



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SÍNTESE E AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DE NOVOS ÉSTERES
DERIVADOS DE TIMOL, CARVACROL E SAIS CINÂMICOS

JEFFERSON BONIFACIO SILVA

João Pessoa – PB

MARÇO/2023

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SÍNTESE E AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DE NOVOS ÉSTERES DERIVADOS DE TIMOL, CARVACROL E SAIS CINÂMICOS

Jefferson Bonifacio Silva

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Paraíba como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química, área de concentração Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho

João Pessoa – PB

MARÇO/2023

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S586s Silva, Jefferson Bonifacio.

Síntese e avaliação antimicrobiana de novos ésteres derivados de timol, carvacrol e sais cinâmicos / Jefferson Bonifacio Silva. - João Pessoa, 2023.

141 f. : il.

Orientação: Petrônio Filgueiras de Athayde Filho.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN.

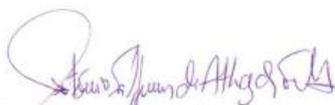
1. Óleos essenciais. 2. Produtos sintéticos. 3. Fármacos. 4. Aplicação biológica. I. Athayde Filho, Petrônio Filgueiras de. II. Título.

UFPB/BC

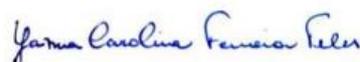
CDU 547.913(043)

Síntese e avaliação antimicrobiana de novos ésteres derivados de timol, carvacrol e sais cinâmicos.

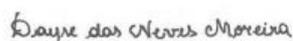
Dissertação de Mestrado apresentada pelo aluno Jefferson Bonifácio Silva e aprovada pela banca examinadora em 13 de março de 2023.



Prof. Dr. Petronio Filgueiras de Athayde Filho
DQ/CCEN/UFPB
Orientador/Presidente



Profa. Dra. Yanna Carolina Ferreira Teles
DQF/CCA/UFPB-Areia-PB
Examinadora externa



Profa. Dra. Dayse das Neves Moreira
DQ/CCEN/UFPB
Examinadora interna

Assinaturas da Banca realizadas em 13/03/2023, digitalizadas e certificadas pelo Prof. Dr. Petronio Filgueiras de Athayde Filho (SIAPE 1227933) __



Documento assinado digitalmente
PETRONIO FILGUEIRAS DE ATHAYDE FILHO
Data: 17/03/2023 14:51:41-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Dedico esse trabalho aos meus pais
Rosalva Pereira e Geraldo
Bonifacio, pelo incansável esforço,
dedicação, incentivo e amor
semeados por uma longa vida de
ensinamentos.

(in memoriam)

AGRADECIMENTOS

Sou grato a **Deus** por todo o cuidado e proteção durante essa jornada desafiadora, foram muitos os desafios, mas Ele foi justo e fiel em todos os momentos.

Agradeço ao meu orientador **Prof. Petrônio Athayde**, que antes mesmo de me conhecer, aceitou me apoiar e apresentar a grande família **LPBS**, principalmente a **prof. Gabriela Fiss**, que na reta final foi cirúrgica nas correções, conselhos e motivação, deu contribuições jamais imagináveis para minha dissertação e conseguiu iluminar todas as dúvidas. Gratidão também para com **Helivaldo**, que desde o início de tudo me estendeu a mão, acompanhou todos os momentos e mostrou que errar faz parte do processo, que a vida nem sempre é boa e justa, mas que os frutos vão ser colhidos mais cedo ou mais tarde. Agradeço infinitamente pela gama de conhecimentos e experiências que esse cara me proporcionou.

Agradeço a banca examinadora, **prof. Dayse Moreira** e **prof. Yanna Teles**, que me acompanham desde a graduação e contribuíram de forma imensurável para minha pesquisa. E falando de graduação, tenho muito que agradecer a **prof. Betania Hermenegildo**, a grande responsável por plantar a sementinha da química, da ciência, da pesquisa no meu ser, por ser um exemplo de profissional e meu maior referencial a se seguir.

Minha eterna gratidão a minha família de sangue e de coração **Eryadson, Isadora, Allisson, Tia Maria** e **Tia graça** que foram luz, ombro amigo, colo para chorar, consolo, motivação, explosões de alegria, surtos generalizados e todo o tipo de emoção que a família proporciona, eu amo infinitamente vocês.

Um agradecimento especial também para os meus amigos, **Bruna, Camila, Gabryella, Vanessa, Rachel, Juciara, Tereziana, Helane, Itamar, Nathalia, Robervania, Mery** e **Lucas** que me acompanham desde anos atrás e sabem o quanto foram necessários para mais esta etapa. Gratidão a todos os demais que se fizeram presentes na minha caminhada e acrescentaram boas energias.

“Você está exatamente onde deveria estar, vivendo o que precisa viver, suportando o que precisa suportar para se transformar, sentiu o que precisa ser sentido para se reencontrar. Tudo, absolutamente tudo o que aconteceu ate fez chegar aqui, e você deveria se orgulhar disso.”

- Iandê Albuquerque.

RESUMO

Título: SÍNTESE E AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DE NOVOS ÉSTERES DERIVADOS DE TIMOL, CARVACROL E SAIS CINÂMICOS

A vasta aplicabilidade associada à utilização de óleos essenciais baseia-se em sua formulação estrutural que apresenta formas de modificações por meio várias de reações químicas como a síntese orgânica, esse fator implica em aumentar a quantidade de produtos sintéticos em uma escala industrial. Assim, os derivados de timol, carvacrol e sais cinâmicos, atuam potenciais fármacos para as mais diversas aplicações biológicas. Ambos os compostos e seus derivados apresentam anéis aromáticos suscetíveis a reações de substituições e alongamentos de cadeias produzindo variadas características físico-químicas e até mesmo uma potencialização bioativa eficaz para o tratamento de enfermidades de origem bacteriana, fúngica e viral. Dessa forma, nesse trabalho objetivou-se a sintetizar, caracterizar e realizar uma avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro* de novos ésteres derivados do timol, carvacrol e sais cinâmicos. Representando uma série de dezesseis compostos finais, sendo doze inéditos, os compostos foram preparados a partir de quatro intermediários; 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol ou 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol com cinamato de potássio, 3,4,5-trimetoxi cinâmico, 3-nitro cinâmico e 4-cloro cinâmico. Após as devidas caracterizações por meio de técnicas espectroscópicas de infravermelho - IV, ressonância magnética nuclear - RMN de hidrogênio (^1H) e carbono (^{13}C) foi possível concluir com êxito a obtenção dos produtos finais em rendimentos entre 79 - 91%. Em relação às atividades bacterianas e fúngicas *in vitro*, das 20 substâncias testadas 13 apresentaram atividades para as duas variações de microrganismos minimizando o crescimento com uma Concentração Inibitória Máxima - CIM que variou de 256 a 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$ em todas moléculas. É possível inferir que, para as bactérias do tipo *S. aureus* ATCC-25923 e *S. epidermidis* ATCC-12228, apresentaram os melhores para os compostos finais 2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-2-oxoetil, (*E*)-2-isopropil-5-metilfeil 4-((3-(3,4,5-trimetoxifenil)acriloil)oxi) butanoato, (*E*)-2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-2-oxoetil 3-(3-nitrofenil) acrilato, (*E*)-2-isopropil-5-metilfenil 4-((3-(3nitrofenil)acriloil)oxi) butanoato, (*E*)-5-isopropil-2-metilfenil 4-(cinamoiloxi)butanoato, (*E*)-2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)-2-oxoetil3-(3-nitrofenil) acrilato, (*E*)-5-isopropil-2-metilfenil 4-((3-(3-nitrofenil)acriloil)oxi) butanoato, (*E*)-5-isopropil-2-metilfenil 4-((3-(4-clorofenil)acriloil)oxi) butanoatoe ointermediário 2-isopropil-5-metilfenil 4-clorobutanoato. Para os fungos, *C. parapsilosis* ATCC-22019, *C. albicans* ATCC-90028 e *C. albicans* LM-22, os mesmos compostos citados também apresentaram os melhores potenciais, com exceção do (*E*)-5-isopropil-2-metilfenil 4-((3-(4-clorofenil)acriloil)oxi) butanoato, que manteve concentrações elevadas de 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$. É possível priorizar os melhores resultados para o grupo 3-NO₂ como substituinte no anel aromático que foi determinante independentemente da cadeia e do isômero sendo eficaz para todas as cepas microbiológicas testadas.

Palavras-Chave: Óleos essenciais, Produtos sintéticos, Fármacos, Aplicação biológica.

ABSTRACT

Title: SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL EVALUATION OF NEW ESTERS DERIVED FROM THYMOL, CARVACROL AND CINNAMIC SALTS

The wide applicability associated with the use of essential oils is based on its structural formulation that presents forms of modifications through various chemical reactions such as organic synthesis, this factor implies increasing the amount of synthetic products on an industrial scale. Thus, derivatives of thymol, carvacrol and cinnamic salts act as potential drugs for the most diverse biological applications. Both compounds and their derivatives have aromatic rings susceptible to chain substitution and elongation reactions, producing various physicochemical characteristics and even an effective bioactive potentiation for the treatment of bacterial, fungal and viral diseases. Thus, this work aimed to synthesize, characterize and evaluate the in vitro antimicrobial activity of new esters derived from thymol, carvacrol and cinnamic salts. Representing a series of sixteen final compounds, twelve of which unpublished, the compounds were prepared from four intermediates; 5-methyl-2-(1-methylethyl)-phenol or 2-methyl-5-(1-methylethyl)-phenol with potassium cinnamate, 3,4,5-trimethoxy cinnamic, 3-nitro cinnamic and 4-chloro cinnamic. After the proper characterizations by means of infrared spectroscopic techniques - IR, nuclear magnetic resonance - hydrogen (^1H) and carbon (^{13}C) NMR, it was possible to successfully conclude obtaining the final products in yields between 79 - 91%. Regarding the in vitro bacterial and fungal activities, of the 20 substances tested, 13 showed activities for both variations of microorganisms, minimizing growth with a Maximum Inhibitory Concentration - MIC that varied from 256 to 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$ in all molecules. It is possible to infer that, for bacteria of the type *S. aureus* ATCC-25923 and *S. epidermidis* ATCC-12228, they presented the best for the final compounds 2-(2-isopropyl-5-methylphenoxy)-2-oxoethyl, (*E*)-2-isopropyl-5-methylphenyl 4-((3-(3,4,5 trimethoxyphenyl)acryloyl)oxy)butanoate, (*E*)-2-(2-isopropyl-5-methylphenoxy)-2-oxoethyl 3-(3-nitrophenyl)acrylate, (*E*)-2-isopropyl-5-methylphenyl 4-((3-(3 nitrophenyl)acryloyl)oxy)butanoate, (*E*)-5-isopropyl-2-methylphenyl 4-(cinnamoyloxy)butanoate, (*E*)-2-(5-isopropyl-2-methylphenoxy)-2-oxoethyl 3-(3-nitrophenyl) acrylate, (*E*)-5-isopropyl-2-methylphenyl 4-((3-(3-nitrophenyl))acryloyl)oxy)butanoate, (*E*)-5-isopropyl-2-methylphenyl 4-((3-(4-chlorophenyl)acryloyl)oxy)butanoate and the intermediate 2-isopropyl-5-methylphenyl 4-chlorobutanoate. For fungi, *C. parapsilosis* ATCC-22019, *C. albicans* ATCC-90028 and *C. albicans* LM-22, the same cited compounds also showed the best potentials, with the exception of (*E*)-5-isopropyl-2-methylphenyl 4-((3-(4-chlorophenyl)acryloyl)oxy)butanoate which maintained high concentrations of 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$. It is possible to prioritize the best results for the 3- NO_2 group as a substituent on the aromatic ring, which was determinant regardless of the chain and the isomer, being effective for all microbiological strains tested.

Keywords: Essential oils, Synthetic products, Pharmaceuticals, Biological application.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Proposta da origem dos componentes de óleos essenciais timol e carvacrol, a partir do γ -terpineno.....	22
Esquema 2. Origem biosintética dos óleos essenciais.....	23
Esquema 3. Reação de acetilação e benzoilação do timol (Adaptado de MAGALHÃES, 2009).....	30
Esquema 4. Síntese ésteres derivados do timol e carvacrol (Adaptado de MATHELA et al., 2010).	31
Esquema 5. Derivados semissintéticos do tipo alil fenil éteres de carvacrol e timol (Adaptado de CORREIA <i>et al.</i> ,2016).....	31
Esquema 6. Derivados do carvacrol com potencialidades antifúngicas (Adaptado de GHARBI <i>et al.</i> , 2015).	32
Esquema 7. Reações de condensação simples (Adaptado de Sabour <i>et al.</i> , (2016).....	32
Esquema 8. Derivados de timol via reação de esterificação (Adaptado de Ashraf <i>et al.</i> , (2015).	33
Esquema 9. Etapas mecanísticas para obtenção dos intermediários e subprodutos.	35
Esquema 10. Proposta reacional para obtenção de sais de ácidos cinâmicos (10a-d)....	42
Esquema 11. Etapas de reações para obtenção dos produtos finais (11a-d, 12a-d, 13a-d e 14a-d).....	43
Esquema 12. Relação entre o alongamento da cadeia (n) e o substituinte (R) para ésteres de timol.	75
Esquema 13. Relação entre o alongamento da cadeia (n) e o substituinte (R) para ésteres de Carvacrol.....	76
Esquema 14. Esterificação dos compostos fenólicos.	81

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura moleculares do timol e carvacrol.....	25
Figura 2. Estruturas químicas do timol e carvacrol e suas principais plantas para a obtenção: <i>Thymus Vulgaris</i> e <i>Origanu Vulgare</i>	26
Figura 3. Estrutura dos ácidos fenólicos.	29
Figura 4. Derivados do ácido cinâmicos relatados por Jitareanu <i>et al.</i> , (2013) e Gunia-Krzyżak <i>et al.</i> , (2018).	30
Figura 5. Espectro de IV do intermediário do timol (5).	37
Figura 6. Espectro de RMN ¹ H (101 MHz, CDCl ₃) do 2-cloroacetato de 2-isopropil-5-metilfenil (5).	38
Figura 7. Espectro de RMN ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) do intermediário de timol (5).	39
Figura 8. Expansão do espectro de DEPT 135 (101 MHz, CDCl ₃) do intermediário de timol (5).	40
Figura 9. Ésteres derivados de timol e sais cinâmicos.	44
Figura 10. Ésteres derivados de carvacrol e sais cinâmicos.....	45
Figura 11. Espectro de IV do composto 11a	47
Figura 12. Espectro de RMN de ¹ H (100 MHz, CDCl ₃) do composto 11a	48
Figura 13. Espectro de RMN ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) do composto (11a).....	49
Figura 14. Expansão do espectro de DEPT 135 (101 MHz, CDCl ₃) do composto (11a).	50
Figura 15. Produtos finais derivados de timol e carvacrol apenas com hidrogênio, na porção cinâmica.	50
Figura 16. Espectro de infravermelho IV do composto (12a).....	52
Figura 17. Espectro de RMN de ¹ H (100 MHz, CDCl ₃) do composto(12a).....	53
Figura 18. Espectro de RMN ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) do composto (12a).....	54
Figura 19. Produtos Finais derivados de Timol e Carvacrol com o grupo metoxi substituído na porção cinamica.	55
Figura 20. Espectro de infravermelho IV do composto (13a).....	57
Figura 21. Espectro de RMN de ¹ H (100 MHz, CDCl ₃) do composto (13a).....	58
Figura 22. Espectro de RMN ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) do composto (13a).....	59
Figura 23. Produtos finais derivados de timol e carvacrol com o grupo nitro substituído na porção cinamica.	60
Figura 24. Espectro de infravermelho IV do composto (14a).....	62

Figura 25. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (14a).....	63
Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto (14a).....	64
Figura 27. Produtos finais derivados de timol e carvacrol com o grupo cloro substituído na porção cinamica.	65
Figura 28. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto 2-isopropil-5-metilfenil 2-cloroacetato (5).	105
Figura 29. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto 2-isopropil-5-metilfenil 4-clorobutanoato (7).....	105
Figura 30. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto 5-isopropil-2-metilfenil 2-cloroacetato (6)	106
Figura 31. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto 5-isopropil-2-metilfenil 4-cloropropanoato (8).	106
Figura 32. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto 2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-2-oxoetil cinamato (11a).	107
Figura 33. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto (<i>E</i>)-2-isopropil-5-metilfenil 4-(cinamoiloxi) butanoato (11c).	107
Figura 34. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto (<i>E</i>)-2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-2-oxoetil 3-(3,4,5-trimetoxifenil) acrilato (12a).	108
Figura 35. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto (<i>E</i>)-2-isopropil-5-metilfeil 4-((3-(3,4,5-trimetoxifenil)acriloil)oxi) butanoato (12c).	108
Figura 36. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto (<i>E</i>)-2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-2-oxoetil 3-(3-nitrofenil) acrilato (13a).	109
Figura 37. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto (<i>E</i>)-2-isopropil-5-metilfenil 4-((3-(3-nitrofenil)acriloil)oxi) butanoato (13c).	109
Figura 38. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto (<i>E</i>)-2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-2-oxoetil 3-(4-clorofenil) acrilato (14a).....	110
Figura 39. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto (<i>E</i>)-2-isopropil-5-metilfenil 4-((3-(4-clorofenil)acriloil)oxi) butanoato (14c).	110
Figura 40. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)-2-oxoetil cinamato (11b).	111
Figura 41. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto (<i>E</i>)-5-isopropil-2-metilfenil 4-(cinamoiloxi) butanoato (11d).....	111

Figura 42. Espectro de infravermelho (KBr; ν - Cm^{-1}) do composto (<i>E</i>)-2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)-2-oxoetil 3-(3,4,5-trimetoxifenil) acrilato (12b).	112
Figura 43. Espectro de infravermelho (KBr; ν - Cm^{-1}) do composto (<i>E</i>)-5-isopropil-2-metilfeil 4-((3-(3,4,5-trimetoxifenil)acriloil)oxi) butanoato (12d).	112
Figura 44. Espectro de infravermelho (KBr; ν - Cm^{-1}) do composto (<i>E</i>)-2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)-2-oxoetil 3-(3-nitrofenil) acrilato (13b).....	113
Figura 45. Espectro de infravermelho (KBr; ν - Cm^{-1}) do composto (<i>E</i>)-5-isopropil-2-metilfenil 4-((3-(3-nitrofenil)acriloil)oxi) butanoato (13d).....	113
Figura 46. Espectro de infravermelho (KBr; ν - Cm^{-1}) do composto (<i>E</i>)-2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)-2-oxoetil 3-(4-chorofenil) acrilato(14b).	114
Figura 47. Espectro de infravermelho (KBr; ν - Cm^{-1}) do composto (<i>E</i>)-5-isopropil-2-metilfenil 4-((3-(4-clorofenil)acriloil)oxi) butanoato(14d).	114
Figura 48. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto(5).....	115
Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto(5).....	115
Figura 50. Espectro de RMN DEPT 135 ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto(5).....	116
Figura 51. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(7).....	116
Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(7).....	117
Figura 53. Espectro de RMN DEPT 135 ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(7).....	117
Figura 54. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto(6).....	118
Figura 55. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto(6).....	118
Figura 56. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (101 MHz, CDCl_3) do composto(6).....	119
Figura 57. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (8).....	119
Figura 58. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(8).....	120
Figura 59. Espectro de RMN DEPT 135 ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(8).....	120
Figura 60. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto(11a).....	121
Figura 61. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto(11a).....	121
Figura 62. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto(11c).....	122
Figura 63. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto(11c).....	122
Figura 64. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (101 MHz, CDCl_3) do composto(11c)..	123
Figura 65. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(12a).....	123
Figura 66. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(12a).....	124
Figura 67. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto(12a)..	124
Figura 68. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto(12c).....	125

Figura 69. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(12c).....	125
Figura 70. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (101 MHz, CDCl_3) do composto(12c)..	126
Figura 71. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(13a).....	126
Figura 72. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (13a).....	127
Figura 73. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto(13a)..	127
Figura 74. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (13c).....	128
Figura 75. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(13c).....	128
Figura 76. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto(13c)..	129
Figura 77. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(14a).....	129
Figura 78. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(14a).....	130
Figura 79. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto(14a)..	130
Figura 80. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(14c).....	131
Figura 81. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(14c).....	131
Figura 82. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto(14c)..	132
Figura 83. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(11b)	132
Figura 84. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(11b)	133
Figura 85. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(11d)	133
Figura 86. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(11d)	134
Figura 87. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto(11d) .	134
Figura 88. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(12b)	135
Figura 89. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(12b)	135
Figura 90. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(12d)	136
Figura 91. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (12d)	136
Figura 92. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto(12d) .	137
Figura 93. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(13b)	137
Figura 94. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(13b)	138
Figura 95. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto(13b) .	138
Figura 96. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (13d)	139
Figura 97. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(13d)	139
Figura 98. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto(13d) .	140
Figura 99. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(14b)	140
Figura 100. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(14b)	141
Figura 101. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto(14b)	141
Figura 102. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(14d).....	142

Figura 103.Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(**14d**) 142

Figura 104.Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto(**14d**) 143

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais doenças, patógenos e aplicações utilizando timol e carvacrol.....	27
Tabela 2. Numeração dos compostos intermediários fenólicos.....	36
Tabela 3. Características físico-químicas dos intermediários de timol e carvacrol.....	36
Tabela 4. Comparativo dos dados experimentais com Ashraf <i>et al.</i> , (2015).....	41
Tabela 5. Numeração dos compostos intermediários Cinâmicos.	42
Tabela 6. Numeração dos compostos finais com respectivos radicais e números de carbonos “n”.	43
Tabela 7. Resumo de algumas características gerais dos compostos finais.	46
Tabela 8. Dados comparativos de RMN ¹ H e ¹³ C (CDCl ₃ , 400 MHz) dos produtos finais 11a, 11b, 11c e 11d com alongamento da cadeia.	51
Tabela 9. Dados comparativos de RMN ¹ H e ¹³ C (CDCl ₃ , 400 e 100 MHz) dos produtos finais 12a, 12b, 12c e 12d com alongamento da cadeia.	56
Tabela 10. Dados comparativos de RMN ¹ H e ¹³ C (CDCl ₃ , 400 MHz) dos produtos finais 13a, 13b, 13c e 13d com alongamento da cadeia.	61
Tabela 11. Dados comparativos de RMN ¹ H e ¹³ C (CDCl ₃ , 400 MHz) dos produtos finais 14a, 14b, 14c e 14d com alongamento da cadeia.	66
Tabela 12. Estudo in silico dos ésteres derivados do timol (11a, 11c, 12a, 12c, 13a, 13c, 14a e 14c).....	68
Tabela 13. Estudo in silico dos ésteres derivados do carvacrol (11b, 11d, 12b, 12d, 13b, 13d, 14b e 14d).....	69
Tabela 14. Resultados da avaliação antimicrobiana dos intermediários e produtos finais de acordo com a Concentração Inibitória Mínima – CIM (µg mL ⁻¹).	72

LISTA DE ABREVIÇÕES E SIGLAS

δ – Deslocamento químico

Ar – Aromático

CIM - Concentração inibitória mínima

d – Duplete

DCM - Diclorometano

dd – Duplete de duplete

ddd – Duplete de duplete de duplete dt – Duplete de triplete

IV – Espectroscopia na Região do Infravermelho

J – Constante de acoplamento

m – Multiplete

n – Alongamento da Cadeia

OE_s – Óleos Essenciais

OMe – Metoxila

PF – Ponto de fusão

ppm – Partes por milhão

q – Quarteto

RF – Fator de Refração

RMN ¹H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ¹³C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

s – Simpleto

SN₂ – Substituição nucleofílica bimolecular

t – Triplete

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	21
2.1	Produtos Naturais.....	21
2.2	Timol e Carvacrol	24
2.3	Aplicações Farmacológicas	26
2.4	Síntese de Ésteres e Éteres via Ácido Cinâmico.....	28
2.5	Derivados sintéticos de timol e carvacrol	30
3	OBJETIVOS	34
3.1	Geral.....	34
3.2	Específicos	34
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
4.1	Síntese e Caracterização dos Intermediários de Timol (5-7) e Carvacrol (6-8).....	35
4.2	Sais Cinâmicos.....	41
4.3	Síntese dos Produtos Finais (11a-d, 12a-d, 13a-d e 14a-d)	42
4.3.1	Caracterização Estrutural dos Produtos Finais (11a, 11b, 11c e 11d)	47
4.3.2	Caracterização Estrutural dos Produtos Finais (12a, 12b, 12c e 12d)	52
4.3.2	Caracterização Estrutural dos Produtos Finais (13a, 13b, 13c e 13d)	57
4.3.3	Caracterização Estrutural dos Produtos Finais (14a, 14b, 14c e 14d)	62
4.4	Estudos <i>in silico</i>	67
4.5	Atividades Antimicrobianas	71
4.5.2	Relação Estrutura-Atividade (REA) dos ésteres de timol e carvacrol.....	74
5	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	78
5.1	Conclusões	78
5.2	Perspectivas	79
6	EXPERIMENTAL	80
6.1	Local da Pesquisa.....	80
6.3	Instrumental	80
6.4	Preparação dos intermediários de timol e carvacrol via reações de esterificação: 81	
6.5	Preparação dos Produtos Finais	84
6.6	Teste <i>in silico</i>	94
6.7	Atividade antibacteriana e antifúngica.....	94
	REFERENCIAS	97

1 INTRODUÇÃO

Os óleos essenciais extraídos dos produtos naturais são considerados misturas complexas com uma vasta quantidade de constituintes químicos, podendo pertencer às mais diversas classes de compostos com propriedades físico-químicas, funções e aplicabilidades farmacológicas (ROMERO *et al.*, 2012).

A procura por fármacos com base em produtos naturais vem crescendo cerca de 20% anualmente tendo em vista os benefícios biológicos ativos atrelados a plantas, fungos ou bactérias que compõem diversas propriedades terapêuticas, um baixo custo de produção, apresenta baixa toxicidade ao ser humano, além de fácil degradação com baixo ou nenhum impacto ao meio ambiente (ANVISA, 2017).

Por outro lado, a produção desses compostos se apresenta em baixas concentrações na maioria dos organismos, se fazendo necessária a utilização de meios sintéticos de produção que se baseiam na estrutura básica do produto natural para o desenvolvimento em larga escala além de atribuir estratégias de aumento no potencial biológico e farmacológico. Dessa forma segundo Sabour *et al.* (2019), cerca de 75% do total de fármacos utilizados no mundo são de origem sintética.

Dentre as mais variadas substâncias classificadas como produtos naturais e susceptíveis a processos de síntese orgânica como materiais de partida, são destacados na literatura o carvacrol e timol, encontrados em larga escala nos ecossistemas, com grande potencial biológico e com possibilidades de modificação estrutural pela introdução de novos grupos com novas propriedades. Esses dois compostos são descritos por Aeshbach. *et al.* (1994) componentes de óleos essenciais e misturas de terpenoides ou isoprenoides de substâncias lipofílicas voláteis de algumas famílias de plantas como por exemplo a Lamiaceae, o segundo grupo mais abundante de produtos naturais, aplicados principalmente para atividades, antimicrobiana, anti-inflamatória, anti-câncer, antifúngica, antiviral, antialérgica, dentre outras (AHMADVAND, 2016; MARCHESE *et al.*, 2016; NAGHDI BADI, H. *et al.*, 2017).

Outro composto fenólico vastamente aplicado em reações de síntese orgânica, como precursor potencializador de princípios bioativos e o ácido cinâmico que produzem derivados da função éster. Há relatos de autores que utilizaram esses ésteres do ácido cinâmico como precursores de atividades biológicas, como potência inibitória da acetilcolinesterase, antioxidante (MALHEIRO *et al.*, 2019), antimalárica (SILVA, *et*

al., 2020), antibacteriana (FORERO-DORIA, *et al.*, 2019) antifúngica (IMAI *et al.*, 2019) e anticâncer (OLIVEIRA, 2020).

O processo de síntese orgânica para os produtos naturais, é responsável por construir novas moléculas unindo núcleos distintos, como por exemplo, um composto fenólico com um cinâmico, produzindo derivados sintéticos com funções biológicas e bioativas potenciais utilizadas no combate de diversas doenças humanas e animais (STIERLE, 2018).

Na maioria desses casos, a síntese orgânica busca produzir derivados sintéticos inéditos, e para avaliar as propriedades físico-químicas, farmacológicas, farmacocinéticas teóricas desses novos compostos, assim como prever a bioatividade teórica relacionada a importantes alvos de drogas, são utilizados softwares livres para triagem *in silico* como o SwissADME, avaliando a possibilidade da molécula-alvo se enquadrar como um possível fármaco, baseados nos parâmetros da regras dos 5 de Lipinski (LIPINSKI, *et al.*, 1994; GHOSE, *et al.*, 1997; EGAN, *et al.*, 2000; VEBER, *et al.*, 2002)

Autores do meio científico como Santana *et al.*, (2018), comprovam o potencial dos derivados de timol, carvacrol e sais cinâmicos em suas produções por testes *in silico* e *in vitro*, sintetizando compostos a partir de reações como, acetilação, substituição, benzoilação, oxicloração, condensação, entre outras. Dessa forma, a atual pesquisa remete a síntese de novos ésteres derivados dos compostos fenólicos e cinâmicos citados, avaliando-se propriedades isoméricas e físico-químicas dos produtos finais, bem como a variação ou potencialização em termos de atividade antimicrobiana através dos substituintes agrupados a porção aromática e o alongamento da cadeia carbônica.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Produtos Naturais

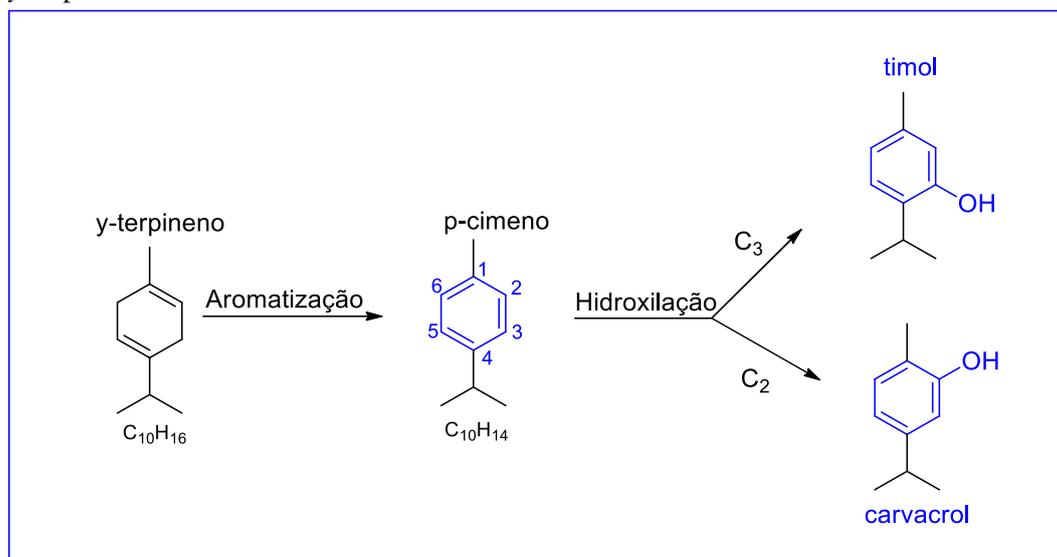
O uso de plantas medicinais é relatado desde o início da humanidade para o tratamento de enfermidades, vários documentos comprovam a utilização de espécies vegetais aplicadas a diversas patologias, um dos registros mais antigos foi escrito no Antigo Egito no ano de 1550 a.C. (ABÍLIO, 2011).

Historicamente, o uso dos produtos naturais surge desde as grandes civilizações, sendo uma técnica aplicada às mais diversas possibilidades. Nos períodos antigos, a queima de resinas vegetais era algo recorrente com objetivo de iluminação, que por sua vez exalavam um aroma intenso conhecido atualmente como odor de plantas aromáticas. Essas resinas seriam os óleos essenciais obtidos de metabólitos secundários dessas plantas, que apresentam diversas características de atividades e estruturas singulares de compostos bioativos (SILVA, 2018).

Neste cenário, os óleos essenciais (OEs) são compostos bioativos derivados dos metabólitos secundários que exercem efeitos farmacológicos ou toxicológicos, podendo ou não ser utilizados na forma isolada. Apresentam uma grande biodiversidade de fontes para obtenção de compostos naturais, além de serem renováveis, abundantes, bem distribuídos e apresentam um menor potencial tóxico, podendo causar menor danos ao organismo e sistemas humanos ou animais. Os OEs apresentam uma vasta composição química que modulam suas aplicações e afinidades, podendo conter diversas concentrações e funções orgânicas, como, por exemplo; alcoóis, aldeídos, ácidos orgânicos, cetonas, ésteres, fenóis e hidrocarbonetos terpênicos (LIOLIOS *et al.*, 2009; PEIXOTO-NEVES *et al.*, 2010).

CROCOLL *et al.*, (2010) propuseram uma rota biossintética para os monoterpenos fenólicos carvacrol e timol por meio da indução de monoterpenos sintases e citocromo P450s (família de proteínas diversas que são responsáveis por oxidar um grande número de substâncias, tornando-as assim, mais polares e hidrossolúveis). Segundo os autores, os monoterpenos oxidados são provavelmente derivados do γ -terpineno (Esquema 1), um produto de OvTPS2 (monoterpeno sintético que catalisa proteínas), que sofre inicialmente uma ciclização aromática, seguida de hidroxilação, dando origem ao *p*-cimeno (POULOSE & CROTEAU, 1978).

Esquema 1. Proposta da origem dos componentes de óleos essenciais timol e carvacrol, a partir do γ -terpineno.



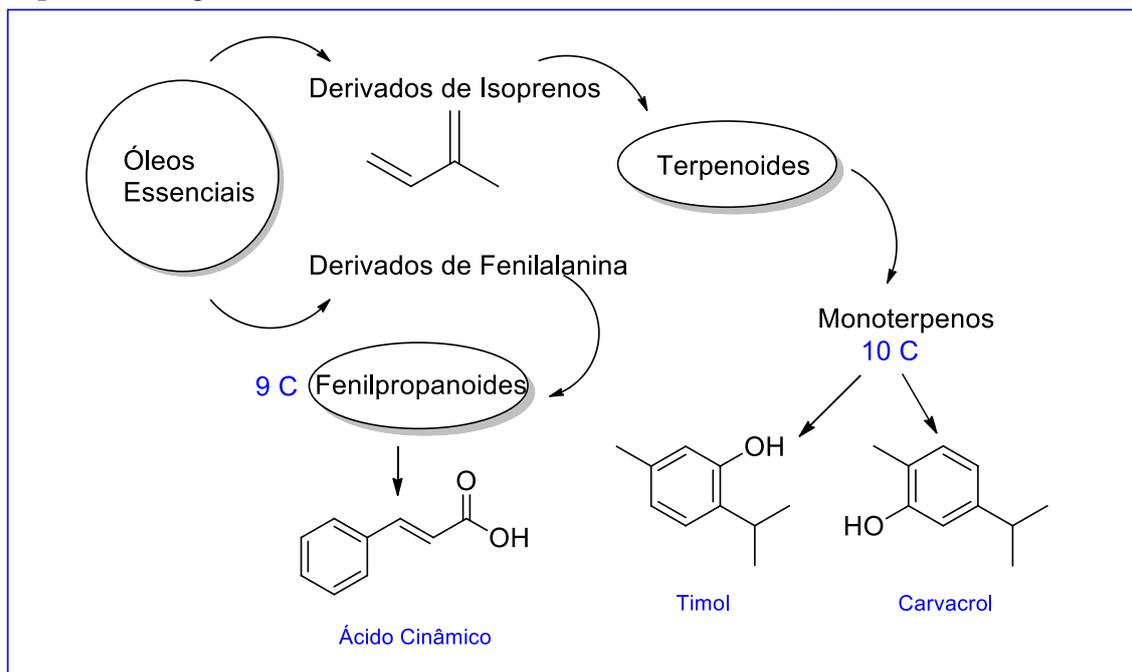
Fonte: esquema adaptado de SILVA, 2018

No Esquema 1 é mostrada a proposta da rota biossintética dos OEs timol e carvacrol a partir do γ -terpineno, o que sofre uma aromatização decorrente de reações naturais das plantas por efeitos climáticos, transformando o ciclo-1,4-hexadieno em um anel aromático e mantendo os grupos substituintes (metil e isopropil) com a perda de dois hidrogênios e ganho de uma insaturação a mais, formando, assim, o *p*-cimeno. O *p*-cimeno que age como um intermediário final para a formação dos metabólitos secundários isômeros (NOSTRO, PAPALIA, 2012).

Como isômeros de posição, os OEs timol e carvacrol apresentam diversas similaridades, como a boa solubilidade em solventes orgânicos, odores provenientes de suas plantas originárias e uma volatilidade alta que os confere instabilidade, podendo ser afetados e alterados por mudança de temperatura, contato com o oxigênio e formados a partir do γ -terpineno como mostra o Esquema 2 (ALMEIDA, 2015).

A partir das características dessas substâncias é possível classificar uma origem Biosintética e constituintes, como mostra o Esquema 2.

Esquema 2. Origem biosintética dos óleos essenciais.



Fonte: esquema adaptado de SIMÕES *et al.* (2004).

A biossíntese dos compostos do esquema2 apresenta diferentes vias sintéticas. Os terpenoides são derivados de isoprenos que contemplam múltiplos de cinco átomos de carbono que podem se agregar formando estruturas de monoterpenos e em maiores combinações, podem gerar polímeros maiores, proporcionalmente. Já os fenilpropanóides originados da fenilalanina apresentam um substituinte fenil ligado a uma cadeia carbônica com uma função carboxila na extremidade (POULOSE & CROTEAU, 1978).

Componentes de OE desempenham uma grande diversidade de funções no reino vegetal, a maioria relacionada aos processos vitais básicos, tais como crescimento, desenvolvimento, reprodução e defesa. Geralmente, essas substâncias são encontradas nas famílias Asteraceae, Lamiaceae, Apiaceae, Fabaceae, Myrtaceae, Rutaceae, Zingiberaceae, Pinaceae, Piperaceae e Burseaceae (PEIXOTO-NEVES *et al.*, 2010), podendo ser encontrados nas folhas, flores, caules, cascas, frutas, sementes e raízes.

Com a evolução dos estudos da fitoquímica, os cientistas procuraram formas de extrair os OEs e isolando e caracterizando os seus princípios ativos. No século XVI, os alquimistas obtiveram bons resultados da extração por meio do uso de arraste de vapor, sendo apropriado para as substâncias aromáticas, uma vez que as mesmas não

geralmente são miscíveis em água, e em alguns casos, tendo aparência e propriedades semelhantes à de um óleo comum (BLANCO *et al.*, 2022).

Com o avanço da Química Medicinal, esses OEs foram utilizados em diversas técnicas bem sucedidas de extração, como, por exemplo, prensagem a frio, extração por solvente, método “Enfleurage”, destilação a vapor, extração de fluido supercrítico e extração assistida por microondas ou ultrassom (STRATAKOS, KOIDIS, 2016).

A partir das técnicas citadas acima, foi possível obter diversas substâncias voláteis presentes nos OEs como, por exemplo, o timol e carvacrol, também conhecidos como fenóis naturais e amplamente investigados pela comunidade científica decorrente do seu grande potencial farmacológico. A funcionalidade da hidroxila nos anéis aromáticos e os grupos laterais presentes nesses compostos de origem natural podem ser adaptados para produzir novas estruturas químicas com importantes atividades biológicas (LOCHAB, SHUKLA, VARMA, 2014).

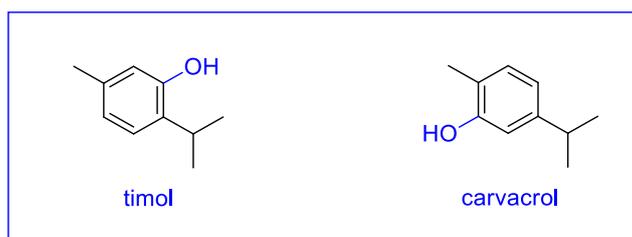
No reino vegetal, OEs contendo o timol e carvacrol são encontrados em plantas aromáticas de várias famílias, como, família Lamiaceae nos gêneros *Ocimum*, *Monarda*, *Thymbra*, *Satureja*, nas famílias Verbenaceae, Scrophulariaceae, Ranunculaceae, entre outras (MARCHESE *et al.*, 2016).

2.2 Timol e Carvacrol

Dos constituintes de óleos essenciais, a literatura dá destaque especial ao carvacrol e ao timol (SILVA, 2018). Esses monoterpenos fenólicos representam a classe de metabólitos secundários mais estudados no meio científico, justificados por apresentarem grande potencial farmacológico de substituições moleculares.

Além das vantagens descritas anteriormente, esses compostos têm características similares, o que facilita seus estudos e aplicações, como por exemplo, sua isomeria de posição, diferenciados apenas pela posição do grupo orto à hidroxila no anel aromático, como mostra a Figura 1.

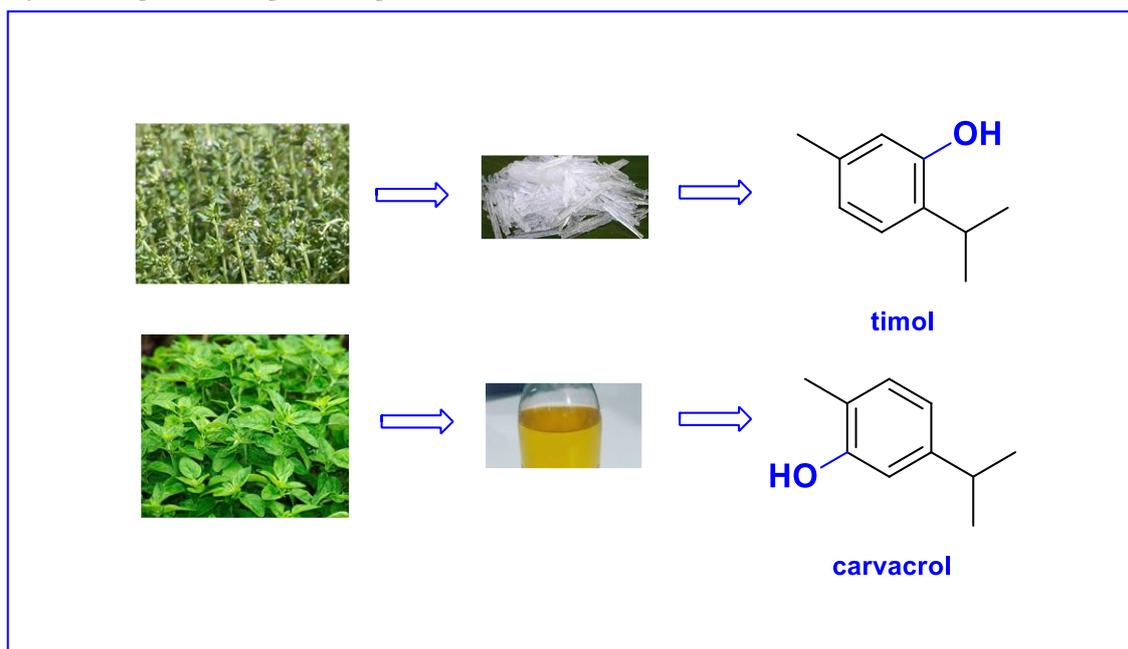
Figura 1. Estruturas moleculares do timol e carvacrol.



O timol, conhecido quimicamente pela nomenclatura 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol, foi descoberto em 1779 por Caspar Newman e sintetizado por meio de uma reação elementar em 1842 por Von M. Lallemand, segundo Muñoa e Dávila (2016) e Oliveira, (2010), consistindo de um sólido branco cristalino (cristais grandes, translúcidos incolores ou brancos).

Além de um sólido branco cristalino, essa substância é moderadamente solúvel em água sob pH neutro e tem pontos de fusão 52°C e ebulição 223°C. De acordo com a literatura, esse composto é proveniente de várias classes de plantas, dando destaque a *Satureja hortensis*, *Plectranthus amboinicus*, *Lippia sidoides*, *Origanum majorana*, *Origanum vulgare* e principalmente da *Thymus Vulgaris* popularmente conhecido como Tomilho, demonstrado na Figura 2. Apresenta odor aromático irritante e marcante. Tem uma boa solubilidade em soluções aquosas alcalinas fortes por ter a possibilidade de desprotonação do fenol. Solúvel em solventes orgânicos (acetato de etila, hexano, diclorometano) e etanol (NIEDDU, *et al.*, 2014; SILVA, 2018).

Figura 2. Estruturas químicas do timol e carvacrol e suas principais plantas para a obtenção: *Thymus Vulgaris* e *Origanu Vulgare*



Fonte: do autor.

O carvacrol tem a nomenclatura 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol, e diferentemente do timol é líquido a temperatura ambiente e apresenta-se na forma de um óleo amarelo-palha com densidade de 0,975 g/ml e odor aromático semelhante ao *Origanu Vulgare* popularmente chamado de orégano, como mostra a Figura 2. Como características físico-químicas esse terpeno apresenta pontos de fusão 2 °C e de ebulição de aproximadamente 236 °C. Assim como o timol, o carvacrol é pouco solúvel em água, porém, tem uma boa solubilidade em solventes orgânicos como acetato de etila, hexano, diclorometano, entre outros (XAVIER, 2017).

2.3 Aplicações Farmacológicas

A bioatividade dos OEs timol e carvacrol são decorrentes de sua aromaticidade ou dos constituintes aromáticos presentes em sua composição, esse fator justifica pesquisas farmacológicas para fins medicinais e melhoramentos como flavorizantes, aromatizantes, conservantes, pesticidas, repelentes e no tratamento de enfermidades várias. Em termos de atividade, as pesquisas focam principalmente em atividades antimicrobiana, mas também, anti-inflamatória, antiviral, antialérgica dentre outras (AHMADVAND, 2016; MARCHESE *et al.*, 2016; NAGHDI BADI, H. *et al.*, 2017).

É possível destacar na Tabela 1 algumas das principais aplicações dos OEs compreendidos como timol e carvacrol na última década, bem como a sua utilização para os mais variados tipos de patógenos.

Tabela 1. Principais doenças, patógenos e aplicações utilizando timol e carvacrol.

Substância	Doença/Patógenos	Função/Aplicação	Referência
Timol / Carvacrol	--	Antioxidante	Quiroga <i>et al.</i> , 2015
Timol / Carvacrol	Sthaphylococcus	Antibacteriana	Pirbalout <i>et al.</i> , 2011
Timol / Carvacrol	Herpes tipo I	Antiviral	Lai <i>et al.</i> , 2012
Timol / Carvacrol	--	Anti-inflamatório	Sa <i>et al.</i> , 2013
Timol	--	Anticâncer	Hiroki <i>et al.</i> , 2012
Carvacrol	Câncer de mama	Antitumoral	Arunasree <i>et al.</i> , 2010
Timol	Trato respiratório	Flavorizante	Kordali <i>et al.</i> , 2008
Timol / Carvacrol	Candida albicans	Fungicida	Ahmad <i>et al.</i> , 2011
Carvacrol	Placa bacteriana	Antisséptico	Botelho <i>et al.</i> , 2007
Timol / Carvacrol	Leishmania chagasi	Antileishmania	Farias-Junior <i>et al.</i> , 2012

Fonte: do autor.

De acordo com a Tabela 1, vários autores descrevem utilizações e aplicações com o emprego e desenvolvimento das mais diversas substâncias a base dos fenóis aromáticos timol e carvacrol. Dentre estes, Pirbalout *et al.* (2011) utilizam em sua pesquisa a utilização de diferentes populações dos dois OEs para estudos de atividades antibacterianas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Bacillus cereus*).

Ainda em relação aos metabólitos secundários Ahmad *et al.* (2011) afirmam em sua pesquisa que a utilização de timol e carvacrol apresentam um potencial antifúngico contra *Candida albicans* na formulação do fármaco Fluconazol, agindo como terapia intensiva para prevenção da candidíase.

No ano de 1992, alguns óleos essenciais passaram a ser registrados e reconhecidos pela *Food and Drug Administration* (FDA) após serem avaliados pelo Comitê de Especialistas em Substâncias Aromatizantes do Conselho Europeu, certificados como seguros para aplicações de finalidades medicinais ou alimentícias para os seres humanos, sem riscos à saúde. Os constituintes de OEs citados e avaliados

foram a carvona, o eugenol, o citral, o *p*-cimeno, ocinamaldeído, o mentol, o limoneno, bem como o timol e o carvacrol. A estes últimos citados, a legislação brasileira vigente delimita sua adição a alimentos de no máximo 50 mg.kg⁻¹ em alimentos e de 10 mg.kg⁻¹ embebidas (CARNONA, 2002; BURT, 2004; ANVISA, 2014).

De modo geral, é possível considerar uma vasta aplicação e potenciais fármacos utilizando como princípio ativo o timol e o carvacrol como derivados. A Tabela 2 revela de forma resumida as principais finalidades dessas substâncias.

A maior parte, se não a totalidade dessas substâncias, pode ser obtida por meio de reações de síntese orgânica. Como neste caso, tratam-se de isômeros, as técnicas aplicadas a um grupo servirão para o outro. Dessa forma, podemos destacar algumas reações, como por exemplo, reação de acetilação e benzoilação, reações de esterificação, reações de hidroxilação, reações de oxicloração catalítica, reações de sulfonação, dentre outras (SILVA, 2018).

De acordo com as reações propostas, os tipos de derivados obtidos são ésteres e éteres que, por sua vez, fazem ligação (hibridização) com outros grupos farmacocinéticos para serem classificados como candidatos a fármacos. Os principais grupos estudados para reagirem com esses OEs são, piperina, ácido benzoico, ftalimida, ftaloilglicina, ácido tereftálico, cloretos, entre outros (SILVA, 2018).

2.4 Síntese de Ésteres e Éteres via Ácido Cinâmico

LIMA, *et al* (2021) descrevem os ácidos fenólicos, como o ácido benzóico e o ácido cinâmico (Figura 3), como moléculas aromáticas bastante reativas, aplicadas principalmente na síntese de produtos utilizados como intermediários para reações de substituição eletrofílica aromática. Esse composto em questão é utilizado na preparação de diversos componentes como ésteres de benzoato e sais, apresentando propriedades bacteriostáticas, antimicrobianas e fungistáticas importantes (GONÇALVES, 2020).

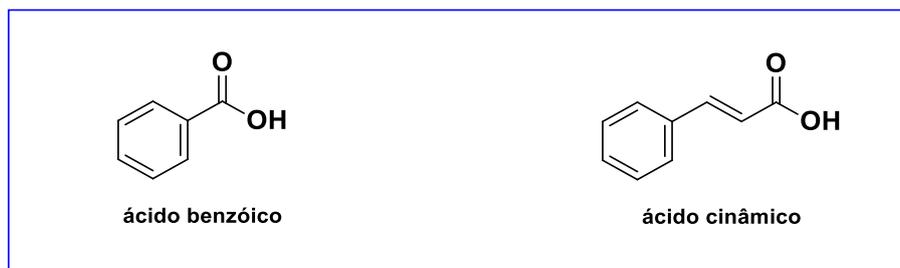
Dessa forma, a modificação nas moléculas derivadas formula o princípio ativo do OE em conjunto com as substituições e posterior avaliação da ação terapêutica que o candidato a fármaco possa apresentar (BARREIRO, 2002).

Geralmente, se utiliza nas reações formas de substituições com a atribuição de grupos funcionais, mesmo este não sendo um fator determinante para se ter atividade biológica na molécula. Para essa estrutura, é possível utilizar diversos compostos como

os halogênios e nitrocompostos, por meio de reações com o ácido benzóico ou areação de cloração (SILVA, 2018).

Ainda por meio do ácido benzóico, é possível sintetizar compostos análogos ao mesmo, como, por exemplo, sais cinâmicos citados por Mesquita 2017 como ótimos antioxidantes e antimicrobianos.

Figura 3. Estrutura dos ácidos.

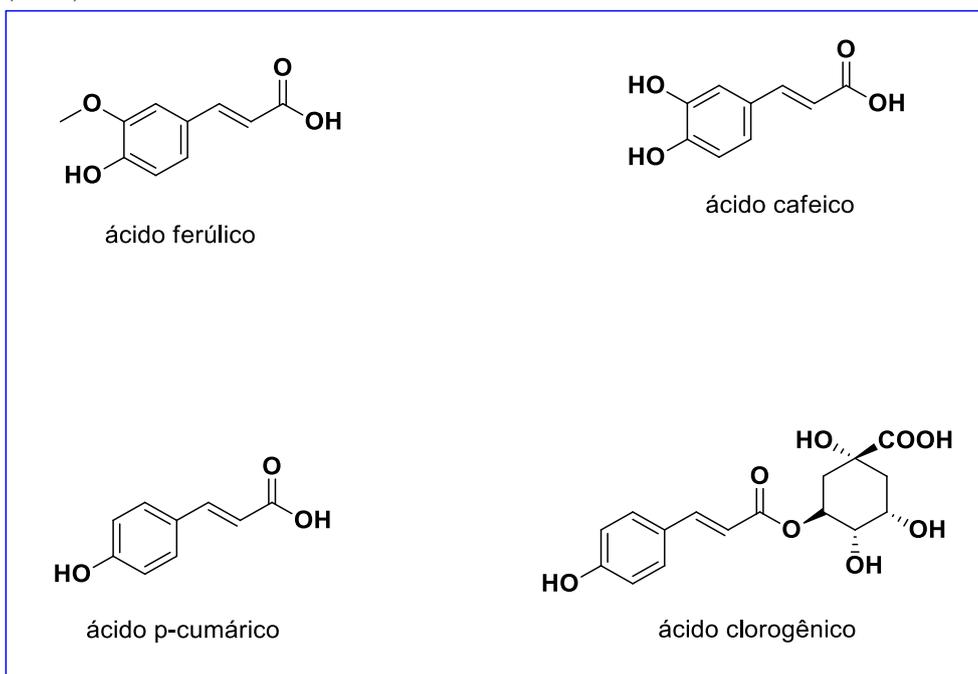


Os ácidos cinâmicos são mais propensos a substituições no anel aromático devido a expansão na cadeia carbônica. A estrutura representada tem como principais características a sua obtenção na forma mais estável como um estereoisômero *trans*, composto por nove carbonos, um anel aromático e uma instauração α,β ácarboxila. Esse mesmo apresenta-se em diversos alimentos como cacau, uva, chás entre outras formas de dietas a base de plantas (KASETTI *et al.*, 2012 & GONÇALVES, 2020).

Os processos de reações de substituições que podem acontecer na parte aromática desses compostos sugerem a formação de ésteres que proporcionam diversas atividades biológicas, como, por exemplo, atividade inibitória da acetilcolinesterase, antioxidante, antimalárica, antifúngica, antimicrobiana (FORERO-DORIA, *et al.*, 2019) e antifúngica (GONÇALVES, 2020).

Na literatura é possível destacar alguns dos principais ácidos pertencentes a essa classe de aplicações biológicas como mostra a figura 4, trabalhados por Jitareanu *et al.*, (2013); Gunia-Krzyżak *et al.*, (2018).

Figura 4. Derivados do ácido cinâmicos relatados por Jitareanu *et al.*, (2013) e Gunia-Krzyżak *et al.*, (2018).

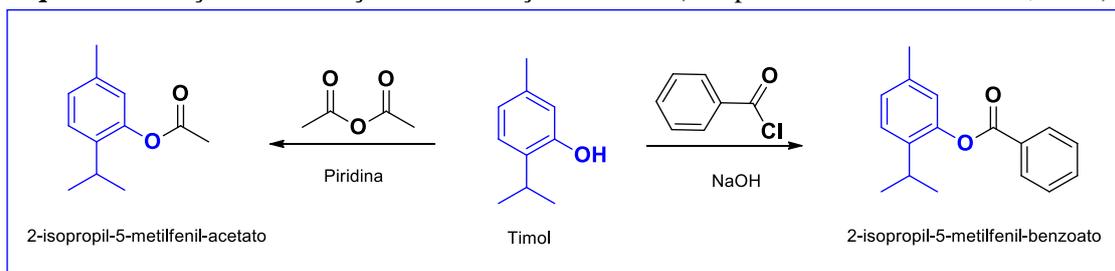


2.5 Derivados sintéticos de timol e carvacrol

A isomeria de posição para estes compostos fenólicos confere inúmeras modificações estruturais, importantes para reações de síntese orgânica, principalmente como materiais de partida para moléculas mais complexas e específicas e na adição de grupos funcionais, originando novos fármacos com potenciais bioativos para aplicações humanas e animais (SILVA, 2018).

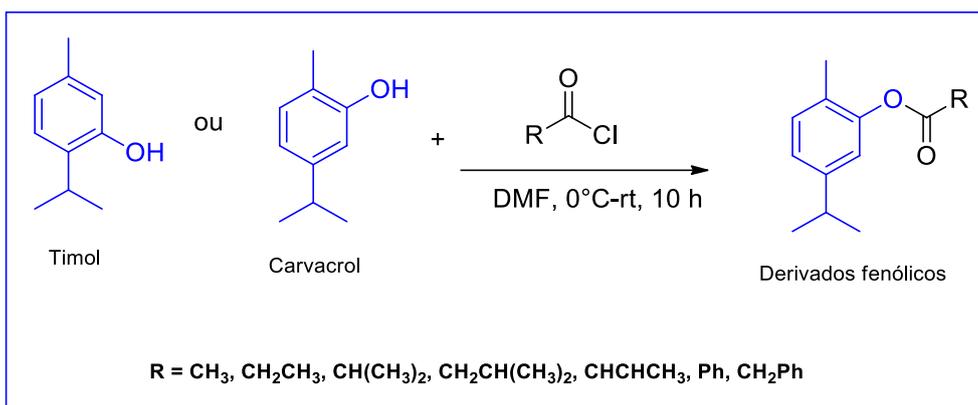
Considerado como um precursor de atividades, o timol foi utilizado em reações para produções de derivados por Magalhães (2009) a fim de potencializar resultados antifúngicos *in vitro* em cepas do gênero *Candida spp* e *Microsporium canis*, que apresentaram eficácia com CIM variando de 4 mg a 39 mg/mL⁻¹, utilizando reações de acetilação e a benzoilação, como mostra o esquema 3.

Esquema 3. Reação de acetilação e benzoilação do timol (Adaptado de MAGALHÃES, 2009).



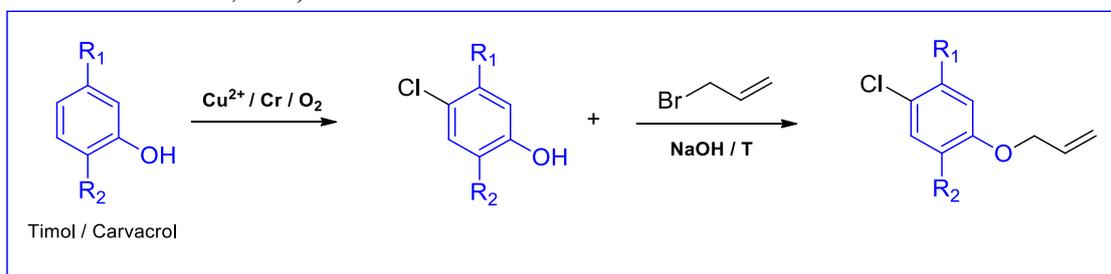
Mathela *et al.* (2010) apresentaram como proposta uma síntese análoga de 14 compostos, sendo 7 derivados timol e 7 do carvacrol, (Esquema 4). Os derivados sintéticos apresentaram atividades biológicas promissoras para *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus* (MTCC 96), *Staphylococcusepidermidis* (MTCC 435), *Bacillus subtilis* (MTCC 121) e *Escherichia coli* (MTCC 723).

Esquema 4. Síntese ésteres derivados do timol e carvacrol (Adaptado de MATHELA *et al.*, 2010).



Por meio de reações de oxicloração catalítica e uma síntese de Williamson (Esquema 5), Corrêa *et al.* (2016) produziram derivados semissintéticos dos compostos fenólicos timol e carvacrol na forma de alil fenil-éteres, com a finalidade de potencializar os princípios bioativos precursores contra microrganismos, principalmente frente as bactérias da espécie *Staphylococcus aureus*.

