UFMG-ICEx/DQ. 965ª

D. 437ª

Thiago Freitas Borgati

Síntese e avaliação da atividade herbicida de triazóis

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências – Química.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Belo Horizonte

2013

Borgati, Thiago Freitas
B732s Síntese e avaliação da atividade herbicida de
2013 triazóis / Thiago Freitas Borgati. 2013.
T xix, 291 f. : il.

Orientadora: Rosemeire Brondi Alves.
Coorientador: Robson Ricardo Teixeira.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais. Departamento de Química.
Bibliografia: f. 153-166.
Inclui anexos.

1. Química orgânica - Teses 2. Triazóis – Teses 3. Herbicidas – Teses 4. Mecanismos de reação orgânica – Teses I. Alves, Rosemeire Brondi, Orientadora II. Teixeira, Robson Ricardo, Coorientador III. Título.

CDU 043

UFMG

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - ICEx
31270-901 - BELO HORIZONTE - MG
TEL.: 031 - 3409-5732
FAX: 031 - 3409-5711
E-MAIL: pgquimic@.qui.ufmg.br

"Síntese e avaliação da atividade herbicida de triazóis"

Thiago Freitas Borgati

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Profa. Rosemeire Brondi Alves - Orientadora
UFMG

Prof. Róbson Ricardo Teixeira - Coorientador
UFV

Prof. Dênis Pires de Lima
UFMS

Prof. Antônio Jacinto Demuner
UFV

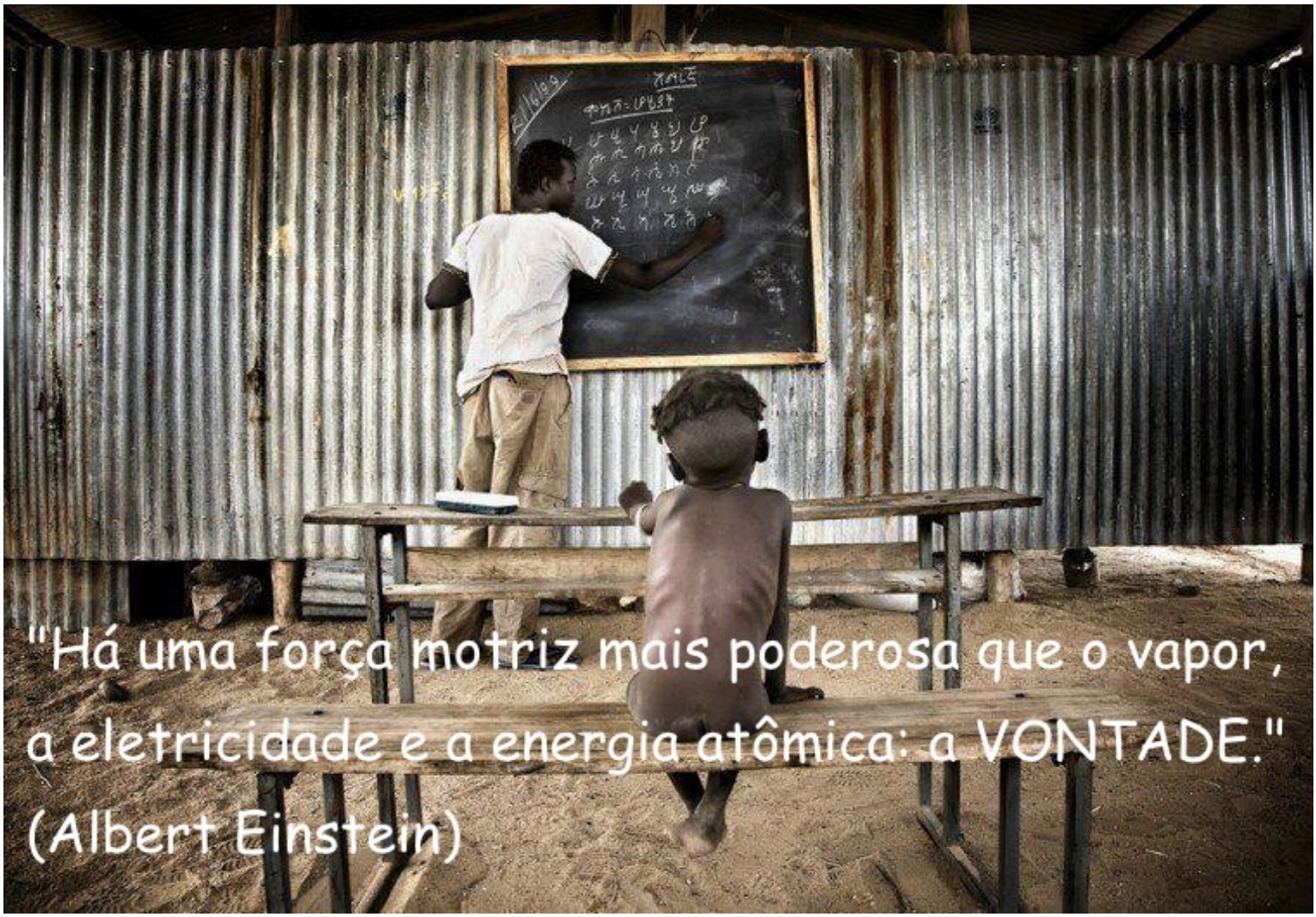
Profa. Dorila Piló Veloso
UFMG

Profa. Henriete da Silva Vieira
UFMG

Belo Horizonte, 21 de junho de 2013.

Este trabalho foi realizado sob a orientação da Professora Doutora Rosemeire Brondi Alves (UFMG) e co-orientação do Professor Doutor Róbson Ricardo Teixeira (UFV).

"The Experiment" by Sempé © C. Charillon, Paris


"Há uma força motriz mais poderosa que o vapor, a eletricidade e a energia atômica: a VONTADE."
(Albert Einstein)

“Senhor, conceda-me a serenidade para aceitar as coisas que não posso modificar, coragem para modificar aquelas que eu posso e sabedoria para perceber a diferença.”

São Francisco de Assis

“Dê-me, Senhor, agudeza para entender, capacidade para reter, método e faculdade para aprender, sutileza para interpretar, graça e abundancia para falar. Dê-me, Senhor, acerto ao começar, direção ao progredir e perfeição ao concluir.”

São Tomás de Aquino

Agradecimentos

A Deus e à Nossa Senhora pela minha saúde e por sempre estarem comigo em todos os momentos.

Aos meus pais e irmãos pelo apoio, pelos conselhos, pelo exemplo, pela amizade, pela ajuda e pela parceria.

À Rose e ao Róbson, por terem aceitado me orientar, pela excepcional orientação, pela amizade, pelo respeito, pela disponibilidade e pela prontidão em todos os momentos que precisei deles.

À Thays, por toda a ajuda e pela amizade. Sem a ajuda dela eu definitivamente não teria tido tempo de fazer tudo o que fiz durante o doutorado.

À professora Alaíde Braga de Oliveira, por permitir que eu utilizasse a estufa de crescimento vegetal do Laboratorio de Fitoquímica da Faculdade de Farmacia da UFMG.

Aos professores Claudio Luis Donicci e Ricardo José Alves, por permitirem que eu utilizasse os espectrômetros de infravermelho presentes nos laboratorios de pesquisa deles.

Aos meus amigos de laboratorio: Alessandra, Bruno, Diego, Eva, Felipe, Fernando, Guilherme, Jociani, Keller, Laureana, Luiza, Mariana, Soraya e Vanessa pelos conselhos, pelos momentos de descontração e, sobretudo, por toda a ajuda.

Aos meus amigos de graduação, mestrado e doutorado: Ana Paula, Bruno, Júnia, Liliane e Saulo pelos conselhos e por todo o apoio.

Ao meu grande amigo, meu ídolo, que continua sendo meu exemplo máximo de pessoa centrada: Giovanni Gontijo.

Aos professores do departamento de Química da UFMG: Dorila, Henriete, Jacqueline, Jarbas, João Pedro, José Dias, Lucienir, Luiza, Simone e Valmir por toda disponibilidade em responder minhas dúvidas, em me ajudar e pelo altíssimo nível das aulas. Agradeço especialmente ao Professor Fernando Caraza por todos os conselhos, pela lição de vida, pela amizade e pelo exemplo de dedicação e de amor à profissão.

À professora Rossimiriam Pereira de Freitas pela colaboração.

Às alunas de pós-graduação Renata e Maria Fernanda, e à doutora Sheila pela ajuda nos testes biológicos e na aquisição dos espectros de infravermelho.

Às alunas de iniciação científica do laboratório do professor Róbson: Francielle e Aline, por terem me ajudado a executar os testes biológicos.

Ao aluno de doutorado Lucas, por adquirir os espectros de Massas dos compostos sintetizados.

Ao Senhor Romario e ao Vladimir pelos incontáveis favores prestados.

Ao pessoal da oficina mecânica e do setor de eletrônica pela prontidão em me ajudar.

Às secretárias: Kátia, Lilian e Paulete por toda a atenção e ajuda.

Aos órgãos de fomento: CNPQ, CAPES, FAPEMIG e PRPQ pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 1

2 PROPOSTA DE TRABALHO 16

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO 22

3.1 Síntese dos derivados triazólicos 22

3.2 Avaliação da atividade fitotóxica dos compostos sintetizados 39
3.2.1 Efeito dos compostos **4a** – **4j**, **5a**, **5d** e **8c** sobre a espécie teste *Cucumis sativus* (pepino) 40
3.2.2 Efeito dos compostos **4a** – **4j**, **5a**, **5d** e **8c** sobre a espécie teste *Lactuca sativa* (alface) 43
3.2.3 Efeito dos compostos **4a** – **4j**, **5a**, **5d** e **8c** sobre a espécie teste *Allium cepa* (cebola) 47
3.2.4 Efeito dos compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j** e **8a**, **8b**, **8d** – **8i** sobre a espécie teste *Lactuca sativa* (alface) 49
3.2.5 Efeito dos compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j** e **8a**, **8b**, **8d** – **8i** sobre a espécie teste *Cucumis sativus* (pepino) 54
3.2.6 Efeito dos compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j** e **8a**, **8b**, **8d** – **8i** sobre a espécie teste *Bidens pilosa* (picão-preto) 58

4 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS 65

4.1 Fluorobenzilmetanosulfonato **(2b)** 65

4.2 Fluorobenzilazida **(3b)** 72

4.3 3-(1'-(4''-fluorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il)propan-1-ol **(4b)** 77

4.4 3-(1'-(3''-(1'''-(4''''-fluorobenzil)-1''',2''',3'''-triazol-4'''-il)propil)-1',2',3'-triazol-4'-il)propan-1-ol **(8a)** 86

4.5 [1'-(4''fluorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]metanol **(5b)** 103

5 PARTE EXPERIMENTAL 111

5.1 Materiais e Métodos 111
5.1.1 Cromatografia em camada delgada de sílica 111
5.1.1.1 Método de preparo da solução ácida CAM (Molibdato Cérico Amoniacal ou revelador de Hanessian) 111
5.1.2 Cromatografia em coluna 111
5.1.3 Faixa de fusão 111
5.1.4 Espectroscopia na região do infravermelho 111

5.1.5 Espectrometria de Massas 112
5.1.6 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) 112
5.1.7 Critério de pureza 112
5.1.8 Tratamento de solventes e reagentes 112

5.2 Sínteses 113
5.2.1 Síntese dos derivados benzilmetanossulfonatos **2a** - **2j** e **6a** – **6i** 113
5.2.2 Síntese dos derivados benzilmetanoazidas **3a** - **3j** e **7a** – **7i** 122
5.2.3 Síntese dos derivados triazólicos **4a** – **4j**, **5a** – **5j** e **8a** – **8i** 131

5.3 Método do bioensaio de avaliação da atividade fitotóxica 145

6 CONCLUSÕES 147

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 153

ANEXOS
Anexo 1: Espectros 167
Anexo 2: Projeto original da Tese 282

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Variação da quantidade de herbicidas utilizados na agricultura ao longo do século XX	6
Tabela 2	Comparação dos dados de RMN de ^{1}H e de ^{13}C dos compostos **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **2f** e **2g**	70
Tabela 3	Comparação dos dados de RMN de ^{1}H e de ^{13}C dos compostos **2h**, **2i** e **2j**	71
Tabela 4	Comparação dos dados de RMN de ^{1}H e de ^{13}C dos compostos **3a**, **3b**, **3c**, **3d**, **3e**, **3f** e **3g**	76
Tabela 5	Comparação dos dados de RMN de ^{1}H e de ^{13}C dos compostos **3h**, **3i** e **3j**	77
Tabela 6	Comparação dos dados de RMN de ^{1}H dos compostos **4a**, **4b**, **4c**, **4d**, **4e**, **4f** e **4g**	82
Tabela 7	Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos **4a**, **4b**, **4c**, **4d**, **4e**, **4f** e **4g**	83
Tabela 8	Comparação dos dados de RMN de ^{1}H dos compostos **4h**, **4i** e **4j**	84
Tabela 9	Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos **4h**, **4i** e **4j**	85
Tabela 10	Comparação dos dados de RMN de ^{1}H dos compostos **6a**, **6b**, **6c**, **6d**, **6e** e **6f**	91
Tabela 11	Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos **6a**, **6b**, **6c**, **6d**, **6e** e **6f**	92
Tabela 12	Comparação dos dados de RMN de ^{1}H dos compostos **6g**, **6h** e **6i**	93
Tabela 13	Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos **6g**, **6h** e **6i**	94
Tabela 14	Comparação dos dados de RMN de ^{1}H dos compostos **7a**, **7b**, **7c**, **7d**, **7e** e **7f**	95
Tabela 15	Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos **7a**, **7b**, **7c**, **7d**, **7e** e **7f**	96
Tabela 16	Comparação dos dados de RMN de ^{1}H dos compostos **7g**, **7h** e **7i**	97
Tabela 17	Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos **7g**, **7h** e **7i**	98
Tabela 18	Comparação dos dados de RMN de ^{1}H dos compostos **8a**, **8b**, **8c**, **8d**, **8e** e **8f**	99
Tabela 19	Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos **8a**, **8b**, **8c**, **8d**, **8e** e **8f**	100
Tabela 20	Comparação dos dados de RMN de ^{1}H dos compostos **8g**, **8h** e **8i**	101
Tabela 21	Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos **8g**, **8h** e **8i**	102
Tabela 22	Comparação dos dados de RMN de ^{1}H dos compostos **5a**, **5b**, **5c**, **5d**, **5e**, **5f**, **5g**	107
Tabela 23	Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos **5a**, **5b**, **5c**, **5d**, **5e**, **5f**, **5g**	108
Tabela 24	Comparação dos dados de RMN de ^{1}H dos compostos **5h**, **5i** e **5j**	109
Tabela 25	Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos **5h**, **5i** e **5j**	110

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura do ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D).	2
Figura 2	Estrutura do dicloro-difenil-tricloroetano (DDT).	3
Figura 3	Estrutura do γ-hexaclorociclo-hexano (HCH).	3
Figura 4	Exemplos de agroquímicos organofosforados.	4
Figura 5	Estrutura da fisostigmina.	4
Figura 6	Estrutura da piretrina I.	5
Figura 7	DIBOA (**XIII**) e DIMBOA (**XIV**).	9
Figura 8	Inibidores enzimáticos IRL 1695 (**XV**), IRL 1803 (**XVI**) e IRL 856 (**XVII**). Imidazol glicerol fosfato (IGP) **XVIII** e imidazol acetil fosfato (IAP) **XIX**.	10
Figura 9	Estrutura do 3-amino-1,2,4-triazol.	11
Figura 10	Triazol branqueador sintetizado por Yamada e colaboradores.	11
Figura 11	Estruturas do pentaclorofenol (**XXII**) e 2,4,5-T (**XXIII**).	12
Figura 12	Estrutura do silex.	12
Figura 13	Estruturas do diuron (**XXV**) e derivados da triazina: prometrina (**XXVI**) e terbutrina (**XXVII**).	13
Figura 14	Estrutura do picloram.	14
Figura 15	Rendimentos dos produtos mesilados sintetizados.	25
Figura 16	Rendimentos das azidas sintetizadas.	27
Figura 17	Produtos das reações “click” e os rendimentos desta etapa.	32
Figura 18	Estruturas e rendimentos da reação “click” de obtenção dos compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j**.	34
Figura 19	Rendimentos da reação de mesilação para obter os compostos **6a**, **6b**, **6d** – **6i**.	36
Figura 20	Rendimentos da reação de formação das azidas **7a**, **7b**, **7d** – **7i**.	37
Figura 21	Rendimentos da reação “click” para obtenção dos compostos **8a**, **8b**, **8d** – **8i**.	38
Figura 22	Efeitos dos triazóis **4a** – **4j**, **5a**, **5d** e **8c** sobre a germinação da espécie teste *Cucumis sativus* (pepino).	41
Figura 23	Efeitos dos triazóis **4a** – **4g** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Cucumis sativus* (pepino).	42
Figura 24	Efeitos dos triazóis **4h**, **4i**, **4j**, **5a**, **5d** e **8c** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Cucumis sativus* (pepino).	43
Figura 25	Efeitos dos triazóis **4a** – **4j**, **5a**, **5d** e **8c** sobre a germinação da espécie teste *Lactuca sativa* (alface).	44
Figura 26	Efeitos dos triazóis **4a** – **4g** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Lactuca sativa* (alface).	46
Figura 27	Efeitos dos triazóis **4h**, **4i**, **4j**, **5a**, **5d** e **8c** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Lactuca sativa* (alface).	46
Figura 28	Efeitos dos triazóis **4a** – **4j**, **5a**, **5d** e **8c** sobre a germinação da espécie teste *Allium cepa* (cebola).	47
Figura 29	Efeitos dos triazóis **4a** – **4g** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Allium cepa* (cebola).	48
Figura 30	Efeitos dos triazóis **4h**, **4i**, **4j**, **5a**, **5d** e **8c** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Allium cepa* (cebola).	49
Figura 31	Efeitos dos triazóis **5b, 5c**, **5e** - **5j** sobre a germinação da espécie teste *Lactuca sativa* (alface).	50

Figura 32	Efeitos dos triazóis **8a, 8b**, **8d** – **8i** e do **2,4-D** sobre a germinação da espécie teste *Lactuca sativa* (alface).	52
Figura 33	Efeitos dos triazóis **5b**, **5c**, **5e** - **5j** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Lactuca sativa* (alface).	53
Figura 34	Efeitos dos triazóis **8a**, **8b**, **8d** – **8i** e do **2,4-D** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Lactuca sativa* (alface).	54
Figura 35	Efeitos dos triazóis **5b, 5c**, **5e** - **5j** sobre a germinação da espécie teste *Cucumis sativus* (pepino).	55
Figura 36	Efeitos dos triazóis **8a, 8b**, **8d** – **8i** e do **2,4-D** sobre a germinação da espécie teste *Cucumis sativus* (pepino).	56
Figura 37	Efeitos dos triazóis **5b**, **5c**, **5e** - **5j** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Cucumis sativus* (pepino).	57
Figura 38	Efeitos dos triazóis **8a**, **8b**, **8d** – **8i** e do **2,4-D** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Cucumis sativus* (pepino).	58
Figura 39	Efeitos dos triazóis **5b, 5c**, **5e** - **5j** sobre a germinação da espécie teste *Bidens pilosa* (picão-preto).	60
Figura 40	Efeitos dos triazóis **8a, 8b**, **8d** – **8i** e do **2,4-D** sobre a germinação da espécie teste *Bidens pilosa* (picão-preto).	61
Figura 41	Efeitos dos triazóis **5b**, **5c**, **5e** - **5j** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Bidens pilosa* (picão-preto).	62
Figura 42	Efeitos dos triazóis **8a**, **8b**, **8d** – **8i** e do **2,4-D** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Bidens pilos* (picão-preto).	63
Figura 43	Estrutura química de todos os triazóis sintetizados neste trabalho.	64
Figura 44	Espectro na região do infravermelho de **2b** (ATR).	66
Figura 45	Espectro de RMN de ^{1}H de **2b** (200 MHz, $CDCl_3$).	67
Figura 46	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2b** (50 MHz, $CDCl_3$).	68
Figura 47	Espectro na região do infravermelho de **3b** (ATR).	72
Figura 48	Espectro de RMN de ^{1}H de **3b** (200 MHz, $CDCl_3$).	73
Figura 49	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3b** (50 MHz, $CDCl_3$).	74
Figura 50	Espectro de RMN de ^{13}C do álcool 4-fluorobenzílico, **1b**, fornecido pela Sigma-Aldrich (75 MHz, $CDCl_3$).	75
Figura 51	Espectro de Massas de **4b**.	78
Figura 52	Espectro na região do IV de **4b** (ATR).	79
Figura 53	Espectro de RMN de ^{1}H de **4b** (200 MHz, $CDCl_3$).	80
Figura 54	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4b** (50 MHz, $CDCl_3$).	81
Figura 55	Espectro de Massas de **8a**.	87
Figura 56	Espectro na região do IV de **8a** (ATR).	88
Figura 57	Espectro de RMN de ^{1}H de **8a** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).	89
Figura 58	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **8a** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).	90
Figura 59	Espectro de Massas de **5b**.	103
Figura 60	Espectro na região do infravermelho de **5b**.	104
Figura 61	Espectro de RMN de ^{1}H de **5b** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de	105

CD_3OD).
Figura 62 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5b** (50 MHz, $CDCl_3$). 106
Figura 63 Espectro na região do IV de **2a** (ATR). 167
Figura 64 Espectro de RMN de ^{1}H de **2a** (200 MHz, $CDCl_3$). 167
Figura 65 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2a** (50 MHz, $CDCl_3$). 168
Figura 66 Espectro na região do IV de **3a** (ATR). 168
Figura 67 Espectro de RMN de ^{1}H de **3a** (200 MHz, $CDCl_3$). 169
Figura 68 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3a** (50 MHz, $CDCl_3$). 169
Figura 69 Espectro de Massas de **4a**. 170
Figura 70 Espectro na região do IV de **4a** (ATR). 170
Figura 71 Espectro de RMN de ^{1}H de **4a** (200 MHz, $CDCl_3$). 171
Figura 72 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4a** (50 MHz, $CDCl_3$). 171
Figura 73 Espectro na região do IV de **2b** (ATR). 172
Figura 74 Espectro de RMN de ^{1}H de **2b** (200 MHz, $CDCl_3$) 172
Figura 75 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2b** (50 MHz, $CDCl_3$). 173
Figura 76 Espectro na região do IV de **3b** (ATR). 173
Figura 77 Espectro de RMN de ^{1}H de **3b** (200 MHz, $CDCl_3$). 174
Figura 78 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3b** (50 MHz, $CDCl_3$). 174
Figura 79 Espectro de Massas de **4b**. 175
Figura 80 Espectro na região do IV de **4b** (ATR). 175
Figura 81 Espectro de RMN de ^{1}H de **4b** (200 MHz, $CDCl_3$). 176
Figura 82 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4b** (50 MHz, $CDCl_3$). 176
Figura 83 Espectro na região do IV de **2c** (ATR). 177
Figura 84 Espectro de RMN de ^{1}H de **2c** (200 MHz, $CDCl_3$). 177
Figura 85 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2c** (50 MHz, $CDCl_3$). 178
Figura 86 Espectro na região do IV de **3c** (ATR). 178
Figura 87 Espectro de RMN de ^{1}H de **3c** (200 MHz, $CDCl_3$). 179
Figura 88 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3c** (50 MHz, $CDCl_3$). 179
Figura 89 Espectro de Massas de **4c**. 180
Figura 90 Espectro na região do IV de **4c** (ATR). 180
Figura 91 Espectro de RMN de ^{1}H de **4c** (200 MHz, $CDCl_3$). 181
Figura 92 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4c** (50 MHz, $CDCl_3$). 181
Figura 93 Espectro na região do IV de **2d** (ATR). 182
Figura 94 Espectro de RMN de ^{1}H de **2d** (200 MHz, $CDCl_3$). 182
Figura 95 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2d** (50 MHz, $CDCl_3$). 183
Figura 96 Espectro na região do IV de **3d** (ATR). 183
Figura 97 Espectro de RMN de ^{1}H de **3d** (200 MHz, $CDCl_3$). 184
Figura 98 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3d** (50 MHz, $CDCl_3$). 184

Figura 99 Espectro de Massas de **4d**. 185
Figura 100 Espectro na região do IV de **4d** (ATR). 185
Figura 101 Espectro de RMN de ^{1}H de **4d** (200 MHz, $CDCl_3$). 186
Figura 102 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4d** (50 MHz, $CDCl_3$). 186
Figura 103 Espectro na região do IV de **2e** (ATR). 187
Figura 104 Espectro de RMN de ^{1}H de **2e** (200 MHz, $CDCl_3$). 187
Figura 105 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2e** (50 MHz, $CDCl_3$). 188
Figura 106 Espectro na região do IV de **3e** (ATR). 188
Figura 107 Espectro de RMN de ^{1}H de **3e** (200 MHz, $CDCl_3$). 189
Figura 108 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3e** (50 MHz, $CDCl_3$). 189
Figura 109 Espectro de Massas de **4e**. 190
Figura 110 Espectro na região do IV de **4e** (ATR). 190
Figura 111 Espectro de RMN de ^{1}H de **4e** (200 MHz, $CDCl_3$). 191
Figura 112 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4e** (50 MHz, $CDCl_3$). 191
Figura 113 Espectro na região do IV de **2f** (ATR). 192
Figura 114 Espectro de RMN de ^{1}H de **2f** (200 MHz, $CDCl_3$). 192
Figura 115 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2f** (50 MHz, $CDCl_3$). 193
Figura 116 Espectro na região do IV de **3f** (ATR). 193
Figura 117 Espectro de RMN de ^{1}H de **3f** (200 MHz, $CDCl_3$). 194
Figura 118 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3f** (50 MHz, $CDCl_3$). 194
Figura 119 Espectro de Massas de **4f**. 195
Figura 120 Espectro na região do IV de **4f** (ATR). 195
Figura 121 Espectro de RMN de ^{1}H de **4f** (200 MHz, $CDCl_3$). 196
Figura 122 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4f** (50 MHz, $CDCl_3$, lb 0,01 e gb 1). 196
Figura 123 Espectro na região do IV de **2g** (ATR). 197
Figura 124 Espectro de RMN de ^{1}H de **2g** (200 MHz, $CDCl_3$). 197
Figura 125 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2g** (50 MHz, $CDCl_3$). 198
Figura 126 Espectro na região do IV de **3g** (ATR). 198
Figura 127 Espectro de RMN de ^{1}H de **3g** (200 MHz, $CDCl_3$). 199
Figura 128 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3g** (50 MHz, $CDCl_3$). 199
Figura 129 Espectro de Massas de **4g**. 200
Figura 130 Espectro na região do IV de **4g** (ATR). 200
Figura 131 Espectro de RMN de ^{1}H de **4g** (200 MHz, $CDCl_3$). 201
Figura 132 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4g** (50 MHz, $CDCl_3$). 201
Figura 133 Espectro na região do IV de **2h** (ATR). 202
Figura 134 Espectro de RMN de ^{1}H de **2h** (200 MHz, $CDCl_3$). 202
Figura 135 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2h** (50 MHz, $CDCl_3$). 203
Figura 136 Espectro na região do IV de **3h** (ATR). 203
Figura 137 Espectro de RMN de ^{1}H de **3h** (200 MHz, $CDCl_3$). 204

Figura 138	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3h** (50 MHz, $CDCl_3$).	204
Figura 139	Espectro de Massas de **4h**.	205
Figura 140	Espectro na região do IV de **4h** (ATR).	205
Figura 141	Espectro de RMN de ^{1}H de **4h** (200 MHz, $CDCl_3$).	206
Figura 142	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4h** (50 MHz, $CDCl_3$).	206
Figura 143	Espectro na região do IV de **2i** (ATR).	207
Figura 144	Espectro de RMN de ^{1}H de **2i** (200 MHz, $CDCl_3$).	207
Figura 145	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2i** (50 MHz, $CDCl_3$).	208
Figura 146	Espectro na região do IV de **3i** (ATR).	208
Figura 147	Espectro de RMN de ^{1}H de **3i** (200 MHz, $CDCl_3$).	209
Figura 148	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3i** (50 MHz, $CDCl_3$).	209
Figura 149	Espectro de Massas de **4i**.	210
Figura 150	Espectro na região do IV de **4i** (ATR).	210
Figura 151	Espectro de RMN de ^{1}H de **4i** (200 MHz, $CDCl_3$).	211
Figura 152	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4i** (50 MHz, $CDCl_3$).	211
Figura 153	Espectro na região do IV de **2j** (ATR).	212
Figura 154	Espectro de RMN de ^{1}H de **2j** (200 MHz, $CDCl_3$).	212
Figura 155	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2j** (50 MHz, $CDCl_3$).	213
Figura 156	Espectro na região do IV de **3j** (ATR).	213
Figura 157	Espectro de RMN de ^{1}H de **3j** (200 MHz, $CDCl_3$).	214
Figura 158	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3j** (50 MHz, $CDCl_3$).	214
Figura 159	Espectro de Massas de **4j**.	215
Figura 160	Espectro na região do IV de **4j** (ATR).	215
Figura 161	Espectro de RMN de ^{1}H de **4j** (200 MHz, $CDCl_3$).	216
Figura 162	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4j** (50 MHz, $CDCl_3$, lb -0,3 e gb 0,2).	216
Figura 163	Espectro de Massas de **5a**.	217
Figura 164	Espectro na região do IV de **5a** (ATR).	217
Figura 165	Espectro de RMN de ^{1}H de **5a** (200 MHz, $CDCl_3$).	218
Figura 166	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5a** (50 MHz, $CDCl_3$).	218
Figura 167	Espectro de Massas de **5b**.	219
Figura 168	Espectro na região do IV de **5b** (ATR).	219
Figura 169	Espectro de RMN de ^{1}H de **5b** (200 MHz, $CDCl_3$).	220
Figura 170	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5b** (50 MHz, $CDCl_3$).	220
Figura 171	Espectro de Massas de **5c**.	221
Figura 172	Espectro na região do IV de **5c** (ATR).	221
Figura 173	Espectro de RMN de ^{1}H de **5c** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).	222
Figura 174	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5c** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).	222
Figura 175	Espectro de Massas de **5d**.	223

Figura 176 Espectro na região do IV de **5d** (ATR). 223
Figura 177 Espectro de RMN de ^{1}H de **5d** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 224
Figura 178 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5d** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 224
Figura 179 Espectro de Massas de **5e**. 225
Figura 180 Espectro na região do IV de **5e** (ATR). 225
Figura 181 Espectro de RMN de ^{1}H de **5e** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 226
Figura 182 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5e** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 226
Figura 183 Espectro de Massas de **5f**. 227
Figura 184 Espectro na região do IV de **5f** (ATR). 227
Figura 185 Espectro de RMN de ^{1}H de **5f** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 228
Figura 186 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5f** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 228
Figura 187 Espectro de Massas de **5g**. 229
Figura 188 Espectro na região do IV de **5g** (ATR). 229
Figura 189 Espectro de RMN de ^{1}H de **5g** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 230
Figura 190 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5g** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 230
Figura 191 Espectro de Massas de **5h**. 231
Figura 192 Espectro na região do IV de **5h** (ATR). 231
Figura 193 Espectro de RMN de ^{1}H de **5h** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 232
Figura 194 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5h** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 232
Figura 195 Espectro de Massas de **5i**. 233
Figura 196 Espectro na região do IV de **5i** (ATR). 233
Figura 197 Espectro de RMN de ^{1}H de **5i** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 234
Figura 198 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5i** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 234
Figura 199 Espectro de Massas de **5j**. 235
Figura 200 Espectro na região do IV de **5j** (ATR). 235
Figura 201 Espectro de RMN de ^{1}H de **5j** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 236
Figura 202 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5j** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 236
Figura 203 Espectro na região do IV de **6a** (ATR). 237
Figura 204 Espectro de RMN de ^{1}H de **6a** (200 MHz, $CDCl_3$). 237
Figura 205 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **6a** (50 MHz, $CDCl_3$). 238
Figura 206 Espectro na região do IV de **7a** (ATR). 238
Figura 207 Espectro de RMN de ^{1}H de **7a** (200 MHz, $CDCl_3$). 239
Figura 208 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **7a** (50 MHz, $CDCl_3$). 239
Figura 209 Espectro de Massas de **8a**. 240

Figura 210 Espectro na região do IV de **8a** (ATR). 240
Figura 211 Espectro de RMN de ^{1}H de **8a** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 241
Figura 212 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **8a** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 241
Figura 213 Espectro na região do IV de **6b** (ATR). 242
Figura 214 Espectro de RMN de ^{1}H de **6b** (200 MHz, $CDCl_3$). 242
Figura 215 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **6b** (50 MHz, $CDCl_3$). 243
Figura 216 Espectro na região do IV de **7b** (ATR). 243
Figura 217 Espectro de RMN de ^{1}H de **7b** (200 MHz, $CDCl_3$). 244
Figura 218 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **7b** (50 MHz, $CDCl_3$). 244
Figura 219 Espectro de Massas de **8b**. 245
Figura 220 Espectro na região do IV de **8b** (ATR). 245
Figura 221 Espectro de RMN de ^{1}H de **8b** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 246
Figura 222 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **8b** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 246
Figura 223 Espectro na região do IV de **6c** (ATR). 247
Figura 224 Espectro de RMN de ^{1}H de **6c** (200 MHz, $CDCl_3$). 247
Figura 225 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **6c** (50 MHz, $CDCl_3$). 248
Figura 226 Espectro na região do IV de **7c** (ATR). 248
Figura 227 Espectro de RMN de ^{1}H de **7c** (200 MHz, $CDCl_3$). 249
Figura 228 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **7c** (50 MHz, $CDCl_3$). 249
Figura 229 Espectro de Massas de **8c**. 250
Figura 230 Espectro na região do IV de **8c** (ATR). 250
Figura 231 Espectro de RMN de ^{1}H de **8c** (200 MHz, $CDCl_3$). 251
Figura 232 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **8c** (50 MHz, $CDCl_3$). 251
Figura 233 Espectro na região do IV de **6d** (ATR). 252
Figura 234 Espectro de RMN de ^{1}H de **6d** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 252
Figura 235 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **6d** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 253
Figura 236 Espectro na região do IV de **7d** (ATR). 253
Figura 237 Espectro de RMN de ^{1}H de **7d** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 254
Figura 238 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **7d** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 254
Figura 239 Espectro de Massas de **8d**. 255
Figura 240 Espectro na região do IV de **8d** (ATR). 255
Figura 241 Espectro de RMN de ^{1}H de **8d** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 256
Figura 242 Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **8d** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD). 256
Figura 243 Espectro na região do IV de **6e** (ATR). 257
Figura 244 Espectro de RMN de ^{1}H de **6e** (200 MHz, $CDCl_3$). 257

Figura 245	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **6e** (50 MHz, $CDCl_3$).	258
Figura 246	Espectro na região do IV de **7e** (ATR).	258
Figura 247	Espectro de RMN de ^{1}H de **7e** (200 MHz, $CDCl_3$).	259
Figura 248	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **7e** (50 MHz, $CDCl_3$).	259
Figura 249	Espectro de Massas de **8e**.	260
Figura 250	Espectro na região do IV de **8e** (ATR).	260
Figura 251	Espectro de RMN de ^{1}H de **8e** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).	261
Figura 252	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **8e** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).	261
Figura 253	Espectro na região do IV de **6f** (ATR).	262
Figura 254	Espectro de RMN de ^{1}H de **6f** (200 MHz, $CDCl_3$).	262
Figura 255	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **6f** (50 MHz, $CDCl_3$).	263
Figura 256	Espectro na região do IV de **7f** (ATR).	263
Figura 257	Espectro de RMN de ^{1}H de **7f** (200 MHz, $CDCl_3$).	264
Figura 258	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **7f** (50 MHz, $CDCl_3$).	264
Figura 259	Espectro de Massas de **8f**.	265
Figura 260	Espectro na região do IV de **8f** (ATR).	265
Figura 261	Espectro de RMN de ^{1}H de **8f** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).	266
Figura 262	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **8f** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).	266
Figura 263	Espectro na região do IV de **6g** (ATR).	267
Figura 264	Espectro de RMN de ^{1}H de **6g** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).	267
Figura 265	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **6g** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).	268
Figura 266	Espectro na região do IV de **7g** (ATR).	268
Figura 267	Espectro de RMN de ^{1}H de **7g** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).	269
Figura 268	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **7g** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).	269
Figura 269	Espectro de Massas de **8g**.	270
Figura 270	Espectro na região do IV de **8g** (ATR).	270
Figura 271	Espectro de RMN de ^{1}H de **8g** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).	271
Figura 272	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **8g** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).	271
Figura 273	Espectro na região do IV de **6h** (ATR).	272
Figura 274	Espectro de RMN de ^{1}H de **6h** (200 MHz, $CDCl_3$).	272
Figura 275	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **6h** (50 MHz, $CDCl_3$).	273
Figura 276	Espectro na região do IV de **7h** (ATR).	273
Figura 277	Espectro de RMN de ^{1}H de **7h** (200 MHz, $CDCl_3$).	274
Figura 278	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **7h** (50 MHz, $CDCl_3$).	274

Figura 279	Espectro de Massas de **8h**.	275
Figura 280	Espectro na região do IV de **8h** (ATR).	275
Figura 281	Espectro de RMN de ^{1}H de **8h** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).	276
Figura 282	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **8h** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).	276
Figura 283	Espectro na região do IV de **6i** (ATR).	277
Figura 284	Espectro de RMN de ^{1}H de **6i** (200 MHz, $CDCl_3$).	277
Figura 285	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **6i** (50 MHz, $CDCl_3$).	278
Figura 286	Espectro na região do IV de **7i** (ATR).	278
Figura 287	Espectro de RMN de ^{1}H de **7i** (200 MHz, $CDCl_3$).	279
Figura 288	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **7i** (50 MHz, $CDCl_3$).	279
Figura 289	Espectro de Massas de **8i**.	280
Figura 290	Espectro na região do IV de **8i** (ATR).	280
Figura 291	Espectro de RMN de ^{1}H de **8i** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).	281
Figura 292	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **8i** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).	281

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	A reação “click” ou CuAAC.	15
Esquema 2	Proposta de retrossíntese dos triazóis planejados.	16
Esquema 3	Rota geral para obtenção das azidas a partir dos álcoois benzílicos.	17
Esquema 4	Reação de obtenção dos triazóis **4a** – **4j**.	17
Esquema 5	Reação de obtenção dos triazóis **5a** e **5d**.	18
Esquema 6	Rota de obtenção de **8c**.	19
Esquema 7	Reação de obtenção dos triazóis **5b**, **5c**, **5e**, **5f**, **5g**, **5h**, **5i** e **5j**.	20
Esquema 8	Rota de obtenção de **8a**, **8b**, **8d**, **8e**, **8f**, **8g**, **8h** e **8i**.	21
Esquema 9	Reação geral para obtenção dos triazóis.	22
Esquema 10	Reação geral para obtenção dos derivados mesilados.	22
Esquema 11	Reação geral de obtenção das azidas	24
Esquema 12	Reação otimizada para a obtenção de **2d**.	24
Esquema 13	Reação geral de obtenção das azidas.	26
Esquema 14	Reação otimizada para a obtenção de **3d**.	26
Esquema 15	Reação geral para a obtenção dos triazóis.	27
Esquema 16	Proposta mecanística para a reação “click”.	29
Esquema 17	Rota otimizada para obtenção de **4d**.	30
Esquema 18	Rotas otimizadas para obtenção dos compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j** e **4a** - **4j**. A linha pontilhada destaca a diferença entre as cadeias laterais destas duas séries de triazóis.	33
Esquema 19	Rotas otimizadas para obtenção dos compostos **8a**, **8b**, **8d** – **8i** e **4a** – **4j**. A linha pontilhada destaca a diferença entre as cadeias laterais destas duas séries de triazóis.	35
Esquema 20	Rota de síntese do composto **8a**.	86

SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

2,4-D	Ácido 2,4-diclorofenoxiacético
2,4,5-T	Ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético
ATR	*Attenuated total reflectance*
CAM	Molibdato cérico amoniacal
CCDS	Cromatografia em camada delgada de sílica
CuAAC	*Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition*
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
DCM	Diclorometano
DEAD	Azodicarboxilato de dietila
DEPT	***D**istortionless **E**nhacement by **P**olarization **T**ransfer*
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropila
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilssulfóxido
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
EM	**E**spectrometria de **M**assas
Hz	Hertz
HEDM	***H**igh **E**lectronic **D**ensity **M**aterials*
HIV	***H**uman **I**mmunodeficiency **V**irus*
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
m	Multipleto
MM	Massa Molar
Multi.	Multiplicidade
MsCl	Cloreto de mesila

OMS	**O**rganização **M**undial da **S**aúde
p.	Página
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
quint	Quinteto
R_f	Fator de retenção
RMN	**R**essonância **M**agnética **N**uclear
RuAAC	*Ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition*
s	Simpleto
sl	Sinal largo
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TBTA	Tris-benziltriazolilmetilamina
TEA	Trietilamina
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TRIS	Tris(hidroximetil)amino metano
δ	Deslocamento químico
$\bar{\upsilon}$	Número de onda

RESUMO

O uso de produtos químicos no controle de plantas daninhas é a estratégia de manejo que apresenta a melhor relação custo e benefício para a agricultura, além de ser o método mais confiável de se combater plantas invasoras. Apesar de existirem vários herbicidas comerciais disponíveis, é necessário desenvolver novos compostos para superar os problemas de resistência das plantas daninhas aos herbicidas atuais. Além disso, devido à crescente consciência ambiental da população, é desejável que os herbicidas modernos possuam uma combinação favorável de propriedades, tais como alto desempenho, atividade em baixas concentrações, que sejam seletivos e que apresentem baixa toxicidade para os mamíferos.

Na pesquisa e desenvolvimento de novos herbicidas, bem como de outros produtos agroquímicos e farmacêuticos, os compostos heterocíclicos desempenham um papel importante. A porção heterocíclica de uma molécula pode produzir um efeito benéfico em termos das suas propriedades físico-químicas, conferindo lipofilia e solubilidade ideais para a absorção e biodisponibilidade no vegetal. Heterociclos halogenados, por exemplo, são amplamente utilizados para a fabricação de produtos farmacêuticos, pesticidas, corantes e explosivos. Estes compostos são geralmente polares e, consequentemente, se dispersam mais facilmente no meio ambiente.

Considerando a versatilidade da reação “click” como alternativa promissora para formar ligações carbono-carbono, unindo assim grupos farmacofóricos, e as atividades biológicas dos heterociclos que possuem halogênios como substituintes, são descritas neste trabalho as sínteses e as avaliações da

atividade fitotóxica de 27 novos triazóis que possuem halogênios nos seus esqueletos moleculares. Destes novos compostos, nove foram sintetizados em seis etapas, enquanto a síntese dos outros 18 foi executada em três etapas.

As atividades fitotóxicas foram avaliadas sobre quatro espécies vegetais: *Cucumis sativus*, *Lactuca sativa*, *Bidens pilosa* e *Allium cepa*. Para todos os compostos foi observada uma considerável atividade inibitória do desenvolvimento das espécies teste e os melhores resultados foram observados para os compostos que possuem dois anéis triazólicos, alguns deles apresentaram atividades inibitórias comparáveis ao 2,4-D, herbicida comercial utilizado como uma referência.

ABSTRACT

The use of chemicals (known as herbicides or weed killers) is currently the most cost efficient and reliable weed control method used by farmers. Although there exist several active ingredients available to control weeds, it is necessary to find new herbicides to overcome weed resistance problems provoked by pressure selection. In addition, due to environmental public concerns modern herbicides should have a favorable combination of properties such as high levels of herbicidal activity, low application rates, crop tolerance, and low toxicity to mammals.

In the search and development of new herbicides as well as other agrochemicals and pharmaceuticals, heterocyclic compounds play an important role. The heterocyclic portion of a compound can produce a beneficial effect in terms of its physicochemical properties, conferring lipophilicity, and solubility values that lay in the optimal range for uptake and bioavailability. Halogenated heterocyclic chemicals, for example, are widely used to manufacture pesticides, pharmaceuticals, dyes, and explosives. These compounds are generally polar and consequently, they are often more environmentally mobile.

Considering the versatility of the “click” chemistry as a promising way to make carbon-carbon bonds and the aforementioned biological activity of heterocycles bearing halogen substituents, it is described in this work the synthesis and the phytotoxic activity evaluation of 27 new triazoles having halogens. Among these new compounds, nine were synthesized in six steps while the synthesis of the others 18 were made in three steps.

The phytotoxic activity was evaluated under four vegetal species: *Cucumis*

sativus, *Lactuca sativa*, *Bidens pilosa* and *Allium cepa*. All compounds showed great development inhibitory activity under the target species and the best results were observed for the compounds having two triazole rings, some of them presented inhibitory activities comparable to 2,4-D, the commercial herbicide used as a reference.

Introdução

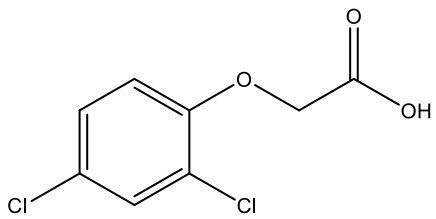
1 - Introdução

O registro mais antigo da utilização de compostos químicos no controle de pragas é atribuído aos sumérios que utilizavam, em 2500 a.C., enxofre para combater insetos. Do ponto de vista histórico, as primeiras substâncias empregadas no controle de pragas (primeira geração de agroquímicos) eram inorgânicas em natureza, possuíam baixíssima seletividade e elevada toxicidade. Além de substâncias inorgânicas, diversos extratos vegetais também eram empregados como meio de controlar pragas agrícolas (Barbosa, 2004). Muitos desses primeiros agroquímicos foram resultados de descobertas acidentais. Por exemplo, em 1882 o professor Millardet, da Academia de Ciências da França, observou que a solução de sulfato de cobre e cal que os fazendeiros da região de Bordeaux utilizavam para borrifar as parreirais à beira da estrada, com o objetivo de evitar que transeuntes apanhassem as uvas, inibia o ataque do fungo míldio sobre esta cultura (Barbosa, 2004). A mistura ficou conhecida como mistura de Bordeaux e foi largamente empregada na França no controle de fungos em plantações de uvas; conhecida no Brasil como “calda bordalesa”, ainda é bastante utilizada na agricultura.

Os primeiros estudos sistemáticos sobre o uso de compostos químicos no controle de pragas agrícolas começaram no início do século XX resultando no desenvolvimento de uma ampla gama de classes de agroquímicos. Desde então os agroquímicos vêm sendo largamente empregados na agricultura visando ao aumento da produtividade agrícola e diminuição dos custos de produção. Uma das definições mais recentes para agroquímicos é: compostos usados na agricultura que seletivamente matam ou inibem o crescimento de pragas agrícolas ou plantas daninhas. Assim, os agroquímicos podem ser classificados em função do controle que exercem: acaricidas (controlam ácaros), fungicidas (utilizado principalmente para eliminar fungos, tanto nas culturas quanto nas sementes), herbicidas (eliminam ou impedem o crescimento de plantas daninhas), inseticidas (eliminam insetos) e raticidas (eliminam ratos, marmotas, toupeiras, esquilos e camundongos) (Velasco e Capanema, 2006).

O aumento da produtividade agrícola , demanda outros fatores, o controle de uma variedade de doenças e pragas, dentre as quais mencionam-se as plantas daninhas (Stetter e Lieb, 2000). Dentre os métodos de controle, o uso

de herbicidas se tornou a técnica mais confiável e de menor custo para se controlar esse tipo de infestação em todo o mundo. Desde a introdução do ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D; **I**, Figura 1) em 1946 por uma equipe de pesquisadores britânicos na estação experimental de Rothamsted, as companhias agroquímicas vêm desenvolvendo vários novos produtos a cada ano (Tomlin, 1994; Börger *et al.*, 2002).



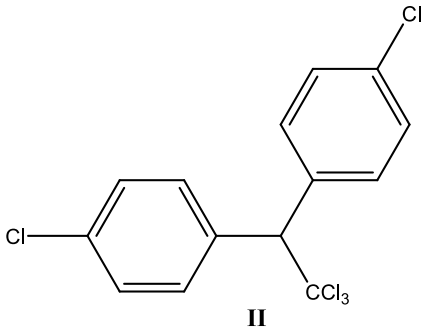
I

Figura 1 – Estrutura do ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D).

Apesar do número de princípios ativos de herbicidas existentes ser em torno de 900, a quantidade de produtos comercializados está na casa dos milhares, já que o mesmo princípio ativo pode ser vendido sob diferentes nomes, formulações ou ainda estar associado a outros ingredientes ativos (Barbosa, 2004). Atualmente, estão disponíveis no mercado brasileiro mais de 200 marcas comerciais de herbicidas (Rodrigues e Almeida, 2005). O consumo destes produtos no país representa 7-9% do consumo total do mundo sendo que o gasto em dólares com eles evoluiu de 546,6 milhões, em 1990, para mais 1,3 bilhão de dólares em 2002 e para mais de 2,5 bilhões em 2011 (IEA, ANDEF, 2012). E a tendência é que este valor continue aumentando uma vez que os pequenos agricultores estão tendo mais acesso às novas tecnologias que antes eram utilizadas exclusivamente por médios e grandes produtores. As vantagens do emprego destes produtos que têm atraído cada vez mais a atenção dos agricultores são: a) a menor dependência da mão-de-obra necessária ao manejo, que tem se tornado escassa e é pouco qualificada; b) o fato de ser mais eficiente mesmo em épocas chuvosas; c) a característica de ser eficiente no controle de plantas daninhas na linha de cultivo e não afetar o sistema radicular das culturas; d) permitir o plantio direto das culturas, inclusive utilizando-se a técnica de cultivo a lanço, dentre outras vantagens (Zimdahl, 2007; Silva e Silva, 2007).

Os agroquímicos comerciais são divididos em quatro classes:

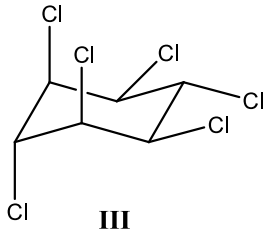
a) organoclorados: o mais conhecido representante dessa classe é o DDT (**II**, Figura 2). O produto comercial é uma mistura dos isômeros do 4,4'-DDT, principal constituinte (70%).



II

Figura 2 – Estrutura do dicloro-difenil-tricloroetano (DDT).

O DDT possui tempo de meia vida relativamente longo, oito anos, devido à força das ligações presentes, C-H, C-C e C-Cl. Outro exemplo de agroquímico organoclorado é o HCH (hexaclorociclo-hexano, **III**, Figura 3). Apesar do produto comercial ser uma mistura constituída por até sete isômeros, para muitos insetos apenas o isômero γ é tóxico, cerca de 50.000 a 100.000 vezes a mais que os outros.



III

Figura 3 – Estrutura do γ-hexaclorociclo-hexano (HCH).

b) organofosforados: esta classe de compostos foi desenvolvida numa tentativa de se substituir os organoclorados, persistentes no meio ambiente e que se bioacumulavam. Apesar da maior toxicidade dos organofosforados à época da proposta da utilização desses compostos como substitutos dos organoclorados a única alternativa naquele tempo era essa. Devido ao fato de serem menos persistentes era necessário um maior número de aplicações o que encarecia o processo. Os representantes dessa classe mais utilizados hoje são:

malation (**IV**), paration (**V**), dissulfoton (**VI**), diazinon (**VII**), metamidofós (**VIII**), diclorvos (**IX**) e glifosato (**X**).

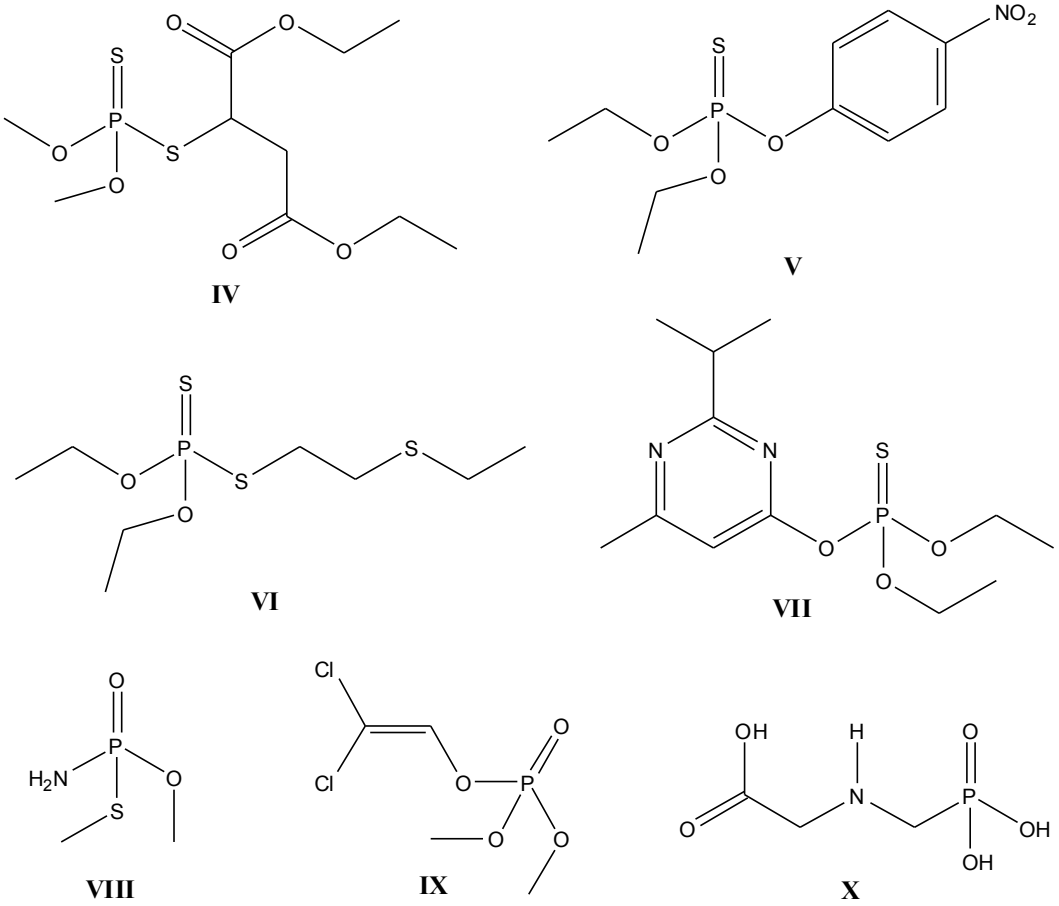


Figura 4 - Exemplos de agroquímicos organofosforados.

c) carbamatos: o uso de carbamatos como pesticidas está relacionado à espécie *Physostigma venenosum* que era utilizada por nativos africanos em julgamentos para se comprovar a inocência dos réus. Os acusados ingeriam o extrato aquoso dessa planta. O composto responsável pela atividade tóxica, a fisostigmina (**XI**, Figura 5), foi isolado em 1864 e teve sua estrutura elucidada em 1925.

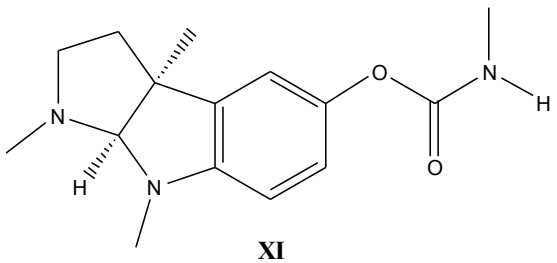
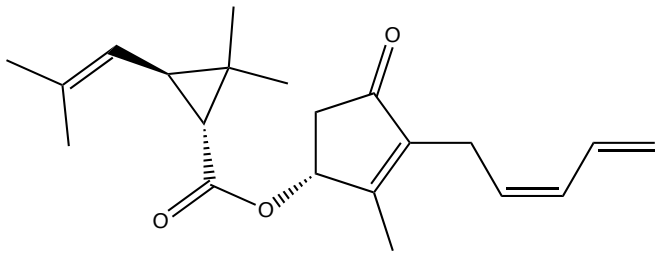


Figura 5 – Estrutura da fisostigmina.

d) piretróides: o termo piretro é utilizado para designar um inseticida que foi muito utilizado no Cáucaso e no Irã (Pérsia) obtido pela trituração de flores secas pulverizadas de plantas do gênero *Chrysanthemum cinerariaefolium*. Recentemente as plantas desse gênero foram transferidas para o *Tanacetum*. Apesar do piretro estar presente em todas as partes da planta sua maior concentração está nas flores secas que chegam a possuir de 1 a 2% em massa desses compostos. O estudo da composição química do piretro foi iniciado nos primeiros anos do século XX e resultou na identificação de seis compostos estruturalmente relacionados e genericamente denominados de piretrinas, um exemplo é a piretrina I (**XII**, Figura 6).



XII

Figura 6 – Estrutura da piretrina I.

As piretrinas não tiveram aplicação na agricultura devido à foto-instabilidade, contudo são letais contra uma grande variedade de insetos, assim, foram desenvolvidos os piretróides que são análogos sintéticos foto-estáveis (Barbosa, 2004).

Com os recentes avanços nos campos da química, da bioquímica e da biologia tem-se conseguido obter agroquímicos cada vez mais potentes, o que implica em uma menor quantidade utilizada dos princípios ativos. Na Tabela 1, p. 6, está representada a variação na taxa de aplicação de herbicidas ocorrida no século XX (Barbosa, 2004).

Tabela 1: Variação da quantidade de herbicidas utilizados na agricultura ao longo do século XX

Década	Produto	Dose (g/ha*)
1900	Metaborato de sódio	1.900.000-5.000.000
1910	Clorato de sódio	22.000-600.000
1930	2-Metil-4,6-dinitrofenol	11.000
1940	Ácido (4-cloro-2-metilfenóxi)acético	1.000-2.000
1960	Trifluralina	500-1.000
1980	Fluazifope de butila	250
1980	Sulfoniluréias	2-5

* Um hectare (ha) corresponde a 10.000 m^2.

No entanto, o uso contínuo de herbicidas em áreas de monocultivo tem levado ao crescente aparecimento, no nível mundial, de biótipos de plantas daninhas tolerantes e resistentes a esses herbicidas, o que tem ocasionado um aumento significativo dos custos de produção e problemas graves de contaminação do ambiente (Macías *et al.*, 2000; Beckie, 2006; HEAP, 2012).

A definição do que é uma planta daninha não é trivial. Esta definição está relacionada à atividade humana. Uma planta que é útil ao homem em um determinado momento pode se tornar indesejável em outro (Zimdahl, 2007). Exemplo disso é a presença da aveia na cultura do trigo e do milho no cultivo da soja. Dessa maneira, uma espécie só deve ser considerada daninha se estiver direta ou indiretamente prejudicando a atividade humana. Num cultivo, por exemplo, uma espécie daninha é toda aquela que afeta o processo de colheita, a produtividade e, ou, a qualidade do produto. Além dos prejuízos citados, estas espécies podem ainda intoxicar animais que se alimentam de pastagens, e até parasitar outras espécies vegetais (Zimdahl, 2007, Silva e Silva, 2007). Toda essa interferência justifica o alto valor dispendido no seu controle: cerca de 26% do custo de produção de uma lavoura são devidos à presença de ervas daninhas (Brandão, 1958).

As plantas daninhas podem ser divididas em comuns e verdadeiras. As comuns são aquelas que não sobrevivem em condições adversas, um exemplo é o caso já citado do plantio rotacional de milho e soja. Já as ervas daninhas verdadeiras são caracterizadas por não terem sido melhoradas geneticamente,

por serem muito resistentes a doenças e pragas, por não apresentam germinação uniforme, por produzirem grande número de sementes por planta o que facilita sua rápida disseminação pelo vento, pela água, pelos animais (principal forma de dispersão do picão-preto, *Bidens pilosa*) e por permanecerem dormentes por um longo período mesmo sob condições adversas (algumas espécies não perdem sua capacidade germinativa mesmo quando submersas na água ou mesmo tendo passado pelo trato digestivo de animais, como é o caso da *Convolvulus arvensis* (Silva e Silva, 2007), outras espécies podem permanecer dormentes por até 38 anos (Zimdahl, 2007; Klingman *et al*., 1982). As ervas daninhas verdadeiras ainda germinam a grandes profundidades, o que é muitas vezes a causa do insucesso do controle por aplicação de herbicidas. Elas também apresentam rápido desenvolvimento e ainda possuem mecanismos alternativos de reprodução (Beloto, 1998; Silva e Silva, 2007).

Além do controle químico, pelo uso de herbicidas, as plantas daninhas também podem ser controladas utilizando-se métodos preventivo, cultural, biológico, mecânico e físico (Vencil *et al*., 2011). Estes métodos abrangem uso de técnicas de complexidades variadas que abrangem desde estratégias rudimentares, como a retirada das plantas invasoras com as mãos e a inundação de terrenos para asfixiar as plantas invasoras, até técnicas mais sofisticadas, como o emprego de equipamentos de micro-ondas para exterminar suas sementes do solo (Deuber, 1992).

Além do aumento dos biótipos de ervas daninhas resistentes, o que demanda o uso de herbicidas mais eficientes, o crescente interesse da opinião pública pela questão ambiental também tem levado ao desenvolvimento de agroquímicos ambientalmente mais benignos, com tempos de persistência no ambiente mais curtos (Gressel, 2009). A essas características mencionadas somam-se outras que são desejáveis aos novos compostos como: baixa toxicidade aos mamíferos, alta especificidade, aplicação em baixas concentrações e rápida degradação pelos micro-organismos presentes no solo. Atualmente, as estratégias empregadas na obtenção de novos agentes químicos utilizados no controle de pragas são muito semelhantes às empregadas na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos (Short, 2005) sendo as três principais:

a) a avaliação sistemática (*screening*) de grande número de compostos sintéticos e subsequente otimização da estrutura dos compostos mais promisores de modo a maximizar a atividade herbicida (Kropff e Walter, 2000). Esta estratégia é a mais utilizada pelas companhias agroquímicas;

b) síntese de novos herbicidas que sejam inibidores específicos de etapas chave do processo metabólico. Esta estratégia utiliza dados de estrutura e atividade associados a cálculos teóricos (Lein *et al*., 2004);

c) emprego de metabólitos secundários produzidos por plantas e outros organismos. Estes compostos podem ser utilizados diretamente como agroquímicos ou ainda como modelos para o desenvolvimento de novos princípios ativos que, em muitos casos, apresentam diferentes mecanismos de ação quando comparados aos produtos já disponíveis no mercado (Copping, 1996; Godfrey, 1994). A desvantagem dessa última estratégia é que a preparação destes derivados em uma escala maior, necessária para os testes em casas de vegetação e em campo, é, em muitos casos, difícil e de custo elevado (Macías *et al.*, 2006).

Heterociclos contendo um átomo de nitrogênio são abundantes na natureza além de serem de grande relevância biológica já que são subunidades estruturais em diversos produtos naturais como vitaminas, hormônios, antibióticos, alcalóides e também estão presentes em fármacos, herbicidas, corantes, dentre outros compostos (Pholshettiwar e Varma, 2008). Representantes de destaque desta classe são a quinolina e seus derivados, devido a suas importâncias farmacológicas assim como seus amplos espectros de atividades biológicas (Thomas *et al*., 2010). Algumas das atividades biológicas relatadas na literatura para esses compostos são: antitumoral (Moret *et al*., 2009; Rashad *et al.*, 2010), antifúngica (Musiol *et al.*, 2010), antibacteriana (Kategaonkar *et al.*, 2010), antifilariose (Chhajed *et al.,* 2010), antimalárica (Guantai *et al.*, 2010), inibidora da HIV integrasse (Polanski *et al*., 2006), antituberculose (Candéa *et al*., 2009; Lilienkampf *et al.,* 2009), herbicida (Jampilek *et al.,* 2009; Musiol *et al.*, 2008), dentre outras.

Muitas vezes os anéis heterocíclicos presentes em substâncias bioativas constituem parte do grupo farmacofórico, ou seja, a parte da substância responsável pela sua atividade, ou parte da atividade biológica (Lednicer e Mitscher, 1980). Dois exemplos são os metabólicos de origem vegetal DIBOA

(**XIII**) e DIMBOA (**XIV**) (Figura 7). O primeiro foi isolado em 1959 enquanto que o segundo foi relatado em 1962 e, desde então, estes compostos e seus derivados têm atraído a atenção de diversos pesquisadores (Virtanen e Hietala, 1959; Hamilton *et al*., 1962). Estes ácidos hidroxâmicos são importantes aleloquímicos de plantas das famílias Acanthaceae, Rannunculaceae, Scrophulariaceae e Poaceae (Sicker *et al*., 2004) e, assim como seus produtos de degradação, possuem diversas atividades biológicas, dentre elas: antimicrobiana, fagorrepelentes (*antifeedants* - substâncias naturais que interrompem o pastejo de insetos), inseticida e fitotóxica (Escobar *et al*., 1999; Wolf *et al.*, 1985).

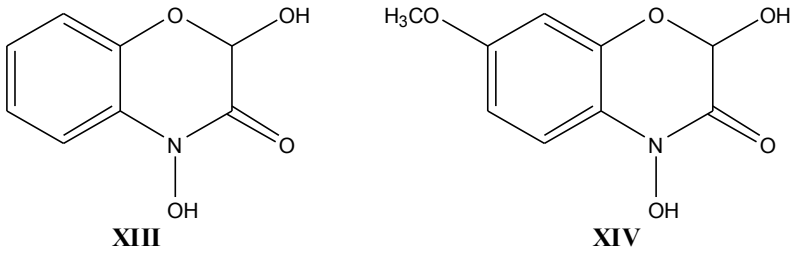


Figura 7: DIBOA (**XIII**) e DIMBOA (**XIV**).

Dentre os sistemas heterocíclicos mais estudados encontram-se os triazóis, que têm despertado muito interesse pelo fato de possuírem um vasto campo de aplicações que vão desde usos como explosivos até como fármacos e agroquímicos. Como exemplo de atividades biológicas relatadas para os compostos que apresentam o anel 1,2,4-triazólico, que é o grupo farmacofórico, tem-se: antibacteriana, antifúngica, antitumoral, sedativa e estimulante do sistema nervoso central (Pholshettiwar e Varma, 2008).

Compostos contendo o anel 1,2,3-triazólico são também de grande relevância na química medicinal pois, além de corresponderem ao grupo farmacofórico (Manetsch, *et al.*, 2004; Whiting *et al.*, 2006), são também utilizados em estratégias de acoplamento de duas ou mais substâncias de interesse. Outra característica do núcleo 1,2,3-triazólico é o fato de apresentar propriedades físico-químicas semelhantes ao grupo amida sendo um bioisóstero deste (Kolb e Sharpless, 2003). Algumas das atividades biológicas relatadas para os derivados 1,2,3-triazólicos são: antibacteriana (Thomas *et al.*, 2010; Gallardo *et al.,* 2007; Boechat *et al.,* 2011), citotóxica (Anjos *et al.*, 2009),

antitumoral (Cafici *et al.,* 2008; Kamal *et al.,* 2008), antiprotozoária (Bakunov *et al.,* 2010; Carvalho *et al.,* 2010), antifúngica (Pore *et al.,* 2006; Aher *et al.,* 2009), antimalárica (Guantai *et al.,* 2010), tripanossomicida (Silva *et al*., 2008), dentre outras. Todos os triazóis são de origem sintética e não há indicações, até o momento, de que estes heterociclos possam ser encontrados na natureza (Melo *et al.,* 2006).

Além das atividades descritas anteriormente, os triazóis, também apresentam propriedades de interesse para a agroquímica. Por exemplo, os compostos apresentados na Figura 8 (juntamente com seus respectivos valores de CI_{50}) inibem a enzima que converte o IGP (**XVIII**) (imidazol glicerol fosfato) em IAP (**XIX**) (imidazol acetil fosfato) (Figura 8), etapa fundamental na biossíntese da histidina. Compostos com este tipo de atividade apresentam uma considerável atividade fitotóxica (Mori *et al.,* 1995).

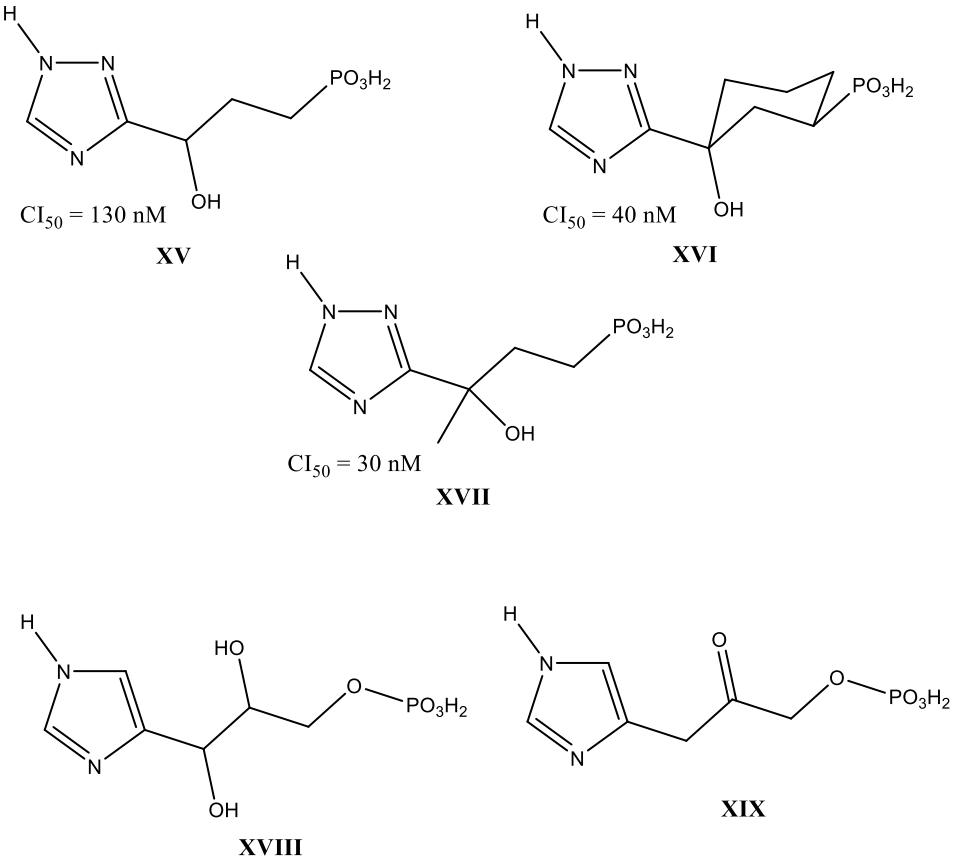
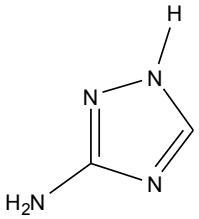


Figura 8 - Inibidores enzimáticos IRL 1695 (**XV**), IRL 1803 (**XVI**) e IRL 856 (**XVII**). Imidazol glicerol fosfato (IGP) **XVIII** e imidazol acetil fosfato (IAP) **XIX**.

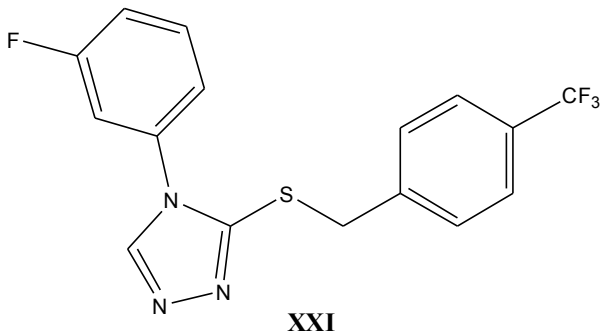
O composto 3-amino-1,2,4-triazol (**XX**), Figura 9, é outro exemplo de substância que apresenta núcleo triazólico que, além da atividade herbicida (Meister, 1992), também possui atividade inseticida. Em um experimento de exposição à espécie de mosca *Drosophila melanogaster*, por 12 horas, este composto inibiu 96% a atividade da catalase nos machos dessa espécie (Samis *et al.*, 1972).



XX

Figura 9 – Estrutura do 3-amino-1,2,4-triazol.

Yamada e colaboradores (2002) sintetizaram alguns triazóis e avaliaram suas atividades branqueadoras sobre a espécie teste alface. Substâncias apresentando este tipo de atividade interferem na formação de carotenoides coloridos, que desempenham um papel fundamental nas plantas pela fotoproteção da clorofila contra a destruição foto-oxidativa pelo oxigênio singleto. O alvo dos compostos branqueadores é a enzima fitoeno dessaturase envolvida na rota biossintética dos carotenoides. Este grupo de pesquisadores sintetizou vários compostos sendo o melhor resultado encontrado para o derivado fluorado (**XXI**), Figura 10 (Yamada *et al.*, 2002):

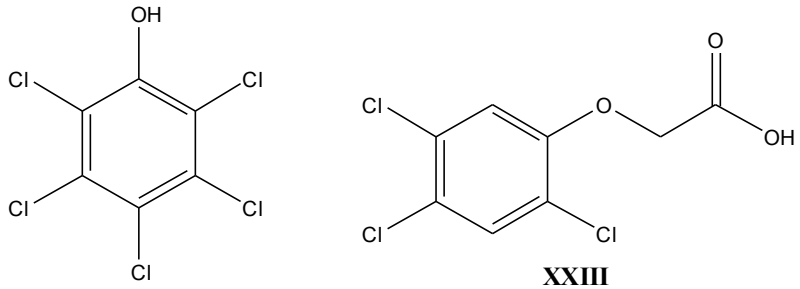


XXI

Figura 10 – Triazol branqueador sintetizado por Yamada e colaboradores.

Derivados halogenados, como exemplificado na Figura 10, possuem papel de destaque no tocante à pesquisa e desenvolvimento de novos agroquímicos. Por exemplo, os herbicidas halogenados são os agroquímicos

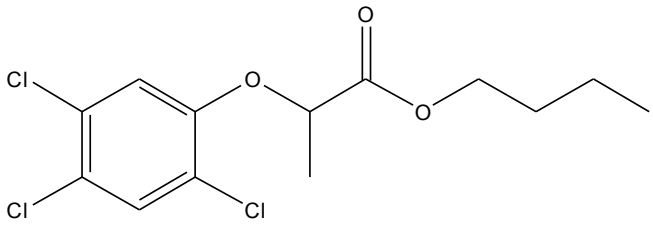
mais antigos e, até hoje, largamente empregados na agricultura. Como já foi mencionado, o primeiro herbicida produzido em escala industrial foi o 2,4-D (**I**) durante o programa de armas químicas e biológicas da Segunda Guerra Mundial. Mais tarde, na Guerra do Vietnã, este herbicida foi utilizado juntamente com o pentaclorofenol (**XXII**) e o 2,4,5-T (**XXIII**) (Figura 11) como agente desfolhante das florestas vietinamitas, constituindo o Agente Laranja (LeBaron *et al*., 2008).



XXII **XXIII**

Figura 11 – Estruturas do pentaclorofenol (**XXII**) e 2,4,5-T (**XXIII**).

O 2,4-D (Figura 1, p. 2) é um herbicida sistêmico, absorvido pela raiz, que mimetiza a auxina aumentando a produção de etileno, provocando divisão celular descontrolada e danificando, assim, o tecido vascular da planta. Esse composto pertence à classe dos ácidos clorofenóxidos que são importantes agroquímicos utilizados largamente na agricultura, no controle de plantas daninhas e em áreas de reflorestamento. Atualmente, um dos derivados clorofenóxidos mais utilizados na agricultura industrial é o Silex (**XIV**); (Figura 12, Ding *et al.*, 2000).



XXIV

Figura 12 – Estrutura do silex.

Há, ainda, os derivados da uréia, como as sulfoniluréias que possuem pelo menos um átomo de halogênio e são muito empregadas na agricultura comercial no controle de dicotiledôneas e gramíneas invasoras (Guibiao, 2006).

Um dos representantes mais conhecido desta classe é o diuron (**XXV**; Figura 13), utilizado como inibidor da germinação de gramíneas e dicotiledôneas em diversas culturas, principalmente de cereais, além de ser empregado para controlar o crescimento de ervas daninhas em áreas não cultivadas como nas regiões adjacentes às rodovias, ferrovias e parques (Tixier, 2001). Dois últimos exemplos de herbicidas halogenados são os derivados da triazina (**XXVI** e **XXVII**; Figura 13), extensivamente utilizados na agricultura como herbicidas seletivos emergenciais (Wei, 2009; LeBaron *et al*., 2008).

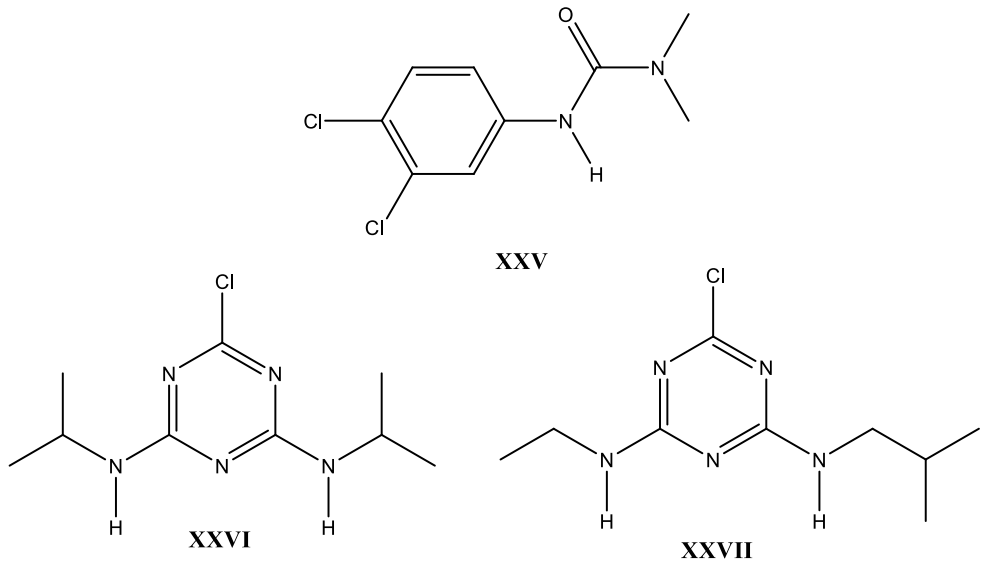
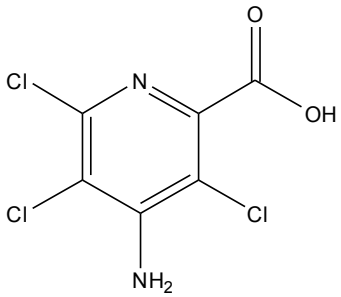


Figura 13 – Estruturas do diuron (**XXV**) e derivados da triazina: prometrina (**XXVI**) e terbutrina (**XXVII**).

Núcleos heterocíclicos halogenados estão presentes numa grande variedade de pesticidas, fármacos, corantes e explosivos. Estes compostos são, geralmente, mais polares que seus análogos homocíclicos e possuem um menor coeficiente de partição octanol-água. Consequentemente, eles se disseminam mais facilmente no meio-ambiente. Um exemplo de representante desta classe é o picloram (**XXVIII**; Figura 14, p. 14), um herbicida de larga aplicação utilizado no controle de plantas daninhas, arbustos e outras espécies vegetais. O picloram é muito solúvel em água e, por isso, é facilmente lixiviado do solo contaminando as fontes naturais de água potável (Ramanand *et al.*, 1993).



XXVIII

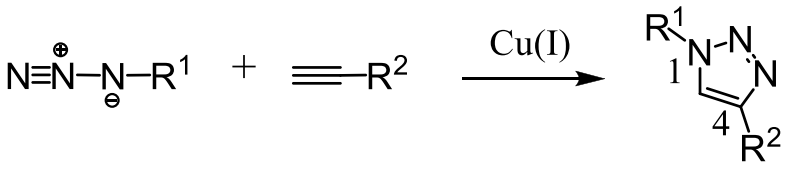
Figura 14 – Estrutura do picloram.

Nos últimos 30 anos, tem-se observado um grande aumento na pesquisa e no desenvolvimento de agroquímicos halogenados. As principais vantagens da utilização desses compostos são: o fato de tornarem algumas culturas economicamente viáveis, a sua eficácia e, como consequência desta última, o fato de serem mais benignos ao meio ambiente e ao ser humano, uma vez que são aplicados em baixa concentração. Observa-se ainda um aumento do número de produtos comerciais contendo mais de um tipo de halogênio. Previsões apontam que os novos agroquímicos apresentarão um número cada vez maior de átomos de flúor, sendo que os herbicidas, por exemplo, apresentarão de três a quatro átomos desse elemento além de outros substituintes halogenados (Jeschke, 2010). Estudos de correlação entre estrutura e atividade evidenciaram ainda que moléculas que possuem os grupos CHF_2O- ou CF_3O- são potencialmente eficazes como herbicidas (Jeschke, 2010).

Em um universo com uma infinidade de moléculas com potencial atividade biológica, o que tem se buscado atualmente é a obtenção de compostos fáceis de serem sintetizados e com eficiência biológica pelo menos equivalente à dos produtos já em utilização. É neste contexto que se introduz o conceito de química “click” com o propósito de acelerar descobertas de novas substâncias com propriedades úteis, principalmente com aplicações farmacológicas e na área de materiais. K. Barry Sharpless foi quem propôs este conceito, em 2001, para descrever reações termodinamicamente favoráveis, de fácil execução e que forneçam os produtos com altos rendimentos, sendo, portanto, de grande aplicabilidade. Outros requisitos dessas reações são: serem modulares, fornecerem produtos secundários inofensivos e facilmente removíveis por métodos não cromatográficos, serem estéreo-específicas, mas não necessariamente enantio-específicas, as condições do meio e os reagentes

devem ser simples, o solvente a ser utilizado deve ser benigno ao meio ambiente, como a água, ou ser de fácil remoção, e o produto deve ser de fácil isolamento (Sharpless *et al.*, 2001). Alguns exemplos de reações que pertencem a esta categoria são: cicloadições 1,3-dipolares, substituições nucleofílicas (especialmente reações de abertura de anéis tais como epóxidos, aziridinas entre outros), química de compostos carbonílicos que não envolvam reações aldólicas, adições a ligações múltiplas carbono-carbono, entre outros (Moses e Moorhouse, 2007).

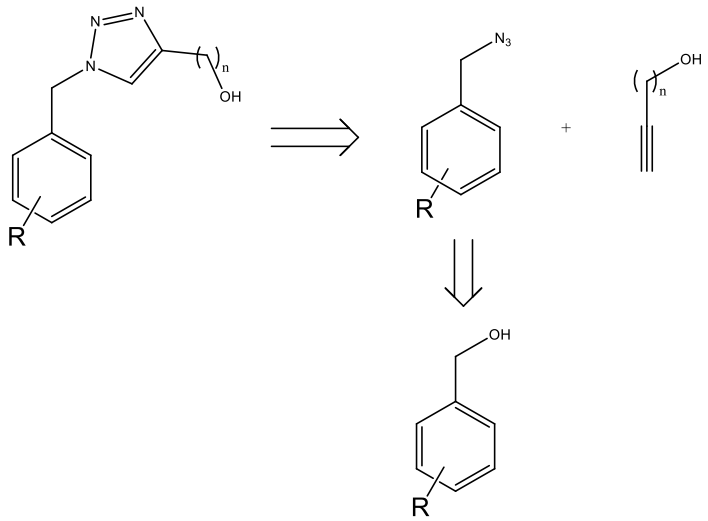
De todas as reações que ascenderam à categoria de reações “click”, a cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, reação entre um alcino e uma azida gerando triazóis, catalisada por Cu(I), é considerada o exemplo perfeito de reação “click”, conforme o Esquema 1. Além de obedecer aos pré-requisitos de uma reação “click”, citados anteriormente, esta reação apresenta a conveniência de se utilizar como reagentes alcinos e azidas funcionalizados. Ela é régio-específica gerando exclusivamente o isômero 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído. Esta síntese, de tão usual, ficou conhecida como a reação “click” ou CuAAC (reação de cicloadição (C) entre um alcino (A) e uma azida (A), catalisada por cobre (Cu)).



Esquema 1 - A reação “click” ou CuAAC.

Proposta de trabalho

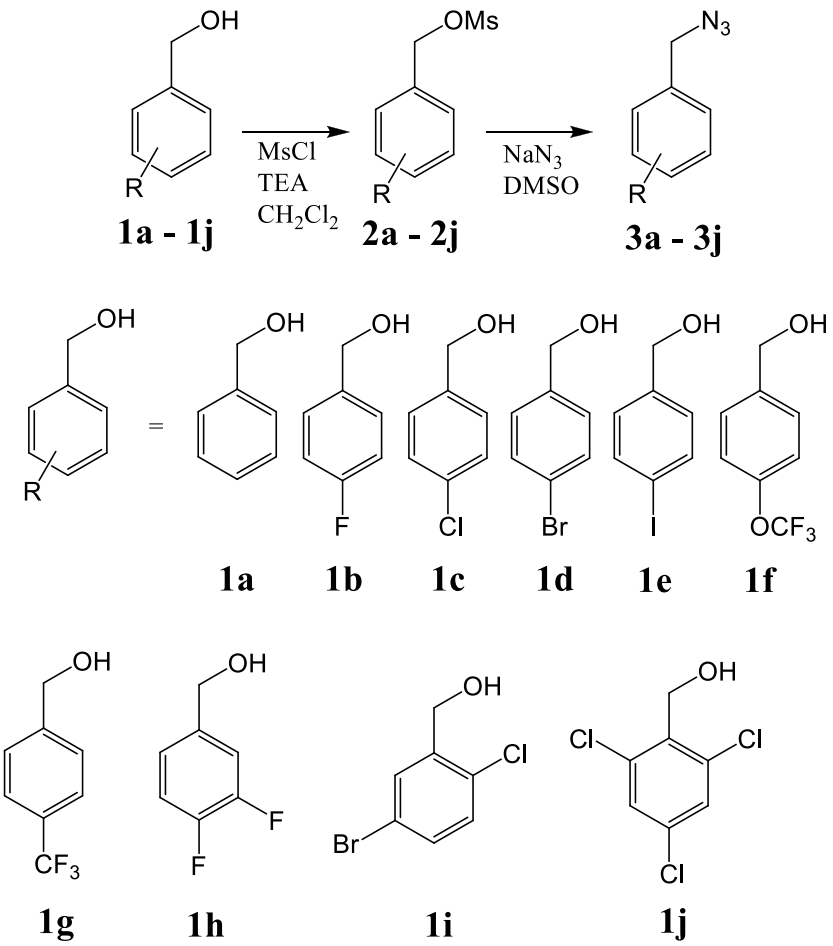
Considerando-se a demanda atual por novos agroquímicos mais eficientes e que, portanto, sejam utilizados em uma menor concentração, além de serem obtidos por meio de reações rápidas, simples, reprodutíveis e com elevado rendimento e levando-se em conta, ainda, a atividade herbicida dos heterociclos, dos derivados halogenados e a versatilidade da reação "click", tem-se como objetivo deste trabalho a síntese de derivados triazólicos inéditos que possam atuar como agroquímicos, especialmente como herbicidas. A síntese destes novos derivados triazólicos foi planejada conforme a retrossíntese representada no Esquema 2, a seguir:



Esquema 2: Proposta de retrossíntese dos triazóis planejados.

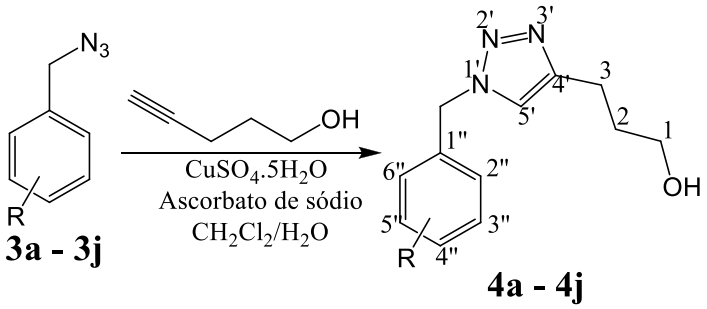
Assim, os triazóis foram obtidos a partir da ciclo-adição 1,3-dipolar de Huisgen entre alcinos e azidas, catalisada por Cu(I). Os alcinos e álcoois utilizados foram de origem comercial.

Inicialmente foram obtidas dez azidas a partir dos álcoois comerciais (Esquema 3, p. 17) em duas etapas: uma mesilação (Creary e Underiner, 1985) seguida de uma substituição nucleofílica bimolecular com a azida de sódio (Hosoya *et al.*, 2009).



Esquema 3 - Rota geral para obtenção das azidas a partir dos álcoois benzílicos.

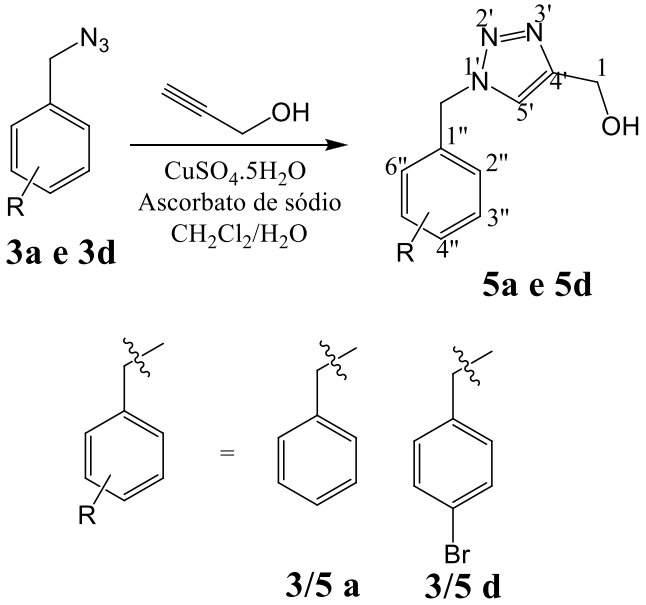
Após a síntese das dez azidas, foi realizada a outra etapa desta primeira rota de síntese, a reação "click" entre cada azida e o pent-4-in-1-ol, Esquema 4 (Iehl *et al.,* 2008), o que conduziu aos dez triazóis desejados.



Esquema 4 - Reação de obtenção dos triazóis **4a** – **4j**.

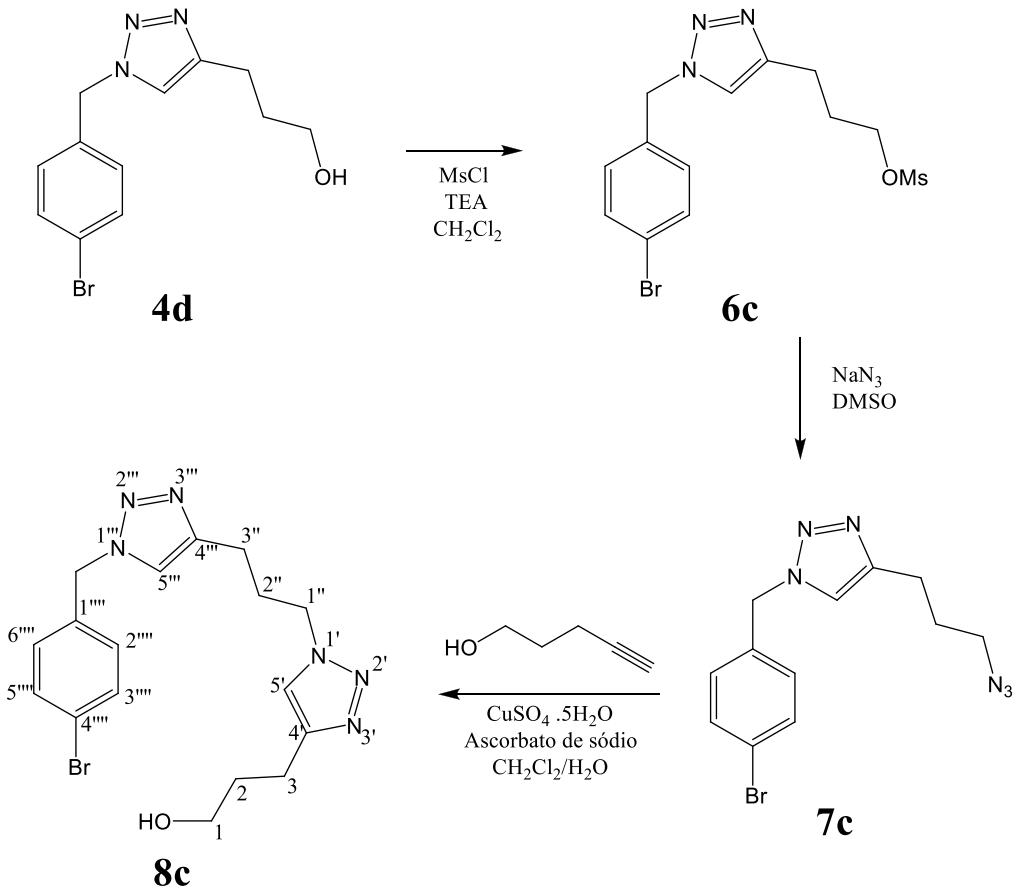
Além dos derivados obtidos a partir da reação "click" utilizando-se como alcino o 1-pentinol, foram sintetizados dois compostos análogos, usando-se

como alcino o propinol. Estes dois alcinos foram utilizados com o objetivo de se avaliar a influência do tamanho da cadeia do alcino na atividade biológica do produto final. Para isso, foram utilizados somente o álcool benzílico e o álcool 4-bromobenzílico (Esquema 5).



Esquema 5 - Reação de obtenção dos triazóis **5a** e **5d**.

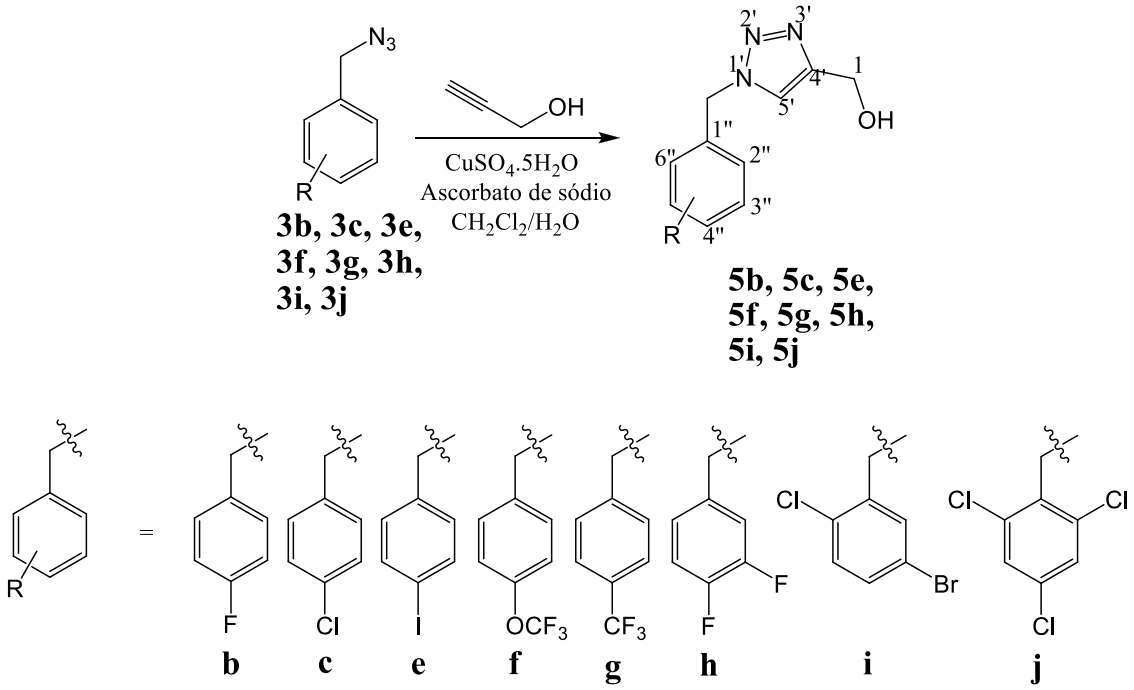
Além destes derivados contendo apenas um anel triazólico, planejou-se também a síntese de um derivado contendo dois anéis triazólicos. Este produto foi obtido a partir do triazol **4d** sintetizado anteriormente. A síntese deste novo produto teve por objetivo comparar a atividade biológica de um composto contendo um anel triazólico (**4d**) com outro contendo dois anéis, **8c** (Esquema 6, p. 19).



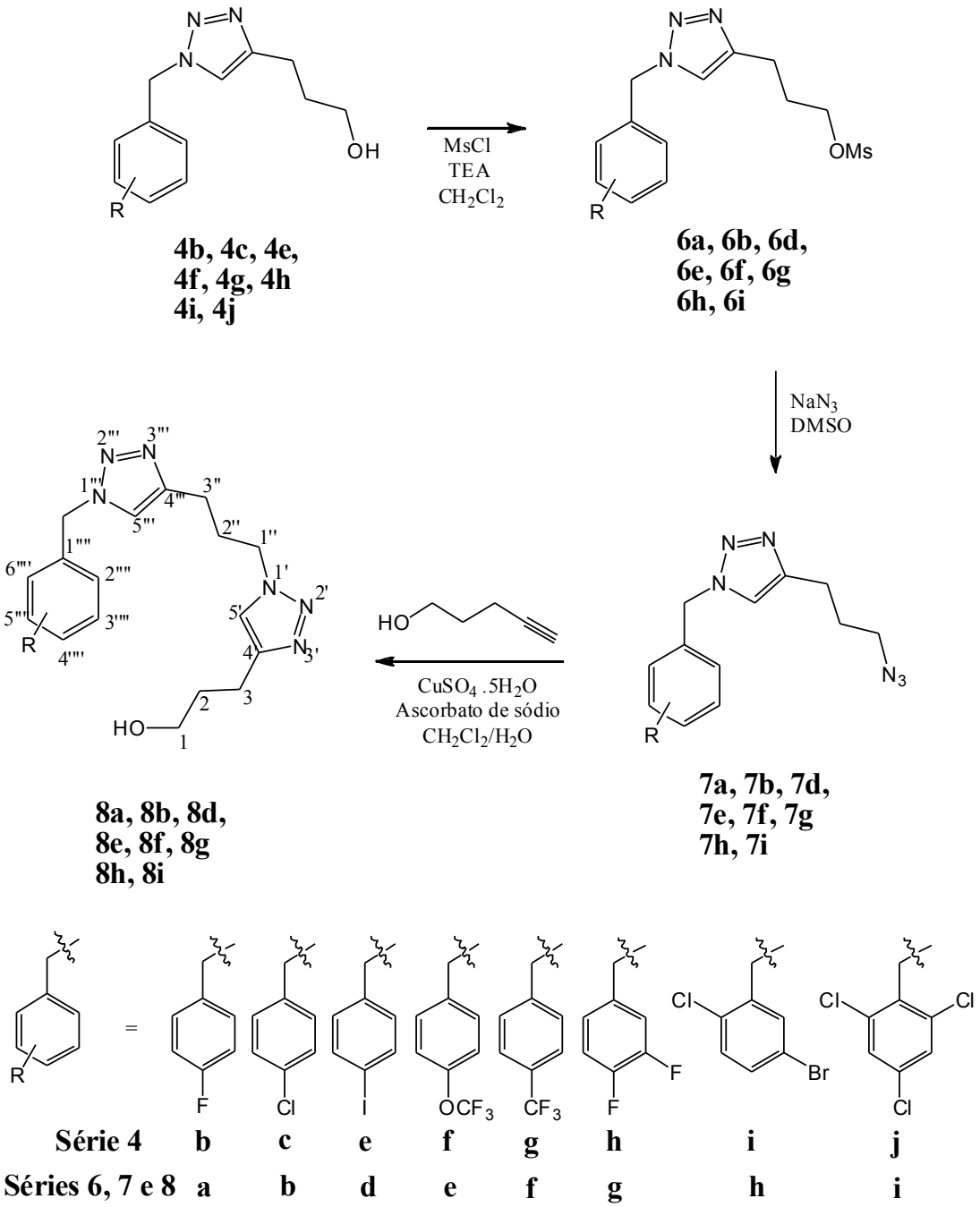
Esquema 6 - Rota de obtenção de **8c**.

Os compostos sintetizados foram caracterizados por meio de técnicas espectrométricas como RMN, EM e IV. As possíveis atividades biológicas dos compostos sintetizados foram testadas na Universidade Federal de Viçosa sob a coordenação do Prof. Dr. Róbson Ricardo Teixeira.

Os triazóis **4a** – **4j**, **5a**, **5d** e **8c** sintetizados na primeira parte deste trabalho apresentaram considerável atividade herbicida sobre as espécies testes avaliadas. Assim, como continuidade do trabalho, foi proposta a síntese dos demais derivados triazólicos a partir do propinol (Esquema 7, p. 20), além dos outros derivados com dois anéis triazólicos (Esquema 8, p. 21) para confirmação dos resultados preliminares.



Esquema 7 - Reação de obtenção dos triazóis **5b**, **5c**, **5e**, **5f**, **5g**, **5h**, **5i** e **5j**.



4b, 4c, 4e, 4f, 4g, 4h 4i, 4j

6a, 6b, 6d, 6e, 6f, 6g 6h, 6i

7a, 7b, 7d, 7e, 7f, 7g 7h, 7i

8a, 8b, 8d, 8e, 8f, 8g 8h, 8i

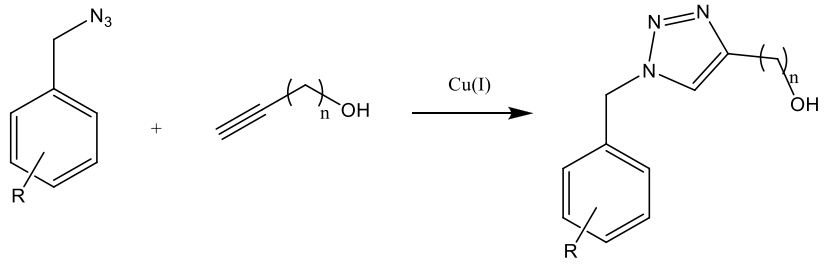
Série 4	**b**	**c**	**e**	**f**	**g**	**h**	**i**	**j**
Séries 6, 7 e 8	**a**	**b**	**d**	**e**	**f**	**g**	**h**	**i**

Esquema 8 - Rota de obtenção de **8a**, **8b**, **8d**, **8e**, **8f**, **8g**, **8h** e **8i**.

Resultados e discussão

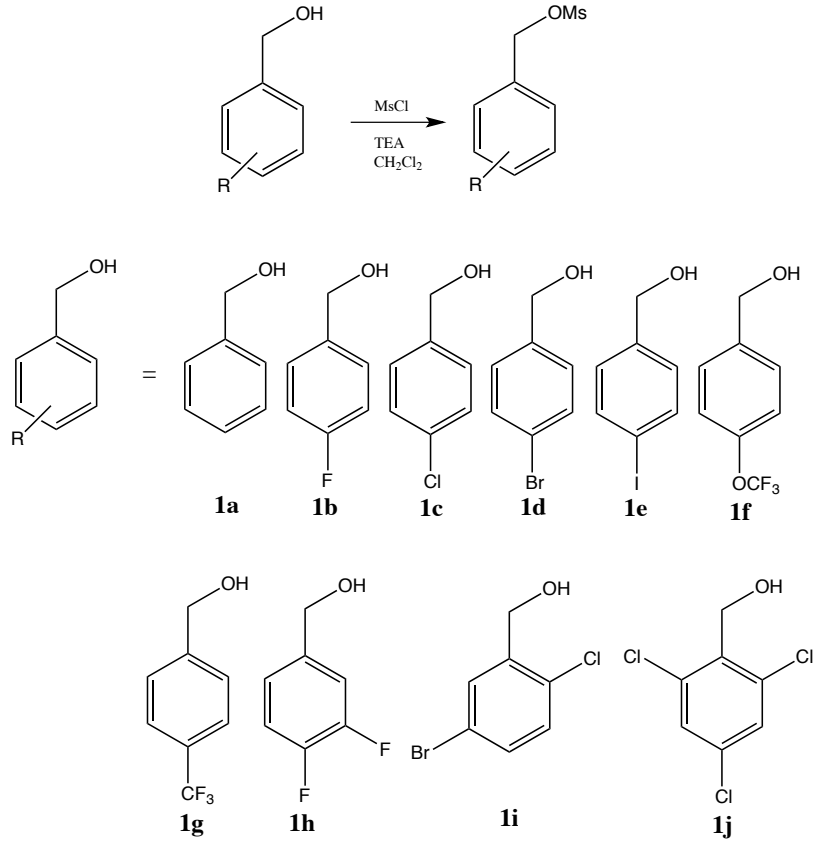
3.1 Síntese dos derivados triazólicos

A rota de síntese proposta para a obtenção dos triazóis teve como etapa chave a reação “click”, mais especificamente a cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, catalisada por Cu(I), entre alcinos e azidas, conforme representado no Esquema 9.



Esquema 9: Reação geral para obtenção dos triazóis.

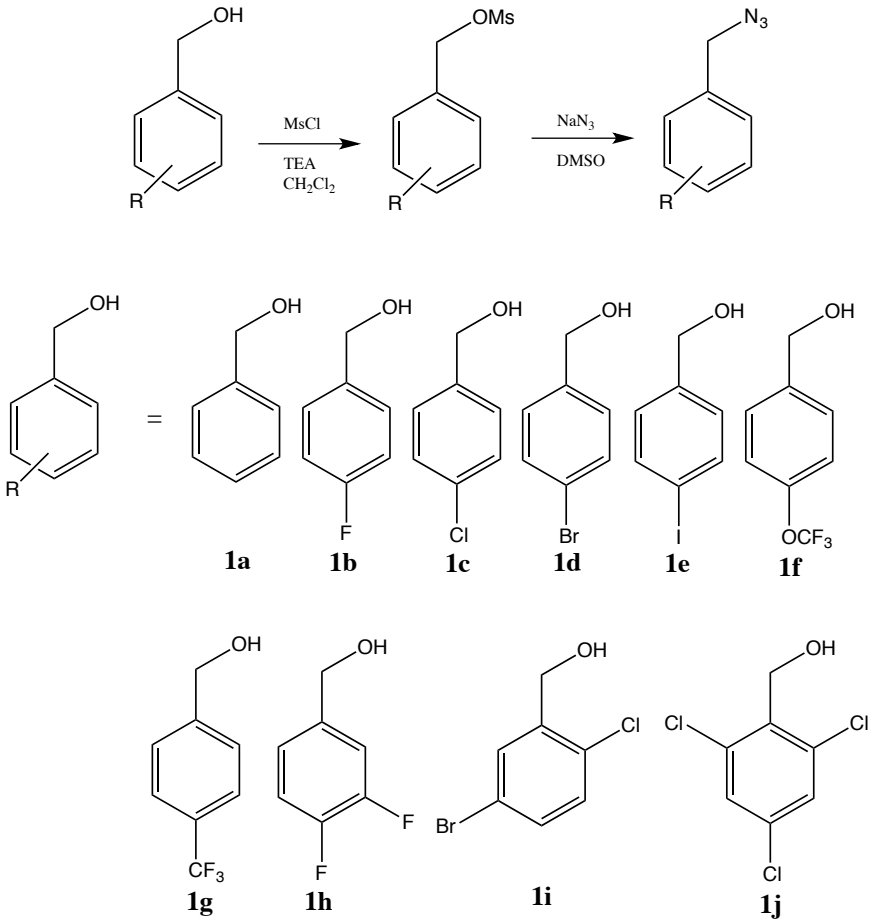
Inicialmente foram obtidas as azidas orgânicas a partir dos álcoois benzílicos comerciais em duas etapas. A primeira consistiu na mesilação dos álcoois benzílicos comerciais conforme representado no Esquema 10.



Esquema 10: Reação geral para obtenção dos derivados mesilados.

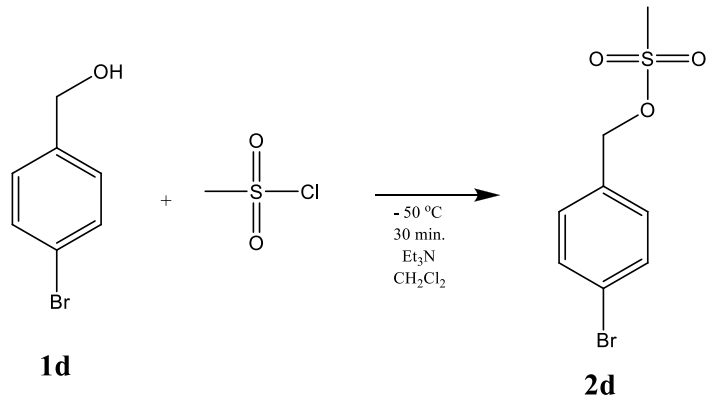
Os álcoois, usualmente, não sofrem ataque de um nucleófilo liberando o grupo hidroxila em reação do tipo S_N2. Para contornar este problema existem várias técnicas que são empregadas. Uma das mais antigas consiste em utilizar o reagente de Lucas (solução de $ZnCl_2$ e HCl) em que o catalisador, o cloreto de zinco, complexa-se com a hidroxila tornando-a um melhor grupo abandonador. A hidroxila de um álcool também pode ser protonada fornecendo, assim, como grupo abandonador, uma molécula de água, sendo o H_2SO_4 ou o H_3PO_4 os ácidos geralmente utilizados nesta abordagem. Outra estratégia para transformar um composto hidroxilado em um melhor reagente para uma reação do tipo S_N2 é converter este composto em um haleto de alquila. Para isso existem inúmeras alternativas como reagir o composto hidroxilado com HBr, HCl, $SOCl_2$, PBr_3, PCl_3, $POCl_3$, dentre outras. Uma das estratégias clássicas mais utilizadas, contudo, consiste em reagir o composto hidroxilado com cloreto de mesila ou cloreto de tosila. O mesilato ou tosilato formados nestes casos são melhores grupos abandonadores pois são estabilizados por ressonância (March e Smith, 1984). Algumas estratégias mais elaboradas, como a reação de Mitsunobu, fazem uso da trifenilfosfina e o azodicarboxilato de dietila (DEAD), ou o azodicarboxilato de diisopropila (DIAD), para tornar a hidroxila um melhor grupo abandonador (Mitsunobu e Yamada, 1967). Esta última estratégia é amplamente empregada em síntese orgânica para promover reações de lactonização (Junior *et al*., 2007) e reações de formação de anéis de três membros (Bisol e Sá, 2007), por exemplo.

Devido à facilidade de execução da reação com cloreto de mesila, e também à disponibilidade deste reagente no laboratório, ela foi escolhida como primeira tentativa para se substituir o grupo hidroxila pelo grupo azida (Esquema 11, p. 24).



Esquema 11: Reação geral de obtenção das azidas.

Inicialmente, realizou-se a mesilação do álcool 4-bromobenzílico a fim de serem estabelecidas as condições apropriadas para a reação. O produto desta tentativa, o 4-bromobenzilmetanossulfonato, foi obtido com 99% de rendimento após 30 minutos de reação, confirmando, assim, que a escolha da estratégia utilizada foi adequada (Esquema 12).



Esquema 12: Reação otimizada para a obtenção de **2d**.

Dessa maneira, com o método otimizado, foram sintetizados os outros derivados metanossulfonatos. Na Figura 15 estão representados todos os produtos obtidos com seus respectivos rendimentos.

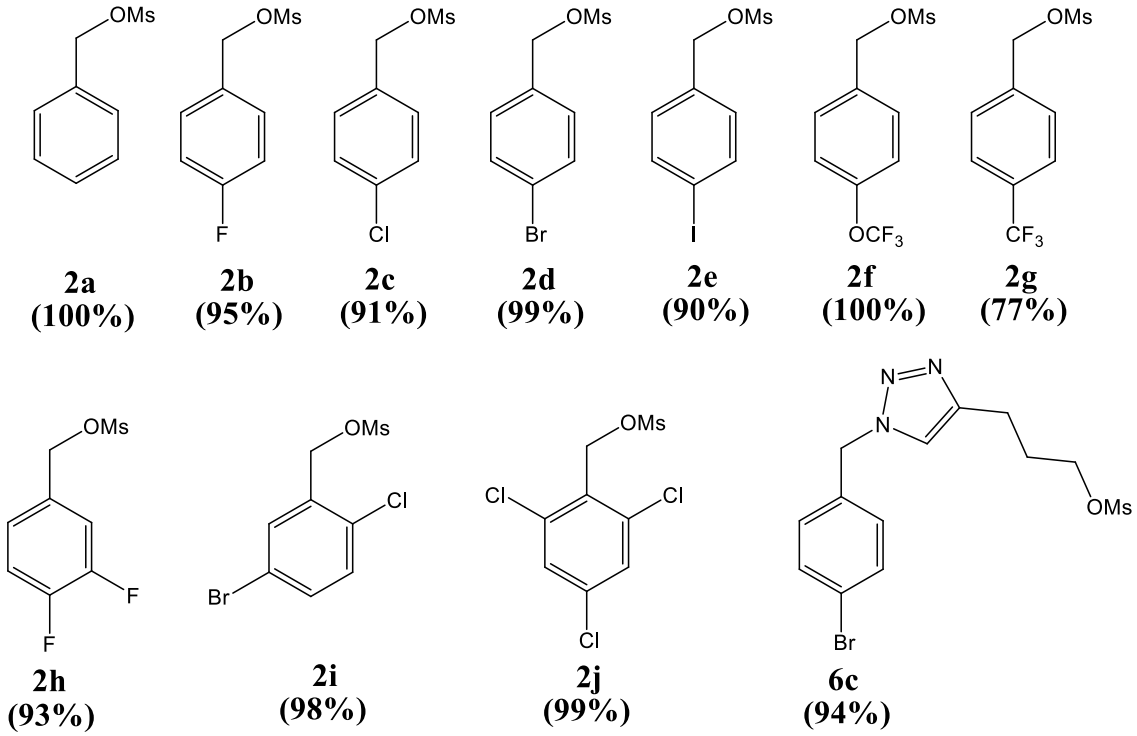
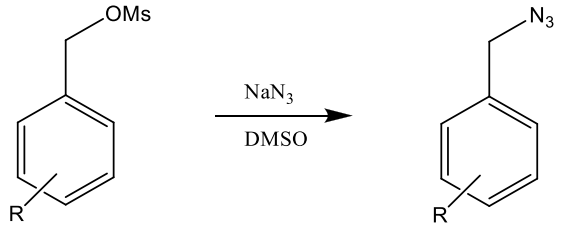


Figura 15: Rendimentos dos produtos mesilados sintetizados.

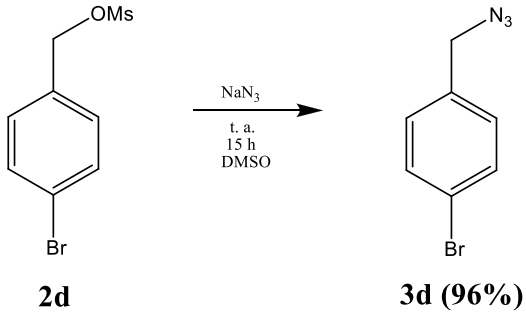
As azidas orgânicas e inorgânicas apresentam comportamento explosivo devido à presença do grupo azida, altamente energético. As ligações π deste grupo são facilmente polarizáveis o que pode resultar em uma dissociação muito exotérmica liberando nitrogênio gasoso, sódio metálico e o grupo nitreno, bastante reativo. Em geral, a introdução do grupo azida em um composto orgânico aumenta seu conteúdo energético em 290 a 355 kJ mol^{-1}. Devido a essa característica, esse grupo é muito utilizado em polímeros energéticos, HEDM (sigla em inglês para *high electronic density materials*), assim como em explosivos e formulações para propelentes de foguetes. Contudo, os compostos contendo o grupo azida são muito sensíveis ao calor e ao estímulo elétrico, o que inibe a pesquisa e aplicação prática de novos materiais que possuam este substituinte. Esses compostos também se decompõem se forem friccionados ou se houver algum tipo de impacto mecânico ou variação brusca e acentuada de pressão (Bräse e Barnet, 2009; Bräse *et al*., 2005; Kwok *et al*., 2010).

A segunda etapa para a obtenção das azidas consistiu na substituição do grupo mesila, dos compostos obtidos na etapa anterior, pelo grupo azida, uma substituição nucleofílica bimolecular clássica, conforme representado no Esquema 13.



Esquema 13: Reação geral de obtenção das azidas.

Inicialmente, foram realizadas várias tentativas de síntese com o derivado 4-bromobenzilmetanossulfonato variando-se somente o tempo de reação. Chegou-se à condição ótima com o tempo de quinze horas, conforme representado no Esquema 14.



Esquema 14: Reação otimizada para a obtenção de **3d**.

Não foi feita nenhuma tentativa de síntese utilizando-se irradiação por micro-ondas devido ao risco de explosão que existe quando se aquece a azida de sódio. Além disso, as azidas orgânicas em sua maioria também são explosivas (Bräse *et al.*, 2005) e como o produto desta etapa pertence a esta classe de compostos preferiu-se não correr este risco.

Com o método otimizado, procedeu-se a síntese dos outros derivados contendo o grupo azida. Os rendimentos de todas as azidas obtidas estão mostrados na Figura 16, p. 27.

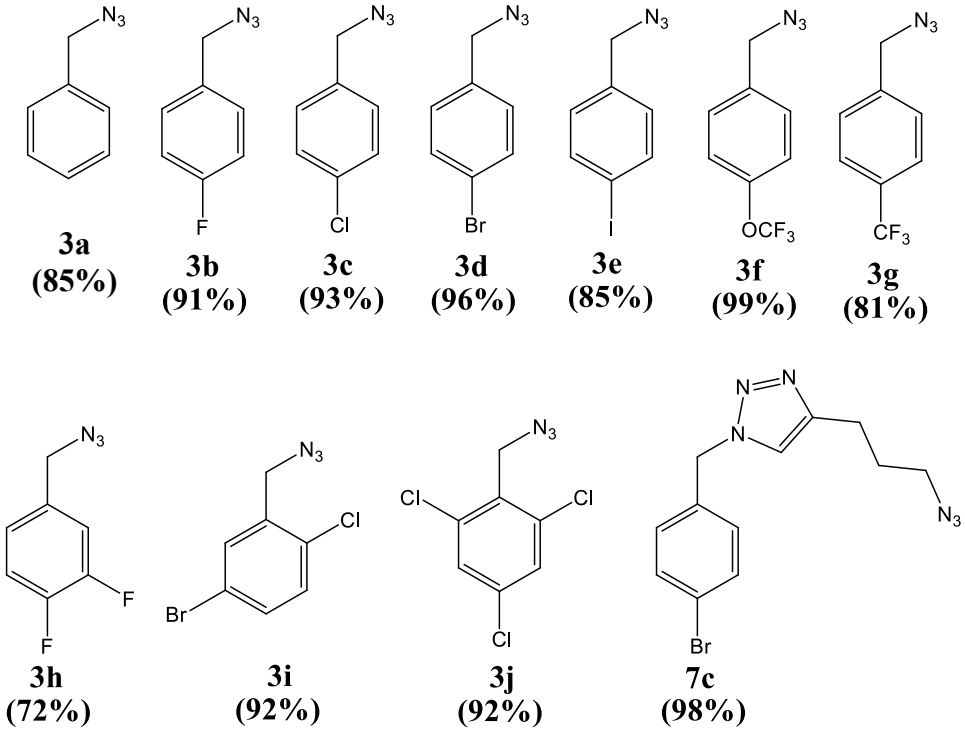
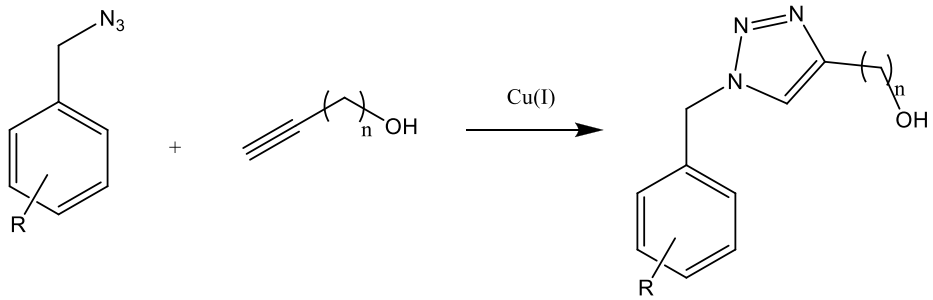


Figura 16: Rendimentos das azidas sintetizadas.

A última etapa de obtenção dos triazóis consistiu na reação entre as azidas orgânicas e os alcinos, *via* a reação "click", conforme o Esquema 15.



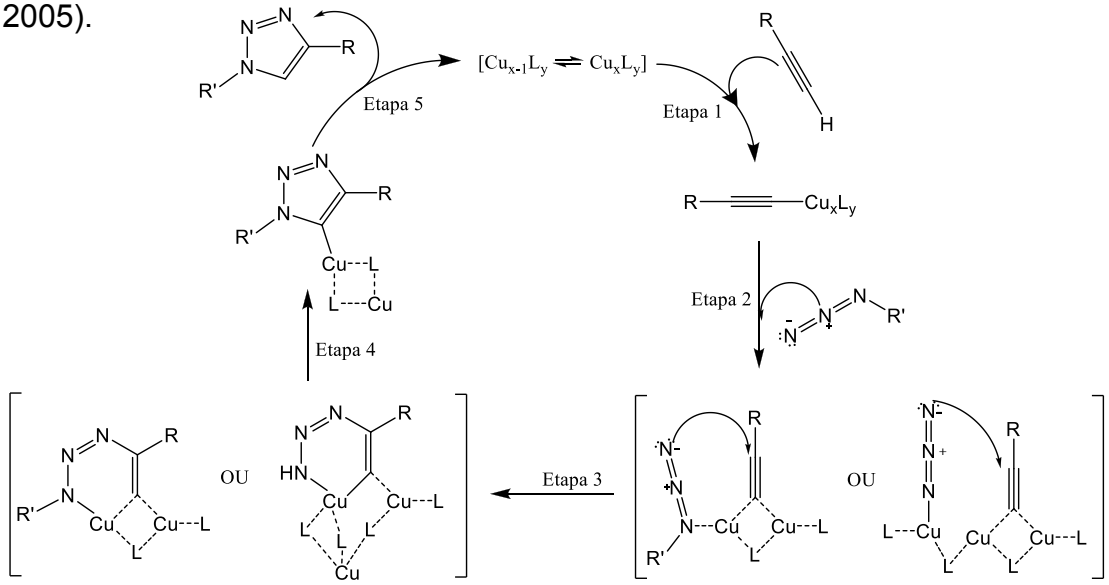
Esquema 15: Reação geral para a obtenção dos triazóis.

Como já mencionado na introdução, esta ciclo-adição 1,3-dipolar de Huisgen foi aprimorada por alguns grupos de pesquisa (Sharpless *et al.*, 2001; Meldal *et al.*, 2002) sendo a principal contribuição para sua melhoria a adição de cobre como catalisador. A partir de então ela foi denominada CuAAC, sigla do inglês para *copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition*. Além da elevada regiosseletividade, formando principalmente o isômero triazol 1,4-dissubstituído, outras vantagens desta reação catalisada são a

robustez em relação aos grupos presentes nos reagentes, já que a reação "click" não é influenciada pelos efeitos eletrônicos ou estéricos dos substituintes presentes nesses compostos, e o acentuado aumento da velocidade reacional, por um fator de 10^7 (Wu e Fokin, 2007). Em relação à utilização de catalisador, podem ser utilizados Cu(0), Cu(I) e Cu(II), sendo este último o mais utilizado já que ele é facilmente reduzido *in situ* na presença de agentes redutores. O agente redutor mais utilizado em reações em que a água é o solvente é o ascorbato de sódio (Rostovtsev *et al.*, 2002) enquanto para solventes orgânicos utiliza-se a hidrazina (Golas *et al.*, 2006). A desvantagem da escolha do Cu(I) como catalisador é sua instabilidade sob condições aeróbias. Para prevenir a oxidação desta espécie trabalha-se sob condições anaeróbias ou utilizam-se ligantes estabilizantes como o tris-benziltriazolilmetilamina, TBTA (Chan *et al.*, 2004). A espécie Cu(0) também catalisa a reação indiretamente pela formação de Cu(I) por coproporcionamento com Cu(II). A fonte deste Cu(II) pode ser na forma de algum sal adicionado ou mesmo ser o presente, a nível de traços, na superfície metálica.

Em relação ao mecanismo da reação "click" não há ainda um consenso. Alguns aspectos envolvendo a complexação do Cu(I) e a origem da regiosseletividade ainda permanecem desconhecidos. A proposta mecanística mais aceita está mostrada no Esquema 16, p. 29. A primeira etapa é a formação de um complexo de Cu(I) com o alcino (Rodionov *et al*., 2005). Com a formação deste complexo o pK_a do alcino terminal reduz para 9,8 o que possibilita a desprotonação em um meio aquoso sem a necessidade de se adicionar base (Himo *et al.*, 2005). A segunda etapa é a coordenação do Cu(I) com a azida orgânica. Esse novo complexo pode ser representado pela coordenação de um ou mais átomos de cobre entre o acetileto e a azida (Rodionov *et al*., 2005; Bock *et al.*, 2006). Neste intermediário o cobre tem um efeito sinérgico pois torna o nitrogênio terminal da azida mais eletrofílico e o carbono β-vinilidênico do alcino mais nucleofílico o que favorece a formação do intermediário cíclico contendo um átomo de cobre, um metalociclo. Esta etapa é endotérmica e define a regiosseletividade da reação, pois possui energia de ativação de 15 kJ mol^{-1},

que é menor que a energia de ativação para a reação não catalisada, 26 kJ mol^{-1}. Esta diferença entre as energias de ativação também explica o grande aumento de velocidade em relação à reação não catalisada (Meldal e Tornφe, 2008). Em seguida estabelece-se uma ligação efetiva entre o nitrogênio terminal da azida e o acetileto formando o triazolídio. Este é hidrolisado formando o triazol 1,4-dissubstituído e regenerando o catalisador (Himo *et al.*, 2005).



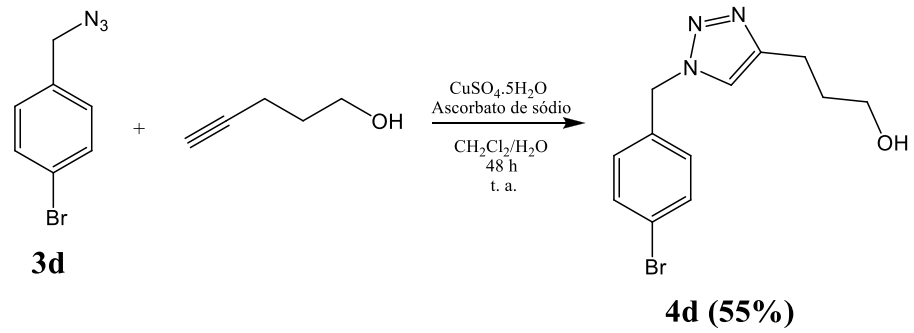
Esquema 16: Proposta mecanística para a reação "click".

A adição de um ligante, como fosfina, iodeto e aminas terciárias, à mistura reagente, além de estabilizar o Cu(I), pode aumentar ainda mais a velocidade da reação (Freitas *et al.*, 2011). Não se sabe ainda o porquê desse aumento de velocidade, mas acredita-se que esteja relacionado à interferência causada nos equilíbrios químicos em que o Cu(I) participa (Meldal e Tornφe, 2008). A adição de base também aumenta a velocidade da reação quando são utilizados sais de Cu(I) como catalisadores, nesses casos as bases mais utilizadas são aminas. Para reações catalisadas por Cu(II) não se observa nenhuma diferença na velocidade quando se adiciona base (Rodionov *et al*., 2005).

Quando se deseja obter o regioisômero 1,5-dissubstituído-1,2,3-triazol utiliza-se como catalisador Ru(II) coordenado ao ligante η^5-pentametilciclopentadienila. Esta reação é denominada RuAAC, sigla do inglês para *ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition*, e algumas de

suas características mais relevantes são: pode-se utilizar como reagente, além de alcinos terminais, quaisquer ligações triplas presentes na molécula; melhores rendimentos são obtidos com solventes apróticos como DMF, THF, dioxano e tolueno, por exemplo; o Ru(II) não é sensível ao oxigênio não sendo necessário nenhum aparato especial para a reação e a temperatura da reação pode atingir até 110 ^{o}C (Zhang *et al*., 2008).

Para estabelecer as condições ótimas da reação “click” empregadas neste trabalho, utilizou-se o composto 4-bromobenzilmetanoazida. Segundo dados da literatura (Iehl *et al.*, 2008; Mizunoa *et al.*, 2010), o produto deveria ser obtido nas primeiras duas horas de reação, no máximo. No entanto, não foi observada a formação de produto antes de 24 horas de reação. Estabeleceu-se o tempo de 48 horas como o ideal para a formação do derivado 1,4-dissubstituído-1,2,3-triazol, conforme o Esquema 17.



Esquema 17: Rota otimizada para obtenção de **4d**.

Não foi observada a formação de qualquer subproduto o que facilitou muito a purificação, uma vez que os reagentes e o produto possuem polaridades diferentes.

Ao adquirir os espectros de RMN de ^{1}H e de ^{13}C do produto obtido nesta síntese observou-se que os sinais, tanto no espectro de ^{1}H quanto no espectro de ^{13}C, apresentavam-se alargados. Suspeitou-se que esta distorção fosse causada por algum cobre residual que ficou complexado com o produto. Para avaliar se essa hipótese era verdadeira foi preparada uma solução de EDTA (50% m/V) tamponada com NH_4OH a pH 9,5. O objetivo do tampão é assegurar o desprotonação dos grupos acetatos presentes no EDTA, o que aumenta sua capacidade complexante devido ao efeito quelato, além de deslocar qualquer Cu(II), eventualmente complexado com o produto,

pela formação de complexos com a amônia. Após executar essa extração observou-se que a fase aquosa ficou azulada, o que evidenciou que realmente havia Cu(II) complexado com o produto. Ao adquirir os espectros de RMN de ^{1}H e de ^{13}C do material submetido à extração com a solução de EDTA citada confirmou-se a hipótese do alargamento dos sinais ser causado pelo Cu(II), espécie paramagnética, uma vez que os sinais se tornaram resolvidos.

Com o método de síntese e extração bem estabelecidos realizou-se a síntese dos outros derivados. Os rendimentos de todos os triazóis obtidos estão mostrados a seguir (Figura 17, p. 32). Dos treze produtos sintetizados onze são inéditos, as sínteses dos compostos **4a** e **5a** já haviam sido descritas na literatura (Hudson *et al*., 2012; Sánchez *et al.*, 2011; Bénéteau *et al*., 2010; Khan *et al*., 2009).

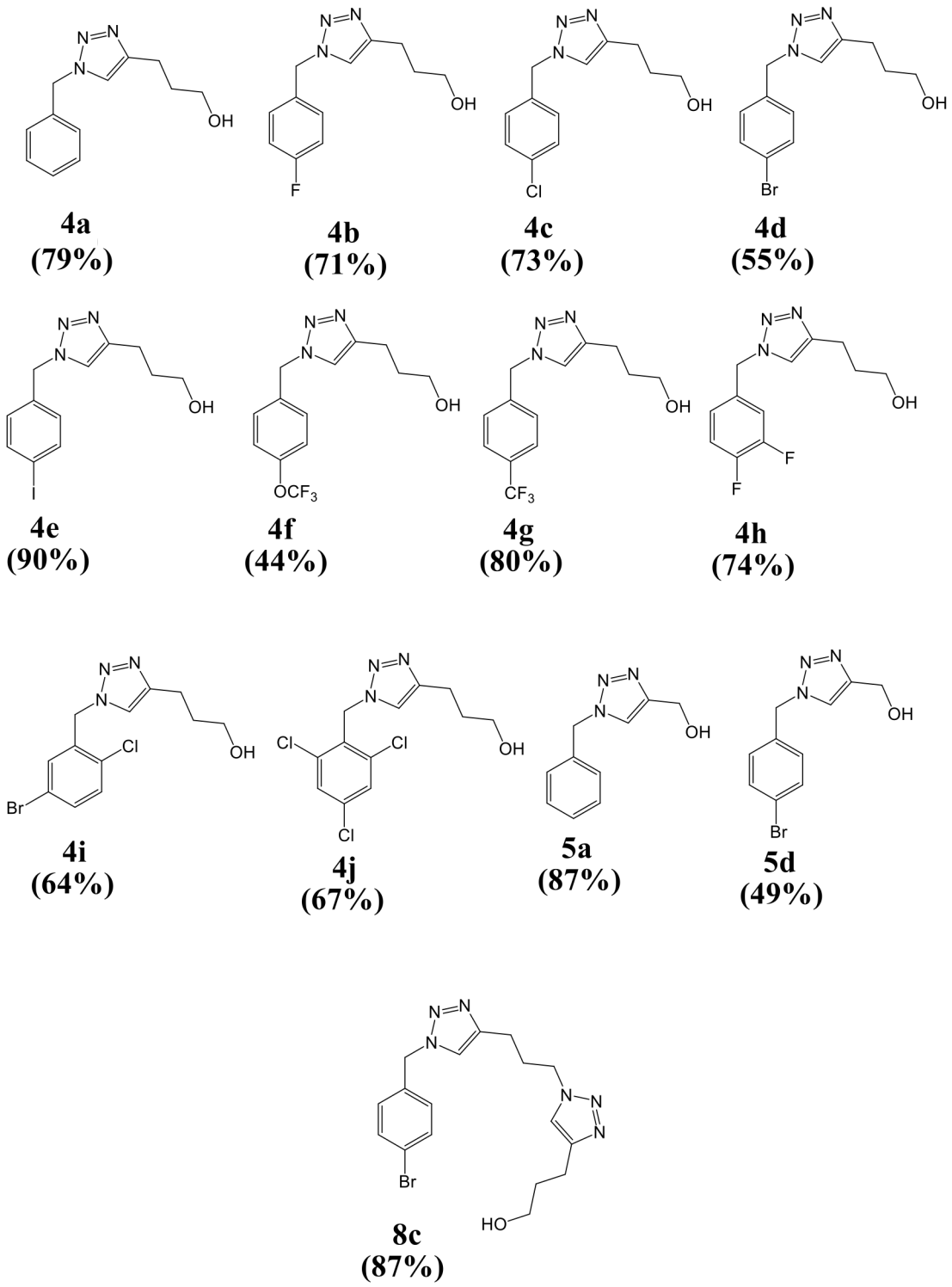
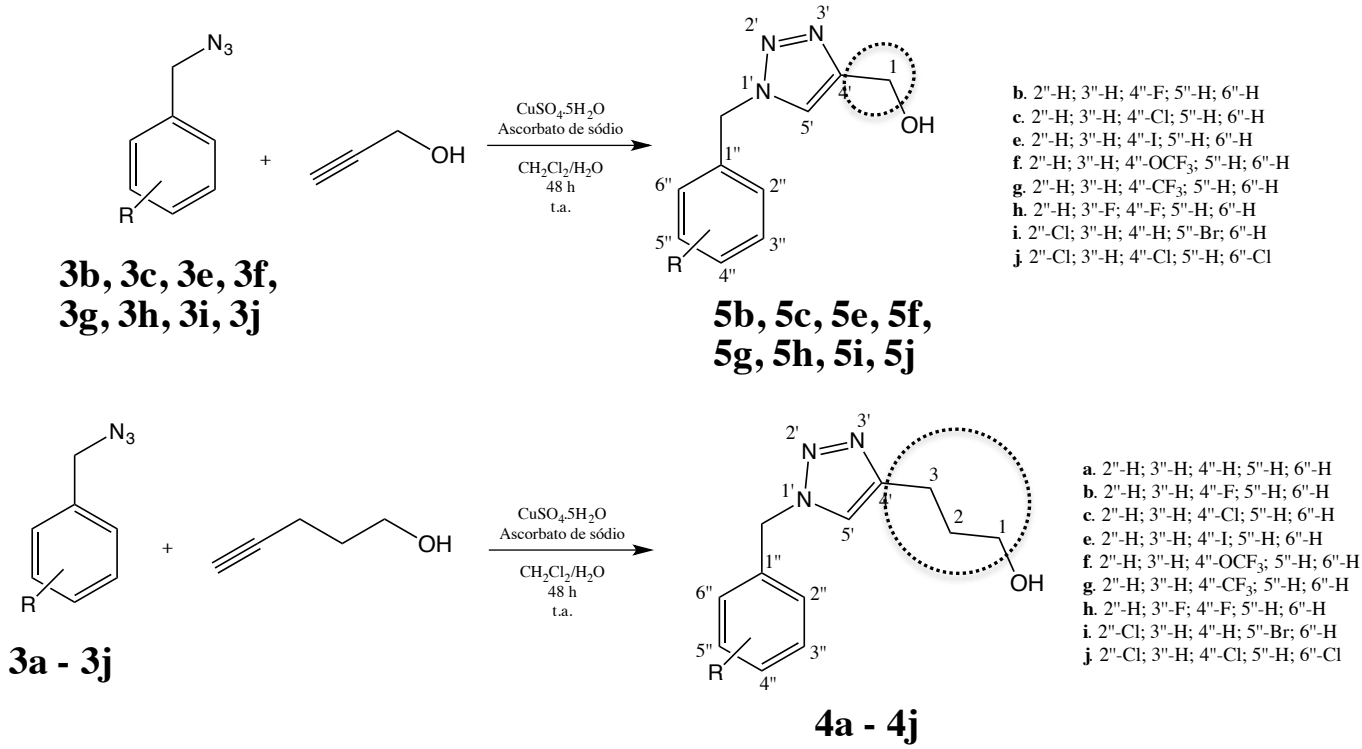


Figura 17: Produtos das reações “click” e os rendimentos desta etapa.

Todos os produtos mencionados anteriormente foram obtidos na primeira parte deste trabalho. Após avaliar suas atividades fitotóxicas e devido aos resultados satisfatórios observados, decidiu-se sintetizar duas

novas séries de derivados halogenados. A primeira foi a série dos derivados do álcool propargílico que contêm um anel triazólico, **5b**, **5c**, **5e** – **5j**. Estes produtos foram obtidos a partir da reação das azidas **3b**, **3c**, **3e** – **3j** com o álcool propargílico, como mostrado no Esquema 18.



Esquema 18: Rotas otimizadas para obtenção dos compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j** e **4a** - **4j**. A linha pontilhada destaca a diferença entre as cadeias laterais destas duas séries de triazóis.

O objetivo da síntese destes novos triazóis foi avaliar a influência da redução da cadeia lateral do alcino na atividade fitotóxica dos triazóis. A atividade fitotóxica destes novos compostos foi muito semelhante aos resultados obtidos para os compostos sintetizados inicialmente, **4b** – **4j**. Essa característica foi considerada interessante pois como o objetivo deste trabalho foi desenvolver compostos com potencial atividade herbicida é desejável que os reagentes empregados na síntese deles sejam o mais barato possível. O álcool propargílico foi utilizado na síntese desses novos compostos, e custa quase um centésimo do preço do álcool pent-4-in-1-ol, utilizado na síntese de **4b** – **4j**.

Os rendimentos de todos os produtos desta série estão mostrados na Figura 18.

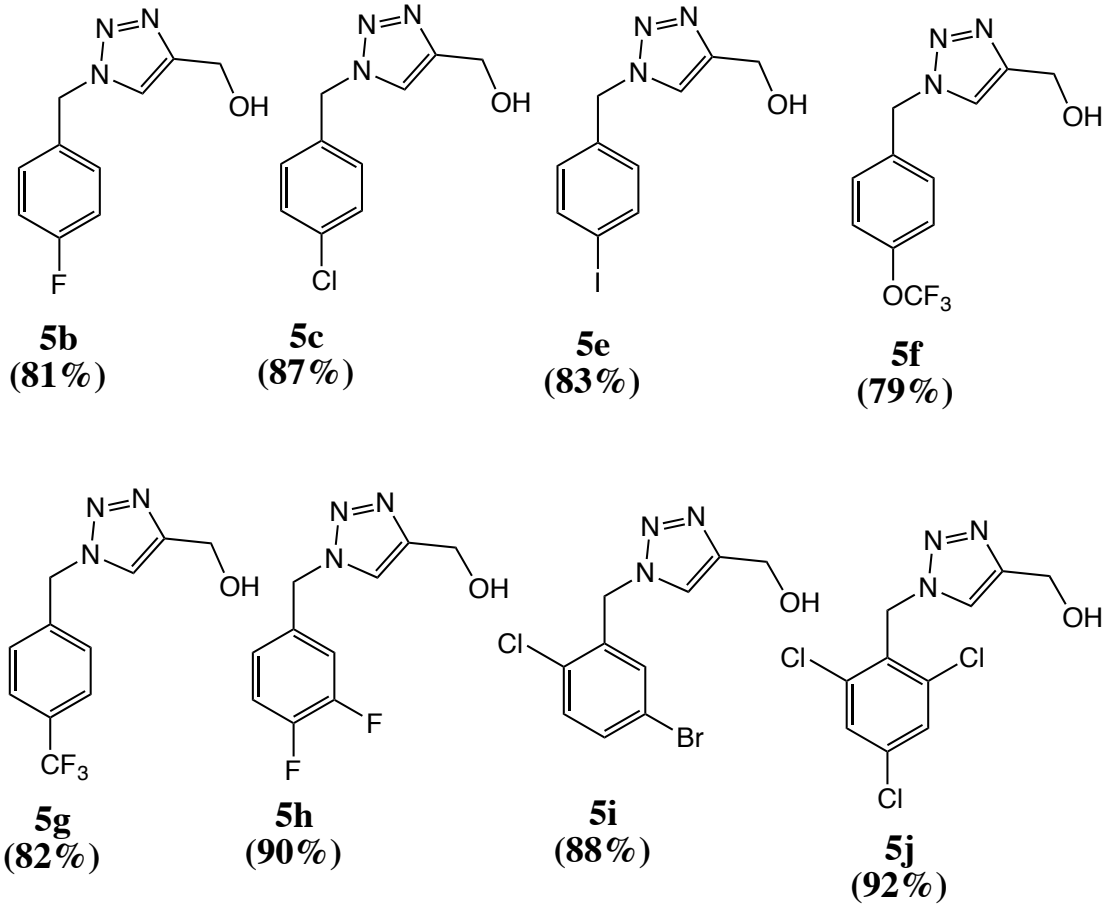
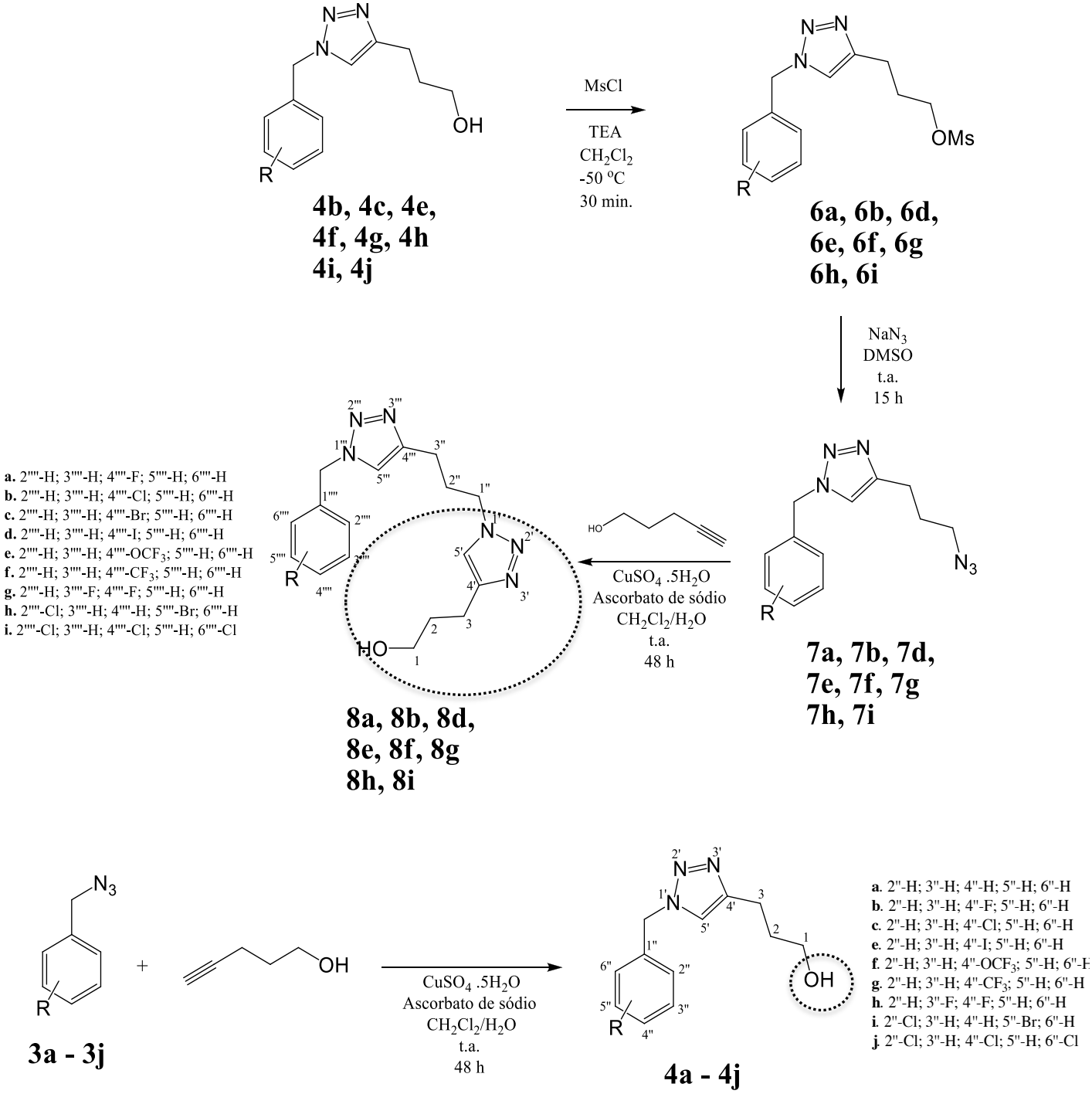


Figura 18: Estruturas e rendimentos da reação “click” de obtenção dos compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j**.

A outra série de derivados halogenados sintetizados na segunda parte deste trabalho foi a série dos compostos com dois anéis triazólicos, derivados do álcool 4-pentin-1-ol, **8a**, **8b**, **8d** – **8i**, Esquema 19, p. 35. Durante a execução deste trabalho teve-se a idéia de sintetizar um composto com dois anéis triazólicos para avaliar se sua atividade fitotóxica seria potencializada devido ao aumento da cadeia carbônica e à presença de um anel triazólico adicional. Como houve sucesso nesta tentativa, foi decidido sintetizar todos os outros compostos que contêm dois anéis triazólicos derivados da série de álcoois benzílicos utilizada anteriormente, **1b** – **1j**.

Estes novos produtos foram obtidos a partir dos derivados **4b**, **4c**, **4e** – **4j** em três etapas: primeiramente realizou-se a mesilação destes compostos,

em seguida o grupo mesila foi substituído pelo grupo azida e finalmente realizou-se a reação “click”, Esquema 19.



Esquema 19: Rotas otimizadas para obtenção dos compostos **8a**, **8b**, **8d** – **8i** e **4a** – **4j**. A linha pontilhada destaca a diferença entre as cadeias laterais destas duas séries de triazóis.

Os rendimentos dos derivados mesilados **6a**, **6b**, **6d** – **6i**, das azidas **7a**, **7b**, **7d** – **7i** e dos triazóis **8a**, **8b**, **8d** – **8i** estão mostrados nas Figuras 19, 20 (p. 37) e 21 (p. 38), respectivamente.

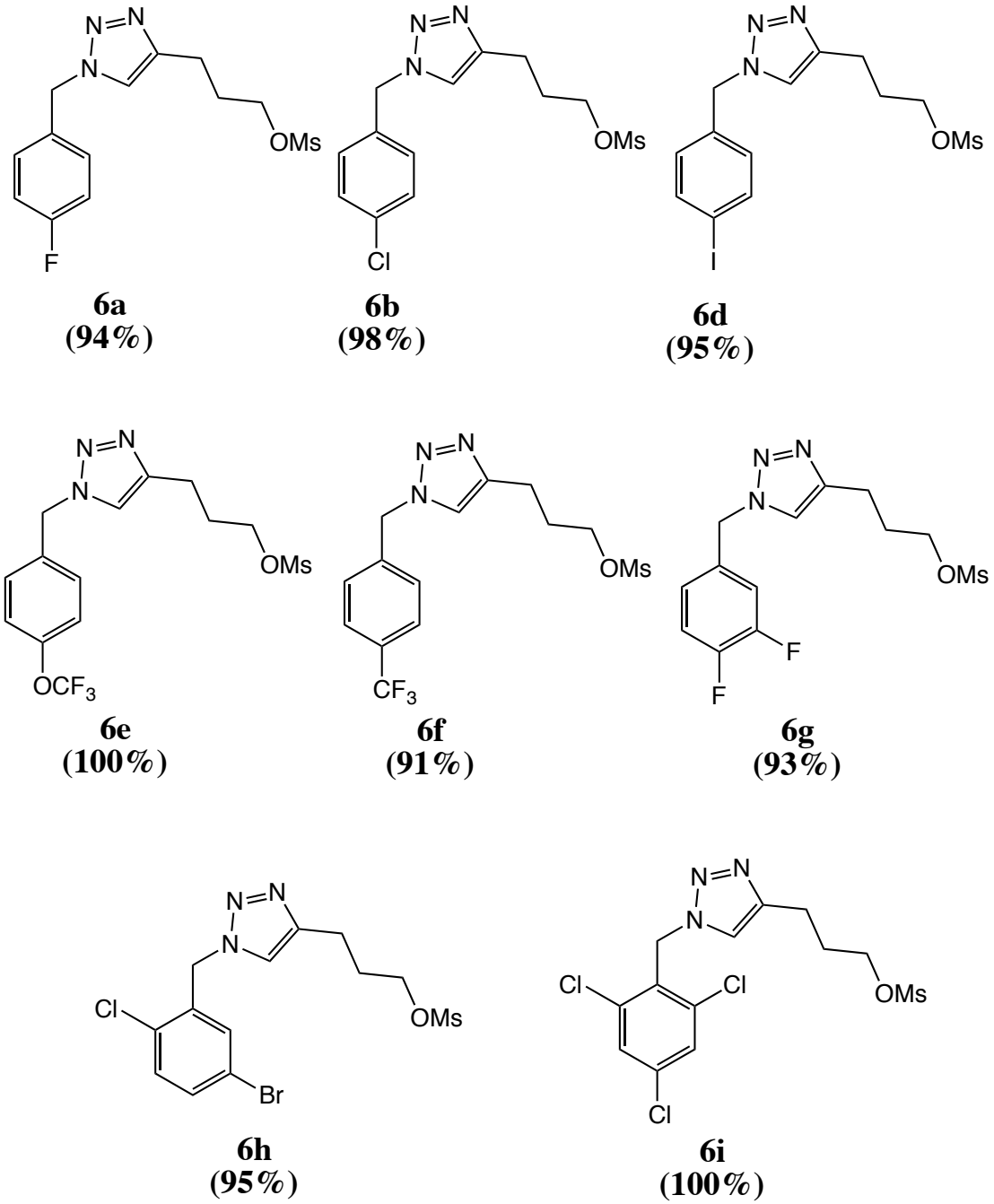


Figura 19: Rendimentos da reação de mesilação para obter os compostos **6a**, **6b**, **6d** – **6i**.

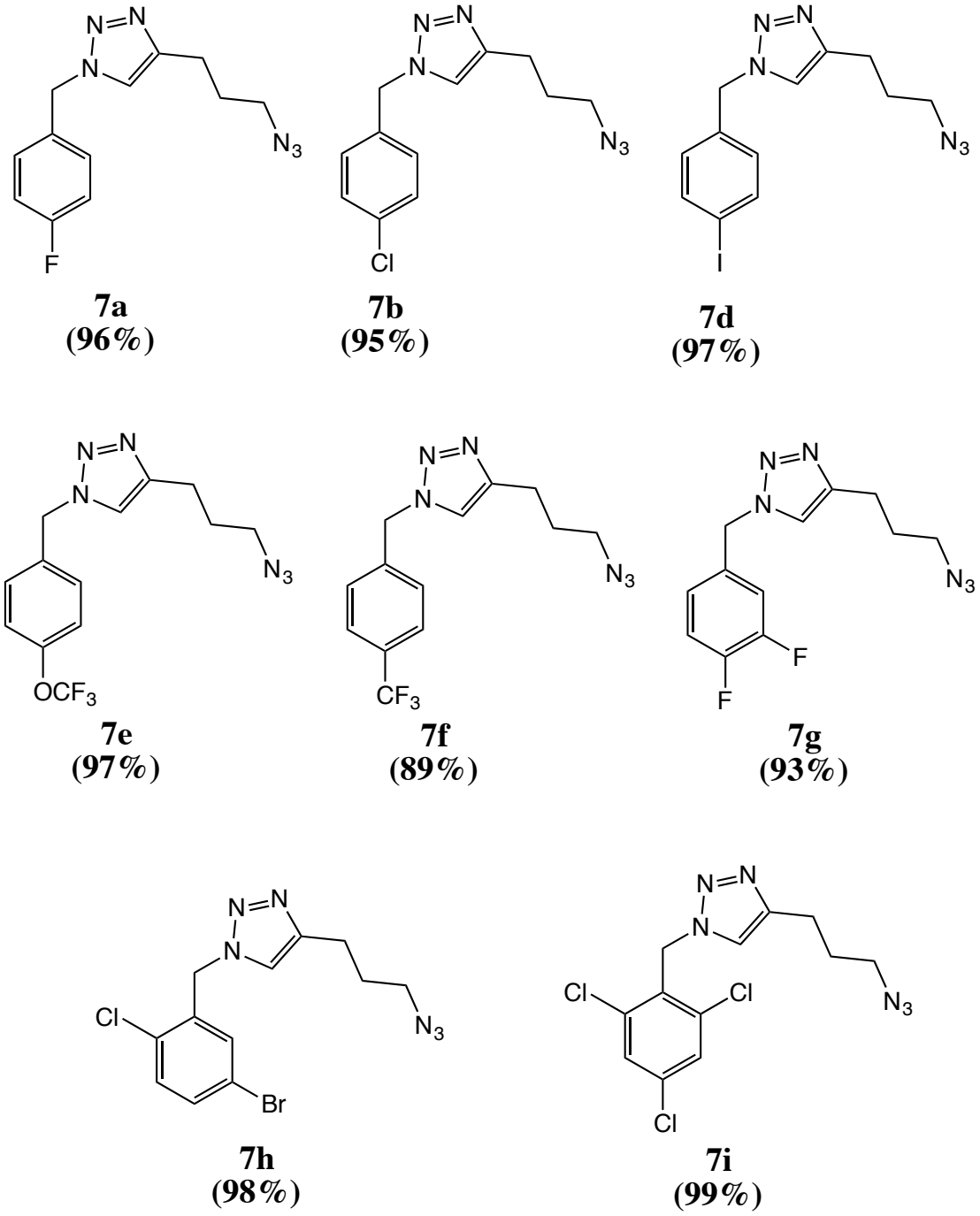


Figura 20: Rendimentos da reação de formação das azidas **7a**, **7b**, **7d** – **7i**.

