



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA E INORGÂNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

BRUNA MARQUES DE MESQUITA

**OBTENÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE
DERIVADOS DOS MONOTERPENOS CARVACROL E TIMOL**

FORTALEZA

2017

BRUNA MARQUES DE MESQUITA

OBTENÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE DERIVADOS
DOS MONOTERPENOS CARVACROL E TIMOL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientadora: Profa. Dra. Telma Leda Gomes de Lemos

Coorientador: Prof. Dr. Francisco José Queiroz Monte

FORTALEZA

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M543o Mesquita, Bruna Marques de.
Obtenção, caracterização e avaliação farmacológica de derivados dos monoterpenos carvacrol e timol / Bruna Marques de Mesquita. – 2017.
160 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017.

Orientação: Profa. Dra. Telma Leda Gomes de Lemos.

Coorientação: Prof. Dr. Francisco José Queiroz Monte.

1. Derivados. 2. Carvacrol. 3. Timol. 4. Acetilcolinesterase. 5. Larvicida. I. Título.

CDD

BRUNA MARQUES DE MESQUITA

OBTENÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE DERIVADOS
DOS MONOTERPENOS CARVACROL E TIMOL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Aprovada em: 09/03/2017.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Telma Leda Gomes de Lemos (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Francisco José Queiroz Monte (Coorientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Paulo Nogueira Bandeira
Universidade Estadual do Vale do Acaraú (UVA)

RESUMO

Baseado na vasta literatura sobre as propriedades terapêuticas dos monoterpênicos carvacrol e timol, utilizou-se desses compostos para a obtenção de derivados, bem como a avaliação farmacológica dos mesmos. Foram realizadas modificações no grupo hidroxila do C-1, com a obtenção de dezoito derivados, do carvacrol (**1a-1i**) e do timol (**2a-2i**), com rendimentos satisfatórios. A confirmação das estruturas foi feita utilizando métodos espectroscópicos, tais como CG/EM, IV, RMN de ^1H e ^{13}C . As substâncias obtidas e seus precursores foram submetidas à ensaio de inibição da enzima acetilcolinesterase, pelo método colorimétrico em que os derivados **1b** e **2b** apresentaram resultados positivos frente a enzima. Foram submetidas à avaliação da atividade citotóxica *in vitro*, pelo método do MTT, frente às linhagens de células SF295 (glioblastoma), HCT116 (côlon – humano) e PC3 (próstata), apresentando atividade fraca, e também, atividade larvicida que foi realizada frente às larvas de *Aedes aegypti* no terceiro estágio, tendo apresentado resultados significativos para os derivados **1a**, **1b**, **1c**, **1h**, **2a**, **2b**, **2c** e **2h**.

Palavras-chave: Derivados. Carvacrol. Timol. Citotóxica. Acetilcolinesterase. Larvicida

ABSTRACT

Based on the vast literature on the therapeutic properties of the monoterpenes carvacrol and thymol, these compounds were used to obtain derivatives and the pharmacological activities of them were evaluated. Modifications were made to the hydroxyl group of C-1, obtaining eighteen derivatives of carvacrol (**1a-1i**) and thymol (**2a-2i**), with satisfactory yields. The structures were confirmed by spectroscopic methods, such as GC/MS, IR, ^1H and ^{13}C NMR. The compounds obtained and their precursors were submitted to an inhibition test of the acetylcholinesterase enzyme using the colorimetric method in which derivatives **1b** and **2b** showed positive results against the enzyme. Their cytotoxic activity *in vitro* were evaluated against SF295 (glioblastoma), HCT116 (colon - human) and PC3 (prostate) cells by the MTT method. Results showed weak cytotoxicity activity and also larvicidal activity to larvae of *Aedes aegypti* in the third stage, presenting significant results for derivatives **1a**, **1b**, **1c**, **1h**, **2a**, **2b**, **2c** and **2h**.

Keywords: Derivatives. Carvacrol. Thymol. Cytotoxic. Acetylcholinesterase. Larvicidal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Estrutura do carvacrol e timol.....	16
Figura 2	- Estrutura do isopreno.....	19
Figura 3	- Biossíntese de ACh.....	23
Figura 4	- Reação de hidrólise da acetilcolina.....	23
Figura 5	- Estrutura dos fármacos utilizados contra a doença de Alzheimer.....	23
Figura 6	- Estrutura de alguns inseticidas.....	28
Figura 7	- Esquema de reação de obtenção dos derivados do carvacrol e do timol....	26
Figura 8	- Mecanismo geral da reação para obtenção dos derivados 1a-c e 2a-c	27
Figura 9	- Mecanismo de esterificação utilizando DMAP e DCC.....	28
Figura 10	- Cromatograma CG/EM do carvacrol.....	30
Figura 11	- Espectro de massas do carvacrol.....	30
Figura 12	- Espectro na região de IV (KBr) do carvacrol.....	31
Figura 13	- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do carvacrol.....	31
Figura 14	- Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do carvacrol.....	32
Figura 15	- Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do carvacrol.....	32
Figura 16	- Proposta de fragmentação do 1a	34
Figura 17	- Estrutura do acetato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (1a).....	35
Figura 18	- Cromatograma CG/EM do 1a	36
Figura 19	- Espectro de massas do 1a	36
Figura 20	- Espectro na região do IV (KBr) do 1a	37
Figura 21	- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 1a	37
Figura 22	- Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do 1a	38
Figura 23	- Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do 1a	38
Figura 24	- Proposta de fragmentação do 1b	39
Figura 25	- Estrutura do hexanoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (1b).....	40
Figura 26	- Cromatograma CG/EM do 1b	41
Figura 27	- Espectro de massas do 1b	41
Figura 28	- Espectro na região do IV (KBr) do 1b	42
Figura 29	- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 1b	42
Figura 30	- Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do 1b	43

Figura 31	-	Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl ₃) do 1b	43
Figura 32	-	Proposta de fragmentação do 1c	44
Figura 33	-	Estrutura de benzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (1c).....	45
Figura 34	-	Cromatograma CG/EM do 1c	46
Figura 35	-	Espectro de massas do 1c	46
Figura 36	-	Espectro na região do IV (KBr) do 1c	47
Figura 37	-	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl ₃) do 1c	47
Figura 38	-	Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl ₃) do 1c	48
Figura 39	-	Expansão do espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl ₃) do 1c	48
Figura 40	-	Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl ₃) do 1c	49
Figura 41	-	Proposta de fragmentação do 1d	50
Figura 42	-	Estrutura do 4-clorobenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (1d).....	51
Figura 43	-	Cromatograma CG/EM do 1d	52
Figura 44	-	Espectro de massas do 1d	52
Figura 45	-	Espectro na região do IV (KBr) do 1d	53
Figura 46	-	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl ₃) do 1d	53
Figura 47	-	Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl ₃) do 1d	54
Figura 48	-	Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl ₃) do 1d	54
Figura 49	-	Proposta de fragmentação do 1e	55
Figura 50	-	Estrutura do 4-bromobenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (1e).....	56
Figura 51	-	Cromatograma CG/EM do 1e	57
Figura 52	-	Espectro de massas do 1e	57
Figura 53	-	Espectro na região do IV (KBr) do 1e	58
Figura 54	-	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl ₃) do 1e	58
Figura 55	-	Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl ₃) do 1e	59
Figura 56	-	Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl ₃) do 1e	59
Figura 57	-	Proposta de fragmentação do 1f	60
Figura 58	-	Estrutura do 4-fluorobenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (1f).....	61
Figura 59	-	Cromatograma CG/EM do 1f	62
Figura 60	-	Espectro de massas do 1f	62
Figura 61	-	Espectro na região do IV (KBr) do 1f	63
Figura 62	-	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl ₃) do 1f	63

Figura 63	-	Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do 1f	64
Figura 64	-	Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do 1f	64
Figura 65	-	Proposta de fragmentação do 1g	65
Figura 66	-	Estrutura do 4-nitrobenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (1g).....	66
Figura 67	-	Cromatograma CG/EM do 1g	67
Figura 68	-	Espectro de massas do 1g	67
Figura 69	-	Espectro na região do IV (KBr) do 1g	68
Figura 70	-	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 1g	68
Figura 71	-	Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do 1g	69
Figura 72	-	Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do 1g	69
Figura 73	-	Proposta de fragmentação do 1h	70
Figura 74	-	Estrutura do 4-metoxibenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (1h).....	71
Figura 75	-	Cromatograma CG/EM do 1h	72
Figura 76	-	Espectro de massas do 1h	72
Figura 77	-	Espectro na região do IV (KBr) do 1h	73
Figura 78	-	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 1h	73
Figura 79	-	Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do 1h	74
Figura 80	-	Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do 1h	74
Figura 81	-	Proposta de fragmentação do 1i	75
Figura 82	-	Estrutura do 4-metilbenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (1i).....	76
Figura 83	-	Cromatograma CG/EM do 1i	77
Figura 84	-	Espectro de massas do 1i	77
Figura 85	-	Espectro na região do IV (KBr) do 1i	78
Figura 86	-	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 1i	78
Figura 87	-	Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do 1i	79
Figura 88	-	Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do 1i	79
Figura 89	-	Cromatograma CG/EM do timol.....	86
Figura 90	-	Espectro de massas do timol.....	86
Figura 91	-	Espectro na região do IV (KBr) do timol.....	87
Figura 92	-	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do timol.....	87
Figura 93	-	Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do timol.....	88
Figura 94	-	Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do timol.....	88

Figura 95 - Proposta de fragmentação do 2a	90
Figura 96 - Estrutura do acetato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2a).....	91
Figura 97 - Cromatograma CG/EM do 2a	92
Figura 98 - Espectro de massas do 2a	92
Figura 99 - Espectro na região de IV (KBr) de 2a	93
Figura 100 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do 2a	93
Figura 101 - Espectro de RMN de ¹³ C-BB (75 MHz, CDCl ₃) do 2a	94
Figura 102 - Espectro de RMN de ¹³ C-DEPT 135° (CDCl ₃) do 2a	94
Figura 103 - Proposta de fragmentação do 2b	95
Figura 104 - Estrutura do hexanoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2b).....	96
Figura 105 - Cromatograma CG/EM do 2b	97
Figura 106 - Espectro de massas do 2b	97
Figura 107 - Espectro na região de IV (KBr) do 2b	98
Figura 108 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do 2b	98
Figura 109 - Espectro de RMN de ¹³ C-BB (75 MHz, CDCl ₃) do 2b	99
Figura 110 - Espectro de RMN de ¹³ C-DEPT 135° (CDCl ₃) do 2b	99
Figura 111 - Proposta de fragmentação do 2c	100
Figura 112 - Estrutura de benzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2c).....	101
Figura 113 - Cromatograma CG/EM do 2c	102
Figura 114 - Espectro de massas do 2c	102
Figura 115 - Espectro na região do IV (KBr) do 2c	103
Figura 116 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do 2c	103
Figura 117 - Espectro de RMN de ¹³ C-BB (75 MHz, CDCl ₃) do 2c	104
Figura 118 - Espectro de RMN de ¹³ C-DEPT 135° (CDCl ₃) do 2c	104
Figura 119 - Proposta de fragmentação do 2d	105
Figura 120 - Estrutura do 4-clorobenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2d).....	106
Figura 121 - Cromatograma CG/EM do 2d	107
Figura 122 - Espectro de massas do 2d	107
Figura 123 - Espectro na região de IV (KBr) do 2d	108
Figura 124 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do 2d	108
Figura 125 - Espectro de RMN de ¹³ C-BB (75 MHz, CDCl ₃) do 2d	109
Figura 126 - Espectro de RMN de ¹³ C-DEPT 135° (CDCl ₃) do 2d	109

Figura 127 - Proposta de fragmentação do 2e	110
Figura 128 - Estrutura do 4-bromobenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2e).....	111
Figura 129 - Cromatograma CG/EM do 2e	112
Figura 130 - Espectro de massas do 2e	112
Figura 131 - Espectro na região de IV (KBr) do 2e	113
Figura 132 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do 2e	113
Figura 133 - Espectro de RMN de ¹³ C-BB (75 MHz, CDCl ₃) do 2e	114
Figura 134 - Espectro de RMN de ¹³ C-DEPT 135° (CDCl ₃) do 2e	114
Figura 135 - Proposta de fragmentação do 2f	115
Figura 136 - Estrutura do 4-fluorobenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2f).....	116
Figura 137 - Cromatograma CG/EM do 2f	117
Figura 138 - Espectro de massas do 2f	117
Figura 139 - Espectro na região de IV (KBr) do 2f	118
Figura 140 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do 2f	118
Figura 141 - Espectro de RMN de ¹³ C-BB (75 MHz, CDCl ₃) do 2f	119
Figura 142 - Espectro de RMN de ¹³ C-DEPT 135° do 2f	119
Figura 143 - Proposta de fragmentação do 2g	120
Figura 144 - Estrutura do 4-nitrobenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2g).....	121
Figura 145 - Cromatograma CG/EM do 2g	122
Figura 146 - Espectro de massas do 2g	122
Figura 147 - Espectro na região do IV (KBr) do 2g	123
Figura 148 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do 2g	123
Figura 149 - Espectro de RMN de ¹³ C-BB (75 MHz, CDCl ₃) do 2g	124
Figura 150 - Espectro de RMN de ¹³ C-DEPT 135° (CDCl ₃) do 2g	124
Figura 151 - Espectro de RMN-HMBC (300 MHz, CDCl ₃) do 2g	125
Figura 152 - Expansão do espectro de RMN-HMBC (300 MHz, CDCl ₃) do 2g	125
Figura 153 - Expansão do espectro de RMN-HMBC (300 MHz, CDCl ₃) do 2g	126
Figura 154 - Proposta de fragmentação do 2h	127
Figura 155 - Estrutura do 4-metoxibenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2h).....	128
Figura 156 - Cromatograma CG/EM do 2h	129
Figura 157 - Espectro de massas de 2h	129
Figura 158 - Espectro na região do IV (KBr) do 2h	130

Figura 159 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 2h	130
Figura 160 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do 2h	131
Figura 161 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do 2h	131
Figura 162 - Proposta de fragmentação do 2i	132
Figura 163 - Estrutura do 4-metilbenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2i).....	133
Figura 164 - Cromatograma CG/EM do 2i	134
Figura 165 - Espectro de massas do 2i	134
Figura 166 - Espectro na região do IV (KBr) do 2i	135
Figura 167 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 2i	135
Figura 168 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do 2i	136
Figura 169 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do 2i	136
Figura 170 - Reação de Ellman catalisada pela acetilcolinesterase.....	142
Figura 171 - Estrutura química do MTT e sua transformação em formazan.....	143
Figura 172 - Estrutura química do carvacrol, timol e seus derivados 1a-c e 2a-c	149
Figura 173 - Estrutura química do carvacrol, timol e seus derivados 1d-i e 2d-i	150
Figura 174 - Estrutura química do Temephos®.....	153

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Atividades farmacológicas relatadas para carvacrol e timol.....	20
Tabela 2	- Derivados do carvacrol e timol relatados na literatura.....	21
Tabela 3	- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do carvacrol.....	29
Tabela 4	- Estrutura, tempo reacional e rendimento dos derivados do carvacrol (1a-i).....	33
Tabela 5	- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB de 1a	35
Tabela 6	- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB de 1b	44
Tabela 7	- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do 1c	45
Tabela 8	- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do 1d	51
Tabela 9	- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do 1e	56
Tabela 10	- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do 1f	61
Tabela 11	- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do 1g	66
Tabela 12	- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do 1h	71
Tabela 13	- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do 1i	76
Tabela 14	- Dados de CG/EM dos derivados 1a-i	80
Tabela 15	- Dados de infravermelho do carvacrol e dos derivados 1a-i	81
Tabela 16	- Dados de RMN de ^1H dos derivados 1a-i	82
Tabela 17	- Dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C -BB dos derivados 1a-i	84
Tabela 18	- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do timol.....	85
Tabela 19	- Estrutura, tempo reacional e rendimento dos derivados do timol (2a-i).....	89
Tabela 20	- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB de 2a	91
Tabela 21	- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB de 2b	96
Tabela 22	- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB de 2c	101
Tabela 23	- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do 2d	106
Tabela 24	- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB de 2e	111
Tabela 25	- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C do 2f	116
Tabela 26	- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C do 2g	121
Tabela 27	- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C do 2h	128
Tabela 28	- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do 2i	133
Tabela 29	- Dados de CG/EM dos derivados 2a-i	137

Tabela 30	-	Dados de infravermelho do timol e dos derivados 2a-i	138
Tabela 31	-	Dados de RMN de ¹ H dos derivados 2a-i	139
Tabela 32	-	Dados espectroscópicos de RMN de ¹³ C-BB dos derivados 2a-i	141
Tabela 33	-	Resultado do teste de inibição da enzima acetilcolinesterase.....	143
Tabela 34	-	Média do percentual de inibição de crescimento celular para carvacrol, timol e seus derivados na concentração de 25 µg/mL.....	144
Tabela 35	-	Resultados da CL50 frente às larvas de <i>Aedes aegypti</i>	145

SUMÁRIO

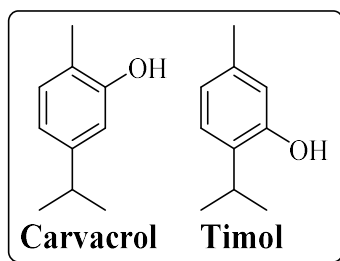
1	INTRODUÇÃO.....	16
2	OBJETIVOS.....	18
2.1	Objetivo Geral.....	18
2.2	Objetivos Específicos.....	18
3	LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO.....	19
3.1	Carvacrol e timol.....	19
3.2	Derivados do carvacrol e do timol.....	20
3.3	Atividade antiacetilcolinesterásica e Alzheimer.....	22
3.4	Atividade citotóxica e o câncer.....	24
3.5	Atividade larvicida.....	24
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	26
4.1	Carvacrol.....	29
4.2	Transformações químicas do carvacrol.....	33
4.3	Caracterização estrutural dos derivados 1a-i.....	34
4.3.1	<i>Acetato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (1a)</i>	34
4.3.2	<i>Hexanoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (1b)</i>	39
4.3.3	<i>Benzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (1c)</i>	44
4.3.4	<i>4-clorobenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (1d)</i>	50
4.3.5	<i>4-bromobenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (1e)</i>	55
4.3.6	<i>4-fluorobenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (1f)</i>	60
4.3.7	<i>4-nitrobenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (1g)</i>	65
4.3.8	<i>4-metoxibenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (1h)</i>	70
4.3.9	<i>4-metilbenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (1i)</i>	75
4.4	Timol.....	85
4.5	Transformações química do timol.....	89
4.6	Caracterização estrutural dos derivados 2a-i.....	90
4.6.1	<i>Acetato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2a)</i>	90
4.6.2	<i>Hexanoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2b)</i>	95
4.6.3	<i>Benzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2c)</i>	100
4.6.4	<i>4-clorobenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2d)</i>	105

4.6.5	<i>4-bromobenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2e)</i>	110
4.6.6	<i>4-fluorobenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2f)</i>	115
4.6.7	<i>4-nitrobenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2g)</i>	120
4.6.8	<i>4-metoxibenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2h)</i>	127
4.6.9	<i>4-metilbenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2i)</i>	132
4.7	Avaliação farmacológica	142
4.7.1	<i>Atividade antiacetilcolinesterásica</i>	142
4.7.2	<i>Atividade citotóxica in vitro</i>	143
4.7.3	<i>Atividade larvicida</i>	145
5	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	147
5.1	Materiais utilizados	147
5.2	Métodos cromatográficos	147
5.3	Métodos espectrométricos e espectroscópicos	147
5.3.1	<i>Cromatógrafo Gasoso acoplado ao Espectrômetro de Massas (CG/EM)</i>	148
5.3.2	<i>Espectroscopia de Infravermelho (IV)</i>	148
5.3.3	<i>Ressonância Magnética Nuclear (RMN)</i>	148
5.4	Obtenção dos derivados de carvacrol e timol	149
5.4.1	<i>Obtenção dos derivados 1a-c e 2a-c</i>	149
5.4.2	<i>Obtenção dos derivados 1d-i e 2d-i</i>	150
5.5	Avaliação farmacológica	151
5.5.1	<i>Atividade antiacetilcolinesterásica</i>	151
5.5.2	<i>Atividade citotóxica in vitro</i>	151
5.5.2.1	<i>Montagem do ensaio</i>	152
5.5.2.2	<i>Análise estatística</i>	152
5.5.3	<i>Atividade larvicida</i>	152
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	154
	REFERÊNCIAS	155

1 INTRODUÇÃO

As plantas constituem uma importante fonte de moléculas biologicamente ativas, que apresentam um grande papel no desenvolvimento de novos derivados com potencial farmacológico, com grande influência na Química Medicinal. Dentre as diversas substâncias conhecidas pelas suas atividades, destacam-se o carvacrol e o timol (Figura 1), com distribuição ampla no reino vegetal, representando um alvo frequente de estudos em razão das diversas atividades terapêuticas tais como antioxidante, larvicida, antimicrobiana, anti-inflamatória, citotóxica, entre outras (COCCIMIGLIO *et al.*, 2016; GHOLIJANI *et al.*, 2016; GOVINDARAJAN *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2016).

Figura 1 - Estrutura do carvacrol e timol



Fonte: Elaborado pelo autor

A despeito do grande interesse na síntese de novas moléculas derivadas de produtos naturais, o carvacrol e o timol apresentam-se como moléculas que reúnem grandes possibilidades de modificação estrutural, realizadas pela introdução de grupos que conferem novas propriedades químico-farmacológicas.

Dessa forma, é notável que produtos naturais tenham grande potencial no desenvolvimento de novos medicamentos, por isso a síntese de derivados do carvacrol e do timol são bastante exploradas e aplicadas nas mais diversas avaliações biológicas. Entre elas são relatadas atividades antibacteriana, leishmanicida, antinociceptiva, anti-inflamatória, entre outras (ALOKAM *et al.*, 2014; DAMASCENO *et al.*, 2014; MATHELA; SINGH; GUPTA, 2010; MORAIS *et al.*, 2014; NIKUMBH; TARE; MAHULIKAR, 2003).

Entre diversas possibilidades, a reação de acilação é uma metodologia que pode ser facilmente empregada, utilizando reagentes variados e é de fácil acesso, o que fornece inúmeras possibilidades de compostos. Utilizando diferentes anidridos de ácido carboxílico ou derivados do ácido benzoico, este trabalho explora a obtenção de derivados acilados dos monoterpenos carvacrol e timol, para avaliação de suas atividades biológicas, bem como suas caracterizações através das técnicas de IV, CG/EM, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . Dentre as atividades biológicas

avaliadas, destacam-se a atividade antiacetilcolinesterásica, atividade citotóxica *in vitro* e atividade larvicida.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Utilizar os monoterpenos carvacrol e timol como precursores para obtenção de derivados e avaliar o potencial farmacológico dos derivados obtidos.

2.2 Objetivos Específicos

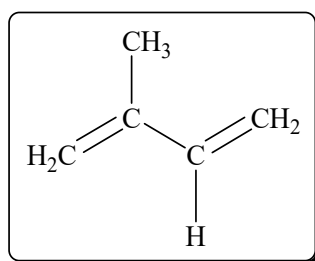
- Obter derivados do carvacrol e do timol por meio de reações de acilação, onde as modificações serão realizadas na hidroxila do C-1;
- Caracterizar os derivados obtidos através dos métodos espectroscópicos CG/EM, IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C ;
- Avaliar as atividades citotóxica *in vitro*, antiacetilcolinesterásica e larvicida do carvacrol, timol e seus derivados.

3 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

3.1 Carvacrol e timol

Terpenos são compostos formados por um conjunto de unidades de isopreno (Figura 2), distribuída em toda a natureza. São classificados de acordo com o número de átomos de carbono na molécula: monoterpenos (C_{10}), sesquiterpenos (C_{15}), diterpenos, (C_{20}), triterpenos (C_{30}) e tetraterpenos (C_{40}). Os monoterpenos são formados por duas unidades de isopreno e são os expressivos desta classe de compostos (BAKKALI *et al.*, 2008).

Figura 2 - Estrutura do isopreno



Fonte: Elaborado pelo autor

O carvacrol e timol (Figura 1, p. 16) são monoterpenos de fórmula molecular $C_{10}H_{14}O$, massa molecular de 150 g/mol, possuem estruturas similares, diferindo apenas na posição do grupo hidroxila no anel aromático (LLANA-RUIZ-CABELLO, 2014). Descoberto por Caspar Newman em 1779 e sintetizado por Von M. Lallemand em 1842 através de análise química elementar (MUÑOZ; DÁVILA, 2016; OLIVEIRA, 2010), o timol (5-metil-2-(1-metiletil)- fenol) é um sólido branco cristalino, isomérico do carvacrol (2-metil-5-(1-metiletil)- fenol) que é um líquido amarelo em temperatura ambiente. O carvacrol e o timol são biossintetizados em plantas a partir do α -terpineno e *p*-cimeno (FRIEDMAN, 2014; NOSTRO; PAPALIA, 2012).

São muito comuns em plantas aromáticas, sendo encontrados principalmente no óleo essencial de diversos gêneros, tais como *Thymus*, *Ocimum*, *Satureja*, *Thymbra*, *Monarda*, *Origanum*, *Acalypha*, *Lippia*, entre outros (MARCHESE *et al.*, 2016; NOSTRO; PAPALIA, 2012; PEIXOTO-NEVES *et al.*, 2010). Diversos estudos relatam que muitas espécies de plantas possuem inúmeras atividades biológicas em seu óleo essencial, que são atribuídas à presença de carvacrol e timol na mistura (BAKKALI *et al.*, 2008).

A Tabela 1 mostra algumas das atividades descritas mais recentemente na literatura para carvacrol e timol.

Tabela 1 - Atividades farmacológicas relatadas para carvacrol e timol

Atividade	Referência
Antifúngica	AHMAD <i>et al.</i> , 2011
	CASTRO <i>et al.</i> , 2015
	CHAVAN; TUPE, 2014
	KHAN <i>et al.</i> , 2015
	ZHANG <i>et al.</i> , 2016
Antibacteriana	BOTELHO <i>et al.</i> , 2007
	COCCIMIGLIO <i>et al.</i> , 2016
	DUNN; DAVIDSON; CRITZER, 2016
	GARCÍA-GARCÍA; LÓPEZ-MALO; PALOU, 2011
	GAVARIC <i>et al.</i> , 2015
Antioxidante	COCCIMIGLIO <i>et al.</i> , 2016
	GAVARIC <i>et al.</i> , 2015
Anti-inflamatória	GHOLIJANI <i>et al.</i> , 2016
	GUIMARÃES <i>et al.</i> , 2012
	LIMA <i>et al.</i> , 2013
Citotóxica	AYDIN; TÜRKEZ, 2014
	COCCIMIGLIO <i>et al.</i> , 2016
Larvicida	GOVINDARAJAN <i>et al.</i> , 2016
	SEO, S.-M. <i>et al.</i> , 2015

Fonte: Elaborado pelo autor

3.2 Derivados do carvacrol e do timol

No intuito de desenvolver novas moléculas biologicamente ativas, inúmeros estudos têm relatado a obtenção de novos derivados do carvacrol e do timol, e avaliação de atividades antibacteriana, leishmanicida, antinociceptiva, anti-inflamatória, entre outras (ALOKAM *et al.*, 2014; DAMASCENO *et al.*, 2014; MATHELA; SINGH; GUPTA, 2010; MORAIS *et al.*, 2014; NIKUMBH; TARE; MAHULIKAR, 2003). A Tabela 2 (p. 21) mostra alguns derivados descritos neste trabalho relatados anteriormente em artigos científicos.

A pesquisa dos artigos científicos com registro dos derivados foi realizada na base de pesquisa SciFinder®, e dentre os derivados obtidos descritos neste trabalho, seis substâncias foram relatadas apenas como produtos comerciais, sem nenhum artigo científico relacionado, e

três substâncias são inéditas.

Tabela 2 - Derivados do carvacrol e timol relatados na literatura - Continua

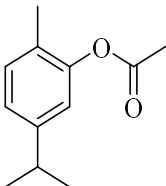
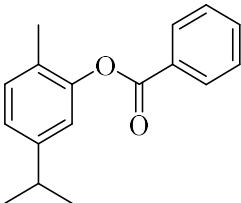
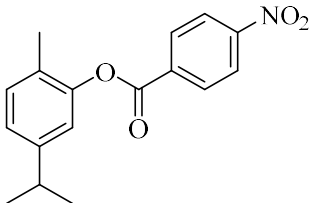
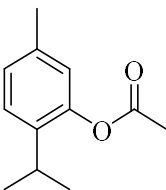
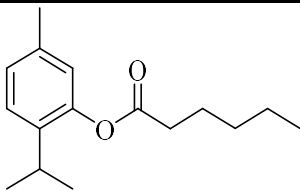
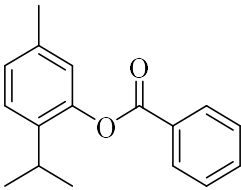
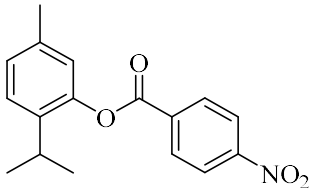
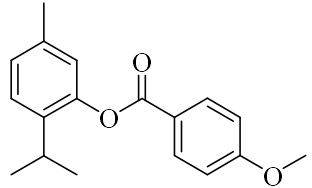
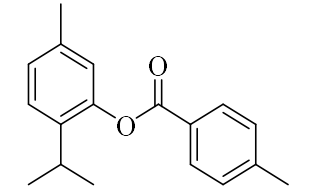
Substância	Referência
	<p>ALOKAM <i>et al.</i>, 2014 MATHELA; SINGH; GUPTA, 2010 MENSAH; REYES; STANDIFORD, 2016 MORAIS <i>et al.</i>, 2014 PIRES <i>et al.</i>, 2014 SCOTTI, L. <i>et al.</i>, 2014</p>
	<p>MATHELA; SINGH; GUPTA, 2010 MORE, <i>et al.</i> 2007 SCOTTI, L. <i>et al.</i>, 2014</p>
	<p>LE FÈVRE, 1933</p>
	<p>MATHELA; SINGH; GUPTA, 2010 MORAIS <i>et al.</i>, 2014 SARRAZIN, <i>et al.</i>, 2015 SCOTTI, L. <i>et al.</i>, 2014</p>
	<p>ANGELES-LÓPEZ <i>et al.</i>, 2010</p>
	<p>CHAKRABORTY <i>et al.</i>, 2015 MATHELA; SINGH; GUPTA, 2010 MORE, D. H. <i>et al.</i>, 2006 SCOTTI, L. <i>et al.</i>, 2014 TAYEBEE, R. <i>et al.</i>, 2010</p>

Tabela 2 - Derivados do carvacrol e timol relatados na literatura - Conclusão

Substância	Referência
	KUMAR; SINGH; CHHOKAR, 2008
	ORTAR <i>et al.</i> , 2012
	ORTAR <i>et al.</i> , 2012

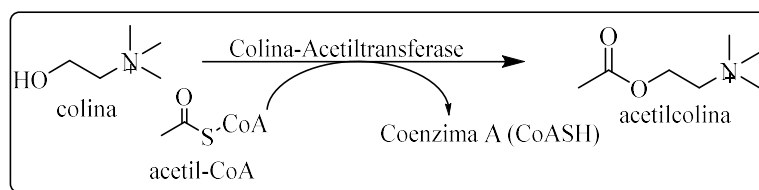
Fonte: Elaborado pelo autor

3.3 Atividade antiacetilcolinesterásica e Alzheimer

A doença de Alzheimer é uma doença degenerativa que afeta mais comumente pessoas com idade acima de 65 anos e é responsável por 50 a 60% dos casos de demência (TREVISAN *et al.*, 2003; VIEGAS JR, C. *et al.*, 2004). De acordo com Viegas Jr. *et al.* (2004), o processo degenerativo da doença de Alzheimer foi relatado por Alois Alzheimer, em 1907, e resulta em danos nas funções neuronais e dano sináptico. Afeta a memória, coordenação motora, raciocínio, e causa perda da capacidade cognitiva e demência. Está relacionada à perda de alguns neurotransmissores como a noradrenalina, serotonina, dopamina, glutamato e acetilcolina (TREVISAN *et al.*, 2003; VIEGAS JR, C. *et al.*, 2004). A acetilcolina (ACh) é responsável por impulsos nervosos essenciais à manutenção das atividades do organismo. É biossintetizada (Figura 3, p. 23) através de uma reação entre a acetil-coenzima A (acetil-CoA) e colina, catalisada pela enzima colina acetiltransferase (ChAT) (SZYMAŃSKI; MARKOWICZ; MIKICIUK-OLASIK, 2011; VIEGAS JR. *et al.*, 2004).

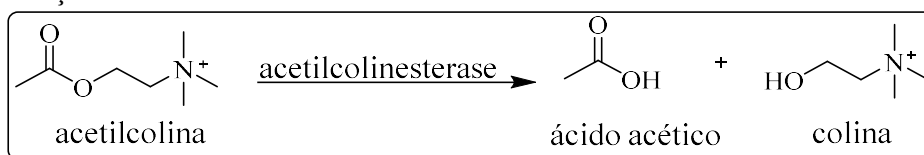
Portadores da doença de Alzheimer possuem taxas reduzidas de ACh, devido a uma deficiência no ciclo de produção de ACh, que causa uma baixa produção da ChAT, prejudicando a transmissão de ACh para as áreas sinápticas. Nas áreas sinápticas há uma alta

Figura 3 - Biossíntese de ACh

Fonte: VIEGAS JR. *et al.*, 2004

concentração de acetilcolinesterase (AChE), que hidrolisa a ACh formando colina e ácido acético (Figura 4). A inibição da AChE reduziria a degradação da ACh, melhorando a neurotransmissão, que é essencial no tratamento de Alzheimer (SERENIKI; VITAL, 2008; ZAITER, *et al.*, 2016)

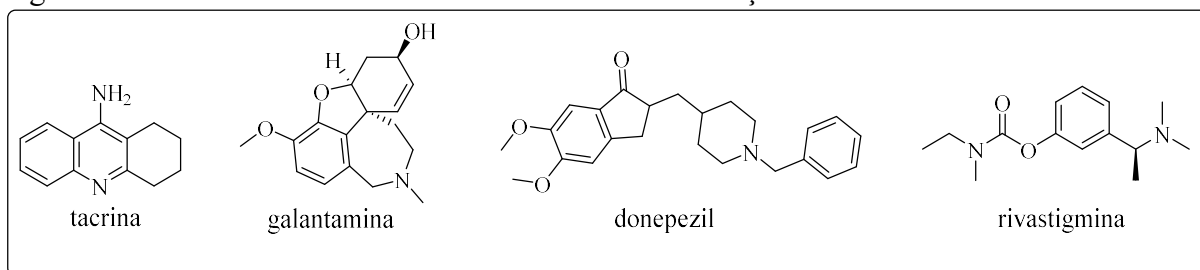
Figura 4 - Reação de hidrólise da acetilcolina



Fonte: Elaborado pelo autor

Diversos fármacos são aplicados no tratamento dos sintomas da doença de Alzheimer, e baseiam-se na hipótese colinérgica, que está relacionada com o potencial dos fármacos em recuperar a capacidade cognitiva (VIEGAS JR *et al.*, 2004). Esta hipótese sugere que os neurônios colinérgicos são profundamente prejudicados no decorrer da doença, que podem ser detectados histopatologicamente, pela perda de neurônios, ou neuroquimicamente, pela perda das enzimas que sintetizam ou degradam a ACh (PINTO; LANCTÔT; HERRMANN, 2011). Atualmente, alguns medicamentos são comercializados indicados para o tratamento da doença de Alzheimer e são conhecidos como inibidores da acetilcolinesterase, como tacrina, galantamina, donepezil e rivastigmina. As estruturas dos fármacos estão representadas na Figura 5.

Figura 5 - Estrutura dos fármacos utilizados contra a doença de Alzheimer



Fonte: Elaborado pelo autor

3.4 Atividade citotóxica e o câncer

O câncer é considerado uma das doenças que mais causam mortes em todo o mundo e é caracterizada pela produção exagerada de células anormais que não respondem adequadamente aos mecanismos típicos (JAIN *et al.*, 2017). Essas células em proliferação se transformam em células malignas e invadem outros tecidos do corpo, resultando na metástase (SAHA E KHUDA-BUKHSH, 2013).

Estudos envolvendo novos fármacos contra o câncer são avaliados quanto a sua citotoxicidade, que está relacionada com a capacidade de determinada substância causar danos em uma célula viva, afetando suas características funcionais e estruturais (VINKEN; BLAAUBOER, 2016). A maioria dos testes de citotoxicidade baseiam-se em alterações na membrana celular, que é caracterizada pela entrada de um corante, que geralmente é impermeável. Assim, o corante é utilizado para distinguir as células vivas das células mortas (RUAS, 2010). O teste com MTT indica mudança colorimétrica que ocorre devido a conversão do MTT em azul de formazan (Figura 171, p. 143), formado a partir de enzimas mitocondriais presentes somente em células metabolicamente ativas.

Dessa forma, o efeito citotóxico de determinadas substâncias, se relaciona com o efeito anticâncer de determinados compostos devido à citotoxicidade frente a algumas linhagens de células tumorais.

3.5 Atividade larvicida

Os mosquitos são os principais responsáveis pela transmissão de inúmeras doenças, como a malária, dengue, febre amarela, Chikungunya e zika (ALI, *et al.*, 2014; SCHULER-FACCINI *et al.*, 2017). As principais espécies que transmitem parasitoses e arboviroses são as do gênero *Aedes*, *Anopheles* e *Culex* (Diptera, Culicidae). Em regiões em que a disponibilidade de vacinas é pequena, o principal meio de prevenção utilizado é o controle do mosquito (TOURÉ, S. *et al.*, 2016).

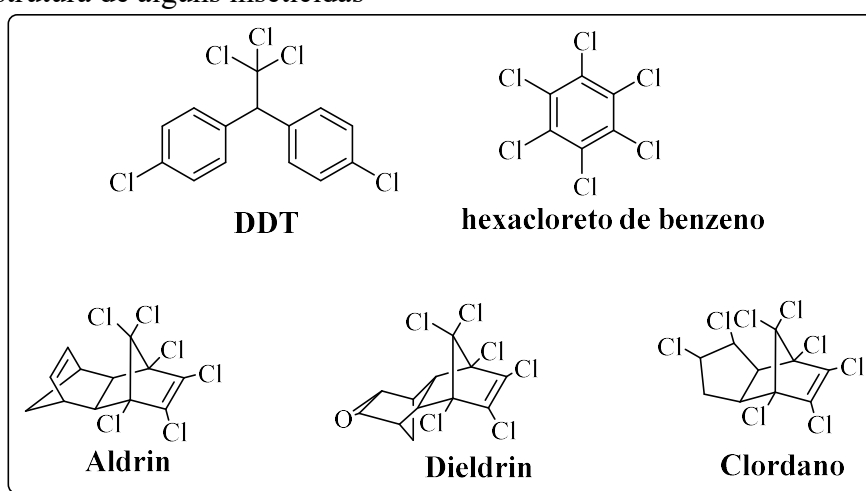
Aedes aegypti está presente nos continentes Ásia, África, América Central e do Sul, e é o transmissor da febre amarela e da dengue, para esta última não há vacina. A dengue é uma doença encontrada em regiões tropicais e sub-tropicais, principalmente em zonas urbana e semi-urbana. Estima-se que cerca de 390 milhões de infecção por ano, sendo 96 milhões de casos que se manifestam clinicamente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, [2016]). A dengue pode ser causada por quatro diferentes tipos de arbovírus e ocorre nas formas assintomática,

clássica, hemorrágica e outras formas mais graves (EL-SHEIKH; AL-FIFI; ALABBOUD, 2012).

O controle da dengue está condicionado ao uso de inseticidas, e o uso contínuo tem ocasionado uma maior resistência dos mosquitos, resultando em uma menor eficácia, além do que alguns produtos foram removidos do mercado devido sua toxicidade para o meio ambiente (TOURÉ, S. *et al.*, 2016).

Alguns inseticidas bastante conhecidos são difeniltricloroetano (DDT), hexacloro de benzeno (BHC), Aldrin, Dieldrin e Clordano (Figura 6).

Figura 6 - Estrutura de alguns inseticidas



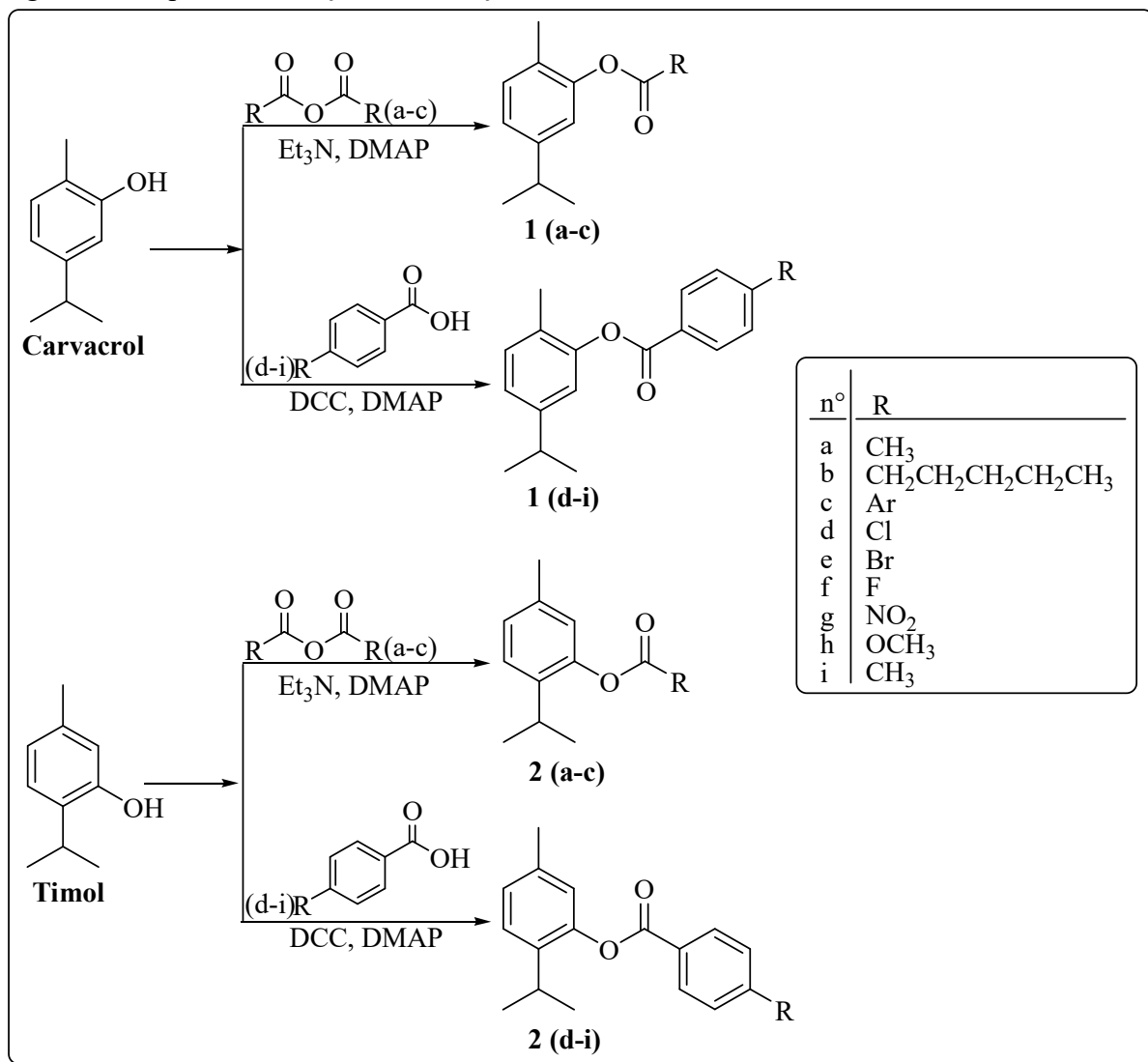
Fonte: Elaborado pelo autor

Com a crescente resistência dos mosquitos frente aos inseticidas comuns, torna-se frequente a busca por novas alternativas no combate do *Aedes aegypti*, que sejam menos agressivas ao meio ambiente e menos tóxicos aos seres humanos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram obtidos 18 derivados dos monoterpênos carvacrol e timol, sendo 9 provenientes do carvacrol e 9 do timol. Os derivados do carvacrol e timol foram identificados como **1** e **2**, respectivamente, acompanhados de uma letra de **a** a **i** (Figura 7)

Figura 7 - Esquema de reação de obtenção dos derivados do carvacrol e do timol



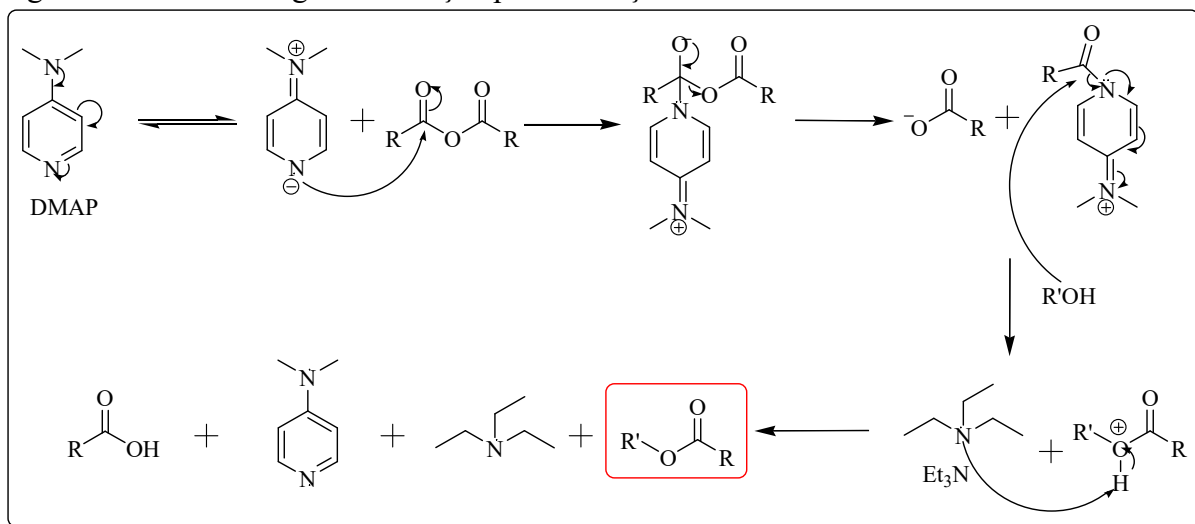
Fonte: Elaborado pelo autor

As estruturas dos derivados foram confirmadas através de técnicas de Espectrometria de Massas (EM), Espectroscopia de Infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H [300 MHz, CDCl₃], de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] e ¹³C-DEPT 135°, e seus dados espectroscópicos foram utilizados para comparação com os dados do

carvacrol e do timol, possibilitando confirmar as transformações químicas através das diferenças entre o material de partida e os derivados obtidos. As reações foram realizadas através de modificações na hidroxila do C-1 das estruturas dos compostos precursores, e optou-se pela reação de acilação utilizando diferentes anidridos de ácido e diferentes ácidos derivados do ácido benzoico como agentes acilantes, sendo obtidos dezoito ésteres no total.

As metodologias adotadas para as reações de acilação do carvacrol e do timol estão descritas nos itens 5.4.1 e 5.4.2 e segue a metodologia utilizada por Fonseca *et al.* (2015) e por Narender *et al.* (2009), com modificações. Para a obtenção de **1a-c** e **2a-c**, foram empregados três diferentes anidridos de ácido como doador de acila nas reações, anidrido acético, anidrido hexanoico e anidrido benzoico, das quais o mecanismo geral é descrito na Figura 8.

Figura 8 - Mecanismo geral da reação para obtenção dos derivados **1a-c** e **2a-c**



Fonte: XU *et al.*, 2005

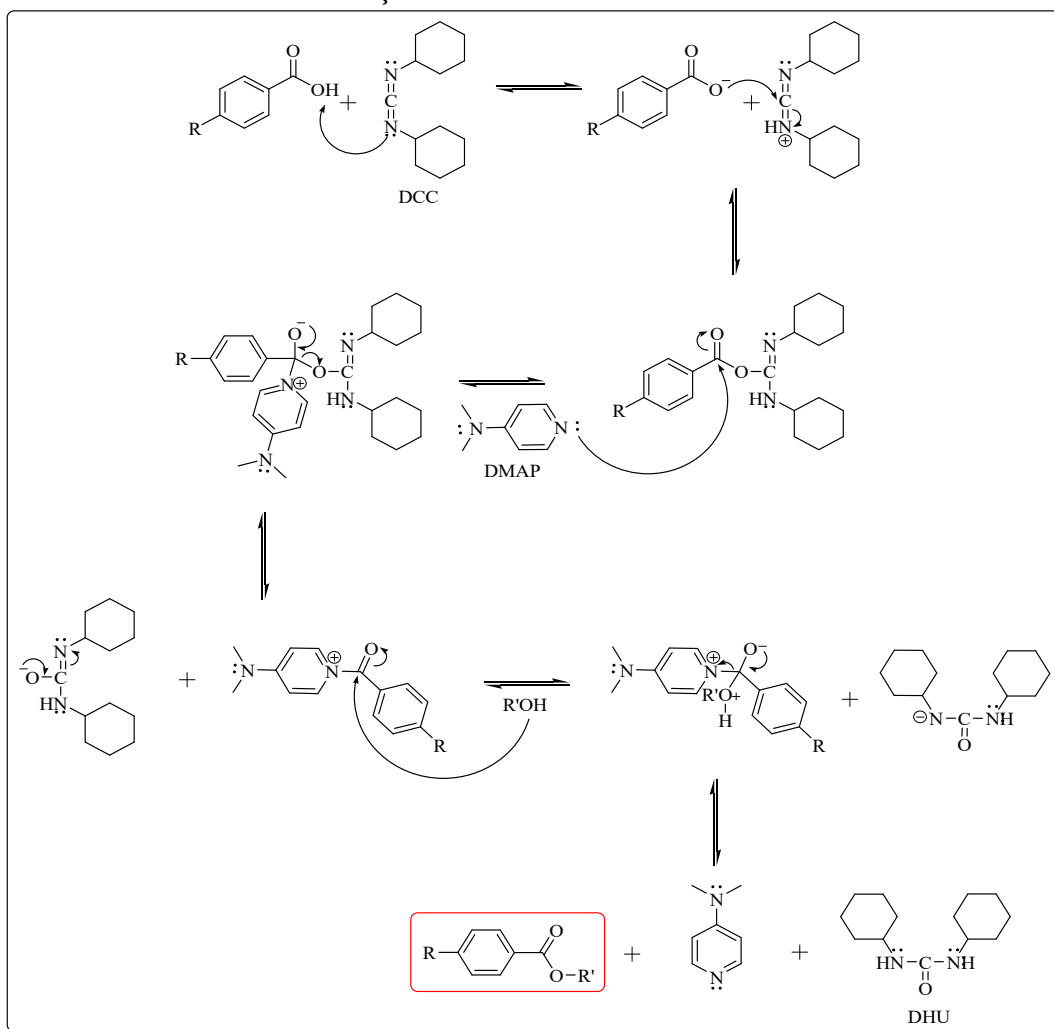
Na reação, o DMAP atua com um catalisador nucleofílico. Por ser mais nucleofílico que o álcool (ou fenol), o DMAP ataca a carbonila formando um intermediário tetraédrico, aumentando a reatividade da carbonila frente à OH, facilitando a formação do éster (CAREY; SUNDBERG, 2007).

Para a obtenção dos derivados **1d-i** e **2d-i**, foram utilizados seis diferentes ácidos derivados do ácido benzoico, que são o ácido 4-clorobenzoico, ácido 4-bromobenzoico, ácido 4-fluorobenzoico, ácido 4-nitrobenzoico, ácido 4-metoxibenzoico e ácido *p*-toluico. A metodologia de esterificação que utiliza de DCC e DMAP é largamente empregada em síntese orgânica devido sua alta eficácia. De acordo com Carey e Sundberg (2007), o mecanismo da

reação (Figura 9) sugere que o DCC tem o papel de aumentar a eletrofilicidade do grupo carbonílico do ácido carboxílico utilizado, como resultado da adição do ânion do ácido carboxílico ao carbono do grupo N=C=N do DCC. O derivado da ureia O-acilado formado nesta etapa, é um produto bastante reativo devido à grande tendência do grupo diciclohexil-ureia (DHU) ser eliminado devido a estabilidade.

O DMAP é mais nucleofílico que o fenol nas reações consideradas, e reage primeiro com o intermediário O-acilado derivado da ureia. Uma amida bastante reativa é formada e em seguida sofre um ataque nucleofílico do grupo OH do fenol na carbonila. (NEISES; STEGLICH, 1978 *apud* WESTPHAL, 2006)

Figura 9 - Mecanismo de esterificação utilizando DMAP e DCC



Fonte: WESTPHAL, 2006

4.1 Carvacrol

O carvacrol tem um aspecto oleoso, com coloração amarelada e é solúvel em diclorometano (DCM), acetato de etila (AcOEt), metanol (MeOH), entre outros solventes. Foram realizadas análises dos métodos espectroscópicos, como Espectrometria de Massas (EM), Espectroscopia de Infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H [300 MHz, CDCl_3], de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] e ^{13}C -DEPT 135° , com os respectivos espectros relacionados nas Figuras 11 (p. 30), 12 (p. 31), 13 (p. 31), 14 (p. 32) e 15 (p. 32), para comparar com os dados dos derivados obtidos. A Tabela 3 mostra os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB.

Tabela 3 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do carvacrol

C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	δ_{C}^* (ppm)	δ_{H}^* (ppm)
1	153,8	-	153,6	-
2	121,1	-	121,3	-
3	131,0	7,07 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz)	131,1	7,06 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz)
4	118,9	6,75 (dl, 1H, $J = 7,6$ Hz)	119,1	6,74 (dd, 1H, $J = 7,6$ Hz, 1,4 Hz)
5	148,6	-	148,6	-
6	113,2	6,68 (sl, 1H)	113,3	6,68 (s, 1H)
7	15,5	2,24 (s, 3H)	15,5	2,23 (s, 3H)
8	33,9	2,85 (m, 1H, $J = 6,9$ Hz)	33,8	2,85 (m, 1H, $J = 6,91$ Hz)
9/10	24,2	1,24 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)	24,1	1,24 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)
OH	-	4,87 (s, 1H)	-	4,66 (s, 1H)

*GOZZI; CONVARD; HUSSET, 2009

Figura 10 - Cromatograma CG/EM do carvacrol

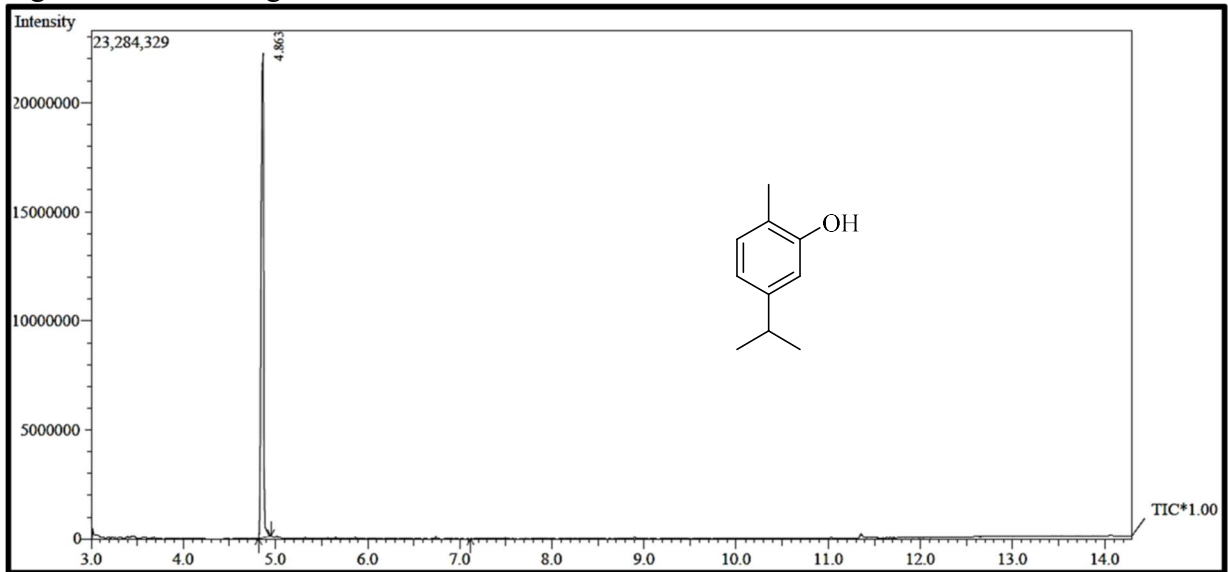


Figura 11 - Espectro de massas do carvacrol

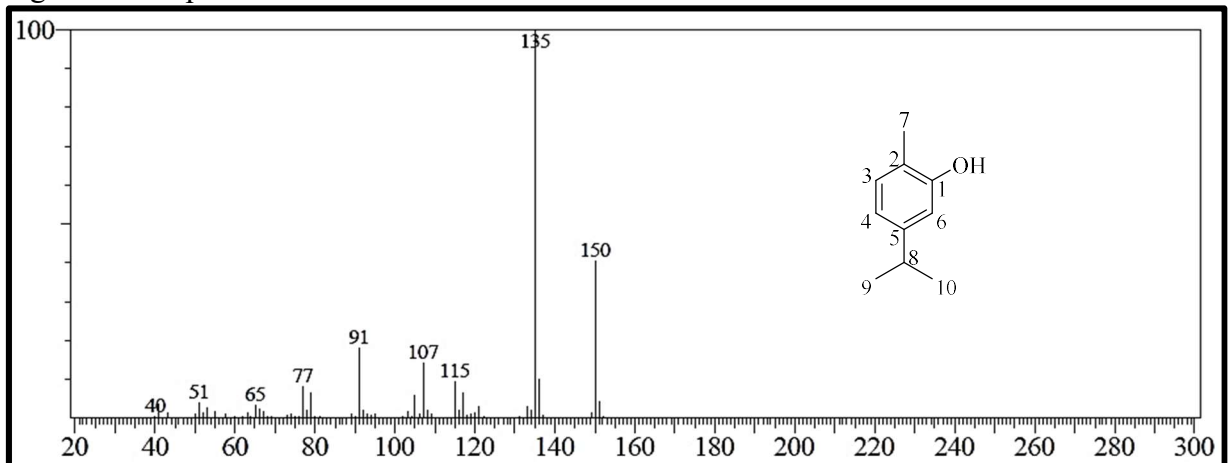


Figura 12 - Espectro na região de IV (KBr) do carvacrol

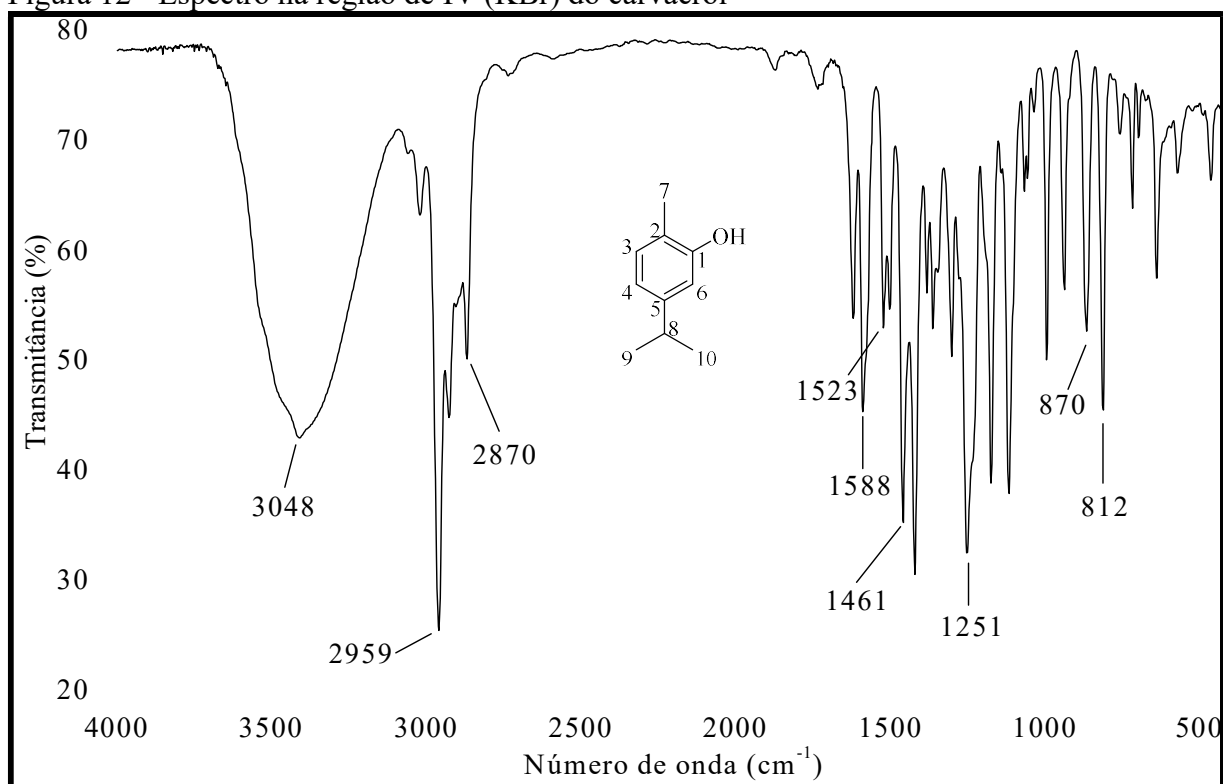
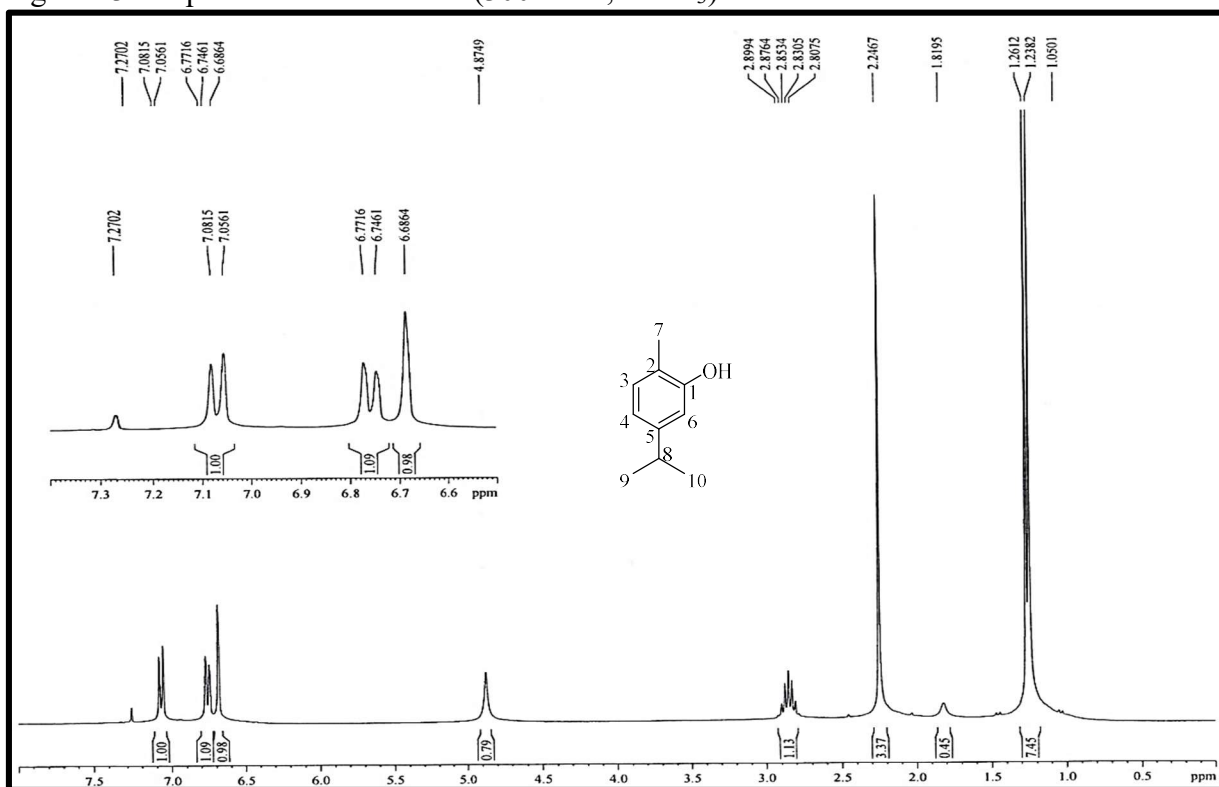
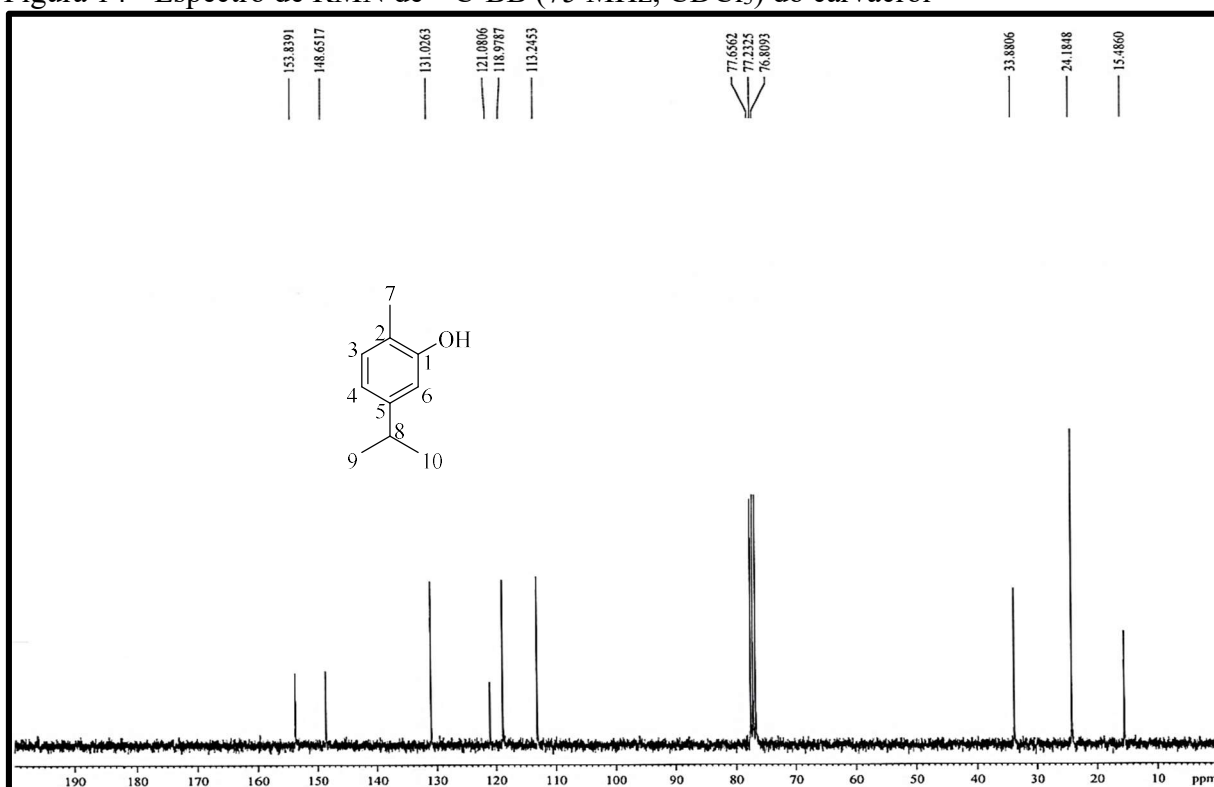
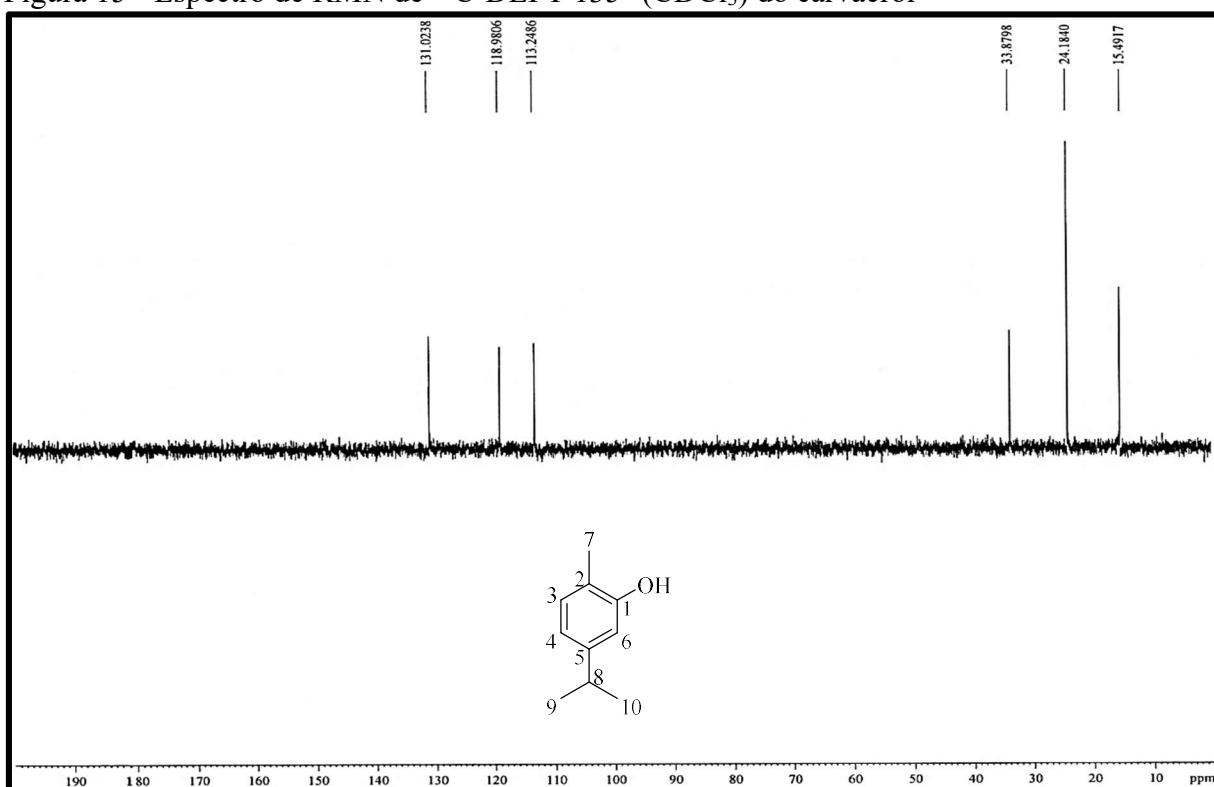







Figura 13 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do carvacrol

Figura 14 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do carvacrolFigura 15 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do carvacrol

4.2 Transformações químicas do carvacrol

Os derivados do carvacrol **1a-c** apresentados neste trabalho foram obtidos utilizando a reação de acilação com diferentes anidridos de ácido, e os derivados **1d-i** foram obtidos utilizando diferentes ácidos derivados do ácido benzoico. Foram realizadas análises de CG/EM, IV e RMN de ^1H e ^{13}C para todos os compostos. O carvacrol e seus derivados foram analisados em CCD para comparação e exibiram uma mancha na cor lilás em diferentes R_f , quando reveladas com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol. Os resultados de rendimentos e tempo reacional da obtenção de cada composto estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 - Estrutura, tempo reacional e rendimento dos derivados do carvacrol (**1a-i**)

Substância	R	Tempo (h)	Rendimento (%)
1a	CH_3	24	59
1b	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	24	91
1c		24	46
1d		4	67
1e		4	64
1f		1	96
1g		4	55
1h		4	45
1i		4	41

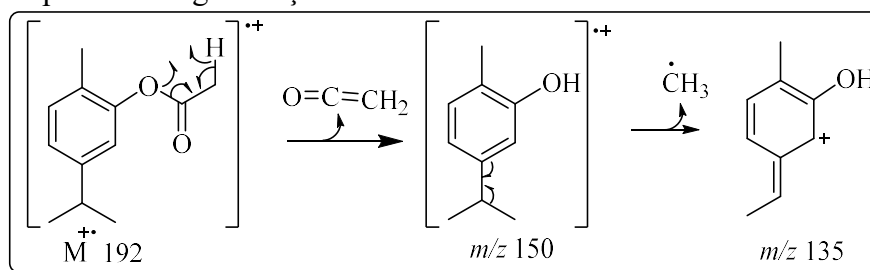
Fonte: Elaborado pelo autor

4.3 Caracterização estrutural dos derivados 1a-i

4.3.1 Acetato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (1a)

O composto **1a** apresentou-se na forma de um óleo amarelado, com rendimento de 59% e solúvel em DCM. A análise em CG/EM do **1a** forneceu um cromatograma (Figura 18, p. 36) com um pico em $T_R = 5,28$ min e um espectro de massas mostrado na Figura 19 (p. 36) em que foram identificados os fragmentos mais relevantes como sendo m/z 192 [M^+], que está de acordo com a fórmula molecular $C_{12}H_{16}O_2$, m/z 150 e m/z 135 e mostra fragmentações condizentes com a estrutura proposta para **1a** (Figura 16).