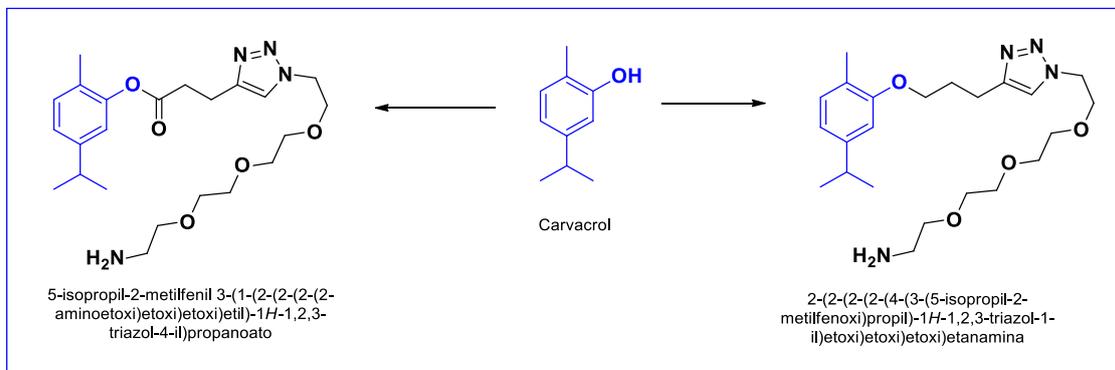
Esquema 5. Derivados semissintéticos do tipo alil fenil éteres de carvacrol e timol (Adaptado de CORREIA *et al.*, 2016).



A partir de reações com a formação de ligações éster e éter (Esquema 6), Gharbi e colaboradores (2015) sintetizaram dois derivados do carvacrol, aplicadas na imobilização de enzimas da espécie *Candida albicans*, onde foi possível inferir que,

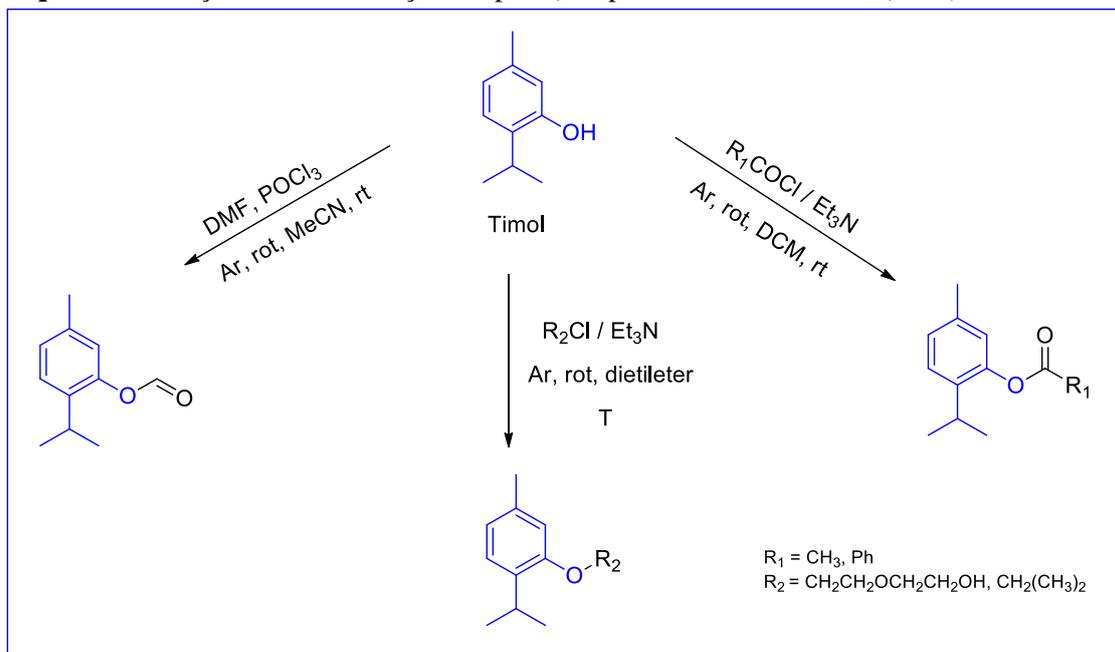
covalentemente, os compostos sintéticos produzidos são úteis para desenhar superfícies de mecanismos de ação de moléculas antimicrobianas.

Esquema 6. Derivados do carvacrol com potencialidades antifúngicas (Adaptado de GHARBI *et al.*, 2015).



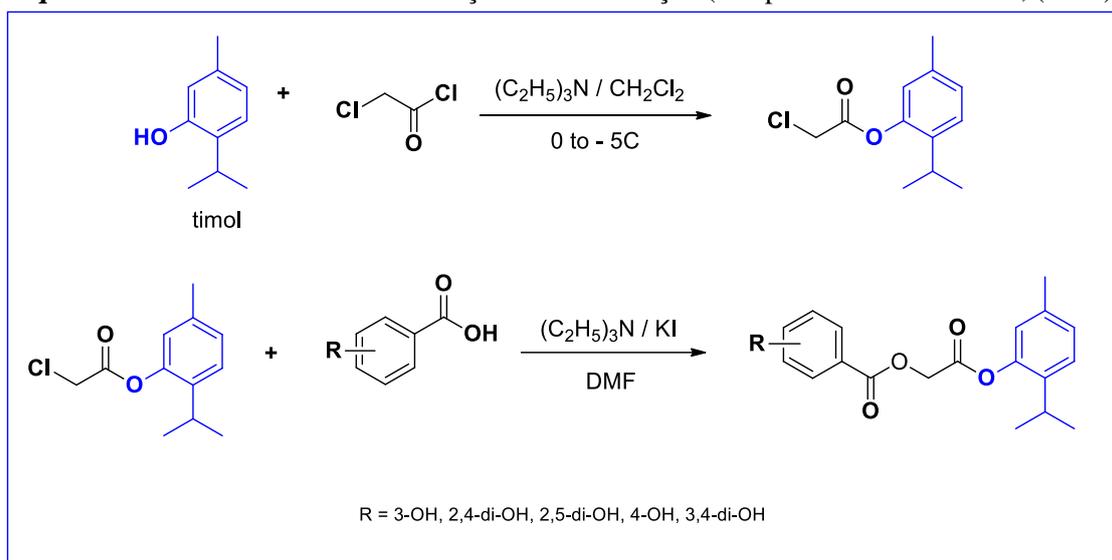
Por meio de reações de condensação simples (Esquema 7) Sabour *et al.*, (2016) sintetizaram cinco derivados de Timol visando potencializar a atividade antibacteriana, avaliada por um método padrão de micro diluição em cepas bacterianas referenciadas: *Escherichia coli* a CIP 54127, *Salmonella typhimurium* a ATCC 133115, *Staphylococcus aureus* a CIP 4.83, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442 e *Klebsiella pneumonia* a CIP104216.

Esquema 7. Reações de condensação simples (Adaptado de Sabour *et al.*, (2016).



Ashraf *et al.*, (2015) realizaram uma reação de esterificação do composto fenólico do timol com cloreto de cloroacetil, seguida de uma substituição com extensão de cadeia e um derivado de núcleo cinamico, como mostra o esquema 8, para a obtenção de derivados com potenciais biológicos antimicrobianos. Esse esquema reacional foi base para a presente proposta dissertativa.

Esquema 8. Derivados de timol via reação de esterificação (Adaptado de Ashraf *et al.*, (2015).



3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Esse trabalho objetivou-se a sintetizar, caracterizar e realizar uma avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro* de novos ésteres derivados do timol e carvacrol a partir de reações com cloreto de cloro acetila e derivados de sais dos ácidos cinâmicos.

3.2 Específicos

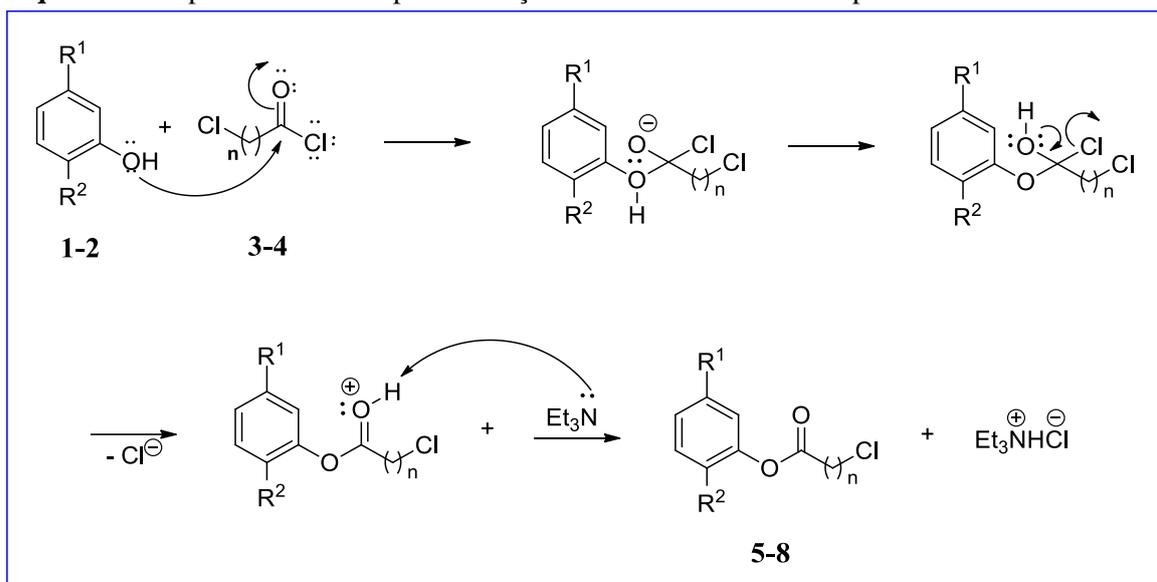
- Sintetizar ésteres derivados do timol e carvacrol a partir de reações com cloreto de cloro acetila (compostos intermediários) seguido de hibridação com derivados de sais de ácidos cinâmicos (compostos finais).
- Caracterizar os intermediários e compostos finais obtidos através das sínteses por meio de técnicas espectroscópicas, Infravermelho - IV, e Ressonância Magnética Nuclear (RMN de ^1H e ^{13}C);
- Realizar um estudo *in silico* baseado nas regras de Lipinski com previsão de usos farmacológicos e possíveis propriedades de aplicação para os novos ésteres derivados de timol e carvacrol;
- Investigar a influência dos grupos substituintes no núcleo fenólico e cinâmico (doadores e retiradores de elétrons), bem como a extensão da cadeia hidrocarbônica no potencial dos ésteres em testes antimicrobianos *in vitro*.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Síntese e Caracterização dos Intermediários de Timol (5-7) e Carvacrol (6-8)

Neste trabalho foram obtidos 4 ésteres derivados de monoterpênos fenólicos sendo dois a partir do timol e dois a partir do carvacrol. Inicialmente, foi realizada uma reação de esterificação do timol/carvacrol com cloreto de ácido comercial (cloreto de cloroacetila e cloreto de 4-clorobutila) em meio básico com trietilamina (Et_3N), usando o diclorometano (DCM) como solvente via substituição de acila, em um tempo de reação de 24h em temperatura ambiente de acordo com a metodologia proposta por Ashraf *et al.*, (2015). Essas etapas de síntese estão representados nos esquemas de mecanismos abaixo no Esquema 9.

Esquema 9. Etapas mecanísticas para obtenção dos intermediários e subprodutos.



Fonte: Autor.

De acordo com o mecanismo proposto, foram enumerados uma série de 8 compostos intermediários para a primeira parte da síntese, que variam de acordo com a posição dos grupos R e o valor n (expansão da cadeia carbônica), como pode ser observado na Tabela 2.

Tabela 2. Numeração dos compostos intermediários fenólicos.

COMPOSTO	R ¹	R ²	n
1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	--
2	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	--
3	--	--	1
4	--	--	3
5	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	1
6	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	1
7	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	3
8	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	3

Fonte: Autor.

Inicialmente, os compostos fenólicos timol/carvacrol reagem com o cloreto de cloroacetila, através de uma reação de esterificação por meio do ataque da hidroxila fenólica que atua como nucleófilo, ao carbono da carbonila que é também α -cloro, resultando em um intermediário tetraédrico. Na segunda etapa ocorre prototropismo e a captura do hidrogênio pela trietilamina, estabilizando o oxigênio. Posteriormente, o íon cloreto é eliminado por ser um bom grupo abandonador, regenerando o grupo carbonílico e formando o éster.

A reação justifica-se devido aos fenóis reagirem bem com ácidos carboxílicos e com cloretos de ácidos (mais reativos) para formação de ésteres. A reatividade do cloro éster formado torna-o, assim, propício a muitos tipos de sínteses empregadas na preparação de produtos farmacêuticos, sobretudo compostos heterocíclicos (ZANG, *et al.* 2021).

Os quatro intermediários apresentam algumas propriedades físico-químicas (rendimento, estado físico e fator de retenção) organizadas na Tabela 3.

Tabela 3. Características físico-químicas dos intermediários de timol e carvacrol.

COMPOSTO	FM	MM (g/mol)	APARÊNCIA	(%)	RF ^a
5	C ₁₂ H ₁₅ O ₂ Cl	226,70	Líquido	75,0	0,59
6	C ₁₂ H ₁₅ O ₂ Cl	226,70	Líquido	70,0	0,61
7	C ₁₄ H ₁₉ O ₂ Cl	254,75	Líquido	73,0	0,59
8	C ₁₄ H ₁₉ O ₂ Cl	254,75	Líquido	81,0	0,61

^a Mistura de solvente hexano: acetato de etila (3:2)

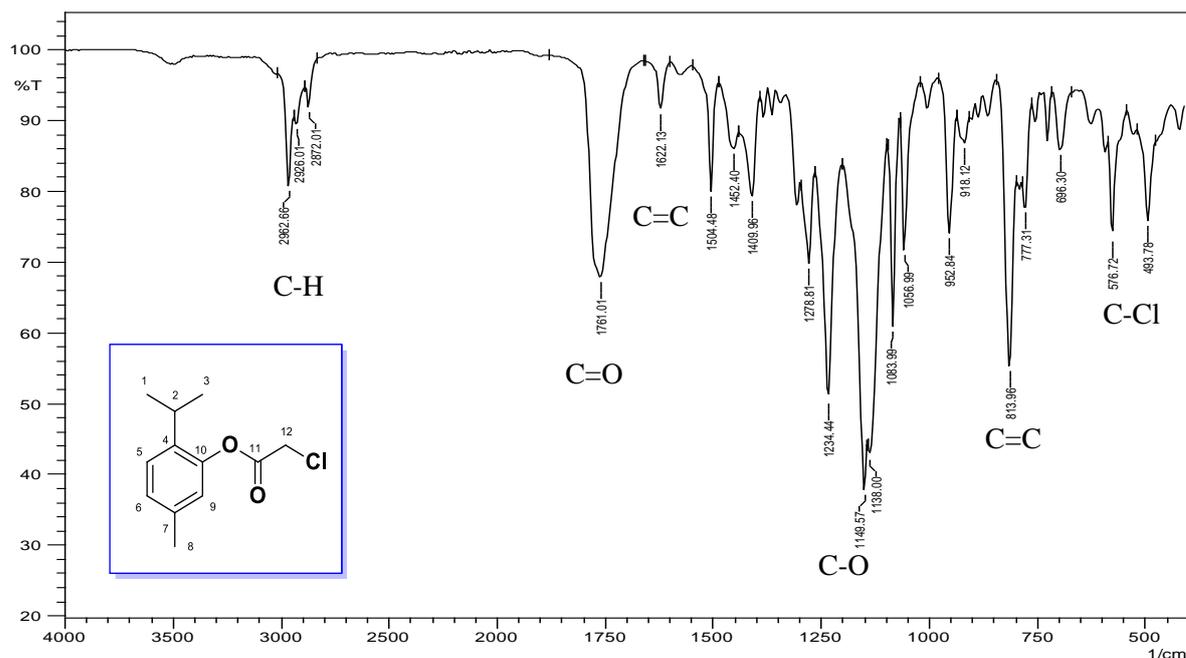
É possível destacar que todos os intermediários foram obtidos nos estados de líquidos incolores, de acordo com Rocha (2008), essa característica é importante em alguns processos reacionais por facilitar as sínteses em busca de novos fármacos. Os

rendimentos da tabela são consideravelmente bons acima de 70 % após a extração líquido-líquido, com fatores de retenção relacionado a cromatografia variando entre 0,59 a 0,61, sendo esta, a razão entre a distância percorrida do componente em relação ao eluente.

Os compostos foram caracterizados por meio das técnicas espectroscópicas de IV e RMN ^1H e ^{13}C .

O espectro de IV mostrado na Figura 5, foi utilizado como padrão para os demais intermediários obtidos a partir dos isômeros timol e carvacrol. Em ambos os casos a molécula é confirmada pela presença de uma banda de carbonila de éster ($\text{C}=\text{O}$) em 1761 cm^{-1} . De acordo com Ashraf *et al.*, (2015) a ligação $\text{C}=\text{C}$ do anel aromático pode ser observada pelos estiramentos intensos em 813 e 1622 cm^{-1} , além da ligação $\text{C}-\text{O}$ do éster (1138 - 1234 cm^{-1}) e $\text{C}-\text{H}$ alifático (2872 - 2962 cm^{-1}).

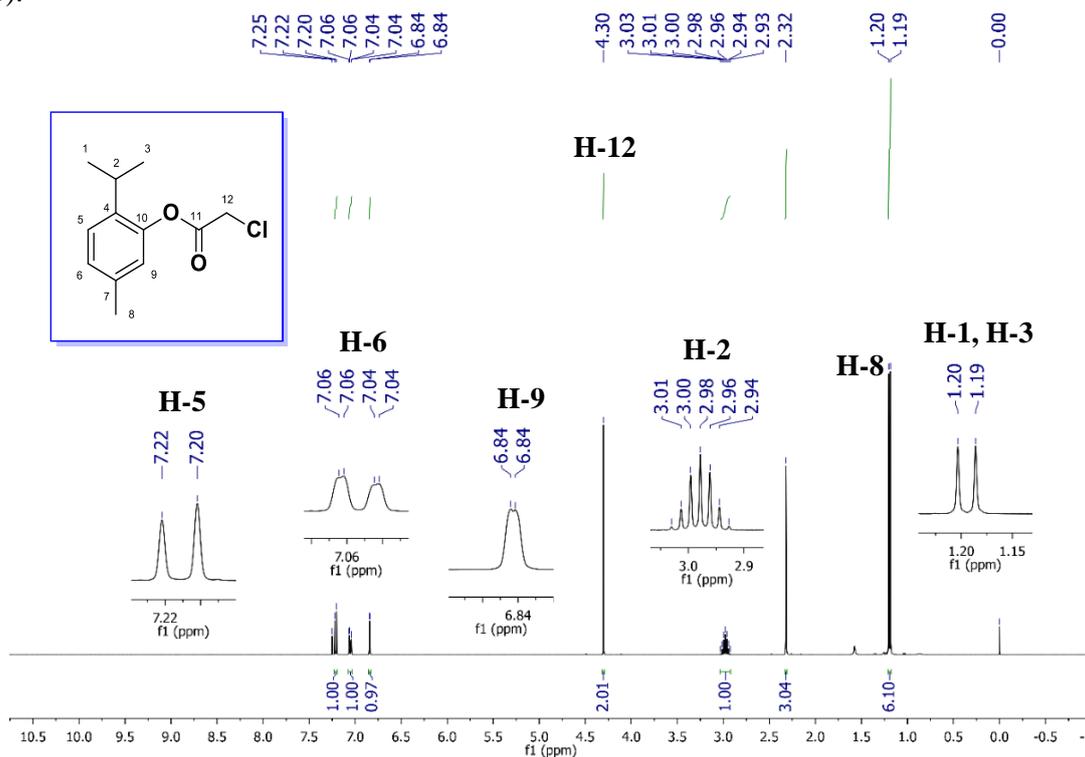
Figura 5. Espectro de IV do intermediário do timol (5).



A Figura 5 ainda apresenta uma ligação específica nos intermediários com um estiramento entre 493 - 576 cm^{-1} , caracterizando um carbono halogenado (CUAN *et al.* 2018).

A Figura 6 apresenta o espectro de RMN de ^1H em clorofórmio deuterado (CDCl_3) do intermediário do timol (5).

Figura 6. Espectro de RMN ^1H (101 MHz, CDCl_3) do 2-cloroacetato de 2-isopropil-5-metilfenil (5).



No espectro de RMN de ^1H do intermediário 5 é possível observar 7 deslocamentos químicos para 15 hidrogênios. Na parte alifática das moléculas intermediárias são observados 2 sinais para hidrogênios metílicos em 1,19 (dubleto, 6H, H-1 e H-3), que correspondem às duas metilas equivalentes do grupo isopropila, e em 2,33 ppm (singleto, 3H, H-8); 1 hidrogênio metínico em 2,98 ppm (septeto, 1H, H-2), 1 sinal de hidrogênio metilênico em 4,30 ppm (singleto, 2H, H-12) correspondendo ao hidrogênio α ao cloro e à carbonila de éster e um singleto mais intenso em 6,10 ppm referente ao H-8.

O singleto em 4,30 ppm pode ser explicado segundo Cuan, *et al.*, (2018), como um hidrogênio desblindado. Essa propriedade causa um deslocamento proporcional à eletronegatividade, ou seja, quanto mais eletronegativo for maior será a desblindagem.

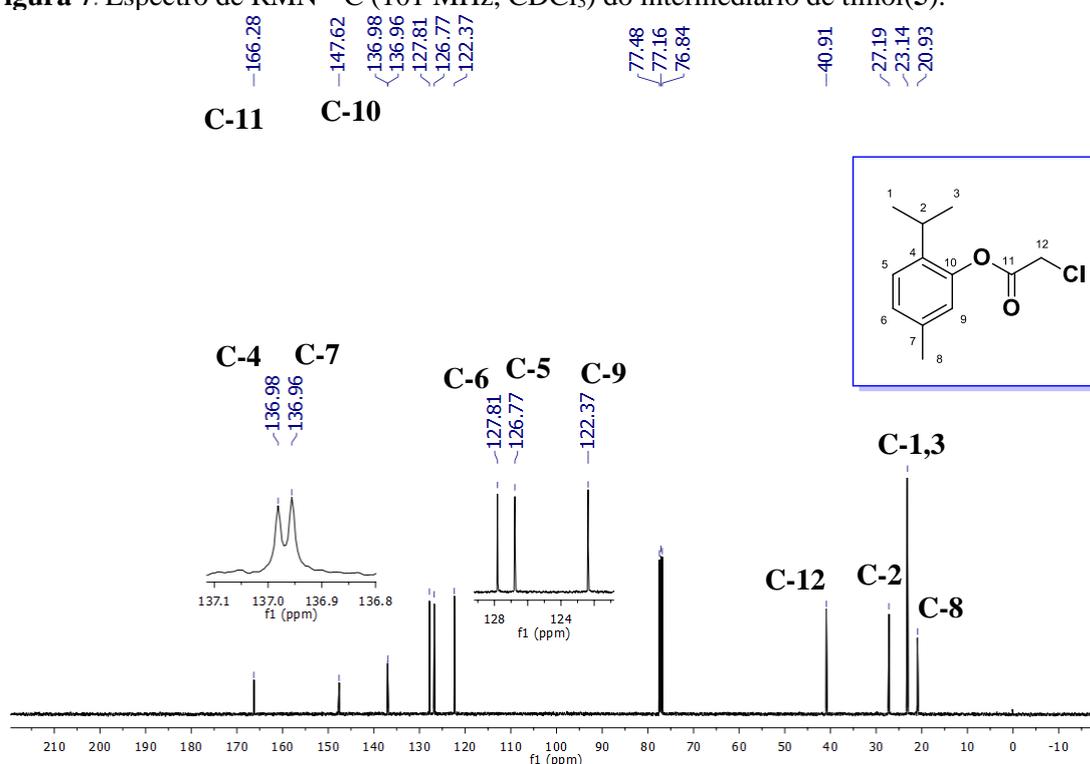
Em haletos de alquila, o hidrogênio- α , estará desblindado devido à eletronegatividade causada pelo átomo de halogênio. De acordo com o autor o hidrogênio apresenta valores entre 3,1-4,4 ppm para grupos ligados ao cloro (CUAN *et al.* 2018).

A região de aromáticos apresenta 3 sinais, 1 dubleto em 7,21 ppm (1H, H-5) com $J \sim 7,9$ Hz, característico do átomo de hidrogênio com acoplamento *meta* em relação ao

grupo éster, em 7,05 ppm (1H, H-6) na posição *para* temos um dubleto em 6,84 ppm (1H, H-9) temos um singlete com acoplamento *orto* ao oxigênio do grupo éster.

Ainda é possível complementar que os hidrogênios ligados ao anel aromático identificados nos sinais 7,21 (H-5), 7,05 (H-6) e 6,84 ppm (H-9) são mais desblindados devido ao grande grau de anisotropia diamagnética, sendo uma propriedade dependente da direção do campo magnético gerado pelos elétrons do sistema π do anel, levando a maiores deslocamentos (SILVESTEIN *et al.*, 1998). Na Figura 7 é apresentado o espectro de RMN¹³C do intermediário (5).

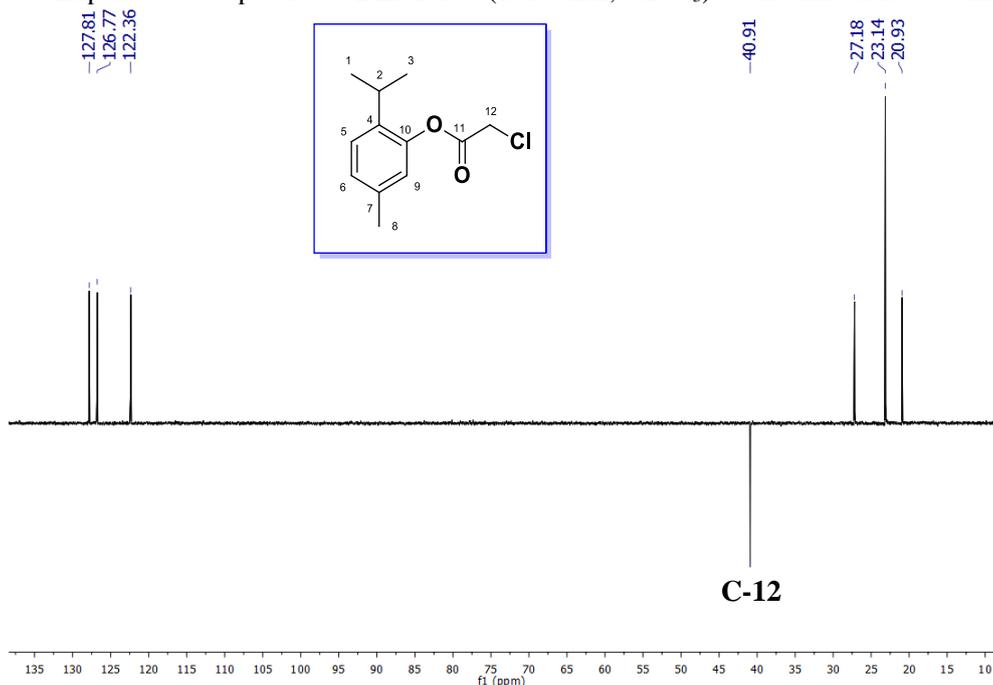
Figura 7. Espectro de RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do intermediário de timol (5).



O espectro de RMN de ¹³C do intermediário (5) apresenta 11 sinais, sendo quatro carbonos metínicos (127,8 (C-6), 126,7 (C-5), 122,3 (C-9), 27,1 ppm (C-2)), quatro atribuídos aos não hidrogenados (166,2 (C-11), 147,6 (C-10), 136,9 (C-4), 136,9 ppm (C-7) confirmando a presença de um grupo carboxílico por te o pico mais desblindando em 166,38 ppm. Há também um sinal de carbono metilênico (40,9 ppm (C-12)) e dois metílicos (23,1 (C-1,3) e 20,9 ppm (C-8)).

Na Figura 8 é possível visualizar a expansão do espectro de RMN de ¹³C, destacando as posições e sinais dos carbonos hidrogenados no sentido positivo e negativo do espectro, corroborando com os resultados expressos anteriormente.

Figura 8. Expansão do espectro de DEPT 135 (101 MHz, CDCl₃) do intermediário de timol (**5**).



No espectro de DEPT135 é possível visualizar 6 sinais positivos referentes a carbonos CH e CH₃, e um sinal negativo característico de carbono CH₂. Nas moléculas intermediárias esse sinal se refere ao C-12 ligado ao cloro (eletro negativo).

A partir dos dados espectroscópicos de IV, RMN de ¹H e ¹³C foi possível caracterizar o composto (**5**) tendo nomenclatura **2-cloroacetato de 2-isopropil-5-metilfenil**, aspecto oleoso incolor, com um rendimento de 75%, solúvel em DCM e R_f 0,59 (hexano: acetato de etila 3:2).

Os mesmos processos de caracterizações espectroscópicas foram aplicados para todos os intermediários obtidos a partir do timol e do carvacrol, já que se tratam de compostos isômeros, como descrito anteriormente. O intermediário do timol (**5**), já descrito na literatura segundo Ashraf *et al.*, (2015), apresenta dados que corroboram com os resultados obtidos para esse composto na presente pesquisa, como demonstra a tabela 4, ressaltando um melhor rendimento devido ao maior tempo de reação.

Tabela 4. Comparativo dos dados experimentais com Ashraf *et al.*, (2015).

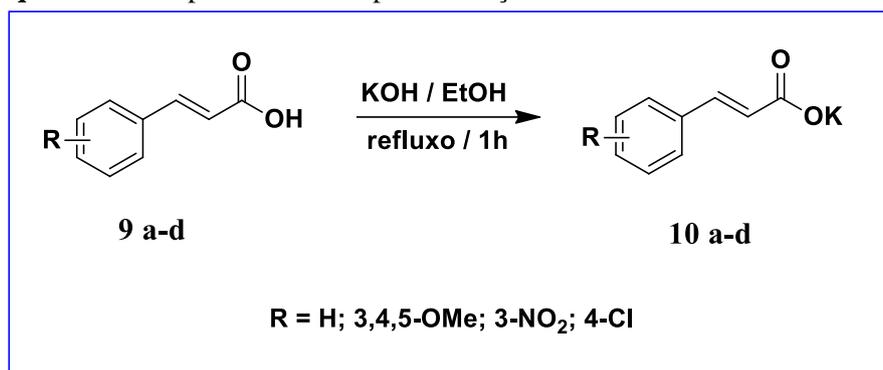
Sinais	Dados Experimentais		Ashraf <i>et al.</i> , (2015)	
	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)
C				
1,3	1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H)	23,1	1,21 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H)	22,9
2	3,01 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H)	27,2	2,99 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H)	26,9
4	--	137,1	--	137,0
5	7,20 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H)	127,6	7,23 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H)	127,6
6	6,87 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H)	126,6	7,07 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H)	126,5
7	--	136,8	--	136,7
8	2,31 (s, 3H)	20,9	2,33 (s, 3H)	20,7
9	7,03 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H)	122,5	6,86 (s, 1H)	122,1
10	--	14,4	--	147,3
11	--	166,9	--	166,1
12	5,00 (s, 2H)	40,9	4,32 (s, 2H)	40,7

A partir da metodologia citada Ashraf *et al.*, (2015) foi possível obter também o intermediário do timol (**7**) tendo nomenclatura **4-clorobutanoato de 2-isopropil-5-metilfenil**, aspecto oleoso incolor. E os intermediários do carvacrol (**6**) **2-cloroacetato de 5-isopropil-2-metilfenil**, aspecto oleoso amarelado e o (**8**)**4-clorobutanoato de 5-isopropil-2-metilfenil**, aspecto oleoso amarelado. Todos foram solúveis em DCM e na avaliação de grau de pureza por cromatografia, na observação do Rf obtido tendo como eluente hexano: acetato de etila 3:2.

4.2 Sais Cinâmicos

Para obtenção dos sais cinâmicos (**10 a-d**) foi proposta uma reação ácido-base entre o ácido cinâmico correspondente com uma solução de hidróxido de potássio em etanol, obtendo-se um produto na forma de um sal orgânico precipitado, como demonstrado no esquema 10.

Esquema 10. Proposta reacional para obtenção de sais de ácidos cinâmicos (10a-d).



Foram obtidos quatro sais com rendimentos aproximadamente 90% e caracterizados por IV corroborando com espectros de Dutra, (2021).

Tabela 5. Numeração dos compostos intermediários Cinâmicos.

	10 a	10 b	10 c	10 d
R	H	3,4,5-(OCH ₃) ₃	3-NO ₂	4-Cl
%	92	90	95	91

4.3 Síntese dos Produtos Finais (11a-d, 12a-d, 13a-d e 14a-d)

Na última etapa os intermediários de timol e carvacrol reagem com os sais cinâmicos em solvente dimetilformamida (DMF), com variações de duração entre 1 a 24h dependendo, do tamanho da cadeia carbônica. Caracterizada como uma reação de Substituição Nucleofílica Biomolecular (S_N2), inicia-se pelo ataque nucleofílico do ânion carboxilato do núcleo cinâmico ao carbono- α do éster selecionado, que tem um átomo de cloro (grupo de saída), levando a substituição do cloro e conseqüentemente a formação do éster. Como exemplo ilustrado, tem-se o modelo de reação para a formação dos produtos finais, como mostra a esquema 11 e enumerados de acordo com a tabela 6.

Esquema 11. Etapas de reações para obtenção dos produtos finais (11a-d, 12a-d, 13a-d e 14a-d)

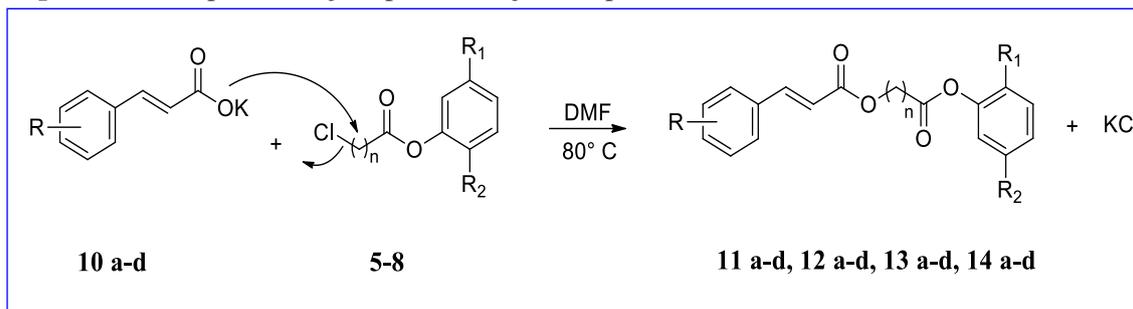


Tabela 6. Numeração dos compostos finais com respectivos radicais e números de carbonos “n”.

COMPOSTO	R ¹	R ²	n	R
11 a	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	1	H
11 b	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	1	H
11 c	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	3	H
11 d	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	3	H
12 a	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	1	3,4,5-(OCH ₃) ₃
12 b	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	1	3,4,5-(OCH ₃) ₃
12 c	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	3	3,4,5-(OCH ₃) ₃
12 d	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	3	3,4,5-(OCH ₃) ₃
13 a	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	1	3-NO ₂
13 b	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	1	3-NO ₂
13 c	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	3	3-NO ₂
13 d	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	3	3-NO ₂
14 a	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	1	4-Cl
14 b	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	1	4-Cl
14 c	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	3	4-Cl
14 d	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	3	4-Cl

Todos os produtos finais obtidos e suas respectivas numerações estão representadas nas Figuras 9 e 10 a seguir.

Figura 9. Ésteres derivados de timol e sais cinâmicos.

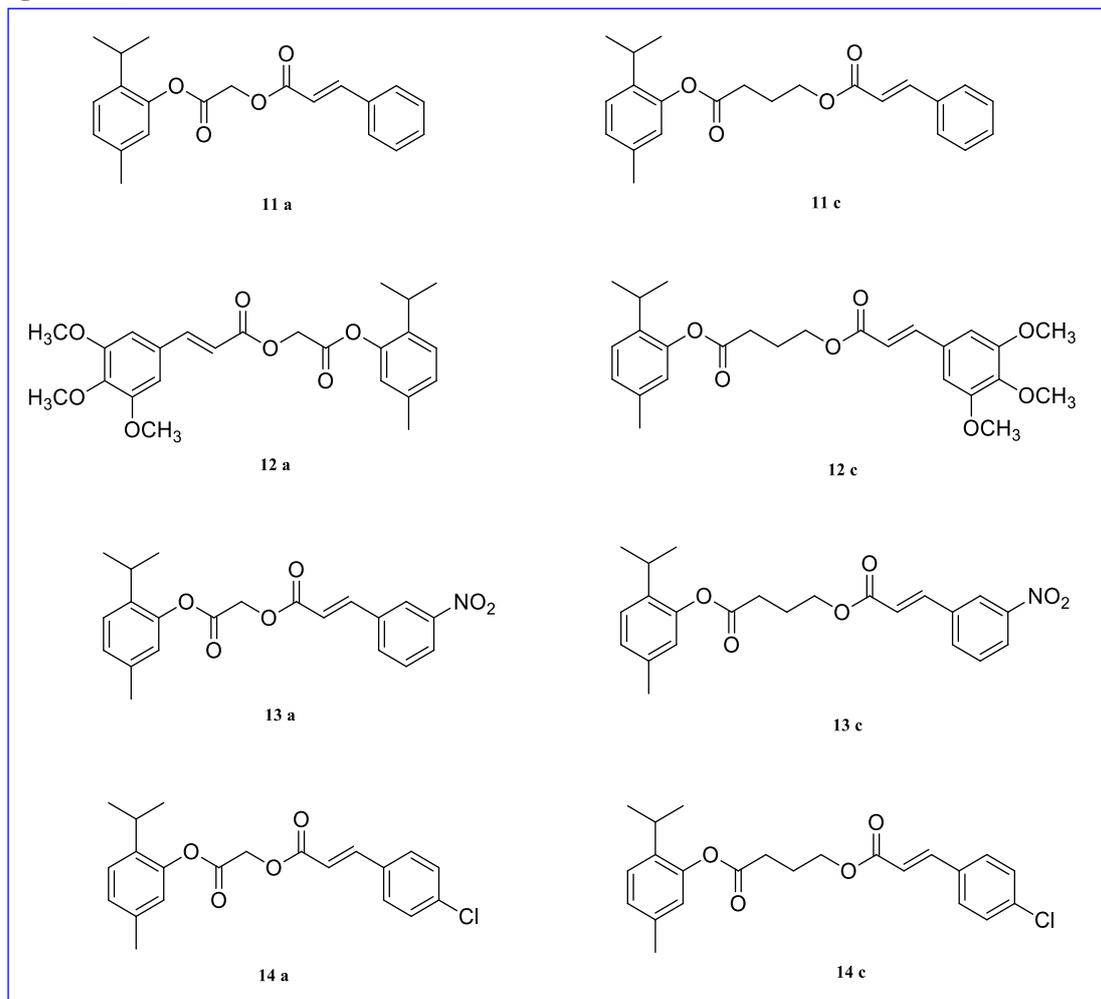
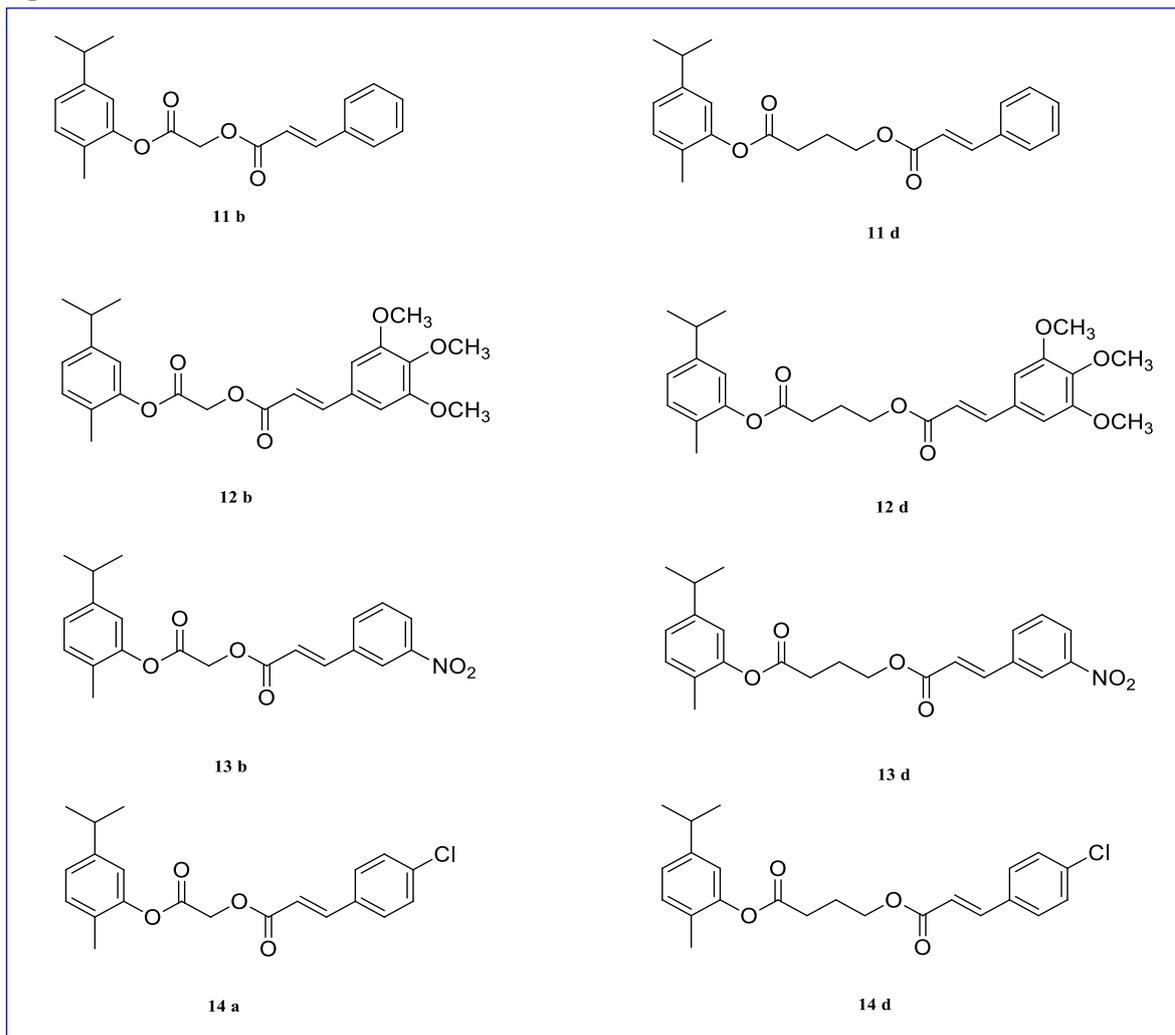


Figura 10. Ésteres derivados de carvacrol e sais cinâmicos.



Fonte: Autor.

Algumas características dos produtos finais obtidos são apresentadas na Tabela 7 a seguir.

Tabela 7. Resumo de algumas características gerais dos compostos finais.

COMPOSTOS	FM	MM (g.mol ⁻¹)	R	n	APARENCIA	PF°C	RENDIMENTO (%)	RF ^a
11 a	C ₂₁ H ₂₂ O ₄	338,40	H	1	Sólido	93 – 94	81	0,56
11 c	C ₂₃ H ₂₆ O ₄	366,45	H	3	Líquido	--	82	0,53
12 a	C ₂₄ H ₂₈ O ₇	428,47	3,4,5-MeO	1	Líquido	--	80	0,47
12 c	C ₂₆ H ₃₂ O ₇	456,53	3,4,5-MeO	3	Sólido	79 – 81	79	0,41
13 a	C ₂₁ H ₁₈ O ₆ N	383,39	3-NO ₂	1	Líquido	--	78	0,51
13 c	C ₂₃ H ₂₂ O ₆ N	441,45	3-NO ₂	3	Líquido	--	83	0,59
14 a	C ₂₁ H ₁₈ O ₄ Cl	374,40	4-Cl	1	Sólido	85 – 86	83	0,64
14 c	C ₂₃ H ₂₂ O ₄ Cl	431,89	4-Cl	3	Líquido	--	78	0,66
11 b	C ₂₁ H ₂₂ O ₄	338,40	H	1	Sólido	58 – 59	82	0,56
11 d	C ₂₃ H ₂₆ O ₄	366,45	H	3	Líquido	--	79	0,53
12 b	C ₂₄ H ₂₈ O ₇	428,47	3,4,5-MeO	1	Sólido	110 – 111	87	0,35
12 d	C ₂₆ H ₃₂ O ₇	456,53	3,4,5-MeO	3	Líquido	--	89	0,32
13 b	C ₂₁ H ₁₈ O ₆ N	383,39	3-NO ₂	1	Sólido	93 – 95	72	0,55
13 d	C ₂₃ H ₂₂ O ₆ N	441,45	3-NO ₂	3	Líquido	--	88	0,52
14 b	C ₂₁ H ₁₈ O ₄ Cl	374,40	4-Cl	1	Sólido	82 – 85	92	0,57
14 d	C ₂₃ H ₂₂ O ₄ Cl	431,89	4-Cl	3	Líquido	--	88	0,55

^a Mistura de solvente hexano: acetato de etila (3:2)

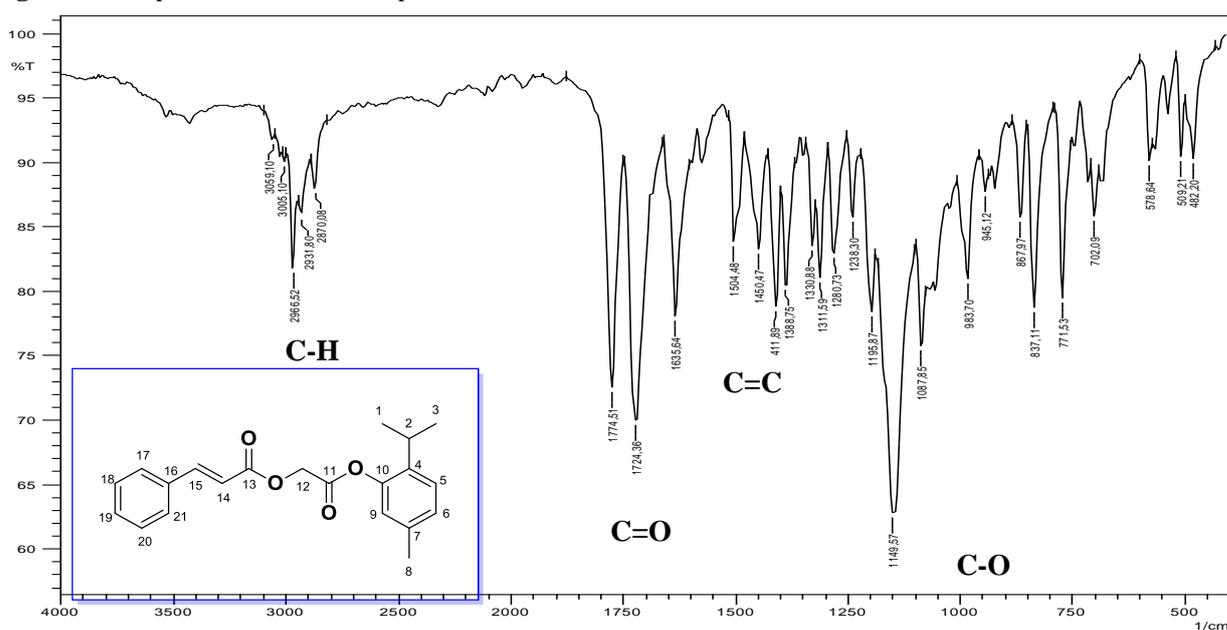
De acordo com a tabela 7 é possível observar rendimentos satisfatórios, variando entre 72% para o composto **13-b** como menor valor e, 92% para o composto **14-b** como o maior valor. Destacando que, dos 16 compostos finais, 14 são provavelmente inéditos (não foram encontrados citações na literatura) e apenas dois compostos já são conhecidos na literatura (**11-a e 11-c**), relatados segundo Ashraf *et al.*, (2015) que utilizou a mesma metodologia e obteve dados e propriedades físico-químicas que corroboram com os apresentados na presente pesquisa.

Foi possível observar também que a expansão da cadeia influencia no estado físico. Os compostos com $n = 1$ (expansão da cadeia com um carbono) se apresentaram como sólidos, com exceção dos compostos **12-a** e do **13-a**. Por outro lado, os compostos com $n = 3$ (expansão da cadeia com três carbonos) se apresentaram no estado líquido com exceção do **12-c**.

4.3.1 Caracterização Estrutural dos Produtos Finais (11a, 11b, 11c e 11d)

O composto 11a, cinamato de 2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-2-oxoetil, apresentou um aspecto físico sólido amarelado com PF entre 93-94 °C com um rendimento de 81% e boa solubilidade em acetato de etila, diclorometano e clorofórmio através de testes quantitativos. Esse mesmo composto é apresentado como o padrão para os demais que apresentam apenas hidrogênio, na porção aromática. Na Figura 11 é possível visualizar o espectro de IV do composto.

Figura 11. Espectro de IV do composto **11a**.

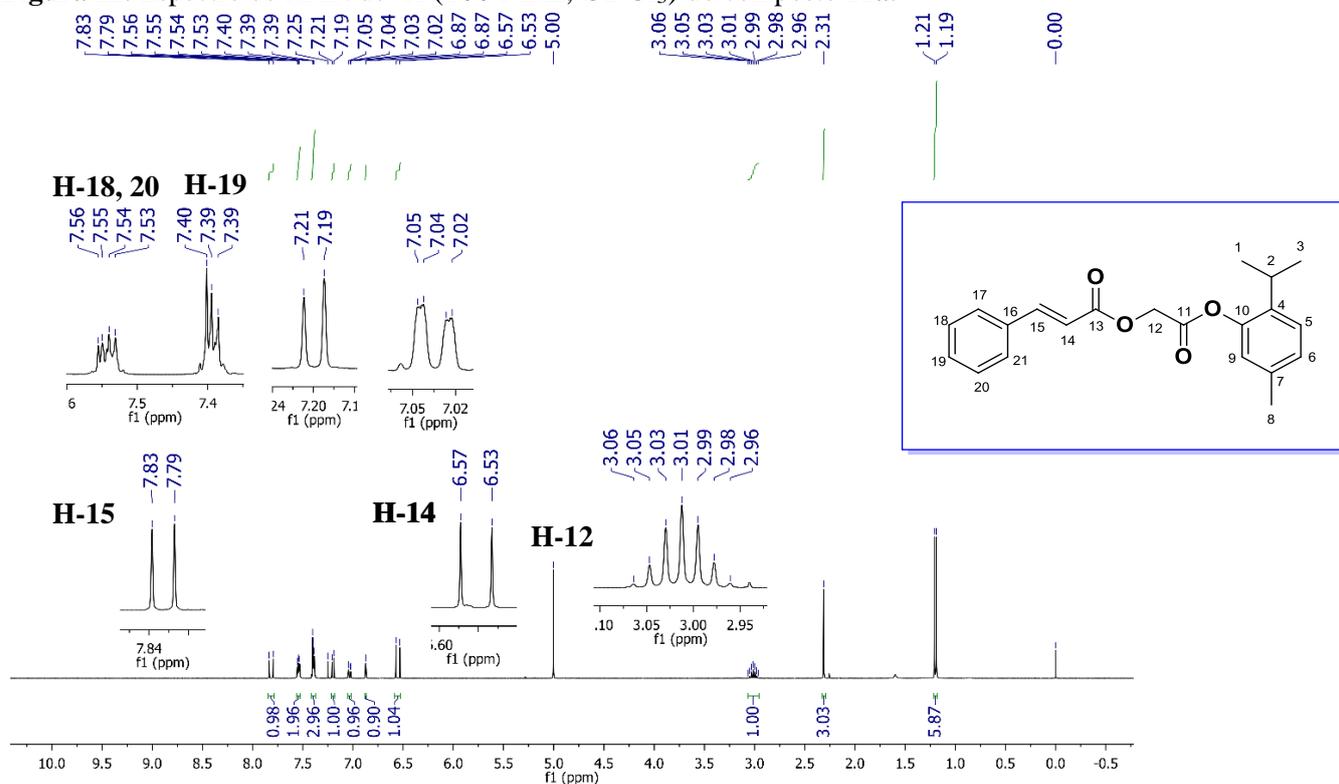


Na Figura 11 é possível identificar as bandas de diestéres em 1774, 1724 cm^{-1} , as ligações C=C podem ser observadas em 1635, 1504, 1450, 1411 cm^{-1} , os carbonos com hibridização sp^3 podem ser observados em 3059, 3005, 2966 e 2870 cm^{-1} , e o estiramento das ligações C-O em 1149 cm^{-1} principalmente.

Segundo França, *et al.*, (2021), a absorção da carbonila do éster varia aproximadamente de 1760 a 1735 cm^{-1} . Esse fato comprova a determinação do composto com duas carbonilas presentes na estrutura, uma derivada do timol acilado (**5**) e outra do cinamato (**10-a**).

A atribuição dos sinais do composto final **11a** no espectro de RMN de ^1H mostrado, na Figura 12, ^{13}C na Figura 13 e 14.

Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) do composto **11a**.

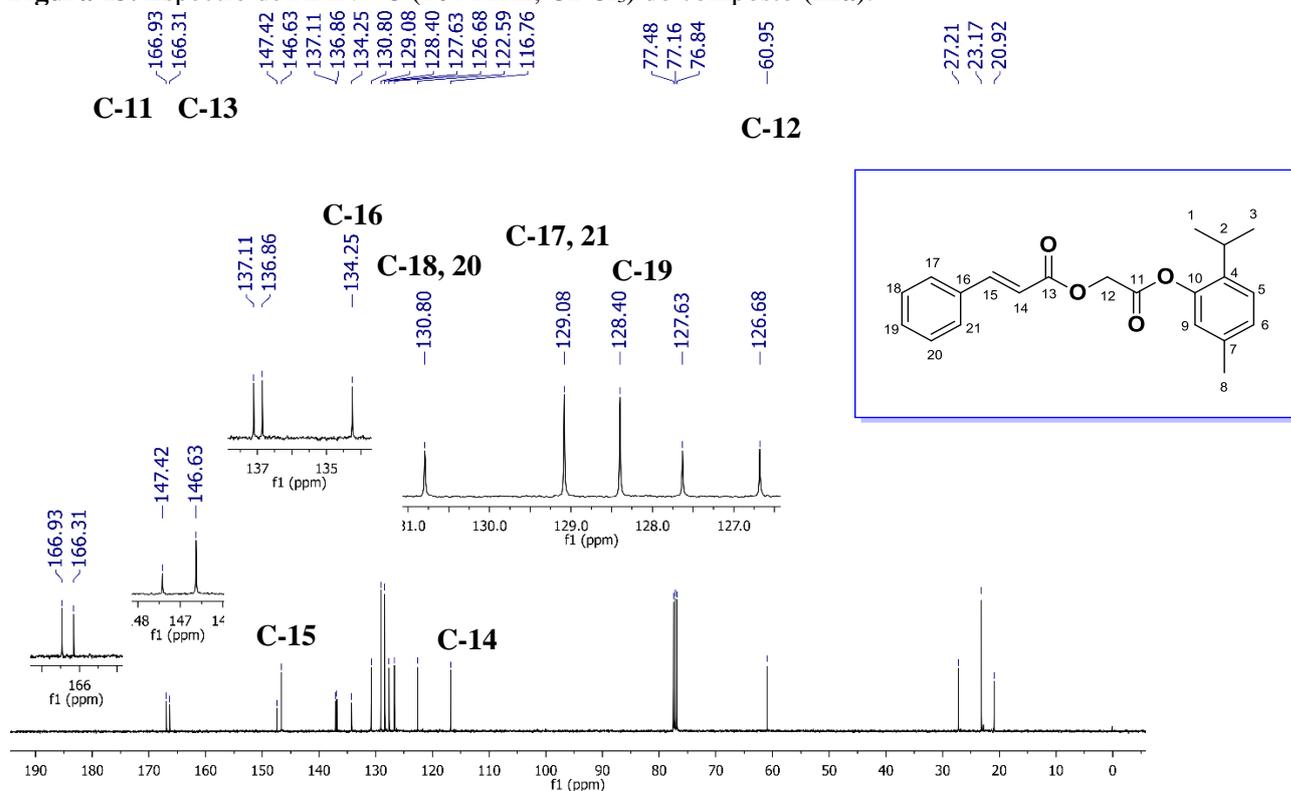


Com base nos dados de RMN obtidos no intermediário de timol a Figura 12 demonstra um acréscimo de mais cinco sinais, totalizando 12 para o composto. Dessa forma, podemos identificar no espectro de RMN de ^1H que os sinais adicionais se referem ao núcleo cinâmico.

Na região de aromáticos aparecem os sinais em 7,54 (dd, $J = 6,7, 3,0\text{Hz}$, 2H, **H-18, 20**) e 7,42 – 7,38 ppm (**H-19**). Também é possível identificar um maior deslocamento em 5,0 ppm (**H-12**) em comparativo com o intermediário, além de sinais

de hidrogênios vínlicos 7,81 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, **H-15**), e 6,55 ppm (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, **H-14**). Na Figura 13 é apresentado o espectro de RMN de ^{13}C do composto **11a**.

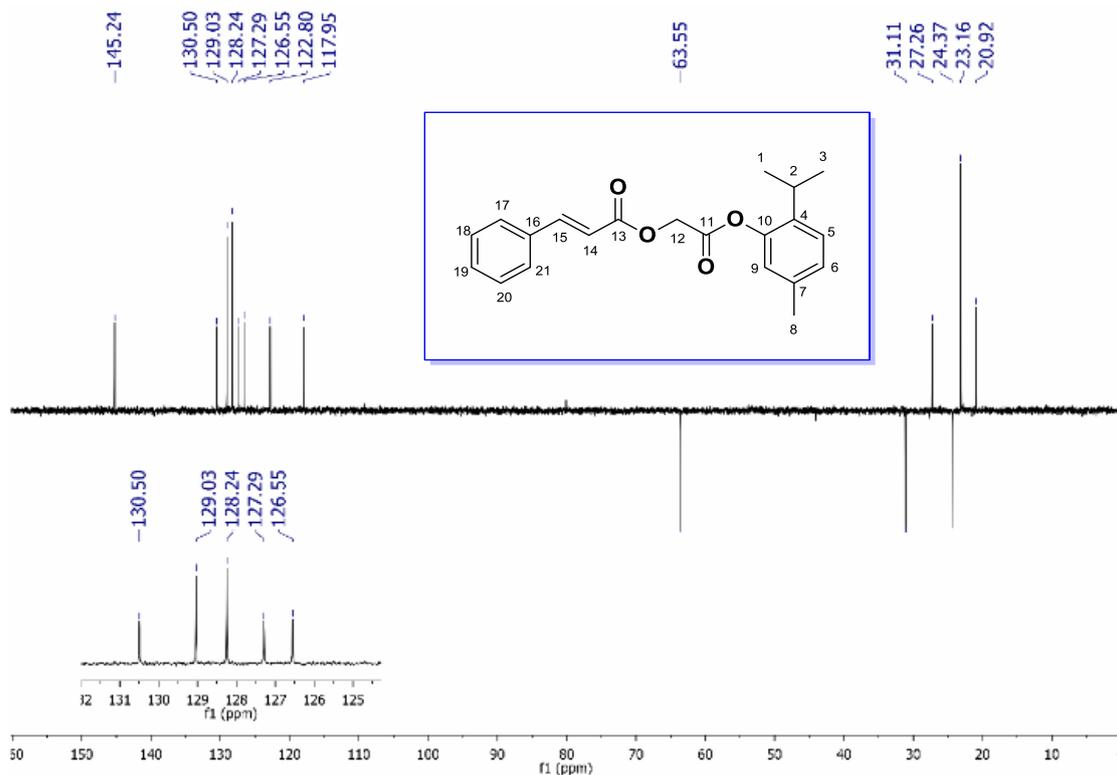
Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto (**11a**).



