

Artigo Científico

Avaliação *in silico* das atividades farmacológicas do ácido cinâmico e seus derivados sintéticos
In silico evaluation of the pharmacological activities of cinnamic acid and its synthetic derivatives

Pierrri Emanuel de Abreu Oliveira¹, Andrea Fernanda Ramos de Paula², Diana Pontes da Silva³, Sarah de Sousa Ferreira⁴, Daniela Priscila Marchi Salvador⁵, Abrahão Alves de Oliveira Filho⁶

¹Doutorando em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos pela Universidade Federal da Paraíba. E-mail: pierre.eao@gmail.com. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0575-0831>.

²Doutoranda em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB)B. E-mail: andrea.fernanda@academico.ufpb.br. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3661-9513>.

³Doutora em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte. E-mail: diana.ponts@gmail.com.br. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5403-0609>

⁴Doutora em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte, E-mail: sarahferreir@outlook.com. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3268-4270>.

⁵Professora Associada III de Biofísica da Universidade Federal da Paraíba. E-mail: danimarchi@dbm.ufpb.br. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5931-4686>.

⁶Professor Adjunto IV da Universidade Federal de Campina Grande-PB. E-mail: abrahao.alves@professor.ufcg.edu.br. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7466-9933>.

Resumo - Introdução: Desde a antiguidade produtos naturais de origem vegetal são utilizados com fins terapêuticos. O ácido cinâmico (AC) é um composto fenólico amplamente encontrado em vegetais e apresentar propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas. Devido à sua estrutura versátil o AC e seus derivados têm sido investigados como potenciais candidatos a novos fármacos. Objetivos: investigar, o perfil farmacológico, tóxico e as características de absorção, distribuição, metabolização e excreção do AC e de cinco derivados sintéticos. Métodos: foram realizados ensaios *in silico* para previsão das atividades farmacológicas e tóxicas no servidor *PASSOnline*; a avaliação do perfil de absorção, distribuição, metabolização e excreção foi realizada no servidor online SwissADME. Resultados: A triagem virtual conduzida no *PASSOnline* indicou que os derivados sintéticos do AC apresentam potencial atividade antioxidante, citoprotetora e antitóxica, com destaque para o ácido 3,4-dihidroxicinâmico. A atividade anticoagulante foi predita apenas para o ácido cinâmico, que também mostrou potencial ação no sistema nervoso central. O ácido 3,4-dihidroxicinâmico mostrou-se potencialmente aplicável para inibição enzimática. A análise das propriedades físico-químicas demonstrou que todas as moléculas avaliadas obedecem a “Regra dos 5” de Lipinski. Os valores de Área De Superfície Polar Topológica e a Predição da lipofilicidade encontraram-se dentro de faixas desejáveis. Conclusão: Esses achados reforçam a aplicabilidade de métodos preditivos na triagem racional de novos fármacos derivados de AC, as moléculas estudadas apresentam-se como promissoras estruturas básicas para o desenvolvimento de novos fármacos, especialmente o ácido 3,4-dihidroxicinâmico como potencial inibidor enzimático e o ácido cinâmico com potencial efeito sobre o sistema nervoso.

Palavras-chave: Compostos fenólicos; Derivados sintéticos; Farmacologia.