Figura 16 – Proposta de fragmentação do **1a**



Fonte: Elaborado pelo autor

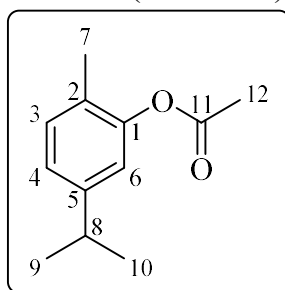
No espectro de absorção na região do infravermelho (IV) (Figura 20, p. 37) observa-se uma banda em 2955 cm^{-1} que é característica de estiramento C-H sp^3 ; o surgimento de uma banda em 1762 cm^{-1} , que é típica de C=O de éster em que há conjugação com o oxigênio da ligação simples (PAVIA *et al.* 2010), e o desaparecimento da banda em 3408 cm^{-1} característica de O-H, que indica a formação do éster (MATHELA; SINGH; GUPTA, 2010).

O espectro de RMN de 1H [300 MHz, $CDCl_3$] (Figura 21, p. 37) em comparação com o espectro do carvacrol, apresenta o surgimento de um simpleto em δ_H 2,15 (3H, H-12) que foi atribuído a metila do grupo acetato introduzido na molécula. A estrutura proposta do composto produzido é reforçada pelo espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, $CDCl_3$] (Figura 22, p. 38), onde é observado o surgimento de dois sinais em δ_C 169,5 (C-11) e 21,0 (C-12), que são referentes, respectivamente, aos carbonos carbonílico e metílico do grupo acetato (PIRES *et al.*, 2014) e também pelo espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (Figura 23, p. 38), que indica que o sinal em δ_C 169,5 não é hidrogenado.

A partir da avaliação dos dados de RMN de 1H e ^{13}C obtidos e a comparação com os dados relatados na literatura (ALOKAM *et al.*, 2014; MATHELA; SINGH; GUPTA, 2010;

PIRES *et al.*, 2014) (Tabela 5), foi possível caracterizar a estrutura do composto **1a** como sendo o acetato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (Figura 17).

Figura 17 - Estrutura do acetato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (**1a**)



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 5 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB de **1a**

C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	δ_{C}^* (ppm)	δ_{H}^* (ppm)
1	149,5	–	147,8	–
2	127,3	–	129,4	–
3	131,1	7,15 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz)	125,7	7,13 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz)
4	124,3	7,02 (dd, 1H, $J = 7,7$ Hz; 1,5 Hz)	122,7	7,00 (dd, 1H, $J = 1,5$ Hz, 7,5 Hz)
5	148,3	–	146,6	–
6	119,9	6,87 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz)	118,3	6,85 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz)
7	15,9	2,32 (s, 3H)	14,3	2,29 (s, 3H)
8	33,7	2,89 (m, 1H, $J = 6,9$ Hz)	32,1	2,85-2,87 (m, 1H)
9/10	24,0	1,24 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)	22,4	1,21 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz)
11	169,5	–	167,8	–
12	21,0	2,15 (s, 3H)	19,3	2,12 (s, 3H)

* MATHELA; SINGH; GUPTA, 2010

Figura 18 - Cromatograma CG/EM do 1a

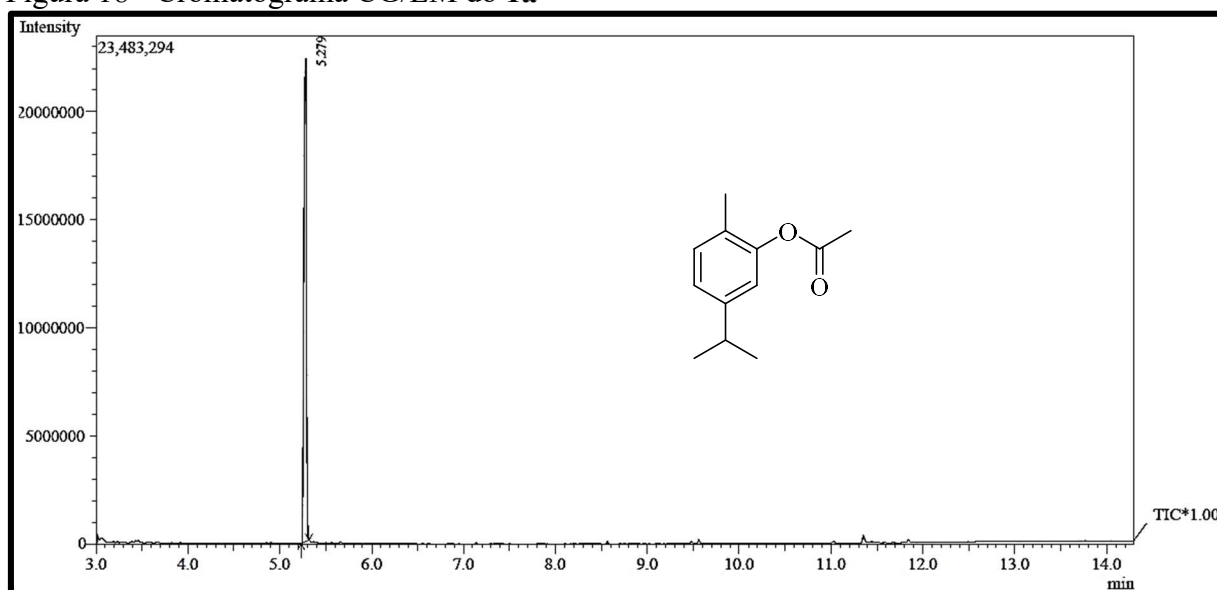


Figura 19 - Espectro de massas do 1a

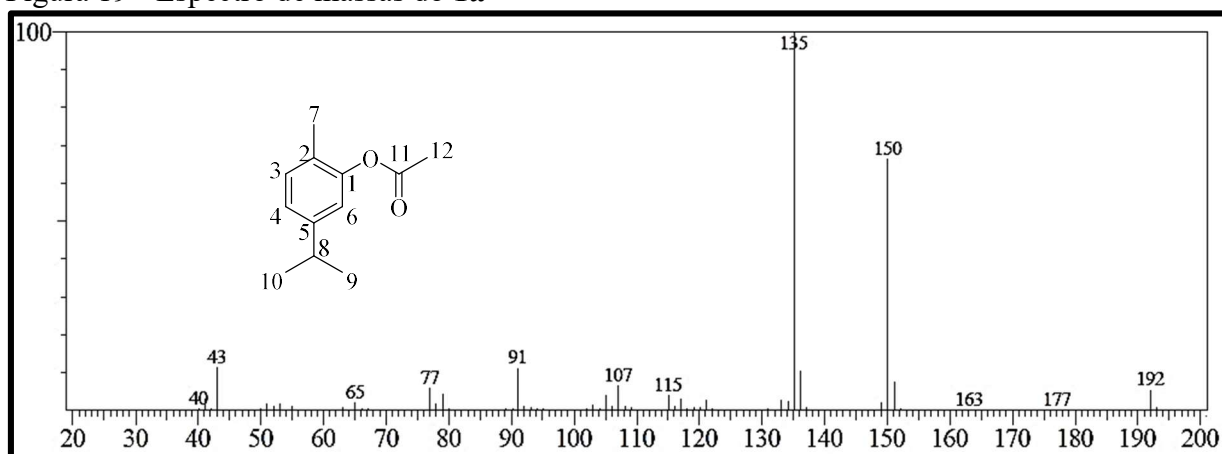


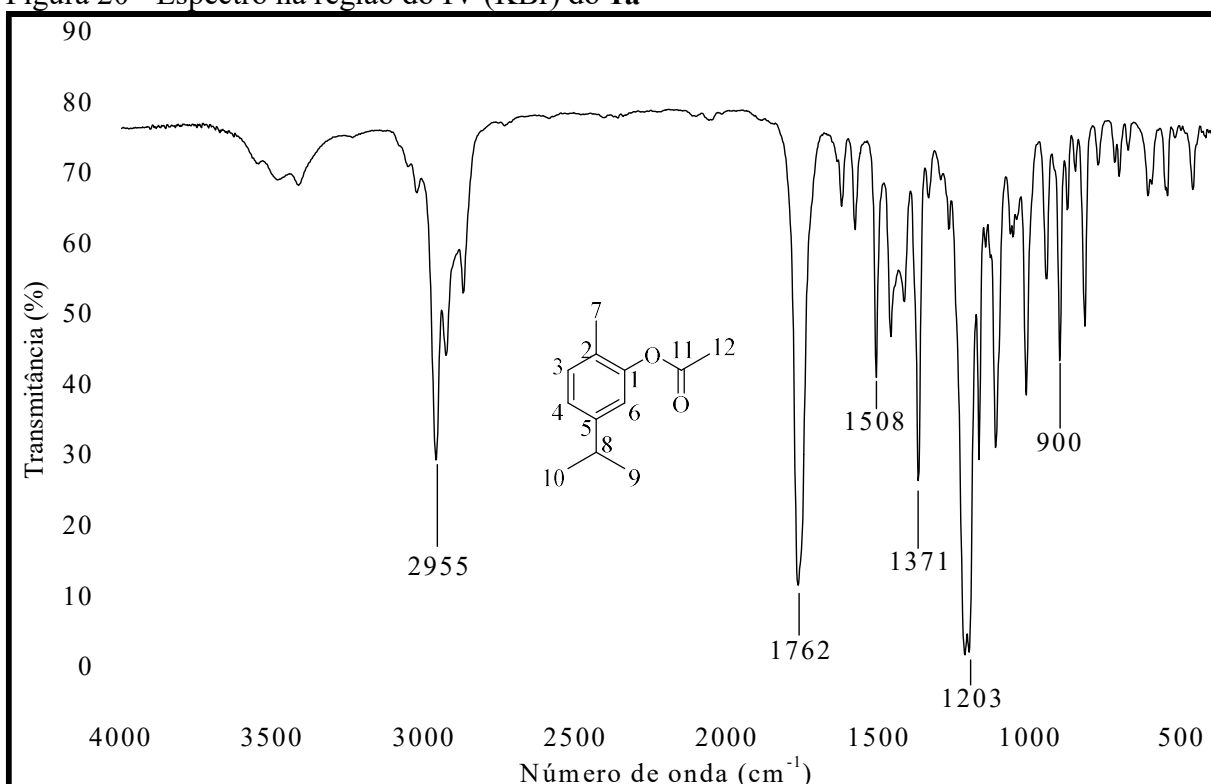
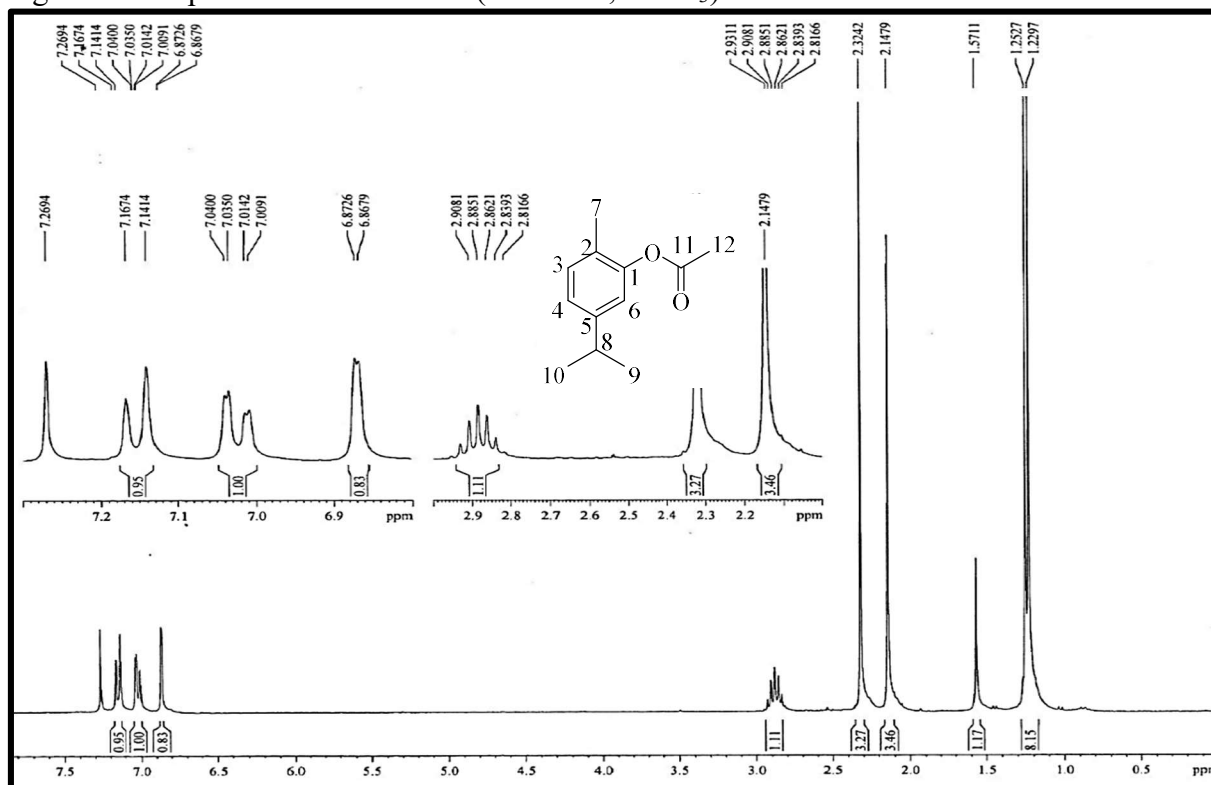
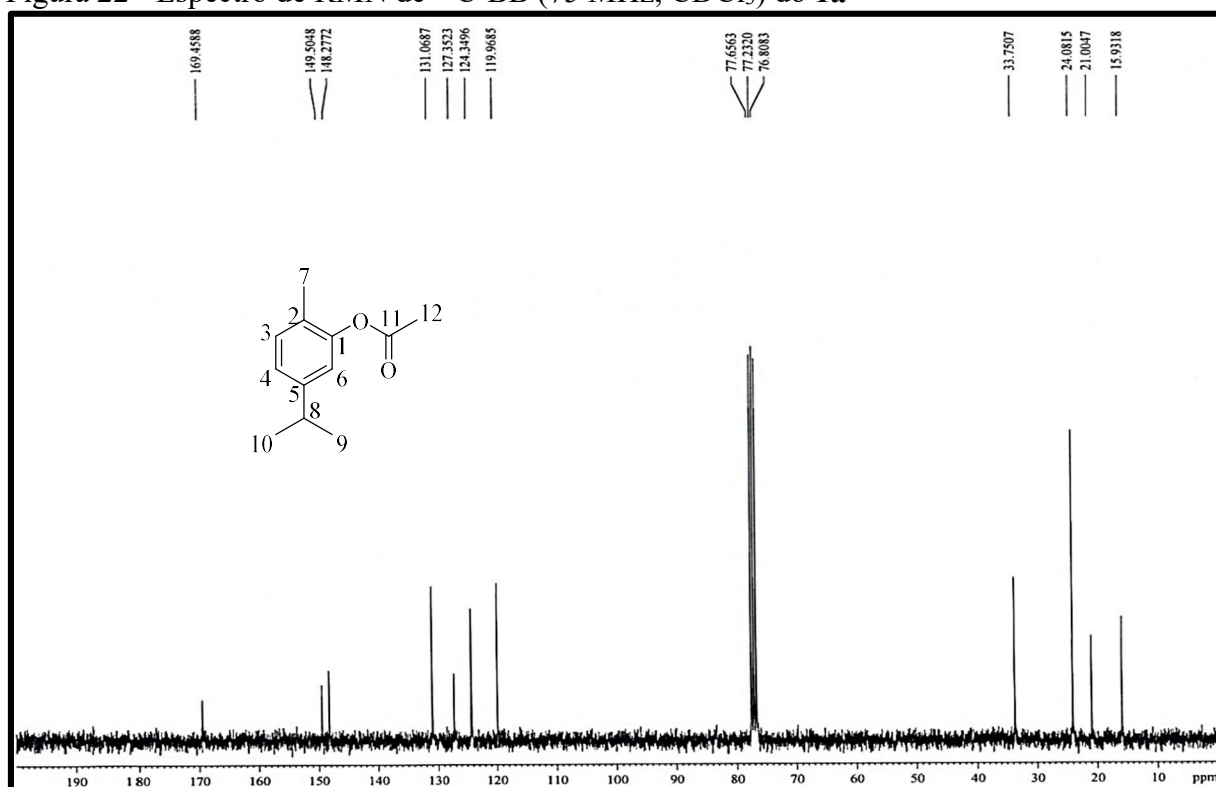
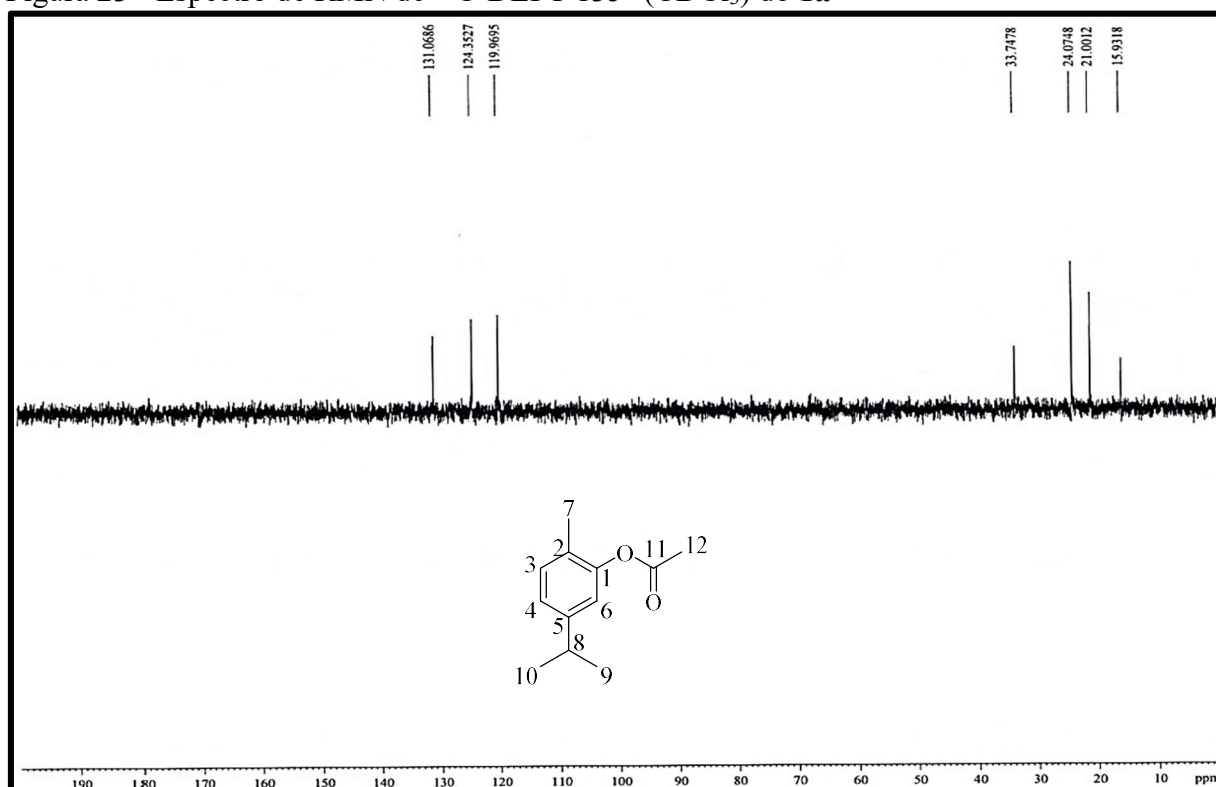
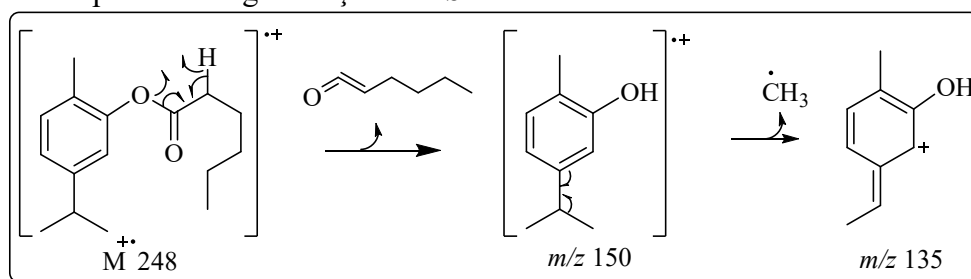
Figura 20 - Espectro na região do IV (KBr) do **1a**Figura 21 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do **1a**

Figura 22 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do **1a**Figura 23 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do **1a**

4.3.2 Hexanoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (**1b**)

O composto **1b** possui um aspecto oleoso, de coloração amarelada, solúvel em DCM e foi obtido com um rendimento de 91%. A análise do composto por CG/EM forneceu o cromatograma (Figura 26, p. 41) com $T_R = 7,30$ min, e o espectro de massas (Figura 27, p. 41), com um pico do íon molecular em m/z 248 [M^{++}], que está de acordo com a fórmula molecular $C_{16}H_{24}O_2$, e outros picos em m/z 150 e m/z 135, que indicam fragmentações que atestam a estrutura proposta para **1b** (Figura 24).

Figura 24 – Proposta de fragmentação do **1b**



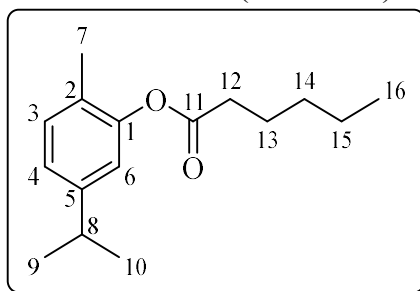
Fonte: Elaborado pelo autor

O espectro de absorção na região do infravermelho (IV) (Figura 28, p. 42) do **1b** confirma a estrutura do composto, onde é possível perceber o desaparecimento da banda associada à ligação O-H em 3408 cm^{-1} e o surgimento de uma banda em 1760 cm^{-1} , que é característica de carbonila de éster. No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Figura 29, p. 42) de **1b**, em relação ao espectro de RMN de ^1H do carvacrol, observou-se o aparecimento de sinais na região de hidrogênios ligados a carbonos sp^3 em δ_H 2,58 (t, 2H, H-12, $J = 7,5$ Hz), atribuído aos hidrogênios α à carbonila (PAVIA *et al.*, 2010); em δ_H 1,80 (m, 2H, H-13, $J = 7,4$ Hz), δ_H 1,43 (m, 4H, H-14/ H15) e δ_H 0,95 (t, 3H, H-16, $J = 6,9$ Hz).

A estrutura de **1b** também foi confirmada pelo espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Figura 30, p. 43) que apresenta 6 sinais diferentes em relação ao espectro do carvacrol, sendo atribuído à carbonila o sinal em δ_C 172,3 (C-11) e os outros cinco na região de carbonos sp^3 , [δ_C 34,5 (C-12), δ_C 31,6 (C-14), δ_C 24,9 (C-15), δ_C 22,5 (C-13) e δ_C 14,1 (C-16)]. O espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (Figura 31, p. 43) confirma a estrutura proposta, indicando que há 4 sinais de carbonos metilênicos (C-12, C-13, C-14 e C-15). O sinal de carbono em δ_C 14,1 foi atribuído a um carbono metílico terminal. A correlação dos sinais de RMN de ^1H e ^{13}C -BB estão descritos na Tabela 6 (p. 40).

Baseado na exposição dos dados espectroscópicos discutidos acima, chegou-se à conclusão de que o composto **1b** trata-se do hexanoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (Figura 25), do qual não foram encontrados relatos na literatura.

Figura 25 - Estrutura do hexanoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (**1b**)



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 6 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB de **1b**

C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)
1	149,5	—
2	127,3	—
3	131,0	7,15 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz)
4	124,2	7,03 (dd, 1H, $J = 1,3$ Hz, 7,8 Hz)
5	148,2	—
6	120,0	6,86 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz)
7	16,0	2,14 (s, 3H)
8	33,8	2,87 (m, 1H, $J = 6,9$ Hz)
9/10	24,1	1,24 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)
11	172,3	—
12	34,5	2,58 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz)
13	22,5	1,80 (m, 2H, $J = 7,4$ Hz)
14	31,6	1,43 (m, 2H)
15	24,9	1,43 (m, 2H)
16	14,1	0,95 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz)

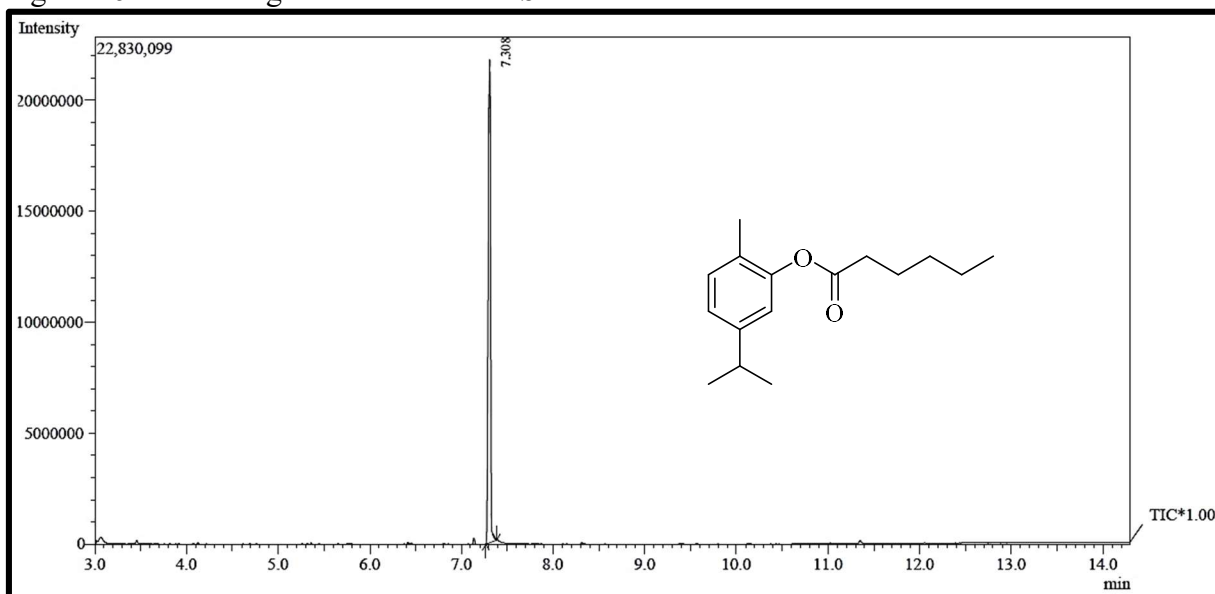
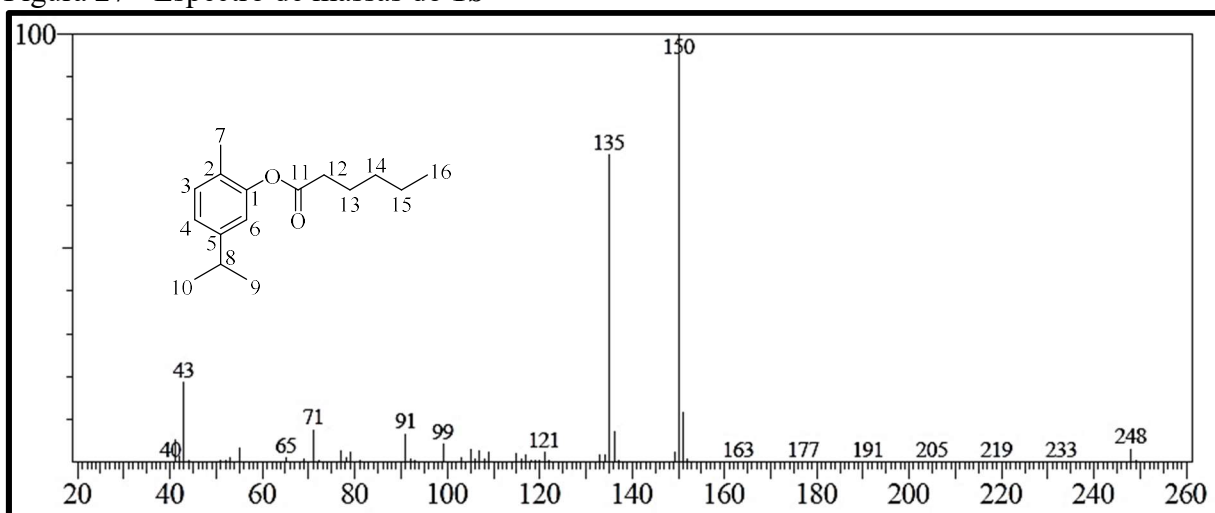
Figura 26 - Cromatograma CG/EM do **1b**Figura 27 - Espectro de massas do **1b**

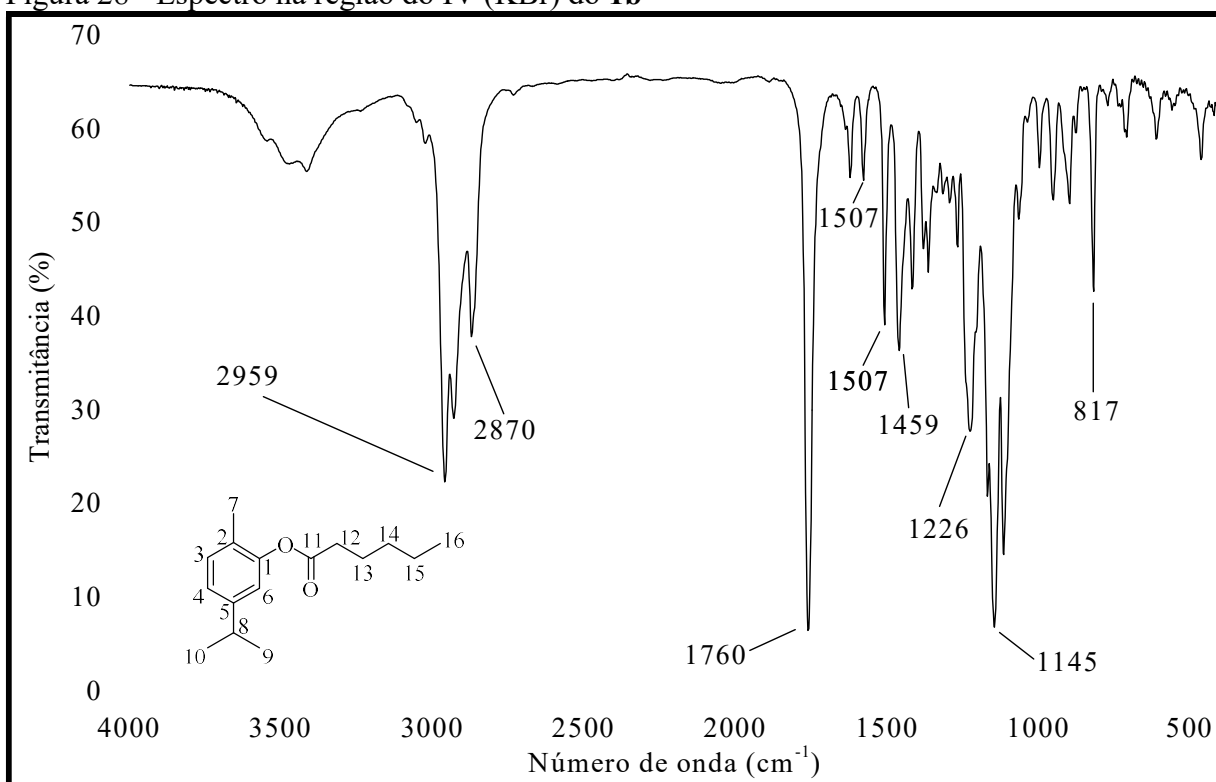
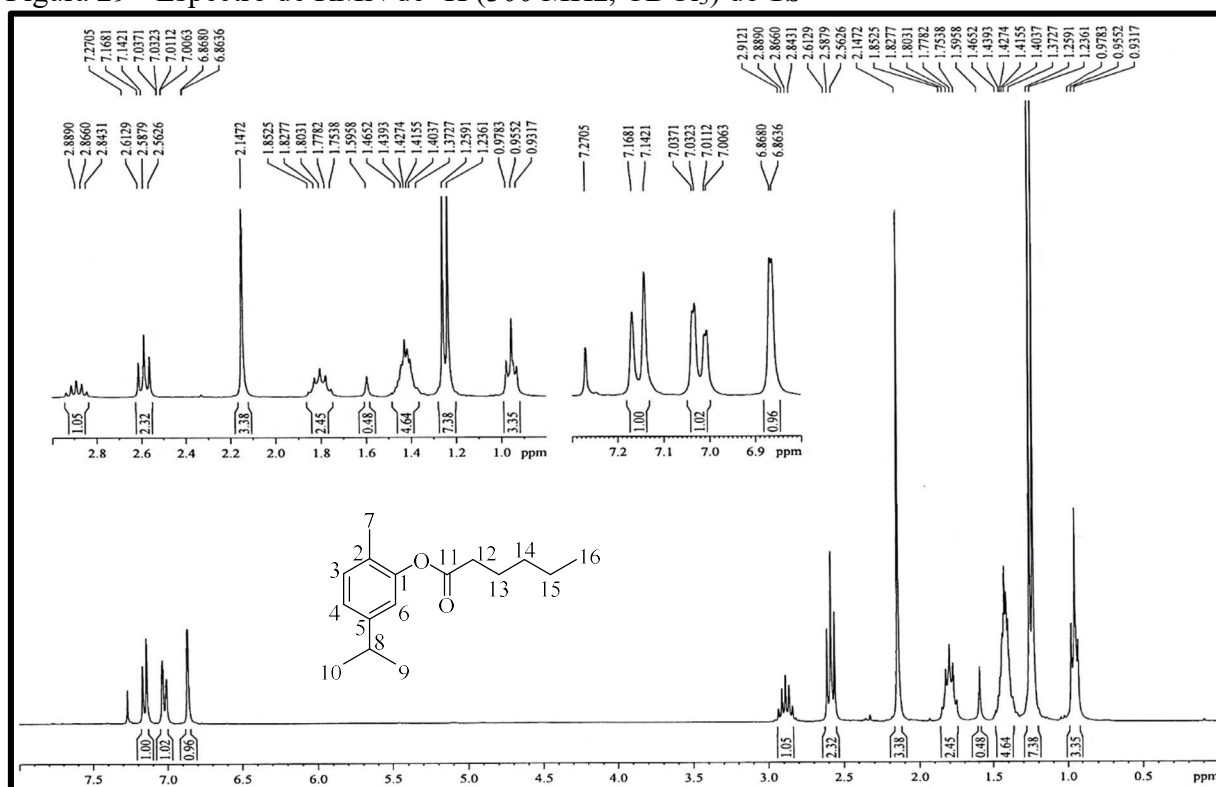
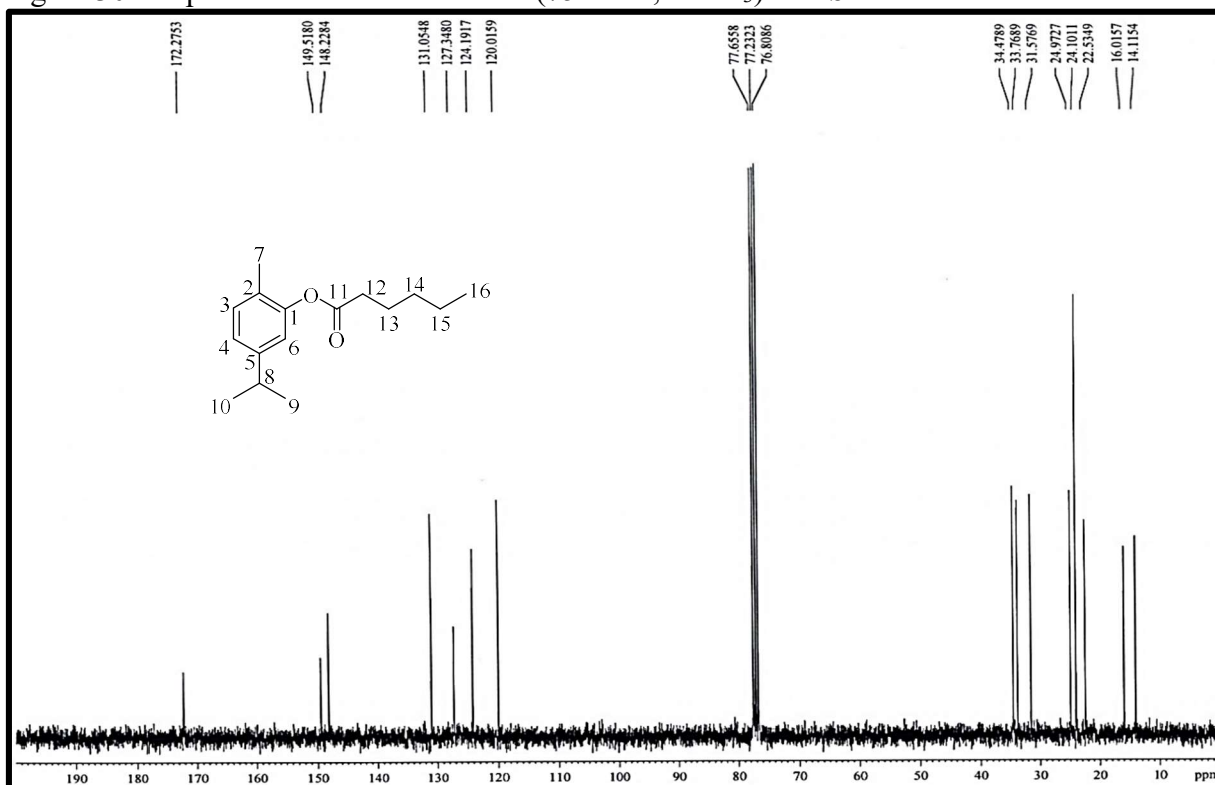
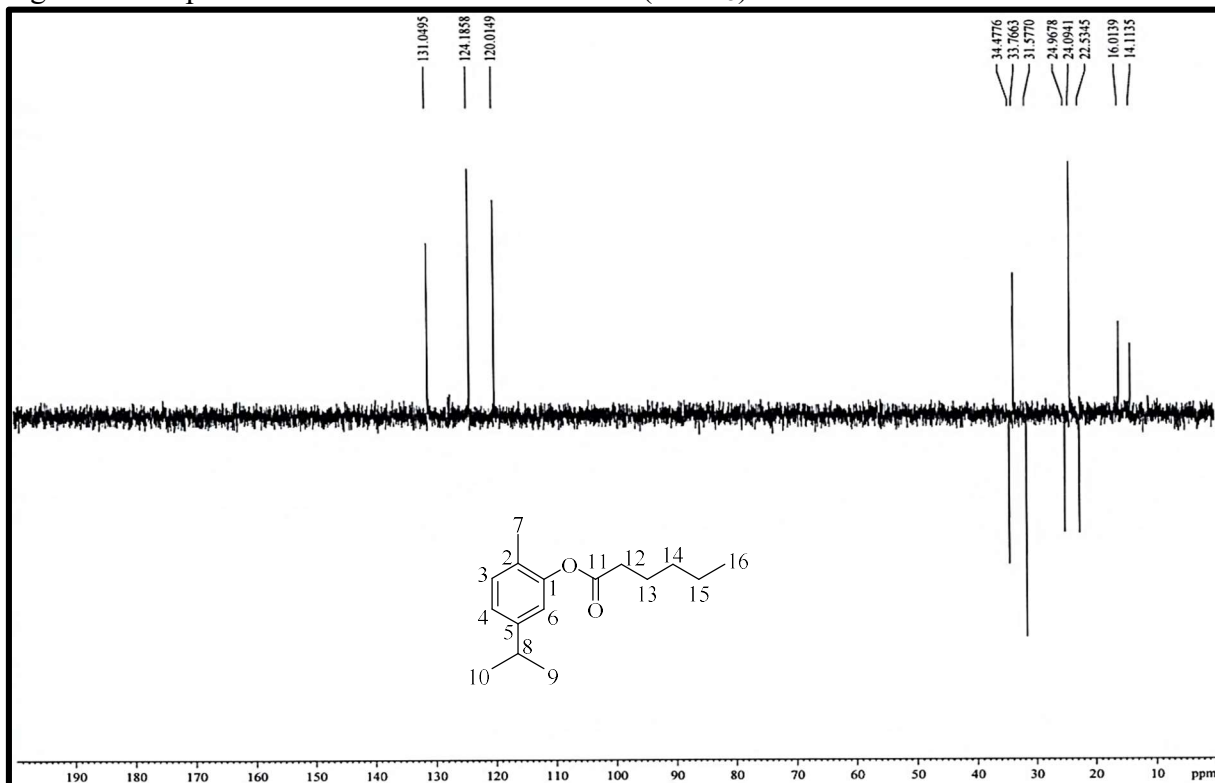
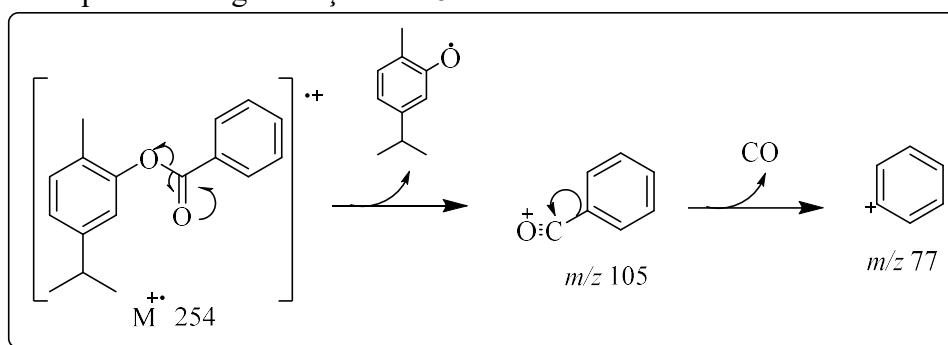
Figura 28 - Espectro na região do IV (KBr) do **1b**Figura 29 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do **1b**

Figura 30 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do **1b**Figura 31 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do **1b**

4.3.3 Benzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (**1c**)

O composto **1c** tem aparência oleosa, com coloração amarelada, solúvel em DCM e foi obtido com um rendimento de 46%. O cromatograma do **1c** (Figura 34, p. 46) mostra um pico com o T_R em 8,35 min e em seu espectro de massas (Figura 35, p. 46) é possível identificar os fragmentos mais significativos, que são m/z 254 [M^+], condizente com a fórmula molecular de $C_{17}H_{18}O_2$, m/z 105 e m/z 77. A fragmentação de **1c**, representada na Figura 32, justifica a estrutura atribuída ao composto.

Figura 32 – Proposta de fragmentação do **1c**



Fonte: Elaborado pelo autor

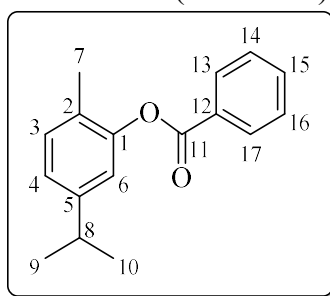
O espectro de absorção na região do infravermelho (IV) (Figura 36, p. 47) também confirma a formação do produto, que é caracterizado pelo desaparecimento da banda de estiramento O-H em 3408 cm^{-1} presente no espectro de IV do carvacrol, e o surgimento de uma banda característica de C=O em 1737 cm^{-1} (MATHELA; SINGH; GUPTA, 2010), que foi deslocado para uma frequência menor devido ao efeito da conjugação do sistema aromático introduzido na molécula (PAVIA *et al.*, 2010).

No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Figura 37, p. 47) de **1c**, é possível observar três sinais a mais em relação ao espectro de RMN de ^1H de carvacrol. Os sinais aparecem na região de sistemas aromáticos [δ_{H} 8,24 (d, 2H, H-13/H-17, $J = 7,4$ Hz), δ_{H} 7,67 (t, 1H, H-15, $J = 7,6$ Hz) e δ_{H} 7,53 (t, 2H, H-14/H-16, $J = 7,4$ Hz)] e foram atribuídos ao hidrogênios no anel aromático que possui simetria e que confere equivalência entre os H-13 e H-17, e entre os H-14 e H-16. O espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Figura 38, p. 48) confirma a estrutura proposta para o derivado **1c**, sendo que o espectro de **1c** apresenta uma diferença de 5 linhas espectrais em relação ao carvacrol. O sinal em δ_{C} 165,1 (C-11) refere-se ao carbono do grupo carbonílico e os outros 4 sinais são do sistema aromático [δ_{C} 133,7 (C-

15), δ_C 130,4 (C-13/C-17) δ_C 129,8 (C-12) e δ_C 128,8 (C-14/C-16), sendo os carbonos C-13/C-17 e C-14/C-16 equivalentes. O espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (Figura 40, p. 49) define o padrão de hidrogenação da molécula, corroborando com a discussão exposta e confirmando a estrutura do composto. A correlação dos sinais de RMN de ^1H e ^{13}C -BB estão descritos na Tabela 7.

A discussão dos dados espectroscópicos de **1c** e a comparação com os dados relatados na literatura (MATHELA; SINGH; GUPTA, 2010), permitiram identificar o produto como sendo o benzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (Figura 33).

Figura 33 - Estrutura de benzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (**1c**)



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 7 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do **1c**

C	δ_C (ppm)	δ_H (ppm)	δ_C^* (ppm)	δ_H^* (ppm)
1	149,7	–	149,2	–
2	127,6	–	127,2	–
3	131,1	7,20 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz)	130,7	7,20 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz)
4	124,4	7,10 (dl, 1H, $J = 7,8$ Hz)	124,0	7,06 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz)
5	148,3	–	148,0	–
6	120,1	7,02 (sl, 1H)	119,7	7,00 (s, 1H)
7	16,0	2,22 (s, 3H)	15,7	2,19 (s, 3H)
8	33,8	2,92 (m, 1H, $J = 6,9$ Hz)	33,4	2,89-2,92 (m, 1H)
9/10	24,1	1,27 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)	23,8	1,25 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz)
11	165,1	–	164,7	–
12	129,8	–	129,4	–
13/17	130,4	8,24 (d, 2H, $J = 7,4$ Hz)	130,7	8,23 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz)
14/16	128,8	7,53 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz)	128,4	7,52 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz)

Tabela 7 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do **1c** - Conclusão

C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	δ_{C}^* (ppm)	δ_{H}^* (ppm)
15	133,7	7,67 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz)	133,3	7,65 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz)

* MATHELA; SINGH; GUPTA, 2010

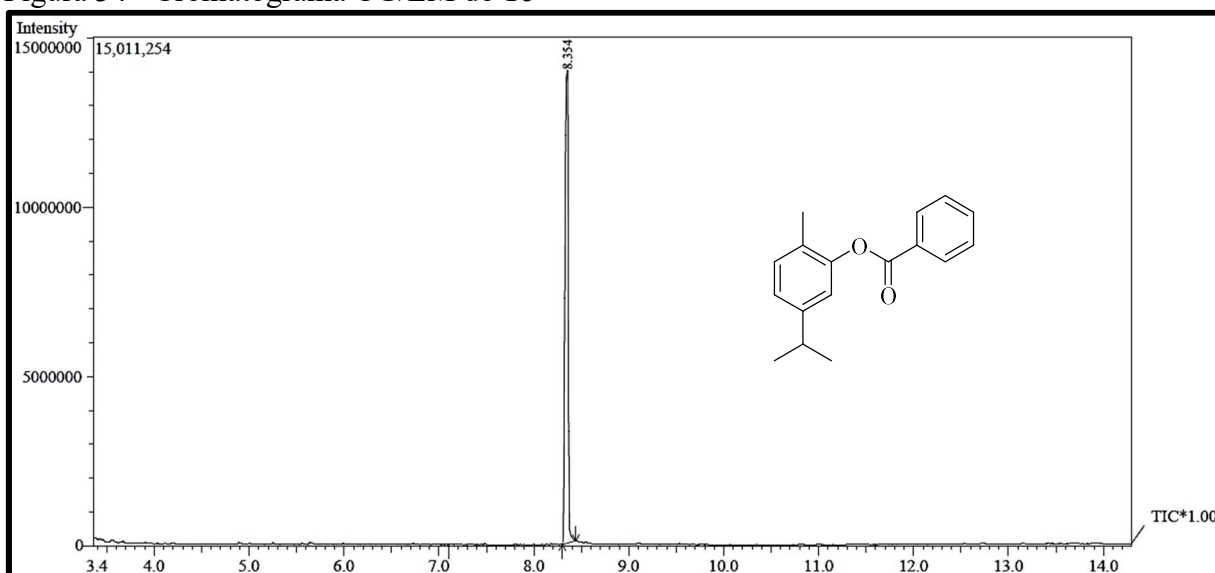
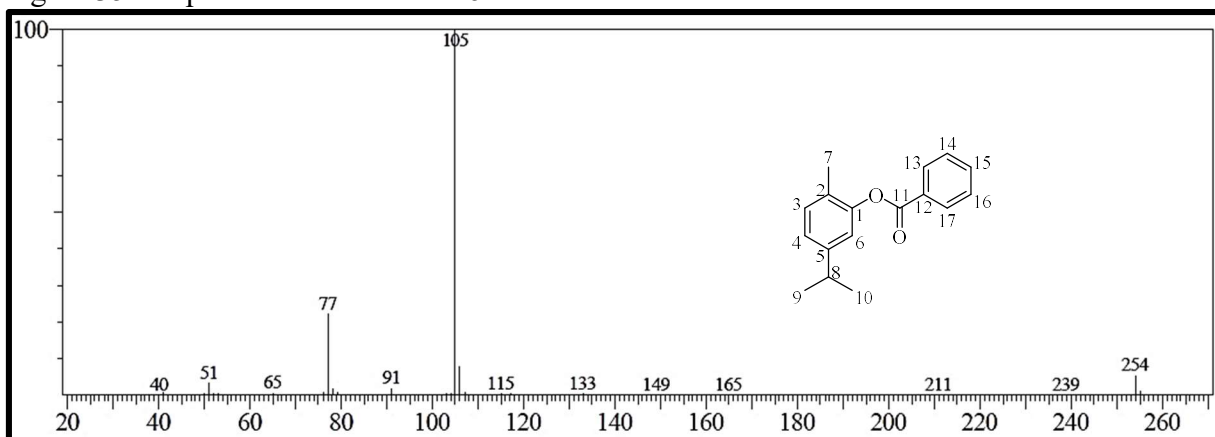
Figura 34 - Cromatograma CG/EM do **1c**Figura 35 - Espectro de massas do **1c**

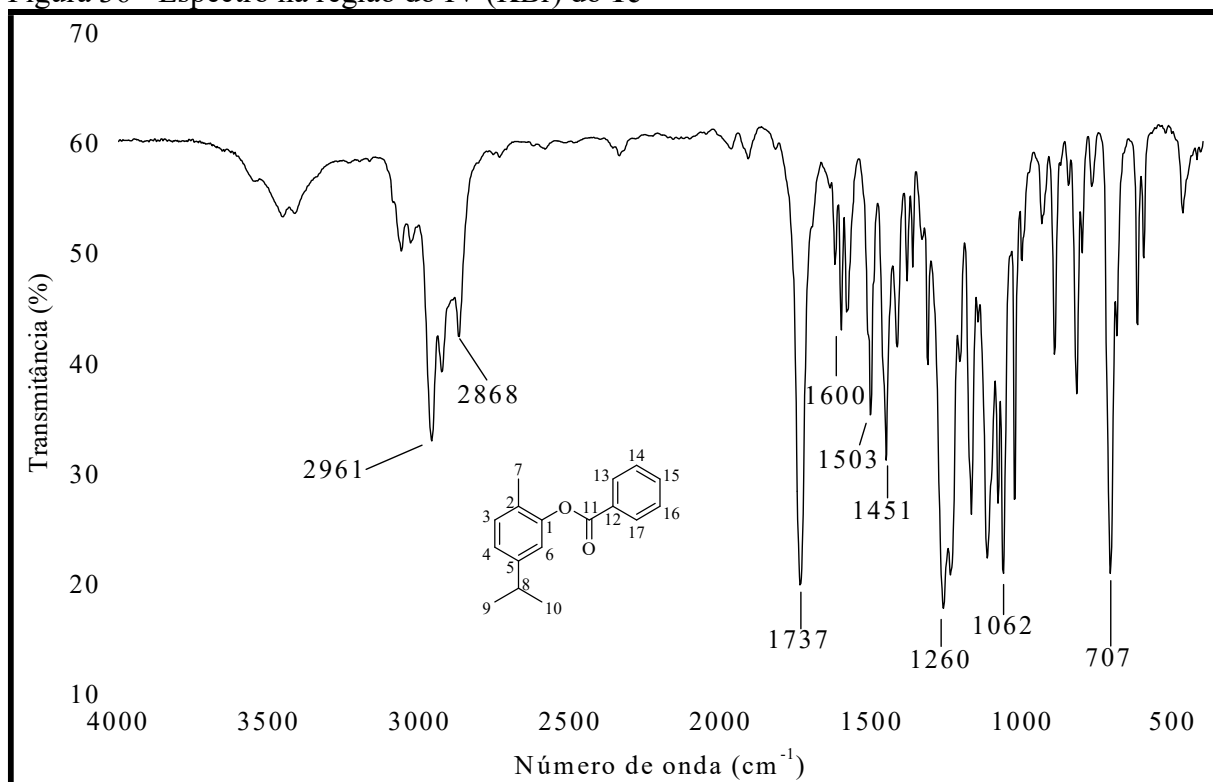
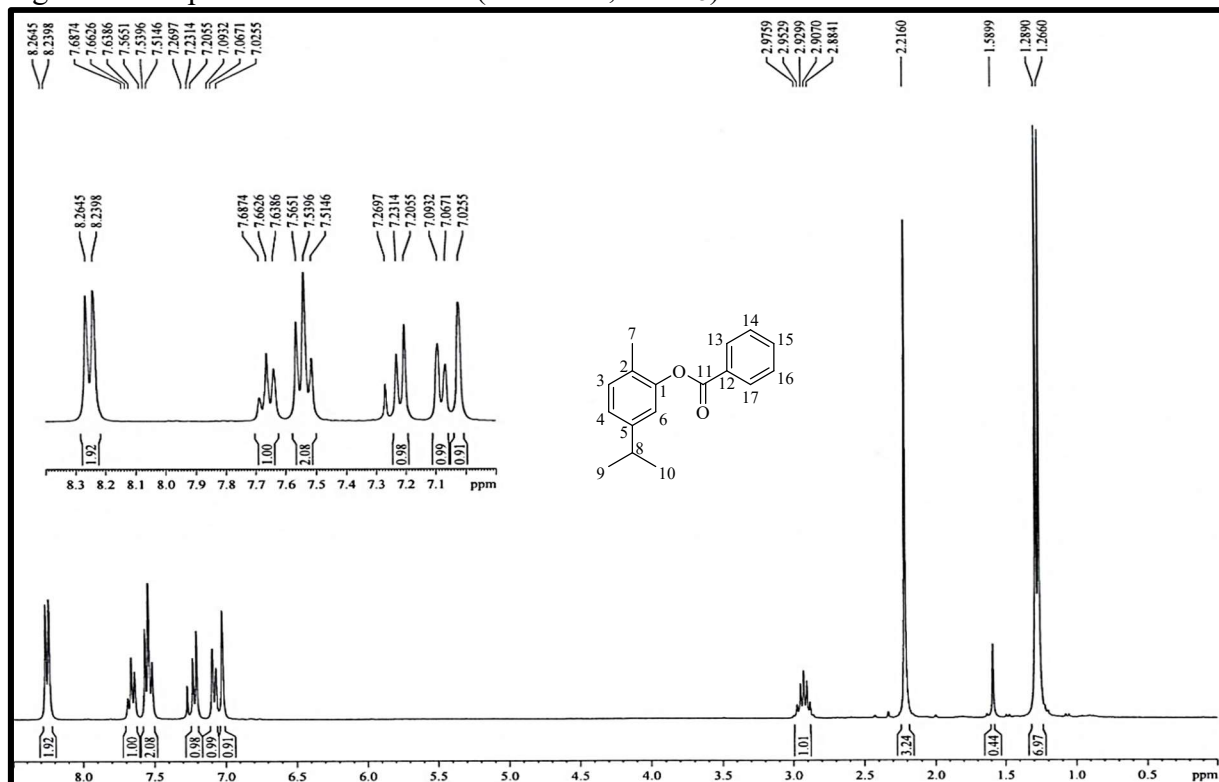
Figura 36 - Espectro na região do IV (KBr) do **1c**Figura 37 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do **1c**

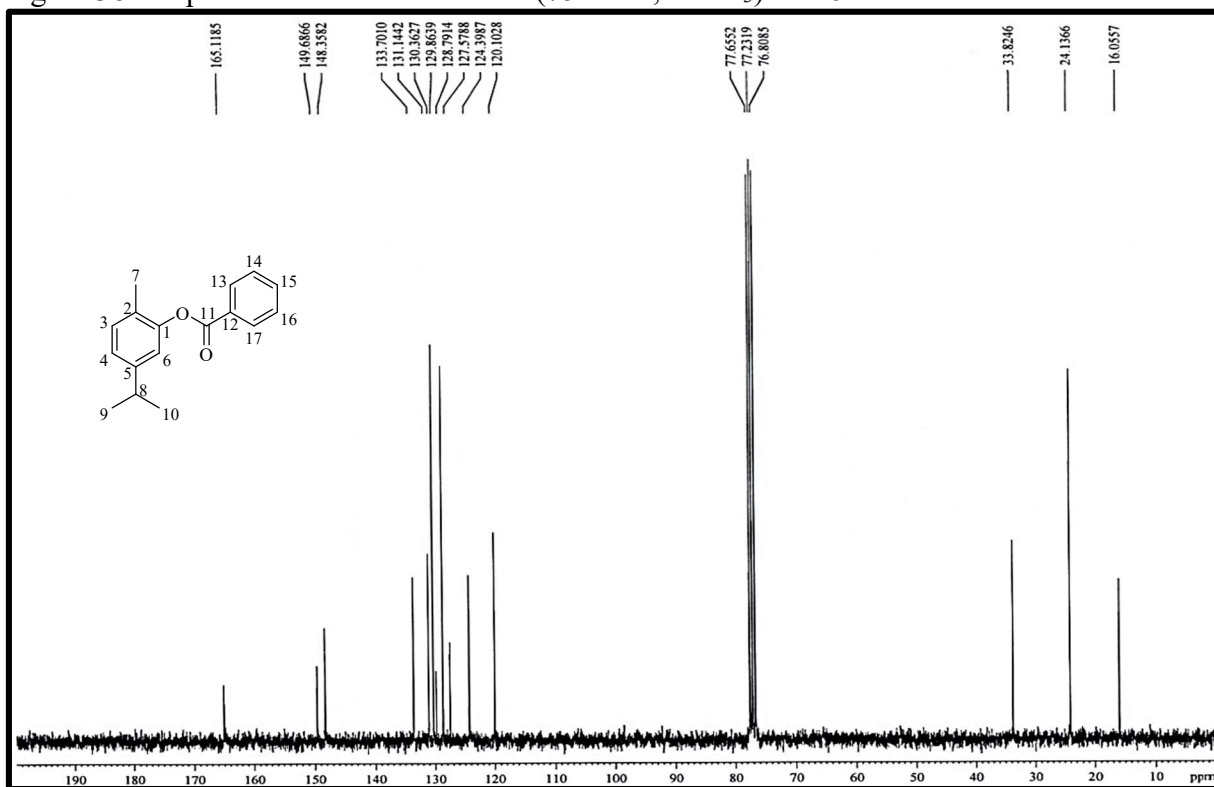
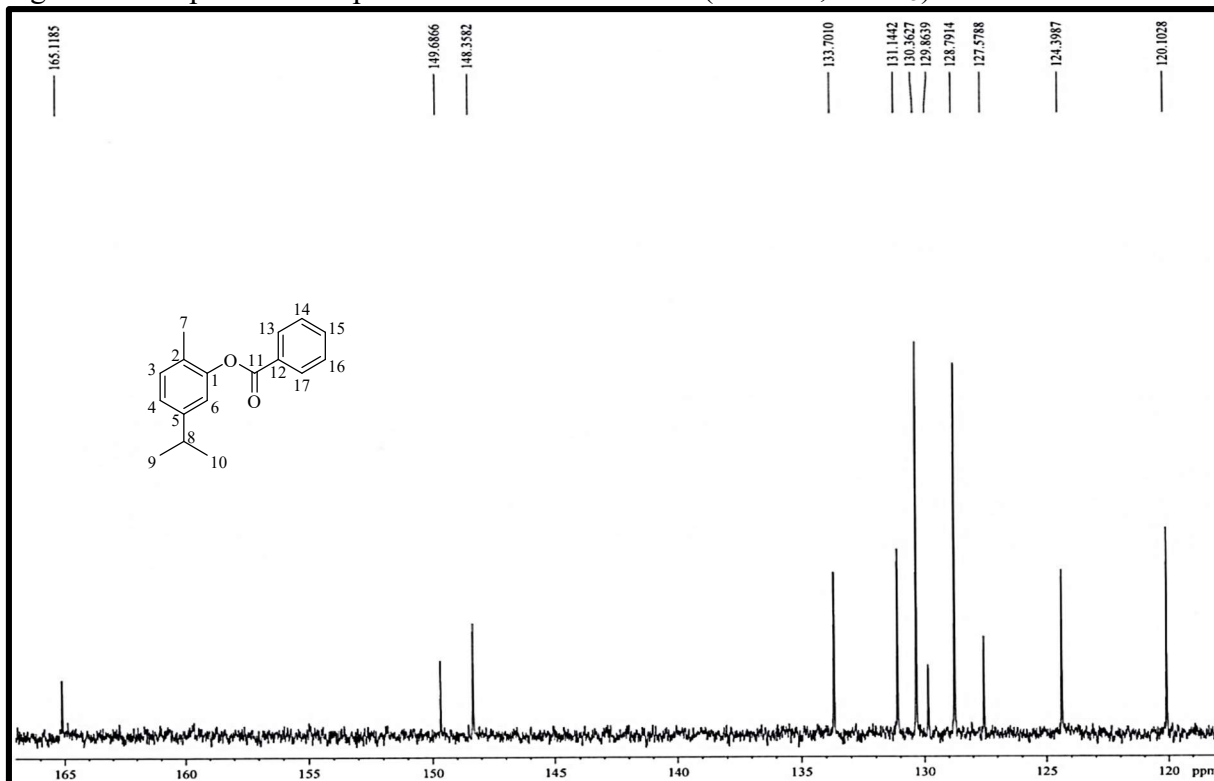
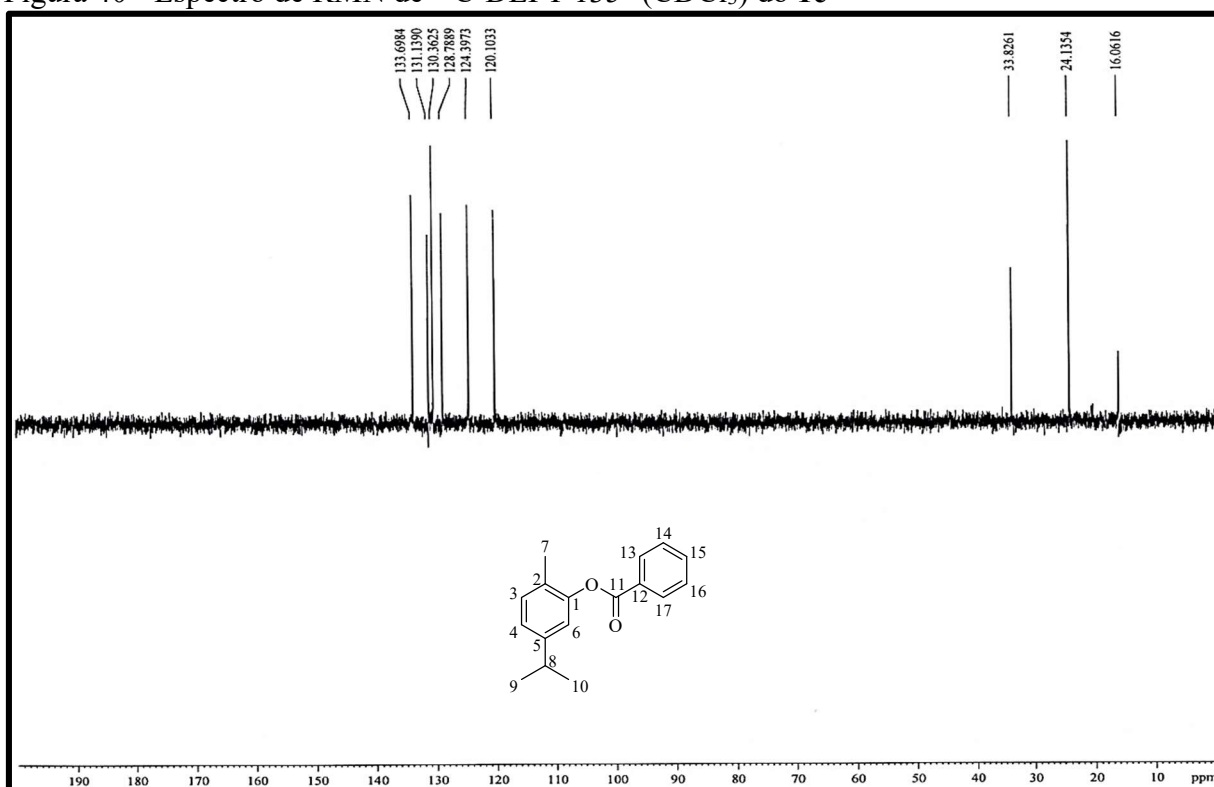
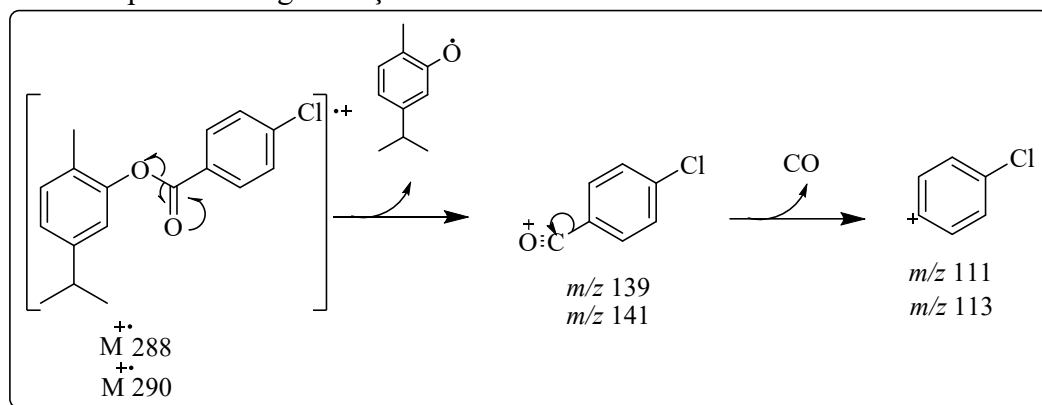
Figura 38 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do **1c**Figura 39 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do **1c**

Figura 40 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do **1c**

4.3.4 4-clorobenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (**1d**)

A substância **1d** apresenta-se como um material oleoso, de cor amarelada, solúvel em DCM e obtido através da reação descrita (p. 28) com o rendimento de 67%. Através da análise de CG/EM, foi obtido um cromatograma (Figura 43, p. 52) onde apresenta um pico único referente ao composto no T_R de 9,28 min e foi obtido o espectro de massas (Figura 44, p. 52), em que se observa os fragmentos característicos para o composto, que são o m/z 288 [M^+], que é condizente com a fórmula molecular de $C_{17}H_{17}O_2Cl$, m/z 139/141 e m/z 111/113. A presença do cloro na substância é confirmada pelo pico $M + 2$ (m/z 290) referente ao isótopo ^{37}Cl . A fragmentação proposta para o composto **1d** está na Figura 41.

