 89,89% para os compostos analisados. Todos foram classificados como moderadamente solúveis a solúveis. O teste de Ames indicou que os compostos analisados não são classificados como mutagênicos. A toxicidade aguda, avaliada pelo teste Minnow, estimou que os compostos apresentam baixa toxicidade aguda.

Os parâmetros de Lipinski, Ghose, Egan e Veber sugerem que os compostos **5a-c** têm alta biodisponibilidade teórica via oral e potencial para serem utilizados como fármacos.

Tabela 2 - Propriedades físico-químicas e predição ADMET dos compostos **5a-c**.

Comp.	PM ($g \cdot mol^{-1}$)	DLH	ALH	log P	ASPT (Å^2)	NLR	%ABS	log S	Classe	Toxicidade	
										Ames	Minnow (log mM)
5a	281.31	1	3	2.75	55.40	7	89.89	-3.77	S	No	0.7
5b	323.39	1	3	3.80	55.40	8	89.89	-4.35	M	No	-0.302
5c	315.75	1	3	3.33	55.40	7	89.89	-4.09	M	No	0.162

PM = peso molecular; DLH = doador de ligação de hidrogênio; ALH = aceitador de ligação de hidrogênio; log P = coeficiente de partição octanol/água (média consensual de cinco métodos); ASPT = área de superfície polar total; NLR = número de ligações rotativas; %ABS = porcentagem de absorção; log S (ESOL) = coeficiente de solubilidade; Classe = insolúvel (I) < -10 < pobre (P) < -6 < moderadamente (M) < -4 < solúvel (S) < -2 < muito (MS) < 0 < altamente (A); Teste de toxicidade de Ames: teste para avaliar o potencial mutagênico de uma molécula usando bactérias; Toxicidade Minnow: CL50 para Flathead Minnows; nV = número de violações; a Lipinski: $PM \leq 500$, $DLH \leq 5$, $ALH \leq 10$, $\log P \leq 5$ (LIPINSKI et al., 1997); b Ghose: $160 \leq PM \leq 480$, $-0,4 \leq \log P \leq 5$ (GHOSE; VISWANADHAN; WENDOLOSKI, 1999); c Egan: $\log P \leq 5,88$; $ASPT \leq 131,6$ Å^2 (EGAN; MERZ; BALDWIN, 2000); d Veber: $ASPT \leq 140$ Å^2 , $NLR \leq 10$ (VEBER et al. 2002). Fonte: Almeida-Júnior et al., 2024.

A avaliação da atividade antibacteriana in vitro dos amidoésteres cinâmicos **5a-c** foi realizada utilizando clorexidina a 0,12% como controle positivo (Tabela 3).

Tabela 3 - Valores de CIM para os compostos **5a-c**.

Comp.	Bacteria ^a	
	G-	G+
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 15656
5a	5000	625
5b	>5000	>5000
5c	5000	156.25
0.12% Chlorhexidine	1.87	3.75

Fonte: Almeida-Júnior et al., 2024.

Os resultados indicaram que os compostos **5a-c** inibiram *E. coli* apenas em concentrações iguais ou superiores a 5000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Em contraste, esses compostos demonstraram uma inibição significativa contra *S. aureus*, especialmente os compostos **5a** (R = H), **5c** (R = Cl), com destaque para o composto **5c**, que apresentou a maior potência antibacteriana, com uma CIM de 156,25 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.

Um estudo recente (MORAIS et al., 2023) evidenciou que ésteres análogos aos compostos **5a** e **5c**, mas sem a presença do grupo amida, apresentaram atividade significativa contra *S. aureus* somente no composto não substituído. Isso sugere que a inclusão do grupo amida favorece a eficácia antibacteriana.

Adicionalmente, os precursores, como o cinamato de potássio (2) e as *N*-aril-2-cloroacetamidas **4a-c**, foram também submetidos a testes de atividade antibacteriana *in vitro*. Surpreendentemente, esses compostos mostraram inibição apenas na concentração máxima, tanto contra *E. coli* quanto contra *S. aureus*. Esses resultados indicam que a combinação dos núcleos cinâmico e acetamida é essencial para a manifestação da atividade antibacteriana, sendo favorecida pela presença de substituintes aromáticos que atuam como diretores na posição para (R = H e Cl).

Diante dos compostos que demonstraram atividade relevante, foi realizada uma avaliação de toxicidade. Assim, a toxicidade dos compostos **5a** e **5c** foi testada em larvas de *Artemia salina*, com os valores da concentração letal mediana (CL₅₀) apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Valores de CL₅₀ ($\mu\text{g.mL}^{-1}$) encontrados para toxicidade dos compostos **5a** e **5c** sobre *A. salina* larvae.

Composto	5a	5c
CL ₅₀	316,22	1005,44

Fonte: Almeida-Júnior et al., 2024.

Segundo a literatura (NGUTA et al., 2011), valores de CL₅₀ abaixo de 100 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ são considerados muito tóxicos, entre 100 e 500 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, moderadamente tóxicos, e acima de 1000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, não tóxicos.

