



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de pós-Graduação em
química



Estudo da reatividade do timol e carvacrol em reações de substituição eletrofílica aromática e aplicações sintéticas

Dissertação de Mestrado

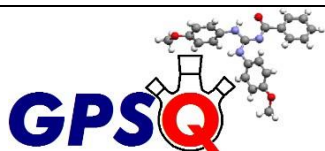
João Victor Martins Alcântara Sacramento

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Salvador, dezembro de 2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA



Grupo de Pesquisa em Síntese Química e Sustentável e
Aplicada

Estudo da reatividade do timol e carvacrol em reações de substituição eletrofílica aromática e aplicações sintéticas

João Victor Martins Alcântara Sacramento

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Salvador, dezembro de 2025

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de
Ciências e Tecnologias Prof. Omar Catunda, SIBI – UFBA.

S123 Sacramento, João Victor Martins Alcântara

Estudo da reatividade do timol e carvacrol em reações de substituição eletrofílica aromática e aplicações sintéticas/ João Victor Martins Alcântara Sacramento. – Salvador, 2025.

147 f.

Orientador: Prof. Dr. Sílvio do Desterro Cunha

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Instituto de Química, 2025.

1. Timol. 2. Carvacrol. 3. Nitração. 4. Substituição eletrofílica aromática – Mecanismos de reação. I. Cunha, Sílvio do Desterro. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título

CDU: 547.563

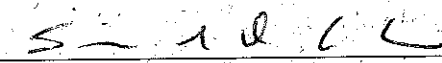


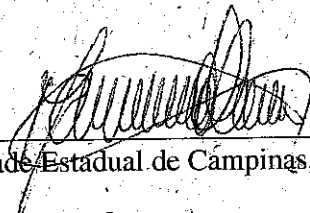
TERMO DE APROVAÇÃO


JOÃO VICTOR MARTINS ALCÂNTARA SACRAMENTO

“ESTUDO DA REATIVIDADE DO TIMOL E CARVACROL EM REAÇÕES DE
SUBSTITUIÇÃO ELETROFÍLICA AROMÁTICA E APLICAÇÕES SINTÉTICAS”

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química,
Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Silvio do-Desterro Cunha 
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Mauricio Moraes Victor 
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Rodrigo de Paula 
Doutorado em Química, Universidade de Aveiro, UA, Portugal
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Salvador, 16 de dezembro de 2025.

Agradecimentos

Agradeço à minha família e ao meu marido, pela paciência e parceria. Aos amigos que contribuíram de forma direta ou indireta para a construção deste trabalho, deixo meu sincero reconhecimento e gratidão. Agradeço ao programa de pós graduação em química e à CNPq pela bolsa concedida.

Registro meu agradecimento a Luciano Morais Lião (UFG) pela obtenção e disponibilização dos espectros de RMN utilizados neste estudo. Agradeço, igualmente, ao professor Dr. Roberto Rivelino (UFBA), cuja colaboração foi fundamental para o desenvolvimento dos cálculos computacionais que enriqueceram este trabalho.

SACRAMENTO, João Victor M. A. Estudo da reatividade do timol e carvacrol em reações de substituição eletrofílica aromática e aplicações sintéticas. 150, il, 2025. Dissertação – Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2025.

RESUMO

Timol e carvacrol são monoterpenos fenólicos constituídos por um anel aromático de seis membros substituído por uma hidroxila, um grupo isopropila e um grupo metila. Além do baixo custo e da ampla disponibilidade, ambos se destacam pela expressiva diversidade de atividades biológicas observadas em seus derivados, o que reforça o interesse em explorar seu potencial sintético. Nesse contexto, este trabalho investigou a reatividade do timol e do carvacrol em condições sustentáveis, com foco em reações de substituição eletrofílica aromática. Entre as transformações estudadas, a nitração apresentou os resultados mais promissores com rendimentos entre 30 e 55%, permitindo a determinação de rotas alternativas para síntese de produtos mononitrados e produtos dinitrados. A análise combinada dos dados experimentais e dos cálculos teóricos permitiu compreender padrões de reatividade específicos para cada composto, refinando e corrigindo informações previamente reportadas na literatura. A partir da expansão de metodologias já descritas, foi possível desenvolver uma biblioteca inédita de benzoxazinas derivadas desses fenóis com rendimentos entre 50 e 80%. Finalmente, a redução das paraquinona-oximas conduziu eficientemente à obtenção de tioureias de timol e carvacrol, ambas isoladas, os rendimentos global (2 etapas) estiveram entre 10 e 35%.

Palavras-chave: Timol, carvacrol, nitração, reações de substituição eletrofílica aromática.

ABSTRACT

Thymol and carvacrol are phenolic monoterpenes consisting of a six-membered aromatic ring substituted by a hydroxyl group, an isopropyl group, and a methyl group. Besides their low cost and wide availability, both stand out for the significant diversity of biological activities observed in their derivatives, reinforcing the interest in exploring their synthetic potential. In this context, this work investigated the reactivity of thymol and carvacrol under sustainable conditions, focusing on electrophilic aromatic substitution reactions. Among the transformations studied, nitration presented the most promising results with yields between 30 and 55%, allowing the determination of alternative routes for the synthesis of mononitrated and dinitrated products.

Keywords: Thymol, carvacrol, nitration, electrophilic aromatic substitution reactions

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Nº - Número

°C - Graus celsius

t.a. - Temperatura ambiente

h - Hora

eq. - Equivalente

min - Minutos

s - Segundos

m - Massa

V - Volume

D - Diâmetro

r - Raio

v - Velocidade

Rpm - Rotação por minuto

Me - Metila

Et - Etila

Ph - Fenila

i-Propil - Isopropil

sg - Singlete

d - Dublete

t - Triplete

q - Quarteto

m - Multiplete

sl - Sinal largo

CCD - Cromatografia em camada delgada

RMN - Ressonância magnética nuclear

\triangle - Aquecimento

DCM - Diclorometano

EtOH - Etanol

AcOH - Ácido acético

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: estrutura timol e carvacrol	11
Figura 2: Estrutura química do carvacrol e do timol e os sítios reativos no anel aromático	15
Figura 3: mecanismo de síntese da partícula nitrante.....	22
Figura 4: Mecanismo nitração em sílica. Fonte: Matsumoto et al (2017)	23
Figura 5: sítios eletrofílicos e nucleofílicos em tioureias	25
Figura 6: síntese de guanidinas a partir de tioureias	26
Figura 7: Derivados do timol e do carvacrol obtidos por Alokam et al (2014) ADAPTADO de Alokam et al (2014)	28
Figura 8: Estrutura e nomenclatura de oxazinas ADAPTADO de Sainsbury(1984).....	30
Figura 9: Estrutura e nomenclatura de benzoxazinas ADAPTADO de Mattos (2023) ...	31
Figura 10: Síntese de 1,3-benzoxazinas	31
Figura 11: equação química para a tentativa de formilação.....	33
Figura 12: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 500 MHz) dos produtos obtidos da nitração usando nitrato de lantânio.....	36
Figura 13: produto obtido da reprodução da metodologia da literatura	37
Figura 14: produto obtido da reprodução da metodologia da literatura	38
Figura 15: distribuição de isômeros obtidos na nitração reproduzindo a literatura	38
Figura 16: produto obtido da nitração com uso de suporte sólido	39
Figura 17: Síntese do 2,4-dinitrotimol em condições mecanoquímicas	43
Figura 18: mecanismo de formação da partícula nitrante a partir de nitrato e sílica. Adaptado de Matsumoto et al(2017).....	43
Figura 19: Representação dos cálculos teóricos da nitração do carvacrol.....	46
Figura 20: Representação dos cálculos de nitração do timol.....	47
Figura 21: Comparação dos resultados do timol e do carvacrol.....	48
Figura 22: tentativa de nitração do carvacrol em condições mecanoquímicas	49
Figura 23: síntese de nitrosoarenos a partir da metodologia da literatura	50
Figura 24: Equilíbrio tautomérico entre nitroso e oxima.....	50
Figura 25: Equilíbrio tautomérico entre oxima e nitroso.....	51
Figura 26: Benzoxazinas obtidas a partir do timol e do carvacrol.....	54
Figura 27: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do 4-nitrotimol.....	59
Figura 28: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) do 4-nitrotimol.....	60
Figura 29: espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do dinitrocarvacrol.....	61
Figura 30: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do 2-nitrocarvacrol.....	62
Figura 31: Estrutura do 2-nitrocarvacrol	63
Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) para o 2-nitrocarvacrol.....	63
Figura 33: Estrutura 2-nitrocarvacrol.....	64
Figura 34: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do 4-nitrocarvacrol.....	65
Figura 35: Estrutura do 4-nitrocarvacrol	65
Figura 36: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do 4-nitrocarvacrol.....	66
Figura 37: Espectro de RMN de ^1H de 6-isopropil-3-metil-2,4-dinitrofenol (500 MHz, CDCl_3).....	67
Figura 38: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do 2,4-dinitrotimol analisado em CDCl_3	68

Figura 39: Espectro de RMN de ^{13}C de 6-isopropil-3-metil-2,4-dinitrofenol (125 MHz, CDCl_3)	69
Figura 40: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da N-fenil-benzoxazina	70
Figura 41: Espectro de RMN de ^{13}C da 1,3-benzoxazina derivada do timol	71
Figura 42: Espectro de RMN de ^1H da N-fenil-N'-(5-isopropil-2-metil-4-hidroxifenil)tioureia.....	72
Figura 43: Espectro de RMN de ^{13}C do N-fenil-N'-(5-isopropil-2-metil-4-hidroxifenil)tioureia.....	73

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: síntese de éteres e bis-éteres a parti do carvacrol, adaptado de Narkhede et al (2008).....	12
Esquema 2: Reações de O-alkilação e O-acilação do timol. ADAPTADO de More et al (2004)	13
Esquema 3: Produtos da O-acetilação do timol e carvacrol obtidos por Schreiner et al (2020)	14
Esquema 4: Mecanismo da clorometilação de fenois	15
Esquema 5: mecanismo de halogenação do timol. Fonte: Xiong et al (2016).....	16
Esquema 6: derivados do timol e carvacrol. Fonte: Schreiner et al (2020)	17
Esquema 7: mecanismo rearranjo de Fries aplicado ao timol.....	18
Esquema 8: Mecanismo da reação de formilação baseado na proposta de Skattebøl. Fonte: Knight et al (2005).....	19
Esquema 9: Mecanismo de formilação do timol pela metodologia de Reimer-Tiemann	20
Esquema 10: mecanismo da reação de Duff para fenóis	21
Esquema 11: Equação de bisformilação de fenois	22
Esquema 12: Nitrações timol encontradas na literatura	24
Esquema 13: Síntese da partícula nitrante em ácido acético	24
Esquema 14: Proposta de mecanismo para nitração do timol em ácido acético.....	25
Esquema 15: Síntese de benzoiltioureias a partir do timol.....	26
Esquema 16: Mecanismo de obtenção de benzoiltioureias.....	27
Esquema 17: derivados do timol e do carvacrol obtidos por Alamri et al (2024).....	29
Esquema 18: Benzoaxinas obtidas via mecanoquímica.....	32
Esquema 19: Produtos obtidos nas nitrações presentes na literatura.....	35
Esquema 20: distribuição de produtos da nitração com nitrato de lantânio	36
Esquema 21: Produto obtido da nitração com uso de suporte sólido	39
Esquema 22: mecanismo de nitração de fenóis com uso de bissulfato de potássio e nitrato de sódio	41
Esquema 23: tentativa de nitração em condições mecanoquímica.....	41
Esquema 24: Obtenção da amina a partir da redução da função nitroso Adaptado de KUMAR; RAI, 2012.....	52
Esquema 25: Síntese de benzoxazinas derivadas do timol Adaptado de Dogan et al (2019)	53
Esquema 26: Síntese de tioureias a partir do timol e do carvacrol.....	56
Esquema 27: Biblioteca de tioureias obtidas a partir do timol e do carvacrol.....	56

Sumário

1. INTRODUÇÃO	11
1.1 Timol e Carvacrol: Estrutura e origem natural.....	11
REAÇÕES NUCLEOFÍLICAS COM A HIDROXILA DO TIMOL E DO CARVACROL	12
1.2 SUBSTITUIÇÃO ELETROFÍLICA AROMÁTICA NO TIMOL E NO CARVACROL	14
1.2.1 CLOROMETILAÇÃO.....	15
1.2.2 HALOGENAÇÃO.....	16
1.2.3 ACILAÇÃO.....	17
1.2.4 FORMILAÇÃO.....	18
1.4.5 NITRAÇÃO.....	22
1.4 TIOUREIAS: CARACTERÍSTICAS, SÍNTESE E APLICAÇÕES	25
1.5 ATIVIDADES BIOLÓGICAS DO TIMOL E DO CARVACROL E SEUS DERIVADOS.....	27
1.6 CARACTERÍSTICAS, APLICAÇÕES E SÍNTESE DE BENZOXAZINAS30	
2. OBJETIVO	33
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	33
2.1 FORMILAÇÃO DO TIMOL	33
2.2 NITRAÇÃO DO TIMOL E DO CARVACROL.....	34
2.3 QUÍMICA DO NITROSO/OXIMA.....	49
2.4 SÍNTESE DE 1,3-BENZOXAZINAS DERIVADAS DO TIMOL E DO CARVACROL	52
2.5 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE TIOUREIAS DERIVADAS DO TIMOL E DO CARVACROL	55
3.6 Análise estrutural.....	57
4. Conclusão	74
Referências	94

1. INTRODUÇÃO

1.1 Timol e Carvacrol: Estrutura e origem natural

As plantas são fontes de diversas biomoléculas de relevância farmacológica e química. O estudo das diversas possibilidades de atividade biológica dessas moléculas, assim como o estudo da relação estrutura/atividade dos derivados obtidos a partir de biomoléculas, é um ramo de grande importância para a química. Timol e carvacrol (Figura 1) estão presentes na biomassa de diversas plantas brasileiras, de tal forma que o estudo destes constituintes, assim como de seus derivados, mostra-se como uma oportunidade de avanço científico nacional, uma vez que parte de constituintes de fácil obtenção. Segundo Jakiemiu (2008), há 20% de carvacrol no óleo essencial obtido da planta *thymus vulgaris* (tomilho) seca, o timol, por sua vez, aparece com concentração de 30%. Além disso, o timol e carvacrol são constituintes encontrados no óleo essencial de uma diversidade de plantas como *Thymus vulgaris* L. (oregano), *Origanium compactum* (tomilho), *Acalypha phleoides* (Euphorbiaceae) e *Lippia sidoides* (Verbenaceae).

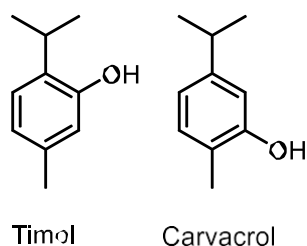


Figura 1: estrutura timol e carvacrol

Estas espécies químicas têm despertado o interesse científico em diversas áreas da química orgânica devido a sua solubilidade em água e baixa toxicidade (ALMEIDA, 2015).

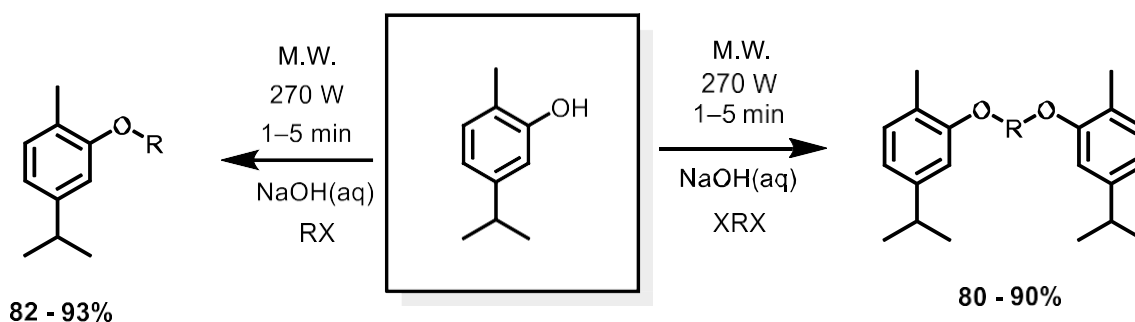
Timol e carvacrol são isômeros de posição, variando apenas a posição relativa da hidroxila fenólica no anel. No que se refere às propriedades físicas, é interessante observar que, enquanto o timol é um sólido, o carvacrol é um líquido. O timol e o carvacrol apresentam um amplo espectro de atividades biológicas que justificam o interesse crescente por esses monoterpenos fenólicos. Além de comprovados efeitos antimicrobianos contra bactérias sensíveis e resistentes a antibióticos, ambos exibem

propriedades antiespasmódicas, anti-inflamatórias e anticancerígenas (HAJIBONABI *et al* (2023)).

REAÇÕES NUCLEOFÍLICAS COM A HIDROXILA DO TIMOL E DO CARVACROL

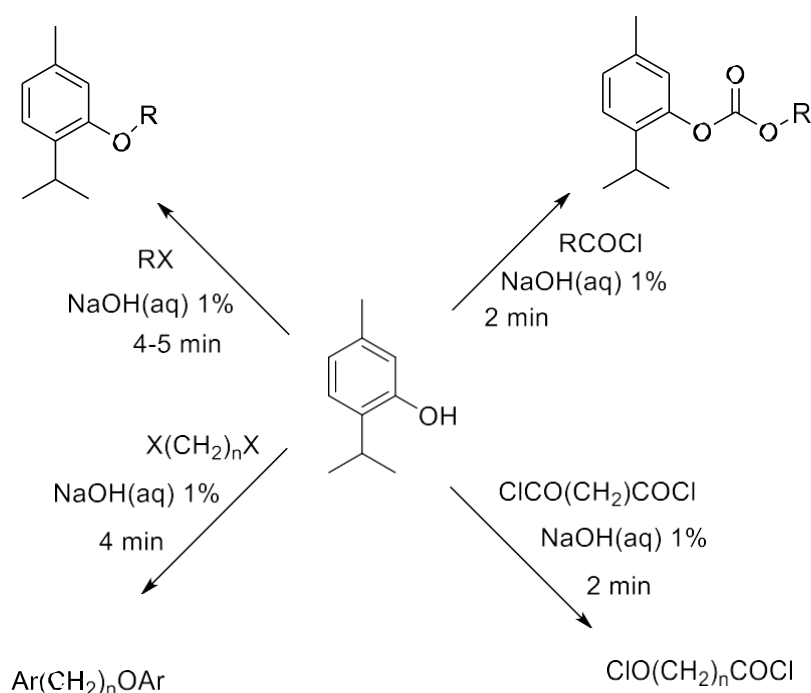
Timol e carvacrol são compostos fenólicos com valores de pKa 10.6 a 20°C (PUBCHEM,2023) e 10.38 a 25°C (SCIFINDER, 2024) respectivamente. Na porção fenólica, ambos reagem por substituição nucleofílica frente a haletos de alquila (PAPTCHIKHINE,2024), onde o oxigênio do fenol comporta-se como nucleófilo, gerando éteres e ésteres.

Utilizando o carvacrol como reagente, Narkhede *et al* (2008) (Esquema 1) realizaram um estudo em que esse composto fenólico reage com diversos haletos de alquila na síntese de éteres por meio de reações de Williamson (Esquema 1). A metodologia proposta emprega aquecimento por micro-ondas, permitindo que o carvacrol reaja com haletos de alquila (RX) para formar éteres ou com di-haletos de alquila (XRX) para produzir bis-éteres, em meio básico e na presença de diferentes suportes sólidos — sílica gel e alumina. Os rendimentos obtidos variaram entre 76% e 94%. No que se refere aos haletos utilizados, tem-se a presença de cloreto de ácido, α,ω -dibromoalcano e cloreto de diácido. Quanto aos grupos alquila, para a síntese de éteres, utilizaram-se grupos alquila de 1 a 5 átomos de carbono, ácido carboxílico, grupo benzila e 2,4-dinitrofenila. Quanto aos grupos presentes na síntese de bisésteres tem-se a presença do grupo etil, obtido a partir do bromoetano, grupo butil, obtido a partir do bromobutano e grupos carbonilados derivados de cloreto de acila.



Esquema 1: síntese de éteres e bis-éteres a parti do carvacrol, adaptado de Narkhede et al (2008)

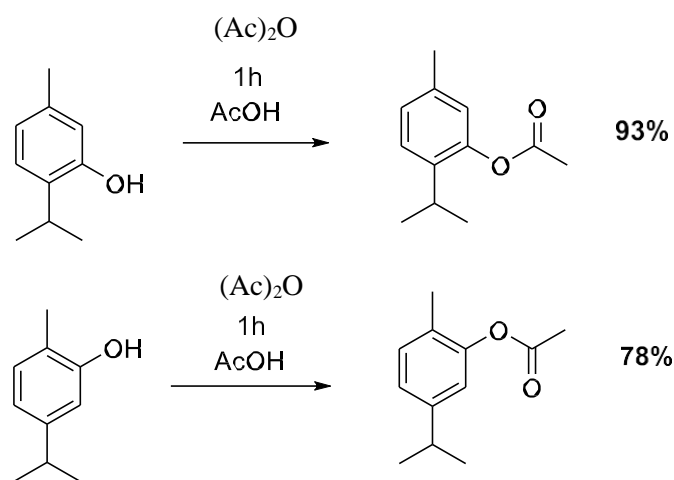
More *et al* (2004) (Esquema 2), também usando timol como reagente, executando um estudo, com uso de solução de hidróxido de sódio, haleto de alquila ou acila e aquecimento de micro-ondas, não houve uso de suportes sólidos. Os rendimentos variaram de 97 a 99%. Neste estudo, especifica-se o uso de cloretos acila e comenta-se sobre uso de haletos de alquila sem, entretanto, especificar qual o haleto usado. Quanto aos grupos alquila, o estudo especifica a presença de grupos alquila lineares de 1 a 3 carbonos, grupo isopropila, grupo benzila, dentre outros.



Esquema 2: Reações de O-alkilação e O-acilação do timol. ADAPTADO de More *et al* (2004).

Os estudos de Narkhede *et al* (2008) e More *et al* (2004), certamente apontam a potencialidade de reações envolvendo timol e carvacrol, uma vez que dispensa uso de metanol, álcool de elevada toxicidade, além de dispensar uso de atmosfera inerte, sendo, portanto, mais amigável ambientalmente. A seção experimental experimental dos artigos não foi localizado e, portanto, não foi possível identificar os haletos utilizados em algumas reações o que certamente dificulta a comparação da química dos dois trabalhos.

Yang e colaboradores (2011) executam um extenso estudo com diversos fenóis, dentre eles produtos naturais, como o timol e o eugenol. O estudo acetila fenóis com uso de piridina e anidrido acético em atmosfera inerte. Este estudo obtém o *O*-acetiltimol com 99% de rendimento. Uma alternativa para acetilação é proposta por Schreiner e colaboradores (2020), onde a acetilação ocorre com uso de anidrido acético, ácido acético como solvente e ácido sulfúrico como catalisador. Esta reação ocorre sob resfriamento. No que se refere aos rendimentos, o *O*-acetiltimol é obtido com 93% de rendimento enquanto o *O*-acetilcarvacrol é obtido com 78% de rendimento (Esquema 3).



Esquema 3: Produtos da *O*-acetilação do timol e carvacrol obtidos por Schreiner et al (2020)

1.2 SUBSTITUIÇÃO ELETROFÍLICA AROMÁTICA NO TIMOL E NO CARVACROL

Tanto o timol quanto o carvacrol possuem um anel aromático trissubstituído e, portanto, possuem três sítios disponíveis para reações de substituição eletrofílica aromática, tais como halogenação, acilação, formilação, nitração, reações tipo Mannich, dentre outras. Dos três grupos presentes no anel, tem-se grupos alquila que doam densidade eletrônica por efeito indutivo, além do grupo hidroxila que doa por ressonância. Como resultado, tem-se o aumento de energia do orbital HOMO (highest occupied molecular orbital) do anel aromático, tornando-o assim, um bom nucleófilo para uma série de reações.

Ilustra-se na figura 2 as posições disponíveis para reações de substituição eletrofílica, destacando-se com diferentes cores as posições favorecidas por cada substituinte (isopropila, metila e OH fenólico). Pode-se concluir um maior favorecimento para as posições *orto* e *para* em relação à hidroxila fenólica.

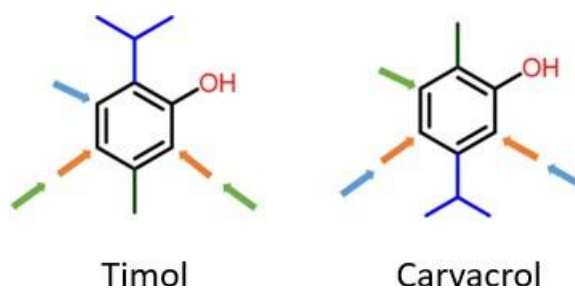
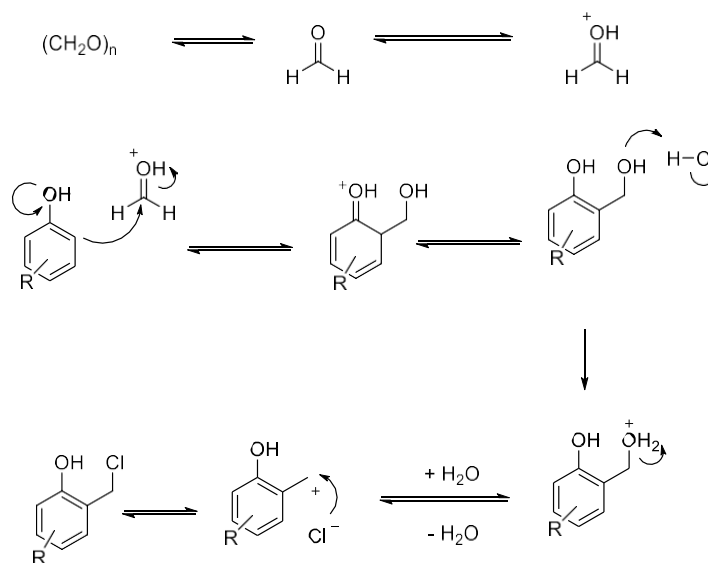
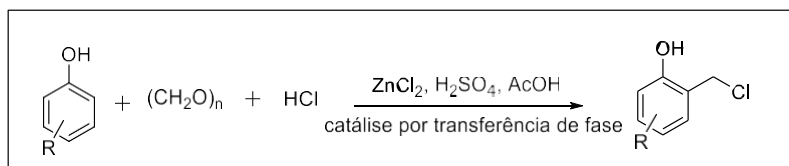


Figura 2: Estrutura química do carvacrol e do timol e os sítios reativos no anel aromático.

1.2.1 CLOROMETILAÇÃO

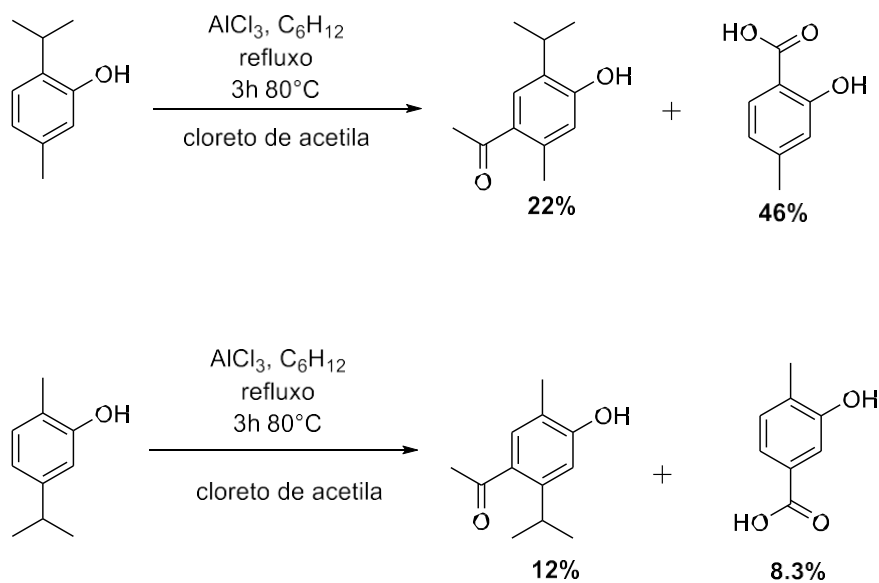
Clorometilação de espécies aromáticas é a sequência de reações de substituição eletrofílica seguida de reação de substituição nucleofílica que tem como produto a inserção de um grupo CH_2Cl no substrato inicial. Uma proposta de metodologia de clorometilação é apresentada por HU *et al* (2010), onde tem-se como substratos uma série de hidrocarbonetos aromáticos, ácido benzóico, fenóis e clorobenzeno, além do uso de catálise por transferência de fase com uso de polietileno glicol (PEG-800), ácido acético, ácido sulfúrico, paraformaldeído e cloreto de zinco (Esquema 4).



Esquema 4: Mecanismo da clorometilação de fenóis

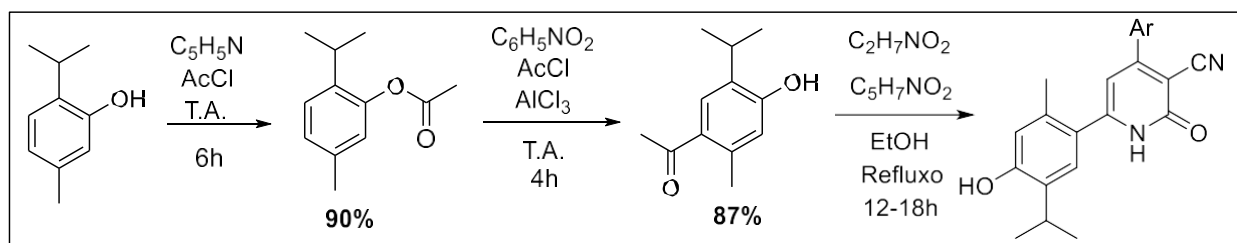
1.2.3 ACILAÇÃO

Schreiner *et al* (2020) (Esquema 6), ao estudarem as relações estrutura-odor dos derivados de timol e carvacrol, aplicam a essas substâncias condições para obtenção de derivados acilados. A regioquímica de substituição, tanto para timol quanto para carvacrol, é na posição *para* em relação à hidroxila. Nesta metodologia, o *p*-acetiltimol é obtido com 22% de rendimento enquanto que o *p*-acetilcarvacrol é obtido com rendimento de 12%, em ambas as reações as respectivas acetofenonas são obtidas.



Esquema 6: derivados do timol e carvacrol. Fonte: Schreiner et al (2020)

Estudando a atividade antioxidante de piridonas derivadas do timol, Nagle *et al* (2012) (Esquema 7), propõe rota de acetilação do fenol a partir do rearranjo de Fries na presença de cloreto de alumínio anidro (AlCl_3).

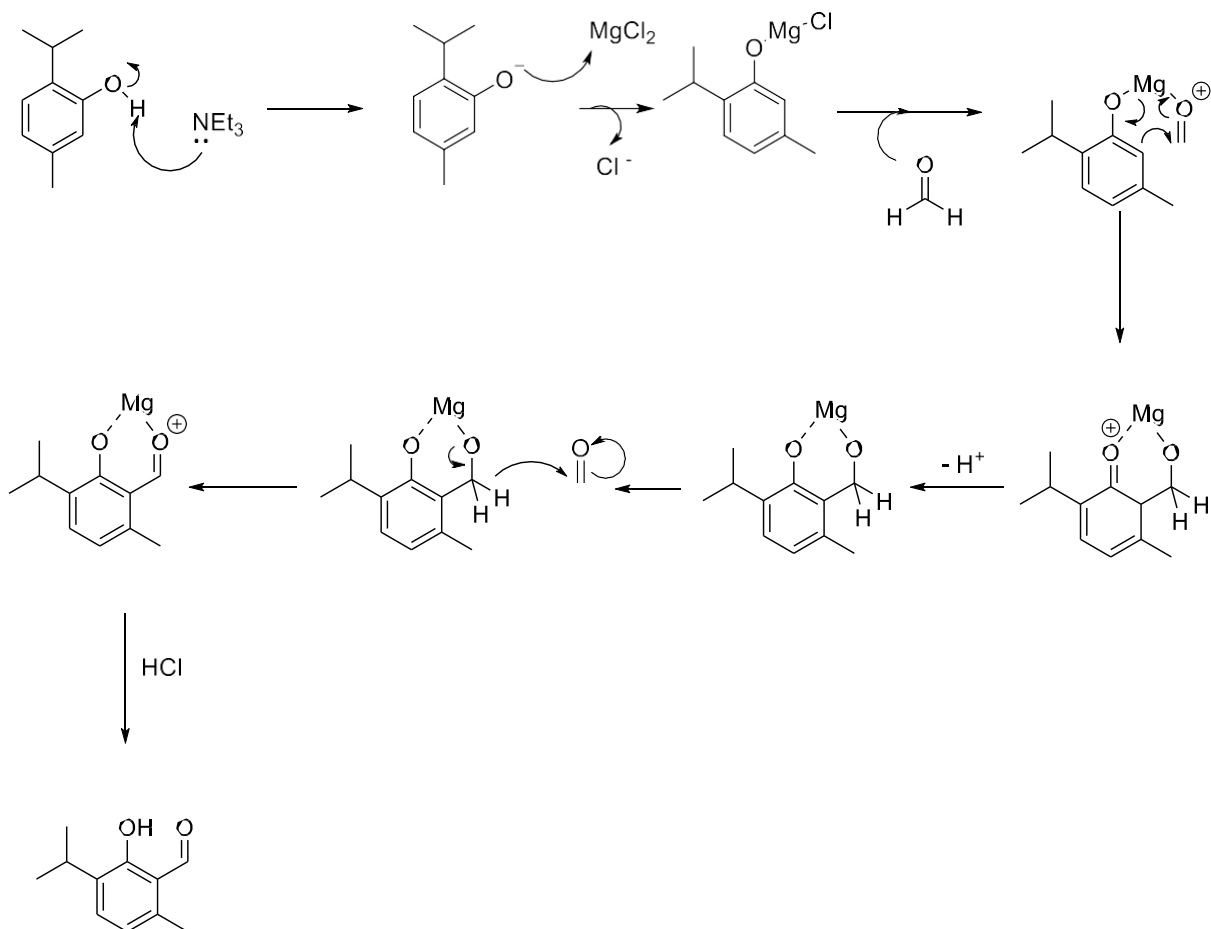


Esquema 7: mecanismo rearranjo de Fries aplicado ao timol

O acetato de 2-isopropil-5-metilfenil é obtido com 90% de rendimento e a cetona correspondente é obtida com 87% de rendimento. Rendimento global da acetilação 78%, rendimento expressivamente superior à metodologia proposta por Schreiner *et al*(2020).

1.2.4 FORMILAÇÃO

A partir do estudo do mecanismo de reações, Knight *et al* (2005) (Esquema 8), baseado na metodologia proposta por Hofsløkken(1999), também chamada de reação de Skattebøl, propõe uma metodologia de formilação de diversos fenóis, dentre eles timol e carvacrol. Nesta rota, usa-se acetonitrila seca, cloreto de magnésio anidro em atmosfera inerte. A metodologia proposta permite alcançar rendimento de 70% para o carvacrol e 66% para o timol. Observa-se que a reação se inicia com a abstração do hidrogênio da hidroxila fenólica pela trietilamina, seguida da complexação ao cloreto de magnésio. Esta reação exige solvente seco e atmosfera inerte uma vez que o cloreto de magnésio é altamente hidrocópico e a entrada da água no sistema dificulta esta etapa de complexação do fenolato ao cloreto de magnésio. A etapa seguinte consiste na reação entre o fenolato complexado e o metanal. Esta metodologia é regioseletiva, resultando no isômero orto dada a aproximação entre o anel aromático e o metanal é assistido pelo magnésio. Por fim, há a formação de uma carbonila do aldeído resultando no derivado de salicilaldeído.

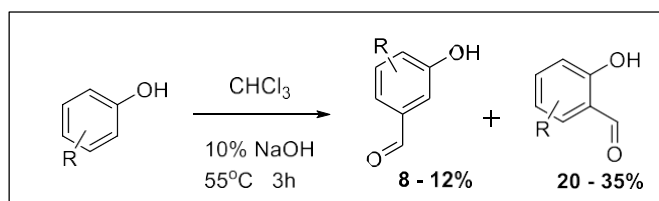


Esquema 8: Mecanismo da reação de formilação baseado na proposta de Skattebøl. Fonte: Knight et al (2005)

Outra metodologia de formilação de fenóis foi proposta por Reimer-Tiemann (WYNBERG, 1960) (Esquema 9), nela, clorofórmio, em meio básico, é usado como reagente. Rajput e colaboradores (2017) aplicam esta metodologia ao timol e carvacrol, chegando a rendimentos de 70% para ambos os fenóis.

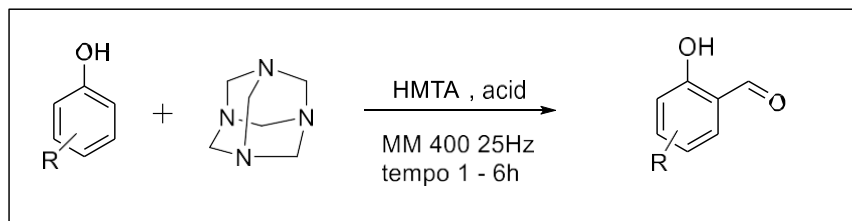
O método Reimer-Tiemann inicia-se pela formação do carbeno através da reação do clorofórmio na presença de hidróxido de sódio. Carbenos são espécies químicas altamente reativas dada a deficiência eletrônica no átomo de carbono. Podem existir como singlete, com um par de elétrons no orbital sp^2 e um orbital p vazio, ou como tripleto, com dois elétrons desemparelhados, um no sp^2 e outro no p .

Dada a deficiência de elétrons dos carbenos, estes atuam como bons eletrófilos frente a monoterpenos, desta forma, a reação entre o timol e o carbeno inicia-se com o ataque do monoterpeno ao carbeno. Em seguida, aromaticidade do anel é restituída com a formação do grupo $CHCl_2$. Na presença de hidróxido de sódio no meio, tem-se uma reação S_N2 com eliminação de cloreto, seguida de formação da carbonila do aldeído, tendo como consequência a liberação de um cloreto.



Esquema 9: Formação do timol pela metodologia de Reimer-Tiemann

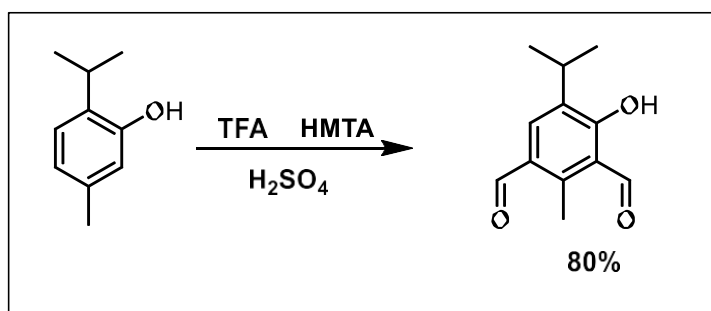
Por fim, outra metodologia relevante (SAHA *et al*, 2023), mesmo que ainda não aplicada ao carvacrol, mas aplicados a outros fenóis naturais, como o eugenol e o timol, é a reação de Duff (Esquema 10).



Esquema 10: Condições da reação de Duff para fenóis

Graças ao trabalho de Saha *et al* (2023), a reação Duff tem se mostrado uma alternativa mais ecologicamente amigável. Neste estudo, uma série de fenóis com grupos doadores e retiradores foram submetidos à condição de mono formilação na presença de sílica como suporte sólido, hexametenotetramina (HMTA) e ácidos minerais. O fornecimento de energia para essa reação vem da mecanoquímica. Observou-se que produtos mono formilados foram obtidos com alta seletividade, enquanto os produtos de substituição em *para* foram observados apenas em anéis aromáticos ricos em elétrons. Segundo relatos do estudo, o controle sobre a quantidade de ácido mineral utilizado permite o controle

sobre a obtenção de produtos mono-formilados e di-formilados. Não há relatos, entretanto, desta metodologia sendo aplicado ao timol ou carvacrol. Com o objetivo de prosseguir com estudos foto-físicos, uma outra metodologia, aplicada por Adhikari *et al* (2016) (Esquema 11) ao timol é relatada na literatura. Nesta metodologia, entretanto, não se tem o mono-formilado, mas sim o di-formilado.



Esquema 11: Equação de bisformilação de fenóis

1.4.5 NITRAÇÃO

A nitração é um tópico de grande relevância para química orgânica sintética. Vekariya (2014), discorrendo sobre métodos verdes de nitração de fenóis, indica que a nitração é um tópico relevante do ponto de vista industrial. Comumente, usa-se mistura de ácido sulfúrico e ácido nítrico para geração da partícula nitrante (íon nitrônio NO_2^+), cujo mecanismo é descrito abaixo (figura 3):

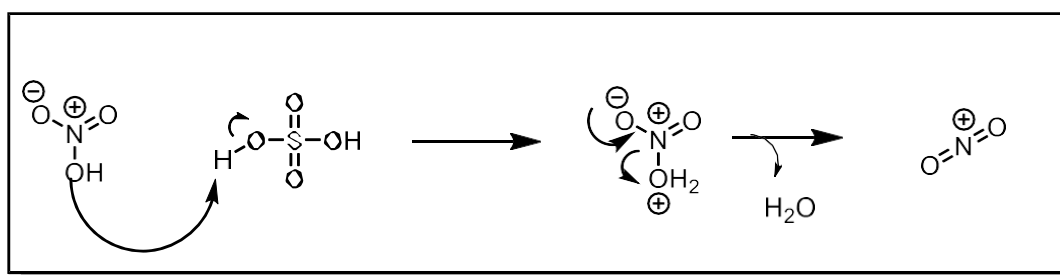


Figura 3: mecanismo de síntese da partícula nitrante

O método convencional, entretanto, gera muitos resíduos, além de fazer uso de ácidos minerais controlados, não sendo, portanto, uma metodologia ambientalmente amigável. Na investigação de agentes nitrantes ambientalmente mais amigáveis, Nemati *et al*(2011), propõem métodos de nitração usando nitratos metálicos, ATC (ácido tricloro acético) em

proporções catalíticas e água como fonte de prótons. Por esse método, isômeros *o*-nitro são produtos majoritários.

Aplicado ao eugenol, Carrasco (2008) propõe um método de nitração usando nitrato de sódio e bissulfato de potássio como fonte de prótons. Além disso, usa-se sílica como suporte sólido, assim tem-se um sistema de catálise heterogênea. O produto obtido é preferencialmente *orto* em relação a hidroxila fenólica com rendimento de 63%.

O estudo do uso de sílica como suporte sólido em nitrações foi feito por Matsumoto et al (2017) (Figura 4). Neste estudo, usa-se nitrato de magnésio como fonte de íons NO_2^+ e íons Mg^{2+} . O estudo faz uma importante proposta acerca do mecanismo de nitração com uso de sílica como suporte sólido: é sabido que a sílica apresenta em sua superfície grupos Si-OH, propõe-se, portanto que, ao complexar-se com íons de magnésio, o grupo OH da sílica assume maior acidez e, com efeito, tem-se um eficiente doador de prótons para a reação.

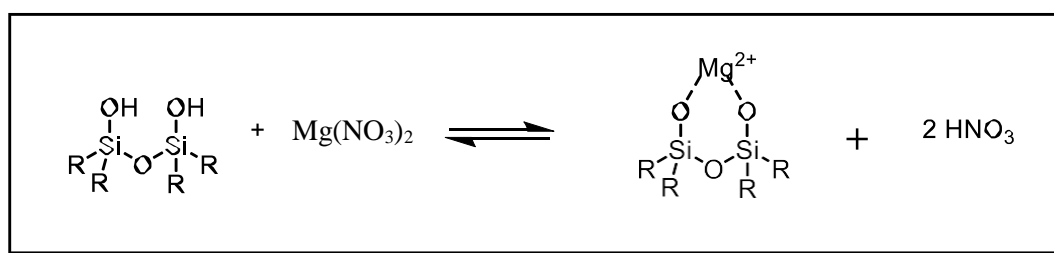
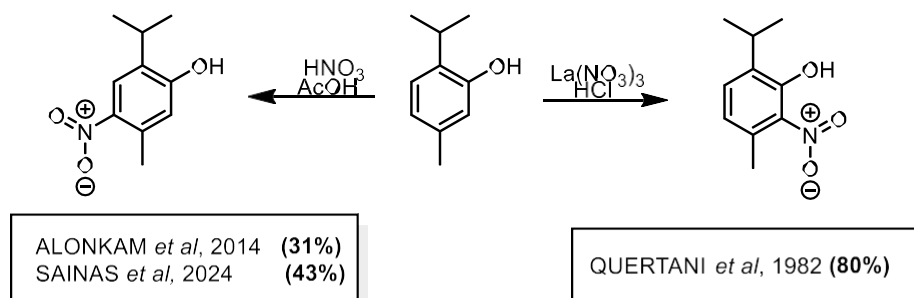


Figura 4: Mecanismo nitração em sílica. Fonte: Matsumoto et al (2017)

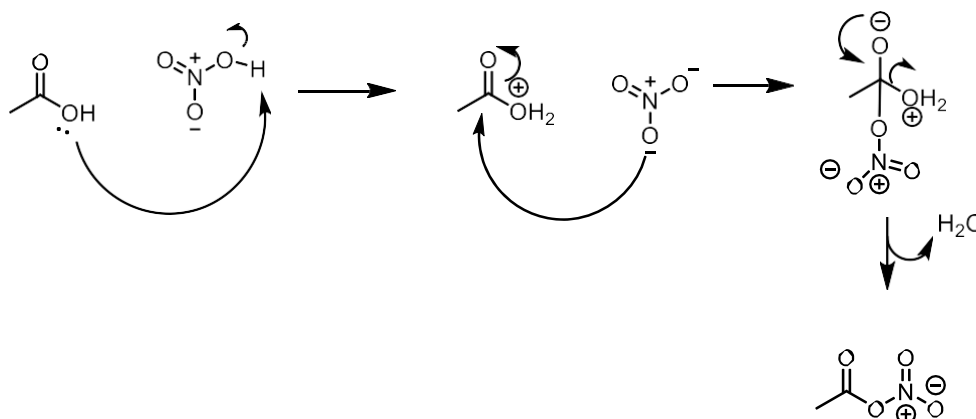
Na literatura, encontram-se apenas três artigos que fazem uso de metodologias de nitração para estudo de derivados do timol e/ou carvacrol. (ALONKA *et al*, 2014; SAINAS *et al*, 2022; QUERTANI *et al*, 1982). Dois dos estudos (ALONKA *et al*, 2014; SAINAS *et al*, 2022) apresentam propostas semelhantes, com uso de ácido acético como solvente e ácido nítrico como fonte de agente nitrante, variando apenas na proporção de solvente utilizado. Em ambos, a reação ocorre em banho de gelo e permite rendimentos de 33% para nitração do carvacrol e 31% na nitração do timol. Sobre a regioquímica de nitração, dois dos estudos relatam apenas a obtenção do produto de nitração em *para* em relação à hidroxila fenólica. Para um conjunto de fenóis, Quertani e colaboradores (1982) relatam metodologia de nitração para o timol, relata-se que a nitração na presença de HCl, água e éter dietílico, com nitrato de lantânio como catalisador, gera exclusivamente o produto

orto-nitrado. Importante observar que o trabalho não apresenta nenhum dado de ponto de fusão ou dados espectroscópicos (Esquema 12).



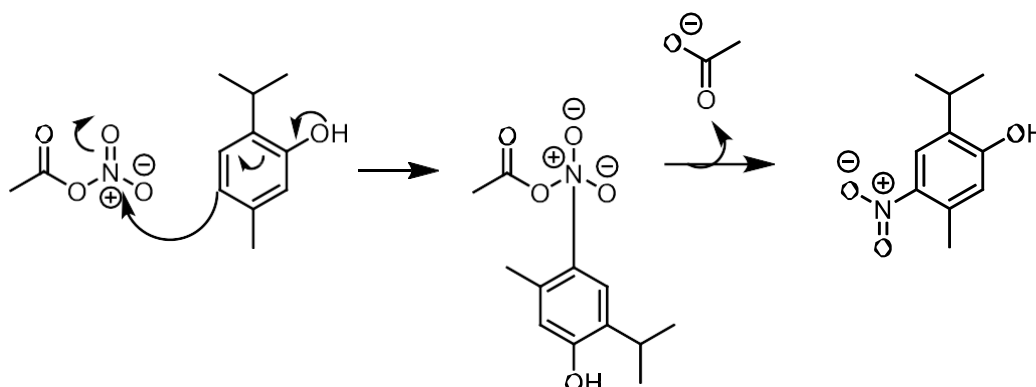
Esquema 12: Nitrações timol encontradas na literatura

O método clássico de nitração usando ácido nítrico e ácido sulfúrico gera o intermediário NO_2^+ como partícula nitrante. Isso deve-se ao fato de o ácido sulfúrico conseguir protonar o ácido nítrico. Nas condições, de acordo com a literatura, há a nitração do timol e do carvacrol, usa-se ácido nítrico e ácido acético. Nesta situação, tem-se que o ácido acético ($\text{pK}_a = 4,76$) não consegue protonar o ácido nítrico ($\text{pK}_a = -1,4$), dessa forma, não é o íon NO_2^+ o agente nitrante. Em seu lugar, tem-se a formação de um anidrido misto como é indicado na proposta de mecanismo apresentado abaixo (Esquema 13):



Esquema 13: Síntese da partícula nitrante em ácido acético. Fonte: Elaboração própria

Partindo do eletrófilo formado, tem-se em seguida o ataque do nucleófilo, que no presente estudo é o timol ou o carvacrol, ao anidrido misto (esquema 14).



Esquema 14: Proposta de mecanismo para nitração do timol em ácido acético

1.4 TIOUREIAS: CARACTERÍSTICAS, SÍNTESE E APLICAÇÕES

Tioureias são espécies químicas que apresentam em sua estrutura um grupo $S=C$ e, a este, encontram-se ligados dois átomos de nitrogênio. Tioureias são caracterizadas pela presença de um sítio eletrofílico presente sobre o carbono ligado ao enxofre e um sítio nucleofílico sobre o enxofre (Figura 5).

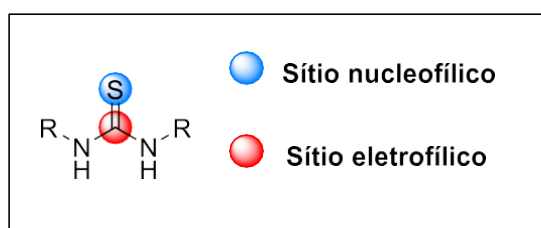


Figura 5: sítios eletrofilicos e nucleofílicos em tioureias

No que se refere às atividades biológicas das tioureias, Agili(2024) indica que há relatos de atividades antibacteriana, antioxidante, anticancerígena, anti-inflamatória, dentre outras atividades biológicas.

Tioureias apresentam química relevantes, por serem blocos de construção em química orgânica. Cunha *et al* (2006) apresenta o primeiro estudo de guanilação catalítica usando bismuto (III) (nitrato de bismuto ou iodeto de bismuto) em substituição ao cloreto de mercúrio (HgCl_2), antigo agente de guanilação.

A equação que descreve o fenômeno é apresentada abaixo (Figura 6). Observa-se a presença de iodeto de bismuto (tiófilos inorgânicos), o trabalho descreve que este é transformado em sulfeto de bismuto e, com o auxílio de um oxidante, tem-se a formação de sulfato e a liberação do bismuto para dar continuidade ao ciclo catalítico.

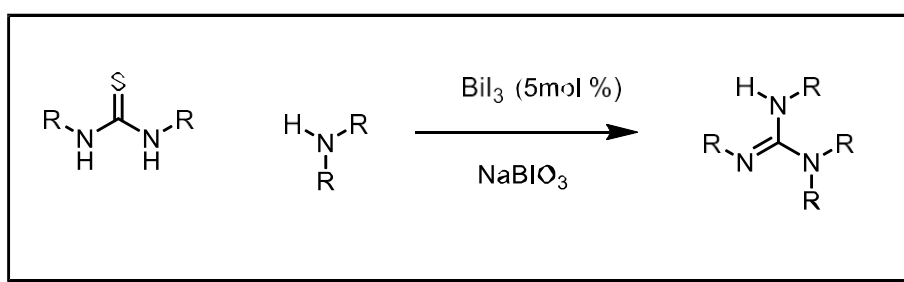
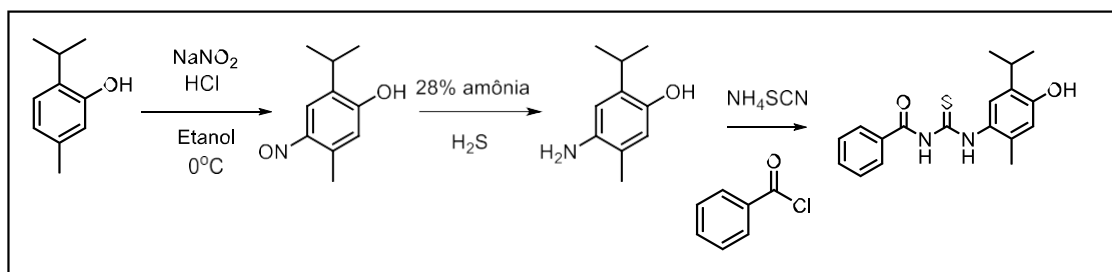
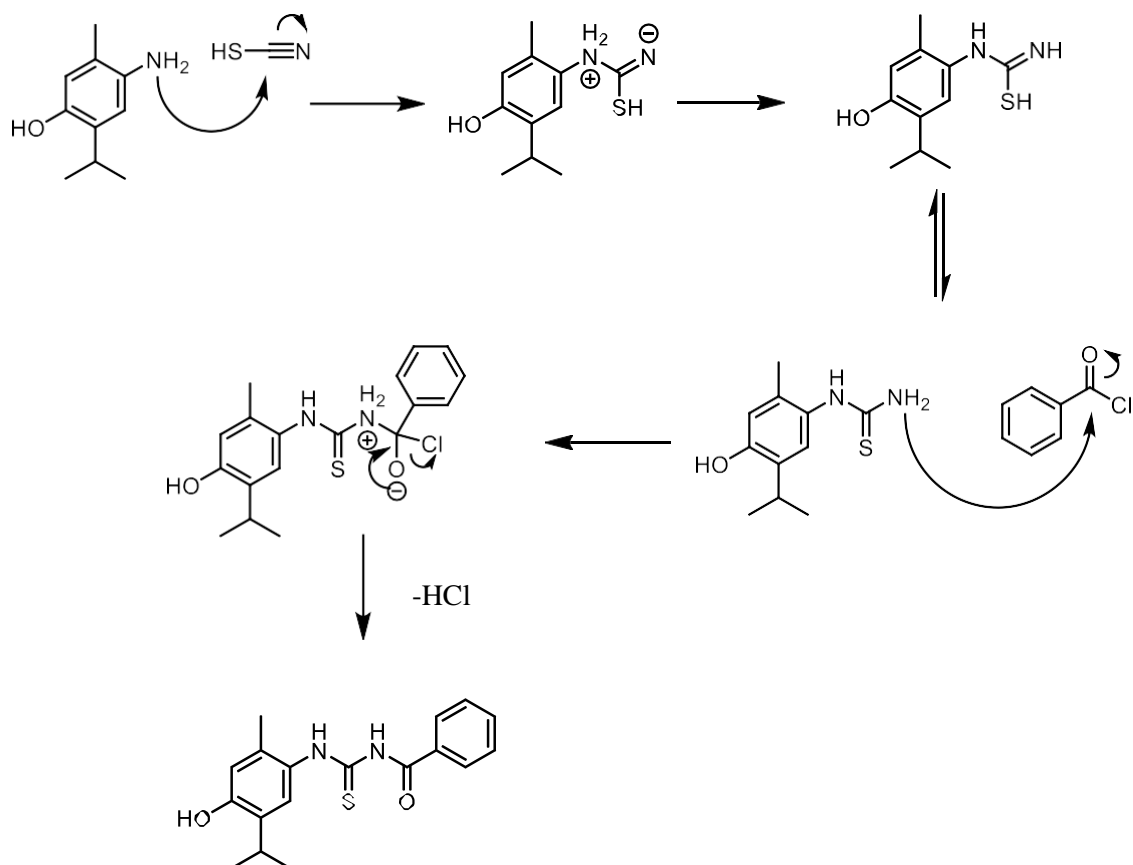


Figura 6: síntese de guanidinas a partir de tioureias

Estudando a química dos aminofenóis derivados do timol (ZADE *et al*, 2012) e do carvacrol (PETE *et al*, 2012), dois estudos propuseram uma metodologia de síntese de benzoiltioureias. Ambos os estudos partem do fenol, nitrosam o fenol, reduzem com H_2S , obtendo, por fim, as respectivas aminas. Estas aminas reagem com tiocianato de amônio e cloreto de benzoila levando às benzoiltioureias. Uma proposta de mecanismo é apresentada abaixo (Esquema 15 e 16):



Esquema 15: Síntese de benzoiltioureias a partir do timol



Esquema 16: Mecanismo de obtenção de benzoiltioureas

1.5 ATIVIDADES BIOLÓGICAS DO TIMOL E DO CARVACROL E SEUS DERIVADOS

Almeida (2015) indica que, dentre as diversas moléculas sintetizadas como metabólitos secundários de plantas, o timol e o carvacrol se destacam devido suas atividades antimicrobianas. Além disso, apresentam atividade anti-inflamatória, antioxidante, antibacteriana, antifúngica e anticarcinogênica.

Há na literatura diversos estudos avaliando o comportamento biológico do timol e do carvacrol, assim como de seus derivados. Helander (1998) observou que, frente a bactérias gram negativas, constituintes terpenoides e fenólicos presentes em óleos essenciais, dentre eles o timol e o carvacrol, apresentam atividade antibacteriana ou antifúngica. Concluiu-se que timol e carvacrol apresentam atividade relevantes no que se refere a desintegração da parede celular de bactérias gram negativas, além de inibir o crescimento bacteriano (HELANDER, 1998).

Alokam *et al* (2014) indicam que o carvacrol apresenta atividade biológica relevante frente a *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), bactéria responsável pela tuberculose, com um IC_{50} (μM) de $1,06 \pm 0,4$ enquanto o timol apresenta IC_{50} (μM) de $28,4 \pm 2,4$ (Figura 7).

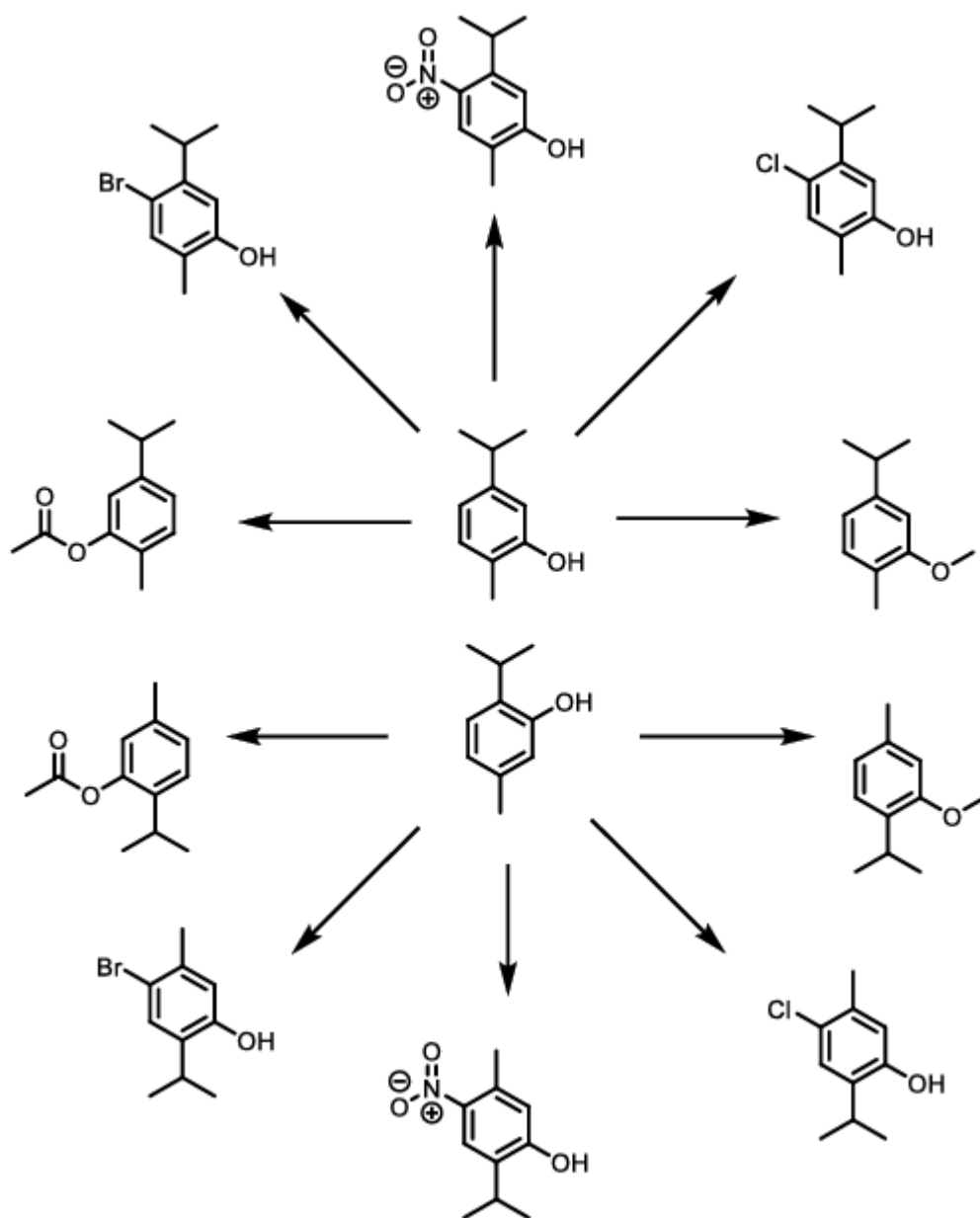
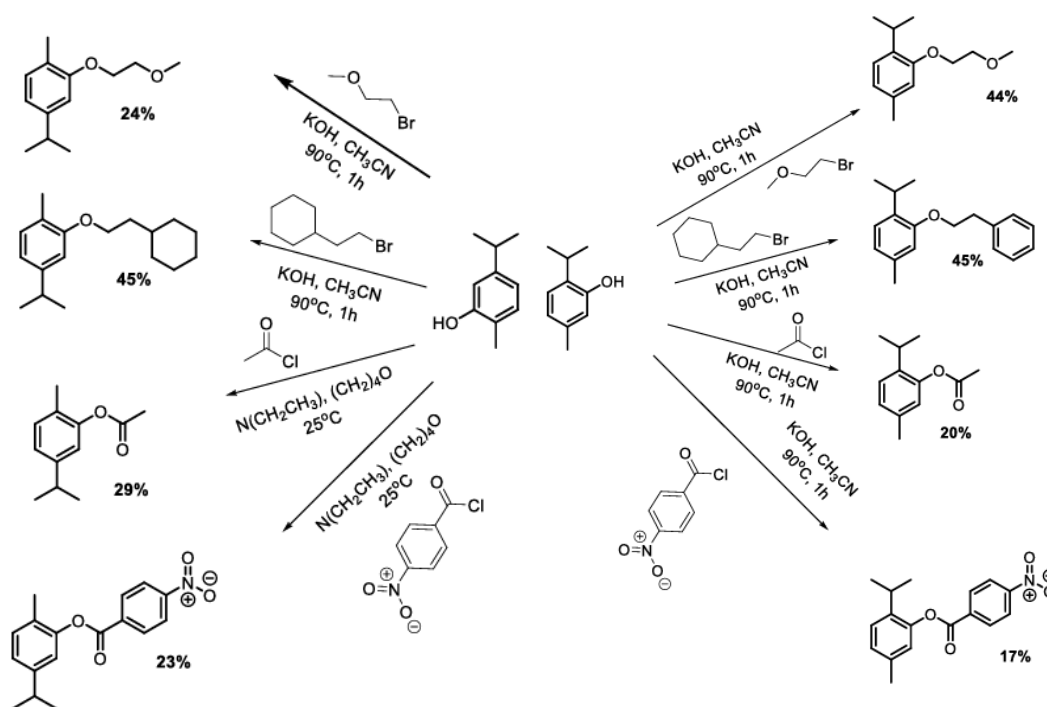


Figura 7: Derivados do timol e do carvacrol obtidos por Alokam et al (2014) ADAPTADO de Alokam et al (2014)

No que se refere à atividade biológica do timol e derivados observa-se que a proteção da hidroxila fenólica potencializa a atividade biológica, já que os derivados acetilados e metilado apresentam IC_{50} menor que o timol. Entretanto, a presença de cloro na posição *para* a hidroxila não potencializou a atividade biológica como visto no carvacrol, já que este derivado halogenado é inativo.