Figura 41 – Proposta de fragmentação do **1d**



Fonte: Elaborado pelo autor

O espectro na região do infravermelho do composto **1d** (Figura 45, p. 53) sugere a efetividade da reação, justificando a estrutura proposta baseado nas diferenças em relação ao espectro de IV do carvacrol, como o desaparecimento da banda larga referente a ligação O-H, em 3408 cm^{-1} , e o aparecimento da banda de estiramento em 1732 cm^{-1} , característico de C=O. As bandas referentes à ligação C-Cl, assim como as bandas referentes às ligações C-Br e C-F, são difíceis de serem determinadas no espectro de IV devido à presença de outras bandas na mesma região.

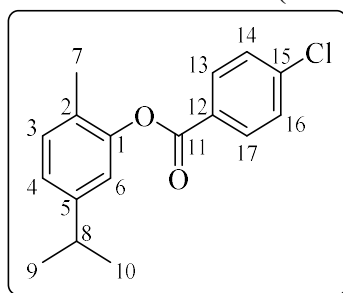
Em relação ao espectro do carvacrol, o espectro de RMN de 1H [300 MHz, $CDCl_3$] (Figura 46, p. 53) de **1d** apresenta mais dois sinais na região de compostos aromáticos, cada um atribuído a dois hidrogênios equivalentes [δ_H 8,17 (d, 2H, H-13/H-17, $J = 7,7$ Hz) e δ_H 7,51 (d, 2H, H14/H-16, $J = 7,7$ Hz)]. O espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, $CDCl_3$] (Figura 47, p.

54) contribui para a atestar a estrutura proposta para **1d**, devido à presença de mais 5 sinais no espectro em relação ao espectro de RMN de ^{13}C do carvacrol. Um sinal em δ_{C} 164,2 (C-11) atribuído à carbonila de éster, e mais 4 sinais na região de compostos aromáticos [δ_{C} 140,3 (C-15), δ_{C} 131,7 (C-13/C-17), δ_{C} 129,2 (C-14/C-16) e δ_{C} 128,5 (C-12)]. O espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (Figura 48, p. 54) indica que os sinais atribuídos a C-13/C-17 e C-14/C16 são hidrogenados, enquanto C-11, C-12 e C-15 não são hidrogenados.

Nota-se que os hidrogênios e carbonos do anel aromático inserido na molécula possuem maiores deslocamentos químicos, que é justificado pela presença de um átomo de cloro ligado ao anel. O cloro, como os outros halogênios, é um grupo retirador de elétrons, o que promove um efeito de desblindagem, levando os sinais a campos mais baixos. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C -BB referentes a **1d** estão detalhados na Tabela 8.

A partir dos dados obtidos, é possível determinar a estrutura do composto **1d** que é denominado de 4-clorobenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (Figura 42).

Figura 42 - Estrutura do 4-clorobenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (**1d**)



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 8 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do **1d** - Continua

C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)
1	149,5	–
2	127,5	–
3	131,2	7,21 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz)
4	124,5	7,08 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz)
5	148,4	–
6	120,0	7,01 (s, 1H)
7	16,0	2,20 (s, 3H)
8	33,8	2,92 (m, 1H, $J = 6,9$ Hz)

Tabela 8 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do **1d** - Conclusão

C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)
9/10	24,1	1,27 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)
11	164,2	–
12	128,5	–
13/17	131,7	8,17 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz)
14/16	129,2	7,51 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz)
15	140,3	–

Fonte: Elaborado pelo autor

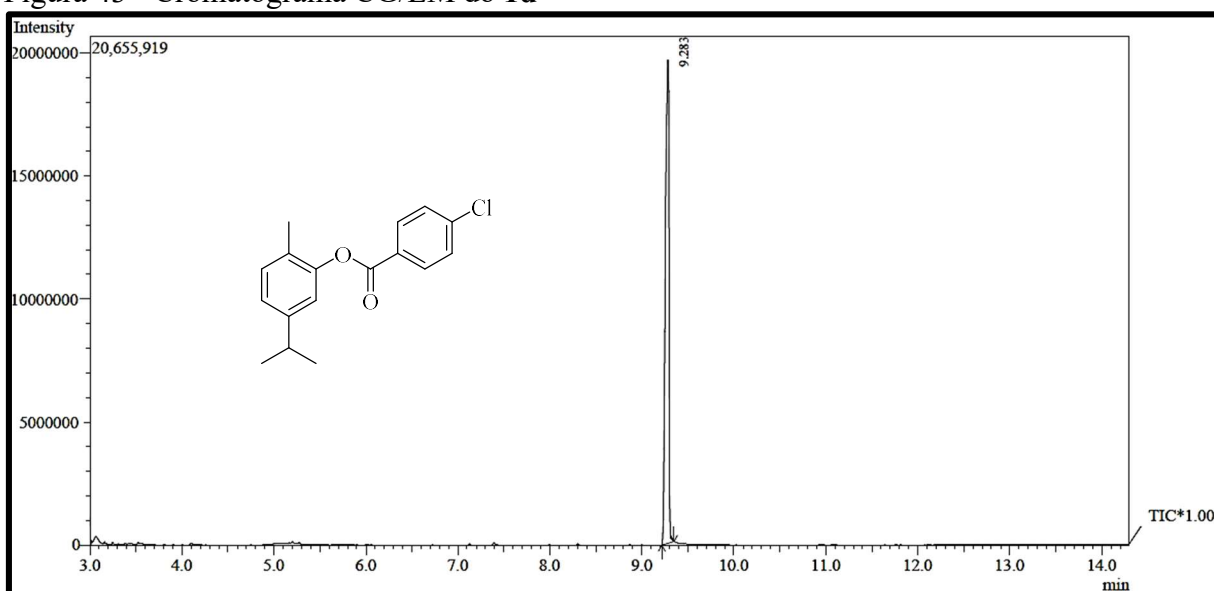
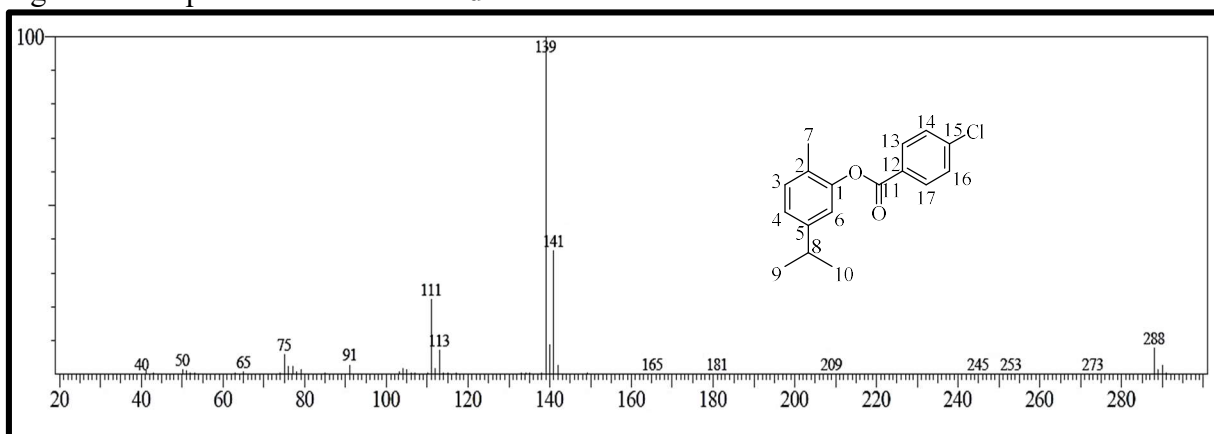
Figura 43 - Cromatograma CG/EM do **1d**Figura 44 - Espectro de massas do **1d**

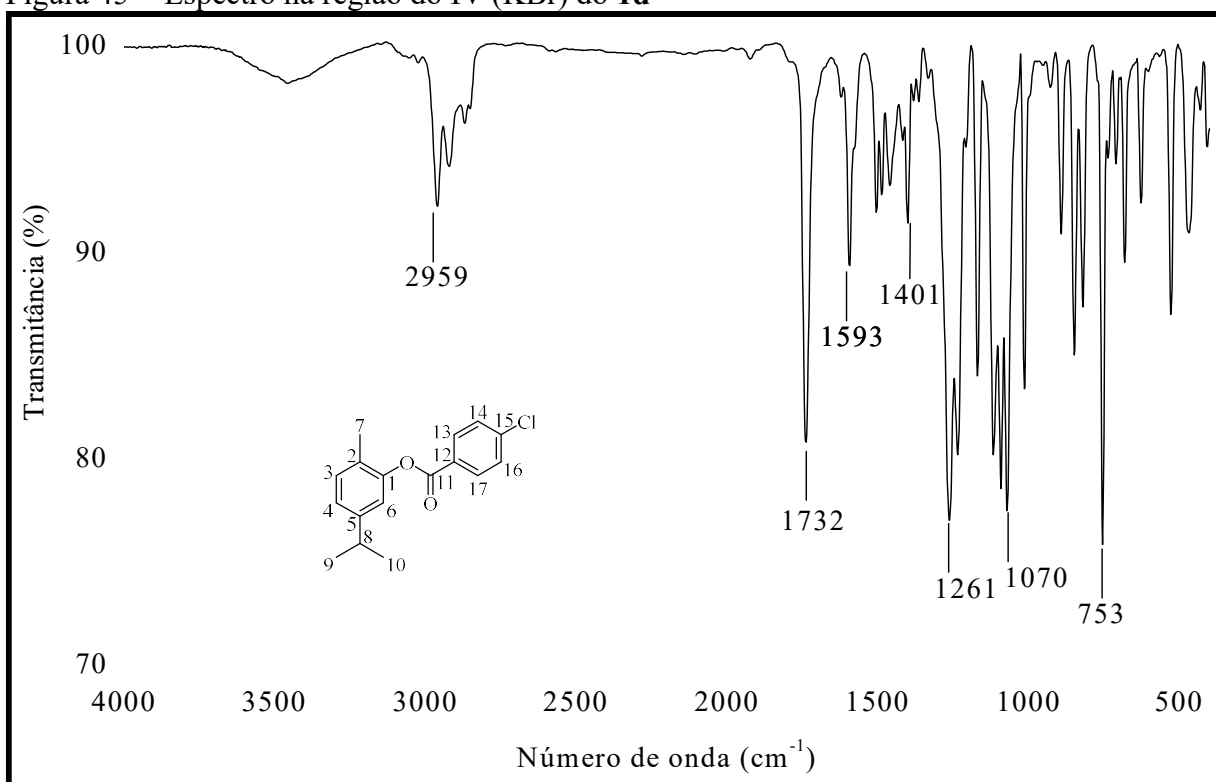
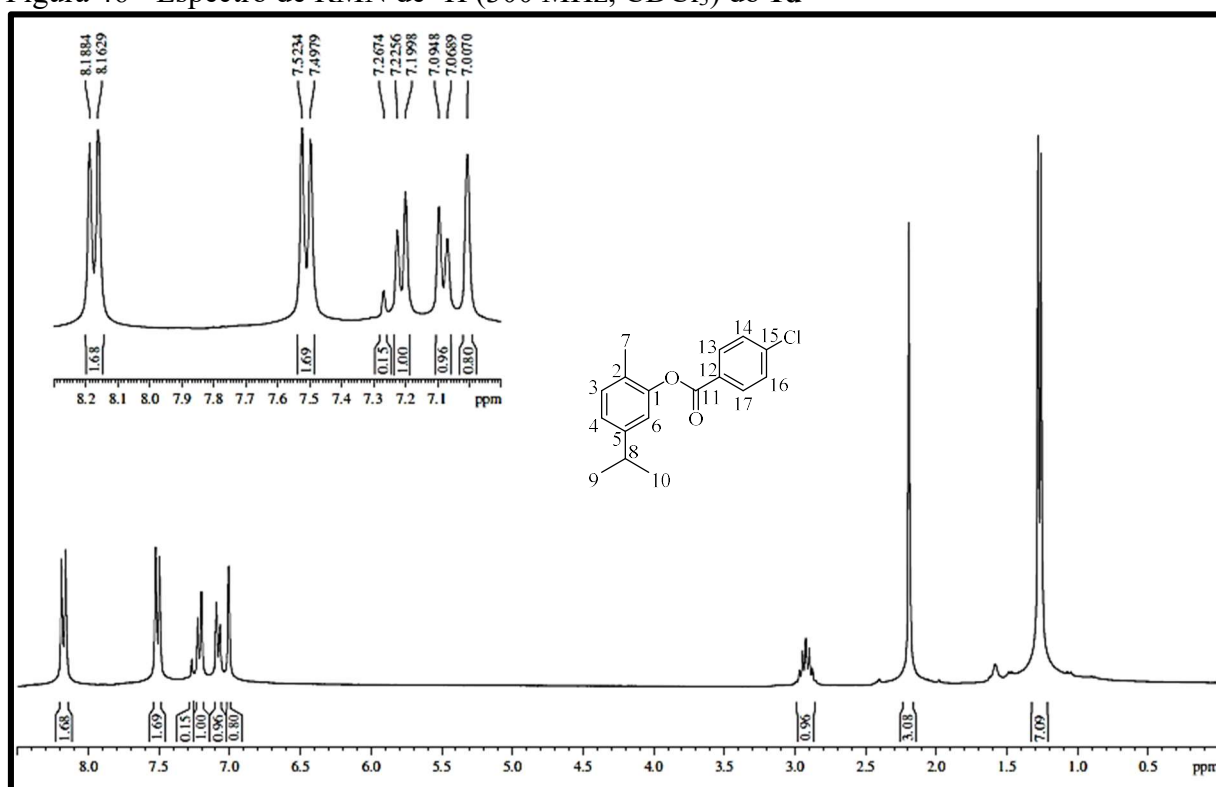
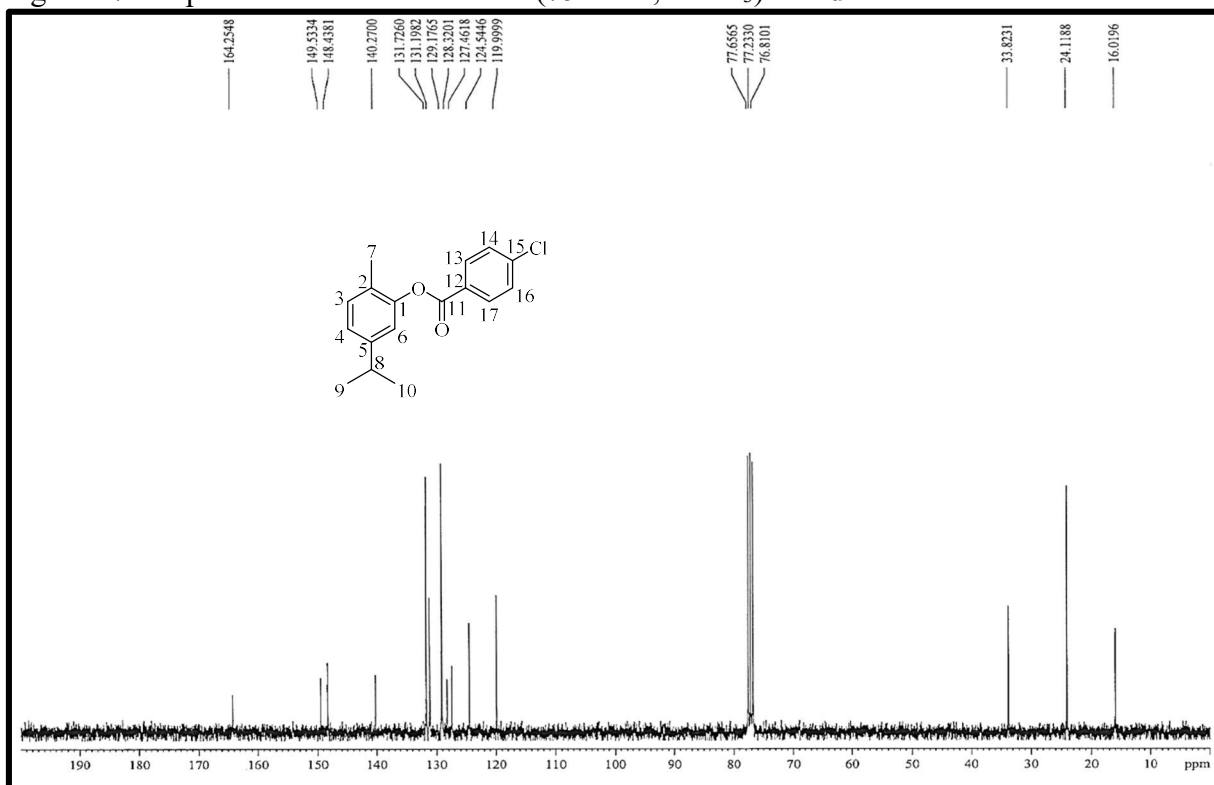
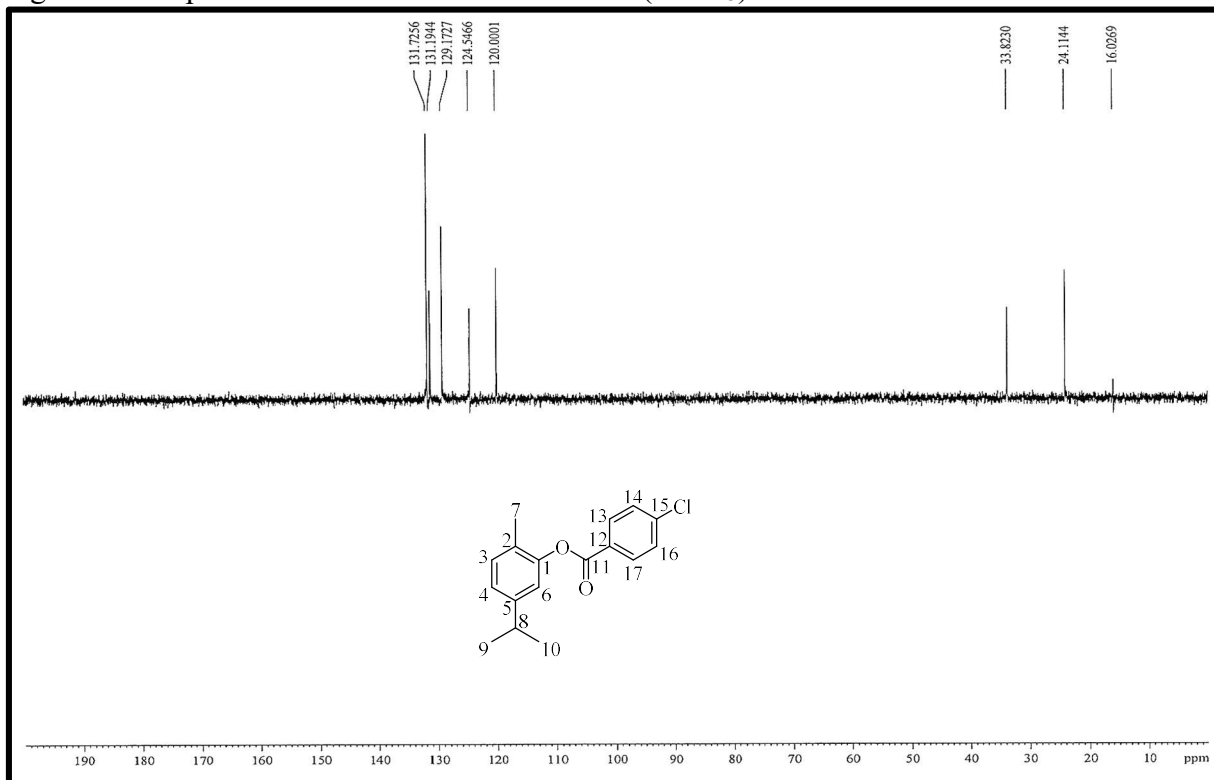
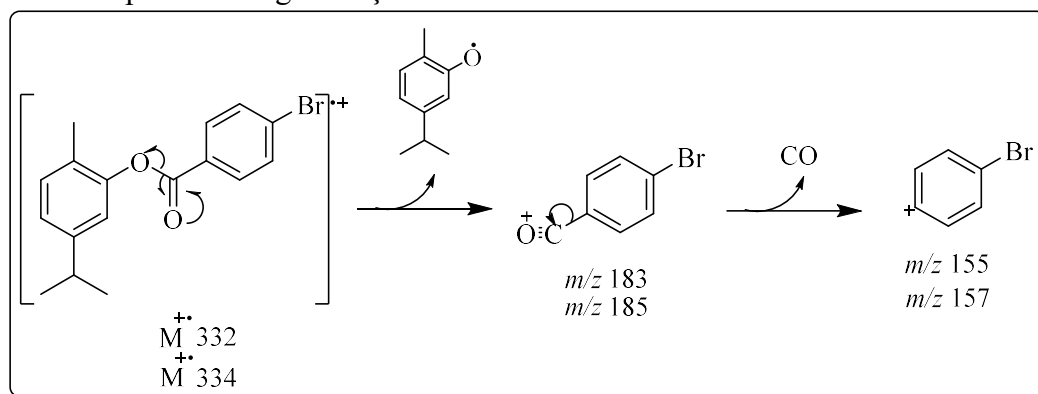
Figura 45 - Espectro na região do IV (KBr) do **1d**Figura 46 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do **1d**

Figura 47 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do **1d**Figura 48 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do **1d**

4.3.5 4-bromobenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (**1e**)

O composto **1e** foi obtido na forma de um óleo amarelo, solúvel em DCM e com rendimento de 64%. A análise do CG/EM gerou um cromatograma (Figura 51, p. 57) com um pico com o T_R em 10,0 min. Também foi obtido o espectro de massas (Figura 52, p. 57) que mostra os principais fragmentos da molécula, como o m/z 332 [M^{++}], que é o pico de íon molecular de acordo com a fórmula $C_{17}H_{17}O_2Br$; apresenta o $M + 2$ (m/z 334), que confirma a presença do Br devido ao isótopo ^{81}Br . Há ainda outros fragmentos significativos como m/z 183/185 e m/z 155/157, que são mostrados na fragmentação do **1e** na Figura 49.

Figura 49 – Proposta de fragmentação do **1e**



Fonte: Elaborado pelo autor

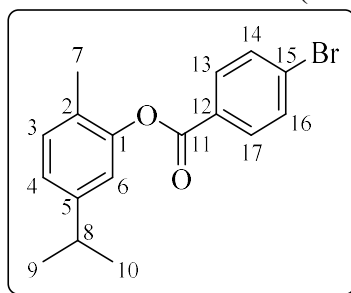
O espectro de absorção na região de IV do **1e** (Figura 53, p. 58) confirma a formação do produto através do surgimento de um estiramento em 1738 cm^{-1} , que indica a presença da ligação C=O, e o desaparecimento da banda característica de ligação O-H (3408 cm^{-1}), presente no espectro de IV do carvacrol (PAVIA *et al.*, 2010).

No espectro de RMN de 1H [300 MHz, $CDCl_3$] (Figura 54, p. 58) há dois sinais que diferem do espectro de RMN de 1H do carvacrol. Um sinal em δ_H 8,09 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz) referente aos dois hidrogênios equivalentes H-13 e H-17, e outro sinal em δ_H 7,68 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz) atribuído aos hidrogênios H-14 e H-16. O espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, $CDCl_3$] (Figura 55, p. 59) apresenta um sinal em δ_C 164,4 (C-11) referente ao carbono da carbonila, e quatro sinais referentes a carbonos do anel aromático [δ_C 132,1 (C-13/C-17), δ_C 131,8 (C-14/C-16), δ_C 128,8 (C-12) e δ_C 127,4 (C-15)]. O espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (Figura 56, p. 59) confirma a estrutura sugerida indicando que os carbonos C-13/C-17 e C-

14/C-16 são carbonos metínicos e que C-11, C-12 e C-15 não são hidrogenados, pois não aparecem no espectro. A Tabela 9 apresenta outros dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto **1e**.

Através da exposição do dados espectroscópicos obtidos para o composto **1e**, é possível identificar o produto como 4-bromobenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (Figura 50), do qual não foram encontrados trabalhos na literatura.

Figura 50 - Estrutura do 4-bromobenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (**1e**)



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 9 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do **1e**

C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)
1	149,5	–
2	128,9	–
3	131,2	7,21 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz)
4	124,5	7,08 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz)
5	148,4	–
6	120,0	7,00 (s, 1H)
7	16,0	2,19 (s, 3H)
8	33,8	2,92 (m, 1H, $J = 6,8$ Hz)
9/10	24,1	1,27 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)
11	164,4	–
12	128,8	–
13/17	132,1	8,09 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz)
14/16	131,8	7,68 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz)
15	127,4	–

Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 51 - Cromatograma CG/EM do 1e

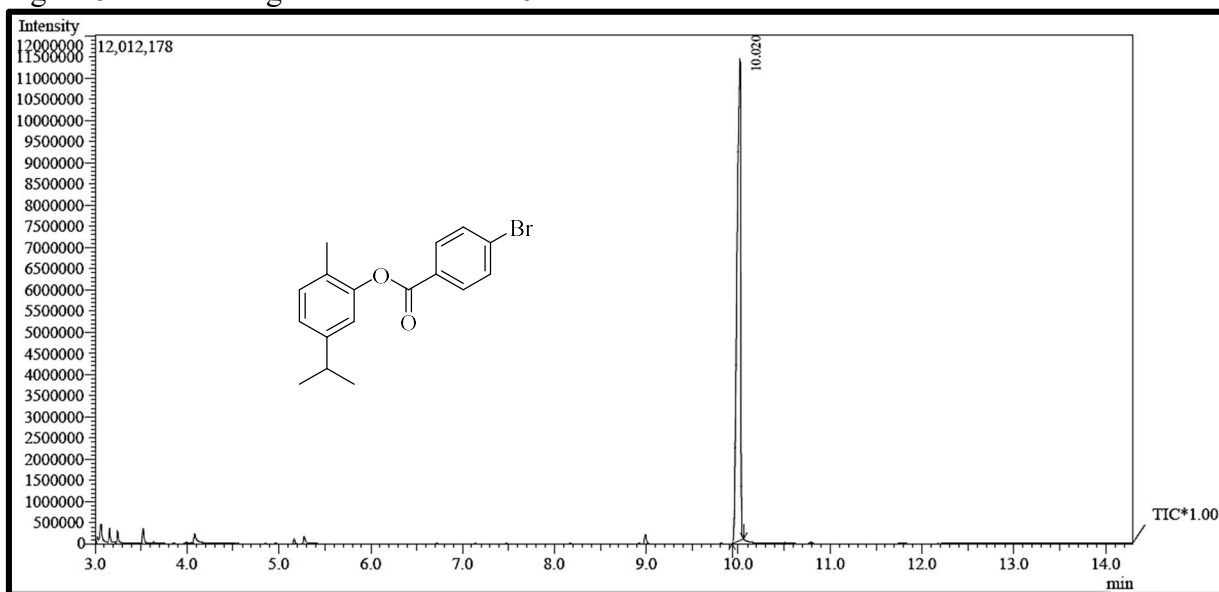


Figura 52 - Espectro de massas do 1e

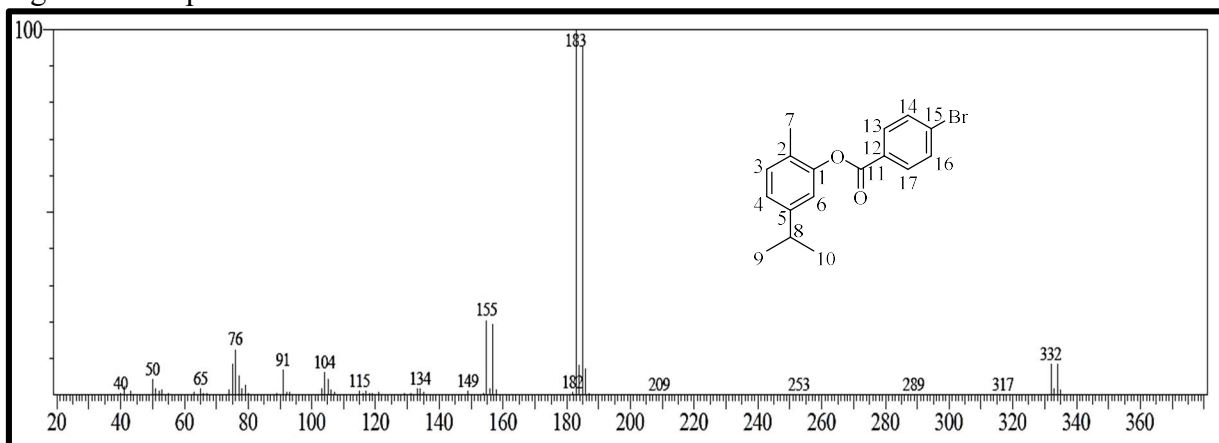


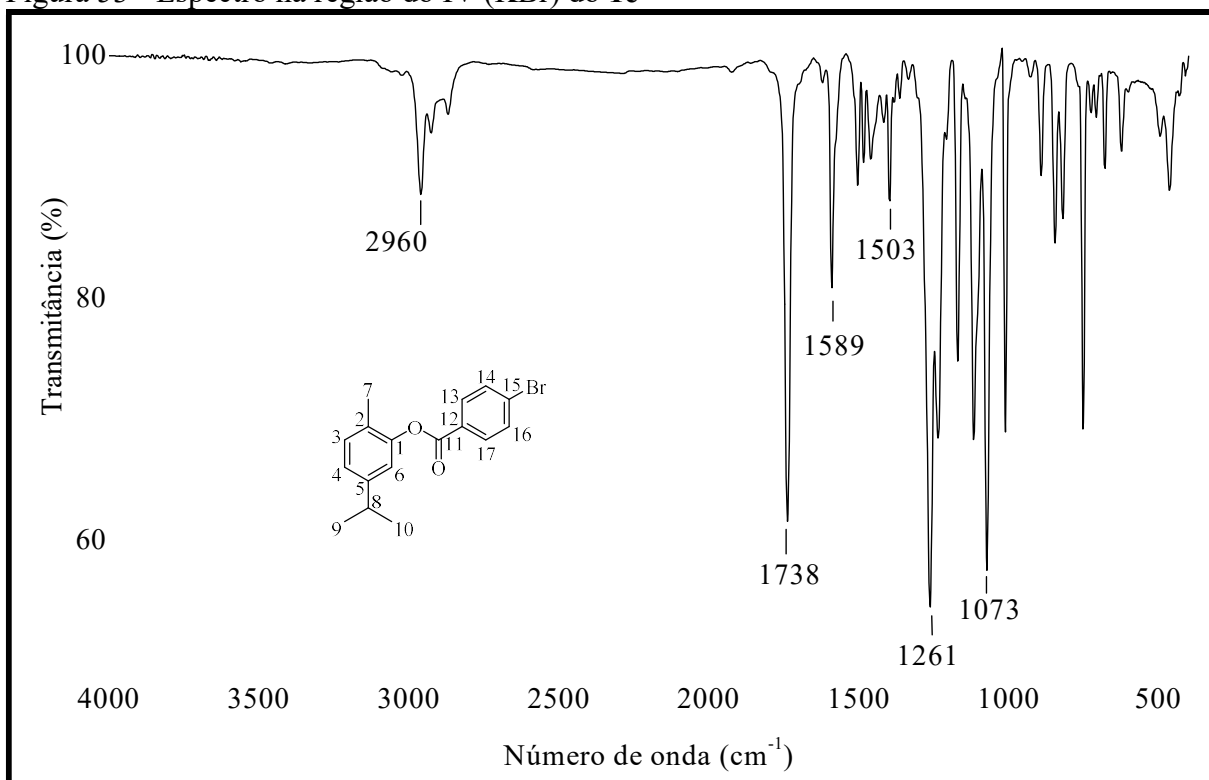
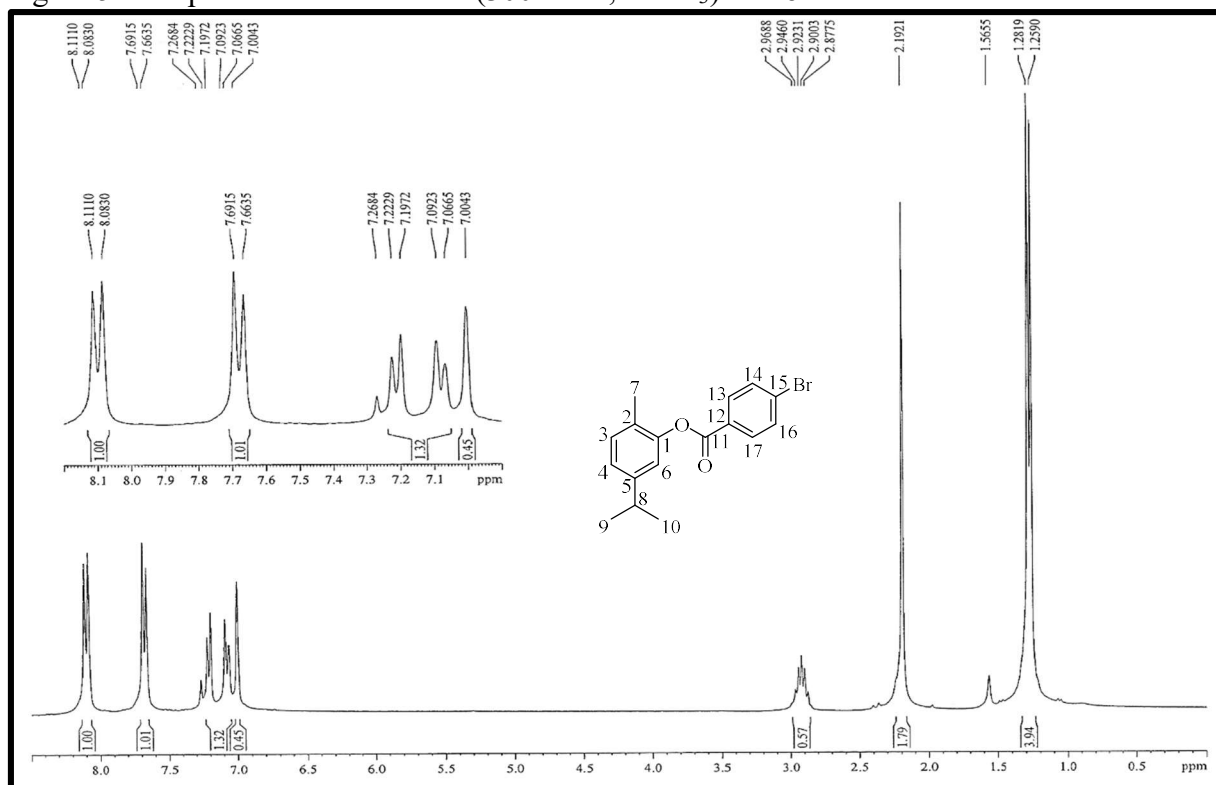
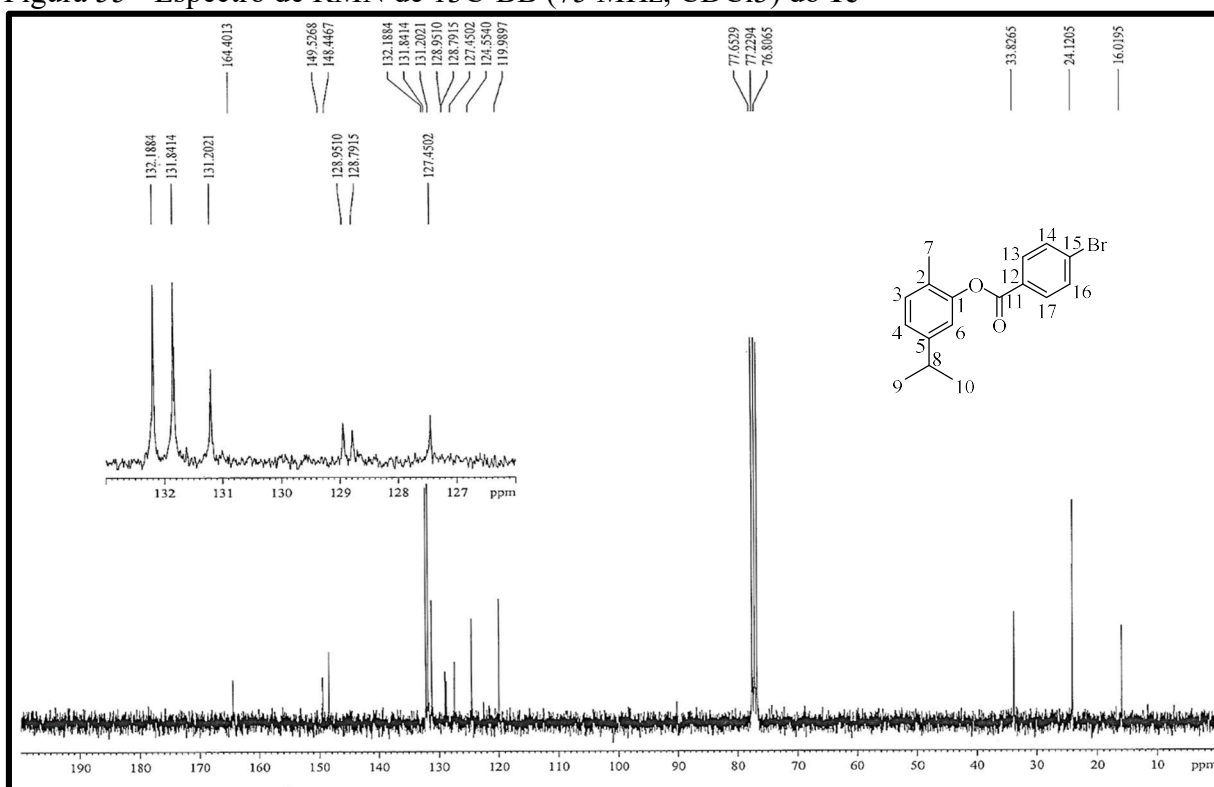
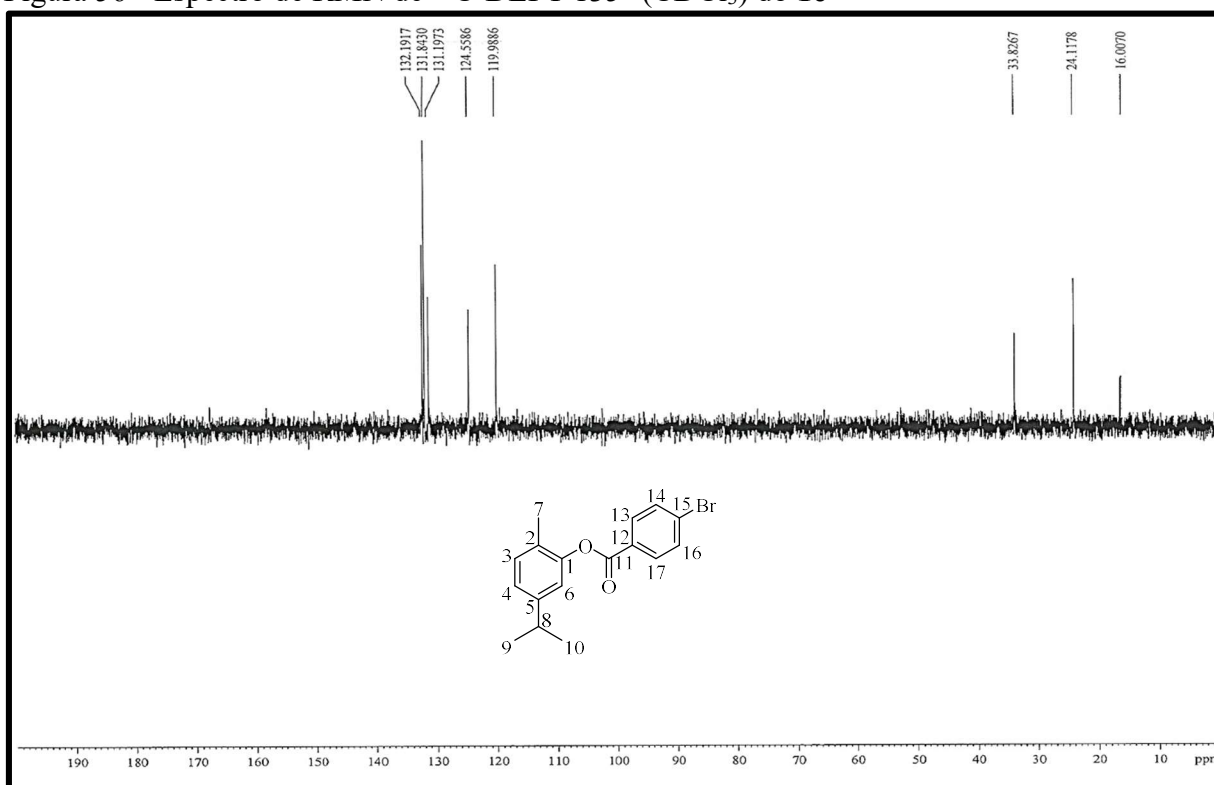
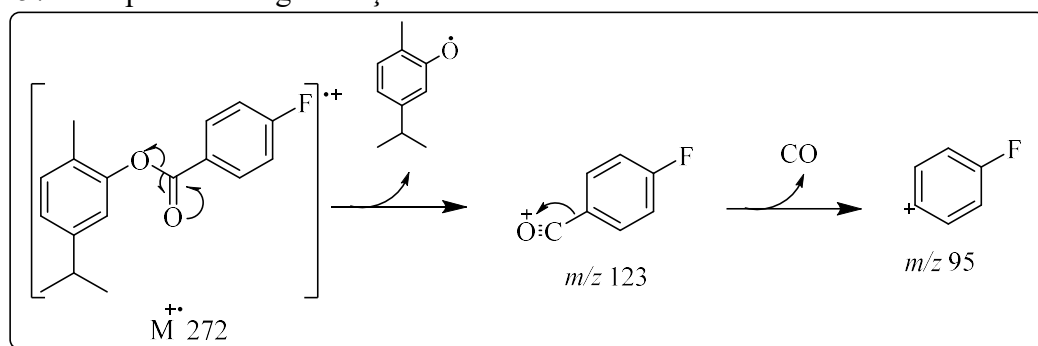
Figura 53 - Espectro na região do IV (KBr) do **1e**Figura 54 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do **1e**

Figura 55 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do **1e**Figura 56 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do **1e**

4.3.6 4-fluorobenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (1f)

O composto **1f** é um material oleoso, de cor verde e solúvel em DCM. Foi obtido com um rendimento de cerca de 96%. A análise por CG/EM forneceu um cromatograma (Figura 59, p. 62), onde observa-se um pico referente a **1f** com T_R em 8,15 min. O espectro de massas (Figura 60, p. 62) obtido apresenta picos referentes a fragmentos característicos da molécula, como m/z 272 [M^{++}], que está coerente com a fórmula molecular $C_{17}H_{17}O_2F$. Os fragmentos m/z 123 e m/z 95 podem ser explicados pela fragmentação na Figura 57.

Figura 57 – Proposta de fragmentação do **1f**



Fonte: Elaborado pelo autor

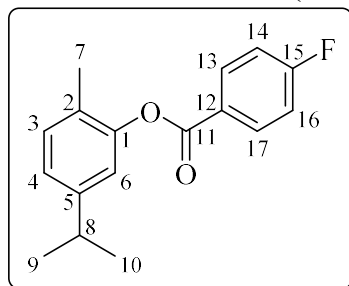
O espectro de absorção na região de IV (Figura 61, p. 63) confirma a estrutura de **1f** através do aparecimento de estiramento referente a $C=O$ em 1739 cm^{-1} e a ausência de estiramento referente a ligação $O-H$, que indica a formação do éster. O espectro de RMN de 1H [300 MHz, $CDCl_3$] (Figura 62, p. 63) é caracterizado pela presença de mais dois sinais na região de aromáticos diferentes do espectro de RMN de 1H do carvacrol. Dois dupletos de dupletos em δ_H 8,25 (2H, H-13/H-17, $J = 5,5\text{ Hz}; 7,8\text{ Hz}$) e δ_H 7,20 (2H, H-14/H-16), sendo que este último aparece sobreposto. A presença do átomo de flúor provoca o desdobramento dos sinais de hidrogênios próximos, o que justifica os dupletos de dupletos. O átomo de ^{19}F possui spin $1/2$ e acopla com o 1H , o que não ocorre para os demais halogênios (PAVIA et al., 2010).

O espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, $CDCl_3$] (Figura 63, p. 64) apresenta um sinal em δ_C 164,1 (C-11) correspondente ao grupo carbonílico, e quatro sinais do anel aromático em δ_C 166,5 (d, C-15, $J = 253\text{ Hz}$), δ_C 132,9 (d, C-13/C-17, $J = 9,40\text{ Hz}$), δ_C 126,1 (C-12) e δ_C 116,0 (d, C-14/C-16, $J = 21,9\text{ Hz}$). Os dupletos no espectro indicam o acoplamento com o ^{19}F . O espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (Figura 64, p. 64) confirma o padrão de hidrogenação.

Na Tabela 10 são detalhados os dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto **1f**.

A análise dos dados espectroscópicos exposta permite identificar a estrutura do produto esterificado **1f** como o 4-fluorobenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (Figura 58).

Figura 58 - Estrutura do 4-fluorobenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (**1f**)



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 10 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do **1f**

C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)
1	149,6	–
2	127,5	–
3	131,2	7,18 (m, 1H) #
4	124,5	7,06 (dd, 1H, $J = 1,5$ Hz; 9,3 Hz)
5	148,4	–
6	120,0	7,01 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz)
7	16,0	2,20 (s, 3H)
8	33,8	2,92 (m, 1H, $J = 6,9$ Hz)
9/10	24,1	1,27 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)
11	164,1	–
12	126,1	–
13/17	132,9 (d, $J = 9,40$ Hz)	8,25 (dd, 2H, $J = 5,5$ Hz; 7,8 Hz)
14/16	116,0 (d, $J = 21,9$ Hz)	7,20 (dd, 2H) #
15	166,5 (d, $J = 253$ Hz)	–

Fonte: Elaborado pelo autor (# Sinais sobrepostos)

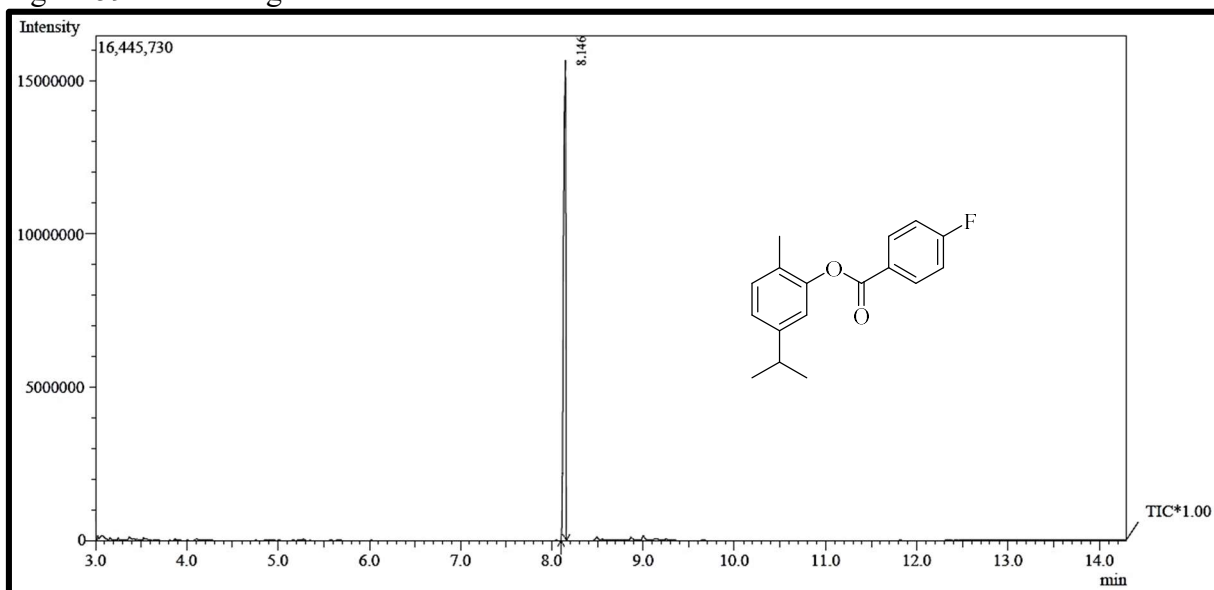
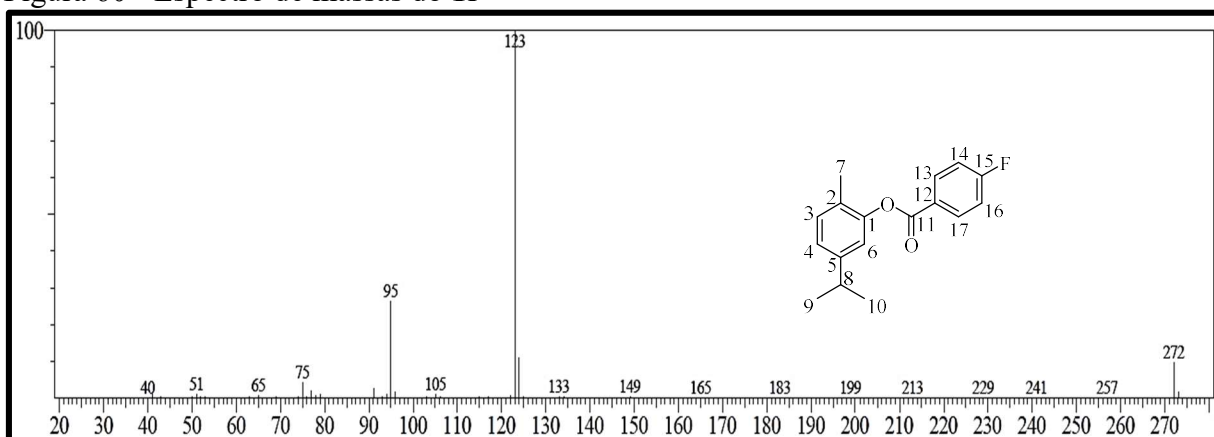
Figura 59 - Cromatograma CG/EM do **1f**Figura 60 - Espectro de massas do **1f**

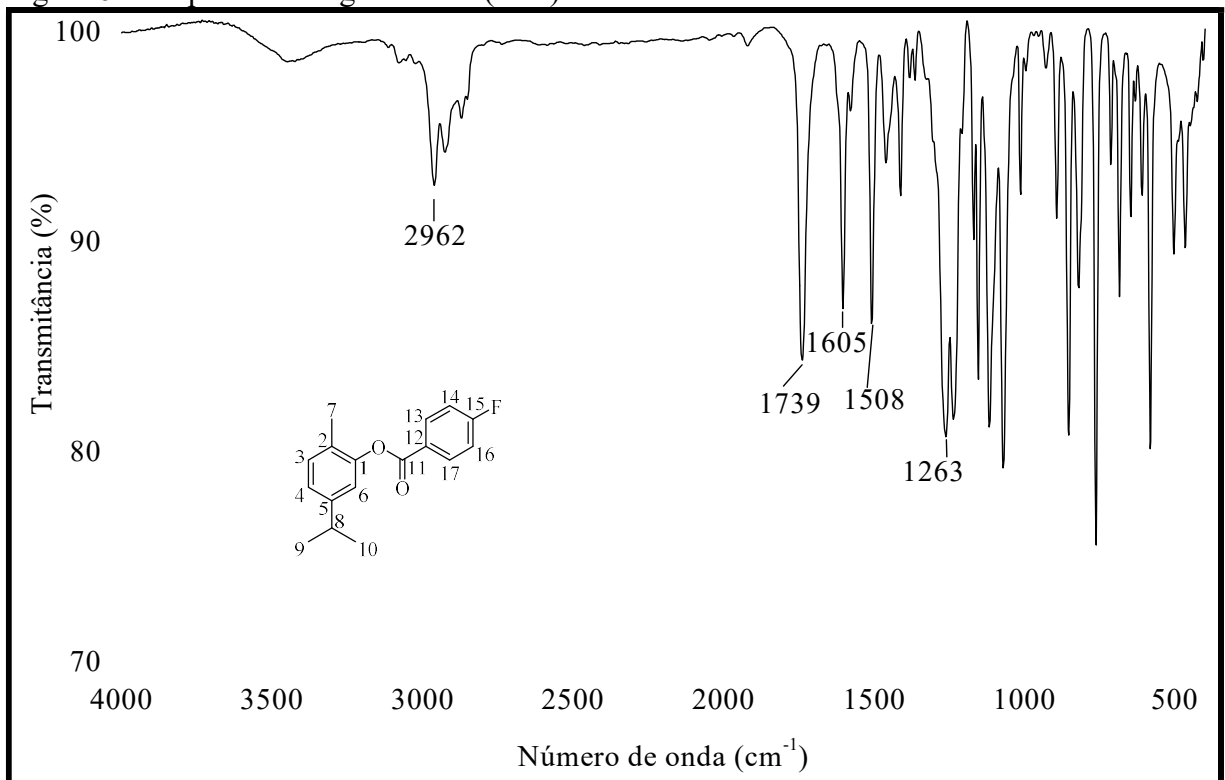
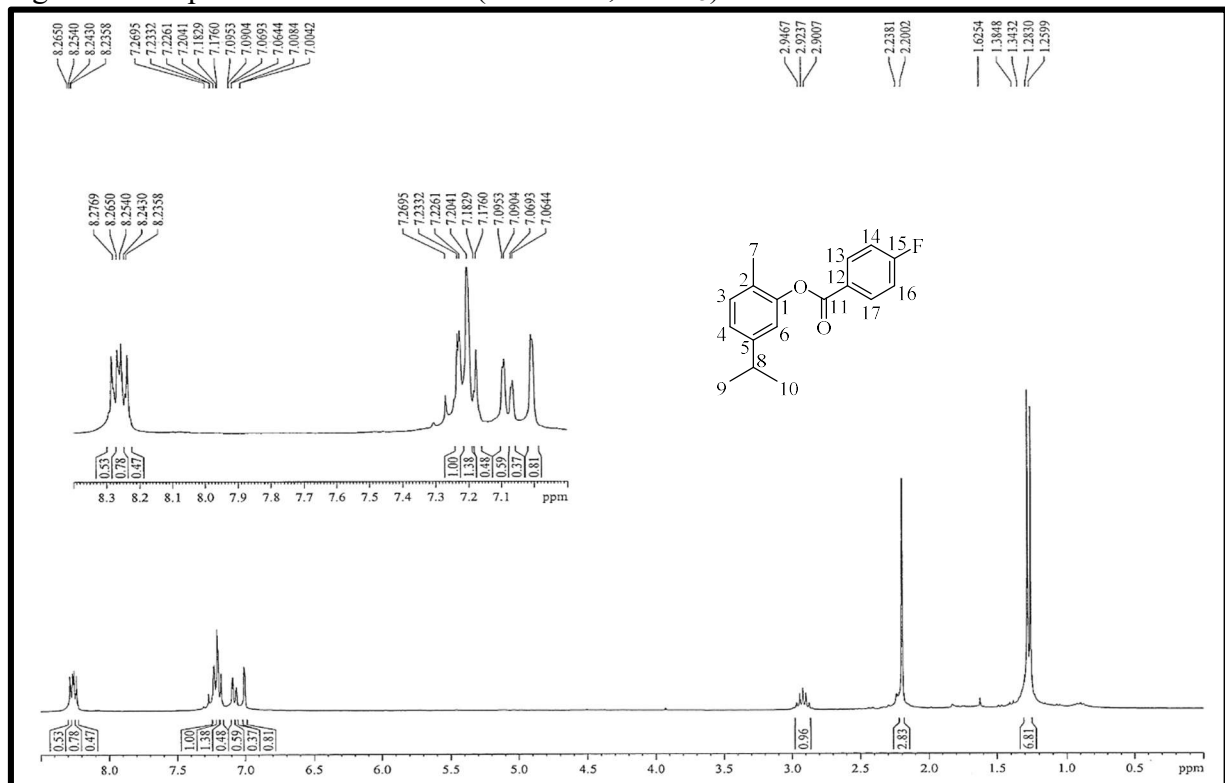
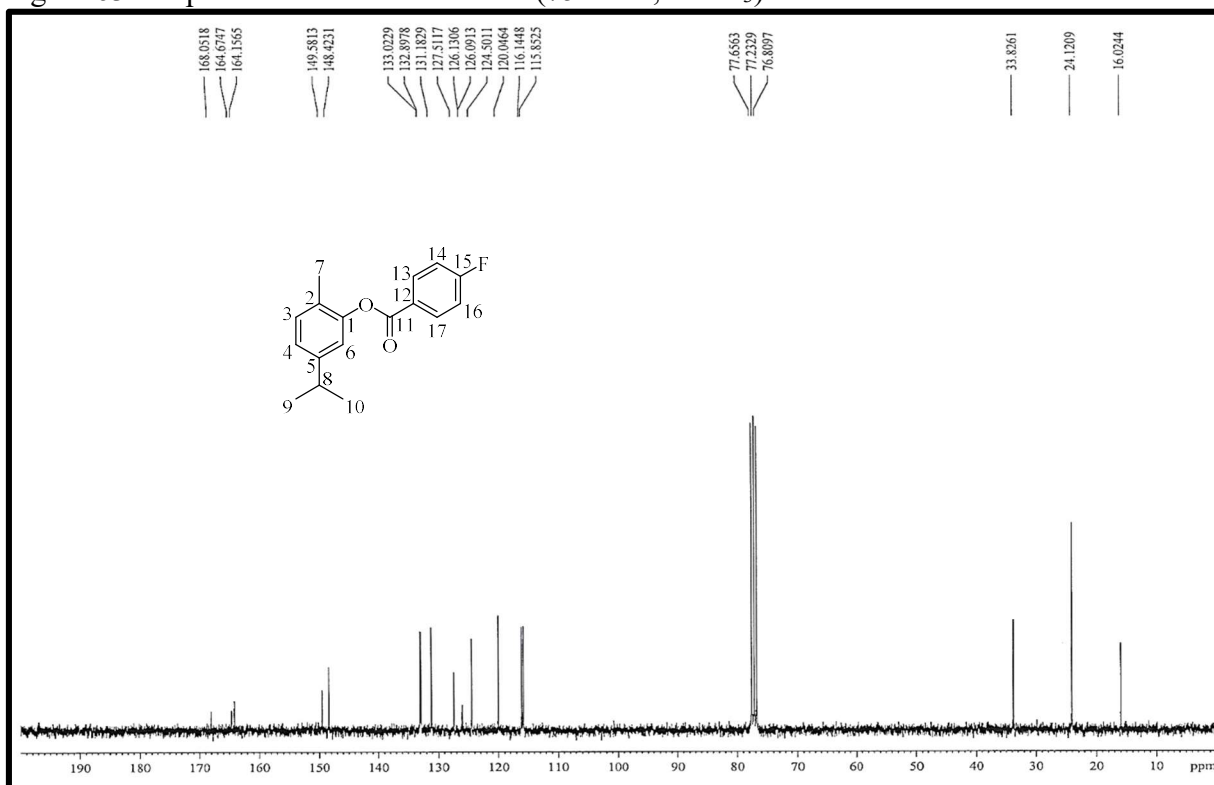
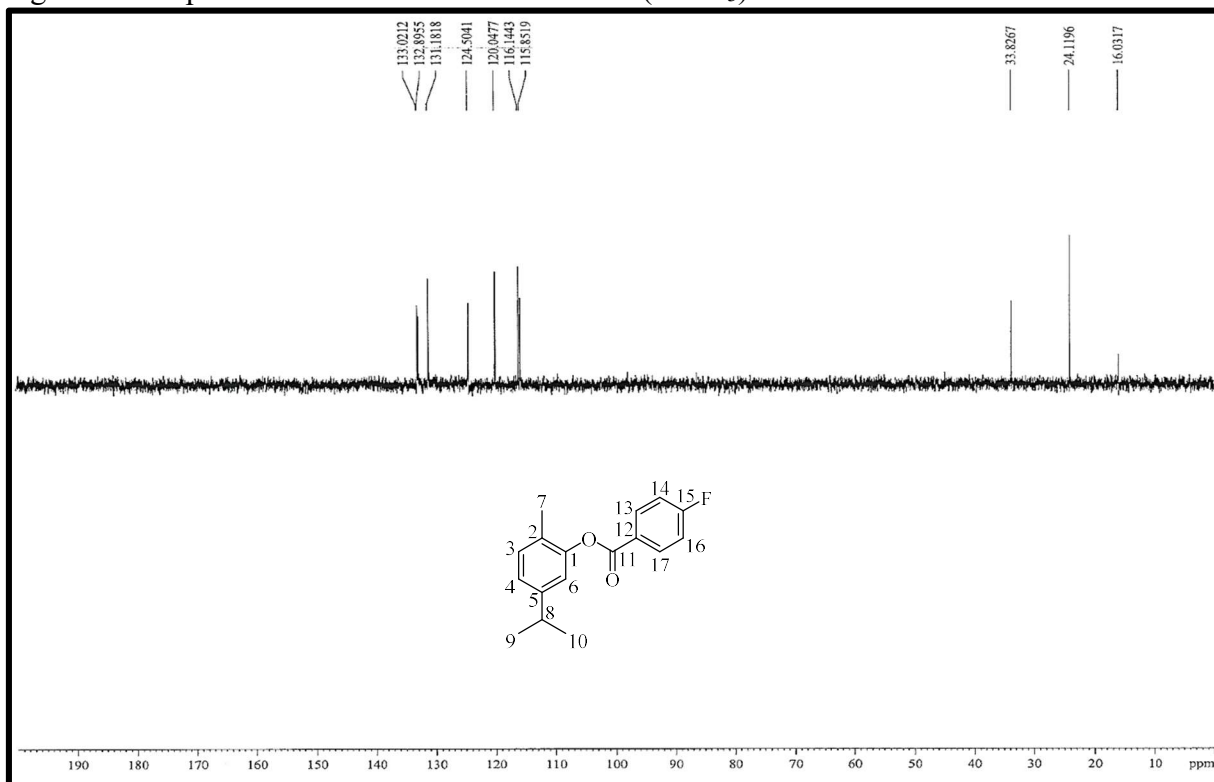
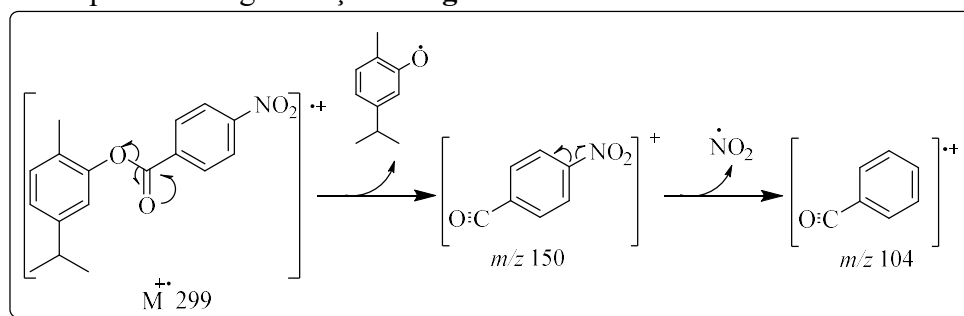
Figura 61 - Espectro na região do IV (KBr) do **1f**Figura 62 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do **1f**

Figura 63 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do **1f**Figura 64 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do **1f**

4.3.7 4-nitrobenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (**1g**)

O composto **1g** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 55%, solúvel em DCM e ponto de fusão na faixa de 52,0 – 52,9 °C (lit. p.f. = 50 °C) (LE FÈVRE, 1933). Através do CG/EM foi obtido um cromatograma (Figura 67, p. 67), onde observa-se um pico com T_R em 10,7 min. O espectro de massas (Figura 68, p. 67) obtido mostra o pico do íon molecular m/z 299 [M^+], que confirma a presença de um número ímpar de nitrogênio (PAVIA et al., 2010), além de concordar com a fórmula molecular $C_{17}H_{17}NO_4$. Outros picos característicos, como m/z 150 e m/z 104, são mostrados na fragmentação de **1g** (Figura 65)

Figura 65 – Proposta de fragmentação do **1g**



Fonte: Elaborado pelo autor

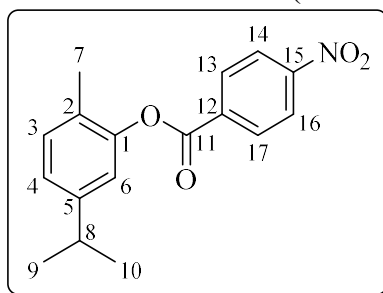
No espectro de absorção na região do infravermelho (IV) (Figura 69, p. 68), a estrutura do **1g** é caracterizada pela presença de uma banda típica de estiramento C=O em 1736 cm^{-1} , atribuída a carbonila de éster; duas bandas características do grupo NO_2 em compostos aromáticos, em 1524 cm^{-1} e 1348 cm^{-1} , e o desaparecimento do estiramento típico de ligação O-H (PAVIA et al., 2010).