De acordo com a figura 13 é possível identificar deslocamentos de 21 átomos de carbonos, sendo que 10 desses átomos foram acrescentados, 11 átomos de carbono pertenciam ao intermediário do timol. Dessa forma, foram identificados 15 carbonos hidrogenados, 2 metílicos (**C-1** e **C-3**, **C-8**), referentes aos grupos isopropil e metil, 1 metilênico (**C-12**) e 11 metínicos (**C-2**, **C-5**, **C-6**, **C-9**, **C-14**, **C-15**, **C-17**, **C-18**, **C-19**, **C-20**, **C-21**), e 6 carbonos não hidrogenados (**C-4**, **C-7**, **C-10**, **C-11**, **C-13**, **C-16**).

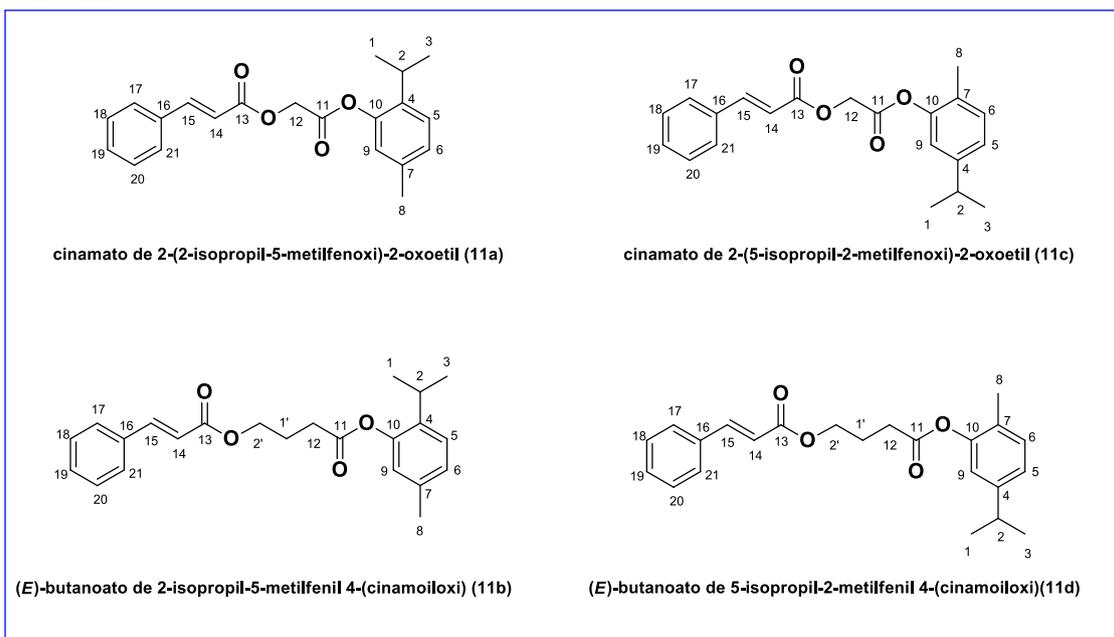
Ainda por meio da Figura 14, é possível confirmar a reação de esterificação ao **C-12**, com o deslocamento químico em 60,9 ppm, confirmando a formação da nova ligação éster, e que não se trata de uma simples mistura de precursores, mas sim a obtenção de um novo composto hibridado. Ainda é possível identificar os sinais das carbonilas do grupo diéster em 166,9 (**C-11**) e 166,3 ppm (**C-13**), seis sinais do anel aromático em 134,2 (**C-16**), 130,8 (**C-18**, **20**), 129,0 (**C-17**, **21**) e 128,4 (**C-19**), e por fim, os sinais referentes as insaturações no meio da cadeia carbônica em 116,7 (**C-14**) e 146,6 (**C-15**).

Figura 14. Expansão do espectro de DEPT 135 (101 MHz, CDCl₃) do composto (**11a**).



A partir dos dados espectroscópicos de IV, RMN de ¹H e ¹³C foi possível caracterizar o composto (**11a**). Os mesmos processos de caracterizações espectroscópicas foram aplicados para todos os produtos finais derivados de timol (**11a** e **11c**) e carvacrol (**11b** e **11d**) (Figura 15).

Figura 15. Produtos finais derivados de timol e carvacrol apenas com hidrogênio, na porção cinâmica.



Sendo isômeros, os compostos obtidos apresentam dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C semelhantes, já que contam com os mesmos intermediários-chaves. Porém, há algumas diferenças em picos característicos do alongamento ocasionado nas cadeias laterais entre os grupos funcionais ésteres devido a utilização do intermediário (**7 e 8**), dessa forma, essas informações adicionais estão apresentadas na Tabela 8.

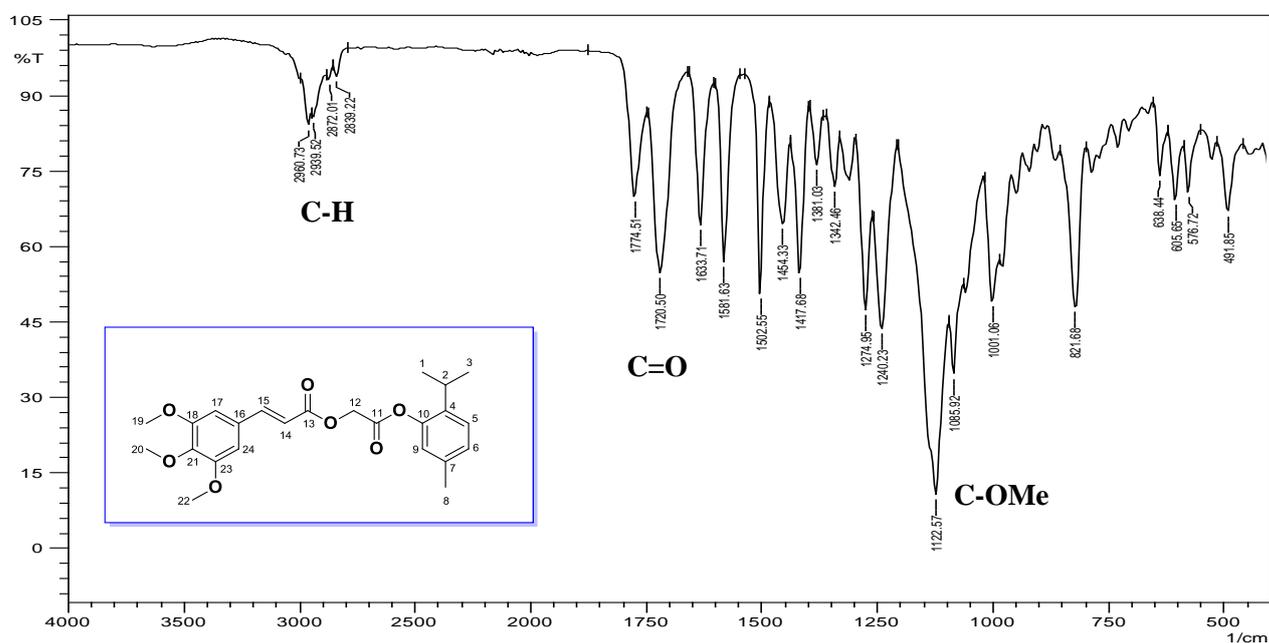
Tabela 8. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) dos produtos finais 11a, 11b, 11c e 11d com alongamento da cadeia.

Sinais	11a / 11c		11b/ 11d	
	δ_{H} (ppm)	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	δ_{C} (ppm)
1,3	1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H)	23,1	1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H)	23,1
2	3,01 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H)	27,2	2,96 (m, 1H)	27,2
4	--	137,1	--	137,0
5	7,20 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H)	127,6	7,19 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H)	127,2
6	6,87 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H)	126,6	7,02 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H)	126,5
7	--	136,8	--	136,7
8	2,31 (s, 3H)	20,9	2,29 (s, 3H)	20,9
9	7,03 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H)	122,5	6,82 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H)	122,8
10	--	147,4	--	147,9
11	--	166,9	--	171,7
1'	--	--	2,19 (m, 2H)	24,3
2'	--	--	4,34 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H)	31,1
12	5,00 (s, 2H)	60,9	2,74 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H)	63,5
13	--	166,3	--	167,0
14	6,55 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H)	116,7	6,46 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H)	117,9
15	7,81 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H) 7,38 (m, 3H)	146,6	7,72 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H)	145,2
16	--	134,2	--	134,4
17,21	--	128,4	7,53 (m, 2H)	128,2
18,20	7,54 (dd, $J = 6,7, 3,0$ Hz, 2H)	129,0	7,39 (m, 3H)	129,0
19	7,42 (m, 3H)	130,8	--	130,5

4.3.2 Caracterização Estrutural dos Produtos Finais (12a, 12b, 12c e 12d)

O composto 12a se refere a substância (*E*)-acrilato de 2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-2-oxoetil 3-(3,4,5-trimetoxifenil), apresentou um estado físico líquido de coloração amarelada com um rendimento de 80% e boa solubilidade em acetato de etila, diclorometano e clorofórmio. Esse mesmo composto é apresentado como o padrão para os demais que apresentam três grupos metóxi (OMe) substituídos na porção aromática. Na Figura 16 é possível visualizar o espectro de IV do composto 12a.

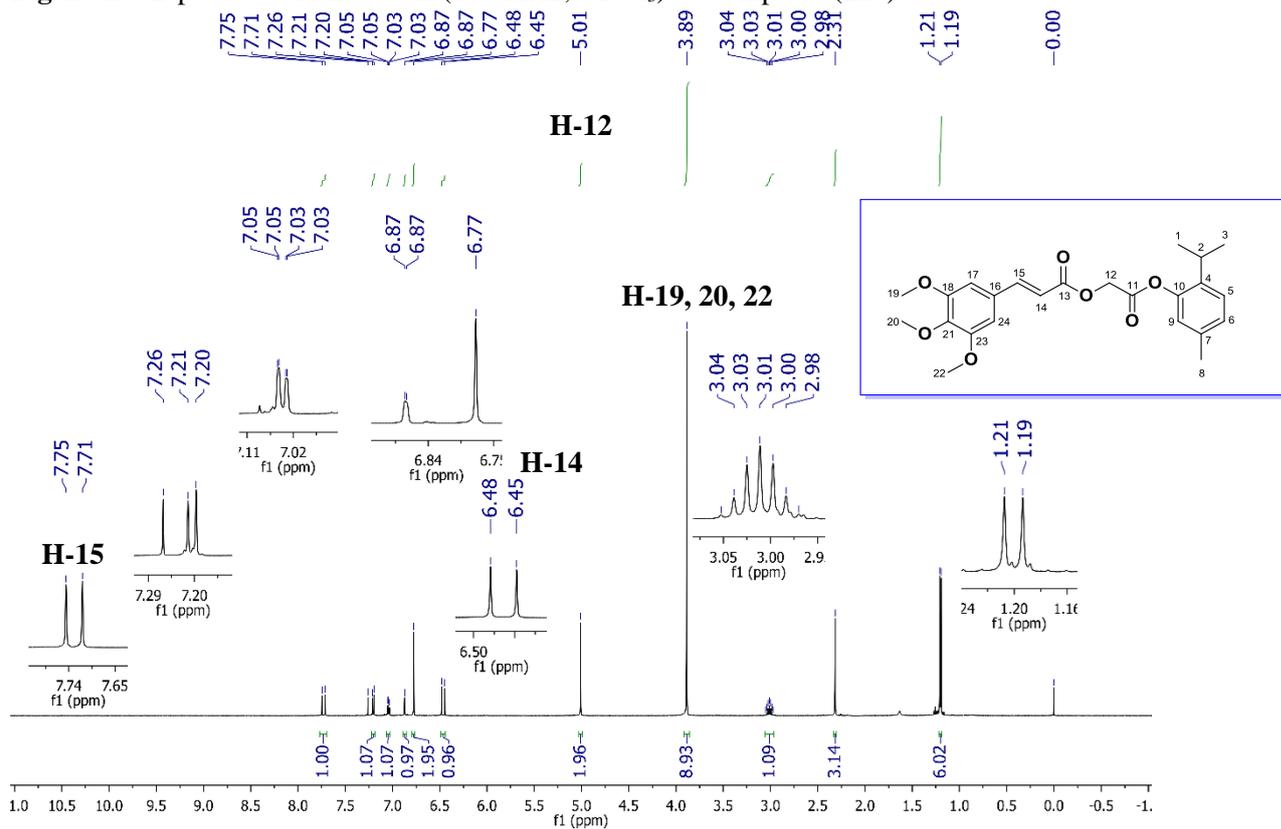
Figura 16. Espectro de infravermelho IV do composto (12a).



Os grupos éteres apresentam estiramentos intensos e alargados entre 1050 e 1300 cm^{-1} (SILVESTEIN, *et al.*, 1998). Dessa forma, além das bandas já relatadas no tópico anterior, podemos identificar esses substituintes pelo surgimento de bandas em 1274, 1240, 1122, 1085 e 1001 cm^{-1} principalmente.

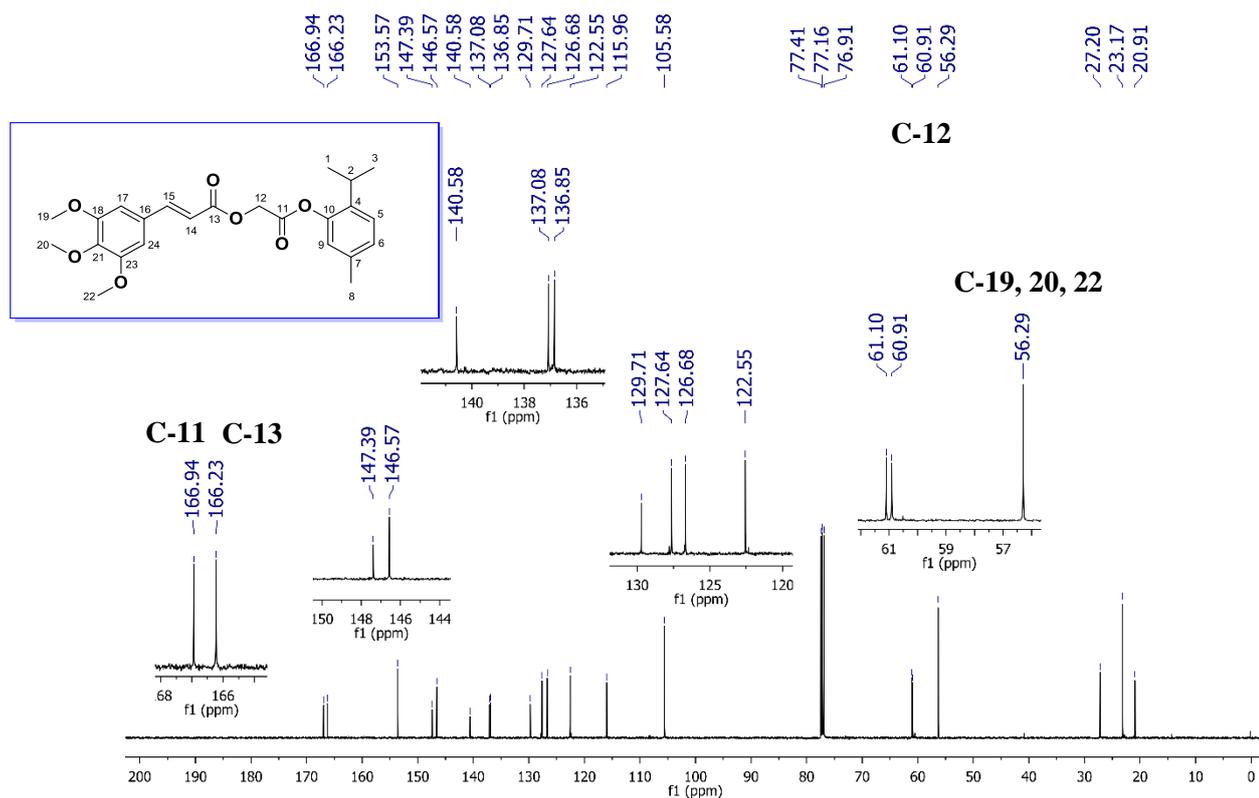
Os substituintes metóxi no anel aromático influenciam os dados espectroscópicos de RMN como um ativador doador por efeito de ressonância e retirador por efeito indutivo, esse fato indica posições mais blindadas, posição orto, ou menos blindadas, posição meta, que pode ser visualizado nos espectros de RMN nas Figuras 17 e 18.

Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) do composto (**12a**).



Apesar do acréscimo de 6 hidrogênios ao composto, ainda é possível visualizar no espectro da Figura 17 semelhanças com os compostos anteriores, como o **H-12** desblindado em 5,01 ppm e o caso do maior deslocamento do **H-15** em 7,73 ppm (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), seguido do desblindagem da insaturação no **H-14** em 6,37 ppm (d, $J = 15,9$ Hz, 1H). Os hidrogênios adicionais dos grupos metóxi se apresentaram em três sinais de hidrogênios metálicos na região de 3,89 ppm (s, 9H) (**H-19,20,22**) como simpletos sobrepostos.

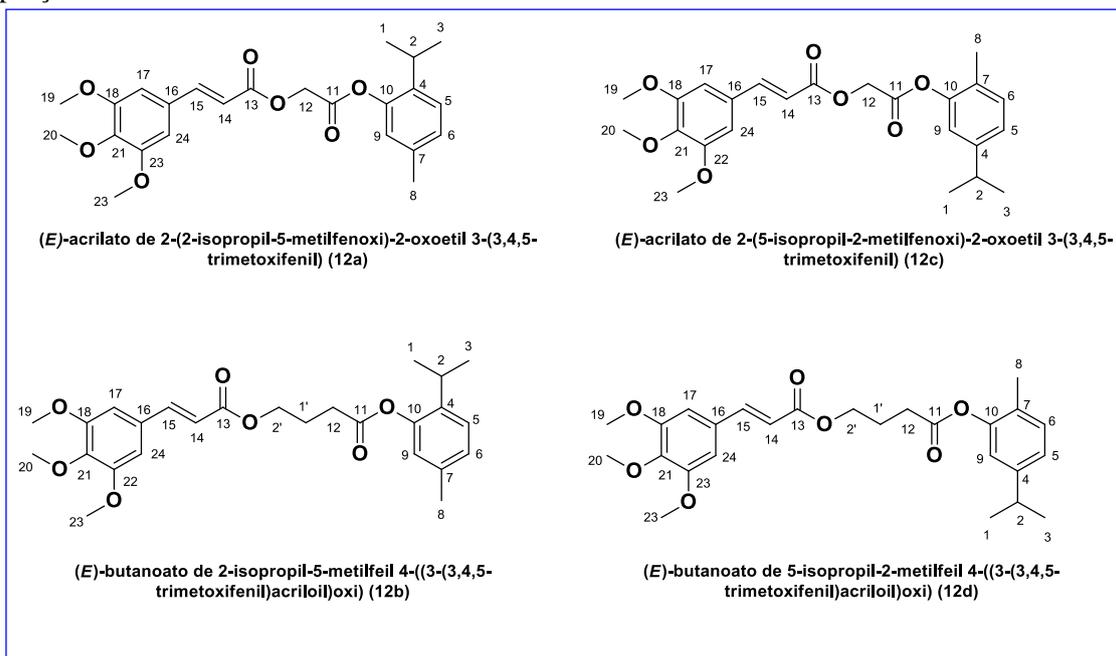
Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto (12a).



No espectro de RMN de ^{13}C , os picos nas regiões de 166,9 (C-11) e 166,23 ppm (C-13) demonstram os maiores deslocamentos devido a influência que os grupos ésteres causam na estrutura pelos sinais das carbonilas. O C-12 aparece em 61,1 ppm e os grupos metóxi aparecem em 56,2 ppm (C-19, C-22) e 60,9 ppm (C-20).

Os mesmos processos de caracterizações espectroscópicas foram aplicados para todos os produtos finais de timol (12a e 12c) e carvacrol (12b e 12d) (Figura 19).

Figura 19. Produtos Finais derivados de Timol e Carvacrol com o grupo metoxi substituído na porção cinâmica.



Como descrito no tópico anterior, compostos isômeros apresentam dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C bastante semelhantes, com diferenças em picos característicos do alongamento ocasionado nas cadeias laterais entre os grupos funcionais ésteres devido a utilização do intermediário (**7** / **8**), dessa forma podemos observar esses picos adicionais na Tabela 9.

Tabela 9. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C (CDCl_3 , 400 e 100 MHz) dos produtos finais 12a, 12b, 12c e 12d com alongamento da cadeia.

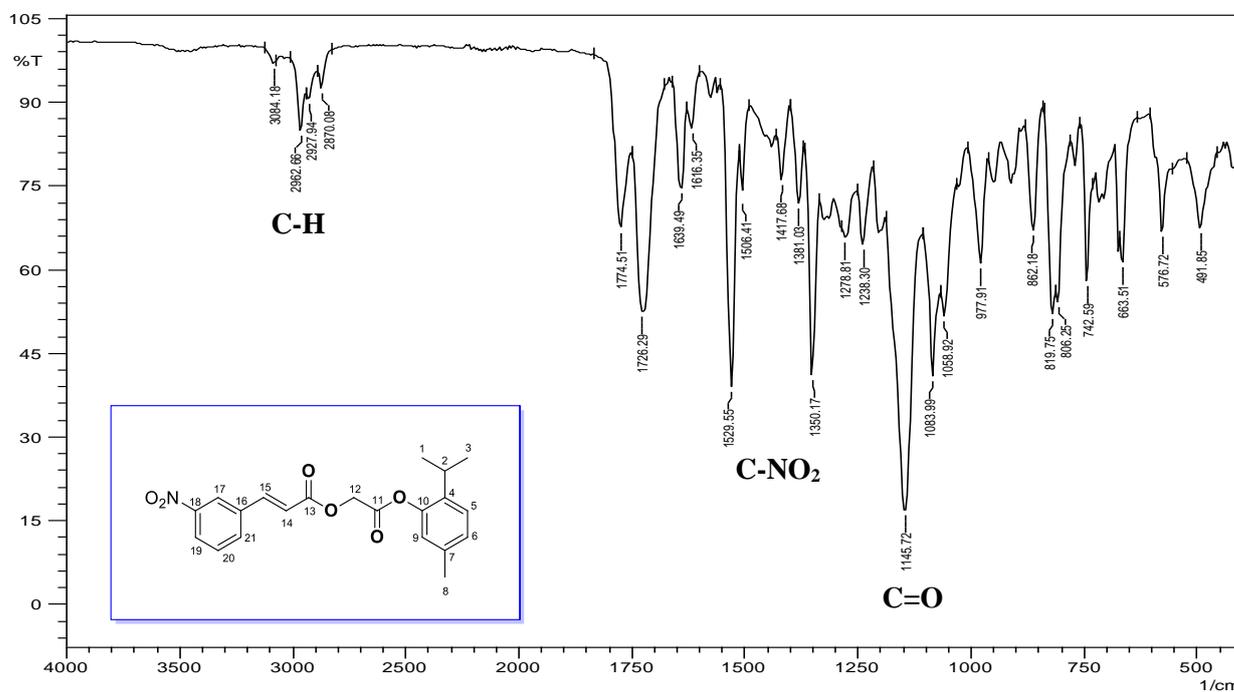
Sinais	12a / 12c		12b / 12d	
	C	δ_{H} (ppm)	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)
1,3	1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H)	23,1	1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H)	23,1
2	3,01 (m, 1H)	27,2	2,96 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H)	27,2
4	--	137,0	--	137,0
5	7,20 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H)	126,6	7,19 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H)	126,5
6	6,87 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H)	127,6	6,81 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H)	127,3
7	--	136,8	--	136,7
8	2,31 (s, 3H)	20,9	2,75 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H)	20,9
9	7,04 (dd, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H)	122,5	7,02 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H)	122,7
10	--	147,3	--	147,9
11	--	166,9	--	171,7
1'	--	--	2,29 (s, 3H)	31,1
2'	--	--	2,20 (m, 2H) (H-2')	24,3
12	5,01 (s, 2H)	61,1	4,34 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H)	63,5
13	--	166,2	--	166,9
14	6,46 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H)	115,9	6,37 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H)	117,1
15	7,73 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H)	146,5	7,63 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H)	145,2
16	--	129,7	--	129,9
17,24	6,77 (s, 2H)	105,5	6,76 (s, 2H)	105,4
18,22	--	153,5	--	153,5
19,23	3,89 (s, 9H)	56,2	3,89 (s, 9H)	56,2
20	--	60,9	--	61,1
21	--	140,5	--	140,3

Fonte: Autor.

4.3.2 Caracterização Estrutural dos Produtos Finais (13a, 13b, 13c e 13d)

O composto **13a**, (*E*)-acrilato de 2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-2-oxoetil 3-(3-nitrofenil), apresentou um estado físico líquido de coloração alaranjada, rendimento de 78% e boa solubilidade em acetato de etila, diclorometano e clorofórmio. Esse mesmo composto é apresentado como o padrão para os demais que apresentam o grupo nitro (NO_2) substituído na porção aromática. Na Figura 20 é possível visualizar o espectro de IV do composto **13a**.

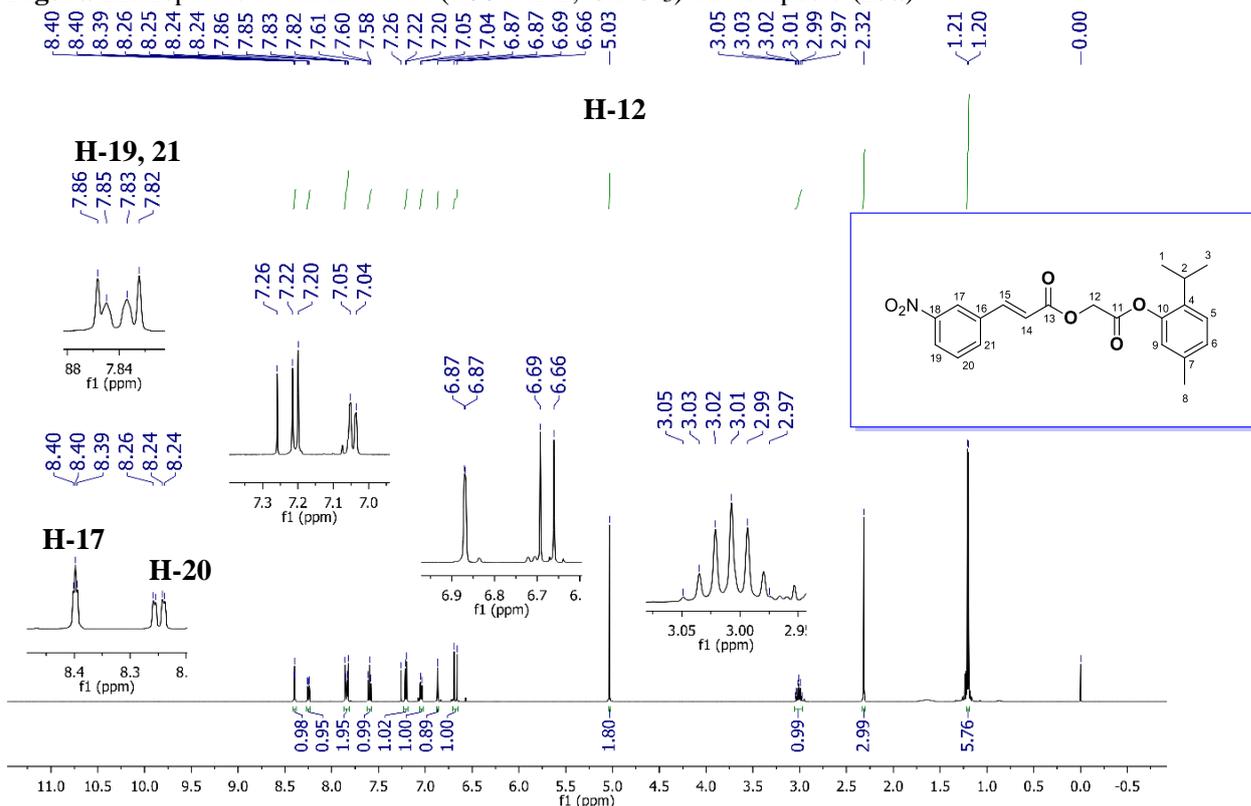
Figura 20. Espectro de infravermelho IV do composto (**13a**).



O espectro de IV se assemelha com os dos demais compostos demonstrados anteriormente, com o diferencial da presença do grupo nitro ligado ao aromático com sinais característicos entre 1529 cm^{-1} a 1350 cm^{-1} .

O grupo nitro garante um diferencial aos dados espectroscópicos da molécula uma vez que promove mudanças no deslocamento de sinais por sua característica desativante e retiradora de elétrons, tanto por efeito indutivo quanto por ressonância. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **13a** estão apresentados nas Figuras 21 e 22.

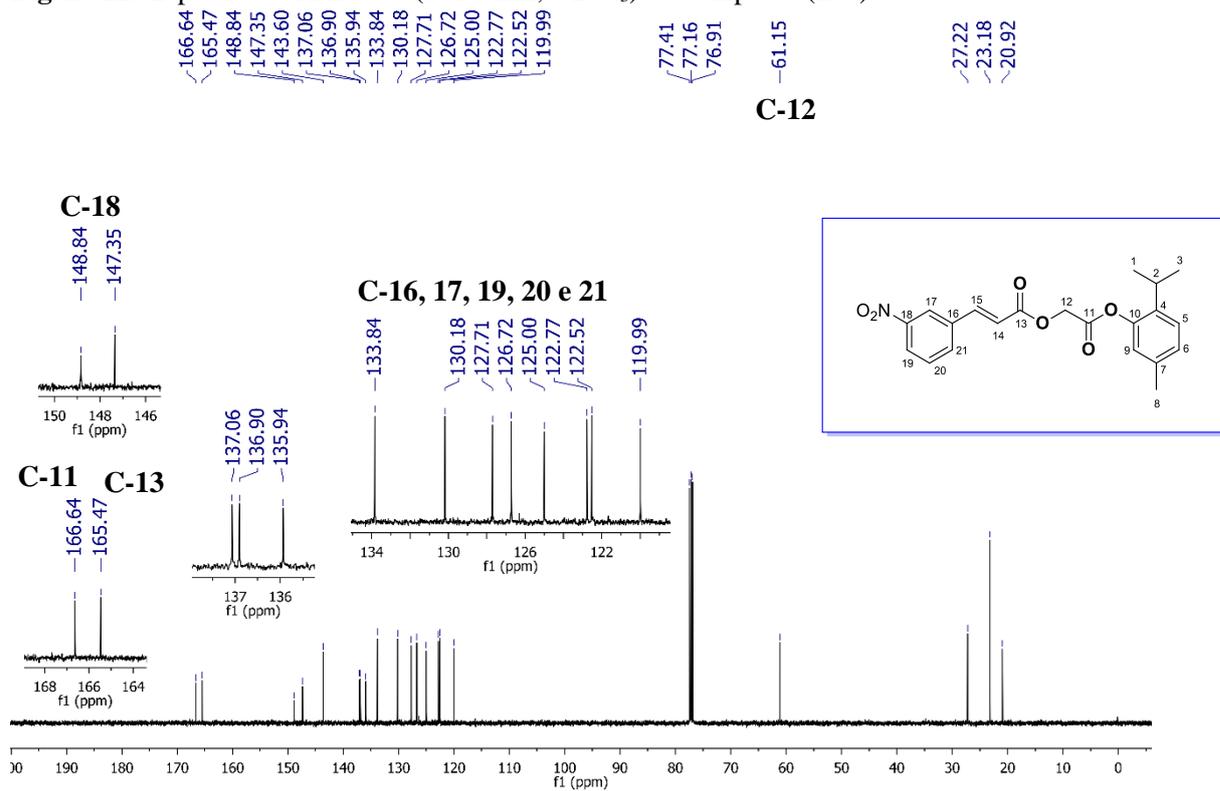
Figura 21. Espectro de RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) do composto (**13a**).



Semelhante aos espectros de RMN de ^1H anteriores, a Figura 21 revela maiores deslocamentos na região aromática, por influência do grupo nitro, na faixa de 8,40 ppm (t, $J = 1,8$ Hz, 1H) (**H-17**), com maior deslocamento, seguido de 8,25 ppm (dd, $J = 8,2$, 2,1 Hz, 1H) (**H-20**) e 7,84 ppm (dd, $J = 12,0$, 4,0 Hz, 2H) (**H-19, 21**), região menos desblindada para os sinais aromáticos. Também é possível observar a desblindagem do **H-12** em 5,03 ppm.

Os demais sinais de insaturação e ramificações se mantiveram semelhantes com os dados anteriores, isso também se aplica aos padrões de RMN de ^{13}C como mostra a Figura 22, com os maiores deslocamentos referentes ao grupo diéster no **C-11** e **C-13** em 166,6 ppm e 165,4 ppm, respectivamente.

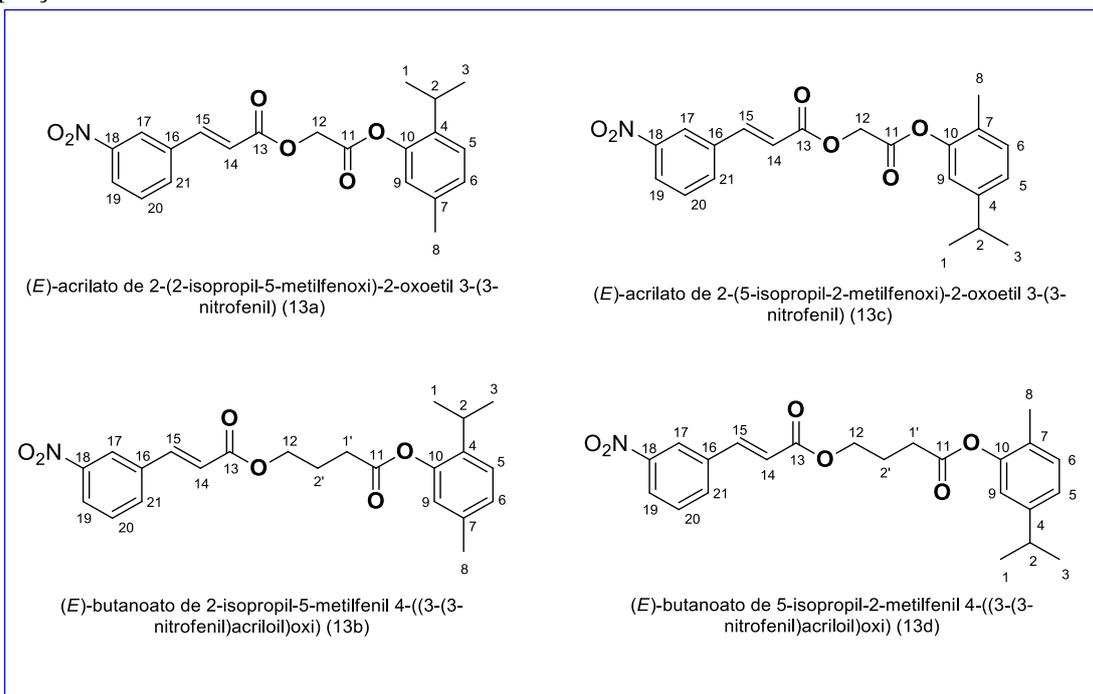
Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto (**13a**).



O grupo nitro influencia no deslocamento do (**C-18**) o qual aparece em 148,8 ppm. Os demais sinais aromáticos **C-16**, **C-17**, **C-19**, **C-20** e **C-21** ficaram na faixa entre 133,8 a 122,7 ppm. Ainda de acordo com o espectro é possível identificar o **C-12** em 61,1 ppm.

Os mesmos processos de caracterizações espectroscópicas foram aplicados para todos os produtos finais de timol (**13a e 13c**) e carvacrol (**13b e 13d**) (Figura 23).

Figura 23. Produtos finais derivados de timol e carvacrol com o grupo nitro substituído na porção cinâmica.



Como descrito no tópico anterior, compostos isômeros apresentam dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C semelhantes, com diferenças em picos característicos do alongamento ocasionado nas cadeias laterais entre os grupos funcionais ésteres devido a utilização do intermediário (**7 / 8**), dessa forma podemos observar esses picos adicionais na Tabela 10.

Tabela 10. Dados comparativos de RMN ¹H e ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) dos produtos finais 13a, 13b, 13c e 13d com alongamento da cadeia.

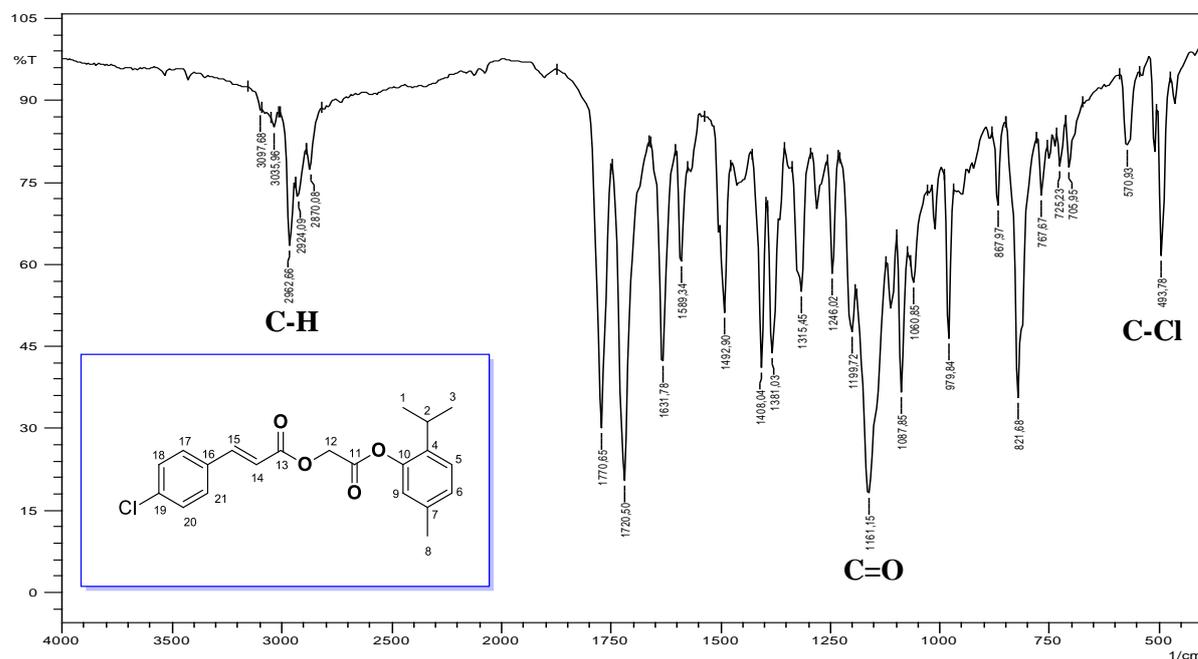
Sinais	13a / 13c		13b / 13d	
	C	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)	δ_H (ppm)
1,3	1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H)	23,1	1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H)	23,1
2	3,01 (m, 1H)	27,2	2,96 (m, 1H)	27,2
4	--	136,9	--	136,7
5	7,04 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H)	126,7	7,19 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H)	126,5
6	6,68 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H)	127,7	6,82 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H)	127,3
7	--	134,9	--	136,1
8	2,32 (s, 3H)	20,9	2,75 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H)	20,9
9	6,87 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H)	122,5	7,02 (dd, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H)	122,5
10	--	147,3	--	147,8
11	--	166,6	--	171,6
1'	--	--	2,29 (s, 3H)	31,0
2'	--	--	2,21 (m, 2H)	24,3
12	5,03 (s, 2H)	61,1	4,37 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H)	63,9
13	--	165,4	--	166,1
14	6,68 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H)	119,9	6,59 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H)	121,1
15	7,21 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H)	143,6	7,74 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H)	142,3
16	--	137,0	--	137,0
17	8,40 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H)	122,7	8,38 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H)	122,7
18	--	148,8	--	148,8
19	8,25 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H)	125,0	8,24 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 0,9$ Hz, 1H)	124,7
20	7,60 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H)	130,1	7,58 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H)	130,1
21	7,84 (dd, $J = 12,0, 4,0$ Hz, 2H)	133,8	7,81 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H)	133,8

Fonte: Autor.

4.3.3 Caracterização Estrutural dos Produtos Finais (14a, 14b, 14c e 14d)

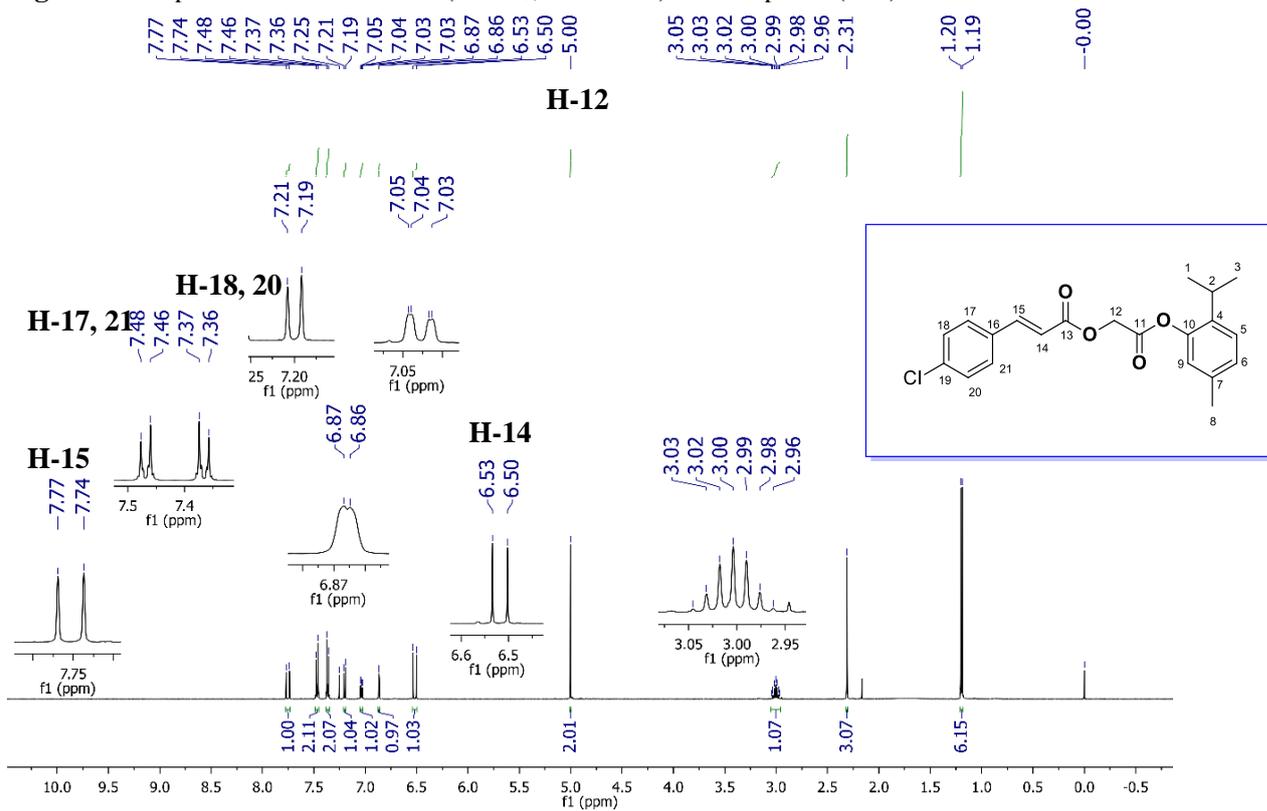
O composto **14a** (*E*)-acrilato de 2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-2-oxoetil 3-(4-clorofenil), apresentou um estado físico sólido branco cristalino, rendimento de 83% e boa solubilidade em acetato de etila, diclorometano e clorofórmio. Esse mesmo composto é apresentado como o padrão para os demais que apresentam o grupo cloro (Cl) substituído na porção aromática. Na Figura 24 é possível visualizar o espectro de IV do composto **14a**

Figura 24. Espectro de infravermelho IV do composto (**14a**).



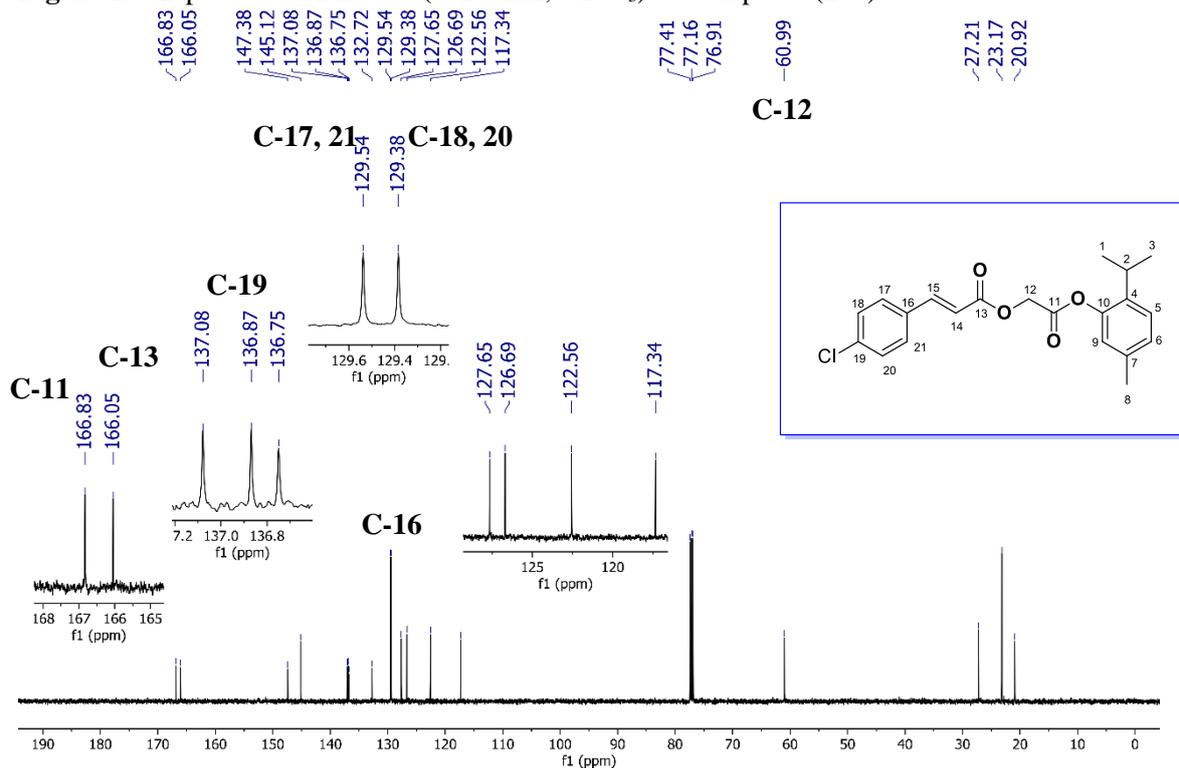
O espectro de IV se assemelha com os dos demais compostos analisados anteriormente, com o diferencial da presença do grupo cloro ligado ao anel aromático com um sinal característico em 493 cm^{-1} , referente a ligação **C Ar-Cl**. Assim, a figura 24 representa a estrutura do composto **14a**, seguindo dos espectros de ^1H e ^{13}C nas Figuras 25 e 26.

Figura 25. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (14a).



Os picos formados nos espectros de RMN se assemelham aos demais compostos já caracterizados em tópicos anteriores, com diferencial do grupo cloro na ligação **Ar-Cl**. De acordo com o espectro obtido é possível visualizar em 5,0 ppm o **H-12** e o maior deslocamento em 7,75 ppm (d, $J = 16,0$ Hz, 1H) (**H-15**), seguido de 6,52 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H) (**H-14**). Em 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H) (**H-17, 20**) e 7,37 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H) (**H-18, 21**) estes acoplamentos acima de 8,0 Hz são característicos de halogênios que influenciam diretamente nas proximidades, nesse caso, no anel aromático, seja nos hidrogênios e até mesmo nos carbonos, como podemos visualizar na figura a seguir.

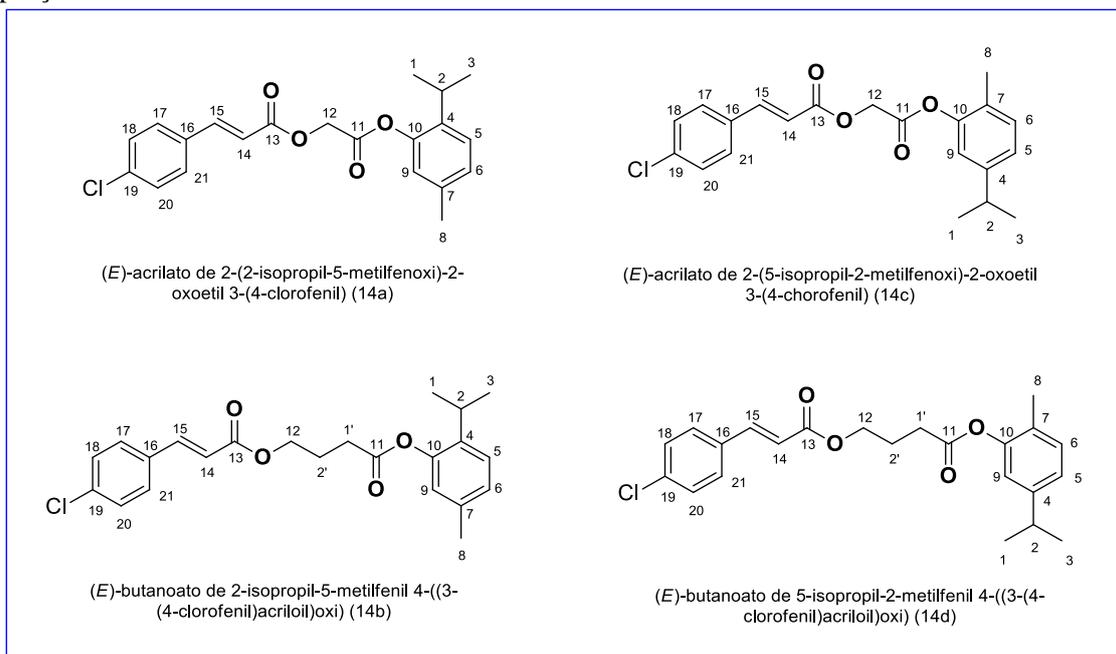
Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto (**14a**).



Como esperado, os maiores deslocamentos se mantiveram nos carbonos **C-11** e **C-13** com 166,3 e 166,0 ppm, respectivamente. Os demais sinais permaneceram semelhantes as caracterizações anteriores, com o diferencial do grupo **Ar-Cl**, que apresentou sinais em 136,7 (**C-19**), 132,7 (**C-16**), 129,5 (**C-17, 21**) e 129,3 ppm (**C-18, 20**), relativamente próximos devido ao efeito eletronegativo do cloro presente em sua estrutura e o sinal em 60,9 do **C-12**.

Os mesmos processos de caracterizações espectroscópicas foram aplicados para todos os produtos finais de timol (**14a** e **14c**) e carvacrol (**14b** e **14d**) (Figura 27).

Figura 27. Produtos finais derivados de timol e carvacrol com o grupo cloro substituído na porção cinâmica.



Fonte: Autor.

Como descrito no tópico anterior, compostos isômeros apresentam dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C semelhantes, com diferenças em picos característicos do alongamento ocasionado nas cadeias laterais entre os grupos funcionais ésteres devido a utilização do intermediário (**7** / **8**). Dessa forma podemos observar esses picos adicionais na Tabela 11.

Tabela 11. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) dos produtos finais 14a, 14b, 14c e 14d com alongamento da cadeia.

Sinais	14a / 14c		14b / 14d	
	C	δ_{H} (ppm)	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)
1,3	1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H)	23,1	1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H)	23,1
2	2,87 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H)	27,2	2,96 (m, 1H)	24,3
4	--	137,0	--	137,0
5	7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H)	126,6	7,19 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H)	122,7
6	6,91 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H)	127,6	6,81 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H)	126,5
7	--	136,8	--	136,7
8	2,17 (s, 3H)	20,9	2,73 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H)	20,9
9	7,03 (dd, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H)	122,5	7,01 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H)	118,5
10	--	147,3	--	147,9
11	--	166,8	--	166,1
1'	--	--	2,29 (s, 3H)	27,2
2'	--	--	2,19 (m, 2H)	23,1
12	5,01 (s, 2H)	60,9	4,34 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H)	31,1
13	--	166,0	--	166,7
14	6,52 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H)	117,3	6,42 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H)	63,6
15	7,75 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H)	145,1	7,65 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H)	143,7
16	--	132,7	--	132,9
17,21	7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H)	129,5	7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H)	129,3
18,20	7,37 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H)	129,3	7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H)	129,3
19	--	136,7	--	136,3

Fonte: Autor.

4.4 Estudos *in silico*

Baseados nas estruturas obtidas foram realizados testes computacionais em função das possíveis atividades farmacológicas atribuídas individualmente a cada composto por meio de propriedades físico-químicas e ADME. Utilizando o programa computacional online SwissADME baseados nas regras dos 5 de Lipinski (LIPINSKI, *et al.*, 1994; GHOSE, *et al.*, 1997; EGAN, *et al.*, 2000; VEBER, *et al.*, 2002) foi possível destacar parâmetros importantes como mostram as tabelas 12 e 13.

Tabela 12. Estudo *in silico* dos ésteres derivados do timol (11a, 11c, 12a, 12c, 13a, 13c, 14a e 14c)

PARÂMETROS	SUBSTÂNCIAS							
	11 ^a	12a	13 ^a	14 ^a	11c	12c	13c	14c
Propriedades Físico-Químicas								
Fórmula	C ₂₁ H ₂₂ O ₄	C ₂₄ H ₂₈ O ₇	C ₂₁ H ₂₁ NO ₆	C ₂₁ H ₂₁ ClO ₄	C ₂₃ H ₂₆ O ₄	C ₂₆ H ₃₂ O ₇	C ₂₃ H ₂₅ NO ₆	C ₂₆ H ₃₂ O ₇
Peso molecular	338,40 g/mol	428,47 g/mol	383,39 g/mol	372,84 g/mol	366,45 g/mol	456,53 g/mol	411,45 g/mol	456,53 g/mol
Nº átomos pesados	25	31	28	26	27	33	30	33
Nº aroma átomos pesados	12	12	12	12	12	12	12	12
Fração Csp ³	0,24	0,33	0,24	0,24	0,30	0,38	0,30	0,38
Nº ligações rotativas	8	11	9	8	10	13	11	13
Nº Aceitadores de ligação H	4	7	6	4	4	7	6	7
Nº Doadores de ligação H	0	0	0	0	0	0	0	0
Refratividade Molar	98,00	117,47	106,82	103,01	107,61	127,09	116,43	127,09
TPSA	52,60 Å ²	80,29 Å ²	98,42 Å ²	52,60 Å ²	52,60 Å ²	80,29 Å ²	98,42 Å ²	80,29 Å ²
Lipofilicidade								
Consenso ^b Log P _{o/w} ^c	4,44	4,42	3,68	4,91	4,97	4,96	4,26	4,96
Solubilidade em água								
Log S (Ali)	- 6,02	-6,51	-6,81	-6,67	- 6,29	-6,78	-7,08	-6,78
Class ^d	Pouco Solúvel	Pouco Solúvel	Pouco Solúvel	Pouco Solúvel	Pouco Solúvel	Pouco Solúvel	Pouco Solúvel	Pouco Solúvel
Semelhança a drogas								
Lipinski	Sim; 0 violação	Sim; 0 violação	Sim; 0 violação	Sim; 1 violação: MLOGP>4,15	Sim; 1 violação: MLOGP>4,15	Sim; 0 violação	Sim; 0 violação	Sim; 0 violação
Ghose	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Veber	Sim	Não; 1 violação: Rotores>10	Sim	Sim	Sim	Não; 1 violação: Rotores>10	Não; 1 violação: Rotores>10	Não; 1 violação: Rotores>10
Egan Pontuação de Biodisponibilidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55

Tabela 13. Estudo in silico dos ésteres derivados do carvacrol (11b, 11d, 12b, 12d, 13b, 13d, 14b e 14d)

PARÂMETROS	SUBSTÂNCIAS							
	11b	12b	13b	14b	11d	12d	13d	14d
Propriedades Físico-Químicas								
Fórmula	C ₂₁ H ₂₂ O ₄	C ₂₄ H ₂₈ O ₇	C ₂₁ H ₂₁ NO ₆	C ₂₁ H ₂₁ ClO ₄	C ₂₃ H ₂₆ O ₄	C ₂₆ H ₃₂ O ₇	C ₂₃ H ₂₅ NO ₆	C ₂₆ H ₃₂ O ₇
Peso molecular	338,40g/mol	428,47 g/mol	383,39 g/mol	372,84 g/mol	366,45 g/mol	456,53 g/mol	411,45 g/mol	456,53 g/mol
Nº átomos pesados	25	31	28	26	27	33	30	33
Nº aroma átomos pesados	12	12	12	12	12	12	12	12
Fração Csp ³	0,24	0,33	0,24	0,24	0,30	0,38	0,30	0,38
Nº ligações rotativas	8	11	9	8	10	13	11	13
Nº Aceitadores de ligação H	4	7	6	4	4	7	6	7
Nº Doadores de ligação H	0	0	0	0	0	0	0	0
Refratividade Molar	98,00	117,47	106,82	103,01	107,61	127,09	116,43	127,09
TPSA	52,60 Å ²	80,29 Å ²	98,42 Å ²	52,60 Å ²	52,60 Å ²	80,29 Å ²	98,42 Å ²	80,29 Å ²
Lipofilicidade								
Consenso ^b Log P _{o/w} ^c	4,44	4,42	3,68	4,91	4,97	4,96	4,26	4,96
Solubilidade em água								
Log S (Ali)	- 6,02	-6,51	-6,81	-6,67	- 6,29	-6,78	-7,08	-6,78
Class ^d	Pouco Solúvel	Pouco Solúvel	Pouco Solúvel	Pouco Solúvel	Pouco Solúvel	Pouco Solúvel	Pouco Solúvel	Pouco Solúvel
Semelhança a drogas								
Lipinski	Sim; 0 violação	Sim; 0 violação	Sim; 0 violação	Sim; 1 violação: MLOGP>4,15	Sim; 1 violação: MLOGP>4,15	Sim; 0 violação	Sim; 0 violação	Sim; 0 violação
Ghose	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Veber	Sim	Não; 1 violação: Rotores>10	Sim	Sim	Sim	Não; 1 violação: Rotores>10	Não; 1 violação: Rotores>10	Não; 1 violação: Rotores>10
Egan Pontuação de Biodisponibilidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55

Fonte: Autor.

^a TPSA = Área de superfície polar topológica

^b Log de consenso Po/w = média de todas as cinco previsões

^c Log Po/w = O coeficiente de partição entre n-octanol/água

^d Classe = Ali: insolúvel < -10 < pobre < -6 < moderadamente < -4 < solúvel < -2 < muito < 0 < altamente.

^e Lipinski = MM ≤ 500; Log Po/w ≤ 5; Doadores de ligação H ≤ 5; Aceitadores de ligação H ≤ 10

^f Ghose = 180 ≤ MM ≤ 480; 20 ≤ N° de átomos ≤ 70; 40 ≤ Refratividade Molar ≤ 130; -0,4 ≤ Log Po/w ≤ 5,6

^g Veber = Num. Títulos rotativos ≤ 10; TPSA ≤ 140 Å²

^h Egan = Log Po/w ≤ 5,88; TPSA ≤ 131,6 Å²

Como descrito em discussões anteriores por se tratarem de moléculas isômeras, os compostos sintéticos formados a partir do Timol e do Carvacrol apresentam também as mesmas propriedades farmacológicas e físico-químicas. De acordo com as tabelas 12 e 13, a maioria dos compostos produzidos tiveram zero violação dos critérios de Lipinski para medicamentos orais de acordo com os parâmetros listados, com exceção dos compostos **11c**, **11d**, **14a** e **14b**.

