



SÍNTESE E AVALIAÇÃO *IN SILICO* DE 1,2,3-TRIAZÓIS DERIVADOS DO CARVACROL COMO POTENCIAIS AGROQUÍMICOS

Walter C. C. Bigui¹; Mariana B. de Oliveira¹; Quésia Helena Campos Serpa¹; Alberto S. Vanny²; Arlan S. Gonçalves²; Lucas S. Soares³; Adilson V. Costa¹; Vagner T. de Queiroz¹.

¹ Departamento de Química e Física, Grupo de Pesquisa de Estudos Aplicados em Produtos Naturais e Síntese Orgânica (GEAPS), Universidade Federal do Espírito Santo, Alto Universitário, s/n, 29500-000 Alegre, ES, Brasil.

² Departamento de Química, Núcleo de Modelagem e Dinâmica Molecular (NMDM), Universidade Federal do Espírito Santo, Avenida Fernando Ferrari, Bairro Goiabeiras, 514, 29075-910 Vitória, ES.

³ Instituto de Ciências Agrárias, Universidade Federal de Viçosa, Campus Rio Paranaíba, Rodovia MG 230, km 7, 38810-000, Rio Paranaíba, MG, Brasil.

walter.bigui@ufes.br

Palavras-Chave: Cicloadição 1,3-dipolar, lanosterol 14 α -desmetilase, *docking* molecular.

Introdução

Em decorrência do aumento exponencial da população humana nas últimas décadas, o desafio global reside em atender à crescente demanda por alimentos de maneira ambientalmente sustentável, mantendo, ao mesmo tempo, a qualidade nutricional e a segurança alimentar (LYKOGIANNI *et al.*, 2021). Segundo projeções das Nações Unidas, a população mundial poderá atingir aproximadamente 9,7 bilhões de pessoas em 2050 (UNITED NATION, 2022). Neste cenário, os agroquímicos são fundamentais para aumentar a produtividade agrícola, atuando no controle de pragas e doenças (LI *et al.*, 2026). No entanto, patógenos e pragas estão se tornando cada vez mais resistentes aos produtos comerciais, tornando-os ineficazes. Dessa forma, o desenvolvimento de novos agroquímicos mais eficientes e ecologicamente corretos se torna um dos principais focos no setor de agroquímicos (DE OLIVEIRA *et al.*, 2025).

A busca por novas moléculas bioativas tem impulsionado o desenvolvimento de estratégias capazes de gerar compostos com maior eficácia biológica e menor impacto ambiental. Entre essas estratégias, a técnica de hibridização molecular tem despertado interesse, permitindo a combinação de duas moléculas bioativas, como o 1,2,3-triazol e compostos bioativos naturais, como o carvacrol (ENNEIYMY; EL AISSOUQ, 2025).

O triazol é uma molécula heterocíclica aromática que possui em sua estrutura um anel de cinco membros, formado por dois átomos de carbono e três átomos de nitrogênio, cuja fórmula estrutural é C₂H₃N₃ (VARALA; BOLLIKOLLA, KURMARAYUNI, 2021). De acordo com Li *et al.* (2026), aproximadamente 70% dos produtos agroquímicos lançados nas últimas duas décadas contêm pelo menos uma estrutura heterocíclica, tornando esta classe fundamental no desenvolvimento de novos produtos agroquímicos. A síntese desses derivados é amplamente justificada pelas propriedades estruturais e eletrônicas conferidas pelo anel heterocíclico, considerado um farmacóforo versátil e responsável por favorecer interações com diversos alvos biológicos, conferindo a estes derivados uma diversidade de atividades



biológica como, antibacteriana (AHEMAD *et al.*, 2024), antifúngica (DE OLIVEIRA *et al.*, 2025), antimalárica (LOPES *et al.*, 2021) e antileishmania (HOLANDA *et al.*, 2020).

Além dos heterociclos nitrogenados, compostos naturais, como os óleos essenciais (OE) e seus constituintes também têm despertado interesse para o desenvolvimento de novos produtos (ASSADPOUR *et al.*, 2024). Carvacrol ou 2-metil-5-(propan-2-il)fenol (CAR) é um monoterpreno oxigenado natural comumente encontrado no OE de *Origanum vulgare*, *Thymus glandulosus* e *Lepidium flavum* (IMRAN *et al.*, 2022). O CAR possui diferentes atividades biológicas como acaricida (NOVATO *et al.*, 2022), bactericida (WIJESUNDARA *et al.*, 2021) e fungicida (MOUSSA *et al.*, 2020). Assim, a formação de derivados 1,2,3-triazóis a partir do CAR se mostra promissora, visto que ambas as estruturas possuem efeitos biológicos comprovadas na literatura.