Abstract - Introduction: Natural products of plant origin have been used therapeutically since ancient times. Cinnamic acid (CA) is a phenolic compound widely distributed in the plant kingdom, exhibiting diverse biological activities, including antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial effects. Due to its structural versatility, CA and its derivatives have attracted significant attention as potential pharmacological agents. Objectives: To evaluate, through *in silico* approaches, the pharmacological and toxicological profiles, as well as the absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) characteristics of CA and five synthetic derivatives. Methods: Pharmacological and toxicological activities were predicted using the *PASSOnline* platform, while ADME-related physicochemical properties were assessed via the SwissADME web server. Results: Virtual screening via *PASSOnline* indicated that the synthetic derivatives of CA display relevant biological potential, particularly antioxidant, cytoprotective, and antitoxic activities. Among them, 3,4-dihydroxycinnamic acid exhibited the highest predicted antioxidant activity. Anticoagulant activity was exclusively associated with cinnamic acid, which also showed potential central nervous system activity. Furthermore, 3,4-dihydroxycinnamic acid emerged as a promising candidate for enzyme inhibition. Physicochemical analysis revealed that all compounds conformed to Lipinski’s Rule of Five, and their topological polar surface area (TPSA) and lipophilicity values fell within optimal ranges for oral bioavailability. Conclusion: These results underscore the utility of *in silico* predictive tools in the rational identification of drug candidates. The cinnamic acid derivatives investigated demonstrate promising structural frameworks for the

development of novel therapeutic agents, particularly 3,4-dihydroxycinnamic acid as a potential enzyme inhibitor and cinnamic acid with possible central nervous system activity.

Keywords: Phenolic compounds; Pharmacology; Synthetic derivatives.

Introdução

Tradicionalmente o homem utiliza produtos naturais, especialmente obtidos de espécies vegetais, como um meio para aliviar sintomas e prevenir doenças, sejam elas infecciosas ou não, dos mais variados órgãos e sistemas (Atanasov *et al.*, 2021). Registra-se o uso de fontes vegetais para fins curativos ou preventivos a mais de dois milênios anos antes de Cristo, tempo suficiente para que o homem passasse entender melhor os efeitos farmacológicos e tóxicos relacionados ao uso de produtos naturais, e até mesmo dominar o cultivo e as técnicas de obtenção da matéria prima ao produto final (Claro *et al.*, 2024).

Dentre a diversidade de compostos fenólicos já identificados e estudados o Ácido Cinâmico – AC é uma molécula encontrada em diversos grupos vegetais como na casca da canela (*Cinamomum cassia*), Ginseng (*Panax ginseng*), em frutas, grãos integrais como o café e no mel (Deng *et al.*, 2023; Ruwizhi; Aderibigbe, 2020). O AC recebe nomenclatura química de ácido 3-fenil-2-acrílico, podendo também ser chamado de ácido fenilacrílico (Deng *et al.*, 2023).

Nas plantas, a produção do AC ocorre a partir da desaminação da fenilalanina, um aminoácido aromático, de caráter apolar, envolvidos em diversas vias do metabolismo, tanto o AC como seus diversos derivados foram sintetizados e/ou purificados e avaliados biologicamente, os mais conhecidos são: ácido ferúlico, ácido cafeico, ácido p-coumárico e ácido sinápico (Deng *et al.*, 2023).

Para além de apresentarem significativa bioatividade as moléculas com potencial farmacológico, como o ácido cinâmico e seus derivados devem oferecer baixo efeito tóxico, e ainda, devem apresentar excelentes características farmacocinéticas, isto lhes permitirá alcançar a concentração necessária para ativação de alvo molecular (Daina; Michielin; Zoete, 2017; Rychlicka; Rot; Gliszczyńska, 2021).

Por isso uma importante etapa do desenvolvimento de fármacos consiste na predição, *in silico*, das características de Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção – ADME da molécula em estudo, essa triagem virtual é fundamental para diminuir as chances de levar ao estudo clínico um fármaco com boa atividade biológica porém com perfil farmacocinético ruim (Daina; Michielin; Zoete, 2017; Lima *et al.*, 2024).

Com o crescente uso de abordagens *in silico* na triagem de compostos bioativos, a análise de parâmetros físicoquímicos e de comportamento "drug-likeness" tem se mostrado essencial para a seleção racional de candidatos a fármacos. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi prever, utilizando ferramentas *in silico*, as propriedades farmacológicas do ácido cinâmico e de cinco derivados sintéticos, bem como avaliá-los quanto a propriedades

físico-químicas que determinam às suas características farmacocinéticas.