As massas molares dos compostos em estudo apresentam um valor inferior a 500 g/mol o que atendem ao critério de Lipinski, onde não deve apresentar problema quanto ao aspecto distribuição, pois é mais facilmente transportada do que moléculas maiores. Para os parâmetros de Ghose a massa molecular deve ficar entre um intervalo de 160-480 g/mol, logo todos os compostos se enquadram na mesma a massa.

Para o parâmetro de Veber, 50% dos compostos apresentaram violações (**12a**, **12b**, **12c**, **12d**, **13c**, **13d**, **14c** e **14d**), o mesmo, avalia se os compostos atendem à semelhança de drogas e se apresentam ligações rotativas que variam de 4 a 11.

O Log P é o coeficiente de partição de uma molécula em n-octanol e água. Por ser considerado um parâmetro importante na elaboração de um composto candidato a fármaco, o Log P está relacionado à hidrofobicidade da molécula no medicamento devido à capacidade de atravessarem as membranas plasmáticas. Entretanto, moléculas que são hidrofóbicas demais tendem a ser mais tóxicas, devido a sua capacidade de permanecer mais tempo no corpo. De acordo com as tabelas, os valores de todos os compostos atenderam aos padrões das regras de Lipinski (Log P o/w ≤ 5), Ghose (Log P o/w ≤ 5.6) e Egan (Log P o/w ≤ 5.8).

De acordo com todos os parâmetros apresentados pela regra de Lipinski, apresenta uma ótima biodisponibilidade oral teórica. Entretanto, de acordo com Veber, moléculas que apresentam valores de TPSA ≤ 140 Å² e o número de ligações rotáveis ≤ 10 apresentam alta probabilidade de uma disponibilidade oral. Dessa forma, todos os compostos obtidos podem exibir uma alta perspectiva de ser empregado por meio oral.

A solubilidade é uma característica importante para a absorção e distribuição da molécula no organismo. Possuir um composto solúvel favorece no planejamento de medicamentos, especialmente na formulação e manipulação. O Log S (*coefficient of solubility determined by the Ali method*) de todos os compostos não apresentaram uma boa solubilidade sendo classificado como pouco solúvel.

4.5 Atividades Antimicrobianas

Os compostos intermediários e sintéticos finais foram submetidos a testes de atividade antibacteriana e antifúngica. As amostras de substâncias frente a cepas bacterianas e fúngicas foram realizadas através da técnica de micro diluição em meio líquido em placa para cultura de células realizando a testagem *in vitro* em quatro cepas de Bactérias: *Staphylococcus aureus* ATCC-25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC-12228, *Escherichia coli* ATCC-18739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-9027, e três cepas de Fungos Leveduriformes: *Candida albicans* ATCC-90028, *Candida albicans* LM-22, *Candida parapsilosis* ATCC-22019 conforme indicado na Tabela 14.

Tabela 14. Resultados da avaliação antimicrobiana dos intermediários e produtos finais de acordo com a Concentração Inibitória Mínima – CIM ($\mu\text{g mL}^{-1}$).

Substâncias	<i>S. aureus</i> ATCC-25923	<i>S. epidermidis</i> ATCC-12228	<i>E. coli</i> ATCC-18739	<i>P. aeruginosa</i> ATCC-9027	<i>C. parapsilosis</i> ATCC-22019	<i>C. albicans</i> ATCC-90028	<i>C. albicans</i> LM-22
5	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+
11a	256	512	1024	1024	512	512	512
11c	+	+	+	+	+	+	+
12a	+	+	+	+	+	+	+
12c	256	256	1024	1024	256	256	256
13a	256	256	512	512	512	256	256
13c	256	256	512	512	512	256	256
14a	+	+	+	+	+	+	+
14c	+	+	+	+	+	+	+
6	256	512	1024	1024	512	512	512
8	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024
11b	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024
11d	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024
12b	+	+	+	+	+	+	+
12d	256	512	1024	1024	512	512	512

13b	256	512	1024	1024	512	512	512
13d	512	512	1024	1024	512	512	512
14b	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024
14d	512	512	1024	1024	1024	1024	1024
Meio de cultura	-	-	-	-	-	-	-
Micro-organismo	+	+	+	+	+	+	+
Gentamicina	-	-	-	-	X	X	X
Anfotericina B	X	X	X	X	-	-	-

(+): crescimento do micro-organismo; (-): ausência de crescimento

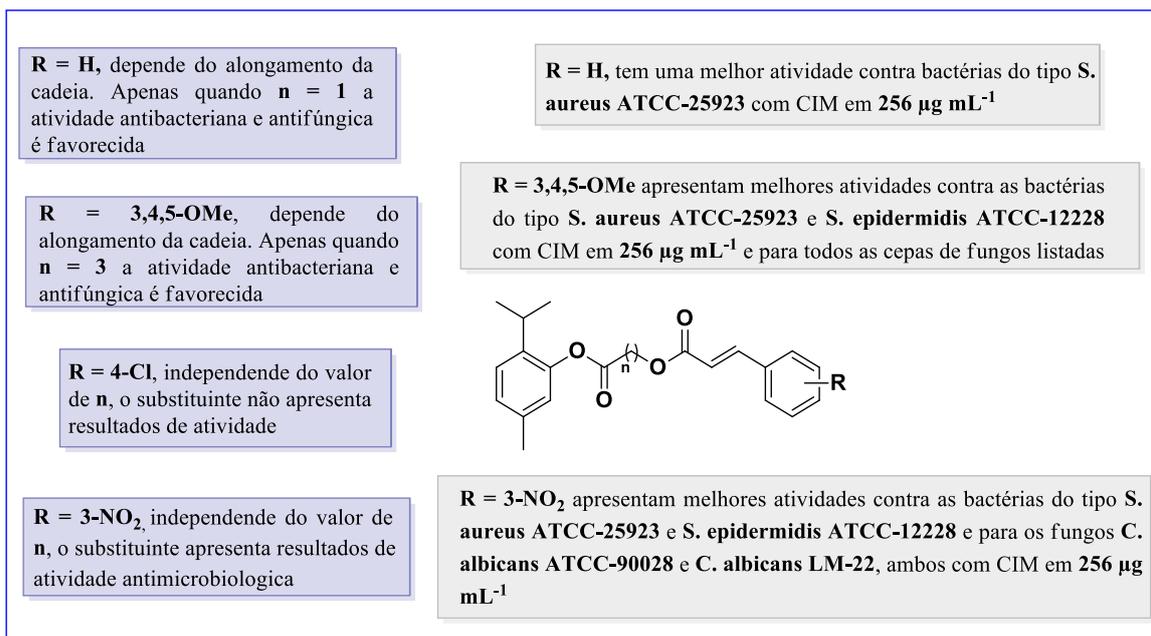
Em análise, a Tabela 14 indica que das 20 substâncias testadas 13 apresentaram atividades para as duas cepas de microrganismos minimizando o crescimento, enquanto 7 substâncias não apresentaram nenhum resultado de inibição. De modo geral os compostos derivados do carvacrol demonstraram mais resultados em comparação com os derivados do timol, com resultados de CIM que variou de 256 a 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$ em todas as moléculas.

4.5.2 Relação Estrutura-Atividade (REA) dos ésteres de timol e carvacrol

Ainda por meio dos dados apresentados foi possível verificar variações significativas nas concentrações inibitórias na evolução dos microrganismos, dessa forma é notória a influência que os alongamentos nas cadeias e os substituintes aromáticos exercem na atividade, por meio de diferentes características físico-químicas como eletronegatividade e efeitos de ressonância ou indutivo.

Nos ésteres de timol apenas quatro produtos finais demonstraram algum efeito bioativo onde a variação no alongamento da cadeia não influenciou significativamente nos potenciais. É possível verificar que esses compostos apresentaram melhores CIM para todas as cepas de fungos e duas cepas de bactérias de acordo com a menor dosagem necessária variando entre 256 a 512 $\mu\text{g mL}^{-1}$, com exceção das cepas *E. coli* ATCC-18739 e a *P. aeruginosa* ATCC-9027 que mesmo apresentando potencial seriam necessárias dosagens de 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para eficácia, porém, quando associadas aos substituintes 3-NO₂ essa dosagem diminui consideravelmente para 512 $\mu\text{g mL}^{-1}$ independentemente do alongamento (n) como é mostrado no esquema 12.

Esquema 12. Relação entre o alongamento da cadeia (n) e o substituinte (R) para ésteres de timol.



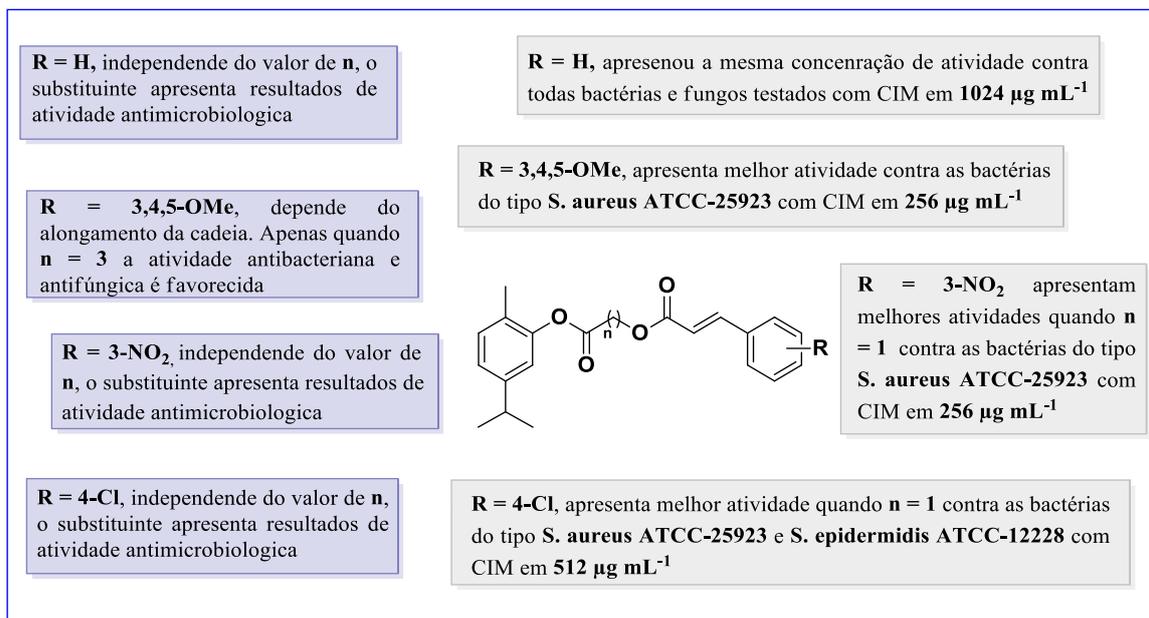
É possível observar que o grupo nitro responsável pelos derivados **13a** e **13c** apresentaram os melhores resultados para ambas as cepas independentes da cadeia hidrofóbica com valores iguais de CIM iguais para os dois casos variando de 256 a 512 µg mL⁻¹, sendo esse fator inversamente proporcional quando se trata do substituinte 4-Cl referentes aos compostos **14a** e **14c** que não apresentaram atividades para com nenhuma das cepas testadas.

No esquema 12 é possível ver que o alongamento da cadeia demonstrou relevância quando associada apenas aos substituintes do hidrogênio – H e do 3,4,5-trimetoxi. No primeiro caso só foram expressas atividades quando menor a cadeia (n=1) com CIM 256 µg mL⁻¹ *S. aureus* ATCC-25923 e de 512 µg mL⁻¹ para o restante de fungos e bactérias. E para o grupo os Trimetoxi só foram observadas atividades quando a cadeia hidrofóbica foi alongada (n=3) com valores mais baixos de CIM em 256 µg mL⁻¹ para as bactérias *S. aureus* ATCC-25923, *S. epidermidis* ATCC-12228 e dos os fungos: *C. parapsilosis* ATCC-22019, *C. albicans* ATCC-90028 e *C. albicans* LM-22.

Apesar de serem isômeros, as mesmas implicações surtiram efeitos adversos aos compostos ésteres derivados do carvacrol, onde os próprios intermediários demonstraram potencial biológico, enquanto os de timol não foram significativos como mostra a Tabela 14.

O esquema 13 mostra a relação estabelecida para os ésteres derivados do carvacrol com seus melhores CIM respectivos de acordo com a Tabela 14.

Esquema 13. Relação entre o alongamento da cadeia (n) e o substituinte (R) para ésteres de Carvacrol.



Dos 8 compostos finais, 7 apresentaram atividades antimicrobianas contra as cepas testadas, e mesmo sendo uma quantidade significativamente maior que os compostos do timol, as concentrações se mostraram inferiores quando a maioria dessas moléculas representaram um CIM com 1024 µg mL⁻¹ como por exemplo; com o substituinte H para o **11b**, **11d** e com o 4-Cl **14a**.

O Esquema 9 demonstra que o grupo com o substituinte 3,4,5-trimetoxi se comportou semelhante ao seu isômero dependente do alongamento da cadeia hidrofóbica, apresentando resultados apenas quando n=3 preferencialmente para *S. aureus* ATCC-25923 com CIM 1024 µg mL⁻¹ e 512 µg mL⁻¹ para todas as cepas de fungos.

Quando o R = 3-NO₂ os produtos finais apresentaram atividade em ambos os alongamentos, porém, os melhores resultados se deram em n=1, ou seja, quando menor a cadeia hidrofóbica melhor o potencial biológico como é o caso da *S. aureus* ATCC-25923 que apresentou uma CIM 256 µg mL⁻¹ para o composto **13a** e um aumento desse valor para o composto **13c** para 512 µg mL⁻¹. Para fungos, essas moléculas apresentaram os mesmos valores em 512 µg mL⁻¹.

O substituinte 4-Cl no esquema 9, mostra resultados para ambos os alongamentos, sendo consideravelmente melhor quando n=3 uma vez que com 512 µg mL⁻¹ de CIM o composto **14d** apresentou a dosagem menor para o crescimento dessa

bactéria, ou seja, quando maior a cadeia hidrofóbica mais favorecido é o potencial biológico com esse substituinte.

De maneira geral, das 20 moléculas finais 13 apresentaram potencial biológico como cepas de bactérias e fungos e apesar de serem isômeros os comportamentos variaram de acordo com os alongamentos das cadeias hidrofóbicas relacionadas com as características dos grupos substituintes. Dessa forma, é possível priorizar os melhores resultados para o grupo 3-NO₂ que foi determinante independentemente da cadeia e do isômero sendo eficaz em ambos os casos, segundo Paula *et al.*, (2008) os nitro compostos já são objeto de estudo de cientistas desde a década de 60, enfatizando que a atividade biológica desta classe de compostos é devido a suas mudanças de estabilidade, intermediada por interações entre o nitrocomposto e o seu alvo, promovendo reações de redução do grupo, que tem um forte caráter aceptor de elétrons, bem como pela característica de um efeito de ressonância entre o nitrogênio e os dois átomos de oxigênio de sua estrutura.

Já o grupo 4-Cl como substituinte só apresentou bioativas no carvacrol, enfatizando que o fator isomeria não se aplica nesse sentido. Por outro lado, destaca-se os melhores resultados de CIM para os ésteres de timol, mesmo com as menores quantidades de compostos mantiveram as concentrações mais baixas, resultando em uma melhor inibição dos microrganismos testados.

Em análise é possível inferir que para as bactérias do tipo: *S. aureus* ATCC-25923 e *S. epidermidis* ATCC-12228 apresentaram os melhores resultados biológicos para os compostos finais: **11a**, **12c**, **13a**, **13c**, **11d**, **13b**, **13d**, **14d** e o intermediário **7**. Para os fungos, *C. parapsilosis* ATCC-22019, *C. albicans* ATCC-90028 e *C. albicans* LM-22, os mesmos compostos citados também apresentaram os melhores potenciais, com exceção do **14d** que manteve concentrações elevadas de 1024 µg mL⁻¹.

As bactérias *E. coli* ATCC-18739 e *P. aeruginosa* ATCC-9027 apesar de apresentarem atividade antibacteriana para os mesmos compostos citados anteriormente demonstraram uma elevação nas concentrações sendo um fator negativo para um possível fármaco, com um CIM de 1024 µg mL⁻¹.

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

5.1 Conclusões

Após as etapas de sínteses e caracterizações dos compostos, foi possível concluir o êxito na obtenção dos produtos finais através de rendimentos acima de 72%, assim como, a viabilidade de substituições nos anéis aromáticos dos grupos cinâmicos, conferindo propriedades e características aos derivados fenólicos dos produtos naturais.

Tendo como material de partida os compostos fenólicos, foi possível sintetizar 16 (dezesseis) ésteres derivados, sendo, 2 conhecidos na literatura referentes aos compostos **11a** e **11c** e 14 compostos inéditos. As rotas sintéticas estudadas passaram por modificações em relação ao tempo das reações e consumo de reagentes, para obtenção de maiores rendimentos. Apresentaram características físico químicas variando entre o estado sólido e líquido, por influência grupo substituinte e extensão da cadeia hidrocarbônica.

Todos os derivados foram submetidos ao estudo *in silico* e se mostraram com o potencial de excelentes candidatos a fármacos por meio da rega dos 5, corroborando com os testes *in vitro* onde, 13 derivados apresentaram atividades para as duas cepas de microrganismos (bacterianas e fúngicas) inibindo o crescimento com um CIM que variou de 256 a 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$ em todas moléculas.

Em análise é possível inferir que para as bactérias do tipo: *S. aureus* ATCC-25923 e *S. epidermidis* ATCC-12228 apresentaram os melhores resultados biológicos para os compostos finais: 2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-2-oxoetil (**11a**), (*E*)-2-isopropil-5-metilfenil 4-((3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilóil)oxi) butanoato (**12c**), (*E*)-2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-2-oxoetil 3-(3-nitrofenil) acrilato (**13a**), (*E*)-2-isopropil-5-metilfenil 4-((3-(3-nitrofenil)acrilóil)oxi) butanoato (**13c**), (*E*)-5-isopropil-2-metilfenil 4-(cinamoiloxi) butanoato (**11d**), (*E*)-2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)-2-oxoetil3-(3-nitrofenil) acrilato (**13b**), (*E*)-5-isopropil-2-metilfenil 4-((3-(3-nitrofenil)acrilóil)oxi) butanoato (**13d**), (*E*)-5-isopropil-2-metilfenil 4-((3-(4-clorofenil)acrilóil)oxi) butanoato (**14d**) e o intermediário 2-isopropil-5-metilfenil 4-clorobutanoato (**7**). Para os fungos, *C. parapsilosis* ATCC-22019, *C. albicans* ATCC-90028 e *C. albicans* LM-22, os mesmos compostos citados também apresentaram os melhores potenciais, com exceção do **14d** que manteve concentrações elevadas de 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

É possível priorizar os melhores resultados para o grupo 3-NO₂ como substituinte no anel aromático que foi determinante independentemente da cadeia e do isômero sendo eficaz para todas as cepas microbiológicas testadas.

5.2 Perspectivas

- Produzir novos diésteres derivados com aumento na extensão da cadeia hidrocarbônica para avaliar a influência na lipofilicidade;
- Produzir novos sais cinâmicos com outras substituintes e posições para avaliar a influência no potencial biológico contra microrganismos e na CIM;
- Aprofundar estudos relacionados aos efeitos estereoeletrônicos dos substituintes aromáticos;
- Submeter os diésteres a testes antitumorais;
- Estudar outras possíveis aplicações para os compostos inéditos;
- Aplicar a mesma metodologia a outros compostos fenólicos, como por exemplo, eugenol, cumarina, hidroquina e catecol.

6 EXPERIMENTAL

6.1 Local da Pesquisa

As atividades de pesquisa foram desenvolvidas no Laboratório de Pesquisa em Bioenergia e Síntese Orgânica - LPBS, localizado no Departamento de Química - DQ do Centro de Ciências Exatas e da Natureza – CCEN, da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, no Campus I de João Pessoa - PB.

6.2 Materiais e Reagentes

Os reagentes utilizados durante as reações foram, sulfeto de sódio anidro, carvão ativado, cloreto de sódio, bicarbonato de Sódio, hidróxido de Sódio, ácido clorídrico, trietanolamina, dimetilformamida, timol, carvacrol, cloretos de ácido e sais cinâmicos. Também foram utilizados alguns solventes, como, hexano, acetato de Etila, diclorometano, álcool etílico, água destilada, entre outros.

6.3 Instrumental

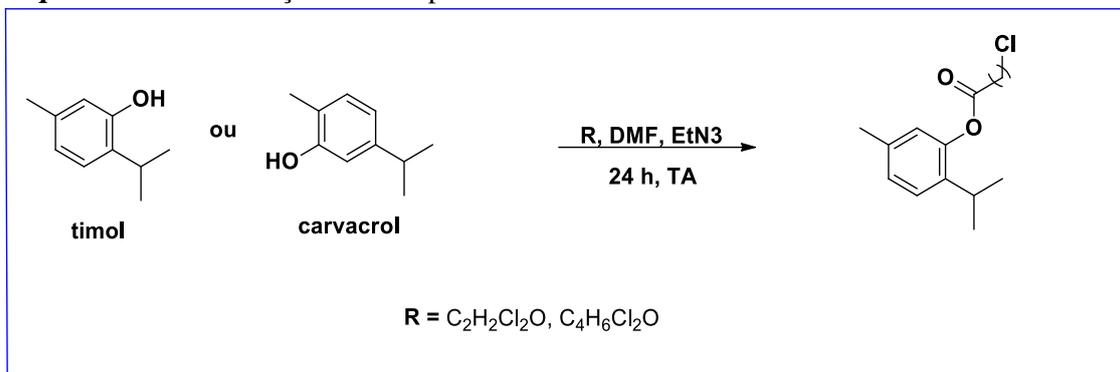
As cromatografias em camada delgada analítica (CCDA) foram realizadas utilizando placas de sílica em gel 60 da Merck®, e visualizadas utilizando luz ultravioleta (UV 254 e 366 nm).

As cromatografias em coluna, para purificação, foram realizadas como fase estacionária utilizando sílica em gel ART 7734 da Merck® (0,063-0,200mm e 70-230 mesh), como fases móveis foram utilizados os solventes, hexano e acetato de etila. Que posteriormente foram concentradas em um rota-evaporador do tipo Buchler e Büchi.

Os pontos de fusão para as substâncias sólidas foram realizados por meio do aparelho digital (GEHAKA PF 1500) da Ind. E Com. Eletro-Eletrônica Gehaka LTDA., com temperatura variando de 0 – 300 °C.

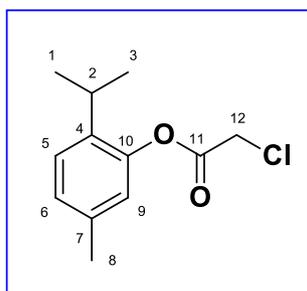
6.4 Preparação dos intermediários de timol e carvacrol via reações de esterificação:

Esquema 14. Esterificação dos compostos fenólicos.



Fonte: Autor.

Composto: 2-cloroacetato de 2-isopropil-5-metilfenil (5)

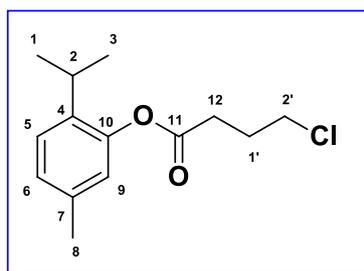


Procedimento geral:

Em um balão de 100 mL, foi adicionado Timol (3,0 g, 0,02 mol) em uma solução de 30 mL de Diclorometano com trietilamina (3,3 mL, 0,024 mol). A mistura foi mantida sob agitação constante e em um banho de gelo para resfriamento máximo do meio reacional durante 30 minutos. Após o tempo inicial de reação foi adicionado vagarosamente a essa mistura cloreto de 2-cloroacetila (2,7 g, 0,024 mol). Ao término da adição do cloreto, a mistura reacional foi retirada do banho de gelo e deixada sob agitação na temperatura ambiente por 24 h. Após a reação estar completa, a mistura foi imediatamente transferida para um funil de separação simples, no qual foi submetida a um processo de extração utilizando-se uma solução de NaOH 10% (2 x 40 mL), depois lavada com uma solução de ácido clorídrico diluído a 5% (2 x 30 mL), água destilada e seca no sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material concentrado foi purificado em coluna cromatográfica com usando sílica gel como a fase estacionária e uma mistura de solvente hexano:acetato de etila (99:1) como

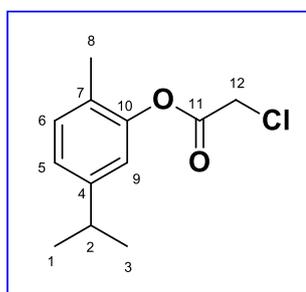
a fase móvel. Foi obtido 3,0 g (75 %) de um líquido incolor. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H-5) 7,05 (dd, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H, H-6) 6,84 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H, H-9) 4,30 (s, 2H, H-12) 2,98 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H, H-2) 2,32 (s, 3H, H-8) 1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H, H-1 e H-3). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 166,28 (C-11) 147,62 (C-10) 136,98 (C-4) 136,96 (C-7) 127,81 (C-5) 126,77 (C-6) 122,37 (C-9) 40,91 (C-12) 27,19 (C-2) 23,14 (C-1 e C-3) 20,93 (C-8).

Composto: 4-clorobutanoato de 2-isopropil-5-metilfenil (7)



Seguindo o procedimento descrito para a síntese (5), Timol (3,0 g, 0,02 mol), Et_3N (3,3 mL, 0,024 mol), cloreto de 4-clorobutirila (3,3 g, 0,024 mol). Líquido incolor. Rendimento: 2,7g (73,0 %). IRS₃: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H-5), 7,02 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H, H-6), 6,80 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H, H-9), 3,68 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, H-2'), 2,95 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H, H-2), 2,79 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, H-12), 2,31 (s, 3H, H-8), 2,22 (dq, $J = 13,5, 6,8$ Hz, 2H, H-1'), 1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H, H-1 e H-3). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 171,55 (C-11), 147,86 (C-10), 137,04 (C-4), 136,71 (C-7), 127,31 (C-5), 126,56 (C-6), 122,75 (C-9), 44,05 (C-2'), 31,31 (C-12), 27,69 (C-1'), 27,26 (C-2), 23,13 (C-1 e C-3), 20,92 (C-8).

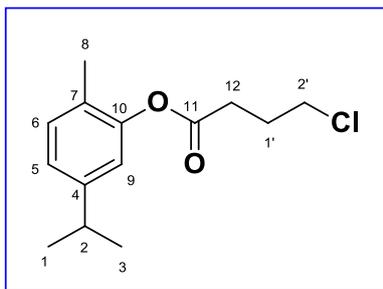
Composto: 2-cloroacetato de 5-isopropil-2-metilfenil (6)



Seguindo o procedimento idêntico a síntese (5), carvacrol (3,0 g, 0,02 mol), Et_3N (3,3 mL, 0,024 mol), cloreto de 2-cloroacetila (2,71 g, 0,024 mol). Líquido incolor. Rendimento: 2,6g (69,7%). IAK₁: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,16 (d, $J = 7,8$ Hz,

1H, H-5), 7,04 (dd, $J = 7,8$. 1,8 Hz, 1H, H-6), 6,90 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, H-9), 4,31 (s, 2H, H-12), 2,88 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H, H-2), 2,15 (s, 3H, H-8), 1,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H, H-1 e H-3). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 165,68 (C-11), 148,84 (C-10), 148,33 (C-4), 131,09 (C-7), 126,92 (C-5), 124,70 (C-6), 119,33 (C-9), 40,74 (C-12), 33,57 (C-2), 23,87 (C-1 e C-3), 15,65 (C-8).

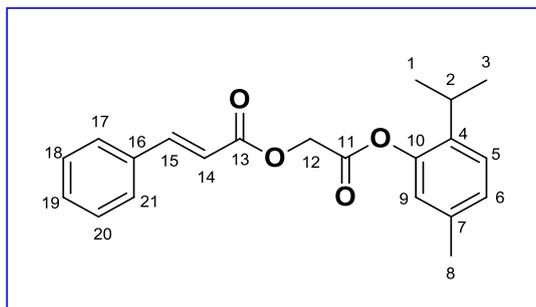
Composto: 4-clorobutanoato de 5-isopropil-2-metilfenil (8)



Seguindo o procedimento idêntico a síntese (5), carvacrol (3,0 g, 0,02 mol), Et_3N (3,3 mL, 0,024 mol), cloreto de 4-clorobutirila (3,3 g, 0,024 mol). Líquido incolor. Rendimento: 3,3 g (81%). IAK₃: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H-5), 7,02 (dd, $J = 7,9$. 1,2 Hz, 1H, H-6), 6,80 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H, H-9), 3,68 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, H-2'), 2,95 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H, H-2), 2,79 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, H-12), 2,31 (s, 3H, H-8), 2,22 (dq, $J = 13,5$. 6,8 Hz, 2H, H-1'), 1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H, H-1 e H-3). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 171,55 (C-11), 147,86 (C-10), 137,04 (C-4), 136,71 (C-7), 127,31 (C-5), 126,56 (C-6), 122,75 (C-9), 44,05 (C-2'), 31,31 (C-12), 27,69 (C-1'), 27,26 (C-2), 23,13 (C-1 e C-3), 20,92 (C-8).

6.5 Preparação dos Produtos Finais

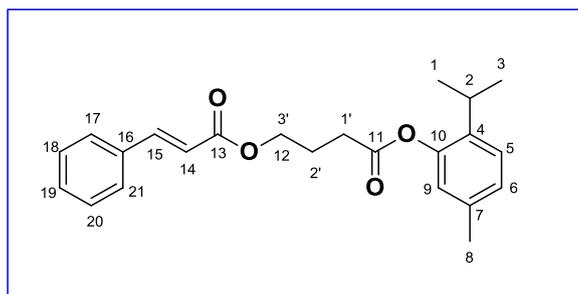
cinamato 2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-2-oxoetil (11a)



Procedimento Geral:

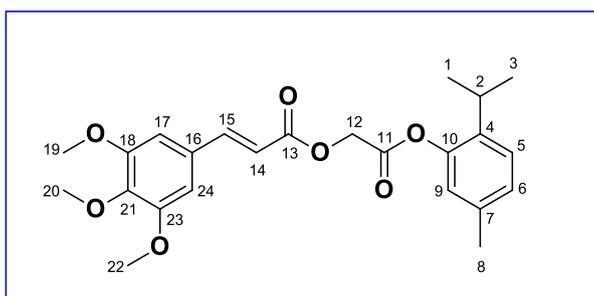
Em um balão de 50 mL é adicionado o intermediário clorado **5** (5,0 mg/mol) e o Cinamato de Potássio em 10 mL de DMF. A mistura foi mantida em refluxo e banho de óleo sob agitação constante e temperatura controlada com uma variação entre 70 – 80 °C, com duração de tempo reacional de aproximadamente 1h. A mistura é resfriada e na etapa de extração é utilizado 30 mL de acetato de etila, água destilada e bicarbonato de sódio com cerca de seis lavagens consecutivas e seca no sulfato de sódio anidro. A reação pode ser acompanhada em placas de sílica com eluentes hexano:acetato de etila (3:2). Um sólido branco, com rendimento de 80,9%, PF: 93-94 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-15) 7,54 (dd, *J* = 6,7, 3,0Hz, 2H, H-18,20) 7,42 – 7,38 (m, 3H, H-19 - 15) 7,20(d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-5) 7,03 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H, H-9) 6,87 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H, H-6) 6,55 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-14) 5,00 (s, 2H, H-12) 3,01 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H, H-2), 2,31 (s, 3H, H-8) 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H, H-1,3). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 166,93 (C-11), 166,31 (C-13), 147,42 (C-10), 146,63 (C-15), 137,11 (C-4), 13,86 (C-7), 134,25 (C-16), 130,80 (C-18, 20), 129,08 (C-17, 21), 128,40 (C-19), 127,63 (C-6), 126,68 (C-5), 122,59 (C-9), 116,76 (C-14), 60,95 (C-12), 27,21 (C-2), 23,17 (C-1,3), 20,92 (C-8).

(E) butanoato de 2-isopropil-5-metilfenil 4-(cinamoiloxi) (11c)



O procedimento descrito para **(11a)** também foi aplicado para deste composto, para este caso a reação durou cerca de 24h devido a utilização do intermediário **7** com a produção de um líquido amarelado com rendimento de 82,2%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,19 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,34 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,74 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 171,75 (C-11), 167,03 (C-13), 147,94 (C-10), 145,24 (C-15), 137,07 (C-4), 136,72 (C-7), 134,46 (C-16), 130,50 (C-19), 129,03 (C-18, 20), 128,24 (C-17, 21), 127,29 (C-5), 126,55 (C-6), 122,81 (C-9), 117,95 (C-14), 63,55 (C-12), 31,11 (C-2'), 27,26 (C-2), 24,37 (C-1'), 23,16 (C-1, 3), 20,92 (C-8).

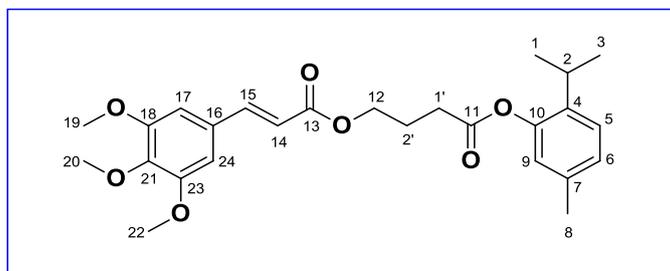
(E) acrilato de 2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-2-oxoetil3-(3,4,5-trimetoxifenil) (12a)



O procedimento inicial também foi aplicado para obtenção deste composto com a diferença apenas no sal do ácido cinâmico, nesse caso o 3,4,5-trimetoxi cinâmico, com duração de 1h de reação e produção de um líquido amarelado com rendimento de 80,4%. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H, H-15) 7,20 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H-5) 7,04 (dd, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H, H-9) 6,87 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H, H-6) 6,77 (s, 2H, H-17,24) 6,46 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H, H-14) 5,01 (s, 2H, H-12) 3,89 (s, 9H, H-19,20,22) 3,01 (m, 1H, H-2) 2,31 (s, 3H, H-8) 1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H, H-1,3). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 166,94 (C-11), 166,23 (C-13), 153,57 (C-18, 23), 147,39 (C-10),

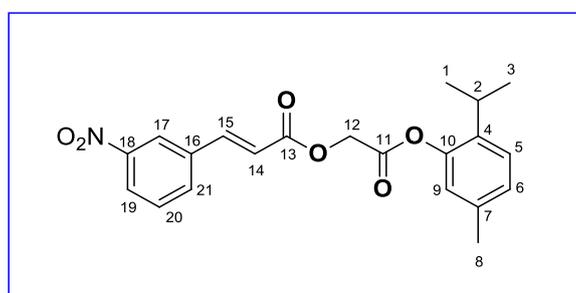
146,57 (C-15), 140,58 (C-21), 137,08 (C-4), 136,85 (C-7), 129,71 (C-16), 127,64 (C-6), 126,68 (C-5), 122,55 (C-9), 115,96 (C-14), 105,58 (C-17, 24), 61,10 (C-12), 60,91 (C-20), 56,29 (C-19, 22), 27,20 (C-2), 23,17 (C-1,3), 20,91 (C-8).

(E) butanoato de 2-isopropil-5-metilfeil 4-((3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilil)oxi) (12c)



O procedimento inicial descrito, também foi aplicado para obtenção deste composto, para este caso a reação durou cerca de 24h devido a utilização do intermediário **7** com a produção de um sólido amarelado com rendimento de 79,1%, PF: 79-8 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H-15), 7,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-5), 7,02 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H, H-9), 6,81 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H, H-6), 6,76 (s, 2H, H-17, 24), 6,37 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H-14), 4,34 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, H-12), 3,89 (s, 9H, H-19, 20, 22), 2,96 (hept, *J* = 7,0 Hz, 1H, H-2), 2,75 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, H-8), 2,29 (s, 3H, H-1'), 2,20 (m, 2H, H-2'), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H, H-1, 3), RMN ¹³C (101MHz, CDCl₃) δ 171,76 (C-11), 166,99 (C-13), 153,58 (C-18, 23), 147,91 (C-10), 145,22 (C-15), 140,33 (C-21), 13,05 (C-4), 136,73 (C-7), 129,94 (C-16), 127,31 (C-6), 126,56 (C-5), 122,79 (C-9), 117,15 (C-14), 105,41 (C-17, 24), 63,55 (C-12), 61,10 (C-20), 56,29 (C-19, 22), 31,14(C-1'), 27,25 (C-2), 24,39 (C-2'), 23,16 (C-1, 3), 20,91 (C-8).

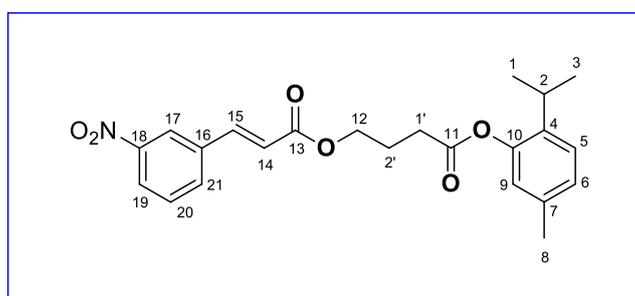
(E) acrilato de (2-isopropil-5-metilfenoxi)-2-oxoetil 3-(3-nitrofenil)(13a)



O procedimento inicial também foi aplicado para obtenção deste composto com a diferença apenas no sal, nesse caso o 3-nitro cinamico, com duração de 1 h de reação e produção de um líquido amarelado com rendimento de 77,9%. RMN ¹H (500 MHz,

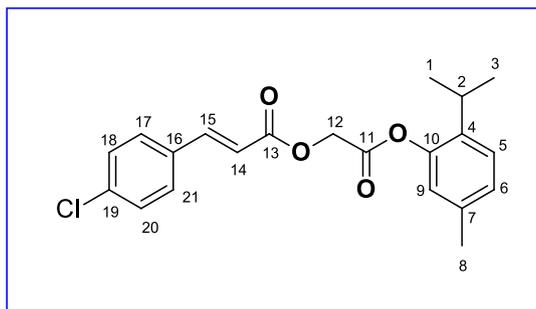
CDCl₃) δ 8,40 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-17), 8,25 (dd, *J* = 8,2. 2,1 Hz, 1H, H-19), 7,84 (dd, *J* = 12,0. 4,0 Hz, 2H, H-21), 7,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-20), 7,21 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-15), 7,04 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-5), 6,87 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H, H-9), 6,68 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H, H-6), 5,03 (s, 2H, H-12), 3,01 (m, 1H, H-2), 2,32 (s, 3H, H-8), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H, H-1, 3). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 166,64 (C-11), 165,47 (C-13), 148,84 (C-18), 147,35 (C-10), 143,60 (C-15), 137,06 (C-16), 136,90 (C-4), 135,94 (C-7), 133,84 (C-21), 130,18 (C-20), 127,71 (C-6), 126,72 (C-5), 125,00 (C-19), 122,77 (C-17), 122,52 (C-9), 119,99 (C-14), 61,15 (C-12), 27,22 (C-2), 23,18 (C-1, 3), 20,92 (C-8).

(E) butanoato de 2-isopropil-5-metilfenil 4-((3-(3-nitrofenil)acrilóil)oxi)(13c)



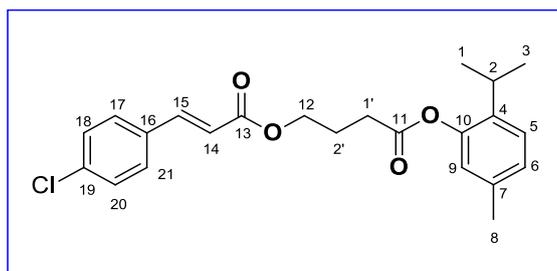
O procedimento anterior também foi aplicado para obtenção deste composto, para este caso a reação durou cerca de 24h devido a utilização do intermediário **7** com a produção de um líquido amarelado com rendimento de 83,2%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H, (H-17) 8,24 (ddd, *J* = 8,2. 2,2. 0,9 Hz, 1H, H-19) 7,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-21) 7,74 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-15) 7,58 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-20) 7,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-5) 7,02 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H, H-9) 6,82 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H, H-6) 6,59 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-14) 4,37 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, H-12) 2,96 (m, 1H, H-2) 2,75 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, H-8) 2,29 (s, 3H, H-1') 2,21 (m, 2H, H-2') 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H, H-1, 3). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 171,65 (C-11) 166,15 (C-13) 148,83 (C-18) 147,84 (C-10) 142,32 (C-15) 137,03 (C-16) 136,72 (C-4) 136,19 (C-7) 133,80 (C-21) 130,11 (C-20) 127,32 (C-6) 126,58 (C-5) 124,73 (C-19) 122,76 (C-17) 122,56 (C-9) 121,13 (C-14) 63,99 (C-12) 31,08 (C-1') 27,27 (C-2) 24,31 (C-2') 23,16 (C-1, 3) 20,93 (C-8).

(E) acrilato de 2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-2-oxoetil 3-(4-clorofenil)(14a)



O procedimento inicial também foi aplicado para obtenção deste composto com a diferença apenas no sal, nesse caso o 4-cloro cinamico, com duração de 1h de reação e produção de um sólido branco com rendimento de 82,8%, PF: 85-86 °C. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-17, 21) 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H-15) 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H-18, 20) 7,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-5) 7,04 (dd, *J* = 7,9. 1,1 Hz, 1H, H-9) 6,87 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H, H-6) 6,52 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-14) 5,00 (s, 2H, H-12) 3,00 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H, H-2) 2,31 (s, 3H, H-8) 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H, H-1, 3). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 166,83 (C-11) 166,05 (C-13) 147,38 (C-10) 145,12 (C-15) 137,08 (C-4) 136,87 (C-7) 136,75 (C-19) 132,72 (C-16) 129,54 (C-17, 21) 129,38 (C-18, 20) 127,65 (C-6) 126,69 (C-5) 122,56 (C-9) 117,34 (C-14) 60,99 (C-12) 27,21 (C-2) 23,17 (C-1, 3) 20,92 (C-8).

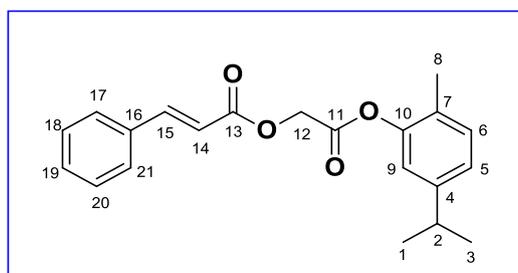
(E) butanoato de 2-isopropil-5-metilfenil 4-((3-(4-clorofenil)acrilóil)oxi)(14c)



O procedimento anterior também foi aplicado para obtenção deste composto, para este caso a reação durou cerca de 24h devido a utilização do intermediário **7** com a produção de um líquido amarelado com rendimento de 78,4%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-15) 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-17, 21) 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-18, 20) 7,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-5) 7,01 (dd, *J* = 8,2. 1,4 Hz, 1H, H-9) 6,81 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H, H-6) 6,42 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-14) 4,34 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, H-12) 2,96 (m, 1H, H-2) 2,73 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, H-8) 2,29 (s, 3H, H-1') 2,19 (m, 2H, H-2') 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H, H-1,3). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 171,69 (C-11)

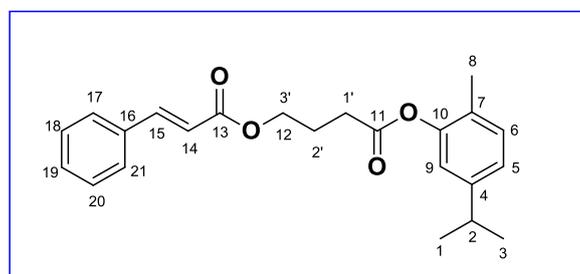
166,77 (C-13) 147,93 (C-10) 143,76 (C-15) 137,05 (C-4) 136,71 (C-7) 136,37 (C-19)
132,96 (C-16) 129,38 (C-17, 21) 129,31 (C-18, 20) 127,29, 126,59 (C-6) 122,78 (C-5)
118,55 (C-9) 63,68 (C-14) 31,12 (C-12) 27,28 (C-1') 24,37 (C-2) 23,18 (C-2') (C-1,3)
20,92 (C-8).

cinamato de 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)-2-oxoetil(11b)



O procedimento inicial também foi aplicado para obtenção deste composto, para este caso a reação durou cerca de 24h devido a utilização do intermediário **6** com a produção de um sólido branco com rendimento de 81,8%, PF: 58-59 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-15), 7,53 (m, 2H, H-18, 20), 7,39 (m, 3H, H-19, 21), 7,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-5), 7,02 (dd, *J* = 7,9. 1,2 Hz, 1H, H-9), 6,82 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H, H-6), 6,46 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-14), 4,34 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, H-12), 2,96 (m, 1H, H-2), 2,74 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H, H-8), 2.,9 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H, H-1, 3). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 171,75 (C-11), 167,03 (C-13), 147,94 (C-10), 145,24 (C-15), 137,07 (C-4), 136,72 (C-7), 134,46 (C-16), 130,50 (C-18, 20), 129,03 (C-17, 21), 128,24 (C-19), 127,29 (C-6), 126,55 (C-5), 122,81 (C-9), 117,95 (C-14), 63,55 (C-12), 27,26 (C-2), 23,16 (C-1, 3), 20,92 (C-8).

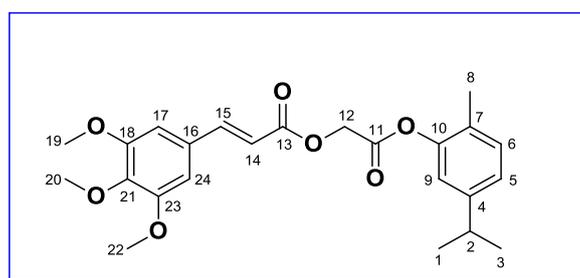
(*E*) butanoato de 5-isopropil-2-metilfenil 4-(cinamoiloxi)(11d)



O procedimento anterior também foi aplicado para obtenção deste composto, para este caso a reação durou cerca de 24h devido a utilização do intermediário **8** com a produção de um líquido amarelado com rendimento de 79,1%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-15), 7,52 (m, 2H, H-17 e H-21), 7,38(m, 3H H-

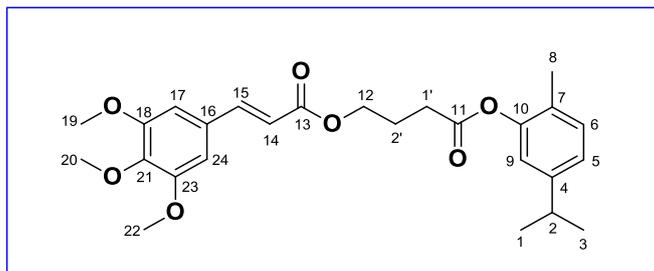
18, H-19 e H-20), 7,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H, H-6), 6,87 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, H-9), 6,46 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-14), 4,34 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, H-2'), 2,85 (m, 1H, H-2), 2,74 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, H-12), 2,20 (m, 2H, H-1'), 2,14 (s, 3H, H-8), 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H, H-1 e H-3). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 171,27 (C-11), 167,02 (C-13), 148,22 (C-10), 145,23 (C-15), 134,46 (C-16), 131,03, 130,48 (C-19), 129,02 (C-18, 20), 128,24 (C-17, 21), 127,18 (C-5), 124,25 (C-6), 119,87 (C-9), 117,94 (C-14), 63,56 (C-12), 31,00 (C-2'), 24,41 (C-2), 24,37 (C-1'), 24,01 (C-1, 3), 15,95 (C-8).

(E) acrilato de 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)-2-oxoetil3-(3,4,5-trimetoxifenil)(12b)



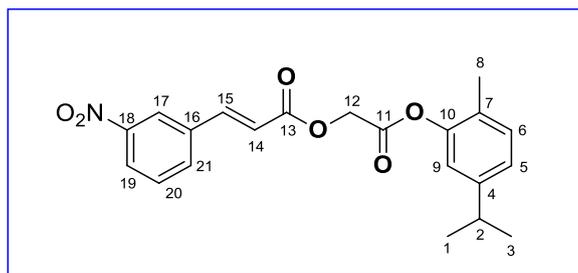
O procedimento inicial também foi aplicado para obtenção deste composto utilizando o **6** com a diferença apenas no sal, nesse caso o 3,4,5-trimetoxi cinamico, com duração de 1h de reação e produção de um líquido amarelado com rendimento de 87,1%, PF: 110-111 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H, H-15), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-5), 7,03 (dd, $J = 7,4, 1,4$ Hz, 1H, H-9), 6,92 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H, H-6), 6,77 (s, 2H, H-17, 24), 6,46 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H, H-14), 5,01 (s, 2H, H-12), 3,89 (s, 9H, H-19, 20, 22), 2,87 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H, H-2), 2,17 (s, 3H, H-8), 1,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H, H-1, 3). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 166,48 (C-11), 166,24 (C-13), 153,58 (C-18, 23), 148,74 (C-10), 148,34 (C-15), 146,58 (C-21), 140,58 (C-4), 131,14 (C-7), 129,71 (C-16), 127,23 (C-6), 124,64 (C-5), 119,64 (C-9), 115,19 (C-14), 105,59 (C-17, 24), 61,09 (C-12), 60,82 (C-20), 56,29 (C-19, 22), 33,67 (C-2), 23,99 (C-1, 3), 15,85 (C-8).

(E)butanoato de 5-isopropil-2-metilfeil-4-((3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilil)oxi)(12d)



O procedimento anterior também foi aplicado para obtenção deste composto, para este caso a reação durou cerca de 24h devido a utilização do intermediário **8** com a produção de um líquido amarelado com rendimento de 88,9%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H, H-15), 7,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-5), 7,01 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H, H-9), 6,86 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, H-6), 6,76 (s, 2H, H-17, 24), 6,37 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H, H-14), 4,34 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, H-12), 3,89 (s, 9H, H-19, 20, 22), 2,85 (m, 1H, H-2), 2,75 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, H-8), 2,20 (m, 2H, H-2'), 2,14 (s, 3H, H-1'), 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H, H-1, 3). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 171,27 (C-11), 166,98 (C-13), 153,57 (C-18, 23), 149,27 (C-10), 148,24 (C-15), 145,20 (C-21), 140,32 (C-4), 131,03 (C-7), 129,94 (C-16), 127,16 (C-6), 124,28 (C-5), 119,85 (C-9), 117,17 (C-14), 105,40 (C-17, 24), 63,55 (C-12), 61,09 (C-20), 56,29 (C-19,22), 33,66 (C-1'), 31,01 (C-2), 24,55 (C-2'), 24,00 (C-1, 3), 15,92 (C-8).

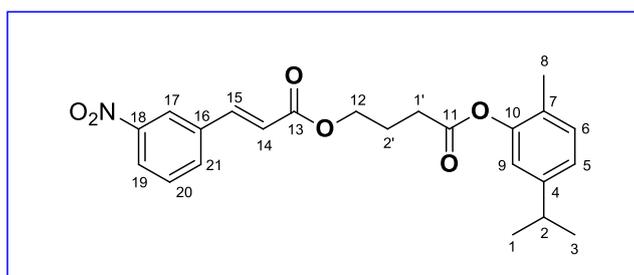
(E)acrilato de 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)-2-oxoetil 3-(3-nitrofenil) (13b)



O procedimento inicial também foi aplicado para obtenção deste composto utilizando o **6** com a diferença apenas no sal, nesse caso o 3-nitro cinamico, com duração de 1h de reação e produção de um sólido dourado com rendimento de 71,8%, PF: 93-95°C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H, H-17), 8,25 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,0$ Hz, 1H, H-19), 7,84 (m, 2H, H-21), 7,59 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-20), 7,15 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H-5), 7,04 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H, H-9), 6,92 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, H-6), 6,68 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H, H-14), 5,04 (s, 2H, H-12), 2,88 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H, H-2), 2,17 (s, 3H, H-8), 1,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H, H-1, 3). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ

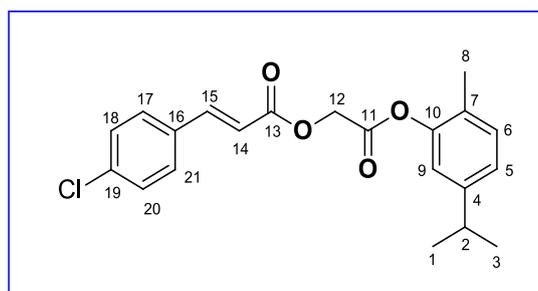
166,18 (C-11), 165,48 (C-13), 148,84 (C-18), 148,70 (C-10), 148,39 (C-4), 143,61 (C-15), 135,94 (C-16), 133,85 (C-21), 131,18 (C-7), 130,18 (C-20), 127,20 (C-6), 125,00 (C-19), 124,71 (C-5), 122,77 (C-17), 120,00 (C-9), 119,61 (C-14), 61,06 (C-12), 33,68 (C-2), 23,99 (C-1, 3), 15,81 (C-8).

(E)butanoato de 5-isopropil-2-metilfenil 4-((3-(3-nitrofenil)acrilóil)oxi) (13d)



O procedimento anterior também foi aplicado para obtenção deste composto, para este caso a reação durou cerca de 24h devido a utilização do intermediário **8** com a produção de um líquido amarelado com rendimento de 87,7%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H, H-19), 8,23 (dd, *J* = 8,2, 1,4Hz, 1H, H-17), 7,80 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-21), 7,73 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-15), 7,58 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-20), 7,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-5), 7,01 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H, H-9), 6,87 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, H-6), 6,58(d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-14), 4,37 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, H-12), 2,86 (m, 1H, H-2), 2,75 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, H-8), 2,21 (p, *J* = 6,8 Hz, 2H, H-2'), 2,14 (s, 3H, H-1'), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H, H-1, 3). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 171,19 (C-11), 166,16 (C-13), 149,25 (C-16), 148,82 (C-18), 148,24 (C-10), 142,31 (C-15), 136,19 (C-7), 133,81 (C-21), 131,05 (C-4), 130,10 (C-20), 127,14 (C-6), 124,73 (C-19), 124,30 (C-17), 122,55 (C-9), 121,14 (C-14), 119,83 (C-5), 64,00 (C-12), 33,68 (C-2), 30,97 (C-1'), 24,34 (C-2'), 24,01 (C-1,3), 15,97 (C-8).

(E)acrilato de 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)-2-oxoetil 3-(4-chorofenil)(14b)



6.6 Teste in silico

O estudo *in silico* tomou como base a Regra dos Cinco de Lipinski para avaliar o caráter *drug-like* das moléculas propostas. A predição das propriedades físico-químicas foi realizada por meio do sítio eletrônico de acesso aberto SwissADME (www.swissadme.ch). A lipofilicidade das moléculas investigadas foi deduzida através dos valores de $c \text{ Log P}$. O programa SwissADME apresenta diferentes valores de Log P , os quais são obtidos por diferentes métodos.

6.7 Atividade antibacteriana e antifúngica

Os ensaios laboratoriais referentes a este estudo foram realizados no Laboratório de Pesquisa: Atividade Antibacteriana e Antifúngica de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Departamento de Ciências Farmacêuticas/Centro de Ciências da Saúde/Universidade Federal da Paraíba, coordenado pela profa. Dra. Edeltrudes de Oliveira em setembro de 2022.

Os produtos sintetizados foram submetidos aos ensaios biológicos para avaliação da atividade antimicrobiana sobre cepas de bactérias e fungos leveduriformes. Os produtos foram pesados e devidamente solubilizados em dimetilsulfóxido (DMSO) a 5% e tween 80 a 2%, completando-se o volume final com água destilada esterilizada de forma a se obter uma emulsão dos produtos na concentração inicial de $1024 \mu\text{g/mL}$ (CLEELAND; SQUIRES, 1991; NASCIMENTO et al., 2007; PEREIRA et al., 2014).

Os meios de cultura utilizados nos ensaios para manutenção foram Brain Heart Infusion/BHI, Agar Sabouraud Dextrose/ASD (Difco Laboratories Ltd, USA, France) para manutenção, respectivamente, das cepas de bactérias e fungos. E para os ensaios de atividade biológica, foram usados meio nutriente líquido Brain Heart Infusion (BHI) para as bactérias e RPMI 1640 com L-glutamina e sem bicarbonato para os fungos (Difco Laboratories Ltd, USA, France) e INLAB (São Paulo, Brasil). Todos os meios foram preparados conforme as descrições dos fabricantes.

Para os ensaios de atividade biológica dos produtos testes, foram utilizadas as seguintes cepas:

- ✓ **Bactérias:** *Staphylococcus aureus* ATCC-25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC-12228, *Escherichia coli* ATCC-18739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-9027.

- ✓ **Fungos Leveduriformes:** *Candida albicans* ATCC-90028, *Candida albicans* LM-22, *Candida parapsilosis* ATCC-22019.

Os micro-organismos pertencem a MICOTECA do Laboratório de Micologia, Departamento de Ciências Farmacêuticas (DCF), Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). As cepas foram mantidas em BHI/bactérias e em ASD/fungos à temperatura de 4°C. Foram utilizados para os ensaios, repiques de 24 - 48 horas em BHI/ASD, respectivamente, para bactérias e leveduras, incubados a $35 \pm 2^\circ\text{C}$.

Para preparação do inóculo, as colônias obtidas de culturas das cepas de bactérias em meio BHI e fungos em meio ASD, foram suspensas em solução fisiológica a 0,9% estéril e ajustadas de acordo com o tubo 0,5 da escala padrão de Mc Farland para obtenção de 10^6 UFC/mL para fungos e 10^8 UFC/mL para bactérias (CLSI, 2015; CLSI^a, 2008; HADACECK; GREEGER, 2000; CLEELAND; SQUIRES, 1991; ANTUNES *et al.*, 2006; FREIRE *et al.*, 2014).

Para a determinação da Concentração inibitória mínima (CIM), os ensaios foram realizados conforme os protocolos de Cleeland & Squires (1991), Eloff (1998), CLSI (2008) e CLSI (2015). A determinação da CIM das amostras sobre cepas bacterianas e fúngicas foram realizadas através da técnica de microdiluição em meio líquido em placa para cultura de células (TPP/SWITZERLAND/EUROPA) contendo 96 poços com fundo em “U”. Inicialmente, foram distribuídos 100µL de caldo RPMI/BHI duplamente concentrado nos poços das placas de microdiluição. Em seguida, 100 µL das substâncias foram dispensados nas cavidades da primeira linha da placa. E por meio de uma diluição seriada a uma razão de dois, foram obtidas concentrações de 1024µg/mL até 2µg/mL. Por fim, foi adicionado 10µL das suspensões das cepas bacterianas e fúngicas nas cavidades, onde cada coluna da placa refere-se, especificamente, a uma espécie. Paralelamente, foram realizados os controles: micro-organismos (CBHI + bactérias e RPMI + leveduras) e meio de cultura (RPMI/CBHI), para comprovação da viabilidade das cepas e esterilidade do meio e controle com antimicrobianos: gentamicina (64µg/mL) para inibição das bactérias e anfotericina B (32µg/mL) para inibição dos fungos. As placas preparadas foram assepticamente fechadas e submetidas à incubação numa temperatura de $35 \pm 2^\circ\text{C}$ por 24 - 48 horas para os ensaios com bactérias e leveduras. A CIM para cada produto foi definida como a menor concentração capaz de inibir visualmente o crescimento microbiano e/ou verificado pela permanência da

coloração do corante indicador resazurina. Os experimentos foram realizados em triplicatas.

