

**INSTITUTO FEDERAL CATARINENSE**  
**Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação**  
**Mestrado Profissional em Tecnologia e Ambiente**



**Dissertação**

**SÍNTESE DE DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS DO TIMOL E DO CARVACROL**  
**E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-*Trypanosoma cruzi***

**Lucas Kluck Raupp**

**Araquari**

**2024**

**Lucas Kluck Raupp**

**SÍNTESE DE DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS DO TIMOL E DO CARVACROL  
E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-*Trypanosoma cruzi***

Dissertação apresentada ao Mestrado Profissional em Tecnologia e Ambiente do Instituto Federal Catarinense, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências (área de concentração: Ciências Ambientais).

**Orientador:** Prof. Dr. Adalberto Manoel da Silva

**Araquari**

**2024**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática do ICMC/USP, cedido ao IFC e  
adaptado pela CTI - Araquari e pelas bibliotecas do Campus de Araquari e Concórdia.

R247s Raupp, Lucas Kluck  
Síntese de derivados 1,2,3-triazólicos do timol e do  
carvacrol e avaliação da atividade anti-Trypanosoma  
cruzi / Lucas Kluck Raupp; orientador Adalberto  
Manoel da Silva. -- Araquari, 2024.  
161 p.

Dissertação (mestrado) - Instituto Federal  
Catarinense, campus Araquari, , Araquari, 2024.

Inclui referências.

1. Produtos naturais. 2. Timol. 3. Carvacrol. 4.  
Derivados 1,2,3-triazólicos. 5. Atividade anti-  
Trypanosoma cruzi. I. da Silva, Adalberto Manoel.  
II. Instituto Federal Catarinense. . III. Título.

**Lucas Kluck Raupp**

**SÍNTESE DE DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS DO TIMOL E DO CARVACROL  
E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-*Trypanosoma cruzi***

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, Curso de Pós-Graduação em Tecnologia e Ambiente, Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação, Instituto Federal Catarinense.

**Data da Defesa: 30/09/2024**

**Banca examinadora:**

**Prof. Dr. Adalberto Manoel da Silva (Orientador)**

**Doutor em Química Orgânica pela Universidade de São Paulo**

**Instituição de vínculo: Instituto Federal Catarinense**

**Prof. Dr. André Luis Fachini de Souza**

**Doutor em Bioquímica pela Universidade Federal do Paraná**

**Instituição de vínculo: Instituto Federal Catarinense**

**Prof. Dr. Rogério Aparecido Gariani**

**Doutor em Química Orgânica pela Universidade de São Paulo**

**Instituição de vínculo: Universidade do Estado de Santa Catarina**

**Lucas Kluck Raupp**

**SÍNTESE DE DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS DO TIMOL E DO CARVACROL  
E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-*Trypanosoma cruzi***

Esta Dissertação, foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Ciências e aprovada em sua forma final pelo curso de Mestrado Profissional em Tecnologia e Ambiente do Instituto Federal Catarinense – *Campus Araquari*.

Documento assinado digitalmente  
 ADALBERTO MANOEL DA SILVA  
Data: 14/10/2024 17:22:30-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof. Dr. Adalberto Manoel da Silva – Orientador

Instituto Federal Catarinense

Documento assinado digitalmente  
 FABRÍCIO MOREIRA SOBREIRA  
Data: 15/10/2024 10:11:55-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof. Dr. Fabrício Moreira Sobreira – Coordenador do PPGTA

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. André Luis Fachini de Souza

Instituto Federal Catarinense

Prof. Dr. Rogério Aparecido Gariani

Universidade do Estado de Santa Catarina

Araquari

2024

**Dedico esta dissertação aos meus pais, Cilmara e Milton,  
ao Professor Adalberto, meu orientador, e  
à Andressa, minha namorada.**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me permitir chegar até aqui e por sempre estar comigo.

Aos meus pais, Cilmara e Milton, por toda a dedicação, força, confiança, cuidado e amor que dedicaram a mim.

Aos meus avós, José e Madresilva, por todo o carinho e por sempre torcerem pelo meu sucesso.

Ao meu orientador, Professor Dr. Adalberto Manoel da Silva, por todo o conhecimento construído e pelo empenho aplicado na realização do presente trabalho.

À minha namorada, Andressa, por ser uma excelente companhia.

Ao Eliakin, amigo e mestrando em Química Aplicada na UDESC, pela colaboração, especialmente com as análises espectroscópicas e espectrométricas.

Ao Professor Dr. Rogério Aparecido Gariani (UDESC), pelo espaço concedido no Laboratório de Síntese, da UDESC Joinville, e pela obtenção dos espectros de IV, RMN e massas.

Ao Professor Dr. João Henrique Ghilardi Lago (UFABC), pela obtenção dos ensaios de avaliação da atividade anti-*Trypanosoma cruzi*.

Ao Instituto Federal Catarinense – Campus Araquari, por me proporcionar educação de qualidade desde o Curso Técnico em Química Integrado ao Ensino médio, seguido pela Licenciatura em Química, até o Mestrado Profissional em Tecnologia e Ambiente.

À Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC), pela bolsa concedida.

Aos Professores da Banca Examinadora de Defesa de Dissertação.

A todos os envolvidos, direta ou indiretamente, por suas contribuições e suporte durante esta jornada.

Muito obrigado.

## RESUMO

RAUPP, Lucas Kluck. **Síntese de derivados 1,2,3-triazólicos do timol e do carvacrol e avaliação da atividade anti-*Trypanosoma cruzi***. 2024. 161 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Curso de Pós-Graduação em Tecnologia e Ambiente, Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação, Instituto Federal Catarinense, Araquari, 2024.

Os óleos essenciais têm se tornado uma importante fonte de moléculas modelo para a descoberta de novos fármacos e agroquímicos mais eficientes. O timol (2-isopropil-5-metilfenol) e o carvacrol (5-isopropil-2-metilfenol) são dois monoterpênicos fenólicos e isômeros um do outro. Ambos podem ser obtidos, principalmente, do óleo essencial de plantas da família *Lamiaceae*. Esses compostos possuem importantes atividades biológicas, o que torna essas moléculas interessantes como material de partida para a síntese de novos derivados bioativos. A síntese de compostos triazólicos, derivados de produtos naturais, tornou-se uma alternativa para inovar na produção de novos compostos com atividade biológica aprimorada. Ressalta-se o uso dos compostos triazólicos como antibacterianos, antifúngicos, antivirais, antiparasitários, inseticidas, herbicidas, pesticidas, entre outros. Considerando-se as diversas atividades biológicas descritas para os compostos triazólicos, o presente trabalho teve como objetivo a síntese de derivados do timol e do carvacrol, contendo o núcleo 1,2,3-triazólico, e a avaliação da atividade tripanossomicida dos compostos sintetizados. Os vinte 1,2,3-triazóis, derivados do timol e do carvacrol, foram sintetizados via reação “click”, uma reação de cicloadição (C) entre um alquino terminal (A) e uma azida orgânica (A), catalisada por Cu(I), também conhecida como reação CuAAC. Os compostos sintetizados foram obtidos com rendimentos entre 62 e 96% e caracterizados por espectroscopia de infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , e espectrometria de massas. Posteriormente, os produtos, os intermediários de reação e os materiais de partida foram submetidos à avaliação da atividade anti-*Trypanosoma cruzi*. A avaliação da atividade tripanossomicida dos derivados triazólicos do timol e do carvacrol, contra *Trypanosoma cruzi*, mostrou que o composto 1-(4-bromobenzil)-4-((5-isopropil-2-metil-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (**7b**) foi o mais atrativo, apresentando valor de  $\text{Cl}_{50}$  igual a  $20,4 \pm 9,5 \mu\text{M}$ , contra a forma tripomastigota, além de não apresentar citotoxicidade em células NCTC. Desta forma, com o presente trabalho demonstrou-se a possibilidade de síntese de derivados 1,2,3-triazólicos do timol e do carvacrol, bem como contribuiu-se para a busca de novos agentes antiparasitários.

**Palavras-chave:** produtos naturais; timol; carvacrol; derivados 1,2,3-triazólicos; atividade anti-*Trypanosoma cruzi*.

## ABSTRACT

RAUPP, Lucas Kluck. **Synthesis of 1,2,3-triazole derivatives of thymol and carvacrol and evaluation of their anti-*Trypanosoma cruzi* activity**. 2024. 161 p. Dissertation (Master degree in Science) - Curso de Pós-Graduação em Tecnologia e Ambiente, Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação, Instituto Federal Catarinense, Araquari, 2024.

Essential oils have become an important source of model molecules for the discovery of new and more efficient drugs and agrochemicals. Thymol (2-isopropyl-5-methylphenol) and carvacrol (5-isopropyl-2-methylphenol) are two phenolic monoterpenes and are isomers of each other. Both can be obtained from the essential oil of plants in the *Lamiaceae* family. These compounds have important biological activities, which makes these molecules interesting as starting material for the synthesis of new bioactive derivatives. The synthesis of triazole compounds, derived from natural products, has become an alternative for innovating in the production of new compounds with improved biological activity. Triazole compounds have been used as antibacterials, antifungals, antivirals, antiparasitics, insecticides, herbicides, pesticides, among others. Considering the various biological activities described for triazole compounds, the aim of this study was to synthesize thymol and carvacrol derivatives containing the 1,2,3-triazole nucleus and to evaluate the trypanocidal activity of the synthesized compounds. The twenty 1,2,3-triazoles, derived from thymol and carvacrol, were synthesized via the "click" reaction, a cycloaddition reaction (C) between a terminal alkyne (A) and an organic azide (A), catalyzed by Cu(I), also known as the CuAAC reaction. The synthesized compounds were obtained in yields of between 62 and 96% and characterized by infrared (IR),  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and mass spectrometry. Subsequently, the products, reaction intermediates and starting materials were submitted for evaluation of their anti-*Trypanosoma cruzi* activity. The evaluation of the trypanosomicidal activity of the triazole compounds of thymol and carvacrol, against *Trypanosoma cruzi*, showed that the compound 1-(4-bromobenzyl)-4-((5-isopropyl-2-methylphenoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazole (**7b**) was the most attractive, presenting an  $\text{IC}_{50}$  value equal to  $20.4 \pm 9.5 \mu\text{M}$ , against the trypomastigote form, in addition to not showing cytotoxicity in NCTC cells. Thus, the present work presents the possibility of synthesizing the 1,2,3-triazole results of thymol and carvacrol, as well as contributions to the search for new antiparasitic agents.

**Keywords:** natural products; thymol; carvacrol; 1,2,3-triazole derivatives; anti-*Trypanosoma cruzi* activity.

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 - Estrutura química do timol (1). .....   | 16 |
| Figura 2 - Estrutura química do carvacrol (2). .....   | 16 |
| Figura 3 - Estrutura geral dos compostos sintetizados. ....  | 17 |
| Figura 4 - Estrutura química do grupo 1,2,3-triazol. ....  | 22 |
| Figura 5 - Estruturas dos alquinos 3 e 4, sintetizados a partir do timol e do carvacrol, respectivamente, e dos derivados 1,2,3-triazólicos sintetizados. .... | 27 |
| Figura 6 - Estruturas e rendimentos das azidas sintetizadas. ....  | 33 |
| Figura 7 - Espectro no infravermelho do composto 3. ....   | 64 |
| Figura 8 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3. ....   | 65 |
| Figura 9 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3. ....   | 65 |
| Figura 10 - Cromatograma (CG-EM) do composto 3. ....   | 66 |
| Figura 11 - Espectro de massas (EI) do composto 3. ....  | 66 |
| Figura 12 - Espectro no infravermelho do composto 4. ....  | 69 |
| Figura 13 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 4. ....  | 70 |
| Figura 14 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 4. ....  | 70 |
| Figura 15 - Cromatograma (CG-EM) do composto 4. ....   | 71 |
| Figura 16 - Espectro de massas (EI) do composto 4. ....  | 71 |
| Figura 17 - Espectro no infravermelho do composto 6e. ....   | 76 |
| Figura 18 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6e. ....   | 77 |
| Figura 19 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6e. ....   | 77 |
| Figura 20 - Cromatograma (CG-EM) do composto 6e. ....  | 78 |
| Figura 21 - Espectro de massas (EI) do composto 6e. ....   | 78 |
| Figura 22 - Espectro no infravermelho do composto 7g. ....   | 81 |
| Figura 23 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7g. ....   | 82 |
| Figura 24 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7g. ....  | 82 |
| Figura 25 - Cromatograma (CG-EM) do composto 7g. ....  | 83 |

|   |    |
|---|----|
| Figura 26 - Espectro de massas (EI) do composto 7g. ....  | 83 |
| Figura 27 - Exemplar de fêmea de <i>Triatoma infestans</i> . ....                                   | 90 |
| Figura 28 - Ciclo de transmissão da Doença de Chagas. ....  | 90 |
| Figura 29 - Estrutura química dos compostos utilizados no tratamento contra a Doença de Chagas..... | 91 |

## LISTA DE ESQUEMAS

|   |    |
|---|----|
| Esquema 1 – Síntese dos regioisômeros via cicloadição 1,3-dipolar. ....                               | 22 |
| Esquema 2 - Reação “click” ou CuAAC. ....   | 23 |
| Esquema 3 - Análise retrossintética para a preparação dos derivados do timol e do carvacrol.<br>..... | 26 |
| Esquema 4 - Síntese de azidas aromáticas a partir de haletos de benzila.....                          | 32 |
| Esquema 5 - Reações envolvidas na síntese dos derivados triazólicos do timol e do carvacrol.<br>..... | 61 |
| Esquema 6 - Proposta de mecanismo de reação para a preparação dos compostos 3 e 4.....                | 62 |
| Esquema 7 - Reação S <sub>N</sub> 2 utilizada para a síntese das azidas 5a – 5j.....                  | 72 |
| Esquema 8 - Síntese dos derivados triazólicos 6a – 6j e 7a – 7j.....                                  | 73 |
| Esquema 9 - Proposta de modelo catalítico para a reação CuAAC. ....                                   | 85 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                  |   |
|------------------|---|
| ATR              | <i>Attenuated Total Reflectance</i> (Reflectância Total Atenuada)   |
| CC <sub>50</sub> | Concentração citotóxica a 50%   |
| CCD              | Cromatografia em camada delgada   |
| CI <sub>50</sub> | Concentração inibitória a 50%   |
| d                | Dupleto   |
| dd               | Dupleto duplo   |
| DMSO             | Dimetilsulfóxido  |
| EM-IE            | Espectrometria de Massas com Ionização por Elétrons   |
| Hz               | Hertz   |
| IS               | Índice de seletividade  |
| IUPAC            | <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> (União Internacional de Química Pura e Aplicada)   |
| IV               | Infravermelho   |
| <i>J</i>         | Constante de acoplamento  |
| LLC-MK2          | Células epiteliais de rins do Macaco Rhesus   |
| m                | Multiplete  |
| MHz              | Megahertz   |
| MTT              | Brometo de 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazólio  |
| NA               | Não ativo   |
| NCTC             | Linhagem celular de fibroblastos murinos clone 929 do <i>National Collection of Type Cultures</i> (Coleção Nacional de Culturas Tipográficas) (Reino Unido) |
| NR               | Não realizado   |
| p.               | Página  |
| P.A.             | Para análise  |
| ppm              | Partes por milhão   |
| R <sub>f</sub>   | Fator de retenção   |

|                        |   |
|------------------------|---|
| RMN de $^{13}\text{C}$ | Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13                                   |
| RMN de $^1\text{H}$    | Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio                                   |
| RPMI-1640              | Meio <i>Roswell Park Memorial Institute</i> (Instituto Memorial Roswell Park) |
| s                      | Simpleto  |
| sept                   | Septeto   |
| SFB                    | Soro fetal bovino   |
| $\text{S}_{\text{N}}2$ | Substituição nucleofílica bimolecular   |
| t                      | Tripleto  |
| t.a.                   | Temperatura ambiente  |
| v/v                    | Volume/volume   |
| $\delta$               | Deslocamento químico  |
| $\bar{\nu}$            | Número de onda  |

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>CAPÍTULO 1: APRESENTAÇÃO .....</b>  | <b>14</b> |
| 1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA E ESTADO DA ARTE .....  | 14        |
| 1.2 OBJETIVOS.....   | 18        |
| 1.2.1 Geral.....   | 18        |
| 1.2.2 Específicos.....   | 18        |
| 1.3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....  | 19        |
| <b>CAPÍTULO 2: SÍNTESE DE DERIVADOS DO TIMOL E DO CARVACROL CONTENDO O NÚCLEO<br/>1,2,3-TRIAZÓLICO .....</b>                                   | <b>22</b> |
| 2.1 INTRODUÇÃO .....   | 22        |
| 2.2 MATERIAL E MÉTODOS.....  | 28        |
| 2.2.1 Generalidades metodológicas .....  | 28        |
| 2.3 PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS.....  | 30        |
| 2.3.1 Síntese dos alquinos terminais derivados do timol e do carvacrol .....   | 30        |
| 2.3.2 Síntese das azidas aromáticas .....  | 32        |
| 2.3.3 Síntese dos compostos triazólicos derivados do timol e do carvacrol.....   | 34        |
| 2.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....  | 61        |
| 2.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....  | 86        |
| <b>CAPÍTULO 3: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-<i>Trypanosoma cruzi</i> DOS DERIVADOS 1,2,3-<br/>TRIAZÓLICOS DO TIMOL E DO CARVACROL .....</b>     | <b>89</b> |
| 3.1 INTRODUÇÃO .....   | 89        |
| 3.2 MATERIAIS E MÉTODOS.....   | 93        |
| 3.2.1 Cultura de parasitas e células .....   | 93        |
| 3.2.2 Determinação <i>in vitro</i> da atividade anti- <i>Trypanosoma cruzi</i> e da concentração inibitória<br>a 50% (CI <sub>50</sub> ) ..... | 93        |
| 3.2.3 Determinação da citotoxicidade a 50% (CC <sub>50</sub> ).....  | 94        |
| 3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....  | 95        |

|     |                                   |            |
|-----|-----------------------------------|------------|
| 3.4 | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....   | 98         |
|     | <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b> | <b>100</b> |
|     | <b>ANEXO .....</b>                | <b>101</b> |

## CAPÍTULO 1: APRESENTAÇÃO

### 1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA E ESTADO DA ARTE

Os produtos naturais desempenham um papel importante na descoberta de medicamentos. Esses compostos são considerados valiosos para a produção de novos medicamentos, visando tratamentos eficazes para doenças que ameaçam a vida. A natureza sempre foi uma reserva rica em moléculas, proporcionando aos químicos e demais pesquisadores diversas oportunidades para o desenvolvimento de novos compostos com potencial bioativo (CHOPRA; DHINGRA, 2021).

Os compostos naturais bioativos estão ganhando cada vez mais espaço nos diversos segmentos da indústria, com destaque para a agricultura, indústria farmacêutica e indústria química, principalmente no desenvolvimento de novos produtos com atividades antimicrobiana, inseticida, herbicida, pesticida, entre outras (ZACARDELLI *et al.*, 2021; ROJAS *et al.*, 2023). Inclusive, estima-se que, atualmente, mais da metade dos fármacos disponíveis são inspirados em, ou derivados de, produtos naturais (NEWMAN; CRAGG, 2020).

Como exemplo de produtos naturais, destacam-se os óleos essenciais. Alvo de grande interesse da comunidade científica, os óleos essenciais têm se tornado uma importante fonte de moléculas modelo para a descoberta de novos fármacos e agroquímicos ainda mais eficientes (LEMOS *et al.*, 2017).

Os óleos essenciais são definidos como uma mistura complexa de metabólitos secundários voláteis de plantas (SANTORO *et al.*, 2007). Essa mistura tem compostos com estruturas baseadas na estrutura do isopreno (terpenos), ocorrendo na forma de monoterpenos, diterpenos, triterpenos, tetraterpenos, hemiterpenos e sesquiterpenos (COWAN, 1999).

As propriedades biológicas dos óleos essenciais são reconhecidas há muito tempo e, até hoje, mantem-se o interesse por essas substâncias. Os óleos essenciais, mais especificamente os seus componentes, apresentam grande diversidade de atividades farmacológicas, com atividades antimicrobiana (ABERS *et al.*, 2021; ANGANE *et al.*, 2022),

antioxidante (NASCIMENTO *et al.*, 2020), antiparasitária (DUROFIL *et al.*, 2021), entre muitas outras. Ressalta-se que as atividades biológicas apresentadas pelos óleos essenciais dependem da diversidade e da quantidade de seus constituintes, podendo ser atribuídas, principalmente, aos terpenos alcoólicos e fenólicos (KOROCH; JULIANI; ZYGADLO, 2007).

Os compostos monoterpenos são constituintes de óleos essenciais e, também, o maior grupo de metabólitos secundários de plantas. São formados a partir de duas unidades isoprênicas (C<sub>10</sub>). Os monoterpenos têm diversas atividades biológicas descritas na literatura, como por exemplo, as atividades antibacteriana, antifúngica, antiviral e antiparasitária (MAFUD *et al.*, 2016).

As atividades biológicas de muitos óleos essenciais também podem ser atribuídas aos compostos fenólicos, presentes em uma ampla variedade de plantas (KUMAR *et al.*, 2019). Os compostos fenólicos podem exibir variadas estruturas, caracterizadas pela presença de pelo menos um anel aromático, onde ao menos um dos hidrogênios é substituído por um grupo hidroxila (BALASUNDRAM; SUNDRAM; SAMMAN, 2006). Entre as atividades biológicas apresentadas por esses compostos, pode-se mencionar as atividades antibacteriana, antifúngica, antiviral, antiparasitária, anti-inflamatória, anticâncer, entre outras (KUMAR *et al.*, 2019).

Óleos essenciais de *Origanum vulgare* (orégano) e *Thymus vulgaris* (tomilho) são conhecidos por suas atividades biológicas. Uma característica muito importante desses óleos é a forte atividade antimicrobiana, viabilizando sua aplicação para inibição do crescimento de microrganismos patogênicos. Essa atividade antimicrobiana é, principalmente, atribuída aos compostos fenólicos, como o timol (**1**) (Figura 1, p. 16) e o carvacrol (**2**) (Figura 2, p. 16), além dos hidrocarbonetos como  $\gamma$ -terpineno e *p*-cimeno, que estão presentes nesses óleos (SANTORO *et al.*, 2007).

O timol é um exemplo de composto monoterpeneo fenólico, de nome químico 2-isopropil-5-metilfenol. O timol é sólido em temperatura ambiente, volátil, de coloração cristalina branca e com odor característico. É isômero do carvacrol e ambos podem ser obtidos, especialmente, do óleo essencial de plantas da família *Lamiaceae*, como o orégano e o tomilho (YOUSSEFI *et al.*, 2019; ESCOBAR *et al.*, 2020).

O timol é um composto bioativo e entre as diversas atividades biológicas já evidenciadas para esse composto, pode-se citar as atividades antifúngica (MARCHESI *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2022), antibacteriana (DU *et al.*, 2015; MARCHESI *et al.*, 2016; YIN *et al.*, 2022), antiparasitária (YOUSSEFI *et al.*, 2019; USCANGA *et al.*, 2021) e antioxidante (LUKIC; VULIC; IVANOVIC, 2020; YILDIZ *et al.*, 2020).

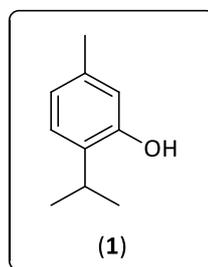


Figura 1 - Estrutura química do timol (1).

Já o carvacrol, de nome químico 5-isopropil-2-metilfenol, também é um composto monoterpeneo fenólico, é líquido em temperatura ambiente, de coloração castanho e com um odor brando de orégano (YOUSSEFI *et al.*, 2019). Entre as atividades biológicas já descritas para o carvacrol, destacam-se as atividades antifúngica (ZHANG *et al.*, 2019; QU; LI; WANG, 2022; MI *et al.*, 2023), antibacteriana (BNYAN; ABID; OBIED, 2014; DU *et al.*, 2015), antiparasitária (YOUSSEFI *et al.*, 2019) e antioxidante (LUKIC; VULIC; IVANOVIC, 2020; YILDIZ *et al.*, 2020).

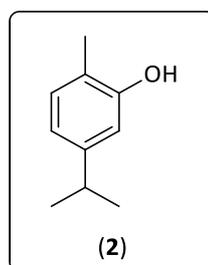


Figura 2 - Estrutura química do carvacrol (2).

As características citadas para o timol e para o carvacrol, tornam essas estruturas interessantes para o desenvolvimento de compostos derivados, a fim de produzir novas substâncias bioativas que possam ser úteis enquanto antimicrobianos, antiparasitários, antitumorais, antivirais, inseticidas, herbicidas, pesticidas, entre outros.

Nesta perspectiva, a síntese de compostos derivados do timol e do carvacrol, contendo o núcleo 1,2,3-triazólico, é o objetivo do presente trabalho. Ressalta-se que sintetizar derivados de produtos naturais, contendo um núcleo 1,2,3-triazólico em sua estrutura molecular, é uma estratégia bastante utilizada para a obtenção de novas moléculas que apresentam atividades biológicas superiores ao composto natural (GAZOLLA *et al.*, 2018; ZIMMERMANN *et al.*, 2018; LIMA *et al.*, 2019).

Desta forma, neste trabalho descreve-se a síntese e a caracterização dos derivados do timol e do carvacrol, contendo o núcleo 1,2,3-triazólico, bem como a avaliação da atividade anti-*Trypanosoma cruzi* dos compostos sintetizados. A estrutura geral dos derivados sintetizados é representada na Figura 3.

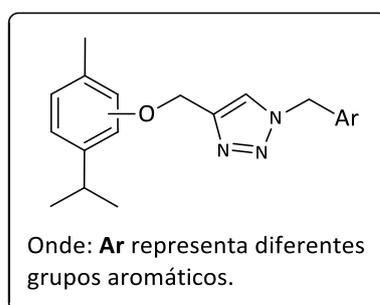


Figura 3 - Estrutura geral dos compostos sintetizados.

Neste trabalho, a síntese e a caracterização dos compostos sintetizados são descritas no Capítulo 2. A avaliação da atividade anti-*Trypanosoma cruzi* é apresentada no Capítulo 3.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Geral

A partir da utilização da reação “click”, sintetizar uma série de derivados do timol e do carvacrol, contendo o núcleo 1,2,3-triazólico, e avaliá-los quanto a atividade frente as formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*.

### 1.2.2 Específicos

- Sintetizar uma série de derivados do timol e do carvacrol, contendo o núcleo 1,2,3-triazólico, utilizando como espaçador o brometo de propargila;
- Avaliar a atividade, frente as formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*, dos materiais de partida, dos intermediários de reação e dos produtos sintetizados;
- Comparar a atividade tripanossomicida entre os derivados 1,2,3-triazólicos do timol e do carvacrol.

### 1.3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABERS, M.; SCHROEDER, S.; GOELZ, L.; SULSER, A.; ROSE, T. S.; PUCHALSKI, K.; LANGLAND, J. Antimicrobial activity of the volatile substances from essential oils. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 21, 2021.

ANGANE, M.; SWIFT, S.; HUANG, K.; BUTTS, C. A.; QUEK, S. Y. Essential Oils and Their Major Components: An Updated Review on Antimicrobial Activities, Mechanism of Action and Their Potential Application in the Food Industry. **Foods**, v. 11, 2022.

BALASUNDRAM, N.; SUNDRAM, K.; SAMMAN, S. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. **Food Chemistry**, v. 99, p. 191–203, 2006.

BNYAN, I. A.; ABID, A. T.; OBIED, H. N. Antibacterial Activity of Carvacrol against Different Types of Bacteria. **Journal of Natural Sciences Research**, v. 4, n. 9, 2014.

CHOPRA, B.; DHINGRA, A. K. Natural products: A lead for drug discovery and development. **Phytotherapy Research**, v. 35, p. 1–43, 2021.

COWAN, M. M. Plant products as antimicrobial agents. **American Society for Microbiology**, v. 12, p. 564–565, 1999.

DU, E.; GAN, L.; LI, Z.; WANG, W.; LIU, D.; GUO, Y. *In vitro* antibacterial activity of thymol and carvacrol and their effects on broiler chickens challenged with *Clostridium perfringens*. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 6, n. 58, 2015.

DUROFIL, A.; RADICE, M.; BLANCO-SALAS J.; RUIZ-TÉLLEZ, T. *Piper aduncum* essential oil: a promising insecticide, acaricide and antiparasitic. A review. **Parasite**, v. 28, 2021.

ESCOBAR, A.; PÉREZ, M.; ROMANELLI, G.; BLUSTEIN, G. Thymol bioactivity: A review focusing on practical applications. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 13, n. 12, p. 9243–9269, 2020.

GAZOLLA, P. A. R.; TEIXEIRA, R. R.; SILVA, A. M.; VAZ, B. G.; VASCONCELOS, G. A.; SIQUIERA, R. P.; GONÇALVES, V. H. S.; PEREIRA, H. S.; BRESSAN, G. C. Synthesis and cytotoxic activity of 1,2,3-triazole derivatives of eugenol. **Química Nova**, v. 41, n. 5, p. 497–506, 2018.

KOROCH, A.; JULIANI, H. R.; ZYGADLO, J. A. Bioactivity of essential oils and their components. **Flavours and Fragrances Chemistry, Bioprocessing and Sustainability**, p. 87–115, 2007.

KUMAR, N.; GUPTA, S.; YADAV, T. C.; PRUTHI, V.; VARADWAJ, P. K.; GOEL, N. Extrapolation of Phenolic compounds as Multi-target Agents against Cancer and Inflammation. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 37, p. 2355–2369, 2019.

LEMOS, M. F.; LEMOS, M. F.; PACHECO, H. P.; GUIMARÃES, A. C.; FRONZA, M.; ENDRINGER, D. C.; SCHERER, R. Seasonal Variation Affects the Composition and Antibacterial and Antioxidant Activities of *Thymus Vulgaris*. **Industrial Crops & Products**, v. 95, p. 543–48, 2017.

LIMA, Â. M. A.; TEIXEIRA, R. R.; SILVA, B. F.; SIQUEIRA, R. P.; SILVA, I. E. P.; SANTOS, E. G.; FERNANDES, M. C.; GONÇALVES, V. H. S.; BRESSAN, G. C.; MENDES, T. A. O.; PAULA, S. O.; COSTA, A. V.; SANTOS, M. H. Synthesis and evaluation of the photoprotective, cytotoxic and antiviral activity of benzophenone derivatives containing 1,2,3-triazolic portions. **Química Nova**, v. 42, n. 5, p. 473–484, 2019.

LIU, Y.; LIU, S.; LUO, X.; WU, X.; REN, J.; HUANG, X.; FENG, S.; LIN, X.; REN, M.; DONG, P. Antifungal activity and mechanism of thymol against *Fusarium oxysporum*, a pathogen of potato dry rot, and its potential application. **Postharvest Biology and Technology**, v. 192, 2022.

LUKIC, I.; VULIC, J.; IVANOVIC, J. Antioxidant activity of PLA/PCL films loaded with thymol and/or carvacrol using scCO<sub>2</sub> for active food packaging. **Food Packaging and Shelf Life**, v. 26, 2020.

MAFUD, A. C.; SILVA, M. P.; MONTEIRO, D. C.; OLIVEIRA, M. F.; RESENDE, J. G.; COELHO, M. L.; FREITAS, R. M. Structural parameters, molecular properties, and biological evaluation of some terpenes targeting *Schistosoma mansoni* parasite. **Chemico-Biological Interactions**, v. 244, p. 129–139, 2016.

MARCHESE, A.; ORHAN, I. E.; DAGLIA, M.; BARBIERI, R.; LORENZO, A. D.; NABAVI, S. F.; GORTZI, O.; IZADI, M.; NABAVI, S. M. Antibacterial and antifungal activities of thymol: a brief review of the literature. **Food Chemistry**, 2016.

MI, T.; LUO, D.; LI, J.; QU, G.; SUN, Y.; CAO, S. Carvacrol exhibits direct antifungal activity against stem-end rot disease and induces disease resistance to stem-end rot disease in kiwifruit. **Physiological and Molecular Plant Pathology**, v. 127, 2023.

NASCIMENTO, L. D.; MORAES, A. A. B.; COSTA, K. S.; GALÚCIO, J. M. P.; TAUBE, P. S.; COSTA, C. M. L.; CRUZ, J. N.; ANDRADE, E. H. A.; FARIA, L. J. G. Bioactive Natural Compounds and Antioxidant Activity of Essential Oils from Spice Plants: New Findings and Potential Applications. **Biomolecules**, v. 10, n. 7, 2020.

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

QU, C.; LI, Z.; WANG, X. UHPLC-HRMS-Based Untargeted Lipidomics Reveal Mechanism of Antifungal Activity of Carvacrol against *Aspergillus flavus*. **Foods**, v. 11, n. 1:93, 2022.

ROJAS, A.; MISIC, D.; DICASTILLO, C. L.; ZIZOVIC, I.; VELÁSQUEZ, E.; GUTIÉRREZ, D.; AGUILA, G.; VIDAL, C. P.; GUARDA, A.; GALOTTO, M. J. A review on thymol-based bioactive materials for food packaging. **Industrial Crops & Products**, v. 202, 2023.

SANTORO, G. F.; CARDOSO, M. G.; GUIMARÃES, L. G. L.; SALGADO, A. P. S. P.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; SOARES, M. J. Effect of oregano (*Origanum vulgare* L.) and thyme (*Thymus vulgaris* L.) essential oils on *Trypanosoma cruzi* (Protozoa: Kinetoplastida) growth and ultrastructure. **Parasitology Research**, v. 100, p. 783–790, 2007.

USCANGA, A. D.; AYCART, D. F.; LI, K.; WITOLA, W. H.; LABORDE, J. E. A. Anti-protozoal activity of Thymol and a Thymol ester against *Cryptosporidium parvum* in cell culture. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 15, p. 126–133, 2021.

YILDIZ, S.; TURAN, S.; KIRALAN, M.; RAMADAN, M. F. Antioxidant properties of thymol, carvacrol, and thymoquinone and its efficiencies on the stabilization of refined and stripped corn oils. **Journal of Food Measurement and Characterization**, 2020.

YIN, L.; LIANG, C.; WEI, W.; HUANG, S.; REN, Y.; GENG, Y.; HUANG, X.; CHEN, D.; GUO, H.; FANG, J.; DENG, H.; LAI, W.; YU, S.; OUYANG, P. The Antibacterial Activity of Thymol Against Drug-Resistant *Streptococcus iniae* and Its Protective Effect on Channel Catfish (*Ictalurus punctatus*). **Frontiers in Microbiology**, v. 13, 2022.

YOUSSEFI, M. R.; MOGHADDAS, E.; TABARI, M. A.; MOGHADAMNIA, A. A.; HOSSEINI, S. M.; FARASH, B. R. H.; EBRAHIMI, M. A.; MOUSAVI, N. N.; FATA, A.; MAGGI, F.; PETRELLI, R.; ACQUA, S. D.; BENELLI, G.; SUT, S. *In Vitro* and *In Vivo* Effectiveness of Carvacrol, Thymol and Linalool against *Leishmania infantum*. **Molecules**, v. 24, 2019.

ZACCARDELLI, M.; ROSCIGNO, G.; PANE, C.; CELANO, G.; MATTEO, M. D.; MAINENTE, M.; VUOTTO, A.; MENCHERINI, T.; ESPOSITO, T.; VITTI, A.; FALCO, E. Essential oils and quality composts sourced by recycling vegetable residues from the aromatic plant supply chain. **Industrial Crops & Products**, v. 162, 2021.

ZHANG, J.; MA, S.; DU, S.; CHEN, S.; SUN, H. Antifungal activity of thymol and carvacrol against postharvest pathogens *Botrytis cinerea*. **Journal of Food Science and Technology**, v. 56, p. 2611–2620, 2019.

ZIMMERMANN, L. A.; MORAES, M. H.; ROSA, R. MELO, E. B.; PAULA, F. R.; SCHENKEL, E. P.; STEINDEL, E. P.; BERNARDE, L. S. C. Synthesis and SAR of new isoxazole-triazole bis-heterocyclic compounds as analogues of natural lignans with antiparasitic activity. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 17, p. 4850–4862, 2018.

## CAPÍTULO 2: SÍNTESE DE DERIVADOS DO TIMOL E DO CARVACROL CONTENDO O NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO

### 2.1 INTRODUÇÃO

Os compostos orgânicos heterocíclicos ocupam um espaço importante nas áreas da química que buscam desenvolver novos fármacos e compostos bioativos. Entre a grande variedade de compostos heterocíclicos estudados, destacam-se os azóis, mais particularmente, 1,2,3-triazóis (BOZOROV; ZHAO; AISA, 2019). O grupo 1,2,3-triazol tem sua estrutura composta por um anel de 5 membros, contendo três átomos de nitrogênio, conforme representado na Figura 4 (PRAVEENA; MURTHY; PAL, 2015).

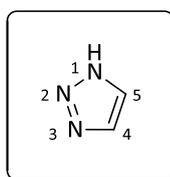
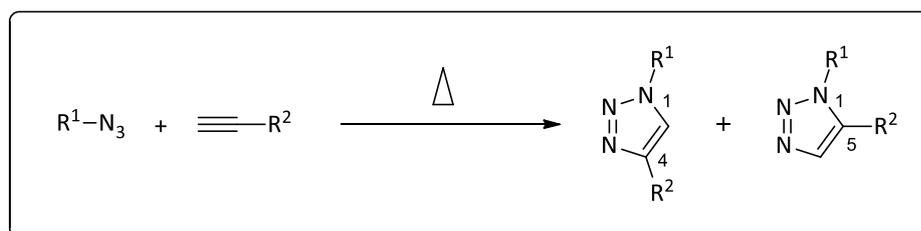


Figura 4 - Estrutura química do grupo 1,2,3-triazol.

A cicloadição 1,3-dipolar é uma das reações utilizadas na síntese de compostos 1,2,3-triazólicos, partindo de azidas orgânicas e alquinos terminais (Esquema 1). Esse processo exige altas temperaturas, tempos de reação relativamente longos e, normalmente, resulta em uma mistura com proporção aproximada de 1:1 dos regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos, quando alquinos assimétricos são utilizados (FREITAS *et al.*, 2011).

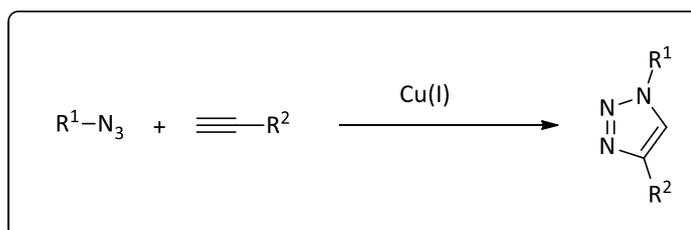


Esquema 1 – Síntese dos regioisômeros via cicloadição 1,3-dipolar.

Com o objetivo de controlar a regioselectividade e otimizar as condições reacionais para a síntese de 1,2,3-triazóis, uma metodologia bastante interessante para se utilizar é a denominada reação “click”, uma reação de cicloadição (C) entre um alquino (A) e uma azida orgânica (A), catalisada por cobre (Cu(I)), também conhecida como reação CuAAC (*Copper – Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition*). Essa reação é descrita na literatura como um processo bastante vantajoso para a preparação de derivados 1,2,3-triazólicos, pois o Cu(I) enquanto catalisador aumenta a velocidade da reação entre os alquinos terminais e as azidas orgânicas, sem demandar elevação da temperatura no meio reacional (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001; TORNØE; CHRISTENSEN; MELDAL, 2002). Outra vantagem observada nessa metodologia é a regioselectividade, pois ela é mais eficiente em produzir, exclusivamente e com maior rapidez, o regioisômero 1,2,3-triazólico-1,4-disubstituído (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001).

O conceito de química “click”, apresentado por Sharpless (2001), descreve reações termodinamicamente favoráveis, estereoespecíficas, capazes de conectar duas moléculas de maneira simples, originando apenas um produto principal, com altos rendimentos, grande aplicabilidade e gerando subprodutos inofensivos. As reações enquadradas no conceito de química “click” devem ser realizadas sem solventes ou com solventes atóxicos e inofensivos, usar materiais de partida estáveis e de fácil obtenção, não necessitarem de cuidados especiais, sendo tolerantes à água e ao oxigênio e que os produtos obtidos sejam de fácil purificação (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001).

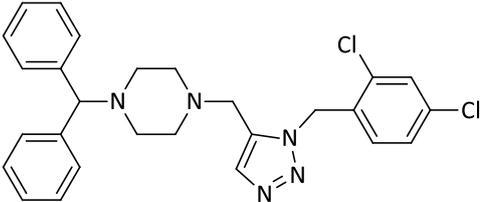
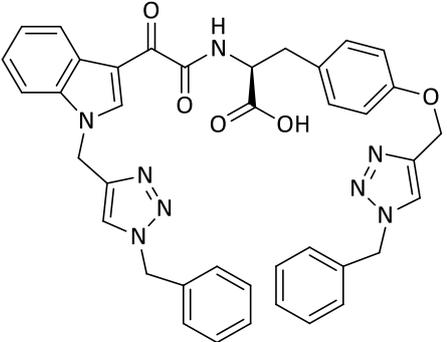
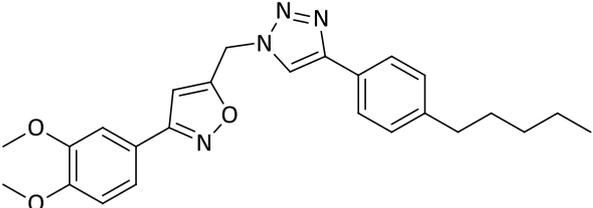
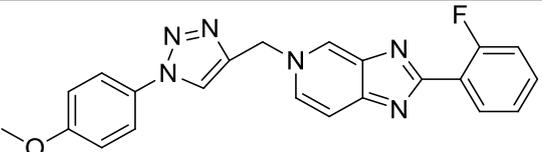
Entre as reações que são compreendidas pelo conceito de química “click”, a reação CuAAC pode ser utilizada como exemplo, conforme representado no Esquema 2.



Esquema 2 - Reação “click” ou CuAAC.

O grupo 1,2,3-triazol atua como elemento farmacofórico de moléculas bioativas, ou seja, a porção da molécula responsável por sua atividade biológica (MANETSCH *et al.*, 2004). Ele também pode ser utilizado para acoplar duas ou mais substâncias ativas, com o objetivo de melhorar as atividades biológicas desses compostos (MANETSCH *et al.*, 2004; WHITING *et al.*, 2006). São diversas as atividades biológicas descritas na literatura para derivados 1,2,3-triazólicos. No Quadro 1 estão representados alguns exemplos de derivados 1,2,3-triazólicos e suas respectivas atividades biológicas.

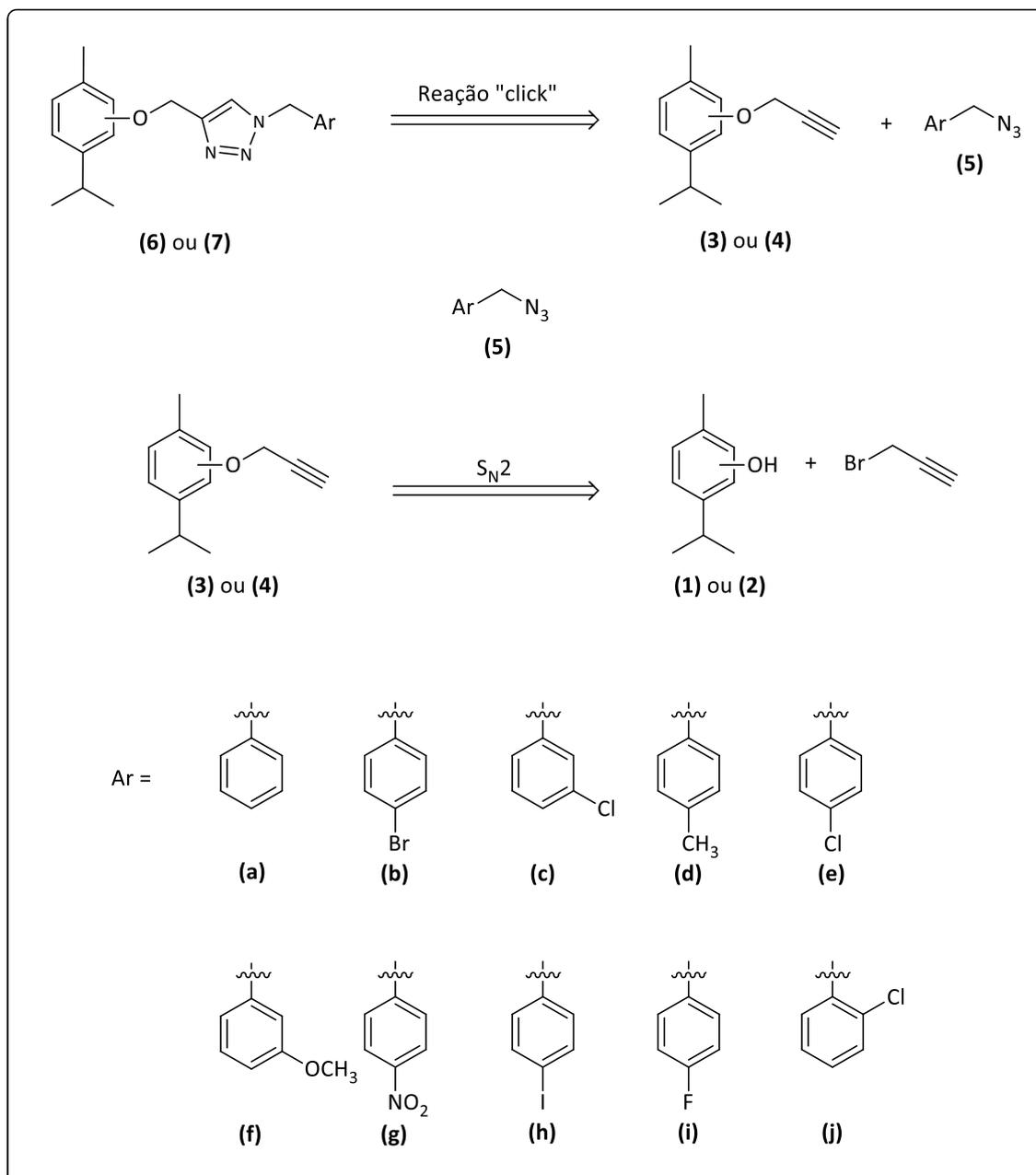
Quadro 1 – Exemplos de derivados 1,2,3-triazólicos bioativos.

| ESTRUTURA QUÍMICA   | ATIVIDADE BIOLÓGICA  |
|---|--|
|   | <p><b>Antibacteriana</b><br/>Apresenta boa atividade contra <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Escherichia coli</i> (GOVINDAIAH <i>et al.</i>, 2018).</p> |
|  | <p><b>Antifúngica</b><br/>Apresenta boa atividade contra <i>Aspergillus niger</i> e <i>Candida albicans</i> (MISHRA <i>et al.</i>, 2018).</p>            |
|  | <p><b>Antiparasitária</b><br/>Apresenta boa atividade contra <i>Trypanosoma cruzi</i> (ZIMMERMANN <i>et al.</i>, 2018).</p>                              |
|  | <p><b>Antiviral</b><br/>Apresenta boa atividade contra o vírus da hepatite C (LIU <i>et al.</i>, 2018).</p>  |

Além das atividades biológicas destacadas no quadro acima, ainda pode-se citar as atividades antioxidante (NARSIMHA; BATTULA; NAGAVELLI, 2018), anticancerígena (JANGANATI *et al.*, 2018; YU *et al.*, 2018), antidiabética (SAEEDI *et al.*, 2019), entre outras.

Conforme descrito anteriormente no presente trabalho, o timol (**1**) e o carvacrol (**2**) são substâncias com importantes bioatividades e com estruturas químicas semelhantes. Considerando as diferentes atividades biológicas relacionadas aos derivados 1,2,3-triazólicos e a possibilidade de utilizar o grupo 1,2,3-triazol para acoplar substâncias, imaginou-se que a associação entre o timol ou o carvacrol e diferentes grupos triazólicos, poderia originar compostos com melhor bioatividade em relação aos materiais de partida. Deste modo, serão descritas a síntese e a caracterização estrutural de dez derivados do timol e dez derivados do carvacrol, contendo o núcleo 1,2,3-triazólico.

A análise retrosintética para a síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos do timol e do carvacrol é apresentada no Esquema 3 (p. 26).



Esquema 3 - Análise retróssintética para a preparação dos derivados do timol e do carvacrol.

Conforme representado na análise retróssintética, a reação "click" (CuAAC) entre o timol ou o carvacrol alquilados (3 ou 4) e as diferentes benzilazidas (5), é a principal etapa na síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos 6 e 7. As benzilazidas (5) foram sintetizadas a partir de haletos de benzila comerciais, via substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) com a azida de

sódio. Os alquinos **3** e **4** foram sintetizados via  $S_N2$  entre o timol e o carvacrol, respectivamente, e o agente alquilante brometo de propargila (3-bromoprop-1-ino).

Na Figura 5 estão representadas as estruturas dos derivados 1,2,3-triazólicos, sintetizados conforme o plano sintético demonstrado no Esquema 3. Também são apresentadas as estruturas dos alquinos **3** e **4**, sintetizados a partir do timol e do carvacrol, nesta ordem.

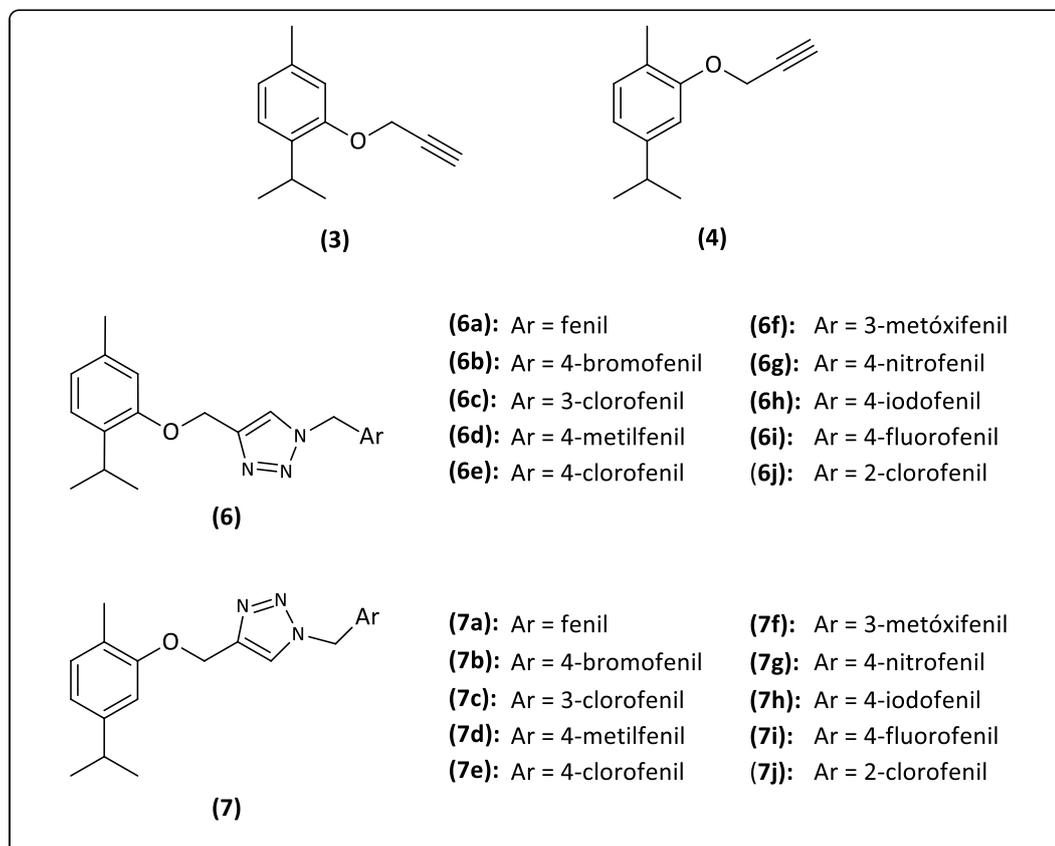


Figura 5 - Estruturas dos alquinos **3** e **4**, sintetizados a partir do timol e do carvacrol, respectivamente, e dos derivados 1,2,3-triazólicos sintetizados.

## 2.2 MATERIAL E MÉTODOS

### 2.2.1 Generalidades metodológicas

Os reagentes utilizados para a síntese dos compostos foram de grau puro para análise (P.A.). As substâncias timol, carvacrol, brometo de propargila (3-bromoprop-1-ino), bromometilbenzeno, 1-bromo-4-clorometilbenzeno, 1-bromometil-3-clorobenzeno, 1-clorometil-4-metilbenzeno, 1-cloro-4-clorometilbenzeno, 1-clorometil-3-metóxi-benzeno, 1-bromometil-4-nitrobenzeno, 1-bromometil-4-iodobenzeno, 1-clorometil-4-fluorobenzeno, 1-clorometil-2-clorobenzeno, sulfato de magnésio anidro, sulfato de cobre penta-hidratado, ascorbato de sódio, azida de sódio e sílica gel 60 foram adquiridas comercialmente da Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, Estados Unidos). Carbonato de sódio e cloreto de sódio foram adquiridos da Êxodo Científica (Sumaré, São Paulo, Brasil). Carbonato de potássio e dimetilsulfóxido foram adquiridos da Isofar (Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil). Acetato de etila, diclorometano e hexano foram adquiridos da CRQ (Diadema, São Paulo, Brasil). Acetona foi adquirida da Anidrol (Diadema, São Paulo, Brasil). Éter de petróleo foi adquirido da Química Moderna (Barueri, São Paulo, Brasil).

Para as análises por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizou-se cromatoplasmas de alumínio (sílica gel 60), com indicador ultravioleta (UV). Posteriormente à eluição, as cromatoplasmas foram visualizadas sob luz UV ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) e reveladas em solução reveladora de permanganato de potássio (3,0 g de permanganato de potássio –  $\text{KMnO}_4$ ; 20,0 g de carbonato de potássio –  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; 5,0 mL de hidróxido de sódio –  $\text{NaOH}$  – 5% m/v; 300 mL de água destilada).

Os compostos sintetizados (alquinos e derivados 1,2,3-triazólicos) foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando-se sílica gel 60 (70 – 230 mesh) como fase estacionária.