Metodologia

ácido 4-metoxicinâmico (4MTCN), *iii*) ácido 3,4-dihidroxiciâmico (3,4DHCN), *iv*) ácido 3,4-dimetoxicinâmico (3,4DMCN) e *v*) ácido 3-hidroxi-4-metoxicinâmico (3H4MCN) foram obtidas no servidor online gratuito ChemDraw (<https://revvitysignals.com/trials>).

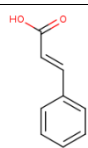
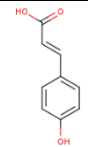
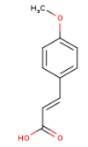
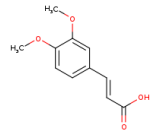
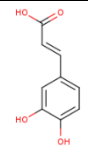
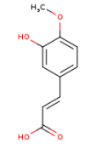
Estudos *in silico* de predição das atividades farmacológicas e toxicológicas induzida pelo ácido cinâmico e seus derivados químicos foram realizados no servidor gratuito *online PASS* (www.Way2Drug.com). O servidor online PASS realiza uma minuciosa análise estrutural das moléculas em estudo permitindo inferir até quatro mil efeitos/características induzidas nos mais diversos componentes do organismo humano. Para avaliar e caracterizar os efeitos farmacológicos e toxicológicos foram utilizados os parâmetros: *Pa* - probabilidade de ser ativo: este parâmetro calcula a probabilidade de moléculas estudadas pertencerem à subclasse de compostos ativos anteriormente caracterizados; *Pi* - probabilidade de ser inativo: este parâmetro calcula a probabilidade de as moléculas estudadas pertencerem à subclasse de compostos inativos anteriormente caracterizados (Filimonov *et al.*, 2014).

A predição das características farmacocinéticas e as propriedades moleculares foram calculadas utilizando a plataforma online e gratuita SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>), que fornece predições de peso molecular, número de ligações rotacionáveis, número de doadores e aceptores de ligações de hidrogênio, TPSA, iLOGP, absorção gastrointestinal e número de violações da "Regra DOS 5" de Lipinski. O ácido cinâmico e cinco derivados sintéticos foram selecionados e inseridos no servidor SwissADME por meio de suas estruturas SMILES. Os dados foram organizados em uma matriz comparativa e interpretados segundo critérios farmacocinéticos clássicos.

Resultados

O Ácido Cinâmico – AC foi utilizado como a molécula líder e a partir dela foram selecionadas 5 moléculas que possuem grupo(s) substituístes hidroxila(s) e/ou metoxila(s) no anel aromático. Os derivados químicos do AC avaliados foram: ácido 4-hidroxiciâmico, ácido 4-metoxicinâmico, ácido 3,4-dihidroxiciâmico, ácido 3,4-dimetoxicinâmico, a tabela 1 apresenta a estrutura SMILE, a fórmula química e a fórmula estrutural das moléculas avaliadas neste estudo, com destaque em vermelho para os grupos substituintes adicionados ao anel aromático.

Tabela 1 – Representação química do Ácido Cinâmico e dos derivados sintéticos avaliados

Molécula	SMILES	Fórmula Química	Fórmula Estrutural
Ácido cinâmico	<chem>OC(=O)/C=C/c1ccccc1</chem>	C ₉ H ₈ O ₂	
4-hidroxicinâmico	<chem>OC(=O)/C=C/c1ccc(cc1)O</chem>	C ₉ H ₈ O ₃	
4-metoxicinâmico	<chem>COc1ccc(cc1)/C=C/C(=O)O</chem>	C ₁₀ H ₁₀ O ₃	
3,4-mimetoxicinâmico	<chem>COc1cc(/C=C/C(=O)O)ccc1OC</chem>	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	
3,4-dihidroxicinâmico	<chem>OC(=O)/C=C/c1ccc(c(c1)O)O</chem>	C ₉ H ₈ O ₄	
3-hidroxi-4-metoxicinâmico	<chem>COc1ccc(cc1O)/C=C/C(=O)O</chem>	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	

Fonte: próprio autor

Foram inseridos os códigos SMILE das estruturas químicas em estudo no servidor *PASSOnline* para predição das atividades farmacológicas e tóxicas, os dados obtidos estão sintetizados na tabela 2, na qual destacaram-se quatro atividades biológica: antioxidante, citoprotetora, anti-tóxica e anticoagulante.