Enneimy e El Aissouq (2025) propuseram a síntese de cinco derivados 1,2,3-triazólicos utilizando o CAR como matéria de partida via reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre. Os autores concluíram que os derivados sintetizados apresentam excelentes rendimentos, variando de 66 a 88%. Após a caracterização dos compostos por meios das técnicas de espectroscopia na região do infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) e ressonância magnética nuclear (RMN ^1H e ^{13}C), realizou-se uma avaliação *in silico* de sua atividade anticancerígena, identificando candidatos com potencial terapêutico no tratamento do câncer. Embora estudos tenham relatado a síntese de derivados de 1,2,3-triazólicos a partir do CAR (ÇAKIR *et al.*, 2025; DEMIRBOLAT *et al.*, 2022), investigações sobre o seu potencial fungicida permanecem escassas.

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi sintetizar três 1,2,3-triazóis derivados do CAR (**4a-4c**), caracterizá-los via FTIR e RMN ^1H e submeter os derivados ao teste *in silico* sobre a enzima lanosterol 14 α -desmetilase (CYP51), importante alvo envolvido na biossíntese do ergosterol em fungos fitopatogênicos.

Material e Métodos

A síntese dos três compostos triazólicos derivados do CAR (**4a-4c**) foram sintetizados por uma rota de síntese realizada em três etapas, na qual a etapa principal para obtenção dos derivados triazólicos foi a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre (Figura 1), seguindo a metodologia adaptada de Enneimy e El Aissouq (2025).

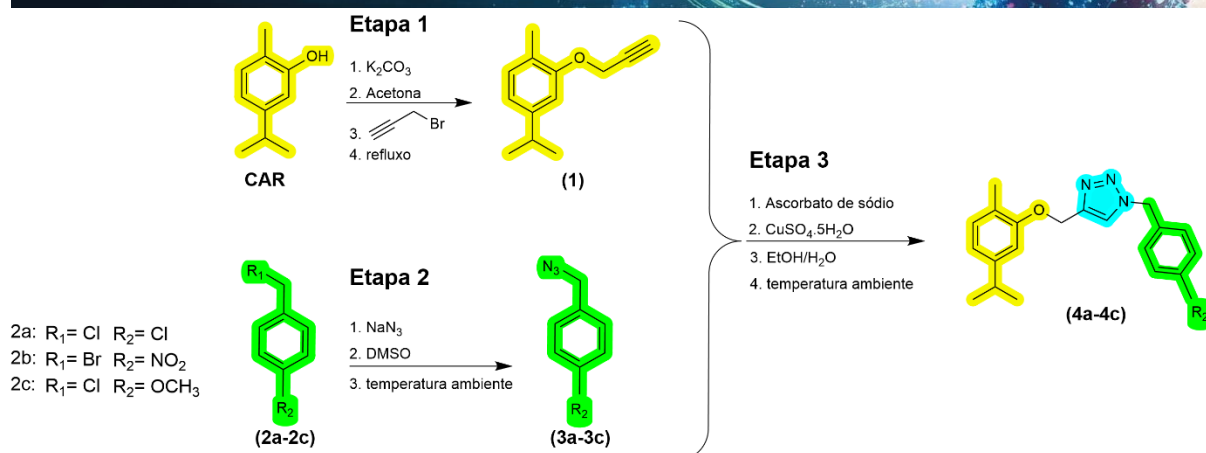


Figura 1 –Rota sintética para obtenção dos derivados triazólicos (**4a-4c**) a partir do carvacrol.

As estruturas foram otimizadas e foi calculada a energia livre dos sistemas usando o software ORCA 6.1, empregando o funcional B3LYP e a base def2-SVP (NEESE, 2012; NEESE, 2017; NEESE *et al.*, 2020). Os dados obtidos foram usados para a análise estrutural e eletrônica, de acordo com as análises quânticas realizadas (VANNY; GONÇALVES, 2025). O modelo da proteína CYP51 (4UYM) foi obtido na plataforma PDB. O *docking* foi realizado com 20 poses para cada ligante, obtendo-se as energias de *docking* e suas interações com o sítio ativo.