As faixas de fusão foram estipuladas no aparelho digital de ponto de fusão MQAPF – 302 (MICROQUÍMICA EQUIPAMENTOS LTDA).

Os espectros no infravermelho foram obtidos em espectrômetro PERKINELMER SPECTRUM 1000 (UFV), espectrômetro VARIAN 660-IR com acessório PIKE Gladi ATR (UFV) e espectrômetro BRUKER FT-IR INVENIO-S (Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ , 300 MHz e 400 MHz) e de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz e 100 MHz) foram obtidos em espectrômetro VARIAN MERCURY 300 (UFV) e espectrômetro AVANCE III HD (UDESC), respectivamente. O solvente utilizado foi o clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ).

Os espectros de massas foram obtidos em espectrômetro de massas CG-EM SHIMADZU CG-EM-QP5050A (UFV) e espectrômetro de massas CG-EM SHIMADZU QP2010 ULTRA (UDESC).

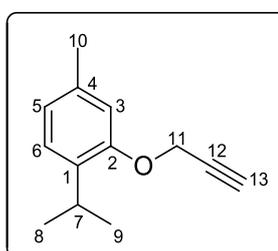
A nomenclatura dos compostos sintetizados foi obtida utilizando o software *ChemDraw Ultra* 12.0, versão 12.0.2, garantindo a aplicação correta das recomendações da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC).

Para as estruturas enumeradas apresentadas no procedimento sintético e nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , ressalta-se que a numeração representada pode não atender às recomendações da IUPAC, servem para fins de correlação entre as análises realizadas e as diferentes partes das moléculas.

## 2.3 PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS

### 2.3.1 Síntese dos alquinos terminais derivados do timol e do carvacrol

Síntese do 1-isopropil-4-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)-benzeno (**3**)



Em um balão de fundo redondo (250 mL) contendo timol (1,80 g; 12,0 mmol) e acetona (60 mL), adicionou-se carbonato de potássio (3,32 g; 24,0 mmol) e 3-bromoprop-1-ino (1,71 g; 14,4 mmol). Manteve-se essa mistura sob refluxo por 24 horas. Após o resfriamento da mistura a temperatura ambiente, adicionou-se água gelada (50 mL) e, posteriormente, realizou-se a extração com acetato de etila (3 x 30 mL). Reuniram-se os extratos orgânicos e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (25 mL), seca com sulfato de magnésio anidro ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Purificou-se o composto **3** em coluna cromatográfica de sílica gel com o eluente hexano – acetato de etila (10:1 v/v) e obteve-se o produto da reação como um óleo amarelo com 93% (2,10 g; 11,2 mmol) de rendimento.

**Característica:** óleo amarelo.

**CCD:**  $R_f = 0,70$  (hexano – acetato de etila 10:1 v/v).

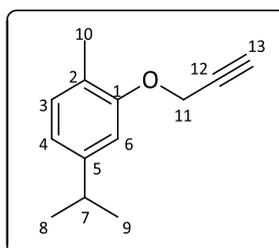
**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3291, 2959, 2924, 2868, 2122, 1612, 1578, 1504, 1451, 1416, 1244, 1161, 1094, 1034, 935, 810, 668, 629, 546, 488. O espectro é apresentado na Figura 7 (p. 64).

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,23 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,36 (s, 3H, H-10); 2,51 (t, 1H,  $J = 2,1$  Hz, H-13); 3,33 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 4,72 (d, 2H,  $J = 2,1$  Hz, H-11); 6,78 – 6,84 (m, 2H, H-3/H-5); 7,14 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz, H-6). O espectro é apresentado na Figura 8 (p. 65).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 21,3 (C-10); 22,8 (C-8/C-9); 26,4 (C-7); 56,0 (C-11); 75,0 (C-13); 79,1 (C-12); 113,0 (C-3); 122,2 (C-5); 126,1 (C-6); 134,7 (C-1); 136,2 (C-4); 154,7 (C-2). O espectro é apresentado na Figura 9 (p. 65).

**EM-IE, m/z (%):** 188 (36)  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ]; 173 (27), 158 (18), 145 (100), 105 (36), 91 (45), 77 (20), 43 (20). O espectro é apresentado na Figura 11 (p. 66).

Síntese do 4-isopropil-1-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)-benzeno (**4**)



Em um balão de fundo redondo (250 mL) contendo carvacrol (1,80 g; 12,0 mmol) e acetona (60 mL), adicionou-se carbonato de potássio (3,32 g; 24,0 mmol) e 3-bromoprop-1-ino (1,71 g; 14,4 mmol). Manteve-se essa mistura sob refluxo por 24 horas. Após o resfriamento da mistura a temperatura ambiente, adicionou-se água gelada (50 mL) e, posteriormente, realizou-se a extração com acetato de etila (3 x 30 mL). Reuniram-se os extratos orgânicos e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (25 mL), seca com sulfato de magnésio anidro ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Purificou-se o composto **4** em coluna cromatográfica de sílica gel com o eluente éter de petróleo – acetato de etila (10:1 v/v) e obteve-se o produto da reação como um óleo amarelo com 85% (1,91 g; 10,2 mmol) de rendimento.

**Característica:** óleo amarelo.

**CCD:**  $R_f = 0,36$  (éter de petróleo – acetato de etila 10:1 v/v).

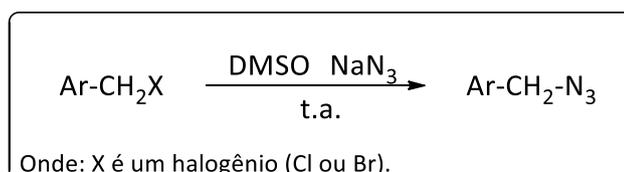
**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3291, 2959, 2925, 2869, 2121, 1613, 1580, 1511, 1456, 1420, 1364, 1288, 1262, 1240, 1175, 1127, 1034, 934, 851, 815, 717, 667, 640, 459. O espectro é apresentado na Figura 12 (p. 69).

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,27 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,23 (s, 3H, H-10); 2,52 (t, 1H,  $J = 2,4$  Hz, H-13); 2,90 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 4,73 (d, 2H,  $J = 2,4$  Hz, H-11); 6,81 (dd, 1H,  $J_1 = 7,6$  Hz e  $J_2 = 1,4$  Hz, H-4); 6,85 (d, 1H,  $J = 1,4$  Hz, H-6); 7,09 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz, H-3). O espectro é apresentado na Figura 13 (p. 70).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 15,8 (C-10); 24,1 (C-8/C-9); 34,1 (C-7); 56,0 (C-11); 75,1 (C-13); 79,1 (C-12); 110,3 (C-6); 119,1 (C-4); 124,5 (C-2); 130,6 (C-3); 147,8 (C-5); 155,7 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 14 (p. 70).

**EM-IE, m/z (%):** 188 (42)  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O} [\text{M}^{\dagger}]$ ; 173 (75), 145 (100), 105 (66), 91 (63), 77 (34), 39 (23). O espectro é apresentado na Figura 16 (p. 71).

### 2.3.2 Síntese das azidas aromáticas



Esquema 4 - Síntese de azidas aromáticas a partir de haletos de benzila.

A um balão de fundo redondo (100 mL) contendo dimetilsulfóxido (DMSO) (10,0 mL) e azida de sódio ( $\text{NaN}_3$ ) (4,00 equiv.), adicionou-se o haleto de benzila de interesse (1,00 equiv.).

Agitou-se a mistura reacional a temperatura ambiente. Após o término da reação, evidenciado por análise por CCD, adicionou-se água gelada (10,0 mL) e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (3 x 20,0 mL). Reuniram-se os extratos orgânicos e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl), seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada sob pressão reduzida, obtendo-se a azida orgânica de interesse.

As azidas benzílicas sintetizadas foram submetidas às análises espectroscópicas de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, com a finalidade de confirmar suas estruturas a partir de dados documentados na literatura. As substâncias azidometilbenzeno sintetizadas não são inéditas e apresentam caracterização descrita na literatura (BORGATI *et al.*, 2013; CARLETE, 2017; GAZOLLA *et al.*, 2018; LIMA *et al.*, 2019), assim, suas caracterizações não são apresentadas no presente trabalho. As estruturas dessas substâncias, juntamente de seus respectivos rendimentos de reação, são apresentadas na Figura 6.

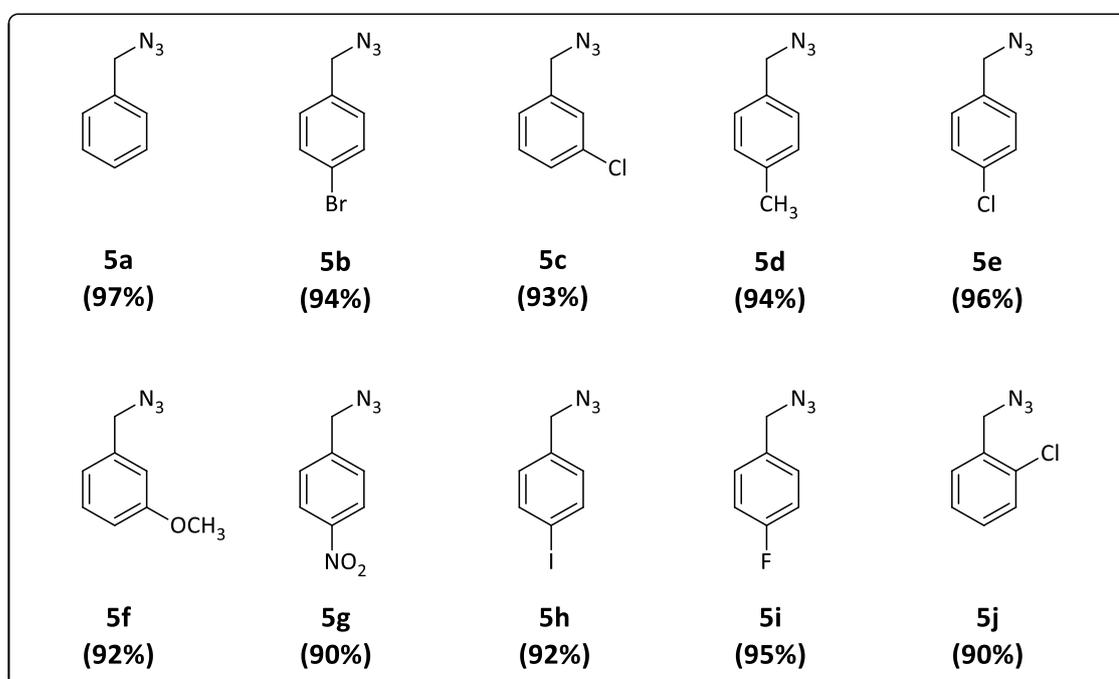
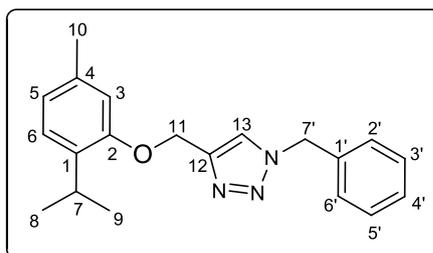


Figura 6 - Estruturas e rendimentos das azidas sintetizadas.

### 2.3.3 Síntese dos compostos triazólicos derivados do timol e do carvacrol

#### Síntese do 1-benzil-4-((2-isopropil-5-metilfenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (**6a**)



Em um frasco reacional (10 mL) adicionou-se benzilazida (**5a**) (0,124 g; 0,930 mmol; 1,00 equiv.), 1-isopropil-4-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)benzeno (**3**) (0,175 g; 0,930 mmol; 1,00 equiv.), ascorbato de sódio (0,074 g; 0,372 mmol), 1,50 mL de diclorometano e 1,50 mL de água. Em seguida, adicionou-se sulfato de cobre penta-hidratado ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) (0,047 g; 0,186 mmol) e agitou-se vigorosamente a mistura reacional a temperatura ambiente. Após o término da reação, evidenciado por análise por CCD, transferiu-se a mistura para um funil de separação e adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) (5,00 mL). Posteriormente, realizou-se a extração com acetato de etila (3 x 10,0 mL). Reuniram-se os extratos orgânicos e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Purificou-se o composto **6a** por coluna cromatográfica de sílica gel com o eluente hexano – acetato de etila (3:1 v/v) e obteve-se o produto da reação como um sólido branco com 73% (0,218 g; 0,678 mmol) de rendimento.

**Característica:** Sólido branco.

**CCD:**  $R_f = 0,33$  (hexano – acetato de etila 3:1 v/v).

**Faixa de fusão:** 68,3 – 69,1 °C.

**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3030, 2959, 2925, 2868, 1611, 1578, 1506, 1455, 1412, 1288, 1256, 1167, 1098, 1047, 1020, 943, 809, 733, 705, 591, 494, 455. O espectro é apresentado na Figura 35 (p. 105) no anexo.

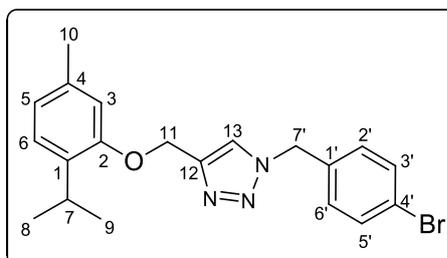
**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,16 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,31 (s, 3H, H-10); 3,24 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 5,20 (s, 2H, H-11); 5,55 (s, 2H, H-7'); 6,74 – 6,79 (m, 2H, H-3/H-5); 7,09 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz, H-6); 7,23 – 7,32 (m, 2H, H-2'/H-6'); 7,32 – 7,44 (m, 3H, H-3'/H-4'/H-5'); 7,49 (s, 1H, H-13). O espectro é apresentado na Figura 36 (p. 106) no anexo.

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 21,3 (C-10); 22,8 (C-8/C-9); 26,5 (C-7); 54,2 (C-7'); 62,6 (C-11); 112,9 (C-3); 121,8 (C-5); 122,2 (C-13); 126,0 (C-6); 128,0 (C-4'); 128,7 (C-2'/C-6'); 129,1 (C-3'/C-5'); 134,3 (C-1); 134,6 (C-1'); 136,4 (C-4); 145,3 (C-12); 155,3 (C-2). O espectro é apresentado na Figura 37 (p. 106) no anexo.

**EM-IE,  $m/z$  (%):** 321 (12)  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ]; 173 (14), 144 (50), 135 (37), 91 (100), 65 (11). O espectro é apresentado na Figura 39 (p. 107) no anexo.

Sintetizaram-se os compostos **6b – 6j** e **7a – 7j** empregando-se metodologia similar à apresentada para a síntese do composto **6a**. Entretanto, para a reação dos compostos **7a – 7j** utilizou-se o alquino 4-isopropil-1-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)-benzeno (**4**). Na sequência, estão apresentadas as informações referentes às reações e os dados obtidos para a identificação de cada substância.

Síntese do 1-(4-bromobenzil)-4-((2-isopropil-5-metilfenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (**6b**)



Obteve-se esse composto como um sólido branco (0,277 g; 0,692 mmol) com 92% de rendimento, empregando-se 4-bromobenzilazida (**5b**) (0,159 g; 0,750 mmol), 1-isopropil-4-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)benzeno (**3**) (0,141 g; 0,750 mmol), ascorbato de sódio (0,060 g; 0,300 mmol) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,038 g; 0,150 mmol).

**Característica:** Sólido branco.

**CCD:**  $R_f = 0,30$  (hexano – acetato de etila 3:1 v/v).

**Faixa de fusão:** 76,0 – 78,4 °C.

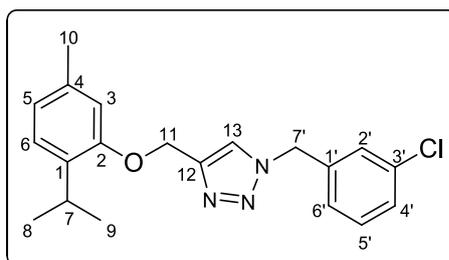
**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3130, 3086, 2957, 2923, 2866, 1607, 1576, 1503, 1455, 1404, 1287, 1250, 1164, 1090, 1046, 1013, 943, 812, 753, 682, 596, 487. O espectro é apresentado na Figura 40 (p. 108) no anexo.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,16 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,31 (s, 3H, H-10); 3,24 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 5,20 (s, 2H, H-11); 5,50 (s, 2H, H-7'); 6,73 – 6,81 (m, 2H, H-3/H-5); 7,10 (d, 2H,  $J = 8,1$  Hz, H-2'/H-6'); 7,14 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz, H-6); 7,46 – 7,55 (m, 3H, H-3'/H-5'/H-13). O espectro é apresentado na Figura 41 (p. 109) no anexo.

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 21,3 (C-10); 22,8 (C-8/C-9); 26,5 (C-7); 53,5 (C-7'); 62,5 (C-11); 112,9 (C-3); 121,9 (C-4'); 122,2 (C-5); 122,9 (C-13); 126,0 (C-6); 129,5 (C-2'/C-6'); 132,3 (C-3'/C-5'); 133,6 (C-1); 134,3 (C-1'); 136,4 (C-4); 145,5 (C-12); 155,2 (C-2). O espectro é apresentado na Figura 42 (p. 109) no anexo.

**EM-IE, m/z (%):** 400 (12)  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ]; 252 (10), 223 (27), 170 (81), 143 (66), 135 (100), 90 (35). O espectro é apresentado na Figura 44 (p. 110) no anexo.

Síntese do 1-(3-clorobenzil)-4-((2-isopropil-5-metilfenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (**6c**)



Obteve-se esse composto como um sólido branco (0,268 g; 0,753 mmol) com 90% de rendimento, empregando-se 3-clorobenzilazida (**5c**) (0,141 g; 0,840 mmol), 1-isopropil-4-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)benzeno (**3**) (0,158 g; 0,840 mmol), ascorbato de sódio (0,067 g; 0,336 mmol) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,042 g; 0,168 mmol).

**Característica:** Sólido branco.

**CCD:**  $R_f = 0,25$  (hexano – acetato de etila 3:1 v/v).

**Faixa de fusão:** 78,7 – 79,7 °C.

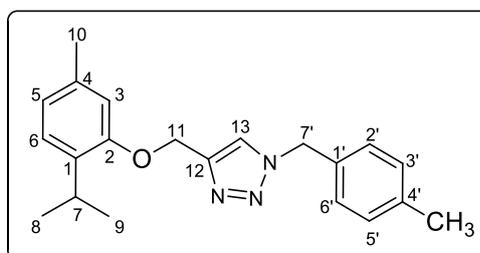
**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3141, 2958, 2923, 2868, 1611, 1577, 1503, 1432, 1346, 1252, 1165, 1048, 943, 810, 680, 593, 508, 433. O espectro é apresentado na Figura 45 (p. 111) no anexo.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,17 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,31 (s, 3H, H-10); 3,25 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 5,21 (s, 2H, H-11); 5,52 (s, 2H, H-7'); 6,75 – 6,80 (m, 2H, H-3/H-5); 7,04 – 7,18 (m, 2H, H-6/H-6'); 7,22 – 7,38 (m, 3H, H-2'/H-4'/H-5'); 7,52 (s, 1H, H-13). O espectro é apresentado na Figura 46 (p. 112) no anexo.

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 21,3 (C-10); 22,8 (C-8/C-9); 26,5 (C-7); 53,4 (C-7'); 62,5 (C-11); 112,9 (C-3); 121,9 (C-5); 122,3 (C-13); 125,9 (C-6); 126,0 (C-6'); 128,0 (C-4'); 129,0 (C-2'); 130,4 (C-5'); 134,3 (C-3'); 136,4 (C-4); 145,6 (C-12); 155,2 (C-2). O espectro é apresentado na Figura 47 (p. 112) no anexo.

**EM-IE, m/z (%):** 355 (13)  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ]; 207 (15), 178 (51), 149 (20), 135 (73), 125 (100), 91 (15). O espectro é apresentado na Figura 49 (p. 113) no anexo.

Síntese do 4-((2-isopropil-5-metilfenoxi)metil)-1-(4-metilbenzil)-1H-1,2,3-triazol (**6d**)



Obteve-se esse composto como um sólido branco (0,279 g; 0,832 mmol) com 93% de rendimento, empregando-se 4-metilbenzilazida (**5d**) (0,131 g; 0,890 mmol), 1-isopropil-4-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)benzeno (**3**) (0,168 g; 0,890 mmol), ascorbato de sódio (0,070 g; 0,356 mmol) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,045 g; 0,178 mmol).

**Característica:** Sólido branco.

**CCD:**  $R_f = 0,36$  (hexano – acetato de etila 3:1 v/v).

**Faixa de fusão:** 69,6 – 70,5 °C.

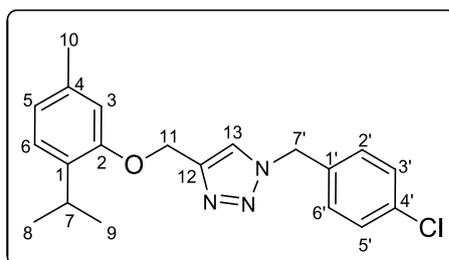
**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3135, 3026, 2958, 2923, 2868, 1611, 1578, 1504, 1456, 1414, 1346, 1287, 1252, 1165, 1093, 1048, 1020, 942, 808, 735, 594, 527, 475. O espectro é apresentado na Figura 50 (p. 114) no anexo.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,15 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  ou H-10); 2,35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  ou H-10); 3,23 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 5,18 (s, 2H, H-11); 5,49 (s, 2H, H-7'); 6,74 – 6,78 (m, 2H, H-3/H-5); 7,03 – 7,11 (m, 1H, H-6); 7,17 (s, 4H, H-2'/H-3'/H-5'/H-6'); 7,47 (s, 1H, H-13). O espectro é apresentado na Figura 51 (p. 115) no anexo.

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 21,2 ( $-\text{CH}_3$ ); 21,3 (C-10); 22,8 (C-8/C-9); 26,5 (C-7); 54,0 (C-7'); 62,6 (C-11); 113,0 (C-3); 121,9 (C-5); 122,2 (C-13); 126,0 (C-6); 128,1 (C-2'/C-6'); 129,8 (C-3'/C-5'); 131,6 (C-1'); 134,3 (C-1); 136,5 (C-4'); 138,7 (C-4); 145,3 (C-12); 155,3 (C-2). O espectro é apresentado na Figura 52 (p. 115) no anexo.

**EM-IE,  $m/z$  (%):** 335 (12)  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ]; 187 (15), 158 (38), 135 (30), 105 (100), 91 (12). O espectro é apresentado na Figura 54 (p. 116) no anexo.

**Síntese do 1-(4-clorobenzil)-4-((2-isopropil-5-metilfenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (6e)**



Obteve-se esse composto como um sólido branco (0,239 g; 0,672 mmol) com 80% de rendimento, empregando-se 4-clorobenzilazida (**5e**) (0,141 g; 0,840 mmol), 1-isopropil-4-

metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)benzeno (**3**) (0,158 g; 0,840 mmol), ascorbato de sódio (0,067 g; 0,336 mmol) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,042 g; 0,168 mmol).

**Característica:** Sólido branco.

**CCD:**  $R_f = 0,34$  (hexano – acetato de etila 3:1 v/v).

**Faixa de fusão:** 80,2 – 82,3 °C.

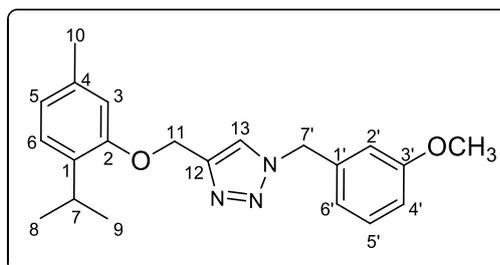
**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3131, 3088, 2958, 2924, 2868, 1609, 1577, 1493, 1456, 1409, 1326, 1287, 1252, 1165, 1090, 1047, 1016, 943, 847, 811, 756, 685, 595, 500, 429. O espectro é apresentado na Figura 17 (p. 76).

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,17 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,31 (s, 3H, H-10); 3,24 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 5,20 (s, 2H, H-11); 5,51 (s, 2H, H-7'); 6,76 – 6,80 (m, 2H, H-3/H-5); 7,10 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz, H-6); 7,21 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz, H-2'/H-6'); 7,35 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz, H-3'/H-5'); 7,51 (s, 1H, H-13). O espectro é apresentado na Figura 18 (p. 77).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 21,3 (C-10); 22,8 (C-8/C-9); 26,5 (C-7); 53,4 (C-7'); 62,5 (C-11); 112,9 (C-3); 121,9 (C-5); 122,2 (C-13); 126,0 (C-6); 129,3 (C-2'/C-3'/C-5'/C-6'); 133,1 (C-4'); 134,3 (C-1'); 134,8 (C-1); 136,4 (C-4); 145,5 (C-12); 155,2 (C-2). O espectro é apresentado na Figura 19 (p. 77).

**EM-IE, m/z (%):** 355 (11)  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ]; 207 (12), 178 (35), 135 (58), 125 (100), 91 (11). O espectro é apresentado na Figura 21 (p. 78).

Síntese do 4-((2-isopropil-5-metilfenoxi)metil)-1-(3-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol (**6f**)



Obteve-se esse composto como um sólido branco (0,260 g; 0,740 mmol) com 88% de rendimento, empregando-se 3-metoxibenzilazida (**5f**) (0,137 g; 0,840 mmol), 1-isopropil-4-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)benzeno (**3**) (0,158 g; 0,840 mmol), ascorbato de sódio (0,067 g; 0,336 mmol) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,042 g; 0,168 mmol).

**Característica:** Sólido branco.

**CCD:**  $R_f = 0,27$  (hexano – acetato de etila 3:1 v/v).

**Faixa de fusão:** 47,4 – 50,4 °C.

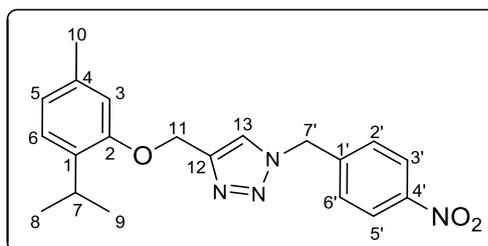
**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3140, 3051, 2958, 2868, 2837, 1603, 1585, 1493, 1454, 1344, 1286, 1255, 1165, 1093, 1045, 943, 810, 737, 688, 594, 444. O espectro é apresentado na Figura 55 (p. 117) no anexo.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,10 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,25 (s, 3H, H-10); 3,18 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 3,72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 5,14 (s, 2H, H-11); 5,45 (s, 2H, H-7'); 6,69 – 6,74 (m, 3H, H-3/H-4'/H-5); 6,76 – 6,86 (m, 2H, H-2'/H-6'); 7,01 – 7,05 (m, 1H, H-6); 7,19 – 7,26 (m, 1H, H-5'); 7,45 (s, 1H, H-13). O espectro é apresentado na Figura 56 (p. 118) no anexo.

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 21,3 (C-10); 22,8 (C-8/C-9); 26,6 (C-7); 54,1 (-OCH<sub>3</sub>); 55,3 (C-7'); 62,6 (C-11); 113,0 (C-3); 113,5 (C-4'); 114,3 (C-2'); 120,2 (C-6'); 121,9 (C-5); 122,3 (C-13); 126,0 (C-6); 130,2 (C-5'); 134,3 (C-1); 136,1 (C-4); 136,5 (C-1'); 145,4 (C-12); 155,3 (C-2); 160,1 (C-3'). O espectro é apresentado na Figura 57 (p. 118) no anexo.

**EM-IE, m/z (%):** 351 (22) C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>]; 207 (21), 174 (36), 135 (27), 121 (100), 91 (20). O espectro é apresentado na Figura 59 (p. 119) no anexo.

Síntese do 4-((2-isopropil-5-metilfenoxi)metil)-1-(4-nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol (**6g**)



Obteve-se esse composto como um sólido amarelo (0,287 g; 0,783 mmol) com 96% de rendimento, empregando-se 4-nitrobenzilazida (**5g**) (0,146 g; 0,820 mmol), 1-isopropil-4-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)benzeno (**3**) (0,154 g; 0,820 mmol), ascorbato de sódio (0,065 g; 0,328 mmol) e CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0,041 g; 0,164 mmol).

**Característica:** Sólido amarelo.

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,20 (hexano – acetato de etila 2:1 v/v).

**Faixa de fusão:** 87,4 – 88,1 °C.

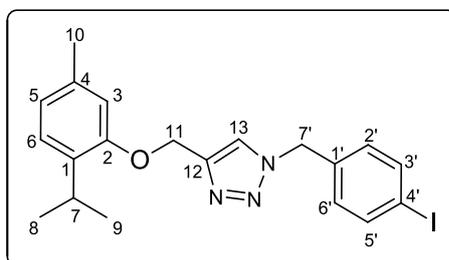
**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3141, 3080, 2959, 2925, 2868, 1608, 1578, 1520, 1505, 1458, 1414, 1344, 1287, 1252, 1165, 1093, 1047, 1032, 942, 857, 808, 733, 718, 594, 471. O espectro é apresentado na Figura 60 (p. 120) no anexo.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,10 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,25 (s, 3H, H-10); 3,18 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 5,17 (s, 2H, H-11); 5,61 (s, 2H, H-7'); 6,69 – 6,76 (m, 2H, H-3/H-5); 7,04 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz, H-6); 7,34 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz, H-2'/H-6'); 7,53 (s, 1H, H-13); 8,13 – 8,20 (m, 2H, H-3'/H-5'). O espectro é apresentado na Figura 61 (p. 121) no anexo.

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 21,3 (C-10); 22,8 (C-8/C-9); 26,6 (C-7); 53,1 (C-7'); 62,5 (C-11); 112,9 (C-3); 122,0 (C-5); 122,5 (C-13); 124,3 (C-3'/C-5'); 126,1 (C-6); 128,5 (C-2'/C-6'); 134,3 (C-1); 136,5 (C-4); 141,7 (C-1'/C-12); 146,0 (C-4'); 155,2 (C-2). O espectro é apresentado na Figura 62 (p. 121) no anexo.

**EM-IE,  $m/z$  (%):** 366 (11)  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$  [ $\text{M}^+$ ]; 189 (27), 150 (29), 135 (100), 106 (55), 91 (21), 78 (26). O espectro é apresentado na Figura 64 (p. 122) no anexo.

Síntese do 1-(4-iodobenzil)-4-((2-isopropil-5-metilfenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (**6h**)



Obteve-se esse composto como um sólido branco (0,231 g; 0,516 mmol) com 77% de rendimento, empregando-se 4-iodobenzilazida (**5h**) (0,174 g; 0,670 mmol), 1-isopropil-4-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)benzeno (**3**) (0,126 g; 0,670 mmol), ascorbato de sódio (0,053 g; 0,268 mmol) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,033 g; 0,134 mmol).

**Característica:** Sólido branco.

**CCD:**  $R_f = 0,27$  (hexano – acetato de etila 3:1 v/v).

**Faixa de fusão:** 92,8 – 94,2 °C.

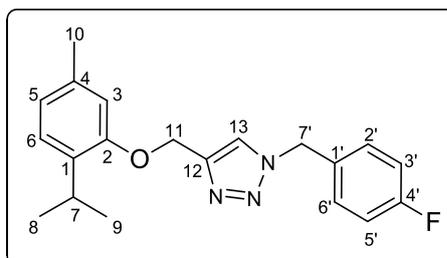
**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3143, 2960, 2919, 2860, 1609, 1578, 1486, 1459, 1408, 1350, 1251, 1218, 1158, 1095, 1049, 1009, 939, 835, 813, 796, 756, 592, 483. O espectro é apresentado na Figura 65 (p. 123) no anexo.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,10 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,25 (s, 3H, H-10); 3,18 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 5,14 (s, 2H, H-11); 5,42 (s, 2H, H-7'); 6,69 – 6,75 (m, 2H, H-3/H-5); 6,95 (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz, H-2'/H-6'); 7,04 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz, H-6); 7,44 (s, 1H, H-13); 7,65 (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz, H-3'/H-5'). O espectro é apresentado na Figura 66 (p. 124) no anexo.

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 21,3 (C-10); 22,8 (C-8/C-9); 26,6 (C-7); 53,6 (C-7'); 62,6 (C-11); 94,5 (C-4'); 113,0 (C-3); 121,9 (C-5); 122,3 (C-13); 126,1 (C-6); 129,7 (C-2'/C-6'); 134,3 (C-1); 136,5 (C-4); 138,3 (C-3'/C-5'); 145,6 (C-12); 155,3 (C-2). O espectro é apresentado na Figura 67 (p. 124) no anexo.

**EM-IE,  $m/z$  (%):** 447 (25)  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{IN}_3\text{O}$  [ $\text{M}^{\dagger}$ ]; 299 (15), 150 (29), 270 (34), 217 (100), 143 (56), 135 (85), 90 (52), 44(16). O espectro é apresentado na Figura 69 (p. 125) no anexo.

Síntese do 1-(4-fluorobenzil)-4-((2-isopropil-5-metilfenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (**6i**)



Obteve-se esse composto como um sólido branco (0,206 g; 0,607 mmol) com 69% de rendimento, empregando-se 4-fluorobenzilazida (**5i**) (0,133 g; 0,880 mmol), 1-isopropil-4-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)benzeno (**3**) (0,166 g; 0,880 mmol), ascorbato de sódio (0,070 g; 0,352 mmol) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,044 g; 0,176 mmol).

**Característica:** Sólido branco.

**CCD:**  $R_f = 0,22$  (hexano – acetato de etila 3:1 v/v).

**Faixa de fusão:** 75,2 – 76,8 °C.

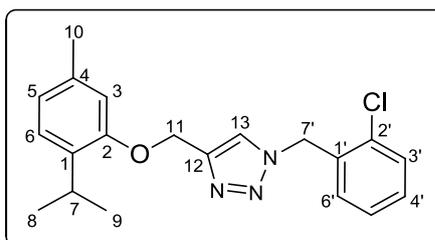
**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3139, 2964, 2923, 2864, 1604, 1579, 1508, 1458, 1414, 1348, 1285, 1252, 1223, 1156, 1092, 1050, 1012, 936, 833, 803, 768, 685, 645, 587, 530, 484. O espectro é apresentado na Figura 70 (p. 126) no anexo.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,08 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,23 (s, 3H, H-10); 3,16 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 5,12 (s, 2H, H-11); 5,43 (s, 2H, H-7'); 6,67 – 6,71 (m, 2H, H-3/H-5); 6,93 – 7,05 (m, 3H, H-3'/H-5'/H-6); 7,15 – 7,23 (m, 2H, H-2'/H-6'); 7,42 (s, 1H, H-13). O espectro é apresentado na Figura 71 (p. 127) no anexo.

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 21,3 (C-10); 22,8 (C-8/C-9); 26,6 (C-7); 53,4 (C-7'); 62,6 (C-11); 113,0 (C-3); 116,0/116,2 (C-3'/C-5'); 121,9 (C-5); 122,2 (C-13); 126,1 (C-6); 129,8/129,9 (C-2'/C-6'); 130,5 (C-1'); 134,3 (C-1); 136,5 (C-4); 145,5 (C-12); 155,3 (C-2); 161,6 (C-4'). O espectro é apresentado na Figura 72 (p. 127) no anexo.

**EM-IE, m/z (%):** 339 (17)  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ]; 191 (10), 162 (38), 149 (14), 135 (41), 109 (100). O espectro é apresentado na Figura 74 (p. 128) no anexo.

**Síntese do 1-(2-clorobenzil)-4-((2-isopropil-5-metilfenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (6j)**



Obeve-se esse composto como um óleo levemente amarelado (0,281 g; 0,837 mmol) com 94% de rendimento, empregando-se 2-clorobenzilazida (**5j**) (0,141 g; 0,840 mmol), 1-isopropil-4-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)benzeno (**3**) (0,158 g; 0,840 mmol), ascorbato de sódio (0,067 g; 0,336 mmol) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,042 g; 0,168 mmol).

**Característica:** Óleo levemente amarelado.

**CCD:**  $R_f = 0,33$  (hexano – acetato de etila 3:1 v/v).

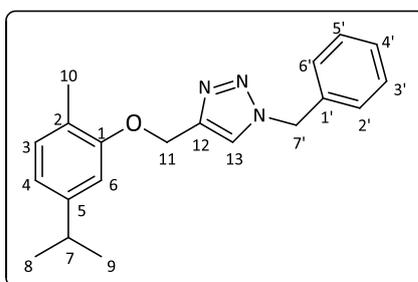
**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3146, 2959, 2920, 2867, 1611, 1576, 1504, 1446, 1412, 1346, 1288, 1252, 1165, 1093, 1046, 943, 810, 748, 682, 593, 436. O espectro é apresentado na Figura 75 (p. 129) no anexo.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,16 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,30 (s, 3H, H-10); 3,24 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 5,20 (s, 2H, H-11); 5,67 (s, 2H, H-7'); 6,71 – 6,80 (m, 2H, H-3/H-5); 7,08 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz, H-6'); 7,16 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz, H-6); 7,20 – 7,36 (m, 2H, H-4'/H-5'); 7,43 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz, H-3'); 7,60 (s, 1H, H-13). O espectro é apresentado na Figura 76 (p. 130) no anexo.

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 21,3 (C-10); 22,7 (C-8/C-9); 26,7 (C-7); 51,4 (C-7'); 62,7 (C-11); 113,1 (C-3); 121,9 (C-5); 122,7 (C-13); 126,1 (C-6); 127,6 (C-5'); 129,9 (C-4'); 130,2 (C-3'); 132,6 (C-6'); 133,4 (C-1); 134,4 (C-2'); 136,4 (C-4); 145,3 (C-12); 155,4 (C-2). O espectro é apresentado na Figura 77 (p. 130) no anexo.

**EM-IE, m/z (%):** 355 (16)  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ]; 207 (16), 178 (57), 135 (54), 125 (100), 91 (11). O espectro é apresentado na Figura 79 (p. 131) no anexo.

Síntese do 1-benzil-4-((5-isopropil-2-metilfenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (**7a**)



Obteve-se esse composto como um sólido branco (0,185 g; 0,576 mmol) com 62% de rendimento, empregando-se benzilazida (**5a**) (0,124 g; 0,930 mmol), 4-isopropil-1-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)-benzeno (**4**) (0,175 g; 0,930 mmol), ascorbato de sódio (0,074 g; 0,372 mmol) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,047 g; 0,186 mmol).

**Característica:** Sólido branco.

**CCD:**  $R_f = 0,32$  (éter de petróleo – acetato de etila 4:1 v/v).

**Faixa de fusão:** 62,4 – 63,7 °C.

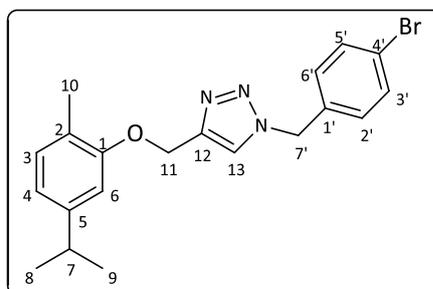
**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3140, 3030, 2957, 2925, 2869, 1611, 1580, 1510, 1456, 1419, 1333, 1250, 1177, 1128, 1048, 1014, 938, 849, 815, 747, 720, 697, 642, 575, 461. O espectro é apresentado na Figura 85 (p. 135) no anexo.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,21 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,15 (s, 3H, H-10); 2,84 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 5,21 (s, 2H, H-11); 5,52 (s, 2H, H-7'); 6,72 – 6,82 (m, 2H, H-4/H-6); 7,04 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz, H-3); 7,22 – 7,29 (m, 2H, H-2'/H-6'); 7,31 – 7,41 (m, 3H, H-3'/H-4'/H-5'); 7,51 (s, 1H, H-13). O espectro é apresentado na Figura 86 (p. 136) no anexo.

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 15,9 (C-10); 24,1 (C-8/C-9); 34,1 (C-7); 54,2 (C-7'); 62,5 (C-11); 110,2 (C-6); 118,8 (C-4); 122,3 (C-13); 124,3 (C-2); 128,0 (C-4'); 128,8 (C-2'/C-6'); 129,1 (C-3'/C-5'); 130,6 (C-3); 134,6 (C-1'); 145,4 (C-12); 148,0 (C-5); 156,3 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 87 (p. 136) no anexo.

**EM-IE,  $m/z$  (%):** 321 (23)  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ]; 144 (67), 135 (42), 91 (100), 65 (14). O espectro é apresentado na Figura 89 (p. 137) no anexo.

**Síntese do 1-(4-bromobenzil)-4-((5-isopropil-2-metilfenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (7b)**



Obteve-se esse composto como um sólido branco (0,220 g; 0,550 mmol) com 73% de rendimento, empregando-se 4-bromobenzilazida (**5b**) (0,159 g; 0,750 mmol), 4-isopropil-1-

metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)-benzeno (**4**) (0,141 g; 0,750 mmol), ascorbato de sódio (0,060 g; 0,300 mmol) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,038 g; 0,150 mmol).

**Característica:** Sólido branco.

**CCD:**  $R_f = 0,26$  (éter de petróleo – acetato de etila 3:1 v/v).

**Faixa de fusão:** 86,4 – 87,4 °C.

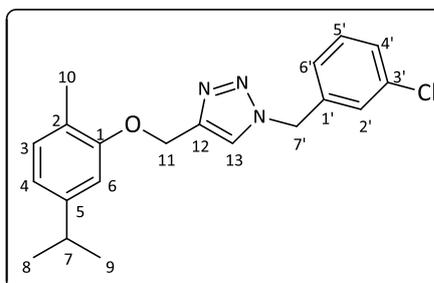
**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3137, 2957, 2924, 2868, 2022, 1611, 1578, 1510, 1489, 1459, 1417, 1334, 1249, 1177, 1127, 1071, 1048, 1011, 937, 847, 813, 736, 641, 479. O espectro é apresentado na Figura 90 (p. 138) no anexo.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,22 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,17 (s, 3H, H-10); 2,85 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 5,22 (s, 2H, H-11); 5,48 (s, 2H, H-7'); 6,72 – 6,85 (m, 2H, H-4/H-6); 7,05 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz, H-3); 7,14 (d, 2H;  $J = 7,6$  Hz, H-2'/H-6'); 7,45 – 7,53 (m, 3H, H-3'/H-5'/H-13). O espectro é apresentado na Figura 91 (p. 139) no anexo.

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 15,9 (C-10); 24,1 (C-8/C-9); 34,0 (C-7); 53,5 (C-7'); 62,4 (C-11); 110,2 (C-6); 118,8 (C-4); 122,3 (C-4'); 122,9 (C-13); 124,2 (C-2); 129,6 (C-3); 130,6 (C-2'/C-6'); 132,3 (C-3'/C-5'); 133,6 (C-1'); 145,5 (C-12); 148,0 (C-5); 156,2 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 92 (p. 139) no anexo.

**EM-IE, m/z (%):** 400 (18)  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ]; 223 (41), 170 (98), 143 (81), 135 (100), 90 (47), 39 (10). O espectro é apresentado na Figura 94 (p. 140) no anexo.

Síntese do 1-(3-clorobenzil)-4-((5-isopropil-2-metilfenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (**7c**)



Obteve-se esse composto como um sólido branco (0,256 g; 0,719 mmol) com 86% de rendimento, empregando-se 3-clorobenzilazida (**5c**) (0,141 g; 0,840 mmol), 4-isopropil-1-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)-benzeno (**4**) (0,158 g; 0,840 mmol), ascorbato de sódio (0,067 g; 0,336 mmol) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,042 g; 0,168 mmol).

**Característica:** Sólido branco.

**CCD:**  $R_f = 0,34$  (éter de petróleo – acetato de etila 3:1 v/v).

**Faixa de fusão:** 60,1 – 61,5 °C.

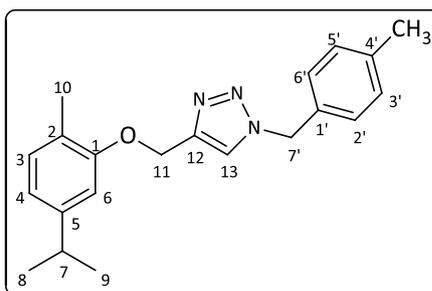
**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3138, 2957, 2924, 2869, 1611, 1577, 1510, 1459, 1418, 1335, 1248, 1127, 1048, 1014, 938, 866, 814, 768, 736, 680, 641, 578, 510, 434. O espectro é apresentado na Figura 95 (p. 141) no anexo.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,22 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,17 (s, 3H, H-10); 2,86 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 5,23 (s, 2H, H-11); 5,51 (s, 2H, H-7'); 6,72 – 6,85 (m, 2H, H-4/H-6); 7,06 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz, H-3); 7,11 – 7,17 (m, 1H, H-6'); 7,23 – 7,36 (m, 3H, H-2'/H-4'/H-5'); 7,55 (s, 1H, H-13). O espectro é apresentado na Figura 96 (p. 142) no anexo.

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 15,9 (C-10); 24,1 (C-8/C-9); 34,0 (C-7); 53,4 (C-7'); 62,4 (C-11); 110,2 (C-6); 118,8 (C-4); 122,4 (C-13); 124,2 (C-2); 126,0 (C-6'); 128,0 (C-4'); 129,0 (C-2'); 130,4 (C-3); 130,6 (C-5'); 135,0 (C-3'); 136,5 (C-1'); 145,6 (C-12); 148,0 (C-5); 156,2 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 97 (p. 142) no anexo.

**EM-IE, m/z (%):** 355 (16)  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ]; 178 (56), 150 (23), 135 (58), 125 (100), 91 (14). O espectro é apresentado na Figura 99 (p. 143) no anexo.

Síntese do 4-((5-isopropil-2-metilfenoxi)metil)-1-(4-metilbenzil)-1H-1,2,3-triazol (**7d**)



Obteve-se esse composto como um sólido branco (0,279 g; 0,832 mmol) com 93% de rendimento, empregando-se 4-metilbenzilazida (**5d**) (0,131 g; 0,890 mmol), 4-isopropil-1-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)-benzeno (**4**) (0,168 g; 0,890 mmol), ascorbato de sódio (0,070 g; 0,356 mmol) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,045 g; 0,178 mmol).

**Característica:** Sólido branco.

**CCD:**  $R_f = 0,36$  (éter de petróleo – acetato de etila 3:1 v/v).

**Faixa de fusão:** 62,6 – 64,3 °C.

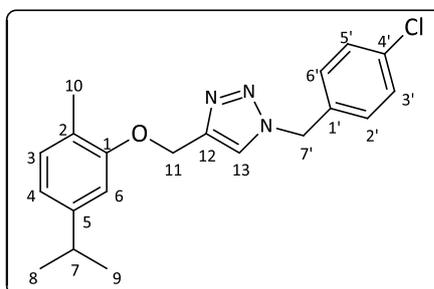
**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3136, 2957, 2924, 2868, 2028, 1611, 1580, 1512, 1458, 1418, 1332, 1249, 1177, 1127, 1048, 1016, 937, 847, 812, 758, 642, 528, 475. O espectro é apresentado na Figura 100 (p. 144) no anexo.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,21 (d, 6H,  $J_1 = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,16 (s, 3H, H-10); 2,35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,85 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 5,21 (s, 2H, H-11); 5,49 (s, 2H, H-7'); 6,71 – 6,83 (m, 2H, H-4/H-6); 7,05 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz, H-3); 7,18 (s, 4H, H-2'/H-3'/H-5'/H-6'); 7,48 (s, 1H, H-13). O espectro é apresentado na Figura 101 (p. 145) no anexo.

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 15,9 (C-10); 21,1 ( $-\text{CH}_3$ ); 24,1 (C-8/C-9); 34,0 (C-7); 54,0 (C-7'); 62,5 (C-11); 110,1 (C-6); 118,7 (C-4); 122,2 (C-13); 124,3 (C-2); 128,0 (C-2'/C-6'); 129,8 (C-3'/C-5'); 130,5 (C-3); 131,5 (C-1'); 138,7 (C-4'); 145,2 (C-12); 148,0 (C-5); 156,3 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 102 (p. 145) no anexo.

**EM-IE, m/z (%):** 335 (13)  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ]; 158 (38), 135 (21), 105 (100), 91 (10), 79 (10). O espectro é apresentado na Figura 104 (p. 146) no anexo.

Síntese do 1-(4-clorobenzil)-4-((5-isopropil-2-metilfenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (**7e**)



Obteve-se esse composto como um sólido branco (0,236 g; 0,663 mmol) com 79% de rendimento, empregando-se 4-clorobenzilazida (**5e**) (0,141 g; 0,840 mmol), 4-isopropil-1-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)-benzeno (**4**) (0,158 g; 0,840 mmol), ascorbato de sódio (0,067 g; 0,336 mmol) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,042 g; 0,168 mmol).

**Característica:** Sólido branco.

**CCD:**  $R_f = 0,26$  (éter de petróleo – acetato de etila 3:1 v/v).

**Faixa de fusão:** 80,3 – 81,4 °C.

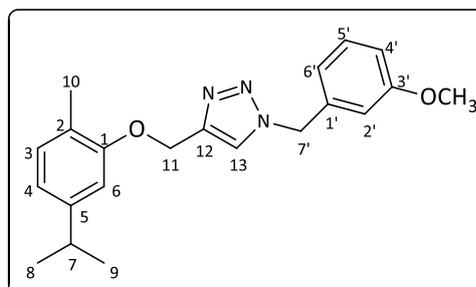
**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3078, 2954, 2926, 2866, 2034, 1611, 1579, 1493, 1459, 1421, 1327, 1287, 1253, 1212, 1179, 1126, 1034, 946, 845, 818, 766, 736, 641, 582, 503, 425. O espectro é apresentado na Figura 105 (p. 147) no anexo.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,21 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,16 (s, 3H, H-10); 2,85 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 5,22 (s, 2H, H-11); 5,50 (s, 2H, H-7'); 6,72 – 6,81 (m, 2H, H-4/H-6); 7,05 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz, H-3); 7,20 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz, H-2'/H-6'); 7,34 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz, H-3'/H-5'); 7,51 (s, 1H, H-13). O espectro é apresentado na Figura 106 (p. 148) no anexo.

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 15,9 (C-10); 24,1 (C-8/C-9); 34,1 (C-7); 53,4 (C-7'); 62,5 (C-11); 110,2 (C-6); 118,8 (C-4); 122,3 (C-13); 124,3 (C-2); 129,3 (C-2'/C-3'/C-5'/C-6'); 130,6 (C-3); 133,1 (C-4'); 134,8 (C-1'); 145,6 (C-12); 148,1 (C-5); 156,3 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 107 (p. 148) no anexo.

**EM-IE,  $m/z$  (%):** 355 (15)  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ]; 178 (47), 150 (21), 135 (52), 125 (100), 89 (14). O espectro é apresentado na Figura 109 (p. 149) no anexo.

Síntese do 4-((5-isopropil-2-metilfenoxi)metil)-1-(3-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol (**7f**)



Obteve-se esse composto como um sólido branco (0,200 g; 0,569 mmol) com 68% de rendimento, empregando-se 3-metoxibenzilazida (**5f**) (0,137 g; 0,840 mmol), 4-isopropil-1-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)-benzeno (**4**) (0,158 g; 0,840 mmol), ascorbato de sódio (0,067 g; 0,336 mmol) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,042 g; 0,168 mmol).

**Característica:** Sólido branco.

**CCD:**  $R_f = 0,32$  (éter de petróleo – acetato de etila 3:1 v/v).

**Faixa de fusão:** 69,4 – 70,2 °C.

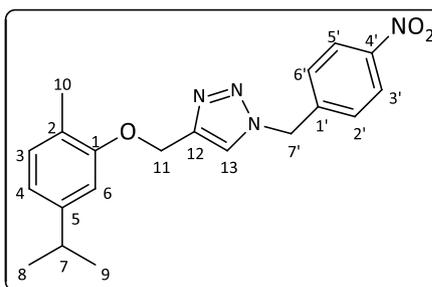
**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3136, 2957, 2924, 2869, 2835, 1602, 1510, 1492, 1456, 1418, 1334, 1287, 1250, 1175, 1127, 1045, 1014, 938, 851, 814, 768, 746, 689, 641, 556, 444. O espectro é apresentado na Figura 110 (p. 150) no anexo.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,21 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,16 (s, 3H, H-10); 2,85 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 3,77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 5,21 (s, 2H, H-11); 5,50 (s, 2H, H-7'); 6,70 – 6,92 (m, 5H, H-2'/H-4/H-4'/H-6/H-6'); 7,04 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz, H-3); 7,28 (t, 1H,  $J = 7,9$  Hz, H-5'); 7,51 (s, 1H, H-13). O espectro é apresentado na Figura 111 (p. 151) no anexo.

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 15,9 (C-10); 24,1 (C-8/C-9); 34,1 (C-7); 54,1 ( $\text{OCH}_3$ ); 55,3 (C-7'); 62,5 (C-11); 110,2 (C-6); 113,6 (C-4'); 114,3 (C-2'); 118,8 (C-4); 120,2 (C-6'); 122,4 (C-13); 124,3 (C-2); 130,2 (C-5'); 130,6 (C-3); 136,1 (C-1'); 145,4 (C-12); 148,0 (C-5); 156,3 (C-1); 160,1 (C-3'). O espectro é apresentado na Figura 112 (p. 151) no anexo.

**EM-IE, m/z (%):** 351 (22)  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ]; 174 (55), 135 (30), 121 (100), 91 (32). O espectro é apresentado na Figura 114 (p. 152) no anexo.

Síntese do 4-((5-isopropil-2-metilfenoxi)metil)-1-(4-nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol (**7g**)



Obteve-se esse composto como um sólido amarelo (0,223 g; 0,609 mmol) com 74% de rendimento, empregando-se 4-nitrobenzilazida (**5g**) (0,146 g; 0,820 mmol), 4-isopropil-1-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)-benzeno (**4**) (0,154 g; 0,820 mmol), ascorbato de sódio (0,065 g; 0,328 mmol) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,041 g; 0,164 mmol).

**Característica:** Sólido amarelo.

**CCD:**  $R_f = 0,10$  (éter de petróleo – acetato de etila 3:1 v/v).

**Faixa de fusão:** 112,0 – 112,7 °C.

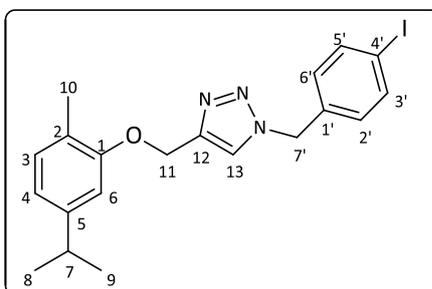
**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3383, 3114, 3078, 2957, 2927, 2866, 2361, 1607, 1579, 1517, 1459, 1422, 1342, 1253, 1211, 1179, 1125, 1034, 946, 857, 817, 745, 718, 700, 642, 582, 495. O espectro é apresentado na Figura 22 (p. 81).

