



## PREPARAÇÃO DE DERIVADOS TRIAZÓLICOS A PARTIR DE ÓLEO ESSENCIAL

### Semi-síntese via reação “Click” a partir do Carvacrol

**Autores:** Ingrisson Murilo dos SANTOS<sup>1</sup>, Eliakin Sato BORBA<sup>2</sup>, Poliana Aparecida Rodrigues Gazolla<sup>3</sup>, Róbson Ricardo Teixeira<sup>3</sup>, Adalberto Manoel da SILVA<sup>4</sup>

**Identificação autores:** <sup>1</sup>Bolsista IFC, <sup>2</sup>Bolsista IFC, <sup>3</sup>Colaborador - Universidade Federal de Viçosa, <sup>4</sup>Orientador IFC - Campus Araquari

### RESUMO

A humanidade enfrenta diversos tipos de doenças inflamatórias e o câncer. Visando contribuir para soluções desses males, o presente trabalho buscou a síntese de novos compostos orgânicos via reações de cicloadição tendo como etapa chave a reação “click”, utilizando um constituinte do óleo essencial de orégano e benzilazidas sintéticas. A molécula utilizada foi o carvacrol presente no óleo essencial de orégano (*Origanum Vulgare*), erva cultivada no sul e sudeste do Brasil. Nove compostos foram sintetizados com rendimentos entre 62 a 77% e caracterizados por técnicas espectroscópicas (IV, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C) e espectrométrica (EM).

### INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Dentre as enfermidades de assolam a humanidade pode se citar os processos inflamatórios e os casos de câncer. Segundo dados do INCA (2015) estima-se que até o ano de 2030 venham a surgir no mundo, mais 25 milhões de novos casos de câncer com cerca de 17 milhões de mortos até a data prevista. Procuram-se incessantemente soluções para tais enfermidades de modo a garantir o bem-estar social, sendo a obtenção de um fármaco um processo extremamente complexo, o planejamento ou descoberta inicial são etapas cruciais.

As fontes para a obtenção de fármacos são variadas e neste contexto destacam-se os produtos naturais, os quais são as fontes mais importantes de agentes anti-infecciosos, antitumorais e anti-inflamatórios (Newman e Cragg, 2007). Aproximadamente 35% dos fármacos disponíveis são de origem natural e destes 80% são produtos naturais modificados ou fármacos semi-sintéticos.

A semi-síntese destaca-se como processo de modificação de estruturas de compostos conhecidos afim de alterar, melhorar ou produzir efeitos farmacológicos em compostos puramente naturais. Introduz-se então o conceito química “click” que propõem acelerar as descobertas de novas substâncias com propriedades



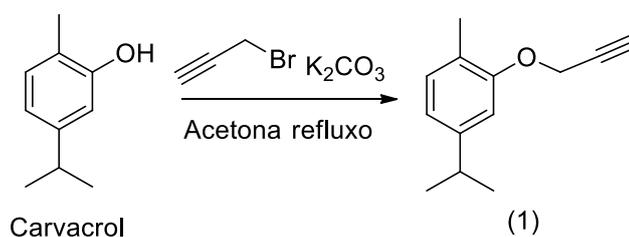
úteis para a farmacologia.

Compostos naturais são modificados através das mais variadas reações, dentre eles podemos citar a reação “click” – um tipo de reação de cicloadição, expandindo seu potencial medicinal. Deste modo, o presente trabalho visou o emprego das reações click utilizando como material de partida o carvacrol - composto presente de alta concentração no óleo essencial de orégano e que possui diversas atividades biológicas - na busca de novos compostos, principalmente com atividade biológica.

### METODOLOGIA

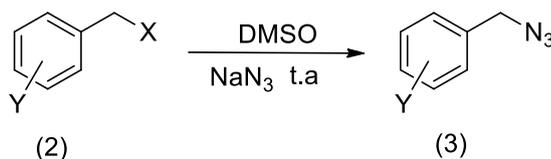
O óleo essencial do orégano foi extraído por hidrodestilação utilizando o aparelho “clevenger” modificado e purificado por cromatografia em coluna obtendo o carvacrol, identificado por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) (Brochini et al., 1999), o qual foi utilizado como substrato para as reações.