Resultados e Discussão

Os compostos **4a**, **4b** e **4c** foram obtidos com rendimentos entre 60 e 82%. Pela análise de FTIR foi possível confirmar a conversão do CAR no composto (**1**). No espectro de FTIR do CAR (Figura 2A) observa-se uma banda larga de absorção em 3380 cm⁻¹, referente ao estiramento axial da ligação O-H, da hidroxila fenólica. Essa banda não é observada no espectro de FTIR do composto (**1**), evidenciando a formação do grupo alcino. Os alcinos possuem uma banda característica referente ao estiramento da ligação $\equiv\text{C}-\text{H}$ próximo a 3300 cm⁻¹, que foi observada em 3290 cm⁻¹ no espectro de FTIR do composto (**1**). No espectro de FTIR do triazol (**4a**) observa-se o desaparecimento da banda referente ao estiramento $\equiv\text{C}-\text{H}$. Esse resultado constitui uma evidência da formação dos derivados 1,2,3-triazólicos.

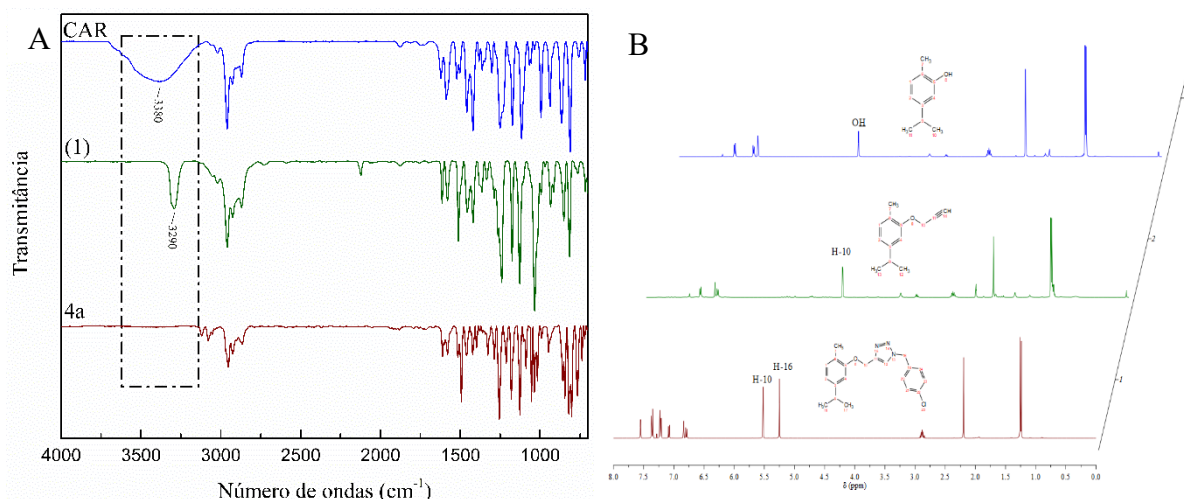


Figura 2 – Espectros de FTIR (A) e RMN ^1H (B) do CAR (azul), composto (1, verde) e derivado (4a, vermelho).

No espectro de RMN de ^1H do CAR observa-se um dubleto (6H) em δH 1,26 ppm, um singlete δH 2,26 ppm (3H), um septeto em δH 2,86 ppm (1H), um singlete em δH 5,03 ppm (1H), um singlete em δH 6,70 ppm (1H), um duplo dubleto em δH 6,77 ppm (1H), um dubleto em δH 7,08 (1H), confirmando a estrutura química do CAR (Figura 2B). No espectro de RMN de ^1H do composto (1), sinais característicos da estrutura do CAR são observados, no entanto, o sinal referente ao H da hidroxila fenólica desaparece e próximo desta região do espectro, um dubleto em δH 4,75 ppm (2H), do grupo alcino. Já no espectro do composto (4a), observam-se sinais consistentes com a formação da estrutura proposta. O sinal mais desblindado, em δH 7,55 ppm corresponde ao H presente no núcleo triazólico, confirmando a formação do anel 1,2,3-triazólico. Além disso, dois singletos são observados em δH 5,25 (2H) e 5,52 (2H), referentes aos grupos metilenos.