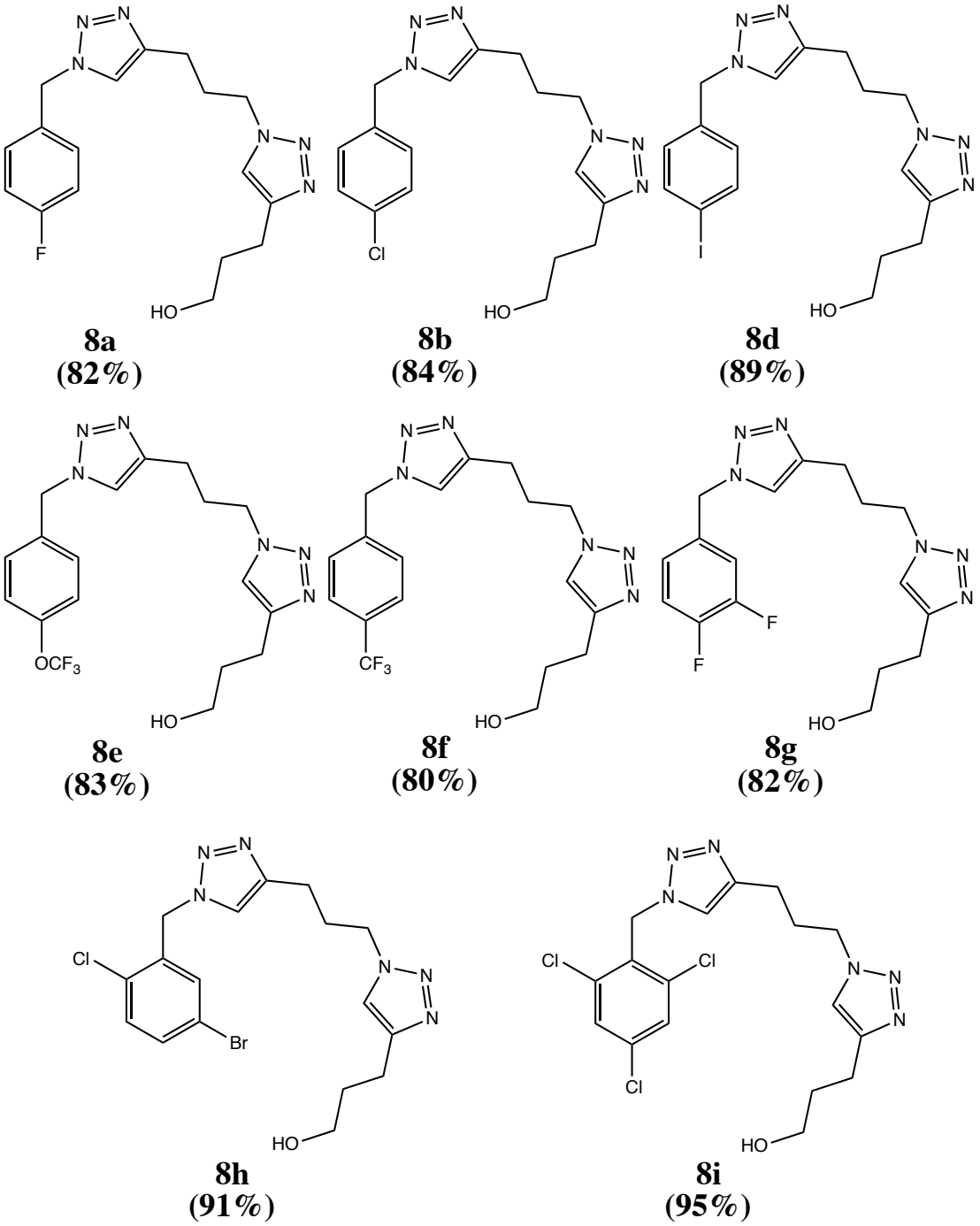


Figura 21: Rendimentos da reação "click" para obtenção dos compostos **8a**, **8b**, **8d** – **8i**.

Todos os dezesseis triazóis obtidos na segunda parte deste trabalho, **5b**, **5c**, **5e** – **5j** e **8a**, **8b**, **8d** – **8i**, foram considerados inéditos por não se encontrar na literatura nenhuma referência sobre os mesmos.

3.2 Avaliação da atividade fitotóxica dos compostos sintetizados

As estratégias empregadas para a descoberta de novos compostos fitotóxicos e que possam ser utilizados como modelos na busca por novos herbicidas são análogas àquelas utilizadas para a descoberta de substâncias bioativas na indústria farmacêutica e envolvem a avaliação da atividade de extratos brutos e substâncias puras sobre um determinado sistema biológico (bioensaio).

Os bioensaios preliminares em laboratório precisam ser rápidos, econômicos e relevantes para o sistema em questão, sendo úteis para se estabelecer a atividade fitotóxica potencial de uma substância pura ou de um extrato, mas devendo ser seguidos de estudos em estufas e em campo a fim de constatar se as observações iniciais são reprodutíveis no meio natural (Duke *et al*., 2000; Vyvyan, 2002).

O bioensaio mais empregado para se avaliar a fitotoxicidade é aquele que monitora a germinação e crescimento de plântulas (raiz e caule) de uma dada espécie. As sementes da espécie vegetal selecionada são geralmente colocadas sobre papel de filtro, ou ágar, em placa de Petri e tratadas com a solução do composto a ser testado em concentrações variadas, de 10^{-3} a 10^{-9} mol L^{-1}. A germinação e o crescimento da raiz e do caule da plântula são monitorados em relação a um controle (solução sem o composto que está sob avaliação). A consideração mais importante no desenvolvimento de um bioensaio para o estudo fitotóxico é a seleção da espécie vegetal a ser testada. Espécies vegetais, denominadas "plantas indicadoras", são o fator crucial para a determinação acurada do efeito fitotóxico. Nessa avaliação preliminar da atividade, *Lactuca sativa L.* (alface), *Raphanus sativus L.* (rabanete), *Lepidium sativum* (agrião), *Cucumis sativus* (pepino) e *Allium cepa* (cebola), dentre outras espécies, têm sido as mais utilizadas nessa etapa da avaliação, principalmente devido às suas grandes sensibilidades e suas altas taxas de germinação. As plantas daninhas, que seriam as candidatas de escolha nessa avaliação inicial, visando a identificação de potenciais herbicidas, só são testadas após a atividade ser constatada sobre essas espécies citadas acima, devido ao fato de apresentarem geralmente uma baixa taxa de germinação (Macías *et al.*, 2000).

Observação: Na página 64 é apresentada a Figura 43, contendo a estrutura de todos os triazóis sintetizados neste trabalho, para auxiliar no acompanhamento da análise dos gráficos de avaliação da atividade fitotóxica destes compostos.

3.2.1 Efeito dos compostos 4a – 4j, 5a, 5d e 8c sobre a espécie teste *Cucumis sativus* (pepino)

Os efeitos dos triazóis **4a** – **4j**, **5a**, **5d** e **8c** (Figura 43, p. 64) sobre a germinação e crescimento do caule e da raiz da espécie teste *Cucumis sativus* (pepino) estão mostrados nas Figuras 22 (p. 41), 23 (p. 42) e 24 (p. 43).

Os compostos **4b** – **4j** (Figura 43, p. 64) apresentaram atividade predominantemente inibitória sobre a germinação do pepino (Figura 22, p. 41) enquanto o composto **4a** praticamente não influenciou a taxa de germinação, o que corrobora a principal referência utilizada na proposta desse trabalho (Jeschke, 2010) onde o autor afirma ser um fator importante a presença de um ou mais átomos de halogênio na estrutura de um potencial herbicida.

De todos os compostos avaliados os que apresentaram as melhores atividades foram o **4b**, que inibiu a germinação em mais de 80% nas duas menores concentrações (10^{-6} mol L^{-1} e 10^{-8} mol L^{-1}), e o **4f** que também inibiu a germinação do pepino em 83% na maior concentração utilizada, 10^{-4} mol L^{-1} (Figura 22, p. 41). Este resultado também confirma o que foi descrito por Jeschke em seu artigo, que compostos contendo um ou mais átomos de flúor, em especial compostos contendo o grupo $–OCF_3$, como o **4f**, são potencialmente eficazes como herbicidas.

Um dos resultados mais interessantes foi observado na inibição da germinação do pepino para as soluções que continham o composto **8c** (Figura 22, p. 41), que inibiu em 91% a germinação para a concentração 10^{-4} mol L^{-1}. Esse resultado foi interessante pois quando se compara a inibição do composto **4d**, que é monobromado e contém um único anel triazólico, com o composto **8c**, que também é monobromado mas possui dois anéis, observa-se que para este último houve uma potencialização da atividade inibitória tanto da germinação quanto do crescimento das espécies teste utilizadas.

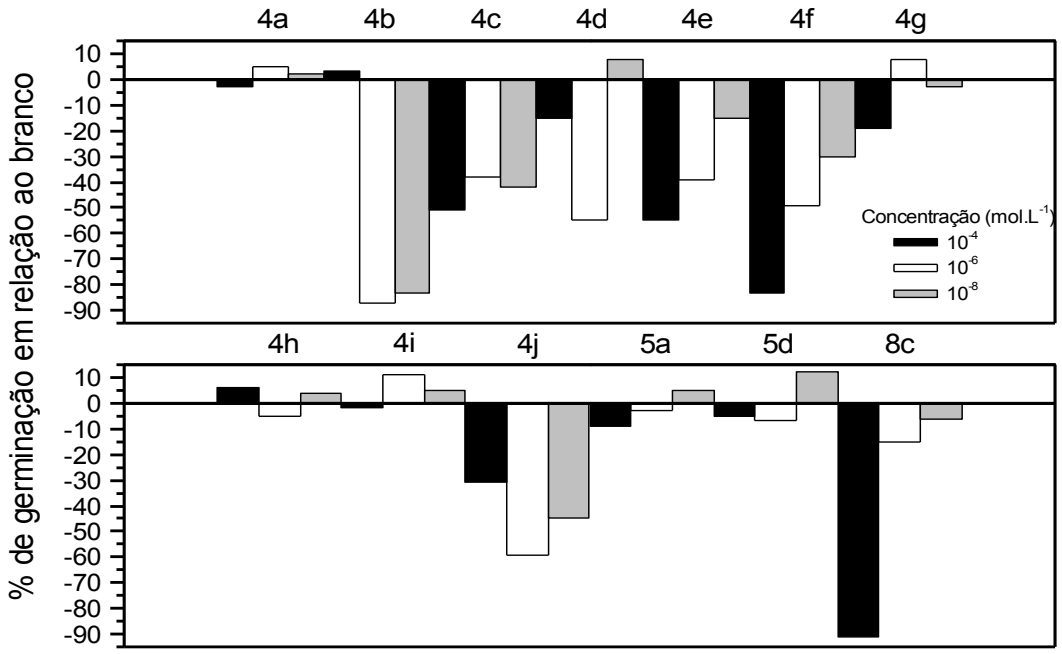


Figura 22: Efeitos dos triazóis **4a** – **4j**, **5a**, **5d** e **8c** sobre a germinação da espécie teste *Cucumis sativus* (pepino).

Em relação à inibição do crescimento da raiz e do caule do pepino é interessante observar que, de maneira semelhante ao que foi observado para a germinação, os compostos **4b** – **4j**, por possuírem halogênios como substituintes, intensificaram a atividade inibitória em relação ao derivado **4a** (Figura 23, p. 42, e Figura 24, p. 43).

Alguns dos resultados mais significativos foram observados para os mesmos compostos que possuíam potente atividade inibitória da germinação: **4b**, **4f** e **8c**. Assim, na Figura 23, p. 42, observa-se que o composto **4b** foi o que apresentou o melhor resultado uma vez que inibiu o crescimento da raiz em 82%, na concentração 10^{-6} mol L^{-1}, e em 65% na menor concentração. Este composto também inibiu o crescimento do caule do pepino em torno de 88%, na concentração 10^{-6} mol L^{-1}, e em 49% na menor concentração. O composto **4f** inibiu o crescimento do caule em 71% e 45% nas concentrações 10^{-4} mol L^{-1} e 10^{-6} mol L^{-1}, respectivamente. Em relação ao desenvolvimento da raiz do pepino esse composto também apresentou resultados expressivos nas duas maiores concentrações, 65% e 51% de inibição, respectivamente. Pela Figura 24, p. 43, verifica-se que o composto **8c** foi aquele que produziu os efeitos mais pronunciados. Enquanto o derivado bromado contendo um

único anel triazólico, **4d** (Figura 23), só inibiu significativamente o crescimento da raiz na maior concentração utilizada, 78% de inibição, o derivado **8c** (Figura 24, p. 43), que também é monobromado mas possui dois anéis triazólicos, inibiu em mais de 65% o desenvolvimento tanto do caule quanto da raiz da espécie teste pepino nas duas maiores concentrações.

Além desses compostos, os outros derivados que apresentaram resultados expressivos em relação à inibição do desenvolvimento do pepino foram os organoclorados **4c** (Figura 23, p. 42) e **4j** (Figura 24, p. 43). O derivado monoclorado, **4c**, inibiu o desenvolvimento do caule do pepino em 73% para a maior concentração utilizada e em 59% para a concentração intermediária. Em relação ao desenvolvimento das plântulas, o resultado mais expressivo foi a inibição em 68% do crescimento da raiz para a concentração 10^{-4} mol L^{-1}. O derivado triclorado, **4j**, apresentou uma melhor atividade inibitória em relação ao desenvolvimento da raiz do pepino na concentração 10^{-4} mol L^{-1} com 87% de inibição.

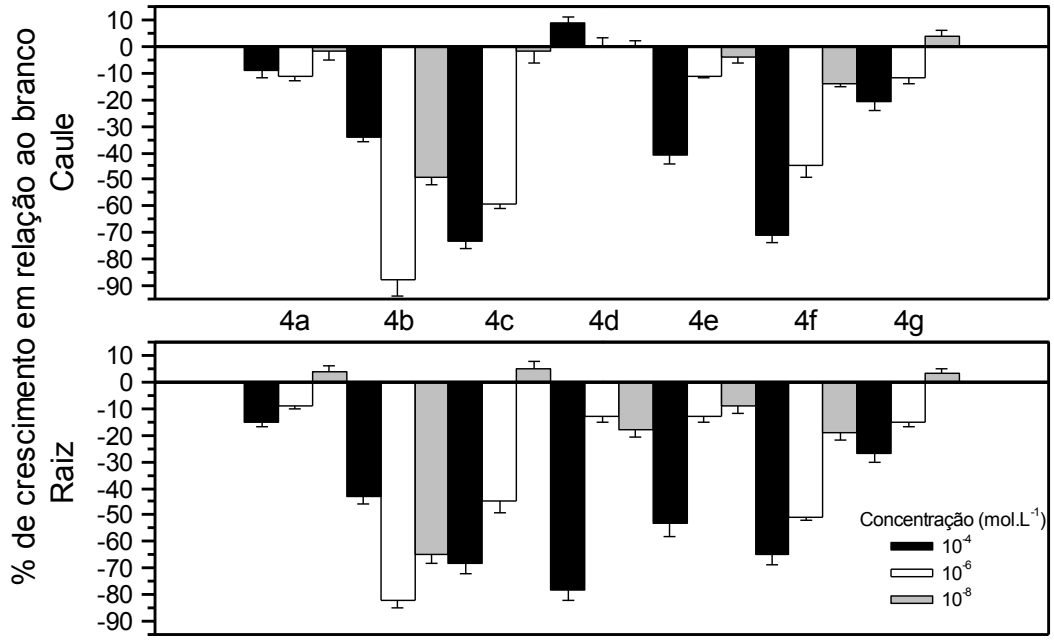


Figura 23: Efeitos dos triazóis **4a** – **4g** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Cucumis sativus* (pepino).

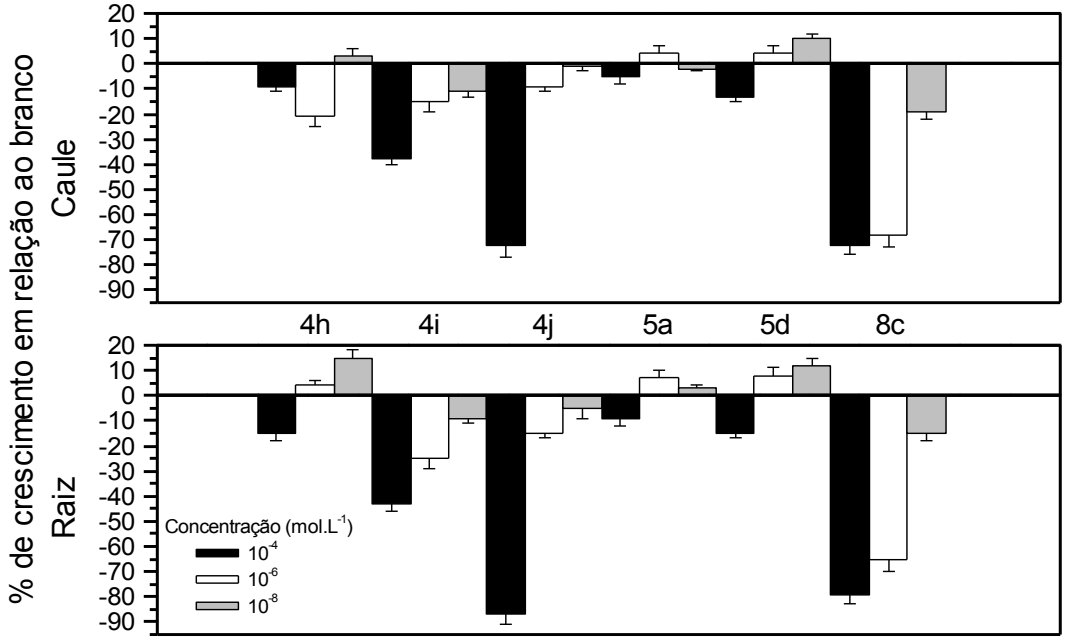


Figura 24: Efeitos dos triazóis **4h**, **4i**, **4j**, **5a**, **5d** e **8c** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Cucumis sativus* (pepino).

3.2.2 Efeito dos compostos 4a – 4j, 5a, 5d e 8c sobre a espécie teste *Lactuca sativa* (alface)

Originalmente, o objetivo desse trabalho era sintetizar uma série de derivados organo-halogenados utilizando a reação “click” e avaliar suas eventuais atividades fitotóxicas em duas espécies teste, uma monocotiledônea e outra dicotiledônea. Contudo, devido aos resultados muito favoráveis obtidos para o modelo de dicotiledônea, o pepino, decidiu-se avaliar a atividade desses compostos em outra dicotiledônea e para isso escolheu-se a espécie teste *Lactuca sativa*, alface.

Os resultados obtidos não somente confirmaram a atividade fitotóxica de alguns compostos sintetizados sobre o primeiro modelo de dicotiledônea, o pepino, como também foram melhores para quase todos os compostos quando avaliados sobre a alface (Figura 25, p. 44, Figura 26, p. 46, e Figura 27, p. 46).

Em relação à influência dos compostos sobre a germinação da alface, observou-se que alguns tratamentos inibiram a germinação em 100%. Isso

ocorreu para a concentração 10^{-4} mol L^{-1} dos compostos **4e**, **4f**, **4j** e **8c** e também para a concentração 10^{-6} mol L^{-1} dos compostos **4e** e **4f** (Figura 25).

Esses resultados foram tão surpreendentes que a avaliação da atividade fitotóxica sobre a espécie teste alface foi repetida para alguns compostos que apresentaram as maiores inibições. Os resultados desse novo ensaio foram comparados estatisticamente com os do primeiro, utilizando-se o teste-t, e foram confirmados para quase todos os compostos. A justificativa para a não confirmação dos resultados para alguns compostos foi o intervalo de confiança utilizado. Utilizando-se um nível de significância de 95% apenas as amostras **4f** e **8c** não tiveram seus resultados confirmados, mas a um nível de significância de 90% os resultados obtidos para esses compostos também foram confirmados utilizando-se o teste-t.

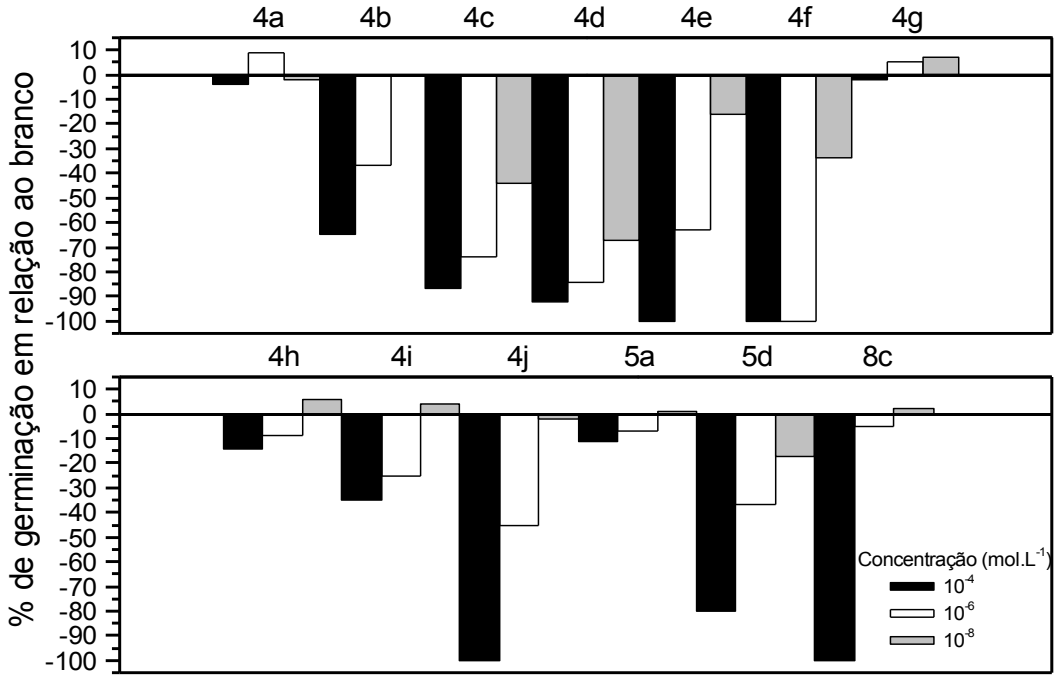


Figura 25: Efeitos dos triazóis **4a** – **4j**, **5a**, **5d** e **8c** sobre a germinação da espécie teste *Lactuca sativa* (alface).

Como já foi mencionado, os resultados para a inibição do crescimento da raiz e do caule da espécie teste alface foram melhores do que os obtidos para a espécie teste pepino. Com exceção dos derivados **4g** (Figura 26, p. 46), que interferiu muito pouco no desenvolvimento da alface, **4h** e **4i** (Figura 27, p. 46), que inibiram em 79%, pelo menos, o crescimento tanto do caule

quanto da raiz, e **5d** (Figura 27, p. 46), que inibiu em 95% o desenvolvimento do caule e em 83% o desenvolvimento da raiz, todos os outros produtos halogenados, **4c**, **4d**, **4e**, **4f**, **4j** e **8c**, inibiram em 100% o desenvolvimento do caule e da raiz na maior concentração utilizada, 10^{-4} mol L^{-1} (Figuras 26 e 27).

As justificativas para os demais resultados são muito semelhantes àquelas utilizadas para o bioensaio sobre a espécie teste pepino. A diferença mais interessante observada entre os bioensaios sobre modelos de dicotiledônea foram os resultados obtidos para o composto **5d**. A síntese desse composto teve como propósito avaliar a influência do número de carbonos do alcino, utilizado na reação "click", na atividade fitotóxica. Para se avaliar apropriadamente tal efeito sintetizou-se também o composto **5a**, que serviu de referência para se avaliar se o substituinte halogênio era o responsável pela atividade herbicida ou se tal atividade era devida somente ao anel triazólico. Como se pode observar na Figura 27, p. 46, os resultados para os compostos **5a** e **5d** são completamente diferentes. Enquanto que o composto **5a** até estimulou ligeiramente o desenvolvimento do caule da alface em algumas diluições, o composto **5d** apresentou como resultado mais significativo as inibições em 83% do desenvolvimento da raiz e em 95% do desenvolvimento do caule para a concentração de 10^{-4} mol L^{-1}.

Comparando-se agora os resultados do composto **5d** (Figura 27, p. 46) com os do **4d** (Figura 26, p. 46), na concentração 10^{-4} mol L^{-1}, nota-se certa semelhança entre seus padrões de inibição. Apesar dos valores não serem estatisticamente iguais observa-se que ambos compostos inibiram em mais de 83% tanto o desenvolvimento do caule quanto o desenvolvimento da raiz da alface. Este resultado mostra que o número de carbonos do alcino utilizado na reação "click" não interferiu muito na atividade fitotóxica do triazol obtido como produto desta reação. Essa observação é interessante pois motivou a preparação de uma nova série de derivados e, uma vez que os resultados apontaram para o fato de o tamanho da cadeia carbônica do alcino não ser crucial para a atividade fitotóxica, optou-se pelo alcino propinol como reagente de partida pois ele é um produto comercial de mais baixo custo.

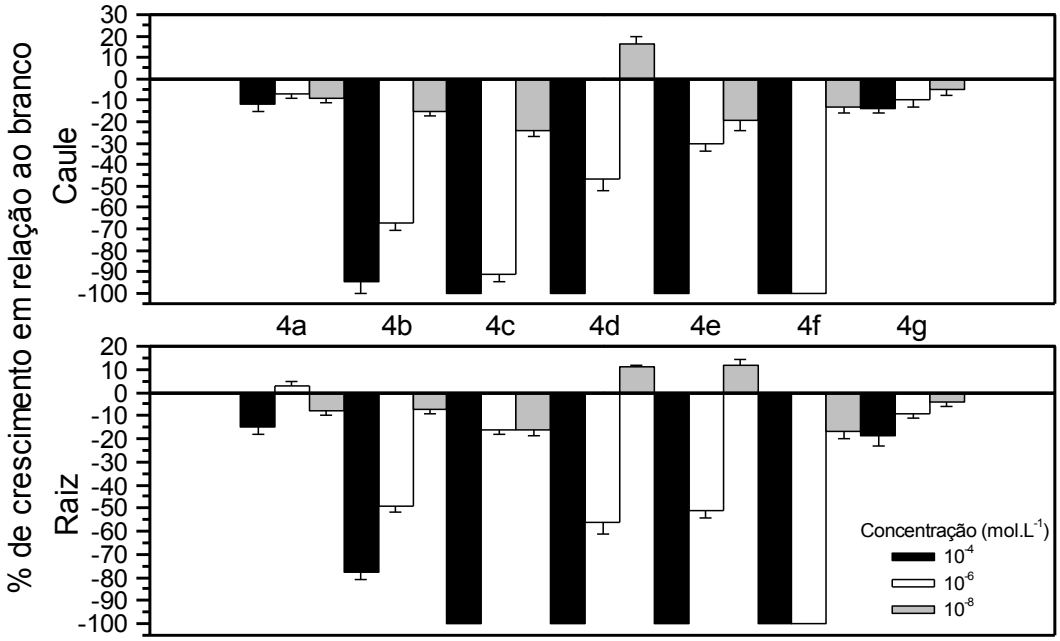


Figura 26: Efeitos dos triazóis **4a** – **4g** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Lactuca sativa* (alface).

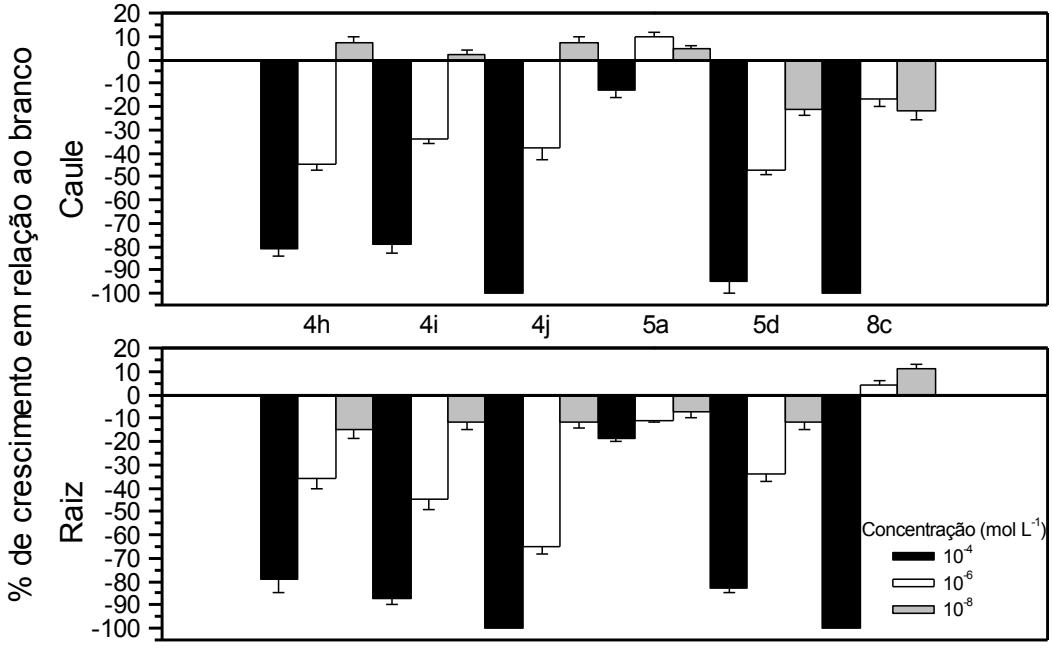


Figura 27: Efeitos dos triazóis **4h**, **4i**, **4j**, **5a**, **5d** e **8c** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Lactuca sativa* (alface).

3.2.3 Efeito dos compostos 4a – 4j, 5a, 5d e 8c sobre a espécie teste *Allium cepa* (cebola)

Na avaliação da influência dos compostos sintetizados sobre a germinação do modelo de monocotiledônea, a cebola, observou-se que os maiores valores de inibição ocorreram para a solução mais concentrada dos compostos **4b**, **4e**, **4f**, **4g, 4j**, e **8c** e para a solução de concentração 10^{-6} mol L^{-1} dos compostos **4c**, **4f** e **4j** (Figura 28). Estes resultados não foram nenhuma surpresa pois estes compostos foram os mais ativos para os modelos de dicotiledôneas utilizados no bioensaio de atividade fitotóxica. A única diferença significativa observada foi a inibição da germinação da cebola em 60% para a concentração 10^{-4} mol L^{-1} do composto **4g**. O composto **4g** difere do **4f** unicamente pela presença de um átomo de oxigênio a mais na estrutura deste último. Pode-se concluir com isso que a presença do grupo -OCF_3 contribuiu mais para a atividade fitotóxica do que a presença do grupo –CF_3. Esta conclusão está de acordo com a observação de Jeschke, 2010, que constatou que compostos contendo este substituinte, -OCF_3, são potencialmente fitotóxicos.

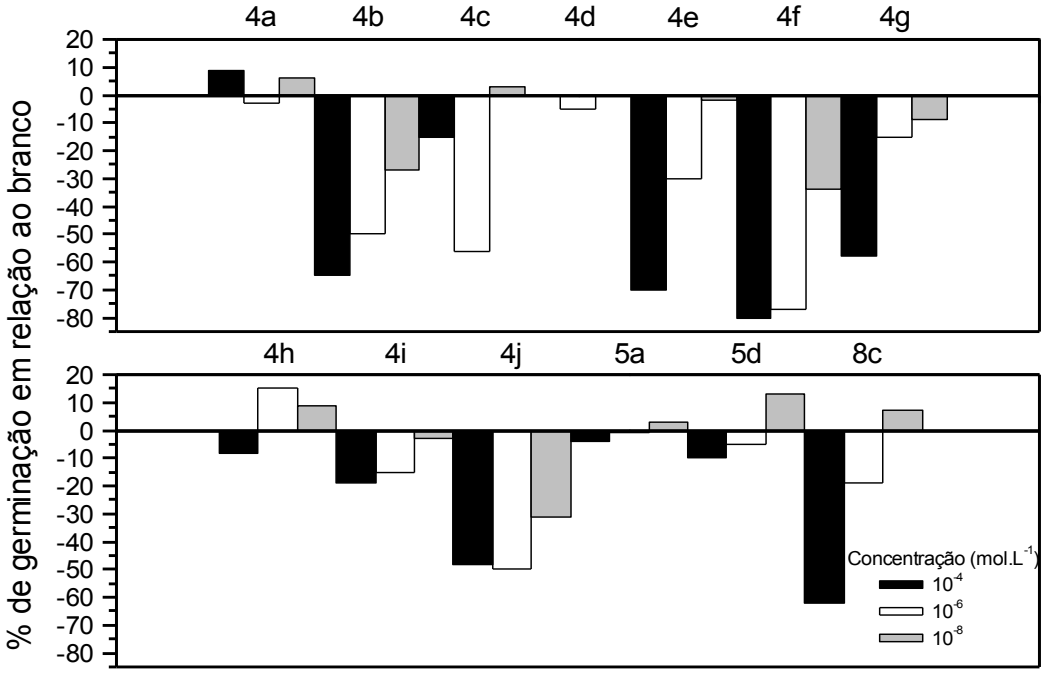


Figura 28: Efeitos dos triazóis **4a** – **4j**, **5a**, **5d** e **8c** sobre a germinação da espécie teste *Allium cepa* (cebola).

Em relação à influência dos compostos sintetizados sobre o desenvolvimento do caule e da raiz da espécie teste cebola o que se pode concluir é que a atividade fitotóxica foi menos pronunciada do que a observada para os modelos de dicotiledônea. Contudo, uma semelhança a ser considerada é que os melhores resultados foram observados para os tratamentos empregando-se a solução mais concentrada, 10^{-4} mol L^{-1} (Figuras 29 e 30, p. 49). Novamente o composto **8c** (Figura 30, p. 49) apresentou os melhores resultados: inibição de 74% do crescimento do caule na concentração 10^{-4} mol L^{-1} e inibição do crescimento da raiz em 89%, nesta concentração, e em 63% para a concentração de 10^{-6} mol L^{-1} (Figura 29).

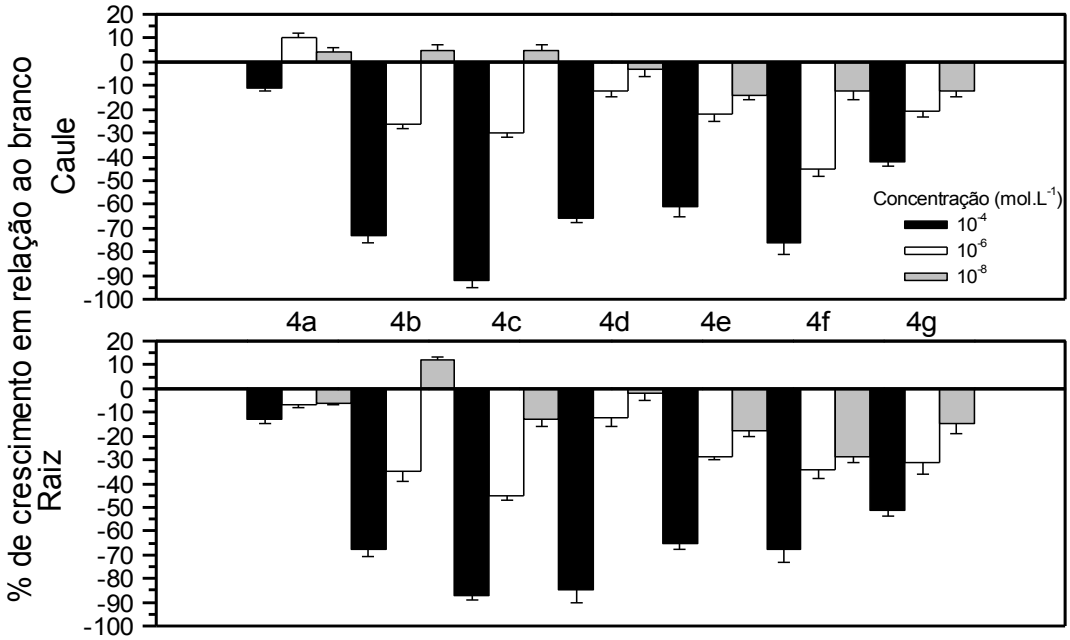


Figura 29: Efeitos dos triazóis **4a** – **4g** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Allium cepa* (cebola).

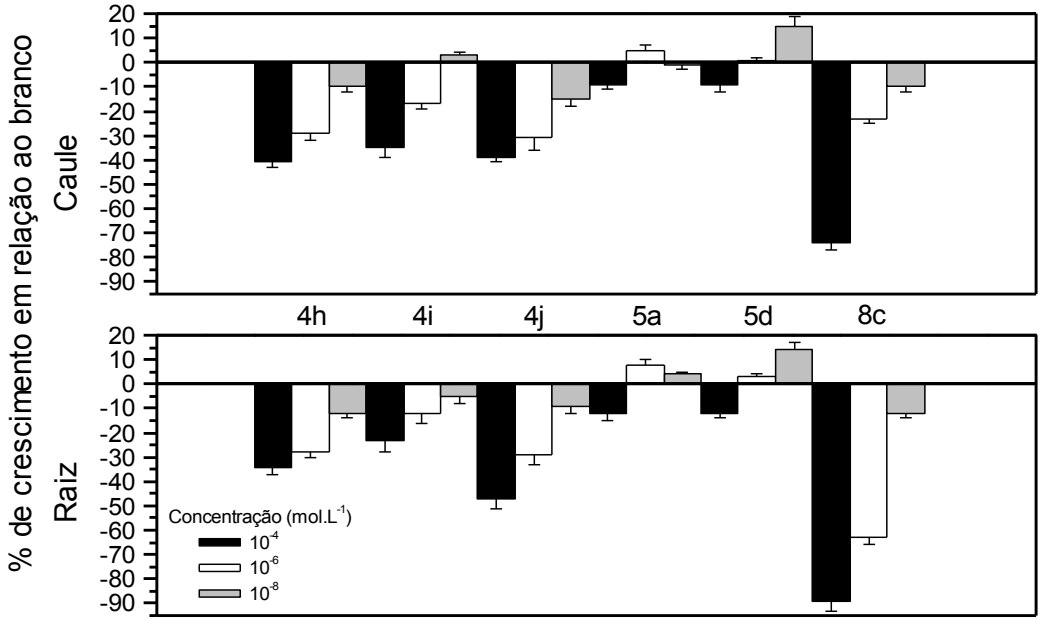


Figura 30: Efeitos dos triazóis **4h**, **4i**, **4j**, **5a**, **5d** e **8c** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Allium cepa* (cebola).

3.2.4 Efeito dos compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j** e **8a**, **8b**, **8d** – **8i** sobre a espécie teste *Lactuca sativa* (alface)

Os efeitos dos compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j**, e dos compostos **8a**, **8b**, **8d** – **8i** sobre a germinação da espécie teste alface estão apresentados nas Figuras 31 (p. 50) e 32 (p. 52), respectivamente. Como mencionado anteriormente, os compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j** e **8a**, **8b**, **8d** – **8i** foram sintetizados na segunda parte deste trabalho devido aos bons resultados de atividade fitotóxica observados para os compostos **5d** e **8c**.

Para a série de compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j** observou-se um resultado predominante inibitório da germinação da alface para as soluções destes compostos. Os melhores resultados foram observados para os compostos **5c**, **5e**, **5f** e **5j** que inibiram em 100% a germinação da alface na maior concentração, 10^{-4} mol L^{-1}. Outros resultados significativos foram: a inibição em 81% da germinação da alface para solução 10^{-6} mol L^{-1} do derivado monoclorado, **5c**, e a inibição da germinação em 91% para a solução de mesma concentração do composto **5f**. Quando se compara o efeito desta nova série de compostos sobre a germinação da alface com o efeito da série

4a – **4j**, Figura 25, p. 44, sobre a germinação desta mesma espécie teste, observa-se que a porcentagem de inibição foi muito semelhante para os compostos análogos, com o mesmo tipo de halogênio e o mesmo padrão de substituição do anel benzênico. Esse resultado já era esperado considerando a atividade fitotóxica dos compostos **4d** e **5d** (Figura 25, p. 44). Assim, os resultados foram satisfatórios uma vez que confirmaram a observação feita anteriormente: que a redução do tamanho da cadeia lateral do triazol não interfere apreciavelmente na sua atividade fitotóxica. Além disso, o fato do propinol ser mais barato que o 4-pentin-1-ol e os derivados triazólicos destes dois álcoois não apresentarem significativa diferença de atividade fitotóxica também foi considerado um resultado bom, uma vez que o objetivo deste trabalho foi desenvolver compostos com potenciais atividades herbicidas e quanto mais barata for a síntese desses compostos, melhor.

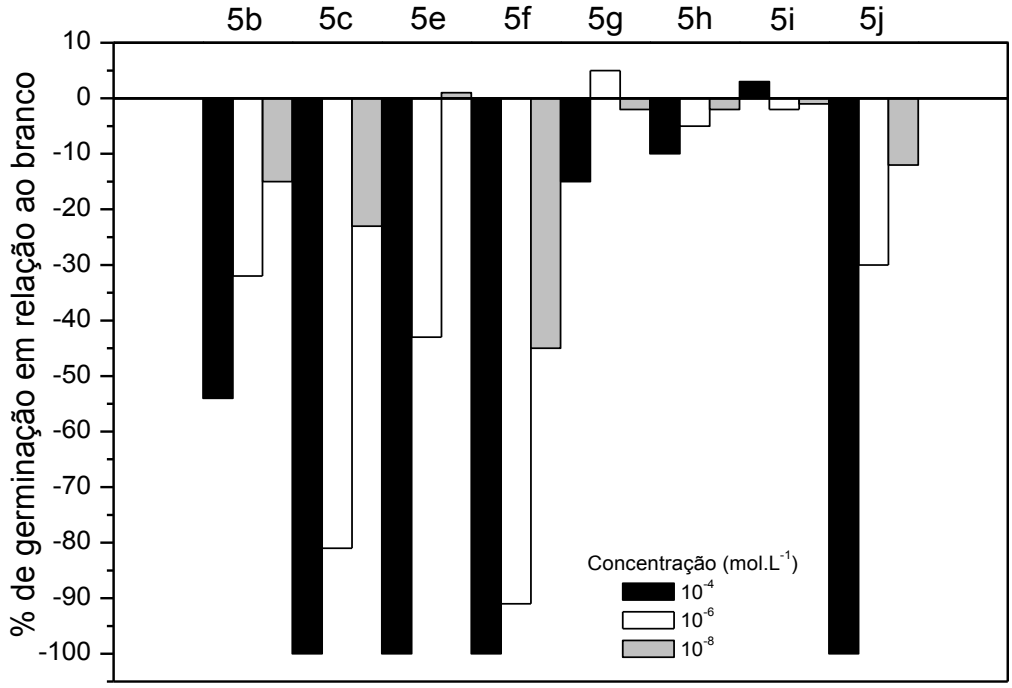


Figura 31: Efeitos dos triazóis **5b, 5c**, **5e** - **5j** sobre a germinação da espécie teste *Lactuca sativa* (alface).

Em relação à série de compostos **4a** – **4j**, Figura 25, p. 44, os compostos **8a**, **8b**, **8d** – **8i**, Figura 32, p. 52, apresentaram uma ligeira intensificação da atividade inibitória da germinação da alface. Novamente os melhores resultados foram observados para os derivados: monofluorado, **8a**, que inibiu em 72% a germinação da alface na concentração 10^{-4} mol L^{-1} e em

43% para a solução 10^{-6} mol L^{-1}; monoclorado, **8b**, que inibiu em mais de 91% a germinação da alface nas concentrações 10^{-4} e 10^{-6} mol L^{-1}; monoiodado, **8d**, que apresentou inibição de 100% para solução mais concentrada, e para o derivado que possui três substituintes cloro, **8i**, que inibiu a germinação da alface em 100% na solução mais concentrada e em 92% para a solução 10^{-6} mol L^{-1} (Figura 32, p. 52).

Analogamente ao que já havia sido observado na primeira parte deste trabalho, as soluções que continham os compostos que possuíam dois substituintes flúor no anel benzênico, **8g**, um substituinte cloro e outro bromo simultaneamente, **8h**, e o grupo $–CF_3$, **8f**, não apresentaram significativa inibição da germinação da alface quando comparadas com as soluções que continham os outros compostos da série. Outra observação feita foi a diferença entre as atividades fitotóxicas dos derivados que contêm os grupos $–CF_3$, **8f**, e $–OCF_3$, **8e**, Figura 32, p. 52. Enquanto aquele não apresentou atividade fitotóxica expressiva, este inibiu em 100% a germinação da alface nas duas soluções mais concentradas, 10^{-4} mol L^{-1} e 10^{-6} mol L^{-1}. A atividade fitotóxica do composto **8e** foi mais pronunciada que o padrão de comparação utilizado nesta segunda parte deste trabalho: o herbicida 2,4-D (Figura 1, p. 2).

Como mencionado na introdução deste trabalho, o 2,4-D (Figura 1, p. 2) foi o primeiro herbicida sintetizado em escala industrial durante o projeto de armas químicas e biológicas da Segunda Guerra Mundial, e sua síntese é considerada como o primeiro marco no controle químico moderno de plantas daninhas (Pokorny, 1941). Com o fim da guerra foi feito o anúncio público da ação do 2,4-D como herbicida que causava a morte diferenciada de plantas. Sua ação nas plantas é como mimetizador das auxinas. Embora estudos farmacológicos demonstrem que ele não é acumulado no corpo humano, em 1982 a Organização Mundial da Saúde (OMS) considerou o 2,4-D como moderadamente tóxico (classe II) e recomendou uma concentração máxima na água de abastecimento de 30 mg/L. Desde então o 2,4-D vem sendo utilizado no controle seletivo de plantas daninhas, principalmente em pastagens, pois nesta situação controla dicotiledôneas e preserva as monocotiledôneas (Oliveira e Constantin, 2001).

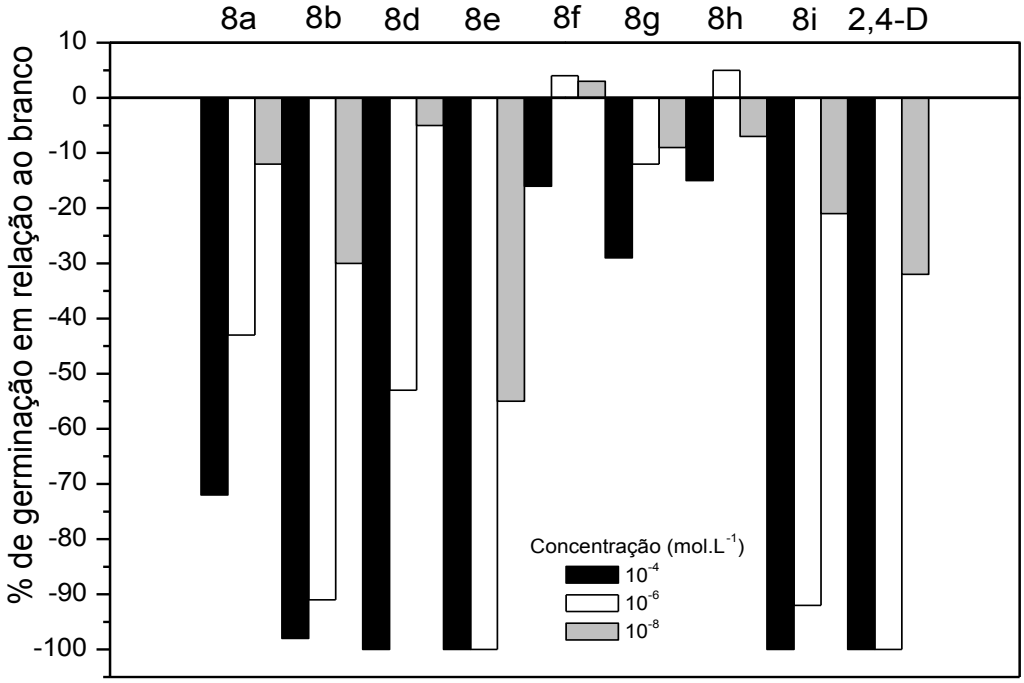


Figura 32: Efeitos dos triazóis **8a, 8b**, **8d** – **8i** e do **2,4-D** sobre a germinação da espécie teste *Lactuca sativa* (alface).

Os gráficos da avaliação da atividade fitotóxica dos triazóis **5b**, **5c**, **5e** – **5j** e **8a**, **8b**, **8d** – **8i** sobre o crescimento do caule e da raiz da alface estão mostrados nas Figuras 33 (p. 53) e 34 (p. 54), respectivamente.

Em relação à inibição do desenvolvimento do caule e da raiz da alface pelas soluções dos compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j**, observaram-se efeitos similares aos relatados para a inibição da germinação da alface pelas soluções de mesma concentração destes compostos. As soluções mais concentradas apresentaram os melhores efeitos inibitórios sendo que para os compostos **5c**, **5e**, **5f** e **5j** houve inibição de 100% do crescimento do caule e da raiz. A solução 10^{-6} mol L^{-1} do composto **5f** apresentou ainda 95% de inibição do desenvolvimento da raiz e 90% de inibição do desenvolvimento do caule da alface, Figura 33, p. 53.

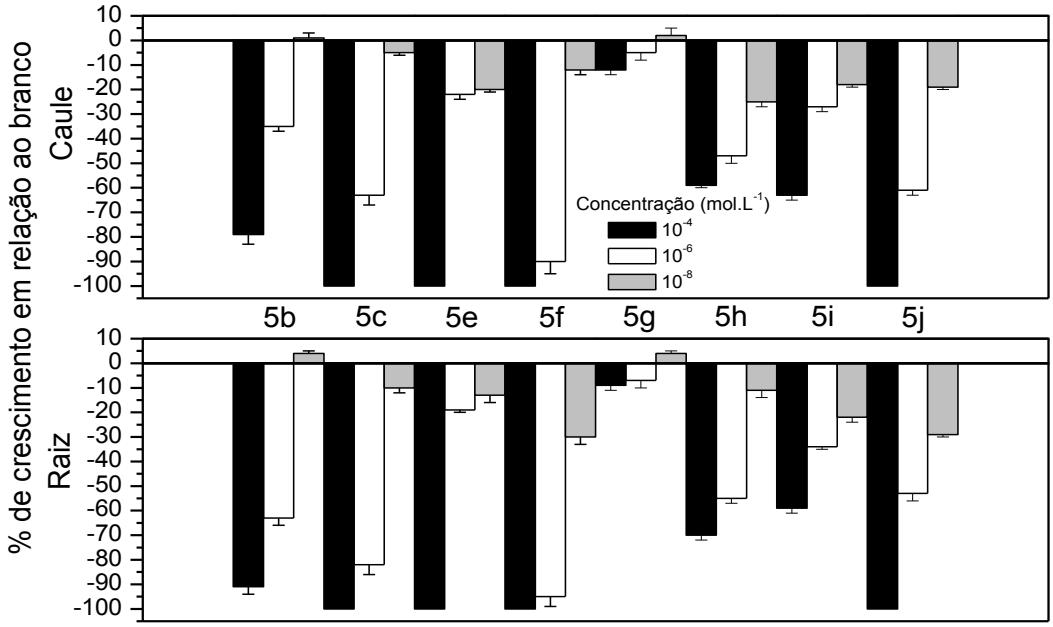


Figura 33: Efeitos dos triazóis **5b**, **5c**, **5e** - **5j** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Lactuca sativa* (alface).

As soluções dos compostos **8a**, **8b**, **8d** – **8i** apresentaram significativa inibição do desenvolvimento do caule e da raiz da alface. Estes resultados foram, de modo geral, melhores que os resultados observados para os compostos **4b** – **4j**, Figura 25, p. 44. Contudo, nenhum dos compostos avaliados apresentou atividade inibitória do desenvolvimento do caule e da raiz da alface superior à do herbicida 2,4-D.

Os melhores resultados foram observados para os compostos: **8b**, **8e** e **8i,** que inibiram em 100% o desenvolvimento tanto do caule quanto da raiz para as duas soluções mais concentradas, 10^{-4} mol L^{-1} e 10^{-6} mol L^{-1}; para o derivado monoiodado, **8d**, que inibiu em 100% o desenvolvimento do caule e da raiz na solução mais concentrada; e para os derivados fluorados **8a** e **8g** que inibiram em mais de 65% o desenvolvimento do caule e da raiz da espécie teste alface também na solução mais concentrada, 10^{-4} mol L^{-1}, Figura 34, p. 54.

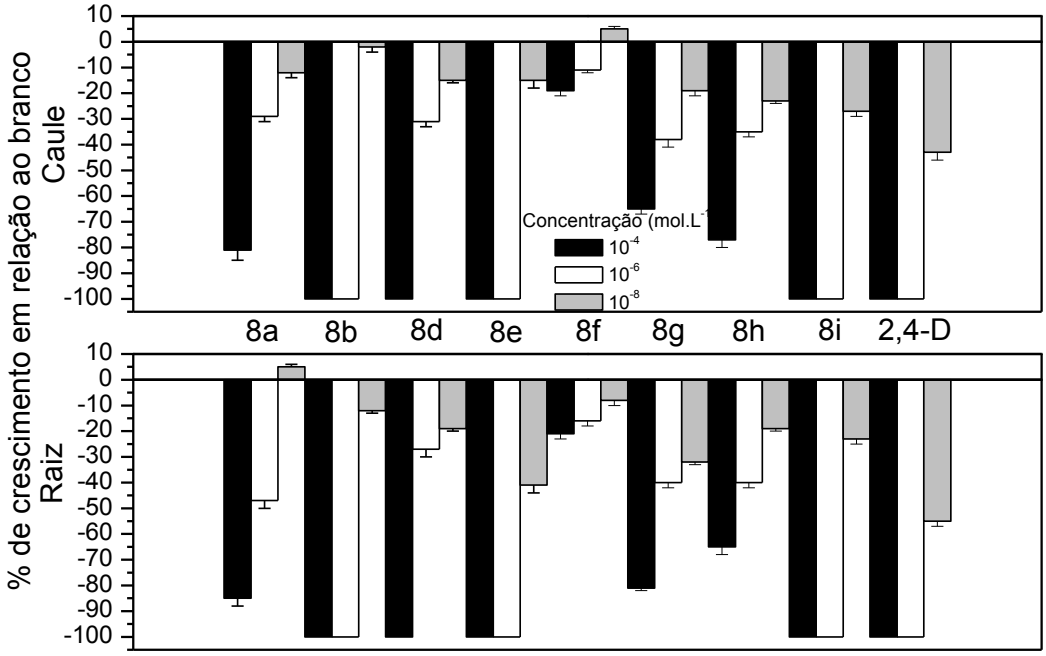


Figura 34: Efeitos dos triazóis **8a**, **8b**, **8d** – **8i** e do **2,4-D** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Lactuca sativa* (alface).

3.2.5 Efeito dos compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j** e **8a**, **8b**, **8d** – **8i** sobre a espécie teste *Cucumis sativus* (pepino)

Na segunda parte deste trabalho também se utilizou o pepino como modelo de dicotiledônea para se avaliar a atividade fitotóxica dos compostos sintetizados.

Os resultados observados para a atividade fitotóxica dos compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j** e **8a**, **8b**, **8d** – **8i** sobre o pepino estão mostrados nas Figuras 35 (p. 55), 36 (p. 56), 37 (p. 57) e 38 (p. 58).

Em relação à germinação do pepino os melhores resultados observados para os compostos da série **5b**, **5c**, **5e** – **5j** foram: 79% e 82% de inibição da germinação para as soluções 10^{-4} mol L^{-1} e 10^{-6} mol L^{-1} do composto **5b**, respectivamente; 61% de inibição da germinação para a solução mais concentrada do derivado monoclorado, **5c**; e 96% de inibição da germinação do pepino para a solução 10^{-4} mol L^{-1} do composto **5f** e 51% de inibição para a solução 10^{-6} mol L^{-1} do mesmo composto (Figura 35, p. 55).

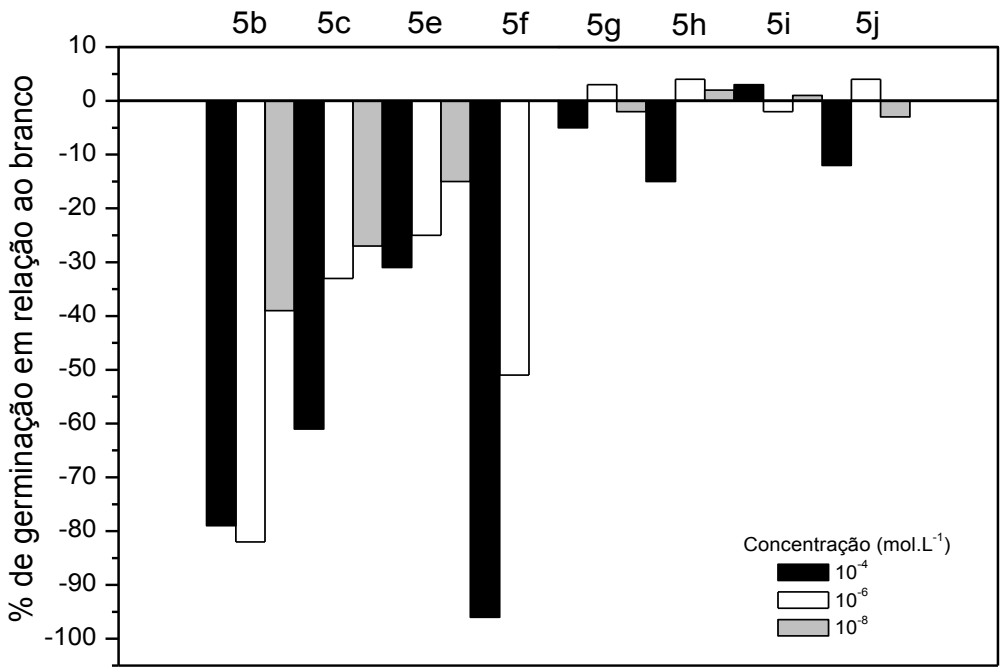


Figura 35: Efeitos dos triazóis **5b, 5c**, **5e** - **5j** sobre a germinação da espécie teste *Cucumis sativus* (pepino).

Em relação à atividade fitotóxica dos derivados **8a**, **8b**, **8d** – **8i** sobre o pepino (Figura 36, p. 56) observa-se que o efeito inibitório foi mais pronunciado que o efeito observado para os compostos da série **4a** – **4i** sobre esta mesma espécie teste, Figura 23, p. 42, e Figura 24, p. 43. Contudo, nenhum dos compostos da série de derivados **8a**, **8b**, **8d** – **8i** apresentou atividade inibitória da germinação do pepino superior à atividade do herbicida 2,4-D. Apesar disso, os resultados de inibição da germinação para alguns compostos foram bem expressivos como: o composto **8a** que inibiu em 92% a germinação do pepino na solução mais concentrada, além de inibir em 86% e 54% a germinação desta espécie teste nas soluções 10^{-6} mol L^{-1} e 10^{-8} mol L^{-1}, respectivamente; o composto **8b** que inibiu a germinação em 87% para a solução 10^{-4} mol L^{-1} e em 40% para a solução 10^{-6} mol L^{-1}; o composto **8e** que inibiu a germinação do pepino em 100% para a solução mais concentrada e em 48% para a solução 10^{-6} mol L^{-1}; o composto **8g** que também apresentou significativa atividade inibitória da germinação do pepino para as duas soluções mais concentradas, 93% e 67%, respectivamente; e o derivado triclorado, **8i**, que inibiu a germinação em 100% para a solução 10^{-4} mol L^{-1} e em 45% para a solução 10^{-6} mol L^{-1}.

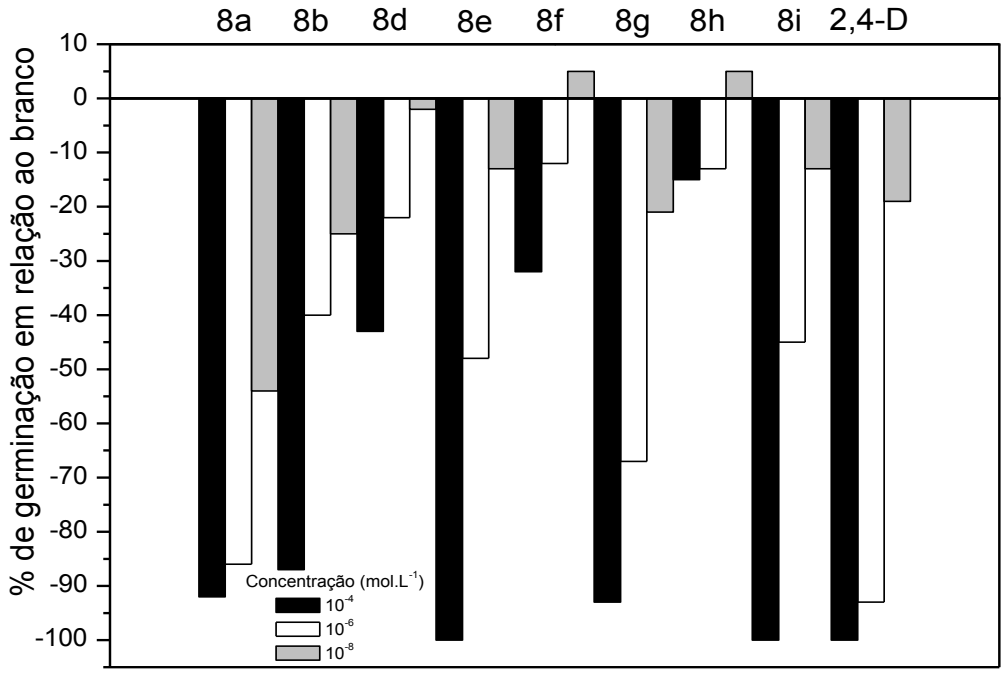


Figura 36: Efeitos dos triazóis **8a, 8b**, **8d** – **8i** e do **2,4-D** sobre a germinação da espécie teste *Cucumis sativus* (pepino).

Em relação ao desenvolvimento do caule e da raiz do pepino, Figura 37, p. 57, os compostos da série **5b, 5c**, **5e** - **5j** que apresentaram os resultados mais expressivos foram os compostos **5f**, que inibiu em 100% o desenvolvimento tanto do caule quanto da raiz do pepino na solução mais concentrada e em mais de 59% o desenvolvimento do caule e da raiz do pepino na solução 10^{-6} mol L^{-1}, e o composto **5j**, que inibiu em 82% o desenvolvimento da raiz do pepino na solução mais concentrada, 10^{-4} mol L^{-1}.

Em relação à outra dicotiledônea avaliada (Figura 31, p. 50, e Figura 33, p. 53) observa-se que a série **5b, 5c**, **5e** - **5j** inibiu menos a germinação, Figura 35, p. 55, e o desenvolvimento do caule e da raiz do pepino, Figura 37, p. 57, do que a germinação e desenvolvimento da alface. É interessante notar que a série **4a** – **4i** também foi mais fitotóxica para a alface do que para o pepino.

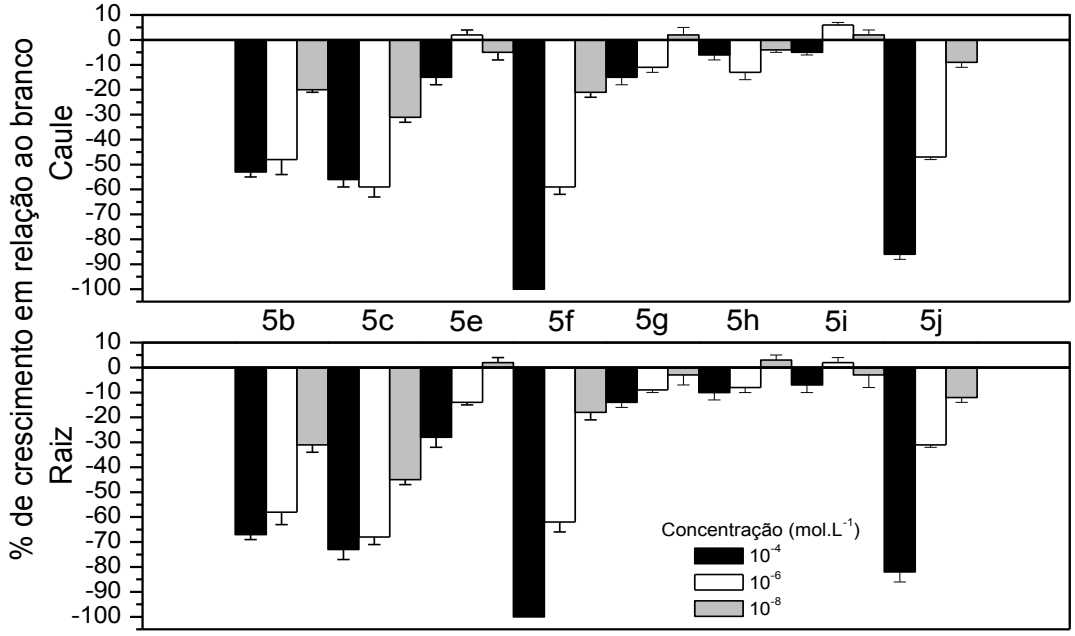


Figura 37: Efeitos dos triazóis **5b**, **5c**, **5e** - **5j** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Cucumis sativus* (pepino).

Os compostos da série **8a, 8b**, **8d** – **8i**, Figura 36, p. 56, apresentaram maior fitotoxicidade sobre a espécie teste pepino do que os compostos da série **4a** – **4i**, Figura 22, p. 41. Os derivados **8a**, **8e**, **8g** e **8i**, Figura 38, p. 58, inibiram em 100% o desenvolvimento tanto do caule quanto da raiz do pepino na solução mais concentrada, 10^{-4} mol L^{-1}. Os compostos **8a**, **8g**, e **8i** apresentaram ainda considerável atividade inibitória do desenvolvimento do caule e da raiz do pepino na concentração 10^{-6} mol L^{-1}. Nenhum dos compostos avaliados apresentou atividade fitotóxica maior que o herbicida 2,4-D, Figura 38, p. 58.

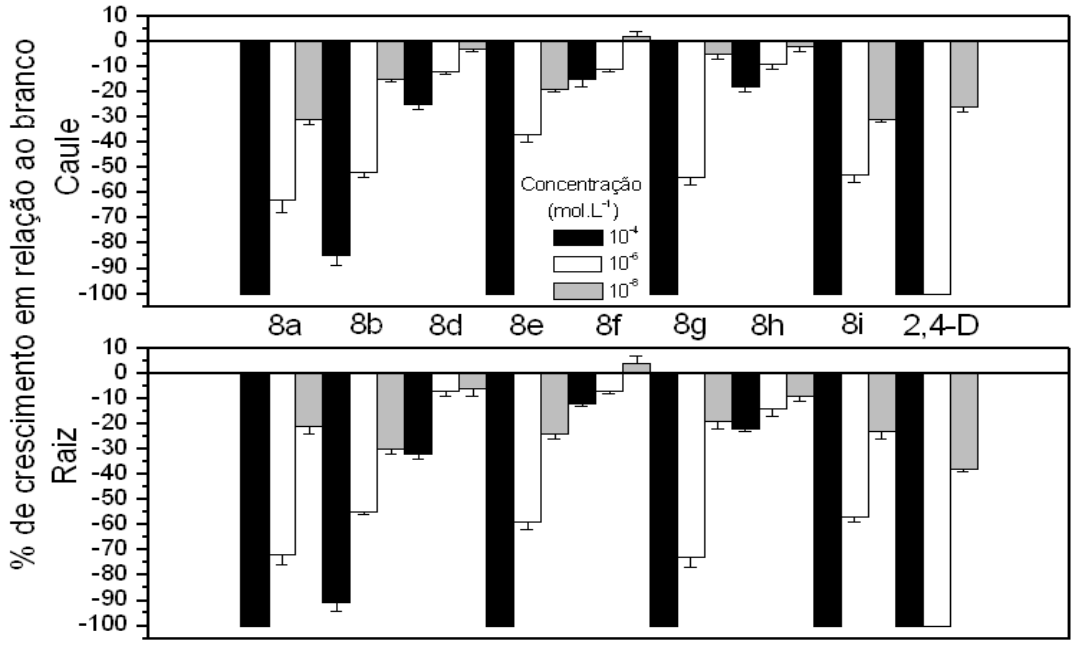


Figura 38: Efeitos dos triazóis **8a**, **8b**, **8d** – **8i** e do **2,4-D** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Cucumis sativus* (pepino).

3.2.6 Efeito dos compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j** e **8a**, **8b**, **8d** – **8i** sobre a espécie teste *Bidens pilosa* (picão-preto)

Nesta segunda parte deste trabalho também avaliou-se a atividade fitotóxica dos novos compostos sintetizados, **5b**, **5c**, **5e** – **5j** e **8a**, **8b**, **8d** – **8i**, sobre a espécie *Bidens pilosa*, o picão, além da alface e do pepino. Substituiu-se a espécie teste cebola, utilizada na avaliação da atividade fitotóxica dos compostos sintetizados na primeira parte deste trabalho, **4a** – **4j**, **5a**, **5b**, **8a**, pela espécie teste picão, pois estes compostos mostraram-se mais ativos sobre os modelos de dicotiledônea e como o picão é um representante desta classe vegetal ele foi escolhido como uma das espécies teste para se avaliar a fitotoxicidade dos compostos das séries **5** e **8**. Segundo Macías e colaboradores (2000), as plantas daninhas só são utilizadas como espécies teste após se confirmar a fitotoxicidade dos compostos avaliados sobre espécies que germinam mais facilmente e de maneira mais uniforme, como o pepino e a alface. Além disso, houve

problema com relação à germinação das sementes de cebola. Não se sabe o porquê, mas a porcentagem de germinação do mesmo lote de sementes de cebola utilizado na primeira parte deste trabalho apresentou uma baixa taxa de germinação.

O picão, ou picão-preto, *Bidens pilosa*, é uma dicotiledônea que pertence à família Asteraceae e é considerado uma espécie de planta daninha tropical e subtropical (Ballard, 1986). O gênero *Bidens* é composto por cerca de 280 espécies anuais ou perenes, eretas ou decumbentes, distribuídas entre a África e a América. Na América do Sul ele ocorre desde o Uruguai e a Argentina Central até as regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste do Brasil (Sherff, 1937). Seu centro de origem é o México e sua disseminação é devida às atividades do homem que dipersou seus frutos que grudavam nos pelos e nas roupas, e, possivelmente, é devido a isso que esta espécie prosperou em diversas altitudes, desde o nível do mar até acima de 3000 metros (Strang *et al*., 1980; Lorenzi, 1982; Bastidas *et al.*, 1989). Esta planta possui emprego alimentício e medicinal onde ocorre. As folhas cozidas são fonte de ferro, β-caroteno e proteínas (Corrêa, 1984; Bastidas *et al*., 1989; Benhura e Chitsiku, 1997). As folhas também são a parte da planta mais empregada para o uso medicinal. Elas são utilizadas na forma de emplastro sobre a pele para aliviar inflamações, abcessos e furúnculos. O chá das folhas do picão é utilizado nos casos de icterícia, hepatite, inflamações da garganta e no controle do diabetes. A planta, ou parte dela, ainda é utilizada como estimulante, antiescorbútica, sialagoga, odontálgica, desobstruente, antidisentérica, vermífuga, vulnerária, diurética, antileucorreica e colerética (Strang *et al*., 1980; Gavilanes *et al.*, 1982; Vasques *et al*., 1986; Corrêa, 1984; Manandhar, 1993; Akah e Ekekwe, 1995; Rivera e Obón, 1995; Benhura e Chitsiku, 1997; Yomura *et al*., 1988).

No Brasil, o picão-preto infesta a maioria dos cultivos, exceto o do arroz irrigado (Kissman e Groth, 1999). É considerado uma das plantas daninhas mais importantes da soja e apresenta elevado potencial reprodutivo, um único exemplar pode produzir até 3000 sementes viáveis. O prejuízo econômico que o picão pode causar a uma cultura de soja, se nenhum método de controle for adotado, pode chegar a US$ 200,00 por hectare

(Rizzardi *et al.*, 2003). A importância agrícola desta espécie de planta daninha aumentou na década de 90, quando foram notificados no Mato Grosso do Sul os primeiros casos de biótipos desta espécie resistentes aos herbicidas comumente empregados para seu controle (Gelmini *et al*., 2002). Desde então, estes biótipos se disseminaram por todo o país (Monquero e Christoffoleti, 2001; Hernandes, 2004).

Os gráficos da atividade fitotóxica dos compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j** e **8a**, **8b**, **8d** – **8i**, sobre a espécie de planta daninha picão-preto são apresentados nas Figuras 39, 40 (p. 61), 41 (p. 62) e 42 (p. 63).

Os composto **5b**, **5c**, **5e** – **5j** e **8a**, **8b**, **8d** – **8i**, apresentaram uma menor fitotoxicidade sobre o picão quando comparadas suas atividades sobre as outras espécies de dicotiledônea utilizadas neste trabalho, alface e pepino.

Em relação à atividade dos compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j** observa-se que o efeito inibitório das soluções destes compostos sobre a germinação do picão foi preponderante, sendo os melhores resultados encontrados para os derivado **5f** e **5j** que inibiram a germinação, na concentração 10^{-4} mol L^{-1}, em 35% e 43%, respectivamente (Figura 39).

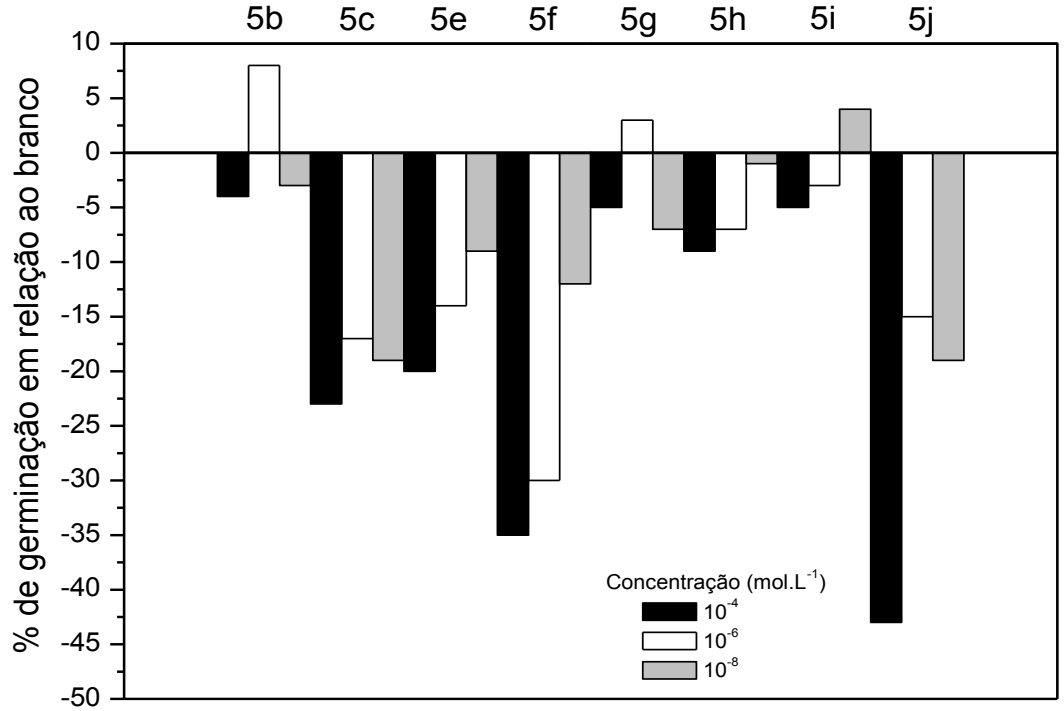


Figura 39: Efeitos dos triazóis **5b, 5c**, **5e** - **5j** sobre a germinação da espécie teste *Bidens pilosa* (picão-preto).

Os compostos **8a**, **8b**, **8d** – **8i** também apresentaram efeito predominantemente inibitório sobre a germinação do picão. Apesar de nenhum dos compostos terem inibido a germinação do picão em 100% nas duas maiores concentrações, como o 2,4-D, alguns efeitos relevantes foram observados: o composto **8e** inibiu em 41% e 40% a germinação do picão nas duas maiores concentrações, respectivamente, e o composto **8i** inibiu em 51% e 49% a germinação do picão nestas concentrações (Figura 40).

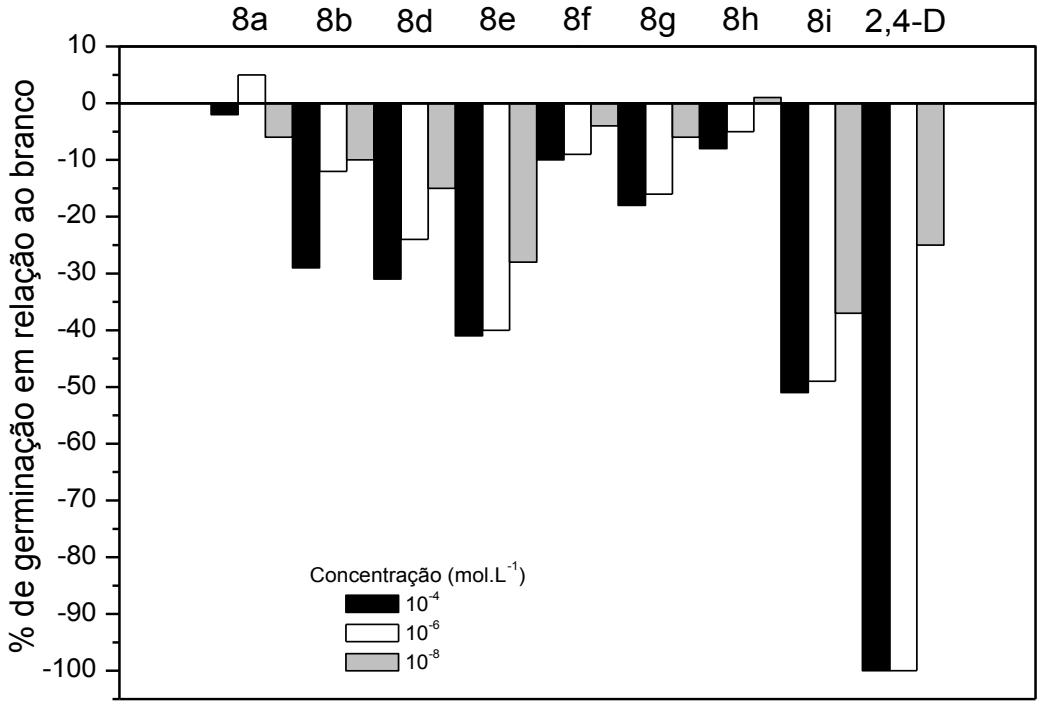


Figura 40: Efeitos dos triazóis **8a, 8b**, **8d** – **8i** e do **2,4-D** sobre a germinação da espécie teste *Bidens pilosa* (picão-preto).

Em relação ao desenvolvimento do caule e da raiz do picão, os compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j** (Figura 41, p. 62) apresentaram os melhores efeitos inibitórios nas soluções mais concentradas. Destacam-se as atividades do derivado monofluorado, **5b**, que inibiu o desenvolvimento do caule em 43% e o da raiz em 51%; do derivado monoclorado, **5c**, que inibiu o desenvolvimento do caule em 39% e da raiz em 55%; do derivado que possui o grupo $–OCF_3$, **5f**, que inibiu o crescimento da raiz em 45% e do caule em 51%; e do dervidado triclorado, **5j**, que inibiu o desenvolvimento da raiz do

picão em 62% e do caule em 57%.

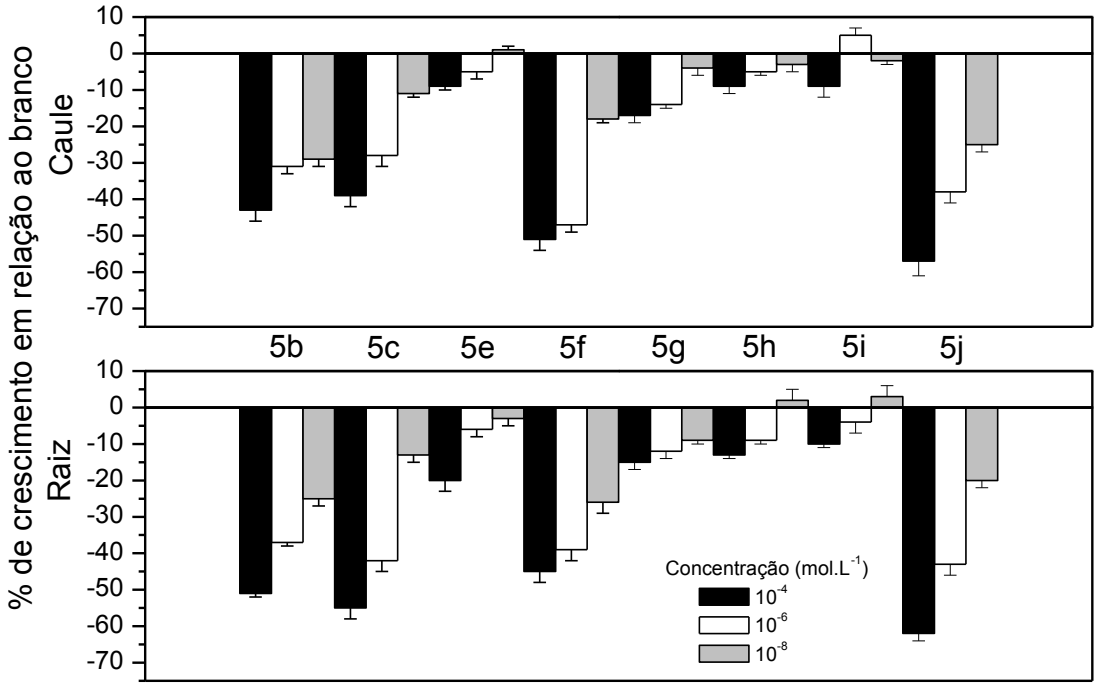


Figura 41: Efeitos dos triazóis **5b**, **5c**, **5e** - **5j** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Bidens pilosa* (picão-preto).

Os compostos **8a**, **8b**, **8d** – **8i** (Figura 42, p. 63) foram ligeiramente mais fitotóxicos em relação ao desenvolvimento do caule e da raiz do picão do que os compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j**. Novamente, os melhores resultados foram observados para os compostos monofluorado, **8a**, monoclorado, **8b**, trifluorometoxilado, **8e**, e o composto triclorado, **8i**. O melhor resultado foi observado para este último composto, que inibiu o desenvolvimento do caule do picão em 63% e o desenvolvimento da raiz em 66% para a solução mais concentrada, 10^{-4} mol L^{-1}.

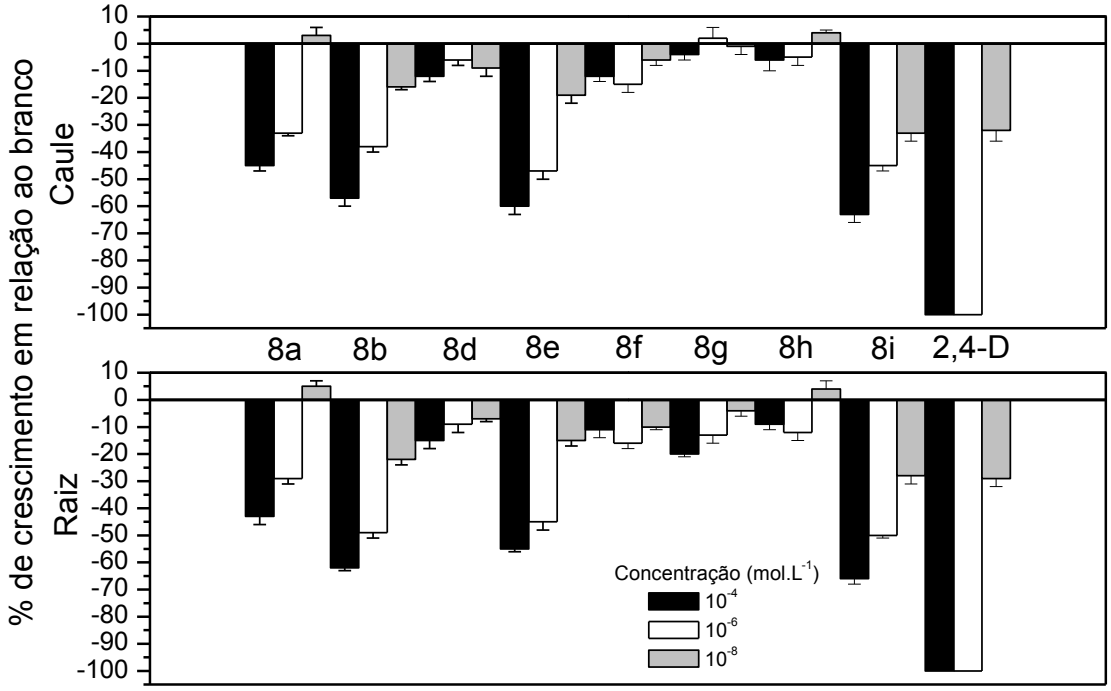


Figura 42: Efeitos dos triazóis **8a**, **8b**, **8d** – **8i** e do **2,4-D** sobre o desenvolvimento da raiz e do caule da espécie teste *Bidens pilosa* (picão-preto).

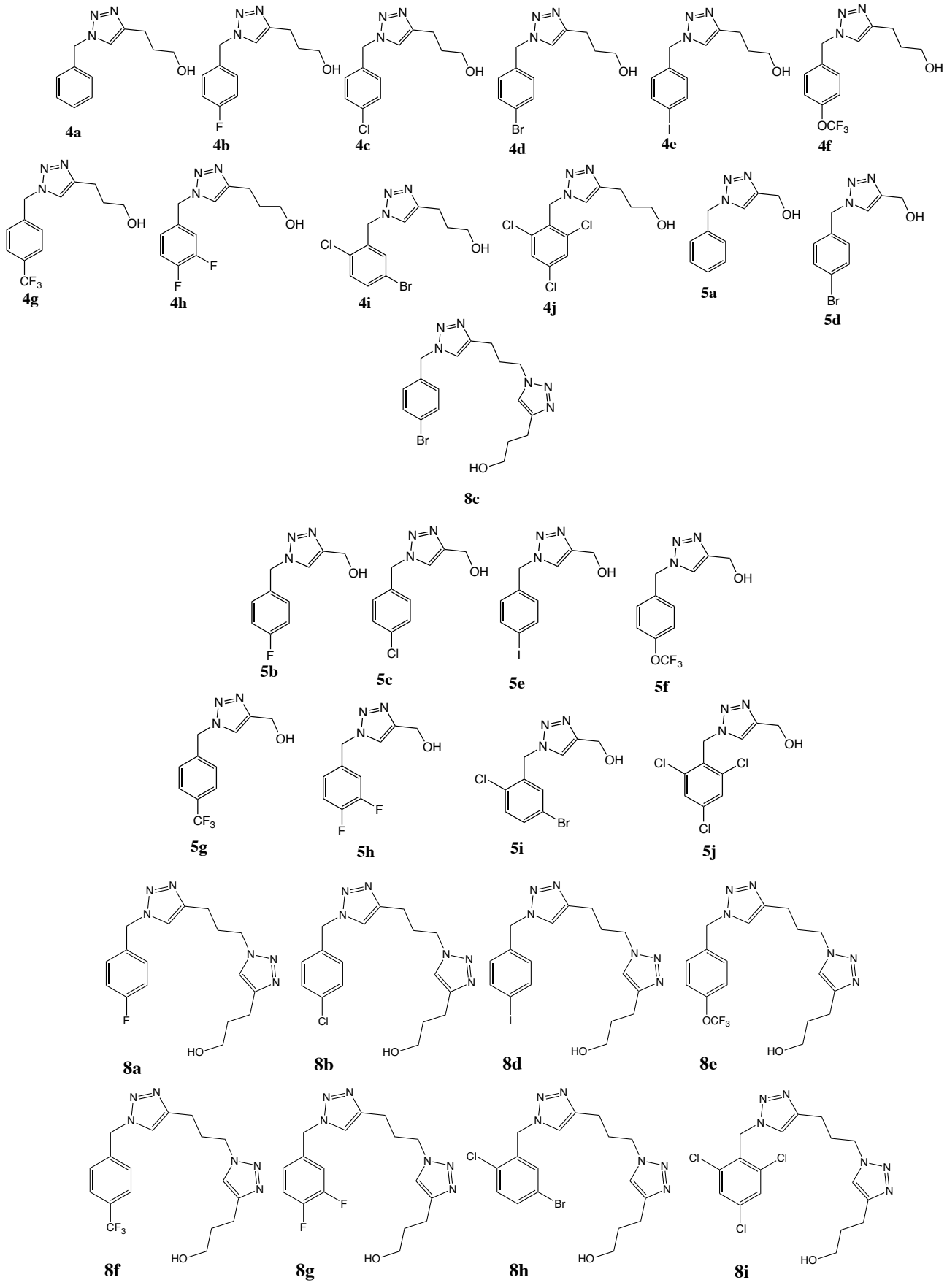


Figura 43: Estrutura química de todos os triazóis sintetizados neste trabalho.

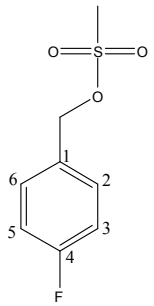
Caracterização

4 Caracterização dos compostos sintetizados

Todos os produtos finais foram caracterizados com o auxílio dos espectros de RMN de ^{1}H e de ^{13}C, espectros na região do infravermelho e espectros de Massas. Devido à simplicidade estrutural, os intermediários mesilados e as azidas foram caracterizados somente pelas técnicas de RMN de ^{1}H e de ^{13}C e espectroscopia na região do infravermelho.

Uma vez que a caracterização de todos os produtos foi feita de maneira semelhante, será mostrada a seguir apenas a elucidação estrutural dos intermediários e do produto final da reação “click” derivados do álcool 4-fluorobenzílico (**1b**).

4.1 4-fluorobenzilmetanossulfonato (2b)



O composto **2b**, obtido pela mesilação do álcool 4-fluorobenzílico (**1b**), apresentou-se como um líquido incolor.

No espectro na região do infravermelho de **2b** (Figura 44, p. 66) foram observadas as principais bandas esperadas para a estrutura proposta: em 2922 cm^{-1} e 2853 cm^{-1} referentes ao estiramento da ligação C-H da metila; em 1604 cm^{-1}, 1509 cm^{-1} e 1459 cm^{-1} referentes ao estiramento da ligação C=C do anel aromático; em 1376 cm^{-1} e 1153 cm^{-1} referentes ao estiramento da ligação S=O; em 1225 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-F; em 1088 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-O, 823 cm^{-1} referente ao anel benzênico *para*-dissubstituído e entre 1015 – 768 cm^{-1} as bandas referentes ao estiramento do grupo S-O-C (Silverstein, 2006).

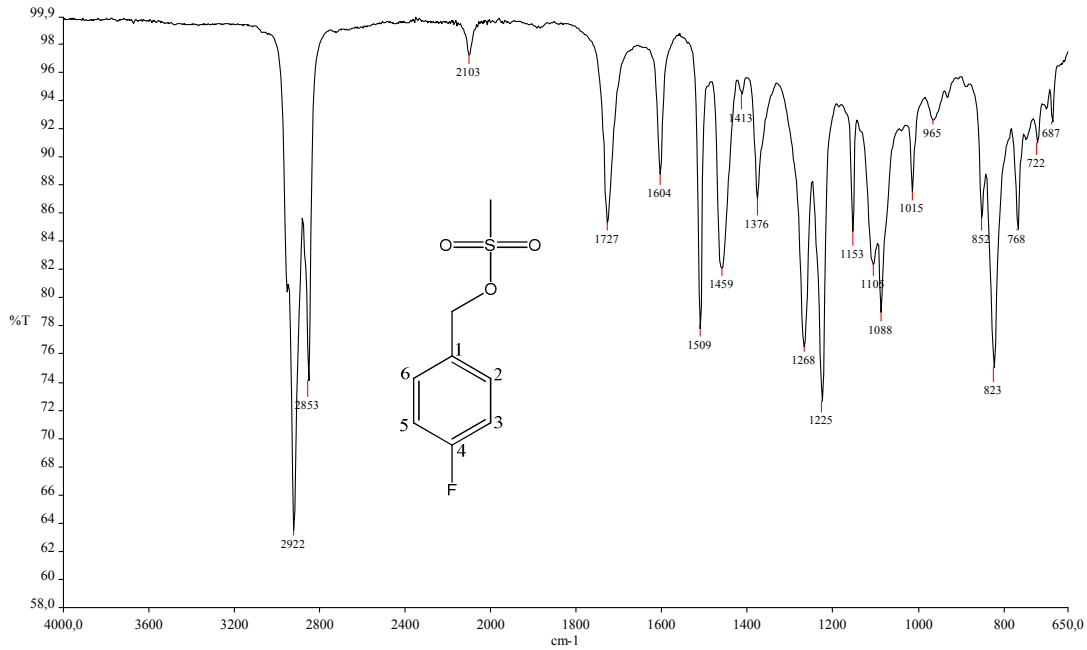


Figura 44: Espectro na região do infravermelho de **2b** (ATR).

No espectro de RMN de ^{1}H (Figura 45, p. 67) são observados quatro sinais, sendo dois deles referentes aos hidrogênios aromáticos. A multiplicidade esperada para os sinais relativos aos hidrogênios aromáticos são dois dupletos duplos aparentes sendo a maior constante de acoplamento devido à influência do hidrogênio vizinho e a menor devido ao acoplamento com o flúor. Contudo, o que se observa são dois multipletos, isso ocorreu devido ao fato desse espectro não ser de primeira ordem, o que implica que a multiplicidade observada não se ajusta às regras de intensidade de primeira ordem do triângulo de Pascal e as distâncias, em Hertz, entre os picos não correspondem às constantes de acoplamento. O sistema de spin desses sinais é do tipo AA'BB'X.

O multipleto em δ 6,95 – 7,03 foi atribuído aos hidrogênios H3/H5, pois o átomo de flúor doa densidade eletrônica, por ressonância, para o sistema aromático blindando os núcleos nas posições orto e para em relação a ele. Por eliminação, o outro multipleto em δ 7,28 – 7,36, na região de deslocamento químico característica de hidrogênios aromáticos, foi atribuído aos hidrogênios H2/H6. O simpleto em δ 5,11, com valor de integral igual a dois, foi atribuído aos hidrogênios benzílicos e o simpleto em δ 2,88, com integração igual a três, foi atribuído aos hidrogênios metílicos.

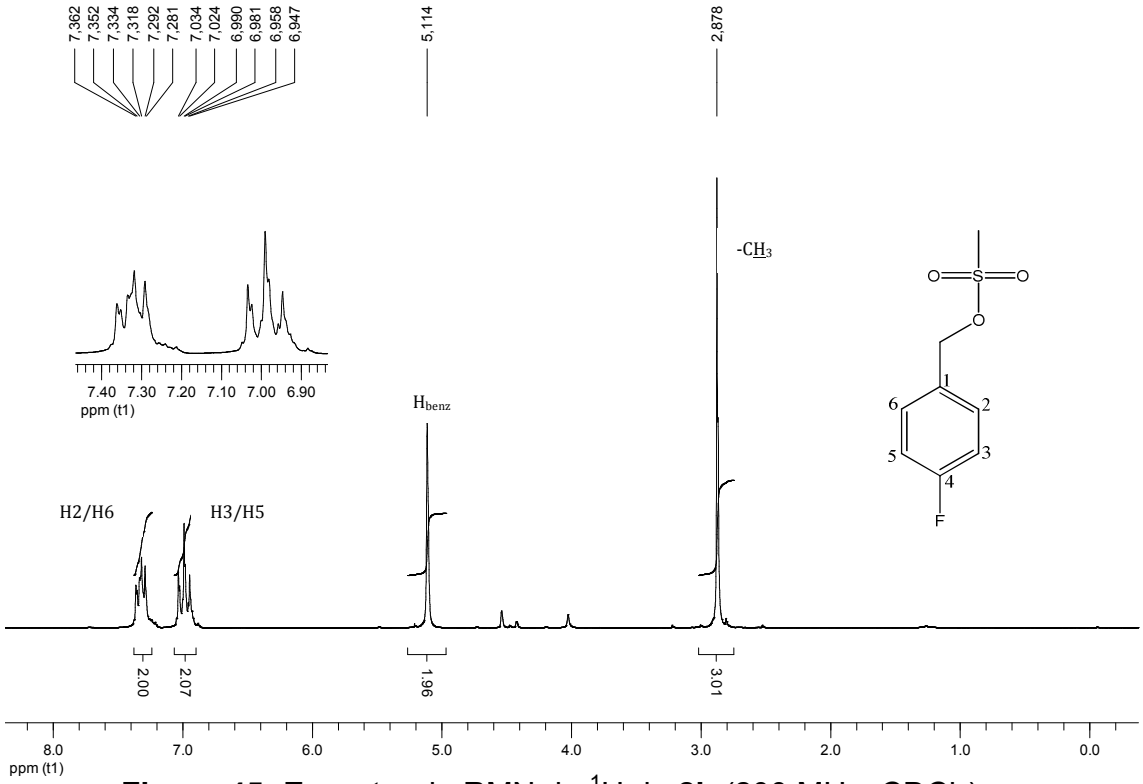


Figura 45: Espectro de RMN de ^{1}H de **2b** (200 MHz, $CDCl_3$).

No espectro de RMN de ^{13}C, e com o auxílio do subespectro DEPT 135 (Figura 46, p. 68), observa-se o sinal referente ao carbono da metila em *δ* 37,57; o do carbono benzílico em *δ* 70,82 e os sinais relativos aos carbonos aromáticos entre *δ* 114,64 e *δ* 165,32. Considerando-se o valor da constante de acoplamento entre o ^{19}F e o ^{13}C pode-se atribuir, inequivocamente, os sinais relativos a cada carbono aromático: C4 é o mais desblindado, *δ* 162,85, por estar ligado diretamente ao flúor e, pela mesma razão, é o que possui o maior valor de constante de acoplamento, $J_{C\text{-}F}$ 246,4 Hz. O sinal em *δ* 115,54 é referente a um carbono hidrogenado e possui o segundo maior valor de constante de acoplamento, $J_{C\text{-}F}$ 21,7 Hz, sendo, portanto, atribuído aos carbonos C3/C5. Dos dois sinais que ainda não foram atribuídos um é relativo aos carbonos hidrogenados C2/C6, *δ* 130,77 e $J_{C\text{-}F}$ 8,5 Hz, e o outro é referente ao carbono não hidrogenado C1, *δ* 129,43 e $J_{C\text{-}F}$ 2,9 Hz.

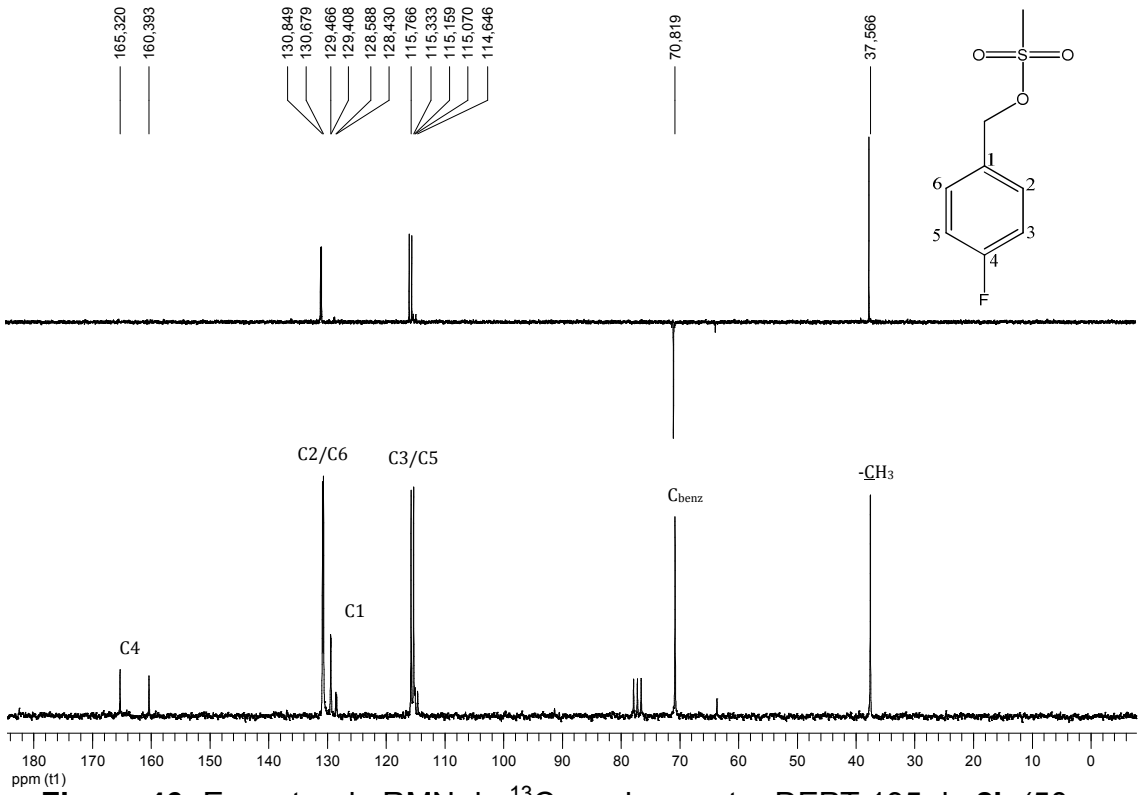


Figura 46: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2b** (50 MHz, $CDCl_3$).

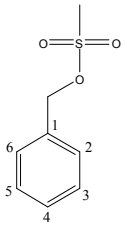
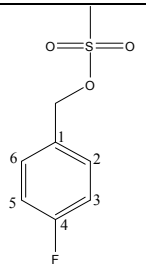
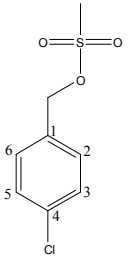
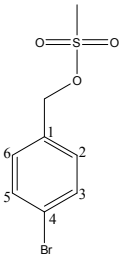
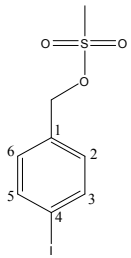
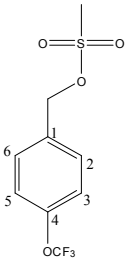
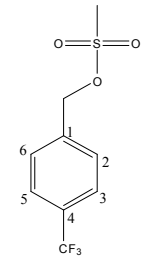
Os demais compostos mesilados, **2a** e **2c – 2j**, foram elucidados de forma análoga.

A comparação entre os deslocamentos químicos (***δ***, em ppm), a multiplicidade dos sinais (**Multi.**) e os valores das constantes de acoplamento (***J***, em Hertz) observados nos espectros de RMN de ^{1}H e de ^{13}C de todos os derivados contendo o grupo mesila sintetizados neste trabalho está mostrada nas Tabelas 2 (p. 70) e 3 (p. 71). Os espectros no IV e de RMN de ^{1}H e de ^{13}C são apresentados no Anexo I.

Por comparação entre os deslocamentos químicos (***δ***, em ppm), a multiplicidade dos sinais (**Multi.**) e os valores das constantes de acoplamento (***J***, em Hertz) observados nos espectros de RMN de ^{1}H e de ^{13}C de todos os derivados contendo o grupo mesila sintetizados neste trabalho, nota-se certa semelhança entre os espectros de **2a** – **2g**, isso ocorreu devido ao fato desses compostos possuírem o mesmo padrão de substituição do anel aromático (Tabela 2, p. 70 e Tabela 3, p. 71).

Observa-se, contudo, uma variação na blindagem dos hidrogênios H2/H6 e H3/H5, assim como dos carbonos a que estão ligados, C2/C6 e C3/C5. Nos compostos **2b** e **2f** os hidrogênios H3/H5 encontram-se mais blindados devido ao efeito de doação de elétrons, por ressonância, para o sistema aromático, blindando os núcleos orto e para em relação aos substituintes fluoro e trifluorometóxi.

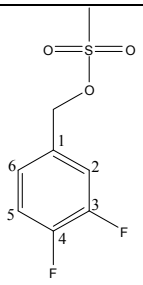
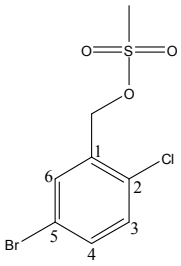
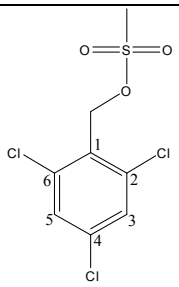
Tabela 2: Comparação dos dados de RMN de ^{1}H e de ^{13}C dos compostos 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f e 2g

	 **2a (p. 167)**		 **2b (p. 172)**		 **2c (p. 177)**		 **2d (p. 182)**			 **2e (p. 187)**			 **2f (p. 192)**			 **2g (p. 197)**		
Hidrogênio	***δ***	**Multi.**	***δ***	**Multi.**	***δ***	**Multi.**	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****
H2/H6	7,36	sl	7,28 – 7,36	m	7,33	m	7,28	d*	8,4	7,13	d*	8,0	7,42	d*	8,0	7,47	d*	8,2
H3/H5			6,95 – 7,03	m			7,51	d*	8,4	7,70	d*	8,0	7,20	d*	8,0	7,57	d*	8,2
H4			#		#		#			#			#			#		
-C<u>H</u>$_3$	2,85	s	2,88	s	2,94	s	2,95	s	#	2,94	s	#	2,94	s	#	2,97	s	#
H$_{benz}$	5,17	s	5,11	s	5,17	s	5,17	s	#	5,14	s	#	5,19	s	#	5,23	s	#

Carbono	***δ***	***δ***	**Multi.**	***J*$_{C-F}$****	***δ***	***δ***	***δ***	***δ***	**Multi.**	***J*$_{C-F}$****	***δ***	**Multi.**	***J*$_{C-F}$****
C1	133,33	129,43	d	2,9	132,02	132,56	133,13	132,40	#	#	137,79	#	#
C2/C6	128,58	130,76	d	8,5	130,04	130,40	130,47	130,35	#	#	128,70	#	#
C3/C5	129,00	115,55	d	21,7	128,90	132,04	137,18	121,19	#	#	125,17	#	#
C4	128,52	162,86	d	246,4	134,97	123,47	95,38	149,71	#	#	131,32	q	16,5
-<u>C</u>H$_3$	37,55	37,57	#	#	37,90	38,20	38,23	37,91	#	#	37,43	#	#
C$_{benz}$	71,52	70,82	#	#	70,56	70,59	70,64	70,41	#	#	70,22	#	#
-<u>C</u>F$_3$	#	#			#	#	#	120,40	q	255,8	123,87	q	270,3

* Multiplicidade aparente.** *J* (Hz). Solvente $CDCl_3$, 200 MHz.

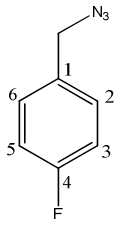
Tabela 3: Comparação dos dados de RMN de ^{1}H e de ^{13}C dos compostos 2h, 2i e 2j

	 **2h (p. 202)**		 **2i (p. 207)**			 **2j (p. 212)**	
Hidrogênio	***δ***	**Multi.**	***δ***	**Multi.**	***J******	***δ***	**Multi.**
H2	7,07 – 7,23	m	#			#	
H3	#		7,17	d*	8,0	7,26	sl
H4	#		7,34	d*	8,0	#	
H5	7,07 – 7,23	m	#			7,26	sl
H6	7,07 – 7,23	m	7,53	s	#	#	
-C$\underline{H}_3$	2,95	s	3,03	s	#	3,03	#
H_{benz}	5,10	s	5,18	s	#	5,32	#

Carbono	***δ***	**Multi.**	J_{C-F}***	***δ***	***δ***
C1	130,67 – 130,86	m	#	133,12	127,33
C2	117,10 – 118,00	m	#	132,22	137,52
C3	150,40**	dd	14,5 e 250,0	132,63	128,46
C4	149,97**	dd	14,5 e 250,0	130,90	136,48
C5	117,10 – 118,00	m	#	120,44	128,46
C6	124,89 – 125,08	m	#	133,12	137,52
-C$\underline{H}_3$	37,55	#	#	37,48	37,27
C_{benz}	69,97	#	#	67,49	65,28

* Multiplicidade aparente. ** Os sinais relativos aos carbonos C2/C5 e C3/C4 do derivado **2h** não foram atribuídos inequivocamente. *** *J* (Hz). Solvente $CDCl_3$, 200 MHz.

4.2 4-fluorobenzilazida (3b)



Os derivados contendo o grupo azida foram obtidos pela reação dos derivados mesilados com a azida de sódio.

Uma vez que os derivados contendo o grupo azida são muito semelhantes estruturalmente aos seus precursores mesilados, a elucidação estrutural daqueles foi feita exclusivamente por comparação com estes últimos compostos.

No espectro na região do infravermelho, Figura 47, foram observadas as principais bandas esperadas para a estrutura proposta sendo a mais significativa, a que diferencia a azida do seu precursor mesilado, a banda em 2093 cm^{-1} referente ao estiramento do grupo $-N=N^{+}=N^{-}$. Além dessa foram observadas também bandas em 1601 cm^{-1} e 1508 cm^{-1} referentes ao estiramento da ligação C=C do anel aromático, em 1221 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-F e em 819 cm^{-1} referente ao anel *para*-dissubstituído.

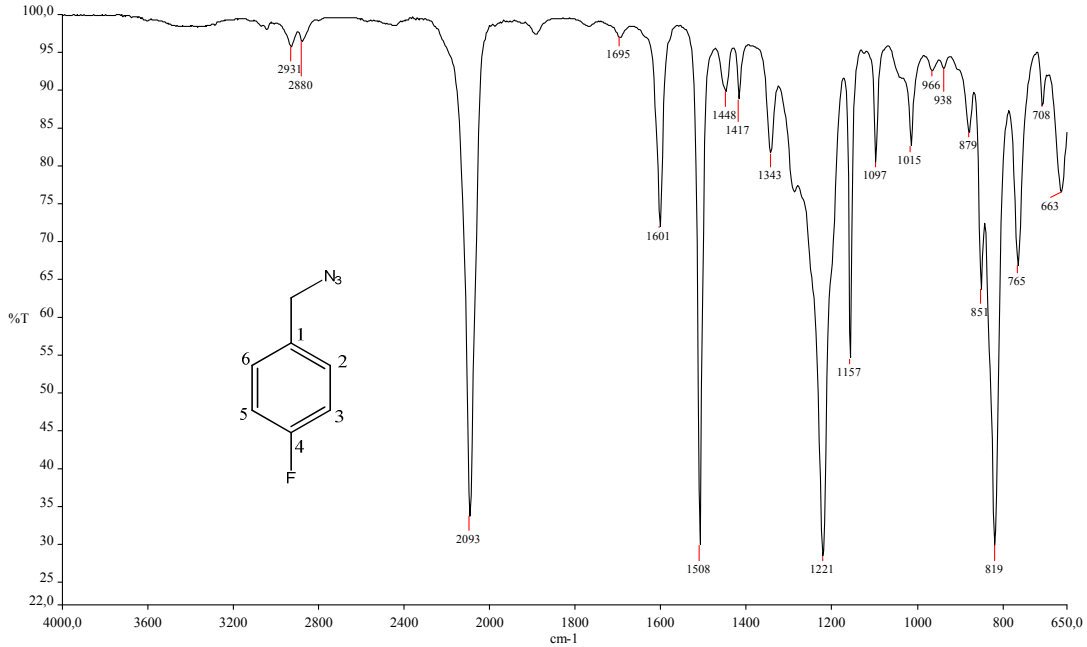


Figura 47: Espectro na região do infravermelho de **3b** (ATR).

Pela análise do espectro de RMN de ^{1}H da azida, Figura 48, constatou-se que a reação de substituição do grupo mesila pelo grupo azida ocorreu, pois não se observou, nesse espectro, o sinal relativo aos hidrogênios metílicos.

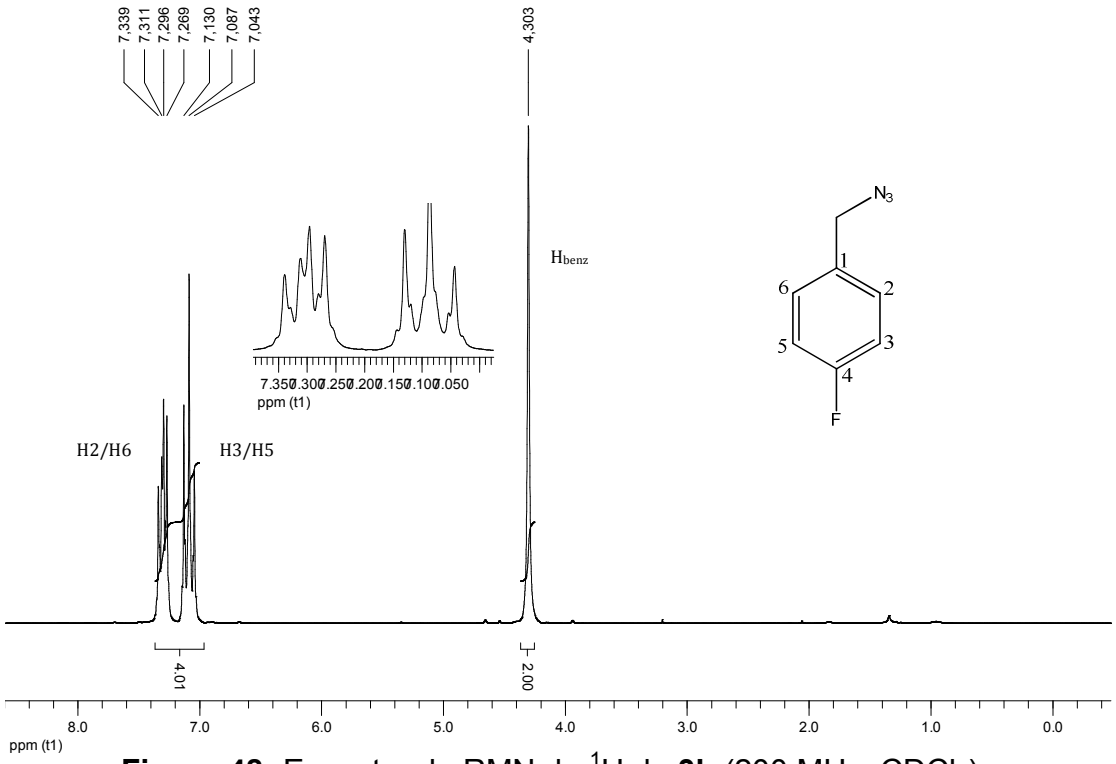


Figura 48: Espectro de RMN de ^{1}H de **3b** (200 MHz, $CDCl_3$).

Analogamente à comparação feita entre os espectros de RMN de ^{1}H da azida e de seu precursor mesilado, pela análise dos espectros de RMN de ^{13}C, Figura 49, p. 74, confirmou-se que a reação de substituição ocorreu, pois não se observou o sinal referente ao carbono metílico no espectro da azida. Outra diferença entre os espectros de RMN de ^{13}C do material de partida e do produto foi o deslocamento do sinal relativo a C1, no espectro do produto, para uma região de maior deslocamento químico. Isso ocorre devido às diferentes anisotropias do campo magnético dos grupos mesila e azida. O carbono C1 do derivado **2b** encontra-se dentro do cone de proteção criado pelo grupo mesila apresentando-se mais blindado. Já no derivado **3b** o carbono C1 também se encontra dentro do cone de proteção criado pelo grupo azida, porém neste caso o efeito anisotrópico deste grupo é menor e por isso C1 apresenta-se menos blindado no composto **3b**. Para se confirmar

esta afirmação basta verificar o valor do deslocamento químico do carbono C1 no espectro de RMN de ^{13}C do álcool 4-fluorobenzílico, **1b**, fornecido pela empresa que o vendeu. Nesse espectro, Figura 50, p. 75, observa-se que o sinal de deslocamento químico referente a C1, *δ* 136,59, é maior pois não há nenhum efeito anisotrópico adicional de algum grupo blindando este carbono.

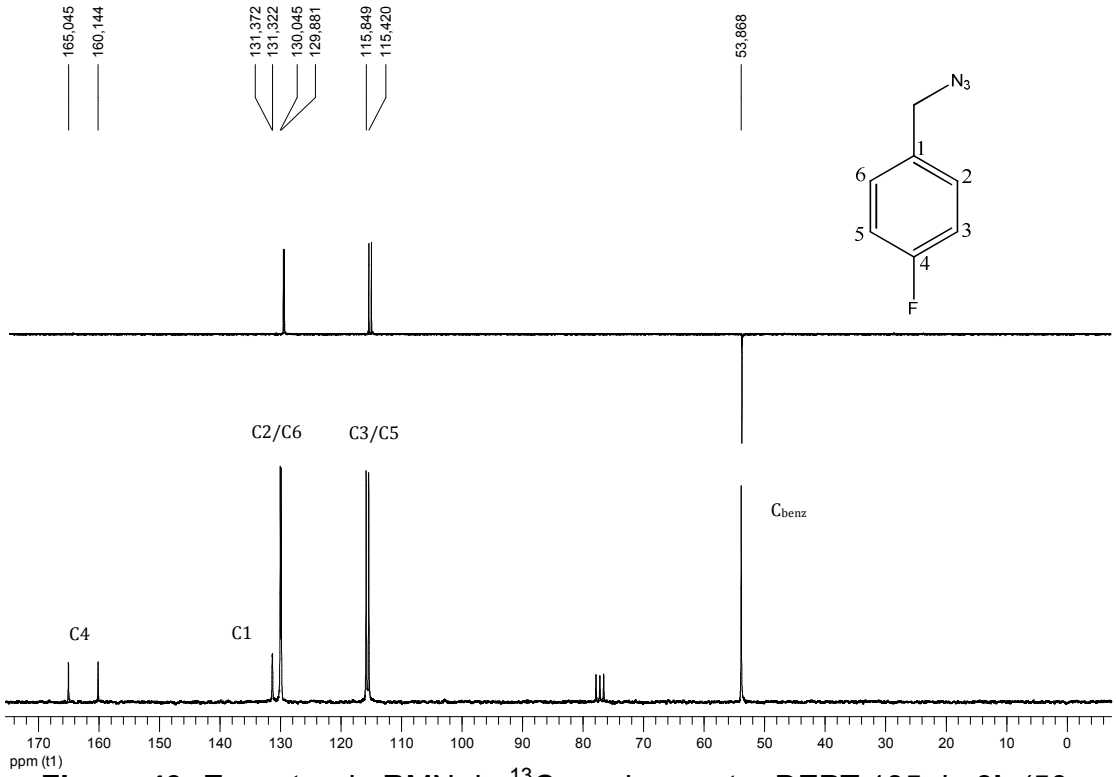


Figura 49: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3b** (50 MHz, $CDCl_3$).

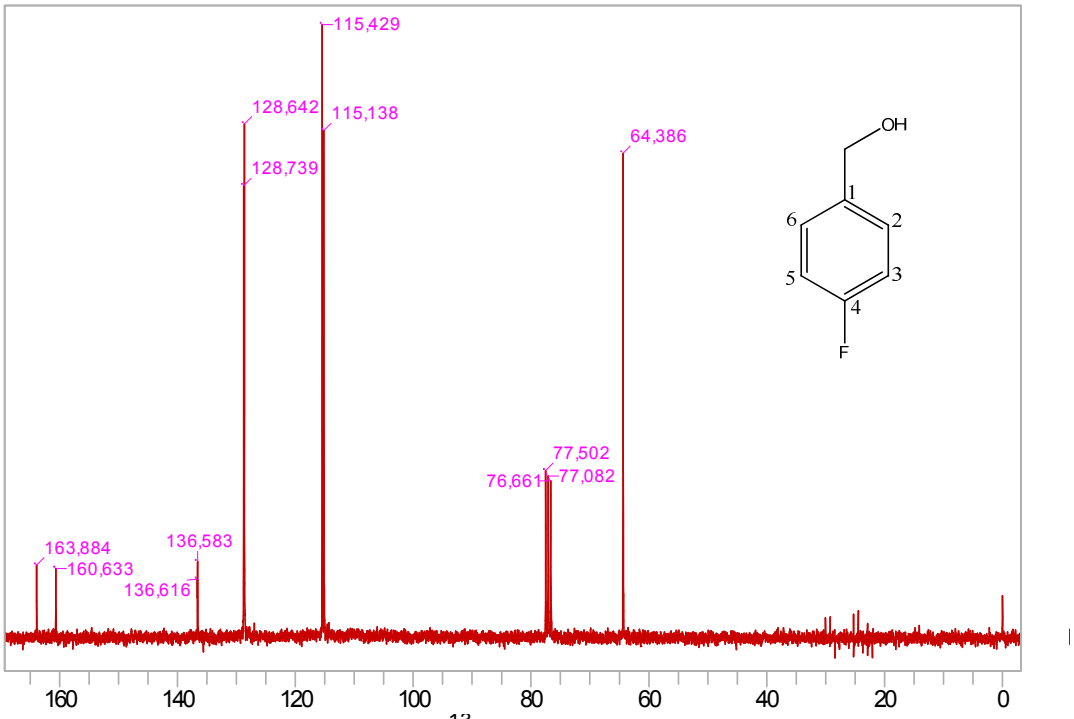
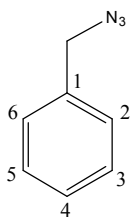
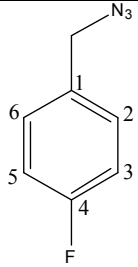
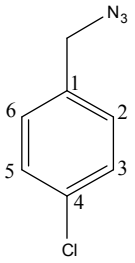
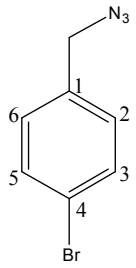
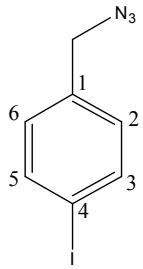
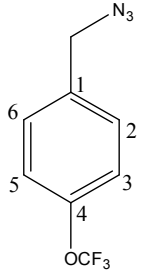
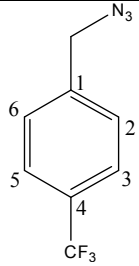


Figura 50: Espectro de RMN de ^{13}C do álcool 4-fluorobenzílico, **1b**, fornecido pela Sigma-Aldrich (75 MHz, $CDCl_3$).

A caracterização das demais azidas foi feita de maneira análoga ao que foi demonstrado para **3b**. A comparação entre os deslocamentos químicos (***δ***, em ppm) a multiplicidade dos sinais (**Multi.**) e os valores das constantes de acoplamento (***J***, em Hertz), observados nos espectros de RMN de ^{1}H e de ^{13}C de todos os derivados contendo o grupo azida sintetizados neste trabalho está mostrada nas Tabelas 4 (p. 76), e 5 (p. 77). Os espectros na região do IV e de RMN de ^{1}H e de ^{13}C destes compostos são apresentados no Anexo I.

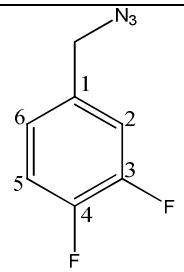
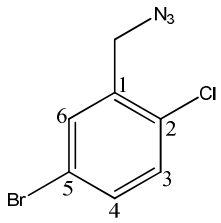
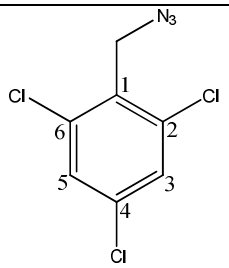
Tabela 4: Comparação dos dados de RMN de ^{1}H e de ^{13}C dos compostos 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f e 3g

	 **3a (p. 169)**		 **3b (p. 174)**		 **3c (p. 179)**			 **3d (p. 184)**			 **3e (p. 189)**			 **3f (p. 194)**			 **3g (p. 199)**		
Hidrogênio	***δ***	**Multi.**	***δ***	**Multi.**	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****
H2/H6	7,29 – 7,33	m	7,09 – 7,30	m	7,24	d*	7,5	7,18	d*	8,4	7,06	d*	8,2	7,36	d*	8,4	7,40	d*	8,0
H3/H5					7,36	d*	7,5	7,51	d*	8,4	7,71	d*	8,2	7,25	d*	8,4	7,61	d*	8,0
H4			#		#			#			#			#			#		
H_{benz}	4,26	s	4,30	s	4,30	s	#	4,30	s	#	4,29	s	#	4,36	s	#	4,37	s	#

Carbono	***δ***	***δ***	**Multi.**	***J_{C-F}****	***δ***	***δ***	***δ***	***δ***	**Multi.**	***J_{C-F}****	***δ***	**Multi.**	***J_{C-F}****
C1	135,47	131,35	d	2,50	133,95	134,40	135,07	134,43	#	#	139,60	#	#
C2/C6	128,89	129,96	d	8,20	129,44	129,73	130,02	129,67	#	#	128,07	#	#
C3/C5	128,28	115,63	d	21,50	128,92	131,87	137,94	121,38	#	#	125,50	#	#
C4	128,35	162,59	d	245,00	134,05	122,20	94,08	149,23	#	#	130,15	q	32,2
C_{benz}	54,81	53,87	#	#	53,88	53,93	54,16	53,97	#	#	53,79	#	#
-$\underline{C}F_3$	#	#			#	#	#	120,65	q	255,9	124,05	q	270,2

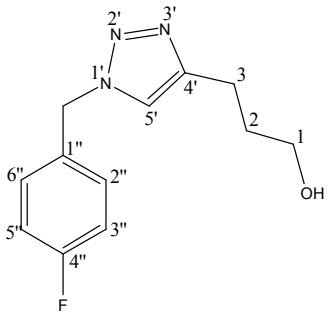
* Multiplicidade aparente. ** *J* (Hz). Solvente $CDCl_3$, 200 MHz.

Tabela 5: Comparação dos dados de RMN de ^{1}H e de ^{13}C dos compostos 3h, 3i e 3j

	 **3h (p. 204)**		 **3i (p. 209)**			 **3j (p. 214)**	
Hidrogênio	***δ***	**Multi.**	***δ***	**Multi.**	***J*** ***	***δ***	**Multi.**
H2	7,00 – 7,23	m	#			#	
H3	#		7,21	d*	8,2	7,34	sl
H4	#		7,36	d*	8,2	#	
H5	7,00 – 7,23	m	#			7,34	sl
H6	7,00 – 7,23	m	7,53	s	#	#	
H_{benz}	4,31	s	5,18	s	#	4,60	#
Carbono	***δ***	**Multi.**	***δ***			***δ***	
C1	132,61 – 132,78	m	135,38			130,28	
C2	116,94 – 117,78	m	130,89			136,79	
C3	152,50**	m	132,27			130,28	
C4	149,70**	m	130,89			135,25	
C5	116,94 – 117,78	m	120,74			130,28	
C6	124,15 – 124,34	m	132,27			136,79	
C_{benz}	53,61	#	51,63			48,64	

* Multiplicidade aparente. ** Os sinais relativos aos carbonos C3 e C4 do derivado **3h** não foram atribuídos inequivocamente.Solvente $CDCl_3$, 200 MHz. *** *J* (Hz).

4.3 3-[1'-(4''-fluorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propan-1-ol (4b)



Os derivados triazóis foram obtidos através da reação de ciclo-adição 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por Cu(I), reação "click".

Nos espectros de Massas dos derivados triazólicos observam-se os picos do íon *quasi*-molecular, $[M+H]^+$, e do íon $[M+Na]^+$ para todos os compostos. Para **4b**, espectro de Massas na Figura 51, as relações m/z para esses picos foram 236,1165 u e 258,0982 u, respectivamente. Observou-se ainda para este composto o pico em 274,0736 u, referente ao íon $[M+K]^+$.

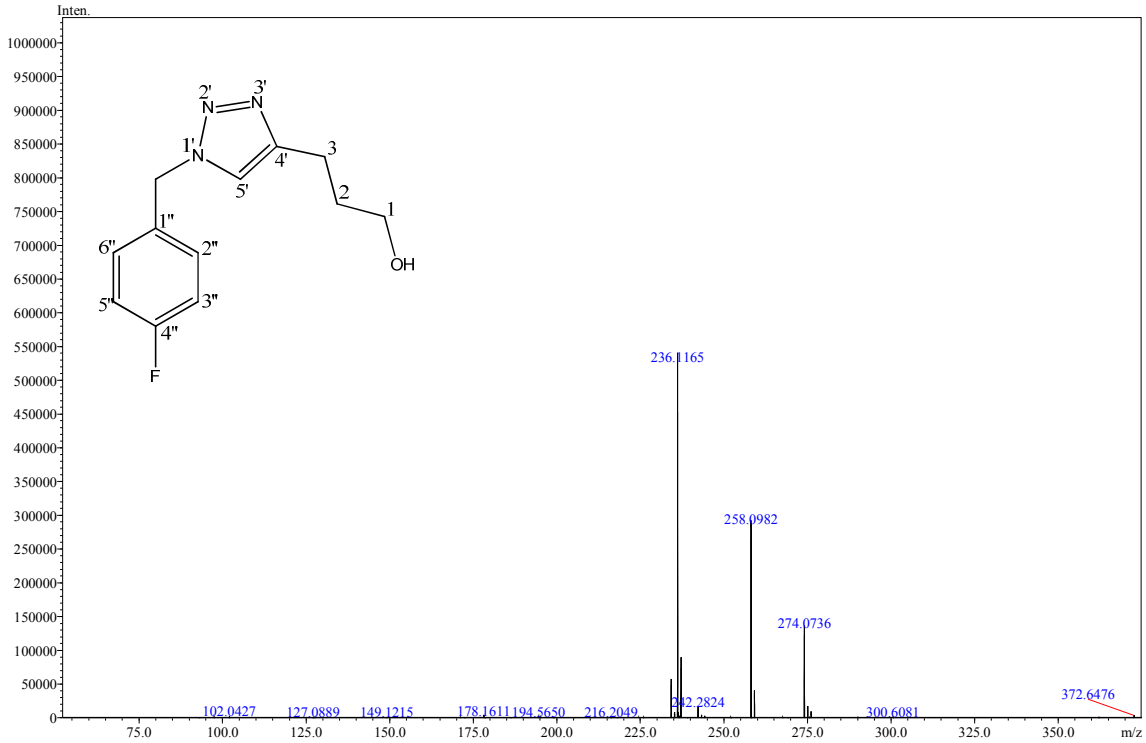


Figura 51: Espectro de Massas de **4b**.

No espectro na região do infravermelho, Figura 52, p. 79, foram observadas as principais bandas esperadas para a estrutura proposta: em 3274 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H, em 3112 cm^{-1} e 3062 cm^{-1} referentes ao estiramento das ligações C-H aromático, em 2943 cm^{-1} e 2873 cm^{-1} referentes ao estiramento das ligações C-H alifático, em 1607 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação N=N do anel triazólico, em 1549 cm^{-1} e 1419 cm^{-1} referentes ao estiramento das ligações C=C aromático, em 1091 cm^{-1} e 1052 cm^{-1} referentes à deformação angular fora do plano da ligação C-H aromático, em 821 cm^{-1} referente à deformação angular da ligação C-H aromático, *para*-substituído, e 786 cm^{-1} referente à deformação angular fora do plano das ligações C=C aromático.

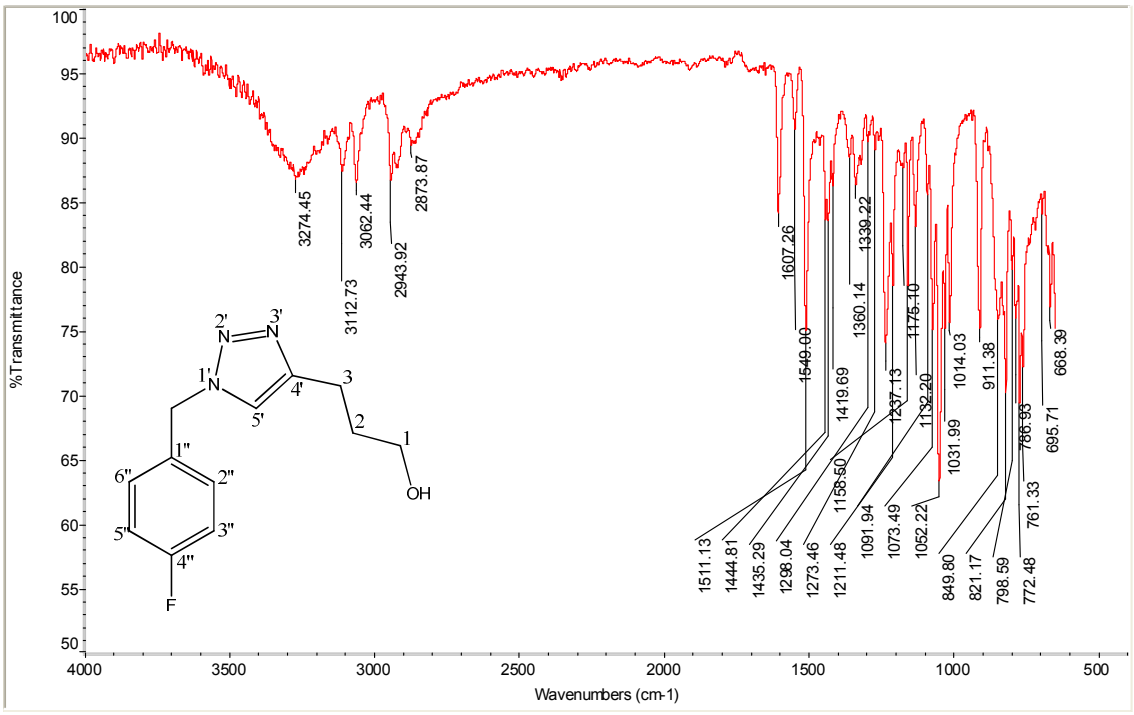


Figura 52: Espectro na região do IV de **4b** (ATR).

No espectro de RMN de ^{1}H (Figura 53, p. 80) observam-se oito sinais sendo três deles referentes aos hidrogênios aromáticos, um referente ao hidrogênio da hidroxila e os outros quatro referentes aos hidrogênios alifáticos.

Por comparação com o espectro de RMN de ^{1}H do material de partida (Figura 48, p. 73) a azida orgânica, observa-se o aparecimento de um simpleto extra, em *δ* 7,42, na região de deslocamento químico característica de hidrogênios aromáticos. Este sinal foi atribuído, inequivocamente, ao único hidrogênio do anel triazólico, H5'. Em *δ* 4,64 observa-se o aparecimento, no espectro do produto, de outro sinal: um sinal largo que foi atribuído ao hidrogênio da hidroxila. Os outros três sinais que apareceram no espectro do produto e que não existiam no espectro da azida são: um quinteto em *δ* 1,89 atribuído a H2, um tripleto em *δ* 2,77 referente a H3 e outro tripleto em *δ* 3,65 relativo a H1. Os outros sinais observados são comuns aos espectros do produto e da azida precursora: um simpleto em *δ* 5,45 referente ao hidrogênio benzílico, um multipleto em *δ* 7,00 referente a H3''/H5'' e outro multipleto em *δ* 7,24 referente a H2''/H6''.

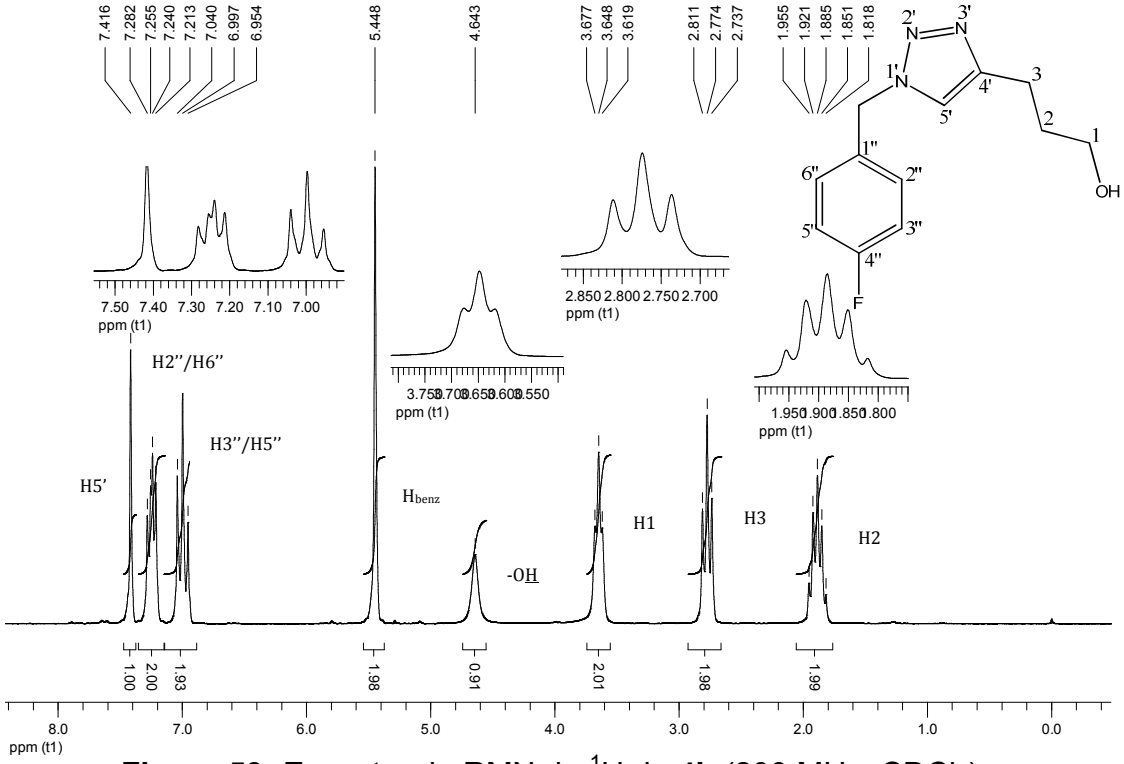


Figura 53: Espectro de RMN de ^{1}H de **4b** (200 MHz, $CDCl_3$).

No espectro de RMN de ^{13}C sobreposto com o subespectro DEPT 135, Figura 54, p. 81, observam-se dez sinais, sendo seis referentes a carbonos aromáticos e quatro a carbonos alifáticos. Por comparação com o espectro de RMN de ^{13}C do material de partida (Figura 49, p. 74) nota-se o aparecimento dos sinais: em *δ* 21,72 relativo a C3, *δ* 31,85 referente a C2, *δ* 60,85 referente a C1, *δ* 121,04 relativo ao único carbono hidrogenado do anel triazol, C5', e o sinal em *δ* 147,91, relativo a C4'. Os outros sinais são comuns ao espectro de RMN de ^{13}C da azida orgânica precursora: o sinal em *δ* 52,86 é referente ao carbono benzílico, o dupleto em *δ* 115,64, $J_{C\text{-}F}$ 21,6 Hz, é relativo a C3''/C5'', o dupleto em *δ* 127,64, $J_{C\text{-}F}$ 8,3 Hz, é relativo a C2''/C6'', o dupleto em *δ* 130,67, $J_{C\text{-}F}$ 3,0 Hz, é relativo a C1'' e o dupleto em *δ* 162,37, $J_{C\text{-}F}$ 245,6 Hz, relativo a C4''.

A atribuição dos sinais referentes aos produtos **4a**, **4c** – **4j** foi feita de maneira análoga.

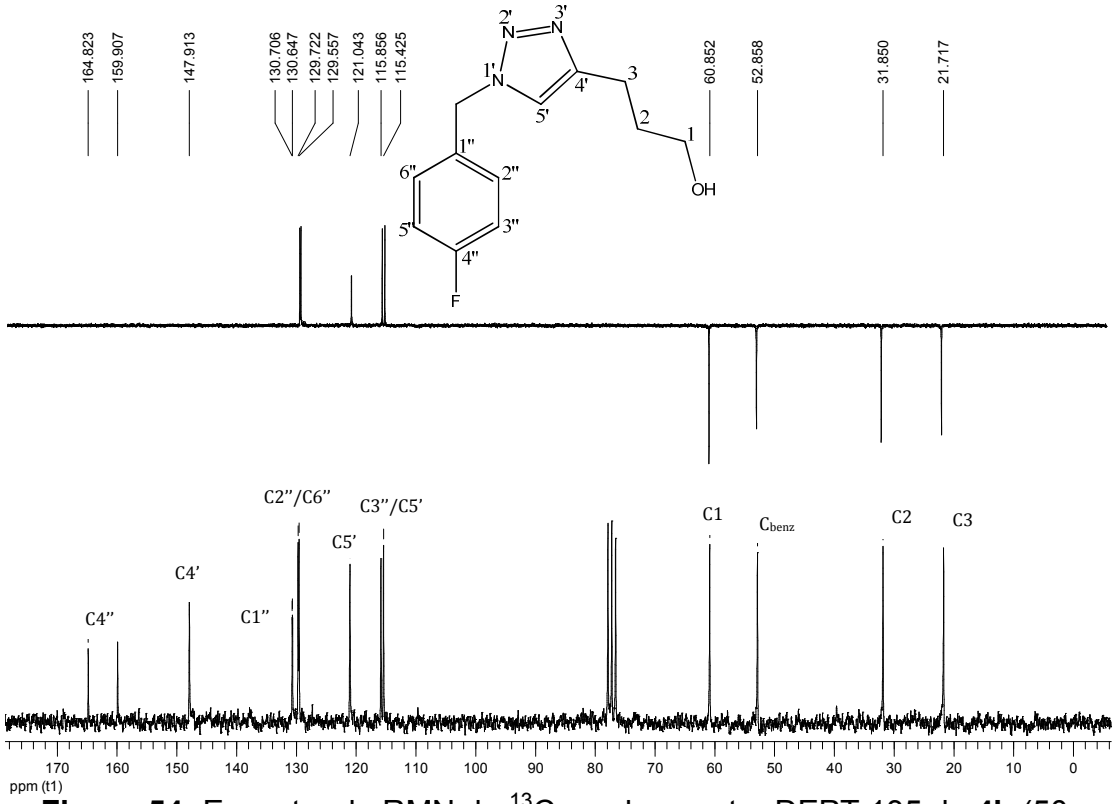
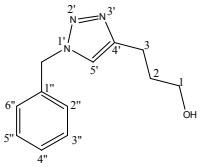
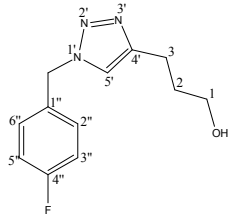
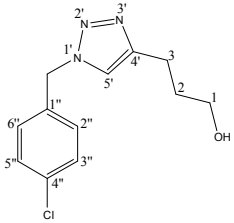
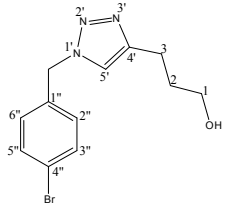
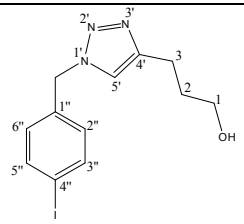
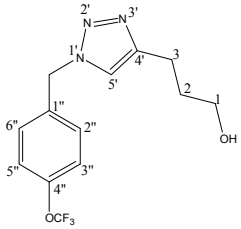
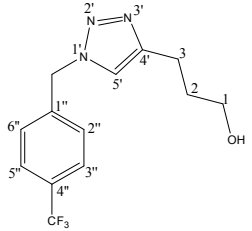


Figura 54: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4b** (50 MHz, $CDCl_3$).

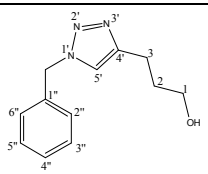
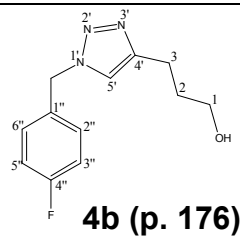
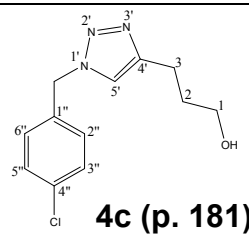
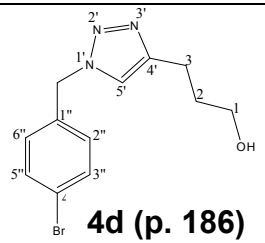
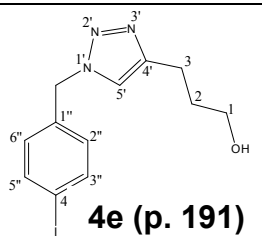
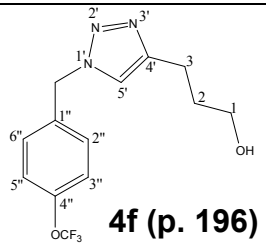
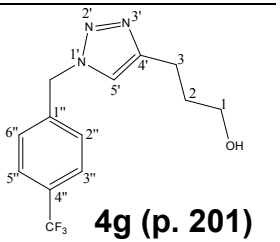
Os deslocamentos químicos (***δ***, em ppm) a multiplicidade dos sinais (**Multi.**) e os valores das constantes de acoplamento (***J***, em Hertz) observados nos espectros de RMN de ^{1}H e de ^{13}C dos **4a** – **4j** estão mostrados nas Tabelas 6 (p. 82), 7 (p. 83), 8 (p. 84) e 9 (p. 85). Os respectivos espectros no IV, de Massas e de RMN de ^{1}H e de ^{13}C são apresentados no Anexo I.

Tabela 6: Comparação dos dados de RMN de ^{1}H dos compostos 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f e 4g

	 **4a (p. 171)**		 **4b (p. 176)**			 **4c (p. 181)**			 **4d (p. 186)**			 **4e (p. 191)**			 **4f (p. 196)**			 **4g (p. 201)**		
Hidrogênio	***δ***	**Multi.**	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****
H2''/H6''	7,28	sl	7,21 – 7,28	m	#	7,02	d*	8,0	7,11	d*	8,4	6,97	d*	8,0	7,30	d*	8,4	7,33	d*	8,0
H3''/H5''	7,22	sl	6,95 – 7,04	m	#	7,11	d*	8,0	7,45	d*	8,4	7,62	d*	8,0	7,19	d*	8,4	7,58	d*	8,0
H4''	7,28	sl	#			#			#			#			#			#		
H5'	7,28	sl	7,42	s	#	7,31	s	#	7,35	s	#	7,37	s	#	7,39	s	#	7,33	s	#
H1	3,62	sl	3,65	t	6,0	3,48	t	6,0	3,64	t	6,0	3,63	t	6,4	3,66	t	6,0	3,64	t	6,8
H2	1,85	sl	1,89	quint	6,0	1,72	quint	6,0	1,88	quint	6,0	1,87	quint	6,4	1,90	quint	6,0	1,87	quint	6,8
H3	2,74	sl	2,77	t	6,0	2,61	t	6,0	2,77	t	6,0	2,76	t	6,4	2,80	t	6,0	2,78	t	6,8
-OH	#	#	4,64	sl	#	4,35	sl	#	4,48	sl	#	4,34	sl	#	3,98	sl	#	3,15	sl	#
H_{benz}	5,42	s	5,45	s	#	5,27	s	#	5,42	s	#	5,40	s	#	5,49	s	#	5,53	s	#

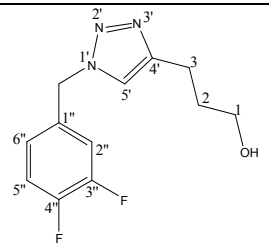
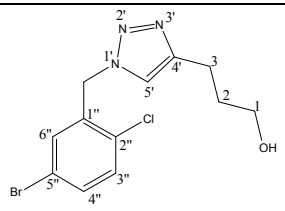
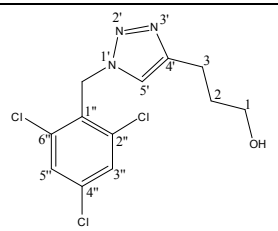
* Multiplicidade aparente. ** *J* (Hz). Solvente $CDCl_3$, 200 MHz.

Tabela 7: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f e 4g

	 **4a (p. 171)**	 **4b (p. 176)**			 **4c (p. 181)**	 **4d (p. 186)**	 **4e (p. 191)**	 **4f (p. 196)**			 **4g (p. 201)**		
Carbono	***δ***	***δ***	**Multi.**	***J_{C-F}****	***δ***	***δ***	***δ***	***δ***	**Multi.**	***J_{C-F}****	***δ***	**Multi.**	***J_{C-F}****
C1''	134,83	130,67	d	3,0	133,27	133,87	134,41	133,68	#	#	138,91	#	#
C2''/C6''	127,97	127,64	d	8,3	129,06	129,56	129,60	129,48	#	#	128,44	#	#
C3''/C5''	129,05	115,64	d	21,6	128,76	132,05	137,82	121,26	#	#	126,11	#	#
C4''	128,63	162,37	d	245,6	133,98	122,58	94,27	149,11	#	#	130,93	q	32,8
C4'	148,41	147,91	#	#	147,83	148,11	148,02	149,07	#	#	148,48	#	#
C5'	121,24	121,04	#	#	121,20	121,19	121,16	121,25	#	#	121,35	#	#
C1	61,28	60,85	#	#	60,70	61,13	60,93	61,26	#	#	61,53	#	#
C2	32,04	31,85	#	#	31,72	31,92	31,84	32,04	#	#	32,08	#	#
C3	21,97	21,72	#	#	21,57	21,85	21,76	22,00	#	#	22,04	#	#
C_{benz}	54,00	52,86	#	#	52,76	53,17	53,10	53,08	#	#	53,47	#	#
-$\underline{C}F_3$	#	#			#	#	#	120,36	q	255,9	123,72	q	253,0

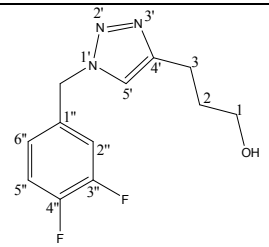
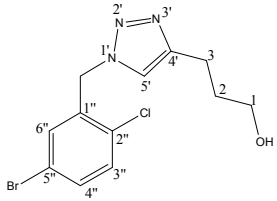
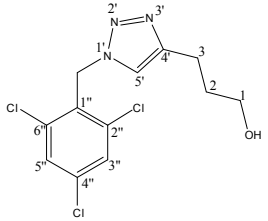
* *J* (Hz). Solvente $CDCl_3$, 50 MHz.

Tabela 8: Comparação dos dados de RMN de ^{1}H dos compostos 4h, 4i e 4j

	 **4h (p. 206)**			 **4i (p. 211)**		 **4j (p. 216)**		
Hidrogênio	***δ***	**Multi.**	***J****	***δ***	**Multi.**	***δ***	**Multi.**	***J****
H2''	7,05 – 7,15	m	#	#		#		
H3''	#			7,14- 7,31	m	7,42	s	#
H4''	#			7,14- 7,31	m	#		
H5''	7,05 – 7,15	m	#	#		7,42	s	#
H6''	7,05 – 7,15	m	#	7,13	s	#		
H5'	7,49	s	#	7,39	sl	7,31	s	#
H1	3,67	t	7,0	3,57	sl	3,67	t	6,0
H2	1,88	quint	7,0	1,81	sl	1,89	quint	6,0
H3	2,77	t	7,0	2,71	sl	2,78	t	6,0
-O<u>H</u>	4,30	sl	#	4,08	sl	3,17	sl	#
H_{benz}	5,40	s	#	5,43	s	5,76	s	#

* *J* (Hz). Solvente $CDCl_3$, 200 MHz.