Referente ao efeito antioxidante o ácido 4-

hidroxicinâmico, o Ácido 3,4-dihidroxicinâmico e o Ácido 3-hidroxi-4-metoxi cinâmico apresentaram probabilidade de serem ativos maior do 50% (tabela 2), sendo que o ácido 3,4-dihidroxicinâmico foi o derivado sintético que apresentou maior probabilidade de ser antioxidante entre as moléculas avaliadas (Pa > 60%).

Tabela 2 - Valores de Pa e Pi obtidos na triagem virtual utilizando o software *PASSOnline*. Pa = Probabilidade de ser ativo. Pi = Probabilidade de ser inativo. NI: característica farmacológica não identificada no servidor *PASSOnline*.

Molécula	Atividade biológica	Antioxidante		Citoprotetora		Antitóxico		Anticoagulante	
		Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
	Ácido cinâmico	0,489	0,007	0,673	0,009	0,325	0,041	0,113	0,101
	Ácido 4-hidroxicinâmico	0,553	0,005	0,693	0,005	0,305	0,049	NI	NI
	Ácido 4-metoxi-cinâmico	0,431	0,010	0,682	0,007	0,249	0,090	NI	NI
	Ácido 3,4-dihidroxicinâmico	0,603	0,005	0,702	0,005	0,301	0,052	NI	NI
	Ácido 3,4-dimetóxicinâmico	0,463	0,008	0,250	0,090	0,695	0,005	NI	NI
	Ácido 3-hidroxi-4-metoxi cinâmico	0,540	0,005	0,237	0,101	0,713	0,004	NI	NI

Fonte: próprio autor.

Na predição do efeito citoprotetor (tabela 2) servidor *PASSOnline* atribuiu ao ácido cinâmico, ácido 4-hidroxicinâmico, ácido 4-metoxi-cinâmico e ácido 3,4-dihidroxicinâmico uma alta probabilidade de serem ativos (Pa > 67%), enquanto ao ácido 3,4-dimetóxicinâmico e ao ácido 3-hidroxi-4-metoxicinâmico foi atribuída uma baixa

probabilidade de ser ativo (Pa < 25%). Em contraste, para a atividade antitóxica (tabela 2) a probabilidade de ser ativo foi identificada apenas nos ácidos 3,4-dimetóxicinâmico e 3-hidroxi-4-metoxi cinâmico (> 69%).

Com exceção do ácido cinâmico, nenhuma das moléculas avaliadas neste estudo foram relacionadas à

atividade anticoagulante. A falta de evidência da predição do efeito anticoagulante destas moléculas demonstra a importância da avaliação do potencial anticoagulante de derivados sintéticos do ácido cinâmico.

Além da predição dos efeitos farmacológicos e tóxicos foi realizada também a análise das propriedades físico-químicas (Tabela 3), o servidor SwissADME avaliou as

propriedades físico-químicas de moléculas candidatas a fármacos são fundamentais por definirem suas características de Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção (ADME), a realização desta etapa é essencial para predição das características farmacocinéticas de candidatos a fármacos.

Tabela 3 – Características físico-químicas do Ácido Cinâmico e derivados químicos avaliados. Dados obtidos em análise *in-silico* utilizando o servidor online SwissADME. PM: peso molecular. #H-bond acceptors: aceptores de hidrogênio. #H-bond donors: doadores de hidrogênio. TPSA: Área de Superfície Polar Topológica. iLOGP: Predição da lipofilicidade. AGI: absorção no trato gastrointestinal. #Lipinski Violações: violações da regra de Lipinski.