REFERENCIAS

- ABÍLIO, Gisely Maria Freire. **Curso de Graduação em Ciências Agrárias Licenciatura a Distância: Plantas medicinais**. 1. ed. João Pessoa: Editora Universitária da UFPB, 2011. Disponível em: <<http://docplayer.com.br/19489343-Plantas-medicinais-curso-de-graduacao-em-ciencias-agrarias-licenciatura-a-distancia-profa-msc-gisely-maria-freire-abilio-cchsa-ufpb.html>>. Acesso em: 21 Jun. 2022.
- AHMAD, A; KHAN, A.; AKHTAR, F.; YOUSUF, S.; KHAN, L. A. MANZOOR, N. Fungicidal activity of thymol and carvacrol by disrupting ergosterol biosynthesis and membrane integrity against *Candida*. **European Journal of Clinical Microbiology**, v.30, p.41-50, 2011.
- AHMADVAND, H.; TAVAFI, M.; ASADOLLAHI, V.; JAFARIPOUR, L.; HADIPOURMORADI, F.; MOHAMMADREZAEI-KHORAMABADI, R.; KHOSRAVI, P.; SALEHI, H. AND CHERAGHI, A. Protective Effect of Carvacrol on Renal Functional and Histopathological Changes in Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 18, n. 4, p. 1-5, 2016.
- ALMEIDA, R. R. Mecanismos de ação dos monoterpenos aromáticos: timol e carvacrol, 2015. 22f. **Trabalho de Conclusão de Curso** - Curso superior de Bacharelado em Química. Universidade Federal de São João Del-Rei, São João Del-Rei, 2015.
- ANTUNES, R. M. P.; LIMA, E. O.; PEREIRA, M. S. V.; CAMARA, C. A.; ARRUDA, T. A.; CATÃO, R. M. R.; BARBOSA, T. P.; NUNES, X. P.; DIAS, C. S.; SILVA, T. M. S. Atividade antimicrobiana “in vitro” e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de fitoconstituintes e produtos sintéticos sobre bactérias e fungos leveduriformes. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.16, n. 4, p. 517-524, 2006.
- ARUNASREE, K. M. Anti-proliferative affects of carvacrol on a human metastatic breast câncer cell line, MDA-MB 231. **Phytomedicine**, v. 17, p. 581-588, 2010.
- ASHRAF, Z.; RAFIQ, M.; SEO, S.; KWON, K. S.; BABAR, M. M.; ZAIDI, N. S. Kinetic and in silico studies of novel hydroxy-based thymol analogues as inhibitors of mushroom tyrosinase. **European Journal of Medicinal Chemistry**. ed98, p 203-211, 2015.
- BLANCO, M. C. S. G.; SOUZA, M. M. S.; BOVI, O.; MAIA, N. B. **O Óleo Essencial**. Disponível em: <http://www.cati.sp.gov.br>. Acesso em: 22 Abr. 2022.
- BARREIRO, E. J. Estratégia de simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: a descoberta de novo agente cardioativo. **Química Nova**. v.25, n. 6B, p.1172-1180, 2002.
- BOTELHO, M. A.; BASTOS, G. M.; FONSECA, S. G. C.; MATOS, F. J. A.; MONTENEGRO, D.; RAO, V. S. and BRITO, G. A. C. Antimicrobial activity of the essential oil from *Lippia sidoides*, cavacrol and thymol against oral pathogens. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, p. 349-356, 2007.

BRASIL. ANVISA. Instrução Normativa nº 15, de 13 de abril de 2017. Dispõe sobre os procedimentos para avaliação de aditivos aromatizantes provenientes de espécies botânicas regionais, segundo a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 2, de 15 de janeiro de 2007, que aprova o regulamento técnico sobre aditivos aromatizantes. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/20165602/do1-2017-04-17-instrucao-normativa-n-15-de-13-de-abril-de-2017-20165495. Acesso em: 12 de março de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder executivo, Brasília, DF.

BURT, S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods - a review. **International Journal of Food Microbiology**, v. 94, n. 3, p. 223-253, 2004.

CARMONA, M., VALERO, A., ZALACAÍN, I., ZALACAÍN, A., SALINAS, M. R. Influencia del Timol en la Puesta de Cría de la Abeja Melífera. **Vida Apícola**, v. 299, n. 113, p. 162, 2002.

CLELAND, R.; SQUIRES, E. Evaluation of new antimicrobials “*in vitro*” and in experimental animal infections. In: LORIAN, V. M. D. **Antibiotics in Laboratory Medicine**. Willians & Wilkins, p. 739-788, 1991.

CLINICAL LABORATORY STANDARDS INSTITUTE^c. **Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically**. Approved standard M07-A10. Pennsylvania, United States of America: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2015.

CLINICAL LABORATORY STANDARDS INSTITUTE^a. **Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts**. Approved standard M27-A3. Pennsylvania, United States of America: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.

CLINICAL LABORATORY STANDARDS INSTITUTE^b. **Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi**. Approved standard M38-A2. Pennsylvania, United States of America: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.

CORRÊA, K., B.; PINHEIRO, P. F.; COSTA, A. V.; ARRUDA, T. R.; BERNARDES, P. C.; MENINI, L.; PARREIRA, L. A. Synthesis and antimicrobial activity of derived from thymol and carvacrol by catalytic oxychlorination and Williamson ether synthesis. **Sociedade Brasileira de Química (SBQ)**. Goiânia – 2016.

CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 3, p. 770-803, 2020.

CROCOLL, C.; DEGENHARDT, J. AND GERSHENZON, J. The route to thymol and carvacrol formation: CYP71D178-D182 from oregano, thyme and marjoram. 10th

International Symposium on Cytochrome P450, **Biodiversity and Biotechnology**, WoodsHole, MA, USA. 2010.

CUAN, Y. et al. Anticonvulsant Activity of Halogen-Substituted Cinnamic Acid Derivatives and Their Effects on Glycosylation of PTZ-Induced Chronic Epilepsy in Mice. **Molecules**, v. 23, n. 1, p. 76, 2018.

DUARTE, M. C. T.; FIGUEIRA, G. M.; SARTORATTO, A.; REHDER, V. L. G.; DELARMELINA, C. Anti-*Candida* activity of Brazilian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 97, p. 305-311, 2005.

DUTRA, T. F. **Diésteres cinâmicos: derivados sintéticos com potencial antibacteriano e antifúngico**. Dissertação de mestrado PPGQ-UFPB, 2021.

EGAN, W. J.; MERZ, K. M.; BALDWIN, J. J.; Prediction of Drug absorption using multivariate Statistics. **J. Med. Chem.** 43, 3867-3877, 2000.

ELOFF, J. N. A sensitive and quick microplatemethod to determine the Minimal Inhibitory Concentration of plant extracts for bacteria. **Planta Medica**, v. 64, n. 8, p. 711-713, 1998.

FARIAS-JUNIOR, A. P.; RIOS, M. C.; MOURA, T. A.; ALMEIDA, R. P.; ALVES, P. B.; BLANK, A. F.; FERNANDES, R. P. M. SCHER. R. Leishmanicidal activity of carvacrol-rich essential oil from *Lippia sidoides*. **Jounal of Biological Research**, v.45, p. 399-402, 2012.

FREIRE, I.C.M.; PÉREZ, A.L.; CARDOSO, A.M.R.; MARIZ, B.A.L.A.; ALMEIDA, L.F.D.; CAVALCANTI, Y.W.; PADILHA, W.W.N. Atividade antibacteriana de Óleos Essenciais sobre *Streptococcus mutans* e *Staphylococcus aureus*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.16 n.2, 2014.

FORERO, D. O.; ARAYA, M. R.; BARRIENTOS, L.A.; MORALES, Q. L.; GUZMÁN, L. *N*-alkylimidazolium saltsfunctionalized with *p*-coumaric and cinnamic acid: a study of their antimicrobial andantibiofilm effects. **Molecules**, v. 24, p. 3484-3497, 2019.

GHARBI, A.; LEGIGAN, T.; HUMBLLOT, V.; PAPOT, S.; BERJEAUD, J. M. Surface functionalization by covalent immobilization of an innovative carvacrol derivative to avoidfunga biofilm formation. **AMB Express**, v. 5, p.9, 2015.

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. **J Comb. Chem.** v. 1, 55-68, 1999.

GONÇALVES, R. O. **Síntese de ésteres derivados do ácido cinâmico, *p*metoxicinâmico e ferúlico e avaliação da citotoxicidade**. Dissertação (mestrado) –Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduaçãoem Química, Fortaleza, 2020.

GUNIA-KRZYŻAK, A., SŁOCZYŃSKA, K., POPIÓŁ, J., KOCZURKIEWICZ, P., MARONA, H., & PEKALA. Cinnamic acid derivatives in cosmetics – current use and future prospects running head: cinnamic acid derivatives in cosmetics. **International Journal of Cosmetic Science**, 40 (4), 356-366, 2018.

HADACEK, F. GREGER, H. Testing of antifungal natural products: methodologies, comparability of results and assay choice. **Phytochemical Analyses**, v. 11, p. 137-147, 2000.

HIROKI, S. H.; KUBO, I. Effects of Thymol on B16-F10 Melanoma Cells. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 60, p. 2746-2752, 2012.

HOLETZ, F.B.; HOMES, M. J.; LEE, C. C.; STEVENTON, G. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 7, p. 1027-1031, 2002.

HOUGHTON, P. J.; HOWES, M. J.; LEE, C. C.; STEVENTON, G. Uses and abuses of *in vitro* tests in ethnopharmacology: visualizing an elephant. **Journal of Ethnopharmacology**, v.110, p.391-400, 2007.

Jitareanu, A., Balan-porcarasu, M., & Tataringa, G. Cinnamic acid derivatives and 4-aminoantipyrine amides – synthesis and evaluation of biological properties. **Research Journal of Chemical Sciences**, 3 (3), 9-13, 2013.

KASETTI, Ramesh Babu; NABI, Shaik Abdul; SWAPNA, Sirasangandla; APPARAO, Chippada. Cinnamic acid as one of the antidiabetic active principle(s) from the seeds of *Syzygium alternifolium*. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, p. 1425–1431, 2012.

KORDALI, S. et al. Antifungal, phytotoxic and insecticidal properties of essential oil isolated from Turkish *Origanum acutidens* and its three components, carvacrol, thymol and *p*-cymene. **Bioresource Technology**, 2008. Doi: 10.1016/j.biortech.2008.04.048

LAI, W. L.; CHUANG, H. S.; LEE, M. H.; WEI, C. L.; LIN, C. F.; TSAI, Y. C. Inhibition of herpes simplex virus type 1 by thymol-related monoterpenoids. **Planta med**, v.78, p.1636-1638, 2012.

LIMA, R, S. et al. Farmacocinética e farmacodinâmica in silico do ácido cinâmico. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. Ano 06, Ed. 06, Vol. 07, pp. 53-64. Junho de 2021.

LIOLIOS, C. C.; GORTZI O., LALAS S., TSAKNIS J., CHINOU I. Liposomal incorporation of carvacrol and thymol isolated from the essential oil of *Origanum dictamnus* L. *in vitro* antimicrobial activity. **Food Chemistry**. V. 112, p. 77-83, 2009.

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. **Adv. Drug Deliv. Rev.** 23, 3-25, 1997.

LOCHAB, B.; SHUKLA, S.; VARMA, I. K. Naturally occurring phenolic sources: Monomers and polymers. **RSC Advances**, v. 4, n. 42, p. 21712-21752, 2014.

MAGALHÃES, D.V. **Atividade antifúngica de derivados sintéticos do eugenol etimol frente a cepas de Candida spp. e Microsporium canis**. Dissertação de Mestrado: Universidade Estadual do Ceará – Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, 2009.

MANN, C. M.; MARKHAM, J. L. A new method for determining the minimum inhibitory concentration of essential oils. *Journal of Applied Microbiology*, v.84, p.538-544, 1998.

MARCHESE, A.; ORHAN, I. E.; DAGLIA, M.; BARBIERI, R.; LORENZO, A. D.; NABAVI, S. F.; GORTZI, O.; IZADI, M. & NABAVI, S. M. Antibacterial and antifungal activities of thymol: a brief review of the literature. *Food Chemistry*, p. 1-45, 2016. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.04.111>>. Acesso em: 22 Abr. 2022.

MATHELA, C. S.; SINGH, K. K.; GUPTA, V. K. Synthesis and in vitro antibacterial activity of thymol and carvacrol derivatives. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, v. 67, n. 4, p. 375-380, 2010.

b

MESQUITA, B. M. Obtenção, caracterização e avaliação farmacológica de derivados dos monoterpenos carvacrol e timol. 160 f. **Dissertação** (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará: Fortaleza, 2017

MUÑOZ, D. A. P.; DÁVILA, E. A. M. Evaluación de la eficacia de los fungicidas. Pare Royale, Timorex y ADN Fun para el control y prevención de Mildeo polvoso (*Sphaerotheca pannosa*) en dos variedades de rosa. **Trabalho de Conclusão de Curso** (Engenharia Agrônoma) - Facultad de Ingeniería Agronómica, Universidad de Ciencias Aplicadas Y Ambientales - U.D.C.A., Bogotá, 2016.

McMURRY, J. **Química orgânica**. 7. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2011. 1344p.

NAGHDI BADI, H.; ABDOLLAHI, M.; MEHRAFARIN, A.; GHORBANPOUR, M.; TOLYAT, M.; QADERI, A.; GHIACI YEKTA, M. An Overview on Two Valuable Natural and Bioactive Compounds, Thymol and Carvacrol, in Medicinal Plants. **Journal of Medicinal Plants**, v. 16, n. 63, 2017

NASCIMENTO, P. F. C.; NASCIMENTO, A. C.; RODRIGUES, C. S.; ANTONIOLLI, A. R.; SANTOS, M. P. O.; JÚNIOR, A. M. B., TRINDADE, R. C. Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais: uma abordagem multifatorial dos métodos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 108-113, 2007.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS-NCCLS. Performance.

NATAL, C. M. et al. New carvacrol and thymol derivatives as potential insecticides: synthesis, biological activity, computational studies and nanoencapsulation. **RSC**

Advances, n. 11, p. 34024. 2021. Disponível em: <<https://doi/10.1039/d1ra05616f>>. Acesso em: 22 Abr. 2022.

NIEDDU, M.; RASSU, G.; BOATTO, G.; BOSI, P.; TREVISI, P.; GIUNCHEDI, P.; CARTA, A. & GAVINI, E. Improvement of thymol properties by complexation with cyclodextrins: In vitro and in vivo studies. **Carbohydrate Polymers**, v. 102, p. 393-399, 2014.

NOSTRO A.; PAPALIA T.; Antimicrobial Activity of Carvacrol: Current Progress and future prospectives. **Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery**. v.7, p. 28-35, 2012.

PAULA, F.R.; SERRANO, S. H. P.; TAVARES, L. C. Aspectos mecanísticos da bioatividade e toxicidade de nitrocompostos. **Química Nova**, Vol. 32, No. 4, 1013-1020, 2009.

PAVIA, D. L. et al. *Introdução à Espectroscopia*. Tradução de Pedro Barros. São Paulo: Cengage Learning, 2010. Tradução da 4ª edição norte-americana: *Introduction to Spectroscopy*.

PEIXOTO-NEVES, D.; SILVA-ALVES, K.; GOMES, M.; LIMA, F.; LAHLOU, S.; MAGALHÃES, P.; CECCATTO, V.; COELHO-DE-SOUZA, A. & LEAL-CARDOSO, J. Vasorelaxant effects of the monoterpenic phenol isomers, carvacrol and thymol, on rat isolated aorta. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 24, n. 3, p. 341-350, 2010.

PEREIRA, F. O.; MENDES, J. M.; LIMA, I. O.; MOTA, K. S. L.; OLIVEIRA, W. A.; LIMA, E. O. Antifungal activity of geraniol and citronellol, two monoterpenes alcohols, against *Trichophyton rubrum* involves inhibition of ergosterol biosynthesis. **Pharmaceutical Biology**, v. 53, n. 2, p. 1-7, 2014.

PIRBALOUTI, A. G; RAHIMMALEK, M. MALEKPOOR, F. KARIMI, A. Variation in antibacterial activity, thymol and carvacrol contents of wild populations of *Thymus daenensis* subsp. *Daenensis* Celak. **Plant Omics Journal**, v.4, p.209-214, 2011.

POULOSE, A., & CROTEAU, R. Biosynthesis of aromatic monoterpenes: conversion of γ -terpinene to p-cymene and thymol in *Thymus vulgaris* L. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 187, n. 2, p. 307-314, 1978.

QUIROGA, P. R; ASENSIO, C. N; NEPOTE, V. Antioxidant effects of the monoterpenes carvacrol, thymol and sabinense hydrate on chemical and sensory stability of roasted sunflower seeds. **Journal of the Science Food and Agriculture**. v.95, p.471-479, 2015.

RÍOS, J. L. Essential oils: what they are and how the terms are used and defined. In: PREEDY, V. R. **Essential oils in food preservation**. London: Academic Press, 2016. p. 3-10.

- ROCHA, D. R.; e al. Aspectos da Síntese Orgânica no Desenvolvimento de Métodos e de Moléculas Biologicamente Ativas. **Rev. Processos Químicos**. v.2, n.3, ano 2, Goiânia. 2008.
- ROMERO, A. L. et al. Composição Química e Atividade do Óleo Essencial de *Origanum vulgare* Sobre Fungos Fitopatogênicos. **UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde** 2012;14(4):231-5.
- ROY, R. et al. Strategies for combating bacterial biofilms: a focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. **Virulence**, v. 9, n. 1, p. 522-554, 2018.
- SABOUR, A. et al. Synthesis of some Thymol derivatives for enhanced antibacterial activity. **Maroccan Journal of Chemistry**, n. 4, p. 748-757. 2019. Disponível em: <<http://revues.imist.ma/?journal=morjchem&page=login>>. Acesso em: 22 Abr. 2022.
- SA, R. C. S.; ANDRADE, L. N.; SOUZA, D. P. A review on anti-inflammatory activity of monoterpenes, **Molecules**, v.18, p.1227-1254, 2013.
- SANTANA, M. T. P.; et al. Atividade antiviral do monoterpene timol: um estudo in silico. **Journal of Medicine**. v. 3, n. 2, p. 994-999 ISSN: 2448-1394. 2018.
- SARTORATTO, A.; MACHADO, A. L. M.; DELARMELENA, C.; FIGUEIRA, G. M.; DUARTE, M. C. T.; REHDER, V. L. G. Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 35, p. 275-280, 2004.
- SILVA, G. A. T. **Síntese, caracterização e avaliação antimicrobiana de novos derivados do timol e carvacrol**. Tese (Doutorado em Produtos naturais e sintéticos bioativos). João Pessoa –PB, 2018.
- SILVESTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. Spectrometric Identification of organic compounds, 6 ed. Nova Iorque: Wiley, 1998.
- SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P.R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da Universidade UFRGS / Editora da UFSC, 2004.
- GONÇALVES, R. O. **Síntese De Ésteres Derivados Do Ácido Cinâmico, Pmetoxicinâmico E Ferúlico E Avaliação Da Citotoxicidade**. Tese (Mestrado em Química). Fortaleza – CE, 2020.
- SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. Química Orgânica. vol. 2. 10. ed. Rio de Janeiro: editora LTC, 2012.
- STRATAKOS, A. C.; KOIDIS, A. Methods for extracting essential oils. In: PREEDY, V. R. **Essential oils in food preservation**. London: Academic Press, 2016. p. 31–38.
- XAVIER, F. J. S. **Síntese e avaliação in vitro da atividade Leishmanicida de novos adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH) híbridos com os constituintes Eugenol - Carvacrol e timol**. Tese (Doutorado em Química). João Pessoa –PB, 2017. Disponível

em: <<https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/11847>>. Acesso em: 21 Jun. 2022.

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 Medical Chemistry**, v. 45, n. 12, p. 2615-2623, 2002.

ZANG, M. et al. Thymol derivatives with antibacterial and cytotoxic activity from the aerial parts of *Ageratina adenophora*. **RSC Advances**, n. 11, p. 5755. 2021. Disponível em: <<https://doi/10.1039/d0ra08885d> rsc.li/rsc-advances>. Acesso em: 22 Abr. 2022.

ANEXOS

Figura 28. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto 2-isopropil-5-metilfenil 2-cloroacetato (**5**).

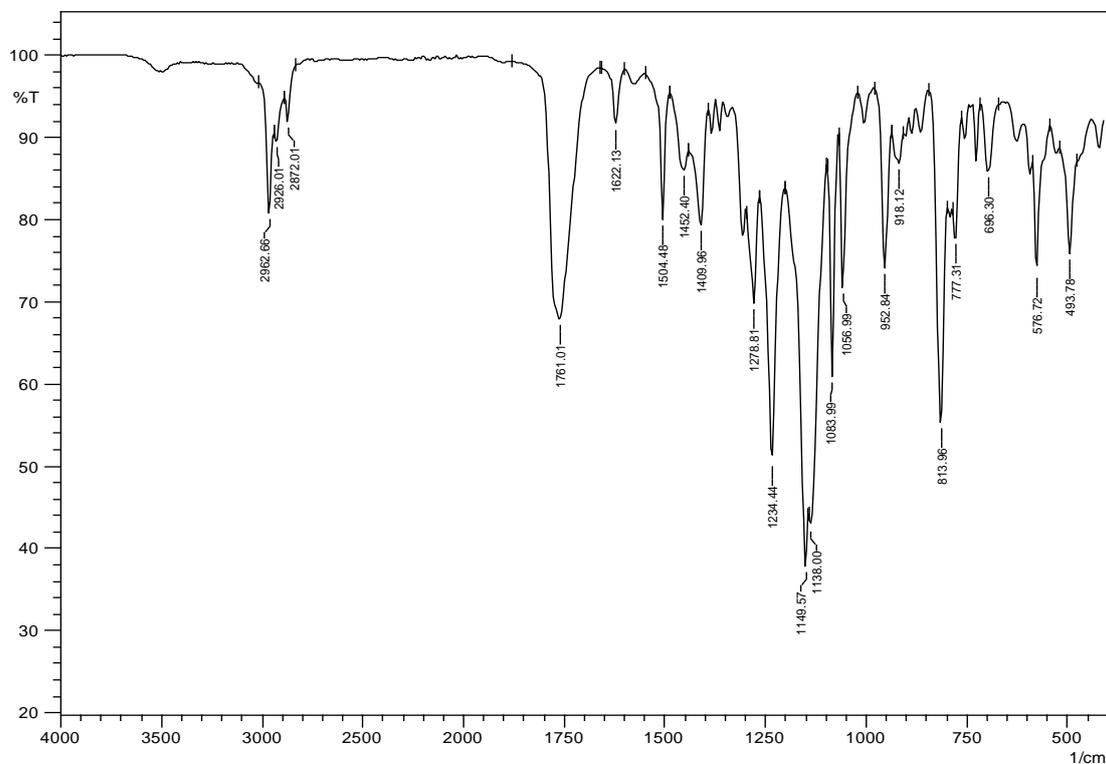


Figura 29. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto 2-isopropil-5-metilfenil 4-clorobutanoato (**7**).

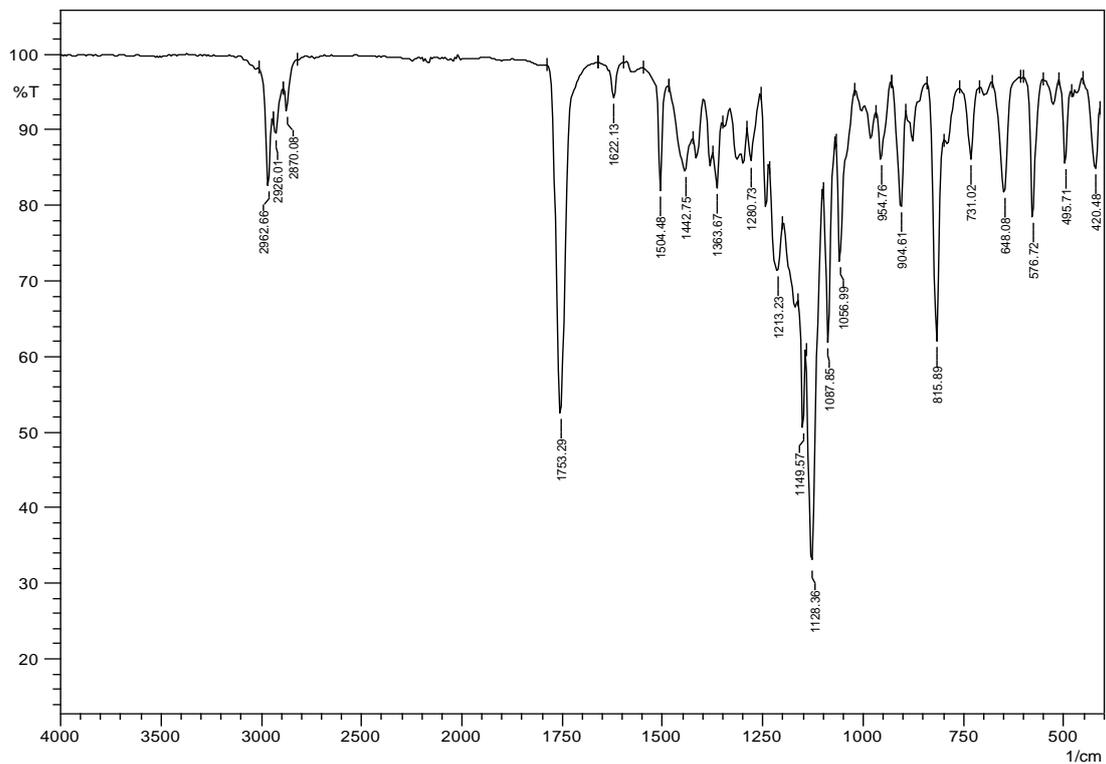


Figura 30. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto 5-isopropil-2-metilfenil 2-cloroacetato (**6**)

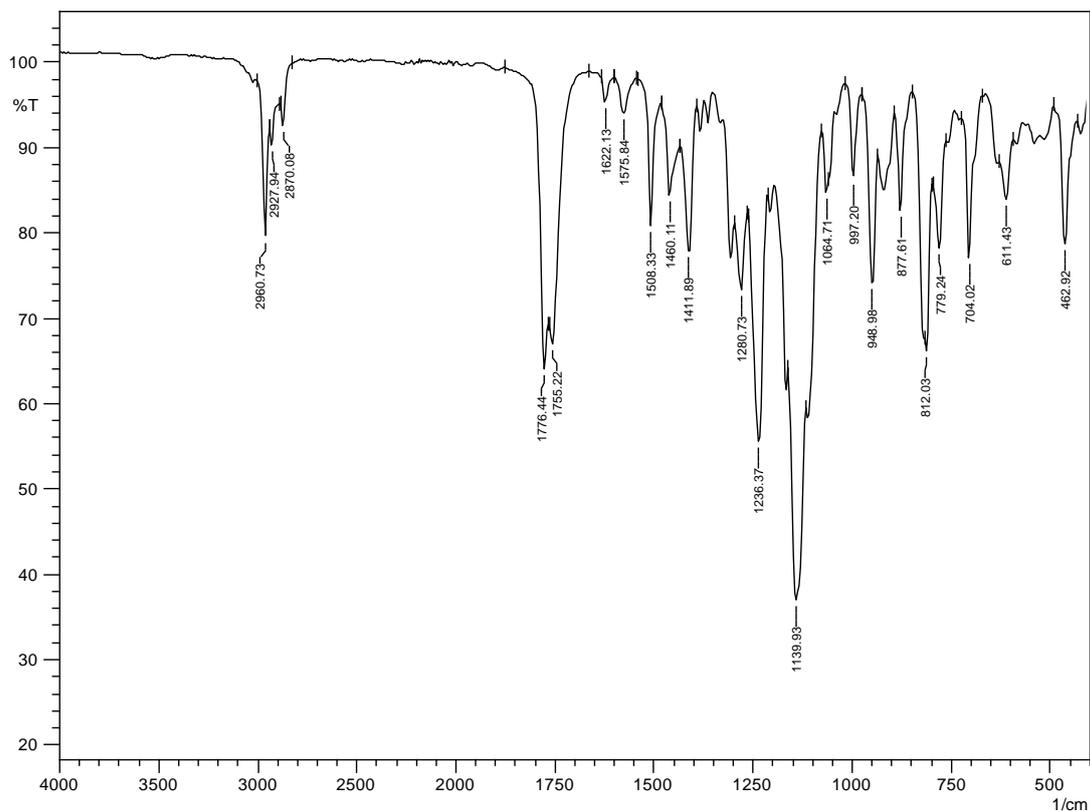


Figura 31. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto 5-isopropil-2-metilfenil 4-cloropropanoato (**8**).

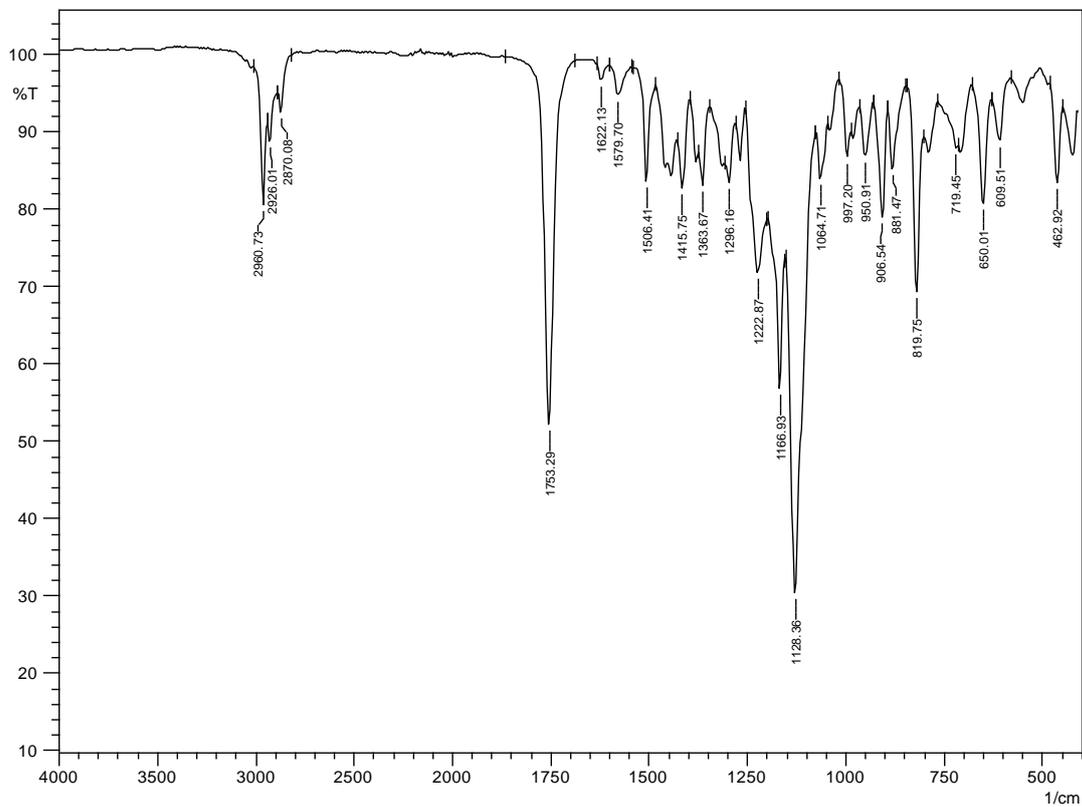


Figura 32.Espectro de infravermelho(KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$)do composto 2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-2-oxoetil cinamato (**11a**).

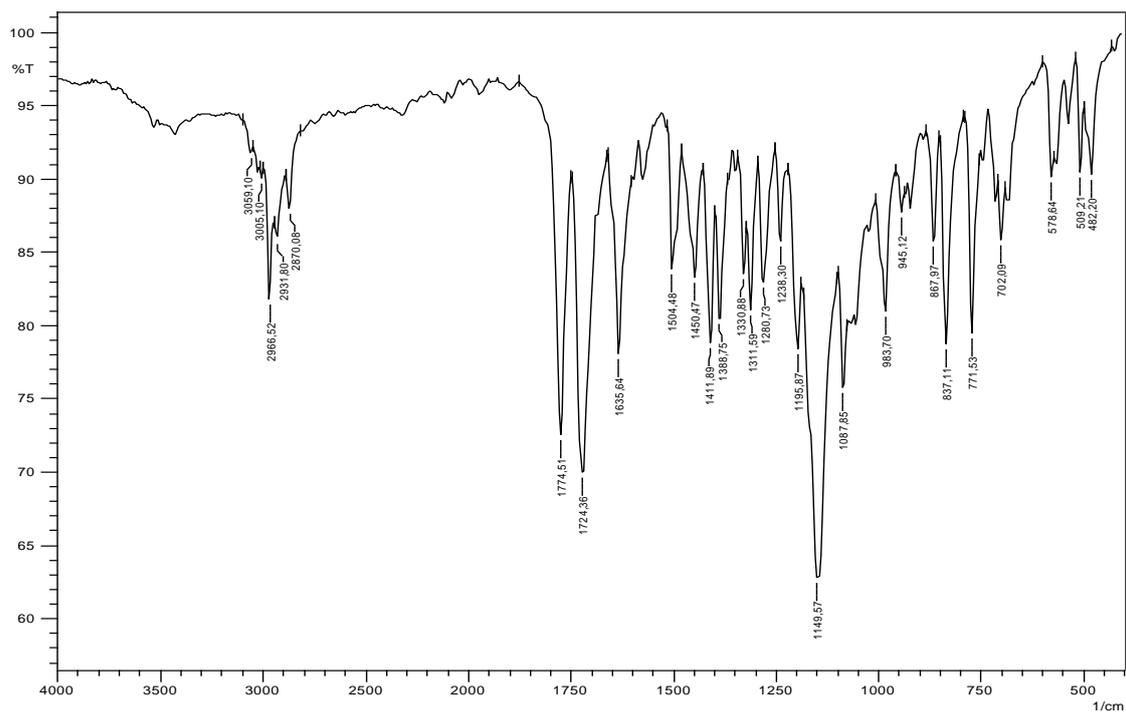


Figura 33.Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto (*E*)-2-isopropil-5-metilfenil 4-(cinamoiloxi) butanoato (**11c**).

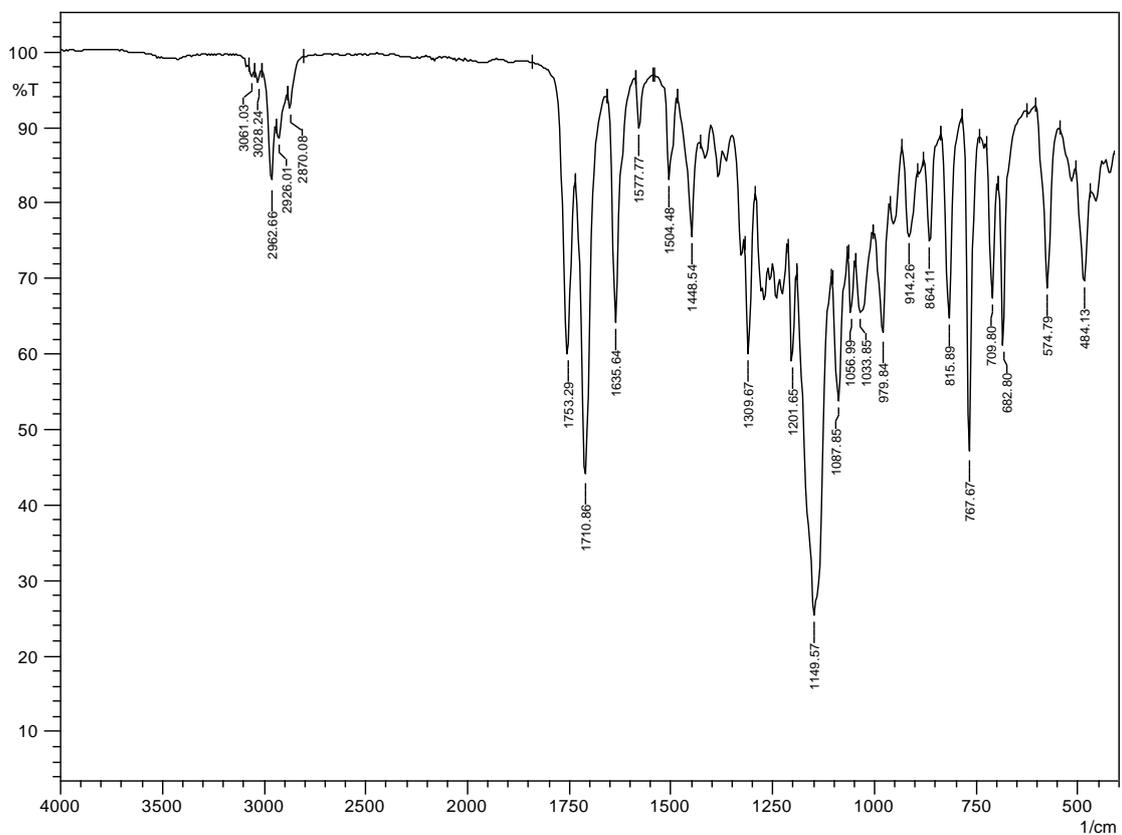


Figura 34. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto (*E*)-2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-2-oxoetil 3-(3,4,5-trimetoxifenil) acrilato (**12a**).

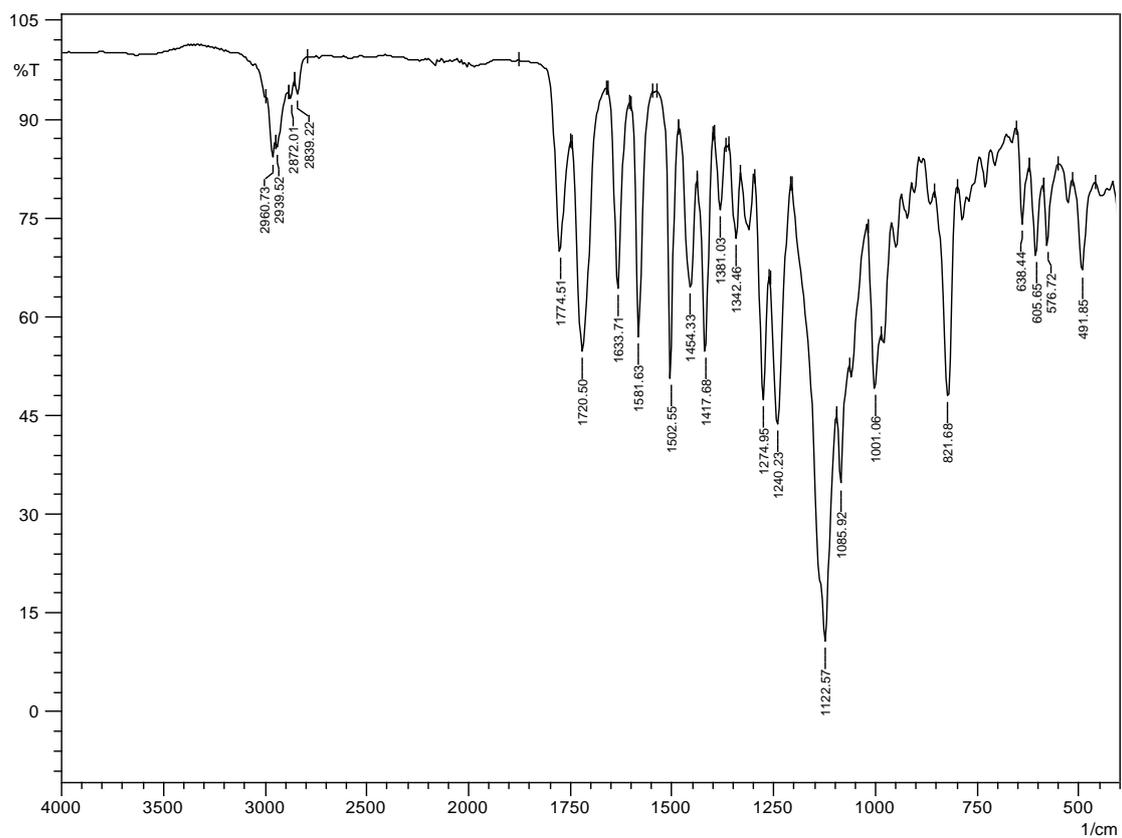


Figura 35. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto (*E*)-2-isopropil-5-metilfeil-4-((3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilóil)oxi) butanoato (**12c**).

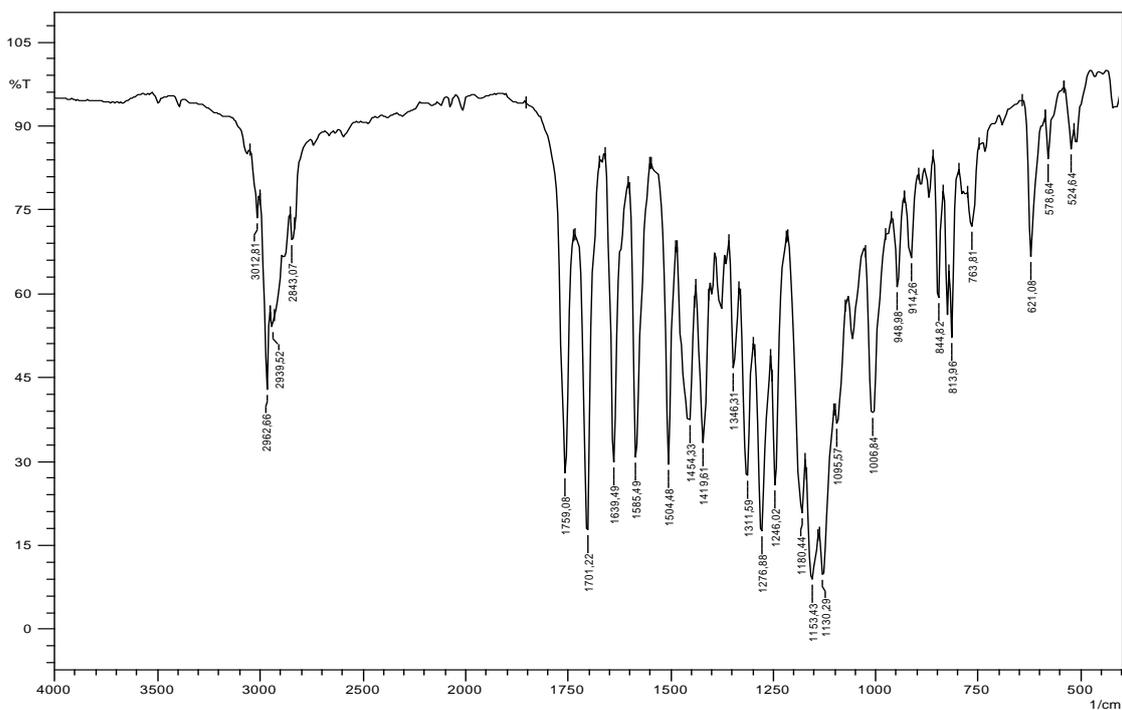


Figura 36. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto (*E*)-2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-2-oxoetil 3-(3-nitrofenil) acrilato (**13a**).

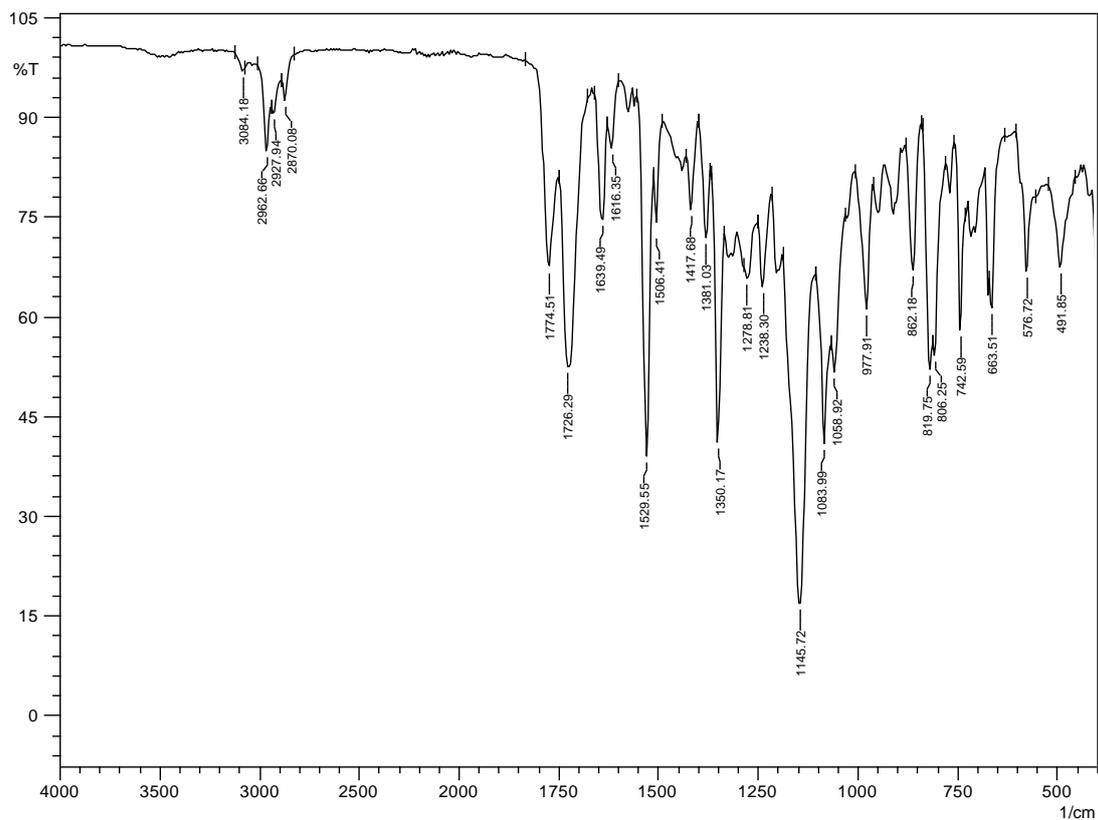


Figura 37. Espectro de infravermelho(KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto (*E*)-2-isopropil-5-metilfenil 4-((3-(3-nitrofenil)acriloil)oxi) butanoato (**13c**).

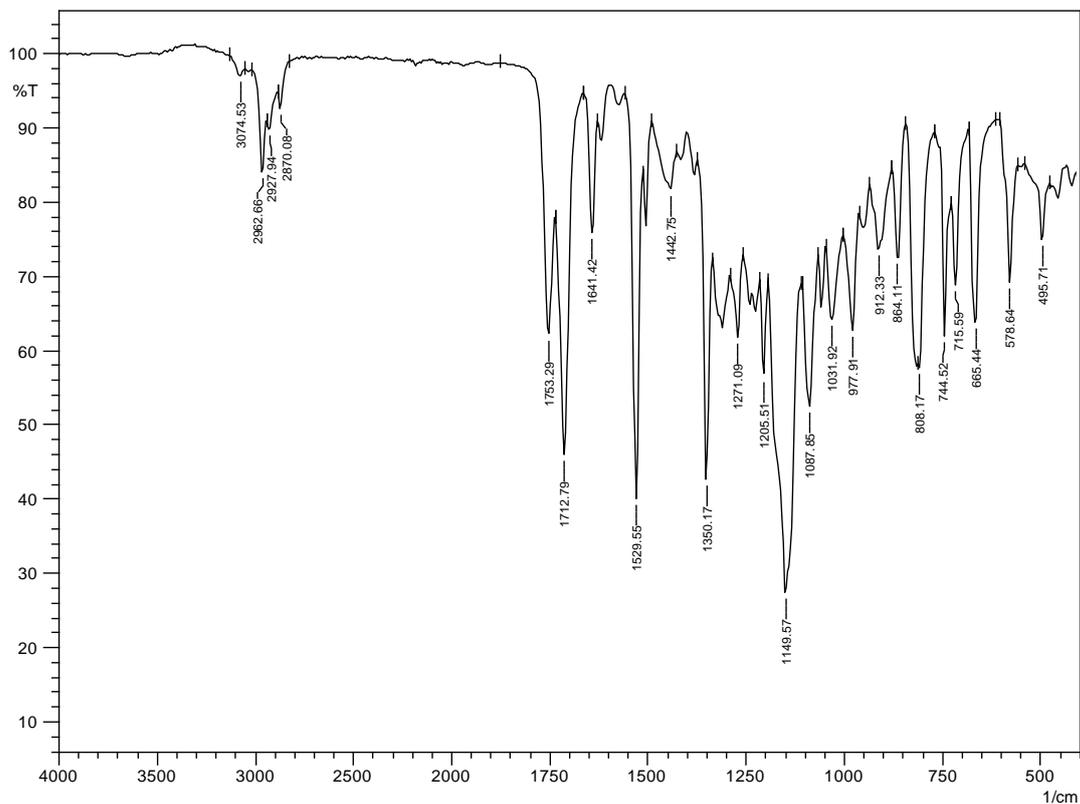


Figura 38. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-cm}^{-1}$) do composto (*E*)-2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-2-oxoetil 3-(4-clorofenil) acrilato (**14a**).

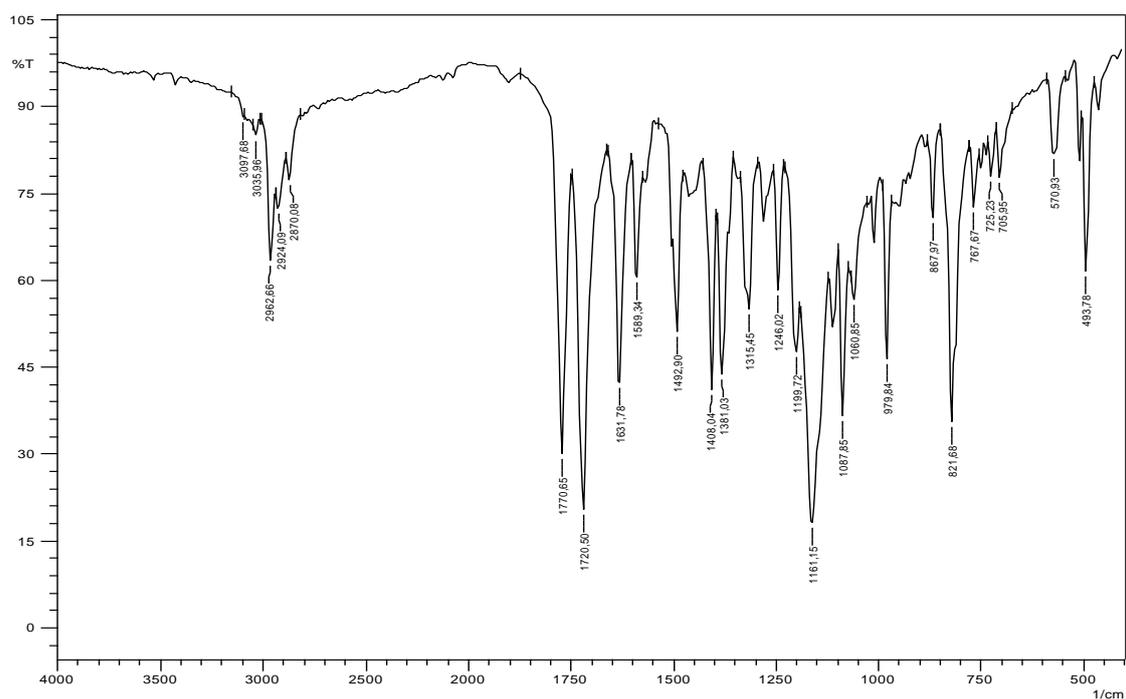


Figura 39. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-cm}^{-1}$) do composto (*E*)-2-isopropil-5-metilfenil 4-((3-(4-clorofenil)acrilil)oxi) butanoato (**14c**).

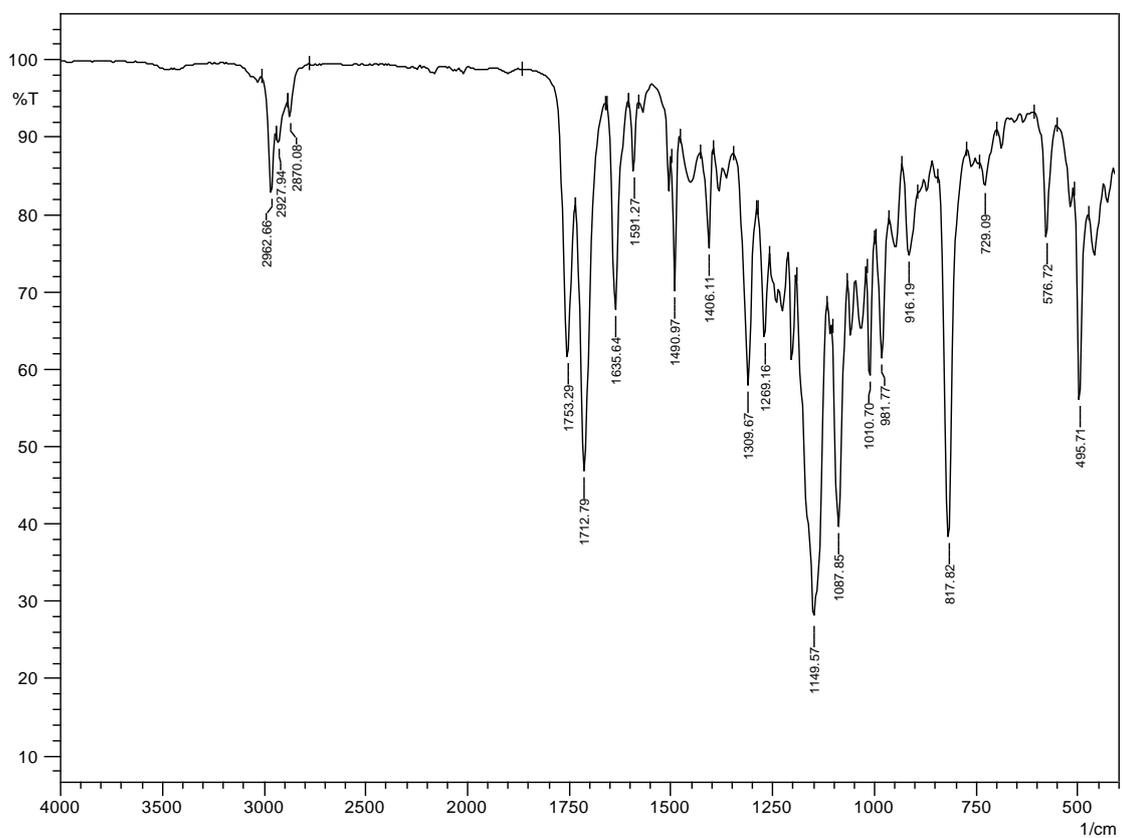


Figura 40. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto 2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)-2-oxoetil cinamato (**11b**).

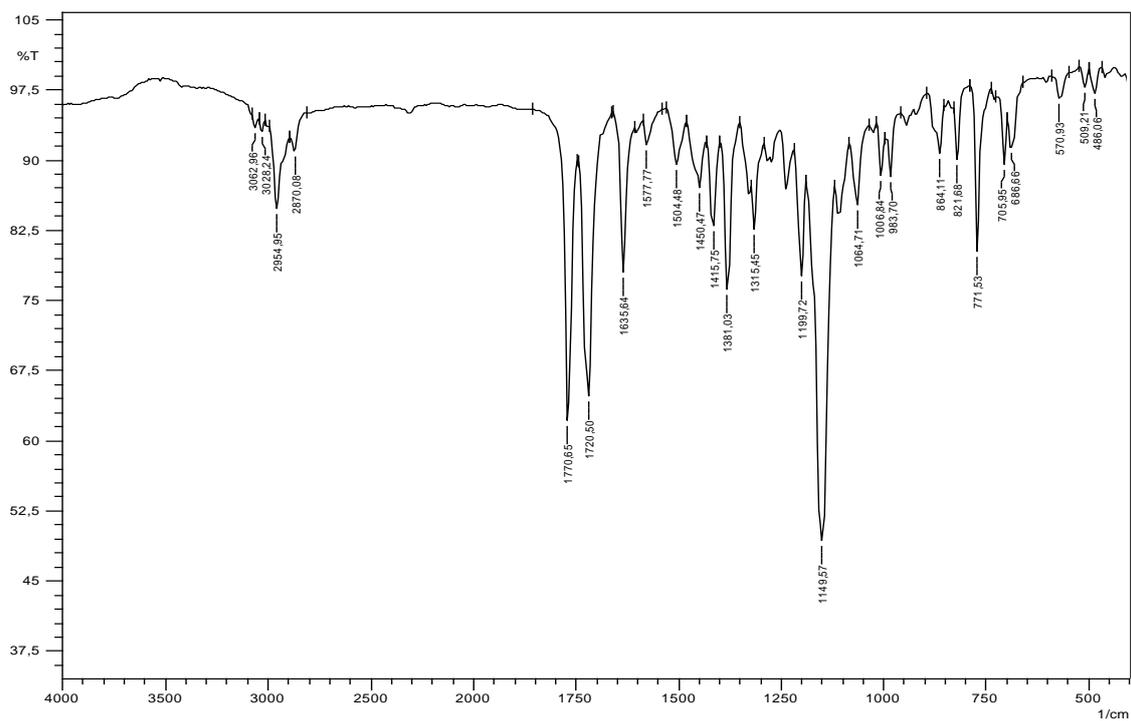


Figura 41. Espectro de infravermelho (KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto (*E*)-5-isopropil-2-metilfenil 4-(cinamoiloxi) butanoato (**11d**).

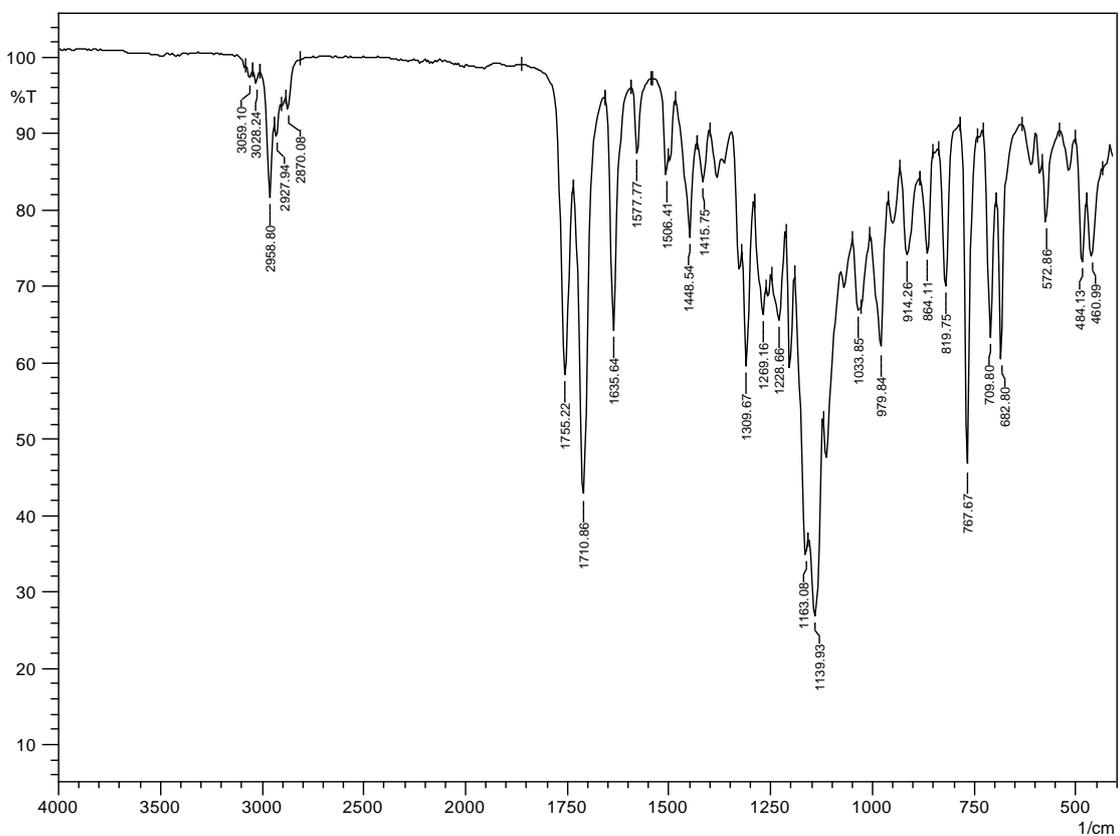


Figura 42. Espectro de infravermelho(KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto (*E*)-2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)-2-oxoetil 3-(3,4,5-trimetoxifenil) acrilato (**12b**).