Estudando a atividade anticâncer de derivados do timol e carvacrol, Alamri e colaboradores (2024) (Esquema 17), desenvolveram um estudo onde houve a síntese de vários análogos e avaliações da atividade anticâncer *in vitro* desses análogos, além do uso de análise computacional. O estudo fez uso de reações de substituições nucleofílicas, relativamente simples, envolvendo o oxigênio fenólico do timol e do carvacrol.



Esquema 17: derivados do timol e do carvacrol obtidos por Alamri *et al* (2024)

Neste estudo foi possível observar que os derivados ciclo-hexiletano apresentaram a maior atividade anticâncer, além disso, observou-se que esta atividade anticâncer pode ter relação com interações entre o substrato e uma proteína denominada AKT1 (ALAMRI *et al*, 2024).

Observou-se que a atividade inseticida dos derivados é comparável com o BPU, inseticida padrão. Além disso, os derivados apresentaram atividade antifúngica contra fungos fitopatogênicos e leveduras de deterioração de alimentos.

1.6 CARACTERÍSTICAS, APLICAÇÕES E SÍNTESE DE BENZOXAZINAS

Oxazinas são moléculas heterocíclicas de seis membros que contém no mínimo um átomo de oxigênio e um átomo de nitrogênio. Diversas estruturas isoméricas são possíveis, essas estruturas podem variar a depender da posição relativa desses dois átomos no anel. Parte dessa diversidade estrutural, assim como parte da nomenclatura são ilustradas na figura 8 abaixo:

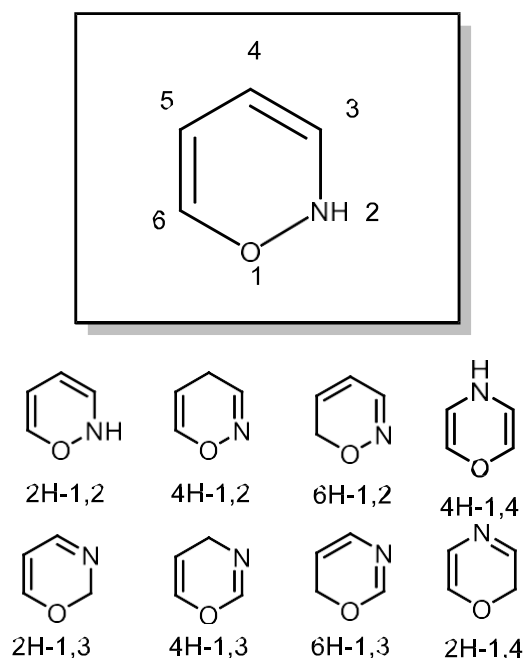


Figura 8: Estrutura e nomenclatura de oxazinas
ADAPTADO de Sainsbury(1984)

Uma outra classe relevante é a de oxazinas fundidas a um anel aromático, cujo nome é benzoxazina. Estas moléculas podem se apresentar através de algumas estruturas

isoméricas cuja estrutura varia em função da posição relativa dos átomos de oxigênio e nitrogênio, além da variação na posição do grupo CH₂. A diversidade estrutural das benzoxazinas é ilustrada na figura 9 abaixo:

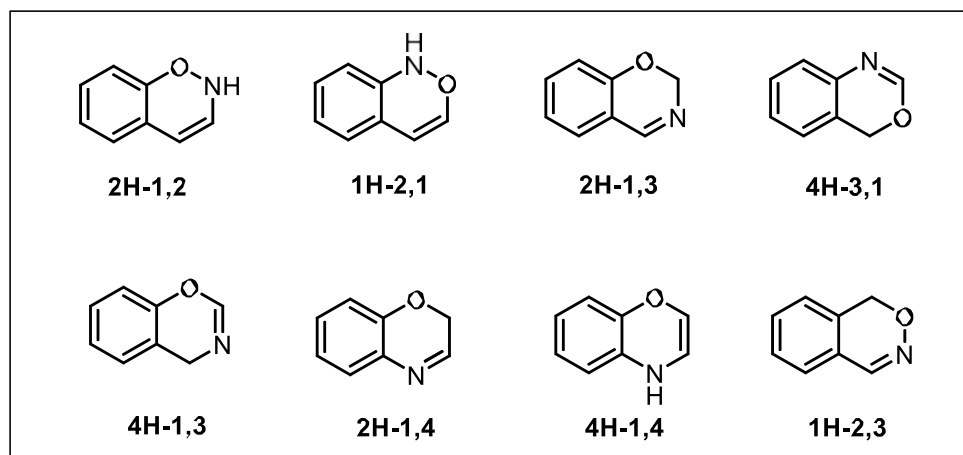


Figura 9: Estrutura e nomenclatura de benzoxazinas ADAPTADO de Mattos (2023)

A síntese de 1,3-benzoxazinas a partir de fenóis na presença de formaldeído e uma amina, em uma reação tricomponentes é relatada por Burke (1949) (Figura 10).

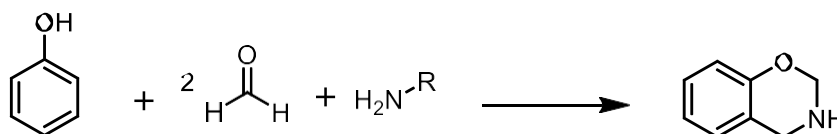
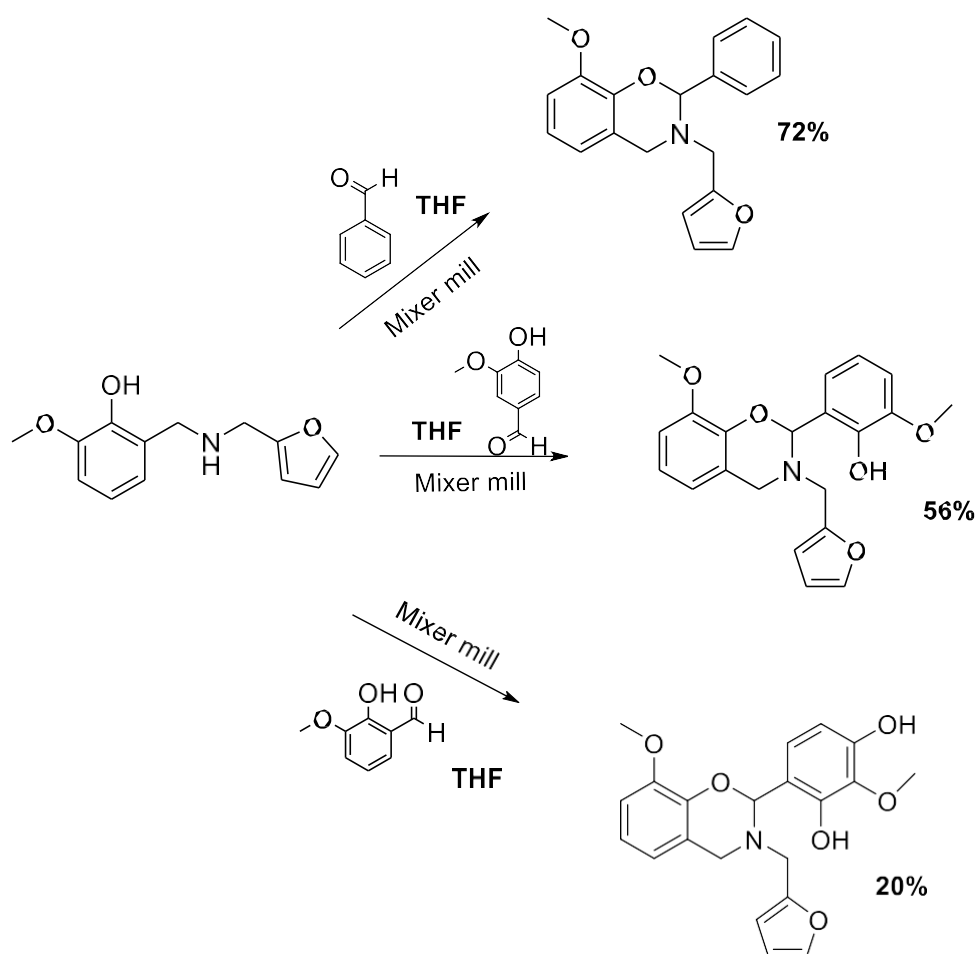


Figura 10: Síntese de 1,3-benzoxazinas

É importante salientar a categorização desta reação como tricomponente, visto que, além de apresentar 3 moléculas como reagentes, o produto final apresenta a maior parte dos átomos presentes nos reagentes.

Uma proposta alternativa à síntese de benzoxazinas, partindo dos princípios da química verde é apontada por Duhan *et al* (2024) (Esquema 18). Nesta proposta sintetizou-se uma série de monômeros de benzoxazinas com o uso de moinho de bolas mecanoquímico. Segundo os autores, a metodologia proposta é mais viável, além de mais ambientalmente amigável, que a abordagem tradicional com o uso de aquecimento.



Esquema 18: Benzoxazinas obtidas via mecanoquímica.

Dogan *et al* (2019) propõem uma metodologia alternativa para a síntese de monômeros de benzoxazina. Nesta metodologia usa-se um fenol natural, o timol, na presença de paraformaldeído e uma amina (anilina, etilamina ou 1,6-diaminohexano). Em uma abordagem tricomponente, são sintetizadas 3 benzoxazinas, sendo uma delas uma bis-benzoxazina.

Na literatura, não há relatos acerca do uso de benzoxazinas ou oxazinas derivadas do timol e do carvacrol para fins medicinais, apenas para uso como polímeros de base biológica. Estudando 1,3-benzoxazinas derivadas do eugenol, Mattos (2023) submete 1,3-benzoxazinas e aminofenóis a avaliação de suas atividades biológicas frente a ovos de *Artemia Salina*, neste estudo, observou-se que 1,3-benzoxazinas foram tóxicas frente aos ovos estudados. Além disso, os derivados de 1,3-benzoxazinas apresentaram atividade anticancerígena frente a células cancerígenas da mama.

A ausência de estudos na literatura acerca de atividades biológicas de 1,3-benzoxazinas derivadas do timol e do carvacrol traz reflexões acerca das possibilidades de atividades biológicas destas espécies químicas.

2. OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo central a reatividade dos fenóis 5-metil-2-isopropilfenol (timol) e 5-isopropil-2-metilfenol (carvacrol) frente a diferentes condições de substituição eletrofílica aromática, incluindo mecanoquímica, reações em suporte sólido e reações em refluxo, visando à compreensão dos fatores eletrônicos e estruturais que modulam o seu comportamento químico.

À luz dos princípios da Química Verde, o estudo propõe o desenvolvimento de metodologias sintéticas mais seguras e ambientalmente benignas, com ênfase na nitração utilizando nitratos como agentes nitrantes alternativos, em substituição aos ácidos minerais concentrados, empregando condições de suporte sólido e processos mecanoquímicos. Além disso, propõe-se a síntese e caracterização estrutural de novas benzoxazinas e tioureias derivadas desses monoterpênicos fenólicos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

2.1 FORMILAÇÃO DO TIMOL

Como relatado anteriormente, Saha *et al* (2023) apresentam um estudo relevante acerca da síntese de derivados de salicilaldeído a partir de uma metodologia de formilação de fenóis. Baseado neste estudo, foi proposto uma série de reações onde o timol foi submetido a condições de moagem mecanoquímicas na presença de ácido sulfúrico, cujo volume foi fixado em 110 μ L como indicado no trabalho supracitado, variando-se a frequência de rotação do equipamento, assim como a quantidade do sólido auxiliar de moagem (Figura 11). Para esta reação foi utilizado um reator de aço inox de 12ml e esferas de aço inox de 10mm.

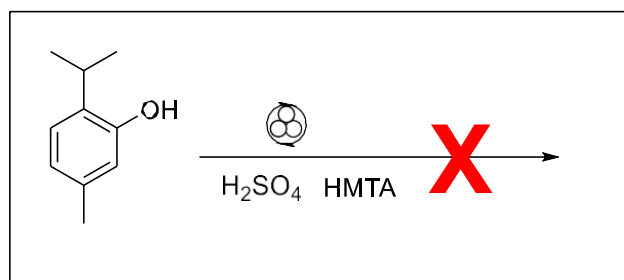


Figura 11: equação química para a tentativa de formilação

O resultado, entretanto, não implicou na síntese do aldeído derivado do timol, em seu lugar, obteve-se uma mistura complexa ou ausência de reação. É possível acrescentar que,

durante o percurso da reação, quando submetida a análise por CCD, foi possível observar que o aumento da complexidade da mistura ocorreu antes do completo consumo do reagente fenólico. Tem-se como hipótese que a espécie carbonilada formada pode ter degradado-se durante o percurso da reação.

Tabela 1: Avaliação do efeito do tempo, frequência, número de esferas e sólido auxiliar na moagem mecânica

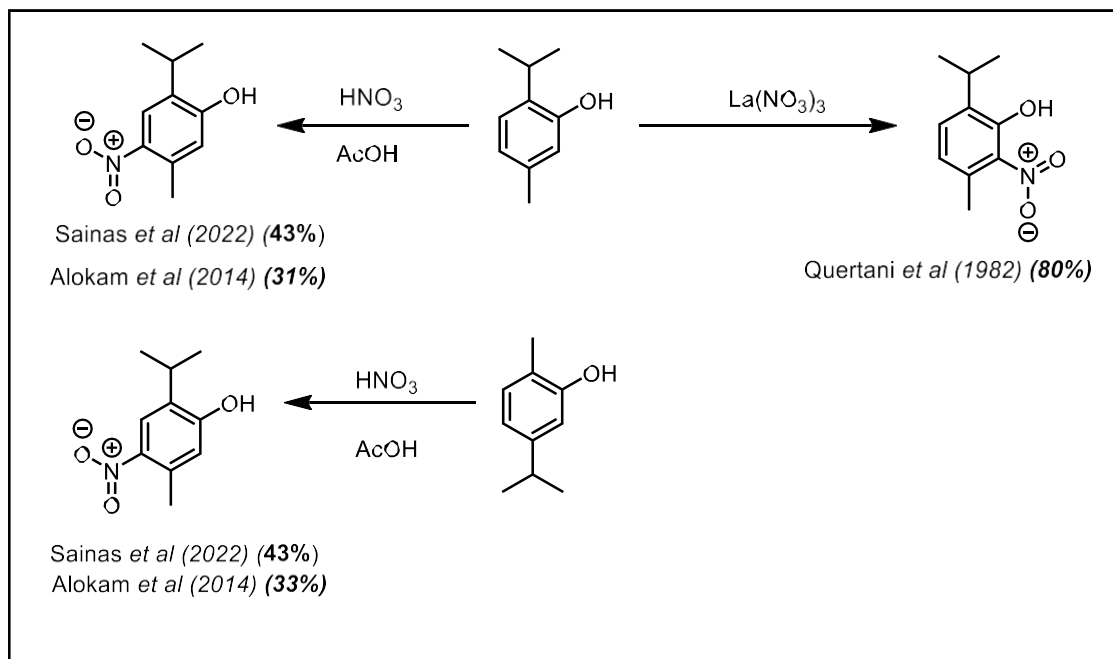
Entrada	Tempo	Sólido auxiliar	Frequência	Esferas	Rendimento
1	1h	--	550 RPM	4	N.R.
2	2h	--	550 RPM	4	N.R.
3	3h	--	550 RPM	4	M.C.
5	3h	--	400 RPM	4	N. R
6	3h	Sílica (0,1250g)	550 RPM	4	M.C.
7	3h	Sílica (0,250 g)	550 RPM	4	M.C.
8	3h	Sílica (0,500 g)	550 RPM	4	M.C.
9	3h	Sílica (0,500 g)	400 RPM	2	M.C.

As reações foram conduzidas utilizando 1 mmol de timol, 110 µL de ácido sulfúrico e reator de aço inoxidável de 12 mL como condição padrão. M.C. indica formação de mistura complexa de produtos, enquanto N.R. indica que não houve reação nas condições avaliadas.

2.1 NITRAÇÃO DO TIMOL E DO CARVACROL

Dado que a síntese do aldeído derivado do timol não implicou no resultado esperado, optou-se por explorar a nitração do timol e do carvacrol com o objetivo de reduzi-los, obtendo-se assim as respectivas aminas, a partir das quais seria possível a construção de moléculas mais complexas como tioureias e guanidinas, já bem descrita na literatura.

A análise da literatura indicou que a nitração do timol e do carvacrol foi explorada por Sainas *et al*(2022), Alomka *et al* (2014) e Quertani(1982) (Esquema 19), entretanto, os resultados de rendimento de dois primeiros estudos apresentaram-se relativamente baixo tendo em vista o objetivo do uso do produto nitrado para a obtenção de moléculas mais complexas.

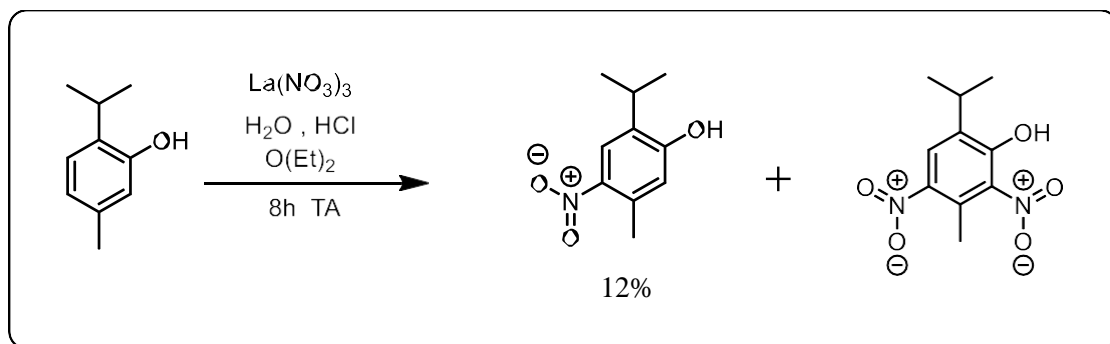


Esquema 19: Produtos obtidos nas nitrações presentes na literatura

O estudo de Quertani *et al* (1982) destacou-se pelo rendimento mais elevado e pela seletividade, dado que, diferente de outros estudos, esse teve como produto principal relatado o 6-nitro-5-metil-2-isopropilfenol. O estudo, entretanto, não apresenta dados espectroscópicos ou dados de ponto de fusão (P.F.) que viessem a corroborar a caracterização do produto.

A reprodução desta metodologia implicou, entretanto, em um resultado diferente do relatado por Quertani *et al* (1982) (Esquema 20), pois o espectro de RMN abaixo (Figura 12) indica que uma mistura de isômeros foi obtida, sendo o produto majoritário o 4-nitro-5-metil-2-isopropilfenol, estando de acordo com a regioquímica obtida pelos outros dois estudos que partem do timol para a obtenção de produtos nitrados. A conclusão é inequívoca, o reagente inorgânico não determina a regioquímica de nitração. A espécie dinitrada não é relatada pelo trabalho de Quertani *et al* (1982), comentários acerca desta

espécie surgem em Alokam *et al* (2014). Entretanto, apesar de relatar-se, não há a apresentação de dados espectroscópicos do 2,4-dinitrotimol.



Esquema 20: distribuição de produtos da nitração com nitrato de lantânio

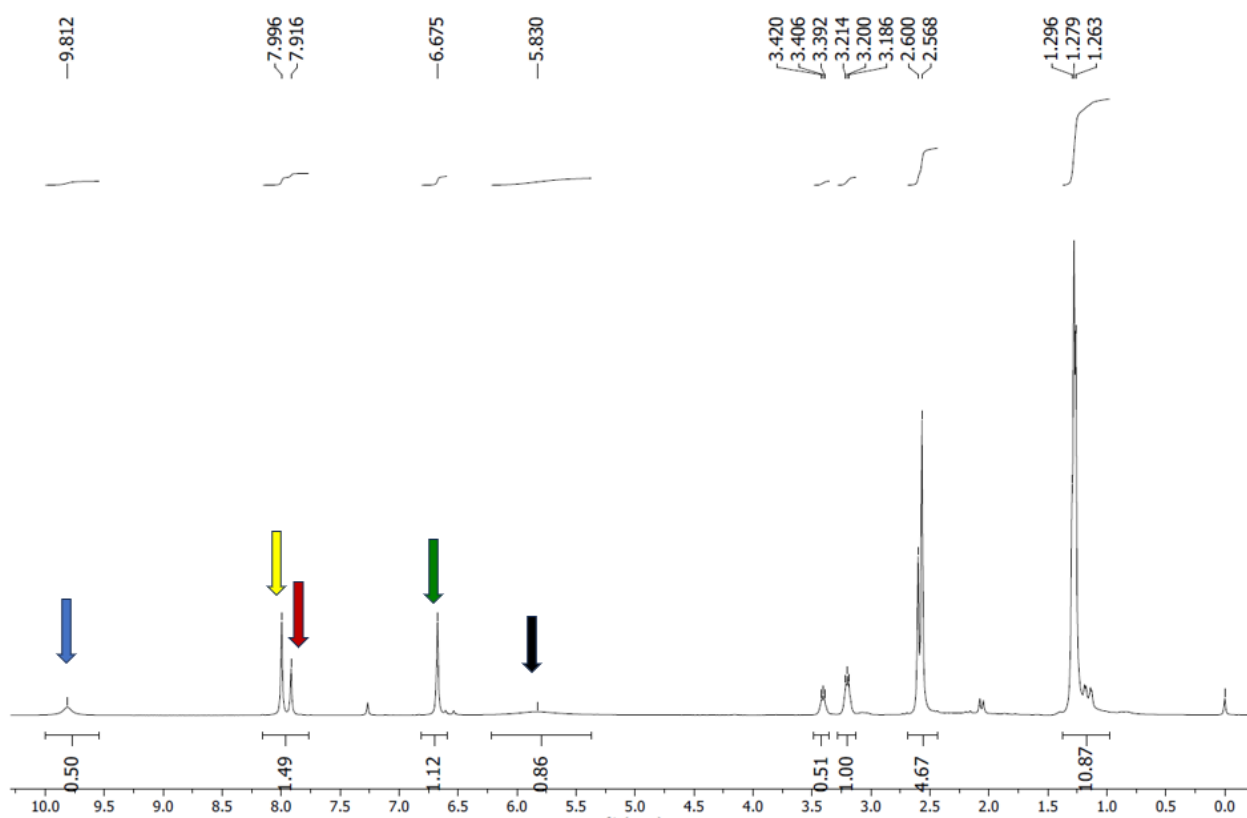


Figura 12: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 500 MHz) dos produtos obtidos da nitração usando nitrato de lantânio

Sainas *et al*(2022) e Alomka *et al* (2014) propõem a nitração por condições muito semelhantes, ambos partem do timol e do carvacrol e executam a nitração com o uso de 0,9 equivalentes de ácido nítrico (HNO_3) concentrado e ácido acético glacial. A quantidade de ácido acético glacial, entretanto, foi diferente e isso é um dos fatores que podem indicar a sutil diferença entre os rendimentos de ambas as metodologias. Enquanto, Alokam *et al* (2014) faz uso de 10mL de ácido acético glacial, Sainas *et al*(2022) de 50mL (Figura 13). A diferença no volume do solvente impacta na concentração de HNO_3 e, naturalmente, modularia a reatividade da nitração, tornando-a mais controlada em um sistema mais diluído. Estas metodologias foram reproduzidas com o timol como reagente. O rendimento de ambas as metodologias foram semelhantes de forma que a diferença de volume de ácido acético não se mostrou um critério fundamental para o rendimento. A distribuição de produtos obtidos a partir desta reação é representada na figura 13.

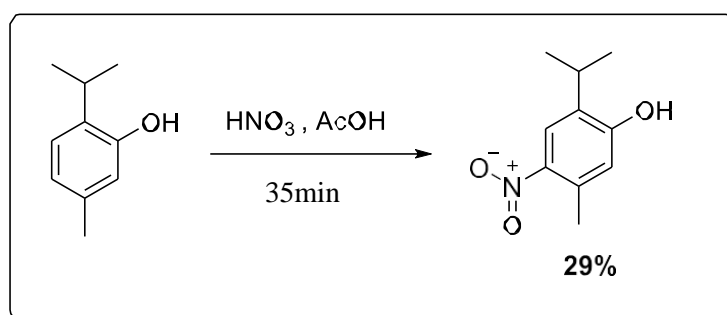


Figura 13: produto obtido da reprodução da metodologia da literatura

Quando a mesma metodologia, com o uso de ácido nítrico, foi aplicada ao carvacrol obteve-se majoritariamente, entretanto, o produto dinitrado, indicando que a dinitração do carvacrol ocorre mais rapidamente que no timol (Figura 14)

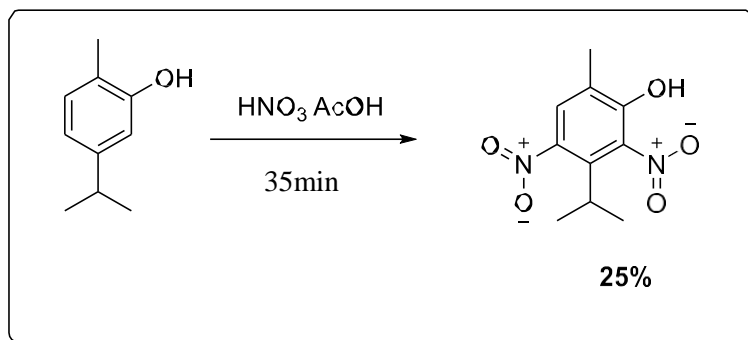


Figura 14: produto obtido da reprodução da metodologia da literatura

Foi necessário a redução do tempo reacional, para 20 minutos, para que outra distribuição de produtos fosse observada. Desta vez, o produto *p*-nitrocarvacrol foi o produto majoritário da reação (Figura 15)

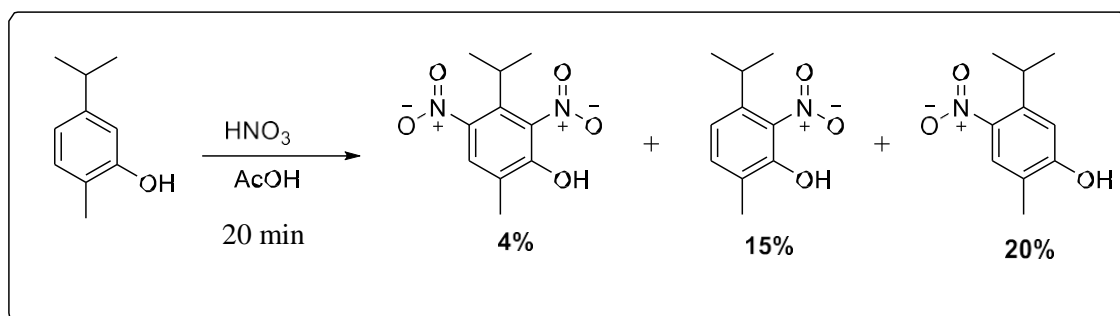


Figura 15: distribuição de isômeros obtidos na nitração reproduzindo a literatura

Visando o aumento do rendimento da reação, outras metodologias de nitração foram estudadas. Inicialmente, a nitração com o uso de sílica como suporte sólido mostrou-se viável, visto que foi aplicada com sucesso para o eugenol (BARBOSA *et al*, 2024) resultando em bons rendimentos. O uso da metodologia de suporte sólido apresenta, além disso, a vantagem de não usar ácidos minerais cuja venda é controlada, fazendo uso de nitrato de sódio e bisulfato de potássio como fonte de prótons. Esta nova metodologia mostrou-se viável dado que, no lugar de uma coluna cromatográfica utilizada para purificar o produto, foi possível precipitar o *p*-nitrotimol com o uso de éter de petróleo (Figura 16)

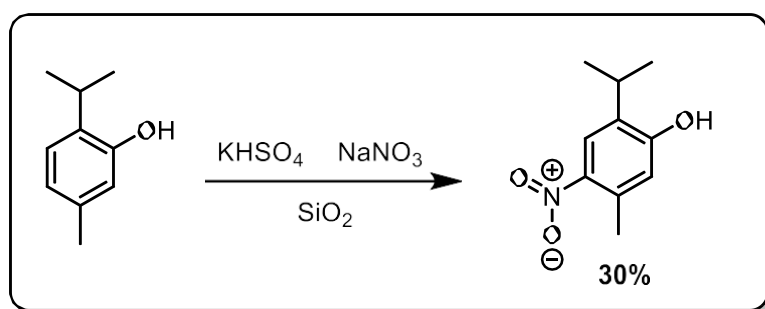
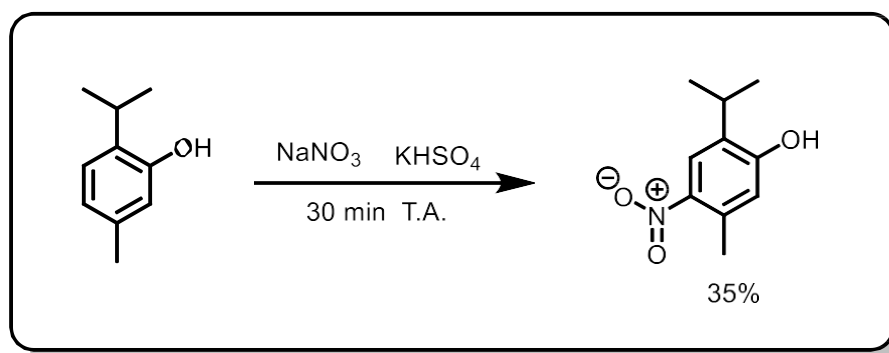


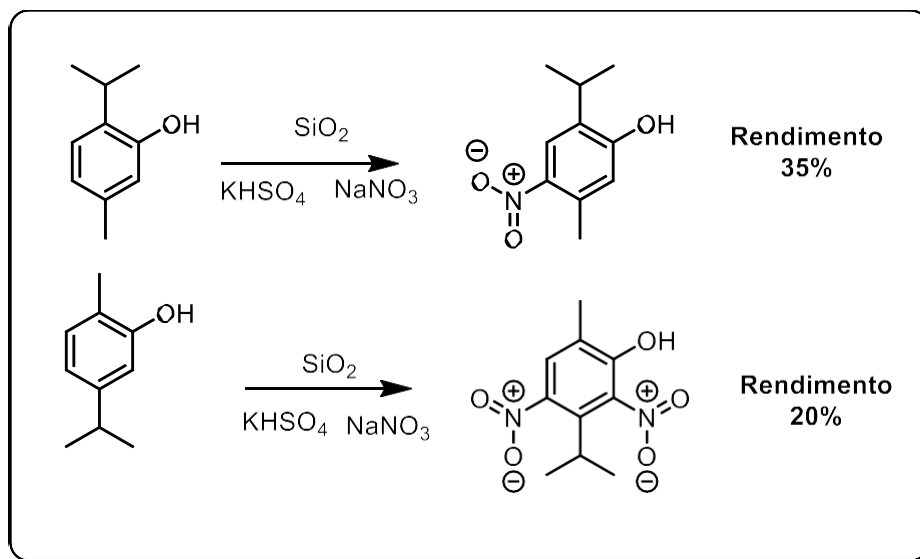
Figura 16: produto obtido da nitração com uso de suporte sólido

Observou-se que, durante o processo de síntese, a pasta de sílica e água permaneceu no fundo do balão reacional e, dessa forma, não haveria o máximo de eficiência da catálise heterogênea. Acreditando que o fenômeno de difusão seria relevante para o aumento do rendimento da nitração, optou-se pela agitação com o uso de agitador mecânico em substituição à agitação magnética inicialmente utilizada (Esquema 21).



Esquema 21: Produto obtido da nitração com uso de suporte sólido

Quando esta metodologia do suporte sólido foi aplicada ao carvacrol, observou-se inicialmente a obtenção do produto dinitrado, indicando mais uma vez que a dinitração do carvacrol ocorre mais rapidamente que a dinitração do timol no mesmo tempo reacional. A agitação também se mostrou fundamental para o aumento do rendimento, com o uso de agitação mecânica o rendimento do dinitrocarvacrol aumentou para 55% (Esquema 22). O esquema abaixo ilustra a distribuição de produtos obtidos na nitração do timol e do carvacrol com a metodologia de suporte sólido:



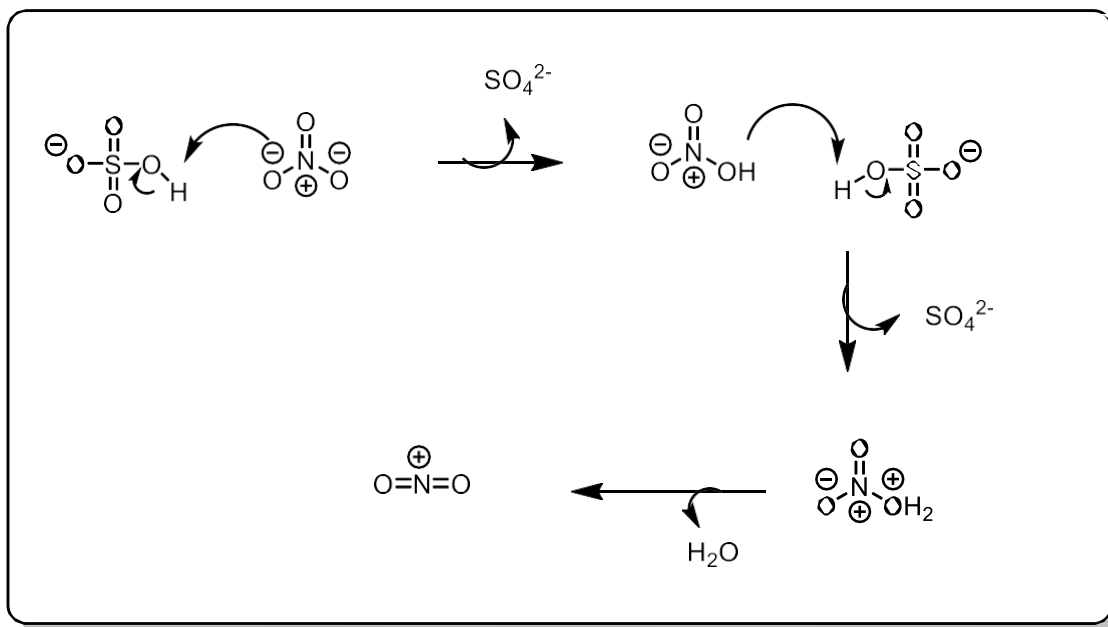
Esquema 22: comparação dos produtos obtidos na nitração do timol e do carvacrol com a metodologia do suporte sólido

Em seguida, foi analisada a influência do contra-íon na nitração dos monoterpenos, usando o timol como reagente, efetuou-se a nitração com seguintes nitratos. O método obtido para o timol leva ao isolamento exclusivo do 4-nitrotimol independentemente do nitrato utilizado (Tabela 2).

Tabela 2: Rendimentos obtidos a partir de diferentes nitratos metálicos

Nitrato	Rendimento
Nitrato de sódio anidro	35%
Nitrato de bismuto III pentahidratado	20%
Nitrato de ferro III nonahidratado	30%
Nitrato de lantânio III	24%

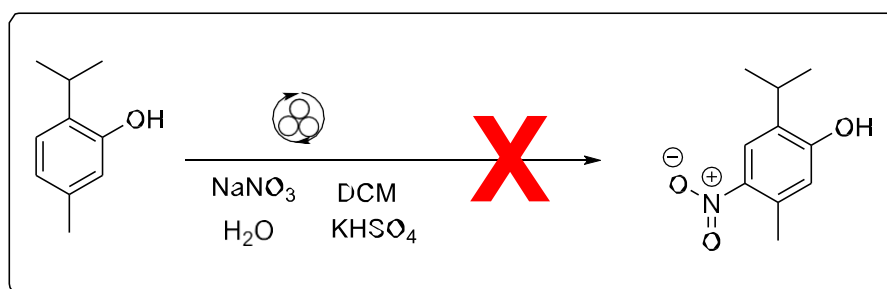
A literatura apresenta propostas mecanísticas para a nitração de terpenoides na presença de nitrato de sódio, bissulfato de potássio e sílica como suporte sólido (Esquema 22). Não se evidencia, entretanto, como a sílica atua na catálise deste processo.



Esquema 22: mecanismo de geração do íon nitrônio com uso de bissulfato de potássio e nitrato de sódio

Visando a otimização das condições de síntese, optou-se por explorar a nitração sob condições mecanoquímica. Estas condições permitem a minimização do uso de solvente, tornando-se assim, mais ambientalmente amigável.

Inicialmente, as proporções de sílica, nitrato de sódio, bissulfato de potássio e reagente fenólico mantiveram-se as mesmas que o usado por Barbosa *et al* (2024). (Esquema 23)



Esquema 23: tentativa de nitração em condições mecanoquímica.

Observou-se, entretanto, a formação de mistura complexa, mesmo em condições com relativamente pouca energia. A tabela 3 ilustra as reações de nitração que foram exploradas:

Tabela 3: Otimização da reação: condições testadas e rendimentos obtidos

Entrada	Tempo	Sílica flash	Água destilada	Frequência	Bissulfato de potássio	Agente secante	Esferas	Rendimento
1	30 min	600mg	615 µL	550 RPM	3,6mmol	--	4	MC
2	30 min	380mg	380µL	550 RPM	3,6mmol	--	4	MC
3	1h	380mg	380µL	300 RPM	3,6mmol	--	1	MC
4	10min	380mg	380µL	300 RPM	3,6mmol	--	1	MC
5	3h	380mg	--	300 RPM	3,6mmol	--	1	20% * nitroso
7	3h	380mg	--	300 RPM	3,6mmol	MgSO ₄	1	MC
8	3h	380mg	--	300 RPM	3,6mmol	CaCl ₂	1	MC
9	12h	380mg	-	300 RPM	-	-	1	NR

As reações foram conduzidas com 1 mmol de timol, 1,6 equivalente de nitrato de sódio e reator de aço inoxidável de 12 mL. MC indica formação de mistura complexa, enquanto NR indica ausência de reação.

Mesmo em condições com pouca energia, o resultado indica que a reação não foi seletiva dado que na maior parte das entradas tem-se a formação de mistura complexa. Na entrada 5, entretanto, tem-se a formação de um produto majoritário com rendimento 20%. A comparação com os dados da literatura não indicou que se tratava do nitrocomposto, em seu lugar, obteve-se o que na literatura chama-se de 4-nitrosotimol (RAJPUT et al, 2017).

Dada a ineficácia do método mecanoquímico com o uso de nitrato de sódio, bissulfato de potássio, sílica e água. Optou-se por variar o nitrato utilizado para avaliar a influência do contra íon no fenômeno químico. Com efeito, optou-se por usar nitrato de bismuto pentahidratado ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) (Figura 17) dado que, na literatura, já havia relatos de uso de nitrato de bismuto como reagente na nitração do eugenol.

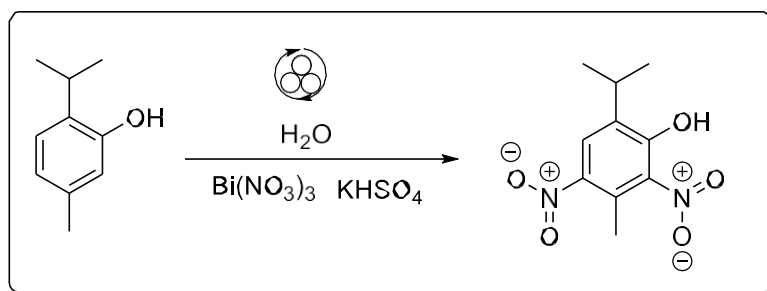


Figura 17: Síntese do 2,4-dinitrotimol em condições mecanoquímicas.

Neste experimento, observou-se que, durante o percurso da reação, a análise por CCD indicou que, antes do consumo completo dos reagentes (timol e carvacrol) já havia formação de uma substância com mesmo RF que os equivalentes dinitrados do timol e do carvacrol.

A separação por coluna cromatográfica indicou de forma inequívoca que o produto majoritário destas duas reações é o produto dinitrado. Uma observação acerca da diferença entre estes dinitrados isoméricos é que enquanto o produto dinitrado do timol é um óleo, o produto dinitrado do carvacrol é um sólido.

Uma proposta mecanística (Figura 18) acerca da influência do contra íon no mecanismo da nitrção é proposta por Matsumoto *et al*(2017), nesta proposta, o contra íon se coordena com as hidroxilas da sílica, permitindo o aumento da acidez deste hidrogênio. Com efeito, a doação de próton torna-se mais eficiente, aumentando assim a extensão da síntese da partícula nitrante, a saber, o íon NO_2^+ .

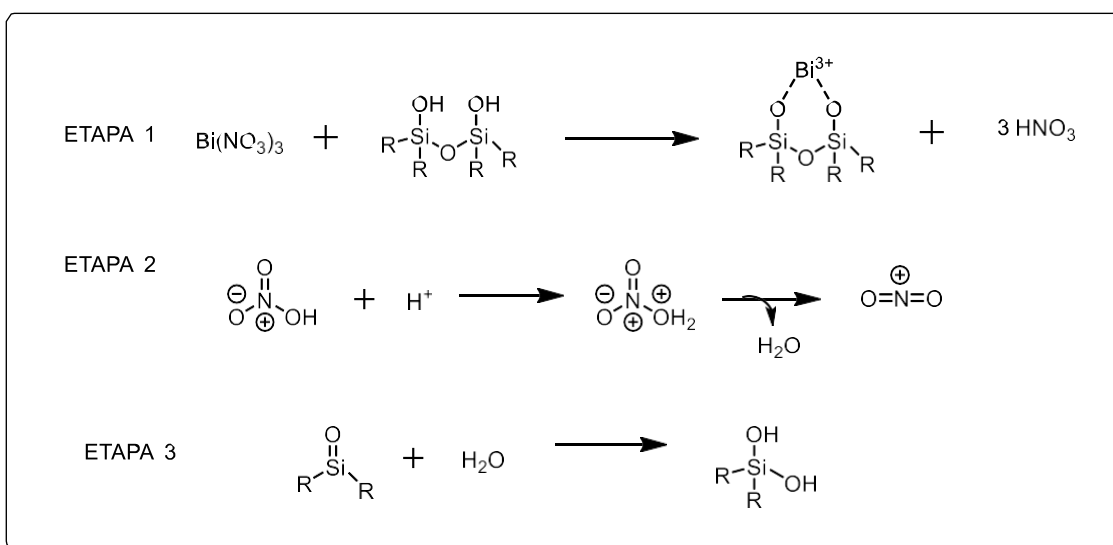


Figura 18: mecanismo de formação da partícula nitrante a partir de nitrato e sílica. Adaptado de Matsumoto et al(2017)

No que se refere aos rendimentos obtidos para a nitração do carvacrol, tem-se que o aumento do tempo levou ao aumento do rendimento da dinitração, o que já é esperado, além disso, a inserção de um ácido de Bronsted-Lowry implicou no aumento mais expressivo de rendimento (Tabela 4).

Tabela 4: Condições reacionais testadas com $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e seus rendimentos

Tempo	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Ácido de bronsted	Rendimento
7h	0,5	-	9%
7h	1 eq	-	15%
16h	1 eq	-	24%
7h	1 eq	KHSO_4	39%
16h	1eq	KHSO_4	37%

O nitrato de bismuto mostra-se como um eficiente agente de nitração. Entretanto, não foi identificada uma condição em que houvesse a obtenção de 4-nitrocarvacrol, em seu lugar, apenas o dinitrado foi observado mesmo em condições em que houve a redução da proporção do nitrato de bismuto para 0,5 equivalentes. Acompanhando a reação por CCD, observa-se que desde os primeiros minutos de reação, identifica-se um material com mesmo RF do dinitrato obtido anteriormente.

Dada a impossibilidade prática de obtenção do mononitrado, aplicou-se ao timol a condição de melhor rendimento para o produto dinitrado. O resultado foi a dinitração do timol, assim como ocorreu para o carvacrol. O rendimento, entretanto, foi significativamente inferior, havendo a maior produção de subprodutos quando analisados por CCD.

Uma análise comparativa entre as reações de nitração realizadas com e sem o uso de solvente permite uma compreensão mais ampla do fenômeno. Quando utilizado o nitrato de sódio, observou-se maior rendimento na nitração do timol (Tabela 3).

Esse resultado sugere que, como o íon Na^+ apresenta a menor relação carga/raio dentre os cátions avaliados, sendo o cátion mais duro dentre os nitratos aqui empregados e que não possui água de hidratação, o sal de sódio possibilita maior disponibilidade do ânion nitrato (NO_3^-) no meio reacional. Assim, criam-se condições favoráveis à formação mais eficiente do cátion nitrônio (NO_2^+). O aumento na geração de NO_2^+ explica, portanto, a baixa seletividade observada nas reações mecanoquímicas com timol, nas quais se formou, em grande parte dos ensaios, uma mistura complexa de produtos. Além disso, a

energia mecânica fornecida pelos impactos durante a moagem pode promover a quebra parcial do ânion nitrato (NO_3^-), originando espécies radicalares como $\text{NO}_2\cdot$ e $\text{NO}\cdot$, que também conduzem a reações não seletivas. Essa possibilidade mecanística justifica a formação do nitrosotimol identificada nas análises.

A avaliação do comportamento de outros nitratos indica que o nitrato de ferro(III) apresenta desempenho superior em relação aos nitratos de bismuto e de lantânio, quando considerados apenas os rendimentos de mononitração com o uso de SiO_2 como suporte sólido e com o uso agitação magnética. Entretanto, em condições mecanoquímicas, o nitrato de bismuto(III) mostrou-se altamente ativo, embora pouco seletivo, levando à formação preferencial de produtos dinitrados. Essa diferença de comportamento pode estar relacionada à capacidade dos cátions metálicos de reterem o ânion nitrato em sua esfera de coordenação, reduzindo a proporção de NO_3^- livre e disponível para conversão direta em NO_2^+ . Além disso, tem-se a possibilidade do cátion metálico estar assistindo à própria formação do cátion nitrônio por meio da polarização da ligação N–O. Nessa situação, a água de coordenação associada ao cátion metálico poderia estabilizar o NO_2^+ formado, aumentando sua estabilidade e, conseqüentemente, a probabilidade de múltiplas nitratações.

O bismuto, pertencente ao grupo 15, apresenta, de acordo com o Handbook of Chemistry and Physics (1997), o cátion Bi^{3+} de raio iônico ≈ 103 pm, que pode ser considerado um ácido de Lewis mais “mole” e mais polarizável que o Fe^{3+} de raio iônico ≈ 63 pm (HANDBOOK, 1997). Em virtude da contração lantanídica, o Bi^{3+} possui orbitais 6p relativamente compactos e mais polarizantes, o que confere maior caráter covalente à ligação Bi–ONO₂ se comparada à ligação Fe^{3+} e o íon nitrato. Essa interação promove a polarização da ligação N–O do nitrato, retirando densidade eletrônica do oxigênio e tornando o nitrogênio mais eletrofílico. Como consequência, a clivagem heterolítica da ligação N–O é facilitada, gerando a espécie nitrante NO_2^+ . Portanto, apesar do nitrato de bismuto não liberar o ânion nitrato de forma tão fácil quanto o nitrato de sódio, ele mostra-se mais eficiente na ativação do nitrato coordenado, devido à natureza covalente e mais polarizada da ligação Bi–ONO₂. Essa característica explica por que o nitrato de bismuto(III) apresentou rendimento menor na mononitração do timol (Tabela 3), em comparação ao nitrato de ferro(III), a maior reatividade do sistema contendo bismuto pode ter conduzido predominantemente à formação de produtos dinitrados, não isolados

no processo, já que o isolamento foi realizado por precipitação do 4-nitrotimol em éter de petróleo gelado.

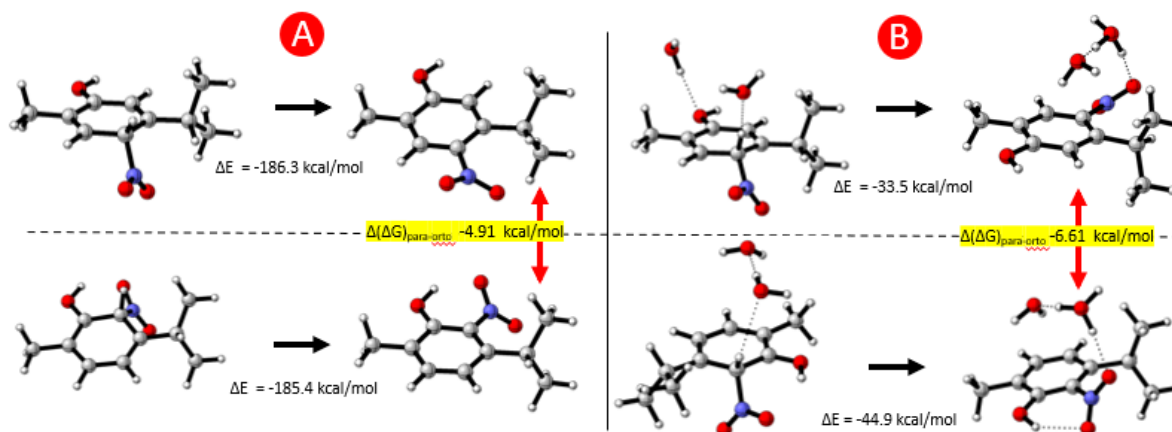


Figura 19: Representação dos cálculos teóricos da nitração do carvacrol.

Os cálculos teóricos (Figura 19) indicam que a ΔE entre o cátion arênio e o produto nitrado é menor para isômero substituído na posição 4, evidenciando maior estabilidade para o p-nitrocarvacrol. Diversos fatores contribuem para a interpretação desse resultado. Em primeiro lugar, quando o grupo nitro ocupa a posição *para*, ele pode adotar uma geometria mais coplanar com o anel aromático. Essa coplanaridade favorece a conjugação entre o sistema π do anel e os orbitais π do grupo nitro, ampliando a eficiência da deslocalização eletrônica e resultando em diminuição da energia eletrônica total do sistema.

No isômero *orto*, entretanto, a proximidade de substituintes volumosos como o grupo hidroxila e o grupo isopropila, aumenta significativamente o impedimento estérico. Como consequência, o grupo nitro tende a ser distorcido para fora do plano do anel, reduzindo a sobreposição entre os orbitais π , e, dessa forma, tem-se o enfraquecimento da estabilização por ressonância. Além disso, as interações repulsivas entre nuvens eletrônicas desses grupos adjacentes elevam ainda mais a energia do sistema.

Poder-se-ia supor que a interação intramolecular entre o hidrogênio da hidroxila e um dos oxigênios do grupo nitro poderia favorecer a formação do isômero *orto*. A distorção imposta pelo impedimento estérico, entretanto, diminui a coplanaridade do grupo nitro, o

que desfavorece a possível interação $O-H\cdots O(NO_2)$, tornando-a insuficiente para compensar as perdas pela ineficiência da ressonância e o aumento de repulsões.

Por fim, outra contribuição relevante parte da orientação dos dipolos. A proximidade espacial entre o dipolo da hidroxila e os dipolos das ligações N–O no isômero *orto* torna a região rica em densidade eletrônica, aumentando a repulsão eletrostática intramolecular. No isômero *para* esses dipolos encontram-se mais afastados estão alinhados apontando no mesmo sentido, do grupo OH para o grupo NO_2 , reduzindo tensões eletrostáticas e favorecendo a estabilização do produto.

Assumindo que $\Delta(\Delta G) = \Delta G_{para} - \Delta G_{orto}$ e considerando que o valor desta expressão aplicado à comparação dos isômeros supracitados é $-4,94 \text{ Kcal/mol}$, tem-se que os dados teóricos indicam que, em termos de energia livres de Gibbs, há um favorecimento termodinâmico mais expressivo para o isômero *para* se comparado ao isômero *orto*.

O trecho B da figura apresenta a variação energética entre o cátion arênio e o complexo formado pelo produto nitrado em interação com o cátion de Zundel, tanto para a substituição em *orto* quanto para a substituição em *para*. Conceitualmente, o cátion de Zundel corresponde à estrutura na qual duas moléculas de água compartilham simetricamente um cátion de hidrogênio, constituindo o íon $H_5O_2^+$. No presente estudo, esse cátion interage com o produto formado na etapa de nitração, contribuindo para a estabilização do sistema.

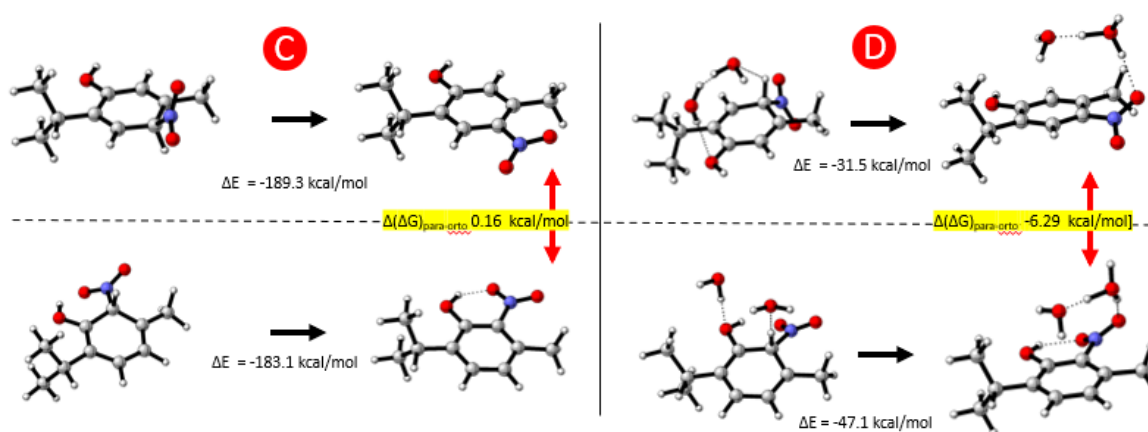


Figura 20: Representação dos cálculos de nitração do timol

Quando a análise é aplicada ao timol (Figura 20), observam-se profundas semelhanças com o comportamento do carvacrol, especialmente no que se refere ao ΔE das transformações, seja considerando o sistema isolado, seja considerando a presença de água coordenando-se ao constituinte orgânico.

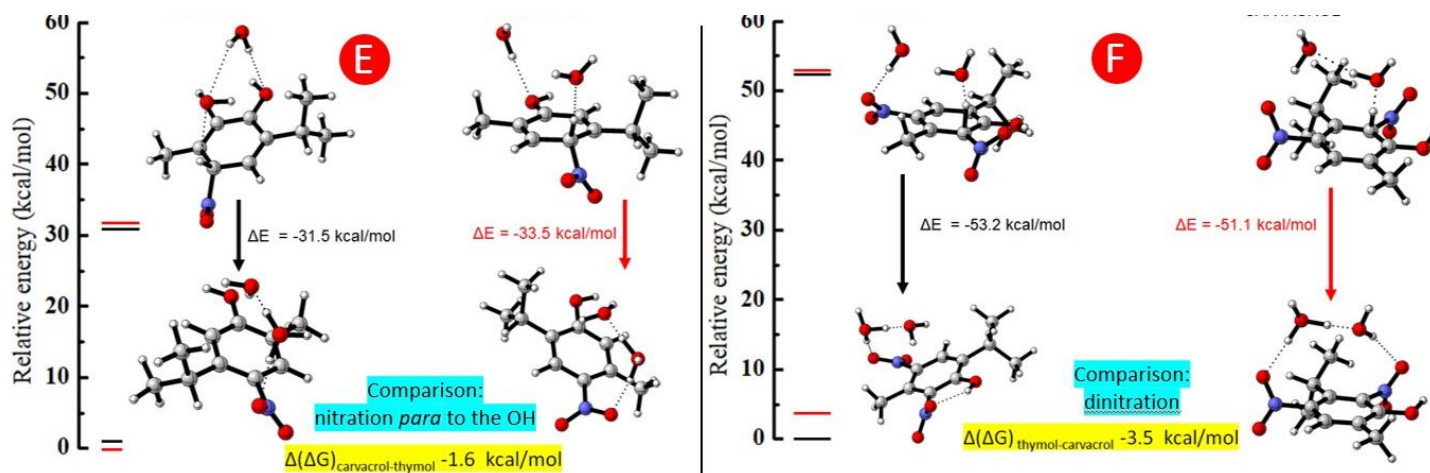


Figura 21: Comparação dos resultados do timol e do carvacrol

Ao comparar timol com carvacrol (Figura 21), observa-se que, quando se considera o produto isolado do solvente, o timol apresenta ΔG favorecendo o isômero *orto* em ΔG ($\Delta\Delta G = +0,16 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), o que não está de acordo com os dados experimentais. Entretanto, quando se inclui o cátion de Zundel no sistema, ΔG favorece fortemente o complexo *orto*-Zundel (interações localmente mais intensas), enquanto ΔG inverte a preferência a favor do complexo *para*-Zundel ($\Delta\Delta G = -6,29 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), indicando que ganhos eletrônicos locais do *orto* não superam os prejuízos entrópicos e efeitos de solvatação. Dessa forma, em ambos os fenóis se tem o mesmo padrão de comportamento no que se refere à nitração.

Comparando as energias envolvidas na mononitração do timol e do carvacrol observa-se que a mononitração do carvacrol é termodinamicamente favorecida em relação à mononitração do timol, enquanto a dinitração do timol é termodinamicamente favorecida em relação à dinitração do carvacrol. Analisando apenas o aspecto termodinâmico, o favorecimento do timol na dinitração em detrimento do carvacrol não é compatível com os dados experimentais: na nitração do carvacrol, utilizando suporte sólido com nitrato de sódio e agitação magnética, obtém-se preferencialmente o produto dinitrado; por outro

lado, submetendo o timol às mesmas condições obtém-se majoritariamente o produto mononitrado.

Pode-se, entretanto, propor a hipótese de que o produto mononitrado do carvacrol se forma preferencialmente no sistema e, por estar mais disponível, sofre uma segunda nitratação com maior facilidade. Nessa hipótese, a dinitração do carvacrol seria cineticamente favorecida o que explicaria a obtenção do produto dinitrado em maior extensão.

2.2 QUÍMICA DO NITROSO/OXIMA

Aplicou-se ao carvacrol a mesma metodologia que culminou na síntese do nitrosfenol, entretanto, obteve-se apenas uma mistura complexa (Figura 22).

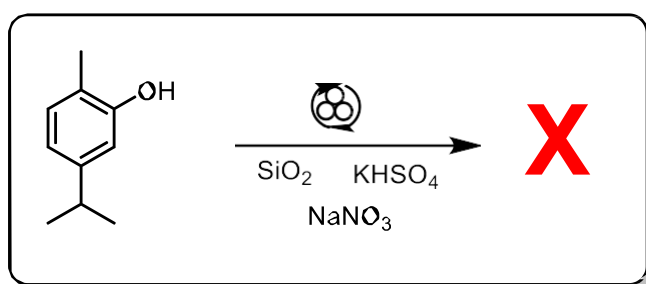


Figura 22: tentativa de nitratação do carvacrol em condições

A obtenção de nitroso compostos a partir de nitratos metálicos é relatada por Shao *et al* (2024). Neste estudo, obtem-se nitrosos compostos derivados de diversas substâncias orgânicas a partir de nitrato de Ferro nonahidratado. Avaliando o mecanismo através do qual ocorre este fenômeno, sugere-se que o surgimento do NO da-se através de um mecanismo radicalar no qual inicialmente tem-se o NO₂ radicalar com posterior formação de HNO₂ seguida de degradação desta, resultando na formação de NO radicalar.

Com o objetivo de explorar a química do nitroso, obteve-se o nitrosotimol a partir da rota relatada por RAJPUT *et al*(2017) (Figura 23) visto que a rota mecanoquímica apresenta baixo rendimento (Tabela 3).

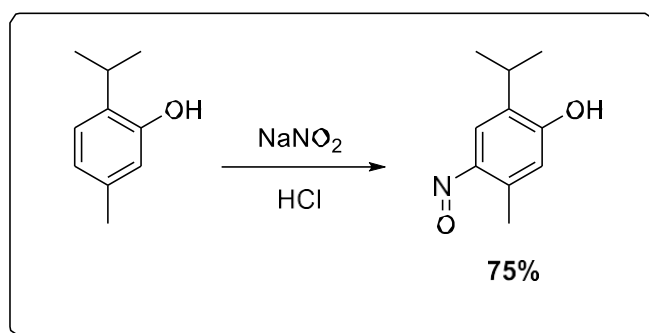


Figura 23: síntese de nitrosoarenos a partir da metodologia da literatura

Os dados obtidos nos espectros de RMN de hidrogênio e de carbono permitem concluir que o composto tradicionalmente descrito na literatura como “nitrosotimol” ou “nitrosocarvacrol” encontra-se majoritariamente na forma oxima (figura 24).

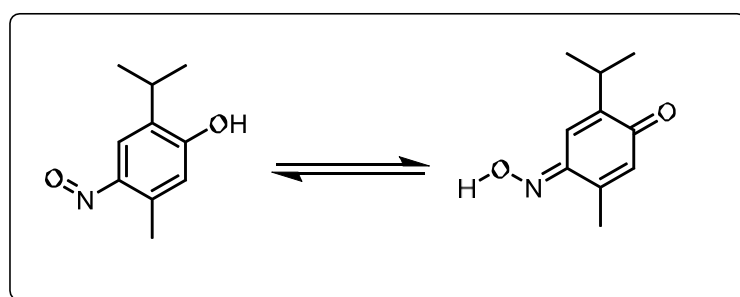


Figura 24: Equilíbrio tautomérico entre nitroso e oxima

No espectro de RMN de ¹³C observa-se um sinal característico na região de aproximadamente 155 ppm, compatível com o carbono imínico da função C=N–OH, cuja presença é incompatível com a estrutura nitrosofenólica, além do sinal em 187.2ppm, característico de carbonila. No espectro de ¹H, a presença de um sinal amplo e fortemente desblindado entre 9 e 10 ppm indica claramente um próton oxímico (N–OH), deslocamento muito mais alto do que aquele esperado para um hidrogênio fenólico. Em conjunto, esses sinais demonstram que o equilíbrio tautomérico nitrosofenol–oxima está significativamente deslocado para a forma oxima, de modo que o produto isolado deve ser mais adequadamente descrito como uma oxima aromática e não como nitrosofenol.