Dentre os compostos apenas o **5a** foi moderadamente tóxico, apresentando CL₅₀ de 316,22 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. O composto **5c** mostrou-se absolutamente não tóxicos, com CL₅₀ superiores

a 1000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, indicando que a introdução de substituintes na acetamida pode reduzir a toxicidade de acordo com o teste sobre *A. salina*.

Conclusões

A síntese de três derivados cinâmicos foi obtida com excelentes rendimentos variando de 63% e 81%. As análises espectroscópicas confirmaram a identidade dos compostos e sua pureza. Os compostos **5a-c** foram avaliados quanto às propriedades físico-químicas e farmacocinéticas utilizando programas como SwissADME e pkCSM. Os compostos atenderam aos critérios de Lipinski, Ghose e Egan, indicando boa metabolização e alta biodisponibilidade oral.

Os compostos **5a-c** inibiram *E. coli* apenas em concentrações iguais ou superiores a 5000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, mas mostraram significativa atividade contra *S. aureus*, com **5c** apresentando a maior atividade antibacteriana (CIM de 156,25 $\mu\text{g.mL}^{-1}$). A inclusão do grupo amida parece favorecer a eficácia dos compostos como possíveis agentes antibacterianos. Os precursores, por outro lado, mostraram atividade limitada, indicando que a combinação dos núcleos cinâmico e acetamida é crucial para a atividade antibacteriana, sendo favorecida por substituintes na posição para ($R = \text{H e Cl}$).

A toxicidade dos compostos **5a** e **5c** foi avaliada em larvas de *Artemia salina*, com o composto **5a** apresentando uma CL50 de 316,22 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, classificando-o como moderadamente tóxico, enquanto o **5c** foi não tóxico (CL50 > 1000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$). Esses resultados sugerem que a introdução de substituintes na porção acetamida podem mitigar a toxicidade.

Agradecimentos

Ao Programa de Pós-graduação em Química (PPGQ) da Universidade Federal da Paraíba - Campus I (João Pessoa) e a Capes e CNPq pelo apoio à pesquisa.

Referências

- ABDEL-LATIF, E.; FAHAD, M. M.; ISMAIL, M. A. Synthesis of N-aryl 2-chloroacetamides and their chemical reactivity towards various types of nucleophiles. *Synthesis Communications*, 50(3), 289–314, 2019.
- ADISAKWATTANA, S. In Vitro Effects of Cinnamic Acid Derivatives on Protein Tyrosine Phosphatase 1B. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 28, 1067–1072, 2013.
- ALMEIDA-JÚNIOR, A.; SOUZA, D. S. H.; SOUSA, A. P.; DANTAS, V. O. M.; SAMPAIO, F. C.; LUÍS, J. A. S.; RODRIGUES-JÚNIOR, V. S.; BARBOSA-FILHO, M. J.; FISS, G. F.; ATHAYDE-FILHO, P. F. In silico/vitro Study of Antibacterial Effects of Non-toxic Cinnamic Amidoesters on *Artemia salina*. *Current Organic Chemistry*, 28, e200624231072, 2024.
- CHANDRA, S.; ROY, A.; JANA, M.; PAHAN, K. Cinnamic Acid Activates PPAR α to Stimulate Lysosomal Biogenesis and Lower Amyloid Plaque Pathology in an Alzheimer's Disease Mouse Model. *Neurobiology of Disease*, 124, 379–395, 2019.
- CLIFFORD, M. N. Chlorogenic acids and other cinnamates: nature, occurrence and dietary burden. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 79, 362–372, 1999.
- FERRER, J-L.; AUSTIN, M. B.; STEWART JR, C.; NOEL, J. P. Structure and function of enzymes involved in the biosynthesis of phenylpropanoids. *Plant Physiology and Biochemistry*, 46(3), 356-370, 2008.
- GHOSE, A. K.; VISWANADHAN, V. N.; WENDOLOSKI, J. J. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 1(1), 55–68, 1999.
- GIEBEL, J. M.; LOESCHE, A.; HOENKE, S.; CSUK, R. In Search of New Cinnamic Acid Derived Flavours and Fragrances. *Results in Chemistry*, 1, 1–8, 2019.
- HU, S.; YANG, X.; XUE, J.; CHEN, X.; BAI, X-H.; YU, Z-H. Graphene/Dodecanol Floating Solidification Microextraction for the Preconcentration of Trace Levels of Cinnamic Acid Derivatives in Traditional Chinese Medicines. *Journal of Separation Science*, 40, 2959–2966, 2017.