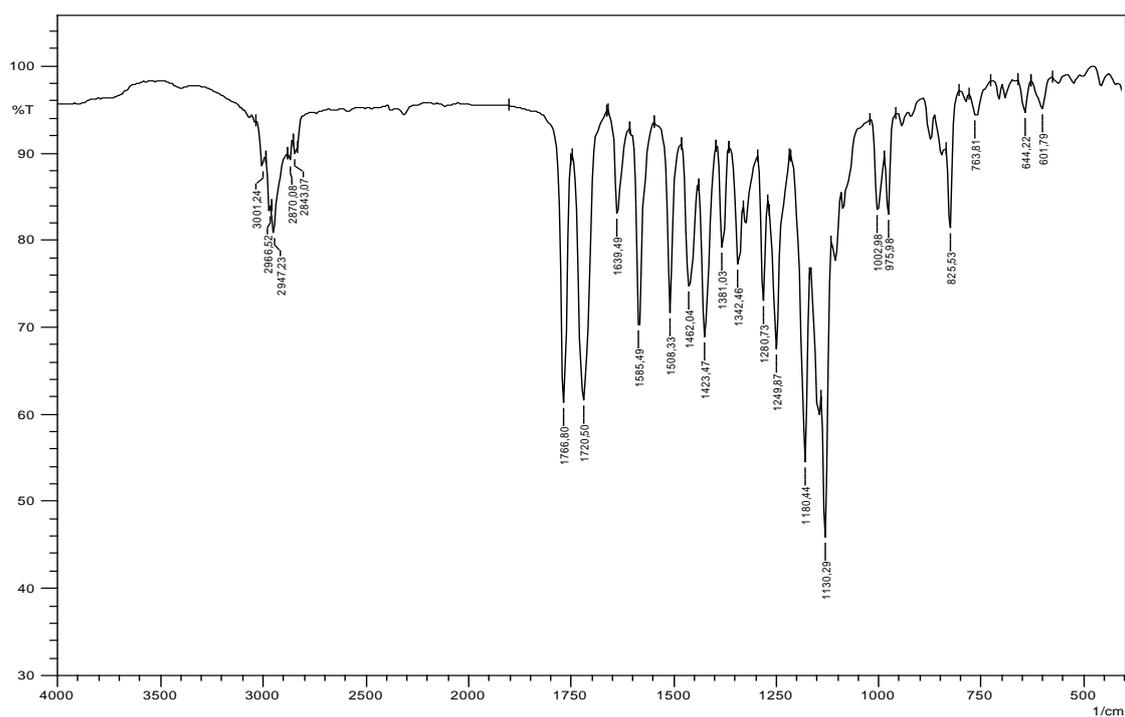


Figura 43. Espectro de infravermelho(KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto (*E*)-5-isopropil-2-metilfeil 4-((3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilil)oxi) butanoato (**12d**).

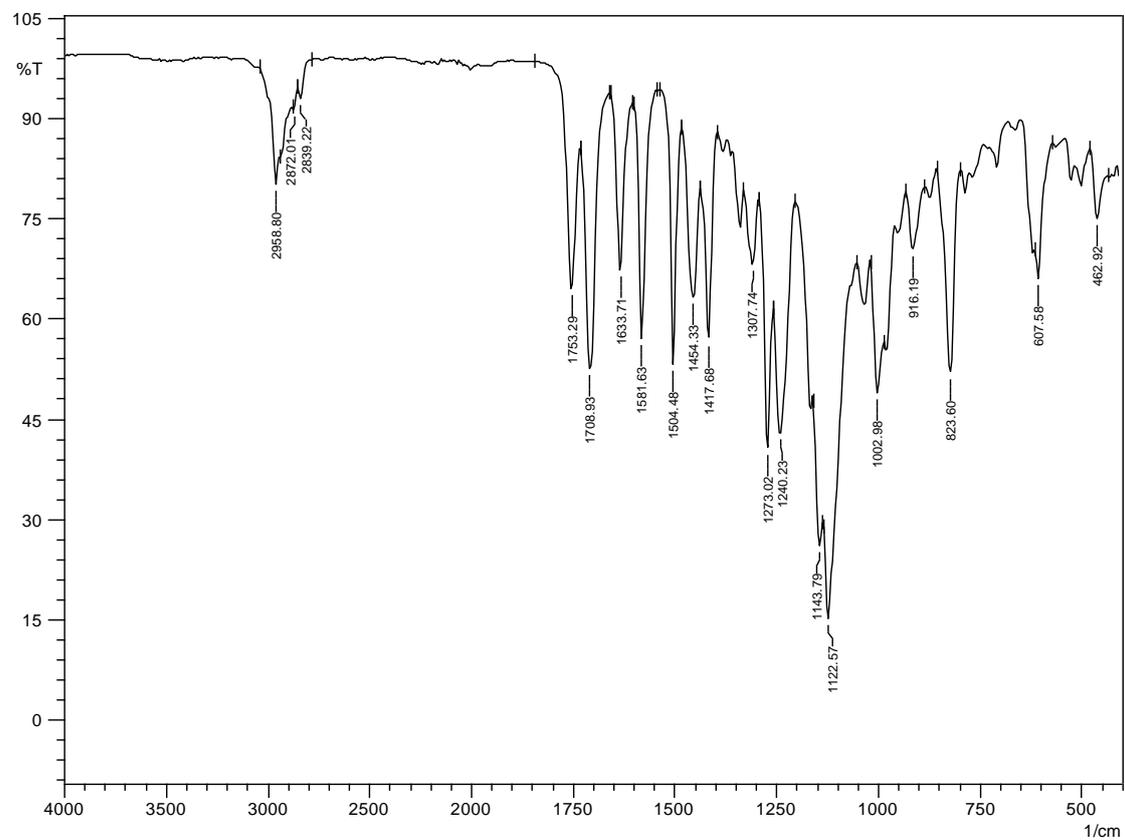


Figura 44. Espectro de infravermelho(KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto (*E*)-2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)-2-oxoetil 3-(3-nitrofenil) acrilato (**13b**).

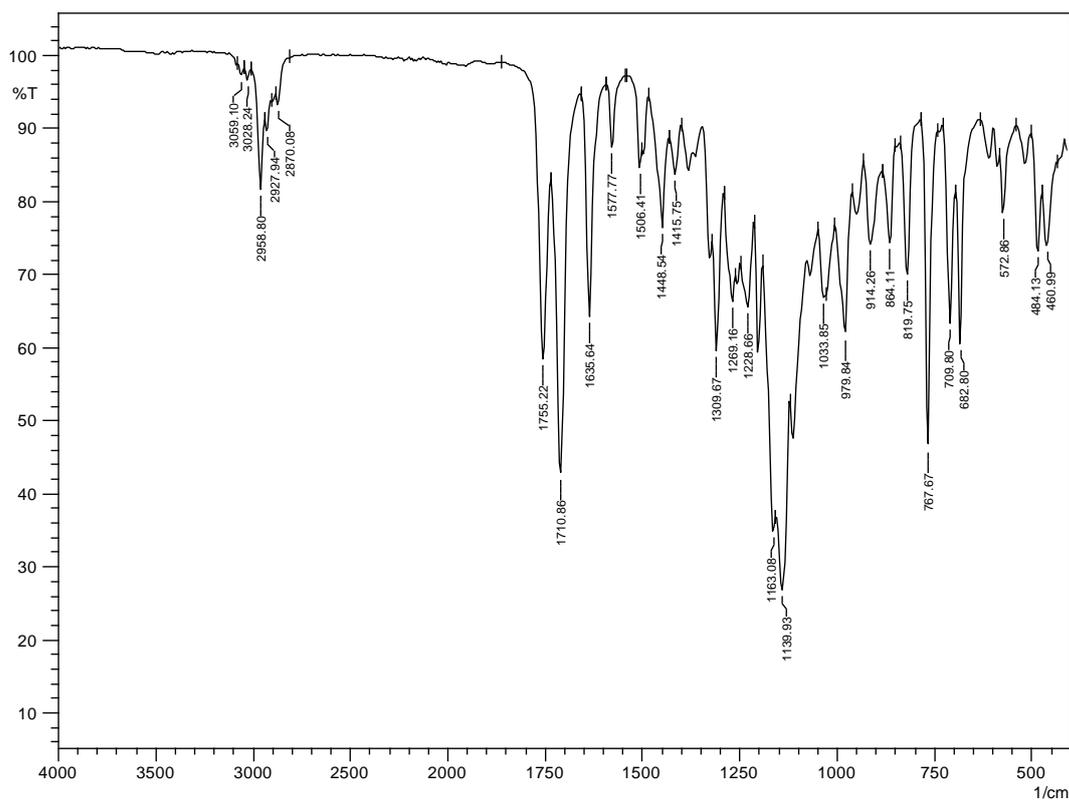


Figura 45. Espectro de infravermelho(KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto (*E*)-5-isopropil-2-metilfenil 4-((3-(3-nitrofenil)acriloi)oxi) butanoato (**13d**).

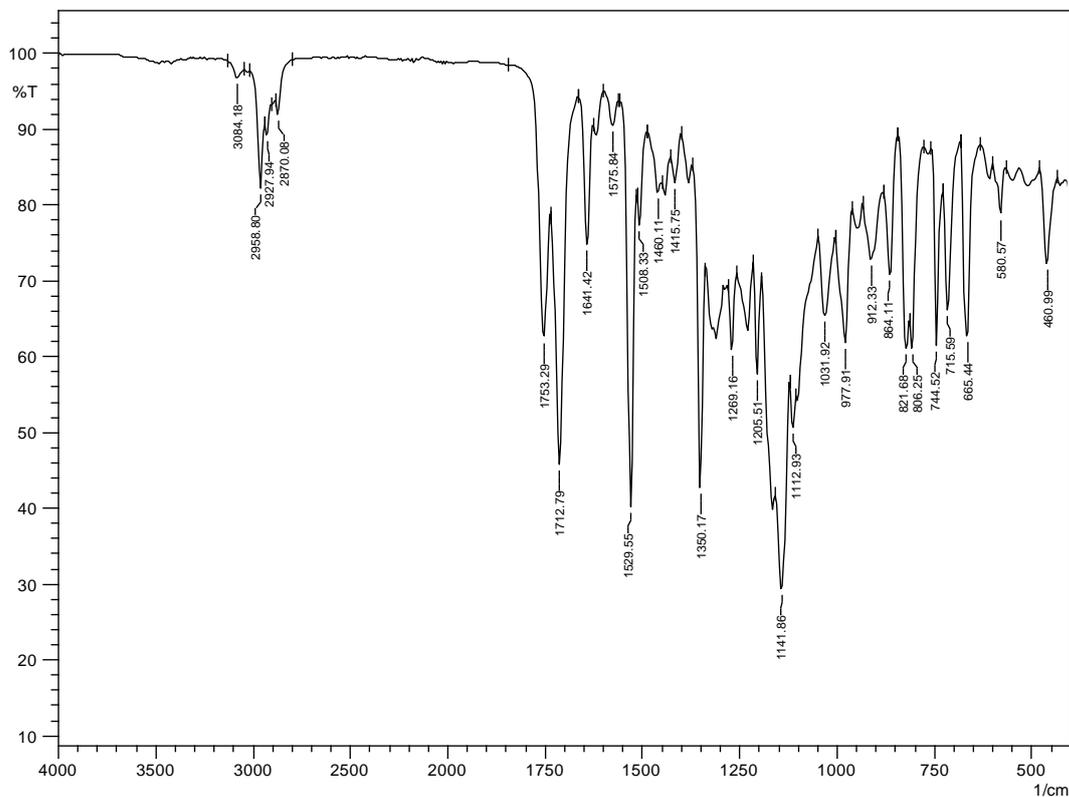


Figura 46. Espectro de infravermelho(KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto (*E*)-2-(5-isopropil-2-metilfenoxi)-2-oxoetil 3-(4-chorofenil) acrilato(**14b**).

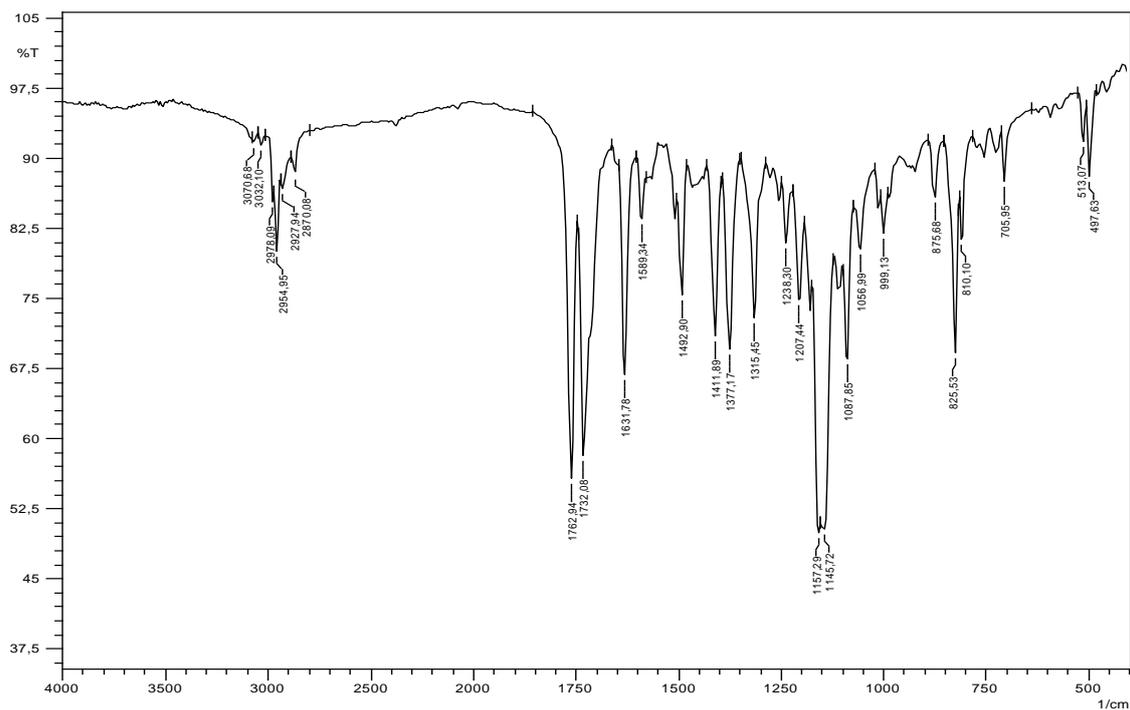


Figura 47. Espectro de infravermelho(KBr; $\nu\text{-Cm}^{-1}$) do composto (*E*)-5-isopropil-2-metilfenil 4-((3-(4-clorofenil)acrilil)oxi) butanoato(**14d**).

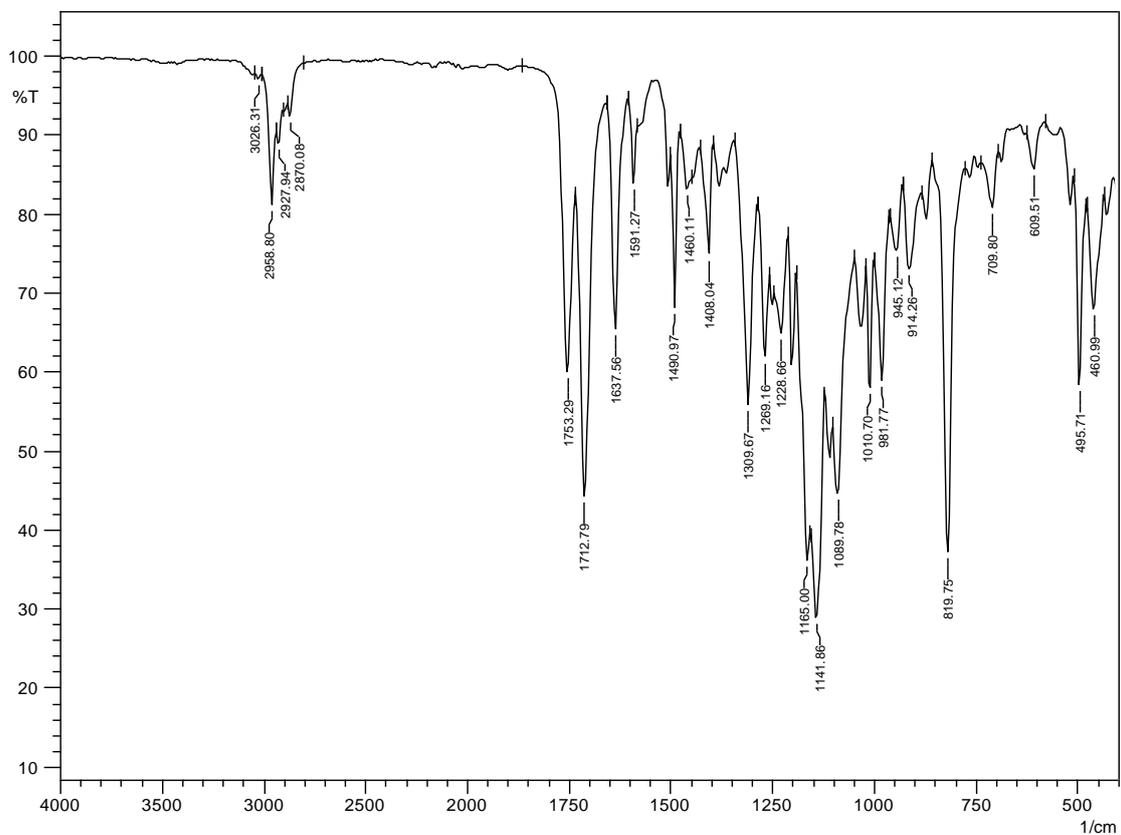


Figura 48. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto(5)

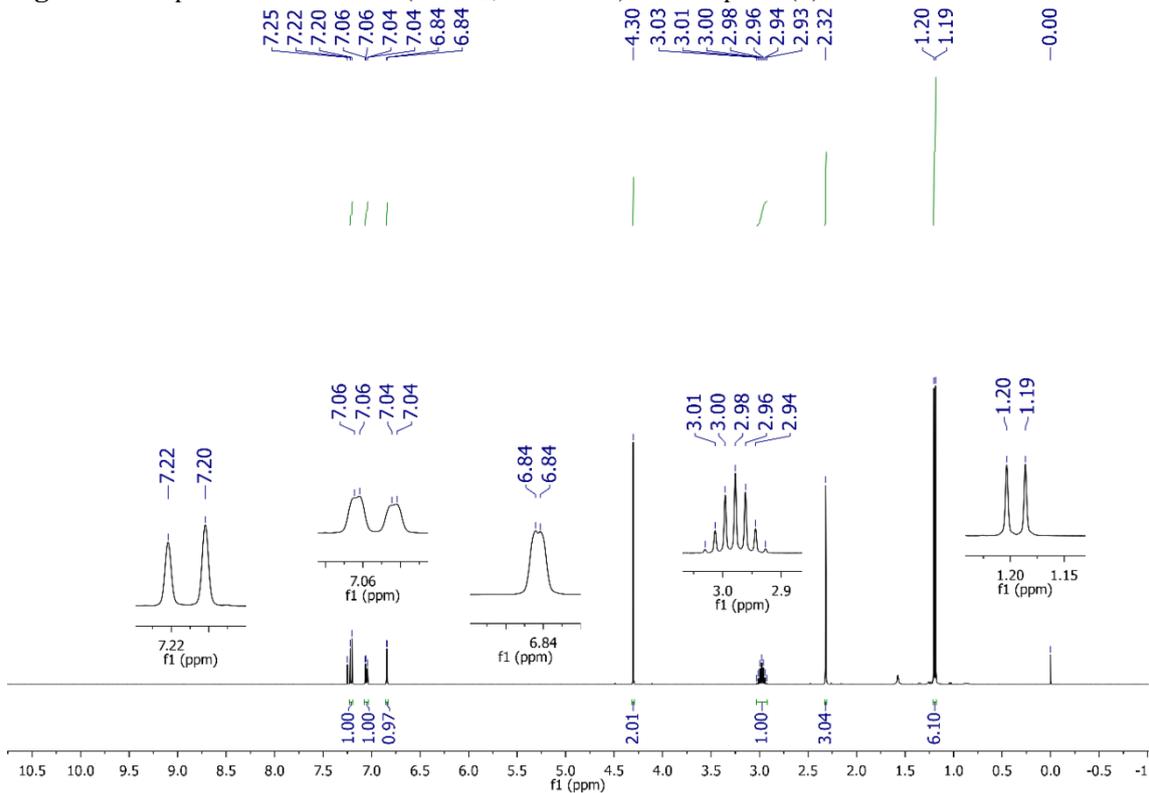


Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto(5)

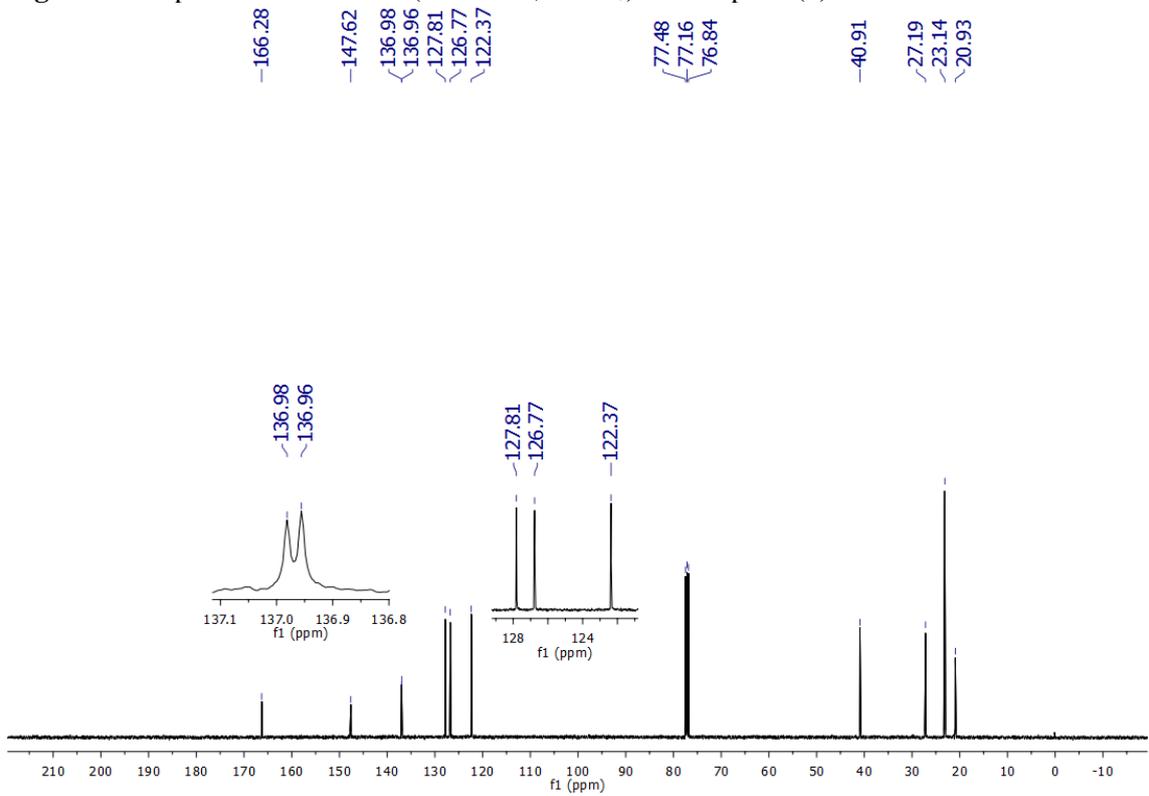


Figura 50. Espectro de RMN DEPT 135 ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto(5)

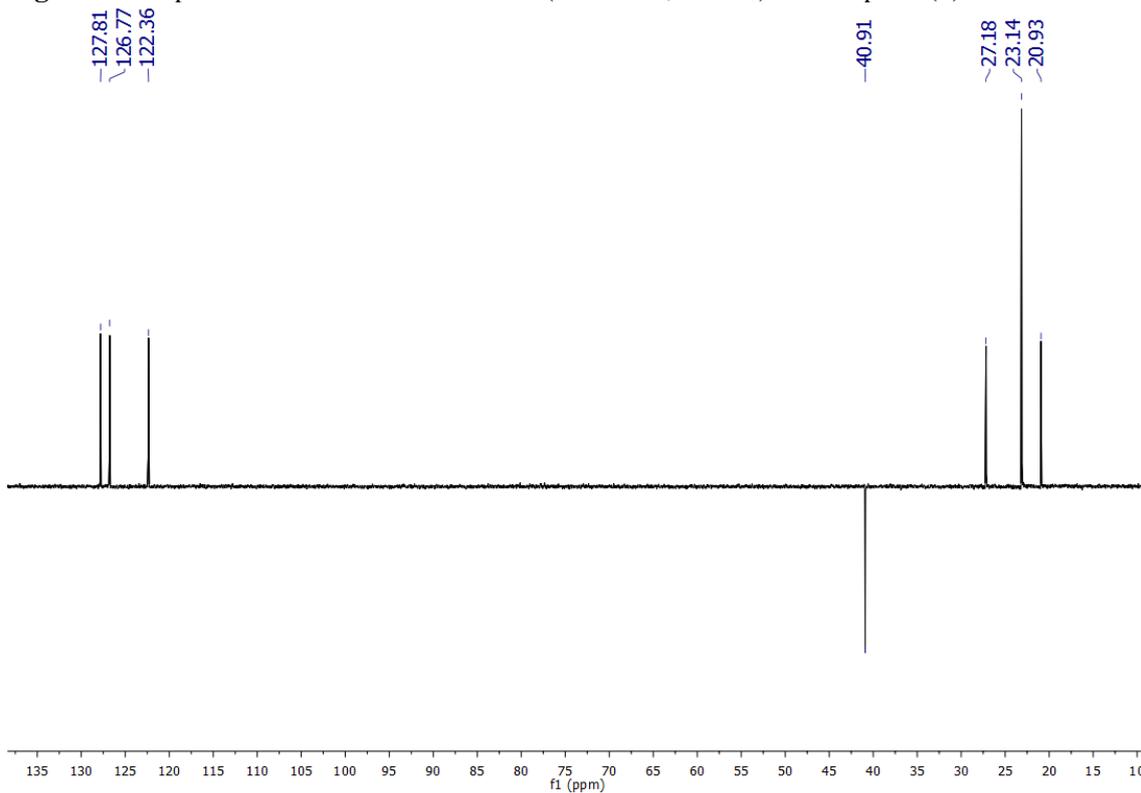


Figura 51. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(7)

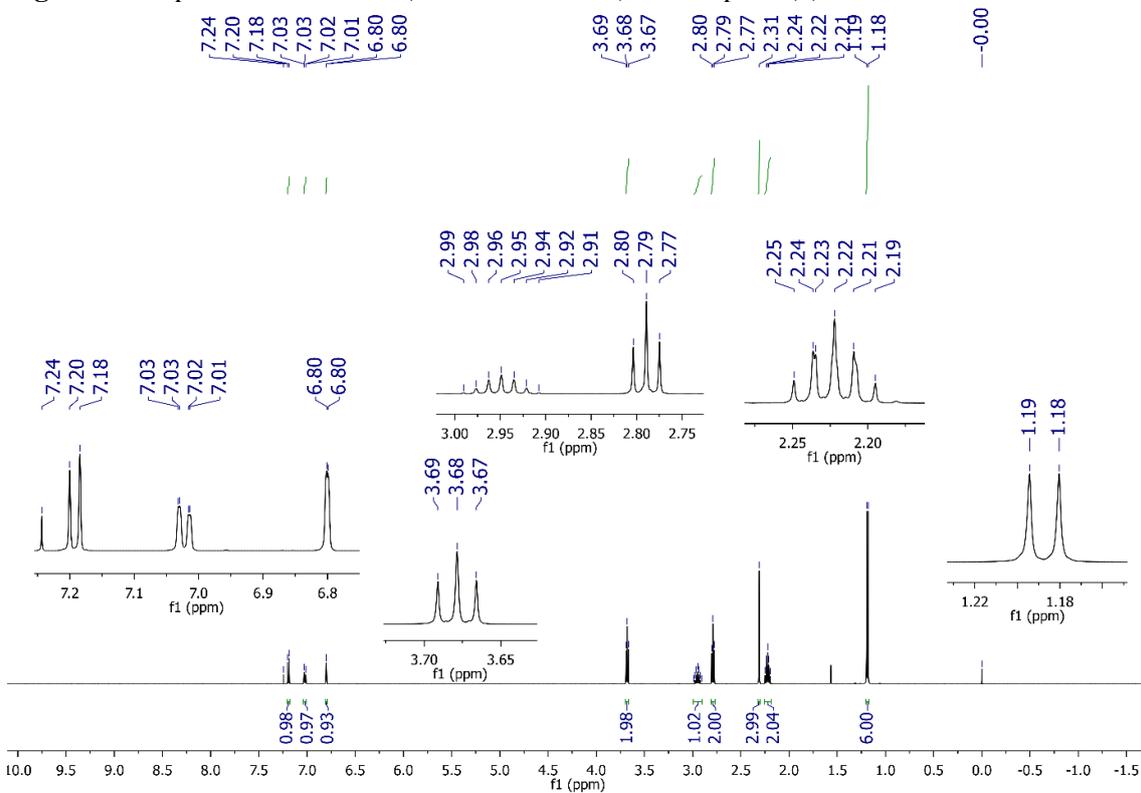


Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(7)

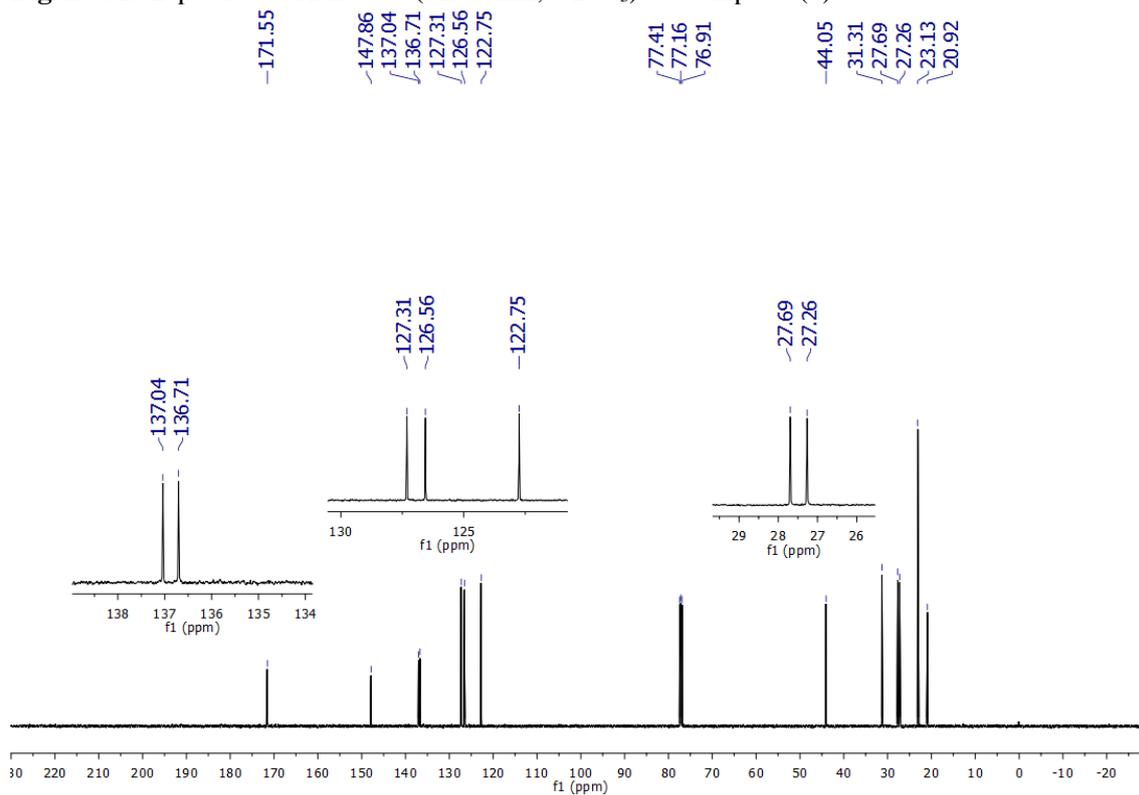


Figura 53. Espectro de RMN DEPT 135 ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(7)

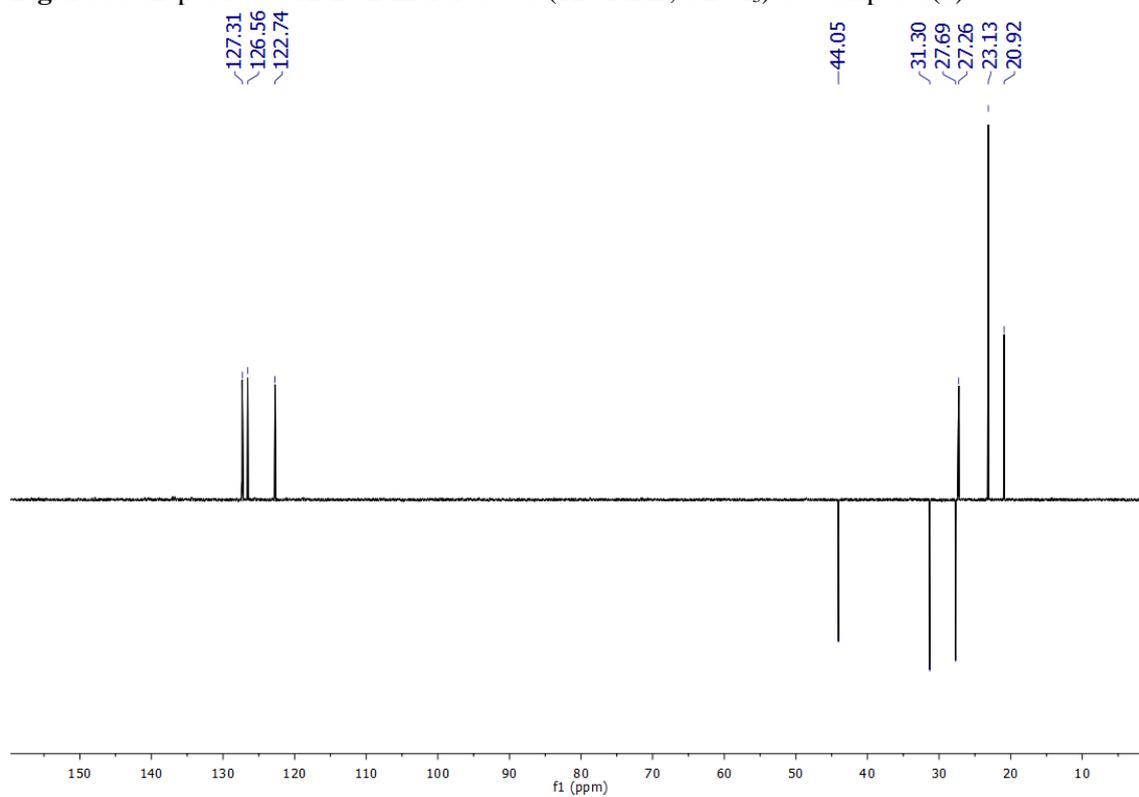


Figura 54. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto(6)

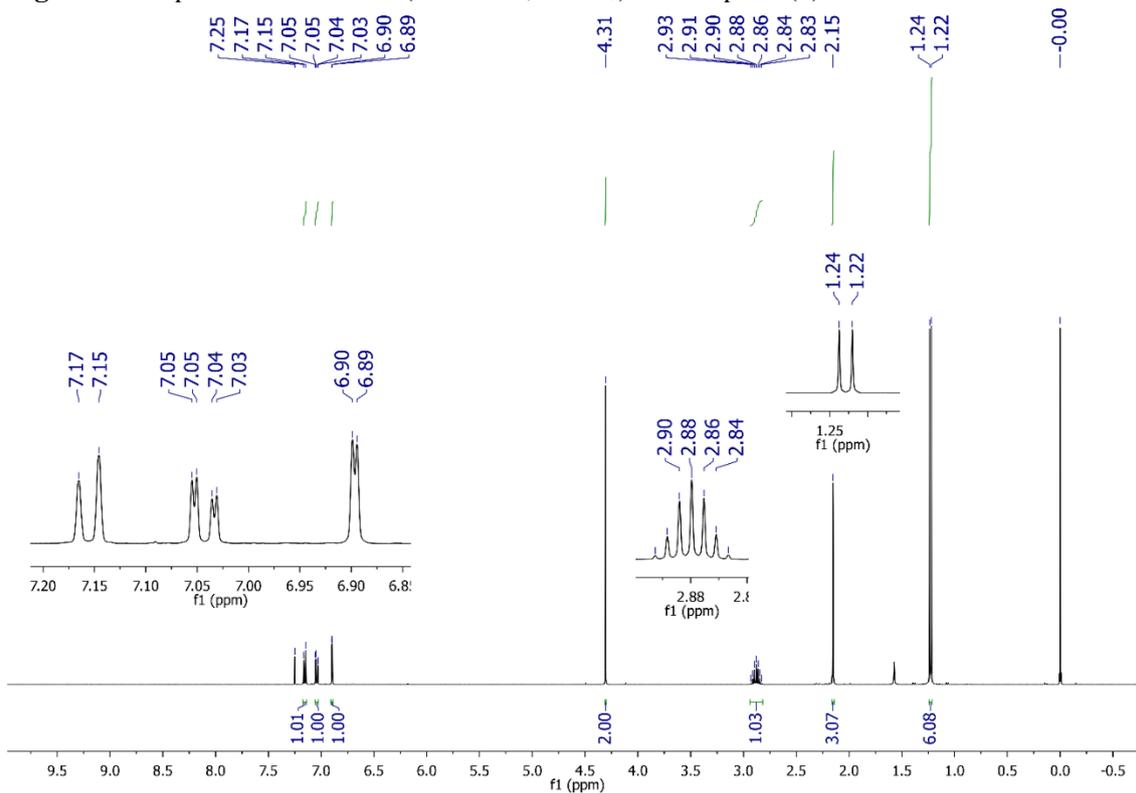


Figura 55. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto(6)

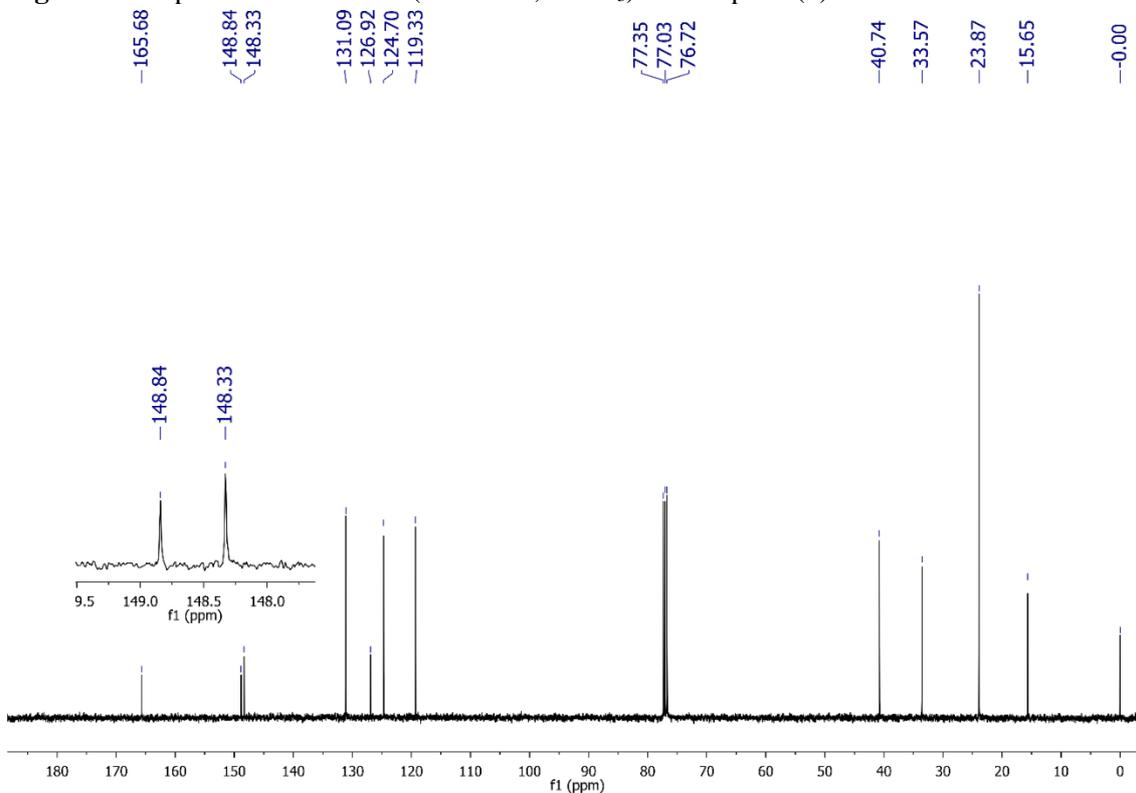


Figura 56. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (101 MHz, CDCl_3) do composto **(6)**

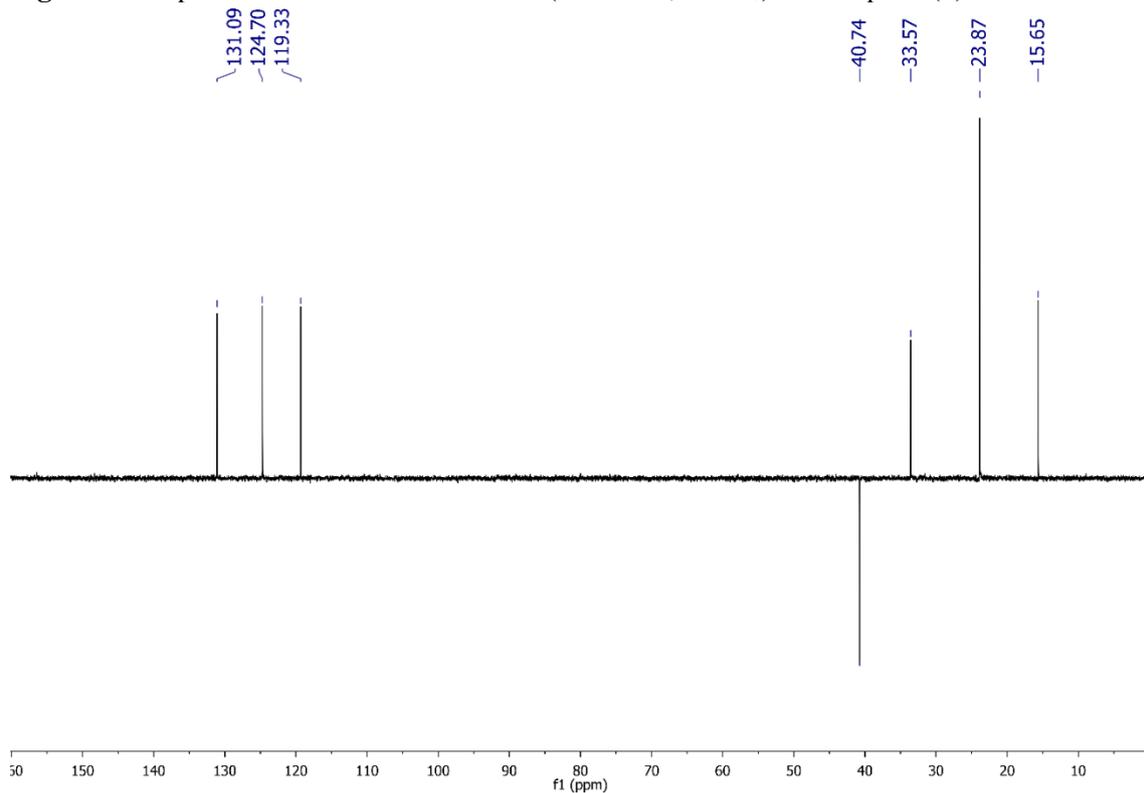


Figura 57. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **(8)**

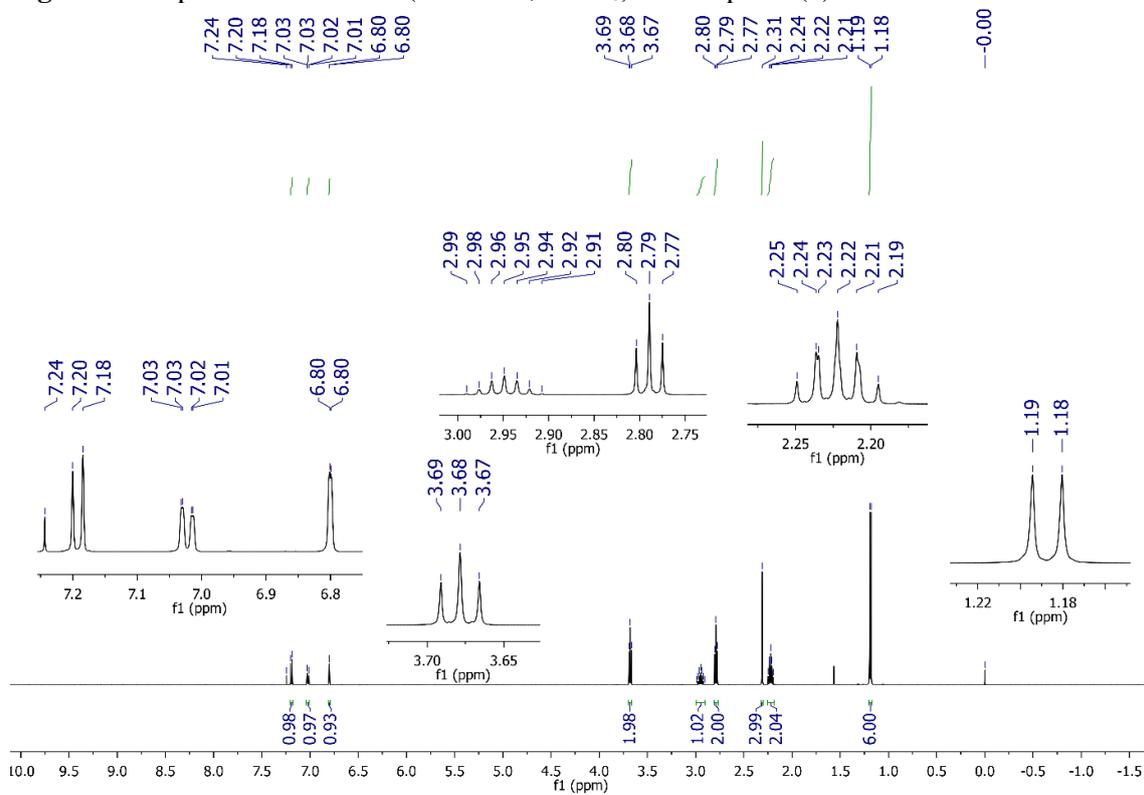


Figura 58. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(8)

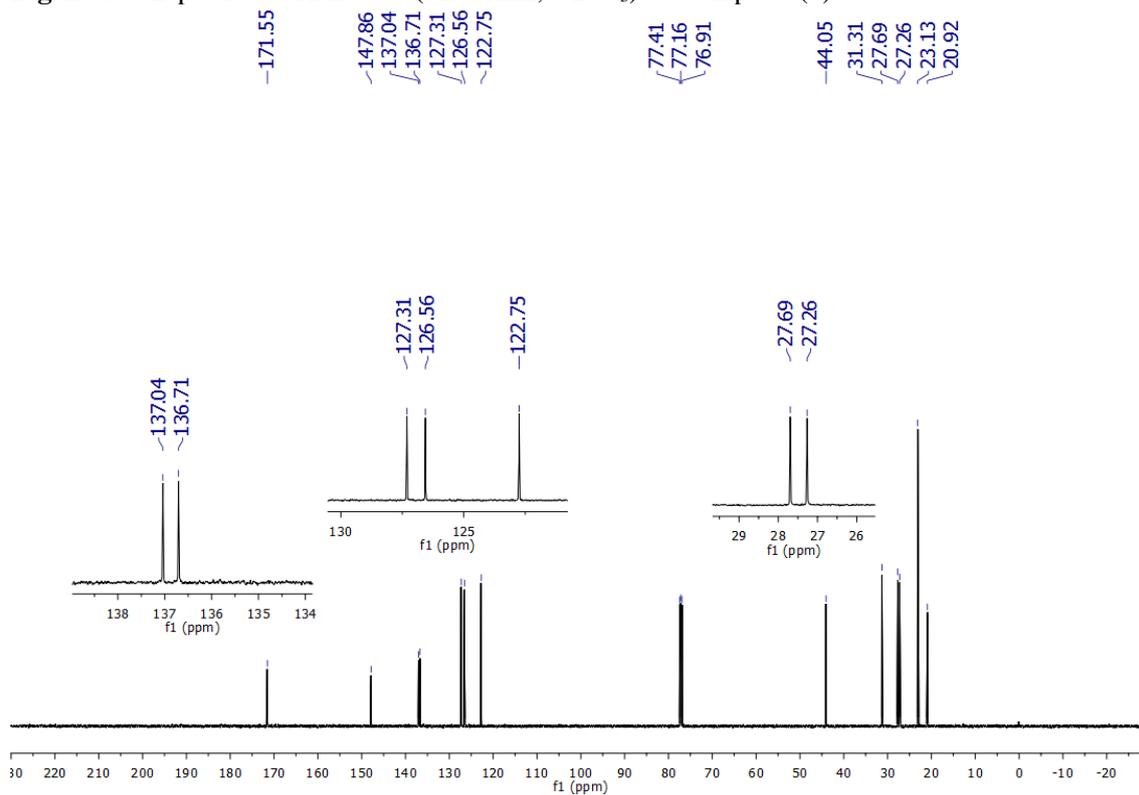


Figura 59. Espectro de RMN DEPT 135 ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(8)

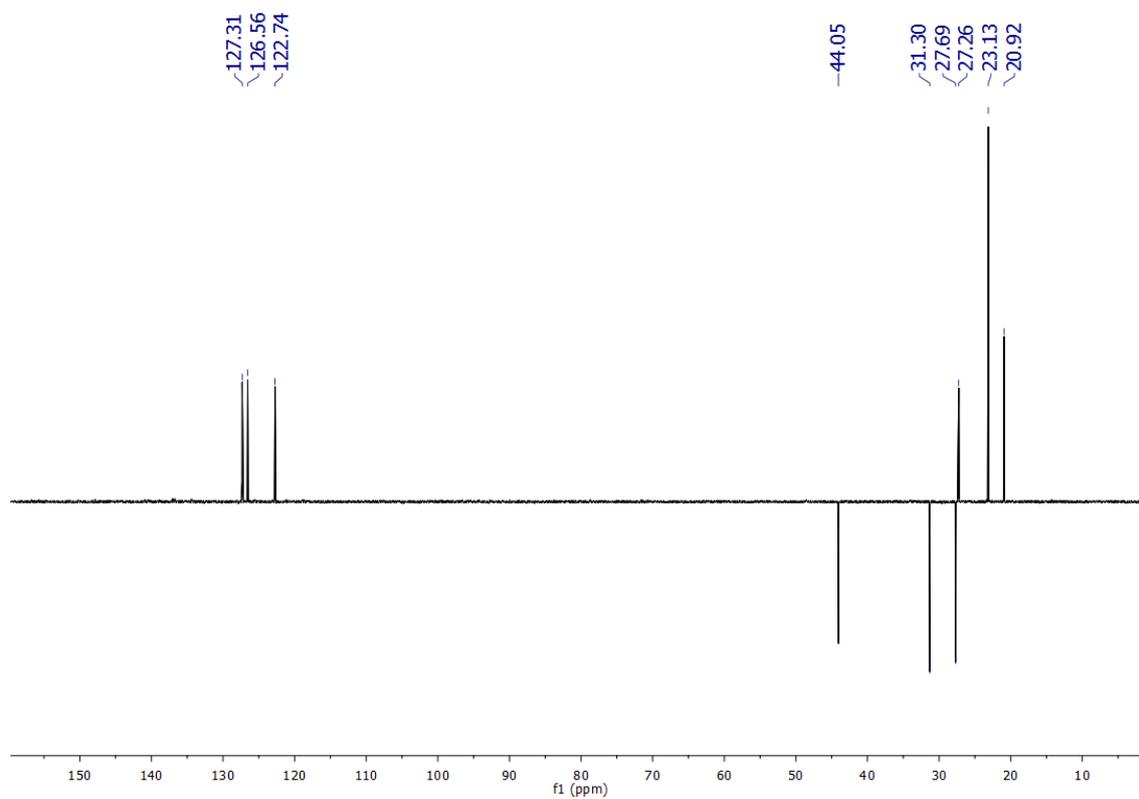


Figura 60. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto(11a)

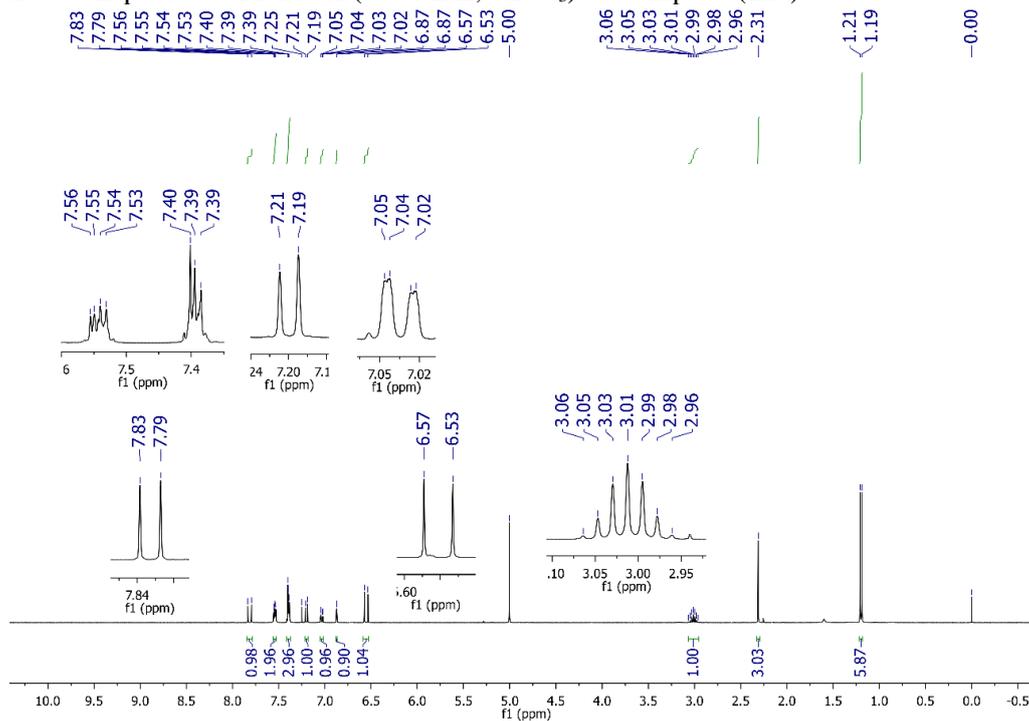


Figura 61. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto(11a)

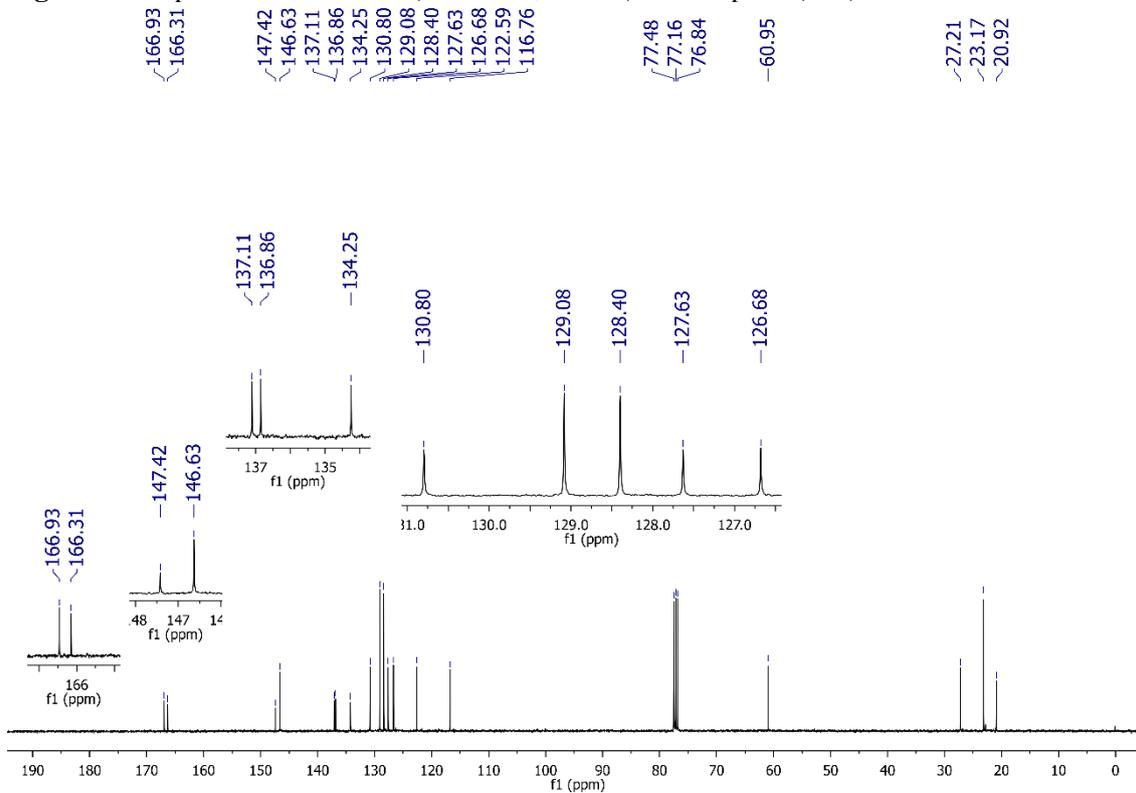


Figura 62. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto(11c)

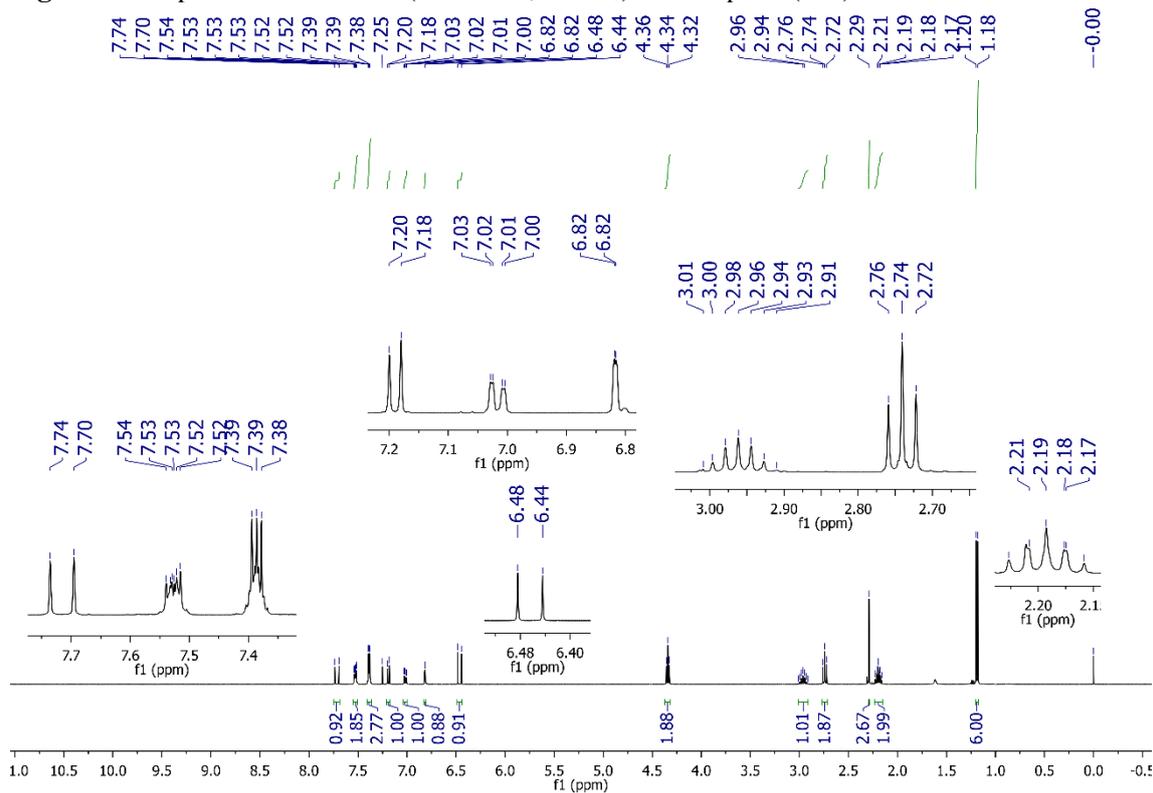


Figura 63. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto(11c)