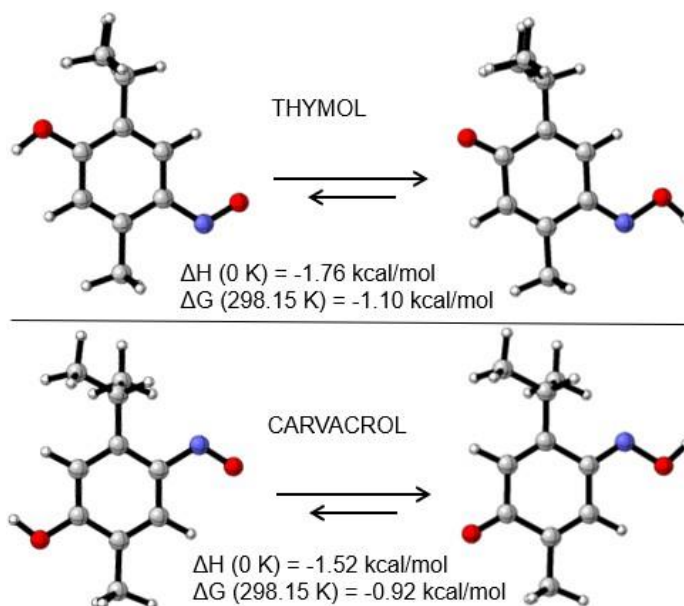


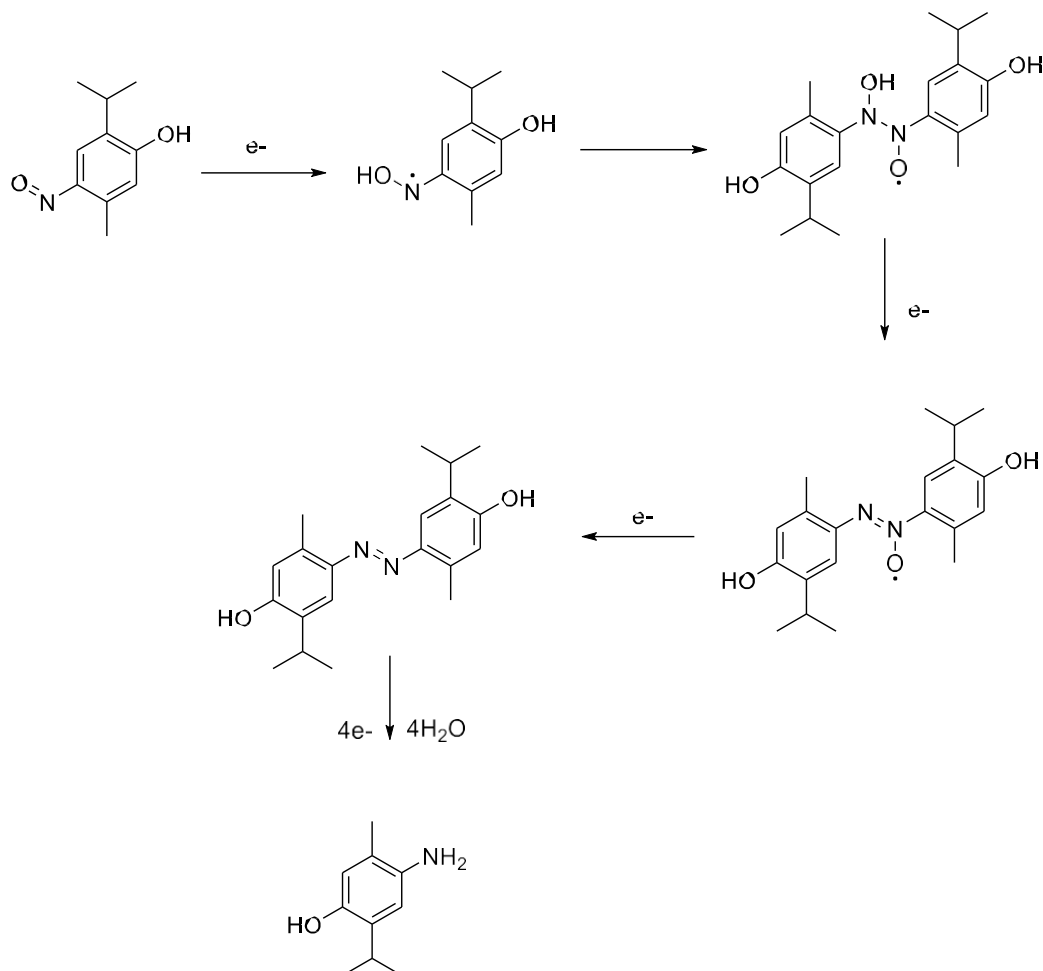
Figura 25: Equilíbrio tautomérico entre oxima e nitroso

Os resultados computacionais (Figura 25) confirmam e quantificam aquilo que os espectros de RMN já sugeriam: o equilíbrio tautomérico entre as formas nitrosofenol e oxima está deslocado no sentido de formação da oxima, tanto para o derivado do timol quanto para o do carvacrol. Os valores de ΔH e ΔG calculados indicam que a tautomerização é energeticamente favorecida para a forma $C=N-OH$, com ΔG negativo em ambos os casos. Embora o favorecimento seja moderado, ele é suficientemente significativo para justificar a predominância da oxima nos espectros, especialmente pela presença clara do próton $N-OH$ e do carbono imínico no ^{13}C .

A diferença energética entre os derivados do timol e do carvacrol é pequena, o que está de acordo com as características eletrônicas e estéricas semelhantes entre as duas estruturas, mas revela um leve favorecimento da tautomeria no caso do timol. Desta forma, é viável afirmar que a estrutura que melhor representa a substância é o isômero paraquinona-oxima

A redução do grupo nitroso (Esquema 24) segue da seguinte forma: passando inicialmente pela tautomerização para a forma oxima, que é a espécie mais estável e mais prontamente redutível. A partir dela, a captura de elétrons gera intermediários radiculares e depois tem-se a formação de um grupo hidroxilamina, espécies que podem dimerizar transitoriamente

para formar di-hidrazinas aromáticas. A etapa final envolve a clivagem reductiva dessa ligação N–N seguida de protonação, resultando na formação da anilina correspondente.

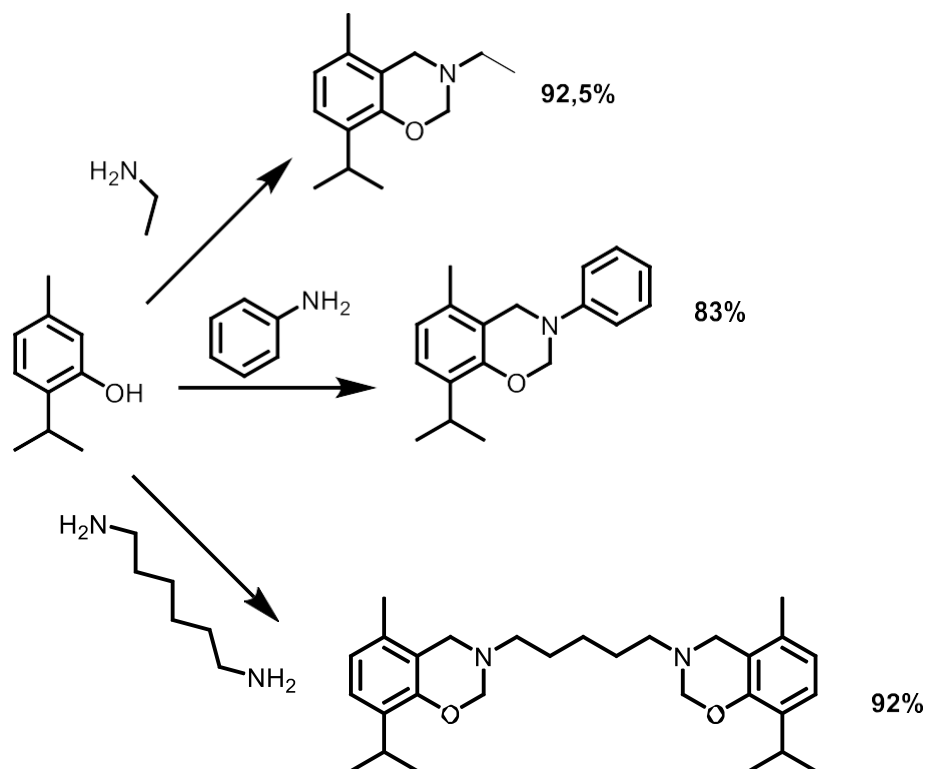


Esquema 24: Obtenção da amina a partir da redução da função nitroso Adaptado de KUMAR; RAI, 2012.

2.3 SÍNTESE DE 1,3-BENZOXAZINAS DERIVADAS DO TIMOL E DO CARVACROL

Benzoxazinas são uma classe de heterociclos contendo um anel aromático fundido a um anel oxazina com oxigênio e nitrogênio em posições específicas. Uma das aplicações mais notáveis das 1,3-benzoxazinas do timol e do carvacrol está na síntese de biopolímeros.

Dogan *et al* (2019) (Figura 26) apresentam um extenso estudo sobre a síntese de 1,3-benzoxazinas derivadas do timol, este estudo, 3 constituintes são sintetizados, como ilustra o esquema 25.



Esquema 25: Síntese de benzoxazinas derivadas do timol Adaptado de Dogan et al (2019)

Dado que a biblioteca de moléculas obtidas é limitada ao uso do timol e a reações com apenas 3 aminas, o presente trabalho optou pela expansão da biblioteca de moléculas de 1,3-benzoxazinas. Partindo-se inicialmente do timol.

A biblioteca de 1,3-benzoxazinas obtidas é apresentada abaixo (Figura 26).

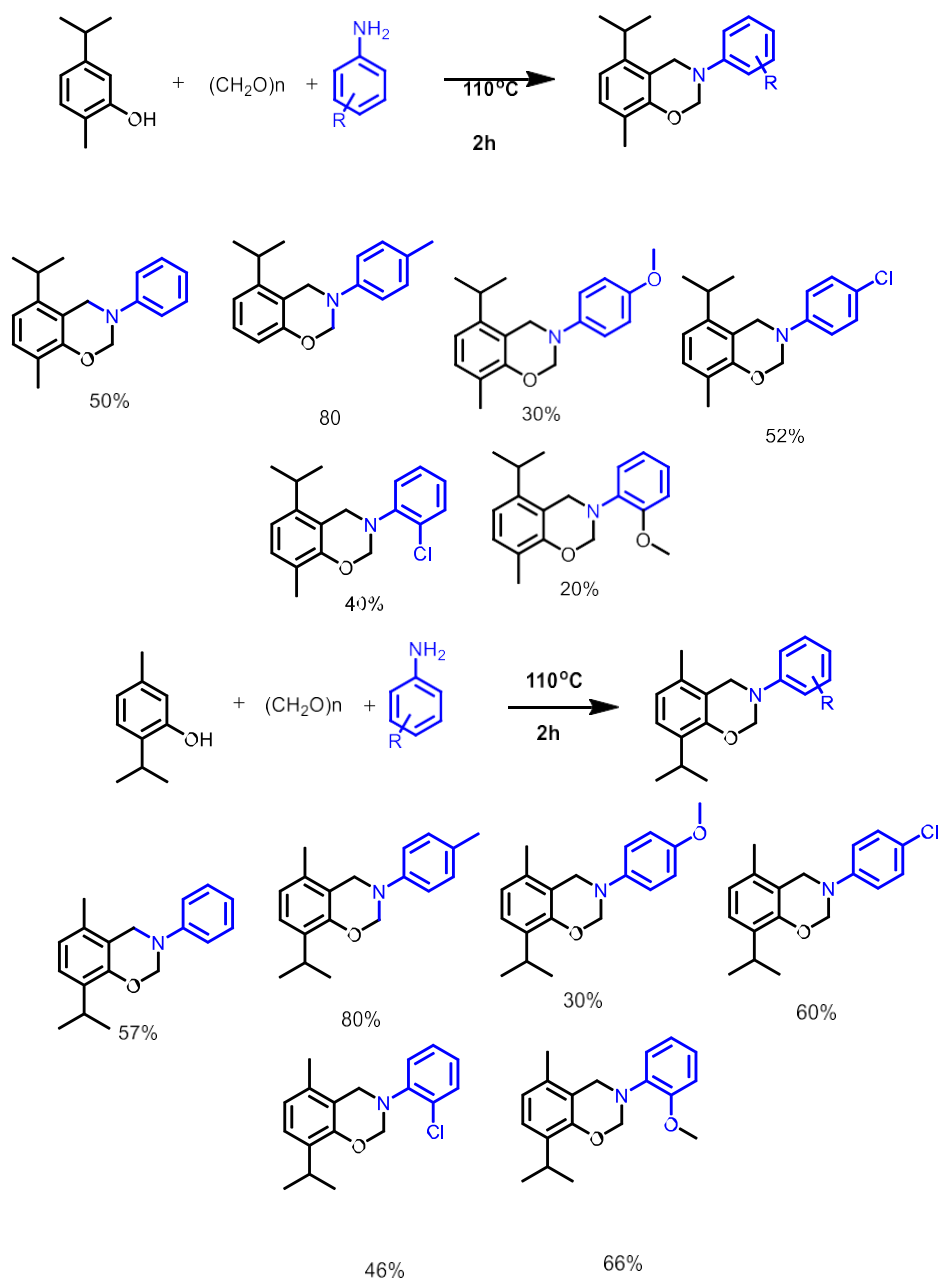


Figura 26: Benzoxazinas obtidas a partir do timol e do carvacrol

Esta metodologia de síntese de 1,3-benzoxazinas foi aplicada ao carvacrol, entretanto, com o objetivo de avaliar qual a melhor condição para esta síntese, variou-se a temperatura e tempo de reação. O resultado é observado abaixo:

Em temperaturas mais baixas, observa-se que é necessário maior tempo para o consumo do reagente, além disso, tem-se menores rendimentos quando comparado a condição em que a temperatura é de 110 C (Tabela 4). Em temperaturas maiores, tem-se menor tempo de consumo do reagente, entretanto, rendimentos menores.

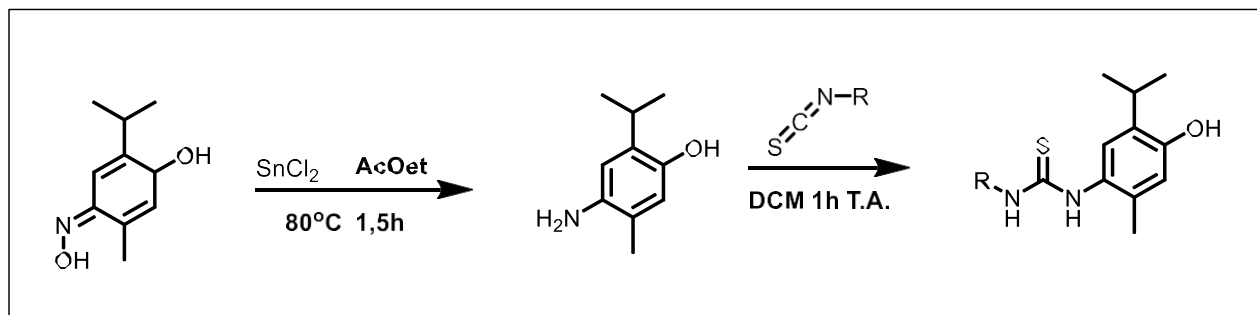
Tabela 4: Influência do tempo e da temperatura no rendimento da reação

Tempo	Temperatura	Rendimento
1h	110°C	35%
2h	110°C	50%
3h	110°C	50%
2h	90°C	45%
2h	100°C	45%

2.4 SÍNTESE DE TIOUREIAS DERIVADAS DO TIMOL E DO CARVACROL

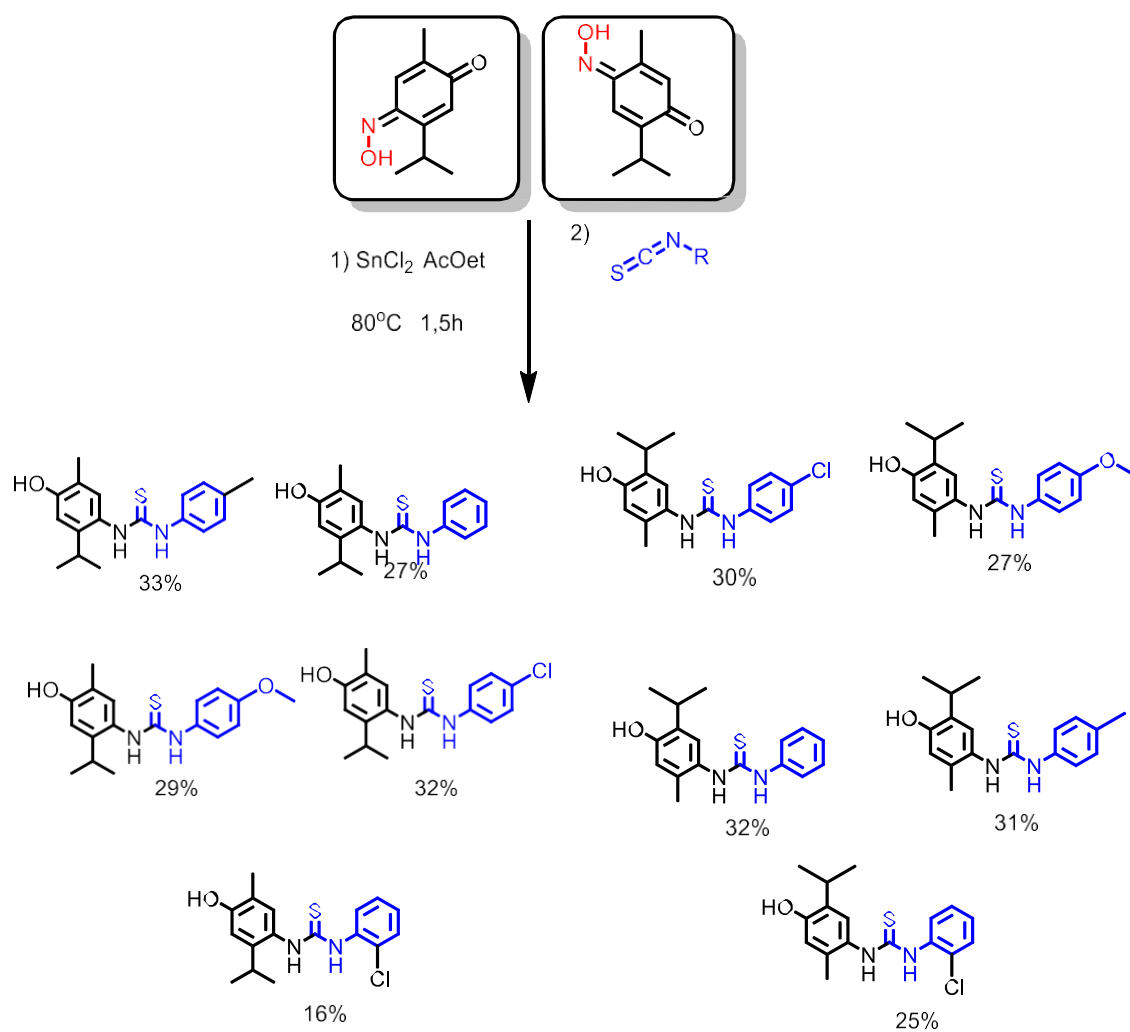
O estudo da reatividade de derivados do timol e do carvacrol seguiu a partir da paraquinona-oxima derivadas do timol e do carvacrol. (RAJPUT et al, 2017) Métodos de redução encontrados na literatura fazem uso de H₂S gerado *in situ* e borbulhado em solução contendo o composto nitrogenado derivado do timol e do carvacrol. Esta alternativa não se mostrou viável a partir da análise dos materiais disponíveis para o trabalho, além disso, o uso de H₂S apresenta riscos devido a sua toxicidade.

Uma alternativa para a redução do composto nitrogenado encontra-se em Barbosa (2017), neste trabalho, faz-se uso de cloreto de estanho para a redução do nitro Eugenol. Entretanto, revela-se através de uma proposta de mecanismo, que o grupo nitroso é um intermediário deste processo de redução e, naturalmente, poderia ser utilizado para reduzir a paraquinona-oxima derivada do timol e do carvacrol, desta forma, o composto nitrogenado derivado do timol e do carvacrol foi submetido à condição de redução seguido de reação com isotiocianatos (Esquema 26)



Esquema 26: Síntese de tioureas a partir do timol e do carvacrol

A partir desta metodologia, uma série de tioureas foi obtida (Esquema 27).



Esquema 27: Biblioteca de tioureas obtidas a partir do timol e do carvacrol

3.6 Análise estrutural

O produto da metodologia proposta por Rajput *et al* (2017) foi submetida a análise de RMN de ^1H (Figura 27)

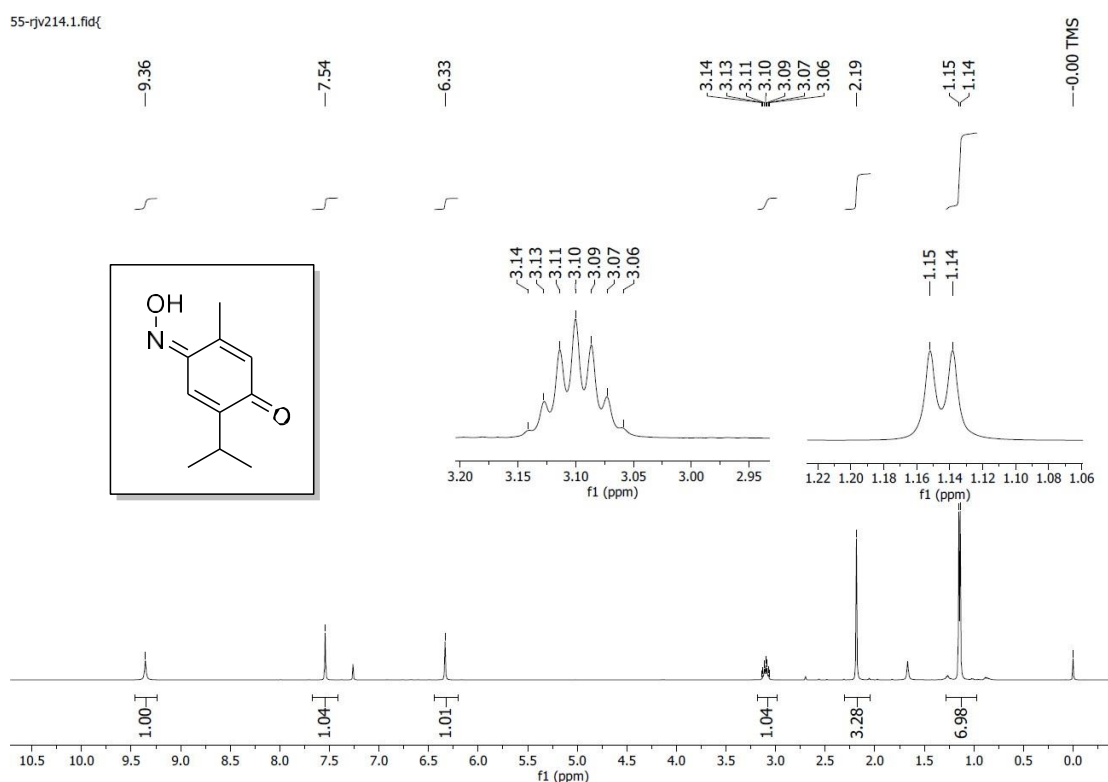


Figura 27: Espectro de RMN de ^1H de 2-Isopropil-5-metil-4-benzoquinona-4-oxima (500 MHz, CDCl_3)

O espectro de RMN de ^1H (500 MHz) obtido para o produto apresenta um conjunto de sinais que são compatíveis com a estrutura oxima aromática, e não com um derivado nitroso, apesar de a metodologia descrever o produto como nitrosotimol (RAJPUT *et al*, 2017). O primeiro ponto que corrobora essa interpretação é a presença de um sinal largo na região de hidrogênios de oxima, entre δ 9,3–9,4 ppm, atribuído ao próton do grupo NOH. Comparando com o espectro de timol (ambos em clorofórmio) temos que o sinal do hidrogênio fenólico é de 4,80 ppm (Figura 1A anexo).

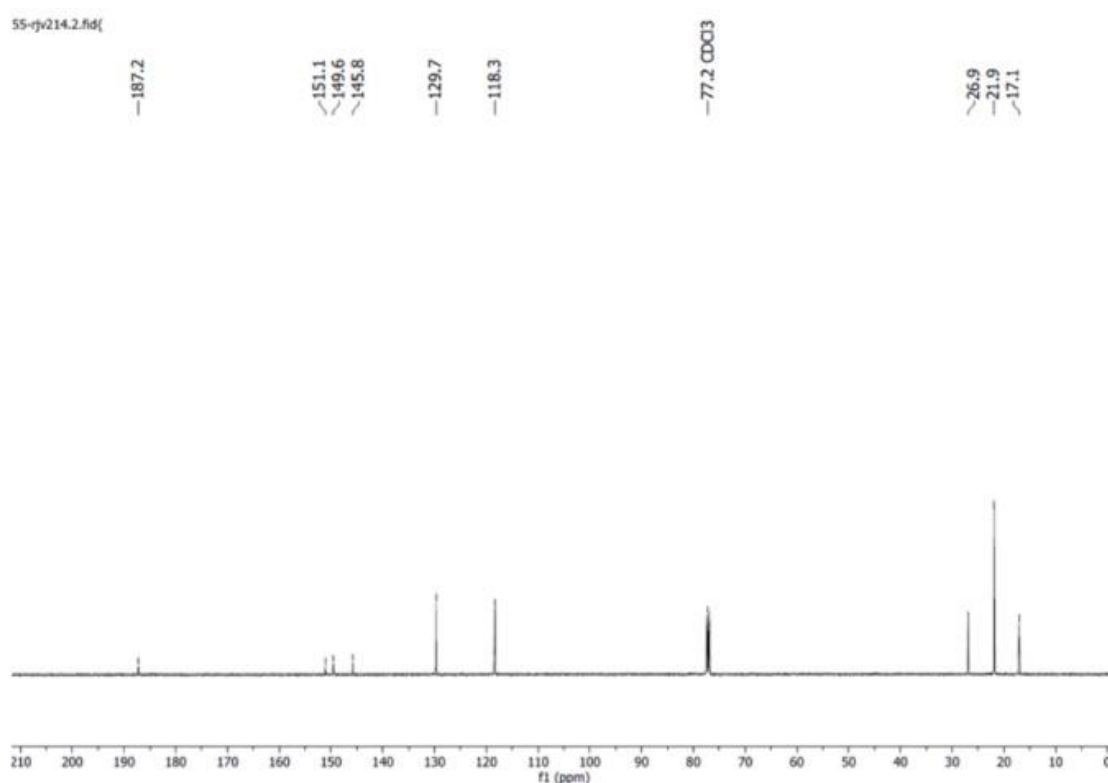


Figura 28: Espectro de RMN de ^{13}C de 2-Isopropil-5-metil-4-benzoquinona-4-oxima (125 MHz, CDCl_3)

O espectro de RMN de ^{13}C apresenta um conjunto de sinais que confirma a estrutura proposta para o produto, compatível com uma oxima aromática. O primeiro sinal relevante aparece em δ 187 ppm, atribuído ao carbono da carbonila ($\text{C}=\text{O}$). A presença de um carbono carbonílico em região tão desblindada reforça que o grupo cetona permanece intacto, como esperado na estrutura da oxima derivada, e não teria essa característica caso o material isolado fosse um nitrosoaromático puro, que não apresenta carbonila.

A oxima do timol (Figuras 27 e 28) e a oxima do carvacrol (Figuras A80 e A81; anexo) apresentam diferenças claras nos espectros porque cada uma tem os grupos metil e isopropila em posições diferentes do anel. Por isso, os sinais aromáticos aparecem em posições um pouco distintas entre os dois compostos, e a região dos grupos isopropila e metil também muda de posição de um espectro para o outro

O produto da nitração utilizando o método reproduzido da literatura (SAINAS *et al*, 2022), *p*-nitrotimol foi submetido a análise de RMN de ^1H e ^{13}C . Os espectros são apresentados abaixo:

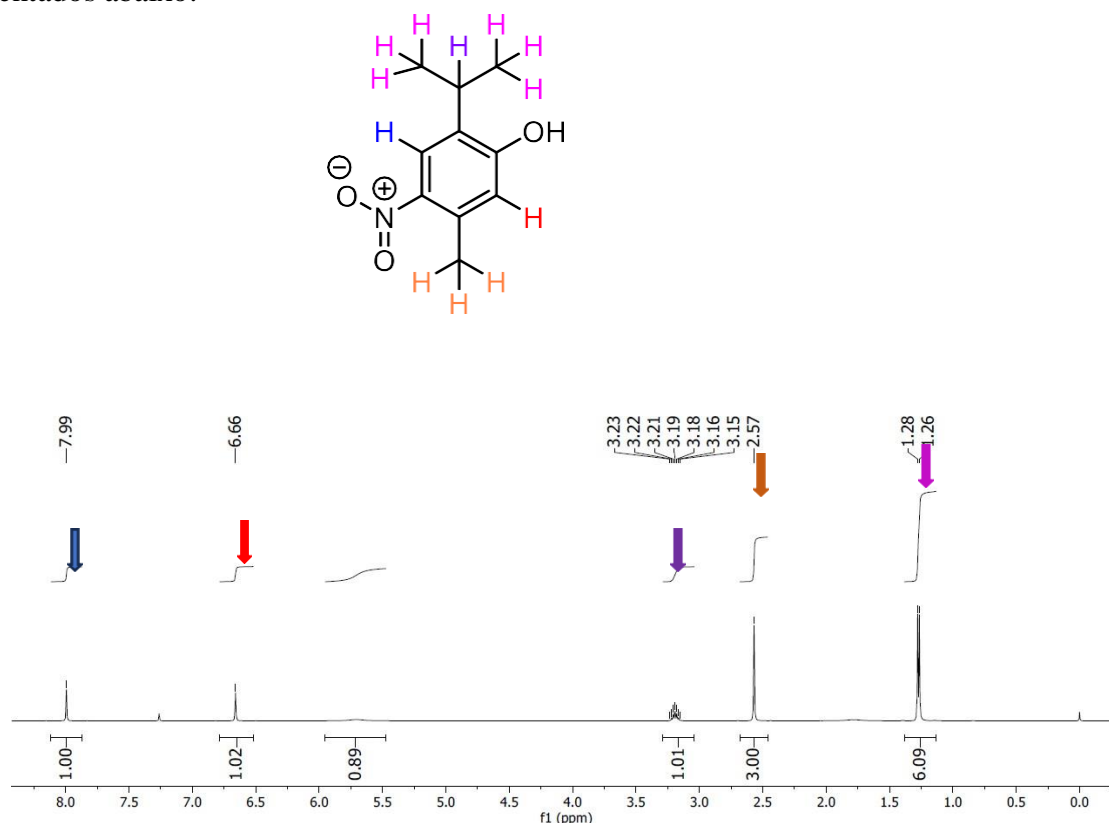


Figura 29: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do 4-nitrotimol

No espectro de RMN de ^1H do 4-nitrotimol observam-se dois sinais na região aromática, cada um integrando para um hidrogênio. O sinal mais desblindado, em 7,99 ppm (s), é atribuído ao hidrogênio ligado ao C-3, posição orto ao grupo nitro. Esse deslocamento mais alto é consistente com o forte caráter eletrorretirador do grupo $-\text{NO}_2$, que, por efeitos indutivo e de ressonância, reduz a densidade eletrônica nessa posição, promovendo maior desblindamento. O segundo hidrogênio aromático aparece como singlete em 6,66 ppm, sendo atribuído ao hidrogênio ligado ao C-6. A ausência de acoplamentos aromáticos adicionais é compatível com a simetria imposta pelos substituintes e com a substituição do anel.

Na região alifática, o hepteto em 3,19 ppm corresponde ao próton metínico (CH) da unidade isopropila, acoplado aos seis hidrogênios das duas metilas adjacentes, resultando

no padrão característico. O singlete em 2,57 ppm é atribuído ao grupo CH₃ diretamente ligado ao anel aromático, cujo deslocamento relativamente baixo reflete a influência desblindando do sistema aromático substituído. Por fim, o sinal em 1,27 ppm (integrando para 6H) corresponde às duas metilas da isopropila, que aparecem como singlete devido ao acoplamento já manifestado no hepteto do metino.

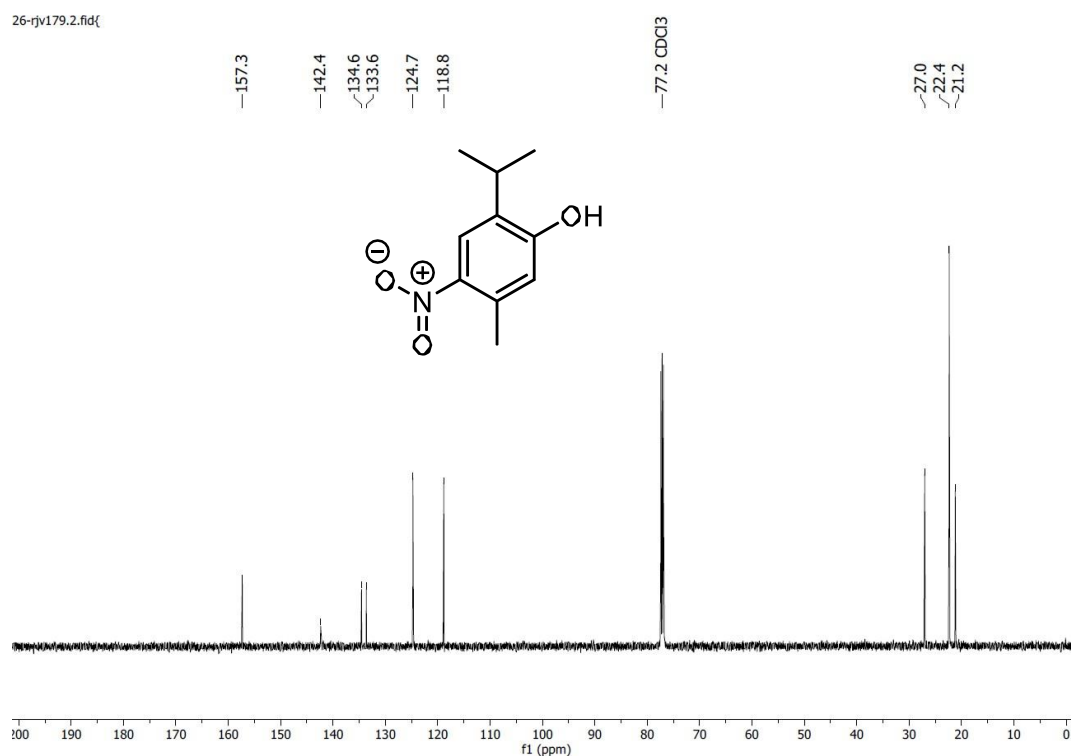


Figura 30: Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 500 MHz) do 4-nitrotimol

No espectro de RMN ¹³C do 4-nitrotimol observam-se seis sinais na região aromática, compatíveis com o núcleo fenólico substituído. O sinal mais deslocado, em 157,3 ppm, é atribuído ao C-1, carbono ligado ao átomo de oxigênio fenólico, cujo caráter fortemente desblindante justifica o alto deslocamento. O carbono C-4, ligado ao grupo nitro, aparece em 142,4 ppm, também consistente com o efeito retirador de elétrons intenso do substituinte -NO₂.

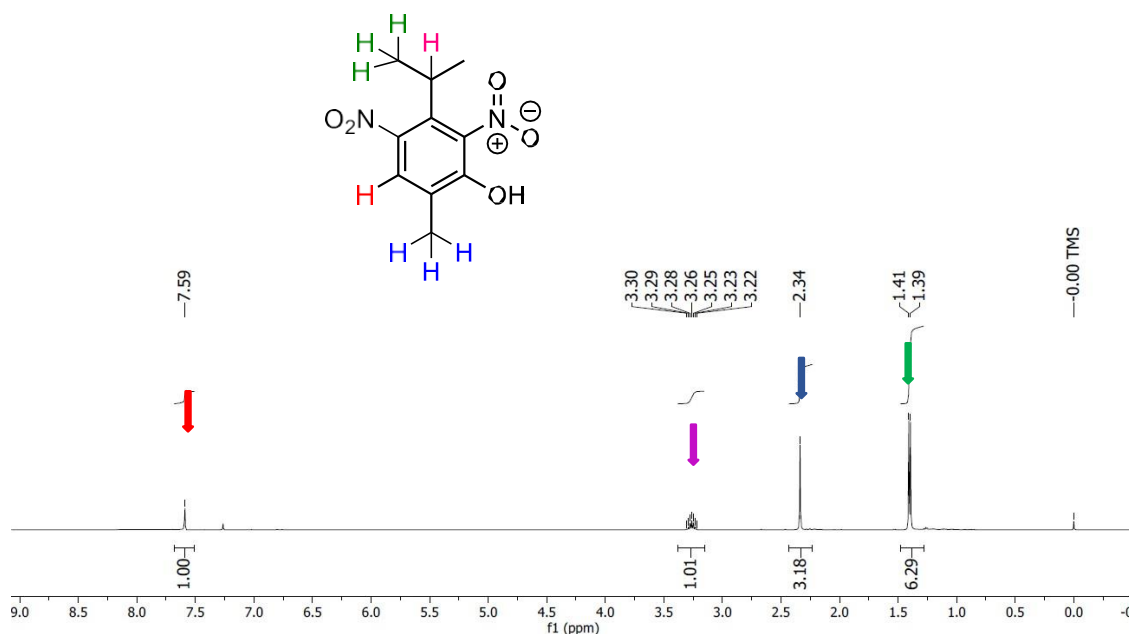
Os carbonos C-3 e C-6, ambos aromáticos e vizinhos a substituintes, surgem respectivamente em 134,6 ppm e 133,6 ppm, refletindo diferentes graus de desblindamento pela influência anisotrópica do anel e dos grupos adjacentes. O sinal em 124,7 ppm corresponde ao carbono C-5, enquanto o deslocamento em 118,8 ppm é

atribuído ao carbono C-2, ambos menos desblindados por estarem situados em posições meta em relação ao grupo nitro e ao grupo hidroxila.

Os sinais alifáticos, situados entre ~27–22 ppm (metinos e metilas isopropílicas) e ~21–20 ppm (metil ligado ao anel), completam o conjunto de atribuições esperadas para a estrutura.

Quando a mesma condição reacional foi aplicada ao carvacrol, o produto isolado não foi o esperado p-nitrocarvacrol, mas sim o produto dinitrado. Esse comportamento já foi mencionado por Alokam *et al.* (2014), embora os autores não apresentem dados espectroscópicos do composto formado. A reatividade aumentada do carvacrol em relação ao timol, especialmente após a primeira nitração, favorece a formação do derivado dinitrado.

O espectro de RMN do produto dinitrado é apresentado abaixo:



No espectro de ^1H -RMN do dinitrocarvacrol observa-se apenas um único sinal na região aromática, o que é compatível com a substituição do anel. A estrutura do composto mostra

que há apenas um hidrogênio ligado a um carbono no anel aromático (C-4), sendo este, portanto, o responsável pelo singlete em 7,59 ppm, intensamente desblindado em razão da presença de dois grupos nitro fortemente eletrorretiradores.

Na região alifática, o padrão de sinais segue aquele característico de sistemas contendo grupo isopropila. O hepteto em 3,26 ppm ($J = 7$ Hz, 1H) corresponde ao próton metínico da isopropila, acoplado aos seis hidrogênios das metilas adjacentes. O singlete em 2,34 ppm (3H) é atribuído ao grupo metila diretamente ligado ao anel aromático, cujo deslocamento reforça o efeito desblindante do anel altamente substituído. Por fim, o dublete em 1,40 ppm ($J = 7$ Hz, 6H) corresponde às duas metilas da isopropila, acopladas ao hidrogênio do metino.

A redução do tempo reacional permitiu observar uma distribuição distinta dos produtos, com formação significativa dos isômeros mononitrados. Esses produtos puderam ser completamente caracterizados por espectros de RMN ^1H e ^{13}C , permitindo a identificação estrutural. A seguir, apresenta-se o espectro referente ao 2-nitrocarvacrol.

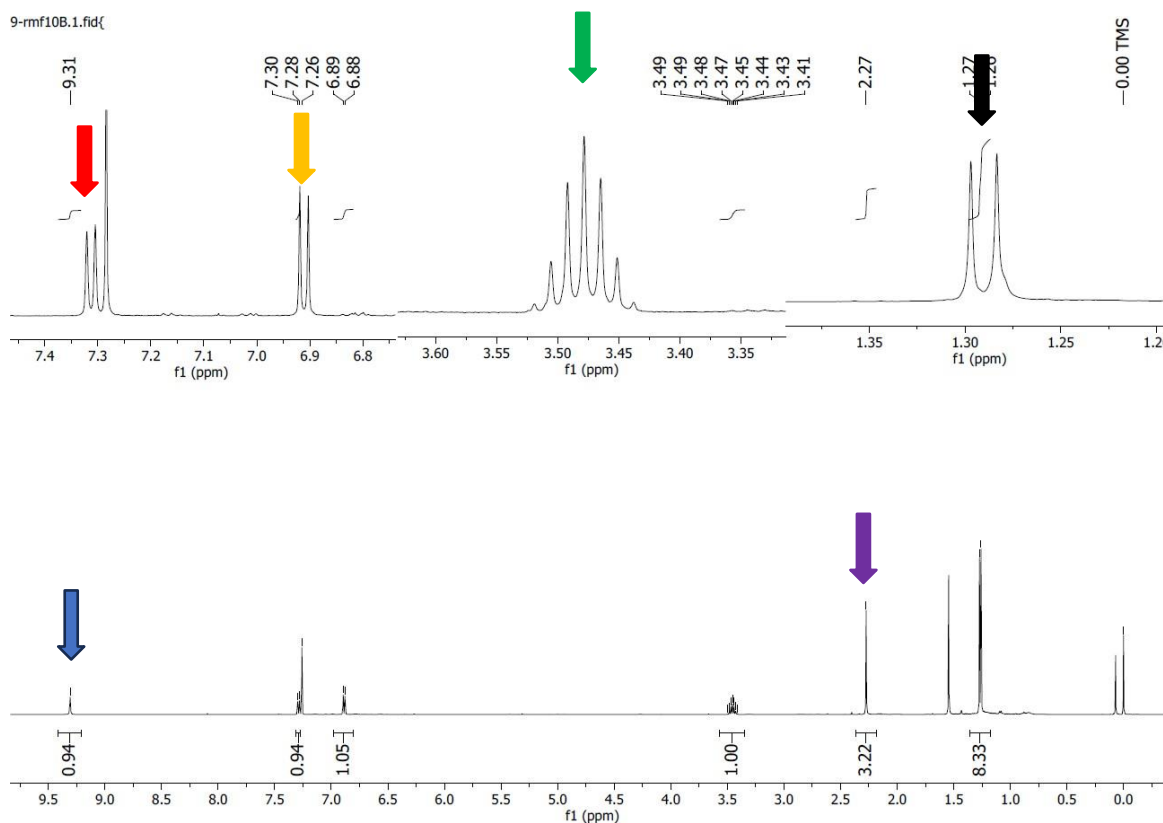


Figura 32: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do 2-nitrocarvacrol

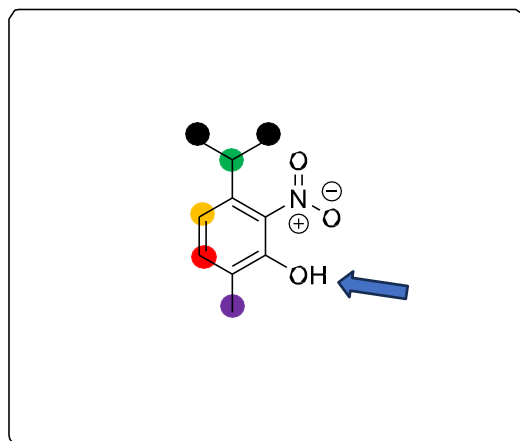


Figura 33: Estrutura do 2-nitrocarvacrol.

No espectro de RMN ^1H do 2-nitrocarvacrol observam-se dois sinais aromáticos, ambos aparecendo como dubletos e integrando para 1H cada. Esse padrão confirma a substituição em C-2, uma vez que os dois hidrogênios remanescentes no anel encontram-se em posição orto entre si, originando constantes de acoplamento típicas ($J \approx 5$ Hz).

O dubleto em 7,30 ppm é atribuído ao hidrogênio ligado ao C-5. Seu deslocamento mais alto decorre da menor densidade eletrônica nessa posição, influenciada pela retirada de elétrons do anel causada pelo grupo nitro. Já o sinal em 6,89 ppm corresponde ao hidrogênio ligado ao C-4,

9-rmf10B.2.fid



Figura 34: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) para o 2-nitrocarvacrol

que sofre menor desblindamento relativo por estar mais afastado da influência direta do grupo nitro e sujeito ao efeito levemente doador do substituinte isopropila.

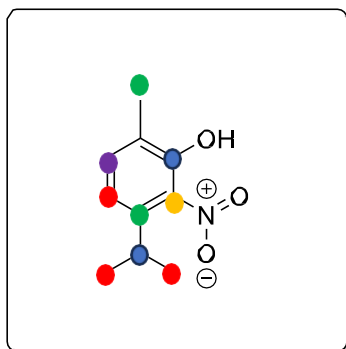


Figura 35: Estrutura 2-nitrocarvacrol

O espectro de RMN ^{13}C do 2-nitrocarvacrol apresenta cinco sinais na região aromática, compatíveis com a estrutura monosubstituída em C-2. O sinal de maior deslocamento, em 151,1 ppm, é atribuído ao carbono ipso ligado ao oxigênio fenólico (C-1), fortemente desblindado devido ao caráter eletrorretirador do oxigênio. Em seguida, o sinal em 143,3 ppm corresponde ao carbono diretamente ligado ao grupo nitro (C-2), cujo deslocamento elevado se deve ao intenso efeito -I e -M do grupo $-\text{NO}_2$.

O sinal em 135,6 ppm é atribuído ao C-3, carbono orto ao nitro e meta ao oxigênio, sofrendo forte influência anisotrópica e eletrônica. Já o sinal em 125,7 ppm corresponde ao C-5, enquanto o deslocamento em 118,0 ppm é atribuído ao C-4, ambos com desblindagem moderada por estarem mais distantes da influência direta do grupo nitro.

Na região alifática, o sinal em 29,0 ppm corresponde ao carbono metínico da isopropila, enquanto o sinal em 23,8 ppm refere-se às duas metilas da isopropila. Por fim, o sinal em

15,9 ppm é atribuído ao grupo metila diretamente ligado ao anel aromático, característica de metilas ativadas por sistemas aromáticos substituídos.

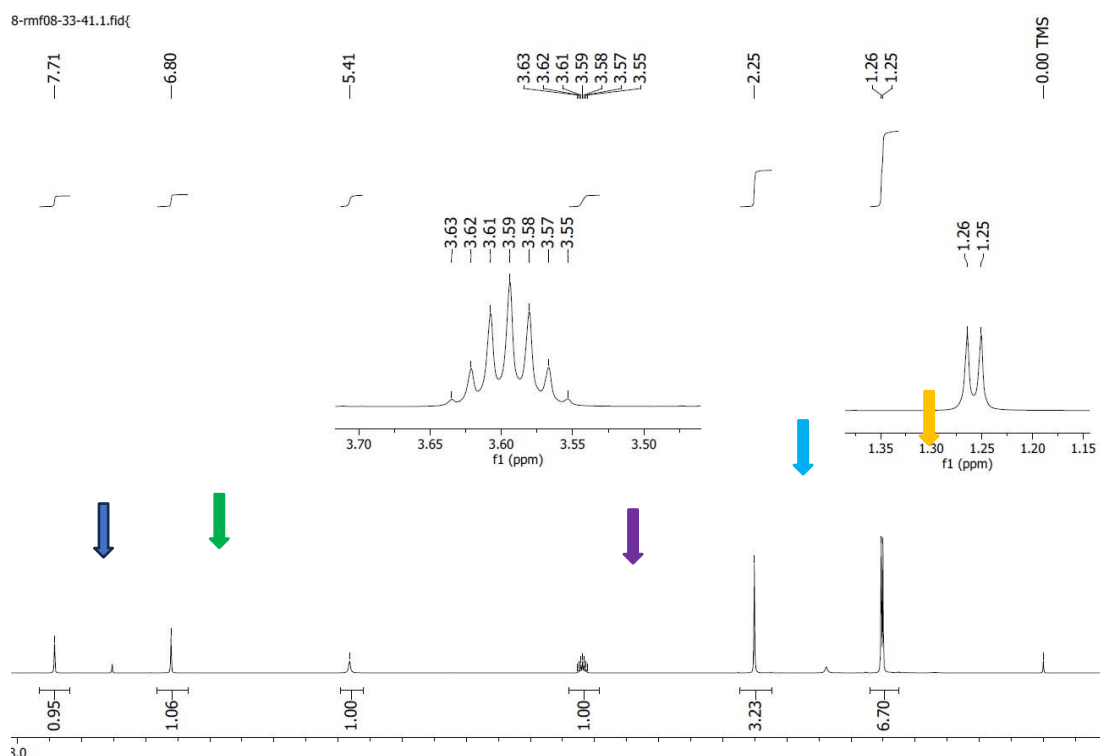


Figura 36: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do 4-nitrocarvacrol

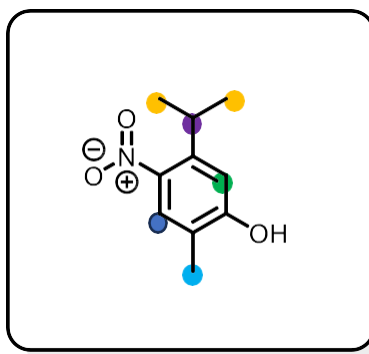


Figura 37: Estrutura do 4-nitrocarvacrol.

No que se refere a atribuição de sinais do espectro de RMN de ^1H tem-se que há dois sinais na região de hidrogênios ligados a anel aromático. Assim como ocorreu na atribuição de sinais para o 4-nitrotimol, pode-se atribuir o sinal mais deslocado (s, 7,71 ppm) ao hidrogênio ligado ao C-5 dada a presença do grupo nitro que, ao retirar por ressonância, densidade eletrônica, permite uma desproteção desse hidrogênio. O hidrogênio seguinte (s, 6,60 ppm) refere-se ao hidrogênio ligado ao C-2. Assim como ocorre para outros derivados do timol e do carvacrol, há o padrão de hidrogênios

alifáticos, onde o hepteto refere-se ao C-H da isopropila, o duplete refere-se ao CH₃ da isopropila e o singlete refere-se ao CH₃ ligado ao anel aromático.

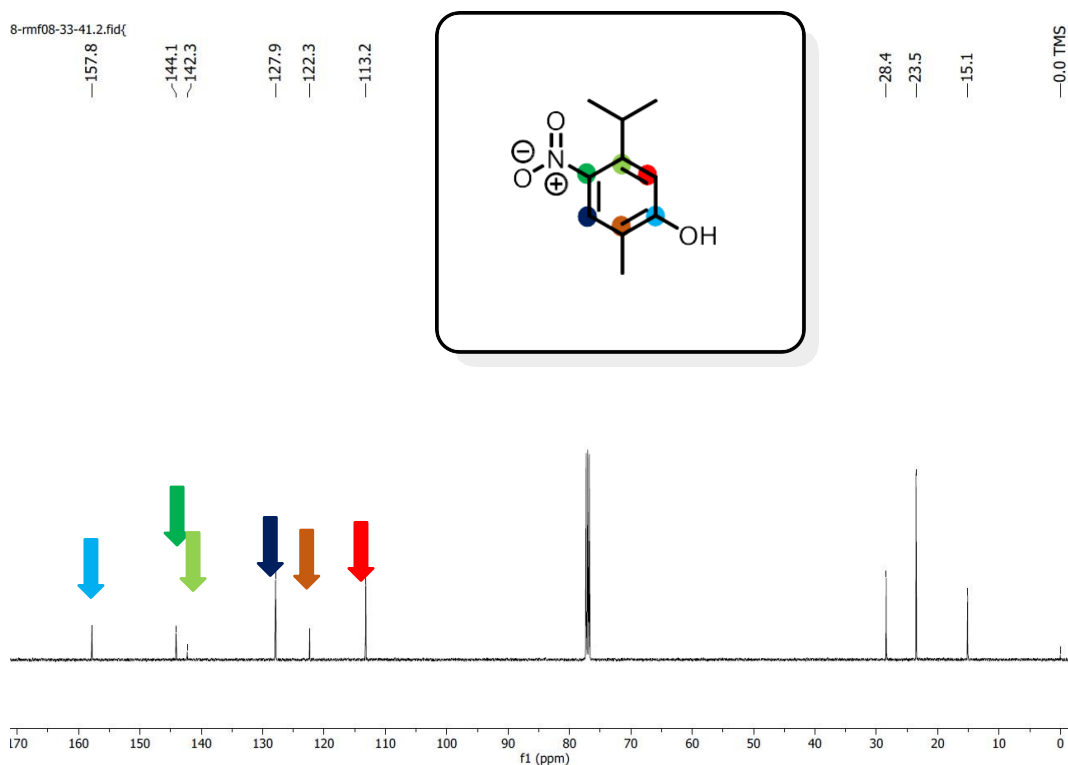


Figura 38: Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 125MHz) do 4-nitrocarvacrol

No que se refere a atribuição de sinais no espectro de RMN de ¹³C, tem-se que o sinal mais deslocado pode ser atribuído ao carbono diretamente ligado ao oxigênio (C-1), o sinal em 144.1ppm corresponde ao carbono ligado ao nitrogênio do grupo nitro, o sinal em 142.3ppm corresponde ao carbono C-3 (orto ao grupo nitro), o sinal em 127.9 ppm corresponde ao carbono C-5 também em orto ao grupo nitro, o sinal em 122.3ppm corresponde ao carbono C-6 e, por fim, o sinal em 113.2ppm corresponde ao carbono C-2.

A partir de estudo da nitração do timol em condições livres de solvente, um produto majoritário foi obtido. Essa substância, já conhecida na literatura, é chamada de 4-nitrosotimol.

O estudo da reação de nitração do timol e do carvacrol levou à obtenção do produto dinitrado tanto para o timol quanto para o carvacrol. Segue abaixo os dados espectroscópicos do dinitrotimol.

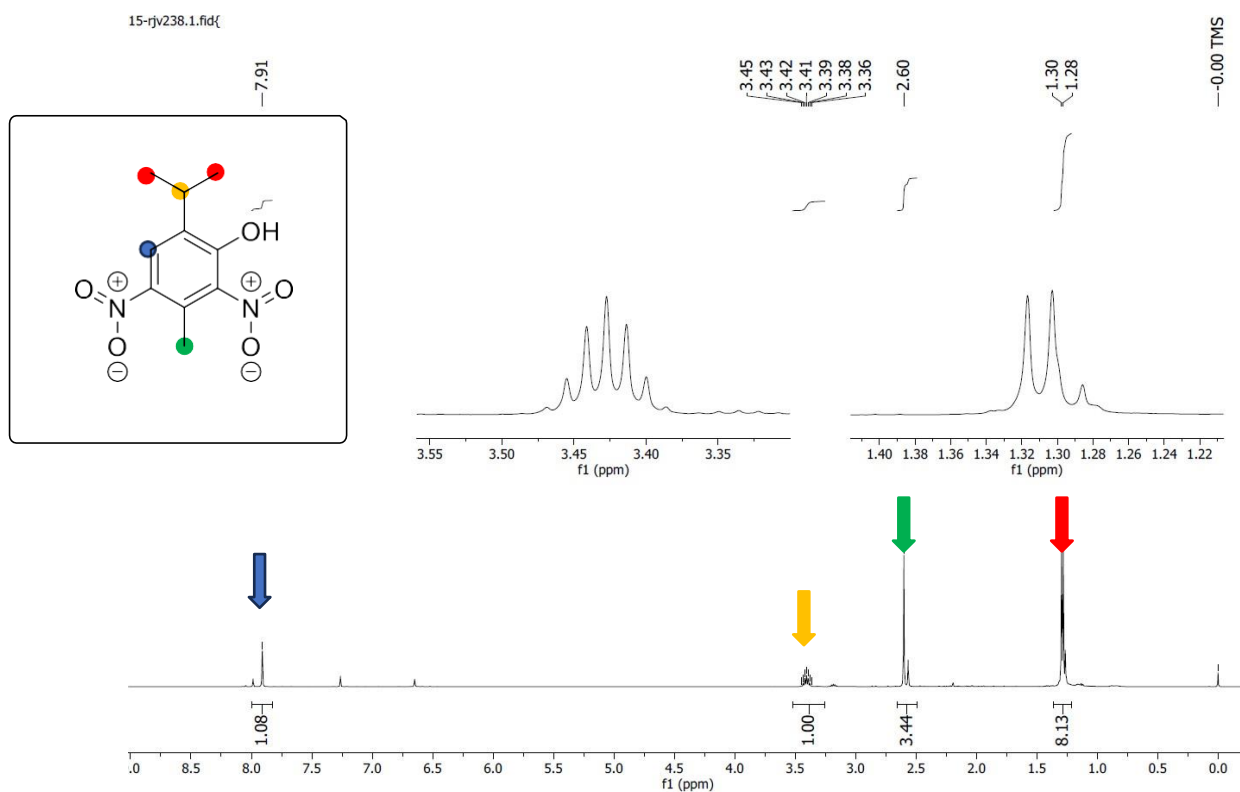


Figura 39: Espectro de RMN de ^1H de 6-isopropil-3-metil-2,4-dinitrofenol (500 MHz, CDCl_3)

Sobre o espectro de RMN de ^1H tem-se há apenas 1 sinal na região dos aromáticos, o singlete integrando para 1 em 7,91ppm corresponde ao hidrogênio ligado ao carbono C-5. Além deste sinal, há os sinais correspondentes aos grupos alquílicos, cujo padrão já fora analisado nos últimos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

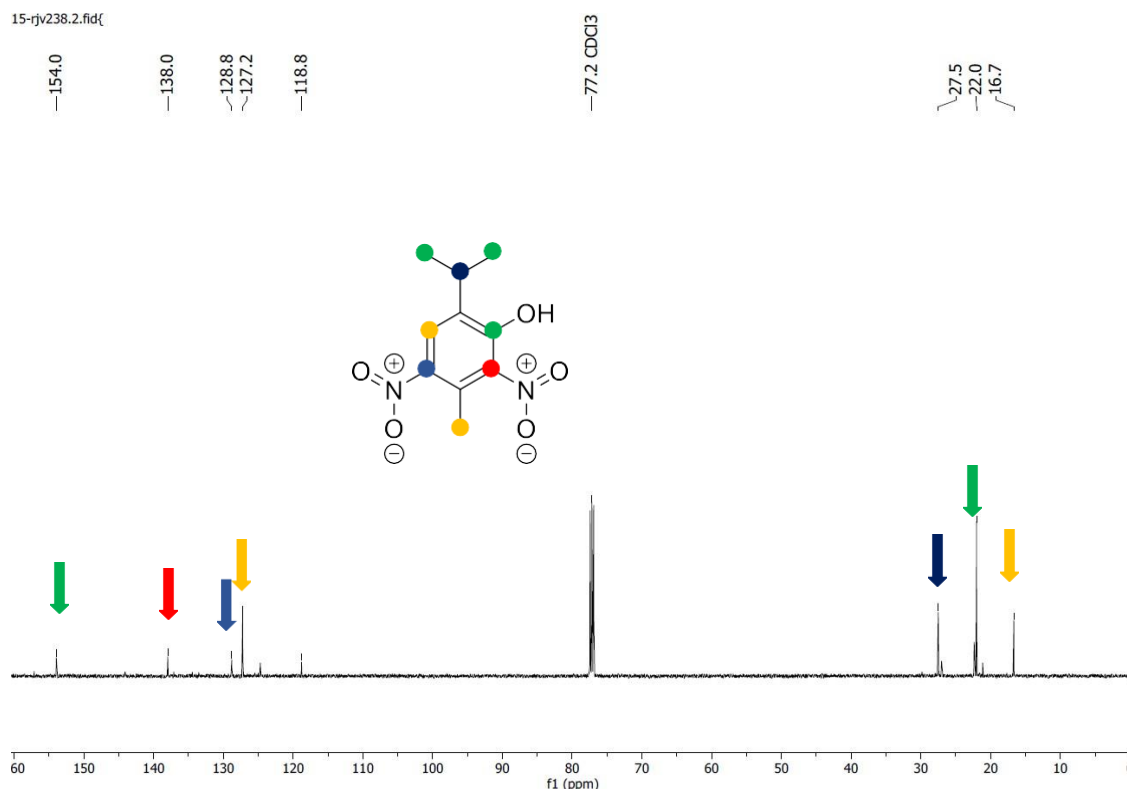


Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz) do 2,4-dinitrotimol analisado em CDCl_3

No que se refere ao espectro de RMN de ^{13}C , tem-se que há um sinal em 154,0ppm que corresponde ao carbono C-1 ligado ao oxigênio, um sinal em 138.0ppm que corresponde ao carbono C-5 ligado ao nitrogênio do grupo nitro, um sinal em 128.0ppm que corresponde ao carbono C-4 ligado ao nitrogênio do grupo nitro, um sinal em 127.2ppm que corresponde ao carbono C-3, o sinal 118.0ppm corresponde ao carbono C-2, além destes, há os sinais característicos dos grupos alquila ligados ao anel aromático, o sinal em 27,5ppm corresponde ao carbono C-H da isopropila, o sinal em 22.0ppm corresponde às metilas da isopropila e, por fim, o sinal em 16.7ppm corresponde à metila ligada ao anel aromático.

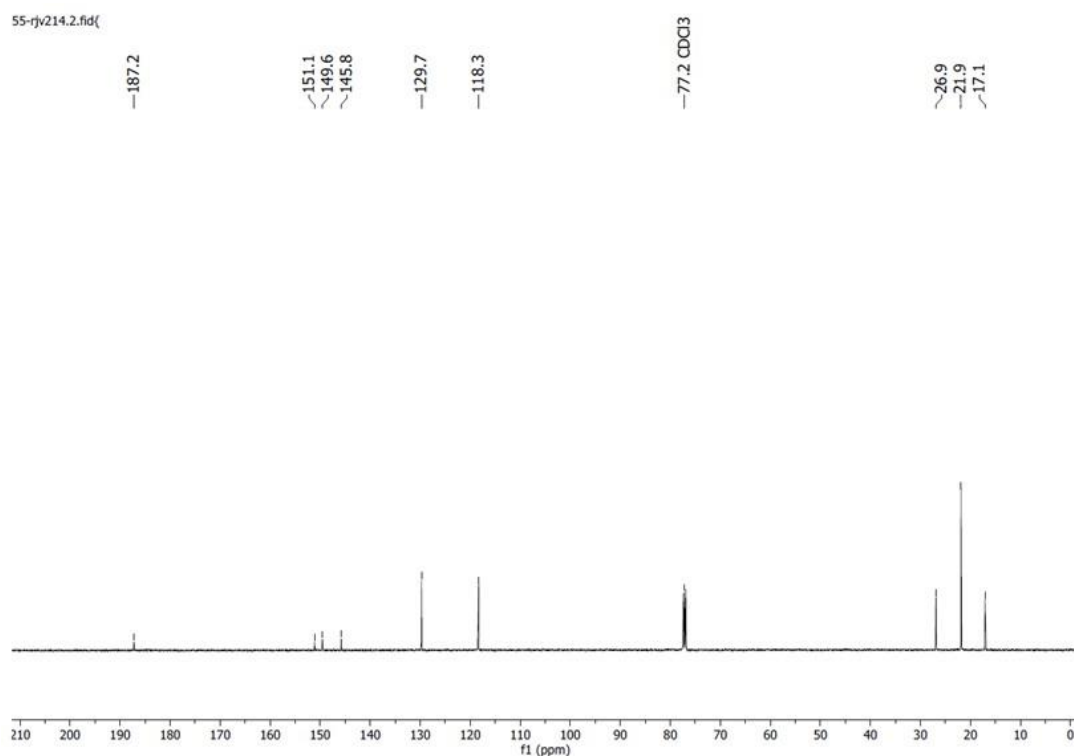


Figura 41: Espectro de RMN de ^{13}C de 6-isopropil-3-metil-2,4-dinitrofenol (125 MHz, CDCl_3)

Sobre o espectro de RMN de ^1H tem-se que há um singlete em 9,36ppm que corresponde ao hidrogênio ligado ao oxigênio, em seguida tem-se um singlete em 7,54ppm que corresponde ao hidrogênio ligado ao carbono C-2, há um singlete em 6,66 ppm que corresponde ao hidrogênio ligado ao C-5. Por fim, tem-se os sinais correspondentes aos grupos alquílicos que já foram comentados anteriormente.