Molécula	PM	#HBA	#HRD	iLOGP	TPSA	AGi	#Lipinski Violações
Ácido cinâmico	148.16	2	1	1.55	37.30	alta	0
4-hidroxidocinâmico	164.16	3	2	0.95	57.53	alta	0
4-metoxicinâmico	178.18	3	1	1.68	46.53	alta	0
3-4-dimetoxicinâmico	208.21	4	1	2.01	55.76	alta	0
3-4-dihidroxicinâmico	180.16	4	3	0.97	77.76	alta	0
3-hidroxi-4-metoxicinâmico	194.18	4	2	1.79	66.76	alta	0

Fonte: próprio autor.

Todos os compostos avaliados possuem peso molecular inferior a 500 Da. Em relação a possível capacidade de formar ligações de hidrogênio o composto 3,4-dihidroxicinâmico foi definida como a molécula possui maior capacidade, uma vez que possui 4 ligaçõesceptoras de hidrogênio e 3 ligações doadoras de hidrogênio.

Todas as moléculas avaliadas possuem valores Área de Superfície Polar Topológica – ASPT (TPSA sigla em inglês) inferior a 78Å. O ácido cinâmico foi definida como a molécula que possui o menor TPSA enquanto o ácido 3,4-dihidroxicinâmico foi definida como a molécula que possui o maior TPSA. Todas as moléculas avaliadas foram classificadas com alta Absorção Gastrointestinal (AGi), uma vez que nenhuma das moléculas avaliadas violou a “Regra dos 5” Lipinski, sendo possível classificá-las como moléculas com boas características para absorção oral.

Discussão

O Ácido Cinâmico pertence ao grupo de compostos químicos fenólicos, ou polifenóis, moléculas que possuem um ou mais anéis aromáticos contendo constituintes hidroxilados ou seus grupos derivados, são compostos químicos abundantemente encontrados na forma de metabolitos secundários em plantas, nas quais possuem a função de proteção contra os raios ultravioleta, bem como atuam na defesa contra patógenos (Ayad; Akkal, 2019; El-Seedi *et al.*, 2018).

Derivados do ácido cinâmico são compostos fenólicos amplamente encontrados em alimentos e plantas medicinais, conhecidos por sua ampla gama de atividades farmacológicas, como propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas e anticancerígenas. A estrutura química versátil do ácido cinâmico permite diversas modificações estruturais que podem influenciar

significativamente suas propriedades bioativas e farmacocinéticas (Kabat; Popiół; Gunia-Krzyżak, 2024; Morais *et al.*, 2023)

A triagem virtual de moléculas químicas é uma etapa fundamental do processo de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos porque permite identificar atividades farmacológicas almeçadas, bem como prever efeitos tóxicos não desejáveis de uma grande quantidade de moléculas em um curto espaço de tempo, dispensando a utilização de experimentos que normalmente requerem alto consumo de insumos e recursos humanos especializados (Shaker *et al.*, 2021).

Para realizar a triagem virtual das atividades farmacológicas foi utilizado o servidor *PASSOnline*, que classificou as moléculas estudadas de acordo com sua estrutura química em relação a sua “Probabilidade de ser ativo” ou “Probabilidade de ser inativo”, Pa e Pi, respectivamente. Quando uma molécula apresenta uma Pa maior do que a Pi é provável que aquela atividade farmacológica/toxicológica esteja presente na molécula estudada (Maradesha *et al.*, 2023).

O conjunto de treinamento do software *PASSOnline* consiste em mais de 205 mil compostos ativos que exibem mais de 3.750 atividades biológicas, os valores de Pa e Pi podem variar entre 0,000 e 1,000, e, quando o valor de Pa > Pi conclui-se que a atividade pode ser considerada existente para uma determinada molécula, além disso, a probabilidade de encontrar uma atividade farmacológica experimentalmente é alta se Pa > 0,7, se Pa está entre 0,5 e 0,7 a probabilidade de existência da atividade farmacológica é menor e pode significar que a molécula não é muito semelhante a agentes farmacológicos conhecidos, no entanto, se Pa < 0,5 a chance de encontrar a atividade experimentalmente é reduzida, mas aumenta a chance da molécula ser um composto estruturalmente novo (Kabir *et al.*, 2016).