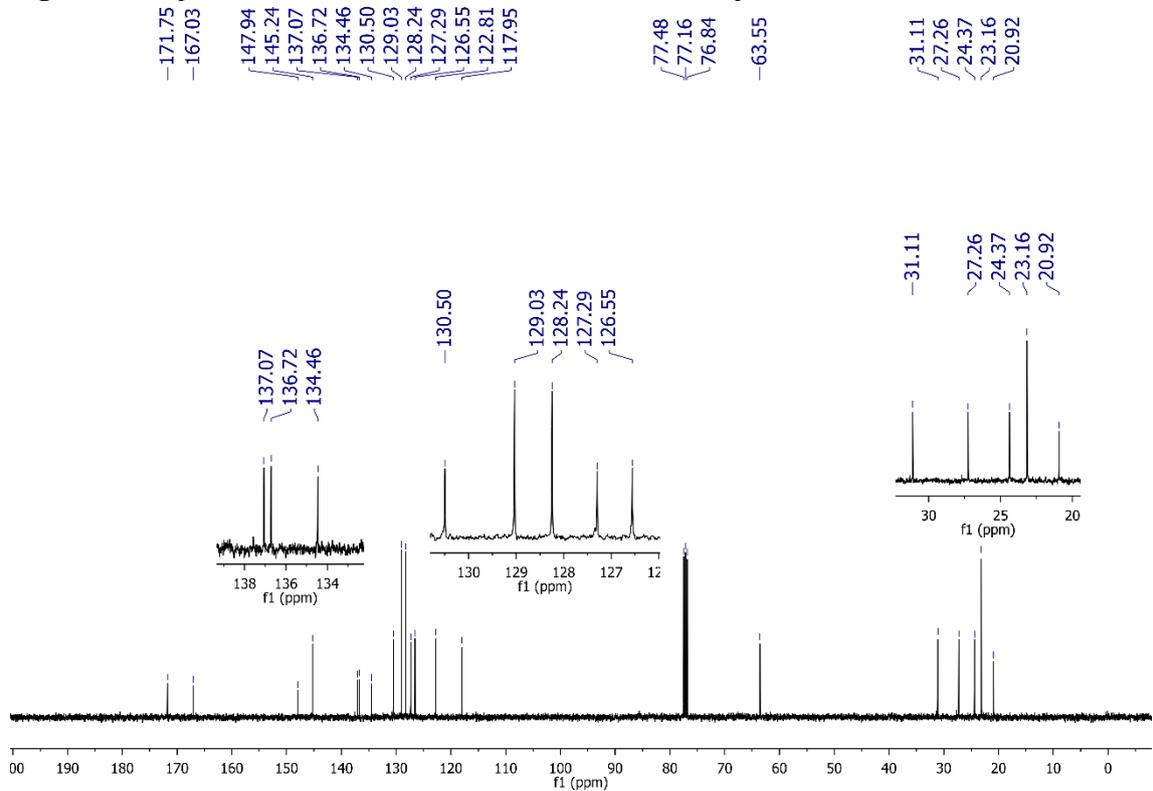


Figura 64. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (101 MHz, CDCl_3) do composto(11c)

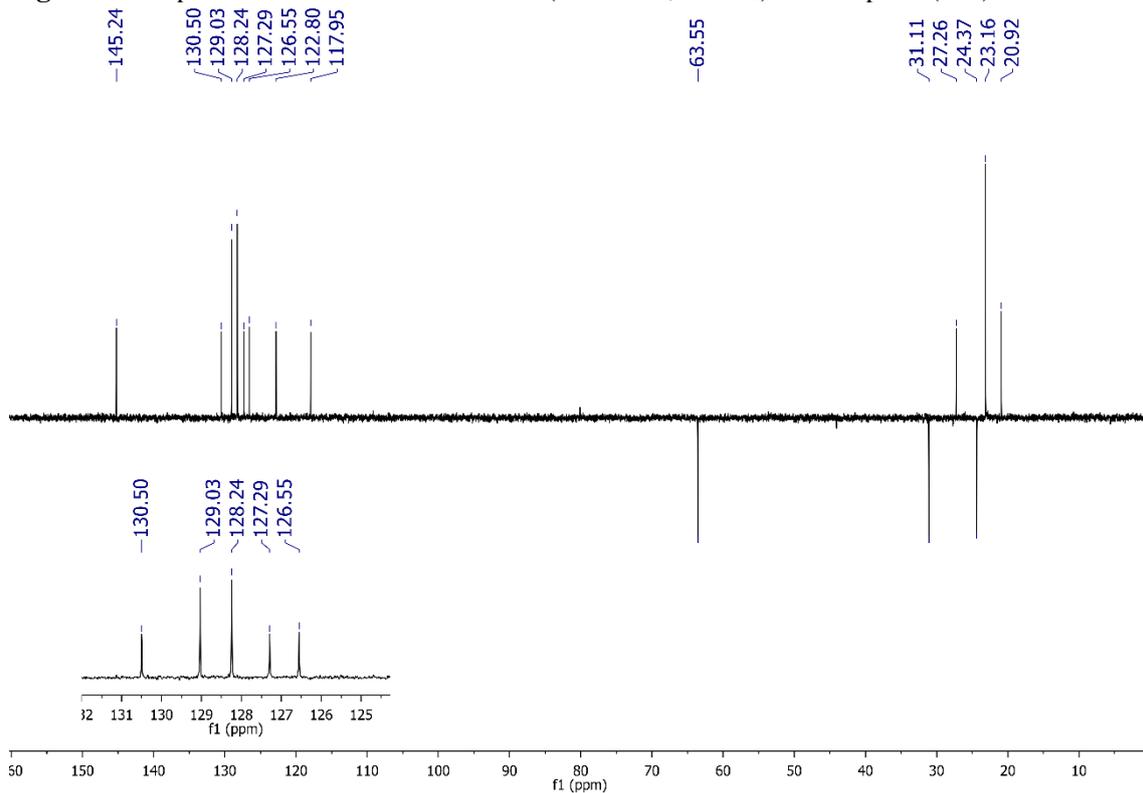


Figura 65. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(12a)

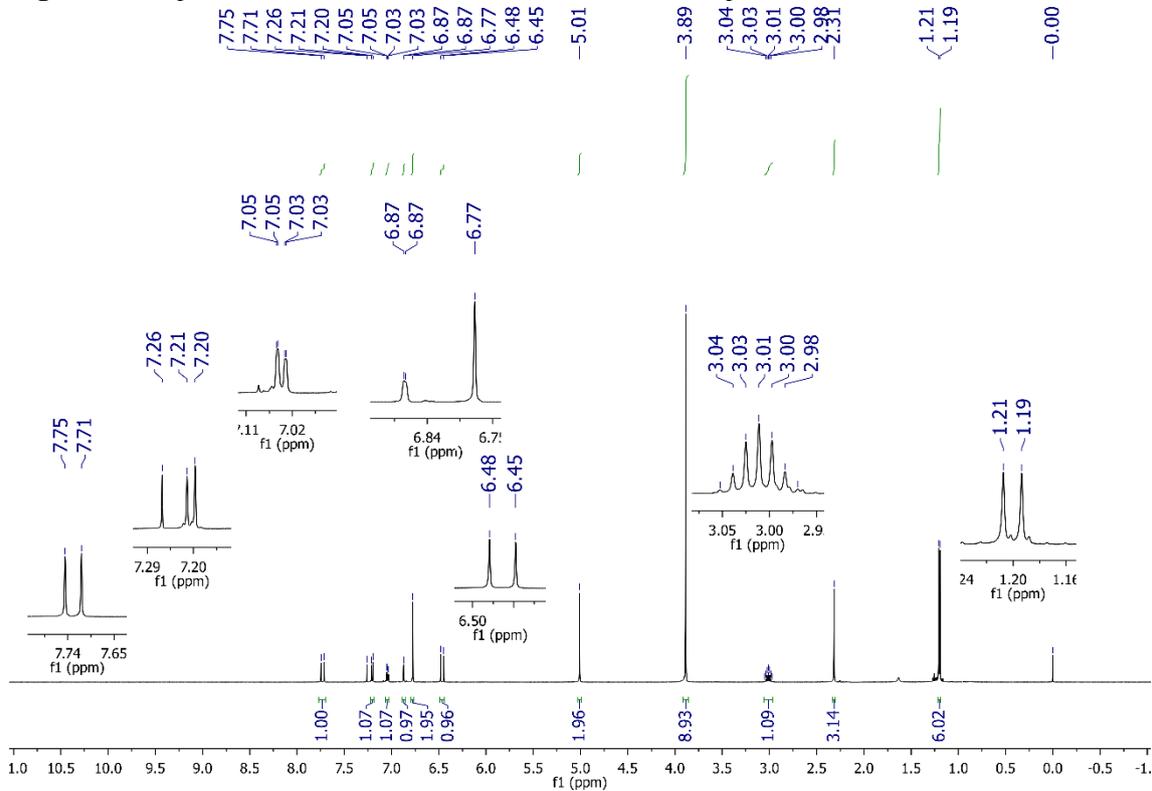


Figura 66. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(12a)

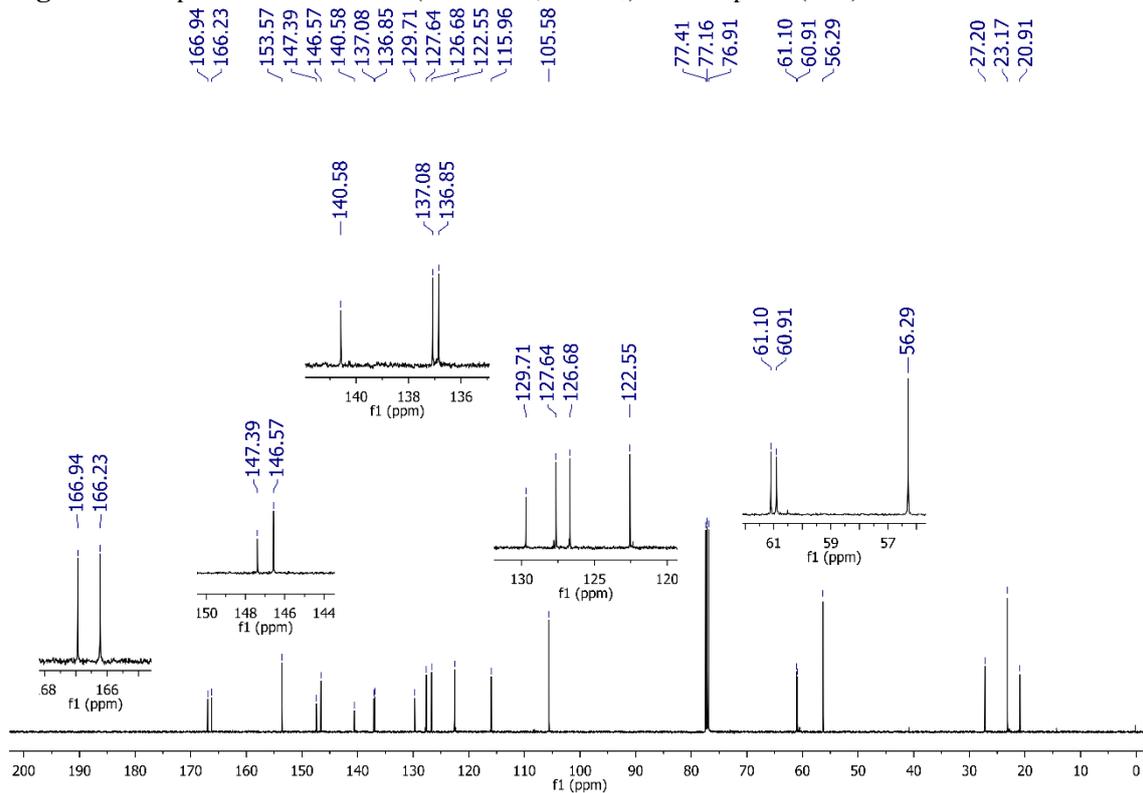


Figura 67. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto(12a)

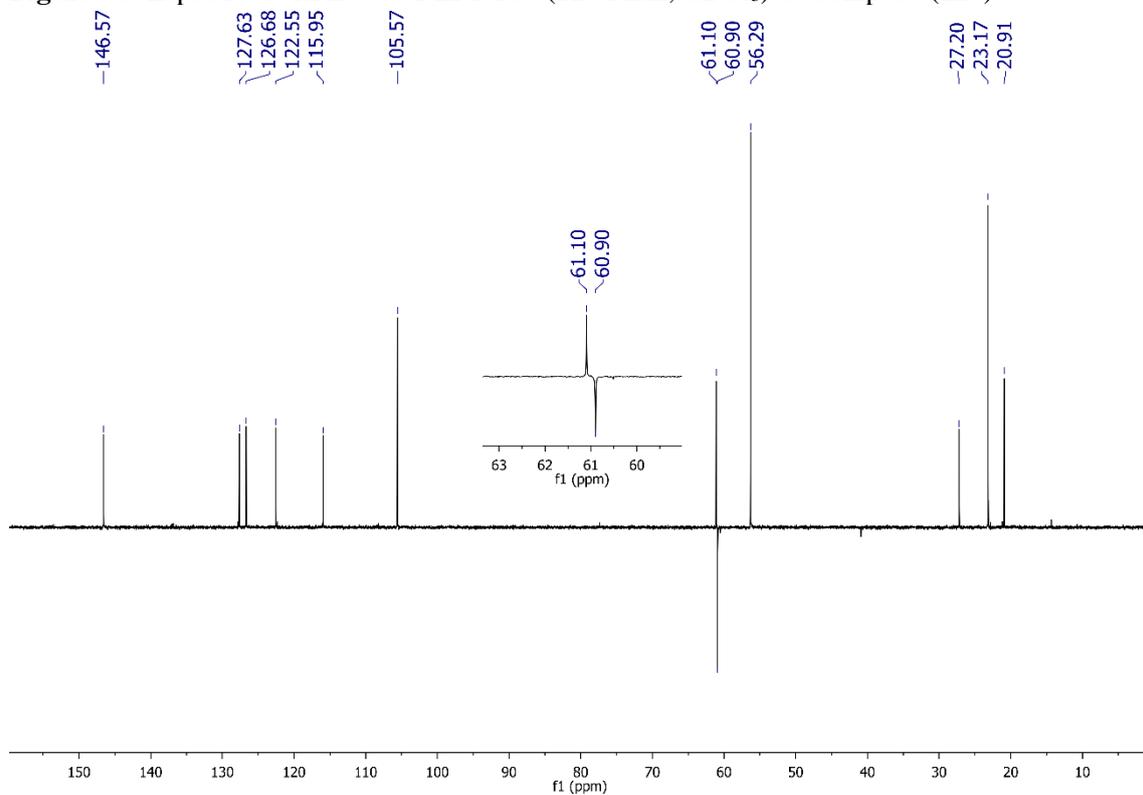


Figura 68. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto(12c)

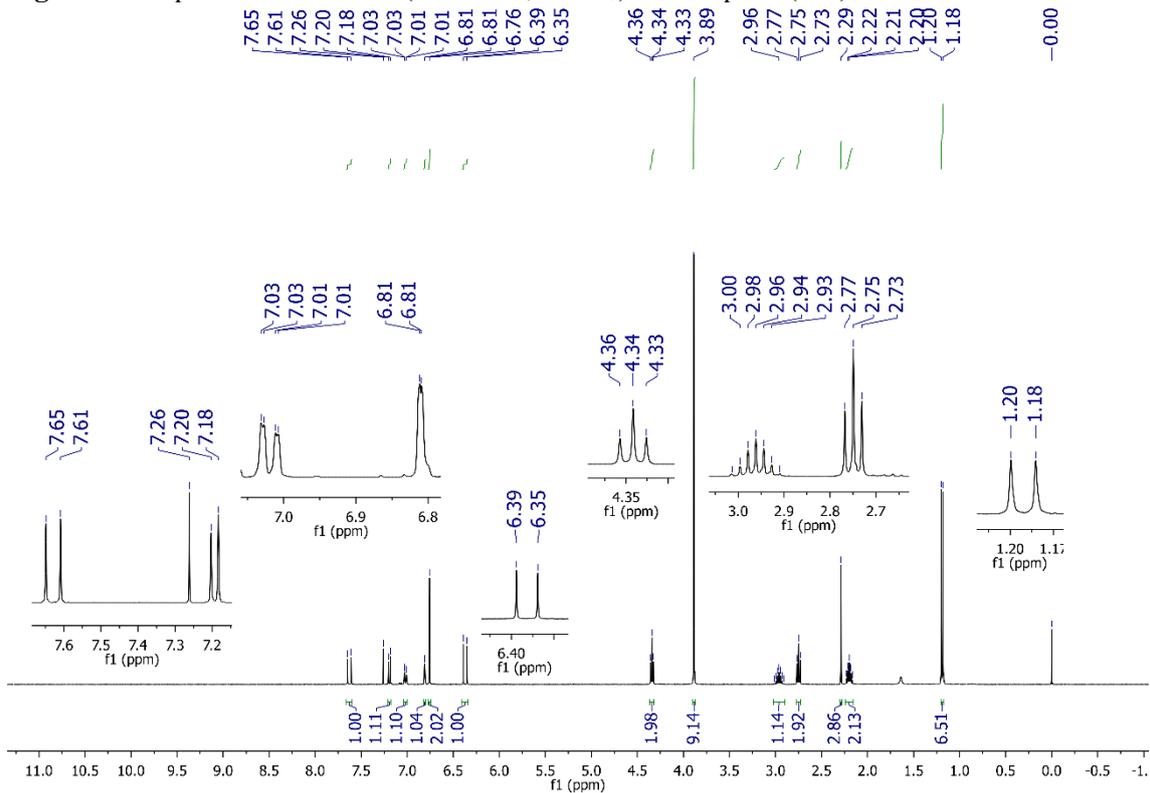


Figura 69. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(12c)

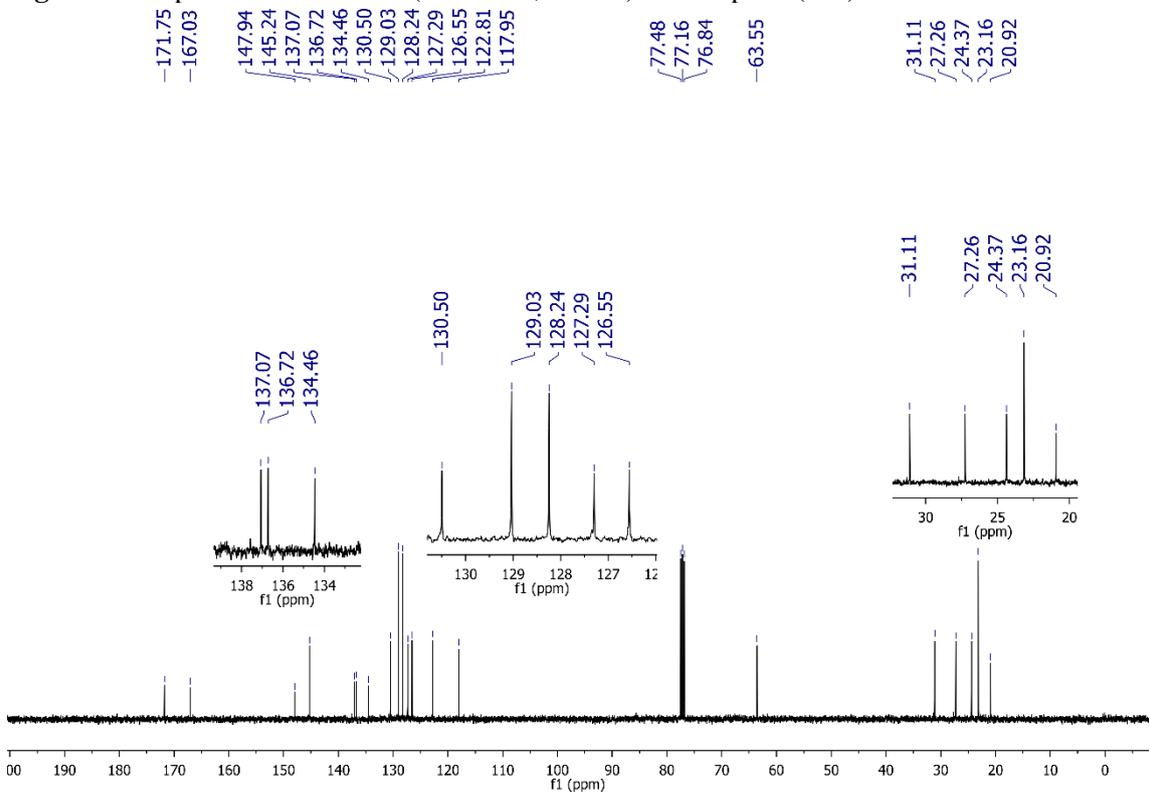


Figura 70. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (101 MHz, CDCl_3) do composto(12c)

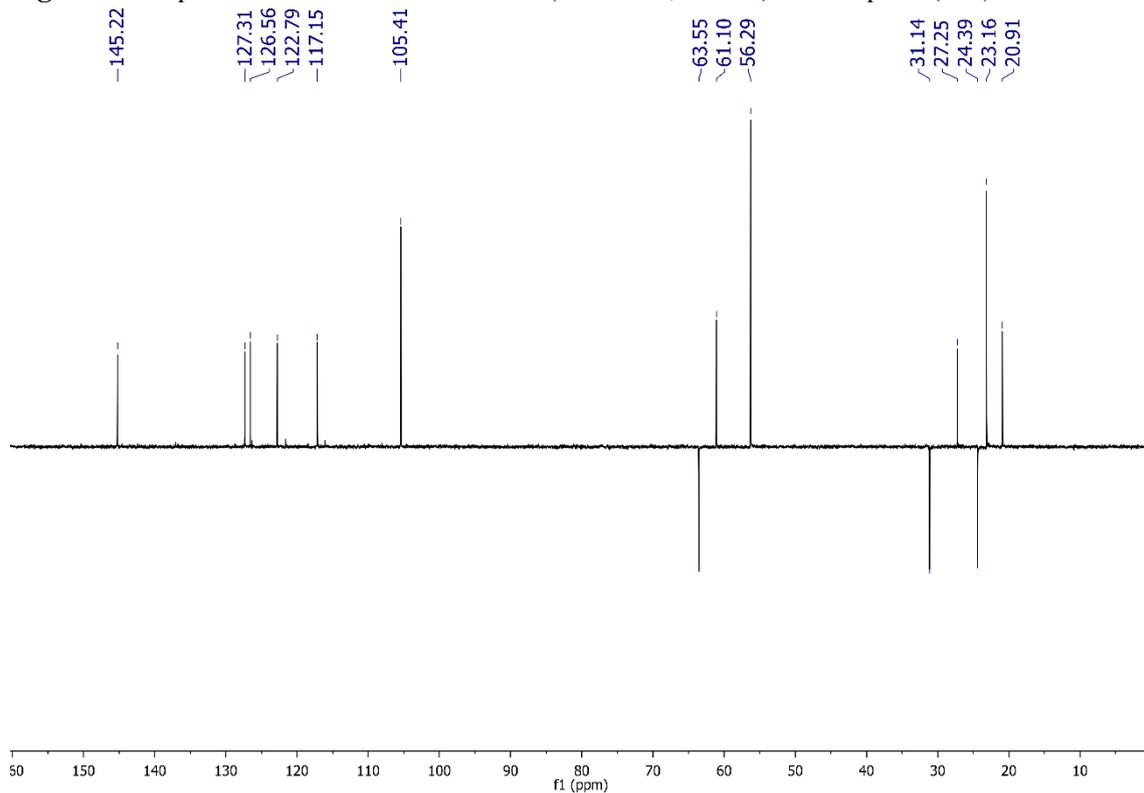


Figura 71. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(13a)

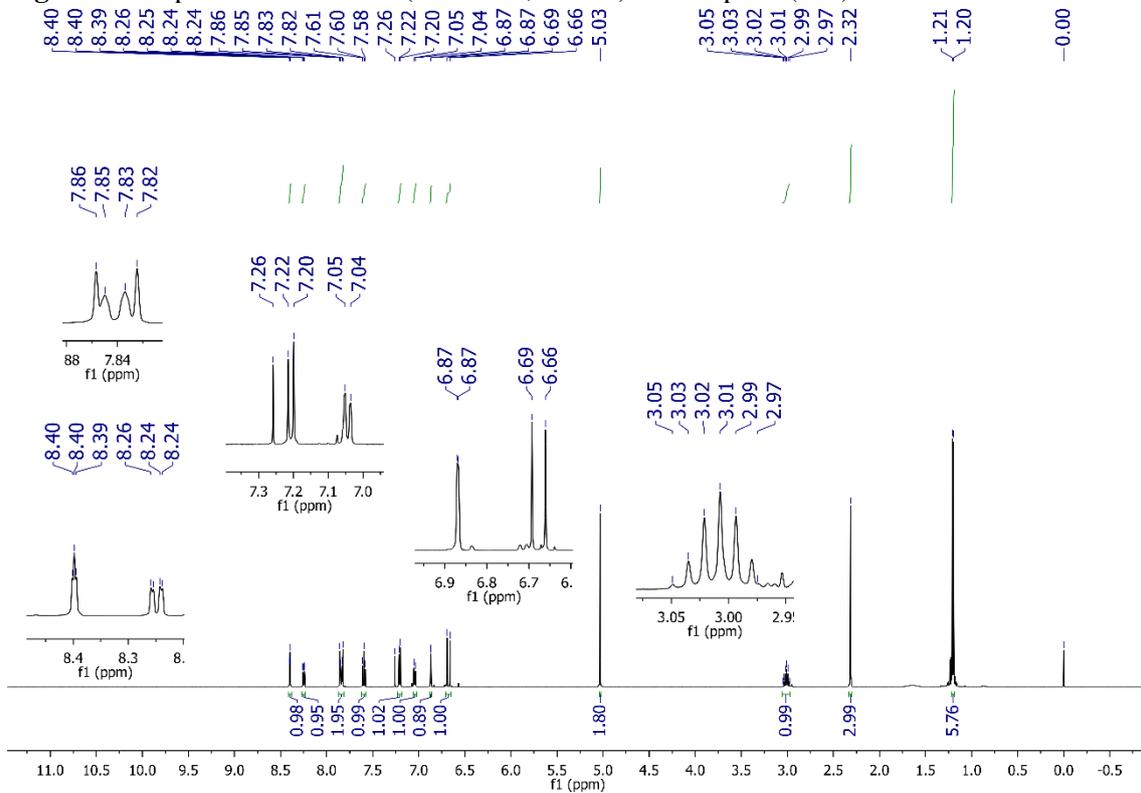


Figura 72. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (**13a**)

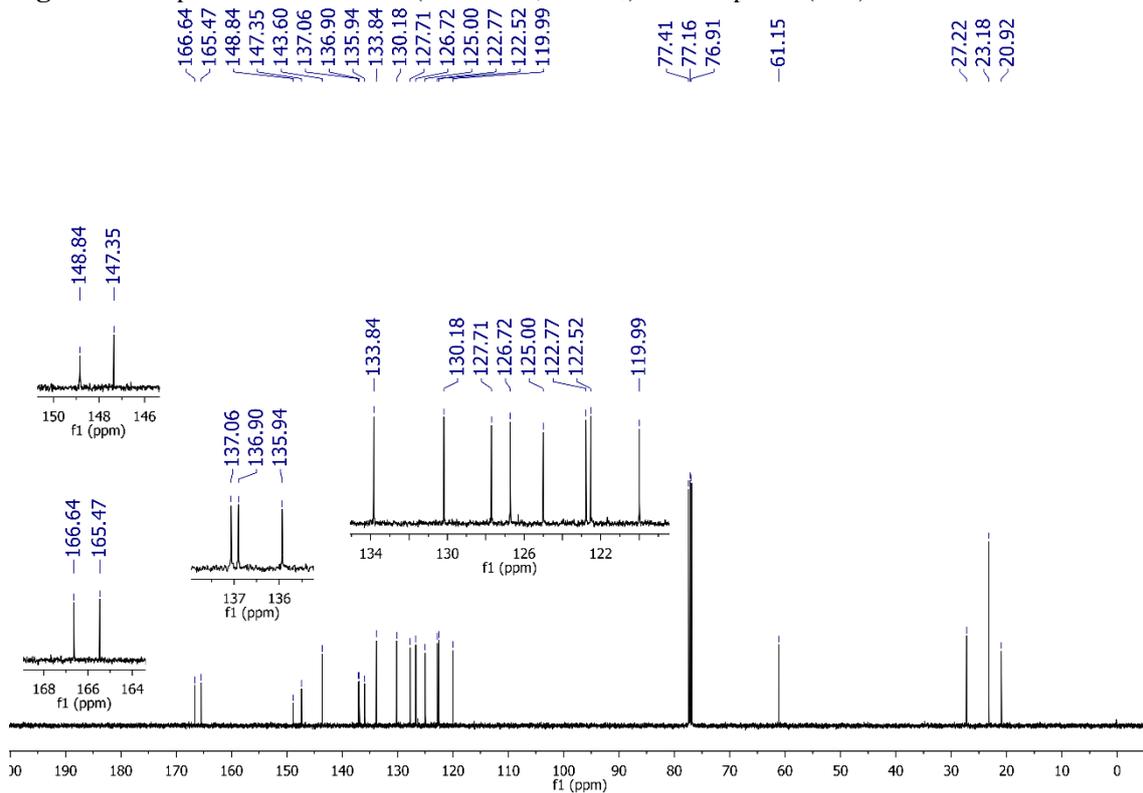


Figura 73. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto (**13a**)

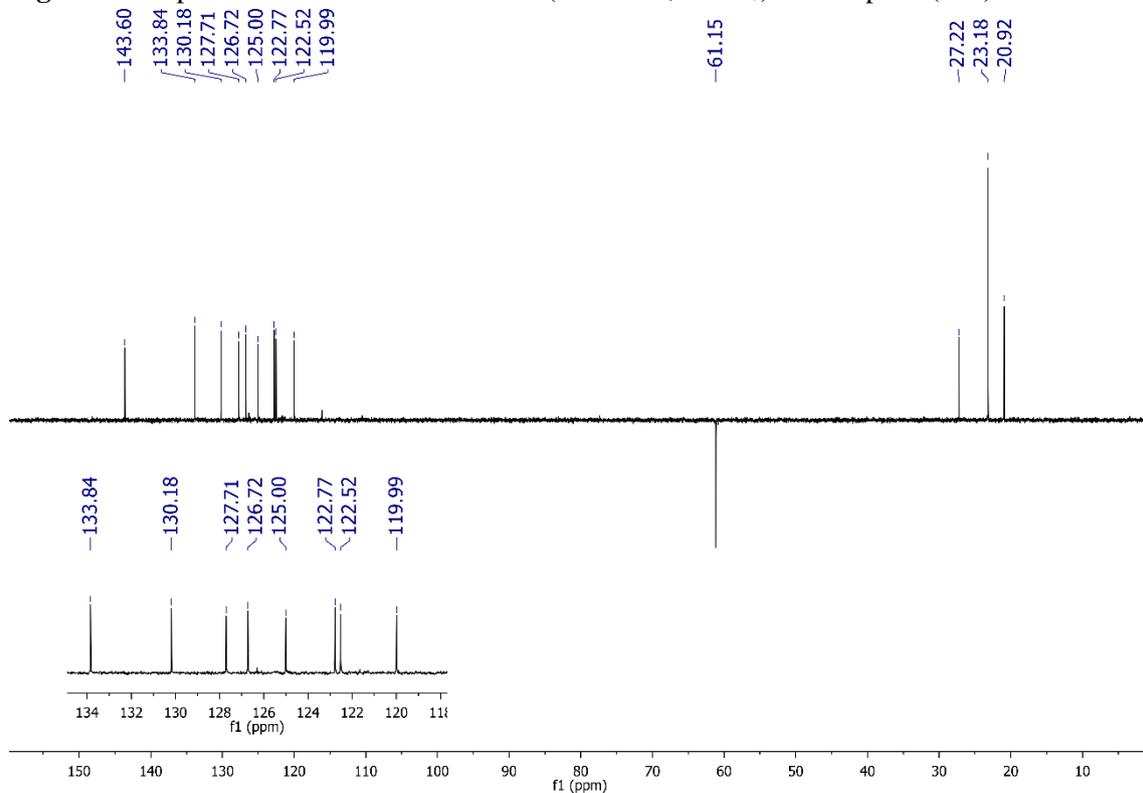


Figura 74. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(13c)

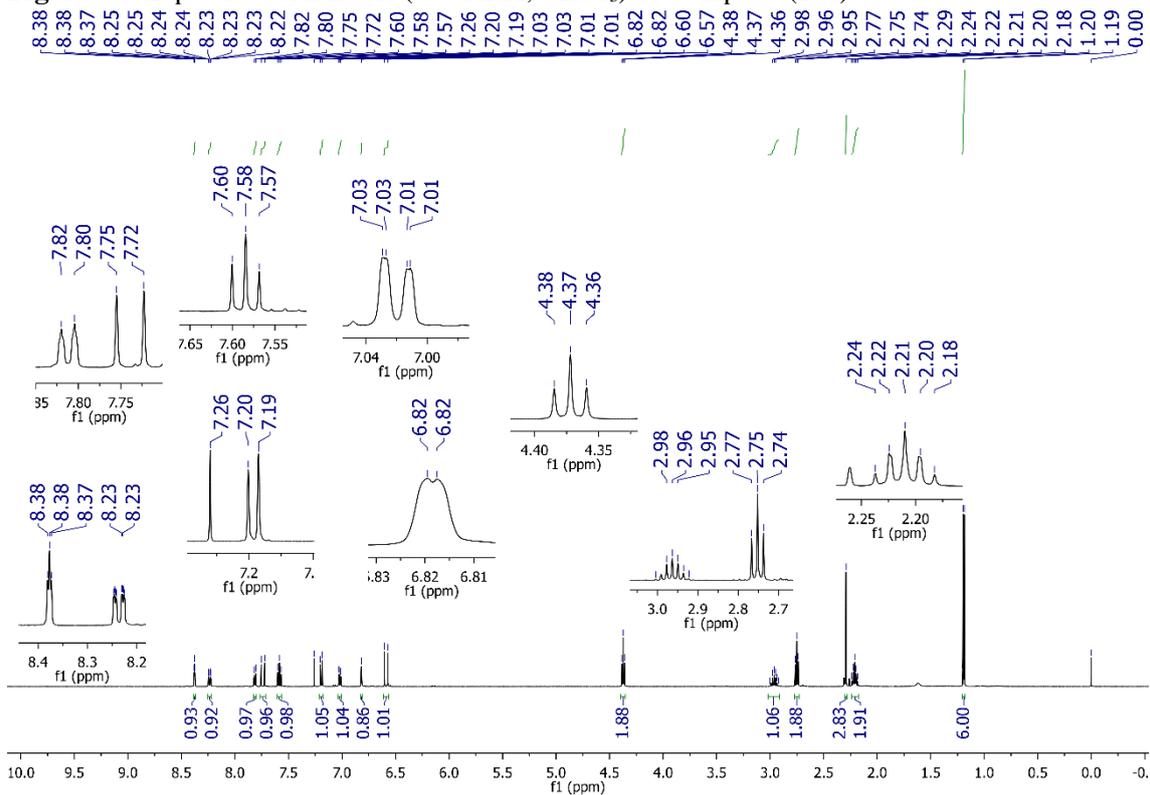


Figura 75. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(13c)

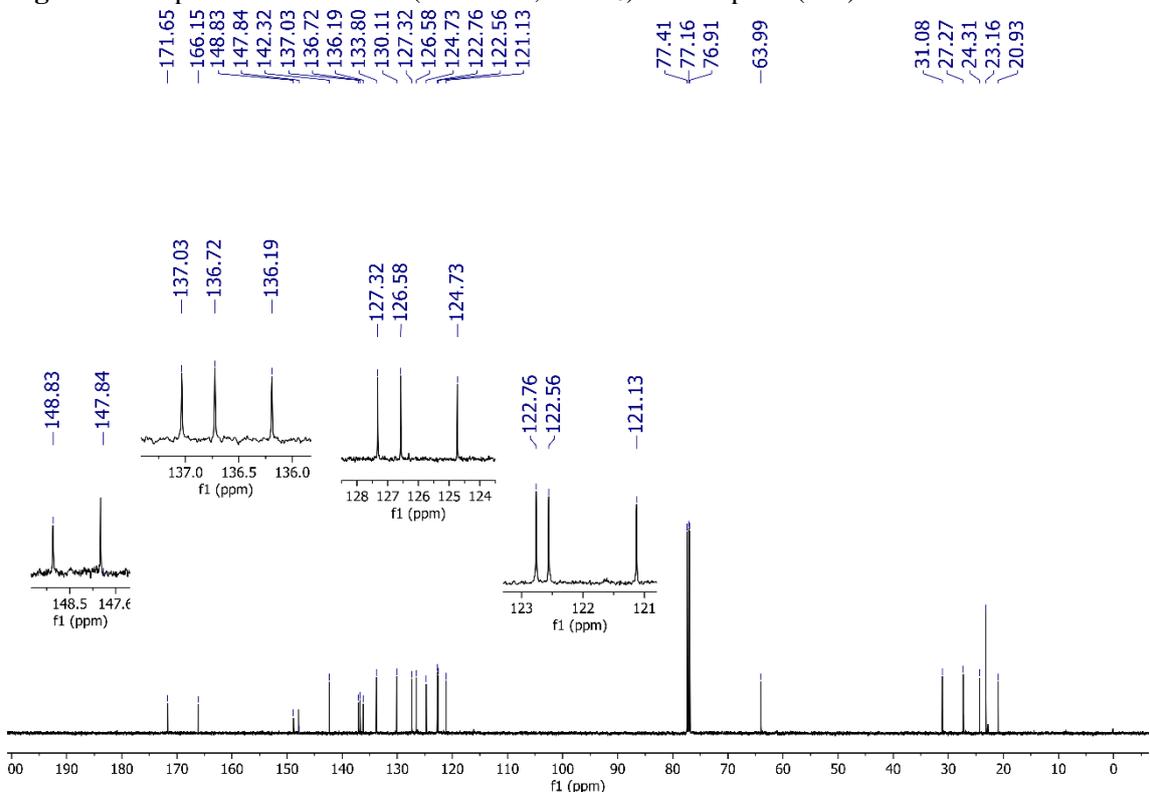


Figura 76. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto(13c)

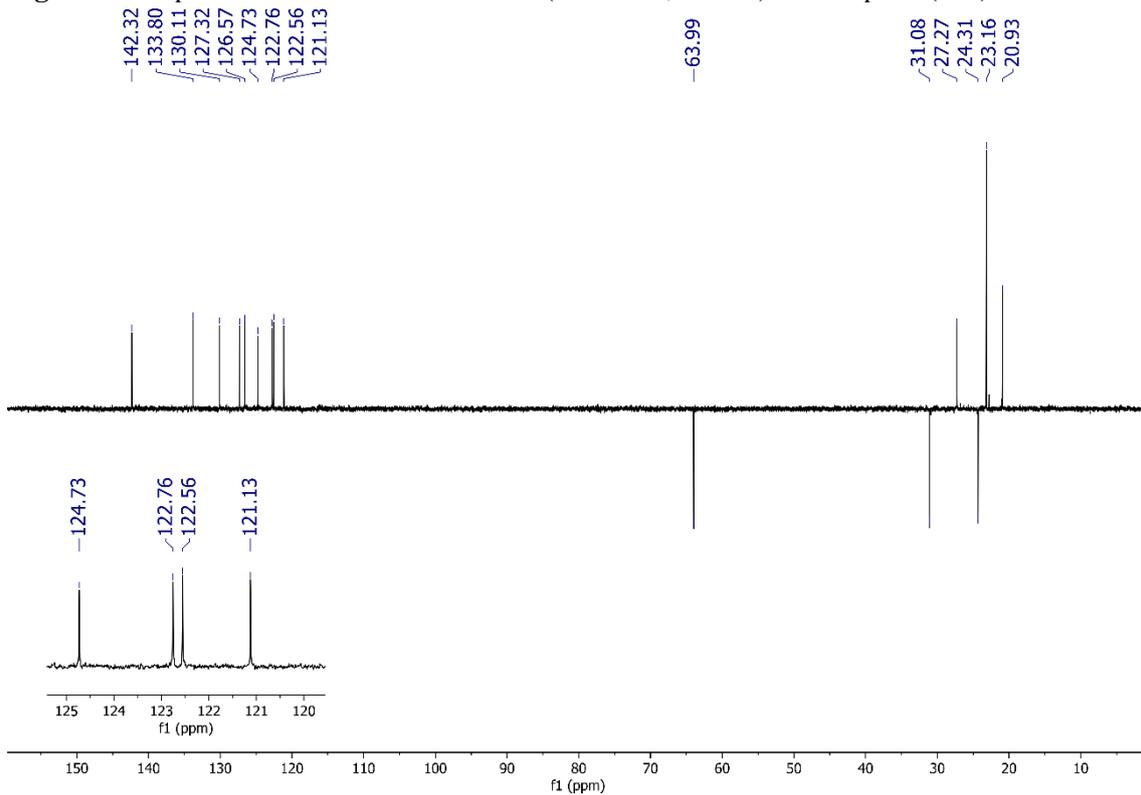


Figura 77. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(14a)

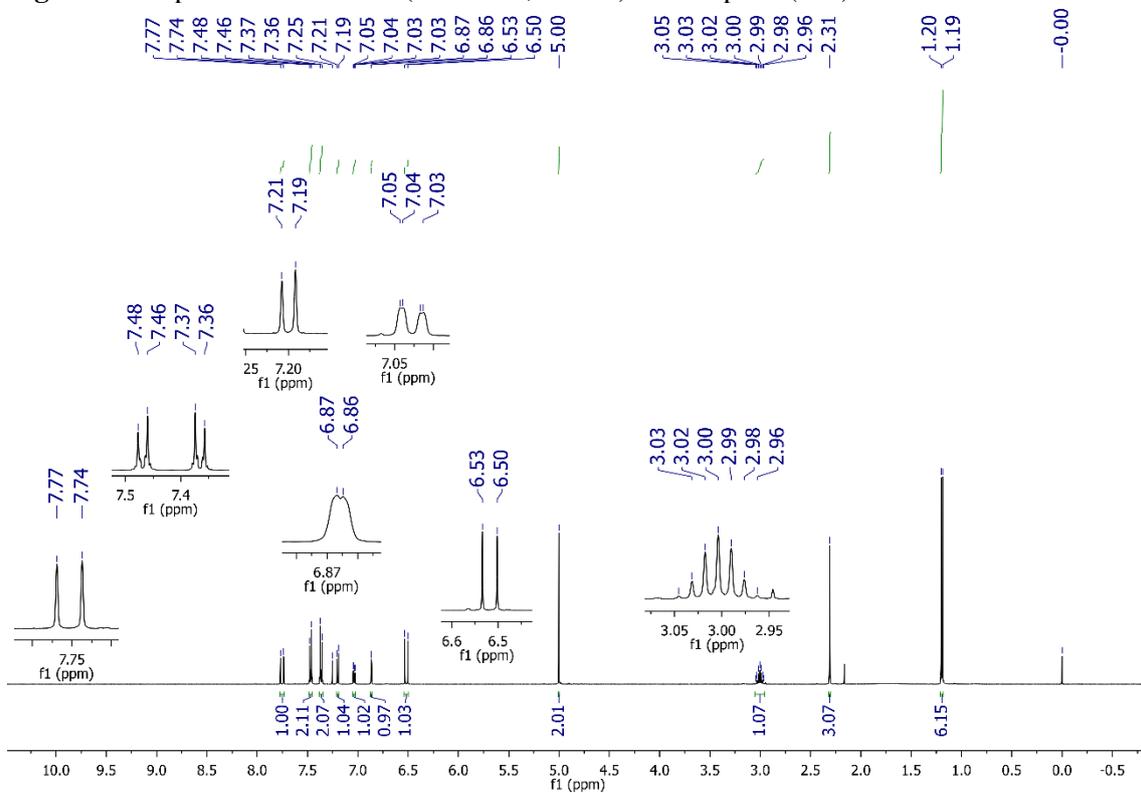


Figura 78. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(14a)

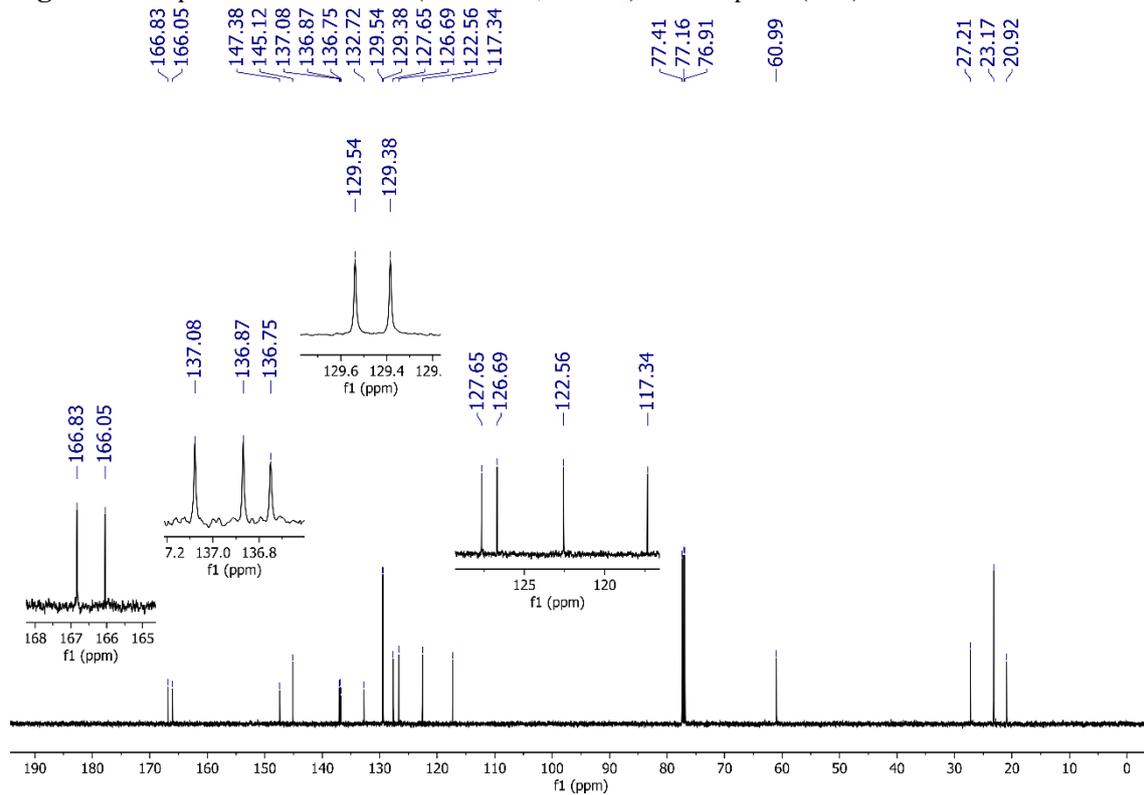


Figura 79. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto(14a)

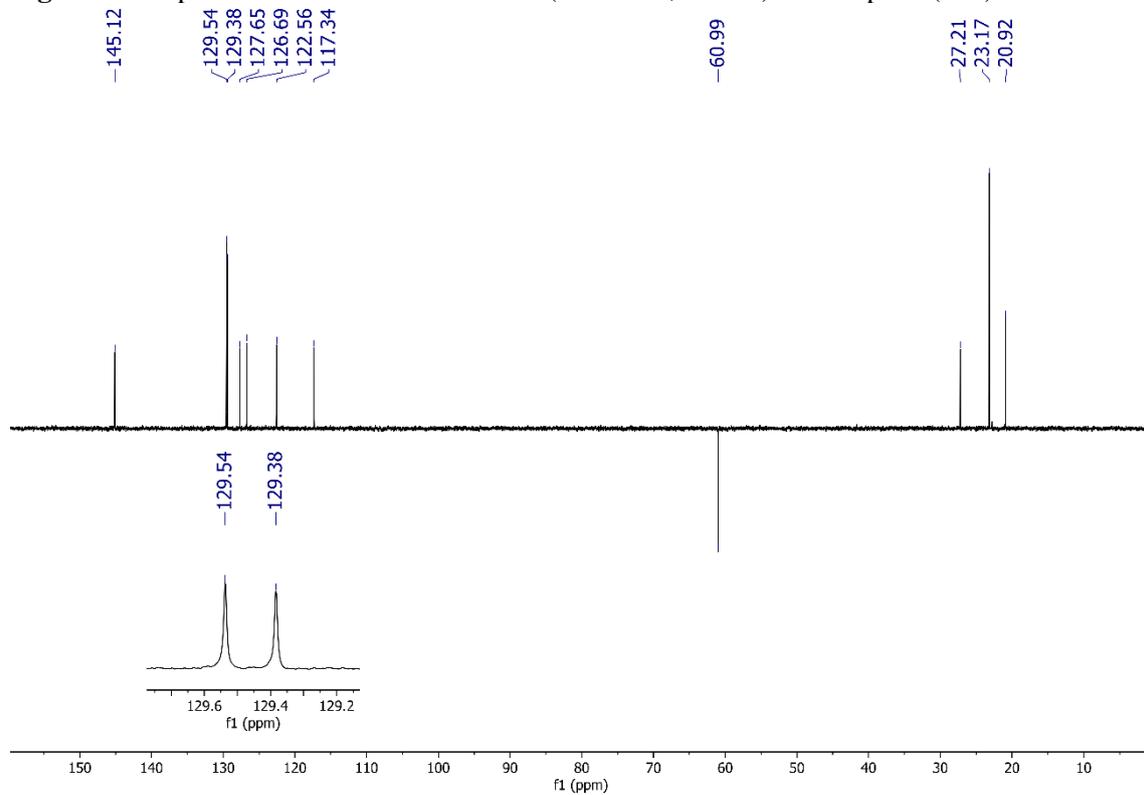


Figura 80. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(14c)

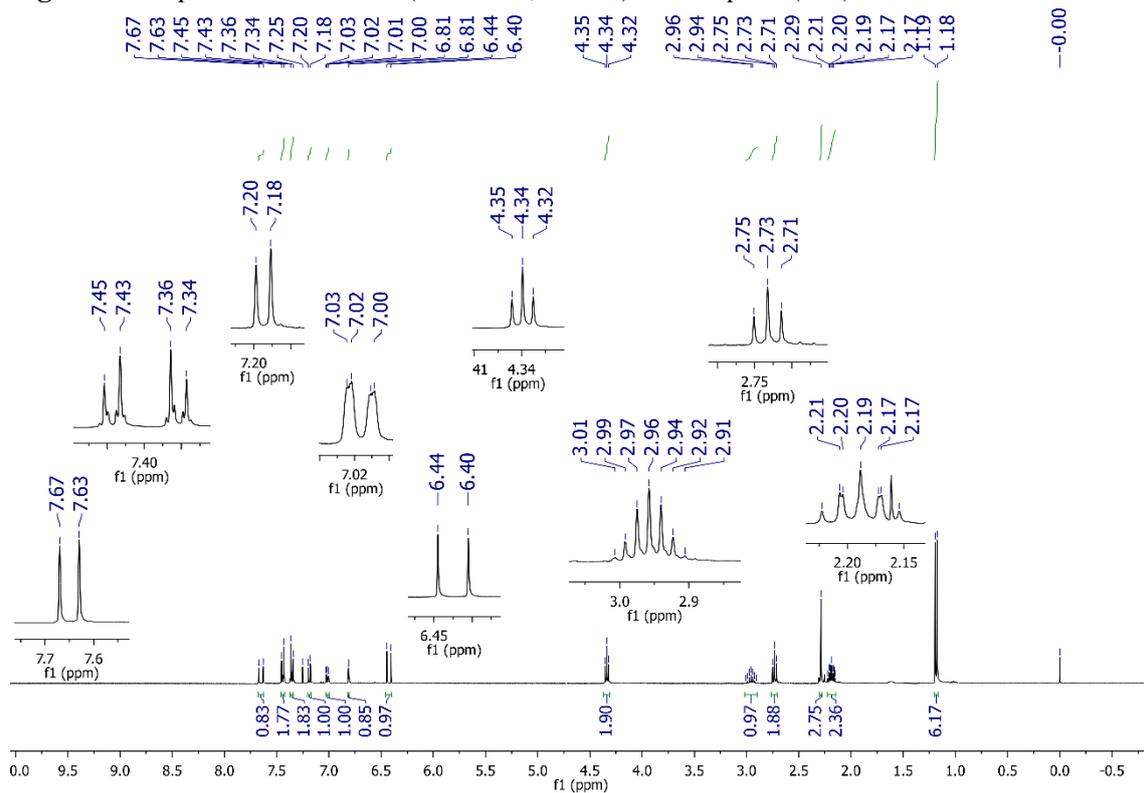


Figura 81. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(14c)

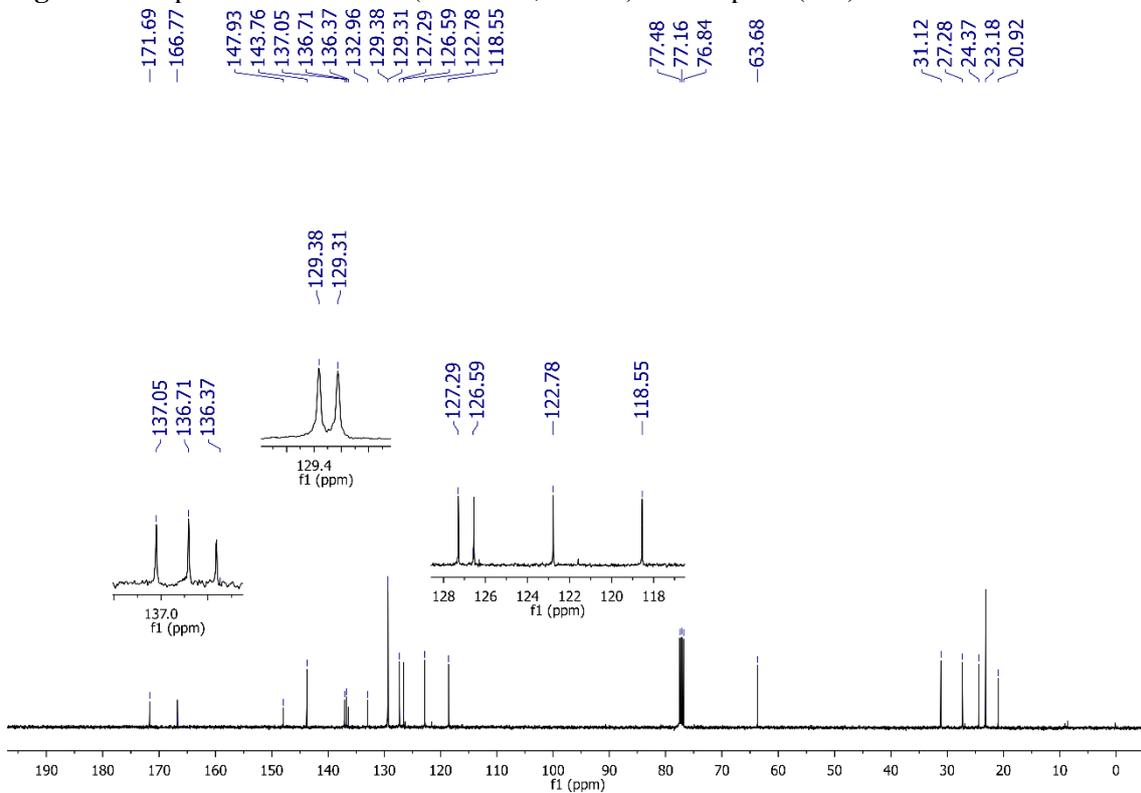


Figura 82. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto(14c)

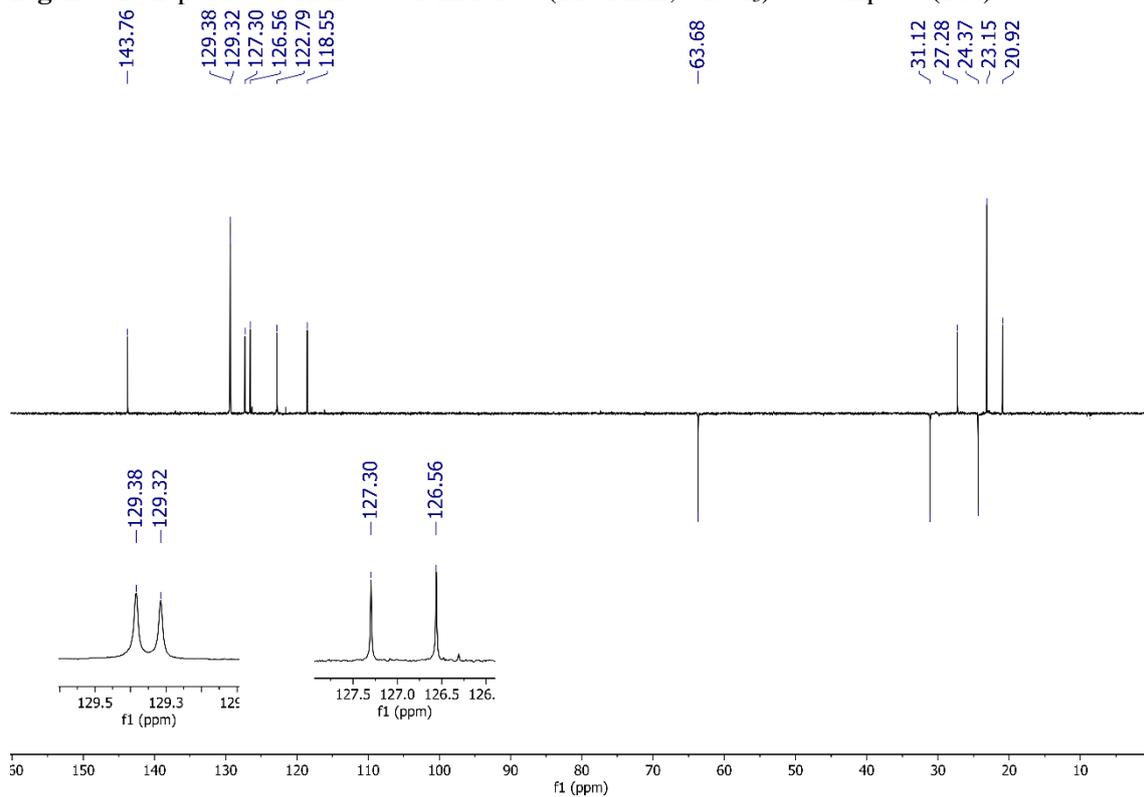


Figura 83. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(11b)