Sobre o espectro de RMN de ^{13}C , tem-se seis sinais na região dos aromáticos, um sinal em 187.2ppm que corresponde ao carbono carbonílico, um sinal em 151.1ppm que corresponde ao carbono ligado ao nitrogênio, sinal 149.6 ppm corresponde ao carbono C-3, o sinal em 145.8 ppm corresponde ao carbono C-4, o sinal em 129.7ppm corresponde ao carbono C-2 e, por fim, o sinal em 118.3 ppm corresponde ao carbono C-5.

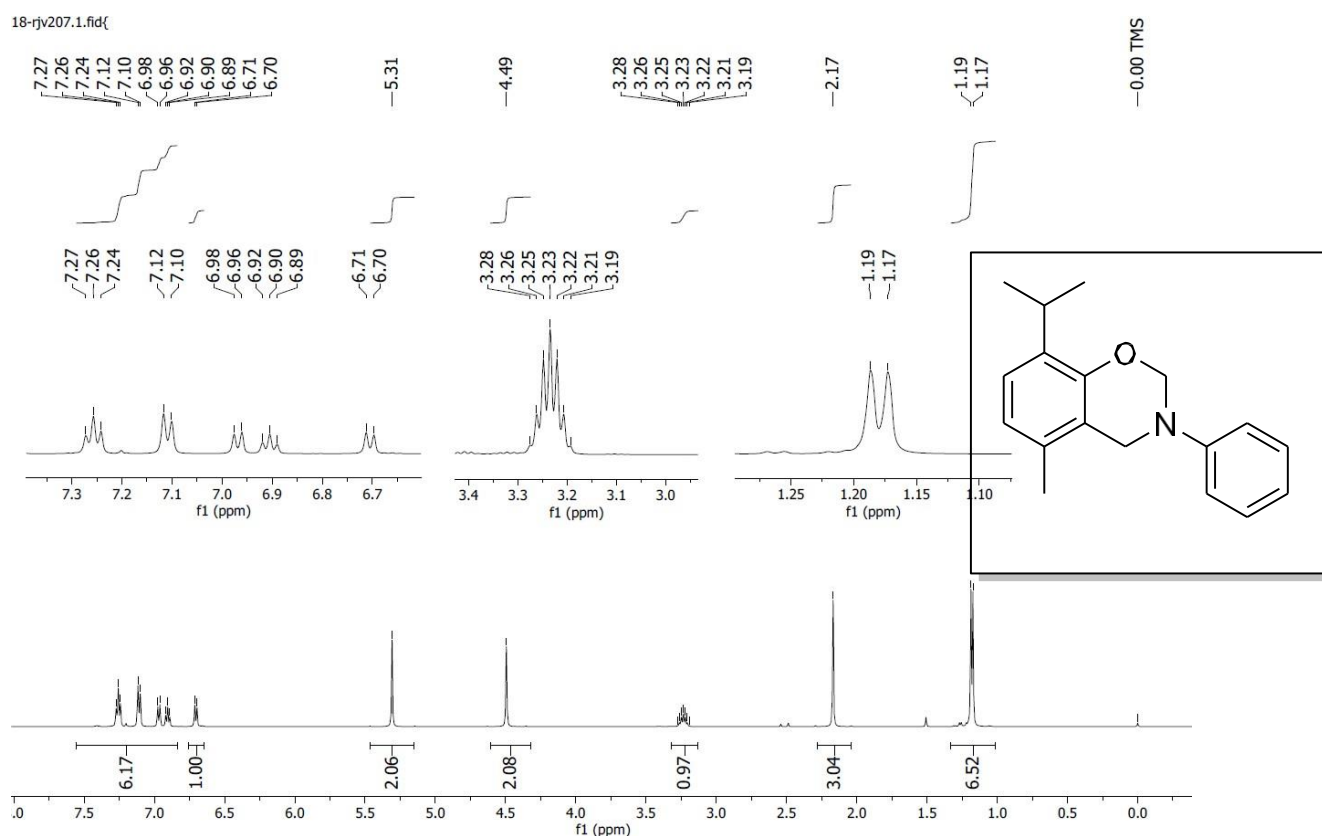


Figura 42: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da N-fenil-benzoxazina

O espectro de RMN de ^1H da molécula em estudo apresenta quatro regiões principais características, que permitem a atribuição completa dos sinais observados. Na região aromática, entre 6,70 e 7,27 ppm, surge um conjunto de múltiplos sinais correspondentes aos hidrogênios dos dois anéis benzênicos presentes na estrutura: o anel fenólico substituído e o anel benzílico ligado ao nitrogênio. Os hidrogênios desses anéis aparecem como múltiplos devido aos diferentes padrões de acoplamento provocados pelos substituintes, que integra corretamente para sete hidrogênios. Na região imediatamente mais desblindada, entre 4,49 e 5,31 ppm, observa-se o sinal referente ao grupo benzílico ligado ao nitrogênio ($\text{Ph-CH}_2\text{-N}$). O deslocamento mais alto é coerente com a proximidade ao nitrogênio, que retira densidade eletrônica, e com o efeito aromático conjugado do anel fenila. Na região de alifáticos, como um sinal distinto, o hidrogênio metínico do grupo isopropila aparece como um septeto centrado em aproximadamente 3,28 ppm.

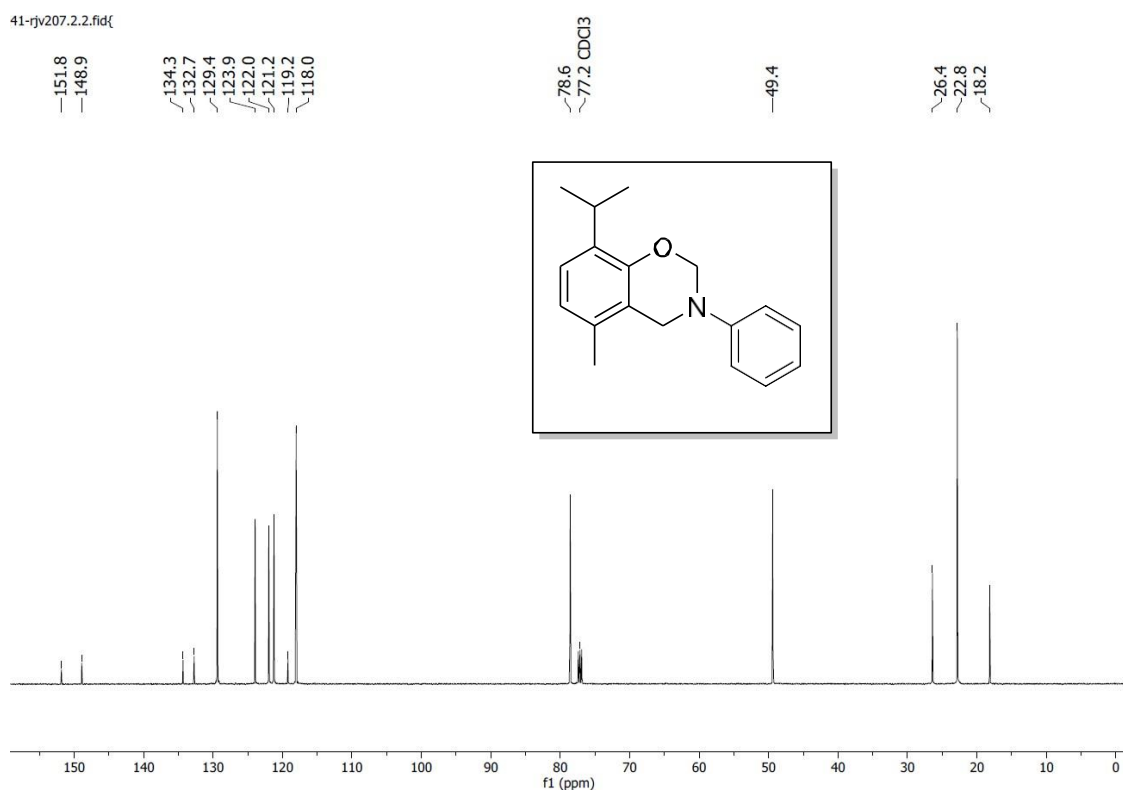


Figura 43: Espectro de RMN de ^{13}C da 1,3-benzoxazina derivada do timol.

O espectro de RMN de ^{13}C mostra inicialmente um conjunto de sinais fortemente desblindados entre 151,8 e 118,0 ppm, que correspondem aos carbonos aromáticos dos dois anéis presentes na molécula. Os sinais em 151,8 e 148,9 ppm são atribuídos aos carbonos quaternários mais desblindados, ambos ligados a heteroátomos. Esses carbonos tendem a sofrer forte retirada de densidade eletrônica, justificando seus deslocamentos elevados. Os sinais seguintes, entre 133,3 e 118,0 ppm, correspondem aos carbonos aromáticos CH e aos carbonos quaternários não diretamente ligados a heteroátomos. A multiplicidade de sinais nessa faixa reflete a presença de dois anéis aromáticos distintos, cada um com seu próprio padrão de substituição.

Na região de deslocamentos intermediários, destaca-se o sinal em 78,6 ppm, que pode ser atribuído ao carbono O-CH₂-, fortemente desblindado devido ao efeito retirador do oxigênio. Em seguida, o sinal em 49,4 ppm é atribuído ao carbono -CH₂-N-, cujo

deslocamento químico é típico de metilenos diretamente ligados ao nitrogênio, geralmente observados entre 45 e 55 ppm.

Outros sinais alifáticos, entre 26,4 e 18,2 ppm, correspondem aos carbonos da cadeia isopropílica. O sinal em 26,4 ppm pode ser atribuído ao carbono metínico (CH), enquanto os sinais em 22,8 e 18,2 ppm são atribuídos às metilas da isopropila, que aparecem como dois sinais devido à influência assimétrica do ambiente químico imposto pelo anel aromático substituído.

A redução da *p*-quinonaoxima derivada do timol e do carvacrol permitiu a síntese de tioureias inéditas na literatura. Segue abaixo a determinação estrutural da N-fenil-N'-(5-isopropil-2-metil-4-hidroxifenil)tioureia.

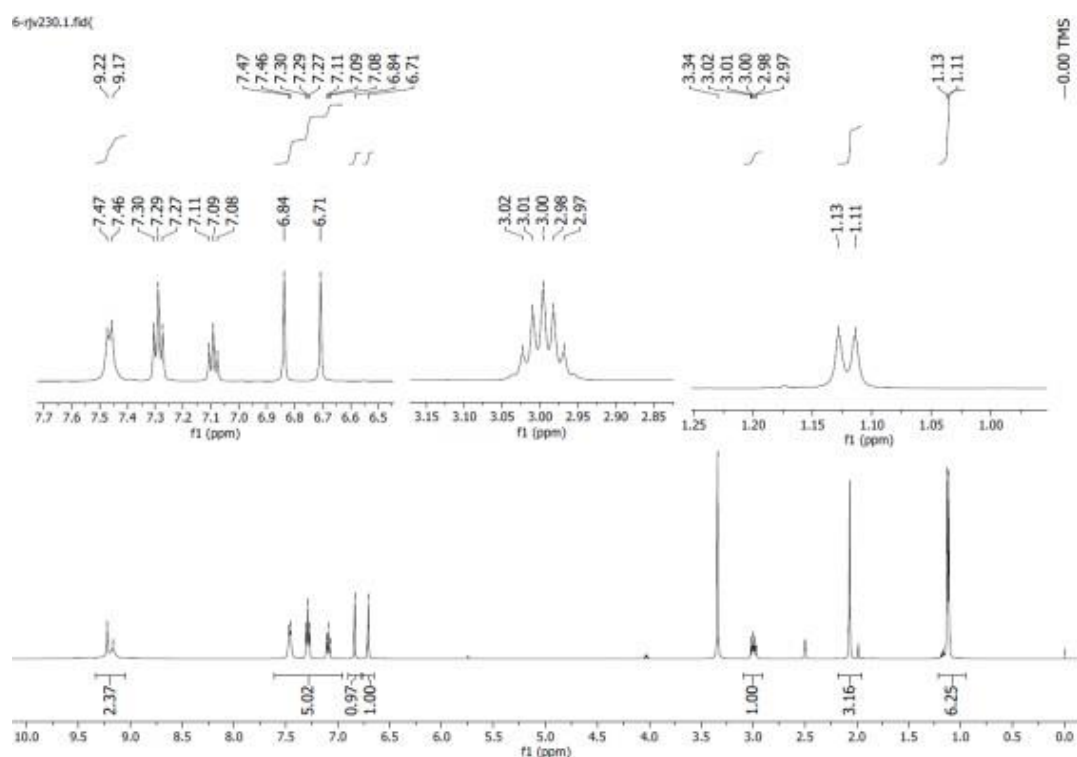


Figura 44: Espectro de RMN de ^1H da N-fenil-N'-(5-isopropil-2-metil-4-hidroxifenil)tioureia.

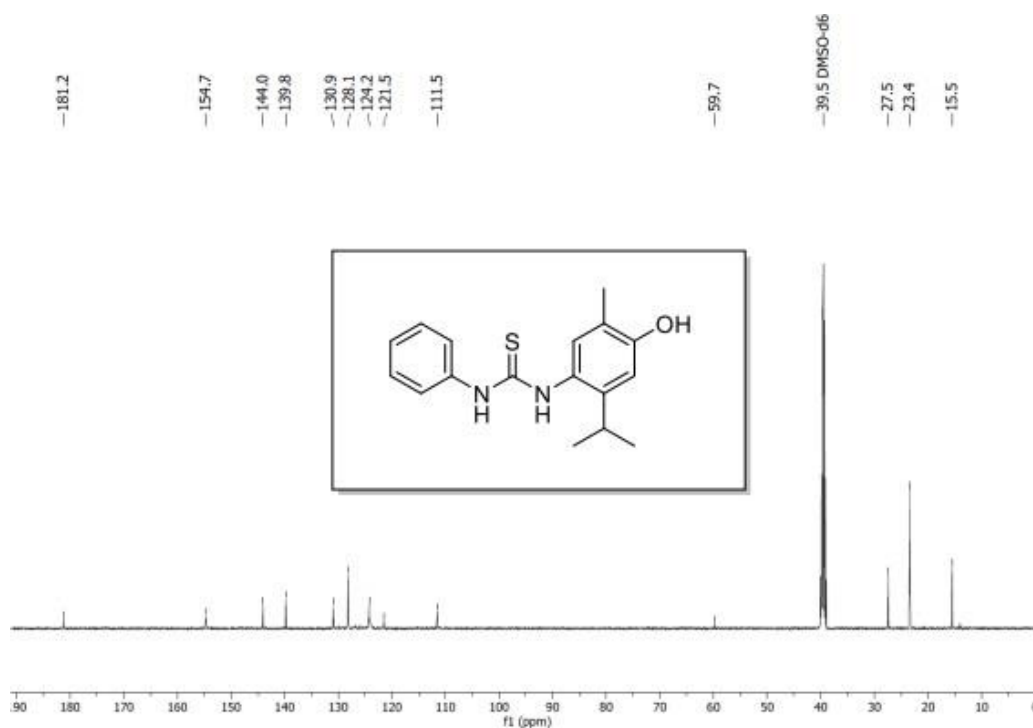


Figura 45: Espectro de RMN de ^{13}C do N-fenil-N'-(5-isopropil-2-metil-4-hidroxiifenil)tioureia.

O espectro confirma de forma coerente a estrutura proposta: o sinal em ~ 181 ppm no ^{13}C corresponde ao carbono tiocarbonílico (C=S), característico de tioureias, enquanto os sinais entre 155 e 111 ppm referem-se aos carbonos aromáticos dos dois anéis (o anel fenólico substituído e o anel fenil ligado ao nitrogênio). No espectro de RMN de ^1H , observam-se duas regiões aromáticas distintas: um conjunto de multipletos entre 7,1 e 7,5 ppm (integração compatível com cinco hidrogênios) atribuível ao anel fenil ligado ao nitrogênio, e sinais entre 6,7 e 6,9 ppm correspondentes aos dois hidrogênios restantes do anel fenólico (o padrão e as constantes de acoplamento são compatíveis com um anel 1,2,4-substituído). Aparecem ainda dois sinais de prótons: um sinal deslocado em torno de 9,2 ppm, consistente com um NH próximo ao grupo tioureia, e um sinal em 5,0 ppm compatível com o H da hidroxila fenólica (OH). Na região alifática, o metino da isopropila surge como um septeto em torno de 3,0 ppm (1H), enquanto as duas metilas isopropílicas aparecem como dubleto em 1,1 ppm (6H). Um sinal singuleto em 2,4 ppm corresponde à metila ligada ao anel aromático (CH_3 do carvacrol). No ^{13}C , os sinais alifáticos entre 26 e 16 ppm correspondem ao carbono metínico e às metilas da isopropila e ao CH_3 aromático.

4. Conclusão

O presente trabalho permitiu aprofundar de maneira significativa a compreensão da reatividade do timol e do carvacrol em condições de substituição eletrofílica aromática, especialmente no contexto das reações de nitração. A combinação de estudos experimentais e cálculos teóricos possibilitou esclarecer aspectos mecanísticos antes pouco discutidos na literatura, destacando a relevância do cátion de Zundel como espécie chave na estabilização e evolução do intermediário cátion arênio durante o processo nitrante. A análise energética desses estados de transição contribuiu para uma visão mais precisa das diferenças de reatividade entre os dois monoterpenos estudados.

A investigação do comportamento químico de diferentes nitratos metálicos evidenciou que sua atuação como agentes nitrantes está intimamente ligada às características ácido-base de Lewis desses cátions. A interpretação dos rendimentos e da ocorrência de dinitração à luz da teoria dos ácidos duros e moles permitiu estabelecer correlações entre a natureza do cátion, sua polarização da ligação N–O e a eficiência global da nitração, oferecendo um modelo racional para a escolha de sistemas reacionais mais seletivos.

Outro avanço relevante diz respeito à elucidação estrutural do chamado 4-nitrosotimol. Com base nos deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de carbono, em especial o sinal característico em 187 ppm, foi possível propor que essa espécie é mais adequadamente descrita por sua forma oxima, resultante de um equilíbrio tautomérico nitroso/oxima. Tal interpretação contribuiu para corrigir uma atribuição recorrente na literatura e fortalece o entendimento estrutural dos derivados nitrosados em *para* de fenóis.

Finalmente, este estudo levou à obtenção de novas benzoxazinas e tioureias inéditas derivadas tanto do timol quanto do carvacrol, expandindo o repertório sintético desses monoterpenoides e abrindo possibilidades para futuras investigações sobre suas propriedades químicas, espectroscópicas e potenciais aplicações.

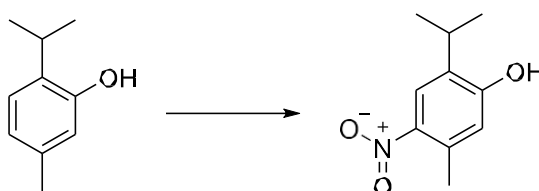
Parte experimental

Materiais e Métodos

Os espectros de infravermelho (IV) foram obtidos em um equipamento FTIR Modelo IRAffinity-1 da Marca Shimadzu, com números de onda em cm^{-1} , como suporte sólido, usou-se pastilhas de KBr previamente calcinadas. Os espectros de RMN de ^1H (500 MHz) e ^{13}C (125 MHz) foram obtidos em um aparelho Bruker Avance e os deslocamentos químicos (δ) são apresentados em ppm, usando-se como padrão interno o tetrametilsilano (TMS) e, como solventes, usou-se clorofórmio deuterado (CDCl_3) e dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6). No capítulo de título “materiais e métodos” os sinais de RMN de ^1H (500 MHz) são apresentados junto ao indicativo de sua multiplicidade (s, singleto; d, dubleto; dd, duplo dubleto; ddd, duplo-duplo dubleto; t, tripleto; q, quarteto; hept, hepteto; m, multipletto; sl, sinal largo) e constantes de acoplamento (J) em Hz.

As separações por cromatografia em coluna (cc) foram realizadas utilizando-se sílica-gel Merck (60 mesh) e, como eluentes, misturas de hexano e acetato de etila previamente destilados. As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas usando-se placas de sílica-gel 60F254/0,2 mm suportada em alumínio (Merck). Para relevar, usou-se irradiação com luz UV (254 e 366 nm). Por fim, a medida dos pontos de fusão foi realizada em equipamento da Microquímica modelo MQAPF 301.

Síntese de 2-Isopropil-5-metil-4-nitrofenol



Em um balão de 25 mL, foram adicionados timol (249 mg, 1,66 mmol) e 10 mL de ácido acético. O meio reacional foi agitado em banho de gelo. 70 μL de HNO_3 70% foram adicionados em 3 porções (20 μL + 20 μL + 30 μL) e a solução adquiriu coloração alaranjada. O meio reacional foi aquecido lentamente até a temperatura ambiente. A reação foi então interrompida pela adição de gelo. O constituinte de interesse foi então extraído da solução aquosa com 2x15 mL de diclorometano. A solução orgânica foi lavada com 10 mL de salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido em evaporador rotativo a pressão reduzida. O óleo obtido foi impregnado em sílica e submetido à cromatografia em coluna com gradiente de polaridade crescente (eluente: hexano/acetato de etila). Um sólido amarelado (0,0565 g).

Rendimento: 29%

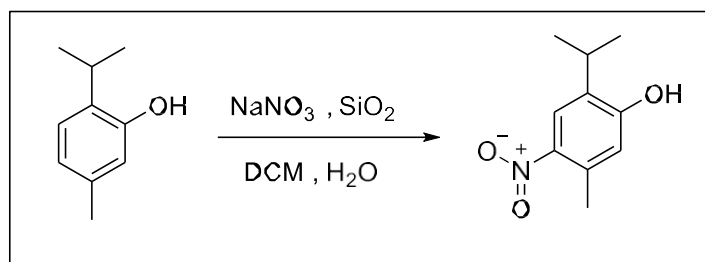
PF: 129-130 $^\circ\text{C}$.

IR (cm^{-1}) \square =3410, 2966, 2935, 2873, 1620, 1573, 1523, 1477, 1450, 1330, 1257, 1226, 1180, 902, 852, 756, 621.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (d, 6H, $J = 6,9\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,57 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,19 (hept, 1H, $J = 6,9\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6,67 (s, 1H); 8,00 (s, 1H).

^{13}C NMR (127MHz, CDCl_3) δ : 157,3; 142,4; 134,5; 133,6; 124,7; 118,8; 27,02; 22,35; 21,18.

Síntese de 2-Isopropil-5-metil-4-nitrofenol



Procedimento geral: Em um balão de 50mL pesou-se 1 mmol (150,2mg) de timol, 3,6 mmol (490mg) de bissulfato de potássio, 3,85mmol (327mg) de nitrato de sódio anidro, 0,3800g de sílica flash, 380 μL de água destilada e 3mL de diclorometano. A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 2h. Após este tempo, a mistura foi filtrada e lavada com 10mL de DCM. O solvente foi retirado com o uso de evaporador rotativo à pressão reduzida e um óleo laranja foi obtido, sobre este óleo, adicionou-se então 5mL de éter de petróleo e observou-se a formação de um precipitado amarelo. Com uma pipeta, retirou-se o sobrenadante. O sólido obtido foi lavado com 5mL de éter de petróleo.

Rendimento : 35%

PF: 130.2 – 132.1 °C.

IR (cm^{-1}) $\tilde{\nu}$: 3332, 2962, 2935, 2873, 1620, 1573, 1523, 1481, 1450, 1315, 1257, 1215, 1180, 902, 852, 852, 756, 621.

RMN ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1,26 (d, 6H, J = 6,9Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,57 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,19 (hept, 1H, J = 6,9Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5,76 (s, 1H, $-\text{OH}$); 6,66 (s, 1H); 8,00 (s, 1H).

RMN ^{13}C NMR (127MHz, CDCl_3): δ = 157,3; 142,4; 134,6; 133,6; 124,7; 118,8; 27,0; 22,4; 21.2.

Síntese de 2-isopropil-5-metilbenzo-1,4-quinona 4-oxima

Método A

Procedimento geral: Em um reator mecanoquímico inox de 12mL adicionou-se 1mmol de timol (150mg), 1 esferas de 10mm de inox, 3,85 mmol (327mg) de nitrato de sódio e 3,6mmol (490mg) bissulfato de potássio. O meio reacional foi submetido a moagem por 3h, a 300 RPM, até o consumo do reagente. Posteriormente, o meio reacional foi retirado do reator com auxílio de diclorometano e filtrado para separar a solução orgânico da sílica. O solvente foi então retirado com o uso de evaporador rotativo à pressão reduzida. O óleo laranja obtido foi impregnado em sílica e submetido a cromatografia em coluna eluida com gradiente crescente de polaridade. Como resultado, obteve-se um sólido amarelo (0,0358 g)

Rendimento: 20%

PF: 150 – 152 °C (decompõe)

IR (cm⁻¹) $\tilde{\nu}$: 3178, 3066, 2958, 2920, 2846, 2792, 1639, 1604, 1570,1438, 1381, 1242, 1056, 1014, 1002, 906, 852.

RMN ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,14 (d, 6H, J = 6,9 Hz, -CH(CH₃)₂); 2,19 (s, 3H, -CH₃); 3,10 (hept, 1H, J = 6,9Hz, -CH(CH₃)₂); 6,33 (s, 1H); 7,54(s, 1H); 9,36 (s, 1H, -OH);

RMN ¹³C NMR (CDCl₃): δ =187,2; 151,1; 149,6; 145,8; 129,7; 118,3; 26,9; 21,9; 17,1.

Método B

A uma solução de carvacrol ou timol (3,00 g, 0,02 mol) em álcool etílico absoluto (20 ml), foi adicionado ácido clorídrico concentrado (20 ml). A mistura foi resfriada a 0°C e nitrito de sódio (1,0 g; 0,015 mol) foi adicionado continuamente e lentamente em pequenas porções durante 1 h. A mistura foi mantida sob agitação magnética durante todo o processo de adição. Observou-se que a solução assumiu cor marrom e rapidamente um precipitado verde começou a se formar. Em 1h todo o nitrito foi adicionado, então a mistura foi transferida para um béquer de 250 ml contendo 120 ml de gelo e observou-se a precipitação de um sólido amarelo claro. O sólido foi filtrado a vácuo, lavado com água gelada e recristalizado em etanol. O trabalho original (RAJPUT et al, 2017) relata obtenção do produto com 75% de rendimento tanto para o timol quanto para o carvacrol, entretanto, durante a reprodução do método relatado, observou-se que o produto é sensível ao calor e à luz, o que levou a maior dificuldade de obtenção do produto no mesmo rendimento relatado. Os rendimentos observados variaram entre 60 e 70% tanto para o timol quanto para o carvacrol.

Rendimento: 20%

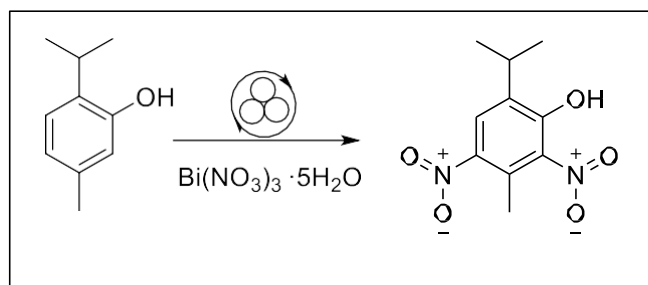
PF: 150 – 152 °C (decompõe)

IR (cm⁻¹) $\tilde{\nu}$: 3178, 3066, 2958, 2920, 2846, 2792, 1639, 1604, 1570,1438, 1381, 1242, 1056, 1014, 1002, 906, 852.

RMN ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,14 (d, 6H, J = 6,9 Hz, -CH(CH₃)₂); 2,19 (s, 3H, -CH₃); 3,10 (hept, 1H, J = 6,9Hz, -CH(CH₃)₂); 6,33 (s, 1H); 7,54(s, 1H); 9,36 (s, 1H, -OH);

RMN ¹³C NMR (CDCl₃): δ =187,2; 151,1; 149,6; 145,8; 129,7; 118,3; 26,9; 21,9; 17,1.

Síntese de 6-isopropil-3-metil-2,4-dinitrofenol



Procedimento geral: Em um reator inox de 12mL adicionou-se 1mmol (0,4855g) de nitrato de bismuto pentahidratado ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$), 1mmol (0,1500g) de timol ,0,5000g de sílica flash, 1mmol (0,1372g) de bissulfato de potássio e uma esfera inox de 10mm. O meio reacional foi então submetido a moagem a 500RPM para homogeneizar a mistura de sólidos. Posteriormente, adicionou-se 155 μL de carvacrol e, em seguida, o meio reacional foi submetido a 10h de moagem a 300RPM. Após este tempo o material contido no reator foi retirado com auxílio de solvente (DCM) e filtrado para separação da sílica. A amostra foi então impregnada em sílica gel e submetida a separação por cromatografia em coluna, inicialmente eluindo apenas com hexano seguidas por misturas de hexano e acetato 1%, 5% e finalizando com 10%. Obtem-se um óleo amarelo de massa 0,0433g.

Rendimento : 18%.

IR (cm^{-1}) $\bar{\nu}$ = 3421,72; 2970,38; 1654,92; 1543,05; 1334,74; 1238,20; 1180,44; 1143,57.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) : δ 1,29 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,60 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3,41 (hept, 1H, $J = 7\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7,91 (s, 1H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ = 154,0; 138,8; 144,1; 128,8; 127,2; 118,8; 27,5; 22,0; 16,7.

Nitração carvacrol

Em um balão de 25 mL, carvacrol (249 mg, 1,66 mmol) e 10 mL de ácido acético foram adicionados. O meio reacional foi agitado em banho de gelo. 70 μ L de HNO₃ 70% foram adicionados em 3 porções (20 μ L + 20 μ L + 30 μ L) e a solução assumiu uma coloração laranja. O meio reacional foi aquecido lentamente até a temperatura ambiente. A reação foi então interrompida pela adição de gelo. O constituinte de interesse foi então extraído da solução aquosa com 2x15 mL de diclorometano. A solução orgânica foi lavada com 10 mL de salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido em evaporador rotativo a pressão reduzida. O óleo obtido foi impregnado em sílica e submetido à cromatografia em coluna com gradiente de polaridade crescente (eluente: hexano/acetato de etila).

Foram obtidos 3 produtos, 2-metil-5-isopropil-4-nitrofenol, 3-isopropil-6-metil-2,4-dinitrofenol, 3-isopropil-6-metil-2-nitrofenol, cujos dados espectroscópicos são apresentados a seguir.

2-metil-5-isopropil-4-nitrofenol

Rendimento: 20%

PF: 67-69 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1,25 (d, 6H, J = 6,9Hz, -CH(CH₃)₂); 2,25 (s, 3H, -CH₃); 3,60 (hept, 1H, J = 6,9Hz, -CH(CH₃)₂); 5,64 (s, 1H, -OH); 6,82 (s, 1H); 7,72 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ : 158,1; 144,3; 142,3; 128,0; 122,6; 113,3; 28,5; 23,6; 15,3

3-isopropil-6-metil-2,4-dinitrofenol

Rendimento 4%

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,40 (d, 6H, J = 7 Hz, -CH(CH₃)₂); 2,34 (s, 3H, -CH₃); 3,26 (hept, 1H, J = 7 Hz, -CH(CH₃)₂); 7,59 (s, 1H);

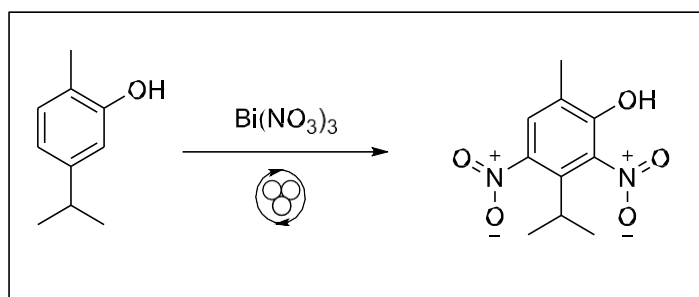
RMN de ¹³C (127 MHz, CDCl₃) δ : 151,5; 144,4; 138,6; 134,9; 129,5; 127,2; 29,8; 20,7; 15,8.

3-isopropil-6-metil-2-nitrofenol

Rendimento 15%.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (d, 6H, $J = 5$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,27 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,45 (hept, 1H, $J = 5$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6,88 (d, 1H, $J = 5$ Hz); 7,29 (d, 1H, $J = 5$ Hz); 9,30 (s, 1H);

Síntese de 5-isopropil-2-metil-4,6-dinitrofenol



Procedimento geral: Em um reator inox de 12mL adicionou-se 1mmol (0,4855g) de nitrato de bismuto pentahidratado ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$), 0,5000g de sílica flash, 1mmol (0,1375g) de bissulfato de potássio e uma esfera inox de 10mm. O meio reacional foi então submetido a moagem a 500RPM para homogeneizar a mistura de sólidos. Posteriormente, adicionou-se 155 μL de carvacrol e, em seguida, o meio reacional foi submetido a 5h de moagem a 300RPM. Após este tempo o material contido no reator foi retirado com auxílio de solvente (DCM) e filtrado para separação da sílica. A amostra foi então impregnada em sílica gel e submetida a separação por cromatografia em coluna, inicialmente eluindo apenas com hexano seguidas por misturas de hexano e acetato 1%, 5% e finalizando com 10%.

Rendimento: 39%.

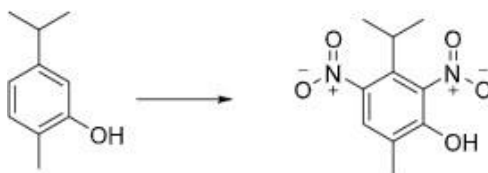
PF: 107 – 110 °C.

IR (cm^{-1}) $\tilde{\nu}$: 3437, 2978, 2931, 2877, 1624, 1570, 1535, 1489, 1465, 1427, 1365, 1296, 1234, 1188, 1149, 925.

RMN $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1,40 (d, 6H, $J = 7$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,34 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,26 (hept, 1H, $J = 7\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 7,59 (s, 1H).

RMN ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): δ = 151,5; 144,4; 138,6; 134,9; 129,5; 127,2; 29,8; 20,7; 15,8.

Nitração do carvacrol com suporte sólido



Procedimento geral: Em um balão de 125 mL, foram pesados 1,5032 g de carvacrol, 3,3041 g de nitrato de sódio, 4,9555 g de bissulfato de potássio e 3,8827 g de sílica gel. Em seguida, foram adicionados 3,8 mL de água destilada e 15 mL de DCM. O sistema foi submetido a 1 h de agitação mecânica e, em seguida, filtrado, e a sílica foi lavada com 5 mL de DCM e 5 mL de etanol. O óleo de laranja obtido foi impregnado em sílica e submetido à cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária.

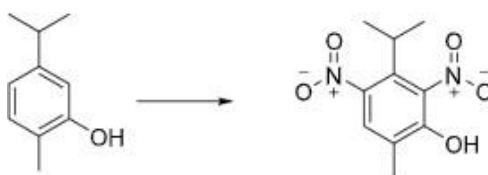
Rendimento: 55%.

IR (cm⁻¹) $\tilde{\nu}$: 3437, 2978, 2931, 2877, 1624, 1570, 1535, 1489, 1465, 1427, 1365, 1296, 1234, 1188, 1149, 925.

RMN ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (d, 6H, J = 7 Hz, -CH(CH₃)₂); 2,34 (s, 3H, -CH₃); 3,26 (hept, 1H, J = 7Hz, -CH(CH₃)₂), 7,59 (s, 1H).

RMN ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ = 151,5; 144,4; 138,6; 134,9; 129,5; 127,2; 29,8; 20,7; 15,8.

Síntese de 5-isopropil-2-metil-4,6-dinitrofenol



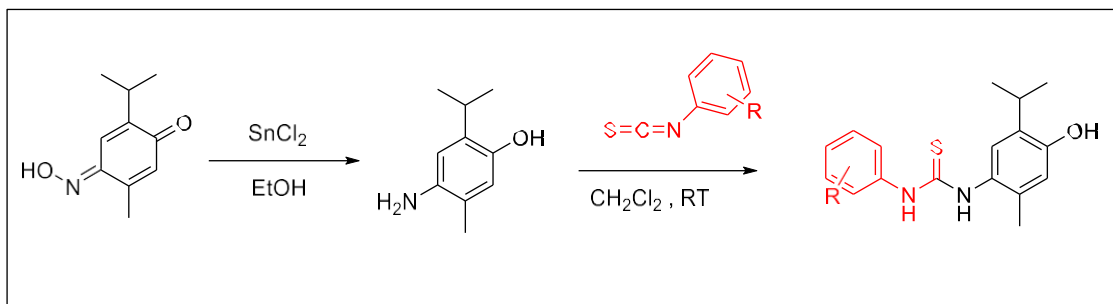
Carvacrol (255 μ L, 1,66 mmol) e 10 mL de ácido acético foram adicionados a um balão de 50 mL. A mistura foi agitada em banho de gelo. Em seguida, 20 μ L de ácido nítrico a 70% foram adicionados lentamente. A mistura tornou-se amarela após as primeiras adições de ácido nítrico e, posteriormente, a cor mudou para um tom alaranjado. A mistura foi mantida em agitação por 3,5 h e, em seguida, 10 mL de água destilada gelada foram adicionados. A substância de interesse foi extraída com 2 x 15 mL de DCM. A solução orgânica foi então lavada com 10 mL de salmoura e seca com sulfato de magnésio anidro. A amostra foi impregnada em sílica gel e submetida à cromatografia em coluna e eluída com gradiente de polaridade crescente. Obteve-se um sólido amarelado (0,0596 g).

Rendimento: 25%.

IR (cm⁻¹) $\tilde{\nu}$: = 3437, 2978, 2931, 2877, 1624, 1570, 1535, 1489, 1465, 1427, 1365, 1296, 1234, 1188, 1149, 925.

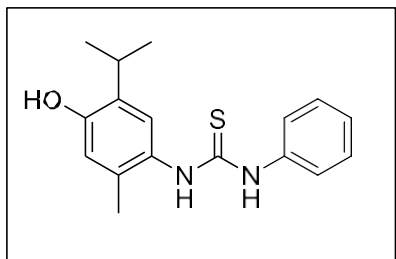
RMN ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (d, 6H, J=10Hz, -CH(CH₃)₂); 2,34 (s, 3H, -CH₃); 3,26 (hept, 1H, J = 10Hz, -CH(CH₃)₂); 7,59 (s, 1H).

Síntese de tioureas derivadas do timol e do carvacrol



Procedimento geral: Em um balão de 50mL adicionou-se 1 equivalente de 2-isopropil-5-metil-p-benzoquinona-4-oxima, 3 equivalentes de cloreto de estanho dihidratado e 5mL de acetato de etila. O meio reacional foi submetido a refluxo a 80°C por 1h30min até o consumo do reagente. Após este tempo, o balão foi resfriado até a temperatura ambiente. Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio até atingir pH= 7. Há a formação de precipitado branco de sal de estanho. O meio reacional é então filtrado a vácuo. Da mistura aquosa é extraído o constituinte orgânico de interesse com 3x10mL de diclorometano. A solução orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro e filtrado. À solução orgânica adicionou-se então 1 equivalente de tiocianato de fenila. A mistura foi então submetida a agitação à temperatura ambiente por 1h até o consumo da amina. Após 1h, o solvente foi retirado com o uso de evaporador rotativo à pressão reduzida. Um sólido branco é obtido, este foi então lavado com éter de petróleo para retirada do isotiocianato residual.

1-(4-hidroxi-5-isopropil-2-metilfenil)-3-feniltioureaia



Procedimento geral: Usou-se 0,1793g (1mmol) de 2-isopropil-5-metil-p-benzoquinona-4-oxima, 0,6753g (3mmol) de cloreto de estanho e 125 μ L de isotiocianato de fenila. Massa obtida : 0,0962g

Rendimento: 32%

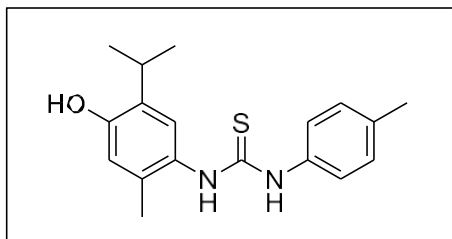
P.F.: 190 – 192 °C

IR (cm⁻¹) $\tilde{\nu}$: 3275,13; 3232,70; 2958,80; 1539,20; 1504,48; 1411,89; 1257,59; 1211,30; 1184,29; 1045,42; 694,37.

RMN $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,13 (d, 6H, $J = 6\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,10 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,13 (hept, 1H, $J = 7\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6,62 (s, 1H); 6,89 (s, 1H); 7,10 (dd, 1H, $J=7\text{Hz}$); 7,30 (dd, 1H, $J=7\text{Hz}$); 7,45 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$); 9,12 (sl, 2H); 9,20 (s, 1H).

RMN ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 181,0$; 153,5; 140,1; 133,4; 132,4; 128,7; 126,2; 124,7; 116,9; 112,9; 26,6; 22,9; 18,0.

1-(4-hidroxi-5-isopropil-2-metilfenil) -3-(p-toluil) tiourea



Procedimento geral: Usou-se 0,1795g (1mmol) de 2-isopropil-5-metil-p-benzoquinona-4-oxima, 0,6759g (3mmol) de cloreto de estanho e 0,1337g de isotiocianato-4-metilbenzo. Massa obtida: 0,0962g

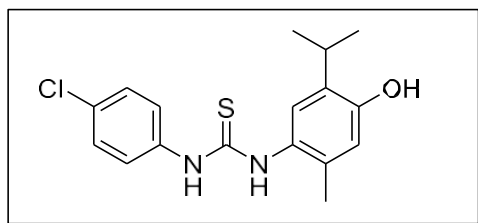
P.F.: 171 – 173 °C

IR (cm-1) $\bar{\nu}$ = 3259,70, 3170,97, 1543,05, 1512,19, 1411,89, 1261,45, 1207,44, 1184,19,

RMN $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,21$ (d, 6H, $J = 7\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,09 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 2,26(s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,12 (hept, 1H, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6,62 (s, 1H); 6,88 (s, 1H); 7,10 (d, 2H, $J= 8\text{Hz}$); 7,30 (d, 2H, $J= 8\text{Hz}$); 9,02 (sl, 2H); 9,19 (s, 1H).

RMN ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 180,5$; 152,9; 137,0; 133,5; 132,9; 131,9; 128,7; 125,7; 124,2; 116,3; 26,1; 22,4; 20,5; 17,5.

1-(4-clorofenil) -3-(4-hidroxi-5-isopropil-2-metilfenil) tiourea



Procedimento geral: Usou-se 0,1795g (1mmol) de 2-isopropil-5-metil-p-benzoquinona-4-oxima, 0,6759g (3mmol) de cloreto de estanho e 0,1337g de isotiocianato-4-clorobenzeno. Massa obtida:0,1002 g

Rendimento: 30%

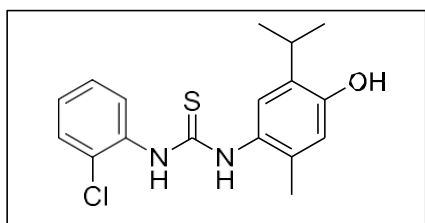
P.F.: 180 – 183 °C

IR (cm-1) $\bar{\nu}$ = 3255,84, 3170,97, 2958,80, 1589,34, 1543,05, 1492,90, 1408,04, 1257,59, 1207,44, 1091,71.

RMN $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,13$ (d, 6H, $J = 7\text{Hz}$); 2,10 (s, 3H); 3,11 (hept, 1H, $J = 7\text{Hz}$); 6,63 (s, 1H); 6,88 (s,1H); 7,34 (d, 2H, $J = 8,5\text{Hz}$); 7,49 (d, 2H, $J = 8,5\text{Hz}$); 9,22 (sl, 2H).

RMN ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 181,1; 153,6; 139,2; 133,4; 132,5; 129,1, 128,5; 126,1; 120,3; 116,9; 26,7; 22,9; 18,0.

1-(2-clorofenil) -3-(4-hidroxi-5-isopropil-2-metilfenil) tiourea



Procedimento geral: Usouse 0,1795g (1mmol) de 2-isopropil-5-metil-p-benzoquinona-4-oxima, 0,6759g (3mmol) de cloreto de estanho e 0,1337g de isotiocianato-2-clorobenzeno. Massa obtida:0,0825 g

Rendimento: 25%

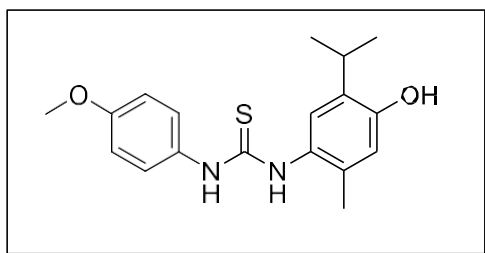
P.F.: 175 – 177 °C

IR (cm-1) $\bar{\nu}$ = 3332,99, 3236,55, 3170,97, 2954,95, 1539,20, 1253,73, 1215,15, 1176,58.

RMN ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,14 (d, 6H, J = 7Hz); 2,13 (s, 3H); 3,14 (hept, 1H, J = 7Hz); 6,66 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,20 (ddd, 1H, J = 1,5Hz; J = 7,5Hz); 7,30 (ddd, 1H, J = 1,5Hz; J = 7,5Hz); 7,45 (dd, 1H, J = 1,5Hz; J = 7,5Hz); 7,70 (dd, 1H, J = 1,5Hz; J = 7,5Hz); 9,28 (sl, 1H); 9,40 (sl, 1H).

RMN ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 181,0; 153,4; 136,7; 133,3; 132,2; 129,5; 129,2; 127,1; 127,0; 125,8; 116,5; 26,2; 22,4; 17,4.

1-(4-hidroxi-5-isopropil-2-metilfenil) -3-(4-metoxifenil) tiourea



Procedimento geral: Usouse 0,1795g (1mmol) de 2-isopropil-5-metil-p-benzoquinona-4-oxima, 0,6759g (3mmol) de cloreto de estanho e 0,1337g de isotiocianato-4-metoxibenzeno. Massa obtida:0,0891 g

Rendimento: 27%

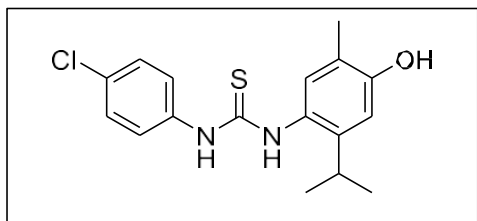
P.F.: 174 – 177 °C

IR (cm-1) $\bar{\nu}$ = 3271.27, 3174.83, 2958.80, 1543.05, 1512.19, 1411.89, 1242.16, 1211.30, 1180.44, 1033.85, 829,39.

RMN ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,13 (d, 6H, J = 7Hz); 2,09 (s, 3H); 3,12 (hept, 1H, J = 7Hz); 6,62 (s, 1H); 6,87 (d, 2H, J = 7Hz); 6,88 (s, 1H); 7,27 (d, 2H, J = 7Hz); 8,95 (sl, 2H); 9,18 (s, 1H).

RMN ^{13}C NMR (127MHz, DMSO- d_6): $\delta = 180,8; 156,5; 152,9; 133,0; 132,4; 131,9; 128,7; 126,3; 125,7; 116,4; 113,5; 26,2; 22,4; 17,5.$

1-(4-clorofenil) -3-(4-hidroxi-2-isopropil-5-metilfenil) tioureaia



Procedimento geral: Procedimento geral: Usou-se 0,1795g (1mmol) de 2-isopropil-5-metil-p-benzoquinona-4-oxima, 0,6759g (3mmol) de cloreto de estanho e 0,1337g de isotiocianato-4-clorobenzeno. Massa obtida: 0,1077 g

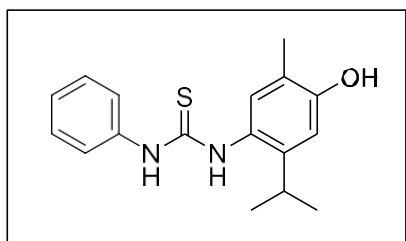
Rendimento: 32%

P.F.: 181 – 183 °C

RMN ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,12$ (d, 6H, $J = 7\text{Hz}$); 2,07 (s, 3H); 2,99 (hept, 1H, $J = 7\text{Hz}$); 6,72 (s, 1H); 6,83(s, 1H); 7,33 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$); 7,52 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$); 9,24 (sl, 1H); 9,36 (sl, 1H).

RMN ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 181,7; 155,2; 144,5; 139,5; 131,3; 128,3; 126,1; 122,0; 112,0; 27,9; 23,9; 16,0.$

1-(4-hidroxi-2-isopropil-5-metilfenil) -3-feniltioureaia



Procedimento geral: Procedimento geral: Usou-se 0,1795g (1mmol) de 2-metil-5-isopropil-p-benzoquinona-4-oxima, 0,6759g (3mmol) de cloreto de estanho e 0,1351g de isotiocianato de fenila. Massa obtida:0,0818 g

Rendimento: 27%

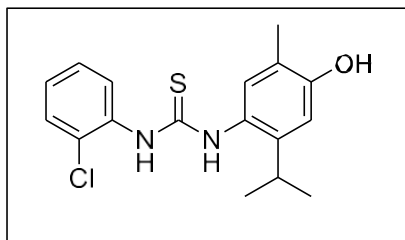
P.F.: 173,8 – 174,8 °C

IR (cm^{-1}) $\tilde{\nu}$: 3309.85, 3174.83, 2970.38, 1539.20, 1408.04, 1354.03, 1257.59, 1213.58, 1184.29, 1145.72, 1037.70, 694.37.

RMN ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta 1,12$ (d, 6H, $J = 6\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,10 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,00 (hept, 1H, $J = 7\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6,71 (s, 1H); 6,84 (s, 1H); 7,09 (dd, 1H, $J=7\text{Hz}$); 7,29 (dd, 1H, $J=7\text{Hz}$); 7,45 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$); 9,17 (sl, 2H); 9,22 (s, 1H).

RMN ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 181,7; 155,2; 144,5; 140,3; 131,4; 128,6; 124,7; 121,9; 112,0; 27,9; 23,9; 16,0.$

1-(2-clorofenil) -3-(4-hidroxi-2-isopropil-5 metilfenil)tioureaia



Procedimento geral: Usou-se 0,1795g (1mmol) de 2-metil-5-isopropil-p-benzoquinona-4-oxima, 0,6759g (3mmol) de cloreto de estanho e 0,1337g de isotiocianato-2-clorobenzeno. Massa obtida:0,0535 g

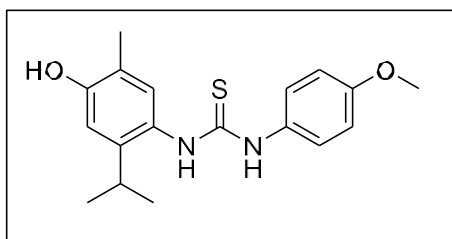
Rendimento: 16%

P.F.: 176-177 °C.

RMN ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,14 (d, 6H, J = 7Hz, -CH(CH₃)₂); 2,08 (s, 3H, -CH₃); 3,06 (hept, 1H, J = 7Hz, -CH(CH₃)₂); 6,74 (s, 1H); 6,89 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, J=5Hz); 7,31 (dd, 1H, J=5Hz); 7,46 (d, 1H, J=5Hz); 7,70(d, 1H, J=5Hz); 9,29 (s, 1H); 9,42 (s, 1H).

RMN ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 181,5; 154,9; 144,1; 136,8; 130,8; 129,4, 129,1; 127,0; 126,9; 121,7; 111,7; 27,5; 23,5; 15,5.

1-(4-hidroxi-2-isopropil-5-metilfenil) -3-(4-metoxifenil) tioureaia



Procedimento geral: Usou-se 0,1795g (1mmol) de 2-metil-5-isopropil-p-benzoquinona-4-oxima, 0,6759g (3mmol) de cloreto de estanho e 0,1337g de isotiocianato-4-metoxibenzeno. Massa obtida:0,0957g

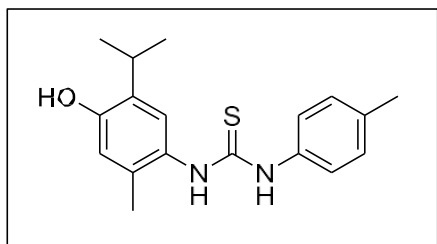
Rendimento: 29%

P.F.: 183,5 – 185 °C

IR (cm⁻¹) $\tilde{\nu}$: 3309,85, 3178,69, 2970,38, 1593,20, 1543,05, 1512,19, 1408,04, 1296,16, 1242,16, 1211,30, 1029,99, 829,39.

RMN ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,12 (d, 6H, J = 7Hz, -CH(CH₃)₂); 2,07 (s, 3H, -CH₃); 2,99 (hept, 1H, J = 7Hz, -CH(CH₃)₂); 3,73 (s, 3H, -CH₃); 6,70 (s, 1H); 6,83 (s, 1H); 6,87 (d, 1H, J=8Hz); 7,27 (d, 1H, J=8Hz); 9,00 (sl, 2H); 9,22 (s, 1H).

RMN ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 181,4; 156,5; 154,7; 144,0; 132,5; 130,9; 126,4; 121,5; 113,4; 111,6; 55,2; 27,4; 23,4; 15,5.



Procedimento geral: Procedimento geral: Usou-se 0,1795g (1mmol) de 2-metil-5-isopropil-p-benzoquinona-4-oxima, 0,6759g (3mmol) de cloreto de estanho e 0,1337g de isotiocianato de fenila. Massa obtida:0,1048 g

Rendimento: 33%

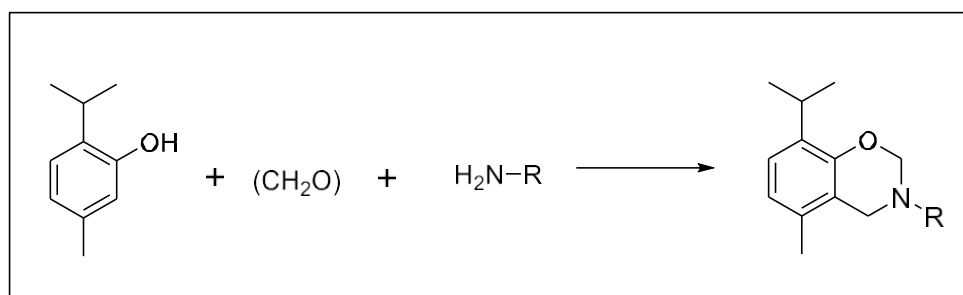
P.F.: 162 – 171 °C

IR (cm⁻¹) $\tilde{\nu}$ = 3313,71, 2958,80, 2924,09, 1743,65, 1593,20, 1543,05, 1408,04, 1261,45, 1207,44.

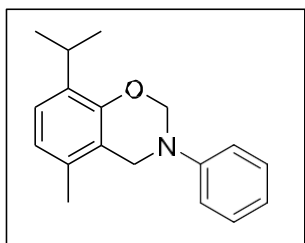
RMN ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,11 (d, 6H, J = 7Hz, -CH(CH₃)₂), 2,07 (s, 3H, -CH₃), 2,26(s, 3H, -CH₃), 2,98 (hept, 1H, J=7Hz, -CH(CH₃)₂), 6,70 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,10 (d, 2H, J= 8Hz), 7,29 (d, 2H, J= 8Hz), 9,03 (sl, 2H), 9,22 (s, 1H).

RMN ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 181,2; 154,7; 146,8; 144,0; 137,1; 133,5; 130,9; 128,6; 121,5; 117,8; 111,5; 27,4; 23,4; 20,5; 15,5.

Síntese de benzoxazinas derivadas do timol e do carvacrol



Em um balão de 25ml adicionou-se 5mmol de timol ou carvacrol, 5mmol de uma amina e 10mmol de paraformaldeído. O sistema foi submetido a aquecimento a 110°C obtendo-se um óleo laranja. Este óleo é então impregnado em sílica flash e submetido a cromatografia em coluna de sílica utilizando-se como eluente hexano.



Procedimento geral: Timol (4mmol, 0,601g), anilina (364 μ L, 4mmol) e paraformaldeído (0,243g, 8mmol). Sólido amarelo (0,6072g).

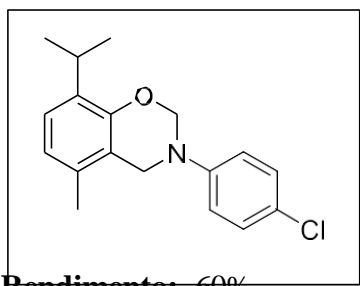
Rendimento: 56,7%

P.F.: 73-75 °C

IR (cm⁻¹) $\tilde{\nu}$ = 3406,29, 2958,80, 2927,94, 2870,08, 1600,92, 1496,76, 1454,33, 1373,72, 1249,87, 1222,87, 1041,56, 968,27.

RMN ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,17 (d, 6H, J = 7Hz); 2,17 (s, 3H); 3,23 (hept, 1H, J = 7Hz); 4,49 (s, 2H); 5,31 (s, 2H); 6,70 (d, 1H, J = 7,5); 6,90 (dd, 1H, 7,5Hz); 6,97 (d, 1H, 7,5Hz); 7,10 (d, 2H, J = 7,5Hz); 7,26 (dd, 2H, 7,5Hz).

RMN ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 151,8; 148,9; 134,3; 132,7; 129,4; 123,9; 122,0; 121,22; 119,2; 118,0; 78,6; 49,4; 26,4; 22,8; 18,2.



Procedimento geral: Timol (5mmol, 0,7515g), 4-cloroanilina (0,6383g, 5mmol) e paraformaldeído (0,243g, 10mmol). Tempo de reação: 2h. Sólido amarelo (0,9408g).

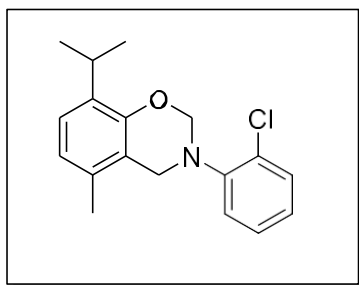
Rendimento: 60%

P.F.: 48-50 °C

IR (cm⁻¹) $\tilde{\nu}$ = 3448,72; 2951,09; 1581,63; 1492,90; 1373,32; 1249,87; 1219,01; 1041,56; 968,27; 821,68; 617,22

RMN ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = δ = 1,22 (d, 6H, J = 7, -CH(CH₃)₂); 2,21 (s, 3H); 3,26 (hept, 1H, J = 7Hz); 4,50 (s, 1H); 5,31 (s, 1H); 6,76 (d, 1H, J = 8Hz); 7,02 (d, 1H, J = 8Hz); 7,07 (d, 2H, J = 9Hz); 7,24 (d, 2H, J = 9Hz)

RMN ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 151,7; 147,5; 134,4; 132,7; 129,3; 126,2; 124,1; 122,2; 119,4; 118,8; 78,5; 49,6; 26,4; 22,8; 18,2.



Procedimento geral: Timol (5mmol, 0,7514g), 2-cloroanilina (550 μ L, 5mmol) e paraformaldeído (0,3066g, 10mmol). Tempo de reação: 2h. Sólido amarelo (0,6866g).

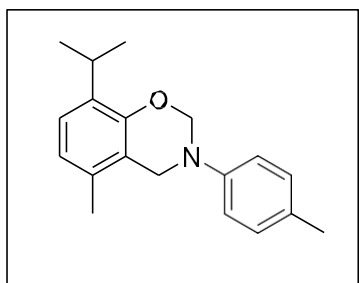
Rendimento: 46%

P.F.: 83-84 °C

IR (cm⁻¹) $\tilde{\nu}$ = 3460,30, 2958,80, 1581,63, 1481,33, 1442,75, 1377,17, 1249,87, 1219,01, 1107,14, 1037,70, 968,27, 763,81.

RMN ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,22 (d, 6H, J = 7Hz); 2,16 (s, 3H); 3,27 (hept, 1H, J = 7Hz); 4,49 (s, 2H); 5,28 (s, 2H); 6,75 (d, 1H, J = 8Hz); 7,01 (dd, 1H, J = 7Hz); 7,15 (ddd, 1H, J = 7Hz); 7,38 (ddd, 1H, J = 7Hz).

RMN ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 151,5; 147,0; 134,3; 132,8; 130,6; 128,8; 127,8; 124,9; 123,9; 122,9; 122,1; 119,1; 79,8; 49,9; 26,4; 22,9; 18,1.



Procedimento geral: Timol (5mmol, 0,g), 4-cloroanilina (0,g, 5mmol) e paraformaldeído (0,g, 8mmol). Tempo de reação: 2h. Sólido amarelo (1,1501g).

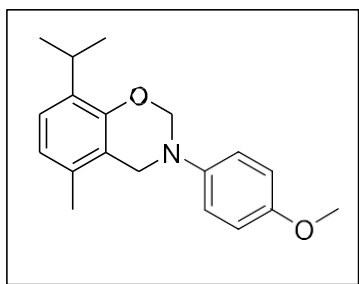
Rendimento: 80%

P.F.: 40-42°C

IR (cm⁻¹) $\tilde{\nu}$ = 3448,72, 2958,80, 1612,49, 1512,19, 1450,47, 1365,60, 1246,02, 1219,01, 1145,72, 1041,56, 968,27, 817,82.

RMN ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,17 (d, 6H, J = 7Hz); 2,16 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 3,23 (hept, 1H, 7Hz); 4,46 (s, 2H); 5,28 (s, 2H); 6,69 (d, 1H, J = 8Hz); 6,96 (d, 1H, J = 8Hz); 7,01 (d, 2H, J = 9Hz); 7,06 (d, 2H, J = 9Hz).

RMN ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 151,8; 146,7; 134,2; 132,7; 130,8; 129,9; 123,9; 121,9; 119,2; 118,5; 79,1; 49,7; 26,4; 22,8; 20,7; 18,2.



Procedimento geral: Timol (5mmol, 0,7510g), 4-metoxianilina (0,6158g, 5mmol) e paraformaldeído (0,3085g, 8mmol). Tempo de reação: 2h. Sólido amarelo (0,9850g).

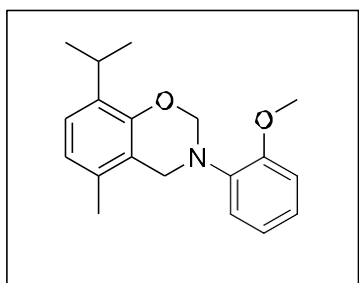
Rendimento: 66%

P.F.: 80-83°C

IR (cm⁻¹) $\tilde{\nu}$ = 3421.72, 2958.80, 1512.19, 1454.33, 1246.02, 1037.70, 968.27, 941.26, 810.10, 671.23.

RMN ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (d, 6H, J = 7Hz); 2,15 (s, 3H); 3,23 (hept, 1H, J = 7Hz); 3,74 (s, 3H); 4,43 (s, 2H); 5,24 (s, 2H); 6,70 (d, 1H, J = 8Hz); 6,81 (d, 2H, J = 9Hz); 6,97 (d, 1H, J = 8Hz); 7,07 (d, 2H, J = 9Hz).

RMN ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 155,0; 151,7; 143,0; 134,2; 132,7; 123,9; 121,9; 120,7; 119,2; 114,6; 79,9; 55,7; 50,2; 26,4; 22,8; 18,1.



Procedimento geral: Timol (5mmol, 0,7561g), 2-metoxianilina (0,6150g, 5mmol) e paraformaldeído (0,3092g, 10mmol). Tempo de reação: 2h. Sólido amarelo (0,4301g).

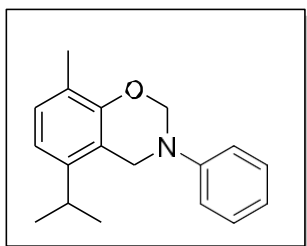
Rendimento: 30%

P.F.: 73-75 °C

IR (cm⁻¹) $\tilde{\nu}$ = 3444,87, 2954,95, 1581,63, 1504,48, 1446,61, 1207,44, 1029,99, 968,27, 810,10, 740,67.