No espectro de RMN de 1H [300 MHz, $CDCl_3$] (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**, p. 68) há dois dupletos muito próximos na região de sistemas aromáticos, que foram atribuídos aos hidrogênios H-13/H-17 [δ_H 8,40 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz)] e H-14/H-16 [δ_H 8,37 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz)]. Estes sinais aparecem bastante deslocados devido ao forte efeito retirador de elétrons do NO_2 . No espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, $CDCl_3$] (Figura 71, p. 68) há mais cinco linhas espectrais diferentes do espectro de RMN de ^{13}C do carvacrol. O sinal em δ_C 163,2 (C-11) é referente ao grupo carbonílico, e os quatro sinais foram atribuídos aos C-12 (δ_C 135,2), C-13/C-17 (δ_C 131,4), C-14/C-16 (δ_C 123,9) e C-15 (δ_C 151,1). O espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (Figura 72, p. 69) também afirma a estrutura identificando o padrão de

hidrogenação dos carbonos. Na Tabela 11 (p. 66) estão descritos os dados de RMN de ^1H e ^{13}C detalhados para o composto **1g**.

De acordo com a descrição dos dados espectroscópicos discutidos acima, é possível identificar a substância **1g** como o 4-nitrobenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (Figura 66).

Figura 66 - Estrutura do 4-nitrobenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (**1g**)



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 11 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do **1g**

C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)
1	149,3	–
2	127,2	–
3	131,3	7,23 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz)
4	124,9	7,11 (dd, 1H, $J = 1,4$ Hz; 6,5 Hz)
5	148,6	–
6	119,8	7,02 (s, 1H)
7	16,0	2,21 (s, 3H)
8	33,8	2,93 (m, 1H, $J = 6,9$ Hz)
9/10	24,1	1,27 (d, 6H, $J = 1,6$ Hz)
11	163,2	–
12	135,2	–
13/17	131,4	8,40 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz)
14/16	123,9	8,37 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz)
15	151,1	–

Fonte: Elaborado pelo autor

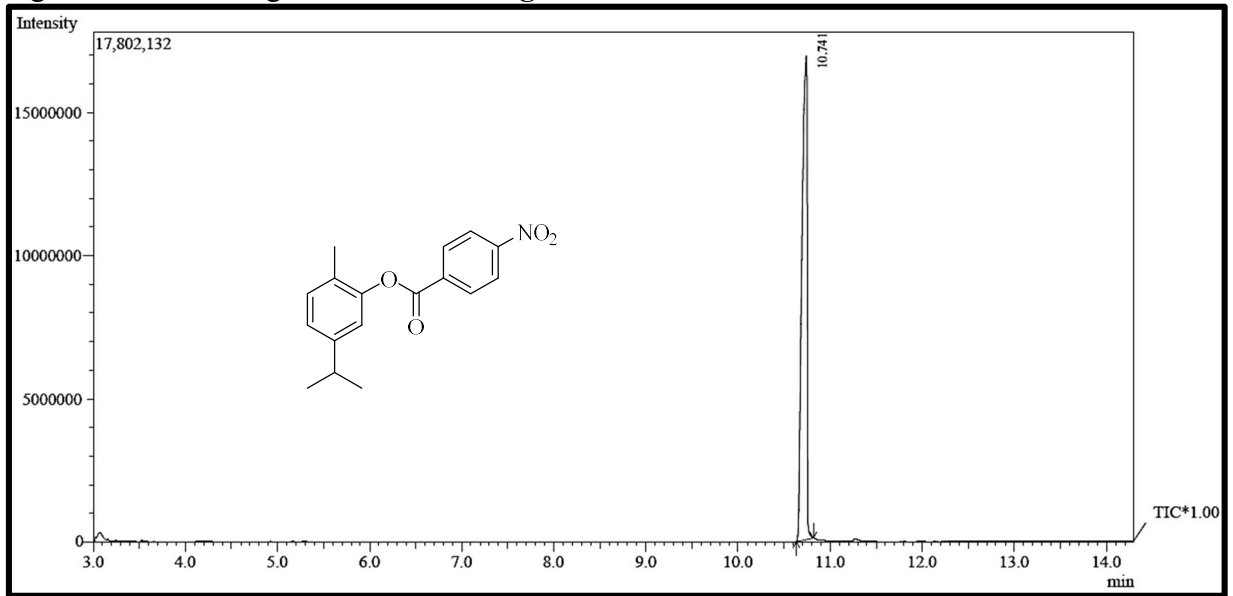
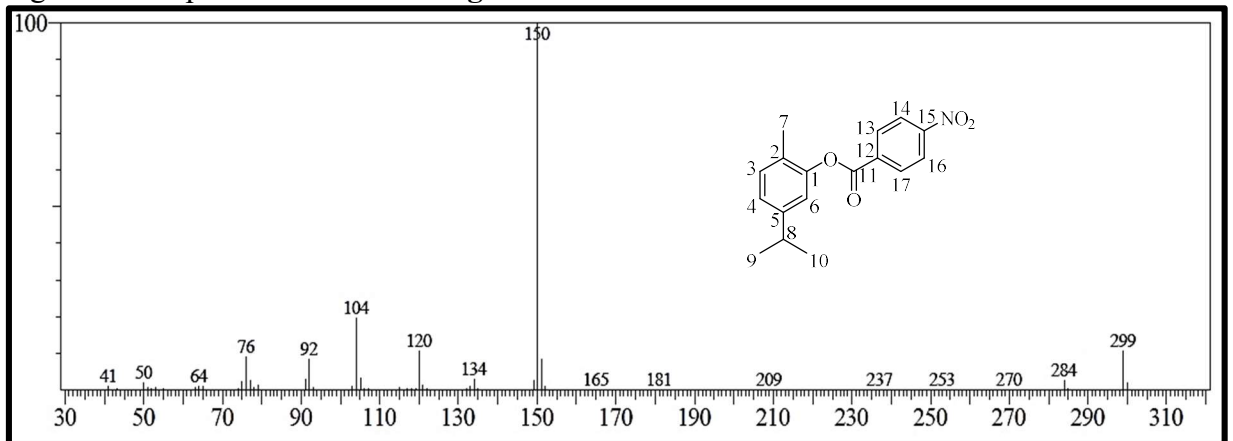
Figura 67 - Cromatograma CG/EM do **1g**Figura 68 - Espectro de massas do **1g**

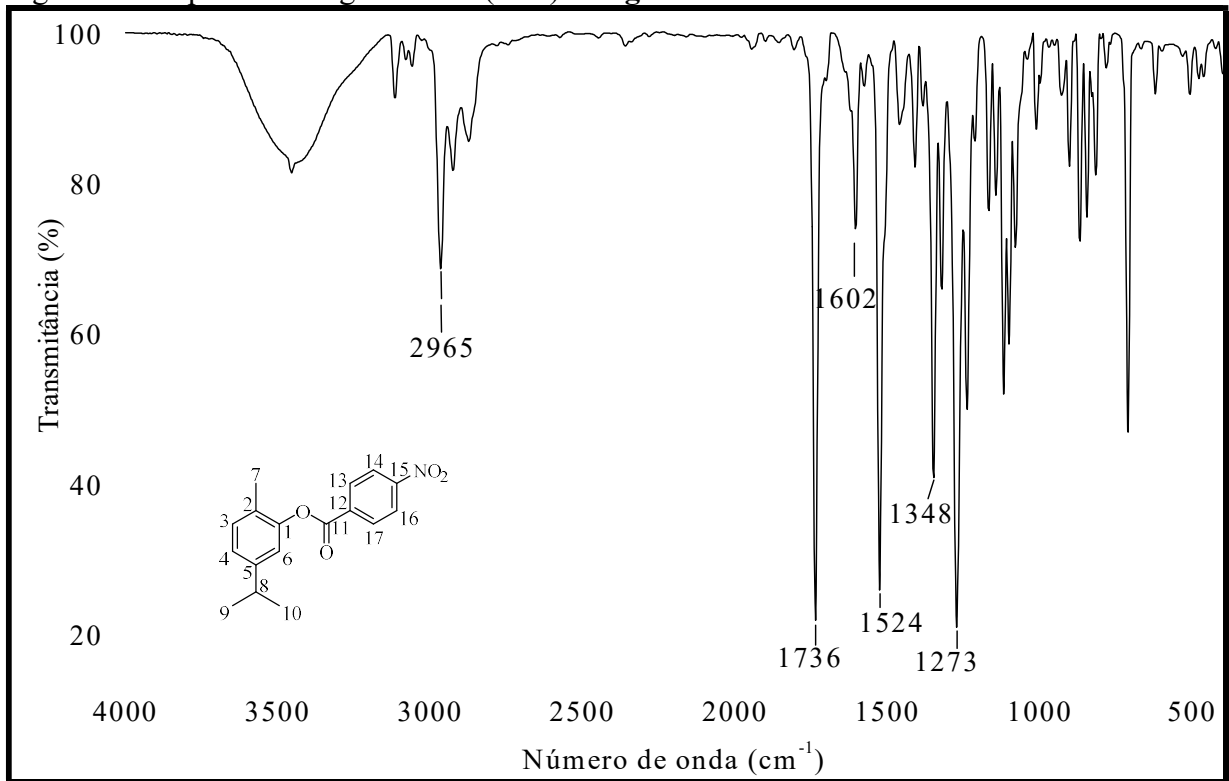
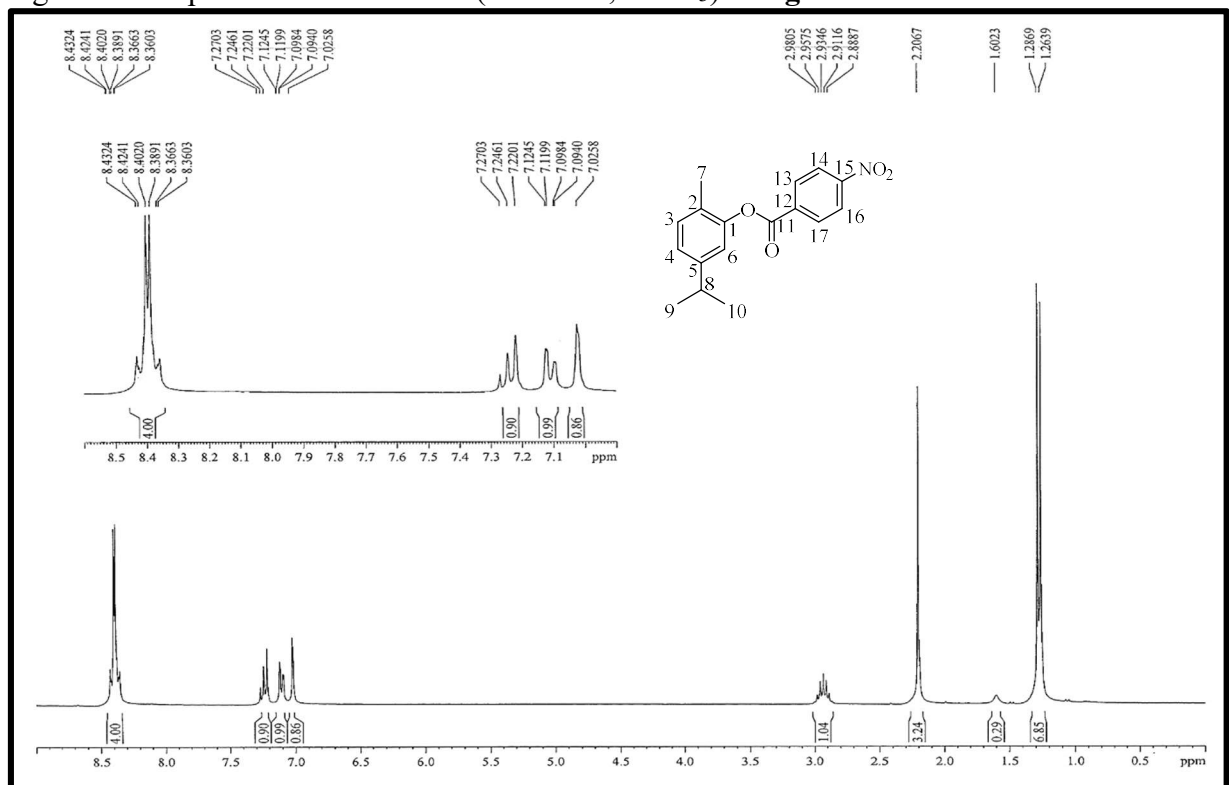
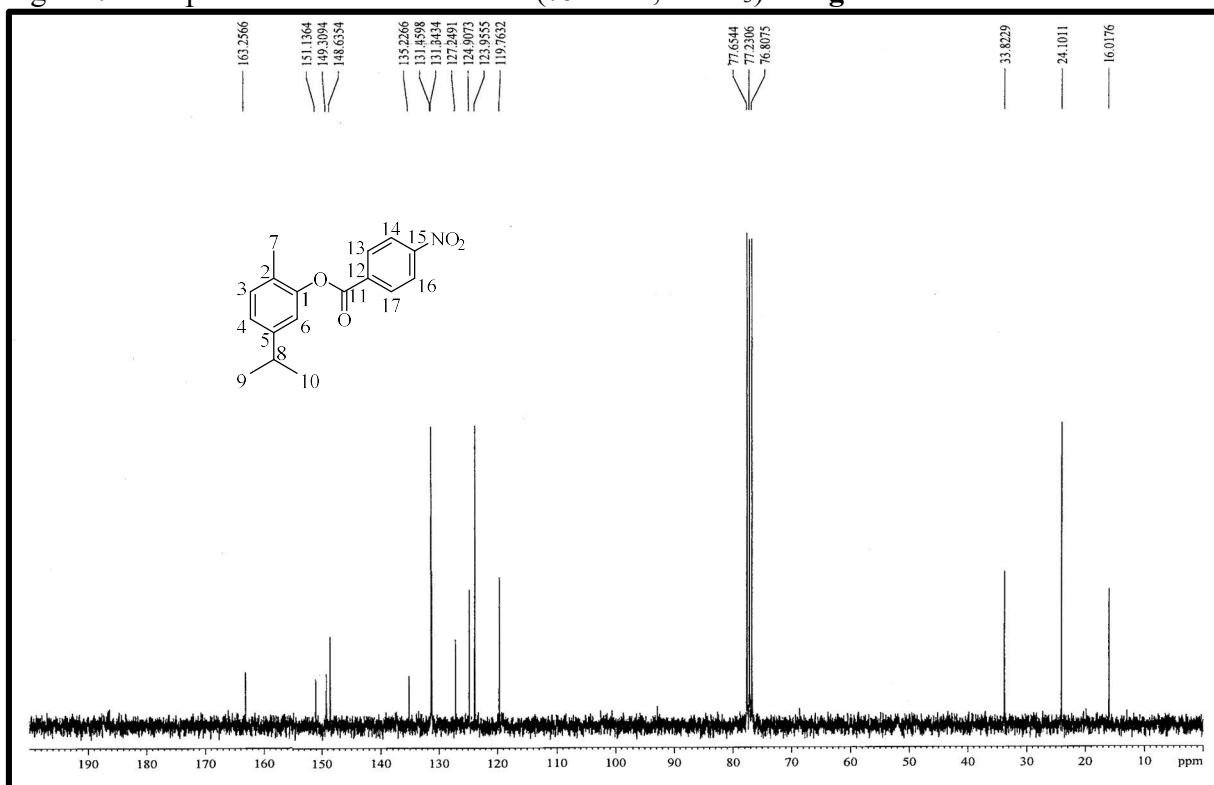
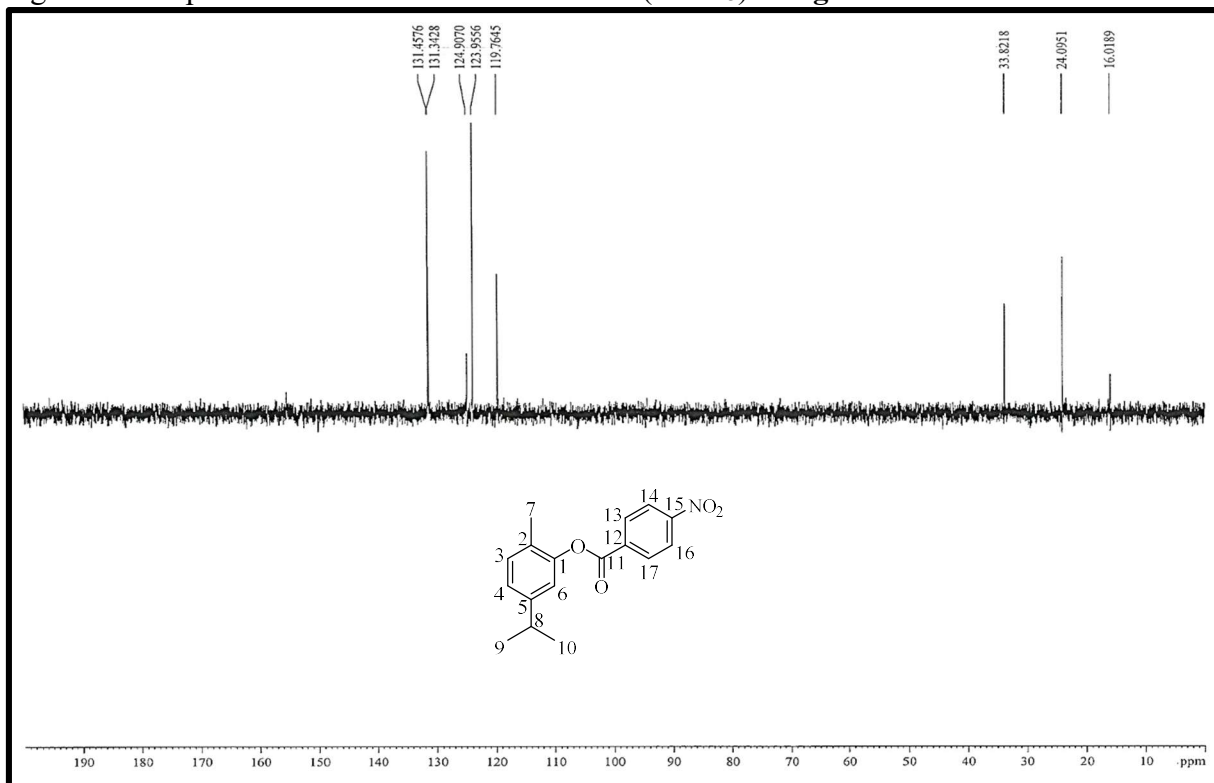
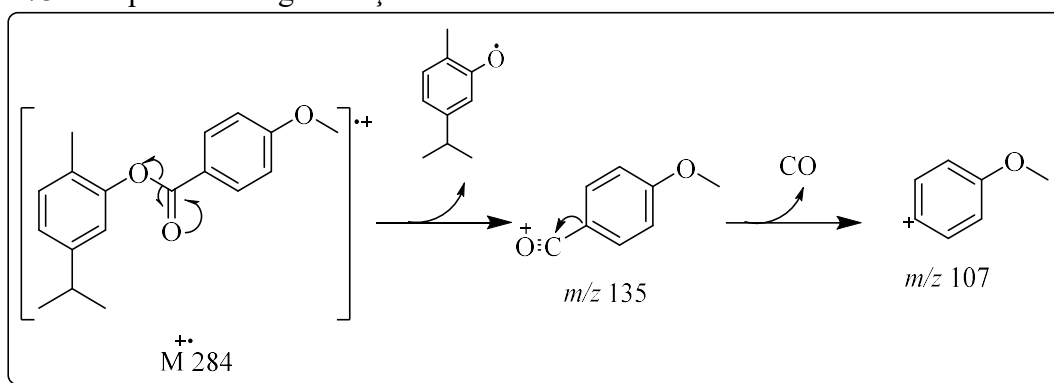
Figura 69 - Espectro na região do IV (KBr) do **1g**Figura 70 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do **1g**

Figura 71 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do **1g**Figura 72 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do **1g**

4.3.8 4-metoxibenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (**1h**)

O composto **1h** apresenta-se na forma de um líquido incolor, solúvel em DCM e com rendimento de 45%. A análise em CG/EM mostra um cromatograma (Figura 75, p. 72) com pico único com T_R em 10,1 min. O espectro de massas (Figura 76, p. 72) fornecido exibe um pico m/z 284 [M^{++}] referente ao íon molecular, o que confirma a fórmula molecular de $C_{18}H_{20}O_3$. Outros fragmentos, como m/z 135 e m/z 107, que justificam a estrutura da molécula são apresentados na Figura 73.

Figura 73 - Proposta de fragmentação do **1h**



Fonte: Elaborado pelo autor

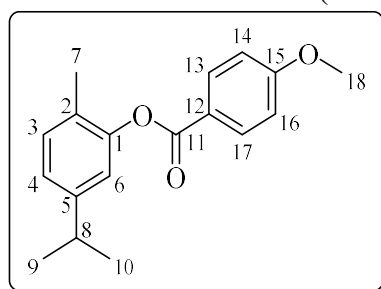
O espectro de infravermelho (Figura 77, p. 72) de **1h** confirma a estrutura proposta por meio do surgimento de uma banda em 1731 cm^{-1} referente à ligação $C=O$, confirmando a formação do éster, e a ausência do estiramento característico de $O-H$. Há também uma banda intensa referente a ligação $C-H\ sp^3$, em 2957 cm^{-1} (PAVIA *et al.*, 2010).

O espectro de RMN de 1H [300 MHz, $CDCl_3$] (Figura 78, p. 73) de **1h** apresentou, como principal diferença em relação ao espectro do carvacrol, um simpleto intenso em δ_H 3,92 (s, 3H, OCH_3), além dos sinais na região de aromáticos, em δ_H 8,20 (d, 2H, H-13/H-17, $J = 8,8$ Hz) e δ_H 7,02 (d, 2H, H-14/H-16, $J = 8,8$ Hz). Nota-se que os H-14/H-16 estão mais protegidos, devido ao efeito doador de elétrons do grupo metoxila na posição *orto*, que fornece uma maior blindagem, movendo os sinais para campos mais altos (PAVIA *et al.*, 2010; SOLOMONS; FRYHLE, 2012). No espectro de RMN ^{13}C -BB [75 MHz, $CDCl_3$] (Figura 79, p. 74), os sinais em δ_C 55,7 (C-18) e em δ_C 164,1 (C-11) correspondem, respectivamente, aos carbonos dos grupos metoxila e carbonila, e os sinais em δ_C 164,8 (C-15), δ_C 132,4 (C-13/-17), δ_C 122,2 e δ_C

114,1 (C-14/C-16), confirmaram a formação do derivado esterificado. O espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (Figura 80, p. 74) indica a presença de mais um sinal hidrogenado característico de carbono sp^3 , que foi atribuído ao C-18, contribuindo para a proposição da estrutura.

Através da análise dos dados espectroscópicos discutidos acima e na Tabela 12, foi possível determinar o composto esterificado **1h** como o 4-metoxibenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (Figura 74).

Figura 74 - Estrutura do 4-metoxibenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (**1h**)



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 12 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do **1h**

C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)
1	149,8	–
2	127,7	–
3	131,1	7,21 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz)
4	124,2	7,07 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz)
5	148,3	–
6	120,2	7,02 (s, 1H)
7	16,0	2,21 (s, 3H)
8	33,8	2,93 (m, 1H, $J = 6,9$ Hz)
9/10	24,1	1,28 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)
11	164,8	–
12	122,2	–
13/17	132,4	8,20 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz)
14/16	114,1	7,02 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz)
15	164,1	–
18	55,7	3,92 (s, 3H)

Fonte: Elaborado pelo autor

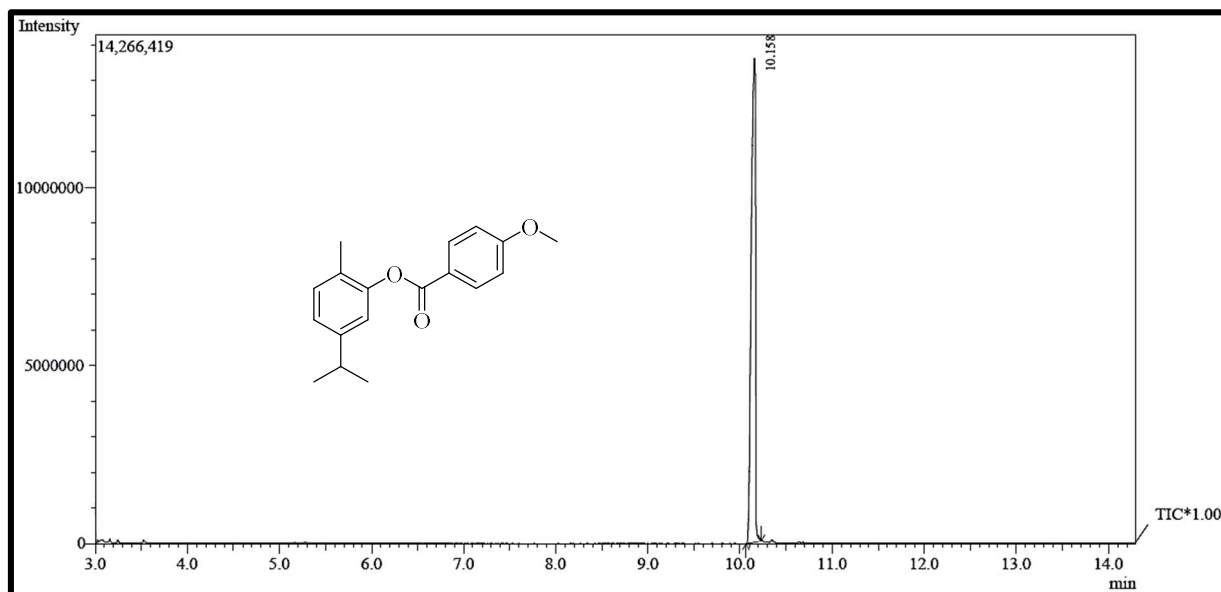
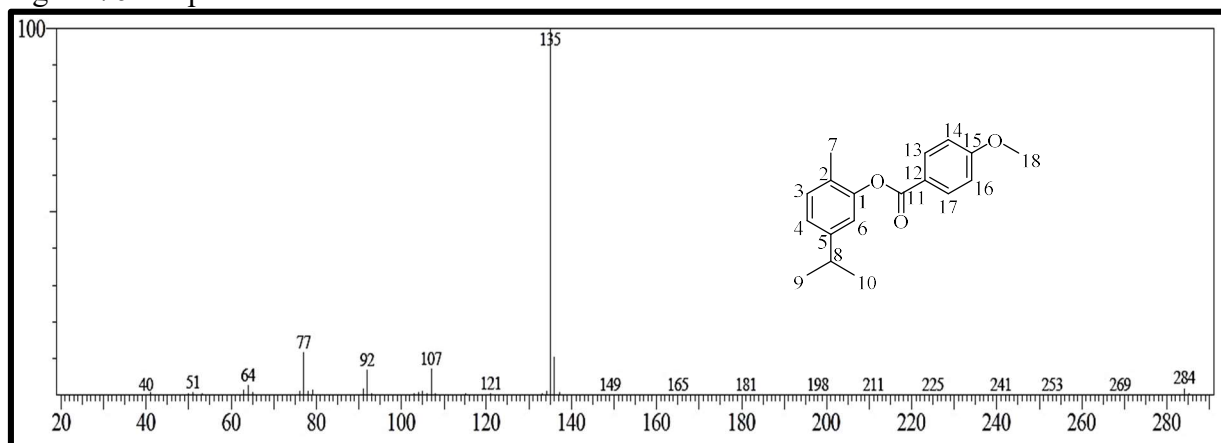
Figura 75 - Cromatograma CG/EM do **1h**Figura 76 - Espectro de massas do **1h**

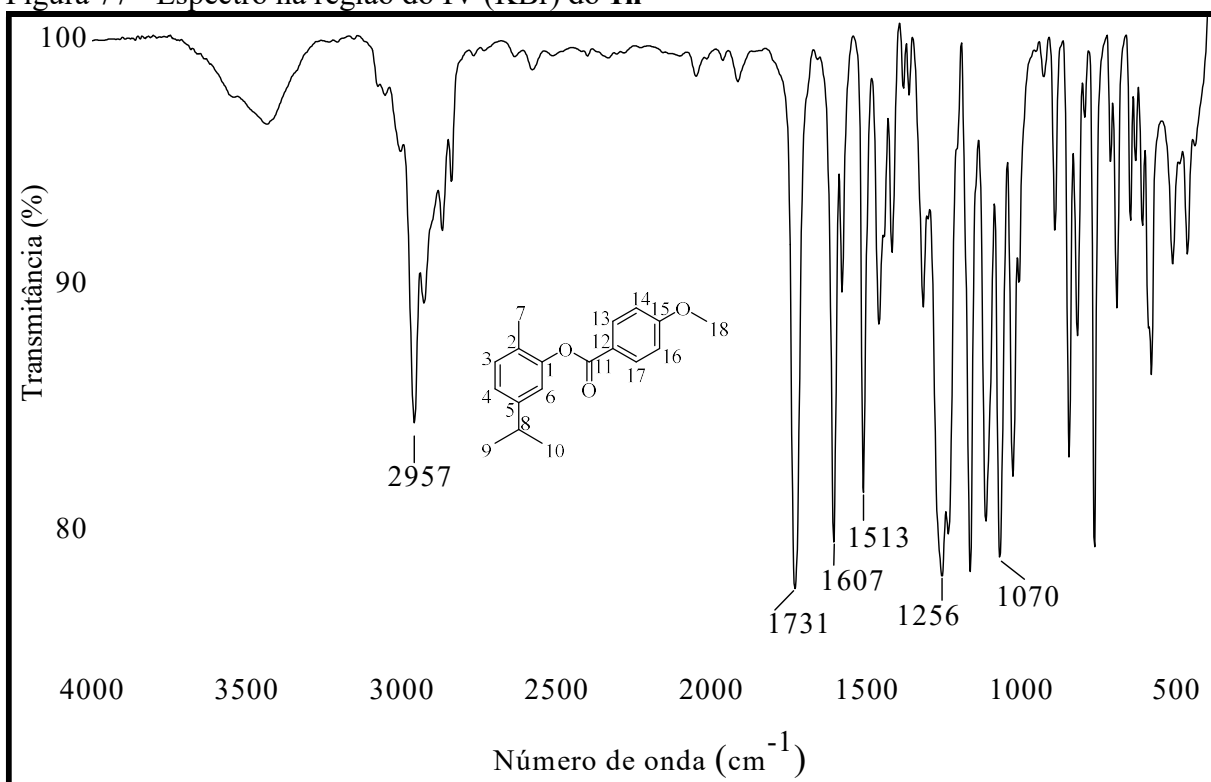
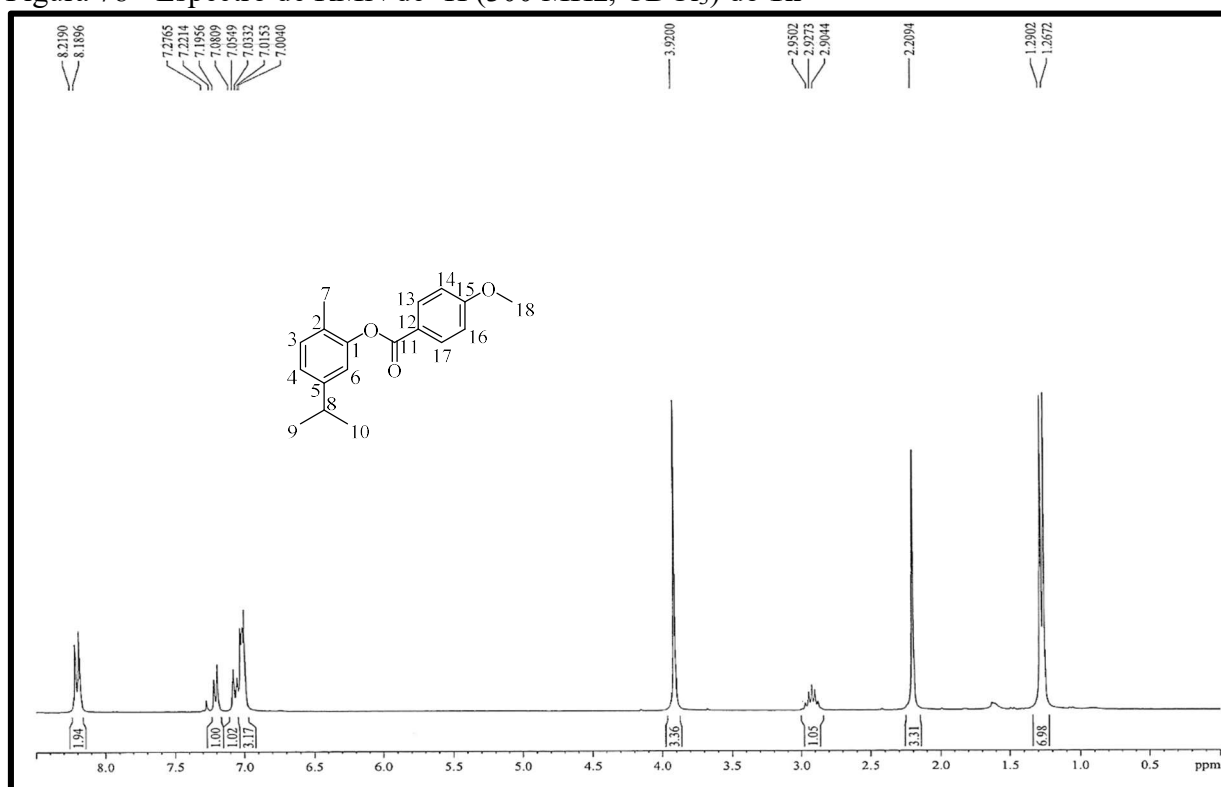
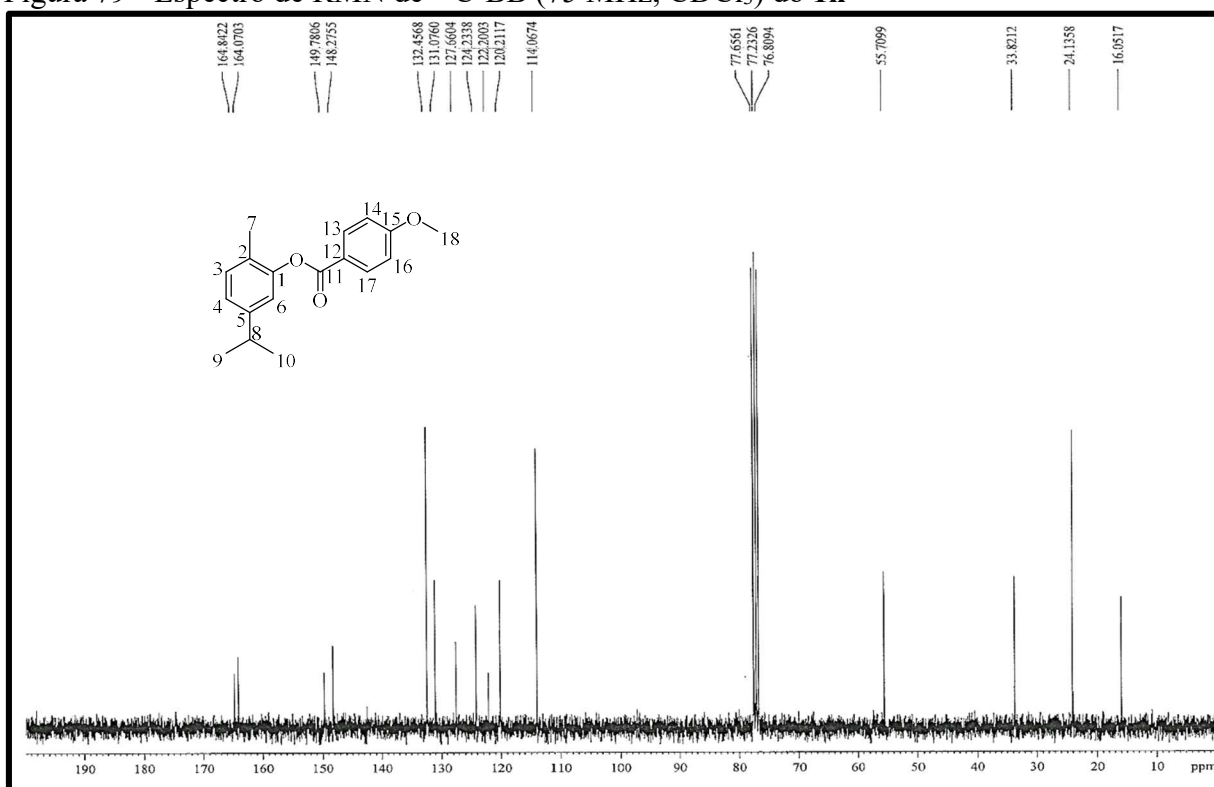
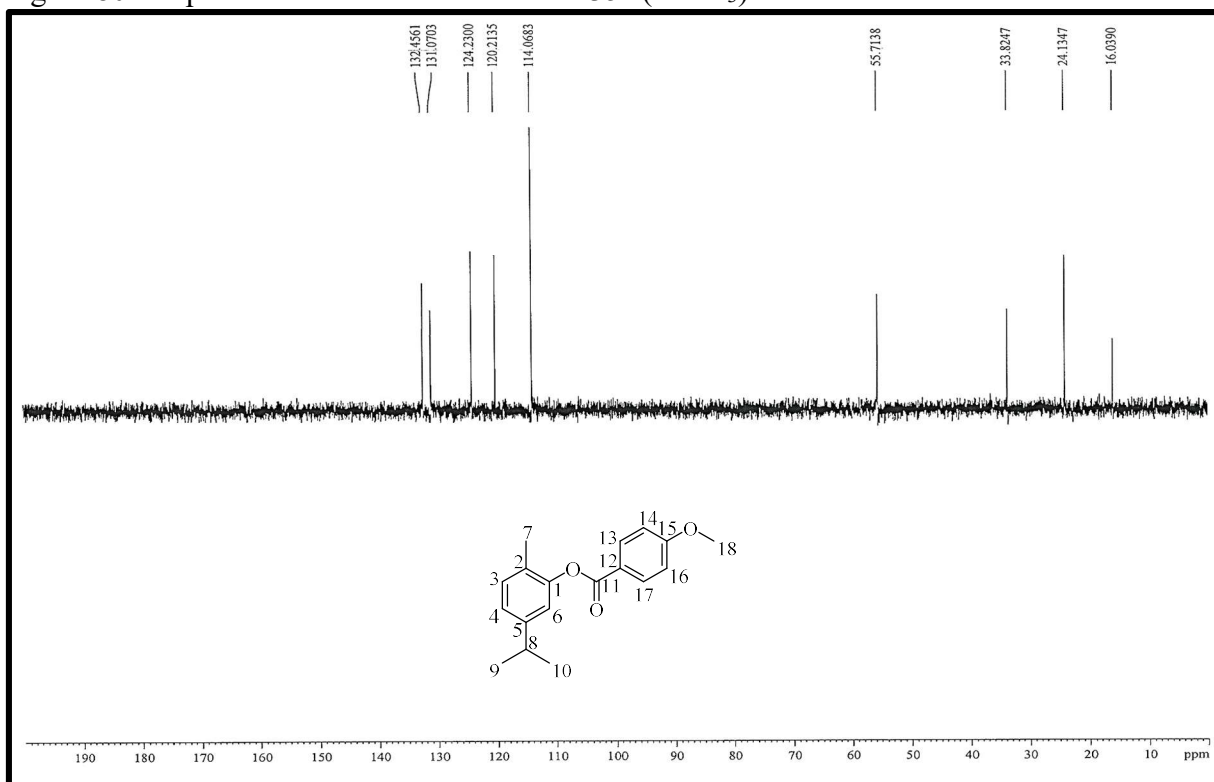
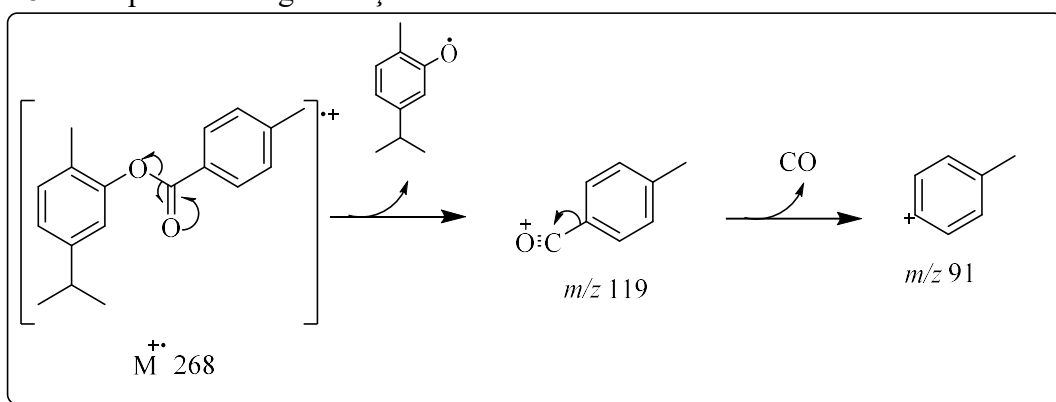
Figura 77 - Espectro na região do IV (KBr) do **1h**Figura 78 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do **1h**

Figura 79 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do **1h**Figura 80 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do **1h**

4.3.9 4-metilbenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (**1i**)

O composto **1i** apresentou-se como um óleo incolor, solúvel em DCM e obtido com 41% de rendimento. A análise do CG/EM gerou um cromatograma (Figura 83, p. 77) com um pico em 9,03 min (T_R). O espectro de massas (Figura 84, p. 77) de **1i** mostra um pico referente ao m/z 268 [M^{++}], que caracteriza a formação do produto pela coerência com a fórmula molecular $C_{18}H_{20}O_2$. A fragmentação para alguns picos, como m/z 119 e m/z 91 é sugerida na Figura 81.

Figura 81 - Proposta de fragmentação do **1i**



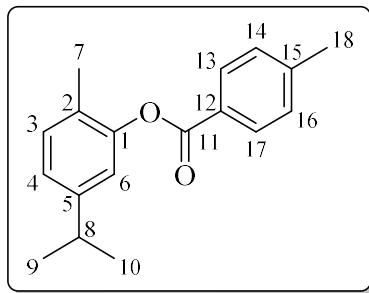
Fonte: Elaborado pelo autor

A formação do produto foi confirmada pelo espectro de absorção na região do infravermelho (Figura 85, p. 78), onde observa-se o desaparecimento da banda referente à ligação O-H, em 3408 cm^{-1} , e o aparecimento de uma banda em 1736 cm^{-1} . No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Figura 86, p. 78), destaca-se a presença de um simpleto em δ_H 2,48 (s, 3H, H-18) atribuído aos hidrogênios do C-18. Também são observados dois sinais na região de aromáticos em δ_H 8,14 (d, 2H, H-13/H-17, $J = 8,1\text{ Hz}$) e δ_H 7,34 (d, 2H, H-14/H-16 $J = 7,9\text{ Hz}$), que condiz com a estrutura proposta para **1i**. A formação do produto é confirmada também pelo espectro de RMN ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Figura 87, p. 79), no qual há um sinal em δ_C 165,1 (C-11), que é característico de carbonila de éster, um sinal δ_C 21,9 (C-18), atribuído ao C-18, e quatro sinais na região de aromáticos [δ_C 144,5 (C-15), δ_C 130,4 (C-13/C-17), δ_C 129,5 (C-14/C-16) e δ_C 127,1 (C-12)]. O espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (Figura 88, p. 79) confirma a estrutura proposta evidenciando que os carbonos C-13/C-17 e C-14/C-16 são carbonos hidrogenados na região de aromáticos, e o C-18 na região de C-sp^3 . Os carbonos

C-11, C-12 e C-15 não aparecem no espectro, confirmando que são não hidrogenados. Os dados detalhados de RMN de ^1H e ^{13}C são descritos na Tabela 13 (p. 76).

A análise dos dados espectroscópicos descritos acima permitiu identificar o produto reacional esterificado denominado **1i** como o 4-metilbenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (Figura 82).

Figura 82 - Estrutura do 4-metilbenzoato de 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol (**1i**)



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 13 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do **1i**

C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)
1	149,8	–
2	127,6	–
3	131,1	7,21 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz)
4	124,3	7,07 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz)
5	148,3	–
6	120,2	7,02 (s, 1H)
7	16,0	2,21 (s, 3H)
8	33,8	2,93 (m, 1H, $J = 6,9$ Hz)
9/10	24,1	1,28 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)
11	165,1	–
12	127,1	–
13/17	130,4	8,14 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz)
14/16	129,5	7,34 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz)
15	144,5	–
18	21,9	2,48 (s, 3H)

Fonte: Elaborado pelo autor

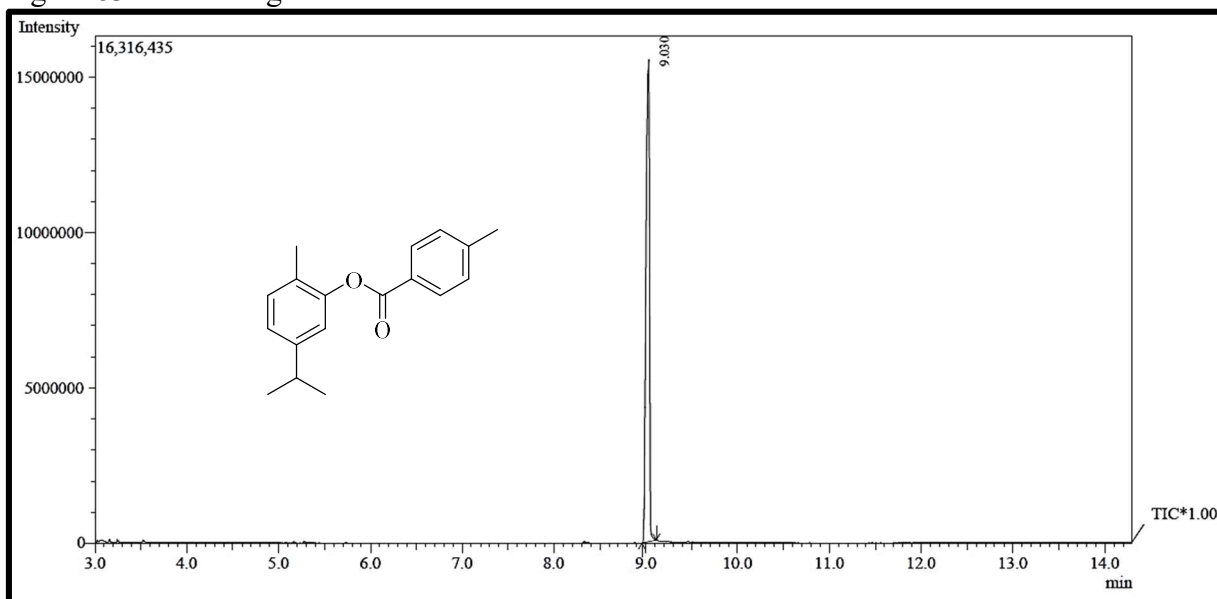
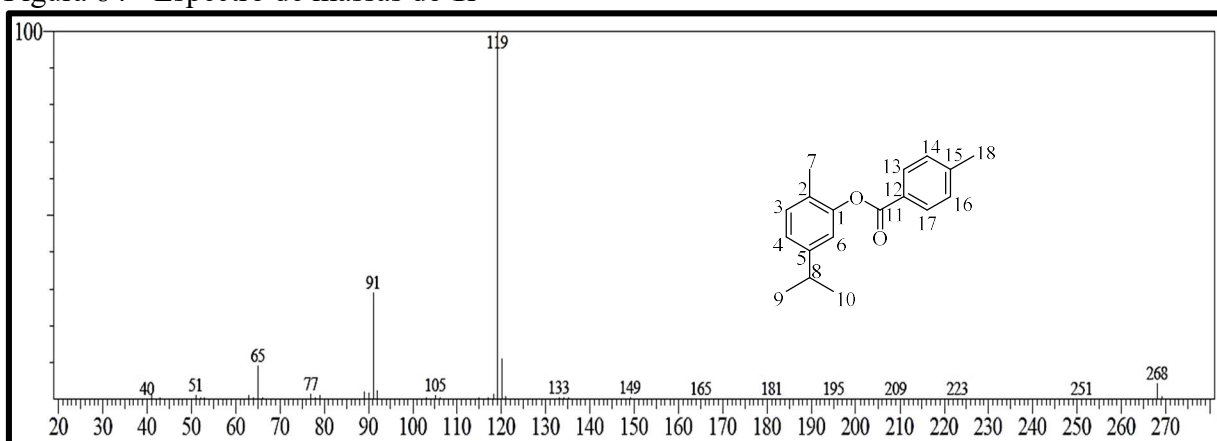
Figura 83 - Cromatograma CG/EM do **1i**Figura 84 - Espectro de massas do **1i**

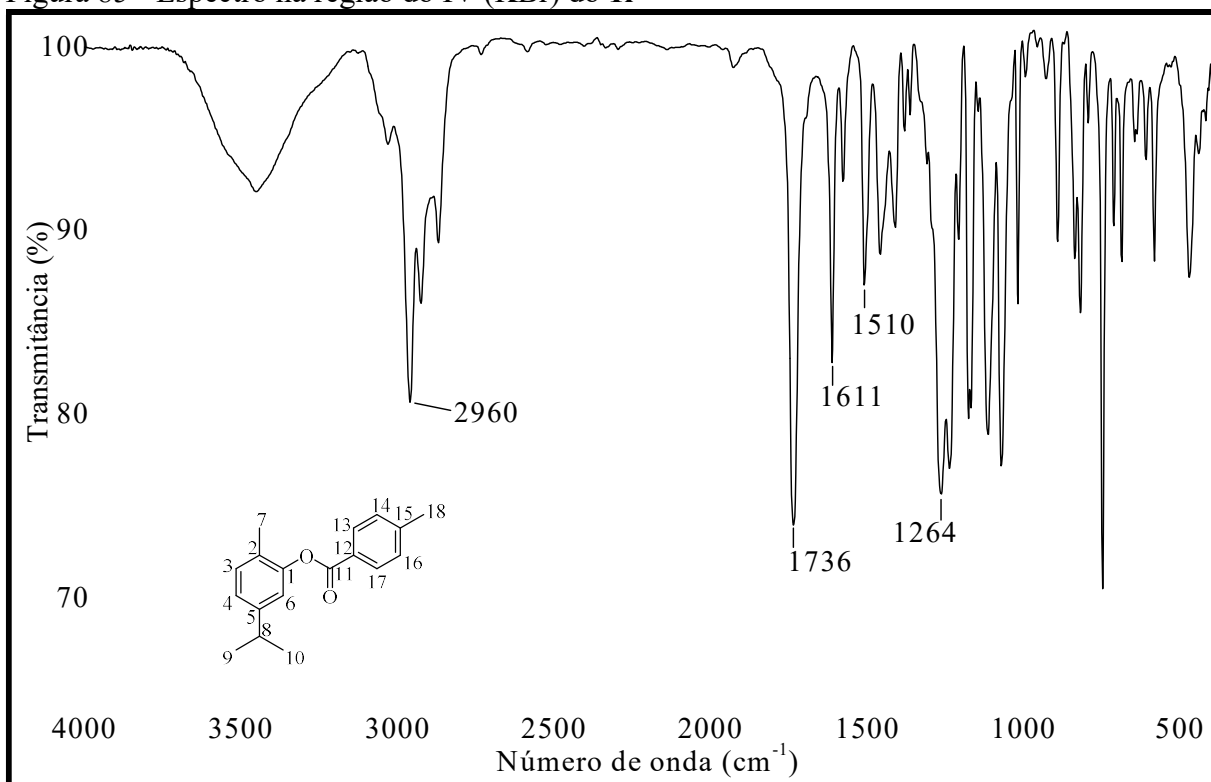
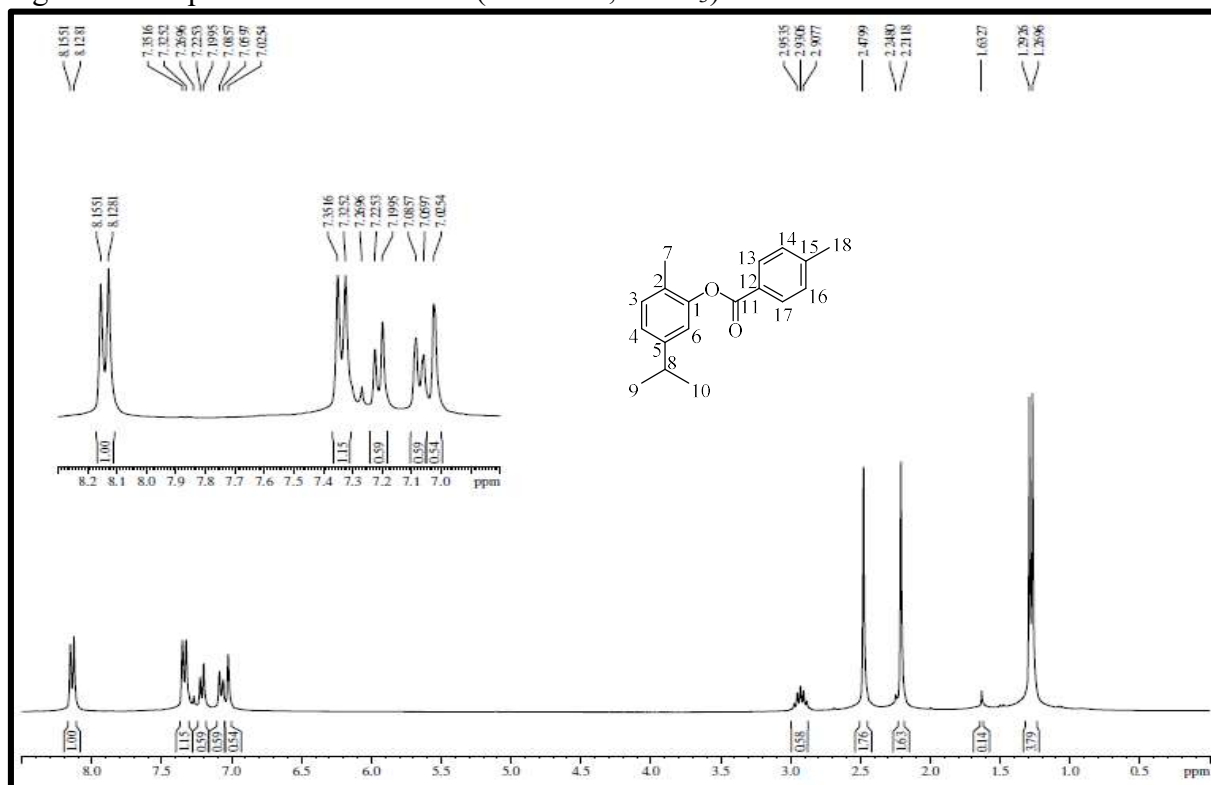
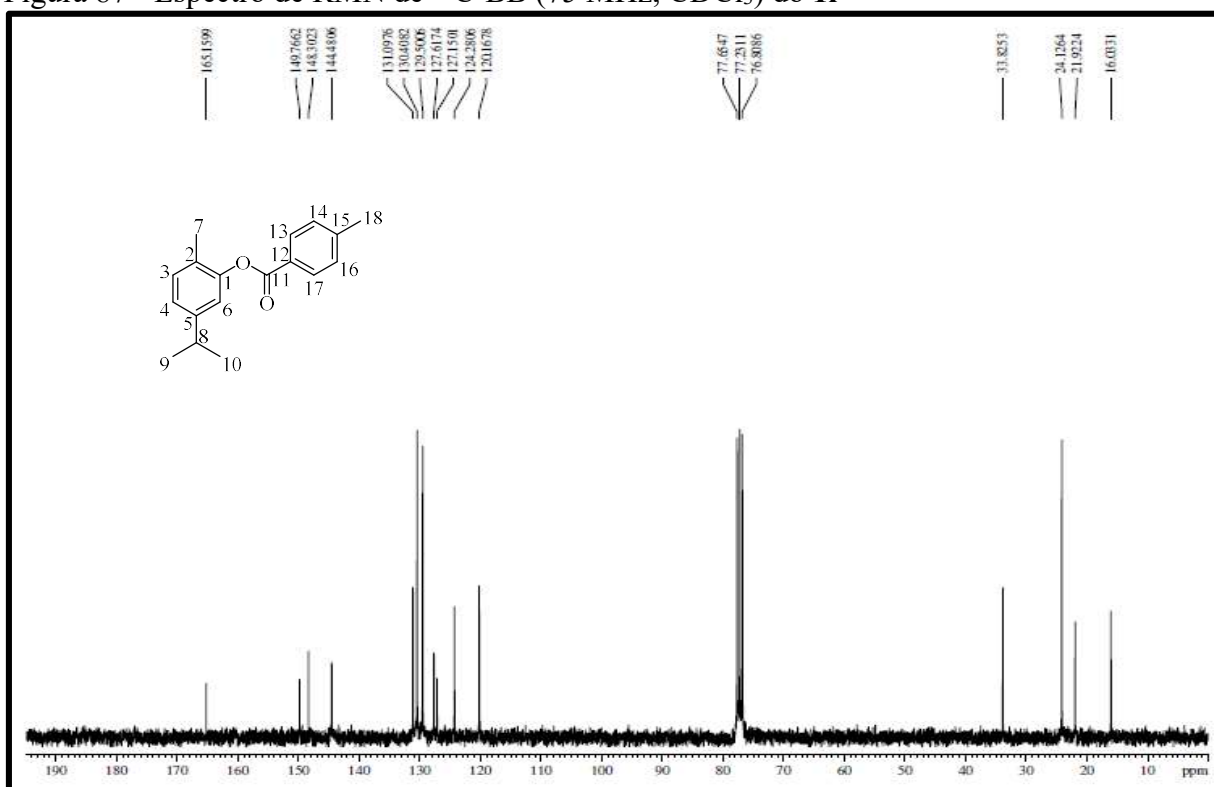
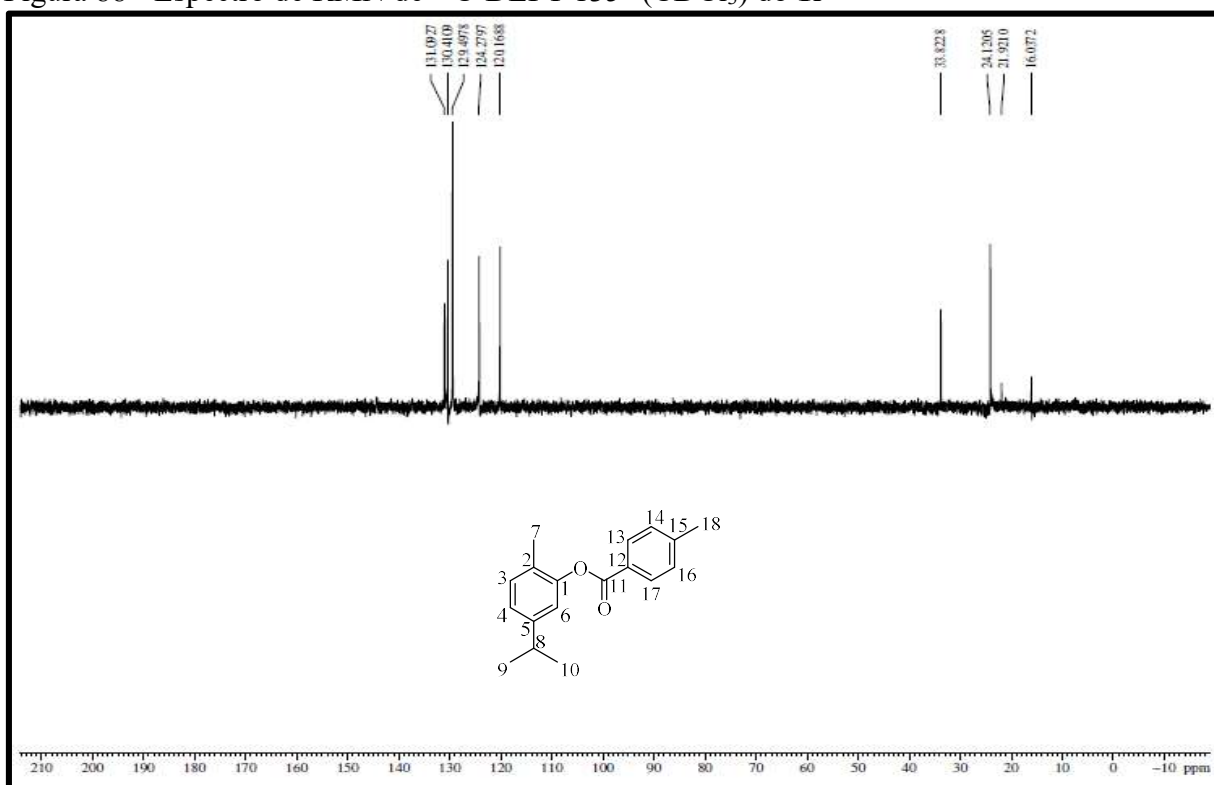
Figura 85 - Espectro na região do IV (KBr) do **1i**Figura 86 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do **1i**

Figura 87 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do **1i**Figura 88 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do **1i**

Os valores listados nas Tabelas 14 (p. 80), 15 (p. 81), 16 (p. 82) e 17 (p. 84) resumem os dados espectroscópicos atribuídos as substâncias **1a-i**, derivados do carvacrol.