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,21 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,16 (s, 3H, H-10); 2,85 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 5,25 (s, 2H, H-11); 5,66 (s, 2H, H-7'); 6,73 – 6,82 (m, 2H, H-4/H-6); 7,05 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz, H-3); 7,39 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz, H-2'/H-6'); 7,60 (s, 1H, H-13); 8,22 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz, H-3'/H-5'). O espectro é apresentado na Figura 23 (p. 82).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 15,9 (C-10); 24,1 (C-8/C-9); 34,1 (C-7); 53,1 (C-7'); 62,4 (C-11); 110,2 (C-6); 118,9 (C-4); 122,6 (C-13); 124,3 (C-2/C-3'/C-5'); 128,5 (C-2'/C-6'); 130,6 (C-3); 141,7 (C-1'/C-12); 146,0 (C-4'); 148,1 (C-5); 156,2 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 24 (p. 82).

**EM-IE,  $m/z$  (%):** 366 (16)  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$  [ $\text{M}^+$ ]; 207 (9), 189 (38), 150 (61), 135 (100), 106 (67), 91 (24), 78 (30). O espectro é apresentado na Figura 26 (p. 83).

Síntese do 1-(4-iodobenzil)-4-((5-isopropil-2-metilfenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (**7h**)



Obteve-se esse composto como um sólido branco (0,189 g; 0,422 mmol) com 63% de rendimento, empregando-se 4-iodobenzilazida (**5h**) (0,174 g; 0,670 mmol), 4-isopropil-1-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)-benzeno (**4**) (0,126 g; 0,670 mmol), ascorbato de sódio (0,053 g; 0,268 mmol) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,033 g; 0,134 mmol).

**Característica:** Sólido branco.

**CCD:**  $R_f = 0,32$  (éter de petróleo – acetato de etila 3:1 v/v).

**Faixa de fusão:** 96,7 – 98,4 °C.

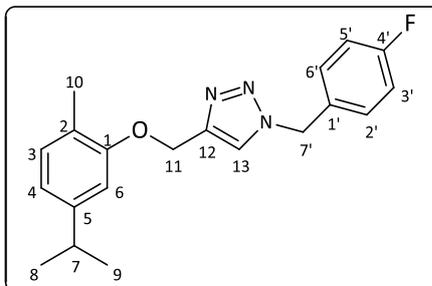
**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3119, 3074, 2950, 2922, 2866, 1611, 1581, 1511, 1485, 1421, 1286, 1254, 1179, 1126, 1036, 1008, 945, 847, 815, 798, 760, 735, 636, 490. O espectro é apresentado na Figura 115 (p. 153) no anexo.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,21 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,16 (s, 3H, H-10); 2,85 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 5,22 (s, 2H, H-11); 5,47 (s, 2H, H-7'); 6,73 – 6,83 (m, 2H, H-4/H-6); 7,00 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz, H-2'/H-6'); 7,05 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz, H-3); 7,51 (s, 1H, H-13); 7,70 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz, H-3'/H-5'). O espectro é apresentado na Figura 116 (p. 154) no anexo.

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 15,9 (C-10); 24,1 (C-8/C-9); 34,1 (C-7); 53,6 (C-7'); 62,5 (C-11); 94,6 (C-4'); 110,2 (C-6); 118,8 (C-4); 122,3 (C-13); 124,3 (C-2); 129,8 (C-3); 130,6 (C-2'/C-6'); 134,3 (C-1'); 138,3 (C-3'/C-5'); 145,6 (C-12); 148,0 (C-5); 156,3 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 117 (p. 154) no anexo.

**EM-IE,  $m/z$  (%):** 447 (32)  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{IN}_3\text{O}$  [ $\text{M}^{\dagger}$ ]; 270 (49), 217 (100), 150 (34), 143 (59), 135 (66), 90 (54). O espectro é apresentado na Figura 119 (p. 155) no anexo.

Síntese do 1-(4-fluorobenzil)-4-((5-isopropil-2-metilfenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (**7i**)



Obteve-se esse composto como um sólido branco (0,261 g; 0,769 mmol) com 87% de rendimento, empregando-se 4-fluorobenzilazida (**5i**) (0,133 g; 0,880 mmol), 4-isopropil-1-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)-benzeno (**4**) (0,166 g; 0,880 mmol), ascorbato de sódio (0,070 g; 0,352 mmol) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,044 g; 0,176 mmol).

**Característica:** Sólido branco.

**CCD:**  $R_f = 0,29$  (éter de petróleo – acetato de etila 3:1 v/v).

**Faixa de fusão:** 66,9 – 67,8 °C.

**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3137, 2959, 2924, 2869, 1734, 1609, 1582, 1511, 1459, 1419, 1334, 1249, 1225, 1178, 1128, 1048, 1013, 938, 845, 813, 773, 642, 532, 490, 420. O espectro é apresentado na Figura 120 (p. 156) no anexo.

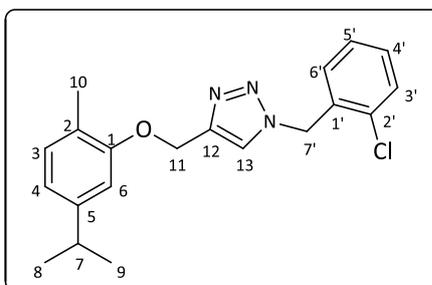
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,21 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,16 (s, 3H, H-10); 2,84 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 5,22 (s, 2H, H-11); 5,50 (s, 2H, H-7'); 6,72 – 6,82 (m, 2H, H-4/H-6); 7,03 – 7,09 (m, 3H, H-3/H-2'/H-6'); 7,23 – 7,29 (m, 2H, H-3'/H-5'); 7,50 (s, 1H, H-13). O espectro é apresentado na Figura 121 (p. 157) no anexo.

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 15,8 (C-10); 24,1 (C-8/C-9); 34,0 (C-7); 53,4 (C-7'); 62,5 (C-11); 110,3 (C-6); 116,0/116,2 (C-3'/C-5'); 118,8 (C-4); 122,2 (C-13); 124,3 (C-2); 129,9 (C-2'/C-6');

130,6 (C-1'/C-3); 145,5 (C-12); 148,0 (C-5); 156,3 (C-1); 161,7 (C-4'). O espectro é apresentado na Figura 122 (p. 157) no anexo.

**EM-IE, m/z (%):** 339 (16)  $C_{20}H_{22}FN_3O$  [ $M^+$ ]; 162 (43), 150 (14), 135 (38), 109 (100), 91 (8). O espectro é apresentado na Figura 124 (p. 158) no anexo.

Síntese do 1-(2-clorobenzil)-4-((5-isopropil-2-metilfenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (**7j**)



Obteve-se esse composto como um óleo levemente amarelado (0,278 g; 0,781 mmol) com 93% de rendimento, empregando-se 2-clorobenzilazida (**5j**) (0,141 g; 0,840 mmol), 4-isopropil-1-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)-benzeno (**4**) (0,158 g; 0,840 mmol), ascorbato de sódio (0,067 g; 0,336 mmol) e  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  (0,042 g; 0,168 mmol).

**Característica:** Óleo levemente amarelado.

**CCD:**  $R_f = 0,42$  (éter de petróleo – acetato de etila 2:1 v/v).

**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}/cm^{-1}$ :** 3144, 3058, 2959, 2923, 2867, 2373, 2328, 2100, 1612, 1576, 1511, 1446, 1419, 1334, 1249, 1176, 1123, 1040, 1013, 939, 815, 750, 682, 640, 580, 434. O espectro é apresentado na Figura 125 (p. 159) no anexo.

**RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 1,23 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H-8/H-9); 2,18 (s, 3H, H-10); 2,86 (sept, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 5,24 (s, 2H, H-11); 5,67 (s, 2H, H-7'); 6,72 – 6,84 (m, 2H, H-4/H-6); 7,05 (d,

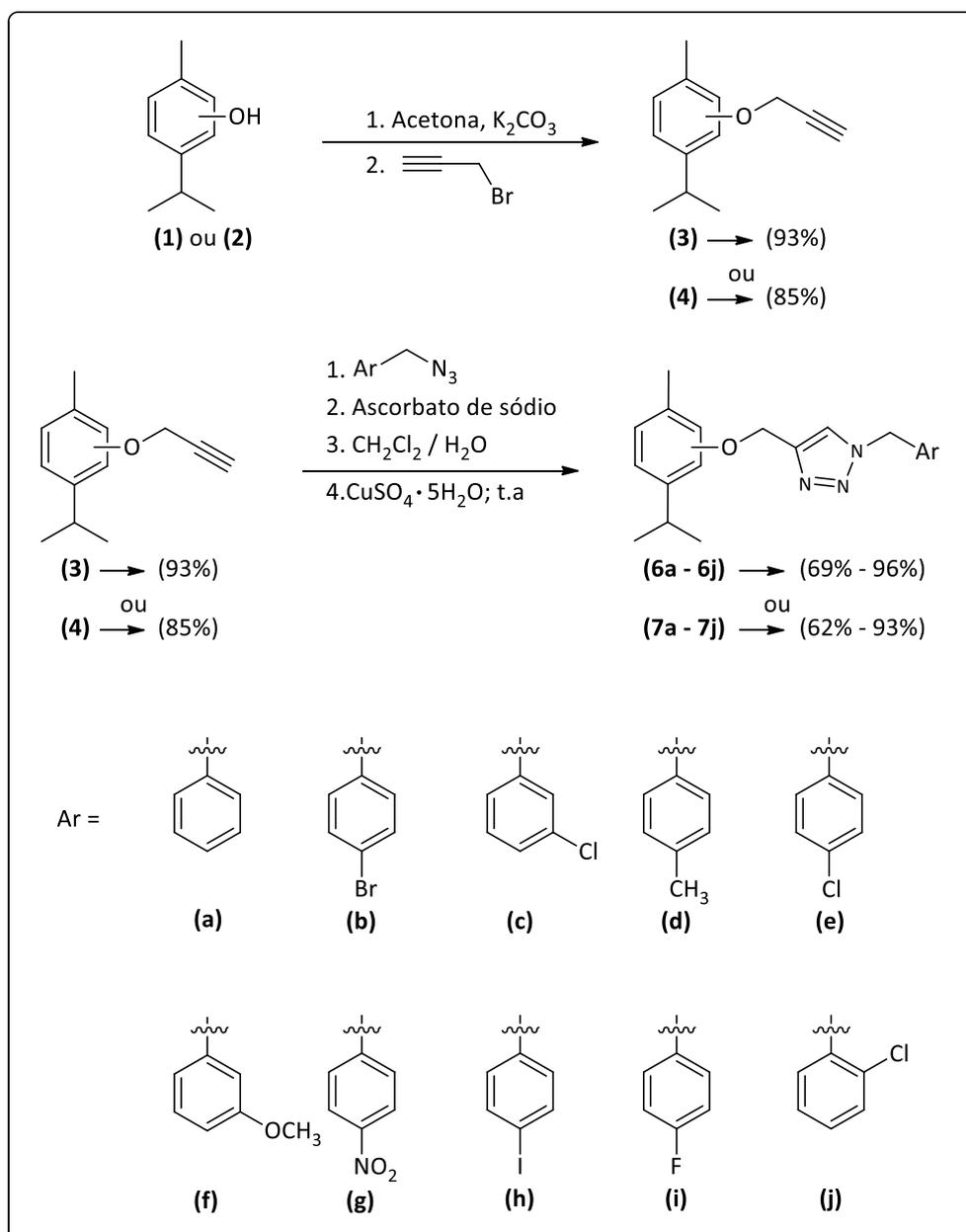
1H,  $J = 7,6$  Hz, H-3); 7,15 – 7,19 (m, 1H, H-6'); 7,22 – 7,35 (m, 2H, H-4'/H-5'); 7,40 – 7,46 (m, 1H, H-3'); 7,62 (s, 1H, H-13). O espectro é apresentado na Figura 126 (p. 160) no anexo.

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 15,8 (C-10); 24,1 (C-8/C-9); 34,0 (C-7); 51,4 (C-7'); 62,5 (C-11); 110,2 (C-6); 118,8 (C-4); 122,7 (C-13); 124,3 (C-2); 127,6 (C-5'); 129,9 (C-4'); 130,2 (C-3'); 130,6 (C-3); 132,5 (C-6'); 133,4 (C-2'); 145,2 (C-12); 148,0 (C-5); 156,3 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 127 (p. 160) no anexo.

**EM-IE,  $m/z$  (%):** 355 (17)  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ]; 178 (58), 150 (17), 135 (46), 125 (100), 89 (12). O espectro é apresentado na Figura 129 (p. 161) no anexo.

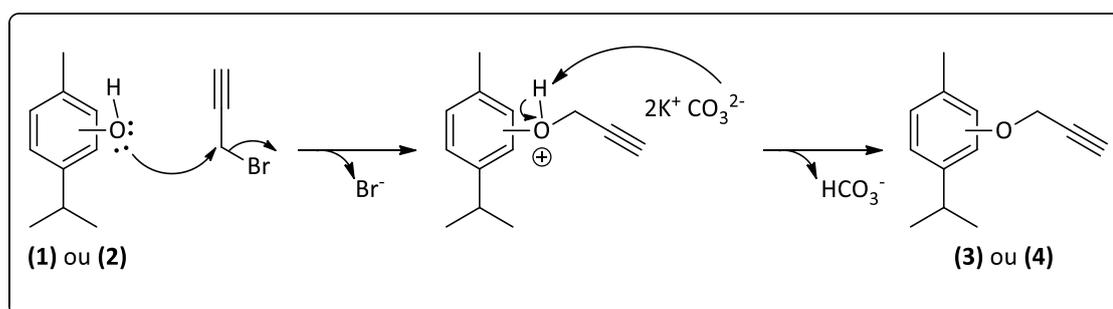
## 2.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os compostos triazólicos derivados do timol (**1**) e do carvacrol (**2**) foram sintetizados de acordo com a rota sintética exemplificada no Esquema 5.



Esquema 5 - Reações envolvidas na síntese dos derivados triazólicos do timol e do carvacrol.

A primeira etapa do presente trabalho compreendeu as sínteses dos alquinos **3** e **4**, a partir da reação de propargilação entre o timol, para síntese do alquino **3**, ou o carvacrol, para síntese do alquino **4**, ambos obtidos comercialmente, e o brometo de propargila. As condições da reação foram conduzidas conforme descrito na literatura (PINGAEW *et al.*, 2014; GAZOLLA, 2020). Tanto o composto **1**, quanto o composto **2**, cada um em um frasco reacional, reagiram com o brometo de propargila via reação  $S_N2$ , formando os compostos **3**, com 93% de rendimento, e **4**, com 85% de rendimento. No Esquema 6 apresenta-se a proposta de mecanismo de reação para a preparação dos alquinos.



Esquema 6 - Proposta de mecanismo de reação para a preparação dos compostos **3** e **4**.

Após a síntese e a purificação, as estruturas dos compostos **3** e **4** foram caracterizadas por espectroscopia de IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e por espectrometria de massas.

Analisando o espectro no IV do composto **3** (Figura 7, p. 64), observa-se a presença de banda em  $3291\text{ cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento  $C_{sp}\text{-H}$  de alquinos, em conjunto com a banda em  $2122\text{ cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento carbono-carbono de ligações triplas, indicando a presença do fragmento de alquino terminal na estrutura. As bandas em  $2959$ ,  $2924$  e  $2868\text{ cm}^{-1}$  foram atribuídas aos estiramentos da ligação C-H de carbono com hibridização  $sp^3$ . As bandas em  $1578$ ,  $1504$  e  $1451\text{ cm}^{-1}$  foram atribuídas aos estiramentos da ligação C=C de anel aromático. As bandas em  $1244$  e  $1034\text{ cm}^{-1}$  foram atribuídas ao estiramento da ligação C-O de éter (BRUICE, 2011).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3** (Figura 8, p. 65), o duplete observado em  $\delta_{\text{H}} 1,23$ , integrado para seis átomos de hidrogênio e com constante de acoplamento  $J = 6,9\text{ Hz}$ ,

corresponde aos hidrogênios metílicos do grupo isopropila. O simpleto observado em  $\delta_{\text{H}} 2,36$ , integrado para três átomos de hidrogênio, foi atribuído aos hidrogênios do grupo metil. Em  $\delta_{\text{H}} 2,51$ , o tripleto integrado para um átomo de hidrogênio e com constante de acoplamento  $J = 2,1$  Hz, foi atribuído ao hidrogênio alquínic H-13. O septeto observado em  $\delta_{\text{H}} 3,33$ , integrado para um átomo de hidrogênio e com constante de acoplamento  $J = 6,9$  Hz, corresponde ao hidrogênio metínico do grupo isopropila. Em  $\delta_{\text{H}} 4,72$ , o duplete integrado para dois átomos de hidrogênio e com constante de acoplamento  $J = 2,1$  Hz, foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H-11. O multiplete observado entre  $\delta_{\text{H}} 6,78$  e  $\delta_{\text{H}} 6,84$ , integrado para dois átomos de hidrogênio, corresponde aos hidrogênios H-3 e H-5. A multiplicidade do sinal dos hidrogênios H-3 e H-5 foi identificada como um multiplete devido à sobreposição dos sinais dos hidrogênios aromáticos. Por último, o duplete observado em  $\delta_{\text{H}} 7,14$ , integrado para um átomo de hidrogênio e com constante de acoplamento  $J = 7,6$  Hz, foi atribuído ao hidrogênio H-6. Estes valores de deslocamentos químicos e de constantes de acoplamento estão de acordo com a literatura (BRUICE, 2011; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3** (Figura 9, p. 65), o sinal observado em  $\delta_{\text{C}} 21,3$  foi associado ao carbono C-10 do grupo metil. Os carbonos metílicos do grupo isopropila, C-8 e C-9, têm sinal correspondente em  $\delta_{\text{C}} 22,8$ . O sinal observado em  $\delta_{\text{C}} 26,4$  foi atribuído ao carbono metínico C-7. O sinal do carbono metilênico (C-11) foi observado em  $\delta_{\text{C}} 56,0$ . Em  $\delta_{\text{C}} 75,0$  e  $\delta_{\text{C}} 79,1$  os sinais observados foram atribuídos aos carbonos alquínicos C-13 e C-12, respectivamente. Os sinais restantes foram associados aos carbonos do anel aromático e são observados em  $\delta_{\text{C}} 113,0$  (C-3);  $122,2$  (C-5);  $126,1$  (C-6);  $134,7$  (C-1);  $136,2$  (C-4);  $154,7$  (C-2). Estes valores de deslocamentos químicos estão de acordo com a literatura (BRUICE, 2011; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005).

Com o espectro de massas obteve-se a massa  $[M^{\dagger}]$  de 188. Este valor é compatível com a fórmula molecular esperada para o composto **3** ( $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$ ) (Figura 11, p. 66).

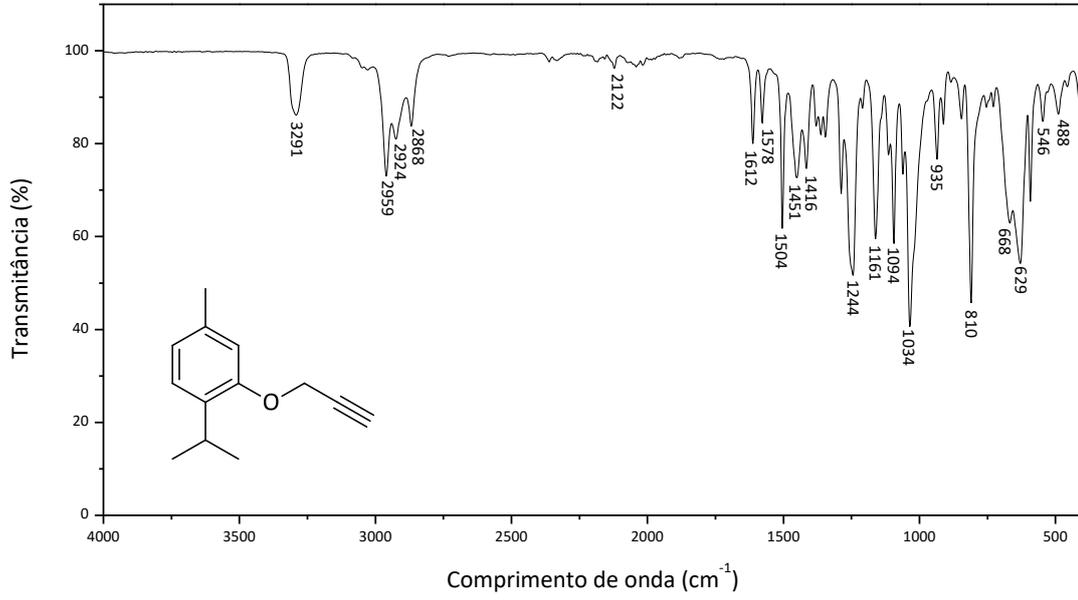


Figura 7 - Espectro no infravermelho do composto 3.

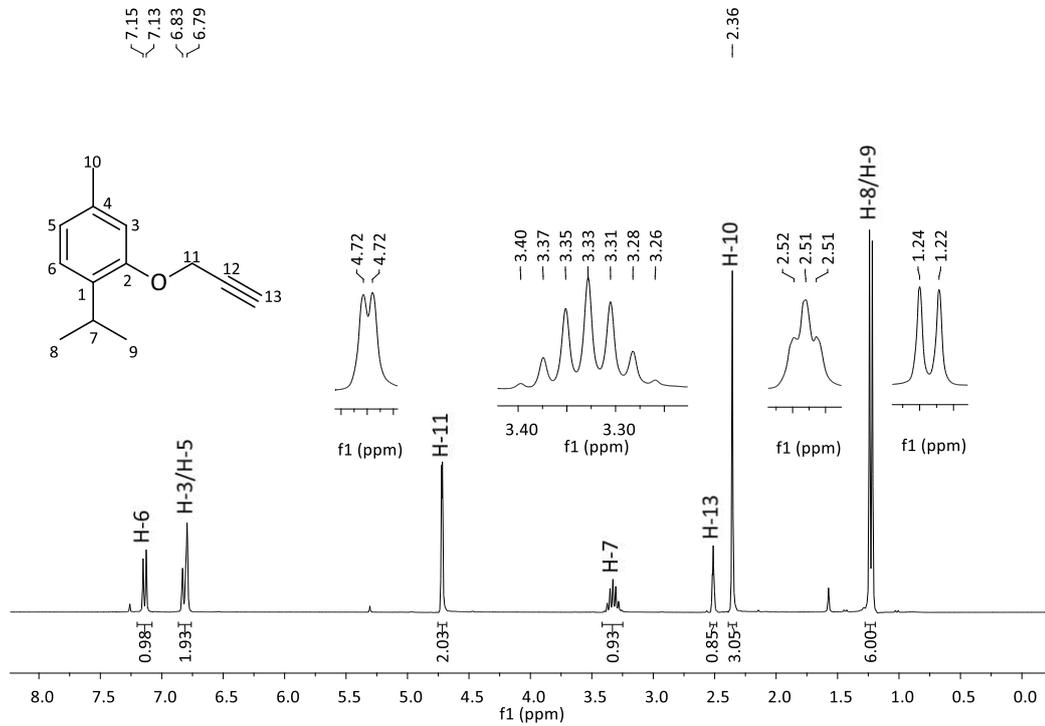


Figura 8 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3.

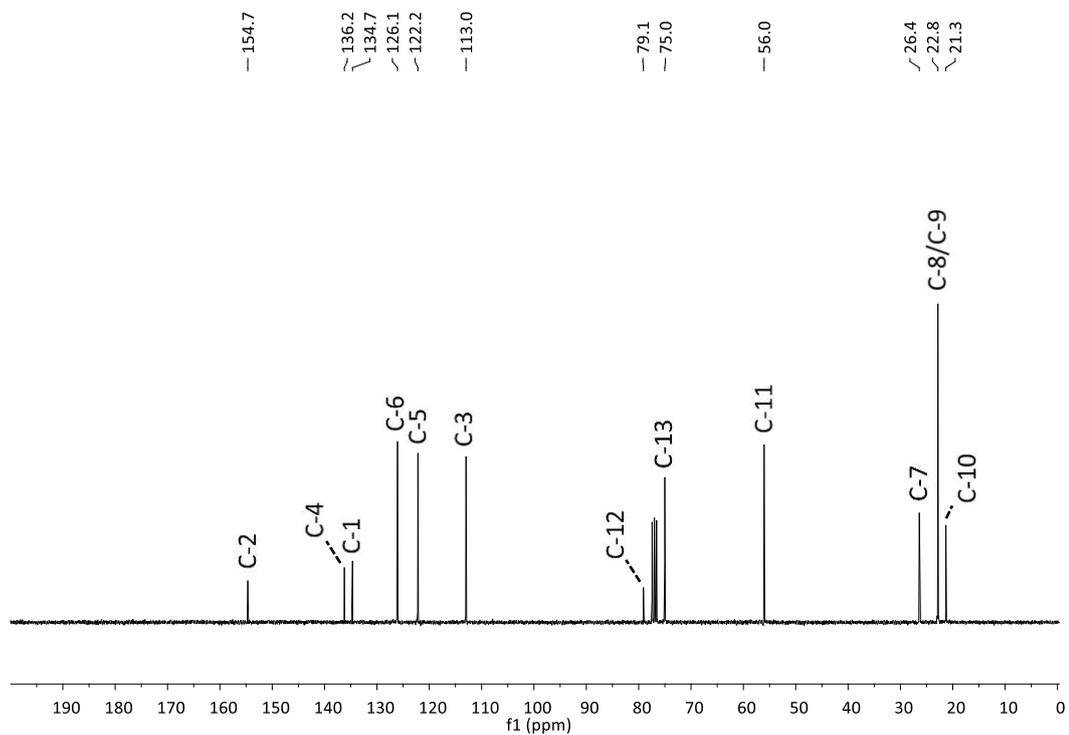


Figura 9 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3.

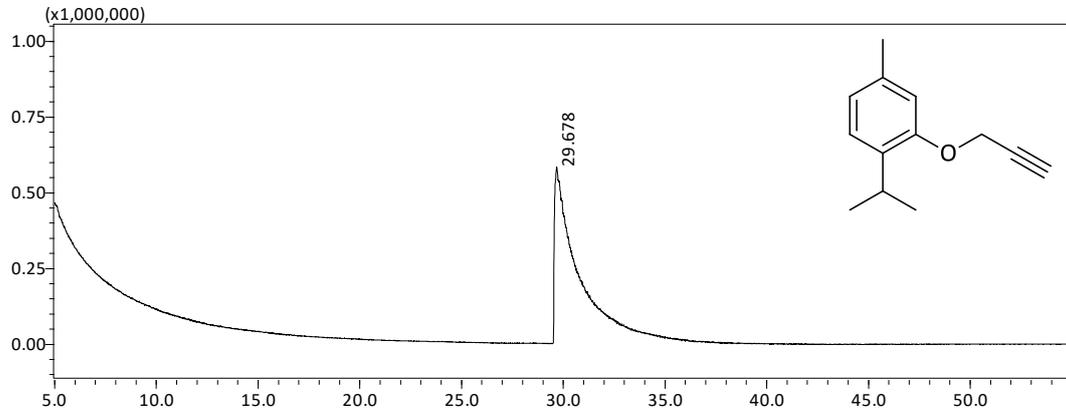


Figura 10 - Cromatograma (CG-EM) do composto 3.

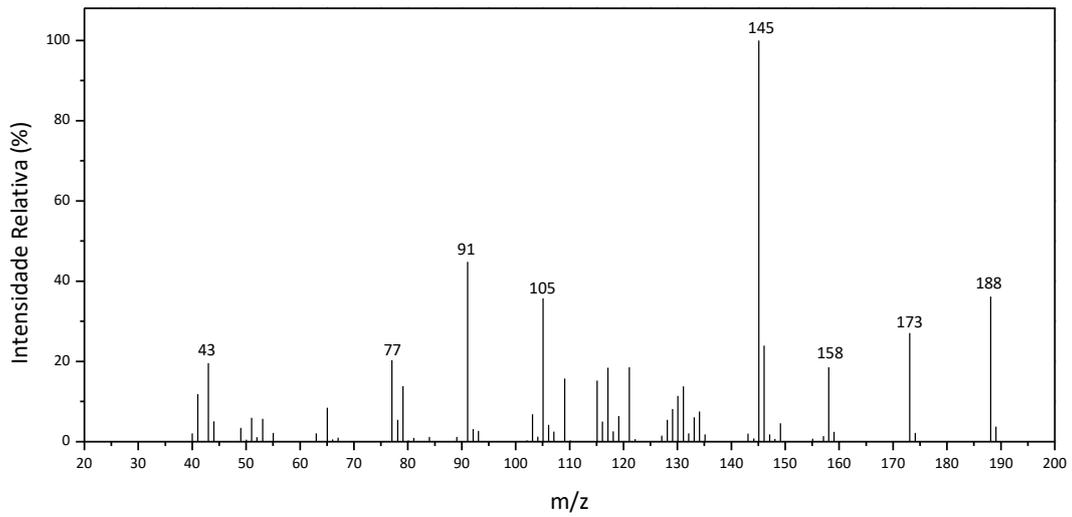


Figura 11 - Espectro de massas (EI) do composto 3.

Analisando o espectro no IV do composto **4** (Figura 12, p. 69), observa-se a presença de banda em  $3291\text{ cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento  $C_{sp}\text{-H}$  de alquinos, em conjunto com a banda em  $2121\text{ cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento carbono-carbono de ligações triplas, indicando a presença do fragmento de alquino terminal na estrutura. As bandas em 2959, 2925 e  $2869\text{ cm}^{-1}$  foram atribuídas aos estiramentos da ligação C-H de carbono com hibridização  $sp^3$ . As bandas em 1580, 1511 e  $1456\text{ cm}^{-1}$  foram atribuídas aos estiramentos da ligação C=C de anel aromático. As bandas em 1240 e  $1034\text{ cm}^{-1}$  foram atribuídas ao estiramento da ligação C-O de éter (BRUICE, 2011).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4** (Figura 13, p. 70), o duplete observado em  $\delta_{\text{H}} 1,27$ , integrado para seis átomos de hidrogênio e com constante de acoplamento  $J = 6,9\text{ Hz}$ , corresponde aos hidrogênios metílicos do grupo isopropila. O simpleto observado em  $\delta_{\text{H}} 2,23$ , integrado para três átomos de hidrogênio, foi atribuído aos hidrogênios do grupo metil. Em  $\delta_{\text{H}} 2,52$ , o tripleto integrado para um átomo de hidrogênio e com constante de acoplamento  $J = 2,4\text{ Hz}$ , foi atribuído ao hidrogênio alquínic H-13. O septeto observado em  $\delta_{\text{H}} 2,90$ , integrado para um átomo de hidrogênio e com constante de acoplamento  $J = 6,9\text{ Hz}$ , corresponde ao hidrogênio metínico do grupo isopropila. Em  $\delta_{\text{H}} 4,73$ , o duplete integrado para dois átomos de hidrogênio e com constante de acoplamento  $J = 2,4\text{ Hz}$ , foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H-11. O duplo duplete observado em  $\delta_{\text{H}} 6,81$ , integrado para um átomo de hidrogênio e com constantes de acoplamento  $J_1 = 7,6\text{ Hz}$  e  $J_2 = 1,6\text{ Hz}$ , corresponde ao hidrogênio H-4, que acopla em posição *orto* com o hidrogênio H-3 e em posição *meta* com o hidrogênio H-6. O duplete observado em  $\delta_{\text{H}} 6,85$ , integrado para um átomo de hidrogênio e com constante de acoplamento  $J = 1,4\text{ Hz}$ , foi atribuído ao hidrogênio H-6. Por último, o duplete observado em  $\delta_{\text{H}} 7,09$ , integrado para um átomo de hidrogênio e com constante de acoplamento  $J = 7,6\text{ Hz}$ , corresponde ao hidrogênio H-3. Estes valores de deslocamentos químicos e de constantes de acoplamento estão de acordo com a literatura (BRUICE, 2011; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **4** (Figura 14, p. 70), o sinal observado em  $\delta_{\text{C}} 15,8$  foi associado ao carbono do grupo metil C-10. Os carbonos metílicos do grupo isopropila, C-8 e C-9, têm sinal correspondente em  $\delta_{\text{C}} 24,1$ . O sinal observado em  $\delta_{\text{C}} 34,1$  foi atribuído ao

carbono metínico C-7. O sinal do carbono metilênico (C-11) foi observado em  $\delta_c$  56,0. Em  $\delta_c$  75,1 e  $\delta_c$  79,1 os sinais observados foram atribuídos aos carbonos alquínicos C-13 e C-12, respectivamente. Os sinais restantes foram associados aos carbonos do anel aromático e são observados em  $\delta_c$  110,3 (C-6); 119,1 (C-4); 124,5 (C-2); 130,6 (C-3); 147,8 (C-5); 155,7 (C-1). Estes valores de deslocamentos químicos estão de acordo com a literatura (BRUICE, 2011; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005).

Com o espectro de massas obteve-se a massa  $[M^{\dagger}]$  de 188. Este valor é compatível com a fórmula molecular esperada para o composto **4** (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O) (Figura 16, p. 71).

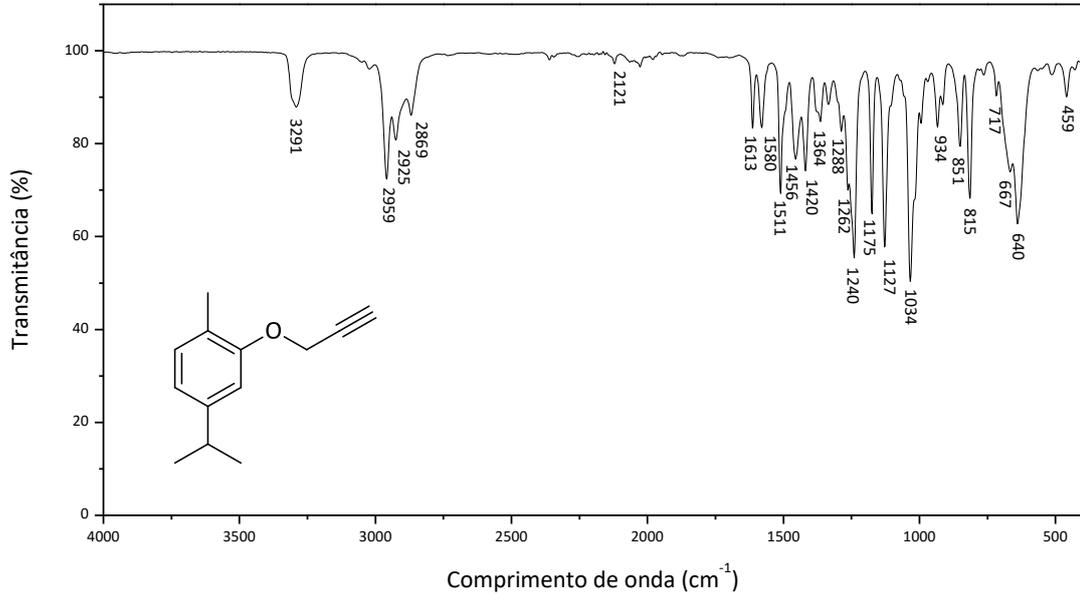


Figura 12 - Espectro no infravermelho do composto 4.

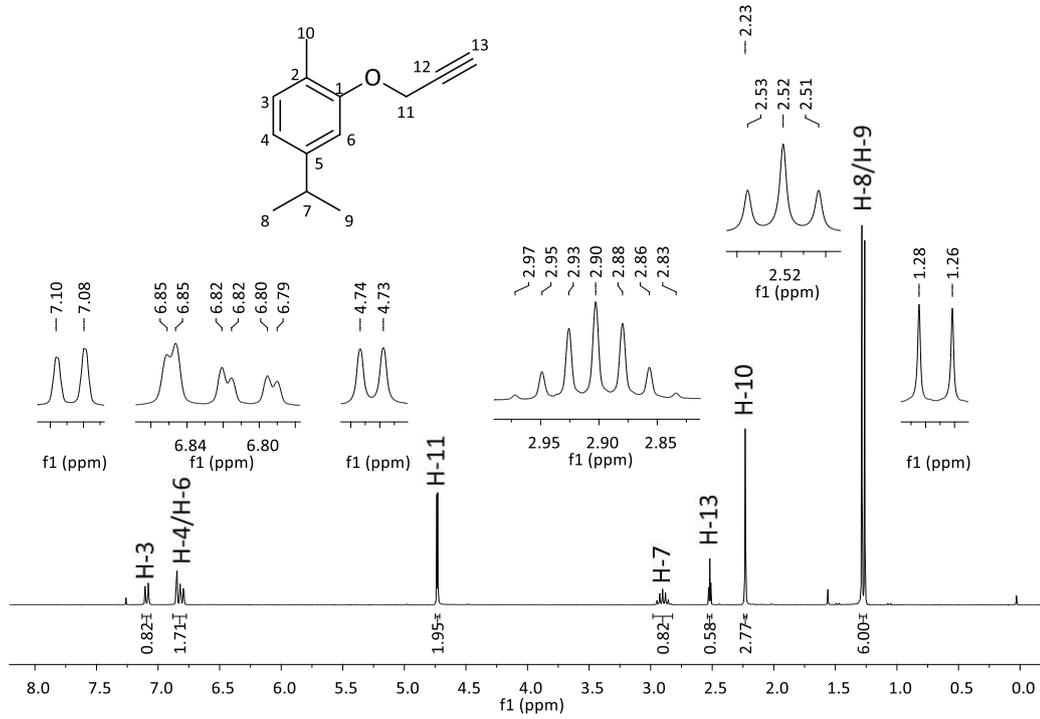


Figura 13 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 4.

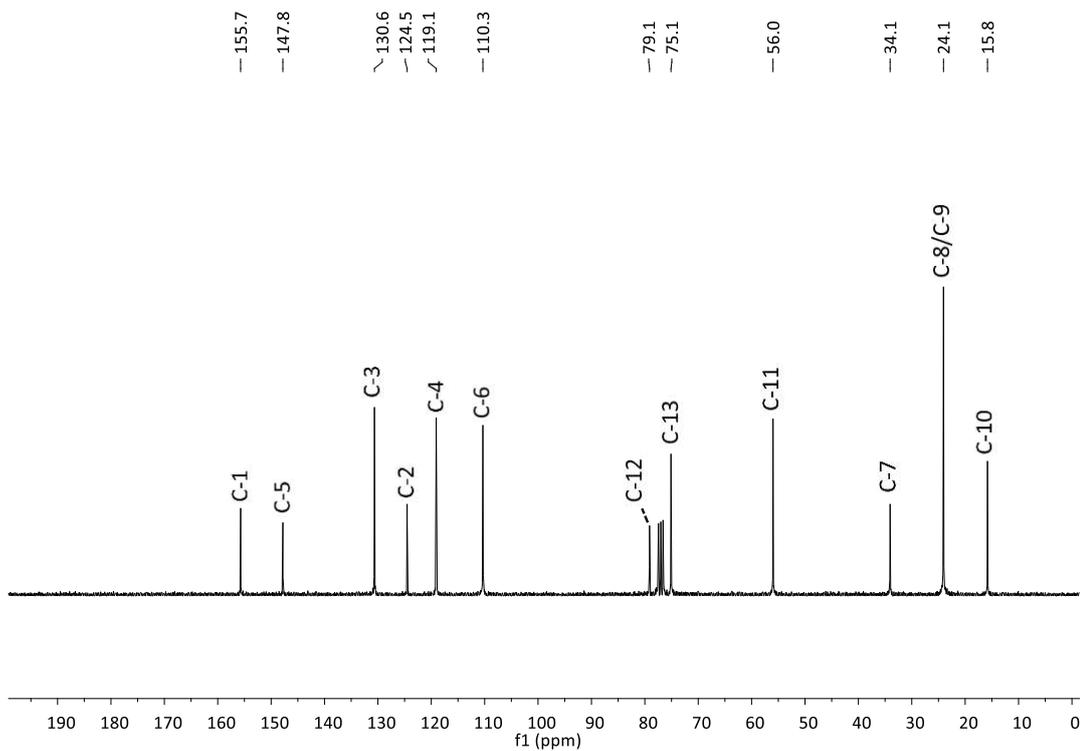


Figura 14 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 4.

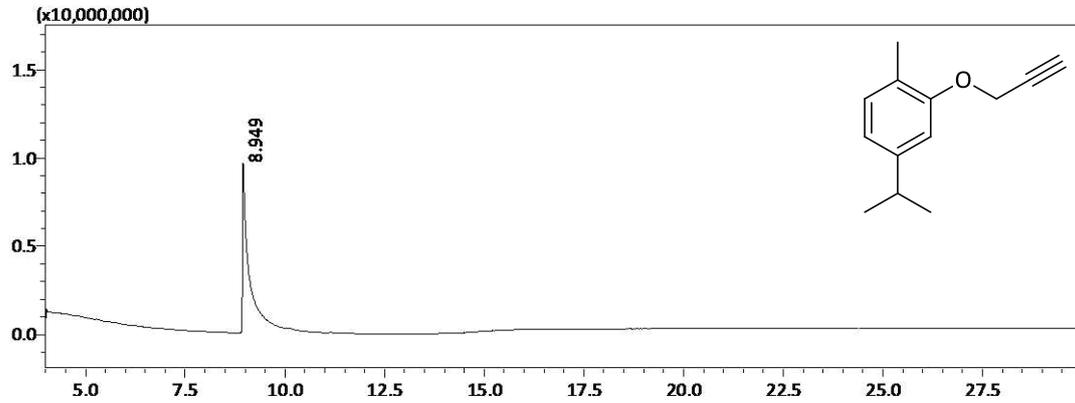


Figura 15 - Cromatograma (CG-EM) do composto 4.

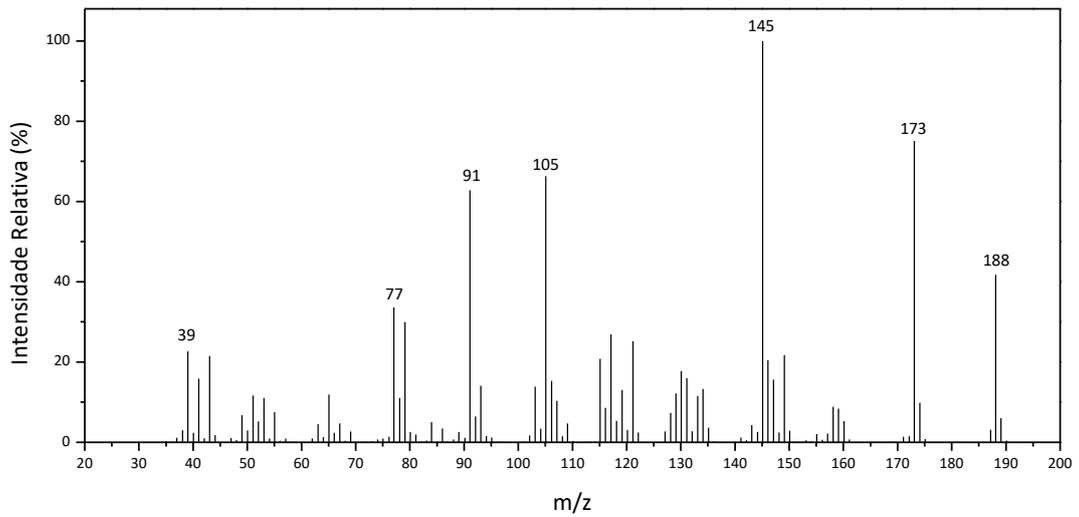
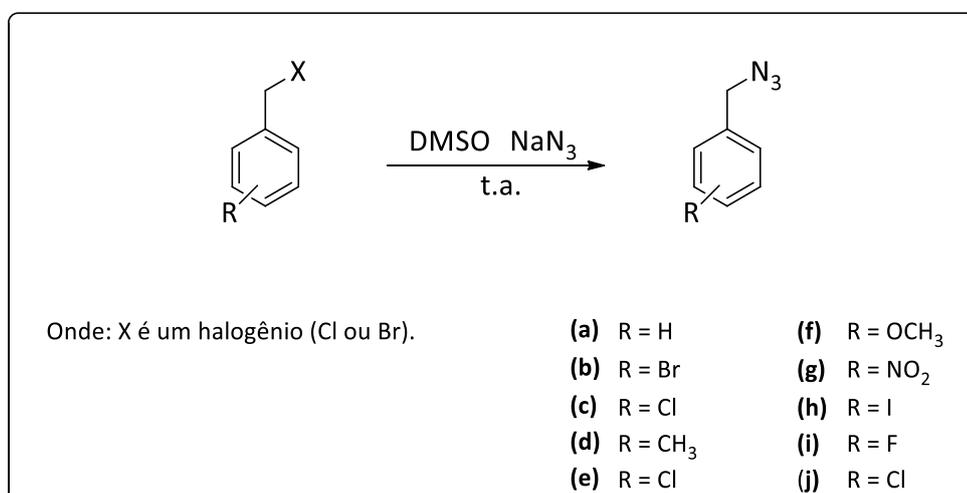


Figura 16 - Espectro de massas (EI) do composto 4.

Paralelamente à síntese dos alquinos terminais, as azidas **5a – 5j** foram sintetizadas via reação  $S_N2$  entre os respectivos haletos de benzila com azida de sódio. As azidas sintetizadas foram caracterizadas por espectroscopia de RMN de  $^1H$  e de  $^{13}C$  e apresentaram-se de acordo com os dados descritos na literatura (BORGATI *et al.*, 2013; CARLETE, 2017; GAZOLLA *et al.*, 2018; LIMA *et al.*, 2019). O Esquema 7 exemplifica a reação envolvida para a preparação das azidas aromáticas.



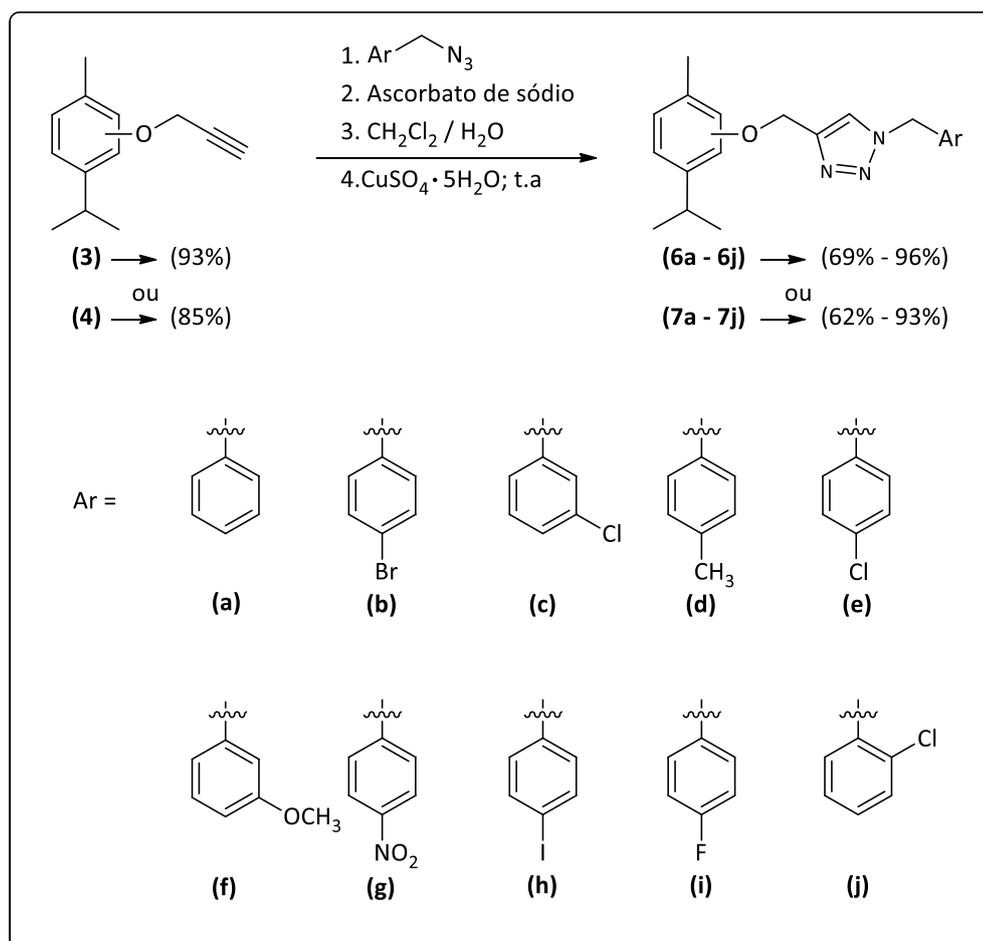
Esquema 7 - Reação  $S_N2$  utilizada para a síntese das azidas **5a – 5j**.

De acordo com o Esquema 7, para a preparação das azidas aromáticas foram utilizados haletos de benzila, obtidos comercialmente. Além da disponibilidade, a escolha dos reagentes halogenados deve-se ao fato de que halogênios são excelentes grupos abandonadores para reações  $S_N2$ , o que facilita o processo de síntese (BRUICE, 2011).

Posteriormente à síntese dos alquinos terminais **3** e **4** e das azidas aromáticas **5a – 5j**, sintetizaram-se os compostos triazólicos derivados do timol (**6a – 6j**) e do carvacrol (**7a – 7j**). Para a preparação desses derivados 1,2,3-triazólicos, utilizou-se a reação “click”, anteriormente descrita neste trabalho como reação CuAAC, conforme representado no Esquema 8 (p. 73).

O emprego da reação “click”, para a síntese dos derivados triazólicos do timol e do carvacrol, resultou em reações realizadas em condições normais de temperatura e pressão,

sem a necessidade de atmosfera inerte, com bons a excelentes rendimentos (62 – 96%), tempos de reação moderadamente curtos (2 – 4 horas) e compostos de fácil purificação.



Esquema 8 - Síntese dos derivados triazólicos 6a – 6j e 7a – 7j.

Após a síntese e purificação, as estruturas dos derivados triazólicos **6a – 6j** e **7a – 7j** foram caracterizadas por espectroscopia de IV, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C e por espectrometria de massas. A caracterização dos compostos não será discutida para todos os vinte derivados 1,2,3-triazólicos sintetizados. Porém, os dados que confirmam as estruturas das substâncias **6a – 6j** e **7a – 7j** estão dispostos na seção 2.3.3 (p. 34). Os espectros são apresentados no anexo (Figura 35 a Figura 129, p. 105 – 161).

Analisando o espectro no IV do composto **6e** (Figura 17, p. 76), observa-se a presença de bandas em 3131 e 3088  $\text{cm}^{-1}$ , atribuídas ao estiramento =C-H. As bandas em 2958, 2924 e 2868  $\text{cm}^{-1}$  correspondem aos estiramentos da ligação C-H de carbono com hibridização  $sp^3$ . As bandas em 1577, 1493 e 1456  $\text{cm}^{-1}$  foram atribuídas aos estiramentos da ligação C=C de anel aromático. As bandas em 1252 e 1047  $\text{cm}^{-1}$  foram atribuídas ao estiramento da ligação C-O de éter. Por último, a banda em 1326  $\text{cm}^{-1}$  foi atribuída ao estiramento da ligação C-N de aromático (BRUICE, 2011).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6e** (Figura 18, p. 77), o duplete observado em  $\delta_{\text{H}}$  1,17, integrado para seis átomos de hidrogênio e com constante de acoplamento  $J = 6,9$  Hz, corresponde aos hidrogênios metílicos do grupo isopropila. O simpleto observado em  $\delta_{\text{H}}$  2,31, integrado para três átomos de hidrogênio, foi atribuído aos hidrogênios metílicos do grupo metil. O septeto observado em  $\delta_{\text{H}}$  3,24, integrado para um átomo de hidrogênio e com constante de acoplamento  $J = 6,9$  Hz, corresponde ao hidrogênio metínico do grupo isopropila. Em  $\delta_{\text{H}}$  5,20, o simpleto integrado para dois átomos de hidrogênio, foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H-11. O simpleto observado em  $\delta_{\text{H}}$  5,51, integrado para dois átomos de hidrogênio, corresponde aos hidrogênios metilênicos H-7'. O multiplete observado entre  $\delta_{\text{H}}$  6,76 e  $\delta_{\text{H}}$  6,80, integrado para dois átomos de hidrogênio, foi atribuído aos hidrogênios H-3 e H-5. A multiplicidade do sinal dos hidrogênios H-3 e H-5 foi identificada como um multiplete devido à sobreposição dos sinais dos hidrogênios aromáticos. O duplete observado em  $\delta_{\text{H}}$  7,21, integrado para dois átomos de hidrogênio e com constante de acoplamento  $J = 8,5$  Hz, corresponde aos hidrogênios H-2' e H-6'. Em  $\delta_{\text{H}}$  7,35, o duplete integrado para dois átomos de hidrogênio e com constante de acoplamento  $J = 8,5$  Hz, foi atribuído aos hidrogênios H-3' e H-5'. Justifica-se a maior desblindagem para o sinal dos hidrogênios H-3' e H-5', devido a sua proximidade ao átomo de cloro. Por último, o simpleto observado em  $\delta_{\text{H}}$  7,51, integrado para um átomo de hidrogênio, corresponde ao hidrogênio H-13, do anel triazólico, que é desblindado em consequência do efeito retirador de elétrons do átomo de nitrogênio. Estes valores de deslocamentos químicos e de constantes de acoplamento estão de acordo com a literatura (BRUICE, 2011; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **6e** (Figura 19, p. 77), o sinal observado em  $\delta_{\text{C}}$  21,3 foi associado ao carbono do grupo metil C-10. Os carbonos metílicos do grupo isopropila, C-8 e C-9, têm sinal correspondente em  $\delta_{\text{C}}$  22,8. O sinal observado em  $\delta_{\text{C}}$  26,5 foi atribuído ao carbono metínico C-7. Os sinais dos carbonos metilênicos C-7' e C-11 foram observados em  $\delta_{\text{C}}$  53,4 e  $\delta_{\text{C}}$  62,5, respectivamente. Em  $\delta_{\text{C}}$  122,2 o sinal observado foi atribuído ao carbono C-13. O carbono C-4', ligado ao átomo de cloro, teve sinal identificado em  $\delta_{\text{C}}$  133,1. Em  $\delta_{\text{C}}$  145,5, o sinal observado corresponde ao carbono C-12. Por último, os sinais restantes foram associados aos carbonos do anel aromático e são observados em  $\delta_{\text{C}}$  112,9 (C-3); 121,9 (C-5); 126,0 (C-6); 129,3 (C-2'/C-3'/C-5'/C-6'); 134,3 (C-1'); 134,8 (C-1); 136,4 (C-4); 155,2 (C-2). Estes valores de deslocamentos químicos estão de acordo com a literatura (BRUICE, 2011; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005).