RMN ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (d, 6H, J = 7Hz); 2,15 (s, 3H); 3,24 (hept, 1H, J = 7Hz); 3,92 (s, 3H); 4,55 (s, 2H); 5,29 (s, 2H); 6,71 (d, 1H, J = 7,5Hz); 6,83 (ddd, 1H, J = 1,5Hz; J = 8Hz); 6,89 (dd, 1H, J = 1,5Hz; J = 8Hz); 6,98 (dd, 1H, J = 7,5Hz); 7,03 (ddd, 1H, J = 1,5Hz; J = 7,5Hz); 7,19 (dd, 1H, J = 1,5Hz; J = 8Hz)

RMN ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 152,5; 151,5; 138,4; 134,1; 132,7; 124,2; 123,7; 121,8; 121,1; 121,1; 119,4; 111,4; 79,8; 55,7; 49,2; 26,3; 22,8; 18,1.



Procedimento geral: Carvacrol (5mmol, 770 μ L), anilina (0,460 μ L, 5mmol) e paraformaldeído (0,3009g, 10mmol). Tempo de reação: 2h. Sólido amarelo (0,6595g).

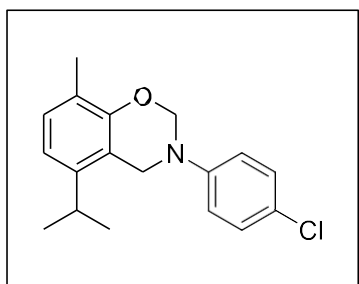
Rendimento: 50%

P.F.: 55-57°C

IR (cm⁻¹) $\tilde{\nu}$ = 3417,86, 2958,80, 1600,92, 1496,49, 1496,76, 1458,18, 1377,17, 1249,87, 1226,73, 1168,86, 1033,85, 1002,96, 960,55, 810,10, 756,10, 694,37.

RMN ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,22 (d, 6H, J = 7); 2,14 (s, 3H); 2,91 (hept, 1H, J = 7); 4,63 (s, 2H); 5,33 (s, 2H); 6,76 (d, 1H, J = 8Hz); 6,91 (dd, 1H, J = 7,5Hz); 6,97 (d, 1H, J = 7,5Hz); 7,10 (d, 2H, J = 7,5Hz); 7,26 (dd, 2H, J = 7,5Hz).

RMN ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 152,6; 148,8; 143,8; 129,4; 129,0; 123,6; 121,3; 118,3; 117,6; 116,6; 78,9; 48,5; 28,3; 23,5; 15,7.



Procedimento geral: Carvacrol (5mmol, 770 μ L), 4-cloroanilina (0,6484g, 5mmol) e paraformaldeído (0,3055g, 10mmol). Tempo de reação: 2h. Sólido amarelo (0,7056g).

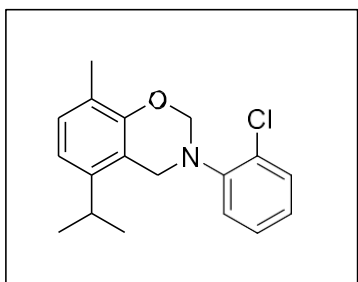
Rendimento: 52%

P.F.: 83-84°C

IR (cm⁻¹) $\tilde{\nu}$ = 2966.52, 2897.08, 1589.34, 1489.05, 1458.18, 1377.17, 1249.87, 1222.87, 1165.00, 1095.57, 1002.98, 690.55, 817.82, 609.51.

RMN ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,27 (d, 6H, J = 7, -CH(CH₃)₂); 2,18 (s, 3H); 2,94 (hept, 1H, J = 7Hz); 4,65 (s, 1H); 5,33 (s, 1H); 6,81 (d, 1H, J = 8Hz); 7,03 (d, 1H, J = 8Hz); 7,07 (d, 2H, J = 9Hz); 7,25 (d, 2H, J = 9Hz)

RMN ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 152,4; 147,5; 143,8; 129,3; 129,2; 126,4; 123,6; 119,6; 117,2; 116,8; 78,7; 48,7; 28,3; 23,5; 12,7.



Procedimento geral: Carvacrol (5mmol, 770 μ L), anilina (0,460 μ L, 5mmol) e paraformaldeído (0,3009g, 10mmol). Tempo de reação: 2h. Sólido amarelo (0,6595g).

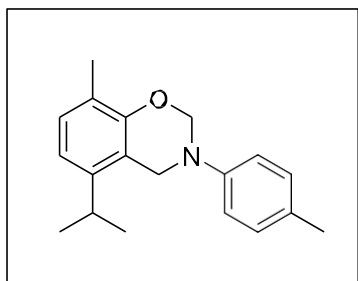
Rendimento: 16%

P.F.: °C

IR (cm⁻¹) $\tilde{\nu}$ = 2958.80, 2924.09, 1585.49, 1481.33, 1442.75, 1423.47, 1381.03, 1222.87, 960.56, 759.95, 671.23, 636.51, 594.08.

RMN ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,17 (d, 6H, J = 7Hz); 2,16 (s, 3H); 2,85 (hept, 1H, J = 7Hz); 4,58 (s, 2H); 5,24 (s, 2H); 6,77 (d, 1H, J = 8Hz); 6,93 (ddd, 1H, J = 7Hz; J = 1,5Hz); 6,99 (d, 1H, J = 8Hz); 7,06 (ddd, 1H, J = 7Hz; J = 1,5Hz); 7,27 (dd, 1H, J = 1,5Hz; J = 8Hz); 7,33 (dd, 1H, J = 1,5Hz; J = 8Hz).

RMN ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 152,3; 146,7; 143,6; 130,5; 129,0; 128,7; 127,7; 124,8; 123,4; 123,0; 117,4; 116,7; 79,7; 49,1; 28,1; 23,4; 15,7.



Procedimento geral: Carvacrol (5mmol, 770 μ L), anilina (0,460 μ L, 5mmol) e paraformaldeído (0,3009g, 10mmol). Tempo de reação: 2h. Sólido amarelo (0,6595g).

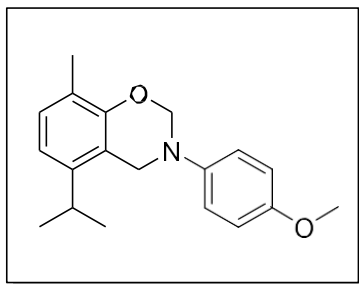
Rendimento:

P.F.: 43-45°C

IR (cm⁻¹) $\tilde{\nu}$ = 3421.72, 2962.66, 2920.23, 2900.94, 2870.08, 1621.49, 1512.19, 1485.19, 1373.32, 1242.16, 1149.57, 1002.98, 960.55, 929.69, 806.25.

RMN ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (d, 6H, J = 7Hz); 2,13 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,90 (hept, 1H, 7Hz); 4,60 (s, 2H); 5,29 (s, 2H); 6,75 (d, 1H, J = 8Hz); 6,96 (d, 1H, J = 8Hz); 7,01 (d, 2H, J = 9Hz); 7,06 (d, 2H, J = 9Hz).

RMN ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 152,4; 146,4; 143,6; 130,8; 129,8; 128,8; 123,4; 118,6; 117,5; 116,4; 79,2; 48,6; 28,2; 23,4; 20,5; 15,6.



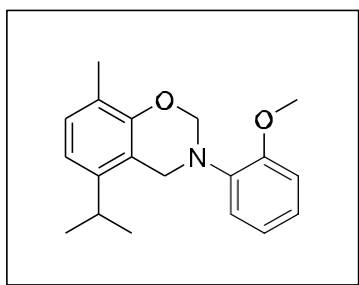
Procedimento geral: Carvacrol (5mmol, 770 μ L), 4-metoxianilina (0,6145g, 5mmol) e paraformaldeído (0,3021g, 10mmol). Sólido amarelo (0,4312g).

Rendimento: 30%

P.F.: 80-82 °C

RMN $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1,26 (d, 6H, J = 7Hz), 2,19 (s, 3H), 2,94 (hept, 1H, J = 7Hz), 3,79 (s, 3H), 4,61 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,80 (d, 1H, J = 8Hz), 6,85 (d, 2H, J = 9Hz), 7,02 (d, 1H, J = 8Hz), 7,11 (d, 2H, J = 9Hz).

RMN $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 155,0; 152,5; 143,7; 142,9; 129,0; 123,4; 120,8; 117,6; 116,5; 114,7; 80,2; 55,6; 49,2; 28,3; 23,5; 15,7.



Procedimento geral: Carvacrol (5mmol, 770 μ L), o-metoxianilina (565 μ L, 5mmol) e paraformaldeído (0,3002g, 10mmol). Tempo de reação: 2h. Sólido amarelo (0,2875g).

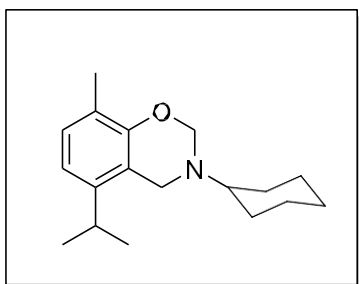
Rendimento: 20%

P.F.: 50-52°C

IR (cm^{-1}) $\tilde{\nu}$ = 3421.72, 2962.66, 2924.09, 1581.63, 1500.62, 1419.61, 1365.60, 1246.02, 1222.87, 1095.57, 1022.27, 956.69, 802.39, 736.81.

RMN $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1,21 (d, 6H, J = 7Hz); 2,14 (s, 3H); 2,88 (hept, 1H, J = 7Hz); 3,92 (s, 3H); 4,58 (s, 2H), 5,29 (s, 2H); 6,76 (d, 1H, J = 7,5Hz); 6,82 (ddd, 1H, J = 1,5Hz; J = 8Hz); 6,89 (dd, 1H, J = 1,5Hz; J = 8Hz); 6,98 (dd, 1H, J = 7,5Hz); 7,02 (ddd, 1H, J = 1,5Hz; J = 7,5Hz); 7,11 (dd, 1H, J = 1,5Hz; J = 8Hz)

RMN $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 152,37; 152,28; 143,52; 138,05; 128,73; 124,10; 123,24; 121,12; 121,03; 117,80; 116,41; 111,28; 79,67; 55,56; 48,38; 28,11; 23,32; 15,62.



Procedimento geral: Carvacrol (5mmol, 770 μ L), ciclohexilamina (570 μ L, 5mmol) e paraformaldeído (0,3045g, 10mmol). Tempo de reação: 2h. Óleo amarelo (0,1775g).

Rendimento: 65%

IR (cm⁻¹) $\tilde{\nu}$ = 2927.94, 2854.65, 1585.49, 1489.05, 1450.47, 1423.47, 1246.02, 1219.01, 979.84, 956.69, 914.26, 810.10, 636.51.

RMN ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,14 (m, 1H); 1,20 (d, 6H, J = 7Hz); 1,60 (m, 1H); 1,75 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 2,70 (m, 1H); 2,87 (hept, 1H, J = 7Hz); 4,09 (s, 2H); 4,93 (s, 2H); 6,72 (d, 1H, J = 8Hz); 6,96 (d, 1H, J = 8Hz).

RMN ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 153,1; 143,8; 128,5; 123,0; 118,3; 115,9; 79,6; 59,0; 45,4; 31,6; 28,1; 26,1; 25,6; 23,5; 15,7.

Referências

- 1- ADHIKARI, Susanta; GHOSH, Avijit; MANDAL, Sandip; et al. Colorimetric and fluorescence probe for the detection of nano-molar lysine in aqueous medium. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 14, n. 45, p. 10688–10694, 2016.
- 2- ADHIKARI, Susanta; GHOSH, Avijit; MANDAL, Sandip; et al. Colorimetric and fluorescence probe for the detection of nano-molar lysine in aqueous medium. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 14, n. 45, p. 10688–10694, 2016.
- 3- AGILI, Fatimah A. Biological Applications of Thiourea Derivatives: Detailed Review. *Chemistry*, v. 6, n. 3, p. 435–468, 2024.
- 4- ALAMRI, Mohammed A.; ABDEL-KADER, Maged S.; SALKINI, Mohamad Ayman; et al. Thymol and carvacrol derivatives as anticancer agents; synthesis, in vitro activity, and computational analysis of biological targets. *RSC Advances*, v. 14, n. 42, p. 30662–30672, 2024. Disponível em: <<https://xlink.rsc.org/?DOI=D4RA03941F>>. Acesso em: 7 jan. 2025.
- 5- ALOKAM, Reshma et al. Identification and structure–activity relationship study of carvacrol derivatives as *Mycobacterium tuberculosis* chorismate mutase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 1 agosto 2014. vol. 29, no. 4, p. 547–554. [Acesso em 9 maio 2024]. DOI 10.3109/14756366.2013.823958. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14756366.2013.823958>
- 6- ALOKAM, Reshma et al., 2014. Identification and structure–activity relationship study of carvacrol derivatives as *Mycobacterium tuberculosis* chorismate mutase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* [em linha]. 1 agosto 2014. vol. 29, no. 4, p. 547–554. [Acesso em 29 agosto 2024]. DOI 10.3109/14756366.2013.823958.
- 7- BARBOSA, J. R. et al. Regioselectivity in the Nitration of Eugenol Is Independent of Inorganic Reagents: An Experimental and Theoretical Investigation with Synthetic and Mechanistic Implications. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 89, n. 2, p. 1120–1126, 19 jan. 2024.
- 8- BEAUDOIN, Daniel; WUEST, James D. Dimerization of Aromatic C -Nitroso Compounds. *Chemical Reviews*, v. 116, n. 1, p. 258–286, 2016.
- 9- BURKE, W. J. 3,4-Dihydro-1,3,2H-Benzoxazines. Reaction of p -Substituted Phenols with N,N-Dimethylolamines. *Journal of the American Chemical Society*, v. 71, n. 2, p. 609–612, 1949.
- 10- CARRASCO A., H. et al., 2008. Eugenol and its synthetic analogues inhibit cell growth of human cancer cells (Part I). *Journal of the Brazilian Chemical Society* [em linha]. 2008. vol.

- 19, no. 3, p. 543–548. [Acesso em 2 setembro 2024]. DOI 10.1590/S0103-50532008000300024. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50532008000300024&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- 11- CHAN, Siu-Chung; WONG, Chun-Yuen. Recent developments in ruthenium– nitrosoarene chemistry: Unconventional synthetic strategies, new ligand designs, and exploration of ligands redox non-innocence. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 402, p. 213082, 2020.
- 12- CROCOLL, Christoph. Biosynthesis of the phenolic monoterpenes, thymol and carvacrol, by terpene synthases and cytochrome P450s in oregano and thyme. 2011. Tese de Doutorado. Jena, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Diss., 2011.
- 13- CUNHA, Silvio; RODRIGUES, Manoel T. The first bismuth(III)-catalyzed guanylation of thioureas. *Tetrahedron Letters*, v. 47, n. 39, p. 6955–6956, 2006.
- 14- DOGAN, Yelda Ertas; SATILMIS, Bekir; UYAR, Tamer. Synthesis and characterization of bio-based benzoxazines derived from thymol. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 136, n. 17, p. 47371, 2019.
- 15- DUHAN, Vaishaly; YADAV, Shivani; LEN, Christophe; et al. The mechanochemical synthesis of environmentally benign fully biobased 4th generation benzoxazines and their polymers: mechanistic insights into the catalytic activity of latent catalysts. *Green Chemistry*, v. 26, n. 1, p. 483–497, 2024.
- 16- FUJIKAWA, Aya; ISHIHARA, Yasuhiro; OHTA, Emi; et al. Isolation of Fluorescent Benzoxazines with Neuroprotective Activity from the Olive Weevil *Pimelocerus perforatus*. *Journal of Natural Products*, v. 85, n. 12, p. 2740–2745, 2022.
- 17- GAO, Yang; YANG, Simin; XIAO, Wenping; et al. Química radical de nitrosoarenos: conceitos, aplicações sintéticas e direções. *Chemical Communications*, v. 56, n. 89, p. 13719–13730, 2020.
- 18- GRIWATZ, Jan H; KUNZ, Anne; WEGNER, Hermann A. Continuous flow synthesis of azobenzenes via Baeyer–Mills reaction. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, v. 18, p. 781–787, 2022.
- 19- HAJIBONABI, Aida; YEKANI, Mina; SHARIFI, Simin; et al. Antimicrobial activity of nanoformulations of carvacrol and thymol: New trend and applications. *OpenNano*, v. 13, p. 100170, 2023.
- 20- Helander, Ilkka M., et al. “Characterization of the Action of Selected Essential Oil Components on Gram-Negative Bacteria”. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 46, no 9, setembro de 1998, p. 3590–95. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1021/jf980154m>
- 21- HOFSLØKKEN, Nini U. et al., 1999. Convenient Method for the ortho- Formylation of Phenols. *Acta Chemica Scandinavica* [em linha]. 1999. vol. 53, p. 258–262. [Acesso em 29

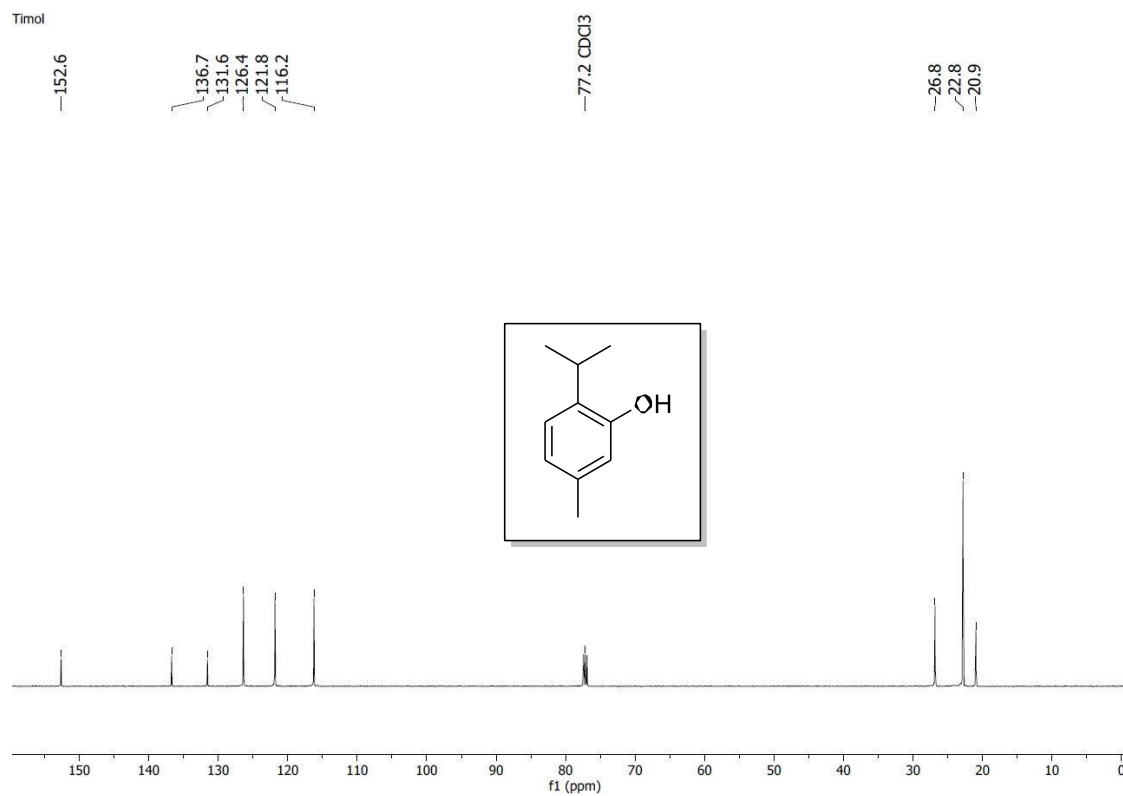
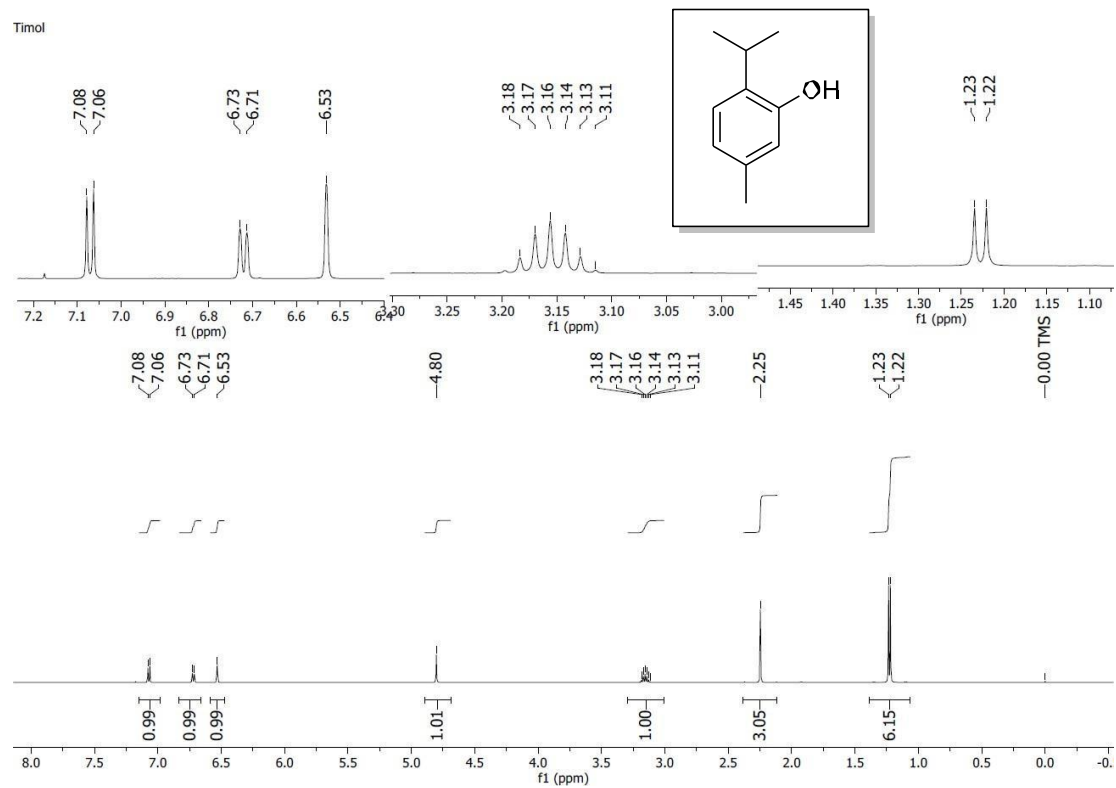
- agosto 2024]. DOI 10.3891/acta.chem.scand.53-0258. Disponível em: <http://acta.chem.scand.org/doi/10.3891/acta.chem.scand.53-0258>
- 22- HU, Yu Lin; LU, Ming; GE, Qiang; et al. AN INEXPENSIVE AND CONVENIENT PROCEDURE FOR CHLOROMETHYLATION OF AROMATIC HYDROCARBONS BY PHASE TRANSFER CATALYSIS IN AQUEOUS MEDIA. *Journal of the Chilean Chemical Society*, v. 55, n. 1, 2010.
- 23- Huple, Deepak B., et al. “Recent Advances in Gold-Catalyzed N- and O- Functionalizations of Alkynes with Nitrones, Nitroso, Nitro and Nitroxy Species”. *Advanced Synthesis & Catalysis*, vol. 358, no 9, abril de 2016, p. 1348–67.
- 24- Knight, Paul D., et al. “Radical and Migratory Insertion Reaction Mechanisms in Schiff Base Zirconium Alkyls”. *Journal of Organometallic Chemistry*, vol. 690, no 23, novembro de 2005, p. 5125–44. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2005.03.043>.
- 25- MATSUMOTO, Tomoko; YAMAUCHI, Ayaka; ISHIKAWA, Jun; et al. Solid- Phase Aromatic Nitration with $Mg(NO_3)_2$ on Silica Gel. *International Journal of Organic Chemistry*, v. 07, n. 01, p. 1–11, 2017.
- 26- MATSUMOTO, Tomoko; YAMAUCHI, Ayaka; ISHIKAWA, Jun; et al. Solid- Phase Aromatic Nitration with $Mg(NO_3)_2$ on Silica Gel. *International Journal of Organic Chemistry*, v. 07, n. 01, p. 1–11, 2017.
- 27- MENINI, Luciano; GUSEVSKAYA, Elena V. Aerobic oxychlorination of phenols catalyzed by copper(II) chloride. *Applied Catalysis A: General*, v. 309, n. 1, p. 122–128, 2006
- 28- MORE, D. H. et al., 2004. Microwave-assisted Synthesis of Thymyl Ethers and Esters in Aqueous Medium. *Russian Journal of General Chemistry* [em linha]. fevereiro 2004. vol. 74, no. 2, p. 217–218. [Acesso em 29 agosto 2024]. DOI 10.1023/B:RUGC.0000025504.59745.09. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1023/B:RUGC.0000025504.59745.09>
- 29- MORE, D. H.; HUNDIWALE, D. G.; KAPADI, U. R.; MAHULIKAR, P. P. Microwave assisted solvent-free o-alkylation and acylation of thymol and geraniol using fly ash as solid support. *Journal of Scientific & Industrial Research, Nova Délhi*, v. 65, n. 10, p. 817-820, 2006. Disponível em: [https://nopr.niscpr.res.in/bitstream/123456789/4962/1/JSIR%2065\(10\)%20817-820.pdf](https://nopr.niscpr.res.in/bitstream/123456789/4962/1/JSIR%2065(10)%20817-820.pdf). Acesso em: 7 jan. 2025.
- 30- NAGLE, P. S.; PAWAR, Y. A.; SONAWANE, A. E.; et al. Synthesis and evaluation of antioxidant and antimicrobial properties of thymol containing pyridone moieties. *Medicinal Chemistry Research*, v. 21, n. 7, p. 1395–1402, 2012. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00044-011-9656-7>. Acesso em: 6 jan. 2025.

- 31- NARKHEDE, H. P. et al., 2008. Solid-Supported Synthesis of Bio-active Carvacrol Compounds Using Microwaves. *Synthetic Communications* [em linha]. 27 junho 2008. vol. 38, no. 14, p. 2413–2418. [Acesso em 29 agosto 2024]. DOI 10.1080/00397910802138785. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00397910802138785>
- 32- National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Thymol#section=Refractive-Index>. Acessado em 29 de agosto de 2024.
- 33- NEMATİ, Firouzeh, KIANI, Hossein e HAYENIAZ, Yaser Saeidi. Cellulose- Supported Ni(NO₃)₂ · 6H₂O/2,4,6-Trichloro-1,3,5-triazine (TCT) as a Mild, Selective, and Biodegradable System for Nitration of Phenols. *Synthetic Communications* [em linha]. 15 outubro 2011. vol. 41, no. 20, p. 2985–2992. [Acesso em 2 setembro 2024]. DOI 10.1080/00397911.2010.516054. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00397911.2010.516054>
- 34- O. FELIPE, Lorena; L. BICAS, Juliano. Terpenos, aromas e química dos compostos naturais. *Química Nova na Escola*, v. 2, 2017.
- 35- PAPTCHIKHINE, Alexander, ITTO, Kaori e ANDERSSON, Pher G., 2011. Sequential Birch reaction and asymmetric Ir-catalyzed hydrogenation as a route to chiral building blocks. *Chemical Communications* [em linha]. 2011. vol. 47, no. 13, p. 3989. [Acesso em 29 agosto 2024]. DOI 10.1039/c0cc05619g. Disponível em: <https://xlink.rsc.org/?DOI=c0cc05619g>
- 36- PETE, Umesh D.; ZADE, Chetan M.; BHOSALE, Jitendra D.; et al. Hybrid molecules of carvacrol and benzoyl urea/thiourea with potential applications in agriculture and medicine. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 22, n. 17, p. 5550–5554, 2012. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960894X12008840>. Acesso em: 7 jan. 2025.
- 37- PETE, Umesh D.; ZADE, Chetan M.; BHOSALE, Jitendra D.; et al. Hybrid molecules of carvacrol and benzoyl urea/thiourea with potential applications in agriculture and medicine. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 22, n. 17, p. 5550–5554, 2012.
- 38- PETE, Umesh D.; ZADE, Chetan M.; BHOSALE, Jitendra D.; et al. Hybrid molecules of carvacrol and benzoyl urea/thiourea with potential applications in agriculture and medicine. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 22, n. 17, p. 5550–5554, 2012.
- 39- QUERTANI, M., GIRARD, P. e KAGAN, H.B. Selective nitration of phenols catalyzed by lanthanum (III) nitrate. *Tetrahedron Letters* [em linha]. janeiro 1982. vol. 23, no. 42, p. 4315–4318. [Acesso em 2 setembro 2024]. DOI 10.1016/S0040-4039(00)85588-4. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040403900855884>
- 40- QUERTANI, M.; GIRARD, P.; KAGAN, H.B. Selective nitration of phenols catalyzed by lanthanum (III) nitrate. *Tetrahedron Letters*, v. 23, n. 42, p. 4315–4318, 1982.

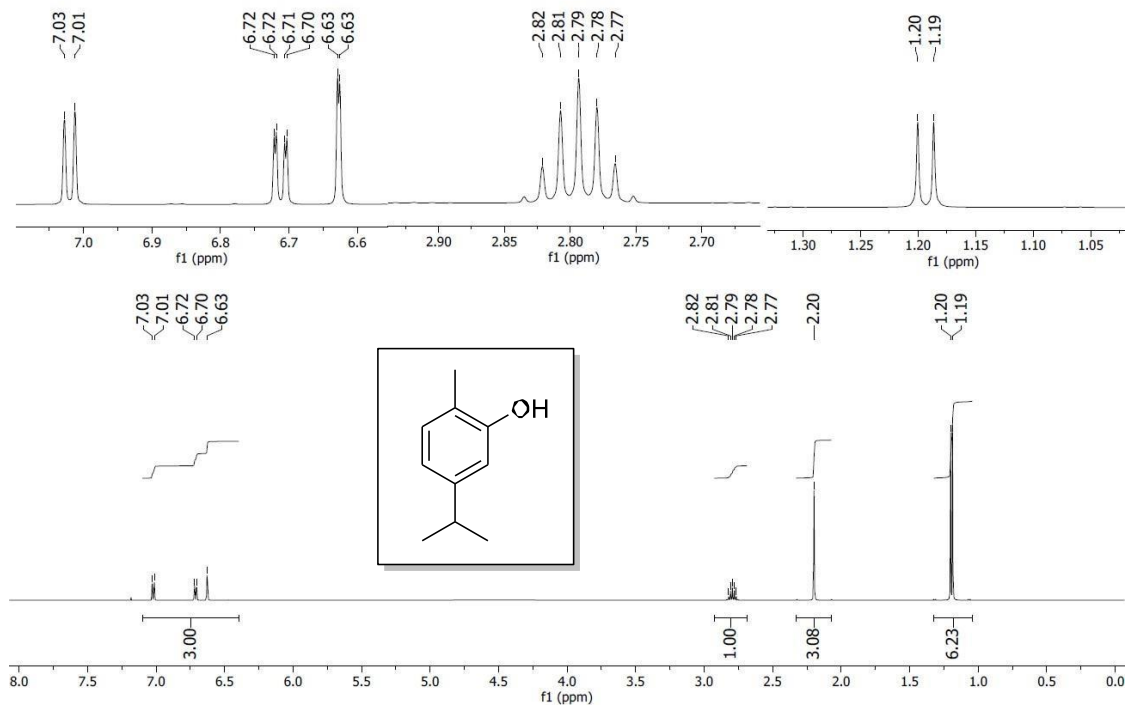
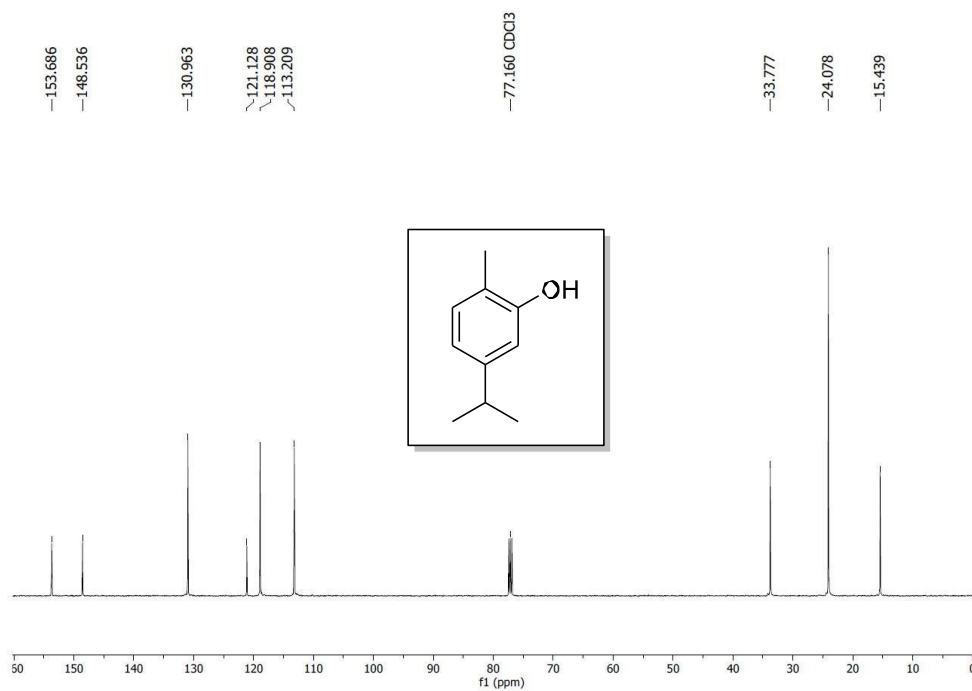
- 41- RAJPUT, Jamatsing D. et al. Synthesis, characterizations, biological activities and docking studies of novel dihydroxy derivatives of natural phenolic monoterpenoids containing azomethine linkage. *Research on Chemical Intermediates* . outubro 2017. vol. 43, no. 10, p. 5377–5393. [Acesso em 29 agosto 2024].
- 42- RONCHETTI, Riccardo; MORONI, Giada; CAROTTI, Andrea; et al. Recent advances in urea- and thiourea-containing compounds: focus on innovative approaches in medicinal chemistry and organic synthesis. *RSC Medicinal Chemistry*, v. 12, n. 7, p. 1046–1064, 2021.
- 43- SAHA, Soumik; BHOSLE, Akhil A.; CHATTERJEE, Amrita; et al. Mechanochemical Duff Reaction in Solid Phase for Easy Access to Mono- and Di-formyl Electron-Rich Arenes. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 88, n. 14, p. 10002–10013, 2023.
- 44- SAINAS, Stefano et al., 2021. Targeting Acute Myelogenous Leukemia Using Potent Human Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibitors Based on the 2- Hydroxypyrazolo[1,5- a]pyridine Scaffold: SAR of the Biphenyl Moiety. *Journal of Medicinal Chemistry* [em linha]. 13 maio 2021. vol. 64, no. 9,
- 45- SAINAS, Stefano, et al. “Targeting Acute Myelogenous Leukemia Using Potent Human Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibitors Based on the 2-Hydroxypyrazolo[1,5-A]Pyridine Scaffold: SAR of the Aryloxyaryl Moiety.” *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 65, no. 19, 26 Sept. 2022, pp. 12701–12724, [pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9574863/](https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.2c00496), <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00496>. Accessed 12 Mar. 2025.
- 46- SAINSBURY, M. 2.27 - Oxazines, Thiazines and their Benzo Derivatives. In: KATRITZKY, Alan R.; REES, Charles W. (Orgs.). *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Oxford: Pergamon, 1984, p. 995–1038
- 47- SCHREINER, Linda; BAUER, Johannes; ORTNER, Eva; et al. Structure–Odor Activity Studies on Derivatives of Aromatic and Oxygenated Monoterpenoids Synthesized by Modifying p -Cymene. *Journal of Natural Products*, v. 83, n. 4, p. 834–842, 2020.
Disponível em:<<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jnatprod.9b00339>>. Acesso em: 6 jan. 2025.
- 48- Science, Agron. “BIOSSÍNTESE DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA MINIREVISÃO”. *Agron Science*, 4 de maio de 2023, <https://agronscience.com/biossintese-de-oleos-essenciais-uma-mini-revisao/>
- 49- Scifinder (2024).substanceDetails. <https://scifinder-n.cas.org/searchDetail/substance/66d094c07ded481f049e91fa/substanceDetails>. Acessado em 29 de agosto de 2024.

- 50- SHAO, A. et al. Regioselective C(sp²)-H nitrosation and nitration of (Hetero)arenes with Fe(NO₃)₃·9H₂O as promoter, nitroso and nitro source. *Tetrahedron*, v. 168, p. 134329, dez. 2024.
- 51- VEKARIYA, Rajesh H. e PATEL, Hitesh D. Selective Nitration of Phenolic Compounds by Green Synthetic Approaches. *Synthetic Communications* [em linha]. 18 agosto 2014. vol. 44, no. 16, p. 2313–2335. [Acesso em 2 setembro 2024]. DOI 10.1080/00397911.2014.896925. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00397911.2014.896925>
- 52- WYNBERG, Hans, 1960. The Reimer-Tiemann Reaction. *Chemical Reviews* [em linha]. 1 abril 1960. vol. 60, no. 2, p. 169–184. [Acesso em 29 agosto 2024]. DOI 10.1021/cr60204a003. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr60204a003>
- 53- XIONG, Yawen; DUAN, Hongdong; MENG, Xia; et al. Highly Selective Synthesis of Chlorophenols under Microwave Irradiation. *Journal of Chemistry*, v. 2016, p. 1–5, 2016.
- 54- YANG, Zhong-Duo et al., 2011. Improved Thin-layer Chromatography Bioautographic Assay for the Detection of Acetylcholinesterase Inhibitors in Plants. *Phytochemical Analysis* [em linha]. novembro 2011. vol. 22, no. 6, p. 509–515. [Acesso em 29 agosto 2024]. DOI 10.1002/pca.1310. Disponível em: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pca.1310>
- 55- ZADE, Chetan M.; PETE, Umesh D.; PATIL, Smita S.; et al. Design and development of novel insect growth regulators: Synthesis, characterization and effect of benzoyl thymyl thioureas and ureas on total haemocyte count of *Dysdercus koenigii*. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, v. 47, n. 2, p. 136–143, 2012. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03601234.2012.624478>. Acesso em: 7 jan. 2025.
- 56- ZADE, Chetan M.; PETE, Umesh D.; PATIL, Smita S.; et al. Design and development of novel insect growth regulators: Synthesis, characterization and effect of benzoyl thymyl thioureas and ureas on total haemocyte count of *Dysdercus koenigii*. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, v. 47, n. 2, p. 136–143, 2012.
- 57- ZADE, Chetan M.; PETE, Umesh D.; PATIL, Smita S.; et al. Design and development of novel insect growth regulators: Synthesis, characterization and effect of benzoyl thymyl thioureas and ureas on total haemocyte count of *Dysdercus koenigii*. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, v. 47, n. 2, p. 136–143, 2012.

ANEXOS



Carvacrol

Figura A3: espectro de RMN de ^1H do carvacrolFigura A4: Espectro de RMN de ^{13}C do carvacrol

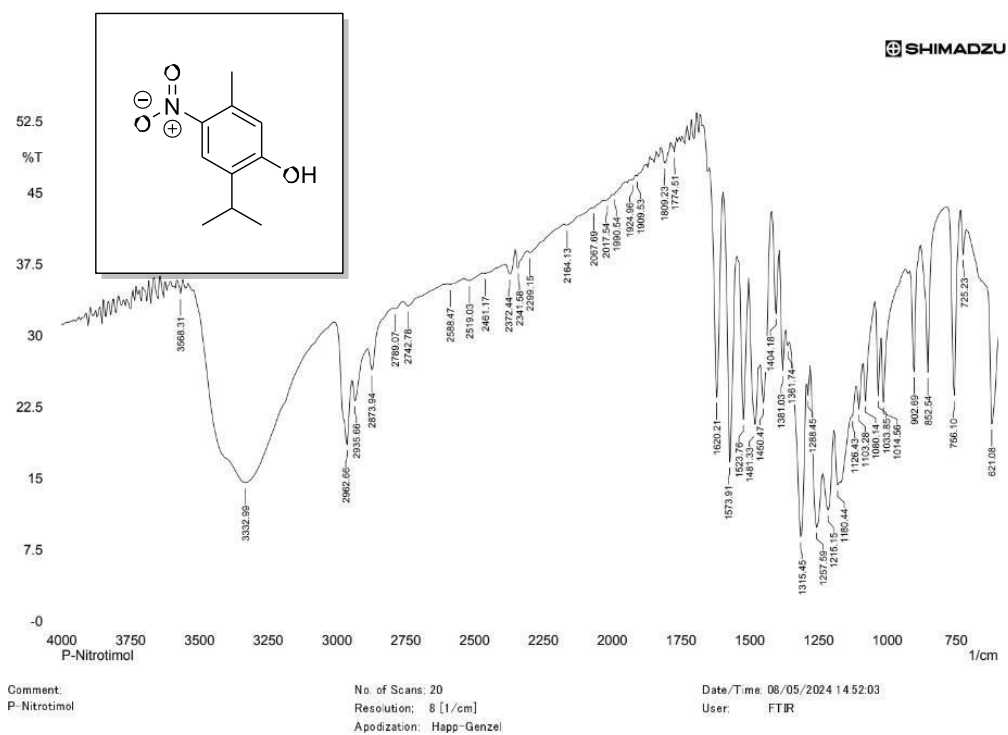


Figura A5: Espectro de infravermelho da substância 4-nitro-2-isopropil-5-metilfenol.

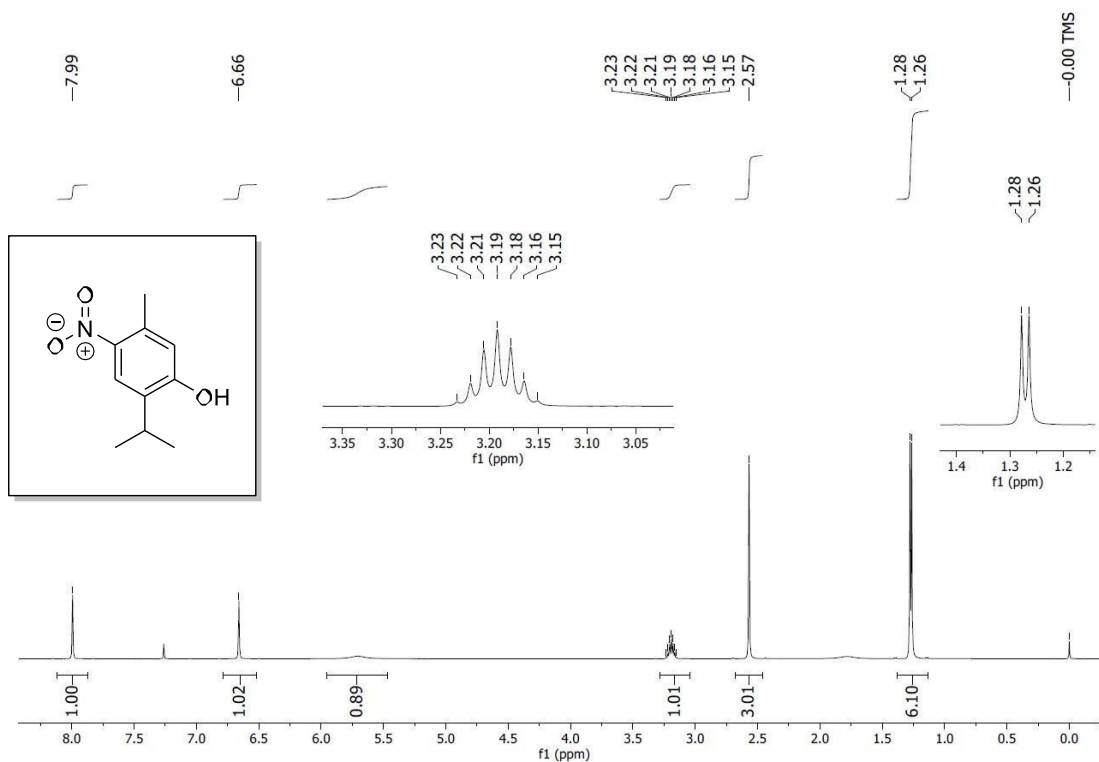


Figura A6: espectro de RMN de ^1H de 4-nitro-2-isopropil-5-metilfenol NMR (500 MHz, CDCl_3)

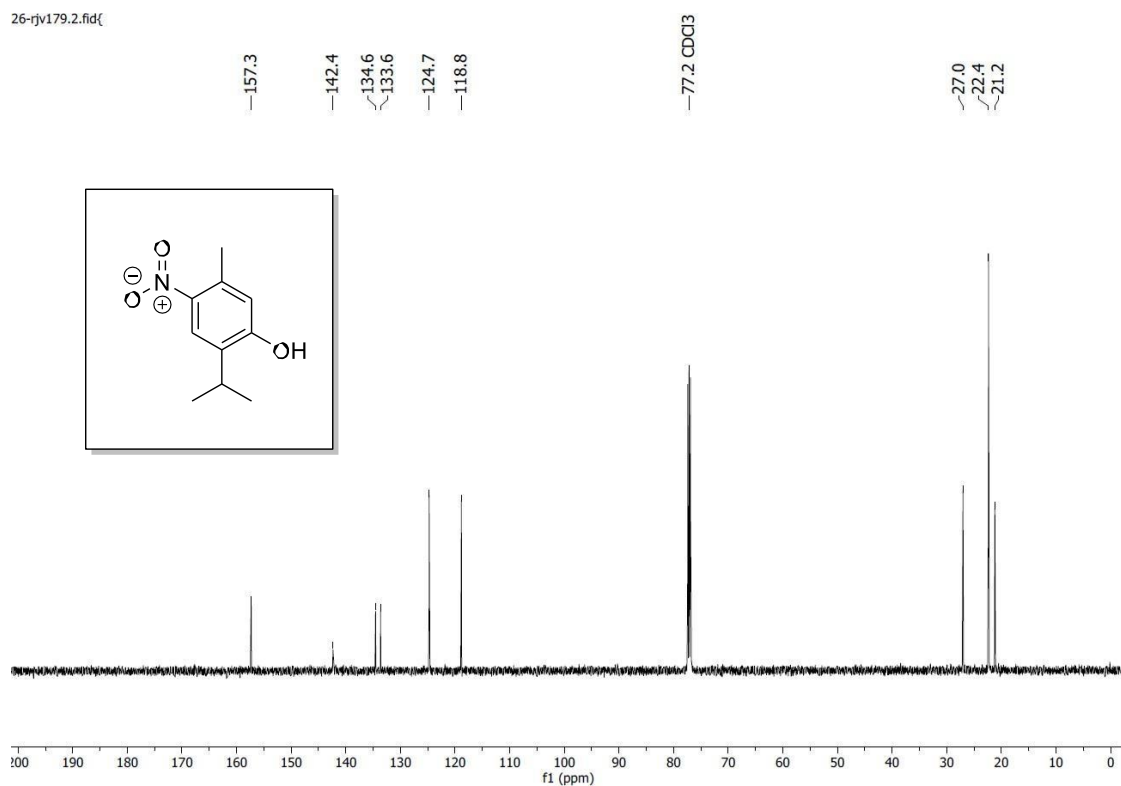


Figura A7: Espectro de RMN de ¹³C do 4-nitro-2-isopropil-5-metilfenol (125 MHz, CDCl₃)

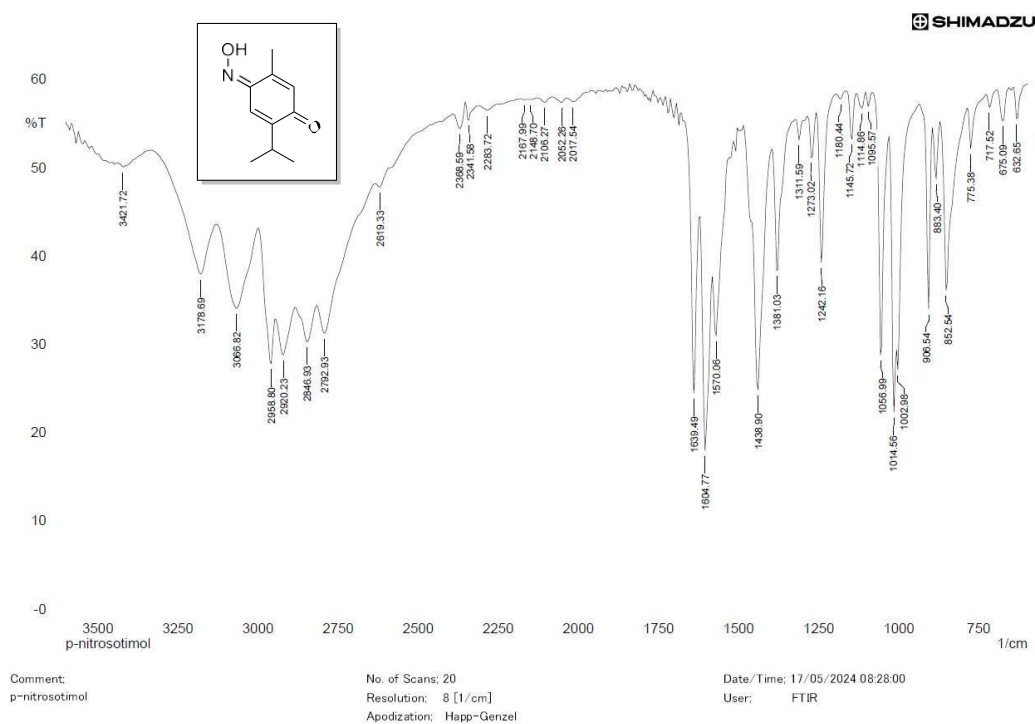
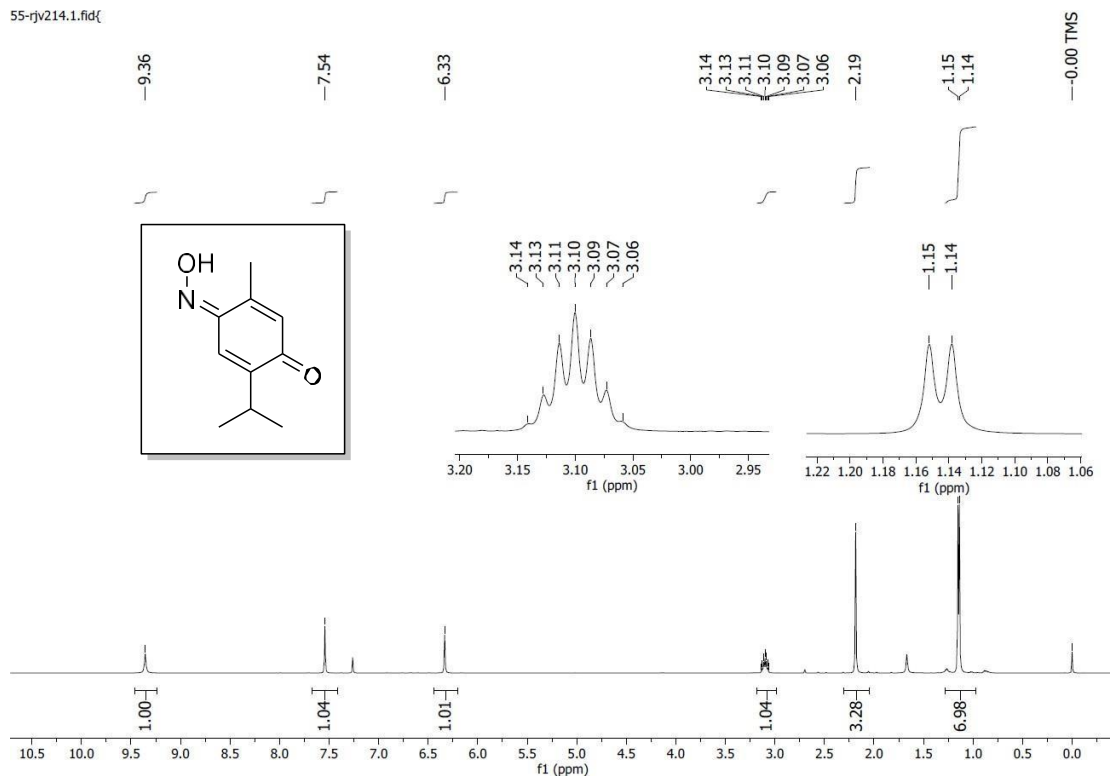
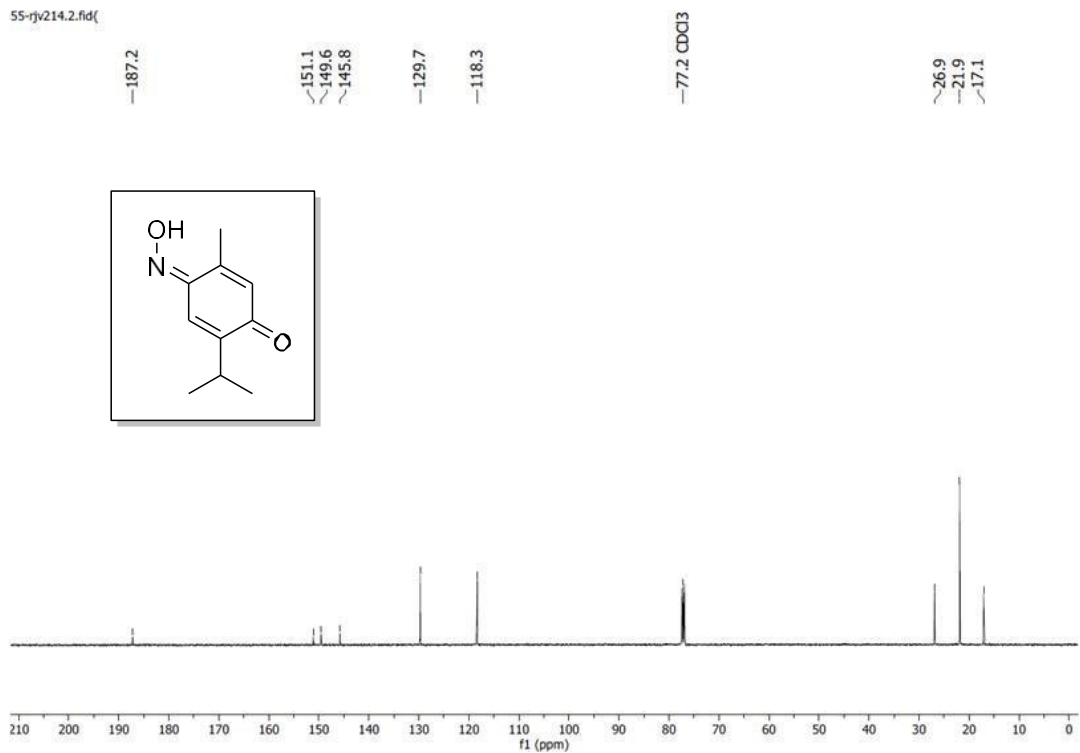


Figura A8: espectro de infravermelho do 2-Isopropil-5-metil-4-benzoquinona-4-oxima

55-rjv214.1.fid{

Figura A9: espectro de RMN de ^1H de 2-Isopropil-5-metil-4-benzoquinona-4-oxima (500 MHz, CDCl_3)

55-rjv214.2.fid{

Figura A10: espectro de RMN de ^{13}C de 2-Isopropil-5-metil-4-benzoquinona-4-oxima (125 MHz, CDCl_3)

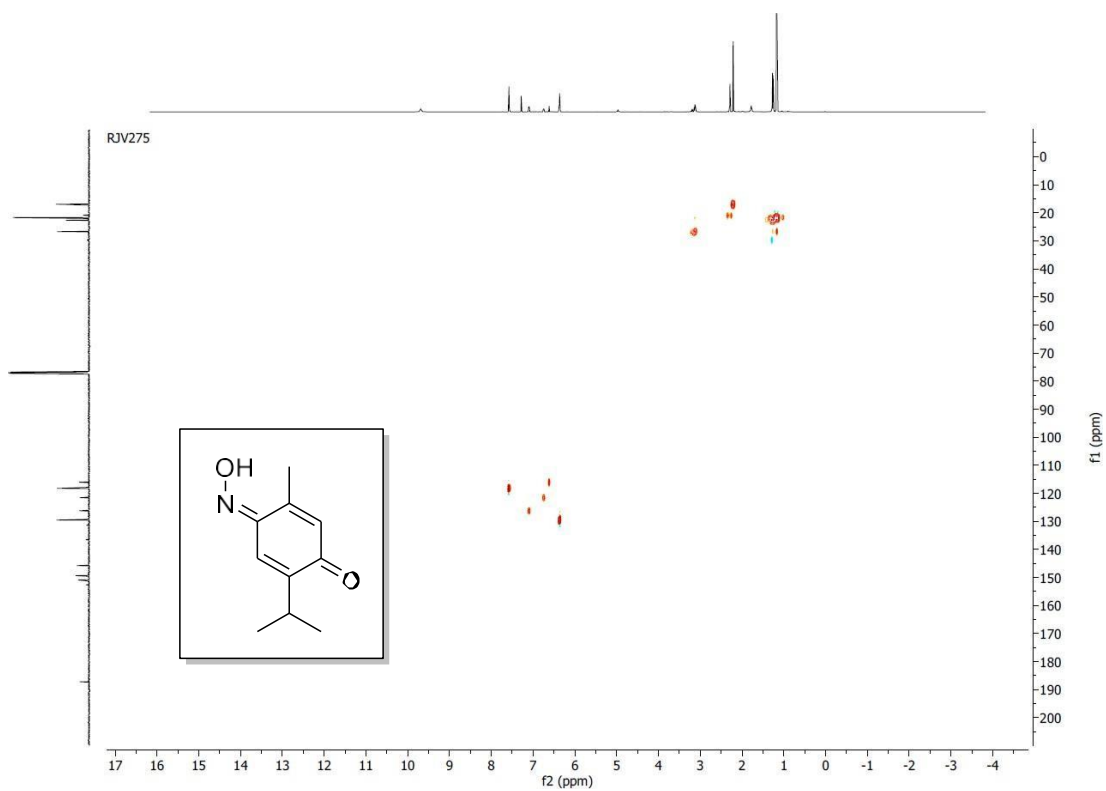


Figura A11: Espectro bidimensional HSQC (^1H - ^{13}C) do composto oxima em CDCl_3

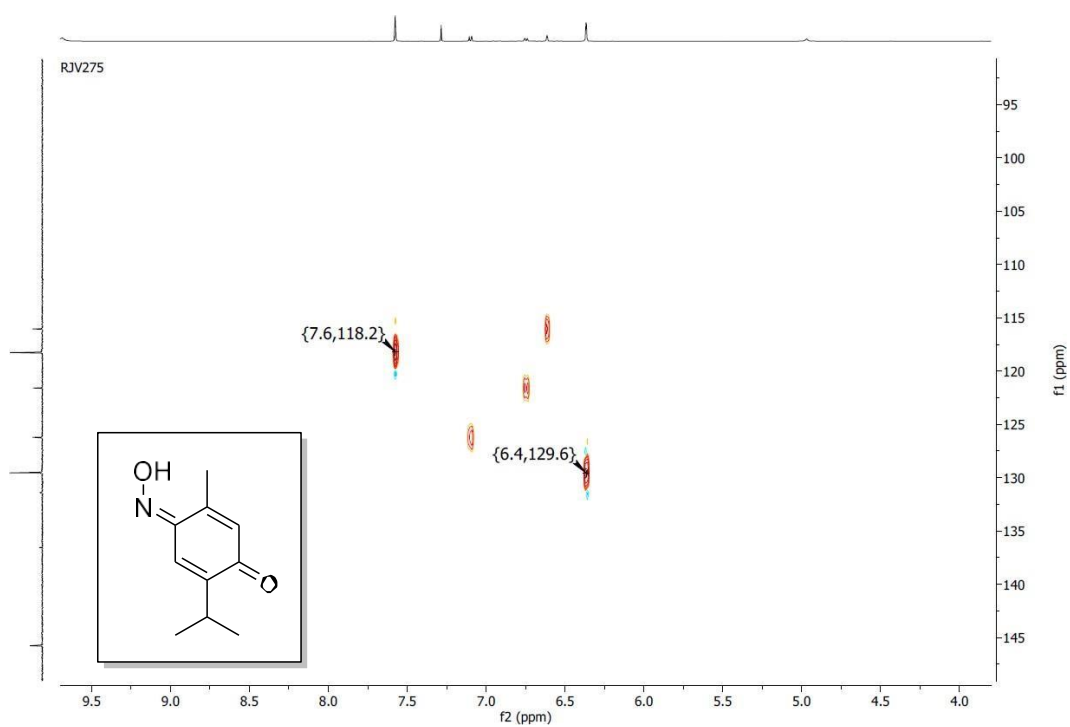


Figura A12: Ampliação do espectro HSQC (^1H - ^{13}C) do composto 4-isopropilbenaldeído oxima

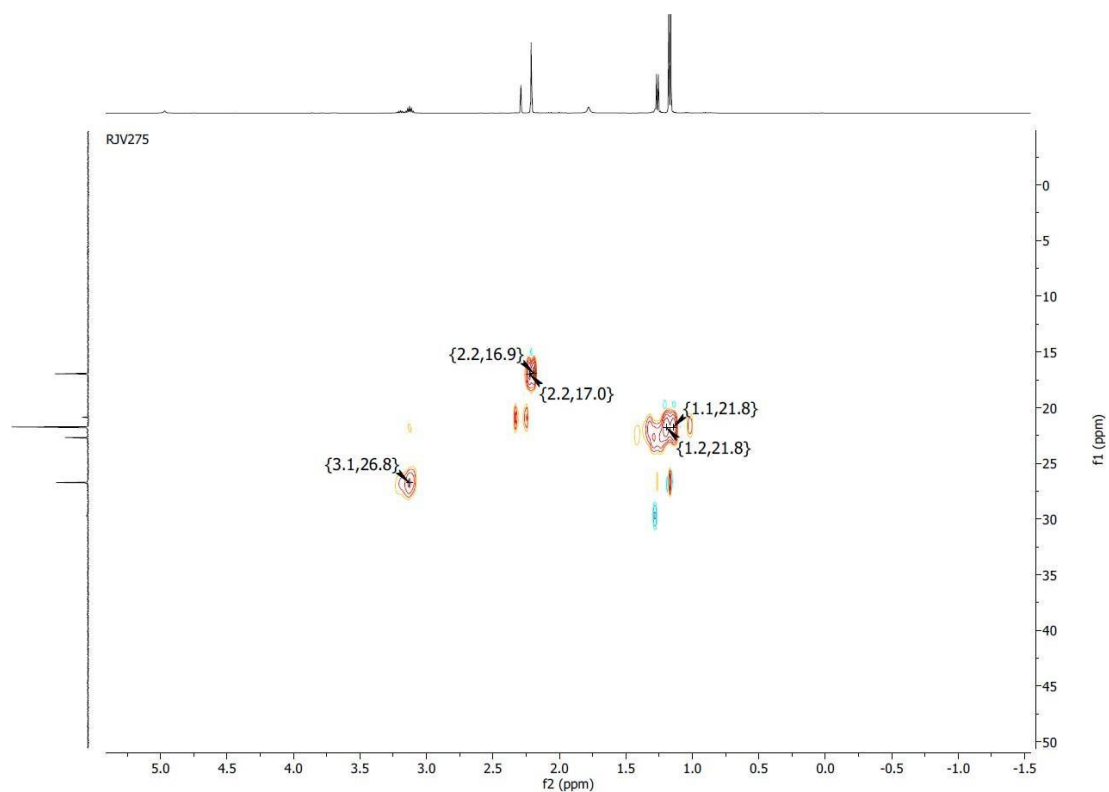


Figura A13: Segunda ampliação do espectro HSQC (^1H - ^{13}C) do composto 4-isopropilbenzaldeído oxima