Empregando o *PASSOnline* foi possível prever que a

atividade antioxidante está relacionada aos compostos hidroxilados dos derivados cinâmico (4-hidroxicinâmico, 3,4-dihidroxicinâmico e 3-hidroxi-4-metoxicinâmico), com destaque para o 3,4-dihidroxicinâmico ($Pa > 60\%$). Anteriormente, Olugbodi et al., (2019) utilizaram o software *PASSOnline* para triagem de efeitos farmacológicos e tóxicos de compostos fenólicos provenientes das folhas e galhos de *Glyphaea brevis*, obtendo como resultado de triagem uma alta probabilidade de compostos como o ácido ferúlico e o ácido coumárico (dois dos principais constituintes do extrato) serem ativos para as atividades antioxidante, antimutagênico, eliminador de radicais livres, antisséptico e reguladora do metabolismo lipídico, no mesmo estudo, os autores comprovaram a existência da atividade antioxidante dos extratos de folhas e de galhos de *Glyphaea brevis*, em três distintos métodos de avaliação antioxidante, demonstrando a robustez do software PASS na predição desta atividade.

O efeito citoprotetor foi predito para todas as moléculas exceto 3-4-dihidroxicinâmico e 3-hidroxi-4-metoxicinâmico. Por outro lado, a atividade antitóxica foi prevista apenas para os ácidos 3-4-dihidroxicinâmico e 3-hidroxi-4-metoxicinâmico ($Pa > 69\%$). De acordo com os dados contidos no servidor *PASSOnline*, com exceção do ácido cinâmico, nenhuma molécula avaliada foi predita para atividade anticoagulante, sendo a coagulação é um evento mediado enzimaticamente, faz-se necessária a investigação dos derivados cinâmicos, especialmente do ácido 3,4-dihidroxicinâmico devido ao seu potencial de formar de ligações de hidrogênio e causar inibição enzimática (Yong; Toh, 2023).

Avaliar o peso molecular, as características de lipofilicidade, a quantidade de doadores e aceptores de hidrogênio é uma etapa fundamental para verificar a solubilidade e a permeabilidade de uma molécula candidata a fármaco, em sua revisão Lipinski e colaboradores (2012) concluíram que moléculas que possuem mais que 5 doadores de hidrogênio, mais que 10 aceptores de hidrogênio, peso molecular superior a 500 kDa e lipofilicidade (LogP) superior a 5 são moléculas com baixa absorção e/ou permeação, sendo assim, a “Regra dos 5” recebe este nome porque o parâmetro avaliado é o número 5 ou um de seus múltiplos.

A avaliação das características físico-químicas das moléculas em estudo, realizadas no servidor SwissADME, demonstrou que todas as moléculas satisfazem a primeira da “Regra dos 5” propostas por Lipinski (Lipinski et al., 2012), esta regra afirma que candidatos a fármacos devem possuir baixo peso molecular (peso molecular < 500Da) para que sejam mais permeáveis e sejam melhor absorvidos oralmente.

Outra característica avaliada no SwissADME foi a lipofilicidade. A avaliação da lipofilicidade tem sido cada vez mais realizada em métodos *in silico*, que utilizam bibliotecas de moléculas para avaliar e comparar suas estruturas químicas, uma vez que os métodos tradicionais de experimentação costumam ser caros e demorados (Vraka et al., 2017). Dentre as diversas metodológicas para medir a lipofilicidade (*i.e.*: LogP, CLogP), o SwissADME adota a medição da lipofilicidade utilizando o indicador iLOGP, que

utiliza uma fórmula que considera como base a medição da energia livre de solvatação de Gibbs calculada GB/SA em água e n-octanol (Daina; Michielin; Zoete, 2017; Riyadi et al., 2021). Neste estudo as moléculas avaliadas encontram-se em faixas aceitáveis para iLOGP (>2.0), caracterizando-as como moléculas com boa absorção intestinal e sem excessiva retenção lipídica.