A análise dos parâmetros quânticos obtidos evidencia que a introdução dos diferentes grupos funcionais (cloro, nitro e metoxila) altera significativamente as propriedades eletrônicas e a reatividade das substâncias estudadas. Com base nos conceitos de dureza química (η) e no gap de energia entre os orbitais moleculares de fronteira (ΔE_{gap}) (Tabela 1), o CAR apresentou a maior estabilidade intrínseca frente a variações na densidade eletrônica, exibindo os maiores valores de ΔE_{gap} e η entre todas as estruturas avaliadas (VANNY; GONÇALVES, 2025). Em contrapartida, o derivado 4b demonstrou ser a menor estabilidade eletrônica, caracterizado pelos menores valores de ΔE_{gap} e η , o que sugere maior facilidade para transições eletrônicas HOMO-LUMO, além de ser o de maior energia de elétron-afinidade (E_a), devido a presença da função nitro. Adicionalmente, o composto 4c apresentou o menor potencial químico (μ), indicando uma propensão acentuadamente maior a sofrer ataques eletrofílicos. Por se tratar de compostos pouco explorados, a determinação futura dos valores de pKa torna-se relevante para avaliar o grau de protonação dessas substâncias no sistema em



que o alvo enzimático se encontra, aspecto que pode influenciar diretamente o perfil observado.

	Energia de Gibbs (Eh)	Energia de Gibbs (eV)	Energia Total (eV)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	ΔE gap (eV)	Dipolo	μ	η	Ea	Massas (u.a.)
CAR	-1320,9	-35944,6	-35953,2	-6,3	-0,3	5,9	4,3	3,3	2,9	0,3	307,8
4a	-1433,9	-39018,5	-39026,8	-5,7	-0,9	4,7	3,3	3,3	2,3	0,9	341,8
4b	-1178,7	-32075,4	-32084,0	-5,8	-2,6	3,1	4,1	4,2	1,6	2,6	352,3
4c	-1088,8	-29628,8	-29638,2	-5,6	-0,6	5,0	4,1	3,1	2,5	0,6	337,4

Tabela 1- Parâmetros de reatividade global calculados do CAR e seus derivados triazólicos (4a-4c).

Os resultados de *docking* revelam que o TEB e os ligantes **4a**, **4b** e **4c** tiveram interação com o sítio ativo da proteína com energias de afinidade de -7,37, -8,70, -9,16 e -8,80 (kcal mol⁻¹) respectivamente. Em sua maioria, as interações observadas para o TEB são de van der Waals (Figura 2), indicando que o sítio tem caráter hidrofóbico.

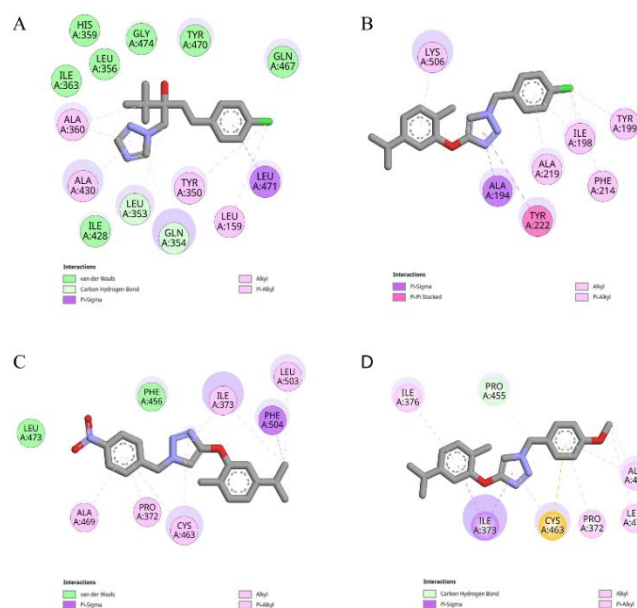


Figura 2- Diagramas de interação em 2D dos complexos ancorados entre a CYP51 e tebuconazol (a) e os derivados 1,2,3-triazólicos, 4a (b), 4b (c) e 4c (d).

O TEB e o **4a** demonstraram interação com o resíduo de tirosina com o átomo de cloro, demonstrado em Tyr350 e Tyr199, respectivamente. De modo geral, as estruturas analisadas têm potencial como inibidores da proteína CYP51, sendo a **4b** a de melhor energia de *docking*, sendo ainda necessário um estudo por dinâmica molecular para elucidar melhor as interações proteína-ligante.