Tabela 9: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos 4h, 4i e 4j

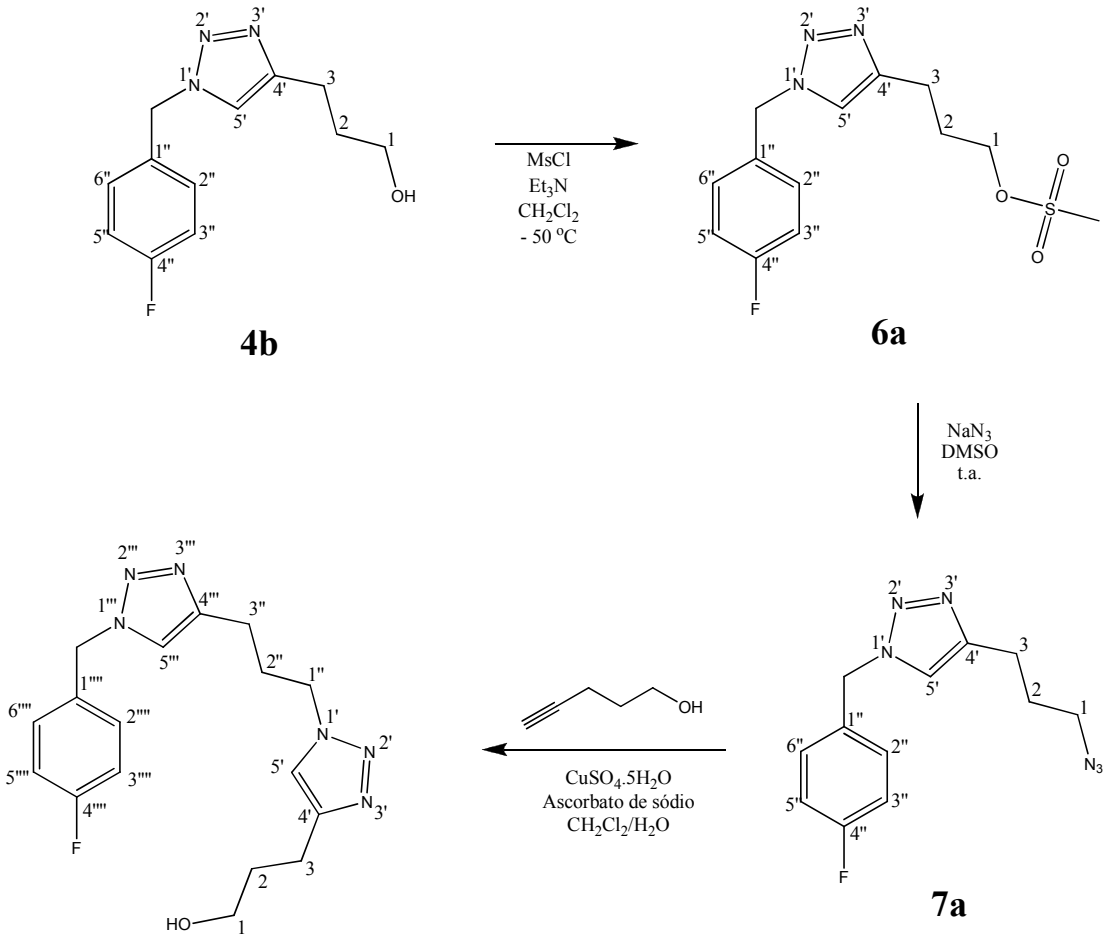
	 **4h (p. 206)**			 **4i (p. 211)**	 **4j (p. 216)**
Carbono	***δ***	**Multi.**	***J_{C-F}****	***δ***	***δ***
C1''	131,85 – 131,95	m	#	134,54	128,83
C2''	116,74 – 117,84	m	#	132,01	137,37
C3''	150,21 *	d	247,2	132,63	128,79
C4''	149,97 *	d	247,2	131,10	136,30
C5''	116,74 – 117,84	m	#	120,94	128,79
C6''	124,13 – 124,25	m	#	132,93	137,37
C4'	148,13	#	#	148,05	147,70
C5'	121,36	#	#	121,59	121,1
C1	60,91	#	#	61,08	61,68
C2	31,85	#	#	31,90	32,06
C3	21,70	#	#	21,85	22,12
C_{benz}	60.91	#	#	50,63	48,53

* Os sinais referentes aos carbonos C3'' e C4'' do derivado **4h** não foram atribuídos inequivocamente. ** *J* (Hz). Solvente $CDCl_3$, 50 MHz.

4.4 3-(1'-{3''-[1'''-(4''''-fluorobenzil)-1''',2''',3'''-triazol-4'''-il]propil}-1',2',3'-triazol-4'-il)propan-1-ol (8a)

Durante a execução deste trabalho planejou-se a síntese de um composto com dois anéis triazólicos para avaliar se sua atividade fitotóxica seria potencializada devido ao aumento da cadeia carbônica e à presença de um anel triazólico adicional.

O composto **8a** foi sintetizado a partir do composto **4b** em três etapas. Estas etapas foram similares às utilizadas para a síntese de **4b**: a primeira consistiu de uma mesilação, a segunta foi a substituição do grupo mesila por um gupo azida e a terceira foi a reação "click", Esquema 20.



Esquema 20: Rota de síntese do composto **8a**.

A caracterização estrutural dos compostos mesilados **6a** – **6i** e das azidas **7a** – **7i** foi feita de maneira muito semelhante àquela do composto **4b**. Os sinais referentes aos hidrogênios e carbonos dos compostos **6a** – **6i** e **7a**

– **7i** são apresentados e comparados nas Tabelas 10 (p. 91), 11 (p. 92), 12 (p. 93), 13 (p. 94), 14 (p. 95), 15 (p. 96), 16 (p. 97) e 17 (p. 98). Como exemplo da caracterização destes compostos, será apresentada apenas a análise espectral do composto **8a**. Para a confirmação estrutural deste composto foram utilizadas as mesmas técnicas empregadas anteriormente: espectrometria de Massas, espectroscopia na região do infra-vermelho e de RMN de ^{1}H e de ^{13}C.

Nos espectros de Massas dos derivados triazólicos **8a** – **8i** observam-se principalmente os picos dos íons *quasi*-molecular $[M+H]^{+}$. Para **8a**, espectro de Massas na Figura 55, a relação m/z para esse pico foi 345,1849 u.

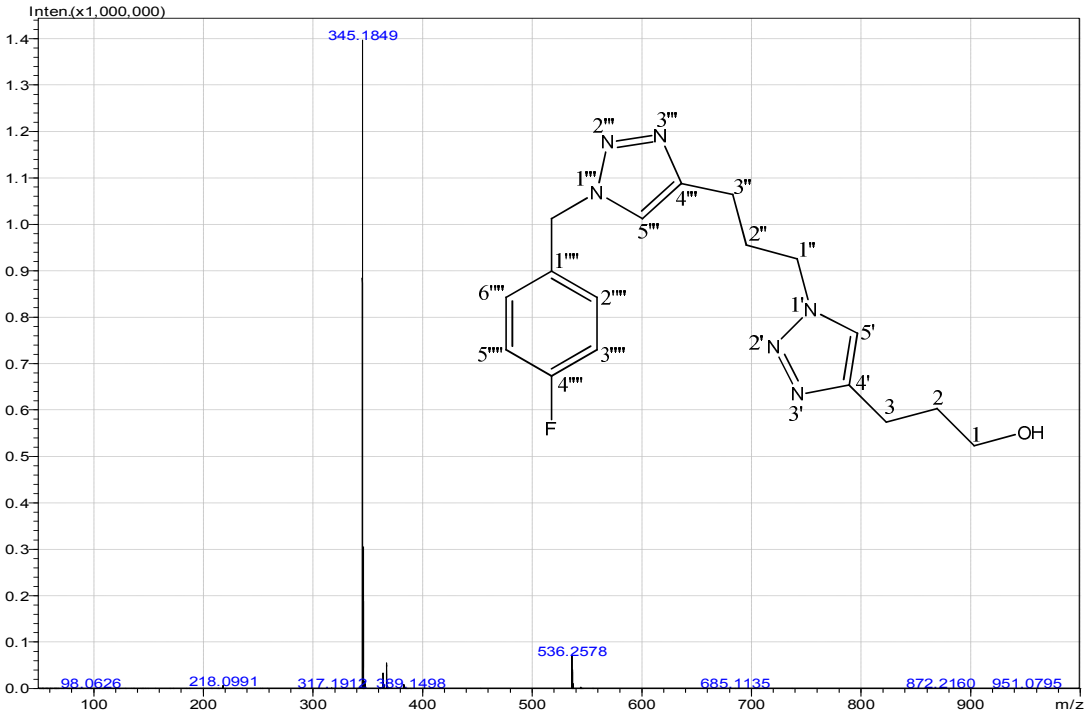


Figura 55: Espectro de Massas de **8a**.

No espectro na região do infravermelho, Figura 56, p. 88, foram observadas as principais bandas esperadas para a estrutura proposta: em 3288 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H, em 3133 cm^{-1} e 3062cm^{-1} referentes ao estiramento das ligações C-H aromático, em 2939 cm^{-1} e 2868 cm^{-1} referentes ao estiramento das ligações C-H alifático, em 1608 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação N=N do anel triazólico, em 1548 cm^{-1} e 1433 cm^{-1} referentes ao estiramento das ligações C=C aromático, em 1095 cm^{-1} e 1048 cm^{-1} referentes à deformação angular fora do plano da ligação C-

H aromático, em 821 cm^{-1} referente à deformação angular da ligação C-H aromático, *para*-substituído, e 777 cm^{-1} referente à deformação angular fora do plano das ligações C=C aromático.

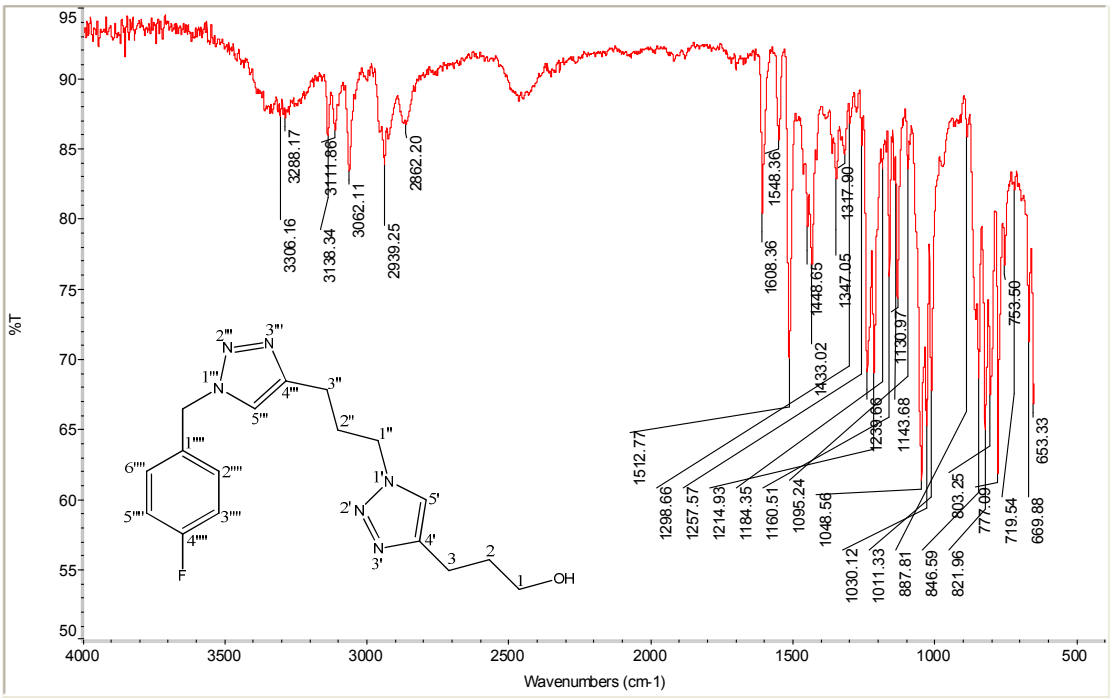


Figura 56: Espectro na região do IV de **8a** (ATR).

Apesar do composto **8a** apresentar um número razoável de hidrogênios e carbonos quimicamente diferentes, a atribuição dos sinais foi feita de maneira muito simples uma vez que à medida que se desenvolveu a síntese deste derivado os sinais referentes aos hidrogênios e carbonos que eram adicionados ao esqueleto molecular eram atribuídos inequivocamente por simples comparação com os espectros de RMN de ^{1}H e de ^{13}C do derivado precursor, **4b**, Figura 53, p. 80, e Figura 54, p. 81. Esta mesma estratégia foi utilizada com sucesso para atribuir os sinais dos hidrogênios e carbonos relativos aos compostos **8b** – **8i**.

No espectro de RMN de ^{1}H do composto **8a**, Figura 57, p. 89, a principal diferença em relação ao espectro de RMN de ^{1}H do composto **4b** foram os tripletos adicionais em δ 4,39 e δ 2,69 (J = 6,6 Hz) referentes aos hidrogênios H1'' e H3'', respectivamente. Outra diferença foi o quinteto adicional em δ 2,25 (J = 6,6 Hz) referente ao hidrogênio H2''. Além disso, observa-se ainda que o sinal em δ 7,65 apresenta integral igual a 2, isso ocorre pois este sinal é referente aos hidrogênios aromáticos do anel triazólico H5' e H5'''. Os

outros sinais observados são análogos aos sinais observados no espectro de RMN de ^{1}H do composto **4b**. São eles: um tripleto aparente em *δ* 7,29 referente a H2’’’’/H6’’’’, outro tripleto aparente em *δ* 6,98 referente a H3’’’’/H5’’’’, um simpleto em *δ* 5,50 referente ao hidrogênio benzílico, um sinal largo em *δ* 4,78 relativo ao hidrogênio da hidroxila, um tripleto em *δ* 3,62, *J* = 6,2 Hz, referente a H1, um tripleto em *δ* 2,77, *J* = 6,2 Hz, referente a H3 e um quinteto em *δ* 1,89, *J* = 6,2 Hz, referente aos hidrogênios H2.

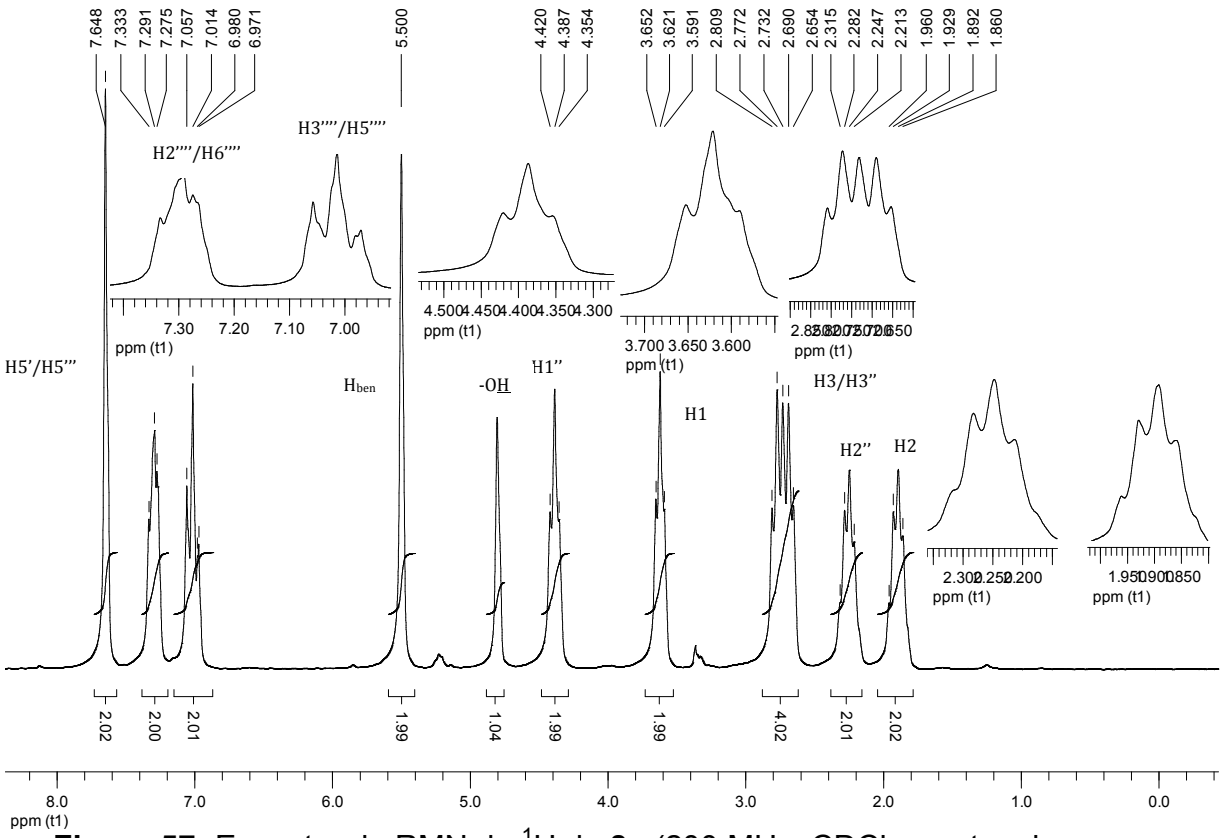


Figura 57: Espectro de RMN de ^{1}H de **8a** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

No espectro de RMN de ^{13}C e no subespectro de ^{13}C DEPT 135 do composto **8a**, Figura 58, p. 90, as principais diferenças em relação ao espectro de RMN de ^{13}C do composto **4b**, Figura 54, p. 81, foram o aparecimento, no espectro daquele, dos seguintes sinais em: *δ* 145,93 referente ao carbono C4’, *δ* 122,31 relativo ao carbono C5’ e os sinais correspondentes aos carbonos metilênicos C1’’ (*δ* 48,61), C2’’ (*δ* 28,96) e C3’’ (21,53). Os outros sinais são semelhantes aos observados no espectro de **4b**: em *δ* 21,05 relativo ao carbono C3, em *δ* 31,38 referente a C2 e em *δ*

60,22, correspondente a C1. O sinal em *δ* 121,46 foi atribuído ao carbono hidrogenado do anel triazólico, C5’’’, e o sinal em *δ* 146,95, foi relacionado a C4’’’. O sinal em *δ* 52,43 é referente ao carbono benzílico, o dupleto em *δ* 115,13, $J_{C\text{-}F}$ 21,7 Hz, é relativo a C3’’’’/C5’’’’, o dupleto em *δ* 129,40, $J_{C\text{-}F}$ 8,3 Hz, refere-se a C2’’’’/C6’’’’, o dupleto em *δ* 130,50, $J_{C\text{-}F}$ 2,5 Hz, é relativo a C1’’’’ e o dupleto em *δ* 162,08, $J_{C\text{-}F}$ 245,5 Hz, foi atribuído ao carbono C4’’’’.

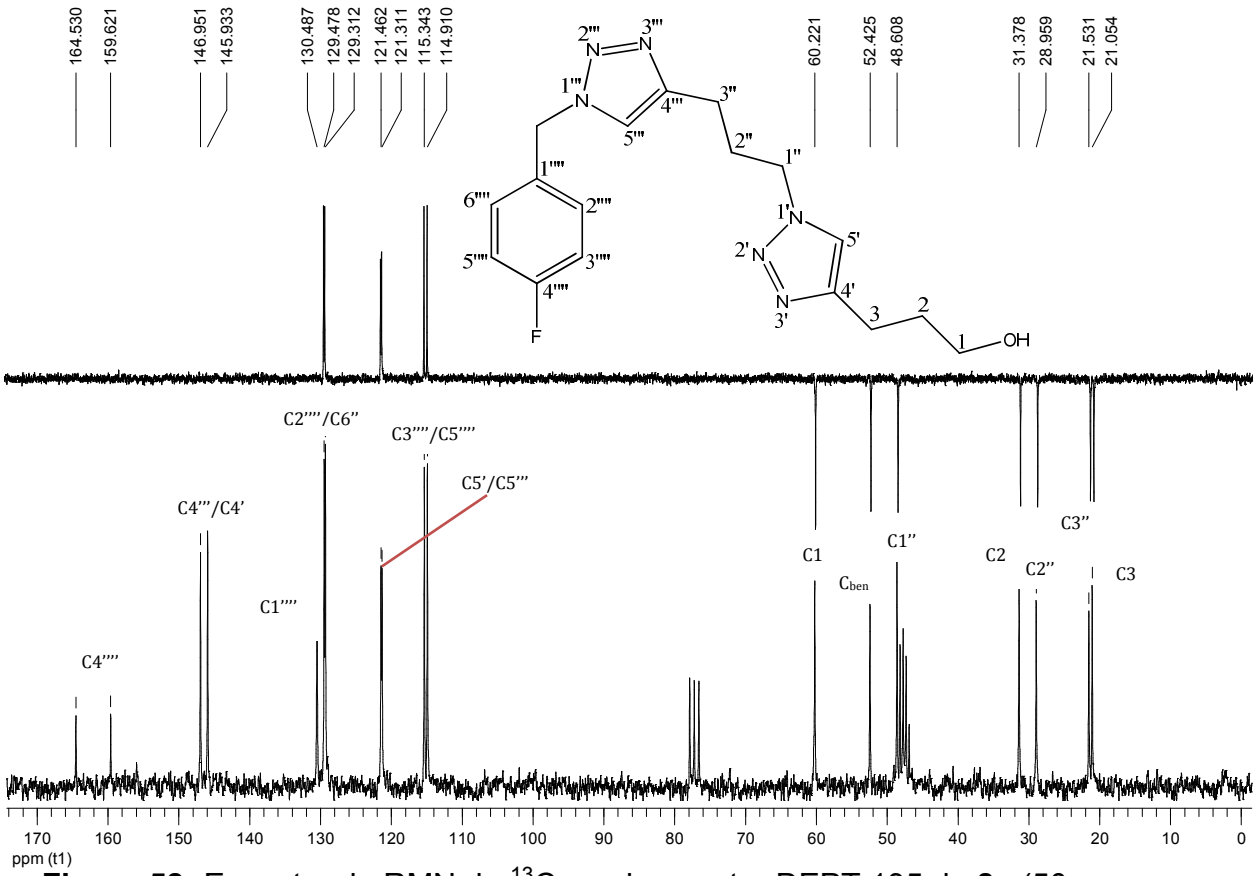
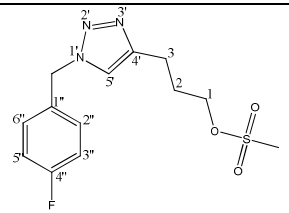
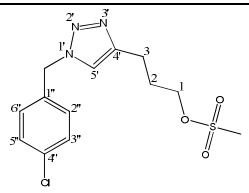
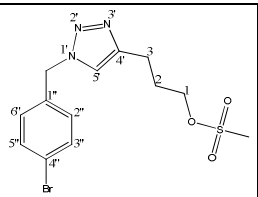
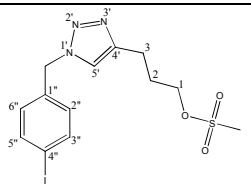
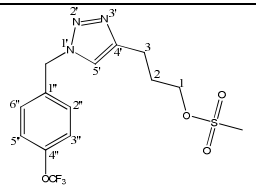
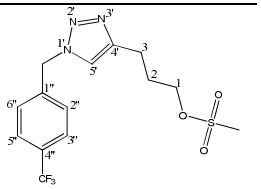


Figura 58: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **8a** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

A caracterização dos compostos **8b** – **8i** foi feita de maneira semelhante. Os dados de RMN destes compostos são apresentados e comparados nas Tabelas 18 (p. 99), 19 (p. 100), 20 (p. 101) e 21 (p. 102).

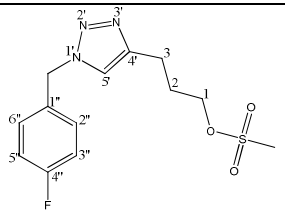
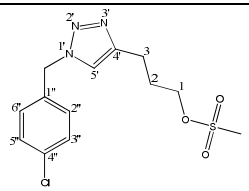
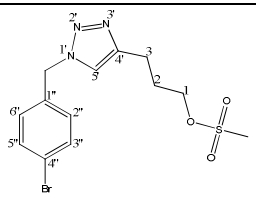
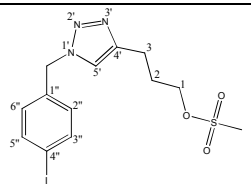
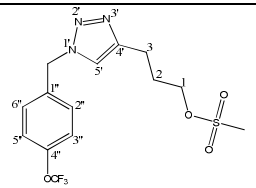
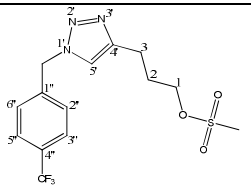
Como a rota de síntese para o composto **8a** foi efetuada com êxito, decidiu-se sintetizar todos os compostos que contêm dois anéis triazólicos a partir da série de alcoóis utilizada anteriormente, **1b** – **1j**, Esquema 11, p. 24.

Tabela 10: Comparação dos dados de RMN de ^{1}H dos compostos 6a, 6b, 6c, 6d, 6e e 6f

	 **6a (p. 237)**			 **6b (p. 242)**			 **6c (p. 247)**			 **6d (p. 252)**			 **6e (p. 257)**			 **6f (p. 262)**		
Hidrogênio	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****
H2''/H6''	7,28 – 7,35	m	#	6,97	sl	#	7,04	d*	7,8	6,96	d*	7,8	6,96	d*	8,0	7,00	d*	8,0
H3''/H5''	6,99 – 7,07	m	#				7,35	d*	7,8	7,56	d*	7,8	6,76	d*	8,0	7,14	d*	8,0
H5'	7,64	s	#	7,62	s	#	7,36	s	#	7,58	s	#	7,40	s	#	7,33	s	#
H1	4,28	t	6,0	3,96	sl	#	4,14	t	6,0	4,17	t	6,0	3,85	t	6,0	3,85	t	6,4
H2	2,12	quint	6,0	1,80	sl	#	2,00	quint	6,0	2,02	quint	6,0	1,71	quint	6,0	1,87	quint	6,4
H3	2,85	t	6,0	2,56	sl	#	2,71	t	6,0	2,75	t	6,0	2,46	t	6,0	1,69	t	6,4
-C$\underline{H}_3$	3,02	s	#	2,72	sl	#	2,83	s	#	2,93	s	#	2,59	s	#	2,59	s	#
H_{benz}	5,45	s	#	5,27	s	#	5,42	s	#	5,40	s	#	5,49	s	#	5,53	s	#

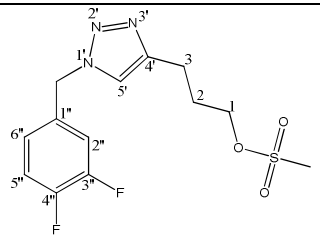
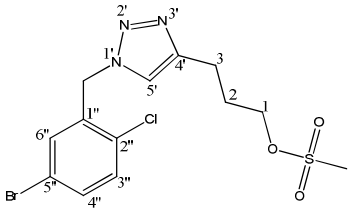
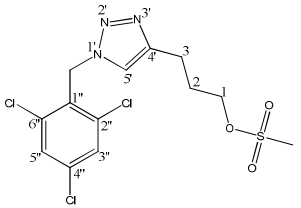
* Multiplicidade aparente. ** *J* (Hz). Solvente $CDCl_3$, 200 MHz.

Tabela 11: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos 6a, 6b, 6c, 6d, 6e e 6f

	 **6a (p. 238)**			 **6b (p. 243)**	 **6c (p. 248)**	 **6d (p. 253)**	 **6e (p. 258)**			 **6f (p. 263)**		
Carbono	***δ***	**Multi.**	***J*$_{C-F}$***	***δ***	***δ***	***δ***	***δ***	**Multi.**	***J*$_{C-F}$***	***δ***	**Multi.**	***J*$_{C-F}$***
C1''	130,70	d	2,7	132,53	133,77	134,00	133,08	#	#	138,50	#	#
C2''/C6''	129,91	d	8,4	129,07	129,56	129,63	129,56	#	#	128,04	#	#
C3''/C5''	115,65	d	21,6	128,25	131,91	137,56	121,08	#	#	125,36	#	#
C4''	162,37	d	245,4	133,46	122,41	94,15	148,90	#	#	130,67	q	32,5
C4'	145,98	#	#	144,84	146,24	145,59	145,58	#	#	145,70	#	#
C5'	121,98	#	#	122,59	121,60	122,06	122,56	#	#	122,58	#	#
C1	69,28	#	#	68,79	69,10	68,98	69,04	#	#	69,07	#	#
C2	28,26	#	#	27,52	28,32	27,98	28,04	#	#	27,91	#	#
C3	21,00	#	#	20,15	21,12	20,72	20,68	#	#	20,60	#	#
C$_{benz}$	53,04	#	#	52,81	53,09	53,13	53,19	#	#	53,05	#	#
-CH$_3$	36,83	#	#	36,22	37,02	36,76	36,72	#	#	36,49	#	#
-CF$_3$	#			#	#	#	120,05	q	256,0	123,47	q	270,0

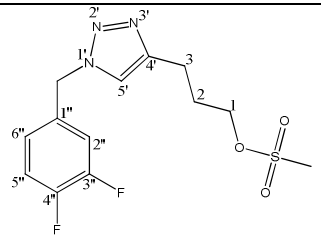
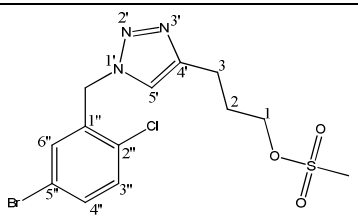
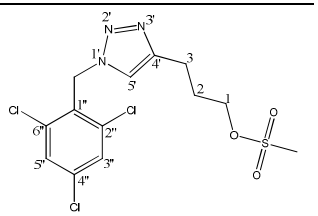
* *J* (Hz). Solvente $CDCl_3$, 50 MHz.

Tabela 12: Comparação dos dados de RMN de ^{1}H dos compostos 6g, 6h e 6i

	 **6g (p. 267)**			 **6h (p. 272)**			 **6i (p. 277)**		
Hidrogênio	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****
H2''	6,89 – 7,00	m	#	#			#		
H3''	#			7,05	d*	8,4	7,40	s	#
H4''	#			7,16	dd	1,8 e 8,4	#		
H5''	6,89 – 7,00	m	#	#			7,40	s	#
H6''	6,89 – 7,00	m	#	7,02	s*	#	#		
H5'	7,53	s	#	7,40	s	#	7,59	s	#
H1	4,06	t	6,8	4,03	t	6,4	4,26	t	5,8
H2	1,90	quint	6,8	1,89	quint	6,4	2,11	quint	5,8
H3	2,63	t	6,8	2,61	t	6,4	2,83	t	5,8
-C$\underline{H}_3$	2,82	s	#	2,79	s	#	3,09	s	#
H_{benz}	5,32	s	#	5,36	s	#	5,77	s	#

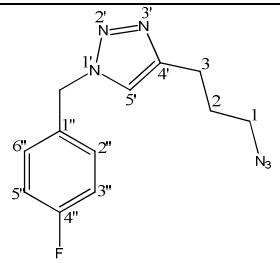
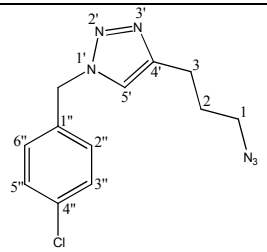
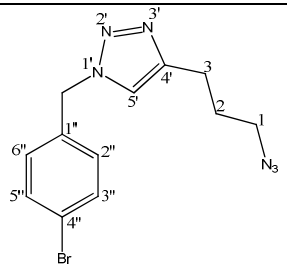
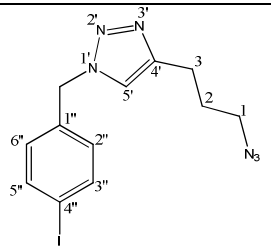
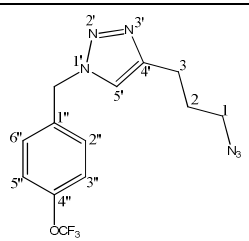
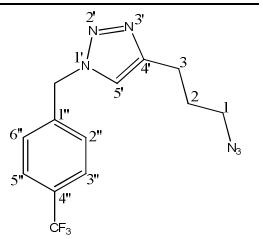
* Multiplicidade aparente. ** *J* (Hz). Solvente $CDCl_3$, 200 MHz.

Tabela 13: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos 6g, 6h e 6i

	 **6g (p. 268)**			 **6h (p. 273)**	 **6i (p. 278)**
Carbono	***δ***	**Multi.**	***J_{C-F}****	***δ***	***δ***
C1''	131,63 – 131,81	m	#	134,20	128,56
C2''	117,18 – 117,53	m	#	131,99	136,75
C3''	149,78 *	d	246,5	132,53	128,34
C4''	149,56 *	d	246,5	130,93	135,51
C5''	116,66 – 117,02	m	#	120,57	128,34
C6''	124,14 – 124,32	m	#	132,74	136,75
C4'	145,88	#	#	145,90	145,40
C5'	122,09	#	#	122,13	121,61
C1	69,14	#	#	69,01	68,97
C2	27,98	#	#	28,14	28,11
C3	20,72	#	#	20,92	20,80
-$\underline{C}H_3$	36,54	#	#	36,82	36,73
C_{benz}	60.91	#	#	50,55	48,08

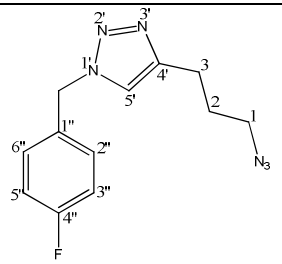
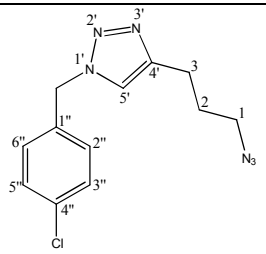
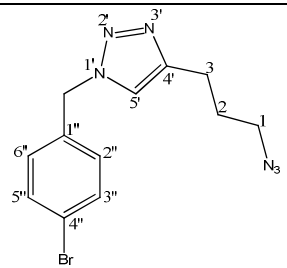
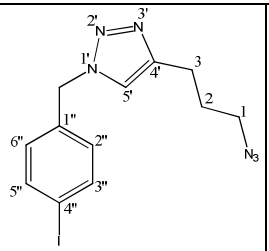
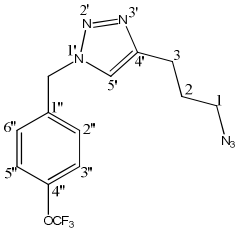
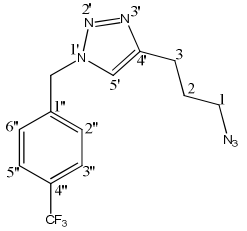
* Os sinais referentes aos carbonos C3'' e C4'' do derivado **6g** não foram atribuídos inequivocamente. ** *J* (Hz). Solvente $CDCl_3$, 50 MHz.

Tabela 14: Comparação dos dados de RMN de ^{1}H dos compostos 7a, 7b, 7c, 7d, 7e e 7f

	 **7a (p. 239)**			 **7b (p. 244)**			 **7c (p. 249)**			 **7d (p. 254)**			 **7e (p. 259)**			 **7f (p. 264)**		
Hidrogênio	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****
H2''/H6''	7,29	sl	#	7,00	sl	#	7,04	d*	7,0	6,70	d*	7,8	6,95	d*	8,2	7,03	d*	8,0
H3''/H5''	6,99	sl	#				7,39	d*	7,0	7,27	d*	7,8	6,78	d*	8,2	7,21	d*	8,0
H5'	7,66	s	#	7,36	s	#	7,20	s	#	7,34	s	#	7,26	s	#	7,31	s	#
H1	3,28	sl	#	3,06	t	6,8	3,24	t	6,0	3,01	t	6,6	2,92	t	6,0	2,97	t	7
H2	1,89	sl	#	1,67	quint	6,8	1,87	quint	6,0	1,62	quint	6,6	1,54	quint	6,0	1,60	quint	7
H3	2,73	sl	#	2,51	t	6,8	2,69	t	6,0	2,46	t	6,6	2,37	t	6,0	2,44	t	7
H_{benz}	5,49	s	#	5,25	s	#	5,36	s	#	5,15	s	#	5,17	s	#	5,28	s	#

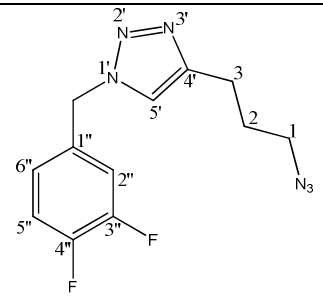
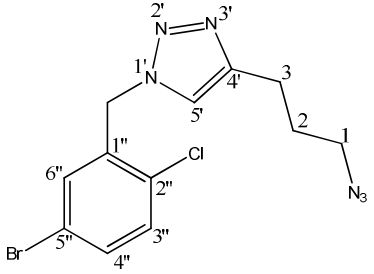
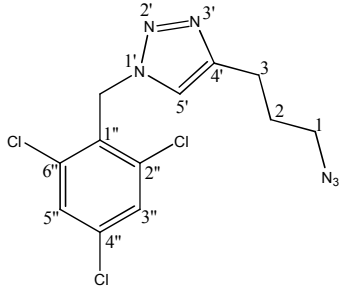
* Multiplicidade aparente. ***J* (Hz). Solvente $CDCl_3$, 200 MHz.

Tabela 15: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos 7a, 7b, 7c, 7d, 7e e 7f

	 **7a (p. 239)**			 **7b (p. 244)**		 **7c (p. 249)**	 **7d (p. 254)**			 **7e (p. 259)**			 **7f (p. 264)**		
Carbono	***δ***	**Multi.**	***J*$_{C-F}$***	***δ***		***δ***	***δ***	***δ***	**Multi.**	***J*$_{C-F}$***	***δ***	**Multi.**	***J*$_{C-F}$***
C1''	130,54	d	2,3	132,11		133,95	134,25	133,67	#	#	139,05	#	#
C2''/C6''	128,92	d	8,2	129,07		129,68	129,07	128,81	#	#	127,54	#	#
C3''/C5''	114,53	d	21,5	128,25		132,27	137,09	120,47	#	#	125,10	#	#
C4''	161,29	d	244,7	133,18		122,84	93,64	148,22	#	#	129,57	q	32,3
C4'	145,73	#	#	146,03		147,25	146,10	146,28	#	#	146,58	#	#
C5'	120,70	#	#	120,87		121,06	120,86	121,07	#	#	121,27	#	#
C1	51,62	#	#	51,98		53,36	52,30	51,99	#	#	52,37	#	#
C2	27,25	#	#	27,51		28,49	27,65	27,61	#	#	27,79	#	#
C3	21,40	#	#	21,69		22,70	21,86	21,77	#	#	21,98	#	#
C_{benz}	49,37	#	#	49,64		50,66	49,76	49,75	#	#	49,92	#	#
-$\underline{C}F_3$	#			#		#	#	119,62	q	255,2	122,93	q	222,5

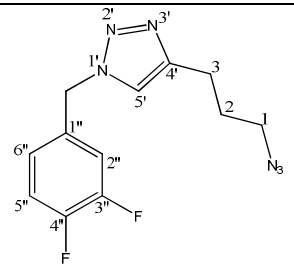
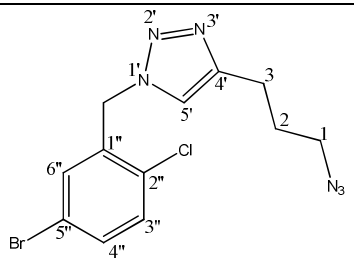
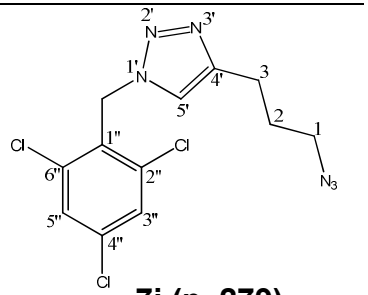
* *J* (Hz). Solvente $CDCl_3$, 50 MHz.

Tabela 16: Comparação dos dados de RMN de ^{1}H dos compostos 7g, 7h e 7i

	 **7g (p. 269)**			 **7h (p. 274)**			 **7i (p. 279)**		
Hidrogênio	***δ***	**Multi.**	***J****	***δ***	**Multi.**	***J****	***δ***	**Multi.**	***J****
H2''	6,87 – 6,97	m	#	#			#		
H3''	#			6,97	sl	#	7,40	s	#
H4''	#			6,97	sl	#	#		
H5''	6,87 – 6,97	m	#	#			7,40	s	#
H6''	6,87 – 6,97	m	#	7,08	sl	#	#		
H5'	7,42	s	#	7,42	s	#	7,49	s	#
H1	3,13	t	7,0	3,07	sl	#	3,32	t	6,6
H2	1,75	quint	7,0	1,69	sl	#	1,94	quint	6,6
H3	2,59	t	7,0	2,52	sl	#	2,76	t	6,6
H_{benz}	5,33	s	#	5,34	s	#	5,76	s	#

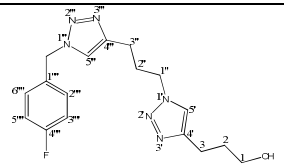
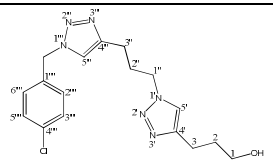
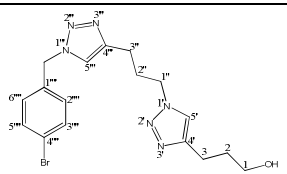
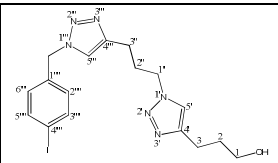
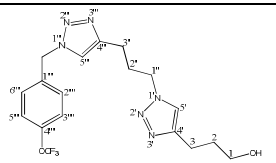
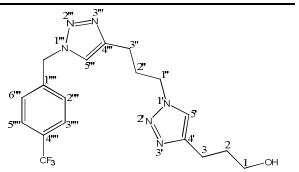
**J* (Hz). Solvente $CDCl_3$, 200 MHz.

Tabela 17: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos 7g, 7h e 7i

	 **7g (p. 269)**			 **7h (p. 274)**	 **7i (p. 279)**
Carbono	***δ***	**Multi.**	***J_{C-F}****	***δ***	***δ***
C1''	132	s	#	134,21	128,64
C2''	116,94 – 117,29	m	#	131,33	136,59
C3''	149,71 *	d	246,7	131,73	128,14
C4''	149,47 *	d	246,7	130,33	135,26
C5''	116,26 – 116,62	m	#	121,29	128,14
C6''	123,76 – 123,87	m	#	132,00	136,59
C4'	146,59	#	#	145,99	145,79
C5'	121,11	#	#	121,29	120,74
C1	51,96	#	#	49,73	49,99
C2	27,82	#	#	27,57	27,84
C3	22,01	#	#	21,79	21,98
C_{benz}	49,97	#	#	49,99	47,68

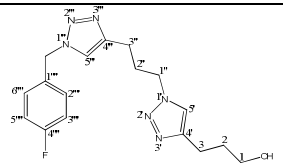
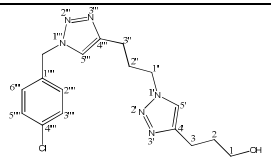
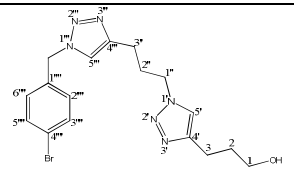
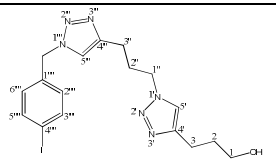
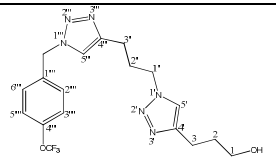
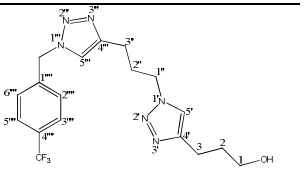
* Os sinais referentes aos carbonos C3'' e C4'' do derivado **7g** não foram atribuídos inequivocamente. ** *J* (Hz). Solvente $CDCl_3$, 50 MHz.

Tabela 18: Comparação dos dados de RMN de ^{1}H dos compostos 8a, 8b, 8c, 8d, 8e e 8f

	 **8a (p. 241)**			 **8b (p. 246)**			 **8c (p. 251)**			 **8d (p. 256)**			 **8e (p. 261)**			 **8f (p. 266)**		
Hidrogênio	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****
H2''''/H6''''	7,28 – 7,33	m	#	7,04	sl	#	7,04	d*	8,2	6,76	d*	8,2	6,98	d*	8,0	7,03	d*	8,0
H3''''/H5''''	6,97 – 7,03	m	#				7,32	d*	8,2	7,39	d*	8,2	6,83	d*	8,0	7,19	d*	8,0
H5'/H5'''	7,65	sl	#	7,40	sl	#	7,38	sl	#	7,34	sl	#	7,25	sl	#	7,29	sl	#
H1''	4,39	t	6,6	4,16	t	6,6	4,27	t	6,8	4,11	t	6,4	4,02	t	6,6	4,03	t	6,2
H1	3,62	t	6,2	3,93	t	6,0	3,58	t	6,8	3,35	t	6,2	3,25	t	6,6	3,27	t	6,4
H2''	2,25	quint	6,6	2,02	quint	6,6	2,15	quint	6,8	1,98	quint	6,4	1,89	quint	6,6	1,90	quint	6,2
H2	1,89	quint	6,2	1,63	quint	6,0	1,81	quint	6,8	1,61	quint	6,2	1,52	quint	6,6	1,53	quint	6,4
H3''	2,69	t	6,6	2,46	t	6,6	2,58	t	6,8	2,42	t	6,4	2,32	t	6,6	2,34	t	6,2
H3	2,77	t	6,2	2,54	t	6,0	2,70	t	6,8	2,50	t	6,2	2,43	t	6,6	2,41	t	6,4
H_{bemz}	5,50	s	#	5,27	s	#	5,36	s	#	5,20	#	#	5,18	#	#	5,26	s	#
-OH	4,78	sl	#	4,08	sl	#	4,12	sl	#	4,43	#	#	4,33	#	#	4,18	sl	#

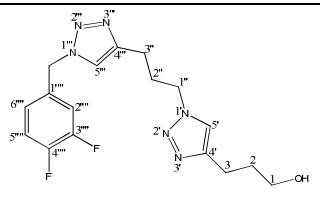
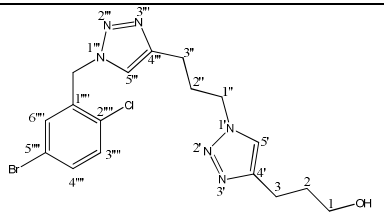
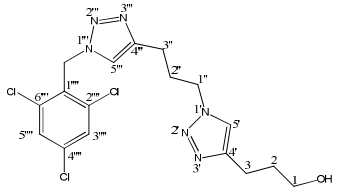
* Multiplicidade aparente. ** *J* (Hz). Solvente $CDCl_3$, 200 MHz.

Tabela 19: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos 8a, 8b, 8c, 8d, 8e e 8f

	 8a (p. 241)			 8b (p. 246)	 8c (p. 251)	 8d (p. 256)	 8e (p. 261)			 8f (p. 266)		
Carbono	***δ***	**Multi.**	***J****	***δ***	***δ***	***δ***	***δ***	**Multi.**	***J****	***δ***	**Multi.**	***J****
C1’’’’	130,50	d	2,5	133,11	133,80	134,20	133,50	#	#	138,77	#	#
C2’’’’/C6’’’’	129,40	d	8,3	128,60	129,61	129,41	129,19	#	#	127,70	#	#
C3’’’’/C5’’’’	115,13	d	21,7	129,01	132,06	137,59	120,94	#	#	125,25	#	#
C4’’’’	162,08	d	245,5	133,91	122,61	93,84	148,80	#	#	129,75	q	32,5
C4’’’	146,95	sl	#	147,12	147,49	147,11	147,20	#	#	147,05	#	#
C4’	145,93	sl	#	146,10	146,48	146,08	146,21	#	#	146,13	#	#
C5’’’	121,46	#	#	121,64	121,47	121,66	121,71	#	#	121,78	#	#
C5’	122,31	#	#	121,45	121,47	121,41	121,43	#	#	121,27	#	#
C1’’	48,61	#	#	48,78	49,04	48,78	48,82	#	#	48,64	#	#
C1	60,22	#	#	60,38	61,21	60,41	60,45	#	#	60,30	#	#
C2’’	28,96	#	#	29,07	29,53	29,09	29,14	#	#	29,02	#	#
C2	31,38	#	#	31,47	31,99	31,48	31,55	#	#	31,49	#	#
C3’’	21,53	#	#	21,67	22,15	21,67	21,72	#	#	21,63	#	#
C3	21,05	#	#	21,17	21,92	21,19	21,24	#	#	21,20	#	#
C_{benz}	52,43	#	#	52,65	53,18	52,84	52,58	#	#	52,53	#	#
-$\underline{C}F_3$	#	#	#	#	#	#	119,96	q	255,5	122,95	q	229,6

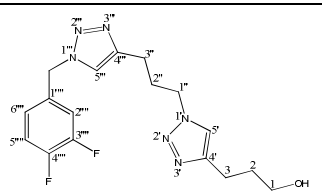
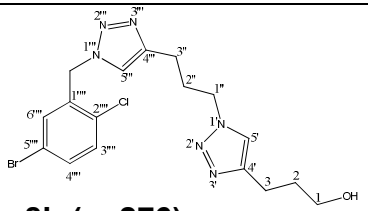
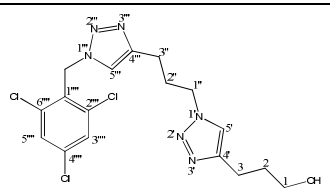
* *J* (Hz). Solvente $CDCl_3$, 50 MHz.

Tabela 20: Comparação dos dados de RMN de ^{1}H dos compostos 8g, 8h e 8i

	 **8g (p. 271)**			 **8h (p. 276)**			 **8i (p. 281)**		
Hidrogênio	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****
H2’’’’	6,90 – 6,95	m	#	#			#		
H3’’’’	#			7,08	d*	8,2	7,42	sl	#
H4’’’’	#			6,97	d*	8,2	#		
H5’’’’	6,90 – 6,95	m	#	#			7,42	sl	#
H6’’’’	6,90 – 6,95	m	#	7,00	sl	#	#		
H5’’’	7,45	s	#	7,48	s	#	7,66	sl	#
H5’	7,41	s	#	7,38	s	#	7,66	sl	#
H1’’	4,20	t	6,6	4,12	sl	#	4,39	sl	#
H1	3,42	t	6,8	3,36	sl	#	3,61	sl	#
H2’’	2,07	quint	6,6	1,99	sl	#	2,24	sl	#
H2	1,69	quint	6,8	1,62	sl	#	1,88	sl	#
H3’’	2,51	t	6,6	2,45	sl	#	2,71	sl	#
H3	2,58	t	6,8	2,49	sl	#	2,71	sl	#
-OH	4,44	sl	#	4,49	sl	#	4,79	sl	#
H_{benz}	5,33	s	#	5,34	s	#	5,77	s	#

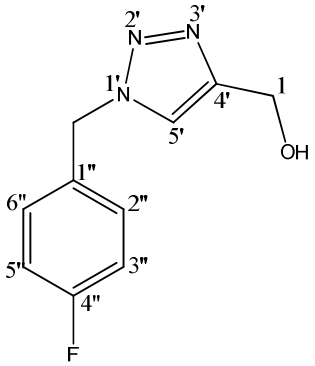
* Multiplicidade aparente. ** *J* (Hz). Solvente $CDCl_3$, 200 MHz.

Tabela 21: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos 8g, 8h e 8i

	 **8g (p. 271)**			 **8h (p. 276)**	 **8i (p. 281)**
Carbono	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	***δ***
C1’’’’	131,66 - 131,84	m	#	133,97	128,37
C2’’’’	117,19 - 117,54	m	#	132,23	136,45
C3’’’’	149,94*	d	247,1	131,56	127,99
C4’’’’	149,67*	d	247,1	130,49	135,20
C5’’’’	116,56 - 116,90	m	#	121,87	127,99
C6’’’’	124,03 - 124,15	m	#	132,05	136,45
C4’’’	147,19	#	#	146,73	146,77
C4’	146,24	#	#	145,65	145,30
C5’’’	121,44	#	#	121,11	121,20
C5’	121,71	#	#	121,87	121,51
C1’’	48,82	#	#	48,42	47,67
C1	60,43	#	#	60,11	60,12
C2’’	29,11	#	#	28,81	28,89
C2	31,53	#	#	31,29	31,30
C3’’	21,71	#	#	21,43	21,40
C3	21,22	#	#	21,02	20,99
C_{benz}	52,27	#	#	49,97	48,48

* Os sinais referentes aos carbonos C3’’’’ e C4’’’’ do derivado **8g** não foram atribuídos inequivocamente. ** *J* (Hz) Solvente $CDCl_3$, 50 MHz.

4.5 [1'-(4''fluorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]metanol (5b)



Ao longo da execução deste trabalho pensou-se na síntese de um derivado com cadeia lateral menor para se avaliar a influência desta alteração no esqueleto molecular na atividade fitotóxica.

Estes novos compostos também foram caracterizados empregando-se as mesmas técnicas utilizadas para confirmar a obtenção dos produtos anteriores e como exemplo será mostrada a caracterização do composto **5b**.

No espectro de massas do composto **5b**, Figura 59, observou-se um pico em *m/z* 230,0579 correspondente à espécie $[M+Na]^+$ ($C_{10}H_{10}FN_3ONa$).

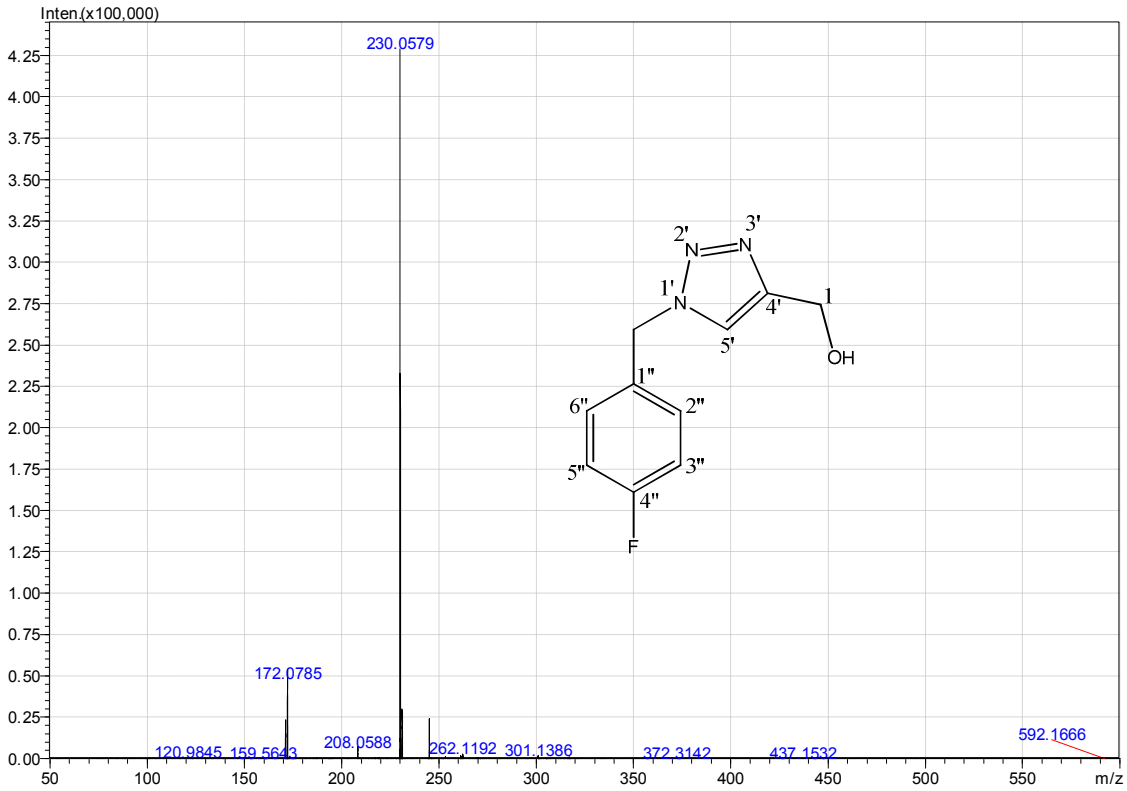


Figura 59: Espectro de Massas de **5b**.

No espectro na região do infra-vermelho de **5b**, Figura 60, foram observadas as seguintes bandas: em 3277 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H, em 3145 cm^{-1} referente ao estiramento das ligações C-H aromático, em 1608 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação N=N do anel triazólico, em 1508 cm^{-1} e 1419 cm^{-1} referentes ao estiramento das ligações C=C aromático, em 1091 cm^{-1} e 1060 cm^{-1} referentes à deformação angular fora do plano da ligação C-H aromático, em 830 cm^{-1} referente à deformação angular da ligação C-H aromático, *para*-substituído, e em 787 cm^{-1} referente à deformação angular fora do plano das ligações C=C aromático.

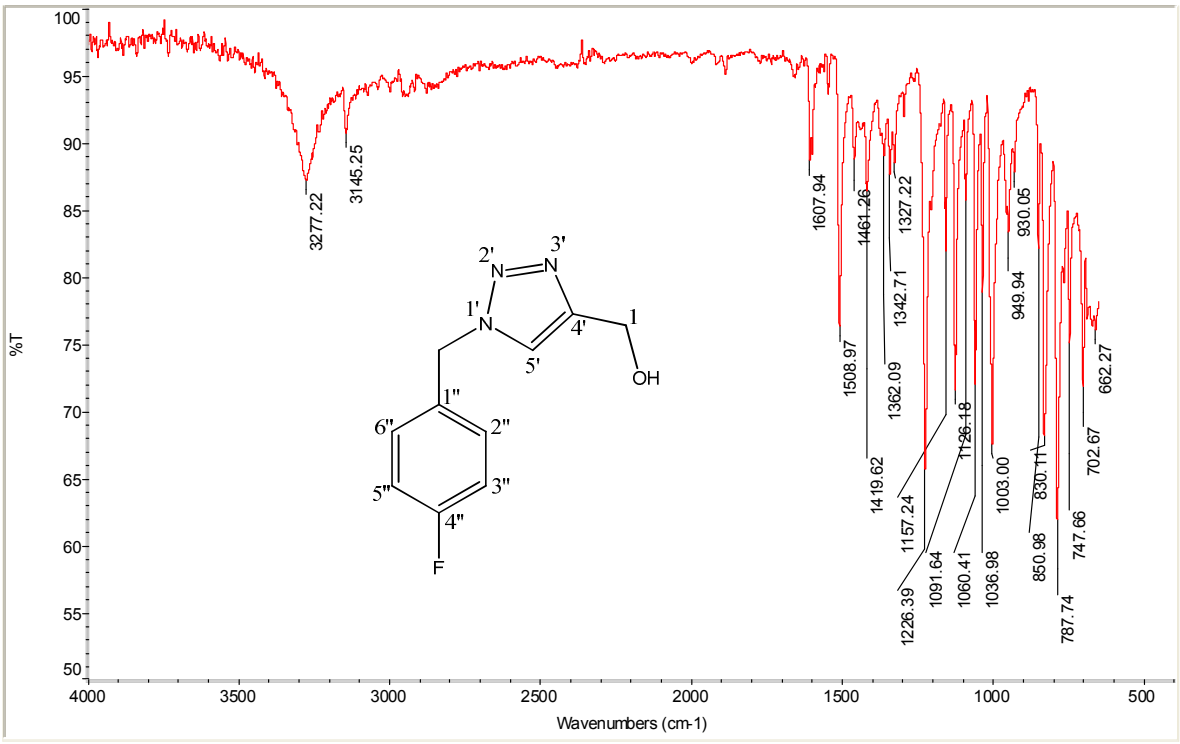


Figura 60: Espectro na região do infravermelho de **5b**.

A atribuição dos sinais de RMN de ^{1}H e de ^{13}C da série **5a** – **5j** foi feita por comparação com os sinais correspondentes da série **4a** – **4j**. A principal diferença observada no espectro de RMN de ^{1}H de **5b**, Figura 61, p. 105**,** quando comparado ao espectro de RMN de ^{1}H do composto análogo **4b,** Figura 53, p. 80**,** é a ausência, no espectro daquele, dos sinais relativos aos hidrogênios metilênicos da cadeia lateral. No espectro do composto **5b** só há dois sinais referentes aos dois pares de hidrogênios metilênicos quimicamente diferentes: um

sinal em *δ* 4,69, relativo aos hidrogênios H1, e outro sinal em *δ* 5,43 que está relacionado aos hidrogênios benzílicos. Observa-se ainda um sinal largo em *δ* 4,97 referente ao hidrogênio da hidroxila. O sinal largo em *δ* 7,00 foi atribuído aos hidrogênios H3''/H5'' e o sinal largo em *δ* 7,24 foi relacionado aos hidrogênios H2''/H6''. O último sinal a ser atribuído foi o simpleto em *δ* 7,61, referente a H5'.

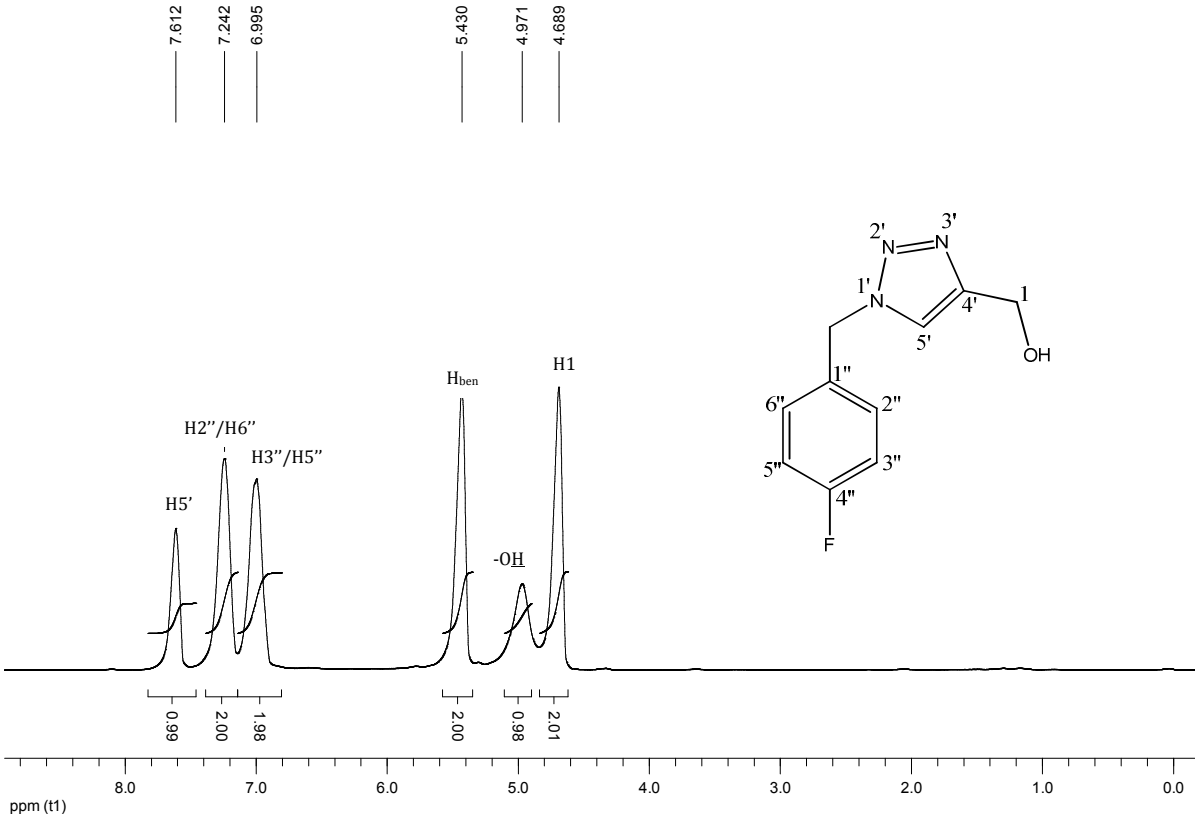


Figura 61: Espectro de RMN de ^{1}H de **5b** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **5b**, Figura 62, p. 106, foram observados os sinais relativos aos carbonos metilênicos C1 e C_{benz} em *δ* 55,46 e *δ* 53,07, respectivamente. O dupleto mais afastado do TMS, *δ* 162,50, e com a maior constante de acoplamento, *J* = 245,8 Hz, foi atribuído ao carbono C4''. O dupleto com a segunda maior constante de acoplamento, *δ* 115,78, *J* = 215,5 Hz, foi atribuído aos carbonos C3''/C5''. O dupleto em *δ* 129,89, *J* = 8,0 Hz, foi atribuído a C2''/C6'' e o dupleto em *δ* 130,50, *J* = 3,0 Hz, foi referente ao carbono C1''. Por último, foram atribuídos os sinais relativos aos carbonos do anel triazólico C4' e C5' em *δ* 142,26 e *δ* 122,16, respectivamente.

Os sinais de RMN de ^{1}H e de ^{13}C dos compostos **5a**, **5c** – **5j** foram atribuídos de forma análoga. A comparação dos valores de deslocamento químico de ^{1}H e

de ^{13}C para esses compostos é feita nas Tabelas 22 (p. 107), 23 (p. 108), 24 (p. 109) e 25 (p. 110).

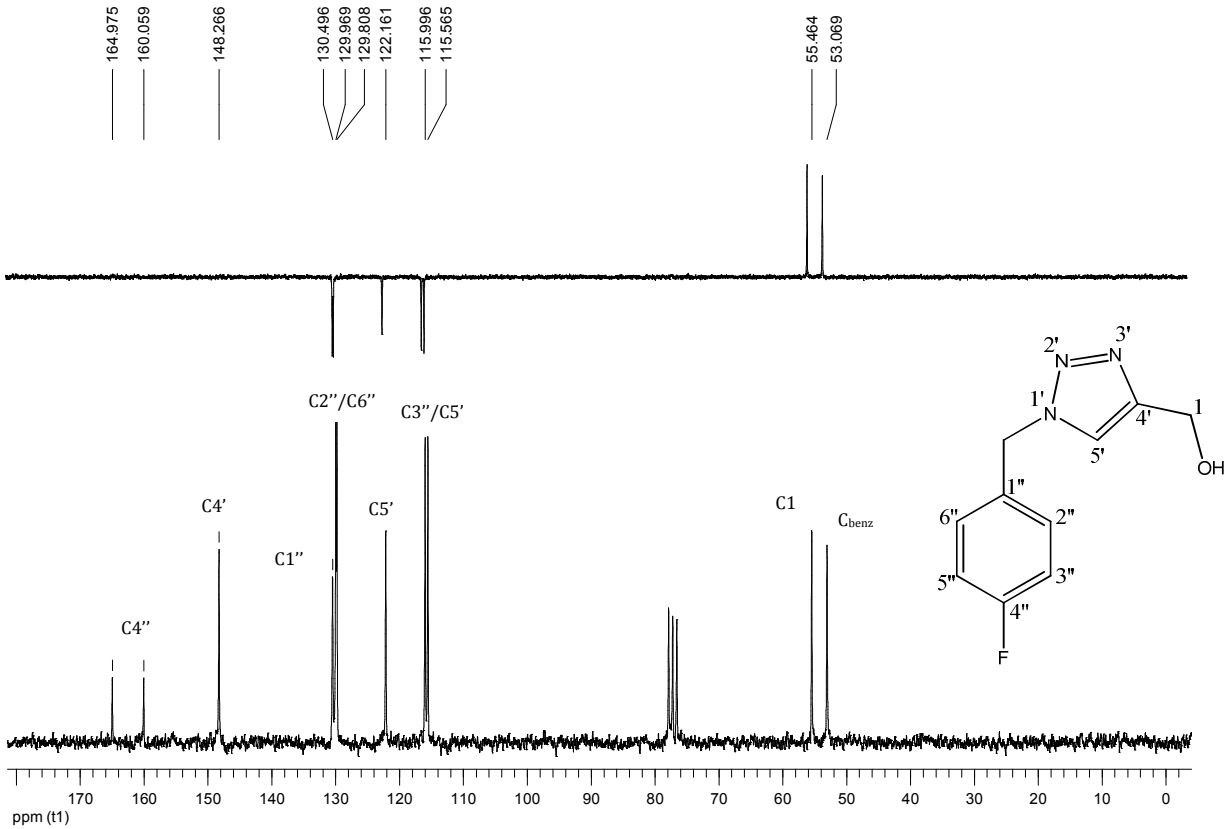
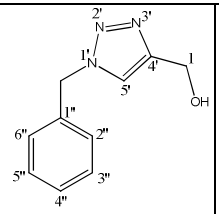
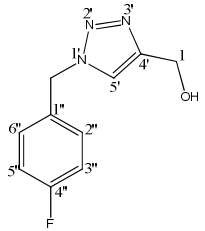
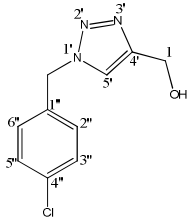
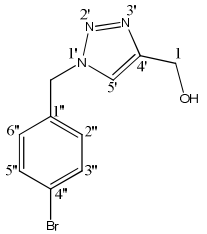
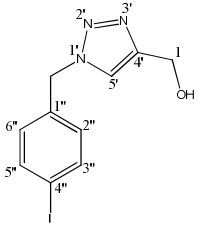
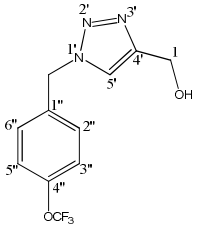
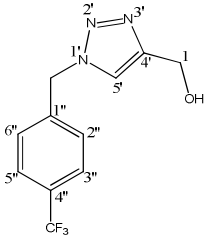


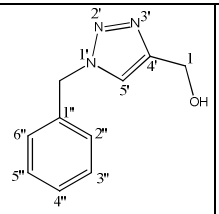
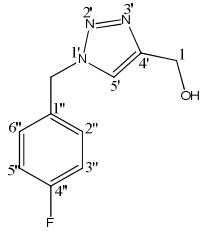
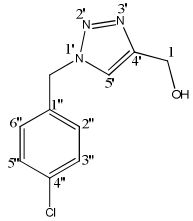
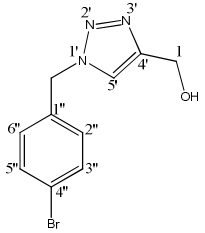
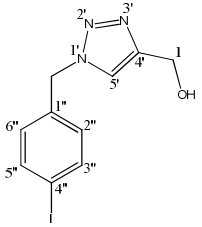
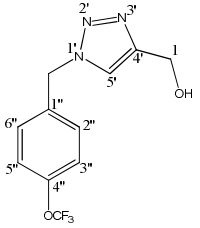
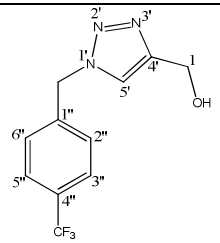
Figura 62: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5b** (50 MHz, $CDCl_3$).

Tabela 22: Comparação dos dados de RMN de ^{1}H dos compostos 5a, 5b, 5c, 5d, 5e, 5f e 5g

	 **5a (p. 218)**		 **5b (p. 220)**			 **5c (p. 222)**			 **5d (p. 224)**			 **5e (p. 226)**			 **5f (p. 228)**			 **5g (p. 230)**		
Hidrogênio	***δ***	**Multi.**	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****	***δ***	**Multi.**	***J*****
H2''/H6''	7,30	sl	7,24	sl	#	7,25	#	#	7,11	d*	8,4	6,96	sl	#	7,31	d*	8,4	7,07	d*	7,8
H3''/H5''			7,00	sl	#				7,42	d*	8,4	7,60	sl	#	7,19	d*	8,4	7,14	d*	7,8
H4''			#			#			#			#			#			#			
H5'	7,43	s	7,61	s	#	7,68	sl	#	7,63	s	#	7,60	sl	#	7,75	s	#	7,56	s	#
H1	4,67	s	4,69	s	#	4,69	sl	#	4,65	s	#	4,60	s	#	4,64	s	#	4,57	s	#
-OH	4,08	sl	4,97	sl	#	4,09	sl	#	4,26	sl	#	4,17	sl	#	4,69	sl	#	3,94	sl	#
H_{benz}	5,43	s	5,43	s	#	5,44	s	#	5,43	s	#	5,39	s	#	5,51	s	#	5,32	s	#

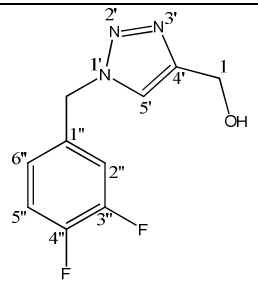
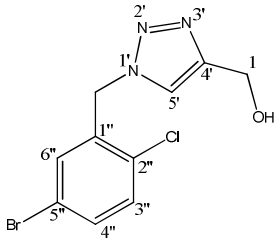
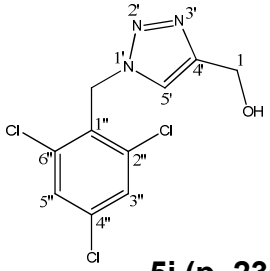
* Multiplicidade aparente. ** *J* (Hz). Solvente $CDCl_3$, 200 MHz.

Tabela 23: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos 5a, 5b, 5c, 5d, 5e, 5f e 5g

	 **5a (p. 218)**	 **5b (p. 220)**		 **5c (p. 222)**	 **5d (p. 224)**	 **5e (p. 226)**	 **5f (p. 228)**			 **5g (p. 230)**		
Carbono	***δ***	***δ***	**Multi.**	J_{C-F}*	***δ***	***δ***	***δ***	***δ***	**Multi.**	J_{C-F}*	***δ***	**Multi.**	J_{C-F}*
C1''	134,61	130,50	d	3,0	133,03	133,54	134,18	133,58	#	#	137,93	#	#
C2''/C6''	128,22	129,89	d	8,0	129,19	129,50	129,73	129,23	#	#	128,36	#	#
C3''/C5''	129,21	115,78	d	21,6	128,97	131,90	138,05	120,91	#	#	126,19	#	#
C4''	128,86	162,50	d	245,8	134,30	122,50	94,33	148,83	#	#	132,09	q	37,0
C4'	148,38	142,26	#	#	146,14	148,21	148,32	148,00	#	#	148,48	#	#
C5'	120,02	122,16	#	#	122,54	122,23	122,25	122,36	#	#	122,27	#	#
C1	56,11	55,46	#	#	55,35	55,33	55,48	55,00	#	#	55,93	#	#
C_{benz}	54,25	53,07	#	#	53,10	53,10	53,40	52,57	#	#	53,59	#	#
-$\underline{C}F_3$	#	#			#	#	#	120,00	q	255,2	123,56	q	255,8

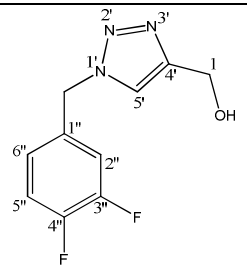
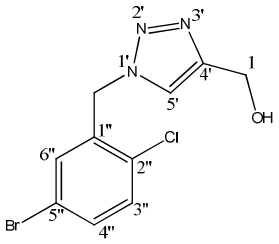
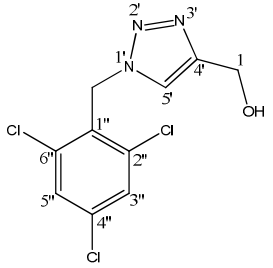
* *J* (Hz). Solvente $CDCl_3$, 50 MHz.

Tabela 24: Comparação dos dados de RMN de ^{1}H dos compostos 5h, 5i e 5j

	 **5h (p. 232)**			 **5i (p. 234)**		 **5j (p. 236)**		
Hidrogênio	***δ***	**Multi.**	***J****	***δ***	**Multi.**	***δ***	**Multi.**	***J****
H2''	7,10 – 7,19	m	#	#		#		
H3''	#			7,32	m	7,45	s	#
H4''	#			7,44 - 7,50	m	#		
H5''	7,10 – 7,19	m	#	#		7,45	s	#
H6''	7,10 – 7,19	m	#	7,79	s	#		
H5'	7,76	s	#	7,35	s	7,59	s	#
H1	4,72	sl	#	4,73	s	4,68	s	#
-O<u>H</u>	4,72	sl	#	4,61	sl	3,51	sl	#
H_{benz}	5,40	s	#	5,66	s	5,80	s	#

* *J* (Hz). Solvente $CDCl_3$, 200 MHz.

Tabela 25: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos 5h, 5i e 5j

	 **5h (p. 232)**			 **5i (p. 234)**	 **5j (p. 236)**
Carbono	***δ***	**Multi.**	***J_{C-F}****	***δ***	***δ***
C1''	131,70	sl	#	134,15	128,69
C2''	117,38 – 117,73	m	#	132,18	137,31
C3''	150,17*	d	247,3	131,06	128,98
C4''	149,93*	d	247,3	132,99	136,44
C5''	116,70 – 117,06	m	#	120,72	128,98
C6''	124,16	sl	#	132,69	137,31
C4'	148,26	#	#	148,10	148,05
C5'	122,33	#	#	122,65	122,01
C1	55,26	#	#	55,27	55,73
C_{benz}	52,54	#	#	50,65	48,62

* Os sinais referentes aos carbonos C3'' e C4'' do derivado **5h** não foram atribuídos inequivocamente. ** *J* (Hz).

Solvente $CDCl_3$, 50 MHz.

Parte experimental

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiais e métodos

5.1.1 - Cromatografia em camada delgada de sílica (CCDS)

Para cromatografia em camada delgada foi utilizada sílica gel 60 G, Merck, na espessura de 0,25 mm. As placas foram ativadas por 40 minutos a 100 ^{o}C. Como revelador foi utilizada a mistura ácida de CAM.

5.1.1.1 – Método de preparo da solução ácida de CAM (Molibdato Cérico Amoniacal ou revelador de Hanessian)

Pesaram-se 5,00 g de sulfato cérico e 25,00 g de molibdato de amônio em um erlenmeyer. Adicionaram-se, sob agitação magnética, 450 mL de água destilada seguidos de 50 mL de ácido sulfúrico concentrado. A solução final foi agitada por 1 hora e estocada na ausência de luz. Para revelação borrifou-se esta solução e aqueceram-se as placas em uma estufa a 100 ^{o}C (eficiente para maioria dos compostos).

5.1.2- Cromatografia em coluna

Para cromatografia em coluna foi utilizada Sílica gel Merck 70-230 MESH, sendo a proporção da fase estacionária para a quantidade de amostra de 30:1. A fase móvel empregada para as colunas filtrantes seguiu a ordem eluotrópica usual, na ordem crescente de polaridade: hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol.

5.1.3 – Faixa de fusão

As faixas de fusão foram determinadas, sem correção, no aparelho Gehaka PF 1500.

5.1.4 – Espectroscopia na região do infravermelho

Os espectros no IV foram obtidos em espectrômetro FT-IR, Spectrum One, Perkin-Elmer com sistema ATR no laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG.

5.1.5 – Espectrometria de Massas

Os espectros de Massas foram obtidos no equipamento Shimadzu LCMS-IT-TOF equipado com fonte de ionização por electrospray do Departamento de Química da UFMG.

5.1.6 – Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^{1}H, de ^{13}C e o DEPT 135 foram obtidos no equipamento *Bruker AVANCE* DPX 200 do Laboratório de Análises em Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução do Departamento de Química da UFMG. Os solventes empregados na solubilização das amostras foram $CDCl_3$ e CD_3OD.

5.1.7 – Critério de pureza

Os critérios de pureza adotados foram mancha única em CCDS, variando-se a fase móvel, faixa de fusão e análises dos espectros de RMN de ^{1}H e de ^{13}C.

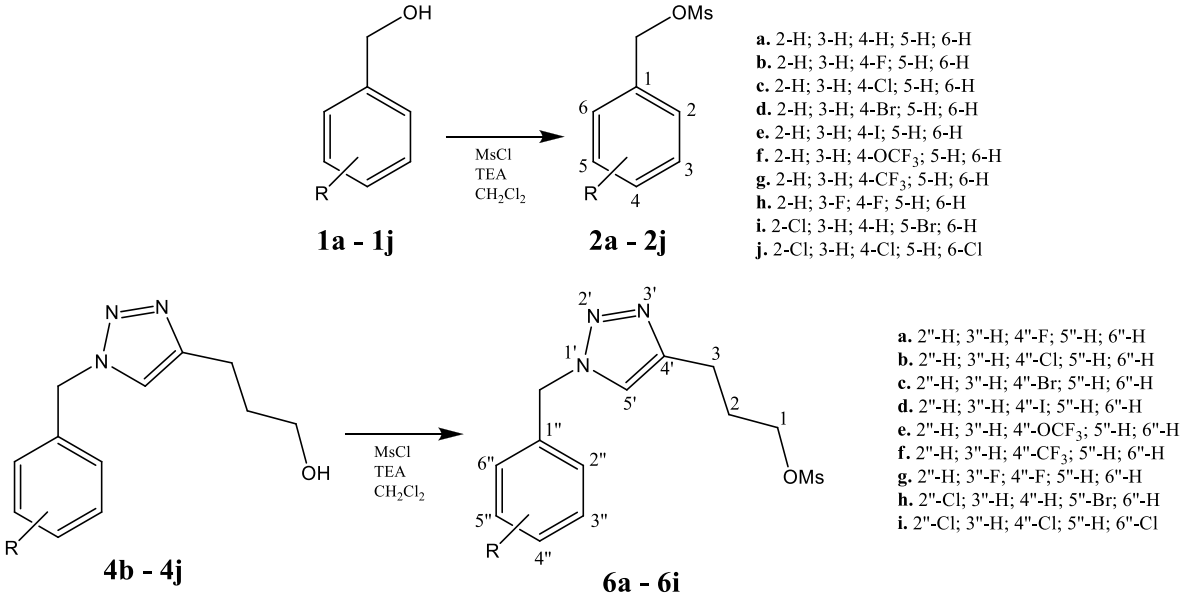
5.1.8 – Tratamento de solventes e reagentes

Alguns dos solventes utilizados, como o hexano e o diclorometano, foram tratados a fim de se eliminar a graxa residual. O tratamento consistiu basicamente em uma destilação simples. Para os outros solventes não se fez necessário tal método de purificação.

5.2 Sínteses

Os dados de RMN de ^{1}H e de ^{13}C de todos os produtos sintetizados neste trabalho estão apresentados na forma de tabelas na parte de Caracterização e os respectivos espectros estão apresentados no Anexo I.

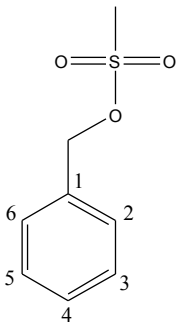
5.2.1 Síntese dos derivados benzilmetanossulfonatos 2a - 2j e 6a - 6i



Método geral (Creary e Underiner, 1985)

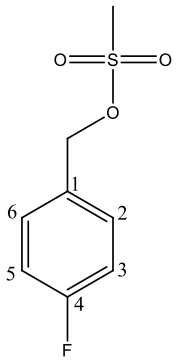
Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo 10 mL de CH_2Cl_2 foram adicionados, sob agitação magnética, 2,0 mmol do álcool de partida. A mistura foi resfriada a -50 ^{o}C, num banho de acetato de etila, com N_2 líquido. Em seguida adicionou-se 0,54 mL (4,0 mmol) de Et_3N e gotejou-se 0,21 mL (2,8 mmol) de cloreto de mesila. Após 30 minutos de reação o produto foi extraído a frio, utilizando-se água, seguido de extração com HCl 1% (3 x 15 mL) e solução saturada de $NaHCO_3$ (3 x 15 mL). A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 e o CH_2Cl_2 removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório. Os rendimentos dos produtos mesilados variaram de 77% a 100%.

Benzilmetanossulfonato (2a)



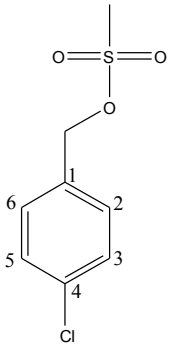
Fórmula Molecular: $C_8H_{10}O_3S$.
Massa Molar: 186,23 g/mol.
Aspecto: líquido incolor.
Rendimento: 100 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3064 e 3031 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2866 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1496 e 1454 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1357 e 1172 ($\nu_{ax\ sim\ e\ ass}$ do grupo $S(=O)_2$), 967, 934 e 912 (ν_{ax} de S-O-C), 734 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

4-Fluorobenzilmetanossulfonato (2b)



Fórmula Molecular: $C_8H_9FO_3S$.
Massa Molar: 204,22 g/mol.
Aspecto: líquido incolor.
Rendimento: 95 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3017 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2931 e 2855 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1508 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1156 (ν_{ax} do grupo $S(=O)_2$), 1061 e 1083 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 1010 (ν_{ax} de S-O-C), 824 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 779 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

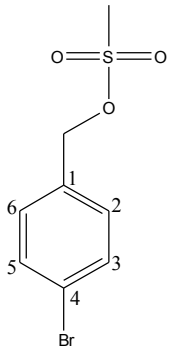
4-Clorobenzilmetanossulfonato (2c)



Fórmula Molecular: $C_8H_9ClO_3S$.
Massa Molar: 220,67 g/mol.
Aspecto: sólido amarelo.
Faixa de fusão: 122 – 126 ^oC
Rendimento: 91 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 1488 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1340 ($\nu_{ax\ sim\ e\ ass}$ do grupo $S(=O)_2$), 1087 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 1009 (ν_{ax} de S-O-C), 805 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 782 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

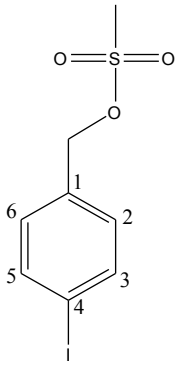
4-Bromobenzilmetanossulfonato (2d)



Fórmula Molecular: $C_8H_9BrO_3S$.
Massa Molar: 265,13 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de fusão: 150 – 155 ^oC
Rendimento: 100 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 2838 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1485 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1342 e 1122 ($\nu_{ax\ sim\ e\ ass}$ do grupo $S(=O)_2$), 1067 e 1033 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 960 (ν_{ax} de S-O-C), 793 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído).

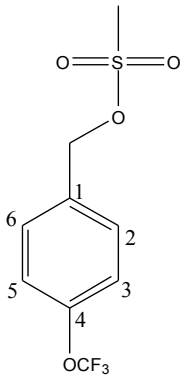
4-Iodobenzilmetanossulfonato (2e)



Fórmula Molecular: $C_8H_9IO_3S$.
Massa Molar: 312,13 g/mol.
Aspecto: sólido amarelo.
Faixa de fusão: 180 – 182 ^oC
Rendimento: 90%.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3039 e 3018 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2941 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1485 e 1402 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1333 e 1167 ($\nu_{ax\ sim\ e\ ass}$ do grupo $S(=O)_2$), 1057 e 1009 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 994 e 950 (ν_{ax} de S-O-C), 801 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 753 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

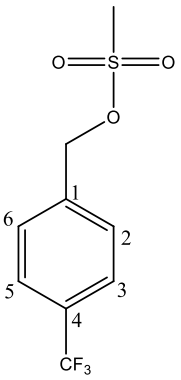
4-(Trifluorometoxi)benzilmetanossulfonato (2f)



Fórmula Molecular: $C_9H_9F_3O_4S$.
Massa Molar: 270,23 g/mol.
Aspecto: líquido incolor.
Rendimento: 100 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 2863 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1509 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1361 e 1151 ($\nu_{ax\ sim\ e\ ass}$ do grupo $S(=O)_2$), 1251 e 1196 ($\nu_{ax\ sim\ e\ ass}$ da ligação C-O), 1213 (ν_{ax} C-F), 1107 e 1018 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 961 e 920 (ν_{ax} de S-O-C), 813 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 711 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

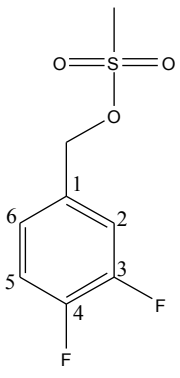
4-(Trifluorometil)benzilmetanossulfonato (2g)



Fórmula Molecular: $C_9H_9F_3O_3S$.
Massa Molar: 254,23 g/mol.
Aspecto: líquido incolor.
Rendimento: 77 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3039 e 3018 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2941 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1589 e 1467 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1333 ($\nu_{ax\ sim\ e\ ass}$ do grupo $S(=O)_2$, 1109 e 1020 (δ_{ang}fora do plano C-H aromático), 922 (ν_{ax} de S-O-C), 801 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 753 (δ_{ang}fora do plano das ligações C=C aromático).

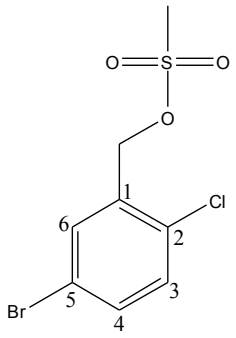
3,4-Difluorobenzilmetanossulfonato (2h)



Fórmula Molecular: $C_8H_8F_2O_3S$.
Massa Molar: 222,21 g/mol.
Aspecto: líquido amarelo.
Rendimento: 93 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3029 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2943 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1520 e 1438 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1350 e 1170 ($\nu_{ax\ sim\ e\ ass}$ do grupo $S(=O)_2$) , 1213 (ν_{ax} C-F), 1118 e 1055 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 952 e 926 (ν_{ax} de S-O-C), 812 (ν_{ax} C-H aromático trissubstituído), 735 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

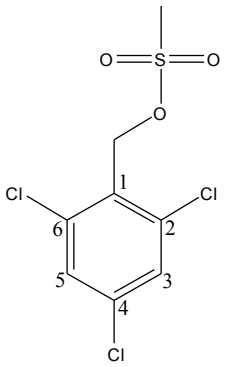
5-Bromo-2-clorobenzilmetanossulfonato (2i)



Fórmula Molecular: $C_8H_8BrClO_3S$.
Massa Molar: 299,57 g/mol.
Aspecto: sólido amarelo.
Faixa de fusão: 205 – 208 ^oC
Rendimento: 99 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 2849 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1447 e 1398 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1346 e 1169 ($\nu_{ax\ sim\ e\ ass}$ do grupo $S(=O)_2$), 1043 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 972 (ν_{ax} de S-O-C), 806 (ν_{ax} C-H aromático trissubstituído).

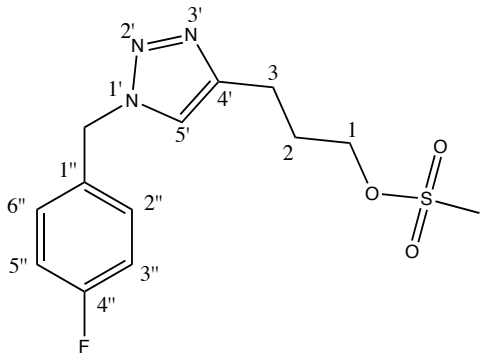
2,4,6-triclorobenzilmetanossulfonato (2j)



Fórmula Molecular: $C_8H_7Cl_3O_3S$.
Massa Molar: 289,56 g/mol.
Aspecto: sólido amarelo.
Faixa de fusão: 240 – 245 ^oC
Rendimento: 98 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 1484 e 1447 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1346 e 1305 ($\nu_{ax\ sim\ e\ ass}$ do grupo $S(=O)_2$), 1044 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 858 (ν_{ax} das ligações C-Cl).

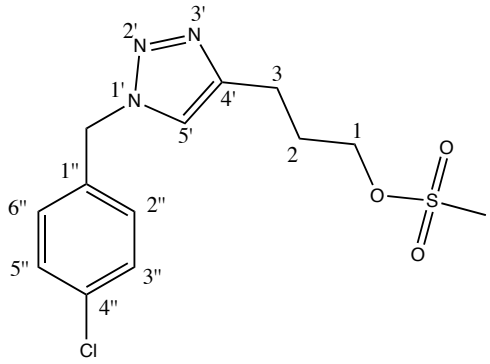
3-[1'-(4''-fluorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propilmetanossulfonato (6a)



Fórmula Molecular: $C_{13}H_{16}FN_3O_3S$.
Massa Molar: 313,09 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de fusão: 219 – 220 °C
Rendimento: 94 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3125 e 3070 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2960 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1608 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1511 e 1436 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1330 (ν_{ax} do grupo $S(=O)_2$), 1079 e 1041 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 840 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 772 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

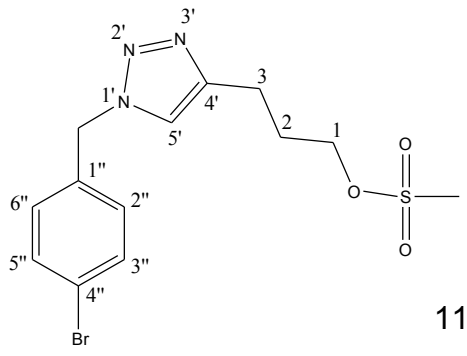
3-[1'-(4''-clorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propilmetanossulfonato (6b)



Fórmula Molecular: $C_{13}H_{16}ClN_3O_3S$.
Massa Molar: 329,06 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de fusão: 220 – 221 °C
Rendimento: 98 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3124 e 3061 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2934 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1599 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1493 e 1445 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1344 (ν_{ax} do grupo $S(=O)_2$), 1040 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 924 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 769 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

3-[1'-(4''-bromobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propilmetanossulfonato (6c)



Fórmula Molecular: $C_{13}H_{16}BrN_3O_3S$.
Massa Molar: 374,25g/mol.
Aspecto: sólido branco.

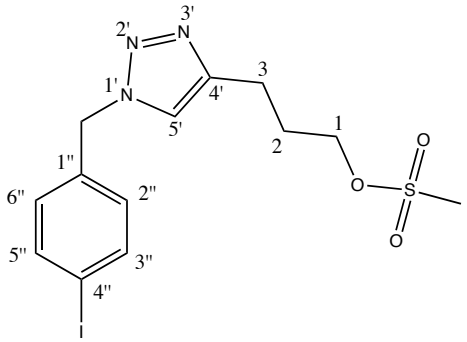
Faixa de fusão: 230 – 232 °C

Rendimento: 100 %.

Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3123 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2942 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1645 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1489 e 1409 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1336 (ν_{ax} do grupo $S(=O)_2$), 1069 e 1041 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 773 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

3-[1'-(4''-iodobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propilmetanossulfonato (6d)



Fórmula Molecular: $C_{13}H_{16}IN_3O_3S$.

Massa Molar: 421,00 g/mol.

Aspecto: sólido branco.

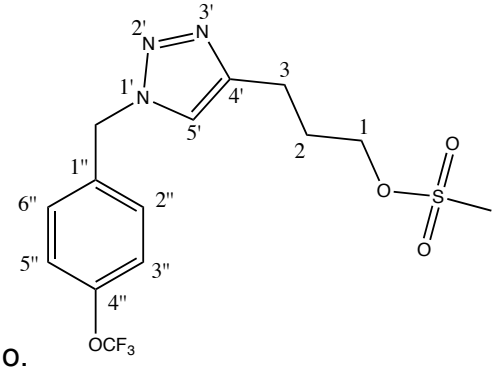
Faixa de fusão: 241 – 245 °C

Rendimento: 95 %.

Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3111 e 3060 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2948 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1591 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1552 e 1494 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1328 (ν_{ax} do grupo $S(=O)_2$), 1053 e 1008 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 779 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

3-[1'-(4''-trifluorometoxi)-1',2',3'-triazol-4'-il]propilmetanossulfonato (6e)



Fórmula Molecular: $C_{14}H_{16}F_3N_3O_4S$.

Massa Molar: 379,08 g/mol.

Aspecto: sólido branco.

Faixa de fusão: 232 – 234 °C

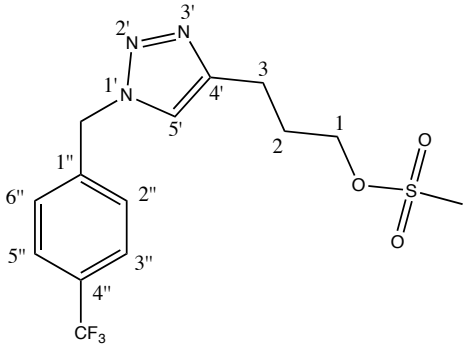
Rendimento: 100 %.

Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3113 e 3063 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2949 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1610 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico),

1510 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1347 (ν_{ax} do grupo $S(=O)_2$), 1264 e 1211 ($\nu_{ax\ sim\ e\ ass}$ da ligação C-O), 1178 (ν_{ax} C-F), 1052 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 837 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 780 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

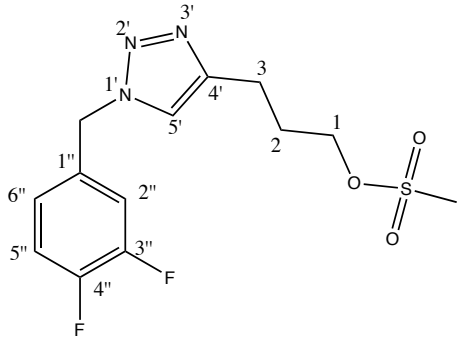
3-[1'-(4''-trifluorometil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propilmetanossulfonato (6f)



Fórmula Molecular: $C_{14}H_{16}F_3N_3O_3S$.
Massa Molar: 363,09 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de fusão: 231 – 233 °C
Rendimento: 91 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3010 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2957 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1621 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1422 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1351 e 1322 (ν_{ax} do grupo $S(=O)_2$), 1216 e 1166 (ν_{ax} C-F), 1066 e 1018 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 825 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 772 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

3-[1'-(3'',4''-difluorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propilmetanossulfonato (6g)

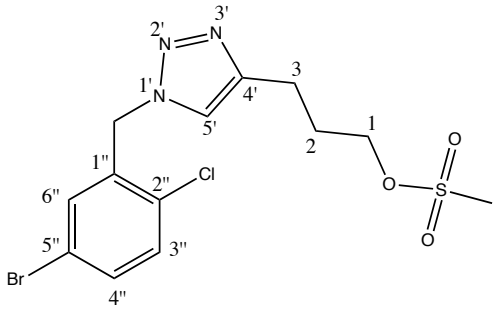


Fórmula Molecular: $C_{13}H_{15}F_2N_3O_3S$.
Massa Molar: 331,08 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de fusão: 230 – 232 °C
Rendimento: 93 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3150 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2847 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1611 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1519 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1346 (ν_{ax} do grupo $S(=O)_2$), 1286 (ν_{ax} da

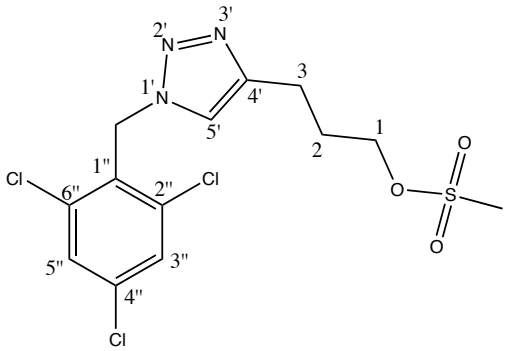
ligação C-O), 1211 e 1117 (ν_{ax} C-F), 1040 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 770 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

3-[1'-(5''-bromo-2''-clorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'il]propilmetanossulfonato (6h)



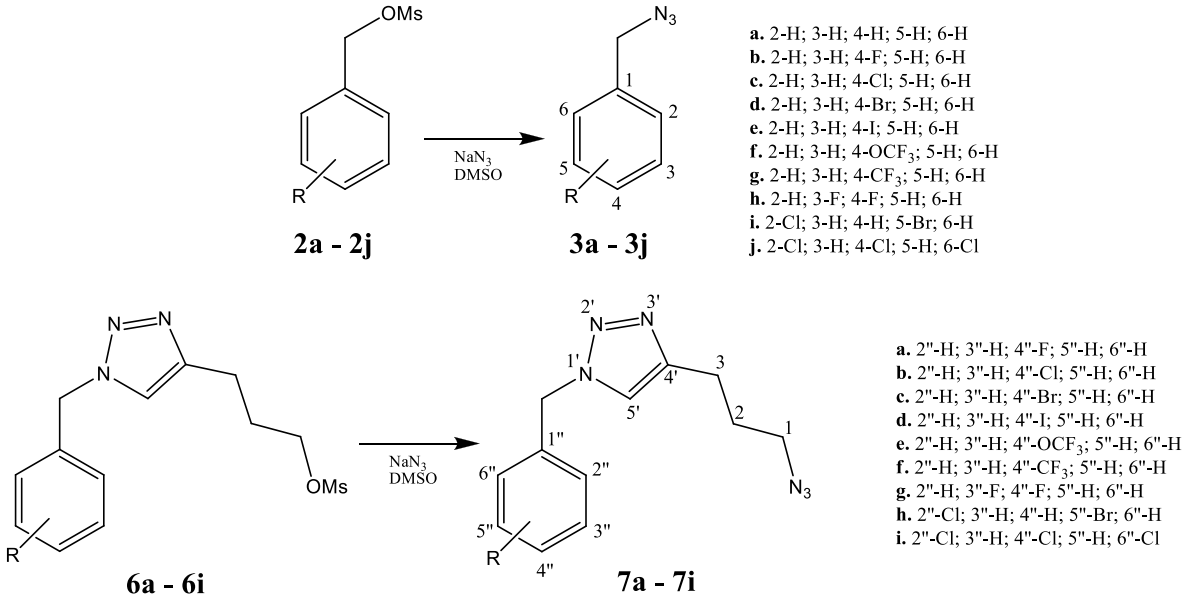
Fórmula Molecular: $C_{13}H_{15}BrClN_3O_3S$.
Massa Molar: 408,97 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de fusão: 242 – 244 °C
Rendimento: 95 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3125 e 3027 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2942 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1548 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1466 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1347 e 1326 (ν_{ax} do grupo $S(=O)_2$), 1043 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 809 (ν_{ax} C-H aromático trissubstituído).

3-[1'-(2'',4'',6''-triclorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'il]propilmetanossulfonato (6i)



Fórmula Molecular: $C_{13}H_{14}Cl_3N_3O_3S$.
Massa Molar: 398,98 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de fusão: 245 – 247 °C
Rendimento: 100 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3121 e 3078 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 1591 e 1551 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1601 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1350 e 1306 (ν_{ax} do grupo $S(=O)_2$), 1048 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 843 (ν_{ax} das ligações C-Cl).

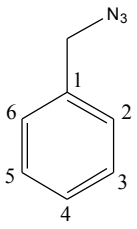
5.2.2 Síntese das benzilazidas 3a - 3j e 7a - 7i



Método geral (Adaptado de Hosoya *et al.*, 2009)

Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo 2 mmol do produto mesilado, obtidos na etapa anterior, foram adicionados 8 mmol de NaN_3 e 5 mL DMSO. A mistura foi deixada sob agitação, à temperatura ambiente, por 17h. À mistura reagente adicionou-se água gelada e extraiu-se com acetato de etila. À fase orgânica foi adicionado Na_2SO_4 para se eliminar a água. O solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O material obtido foi filtrado em uma coluna de sílica gel (Ø = 3 cm; l = 10 cm) sendo o eluente uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 8:2. Os rendimentos dos produtos variaram de 72% a 99%.

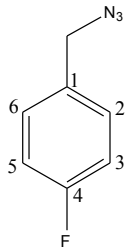
Benzilazida (3a)



Fórmula Molecular: $C_7H_7N_3$.
Massa Molar: 133,15 g/mol.
Aspecto: líquido incolor.
Rendimento: 85 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 2925 e 2872 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 2092 (ν_{ax} da ligação $-N=N^+=N^-$), 1588 e 1484 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1059 e

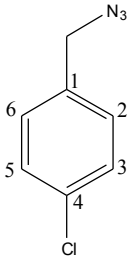
1006 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 786 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

4-Fluorobenzilazida (3b)



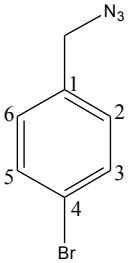
Fórmula Molecular: $C_7H_6FN_3$.
Massa Molar: 151,05 g/mol.
Aspecto: líquido incolor.
Rendimento: 91 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 2931 e 2880 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 2093 (ν_{ax} da ligação –N=N$^+$=N$^-$), 1601 e 1508 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1221 (ν_{ax} das ligações C-F).

4-Clorobenzilazida (3c)



Fórmula Molecular: $C_7H_6ClN_3$.
Massa Molar: 167,03 g/mol.
Aspecto: líquido amarelo.
Rendimento: 93 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 2930 e 2877 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 2092 (ν_{ax} da ligação –N=N$^+$=N$^-$), 1491 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1090 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 838 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 796 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

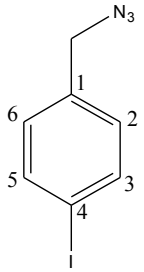
4-Bromobenzilazida (3d)



Fórmula Molecular: $C_7H_6BrN_3$.
Massa Molar: 212,05 g/mol.
Aspecto: líquido amarelo.
Rendimento: 96 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

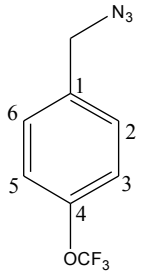
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3046 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2929 e 2875 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 2091 (ν_{ax} da ligação –N=N$^+$=N$^-$), 1592 e 1488 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1070 e 1011 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 834 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 791 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

4-Iodobenzilazida (3e)



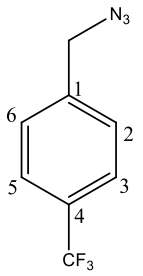
Fórmula Molecular: $C_7H_6IN_3$.
Massa Molar: 259,05 g/mol.
Aspecto: líquido amarelo.
Rendimento: 85%.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3026 e 2931 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2912 e 2857 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 2120 (ν_{ax} da ligação –N=N$^+$=N$^-$), 1585 e 1481 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1058 e 1007 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 830 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 796 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

4-(trifluorometoxi)benzilazida (3f)



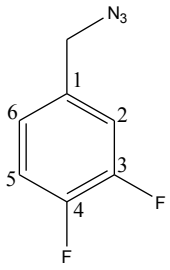
Fórmula Molecular: $C_8H_6F_3N_3O$.
Massa Molar: 217,15 g/mol.
Aspecto: líquido amarelo.
Rendimento: 99 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 2098 (ν_{ax} da ligação –N=N$^+$=N$^-$), 1509 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1251 e 1195 ($\nu_{ax\ sim\ e\ ass}$ da ligação C-O), 1213 e 1153 (ν_{ax} C-F), 1107 e 1018 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 1107 e 1019 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 847 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 777 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

4-(trifluorometil)benzilazida (3g)



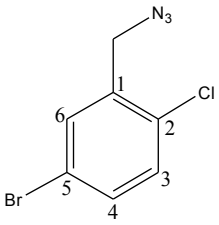
Fórmula Molecular: $C_8H_6F_3N_3$.
Massa Molar: 254,23 g/mol.
Aspecto: líquido incolor.
Rendimento: 81 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 2091 (ν_{ax} da ligação –N=N^+=N^-), 1488 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1245 e 1196 ($\nu_{ax\ sim\ e\ ass}$ da ligação C-O), 1070 e 1011 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 1107 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 834 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 791 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

3,4-difluorobenzilazida (3h)



Fórmula Molecular: $C_7H_5F_2N_3$.
Massa Molar: 222,21 g/mol.
Aspecto: líquido amarelo.
Rendimento: 72 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 2095 (ν_{ax} da ligação –N=N^+=N^-), 1517 e 1435 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1251 e 1195 ($\nu_{ax\ sim\ e\ ass}$ da ligação C-O), 1286 e 1210 (ν_{ax} C-F), 1116 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 779 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

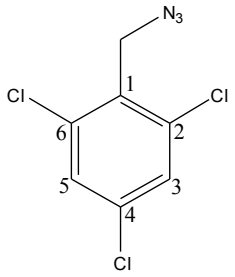
5-bromo-2-clorobenzilazida (3i)



Fórmula Molecular: $C_7H_5BrClN_3$.
Massa Molar: 246,49 g/mol.
Aspecto: líquido amarelo.
Rendimento: 92 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

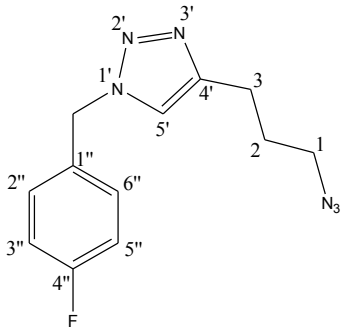
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 2097 (ν_{ax} da ligação –N=N$^+$=N$^-$), 1459 e 1391 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1043 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 811 (ν_{ax} C-H aromático trissubstituído).

2,4,6-triclorobenzilazida (3j)



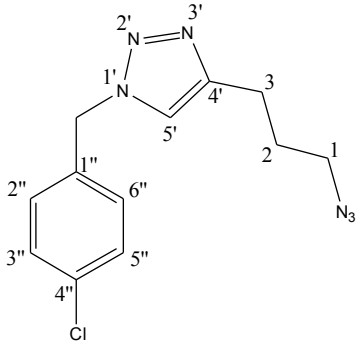
Fórmula Molecular: $C_7H_4Cl_3N_3$.
Massa Molar: 236,49 g/mol.
Aspecto: sólido amarelo.
Faixa de fusão: 210 - 218 ^oC
Rendimento: 92 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 2094 (ν_{ax} da ligação –N=N$^+$=N$^-$), 1579 e 1548 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1071 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 853 (ν_{ax} das ligações C-Cl).

3-[1'-(4''-fluorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propilazida (7a)



Fórmula Molecular: $C_{12}H_{13}FN_6$.
Massa Molar: 260,11 g/mol.
Aspecto: líquido amarelo.
Rendimento: 96 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 2928 e 2852 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 2094 (ν_{ax} da ligação –N=N$^+$=N$^-$), 1604 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1483 e 1398 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1220 (ν_{ax} das ligações C-F), 1059 e 1017 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 771 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

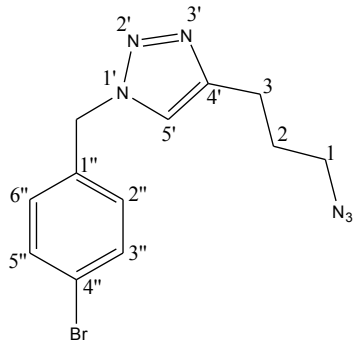
3-[1'-(4''-clorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propilazida (7b)



Fórmula Molecular: $C_{12}H_{13}ClN_6$.
Massa Molar: 276,09 g/mol.
Aspecto: líquido amarelo.
Rendimento: 95 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3125 e 3068 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2927 e 2856 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 2094 (ν_{ax} da ligação –N=N$^+$=N$^-$), 1598 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1483 e 1398 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1047 e 1015 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 848 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 782 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

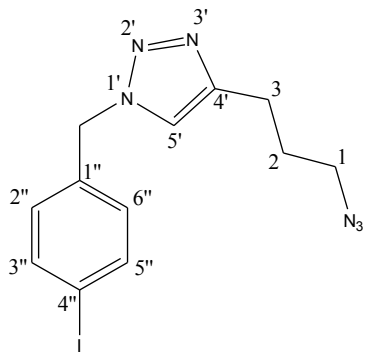
3-[1'-(4''-bromobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propilazida (7c)



Fórmula Molecular: $C_{12}H_{13}BrN_6$.
Massa Molar: 321,18 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de Fusão: 240 – 245 ^{0}C.
Rendimento: 98 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3193 e 3114 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2921 e 2857 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 2096 (ν_{ax} da ligação –N=N$^+$=N$^-$), 1587 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1483 e 1398 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1056 e 1006 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 797 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

3-[1'-(4''-iodobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propilazida (7d)



Fórmula Molecular: $C_{12}H_{13}IN_6$.
Massa Molar: 368,02 g/mol.
Aspecto: sólido amarelo.

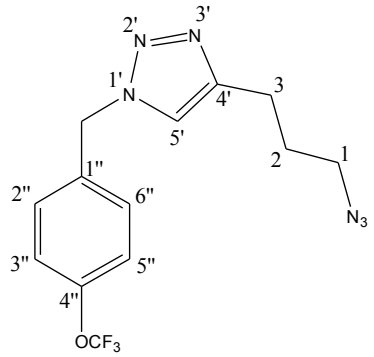
Faixa de fusão: 252 – 256 ºC.

Rendimento: 97 %.

Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3129 e 3074 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2952 e 2867 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 2095 (ν_{ax} da ligação –N=N$^+$=N$^-$), 1590 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1484 e 1399 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1047 e 1027 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 857 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 774 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

3-[1'-(4''-trifluorometoxi)-1',2',3'-triazol-4'-il]propilazida (7e)



Fórmula Molecular: $C_{13}H_{13}F_3N_6O$.

Massa Molar: 326,11 g/mol.

Aspecto: sólido branco.

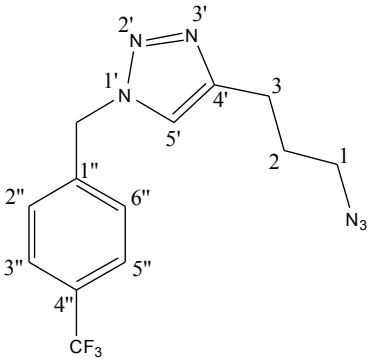
Faixa de fusão: 185 – 188 ºC.

Rendimento: 97 %.

Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3127 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2942 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 2095 (ν_{ax} da ligação –N=N$^+$=N$^-$), 1509 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1252 e 1156 (ν_{ax} C-F), 1048 e 1019 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 819 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 770 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

3-[1'-(4''-trifluorometil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propilazida (7f)



Fórmula Molecular: $C_{13}H_{13}F_3N_6$.

Massa Molar: 310,12 g/mol.

Aspecto: sólido branco.

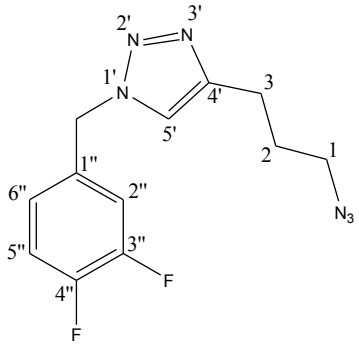
Faixa de fusão: 183 – 187 ºC.

Rendimento: 89 %.

Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3127 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2933 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 2094 (ν_{ax} da ligação –N=N^+=N^-), 1621 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1252 e 1162 (ν_{ax} C-F), 1118 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 1065 e 1018 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 822 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 786 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

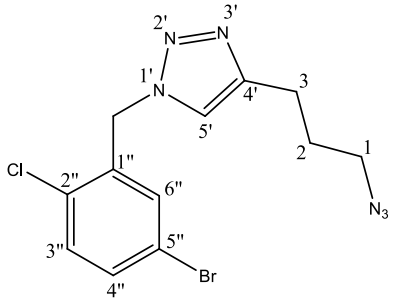
3-[1'-(3'',4''-difluorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propilazida (7g)



Fórmula Molecular: $C_{12}H_{12}F_2N_6$.
Massa Molar: 278,11 g/mol.
Aspecto: sólido amarelo.
Faixa de fusão: 177 – 181 ºC.
Rendimento: 93 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 2937 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 2093 (ν_{ax} da ligação –N=N^+=N^-), 1611 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1518 e 1438 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1284 e 1212 (ν_{ax} C-F), 1143 (ν_{ax} C-F), 1048 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 813 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 781 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

3-[1'-(5''-bromo-2''-clorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propilazida (7h)

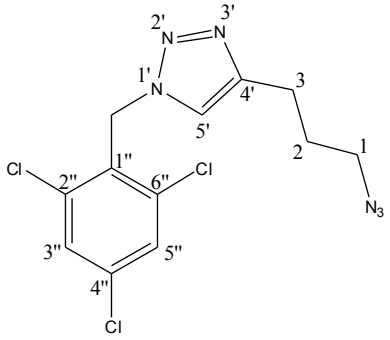


Fórmula Molecular: $C_{12}H_{12}BrClN_6$.
Massa Molar: 356,00 g/mol.
Aspecto: sólido amarelo.
Faixa de Fusão: 234 – 236 ºC.
Rendimento: 98 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3137 e 3072 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2926 e 2862 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 2091 (ν_{ax} da ligação –N=N^+=N^-), 1585 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1460 e 1394 (ν_{ax} das ligações C=C

aromático), 1042 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 835 (ν_{ax} C-H aromático trissubstituído), 812 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

3-[1'-(2'',4'',6''-triclorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propilazida (7i)



Fórmula Molecular: $C_{12}H_{11}Cl_3N_6$.

Massa Molar: 344,01 g/mol.

Aspecto: sólido branco.

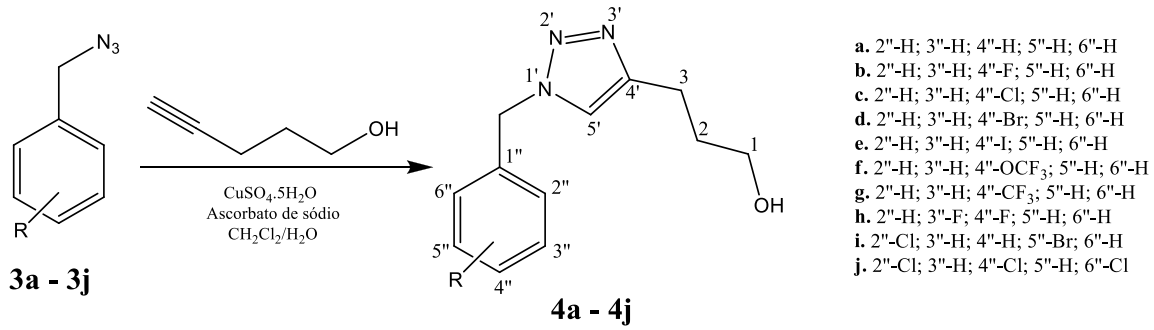
Faixa de Fusão: 239 – 241 ºC.

Rendimento: 99 %.

Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

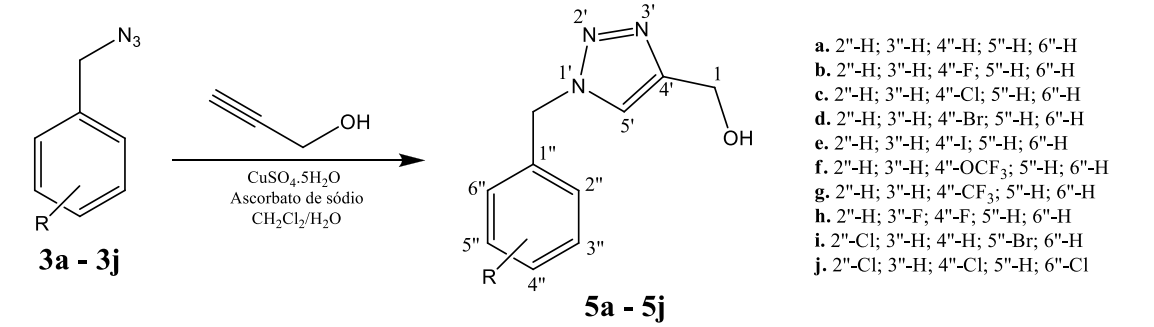
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3119 e 3082 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2929 e 2866 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 2095 (ν_{ax} da ligação –N=N$^+$=N$^-$), 1580 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1433 e 1393 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1045 e 1018 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 857 (ν_{ax} das ligações C-Cl), 835 (ν_{ax} C-H aromático tetrassubstituído), 781 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

5.2.3 Síntese dos derivados triazólicos 4a – 4j, 5a – 5j e 8a – 8i



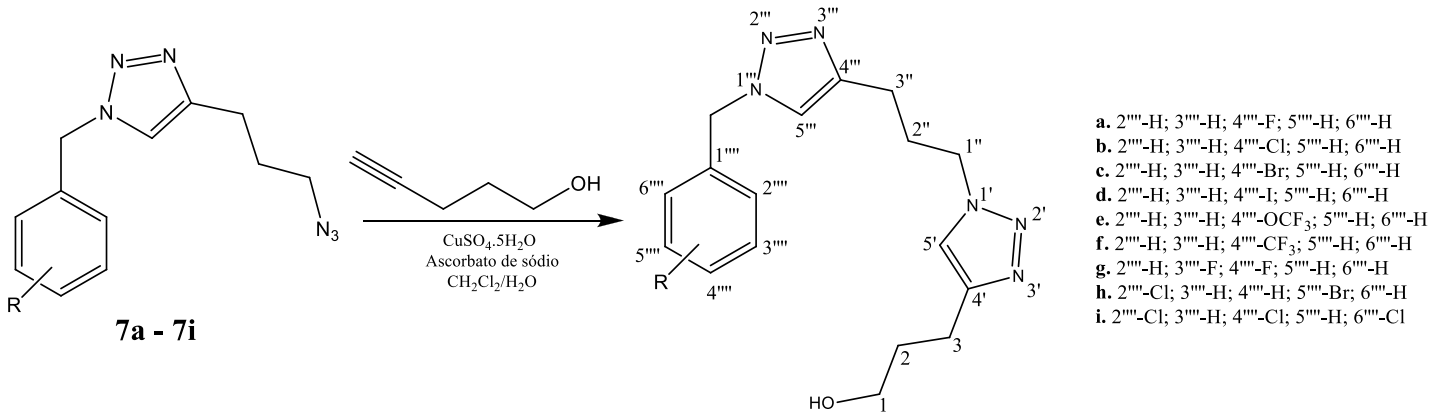
3a - 3j → **4a - 4j**

a. 2"-H; 3"-H; 4"-H; 5"-H; 6"-H
b. 2"-H; 3"-H; 4"-F; 5"-H; 6"-H
c. 2"-H; 3"-H; 4"-Cl; 5"-H; 6"-H
d. 2"-H; 3"-H; 4"-Br; 5"-H; 6"-H
e. 2"-H; 3"-H; 4"-I; 5"-H; 6"-H
f. 2"-H; 3"-H; 4"-OCF_3; 5"-H; 6"-H
g. 2"-H; 3"-H; 4"-CF_3; 5"-H; 6"-H
h. 2"-H; 3"-F; 4"-F; 5"-H; 6"-H
i. 2"-Cl; 3"-H; 4"-H; 5"-Br; 6"-H
j. 2"-Cl; 3"-H; 4"-Cl; 5"-H; 6"-H



3a - 3j → **5a - 5j**

a. 2"-H; 3"-H; 4"-H; 5"-H; 6"-H
b. 2"-H; 3"-H; 4"-F; 5"-H; 6"-H
c. 2"-H; 3"-H; 4"-Cl; 5"-H; 6"-H
d. 2"-H; 3"-H; 4"-Br; 5"-H; 6"-H
e. 2"-H; 3"-H; 4"-I; 5"-H; 6"-H
f. 2"-H; 3"-H; 4"-OCF_3; 5"-H; 6"-H
g. 2"-H; 3"-H; 4"-CF_3; 5"-H; 6"-H
h. 2"-H; 3"-F; 4"-F; 5"-H; 6"-H
i. 2"-Cl; 3"-H; 4"-H; 5"-Br; 6"-H
j. 2"-Cl; 3"-H; 4"-Cl; 5"-H; 6"-H



7a - 7i → **8a - 8i**

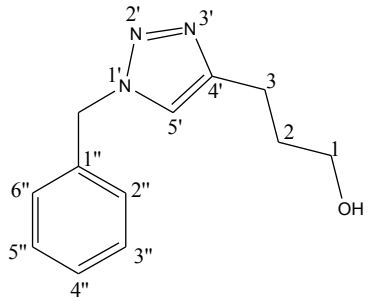
a. 2""-H; 3""-H; 4""-F; 5""-H; 6""-H
b. 2""-H; 3""-H; 4""-Cl; 5""-H; 6""-H
c. 2""-H; 3""-H; 4""-Br; 5""-H; 6""-H
d. 2""-H; 3""-H; 4""-I; 5""-H; 6""-H
e. 2""-H; 3""-H; 4""-OCF_3; 5""-H; 6""-H
f. 2""-H; 3""-H; 4""-CF_3; 5""-H; 6""-H
g. 2""-H; 3""-F; 4""-F; 5""-H; 6""-H
h. 2""-Cl; 3""-H; 4""-H; 5""-Br; 6""-H
i. 2""-Cl; 3""-H; 4""-Cl; 5""-H; 6""-Cl

Método geral (Adaptado de Iehl *et al.,* 2008 e Freitas *et al.*, 2008)

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 2 mmol de azida, 2 mmol do álcool (4-pentin-1-ol para as reações de obtenção de **4a** - **4j** e **8a**, e propinol para as reações de síntese dos produtos **5a** e **5b**), 1 mL de CH_2Cl_2, 158 mg (0,8 mmol, 40% mmol) de ascorbato de sódio e 1 mL de água. Em seguida foram adicionados 100 mg (0,40 mmol, 20% mmol) de $CuSO_4.5H_2O$. A mistura reagente tornou-se amarela após alguns segundos. A mistura reagente foi mantida à temperatura ambiente sob agitação vigorosa por 48h. A reação foi elaborada com CH_2Cl_2 e a fase orgânica obtida foi

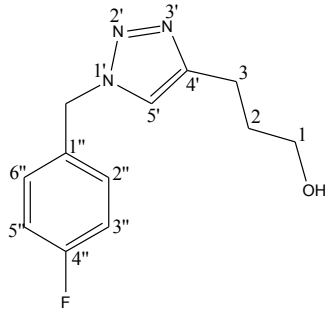
lavada com uma mistura formada por uma solução EDTA 50% m/v e NH_4OH concentrado, na proporção de 1:1. Essa extração adicional foi necessária para se eliminar o Cu(II) residual que, por ser paramagnético, alarga os sinais nos espectros de RMN de ^{13}C dificultando a atribuição. A fase orgânica obtida foi evaporada sob pressão reduzida e o material obtido foi cromatografado em coluna filtrante de sílica, utilizando-se a ordem eluotrópica usual. Os produtos se apresentaram como sólidos. Os rendimentos dos produtos variaram de 44% a 90%.

3-(1'-benzil-1',2',3'-triazol-4'-il)propan-1-ol (4a)



Fórmula Molecular: $C_{12}H_{15}N_3O$.
Massa Molar: 217,27 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de Fusão: 215 – 220 ^oC
Rendimento: 79 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3293 (ν_{ax} da ligação O-H), 2972 e 2880 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1643 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1379 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1087 e 1045 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático).

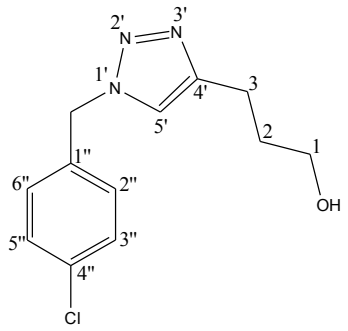
3-[1'-(4''-fluorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propan-1-ol (4b)



Fórmula Molecular: $C_{12}H_{14}FN_3O$.
Massa Molar: 235,26 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de Fusão: 216 – 217 ^0C.
Rendimento: 71 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3274 (ν_{ax} da ligação O-H), 3112 e 3062 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2943 e 2873 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1607 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1549 e 1419 (ν_{ax} das ligações C=C

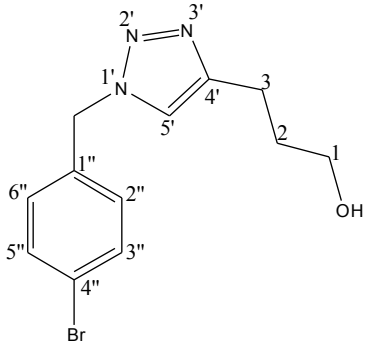
aromático), 1091 e 1052 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 821 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 786 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

3-[1'-(4''-clorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propan-1-ol (4c)



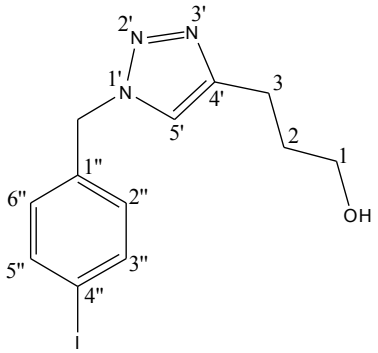
Fórmula Molecular: $C_{12}H_{14}ClN_3O$.
Massa Molar: 251,71 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Rendimento: 73 %.
Faixa de Fusão: 230 – 235 ^{0}C
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3297 (ν_{ax} da ligação O-H), 3115 e 3063 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2938 e 2866 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1597 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1492 e 1434 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1033 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 907 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 761 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

3-[1'-(4''-bromobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propan-1-ol (4d)



Fórmula Molecular: $C_{12}H_{14}BrN_3O$.
Massa Molar: 296,16 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de Fusão: 237 – 240 ^{0}C
Rendimento: 55 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3278 (ν_{ax} da ligação O-H), 3133 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2942 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1594 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1489 e 1430 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1046 e 1011 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 795 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 764 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

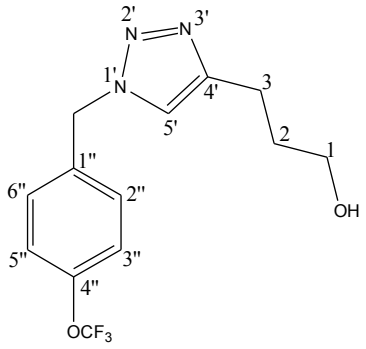
3-[1'-(4''-iodobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propan-1-ol (4e)



Fórmula Molecular: $C_{12}H_{14}IN_3O$.
Massa Molar: 343,16 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de Fusão: 238 – 241 ^{0}C.
Rendimento: 90%.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3253 (ν_{ax} da ligação O-H), 3113 e 3062 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2944 e 2925 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1590 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1548 e 1484 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1051 e 1008 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 758 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

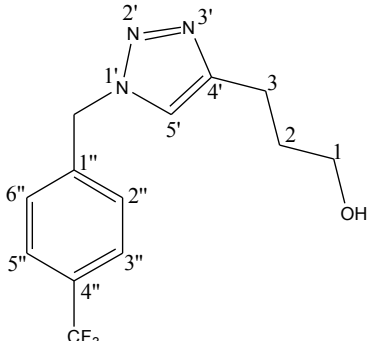
3-[1'-(4''-trifluorometóxibenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propan-1-ol (4f)



Fórmula Molecular: $C_{13}H_{14}F_3N_3O_2$.
Massa Molar: 301,26 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de Fusão: 215 – 220 ^{0}C.
Rendimento: 44 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3292 (ν_{ax} da ligação O-H), 3119 e 3072 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2946 e 2931 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1613 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1511 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1232 e 1199 ($\nu_{ax\ sim\ e\ ass}$ da ligação C-O), 1214 e 1162 (ν_{ax} C-F), 1046 e 1021 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 842 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 777 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

3-[1'-(4''-trifluorometilbenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propan-1-ol (4g)



Fórmula Molecular: $C_{13}H_{14}F_3N_3O$.
Massa Molar: 285,26 g/mol.

Aspecto: sólido branco.

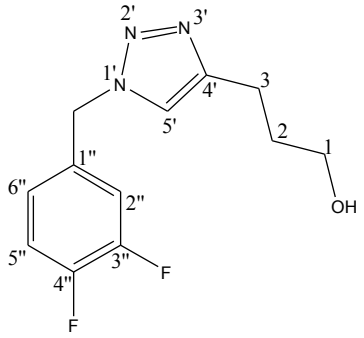
Faixa de Fusão: 216 – 220 ^{0}C.

Rendimento: 80 %.

Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3342 (ν_{ax} da ligação O-H), 2946 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1621 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1219 e 1163 (ν_{ax} C-F), 1066 e 1018 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 822 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 779 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

3-[1'-(3'',4''-difluorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propan-1-ol (4h)



Fórmula Molecular: $C_{12}H_{13}F_2N_3O$.

Massa Molar: 222,21 g/mol.

Aspecto: sólido amarelo.

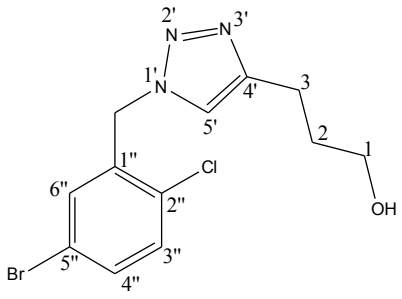
Faixa de Fusão: 215 – 219 ^{0}C.

Rendimento: 74 %.

Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3358 (ν_{ax} da ligação O-H), 2936 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1612 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1519 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1286 ($\nu_{ax\ sim\ e\ ass}$ da ligação C-O), 1214 e 1114 (ν_{ax} C-F), 1054 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 781 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

3-[1'-(5''-bromo-2''-clorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propan-1-ol (4i)



Fórmula Molecular: $C_{12}H_{13}BrClN_3O$.

Massa Molar: 330,61 g/mol.

Aspecto: sólido branco.

Faixa de Fusão: 237 – 239 ^{0}C.

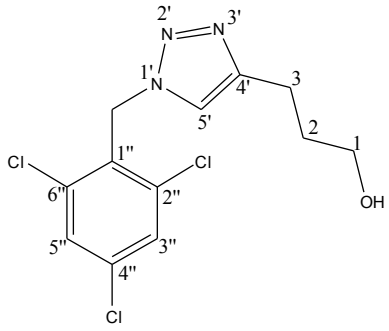
Rendimento: 64 %.

Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3363 (ν_{ax} da ligação O-H), 3124 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2950 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1595 (ν_{ax} das ligações N=N

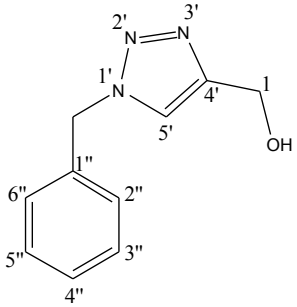
do anel triazólico), 1472 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1045 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 807 (ν_{ax} C-H aromático trissubstituído).

3-[1'-(2'',4'',6''-triclorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]propan-1-ol (4j)



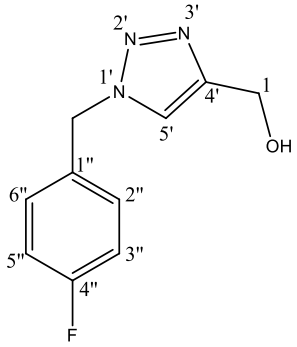
Fórmula Molecular: $C_{12}H_{12}Cl_3N_3O$.
Massa Molar: 320,60 g/mol.
Aspecto: sólido amarelo.
Faixa de fusão: 242 - 246°C
Rendimento: 67 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3341 (ν_{ax} da ligação O-H), 3131 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2949 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1581 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1549 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1071 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 869 (ν_{ax} das ligações C-Cl).

(1'-benzil-1',2',3'-triazol-4'-il)metanol (5a)



Fórmula Molecular: $C_{10}H_{11}N_3O$.
Massa Molar: 217,27 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de Fusão: 215 – 220 °C
Rendimento: 87 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3253 (ν_{ax} da ligação O-H), 3116 e 3064 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 1592 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1489 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1038 e 1011 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático).

[1'-(4''-fluorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]metanol (5b)



Fórmula Molecular: $C_{10}H_{10}FN_3O$.
Massa Molar: 207,08 g/mol.
Aspecto: sólido branco.

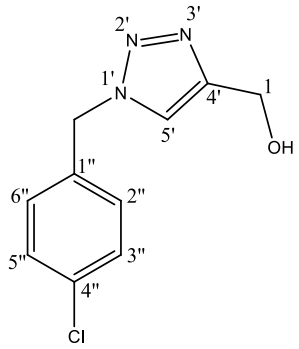
Faixa de Fusão: 214 – 215 ^{0}C.

Rendimento: 81 %.

Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3277 (ν_{ax} da ligação O-H), 3145 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 1608 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1091 e 1060 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 830 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 787 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

[1'-(4''-clorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]metanol (5c)



Fórmula Molecular: $C_{10}H_{10}ClN_3O$.

Massa Molar: 223,05 g/mol.

Aspecto: sólido branco.

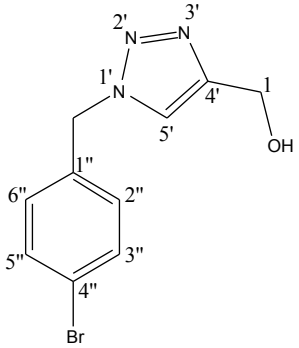
Faixa de Fusão: 219 – 220 ^{0}C.

Rendimento: 87 %.

Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3248 (ν_{ax} da ligação O-H), 3116 e 3064 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2958 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1599 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1492 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1033 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 783 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

[1'-(4''-bromobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]metanol (5d)



Fórmula Molecular: $C_{10}H_{10}BrN_3O$.

Massa Molar: 267,11 g/mol.

Aspecto: sólido branco.

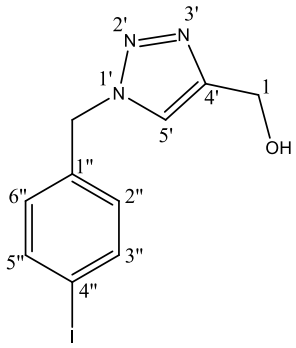
Faixa de Fusão: 222 – 224^{o}C

Rendimento: 49 %.

Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3253 (ν_{ax} da ligação O-H), 3116 e 3064 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 1592 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1489 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1038 e 1011 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático).

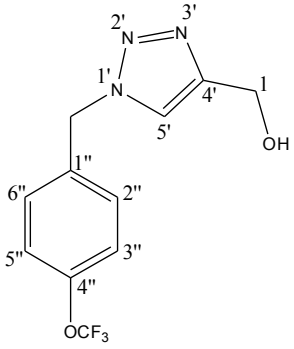
[1'-(4''-iodobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]metanol (5e)



Fórmula Molecular: $C_{10}H_{10}IN_3O$.
Massa Molar: 314,99 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de Fusão: 227 – 230°C
Rendimento: 83 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3225 (ν_{ax} da ligação O-H), 3142 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2918 e 2850 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1646 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1486 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1062 e 1013 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 774 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

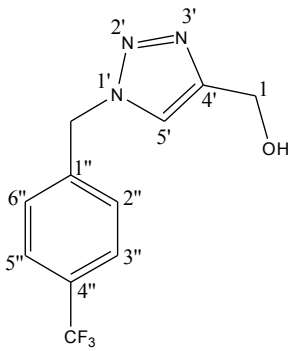
[1'-(4''-trifluorometóxibenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]metanol (5f)



Fórmula Molecular: $C_{11}H_{10}F_3N_3O_2$.
Massa Molar: 273,07 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de Fusão: 215 – 219°C
Rendimento: 79 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3272 (ν_{ax} da ligação O-H), 3116 e 3069 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 1511 e 1466 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1224 e 1198 ($\nu_{ax\ sim\ e\ ass}$ da ligação C-O), 1252 e 1161 (ν_{ax} C-F), 1037 e 1022 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 846 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 777 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

[1'-(4''-trifluorometil)-1',2',3'-triazol-4'-il]metanol (5g)



Fórmula Molecular: $C_{11}H_{10}F_3N_3O$.
Massa Molar: 257,08 g/mol.
Aspecto: sólido branco.

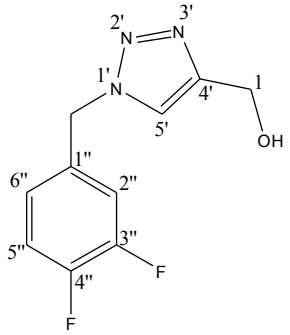
Faixa de Fusão: 212 – 214^{o}C

Rendimento: 82 %.

Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3248 (ν_{ax} da ligação O-H), 2938 e 2855 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1620 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1229 e 1161 (ν_{ax} C-F), 1064 e 1036 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 858 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 785 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

[1'-(3'',4''-difluorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]metanol (5h)



Fórmula Molecular: $C_{10}H_9F_2N_3O$.

Massa Molar: 225,07 g/mol.

Aspecto: sólido branco.

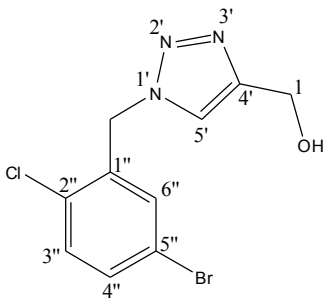
Faixa de Fusão: 210 – 213^{o}C

Rendimento: 90 %.

Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3280 (ν_{ax} da ligação O-H), 3120 e 3061 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 1614 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1522 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1288 (ν_{ax} da ligação C-O), 1225 e 1122 (ν_{ax} C-F), 1060 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 783 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

[1'-(5''-bromo-2''-clorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]metanol (5i)



Fórmula Molecular: $C_{10}H_9BrClN_3O$.

Massa Molar: 302,96 g/mol.

Aspecto: sólido branco.

Faixa de Fusão: 235 – 239 ^{o}C

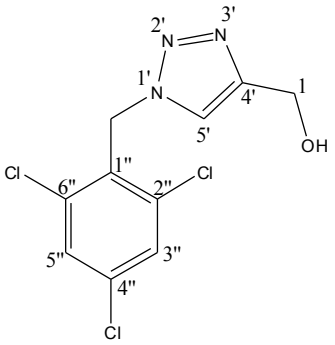
Rendimento: 88 %.

Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3230 (ν_{ax} da ligação O-H), 3220 e 3114 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 1463 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1271 ($\nu_{ax\ sim\ e\ ass}$ da

ligação C-O), 1224 e 1136 (ν_{ax} C-F), 1052 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 791 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

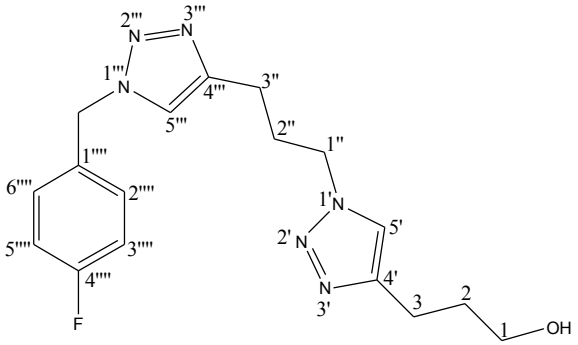
[1'-(2'',4'',6''-triclorobenzil)-1',2',3'-triazol-4'-il]metanol (5j)



Fórmula Molecular: $C_{10}H_8Cl_3N_3O$.
Massa Molar: 290,97 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de Fusão: 241 – 243 ^oC
Rendimento: 92 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3262 (ν_{ax} da ligação O-H), 3142 e 3068 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2927 e 2869 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1577 e 1547 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1072 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 871 (ν_{ax} das ligações C-Cl).

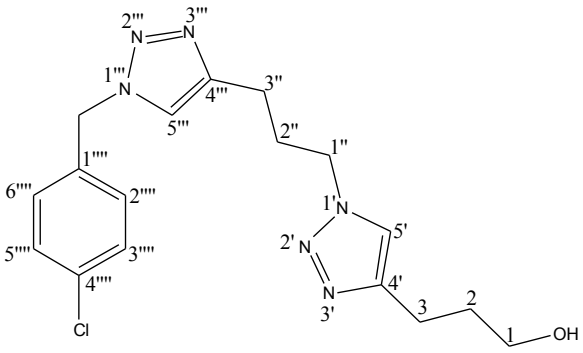
3-(1'-{3''-[1'''-(4''''-fluorobenzil)-1''',2''',3'''-triazol-4'''-il]propil}-1',2',3'-triazol-4'-il)propan-1-ol (8a)



Fórmula Molecular: $C_{17}H_{21}FN_6O$.
Massa Molar: 344,18 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de Fusão: 231 – 235 ^0C.
Rendimento: 82 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

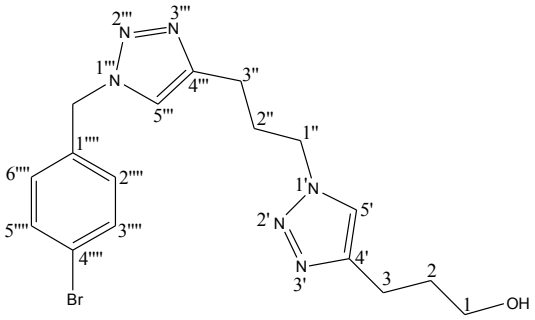
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3288 (ν_{ax} da ligação O-H), 3138 e 3111 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2939 e 2862 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1608 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1548 e 1433 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1095 e 1048 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 821 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 777 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

3-(1'-{3''-[1'''-(4''''-clorobenzil)-1''',2''',3'''-triazol-4'''-il]propil}-1',2',3'-triazol-4'-il)propan-1-ol (8b)



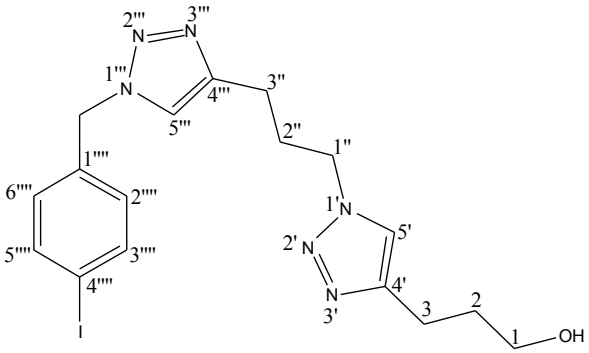
Fórmula Molecular: $C_{17}H_{21}ClN_6O$.
Massa Molar: 360,84 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de Fusão: 231 – 235 ^{0}C.
Rendimento: 84 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3367 (ν_{ax} da ligação O-H), 3114 e 3062 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2938 e 2860 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1598 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1491 e 1432 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1030 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 887 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 773 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

3-(1'-{3''-[1'''-(4''''-bromobenzil)-1''',2''',3'''-triazol-4'''-il]propil}-1',2',3'-triazol-4'-il)propan-1-ol (8c)



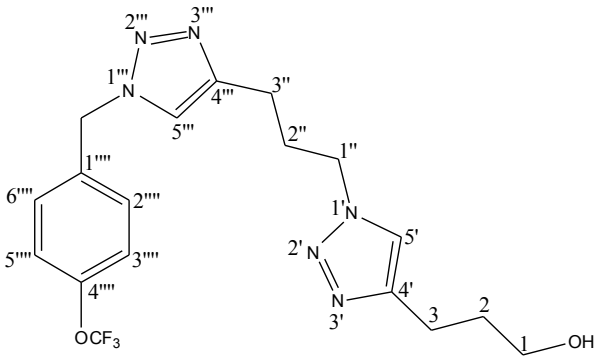
Fórmula Molecular: $C_{17}H_{21}BrN_6O$.
Massa Molar: 405,29 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de Fusão: 240 – 245 ^{0}C.
Rendimento: 87 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3329 (ν_{ax} da ligação O-H), 3138 e 3115 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2949 e 2873 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1489 e 1431 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1048 e 1006 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 796 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

3-(1'-{3''-[1'''-(4''''-iodobenzil)-1''',2''',3'''-triazol-4'''-il]propil}-1',2',3'-triazol-4'-il)propan-1-ol (8d)



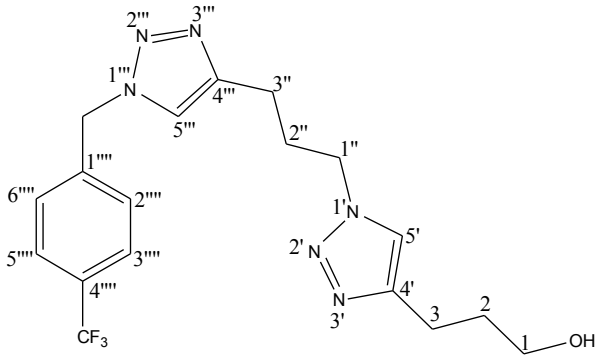
Fórmula Molecular: $C_{17}H_{21}IN_6O$.
Massa Molar: 452,08 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de Fusão: 242 – 243 ^{0}C.
Rendimento: 89 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3141 (ν_{ax} da ligação O-H), 3114 e 3061 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2940 e 2871 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1551 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1484 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1049 e 1007 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 772 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

3-(1'-{3''-[1'''-(4''''-trifluorometóxibenzil)-1''',2''',3'''-triazol-4'''-il]propil}-1',2',3'-triazol-4'-il)propan-1-ol (8e)



Fórmula Molecular: $C_{18}H_{21}F_3N_6O_2$.
Massa Molar: 410,17 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de Fusão: 225 – 228 ^{0}C.
Rendimento: 83 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3290 (ν_{ax} da ligação O-H), 3138 e 3063 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2939 e 2873 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1548 e 1464 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1048 e 1010 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 774 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

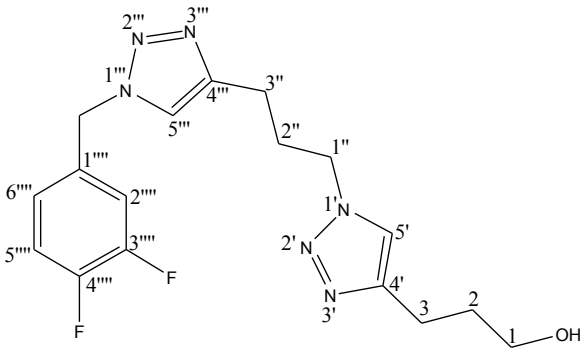
3-(1'-{3''-[1'''-(4''''-trifluorometil)-1''',2''',3'''-triazol-4'''-il]propil}-1',2',3'-triazol-4'-il)propan-1-ol (8f)



Fórmula Molecular: $C_{18}H_{21}F_3N_6O$.
Massa Molar: 494,17 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de Fusão: 226 – 227 ^{0}C.
Rendimento: 80 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: : 3285 (ν_{ax} da ligação O-H), 3111 e 3061 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2939 e 2867 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1621 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1258 e 1131 (ν_{ax} C-F), 1060 e 1032 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 866 (ν_{ax} C-H aromático *para*-substituído), 799 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

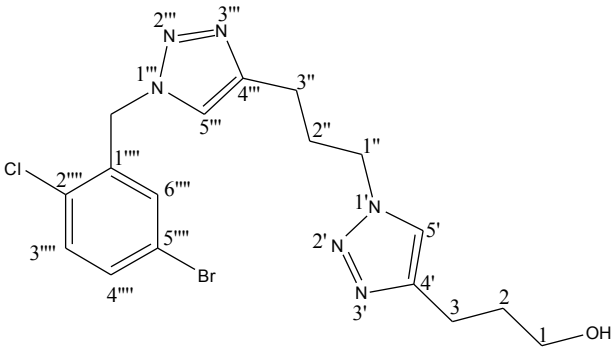
3-(1'-{3''-[1'''-(3'''',4''''-difluorobenzil)-1''',2''',3'''-triazol-4'''-il]propil}-1',2',3'-triazol-4'-il)propan-1-ol (8g)



Fórmula Molecular: $C_{17}H_{20}F_2N_6O$.
Massa Molar: 362,17 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de Fusão: 230 – 232 ^{0}C.
Rendimento: 82 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.

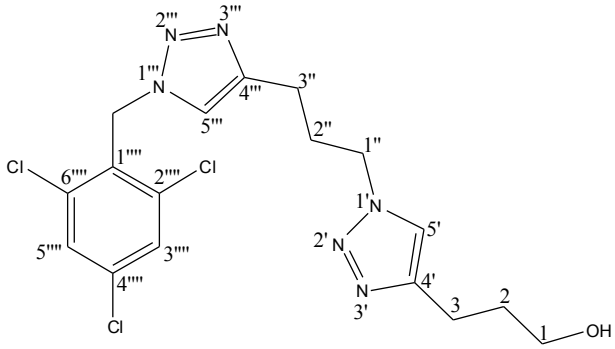
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3275 (ν_{ax} da ligação O-H), 3114 e 3062 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2940 - 2864 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1610 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1522 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1292 ($\nu_{ax\ sim\ e\ ass}$ da ligação C-O), 1213 e 1130 (ν_{ax} C-F), 1051 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 770 (δ_{ang} fora do plano das ligações C=C aromático).

3-(1'-{3''-[1'''-(5''''-bromo-2''''-clorobenzil)-1''',2''',3'''-triazol-4'''-il]propil}-1',2',3'-triazol-4'-il)propan-1-ol (8h)



Fórmula Molecular: $C_{17}H_{20}BrClN_6O$.
Massa Molar: 438,06 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de Fusão: 240 – 241 ^{0}C.
Rendimento: 91 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3243 (ν_{ax} da ligação O-H), 3116 e 3067 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2937 e 2861 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1548 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1486 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1045 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 810 (ν_{ax} C-H aromático trissubstituído).

3-(1'-{3''-[1'''-(2'''',4'''',6''''-triclorobenzil)-1''',2''',3'''-triazol-4'''-il]propil}-1',2',3'-triazol-4'-il)propan-1-ol (8i)



Fórmula Molecular: $C_{17}H_{29}Cl_3N_6O$.
Massa Molar: 428,07 g/mol.
Aspecto: sólido branco.
Faixa de Fusão: 245 – 248 ^{0}C.
Rendimento: 95 %.
Solubilidade: diclorometano e clorofórmio.
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3361 (ν_{ax} da ligação O-H), 3131 e 3069 (ν_{ax} das ligações C-H aromático), 2940 e 2862 (ν_{ax} das ligações C-H alifático), 1581 (ν_{ax} das ligações N=N do anel triazólico), 1550 (ν_{ax} das ligações C=C aromático), 1071 (δ_{ang} fora do plano C-H aromático), 859 (ν_{ax} das ligações C-Cl).

5.3 Método do bioensaio de avaliação da atividade fitotóxica

A avaliação da atividade fitotóxica dos triazóis **4a** – **4j**, **5a**, **5d** e **8c** foi feita de acordo com a metodologia descrita por Macías e colaboradores (2000) para um modelo de monocotiledônea, cebola, e dois de dicotiledônea, alface e pepino. Já para os compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j** e **8a**, **8b**, **8d** – **8i** a avaliação da atividade fitotóxica foi feita somente sobre modelos de dicotiledôneas: alface, pepino e picão-preto.

Sementes de *Lactuca sativa* (alface) da variedade Grand Rapids foram obtidas da marca Isla. Todas as sementes menores ou danificadas foram desprezadas. Foram adicionadas 25 sementes de alface sobre cada placa de petri de 100 mm, contendo papel Whatman nº 1, de 90 mm, e 10 mL das soluções teste (10^{-4} mol L^{-1}, 10^{-6} mol L^{-1} e 10^{-8} mol L^{-1} das substâncias a serem testadas) e da solução controle (branco). As soluções teste foram preparadas por dissolução das substâncias em água destilada tamponada com 10^{-2} mol L^{-1} do ácido 2-(N-morfolino)etanossulfônico e seu pH ajustado para 6,0-6,5 com solução de NaOH. Os compostos testados, solúveis em água, foram dissolvidos na própria solução tampão. O branco foi a água destilada tamponada. As concentrações menores que 10^{-4} mol L^{-1}, nas soluções teste, foram obtidas por diluição desta. O teste foi realizado em triplicata para cada concentração e para o controle. As placas de Petri foram fechadas e incubadas, no escuro, a 25 ºC por cinco dias. Depois deste tempo, as placas foram abertas e o comprimento de cada raiz e caule medido.

Para a espécie *Cucumis sativus* (pepino) sementes da variedade caipira foram adquiridas da marca Isla. O procedimento do bioensaio foi idêntico ao descrito anteriormente para a espécie teste alface.

Para a espécie *Allium cepa* (cebola) sementes da variedade Crioula foram adquiridas da marca TOPSEED Garden. O procedimento do bioensaio também foi análogo ao descrito anteriormente para a alface exceto pelo tempo de incubação, que foi de sete dias (Macías *et al.*, 2000).

O método do bioensaio utilizado para se avaliar a fitotoxicidade dos triazóis sobre a espécie teste *Bidens pilosa* (picão-preto) foi idêntico ao utilizado para a cebola. As sementes de picão-preto foram coletadas em

campo.

O cálculo da porcentagem de crescimento em relação ao branco foi feito utilizando-se a seguinte equação:

$$\% \text{ crescimento} = \frac{\text{Am-B}}{\text{B}} x100\% \quad (\textbf{Equação 1})$$

onde Am é o valor médio da germinação ou do crescimento da amostra e B o valor médio da germinação ou do crescimento do branco. Considerando-se esta equação, fica claro que valores relacionados a efeitos estimulatórios estão representados acima da linha de base e que os relacionados a efeitos inibitórios abaixo dela.