A Área de Superfície Polar Topológica – ASPT (TPSA, em inglês) constitui-se um indicador de semelhança com drogas e dados de biodisponibilidade, refere-se à capacidade da molécula de ser absorvida por membranas biológicas, para que uma molécula tenha uma boa permeabilidade celular espera-se que tenha entre 20 e 130Å (Daina; Michielin; Zoete, 2017; Sun; Agyei; Ji, 2020). Todas as moléculas avaliadas apresentaram TPSA ente 37 e 88, reforçando o seu bom perfil farmacocinético, contudo o ácido cinâmico foi definida como a molécula que possui o menor TPSA, tornando-a um bom candidato a fármaco para atuação no sistema nervoso central, por outro lado por possuir o maior TPSA, maior número de doadores e aceptores de hidrogênio, o ácido 3,4-dihidroxicinâmico torna-se um candidato a fármaco com potencial para interações moleculares mediadas via ligações de hidrogênio, mecanismo interessante para atuação em inibição enzimática

Os derivados de ácido cinâmico avaliados neste estudo possuem hidroxilas (-OH) e/ou metoxilas (-OCH3) substituintes no anel aromático, a presença destes grupos aumenta a quantidade de ligaçõesceptoras de hidrogênio e de ligações doadoras de hidrogênio, segundo Lipinski e colaboradores (2012), na química medicinal é comum a incorporação e/ou substituição de grupos lipofílicos em posições específicas da molécula candidata a fármaco para a melhoria das atividades biológicas encontradas na triagem *in silico* e/ou verificadas nos testes *in vitro*, da adição de grupos metil, por exemplo, favorece a interação e ocupação de bolsas no receptor, promovendo ligações mais favoráveis (Chiodi; Ishihara, 2024).

Conclusão

Os dados demonstram que os derivados cinâmicos 4-hidroxicinâmico, 3,4-dihidroxicinâmico e 3-hidroxi-4-metoxicinâmico apresentaram alta probabilidade de atividade antioxidante, o efeito citoprotetor foi predito para os ácidos: cinâmico, 4-hidroxicinâmico, 4-metoxicinâmico e 3,4-dihidroxicinâmico, a atividade antitóxica foi prevista apenas para os ácidos 3,4-dimetoxicinâmico e 3-hidroxi-4-metoxicinâmico. Exceto o ácido cinâmico, nenhuma molécula demonstrou potencial anticoagulante, evidenciando a necessidade de investigação desse efeito nos derivados sintéticos.

A análise dos parâmetros físico-químicos demonstrou que todos os compostos atendem a “Regra dos 5” de Lipinski, sugerindo bom potencial de biodisponibilidade oral. Apesar de o ácido cinâmico apresentar características que o torna interessante para aplicações farmacológicas no sistema nervoso central, o ácido 3,4-dihidroxicinâmico foi predito para atividade antioxidante, citoprotetora e com maior potencial de interação de hidrogênio, tornando-o um candidato a fármaco com mecanismo de ação relacionado a

inibir enzimática.

Referências

ATANASOV, A. G. *et al.* Natural products in drug discovery: advances and opportunities. **Nature Reviews Drug Discovery**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 200–216, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41573-020-00114-z>.

AYAD, R.; AKKAL, S. Phytochemistry and biological activities of algerian *Centaurea* and related genera. *In*: [S. l.: s. n.], 2019. p. 357–414. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128179017000125>.

CHIODI, D.; ISHIHARA, Y. The role of the methoxy group in approved drugs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 273, p. 116364, 2024. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523424002447>.

CLARO, A. E. *et al.* Historical use of medicinal plants and future potential: from phytotherapy to phytochemicals. **Annali di botanica**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 127–156, 2024.