Tabela 14 - Dados de CG/EM dos derivados **1a-i**

Substância	M⁺ (m/z)	Pico base (m/z)
Carvacrol	150	135
1a	192	135
1b	248	150
1c	254	105
1d	288	139
1e	332	183
1f	272	123
1g	299	150
1h	284	135
1i	268	119

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 15 - Dados de infravermelho do carvacrol e dos derivados **1a-i**

Principais absorções no IV (cm ⁻¹)										
Tipo de Vibrações	Carvacrol	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i
v C-H	2959	2955	2959	2961	2959	2960	2962	2965	2957	2960
v C=C	1588/1523	1618/1508	1578/1507	1600/1503	1593/1503	1589/1503	1605/1508	1602 #	1607/1513	1611/1510
v O-H	3408	–	–	–	–	–	–	–	–	–
v C=O	–	1762	1760	1737	1732	1738	1739	1736	1731	1736
v C-O	1251	1203	1145	1260	1261	1262	1263	1273	1256	1264
v C-Cl	–	–	–	–	785-540 #	–	–	–	–	–
v C-Br	–	–	–	–	–	1075- 1030 #	–	–	–	–
v C-F	–	–	–	–	–	–	1250- 1230 #	–	–	–
v NO ₂	–	–	–	–	–	–	–	1524/1348	–	–

Fonte: Elaborado pelo autor (# Estiramentos sobrepostos por outras bandas)

Tabela 16 - Dados de RMN de ¹H dos derivados **1a-i** - Continua

Deslocamentos químicos (ppm)											
N°	H3	H4	H6	H7	H8	H9/H10	H12	H13/H17	H14/H16	H15	H18
1^a	7,15 (d)	7,02 (dd)	6,87	2,32	2,89 (m)	1,24 (d)	2,15				
	<i>J</i> = 7,8	<i>J</i> = 1,5; 7,7	(d) <i>J</i> = 1,4	(s)	<i>J</i> = 6,9	<i>J</i> = 6,9	(s)	-	-	-	-
1^b	7,15 (d)	7,03 (dd)	6,86	2,14	2,87 (m)	1,24 (d)	2,58	1,80 (m)	1,43 (m) #/ 0,95	1,43 (m)	
	<i>J</i> = 7,8	<i>J</i> = 1,3; 7,8	(d) <i>J</i> = 1,3	(s)	<i>J</i> = 6,9	<i>J</i> = 6,9	(t) <i>J</i> = 7,5	<i>J</i> = 7,4	(t) <i>J</i> = 6,9	#	-
1^c	7,20 (d)	7,10 (dl)	7,02	2,22	2,92 (m)	1,27 (d)		8,24 (d)	7,53 (t)	7,67 (t)	
	<i>J</i> = 7,8	<i>J</i> = 7,8	(sl)	(s)	<i>J</i> = 6,9	<i>J</i> = 6,9	-	<i>J</i> = 7,4	<i>J</i> = 7,6	<i>J</i> = 7,4	-
1^d	7,21 (d)	7,08 (d)		2,20	2,92 (m)	1,27 (d)		8,32 (d)	7,51 (d)		
	<i>J</i> = 7,7	<i>J</i> = 7,8	7,01 (s)	(s)	<i>J</i> = 6,9	<i>J</i> = 6,9	-	<i>J</i> = 7,7	<i>J</i> = 7,7	-	-
1^e	7,21 (d)	7,08 (d)		2,19	2,92 (m)	1,27 (d)		8,09 (d)	7,68 (d)		
	<i>J</i> = 7,7	<i>J</i> = 7,7	7,00 (s)	(s)	<i>J</i> = 6,8	<i>J</i> = 6,9	-	<i>J</i> = 8,4	<i>J</i> = 8,4	-	-
1^f	7,18 (d)	7,06 (dd)	7,01	2,20	2,92 (m) <i>J</i> =	1,27 (d)		8,25 (dd)			
	#	<i>J</i> = 1,5; 9,3	(d) <i>J</i> = 1,3	(s)	6,9	<i>J</i> = 6,9	-	<i>J</i> = 7,8; 5,5	7,20 (dd) #	-	-
1^g	7,23 (d)	7,11 (dd) <i>J</i> = 1,4;		2,21	2,93 (m)	1,27 (d)		8,40 (d)	8,37 (d)		
	<i>J</i> = 7,8	6,5	7,02 (s)	(s)	<i>J</i> = 6,9	<i>J</i> = 1,6	-	<i>J</i> = 9,1	<i>J</i> = 8,6	-	-

Tabela 16 - Dados de RMN de ^1H dos derivados **1a-i** - Conclusão

Deslocamentos químicos (ppm)											
N°	H3	H4	H6	H7	H8	H9/H10	H12	H13/H17	H14/H16	H15	H18
1h	7,21 (d)	7,07 (d)	7,02 (s)	2,21	2,93 (m)	1,28 (d)	-	8,20 (d)	7,02 (d)	-	3,92
	$J = 7,7$	$J = 7,8$		(s)	$J = 6,9$	$J = 6,9$		$J = 8,8$	$J = 8,8$		(s)
1i	7,21 (d)	7,07 (d)	7,02 (s)	2,21	2,93 (m)	1,28 (d)	-	8,14 (d)	7,34 (d)	-	2,48
	$J = 7,7$	$J = 7,8$		(s)	$J = 6,9$	$J = 6,9$		$J = 8,1$	$J = 7,9$		(s)

Fonte: Elaborado pelo autor (# Sinais sobrepostos; $J = \text{Hz}$)

Tabela 17 - Dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C -BB dos derivados **1a-i**

N°	Deslocamentos químicos (ppm)														
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9/C10	C11	C12	C13/C17	C14/16	C15	C18
1a	149,5	127,3	131,1	124,3	148,3	119,9	15,9	33,7	24,0	169,5	21,0	–	–	–	–
1b	149,5	127,3	131,0	124,2	148,2	120,0	16,0	33,8	24,1	172,3	34,5	22,5	31,6/14,1	24,9	–
1c	149,7	127,6	131,1	124,4	148,3	120,1	16,0	33,8	24,1	165,1	129,8	130,4	128,8	133,7	–
1d	149,5	129,2	131,2	124,5	148,4	120,0	16,0	33,8	24,1	164,2	128,5	137,1	129,2	140,3	–
1e	149,5	128,9	131,2	124,5	148,4	120,0	16,0	33,8	24,1	164,4	128,8	132,1	131,8	127,4	–
1f	149,6	127,5	131,2	124,5	148,4	120,0	16,0	33,8	24,1	164,1	126,1	132,9	116,0	166,5	–
												<i>J</i> =9,40	<i>J</i> =21,9	<i>J</i> =253	
1g	149,3	127,2	131,3	124,9	148,6	119,8	16,0	33,8	24,1	163,2	135,2	131,4	123,9	151,1	–
1h	149,8	127,7	131,1	124,2	148,3	120,2	16,0	33,8	24,1	164,1	122,2	132,4	114,1	164,8	55,7
1i	149,8	127,6	131,1	124,3	148,3	120,2	16,0	33,8	24,1	165,1	127,1	130,4	129,5	144,5	21,9

Fonte: Elaborado pelo autor

4.4 Timol

O timol é um sólido cristalino incolor, com ponto de fusão de 48-51 °C, solúvel em diclorometano (DCM), acetato de etila (AcOEt), metanol (MeOH), entre outros solventes, e quando analisado em CCD, com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, observou-se uma mancha de cor rosa. Sua estrutura foi confirmada por meio de métodos espectroscópicos, como Espectrometria de Massas (EM), Espectroscopia de Infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H [300 MHz, CDCl_3], de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] e ^{13}C -DEPT 135° com os espectros relacionados nas Figuras 90 (p. 86), 91 (p. 87), 92 (p. 87), 93 (p. 88) e 94 (p. 88) e os dados foram utilizados para comparação com os dados dos derivados. A Tabela 18 apresenta os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB obtidos.

Tabela 18 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do timol

C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	δ_{C}^* (ppm)	δ_{H}^* (ppm)
1	152,7	-	152,52	-
2	136,8	-	131,34	-
3	126,4	7,11 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz)	126,23	7,07 (d, 1H)
4	121,9	6,76 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz)	121,68	6,72
5	131,6	-	136,58	-
6	116,2	6,60 (sl, 1H)	116,03	6,56 (d, 1H)
7	21,0	2,30 (s, 3H)	20,79	2,26 (s, 3H)
8	26,9	3,19 (m, 1H, $J = 6,9$ Hz)	26,73	3,16 (m, 1H)
9/10	22,8	1,27 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)	22,65	1,23 (d, 6H)
OH	-	4,75 (s, 1H)	-	4,65 (s, 1H)

* MIURA; INAGAKI; NAKATANI, 1989

Figura 89 - Cromatograma CG/EM do timol

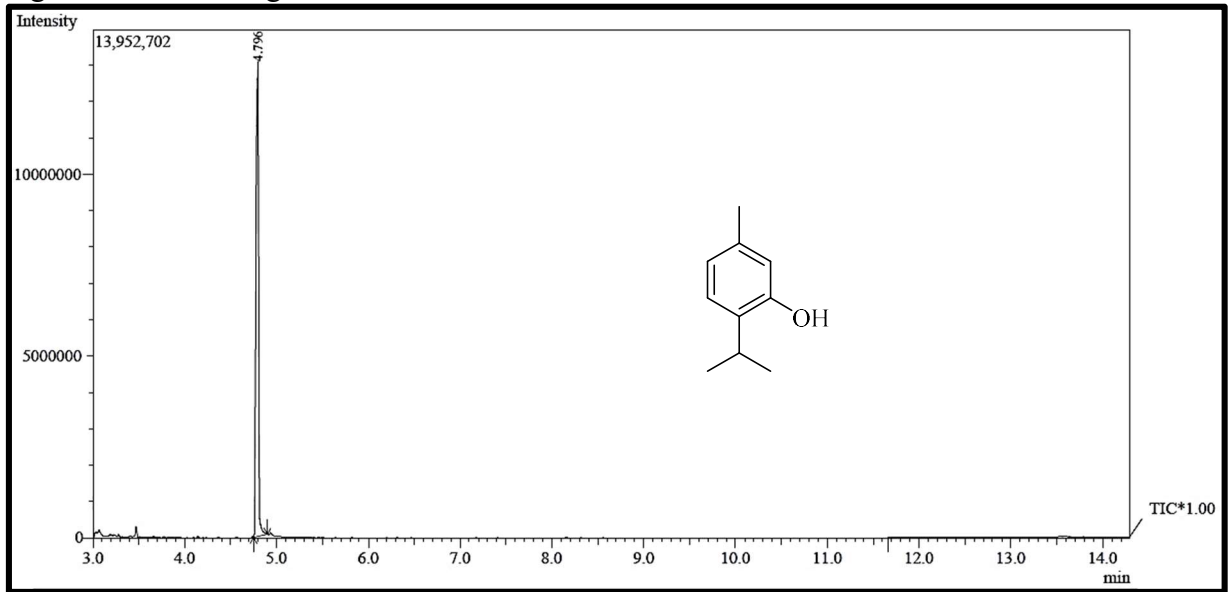


Figura 90 - Espectro de massas do timol

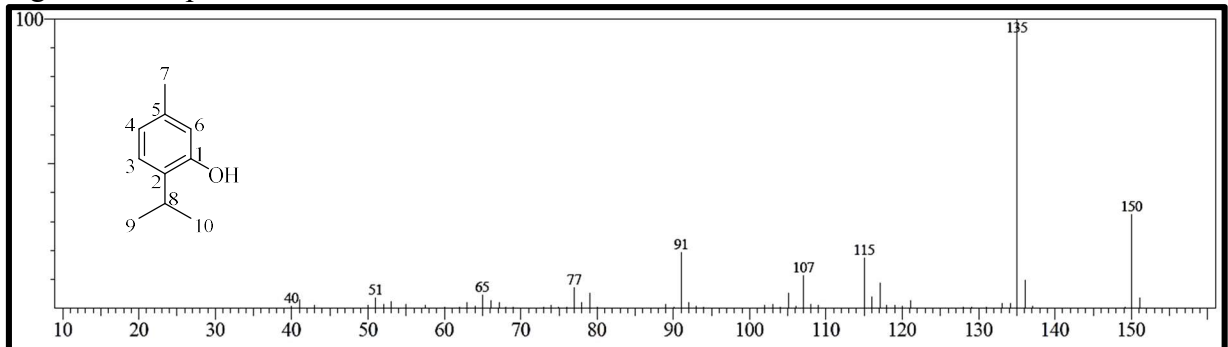


Figura 91 - Espectro na região do IV (KBr) do timol

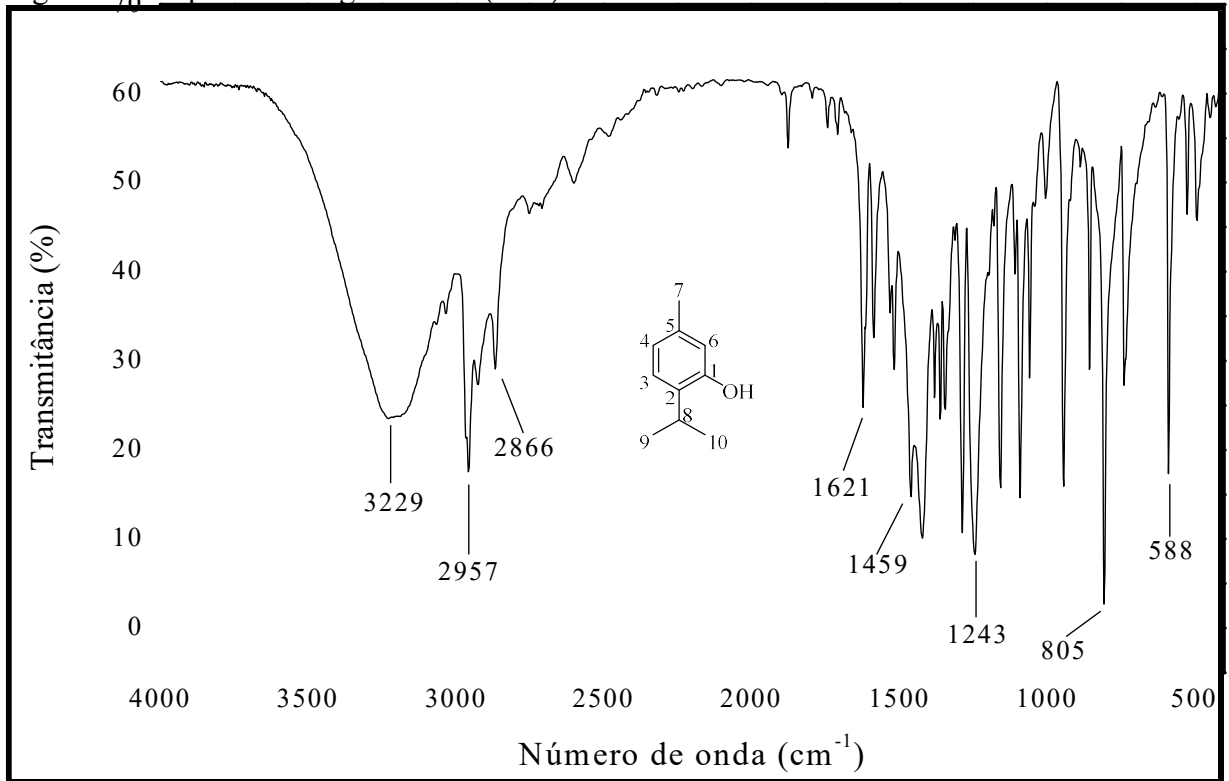
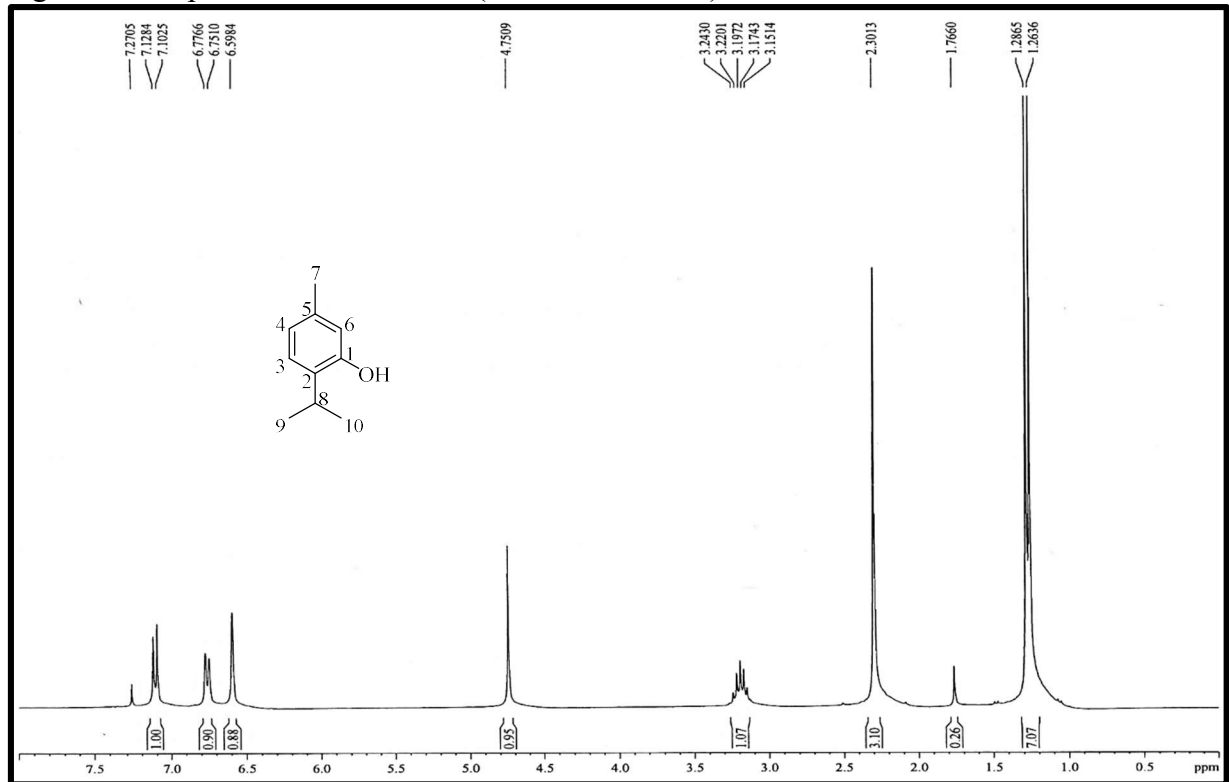
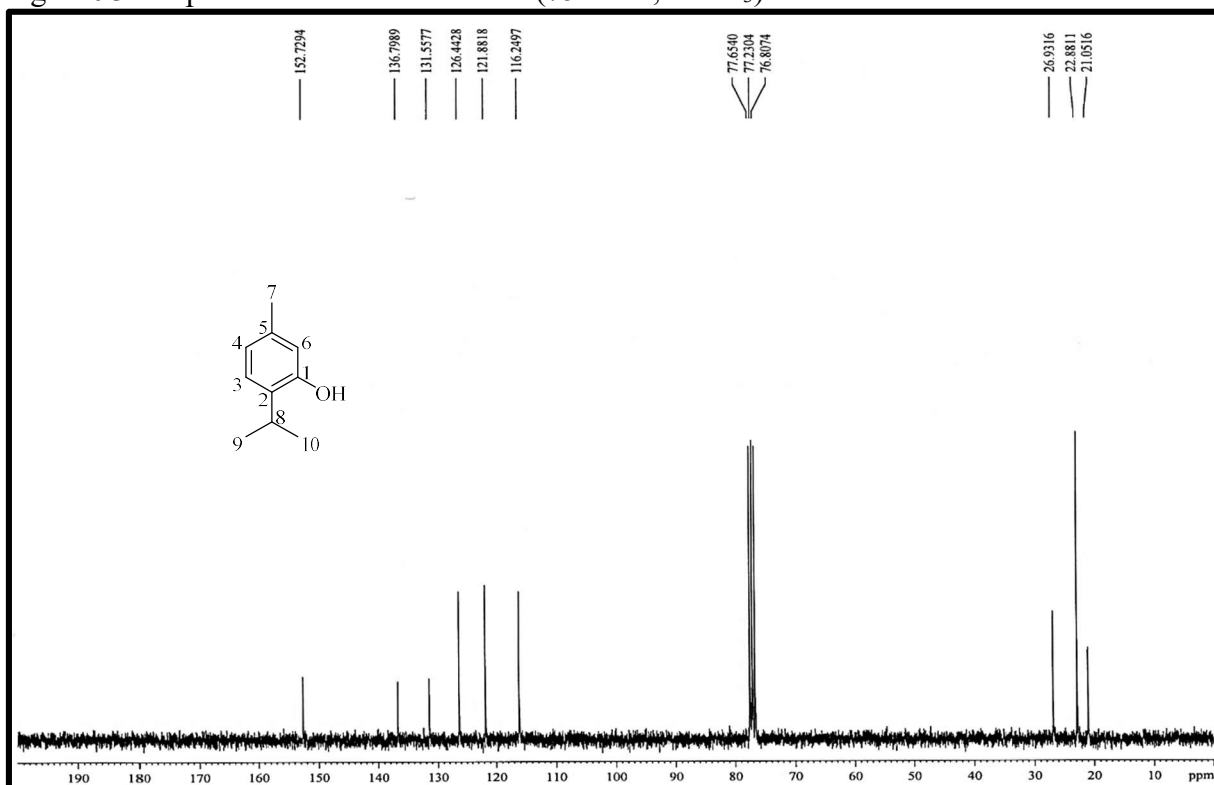
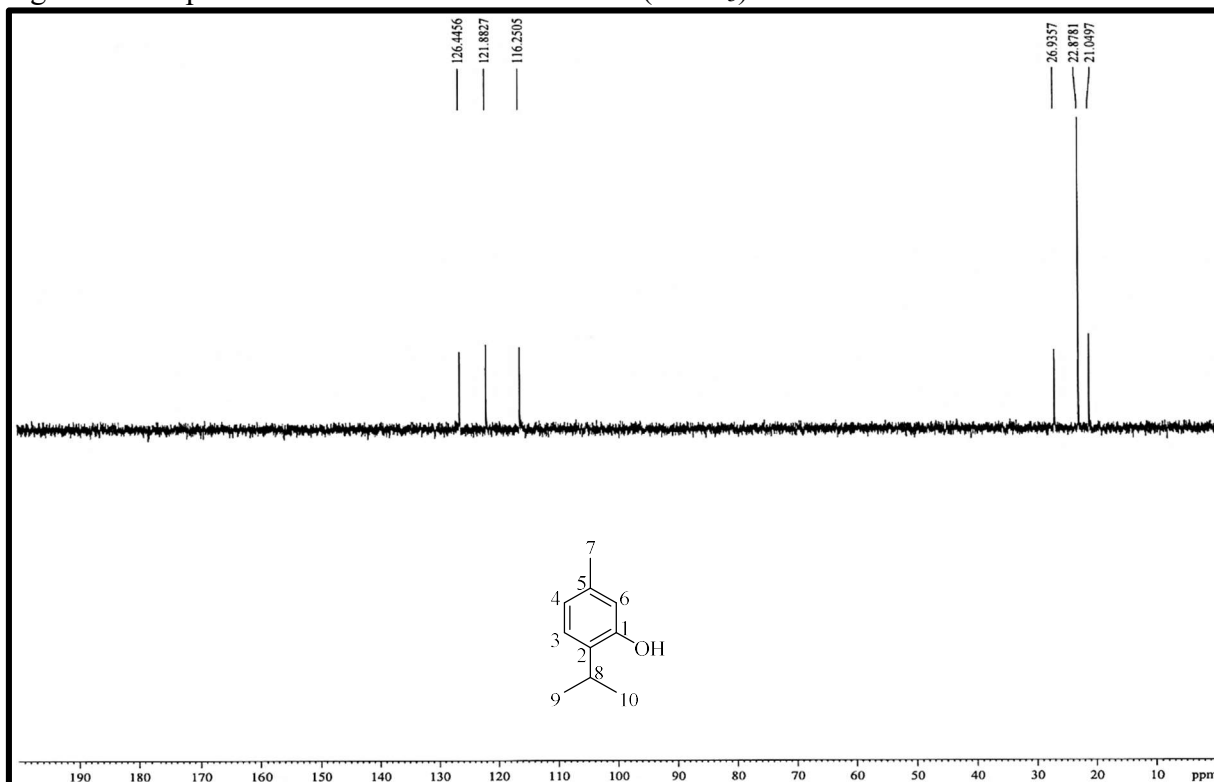







Figura 92 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do timol

Figura 93 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do timolFigura 94 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do timol

4.5 Transformações química do timol

Os derivados do timol **2a-c** apresentados neste trabalho foram obtidos utilizando a reação de acilação com diferentes anidridos de ácido, e os derivados **2d-i** foram obtidos utilizando diferentes ácidos derivados do ácido benzoico. Foram realizadas análises de CG/EM, IV e RMN de ^1H e ^{13}C para todos os compostos. O timol e seus derivados foram analisados em CCD para comparação e exibiram uma mancha na cor rosa em diferentes R_f , quando reveladas com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol. Os resultados de rendimentos e tempo reacional da obtenção de cada composto estão descritos na Tabela 19.

Tabela 19 - Estrutura, tempo reacional e rendimento dos derivados do timol (**2a-i**)

Substância	R	Tempo (h)	Rendimento (%)
2a	CH_3	24	55
2b	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	24	74
2c		24	38
2d		4	77
2e		4	89
2f		1	84
2g		4	61
2h		4	52
2i		4	45

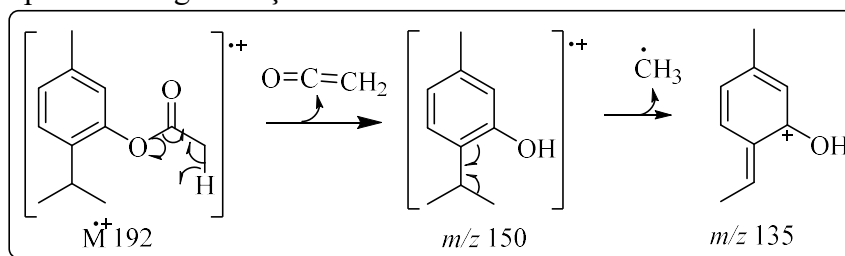
Fonte: Elaborado pelo autor

4.6 Caracterização estrutural dos derivados 2a-i

4.6.1 Acetato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2a)

O composto tem aspecto de um óleo amarelo-esverdeado, com um rendimento de 55% e solúvel em DCM. O cromatograma (Figura 97, p. 92) fornecido pela análise de CG/EM, expressa um pico em $T_R = 5,16$ min e no espectro de massas (Figura 98, p. 92) foram identificados os fragmentos mais importantes com o pico do íon molecular m/z 192 [M^{++}]. A rfragmentação proposta para **2a** é descrita na Figura 95.

Figura 95 - Proposta de fragmentação do **2a**



Fonte: Elaborado pelo autor

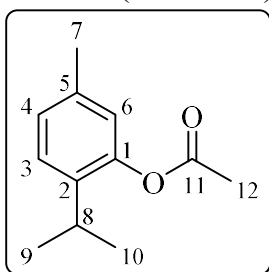
No espectro de absorção na região do infravermelho (IV) (Figura 99, p. 93) do composto, em relação ao espectro do timol, é possível observar o surgimento de uma banda em 1762 cm^{-1} , que indica a presença do grupo $C=O$ na molécula, que contribui para confirmar a estrutura, juntamente com o desaparecimento da banda característica de estiramento de $O-H$ em 3229 cm^{-1} (MATHELA; SINGH; GUPTA, 2010).

No espectro de RMN de 1H [300 MHz, $CDCl_3$] (Figura 100, p. 93), o que difere do espectro de RMN de 1H do timol é um simpleto intenso, em δ_H 2,33, que corresponde a 6 hidrogênios, referentes aos H-7 e H-12, indicando a formação do **2a**. O espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, $CDCl_3$] (Figura 101, p. 94) também confirma a formação do produto, no qual os sinais em δ_C 170,0 (C-11) e δ_C 21,1 (C-12) foram atribuídos, respectivamente, à presença dos carbonos carbonílico e metílico do grupo acetato (MORAIS *et al.*, 2014). O espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (Figura 102, p. 94) define o padrão de hidrogenação e confirma a estrutura de **2a**. Os dados de RMN de 1H e ^{13}C -BB estão descritos na Tabela 20 (p. 91).

A discussão dos dados do composto denominado **2a** acima e com base nas informações relatadas na literatura (MATHELA; SINGH; GUPTA, 2010; MORAIS *et al.*,

2014), foi possível identificar o composto como sendo o acetato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (Figura 96).

Figura 96 - Estrutura do acetato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (**2a**)



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 20 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB de **2a**

C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	δ_{C}^* (ppm)	δ_{H}^* (ppm)
1	148,1	–	147,8	–
2	137,2	–	136,0	–
3	127,3	7,21 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz)	127,0	7,18 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz)
4	126,6	7,04 (dl, 1H, $J = 7,9$ Hz)	126,4	7,01 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz)
5	136,7	–	136,3	–
6	122,9	6,82 (sl, 1H)	122,6	6,80 (s, 1H)
7	21,0	2,33 (s, 3H)	20,8	2,30 (s, 3H)
8	27,4	2,98 (m, 1H, $J = 6,9$ Hz)	27,0	2,93-3,00 (m, 1H)
9/10	23,2	1,23 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)	22,9	1,18 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz)
11	170,0	–	169,7	–
12	21,1	2,33 (s, 3H)	25,4	2,30 (s, 3H)

* MATHELA; SINGH; GUPTA, 2010

Figura 97 - Cromatograma CG/EM do 2a

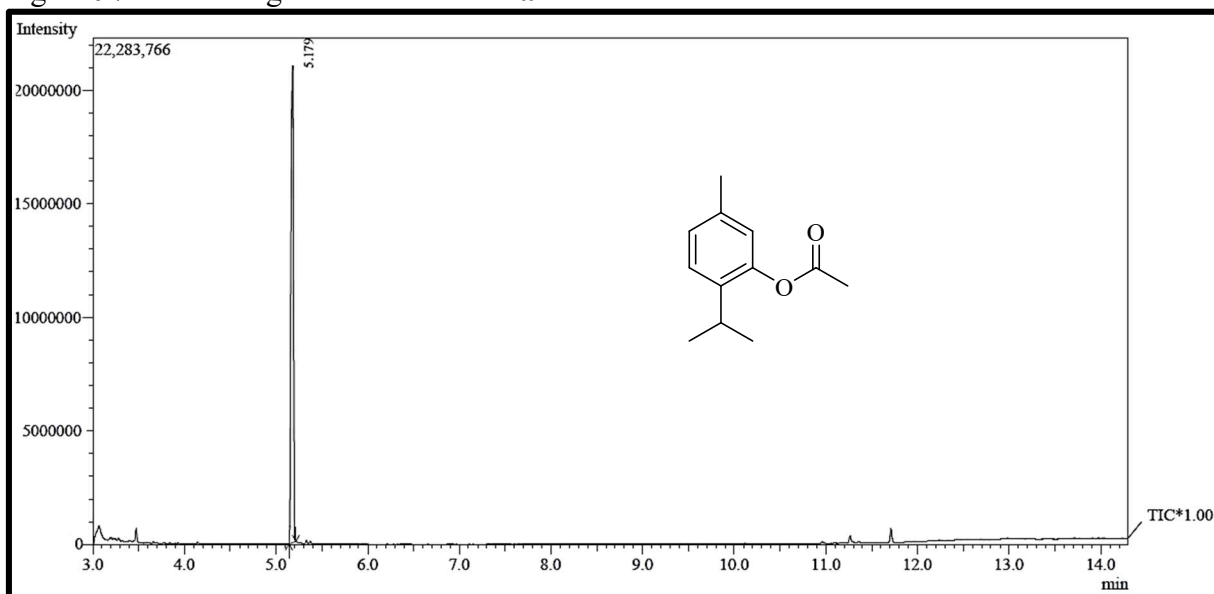


Figura 98 - Espectro de massas do 2a

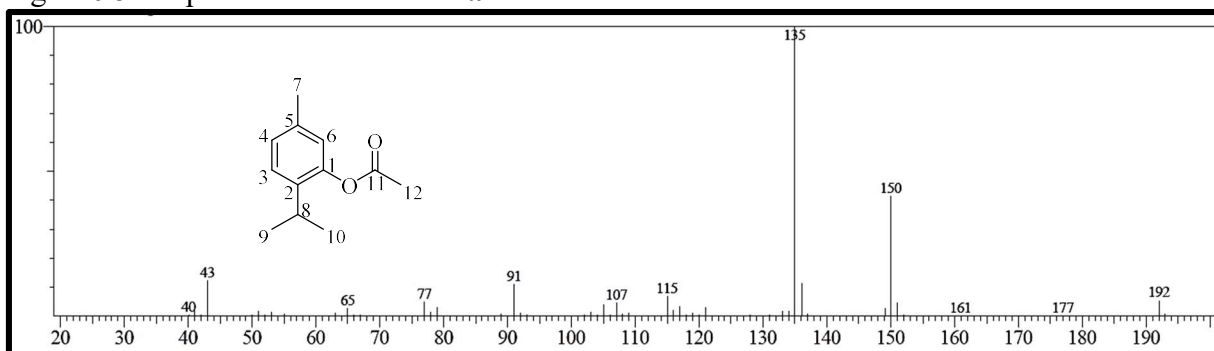


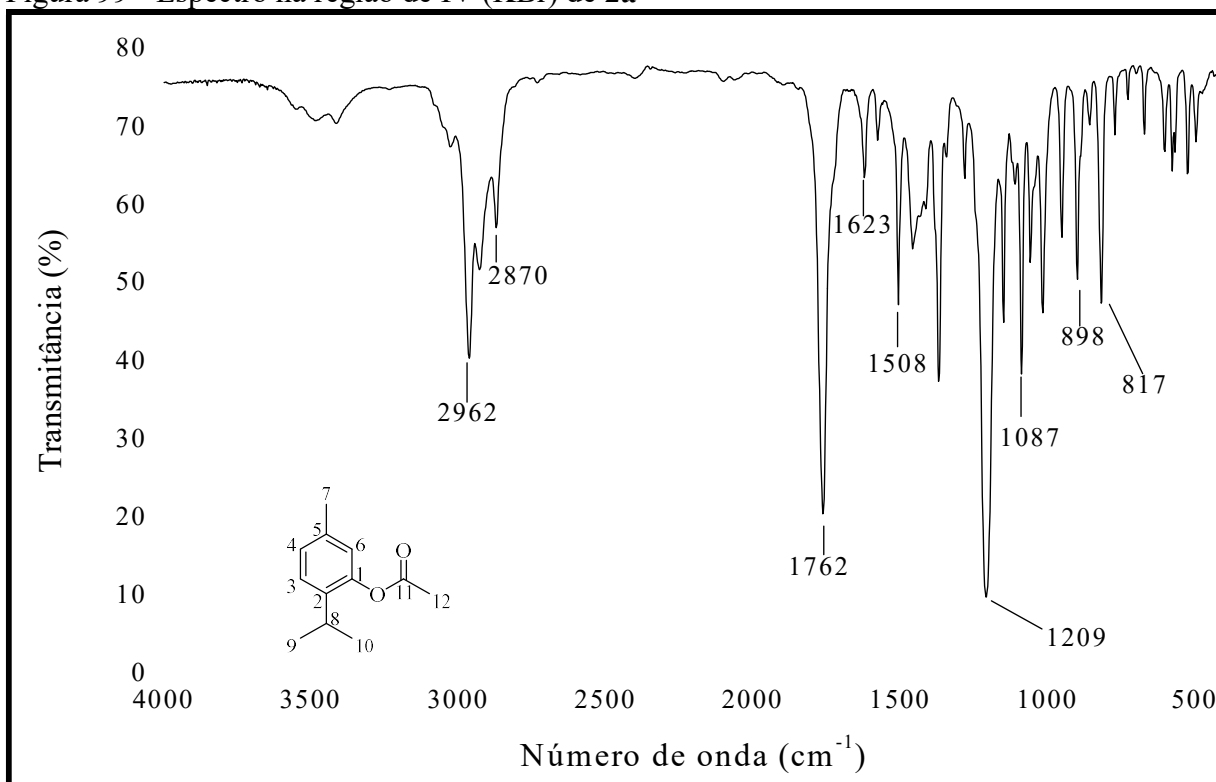
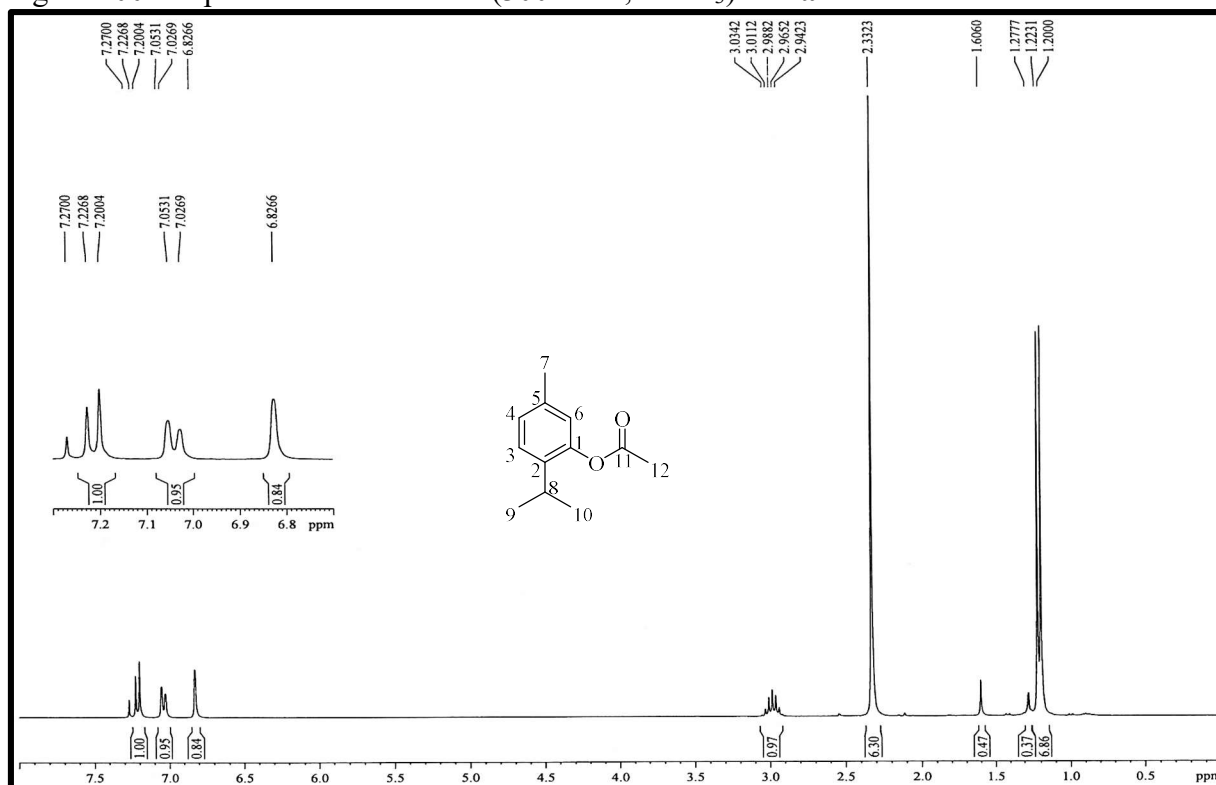
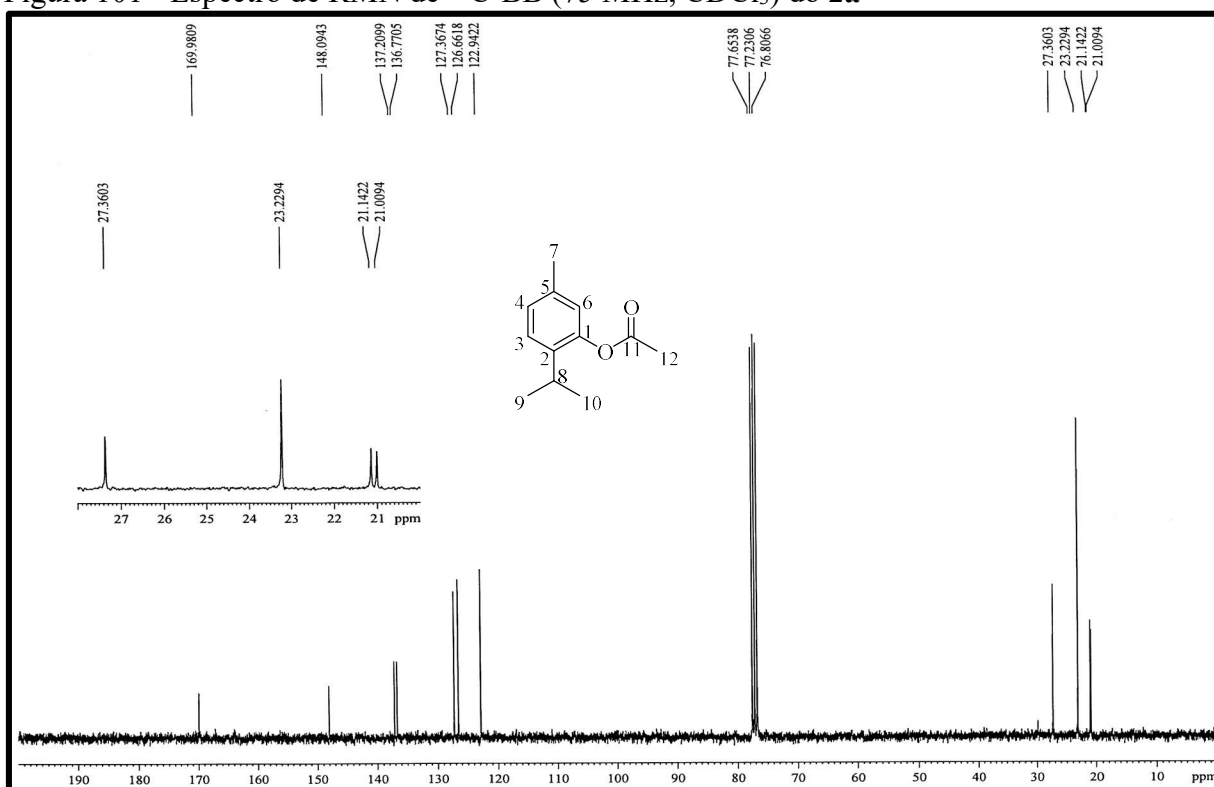
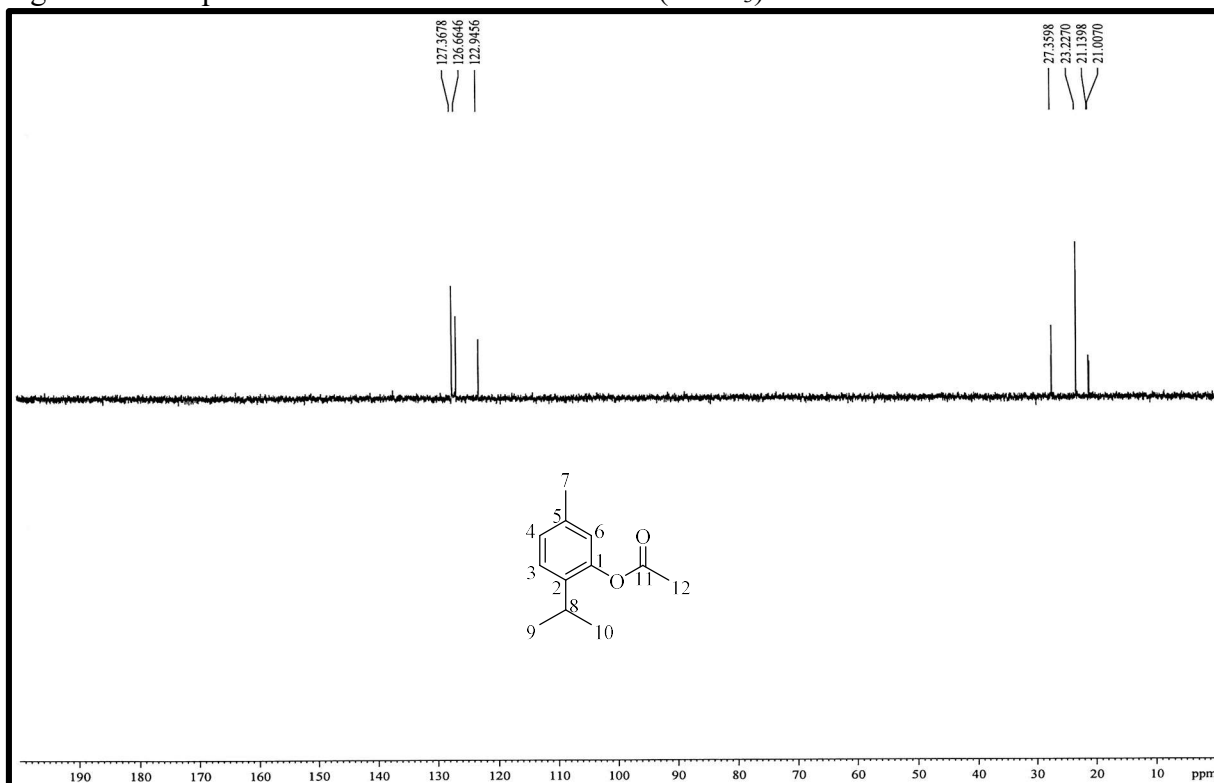
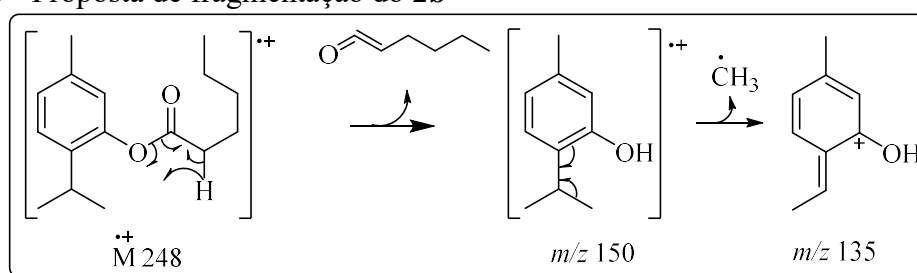
Figura 99 - Espectro na região de IV (KBr) de **2a**Figura 100 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do **2a**

Figura 101 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do **2a**Figura 102 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do **2a**

4.6.2 Hexanoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (**2b**)

O composto formado apresentou-se como um óleo, de cor amarela, solúvel em DCM e foi obtido com rendimento de 74%. O cromatograma do **2b** (Figura 105, p. 97) apresenta um pico com o T_R em 7,14 min e em seu espectro de massas (Figura 106, p. 97) observa-se os fragmentos principais em m/z 248 [M^{++}], que está de acordo com a fórmula molecular $C_{16}H_{24}O_2$, m/z 150 e m/z 135, indicando uma fragmentação que justifica a estrutura atribuída ao composto **2b** (Figura 103).

Figura 103 - Proposta de fragmentação do **2b**



Fonte: Elaborado pelo autor

No espectro de absorção na região do infravermelho (IV) (Figura 107, p. 98) do **2b**, comparado ao espectro de IV do timol, destaca-se o desaparecimento da banda característica de estiramento de O-H em 3329 cm^{-1} e o surgimento de uma banda em 1760 cm^{-1} , indicando a presença de um grupo C=O de éster em que há conjugação com o oxigênio da ligação simples (PAVIA *et al.*, 2010), confirmando a formação do produto.

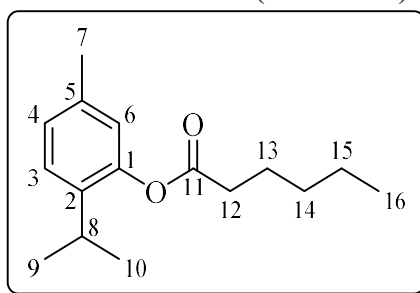
O espectro de RMN de 1H [300 MHz, $CDCl_3$] (Figura 108, p. 98) de **2b**, comparado ao espectro de RMN de 1H do timol, apresentou novos sinais na região de hidrogênios ligados carbonos sp^3 em δ_H 2,58 (t, 2H, H-12, $J = 7,4$ Hz), correspondente aos hidrogênios α à carbonila (PAVIA *et al.*, 2010); em δ_H 1,80 (m, 2H, H-13, $J = 7,4$ Hz), δ_H 1,43 (m, 4H, H-14/ H-15) e δ_H 0,95 (t, 3H, H-16, $J = 7,0$ Hz).

O espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, $CDCl_3$] de **2b** (Figura 109, p. 99) também confirma a estrutura do composto, no qual há seis sinais a mais em relação ao espectro de RMN de ^{13}C do timol, onde o sinal em δ_C 172,7 (C-11) corresponde à carbonila e os outros cinco correspondem aos carbonos sp^3 [δ_C 34,6 (C-12), δ_C 31,5 (C-14), δ_C 24,9 (C-15), δ_C 22,5 (C-13) e δ_C 14,1 (C-16)] introduzidos na molécula. O espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (Figura 110, p. 99) concorda com o espectro de RMN de ^{13}C -BB, confirmando que há 4 sinais

metilênicos (C-12, C-13, C-14 e C-15) e o sinal de carbono em δ_C 14,1 foi associado a um grupo CH_3 no final da cadeia. A correlação dos sinais de RMN de ^1H e ^{13}C -BB estão descritos na Tabela 21.

A partir da avaliação dos dados espectroscópicos obtidos e a comparação com os dados relatados na literatura (ANGELES-LÓPEZ *et al.*, 2010), foi possível identificar o composto como sendo o hexanoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (Figura 104).

Figura 104 - Estrutura do hexanoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (**2b**)



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 21 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB de **2b**

C	δ_C (ppm)	δ_H (ppm)	δ_C^* (ppm)	δ_H^* (ppm)
1	148,2	–	148,1	–
2	137,3	–	137,2	–
3	126,5	7,20 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz)	126,5	7,17 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz)
4	127,2	7,03 (dl, 1H, $J = 7,8$ Hz)	127,2	7,0 (dl, 1H, $J = 8,0$ Hz)
5	136,7	–	136,7	–
6	123,0	6,81 (sl, 1H)	122,9	6,78 (d, 1H, $J = 0,8$ Hz)
7	21,0	2,32 (s, 3H)	21,0	2,30 (s, 3H)
8	27,3	2,97 (m, 1H, $J = 6,9$ Hz)	27,2	2,95 (hept., 1H, $J = 6,8$ Hz)
9/10	23,2	1,20 (d, 6H, $J = 1,2$ Hz)	23,2	1,17 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz)
11	172,7	–	172,7	–
12	34,6	2,58 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz)	34,6	2,5 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz)
13	22,5	1,80 (m, 2H)	24,9	1,78 (m, 2H)
14	31,5	1,43 (m, 2H)	31,5	1,38 (m, 2H)
15	24,9	1,43 (m, 2H)	22,5	1,38 (m, 2H)
16	14,1	0,95 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz)	14,1	0,92 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz)

*ANGELES-LÓPEZ *et al.*, 2010

Figura 105 - Cromatograma CG/EM do **2b**

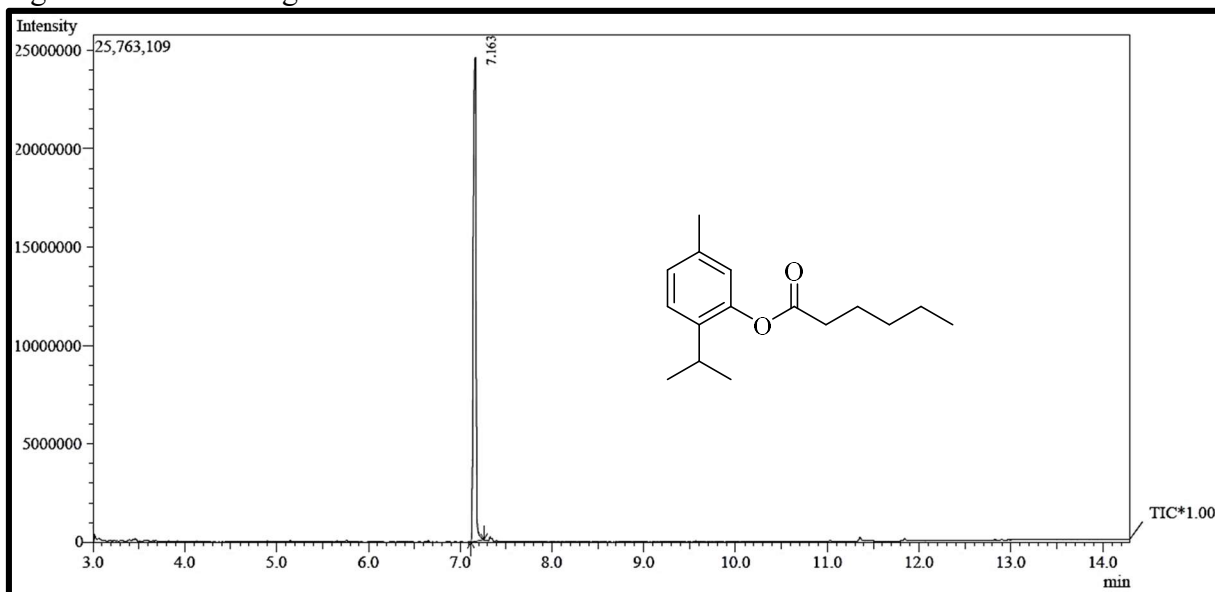
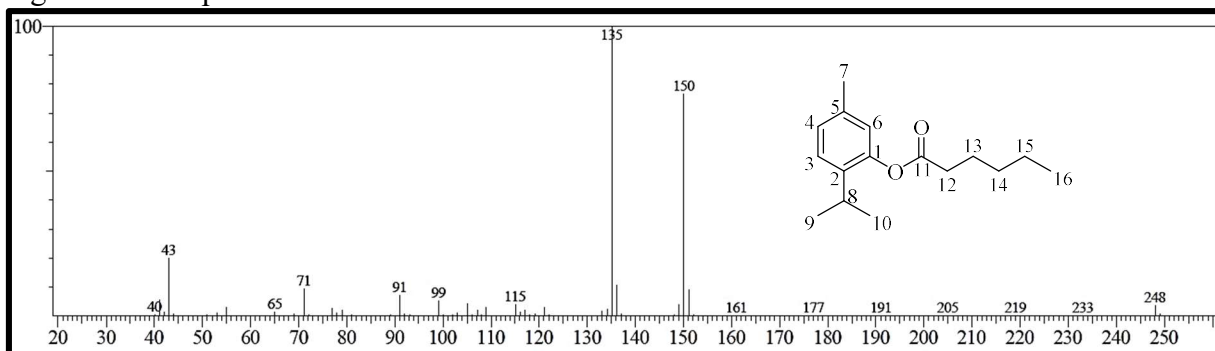


Figura 106 - Espectro de massas do **2b**



90
 Figura 107 - Espectro na região de IV (KBr) do **2b**

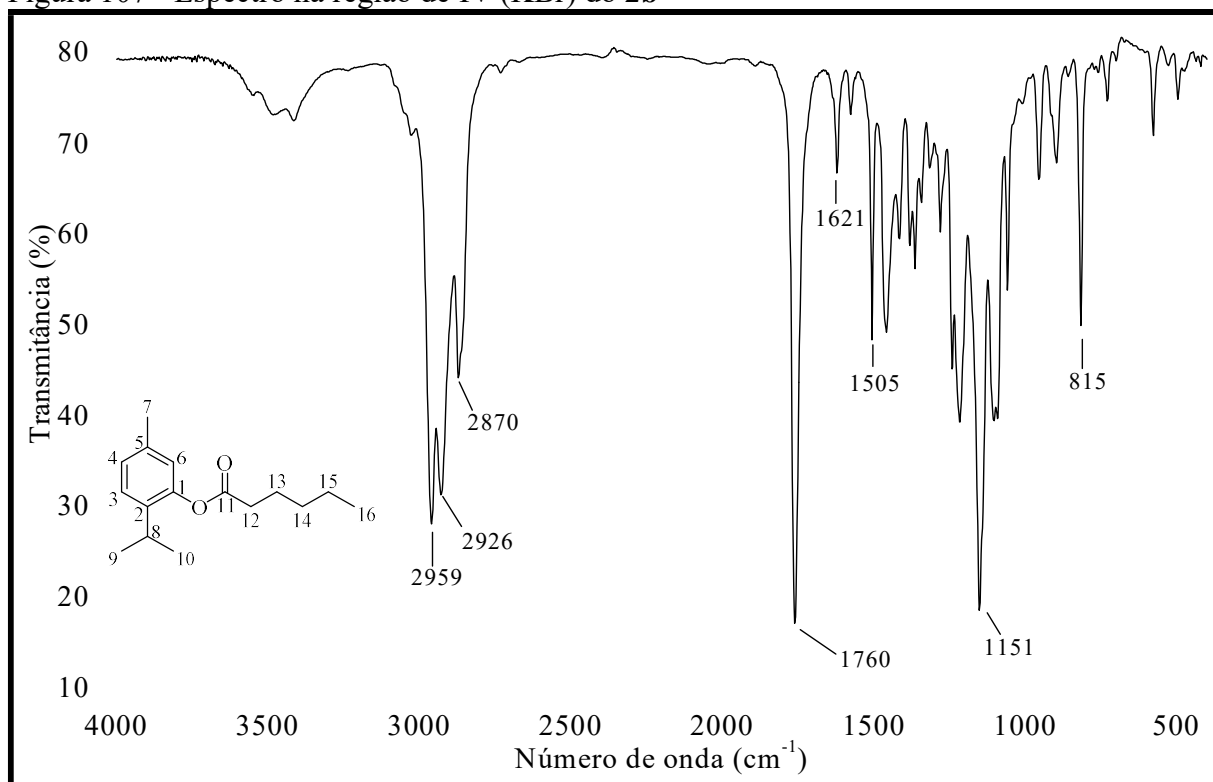


Figura 108 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do **2b**

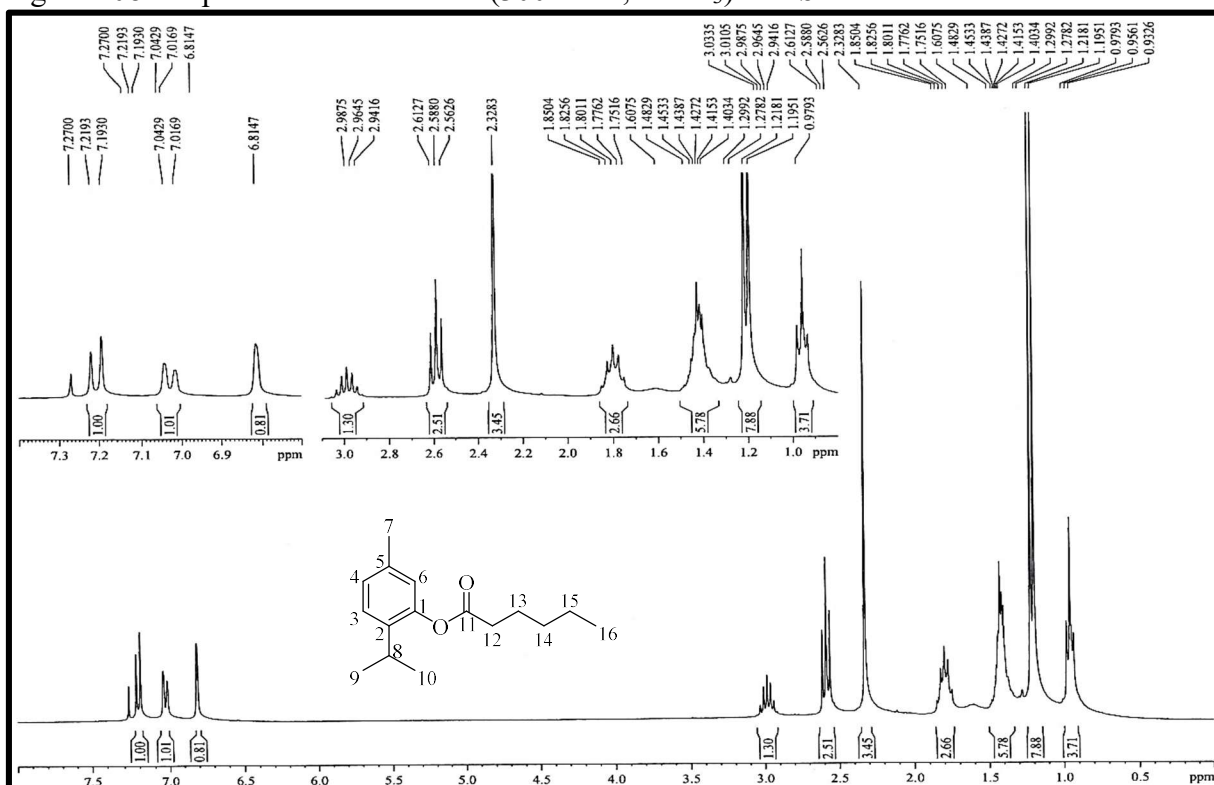
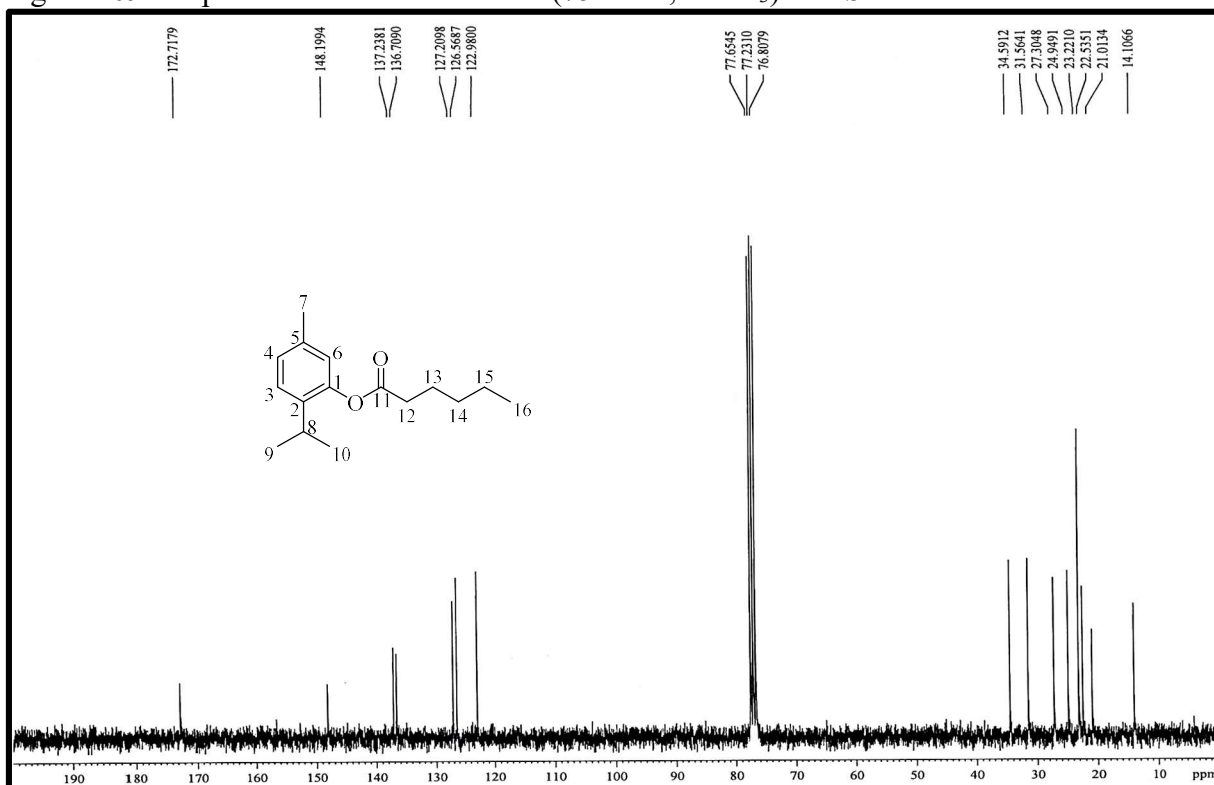
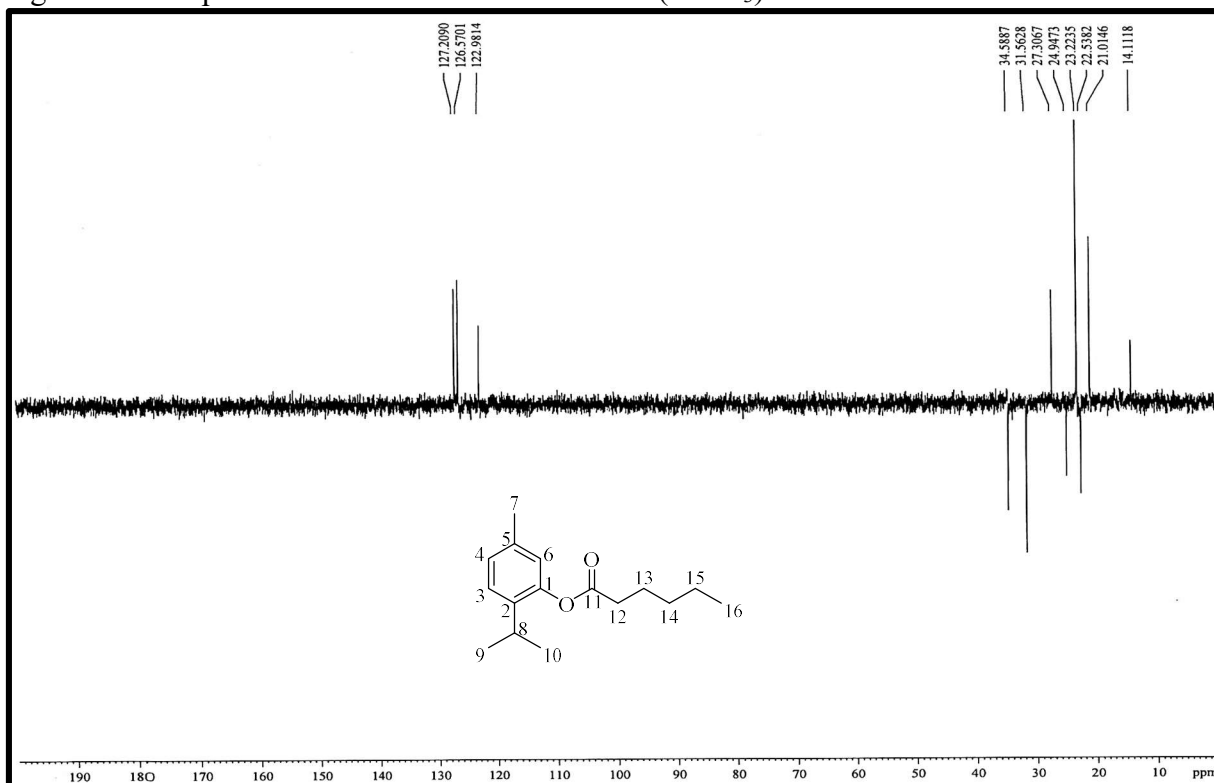
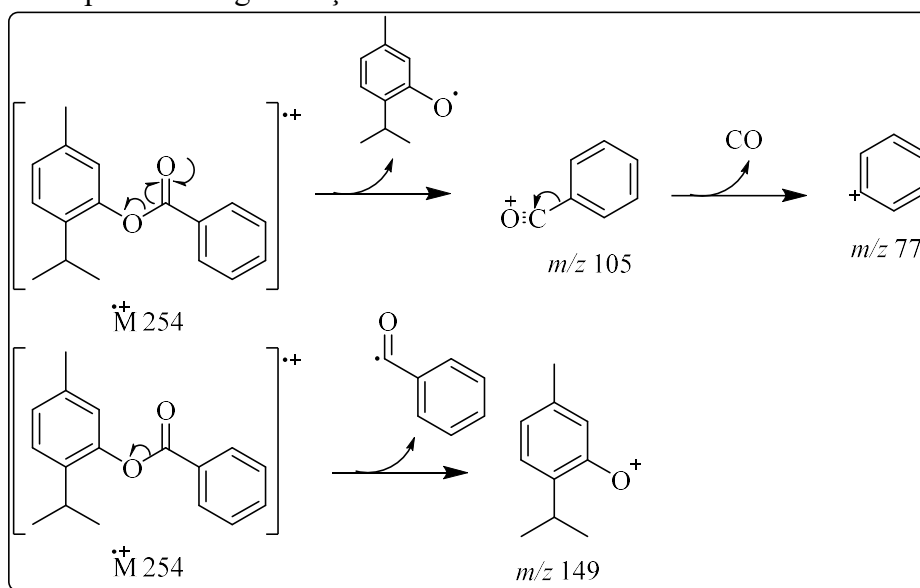


Figura 109 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do **2b**Figura 110 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do **2b**

4.6.3 Benzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (**2c**)

O composto tem aspecto oleoso, de cor verde-amarelada, solúvel em DCM, e foi obtido com um rendimento de 38%. O cromatograma (Figura 113, p. 102) mostra um pico com $T_R = 8,15$ min e o espectro de massas (Figura 114, p. 102) revela os principais fragmentos, com o pico do íon molecular em m/z 254 [M^{++}], corroborando com a fórmula molecular de $C_{17}H_{18}O_2$, e os demais picos m/z 149, 105 e 77, sugerem a fragmentação descrita na Figura 111.