Com o espectro de massas obteve-se a massa  $[\text{M}^{\dagger}]$  de 355. Este valor é compatível com a fórmula molecular esperada para o composto **6e** ( $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$ ) (Figura 21, p. 78).

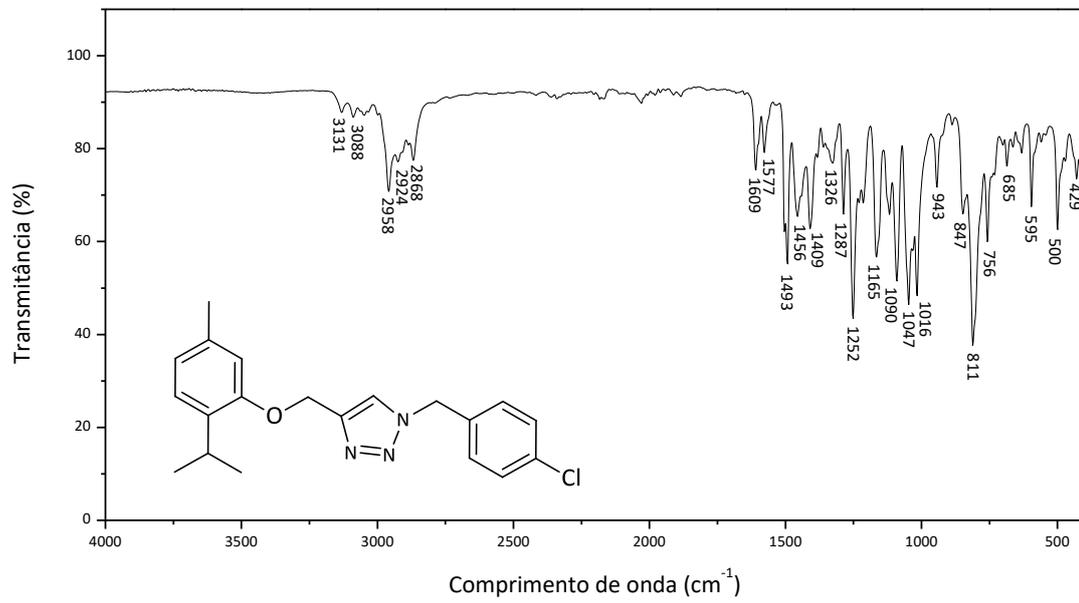


Figura 17 - Espectro no infravermelho do composto 6e.

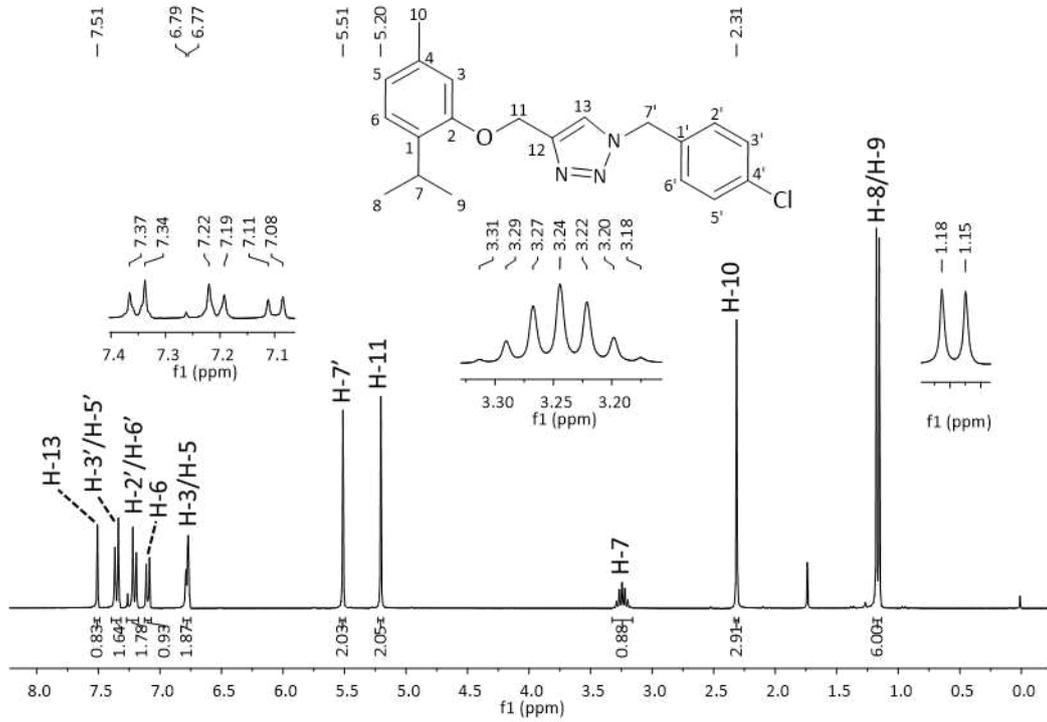


Figura 18 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6e.

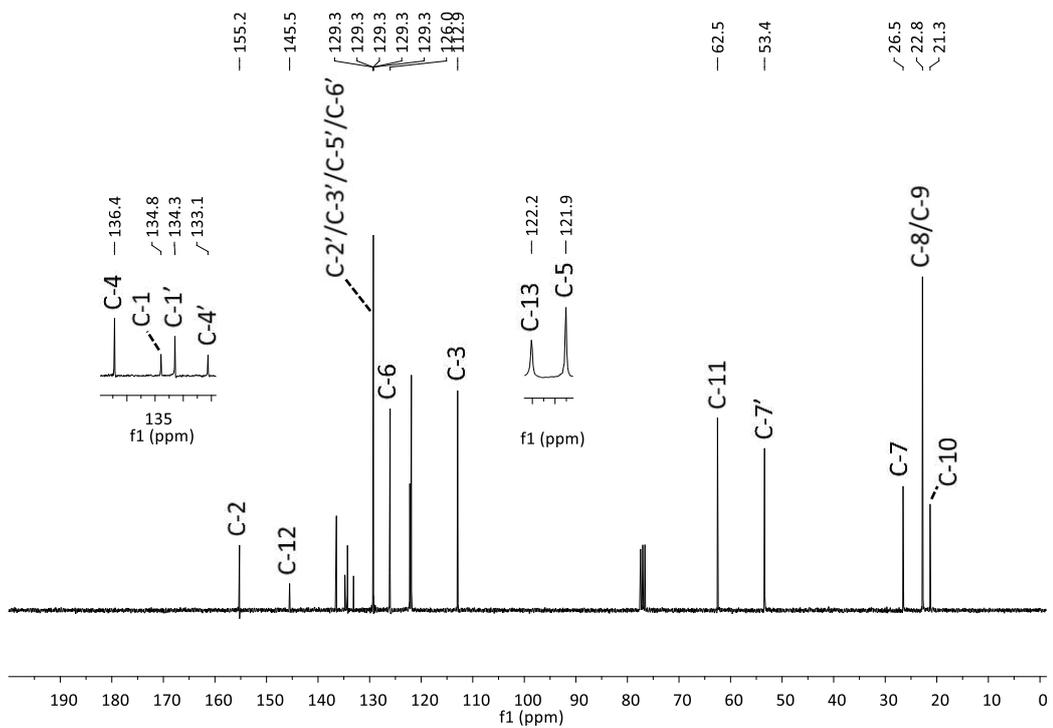


Figura 19 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6e.

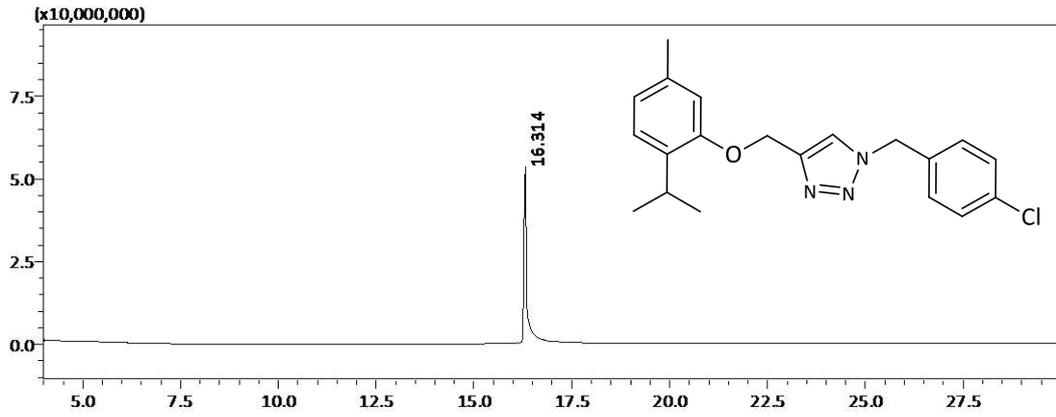


Figura 20 - Cromatograma (CG-EM) do composto 6e.

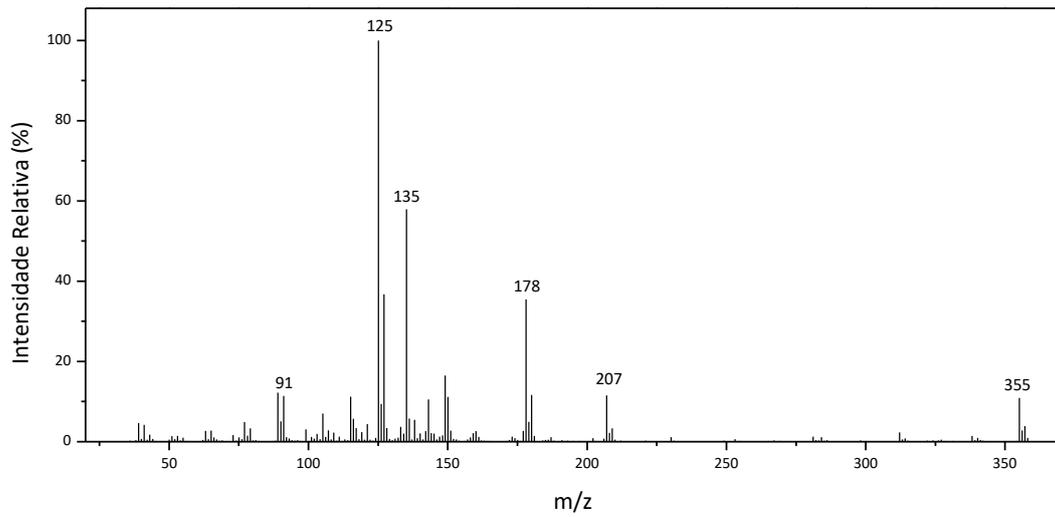


Figura 21 - Espectro de massas (EI) do composto 6e.

Analisando o espectro no IV do composto **7g** (Figura 22, p. 81), observa-se a presença de bandas em 3114 e 3078  $\text{cm}^{-1}$ , atribuídas aos estiramentos =C-H. As bandas em 2957, 2927 e 2866  $\text{cm}^{-1}$  correspondem aos estiramentos da ligação C-H de carbono com hibridização  $sp^3$ . As bandas em 1579 e 1459  $\text{cm}^{-1}$  foram atribuídas aos estiramentos da ligação C=C de anel aromático. As bandas em 1253 e 1034  $\text{cm}^{-1}$  são referentes ao estiramento da ligação C-O de éter. Por último, as bandas em 1517 e 1342  $\text{cm}^{-1}$  correspondem ao estiramento do grupo  $\text{NO}_2$  (BRUICE, 2011).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7g** (Figura 23, p. 82), o duplete observado em  $\delta_{\text{H}}$  1,21, integrado para seis átomos de hidrogênio e com constante de acoplamento  $J = 6,9$  Hz, corresponde aos hidrogênios metílicos do grupo isopropila. O simpleto observado em  $\delta_{\text{H}}$  2,16, integrado para três átomos de hidrogênio, foi atribuído aos hidrogênios do grupo metil. O septeto observado em  $\delta_{\text{H}}$  2,85, integrado para um átomo de hidrogênio e com constante de acoplamento  $J = 6,9$  Hz, corresponde ao hidrogênio metínico do grupo isopropila. Em  $\delta_{\text{H}}$  5,25, o simpleto integrado para dois átomos de hidrogênio, foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H-11. O simpleto observado em  $\delta_{\text{H}}$  5,66, integrado para dois átomos de hidrogênio, corresponde aos hidrogênios metilênicos H-7'. O multiplete observado entre  $\delta_{\text{H}}$  6,73 e  $\delta_{\text{H}}$  6,82, integrado para dois átomos de hidrogênio, foi atribuído aos hidrogênios H-4 e H-6. A multiplicidade do sinal dos hidrogênios H-4 e H-6 foi identificada como um multiplete devido à sobreposição dos sinais dos hidrogênios aromáticos. O duplete observado em  $\delta_{\text{H}}$  7,05, integrado para um átomo de hidrogênio e com constante de acoplamento  $J = 7,6$  Hz, corresponde ao hidrogênio H-3. Em  $\delta_{\text{H}}$  7,39, o duplete integrado para dois átomos de hidrogênio e com constante de acoplamento  $J = 8,8$  Hz, foi atribuído aos hidrogênios H-2' e H-6'. O simpleto observado em  $\delta_{\text{H}}$  7,60, integrado para um átomo de hidrogênio, corresponde ao hidrogênio H-13, do anel triazólico, que é desblindado em consequência do efeito retirador de elétrons do átomo de nitrogênio. Por último, o duplete observado em  $\delta_{\text{H}}$  8,22, integrado para dois átomos de hidrogênio e com constante de acoplamento  $J = 8,8$  Hz, foi atribuído aos hidrogênios H-3' e H-5'. Justifica-se a maior desblindagem para o sinal dos hidrogênios H-3' e H-5', devido a sua proximidade ao átomo de nitrogênio. Estes valores de deslocamentos

químicos e de constantes de acoplamento estão de acordo com a literatura (BRUICE, 2011; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **7g** (Figura 24, p. 82), o sinal observado em  $\delta_{\text{C}}$  15,9 foi associado ao carbono do grupo metil C-10. Os carbonos metílicos do grupo isopropila, C-8 e C-9, têm sinal correspondente em  $\delta_{\text{C}}$  24,1. O sinal observado em  $\delta_{\text{C}}$  34,1 foi atribuído ao carbono metínico C-7. Os sinais dos carbonos metilênicos C-7' e C-11 foram observados em  $\delta_{\text{C}}$  53,1 e  $\delta_{\text{C}}$  62,5, respectivamente. Em  $\delta_{\text{C}}$  122,6 o sinal observado foi atribuído ao carbono C-13. Em  $\delta_{\text{C}}$  141,7, o sinal observado corresponde ao carbono C-12. Este mesmo sinal também foi atribuído ao carbono 1'. O Carbono C-4' teve seu sinal correspondente em  $\delta_{\text{C}}$  146,0. Por último, os sinais restantes foram associados aos carbonos do anel aromático e são observados em  $\delta_{\text{C}}$  110,2 (C-6); 118,9 (C-4); 124,3 (C-2/C-3'/C-5'); 128,5 (C-2'/C-6'); 130,6 (C-3); 148,1 (C-5); 156,2 (C-1). Estes valores de deslocamentos químicos estão de acordo com a literatura (BRUICE, 2011; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005).

Com o espectro de massas obteve-se a massa  $[\text{M}^{\dagger}]$  de 366. Este valor é compatível com a fórmula molecular esperada para o composto **7g** ( $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ ) (Figura 26, p. 83).

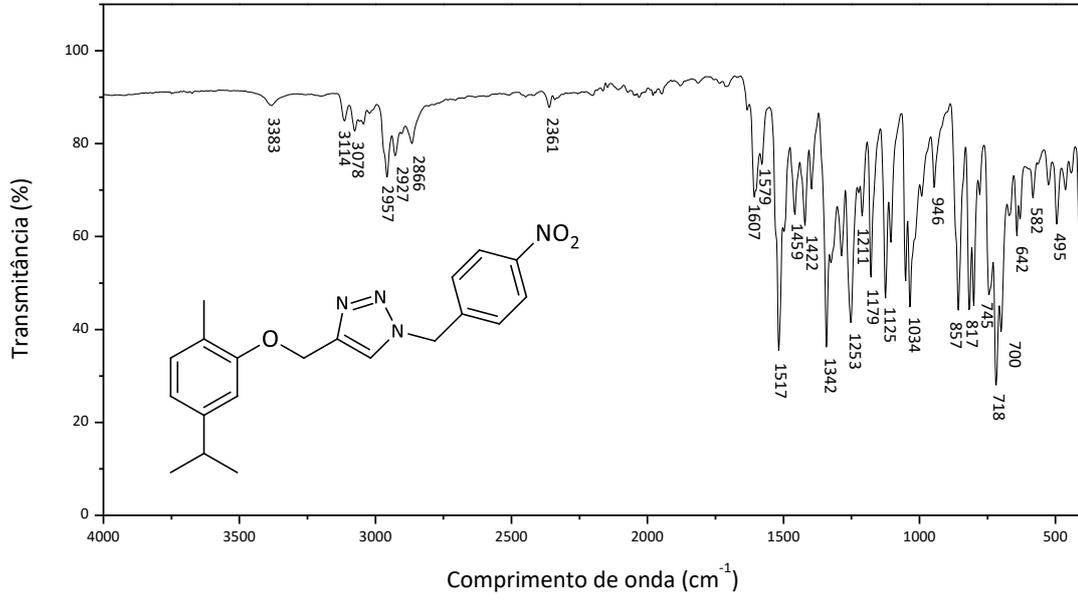


Figura 22 - Espectro no infravermelho do composto 7g.

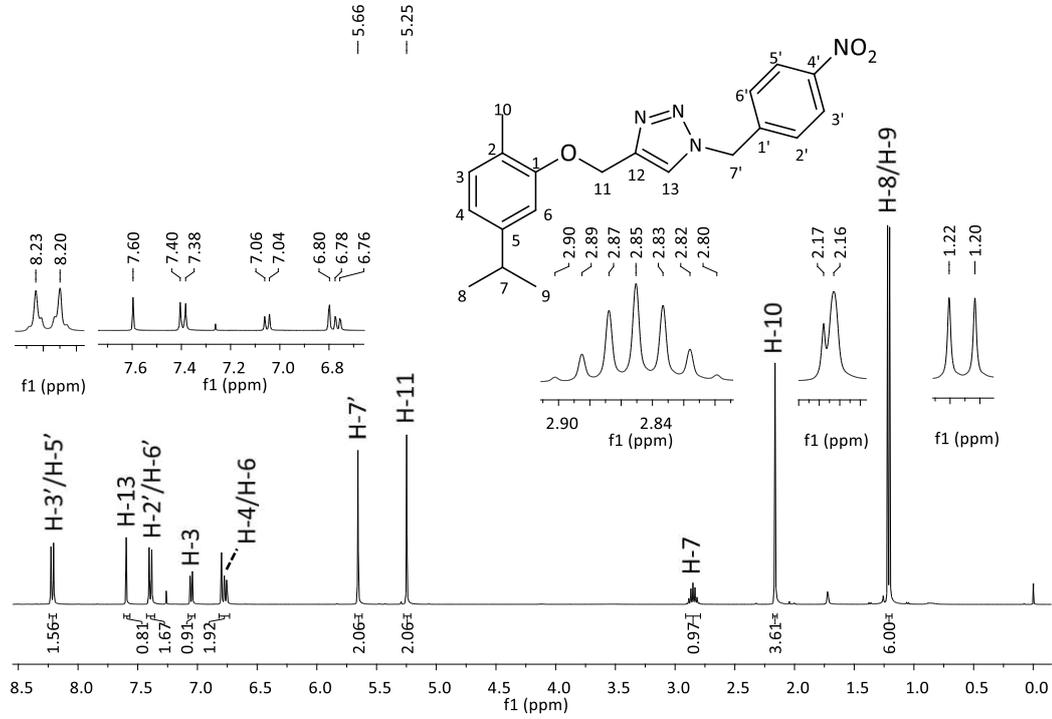


Figura 23 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7g.

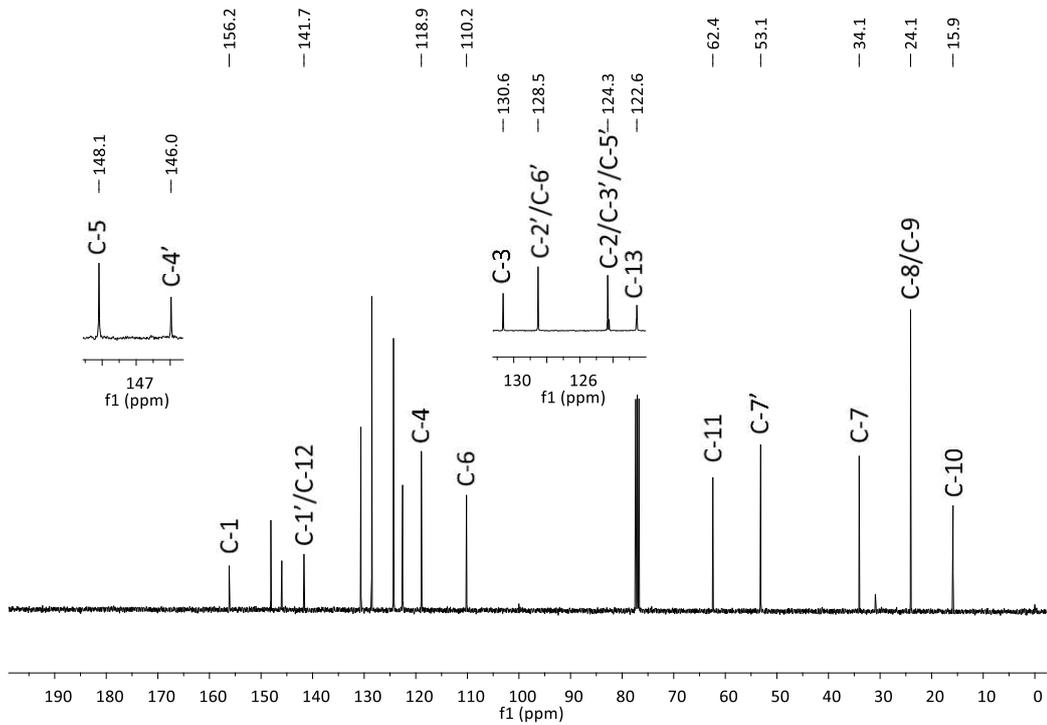


Figura 24 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7g.

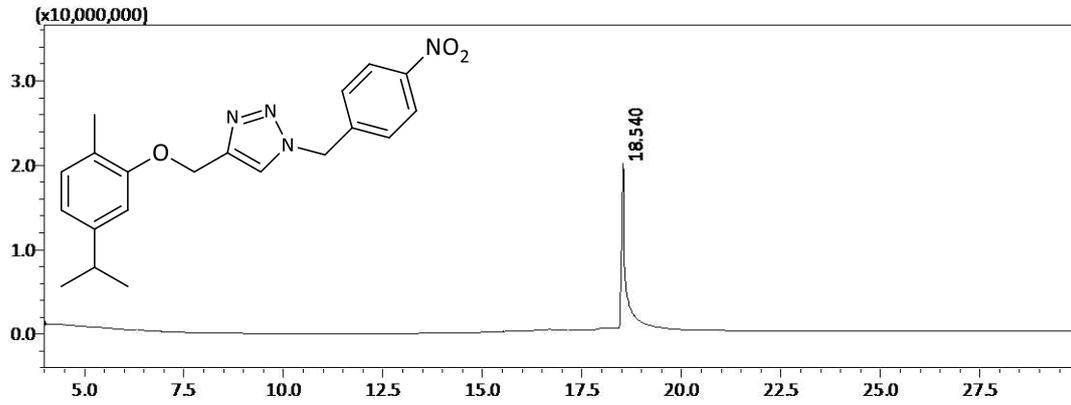


Figura 25 - Cromatograma (CG-EM) do composto 7g.

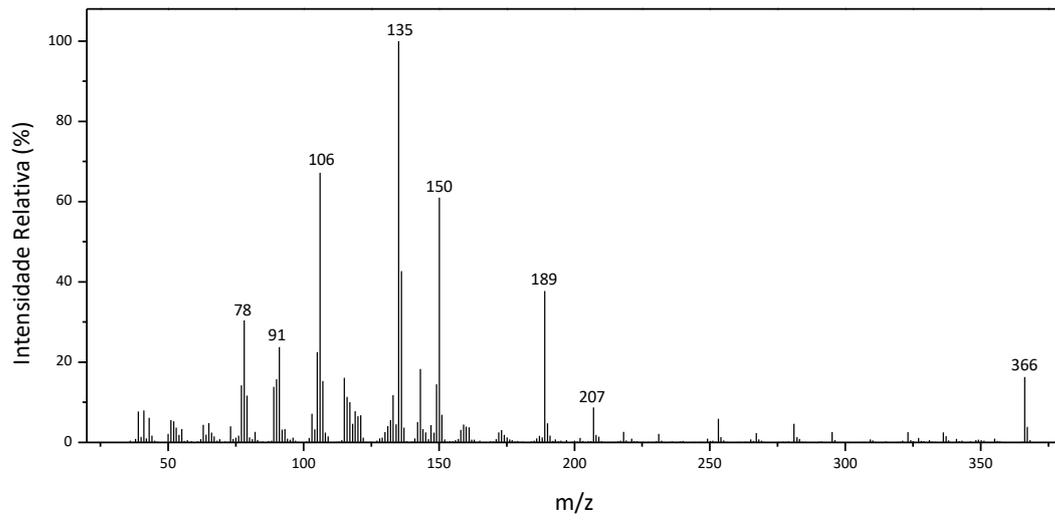


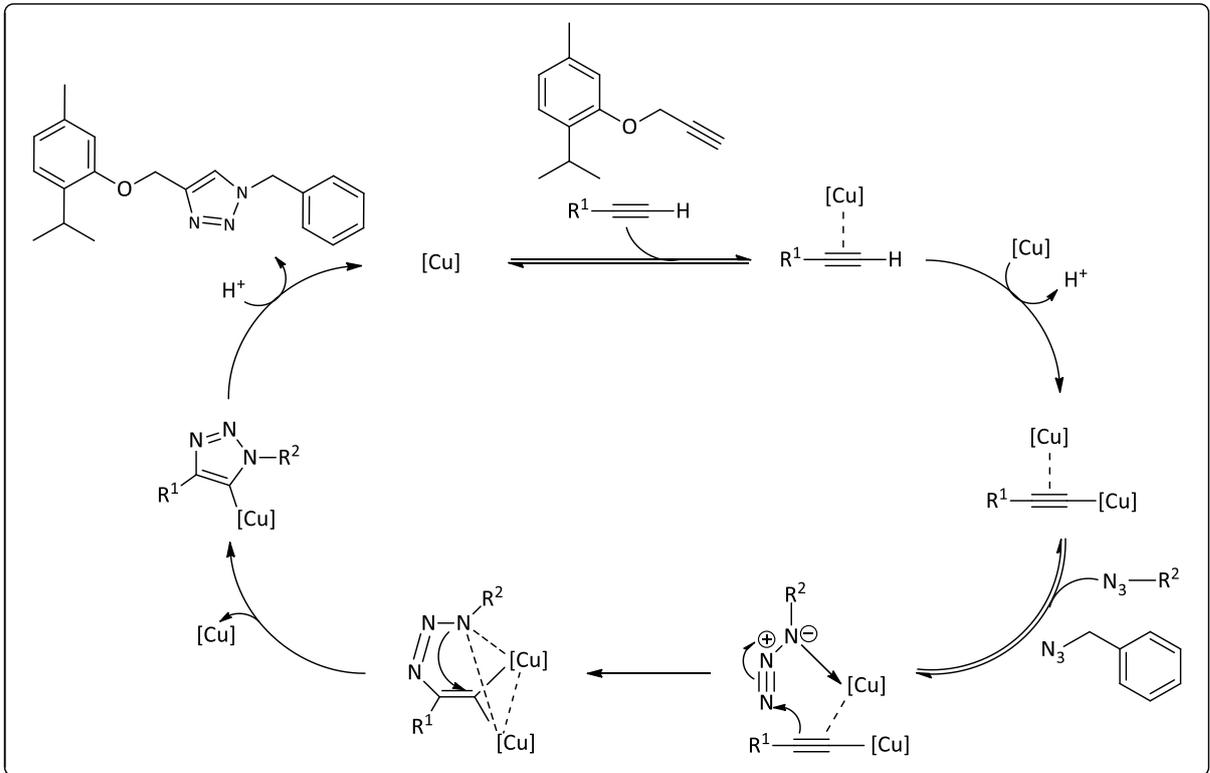
Figura 26 - Espectro de massas (EI) do composto 7g.

Conforme apresentado na seção **2.1**, a reação CuAAC utiliza Cu(I) como catalisador do processo. Entre as vantagens dessa transformação, ressaltam-se a regioseletividade, pela formação exclusiva do isômero 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído, a robustez, quanto aos grupos funcionais dos reagentes, e o aumento da velocidade da reação,  $10^7$  vezes mais rápida com o uso do catalisador Cu(I) (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001; WU; FOKIN, 2007).

O sulfato de cobre penta-hidratado ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ), é um sal inorgânico estável de Cu(II) e é a fonte de cobre mais utilizada para a reação “click”. A utilização do ascorbato de sódio, na reação, deve-se ao fato de que esse agente redutor fraco, tem a capacidade de converter qualquer cobre oxidado em espécies de cobre que apresentem estado de oxidação +1 (HEIN; FOKIN, 2010).

O mecanismo de reação atualmente aplicado para a transformação CuAAC propõe que, para que essa reação ocorra, são necessários dois átomos equivalentes de cobre no complexo ativo da cicloadição, que juntos possibilitam a formação regioseletiva do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído (WORRELL; MALIK; FOKIN, 2013). No Esquema 9 (p. 85) é representada a proposta de modelo catalítico para a reação CuAAC (WORRELL; MALIK; FOKIN, 2013), com base na formação do composto **6a**.

De acordo com o modelo catalítico, na primeira etapa da reação ocorre a complexação entre o alquino terminal e a espécie Cu(I). Após a formação desse primeiro complexo, existe uma redução significativa do pKa do alquino terminal, resultando na desprotonação desse complexo e em sua complexação com uma segunda espécie de Cu(I), formando o complexo acetilato de cobre. Na etapa seguinte, existe a coordenação do acetilato de cobre com a azida orgânica, dando origem ao complexo azida-acetilato. No complexo azida-acetilato, o cobre faz com que o nitrogênio terminal da azida se torne mais eletrofílico e o carbono  $\beta$ -vinilidênico do alquino se torne mais nucleofílico, formando a primeira ligação C-N do metalociclo (MELDAL; TORNØE, 2008). Posteriormente, ocorre a contração do anel e um dos átomos de Cu(I) é liberado, formando a triazóila de cobre. Por último, a triazóila de cobre sofre protonação, resultando na formação do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído e na regeneração do catalisador Cu(I) (WORRELL; MALIK; FOKIN, 2013).



Esquema 9 - Proposta de modelo catalítico para a reação CuAAC.  
 Fonte: Adaptado de WORRELL; MALIK; FOKIN, 2013.

## 2.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BORGATI, T. F.; ALVES, R. B.; TEIXEIRA, R. R.; FREITAS, R. P.; PERDIGÃO, T. G.; SILVA, S. F.; SANTOS, A. A.; BASTIDAS, A. J. O. Synthesis and phytotoxic activity of 1,2,3-triazole derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, n. 6, p. 953–961, 2013.

BOZOROV, K.; ZHAO, J.; AISA, H. A. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 16, p. 3511–3531, 2019.

BRUCE, P. Y. **Química Orgânica**. 4ª ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2011. v. 1.

CARLETE, Lara Cola. **Síntese de 2-arilideno indan-1,3-dionas contendo porções triazólicas e avaliação de suas atividades citotóxica e fotoprotetora**. 2017. 210f. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2017.

FREITAS, R. P.; FREITAS, L. B. O; RUELA, F.A.; PEREIRA, G. R.; ALVES, R. B. A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. **Química Nova**, v. 34, p. 1791–1804, 2011.

GAZOLLA, P. A. R. **Síntese e avaliação das atividades leishmanicida, citotóxica, fungicida e inseticida de derivados da vanilina contendo o núcleo 1,2,3-triazólico e obtenção de novos derivados 1,2,3-triazólicos do eugenol**. 2020. 491f. Tese (Doutorado em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2020.

GAZOLLA, P. A. R.; TEIXEIRA, R. R.; SILVA, A. M.; VAZ, B. G.; VASCONCELOS, G. A.; SIQUIERA, R. P.; GONÇALVES, V. H. S.; PEREIRA, H. S.; BRESSAN, G. C. Synthesis and cytotoxic activity of 1,2,3-triazole derivatives of eugenol. **Química Nova**, v. 41, n. 5, p. 497–506, 2018.

GOVINDAIAH, S.; SREENIVASA, S.; RAMAKRISHNA, R. A.; RAO, T. M. C.; NAGABHUSHANA, H. Regioselective Synthesis, Antibacterial, Molecular Docking and Fingerprint Applications of 1-Benzhydrylpiperazine Derivatized 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles. **ChemistrySelect**, v. 3, n. 28, p. 8111–8117, 2018.

HEIN, J. E.; FOKIN, V. V. Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 4, p. 1302–1315, 2010.

JANGANATI, V.; PONDER, J.; BALASUBRAMANIAM, M.; BHAT-NAKSHATRI, P.; BAR, E. E.; NAKSHATRI, H.; JORDAN, C. T.; CROOKS, P. A. MMB triazole analogs are potent NF- $\kappa$ B inhibitors and anti-cancer agents against both hematological and solid tumor cells. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 157, p. 562–581, 2018.

KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. **Angewandte Chemie - International Edition**, 2001.

LIMA, Â. M. A.; TEIXEIRA, R. R.; SILVA, B. F.; SIQUEIRA, R. P.; SILVA, I. E. P.; SANTOS, E. G.; FERNANDES, M. C.; GONÇALVES, V. H. S.; BRESSAN, G. C.; MENDES, T. A. O.; PAULA, S. O.; COSTA, A. V.; SANTOS, M. H. Synthesis and evaluation of the photoprotective, cytotoxic and antiviral activity of benzophenone derivatives containing 1,2,3-triazolic portions. **Química Nova**, v. 42, n. 5, p. 473–484, 2019.

LIU, M.; XU, Q.; GUO, S.; ZUO, R.; HONG, Y.; LUO, Y.; LI, Y.; GONG, P.; LIU, Y. Design, synthesis, and structure-activity relationships of novel imidazo[4,5-c]pyridine derivatives as potent non-nucleoside inhibitors of hepatitis C virus NS5B. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 9, p. 2621–2631, 2018.

MANETSCH, R.; KRASINSKI, A.; RADIC, Z.; RAUSHEL, J.; TAYLOR, P.; SHARPLESS, K. B.; KOLB, H. C. In situ click chemistry: Enzyme inhibitors made to their own specifications. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 40, p. 12809–12818, 2004.

MELDAL, M.; TORNØE, C. W. Cu-catalyzed azide - Alkyne cycloaddition. **Chemical Reviews**, 2008.

MISHRA, S.; KAUR, M.; CHANDER, S.; SANKARANARAYANAN, M.; NIM, L.; ARORA, D. S.; SINGH, P. Rational modification of a lead molecule: Improving the antifungal activity of indole – triazole – amino acid conjugates. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 155, p. 658–669, 2018.

NARSIMHA, S.; BATTULA, K. S.; NAGAVELLI, V. R. One-pot synthesis of novel 1,2,3-triazole-pyrimido[4,5-c]isoquinoline hybrids and evaluation of their antioxidant activity. **Synthetic Communications**, v. 48, n. 10, p. 1220–1226, 2018.

PINGAEW, R.; MANDI, P.; NANTASENAMAT, C.; PRACHAYASITTIKUL, S.; RUCHIRAWAT, S.; PRACHAYASITTIKUL, V. Design, synthesis and molecular docking studies of novel N-benzenesulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-based triazoles with potential anticancer activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 81, p. 192–203, 2014.

PRAVEENA, K. S. S.; MURTHY, N. S.; PAL, S. Syntheses and biological activities of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 7, n. 5, p. 506–522, 2015.

SAEEDI, M.; MOHAMMADI-KHANAPOSHTANI, M.; POURRABIA, P.; RAZZAGHI, N.; GHADIMI, R.; IMANPARAST, S.; FARAMARZI, M. A.; BANDARIAN, F.; ESFAHANI, E. N.; SAFAVI, M.; RASTEGAR, H.; LARIJANI, F.; MAHDAVI, M.; AKBARZADEH, T. Design and synthesis of novel

quinazolinone-1,2,3-triazole hybrids as new anti-diabetic agents: In vitro  $\alpha$ -glucosidase inhibition, kinetic, and docking study. **Bioorganic Chemistry**, v. 83, p. 161–169, 2019.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7<sup>a</sup> ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2005.

TORNØE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-Triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 9, p. 3057–3064, 2002.

WHITING, M.; TRIPP, J. C.; LIN, Y. C.; LINDSTROM, W.; OLSON, A. J.; ELDER, J. H.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V. Rapid Discovery and Structure-Activity Profiling of Novel Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease Enabled by the Copper(I)-Catalyzed Synthesis of 1,2,3-Triazoles and Their Further Functionalization. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n. 26, p. 7697–7710, 2006.

WORRELL, B. T.; MALIK, J. A.; FOKIN, V. V. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. **Science**, v. 340, n. 6131, p. 457–460, 2013.

WU, P.; FOKIN, V. V. Catalytic Azide–Alkyne Cycloaddition: Reactivity and Applications. **Aldrichimica Acta**, v. 40, n. 1, p. 7–17, 2007.

YU, H.; HOU, Z.; TIAN, Y.; MOU, Y.; GUO, C. Design, synthesis, cytotoxicity and mechanism of novel dihydroartemisinin-coumarin hybrids as potential anti-cancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 151, p. 434–449, 2018.

ZIMMERMANN, L. A.; MORAES, M. H.; ROSA, R. MELO, E. B.; PAULA, F. R.; SCHENKEL, E. P.; STEINDEL, E. P.; BERNARDE, L. S. C. Synthesis and SAR of new isoxazole-triazole bis-heterocyclic compounds as analogues of natural lignans with antiparasitic activity. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 17, p. 4850–4862, 2018.

### CAPÍTULO 3: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-*Trypanosoma cruzi* DOS DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS DO TIMOL E DO CARVACROL

#### 3.1 INTRODUÇÃO

As doenças tropicais negligenciadas constituem um grupo de infecções causadas por bactérias, parasitas e vírus que predominam em regiões tropicais e subtropicais, colocando em risco quase um bilhão de pessoas (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS, 2015). O termo “negligenciadas” deve-se ao fato de que essas doenças afetam, principalmente, as regiões mais pobres do mundo, onde existe escassez de saneamento básico e precariedade nos sistemas de saúde (MOLYNEUX; HOTEZ; FENWICK, 2005).

A Doença de Chagas, também conhecida como Tripanossomíase Americana, é uma doença tropical negligenciada significativa no continente americano, principalmente na América Latina, sendo o Brasil um país endêmico. Essa doença foi descoberta pelo médico brasileiro Carlos Chagas, no ano de 1909. O protozoário *Trypanosoma cruzi* é o causador dessa doença, que pode ser letal e que é transmitida pelo inseto triatomíneo, popularmente chamado de “barbeiro” (DRUGS FOR NEGLECTED DISEASES INICIATIVE – DNDi, 2020).

Estima-se que, no mundo, mais de 6 milhões de pessoas estão infectadas pela Doença de Chagas, sendo a maioria delas na América Latina. Além disso, cerca de 75 milhões de pessoas correm o risco de contrair a doença. A cada ano, no continente americano, relatam-se 30 mil novos casos de Tripanossomíase Americana e 10 mil mortes pela doença (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE – OPAS, 2023).

A transmissão da Doença de Chagas ocorre, normalmente, por vetores. Os insetos triatomíneos *Triatoma infestans* (Figura 27, p. 90) e *Triatoma dimidiata* são os dois vetores principais na transmissão da doença, mas também pode-se citar outras espécies, como o *Triatoma brasiliensis*, por exemplo, que pode adaptar-se bem aos ambientes humanos, o que facilita a infestação de colônias no ambiente (GUARNER, 2019).



Figura 27 - Exemplar de fêmea de *Triatoma infestans*.  
Fonte: Coleção de *Triatominae*, FCFAR, Unesp Araraquara, 2020.

Ao se alimentarem do sangue de um hospedeiro, os insetos triatomíneos podem depositar fezes contendo tripomastigotas metacíclicos do *Trypanosoma cruzi*, que entram na ferida ou nas membranas mucosas do hospedeiro (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – CDC, 2021). O ciclo biológico está representado na Figura 28.

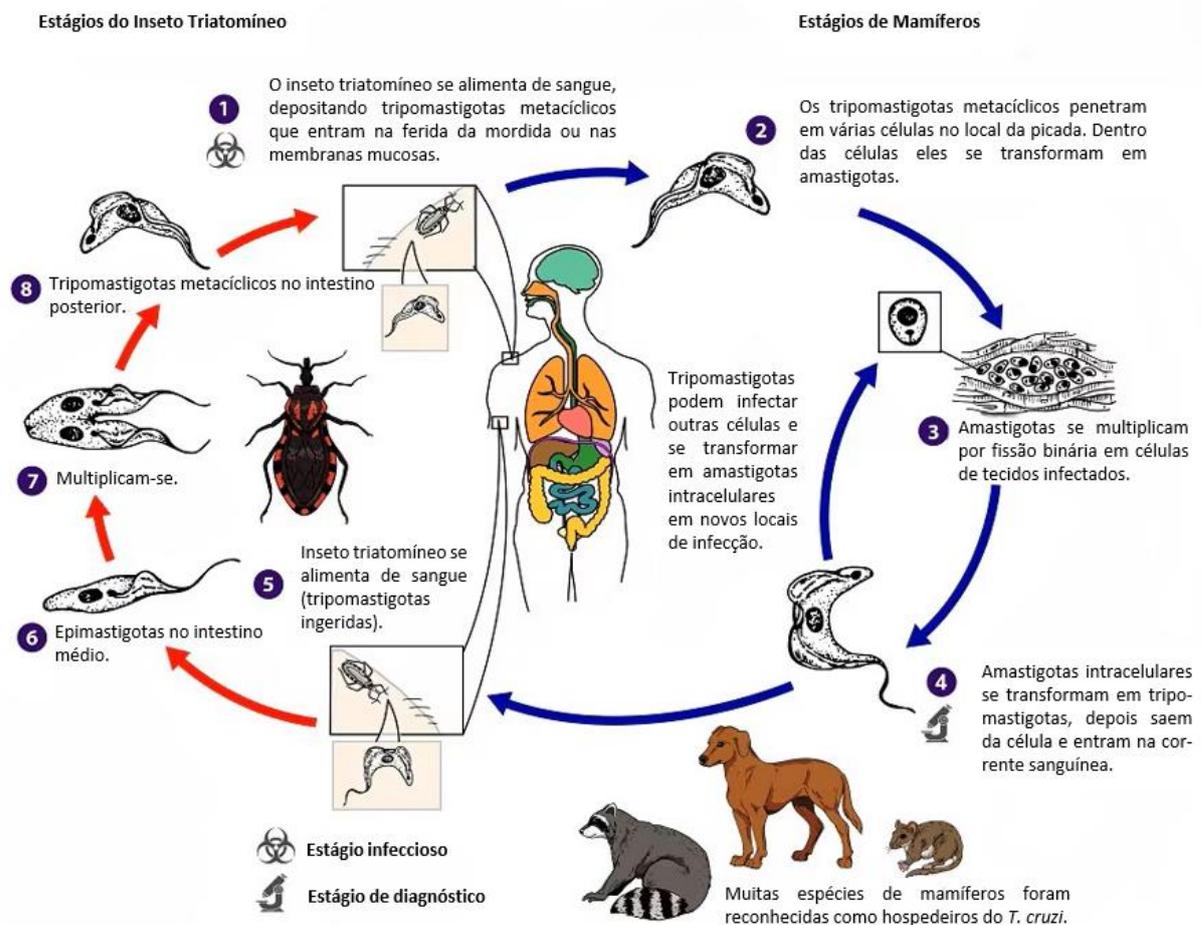


Figura 28 - Ciclo de transmissão da Doença de Chagas.  
Fonte: Adaptado de CDC, 2021.



Esses dois compostos apresentam elevada toxicidade e podem induzir efeitos adversos graves. Além disso, requerem um longo período de administração, são pouco eficazes durante a fase crônica da doença e mostram alta variação na suscetibilidade dos isolados do parasita à ação desses medicamentos. Também existem registros de resistência das formas do *Trypanosoma cruzi* a esses dois fármacos (RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2010; LE LOUP; PIALOUX; LESCURE, 2011). Esses medicamentos são contraindicados para gestantes, pessoas com insuficiência renal ou hepática, pacientes na forma cardíaca avançada da doença e pacientes com megaesôfago que dificulte a deglutição (RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2010).

Por conta disso, entende-se que o benznidazol e o nifurtimox podem não oferecer o melhor tratamento para os pacientes, visto que uma quantidade significativa deles necessita interromper o tratamento por conta dos efeitos adversos (SILVA *et al.*, 2014). Além disso, durante a fase crônica, quando boa parte dos pacientes recebe o diagnóstico, a eficácia desses medicamentos é baixa (RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2010).

Assim, existe a necessidade do desenvolvimento de um novo medicamento, seguro e eficaz, para o tratamento da fase crônica da Doença de Chagas. Considerando-se as atividades biológicas descritas para os derivados 1,2,3-triazólicos, o presente trabalho objetivou a síntese de novos compostos que possam ser utilizados na elaboração de novos fármacos, mais eficientes e seguros, para o tratamento de pessoas infectadas pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Neste capítulo, apresentam-se os resultados da avaliação da atividade anti-*Trypanosoma cruzi* dos derivados 1,2,3-triazólicos do timol (**6a – 6j**) e do carvacrol (**7a – 7j**), contra as formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*.

## 3.2 MATERIAIS E MÉTODOS

Os derivados 1,2,3-triazólicos do timol (**6a – 6j**) e do carvacrol (**7a – 7j**), os intermediários de reação (**3 e 4**) e os materiais de partida (**1 e 2**) foram avaliados em relação às suas atividades anti-*Trypanosoma cruzi*. O ensaio de avaliação da atividade tripanossomicida desses compostos foi realizado em colaboração com o Professor Dr. João Henrique Ghilardi Lago (Universidade Federal do ABC).

### 3.2.1 Cultura de parasitas e células

Cultivaram-se as formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi* (cepa Y) em células LLC-MK2, células epiteliais de rins de Macaco Rhesus, em meio RPMI-1640 suplementado com 2% de soro fetal bovino (SFB), em estufa a 37 °C e com 5% de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). As células NCTC, para determinação da citotoxicidade, foram cultivadas em meio RPMI-1640, suplementado com 10% de SFB em estufa a 37 °C e com 5% de CO<sub>2</sub>.

### 3.2.2 Determinação *in vitro* da atividade anti-*Trypanosoma cruzi* e da concentração inibitória a 50% (CI<sub>50</sub>)

Dissolveram-se os compostos (**1, 2, 3, 4, 6a – 6j e 7a – 7j**) em DMSO. As soluções resultantes foram diluídas em meio de cultura, em diferentes concentrações, para posterior incubação com os parasitas, objetivando-se determinar as respectivas CI<sub>50</sub>.

Aplicaram-se, em placas de 96 poços, na concentração de  $1 \cdot 10^6$ /poço, as formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*, obtidas no primeiro dia de cultura em células LLC-MK2. Essas formas tripomastigotas foram, posteriormente, tratadas com os diferentes compostos já dissolvidos em DMSO, em diluições seriadas e em meio RPMI-1640 suplementado com 2% de SFB. Incubaram-se as placas em estufa a 37 °C, com 5% de CO<sub>2</sub>, durante 24 horas. Após esse período, determinou-se a viabilidade dos tripomastigotas pelo método colorimétrico, utilizando-se o cromógeno MTT. Para isso, observou-se a morfologia e a motilidade dos

parasitas através de microscópio óptico e, também, pela atividade oxidativa mitocondrial, pela incubação com 20 µL de MTT durante 4 horas, seguida pela incubação com 80 µL de dodecil sulfato de sódio (SDS) por 24 horas. Em seguida, realizou-se a leitura do sobrenadante no comprimento de onda ( $\lambda$ ) 550 nm em leitor de placas.

### 3.2.3 Determinação da citotoxicidade a 50% (CC<sub>50</sub>)

A fim de determinar a citotoxicidade dos compostos que apresentaram atividade anti-*Trypanosoma cruzi*, utilizaram-se células NCTC na concentração de  $1 \cdot 10^6$ /poço em meio RPMI-1640, suplementado com 10% de SFB, em placas de 96 poços contendo os compostos diluídos serialmente. Incubaram-se as placas em estufa a 37 °C, com 5% de CO<sub>2</sub>, durante 48 horas. Determinou-se a viabilidade celular pelo método colorimétrico, utilizando-se o cromógeno MTT, com análise em espectrofotômetro no comprimento de onda ( $\lambda$ ) 570 nm.

Calculou-se o índice de seletividade dos compostos isolados aplicando-se a Equação 1:

$$IS = \frac{CC_{50} \text{ em células NCTC}}{CI_{50} \text{ frente as formas tripomastigotas de } Trypanosoma \text{ cruzi}} \quad (1)$$

Onde:

IS = índice de seletividade;

CC<sub>50</sub> = concentração citotóxica a 50%;

CI<sub>50</sub> = concentração inibitória a 50%.

### 3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avaliaram-se os derivados 1,2,3-triazólicos do timol (**6a – 6j**) e do carvacrol (**7a – 7j**), os intermediários de reação (**3 e 4**) e os materiais de partida (**1 e 2**) em relação às suas atividades contra a forma tripomastigota de *Trypanosoma cruzi*, protozoário causador da Doença de Chagas. Avaliaram-se também, a citotoxicidade dos compostos ativos frente a células NCTC. Na Tabela 1 apresentam-se os resultados obtidos durante essa etapa.

Tabela 1 – Atividade anti-*Trypanosoma cruzi* do timol (**1**), do carvacrol (**2**), dos intermediários de reação (**3 e 4**) e dos derivados 1,2,3-triazólicos (**6a – 6j e 7a – 7j**).

(continua)

| Composto  | CI <sub>50</sub> (μM ± DP) | CC <sub>50</sub> (μM ± DP) | IS    |
|-----------|----------------------------|----------------------------|-------|
| <b>1</b>  | NA                         | > 200                      | -     |
| <b>2</b>  | NA                         | > 200                      | -     |
| <b>3</b>  | NA                         | > 200                      | -     |
| <b>4</b>  | NA                         | > 200                      | -     |
| <b>6a</b> | 62,1 ± 8,9                 | > 200                      | > 3,2 |
| <b>6b</b> | 28,7 ± 3,9                 | > 200                      | > 6,9 |
| <b>6c</b> | 26,9 ± 15,4                | > 200                      | > 7,4 |
| <b>6d</b> | 58,2 ± 11,9                | > 200                      | > 3,4 |
| <b>6e</b> | 33,1 ± 5,9                 | > 200                      | > 6,0 |
| <b>6f</b> | 69,2 ± 0,1                 | > 200                      | > 2,9 |
| <b>6g</b> | NA                         | > 200                      | -     |
| <b>6h</b> | 32,5 ± 24,1                | > 200                      | > 6,1 |
| <b>6i</b> | 27,9 ± 0,8                 | 98,0 ± 21,1                | > 3,5 |
| <b>6j</b> | NR                         | NR                         | -     |
| <b>7a</b> | 35,2 ± 1,1                 | > 200                      | > 5,7 |

CI<sub>50</sub> – 50% concentração inibitória frente às formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*; CC<sub>50</sub> – 50% concentração citotóxica frente às células NCTC; IS – índice de seletividade (CC<sub>50</sub>/CI<sub>50</sub>); DP – desvio padrão; NA – não ativo; NR – não realizado.

Tabela 1 – Atividade anti-*Trypanosoma cruzi* do timol (**1**), do carvacrol (**2**), dos intermediários de reação (**3** e **4**) e dos derivados 1,2,3-triazólicos (**6a – 6j** e **7a – 7j**).

| (conclusão) |                            |                            |       |
|-------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| Composto    | CI <sub>50</sub> (μM ± DP) | CC <sub>50</sub> (μM ± DP) | IS    |
| <b>7b</b>   | 20,4 ± 9,5                 | > 200                      | > 9,8 |
| <b>7c</b>   | 30,8 ± 11,5                | > 200                      | > 6,5 |
| <b>7d</b>   | 24,7 ± 18,8                | > 200                      | > 8,1 |
| <b>7e</b>   | 17,5 ± 5,9                 | 90,6 ± 8,2                 | 5,2   |
| <b>7f</b>   | 84,0 ± 23,0                | > 200                      | > 2,4 |
| <b>7g</b>   | NA                         | 30,4 ± 1,9                 | -     |
| <b>7h</b>   | 43,8 ± 9,2                 | > 200                      | > 4,6 |
| <b>7i</b>   | 41,3 ± 8,2                 | 82,8 ± 5,9                 | 2,0   |
| <b>7j</b>   | NR                         | NR                         | -     |

CI<sub>50</sub> – 50% concentração inibitória frente às formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*; CC<sub>50</sub> – 50% concentração citotóxica frente às células NCTC; IS – índice de seletividade (CC<sub>50</sub>/CI<sub>50</sub>); DP – desvio padrão; NA – não ativo; NR – não realizado.

Os resultados obtidos revelam que os compostos **1**, **2**, **3**, **4**, **6g** e **7g** não foram ativos contra as formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*, considerando-se a concentração máxima testada de 200 μM. Entre os compostos ativos, os compostos **6i**, **7e**, e **7i** apresentaram citotoxicidade moderada em células NCTC, apresentando os valores de CC<sub>50</sub> de 98,0, 90,6 e 82,8 μM, respectivamente. Os demais derivados ativos mostraram-se atóxicos.