A primeira etapa do processo envolveu a reação de alquilação do carvacrol utilizando o brometo de propargila, o que resultou no éter (1), conforme Esquema 1 (Olagnier et al., 2007).



Esquema 1: Propargilação do Carvacrol

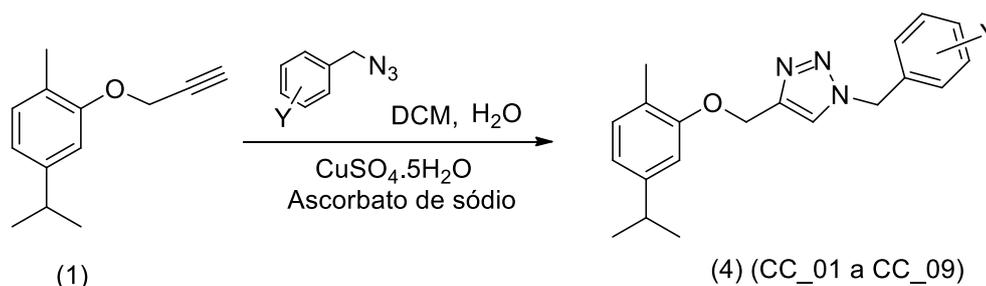
Nove benzilazidas (3) foram preparadas a partir de haletos benzílicos comerciais (2) via substituição nucleofílica bimolecular com a azida de sódio, conforme mostrado no Esquema 2 (Gallardo et al., 2007).



Onde, X= Cloro (Cl) ou Bromo (Br) e Y= H, 4-Br, 2-Cl, 4-Me, 4-Cl, 3-OMe, 4-NO<sub>2</sub>, -F, -I.

Esquema 2: Síntese de Benzilazidas

Numa etapa subsequente, o composto de estrutura (1) foi acoplado às benzilazidas (3) sintetizadas via reação “click” originando os nove compostos com estrutura geral 4 (Sall et al., 2011), Esquema 3.



Esquema 3: Reações Click

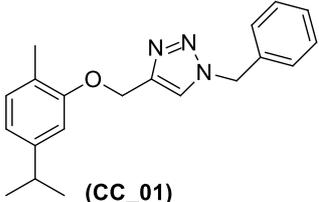
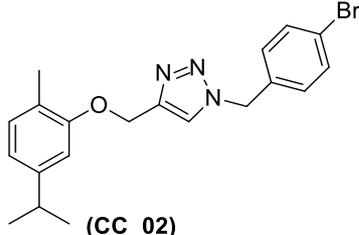
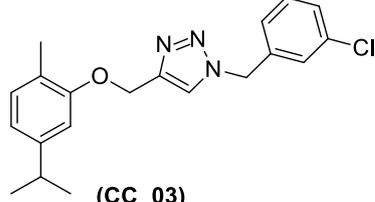
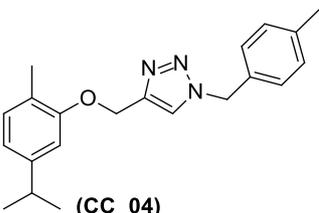
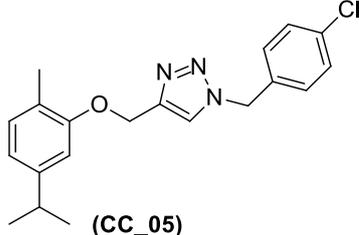
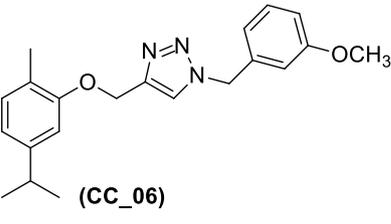
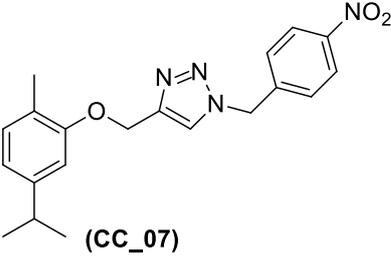
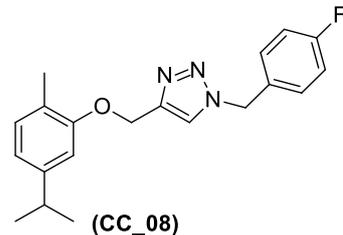
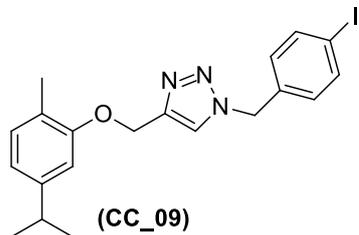
Todos os compostos sintetizados foram purificados por cromatografia de coluna e suas estruturas foram elucidadas pelas técnicas de determinação estrutural: espectroscopia no infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear (RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C) e espectrometria de massas (EM) e as temperaturas de fusão foram determinadas.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