Conclusões

A reação de cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre se mostrou eficaz na síntese de derivados 1,2,3-triazólicos obtidos a partir do CAR. Os compostos **4a-4c** foram obtidos com rendimentos superiores a 60%. OS derivados bem como os intermediários da reação tiveram suas estruturas elucidadas por meio das técnicas de FTIR e RMN ¹H. Os cálculos de DFT mostraram que esta ferramenta é essencial para se prever a influência dos grupos substituintes nas propriedades eletrônicas e reacionais dos compostos. E por fim, a análise de *docking* molecular foi capaz de fornecer informações a respeito dos modos de ligação dos compostos, **4a-4c**, com a enzima CYP51, onde o derivado **4b** se mostrou mais promissor na inibição da enzima. Como meta futura, espera-se avaliar por meio de simulações de dinâmica molecular o comportamento ao longo do tempo destes compostos sobre o alvo enzimático e também realizar o teste *in vitro* para validar os dados obtidos por meio dos ensaios *in silico*.

Agradecimentos

À FAPES, CAPES, CNPq, ao Grupo de Pesquisa em Produtos Naturais e Síntese Orgânica (GEAPS-UFES-CNPq) e ao Núcleo de Modelagem e Dinâmica Molecular (NMDM).

Referências

- AHEMAD, M. A.; PATRA, A.; MUDULI, L.; NAYAK, S.; MOHAPATRA, S.; PANDA, J.; SAHOO, C. R. Click-Chemistry-Inspired Synthesis of New Series Of 1, 2, 3-Triazole Fused Chromene with Glucose Triazole Conjugates: Antibacterial Activity Assessment with Molecular Docking Evaluation. **Carbohydr. Res.** 543(1), 109222, 2024.
- ASSADPOUR, E.; KARAÇA, A. C.; FASAMANESH, M.; MAHDAVI, S. A.; SHARIAT-ALAVI, M.; FENG, J.; KHARAZMI, M. S.; REHMAN, A.; JAFARI, S. M. Application of Essential Oils as Natural Biopesticides; Recent Advances. **Crit. Rev. Food Sci. Nutr.** 64(19), 6477-6497, 2024.
- ÇAKIR, F.; ATEŞOĞLU, Ş.; MÜDERRISOĞLU, Z. R.; DEMIREL, F.; AKBAŞ, F.; TOKALI, F. S.; ŞENOL, H. Targeting Lung Cancer with Carvacrol-Triazole-Arylidene Hydrazide Hybrids: *In Vitro* and *In Silico* Cytotoxicity Assessments. **Chem. Biodivers.** 22(6), e202402963, 2025.
- DE OLIVEIRA, M. B.; GAZOLLA, P. A. R.; MEIRELES, L. M.; TEIXEIRA, R. R.; SILVA, D. A. D.; BARBOSA, L. C. A.; MORAIS, P. A. B.; DE OLIVEIRA, O. V.; DO NASCIMENTO, C. J.; BARRELA, P. H. A.; JUNKER, J.; DOS SANTOS, N. A.; ROMÃO, W.; LACERDA, V.; DE JESUS JÚNIOR, W. C.; MIZUBUTI, E. S. G.; DE QUEIROZ, V. T.; PROFETI, D.; MORAES, W. B.; SCHERER, R.; COSTA, A. V. Design and Synthesis of Thymol Derivatives Bearing a 1, 2, 3-Triazole Moiety for Papaya Protection Against *Fusarium solani*. **J. Agric. Food Chem.** 73(23), 14290-14299, 2025.
- DEMIRBOLAT, İ.; KULABAŞ, N.; GÜRBOĞA, M.; BİNGÖL ÖZAKPINAR, Ö.; ÇİFTÇİ, G.; YELEKÇİ, K.; LIU, J.; JAKOBSSON, P.; DANIŞ, Ö.; OGAN, A.; KÜÇÜKGÜZEL, İ. Synthesis and Evaluation of Antiproliferative and mPGES-1 Inhibitory Activities of Novel Carvacrol-Triazole Conjugates. **Org. Commun.** 15(4), 356-377, 2022.
- HOLANDA, V. N.; DA SILVA, W. V.; DO NASCIMENTO, P. H.; SILVA, S. R. B.; CABRAL FILHO, P. E.; ASSIS, S. P. O.; DA SILVA, C. A.; DE OLIVEIRA, R. N.; DE FIGUEIREDO, R. C. B. Q.; LIMA, V. L. M. Antileishmanial Activity of 4-Phenyl-1-[2-(Phthalimido-2-Yl) Ethyl]-1H-1, 2, 3-Triazole (PT4) Derivative on *Leishmania Amazonensis* and *Leishmania Braziliensis*: *In Silico* ADMET, *In Vitro* Activity, Docking and Molecular Dynamic Simulations. **Bioorg. Chem.** 105(1), 104437, 2020.