Figura 111 – Proposta de fragmentação do **2c**



Fonte: Elaborado pelo autor

No espectro de absorção na região do infravermelho (IV) (Figura 115, p. 103) observa-se o desaparecimento da banda de estiramento O-H em 3229 cm^{-1} , em relação ao espectro de IV do timol e a presença de uma banda característica de C=O em 1733 cm^{-1} (MATHELA; SINGH; GUPTA, 2010), caracterizando a formação do derivado **2c**.

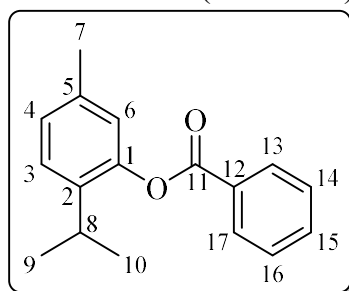
No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Figura 116, p. 103) de **2c**, há 3 sinais que diferem do espectro de RMN de ^1H do timol. Os sinais aparecem na região de sistemas aromáticos [δ_{H} 8,24 (d, 2H, H-13/H-17, $J = 7,5$ Hz), δ_{H} 7,66 (t, 1H, H-15, $J = 7,5$ Hz) e δ_{H} 7,54 (t, 2H, H-14/H-16, $J = 7,6$ Hz)] e foram atribuídos aos hidrogênios no anel aromático simétrico introduzido na molécula e que confere equivalência entre os H-13 e H-17, e entre os H-14 e H-16.

O espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Figura 117, p. 104) confirma a

estrutura proposta para o derivado **2c**, que apresenta uma diferença de 5 sinais em relação ao espectro de RMN de ^{13}C do timol. O sinal em δ_{C} 165,5 (C-11) foi atribuído ao carbono do grupo C=O, os outros 4 sinais são do sistema aromático introduzido na molécula [δ_{C} 133,7 (C-15), δ_{C} 130,3 (C-13/C-17), δ_{C} 129,9 (C-12) e δ_{C} 128,8 (C-14/C-16), sendo os carbonos C-13/-C-17 e C-14/C-16 equivalentes. O espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (Figura 118, p. 104) confirma o padrão de hidrogenação da molécula, que está de acordo com a discussão exposta. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C -BB estão descritos na Tabela 22.

Com base na discussão dos dados espectroscópicos obtidos para **2c** e nos dados relatados na literatura (ANGELES-LÓPEZ *et al.*, 2010; MATHELA; SINGH; GUPTA, 2010), foi possível identificar o produto como sendo o benzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (Figura 112).

Figura 112 - Estrutura de benzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (**2c**)



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 22 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB de **2c**

C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	δ_{C}^* (ppm)	δ_{H}^* (ppm)
1	148,4	–	148,1	–
2	137,4	–	137,2	–
3	126,7	7,27 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz)	126,5	7,29 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz)
4	127,3	7,08 (dl, 1H, $J = 7,9$ Hz)	127,2	7,12 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz)
5	136,8	–	136,7	–
6	123,0	6,97 (sl, 1H)	122,9	6,99 (s, 1H)
7	21,0	2,36 (s, 3H)	20,9	2,39 (s, 3H)
8	27,5	3,08 (m, 1H, $J = 6,9$ Hz)	27,3	3,07-3,15 (m, 1H)

Tabela 22 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do **2c** - Conclusão

C	δ_{C} (ppm)		δ_{H} (ppm)
9/10	23,2	1,23 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)	23,1
11	165,5	–	165,4
12	129,9	–	129,6
13/17	130,3	8,24 (d, 2H, $J = 7,4$ Hz)	130,1
14/16	128,8	7,54 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz)	128,6
15	133,7	7,66 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz)	133,5

* MATHELA; SINGH; GUPTA, 2010

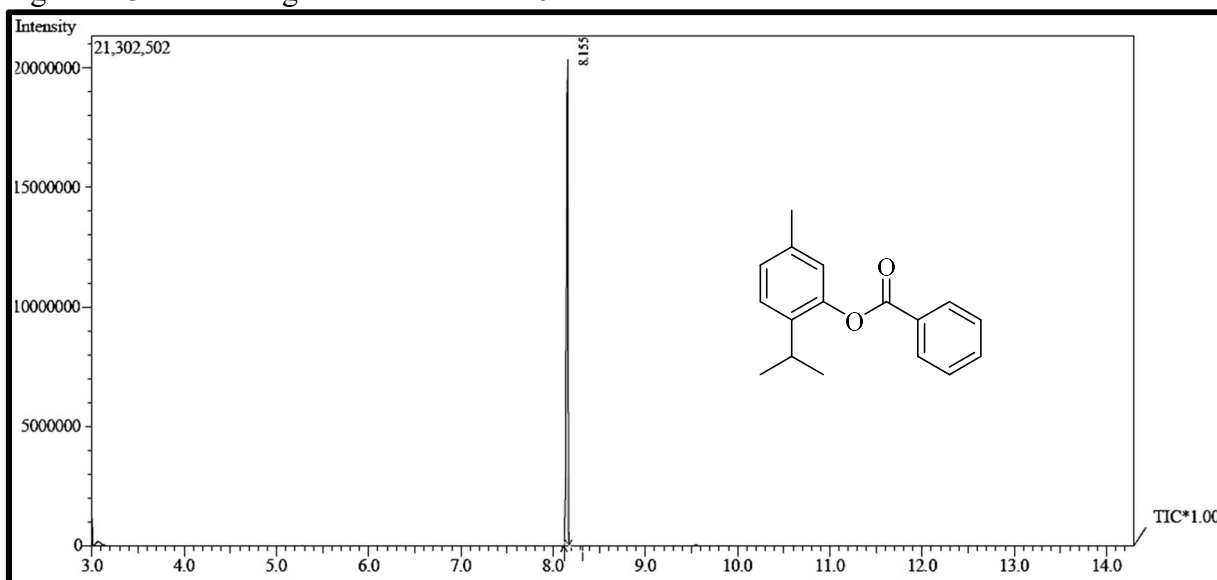
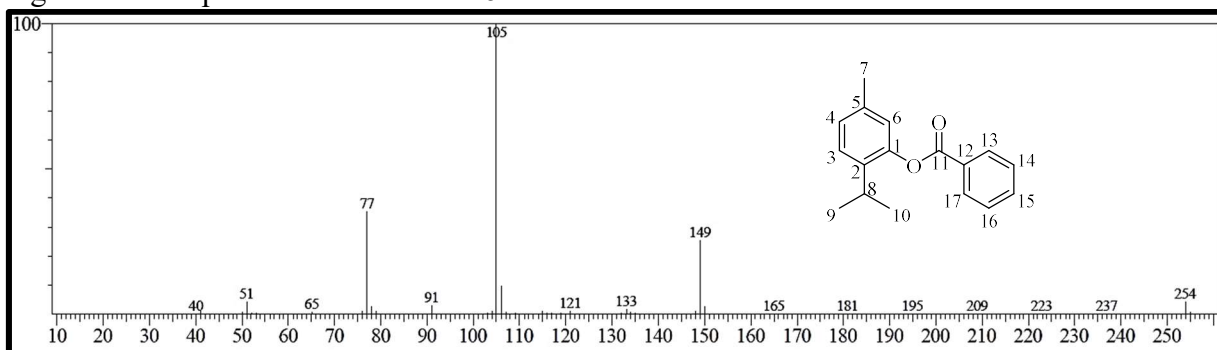
Figura 113 - Cromatograma CG/EM do **2c**Figura 114 - Espectro de massas do **2c**

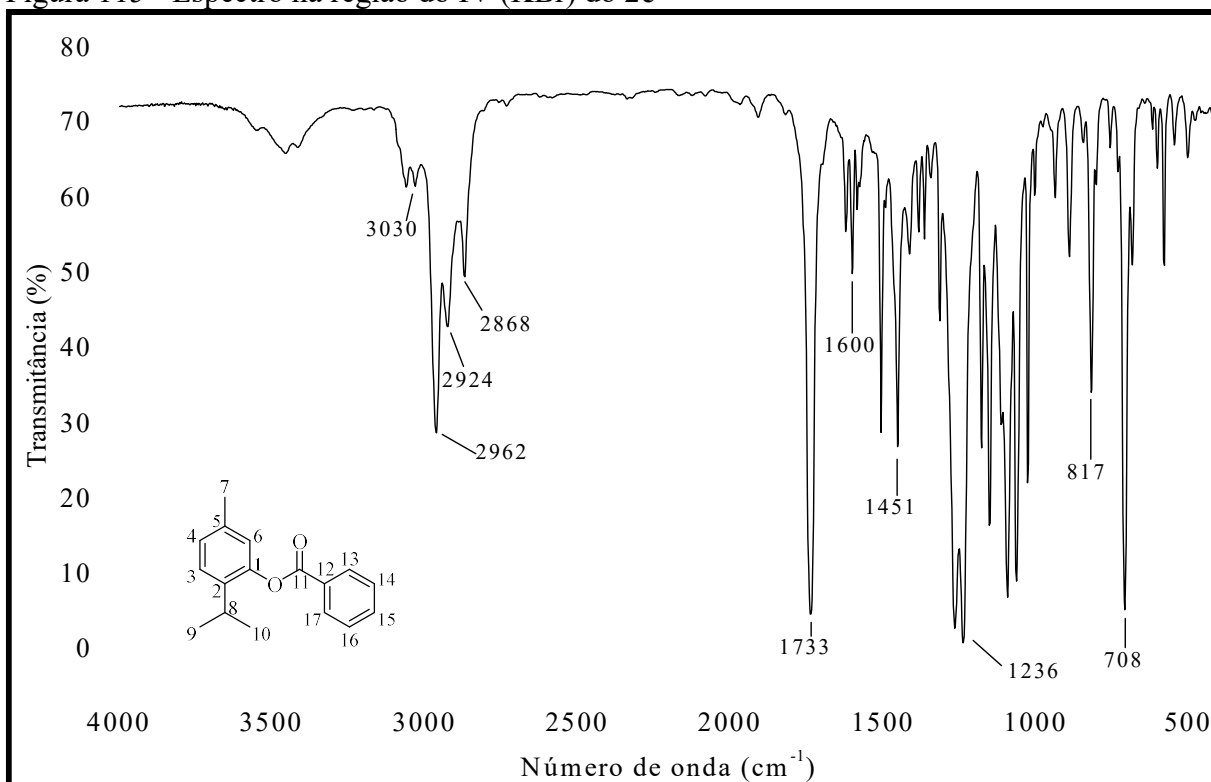
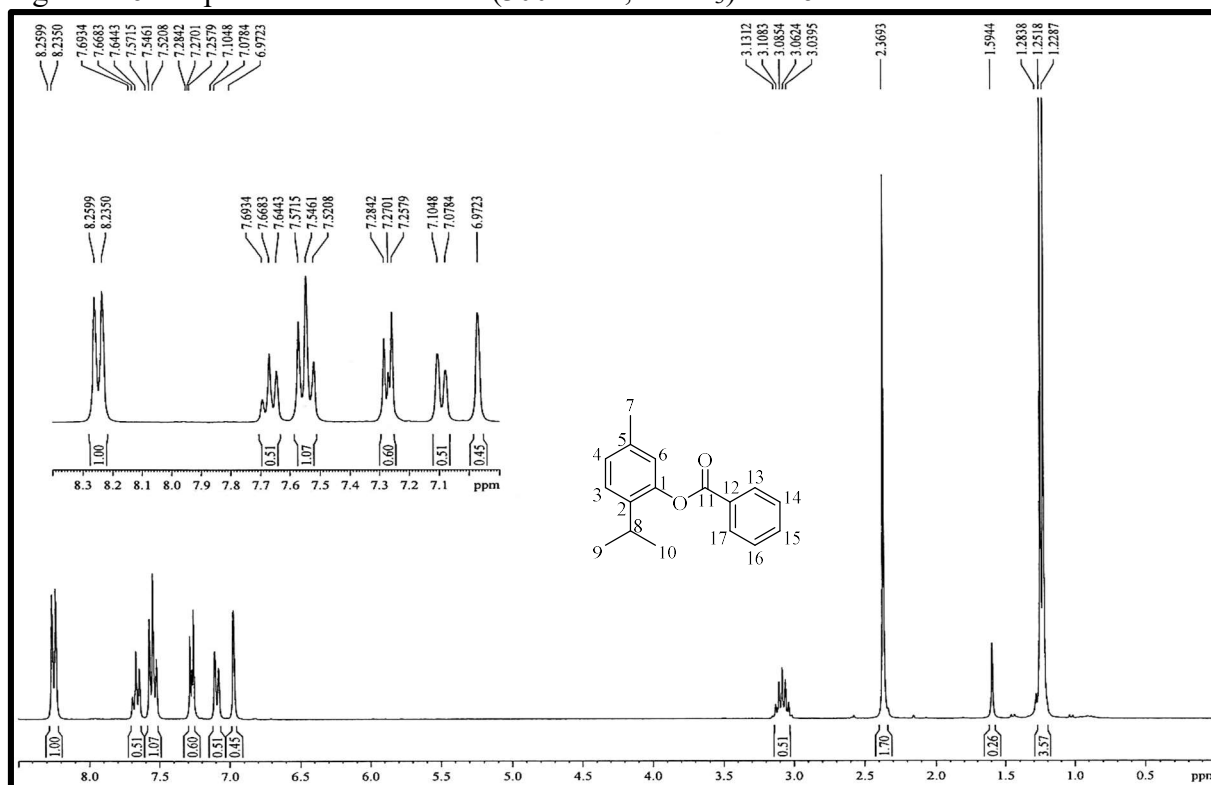
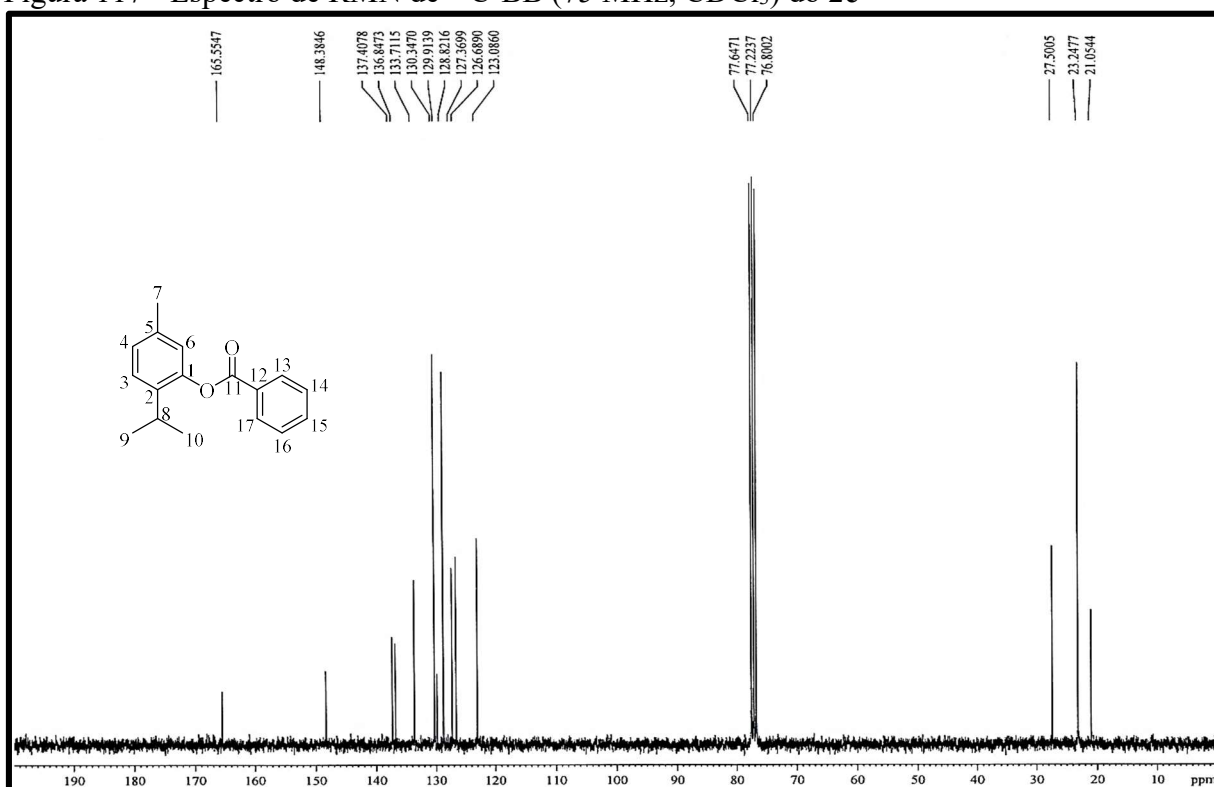
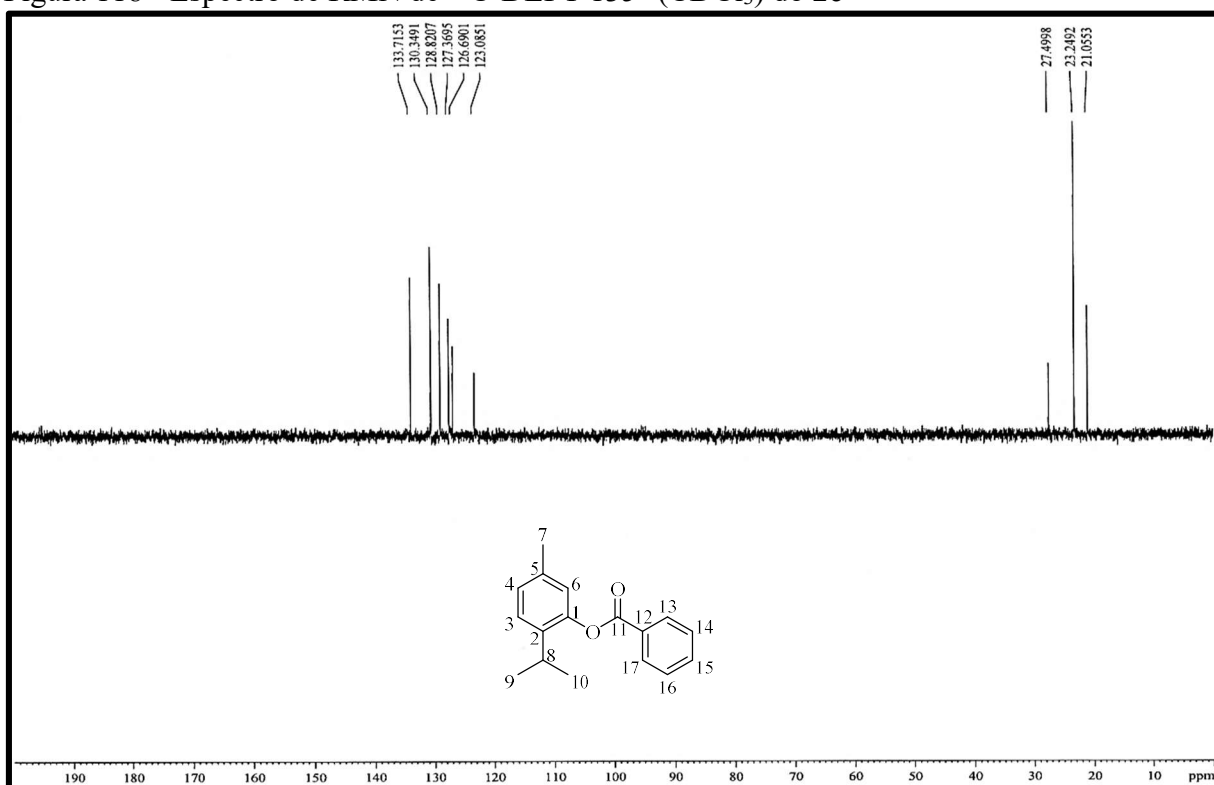
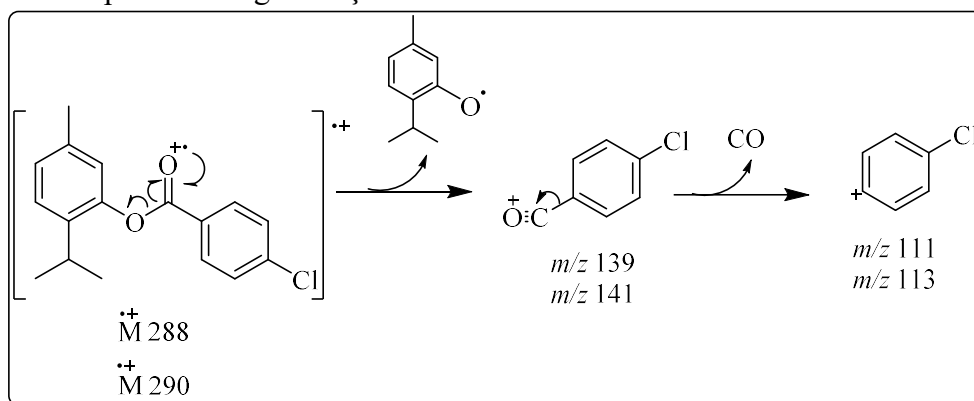
Figura 115 - Espectro na região do IV (KBr) do **2c**Figura 116 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do **2c**

Figura 117 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do **2c**Figura 118 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do **2c**

4.6.4 4-clorobenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (**2d**)

O composto foi obtido como um líquido amarelo, solúvel em DCM e com rendimento de 77%. Através de CG/EM foram obtidos um cromatograma (Figura 121, p. 107), onde observa-se um pico com T_R em 9,01 min, e um espectro de massas (Figura 122, p. 107) onde mostra o pico do íon molecular m/z 288 [M^{++}], que está de acordo com a fórmula molecular de $C_{17}H_{17}O_2Cl$. Outros picos característicos, como m/z 139/141 e m/z 111/113 confirmam a estrutura, com a fragmentação apresentada na Figura 119 (p. 105). O pico $M + 2$ (m/z 290) confirma a presença do cloro, devido ao isótopo ^{37}Cl .

Figura 119 - Proposta de fragmentação do **2d**



Fonte: Elaborado pelo autor

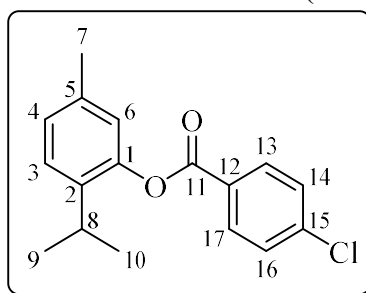
O espectro de absorção na região de IV do **2d** (Figura 123, p. 108) confirma a formação do produto através do surgimento de um estiramento em 1738 cm^{-1} , sugerindo a presença da ligação $C=O$, e a ausência da banda característica de ligação $O-H$ (3329 cm^{-1}), presente no espectro de IV do timol (PAVIA *et al.*, 2010). No espectro de RMN de 1H [300 MHz, $CDCl_3$] (Figura 124, p. 108) de **2d**, é possível observar dois sinais a mais em relação ao espectro de RMN de 1H de timol. Os sinais aparecem na região de sistemas aromáticos [δ_H 8,17 (d, 2H, H-13/H-17, $J = 8,6\text{ Hz}$) e δ_H 7,52 (d, 2H, H-14/H-16, $J = 8,6\text{ Hz}$)] e foram atribuídos aos hidrogênios no anel aromático introduzido na molécula, que é simétrico e que confere o mesmo ambiente químico aos H-13 e H-17, e aos H-14 e H-16.

O espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, $CDCl_3$] de **2d** (Figura 125, p. 109) também confirma a estrutura do composto, no qual há cinco sinais diferentes do espectro de RMN de ^{13}C do timol, onde o sinal em δ_C 164,7 (C-11) corresponde ao grupo carbonílico ($C=O$) e os outros quatro correspondem a carbonos aromáticos [δ_C 137,3 (C-15), δ_C 131,7 (C-13/C-

17), δ_C 129,2 (C-14/C-16) e δ_C 128,3 (C-12)]. O espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (Figura 126, p. 109) corrobora com a discussão exposta e confirma a estrutura sugerida. A Tabela 23 exhibe dados mais completos de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **2d**.

Através da discussão dos dados espectroscópicos do composto denominado **2d** acima foi possível identificar o composto como sendo 4-clorobenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (Figura 120)

Figura 120 - Estrutura do 4-clorobenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (**2d**)



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 23 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do **2d**

C	δ_C (ppm)	δ_H (ppm)
1	148,2	–
2	140,3	–
3	127,5	7,26 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz)
4	126,7	7,09 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz)
5	136,9	–
6	123,0	6,95 (s, 1H)
7	21,0	2,36 (s, 3H)
8	27,5	3,04 (m, 1H, $J = 6,9$ Hz)
9/10	23,2	1,23 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)
11	164,7	–
12	128,3	–
13/17	131,7	8,17 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz)
14/16	129,2	7,52 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz)
15	137,3	–

Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 121 - Cromatograma CG/EM do 2d



Figura 122 - Espectro de massas do 2d

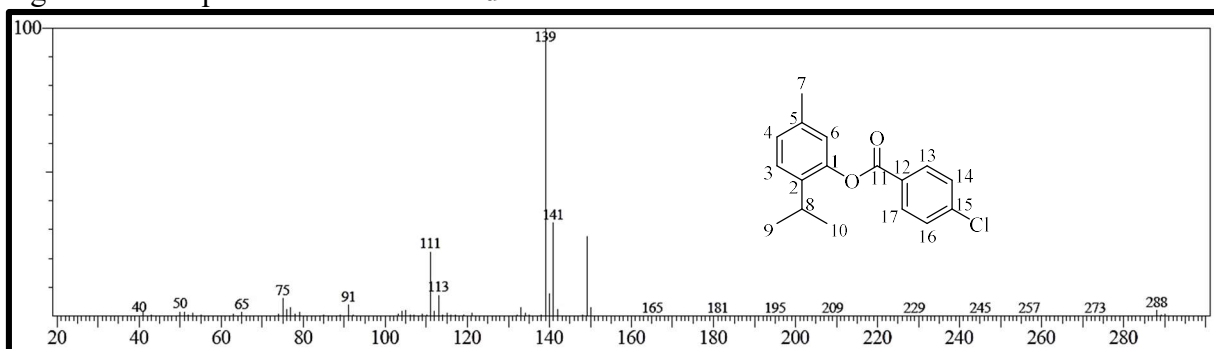


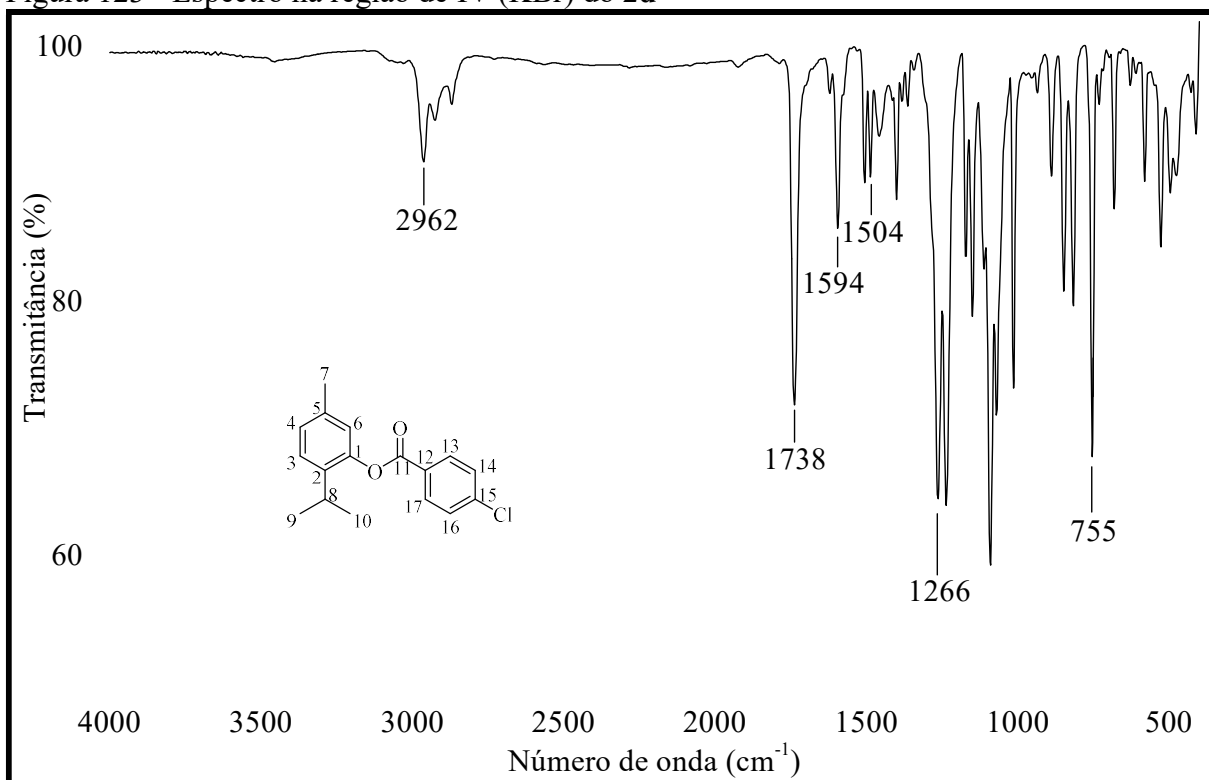
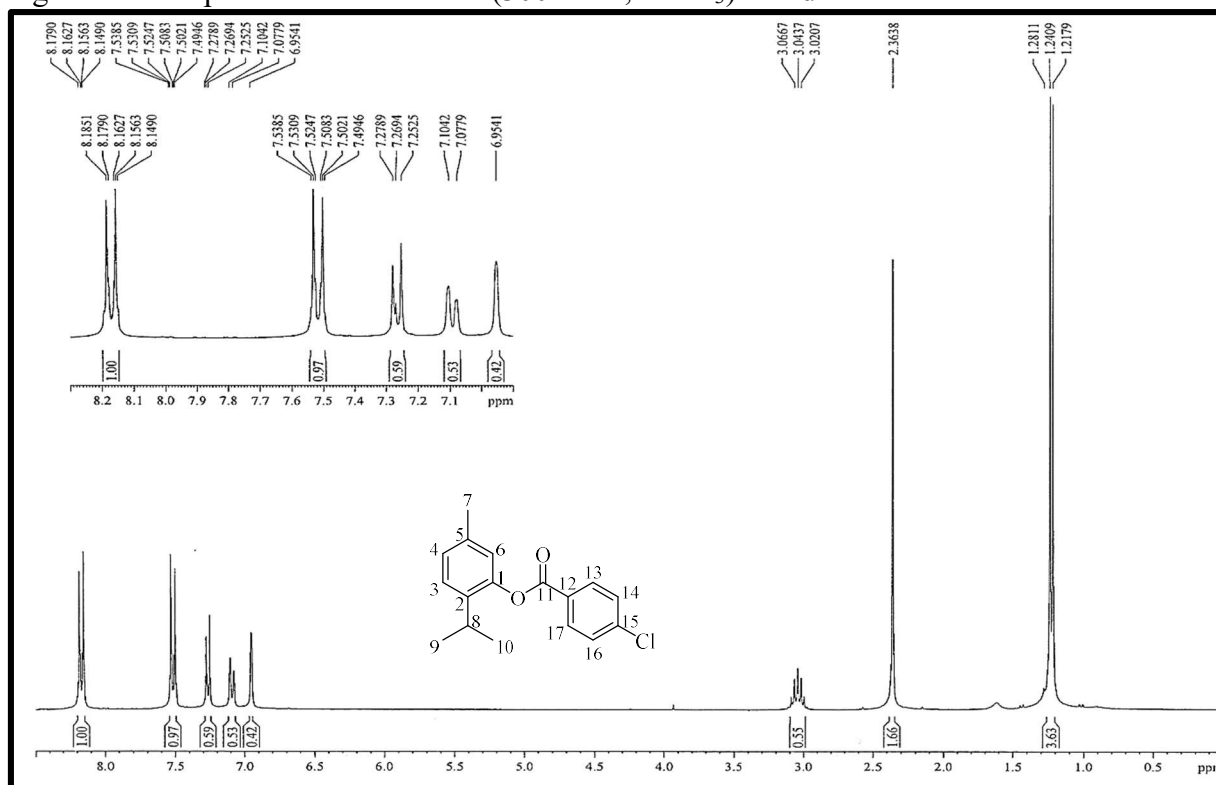
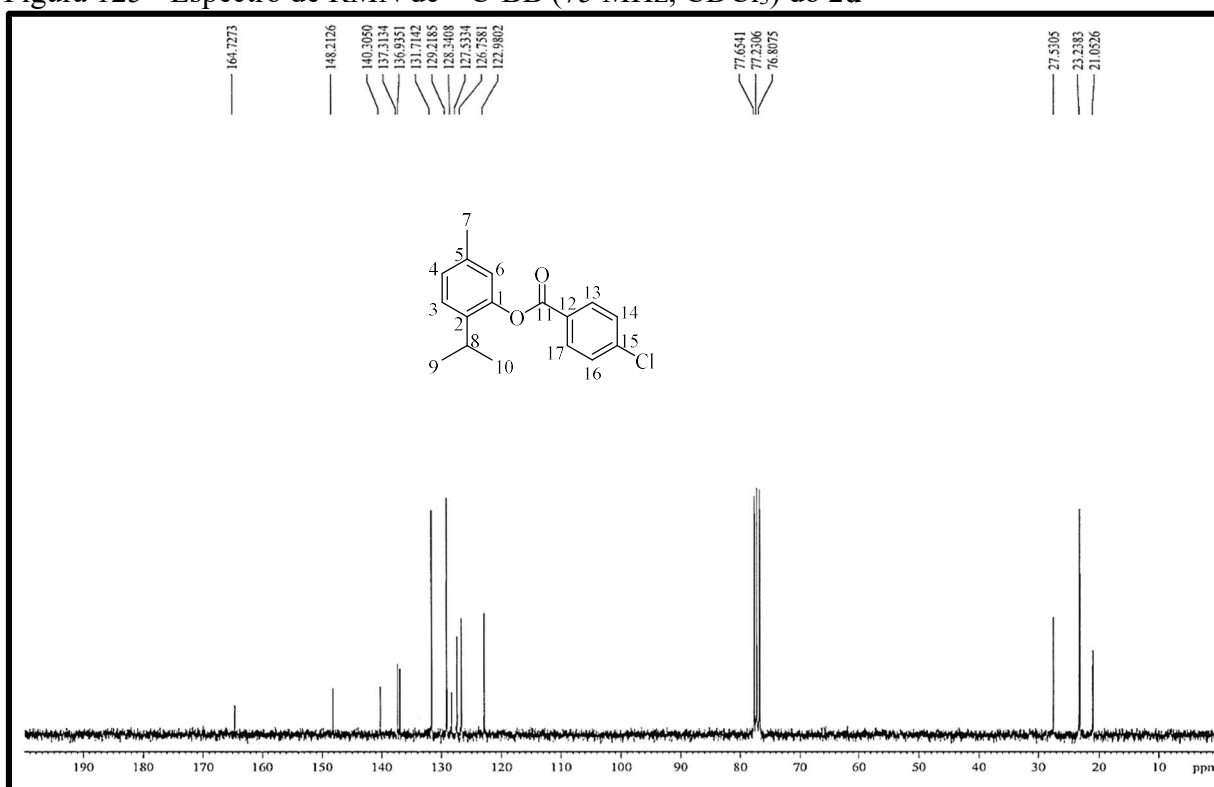
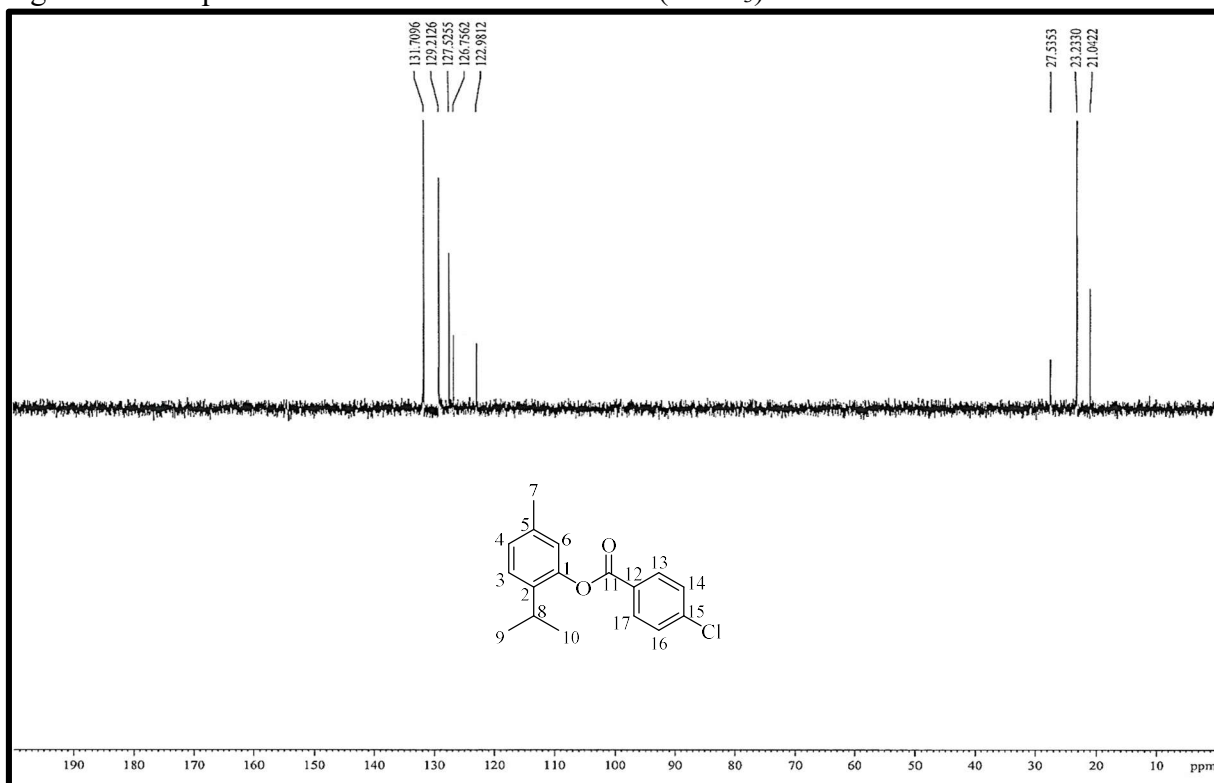
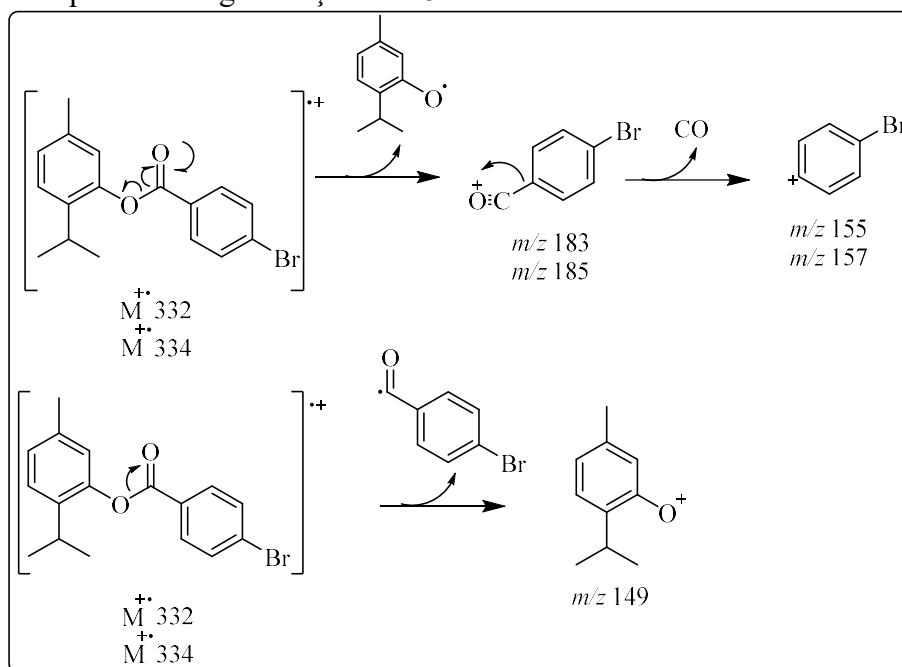
Figura 123 - Espectro na região de IV (KBr) do **2d**Figura 124 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do **2d**

Figura 125 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do **2d**Figura 126 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do **2d**

4.6.5 4-bromobenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (**2e**)

O composto **2e** tem aspecto oleoso, com coloração amarela, solúvel em DCM, obtido com um rendimento de 89%. O cromatograma do **2e** (Figura 129, p. 112) apresenta um pico com o T_R em 9,68 min e em seu espectro de massas (Figura 130, p. 112) é possível identificar o pico do íon molecular em m/z 332 [M^{++}], condizente com a fórmula molecular de $C_{17}H_{17}O_2Br$, e outros picos característicos, como m/z 183 e m/z 149, são descritos na Figura 127. O espectro também apresenta um pico $M + 2$ (m/z 334), que corresponde a porcentagem de moléculas com o isótopo ^{81}Br (PAVIA *et al.*, 2010).

Figura 127 - Proposta de fragmentação do **2e**



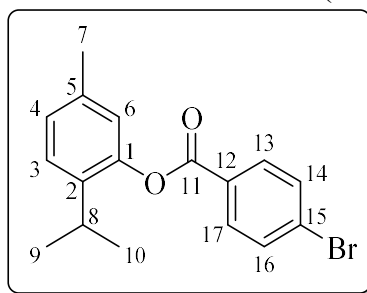
Fonte: Elaborado pelo autor

O espectro de absorção na região do infravermelho (IV) (Figura 131, p. 113) também sugere a formação do produto, que é caracterizado pelo desaparecimento da banda de estiramento O-H em 3329 cm^{-1} , presente no espectro de IV do timol, e o surgimento de uma banda típica de ligação C=O em 1738 cm^{-1} . No espectro de RMN de 1H [300 MHz, $CDCl_3$] (Figura 132, p. 113) de **2e**, há dois sinais que diferem do espectro de RMN de 1H do timol. Os sinais aparecem na região de sistemas aromáticos [δ_H 8,09 (d, 2H, H-13/H-17, $J = 8,3$ Hz) e δ_H 7,38 (d, 2H, H-14/H-16, $J = 8,3$ Hz)]. A estrutura é reforçada pelo espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, $CDCl_3$] (Figura 133, p. 114), onde é observado o surgimento de cinco sinais em δ_C

164,8 (C-11), atribuído ao grupo C=O, δ_c 132,2 (C-13/C-17), δ_c 131,1 (C-14/C-16), δ_c 128,9 (C-12) e δ_c 128,8 (C-15). O de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (Figura 134, p. 114) indica que os C-11, C-12 e C-15 não são hidrogenados, e os C-13/C-17 e C-14/C-16 são hidrogenados, confirmando a estrutura de **2e**. Os dados de RMN para o **2e** estão descritos na Tabela 24.

Através dos dados espectroscópicos exposto acima, foi possível identificar o composto **2e** como o 4-bromobenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (Figura 128), não relatados na literatura.

Figura 128 - Estrutura do 4-bromobenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (**2e**)



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 24 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB de **2e**

C	δ_c (ppm)	δ_H (ppm)
1	148,2	–
2	137,3	–
3	127,5	7,26 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz)
4	126,7	7,09 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz)
5	136,9	–
6	122,9	6,95 (s, 1H)
7	21,0	2,30 (s, 3H)
8	27,5	3,04 (m, 1H, $J = 6,7$ Hz)
9/10	23,2	1,23 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)
11	164,8	–
12	128,9	–
13/17	132,2	8,09 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz)
14/16	131,1	7,38 (d, 2H, 8,3 Hz)
15	128,8	–

Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 129 - Cromatograma CG/EM do 2e

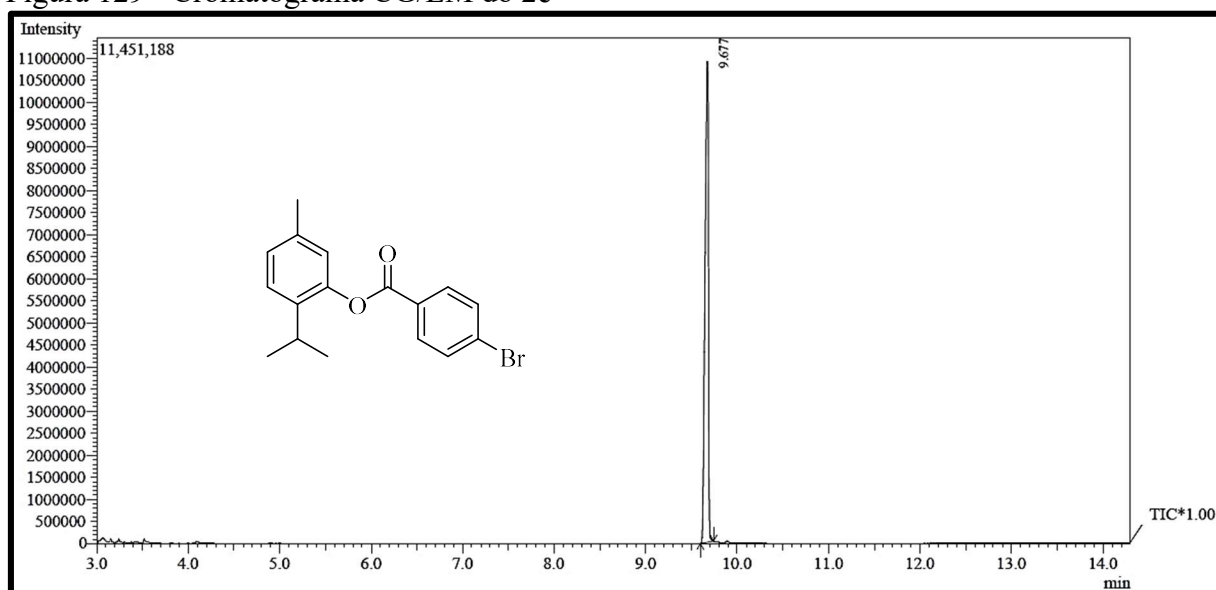
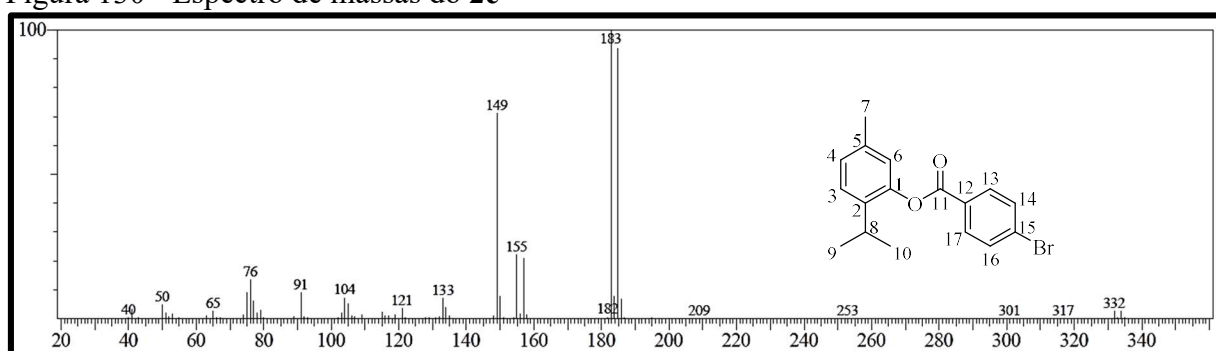


Figura 130 - Espectro de massas do 2e



110

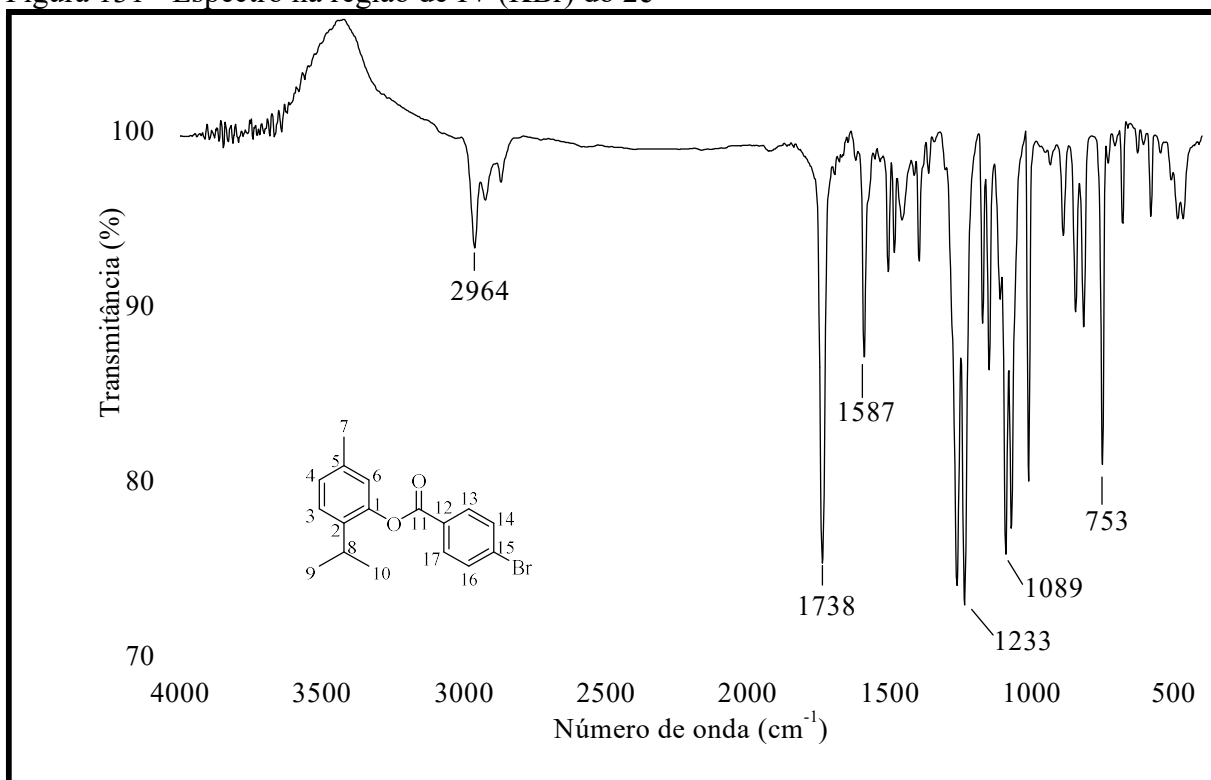
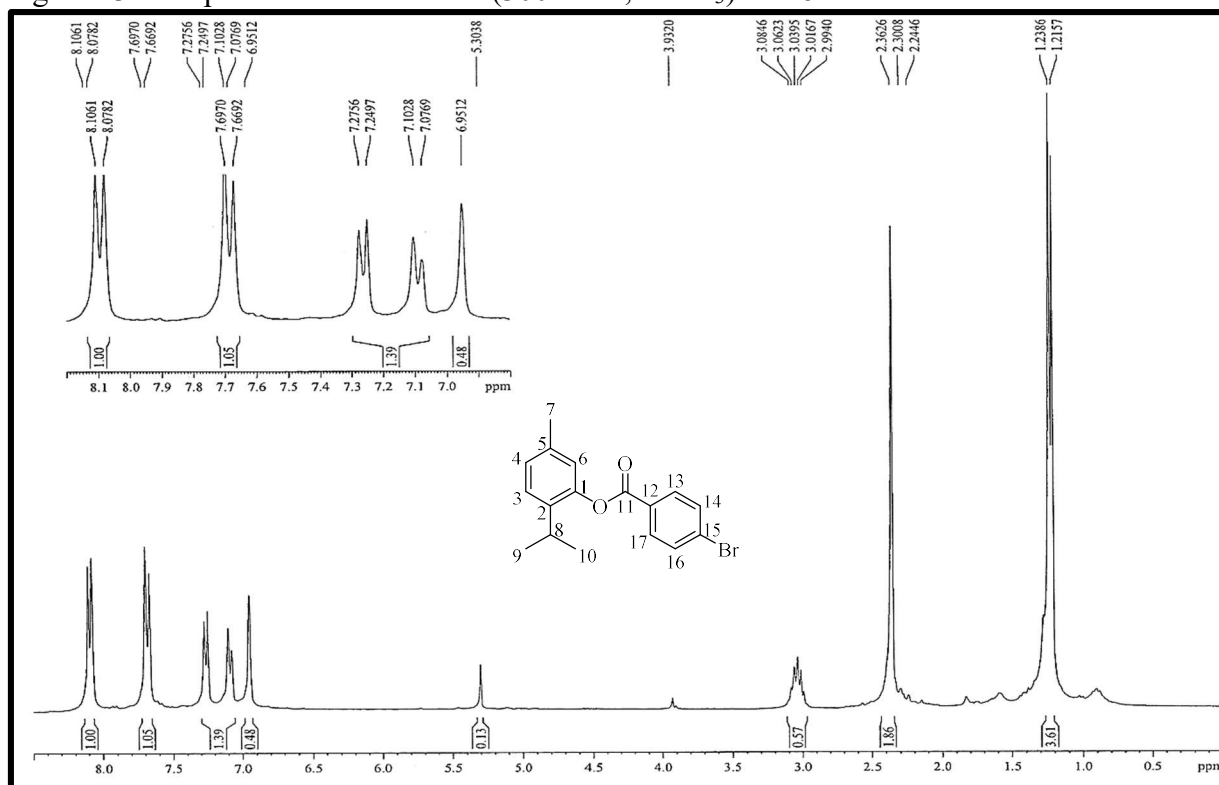
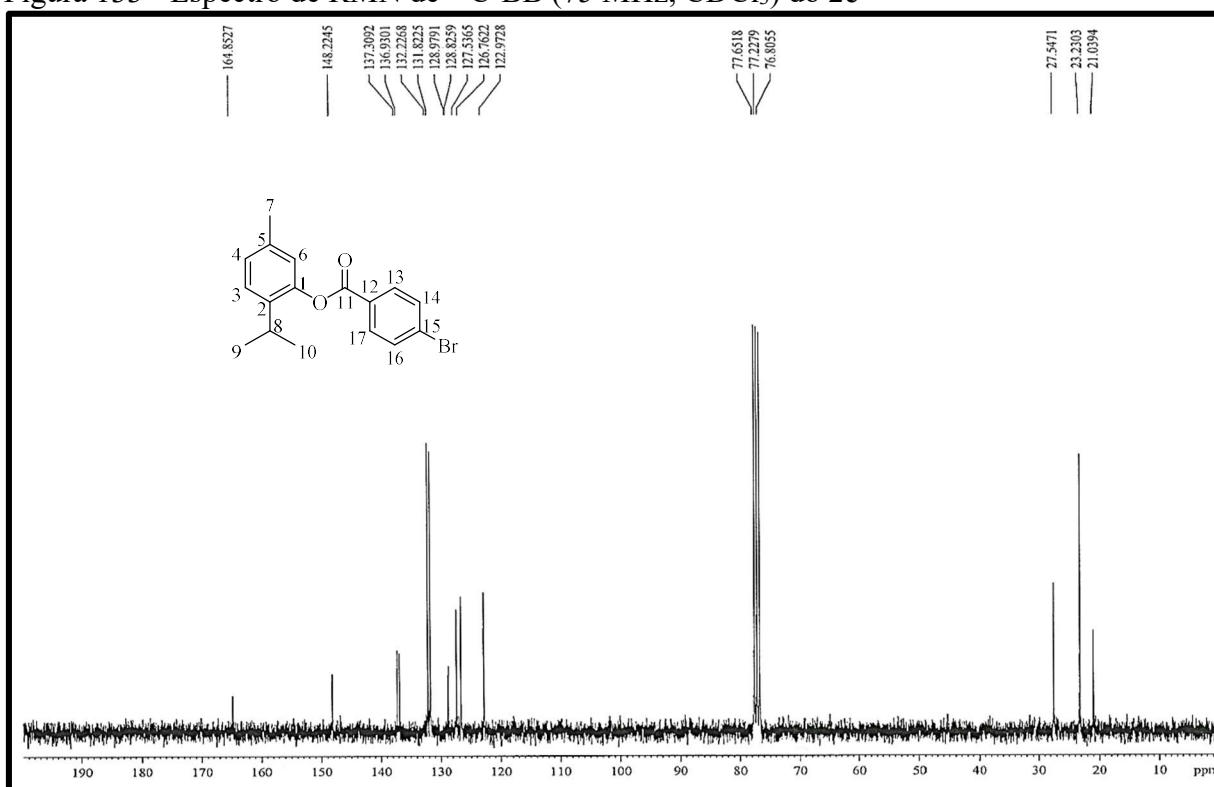
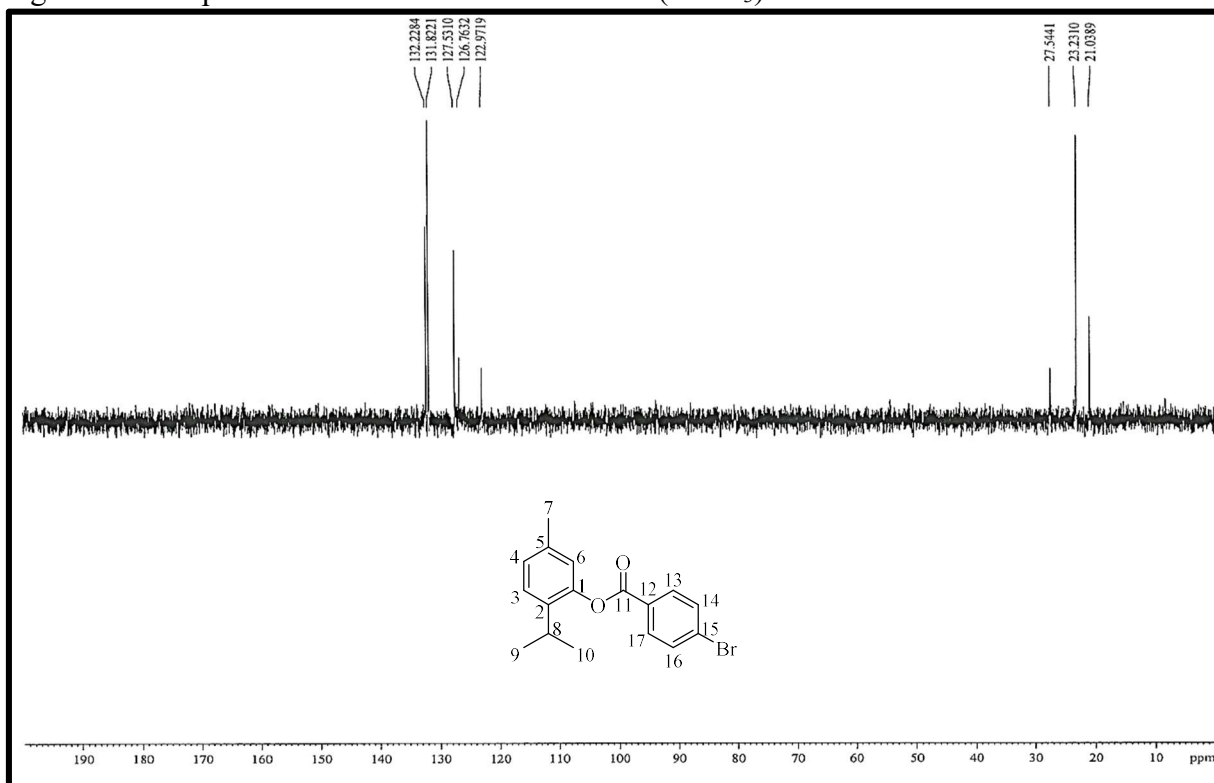
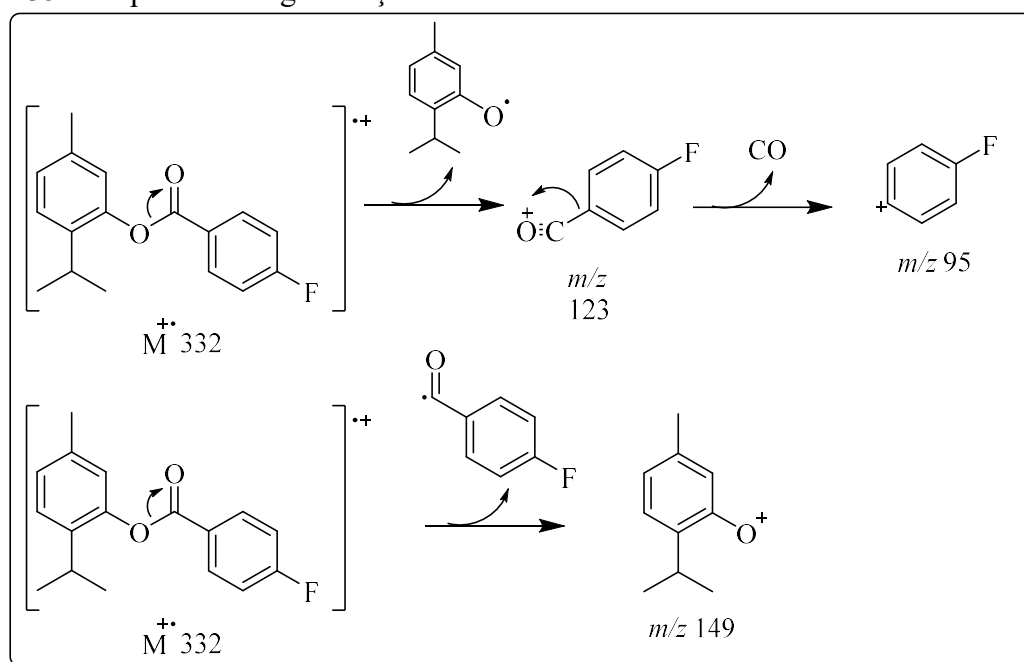
Figura 131 - Espectro na região de IV (KBr) do **2e**Figura 132 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do **2e**

Figura 133 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do **2e**Figura 134 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do **2e**

4.6.6 4-fluorobenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2f)

O composto **2f** apresentou-se como um sólido branco, com rendimento de 84% e solúvel em DCM e ponto de fusão na faixa de 54,7 – 55,0 °C. A análise em CG/EM do **2f** forneceu um cromatograma (Figura 137, p. 117) com um pico em $T_R = 7,96$ min e um espectro de massas mostrado na Figura 138 (p. 117), em que foram identificados os fragmentos mais característicos, como o m/z 272 [M^{++}], que está de acordo com a fórmula molecular $C_{17}H_{17}O_2F$. As fragmentações condizentes com outros fragmentos são propostas na Figura 135 (p. 115).

Figura 135 - Proposta de fragmentação do **2f**



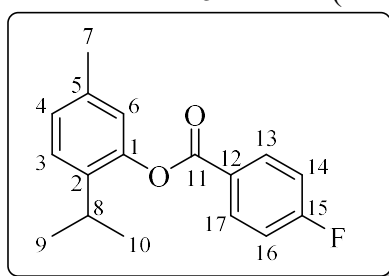
Fonte: Elaborado pelo autor

No espectro na região do infravermelho (IV) (Figura 139, p. 118) do **2f** observou-se a uma banda de absorção em 1738 cm^{-1} , típica de estiramento de ligação C=O de éster. Também é observada a ausência de uma banda de estiramento de ligação O-H, 3329 cm^{-1} . O espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Figura 140, p. 118) de **2f** apresentou como principal diferença em relação ao do timol, a presença dois sinais na região de sistemas aromáticos [δ_H 8,25 (dd, 2H, $J = 5,4\text{ Hz}; 7,8\text{ Hz}$), δ_H 7,23 (dd, 2H)].

O espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Figura 141, p. 119) apresentou cinco sinais diferentes do espectro de RMN de ^{13}C do timol. O sinal em δ_C 164,6 (C-11) corresponde à carbonila, os demais sinais [δ_C 166,3 (d, C-15, $J = 253\text{ Hz}$), δ_C 132,9 (d, C-

^{13}C -17, $J = 9,4$ Hz) e δC 116,0 (d, C-14/C-16, $J = 21,9$ Hz) correspondem aos carbonos no anel aromático. Os dupletos presentes no espectro confirmam a presença do ^{19}F na molécula. A comparação entre os espectros de RMN de ^{13}C -BB e RMN de ^{13}C -DEPT 135° (Figura 142, p. 119) permitiu identificar o padrão de hidrogenação da molécula. Os dados detalhados de RMN da molécula do **2f** estão descritos na Tabela 25. De acordo com os dados espectroscópicos expostos acima, foi possível identificar o composto **2f** como o 4-fluorobenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (Figura 136).