O carvacrol que apresentava aspecto líquido, viscoso e amarelado, foi estruturalmente modificado gerando produtos de síntese sólidos de coloração esbranquiçada.

Os compostos sintetizados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1: Estrutura dos Compostos Sintetizados

 (CC_01)	 (CC_02)	 (CC_03)
 (CC_04)	 (CC_05)	 (CC_06)
 (CC_07)	 (CC_08)	 (CC_09)

Os compostos foram obtidos com rendimentos acima de 60%. As propriedades físicas dos compostos e o rendimento das reações estão dispostos na Tabela 2.

Tabela 2: Propriedades físicas e Rendimento de reação.

Substância	Estado Físico (25°C)	Ponto de Fusão (°C)	Rendimento (%)
CC_01	Sólido	61 – 64	74
CC_02	Sólido	86 – 87	62
CC_03	Sólido	65 – 66,3	71
CC_04	Sólido	65,8 – 66,6	75
CC_05	Sólido	65 – 66,5	71
CC_06	Sólido	71,8 – 72,2	77



CC_07	Sólido	109 – 110,4	68
CC_08	Sólido	97,8 – 98,3	65
CC_09	Sólido	65,7 - 66	67

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os compostos sintetizados apresentaram rendimentos satisfatórios, acima de 60% do cálculo teórico, tornando a síntese eficiente e viável. Os compostos sintetizados foram enviados para avaliação das atividades biológicas.

O trabalho contribuiu significativamente para o desenvolvimento científico do bolsista e visou também contribuir para o desenvolvimento da pesquisa sintetizando novos compostos, além da busca do desenvolvimento de novos medicamentos para combater as enfermidades.

### REFERÊNCIAS

BROCHINI, C.B.; NUÑEZ, C.V.; MOREIRA, I.C.; ROQUE, V.F.; CHAVES, M.H.; MARTINS, D. Identificação de componentes de óleos voláteis: Análise espectroscópica de misturas de sesquiterpenos. *Quím. Nova*, v. 22, p. 37-40, 1999.

GALLARDO, H.; CONTE, G.; BRYK, F.; LOURENÇO, M. C. S.; COSTA, M. S.; FERREIRA, V. F. Synthesis and Evaluation of 1-Alkyl-4-phenyl-[1,2,3]-triazole Derivatives as Antimycobacterial Agent. *J. Braz. Chem. Soc.*, V.18, n 6, 1285-1291, 2007.

OLAGNIER, D.; COSTES, P.; BERRY, A.; LINAS, M-D.; URRUTIGOITY, M.; DECHY-CABARET, O.; BENOIT-VICAL, F. Modifications of the chemical structure of terpenes in antiplasmodial and antifungal drug research. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 17, p. 6075-6078, 2007.

SALL, C.; DOMBROWSKY, L.; BOTTZECK, O.; PRAUD-TABARIÈS, A.; BLACHE, Y.; Targeting bacterial biofilms: Design of a terpenoid-like library as non-toxic anti-biofilm compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 21, p. 1493-1497, 2011,

NEWMAN, D. J. and CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years. *J. Nat. Prod.*, v. 70, p. 461-477, 2007.