IMRAN, M.; ASLAM, M.; ALSAGABY, S. A.; SAEED, F.; AHMAD, I.; AFZAAL, M.; ARSHAD, M. U.; ABDELGAWAD, M. A.; EL-GHORAB, A. H.; KHAMES, A.; SHARIATI, M. A.; AHMAD, A.; HUSSAIN, M.; IMRAN, A.; ISLAM, S. Therapeutic Application of Carvacrol: A Comprehensive Review. **Food Sci. Nutr.** 10(11), 3544-3561, 2022.

KAVITA; KUMAR, S.; KAUSHIK, P.; DUA, A.; KUMAR, Y.; SHAKIL, N. A.; SINGH, B. K. Design, Synthesis and Antifungal Activity of Heterocycles-Linked Morpholine Fused 1, 2, 3-Triazoles Against *Rhizoctonia solani*. **J. Mol. Struct.** 1356(1), 145107, 2026.

LI, J.; YU, C.; LIU, T.; DONG, X.; WANG, Z.; GAO, J.; XU, H. Research Progress of 1, 2, 3-Triazole Derivatives in Pesticide Discovery. **J. Agric. Food Chem.** 74(1), 59-76, 2026.

LOPES, F. V.; STROPPIA, P. H. F.; MARINHO, J. A.; SOARES, R. R.; ALVES, L. A.; GOLIATT, P. V. Z. C.; ABRAMO, C.; DA SILVA, A. D. 1, 2, 3-Triazole Derivatives: Synthesis, Docking, Cytotoxicity Analysis and *In Vivo* Antimalarial Activity. **Chem.-Biol. Interact.** 350(1), 109688, 2021.

LYKOGIANNI, M.; BEMPELOU, E.; KARAMAOUNA, F.; ALIFERIS, K. A. Do Pesticides Promote or Hinder Sustainability in Agriculture? The Challenge of Sustainable Use of Pesticides in Modern Agriculture. **Sci. Total Environ.** 795(1), 148625, 2021.

MOUSSA, H.; EL OMARI, B.; CHEFCHAOU, H.; TANGHORT, M.; MZABI, A.; CHAMI, N.; REMMAL, A. Action of Thymol, Carvacrol and Eugenol on *Penicillium* and *Geotrichum* Isolates Resistant to Commercial Fungicides and Causing Postharvest Citrus Decay. **Can. J. Plant Pathol.** 43(1), 26-34, 2021.

NEESE, F. The Orca Program System. **Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.** 2, 73– 78. Alemanha, 2012;

NEESE, F. Software update: the ORCA program system, version 4.0, **Wiley Interdiscip. Rev.** Alemanha, 2017;

NEESE, F.; WENNMOHS, F.; BECKER, U.; RIPLINGER, C. The ORCA Quantum Chemistry Program. Alemanha, 2020;

NOVATO, T. P.; MILHOMEM, M. N.; MARCHESINI, P. B. C.; COUTINHO, A. L.; SILVA, I. S.; PERINOTTO, W. M. S.; PRATA, M. C. A.; FERREIRA, L. L.; LOPES, W. D. Z.; COSTA-JÚNIOR, L. M.; MONTEIRO, C. M. O. Acaricidal Activity of Carvacrol and Thymol on Acaricide-Resistant *Rhipicephalus Microplus* (Acari: Ixodidae) Populations and Combination with Cypermethrin: Is There Cross-Resistance and Synergism?. **Vet. Parasitol.** 310(1), 109787, 2022.

United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division. **World population prospects 2022: summary of results.** UNDESA/POP/2022/TR/ NO.3; 2022.

VANNY, A. S.; GONÇALVES, A. S. Quantum Chemical Studies of Carbon-Based Graphene-Like Nanostructures: From Benzene to Coronene. **J. Mol. Model.** 31(2), 70, 2025.

VARALA, R.; BOLLIKOLLA, H. B.; KURMARAYUNI, C. M. Synthesis of Pharmacological Relevant 1, 2, 3-Triazole and Its Analogues-A review. **Curr. Org. Synth.** 18(2), 101-124, 2021.

WIJESUNDARA, N. M.; LEE, S. F.; CHENG, Z.; DAVIDSON, R.; LANGELAAN, D. N.; RUPASINGHE, H. V. Bactericidal Activity of Carvacrol Against *Streptococcus Pyogenes* Involves Alteration of Membrane Fluidity and Integrity Through Interaction. **Pharmaceutics**, 14(10), 1992, 2022.