Figura 136 – Estrutura do 4-fluorobenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (**2f**)



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 25 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C do **2f** - Continua

C	δC (ppm)	δH (ppm)
1	148,3	–
2	137,4	-
3	127,5	7,23 (d, 1H) #
4	126,7	7,09 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz)
5	136,9	–
6	123,0	6,95 (s, 1H)
7	21,0	2,36 (s, 3H)
8	27,5	3,06 (m, 1H, $J = 6,9$ Hz)
9/10	23,2	1,23 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)
11	164,6	–
12	126,1	–
13/17	132,9 (d, $J = 9,4$ Hz)	8,25 (dd, 2H, $J = 5,4$ Hz; 7,8 Hz)
14/16	116,0 (d, $J = 21,9$ Hz)	7,23 (dd, 2H) #

Tabela 25 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C do **2f** - Conclusão

C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)
15	166,3 (d, $J = 253$ Hz)	–

Fonte: Elaborado pelo autor (# Sinais sobrepostos)

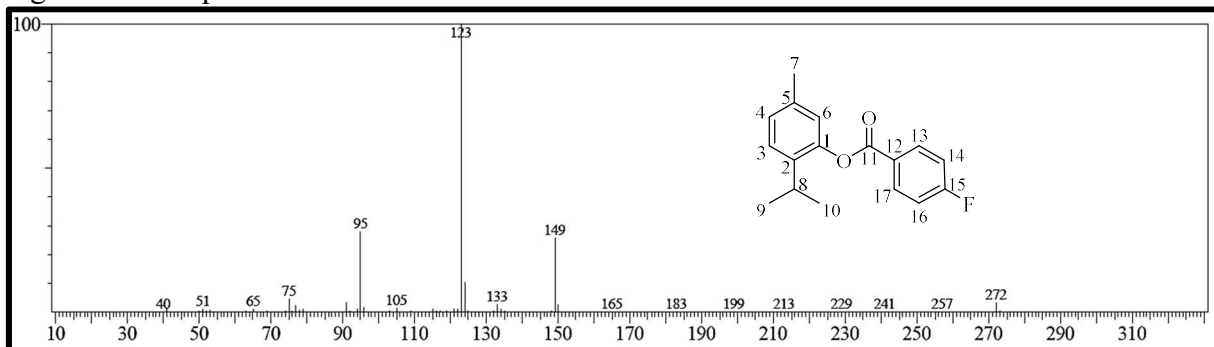
Figura 137 - Cromatograma CG/EM do **2f**Figura 138 - Espectro de massas do **2f**

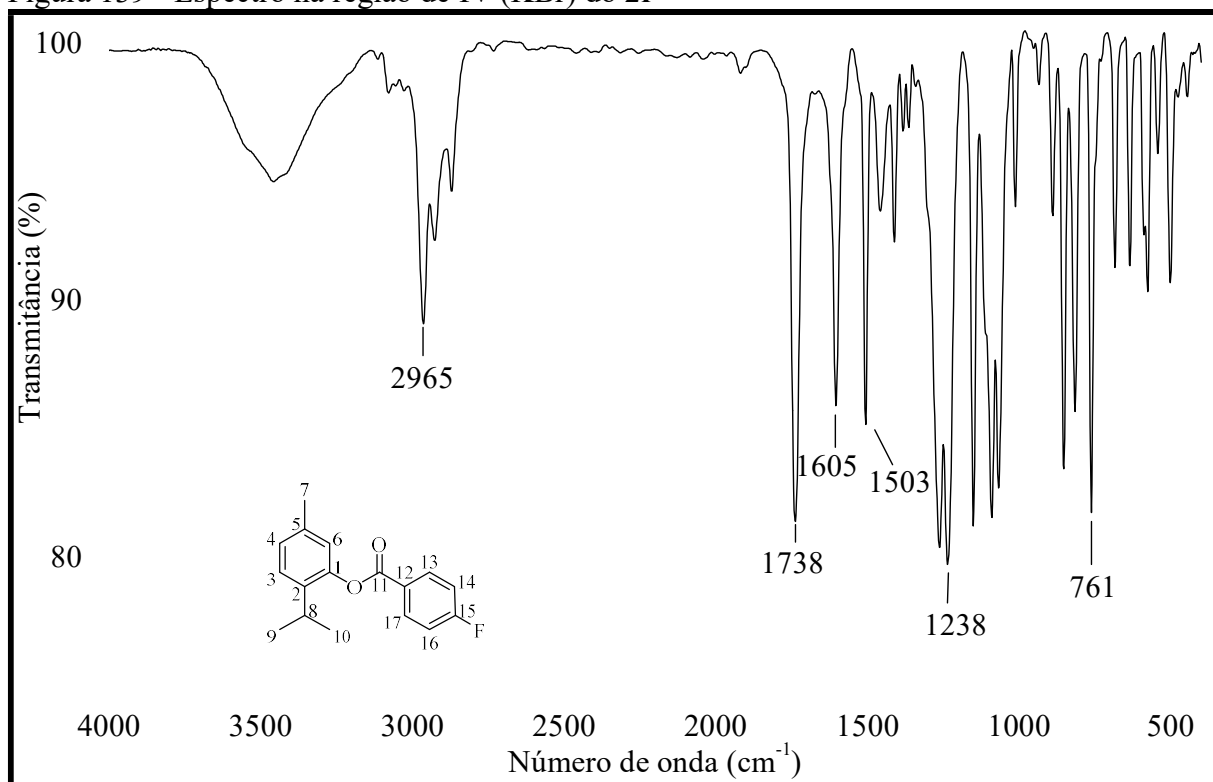
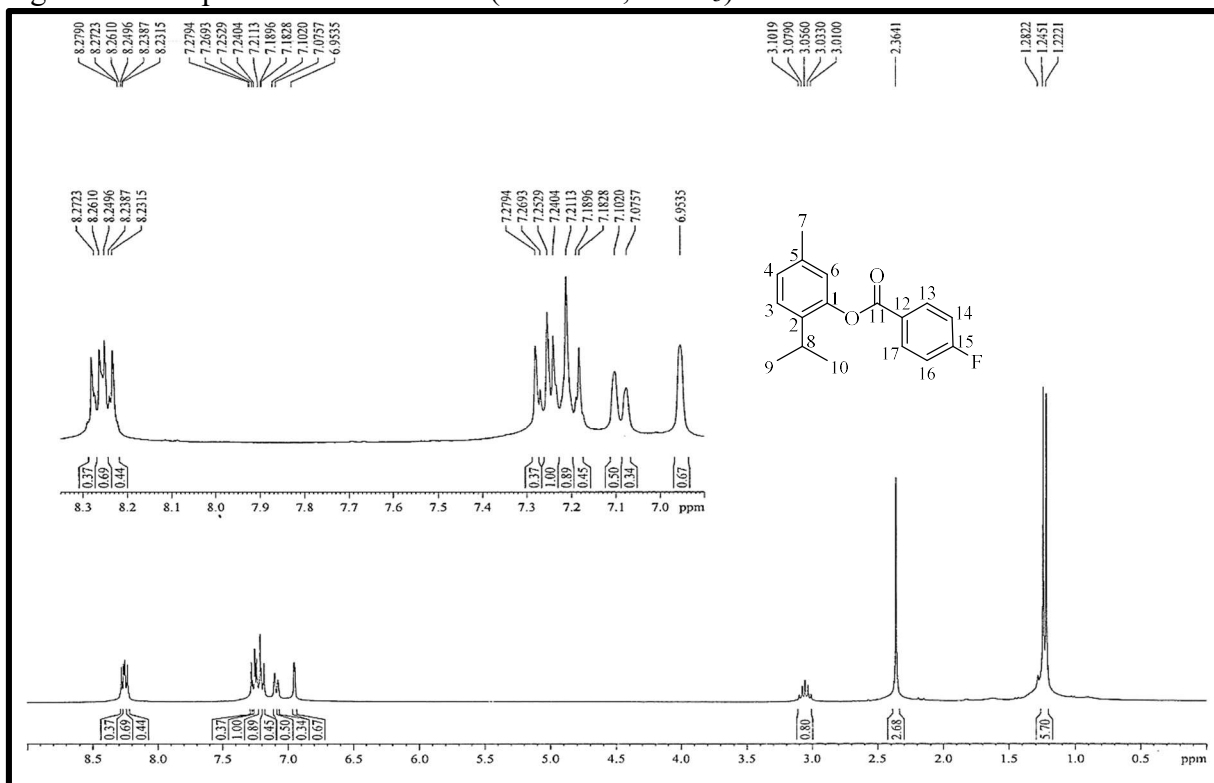
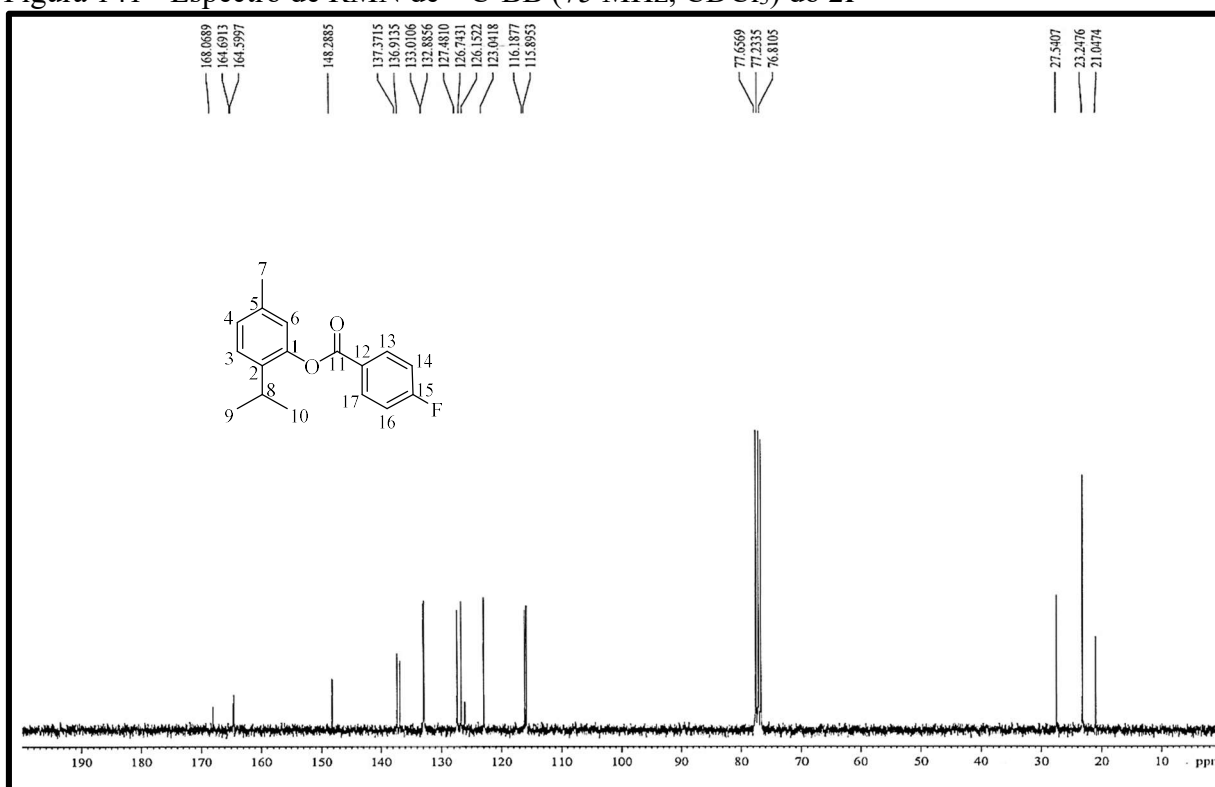
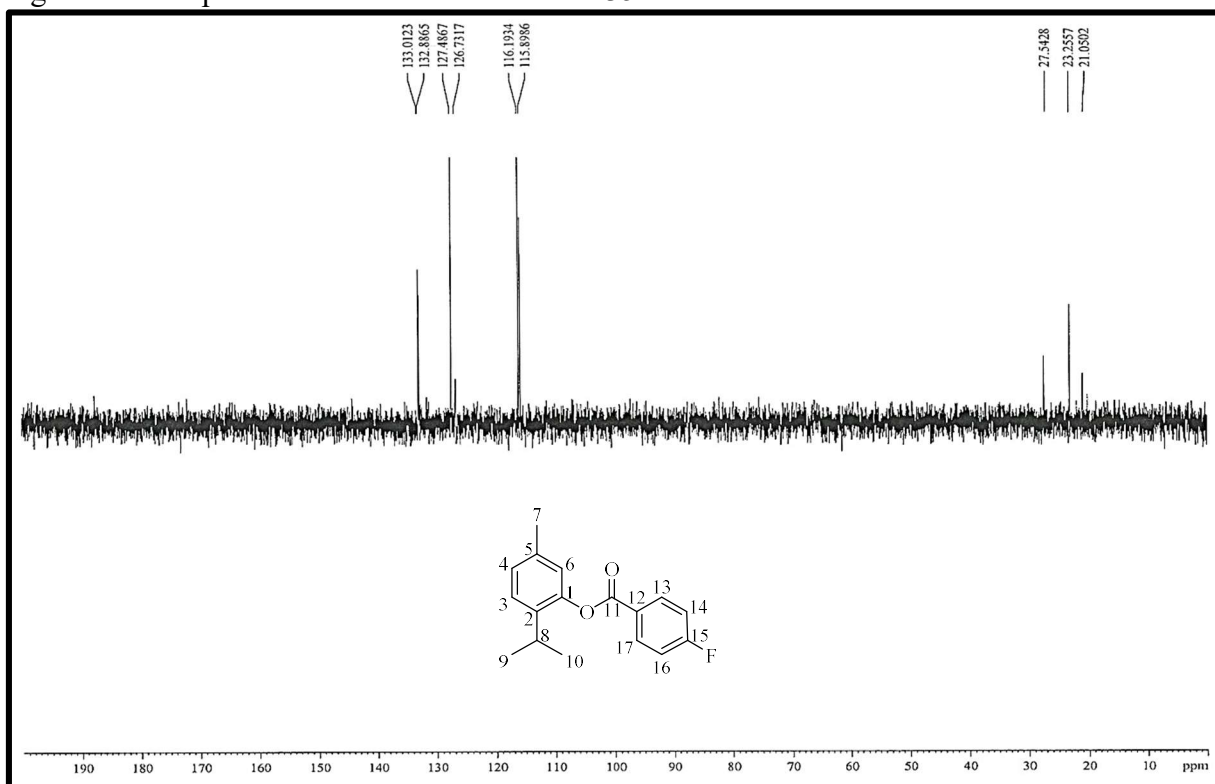
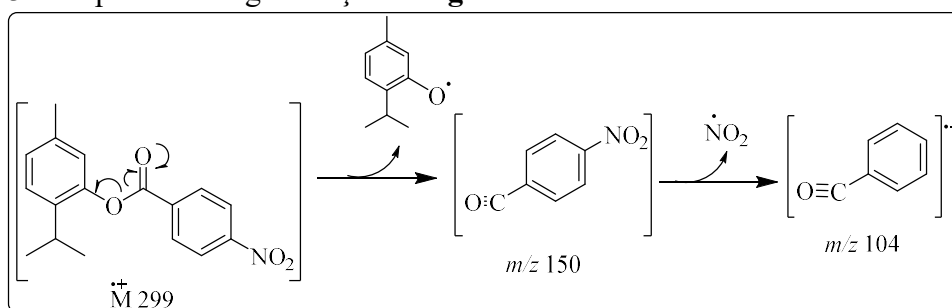
Figura 139 - Espectro na região de IV (KBr) do **2f**Figura 140 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do **2f**

Figura 141 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do **2f**Figura 142 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° do **2f**

4.6.7 4-nitrobenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2g)

O composto **2g** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 61%, solúvel em DCM e ponto de fusão na faixa de 68,9 – 69,5 °C. Por meio da análise do CG/EM foi obtido um cromatograma (Figura 145, p. 122), onde observa-se um pico com T_R em 10,4 min, e o espectro de massas (Figura 146, p. 122), que mostra o pico do íon molecular m/z 299 [M^{+}], confirmando a presença de nitrogênio (PAVIA *et al.*, 2010), em acordo com a fórmula molecular $C_{17}H_{17}NO_4$. Demais picos que caracterizam a estrutura, como m/z 150, m/z 120 e m/z 104, são mostrados na Figura 143.

Figura 143 - Proposta de fragmentação do **2g**



Fonte: Elaborado pelo autor

A identificação de **2g** como produto da reação foi confirmada no espectro na região de IV (Figura 147, p. 123) pelo surgimento de banda característica de $C=O$ em 1746 cm^{-1} e duas bandas características do grupo NO_2 em compostos aromáticos, em 1528 cm^{-1} e 1349 cm^{-1} , além do desaparecimento do estiramento característico de ligação $O-H$ (PAVIA *et al.*, 2010). O espectro de RMN de 1H [300 MHz, $CDCl_3$] (Figura 148, p. 123) obtido para **2g** apresentou como principal diferença em relação ao timol, a presença de dois dupletos muito próximos referentes aos hidrogênios do anel aromático δ_H 8,48 [(d, 2H, H-13/H-17, $J = 9,9$ Hz) e δ_H 8,44 (d, 2H, H-14/H-16, $J = 9,5$ Hz)].

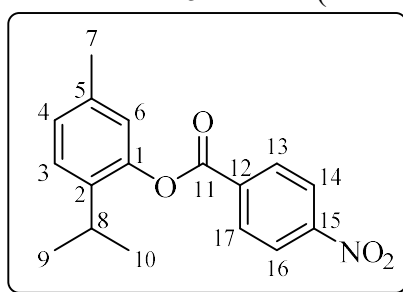
No espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, $CDCl_3$] (Figura 149, p. 124) há treze linhas espectrais. O sinal em δ_C 163,7 (C-11) é referente ao grupo carbonílico, e outros quatro sinais foram atribuídos aos C-12 (δ_C 135,2), C-13/C-17 (δ_C 131,4), C-14/C-16 (δ_C 124,0) e C-15 (δ_C 151,1). Para atribuir os sinais referentes aos C-2 e C-5, fez-se necessária a análise do espectro bidimensional de correlação heteronuclear 1H , ^{13}C -HMBC [300 MHz, $CDCl_3$] (Figura 151, p. 125), em que foi possível se estabelecer a correlação a duas ($^2J_{CH}$) e a três ligações ($^3J_{CH}$) entre o sinal em δ_C 137,1 com os hidrogênios δ_H 1,30 (H-9/H-10), δ_H 2,44 (H-7), δ_H 3,10 (H-8),

δ_H 7,07 (H-6), δ_H 7,18 (H-4) e δ_H 7,35 (H-3), concluindo que o sinais dos C-2 e C-5 aparecem sobrepostos em δ_C 137,1.

O espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (Figura 150, p. 124) confirma a estrutura identificando o padrão de hidrogenação dos carbonos. Na Tabela 26 estão descritos os dados de RMN de 1H e ^{13}C para o composto **2g**.

Através da exposição dos dados espectroscópicos da produto obtido **2g**, foi possível identificar o composto como o 4-nitrobenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (Figura 144), o qual já foi relatada sua obtenção por Kumar, Singh e Chhokar (2008).

Figura 144 - Estrutura do 4-nitrobenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (**2g**)



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 26 - Dados espectroscópicos de RMN de 1H e ^{13}C do **2g** - Continua

C	δ_C (ppm)	δ_H (ppm)
1	148,0	–
2	137,1	–
3	127,9	7,35 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz)
4	126,9	7,18 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz)
5	137,1	–
6	122,7	7,03 (s, 1H)
7	21,0	2,44 (s, 3H)
8	27,6	3,10 (m, 1H, $J = 6,9$ Hz)
9/10	23,2	1,30 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)
11	163,7	–
12	135,2	–
13/17	131,4	8,48 (d, 2H, $J = 9,9$ Hz)
14/16	124,0	8,44 (d, 2H, $J = 9,5$ Hz)

Tabela 26 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C do **2g** - Conclusão

C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)
15	151,1	—

Fonte: Elaborado pelo autor

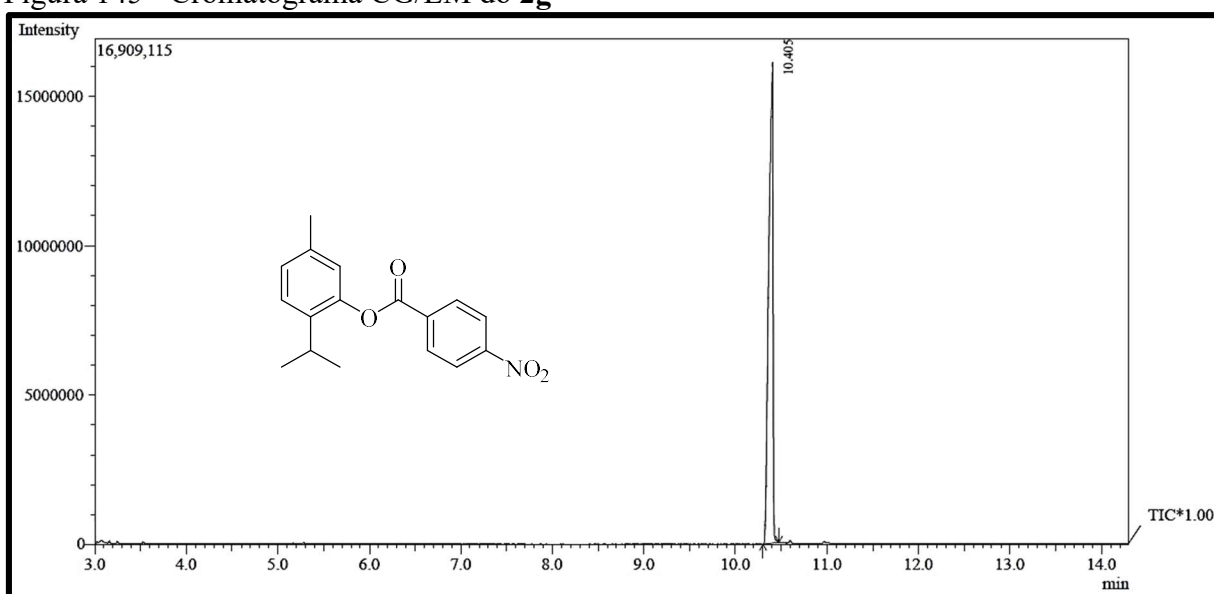
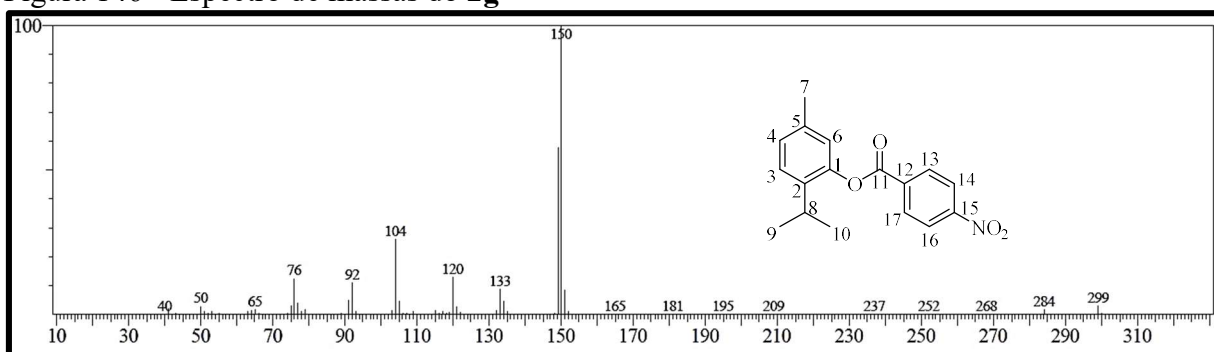
Figura 145 - Cromatograma CG/EM do **2g**Figura 146 - Espectro de massas do **2g**

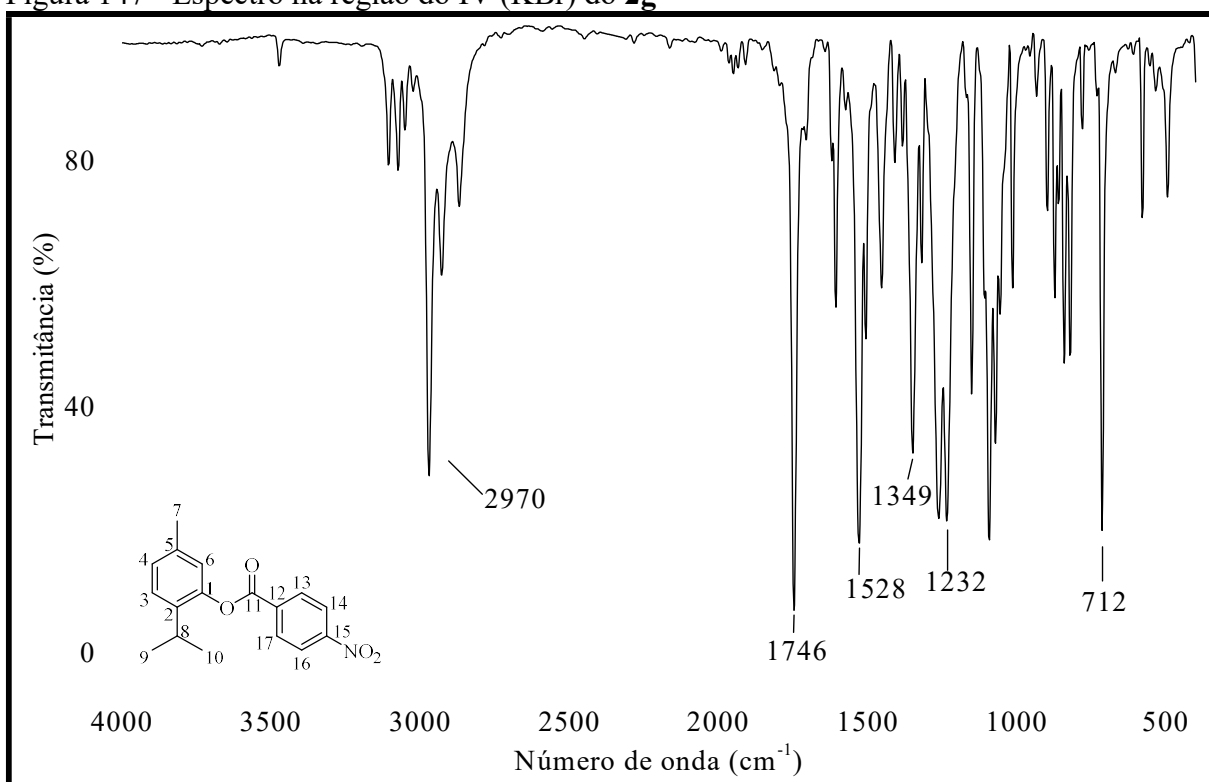
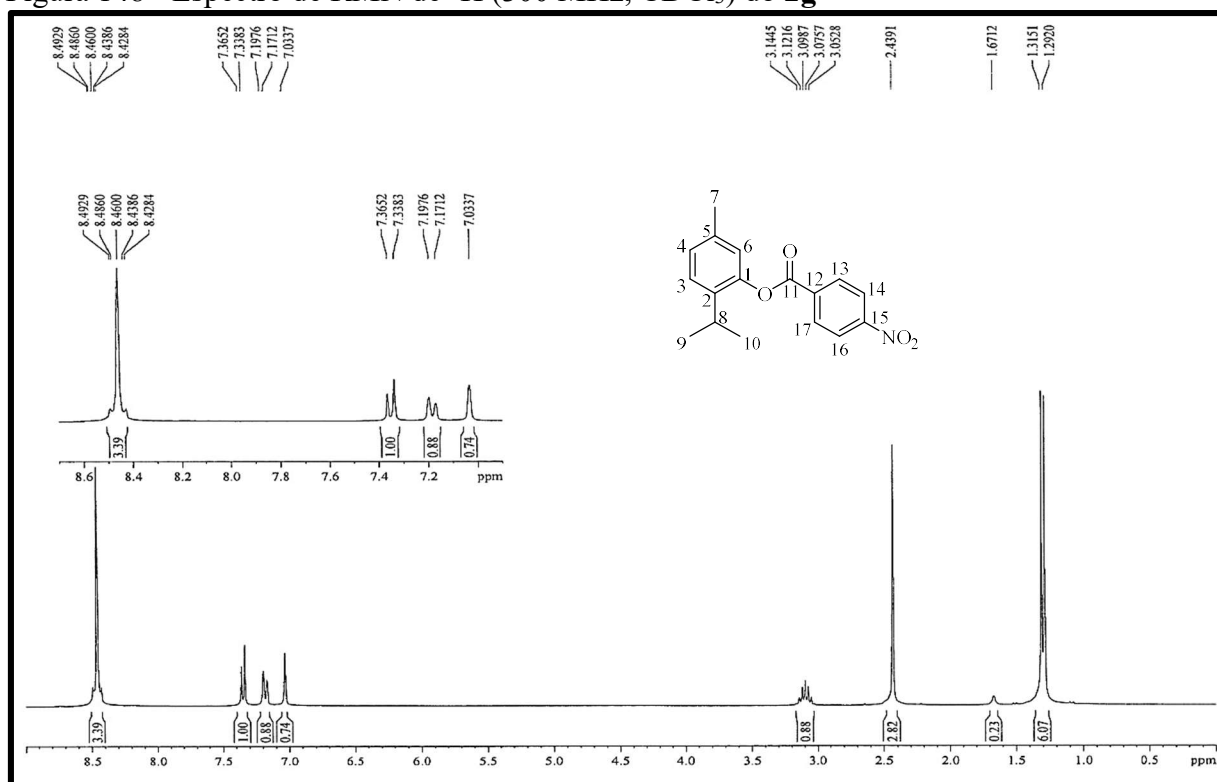
Figura 147 - Espectro na região do IV (KBr) do **2g**Figura 148 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do **2g**

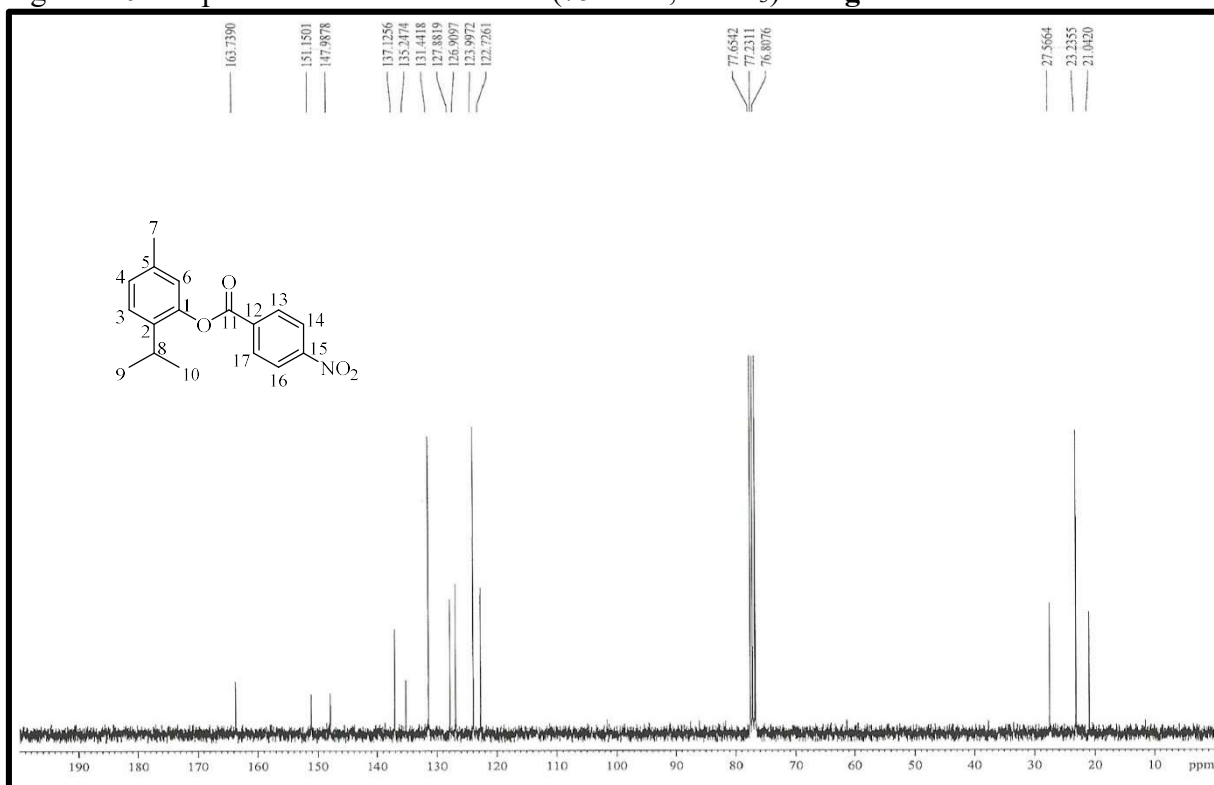
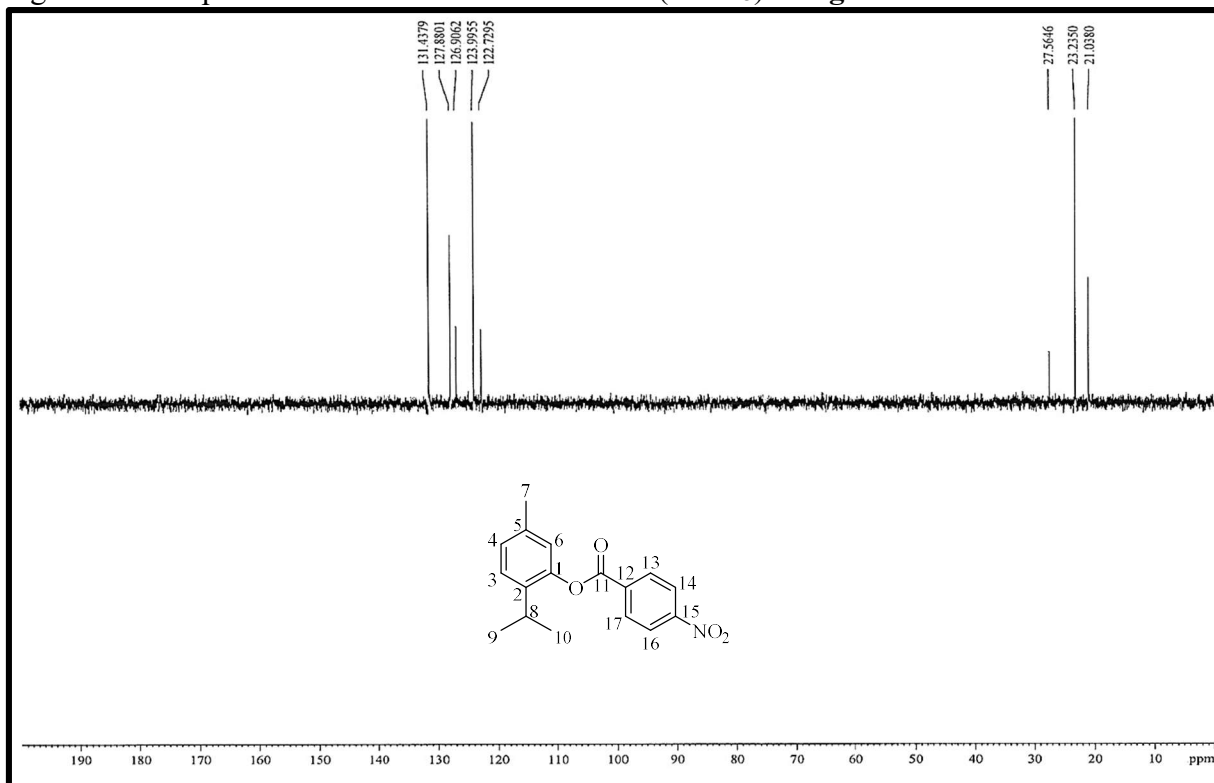
Figura 149 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do **2g**Figura 150 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do **2g**

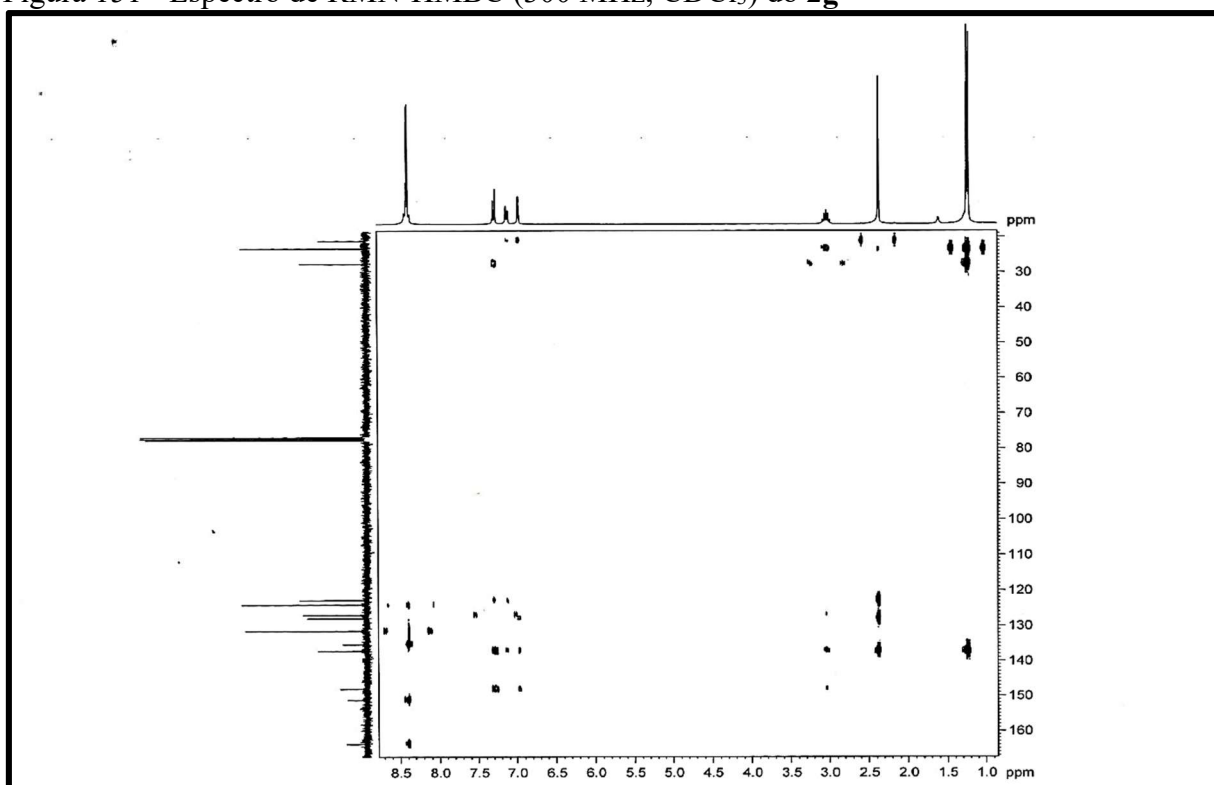
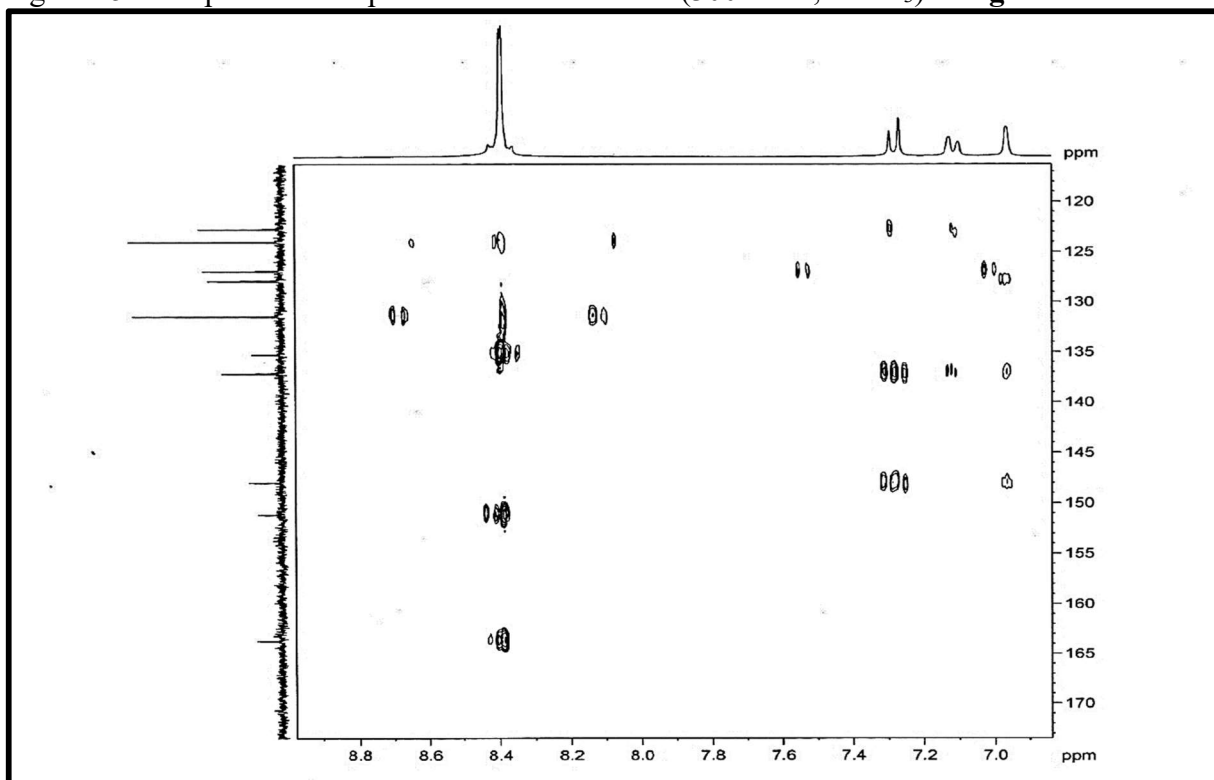
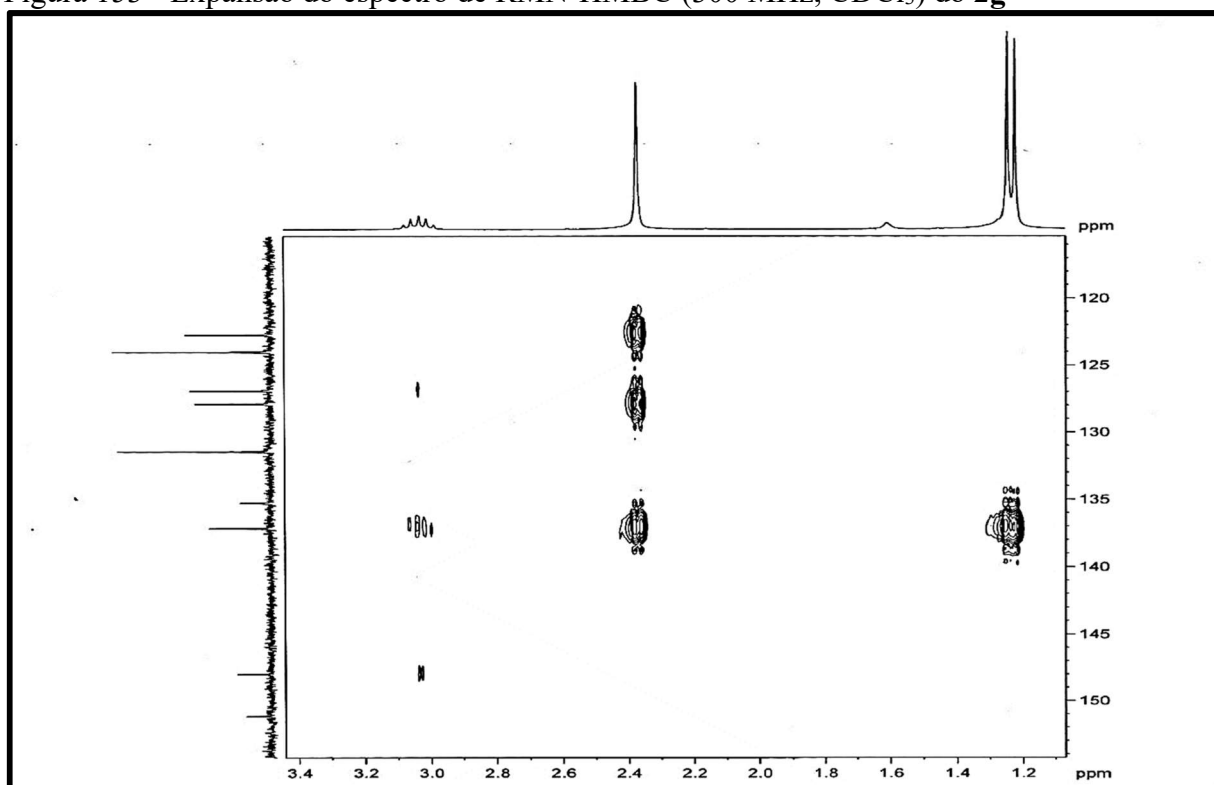
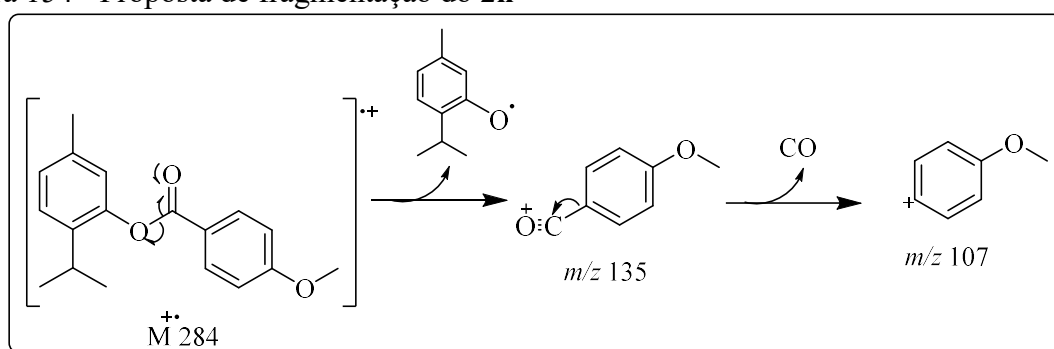
Figura 151 - Espectro de RMN-HMBC (300 MHz, CDCl₃) do **2g**Figura 152 - Expansão do espectro de RMN-HMBC (300 MHz, CDCl₃) do **2g**

Figura 153 - Expansão do espectro de RMN-HMBC (300 MHz, CDCl₃) do **2g**

4.6.8 4-metoxibenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2h)

O composto obtido apresenta-se como um líquido amarelo, solúvel em DCM e com rendimento de 52%. A análise em CG/EM mostra um cromatograma (Figura 156, p. 129) com pico único e T_R em 9,85 min e o espectro de massas (Figura 157, p. 129) que exibe um pico m/z 284 [M^{+}] referente ao íon molecular, condizente com a fórmula molecular de $C_{18}H_{20}O_3$. Demais fragmentos são justificados na Figura 154.

Figura 154 - Proposta de fragmentação do **2h**



Fonte: Elaborado pelo autor

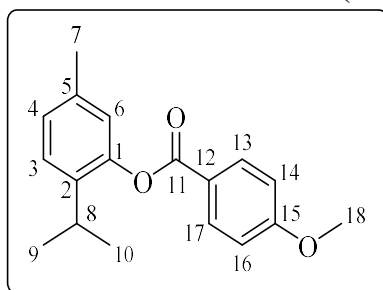
No espectro de absorção na região do infravermelho (IV) (Figura 158, p. 130) observa-se a ausência da banda de estiramento O-H em 3229 cm^{-1} , presente no espectro de IV do timol e surgimento de uma banda característica de C=O em 1729 cm^{-1} (PAVIA *et al.*, 2010).

O espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Figura 159, p. 130) de **2h** difere principalmente do espectro do timol, devido a um simpleto intenso em δ_{H} 3,93 (s, 3H, H-18), tribuídos aos hidrogênios da metoxila, além da presença de dois dupletos em δ_{H} 8,22 (d, 2H, H-13/H-17, $J = 8,9\text{ Hz}$) e δ_{H} 7,04 (d, 2H, H-14/H-16, $J = 8,9\text{ Hz}$). O espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] de **2h** (Figura 160, p. 131) ajuda a propor a estrutura do composto, no qual há seis sinais diferentes do espectro de RMN de ^{13}C do timol, onde o sinal em δ_{C} 164,1 (C-11) é referente à carbonila (C=O), em δ_{C} 55,7 (C-18) corresponde ao carbono da metoxila, e os outros quatro correspondem a carbonos aromáticos [δ_{C} 165,2 (C-12), δ_{C} 132,4 (C-13/C-17), δ_{C} 122,3 (C-15) e δ_{C} 114,1 (C-14/C-16)]. O espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (Figura 161, p. 131) aponta a presença de mais um sinal hidrogenado específico de carbono sp_3 , que refere-se ao C-18, corroborando com a estrutura sugerida.

A análise dos dados espectroscópicos dispostos acima e em comparação com dados

de RMN de ^1H e ^{13}C descritos por Ortár *et al.* (2012) (Tabela 27), permitiram identificar o produto **2h**, como 4-metoxibenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (Figura 155).

Figura 155 – Estrutura do 4-metoxibenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (**2h**)



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 27 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C do **2h**

C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	δ_{C}^* (ppm)	δ_{H}^* (ppm)
1	148,5	–	148,25	–
2	137,5	–	137,24	–
3	127,2	7,28 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz)	127,00	7,23 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz)
4	126,6	7,09 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz)	126,40	7,05 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz)
5	136,8	–	136,54	–
6	123,2	6,98 (s, 1H)	123,00	6,93 (s, 1H)
7	21,0	2,38 (s, 3H)	20,86	2,33 (s, 3H)
8	27,5	3,10 (m, 1H, $J = 6,9$ Hz)	27,30	3,05 (hept., 1H, $J = 6,9$ Hz)
9/10	23,2	1,25 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)	23,04	1,21 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)
11	164,1	–	163,86	–
12	165,2	–	165,05	–
13/17	132,4	8,22 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz)	132,23	8,17 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz)
14/16	114,1	7,04 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz)	113,88	6,99 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz)
15	122,3	–	121,98	–
18	55,7	3,93 (s, 3H)	55,48	3,88 (s, 3H)

*ORTAR *et al.*, 2012

Figura 156 - Cromatograma CG/EM do 2h

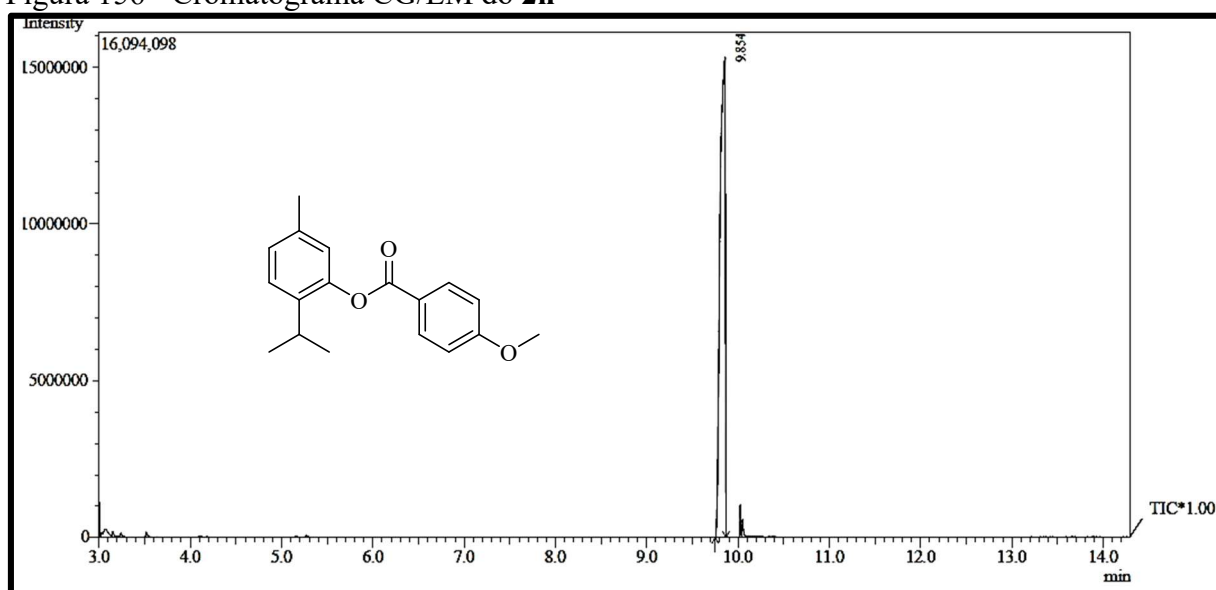


Figura 157 - Espectro de massas de 2h

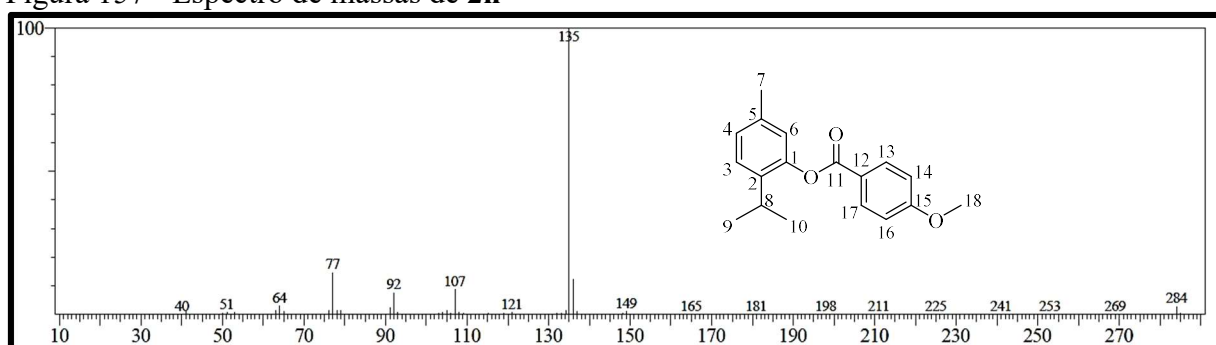


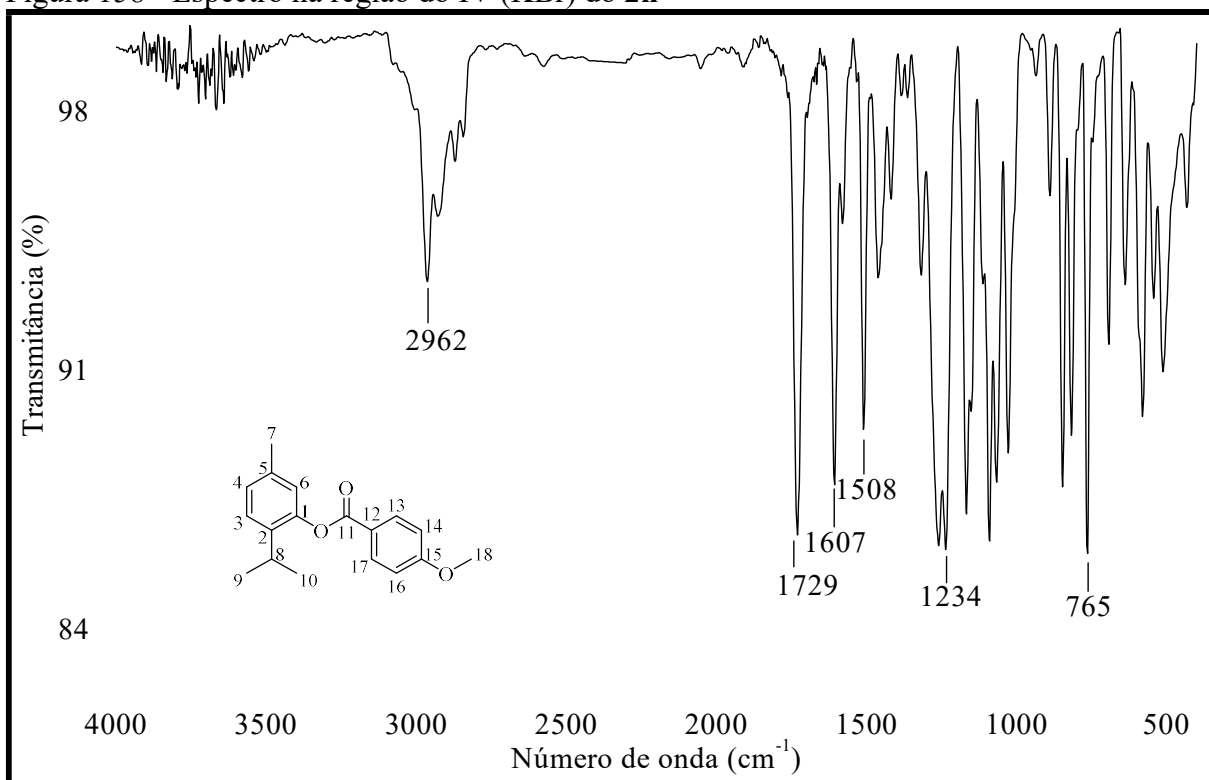
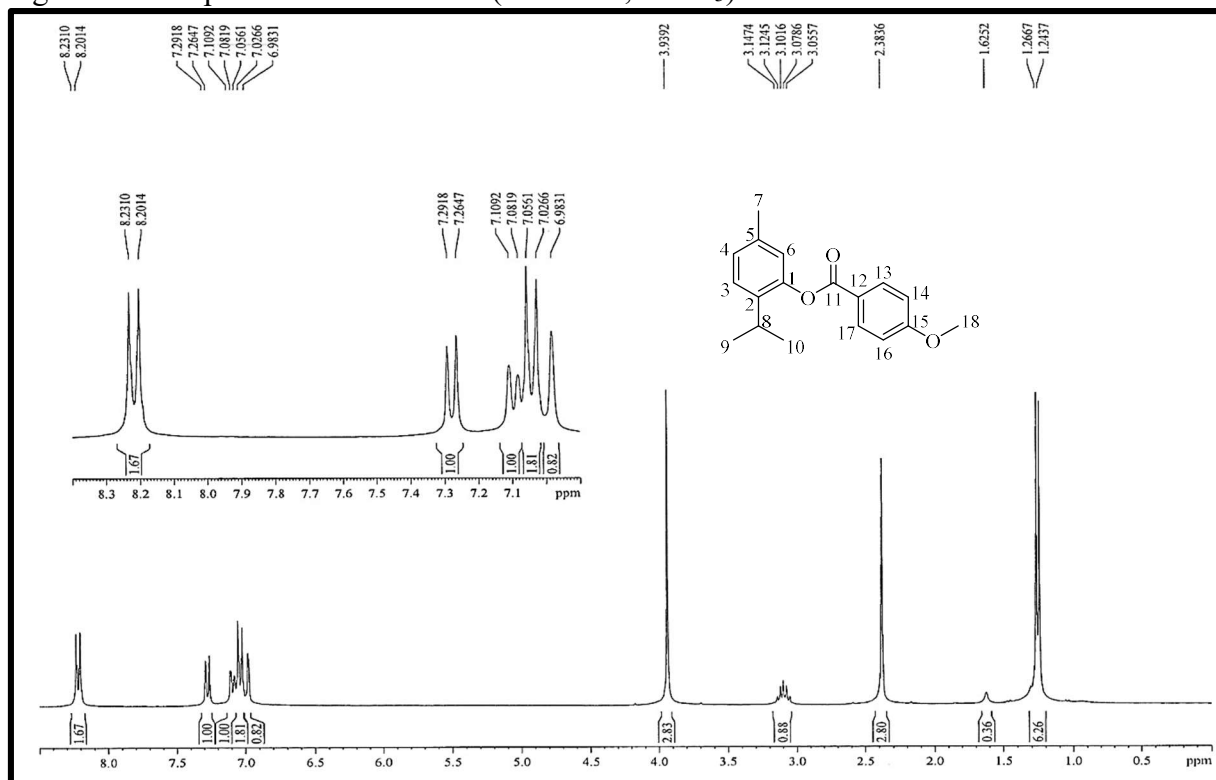
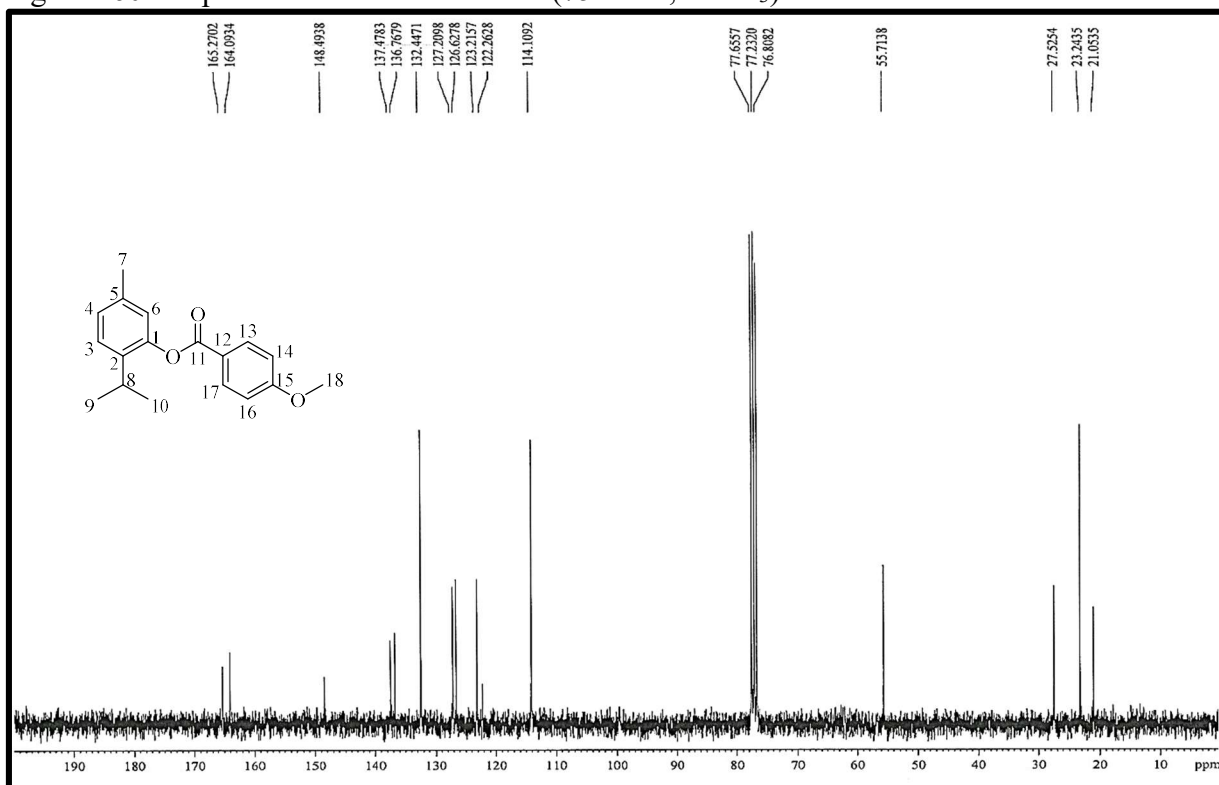
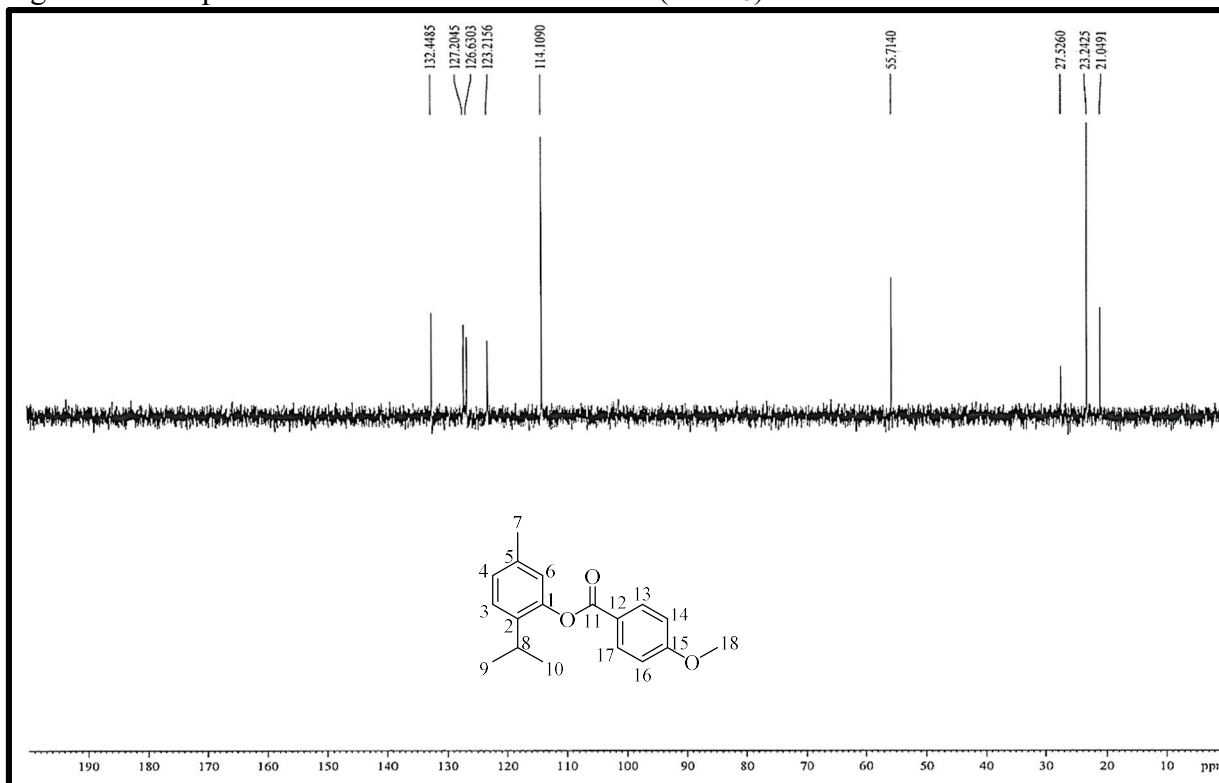
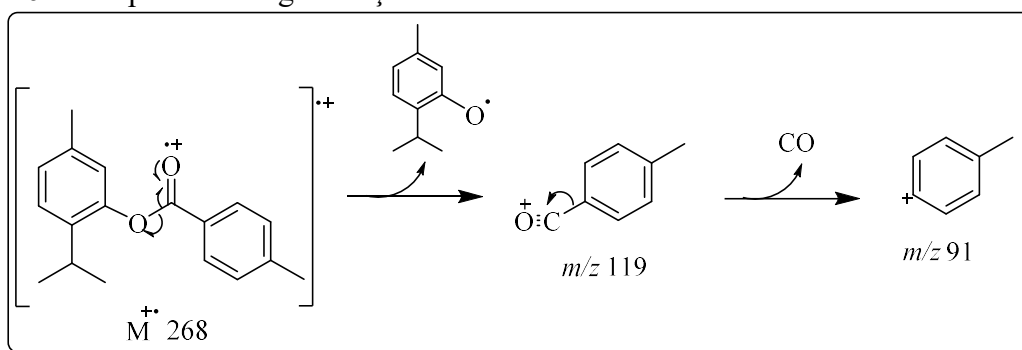
Figura 158 - Espectro na região do IV (KBr) do **2h**Figura 159 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do **2h**

Figura 160 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do **2h**Figura 161 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do **2h**

4.6.9 4-metilbenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (2i)

O composto **2i** foi obtido como um óleo incolor, solúvel em DCM, com 45% de rendimento. A análise do CG/EM forneceu um cromatograma (Figura 164, p. 134) com um pico em 8,68 min (T_R). O espectro de massas (Figura 165, p. 134) de **2i** apresenta um pico referente ao m/z 268 [M^{+}], que mostra coerência com a fórmula molecular $C_{18}H_{20}O_2$, o que confirma a formação do produto. A fragmentação de **2i** mostra alguns picos característicos como m/z 119 e m/z 91 (Figura 162).