- ISHAK, E. A.; MOUSA, S. A. S.; BAKHEET, M. E. M.; ABU-SHANAB, F. A. Reaction, reactivity and behaviour of α -chloroacetamides in the synthesis of acrylamide derivatives. *Research Square*, 1–9, 2024.
- KOKTATE, C. K.; PUROHIT, A. P.; GOKHALE, S. B. Terpenoids. *Pharmacognosy*, 46th; Nirali Prakashan: Pune, 2(1), 126-139, 2010.
- KUMAR, N.; PARLE, A. Cinnamic acid derivatives: An ERA. *The Pharma Innovation Journal*, 8(5), 580-595, 2019.
- LAN, J-S.; HOU, J-W.; LIU, Y.; DING, Y.; ZHANG, Y.; LI, L.; ZHANG, T. Design, Synthesis and Evaluation of Novel Cinnamic Acid Derivatives Bearing N-Benzyl Pyridinium Moiety as Multifunctional Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 32, 776–788, 2017.
- LICHTENTHALER, H. K.; SCHWEIGER, J. Cell wall bound ferulic acid, the major substance of the blue-green fluorescence emission of plants. *Journal of Plant Physiology*, 152, 272-282, 1998.
- LI, X.; ZOU, H.; HUANG, K. Synthesis and medical application of amido substituted cinnamic acid derivative. CN101230015A, 2008.
- LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23(1–3), 3–25, 1997.
- LIMA, G. D. A.; RODRIGUES, M. P.; MENDES, T. A. O.; MOREIRA, G. A.; SIQUEIRA, R. P.; DA SILVA, A. M.; VAZ, B. G.; FIETTO, J. L. R.; BRESSAN, G. C.; MACHADO-NEVES, M.; TEIXEIRA, R. R. Synthesis and Antimetastatic Activity Evaluation of Cinnamic Acid Derivatives Containing 1,2,3-Triazolic Portions. *Toxicology in Vitro*, 53, 1–9, 2018.
- MALHEIRO, J. F.; MAILLARD, J.-Y.; BORGES, F.; SIMÕES, M. Evaluation of Cinnamaldehyde and Cinnamic Acid Derivatives in Microbial Growth Control. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 141, 71–78, 2019.
- MANCILLA-MONTELONGO, G.; CASTAÑEDA-RAMÍREZ, G. S.; TORRES-ACOSTA, J. F. J.; SANDOVAL-CASTRO, C. A.; BORGES-ARGÁEZ, R. Evaluation of Cinnamic Acid and Six Analogues against Eggs and Larvae of *Haemonchus Contortus*. *Veterinary Parasitology*, 270, 25–30, 2019.
- MEYER, B. N.; FERRIGNI, N. R.; PUTNAM, J. E.; JACOBSEN, L. B.; NICHOLS, D. E.; MCLAUGHLIN, J. L. Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. *Planta Medica*, 45(5), 31–34, 1982.
- MORAIS, M. C.; LIMA, E. O.; PEREZ-CASTILLO, Y.; SOUSA, D. P. Synthetic cinnamides and cinnamates: antimicrobial activity, mechanism of action, and in silico study. *Molecules*, 28(4), 1918, 2023.
- NGUTA, J. M.; MBARIA, J. M.; GAKUYA, D. W.; GATHUMBI, P. K.; KABASA, J. D.; KIAMA, S. G. Biological screening of Kenyan medicinal plants using *Artemia salina* L. (*Artemiidae*). *Pharmacologyonline*, 2, 458–478, 2011.
- REN, Z. L.; LIU, H.; JIAO, D.; HU, H. T.; WANG, W.; GONG, J. X.; WANG, A. L.; CAO, H. Q.; LV, X. H. Design, synthesis, and antifungal activity of novel cinnamon-pyrazole carboxamide derivatives. *Drug Development Research*, 79(6), 307–312, 2018.
- RADHAKRISHNA, V. Y.; KHATIK, G. L.; VIJAYA, B. S.; NAIR, V. A. A mild and eco-friendly, one-pot synthesis of 2-hydroxy-N-arylacetamides from 2-chloro-N-arylacetamides. *Letters in Organic Chemistry*, 21(5), 391–399, 2024.
- VEBER, D. F.; JOHNSON, S. R.; CHENG, H. U.; SMITH, B. R.; WARD, K. W.; KOPPLE, K. D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 2615–2623, 2002.
- YILMAZ, S.; SOVA, M.; ERGÜN, S. Antimicrobial Activity of Trans-Cinnamic Acid and Commonly Used Antibiotics against Important Fish Pathogens and Nonpathogenic Isolates. *Journal of Applied Microbiology*, 125, 1714–1727, 2018.
- ZHANG, J. Construction of cinnamic acids derived β -cyclodextrins and their emodin-based inclusions with enhanced water solubility, excellent antioxidant and antibacterial activities. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 606, 2020.
- ZHANG, W. X.; WANG, H.; CUI, H. R.; GUO, W. B.; ZHOU, F.; CAI, D. S.; XU, B.; JIA, X. H.; HUANG, X. M.; YANG, Y. Q.; CHEN, H. S.; QI, J. C.; WANG, P. L.; LEI, H. M. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Cinnamic Acid Derivatives with Synergetic Neuroprotection and Angiogenesis Effect. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 183, 1–16, 2019.
- VOGT, T. Phenylpropanoid biosynthesis. *Molecular Plant*, 3, 2-20, 2010.