O erro foi estimado para a porcentagem de crescimento, em relação ao branco para a alface, o pepino e a cebola utilizando-se o método das derivadas. A equação do erro é, portanto:

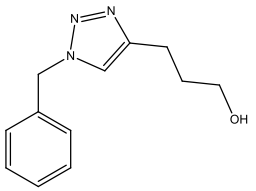
$$\Delta \text{ (\% de crescimento)} = \left|\frac{\Delta \text{Am}}{\text{B}} - \frac{\text{Am}.\Delta \text{B}}{\text{B}^2}\right| x100\% \quad (\textbf{Equação 2})$$

onde os parâmetros Am e B são os mesmos da equação anterior e ΔAm e ΔB são os erros estatísticos calculados para a amostra e para o branco, respectivamente, considerando-se um intervalo de confiança de 95%.

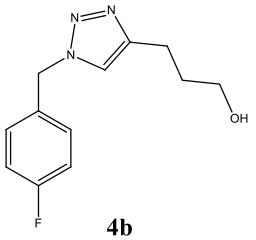
Conclusões

6 Conclusões

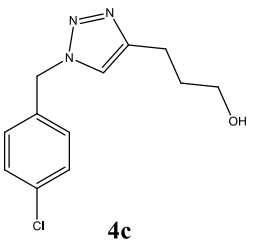
Na primeira parte deste trabalho foram obtidos os onze produtos propostos no projeto inicial, **4a** – **4j** e **8c**, além de mais dois produtos, **5a** e **5d**, que foram planejados ao longo da execução desta etapa como alternativas para a síntese de uma nova série de triazóis. Destes produtos, apenas os compostos **4a** e **5a** não são inéditos. As condições utilizadas nas sínteses não levaram à obtenção de produtos indesejados, por isso todos os rendimentos dos produtos planejados foram bons.



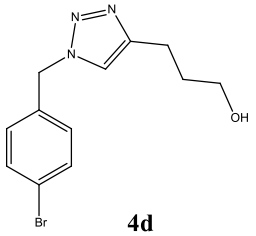
4a
(79%)



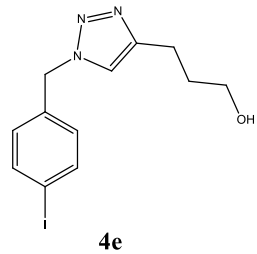
4b
(71%)



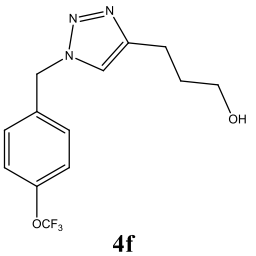
4c
(73%)



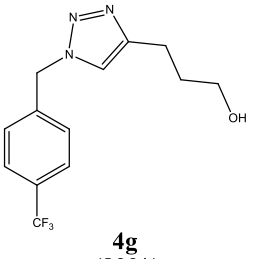
4d
(55%)



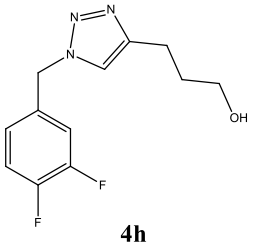
4e
(90%)



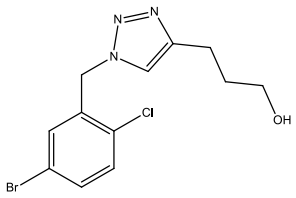
4f
(44%)



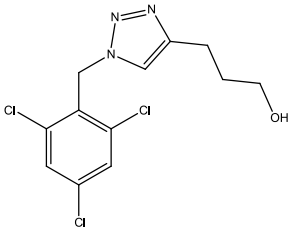
4g
(80%)



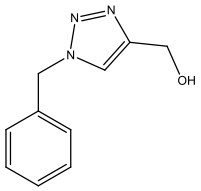
4h
(74%)



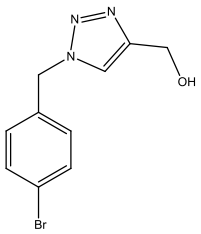
4i
(64%)



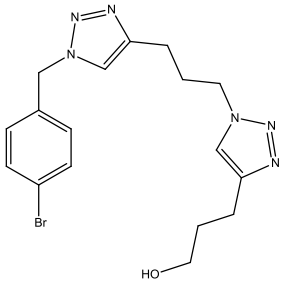
4j
(67%)



5a
(87%)



5d
(49%)



8c
(87%)

Os treze produtos obtidos foram submetidos a testes de atividade herbicida sobre três espécies indicadoras: *Cucumis sativus* (pepino), *Lactuca sativa* (alface) e *Allium cepa* (cebola). Estes produtos apresentaram atividade predominantemente inibitória sobre a germinação e desenvolvimento do caule e da raiz das três espécies teste avaliadas, sendo os melhores resultados observados para a espécie teste alface. Ao se compararem as atividades dos produtos **4b** – **4j** com as atividades do produto **4a**, sintetizado para se avaliar a influência dos substituintes halogênios na atividade fitotóxica, observou-se que aqueles produtos foram mais ativos do que este último. O mesmo ocorreu quando se compararam as atividades fitotóxicas do derivado **5a** com as do composto **5d**. Estes dois produtos foram sintetizados para se avaliar a influência do tamanho da cadeia na atividade fitotóxica. Novamente se confirmou que a influência do substituinte halogênio no produto **5d** foi crucial para a atividade fitotóxica, sendo os melhores resultados também observados para a espécie teste alface.

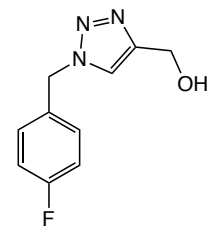
Comparando-se os resultados de atividade fitotóxica do composto **5d** com os do composto **4d**, observa-se certa semelhança entre seus padrões de inibição para as três espécies teste utilizadas na primeira parte deste trabalho, apesar dos valores não serem estatisticamente iguais. Este resultado mostrou que o número de carbonos do alcino utilizado na reação "click" não interferiu muito na atividade fitotóxica do triazol obtido como produto desta reação. Este resultado é interessante pois uma nova série de derivados foi sintetizada para se confirmar se a redução da cadeia carbônica realmente não interferia na atividade fitotóxica.

Os resultados mais expressivos foram observados para os derivados fluorados, **4b** e **4f**, e clorados, **4c** e **4j**, já que para algumas diluições estes derivados inibiram em até 100% a germinação da alface. Esses compostos também inibiram o crescimento do caule e da raiz em mais de 60% para todas as espécies teste utilizadas, na diluição de 100 μM. Estes resultados confirmaram o que foi descrito pela principal referência utilizada neste trabalho (Jeschke, 2010) onde o autor afirma que compostos contendo um ou mais átomos de cloro e flúor, em especial compostos contendo o grupo – OCF_3, como o composto **4f**, são potencialmente fitotóxicos. Outro resultado

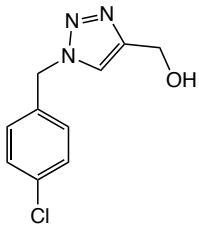
interessante observado para este último composto, o triazol **4f**, é que suas atividades fitotóxicas sobre as espécies teste pepino, alface e cebola foram melhores que as atividades do composto **4g**. A única diferença entre estes compostos é a presença de um átomo de oxigênio a mais na estrutura do composto **4f**: o composto **4g** possui o grupo $–CF_3$ enquanto o composto **4f** possui o grupo $–OCF_3$. Este resultado confirmou mais uma vez o que havia sido relatado por Jeschke, que a presença do grupo $–OCF_3$ nos agroquímicos os torna mais eficazes.

De todos os resultados obtidos na primeira parte deste trabalho os mais interessantes foram os do derivado contendo dois anéis triazólicos, **8c**. Quando comparado com o derivado monobromado contendo um único anel triazólico, **4d**, observou-se para a solução mais concentrada de **8c** uma potencialização da atividade inibitória da germinação e do desenvolvimento do caule e da raiz para todas as espécies teste utilizadas. Este resultado mostrou que o aumento da cadeia carbônica e o acréscimo de mais um anel triazólico aumentava a atividade fitotóxica. Este resultado foi interessante e para confirmá-lo foi proposta a síntese de uma nova série de triazóis.

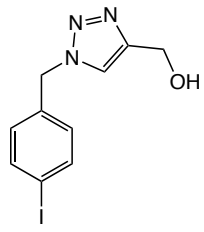
Uma vez que o objetivo deste trabalho já havia sido alcançado e considerando os bons resultados obtidos na execução da primeira parte do mesmo, decidiu-se sintetizar duas novas séries de derivados halogenados na segunda parte deste trabalho para se confirmar estes resultados. A primeira foi a série dos derivados do álcool propargílico contendo um anel triazólico, **5b**, **5c**, **5e** – **5j**, e a outra foi a série dos compostos com dois anéis triazólicos, derivados do álcool 4-pentin-1-ol, **8a**, **8b**, **8d** – **8i**. Todos os dezesseis produtos obtidos na segunda parte deste trabalho são inéditos.



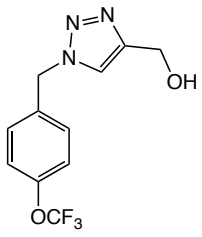
5b
(81%)



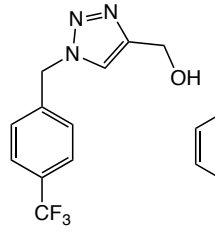
5c
(87%)



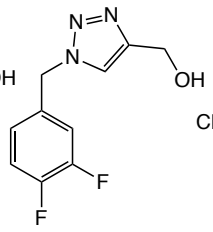
5e
(83%)



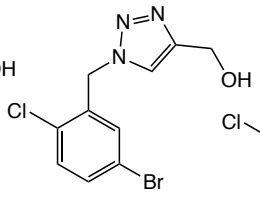
5f
(79%)



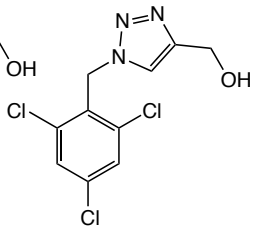
5g
(82%)



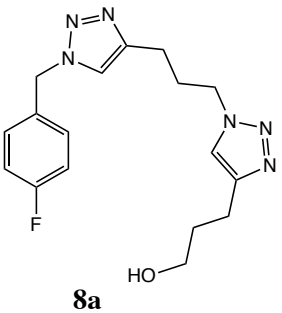
5h
(90%)



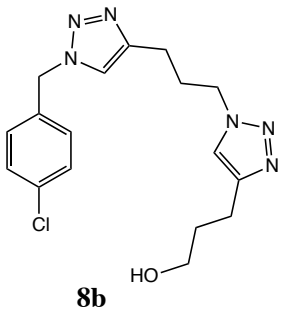
5i
(88%)



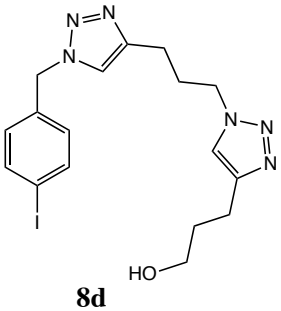
5j
(92%)



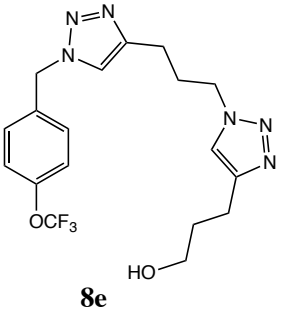
8a
(82%)



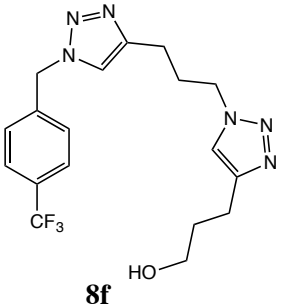
8b
(84%)



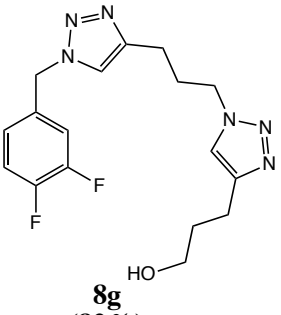
8d
(89%)



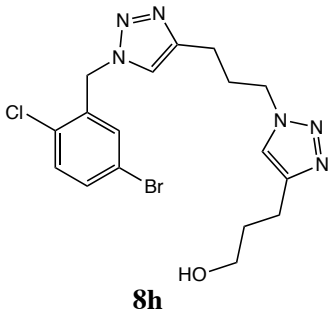
8e
(83%)



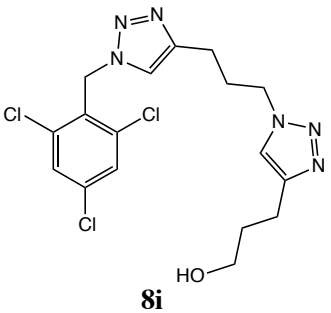
8f
(80%)



8g
(82%)



8h
(91%)



8i
(95%)

Na avaliação da atividade fitotóxica dos produtos obtidos na segunda parte deste trabalho, decidiu-se substituir a espécie teste cebola por uma planta daninha verdadeira, e para isso escolheu-se o picão-preto (*Bidens pilosa*).

Os compostos das duas novas séries (**5b**, **5c**, **5e** – **5j** e **8a**, **8b**, **8d** – **8i**) também apresentaram efeito predominantemente inibitório sobre todas as espécies teste utilizadas na segunda parte deste trabalho, sendo os melhores resultados observados para a alface. Novamente os derivados clorados (**5c**, **5j**, **8b** e **8i**) e fluorados (**5b**, **5f**, **8a** e **8e**) apresentaram as melhores atividades inibitórias, com destaque para os derivados que contêm o grupo $–OCF_3$, **5f** e **8e**.

Quando se compara o efeito da nova série de compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j** sobre as espécies teste alface e pepino com o efeito da série **4a** – **4j** sobre essas mesmas espécies, observa-se que a porcentagem de inibição foi muito semelhante para os compostos análogos, com o mesmo tipo de halogênio e o mesmo padrão de substituição do anel benzênico. Esse resultado já era esperado pois comportamento similar já havia sido observado na primeira parte deste trabalho, quando se comparou a atividade fitotóxica do compostos **4d** e **5d**. Assim, considerou-se que eles foram satisfatórios uma vez que confirmaram a observação feita anteriormente: que a redução do tamanho da cadeia lateral do triazol não interfere apreciavelmente na sua atividade fitotóxica. Isso é interessante pois o propinol, utilizado na síntese dos compostos **5b**, **5c**, **5e** – **5j**, custa quase um centésimo do preço do 4-pentin-1-ol, usado na síntese de **4a** – **4j**, e como o objetivo deste trabalho foi desenvolver compostos com potencial atividade herbicida é desejável que os reagentes empregados na síntese deles sejam o mais barato possível.

As atividades fitotóxicas dos compostos **8a**, **8b**, **8d** – **8i** sobre as espécies teste alface e pepino foram significativamente melhores que as atividades dos compostos **4a** – **4j** sobre estas espécies, o que confirmou a observação inicial: que o aumento da cadeia carbônica e adição de um anel triazólico a mais potencializava a atividade fitotóxica.

O herbicida comercial 2,4-D foi utilizado como padrão de comparação na avaliação da atividade fitotóxica dos compostos sintetizados neste trabalho. Apesar de alguns compostos apresentarem atividade fitotóxica

comparável a este produto, principalmente na maior concentração avaliada, 10^{-4} mol L^{-1}, somente o composto **8e** foi mais ativo na inibição da germinação da alface em todas as concentrações.

Referências bibliográficas

Aher, N. G.; Pore, V. S.; Mishra, N. N.; Kumar, A.; Shukla, P. K.; Sharma, A.; Bhat, M. K. Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19, 759-763, **2009**.

Akah, P. A.; Ekekwe, R. K. Ethnopharmacology of some Asteraceae family used in Nigerian traditional medicine. Fitoterapia, 66, 351 - 355, **1995**.

ANDEF, www.andef.com.br, acesso em 22 de novembro de **2012**.

Anjos, J. V.; Filho, R. A. W. N.; Nascimento, S. C.; Srivastava, R. M.; Melo, S. J.; Sinou, D. Synthesis and cytotoxic profile of glycosyl-triazole linked to 1,2,4-oxadiazole moiety at C5 through a straight-chain carbon and oxigen atoms. European Journal of Medicinal Chemistry, 44, 3571-3576, **2009**.

Bakunov, S. A.; Bakunova, S. M.; Wenzler, T.; Ghebru, M.; Werbovetz, K. A.; Brun, R.; Tidwell, R. R. Synthesis and antiprotozoal activity of cationic 1,4-diphenyl-1H-1,2,3-triazoles. Journal of Medicinal Chemistry, 53, 254-272, **2010**.

Ballard, R. *Bidens pilosa* complex (Asteraceae) in North and Central America. American Journal of Botany, 73, 1452 – 1465, **1986**.

Barbosa, Luiz Cláudio A. Os pesticidas, o homem e o meio ambiente. Editora UFV - Viçosa, **2004**.

Bastidas, P.; Villegas P.; Muñuoz, F. Contribucion al conocimiento de la papunga, Bidens pilosa L. Acta Agronomica, 39, 182 - 196, **1989**.

Beckie, H. J. Herbicide-resistant weeds: management tactics and practices. Weed Technology, 20, 793-814, **2006**.

Belotto, E. E. Controle de plantas daninhas em pastagens. Sociedade de Agronomia de Santa Maria – Porto Alegre, **1998**.

Bénéteau, V.; Olmos, A.; Boningari, T.; Sommer, J.; Pale, P. Zeo-click synthesis: Cu(I)-zeolite-catalyzed one-pot two-step synthesis of triazoles from halides and related compounds. Tetrahedron Letters, 51, 3673-3677, **2010**.

Benhura, M. A. N.; Chitsiku, I. C. The extractable β-carotene content of Guku (*Bidens pilosa*) leaves after cooking, drying and storage. International Journal of Food Science and Technology, 32, 495 - 500, **1997**.

Bisol, T. B.; Sá, M. M. Recentes avanços na preparação de aziridinas, aplicações sintéticas e implicações mecanísticas. Química Nova, 30(1), 106-115, **2007**.

Bock, V. D.; Hiemstra, H.; Maarseveen, J. H. Cu(I)-catalyzed alkyne–azide "click" cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective. European Journal of Organic Chemistry, 1, 51-68, **2006**.

Boechat, N.; Ferreira, V. F.; Ferreira, S. B.; Ferreira, M. L. G.; Silva, F. C.; Bastos, M. M.; Costa, M. S.; Lourenço, M. C. S.; Pinto, A. C.; Krettli, A. U.; Aguiar, A. C.; Teixeira, B. M.; Silva, N. V.; Martins, P. R. C.; Bezerra, F. A. F. M.; Camilo, A. L. S.; Silva, G. P.; Costa, C. C. P. Novel 1,2,3-triazole derivatives for use against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) strain. Journal of Medicinal Chemistry, 54, 5988-5999, **2011**.

Börger, P., Wakabayashi, K., Hirai, K. Herbicide Classes in Development. Mode of Action, Targets, Genetic Engineering, Chemistry, Springer-Verlag - Berlin, **2002**.

Brandão, E. D. Princípios de administração rural que interessam a um programa de extensão e crédito supervisionado. Tese, UFV, **1958**.

Bräse, S.; Barnet, K. Organic azides synthesis and applications. John Wiley & Sons, Inc. - New York, **2009**.

Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. Organic Azides: an exploding diversity of a unique class of compounds. Angewandte Chemie, 44, 5188–5240, **2005**.

Cafici, L.; Pirali, T.; Condorelli, F.; Grosso, E. D.; Massarotti, A.; Sorba, G.; Canonico, P. L.; Tron, G. C.; Genazzani, A. A. Solution-phase parallel synthesis and biological evaluation of combretatriazoles. Journal of Combinatorial Chemistry, 10, 732-740, **2008**.

Candéa, A. L. P.; Ferreira, M. L.; Pais, K. C.; Cardoso, L. N. F.; Kaiser, C. R.; Henriques, M. G. M. O.; Lourenço, M. C. S.; Bezerra, F. A. F. M.; Souza, M. V. N. Synthesis and antitubercular activity of 7-chloro-4-quinolinylhydrazones derivatives. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19, 6272-6274, **2009**.

Carvalho, I.; Andrade, P.; Campo, V. L.; Guedes, P. M. M.; Sesti-Costa, R.; Silva, J. S.; Schenkman, S.; Dedola, S.; Hill, L.; Rejzek, M.; Nepogodiev, S. A.; Field, R. A. 'Click chemistry' synthesis of a library of 1,2,3-triazole-substitutedgalactose derivatives and their evaluation against *Trypanosoma cruzi*and its cell surface trans-sialidase.Bioorganic & Medicinal Chemistry, 18, 2412-2427, **2010**.

Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Polytriazoles as Copper(I)-Stabilizing Ligands in Catalysis. Organic Letters, 6(17), 2853-2855, **2004**.

Chhajed, S. S.; Manicha, P.; Bastikar, V. A.; Animeshchandra, H.; Ingle, V. N.; Upasani, C. D.; Wazalmar, S. S. Synthesis and molecular modeling studies of 3-chloro-4-substituted-1-(8-hydroxy-quinolin-5-yl)-azetidin-2-ones as novel anti-filarial agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20, 3640-3644, **2010**.

Copping, L. G. Crop Protection Agents from Nature. Royal Society of Chemistry - Cambridge, **1996**.

Corrêa, M. P. Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas.

Ministério da Agricultura, Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal - Rio de Janeiro, **1984**.

Creary, X.; Underiner, T. L. Stabilization demands of diethyl phosphonate substituted carbocations as revealed by substituents effects. Journal of Organic Chemistry, 50, 2165-2170, **1985**.

Deuber, R. Ciência das plantas daninhas: fundamentos. Funep – Jaboticabal, **1992**.

Ding, W. H.; Liu C. H.; Yeh, S. P. Analysis of chlorophenoxy acid herbicides in water by large-volume on-line derivatization and gas chromatography-mass spectrometry. Journal of Chromatography A, 896, 111-116, **2000**.

Duke, S. O.; Dayan, F. E.; Romagni, J. G.; Rimando, A. M. Natural Products assources of herbicides: current status and future trends. Weed Research, 40, 99-111, **2000**.

Escobar, C. A.; Sicker, D.; Ninemeyer, H. M. Evaluation of DIMBOA analogues as antifeedants and antibiotics towards the aphid *Sitobion avenae* in artificial diets. Journal of Chemistry Ecology, 25, 1543-1554, **1999**.

Freitas, L. B. O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; Freitas, R. P.; Santos, L. J. A reação "click" na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. Química Nova, 34, 1791-1804, **2011**.

Freitas, R. P.; Iehl, J.; Nicot, B. D.; Nierengarten, J. F. Synthesis of fullerene building blocks bearing alkyne or azide groups and their subsequent functionalization by the copper mediated Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition, Tetrahedon, 64, 11409 - 11419, **2008**.

Gallardo, H.; Conte, G.; Bryk, F.; Lourenço, M. C. S.; Costa, M. S.; Ferreira, V. F. Synthesis and evaluation of 1-alkyl-4-phenyl-[1,2,3]-triazole derivatives as

antimycobacterial agent. Journal of the Brazilian Chemical Society, 18, 1285-1291, **2007**.

Gavilanes, M. L.; Brandão, M.; Cardoso, C. Levantamento das plantas daninhas utilizadas como medicinais, de uso popular. In: Simpósio de plantas medicinais do Brasil. Belo Horizonte, 8, 34-47, **1982**.

Gelmini, G. A. Resistência de *Bidens subalternans* aos herbicidas inibidores da enzima acetolactato sintase utilizados na cultura da soja. Planta Daninha, 20, 319 – 325, **2002**.

Godfrey, C. R. A. Agrochemicals from Natural Products. Marcel Dekker - New York, **1994**.

Golas, P. L.; Tsarevsky, N. V.; Sumerlin, B. S.; Matyjaszewski, K. Catalyst Performance in "Click" Coupling Reactions of Polymers Prepared by ATRP: Ligand and Metal Effects. Macromolecules, 39(19), 6451 – 6457, **2006**.

Gressel, J. Evolving understanding of the evolution of herbicide resistance. Pest Management Science, 65, 1164-1173, **2009**.

Guantai, E. M.; Ncokazi, K.; Egan, T. J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Smith, P. J.; Chibale, K. Design, synthesis and in vitro antimalarial evaluation of triazole-linked chalcone and dienone hybrid compounds. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 18, 8243-8256, **2010**.

Guibiao, Y.; Wei, Z.; Xin, C.; Canping, P.; Shuren, J. Determination and quantitiation of ten sulfonylurea herbicides in soil samples using liquid chromatography with electrospray ionization mass spectrometric detetion. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 34(9), 1207-1212, **2006**.

Hamilton, R. H.; Bandurski, R. S.; Reush, W. H. Isolation and Characterization of a Cyclic Hydroxamate from *Zea mays*. Cereal Chemistry, 39, 107-113, **1962**.

HEAP, I. International survey of herbicide resistant weeds. Disponível em www.weedscience.org; acessado em 22 de novembro de **2012**.

Hernandes, G. C. Resistência de *Bidens* spp. aos herbicidas inibidores de acetolactado sintase: análise de populações com marcadores moleculares e estratégias para seu manejo. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Agronomia, UFRGS, **2004**.

Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. Journal of the American Chemical Society, 127(1), 210-216, **2005**.

Hosoya, T.; Inoue, A.; Hiramatsu, T.; Aoyama, H.; Suzuki, M. Facile synthesis of diazido-functionalized biaryl compounds as radioisotope-free photo affinity probes by Suzuki–Miyaura coupling. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 17, 2490–2496, **2009**.

Hudson, R.; Li, C-H.; Moores, A. Magnetic copper**–**iron nanoparticles as simple heterogeneous catalysts for the azide**–**alkyne click reaction in water. Green Chemistry, 14, 622-624, **2012**.

IEA, www.iea.sp.gov.br, acesso em 22 de novembro de **2012**.

Iehl, J.; Freitas, R. P.; Nierengarten, J. F. Click chemistry with fullerene derivatives. Tetrahedron Letters, 49, 4063–4066, **2008**.

Jampilek, J.; Musiol, R.; Pesko, M.; Kralova, K.; Vejsova, M.; Carroll, J.; Coffey, A.; Finster, J.; Tabak, D.; Niedbala, H.; Kozik, V.; Polanski, J.; Csollei, J.; Dohnal, J. Ring-substituted 4-hydroxy-1*H*-quinolin-2-ones: preparation and biological activity. Molecules, 14, 1145-1159, **2009**.

Jeschke, P. The unique role of halogen substituents in design of modern agrochemicals. Pesticide Management Science, 66, 10-27, **2010**.

Junior, L. S. L.; Bombanato, F. I.; Ferraz, H. M. C. Métodos de preparação de lactonas de anel médio. Química Nova, 30(2), **2007**.

Khan, S. S.; Hanelt, S.; Liebscher, J. Versatile Synthesis of 1, 2, 3-Triazolium-based Ionic Liquids. Arkivoc, 12, 193-208, **2009**.

Kategaonkar, A. H.; Shinde, P. V.; Kategaonkar, A. H.; Pasale, S. K.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. Synthesis and biological evaluation of new 2-chloro-3-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)quinoline derivatives via click chemistry approach. European Journal of Medicinal Chemistry, 45, 3142-3146, **2010**.

Kamal, A.; Shankaraiah, N.; Devaiah, V.; Reddy, K. L.; Juvekar, A.; Sen, S.; Kurian, N.; Zingde, S. Synthesis of 1,2,3-triazole-linked pyrrolobenzodiazepineconjugates employing 'click' chemistry: DNA-binding affinity and anticancer activity. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,18, 1468-1473, **2008**.

Kissman, K. G.; Groth, D. Plantas infestantes e nocivas. Editora BASF – São Paulo, **1999**.

Klingman, G. C.; Ashton, F. A.; Noordhoof, L. J. Weed Science: Principles and Practices. 2nd edition, John Wiley & Sons, Inc. - New York, **1982**.

Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. The growing impact of click chemistry on drug discovery Drug Discovery Today, 8(24), 1128-1137, **2003**.

Kropff, M. J.; Walter, H. EWRS and the challenges for weed research at the start of a new millennium. Weed Research, 40, 7-10, **2000**.

Kwok, S. W.; Fotsing, J. R.; Fraser, R. J.; Rodionov, V. O.; Fokin, V. V. Transition metal-free catalytic synthesis of 1,5-diaryl-1,2,3-triazoles. Organic Letters, 12(19), 4217–4219, **2010**.

LeBaron, H. M.; McFarland, J. E.; Burnside, O. C. The triazine herbicides: 50 years revolutionizing agriculture. Elsevier – London, **2008**.

Lednicer, D.; Mitscher, L. A. The Organic Chemistry of Drug Synthesis, Vol. 2., USA, **1980**.

Lein, W.; Börnke, F.; Reindl, A.; Ehrhardt, T.; Stitt, M.; Sonnewald, U. Current. Target-based discovery of novel herbicides Opinion in Plant Biology, 7, 219, **2004**.

Lilienkampf, A.; Mao, J.; Wan, B.; Wang, Y.; Franzblau, S. C.; Kozikowski, A. P. Structure-activity relationships for a series of quinoline-based compounds active against replicating and nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis.* Journal of Medicinal Chemistry, 52, 2109-2118, **2009**.

Lorenzi, H. Plantas daninhas no Brasil: terrestres, aquáticas, parasitas, tóxicas e medicinais. Editora Plantarum - Nova Odessa, **1982**.

Macías, F. A.; Castellano, D.; Molinillo J. M. G. Search for a standard phytotoxic bioassay for allelochemicals. Selection of standard target species. Journal of Agricultural Food and Chemistry, 48, 2512-2521, **2000**.

Macías, F. A.; Siqueira, J. M.; Chinchilla, N.; Marin, D.; Varela, R. M.; Molinillo, J. M. G. New Herbicides Models from Benzoxazinones: Aromatic Ring Functionalization Effects. Journal Agricultural Food Chemistry, 54, 9843-9851, **2006**.

Manandhar, N. P. Herbal remedies of Surket district, Nepal. Fitoterapia, 64, 266 - 272, **1993**.

Manetsch, R.; Krasinski, A.; Radic, Z.; Raushel, J.; Taylor, P.; Sharpless, K. B.; Kolb, H. C. In Situ Click Chemistry: Enzyme Inhibitors Made to Their Own Specifications. Journal of the America Chemical Society, 126(40), 12809-12818, **2004**.

March, J.; Smith, M. B. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. John Wiley & Sons, Inc. - New York, **1984**.

Meister, R. T. Farm Chemicals Handbook '92. Meister Publishing Company, Willoughby, Ohio, **1992**.

Meldal, M.; Tornϕe, C. W. Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. Chemical Review, 108(8), 2952–3015, **2008**.

Meldal, M.; Tornϕe, C. W.; Christensen C. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. Journal of Organic Chemistry, 67, 3057-3064, **2002**.

Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. Química Nova, 29(3), 569-579, **2006**.

Mitsunobu, O.; Yamada, Y. Preparation of Esters of Carboxylic and Phosphoric Acid via Quaternary Phosphonium Salts. Bulletin of the Chemical Society, 40(10), 2380–2382, **1967**.

Mizunoa, N.; Kamataa, K.; Nakagawaa, Y.; Oishia, T.; Yamaguchi, K. Scope and reaction mechanism of anaerobic oxidative alkyne homocoupling catalyzed by a di-copper-substituted silico tungstate. Catalysis Today, 157, 359–363, **2010**.

Monquero, P. A.; Christoffoleti, P. J. Manejo de populações de plantas daninhas resistentes aos herbicidas inibidores de acetolactato sintase. Planta Daninha, 19, 67 – 73, **2001**.

Moret, V.; Laras, Y.; Cresteil, T.; Aubert, G.; Ping, D. Q.; DI, C.; Requim, M. B.; B'eclin, C.; Peyrot, V.; Allegro, D.; Rolland, A.; Angelis, F. D.; Gatti, E.; Pierre,

P.; Pasquini, L.; Petrucci, E.; Testa, U.; Krauss, J. L. Discovery of a new family of bis-8-hydroxyquinoline substituted benzylamines with pro-apoptotic activity in cancer cells: synthesis, structureeactivity relationship, and action mechanism studies. European Journal of Medicinal Chemistry, 44, 558-567, **2009**.

Mori, I.; Fonné-Pfister, R.; Matsunaga, S.; Tada, S.; Kimura, Y.; Iwasaki, G.; Mano, J.; Hatano, M.; Nakano, T.; Koizumi, S.; Sheidegger, A.; Hayakawa, K.; Ohta, D. A novel class of herbicides: Specific Inhibitors of imidazoleglycerol phosphate dehydratase. Plant Physiology, 107, 719-723, **1995**.

Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. The growing applications of “click” chemistry, Chemistry Society Review, 36, 1249-1262, **2007**.

Musiol, R.; Jampilek, J.; Nycz, J. E.; Pesko, M.; Carroll, J.; Kralova, K.; Vesjova, M.; O’Mahony, J.; Coffey, A.; Mrozek, A.; Polansky, J. Investigating the Activity Spectrum for Ring-Substituted 8-Hydroxyquinolines. Molecules, 15(1), 288-304, **2010**.

Musiol, R.; Tabak, D.; Niedbala, H.; Podeswa, B.; Jampilek, J.; Kralova, K.; Dohnal, J.; Finster, J.; Mencel, A.; Polanski, J. Investigating biological activity spectrum for novel quinoline analogues 2: hydroxyquinolinecarboxamides with photosynthesis-inhibiting activity. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 16, 4490-4499, **2008.**

Oliveira, R. S. Jr; Constantin, J. Plantas daninhas e seu manejo. Editora Agropecuária, Guaiaba, **2001**.

Pholshettiwar, V.; Varma, R. S. Greener and expeditious synthesis of bioactive heterocycles using microwave irradiation. Pure and Applied Chemistry, 80(4), 777-790, **2008**.

Pokorny, R. Some chlorophenoxyacetic acids. Journal of the American Chemical Society, 63, 1767-1768, **1941**.

Polanski, J.; Niedbala, H.; Musiol, R.; Podeszwa, B.; Tabak, D.; Palka, A.; Mencel, A.; Finster, J. F.; Mouscadet, M. L. B. 5-Hydroxy-6-Quinaldic Acid as a Novel Molecular Scaffold for HIV-1 Integrase Inhibitors. Letters in Drug Design & Discovery, 3, 175-178, **2006**.

Pore, V.S.; Aher, N.G.; Kumar, M.; Shukla, P.K. Design and synthesis of fluconazole/bile acid conjugateusing click reaction. Tetrahedron, 62, 11178-11186, **2006**.

Ramanand, K.; Nagarajan, A.; Suflita, J. M. Reductive dechlorination of the nitrogen heterocyclic herbicide picloram. Applied and Environmental Microbiology, 59(7), 2251-2256, **1993**.

Rashad, A. M.; El-Sayed, W. A.; Mohamed, A. M.; Ali, M. M. Synthesis of new quinoline derivatives as inhibitors of human tumor cells growth. Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences, 343, 440-448, **2010**.

Rivera, D.; Obón, C. The ethnopharmacology of Madeira and Porto Santo Islands, a review. Journal of Ethnopharmacology, 46, 73 - 93, **1995**.

Rizzardi, M. A.; Fleck, N. G.; Agostinetto, D. Nível de dano econômico como critério para controle do picão-preto em soja. Planta Daninha, 21, 273 – 282, **2003**.

Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. Mechanism of the ligand-free Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction. Angewandte Chemie, 44, 2210-2215, **2005**.

Rodrigues, B. N.; Almeida, F. S. Guia de herbicidas. 5ª edição, Grafmarke – Londrina, **2005**.

Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. Angewandte Chemie, 41, 2596-2599, **2002**.

Samis, H. V.; Baird, M. B.; Massie, H. R. Renewal of catalase activity in *Drosophila* following treatment with 3-amino-1,2,4-triazole. Journal Insect Physiology, 18, 991-1000, **1972**.

Sánchez, J. I. S.; Terán, A. O.; Rivero, I. A. Conventional and microwave assisted synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from Huisgen cycloaddition. Arkivoc, 9, 177-188, **2011**.

Sharpless, K. B.; Finn, M. G.; Kolb, H. C. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. Angewandte Chemie International Edition, 40, 2004-2021, **2001**.

Sherff, E. E. The genus *Bidens*. Field Museum of Natural History Botanical Series, 16, 16 – 484, **1937**.

Short, P. L. Global Top 50. Chemical & Engeneering News, 83, 29, **2005**.

Sicker, D.; Hao, H.; Shulz, M. Benzoxazolin-2(3H)-ones: generation, effects and detoxification in the competition among plants. Allelopathy – Chemistry and mode of action of allelochemicals. Em: Macías, F. A.; Galindo, J. C. G.; Molinillo, J. M. G.; Cutler, H. G.; CRC Press: Boca Raton, pp 77-102, **2004**.

Silva Jr., E. N.; Barreto, R. F. S. M.; Pinto, M. C. F. R.; Silva, R. S. F.; Teixeira, D. V.; Souza, M. C. B. V.; Simone, C. A.; Castro, S. L.; Ferreira, V. F.; Pinto, A. V. Naphthoquinoidal [1,2,3]-triazole, a new structuralmoiety active against *Trypanosoma cruzi*. European Journal of Medicinal Chemistry, 43, 1774-1780, **2008**.

Silva, A. A.; Silva, J. F. Tópicos em manejo de plantas daninhas. UFV - Viçosa, **2007**.

Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. LTC – Rio de Janeiro, **2006**.

Stetter, J.; Lieb, F. Innovation in crop protection: Trends in research. Angewandte Chemie International Edition, 39, 1724-1744, **2000**.

Strang, H. E.; Carauta, J. P. P.; Vianna, M. C.; Aida, V. Manual ilustrado de algumas plantas espontâneas no Rio de Janeiro. Rodriguésia, 32, 121-149, **1980**.

Thomas, K. D.; Adhikari, A. V.; Shetty, N. S. Design, synthesis and antimicrobial activities of some new quinoline derivatives carrying 1,2,3-triazole moiety. European Journal of Medicinal Chemistry, 45, 3803-3810, **2010**.

Tixier, C.; Sancelme, M.; Bonnemoy, F.; Cuer, A.; Veschambre, H. Degradation products of a phenylurea herbicide, diuron: synthesis, ecotoxicity and biotransformation. Environmental Toxicology and Chemistry, 20(7), 1381-1389, **2001**.

Tomlin, C., E. The Pesticide Manual, Royal Society of Chemistry: Cambridge, **1994**.

Vasques, C. A. V.; Vasques, N. V.; Geller, M. Contribuição ao estudo do picão (*Bidens pilosa* L.). Arquivos Brasileiros de Medicina, 60, 283 - 287, **1986**.

Velasco, L. O. M.; Capanema, L. X. L. BNDES, Setorial, Rio de Janeiro, 24, 69 - 96, **2006**.

Vencil, W.; Grey, T.; Culpepper, S. Herbicides and Environment. Croatia: In Tech – Rijeka, **2011**.

Virtanen, A. I.; Hietala, P. K. Suomen Kemistil B, 32B, 252, **1959**.

Vyvyan, J. R. Allelochemicals for new herbicides and agrochemicals. Tetrahedron, 58, 1631-1646, **2002**.

Wei, H.; Haifang, L.; Lin, J. M. Analysis of herbicides on a single C_{30} bead via a microfluidic device combined with electrospray ionization quadrupole time-of-flight mass spectrometer. Journal of Cromatography A, 1216, 9134-9142, **2009**.

Whiting, M.; Tripp, J. C.; Lin, Y. C.; Lindstrom, W.; Olson, A. J.; Elder, J. H.; Sharpless, K. N.; Fokin, V. V. Click SAR Profiling of New Inhibitors of HIV 1 Protease Enabled by the Cu(I)-Cat Syn 1,2,3-Triazole. Journal of Medicinal Chemistry, 49, 7697-7710, **2006**.

Wolf, R. B.; Spencer, G. F.; Plattner, R. D. Benzoxazolinone, 2,4-Dihydroxy-1,4-benzoxazin-3-one and glucoside from *Acanthus mollis* seeds inhibit velvetleaf germination and growth. Journal of Natural Products, 48, 59, **1985**.

Wu, P.; Fokin, V. V. Catalytic Azide-Alkyne Cycloaddition: Reactivity and Applications. Aldrichimica Acta, 40, 7-17, **2007**.

Yamada, N.; Kusano, D.; Kuwano, E. Bleaching activity of 4-phenyl-3-(substituted benzylthio)-4*H*-1,2,4-triazoles. Bioscience Biotechnology Biochemistry, 66(8), 1671-1676, **2002**.

Yomura, M. H.; Cury, P. R.; Jesus, M. A. L.; Coelho, C. A. R. Efeitos da suspensão aquosa de folhas secas do picão (*Bidens pilosa* L.) sobre o fluxo biliar em ratos. Arquivos Brasileiros de Medicina, 62, 281 - 282, **1988**.

Zhang, C. T.; Zhang, X.; Qing, F. L. Ruthenium-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of trifluoromethylated propargylic alcohols with azides, Tetrahedron Letters, 49, 3927-3930, **2008**.

Zimdahl, R. L. Fundamentals of weed science. 3rd edition, Elsevier Inc. – New York, **2007**.

Anexo 1: Espectros

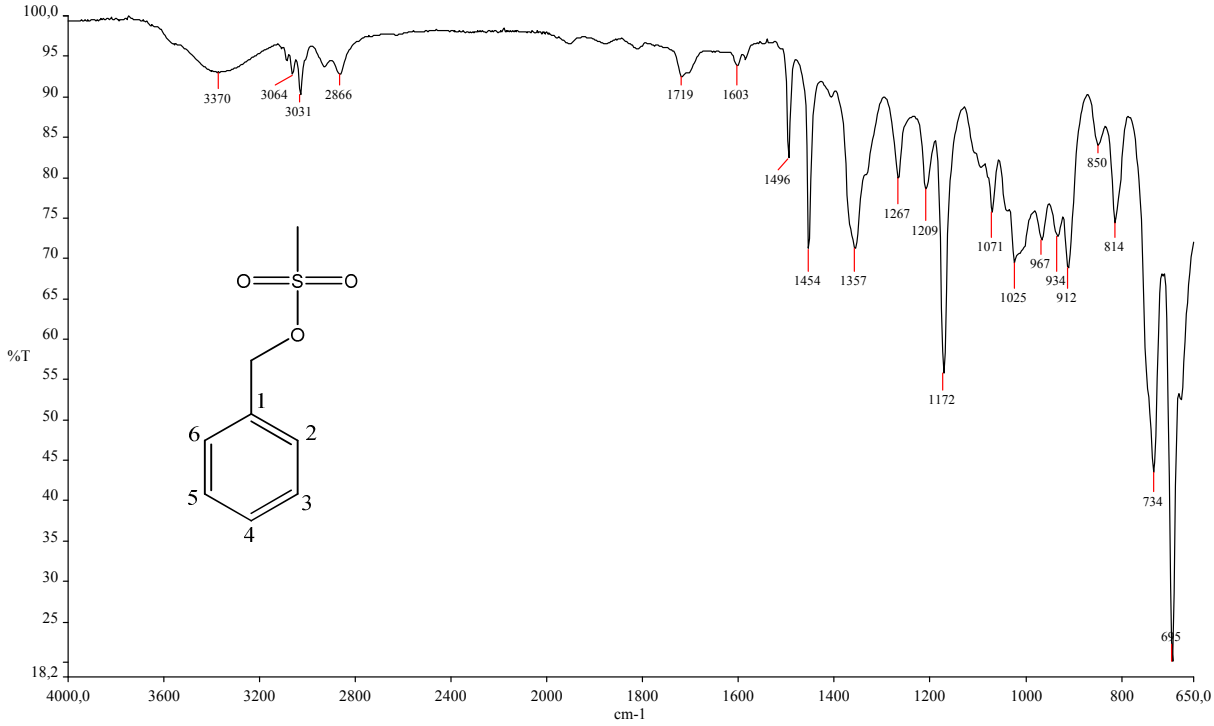


Figura 63: Espectro na região do IV de **2a** (ATR).

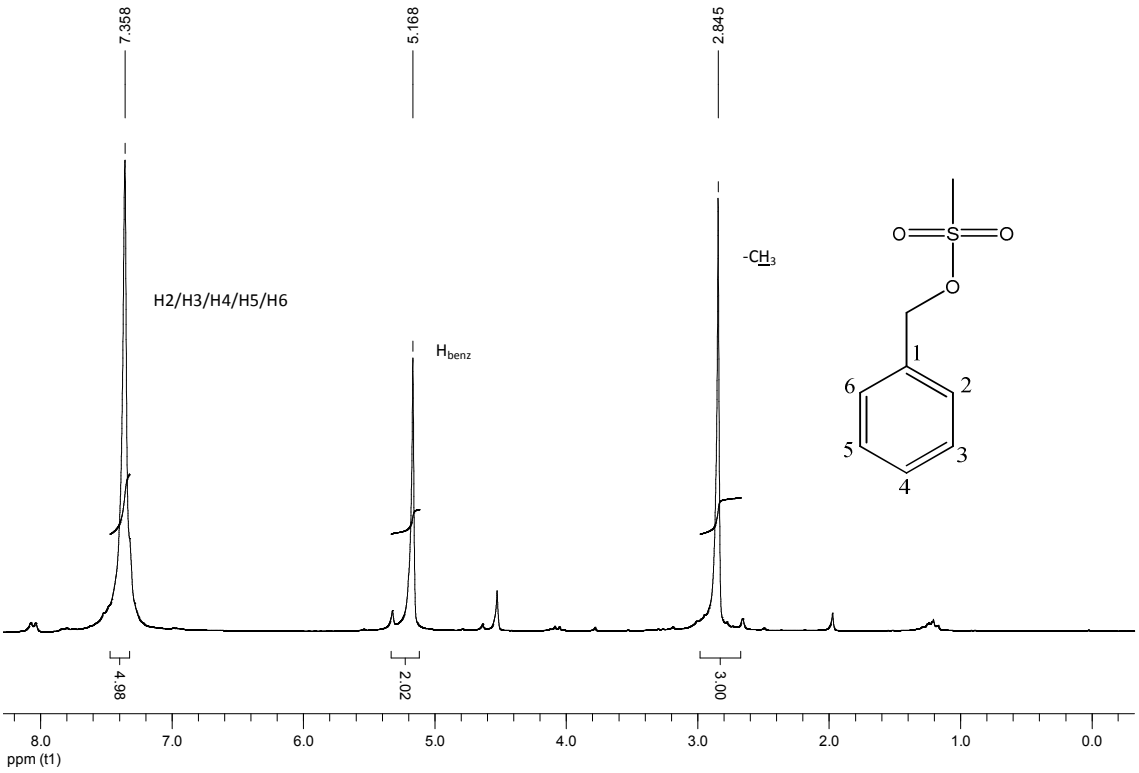


Figura 64: Espectro de RMN de ^{1}H de **2a** (200 MHz, $CDCl_3$).

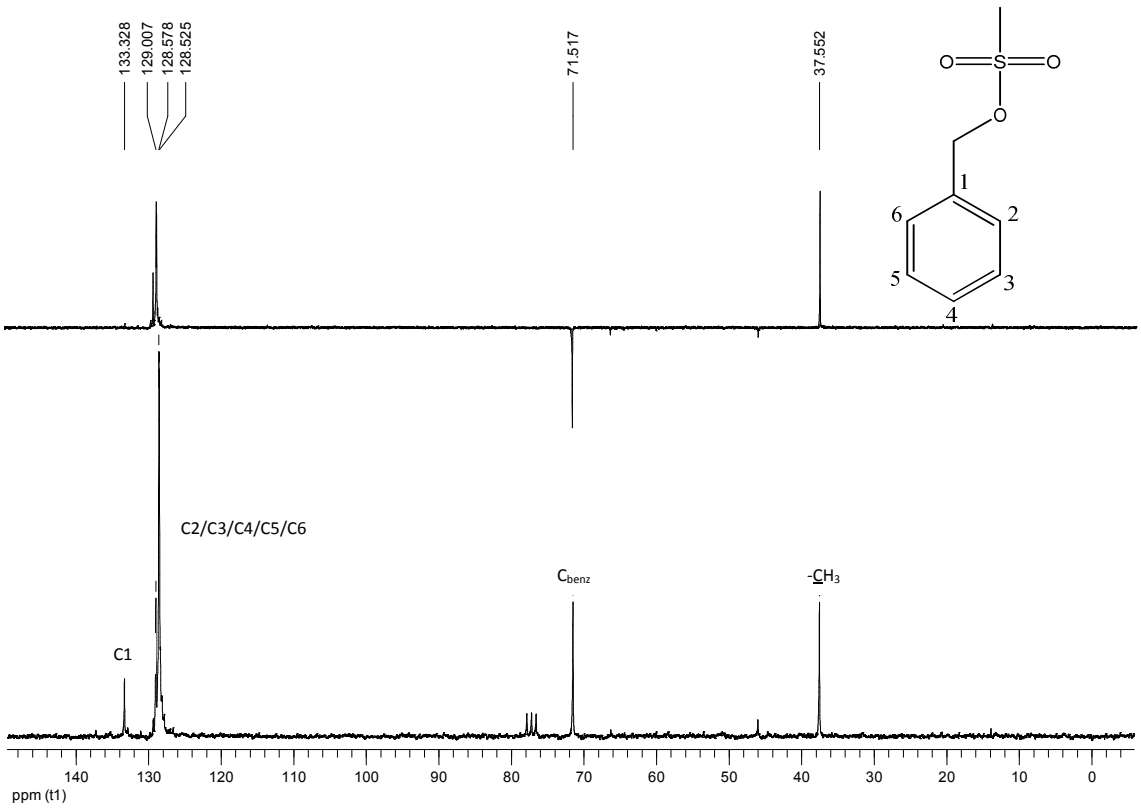


Figura 65: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2a** (50 MHz, $CDCl_3$).

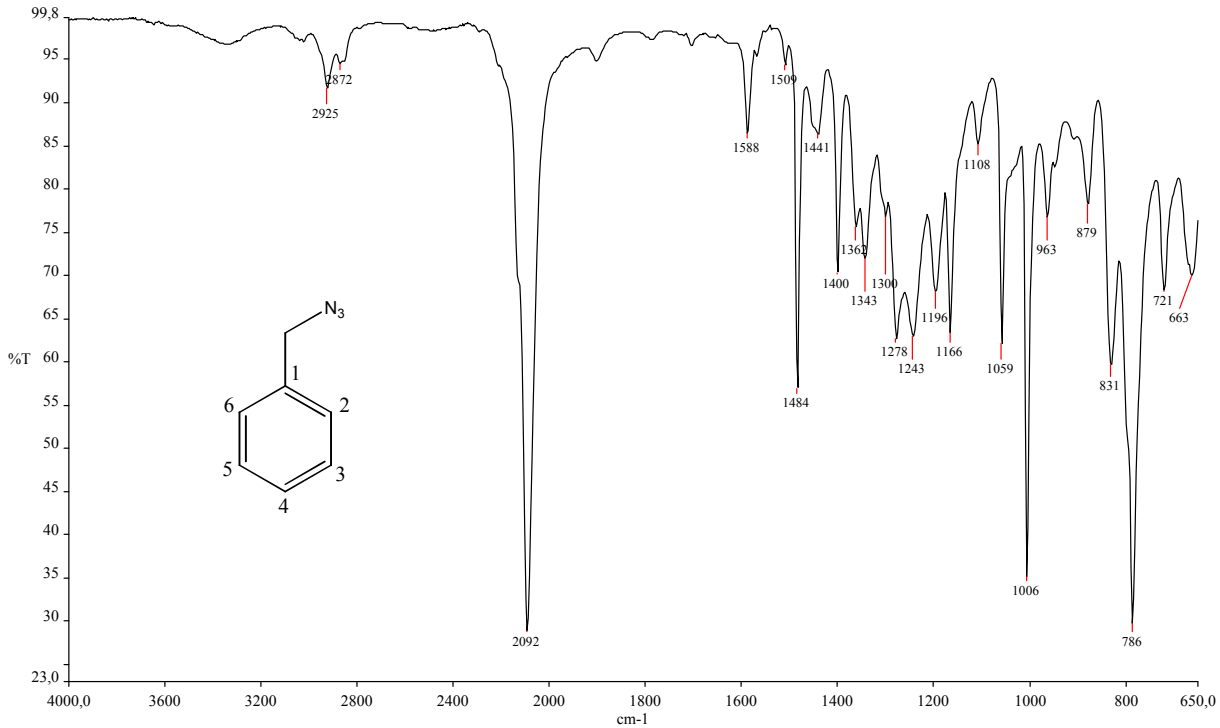


Figura 66: Espectro na região do IV de **3a** (ATR).

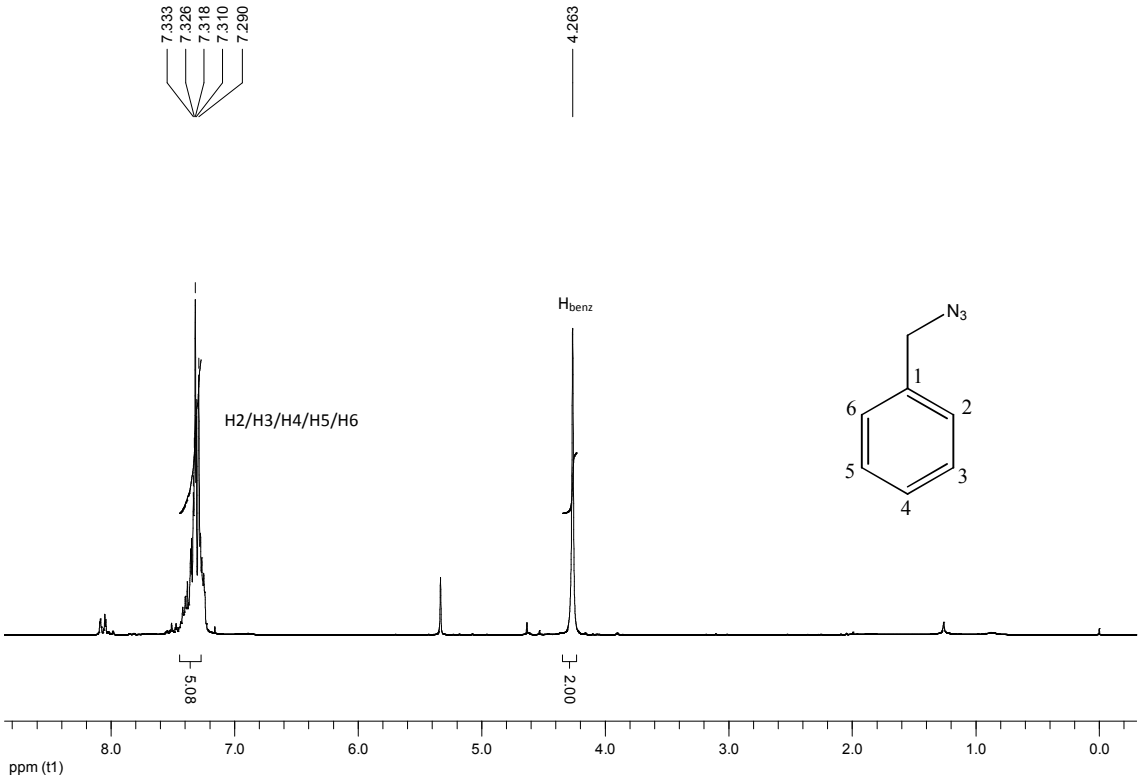


Figura 67: Espectro de RMN de ^{1}H de **3a** (200 MHz, $CDCl_3$).

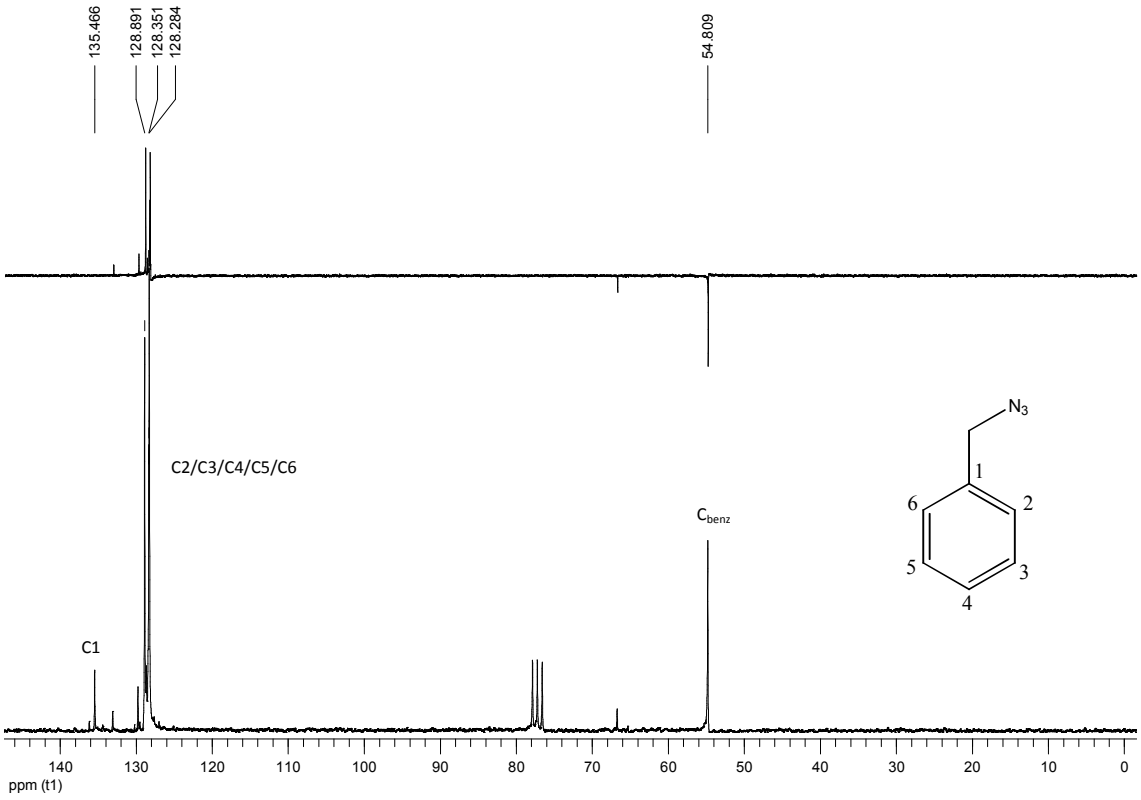


Figura 68: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3a** (50 MHz, $CDCl_3$).

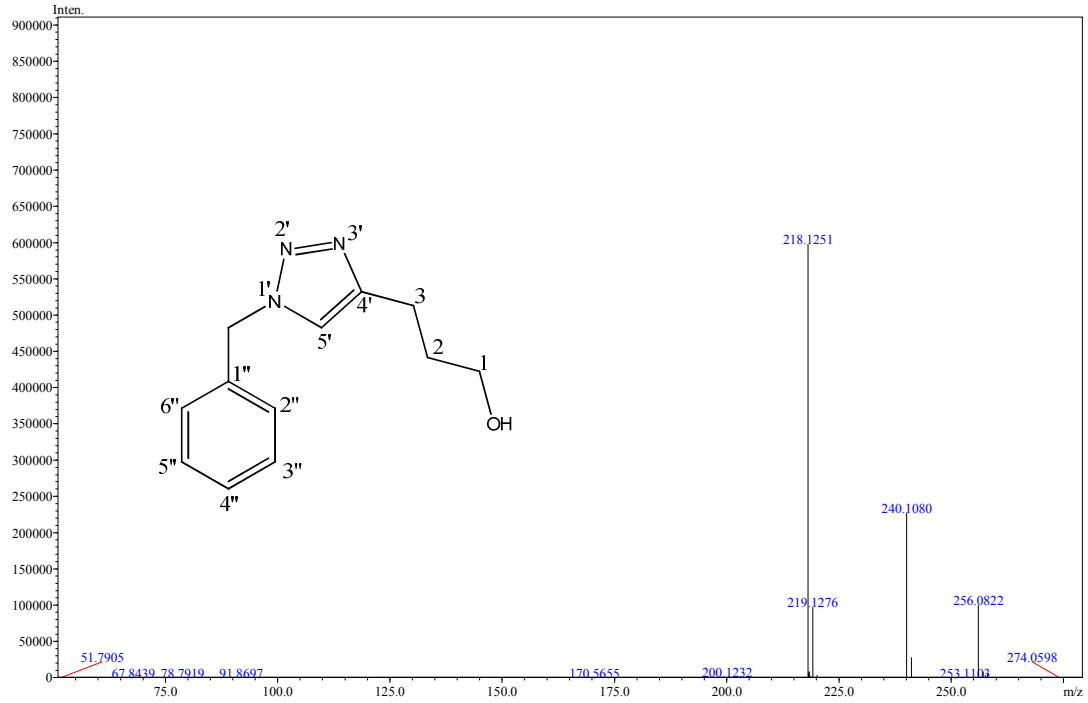


Figura 69: Espectro de Massas de **4a**.

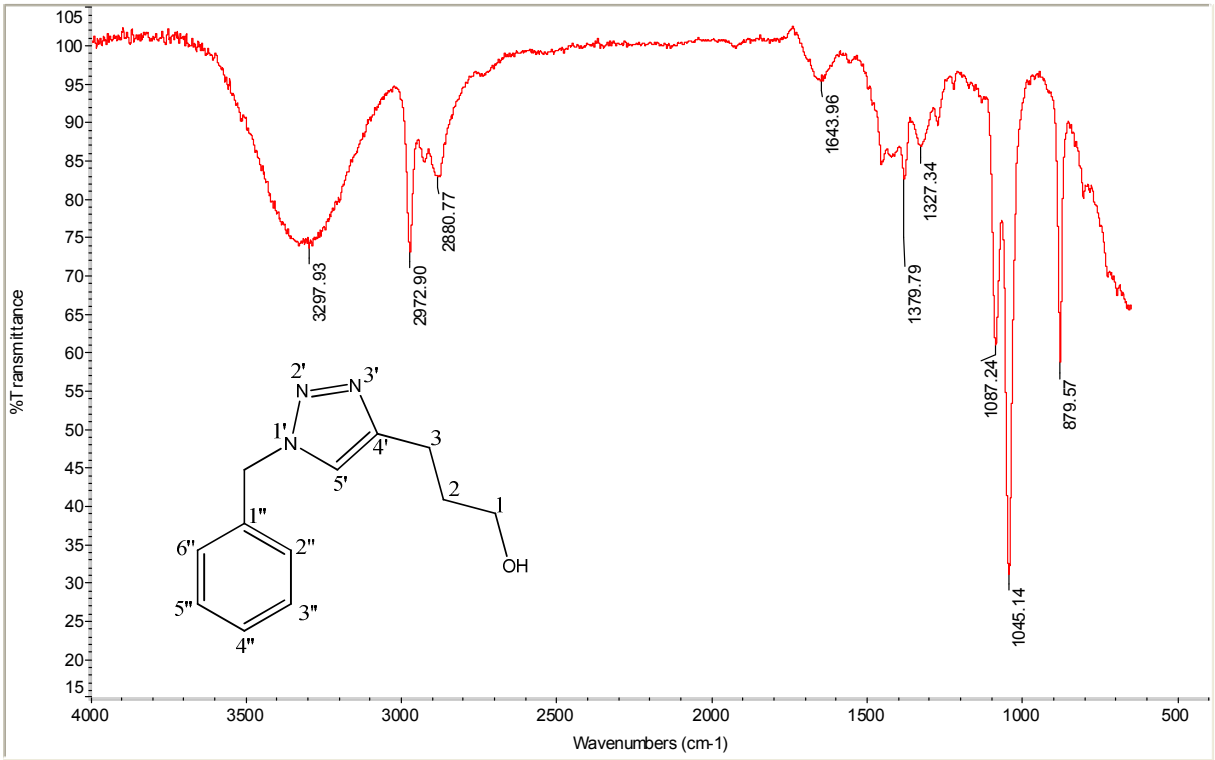


Figura 70: Espectro na região do IV de **4a** (ATR).

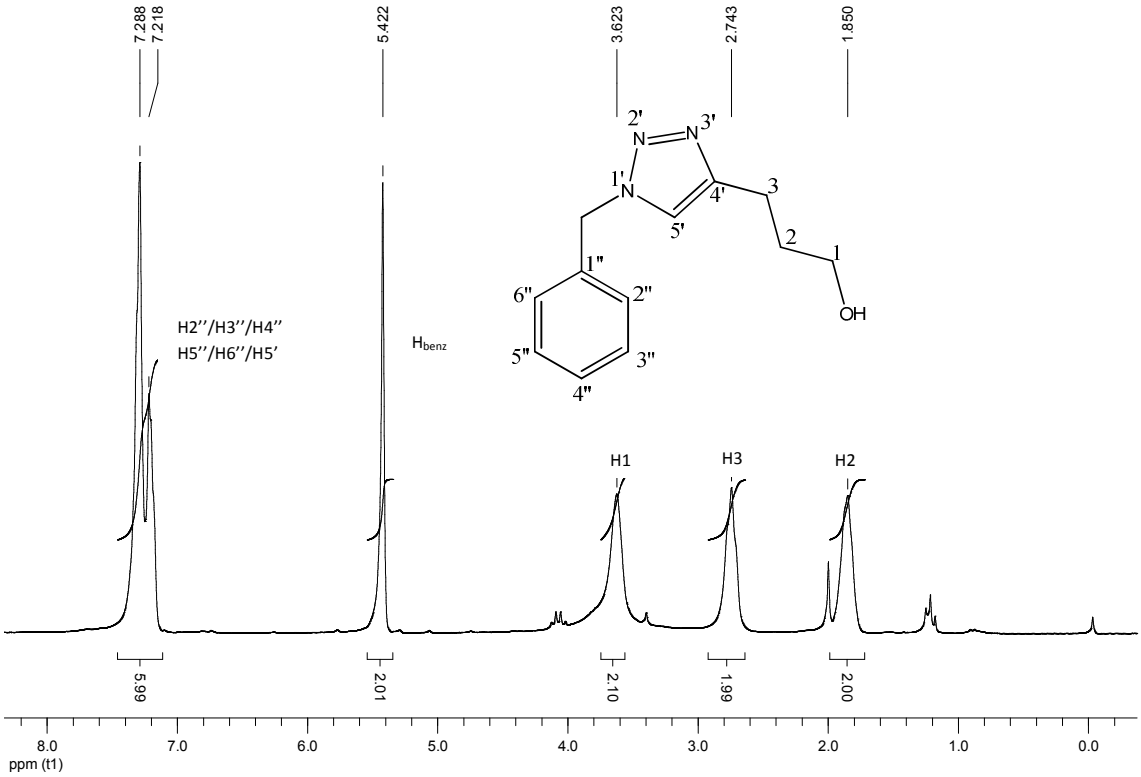


Figura 71: Espectro de RMN de ^{1}H de **4a** (200 MHz, $CDCl_3$).

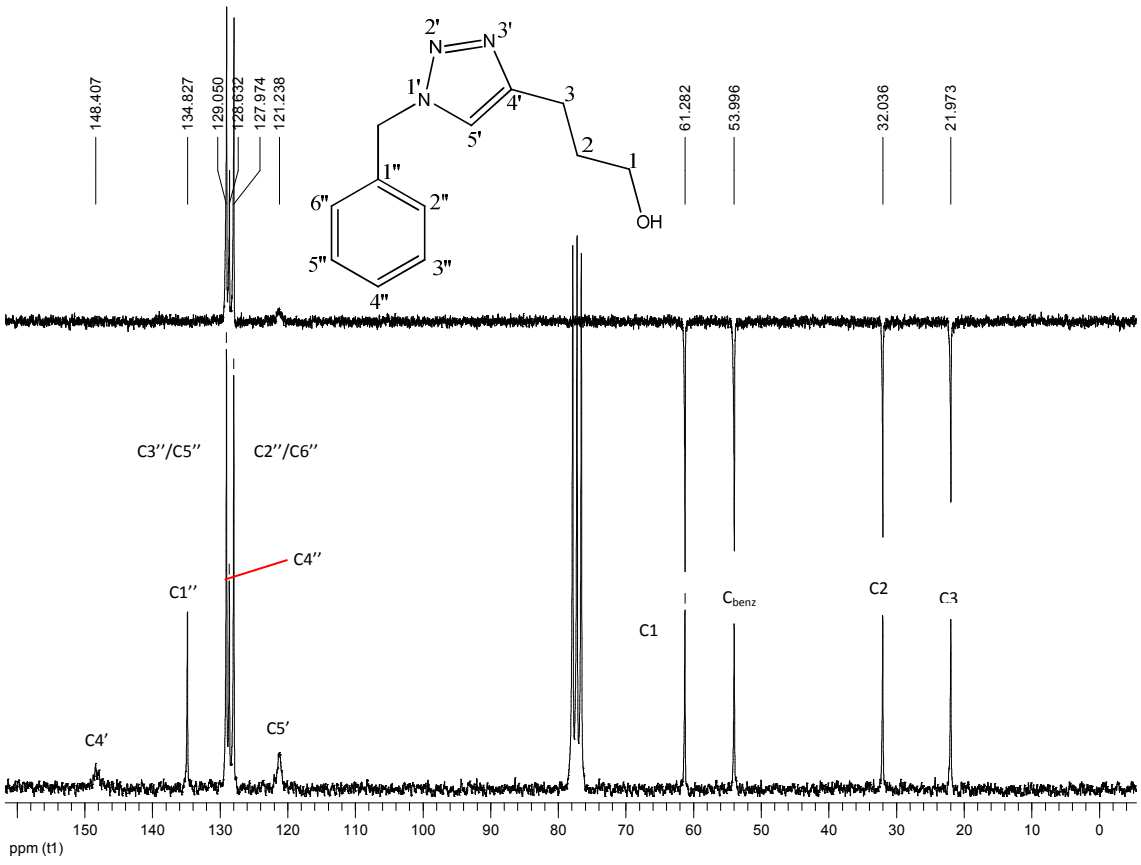


Figura 72: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4a** (50 MHz, $CDCl_3$).

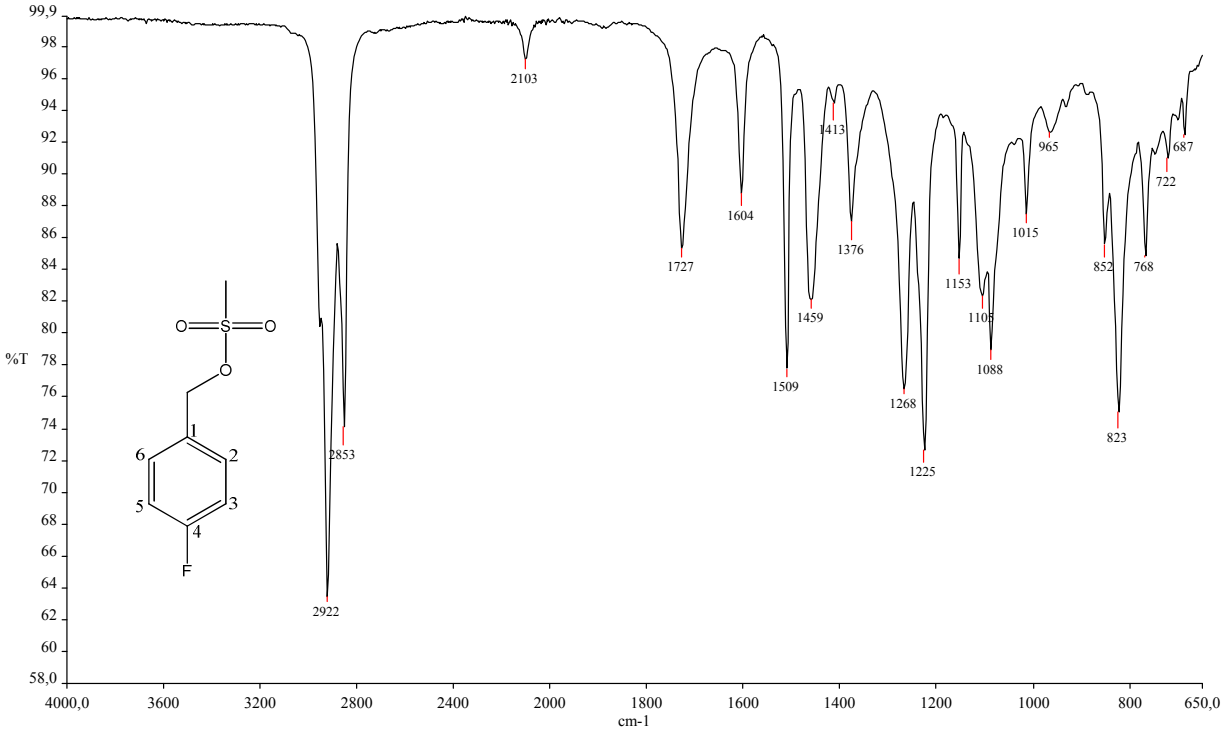


Figura 73: Espectro na região do IV de **2b** (ATR).

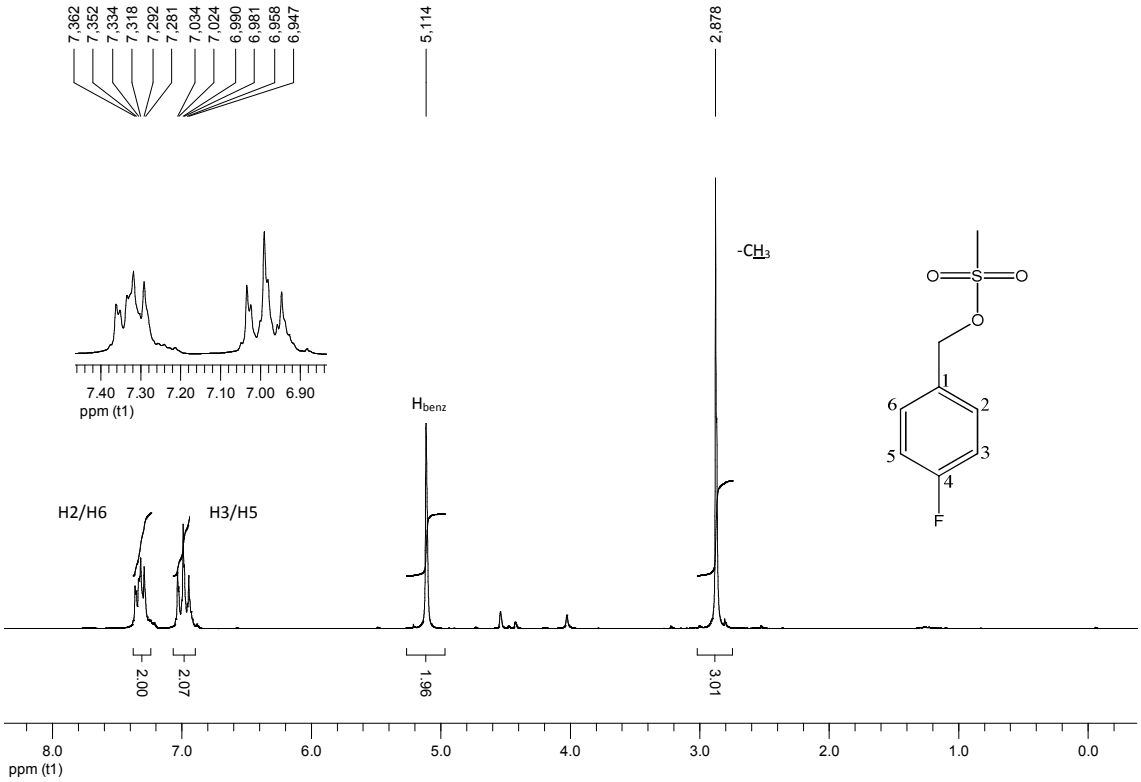


Figura 74: Espectro de RMN de ^{1}H de **2b** (200 MHz, $CDCl_3$).

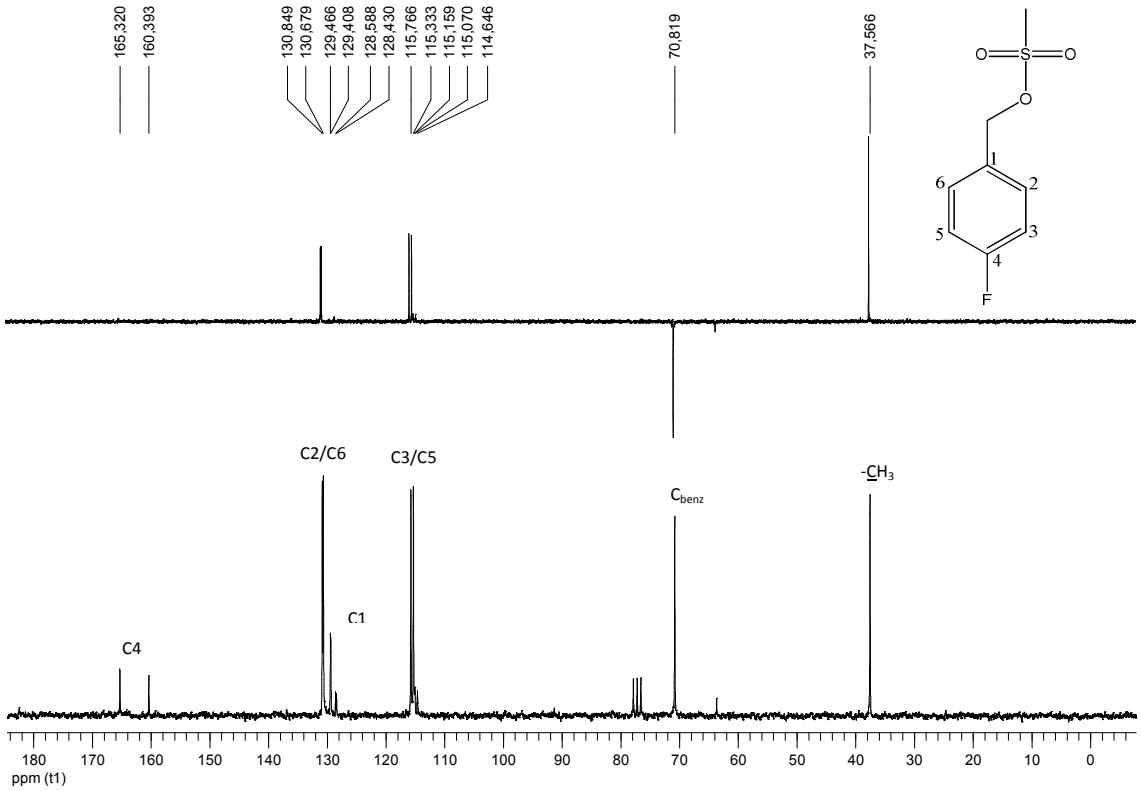


Figura 75: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2b** (50 MHz, $CDCl_3$).

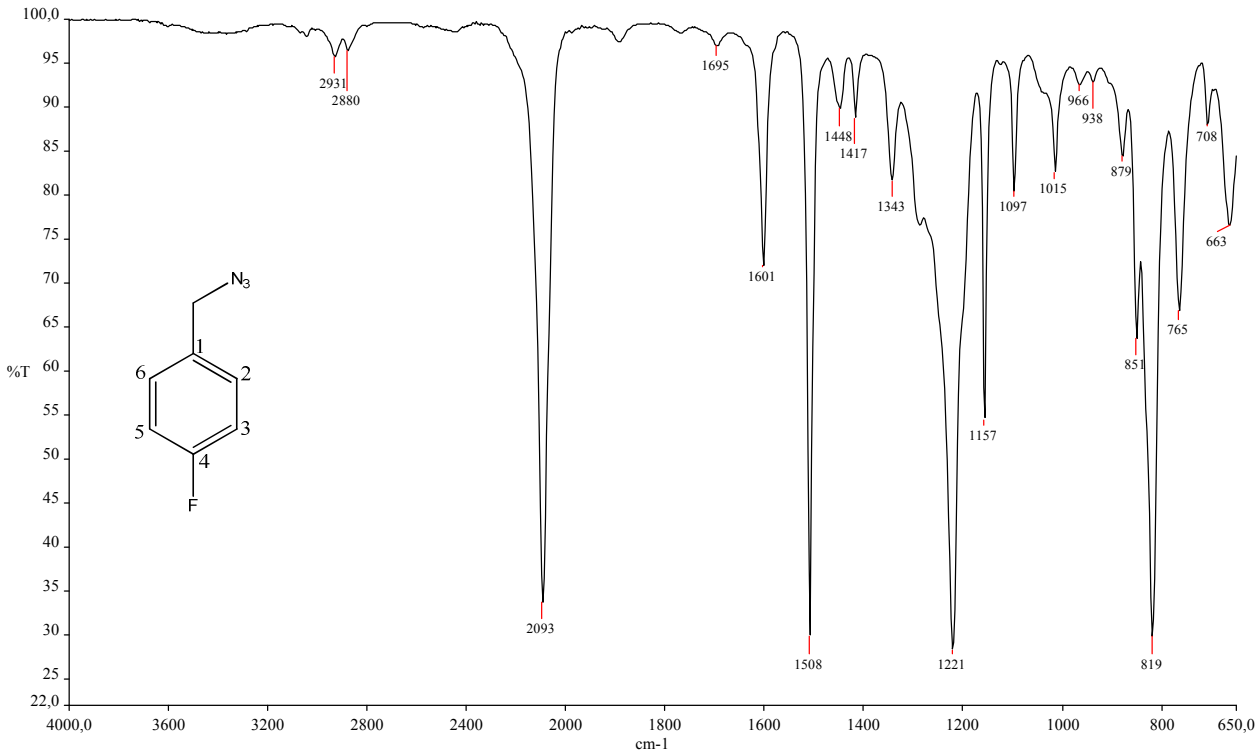


Figura 76: Espectro na região do IV de **3b** (ATR).

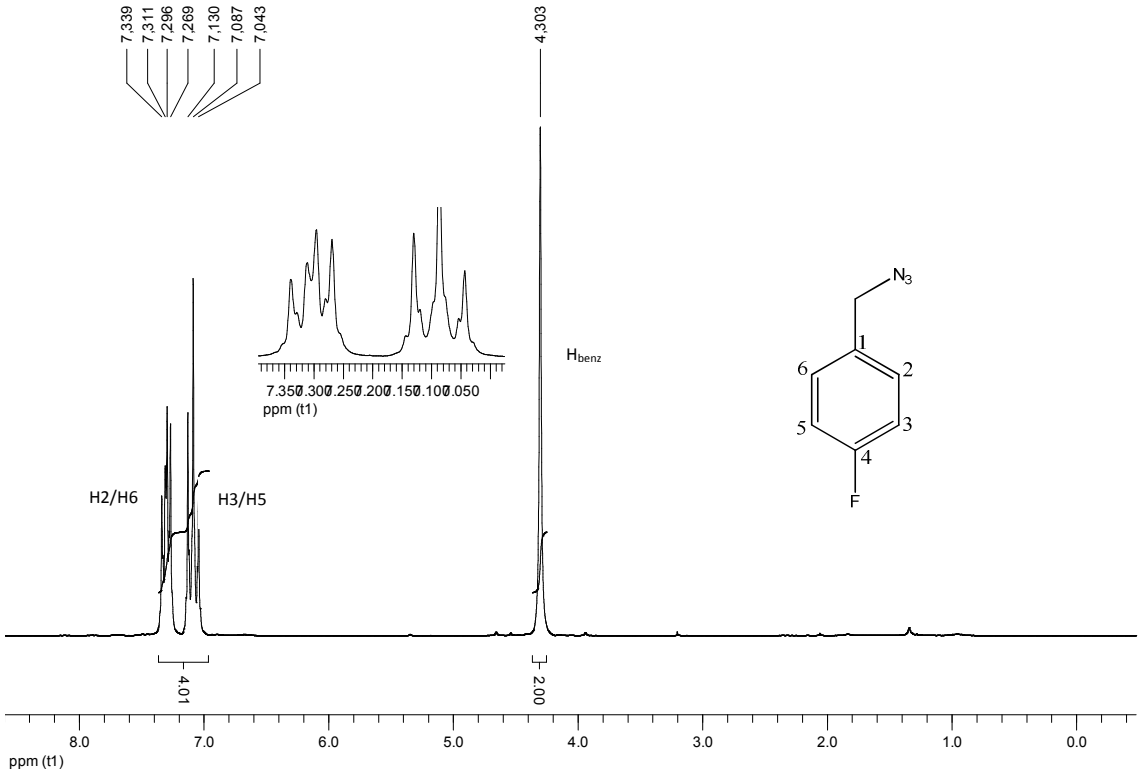


Figura 77: Espectro de RMN de ^{1}H de **3b** (200 MHz, $CDCl_3$).

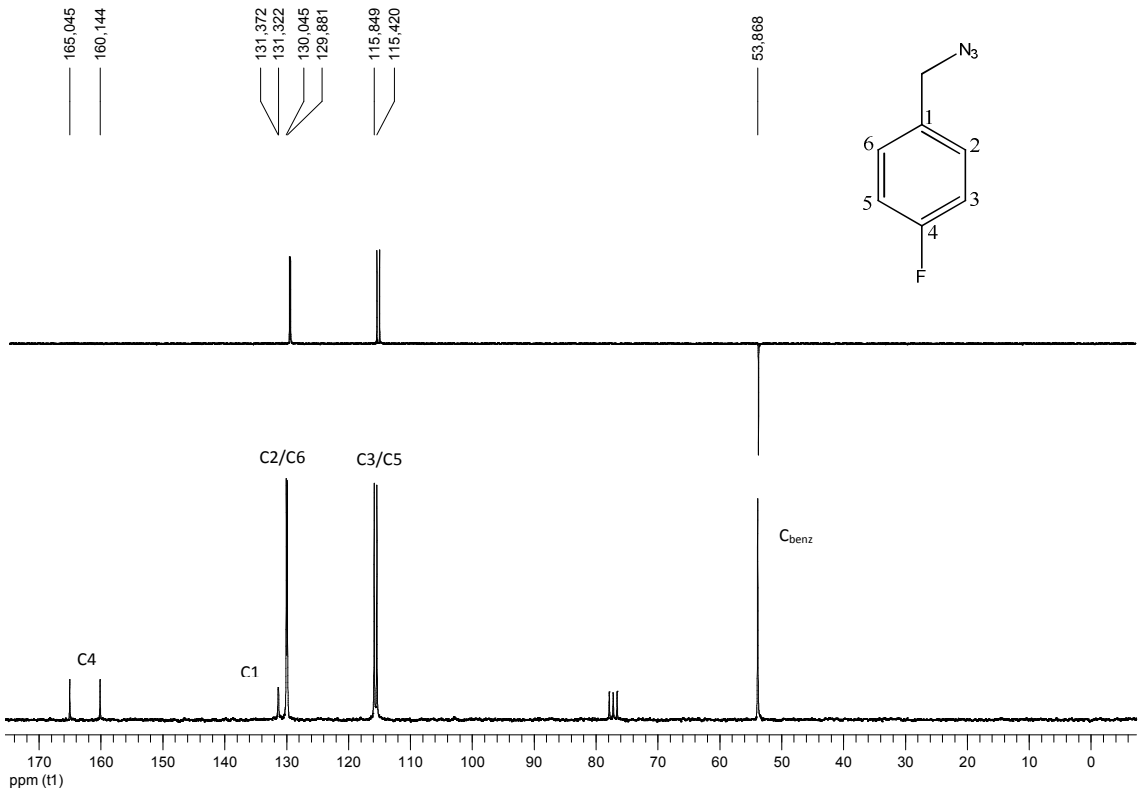


Figura 78: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3b** (50 MHz, $CDCl_3$).

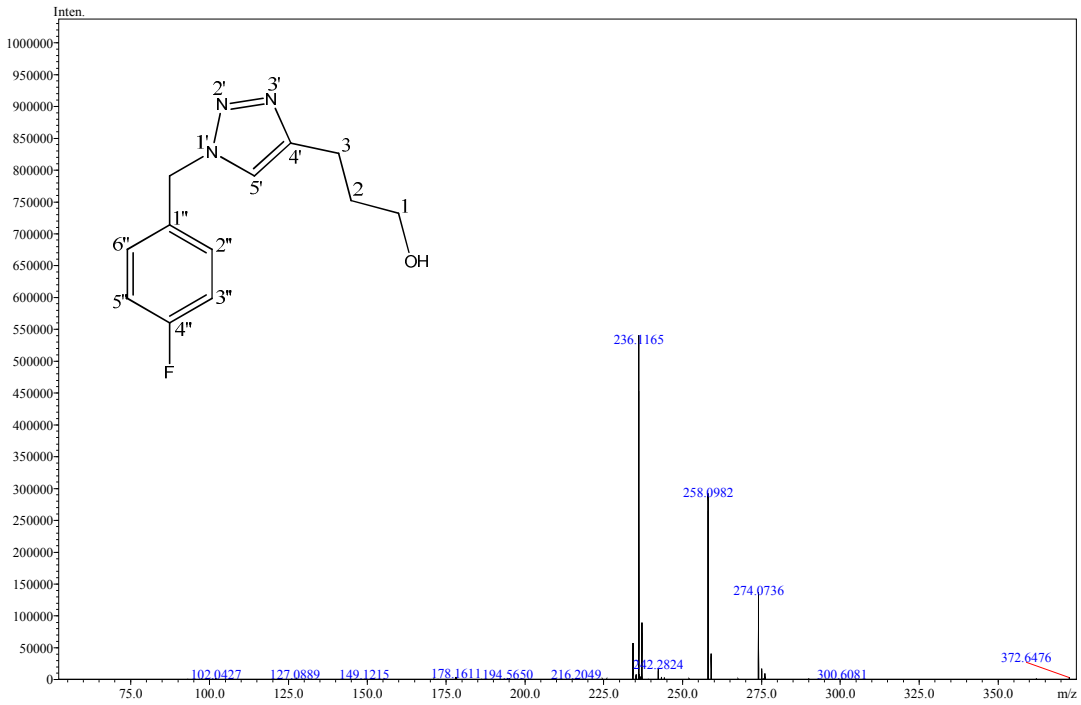


Figura 79: Espectro de Massas de **4b**.

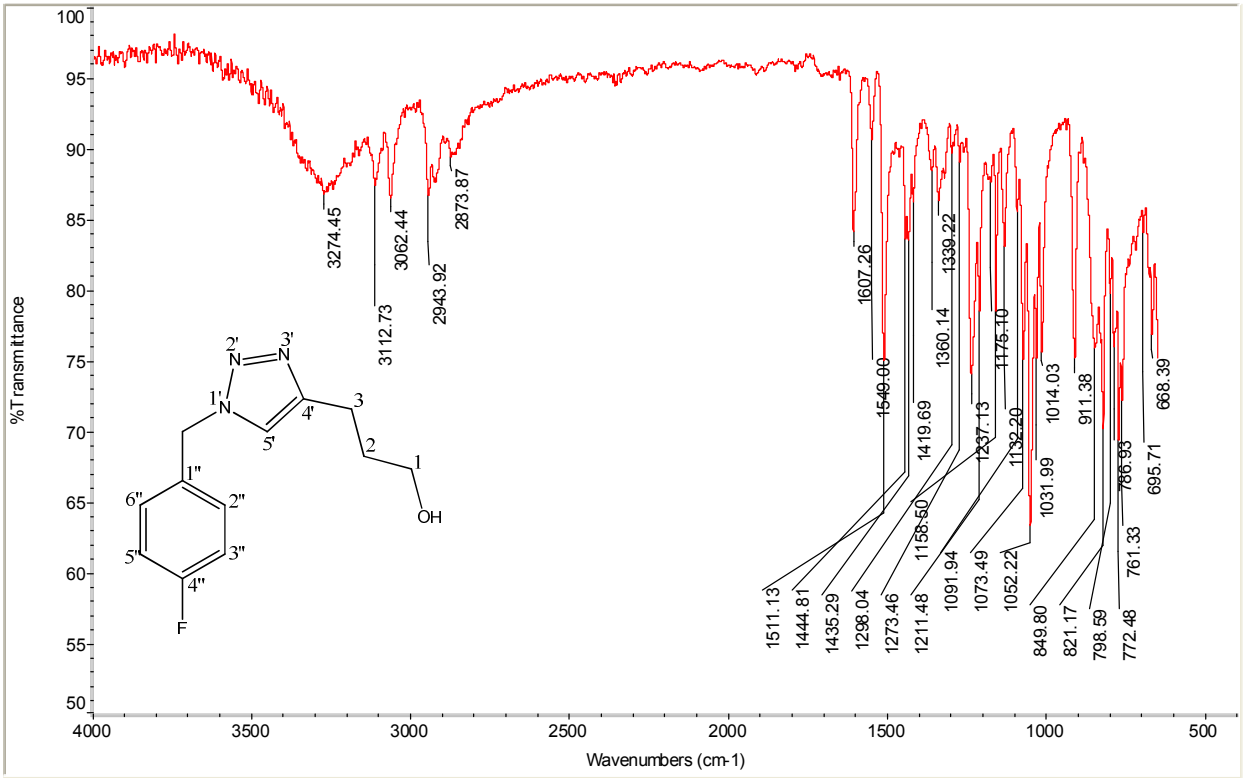


Figura 80: Espectro na região do IV de **4b** (ATR).

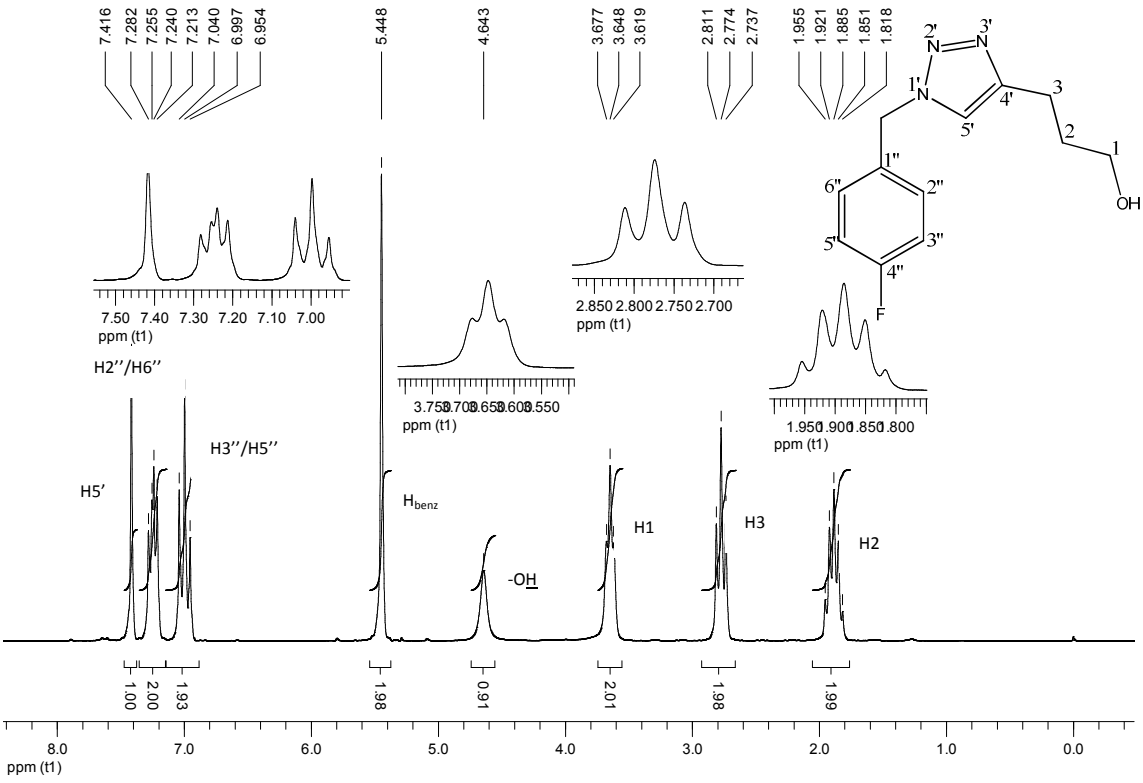


Figura 81: Espectro de RMN de ^{1}H de **4b** (200 MHz, $CDCl_3$).

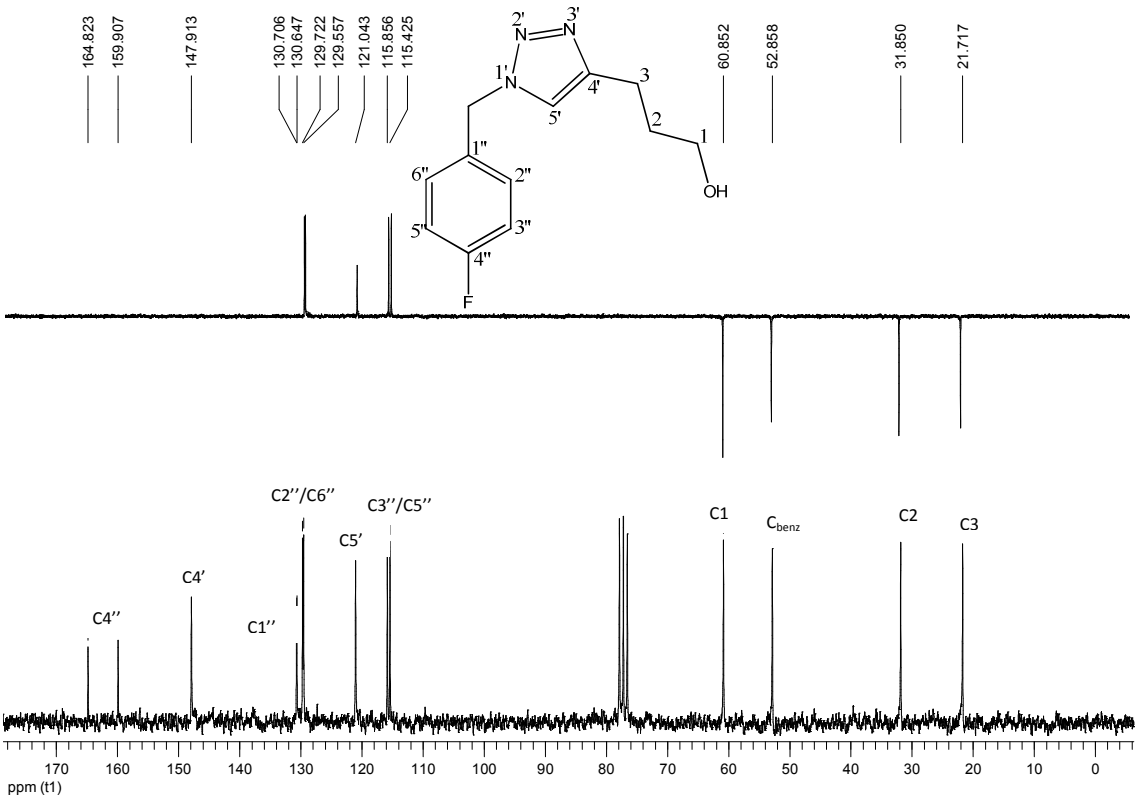


Figura 82: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4b** (50 MHz, $CDCl_3$).

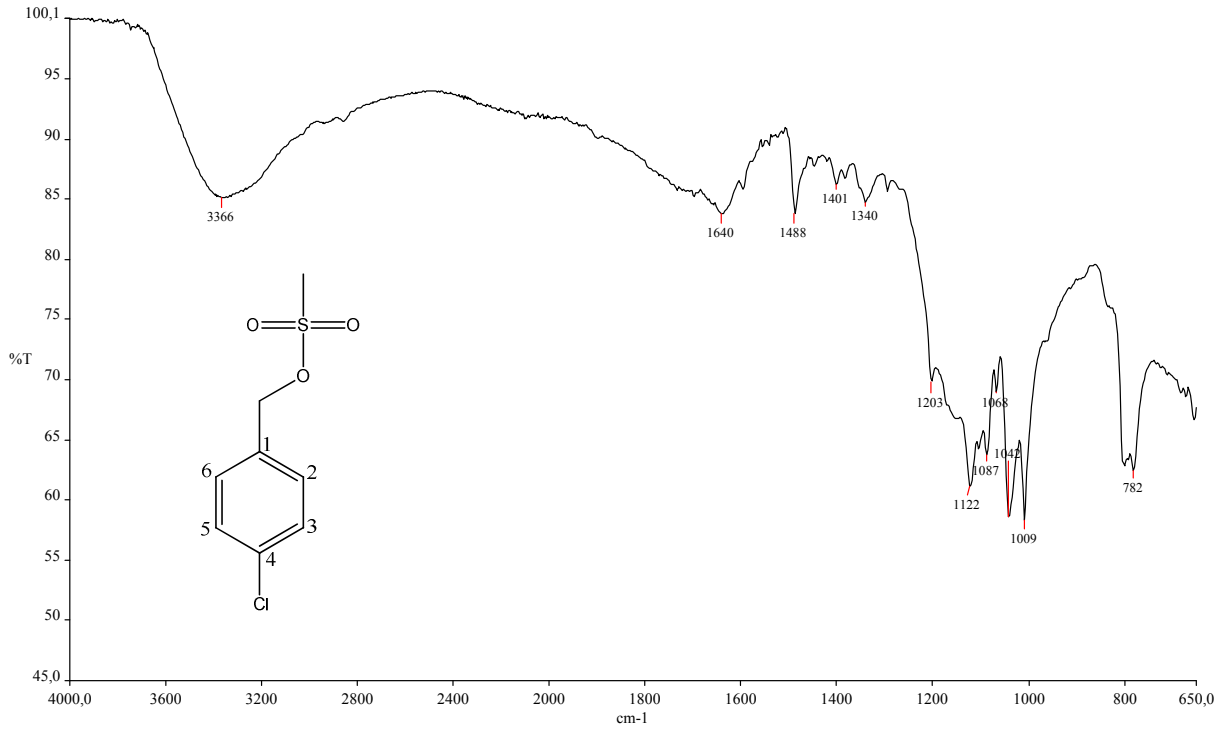


Figura 83: Espectro na região do IV de **2c** (ATR).

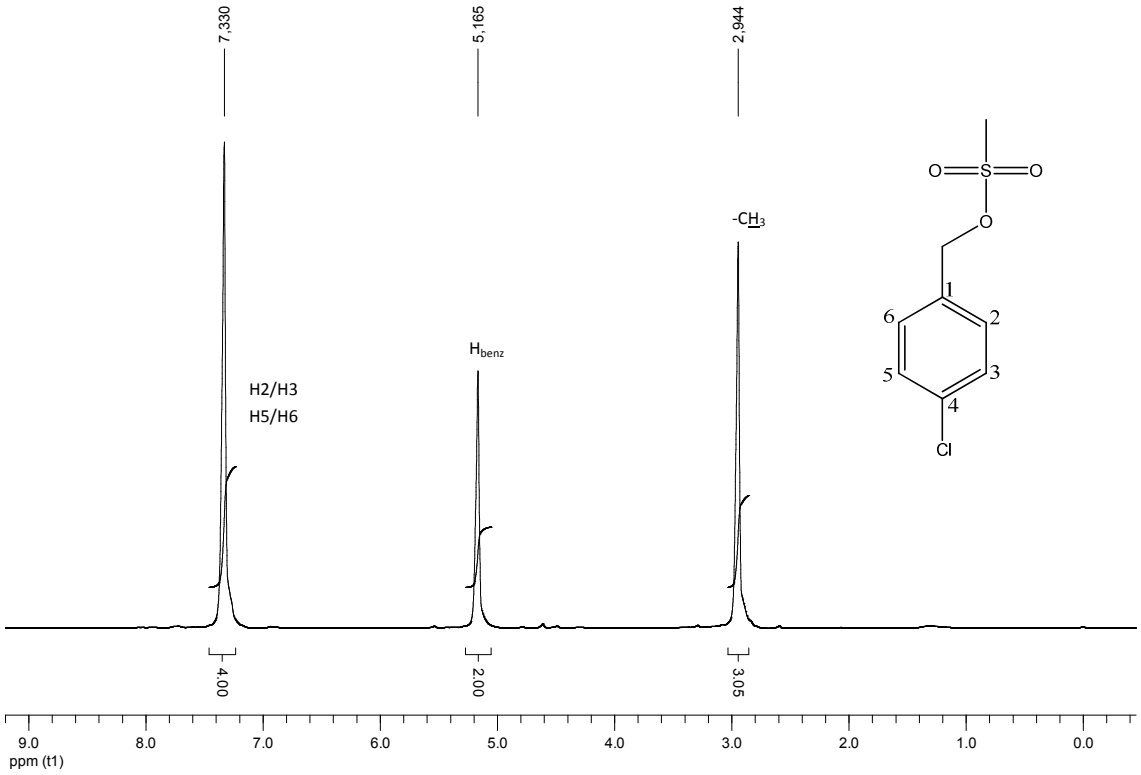


Figura 84: Espectro de RMN de ^{1}H de **2c** (200 MHz, $CDCl_3$).

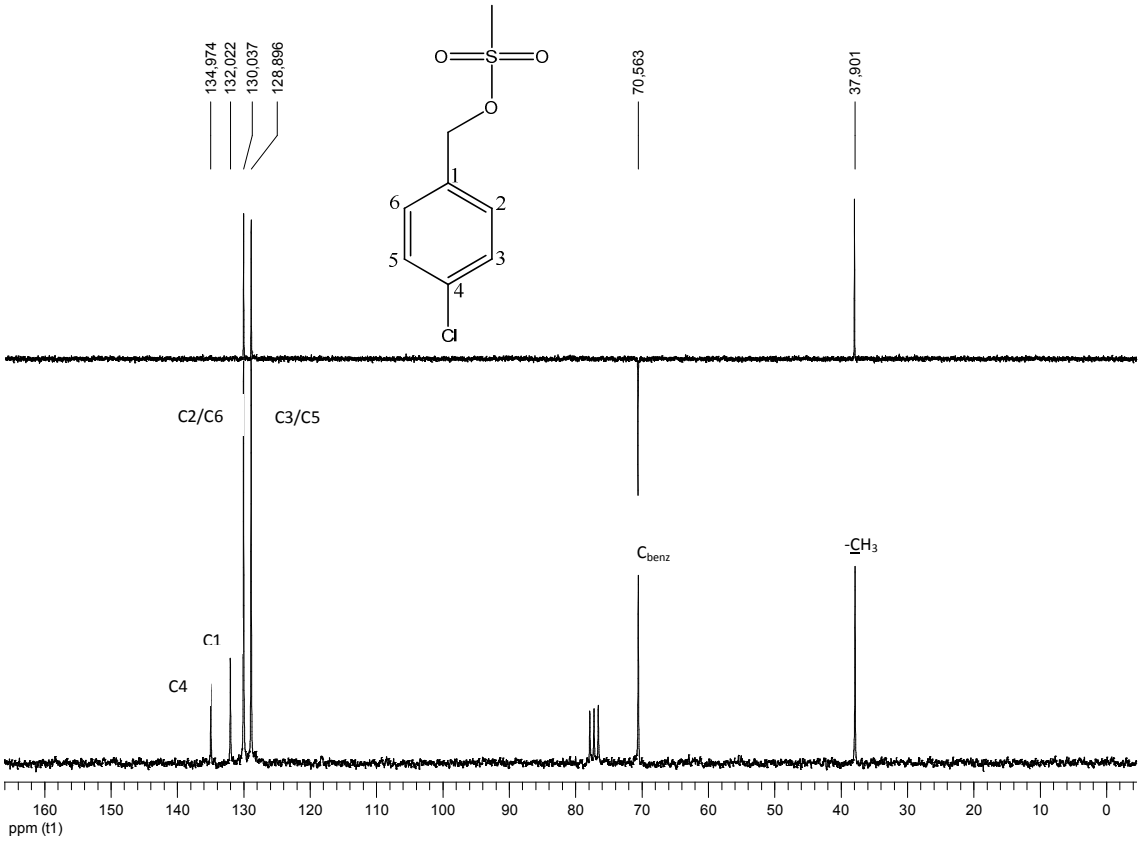


Figura 85: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2c** (50 MHz, $CDCl_3$).

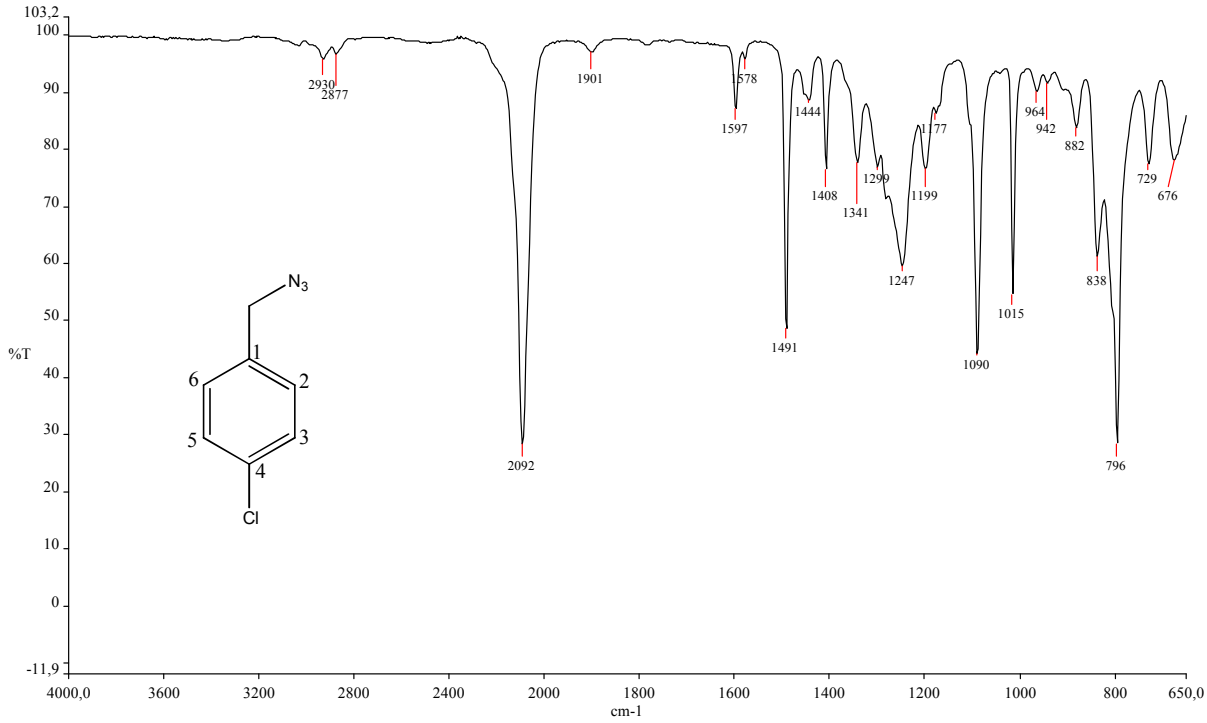


Figura 86: Espectro na região do IV de **3c** (ATR).

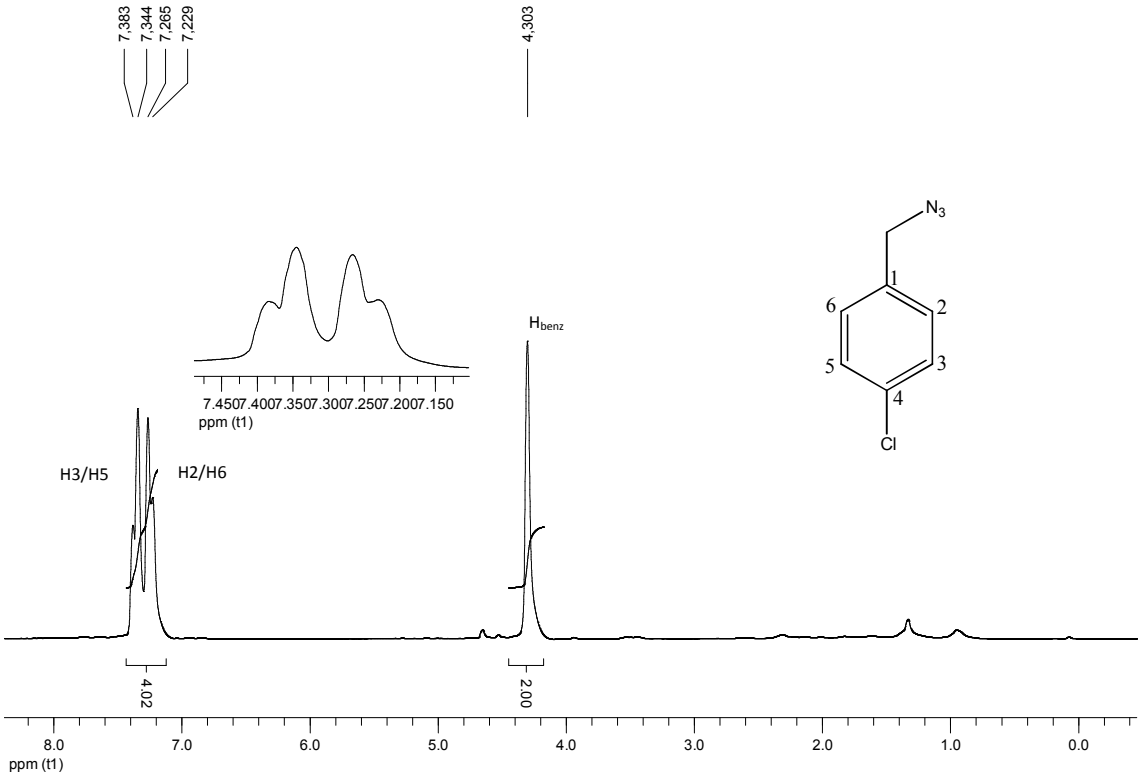


Figura 87: Espectro de RMN de ^{1}H de **3c** (200 MHz, $CDCl_3$).

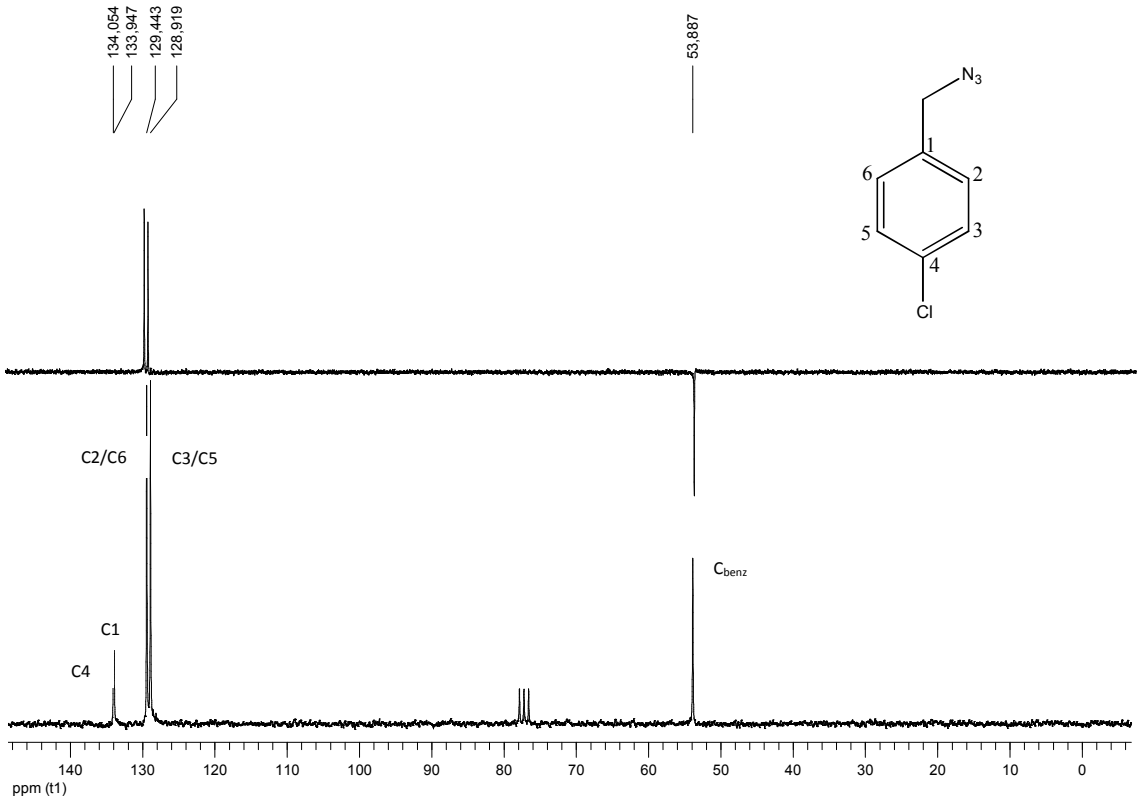


Figura 88: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3c** (50 MHz, $CDCl_3$).

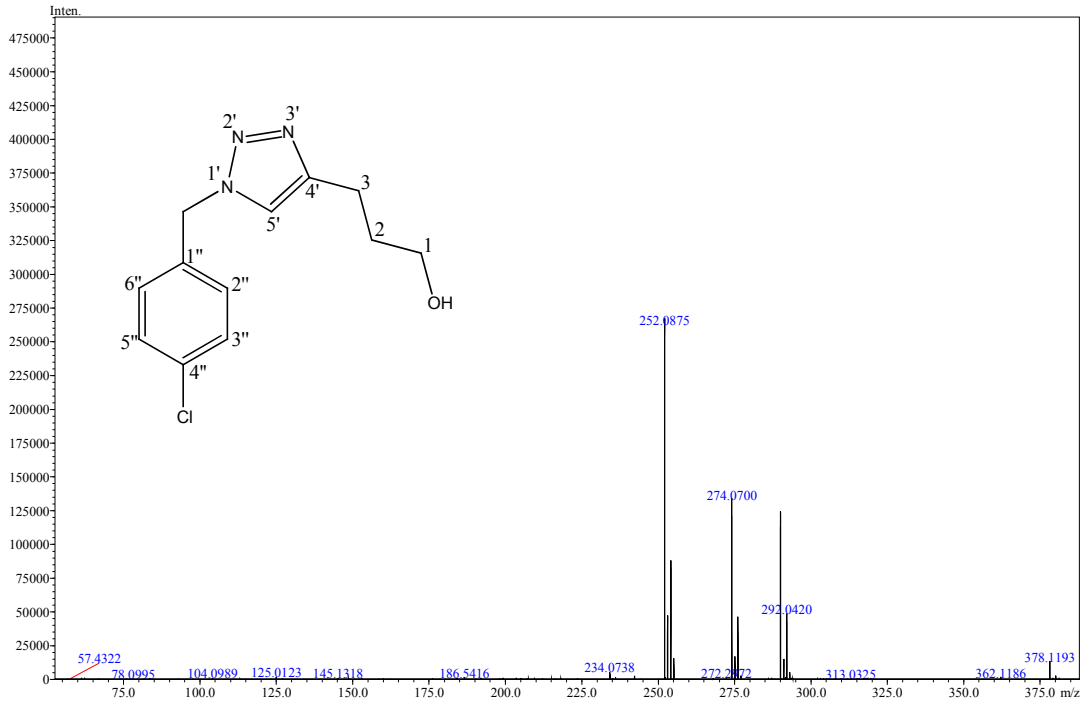


Figura 89: Espectro de Massas de **4c**.

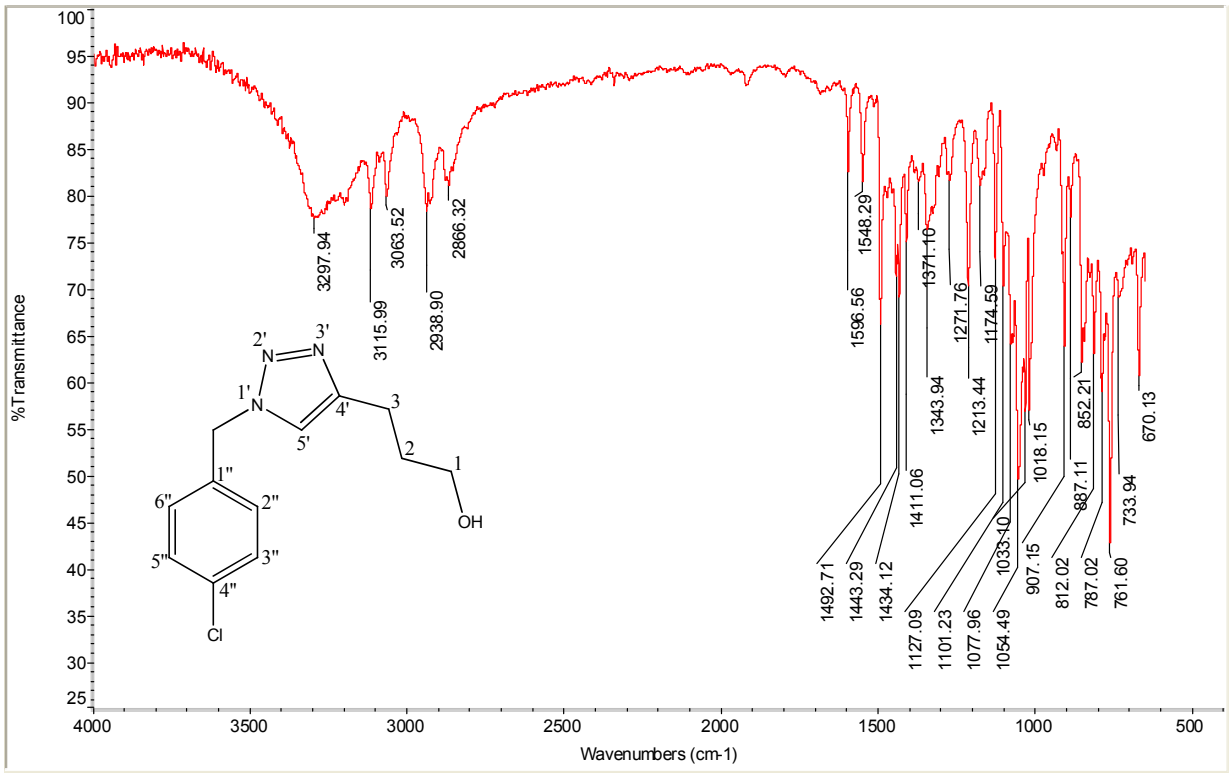


Figura 90: Espectro na região do IV de **4c** (ATR).

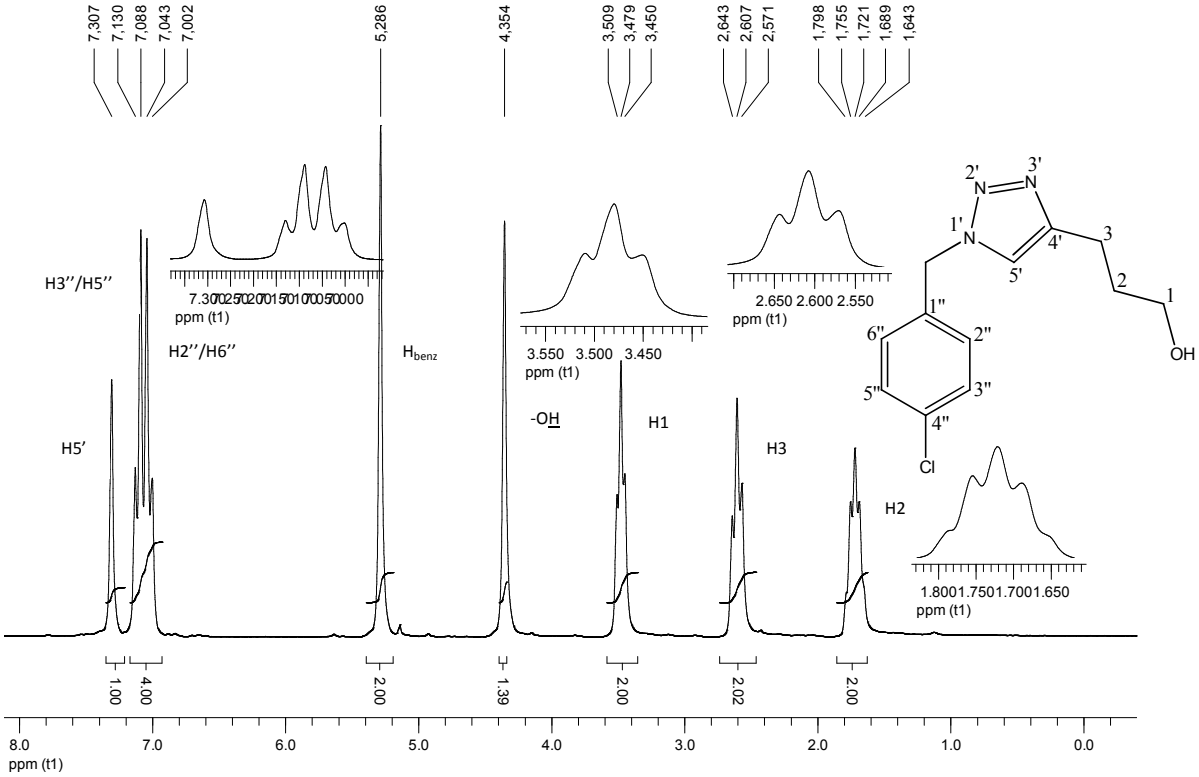


Figura 91: Espectro de RMN de ^{1}H de **4c** (200 MHz, $CDCl_3$).

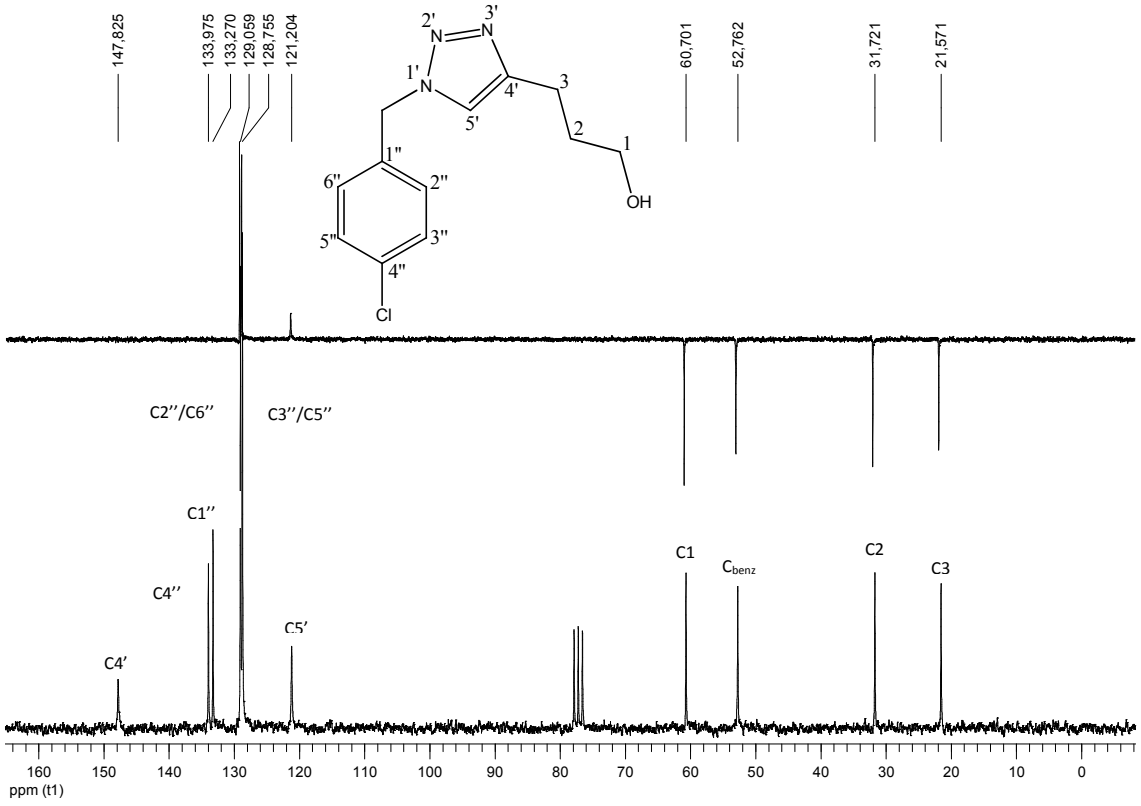


Figura 92: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4c** (50 MHz, $CDCl_3$).

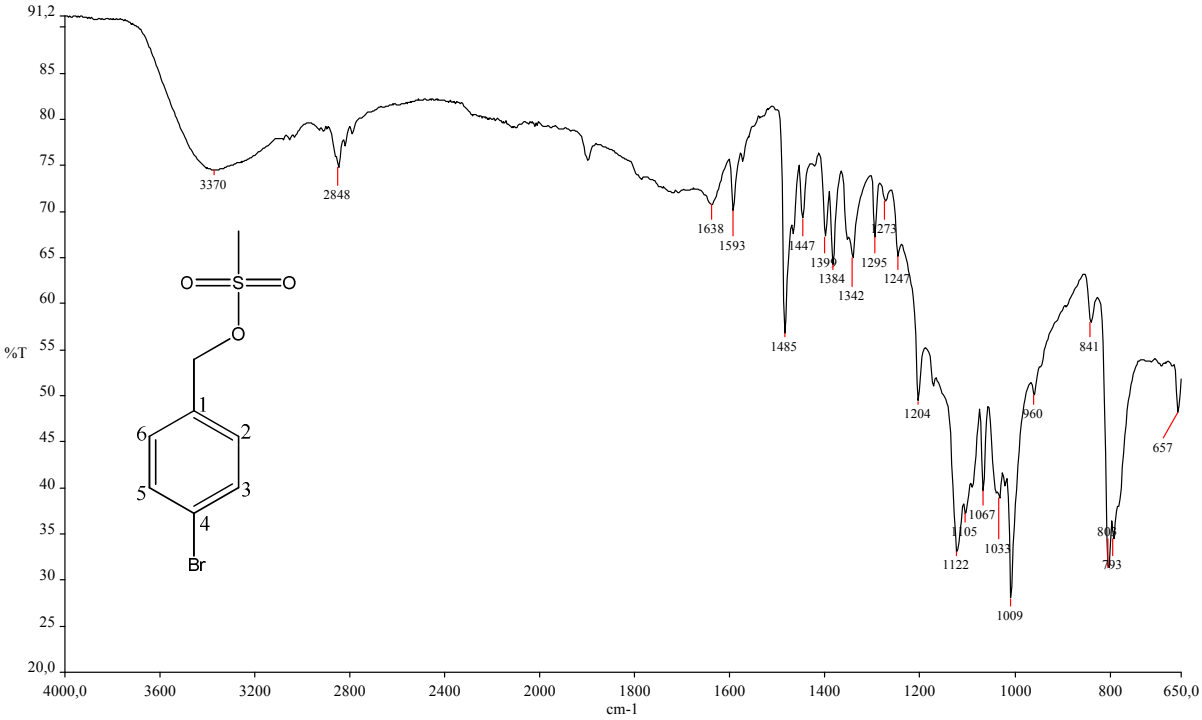


Figura 93: Espectro na região do IV de **2d** (ATR).

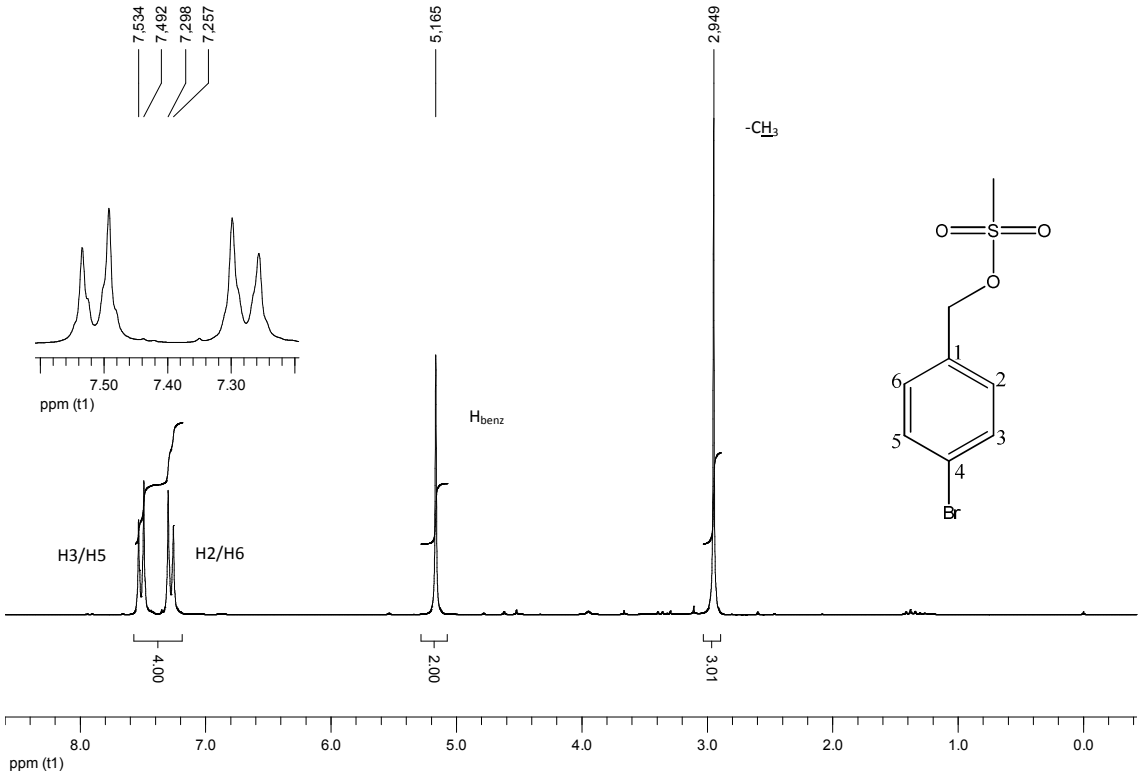


Figura 94: Espectro de RMN de ^{1}H de **2d** (200 MHz, $CDCl_3$).

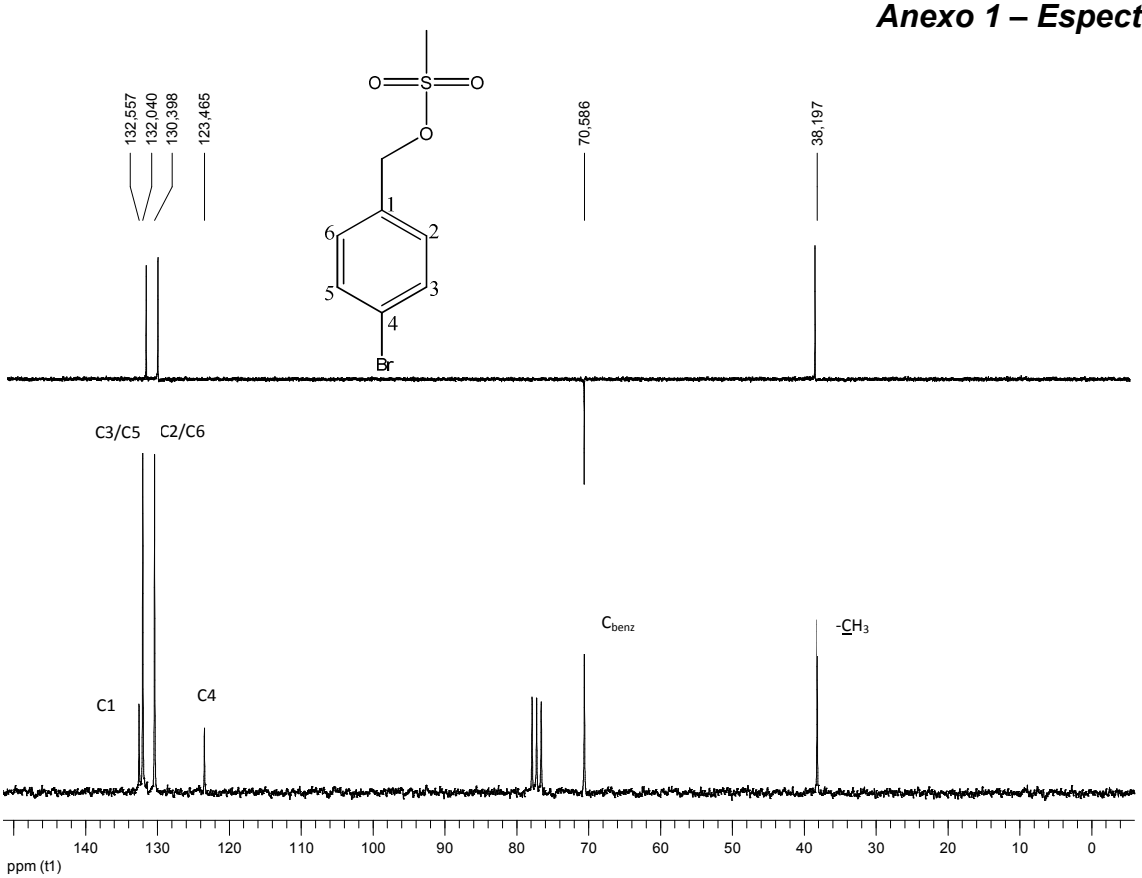


Figura 95: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2d** (50 MHz, $CDCl_3$).

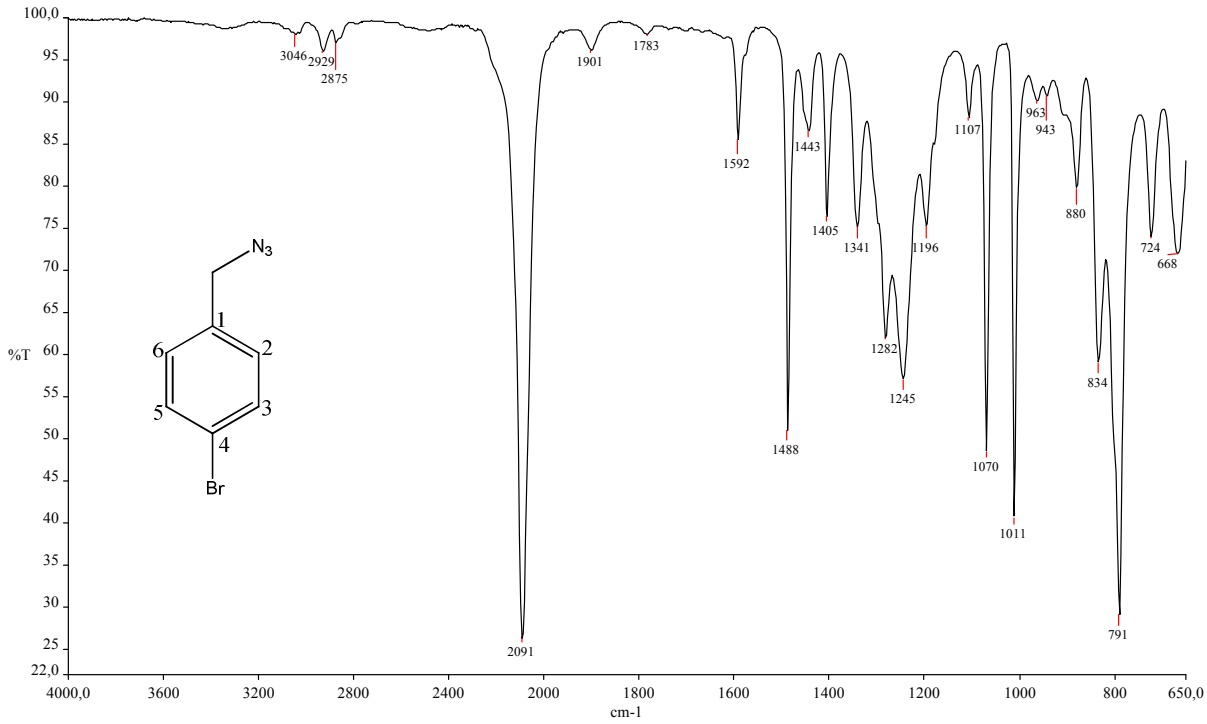


Figura 96: Espectro na região do IV de **3d** (ATR).

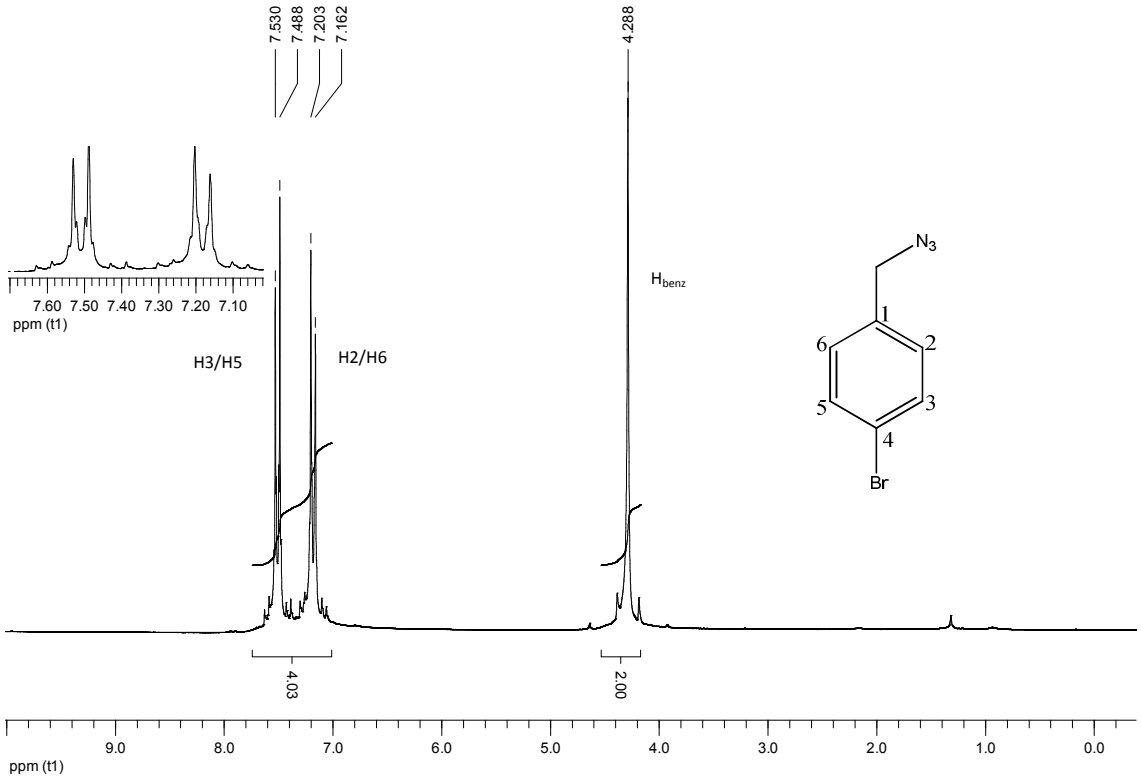


Figura 97: Espectro de RMN de ^{1}H de **3d** (200 MHz, $CDCl_3$).

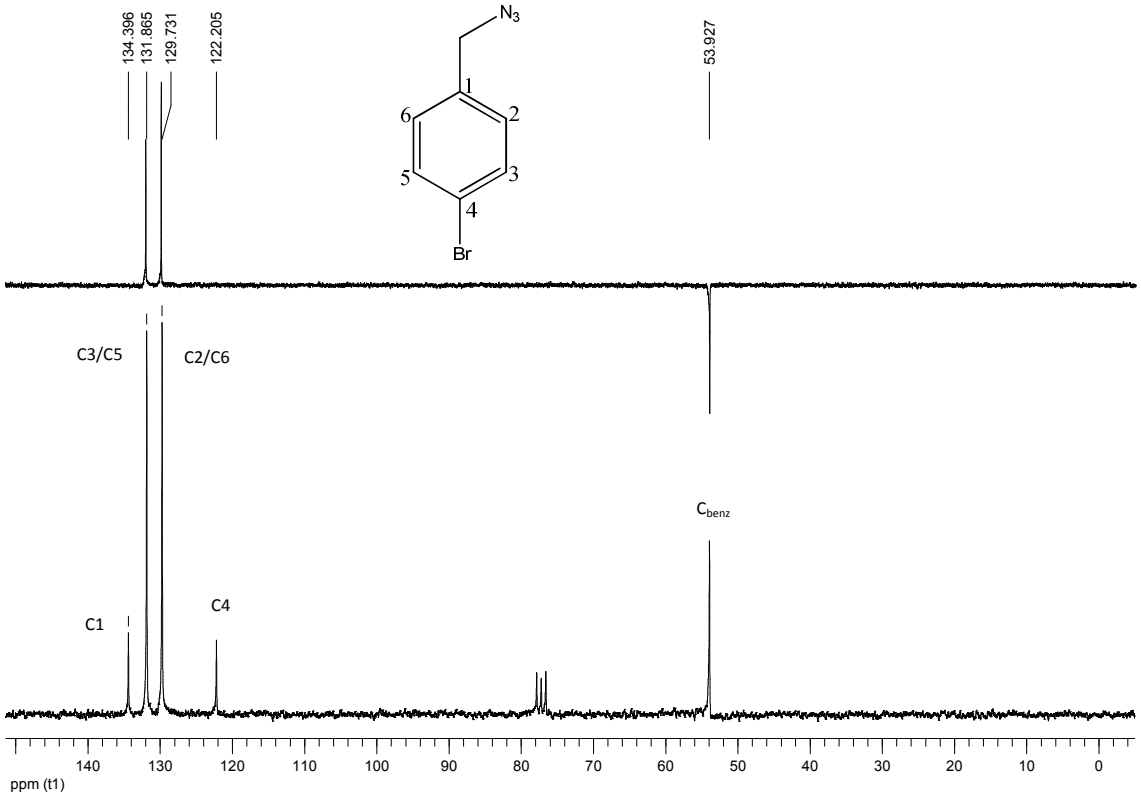


Figura 98: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3d** (50 MHz, $CDCl_3$).

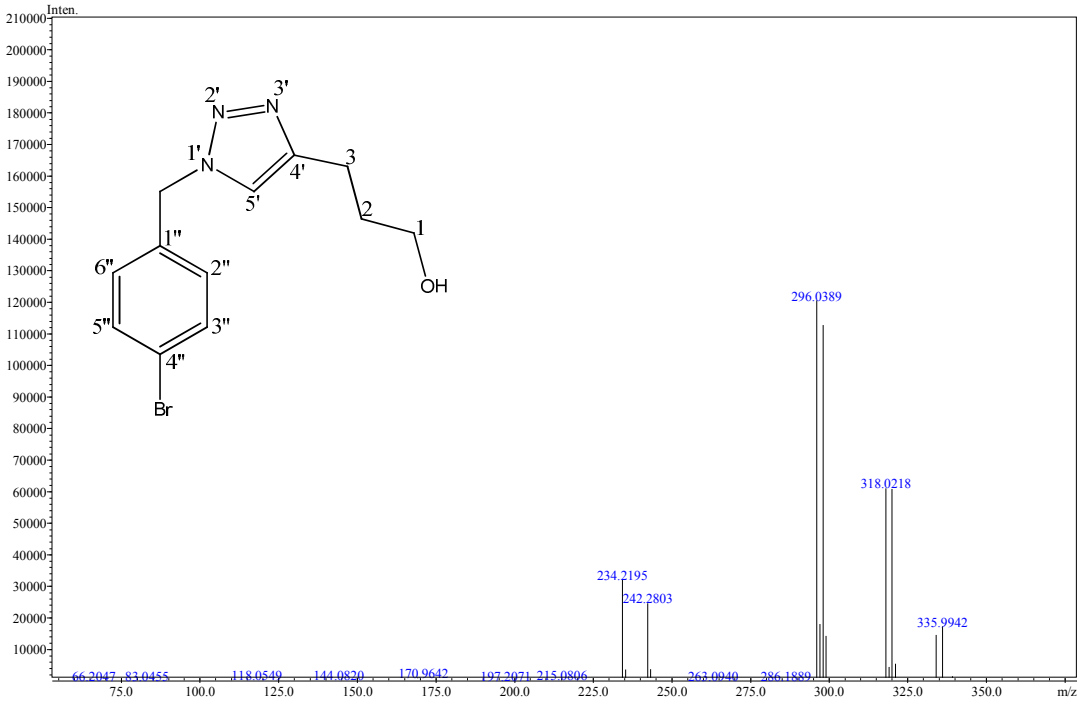


Figura 99: Espectro de Massas de **4d**.

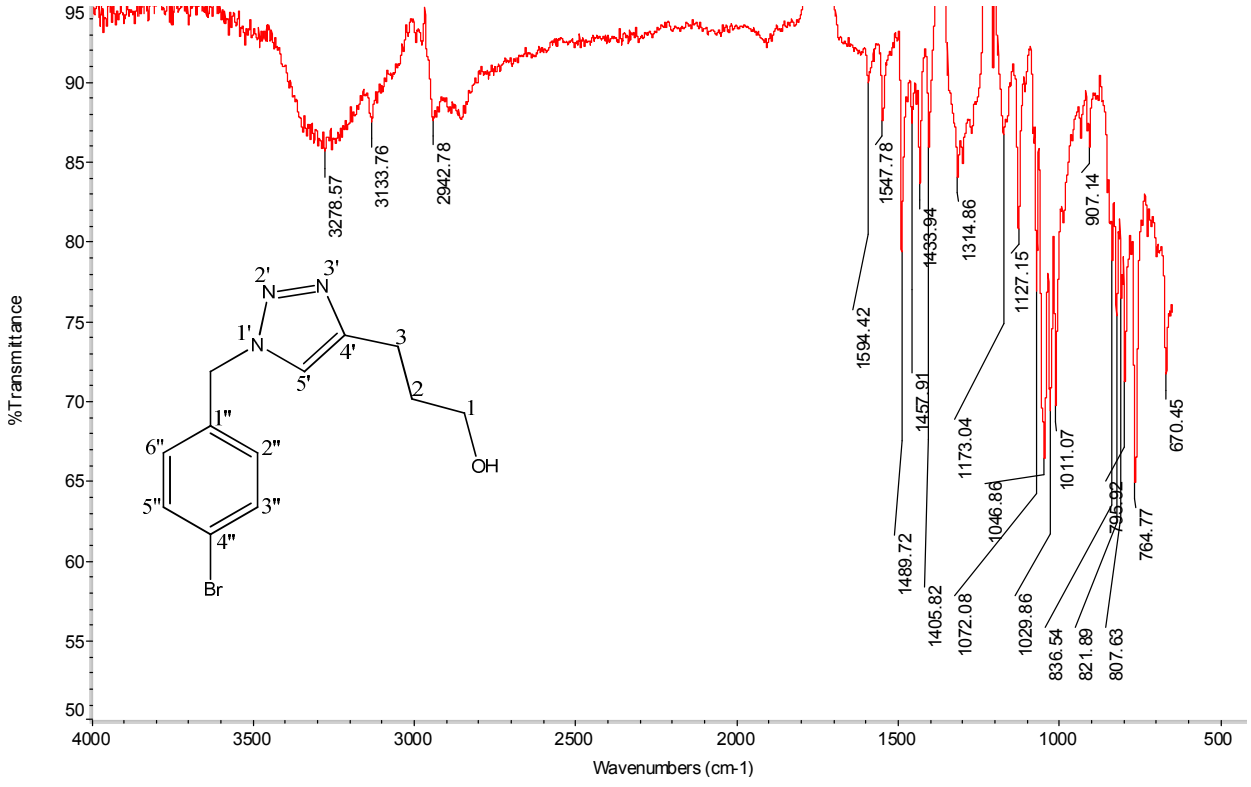


Figura 100: Espectro na região do IV de **4d** (ATR).

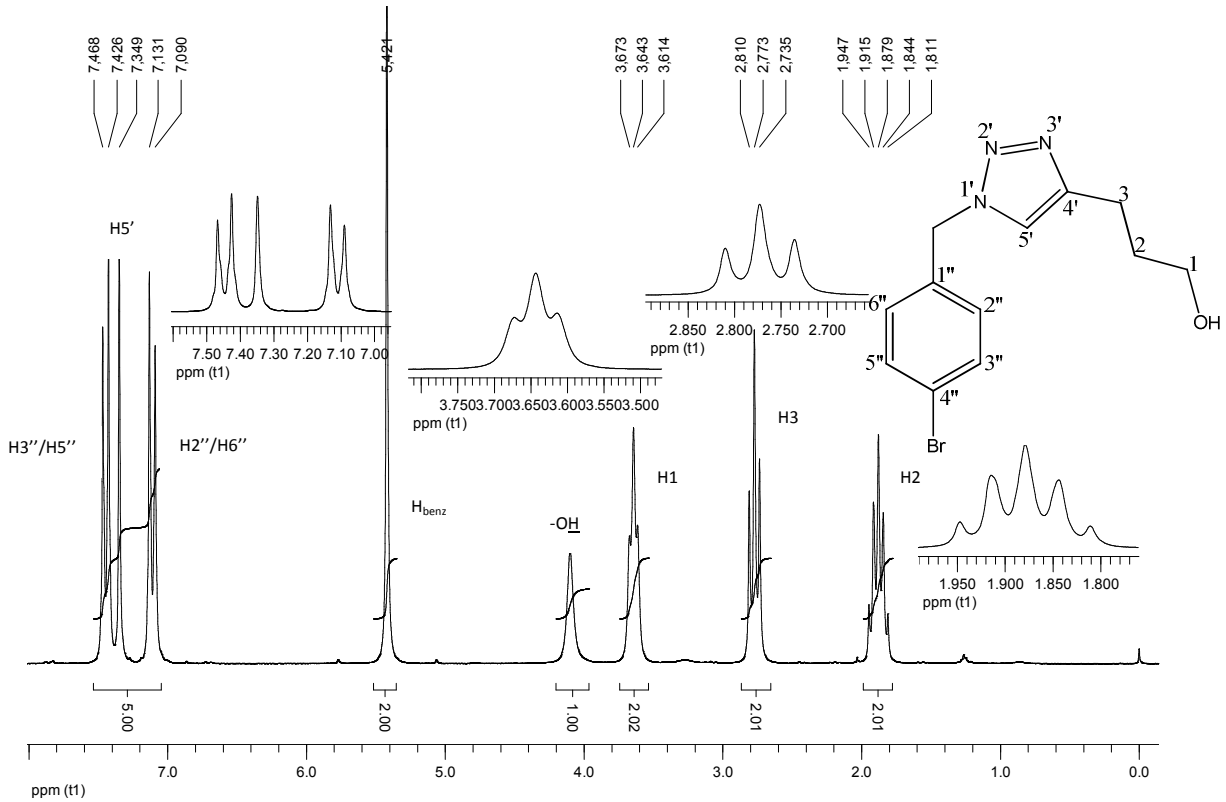


Figura 101: Espectro de RMN de ^{1}H de **4d** (200 MHz, $CDCl_3$).