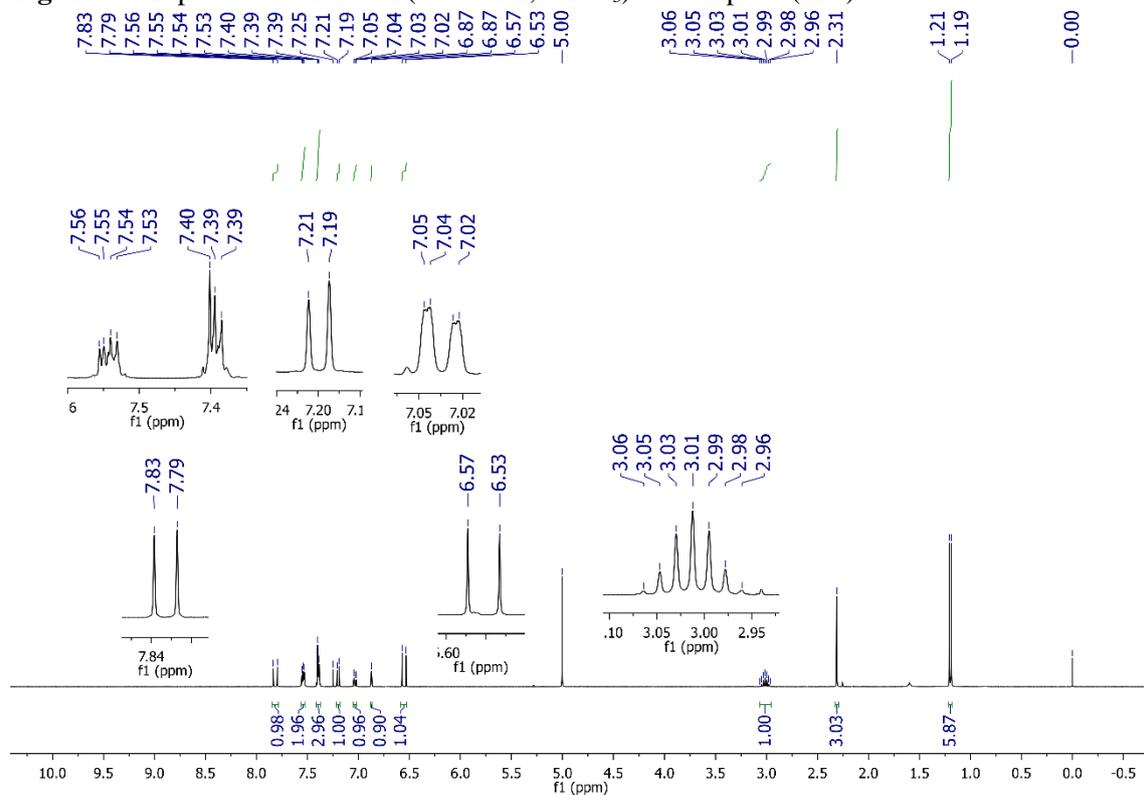


Figura 84. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(11b)

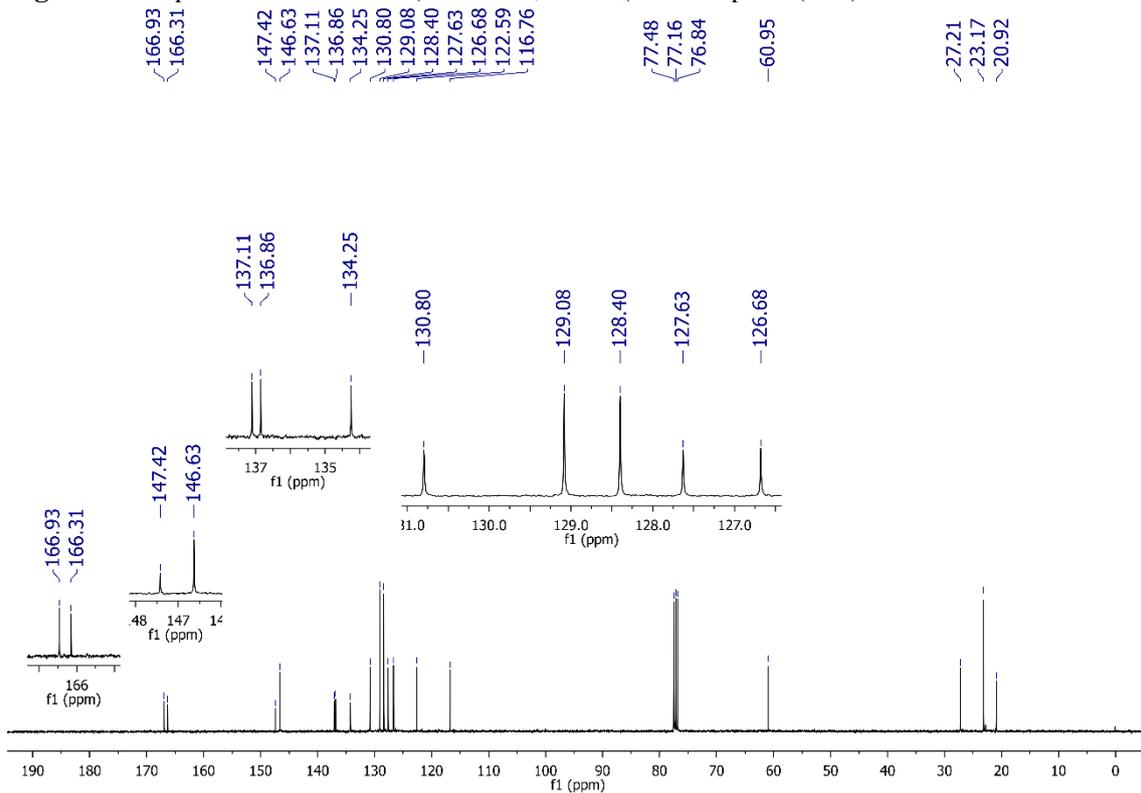


Figura 85. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(11d)

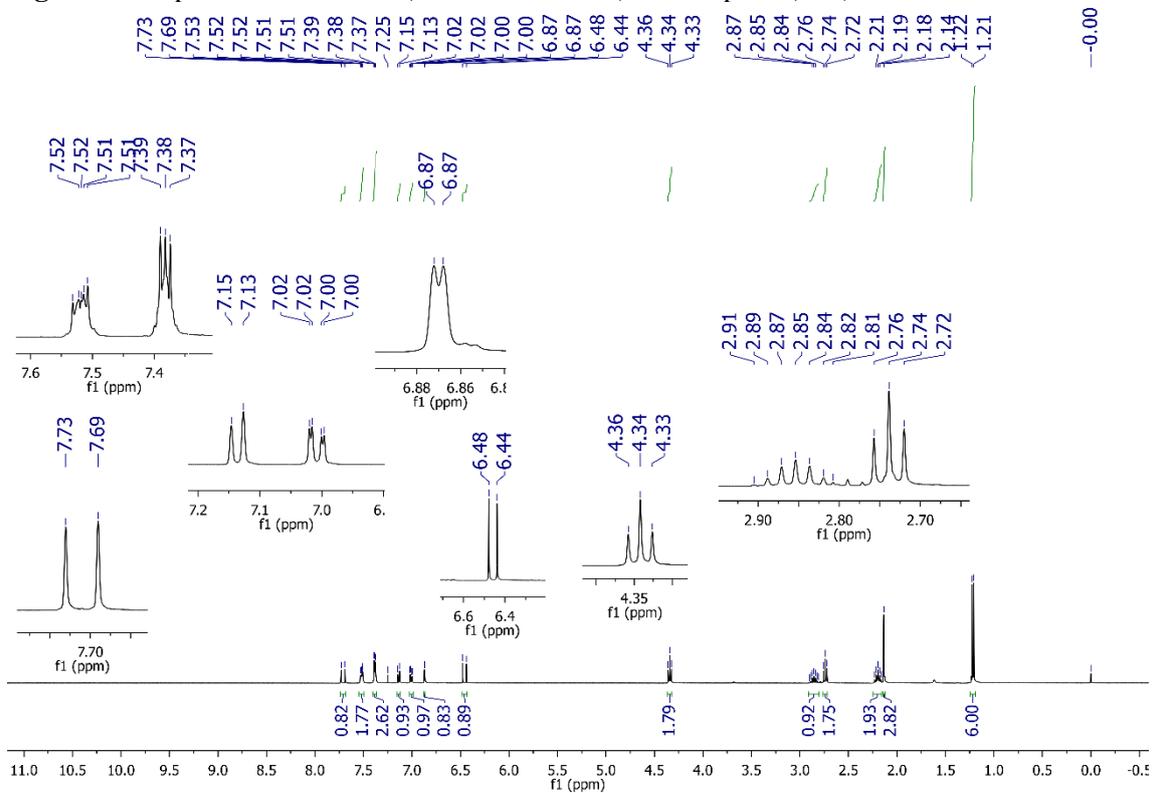


Figura 86. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(11d)

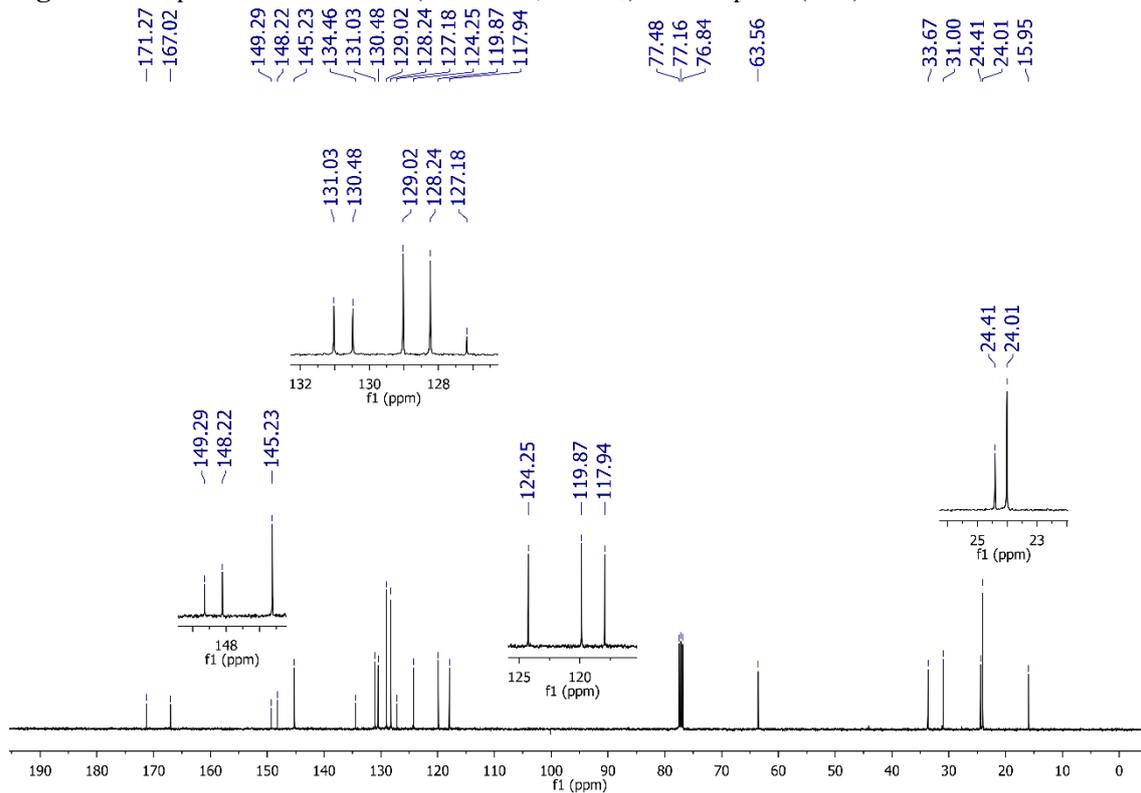


Figura 87. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto(11d)

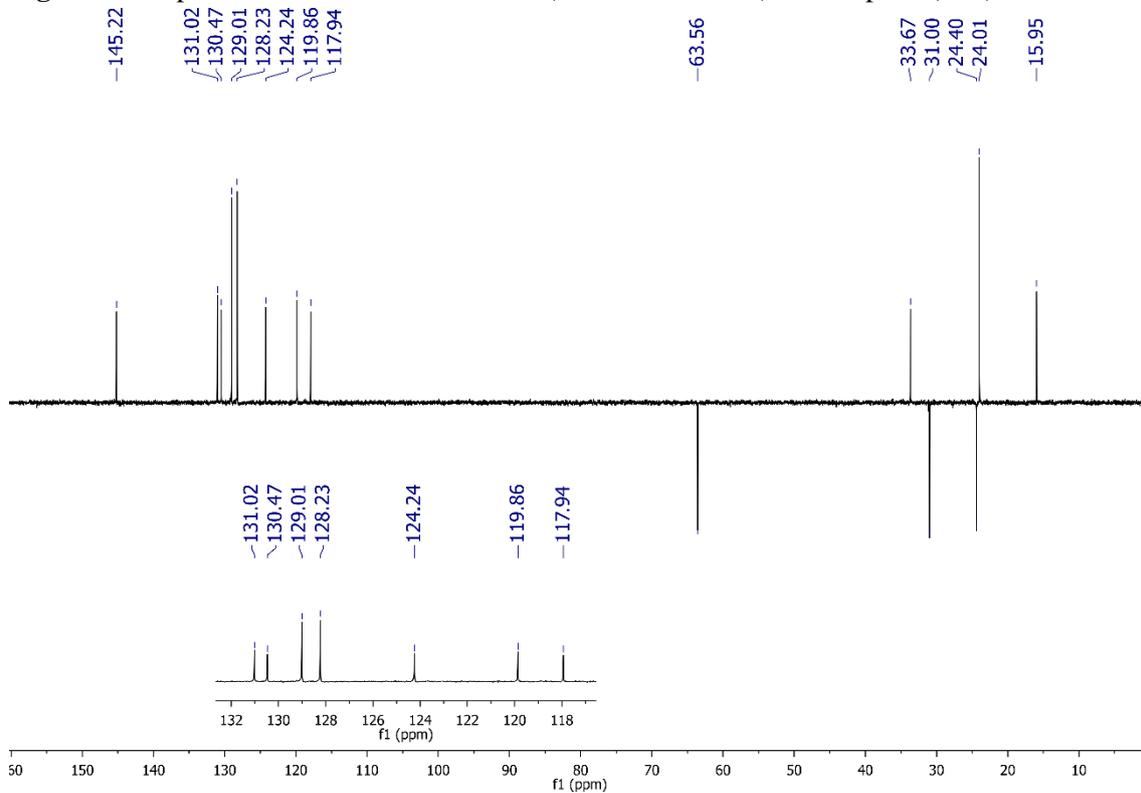


Figura 88. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(12b)

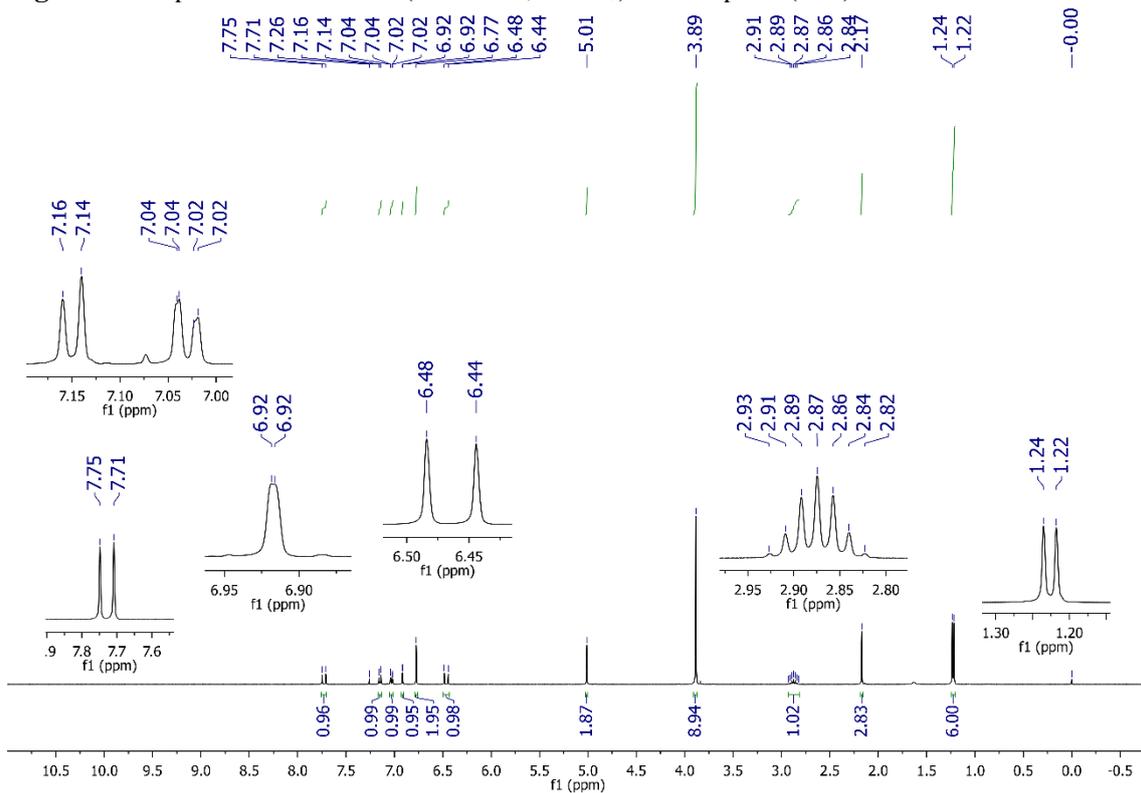


Figura 89. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(12b)

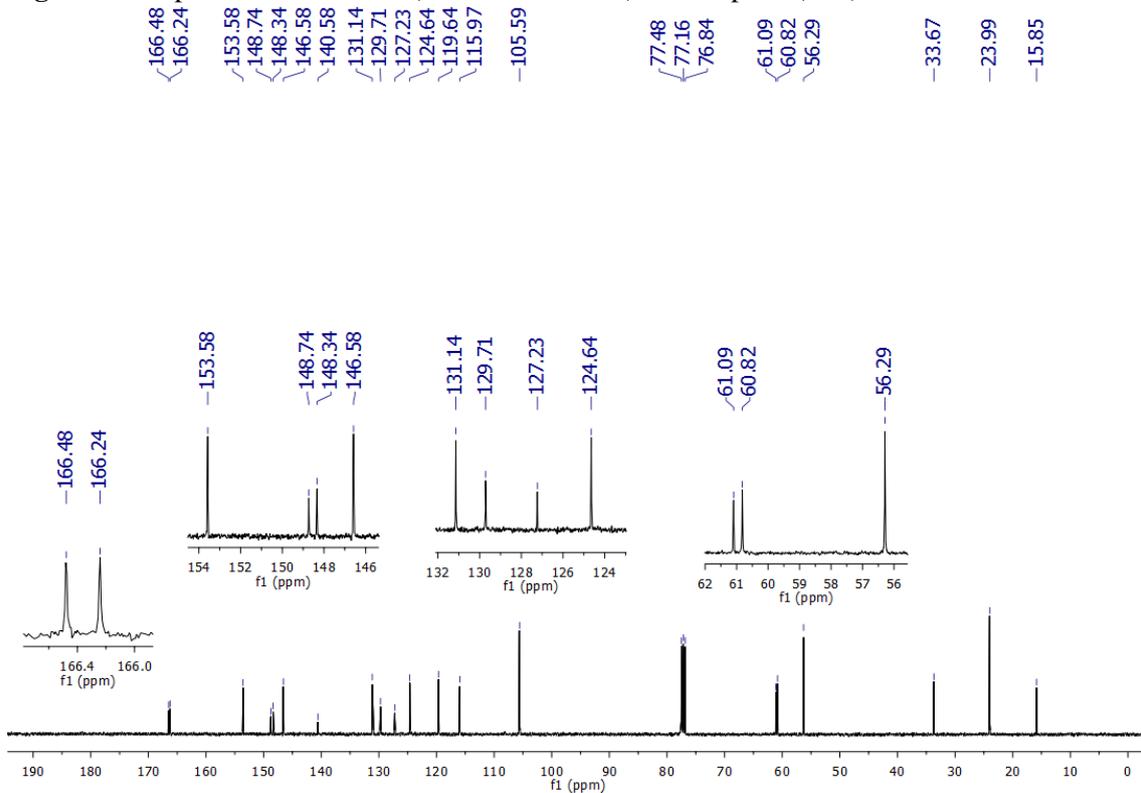


Figura 90. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(12d)

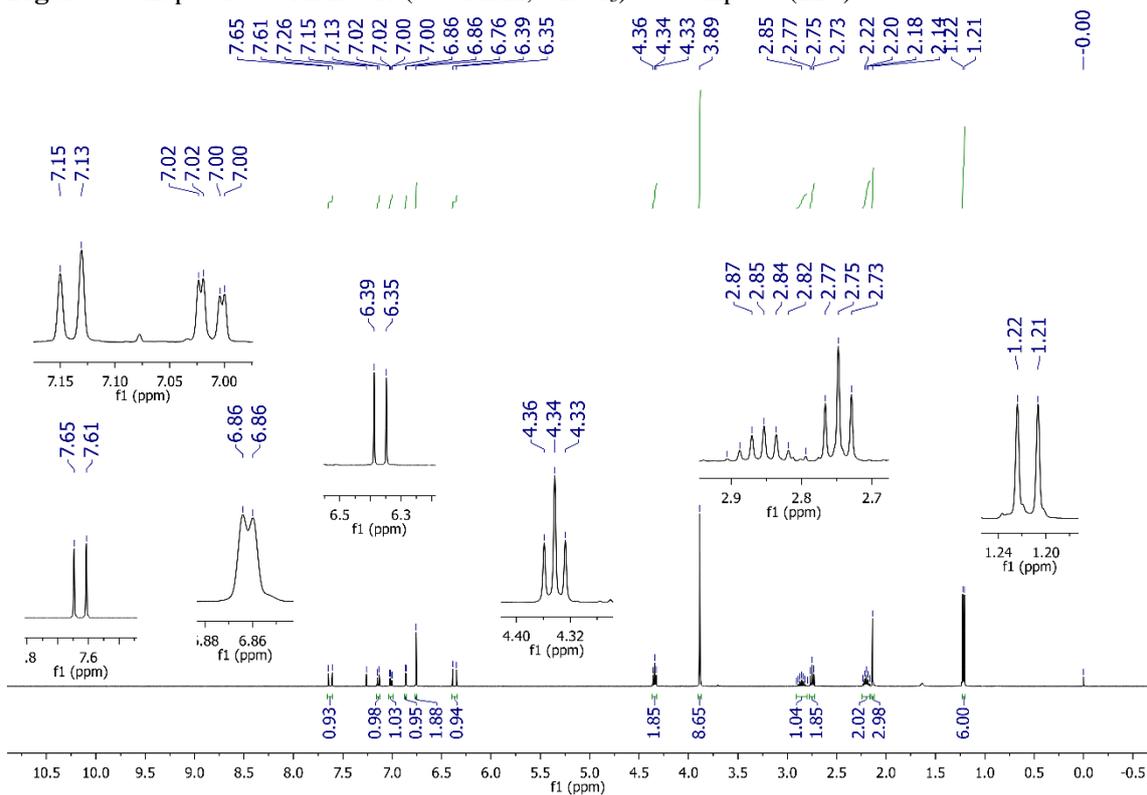


Figura 91. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(12d)

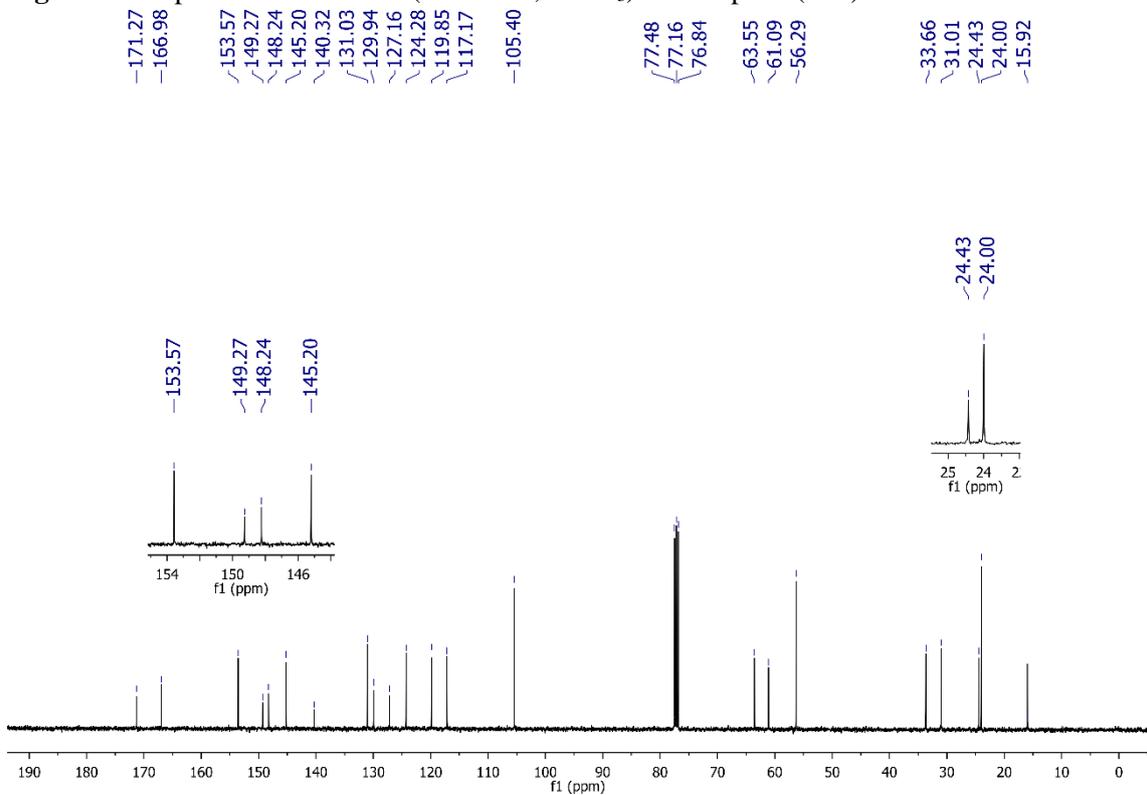


Figura 92. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto(12d)

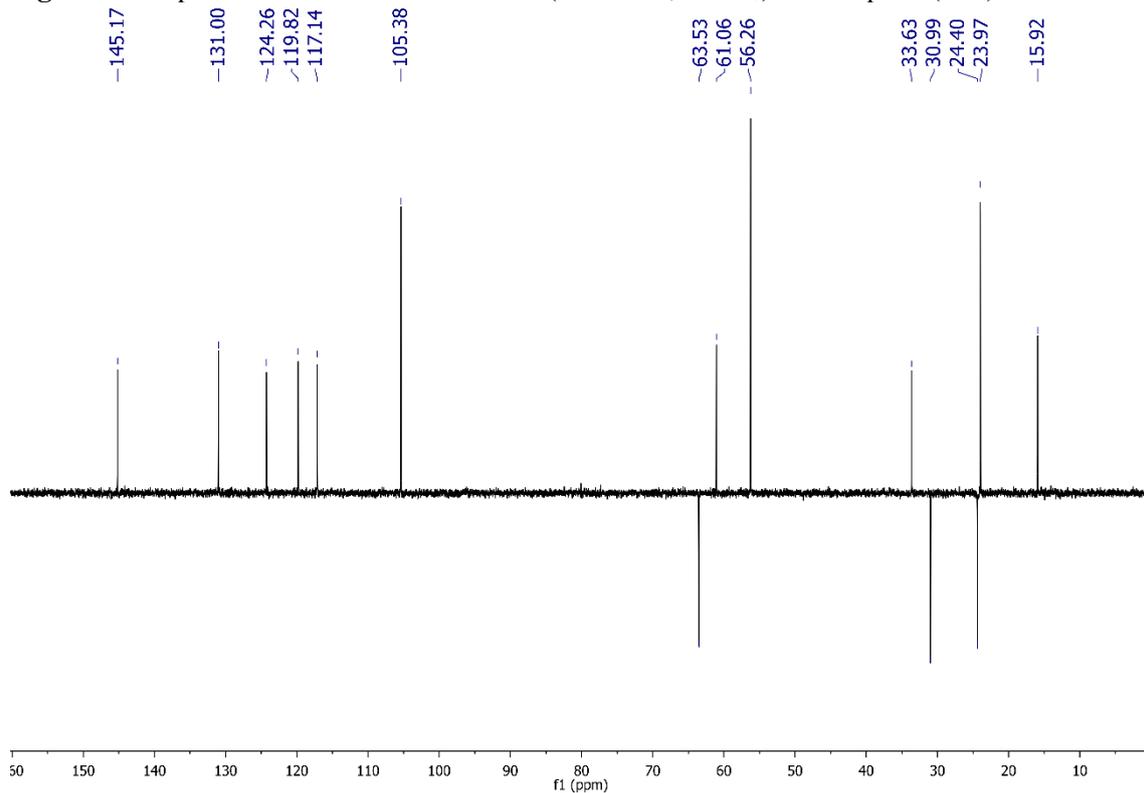


Figura 93. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(13b)

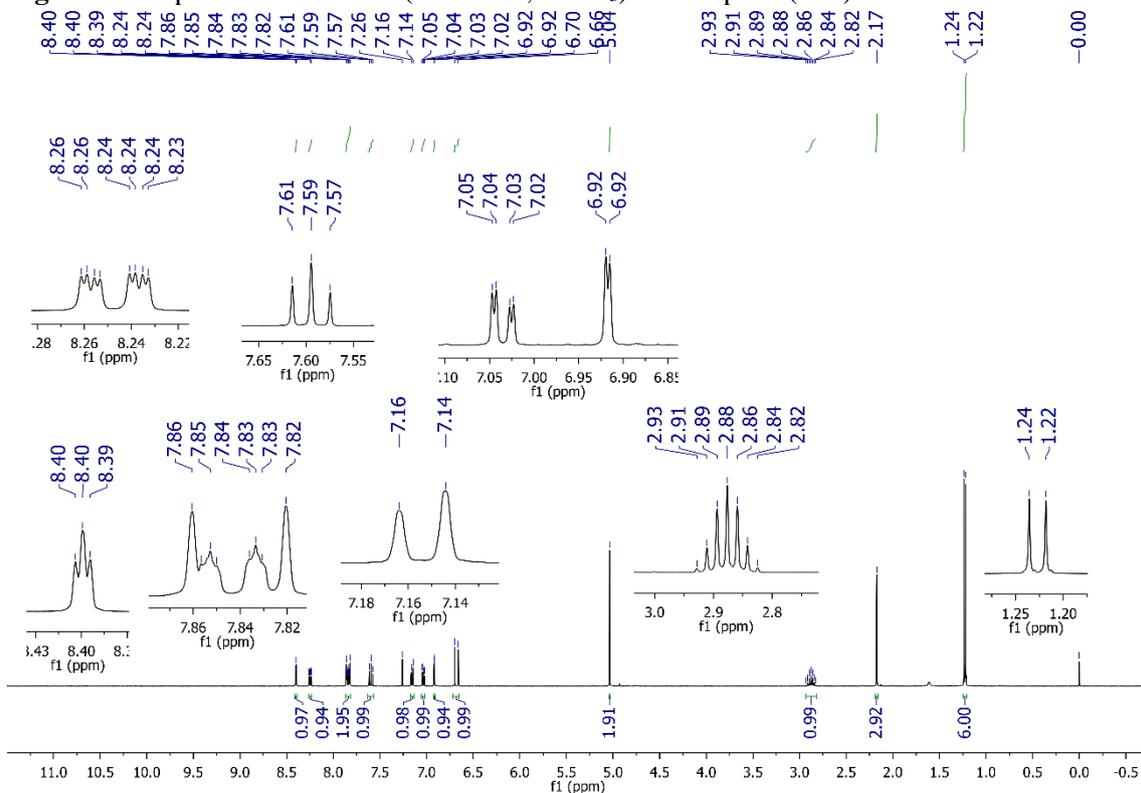


Figura 94. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(13b)

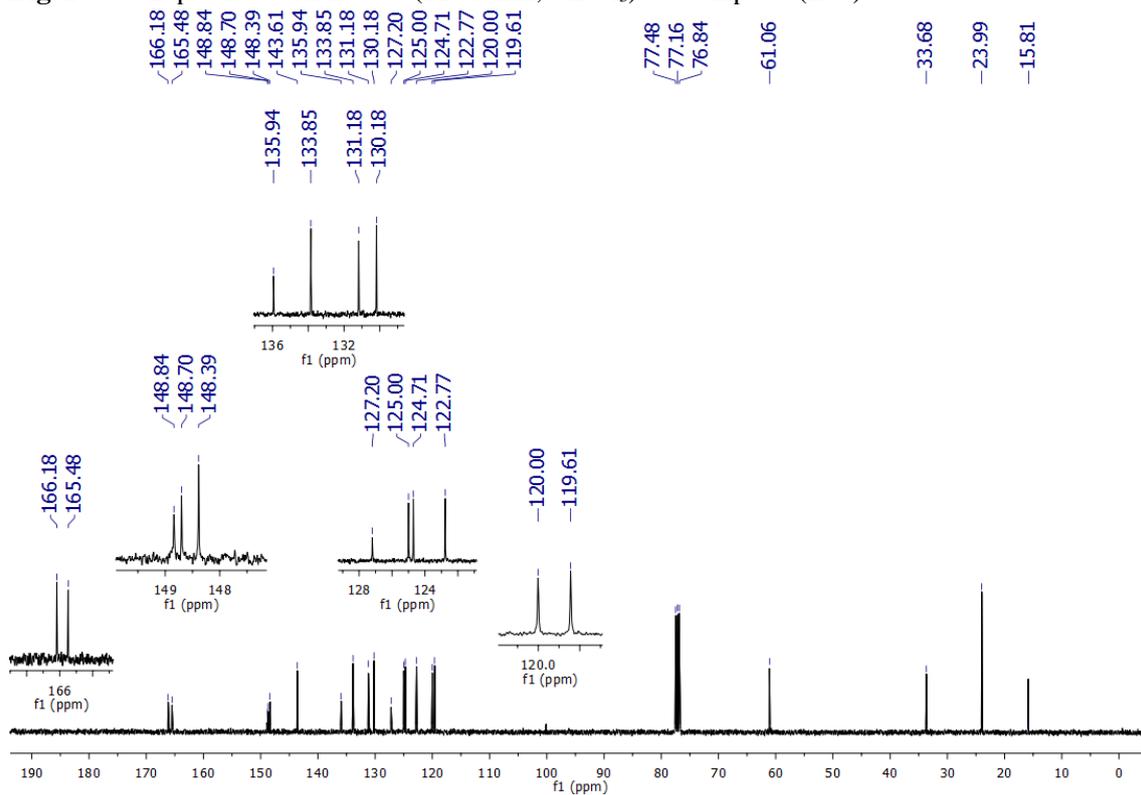


Figura 95. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto(13b)

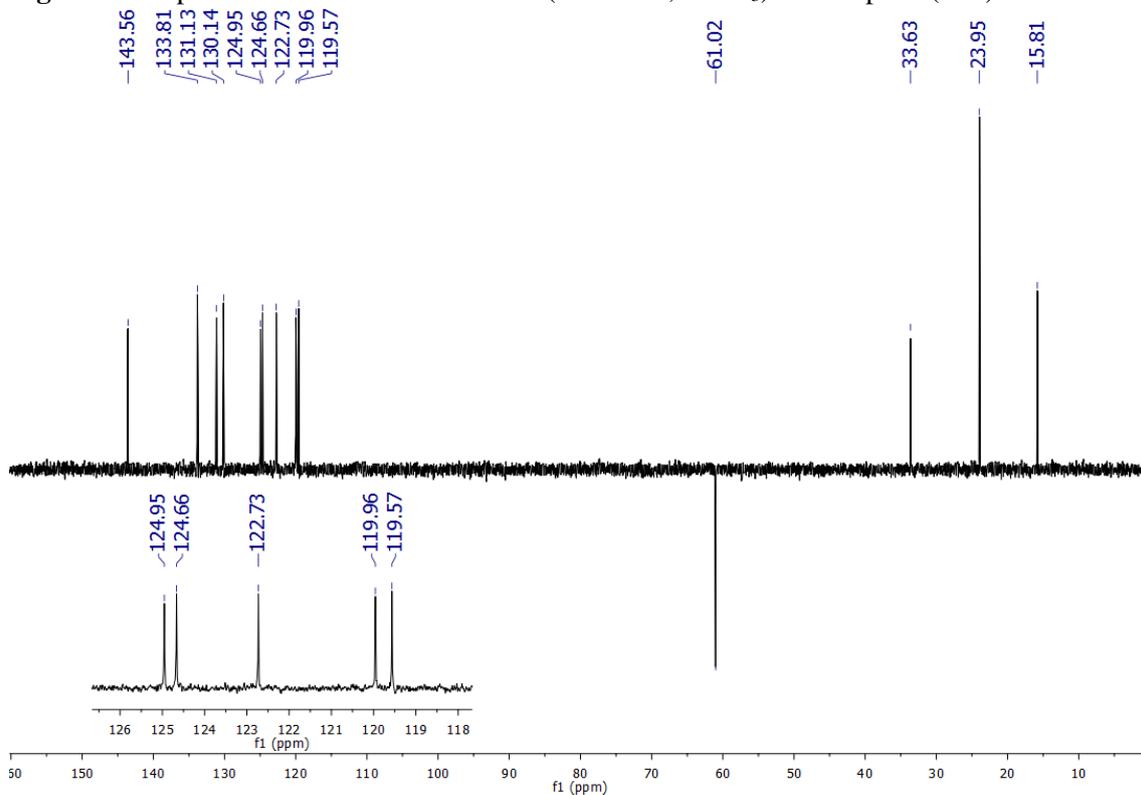


Figura 96. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (13d)

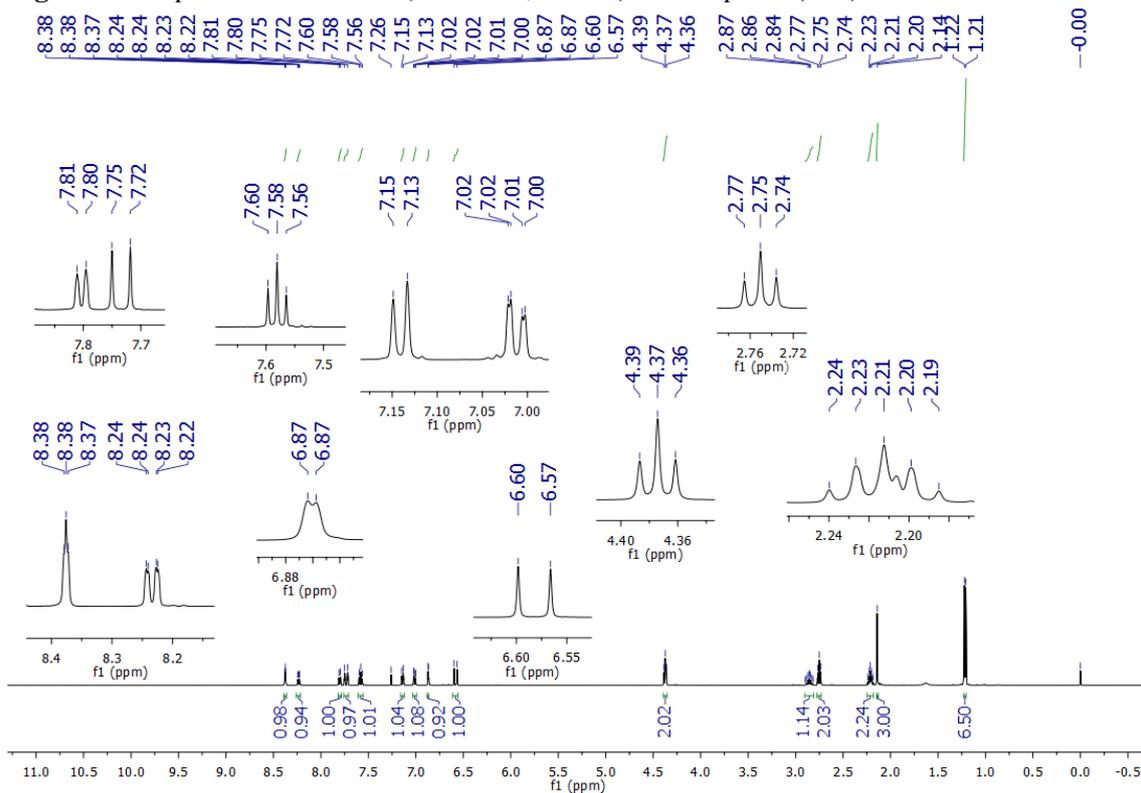


Figura 97. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (13d)

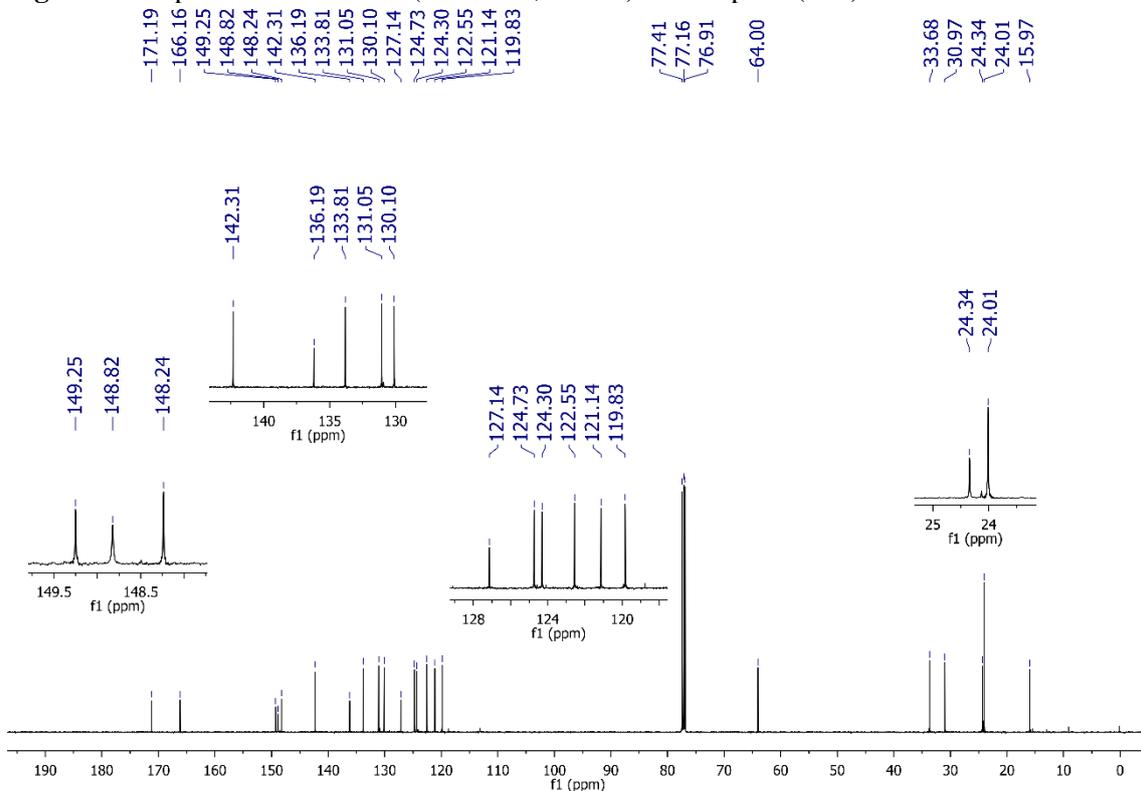


Figura 98. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto(13d)

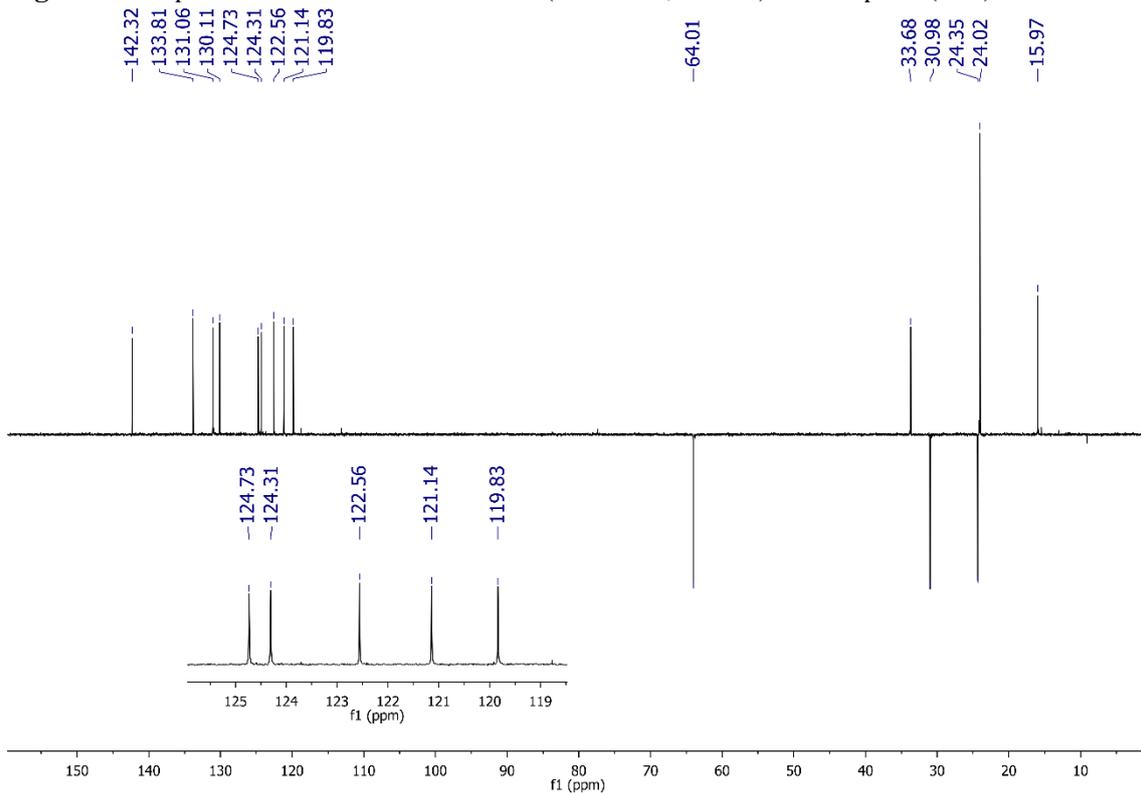


Figura 99. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(14b)

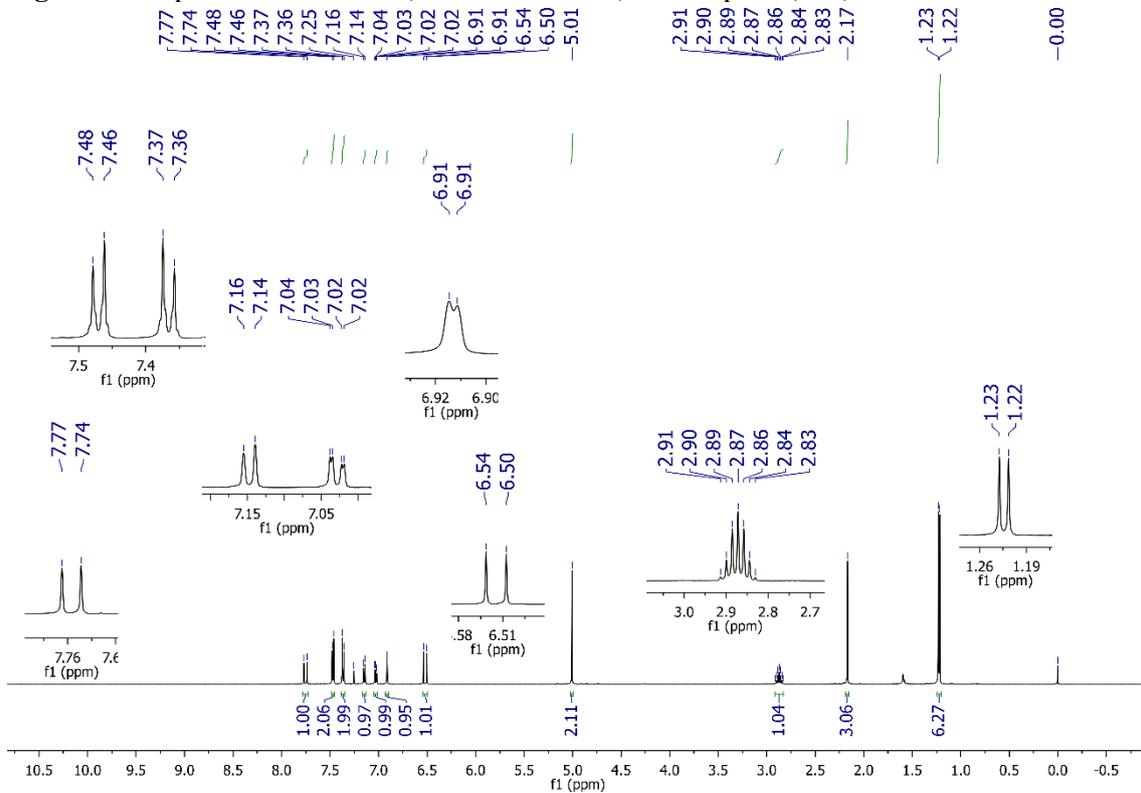


Figura 100. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(14b)

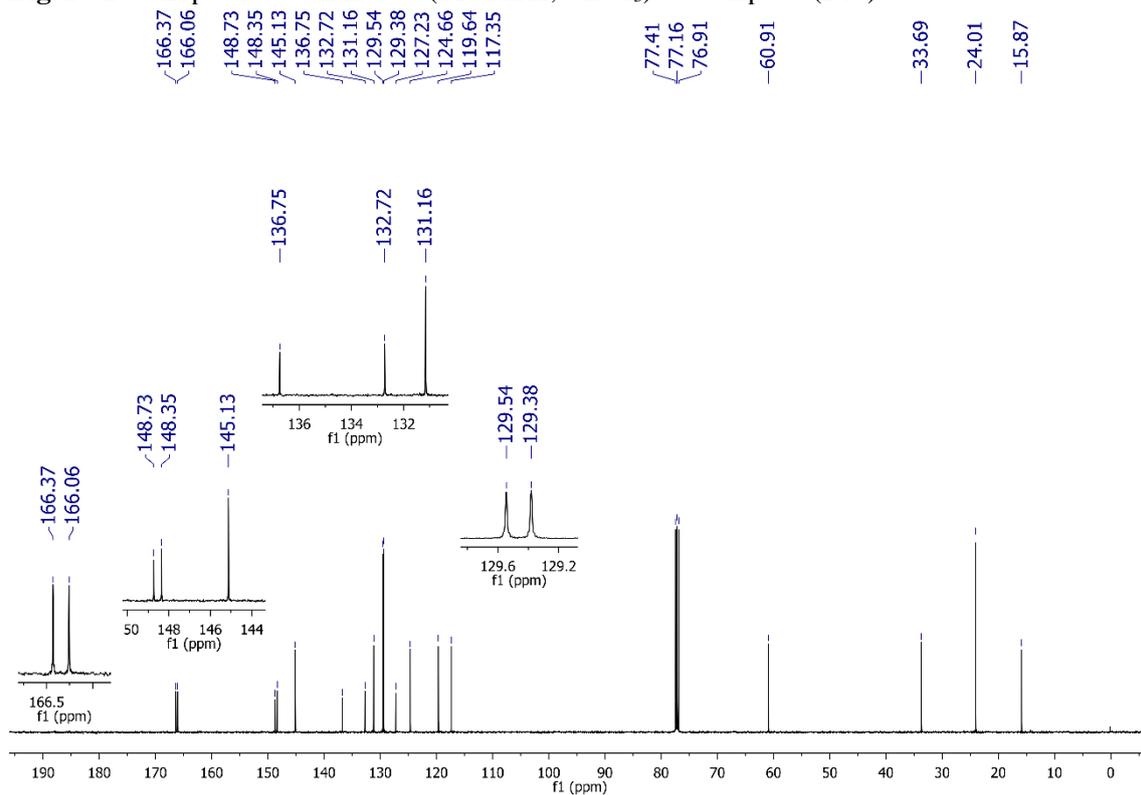


Figura 101. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto(14b)

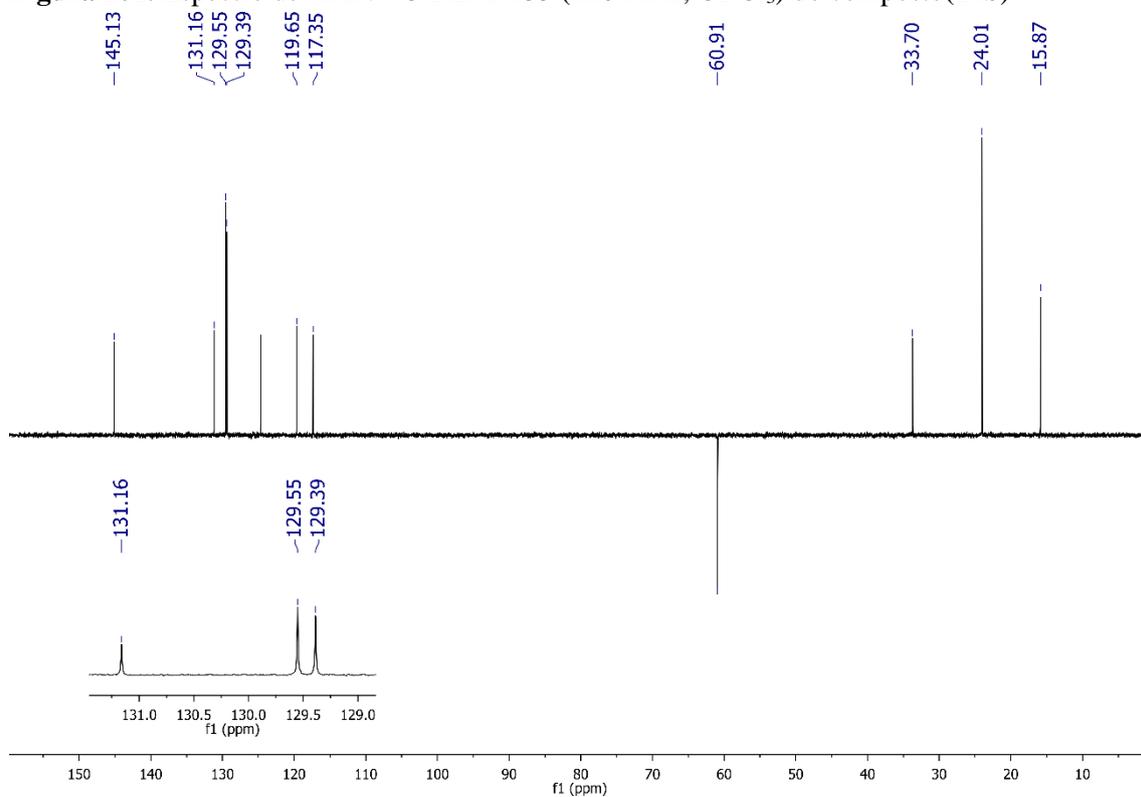


Figura 102. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto(14d)

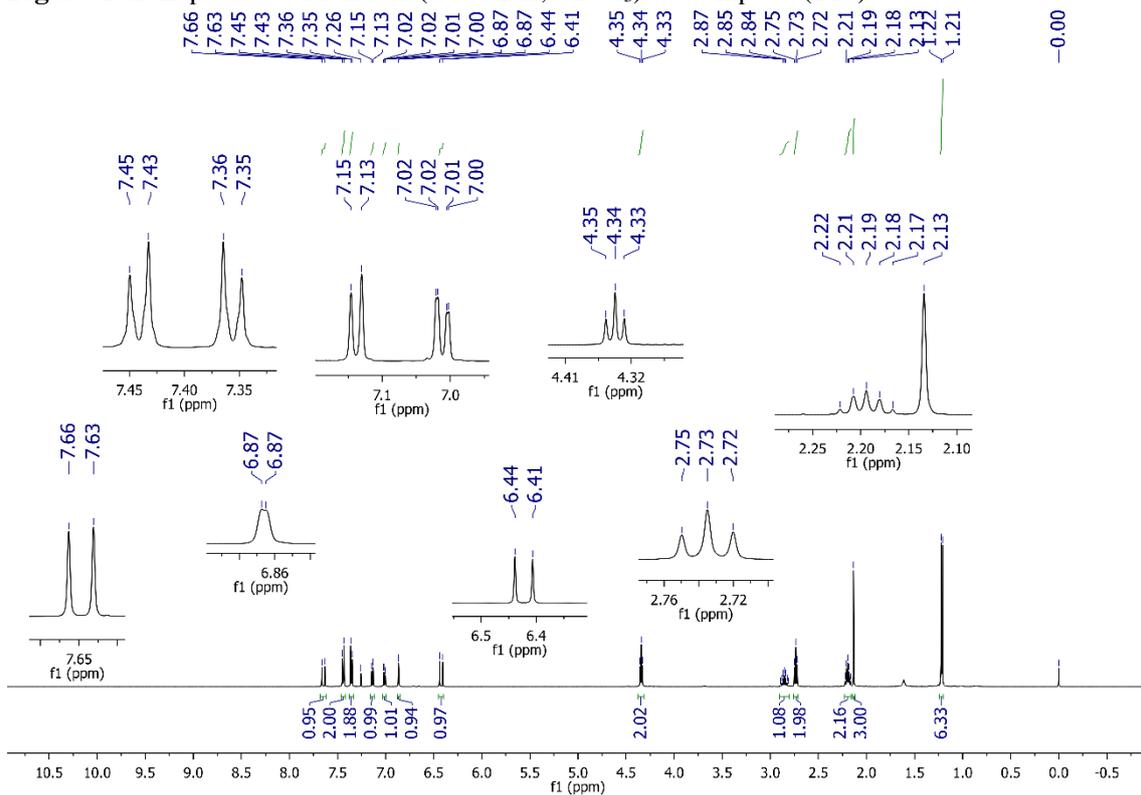


Figura 103. Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto(14d)

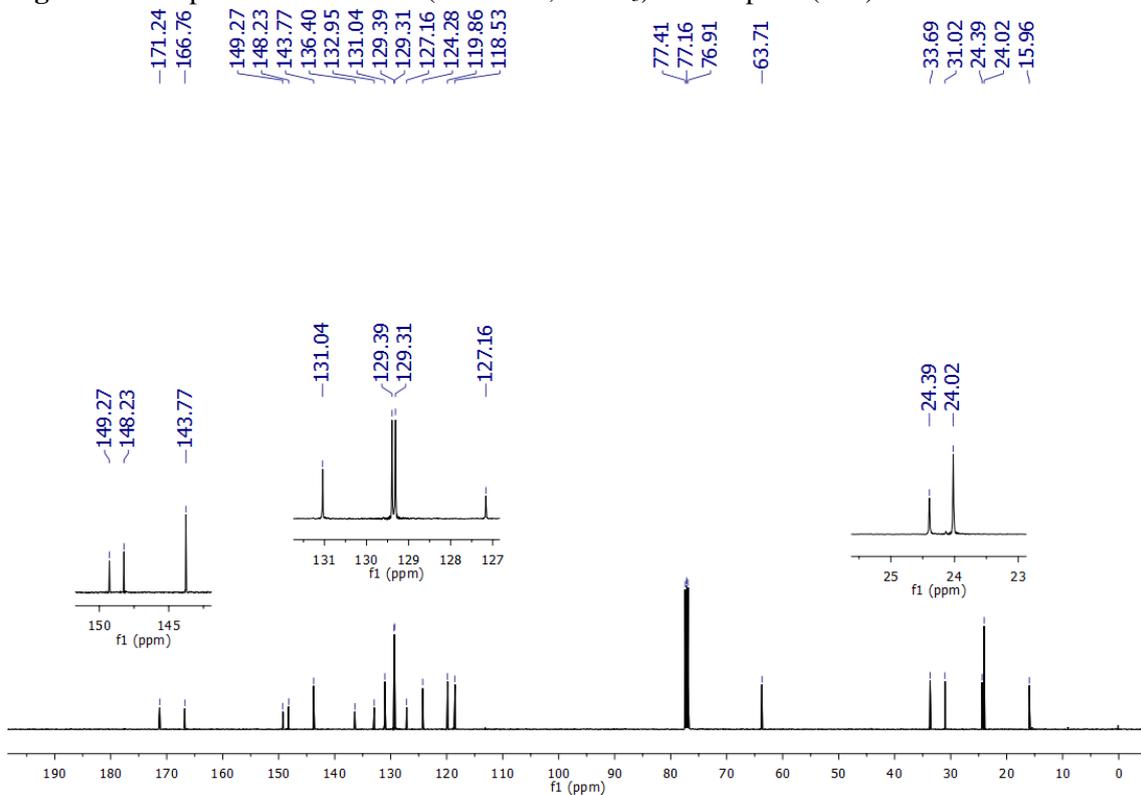


Figura 104. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (126 MHz, CDCl_3) do composto(14d)