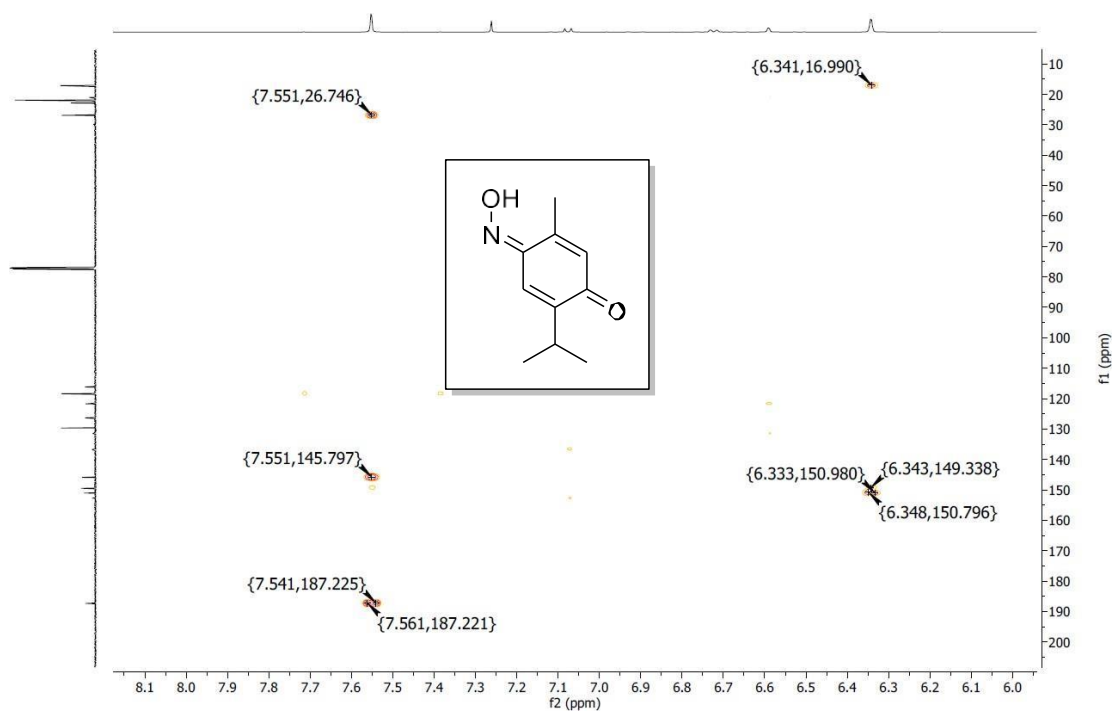


Figura A14: espectro HMBC (^1H - ^{13}C) do composto 4-isopropilbenzaldeído oxima

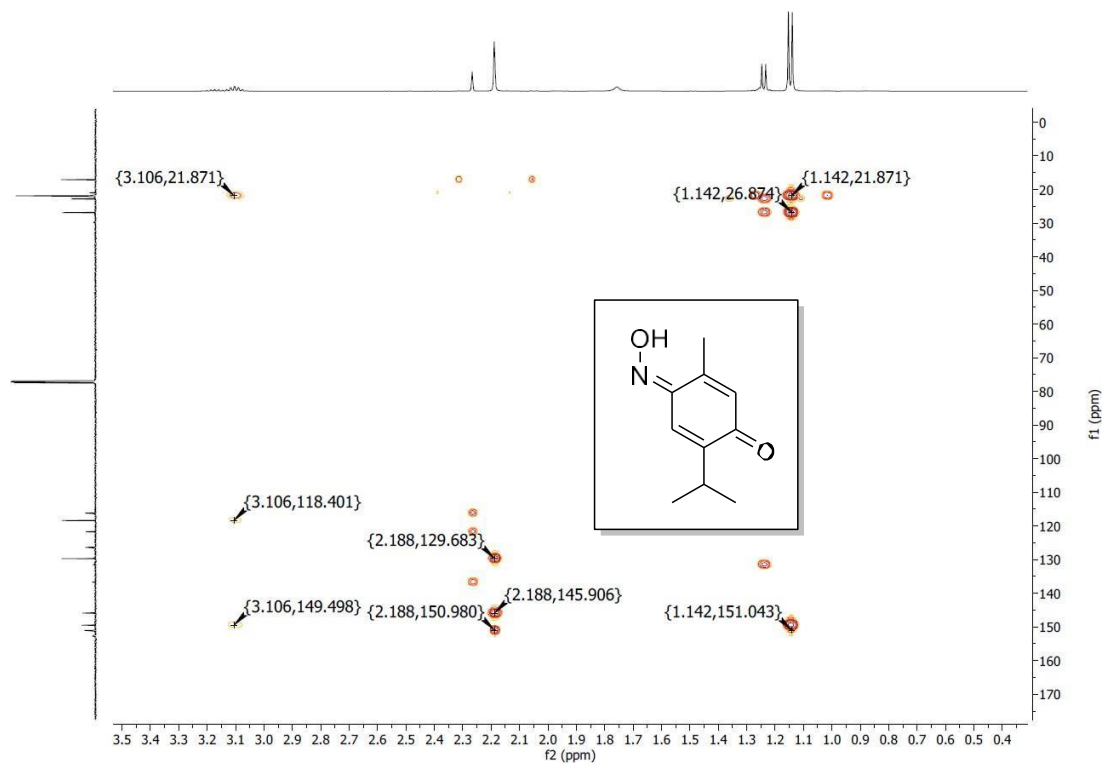


Figura A15: Ampliação do espectro HMBC (^1H - ^{13}C) do composto 4-isopropilbenzaldeído oxima

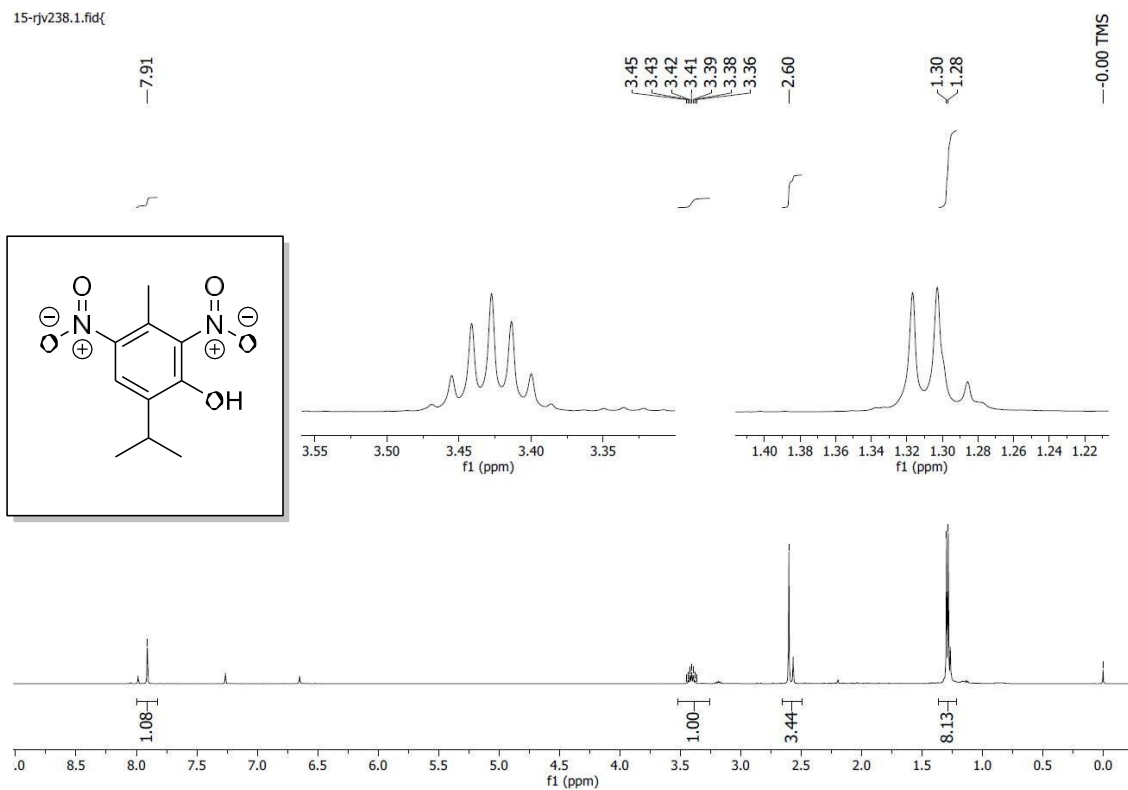


Figura A16: espectro de RMN de ¹H de 6-isopropil-3-metil-2,4-dinitrofenol (500 MHz, CDCl₃)

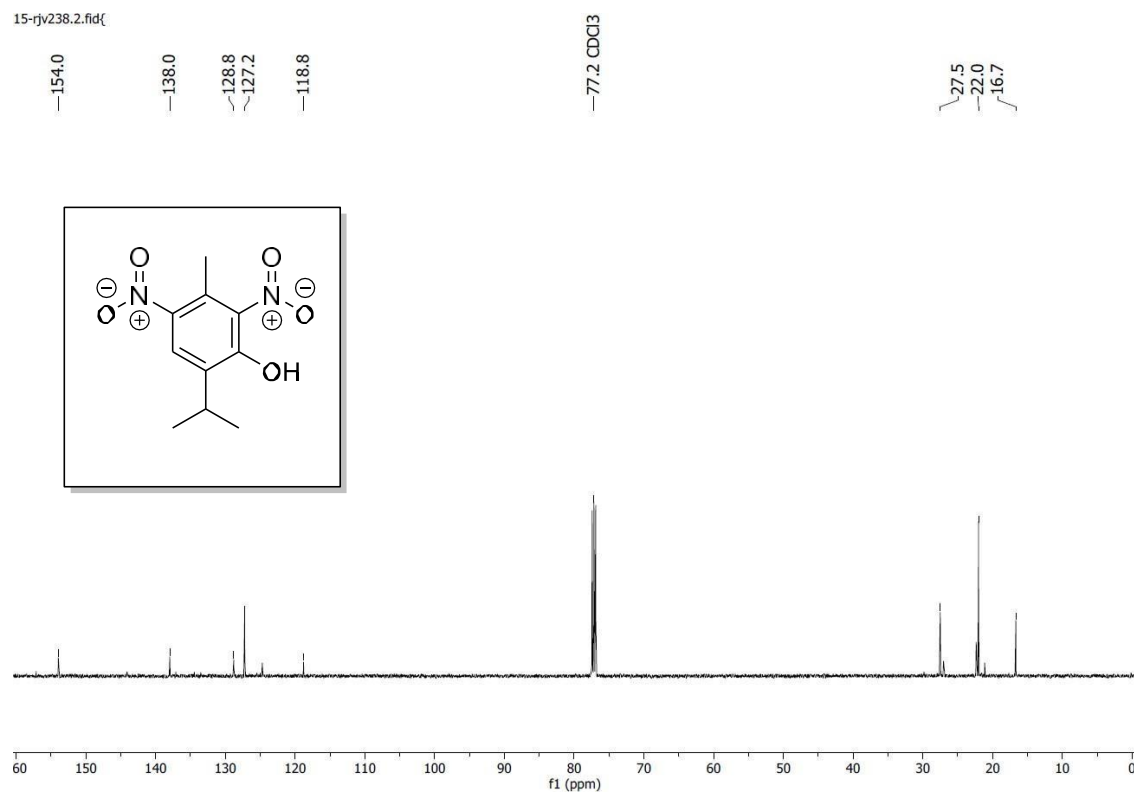
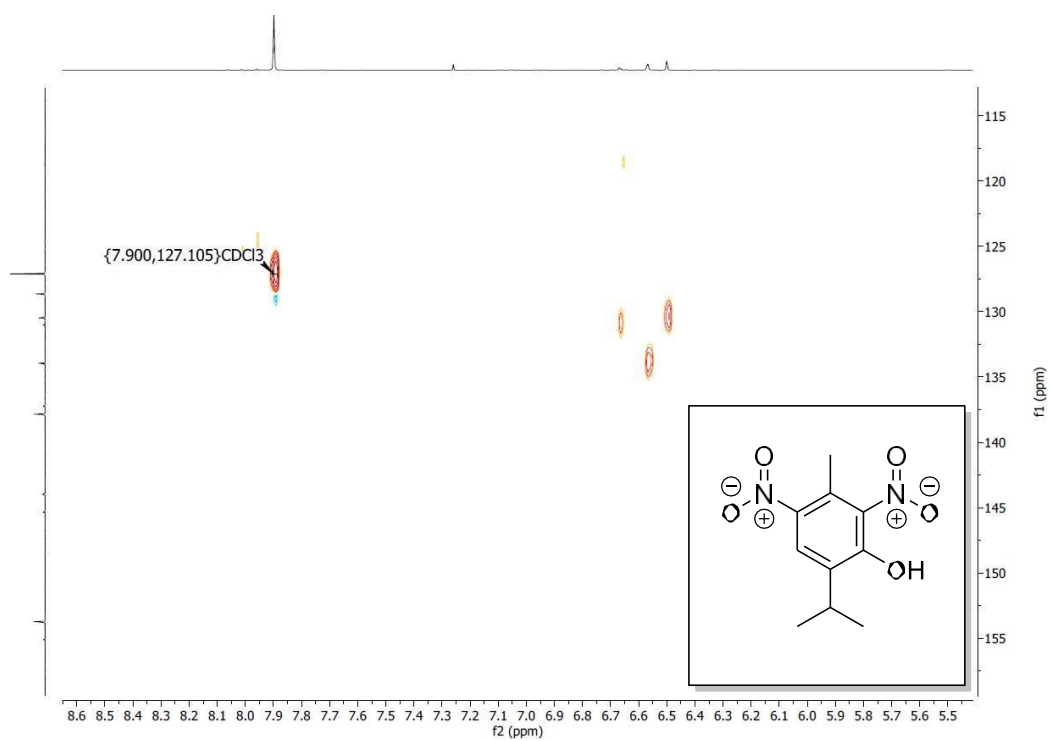
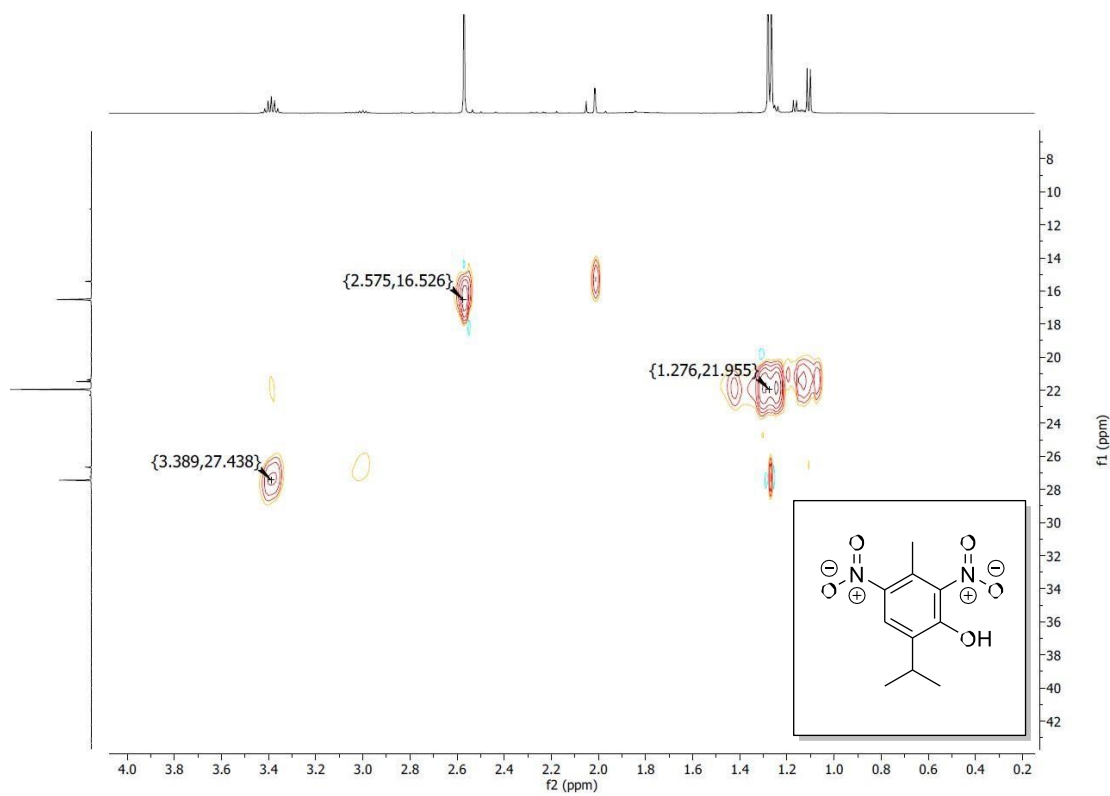


Figura A17: espectro de RMN de ¹³C de 6-isopropil-3-metil-2,4-dinitrofenol (125 MHz, CDCl₃)

Figura A18: Espectro HSQC (¹H-¹³C) do 6-isopropil-3-metil-2,4-dinitrofenol em CDCl₃Figura A19: Ampliação espectro HSQC (¹H-¹³C) do 6-isopropil-3-metil-2,4-dinitrofenol em CDCl₃

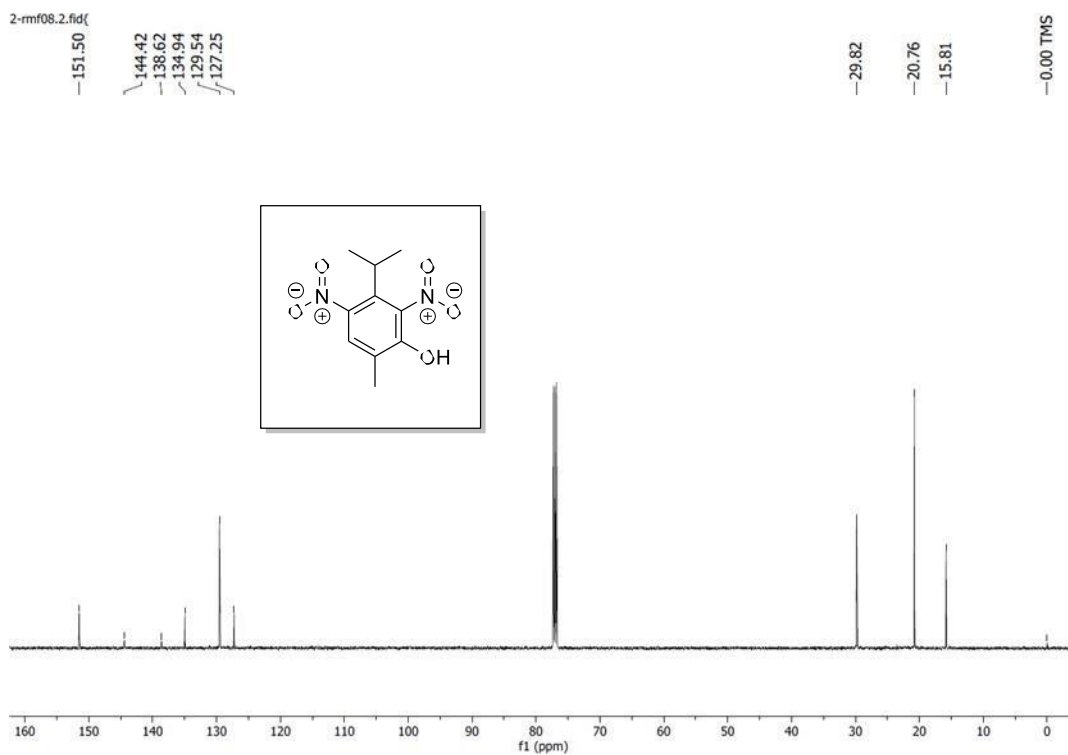


Figura A20: espectro de RMN de ^1H do 5-Isopropil-2-metil-4,6-dinitrofenol (500 MHz, CDCl_3)

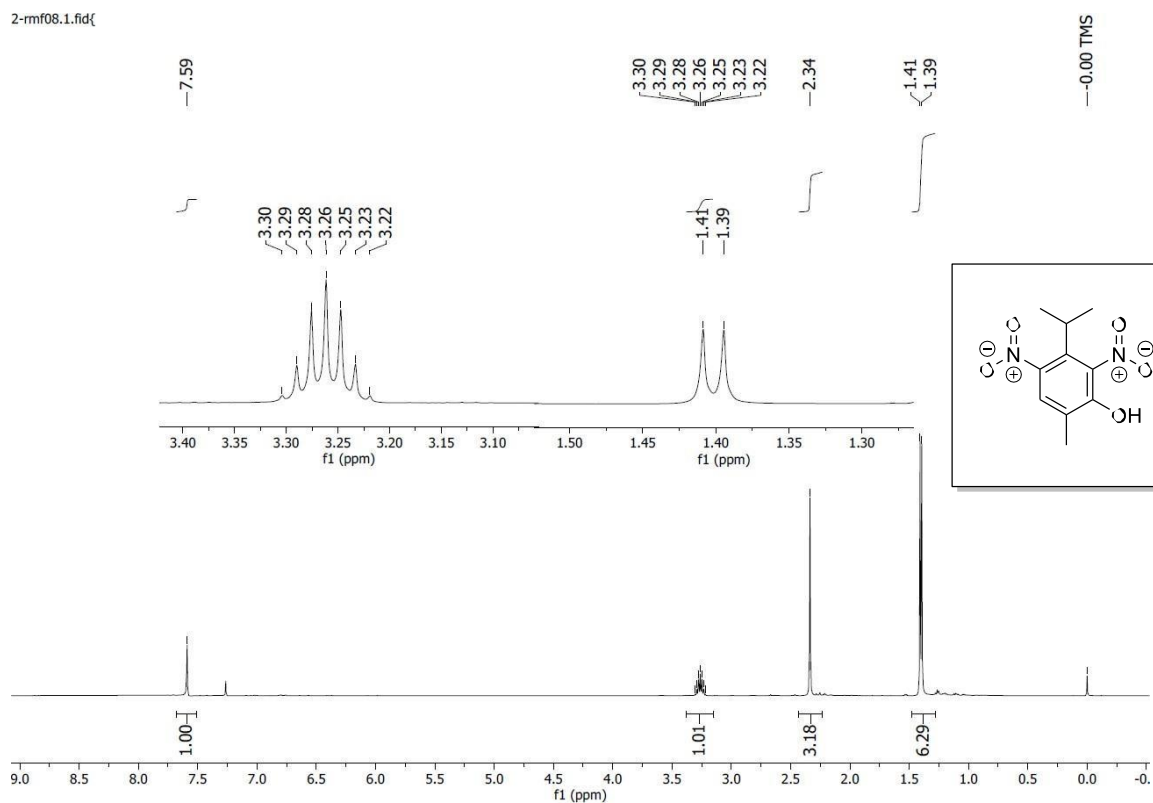
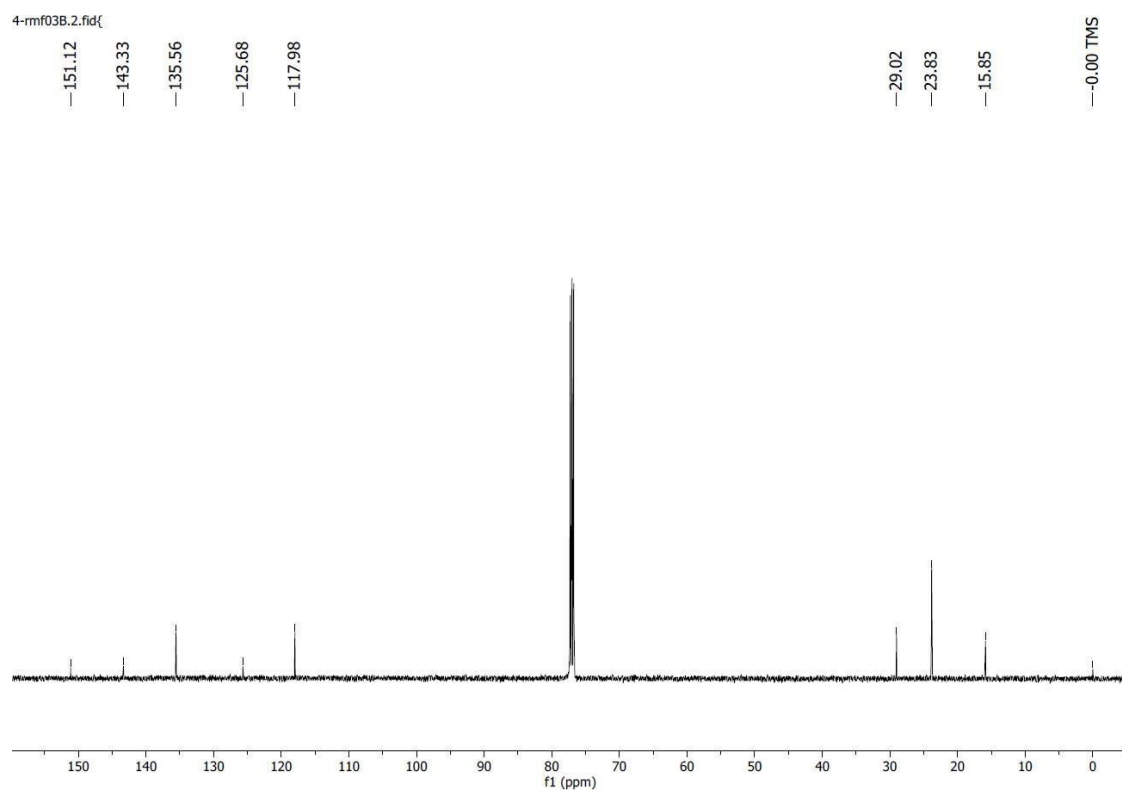
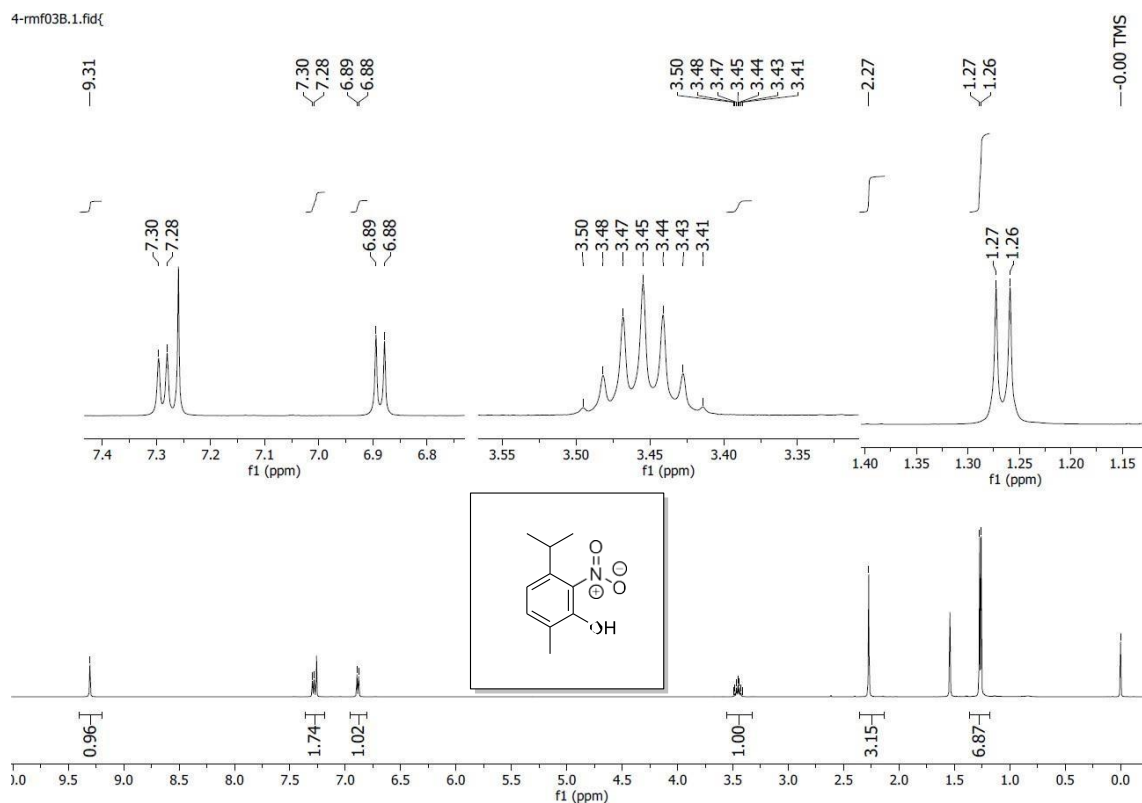


Figura A21: espectro de RMN de ^{13}C de 5-Isopropil-2-metil-4,6-dinitrofenol (125 MHz, CDCl_3)



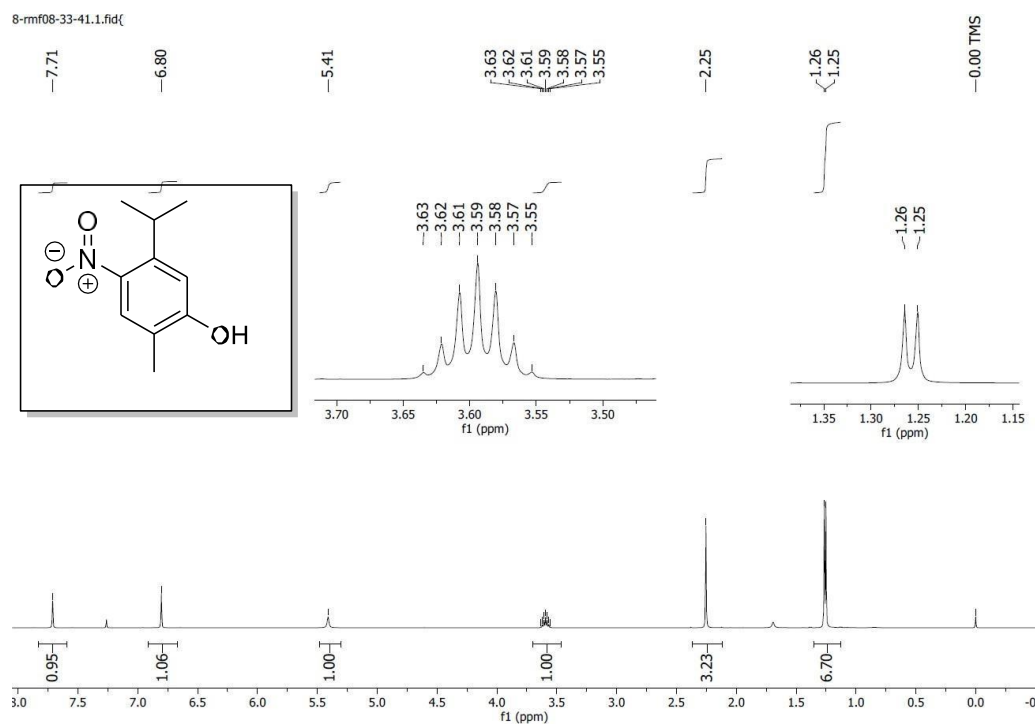


Figura A24: Espectro de RMN de ^1H de 4-nitro-5-isopropil-2-metilfenol NMR (500 MHz, CDCl_3)

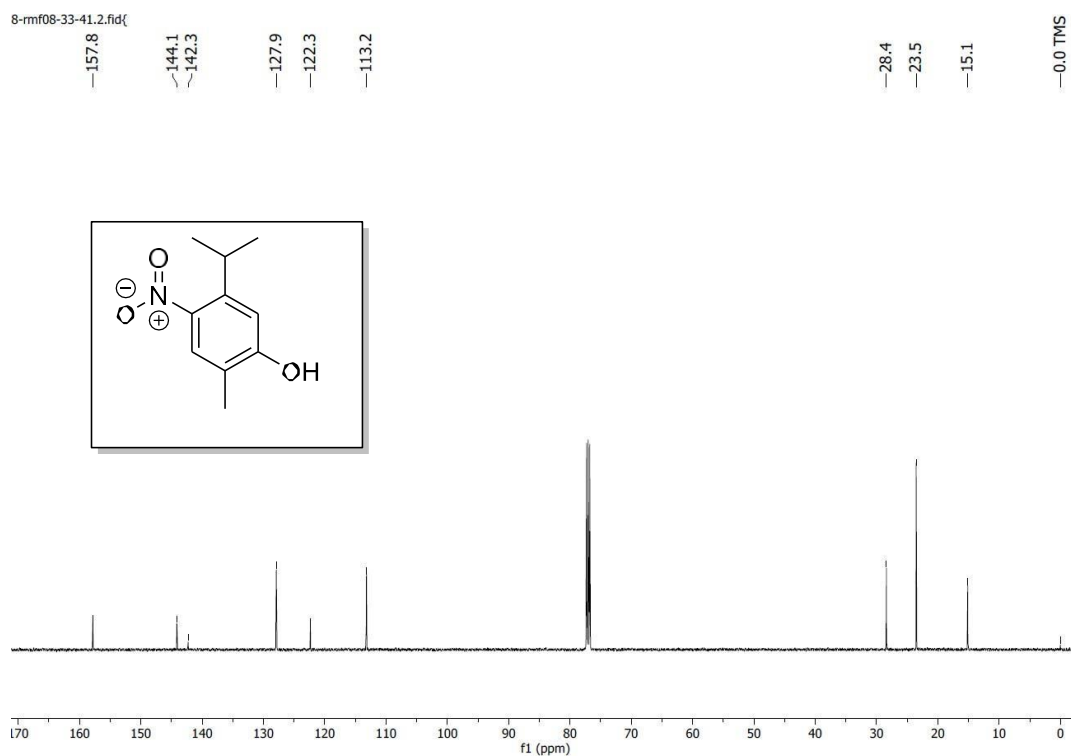


Figura A25: Espectro de RMN de ^{13}C do 4-nitro-5-isopropil-2-metilfenol (125 MHz, CDCl_3)

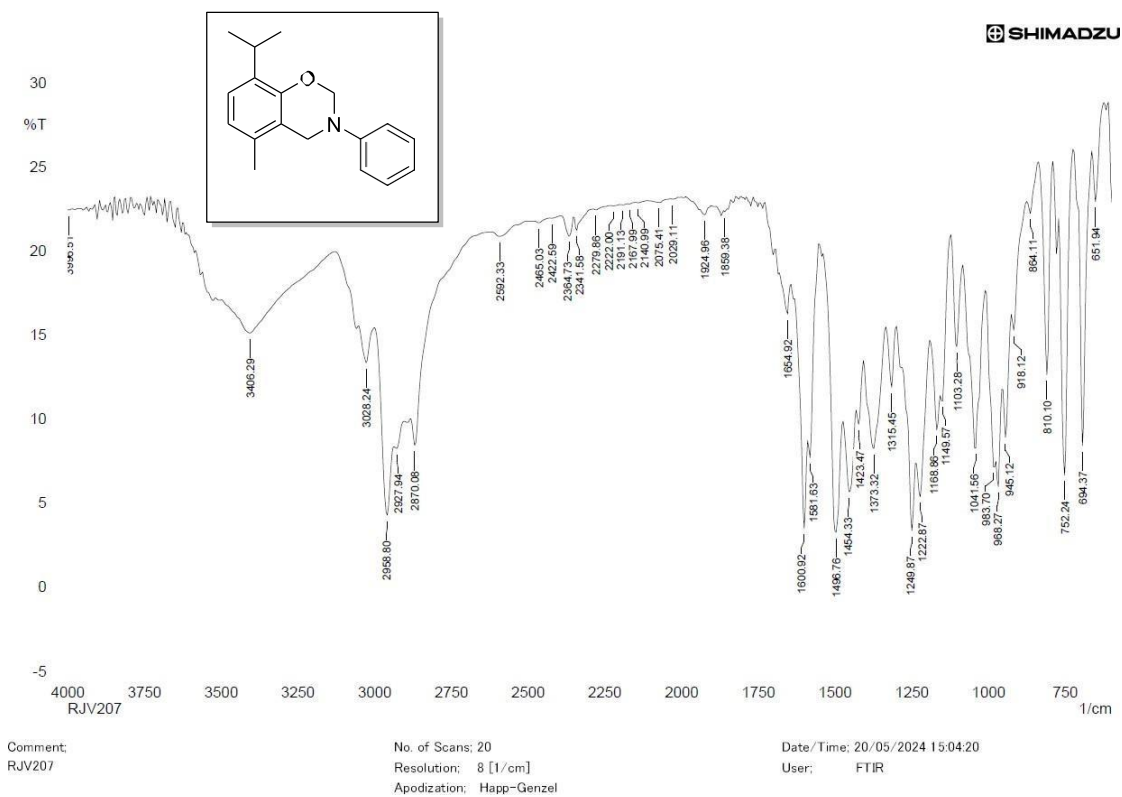


Figura A26: espectro de infravermelho (KBr) de 8-isopropil-5-metil-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,3]oxazine

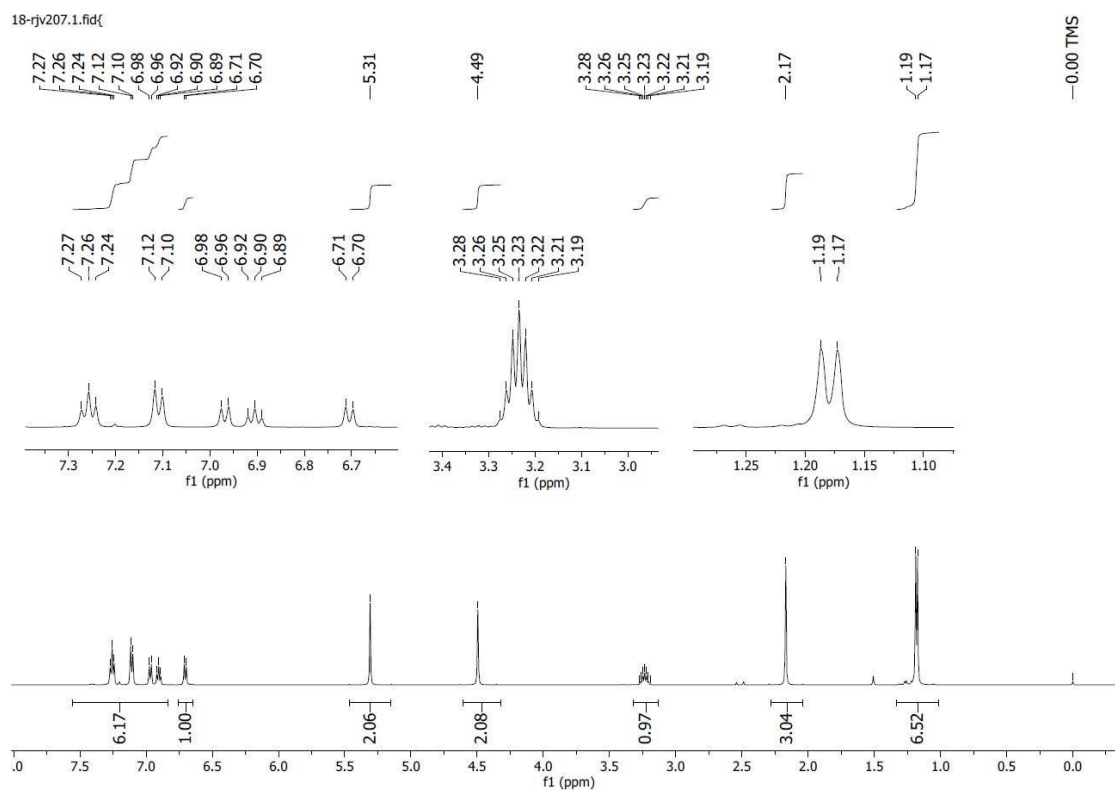


Figura A27: espectro de RMN de ^1H de 8-isopropil-5-metil-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,3]oxazine (500 MHz, CDCl_3)

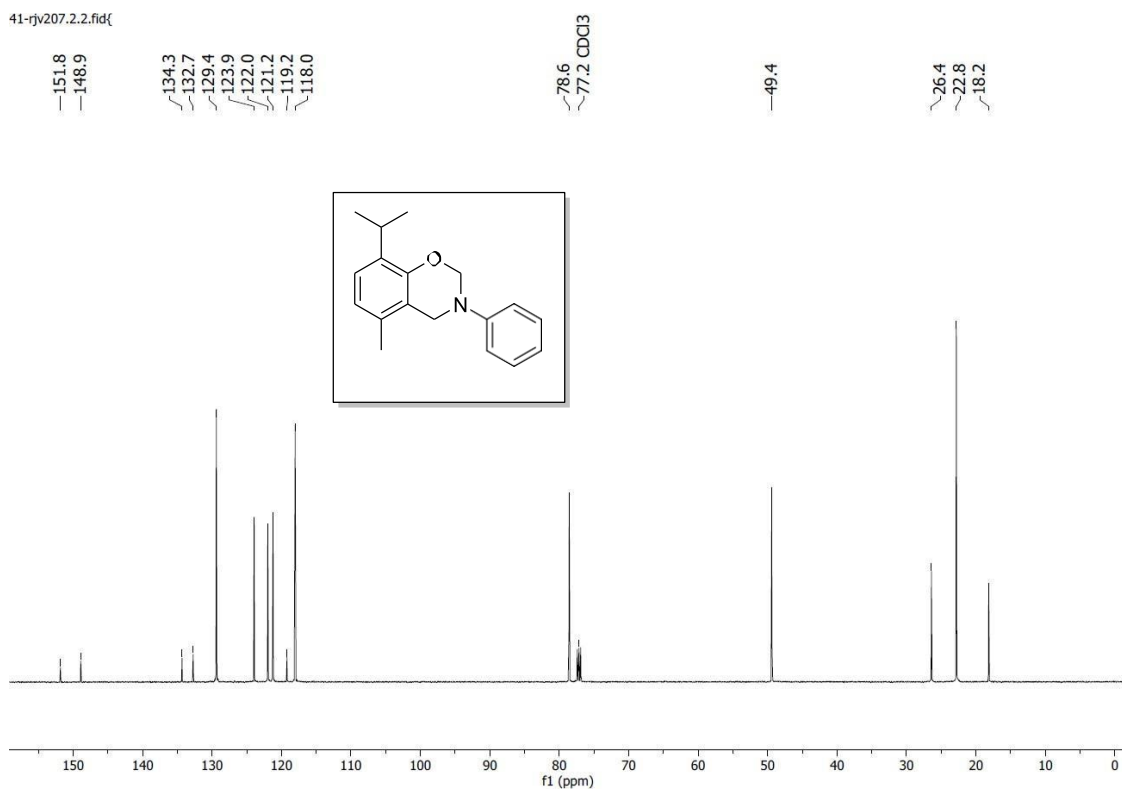


Figura A28: Espectro de RMN de ¹³C de 8-isopropil-5-metil-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,3]oxazina (125 MHz, CDCl₃)

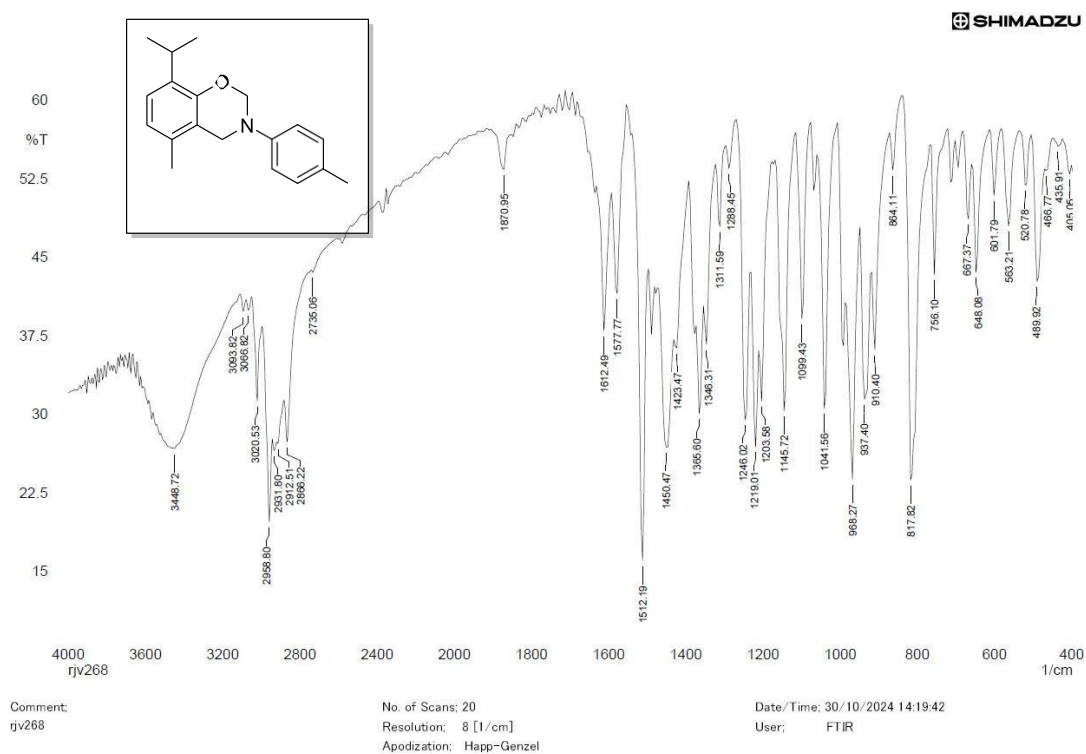


Figura A29: espectro de infravermelho (KBr) de 8-isopropil-5-metil-3-(p-toluil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,3]oxazina

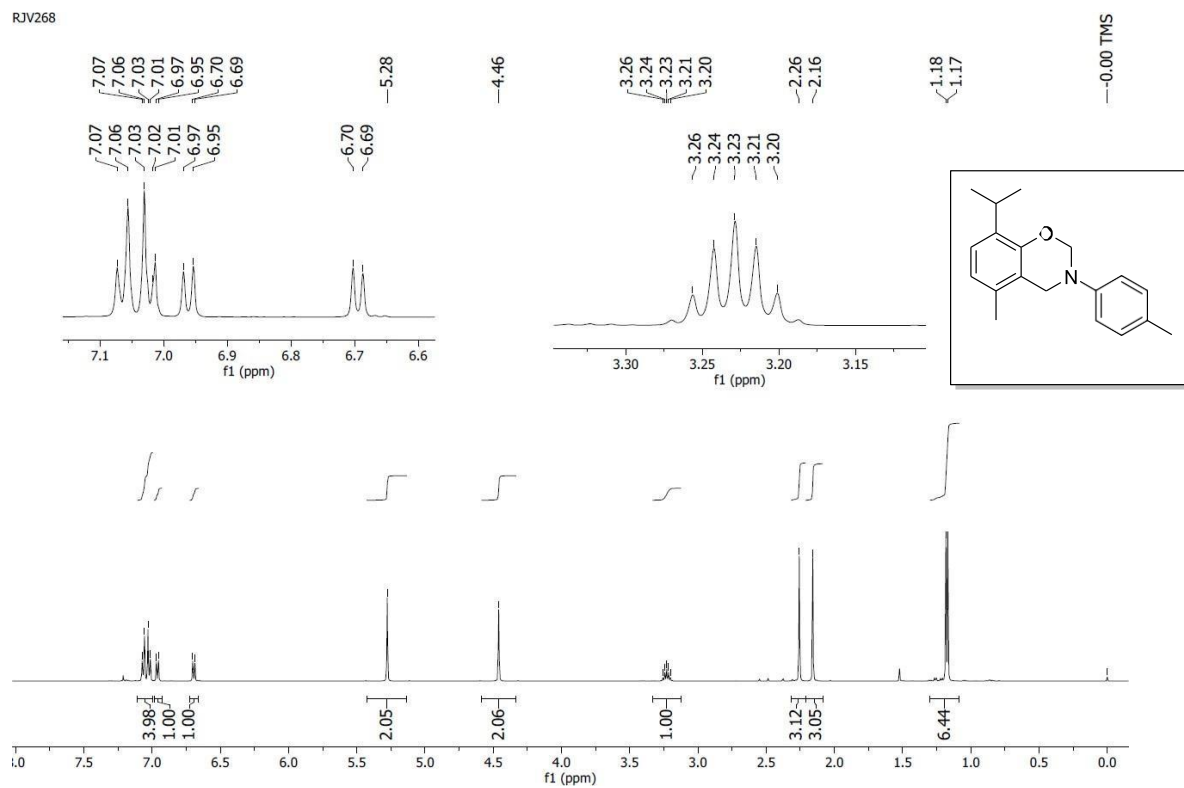


Figura A30: espectro de RMN de ^1H de 8-isopropil-5-metil-3-(p-toluil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,3]oxazina (500 MHz, CDCl_3)

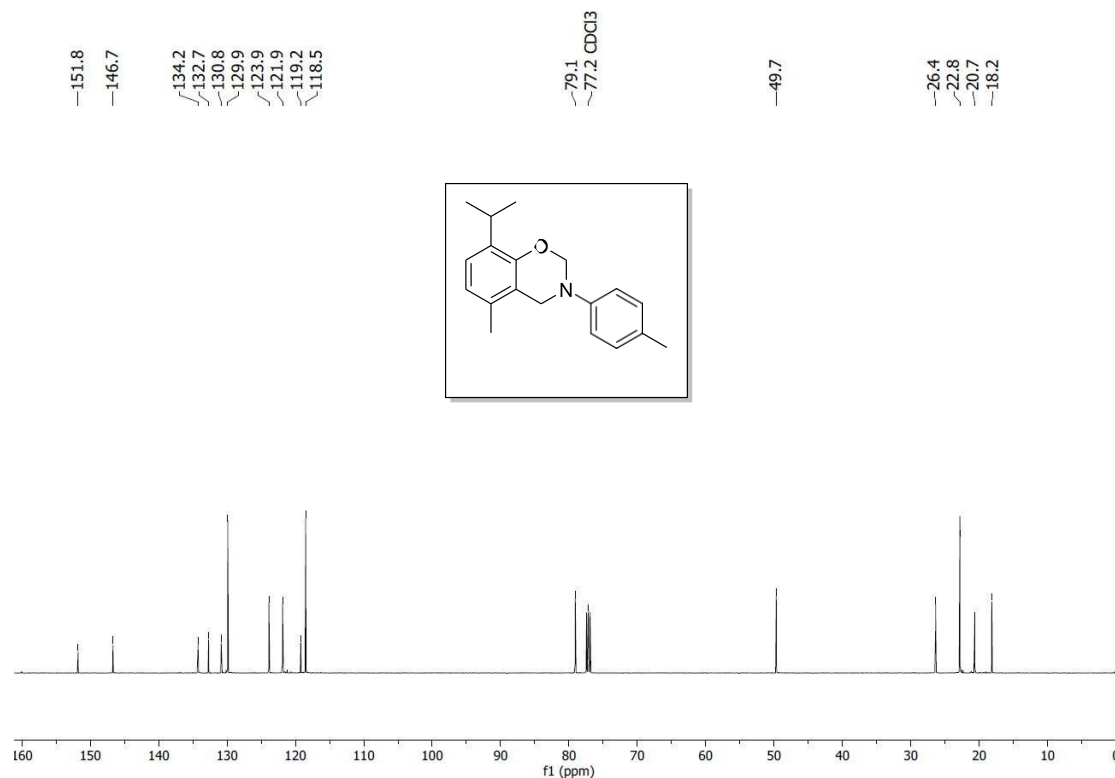


Figura A31: Espectro de RMN de ^{13}C de 8-isopropil-5-metil-3-(p-toluil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,3]oxazina (125 MHz, CDCl_3)

SHIMADZU

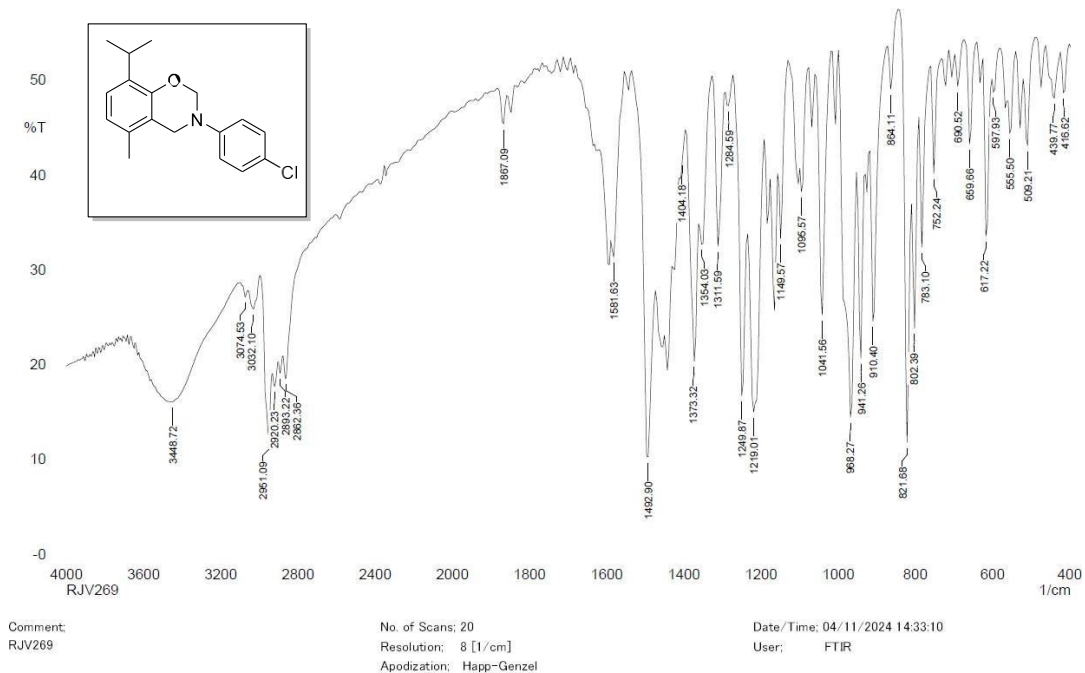


Figura A32: espectro de infravermelho (KBr) 3-(4-clorofenil) -8-isopropil-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [1,3] oxazina

RJV269

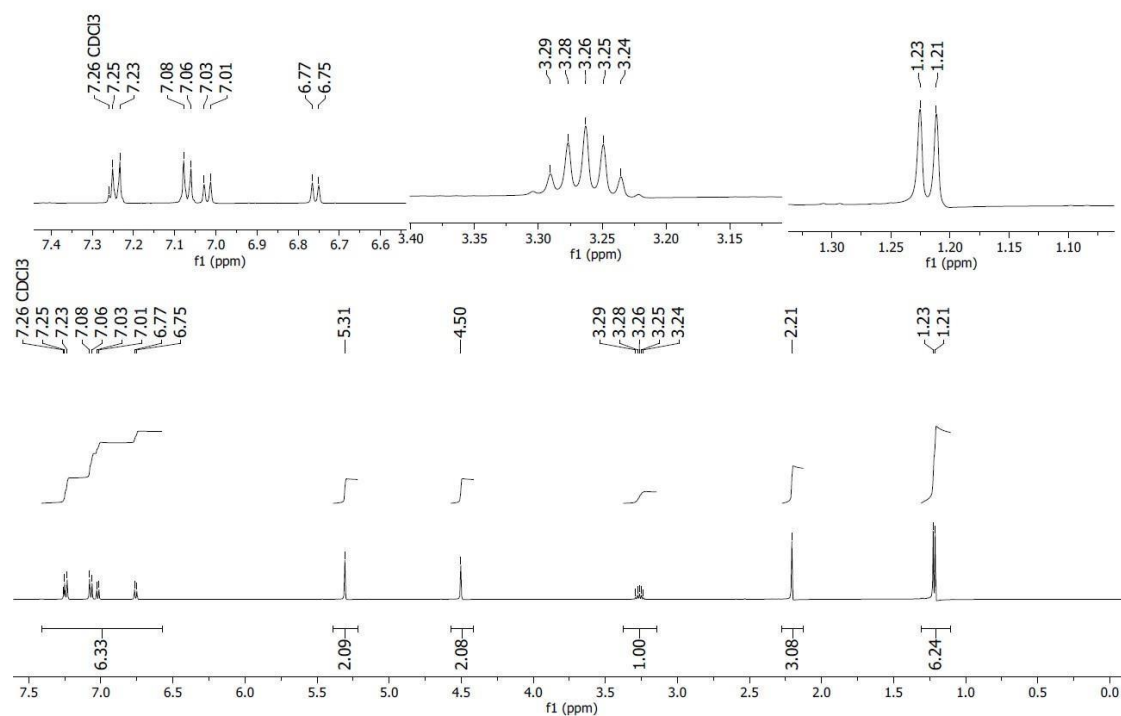


Figura A33: espectro de RMN de ¹H de 3-(4-clorofenil) -8-isopropil-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [1,3] oxazina (500 MHz, CDCl₃)

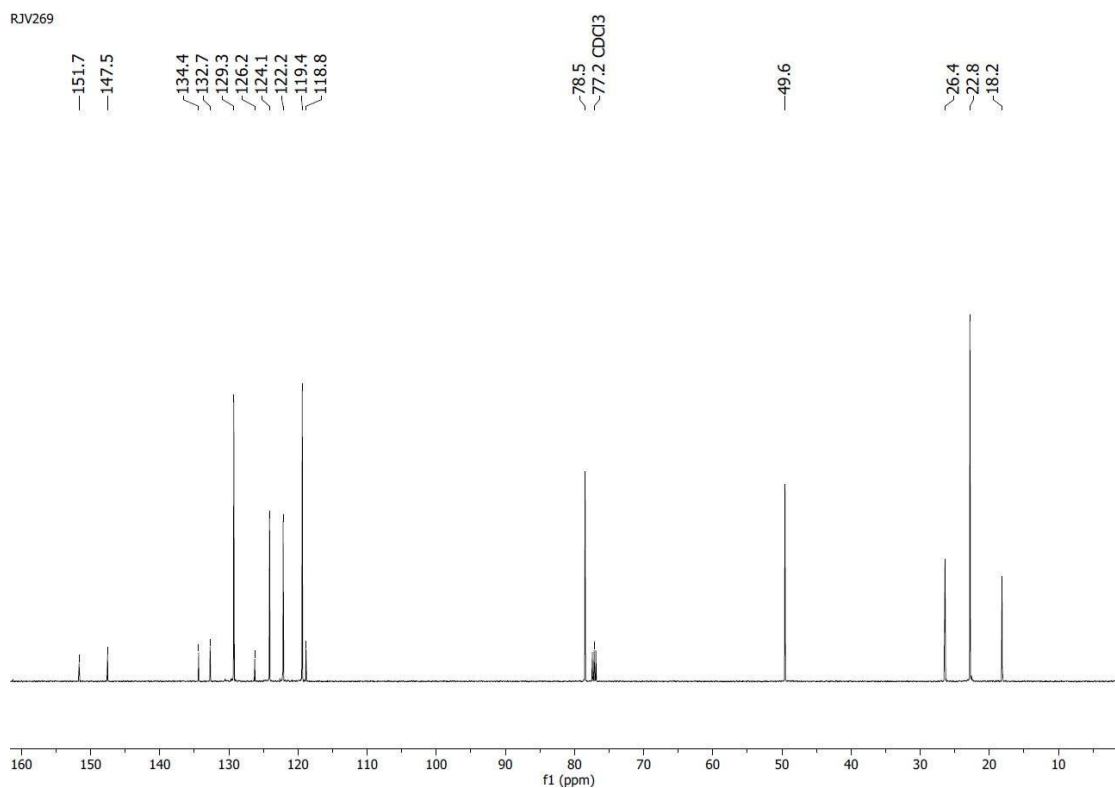


Figura A34: Espectro de RMN de ^{13}C de 3-(4-clorofenil)-8-isopropil-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [1,3] oxazina (125 MHz, CDCl_3)

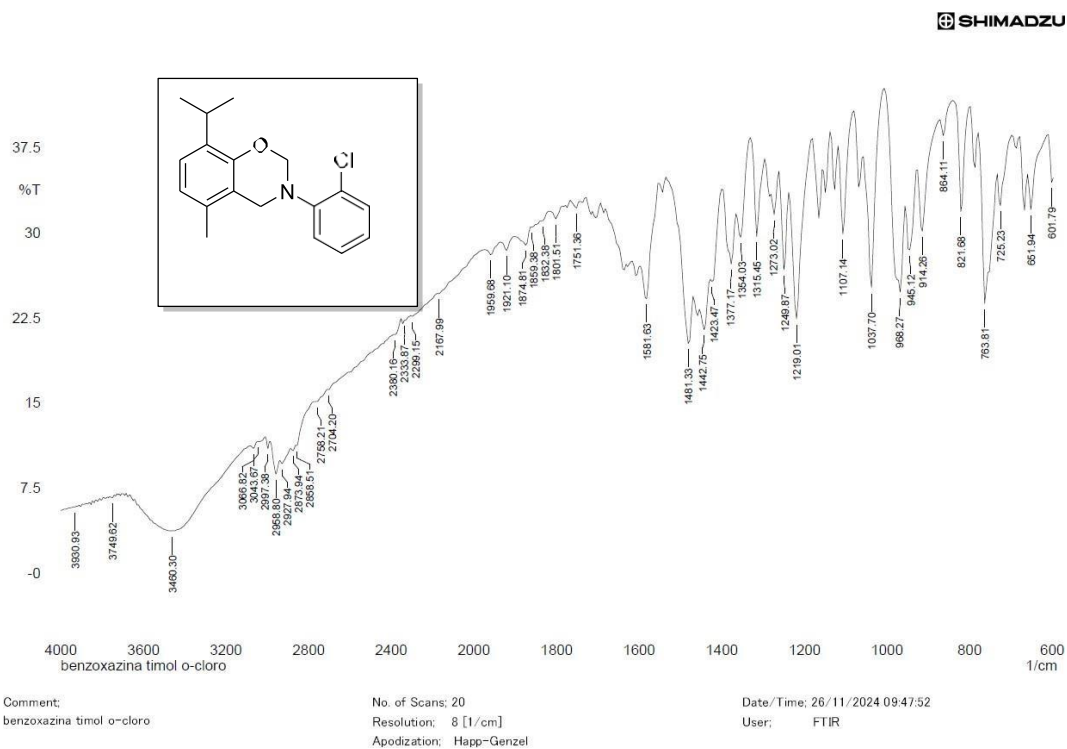


Figura A35: espectro de infravermelho (KBr) de 3-(2-clorofenil)-8-isopropil-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,3]oxazina

RJV273

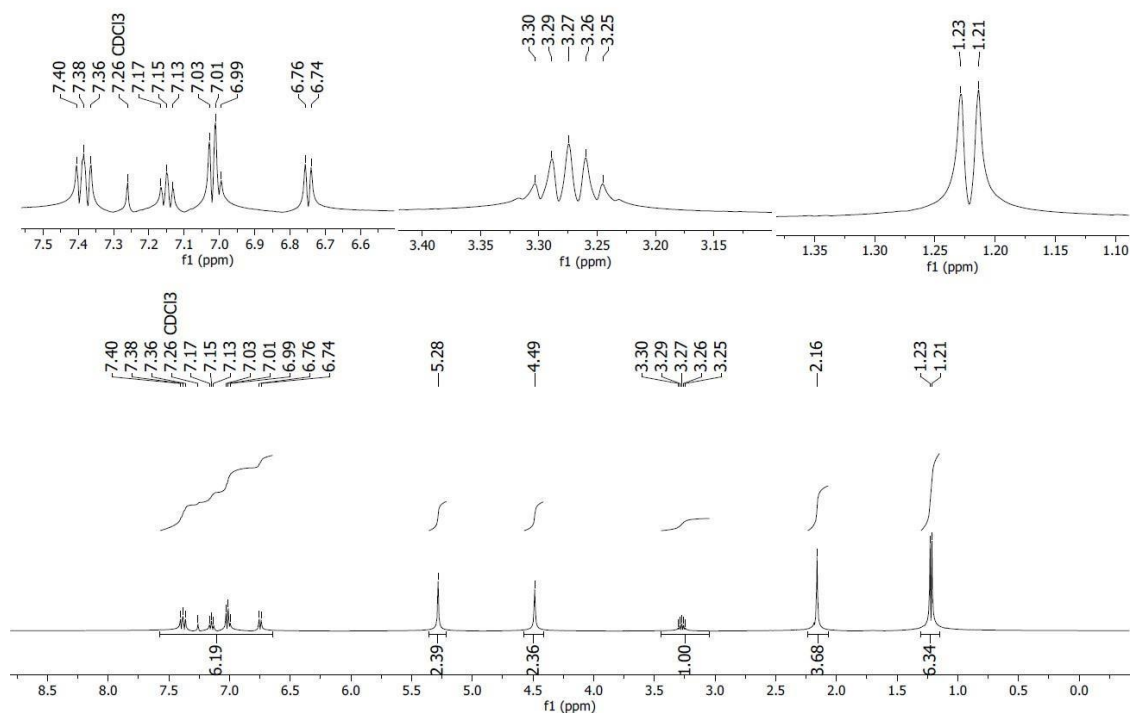


Figura A36: espectro de RMN de ^1H de 3-(2-clorofenil)-8-isopropil-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [1,3] oxazina (500 MHz, CDCl_3)