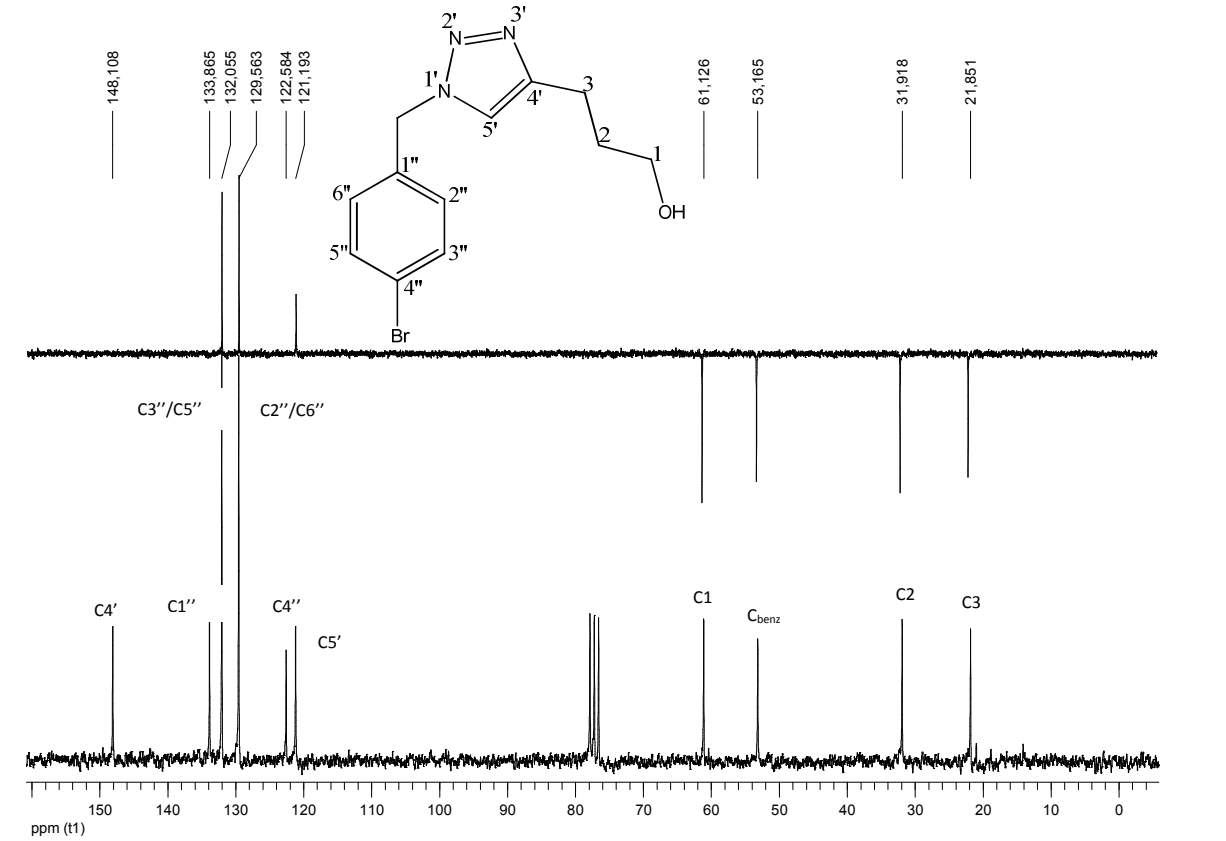


Figura 102: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4d** (50 MHz, $CDCl_3$).

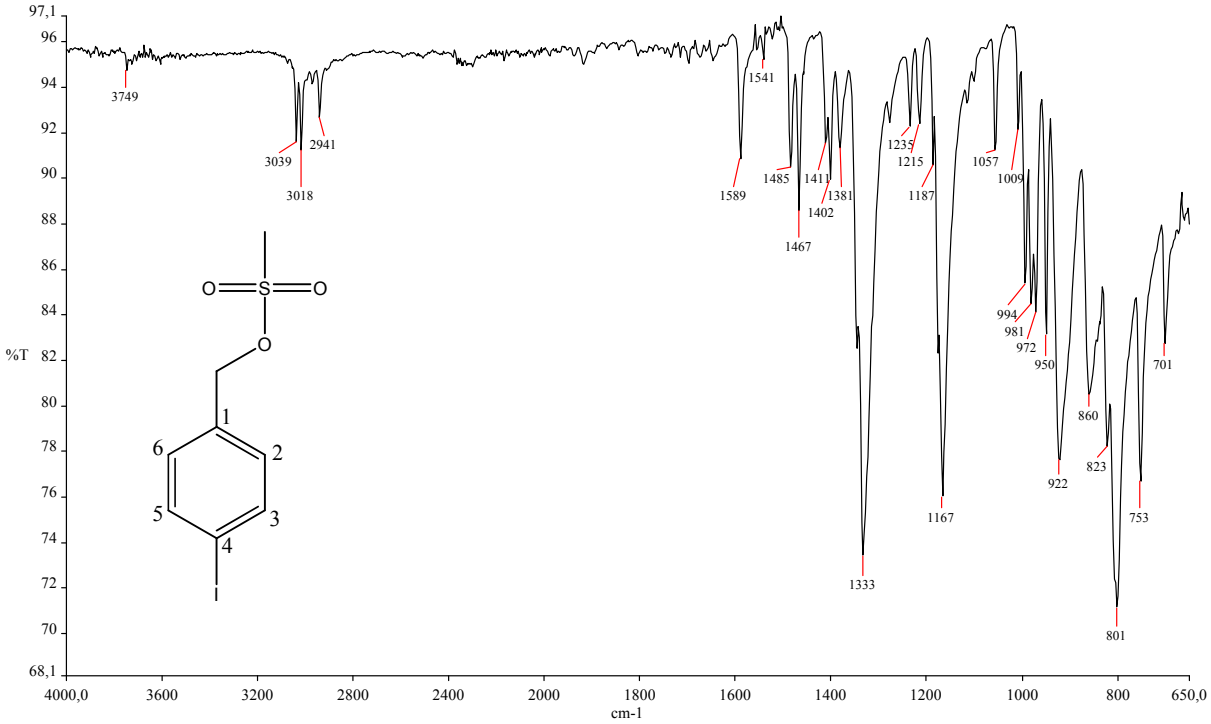


Figura 103: Espectro na região do IV de **2e** (ATR).

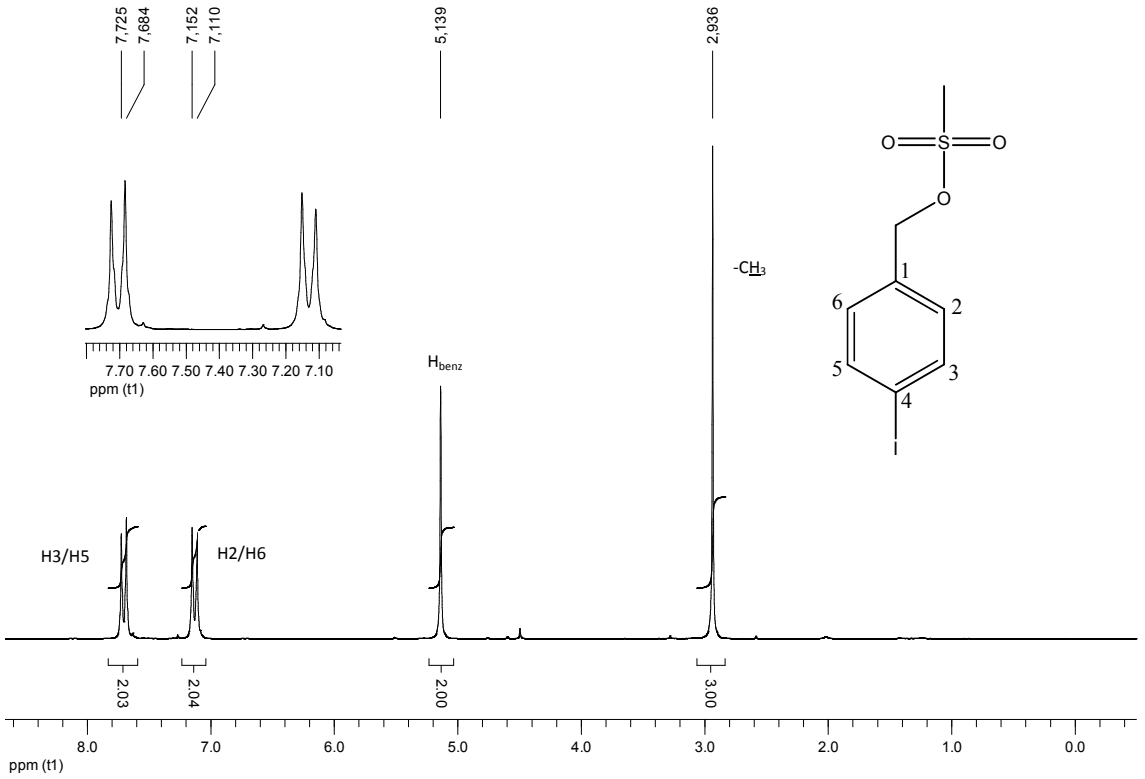


Figura 104: Espectro de RMN de ^{1}H de **2e** (200 MHz, $CDCl_3$).

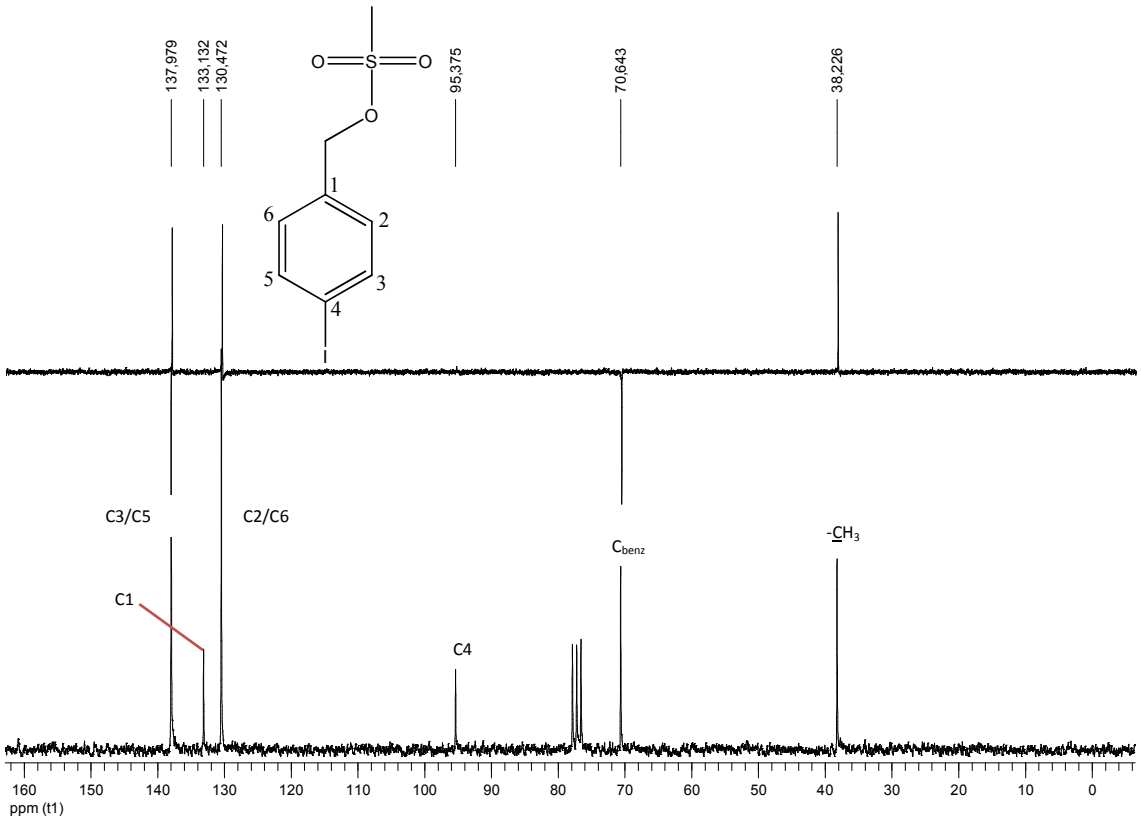


Figura 105: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2e** (50 MHz, $CDCl_3$).

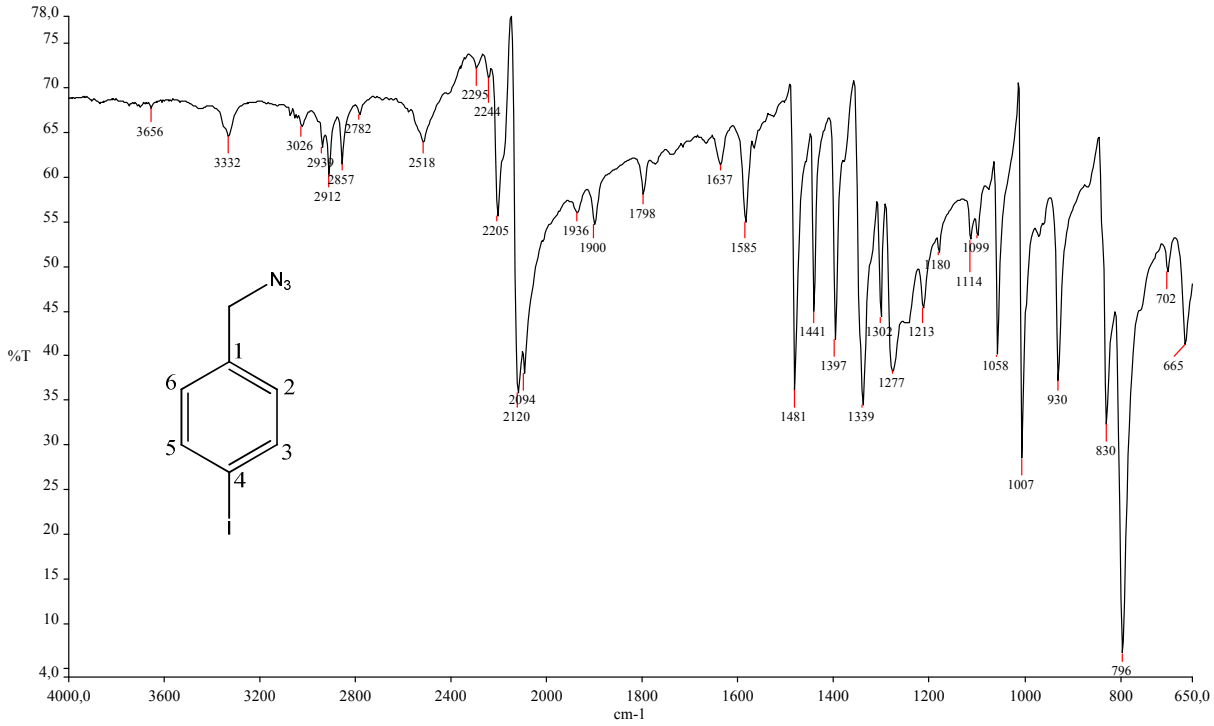


Figura 106: Espectro na região do IV de **3e** (ATR).

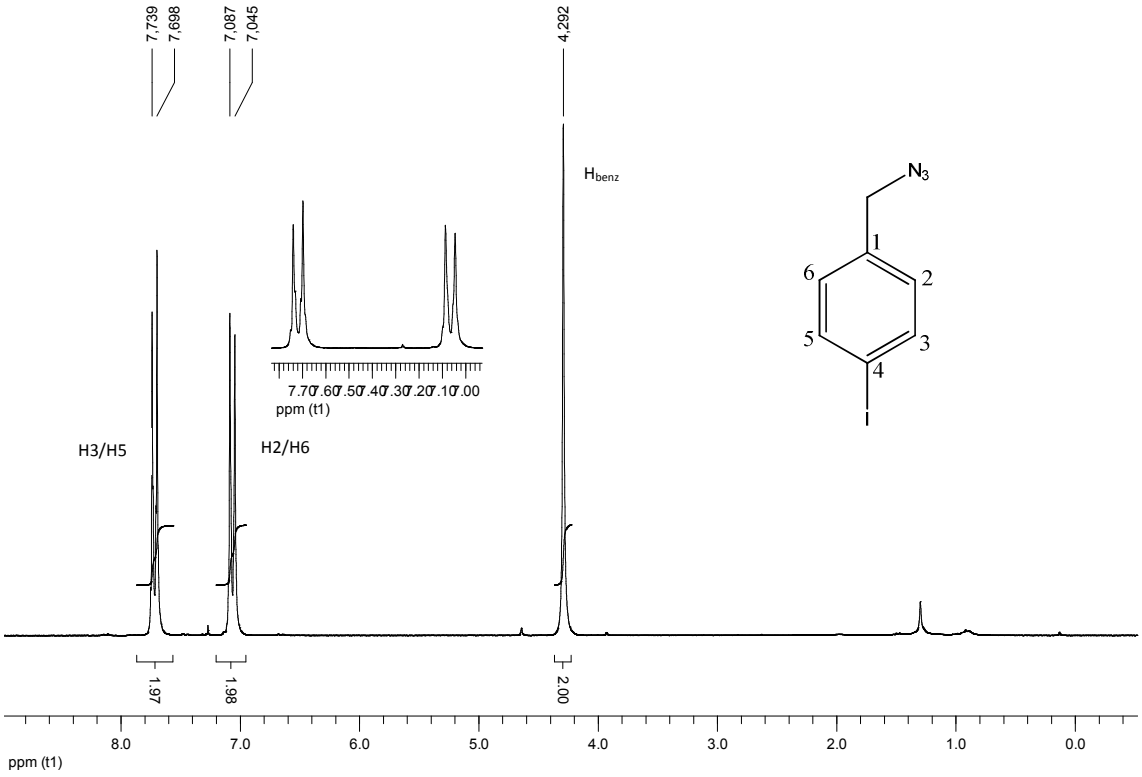


Figura 107: Espectro de RMN de ^{1}H de **3e** (200 MHz, $CDCl_3$).

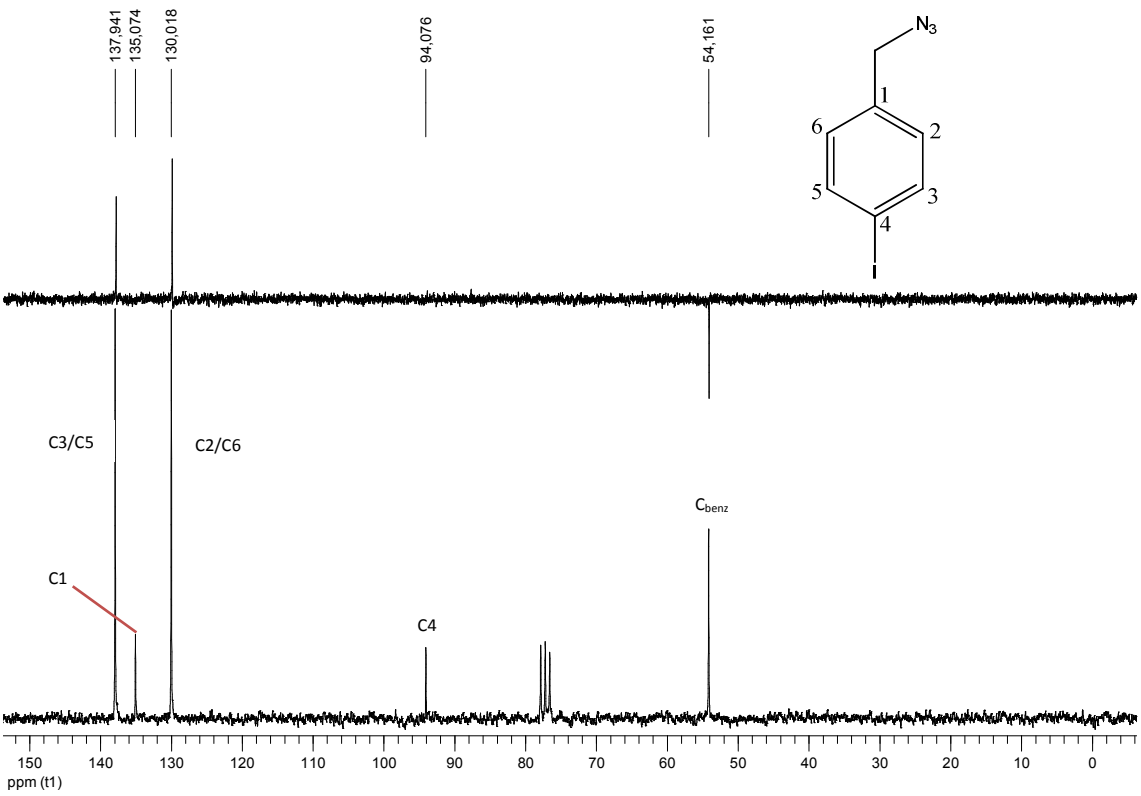


Figura 108: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3e** (50 MHz, $CDCl_3$).

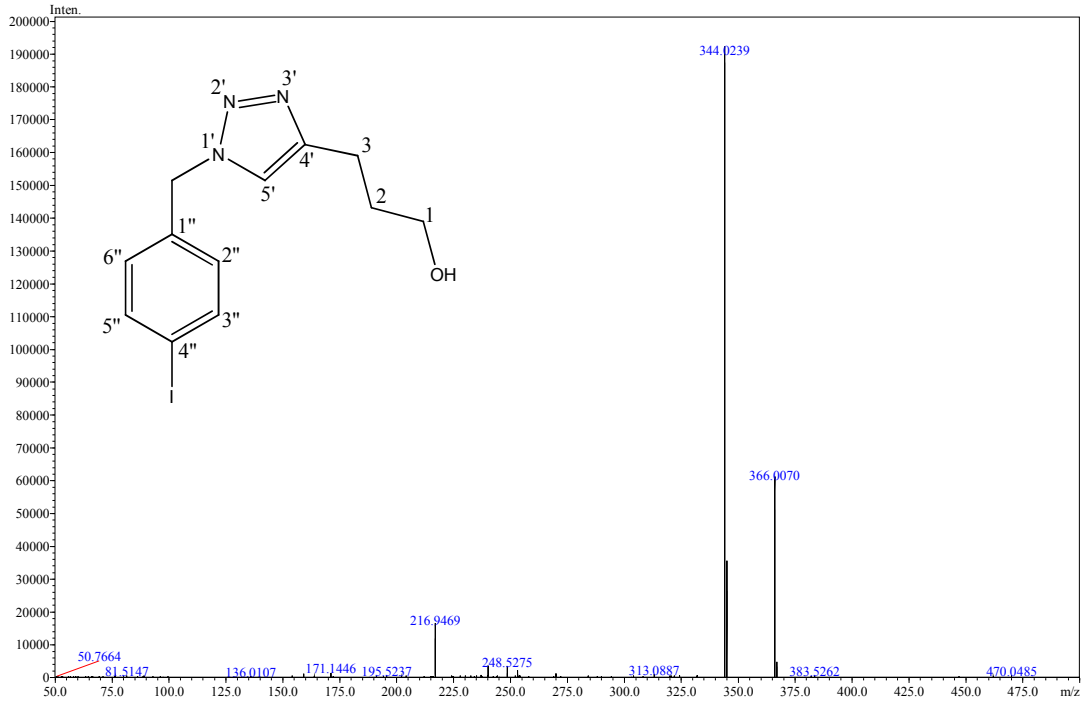


Figura 109: Espectro de Massas de **4e**.

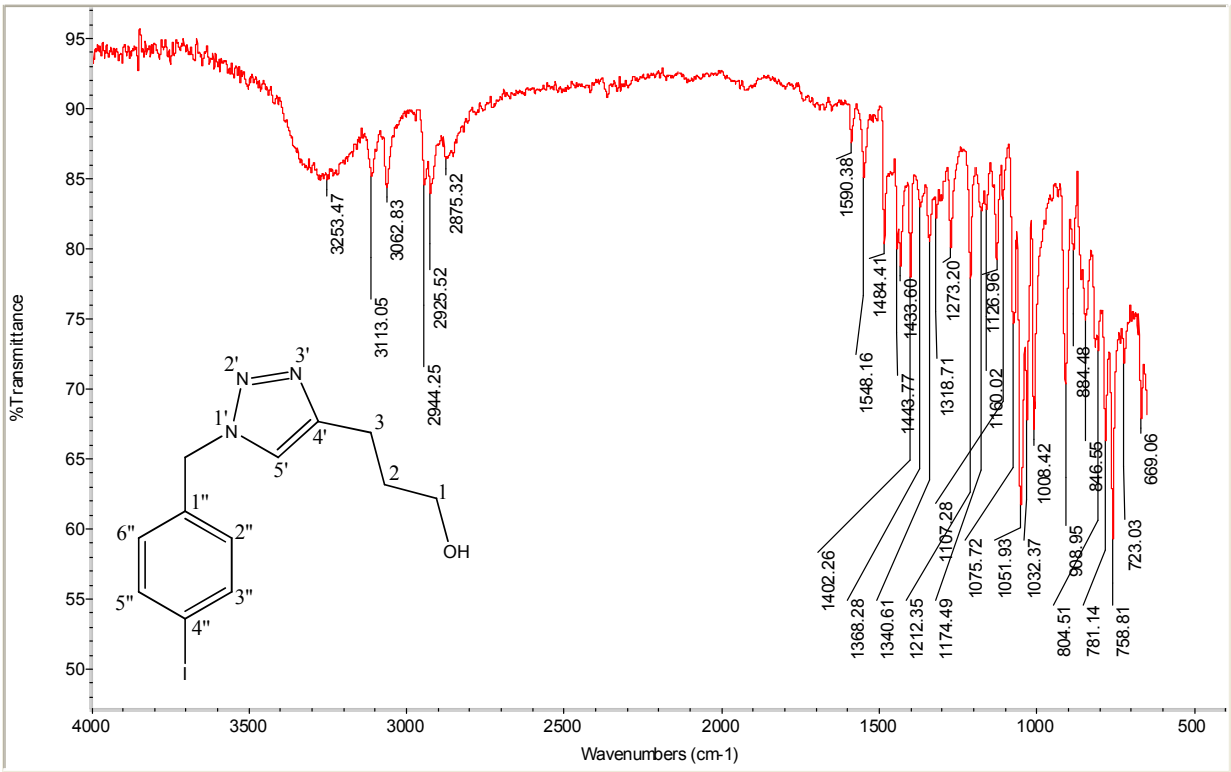


Figura 110: Espectro na região do IV de **4e** (ATR).

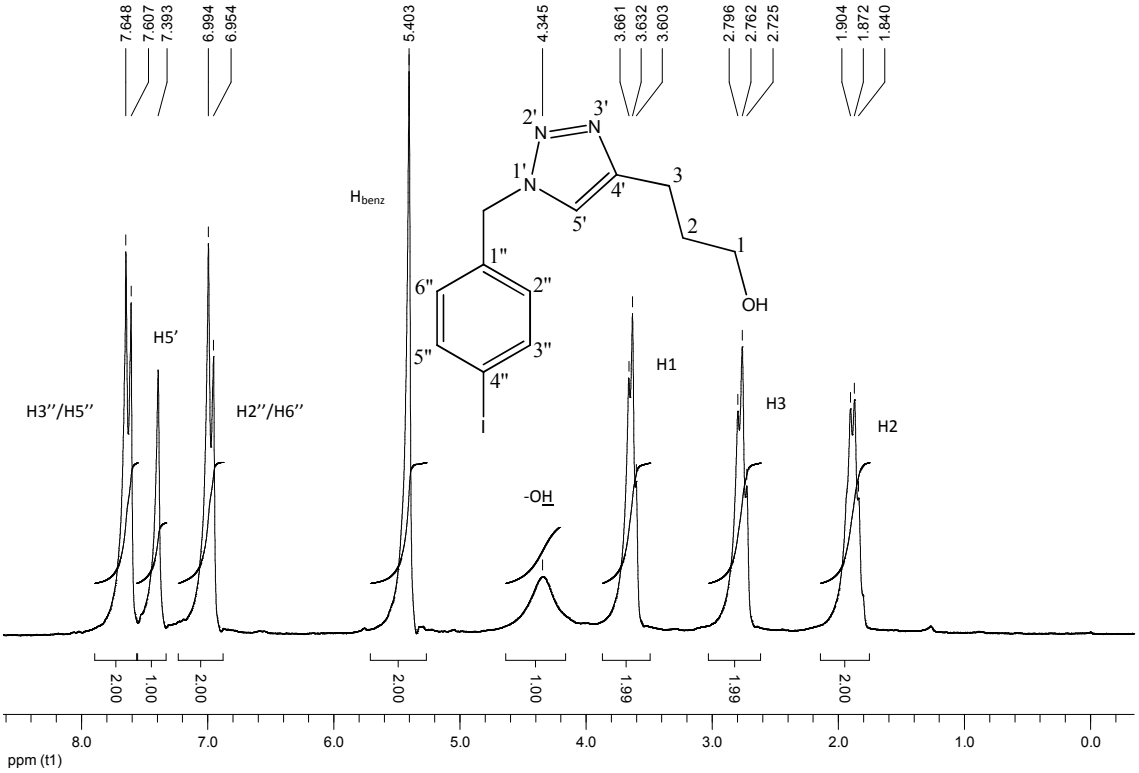


Figura 111: Espectro de RMN de ^{1}H de **4e** (200 MHz, $CDCl_3$).

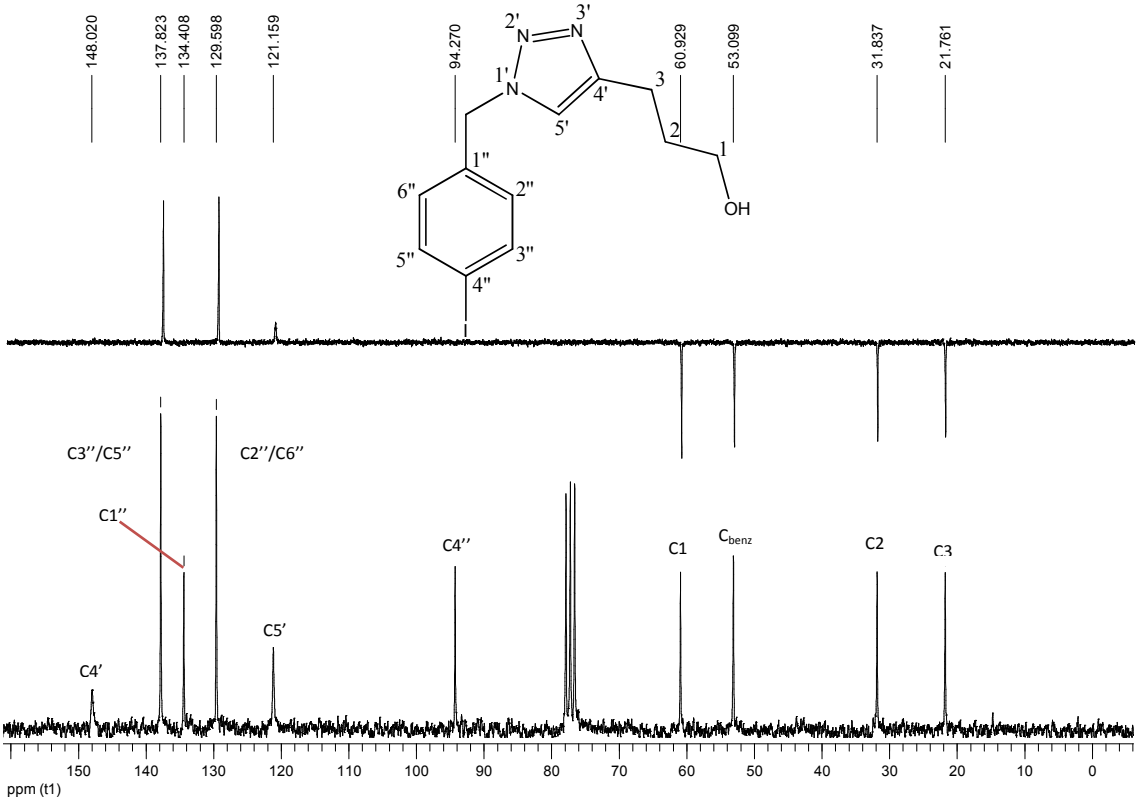


Figura 112: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4e** (50 MHz, $CDCl_3$).

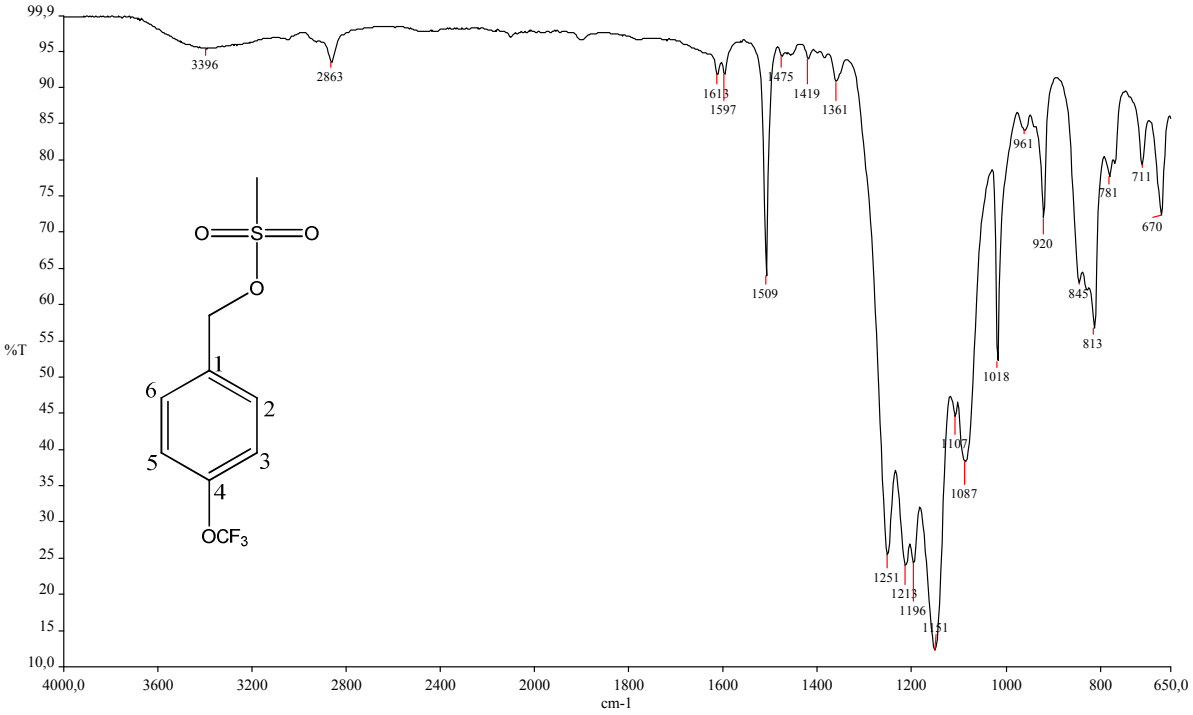


Figura 113: Espectro na região do IV de **2f** (ATR).

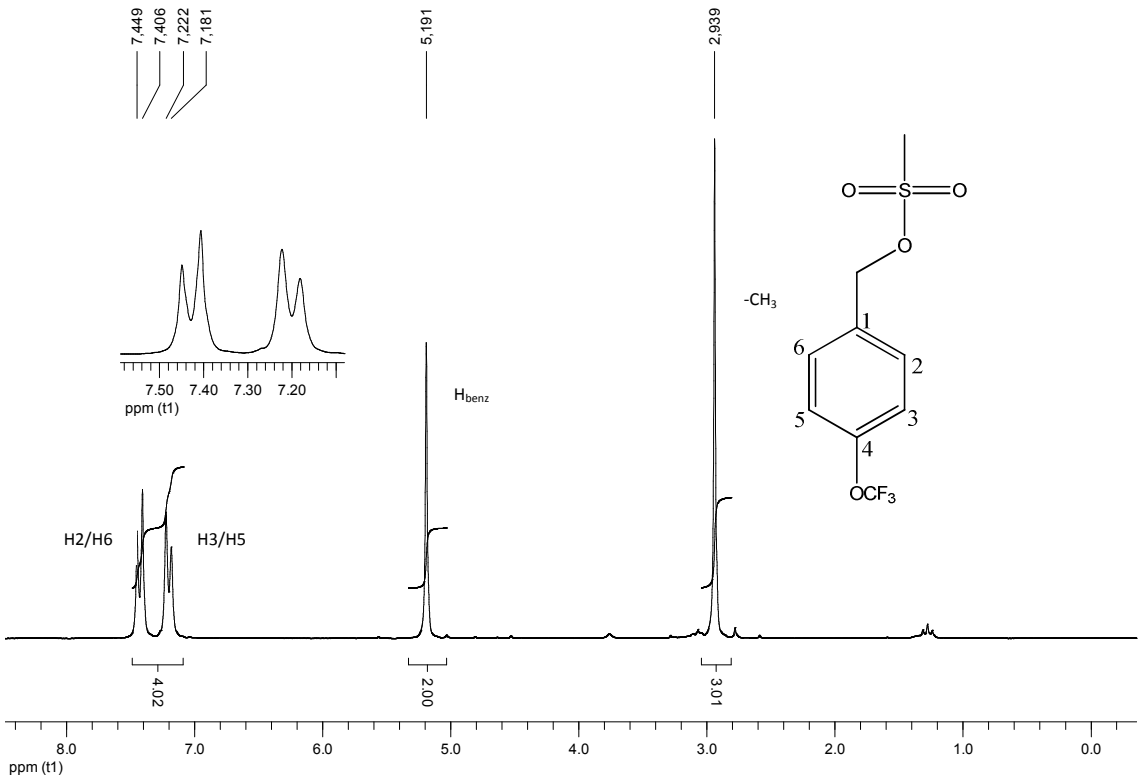


Figura 114: Espectro de RMN de ^{1}H de **2f** (200 MHz, $CDCl_3$).

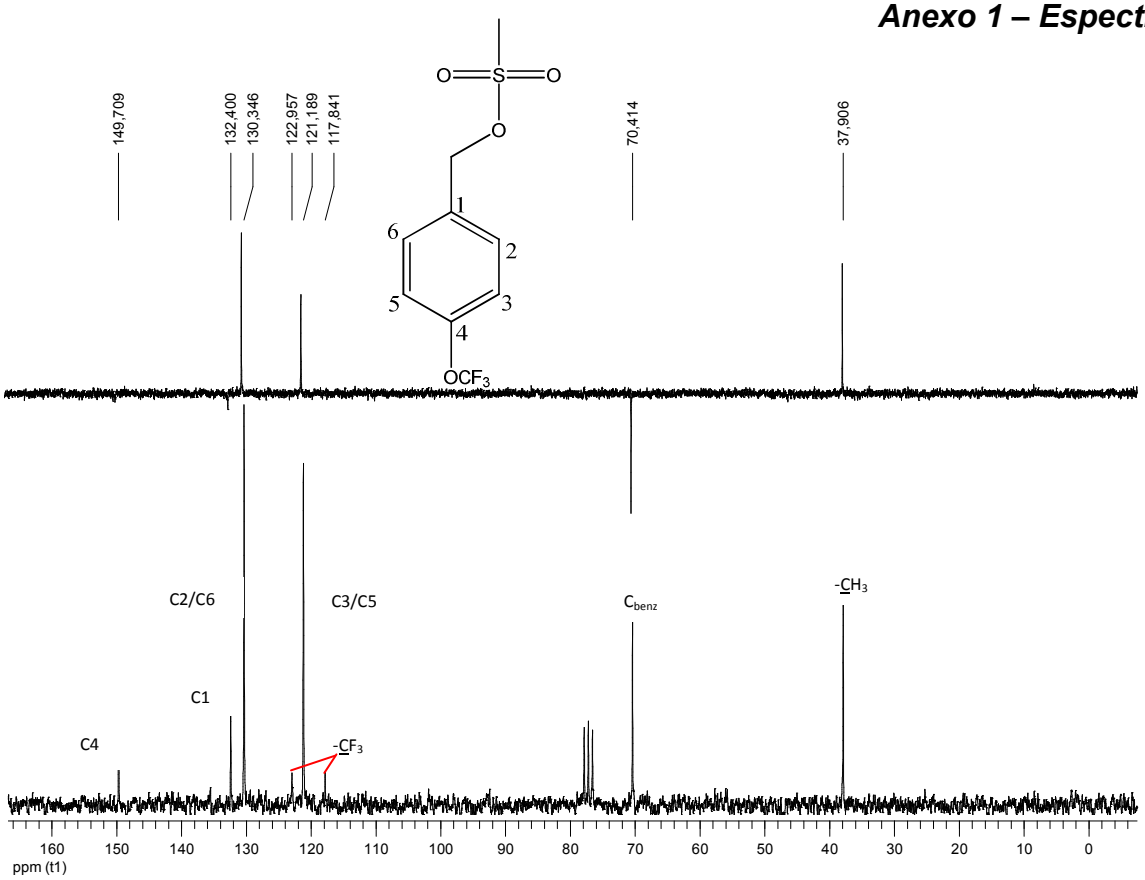


Figura 115: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2f** (50 MHz, $CDCl_3$).

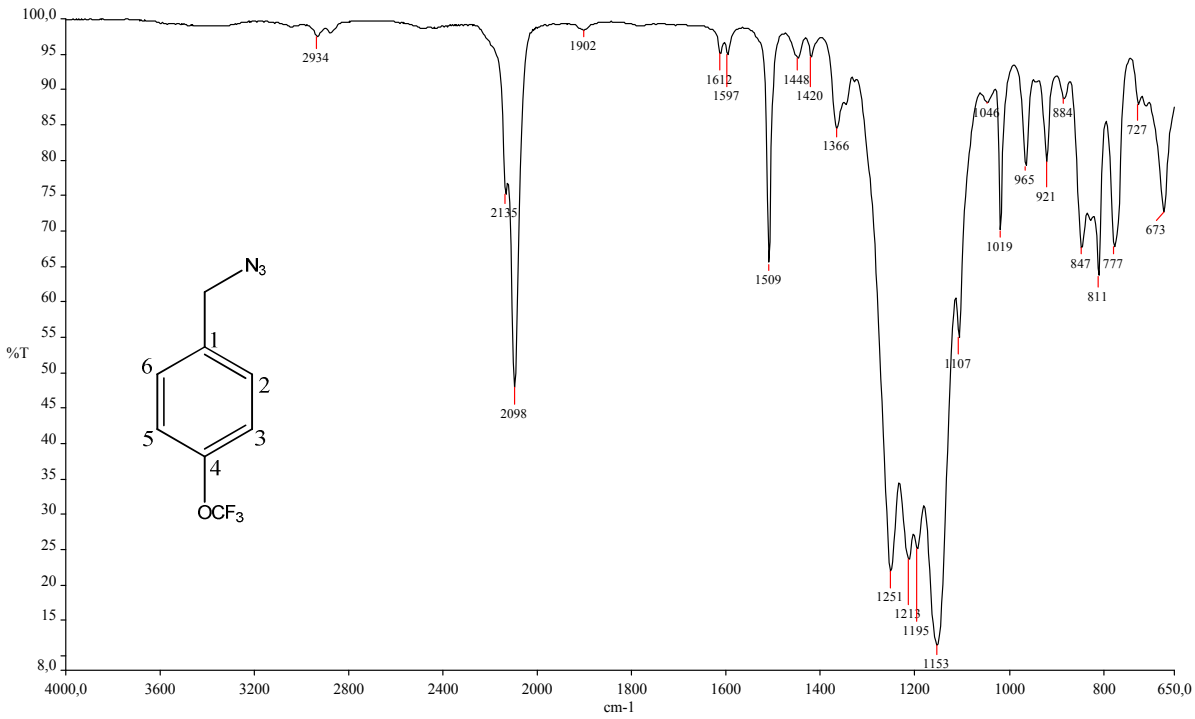


Figura 116: Espectro na região do IV de **3f** (ATR).

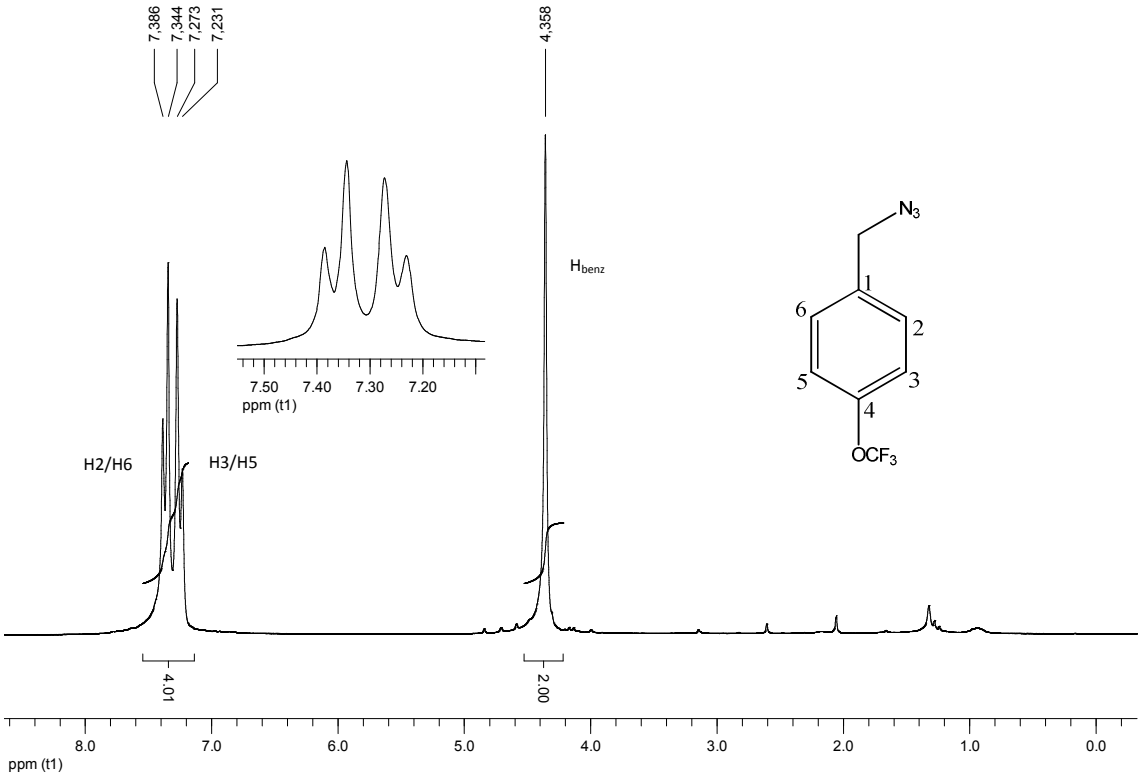


Figura 117: Espectro de RMN de ^{1}H de **3f** (200 MHz, $CDCl_3$).

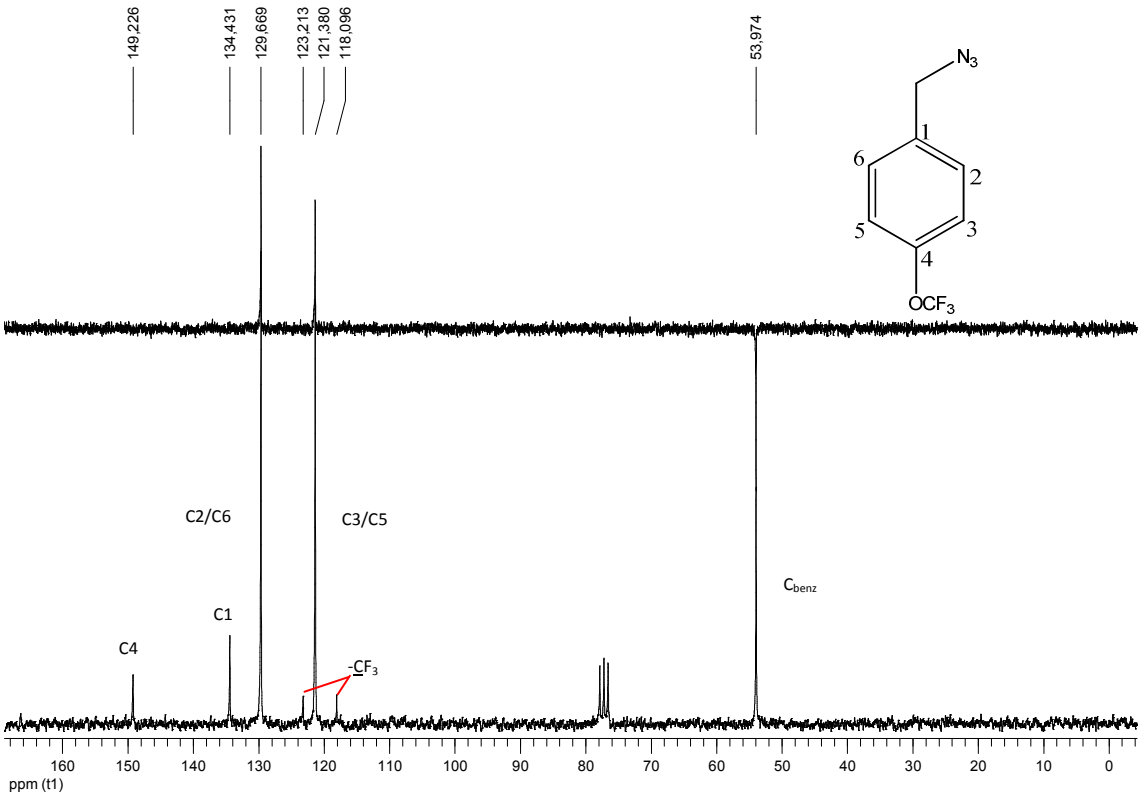


Figura 118: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3f** (50 MHz, $CDCl_3$).

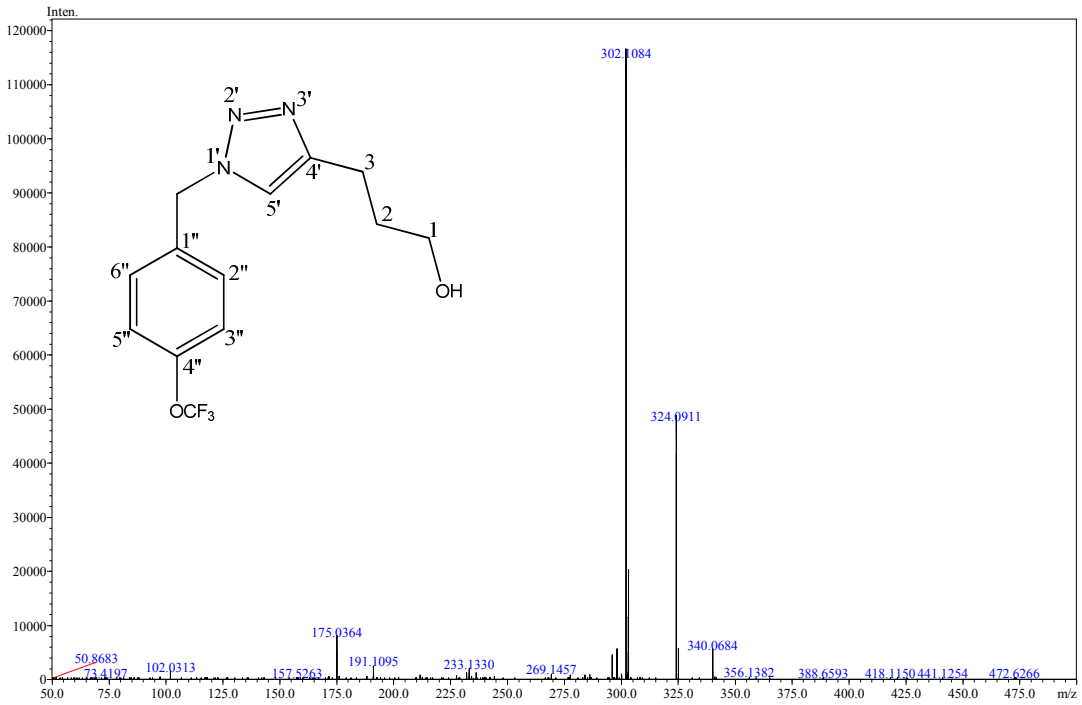


Figura 119: Espectro de Massas de **4f**.

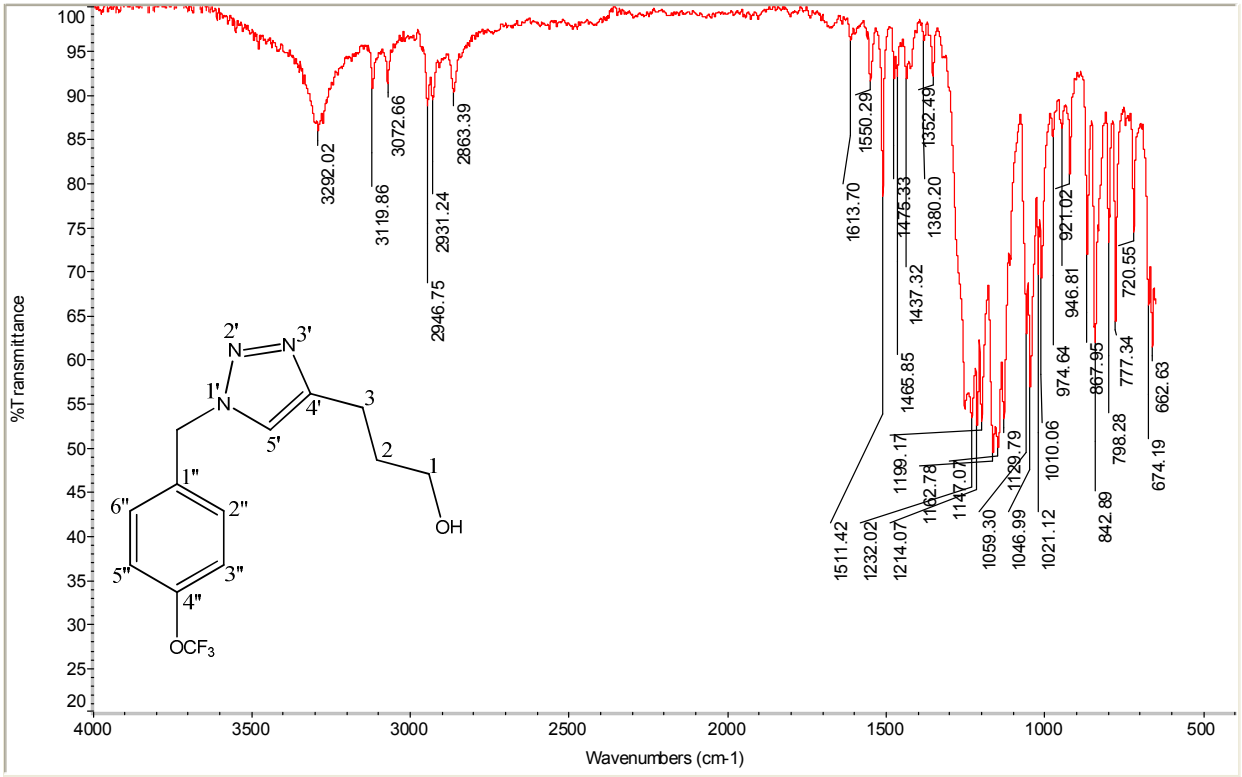


Figura 120: Espectro na região do IV de **4f** (ATR).

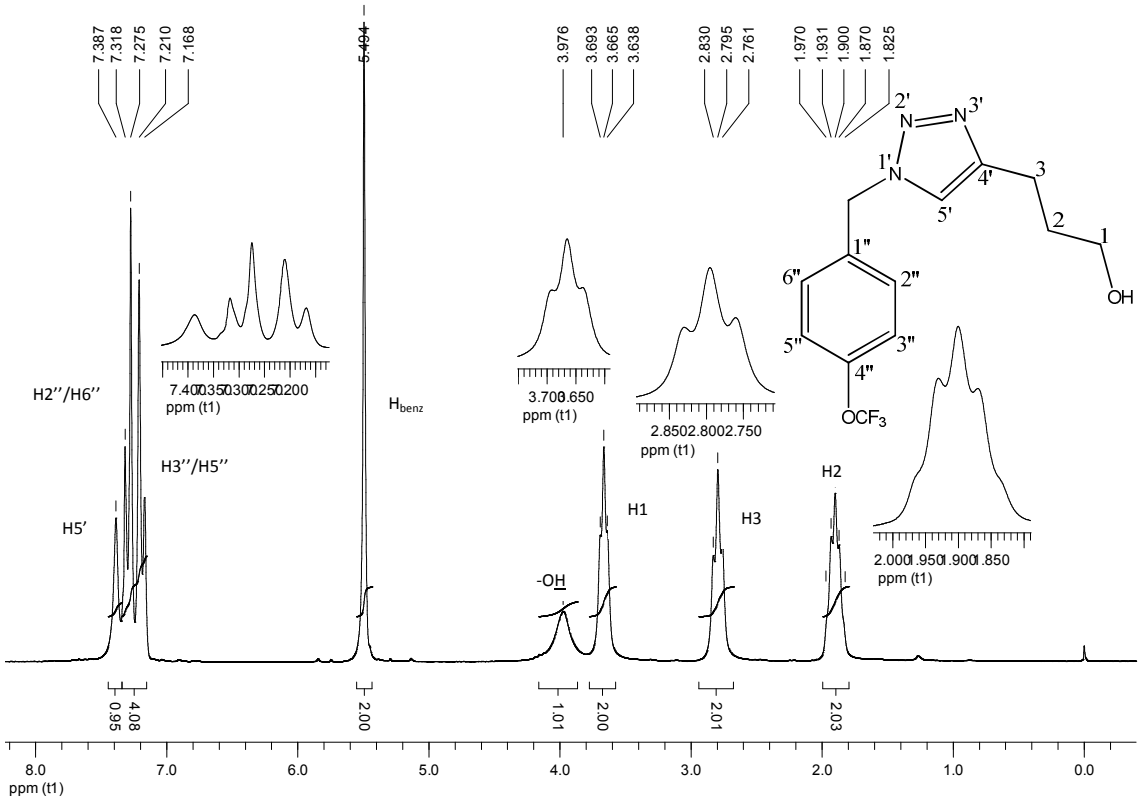


Figura 121: Espectro de RMN de ^{1}H de **4f** (200 MHz, $CDCl_3$).

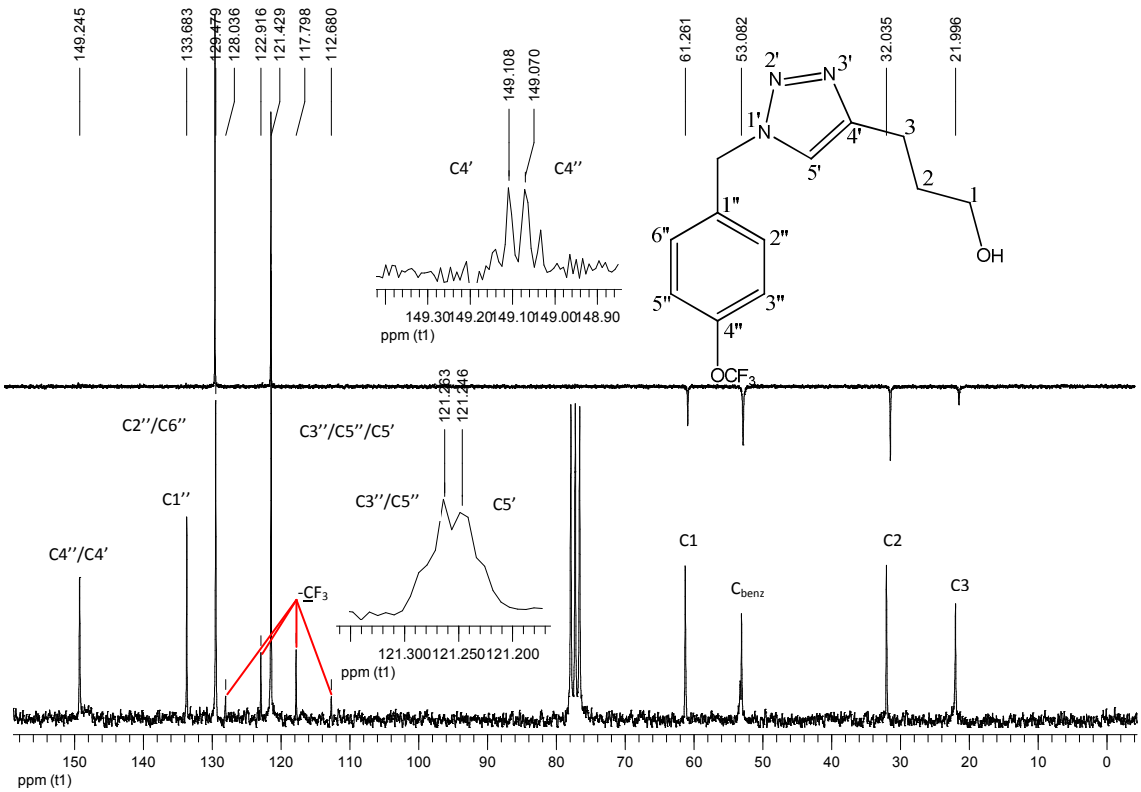


Figura 122: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4f** (50 MHz, $CDCl_3$, lb 0,01 e gb 1).

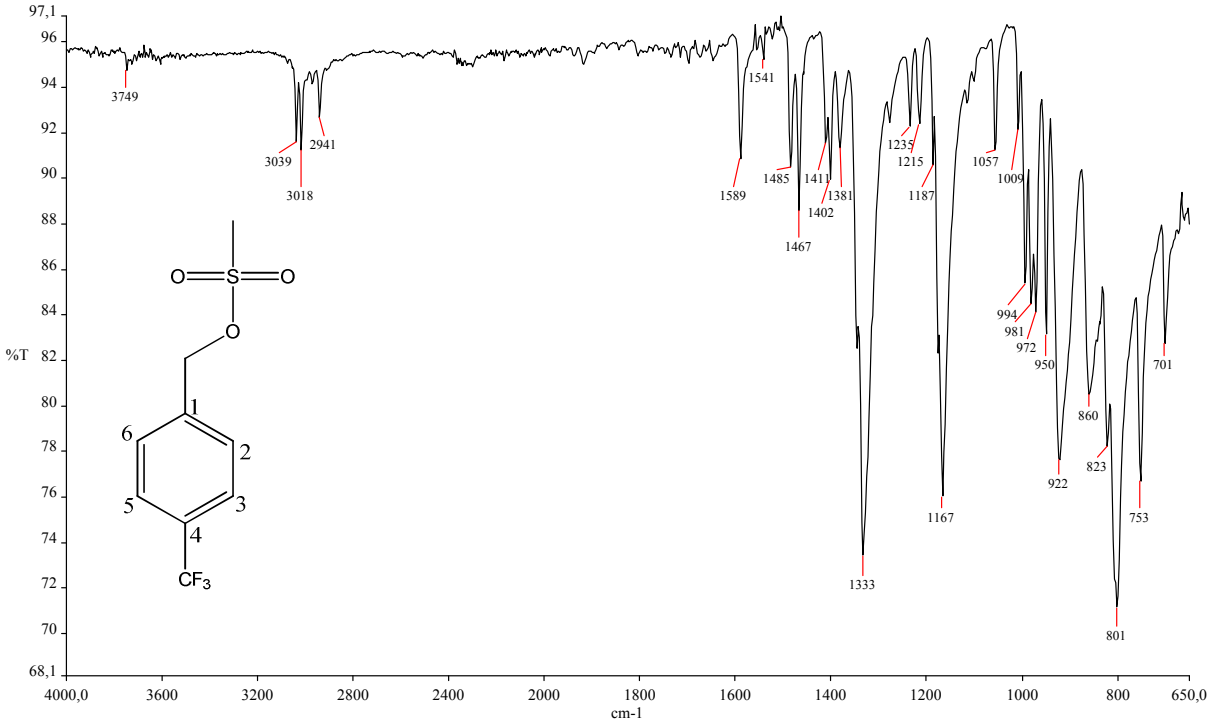


Figura 123: Espectro na região do IV de **2g** (ATR).

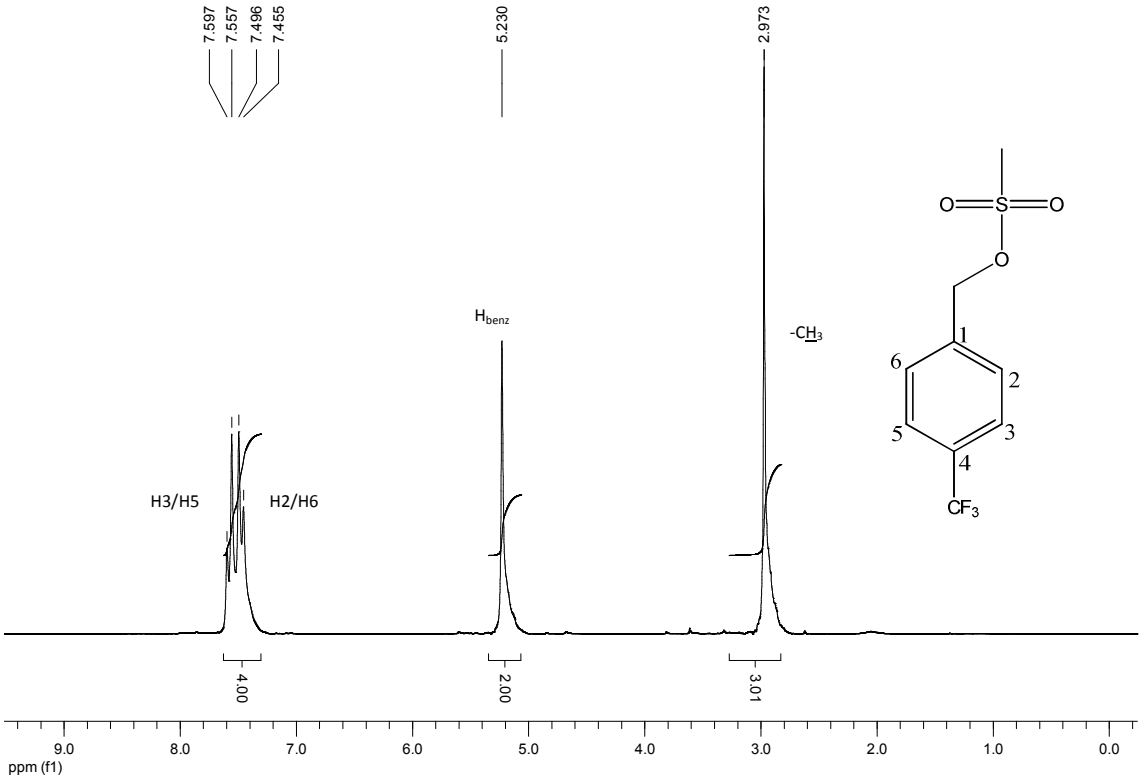


Figura 124: Espectro de RMN de ^{1}H de **2g** (200 MHz, $CDCl_3$).

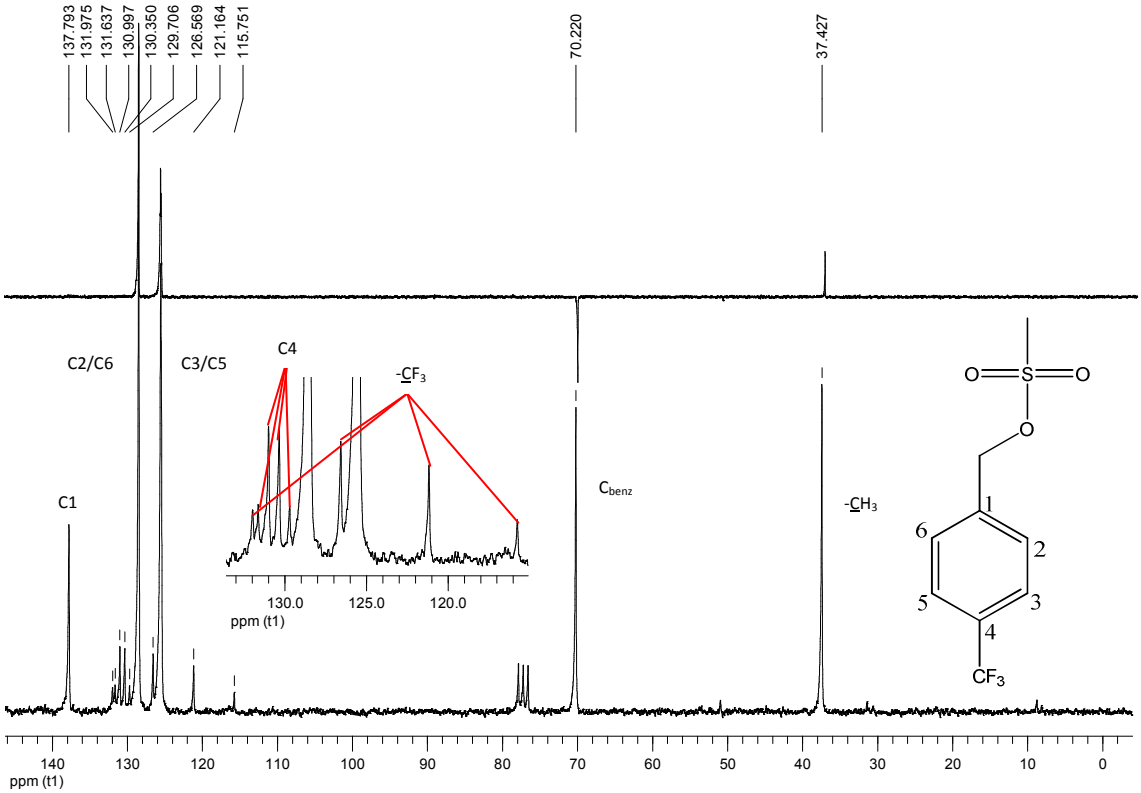


Figura 125: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2g** (50 MHz, $CDCl_3$).

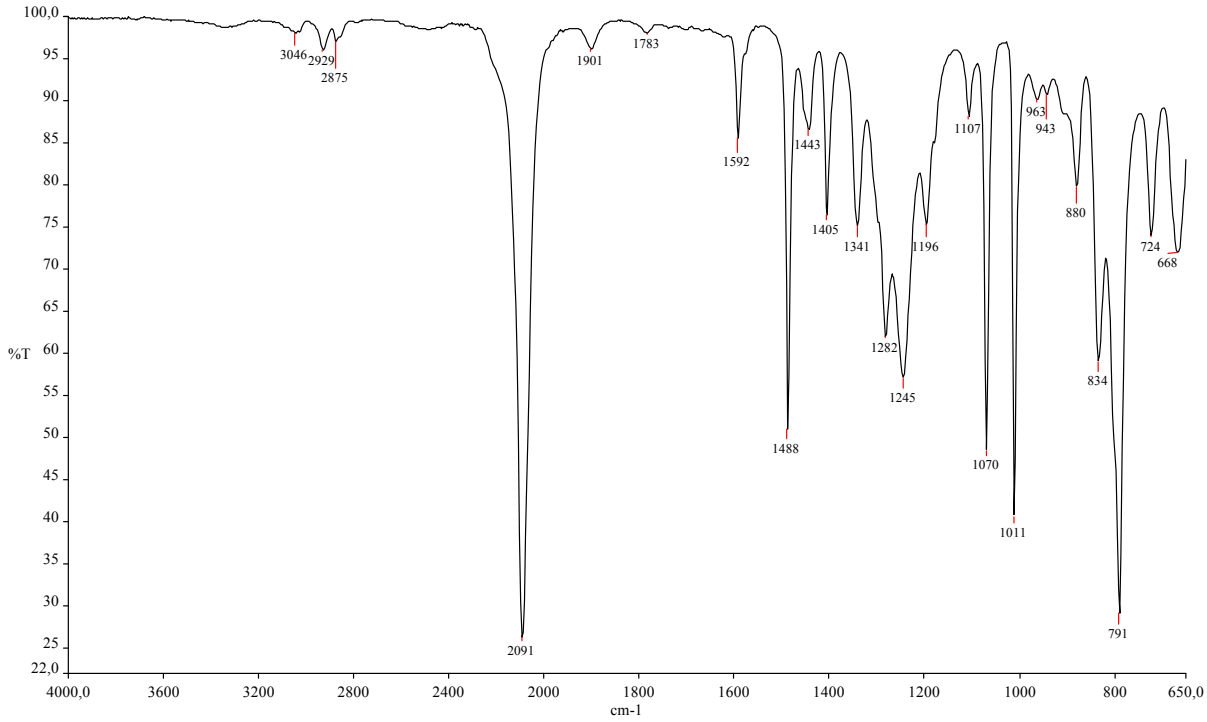


Figura 126: Espectro na região do IV de **3g** (ATR).

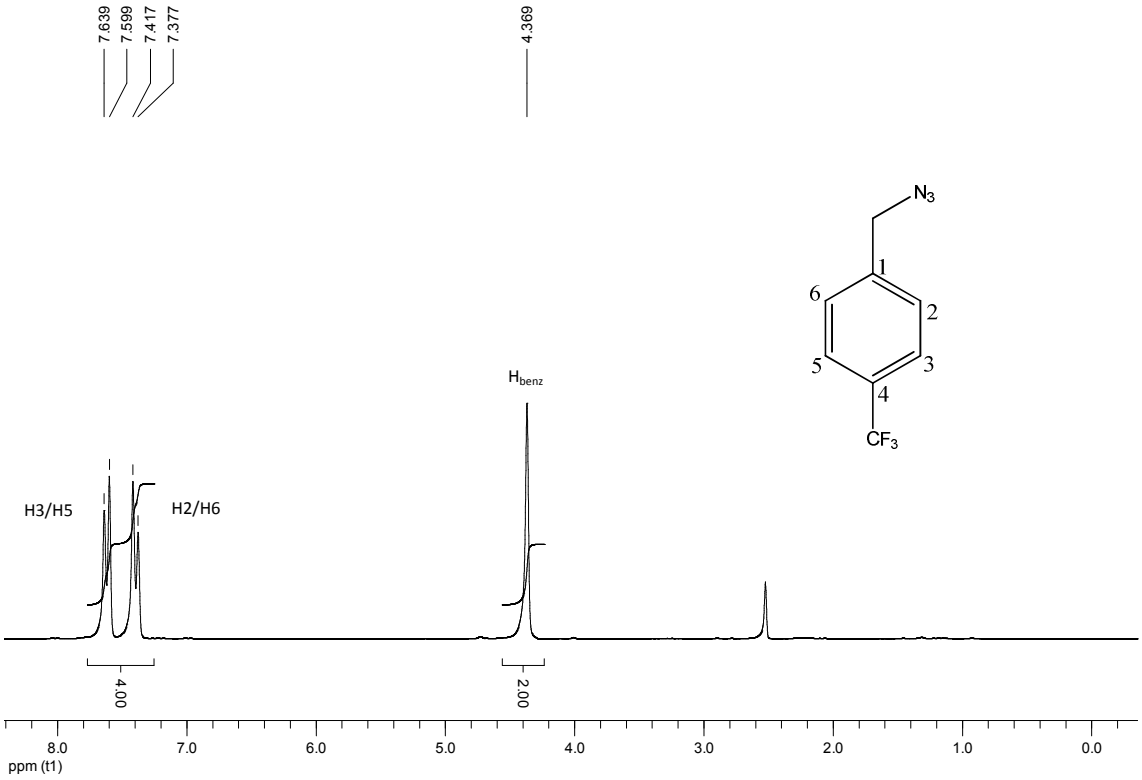


Figura 127: Espectro de RMN de ^{1}H de **3g** (200 MHz, $CDCl_3$).

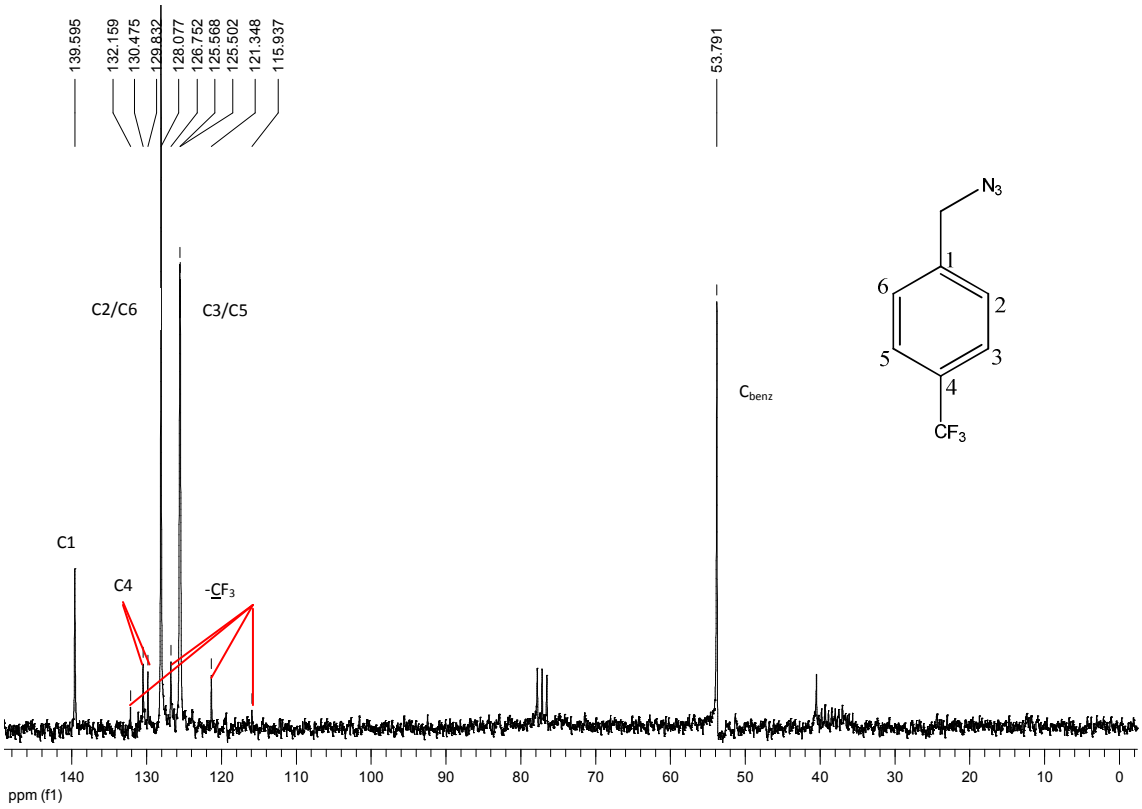


Figura 128: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3g** (50 MHz, $CDCl_3$).

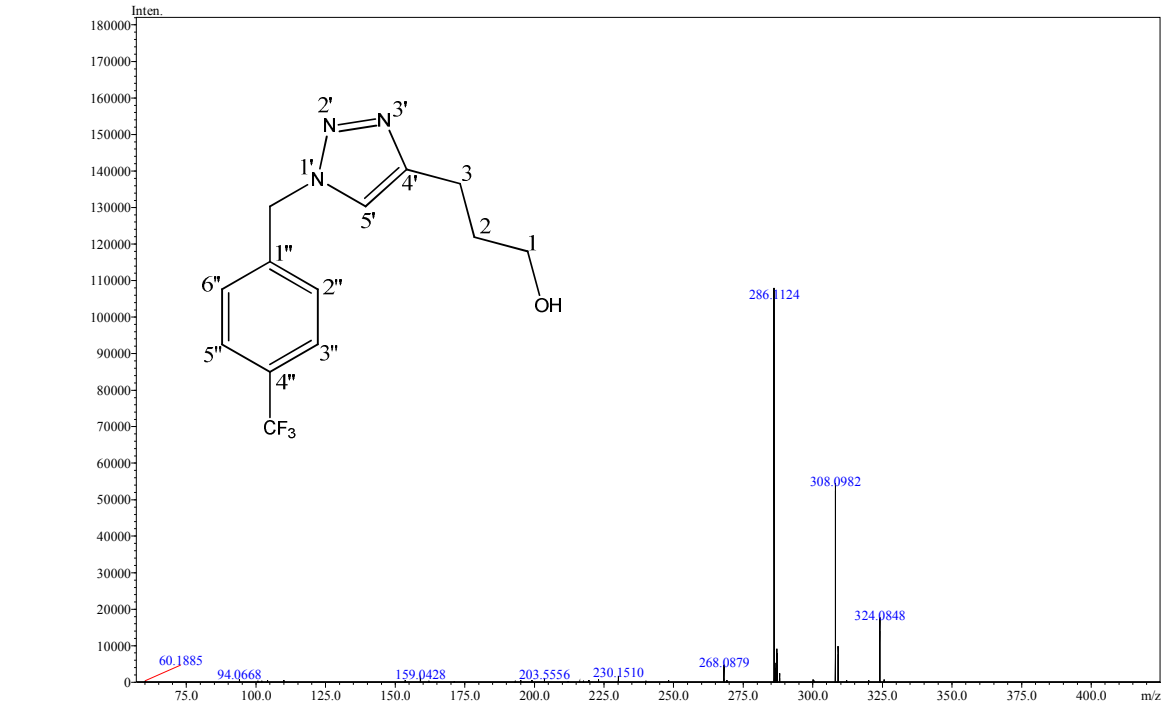


Figura 129: Espectro de Massas de **4g**.

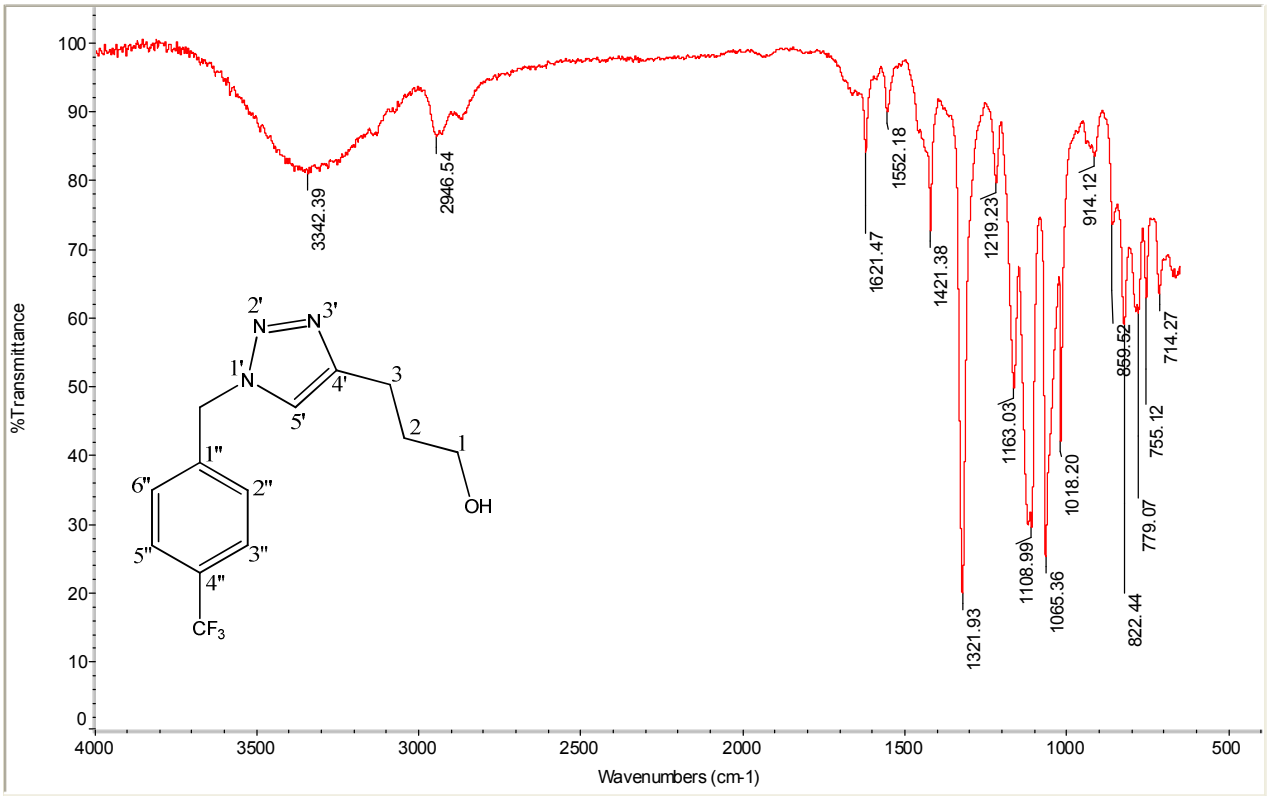


Figura 130: Espectro na região do IV de **4g** (ATR).

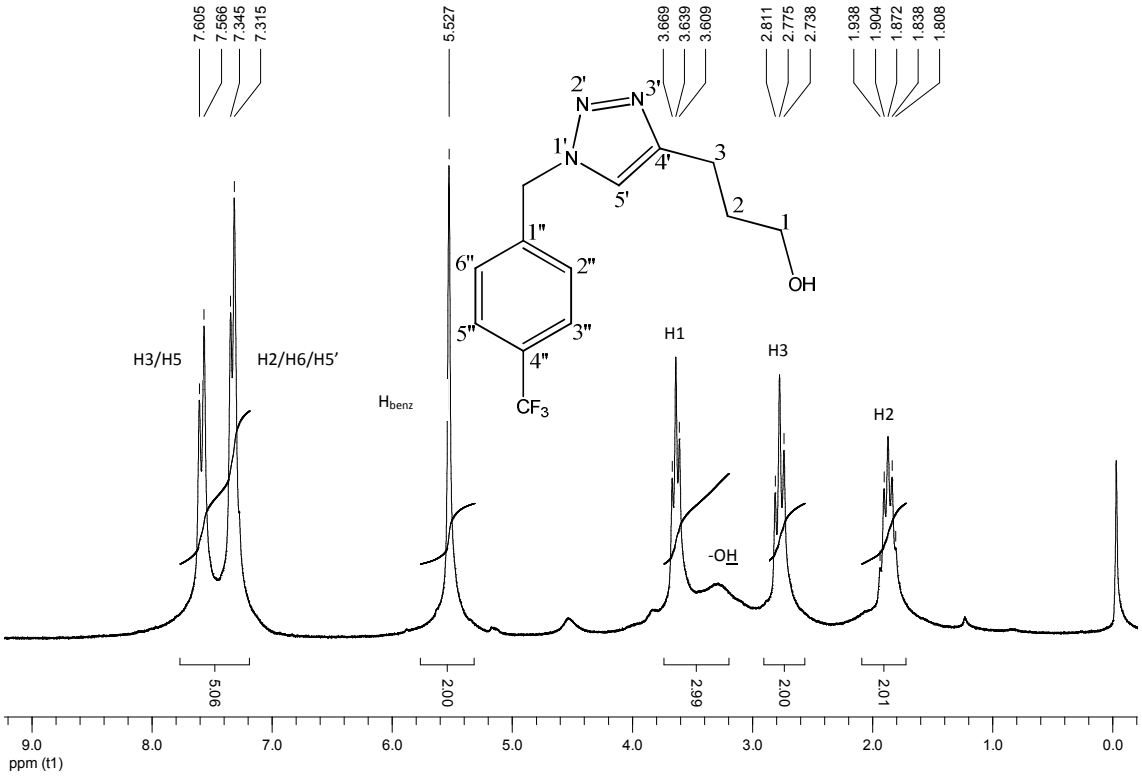


Figura 131: Espectro de RMN de ^{1}H de **4g** (200 MHz, $CDCl_3$).

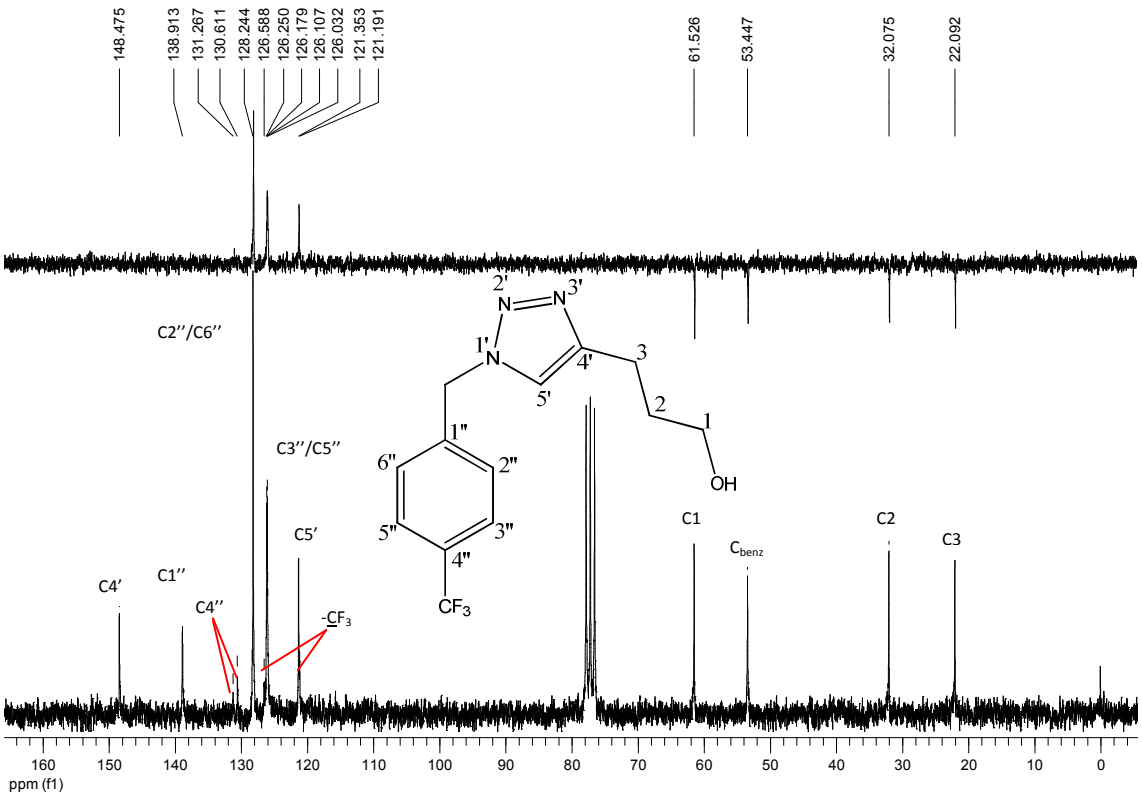


Figura 132: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4g** (50 MHz, $CDCl_3$).

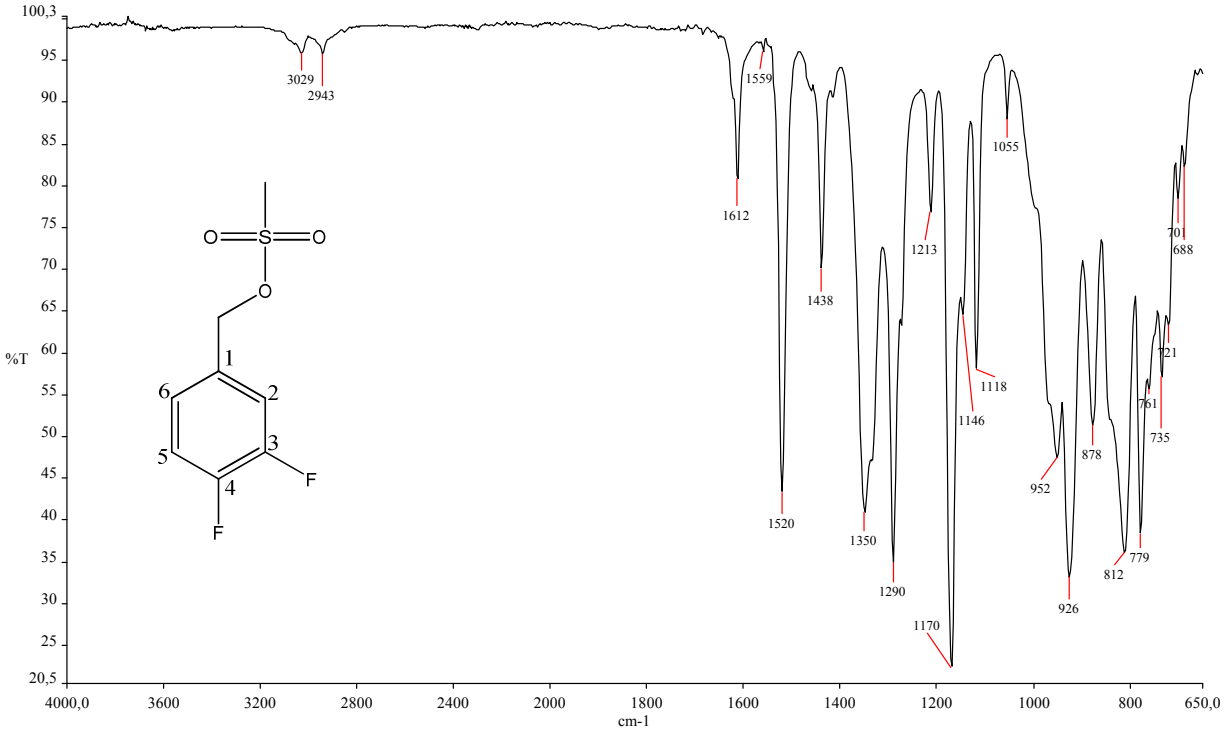


Figura 133: Espectro na região do IV de **2h** (ATR).

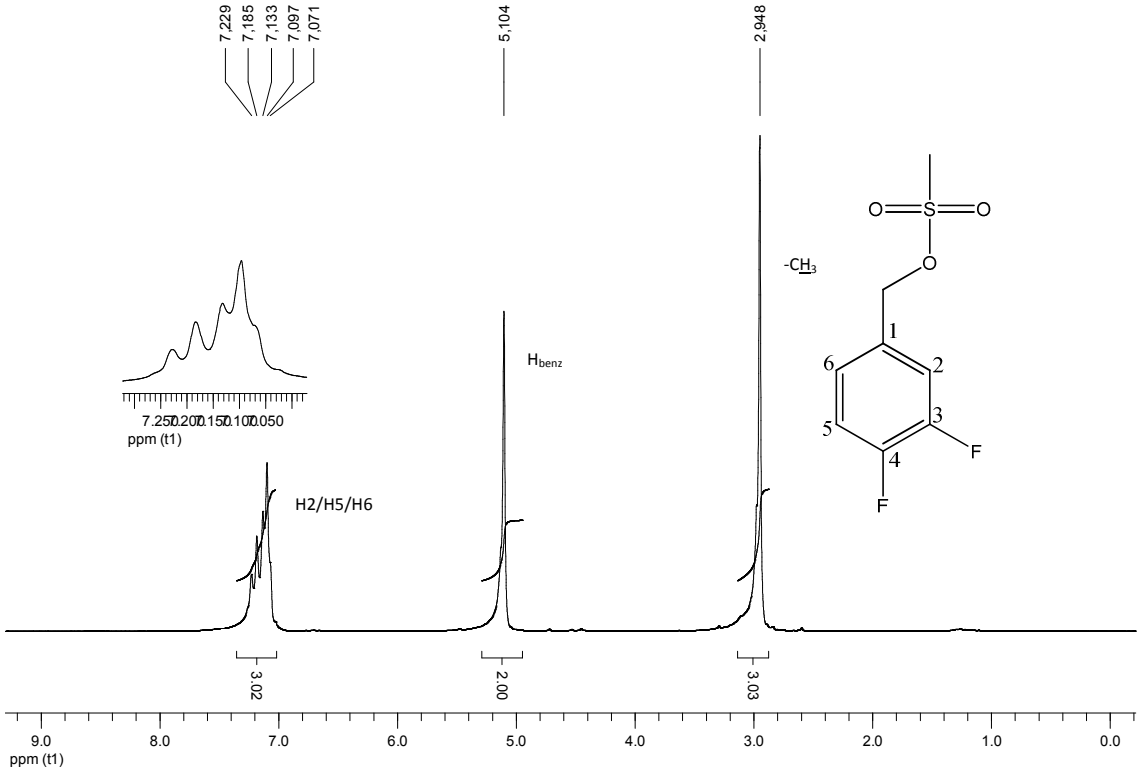


Figura 134: Espectro de RMN de ^{1}H de **2h** (200 MHz, $CDCl_3$).

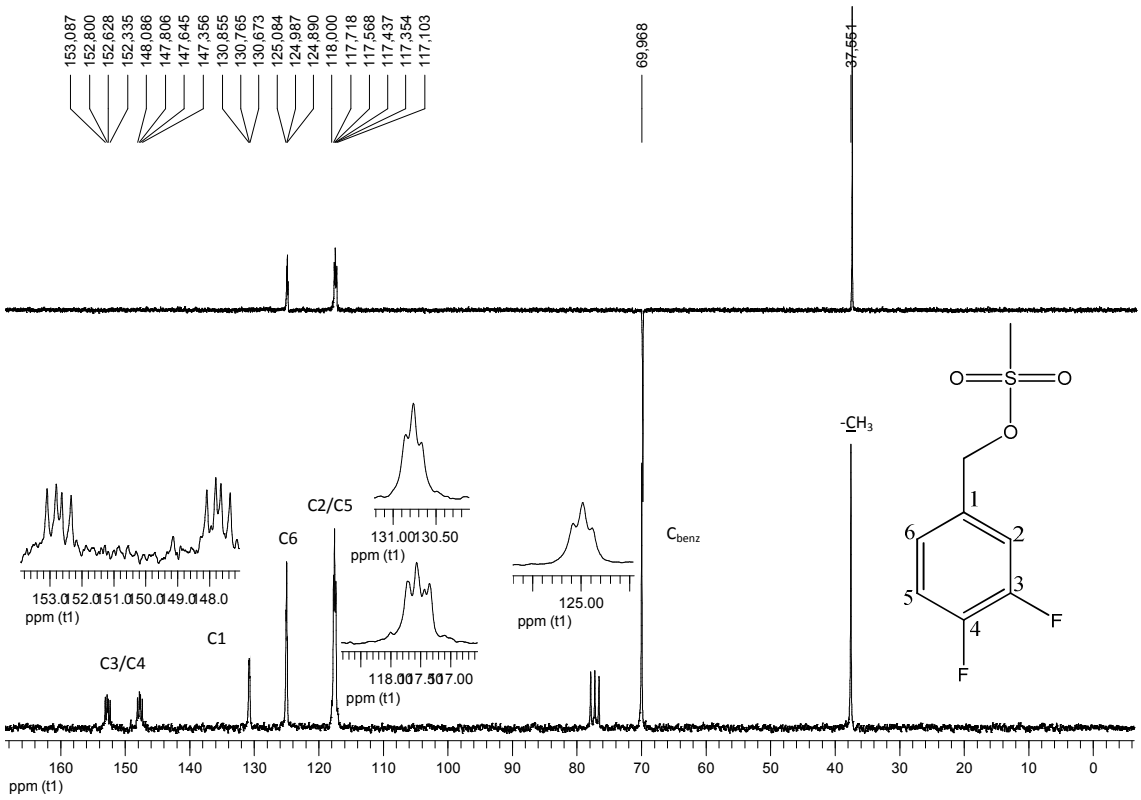


Figura 135: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2h** (50 MHz, $CDCl_3$).

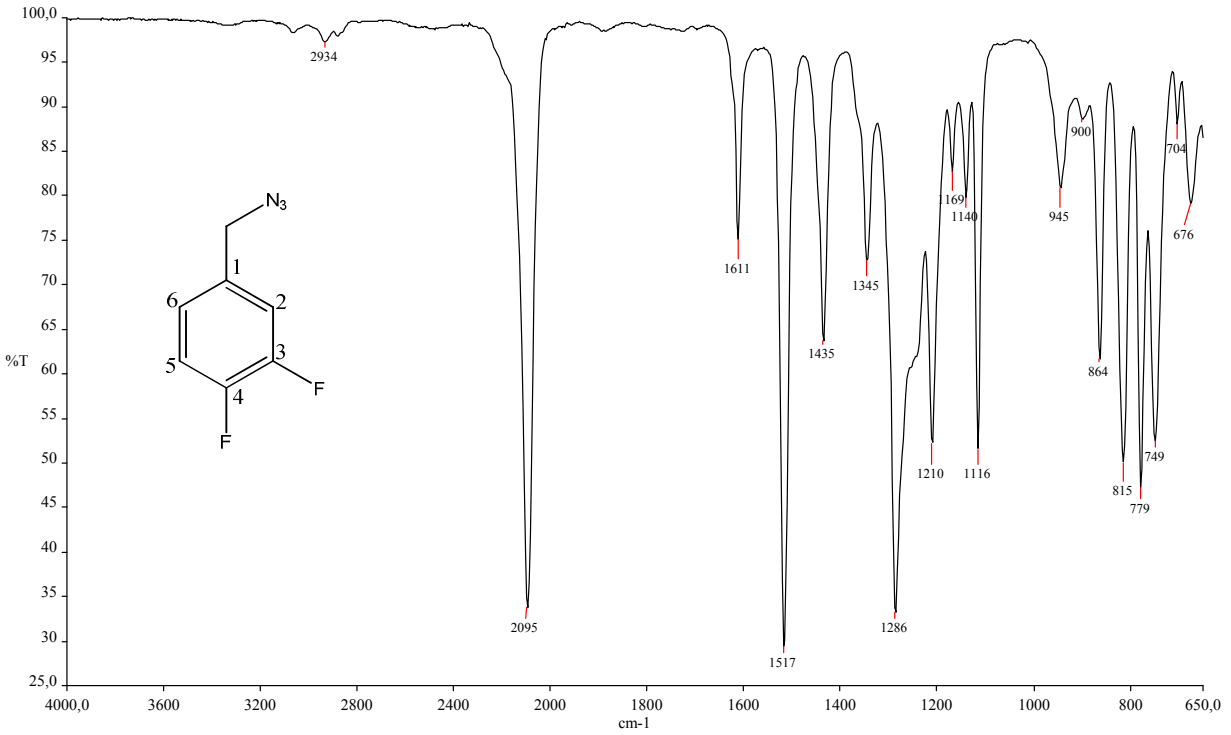


Figura 136: Espectro na região do IV de **3h** (ATR).

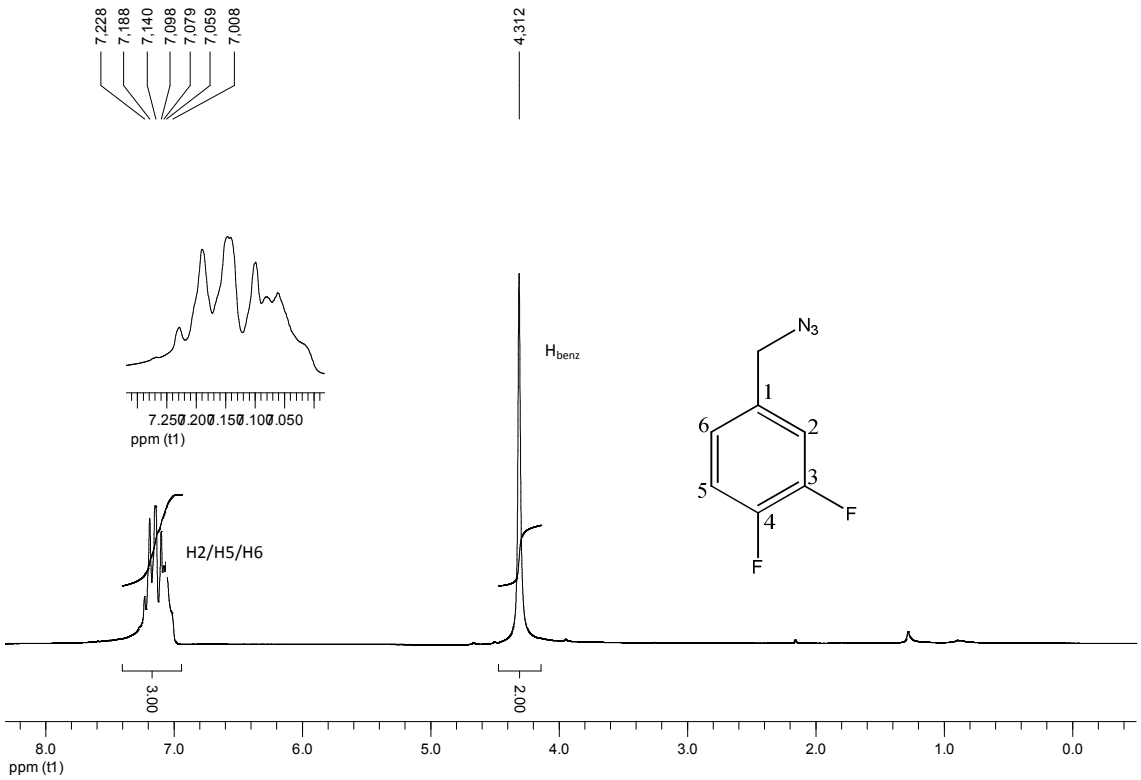


Figura 137: Espectro de RMN de ^{1}H de **3h** (200 MHz, $CDCl_3$).

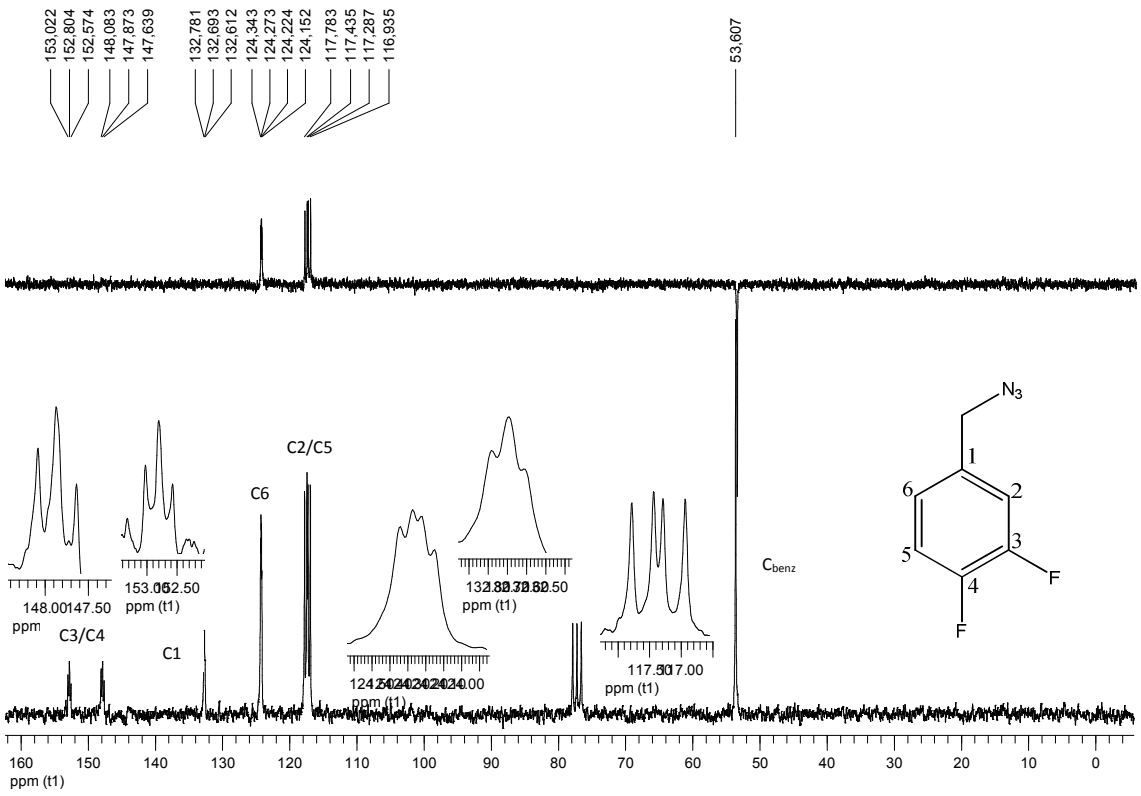


Figura 138: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3h** (50 MHz, $CDCl_3$).

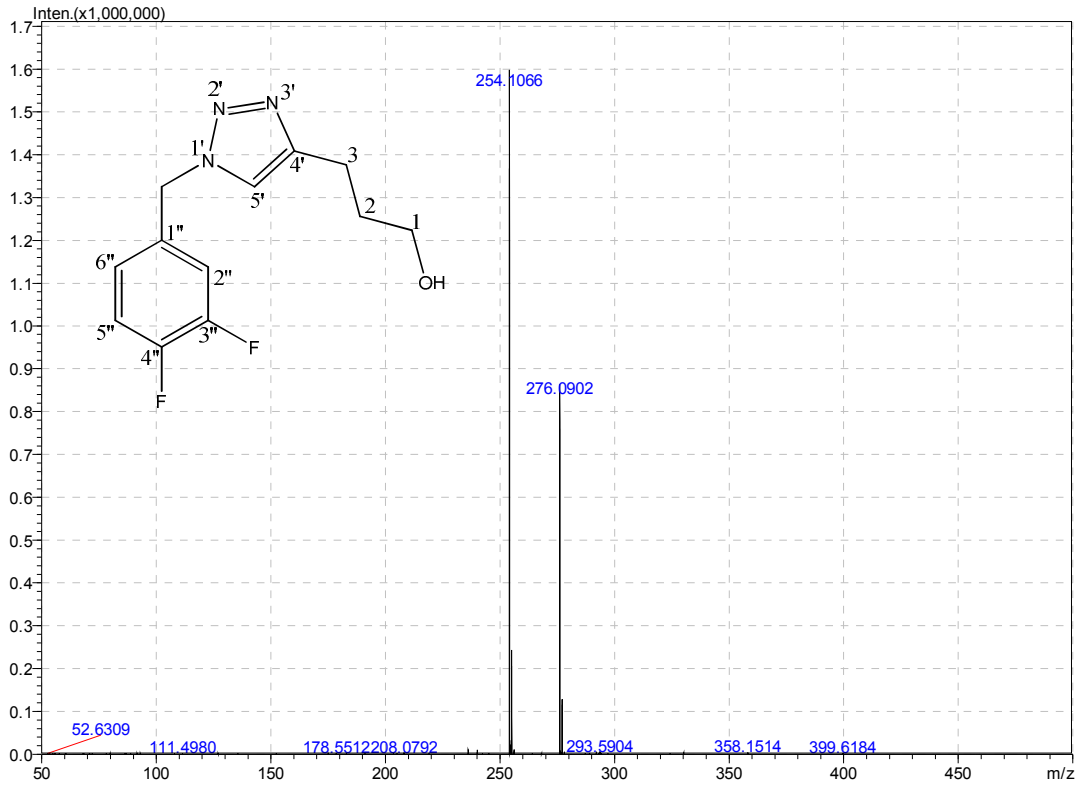


Figura 139: Espectro de Massas de **4h**.

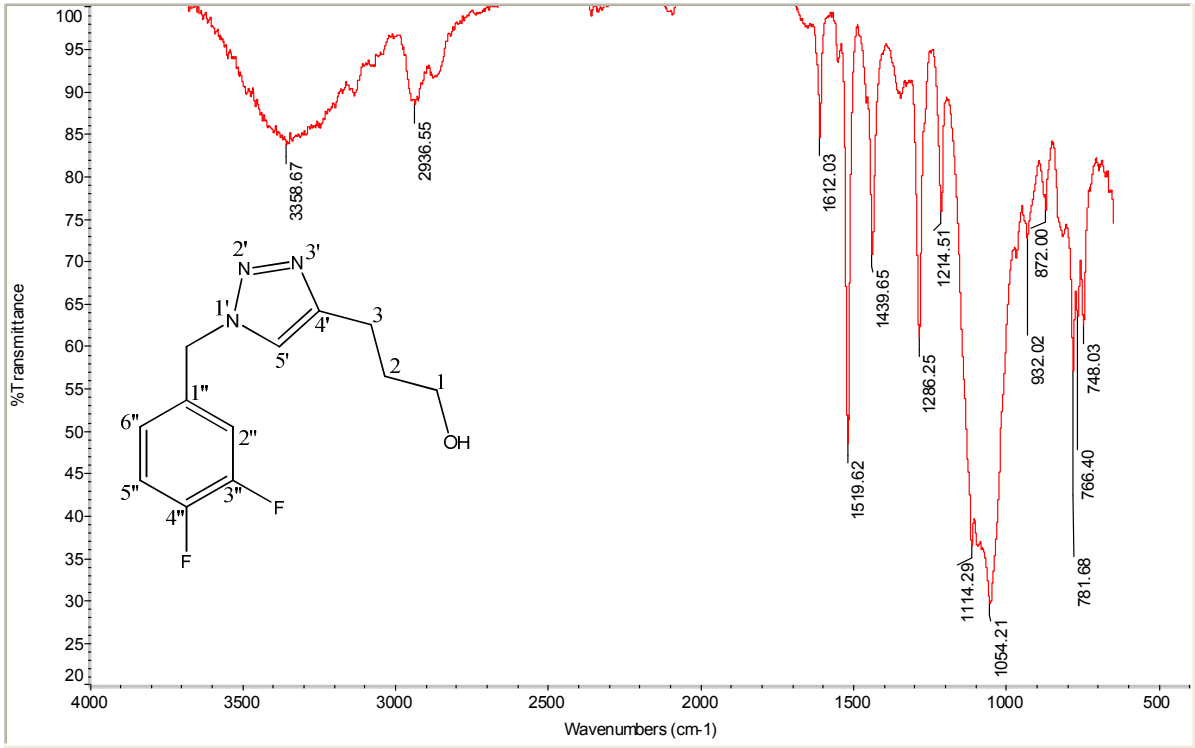


Figura 140: Espectro na região do IV de **4h** (ATR).

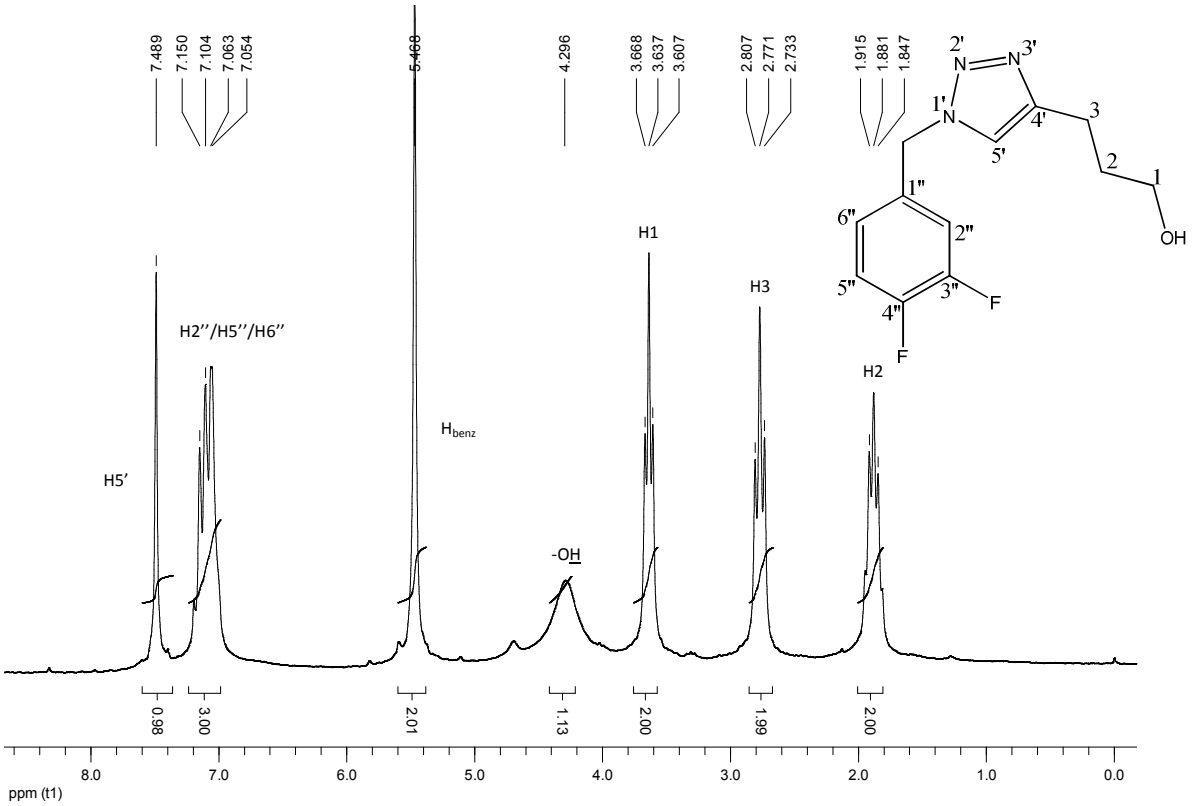


Figura 141: Espectro de RMN de ^{1}H de **4h** (200 MHz, $CDCl_3$).

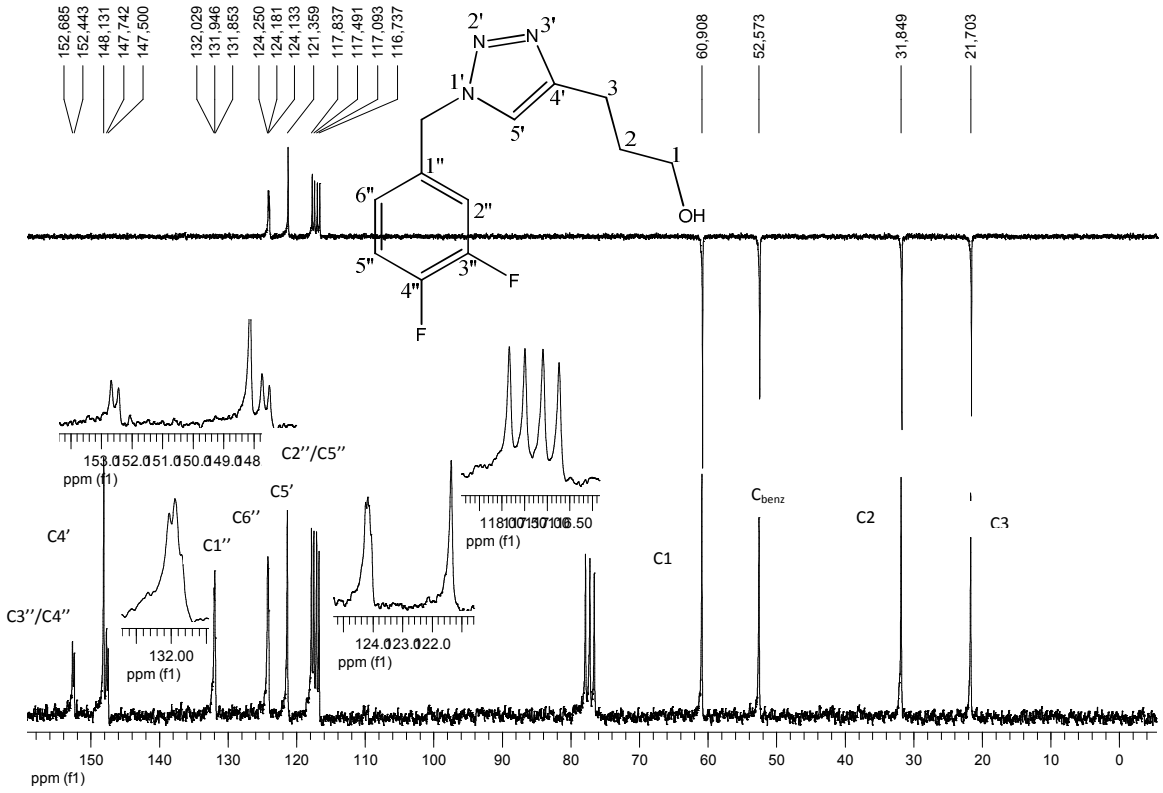


Figura 142: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4h** (50 MHz, $CDCl_3$).

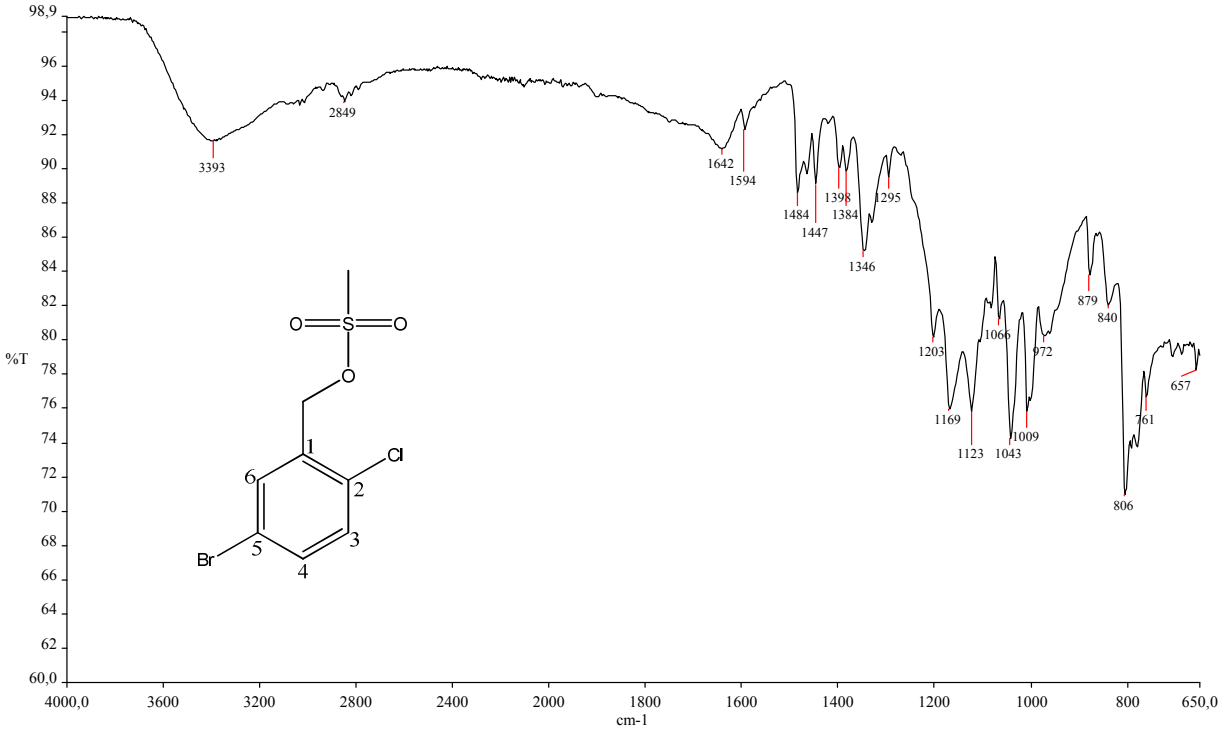


Figura 143: Espectro na região do IV de **2i** (ATR).

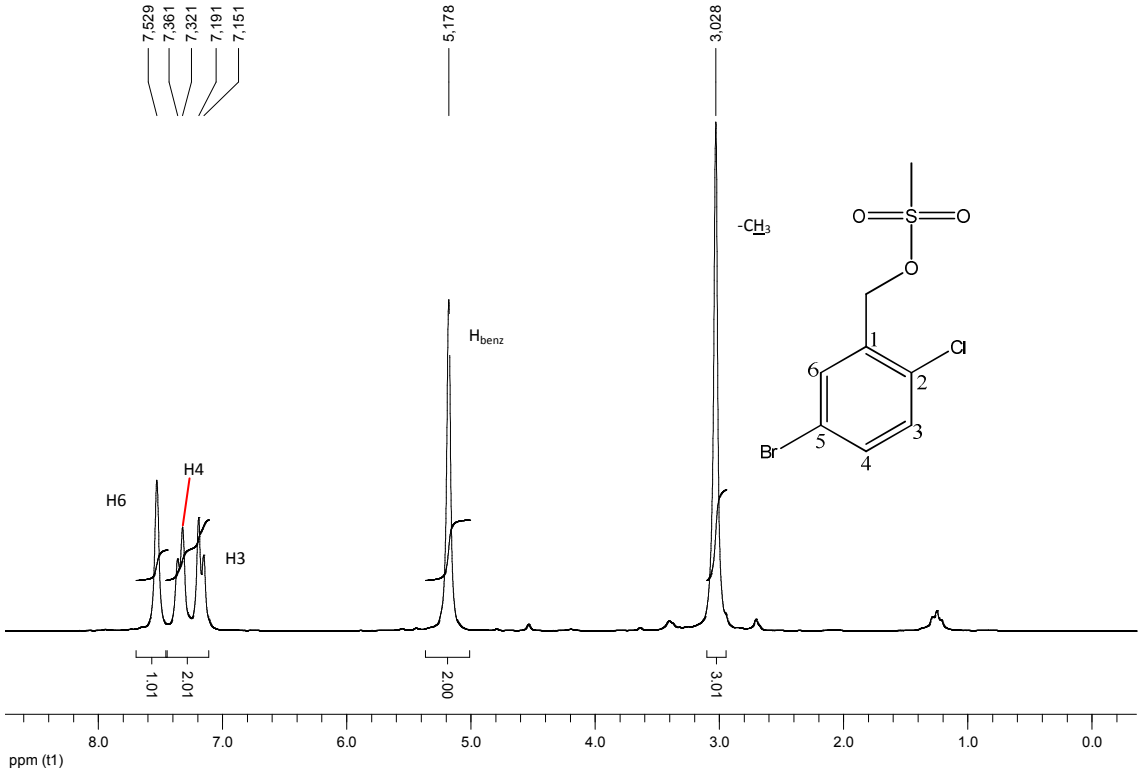


Figura 144: Espectro de RMN de ^{1}H de **2i** (200 MHz, $CDCl_3$).

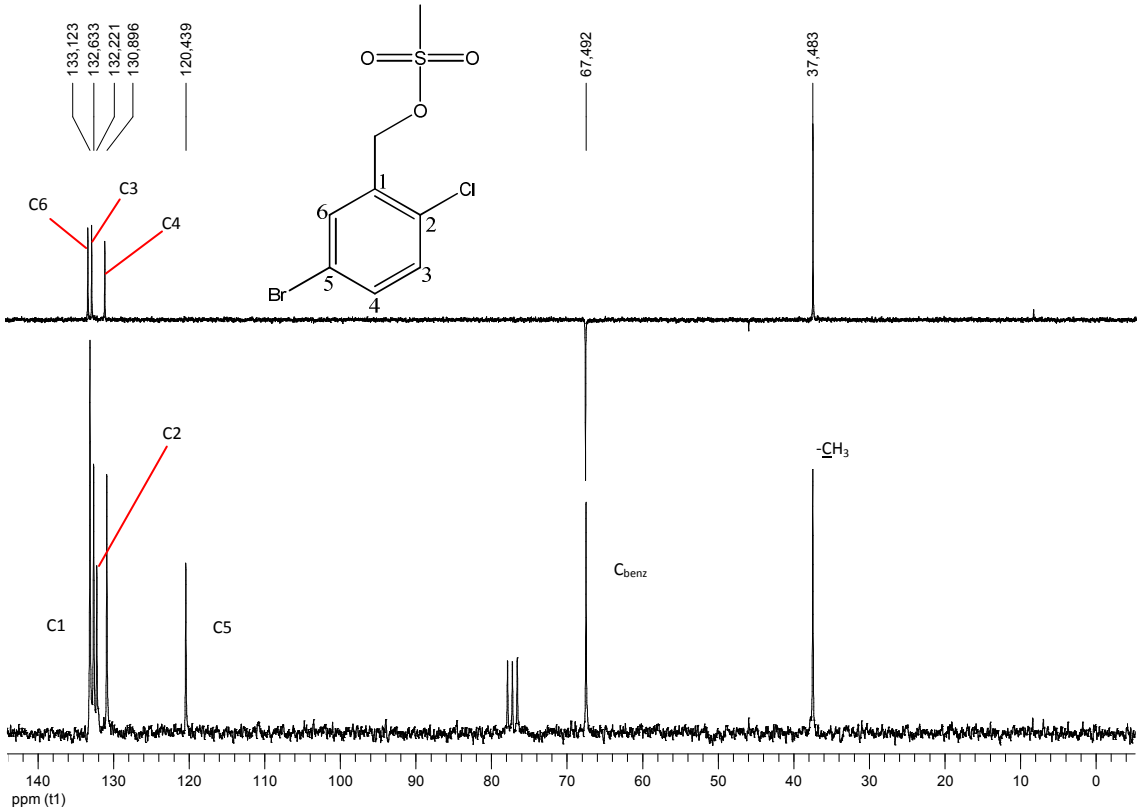


Figura 145: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2i** (50 MHz, $CDCl_3$).

Figura 146: Espectro na região do IV de **3i** (ATR).

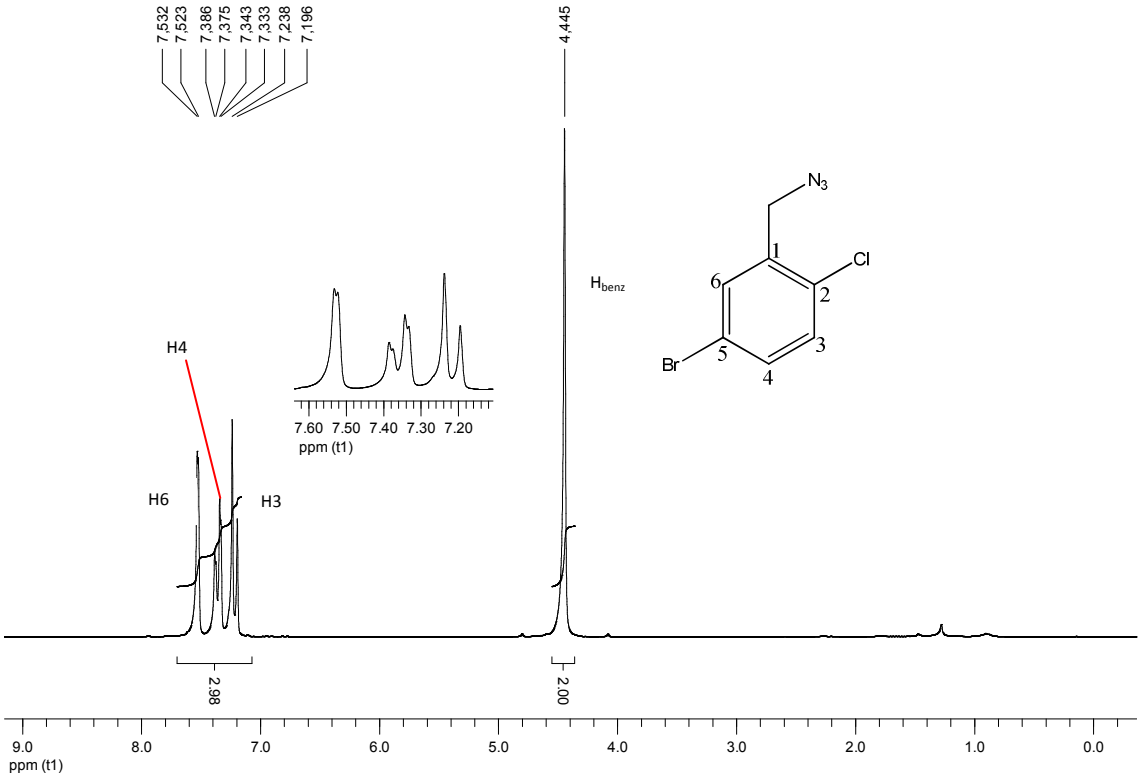


Figura 147: Espectro de RMN de ^{1}H de **3i** (200 MHz, $CDCl_3$).

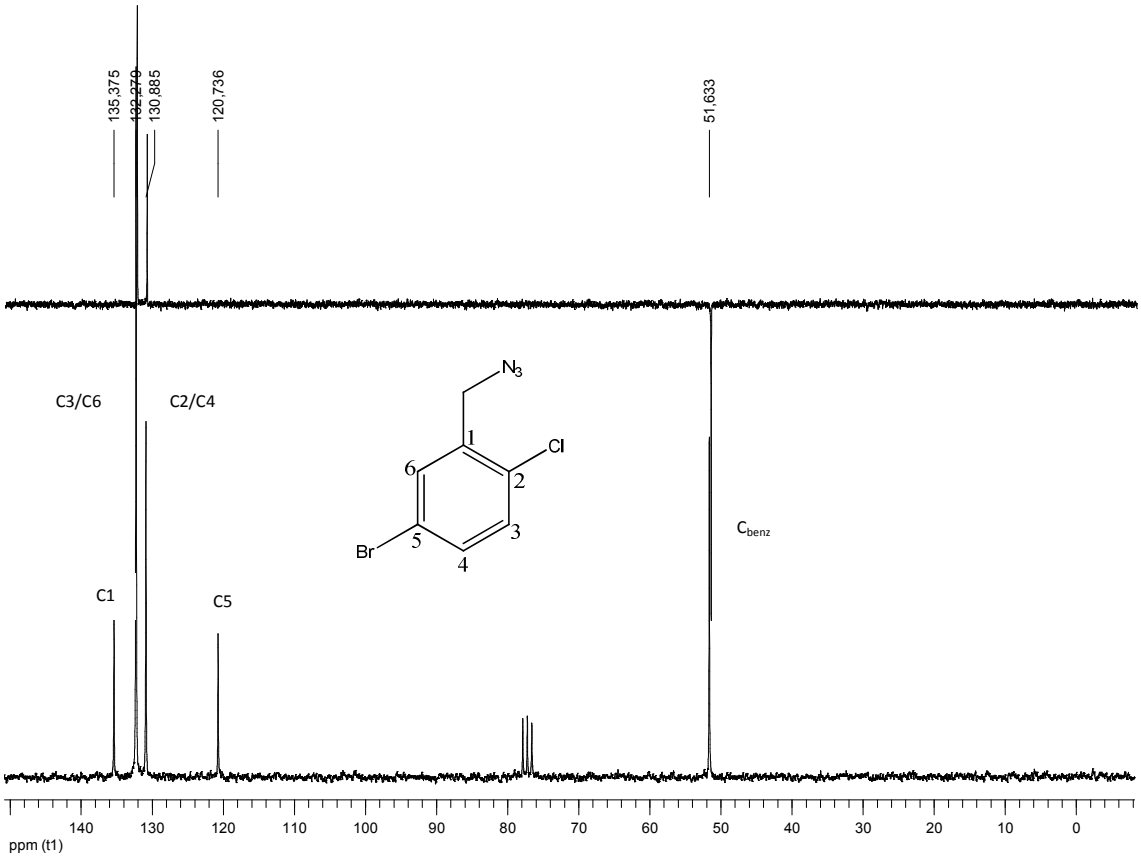


Figura 148: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3i** (50 MHz, $CDCl_3$).

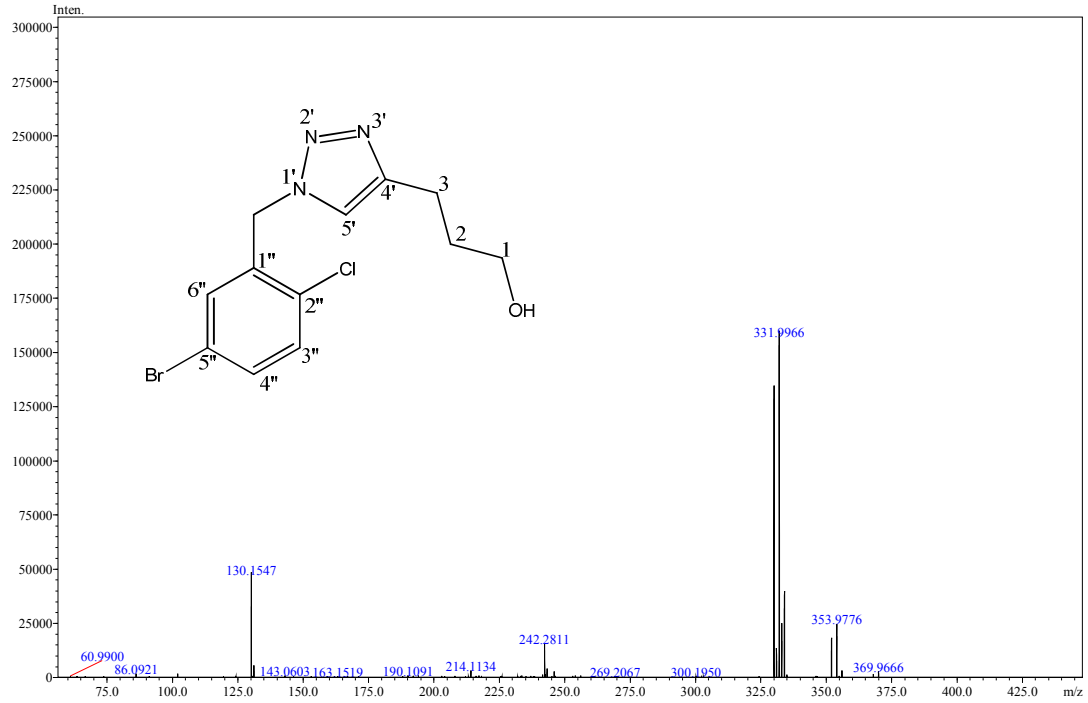


Figura 149: Espectro de Massas de **4i**.

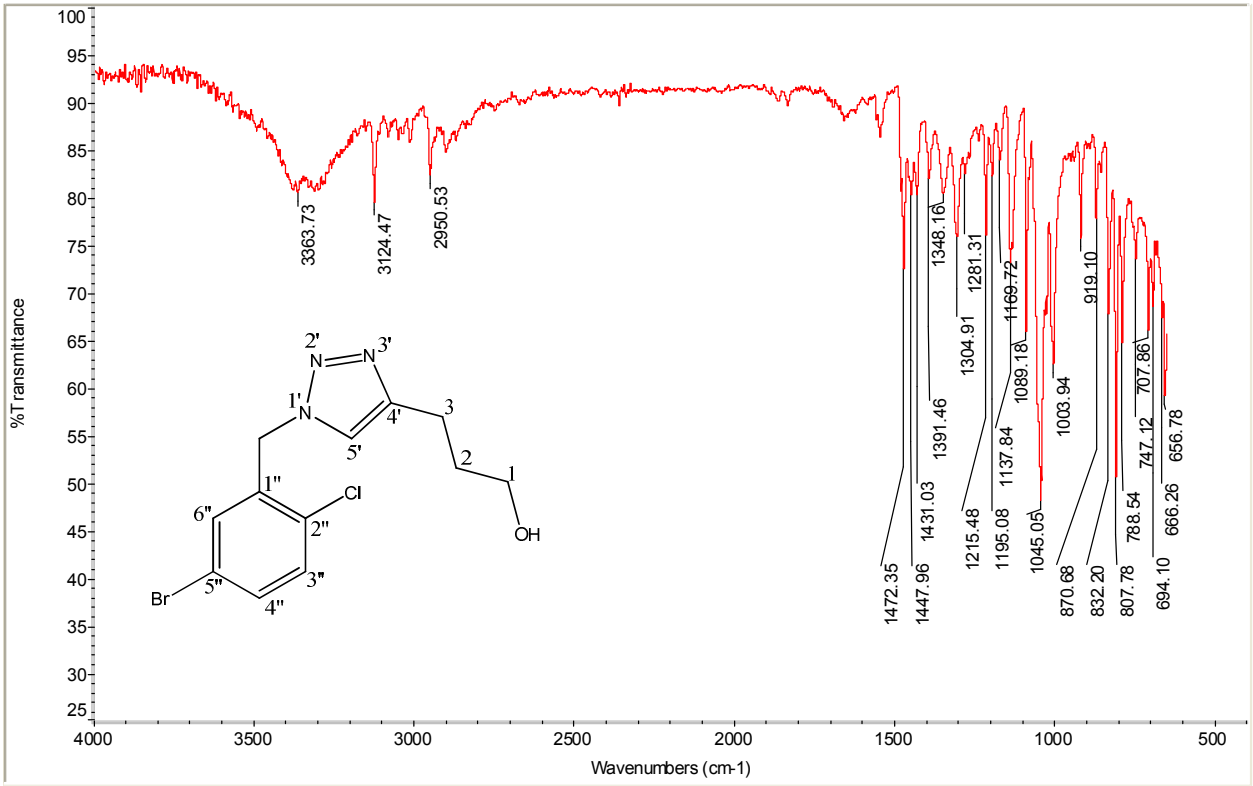


Figura 150: Espectro na região do IV de **4i** (ATR).

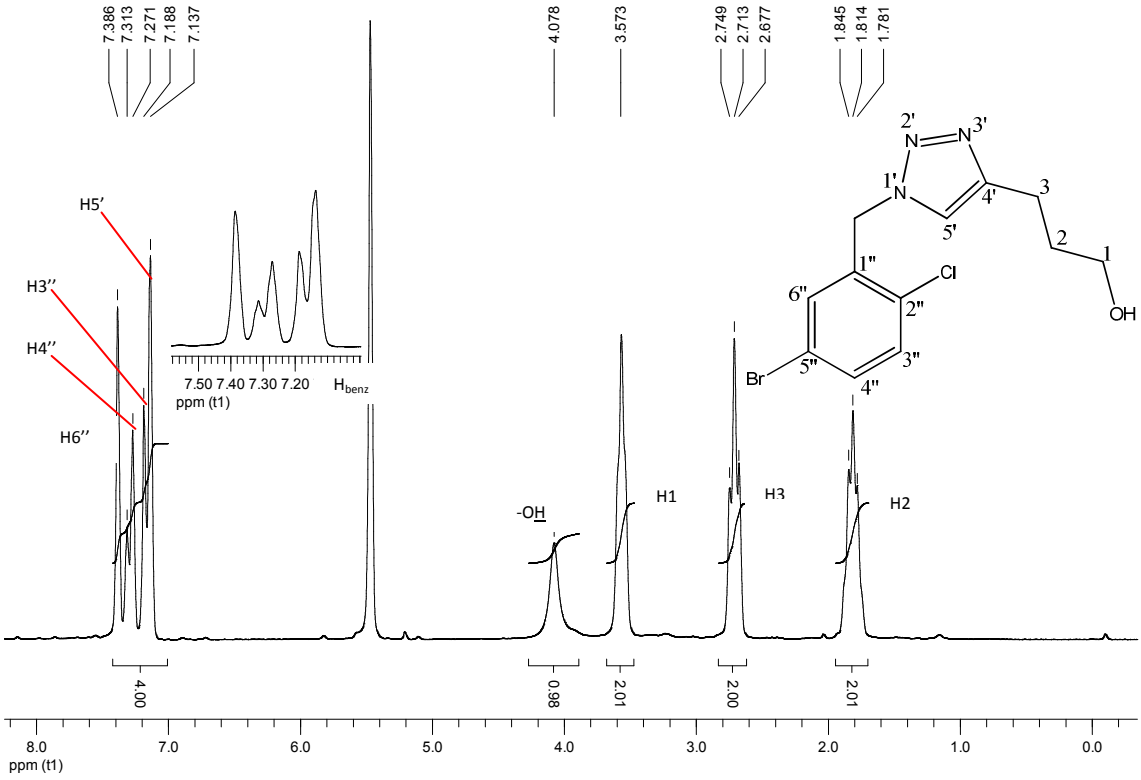


Figura 151: Espectro de RMN de ^{1}H de **4i** (200 MHz, $CDCl_3$).

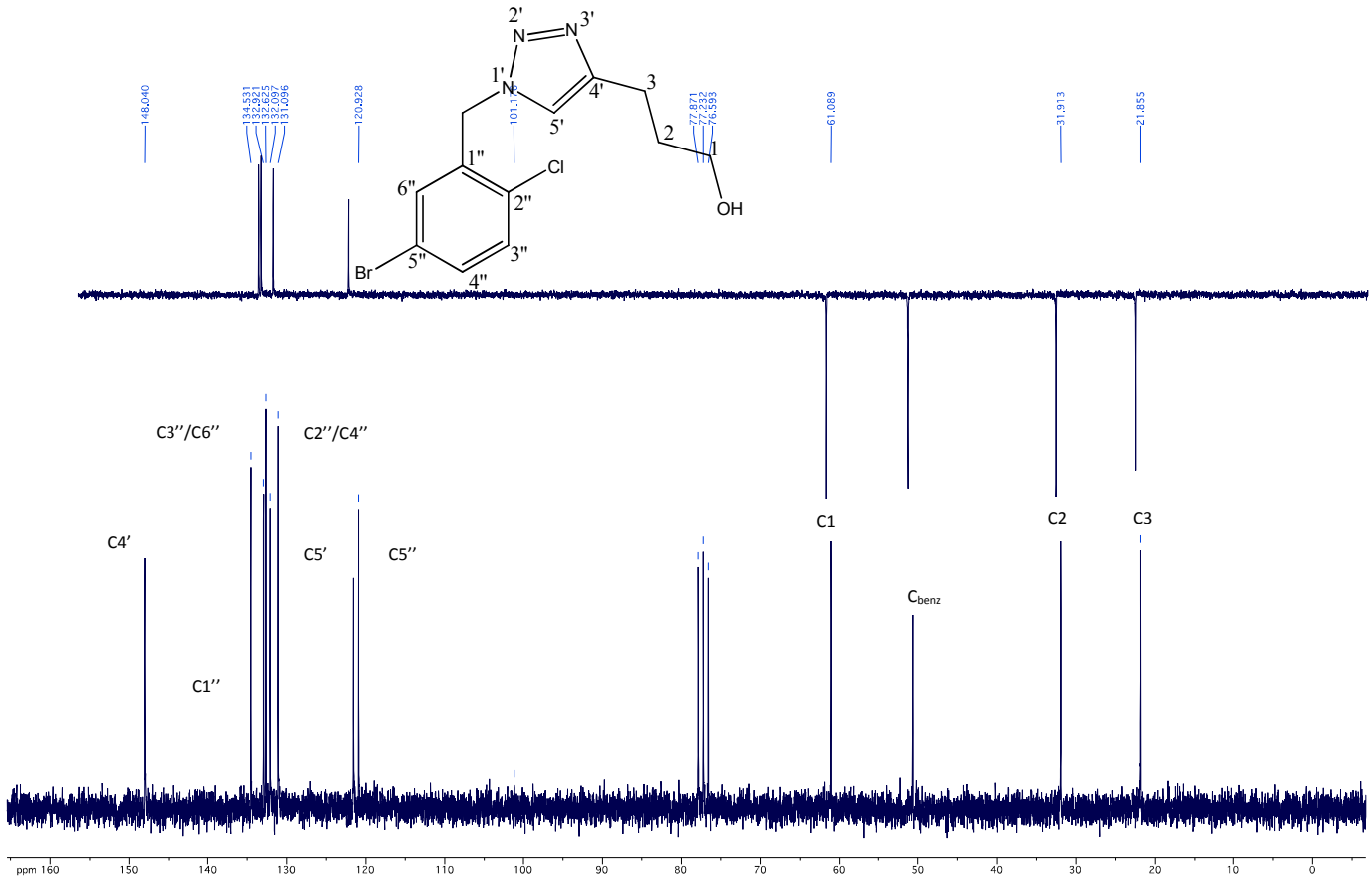


Figura 152: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4i** (50 MHz, $CDCl_3$).

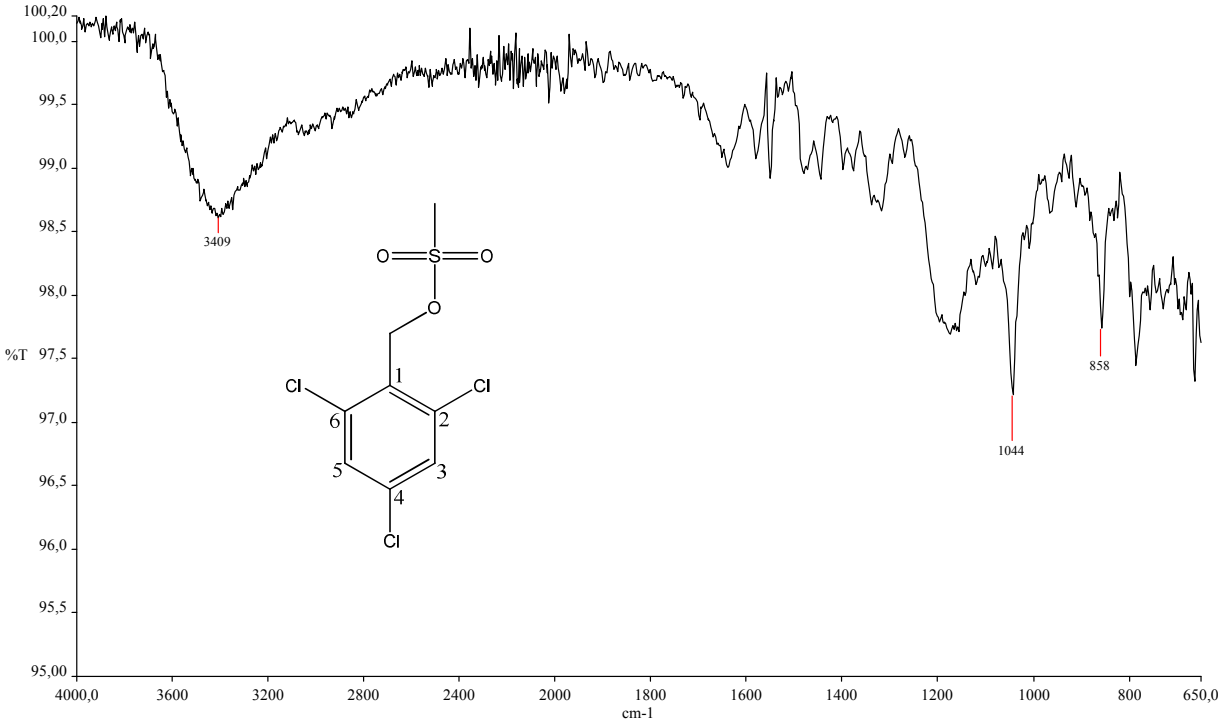


Figura 153: Espectro na região do IV de **2j** (ATR).

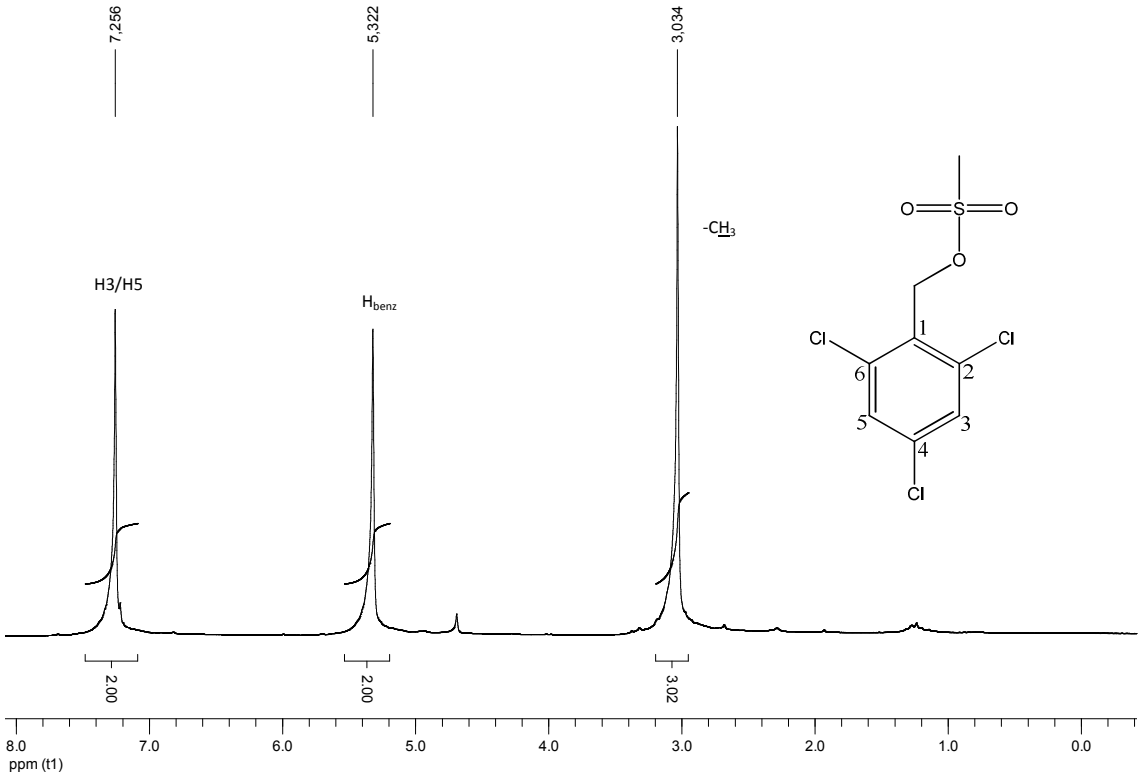


Figura 154: Espectro de RMN de ^{1}H de **2j** (200 MHz, $CDCl_3$).

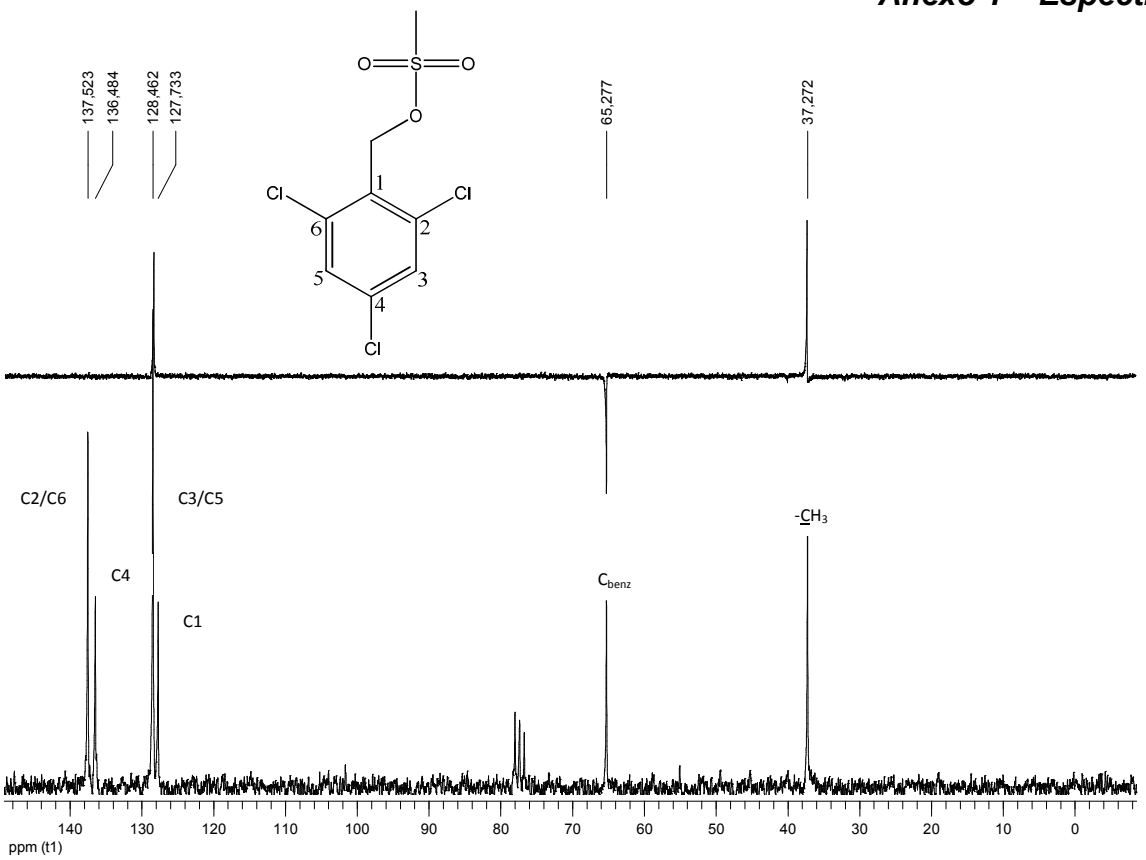


Figura 155: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **2j** (50 MHz, $CDCl_3$).