O benznidazol, medicamento mais utilizado no tratamento da Doença de Chagas, de acordo com a literatura, apresenta, em média, CI<sub>50</sub> de 17,2 μM, CC<sub>50</sub> > 200 μM e IS > 11,3 (CONSERVA *et al.*, 2021; LONDERO *et al.*, 2021; SANTOS *et al.*, 2021).

Os compostos **6c**, **7b** e **7d** mostraram-se os compostos mais seletivos entre os derivados 1,2,3-triazólicos do timol e do carvacrol, visto que apresentaram a capacidade de afetar somente as formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*, não afetando as células NCTC.

Entre os compostos ativos analisados, o composto **7e** apresentou a maior  $CI_{50}$ , equivalente a 17,5  $\mu M$ , valor bastante próximo ao descrito para o benznidazol ( $CI_{50} = 17,2 \mu M$ ). No entanto, o valor de citotoxicidade do composto **7e**, com um  $CC_{50}$  de 90,6  $\mu M$ , é maior do que o do benznidazol, o que justifica o IS inferior do composto **7e** em comparação ao mesmo.

No que se refere aos vinte derivados 1,2,3-triazólicos do timol e do carvacrol, quanto à atividade tripanossomicida frente às formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*, os resultados obtidos para o composto **7b** são os mais promissores, visto que ele apresentou uma  $CI_{50}$  de 20,4  $\mu M$ , próxima à do benznidazol, não demonstrou citotoxicidade e teve um IS > 9,8, o maior entre os derivados e próximo ao valor descrito para o benznidazol.

Atividades antiparasitárias já foram descritas para nitrocompostos (NEPALI; LEE; LIOU, 2019). Porém, observando-se os resultados obtidos para os compostos **6g** e **7g**, ambos não ativos, entende-se que o grupo  $-NO_2$  pode ser o principal responsável pela falta de atividade observada para essas substâncias, visto que esse substituinte é a principal semelhança entre os dois compostos e, também, a principal diferença em relação aos outros 18 derivados.

Por último, com relação à comparação da atividade tripanossomicida entre os derivados 1,2,3-triazólicos do timol e do carvacrol, os resultados obtidos sugerem que a variação, nos valores apresentados pelos diferentes compostos, não está apenas ligada à porção da molécula referente ao material de partida, mas também aos diferentes grupos substituintes e suas posições no anel das azidas aromáticas.

### 3.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. American Trypanosomiasis, Life Cycle, 2021. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/index.html>>. Acesso em: 10 de Agosto de 2024.

CONSERVA, G. A.; COSTA-SILVA, T. A.; QUIRÓS-GUERRERO, L. M.; MARCOURT, L.; WOLFENDER, J. L.; QUEIROZ, E. F.; TEMPONE, A. G.; LAGO, J. H. G. Kaempferol-3-O- $\alpha$ -(3,4-di-E-p-coumaroyl)-rhamnopyranoside from *Nectandra oppositifolia* releases  $\text{Ca}^{2+}$  from intracellular pools of *Trypanosoma cruzi* affecting the bioenergetics system. **Chemico-Biological Interactions**, v. 349, 2021.

DRUGS FOR NEGLECTED DISEASES INICIATIVE, DNDi AMÉRICA LATINA. Doença de Chagas, 2020. Disponível em: < <https://dndial.org/doencas/doenca-de-chagas#fatos-sobre-a-doena/>>. Acesso em: 11 de Agosto de 2024.

GUARNER, J. Chagas disease as example of a reemerging parasite. **Seminars in Diagnostic Pathology**, v. 36, n. 3, p. 164–169, 2019.

HOTEZ, P. J. The BENEFIT Trial: Where Do We Go from Here? **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 2, 2016.

LE LOUP, G.; PIALOUX, G.; LESCURE, F. X. Update in treatment of Chagas disease. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 24, n. 5, p. 428–434, 2011.

LONDERO, V. S.; COSTA-SILVA, T. A.; ANTAR, G. M.; BAITELLO, J. B.; OLIVEIRA, L. V. F.; CAMILO, F. F.; BATISTA, A. N. L.; BATISTA, J. M. Jr.; TEMPONE, A. G.; LAGO, J. H. G. Antitrypanosomal Lactones from *Nectandra barbellata*. **Journal of Natural Products**, v. 84, n. 5, 2021.

MOLYNEUX, D. H.; HOTEZ, P. J.; FENWICK, A. “Rapid-Impact Interventions”: How a Policy of Integrated Control for Africa's Neglected Tropical Diseases Could Benefit the Poor. **Plos Medicine**, v. 2, n. 11, p. 1064–1070, 2005.

MORENO, A. M. H. Mecanismos de Transmissão da Doença de Chagas, 2017. Disponível em: <<http://chagas.fiocruz.br/doenca/transmissao/#controle>>. Acesso em: 11 de Agosto de 2024.

NEPALI, K.; LEE, H. Y.; LIOU, J. P. Nitro-Group-Containing Drugs. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 62, n. 6, 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. **Weekly Epidemiological Record**, v. 90, n. 6, p. 33–43, 2015.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Menos de 10% das pessoas com Chagas recebem um diagnóstico, 2023. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/13-4-2023-menos-10-das-pessoas-com-chagas-recebem-um-diagnostico>>. Acesso em: 11 de Agosto de 2024.

PECOUL, B.; BATISTA, C.; STOBBAERTS, E.; RIBEIRO, I.; VILASANJUAN, R.; GASCON, J.; PINAZO, M. J.; MORIANA, S.; GOLD, S.; PEREIRO, A.; NAVARRO, M.; TORRICO, F.; BOTTAZZI, M. E.; PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, I. Chagas disease. **The Lancet**, v. 391, p. 82–94, 2018.

RASSI, A. Jr.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J.A. Chagas disease. **The Lancet**, v. 375, p. 1388–1402, 2010.

SALES, P. A. Jr.; MOLINA, I.; MURTA, S. M. F.; SÁNCHEZ-MONTALVÁ, A.; SALVADOR, F.; CORRÊA-OLIVEIRA, R.; CARNEIRO, C. M. Experimental and Clinical Treatment of Chagas Disease: A Review. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 97, n. 5, p. 1289–1303, 2017.

SANTOS, A. L.; AMARAL, M.; HASEGAWA, F. R.; LAGO, J. H. G.; TEMPONE, A. G.; SARTORELLI, P. (-)-T-Cadinol—a Sesquiterpene Isolated From *Casearia sylvestris* (Salicaceae)—Displayed *In Vitro* Activity and Causes Hyperpolarization of the Membrane Potential of *Trypanosoma cruzi*. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 2021.

SILVA, E. N.; JARDIM, G. A. M.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; CASTRO, S. L. Anti-*Trypanosoma cruzi* compounds: Our contribution for the evaluation and insights on the mode of action of naphthoquinones and derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, n. 10, p. 1780–1798, 2014.

UNESP, UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”. Coleção de *Triatominae*, Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Unesp Araraquara, 2020. Disponível em: <<https://www2.fcfa.unesp.br/#!/triatominae/subfamilia-triatominae/triatoma/triatoma-infestans/>>. Acesso em: 10 de Agosto de 2024.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente trabalho, foram sintetizados trinta e dois compostos, incluindo dez azidas aromáticas (**5a – 5j**), dois alquinos terminais (**3** e **4**), dez derivados 1,2,3-triazólicos do timol (**6a – 6j**) e dez derivados 1,2,3-triazólicos do carvacrol (**7a – 7j**). Para a síntese dos compostos contendo o núcleo 1,2,3-triazólico utilizou-se a reação “click”, obtendo-se bons a excelentes rendimentos (62 – 96%). As estruturas dos compostos triazólicos sintetizados foram caracterizadas por espectroscopia de IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e por espectrometria de massas.

A avaliação da atividade anti-*Trypanosoma cruzi* dos derivados **6a – 6j** e **7a – 7j** mostrou que, com exceção dos compostos **6g** e **7g**, esses derivados são capazes de inibir a viabilidade celular das formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*, o parasita causador da Doença de Chagas. O resultado de  $\text{CI}_{50}$  igual a 20,4  $\mu\text{M}$ , obtido para o composto **7b**, é promissor. Ressalta-se, também, que o composto **7b** não afetou as células NCTC e apresentou um IS > 9,8, o maior entre os derivados e próximo ao descrito para o benznidazol, o fármaco mais utilizado no tratamento da Doença de Chagas.

Os resultados obtidos na avaliação da atividade tripanossomicida, embora a maioria dos derivados sintetizados não tenha apresentado valores relevantes, indicam que essas estruturas possuem atividade biológica superior aos materiais de partida, o timol e o carvacrol. A partir disso, sugere-se que esses compostos sejam avaliados, também, em relação a outras atividades biológicas, como, por exemplo, as atividades antifúngica, antibacteriana, antiviral e, até mesmo, anti-leishmaniose.

Diversos estudos já comprovaram uma ampla gama de atividades biológicas para o timol e o carvacrol, conforme apresentado ao longo deste trabalho. Com a preparação dos derivados triazólicos dessas substâncias, surge a possibilidade de avaliar a bioatividade desses novos compostos, que podem apresentar resultados promissores.

**ANEXO**

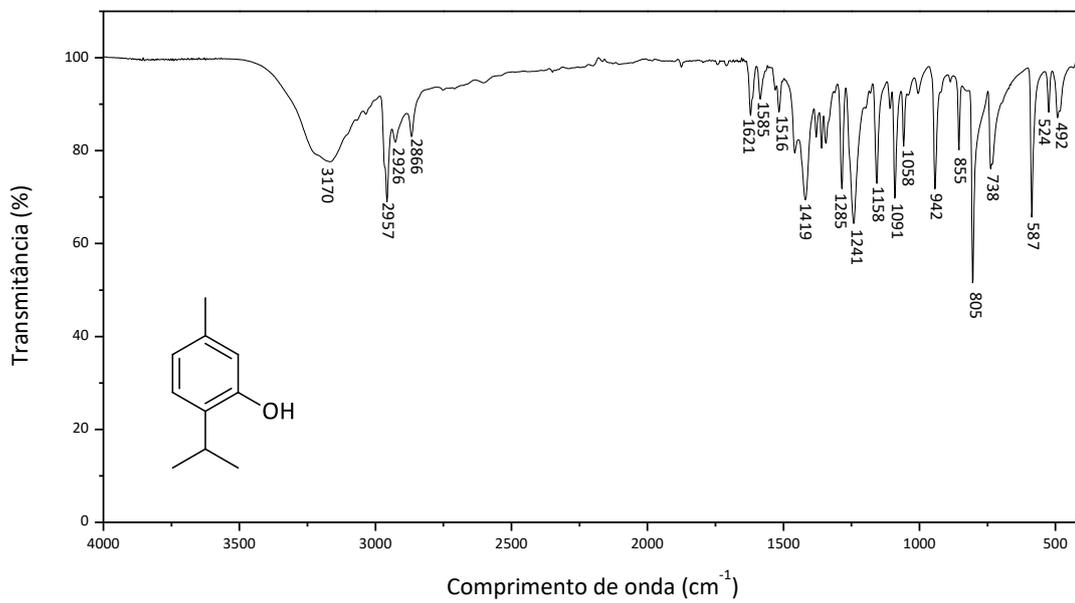


Figura 30 - Espectro no infravermelho do composto 1.

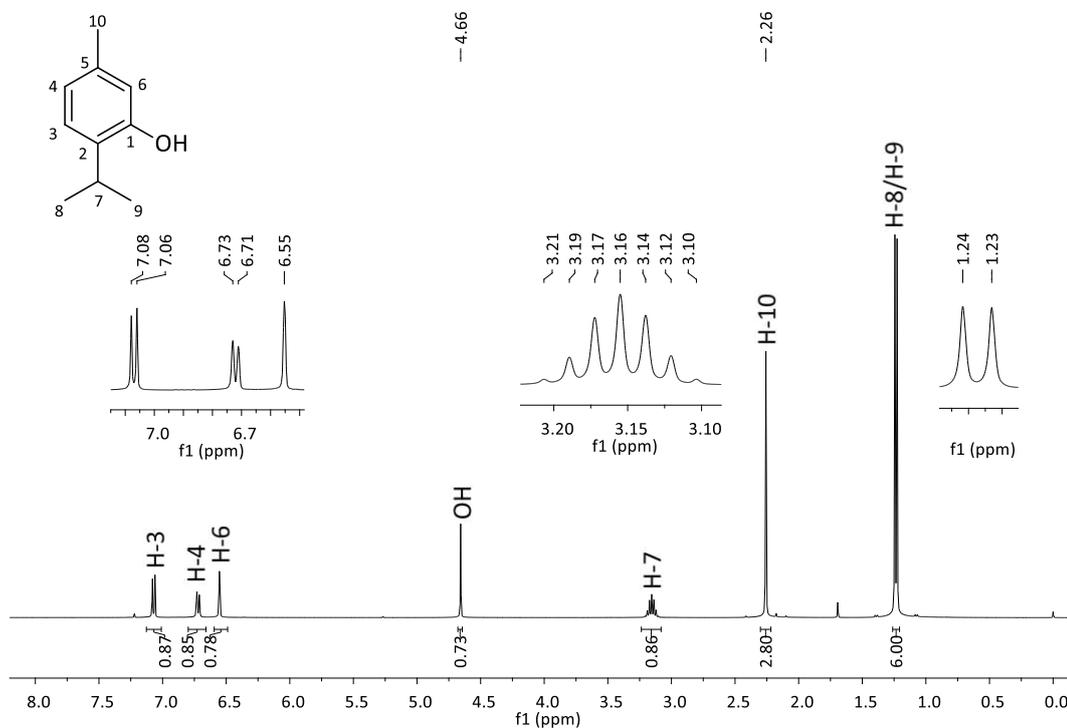


Figura 31 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 1.

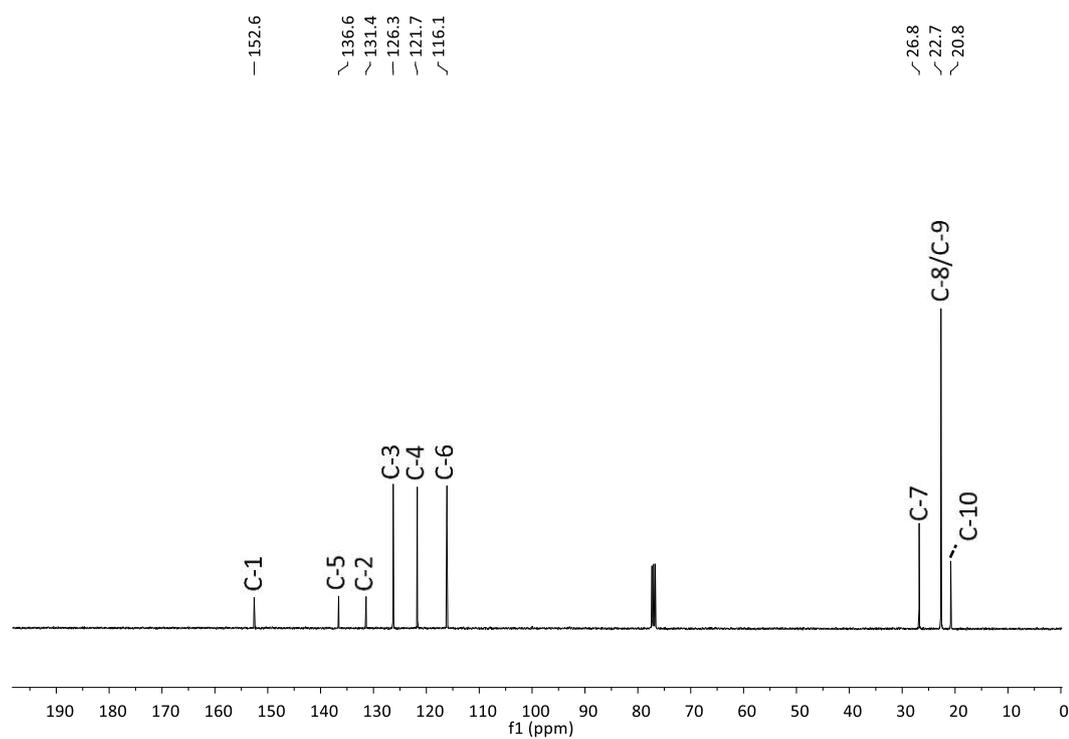


Figura 32 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 1.

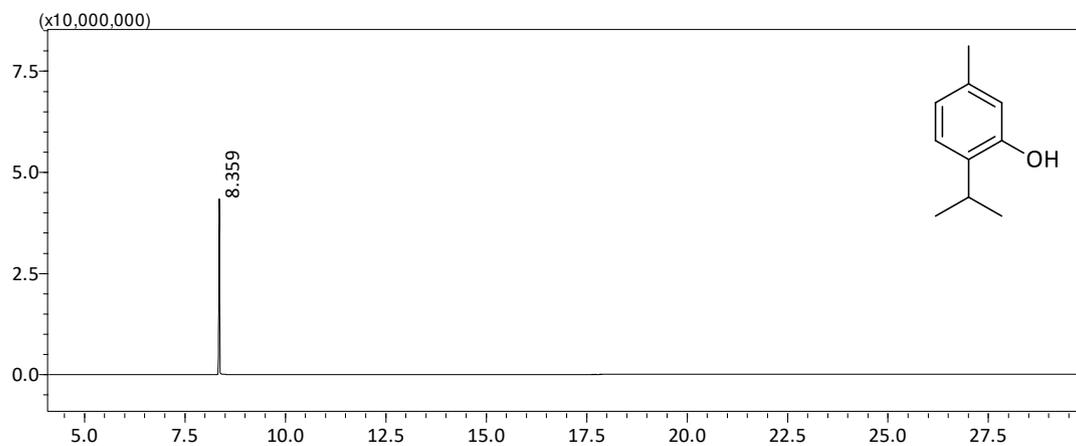


Figura 33 - Cromatograma (CG-EM) do composto 1.

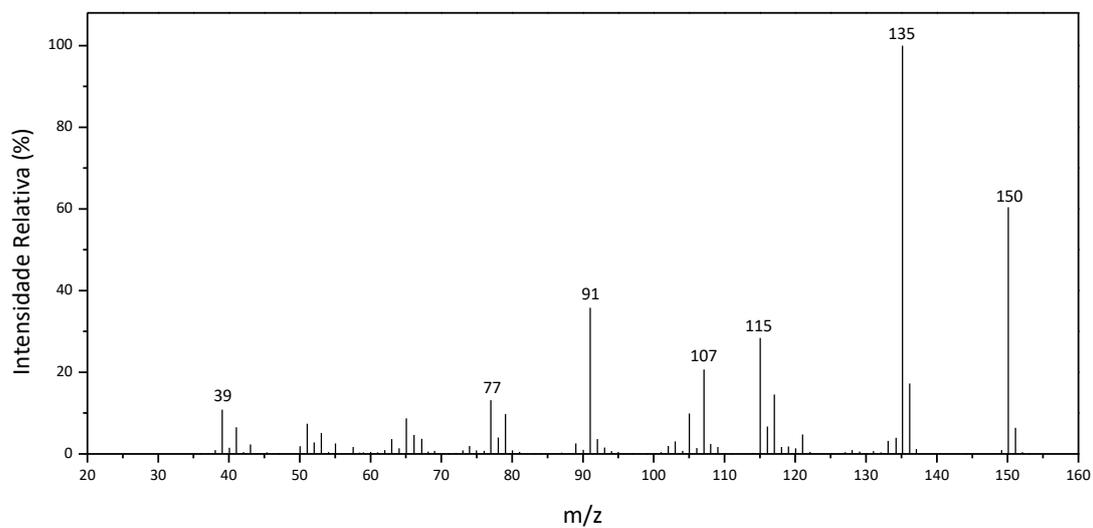


Figura 34 - Espectro de massas (EI) do composto 1.

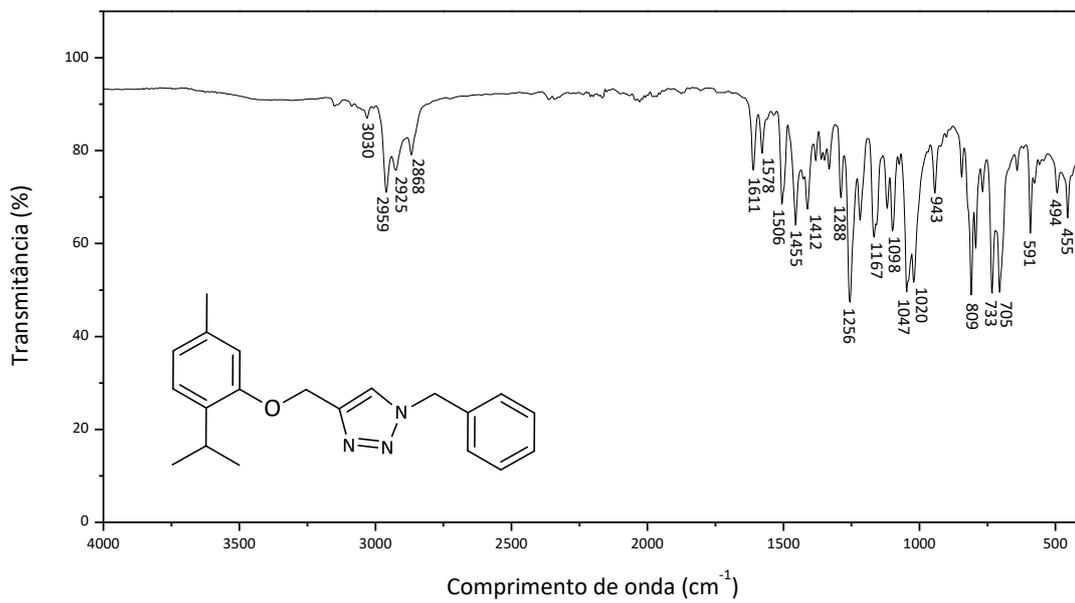


Figura 35 - Espectro no infravermelho do composto 6a.

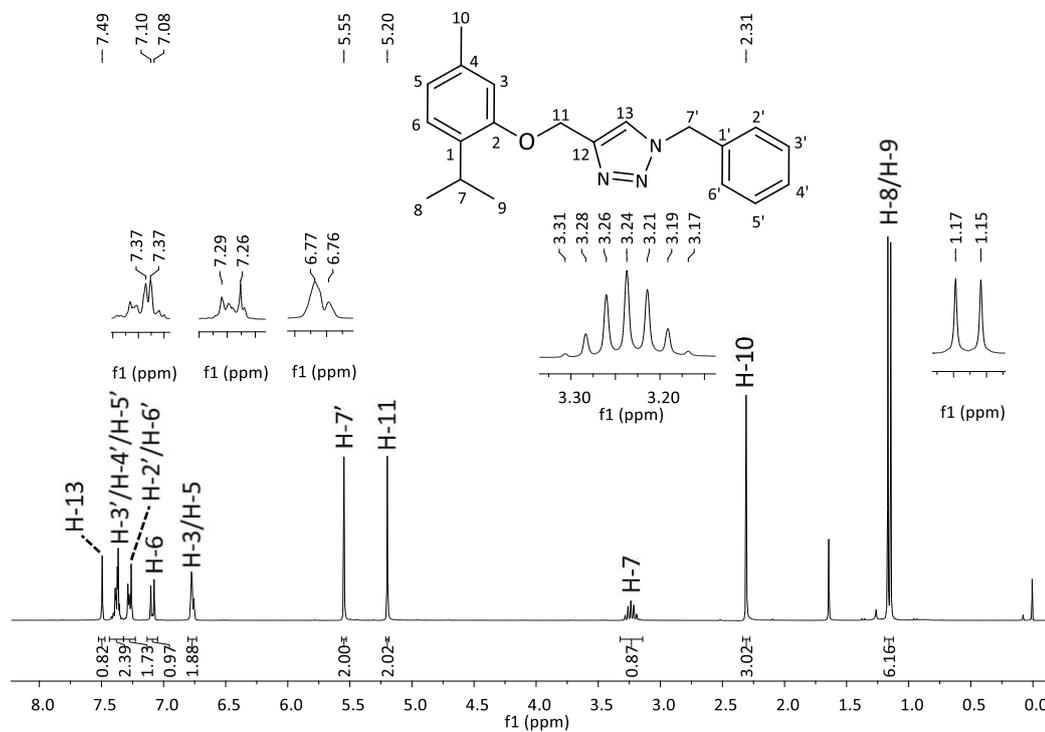


Figura 36 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6a.

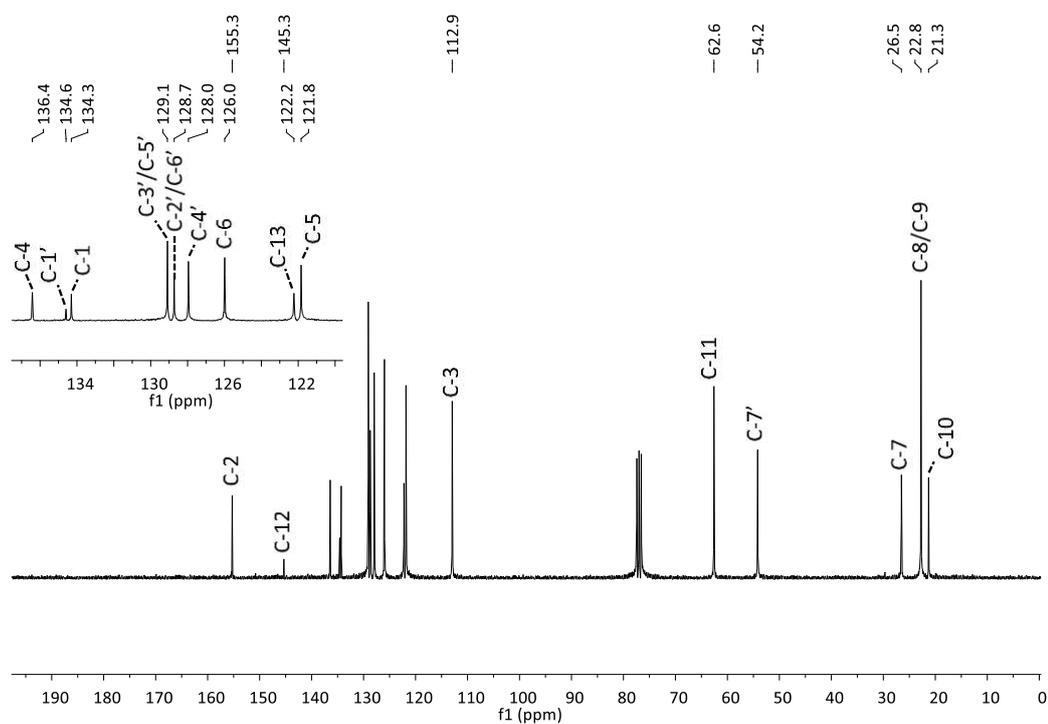


Figura 37 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6a.

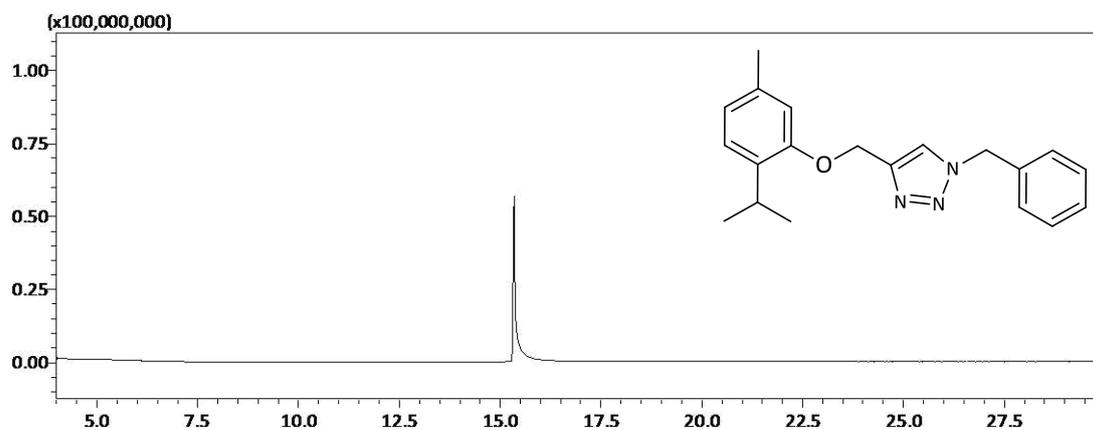


Figura 38 - Cromatograma (CG-EM) do composto 6a.

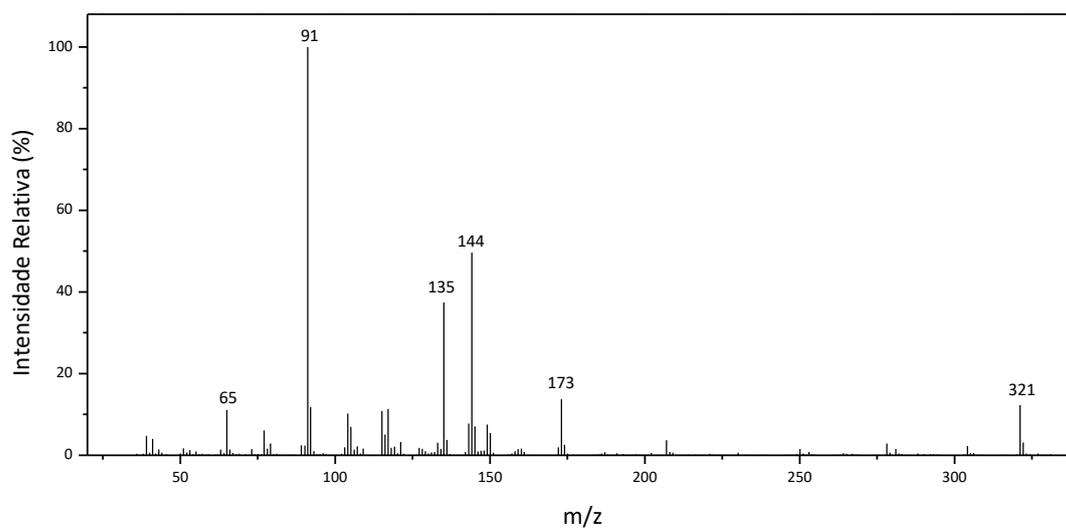


Figura 39 - Espectro de massas (EI) do composto 6a.

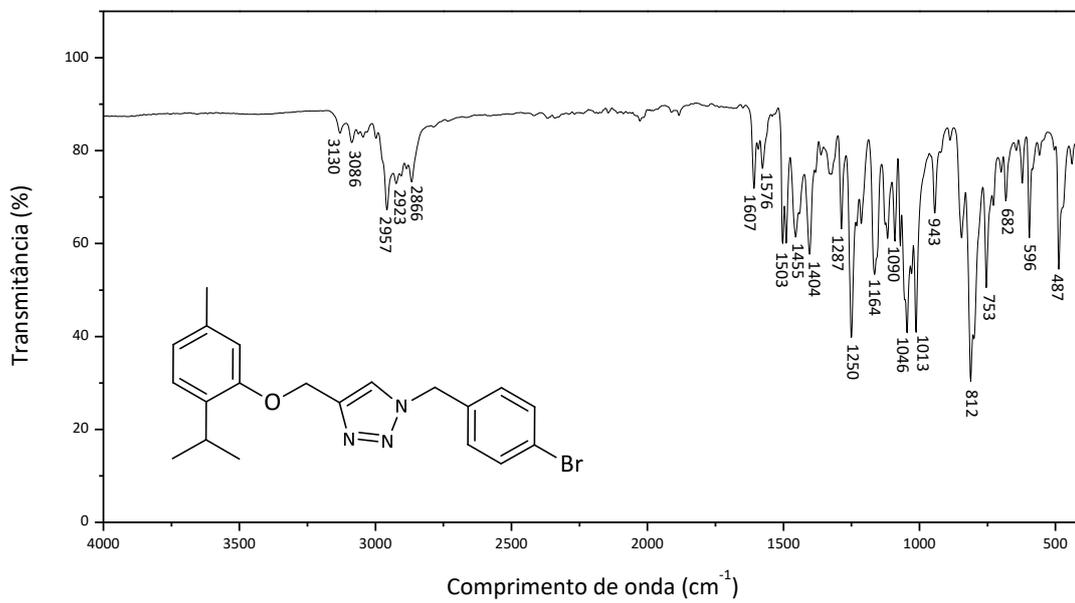


Figura 40 - Espectro no infravermelho do composto 6b.

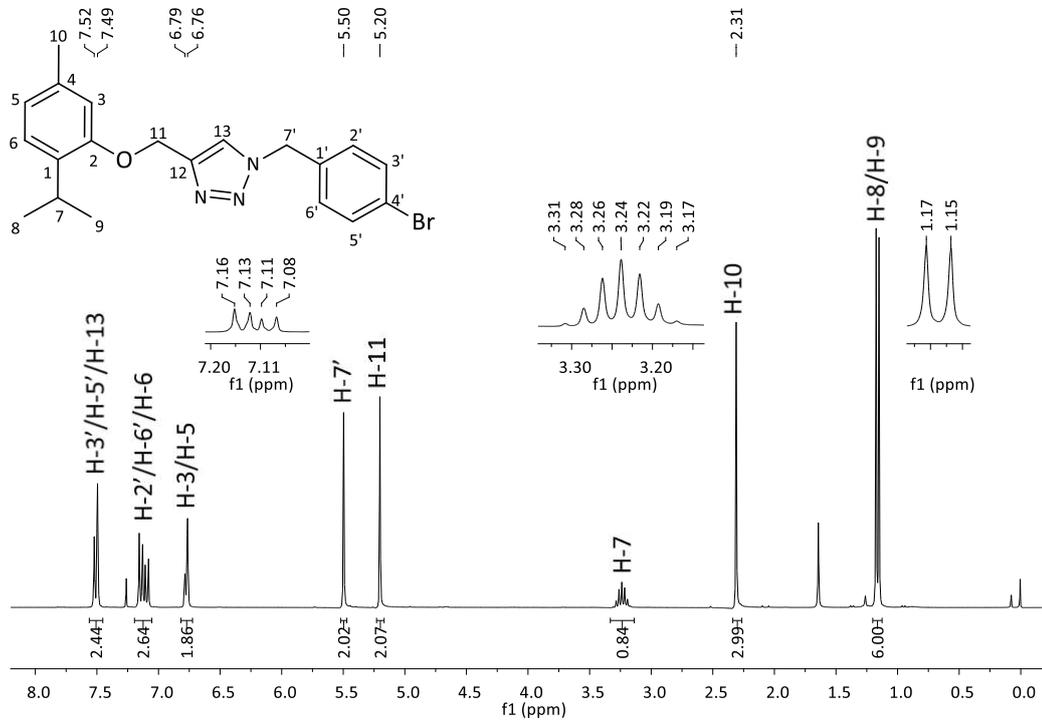


Figura 41 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6b.

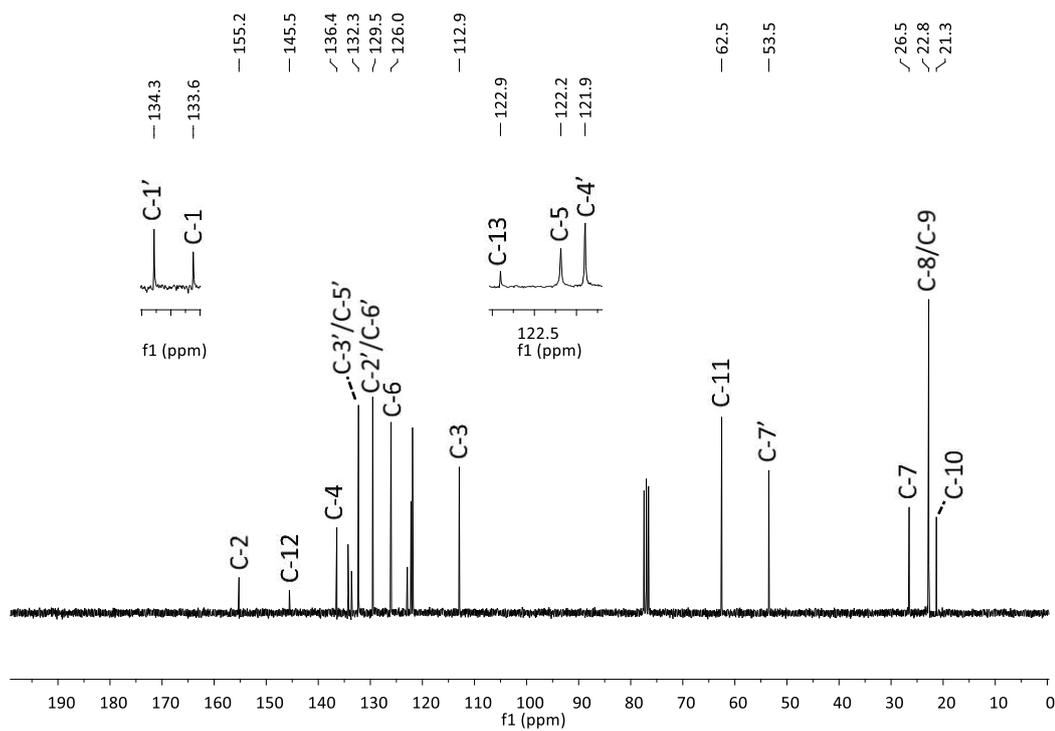


Figura 42 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6b.

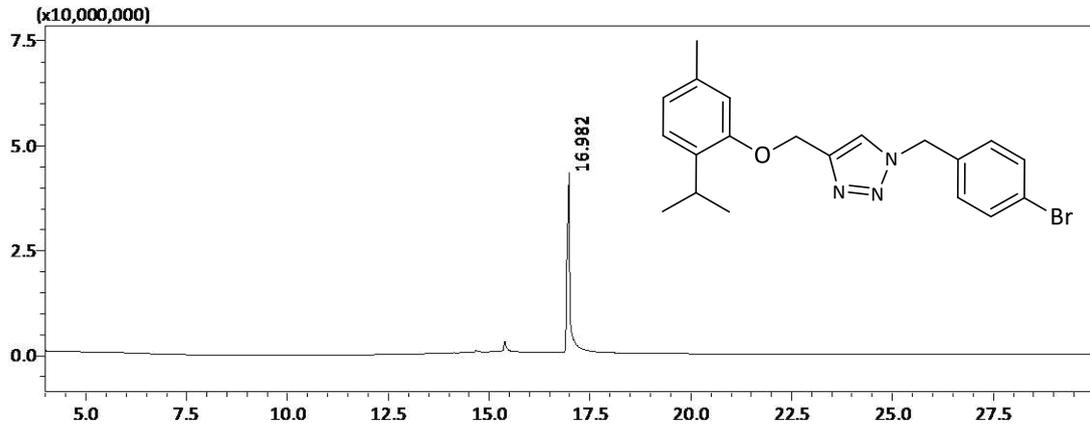


Figura 43 - Cromatograma (CG-EM) do composto 6b.

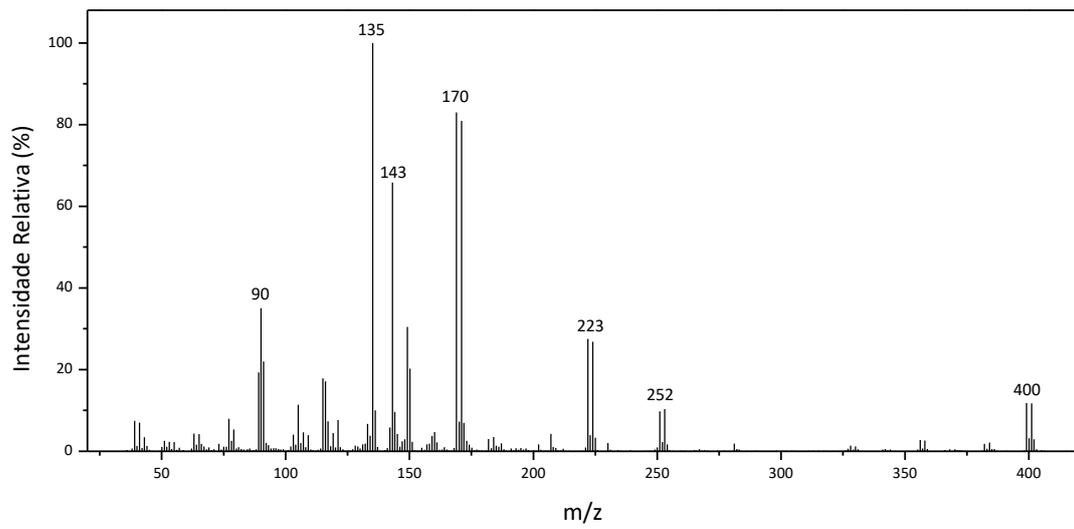


Figura 44 - Espectro de massas (EI) do composto 6b.

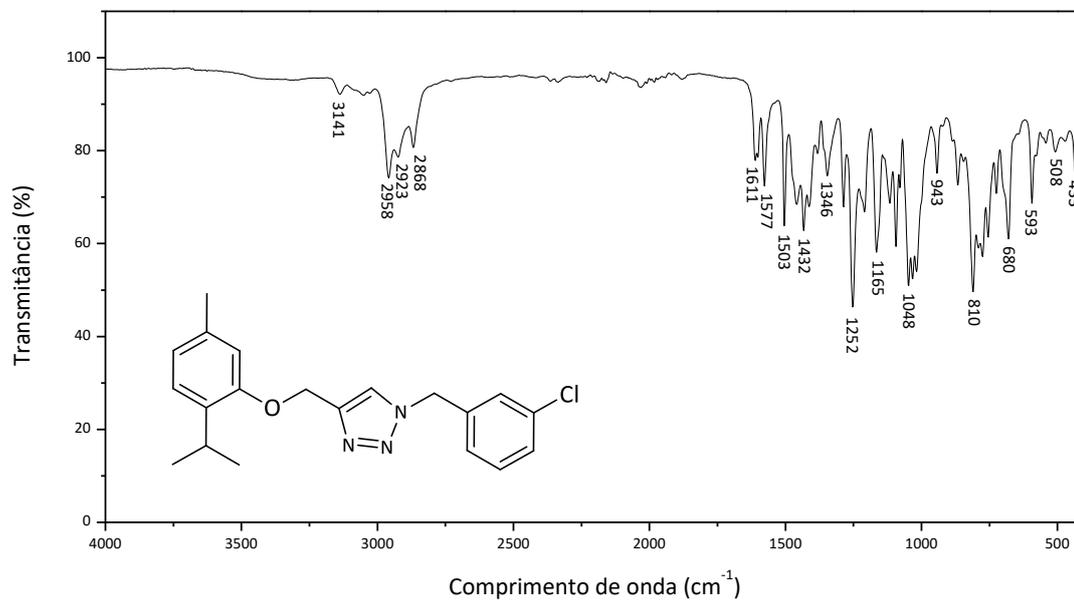


Figura 45 - Espectro no infravermelho do composto 6c.

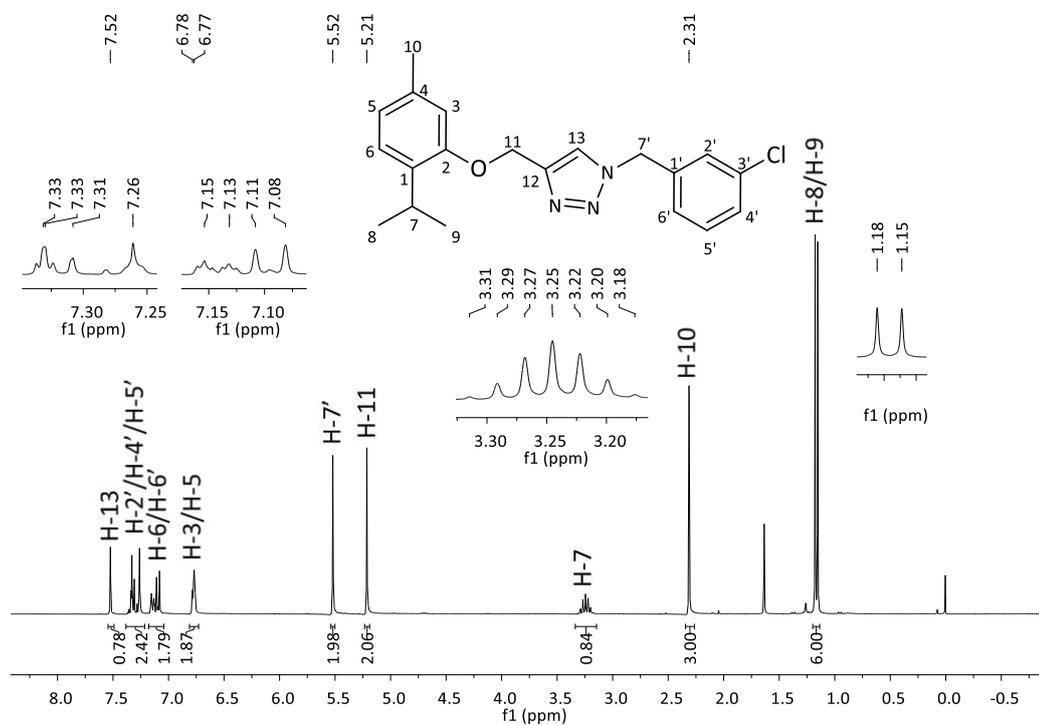


Figura 46 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6c.

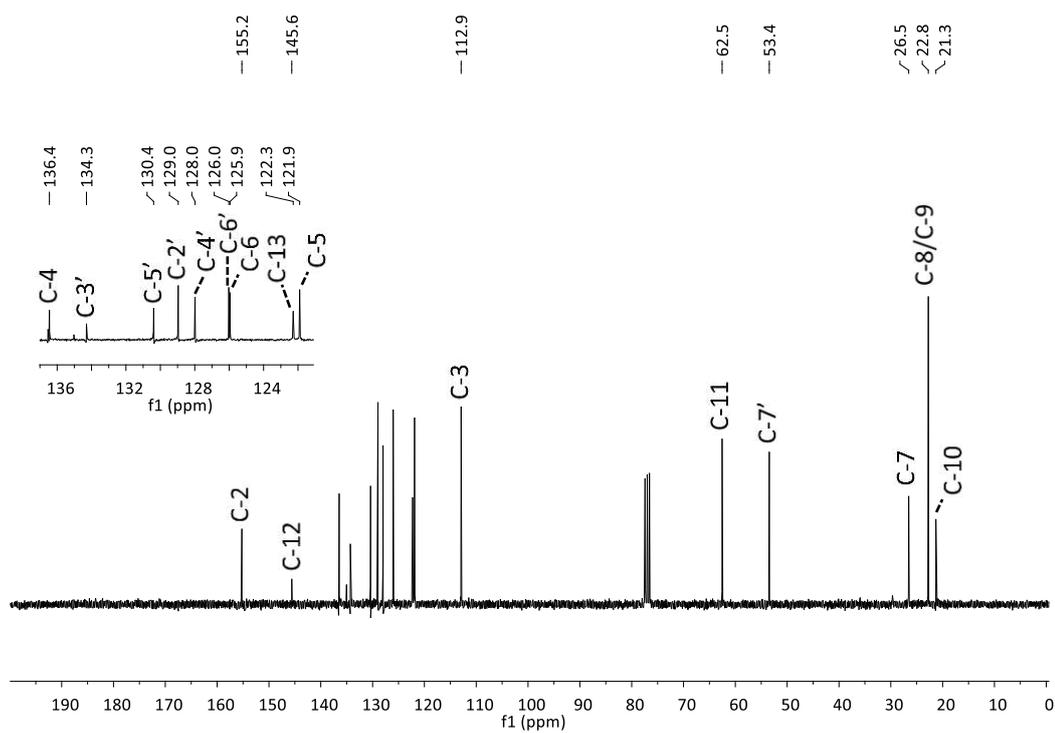


Figura 47 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6c.

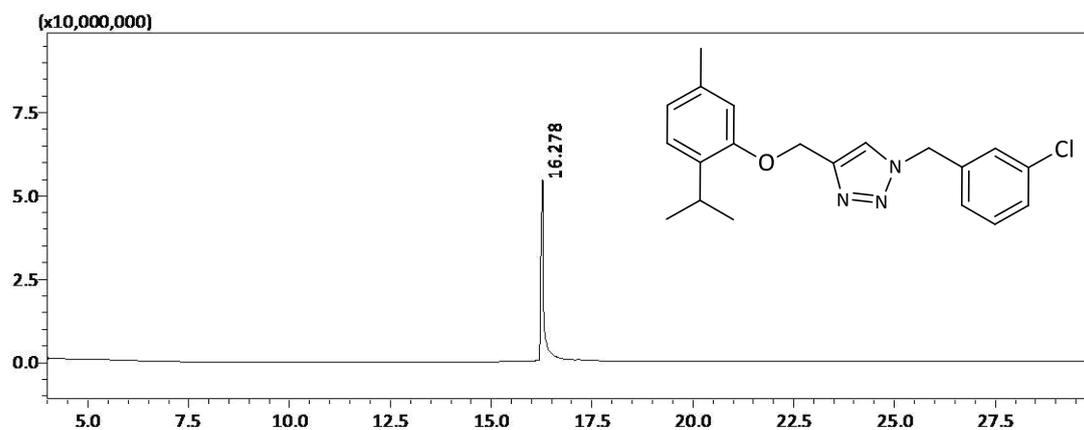


Figura 48 - Cromatograma (CG-EM) do composto 6c.

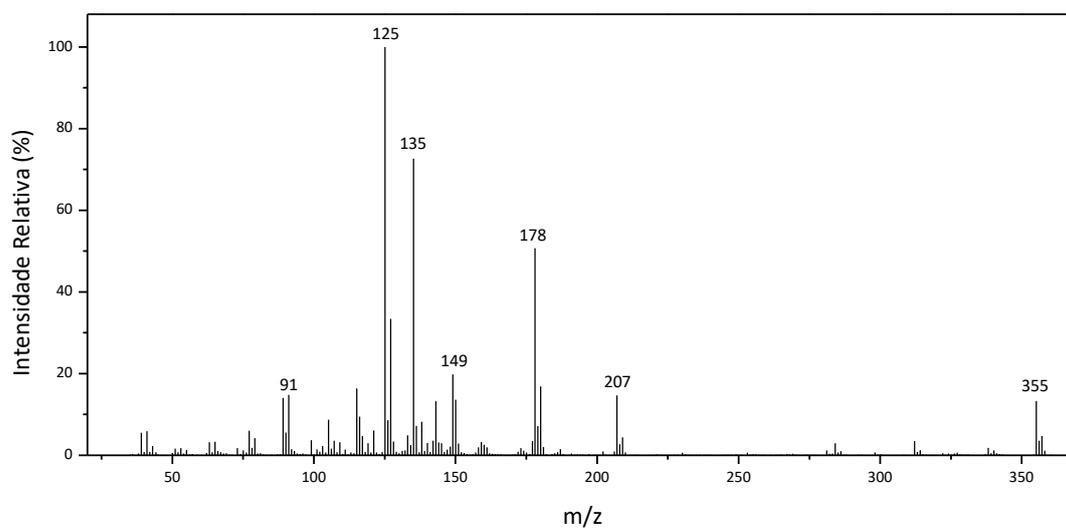


Figura 49 - Espectro de massas (EI) do composto 6c.

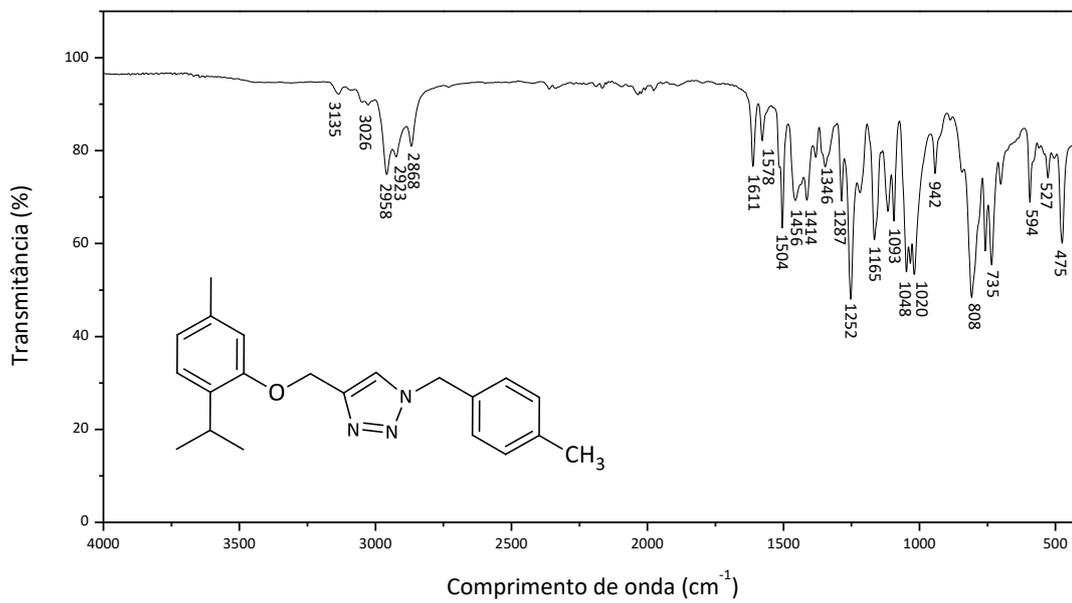


Figura 50 - Espectro no infravermelho do composto 6d.

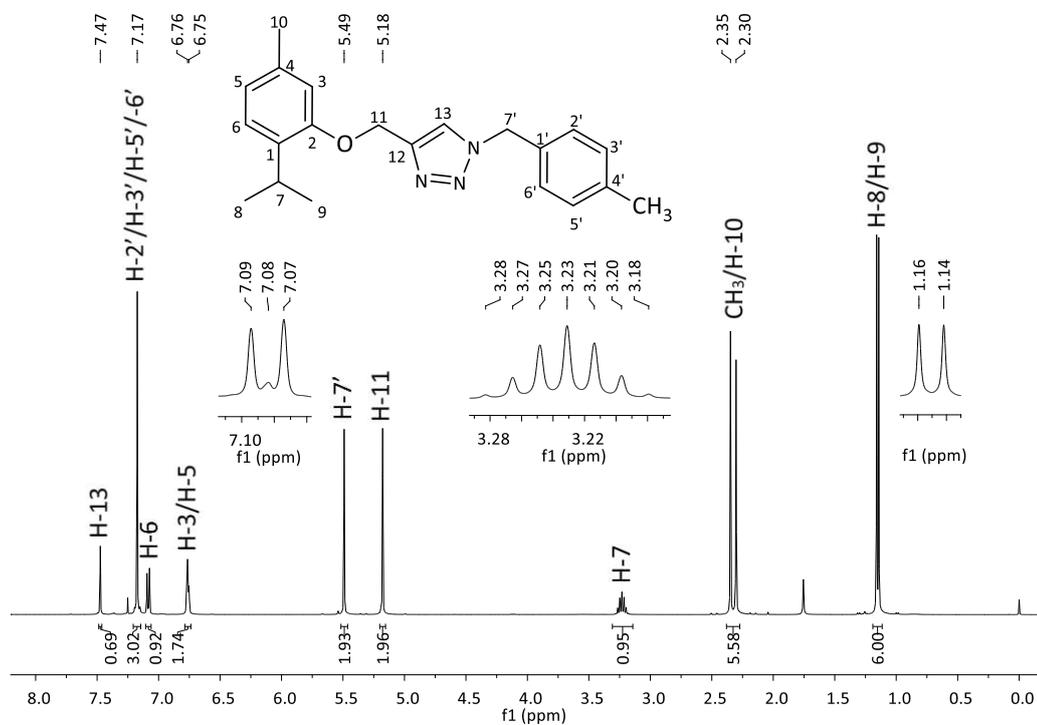


Figura 51 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6d.