Figura 162 - Proposta de fragmentação do **2i**



Fonte: Elaborado pelo autor

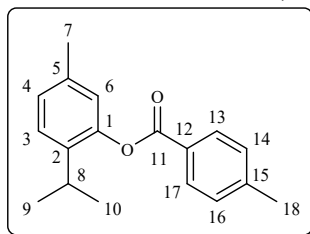
O espectro de absorção na região do infravermelho (Figura 166, p. 135) obtido para **2i** apresentou uma banda referente à ligação C=O, em 1735 cm^{-1} , e comparado ao espectro de IV do timol, pode-se verificar o desaparecimento da banda atribuída à ligação O-H em 3329 cm^{-1} . O espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Figura 167, p. 135) do **2i**, quando comparado ao espectro do timol, é caracterizado pela presença de mais dois dupletos na região de aromáticos [δ_H 8,14 (d, 2H, $J = 8,0\text{ Hz}$) e δ_H 7,35 (d, 2H, $J = 8,0\text{ Hz}$)], e um simpleto em δ_H 2,48 (s, 3H, H-18).

A formação do produto **2i** também foi confirmada através dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Figura 168, p. 136), que mostra um sinal em δ_C 165,6 (C-11), que é correspondente à carbonila, um sinal δ_C 21,9 (C-18), atribuído ao do C-18, e quatro sinais na região de aromáticos [δ_C 144,5 (C-15), δ_C 130,4 (C-13/C-17), δ_C 129,5 (C-14/C-16) e δ_C 127,2 (C-12)]. O espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (Figura 169, p. 136) indica a presença de um sinal hidrogenado diferente do espectro do timol, atribuído ao C-18, contribuindo para a confirmação da estrutura.

Por meio da exposição dos dados espectroscópicos obtidos para **2i**, e da comparação

com os dados da literatura (ORTAR *et al.*, 2012) (Tabela 28), foi possível identificar o composto como o 4-metilbenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (Figura 163).

Figura 163 - Estrutura do 4-metilbenzoato de 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol (**2i**)



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 28 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB do **2i**

C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	δ_{C}^* (ppm)	δ_{H}^* (ppm)
1	148,5	–	148,28	–
2	137,4	–	137,25	–
3	127,3	7,27 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz)	127,08	7,23 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz)
4	126,6	7,08 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz)	126,45	7,05 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz)
5	136,8	–	136,59	–
6	123,2	6,97 (s, 1H)	122,98	6,94 (s, 1H)
7	21,0	2,37 (s, 3H)	20,85	2,33 (s, 3H)
8	27,5	3,09 (m, 1H, $J = 6,9$ Hz)	27,34	3,05 (hepteto, 1H, $J = 6,9$ Hz)
9/10	23,2	1,24 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)	23,05	1,21 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)
11	165,6	–	165,39	–
12	127,2	–	127,02	–
13/17	130,4	8,14 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz)	130,21	8,11 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz)
14/16	129,5	7,35 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz)	129,34	7,31 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz)
15	144,5	–	144,30	–
18	21,9	2,48 (s, 3H)	21,73	2,45 (s, 3H)

*ORTAR *et al.*, 2012

Figura 164 - Cromatograma CG/EM do 2i

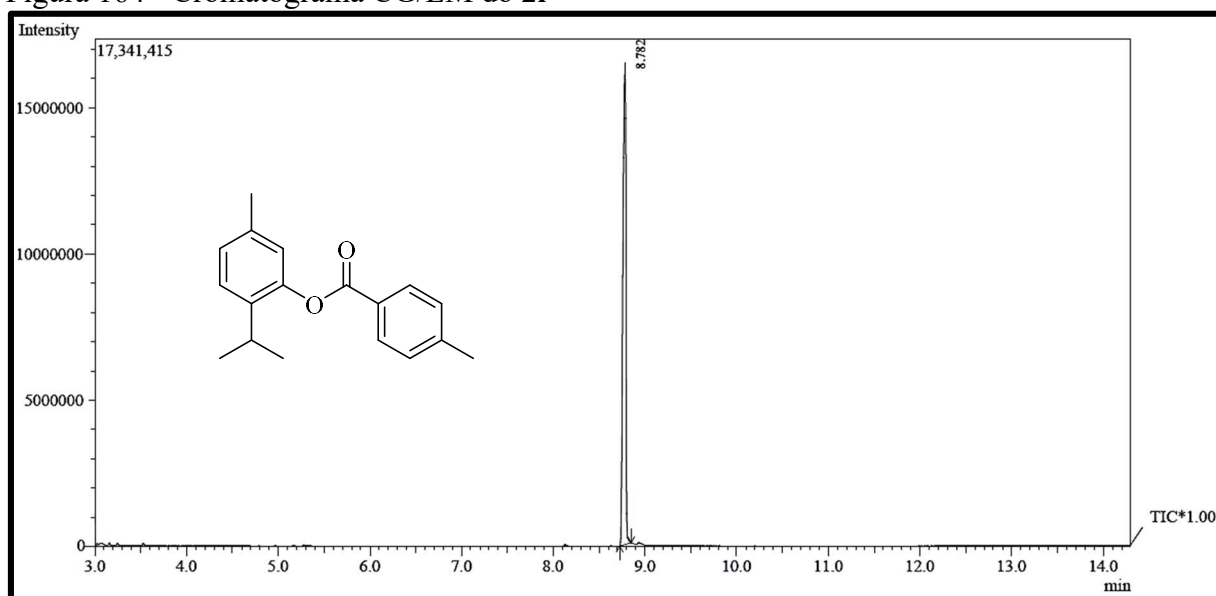


Figura 165 - Espectro de massas do 2i

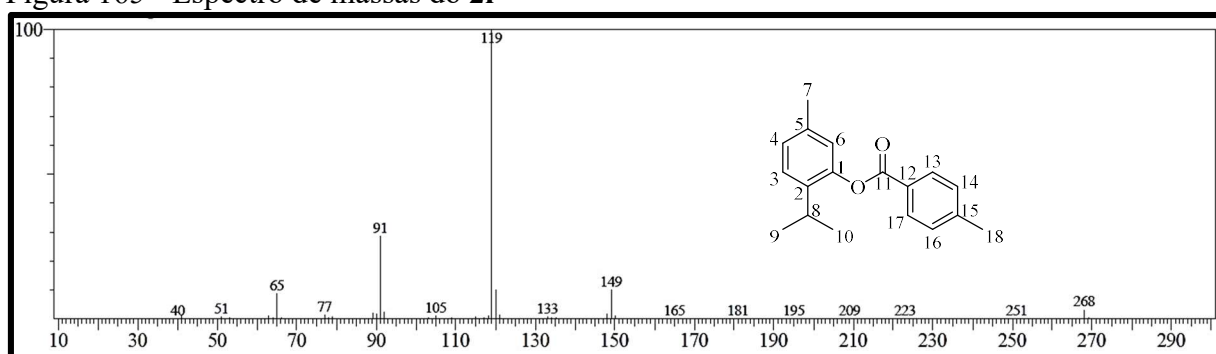


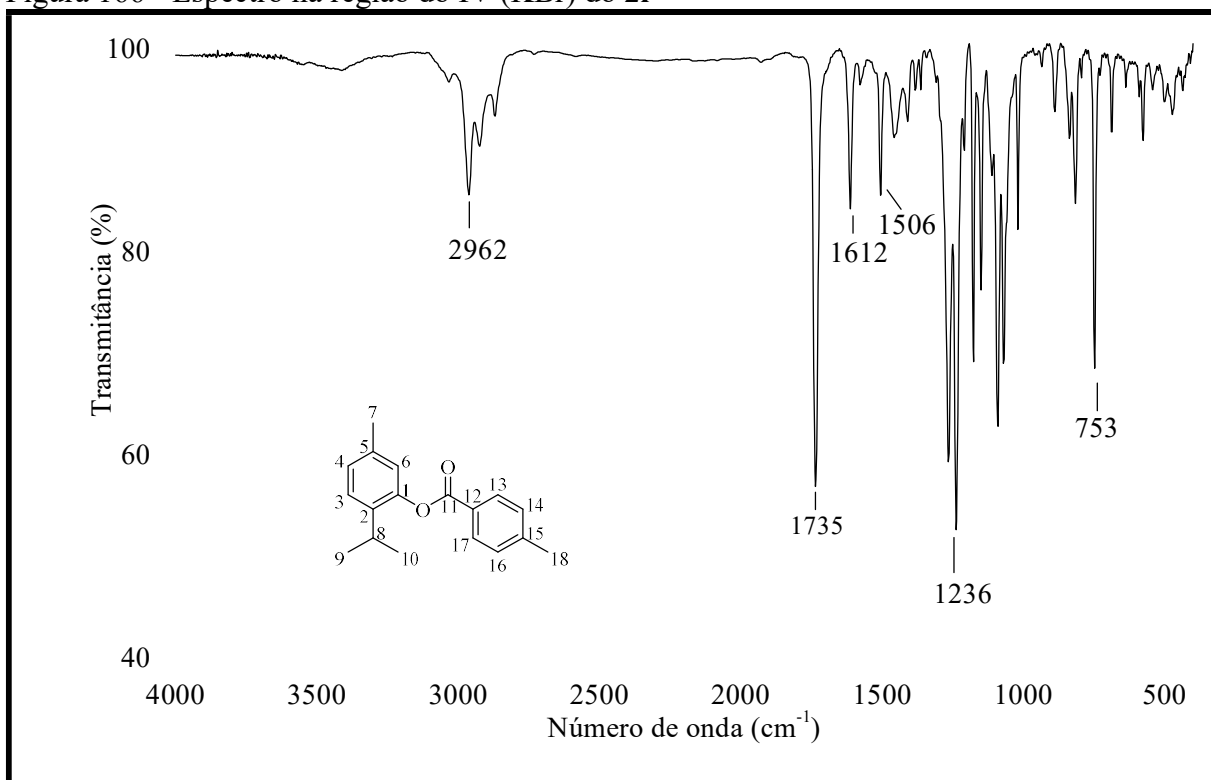
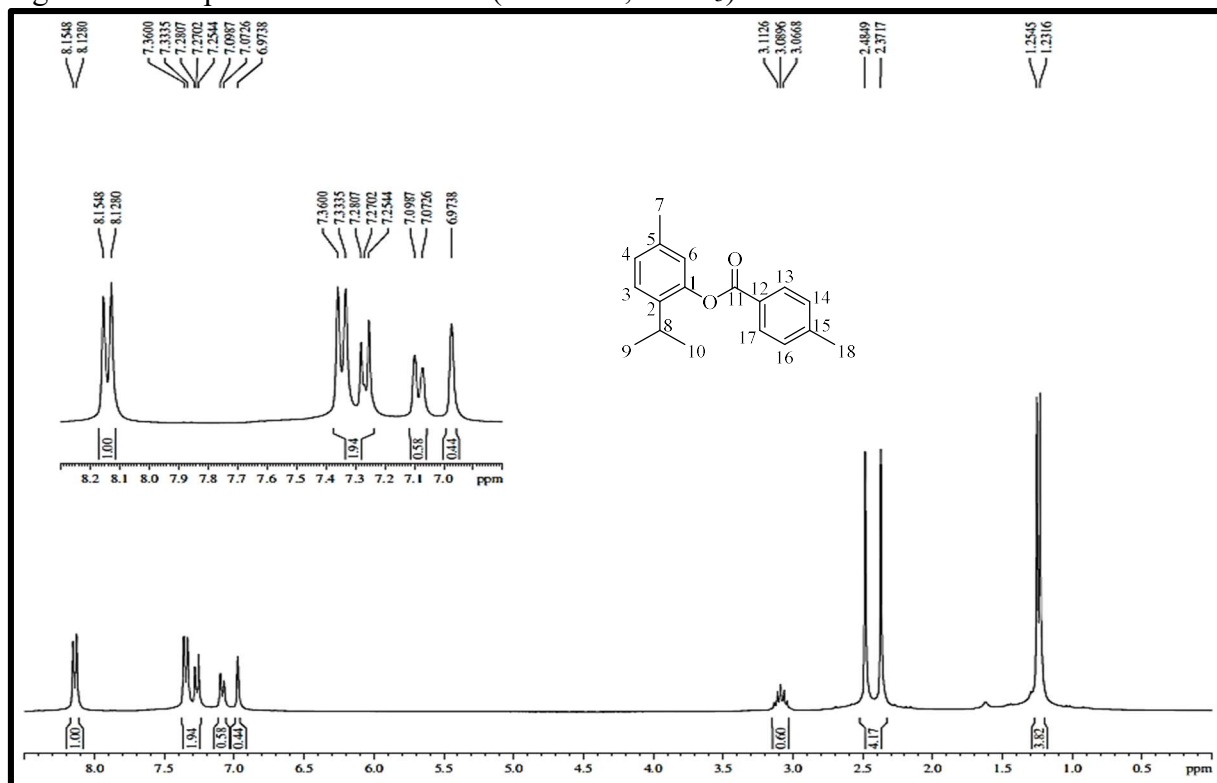
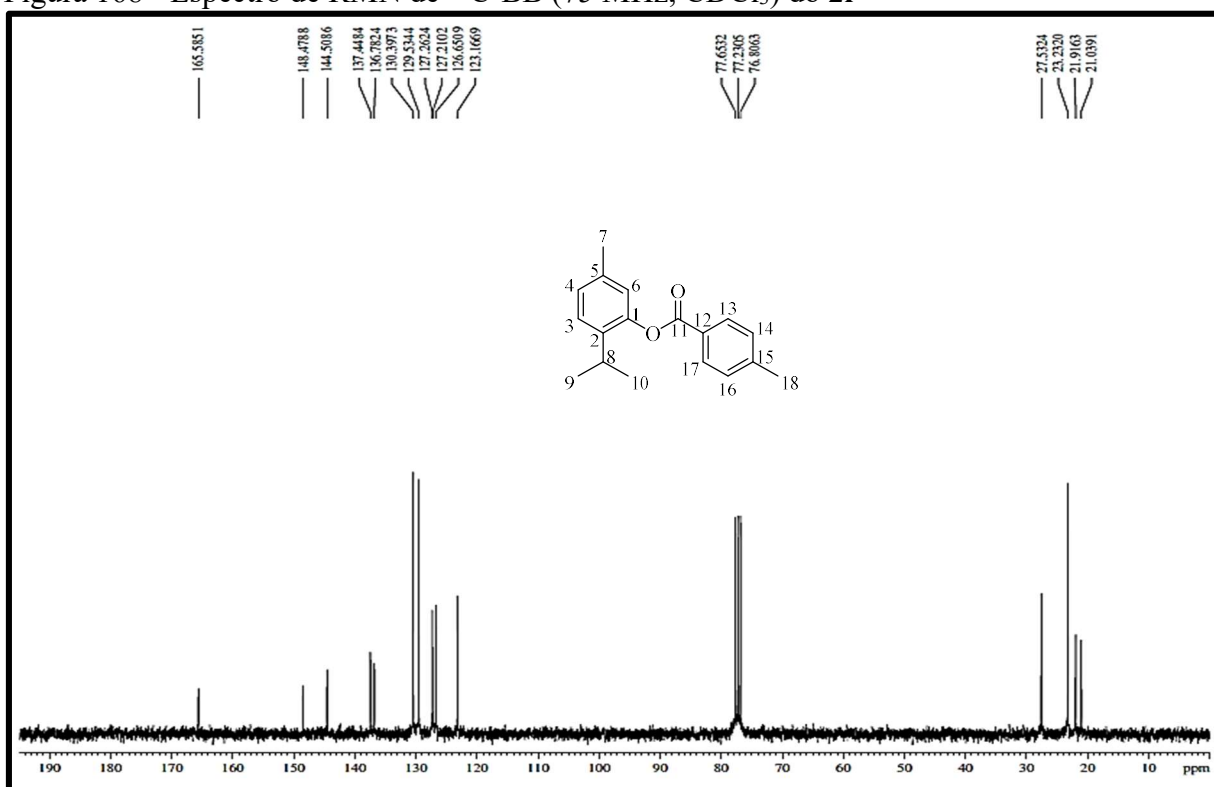
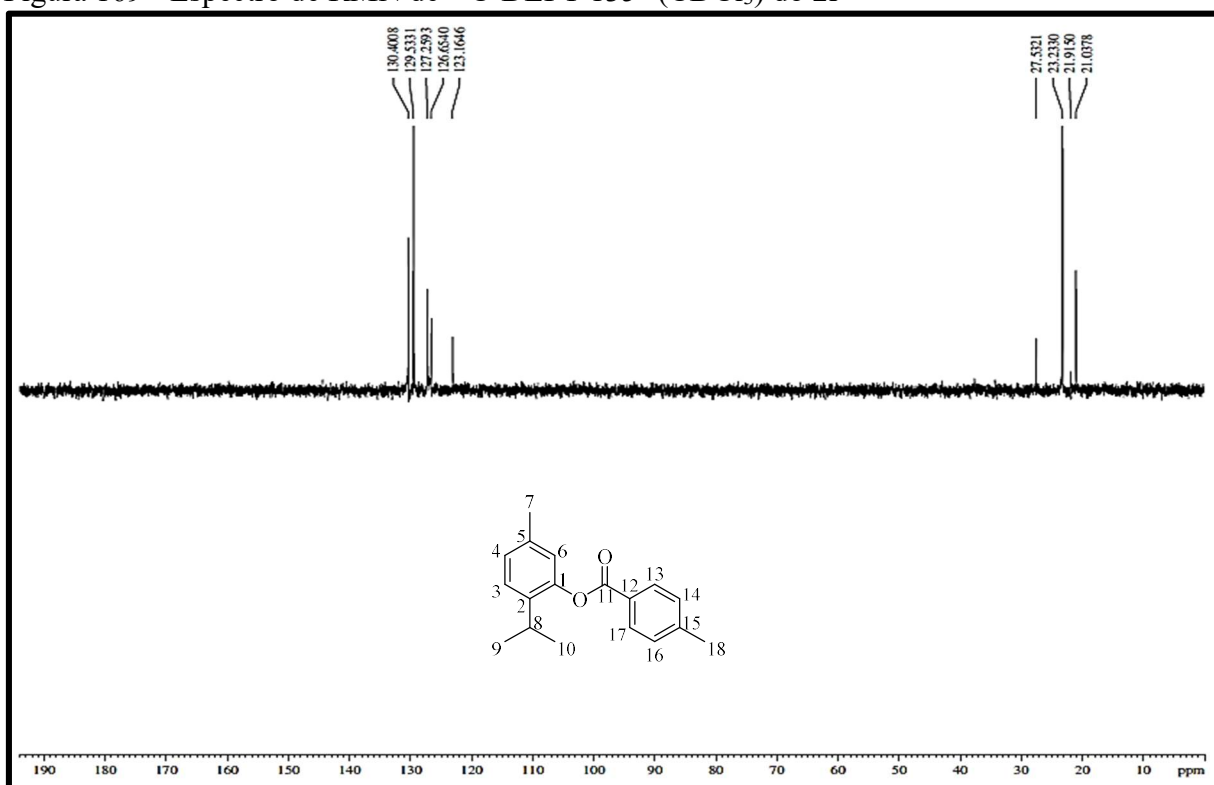
Figura 166 - Espectro na região do IV (KBr) do **2i**Figura 167 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do **2i**

Figura 168 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) do **2i**Figura 169 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (CDCl_3) do **2i**

Os valores listados nas Tabela 29, 30 (p. 138), 31 (p. 145) e 32 (p. 141) resumem os dados espectroscópicos atribuídos as substâncias **2a-i**, derivados do timol.

Tabela 29 - Dados de CG/EM dos derivados **2a-i**

Substância	M⁺ (m/z)	Pico base (m/z)
2a	192	135
2b	248	135
2c	254	105
2d	288	139
2e	332	183
2f	272	123
2g	299	150
2h	284	135
2i	268	119

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 30 - Dados de infravermelho do timol e dos derivados **2a-i**

Principais absorções no IV (cm ⁻¹)										
Tipo de Vibrações	Timol	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h	2i
v C-H	2957	2962	2959	2962	2962	2964	2965	2970	2962	2962
v C=C	1621/1459	1623/1508	1621/1505	1600/1451	1594/1508	#	1605/1508	#	1607/1508	1612/1506
v O-H	3229	–	–	–	–	–	–	–	–	–
v C=O	–	1762	1760	1733	1738	1738	1738	1746	1729	1735
v C-O	1243	1209	1151	1236	1266	1233	1238	1232	1234	1236
v C-Cl	–	–	–	–	785-540 #	–	–	–	–	–
v C-Br	–	–	–	–	–	1075- 1030 #	–	–	–	–
v C-F	–	–	–	–	–	–	1250- 1230 #	–	–	–
v NO ₂	–	–	–	–	–	–	–	1528/1349	–	–

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 31 - Dados de RMN de ^1H dos derivados **2a-i** - Continua

Deslocamentos químicos (ppm)											
N°	H3	H4	H6	H7	H8	H9/H10	H12	H13/H17	H14/H16	H15	H18
2a	7,21 (d)	7,04 (dl)	6,82	2,33	2,98 (m)	1,23 (d)	2,33	-	-	-	-
	$J = 7,9$	$J = 7,9$	(sl)	(s)	$J = 6,9$	$J = 6,9$	(s)				
2b	7,20 (d)	7,03 (dl)	6,81	2,32	2,97 (m)	1,20 (d)	(t)	1,80 (m)	1,43 (m)/ 0,95	1,43	-
	$J = 7,8$	$J = 7,8$	(sl)	(s)	$J = 6,9$	$J = 1,24$	$J =$		(t)	$J = 7,0$	
2c	7,27 (d)	7,08 (dl)	6,97	2,36	3,08 (m)	1,23 (d)	-	8,24 (d) $J = 7,4$	7,54 (t)	7,66 (t)	-
	$J = 7,9$	$J = 7,9$	(sl)	(s)	$J = 6,9$	$J = 6,9$	-		$J = 7,6$	$J = 7,4$	
2d	7,26 (d)	7,09 (d)	6,95	2,36	3,04 (m)	1,23 (d)	-	8,17 (d) $J = 8,6$	7,52 (d)	-	-
	$J = 7,9$	$J = 7,9$	(s)	(s)	$J = 6,9$	$J = 6,9$	-		$J = 8,6$	-	
2e	7,26 (d)	7,09 (d)	6,95	2,30	3,04 (m)	1,23 (d)	-	8,09 (d) $J = 8,3$	7,38 (d)	-	-
	$J = 7,8$	$J = 7,8$	(s)	(s)	$J = 6,7$	$J = 6,9$	-		$J = 8,3$	-	
2f	7,23 (d)	7,09 (d)	6,95	2,36	3,06 (m)	1,23 (d)	-	8,25 (dd) $J = 5,4;$ 7,8	7,23 (dd) #	-	-
	#	$J = 7,9$	(s)	(s)	$J = 6,9$	$J = 6,9$	-		-	-	
2g	7,35 (d)	7,18 (d) $J =$	7,03	2,44	3,10 (m) $J =$	1,30 (d) $J =$	-	8,48 (d) $J = 9,9$	8,44 (d)	-	-
	$J = 8,1$	7,9	(s)	(s)	6,9	6,9	-		$J = 9,5$	-	

Tabela 31 - Dados de RMN de ^1H dos derivados **2a-i** - Conclusão

Deslocamentos químicos (ppm)											
N°	H3	H4	H6	H7	H8	H9/H10	H12	H13/H17	H14/H16	H15	H18
2h	7,28 (d)	7,09 (d)	6,98	2,38	3,10 (m)	1,25 (d) $J=$	–	8,22 (d)	7,04 (d)	–	3,93
	$J=8,1$	$J=8,2$	(s)	(s)	$J=6,9$	6,9		$J=8,9$	$J=8,9$		(s)
2i	7,27 (d)	7,08 (d)	6,97	2,37	3,09 (m)	1,24 (d)	–	8,14 (d)	7,35 (d)	–	2,48
	$J=7,9$	$J=7,8$	(s)	(s)	$J=6,9$	$J=6,9$		$J=8,0$	$J=8,0$		(s)

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 32 - Dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C -BB dos derivados **2a-i**

Deslocamentos químicos (ppm)															
Nº	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9/C10	C11	C12	C13/C17	C14/C16	C15	C18
2a	148,1	137,2	127,3	127,3	136,7	122,9	21,0	27,4	23,2	170,0	21,1	–	–	–	–
2b	148,2	137,3	126,5	127,2	136,7	123,0	21,0	27,3	23,2	172,7	34,6	22,5	31,5/14,1	24,9	–
2c	148,4	137,4	126,7	127,3	136,8	123,0	21,0	27,5	23,2	165,5	129,9	130,3	128,8	133,7	–
2d	148,2	140,3	127,5	126,7	136,9	123,0	21,0	27,5	23,2	164,7	128,3	131,7	129,2	137,3	–
2e	148,2	137,3	127,5	126,7	136,9	122,9	21,0	27,5	23,2	164,8	128,9	132,2	131,1	128,8	–
2f	148,3	137,4	127,5	126,7	136,9	123,0	21,0	27,5	23,2	164,6	126,1	132,9	116,0	166,3	–
												(d, $J = 9,4$)	(d, $J = 21,9$)	(d, $J = 253$)	
2g	148,0	137,1	127,9	126,9	137,1	122,7	21,0	27,6	23,2	163,7	135,2	124,0	131,4	151,1	–
2h	148,5	137,5	127,2	126,6	136,8	123,2	21,0	27,5	23,2	164,1	165,2	132,4	114,1	122,3	55,7
2i	148,5	137,4	127,3	126,6	136,8	123,2	21,0	27,5	23,2	165,6	127,2	130,4	129,5	129,5	21,9

Fonte: Elaborado pelo autor

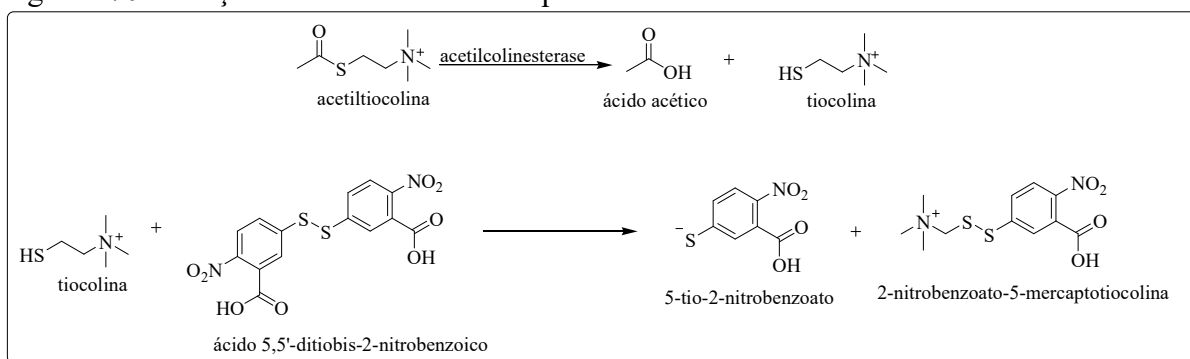
4.7 Avaliação farmacológica

Após a obtenção e caracterização dos derivados do carvacrol e do timol, os mesmos foram submetidos a avaliação das atividades citotóxica *in vitro*, acetilcolinesterásica e larvicida. A atividade acetilcolinesterásica mediu a capacidade de inibição da enzima acetilcolinesterase. Para a atividade citotóxica, os derivados foram avaliados quanto a capacidade de inibição de crescimento de três linhagens de células tumorais, e a atividade larvicida avaliou a letalidade dos derivados frente às larvas de *Aedes aegypti*.

4.7.1 Atividade antiacetilcolinesterásica

O método utilizado foi descrito por Ellman *et al.* (1961), e adaptado por Rhee *et al.* (2001) para aplicação em CCD. O método fundamenta-se na formação de tiocolina através da hidrólise da acetiltiocolina, catalisada pela acetilcolinesterase (Figura 170). A tiocolina formada reage com o reagente de Ellman (ácido 5,5-ditiobis[2-nitrobenzóico]) para formar um ânion amarelo que absorvem em 412 nm. Compostos que inibem a acetilcolinesterase, diminuem a produção do ânion, formando um halo branco (ELLMAN *et al.*, 1961; ANJOS *et al.*, 2015).

Figura 170 - Reação de Ellman catalisada pela acetilcolinesterase



Fonte: Elaborado pelo autor

Na avaliação da atividade inibidora da enzima acetilcolinesterase, baseada na formação de halos brancos em CCD, foram obtidos resultados positivos para o carvacrol, e os derivados **1b** e **2b**. Vale destacar que os compostos **1b** e **2b** apresentaram halo de inibição (HI) próximos ao HI do controle positivo sal de Eserina (Tabela 33, p. 143).

Tabela 33 - Resultado do teste de inibição da enzima acetilcolinesterase

Substância	HI (cm)	Resultado	Substância	HI (cm)	Resultado
Sal de Eserina	1,4	Positivo	Metanol	–	Negativo
Carvacrol	0,8	Positivo	Timol	–	Negativo
1a	–	Negativo	2a	–	Negativo
1b	1,4	Positivo	2b	1,2	Positivo
1c	–	Negativo	2c	–	Negativo
1d	–	Negativo	2d	–	Negativo
1e	–	Negativo	2e	–	Negativo
1f	–	Negativo	2f	–	Negativo
1g	–	Negativo	2g	–	Negativo
1h	–	Negativo	2h	–	Negativo
1i	–	Negativo	2i	–	Negativo

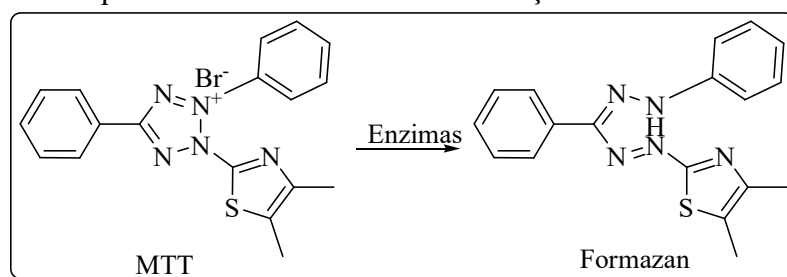
Fonte: Elaborado pelo autor (HI – halo de inibição)

Os derivados **1b** e **2b** possuem estruturas semelhantes, apresentando uma cadeia alifática de seis carbonos. O resultado positivo dos compostos como inibidores da acetilcolinesterase podem ser atribuídas a uma possível relação com a estrutura dos compostos, que podem atuar no sítio ativo da enzima, impedindo sua ação.

4.7.2 Atividade citotóxica *in vitro*

A avaliação da atividade citotóxica do carvacrol, timol e os derivados **1a-i** e **2a-i** pelo método do MTT, foi realizada utilizando as três linhagens de células tumorais, SF295 (glioblastoma), HCT116 (côlon – humano) e PC3 (próstata).

Figura 171 - Estrutura química do MTT e sua transformação em formazan



Fonte: STOCKERT *et al.*, 2012

A metodologia adotada foi adaptada do modelo de Mosmann (1983) e permite avaliar a viabilidade e o estado metabólico da célula. O processo é descrito pela mudança colorimétrica que ocorre devido a conversão do MTT em azul de formazan (Figura 171, p. 143), formado a partir de enzimas mitocondriais presentes somente em células metabolicamente ativas. A análise do potencial citotóxico pelo método do MTT é capaz de determinar a citotoxicidade, mas não define o mecanismo de ação (BERRIDGE *et al.*, 1996).

Uma escala de intensidade foi utilizada para avaliar o potencial citotóxico das amostras testadas. As amostras com percentual de inibição <1% são consideradas sem atividade (SA), com inibição de crescimento celular variando de 1 a 50% tem pouca atividade (PA), de 50 a 75% são consideradas com atividade moderada (MO) e inibição de crescimento entre 75 e 100% apresentam muita atividade (MA).

Seguindo essa escala, podemos ver na Tabela 34, que as amostras avaliadas apresentaram nenhum ou pouco efeito inibitório de proliferação celular.

Tabela 34 - Média do percentual de inibição de crescimento celular para carvacrol, timol e seus derivados na concentração de 25 µg/mL

Substância	SF295	HCT116	PC3	Substância	SF295	HCT116	PC3
Carvacrol	21,30	3,38	10,30	Timol	34,38	9,07	17,12
1a	22,50	-0,90	8,29	2a	40,22	8,62	14,82
1b	25,16	4,84	7,78	2b	41,06	12,99	18,90
1c	22,14	7,34	11,58	2c	25,89	5,48	9,91
1d	45,30	40,20	22,30	2d	48,30	30,90	29,40
1e	4,80	13,80	10,42	2e	0,00	10,20	13,40
1f	0,00	0,00	3,26	2f	12,13	11,20	23,19
1g	3,93	14,87	21,39	2g	12,53	17,33	23,40
1h	17,00	21,33	12,64	2h	27,73	22,27	30,00
1i	43,67	36,73	38,82	2i	18,40	11,67	21,39

Fonte: Elaborado pelo autor

Avaliando os resultados para a linhagem de células SF295 (glioblastoma), o timol apresenta maior potencial citotóxico em relação ao carvacrol, e os derivados do carvacrol **1d** e **1i**, e os derivados do timol **2a**, **2b** e **2d** apresentam os maiores potenciais, destacando que as

substâncias **1d** e **2d** exibem os maiores valores de inibição e tem em comum a presença um átomo de cloro na estrutura.

As análises com a linhagem de células HCT116 (côlon) apresentaram melhores resultados para **1d** e **1i**, dos derivados do carvacrol, e para **2d**, dos derivados do timol. Os derivados **1i** e **2i** apresentam uma metila na posição *para* à carbonila da estrutura.

Referindo-se à linhagem PC3 (próstata), os maiores potenciais citotóxicos são das amostras **1i**, **2d** e **2h**, que apresentam uma metila, um átomo de cloro e um grupo nitro, respectivamente, na posição *para* à carbonila.

Todas as substâncias testadas apresentaram percentual de inibição menor que 50%, exibindo pouca ou nenhuma atividade. Como somente amostras que apresentam percentual de inibição de crescimento acima de 75% são consideradas ativas, e assim são encaminhadas para determinação de CI_{50} , não foi possível obter os valores de CI_{50} para as substâncias.

4.7.3 Atividade larvicida

De acordo com a metodologia descrita no item 5.5.3, foram realizados testes larvicidas para determinação da concentração letal para 50% das larvas (CL_{50}) de *Aedes aegypti*. Os resultados obtidos foram listados na Tabela 35.

Tabela 35 - Resultados da CL_{50} frente às larvas de *Aedes aegypti*

Substância	CL_{50} (ppm)	Substância	CL_{50} (ppm)
Carvacrol	50,12 ± 0,20	Timol	35,71 ± 0,12
1a	100,70 ± 0,83	2a	69,84 ± 0,67
1b	104,20 ± 0,74	2b	109,86 ± 0,66
1c	126,52 ± 1,54	2c	94,40 ± 1,44
1d	≥ 500	2d	≥ 500
1e	≥ 500	2e	≥ 500
1f	≥ 500	2f	≥ 500
1g	≥ 500	2g	≥ 500
1h	94,58 ± 1,68	2h	23,60 ± 0,87
1i	≥ 500	2i	≥ 500

Fonte: Elaborado pelo autor

Para Cheng *et al.* (2003), compostos que apresentam valores de CL₅₀ de até 100 ppm são considerados ótimos agentes larvicidas. Neste estudo, observa-se que além do carvacrol e do timol, os derivados **1a**, **1b**, **1c**, **1h**, **2a**, **2b**, **2c** e **2h** apresentam grande potencial para o uso no controle de larvas do *Aedes aegypti*, com valores menores ou próximos de 100 ppm, destacando **1h**, **2a**, **2c** e **2h**, com valores de CL₅₀ igual a $95,58 \pm 1,68$ ppm, $69,84 \pm 0,67$ ppm, $94,40 \pm 1,44$ ppm e $23,60 \pm 0,87$ ppm, respectivamente. Os demais compostos avaliados apresentaram valores de CL₅₀ acima de 500 ppm, não apresentando nenhuma atividade larvicida. Dentre os derivados que apresentaram valores de CL₅₀ acima de 500 ppm, apresentam em suas estruturas halogênios (Cl, F, Br), grupo nitro (NO₂) e uma metila (CH₃) na posição *para* à carbonila. O composto **2h**, que apresentou o melhor resultado (23,60 ppm), tem na estrutura uma metoxila na posição *para* à carbonila.

5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

5.1 Materiais utilizados

Os materiais de partida das reações, timol e carvacrol, foram adquiridos da Sigma-Aldrich®, assim como anidrido hexanoico, anidrido benzoico e a 4,4-dimetilaminopiridina (DMAP). Anidrido acético, trietilamina (Et₃N) e sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) são da marca Vetec®. Os solventes hexano e diclorometano (DCM) são da marca Synth®. Os solventes utilizados na dissolução das substâncias para RMN foram adquiridos na Tedia®. Os ácidos 4-clorobenzoico, 4-bromobenzoico, 4-fluorobenzoico, 4-nitrobenzoico, 4-metoxibenzoico e p-toluico são da marca Aldrich®. A *N, N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) foi comprada da Fluka®.

5.2 Métodos cromatográficos

Para a cromatografia em coluna (CC) foi utilizado gel de sílica 60 com granulometria de 70-230 mesh e gel de sílica 60 A° para cromatografia sob média pressão (“flash”) da marca Vetec®, como fase estacionária. Para a eluição das colunas foram utilizados solventes de grau P.A., como hexano e DCM. O gradiente de polaridade foi variado em ordem crescente, utilizando o solvente puro ou misturas. As dimensões das colunas, como comprimento e diâmetro, foram variadas de acordo com a quantidade de material disponível.

A cromatografia em camada delgada (CCD), utilizada para acompanhar o desenvolvimento das reações e para acompanhar a purificação dos compostos por meio da CC, foi realizada em gel de sílica 60, 2-25 µm, com indicador de fluorescência F₂₅₄ sobre cromatoplasmas de poliéster ou alumínio da Merck®. As cromatoplasmas foram eluídas com solventes apropriados e as substâncias foram reveladas sob luz ultra-violeta (254 nm) em aparelho da marca Vilber Lourmat® e submersas em solução de vanilina (C₈H₈O₃, 5,0 g) em ácido perclórico (HClO₄, 0,75 mol/L, 100 mL) e etanol (C₂H₅O, 100 mL), e em seguida submetidas a aquecimento com soprador térmico.

5.3 Métodos espectrométricos e espectroscópicos

Os espectros apresentados neste trabalho foram obtidos em equipamentos do De-

partamento de Química Orgânica e Inorgânica (DQOI) e no Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear (CENAUREMN), na Universidade Federal do Ceará - UFC.

5.3.1 Cromatógrafo Gasoso acoplado ao Espectrômetro de Massas (CG/EM)

Os cromatogramas e espectros de massas das substâncias foram obtidos em um aparelho SHIMADZU® GC-2010 Plus acoplado a um espectrômetro de massas GCMS-QP2010SE, utilizando coluna capilar RTX-5MS de 30 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e 0,25 μm de espessura do filme da fase fixa, com uma vazão de 1,46 mL/min utilizando o hélio como gás de arraste. A temperatura do injetor foi de 280 °C. A programação da temperatura iniciou com a temperatura de 80 °C e se manteve por 1 min. Em seguida, a temperatura cresceu a uma taxa de aquecimento de 25 °C/min até 250 °C, que foi mantida por 2 min, em seguida a temperatura foi elevada até 300 °C a uma taxa de 20 °C/min, que foi mantida durante 2 min.

A análise com o detector de massas foi realizada no modo *scan*, na qual o tempo de análise foi de 14 min; a obtenção dos espectros de massas foi realizada em uma faixa de 40 a 500 Da por impacto de elétrons, com energia de ionização de 70 eV e fonte de íons a 260 °C.

5.3.2 Espectroscopia de Infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região de infravermelho (IV) foram obtidos em espectrômetro Perkin-Elmer®, modelo Spectrum 100 FT-IR, na região de 400 a 4000 cm^{-1} usando o aparelho UATR (Universal Attenuated Total Reflectance). Foram utilizadas pastilhas de KBr como suporte para as amostras.

5.3.3 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN de ^{13}C) foram obtidos no espectrômetro Bruker®, modelo Avance DPX-300, utilizando frequência de 300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C . As análises foram realizadas utilizando clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente e o pico do hidrogênio da fração não deuterada em δ_{H} 7,27 foi usado como referência interna para RMN de ^1H . Para RMN de ^{13}C -BB a referência utilizada foi o tripleto do CDCl_3 em δ_{C} 77,0.

Os deslocamentos químicos (δ) são dados em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz. As multiplicidades são assinaladas como: s (simpleto), sl (simpleto largo), d (duplete), dl (duplete largo), dd (duplete de duplete), t (triplete), q (quarteto) e m (multiplete).

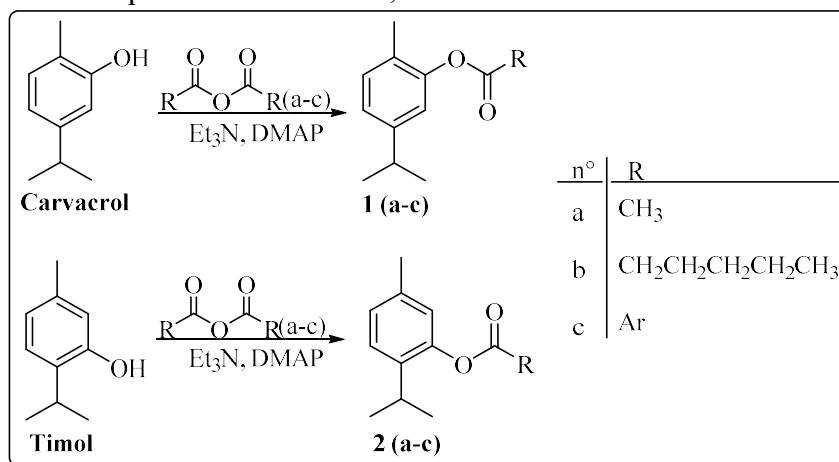
O padrão de hidrogenação dos carbonos foi determinado pela técnica de DEPT (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*) 135°, na qual os sinais CH e CH₃ aparecem opostos aos sinais de CH₂ e os sinais de carbonos não hidrogenados não são observados, sendo identificados por comparação com o espectro de RMN de ¹³C-BB (*Broad Band*).

5.4 Obtenção dos derivados de carvacrol e timol

As reações foram realizadas de acordo com a metodologia empregada por Fonseca *et al.* (2015) e por Narender *et al.* (2009), com modificações. Os derivados do carvacrol foram identificados por **1**, e os derivados do timol por **2**.

5.4.1 Obtenção dos derivados 1a-c e 2a-c

Figura 172 - Estrutura química do carvacrol, timol e seus derivados **1a-c** e **2a-c**



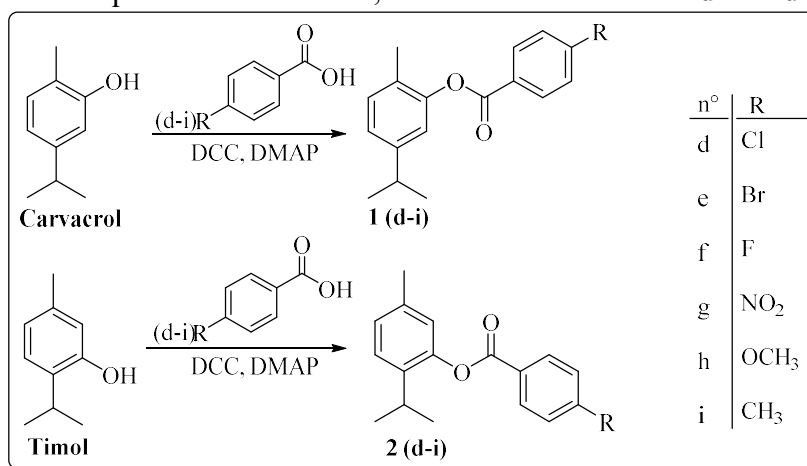
Fonte: Elaborado pelo autor

Foram dissolvidos 0,67 mmol (100 mg) de carvacrol/timol em 20 mL de diclorometano em diferentes balões de 50 mL, e adicionados 1,2 mmol de diferentes anidridos de ácido carboxílico (114 μ L de anidrido acético, 277 μ L de anidrido hexanoico e 272 mg de anidrido benzoico, respectivamente) e 0,8 mmol (111 μ L) de trietilamina em cada um. Em

seguida adicionou-se 4,4-dimetilaminopiridina (DMAP) em quantidade catalítica a cada balão. As diferentes soluções foram mantidas sob agitação magnética por um período de 24h, a temperatura ambiente, para as reações de **1a-b** e **2a-b**, e a 50 °C e sob refluxo para as reações de **1c** e **2c**. (Figura 172). Decorrido o tempo da reação, as soluções foram lavadas com água destilada (20 mL). A fase orgânica foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL), seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos reacionais obtidos foram submetidos à cromatografia em coluna de gel de sílica, empregando como eluente diclorometano, para purificação de **1a** e **2a**, e hexano para purificação de **1b**, **1c**, **2b** e **2c**.

5.4.2 Obtenção dos derivados **1d-i** e **2d-i**

Figura 173 - Estrutura química do carvacrol, timol e seus derivados **1d-i** e **2d-i**



Fonte: Elaborado pelo autor

Foram dissolvidos 1 mmol (150 mg) de carvacrol/timol em 20 mL de diclorometano em diferentes balões de 50 mL, e adicionados 2 mmol dos diferentes derivados do ácido benzoico (313 mg de ácido 4-clorobenzoico, 402 mg de ácido 4-bromobenzoico, 280 mg de ácido, 4-fluorobenzoico, 334 mg de ácido 4-nitrobenzoico, 242 mg de ácido 4-metoxibenzoico e 272 mg de ácido *p*-toluico, respectivamente), 2 mmol (412 mg) de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) e 2 mmol (244 mg) de DMAP (Figura 173, p. 150). Em seguida as diferentes soluções foram mantidas sob agitação magnética por um período de 4h (as reações com o ácido 4-fluorobenzoico foram deixadas apenas **1h**), a temperatura ambiente. Decorrido o tempo da reação, as misturas reacionais foram filtradas a vácuo e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Os produtos formados foram submetidos à cromatografia em coluna de gel de sílica, empregando como eluente hexano/diclorometano 1:1, para purificação de **1d-i** e **2d-i**.

5.5 Avaliação farmacológica

5.5.1 Atividade antiacetilcolinesterásica

Os ensaios de atividade antiacetilcolinesterásica foram realizados no Laboratório de Produtos Naturais e Biotecnologia (LPNBio), do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da UFC. O método foi descrito primeiramente por Ellman (1961), e uma adaptação feita por Rhee *et al.* (2001) para aplicação em CCD.

O procedimento é considerado um método colorimétrico, que avalia a atividade de forma rápida e eficiente a capacidade de inibição da enzima acetilcolinesterase para diferentes amostras. O ensaio é um método tanto qualitativo quanto quantitativo, porém neste trabalho foram realizados apenas os ensaios qualitativos.

Para a execução dos testes, uma alíquota de 5µL das soluções das amostras de carvacrol, timol e os seus derivados **1a-i** e **2a-i**, nas concentrações de 2 mg/mL, foram aplicadas em uma CCD. Após a evaporação do solvente, uma mistura (1:1) de iodeto de acetilcolina (ATCI) 1 mmol/L e reagente de Ellman (ácido 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzóico) (DTNB) 1 mmol/L foi borrifada na placa e deixada em repouso por 10 min para secagem. Ao final desse intervalo, foi borrifado na placa a enzima acetilcolinesterase na concentração de 20 U/mL. Após mais um período de 10 min, foi observado o aparecimento de uma coloração amarela na placa e onde há a inibição da enzima se formou-se um halo branco ao redor dos “spots” das amostras aplicadas. Em 20 a 30 min a coloração da placa desapareceu.

A solução de sal de Eserina foi utilizado como controle positivo e o controle negativo foi solvente utilizado nas soluções, no caso o metanol. Todas as análises foram realizadas em triplicata.

5.5.2 Atividade citotóxica *in vitro*

Os ensaios de análise de citotoxicidade *in vitro* foram realizados no Laboratório Nacional de Oncologia Experimental (LOE), do Núcleo de Pesquisas e Desenvolvimento de Medicamentos da UFC (NPDM). A avaliação do potencial citotóxico foi realizada através do ensaio do sal de brometo de 3-(4,5-dimetil-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT), comumente utilizada em grandes centros de referência de estudos do câncer, como o programa de *screening* do *National Cancer Institute (NCI)*, que analisa mais de 10.000 substâncias por ano (SKEHAN

et al., 1990).

5.5.2.1 Montagem do ensaio

Foram utilizados três tipos de célula, sendo das linhagens tumorais HCT-116 (côlon - humano), SF295 (glioblastoma) e PC3 (próstata) que foram cedidas pelo Instituto Nacional do Câncer (EUA). As células foram cultivadas em meio RPMI 1640, suplementados com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos. Foram plaqueadas nas concentrações de $0,7 \times 10^5$, $0,1 \times 10^6$ e $0,3 \times 10^6$ células/mL para HCT-116, SF295 e PC3, respectivamente. As placas foram incubadas com soluções de carvacrol, timol e seus derivados **1a-i** e **2a-i** em dimetilsulfóxido (DMSO) puro e estéril, na concentração de 25 µg/mL. As placas foram mantidas em estufa por 72h, a temperatura de 37 °C e atmosfera contendo 5% de CO₂. Ao final desse período, as amostras foram submetidas a centrifugação e o sobrenadante foi removido, seguido da adição de 150 µL de uma solução de MTT e incubação por mais 3h. Ao final de 3h, as amostras foram novamente centrifugadas para a remoção da solução de MTT. O precipitado formado formazan foi dissolvido em 150 µL de DMSO puro e medida a absorbância em espectrofotômetro de placa a 595 nm.

5.5.2.2 Análise estatística

Os experimentos foram analisados calculando-se a média \pm o desvio padrão da média (DPM) da porcentagem de inibição do crescimento celular. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa GraphPad Prism®.

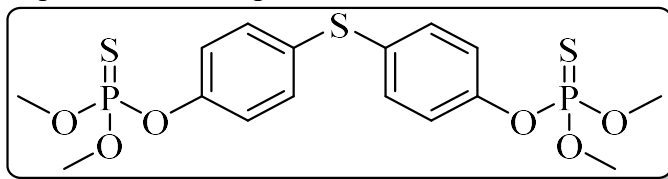
5.5.3 Atividade larvicida

Os ensaios de atividade larvicida contra *Aedes aegypti* foram realizados no Laboratório de Síntese Orgânica (LSO), do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da UFC. Os ensaios foram realizados de acordo com a metodologia empregada por Gadelha e Toda (1985).

Foram utilizadas alíquotas de 1 mg, 2 mg, 5 mg e 10 mg, em triplicata, do carvacrol, timol e seus derivados **1a-i** e **2a-i**. As alíquotas foram primeiramente dissolvidas em 0,3 mL de DMSO, em seguida transferidas para béqueres de 50 mL.

Posteriormente, 50 larvas de terceiro estágio foram adicionadas à cada solução, e adicionados com 19,7 mL de água. Os testes em branco foram realizados utilizando apenas solução de água e DMSO a 1,5%. A contagem de larvas mortas foi realizada após o período de 24h e calculada a CL_{50} . Como controle positivo, foi utilizado o inseticida organofosforado Temephos® (Figura 174), que apresentou um valor de CL_{50} igual a $1,4 \pm 0,20$ ppm.

Figura 174 - Estrutura química do Temephos®



Fonte: Elaborado pelo autor

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mesmo com todos os estudos sobre síntese de derivados através de esterificação, foram realizadas neste trabalho a síntese de dezoito derivados do carvacrol (9) e do timol (9), com rendimentos satisfatórios, através da inserção de grupos na hidroxila (OH) do C-1. Dentre os derivados obtidos, **1b**, **1e** e **2e** estão sendo relatados pela primeira vez na literatura. Os derivados foram caracterizados por IV, RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas.

O carvacrol, timol e seus derivados foram submetidos à análise do potencial de inibição da enzima acetilcolinesterase, citotóxico e larvicida. Poucos derivados apresentaram potencial de inibição da enzima acetilcolinesterase. Em relação ao teste citotóxico *in vitro*, os derivados apresentaram baixa capacidade de inibição celular. Para a atividade larvicida, alguns derivados mostraram grande potencial contra as larvas de *Aedes aegypti*. Vale ressaltar que, mesmo com bons resultados para alguns derivados, há uma redução da atividade larvicida quando há modificações no grupo hidroxila de carvacrol e do timol.

Desta forma, este trabalho apresenta uma metodologia para obtenção de compostos com potencial bioativo e contribui para o conhecimento farmacológico de novos derivados de carvacrol e timol.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, A. *et al.* Fungicidal activity of thymol and carvacrol by disrupting ergosterol biosynthesis and membrane integrity against *Candida*. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 30, n. 1, p. 41-50, 2011.
- ALI, A. *et al.* Chemical composition, larvicidal, and biting deterrent activity of essential oils of two subspecies of *Tanacetum argenteum* (Asterales: Asteraceae) and individual constituents against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Journal of Medical Entomology**, v. 51, n. 4, p. 824-830, 2014.
- ALOKAM, R. *et al.* Identification and structure–activity relationship study of carvacrol derivatives as *Mycobacterium tuberculosis* chorismate mutase inhibitors. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 29, n. 4, p. 547-554, 2014.
- ANGELES-LÓPEZ, G. *et al.* Antinociceptive effect of extracts and compounds from *Hofmeisteria schaffneri*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 131, n. 2, p. 425-432, 2010.
- ANJOS, M. M. *et al.* **Síntese, otimização e avaliação da atividade biológica de derivados de chalconas**. 2015. 132 p. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2015.
- AYDIN, E.; TÜRKEZ, H. *In vitro* cytotoxicity, genotoxicity and antioxidant potentials of thymol on human blood cells. **Journal of Essential Oil Research**, v. 26, n. 2, p. 133-140, 2014.
- BAKKALI, F. *et al.* Biological effects of essential oils—a review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 2, p. 446-475, 2008.
- BERRIDGE, M. V. *et al.* The Biochemical and Cellular Basis of Cell Proliferation Assays that Use Tetrazolium Salts. **Biochemica**, 4: 14-19, 1996.
- BOTELHO, M. A. *et al.* Antimicrobial activity of the essential oil from *Lippia sidoides*, carvacrol and thymol against oral pathogens. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, n. 3, p. 349-356, 2007.
- CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms**. 5 ed. Charlottesville: Springer Science & Business Media, 2007. 1199 p.
- CASTRO, R. D. *et al.* Antifungal activity and mode of action of thymol and its synergism with nystatin against *Candida* species involved with infections in the oral cavity: an *in vitro* study. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 15, n. 1, p. 417, 2015.
- CHAKRABORTY, S. *et al.* Solid-Phase Benzoylation of Phenols and Alcohols in Microwave Reactor: An Ecofriendly Protocol. **Synthetic Communications**, v. 45, n. 20, p. 2331-2343, 2015.

- CHAVAN, P. S.; TUPE, S. G. Antifungal activity and mechanism of action of carvacrol and thymol against vineyard and wine spoilage yeasts. **Food Control**, v. 46, p. 115-120, 2014.
- CHENG, S.-S. *et al.* Bioactivity of selected plant essential oils against the yellow fever mosquito *Aedes aegypti* larvae. **Bioresource Technology**, v. 89, n. 1, p. 99-102, 2003.
- COCCIMIGLIO, J. *et al.* Antioxidant, Antibacterial, and Cytotoxic Activities of the Ethanolic *Origanum vulgare* Extract and Its Major Constituents. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, p. 1-8, 2016.
- DAMASCENO, S. R. B. *et al.* Carvacryl acetate, a derivative of carvacrol, reduces nociceptive and inflammatory response in mice. **Life Sciences**, v. 94, n. 1, p. 58-66, 2014.
- DUNN, L. L.; DAVIDSON, P. M.; CRITZER, F. J. Antimicrobial Efficacy of an Array of Essential Oils Against Lactic Acid Bacteria. **Journal of Food Science**, v. 81, n. 2, p. M438-M444, 2016.
- ELLMAN G. L. *et al.*, A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. **Biochem. Pharmacol.** 7, 88D95; 1961.
- EL-SHEIKH, T. M. Y.; AL-FIFI, Z. I. A.; ALABBOUD, M. A. Larvicidal and repellent effect of some *Tribulus terrestris* L.,(Zygophyllaceae) extracts against the dengue fever mosquito, *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Journal of Saudi Chemical Society**, 2012.
- FONSECA, T. S. *et al.* Chemoenzymatic synthesis of rasagiline mesylate using lipases. **Applied Catalysis A: General**, v. 492, p. 76-82, 2015.
- FRIEDMAN, M. Chemistry and multibeneficial bioactivities of carvacrol (4-isopropyl-2-methylphenol), a component of essential oils produced by aromatic plants and spices. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, n. 31, p. 7652-7670, 2014.
- GADELHA, D. P.; TODA, A. T. Biologia e comportamento de *Aedes aegypti*. **Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais**, v. 37, p. 29-36, 1985.
- GARCÍA-GARCÍA, R.; LÓPEZ-MALO, A.; PALOU, E. Bactericidal action of binary and ternary mixtures of carvacrol, thymol, and eugenol against *Listeria innocua*. **Journal of Food Science**, v. 76, n. 2, p. M95-M100, 2011.
- GAVARIC, N. *et al.* Chemical Profile, Antioxidant and Antibacterial Activity of Thyme and Oregano Essential Oils, Thymol and Carvacrol and Their Possible Synergism. **Journal of Essential Oil Bearing Plants**, v. 18, n. 4, p. 1013-1021, 2015.
- GHOLIJANI, N. *et al.* Modulatory effects of thymol and carvacrol on inflammatory transcription factors in lipopolysaccharide-treated macrophages. **Journal of Immunotoxicology**, v. 13, n. 2, p. 157-164, 2016.
- GOVINDARAJAN, M. *et al.* Larvicidal potential of carvacrol and terpinen-4-ol from the essential oil of *Origanum vulgare* (Lamiaceae) against *Anopheles stephensi*, *Anopheles*

subpictus, *Culex quinquefasciatus* and *Culex tritaeniorhynchus* (Diptera: Culicidae). **Research in Veterinary Science**, v. 104, p. 77-82, 2016.

GOZZI, C.; CONVARD, A.; HUSSET, M. Heterogeneous acid-catalysed isomerization of carvone to carvacrol. **Reaction Kinetics and Catalysis Letters**, v. 97, n. 2, p. 301-306, 2009.

GUIMARÃES, A. G. *et al.* Carvacrol attenuates mechanical hypernociception and inflammatory response. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 385, n. 3, p. 253-263, 2012.

JAIN, A. *et al.* Fabrication and functional attributes of lipidic nanoconstructs of lycopene: An innovative endeavour for enhanced cytotoxicity in MCF-7 breast cancer cells. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 2017.

KHAN, A. *et al.* Effect of two monoterpene phenols on antioxidant defense system in *Candida albicans*. **Microbial Pathogenesis**, v. 80, p. 50-56, 2015.

KUMAR, A.; SINGH, S. P.; CHHOKAR, S. S. Thymol and its derivatives as antimicrobial agents. **Natural Product Communications**, v. 3, n. 5, p. 823-828, 2008.

LE FÈVRE, R. J. W. 229. Volume effects of alkyl groups in aromatic compounds. Part I. Influence of 2: 6-dinitration on a group CR 1 R 2 Alk. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, p. 977-980, 1933.

LLANA-RUIZ-CABELLO, M. *et al.* Evaluation of the mutagenicity and genotoxic potential of carvacrol and thymol using the Ames *Salmonella* test and alkaline, Endo III-and FPG-modified comet assays with the human cell line Caco-2. **Food and Chemical Toxicology**, v. 72, p. 122-128, 2014.

LIMA, M. S. *et al.* Anti-inflammatory effects of carvacrol: evidence for a key role of interleukin-10. **European Journal of Pharmacology**, v. 699, n. 1, p. 112-117, 2013.

MARCHESE, A. *et al.* Antibacterial and antifungal activities of thymol: A brief review of the literature. **Food Chemistry**, v. 210, p. 402-414, 2016.

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.

MENSAH, E. A.; REYES, F. R.; STANDIFORD, E. S. Highly Efficient Cationic Palladium Catalyzed Acetylation of Alcohols and Carbohydrate-Derived Polyols. **Catalysts**, v. 6, n. 2, p. 27, 2016.

MIURA, K.; INAGAKI, T.; NAKATANI, N. Structure and activity of new deodorant biphenyl compounds from thyme (*Thymus vulgaris* L.). **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 37, n. 7, p. 1816-1819, 1989.

MORAIS, S. M. *et al.* Thymol and eugenol derivatives as potential antileishmanial agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 21, p. 6250-6255, 2014.

MORE, D. H. *et al.* Microwave assisted solvent-free o-alkylation and acylation of thymol and geraniol using fly ash as solid support. **JOURNAL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH**, v. 65, n. 10, p. 817, 2006.

MORE, U. B. *et al.* Synthesis of biologically active carvacrol compounds using different solvents and supports. **Synthetic Communications**, v. 37, n. 12, p. 1957-1964, 2007.

MOSSMAN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, 65: 55-63, 1983.

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**. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso. (Engenharia Agrônômica) - Facultad de Ingeniería Agronómica, Universidad de Ciencias Aplicadas Y Ambientales - U.D.C.A., Bogotá, 2016

NARENDER, T. *et al.* Synthesis of α -amyrin derivatives and their *in vivo* antihyperglycemic activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 3, p. 1215-1222, 2009.

NIKUMBH, V. P.; TARE, V. S.; MAHULIKAR, P. P. Eco-friendly pest management using monoterpenoids-III: Antibacterial efficacy of carvacrol derivatives. **Journal of Scientific and Industrial Research**, v. 62, n. 11, p. 1086-1089, 2003.

NOSTRO, A.; PAPALIA, T. Antimicrobial activity of carvacrol: current progress and future perspectives. **Recent Patents on Anti-infective Drug Discovery**, v. 7, n. 1, p. 28-35, 2012.

OLIVEIRA, C. E. V. **Influência de Timol e Carvacrol sobre o crescimento, características metabólicas e potencial enterotoxigênico de cepas de *Staphylococcus aureus* isoladas de alimentos**. 2010. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010.

ORTAR, G. *et al.* Modulation of thermo-transient receptor potential (thermo-TRP) channels by thymol-based compounds. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 10, p. 3535-3539, 2012.

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. *et al.* 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.

PINTO, T.; LANCTÔT, K. L.; HERRMANN, N. Revisiting the cholinergic hypothesis of behavioral and psychological symptoms in dementia of the Alzheimer's type. **Ageing Research Reviews**, v. 10, n. 4, p. 404-412, 2011.

PIRES, L. F. *et al.* Is there a correlation between in vitro antioxidant potential and in vivo effect of carvacryl acetate against oxidative stress in mice hippocampus?. **Neurochemical Research**, v. 39, n. 4, p. 758-769, 2014.

RHEE, I. K. *et al.* Screening for acetylcholinesterase inhibitors from *Amaryllidaceae* using silica gel thin-layer chromatography in combination with bioactivity staining. **Journal of Chromatography**, v.915, p.217-23, 2001.

RUAS, G. W. **Avaliação da atividade antimicrobiana e citotóxica de lisozimas**. 2010. Dissertação (Mestrado em Fármacos e Medicamentos) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

SAHA, S. K.; KHUDA-BUKHSH, A. R. Molecular approaches towards development of purified natural products and their structurally known derivatives as efficient anti-cancer drugs: current trends. **European Journal of Pharmacology**, v. 714, n. 1, p. 239-248, 2013.

SARRAZIN, S. L. F. *et al.* Antimicrobial and seasonal evaluation of the carvacrol-chemotype oil from *Lippia organoides kunth*. **Molecules**, v. 20, n. 2, p. 1860-1871, 2015.

SCHULER-FACCINI, L. *et al.* ZIKA Virus and Neuroscience: the Need for a Translational Collaboration. **Molecular Neurobiology**, v. 2017, p. 1-5, 2017

SCOTTI, L. *et al.* Chemometric studies on potential larvicidal compounds against *Aedes aegypti*. **Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 2, p. 201-210, 2014.

SEO, S.-M. *et al.* Larvicidal and acetylcholinesterase inhibitory activities of *Apiaceae* plant essential oils and their constituents against *Aedes albopictus* and formulation development. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 45, p. 9977-9986, 2015.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Rev Psiquiatr RS**, v. 30, n. 1, 2008.

SKEHAN, P. *et al.* New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer – drug screening. **J. Natl. Cancer Inst.**, 82(13): 1107-1112, 1990.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. **Química Orgânica vol. 2**. 10. ed. Edição. Rio de Janeiro: editora LTC, 2012.

STOCKERT, J. C. *et al.* MTT assay for cell viability: Intracellular localization of the formazan product is in lipid droplets. **Acta Histochemica**, v. 114, n. 8, p. 785-796, 2012.

SZYMAŃSKI, P.; MARKOWICZ, M.; MIKICIUK-OLASIK, E. Synthesis and biological activity of derivatives of tetrahydroacridine as acetylcholinesterase inhibitors. **Bioorganic Chemistry**, v. 39, n. 4, p. 138-142, 2011.

TAYEBEE, R. *et al.* Commercial zinc oxide (Zn²⁺) as an efficient and environmentally benign catalyst for homogeneous benzoylation of hydroxyl functional groups. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 28, n. 7, p. 1247-1252, 2010.

TOURÉ, S. *et al.* Ae. aegypti larvicidal sesquiterpene alkaloids from *Maytenus oblongata*. **Planta Medica**, v. 81, n. S 01, p. P1015, 2016.

TREVISAN, M. T. S. *et al.* Seleção de plantas com atividade anticolinesterase para tratamento da doença de Alzheimer. **Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 301-304, 2003.

VIEGAS JR, C. *et al.* Produtos naturais como candidatos a fármacos úteis no tratamento do Mal de Alzheimer. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 655-660, 2004.

VINKEN, M.; BLAAUBOER, B. J. In vitro testing of basal cytotoxicity: Establishment of an adverse outcome pathway from chemical insult to cell death. **Toxicology in Vitro**, 2016.

WESTPHAL, E. **Síntese de cristais líquido fotoluminescentes em forma de V derivados da 5,6-diaril-2,3-dicianopirazina**. 2006. 69 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue and severe dengue**. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
Acesso em: 16 de fevereiro de 2017

XU, Shangjie *et al.* The DMAP-Catalyzed Acetylation of Alcohols—A Mechanistic Study (DMAP= 4-(Dimethylamino) pyridine). **Chemistry-A European Journal**, v. 11, n. 16, p. 4751-4757, 2005.

ZAITER, A. *et al.* Antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of different granulometric classes of *Salix alba* (L.) bark powders. **Powder Technology**, v. 301, p. 649-656, 2016.

ZHANG, Z. *et al.* Antifungal activity of monoterpenes against wood white-rot fungi. **International Biodeterioration & Biodegradation**, v. 106, p. 157-160, 2016.