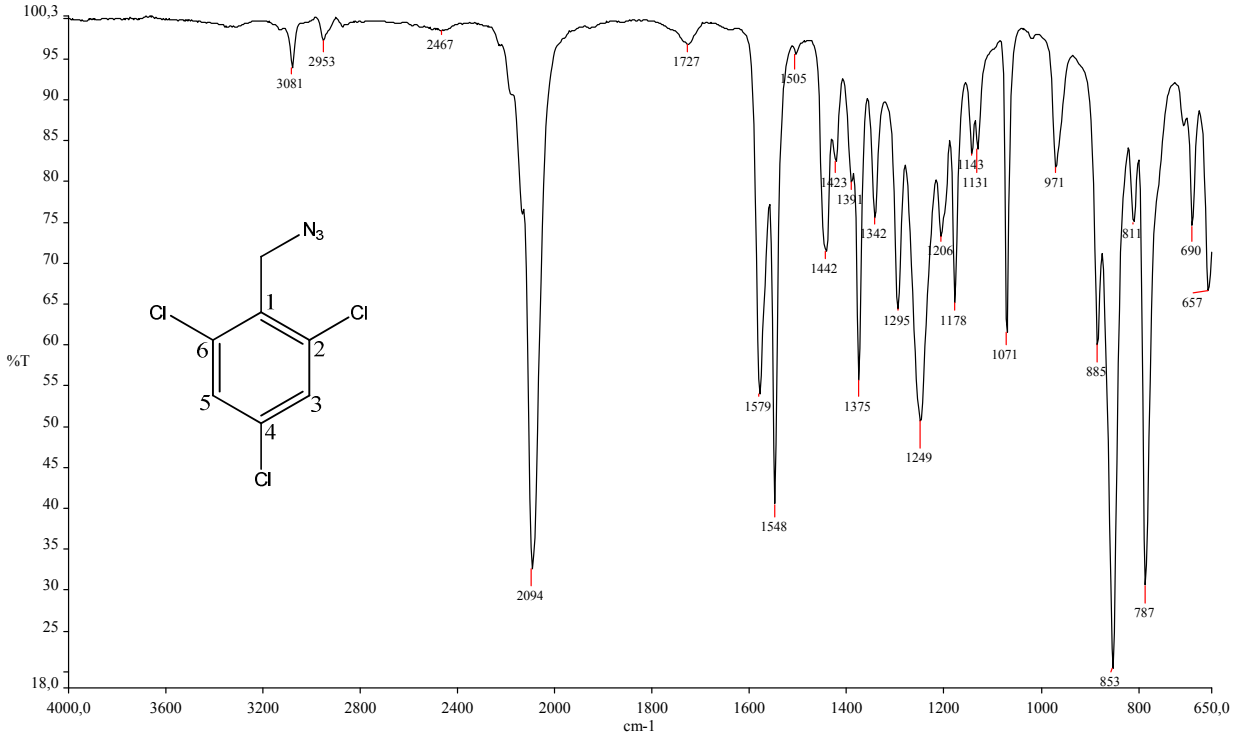


Figura 156: Espectro na região do IV de **3j** (ATR).

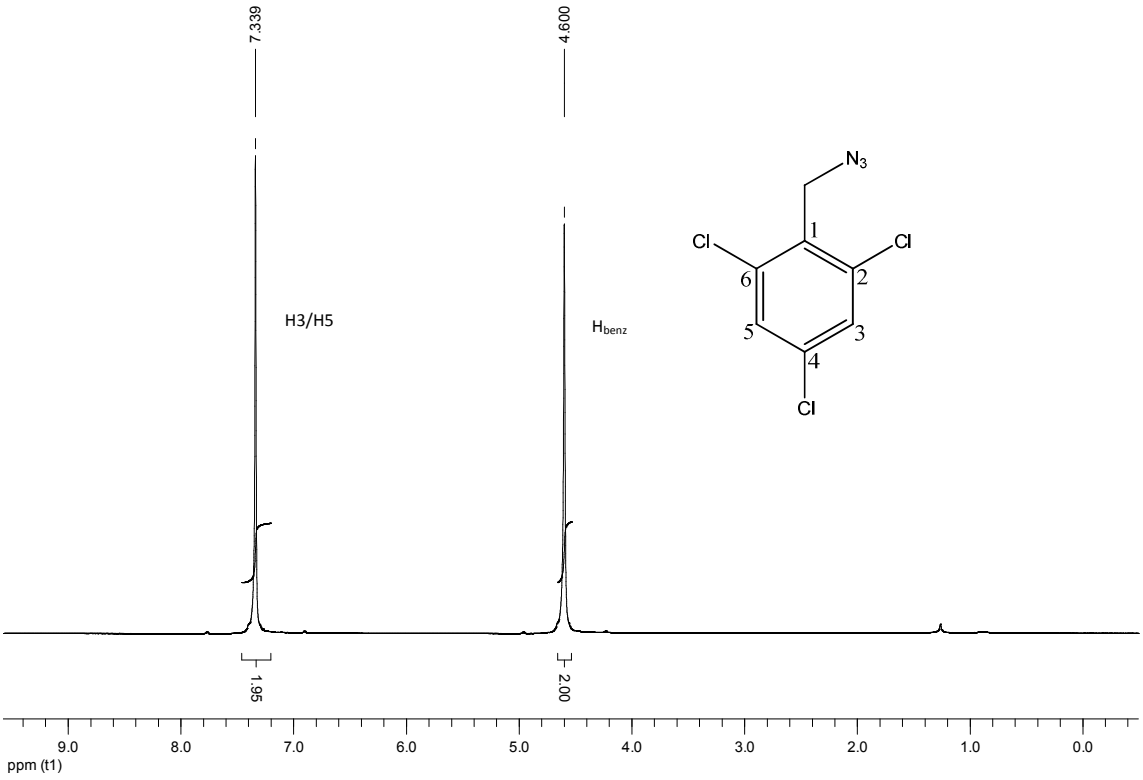


Figura 157: Espectro de RMN de ^{1}H de **3j** (200 MHz, $CDCl_3$).

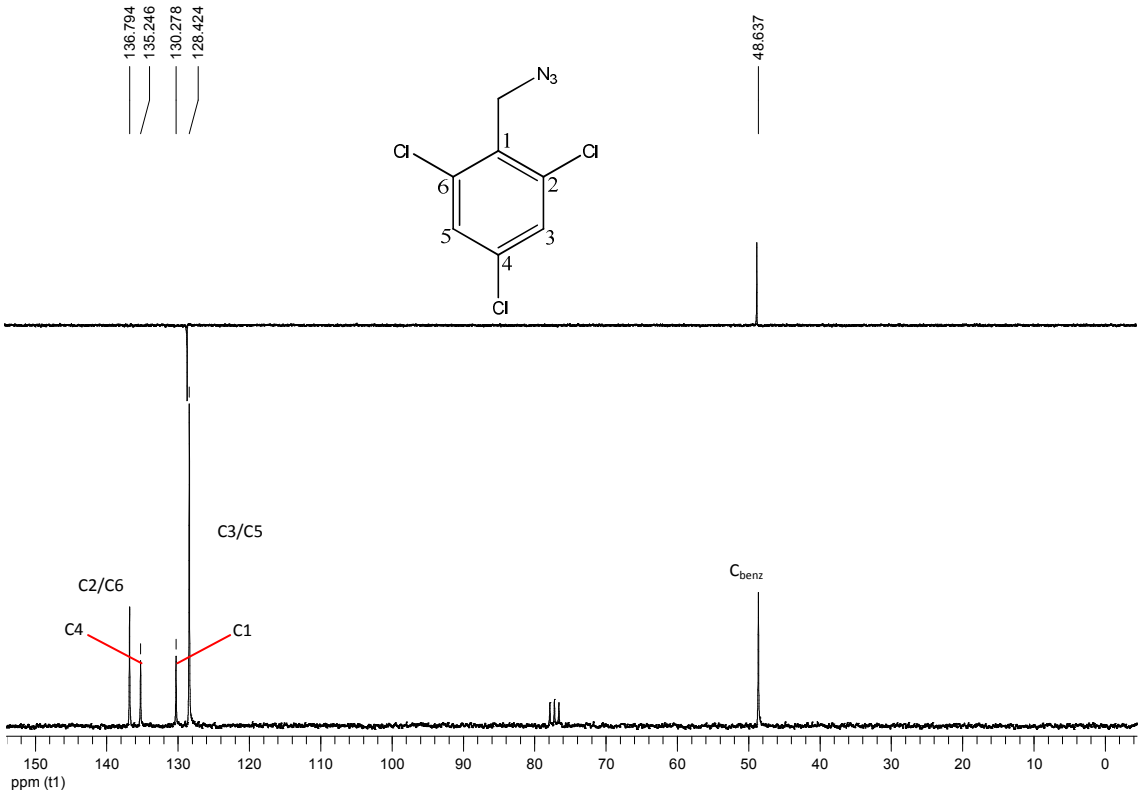


Figura 158: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **3j** (50 MHz, $CDCl_3$).

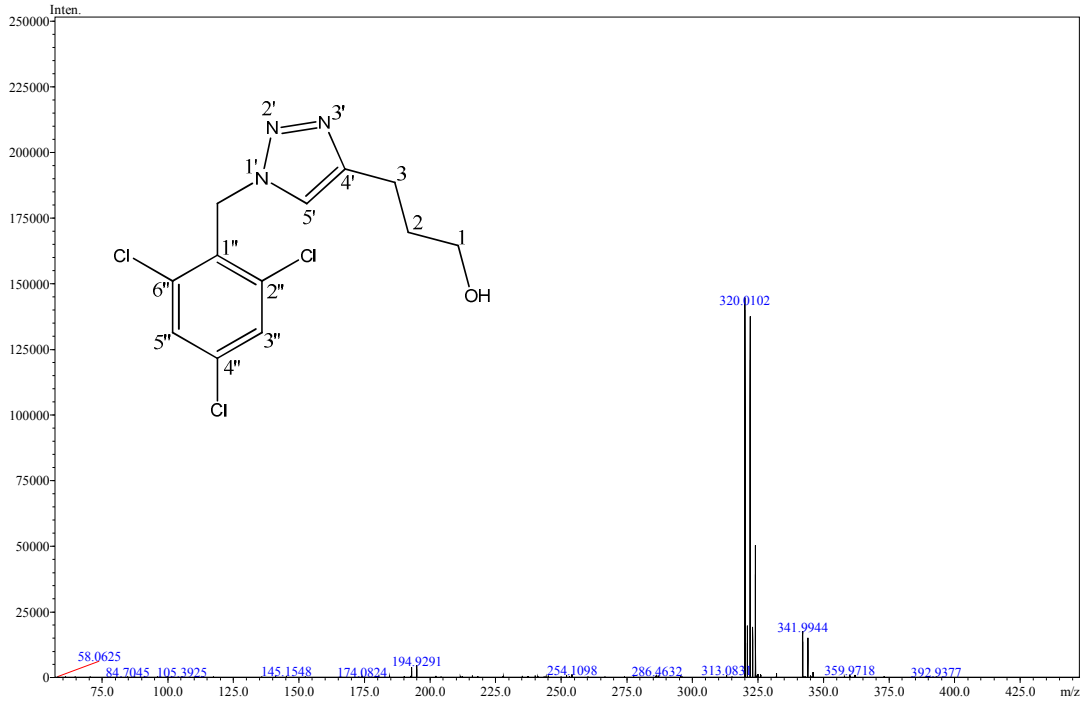


Figura 159: Espectro de Massas de **4j**.

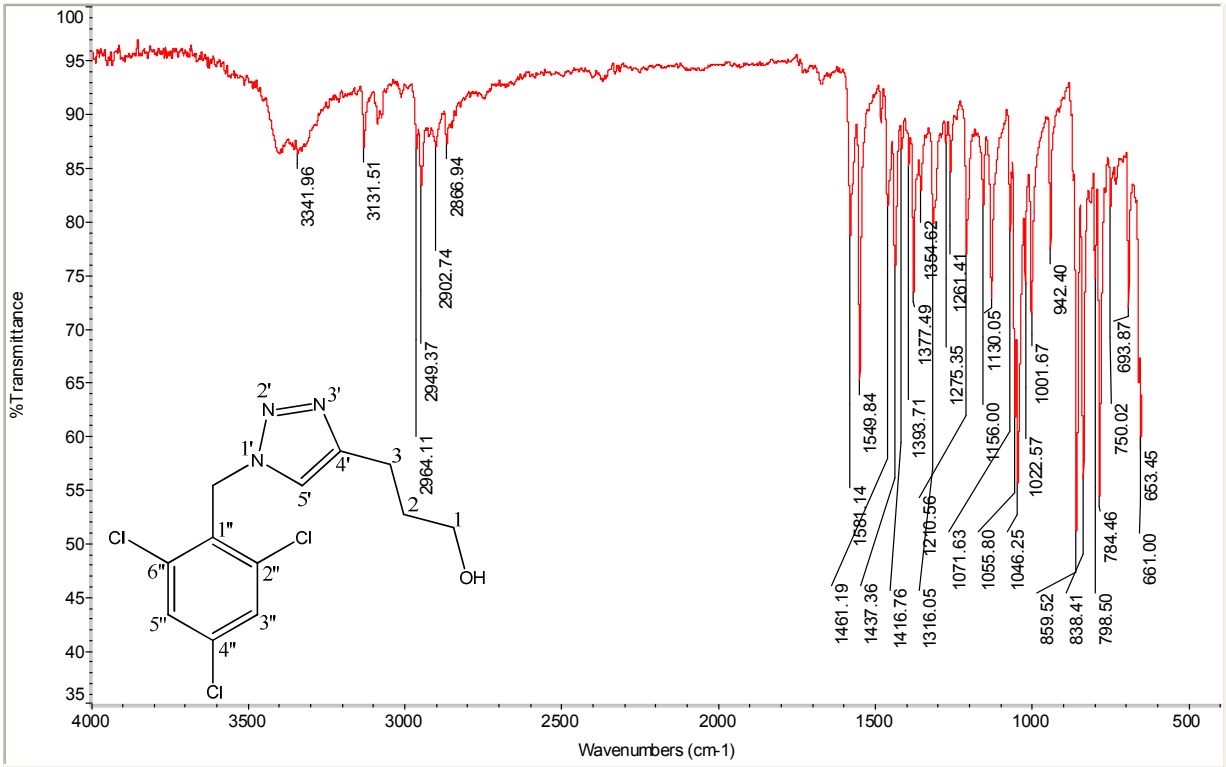


Figura 160: Espectro na região do IV de **4j** (ATR).

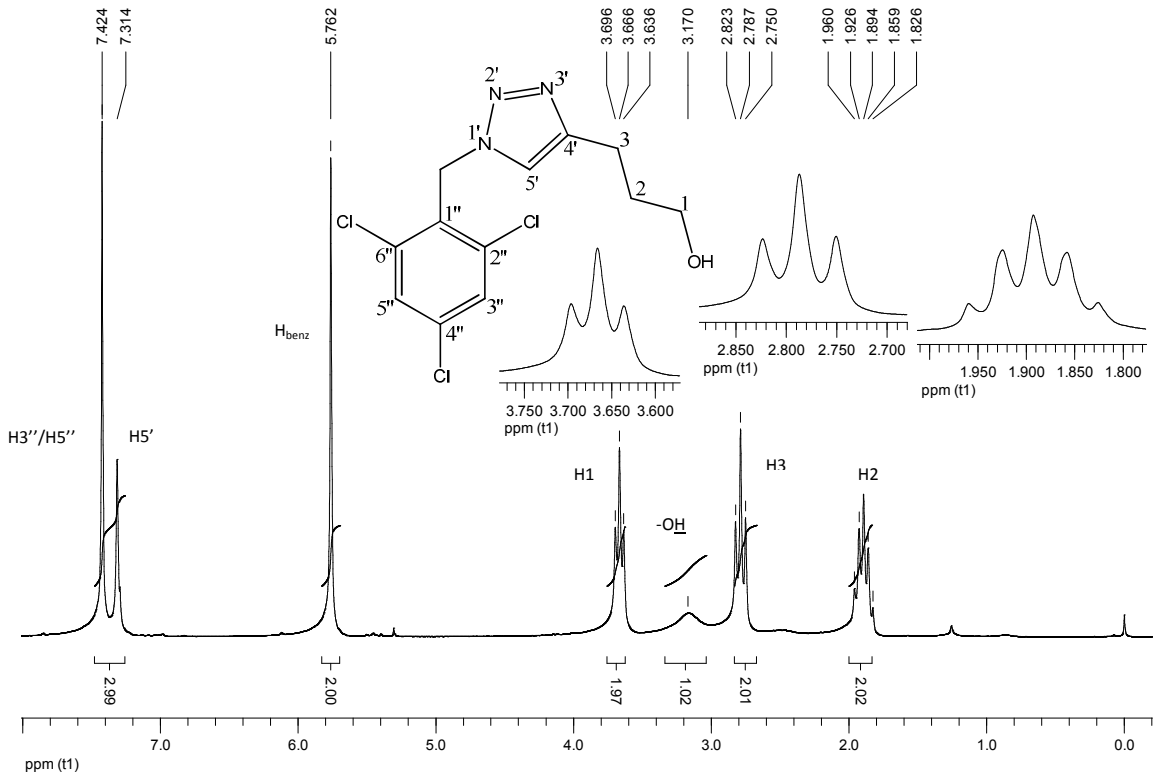


Figura 161: Espectro de RMN de ^{1}H de **4j** (200 MHz, $CDCl_3$).

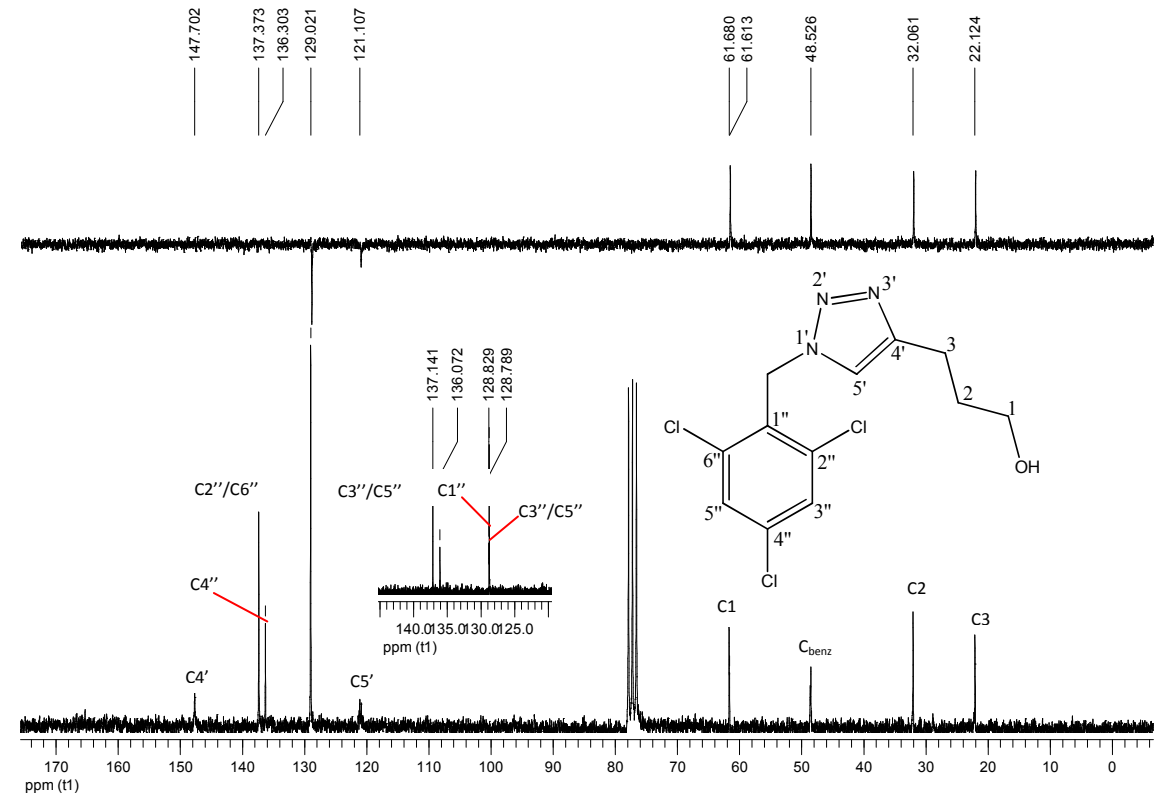


Figura 162: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4j** (50 MHz, $CDCl_3$, lb -0,3 e gb 0,2).

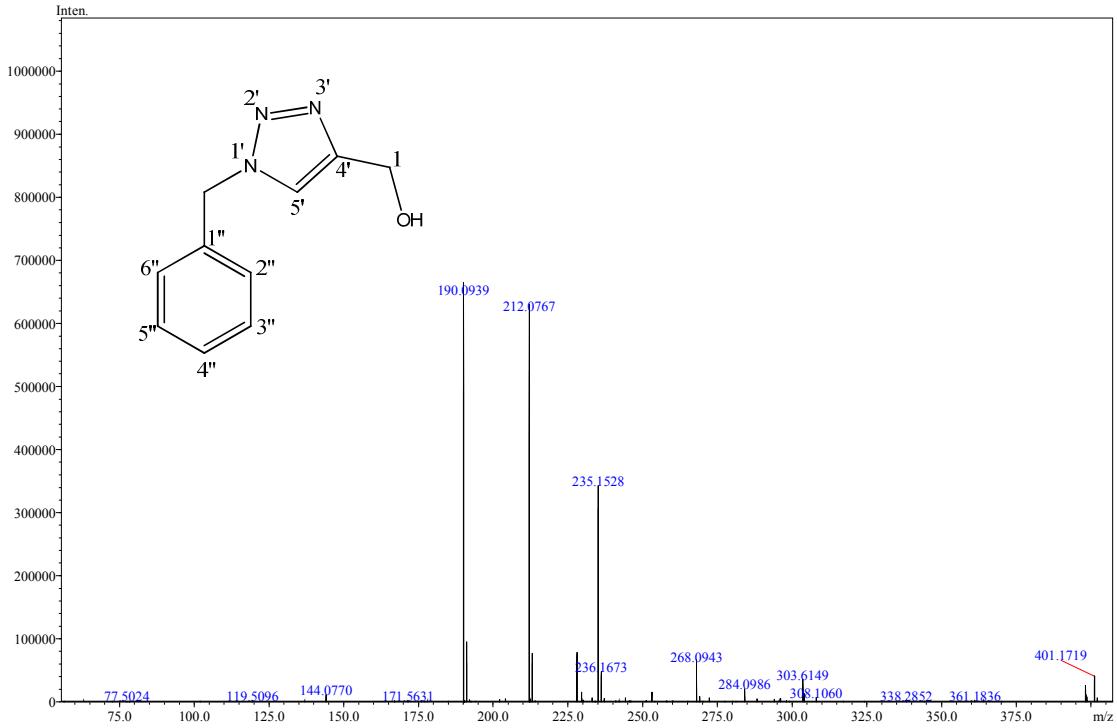


Figura 163: Espectro de Massas de **5a**.

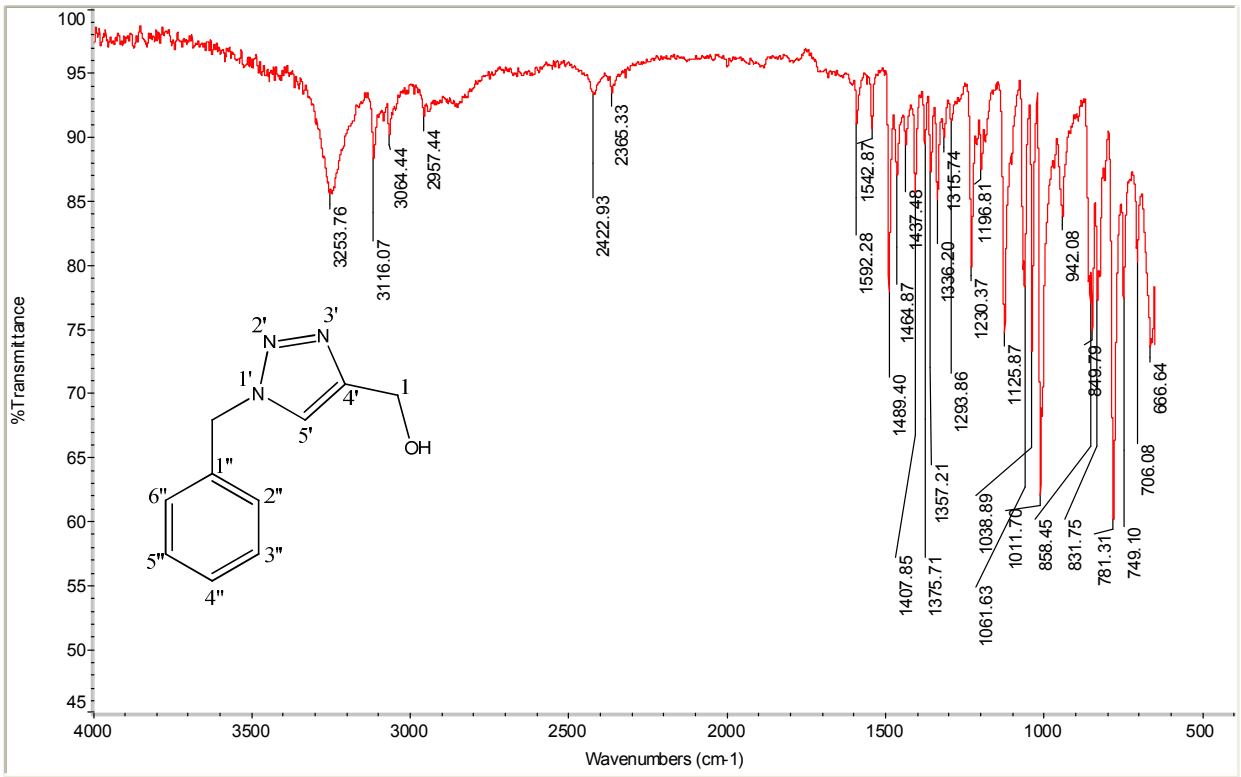


Figura 164: Espectro na região do IV de **5a** (ATR).

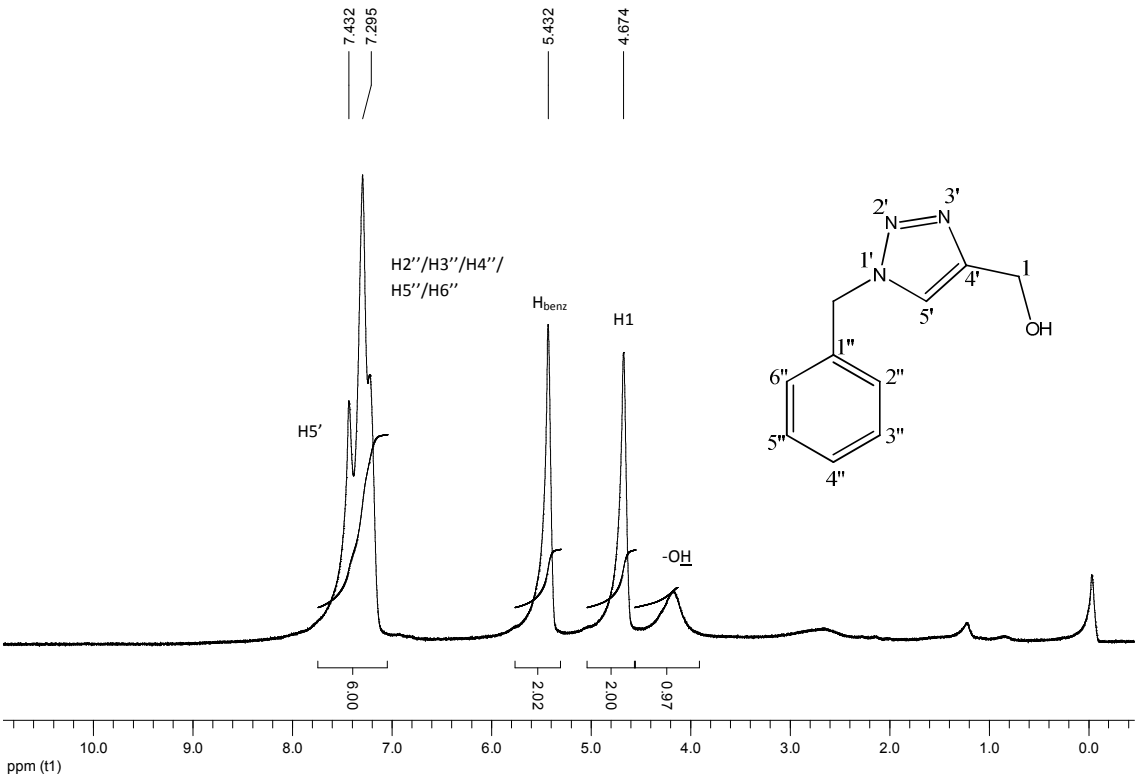


Figura 165: Espectro de RMN de ^{1}H de **5a** (200 MHz, $CDCl_3$).

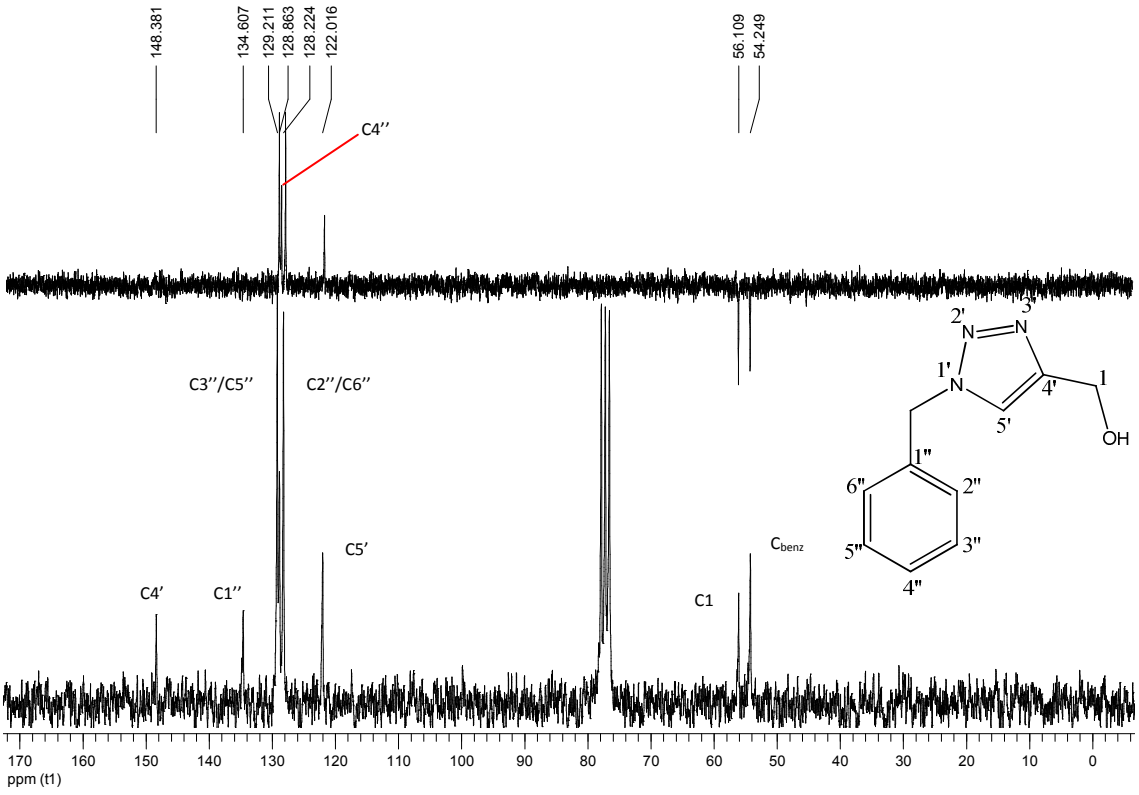


Figura 166: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5a** (50 MHz, $CDCl_3$).

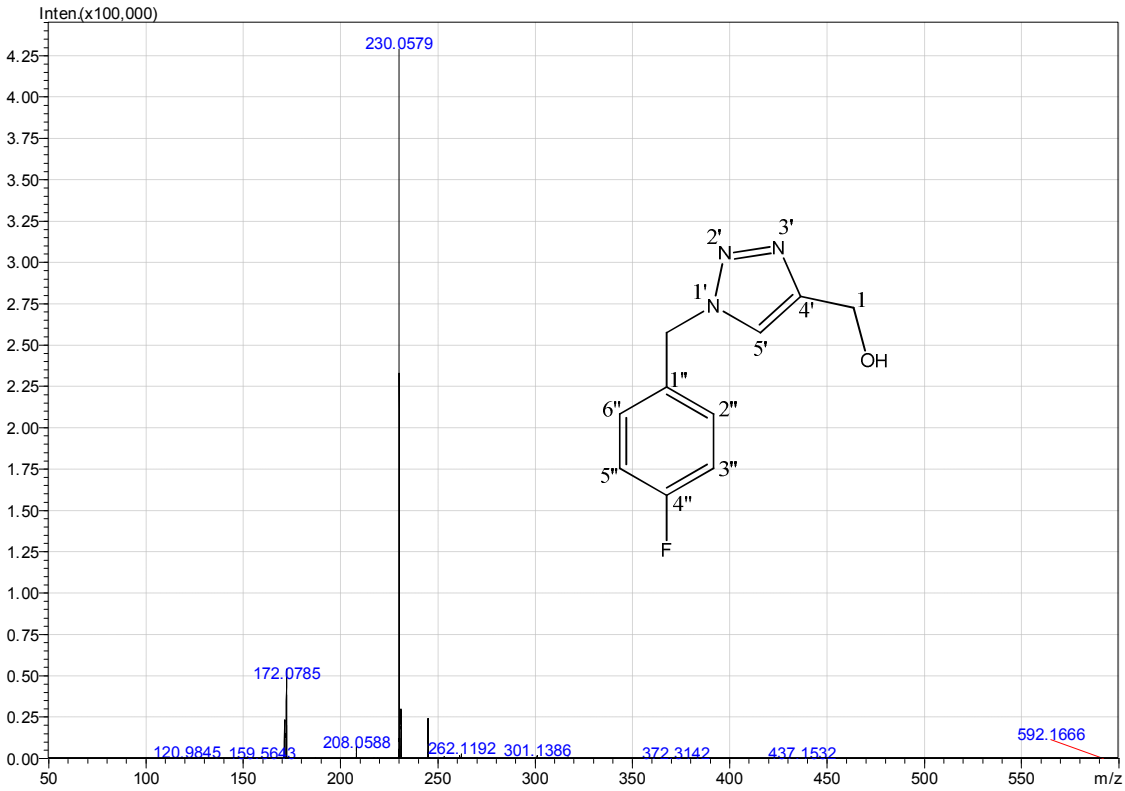


Figura 167: Espectro de Massas de **5b**.

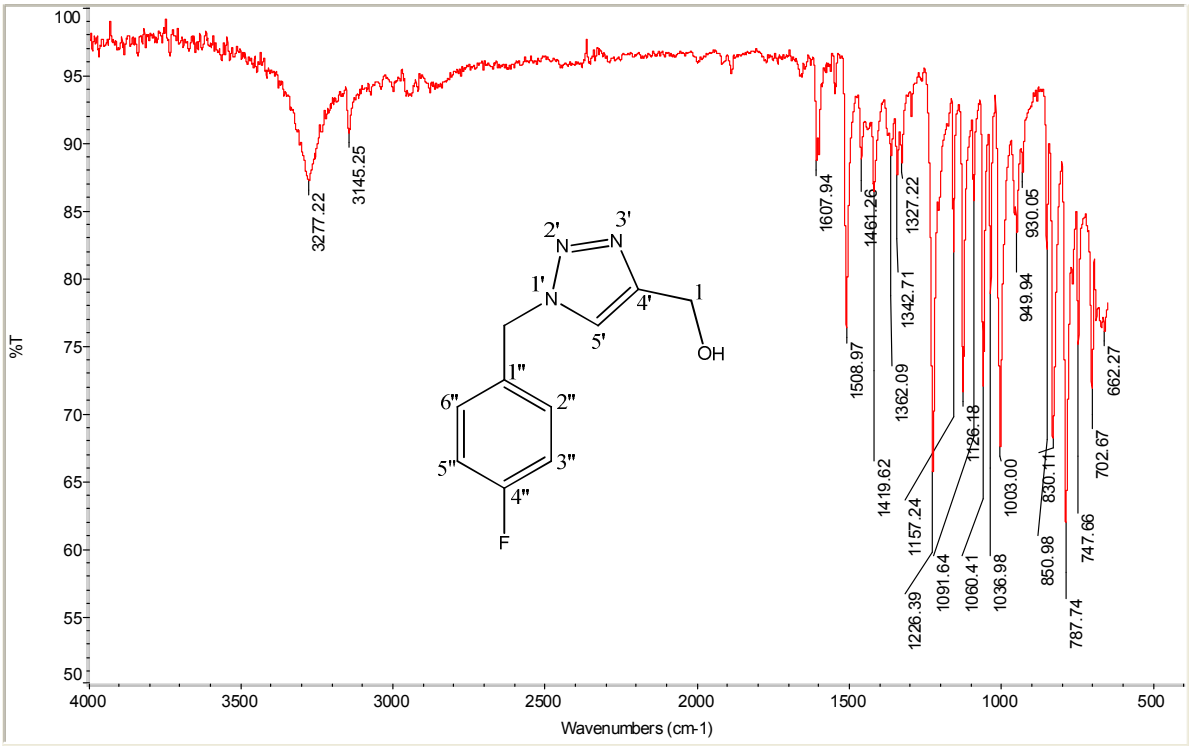


Figura 168: Espectro na região do IV de **5b** (ATR).

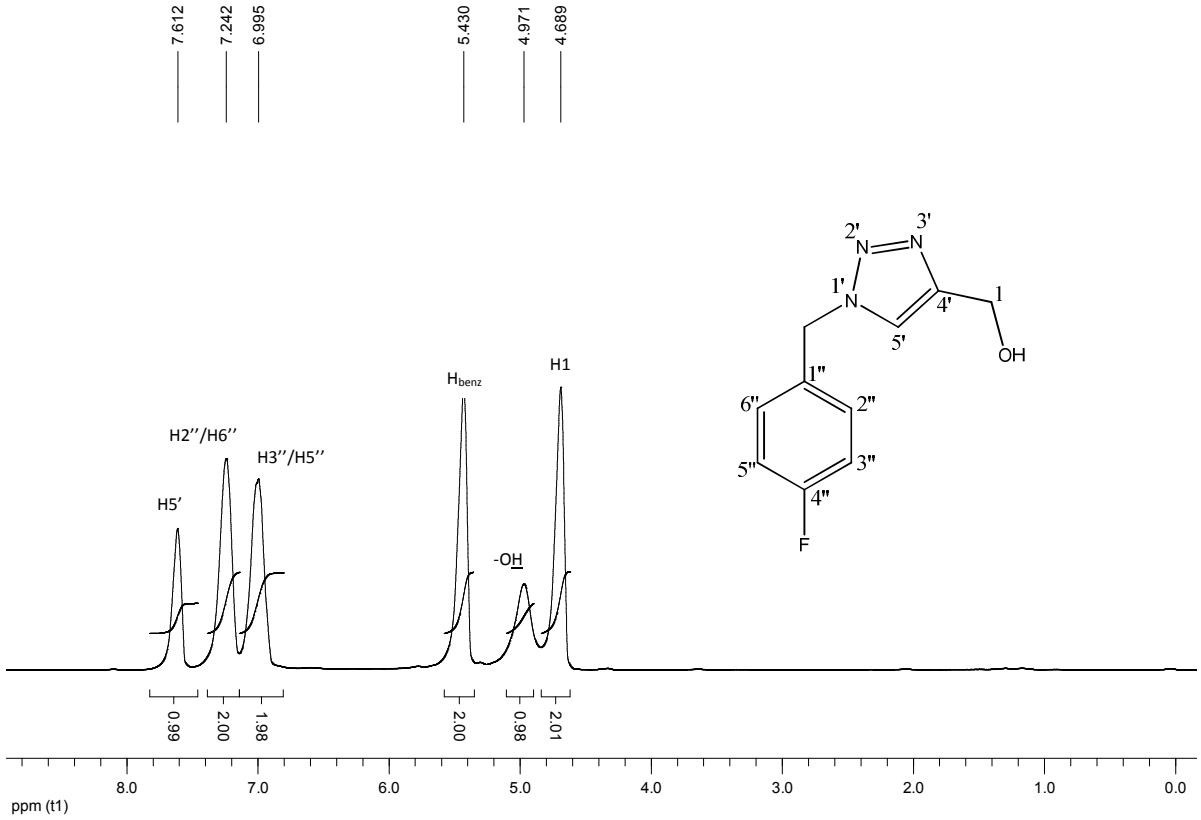


Figura 169: Espectro de RMN de ^{1}H de **5b** (200 MHz, $CDCl_3$).

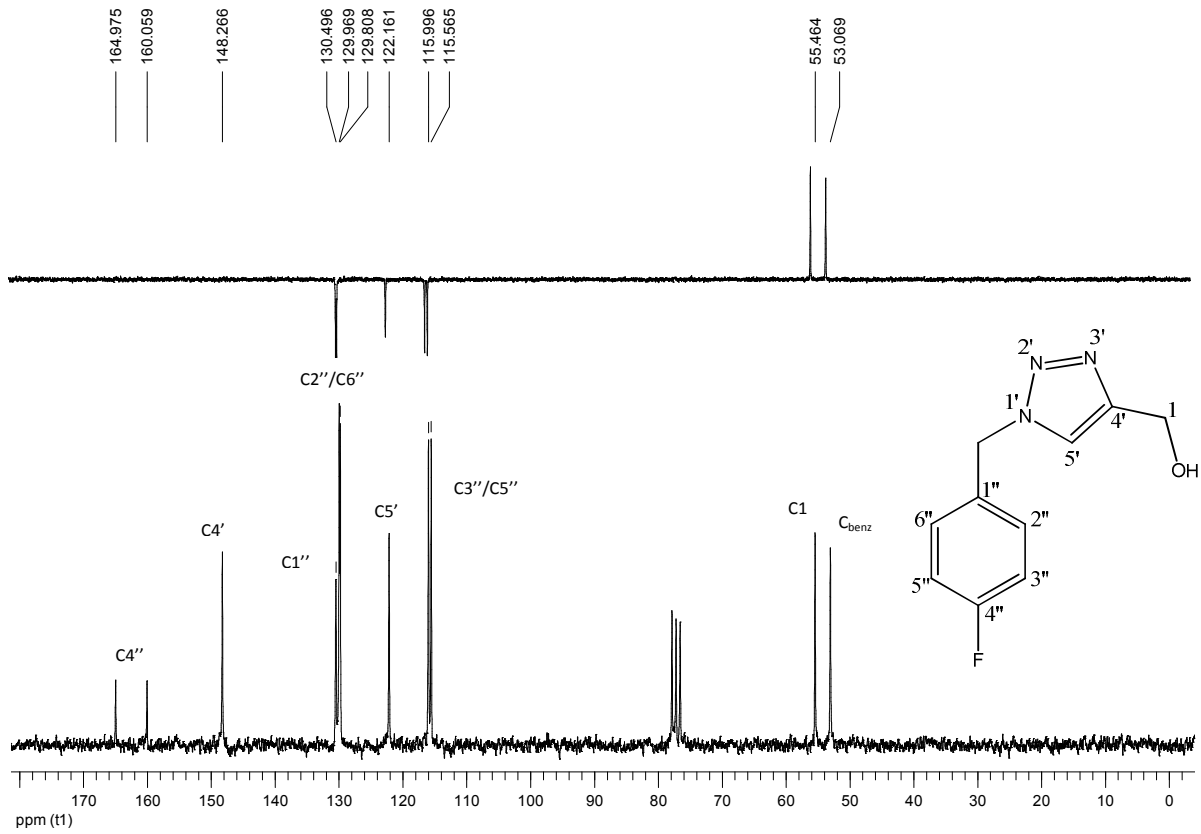


Figura 170: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5b** (50 MHz, $CDCl_3$).

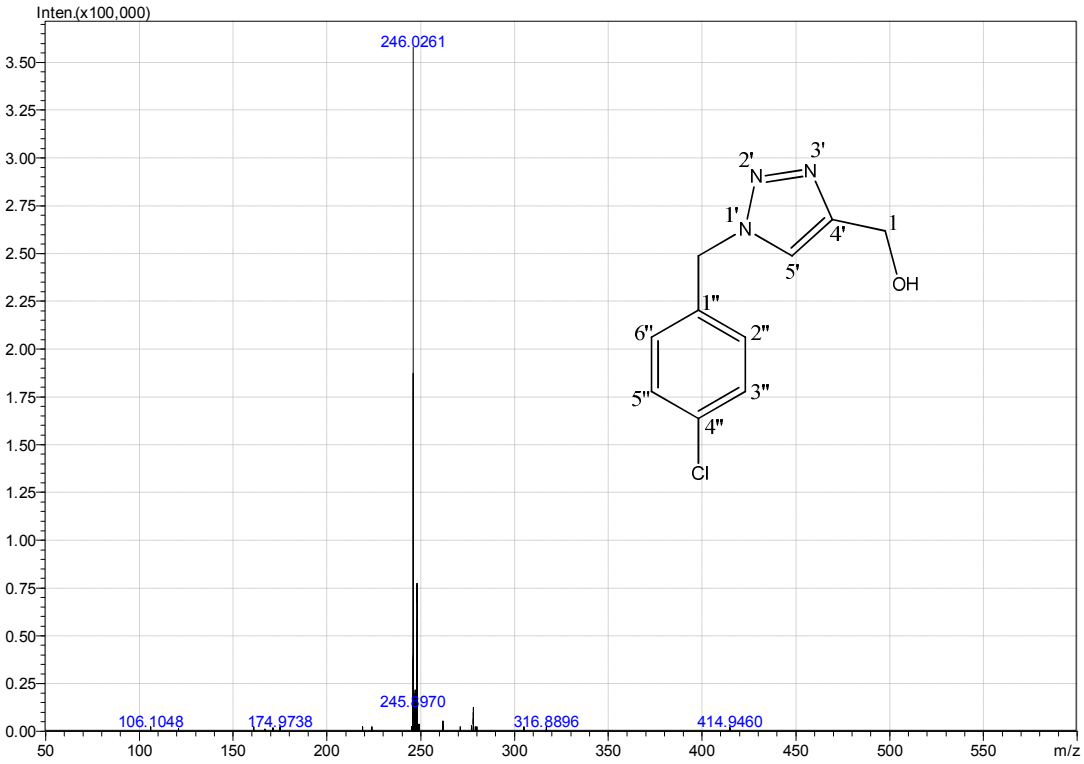


Figura 171: Espectro de Massas de **5c**.

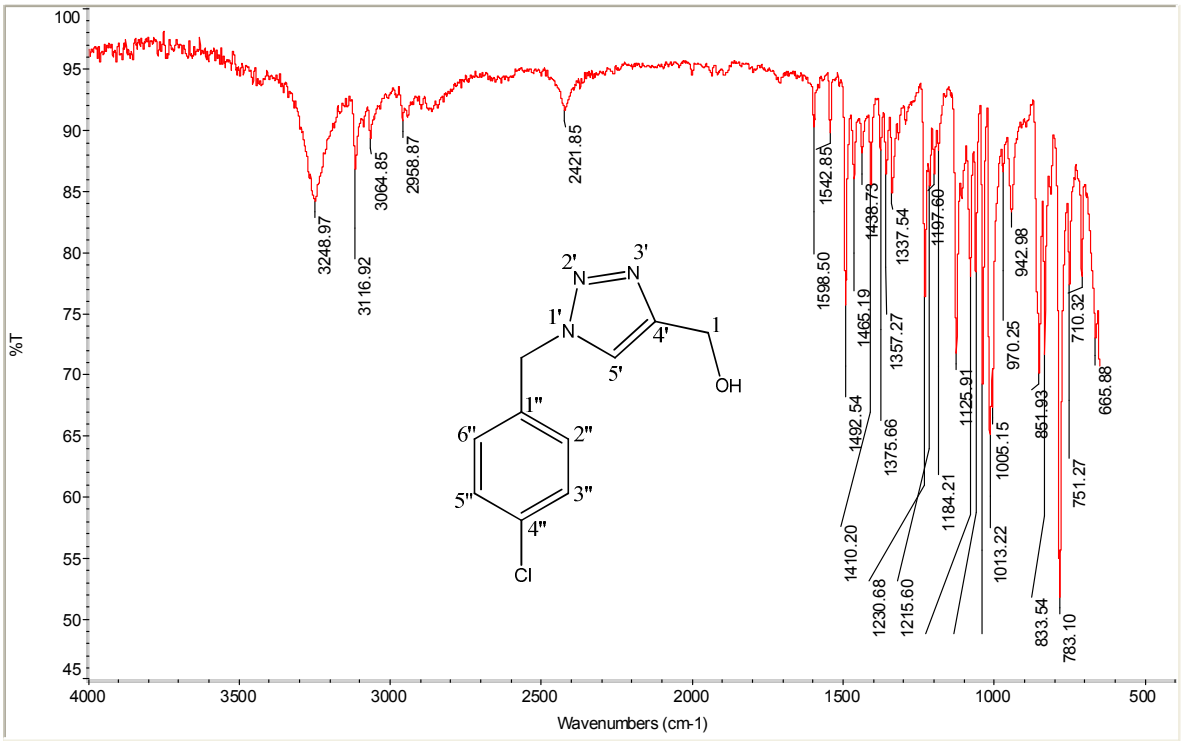


Figura 172: Espectro na região do IV de **5c** (ATR).

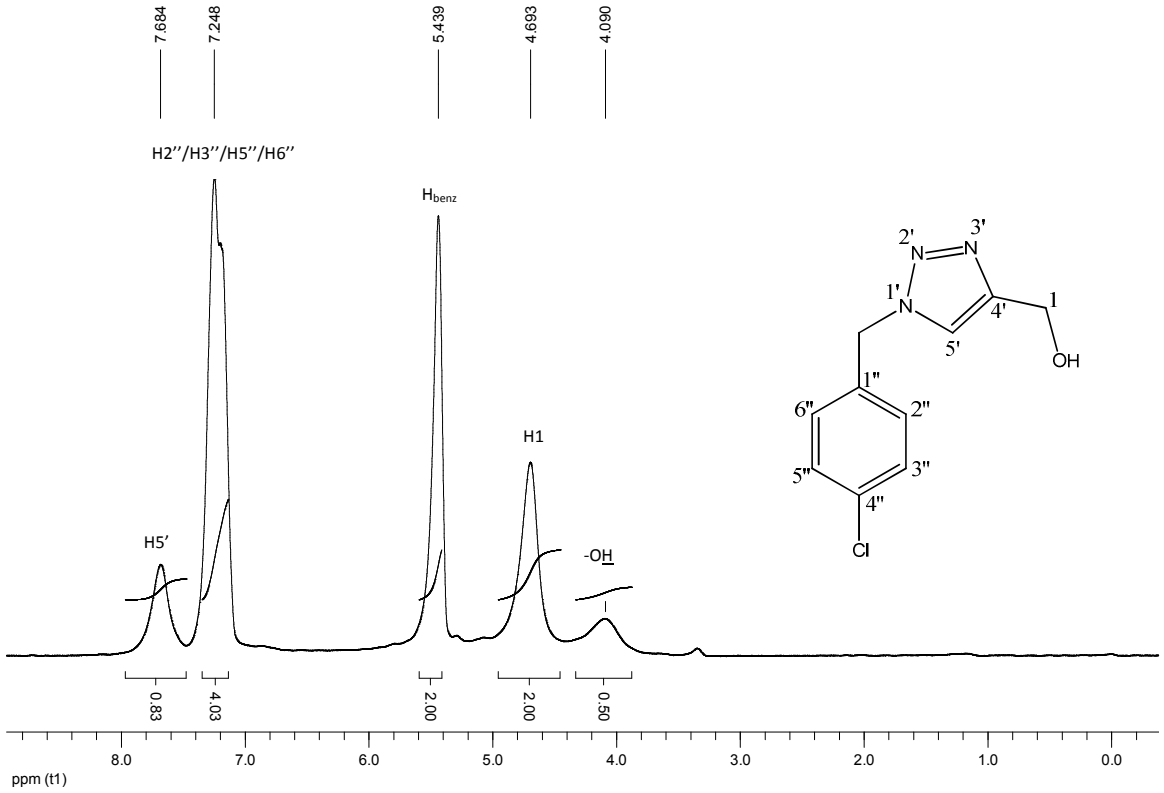


Figura 173: Espectro de RMN de ^{1}H de **5c** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

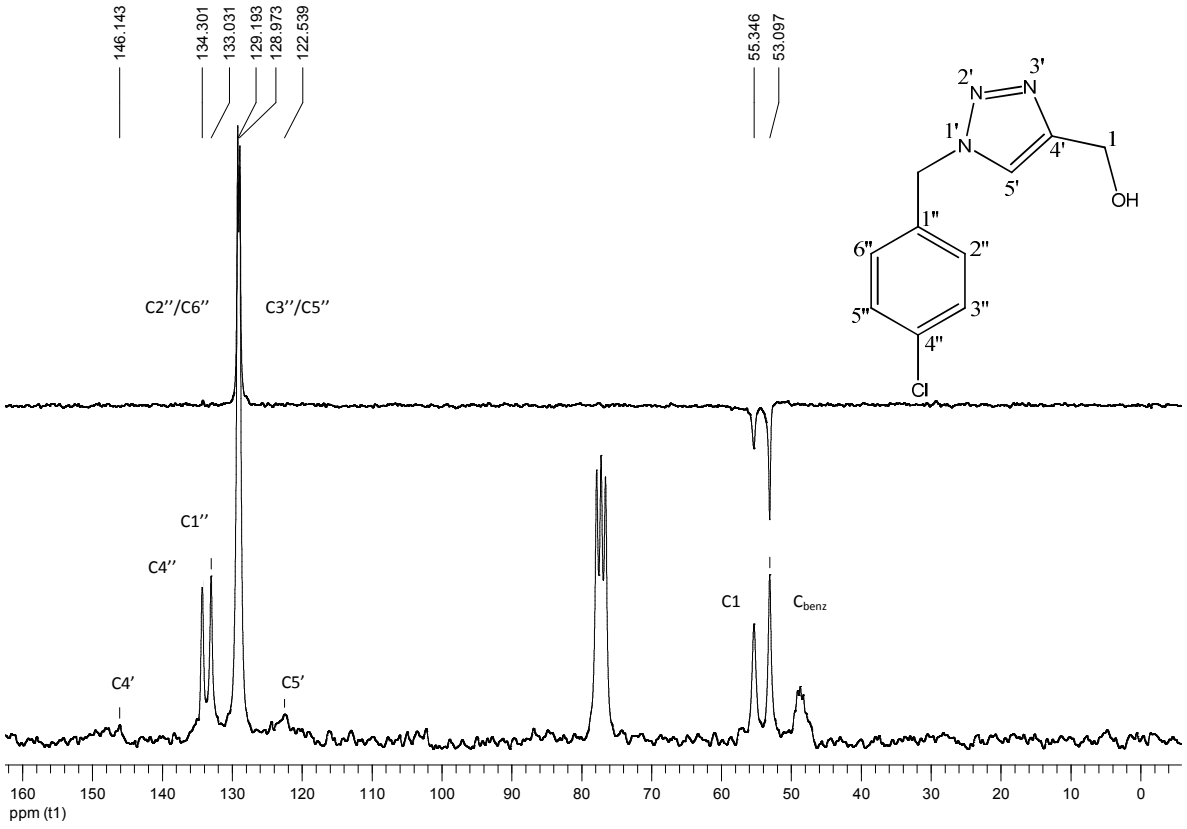


Figura 174: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5c** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

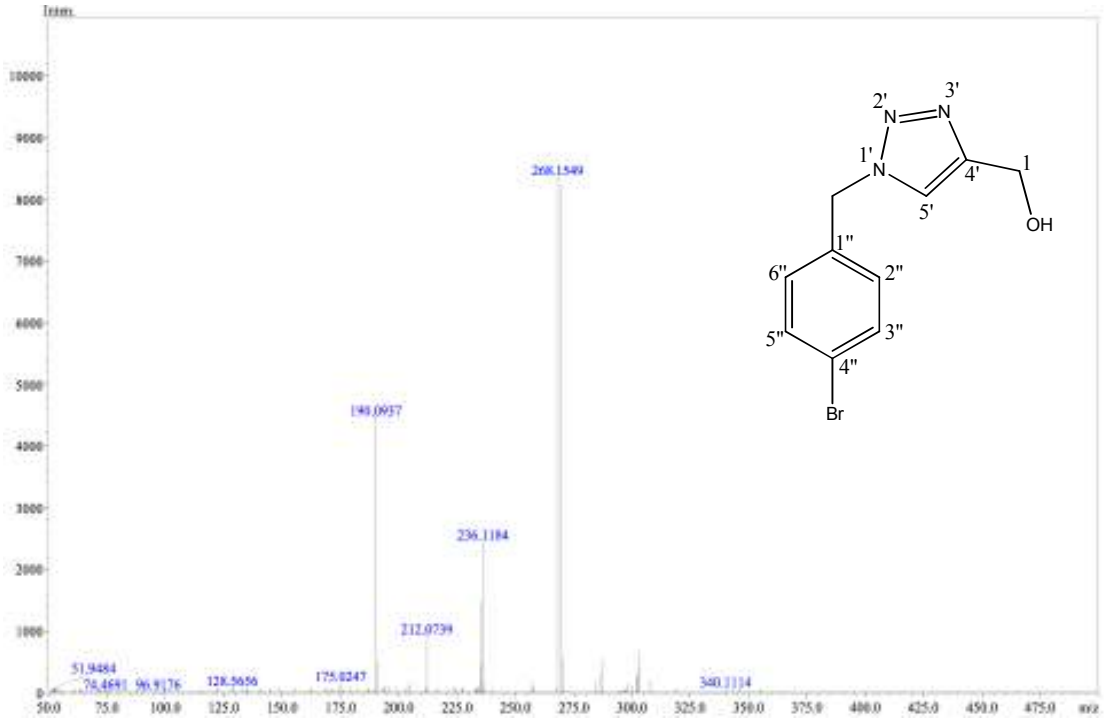


Figura 175: Espectro de Massas de **5d**.

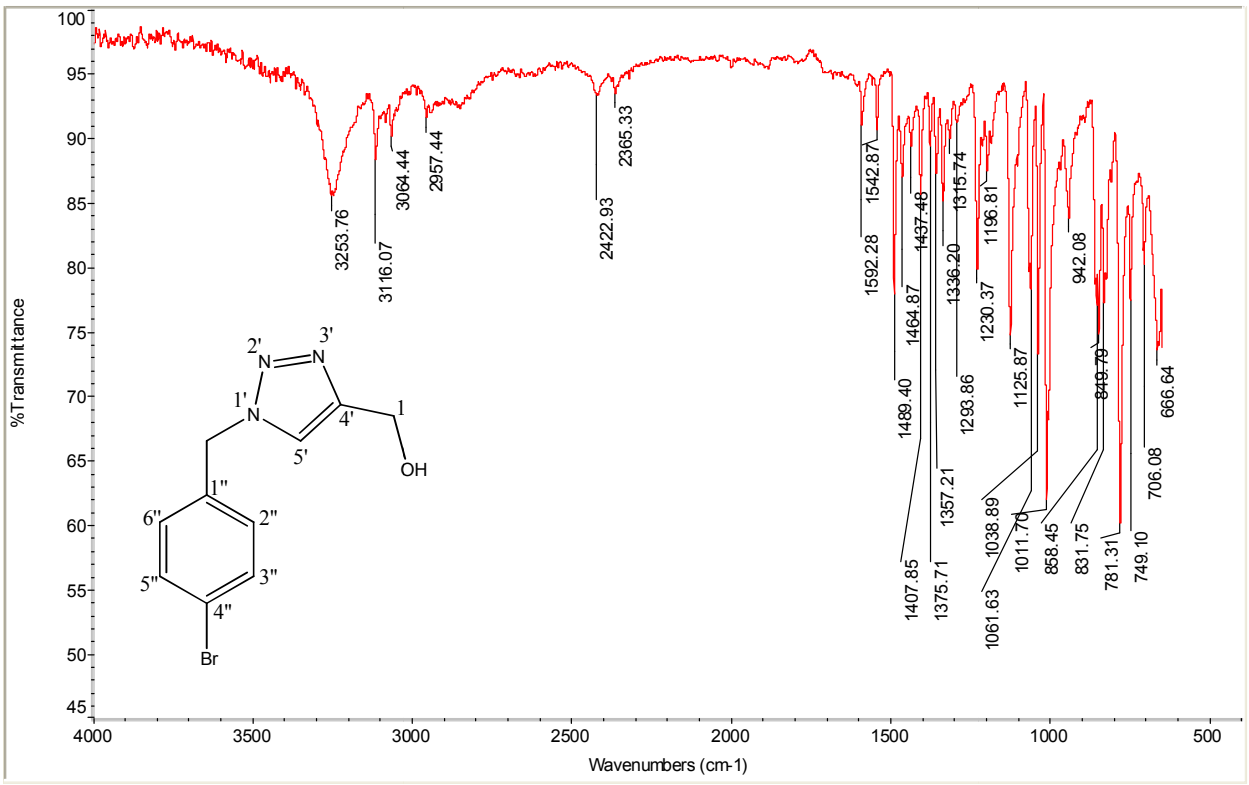


Figura 176: Espectro na região do IV de **5d** (ATR).

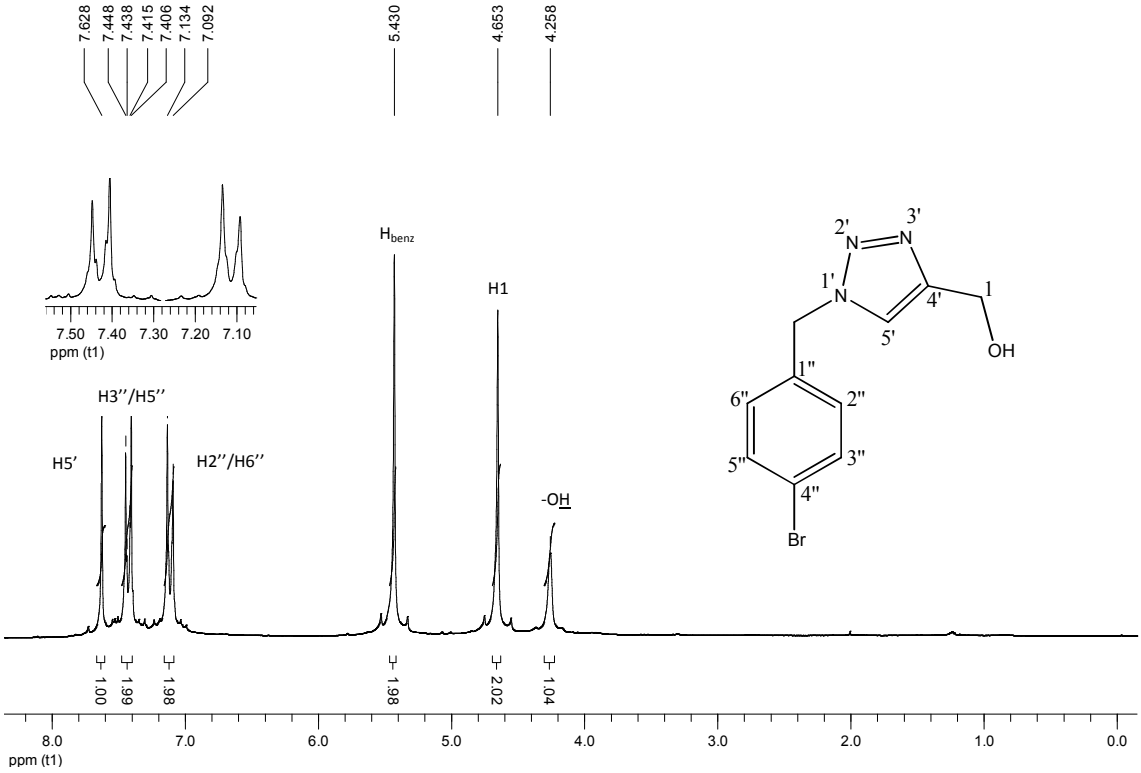


Figura 177: Espectro de RMN de ^{1}H de **5d** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

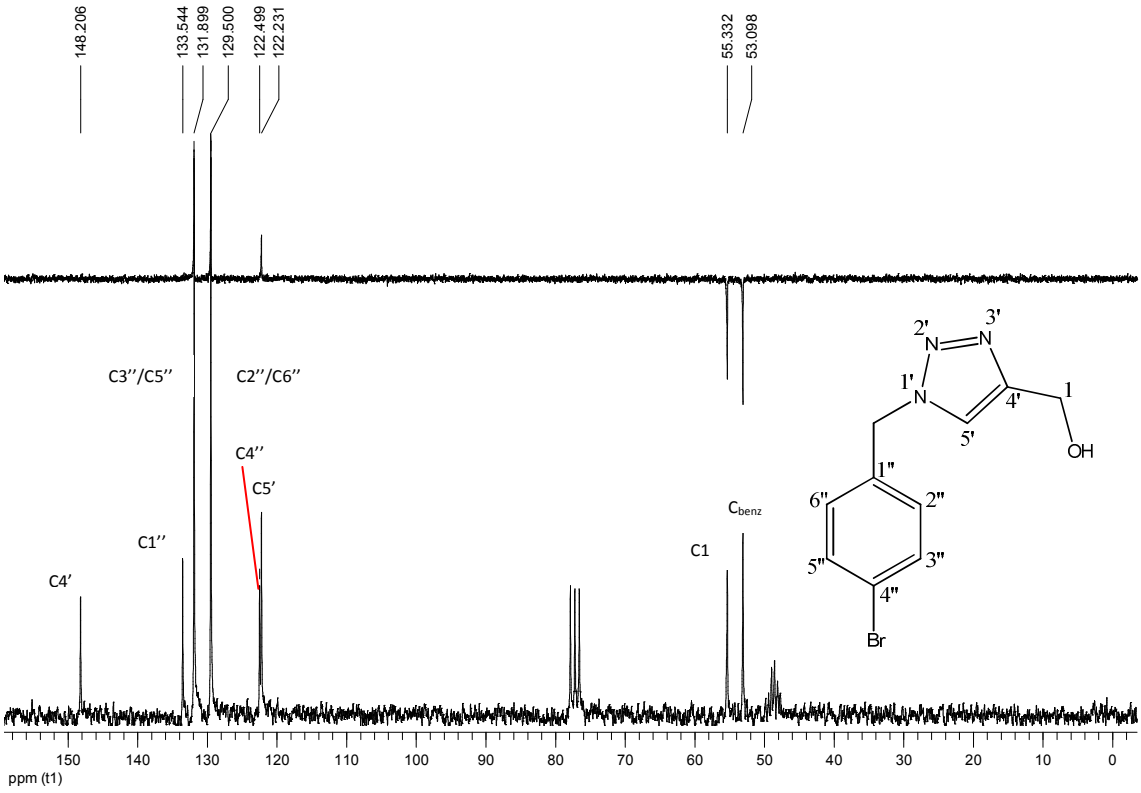


Figura 178: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5d** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

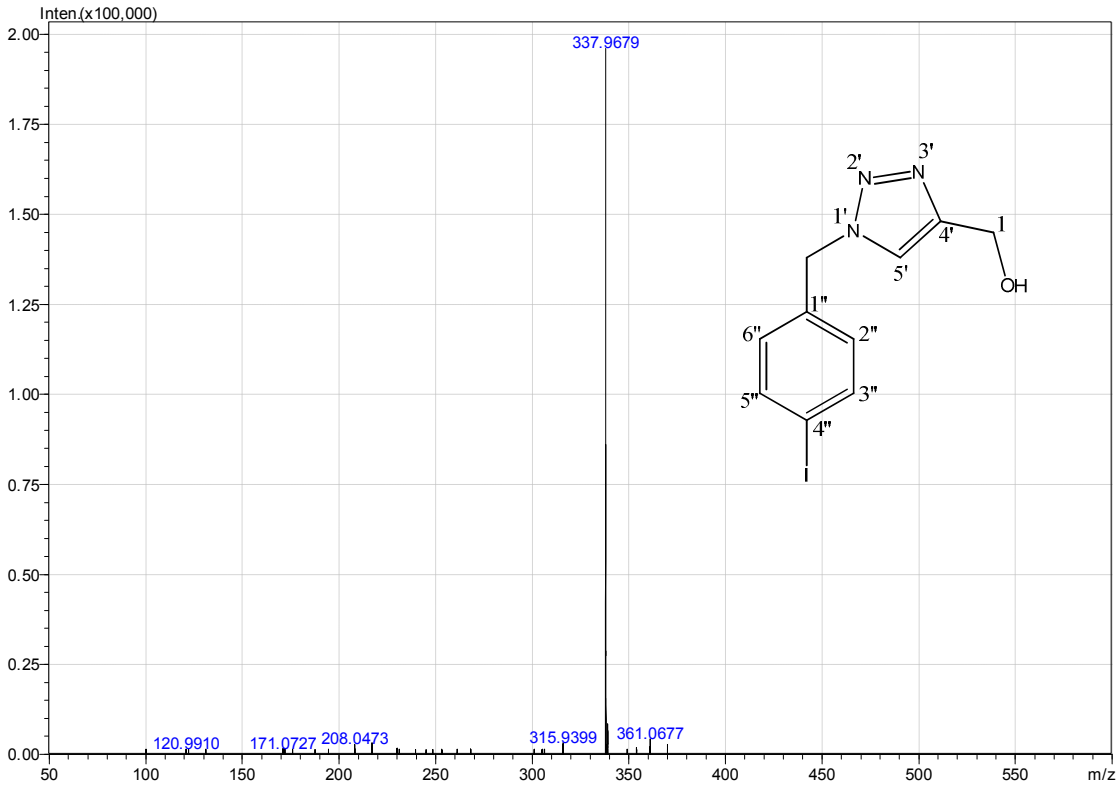


Figura 179: Espectro de Massas de **5e**.

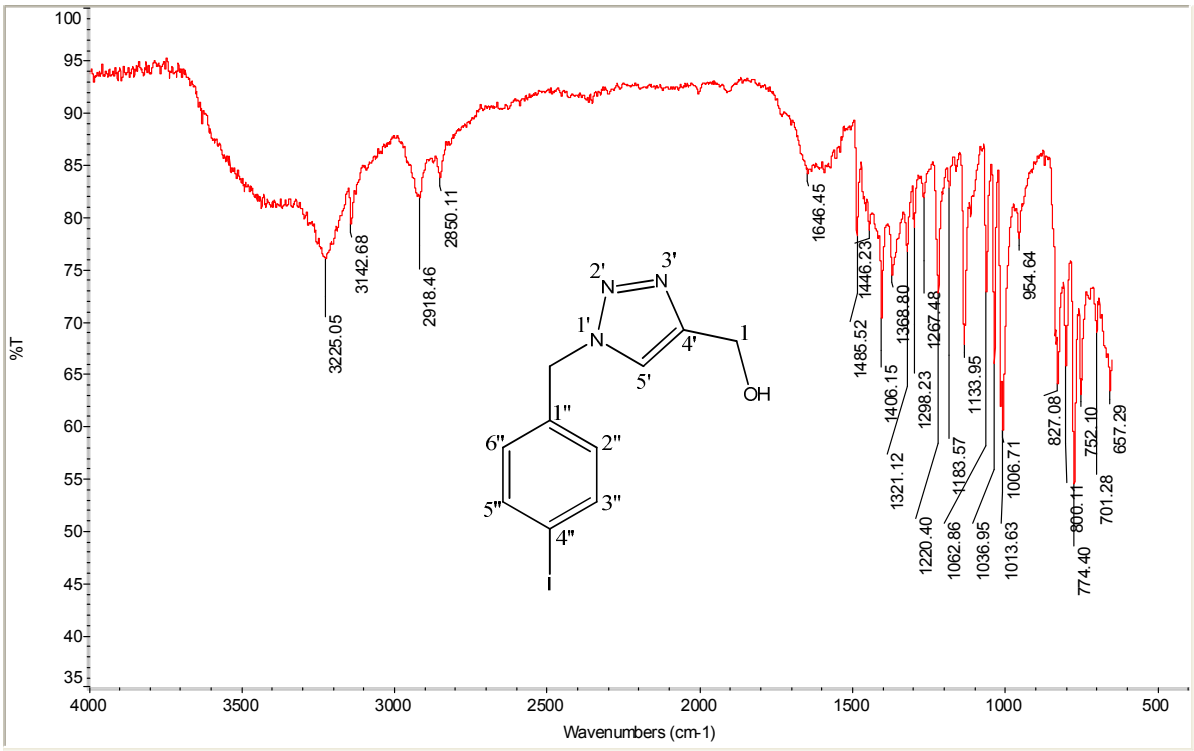


Figura 180: Espectro na região do IV de **5e** (ATR).

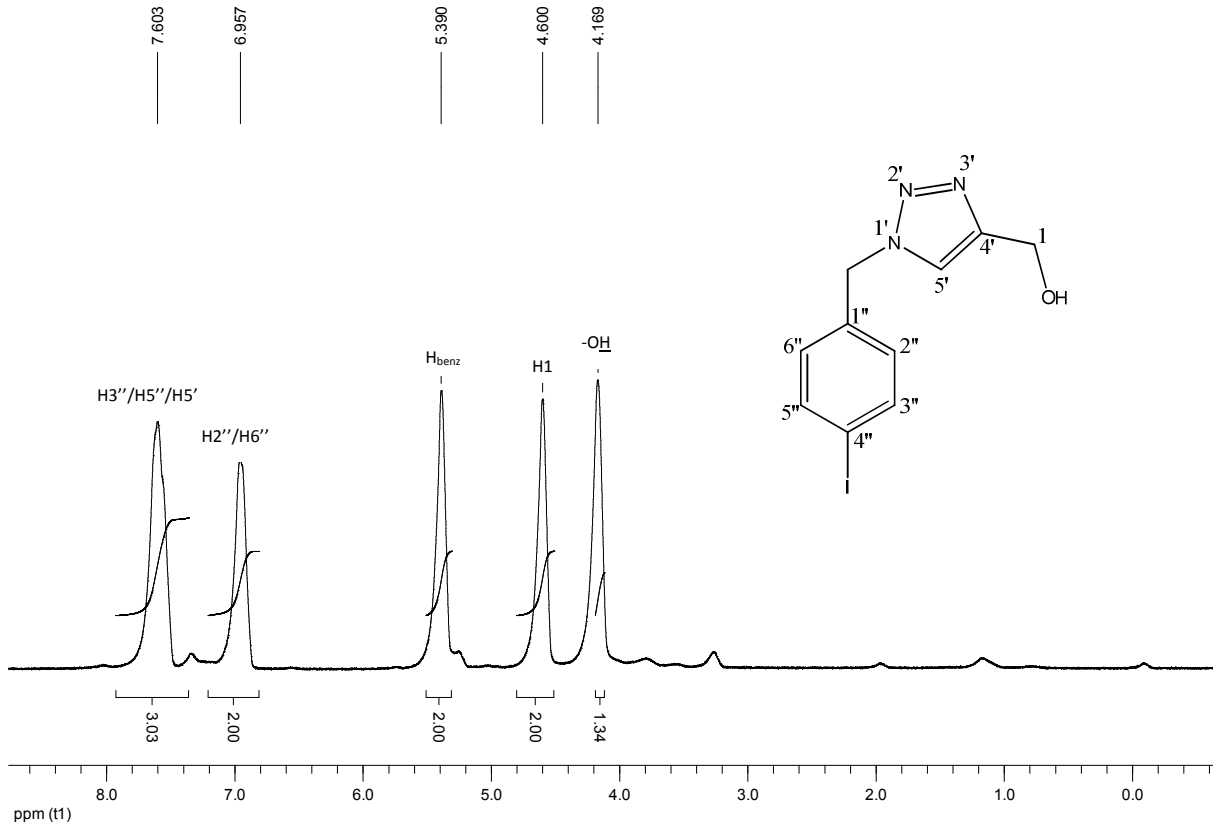


Figura 181: Espectro de RMN de ^{1}H de **5e** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

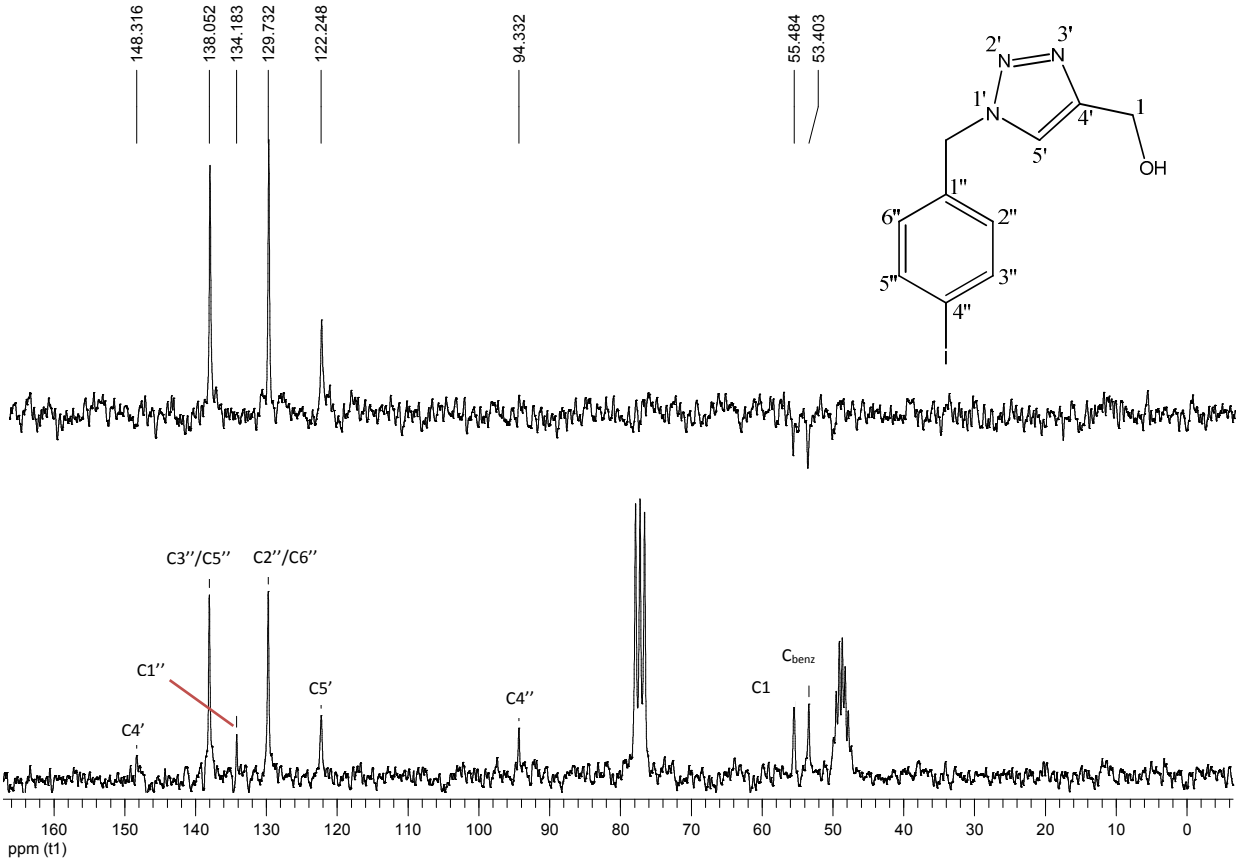


Figura 182: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5e** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

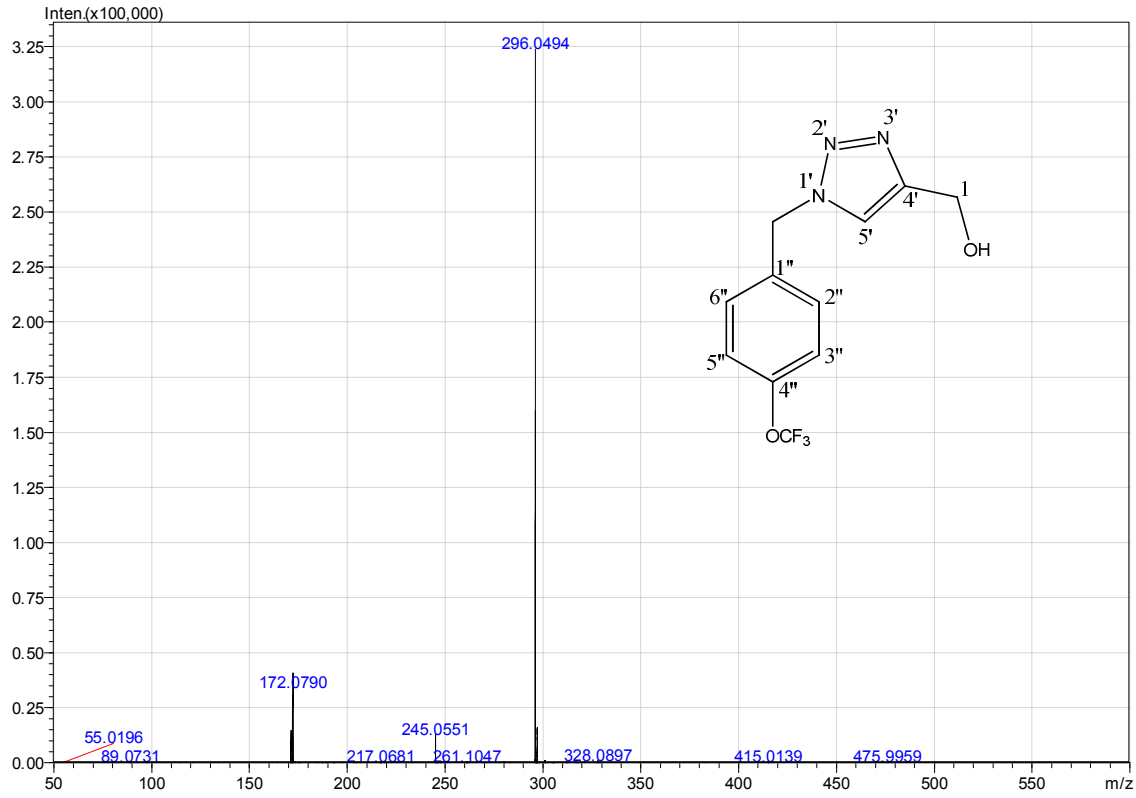


Figura 183: Espectro de Massas de **5f**.

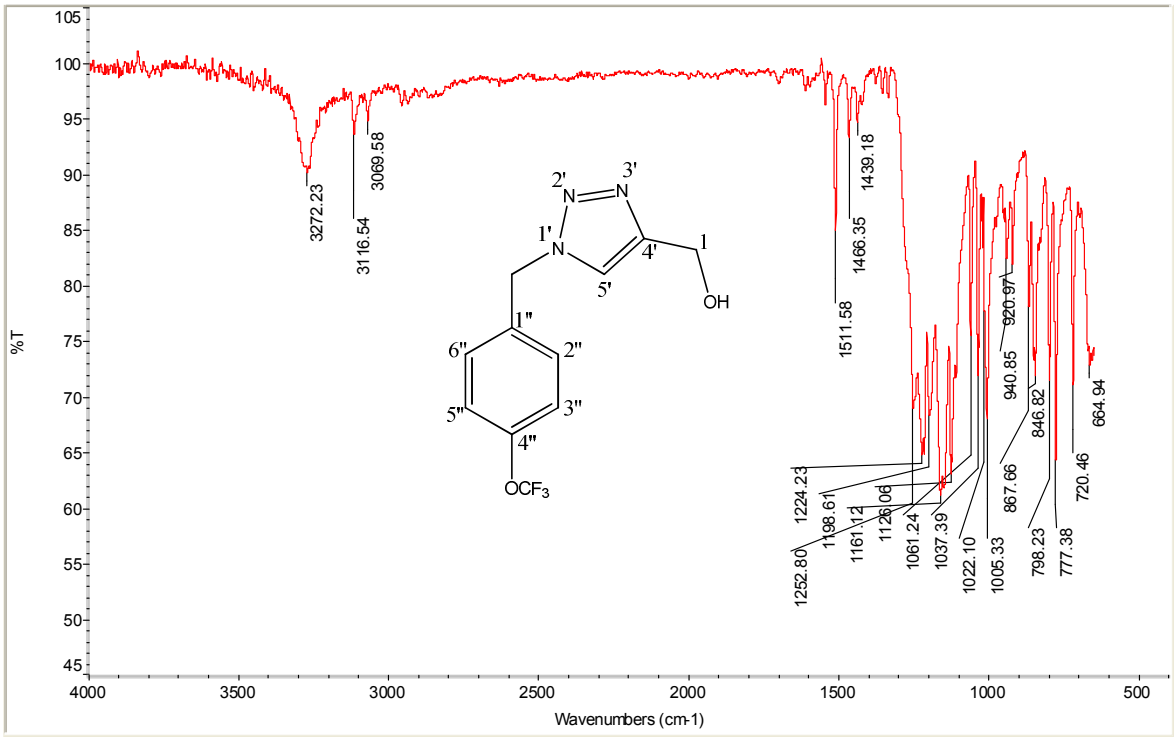


Figura 184: Espectro na região do IV de **5f** (ATR).

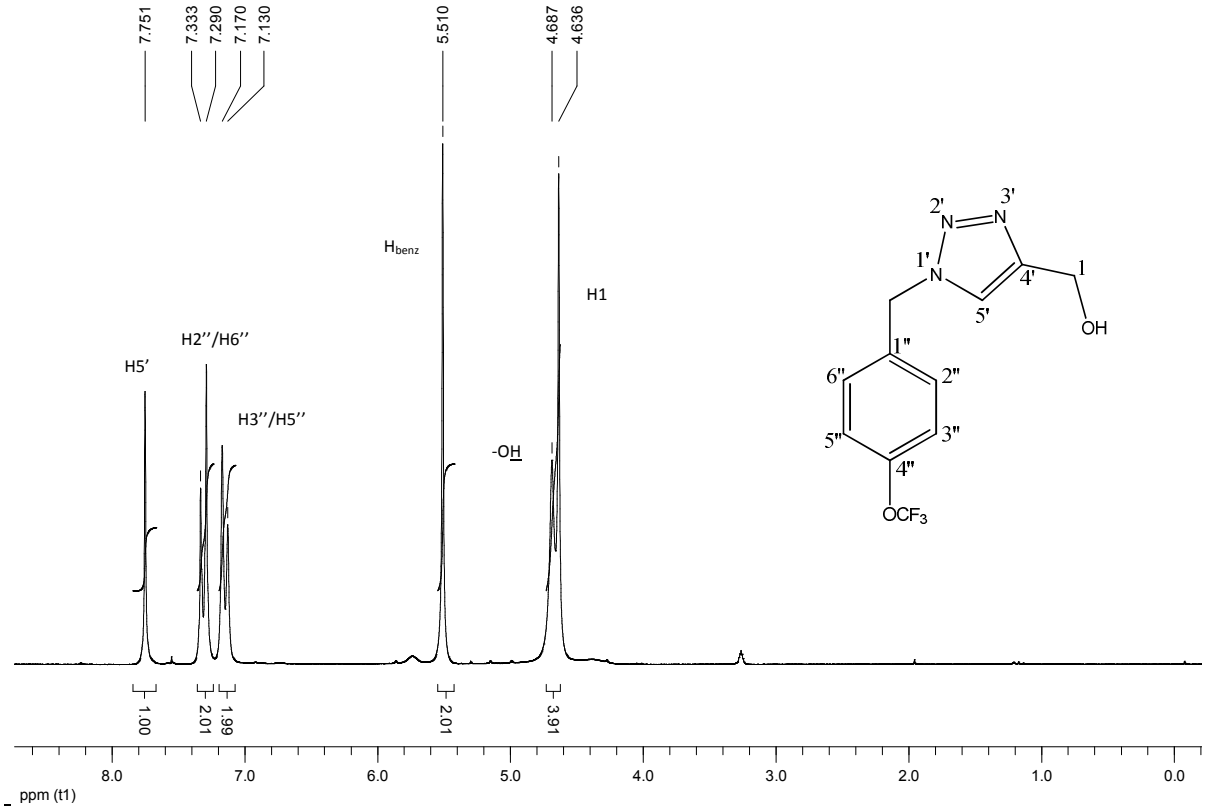


Figura 185: Espectro de RMN de ^{1}H de **5f** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

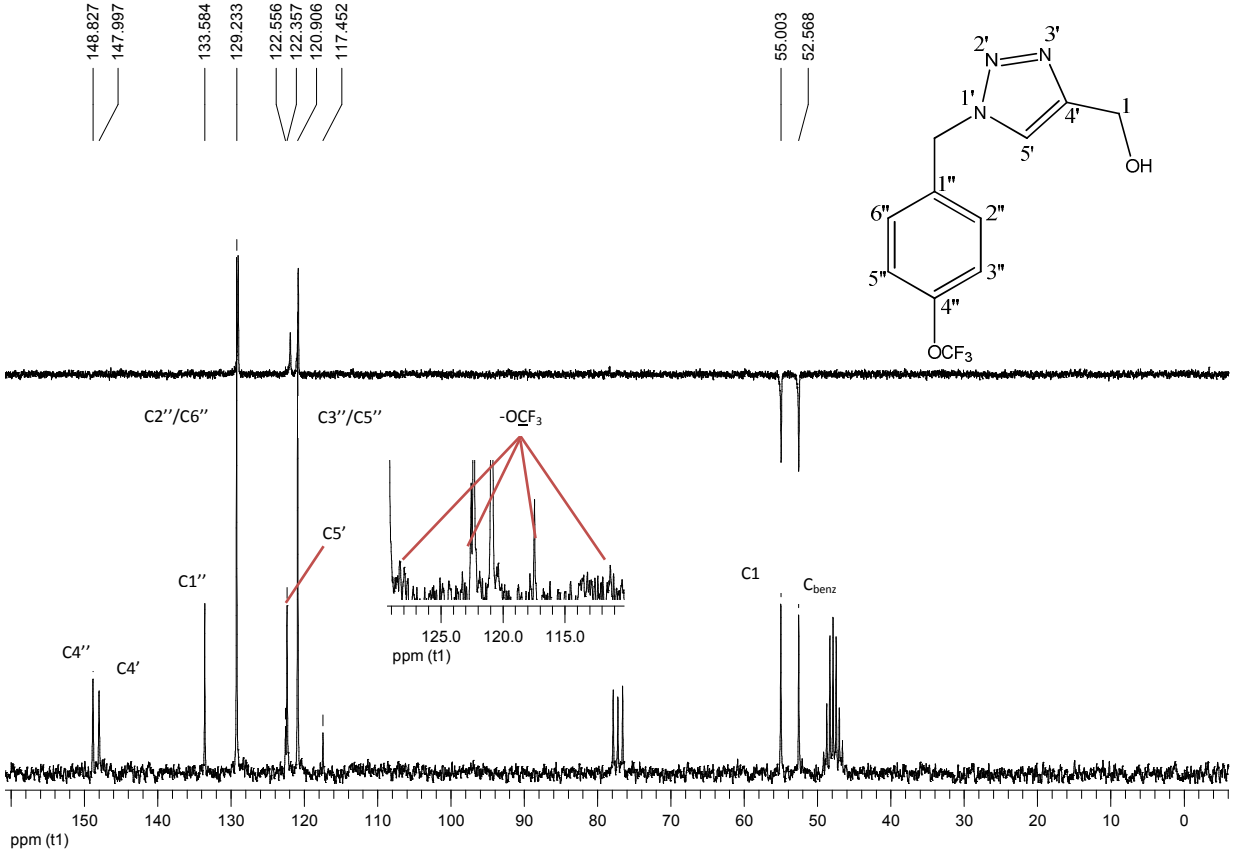


Figura 186: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5f** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

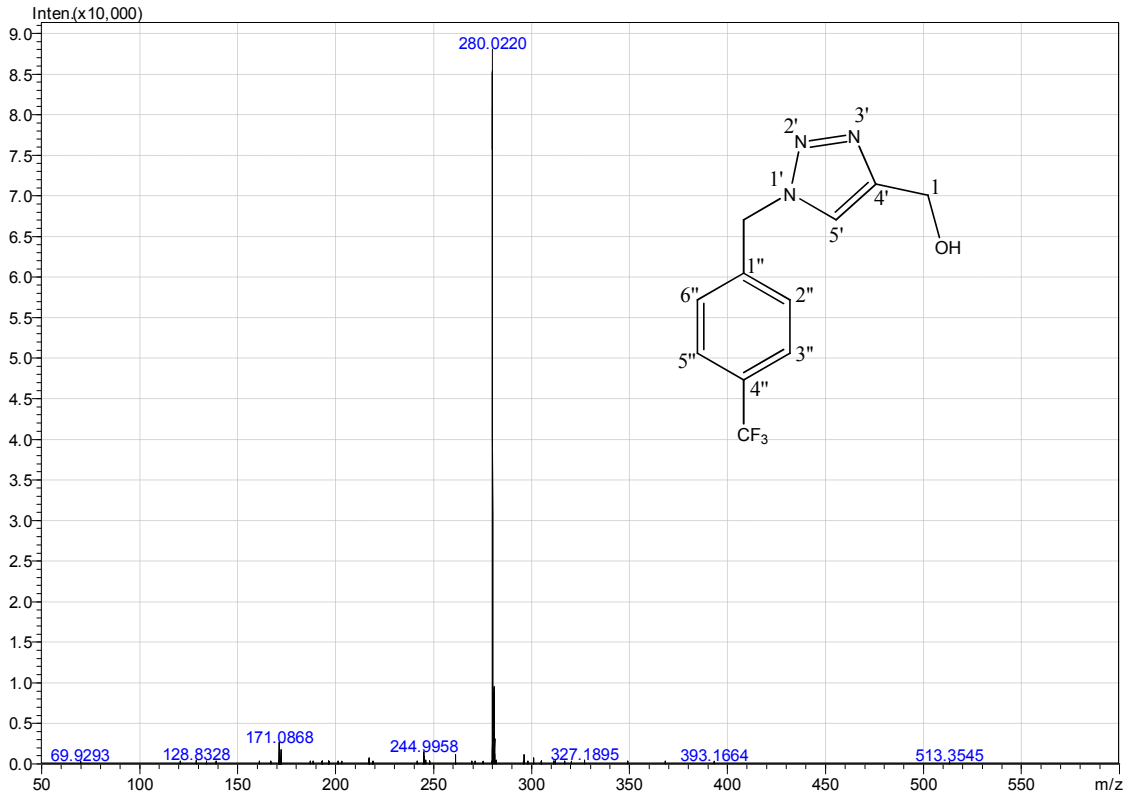


Figura 187: Espectro de Massas de **5g**.

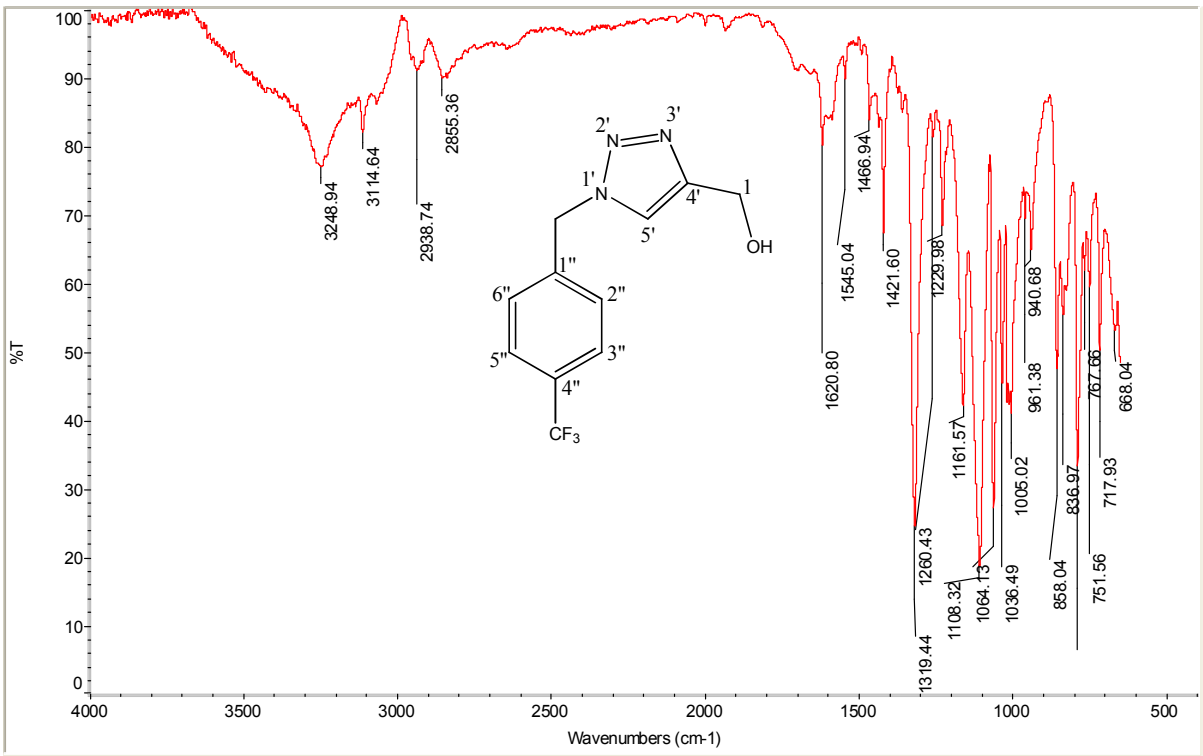


Figura 188: Espectro na região do IV de **5g** (ATR).

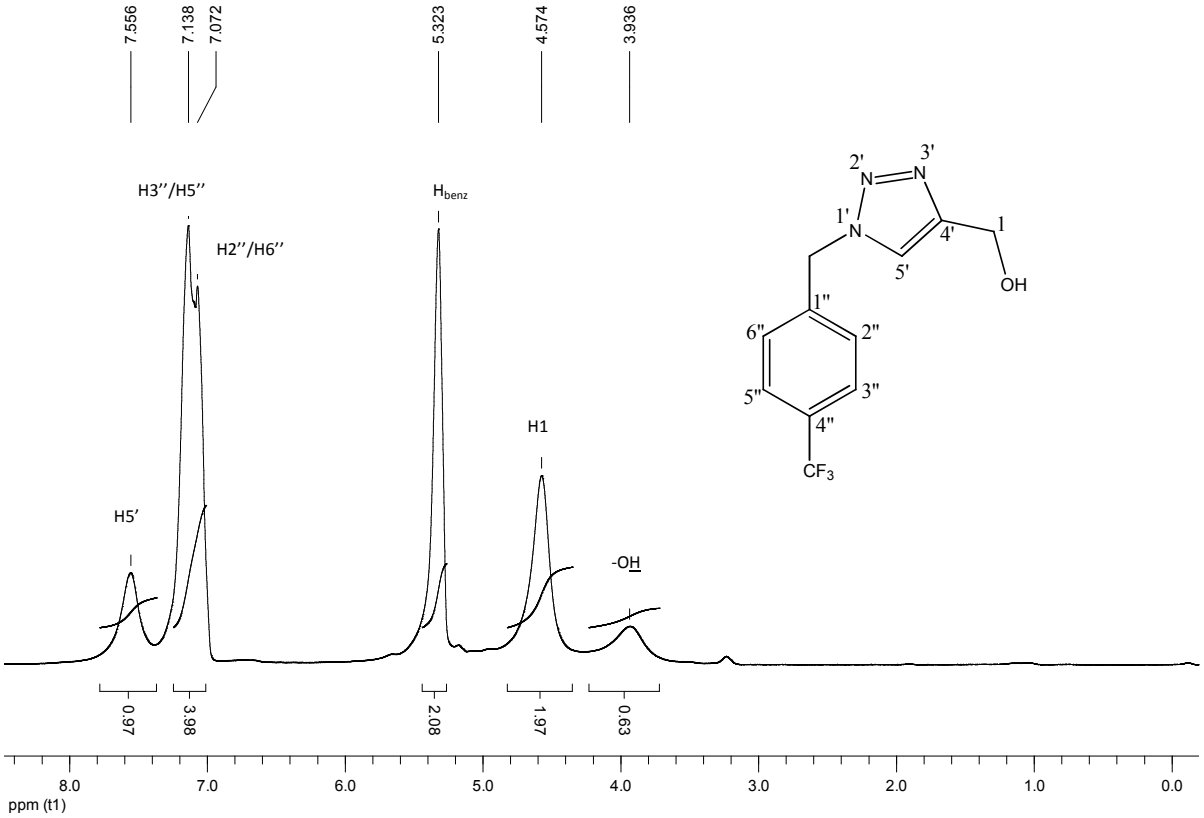


Figura 189: Espectro de RMN de ^{1}H de **5g** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

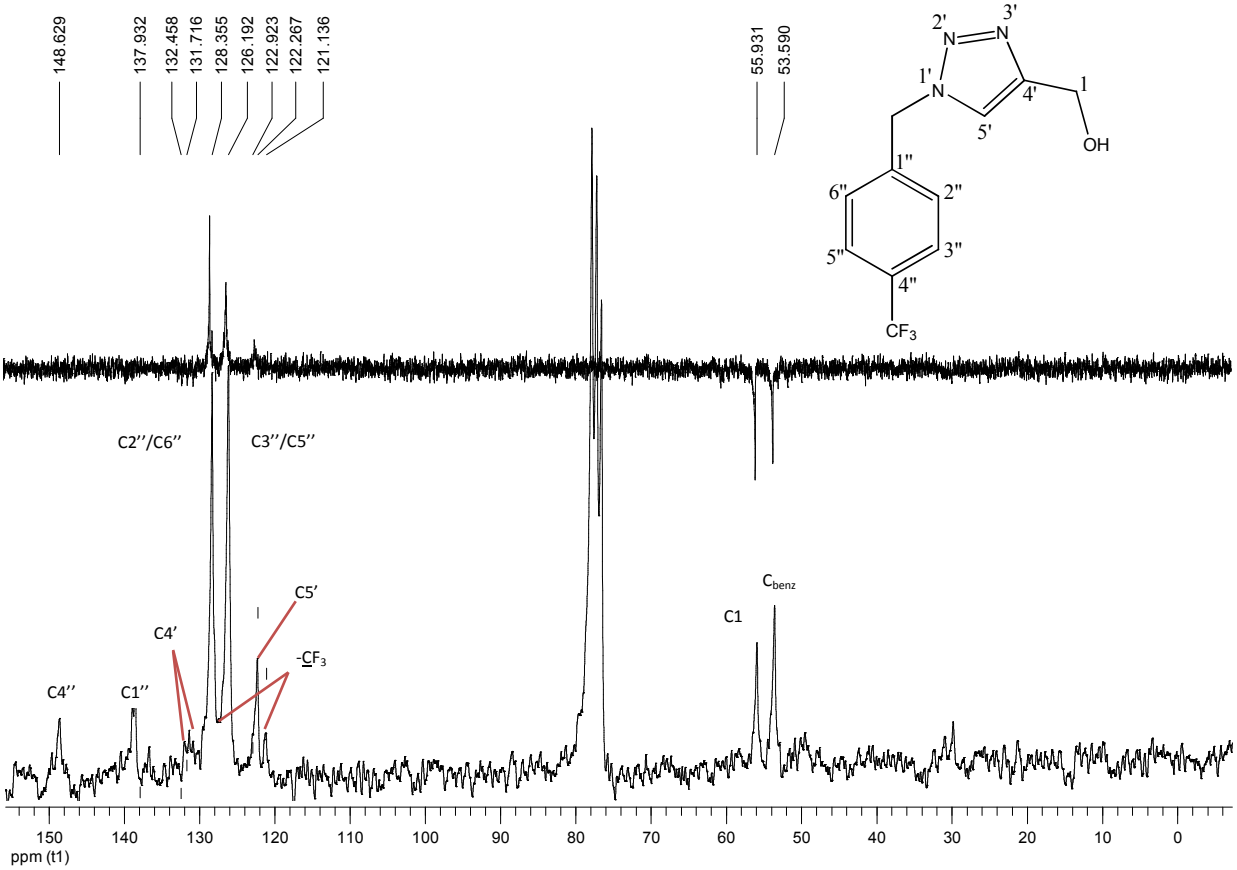


Figura 190: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5g** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

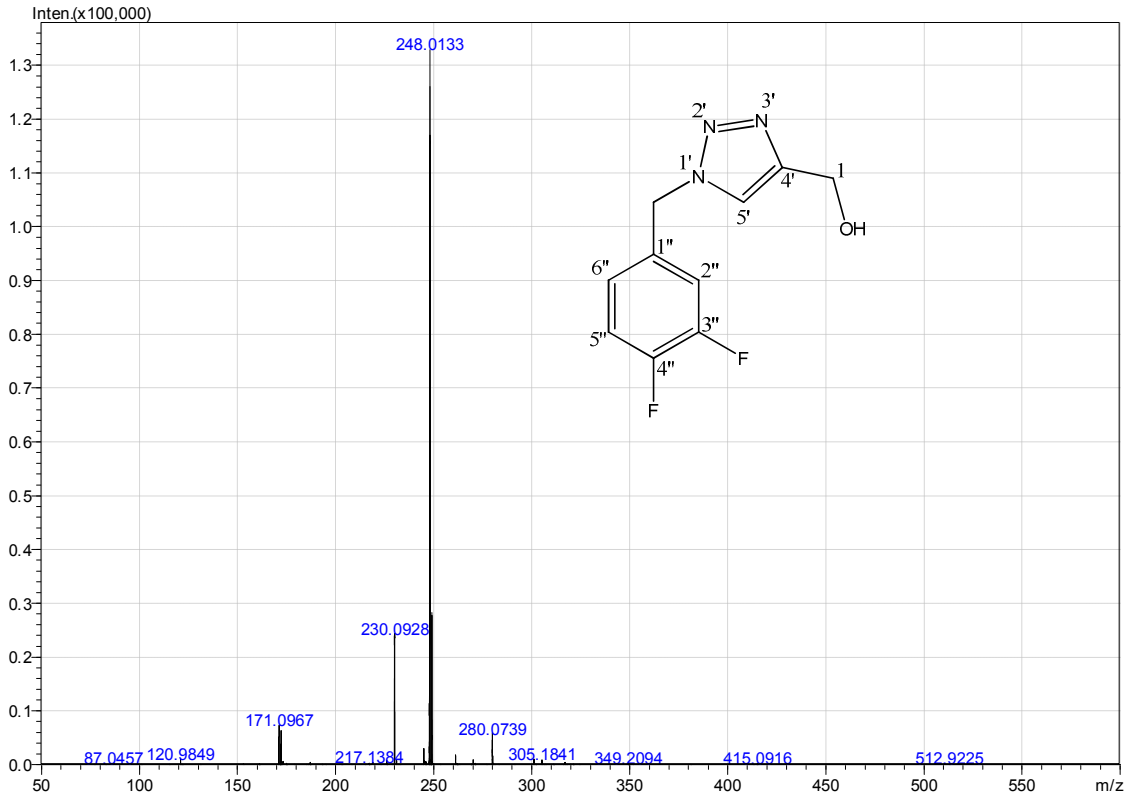


Figura 191: Espectro de Massas de **5h**.

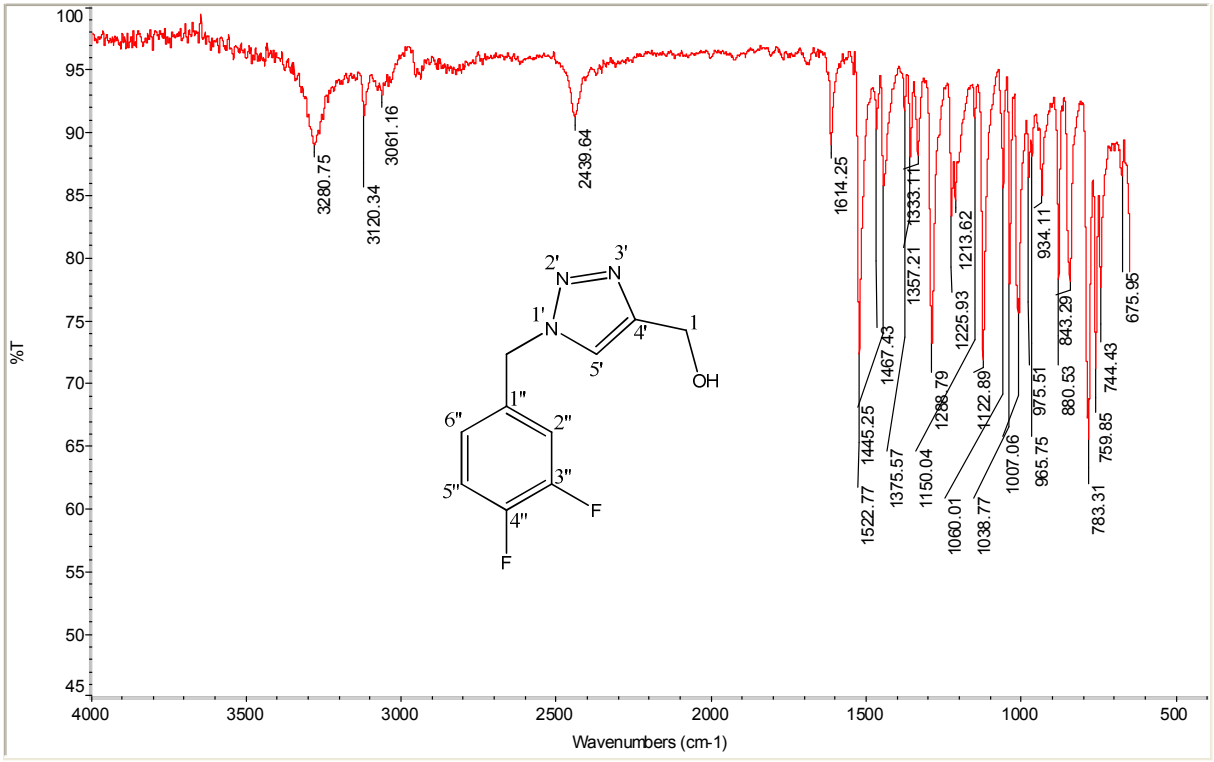


Figura 192: Espectro na região do IV de **5h** (ATR).

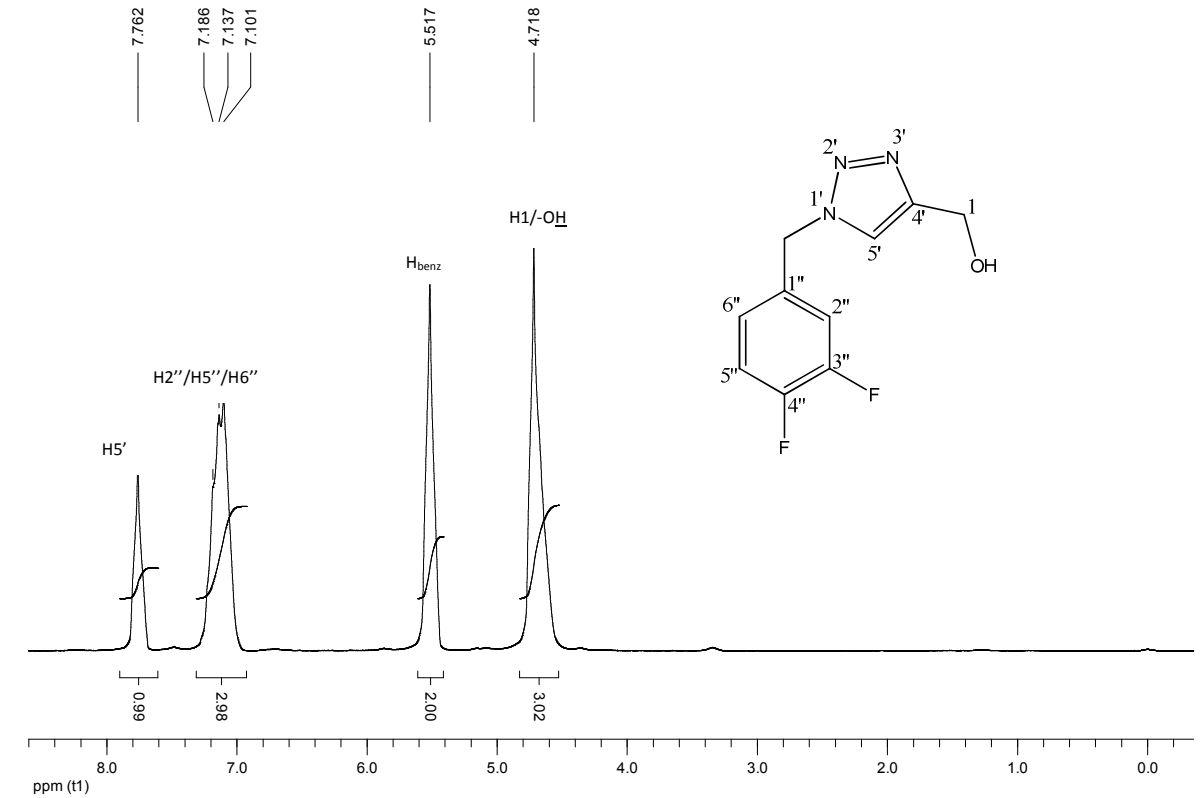


Figura 193: Espectro de RMN de ^{1}H de **5h** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

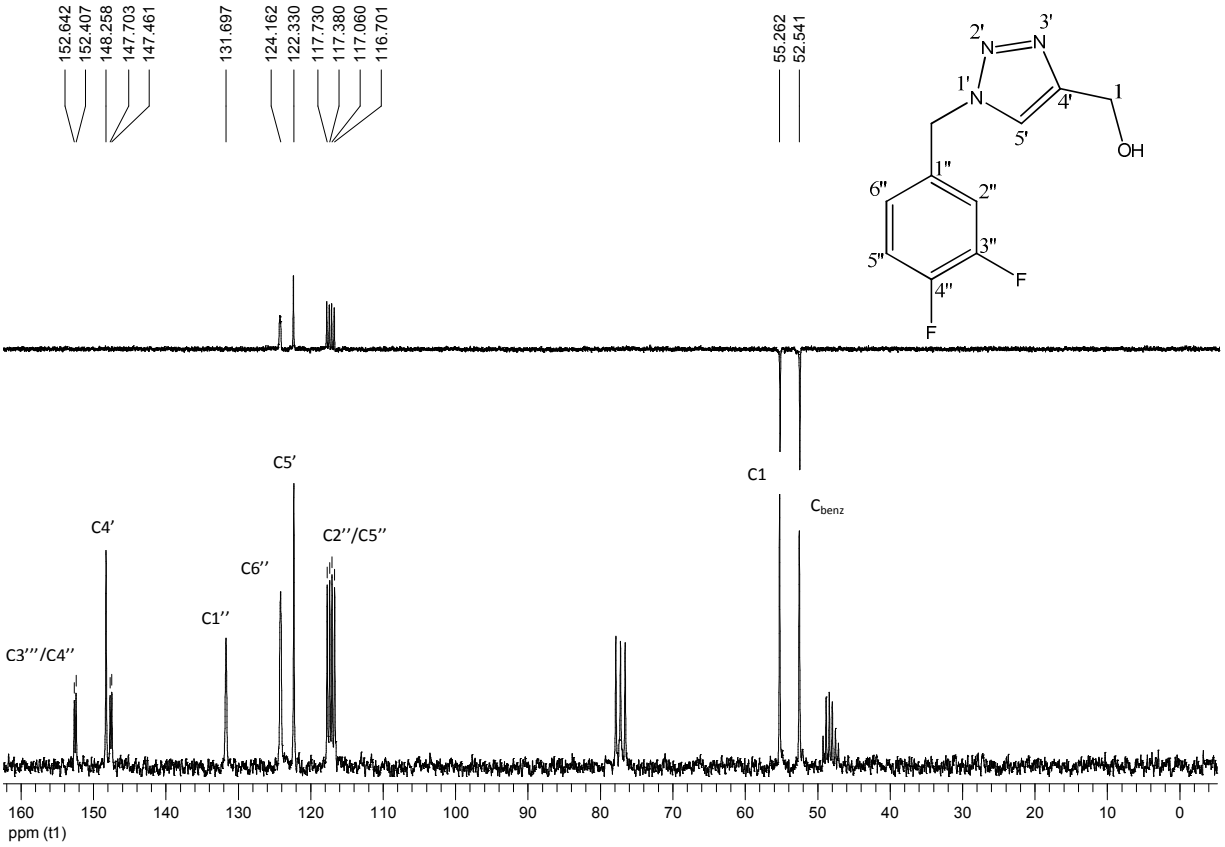


Figura 194: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5h** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

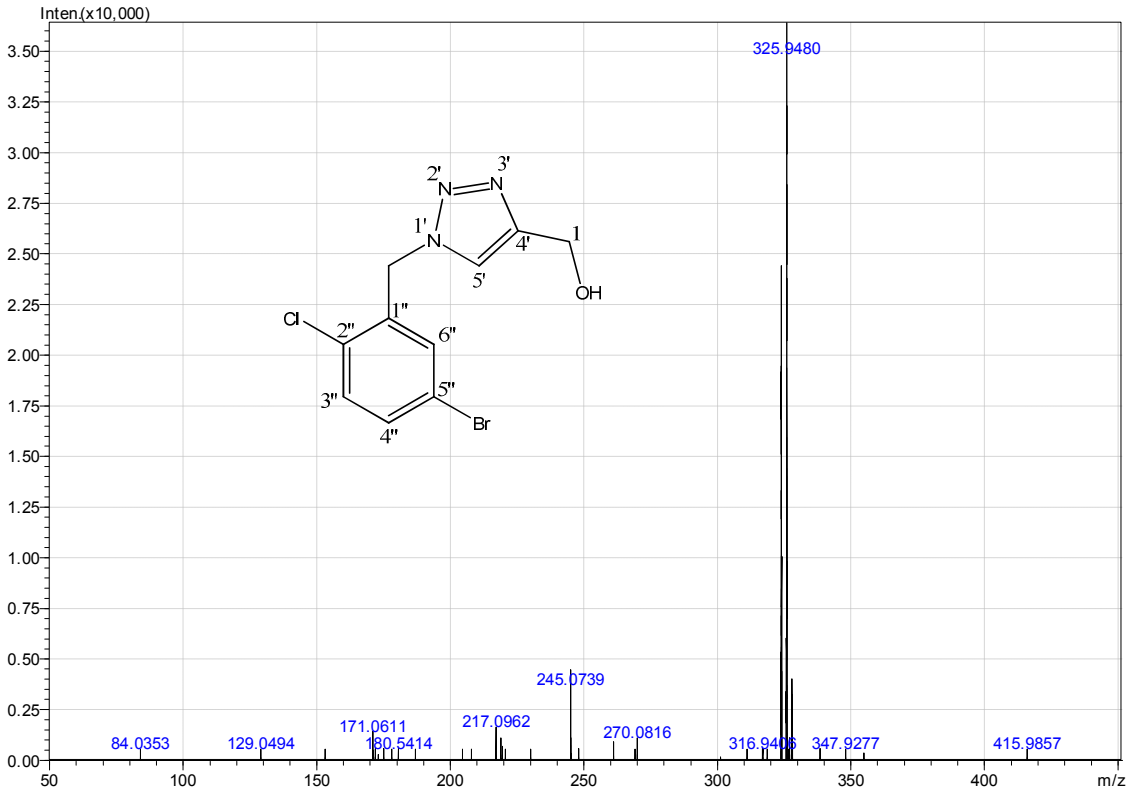


Figura 195: Espectro de Massas de **5i**.

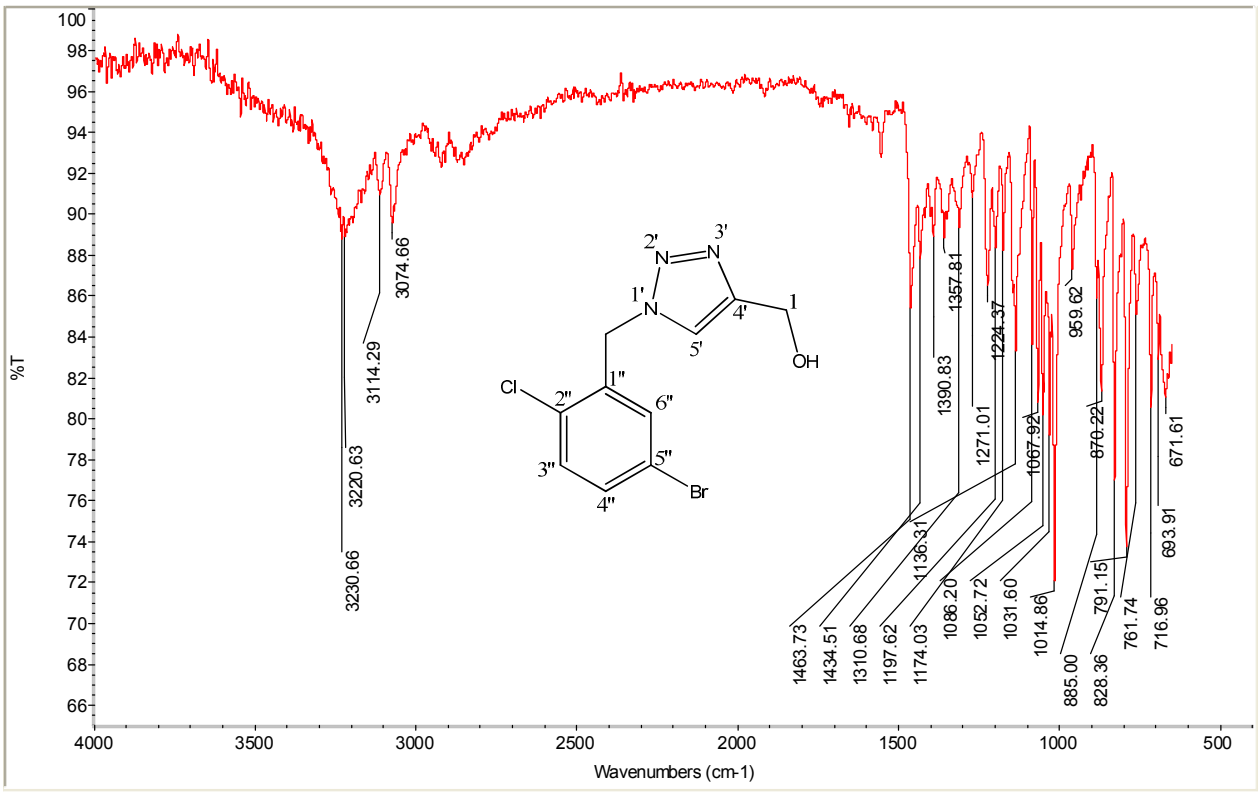


Figura 196: Espectro na região do IV de **5i** (ATR).

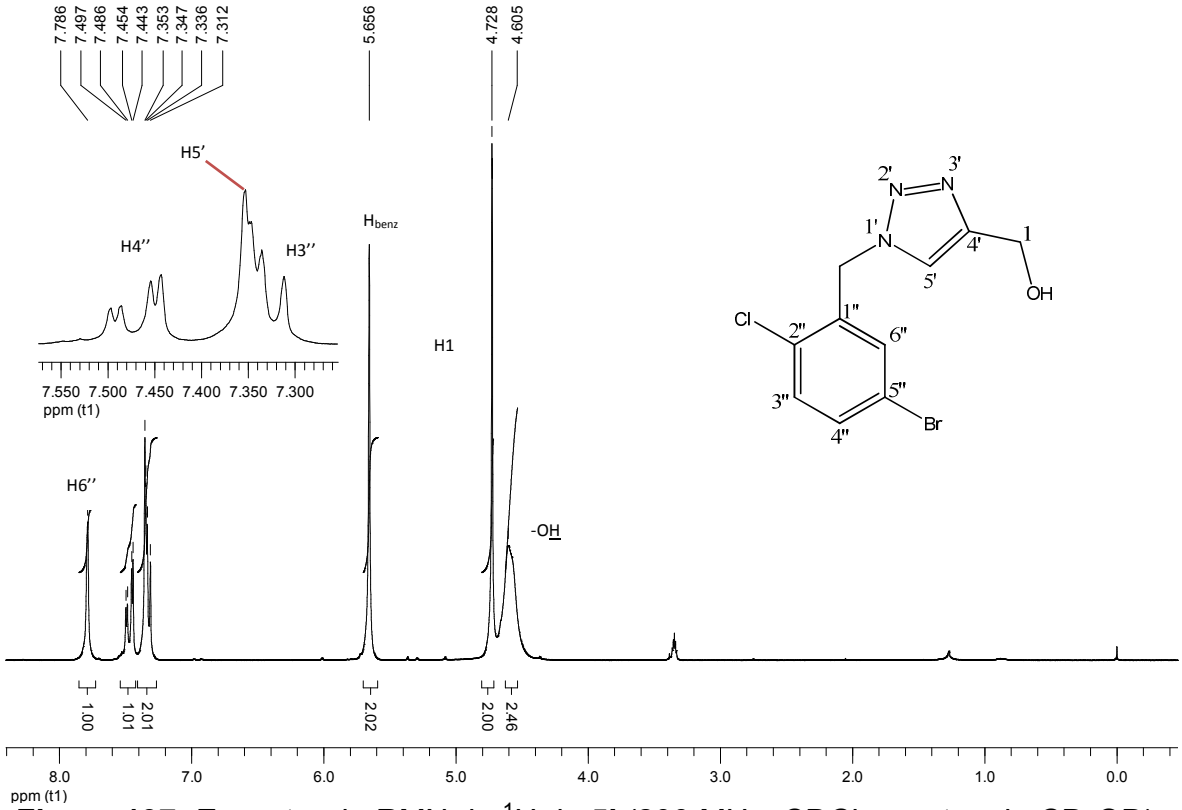


Figura 197: Espectro de RMN de ^{1}H de **5i** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

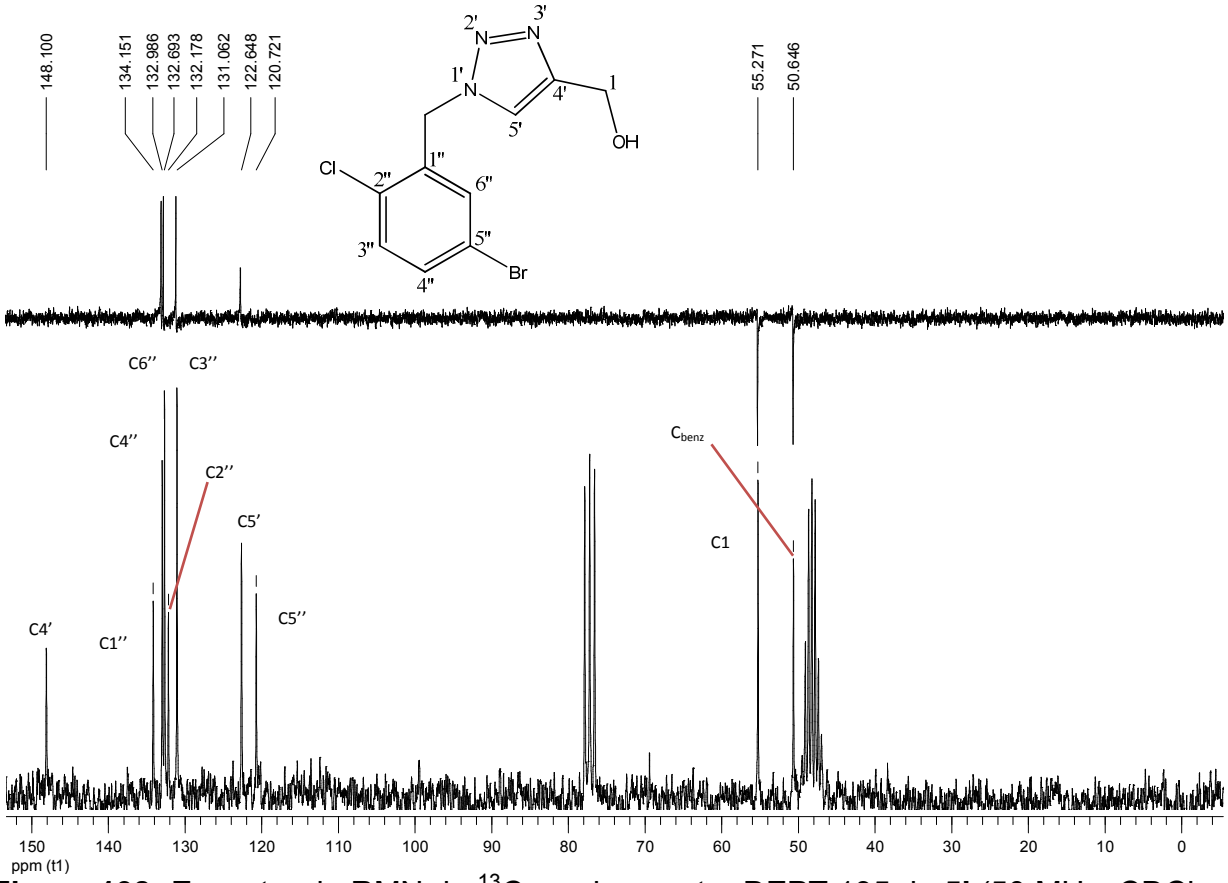


Figura 198: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5i** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

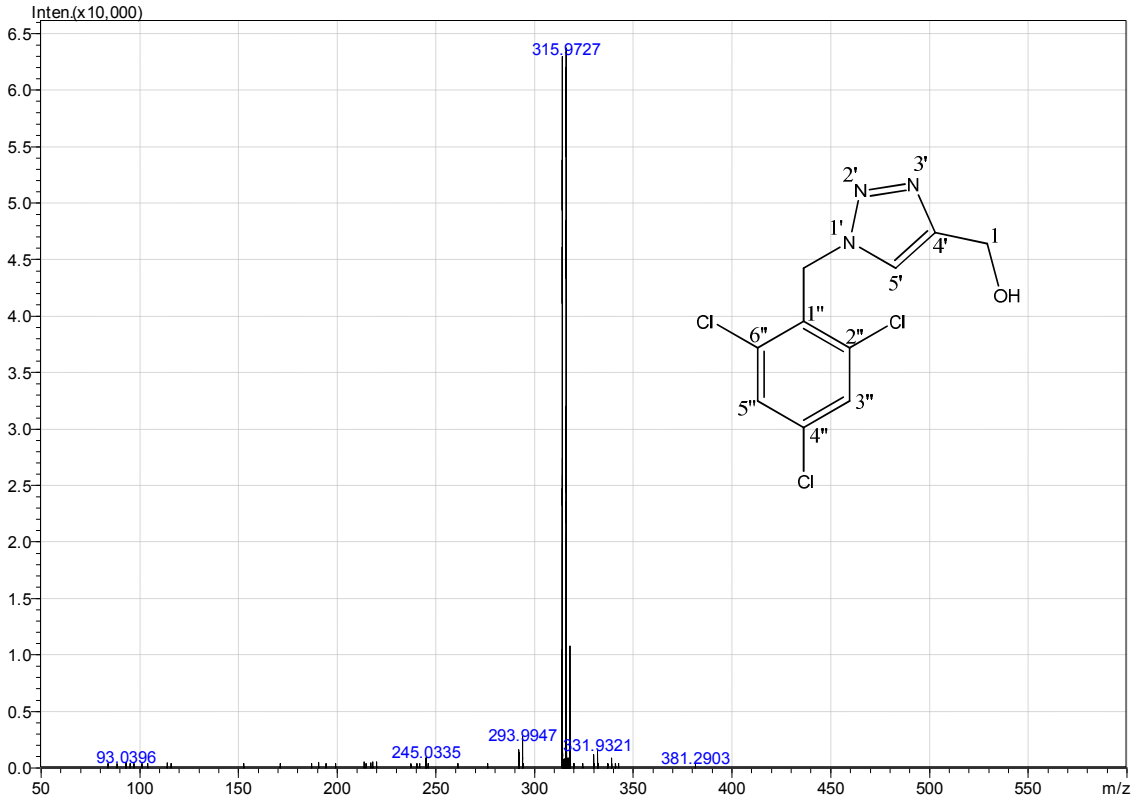


Figura 199: Espectro de Massas de **5j**.

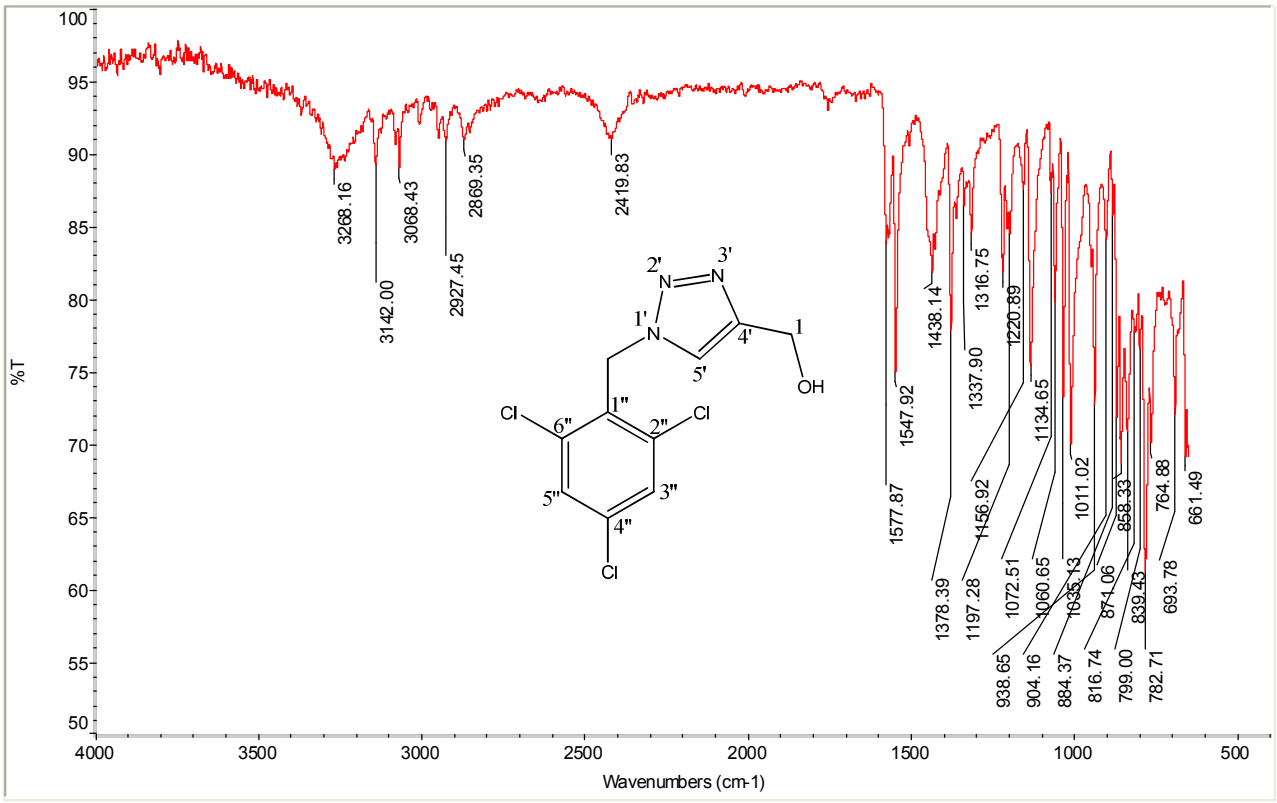


Figura 200: Espectro na região do IV de **5j** (ATR).

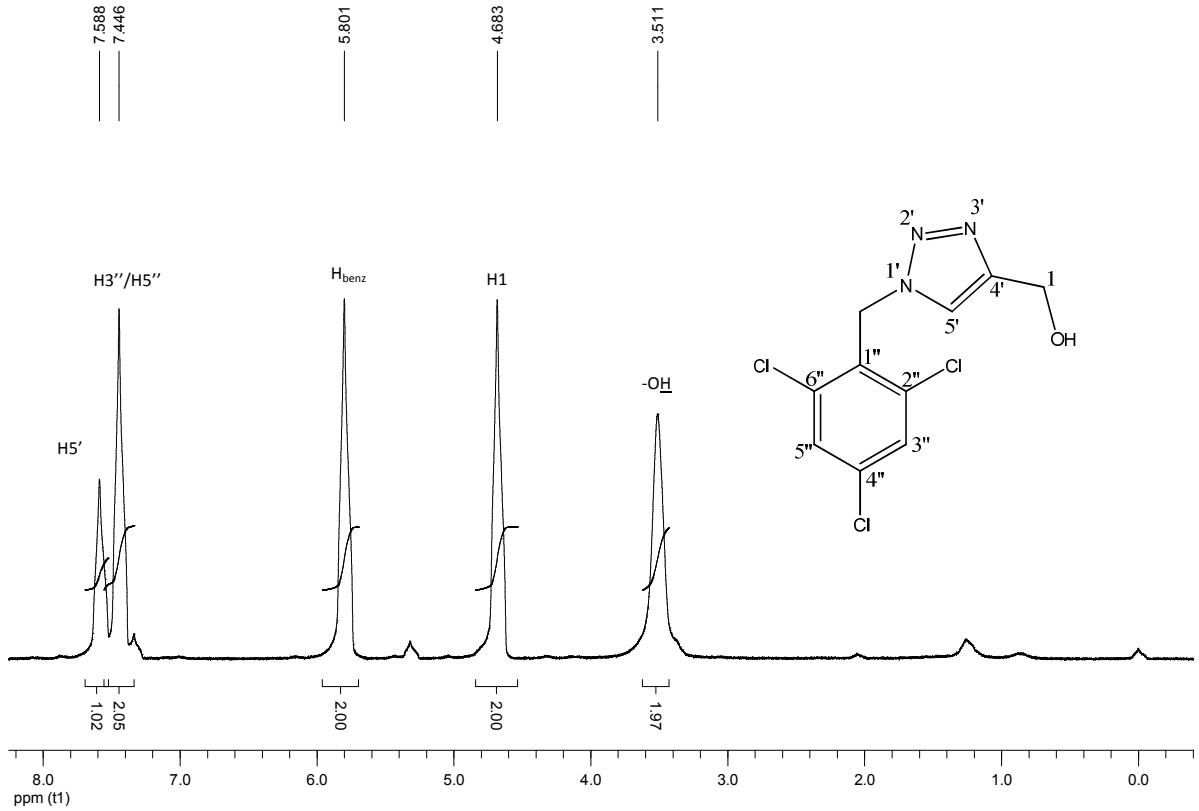


Figura 201: Espectro de RMN de ^{1}H de **5j** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

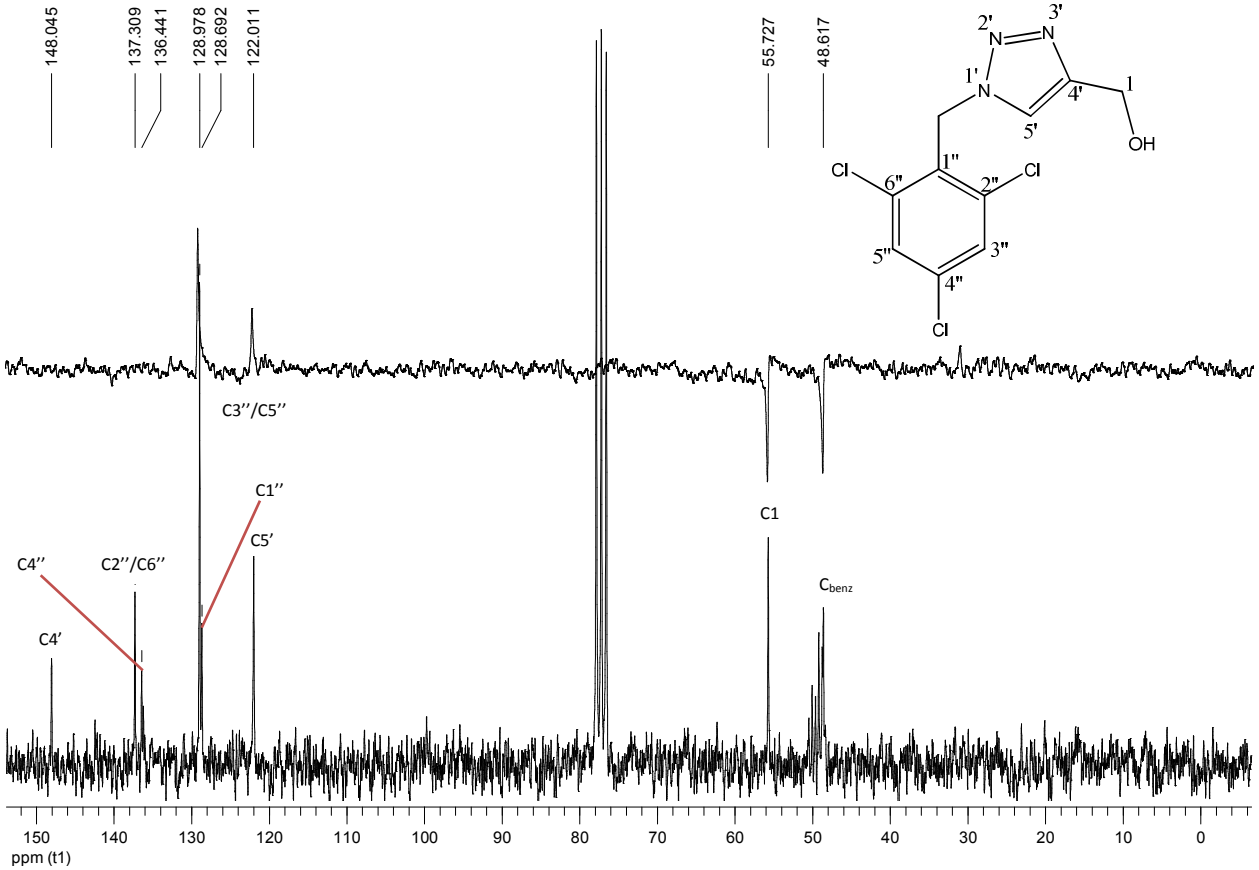


Figura 202: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **5j** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

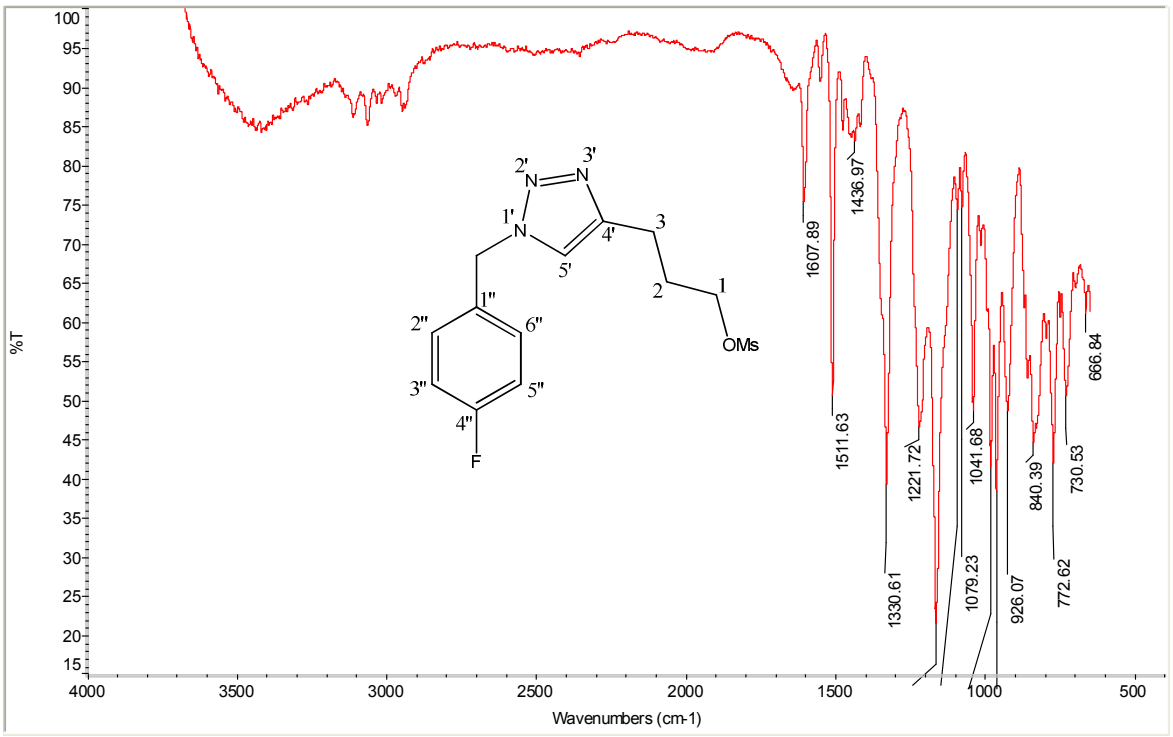


Figura 203: Espectro na região do IV de **6a** (ATR).

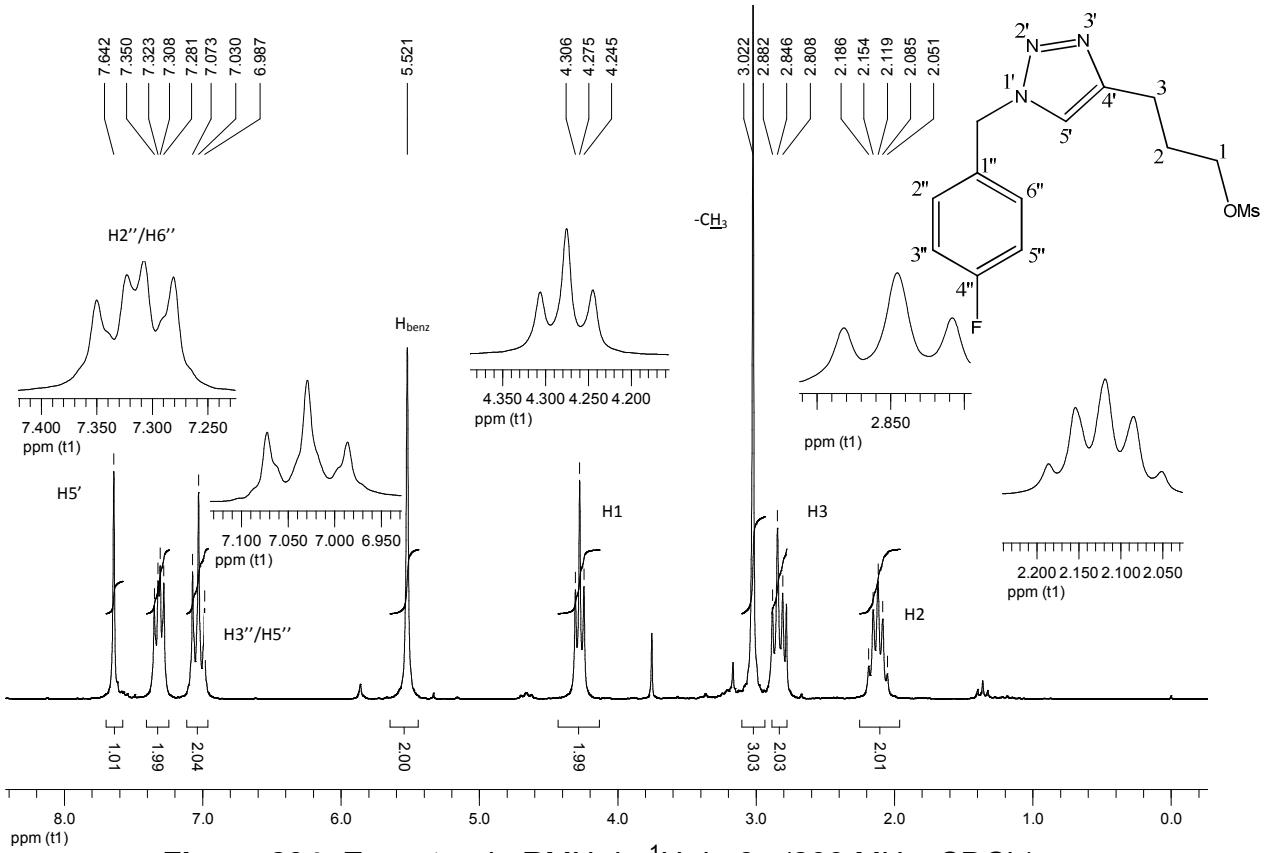


Figura 204: Espectro de RMN de ^{1}H de **6a** (200 MHz, $CDCl_3$).

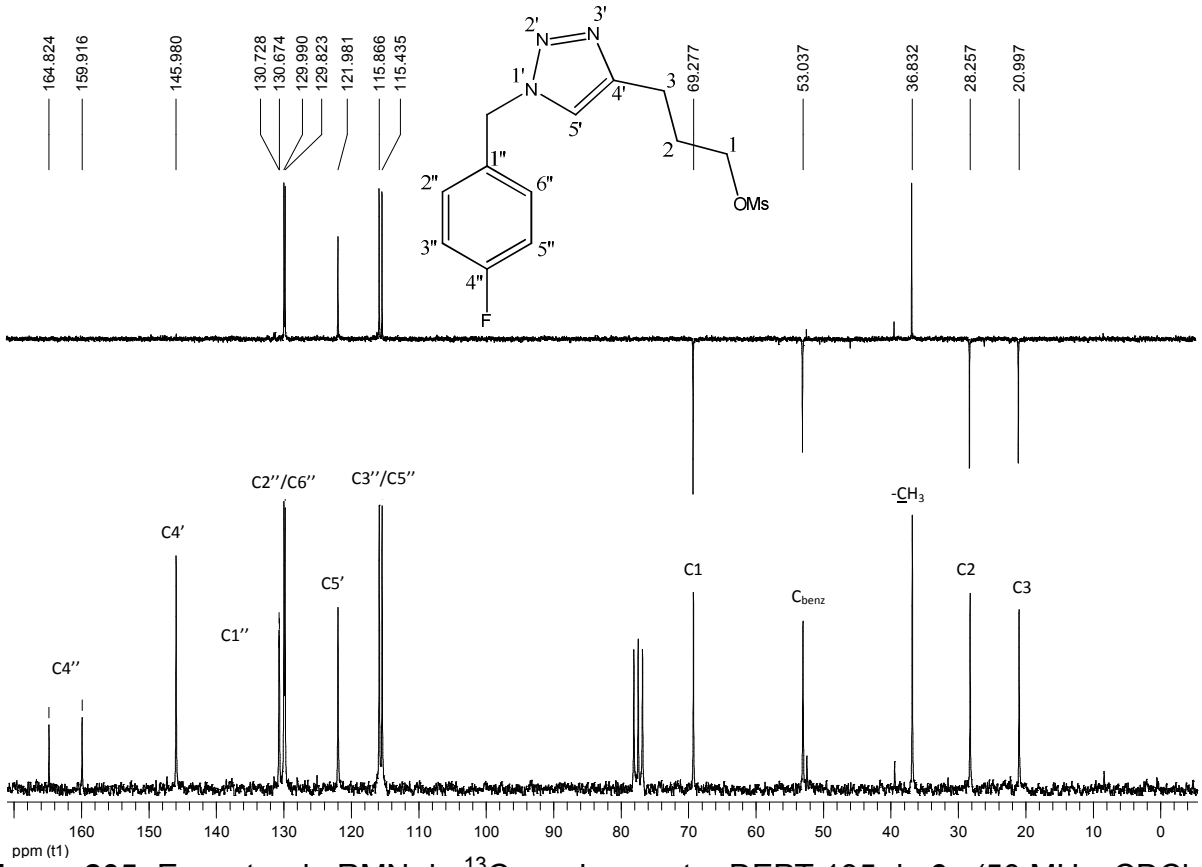


Figura 205: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **6a** (50 MHz, $CDCl_3$).

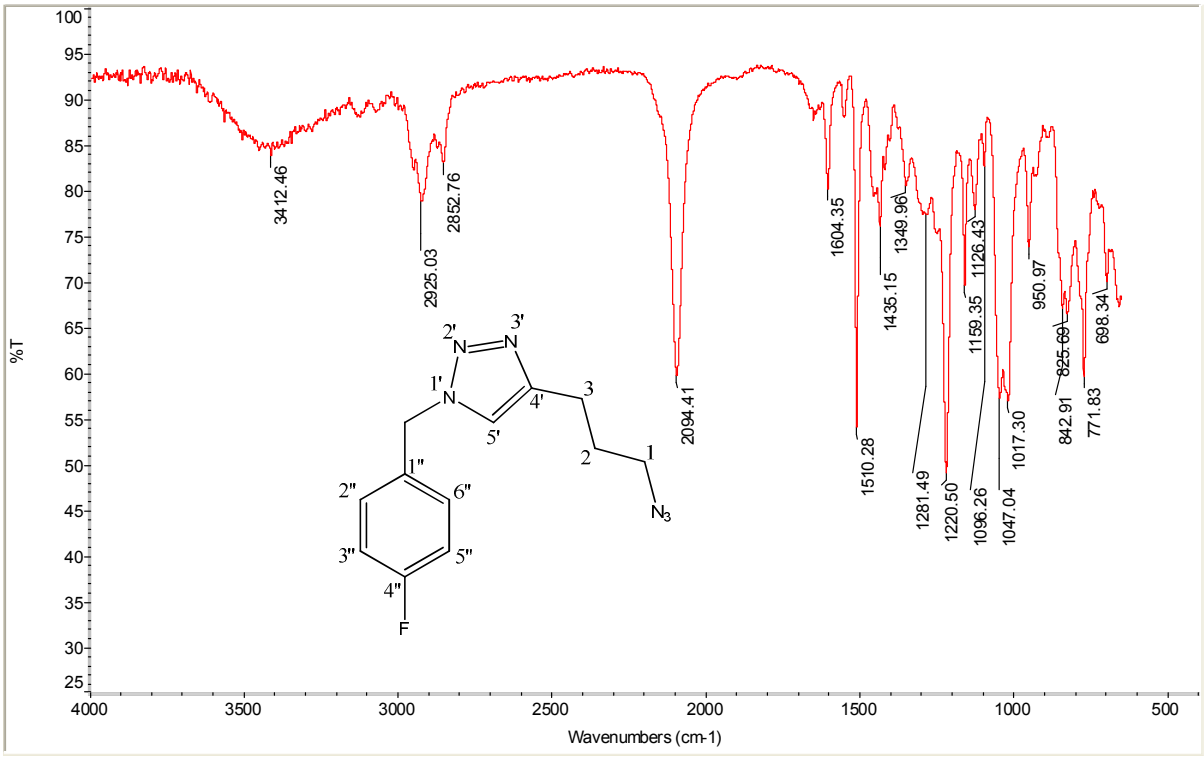


Figura 206: Espectro na região do IV de **7a** (ATR).