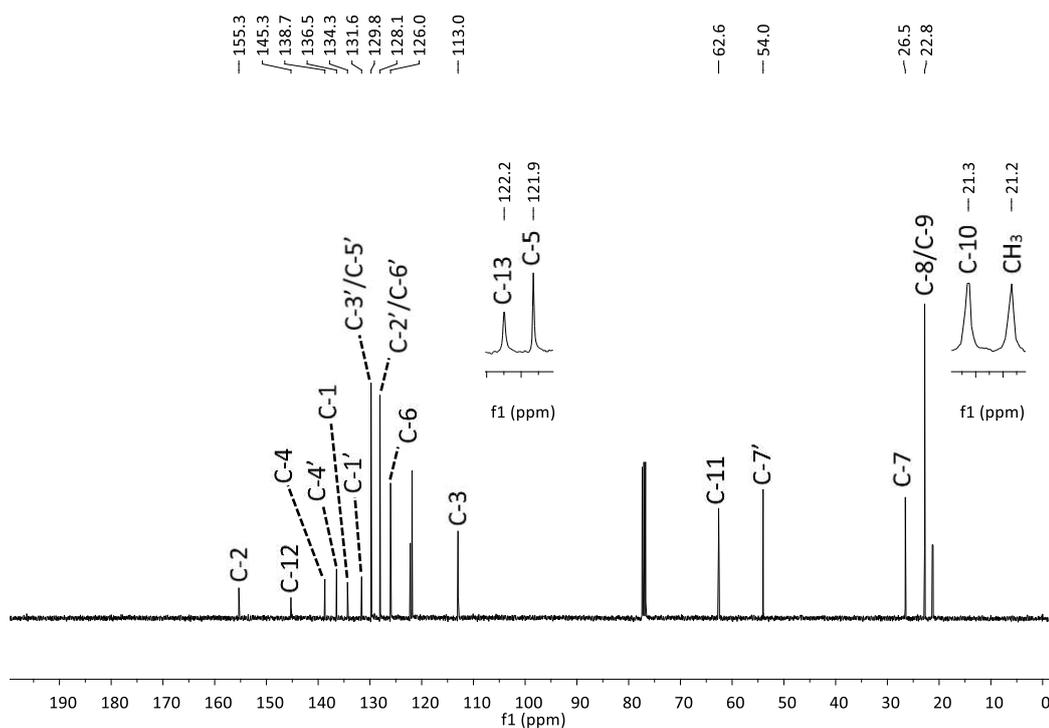


Figura 52 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6d.

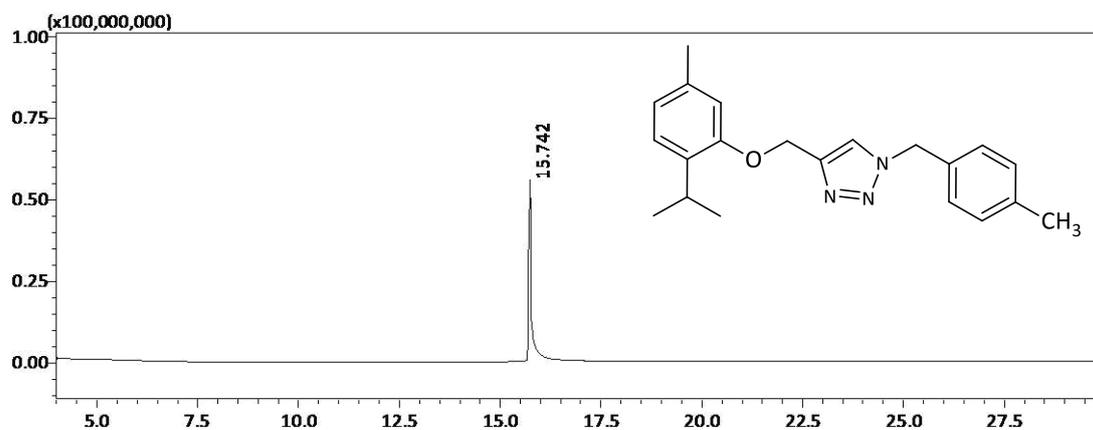


Figura 53 - Cromatograma (CG-EM) do composto 6d.

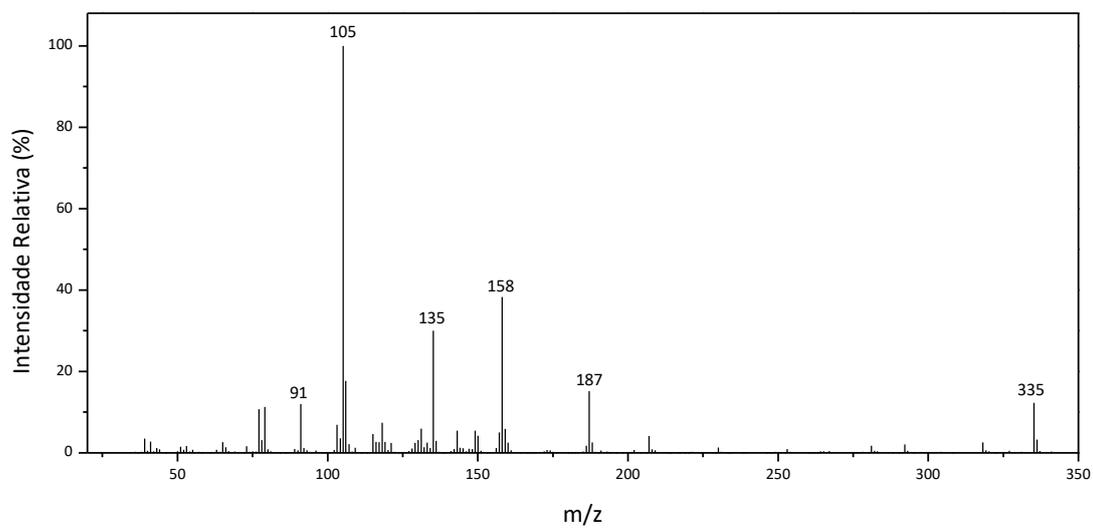


Figura 54 - Espectro de massas (EI) do composto 6d.

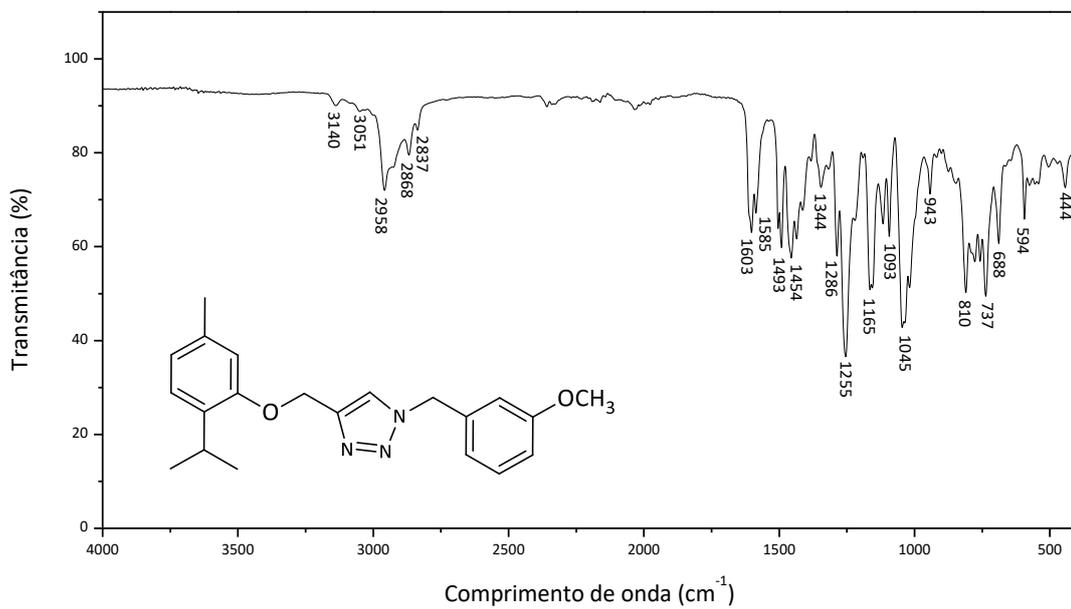


Figura 55 - Espectro no infravermelho do composto 6f.

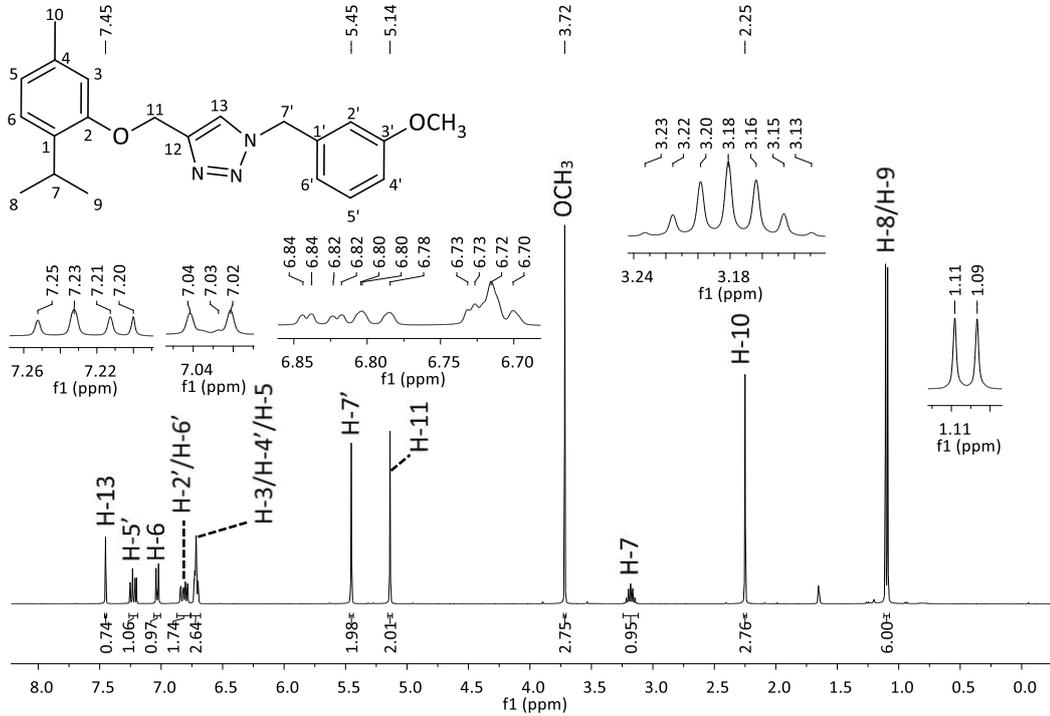


Figura 56 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6f.

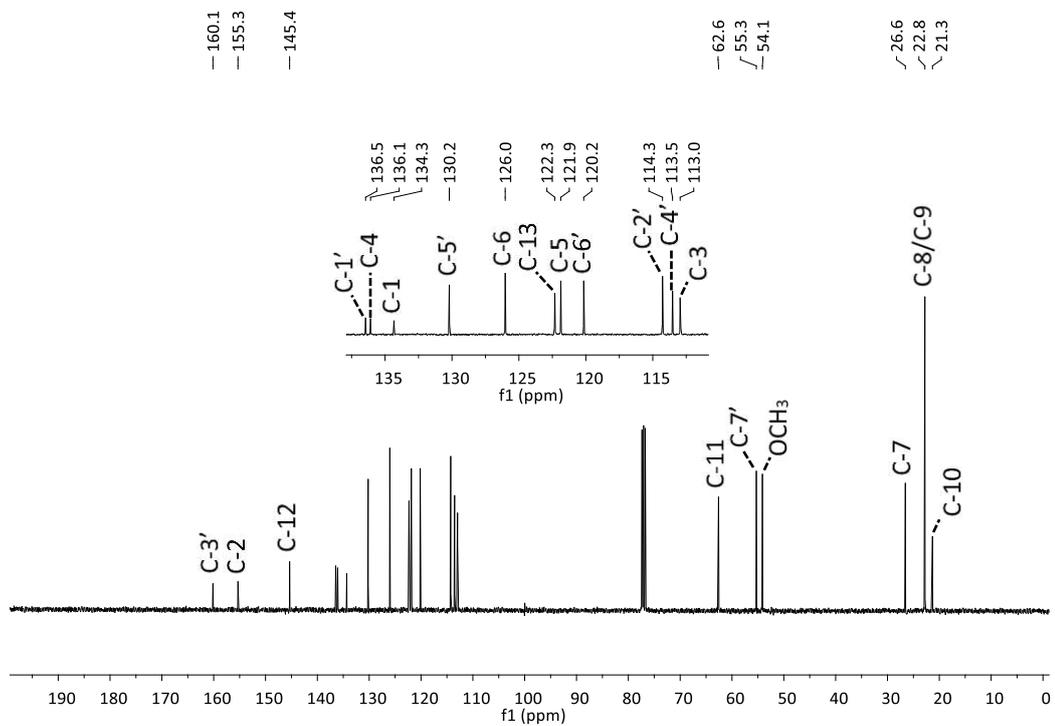


Figura 57 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6f.

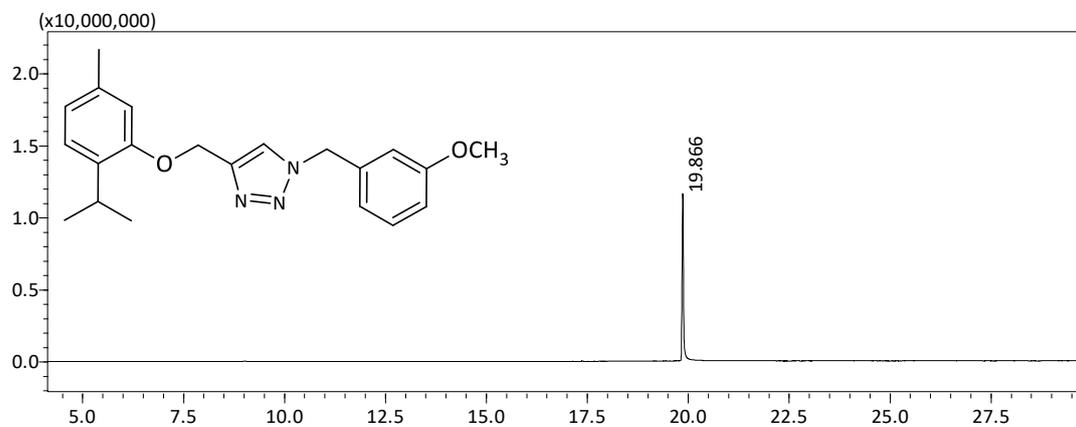


Figura 58 - Cromatograma (CG-EM) do composto 6f.

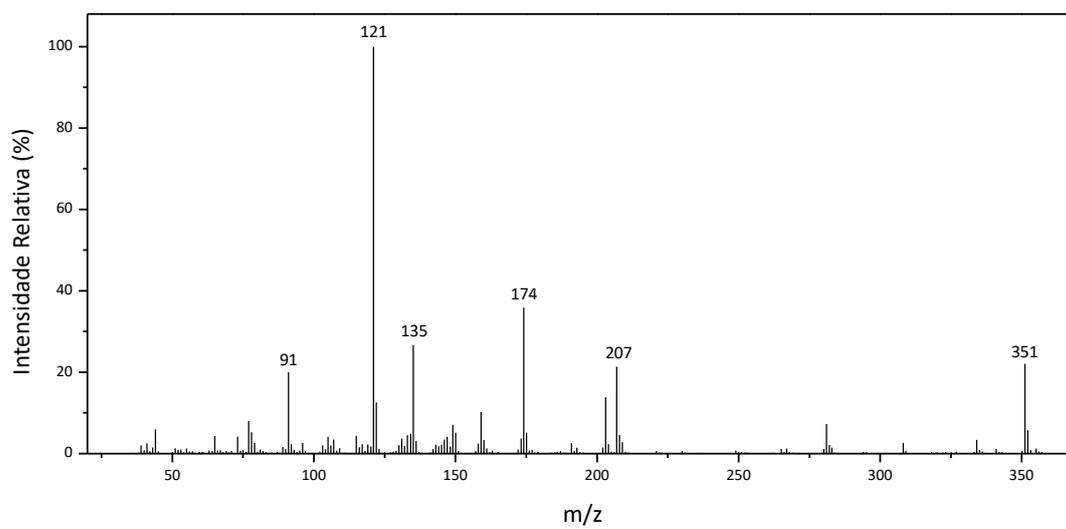


Figura 59 - Espectro de massas (EI) do composto 6f.

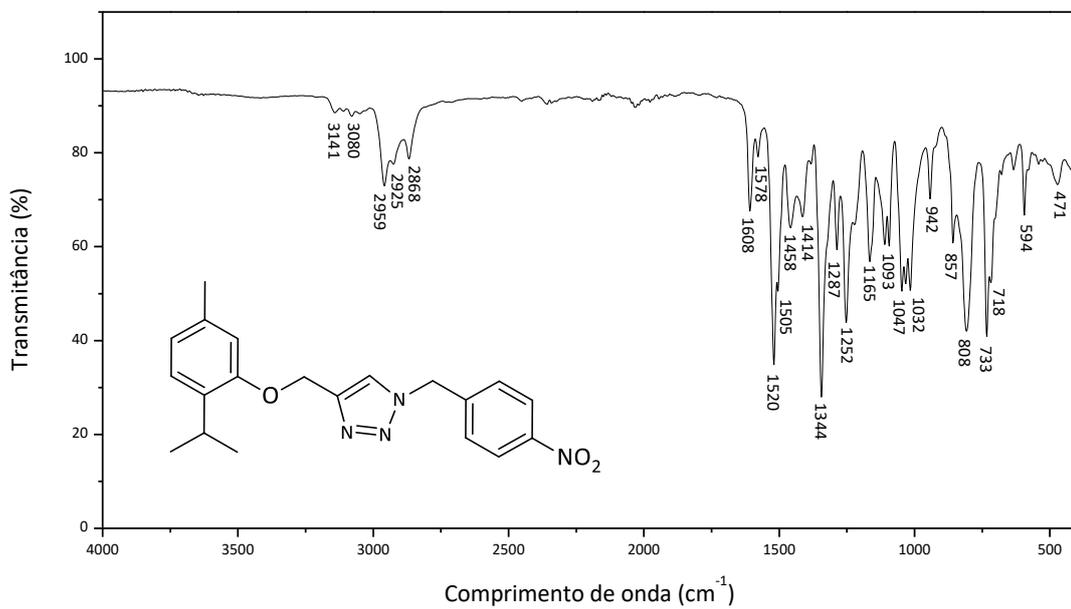


Figura 60 - Espectro no infravermelho do composto 6g.

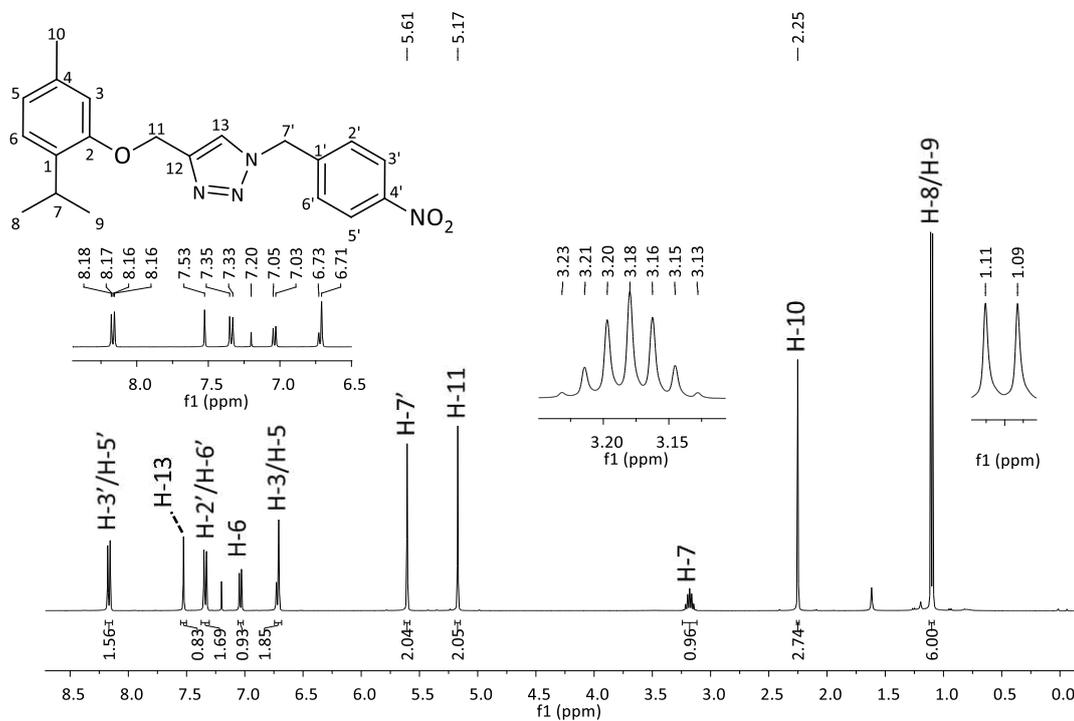


Figura 61 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6g.

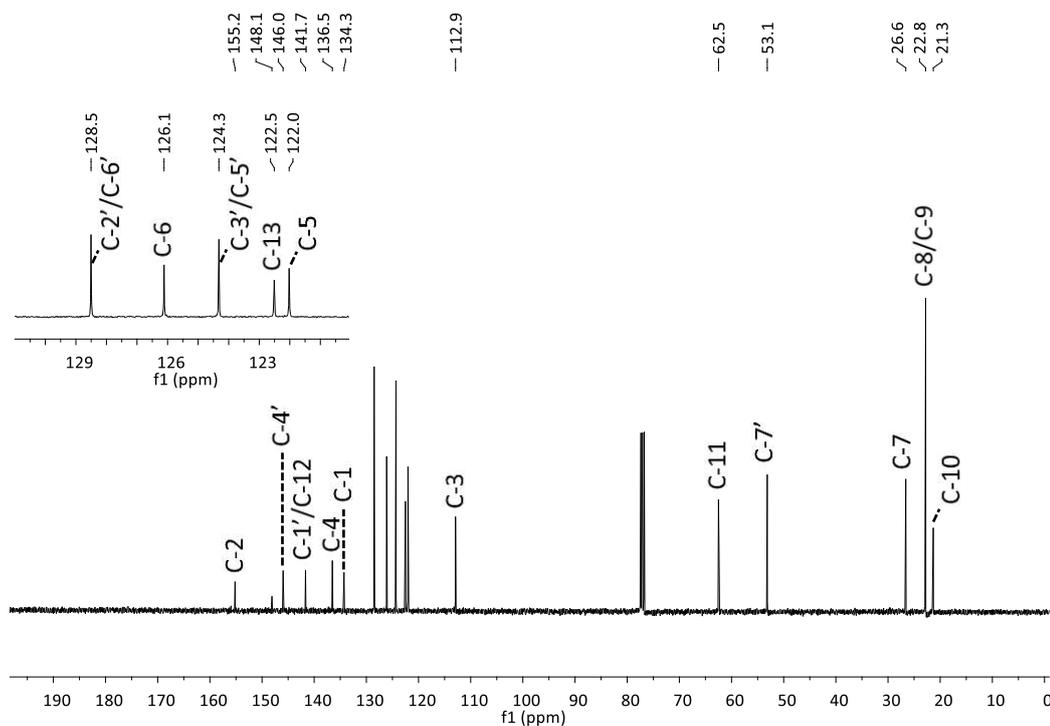


Figura 62 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6g.

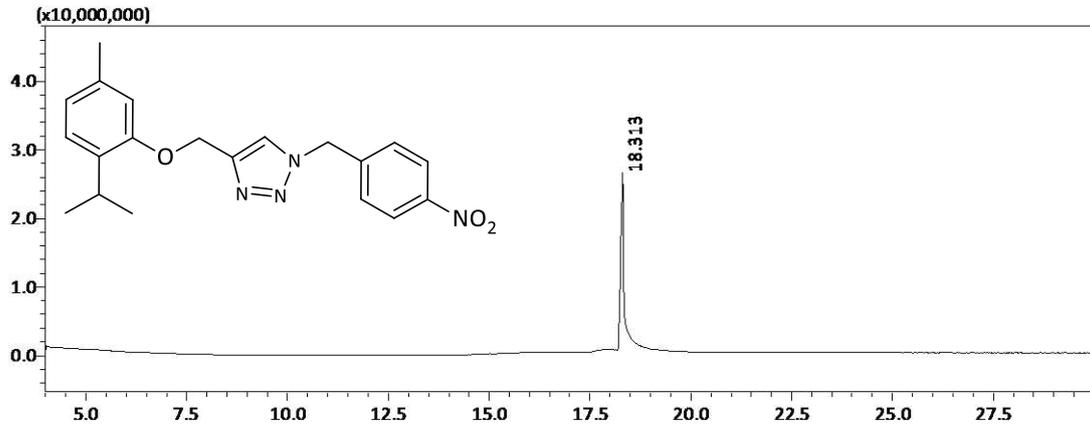


Figura 63 - Cromatograma (CG-EM) do composto 6g.

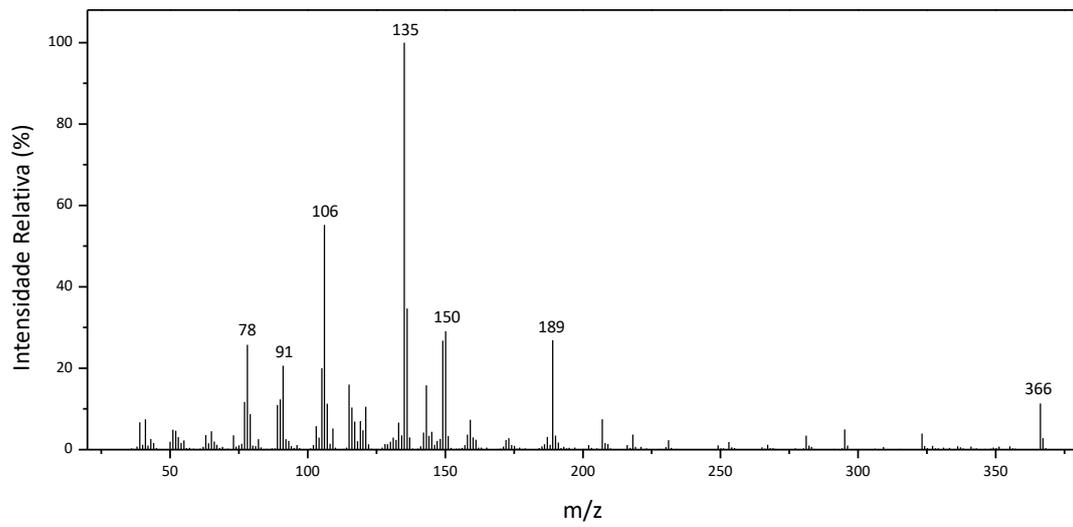


Figura 64 - Espectro de massas (EI) do composto 6g.

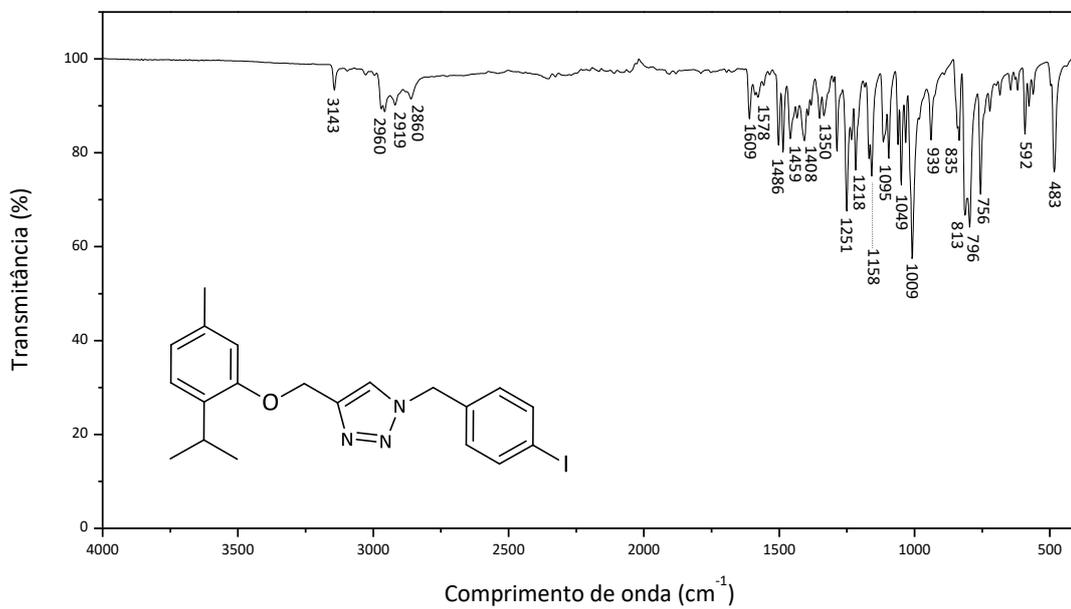


Figura 65 - Espectro no infravermelho do composto 6h.

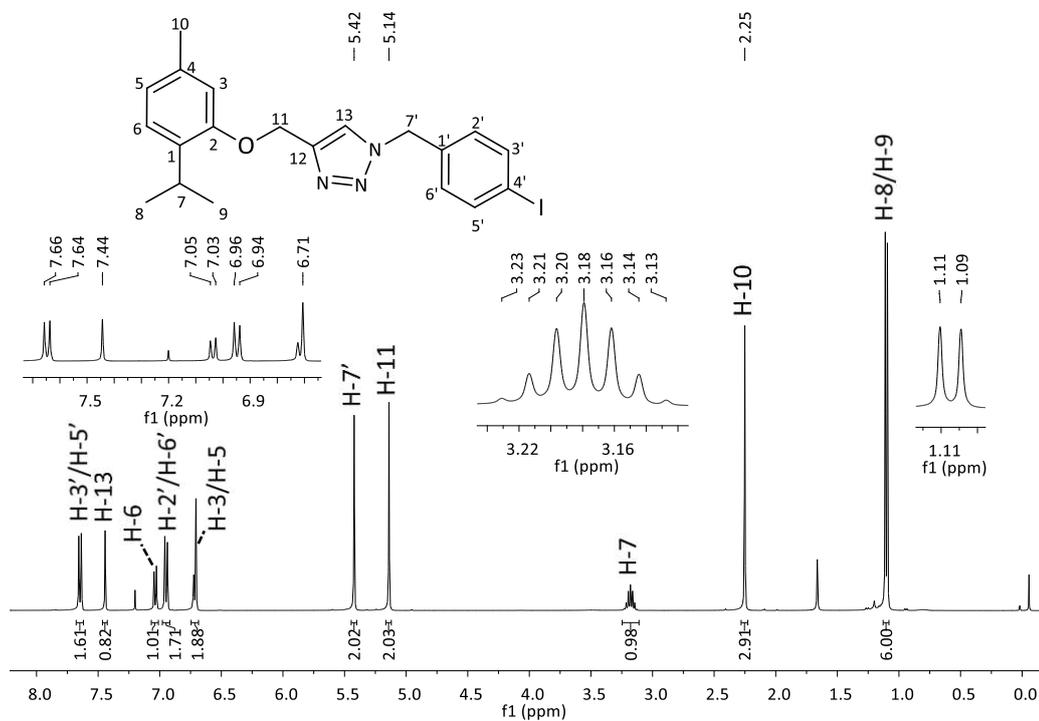


Figura 66 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6h.

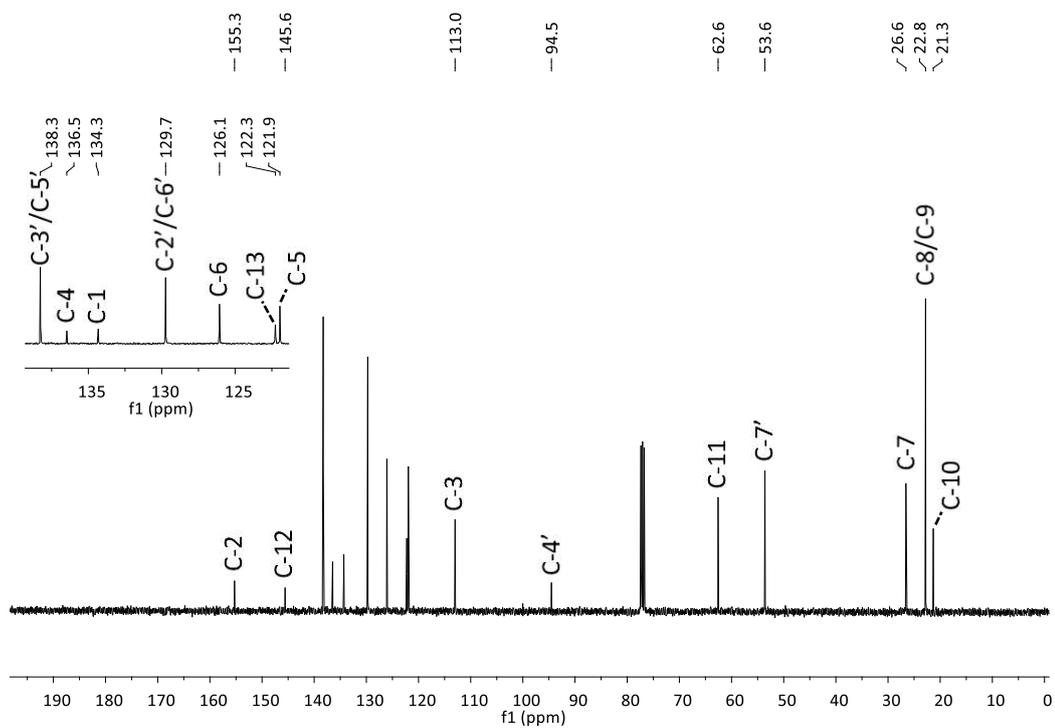


Figura 67 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6h.

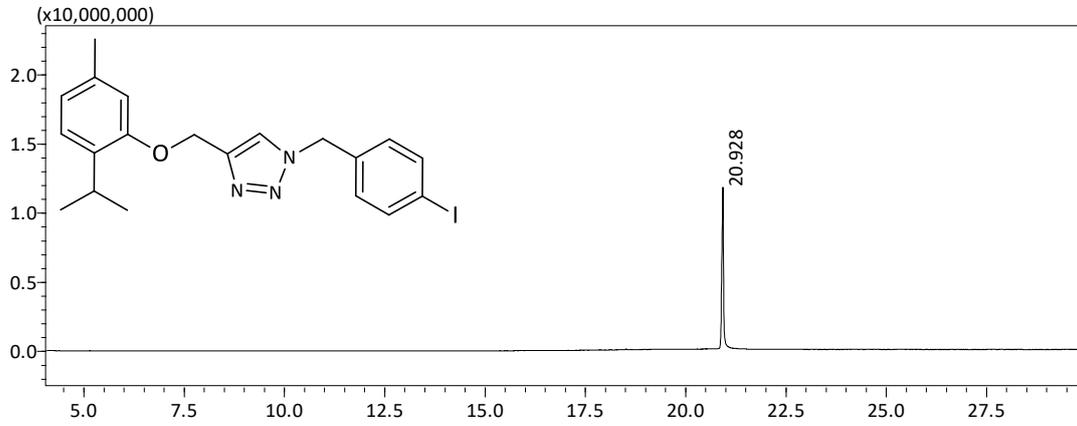


Figura 68 - Cromatograma (CG-EM) do composto 6h.

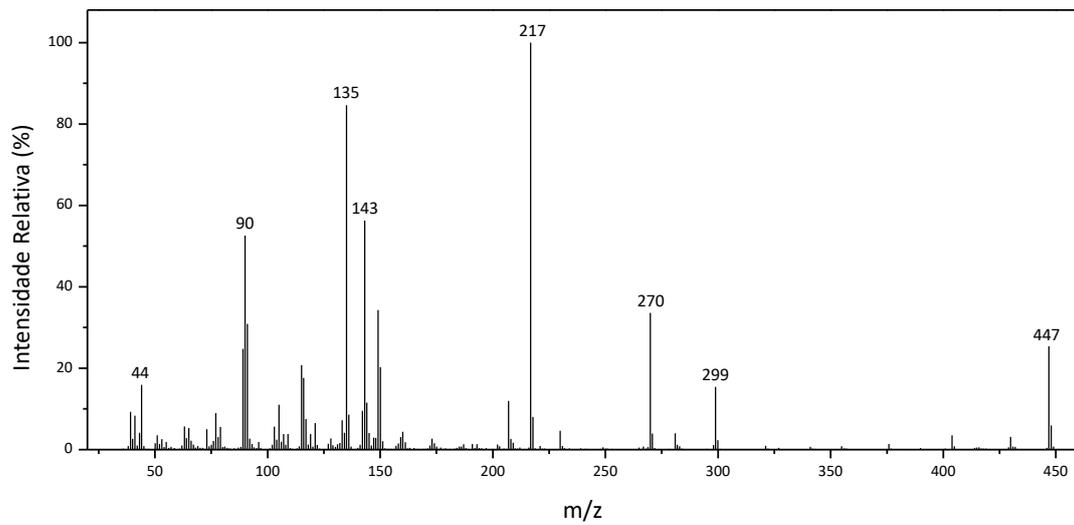


Figura 69 - Espectro de massas (EI) do composto 6h.

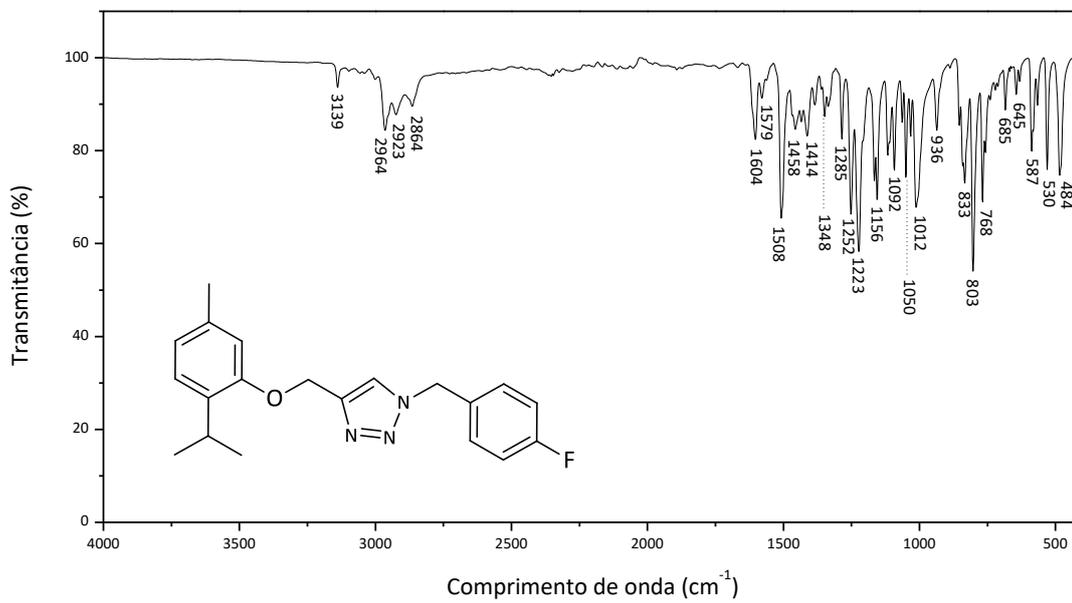


Figura 70 - Espectro no infravermelho do composto 6i.

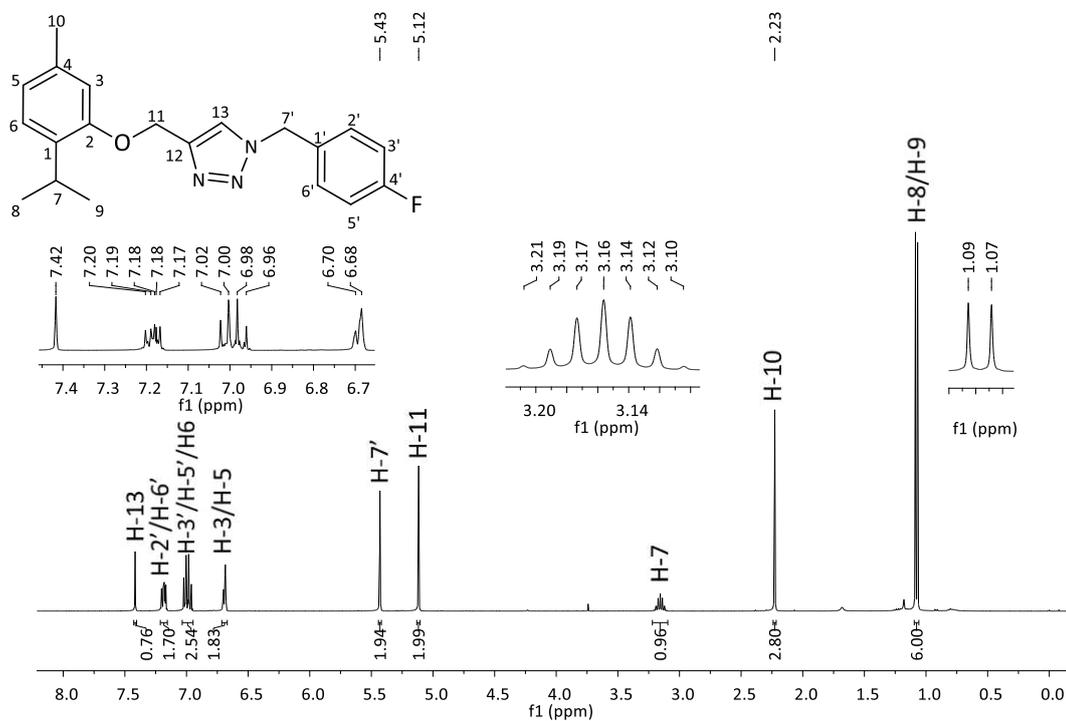


Figura 71 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6i.

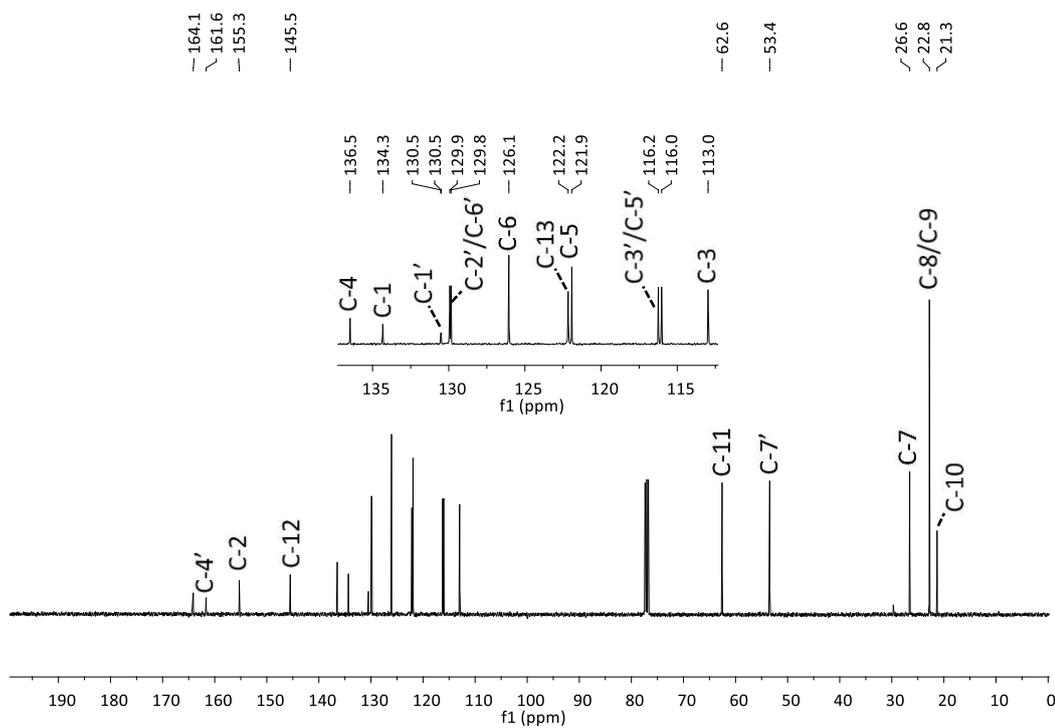


Figura 72 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6i.

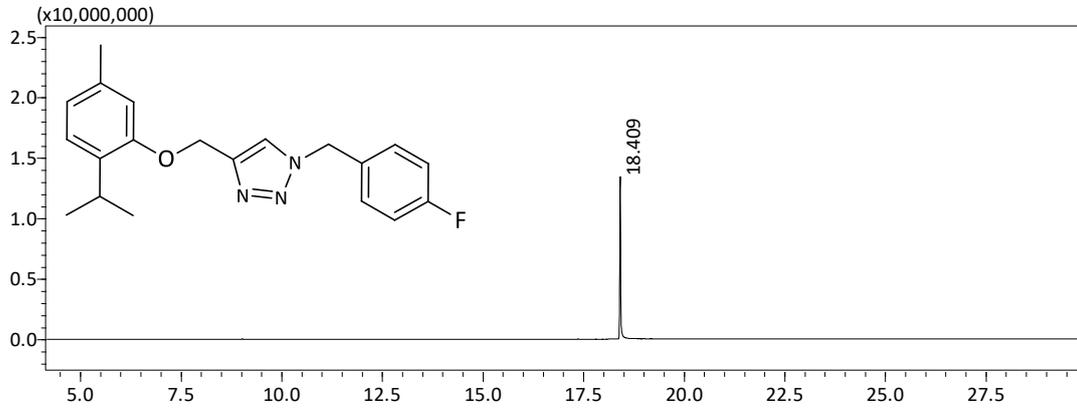


Figura 73 - Cromatograma (CG-EM) do composto 6i.

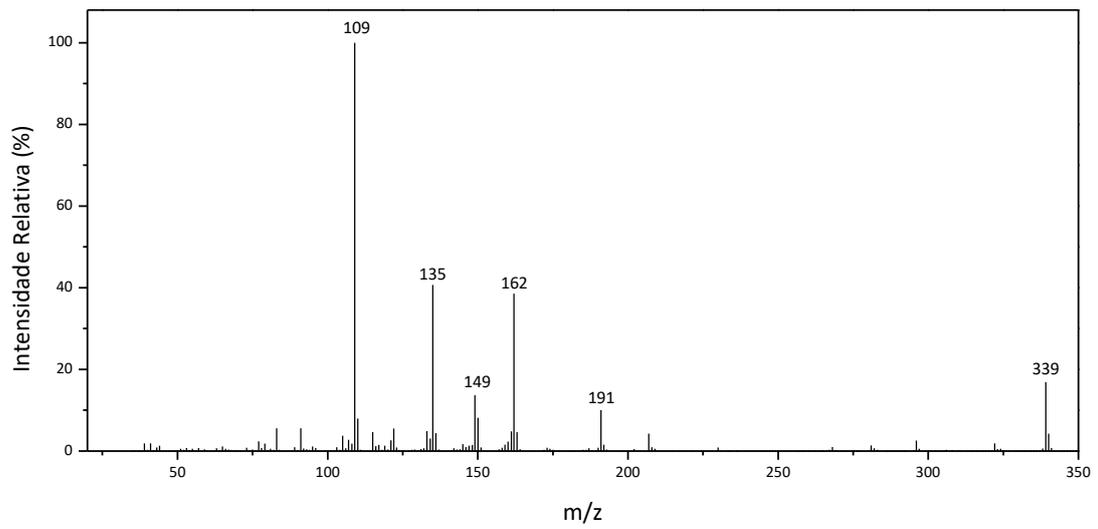


Figura 74 - Espectro de massas (EI) do composto 6i.

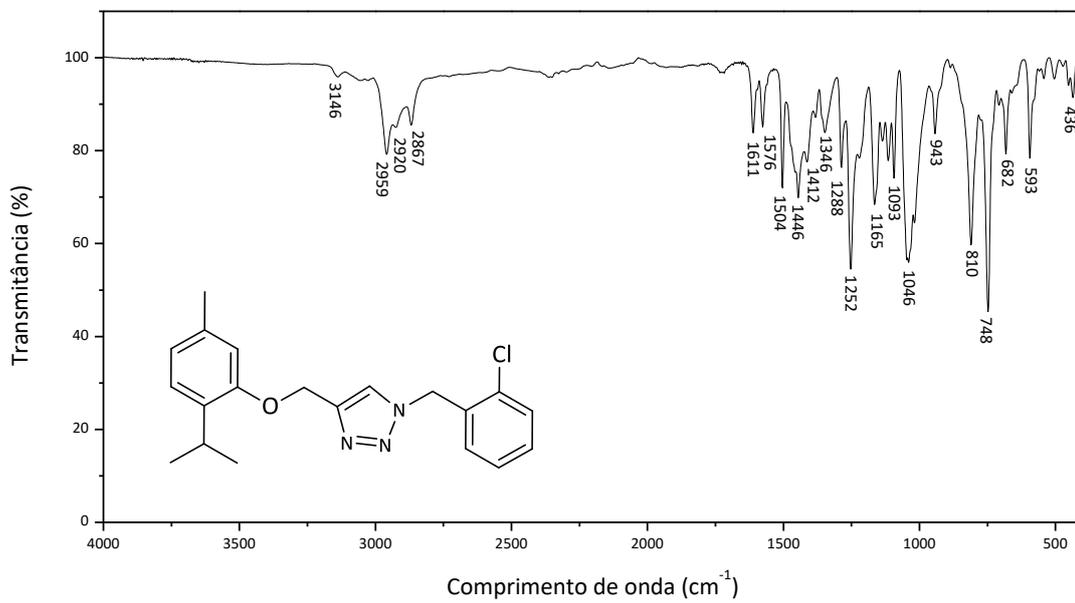


Figura 75 - Espectro no infravermelho do composto 6j.

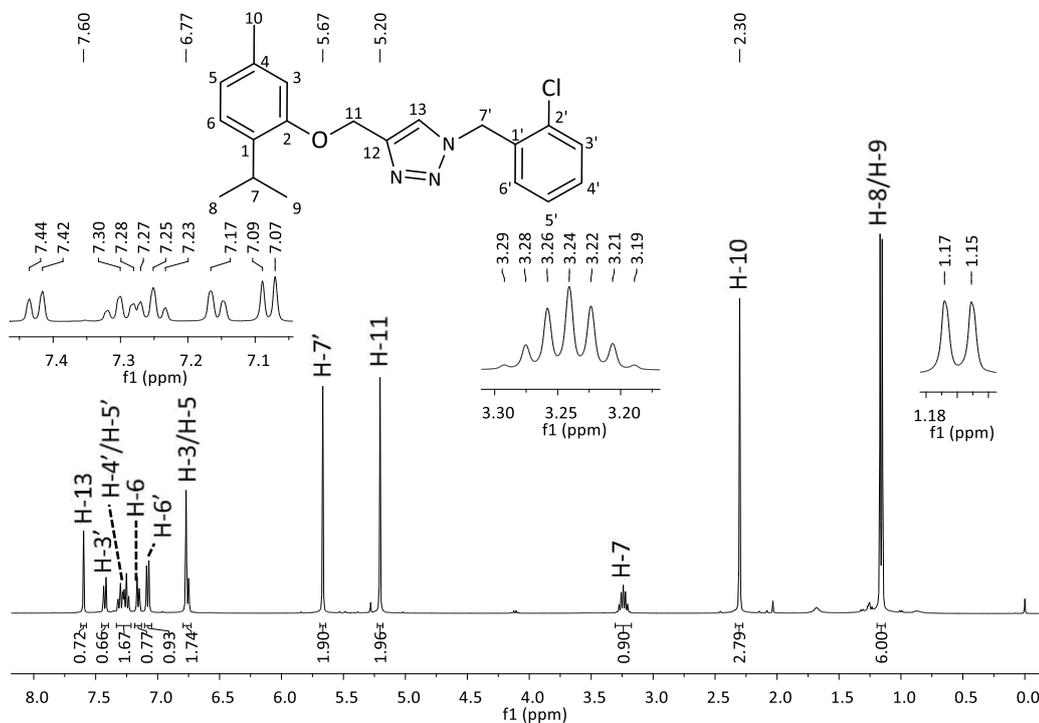


Figura 76 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6j.