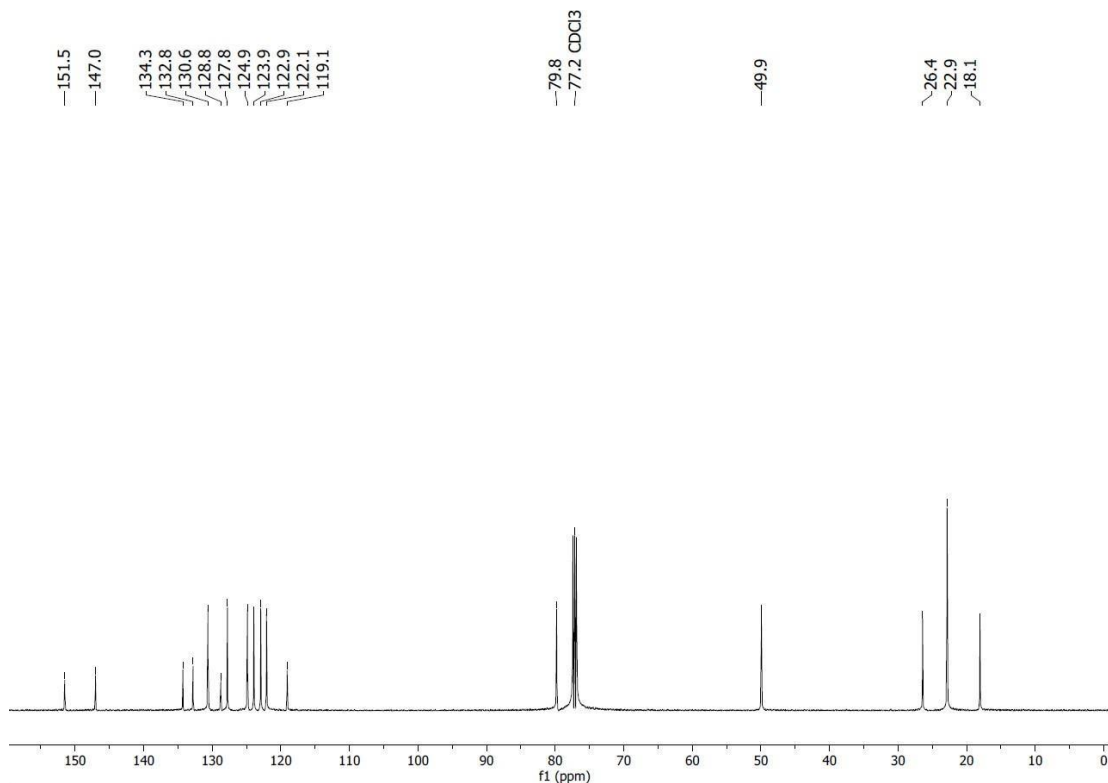


Figura A37: Espectro de RMN de ^{13}C de 8-isopropil-5-metil-3-(p-cloro)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,3] oxazina (125 MHz, CDCl_3)

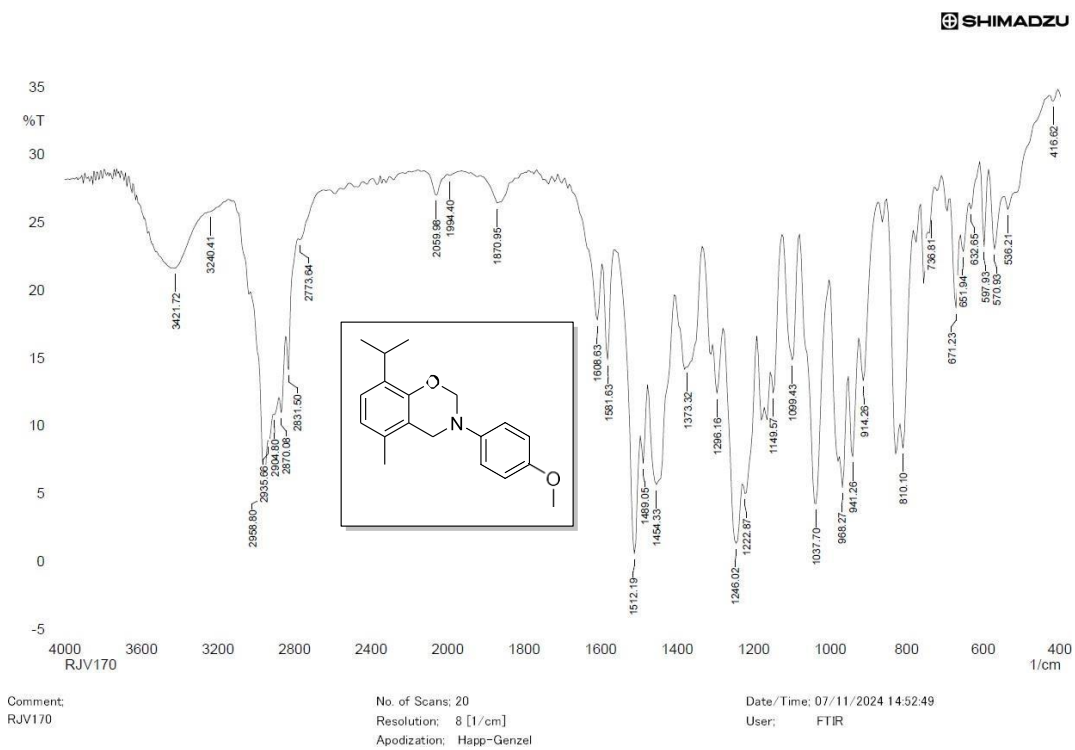


Figura A38: espectro de infravermelho (KBr) de 8-isopropil-3-(4-metoxifenil) -5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [1,3]oxazina

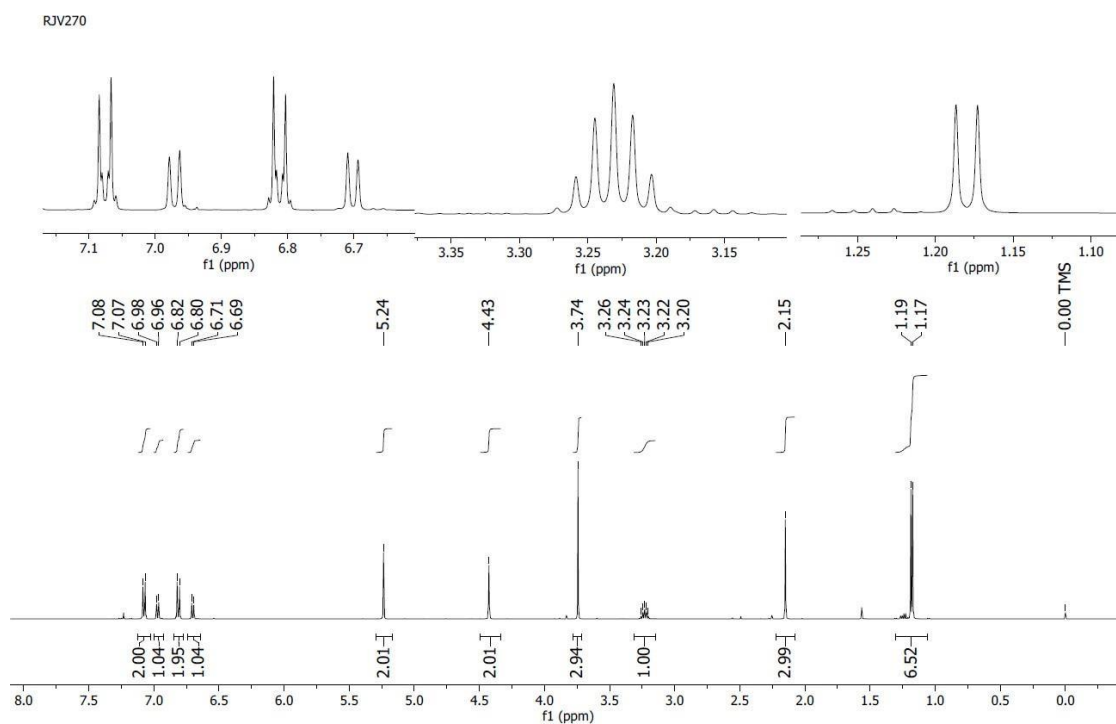


Figura A39: espectro de RMN de ^1H de 8-isopropil-3-(4-metoxifenil) -5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [1,3]oxazina (500 MHz, CDCl_3)

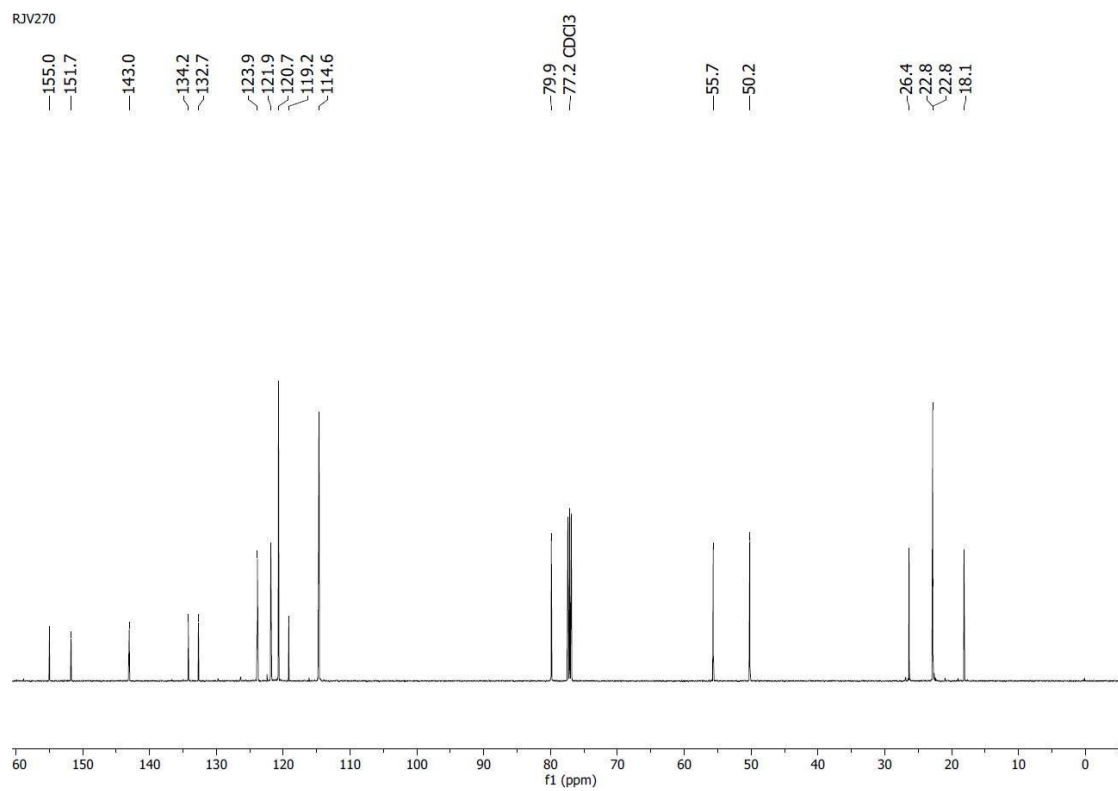


Figura A40: Espectro de RMN de ^{13}C de 8-isopropil-3-(4-metoxifenil)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [1,3]oxazina (125 MHz, CDCl₃)

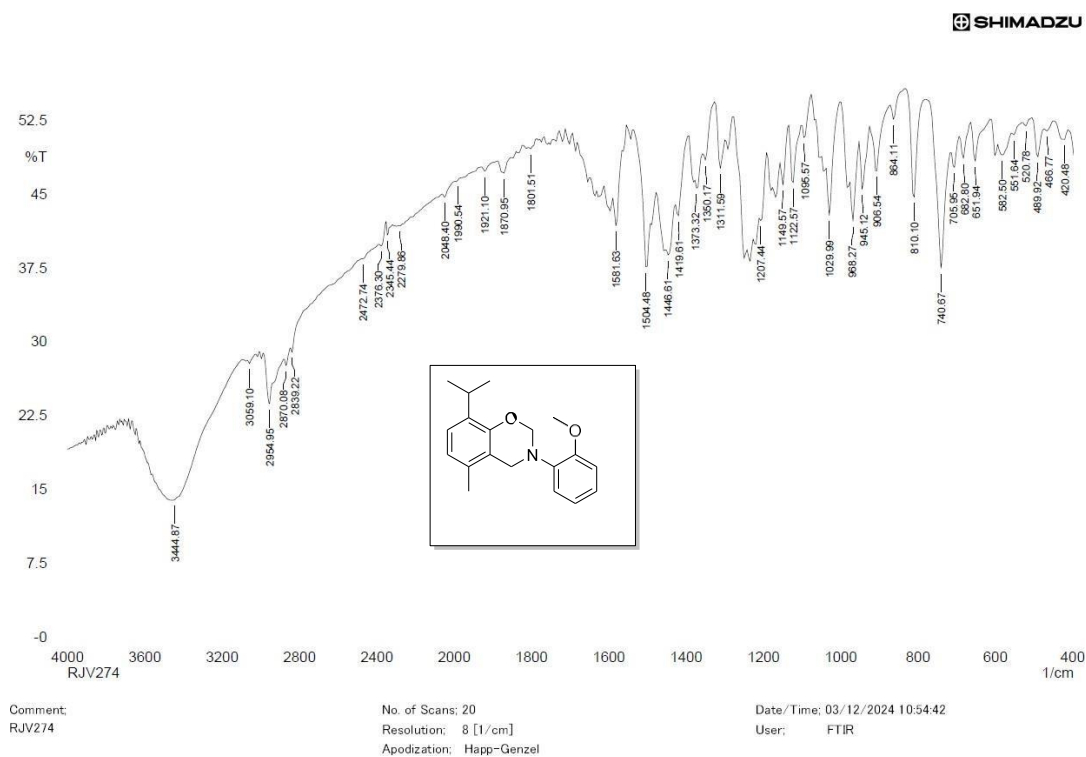


Figura A41: espectro de infravermelho (KBr) de 8-isopropil-3-(2-metoxifenil)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [1,3] oxazina

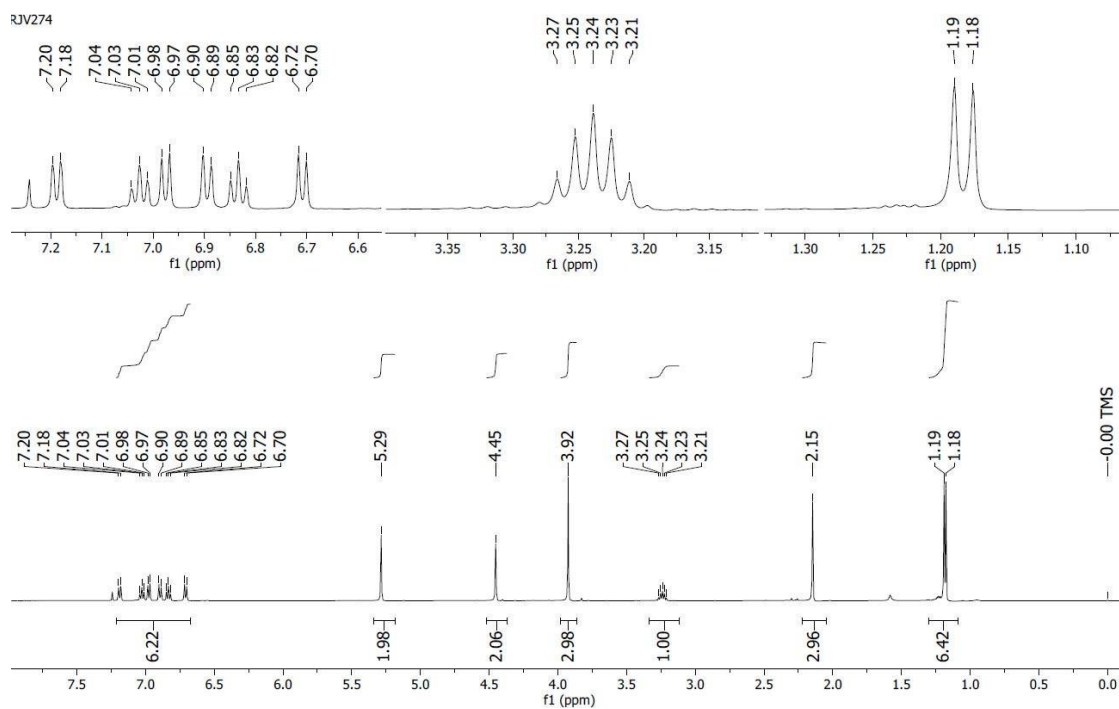


Figura A42: espectro de RMN de ^1H de 8-isopropil-3-(2-metoxifenil)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [1,3] oxazina (500 MHz, CDCl_3)

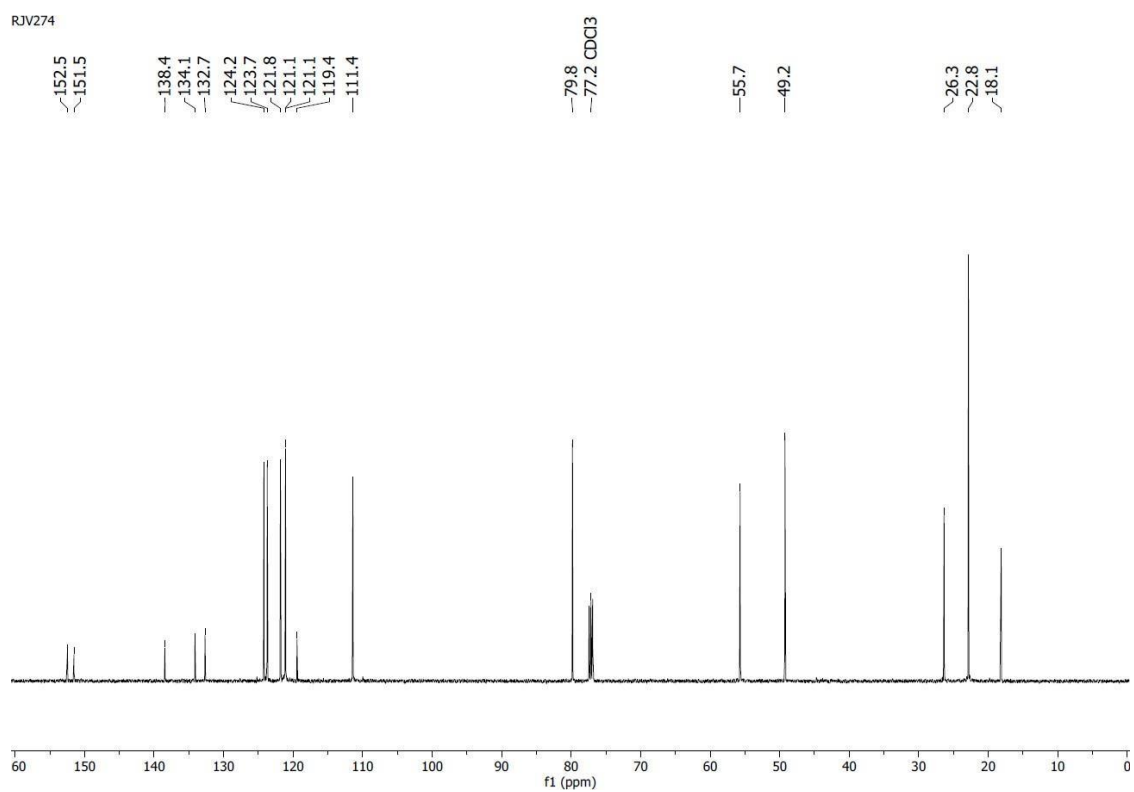


Figura A43: espectro de RMN de ^{13}C de 8-isopropil-3-(2-metoxifenil) -5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [1,3] oxazina (125 MHz, CDCl_3)

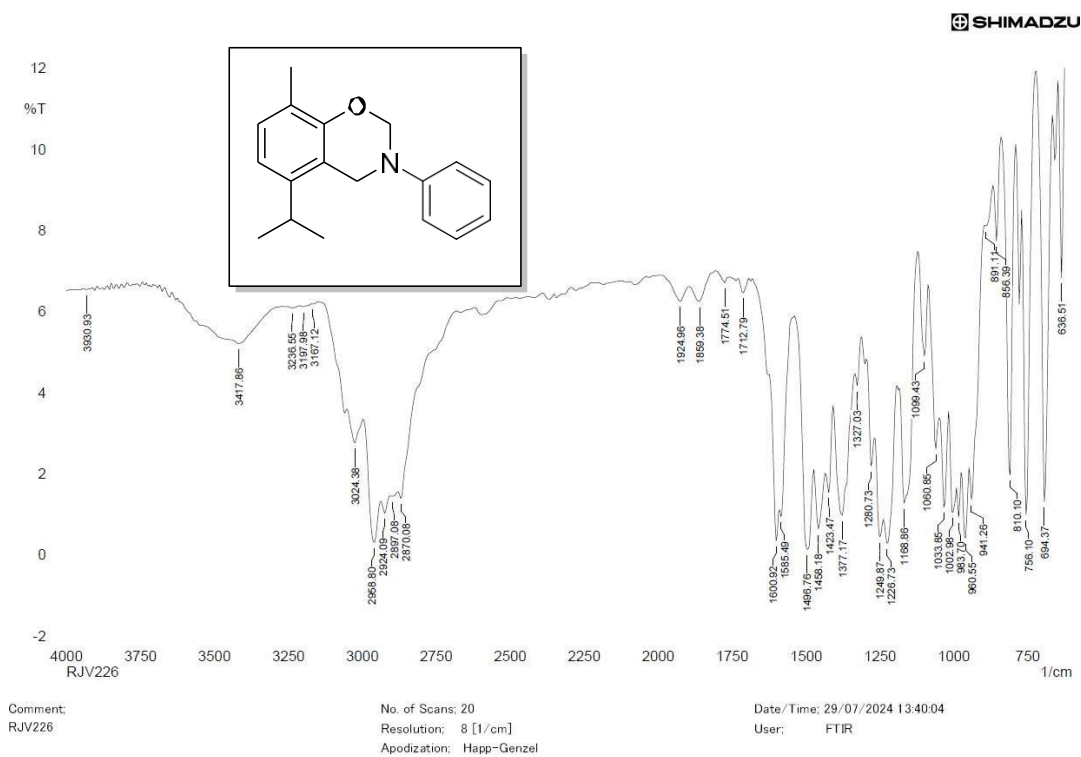


Figura A44: espectro de infravermelho (KBr) de 5-isopropil-8-metil-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,3]oxazina

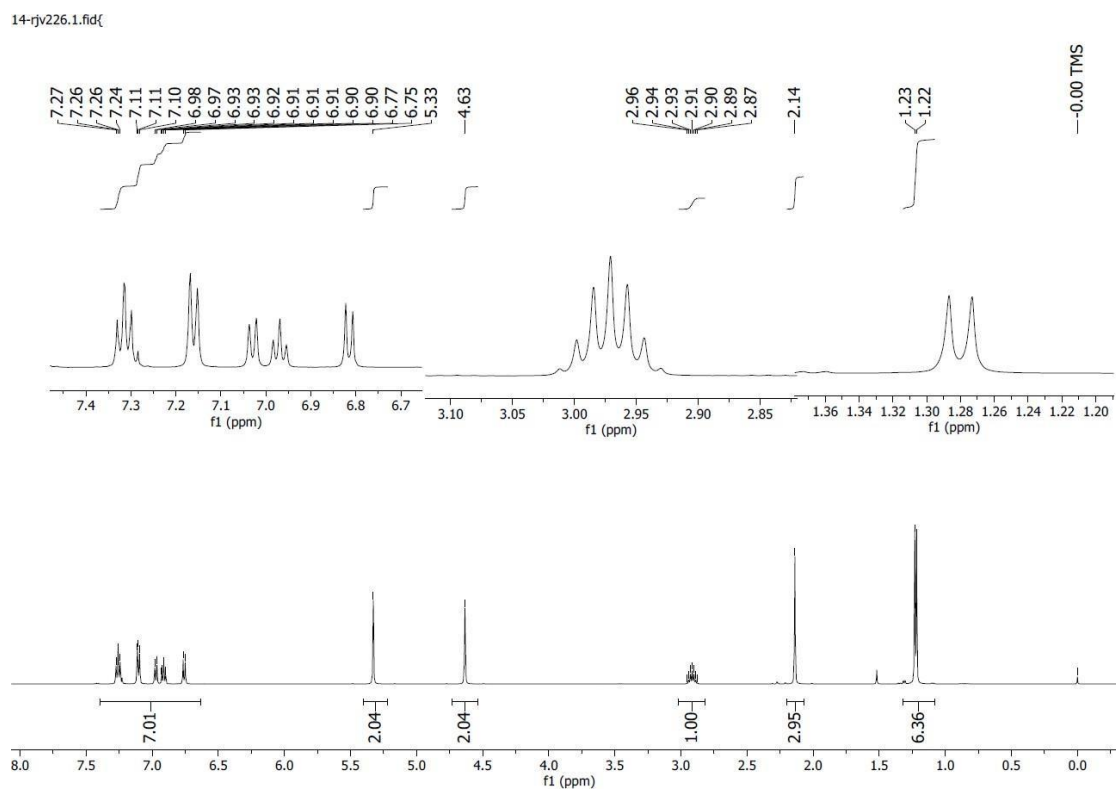
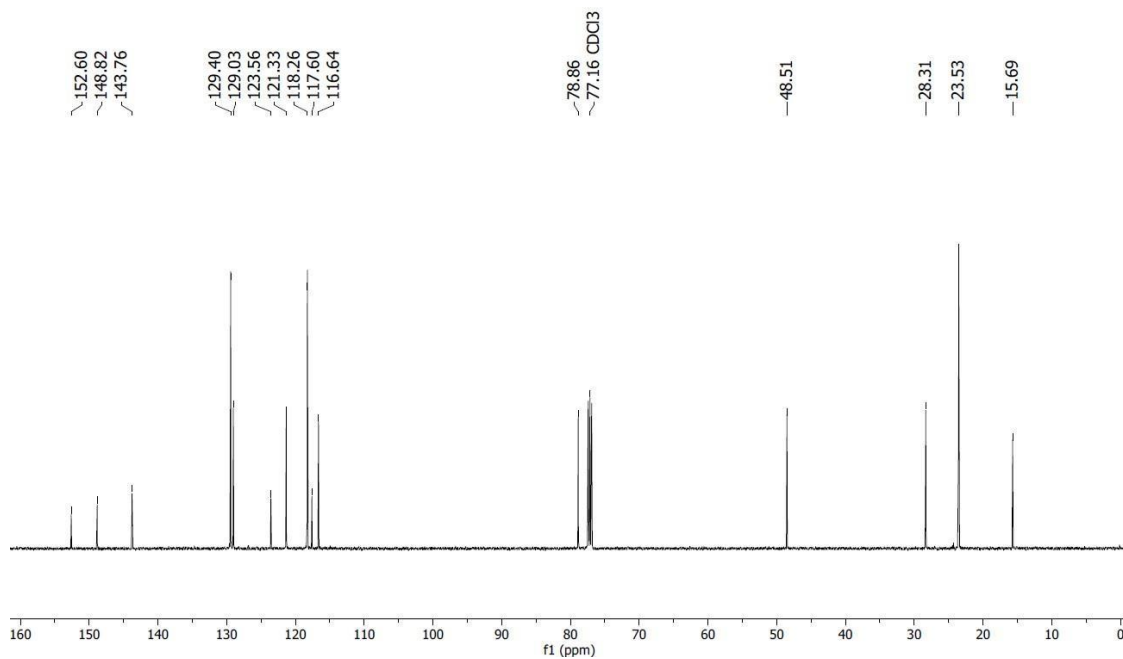
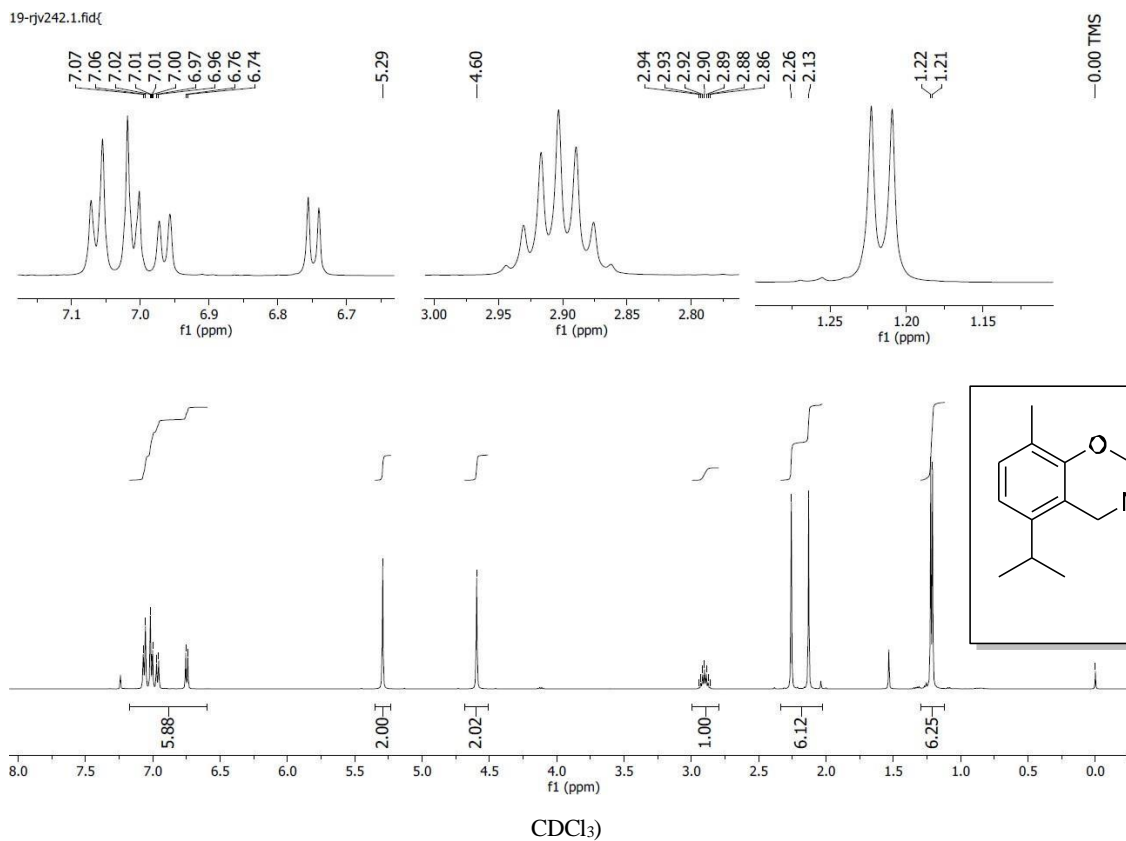


Figura A45: espectro de RMN de ^1H de 5-isopropil-8-metil-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,3]oxazina (500 MHz, CDCl_3)

14-rjv226.2.fid{

Figura A46: espectro de RMN de ¹³C de 5-isopropil-8-metil-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,3]oxazina (125 MHz,

19-rjv242.1.fid{

Figura A47: espectro de RMN de ¹H de 5-isopropil-8-metil-3-(p-toluil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,3]oxazina (500 MHz, CDCl₃)

19-rjv242.2.fid{

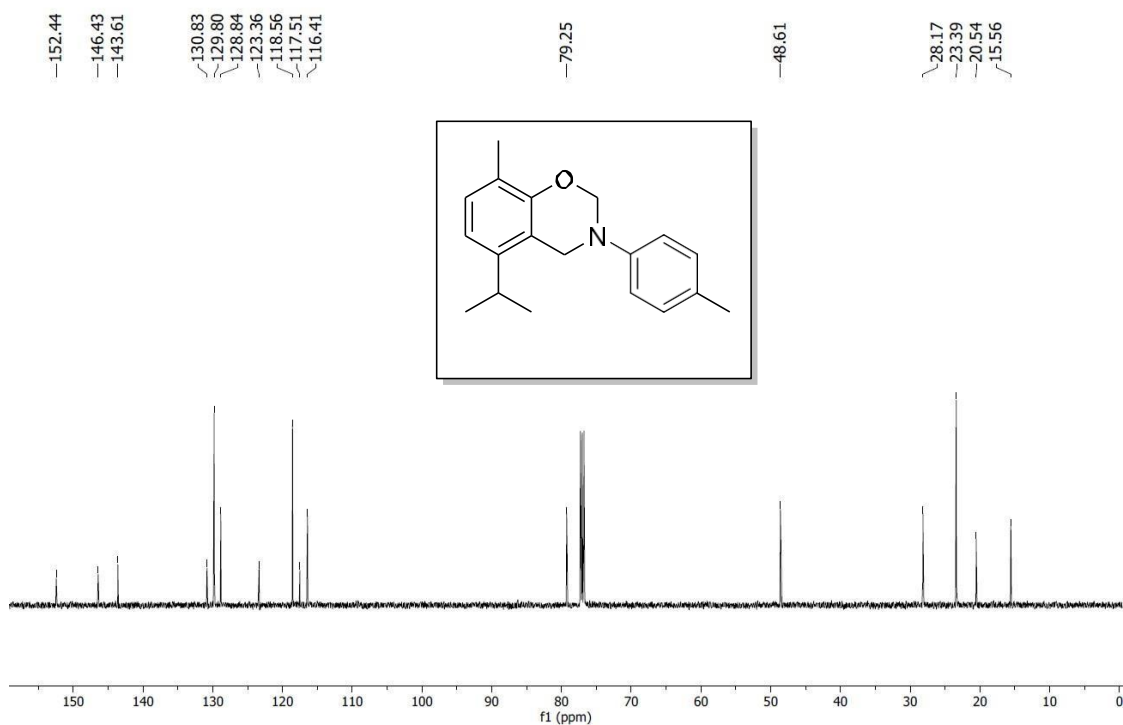
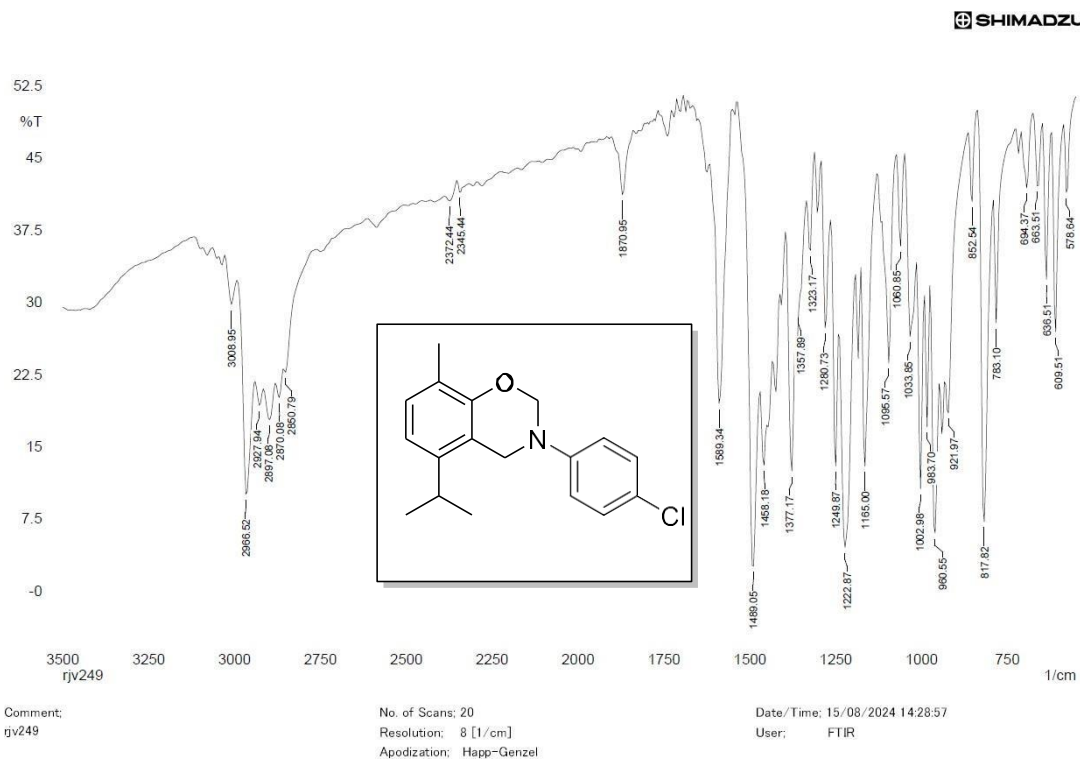
Figura A48: espectro de RMN de ^{13}C de 5-isopropil-8-metil-3-(p-toluil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,3] (125 MHz, CDCl_3)

Figura A49: espectro de infravermelho (KBr) de 3-(4-clorofenil)-5-isopropil-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,3]oxazina



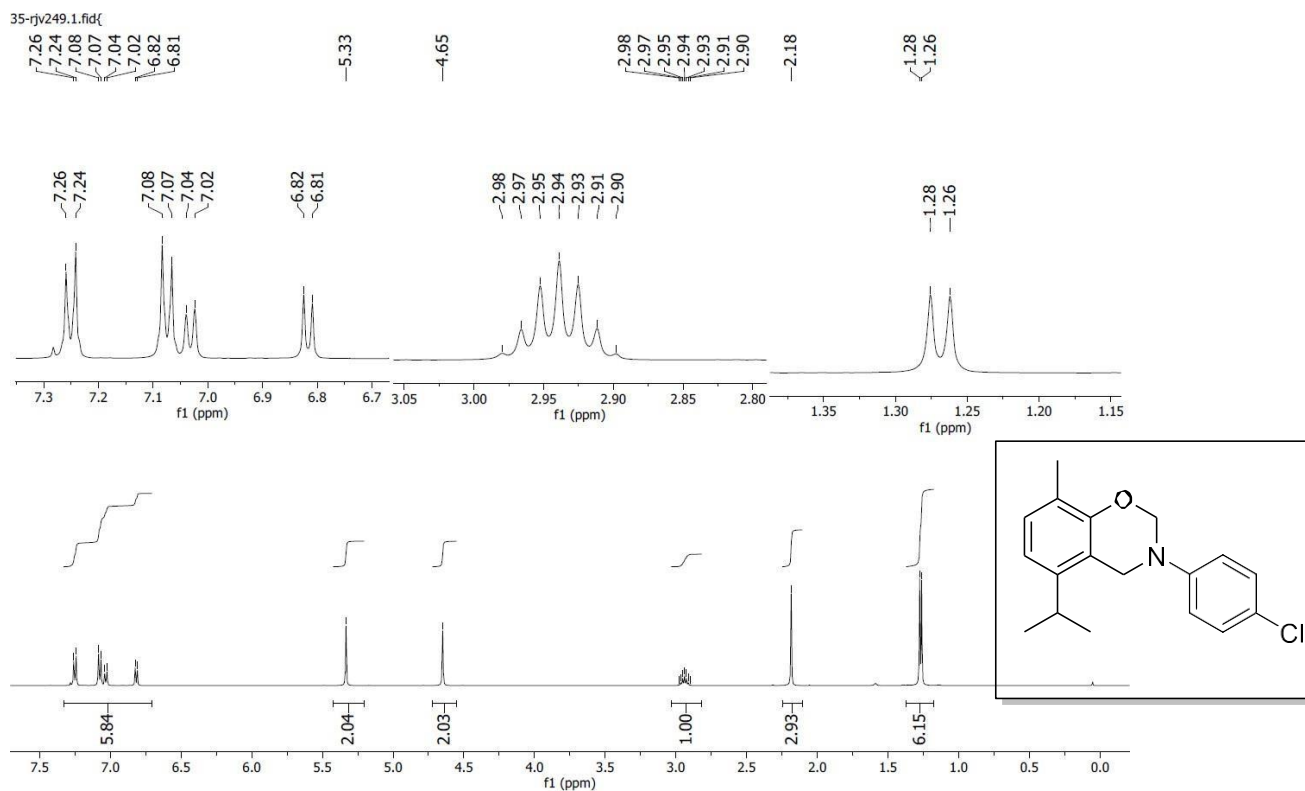


Figura A50: espectro de RMN de ^1H de 3-(4-clorofenil)-5-isopropil-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [1,3] oxazina (500 MHz, CDCl_3)

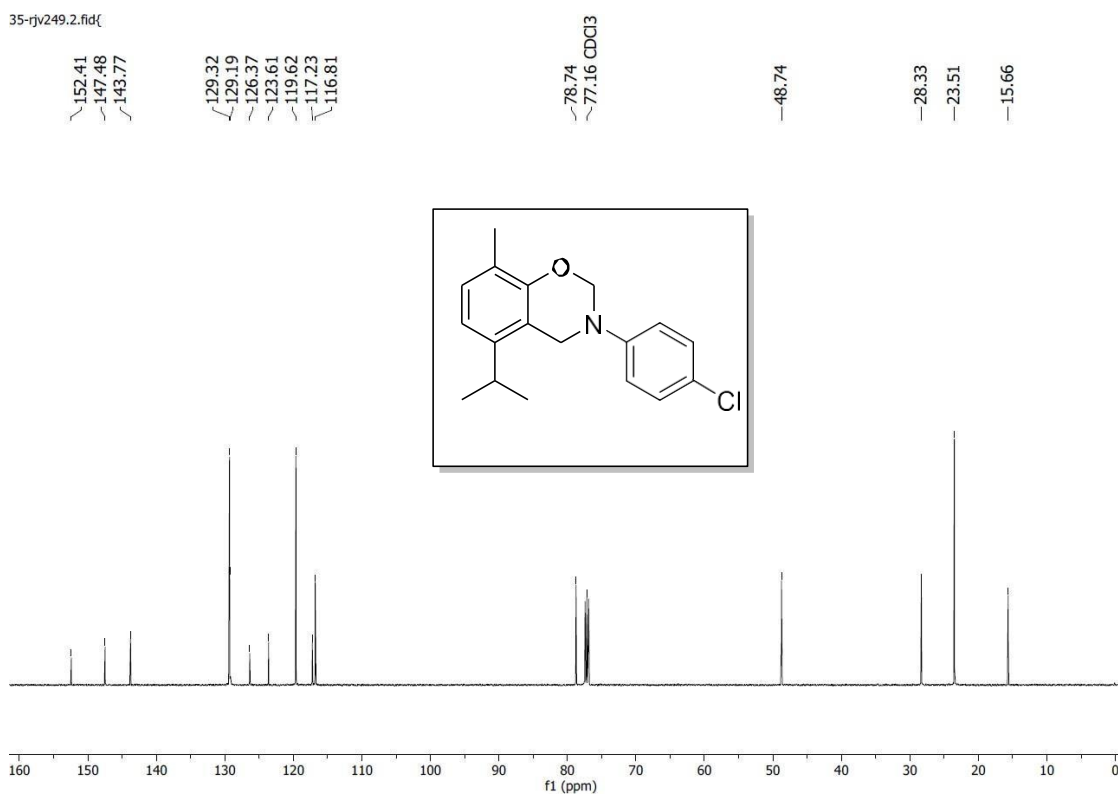


Figura A51: espectro de RMN de ^{13}C de 3-(4-clorofenil)-5-isopropil-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [1,3] oxazina (125 MHz, CDCl_3)

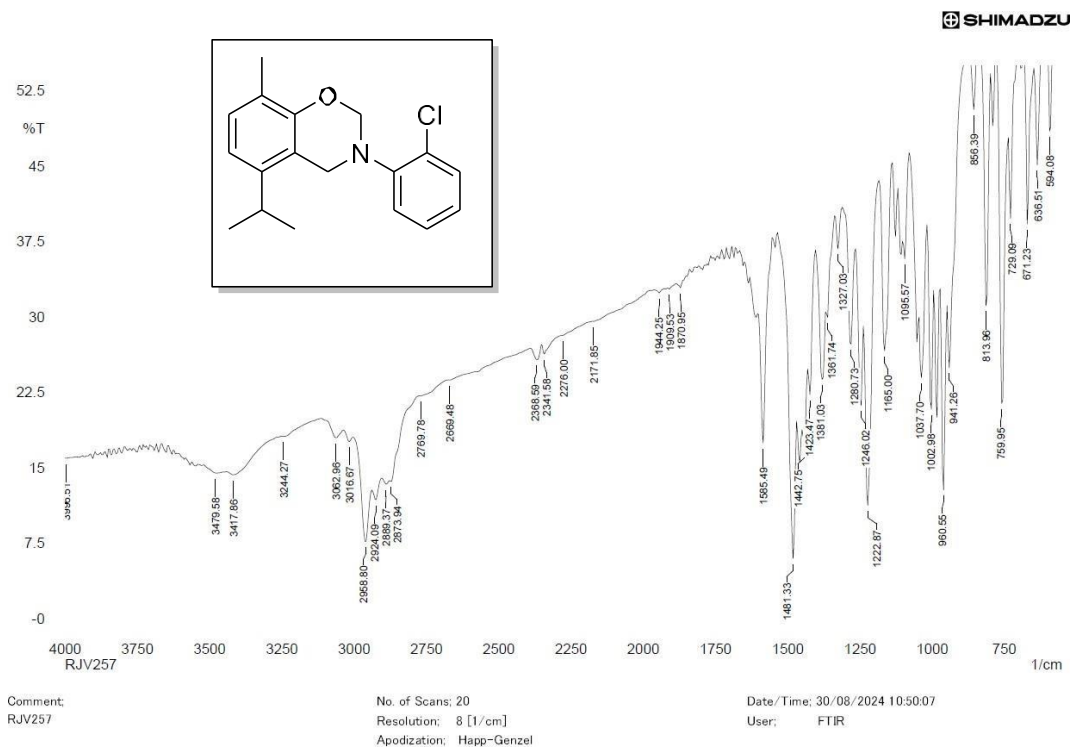


Figura A52: espectro de infravermelho (KBr) 3-(2-clorofenil) -5-isopropil-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [1,3] oxazina

2-rjv257.1.fid{

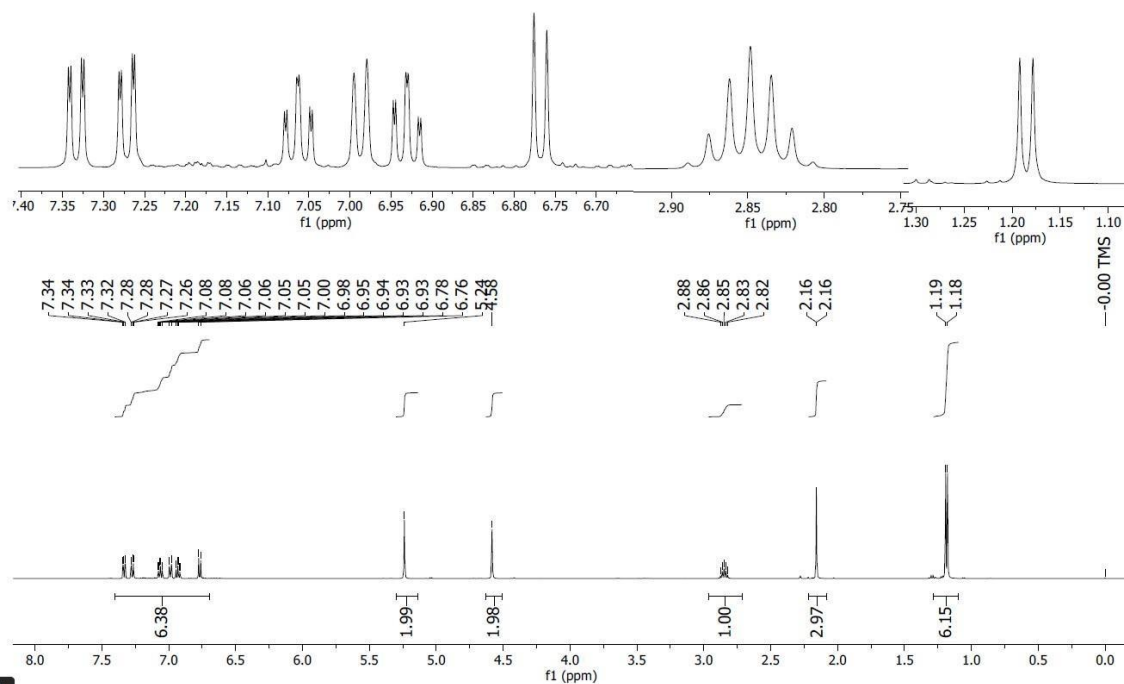


Figura A53: espectro de RMN de ^1H de 3-(2-clorofenil) -5-isopropil-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [1,3] oxazina (500 MHz, CDCl_3)

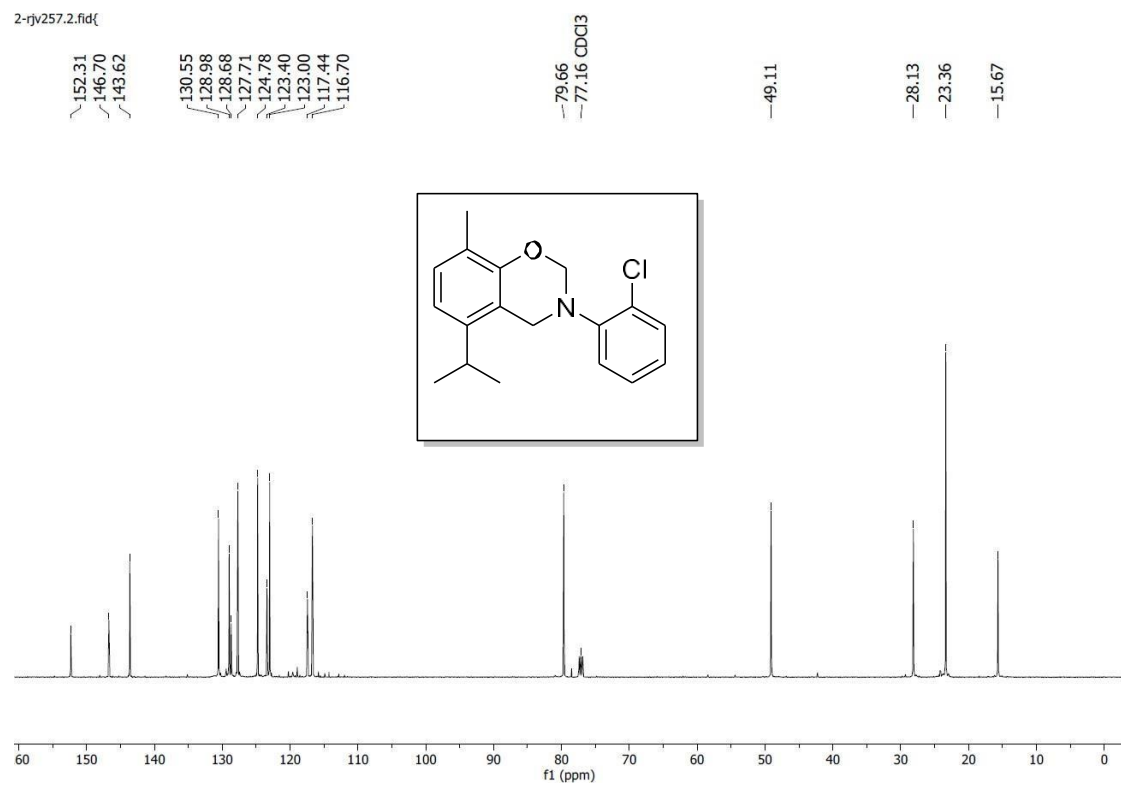


Figura A54: espectro de RMN de ^{13}C de 3-(2-clorofenil)-5-isopropil-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [1,3] oxazina (125 MHz, CDCl_3)

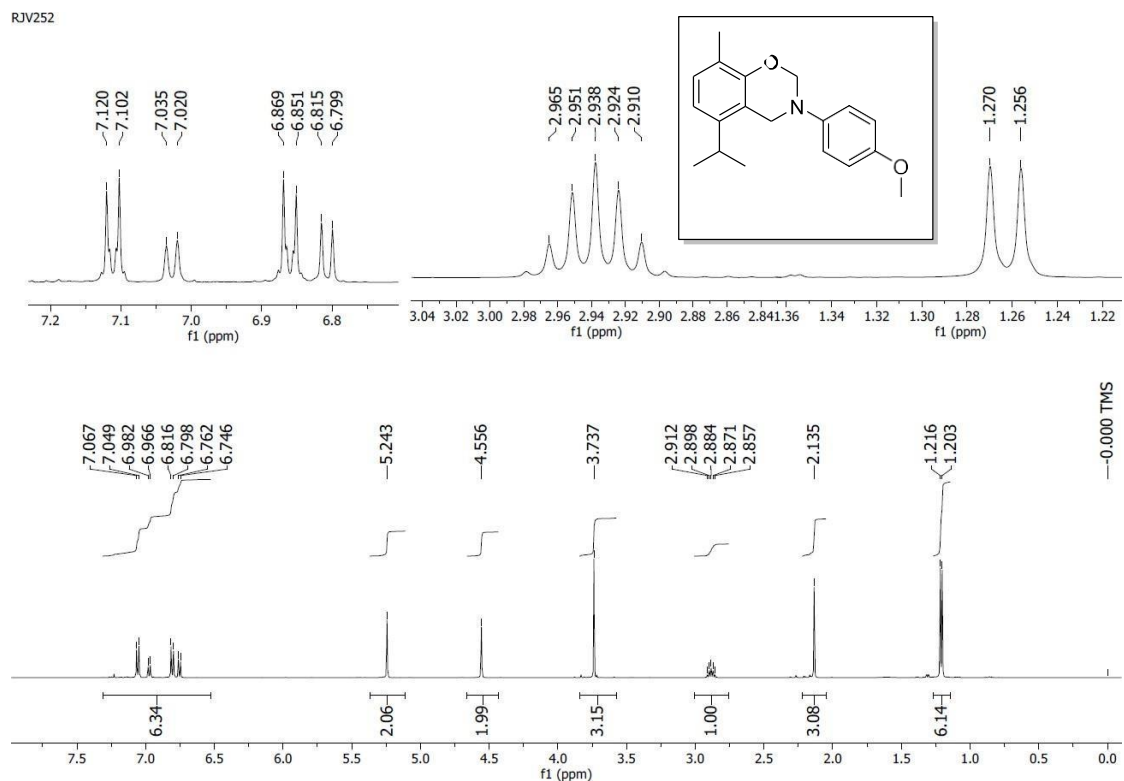


Figura A55: espectro de RMN de ^1H de 5-isopropil-3-(4-metoxifenil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [1,3] oxazina (500 MHz, CDCl_3)

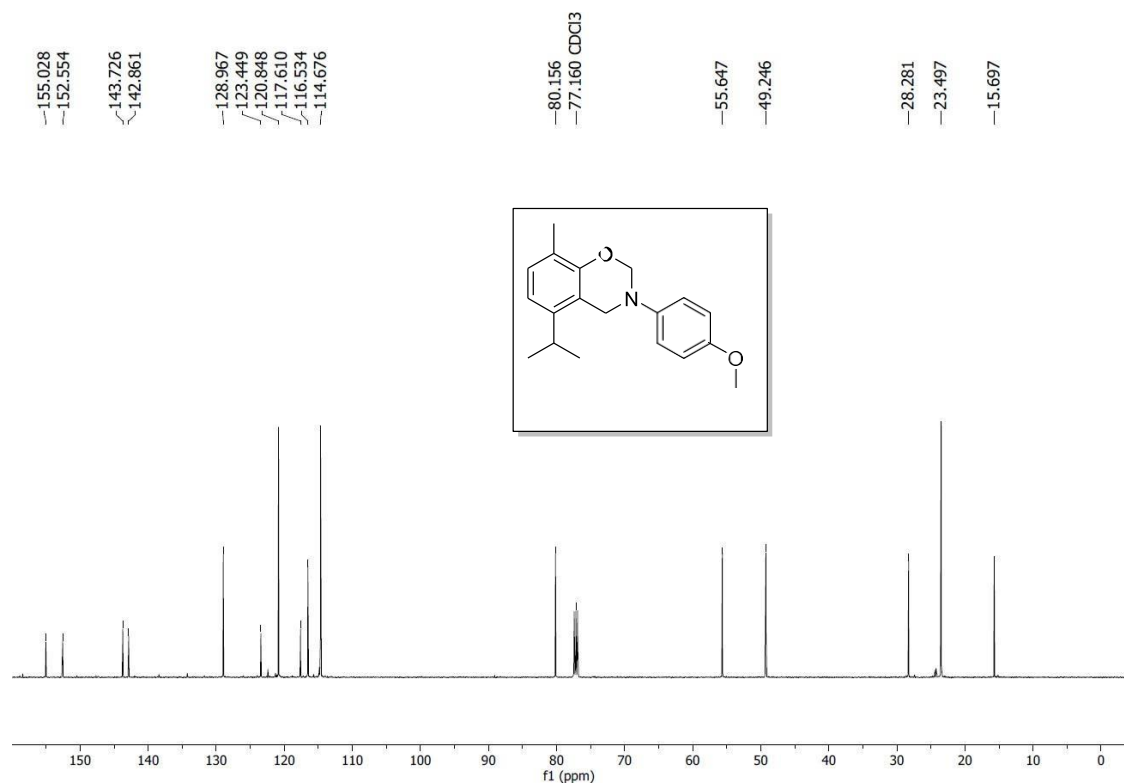


Figura A56: espectro de RMN de ^{13}C de 5-isopropil-3-(4-metoxifenil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [1,3] oxazina (125 MHz, CDCl_3)

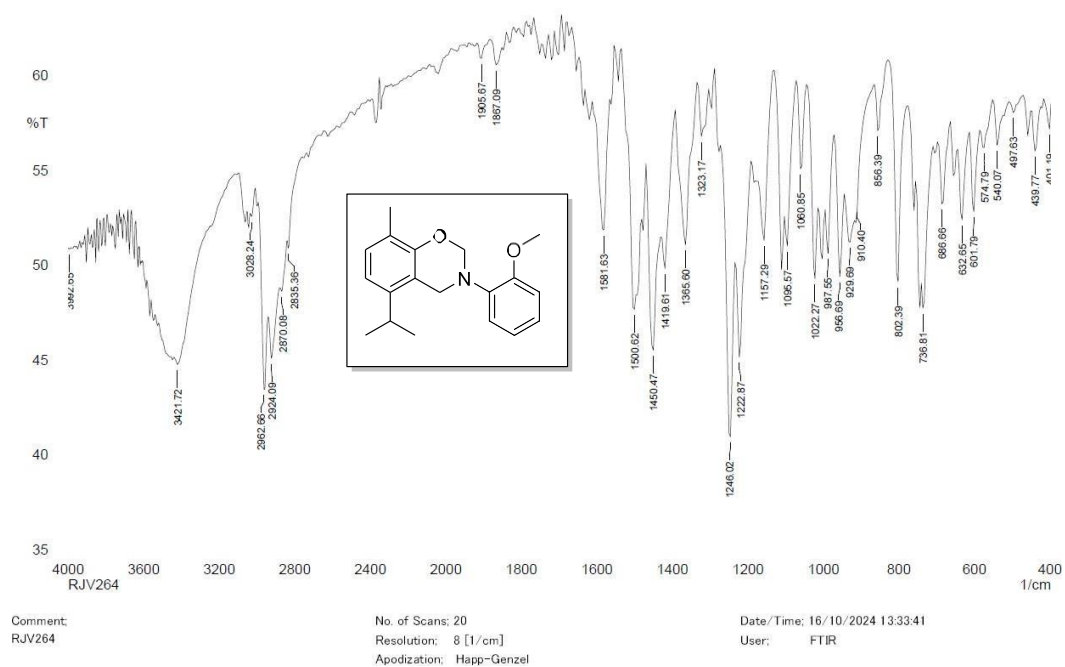


Figura A57: espectro de infravermelho (KBr) 5-isopropil-3-(2-metoxifenil) -8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [1,3] oxazina

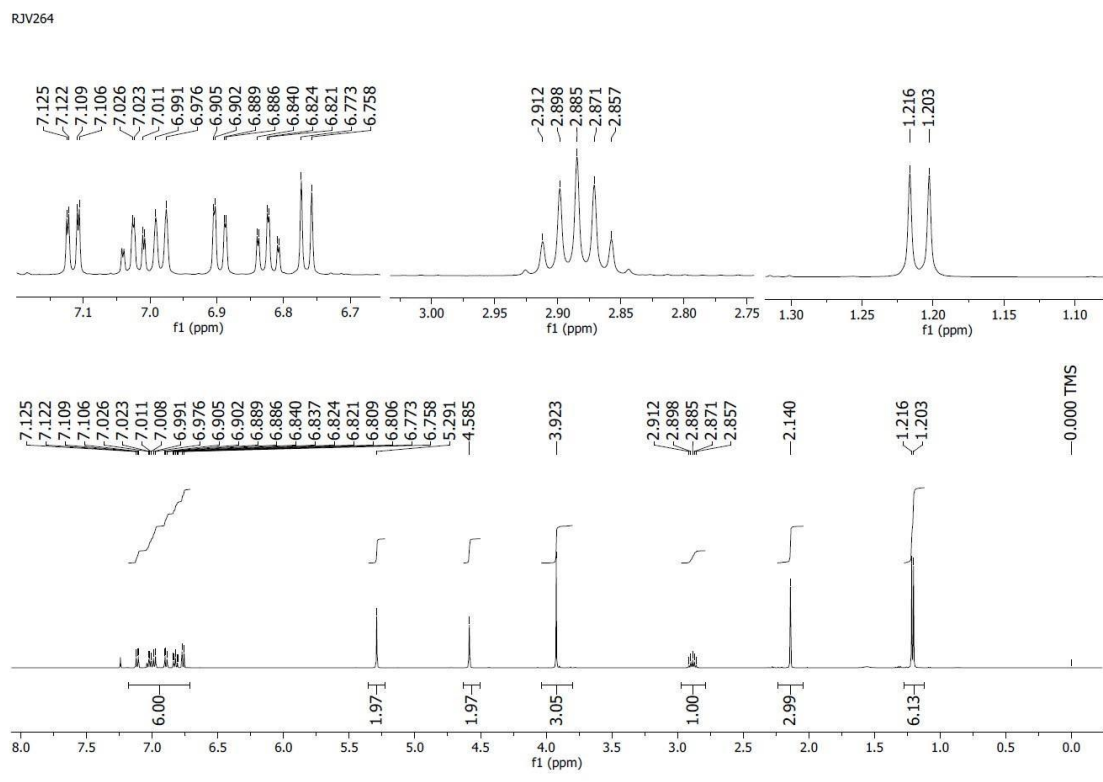


Figura A58: espectro de RMN de ^1H de 5-isopropil-3-(2-metoxifenil) -8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [1,3] oxazina (500 MHz, CDCl_3)