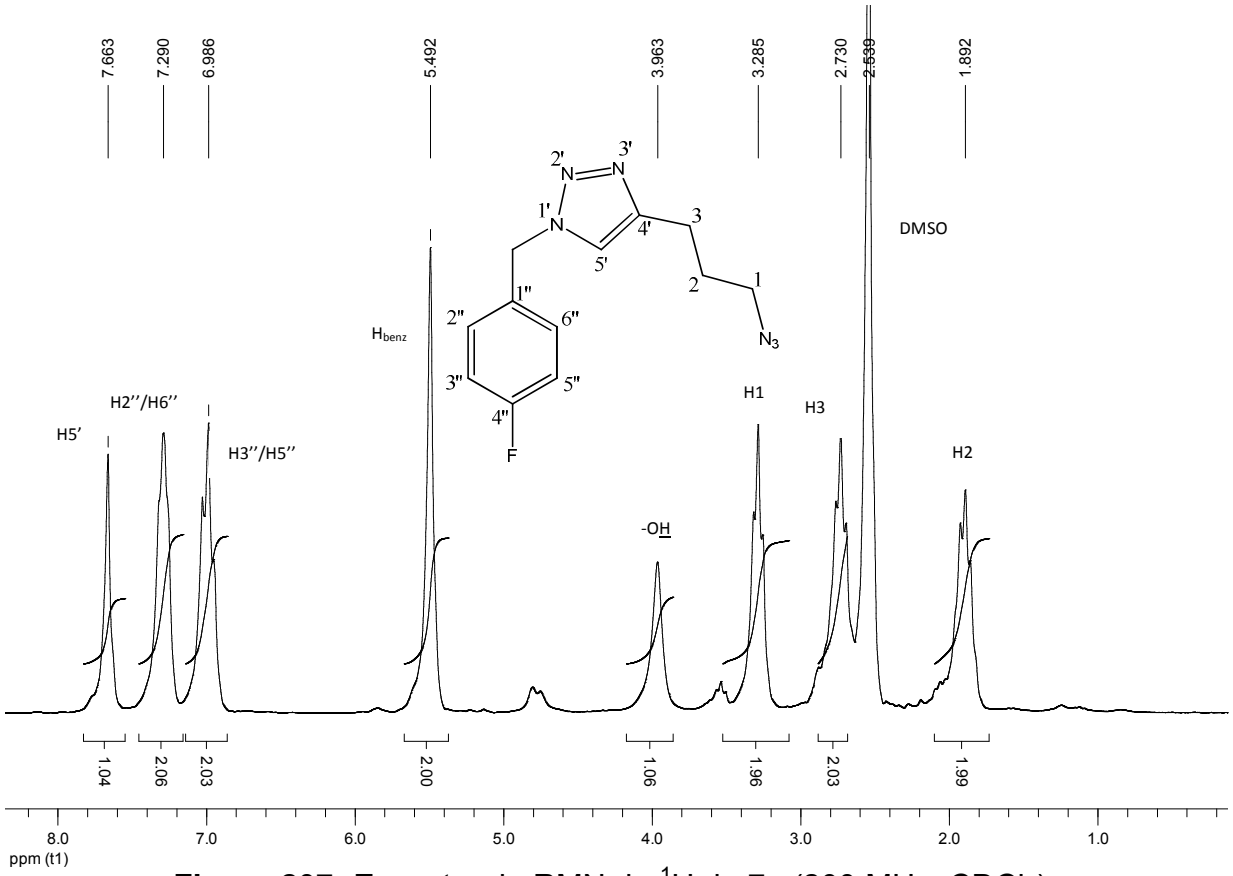


Figura 207: Espectro de RMN de ^{1}H de **7a** (200 MHz, $CDCl_3$).

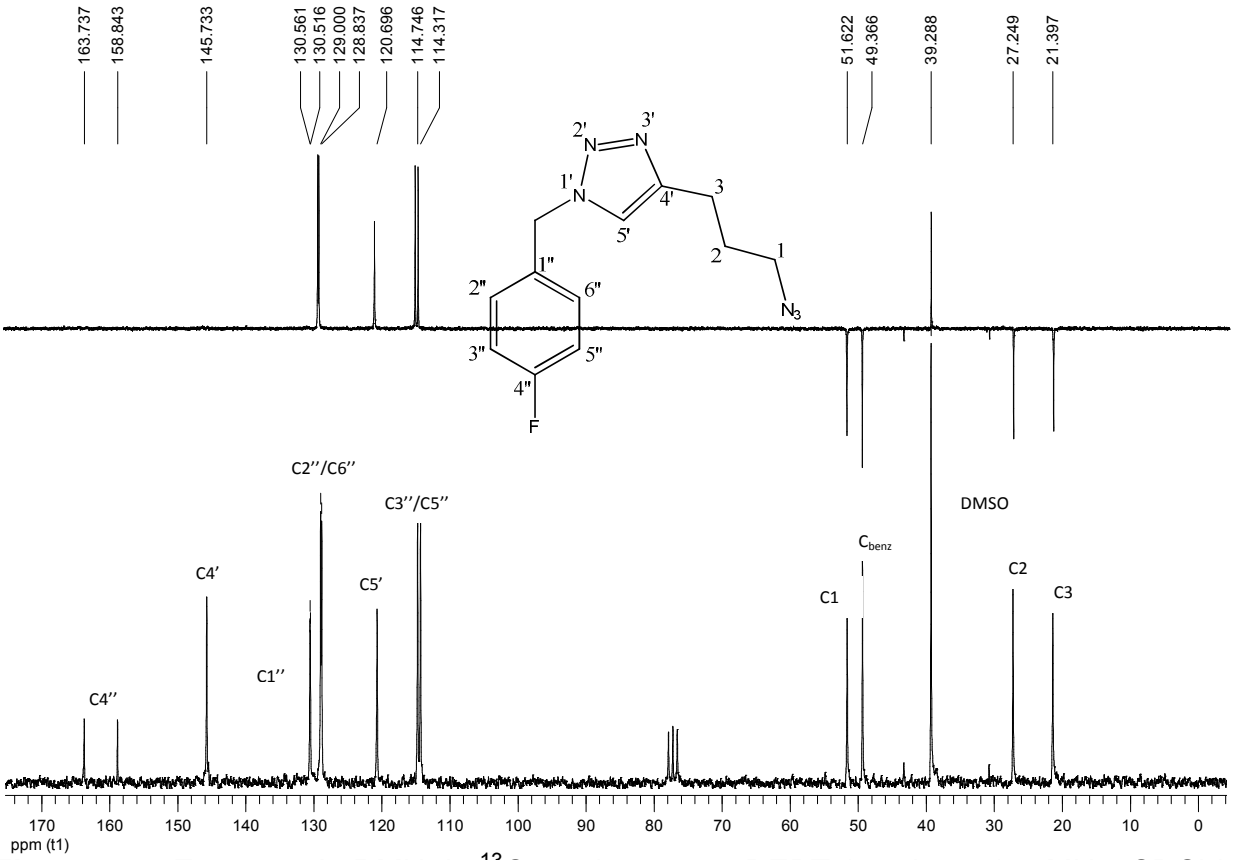


Figura 208: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **7a** (50 MHz, $CDCl_3$).

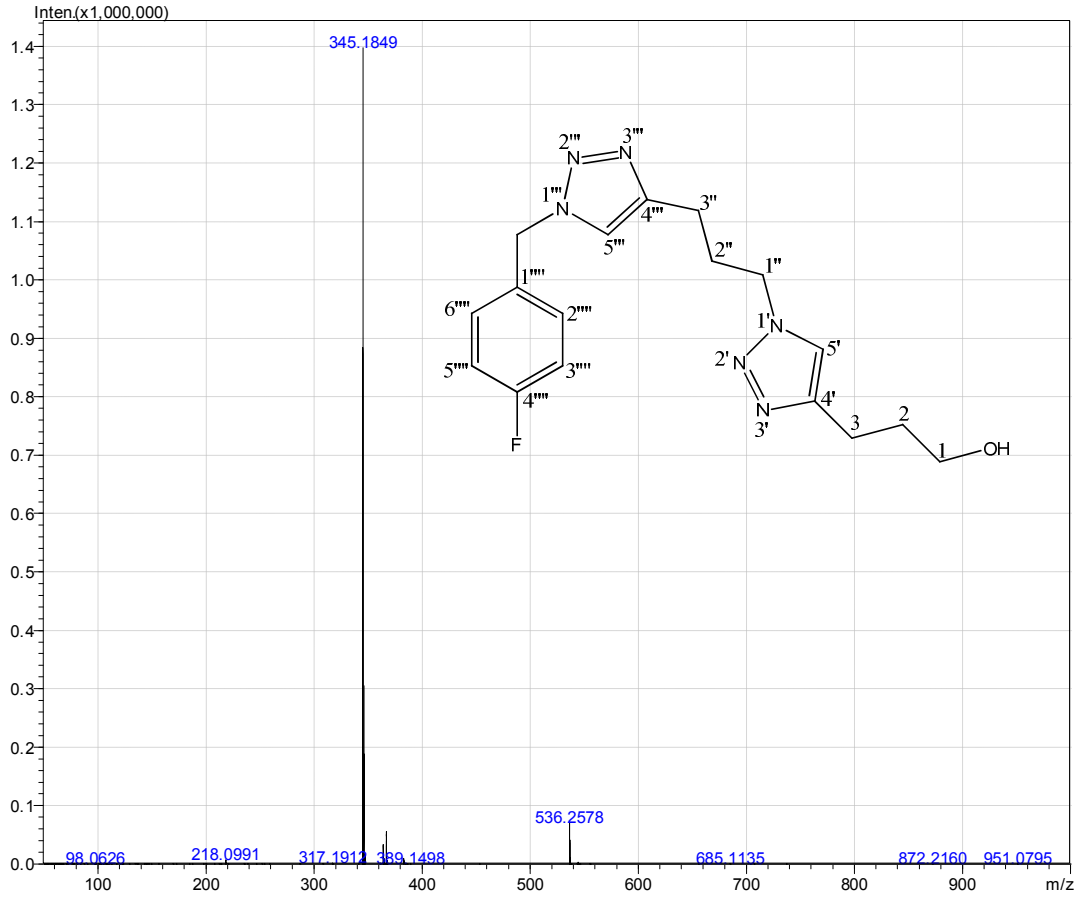


Figura 209: Espectro de Massas de **8a**.

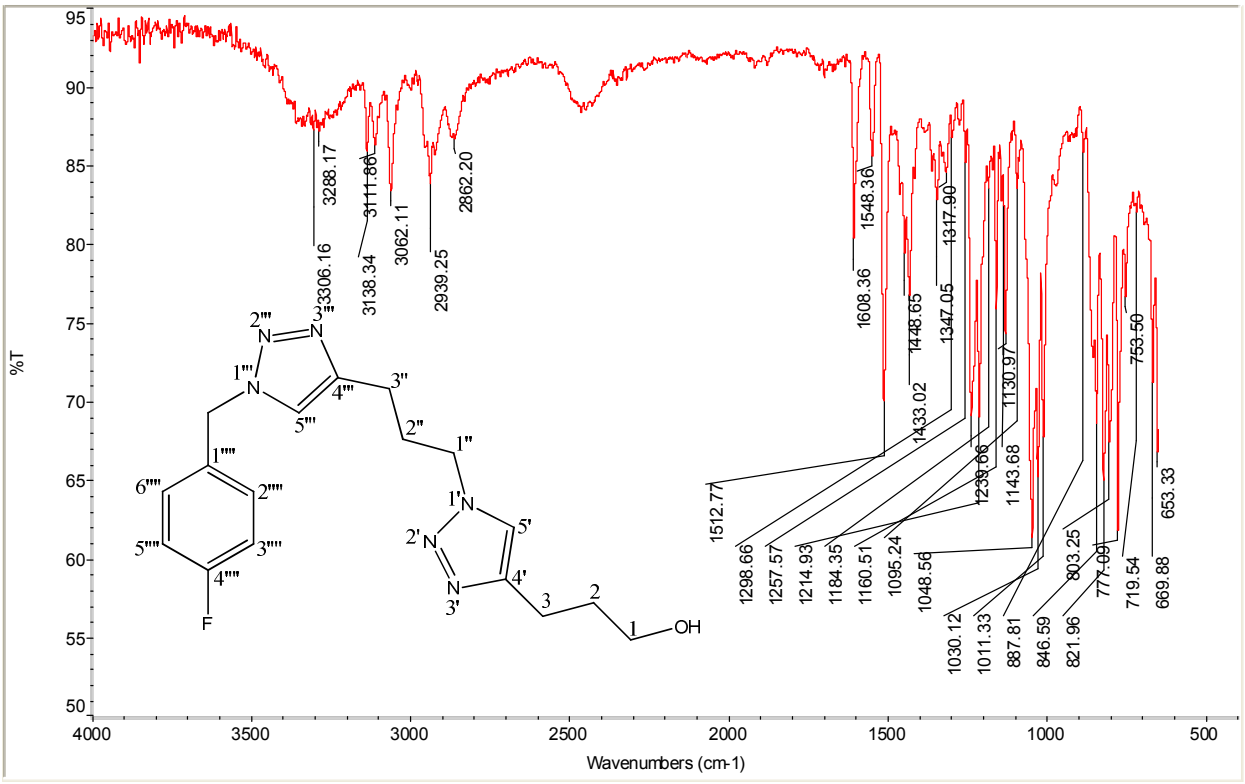


Figura 210: Espectro na região do IV de **8a** (ATR).

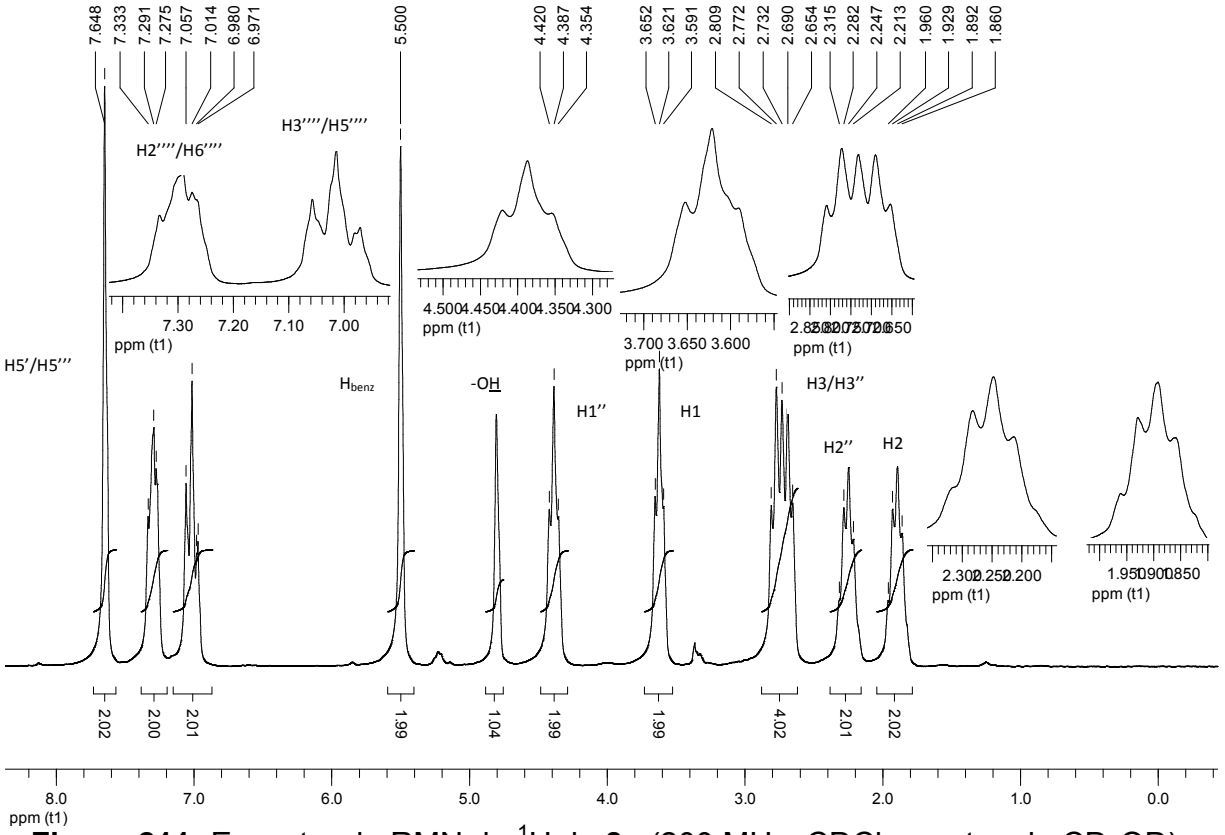


Figura 211: Espectro de RMN de ^{1}H de **8a** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

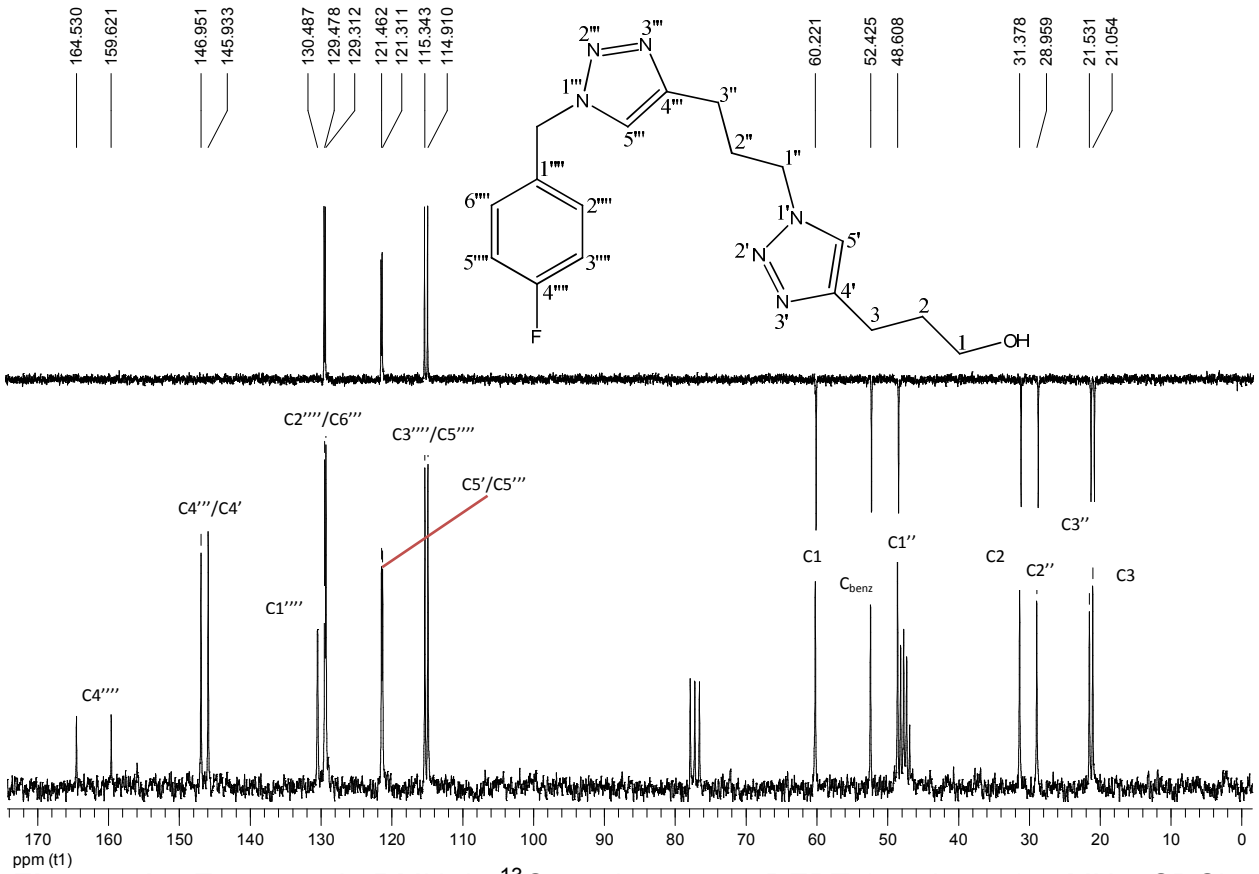


Figura 212: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **8a** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

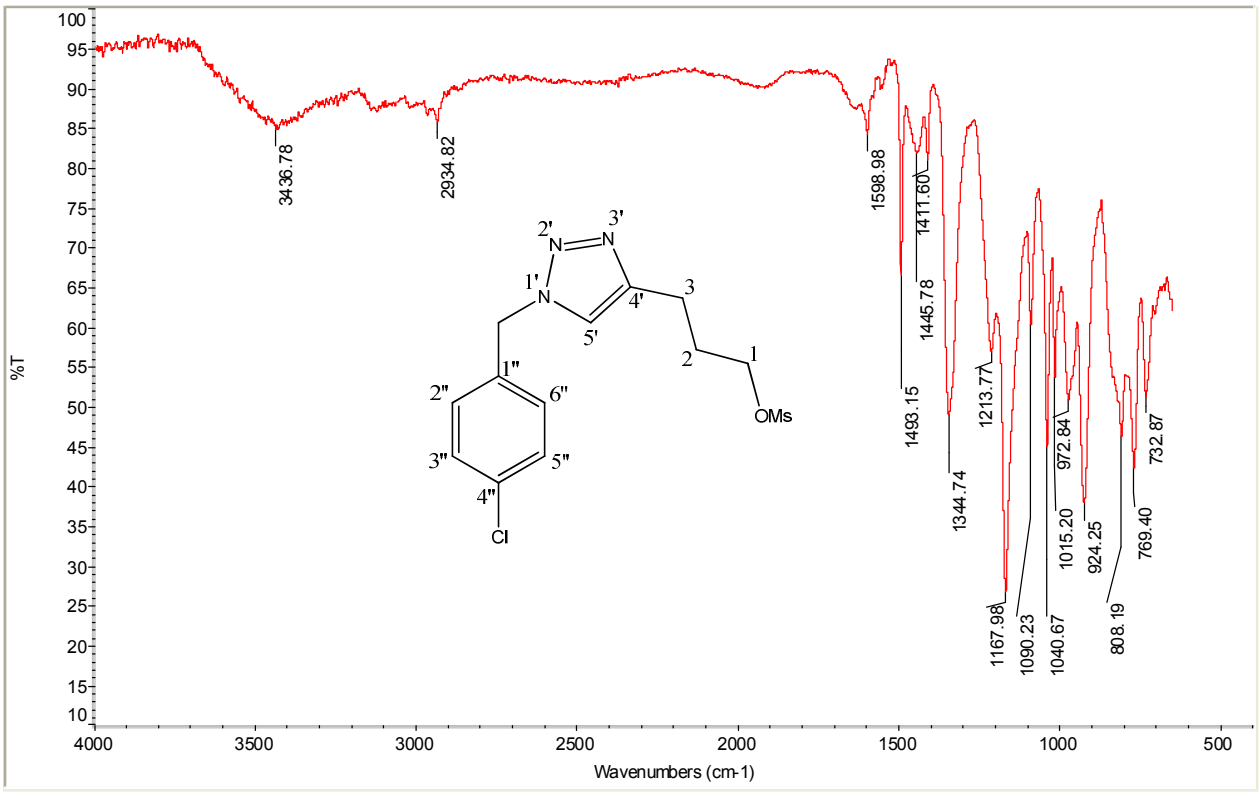


Figura 213: Espectro na região do IV de **6b** (ATR).

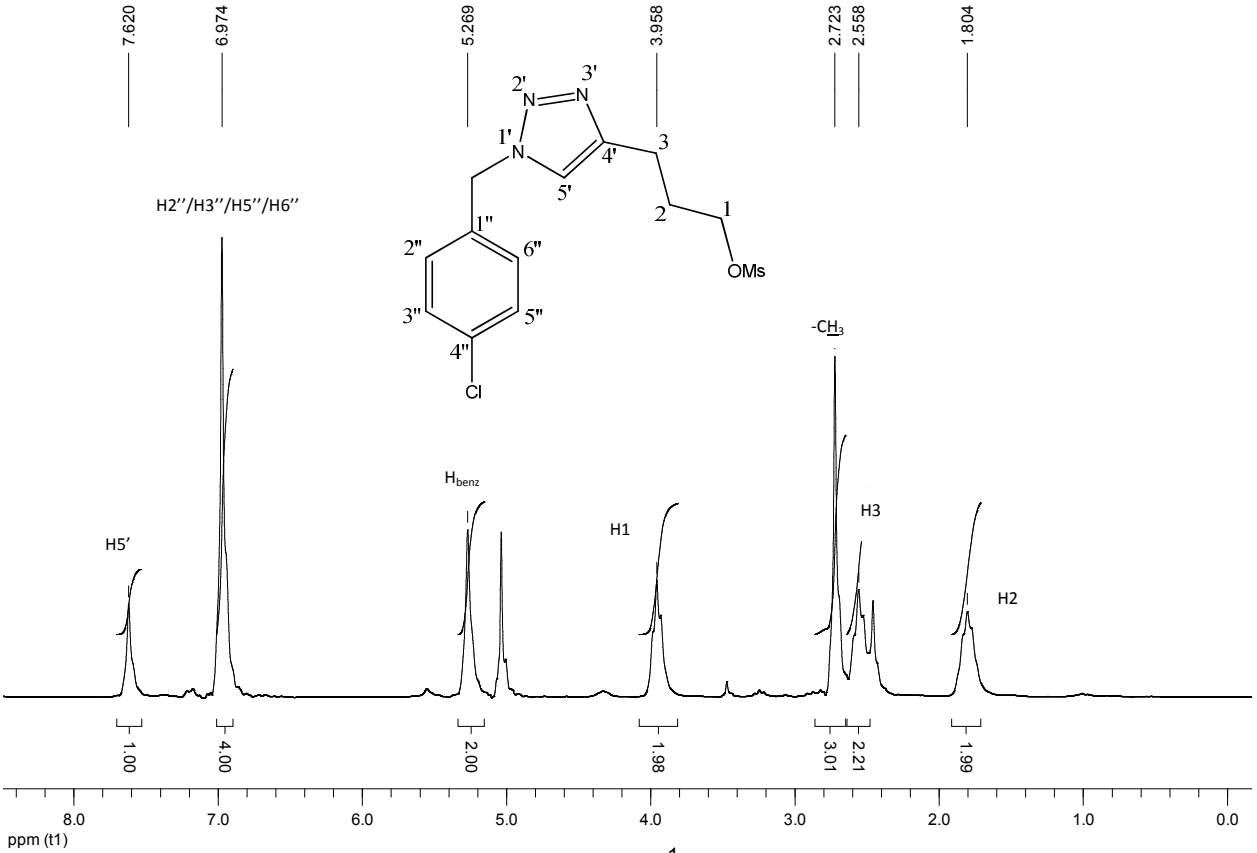


Figura 214: Espectro de RMN de ^{1}H de **6b** (200 MHz, $CDCl_3$).

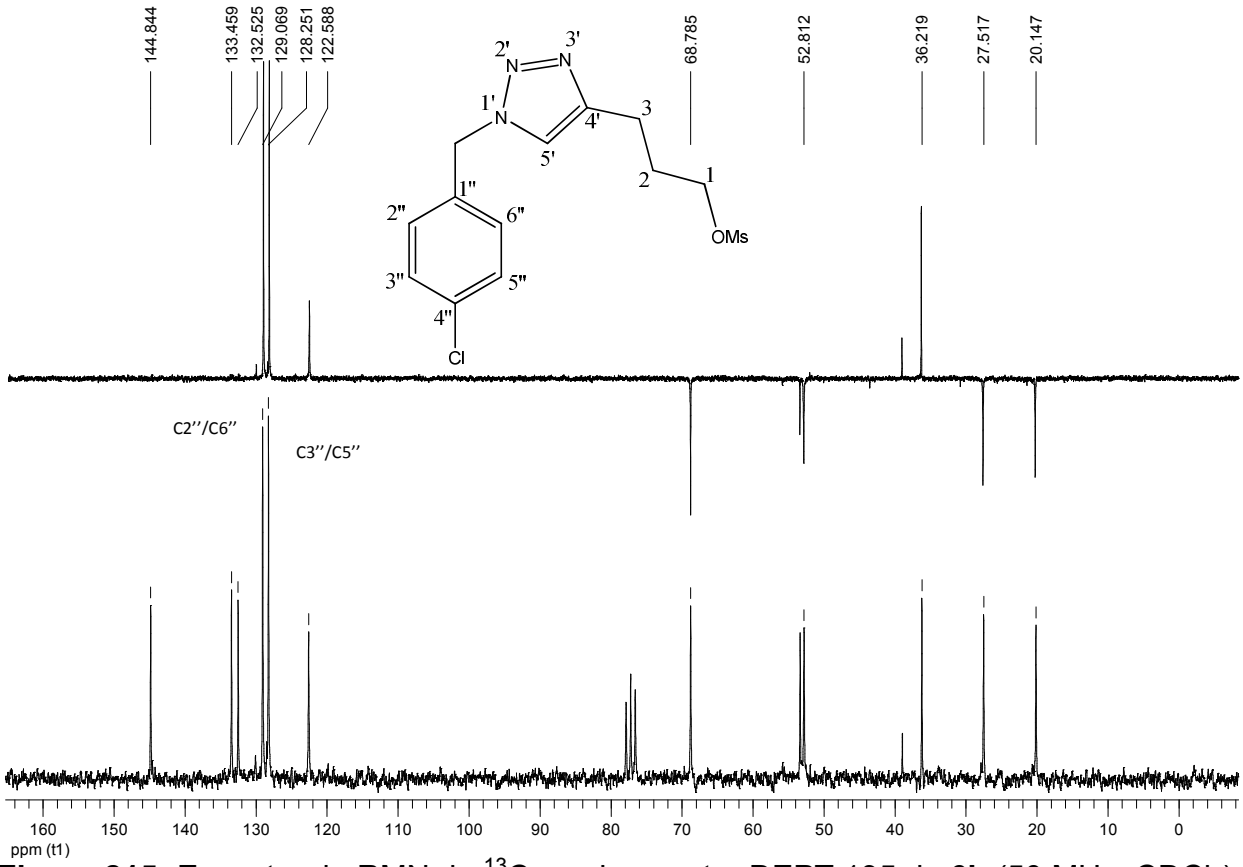


Figura 215: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **6b** (50 MHz, $CDCl_3$).

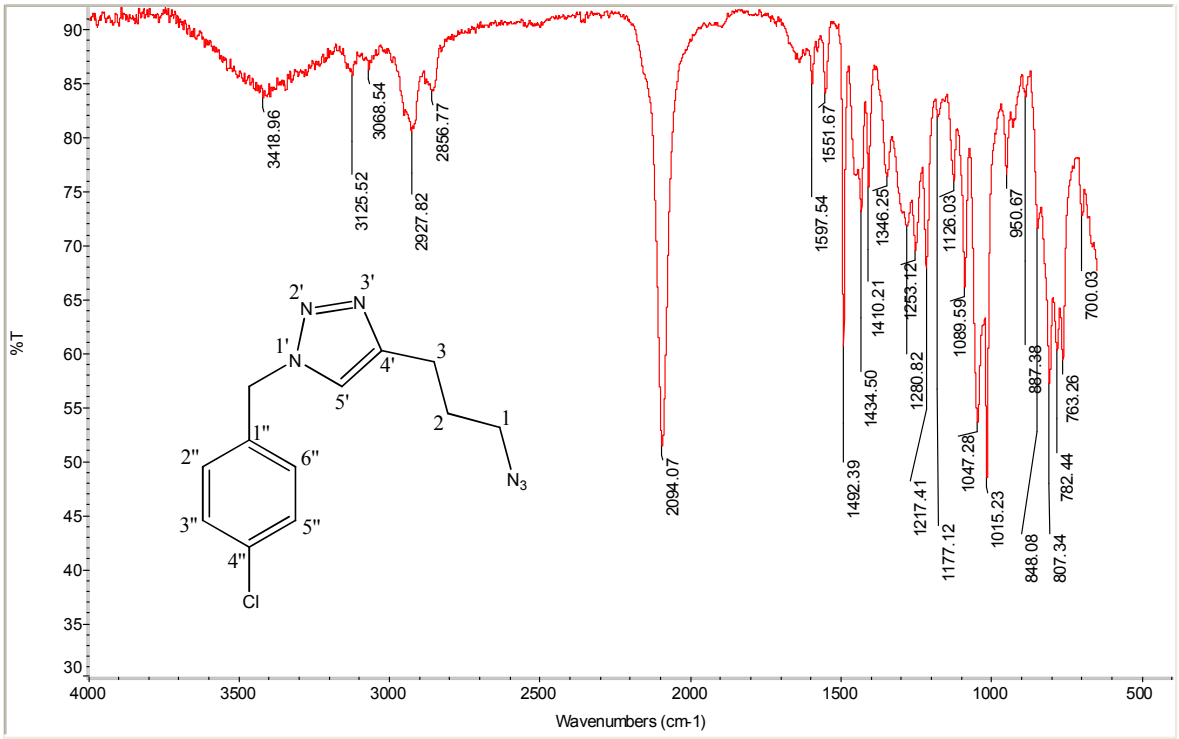


Figura 216: Espectro na região do IV de **7b** (ATR).

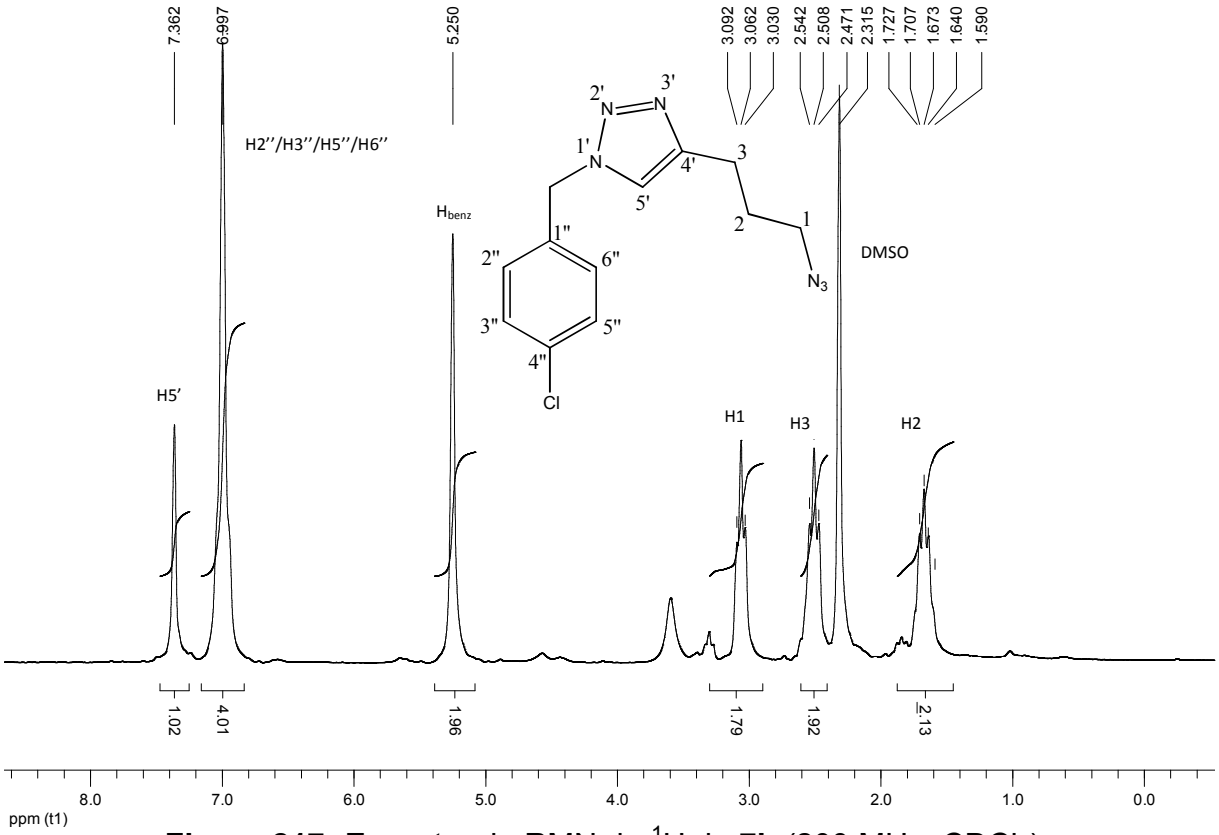


Figura 217: Espectro de RMN de ^{1}H de **7b** (200 MHz, $CDCl_3$).

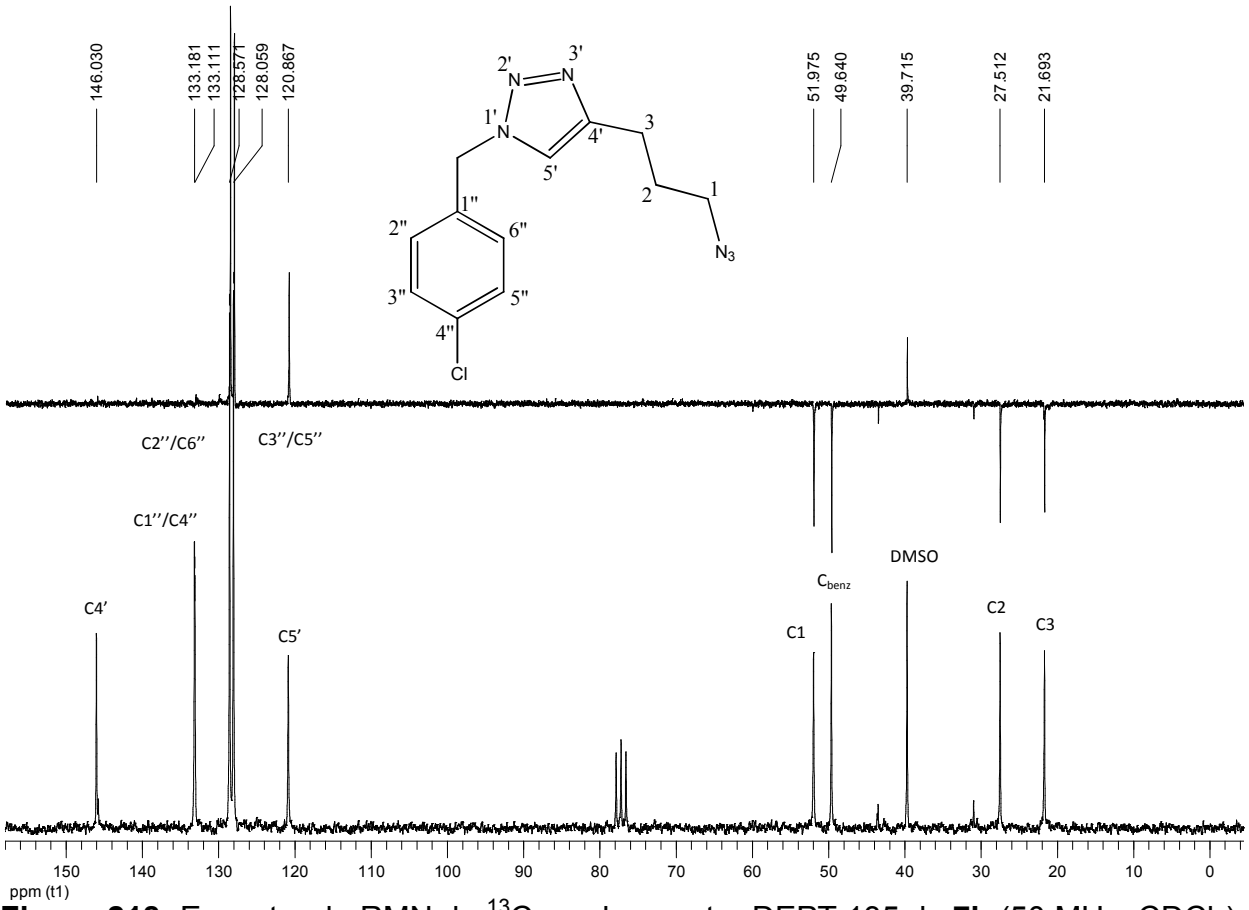


Figura 218: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **7b** (50 MHz, $CDCl_3$).

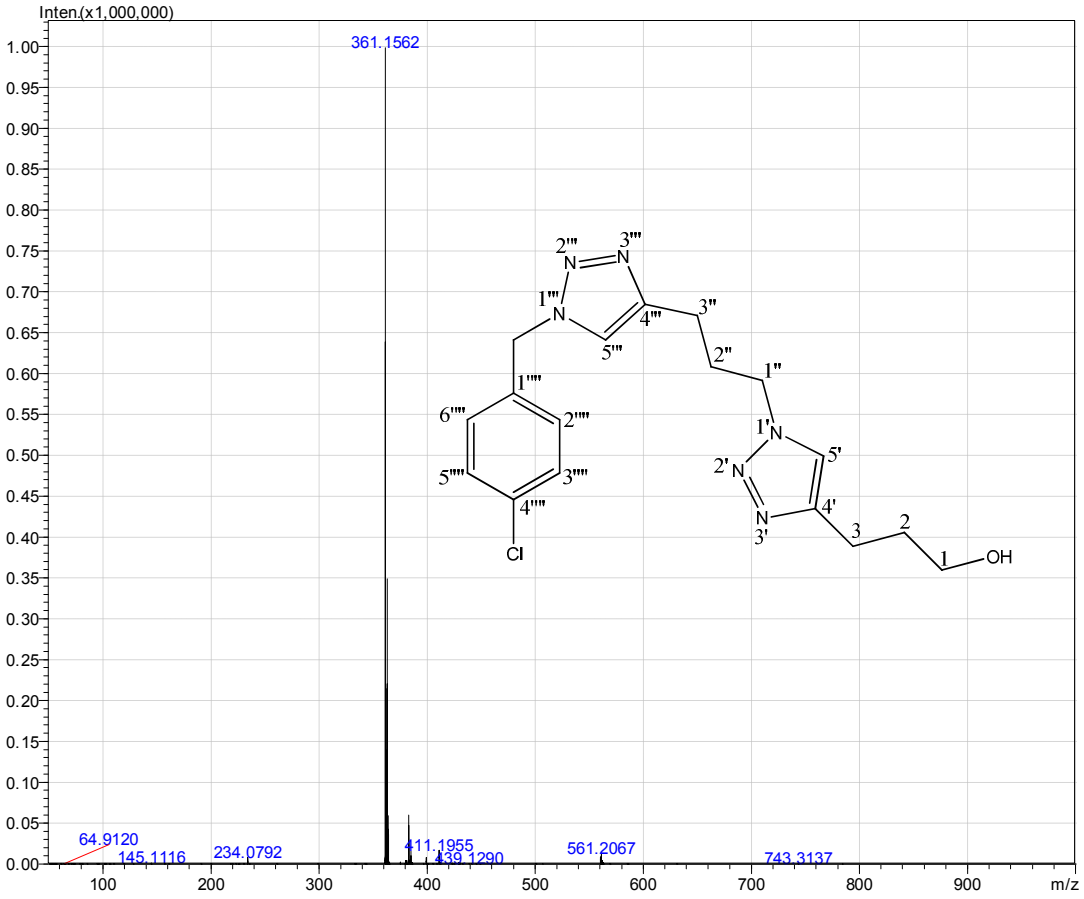


Figura 219: Espectro de Massas de **8b**.

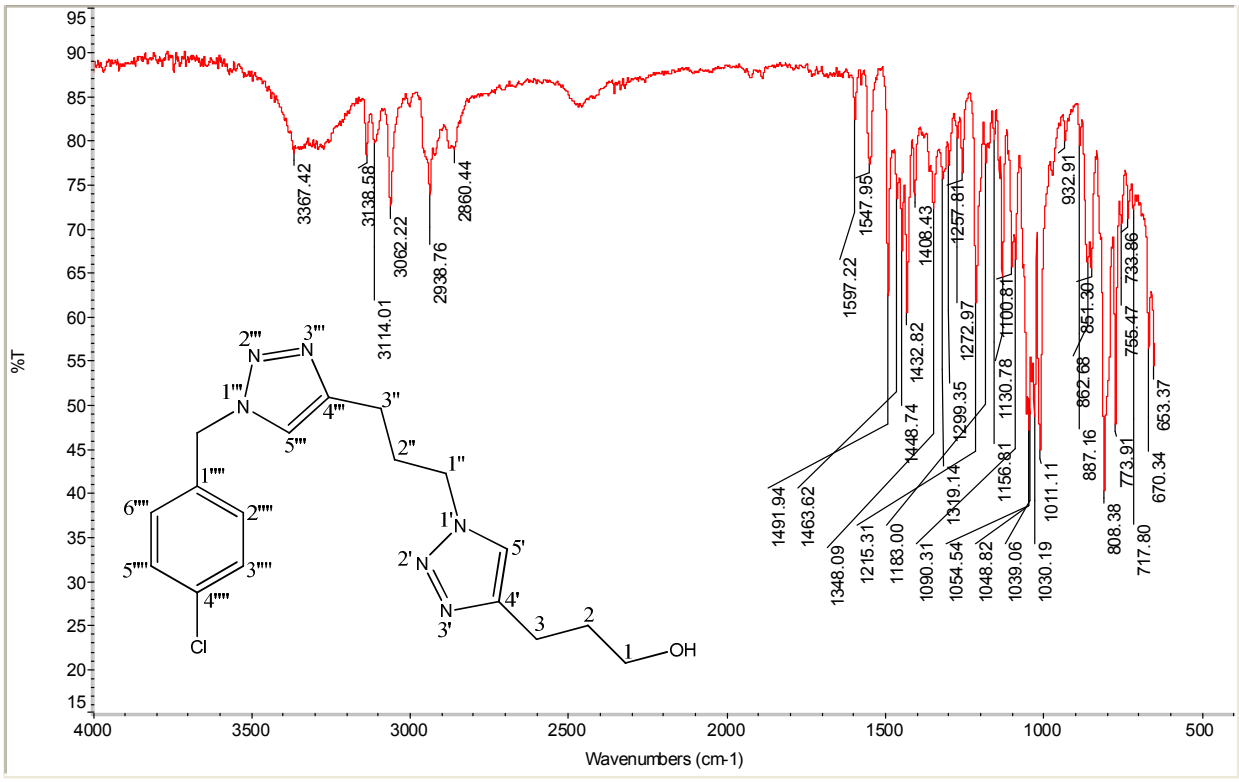


Figura 220: Espectro na região do IV de **8b** (ATR).

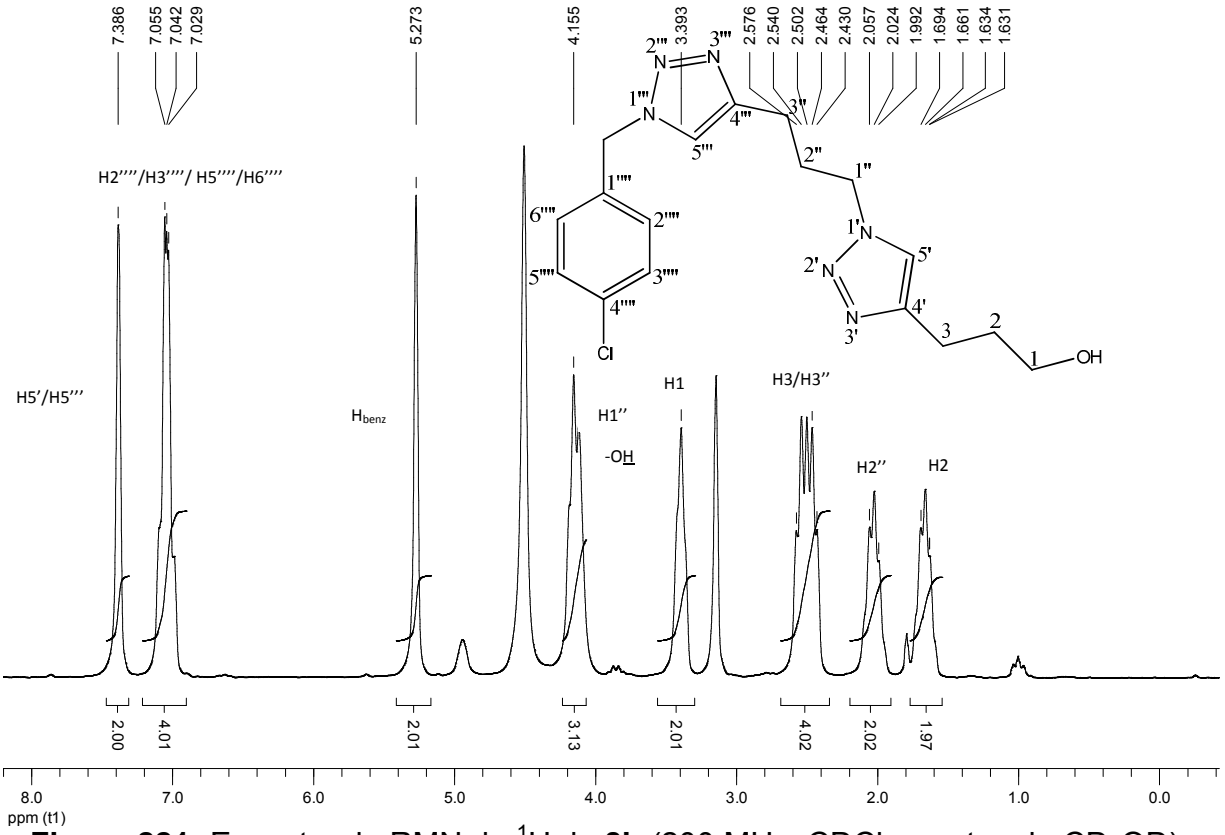


Figura 221: Espectro de RMN de ^{1}H de **8b** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

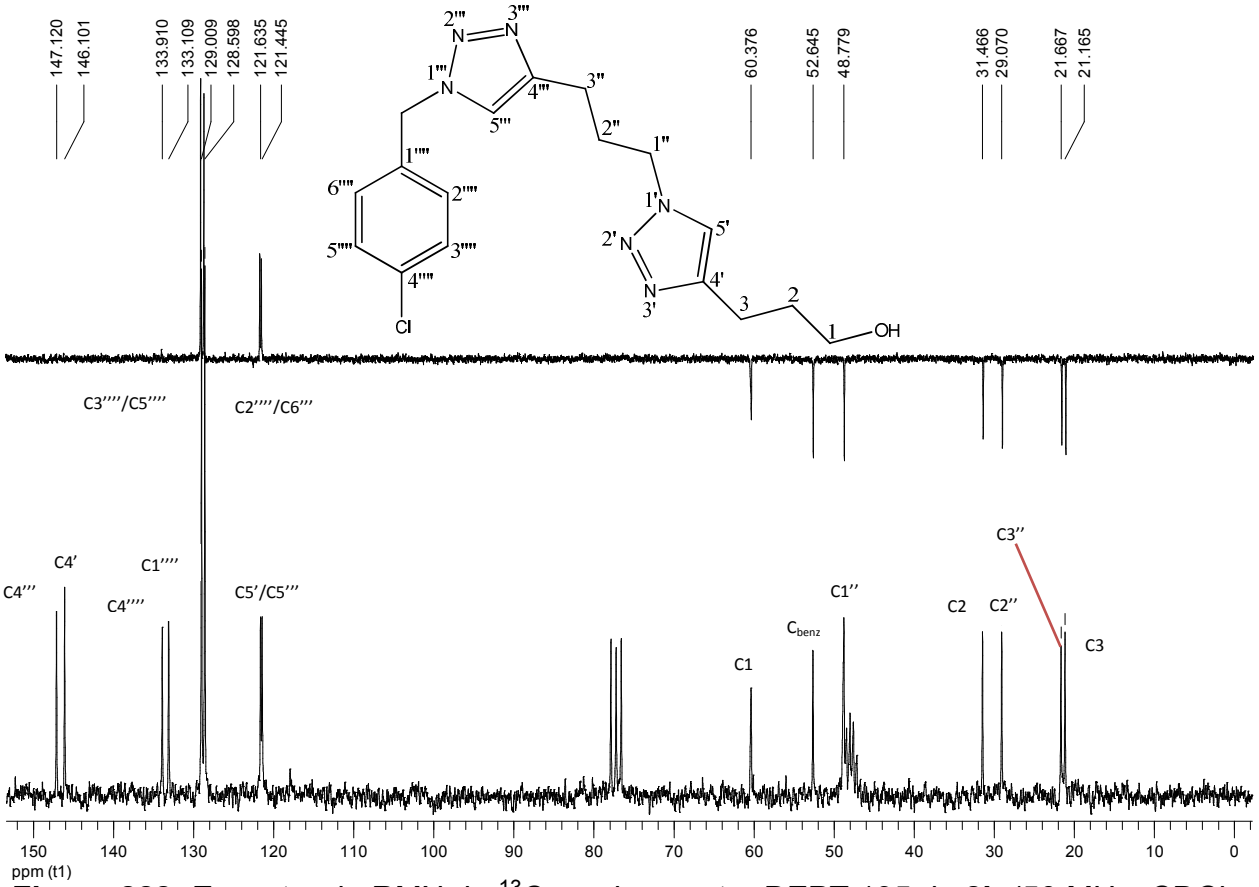


Figura 222: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **8b** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

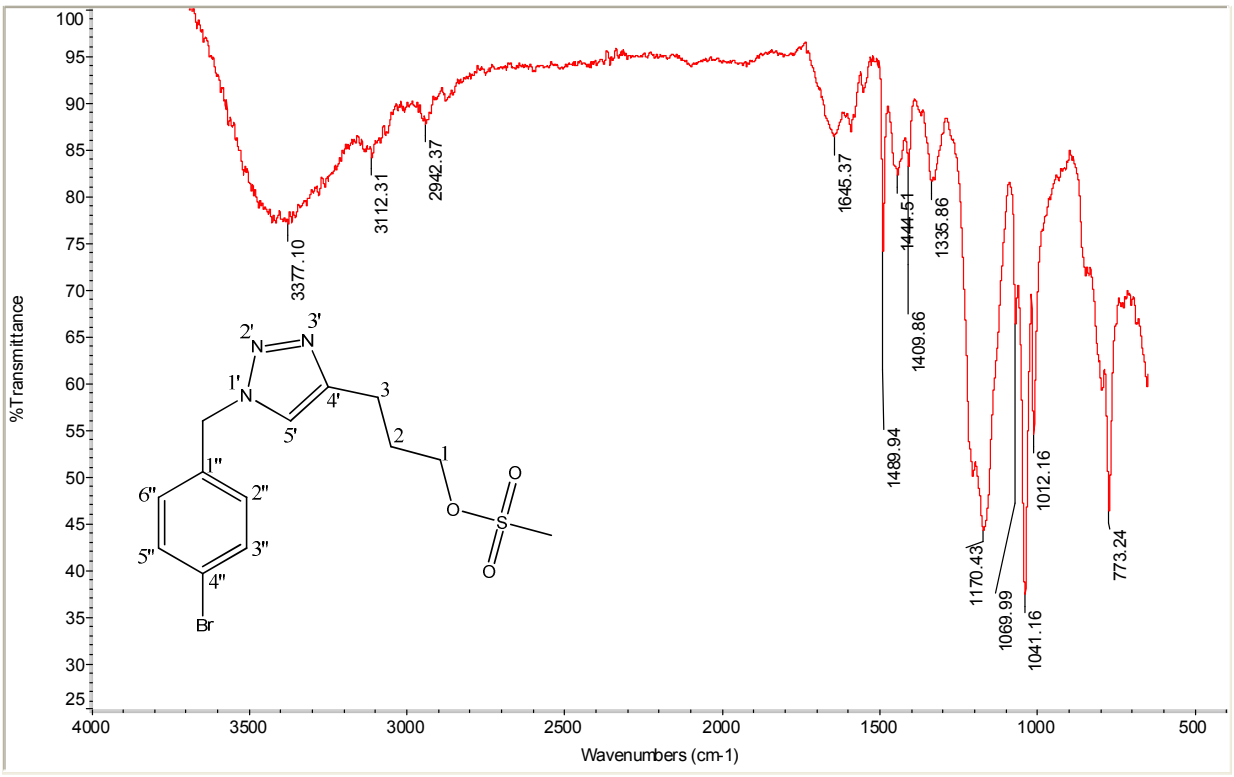


Figura 223: Espectro na região do IV de **6c** (ATR).

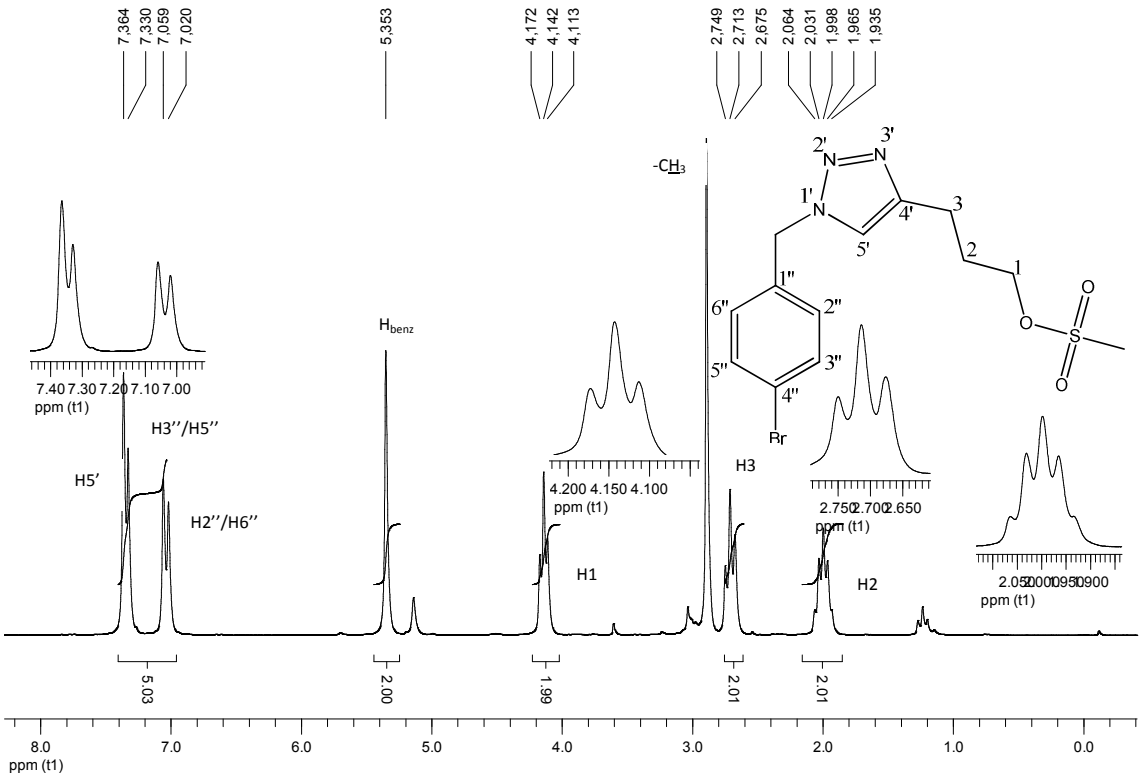


Figura 224: Espectro de RMN de ^{1}H de **6c** (200 MHz, $CDCl_3$).

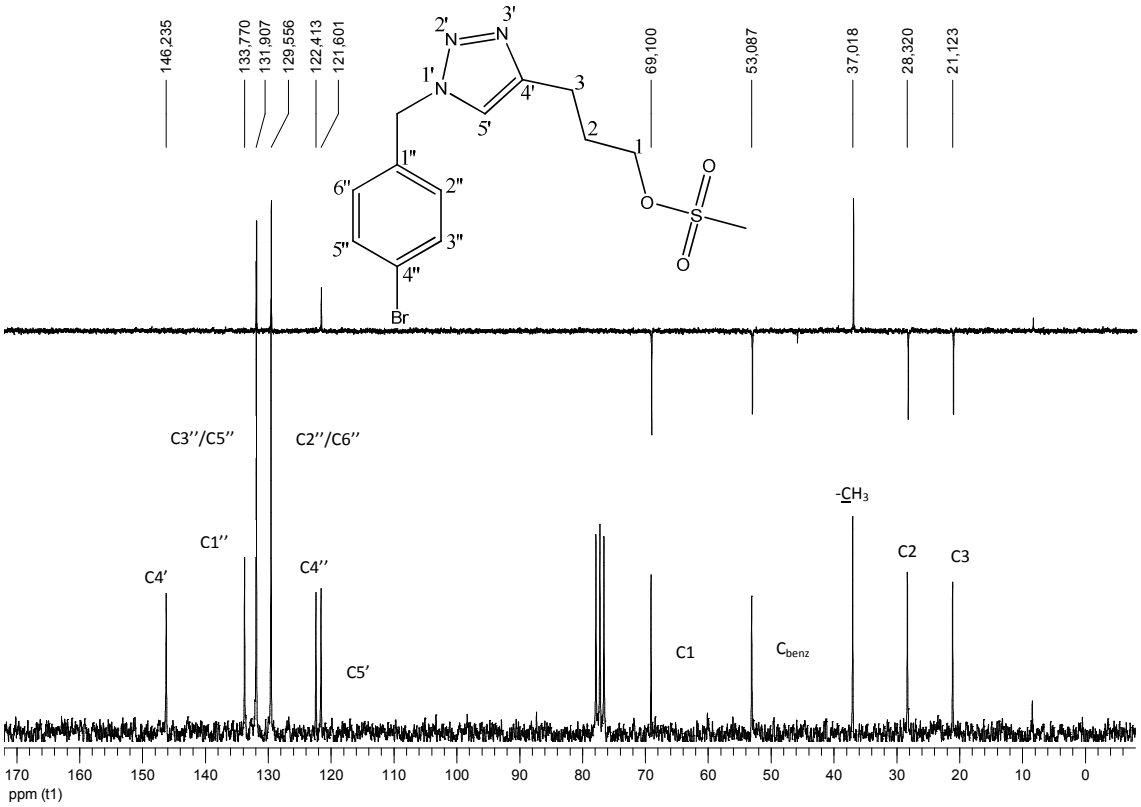


Figura 225: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **6c** (50 MHz, $CDCl_3$).

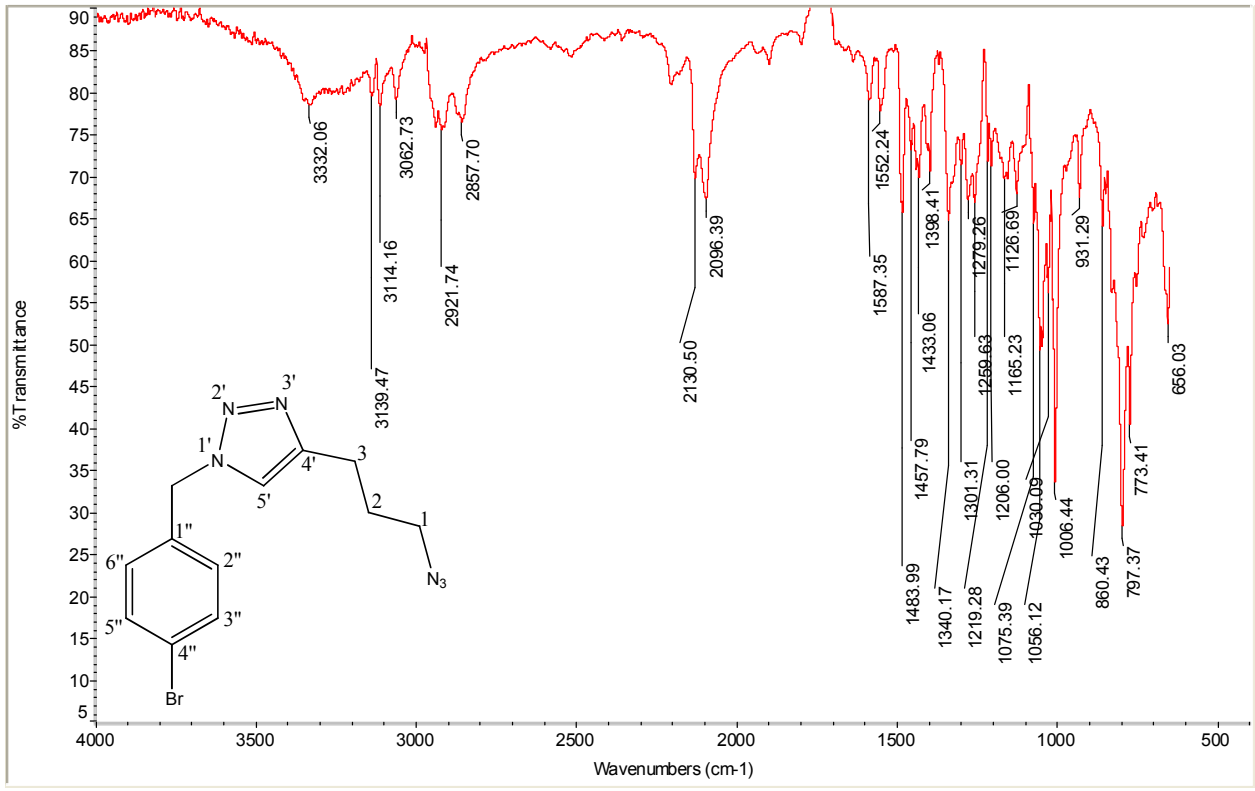


Figura 226: Espectro na região do IV de **7c** (ATR).

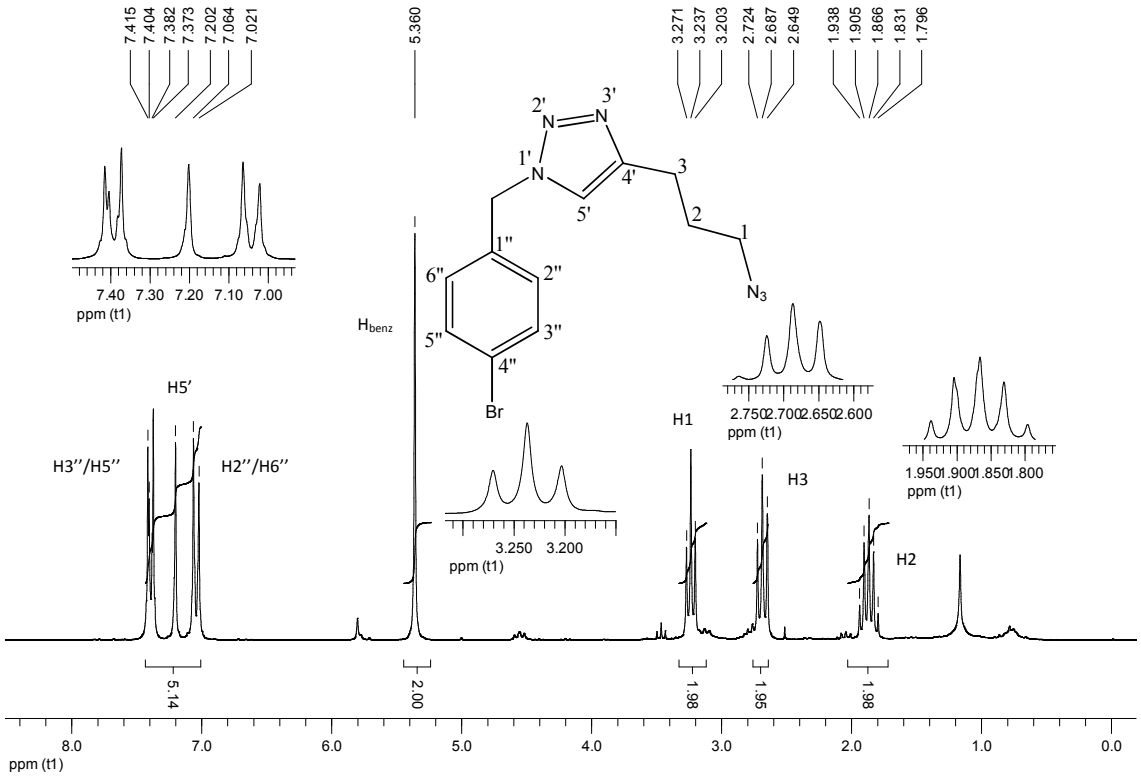


Figura 227: Espectro de RMN de ^{1}H de **7c** (200 MHz, $CDCl_3$).

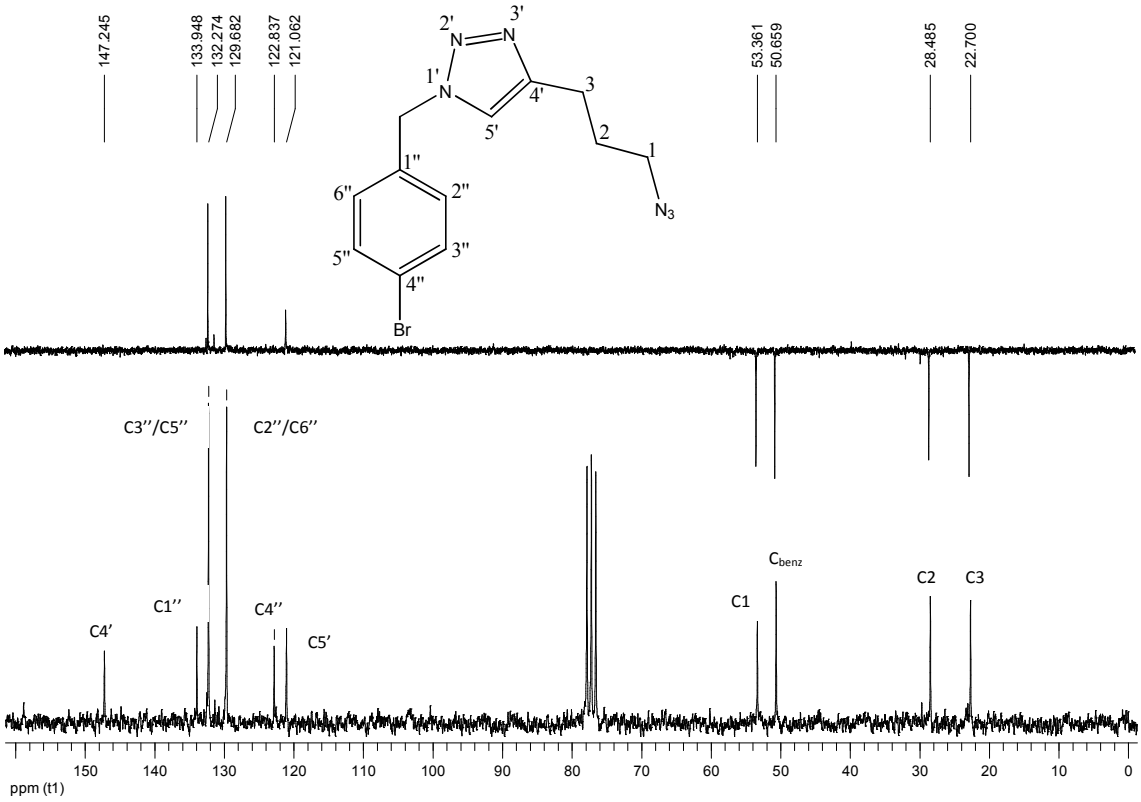


Figura 228: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **7c** (50 MHz, $CDCl_3$).

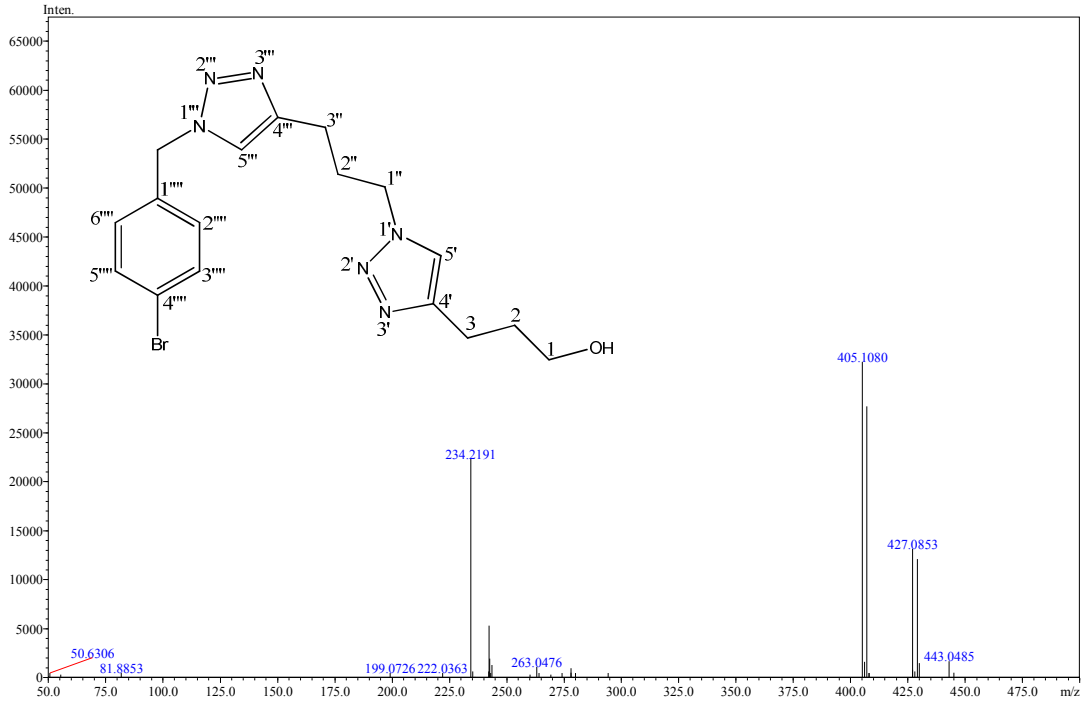


Figura 229: Espectro de Massas de **8c**.

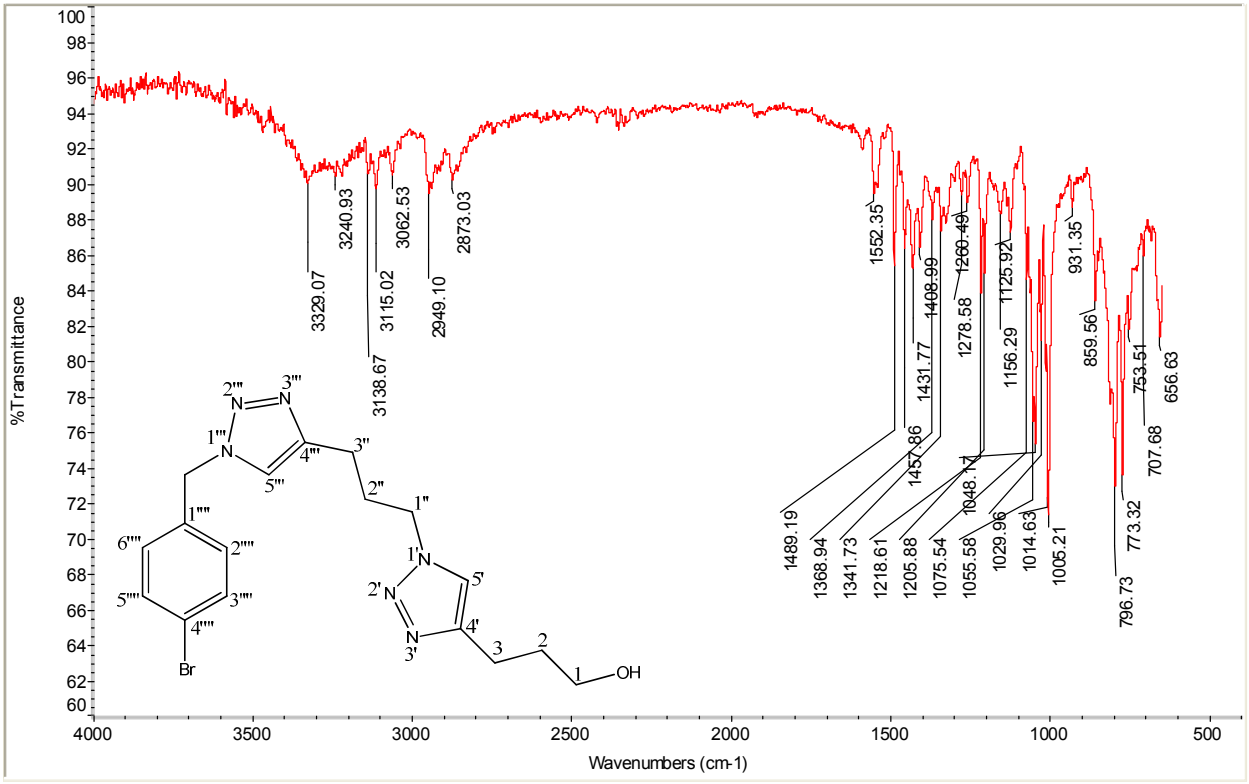


Figura 230: Espectro na região do IV de **8c** (ATR).

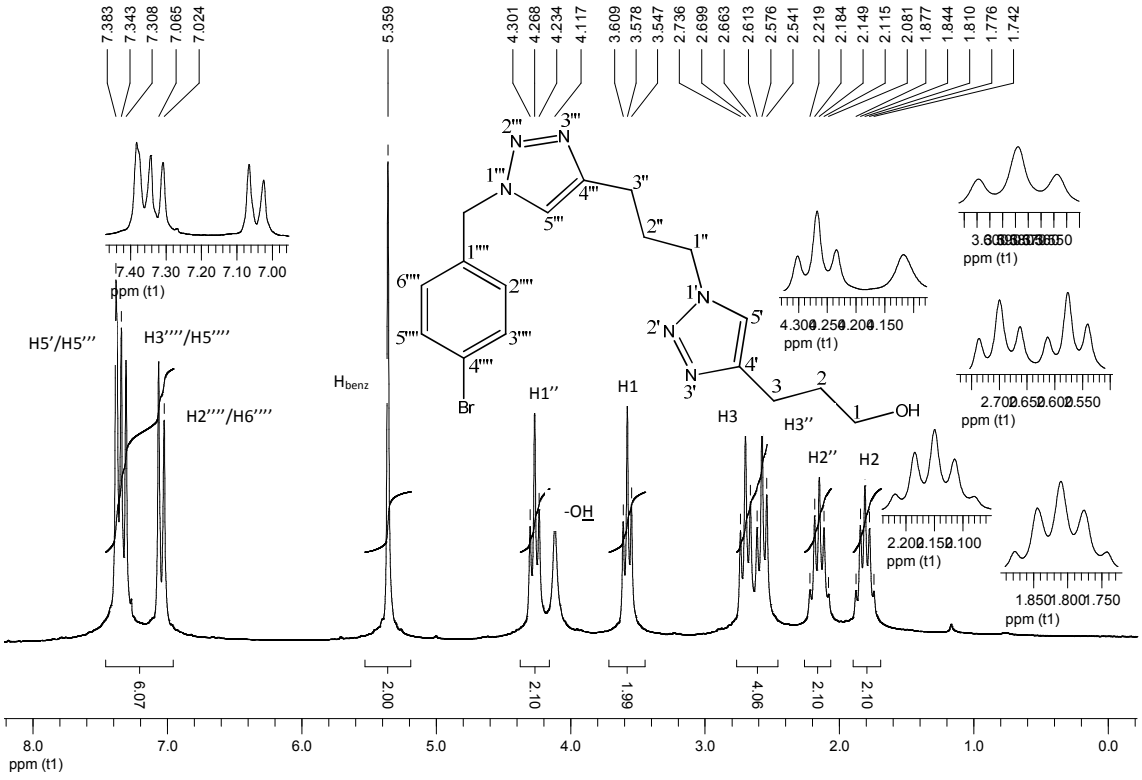


Figura 231: Espectro de RMN de ^{1}H de **8c** (200 MHz, $CDCl_3$).

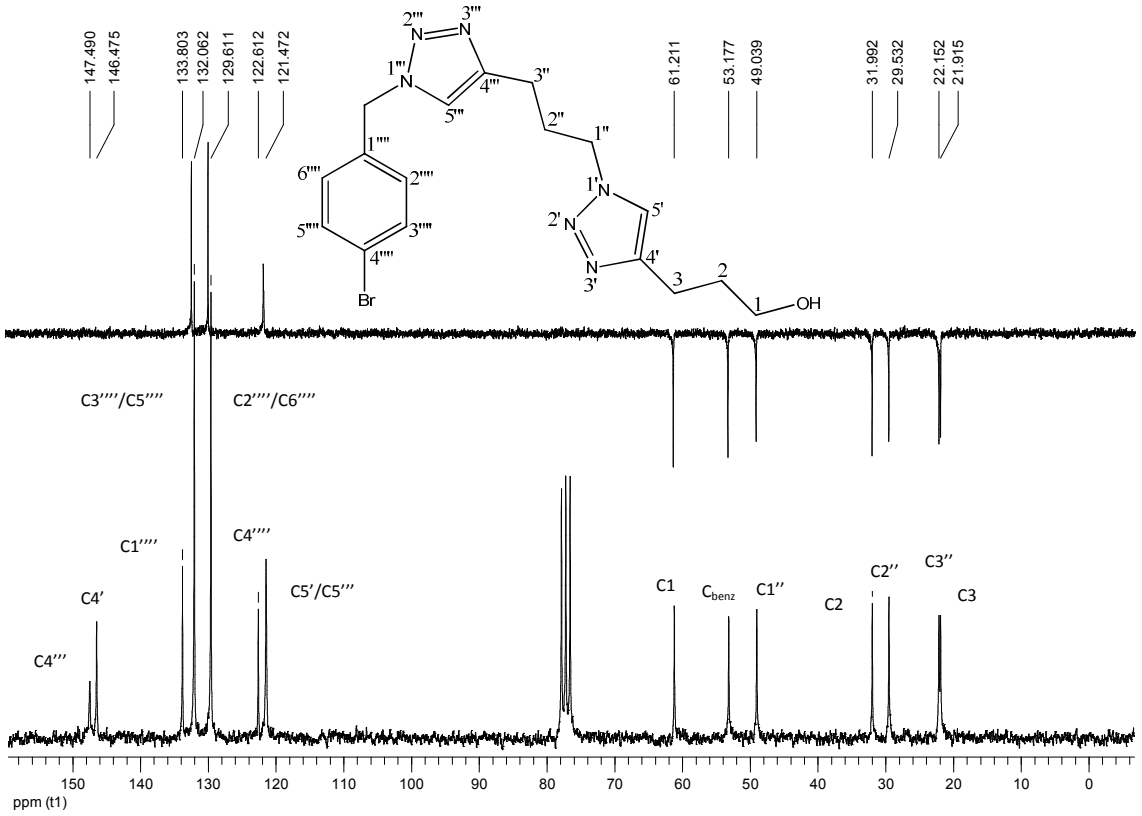


Figura 232: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **8c** (50 MHz, $CDCl_3$).

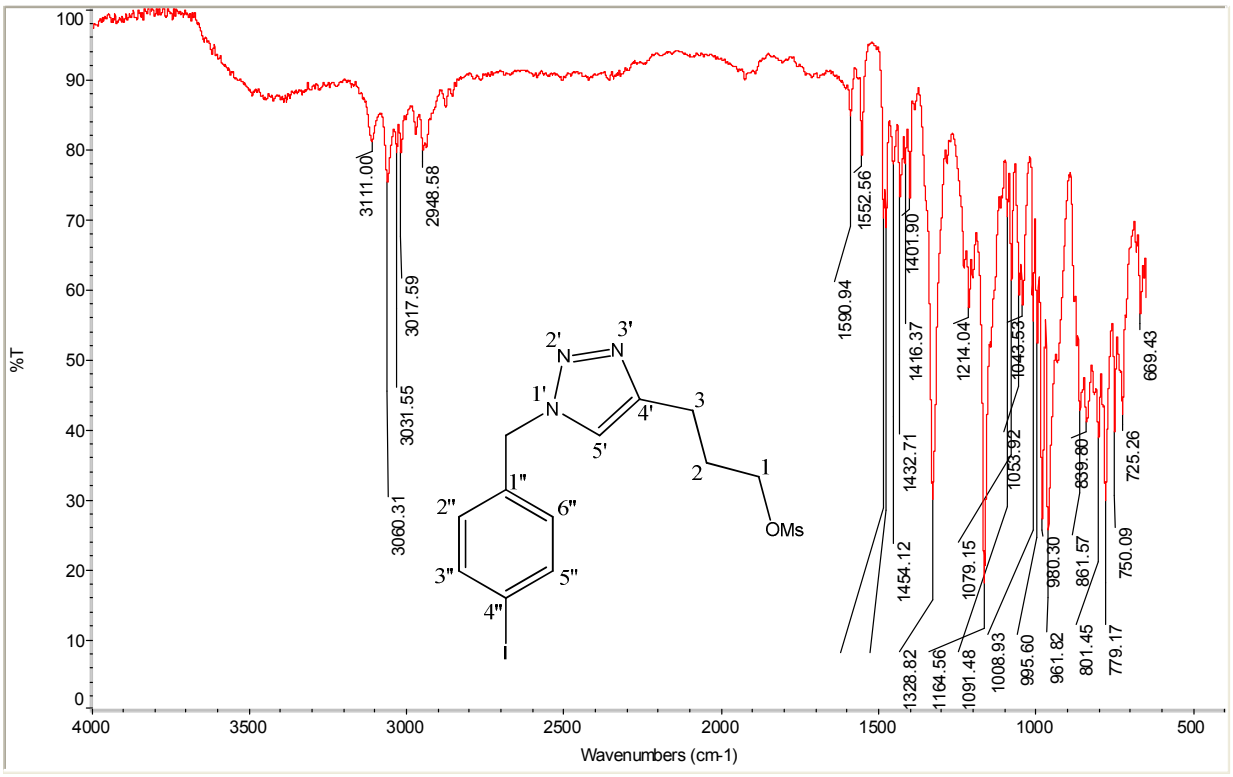


Figura 233: Espectro na região do IV de **6d** (ATR).

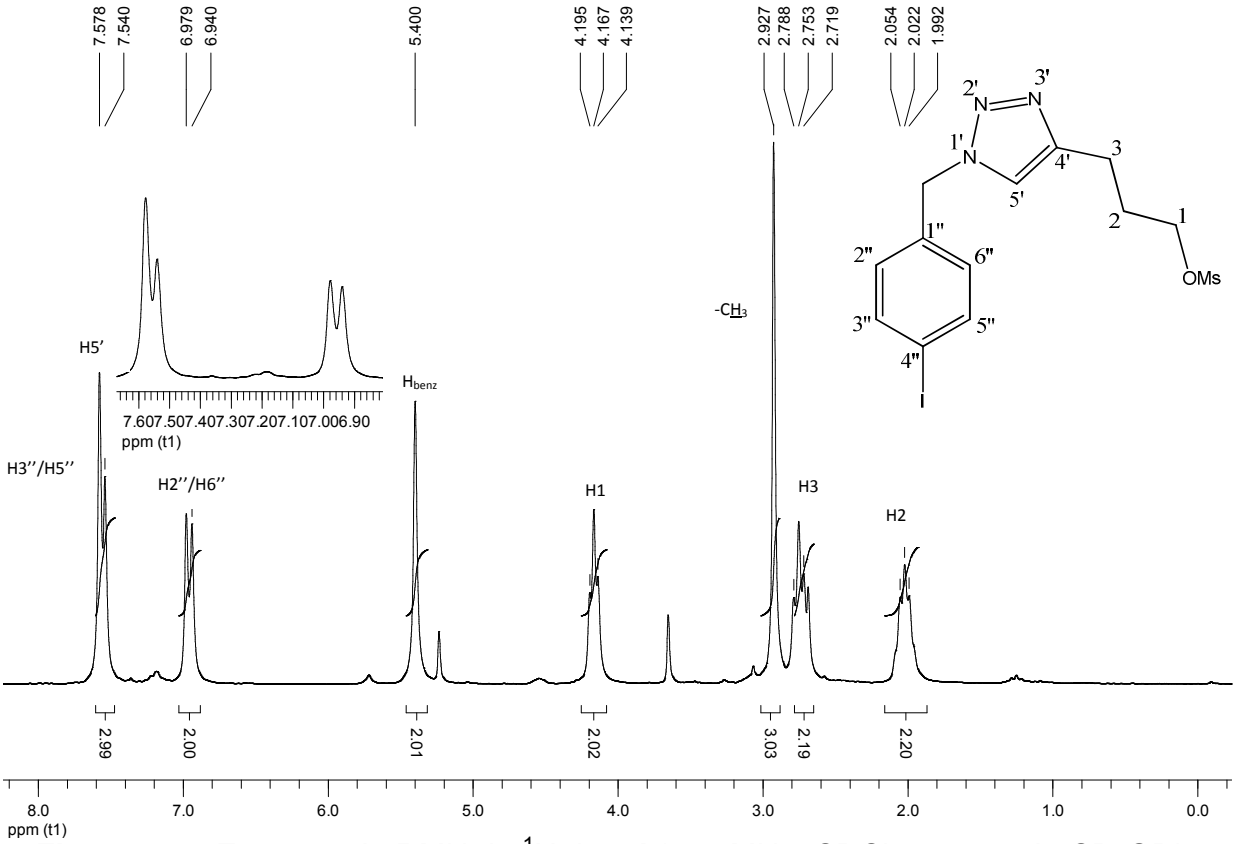


Figura 234: Espectro de RMN de ^{1}H de **6d** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

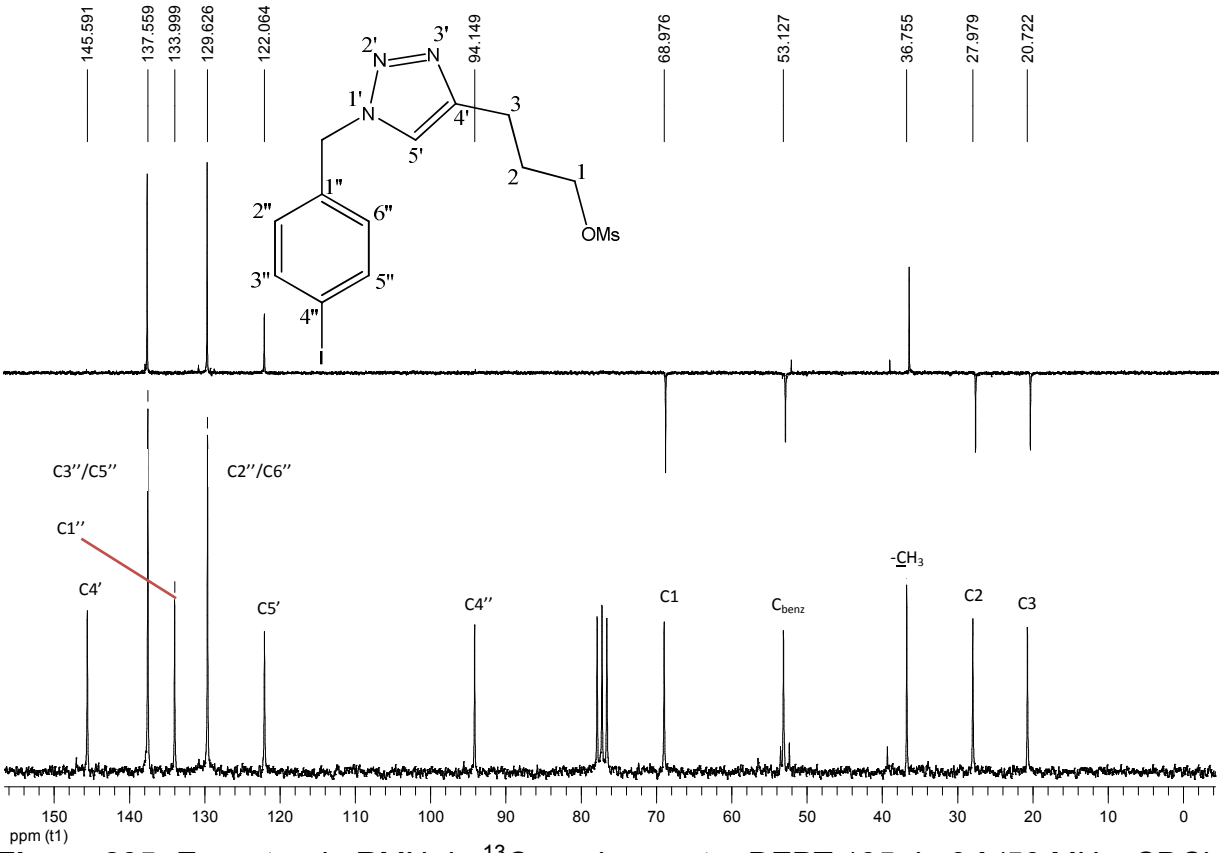


Figura 235: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **6d** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

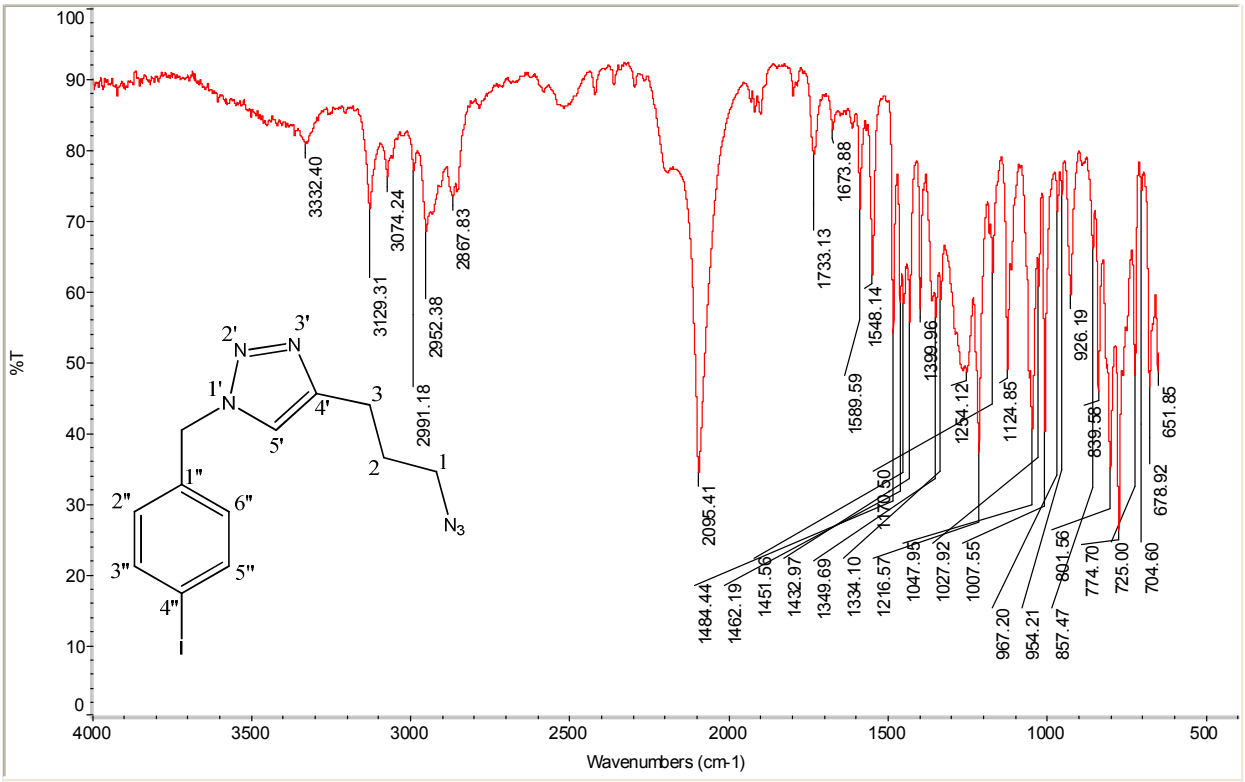


Figura 236: Espectro na região do IV de **7d** (ATR).

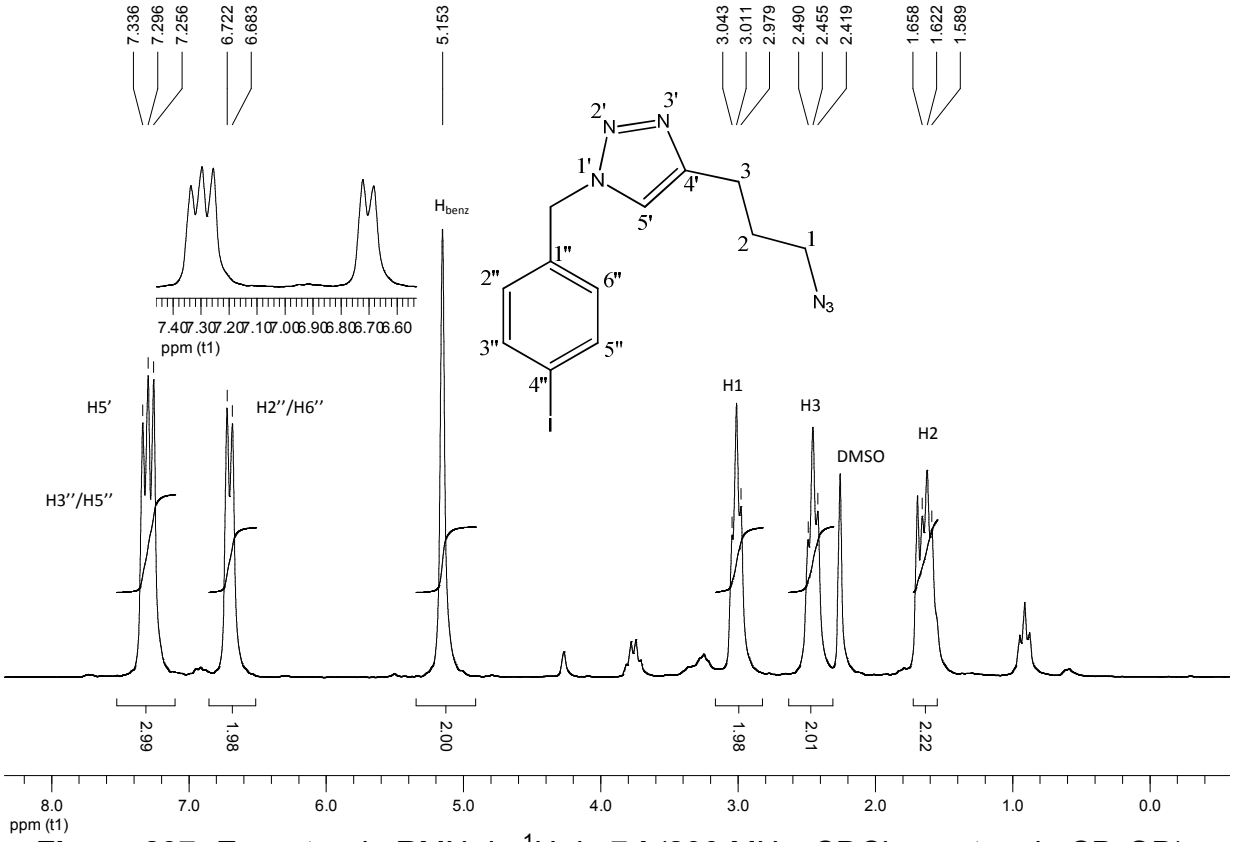


Figura 237: Espectro de RMN de ^{1}H de **7d** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

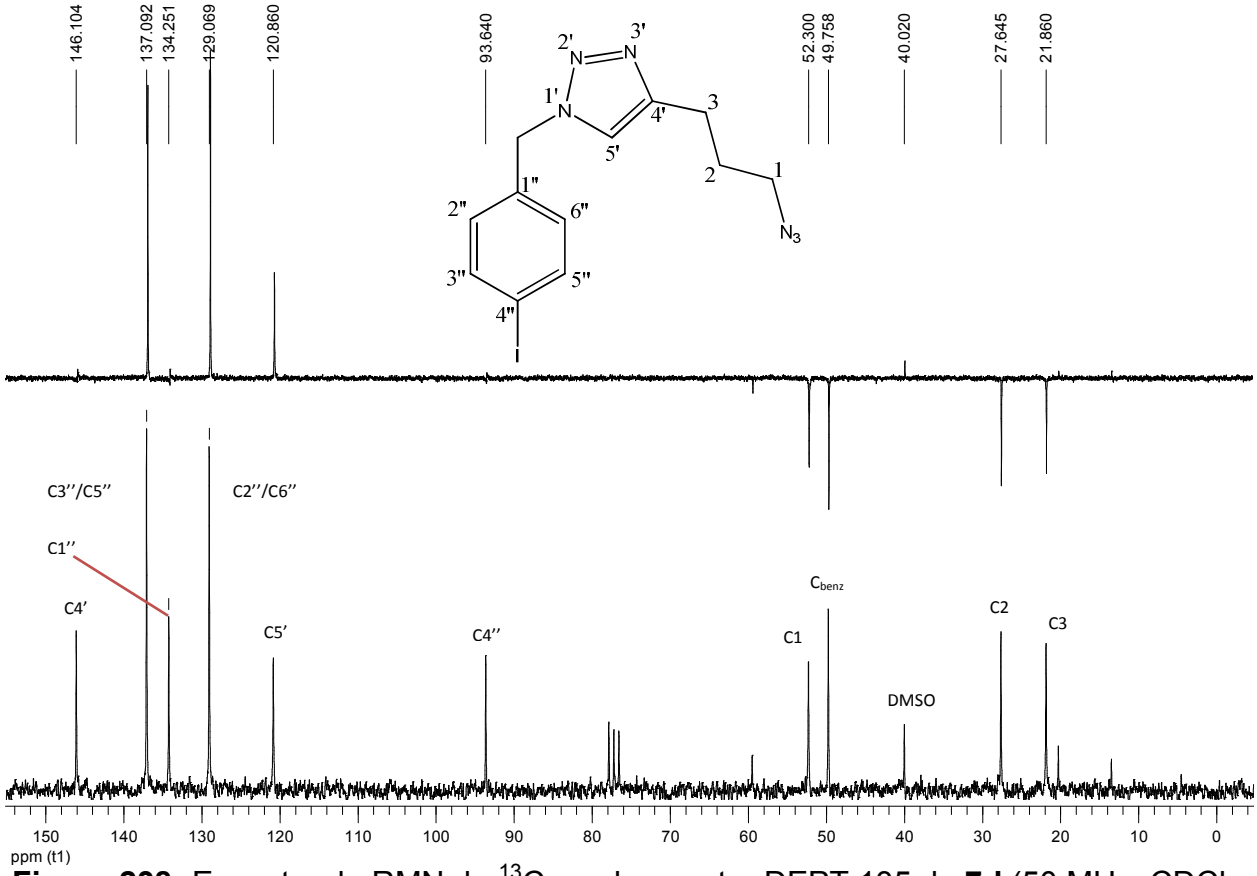


Figura 238: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **7d** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

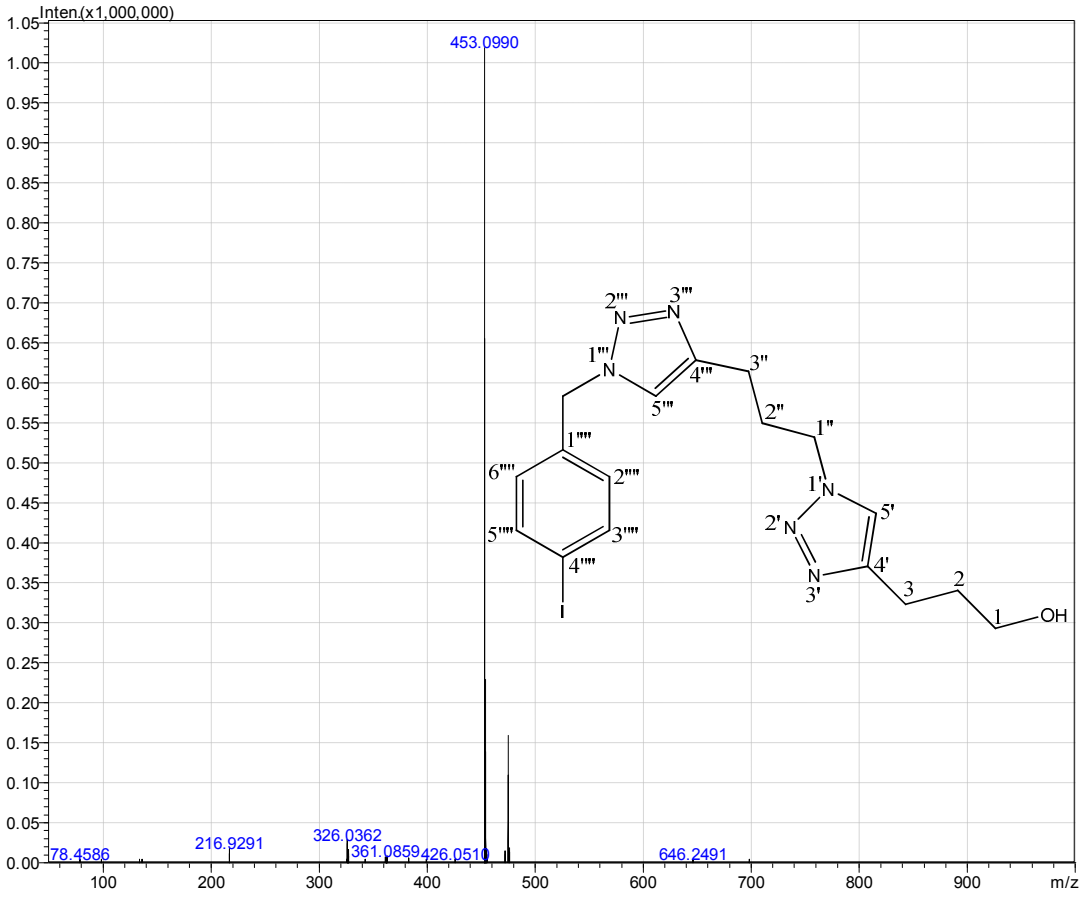


Figura 239: Espectro de Massas de **8d**.

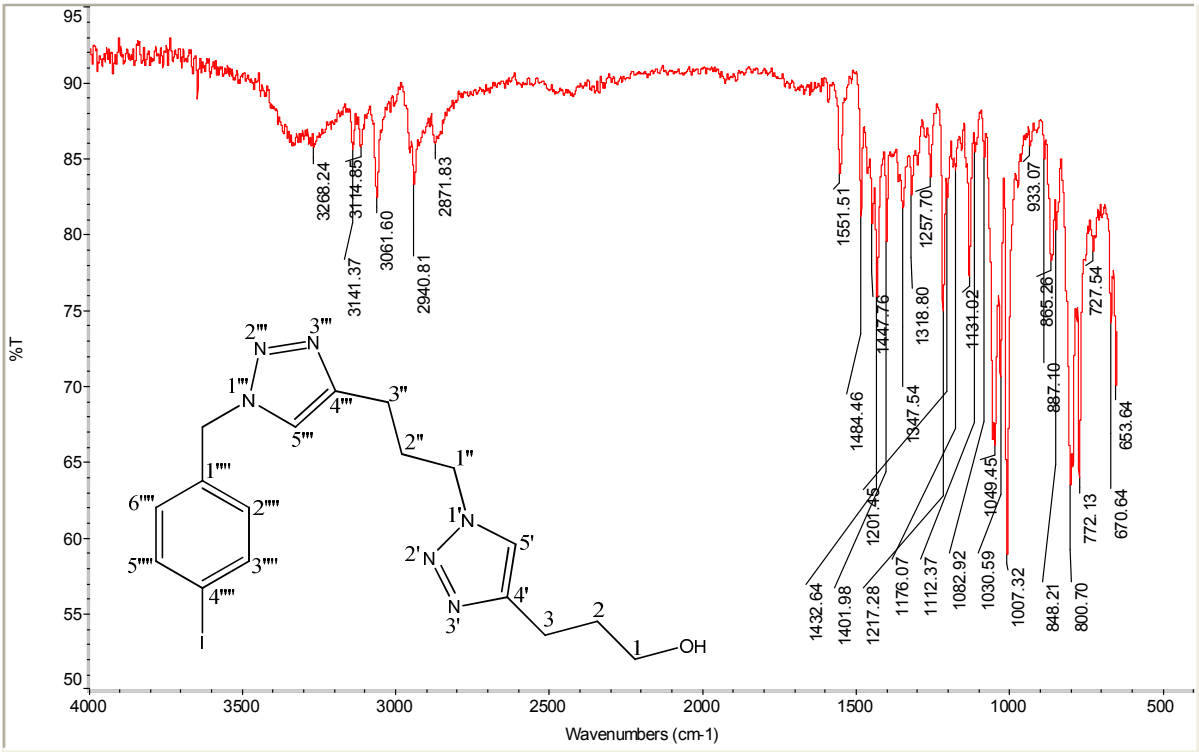


Figura 240: Espectro na região do IV de **8d** (ATR).

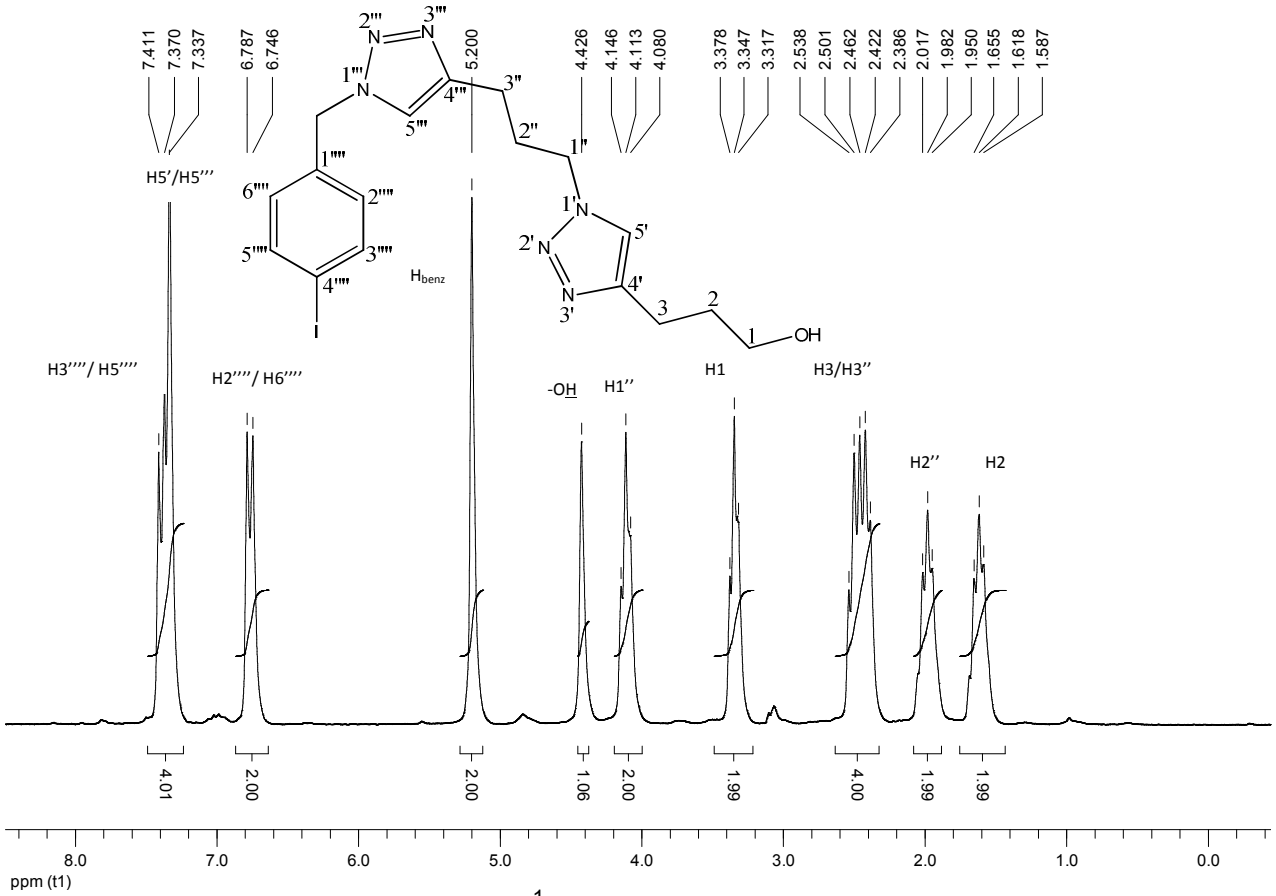


Figura 241: Espectro de RMN de ^{1}H de **8d** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

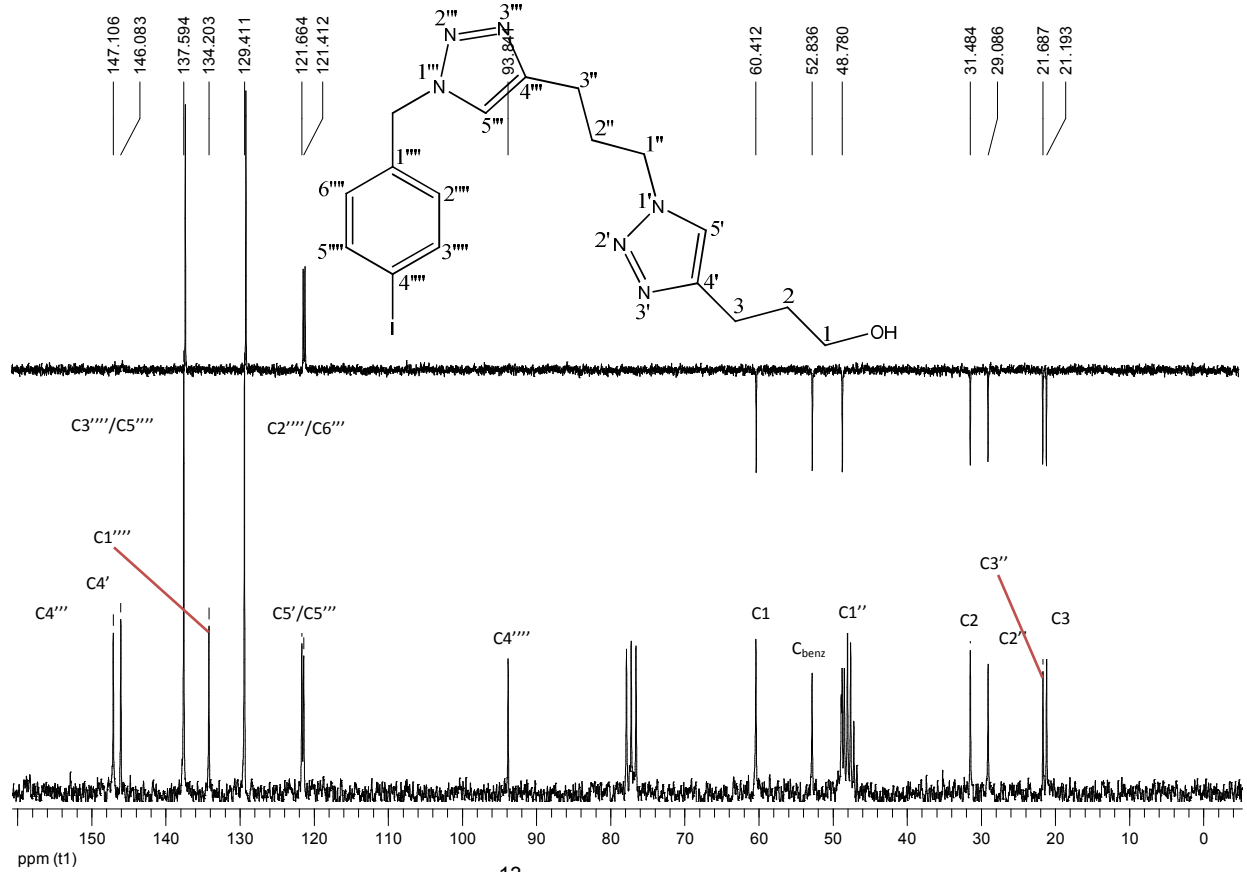


Figura 242: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **8d** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

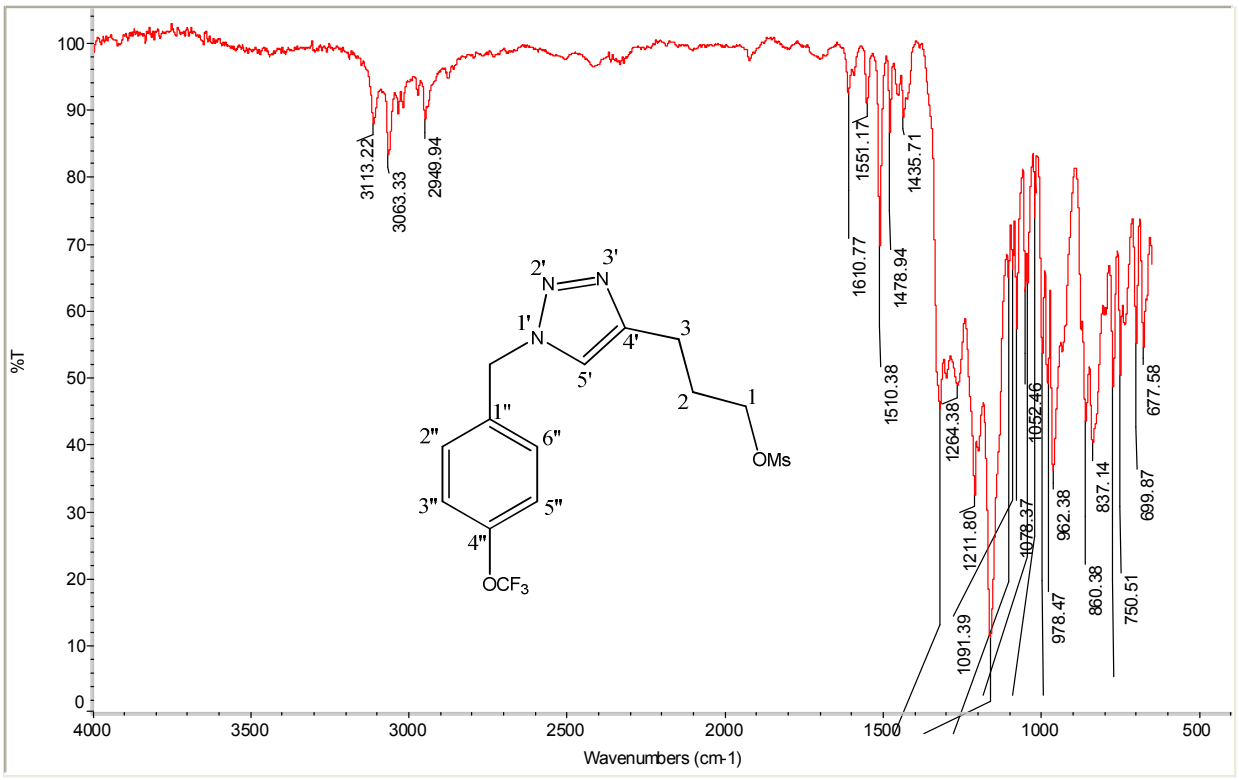


Figura 243: Espectro na região do IV de **6e** (ATR).

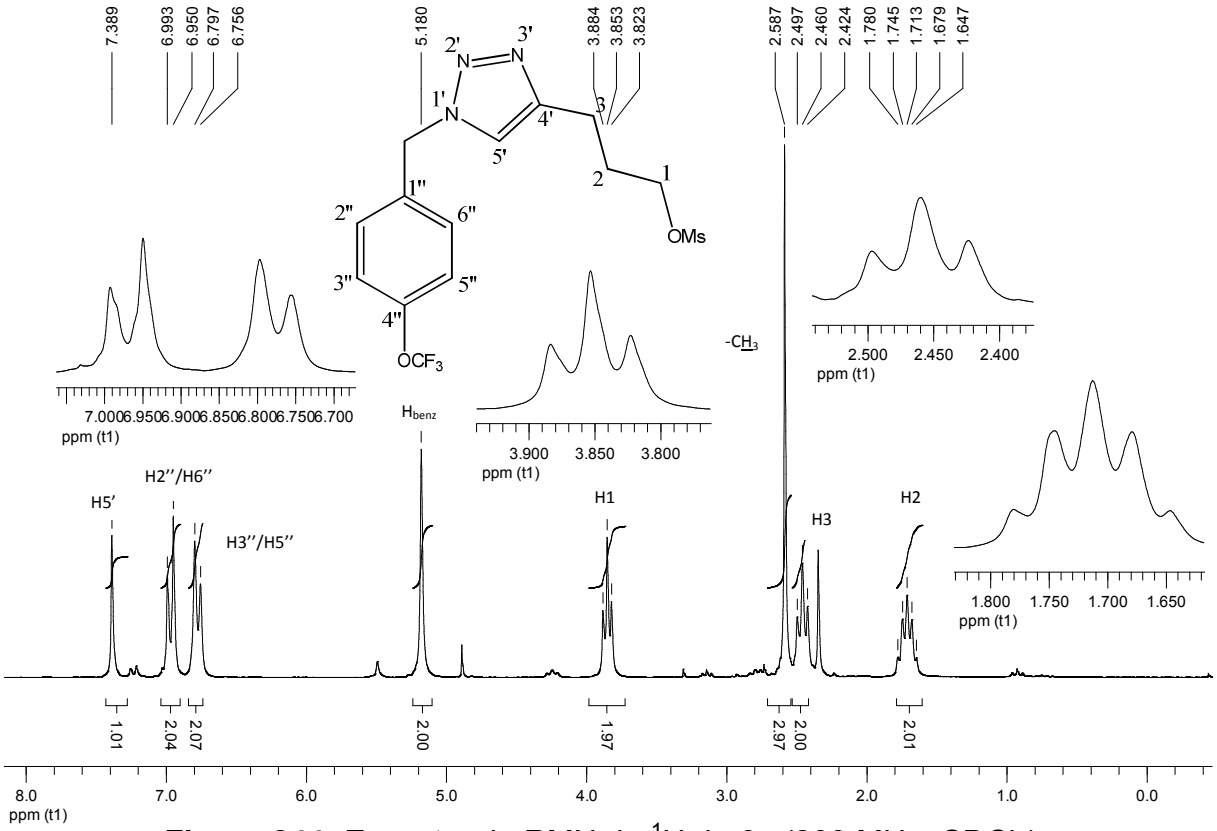


Figura 244: Espectro de RMN de ^{1}H de **6e** (200 MHz, $CDCl_3$).

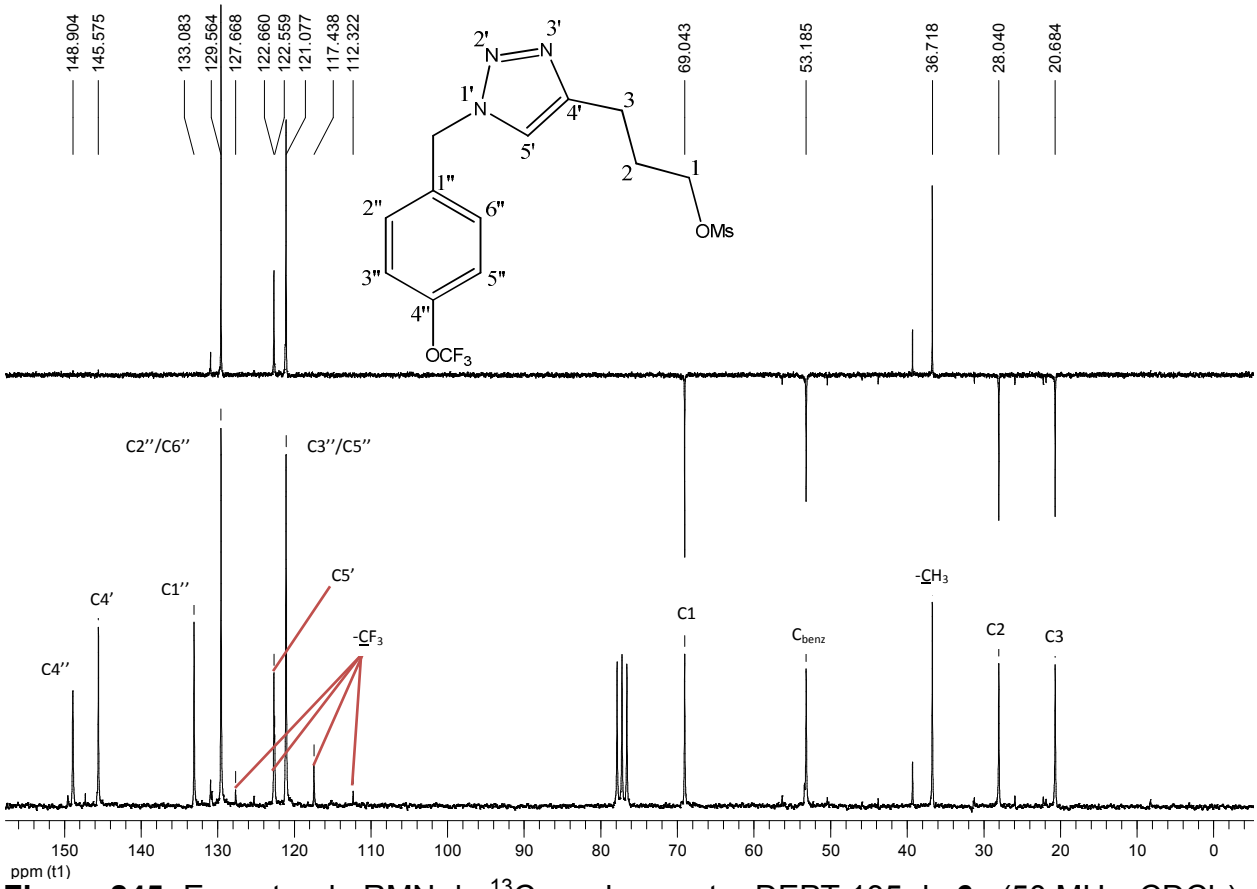


Figura 245: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **6e** (50 MHz, $CDCl_3$).

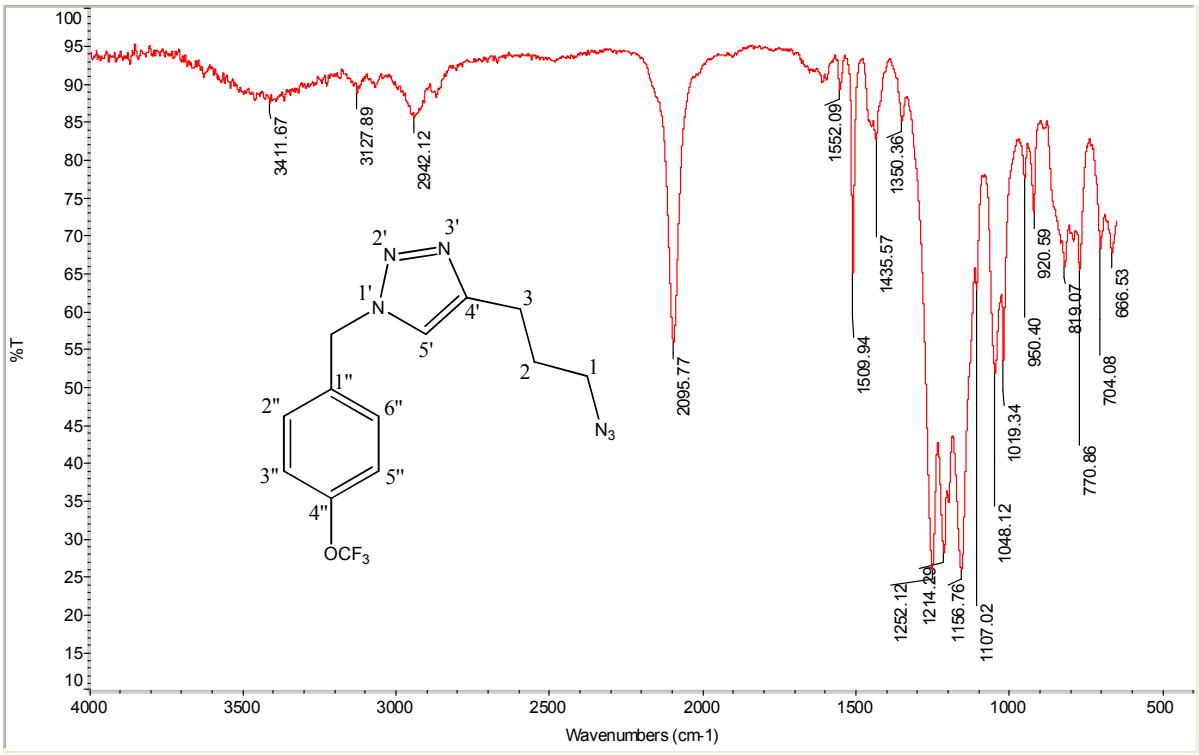


Figura 246: Espectro na região do IV de **7e** (ATR).

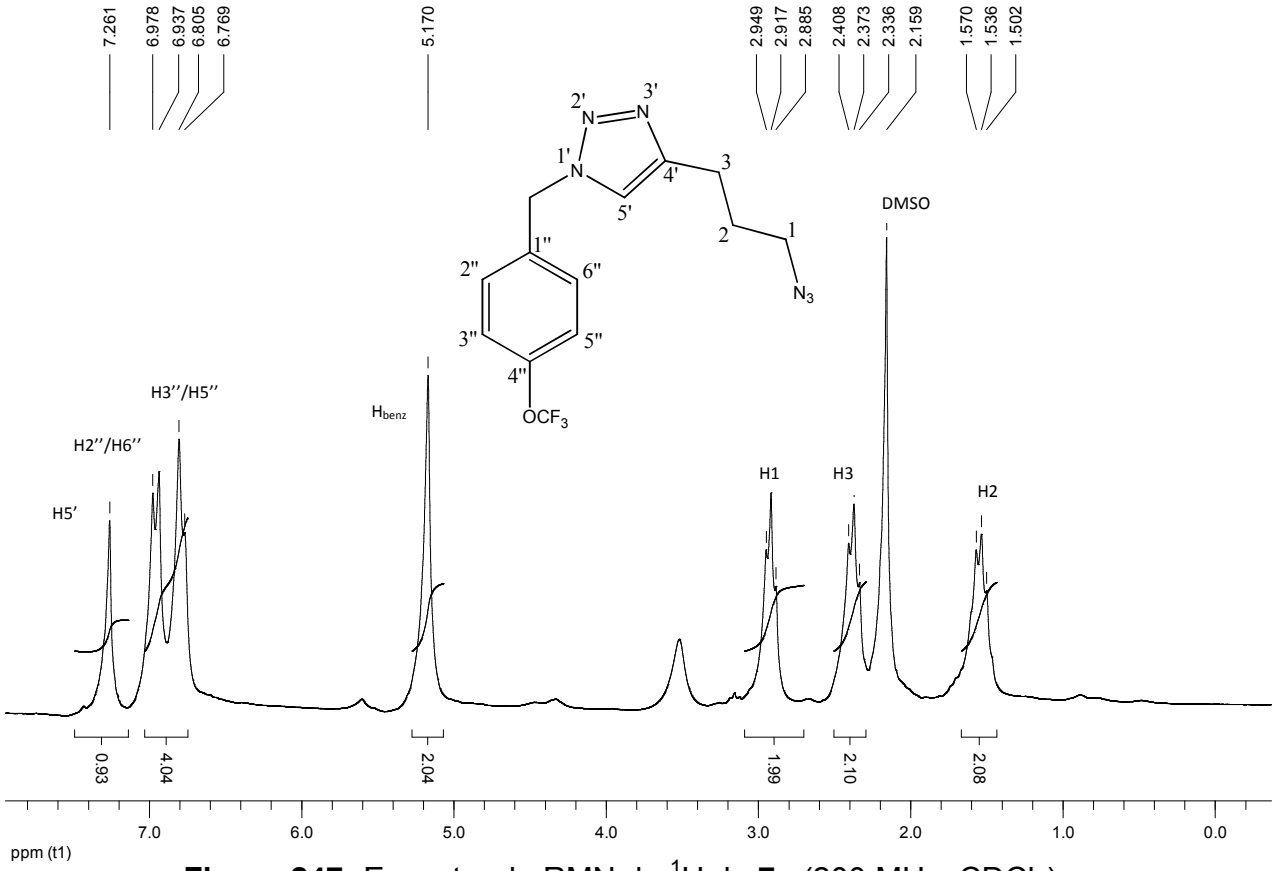


Figura 247: Espectro de RMN de ^{1}H de **7e** (200 MHz, $CDCl_3$).

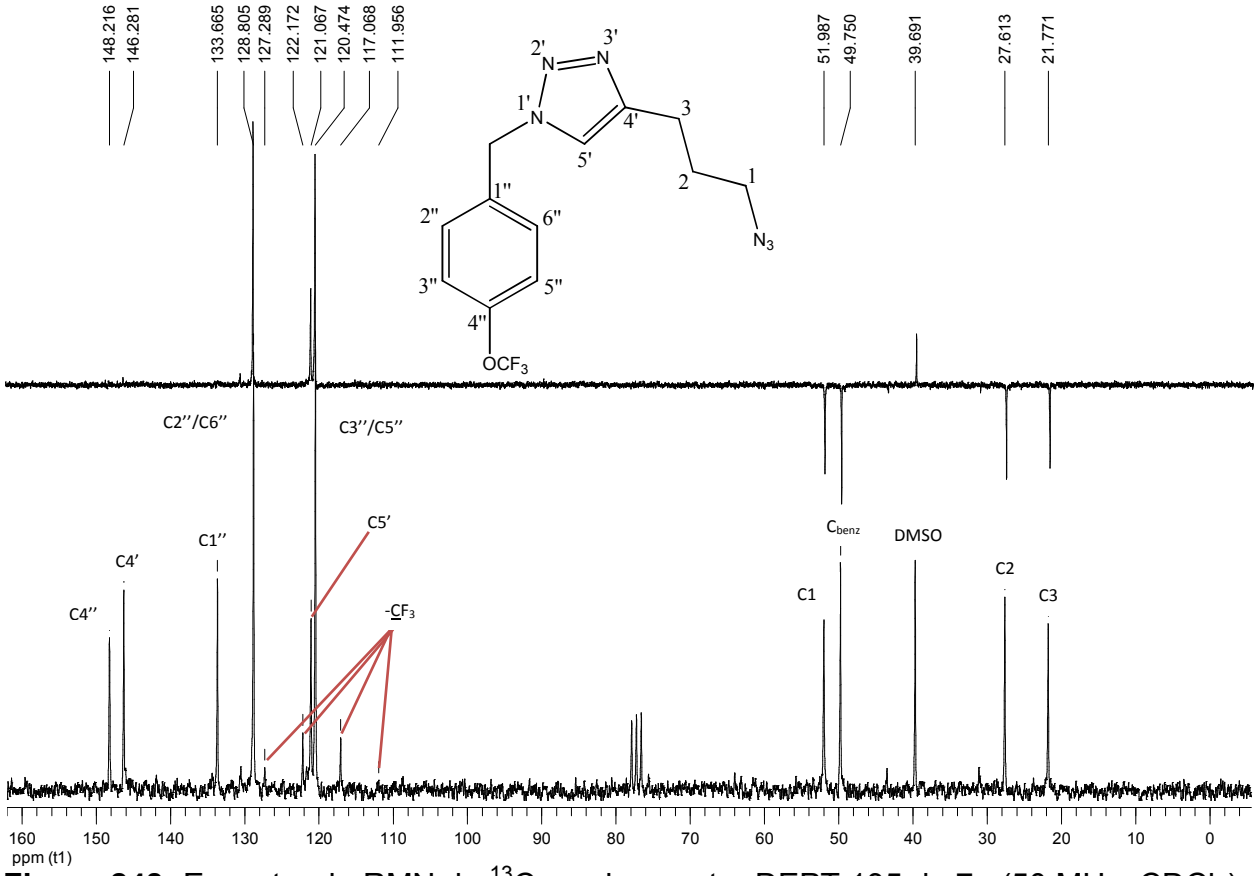


Figura 248: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **7e** (50 MHz, $CDCl_3$).

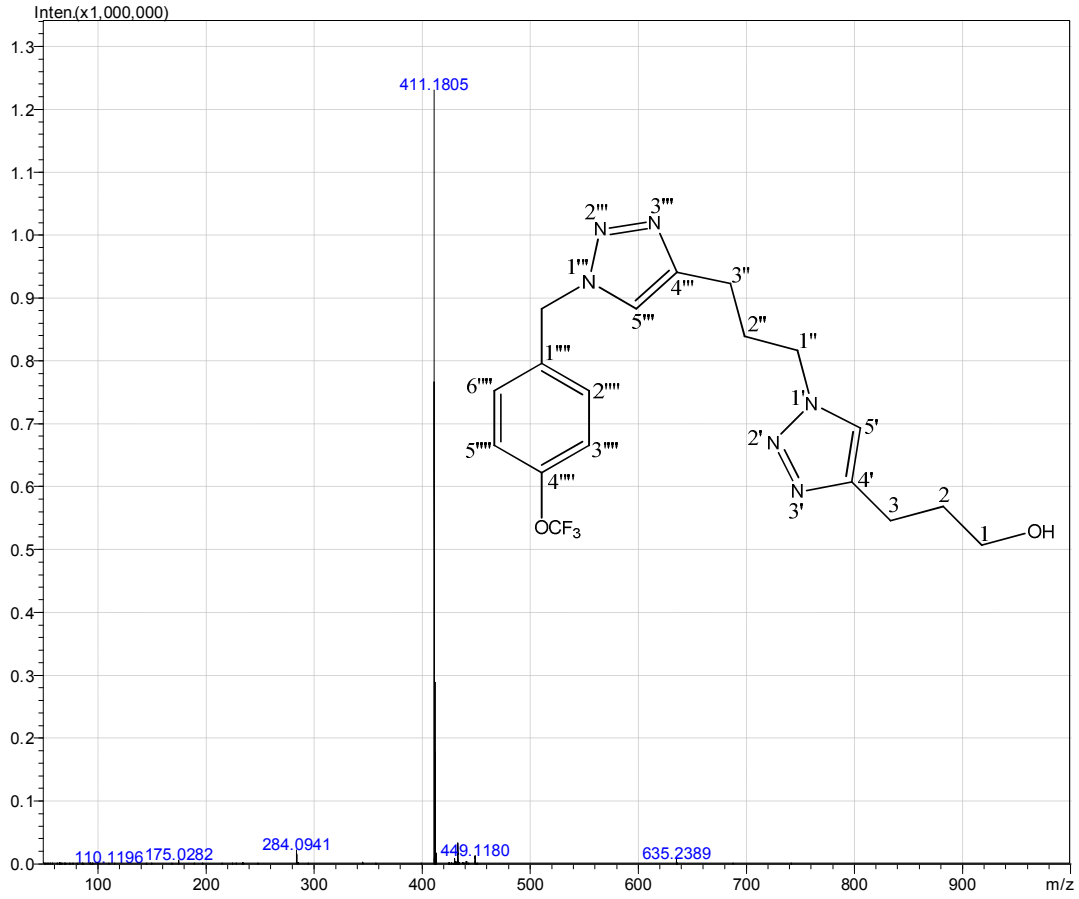


Figura 249: Espectro de Massas de **8e**.

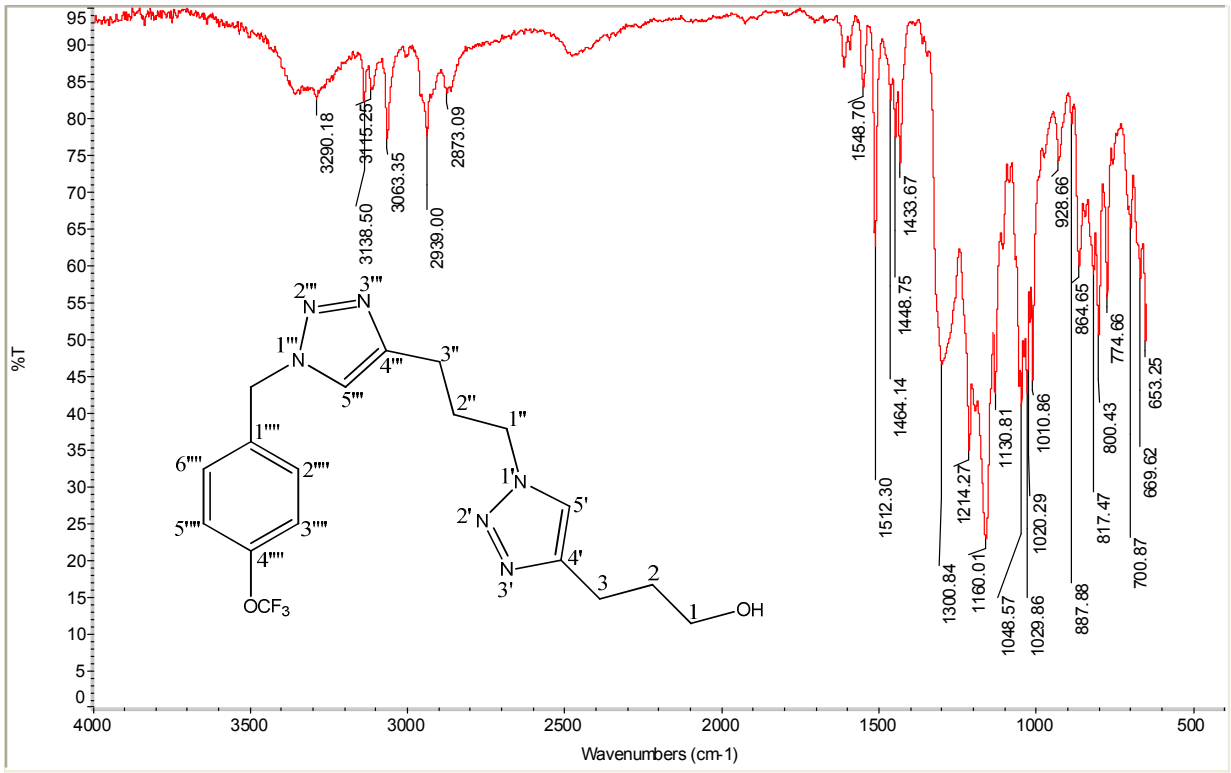


Figura 250: Espectro na região do IV de **8e** (ATR).

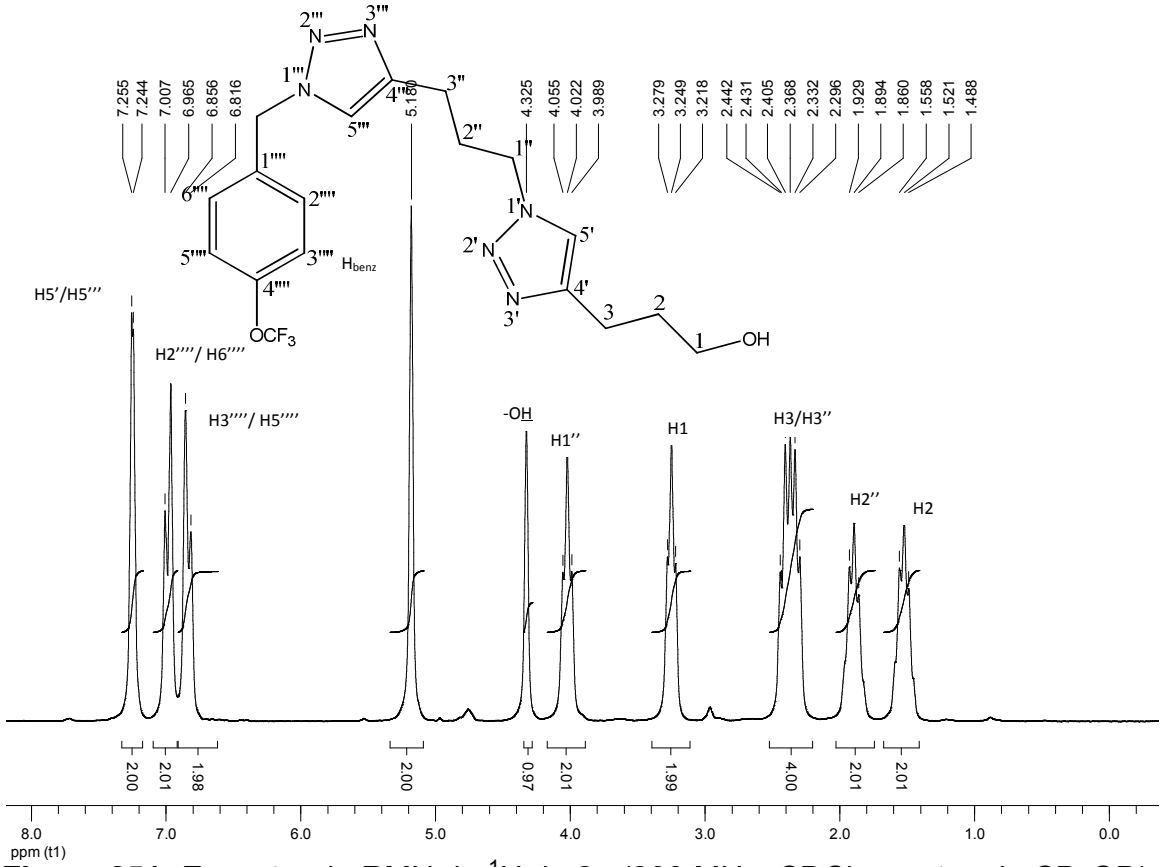


Figura 251: Espectro de RMN de ^{1}H de **8e** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

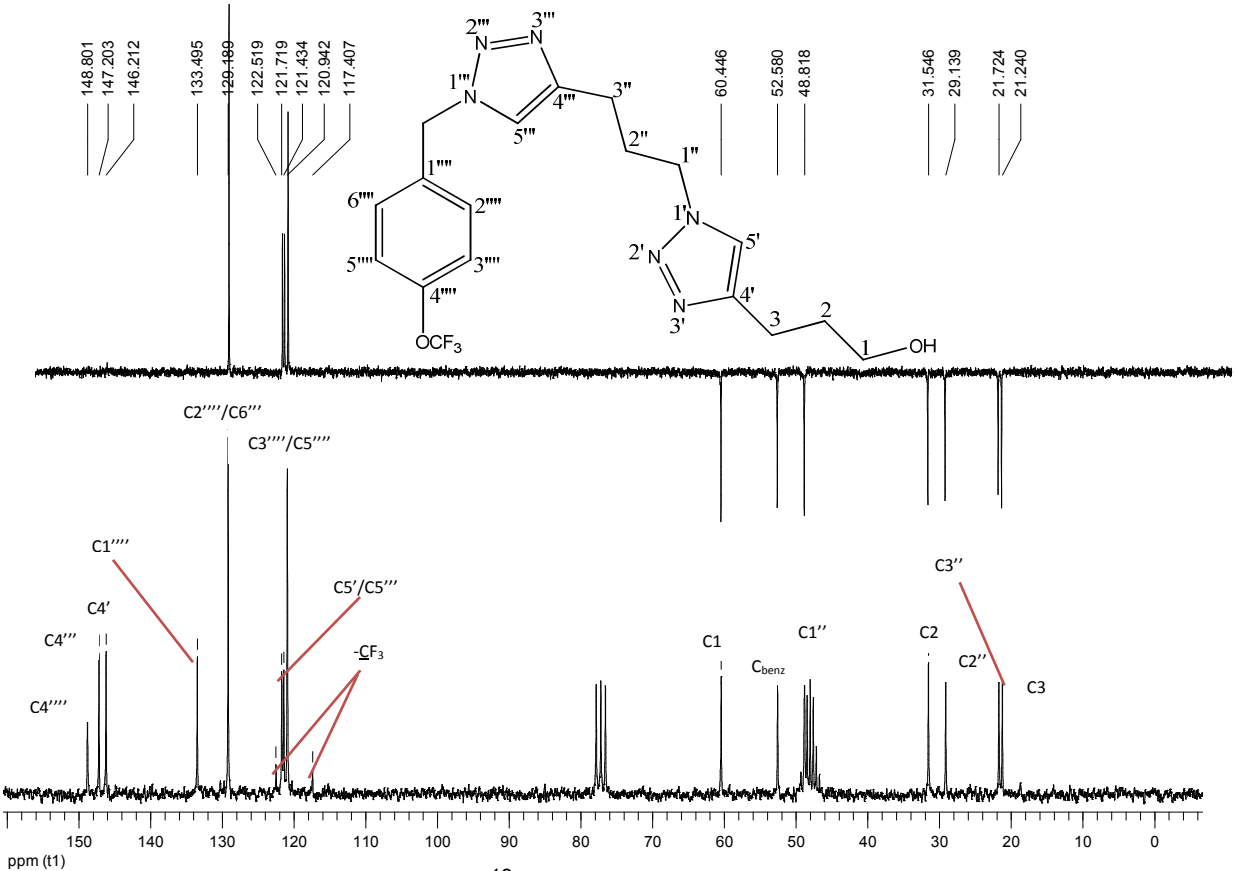


Figura 252: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **8e** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

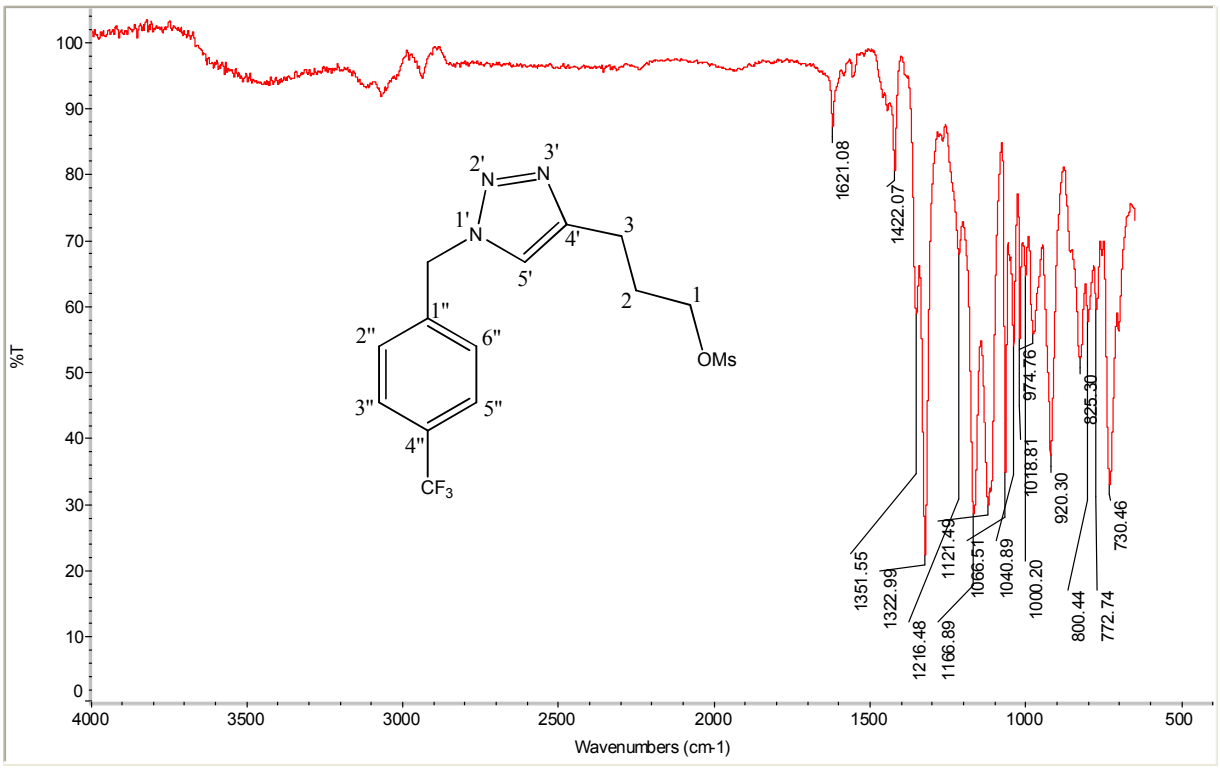


Figura 253: Espectro na região do IV de **6f** (ATR).

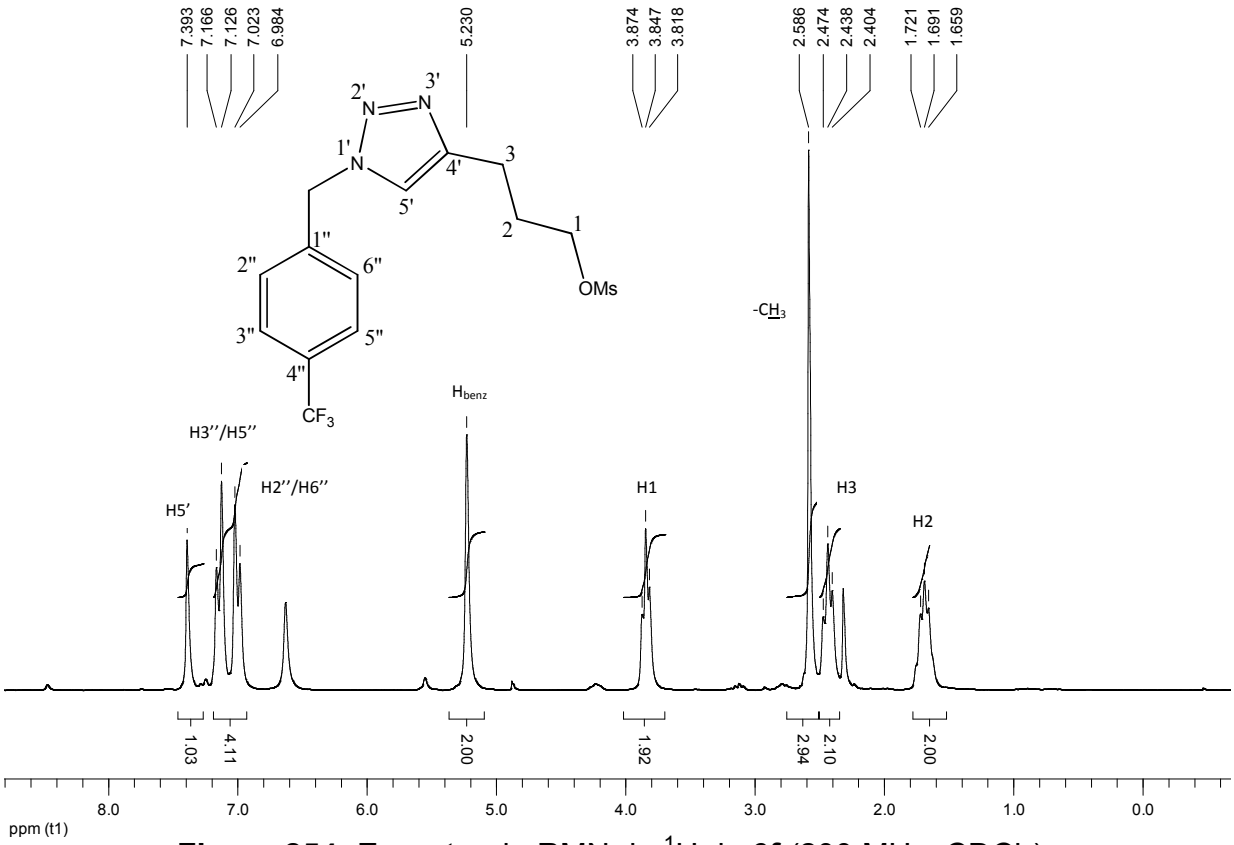


Figura 254: Espectro de RMN de ^{1}H de **6f** (200 MHz, $CDCl_3$).

