

# Synthesis and antimicrobial activity of derived from thymol and carvacrol by catalytic oxychlorination and Williamson ether synthesis

Kellen B. Corrêa<sup>1\*</sup> (IC), Patrícia F. Pinheiro<sup>1</sup> (PQ), Adilson V. Costa<sup>1</sup> (PQ), (IC), Társila R. Arruda<sup>2</sup> (IC), Patrícia C. Bernardes<sup>2</sup> (PQ), Luciano Menini<sup>3</sup>, Luciana A. Parreira<sup>1</sup> (PQ). \*kellen.barelo@hotmail.com

<sup>1</sup> Universidade Federal do Espírito Santo-CCA/UFES, Departamento de Química e Física, Alto Universitário s/n, Bairro Guararema, CEP: 29500-000, Alegre, ES, Brazil.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Espírito Santo-CCA/UFES, Departamento de Engenharia de Alimentos (DEA).

<sup>3</sup> Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnológico Espírito Santo, Campus de Alegre, CEP: 29500-000 Caixa Postal 47, Alegre, ES, Brazil

Keywords: natural phenols, semi-synthetic, chlorophenols, antimicrobial.

## Abstract

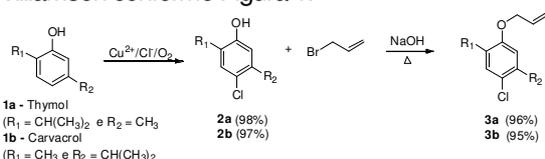
Chlorophenols from thymol and carvacrol showed significant activity against bacterium *Staphylococcus aureus*.

## Introdução

Os fenóis naturais conhecidos como timol e carvacrol são isômeros constitucionais e podem ser encontrados em óleos essenciais de plantas usadas como condimentos, tais como: tomilho (*Thymus vulgaris*), orégano (*Origanum vulgare*), hortelã pimenta (*Plectranthus amboinicus*) entre outras<sup>1</sup>. Esses fenóis apresentam comprovada atividade antimicrobiana e podem ser utilizados para reduzir ou impedir a multiplicação de microrganismos patogênicos e/ou deteriorantes<sup>2</sup>. Tendo em vista potencializar e ampliar as aplicações dos referidos fenóis naturais frente ao desenvolvimento de microrganismos, este trabalho teve por objetivo obter semi-sintéticos a partir dos fenóis naturais: timol e carvacrol usando reações de oxicloração catalítica e síntese de Williamson, bem como avaliar a atividade das substâncias frente às bactérias *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*.

## Resultados e Discussão

Timol e carvacrol, adquiridos da Sigma Aldrich, foram submetidos a reação de oxicloração catalítica e, em seguida, foi realizada a Síntese de Williamson conforme Figura 1.



**Figura 1.** Rota usada no preparo de semi-sintéticos a partir do timol e carvacrol.

A reação de oxicloração catalítica<sup>3</sup> foi realizada em meio aeróbico, sob agitação e aquecimento (60°C) constantes por 6 h, o solvente usado foi o ácido acético. A etapa subsequente (Síntese de Williamson), foi realizada utilizando os fenóis clorados (**2a** e **2b**) e brometo de alila, em meio básico, sob refluxo, por 2h, levando à formação exclusiva dos éteres alílicos correspondentes.

Os rendimentos das reações foram obtidos por análises realizadas em um cromatográfico a gás da marca Shimadzu, modelo QP2010-Plus, usando coluna capilar Carbowax 20M (30 m, DI: 0,25 mm) e com detector de ionização em chama (DID). Foram injetadas soluções dos substratos puros ou das misturas reacionais diluídas em

diclorometano na concentração de aproximadamente 5 mg.mL<sup>-1</sup>. A caracterização das estruturas dos compostos sintetizados foi obtida pela análise dos espectros de massas e RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C.

Os compostos **2a** e **2b** foram obtidos como únicos produtos na reação de oxicloração catalítica, com a entrada exclusiva do cloro na posição 4, a seletividade reacional é de grande importância, já que de maneira tradicional a cloração de fenóis se dá pela reação do Cl<sub>2</sub>(g) na presença de um ácido de Lewis (AlCl<sub>3</sub> ou FeCl<sub>3</sub>) como catalisador, além da toxicidade dos reagentes, a reação leva à formação da mistura de isômeros, clorofenóis substituídos nas posições orto e para, que necessitam de uma etapa de purificação.

Os compostos **3a** e **3b** foram obtidos com excelentes rendimentos, não houve necessidade de purificação.

O teste de difusão em disco frente às bactérias *S. aureus* e *E. coli*<sup>4</sup> foi realizado usando soluções de todos os compostos em DMSO a 250 µg mL<sup>-1</sup>. Os compostos **2a** e **2b** apresentaram halo de inibição de 75,8 mm e 52,7 mm para *S. aureus* e para *E. coli* de 30,8 mm e 22,8 mm, respectivamente. Os halos foram superiores aos encontrados para o timol (30,1 mm) e carvacrol (31,2 mm) contra *S. aureus*. Os compostos **3a** e **3b** não apresentaram halo de inibição em relação à ambas bactérias.

## Conclusões

A partir dos fenóis naturais: timol e carvacrol foram obtidos clorofenóis e alil fenil éteres clorados com excelentes rendimentos. Os clorofenóis (**2a** e **2b**) obtidos a partir do timol e carvacrol apresentaram maior efeito inibitório contra *S. aureus* do que esses fenóis naturais.

## Agradecimentos

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), à FAPES (Fundação de Amparo à Pesquisa do Espírito Santo) e à UFES (Universidade Federal do Espírito Santo).

<sup>1</sup>Pérez-Alfonso, C. O.; Martínez-Romero, D.; Zapata, P. J.; Serrano, M.; Valero, D. e Castillo, S. *Int. J. Food Microbiol.* **2012**, *158*, 101.

<sup>2</sup>Marino, M.; Bersani, C. e Comi, G. *Int. J. Food Microbiol.* **2001**, *67*, 187.

<sup>3</sup>Menini, L. e Gusevskaya, E. V. *Appl. Catal., A.* **2006**, *309*(1), 122.

<sup>4</sup>NCCLS; Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard ; 8th ed.; NCCLS: Wayne, **2003**.