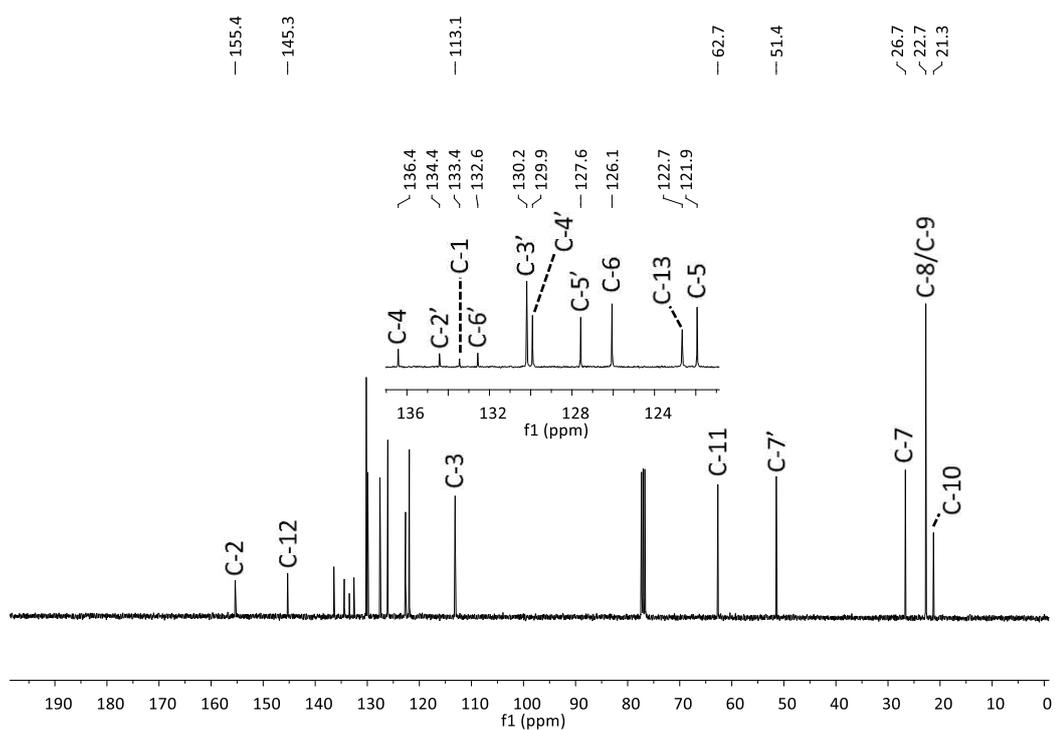


Figura 77 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6j.

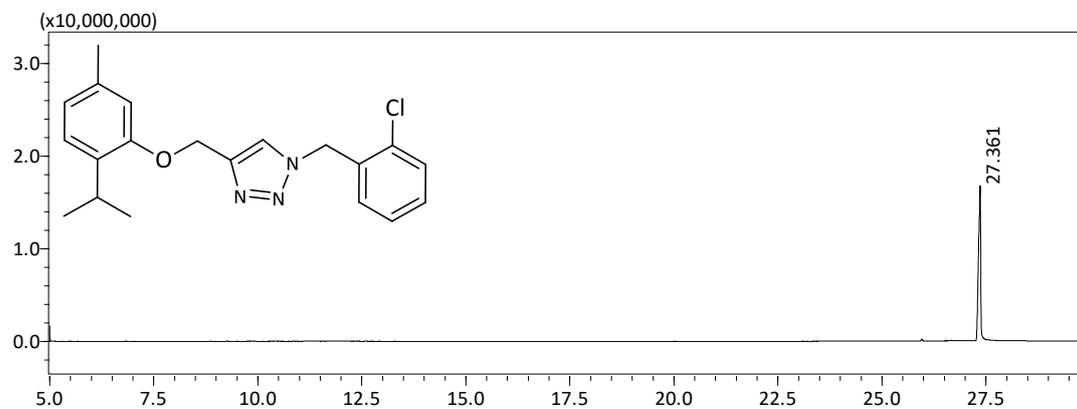


Figura 78 - Cromatograma (CG-EM) do composto 6j.

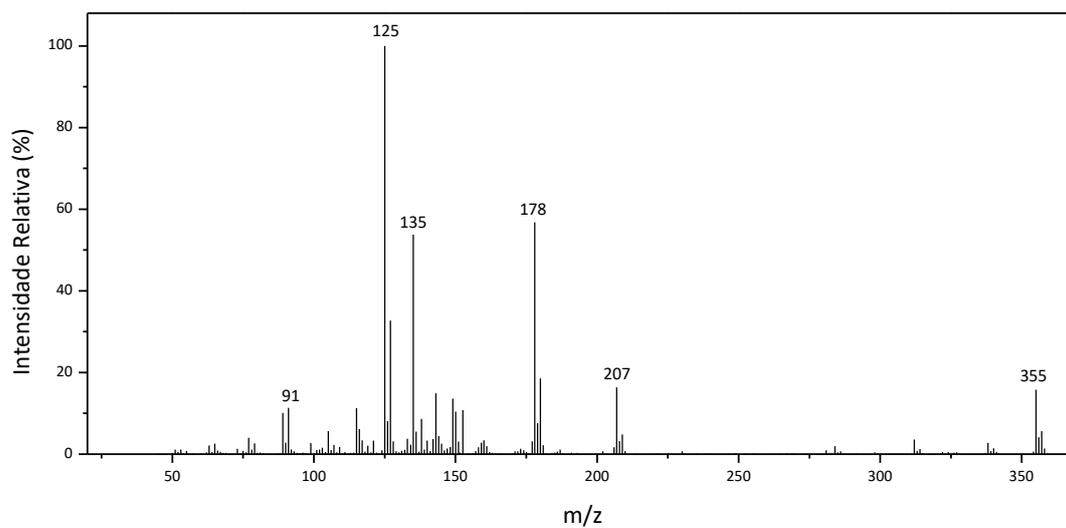


Figura 79 - Espectro de massas (EI) do composto 6j.

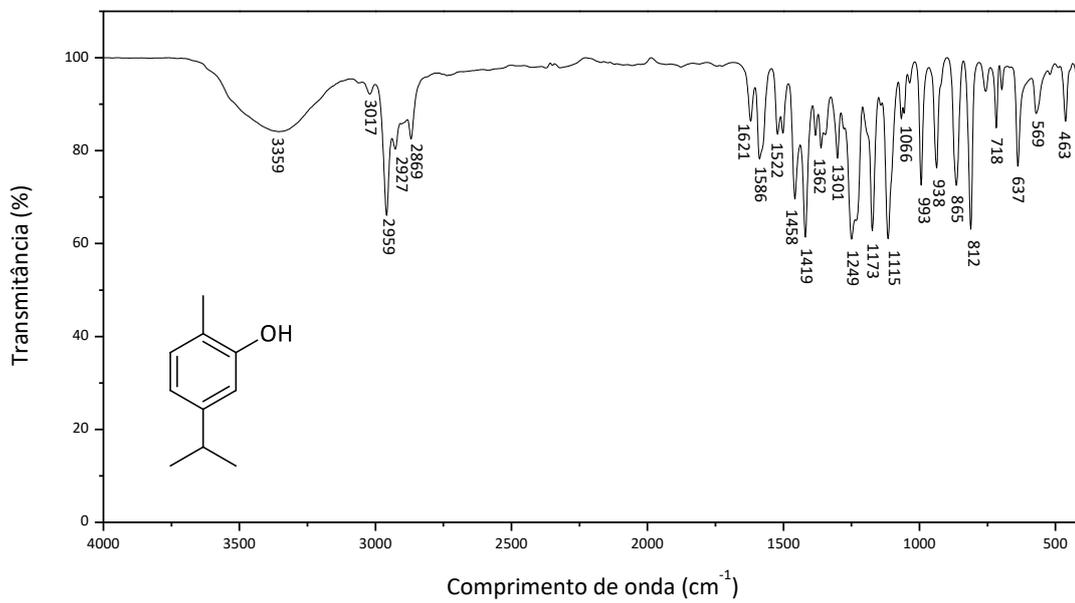


Figura 80 - Espectro no infravermelho do composto 2.

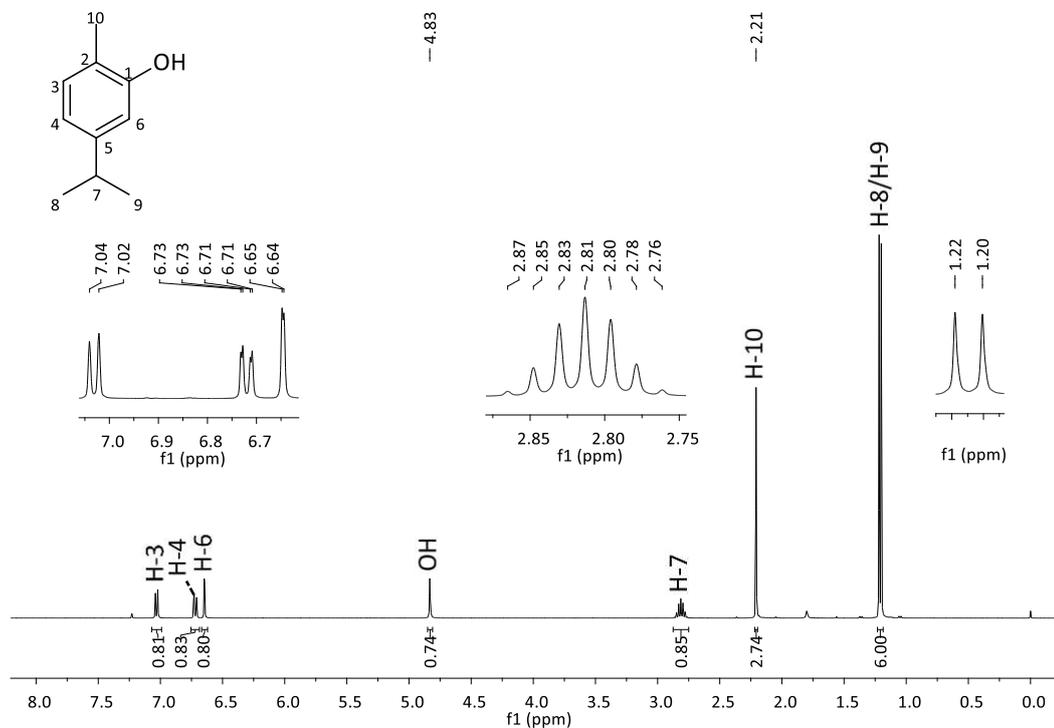


Figura 81 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2.

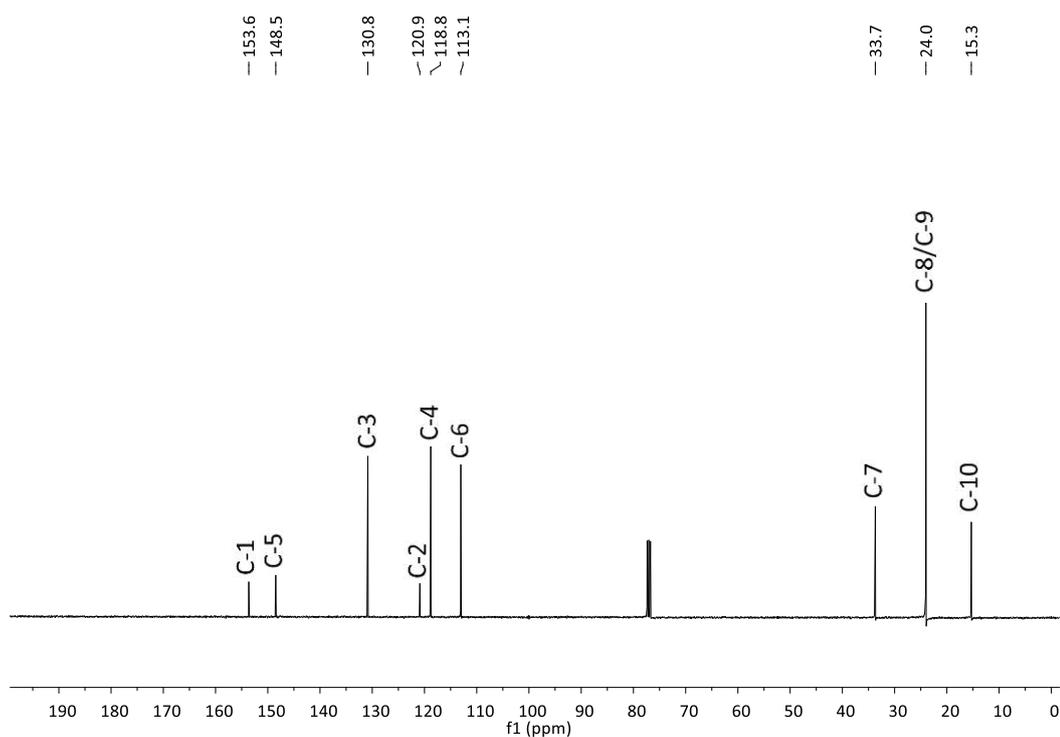


Figura 82 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2.

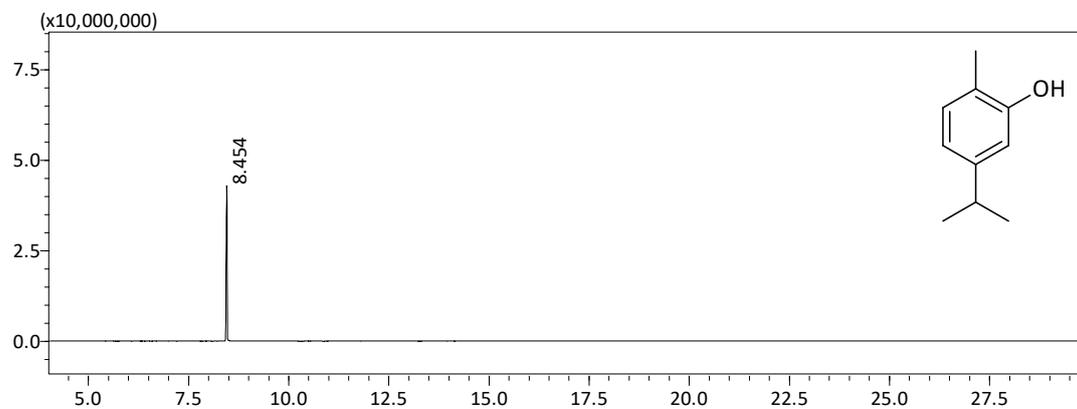


Figura 83 - Cromatograma (CG-EM) do composto 2.

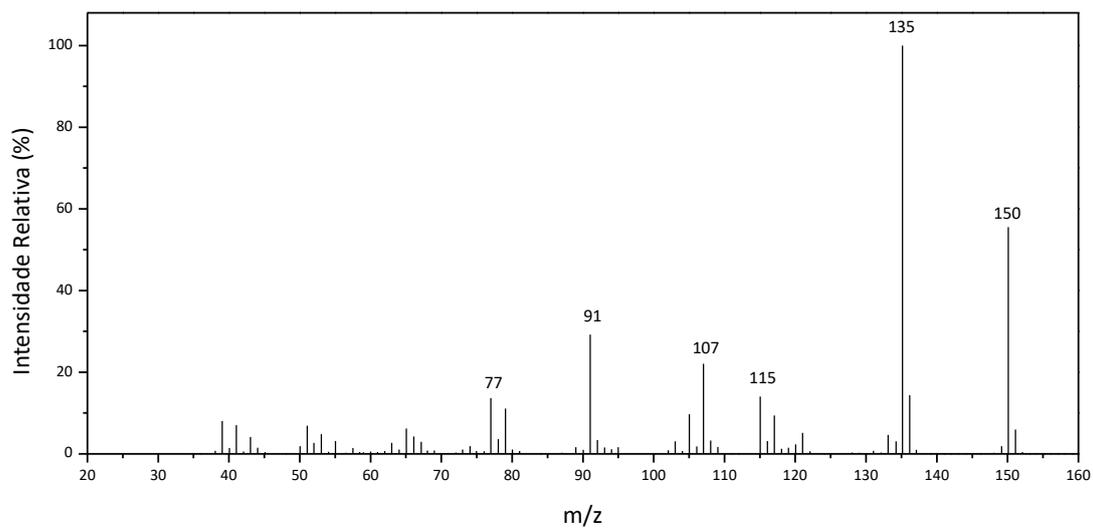


Figura 84 - Espectro de massas (EI) do composto 2.

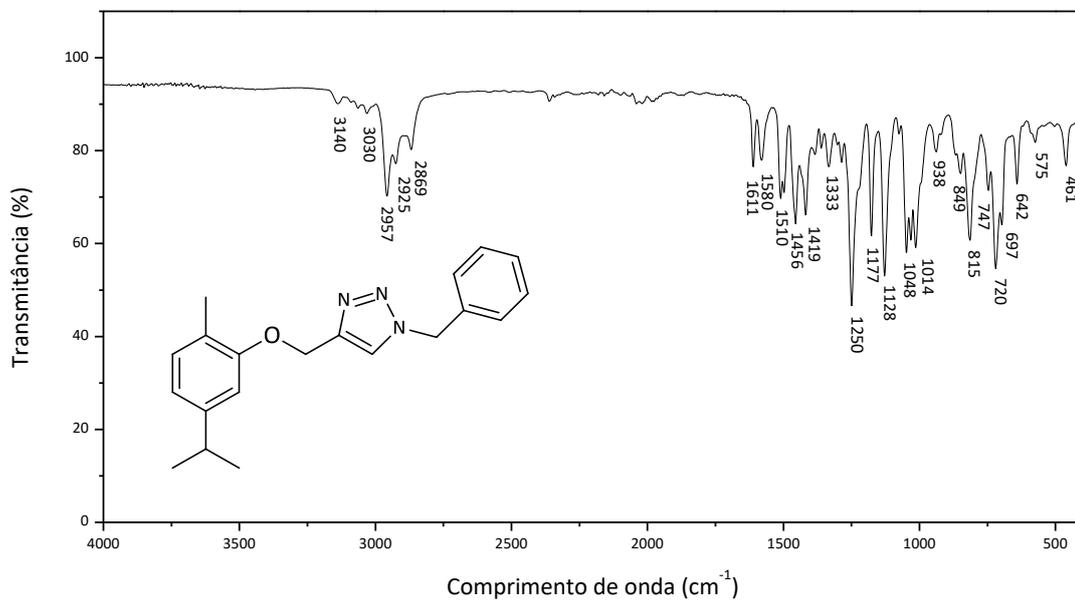


Figura 85 - Espectro no infravermelho do composto 7a.

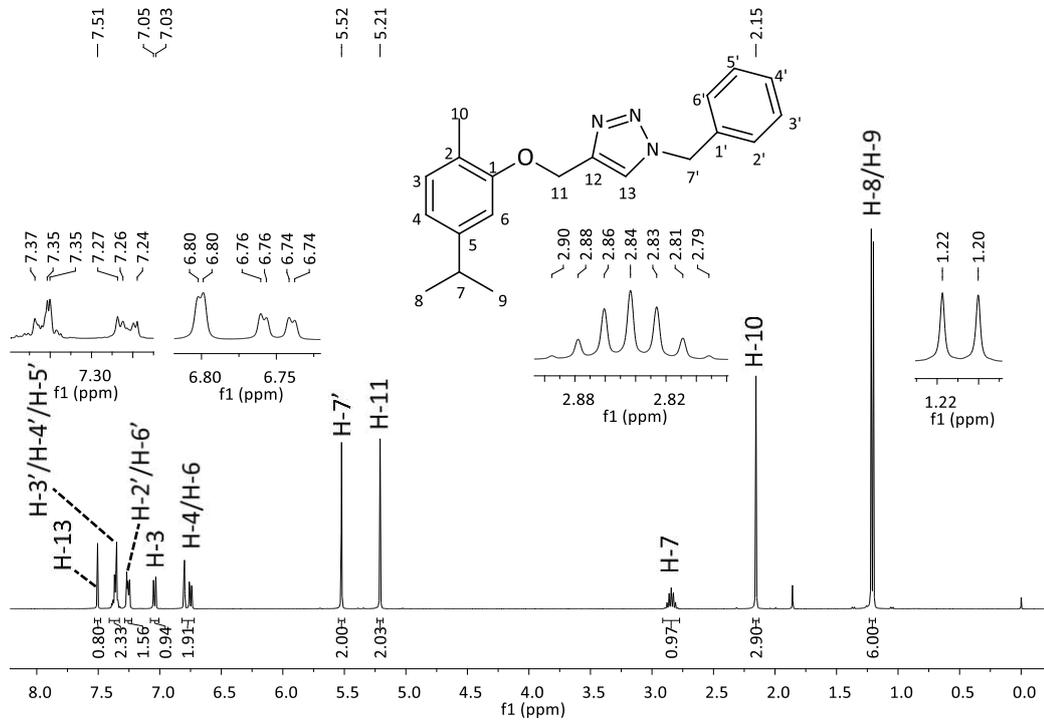


Figura 86 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7a.

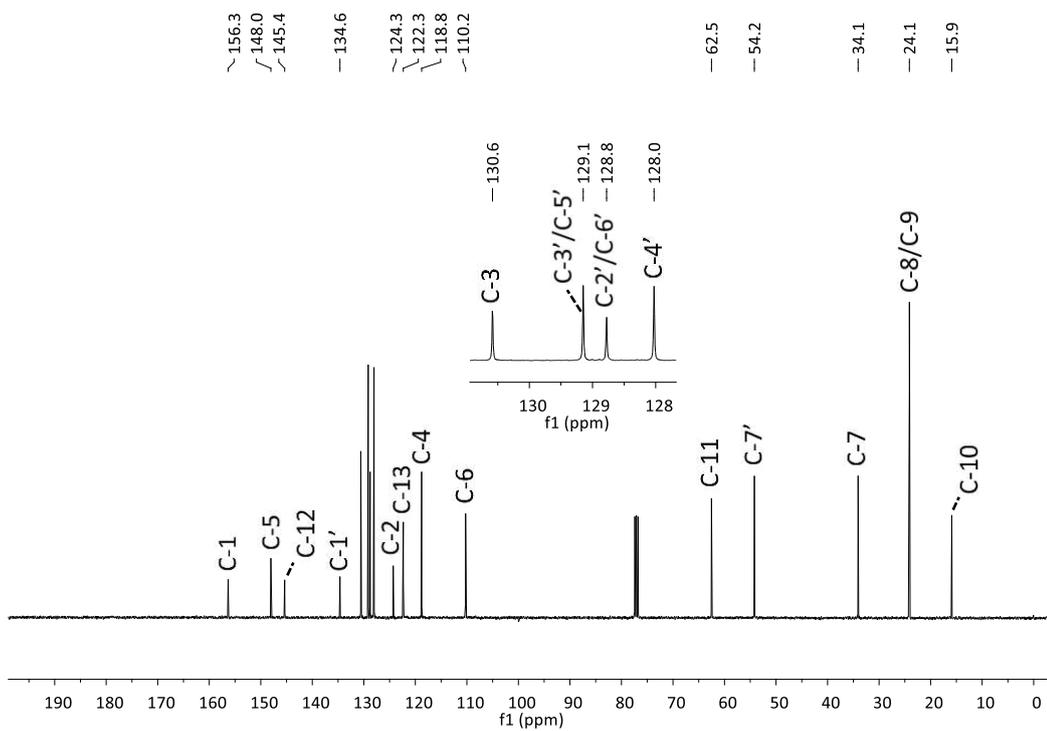


Figura 87 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7a.

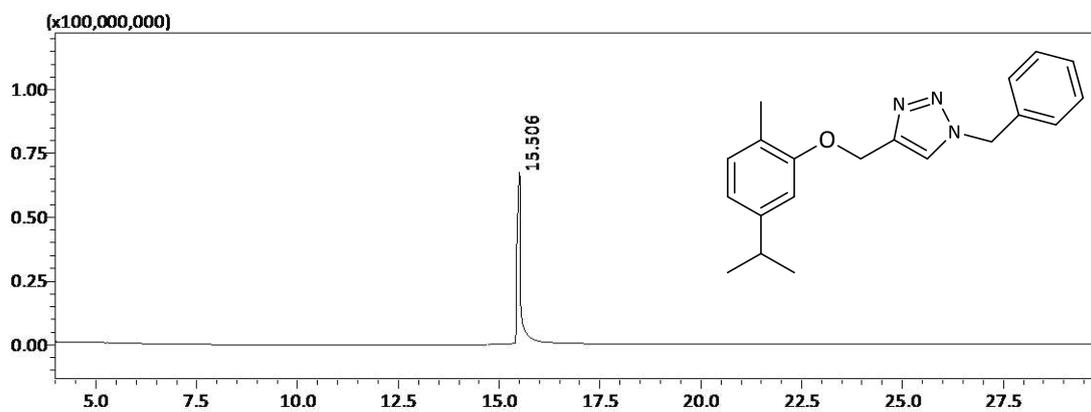


Figura 88 - Cromatograma (CG-EM) do composto 7a.

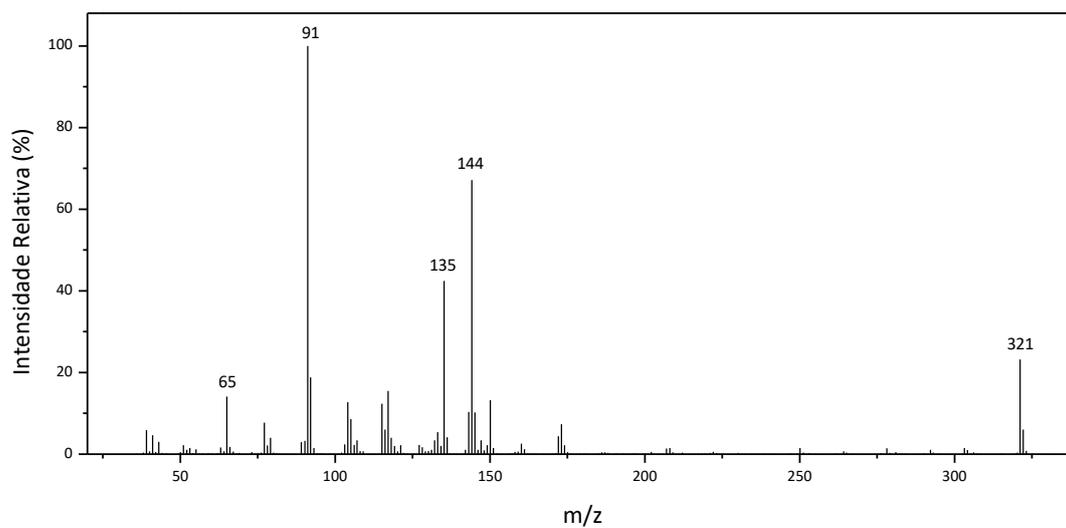


Figura 89 - Espectro de massas (EI) do composto 7a.

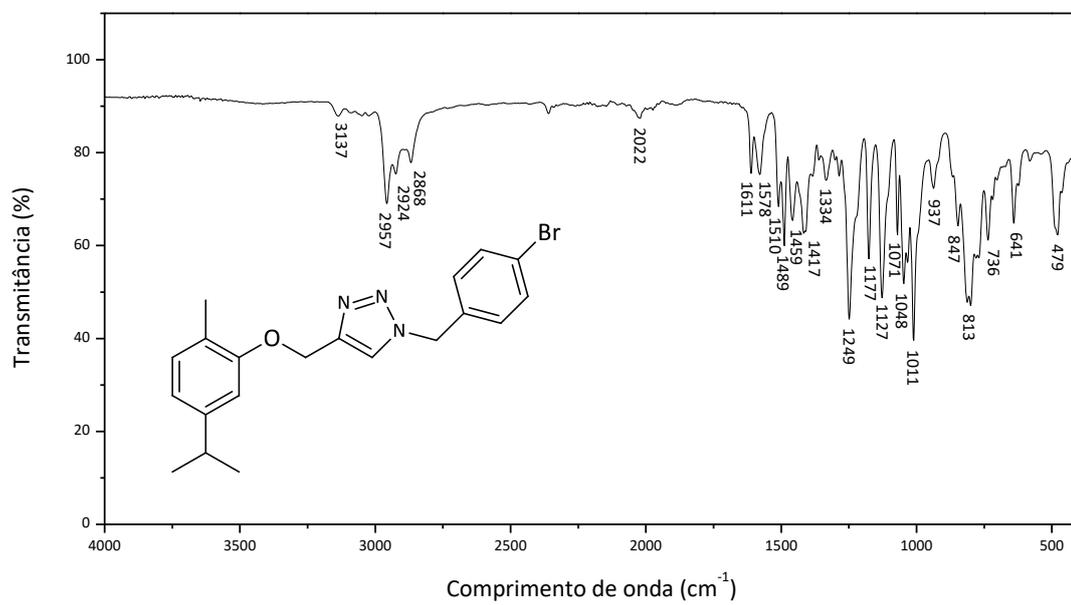


Figura 90 - Espectro no infravermelho do composto 7b.

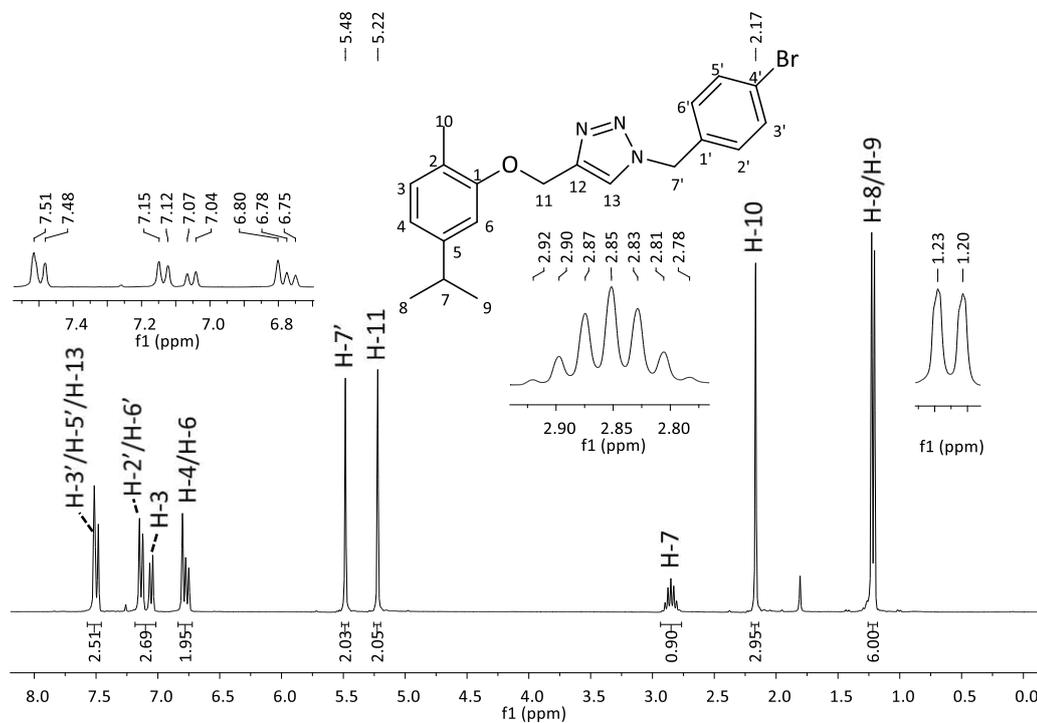


Figura 91 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7b.

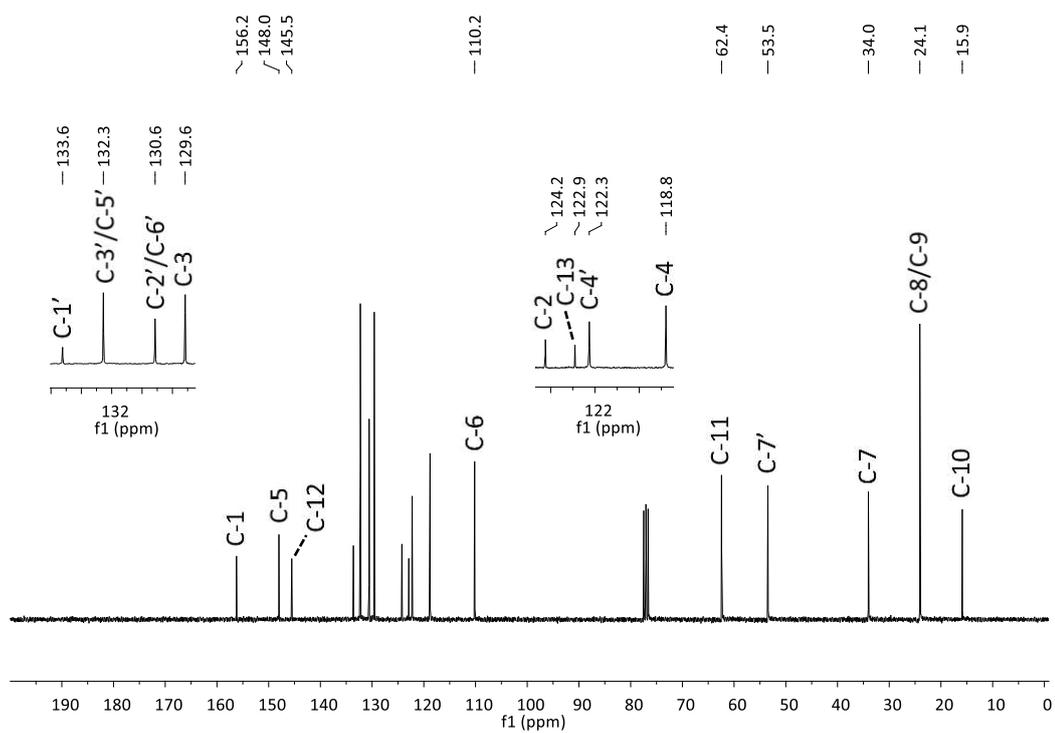


Figura 92 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7b.

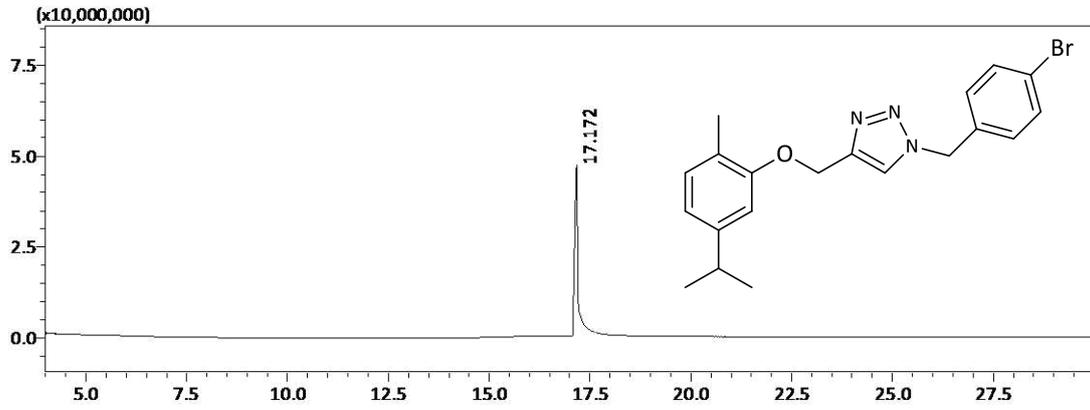


Figura 93 - Cromatograma (CG-EM) do composto 7b.

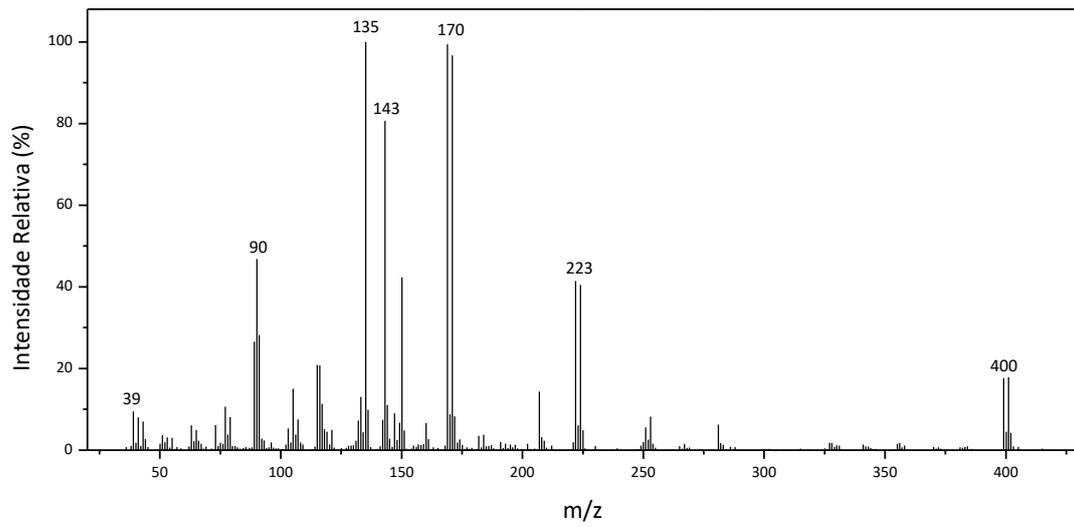


Figura 94 - Espectro de massas (EI) do composto 7b.

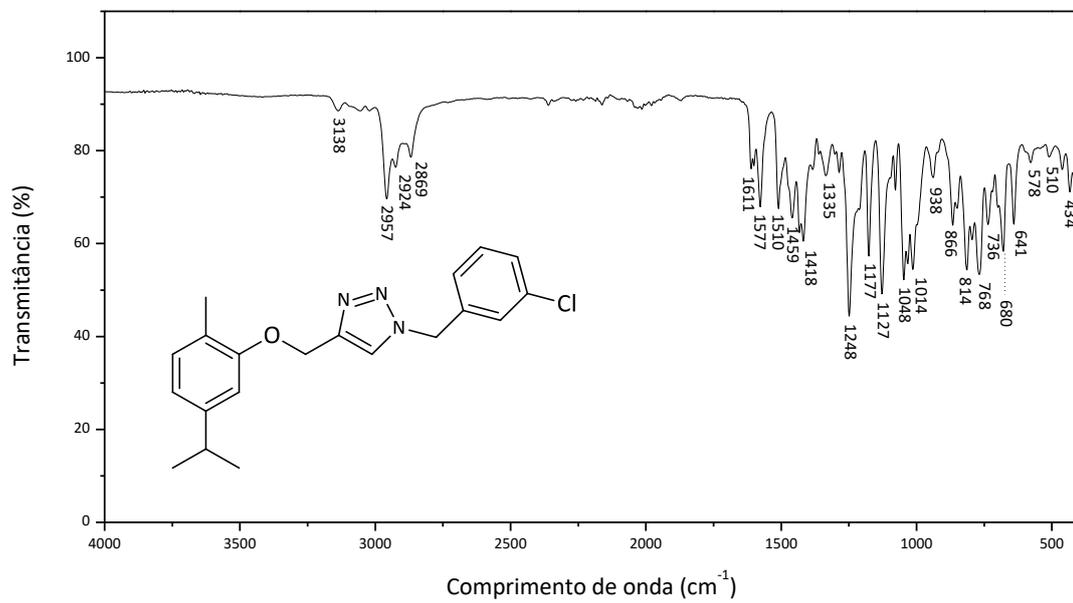


Figura 95 - Espectro no infravermelho do composto 7c.

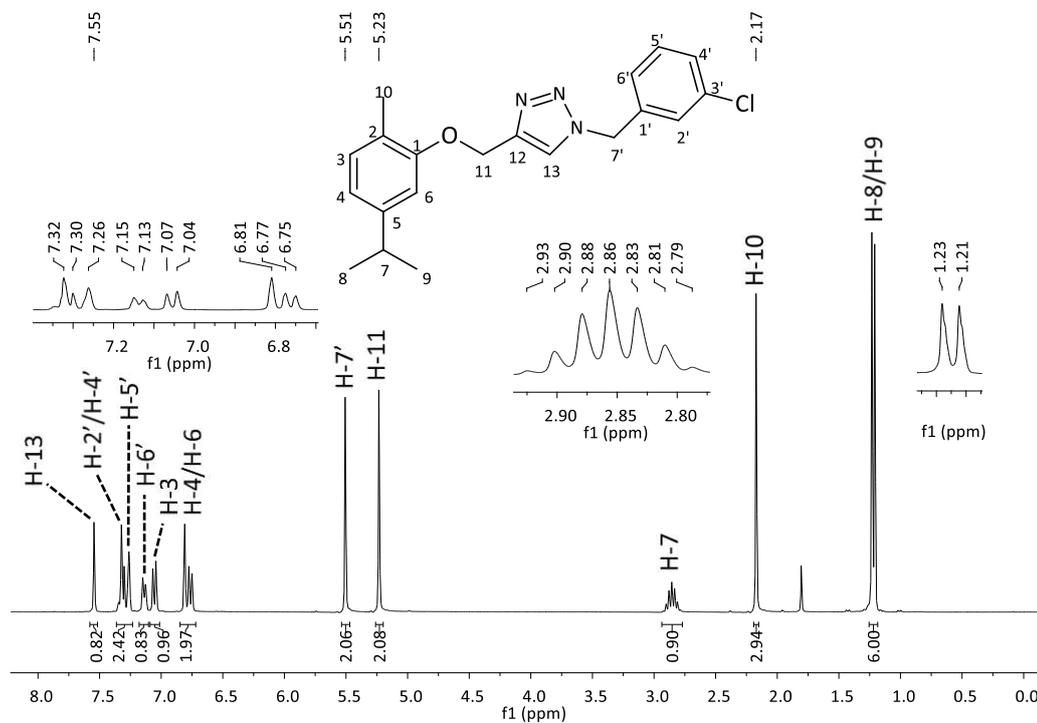


Figura 96 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7c.

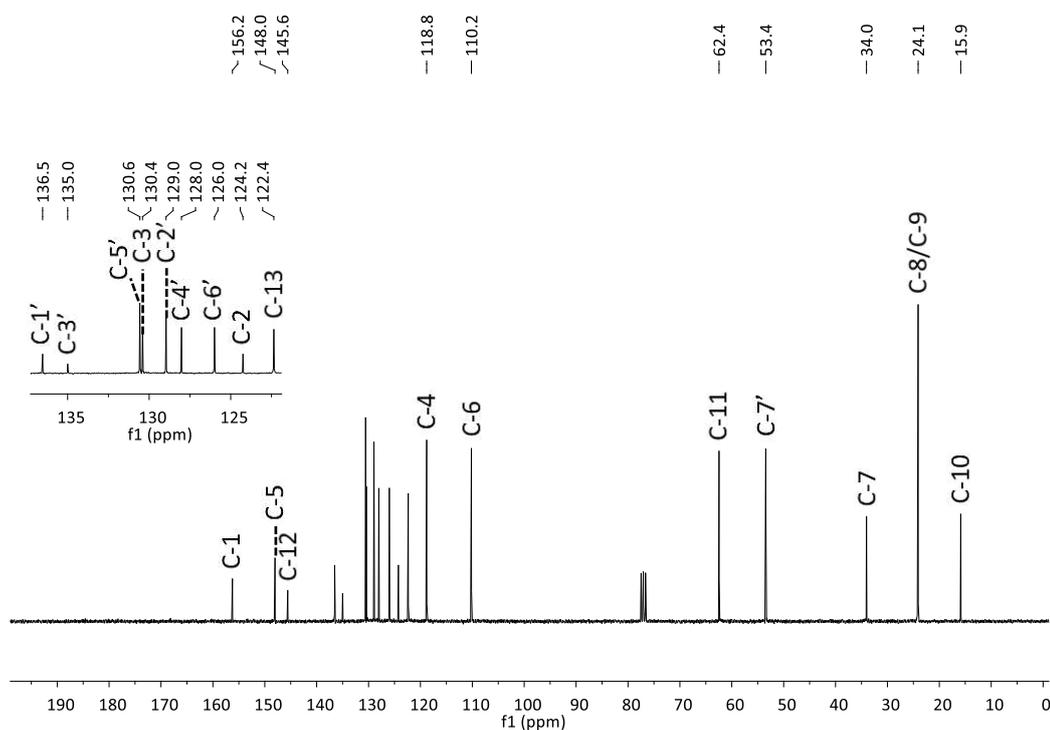


Figura 97 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7c.

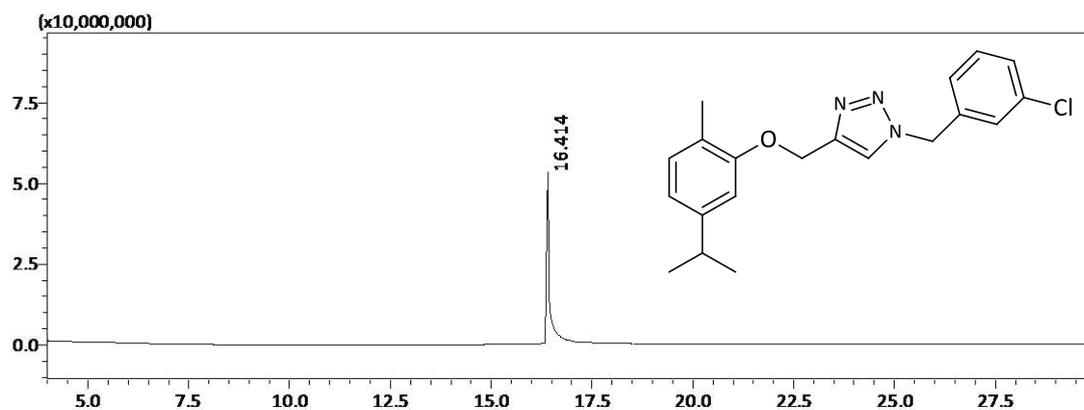


Figura 98 - Cromatograma (CG-EM) do composto 7c.

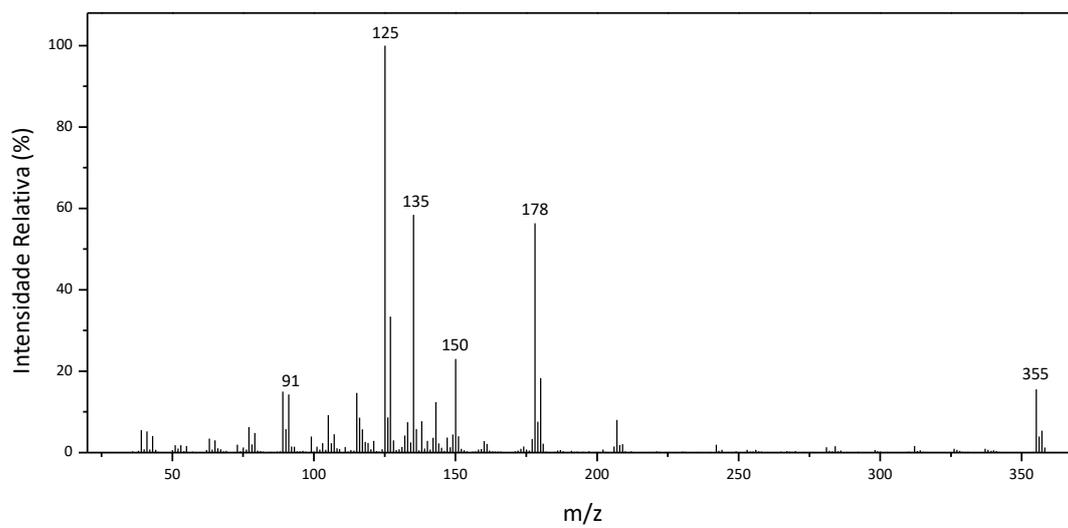


Figura 99 - Espectro de massas (EI) do composto 7c.

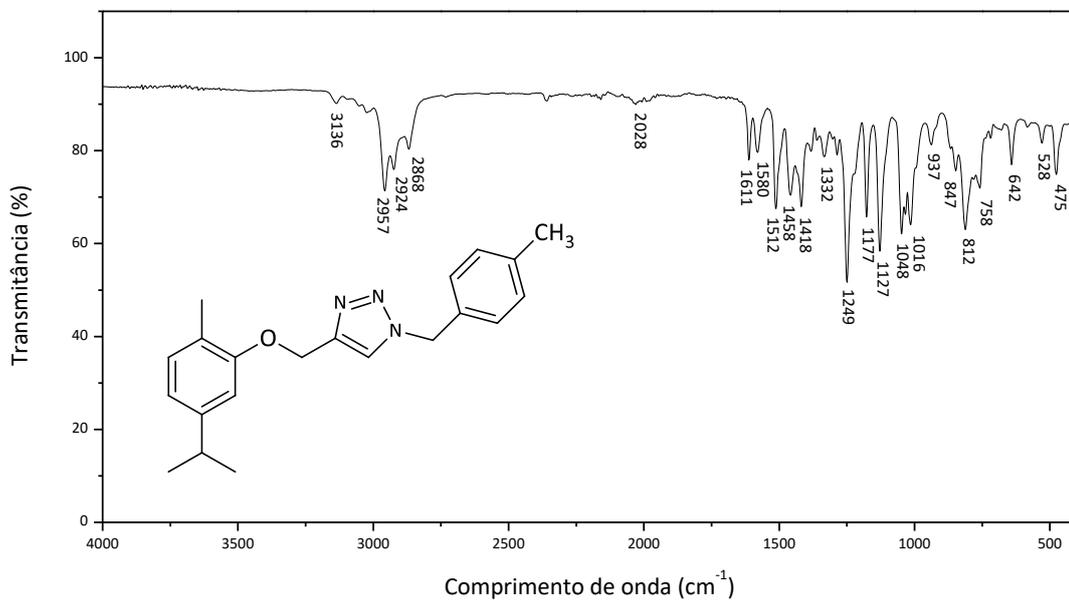


Figura 100 - Espectro no infravermelho do composto 7d.

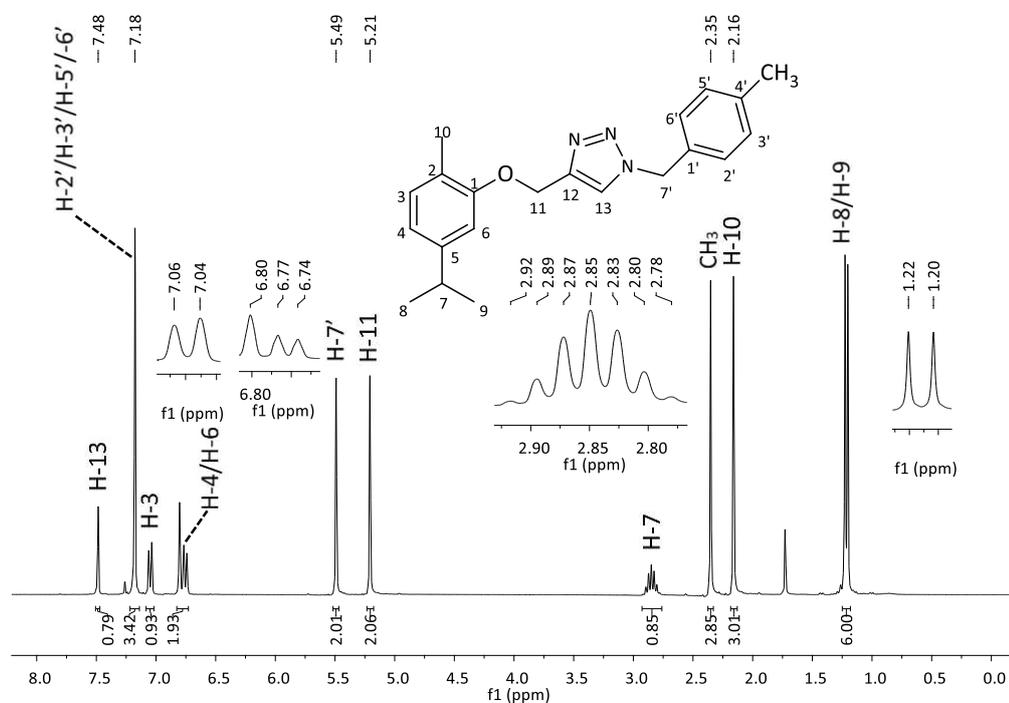


Figura 101 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7d.

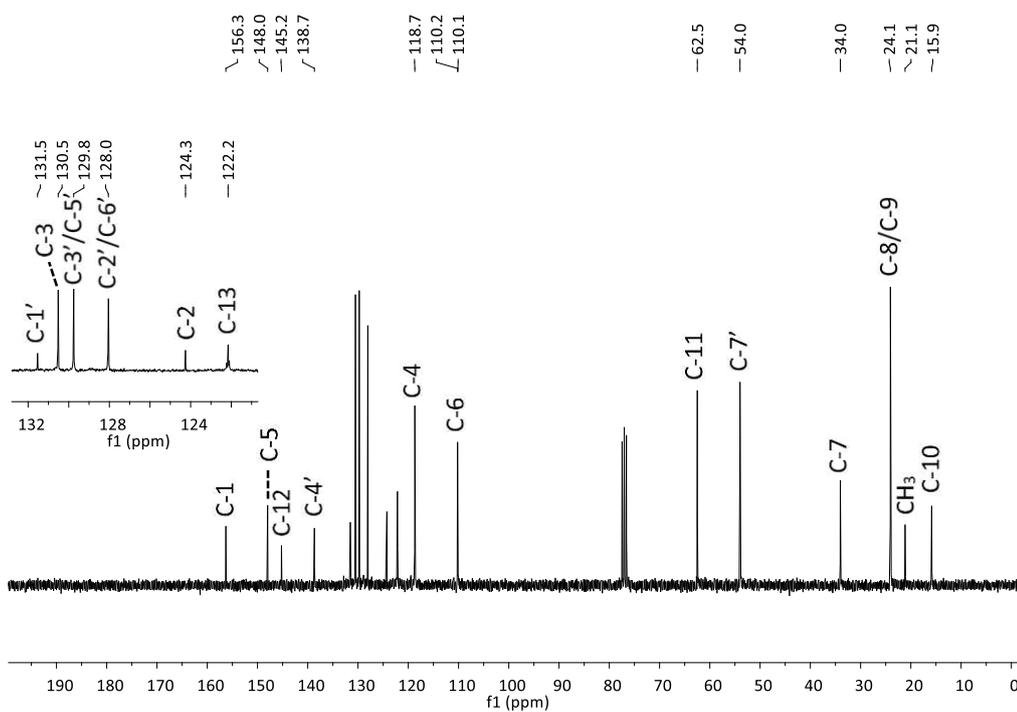


Figura 102 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7d.

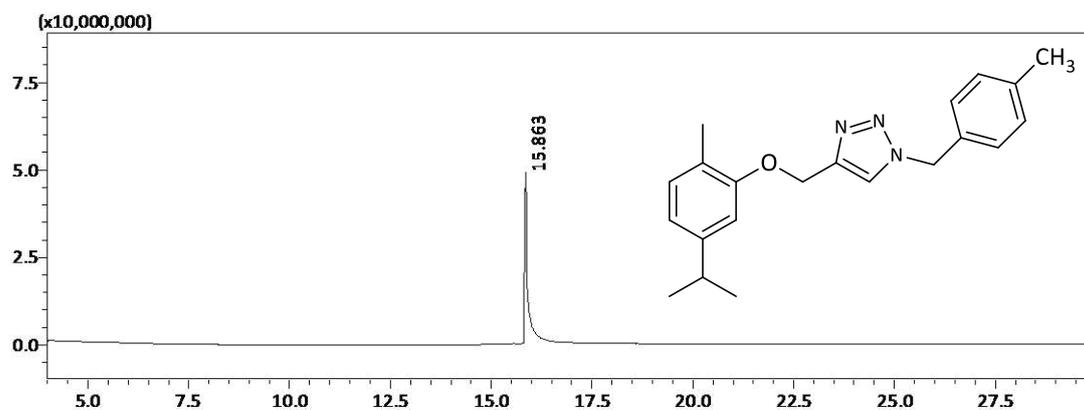


Figura 103 - Cromatograma (CG-EM) do composto 7d.