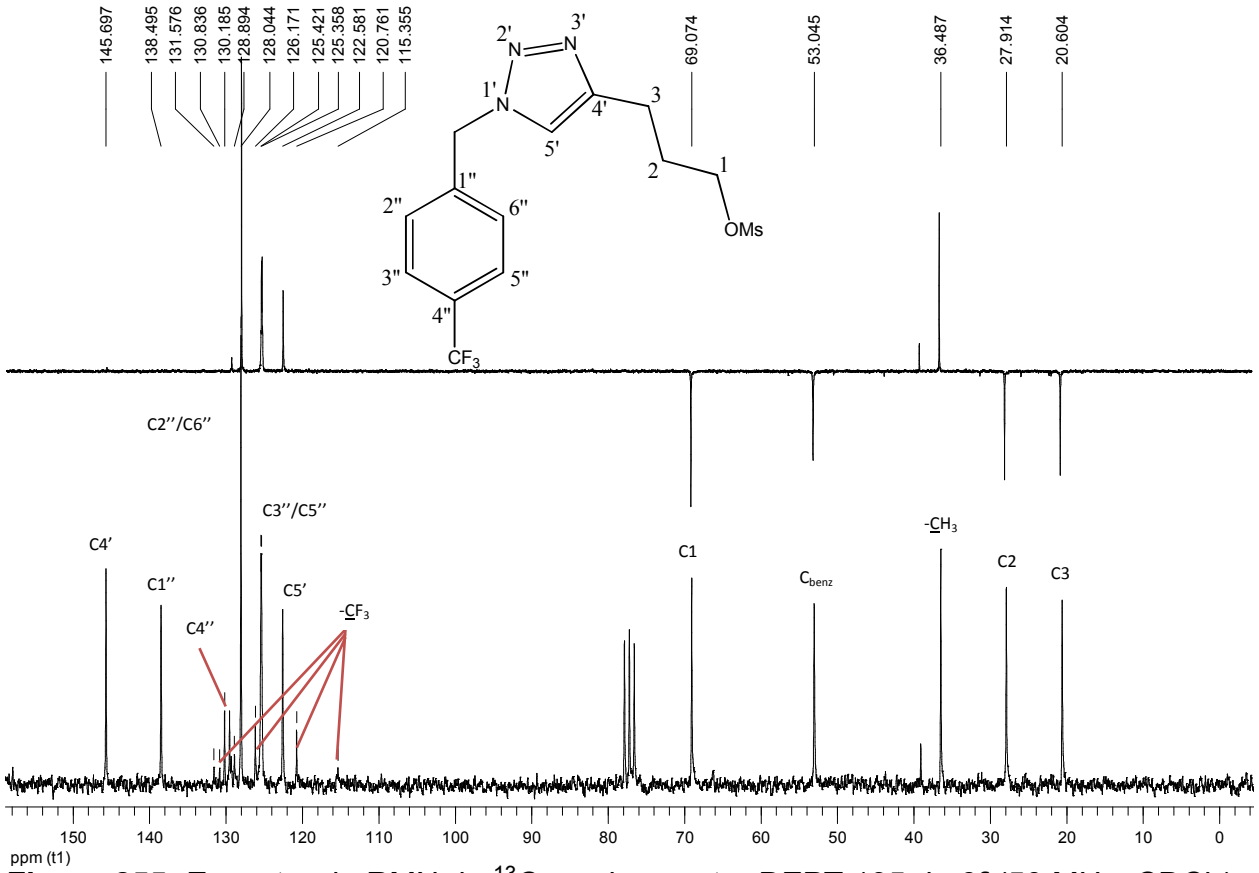


Figura 255: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **6f** (50 MHz, $CDCl_3$).

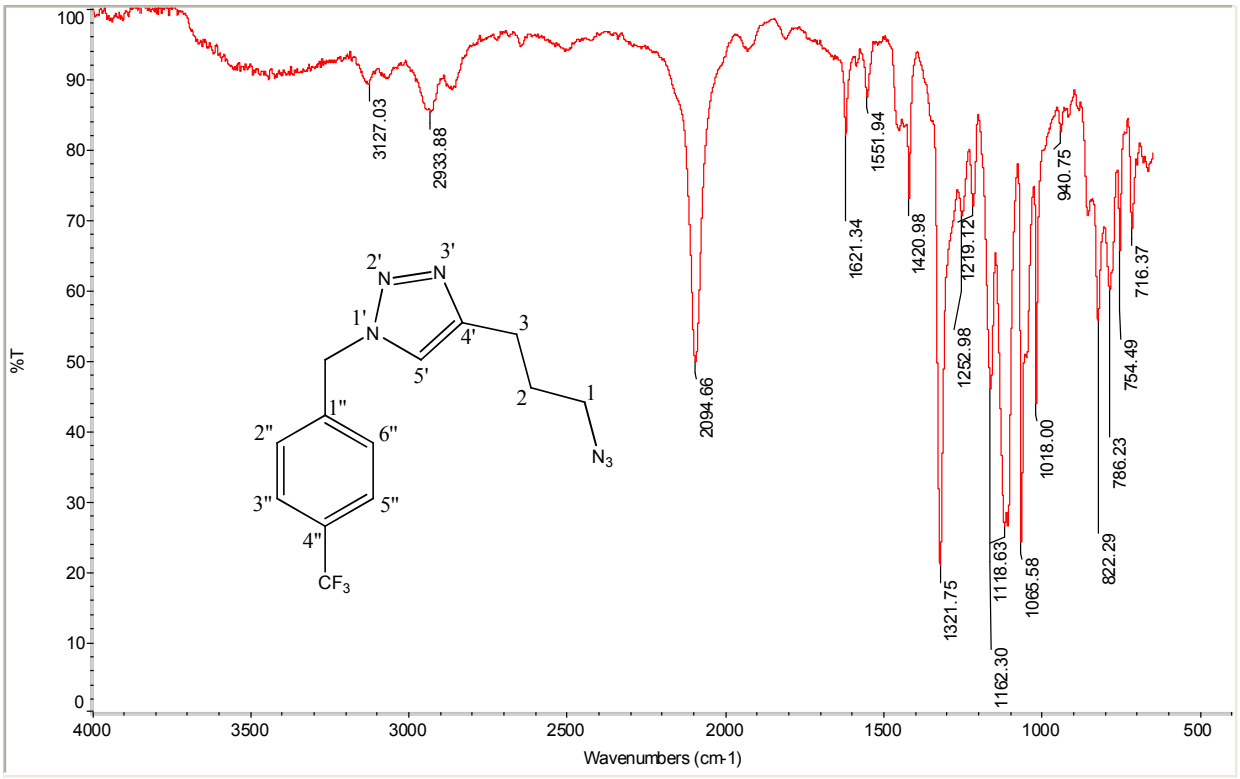


Figura 256: Espectro na região do IV de **7f** (ATR).

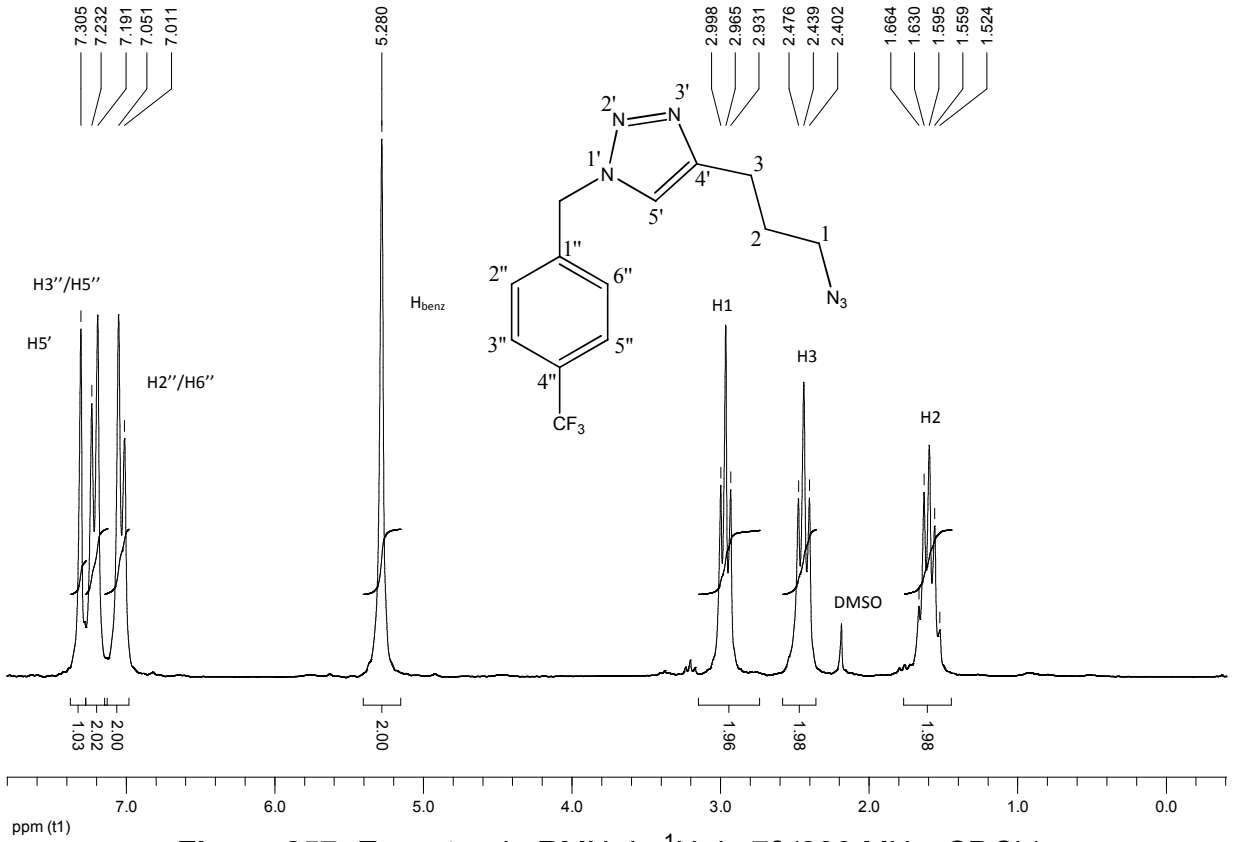


Figura 257: Espectro de RMN de ^{1}H de **7f** (200 MHz, $CDCl_3$).

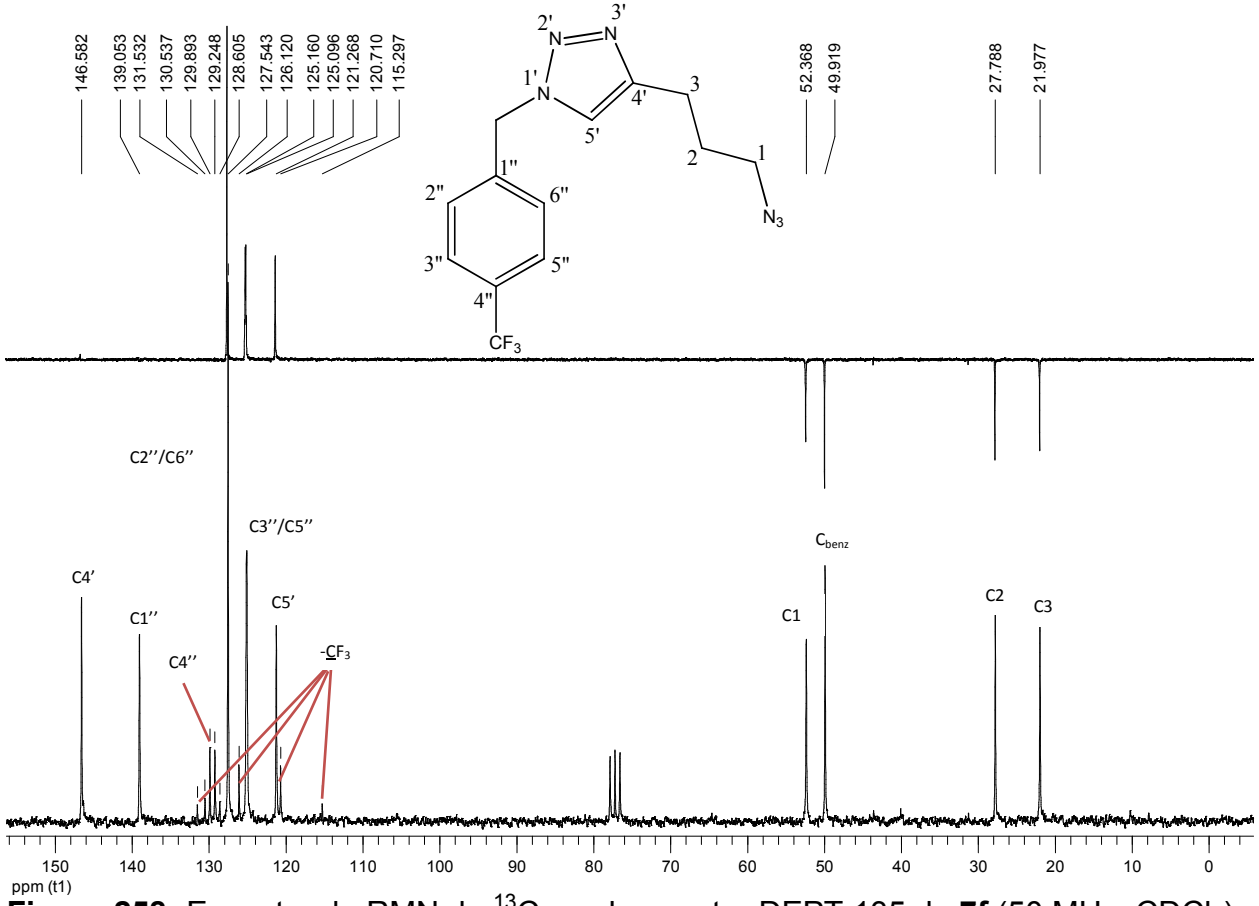


Figura 258: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **7f** (50 MHz, $CDCl_3$).

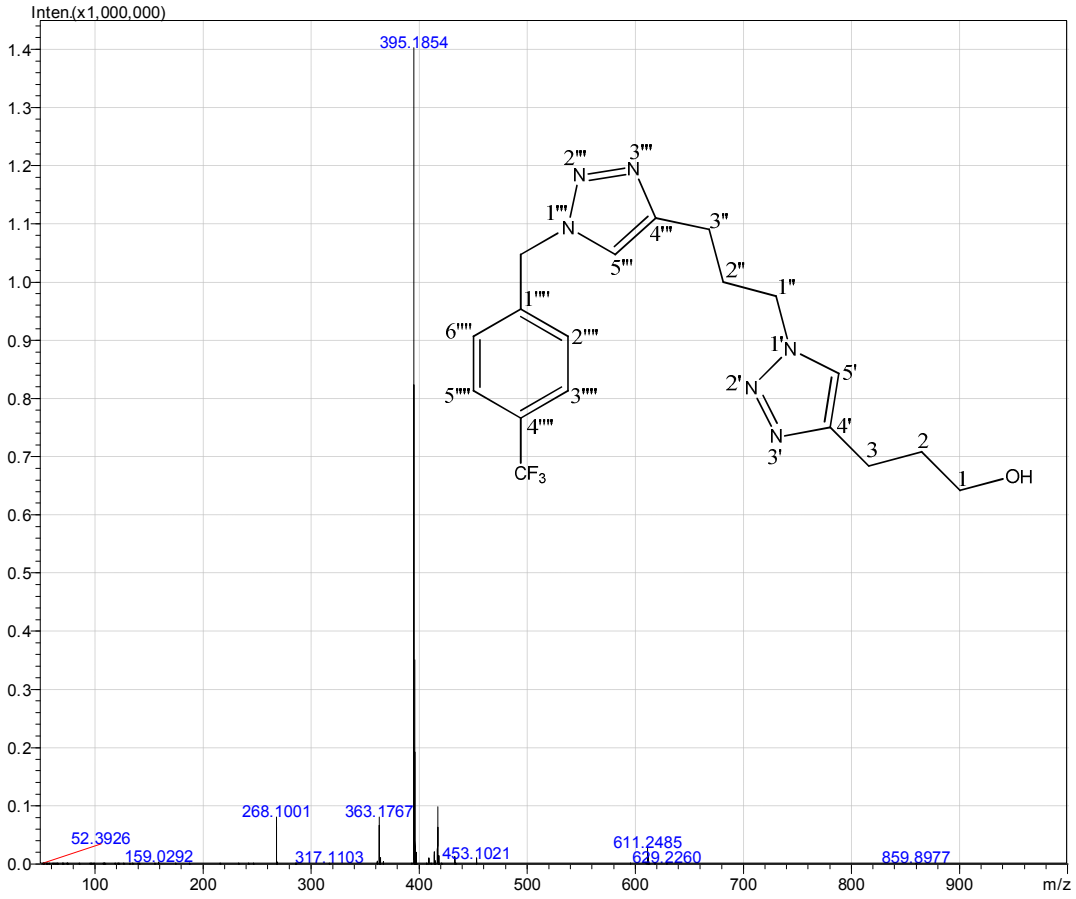


Figura 259: Espectro de Massas de **8f**.

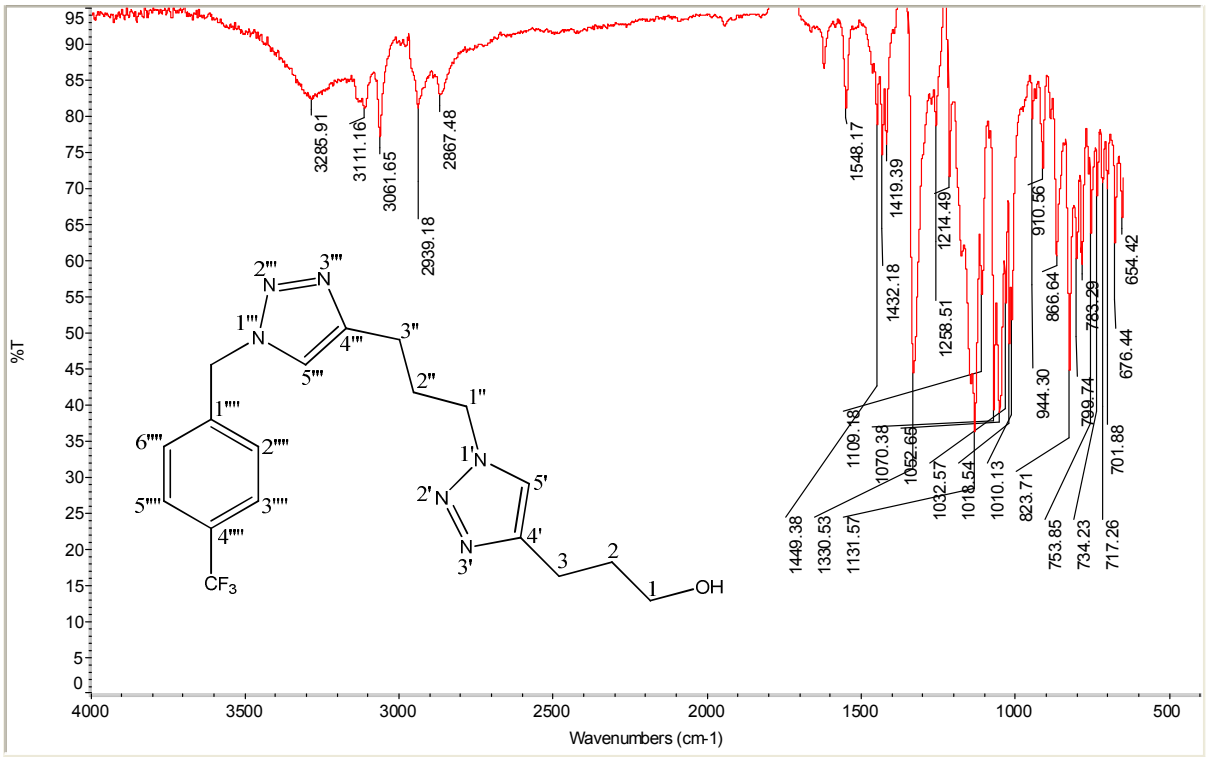


Figura 260: Espectro na região do IV de **8f** (ATR).

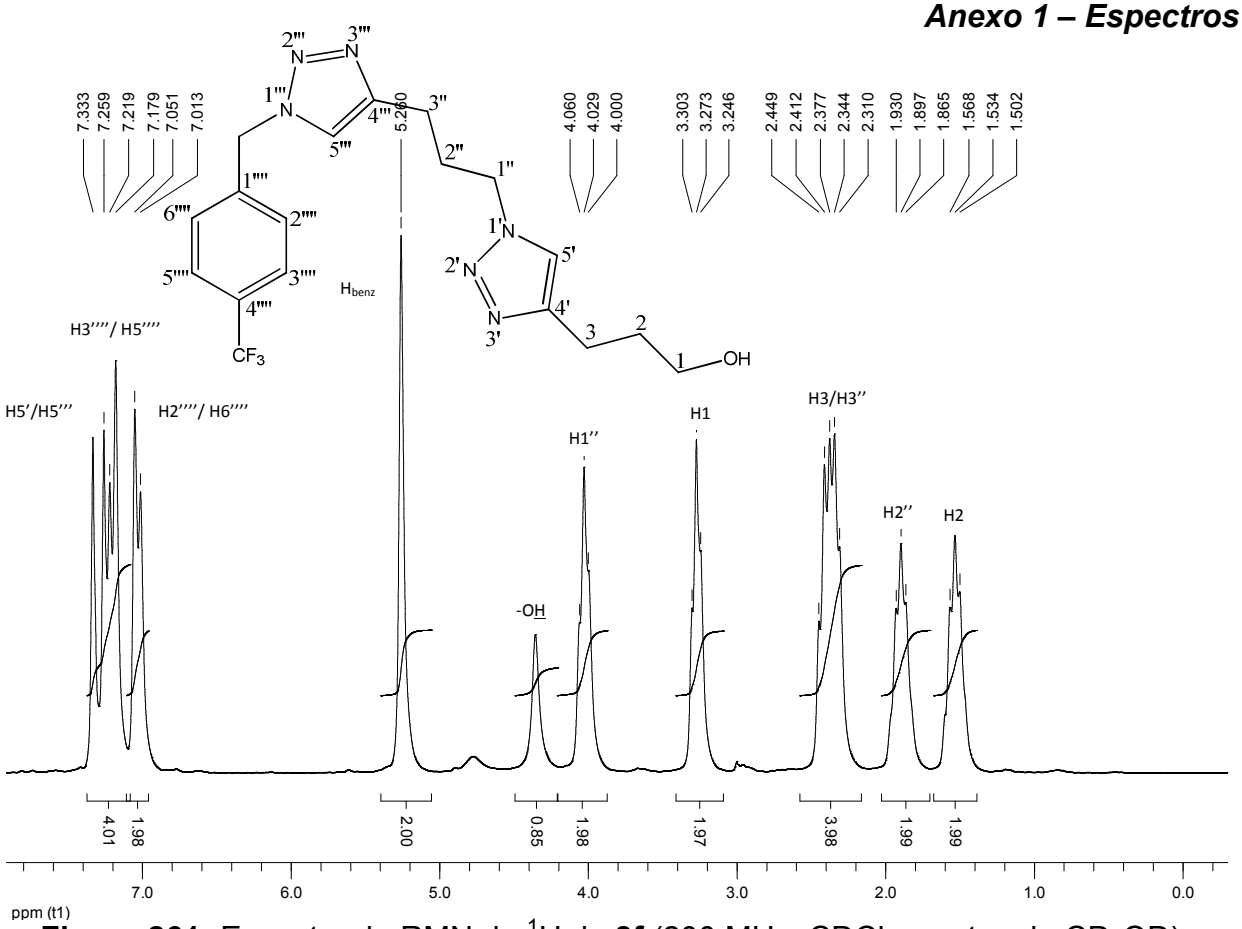


Figura 261: Espectro de RMN de ^{1}H de **8f** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

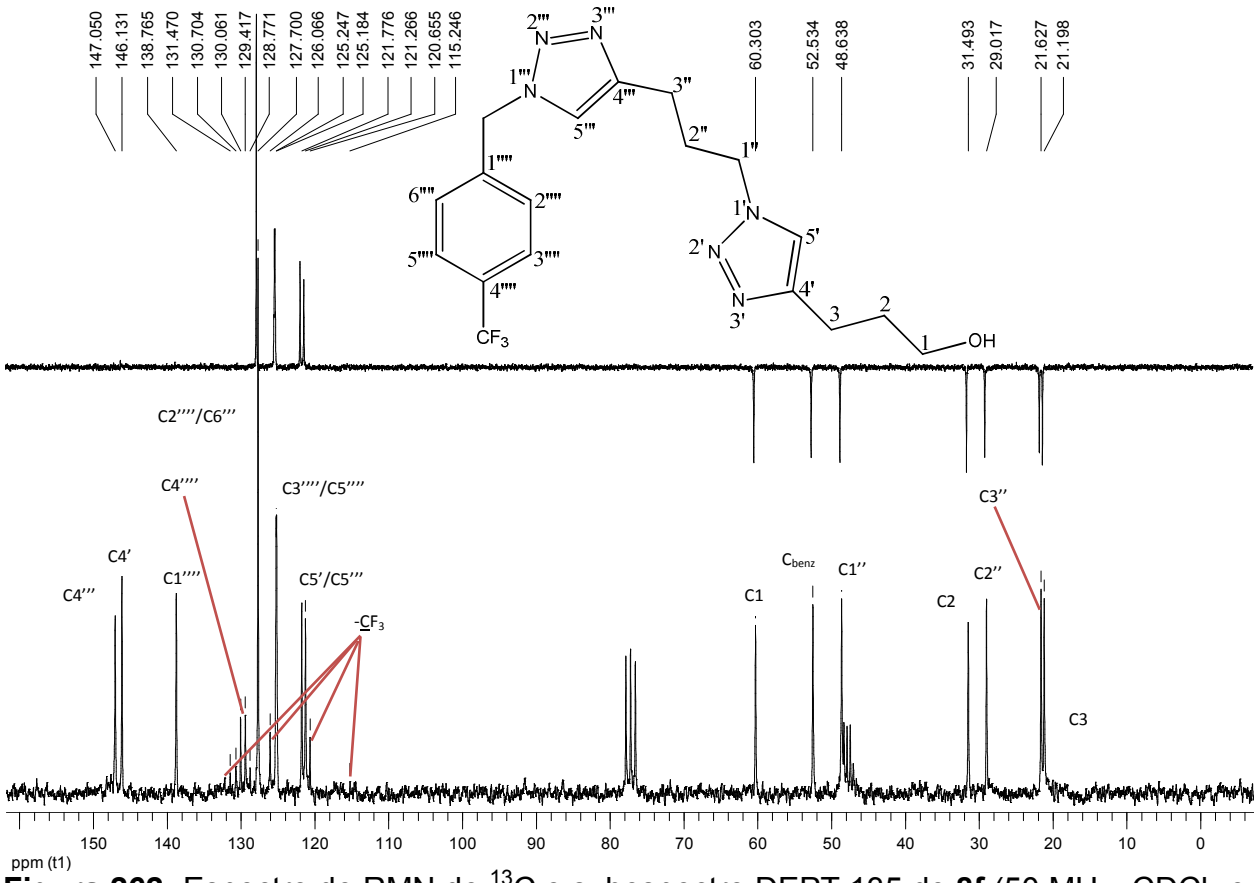


Figura 262: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **8f** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

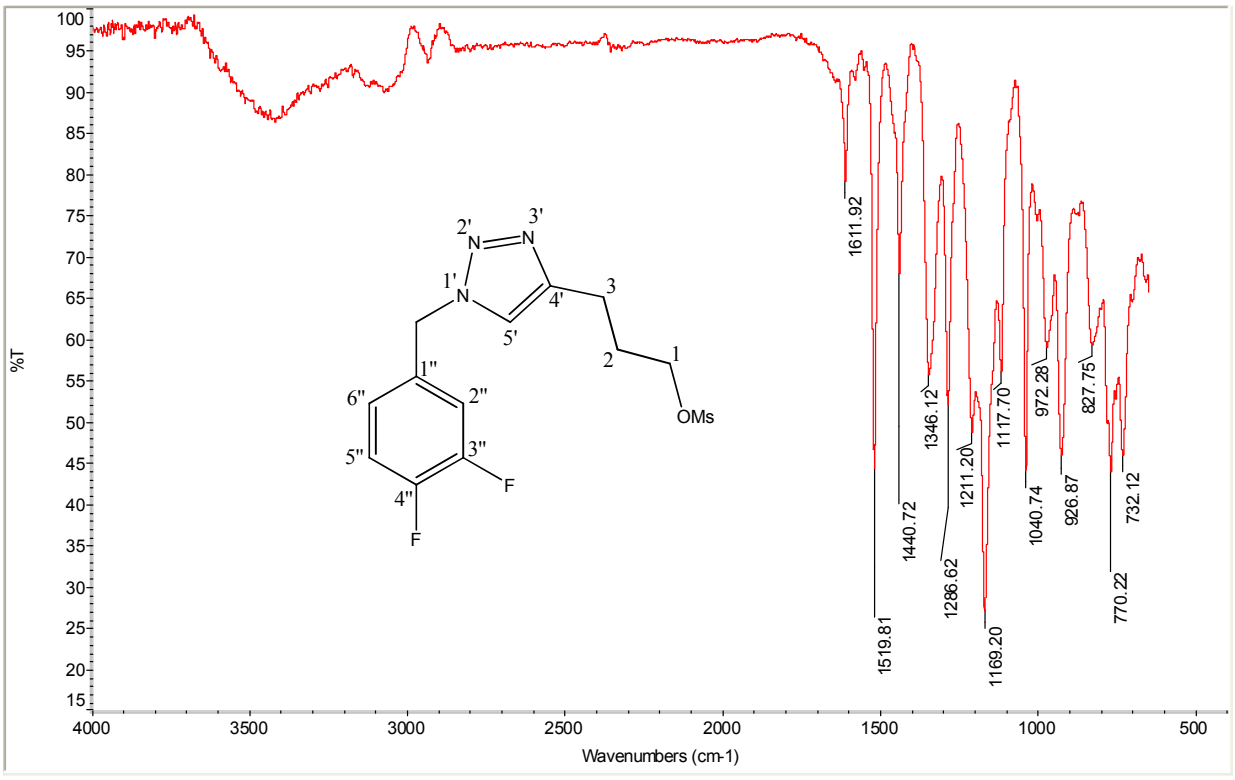


Figura 263: Espectro na região do IV de **6g** (ATR).

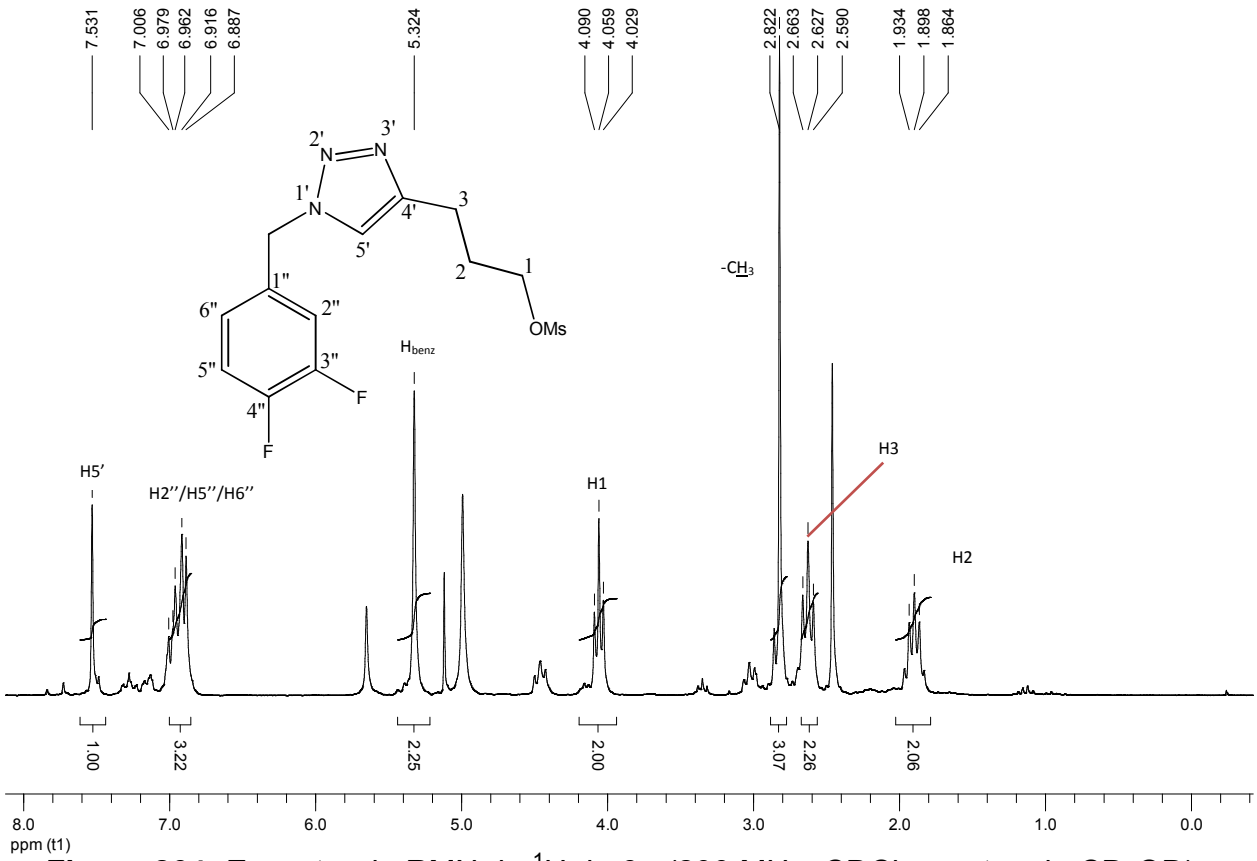


Figura 264: Espectro de RMN de ^{1}H de **6g** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

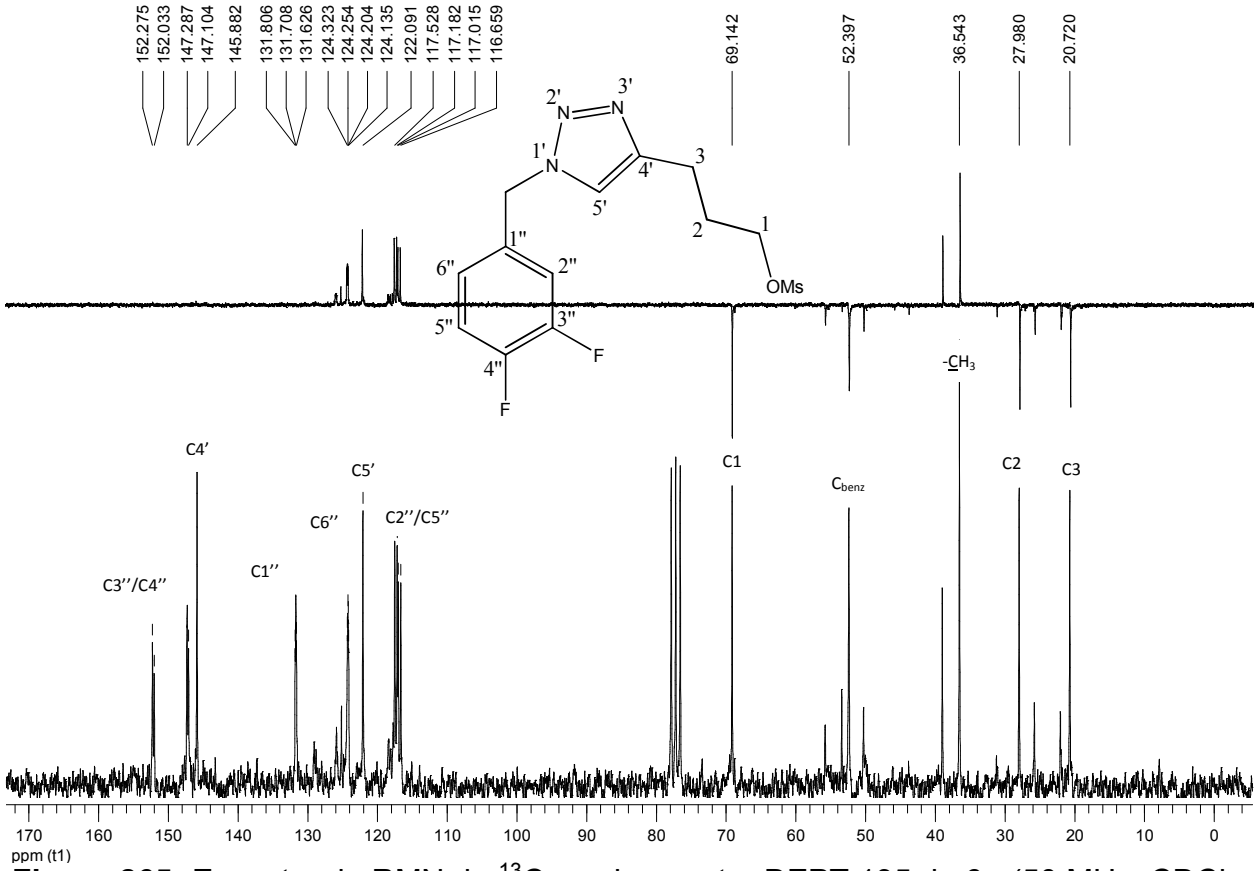


Figura 265: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **6g** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

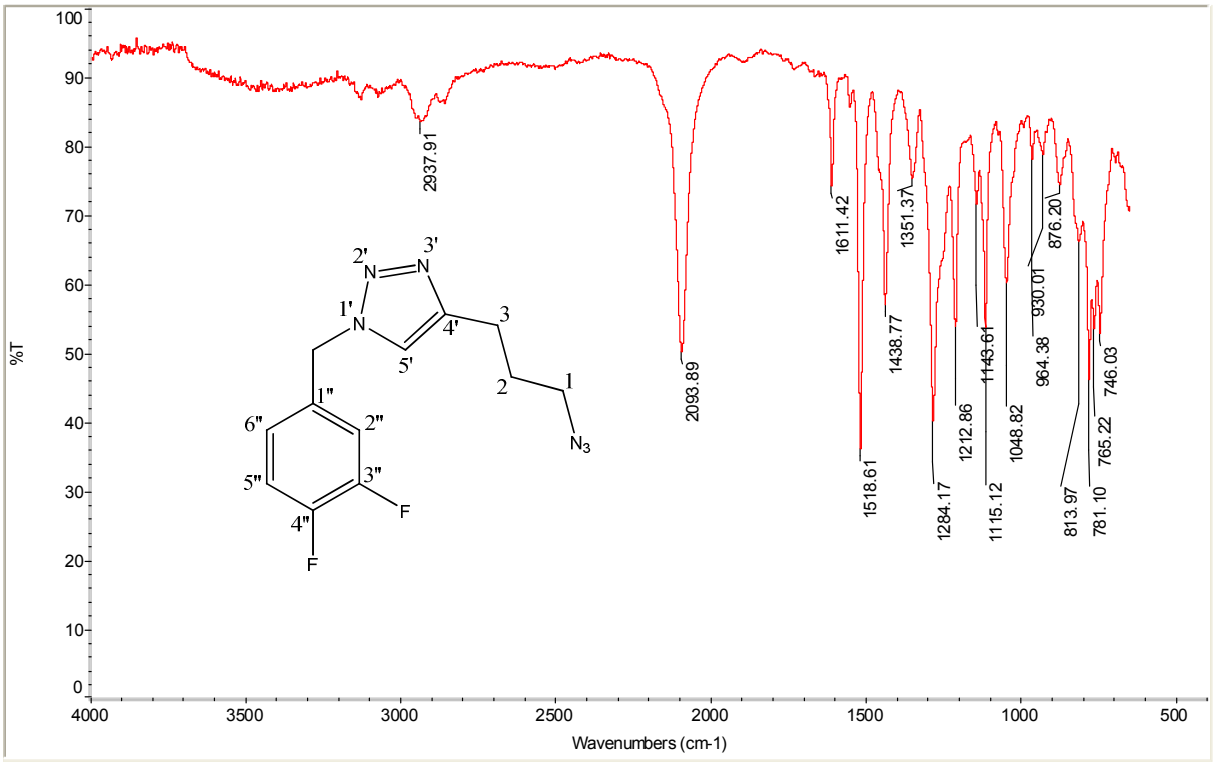


Figura 266: Espectro na região do IV de **7g** (ATR).

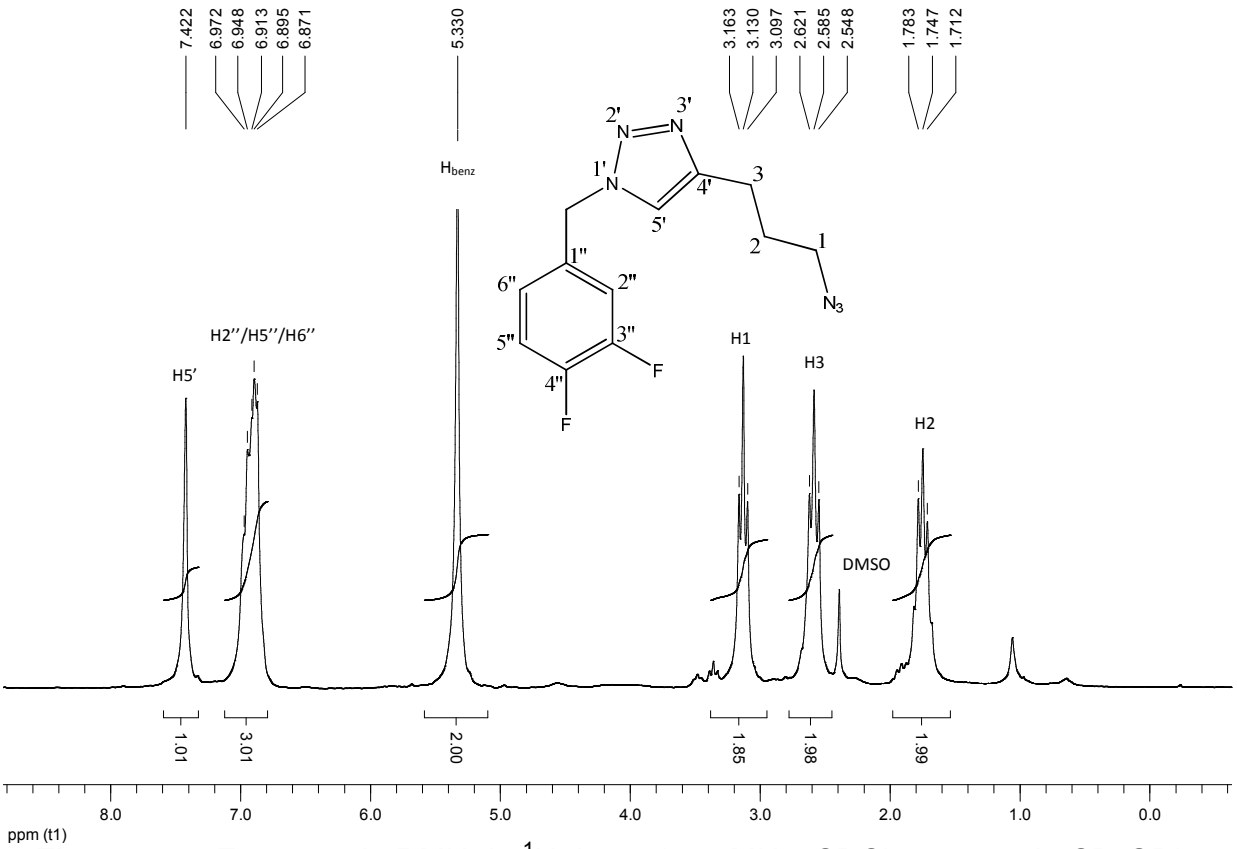


Figura 267: Espectro de RMN de ^{1}H de **7g** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

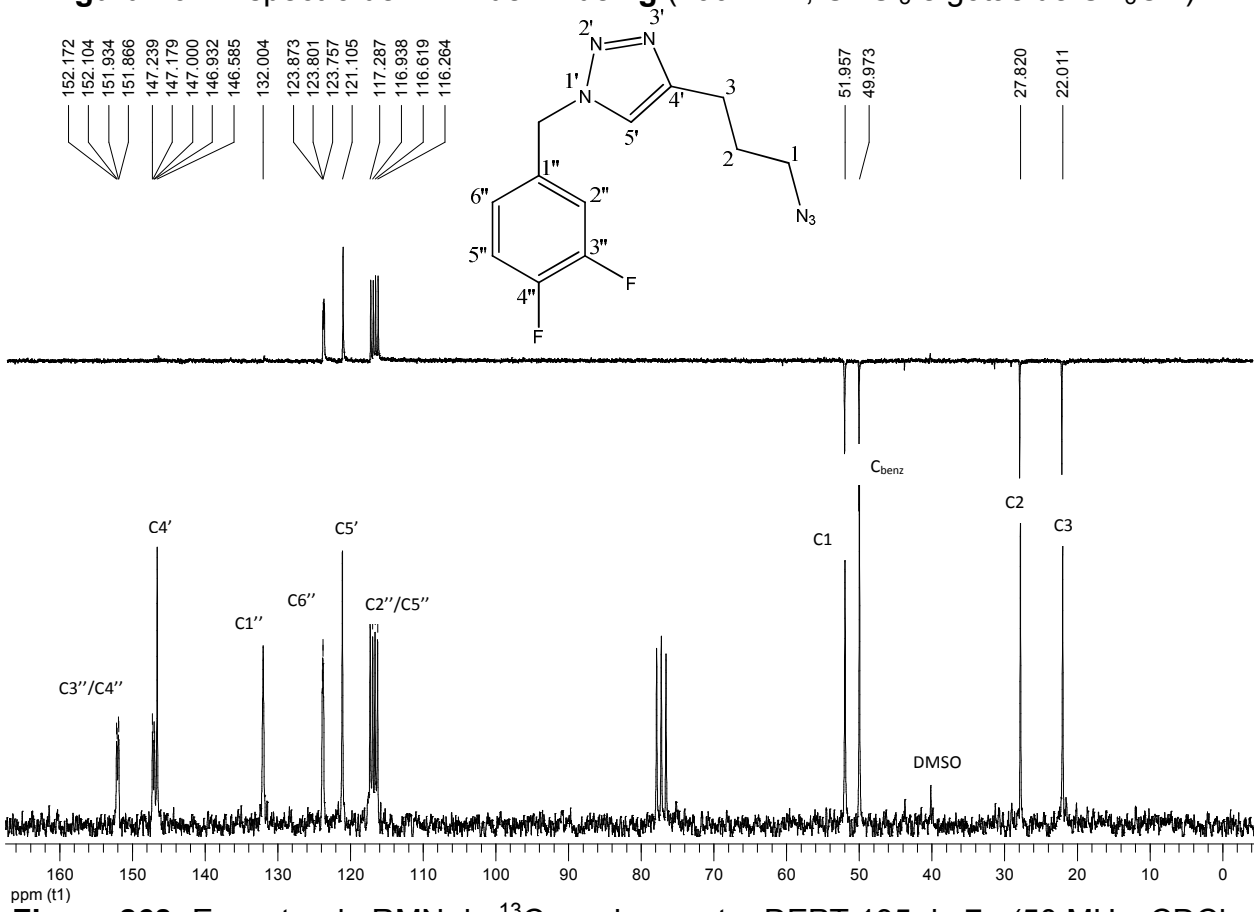


Figura 268: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **7g** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

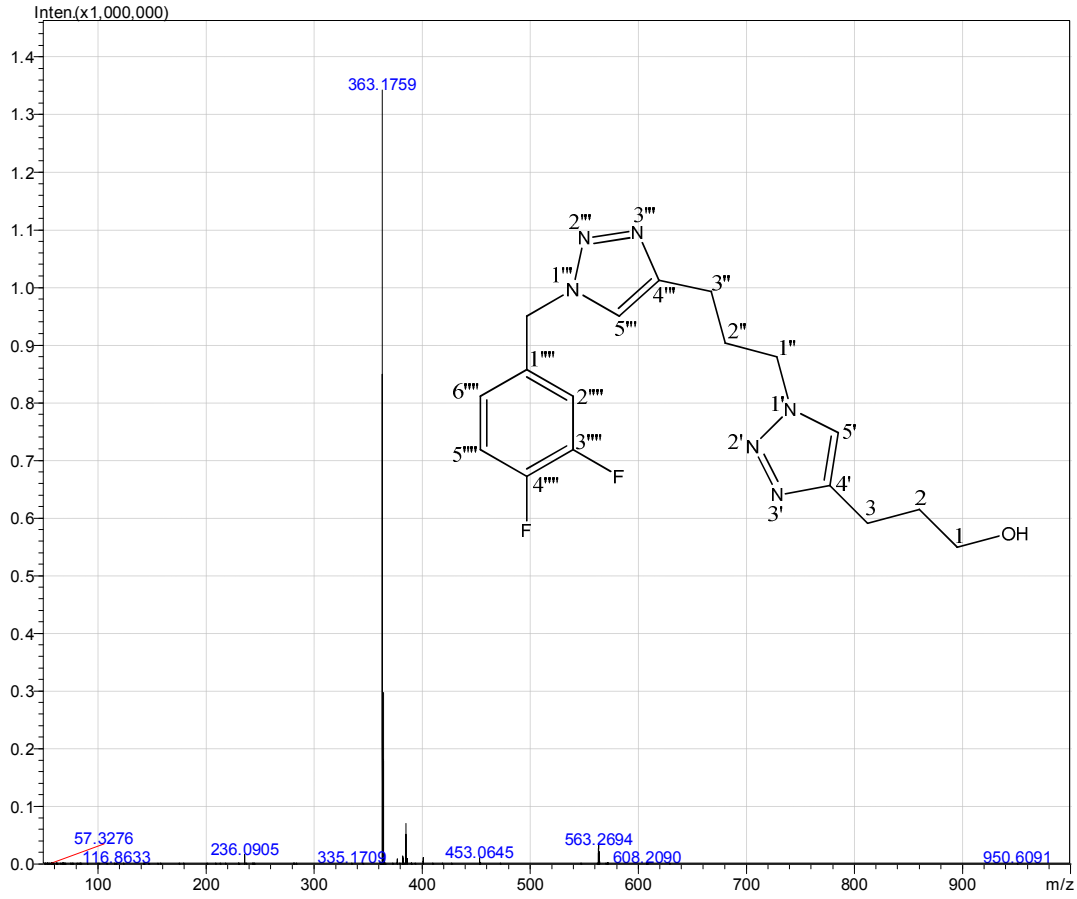


Figura 269: Espectro de Massas de **8g**.

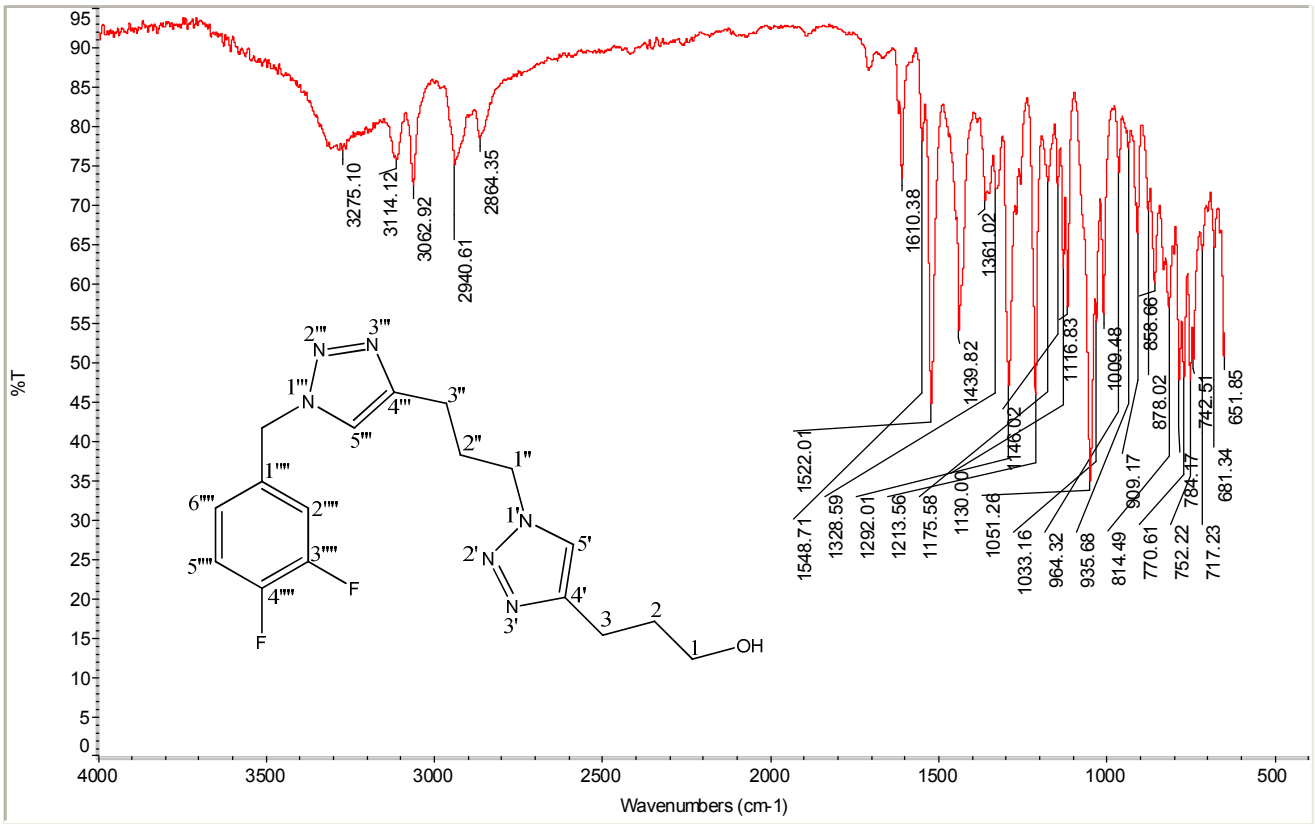


Figura 270: Espectro na região do IV de **8g** (ATR).

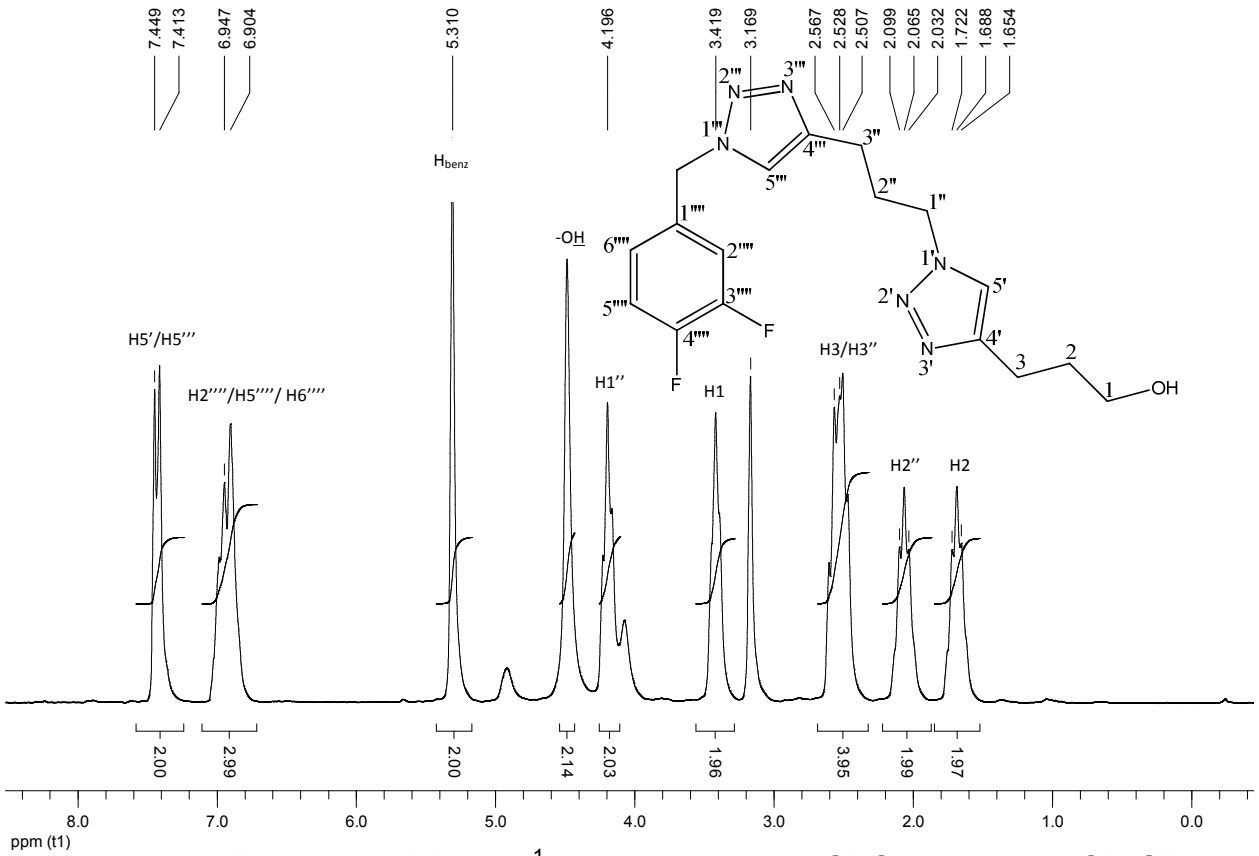


Figura 271: Espectro de RMN de ^{1}H de **8g** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

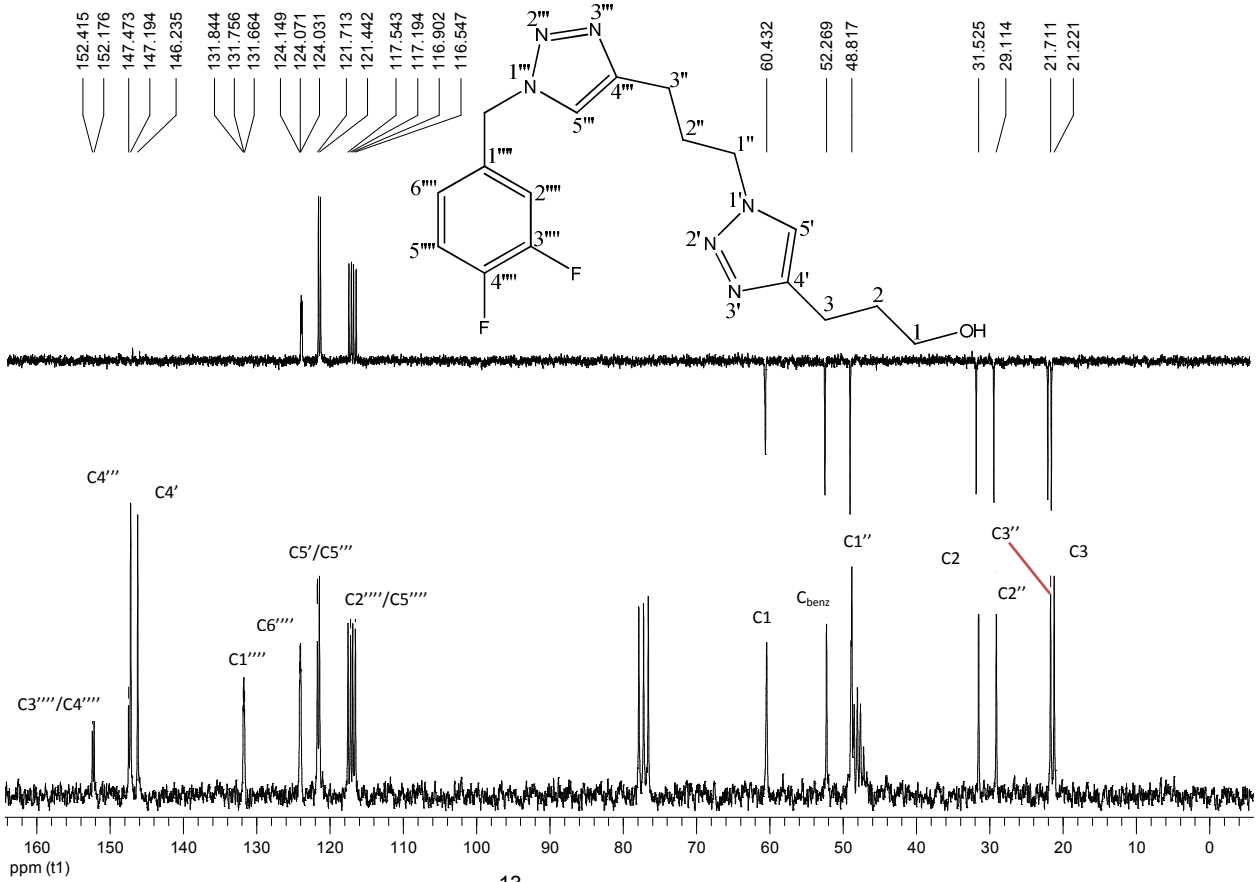


Figura 272: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **8g** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

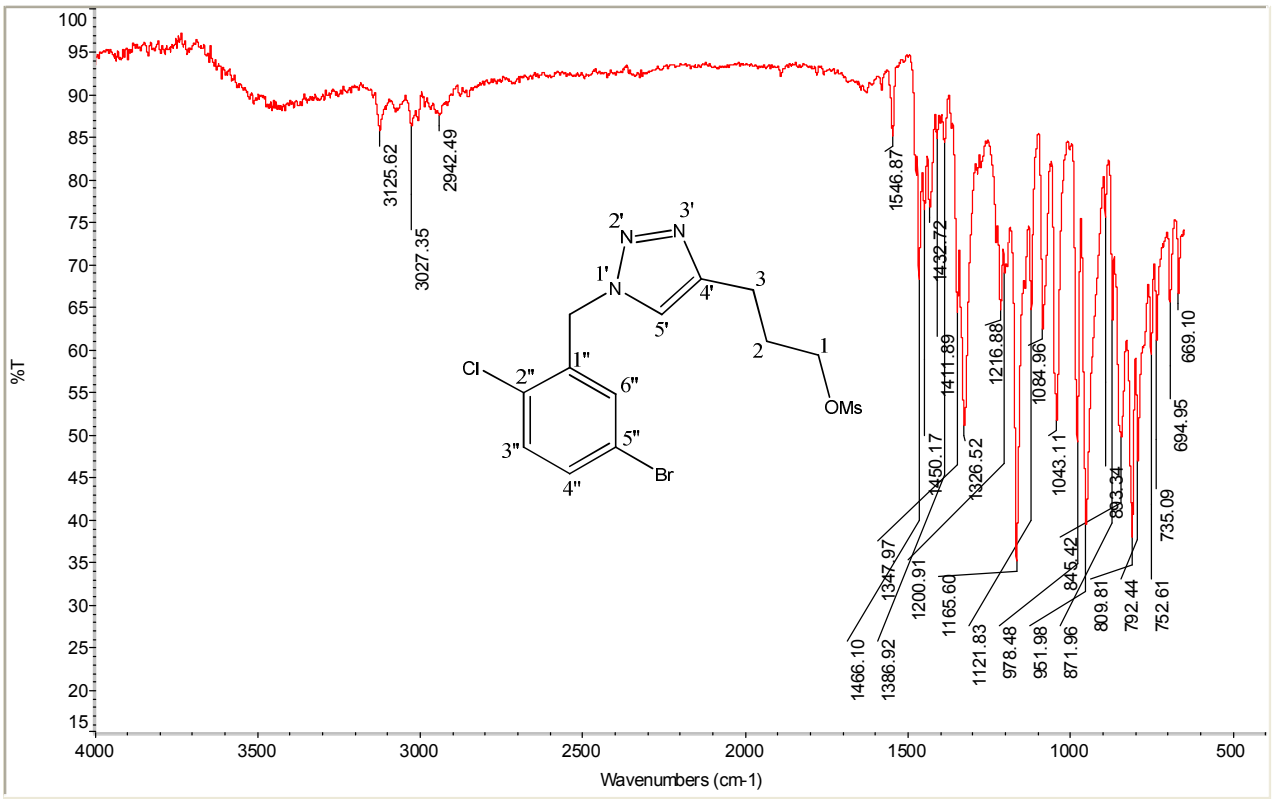


Figura 273: Espectro na região do IV de **6h** (ATR).

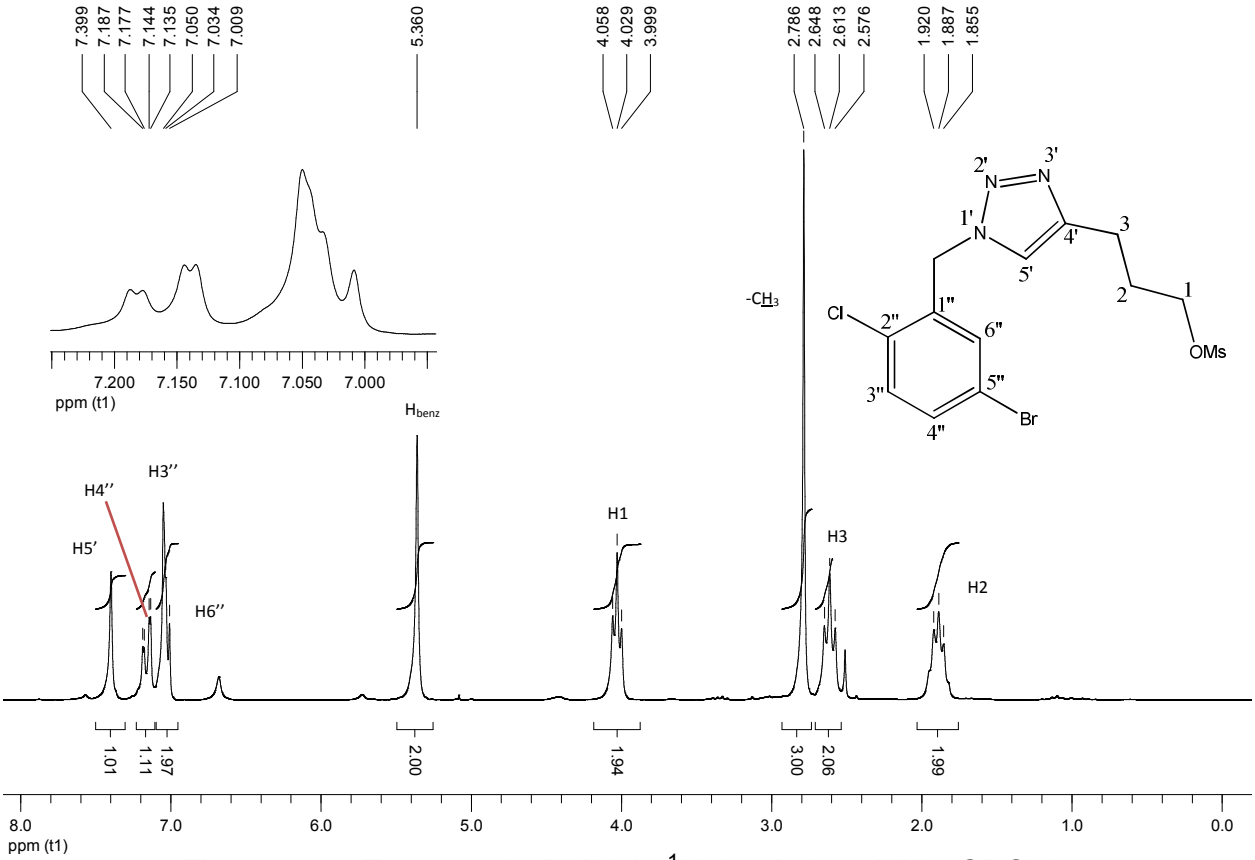


Figura 274: Espectro de RMN de ^{1}H de **6h** (200 MHz, $CDCl_3$).

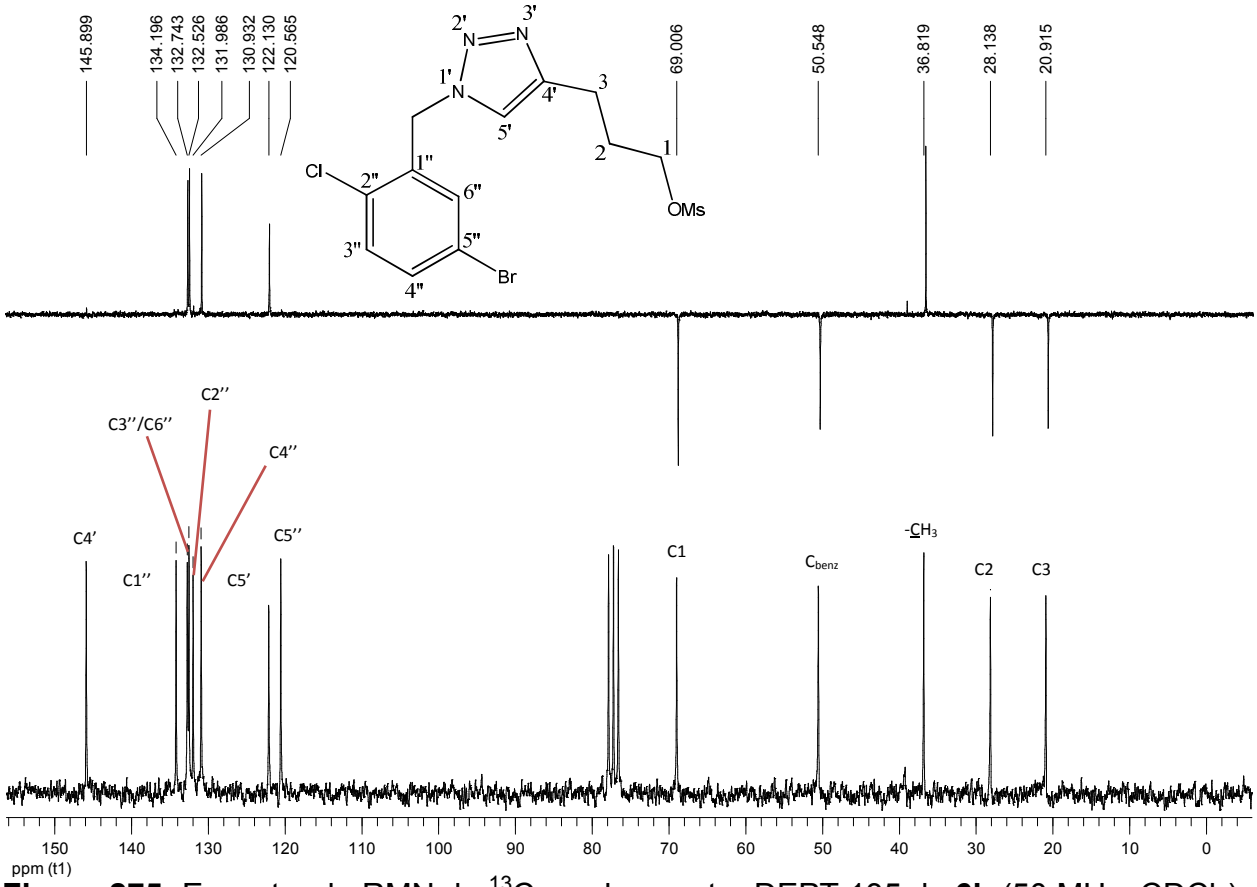


Figura 275: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **6h** (50 MHz, $CDCl_3$).

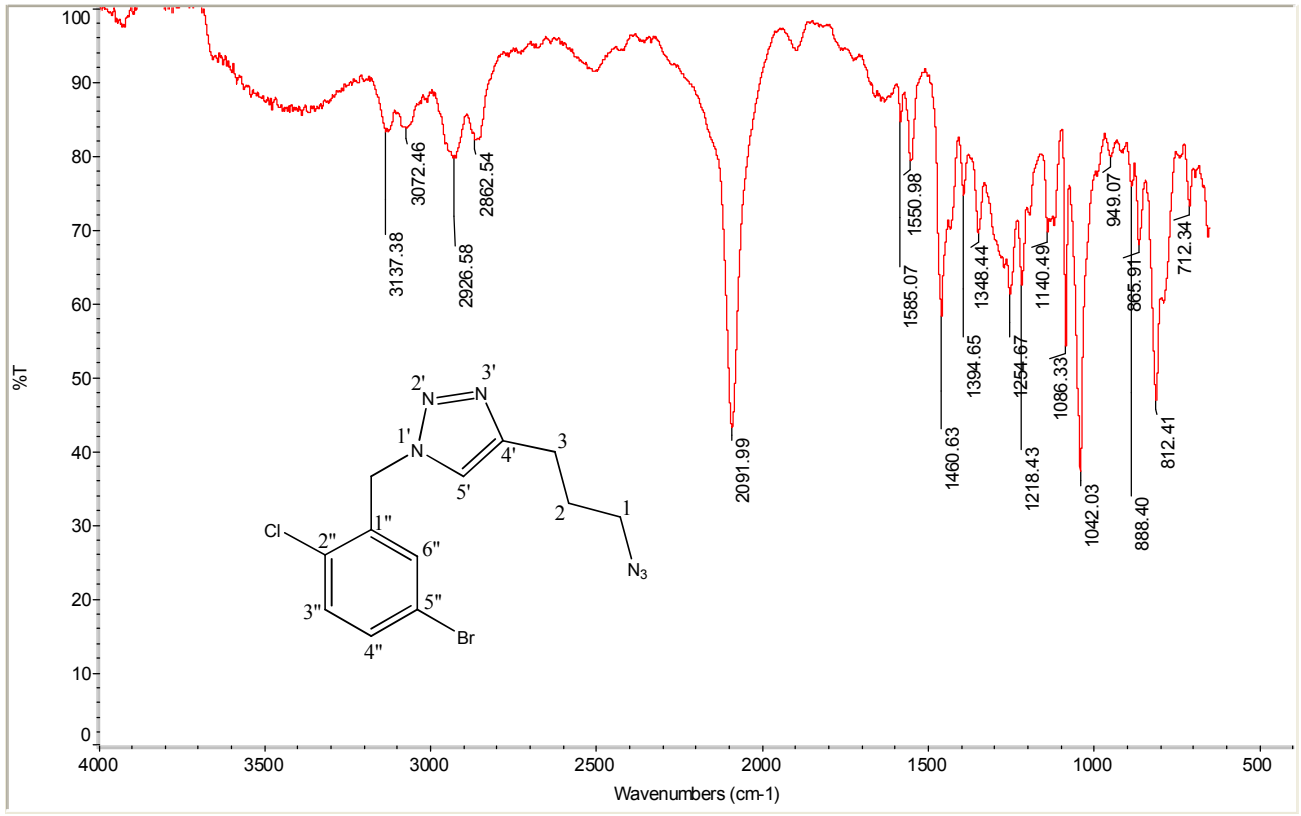


Figura 276: Espectro na região do IV de **7h** (ATR).

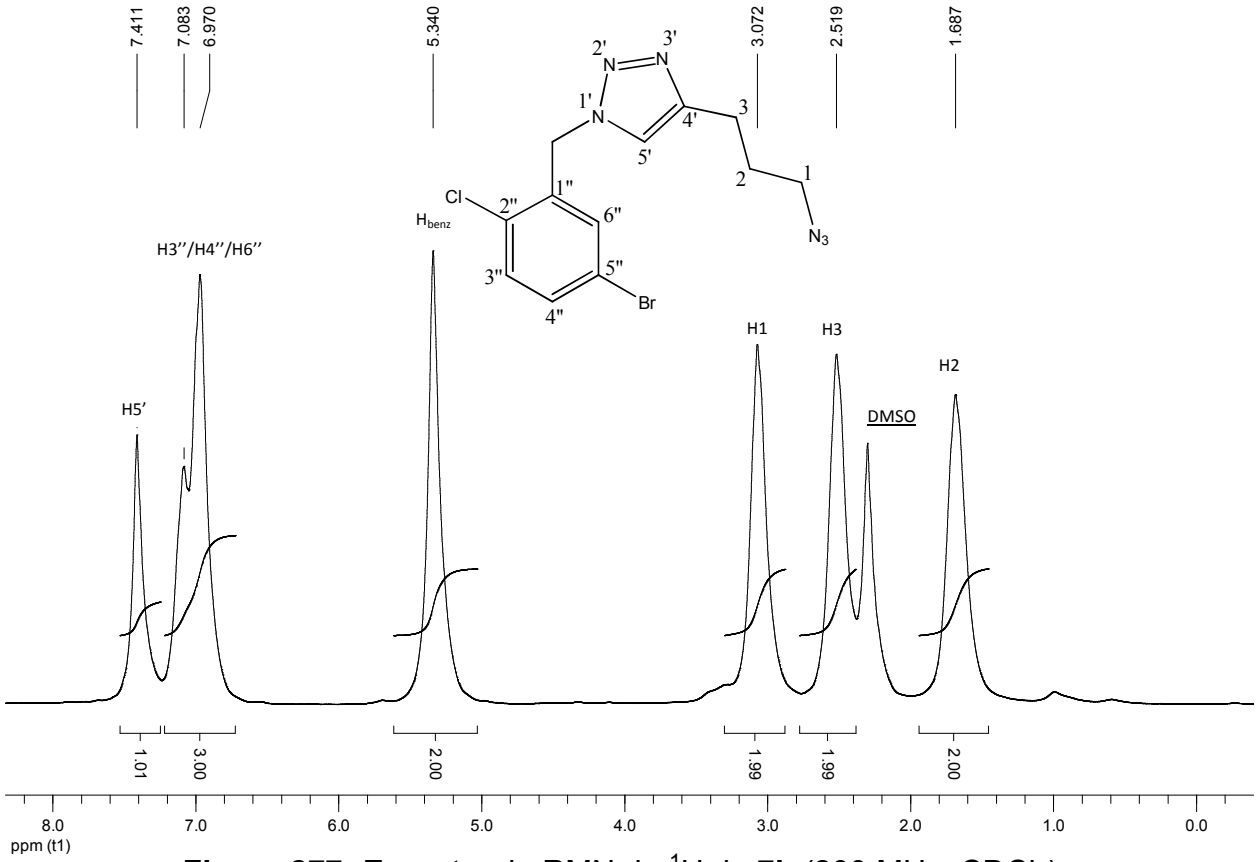


Figura 277: Espectro de RMN de ^{1}H de **7h** (200 MHz, $CDCl_3$).

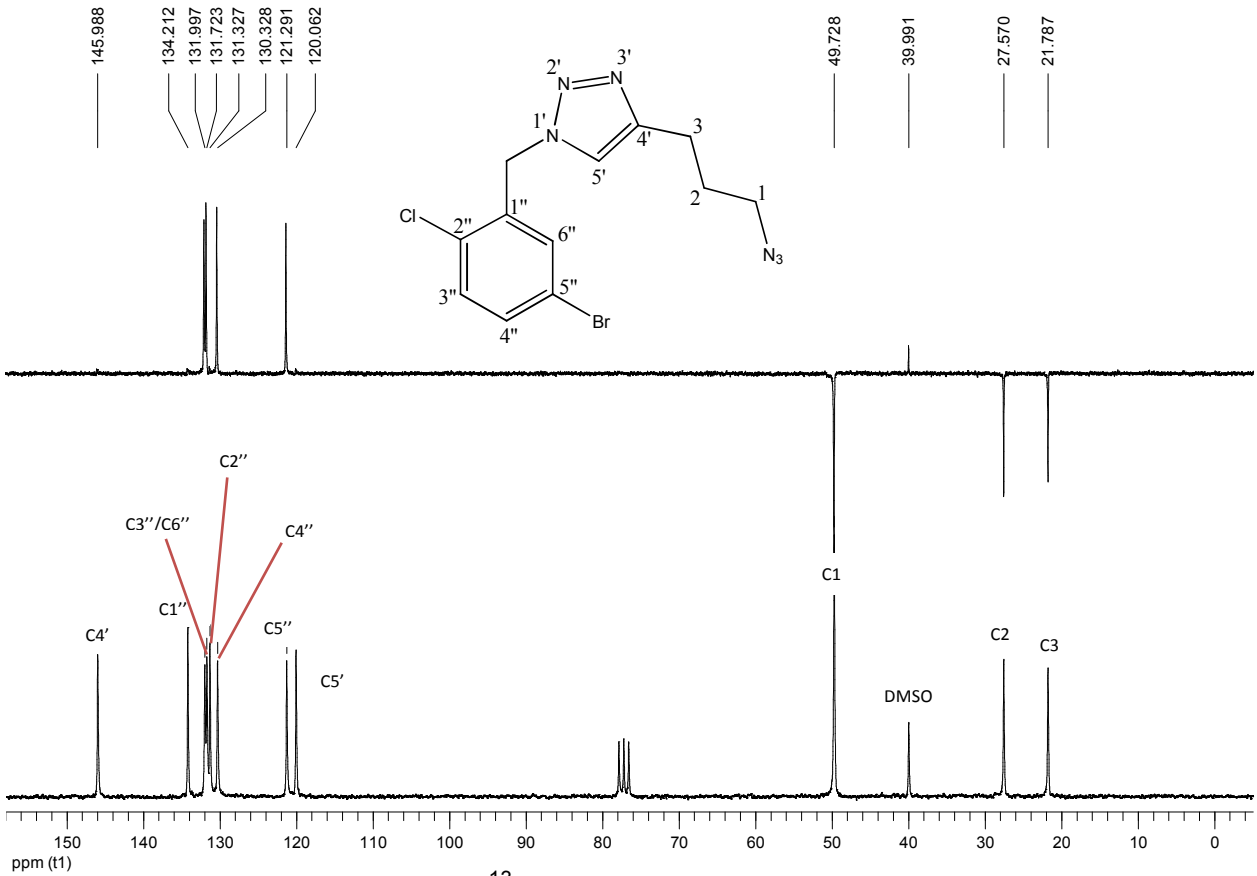


Figura 278: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **7h** (50 MHz, $CDCl_3$).

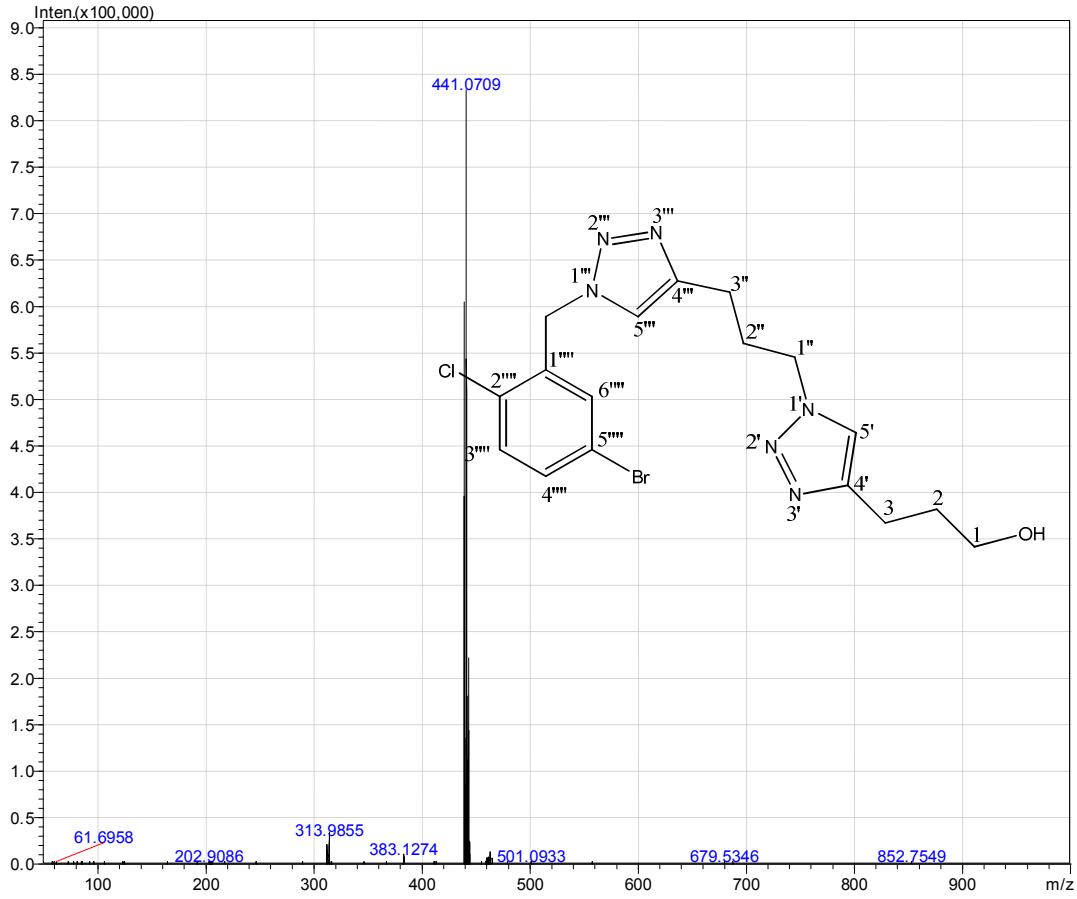


Figura 279: Espectro de Massas de **8h**.

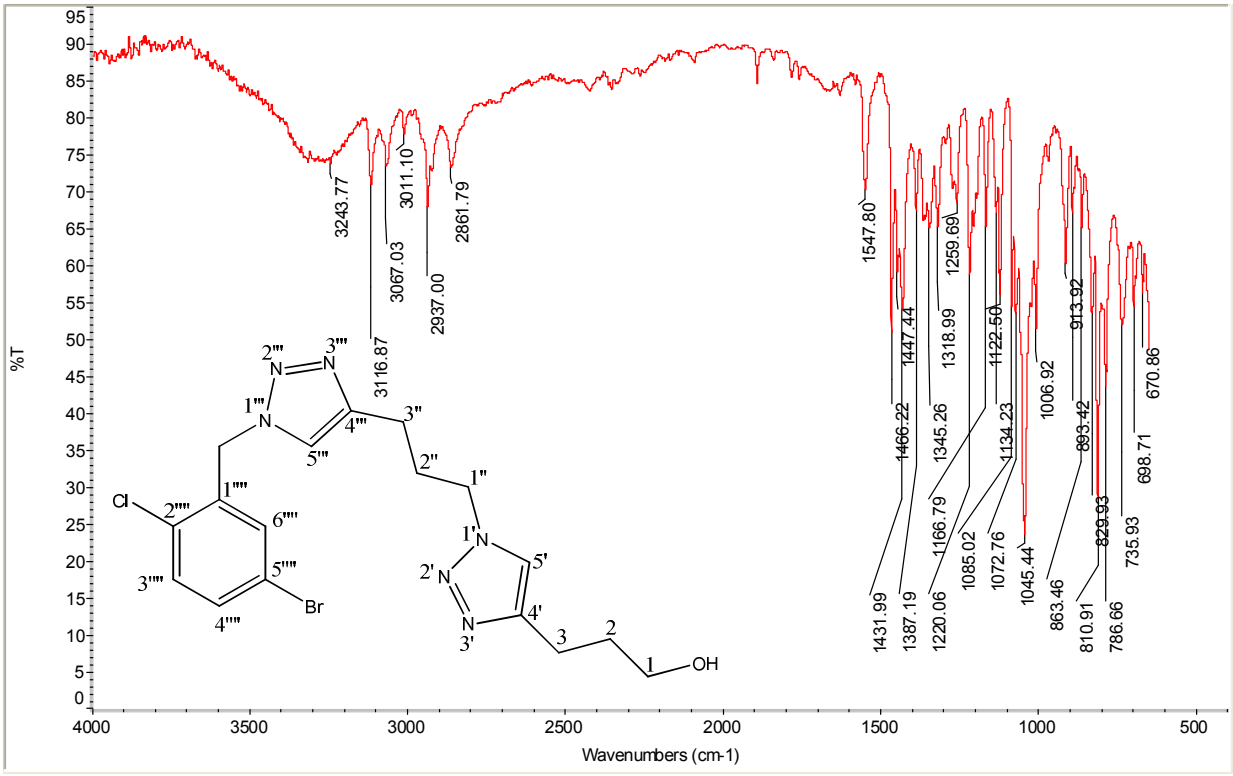


Figura 280: Espectro na região do IV de **8h** (ATR).

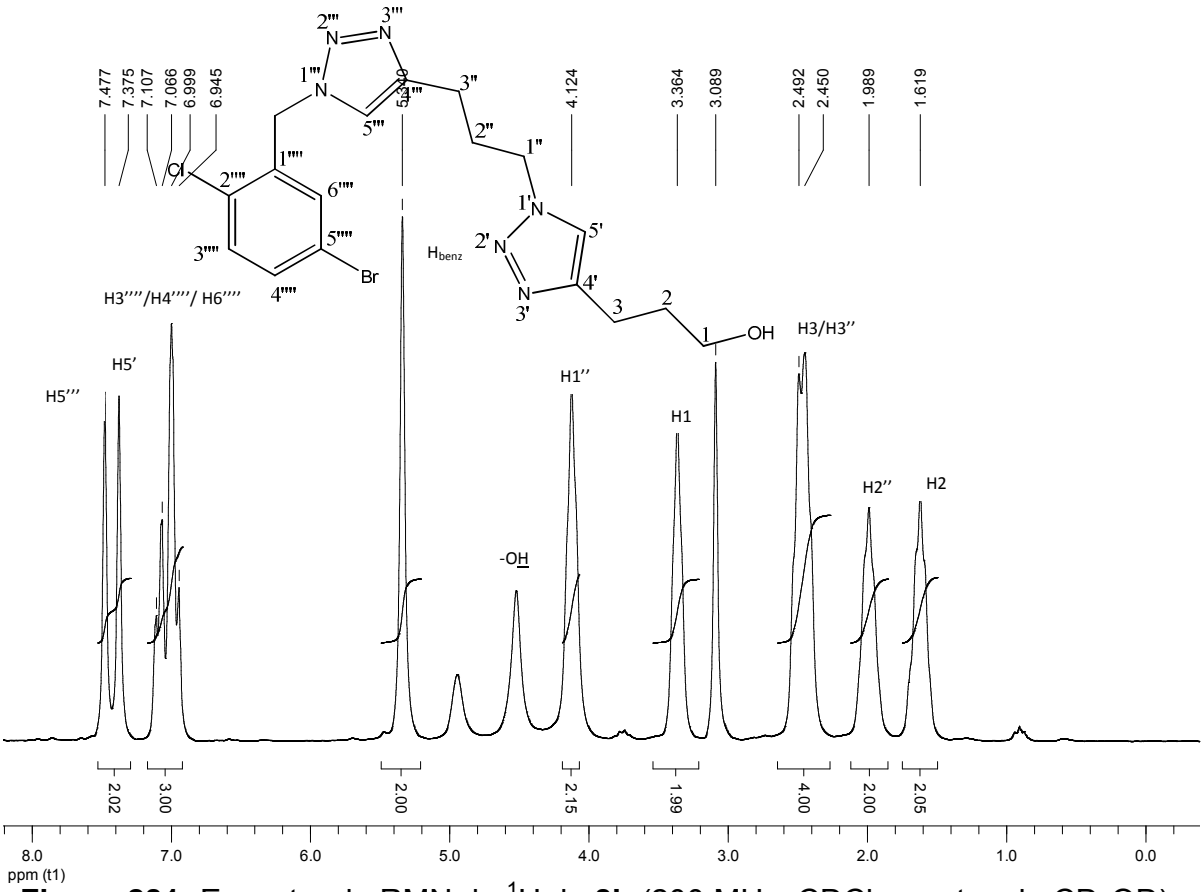


Figura 281: Espectro de RMN de ^{1}H de **8h** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

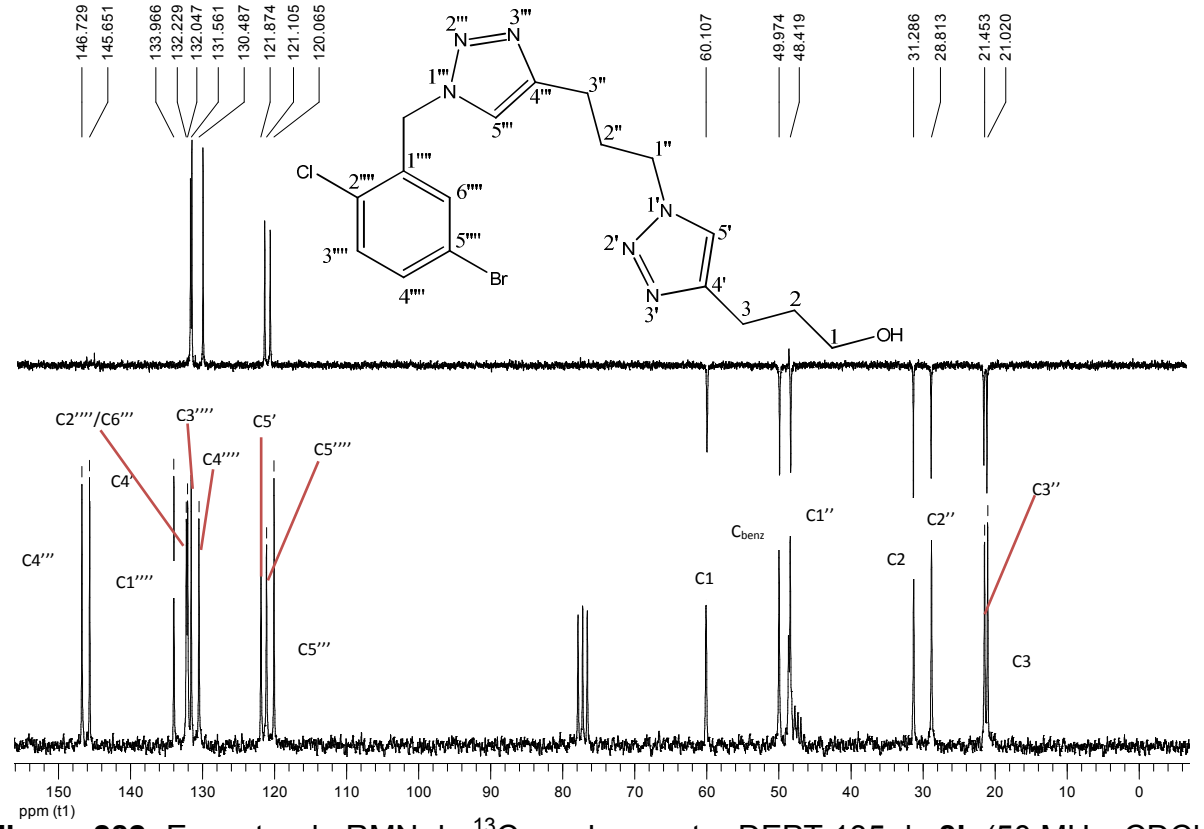


Figura 282: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **8h** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

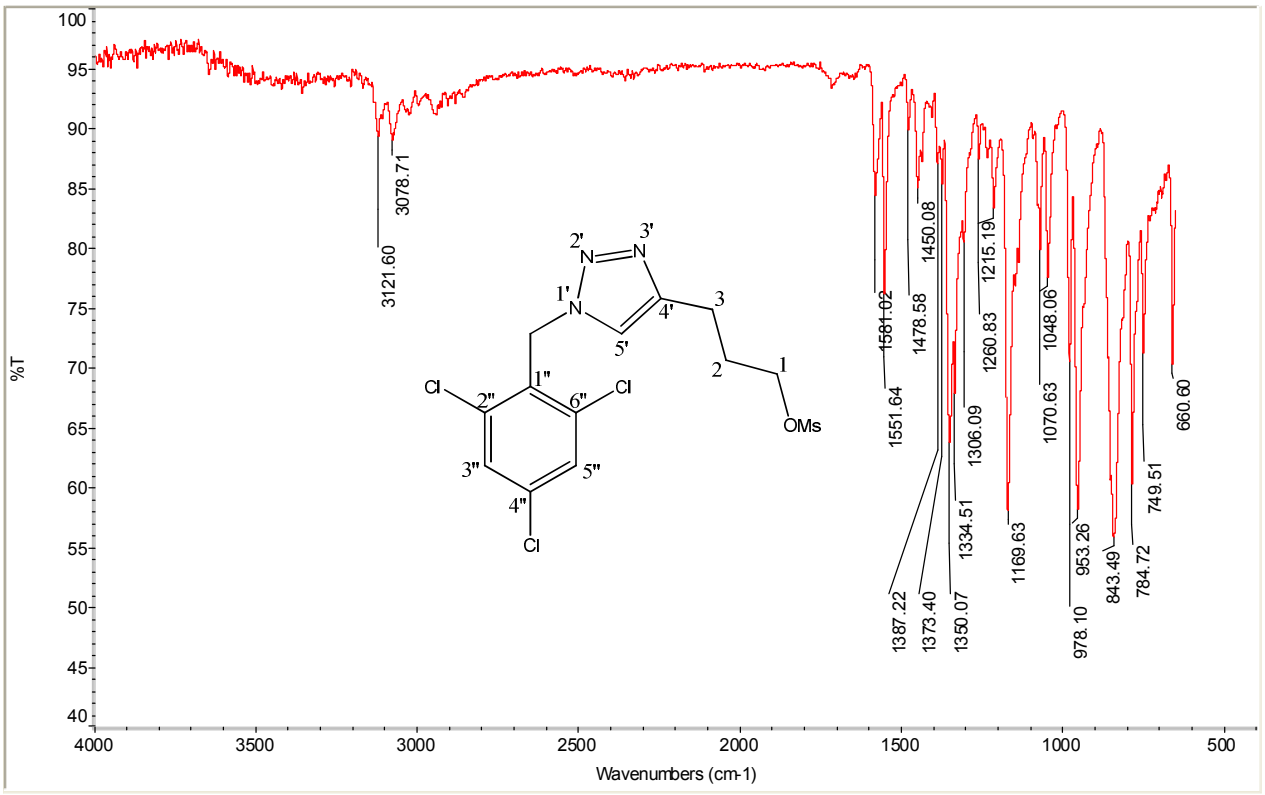


Figura 283: Espectro na região do IV de **6i** (ATR).

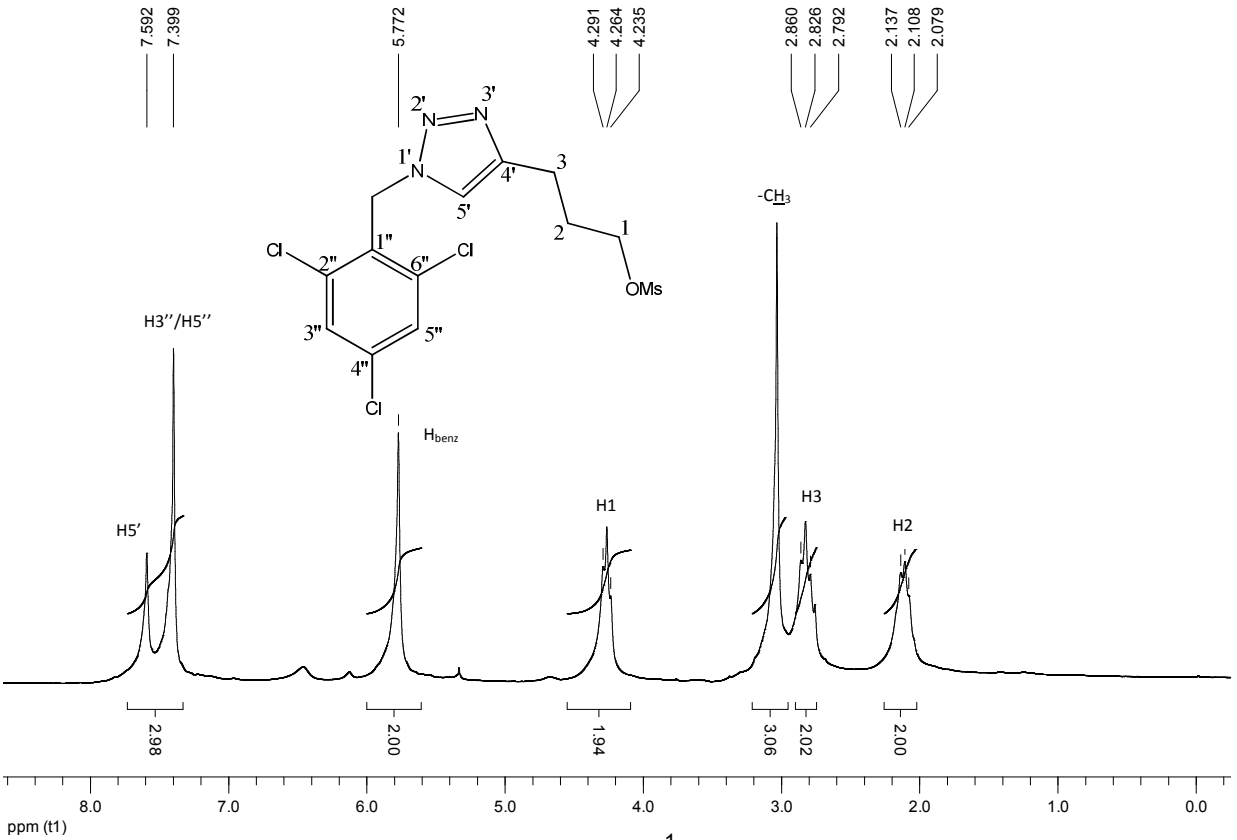


Figura 284: Espectro de RMN de ^{1}H de **6i** (200 MHz, $CDCl_3$).

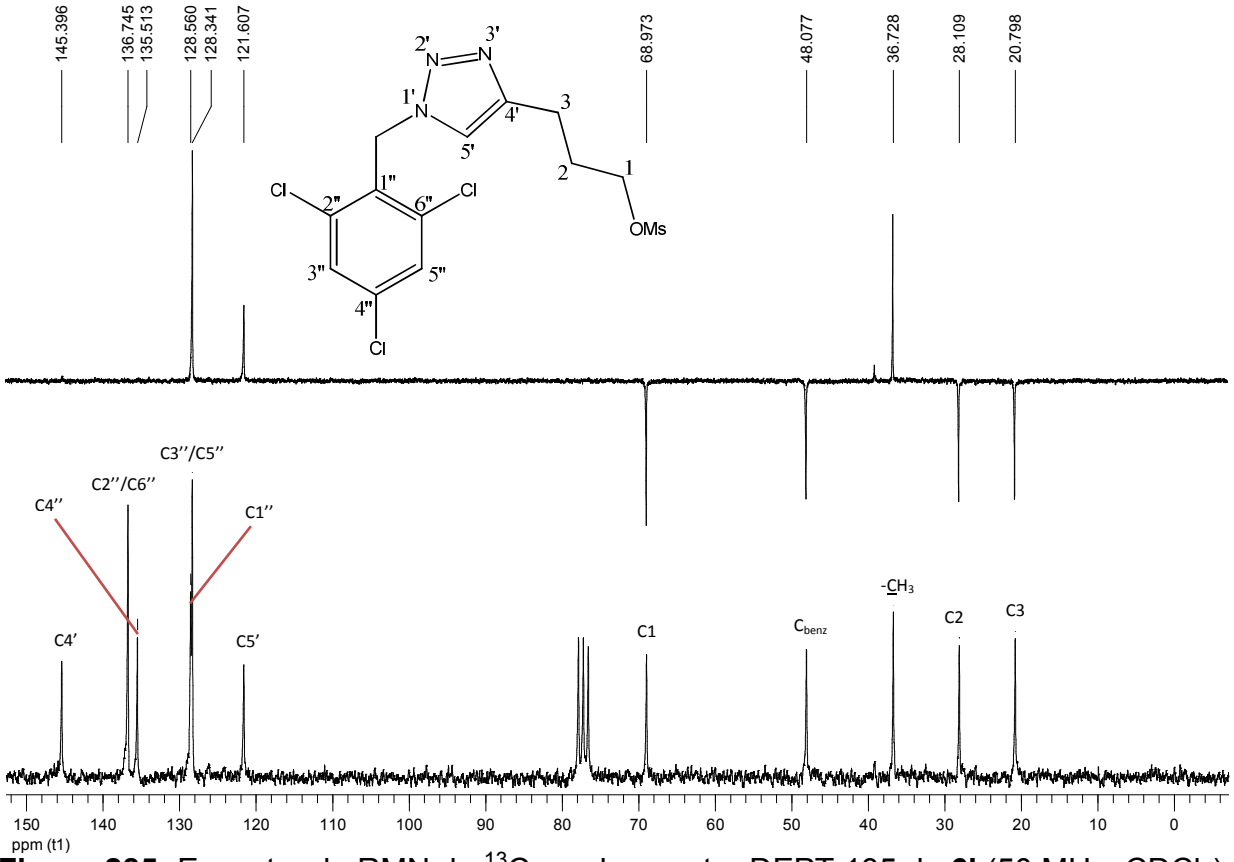


Figura 285: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **6i** (50 MHz, $CDCl_3$).

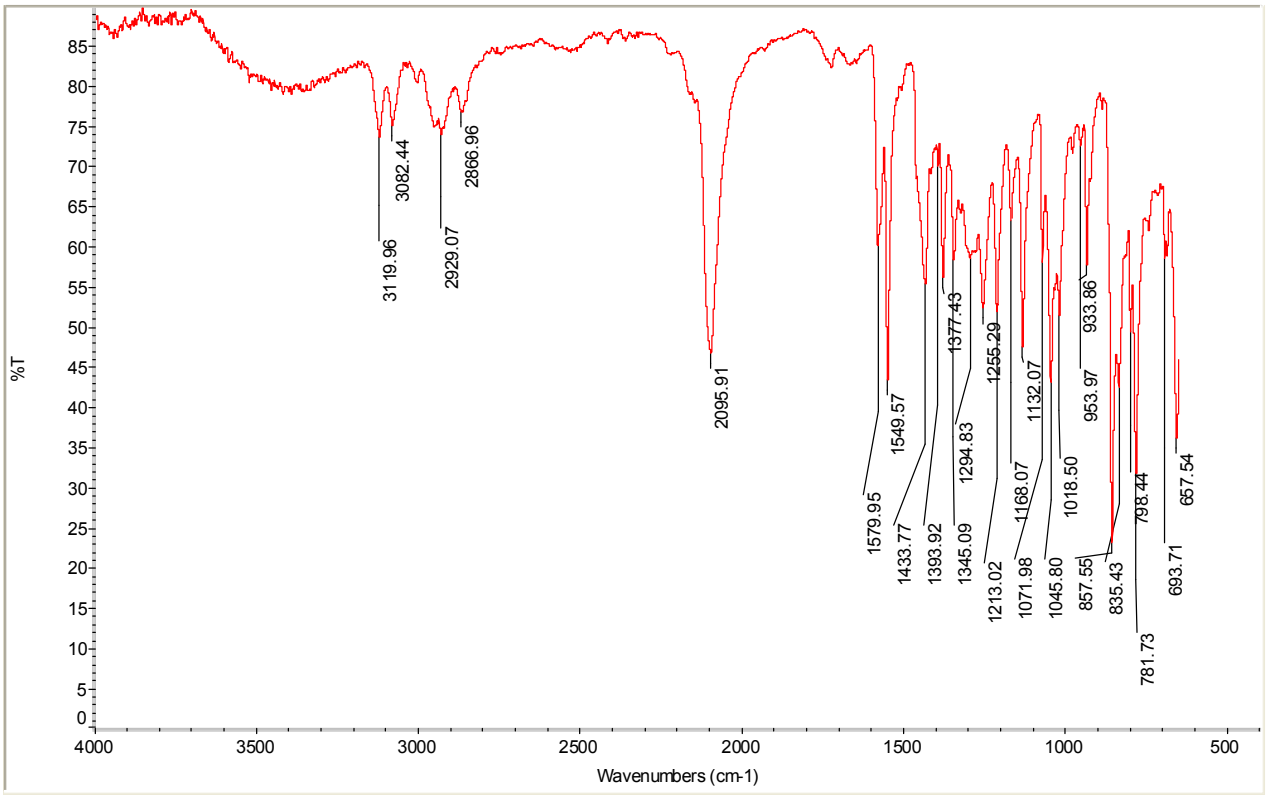


Figura 286: Espectro na região do IV de **7i** (ATR).

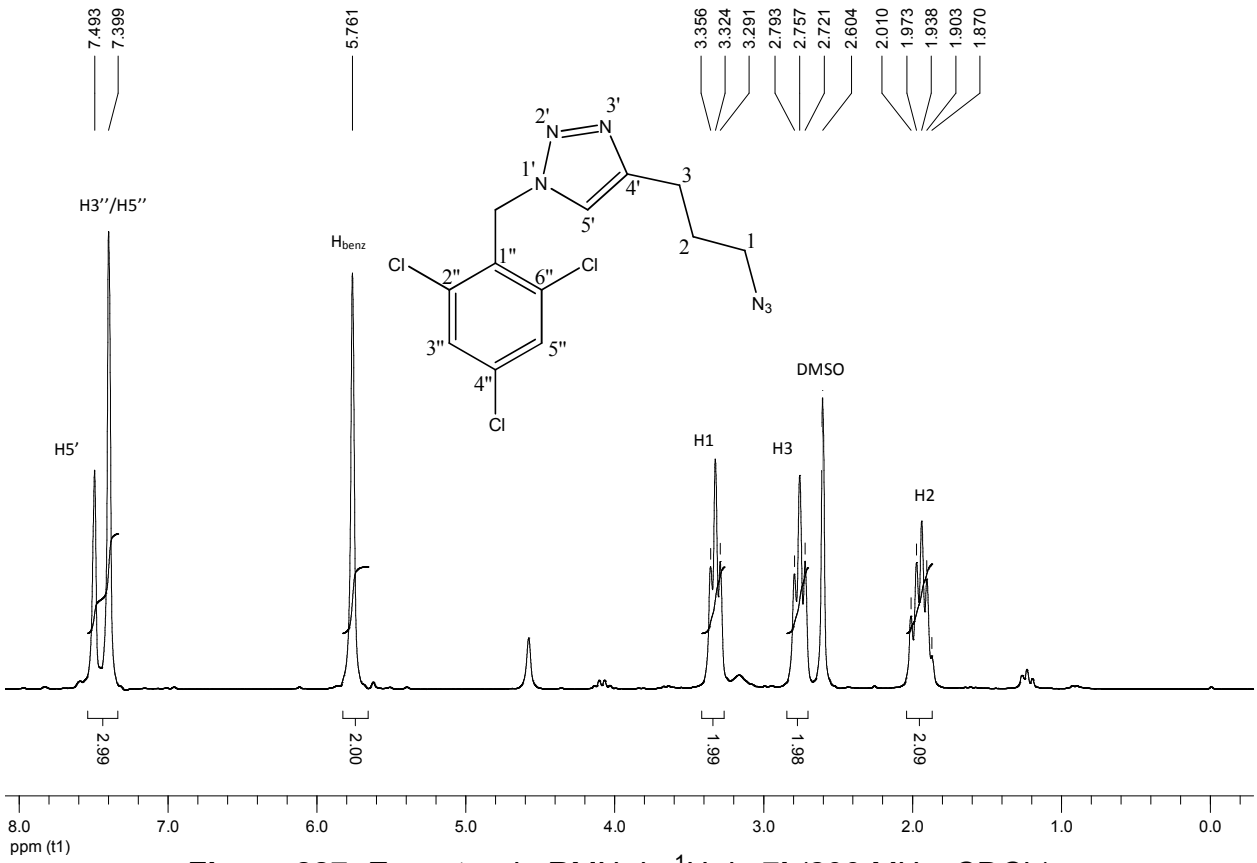


Figura 287: Espectro de RMN de ^{1}H de **7i** (200 MHz, $CDCl_3$).

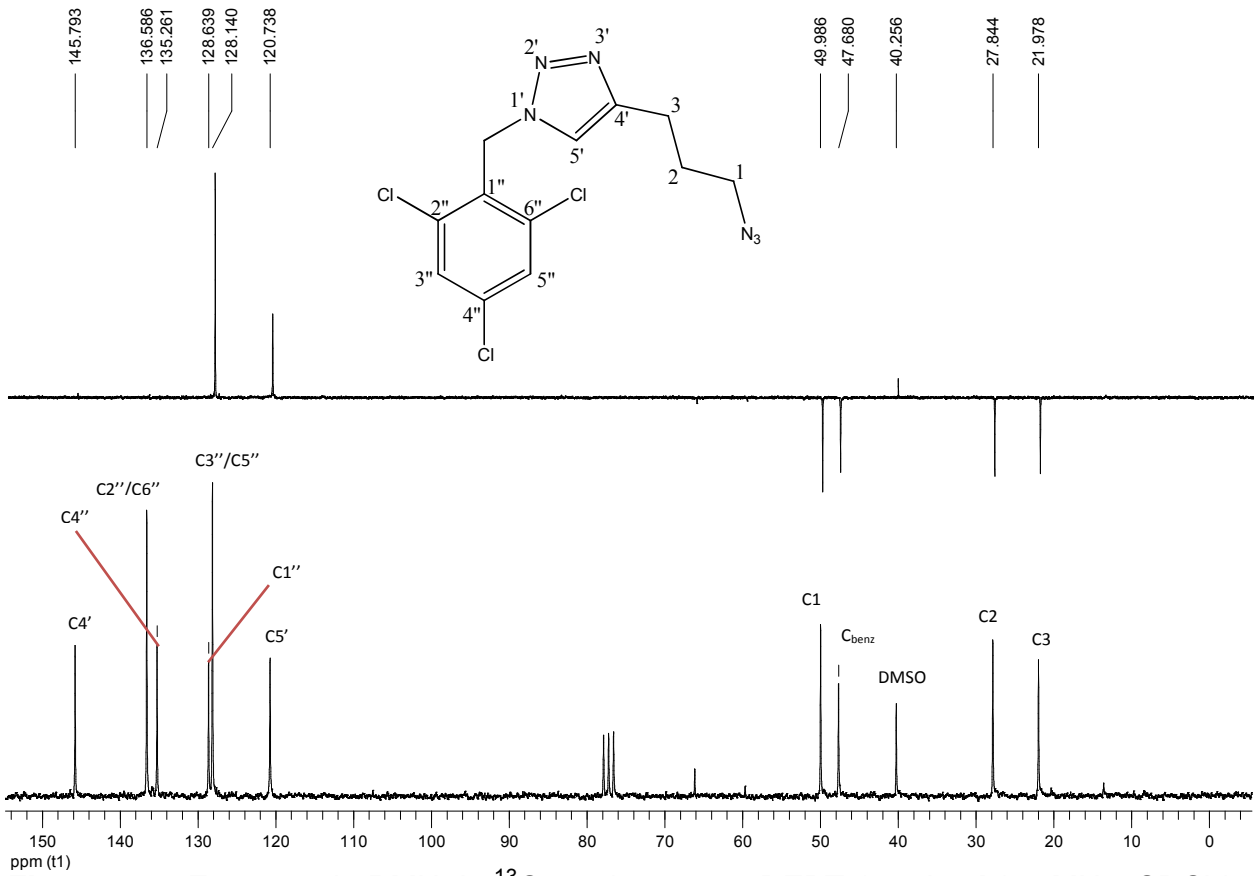


Figura 288: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **7i** (50 MHz, $CDCl_3$).

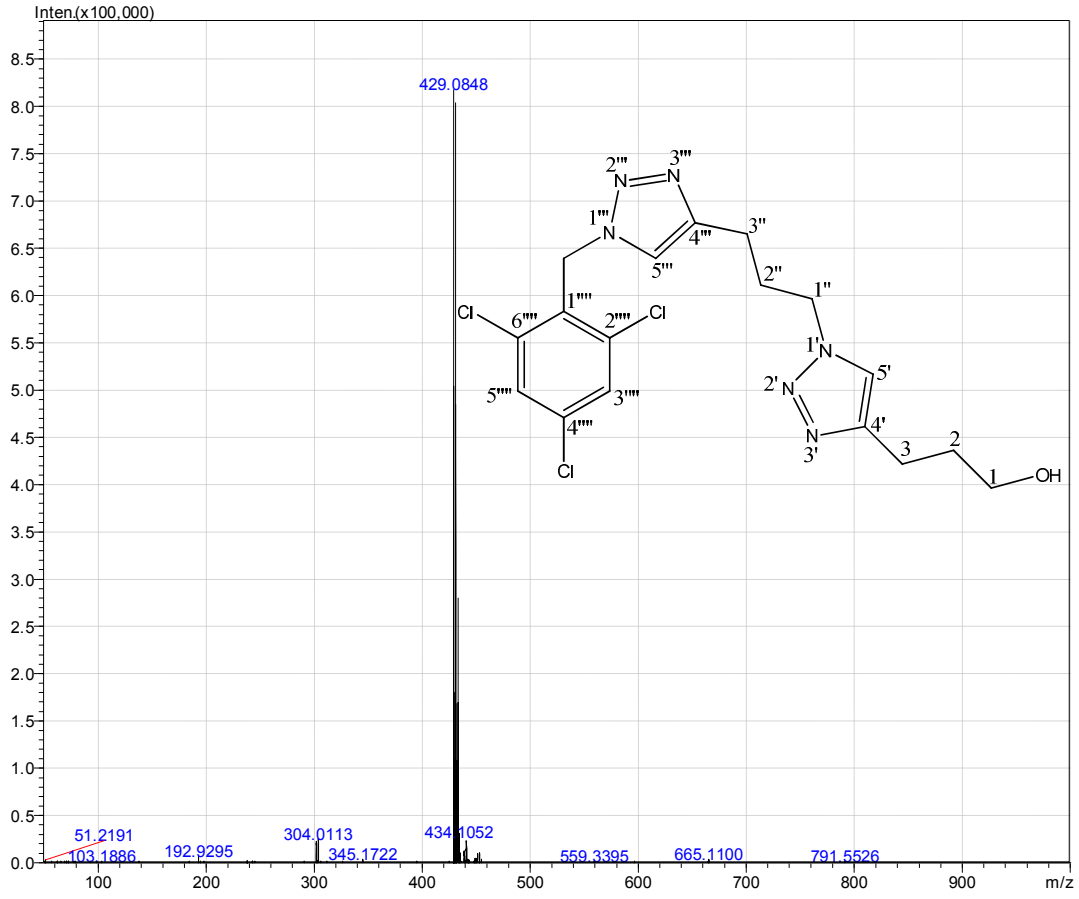


Figura 289: Espectro de Massas de **8i**.

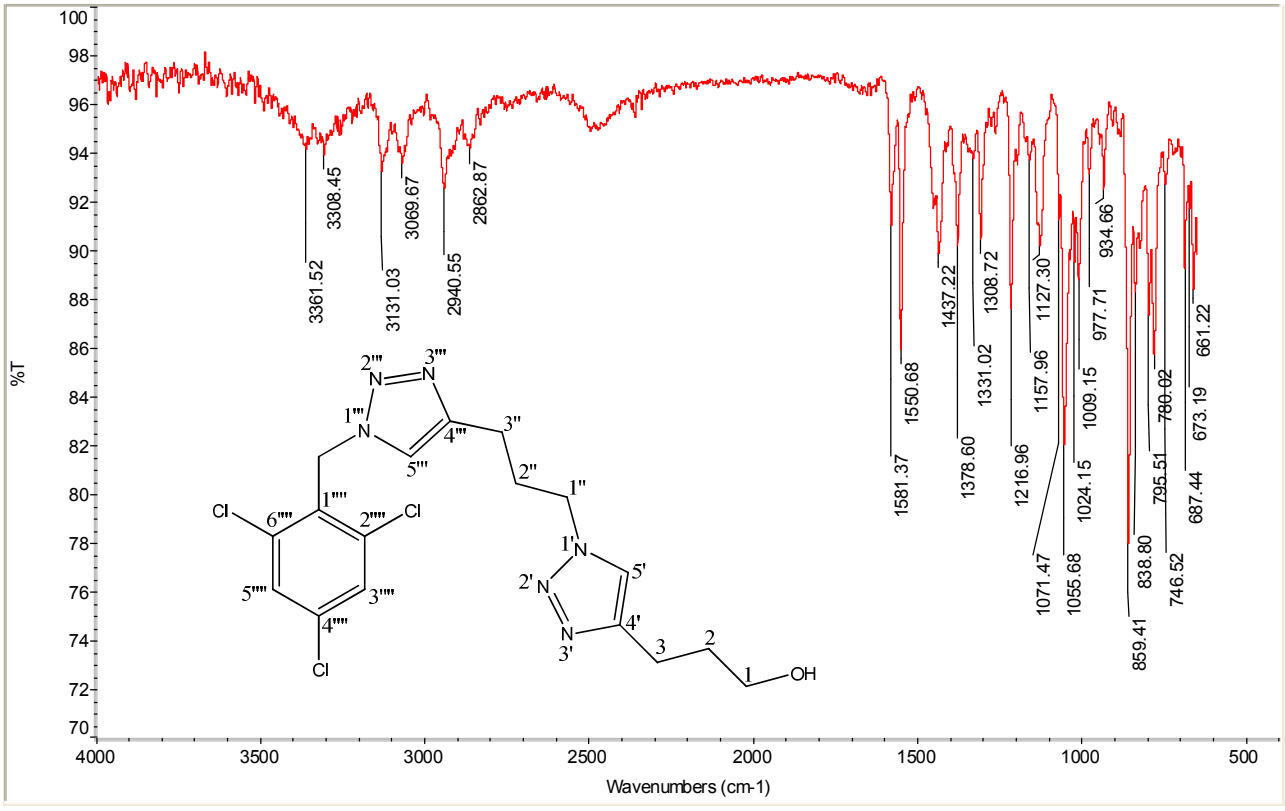


Figura 290: Espectro na região do IV de **8i** (ATR).

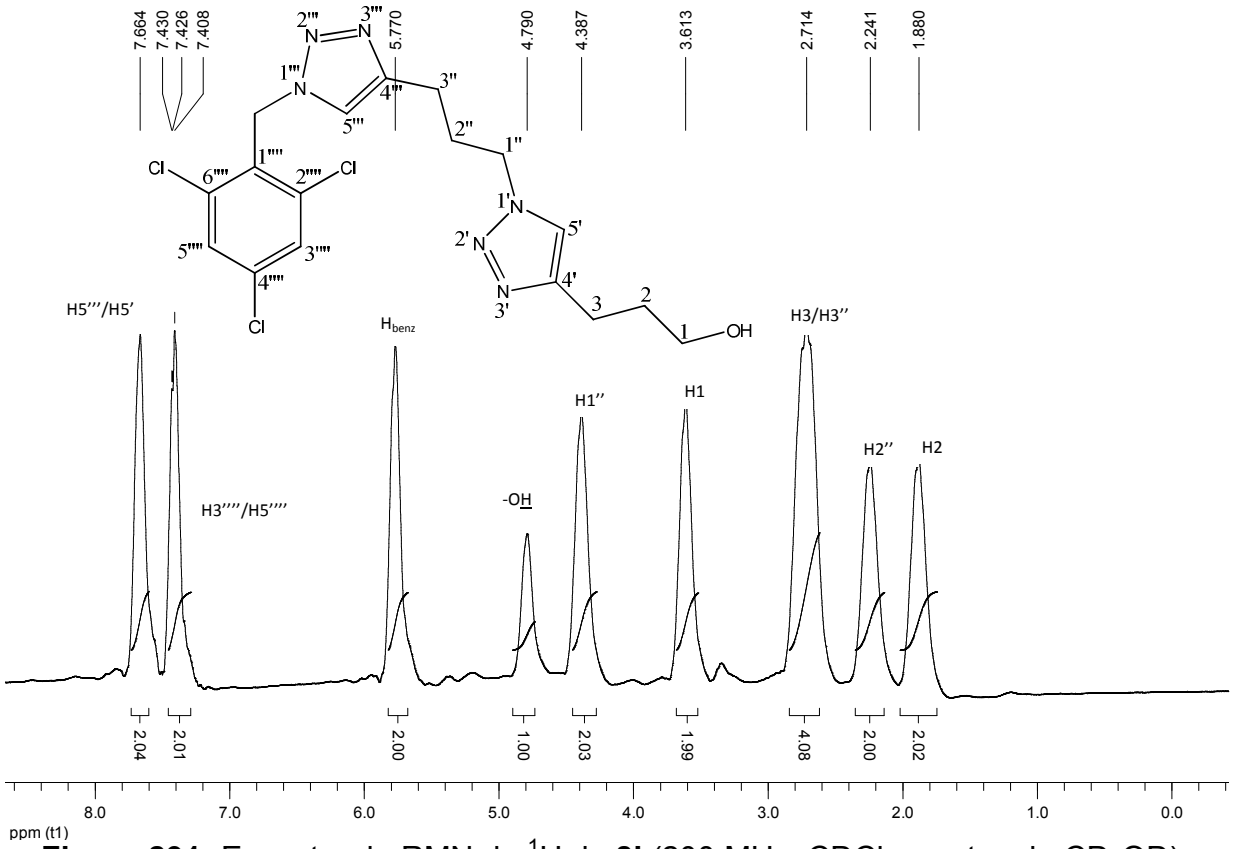


Figura 291: Espectro de RMN de ^{1}H de **8i** (200 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

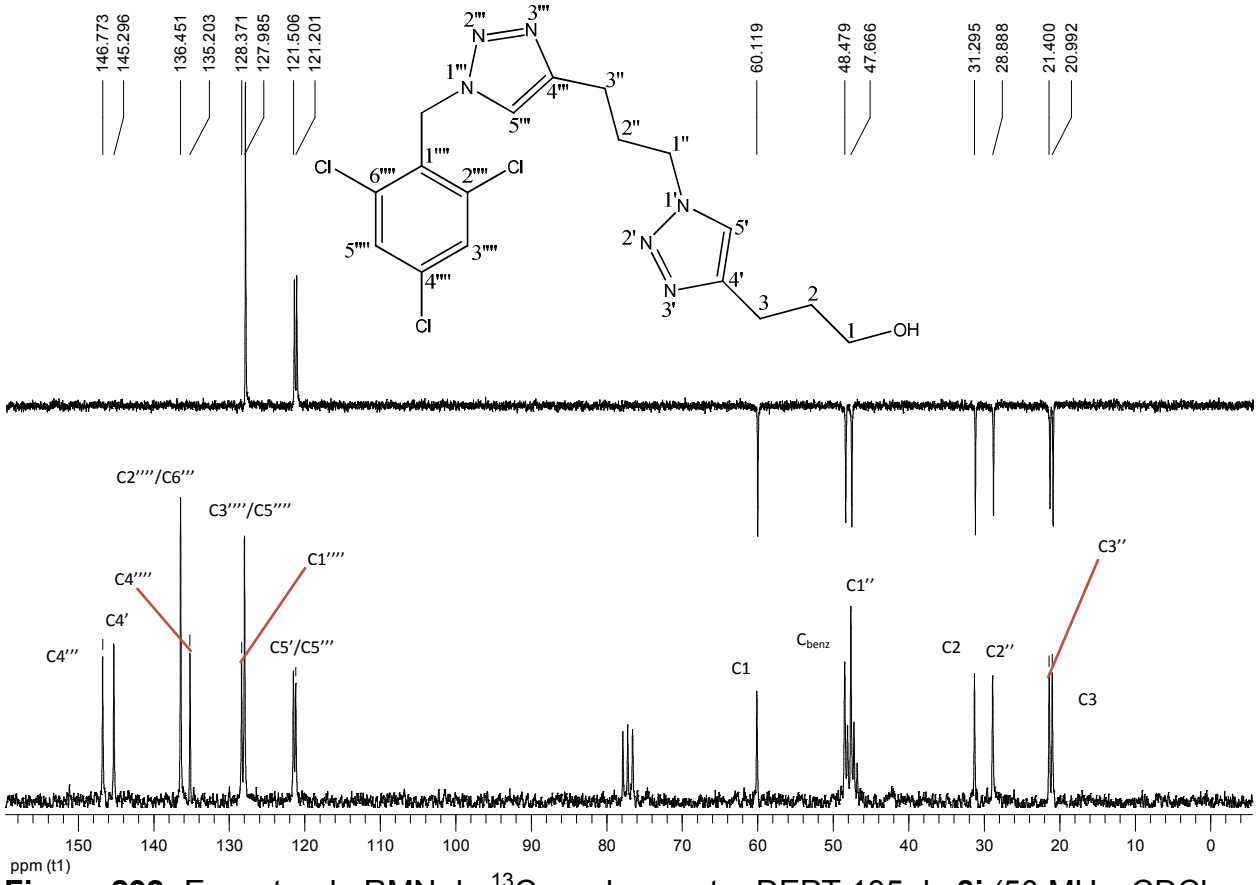


Figura 292: Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **8i** (50 MHz, $CDCl_3$ e gotas de CD_3OD).

Anexo 2:
Projeto original da Tese

UFMG

PLANO DE PESQUISA PARA TESE DE DOUTORADO

TÍTULO DO PROJETO: SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DE TRIAZÓIS

Candidato: Thiago Freitas Borgati
Orientadora: Prof[a] Rosemeire Brondi Alves
Co-orientador: Prof[o] Róbson Ricardo Teixeira

ÁREA: QUÍMICA

SUB-ÁREA: QUÍMICA ORGÂNICA

LINHA DE PESQUISA: SÍNTESE ORGÂNICA

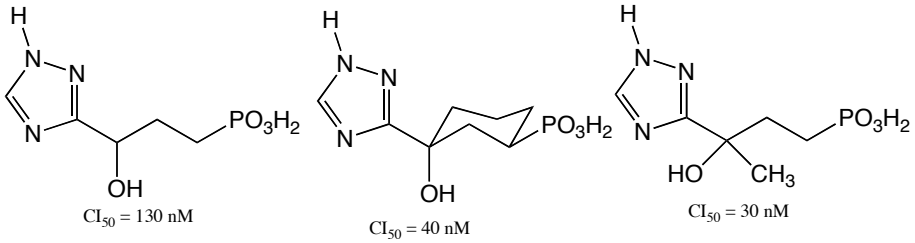
1) INTRODUÇÃO

O registro mais antigo da utilização de compostos químicos no controle de pragas é atribuído aos sumérios que utilizavam, em 2500 a.C., enxofre para combater insetos. Somente no início do século XX é que surgiram os primeiros estudos sistemáticos sobre o uso de compostos químicos no controle de pragas agrícolas, sendo o primeiro deles atribuído ao professor Millardet, da Academia de Ciências da França, que em 1882 observou que a solução de sulfato de cobre e cal que os fazendeiros da região de Bordeaux utilizavam para borrifar os parreirais à beira da estrada, com o objetivo de inibir que transeuntes apanhassem as uvas, inibia o ataque do fungo míldio (Barbosa, 2004).

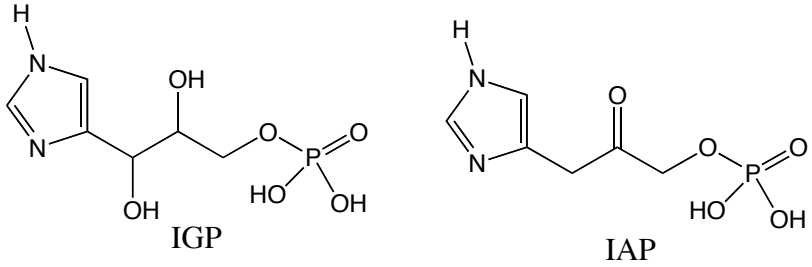
Desde então os agroquímicos vêm sendo largamente empregados na agricultura industrial visando ao aumento do rendimento das lavouras e diminuição dos custos de produção. No entanto, o uso contínuo de herbicidas em áreas de monocultivo tem levado ao crescente aparecimento, a nível mundial, de biotipos de plantas daninhas tolerantes e resistentes a esses herbicidas, o que tem ocasionado um aumento significativo dos custos de produção e problemas graves de contaminação do ambiente (Macías *et al.*, 2000).

Atualmente para a preparação de compostos como potenciais aleloquímicos empregam-se duas estratégias diferentes: a) funcionalização de um esqueleto molecular já ativo ou b) síntese de novas moléculas, mais simples, que contém o fragmento responsável pela atividade biológica observada. A preparação destes derivados em uma escala maior, necessária para os testes em casas de vegetação e em campo, contudo, é difícil e cara (Macías *et al.*, 2006).

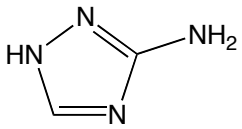
Muitas vezes os anéis heterocíclicos presentes nas mais diversas drogas constituem parte do grupo farmacofórico, ou seja, a parte da substância responsável pela sua atividade (ou parte da atividade) biológica (Lednicer e Mitscher, 1980). Dentre os sistemas heterocíclicos mais estudados encontram-se os triazóis, que têm despertado muito interesse pelo fato de possuírem um vasto campo de aplicações, que vão desde usos como explosivos, até como fármacos e agroquímicos. Todos os triazóis são de origem sintética e não há indicações, até o momento, de que estes heterociclos possam ser encontrados na natureza (Melo *et al.,* 2006). Alguns exemplos de substâncias com atividade herbicida possuindo o anel triazólico em suas estruturas e seus respectivos valores de CI_{50} são mostrados a seguir:



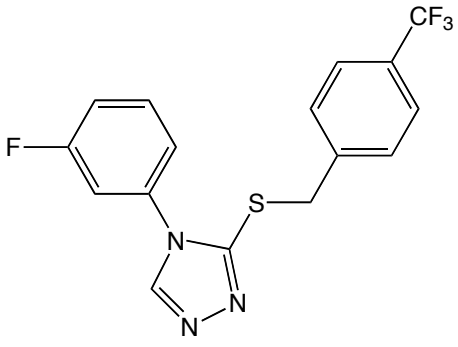
Estes compostos inibem a enzima que converte o IGP (imidazol glicerol fosfato) em IAP (imidazol acetil fosfato), etapa fundamental na biossíntese da histidina, e compostos com este tipo de atividade apresentam uma considerável atividade fitotóxica (Mori *et al.,* 1995).



Outro exemplo de substância com o núcleo triazólico e que possui atividade inseticida é o 3-amino-1,2,4-triazol, mostrado abaixo, que em um experimento de exposição à espécie de mosca *Drosophila melanogaster*, por 12 horas, inibiu 96% da atividade da catalase nos machos dessa espécie (Samis *et al.*, 1972).



Yamada e colaboradores (2002) sintetizaram alguns triazóis e avaliaram suas atividades branqueadoras sobre a espécie teste alface. Herbicidas com este tipo de atividade interferem na formação de carotenoides coloridos que desempenham um papel fundamental nas plantas pela fotoproteção da clorofila contra a destruição foto-oxidativa pelo oxigênio singleto. O alvo dos herbicidas branqueadores é a enzima fitoeno desaturase na rota biossintética dos carotenoides. Este grupo de pesquisadores sintetizaram vários compostos sendo o melhor resultado encontrado para o derivado fluorado representado a seguir (Yamada *et al.*, 2002):

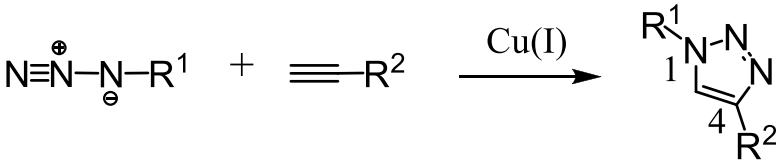


Nos últimos 30 anos tem-se observado um grande aumento na pesquisa e desenvolvimento de agroquímicos halogenados. As principais vantagens da utilização desses compostos são: a viabilidade econômica, a eficácia, e como consequência desta última o fato de serem mais benignos ao meio ambiente e ao ser humano, uma vez que são aplicados em baixa concentração. Observa-se ainda um aumento do número de produtos comerciais contendo mais de um tipo de halogênio. Previsões apontam que os novos agroquímicos apresentarão cada vez mais átomos de flúor, sendo que os herbicidas, por exemplo, apresentarão de 3 a 4 átomos desse elemento além de outros substituintes halogenados (Jeschke, 2010). Estudos de correlação entre estrutura e atividade evidenciaram ainda que moléculas que possuem os grupos CHF_2O- ou CF_3O- são potencialmente eficazes (Jeschke, 2010).

Em um universo com uma infinidade de moléculas com potencial atividade biológica o que tem se buscado atualmente é a obtenção de compostos fáceis de serem sintetizados e com eficiência biológica pelo menos equivalente à dos produtos já em utilização. É neste contexto que se introduz o conceito de química “click” com o propósito de acelerar descobertas de novas substâncias com propriedades úteis, principalmente com aplicações farmacológicas e na área de materiais. K. Barry Sharpless foi quem propôs este conceito, em 2001, para descrever reações termodinamicamente favoráveis, de fácil execução e que forneçam os produtos com altos rendimentos, sendo, portanto, de grande aplicabilidade. Outros requisitos dessas reações são: serem modulares, fornecerem produtos secundários inofensivos e facilmente removíveis por métodos não cromatográficos, serem estereoespecíficas, mas não necessariamente enantioespecíficas, as condições do meio e os reagentes devem ser simples, o solvente a ser utilizado deve ser benigno, como a água, ou ser de fácil remoção, e o produto deve ser de fácil isolamento. Alguns exemplos de reações que pertencem a esta categoria são: cicloadições 1,3-dipolares, substituições nucleofílicas (especialmente reações de abertura de anéis tais como epóxidos, aziridinas entre outros), química de compostos carbonílicos que não envolvam reações aldólicas, adições a ligações múltiplas carbono-carbono, entre outros (Moses e Moorhouse, 2007).

De todas as reações que ascenderam à categoria de “reações click”, a cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, reação entre um alcino e uma azida gerando triazóis, catalisada por Cu, é considerada o exemplo perfeito de “reação click”, conforme o Esquema 1 (p. 5). Além de obedecer aos pré-requisitos de uma “reação click”, citados anteriormente, esta reação apresenta a conveniência de se utilizar como

reagentes alcinos e azidas funcionalizados. Ela é regioespecífica gerando exclusivamente o isômero 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído. Esta síntese de tão usual ficou conhecida como a "reação click" ou CuAAC (reação de cicloadição (C) entre um alcino (A) e uma azida (A), catalisada por cobre (Cu)).



Esquema 1- A "reação click" ou CuAAC

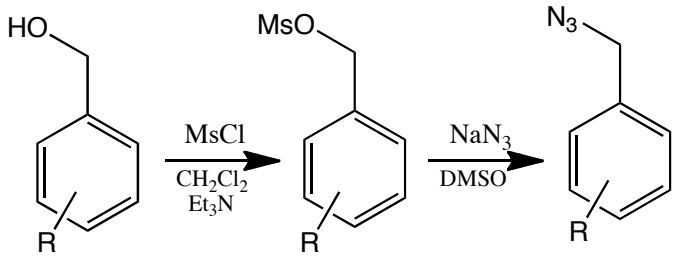
2) OBJETIVOS

Considerando-se a atividade herbicida dos heterociclos e a versatilidade da "reação click", tem-se como objetivo deste projeto a síntese de derivados triazólicos inéditos que possam atuar como agroquímicos, especialmente como herbicidas. Os reagentes utilizados serão o álcool comercial pent-4-in-1-ol e álcoois comerciais aromáticos halogenados. Os produtos serão obtidos via "reação click", mais especificamente a cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por cobre. Os compostos sintetizados serão caracterizados por meio de técnicas espectrométricas como RMN (ressonância magnética nuclear), EM (espectrometria de massas) e infravermelho. As possíveis atividades inseticidas, fungicidas ou herbicidas dos compostos sintetizados serão testadas na Universidade Federal de Viçosa e ficará sob a coordenação do Dr. Róbson Ricardo Teixeira.

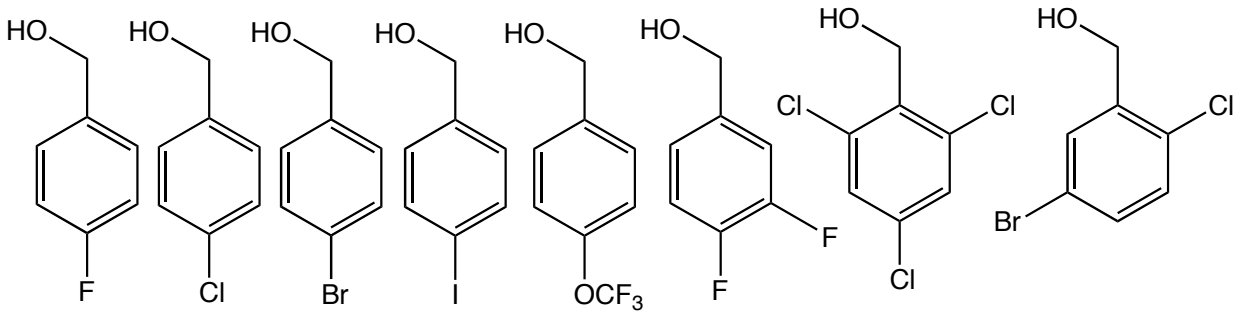
3) METODOLOGIA

Este trabalho está dividido em duas partes, a primeira consistirá na obtenção de triazóis via "reação click" e a segunda na síntese de moléculas contendo dois anéis triazólicos a partir da cicloadição das azidas dos produtos obtidos na primeira etapa e o pent-4-in-1-ol (**I**).

A primeira rota de síntese consistirá na obtenção de triazóis e para tal será utilizado como material de partida o alcino comercial pent-4-in-1-ol. Inicialmente serão obtidas oito azidas a partir dos alcoóis comerciais (Esquema 2) em duas etapas, uma mesilação seguida de uma substituição nucleofílica bimolecular com a azida de sódio (Viana, 2008).

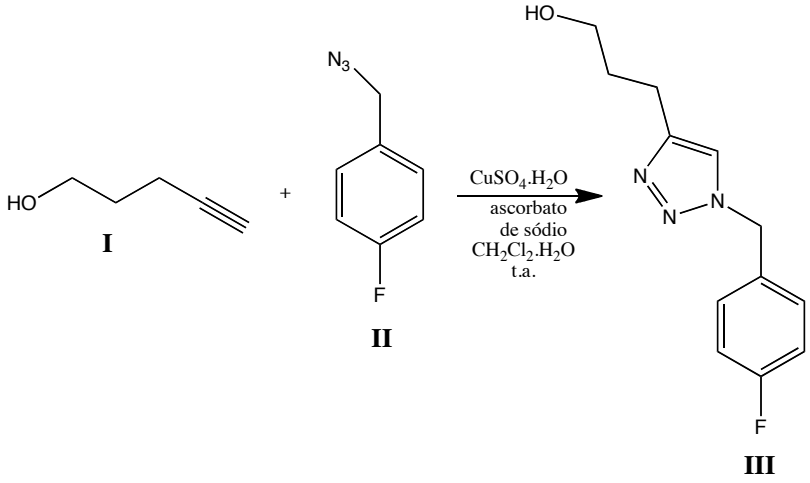


Álcoois comerciais que serão utilizados:



Esquema 2 – Rota geral para obtenção das azidas a partir dos derivados do álcool benzílico.

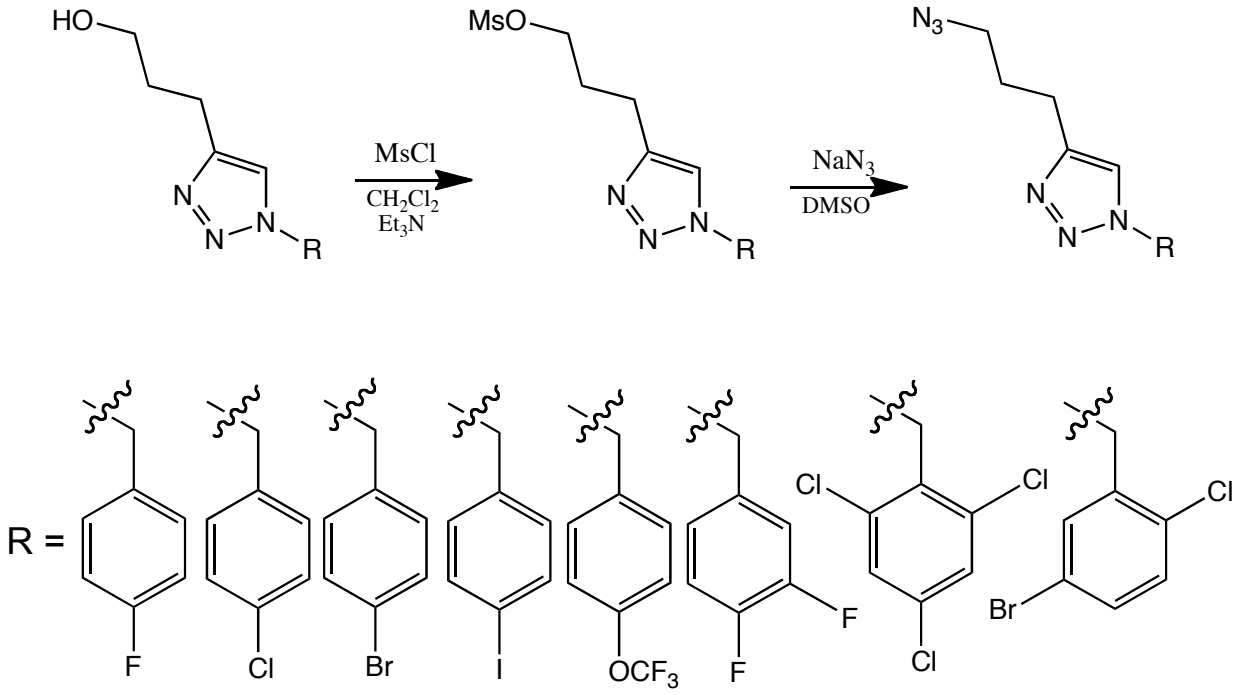
Após a obtenção das oito azidas, será realizada a outra etapa desta primeira rota de síntese, a "reação click" entre cada azida e o alcino **I** (Freitas *et al.,* 2008), o que deverá conduzir aos oito triazóis desejados, como pode ser observado pelo exemplo dado a seguir (Esquema 3).



Esquema 3 - Obtenção do triazol **III**.

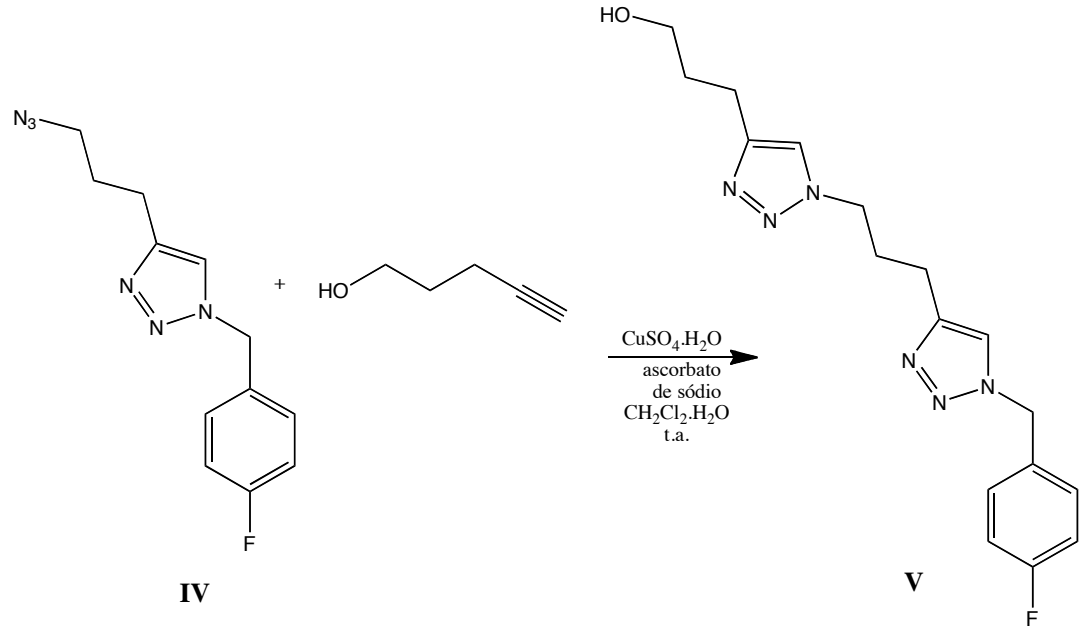
A segunda rota de síntese deste trabalho consistirá na obtenção de moléculas contendo dois anéis triazólicos. Estes compostos também serão obtidos em duas etapas sendo que a primeira consistirá na obtenção das azidas, a partir dos triazóis obtidos na primeira rota, e a segunda etapa envolverá a "reação click" entre estes e o

pent-4-in-1-ol, de maneira análoga ao que foi proposto na primeira rota de síntese deste projeto (Viana, 2008) (Esquema 4).



Esquema 4 – Rota geral para obtenção das azidas a partir dos derivados triazólicos.

Tendo-se obtido as oito azidas, contendo um anel triazólico, realizar-se-á a "reação click" entre elas e o pent-4-in-1-ol, o que deverá conduzir às oito substâncias contendo dois anéis triazólicos cada, segundo o mesmo procedimento utilizado anteriormente (Freitas *et al.,* 2008), como exemplificado a seguir (Esquema 5):



Esquema 5 - Obtenção composto **V** contendo dois anéis triazólicos.

Após a síntese dos derivados heterocíclicos eles serão submetidos a uma avaliação preliminar do seu potencial herbicida, por meio do teste de atividade alelopática que é realizado *in vitro*. Os compostos que apresentarem melhores resultados inibitórios serão encaminhados ao teste mais elaborado, sob condições controladas, em casa de vegetação. Estes compostos poderão ainda ser funcionalizados na hidroxila com o objetivo de otimizar suas eventuais atividades herbicidas ou para ajustar a solubilidade. Os testes serão coordenados pelo Dr. Róbson Ricardo Teixeira, do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa.

4) CRONOGRAMA FÍSICO DE EXECUÇÃO

	2010/ agosto	2011/1	2011/2	2012/1	2012/2	2013/1	2013/2	2014/1
1	X	X	X	X	X	X	X	
2		X	X	X	X	X		
3				X				
4			X	X		X		
5					X			
6				X	X	X	X	
7			X	X	X	X		
8								X

Legenda:

1. Levantamento bibliográfico e disciplinas.
2. Obtenção dos triazóis via a “reação click” e caracterização utilizando-se as técnicas citadas no objetivo deste plano de trabalho.
3. Exame de qualificação.
4. Apresentação de trabalhos em congresso.
5. Seminário Departamental.
6. Redação de artigos.
7. Envio das substâncias para os testes biológicos.
8. Redação e defesa da tese.

5) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barbosa, Luiz Cláudio A. Os pesticidas, o homem e o meio ambiente. Editora UFV, 215 p, 2004.

Freitas, R. P., Iehl, J., Nicot, B. D., Nierengarten, J. F., Synthesis of fullerene building blocks bearing alkyne or azide groups and their subsequent functionalization by the copper mediated Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition, Tetrahedon, 64, 11409-11419, 2008.

Jeschke, P., The unique role of halogen substituents in design of modern agrochemicals, Pesticide Management Science, 66, 10-27, 2010.

Lednicer, D.; Mitscher, L. A. The Organic Chemistry of Drug Synthesis, Vol. 2., USA, 1980.

Macías, F. A.; Castellano, D.; Molinillo J. M. G. Search for a standard phytotoxic bioassay for allelochemicals. Selection of standard target species. Journal of Agricultural Food and Chemistry, 48, 2512-2521, 2000.

Macías, F. A.; Siqueira, J. M.; Chinchilla, N.; Marin, D.; Varela, R. M.; Molinillo, J. M. G. New Herbicides Models from Benzoxazinones: Aromatic Ring Functionalization Effects. Journal Agricultural Food Chemistry, 54, 9843-9851, 2006.

Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. Química Nova, 29 (3), 569-579, 2006.

Mori, I.; Fonné-Pfister, R.; Matsunaga, S.; Tada, S.; Kimura, Y.; Iwasaki, G.; Mano, J.; Hatano, M.; Nakano, T.; Koizumi, S.; Sheidegger, A.; Hayakawa, K.; Ohta, D. A novel class of herbicides: Specific Inhibitors of imidazoleglycerol phosphate dehydratase. Plant Physiology, 107, 719-723, 1995.

Moses, J. E., Moorhouse, A. D., The growing applications of “click” chemistry, Chem. Soc. Rev., 36, 1249-1262, 2007.

Samis, H. V.; Baird, M. B.; Massie, H. R. Renewal of catalase activity in *Drosophila* following treatment with 3-amino-1,2,4-triazole. Journal Insect Physiology, 18, 991-1000, 1972.

Viana, G. E. R. Estudos para a síntese da viscosamina, de análogos oxigenados e de novos sais de piridínio quirais usando a reação de Zincke. 2008. 162p. Tese (Doutorado em Ciências- Química) – Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, 2008.

Yamada, N.; Kusano, D.; Kuwano, E. Bleaching activity of 4-phenyl-3-(substituted benzylthio)-4*H*-1,2,4-triazoles. Bioscience Biotechnology Biochemistry, 66 (8), 1671-1676, 2002.

6) PARTICIPAÇÃO DOS COLABORADORES

- Colaborador
  - Professor Róbson Ricardo Teixeira – Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa. Coordenará todos os testes de atividades biológicas que serão realizados.

  - Professora Rossimíriam Pereira de Freitas – Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da UFMG. Participará de todas as discussões referentes ao trabalho.

Belo Horizonte, 14 de março de 2011

_____

Thiago Freitas Borgati
Estudante

_____

Rosemeire Brondi Alves
Orientad