DAINA, A.; MICHELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 42717, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep42717>.

DENG, H. *et al.* Application of cinnamic acid in the structural modification of natural products: A review. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 206, p. 113532, 2023. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031942222004484>.

EL-SEEDI, H. R. *et al.* **Hydroxycinnamic Acids**: Natural Sources, Biosynthesis, Possible Biological Activities, and Roles in Islamic Medicine. *In*: [S. l.: s. n.], 2018. p. 269–292. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444640680000085>.

KABAT, M.; POPIÓŁ, J.; GUNIA-KRZYŻAK, A. Cinnamic Acid Derivatives as Potential Multifunctional Agents in Cosmetic Formulations Used for Supporting the Treatment of Selected Dermatoses. **Molecules**, [s. l.], v. 29, n. 23, p. 5806, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/29/23/5806>.

KABIR, M. S. H. *et al.* Antioxidant, anti-diarrheal, hypoglycemic and thrombolytic activities of organic and aqueous extracts of *Hopea odorata* leaves and in silico PASS prediction of its isolated compounds. **BMC complementary and alternative medicine**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 474, 2016. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27871266>.

LIMA, Z. N. *et al.* Non-clinical toxicological analysis of dichlorinated phenylacrylate isomers: Ethyl (2E)-2-cyano-3-(2,6-dichlorophenyl)acrylate e Ethyl (2E)-2-cyano-3-(2,4-dichlorophenyl)acrylate. **Observatório de La Economía Latinoamericana**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. e3271, 2024. Disponível em: <https://ojs.observatoriolatinoamericano.com/ojs/index.php/olel/article/view/3271>.

LIPINSKI, C. A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 64, p. 4–17, 2012. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X12002797>.

MARADESHA, T. *et al.* Integrated network pharmacology and molecular modeling approach for the discovery of novel potential MAPK3 inhibitors from whole green jackfruit flour targeting obesity-linked diabetes mellitus. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. e0280847, 2023. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0280847>.

MORAIS, M. C. *et al.* Antileishmanial Activity of Cinnamic Acid Derivatives against *Leishmania infantum*. **Molecules**, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 2844, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/6/2844>.

RIYADI, P. H. *et al.* SwissADME predictions of pharmacokinetics and drug-likeness properties of small molecules present in *Spirulina platensis*. **IOP Conference Series: Earth and Environmental Science**, [s. l.], v. 890, n. 1, p. 012021, 2021. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1755-1315/890/1/012021>.

RUWIZHI, N.; ADERIBIGBE, B. A. Cinnamic Acid Derivatives and Their Biological Efficacy. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 16, p. 5712, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/16/5712>.

RYCHLICKA, M.; ROT, A.; GLISZCZYŃSKA, A. Biological Properties, Health Benefits and Enzymatic Modifications of Dietary Methoxylated Derivatives of Cinnamic Acid. **Foods**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 1417, 2021. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8235800>.

SHAKER, B. *et al.* In silico methods and tools for drug discovery. **Computers in Biology and Medicine**, [s. l.], v. 137, p. 104851, 2021. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010482521006454>.

SUN, N.; AGYEI, D.; JI, D. Medicinal Chemistry Friendliness of Pigments from *Monascus*-Fermented Rice and the Molecular Docking Analysis of Their Anti-Hyperlipidemia Properties. **Fermentation**, [s. l.], v. 6, n. 4,

p. 111, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2311-5637/6/4/111>.

VRAKA, C. *et al.* Log P , a yesterday's value? **Nuclear Medicine and Biology**, [s. l.], v. 50, p. 1–10, 2017.

Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969805117300628>.

YONG, J.; TOH, C.-H. Rethinking coagulation: from enzymatic cascade and cell-based reactions to a convergent model involving innate immune activation. **Blood**, [s. l.], v. 142, n. 25, p. 2133–2145, 2023. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/142/25/2133/498486/Rethinking-coagulation-from-enzymatic-cascade-and>.