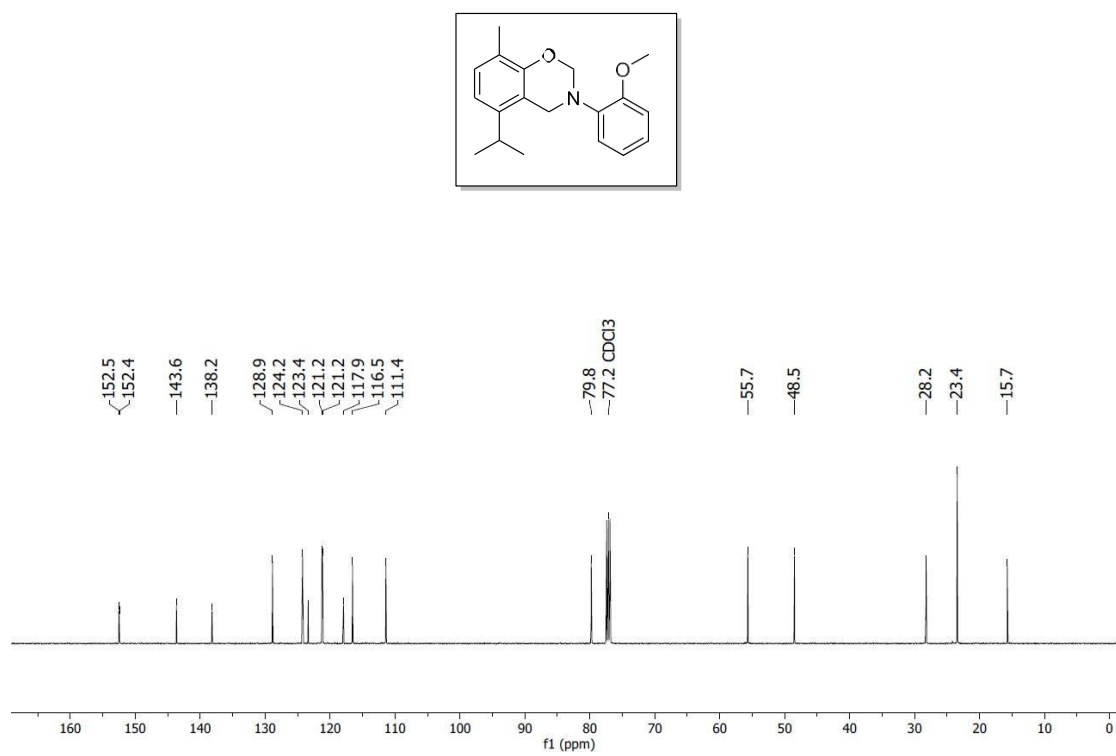


Figura A59: espectro de RMN de ^{13}C de 5-isopropil-3-(2-metoxifenil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [1,3] oxazina (125 MHz, CDCl_3)

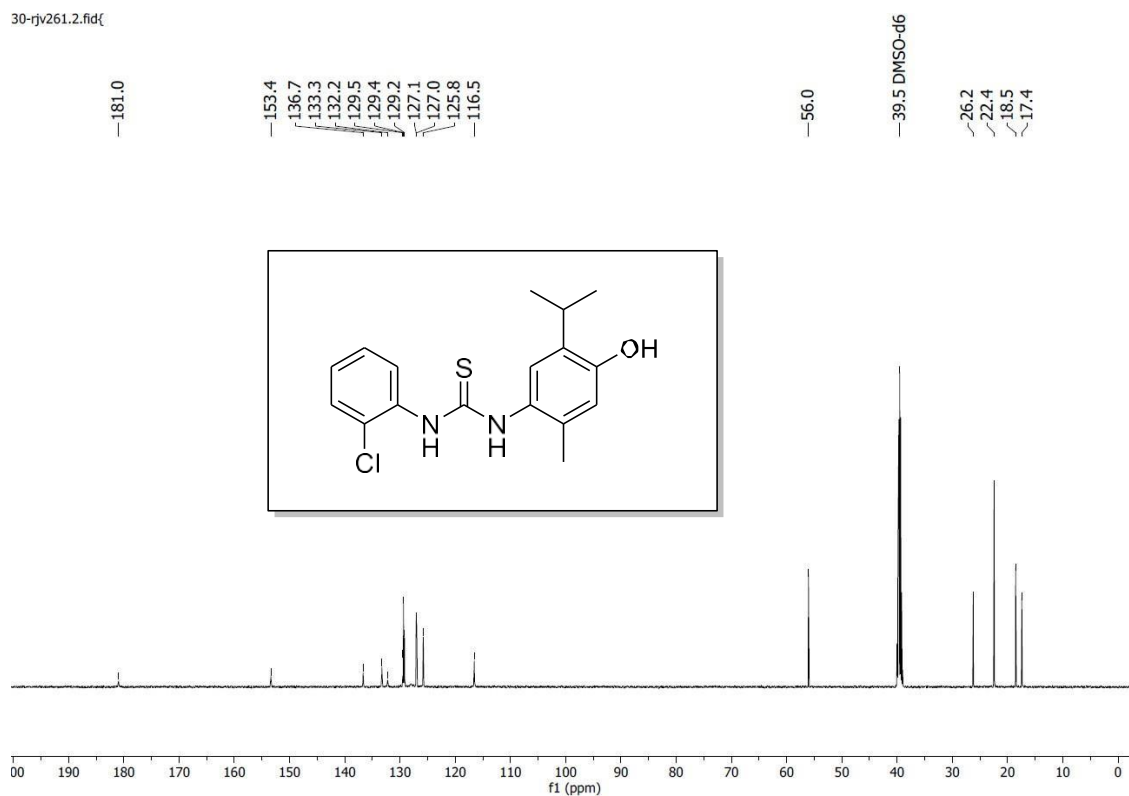


Figura A60 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto N-(4-clorofenil)-N'-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)tiourea

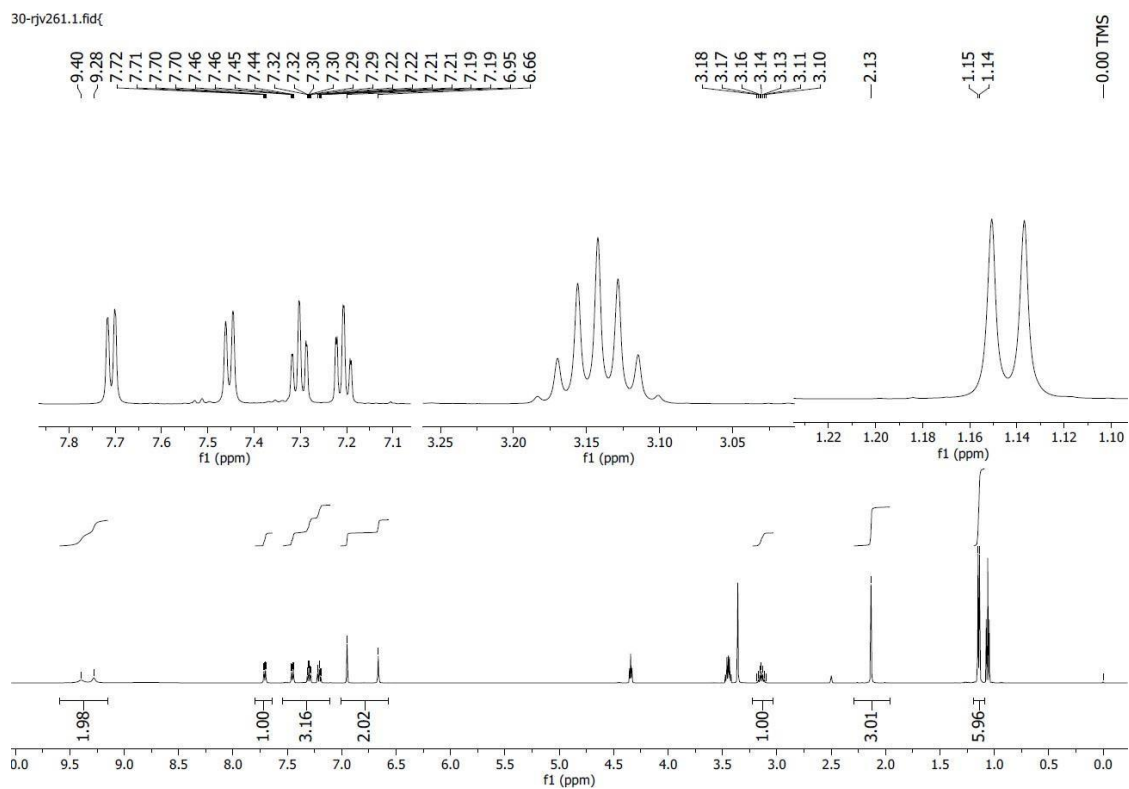


Figura A61 – Espectro de RMN de ^1H do composto N-(4-clorofenil)-N'-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)tiourea

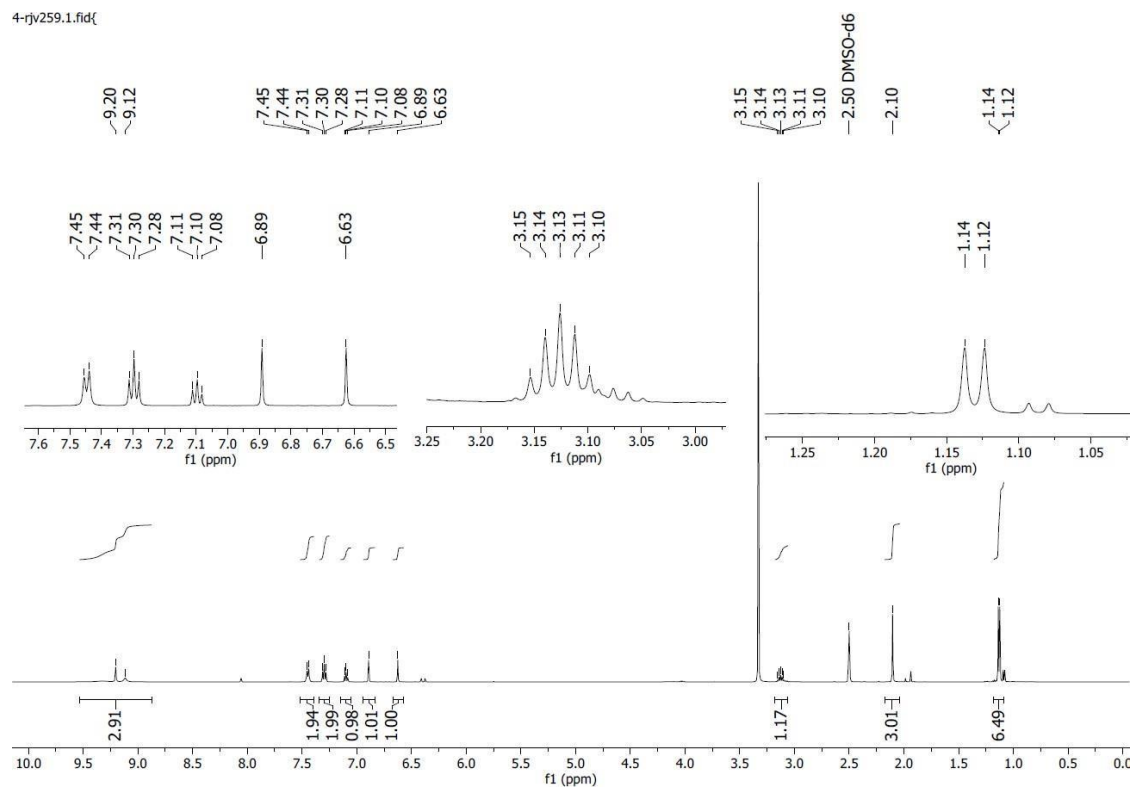
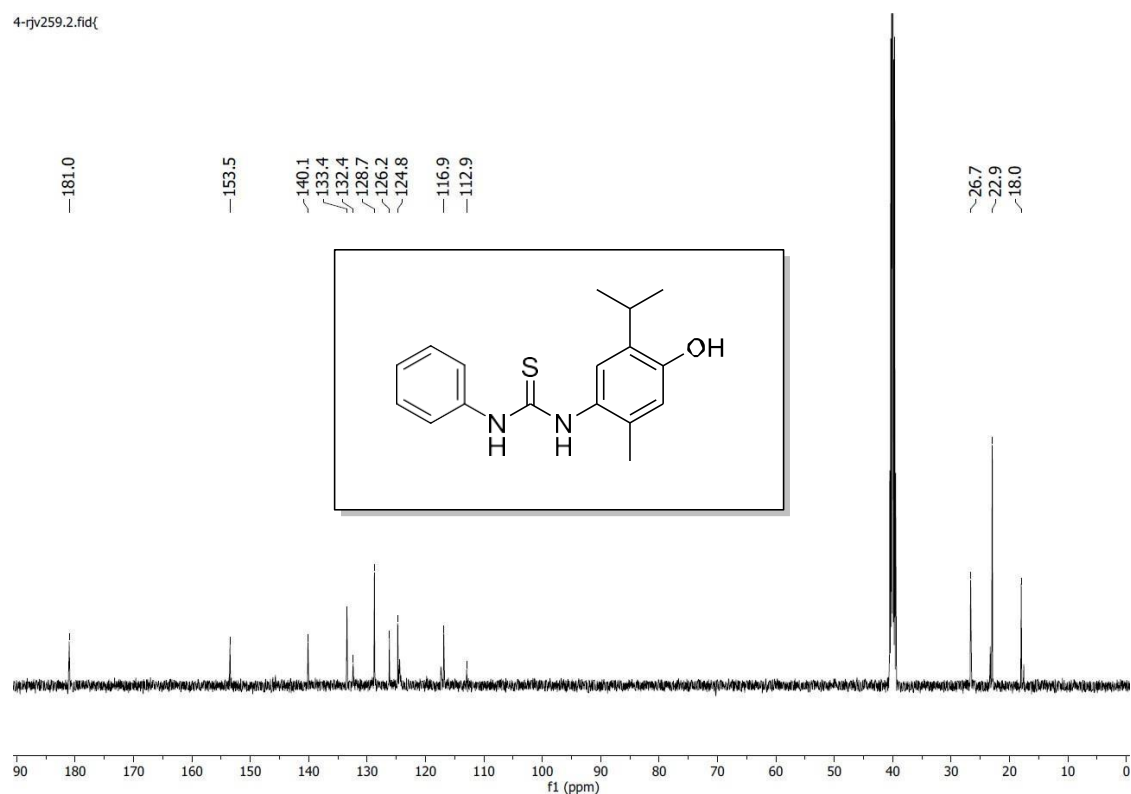


Figura A62 – Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto N-(4-clorofenil)-N'-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)tiourea em



DMSO-d₆ Figura A63 – Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto N-(4-clorofenil)-N'-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)tiourea em DMSO-d₆

14-rjv206.11.fid{

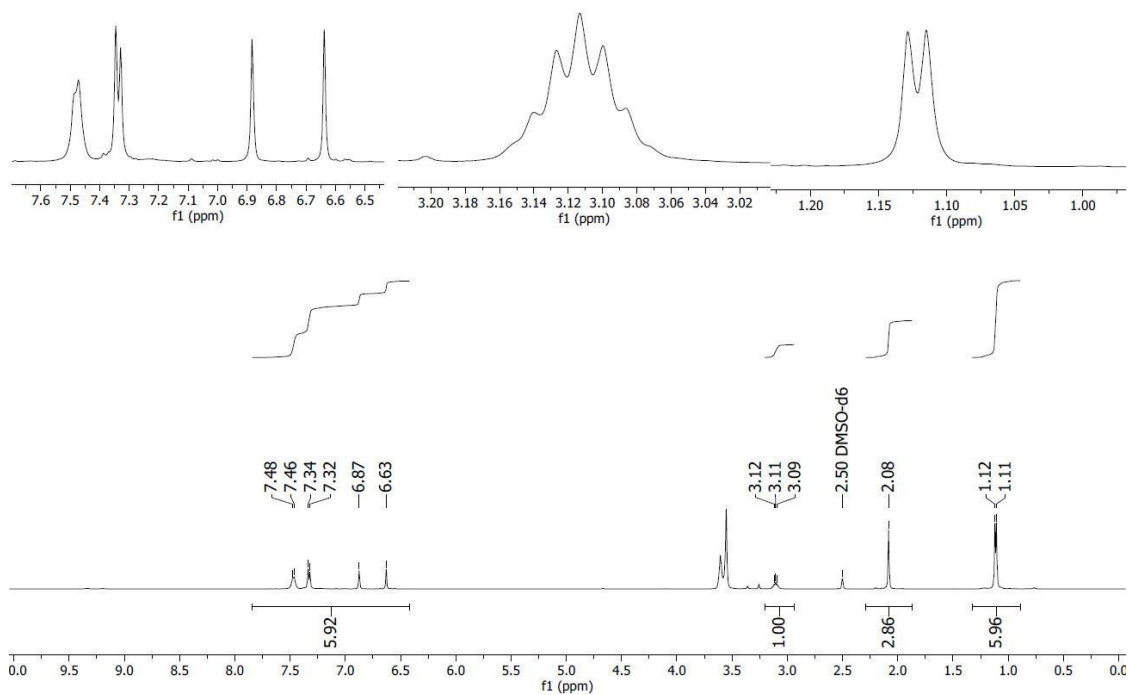


Figura A64. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do composto N-(4-clorofenil)-N'-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)tiureia.

14-rjv206.2.fid{

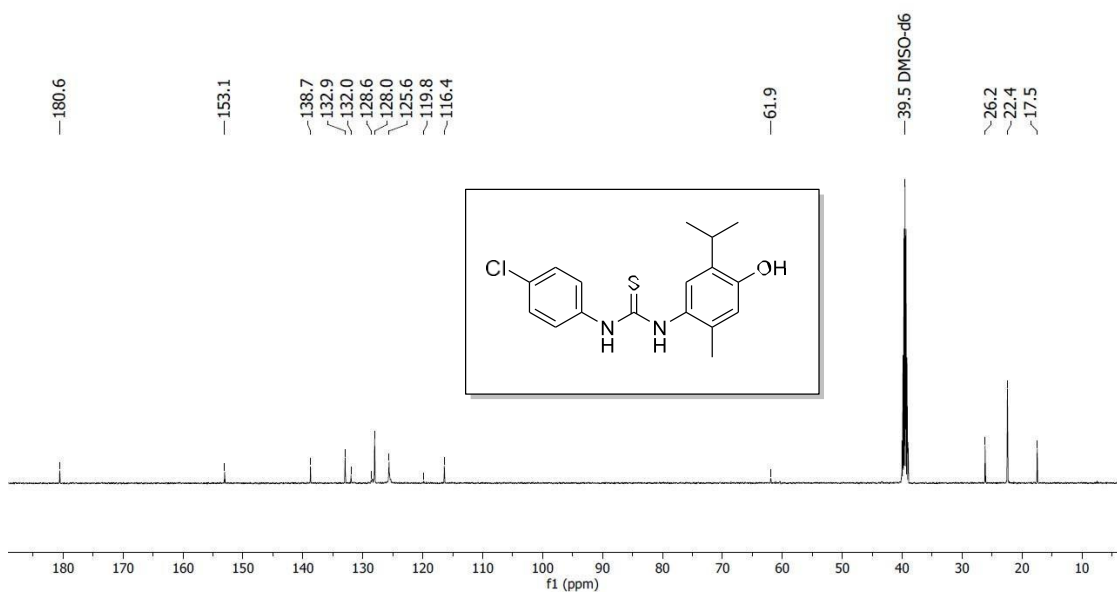


Figura A65. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) do composto N-(4-clorofenil)-N'-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)tiureia.

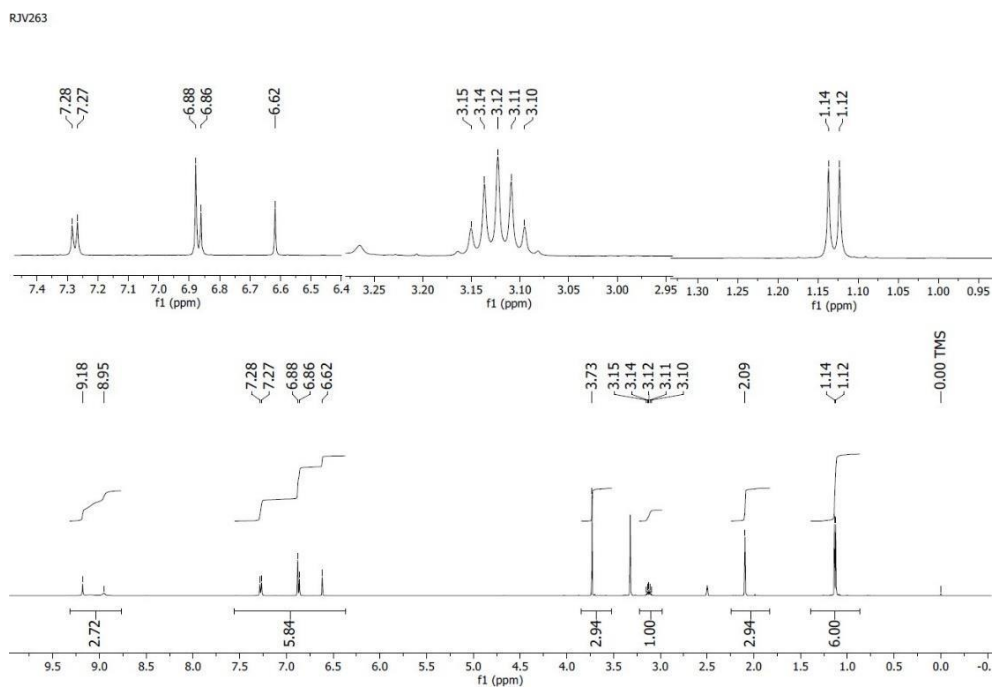


Figura A66. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto N-(4-metoxifenil)-N'-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)tiourea.

RJV263

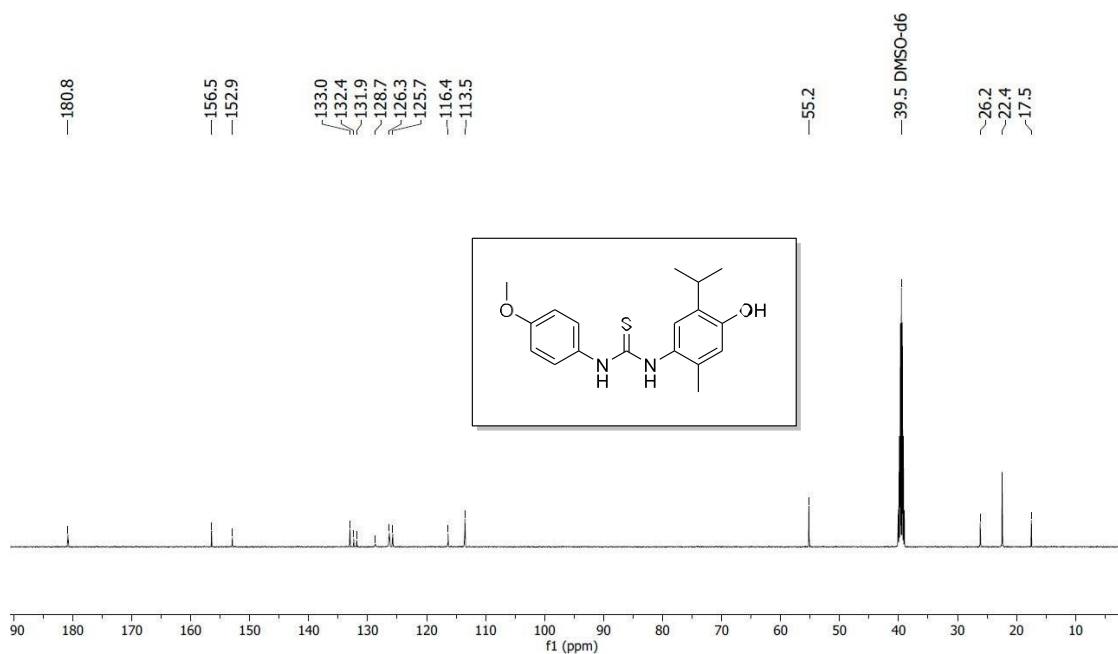


Figura A67. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto N-(4-metoxifenil)-N'-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)tiourea.

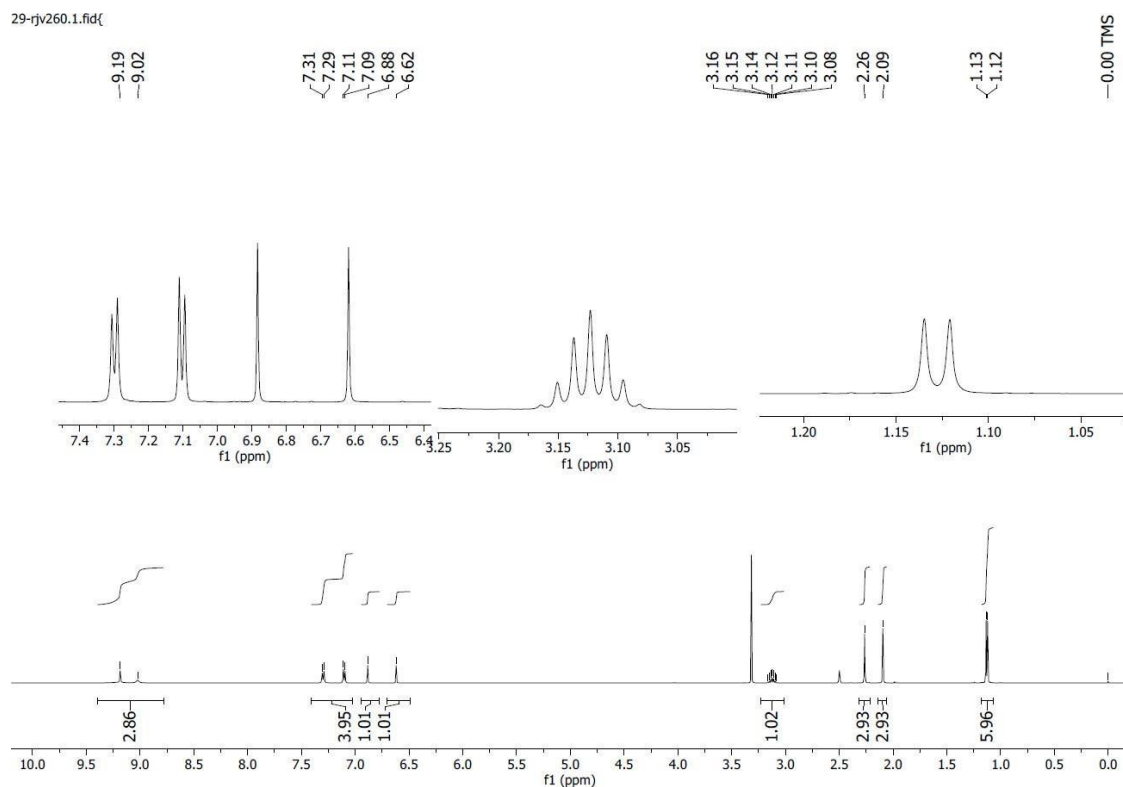


Figura A68. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto *N*-(4-metilfenil)-*N'*-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)tiourea.

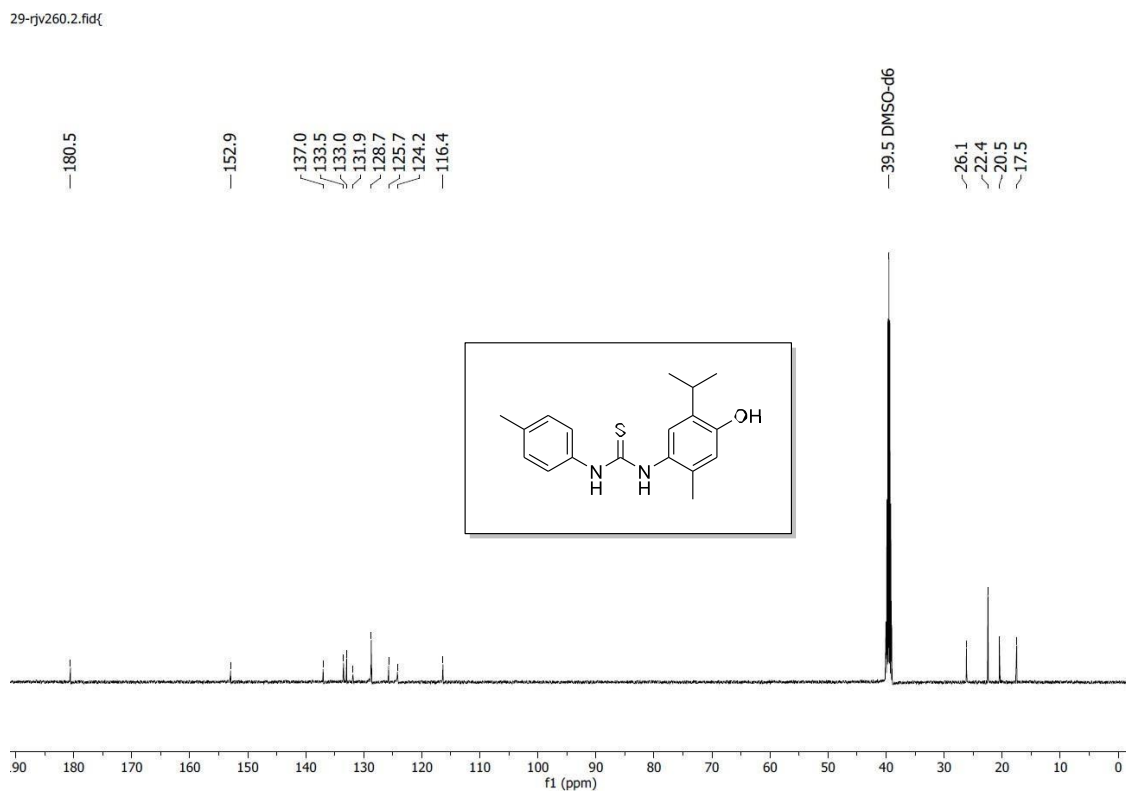


Figura A69. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto *N*-(4-metilfenil)-*N'*-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)tiourea.

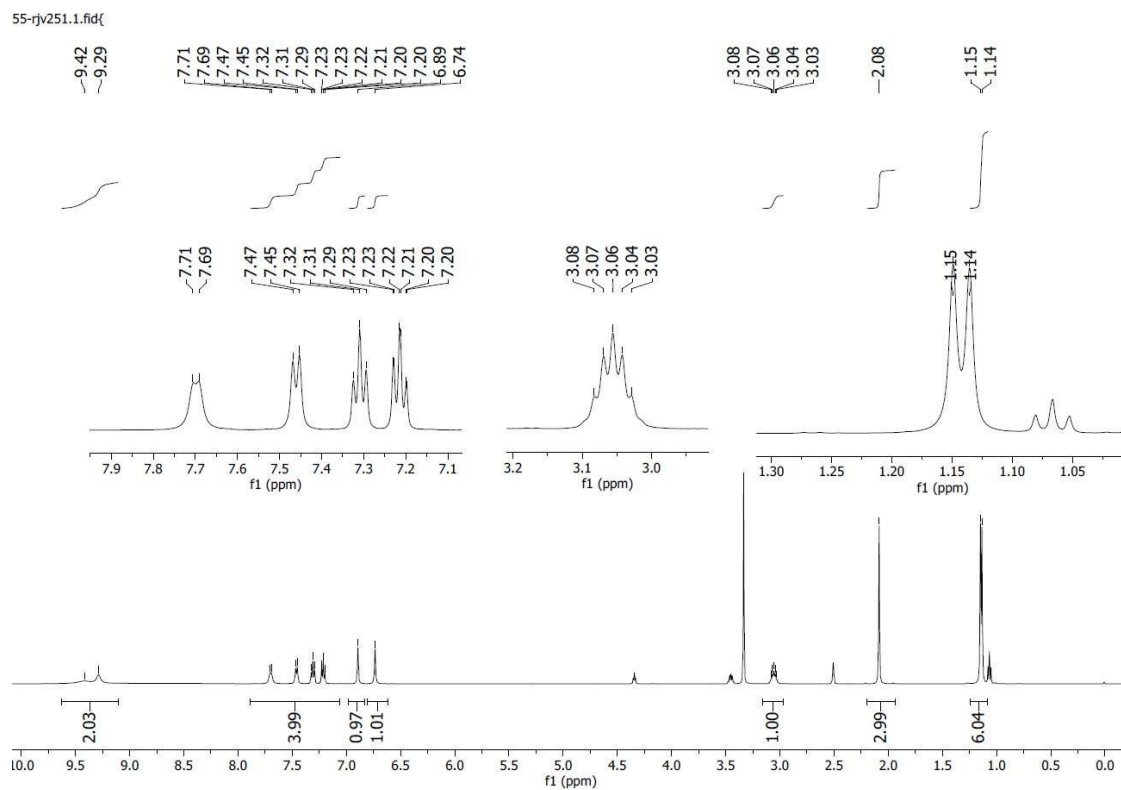


Figura A70. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto **N-(4-clorofenil)-N'-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)tiureia.**

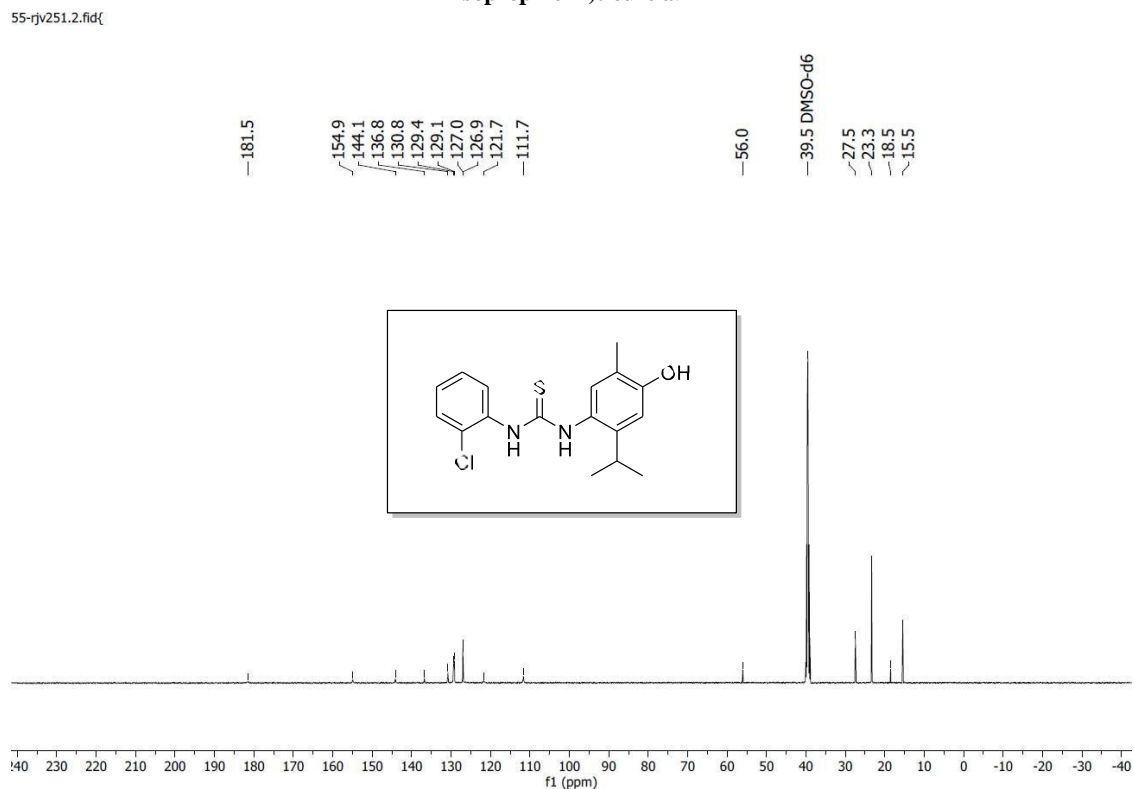


Figura A71. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto **N-(4-clorofenil)-N'-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)tiureia.**

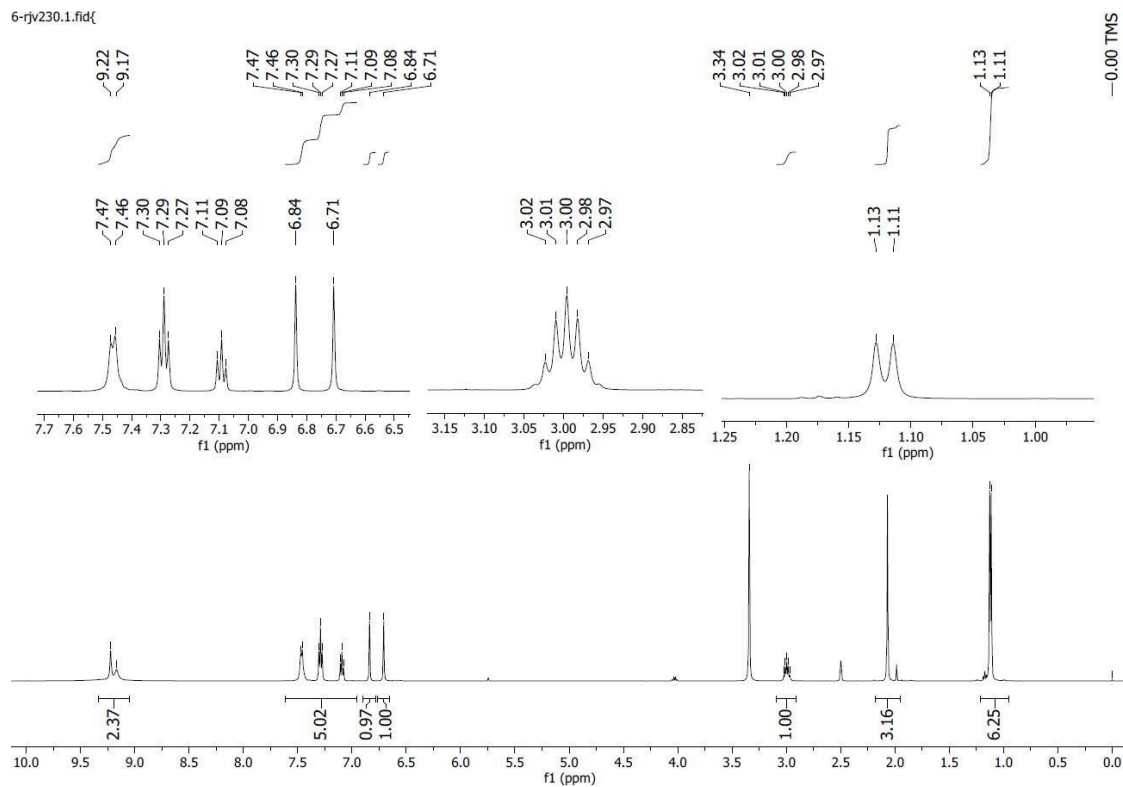


Figura A72. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto **N-fenil-N'-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)tiourea**.

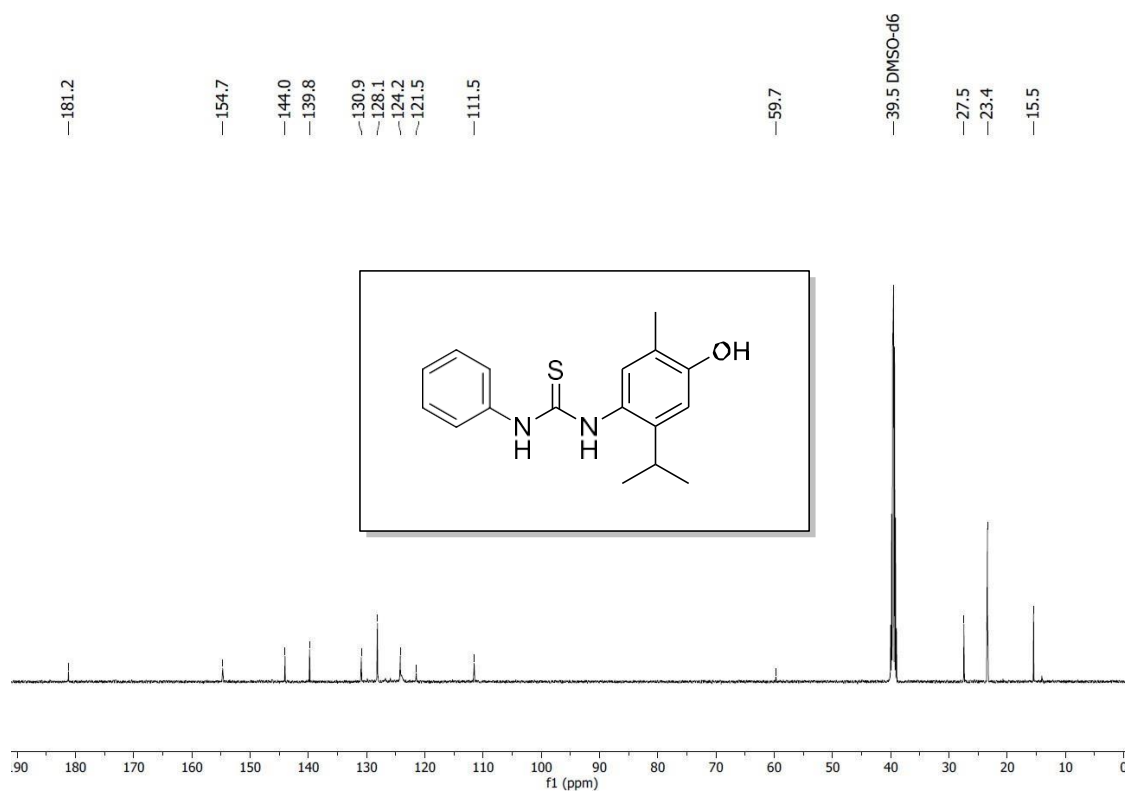


Figura A73. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto **N-fenil-N'-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)tiourea**.

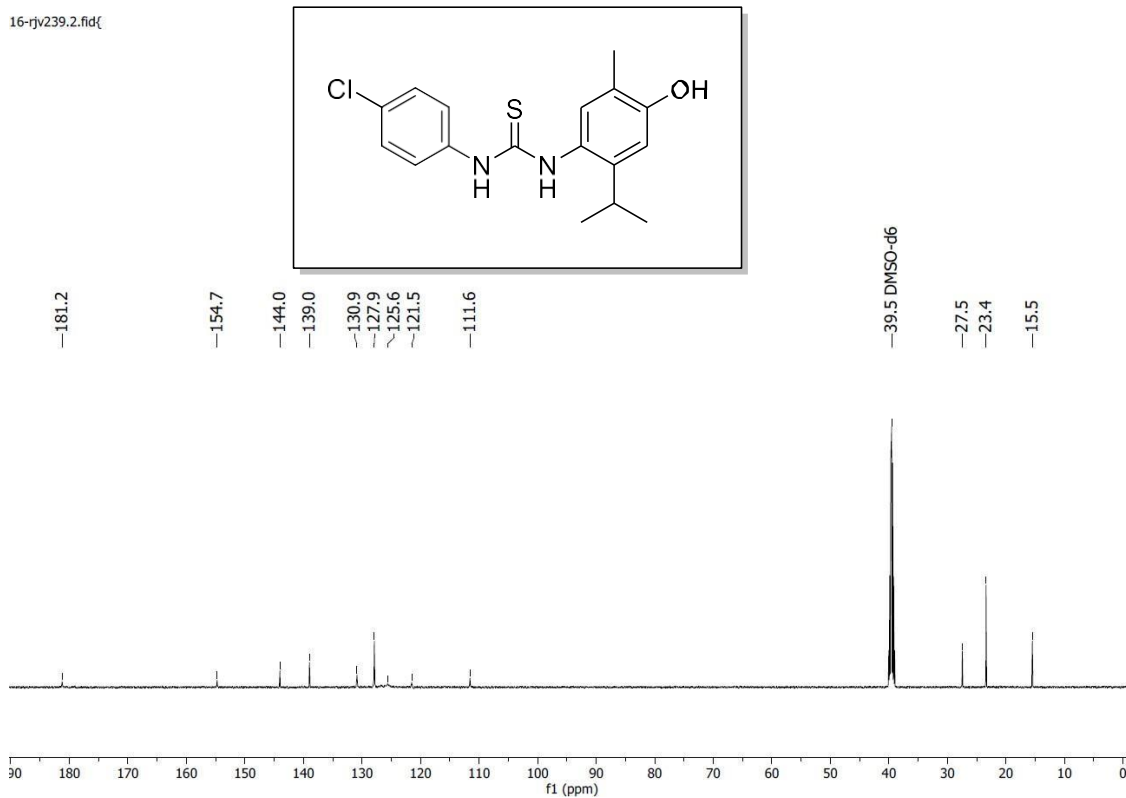


Figura A74. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do composto N-(4-clorofenil)-N'-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)tiourea.

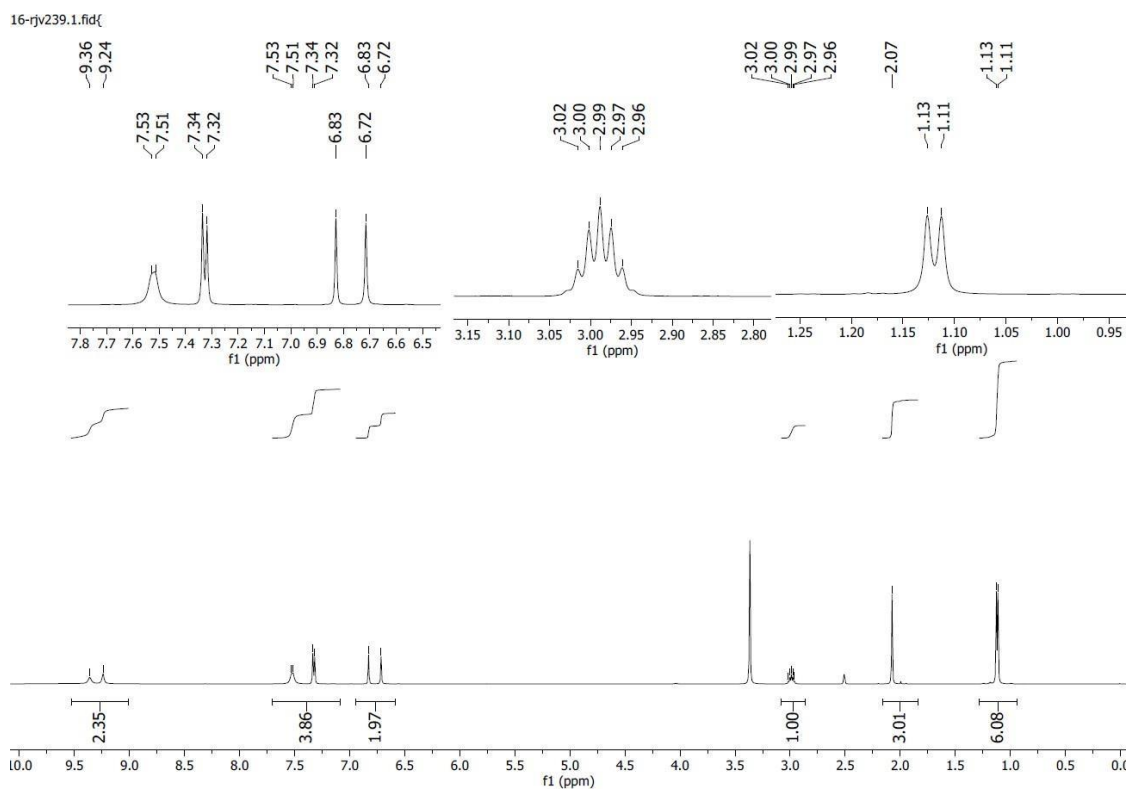


Figura A75. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do composto N-(4-clorofenil)-N'-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)tiourea.

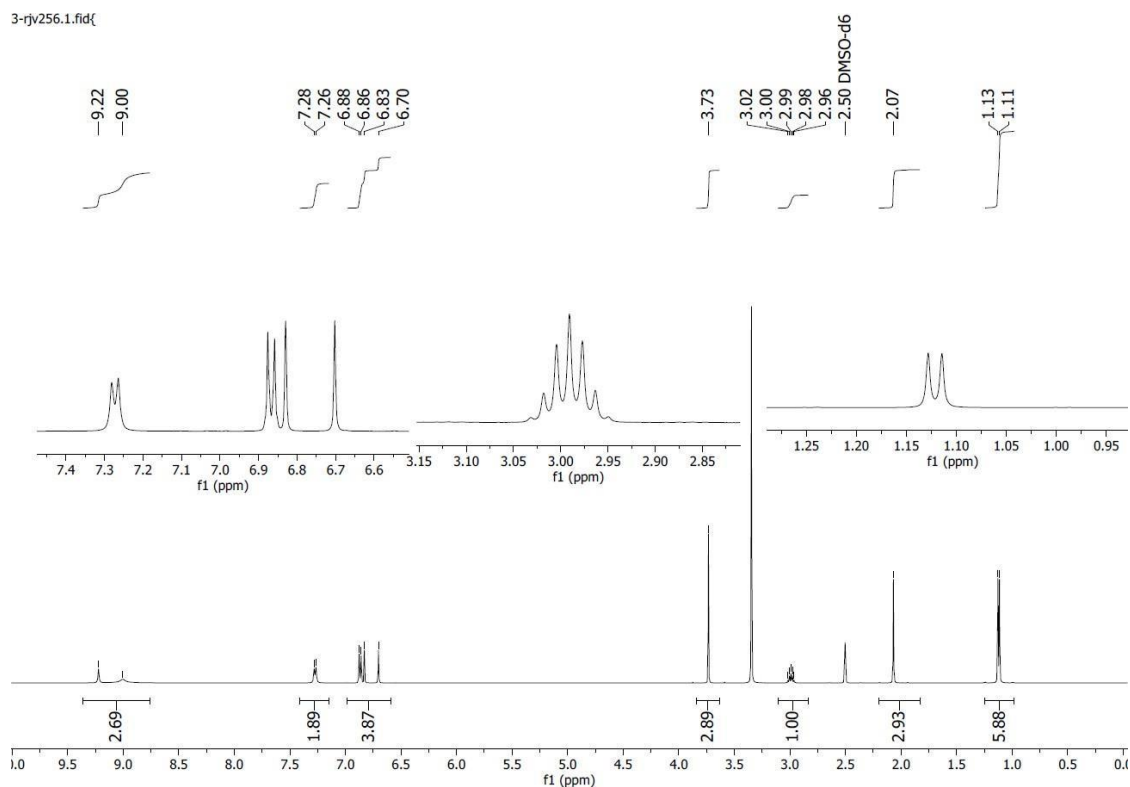


Figura A76. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do composto **N-(4-metoxifenil)-N'-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)tiureia**.

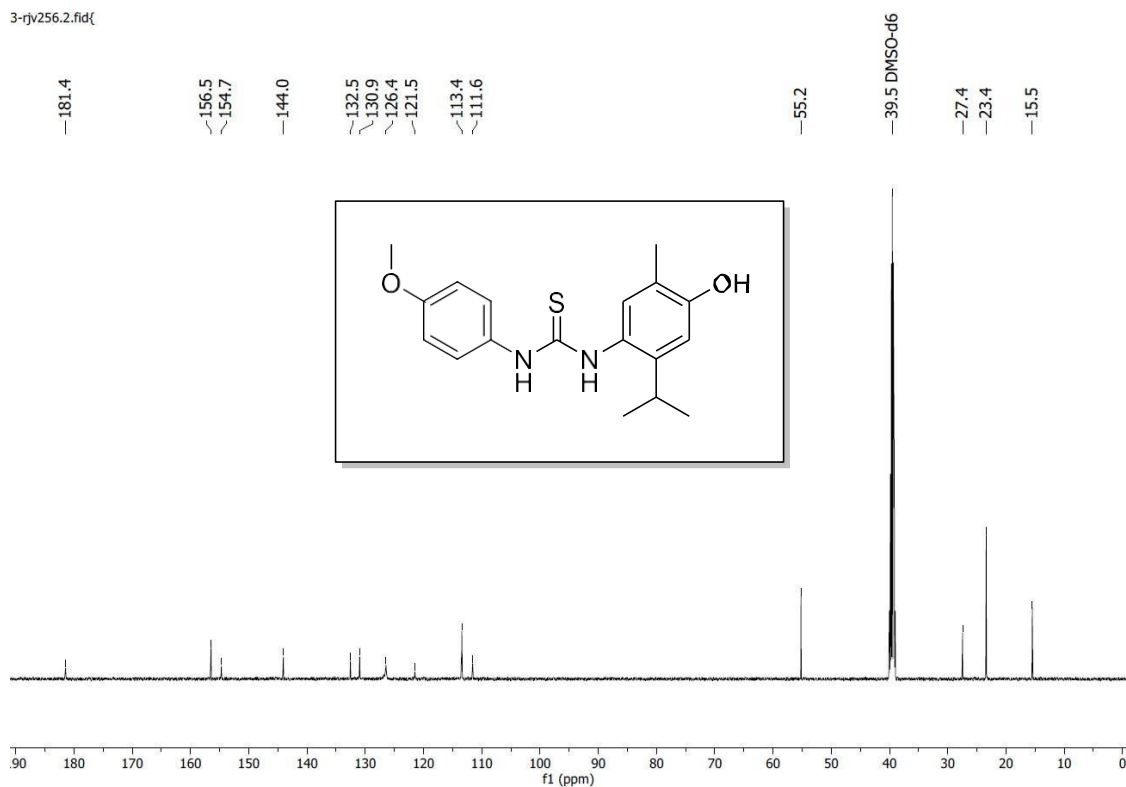


Figura A77. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do composto **N-(4-metoxifenil)-N'-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)tiureia**.

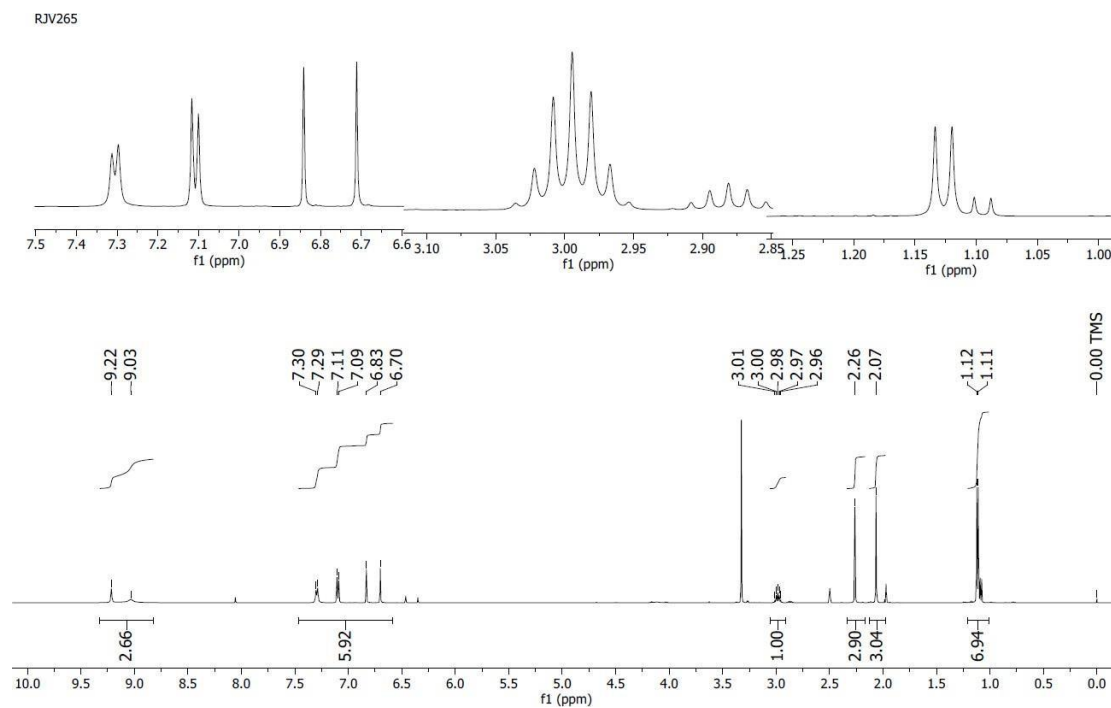


Figura A78. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto **N-fenil-N'-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)tiourea**.

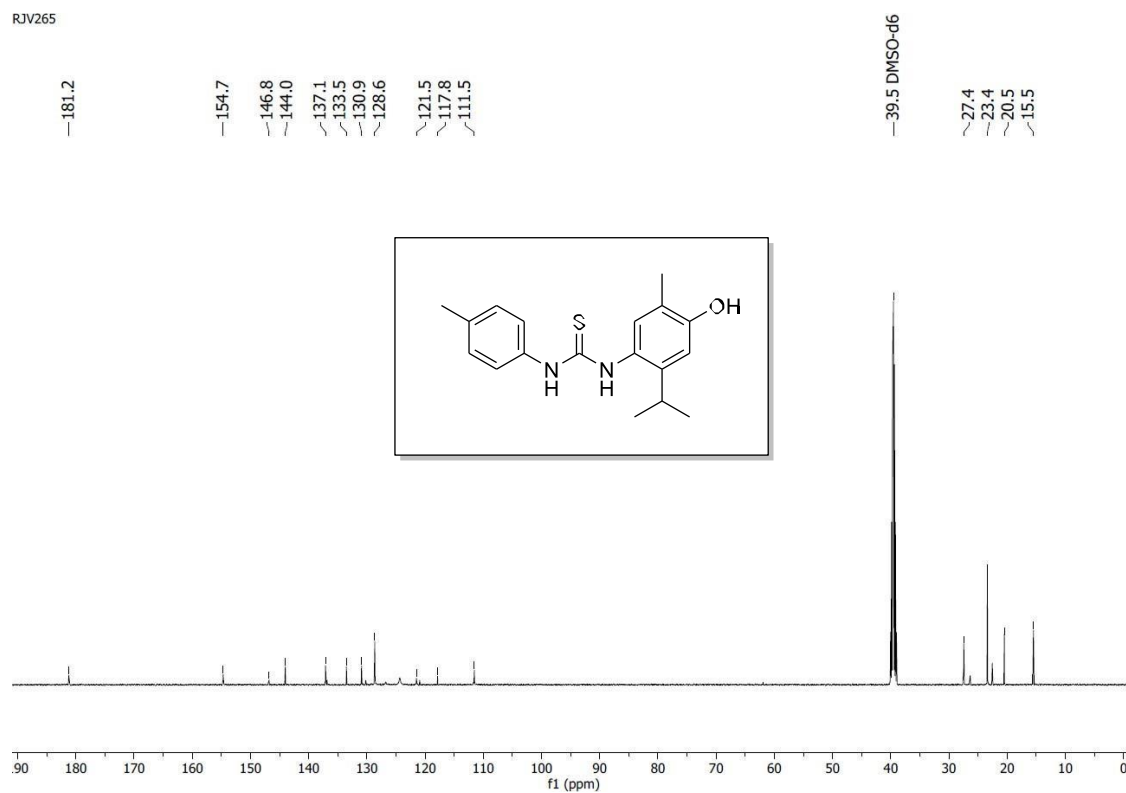


Figura A79. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do composto **N-fenil-N'-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)tiourea**.

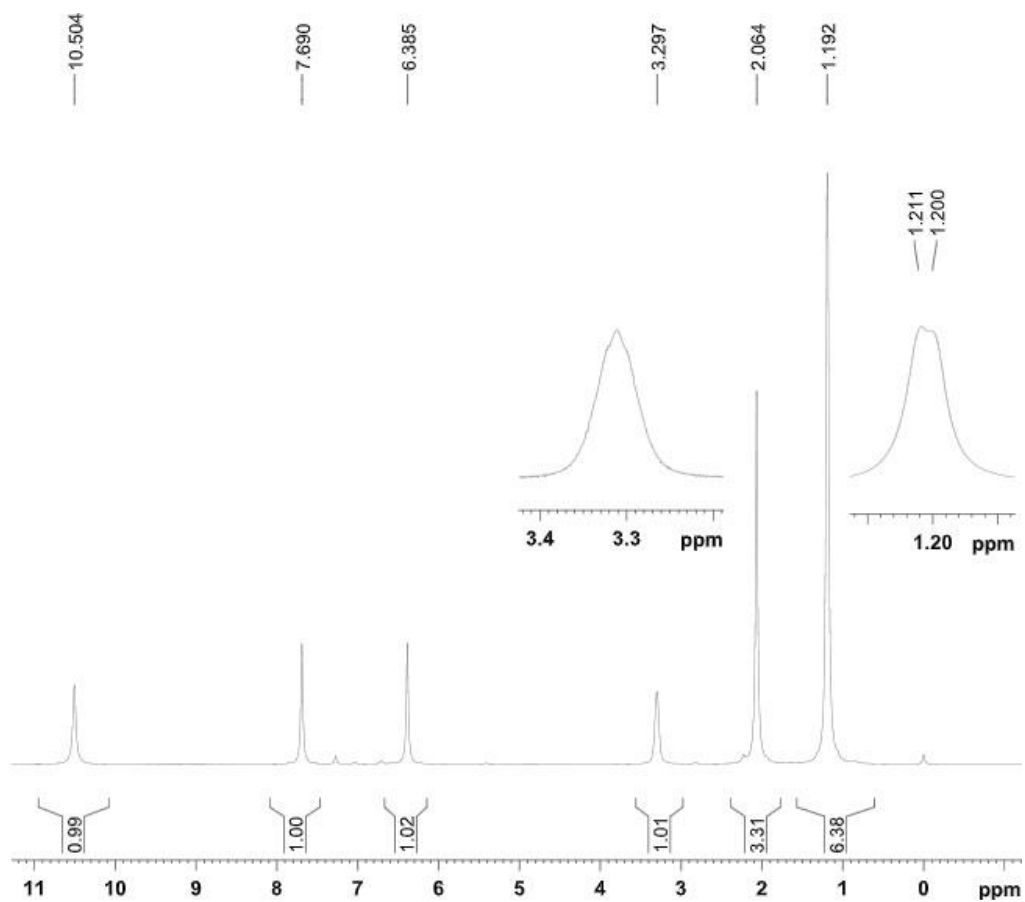


Figura A80 – Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) da *p*-quinonoxima do carvacrol em clorofórmio-*d*

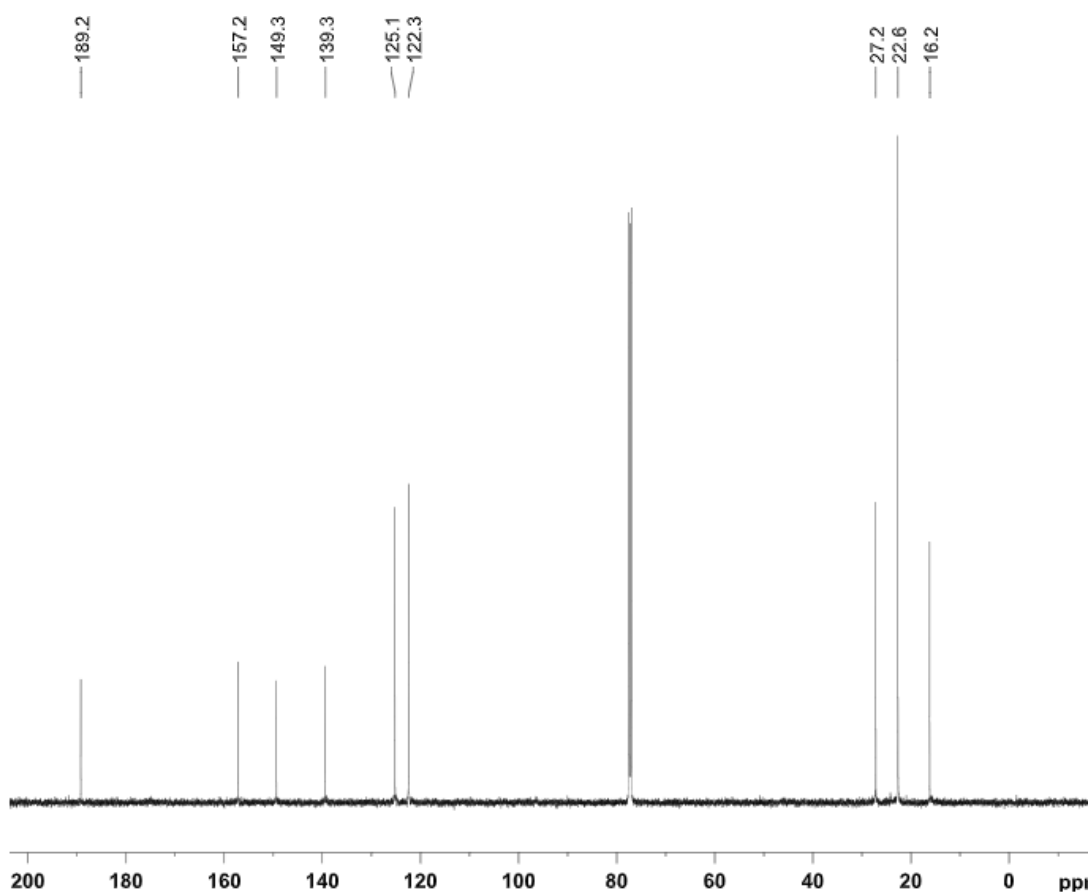


Figura A81 – Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) da *p*-quinonoxima do carvacrol em clorofórmio-*d*