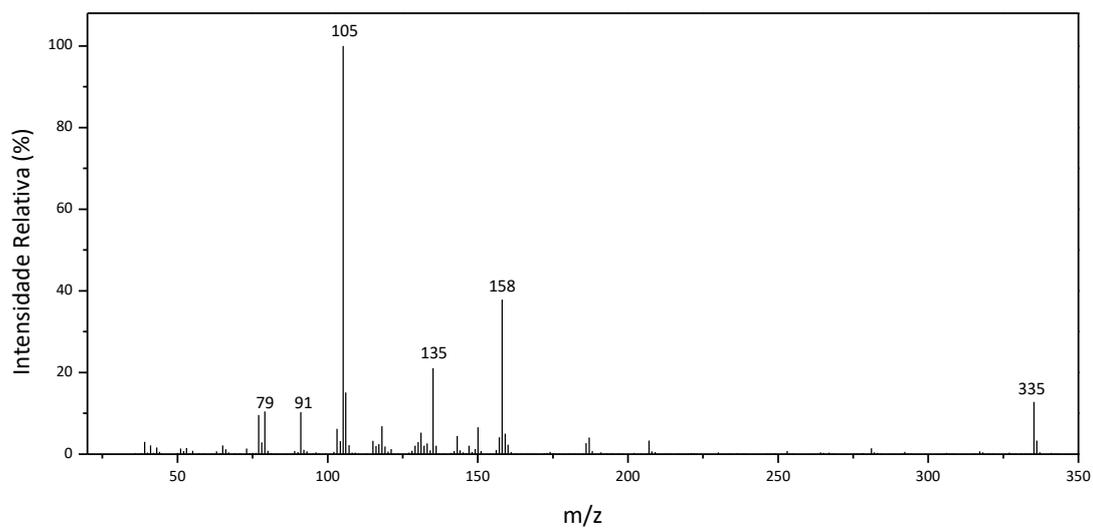


Figura 104 - Espectro de massas (EI) do composto 7d.

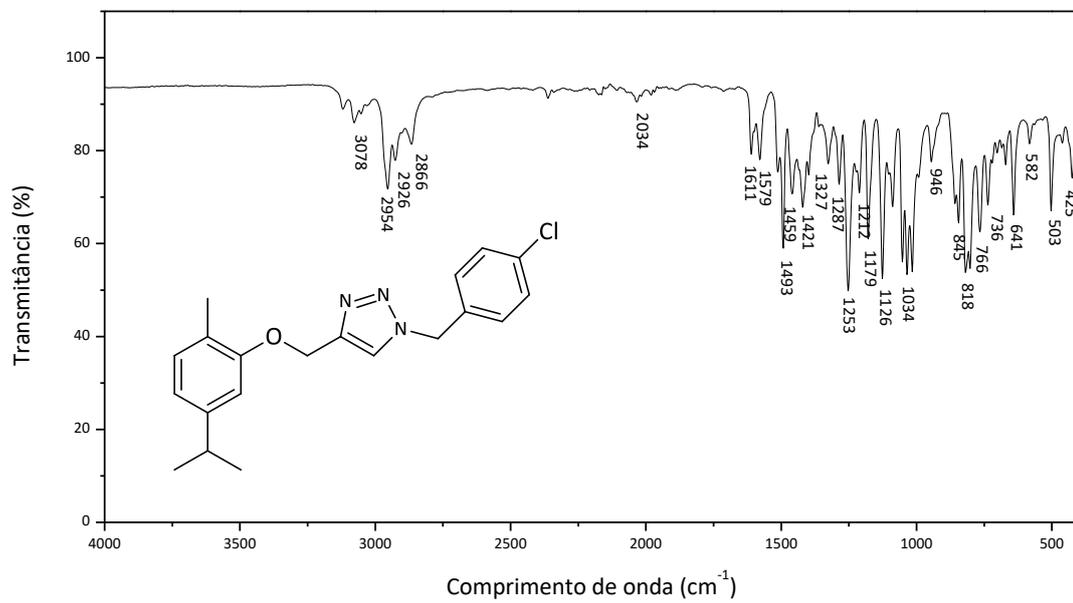


Figura 105 - Espectro no infravermelho do composto 7e.

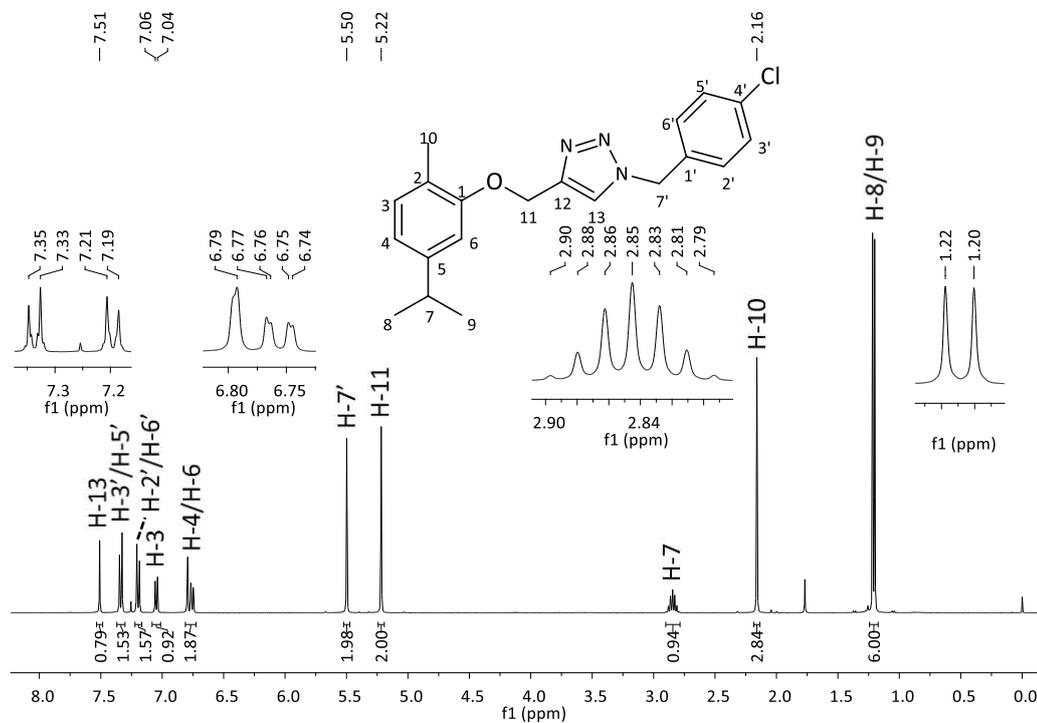


Figura 106 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7e.

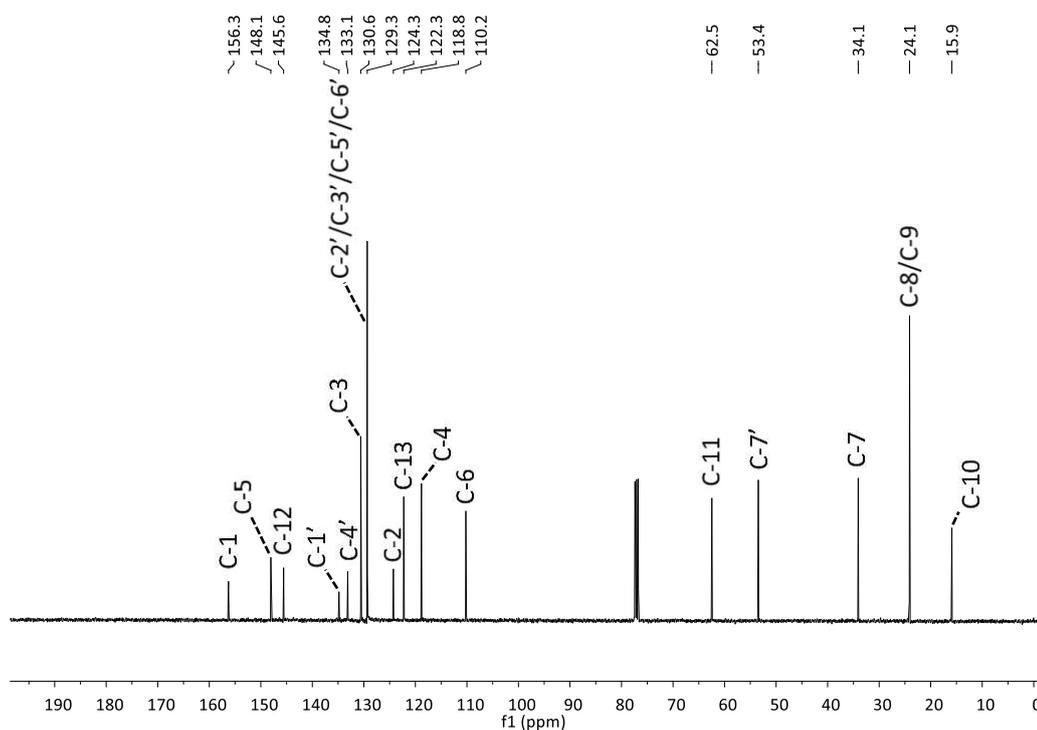


Figura 107 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7e.

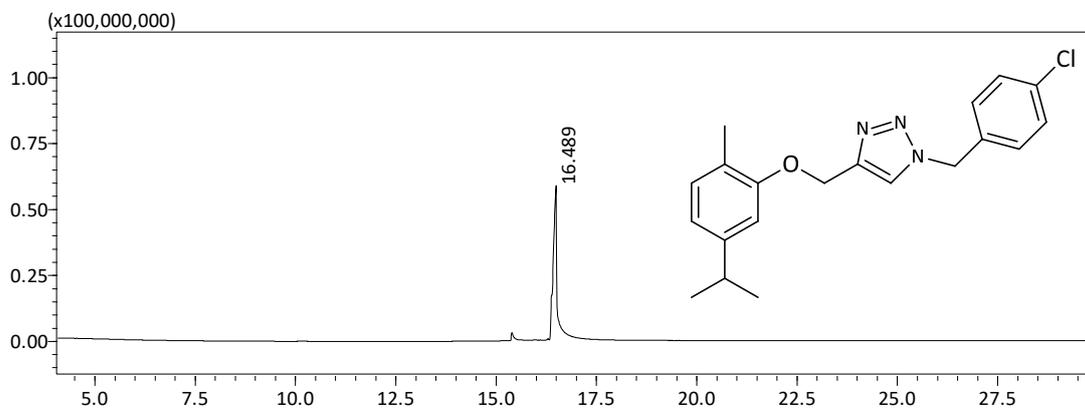


Figura 108 - Cromatograma (CG-EM) do composto 7e.

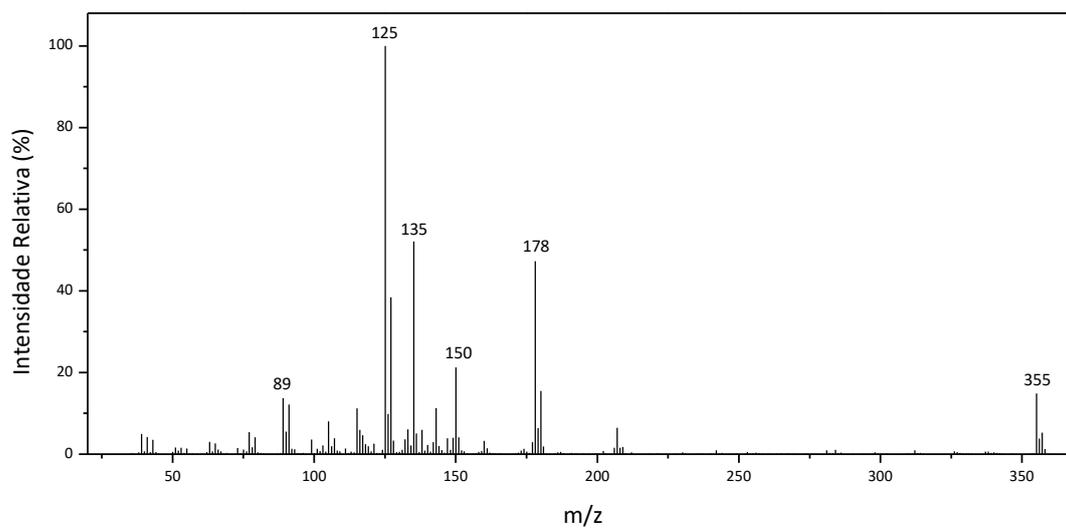


Figura 109 - Espectro de massas (EI) do composto 7e.

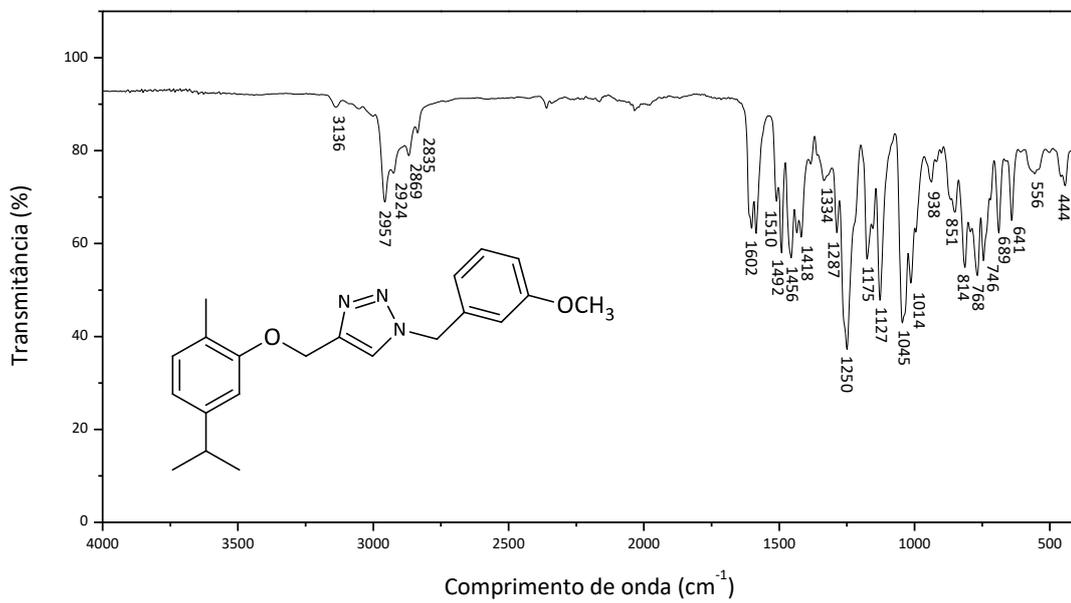


Figura 110 - Espectro no infravermelho do composto 7f.

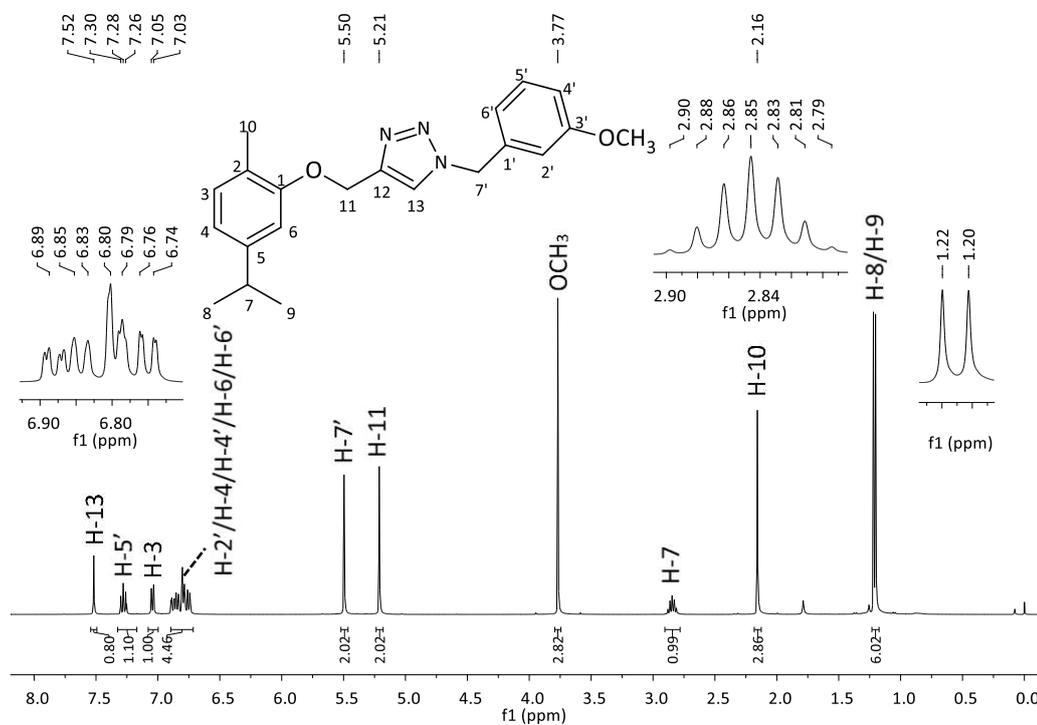


Figura 111 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7f.

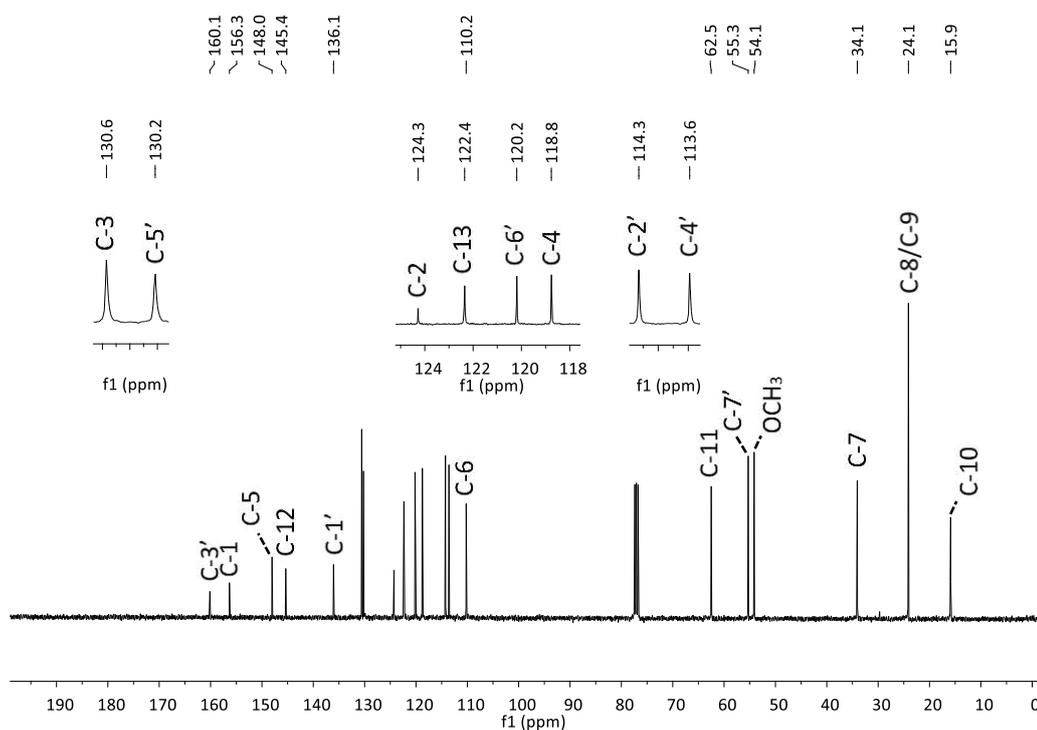


Figura 112 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7f.

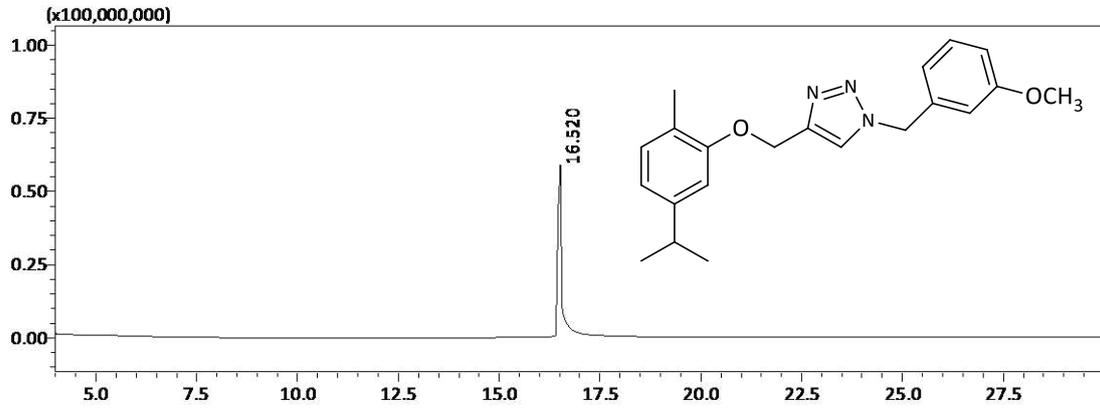


Figura 113 - Cromatograma (CG-EM) do composto 7f.

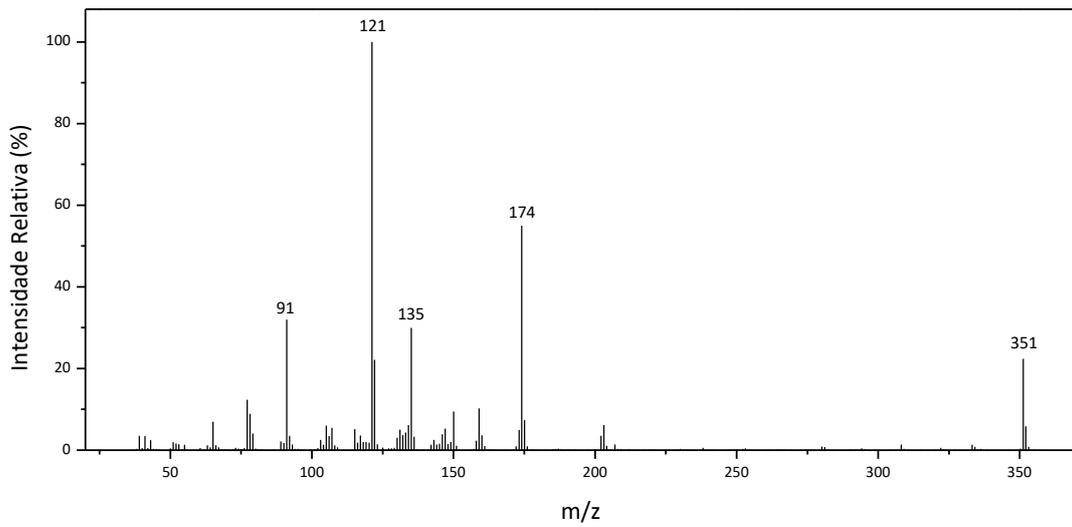


Figura 114 - Espectro de massas (EI) do composto 7f.

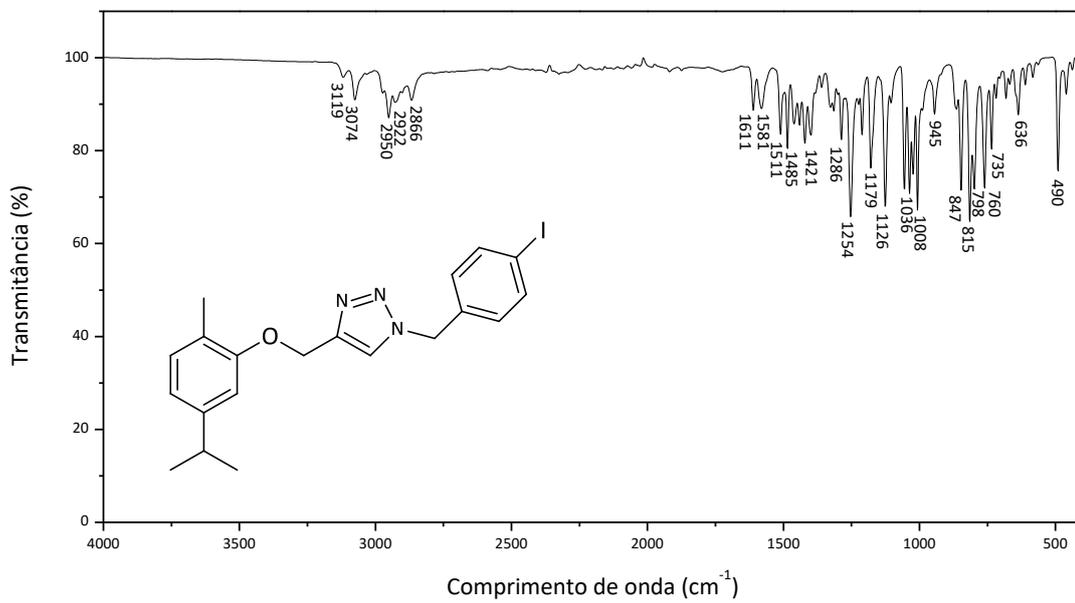


Figura 115 - Espectro no infravermelho do composto 7h.

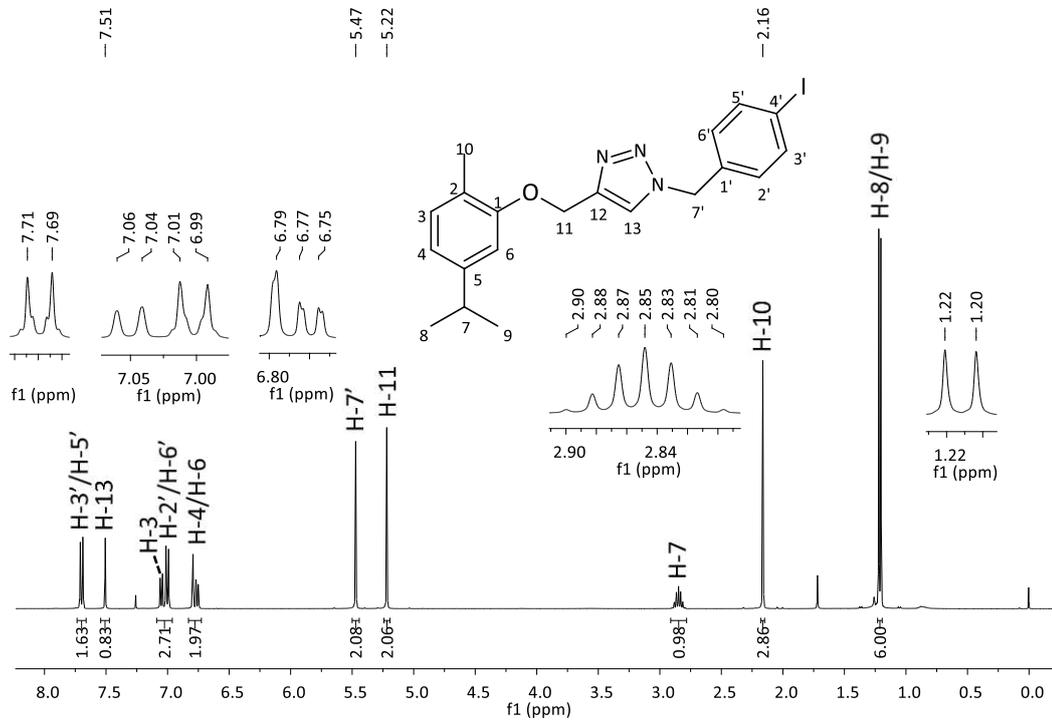


Figura 116 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7h.

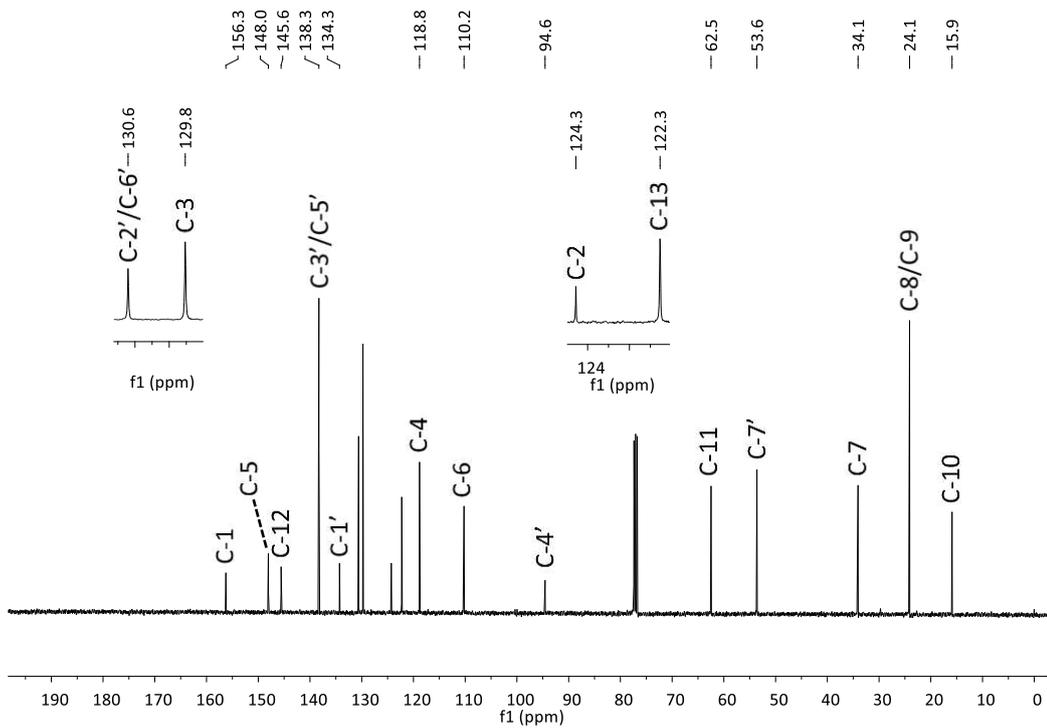


Figura 117 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7h.

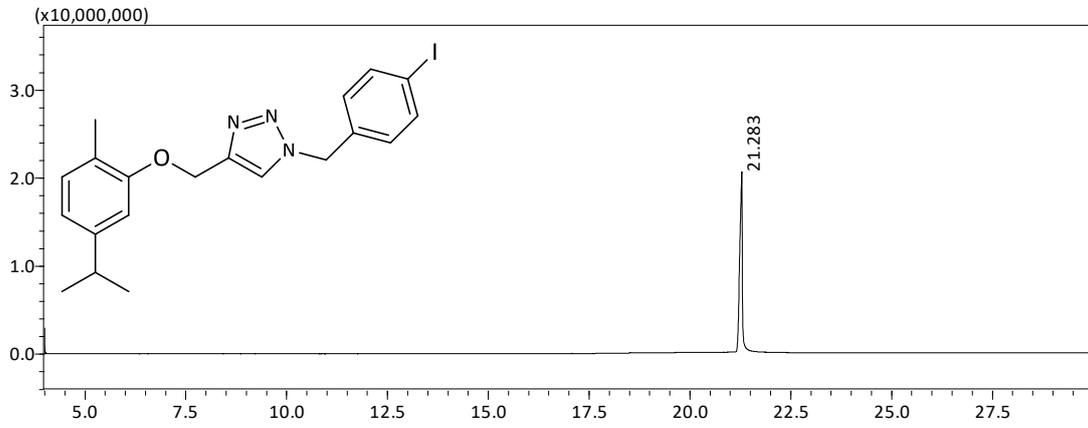


Figura 118 - Cromatograma (CG-EM) do composto 7h.

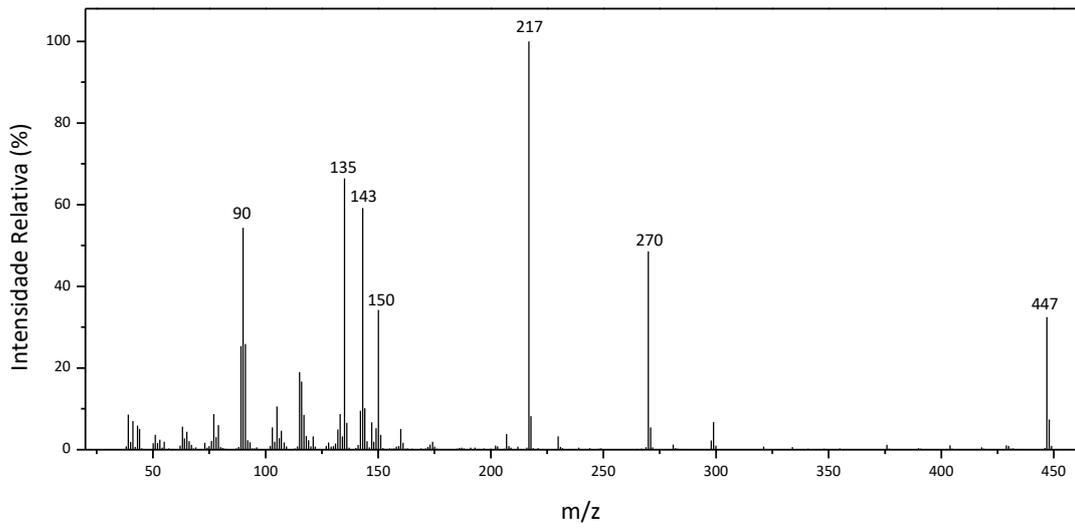


Figura 119 - Espectro de massas (EI) do composto 7h.

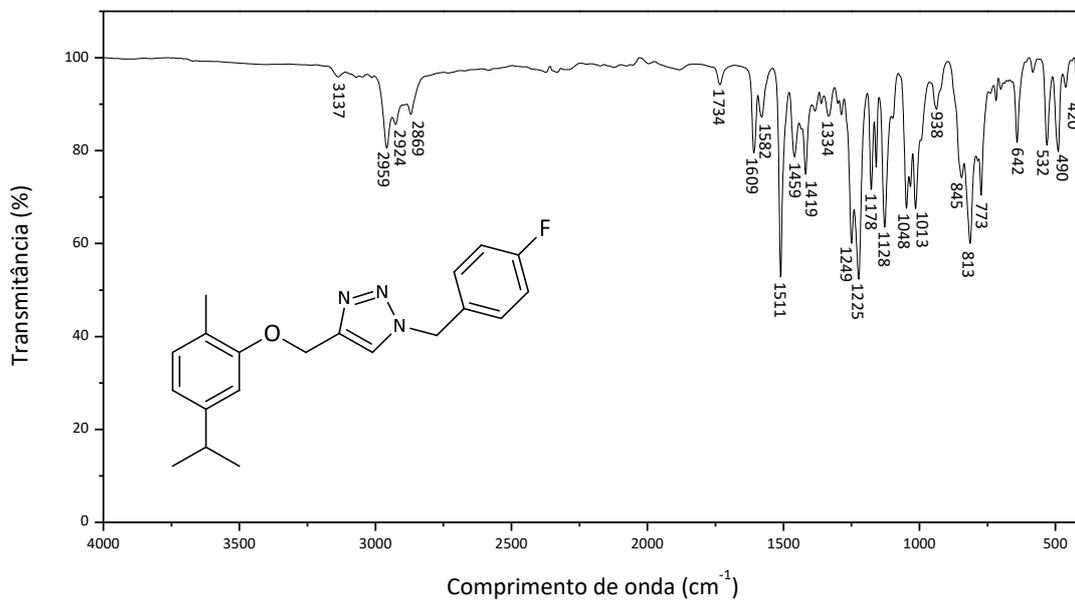


Figura 120 - Espectro no infravermelho do composto 7i.

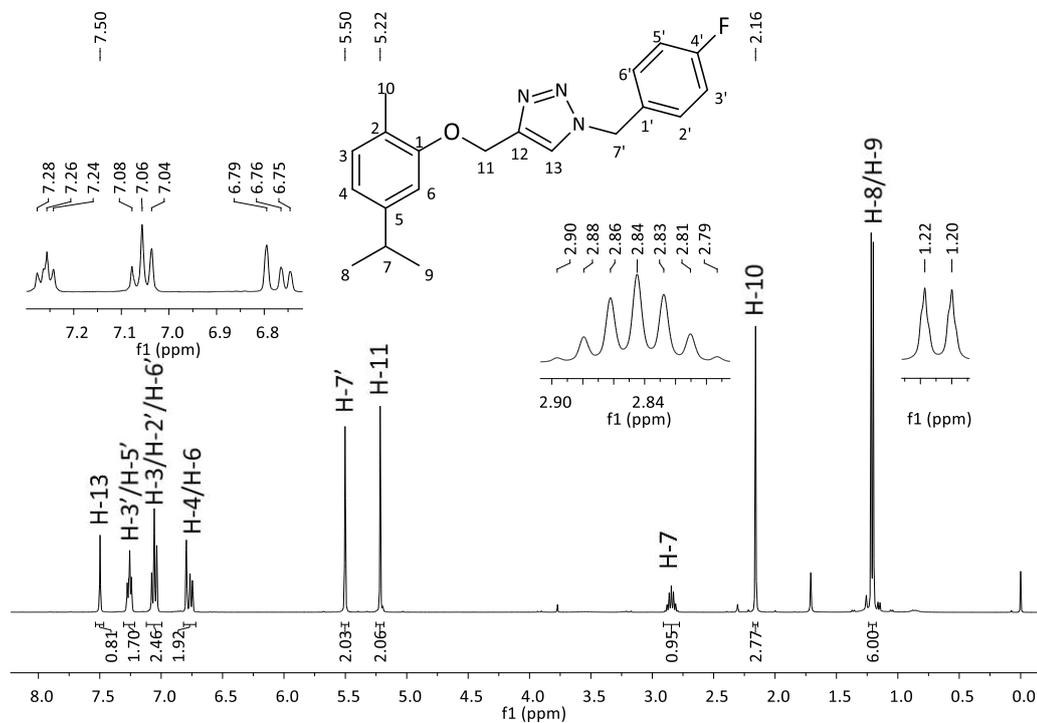


Figura 121 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7i.

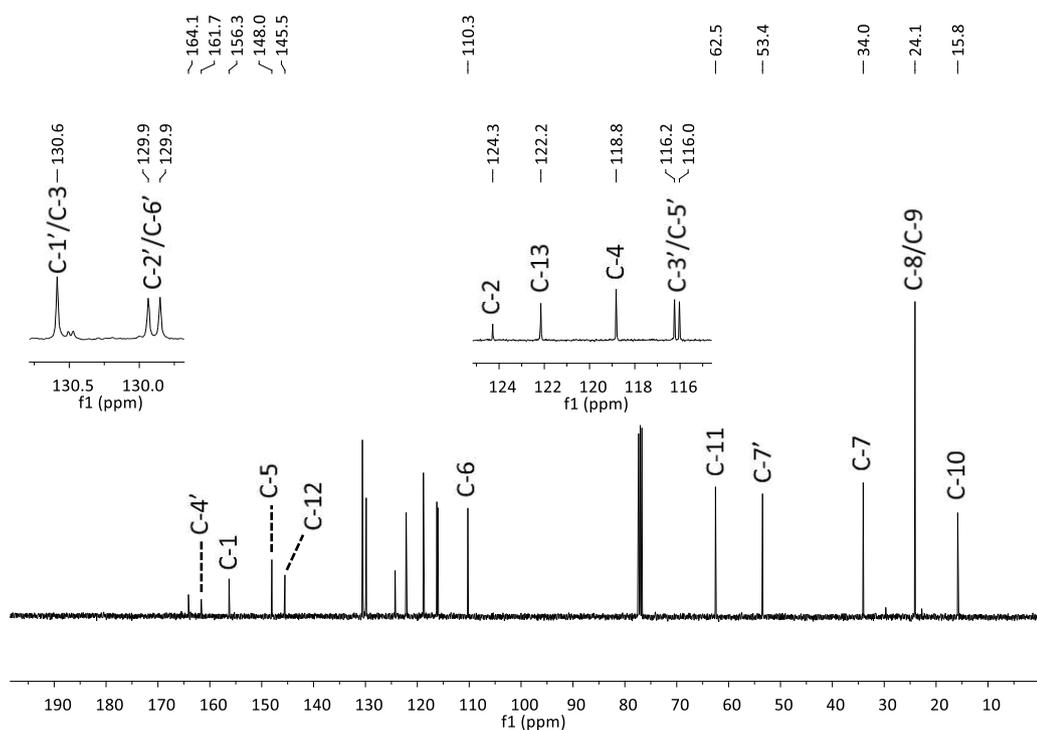


Figura 122 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7i.

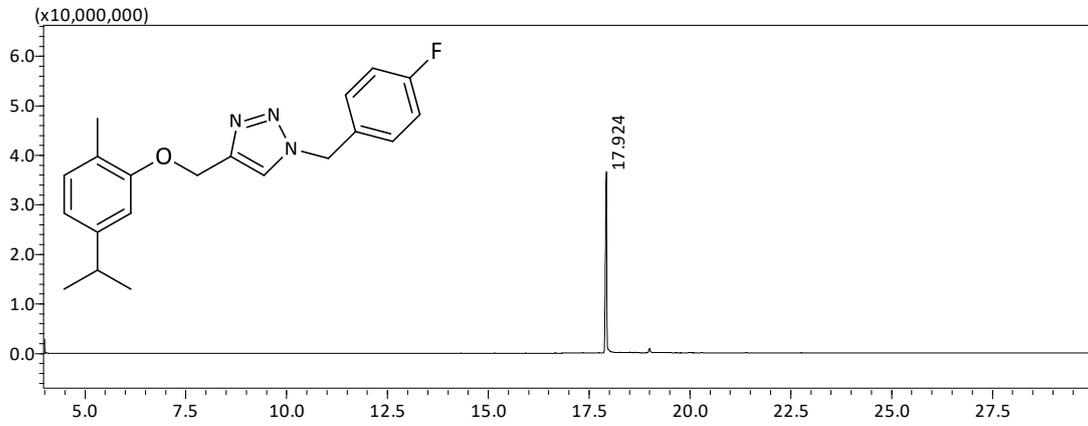


Figura 123 - Cromatograma (CG-EM) do composto 7i.

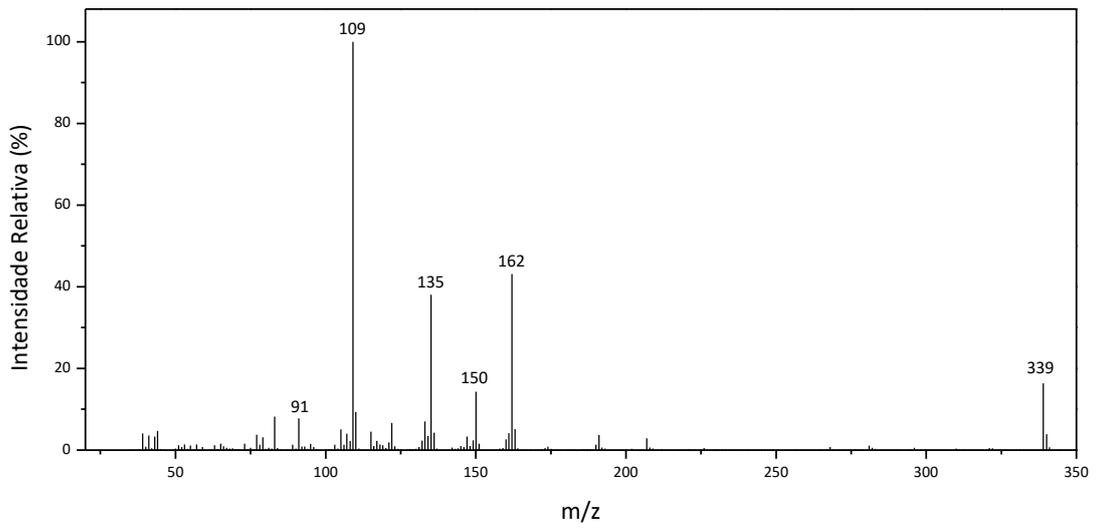


Figura 124 - Espectro de massas (EI) do composto 7i.

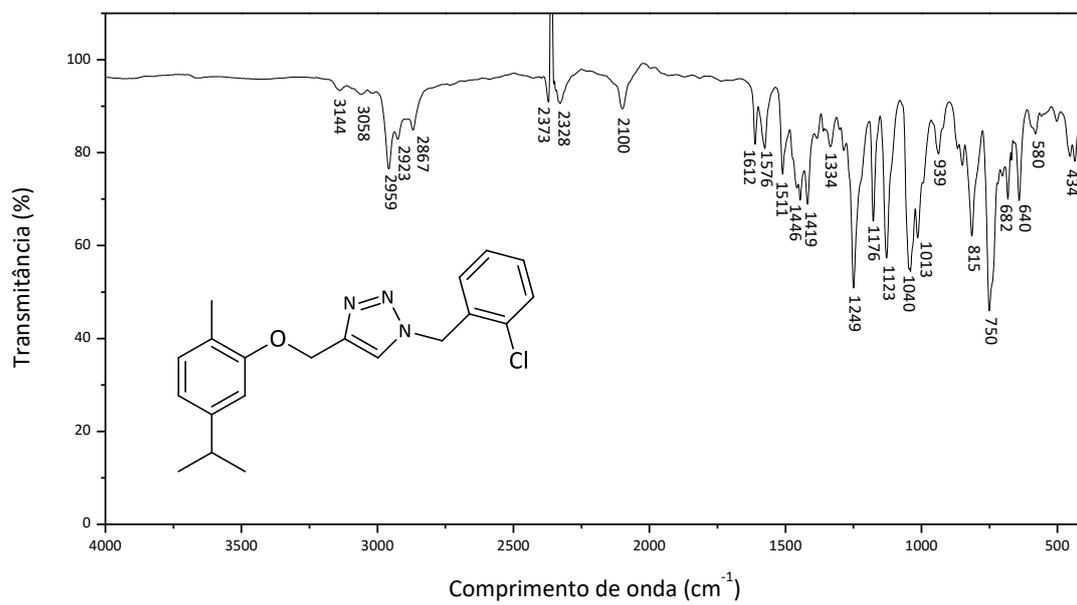


Figura 125 - Espectro no infravermelho do composto 7j.

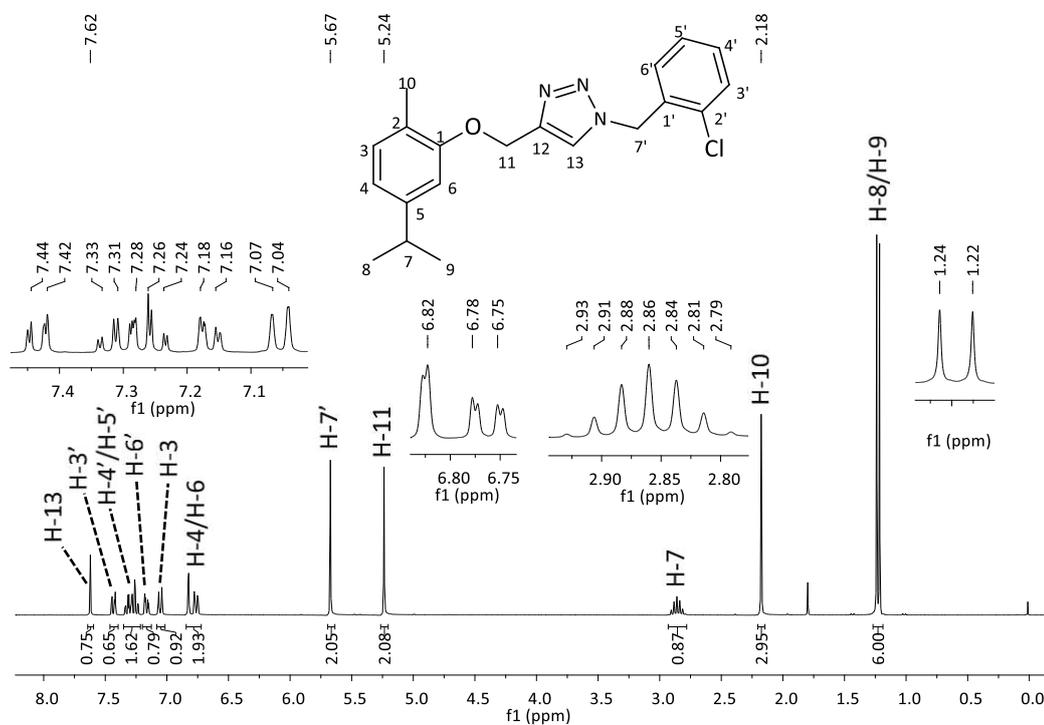


Figura 126 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7j.

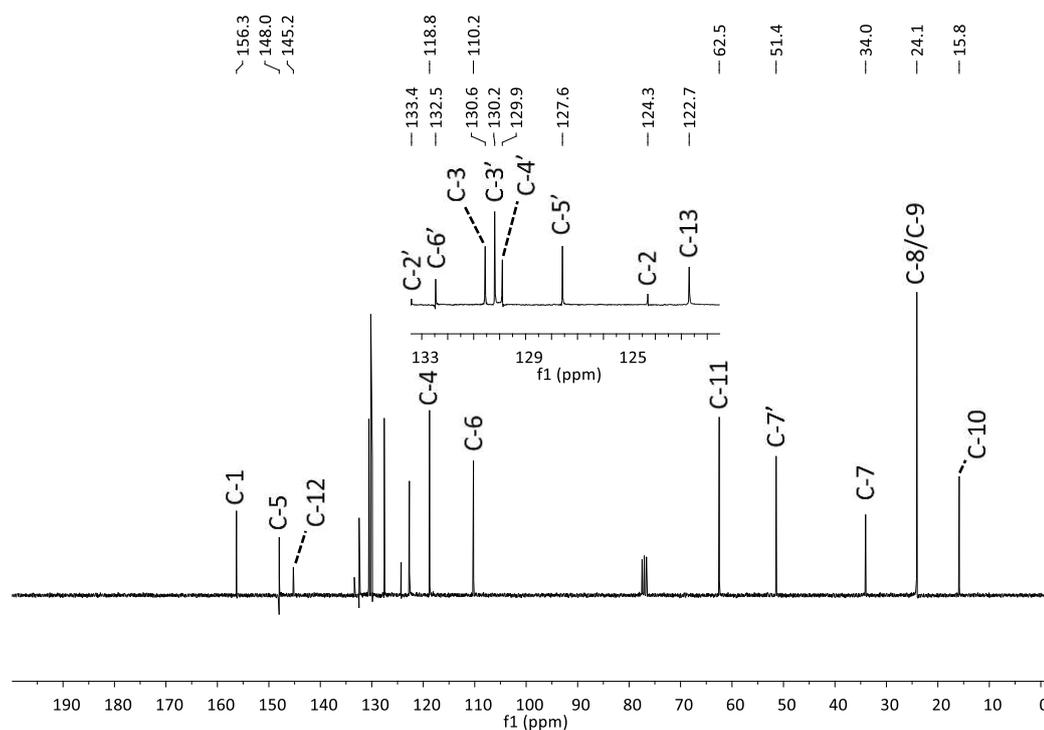


Figura 127 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7j.

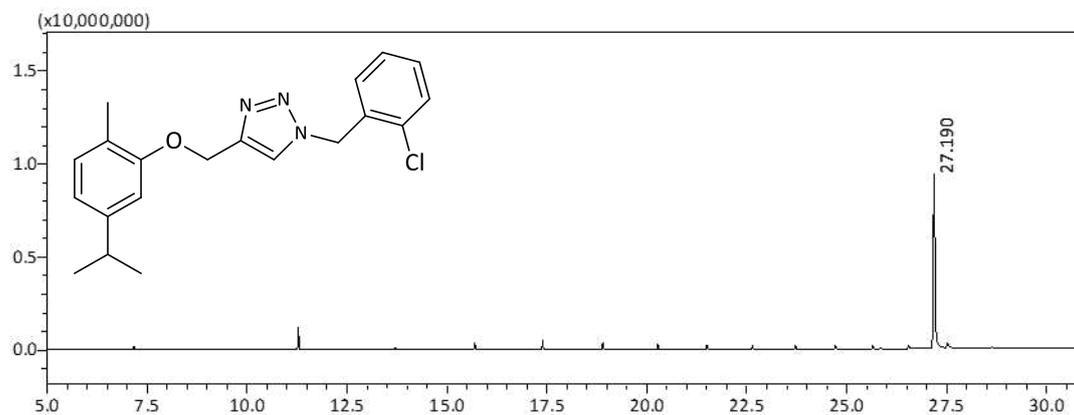


Figura 128 - Cromatograma (CG-EM) do composto 7j.

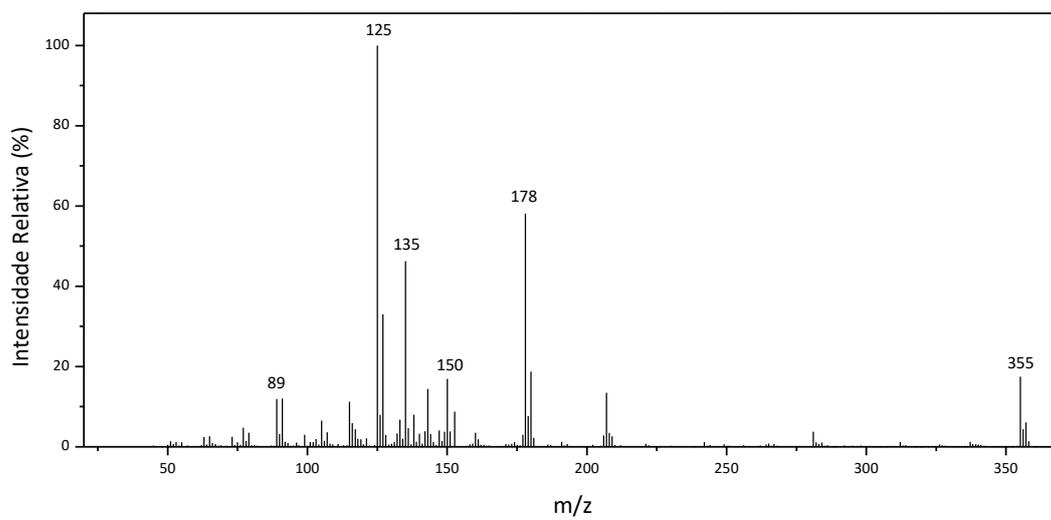


Figura 129 - Espectro de massas (EI) do composto 7j.